



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Synthese von Sialyl-Lewis^X-Mimetika durch stereoselektive *ortho*-C-Glycosylierung von Phenolen

Dissertation zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

Am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

Der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Stefan Weck

geboren in Diez

Mainz, November 2011

Dekan:

1. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Opatz

2. Berichterstatter:

Datum der mündlichen Prüfung: 30.11.2011

Die vorliegende Arbeit wurde
am Institut für Organische
der Universität Hamburg
(04/2008 bis 03/2010)
und anschließend
am Institut für Organische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(04/2010 bis 11/2011)
unter der Betreuung von Prof. Dr. Till Opatz angefertigt.

– „Die Wissenschaft fängt eigentlich erst da an interessant zu werden, wo sie aufhört“–

Justus von Liebig

Für meine Familie

Danksagung

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Inflammatorische Kaskade	1
1.2	Die Selektine und ihre natürlichen Liganden	3
1.2.2	P-Selektin und PSGL-1	5
1.2.3	E-Selektin und ESL-1	5
1.2.5	L-Selektin und GlyCAM-1	6
1.3	Selektinvermittelte Zelladhäsion im Krankheitsfall und mögliche Therapieansätze	6
1.4	Das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis ^X	7
1.4.1	Struktur und Pharmakophore Gruppen	7
1.4.2	Synthetische Studien	10
1.5	Mimetika auf der Grundlage von Sialyl-Lewis ^X	13
1.5.1	Tri- und disaccharidische Mimetika	14
1.5.2	Monosaccharidische Mimetika	16
2	Zielsetzung	23
3	Allgemeiner Teil	25
3.1	Stereoselektive Synthese von C-Arylglycosiden	25
3.1.1	Literaturbekannte C-Glycosylierung an Phenole	25
3.1.2	Stereoselektive β -C-Mannosylierung von Phenolen	30
3.1.3	Stereoselektive α -C-Glycosylierung von Phenolen	34
3.2	Synthese der monosaccharidischen Mimetika	39
3.3	Versuche zur O/C-Diglycosidsynthese mit α -C-Mannosiden	47
3.4	Synthese von O/C-Diglycosiden aus β -C-Galactosiden	54
3.4.1	Erprobung geeigneter Mannosyl- und Fucosyldonoren	54
3.4.2	Geeignetes Schutzgruppenmuster zur chemischen Elongation an der Galactose	59

3.5	Versuche zur enzymatischen Anbindung der N-Acetyl-neuraminsäure	65
3.5.1	Enzymatische Sialylierungen in der Literatur	65
3.5.2	Sialylierung mit Trans-Sialidase von <i>T. cruzi</i>	66
4	Zusammenfassung	71
5	Experimenteller Teil.....	77
5.1	Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte	77
5.2	Stereoselektive Synthese von C-Arylmannosiden und C-Arylgalactosiden	81
5.3	Synthese der Monosaccharidischen Mimetika	97
5.4	Versuche zur O/C-Diglycosidsynthese mit α -C-Mannosiden	114
5.5	Synthese von O/C-Diglycosiden aus β -C-Galactosiden	127
5.6	Versuch der Synthese der Sialyl-Lewis ^X -Mimetika	142
6	Literaturverzeichnis	145
7	Anhang	159

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ac	Acetat
abs.	absolutiert/wasserfrei
Arg	L-Arginin
Asn	L-Asparagin
Asp	L-Asparaginsäure
Bn	Benzyl
ber.	berechnet
bs	breites Singulett (Multiplizität im NMR)
Bz	Benzoyl
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
CRD	<i>Carbohydrate-Recognition-Domaine</i>
d	Dublett (Multiplizität im NMR)
Da	Dalton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DMAP	<i>N,N</i> -4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMTr	4,4'-Dimethoxy-triphenylmethyl (4,4'-Dimethoxytrityl)
DMTST	Dimethyl(methylthio)sulfoniumtrifluormethansulfonat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTBP	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin
EGF	<i>Epidermic-Groth-Factor</i>
ESI	<i>Electron Spray Ionisation</i>
ESL	E-Selektin-Ligand
Et	Ethyl
FAB	<i>Fast Atom Bombardment</i>
FT	Fourier-Transformation
Fuc	L-Fucose
g	Gramm
Gal	D-Galactose
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Glu	L-Glutaminsäure
GlyCAM	<i>Glycosylation-dependend Cell Adhesion Molecule</i>
h	Stunde
[°] Hex	Cyclohexan/Cyclohexyl
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>

HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	<i>Hertz</i>
ICAM	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
Ig	<i>Immunglobulin</i>
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
λ	Wellenlänge
l	Liter
LAD	Leukozyten-Adhäsions-Defizienz
Le ^x	Lewis ^x
LFA	Leukozytenfunktionsantigen
Lit.	Literatur
<i>m</i>	meta
m	Multipllett (Multiplizität im NMR)
MAdCAM	<i>mucosal addressing cell adhesion molecule</i>
Man	D-Mannose
max.	maximal
Me	Methyl
min	Minute
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MS	Massenspektometrie; Molekularsieb
Naph	Naphthyl
Neu	Neuraminsäure
Neu5Ac	<i>N</i> -Acetylneuraminsäure
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance-Spectroscopy</i>
NOE(SY)	<i>Nuclear Overhauser Effect (Spectroscopy)</i>
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
PSGL	P-Selektin-Glycoprotein-Ligand
q	Quartett (Multiplizität im NMR)
quant.	Quantitativ
quin.	Quintett (Multiplizität im NMR)
<i>R_f</i>	<i>Ratio of fronts</i>
RNA	Ribonukleinsäure
s	Singulett (Multiplizität im NMR)
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
SCR	<i>Short Consensus Repeats</i>

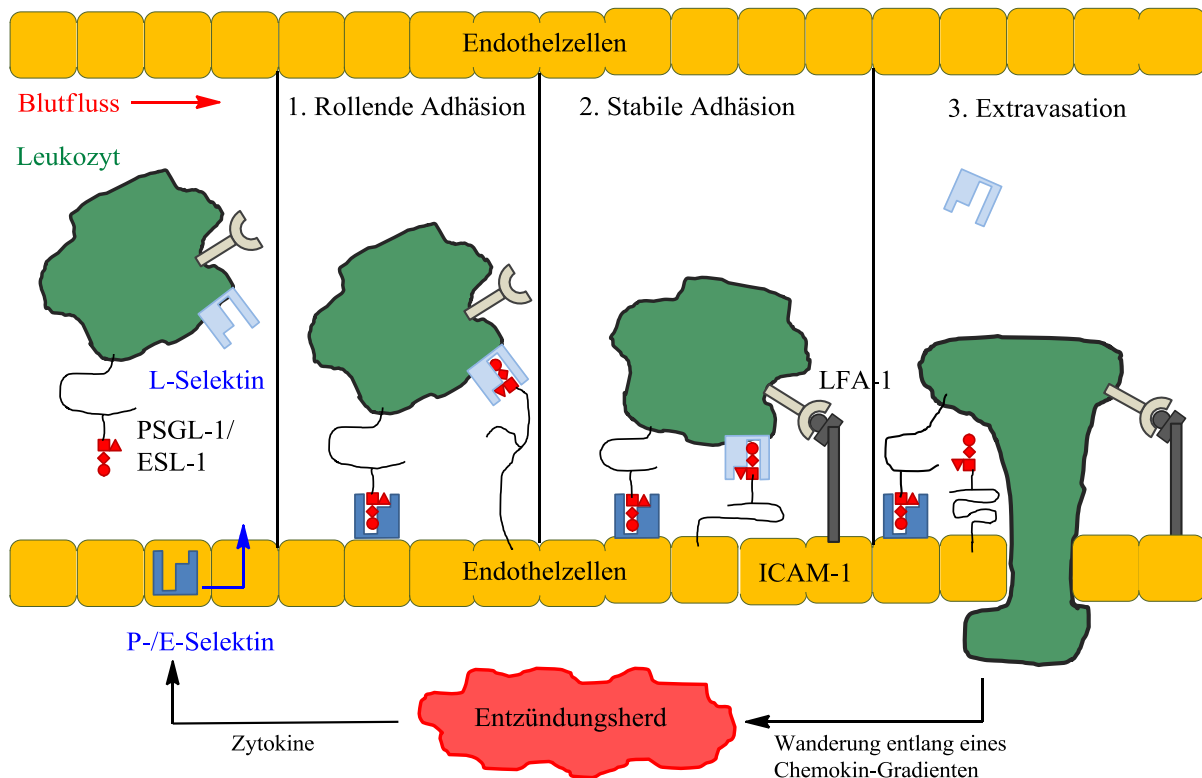
SLe ^a	Sialyl-Lewis ^a
SLe ^x	Sialyl-Lewis ^x
sept	Septett (Multiplizität im NMR)
t	Triplett (Multiplizität im NMR)
T	Temperatur
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
THF	Tetrahydrofuran
Tf	Trifluormethansulfonat
TBDPS	<i>tert</i> -Butyl-diphenylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TMS	Trimethylsilan
TNF	Tumornekrosefaktor
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
TS	Trans-Sialidase aus <i>T. cruzi</i>
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
tw.	teilweise
Tyr	Tyrosin
UV	Ultraviolette Strahlung
vgl.	vergleiche

1 Einleitung

1.1 Die Inflammatorische Kaskade

Kohlenhydrate spielen eine wichtige Rolle in der Zell-Zell-Erkennung und bei der Kommunikation zwischen Zellen in höheren Organismen.^[1-4] Diese bilden die Grundlagen der Organisation von Zellen in Gewebe und Organen durch Wechselwirkungen zwischen den Oberflächen der Zellen untereinander oder mit der sie umgebenden Matrix.^[5] Ein wichtiges Beispiel ist die Immunantwort des Körpers auf Entzündungen. Hierbei müssen Leukozyten aus dem Blutstrom in das betroffene Gewebe gelangen und zum Entzündungsherd vordringen, um dort ihre Wirkung entfalten zu können. Dazu müssen sie zuerst an den Zellen der Blutgefäßwand, den sogenannten Endothelzellen, in der Nähe des Entzündungsherdes anbinden, um anschließend die Gefäßwand passieren zu können.^[6] Die Anbindung der Leukozyten an die Endothelzellen wird von drei Molekülklassen vermittelt^[7]: den Selektinen^[8-9], verantwortlich für die initiale Anbindung der Leukozyten an die Endothelzellen, den Intergrinen^[10-11] und den Mitgliedern der Immunglobulin Superfamilie,^[12] verantwortlich für die feste Anbindung der weißen Blutkörperchen an die Endothelzellen und deren Migration durch die Zellwand.

Während der inflammatorischen Kaskade^[6,13] (Schema 1.1) bewirken proinflammatorische Signalmoleküle wie der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α),^[14] Interleukin-1b,^[15] Histamin oder reaktive Sauerstoffspezies die Expression der Selektine (P- und E-Selektin) auf den Endothelzellen in der Nähe des Entzündungsherdes.^[9] Diese wechselwirken mit den entsprechenden Liganden P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1^[16] (PSGL-1) und E-Selektin-Ligand-1^[17] (ESL-1) auf der Oberfläche der Leukozyten. Gleichzeitig bindet das auf den Leukozyten vorhandene L-Selektin an dessen Liganden wie das *Glycosylation-dependent Cell Adhesion Molecule-1*^[18-19] (GlyCAM-1) auf den Endothelzellen. Dadurch werden die Leukozyten im Blutstrom verlangsamt und sie beginnen an der Blutgefäßwand zu „rollen“.^[8,13,20-21]



Schema 1.1: Die Inflammatorische Kaskade.

Durch die Bindung der auf den Leukozyten befindlichen Integrine,^[10] wie dem Leukozytenfunktionsantigen-1^[22] (LFA-1), an die entsprechenden Liganden aus der Immunglobulin Superfamilie,^[12] wie das *Intercellular Adhesion Molecule-1*^[23-24] (ICAM-1), kommt es schließlich zu einer stabilen Adhäsion.^[7,11] Im Laufe dieses Prozesses kommt es zu einem Abflachen des Leukozyten unter gleichzeitiger Abspaltung des L-Selektins, welches durch proteolytische Spaltung in seine lösliche Form überführt wird.^[25] Dies ermöglicht den weißen Blutkörperchen das Durchschreiten der Gefäßwand, die sogenannte Extravasation in das Gewebe.^[13] Dort wandern sie entlang eines Chemokin-Gradienten zum Entzündungsherd, wo sie schließlich ihre Wirkung entfalten.^[6]

1.2 Die Selektine und ihre natürlichen Liganden

Die Selektine sind eine Familie von Adhäsionsmolekülen, bestehend aus drei eng verwandten Zelloberflächenmolekülen,^[26] welche den ersten Kontakt zwischen Leukozyten und den Endothelzellen vermitteln.^[2,27] Der extrazelluläre Teil aller drei Selektine besteht aus drei verschiedenen Proteindomänen (Abb. 1.1): Einer calciumabhängigen lektinartigen CRD-Domäne (*Carbohydrate Recognition Domain*) zur Kohlenhydraterkennung am *N*-Terminus, bestehend aus 120 Aminosäuren,^[28] einer dem epidermalen Wachstumsfaktor EGF (*Epidermal Groth Factor*) ähnlichen Sequenz bestehend aus 35-40 Aminosäuren und zwei bis neuen Wiederholungseinheiten (SCR – *Short Consensus Repeats*) von je etwa 60 Aminosäuren, welche je nach Selektin variiert.^[8-9] Alle drei Selektine sind durch eine einzige Transmembranregion in der Membran verankert, gefolgt von einer kurzen Peptidsequenz im Cytoplasma (17–35 Aminosäuren je nach Selektin).^[29]

Die einzelnen Domänen sind diskrete voneinander getrennte Abschnitte, die nur geringe Wechselwirkungen untereinander zeigen.^[30] Sowohl die CRD- als auch die EGF-Domäne der Selektine sind an der Bindung des Liganden beteiligt. Die Bindungsstelle befindet sich jedoch ausschließlich in der CRD-Domäne.^[31] Man nimmt an, dass die EGF-Domäne trotzdem zur Bindung des Liganden und damit auch zur Selektivität beiträgt. Ob dies durch direkte Beteiligung^[32] oder durch Fixierung der benötigten Lektinkonformation der CRD-Domäne^[33] geschieht, ist jedoch bislang nicht vollständig geklärt. Die Aufgabe der SCR-Einheiten scheint es zu sein, die CRD-Domäne im richtigen Abstand zur Zelloberfläche zu positionieren.^[32]

Die Liganden der Selektine sind Glycopetide, mit *O*- und *N*-Glycanen als Seitenketten, welche von der CRD-Domäne erkannt werden.^[34] Entscheidend für die Bindung an die CRD-Domäne sind die *N*-Acetylneuraminsäure^[16,35] und α -1,3-gebundene L-Fucose,^[36-37] wie im Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^X^[38] (SLe^X, vergleiche Kapitel 1.3), welches als Motiv in allen Selektinliganden vorhanden ist.^[9,34] Fehlt eines dieser Elemente, findet keine Bindung statt.

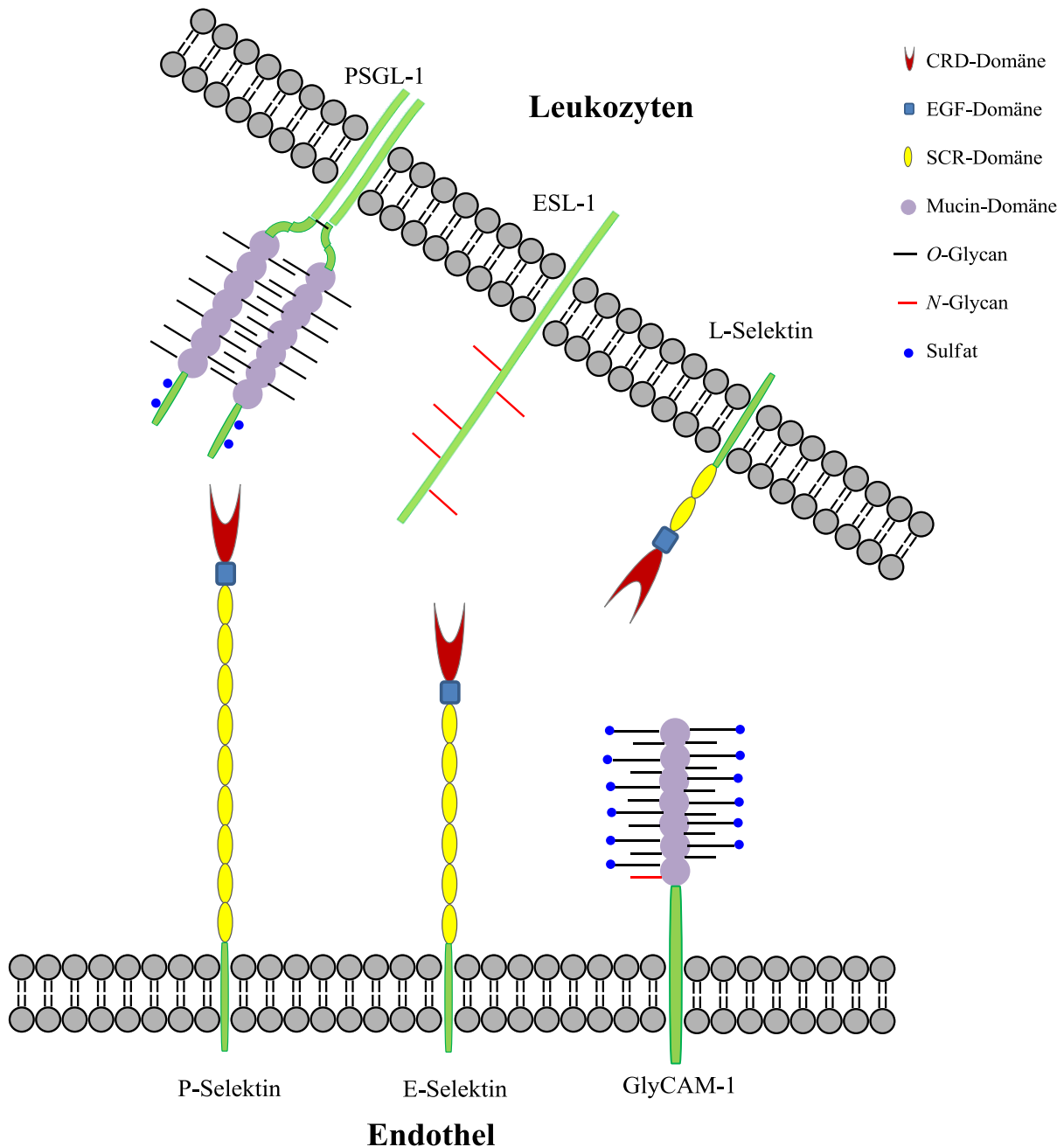


Abbildung 1.1: Selektine und ihre Liganden.

Neben diesen Grundelementen sind für eine optimale Wechselwirkung weitere Faktoren entscheidend, wie die Geometrie des Liganden oder die Anwesenheit zusätzlicher Strukturelemente und funktioneller Gruppen, abhängig von der CRD-Domäne des jeweiligen Selektins. Daraus resultiert eine hohe Selektivität und jedes der einzelnen Selektine binden im Körper in der Regel nur an seine spezifischen Liganden.^[8-9,34]

1.2.2 P-Selektin und PSGL-1

P-Selektin wird in intrazellulären Speicherorganellen der Endothelzellen (Weibel-Palade-Körperchen) aufbewahrt und kann durch Histamin oder Thrombin innerhalb von Minuten (5-10 min nach Stimulation) zur Zelloberfläche transportiert werden.^[39] Das Protein wird allerdings nach 30-60 Minuten durch Endocytose wieder von der Oberfläche entfernt, wobei es, im Gegensatz zu E-Selektin, durch Endosom und *trans-Golgi*-Apparat recycelt und wieder in den Weibel-Palade-Körperchen gespeichert werden kann.^[40] Alternativ kann es durch Stimulation mit TNF- α oder Interleukin-b auf der Transkriptionsebene aktiviert werden (analog zum E-Selektin).^[14] Als Ligand dient der P-Selektin-Glycoprotein-Ligand-1 (PSGL-1) ein homodimeres Mucin.^[16,35,37] Jede Untereinheit des humanem PSGL-1 besitzt eine Masse von etwa 120 kDa und benötigt für seine Bindungsaktivität *O*-Glycane mit einer *Core*-2-Struktur^[41-42], sowie eine Sulfatgruppe an einer der drei Tyrosinseitenketten am *N*-Terminus.^[43-45] Dadurch bindet PSGL-1 deutlich stärker an P-Selektin als das Bindungsmotiv Sialyl-Lewis^X alleine.^[46]

1.2.3 E-Selektin und ESL-1

Die Expression von E-Selektin wird ausschließlich auf der Transkriptionsebene reguliert. Zytokine wie TNF- α oder Interleukin-b induzieren die Transkription der DNA und damit die Synthese der mRNA, welche das Protein kodiert. Drei bis vier Stunden nach Stimulation wird die maximale Expression von E-Selektin an der Oberfläche der Endothelzellen erreicht, welche innerhalb von 16 – 24 h wieder auf Normalmaß absinkt.^[47-48] Als Ligand für E-Selektin konnte auf myeloiden Zellen von Mäusen das Glycoprotein ESL-1 mit einer Masse von etwa 150 kDa nachgewiesen werden.^[17] Als einziger Selektin-Ligand besitzt ESL-1 *N*-Glycane zur Bindung an E-Selektin und ist nicht sulfatiert.^[34,49-50] Damit kann ESL-1 nicht an P-Selektin binden, während PSGL-1 ebenfalls ein Ligand für E-Selektin ist, wenn auch mit einer 50-fach geringeren Affinität als ESL-1.^[35] Eine Sulfatierung von PSGL-1 ist für die Bindung an E-Selektin nicht notwendig.^[51-52] Schließlich kann auch L-Selektin selbst als Ligand für E-Selektin fungieren,^[53-54] ob diese Wechselwirkung während der Rekrutierung der Leukozyten eine direkte Rolle spielt, wird jedoch bezweifelt.^[9]

1.2.5 L-Selektin und GlyCAM-1

Im Gegensatz zu den anderen Selektinen ist L-Selektin permanent auf der Oberfläche der Leukozyten präsent und wird während des Adhäsionsvorganges proteolytisch vom Leukozyten gespalten.^[13,25,55-56] Die lösliche Form gelang so in den Blutstrom und ist weiterhin aktiv.^[8,57] Die Funktion des Rezeptors wird durch die Expression der Liganden auf den Endothelzellen reguliert. Der am besten charakterisierte Ligand des L-Selektin ist GlyCAM-1 ein mucinartiges Glycopeptid mit einer Molekularen Masse von etwa 50 kDa,^[18-19] welches an alle drei Selektine binden kann.^[58-59] GlyCAM-1 benötigt für seine Bindung sulfatierte *O*-Glycane in einer *Core-2*-Struktur.^[60] Im Gegensatz zu PSGL-1 befindet sich die Sulfatierungsstelle jedoch direkt am Sialyl-Lewis^X-Bindungssepitop; entweder an Position 6 der Galaktose (6'-sulfo-sLe^x)^[61] oder an Position 6 des N-Acetylglucosamins (6-sulfo-sLe^x).^[62] Weitere Liganden für L-Selektin sind: CD34^[63] und *mucosal addressin cell adhesion molecule-1* (MAdCAM-1)^[64-65] über die allerdings weniger bekannt ist.^[9]

1.3 Selektinvermittelte Zelladhäsion im Krankheitsfall und mögliche Therapieansätze

Obwohl die selektinvermittelte Zelladhäsion für viele lebenswichtige biologische Prozesse von entscheidender Bedeutung ist (vgl. Kap. 1.1), können durch Überexpression oder Fehlregulation der Selektine unkontrollierte oder ungewollte Adhäsionsphänomene auftreten. Dies kann zu einer gegen körpereigene Strukturen gerichteten Immunantwort führen,^[66] wodurch es zu chronischen Entzündungen, wie rheumatoider Arthritis^[66-67] oder Psoriasis^[68] (Schuppenflechte) sowie Allergien und Asthma kommen kann.^[69-70] Auch die Abstoßung von Transplantaten wird durch eine ungewollte Immunantwort des Körpers verursacht.^[71] Neben Immunreaktionen können Selektine während einer Unterbrechung des Blutflusses, zum Beispiel bei Unfällen oder chirurgischen Eingriffen, eine Aggregation der Blutplättchen und Leukozyten, sowie eine vermehrte Adhäsion der Leukozyten an die Endothelzellen bewirken. Dies kann bei Wiederherstellung des Blutflusses zum sogenannten Reperfusionssyndrom führen.^[72-74] Analog vermitteln Selektine auch eine Thrombozytenaggregation bei arterieller Thrombose.^[75-76] Ebenfalls vielfach diskutiert wird die Bedeutung von Selektine-Ligand-Wechselwirkungen bei der Metastasierung von Tumoren. Man vermutet, dass die Krebszellen über den Kontakt zwischen den auf ihrer Oberfläche exprimierten Glycoproteinstrukturen und

den Selektinen auf der Oberfläche der Endothelzellen aus dem Blutstrom austreten und im umliegenden Gewebe ansiedeln können.^[77-82]

Um Therapien für diese Vielzahl von Krankheiten zu finden, ist man auf der Suche nach löslichen Selektinliganden, welche als kompetitive Hemmstoffe der selektinvermittelten Zelladhäsion in Medikamenten eingesetzt werden können. So können lösliche Formen von PSGL-1 im Tiermodell die Thrombolyse^[83] unterstützen oder Reperfusionsschäden^[84] unterbinden. Auch Sialyl-Lewis^X wurde in Tierversuchen durch intravenöse Applikation bei Lungenerkrankungen^[85] (im Modell durch das Schlangengift *Cobra-Venom-Faktor* hervorgerufen) und myokardialen Reperfusionverletzungen^[72] eingesetzt. Vor allem dient Sialyl-Lewis^X als Leitstruktur bei der Entwicklung synthetischer Selektinliganden (siehe Kap. 1.5).

1.4 Das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^X

1.4.1 Struktur und Pharmakophore Gruppen

Das tumorassoziierte Antigen Sialyl-Lewis^X^[38] (SLe^X) (1) ist ein Tetrasaccharid (vgl. Abb. 1.2), welches auf allen charakterisierten Selektin-Liganden vorkommt.^[34] Es bindet genau wie sein Regioisomer Sialyl-Lewis^a^[86] (SLe^a) (2) an alle drei Selektine, wenn auch mit einer geringeren Affinität als die natürlichen Liganden.^[87] Damit die einzelnen Strukturelemente besser zu erkennen sind, wird SLe^X in der Regel nicht in seiner bioaktiven Konformation (vgl. Abb. 1.3c) dargestellt, welche nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen auch der Konformation in Lösung entspricht.^[88-90]

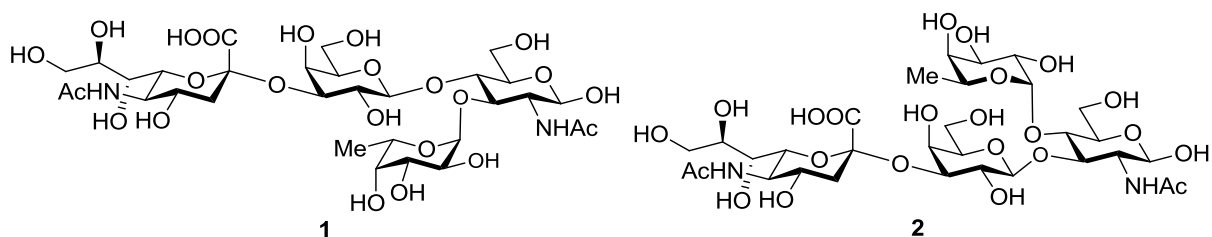


Abbildung 1.2: Die Strukturen von Sialyl-Lewis^X (SLe^X) (1) und Sialyl-Lewis^a (SLe^a) (2).

Studien an den natürlichen Selektinliganden haben gezeigt, dass das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^X für die Bindung an die Selektine essentiell ist.^[8-9] Wird die Neuraminsäure, zum Beispiel durch Sialidase, entfernt, wird die Bindungsstärke drastisch reduziert.^[17] Das Fehlen

der Fucose führt ebenfalls zu einer stark reduzierten Aktivität des Selektinliganden.^[45] So weisen Patienten mit Leukozyten-Adhäsions-Defizienz II (LAD II) eine erheblich reduzierte Fähigkeit zur Rekrutierung von Leukozyten auf. Dies resultiert aus einem genetischen Defekt, bei dem der Fucose-Stoffwechsel gestört ist, was dazu führt, dass fucosylierte Strukturen wie Sialyl-Lewis^X nicht aufgebaut werden können.^[91-93] Durch Austausch der einzelnen Hydroxygruppen (2, 3, 4) gegen Methylgruppen oder Wasserstoff konnte gezeigt werden, dass jede der drei für die Bindung von Sialyl-Lewis^X an E- und L-Selektin notwendig ist.^[36,94-95] Für die Bindung an P-Selektin ist nur die 3-Hydroxygruppe unerlässlich, während der Austausch der 2- und 4-Hydroxygruppen lediglich zu einer Verringerung der Bindungsaffinität führt.^[36] Bei der Neuraminsäure ist ausschließlich die Carboxylgruppe für die Bindung an die Selektine unbedingt notwendig. Modifikationen an der Glycerinseitenkette oder der Acetamidogruppe haben hingegen nahezu keinen Einfluss auf die Bindung.^[36,94]

Modifikationen der Galaktose in synthetischen Studien haben gezeigt, dass es durch Austausch der 4- und 6-Hydroxygruppe zu einer signifikanten Verminderung der Anbindung von Sialyl-Lewis^X an die Selektine kommt,^[96] was belegt, dass diese Gruppen ebenfalls eine Rolle bei der Selektin-Ligand-Wechselwirkung spielen.^[96-97] Im Gegensatz zu den anderen Bausteinen scheint das *N*-Acetylglucosamin keine Bindung zum Selektinrezeptor einzugehen und lediglich als Abstandhalter für die richtige Orientierung der L-Fucose zur Galactose/Neuraminsäure verantwortlich zu sein.^[98] Aufgrund dieser Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Bindung von Sialyl-Lewis^X an die Selektine nur von einem Teil der vorhandenen funktionellen Gruppen vermittelt wird (siehe Abb. 1.3d). Im Gegenzug konnten durch Punktmutationen (Austausch einzelner Aminosäuren in der CRD) die für die Kohlenhydraterkennung verantwortlichen Aminosäuren in der CRD-Domäne von E-Selektin identifiziert werden (vgl. Abb. 1.3c).^[99]

Diese Ergebnisse wurden durch die Röntgenstrukturanalyse des Komplexes von SLe^X mit der CRD- und EGF-Domäne von E-Selektin durch Camphausen et. al.^[100] bestätigt (Abb. 1.3a&b). Gut zu sehen ist das für die Lektin-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen essentielle Ca²⁺-Ion. Dieses wird in der CRD-Domäne von den Carbonylfunktionen der Amide in den Seitenketten von Asn⁸², Asn⁸³ und Asn¹⁰⁵, den Carboxylgruppen in den Seitenketten von Glu⁸⁰ und Asp¹⁰⁶ sowie der α -Carbonylgruppe von Asp¹⁰⁶ komplexiert. Die Hydroxygruppen 3 und 4 der Fucose koordinieren dann an das gebundene Ca²⁺ (Abb. 1.3a). Diese Bindung wird durch Wasserstoffbrücken zwischen verschiedenen Aminosäureresten und den Hydroxygruppen der Fucose verstärkt. So wechselwirken die Carboxylgruppe in der

Seitenkette von Glu⁸⁰ und die Amidfunktion in der Seitenkette von Asn⁸² mit der 4-Hydroxygruppe, die Amidfunktion von Asn¹⁰⁵ mit der 3-Hydroxygruppe und über ein gebundenes Wassermolekül (aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt) die Amidgruppe von Asn⁸³ und die Carboxylgruppe von Glu¹⁰⁷ mit der 2- und 3-Hydroxygruppe der Fucose.

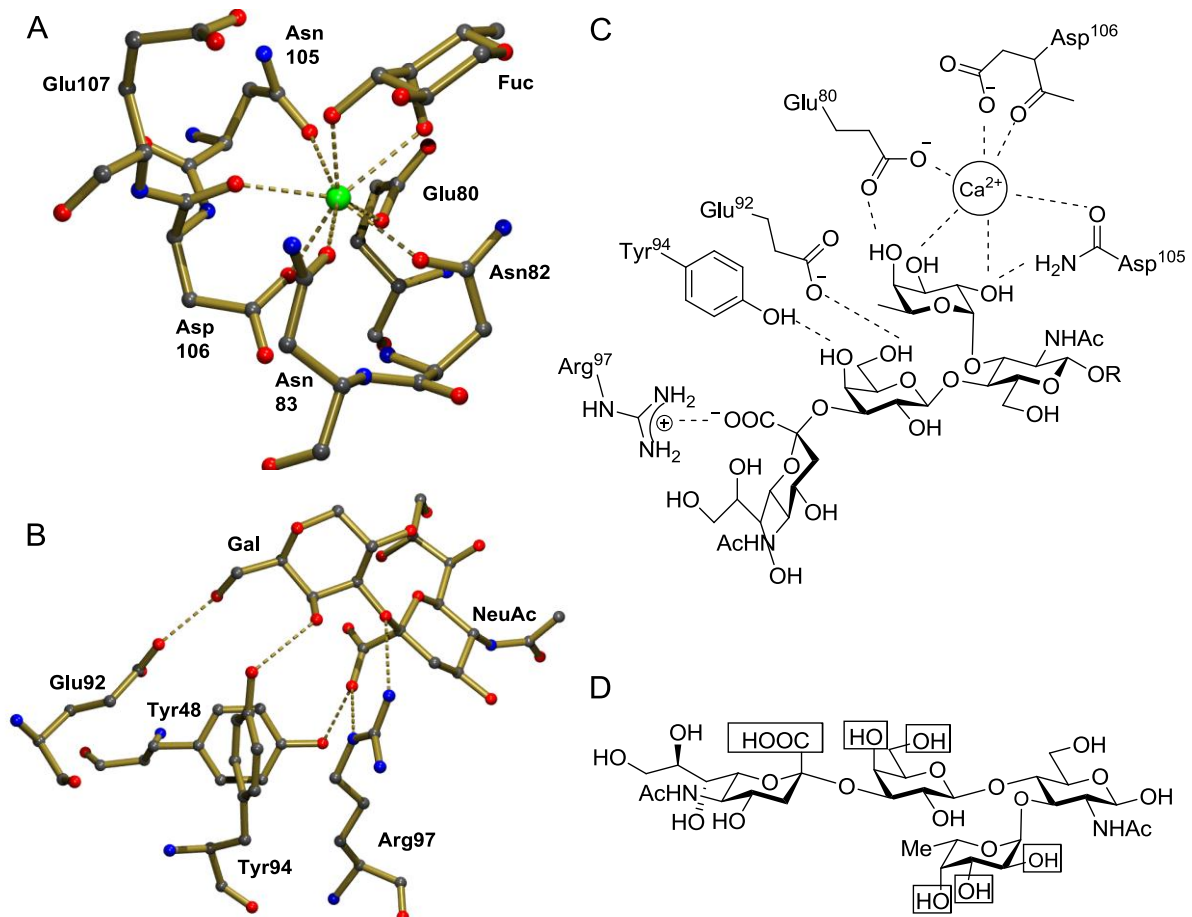


Abbildung 1.3: Wechselwirkung von SLe^X mit E-Selektin a) Kristallstruktur mit Focus auf die Fucose;^[100] b) Kristallstruktur mit Focus auf Galactose und Neuraminsäure;^[100] c) schematische Darstellung der Wechselwirkungen; d) Pharmakophore Gruppen von SLe^X. (Die graphischen Darstellungen 13a&b wurden von von der Abteilung für Kristallographie der Universität Mainz aus den Kristalldaten „pdb 1G1T“^[100] angefertigt und bereitgestellt)

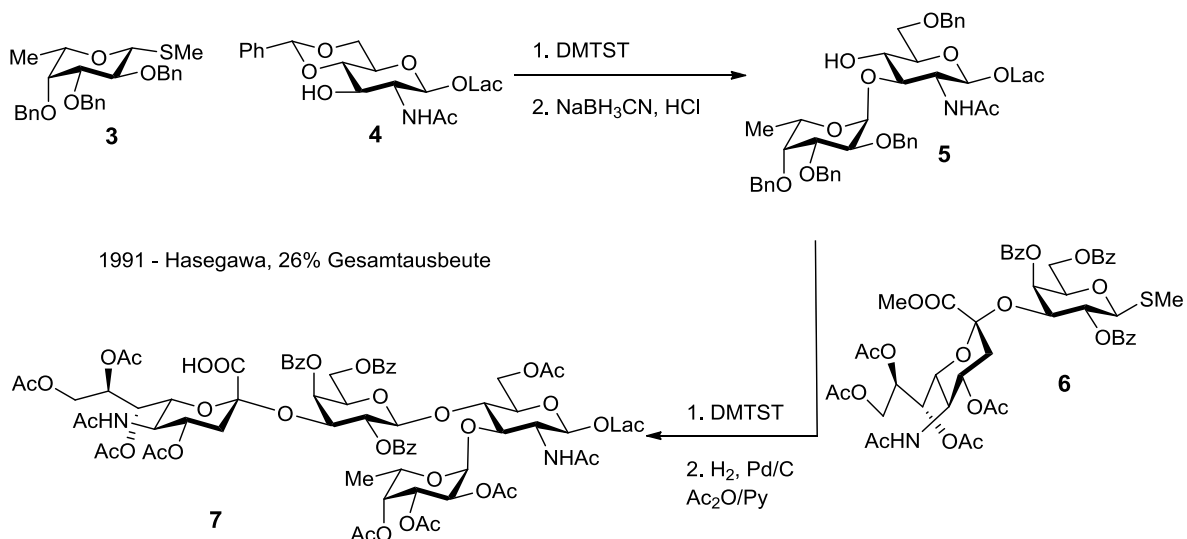
Des Weiteren bindet die Galactose mit der 4-Hydroxygruppe an die phenolische OH-Gruppe des Tyr⁹⁴ und mit der 6-Hydroxygruppe an die Carboxylfunktion von Glu⁹², während die phenolische OH-Gruppe des Tyr⁴⁸ und die Guanidgruppe des Arg⁹⁷ mit der Carboxylgruppe der Neuraminsäure wechselwirken (Abb. 1.3b). Zur besseren Übersicht sind diese Befunde nochmals schematisch in Abbildung 1.3c dargestellt (die indirekte Wechselwirkung von Asn⁸³ und Glu¹⁰⁷ mit der 2- und 3-Hydroxygruppe der Fucose wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet). Im P-Selektin ist Arg⁹⁷ durch Serin substituiert. Der

Verlust der durch Arg⁹⁷ hervorgerufenen Wechselwirkungen bedingt wahrscheinlich die geringere Affinität von SLe^X zu P-Selektin im Vergleich zu E-Selektin.^[100]

Die durch diese Untersuchungen identifizierten pharmakophoren Gruppen von Sialyl-Lewis^X sind in Abbildung 1.3d eingezeichnet.

1.4.2 Synthetische Studien

Aufgrund seiner Bedeutung haben sich viele Arbeitsgruppen mit der Synthese von Sialyl-Lewis^X beschäftigt.^[101-102] Die erste Synthese stammt von Hasegawa et al. aus dem Jahre 1991 (Schema 1.2).^[103] Um die entscheidenden glycosidischen Bindungen aufzubauen, wurden Thioglycoside als Glycosyldonoren verwendet, welche mit DMTST aktiviert wurden. Dabei wurden in einer konvergenten Synthesestrategie zunächst der das Thioglycosid der Fucose **3** mit dem Glucosaminderivat **4** zum Tetrasaccharid **5** umgesetzt. Nach Schutzgruppentransformation konnte das Thioglycosid **6** (NeuAc-Gal) ebenfalls unter DMTST-Aktivierung angebunden werden. So konnte das geschützte Hexasaccharid **7** in 23 % Gesamtausbeute erhalten werden. Nicolaou et al.^[104] gelang es im selben Jahr, mit Glycosylfluoriden als Glycosyldonoren Sialyl-Lewis^X in einer linearen Sequenz zu synthetisieren. Später folgten weitere Synthesen von Danishefsky et al.^[105-106] und Matta et al.^[107] Neben chemischen Totalsynthesen wurden auch enzymatische Strategien entwickelt, zum Beispiel von Bednarski et al.^[88] sowie von Paulson und Wong.^[89]



Schema 1.2: Erste Totalsynthese von SLe^X nach Hasegawa.^[103] (Lac = Lactose)

Da Sialyl-Lewis^X deutlich schwächer an Selektine bindet als die natürlichen Glycopeptidliganden, hat man versucht durch Anbindung von Sialyl-Lewis^X und analogen Strukturen an Peptidsequenzen aus den natürlichen Strukturen bessere Selektinliganden zu generieren.^[102]

So gelang es Seitz und Wong durch Festphasensynthese und anschließende chemoenzymatische Glycosylierung Sialyl-Lewis^X als *O*-Glycan an ein Oktapeptid aus der mucinähnlichen Domäne des L-Selektinliganden MAdCAM-1 zu binden.^[108] Dabei wurde zunächst durch Festphasensynthese das Glucosamin tragende Oktapeptid synthetisiert. Das *O*-Glycan wurde dann durch enzymatische Glycosylierung zum Tetrasaccharid verlängert und man erhielt so das Glycopeptid **8** (Abb.1.4).

In Analogie dazu wurde von Kunz et al. ein Analogon von Sialyl-Lewis^X als *N*-Glycan an eine Peptidsequenz von ESL-1 gebunden um einen potenten Liganden für E-Selektin zu erhalten.^[109] Dadurch konnte gleichzeitig gezeigt werden, dass andere Zucker wie die D-Arabinose mit einem analogen Hydroxygruppenmuster als Mimetikum für die L-Fucose eingesetzt werden können. In diesem Fall wurde zunächst das D-Arabinoanalogon von Sialyl-Lewis^X synthetisiert, *N*-glycosidisch an Asparagin gebunden und die glycosylierte Aminosäure durch Festphasensynthese in das Peptid eingebunden. Das auf diese Weise erhaltene Glycopeptid **9** zeigte eine höhere Affinität zu E-Selektin ($IC_{50} \sim 0.12$ mM) als Sialyl-Lewis^X selbst ($IC_{50} \sim 1$ mM).^[109] Nach diesem Vorbild ließen sich auch das Glycopeptid mit unmodifiziertem SLe^X **10** sowie weitere Glycopeptidanaloga von ESL-1 als E-Selektinliganden herstellen.^[110-111] Diese zeigten zum Teil eine bis zu 100-fach stärkere Inhibition der Adhäsion von neutrophilen Mauszellen an E-Selektin als der natürliche Ligand.^[110-111]

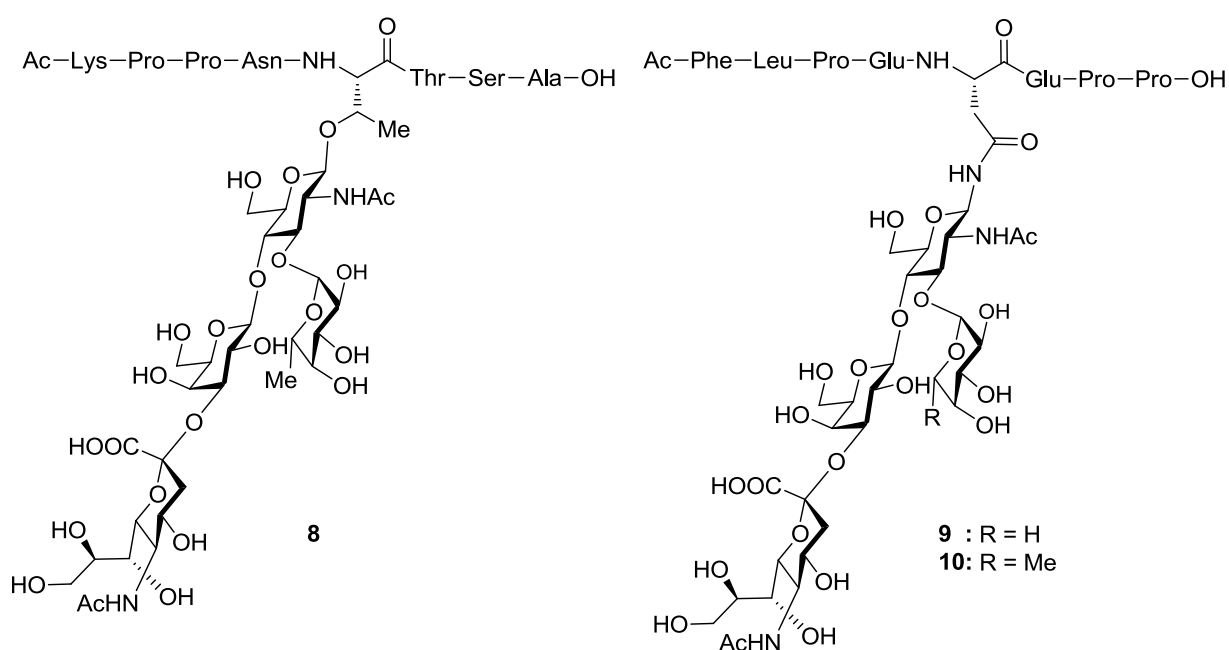


Abbildung 1.4: Synthetische Glycopeptide – SLe^X als *O*-Glycan gebunden an Mucin-Sequenz von MAdCAM-1 (**8**) und als *N*-Glycan gebunden an Peptidsequenz von ESL-1 (**9** & **10**).

Analoge Ansätze wurden auch bei der Synthese von Glycopeptiden als P-Selektinliganden verfolgt, bei denen PSGL-1 als Vorlage diente.^[102,112-113] Dabei gelang Cummings et al. mit der chemoenzymatischen Synthese des Glycosulfopeptides-6 (GSP-6) (**10**) die Synthese eines kompletten PSGL-1 Fragmentes.^[45] GSP-6 (**10**) bildet einen Teil des *N*-Terminus von PSGL-1 und besteht aus einer Sequenz von 23 Aminosäuren. An der Seitenkette des Serins trägt es das Sialyl-Lewis^X-Hexasaccharid und ist an drei Tyrosinseitenketten sulfatiert (vgl. Abb.1.5). Dieses Glycopeptid bindet fast genauso stark an P-Selektin ($K_d = 350$ nM) wie isoliertes PSGL-1 ($K_d = 300$ nM).^[45] 2007 gelangen Kunz et al. auch die chemische Totalsynthese eines leicht verkürzten Fragmentes vom *N*-Terminus von PSGL-1.^[114-115] Der Vorteil dieser Synthese ist die Möglichkeit, einzelne Bausteine im Hexasaccharid gegen entsprechende Analoga austauschen zu können, um auf diese Weise hochpotente Mimetika mit einer erhöhten Stabilität zu erhalten. Später gelang auch die Verlängerung der Peptidsequenz mit vollständiger Sulfatierung, wodurch ein komplettes Analogon von **11** erhalten werden konnte.^[116] Die von Kunz et al. synthetisierten PSGL-1 Analoga zeigten in entsprechenden Zelltests eine starke Inhibierung der E- und P-selektinvermittelten Zelladhäsion ($IC_{50} \approx 39 - 5$ μ M).^[115-116]

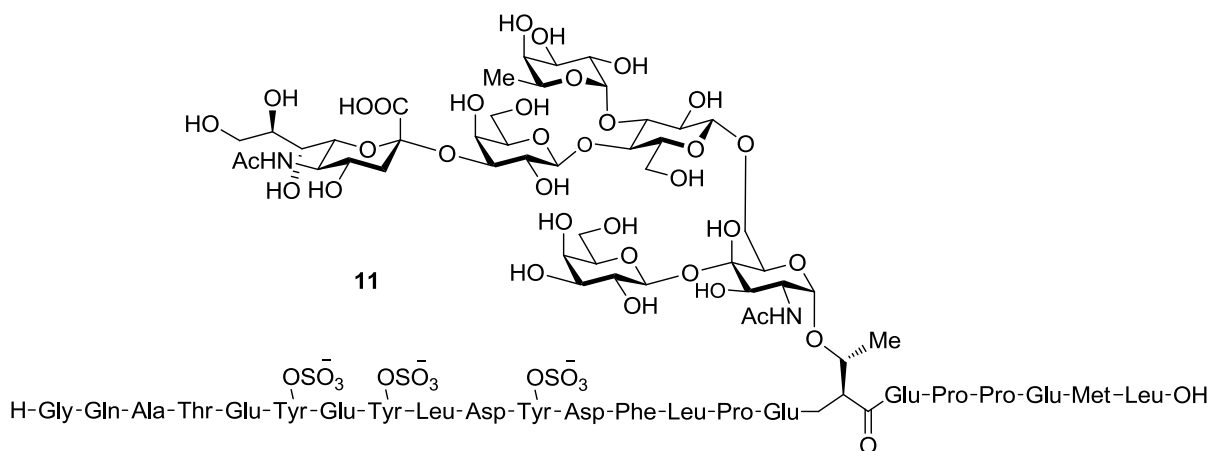


Abbildung 1.5: GSP-6; synthetisches Fragment des *N*-Terminus von PSGL-1.

1.5 Mimetika auf der Grundlage von Sialyl-Lewis^X

Wie bereits gezeigt wurde, ist Sialyl-Lewis^X entscheidend für die Wechselwirkung der Selektine mit ihren Liganden (vgl. Kap.1.2). Da es in vitro als kompetitiver Inhibitor dieser Wechselwirkungen eingesetzt werden kann, hat man versucht verschiedene Krankheiten (wie das Reperfusionssyndrom) durch Verabreichen von SLe^X als Tetrasaccharid, Pentasaccharid sowie als Dimer zu therapieren.^[67,85,117-118] Dabei hat sich allerdings gezeigt, dass SLe^X bei oraler Gabe inaktiv ist. Außerdem liegt seine Affinität nur im millimolaren Bereich und ist damit deutlich geringer als die der natürlichen Liganden (vgl. Kap. 1.4). Hinzu kommt, dass die Synthese von Sialyl-Lewis^X aufwendig und teuer ist. Aus diesen Gründen beschäftigten sich bereits viele Arbeitsgruppen mit der Entwicklung von Selektinliganden, in der Hoffnung einen potenten Inhibitor zu finden, welcher als wirksames (ggf. oral verfügbares) Therapeutikum angewendet werden kann.^[101,119-120] Ausgehend von Sialyl-Lewis^X versucht man durch Variation der funktionellen Gruppen bzw. der einzelnen Bausteine geeignete Mimetika zu generieren. Dabei liegt das Hauptaugenmerk zum einen auf der Vereinfachung der Struktur um synthetisch leicht zugängliche Moleküle zu erhalten, zum anderen auf einer Erhöhung der physiologischen Stabilität. Dies soll unter Erhalt oder bestenfalls Verbesserung der Aktivität erfolgen und sollte gleichzeitig zu einer besseren Pharmakokinetik führen.

Alle hier diskutierten Mimetika basieren auf der Grundlage von Sialyl-Lewis^X und beinhalten mindestens einen Saccharidbaustein. Da alle Hydroxygruppen der L-Fucose für die Bindung an die Selektine notwendig sind (Ausnahme bei P-Selektin, siehe Kap. 1.4.1), wurde sie als Grundlage für die meisten Mimetika verwendet. Daher enthalten alle im Folgenden gezeigten Mimetika entweder die L-Fucose selbst oder ein gleichwertiges Analogon (D-Arabinose,^[109-111,114] D-Mannose,^[121-125] L-Galactose^[110-111,126]). Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass es auch kohlenhydratfreie Inhibitoren für Selektin-Ligand-Wechselwirkung gibt,^[119-120] diese spielen aber für dieses Projekt keine Rolle.

Als Maß für die biologische Aktivität sind im Folgenden die IC₅₀-Werte der einzelnen Mimetika angegeben, welche sich aus den jeweils verwendeten Assays ergeben. Da es keinen universellen Assay für Selektin-Mimetika-Wechselwirkungen gibt, sind Vergleiche zwischen den Ergebnissen der einzelnen Arbeitsgruppen schwierig.^[101] Dies sieht man an den unterschiedlichen IC₅₀-Werten für Sialyl-Lewis^X, weshalb dieses immer als Referenzsubstanz mitangegeben ist. Ein weiteres Problem ist, dass je nach verwendetem Assay bestimmte Verunreinigungen das Ergebnis erheblich beeinflussen bzw. verfälschen können. So erhielten

Kretzschmar et al. aus ihrem Zell-Assay unterschiedliche Aktivitäten für den gleichen Inhibitor, abhängig von der Syntheseroute. Es zeigte sich, dass die mikromolekulare Aktivität tatsächlich durch Rückstände des verwendeten Ionenauschers hervorgerufen wurde, welcher die Selektin-Ligand-Wechselwirkungen inhibierte. Dadurch kam es zu einem falschen positiven Befund.^[127]

1.5.1 Tri- und disaccharidische Mimetika

Der häufigste Ansatz ist der Ersatz der Neuraminsäure, da ihr Preis für einen Rohstoff sehr hoch ist und gleichzeitig die Sialylierung nur in mäßigen Ausbeuten funktioniert. Außerdem ist die Neuraminsäure ein komplexer Baustein, mit vielen funktionellen Gruppen, von denen nur die Carboxylgruppe mit ihrer negativen Ladung zur Bindung beiträgt (vgl. Kap.1.4.1). Eine naheliegende Idee war die Einführung einer negativ geladenen Gruppe an der Galactose (siehe Abb. 1.6), wie zum Beispiel die Synthese von 2- und 3-sulfatiertem Lewis^X (**12a** & **12b**) durch Kunz et al.^[128] Später folgten sulfatierte und phosphatierte Analoga von Lewis^X (**13a** & **13b**)^[129] sowie phosphatiertes Lewis^a (**14**)^[130] als synthetische Selektinliganden. In der Regel versucht man jedoch, die Neuraminsäure durch einen einfacheren Carbonsäurereste zu ersetzen (siehe unten).

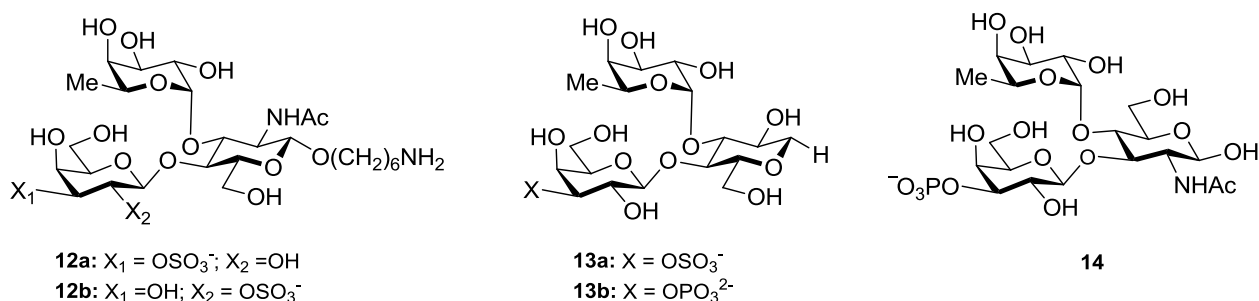


Abbildung 1.6: Mimetika mit Sulfat- und Phosphatgruppen als Neuraminsäureersatz.

Eine weitere Option ist der Austausch von *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc) durch einfachere Diole, da es lediglich als Spacer fungiert und nicht direkt zur Bindung beiträgt.^[131-134] So ergab der Austausch von GlcNAc gegen 1,2-Ethandiol als einfachstes mögliches Diol und Neuraminsäure gegen Essigsäure Mimetikum **15**, welches trotz seiner deutlich einfacheren Struktur in Zelladhäsionstests nur eine wenig geringere Inhibierungsaktivität als SLe^X zeigte.^[131-132] Der Unterschied kommt wahrscheinlich aus der erhöhten Flexibilität des Spacers. Um die Konformation besser durch sterischen Anspruch zu stabilisieren, wurden Methylgruppen am Diol-Spacer installiert (siehe **16**).^[98,133] Dies führte jedoch zu einer Verringerung der Aktivität, wohingegen die Verwendung von (*R,R*)-1,2-Cyclohexandiol als

GlcNAc-Analogon in Mimetikum **17** die Aktivität gegenüber **15** sogar noch etwas verbessern konnte.^[98] Aufgrund seiner einfachen Struktur unter gleichzeitiger Fixierung der Konformation im Molekül ist (*R,R*)-1,2-Cyclohexandiol einer der am häufigsten verwendeten Bausteine in Sialyl-Lewis^X-Mimetika.

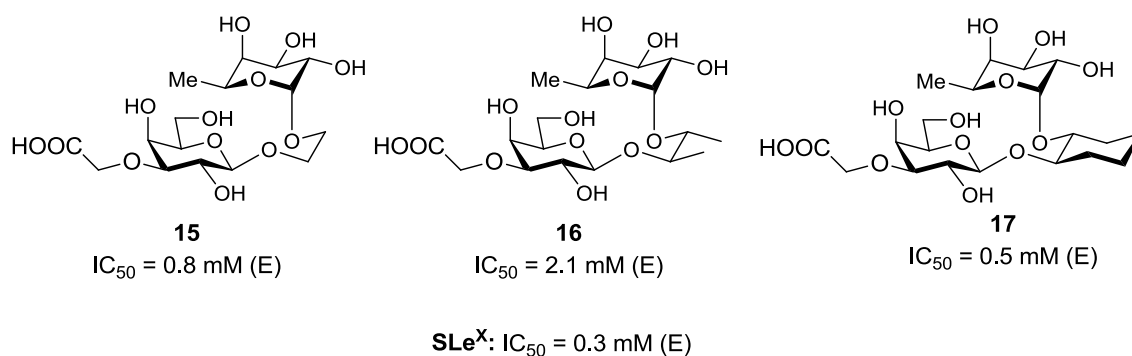


Abbildung 1.7: Substitution von GlcNAc durch einfache Dirole.

Um den Einfluss des Säurebausteins in Mimetika genauer zu untersuchen, haben Kolb und Ernst Modellberechnungen durchgeführt.^[135] Dabei kamen sie zu der Schlussfolgerung, dass ein sterisch anspruchsvollerer Substituent am α -Kohlenstoff des Neuraminsäuremimetikums zu einer besseren Raumauffüllung in der Bindungstasche der Selektine und damit zu einer höheren Affinität des Moleküls führen sollte. Entscheidend ist dabei die richtige Stereochemie am α -Kohlenstoff des Säurebausteins. Die Modellstudien ergaben, dass ein (*S*)-konfigurierte Baustein zur richtigen Raumauffüllung und damit zu einer erhöhten Aktivität führt, während der entsprechende (*R*)-konfigurierte Baustein eine schlechte Raumauffüllung haben und damit zu einem Verlust der Aktivität führen sollte. Um dies zu prüfen, wurde Phenylmilchsäure an Lewis^X gebunden und so die potentiellen Mimetika **18** und **19** erhalten. Phenylmilchsäure kann leicht aus Phenylalanin erhalten werden^[136] und lässt sich als Triflat zinnvermittelt regioselektiv an Galactose anbinden.^[137-138] Dabei zeigte das (*R*)-konfigurierte Lewis^X-Derivat **18** keine Aktivität bis 10 mM und war somit wie prognostiziert inaktiv. Das (*S*)-konfigurierte Derivat **19** zeigte mit einem IC_{50} -Wert von 2.6 mM eine signifikante Aktivität, wenn auch eine geringere als SLe^X ($IC_{50} = 1 \text{ mM}$) (Abb. 1.8).^[135]

Um die Aktivität von **19** zu steigern, wurde als nächstes der GlcNAc-Baustein durch (*R,R*)-1,2-Cyclohexandiol ersetzt. Das so erhaltene Mimetikum **20** zeigte bereits eine höhere Selektin-Affinität als SLe^X, was sich auch in niedrigeren IC_{50} -Werten widerspiegelte. Weitere Optimierung des Carbonsäurebausteins ergab schließlich, dass das Mimetikum **21**, welches die Cyclohexylmilchsäure statt der Phenylmilchsäure trägt, die höchste Aktivität in den Bindungssays besaß ($IC_{50} = 0.10 \text{ mM}$) (Abb.1.8).^[135] Cyclohexylmilchsäure kann direkt

aus Phenylmilchsäure hergestellt^[139] und analog angebunden werden.^[137-138] Aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit und hohen Aktivität in Sialyl-Lewis^X-Analoga wurde sie inzwischen in einer Vielzahl von Selektinliganden verwendet.^[110-111,114-116]

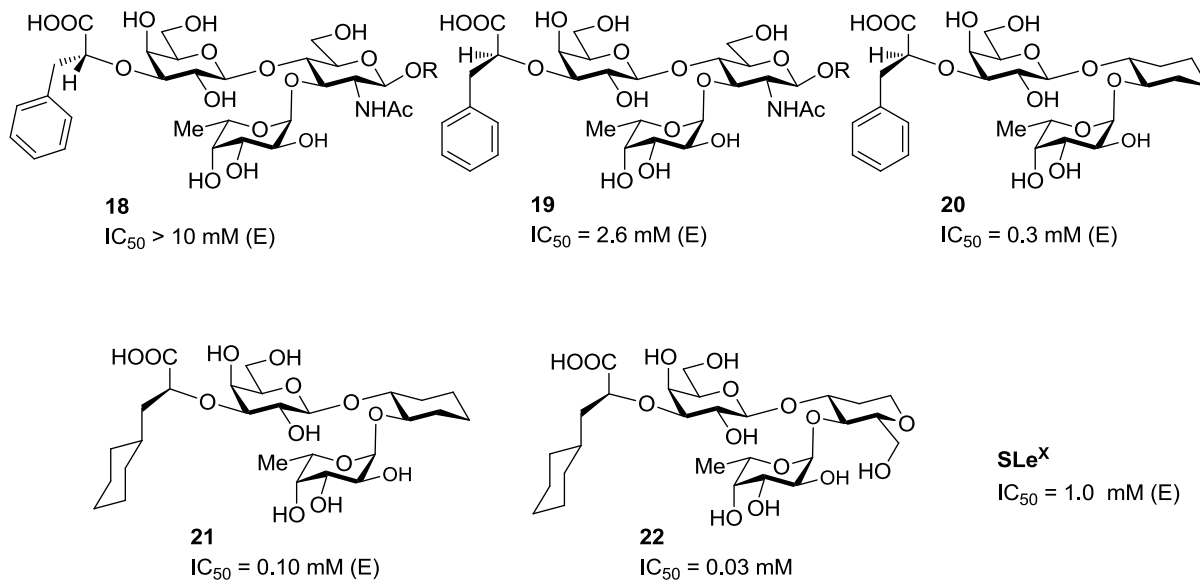


Abbildung 1.8: *Mimetika mit chiralen, sterisch anspruchsvollen Säurebausteinen.*

Aufgrund dieser Erkenntnisse haben Thoma et al.^[134,140] für die Firma Novartis eine Serie von potentiellen Inhibitoren für Selektin-Ligand-Wechselwirkungen synthetisiert und getestet. Der beste Inhibitor dieser Serie (**22**, Abb1.8) basiert auf einem hydrierten Glucalderivat von Lewis^a, in dem die Positionen von Fucose und Galactose gegenüber Sialyl-Lewis^X vertauscht wurden. Durch die Abstoßung zwischen der Fucose, und der Hydroxymethylgruppe des Glucalderivates soll die Fucose in die optimale Position gebracht werden, was der Grund für die höhere Aktivität (IC₅₀ = 0.03 mM) gegenüber **21** sein soll.^[141] Als Mimetikum für die Neuraminsäure wurde in dieser Serie, ebenfalls die Cyclohexylmilchsäure verwendet.^[134,140]

1.5.2 Monosaccharidische Mimetika

Um die Struktur der Mimetika noch weiter zu vereinfachen hat man neben Neuraminsäure und *N*-Acetylglucosamin auch versucht den Galactosebaustein zu ersetzen und lediglich eine Säurefunktion durch einen entsprechenden Spacer im richtigen Abstand an die Fucose bzw. das Analogon zu binden.^[101,119-120] Die Schwierigkeit bestand darin, dass die Galactose im Sialyl-Lewis^X mit seiner 4- und 6-Hydroxygruppe direkt an der Bindung zum Selektin beteiligt ist. Trotzdem bilden diese Mimetika die größte Zahl der bisher veröffentlichten Inhibitoren. Teilweise hat man versucht das Fehlen der Galactose durch entsprechende polare Gruppen zu kompensieren, manche Verbindungen zeigen jedoch auch ohne solche Gruppen eine signifikante Aktivität. Dabei lässt sich nicht immer nachvollziehen, ob die

Wechselwirkung mit den Selektinen noch analog zu SLe^X verläuft oder ob die Bindung über andere Wechselwirkungen erfolgt.^[101]

Die frühere Firma Hoechst hat ganze Serien solcher Inhibitoren veröffentlicht, in denen man L-Fucose mit (*R,R*)-1,2-Cyclohexandiol oder einem ähnlichen GlcNAc-Mimetikum verknüpft und anschließend eine Carboxylgruppe über einem entsprechendem Spacer angebunden hat.^[142-143] Dabei hat man sowohl die Länge als auch die Art des Spacers, sowie die Art der Anbindung variiert. Die erste Serie (**23a-c**) basierte auf Malonsäure, die an einer Alkylkette über ein Carbamat an Cyclohexandiol gebunden wurde. Die beobachteten IC_{50} -Werte lagen in derselben Größenordnung wie für SLe^X (Abb. 1.9).^[142] Analoge Mimetika, bei denen die Anbindung des Spacers über eine Etherbindung erfolgte, zeigten hingegen keinerlei Aktivität. Es wurde vermutet, dass die Alkylkette zu flexibel und zu unpolar ist und damit das Fehlen der Galactose nicht kompensieren kann. Der Austausch des Cyclohexandiols gegen das bereits beschriebene Dihydroglucal (vgl. Abb. 1.8) mit einem zusätzlichen hydrophoben Substituenten konnte das Fehlen des Beitrags der Galactose zumindest teilweise kompensieren (siehe **24a&b**, Abb.1.9).^[142] Analoge Inhibitoren mit einer Carbamatfunktion im Spacer wurden nicht beschrieben.

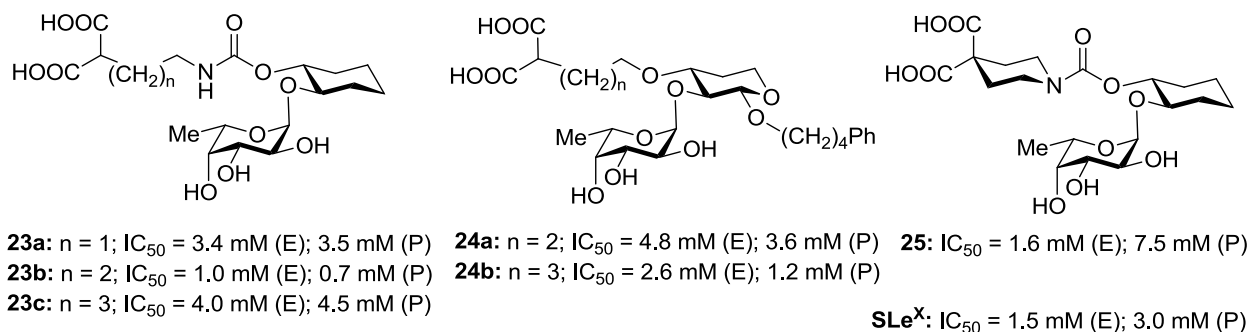


Abbildung 1.9: Monosaccharidische Mimetika veröffentlicht von Hoechst AG.

Es wurde spekuliert, ob die Flexibilität in der Alkylkette zu einem Verlust in der Aktivität führen könnte. Daher wurde versucht, unterschiedliche rigidere Spacer mit zum Teil anderen Carbonsäuren zu verwenden.^[143-145] In diesen Serien zeigte jedoch nur Verbindung **25** mit einer über ein Carbamat an das Cyclohexandiol gebundenen Piperidindicarbonsäure eine vergleichbare Aktivität.^[143] Fehlte eine der Carboxylgruppen, wurde keine Inhibierung mehr festgestellt. Ob die zweite Carboxylgruppe in den Inhibitoren **23** – **25**, sowie die Carbamatfunktion in **23** und **25** die Wechselwirkungen der Galactose mit den Selektinen imitieren können oder ob sie andere Wechselwirkungen eingehen ist nicht geklärt.

Einen anderen Ansatz verfolgten Kogan et al. (Abb. 1.10). Mit Hilfe der Daten aus Röntgenstrukturanalysen^[30] wurden Modellstudien der Bindung von Sialyl-Lewis^X an E-Selektin durchgeführt, um die exakte Konformation von SLe^X während der Anbindung zu bestimmen und optimalen Abstand zwischen der Fucose und der Carboxylgruppe zu ermitteln. Anschließend wurden anhand dieser Daten potentielle Inhibitoren der Selektin-Ligand-Wechselwirkungen entwickelt.^[121] Dabei wurde bewusst auf den Beitrag der Galactose in der Selektin-SLe^X-Bindung verzichtet. Dadurch reduzierte sich die Komplexität des potentiellen Inhibitors auf die Anbindung einer Carboxylgruppe über einen passenden Spacer an ein Analogon der L-Fucose. Als Analogon wurde die D-Mannose ausgewählt, da auf diese Weise der Abstand des C-1 Atoms, über welches die Anbindung des Spacers erfolgt, zur benötigten Position der Carboxylgruppe reduziert wird. Dies ermöglicht die Nutzung kleinerer Abstandhalter. Außerdem ist D-Mannose aus Stabilitäts- und Kostengründen ein günstigeres Ausgangsmaterial als L-Fucose. Biphenyl wurde als Spacer verwendet, da sich durch die starre Konformation der Abstand zur Carboxylgruppe optimal einstellen lassen sollte. Eines der einfachsten Moleküle aus diesem Ansatz, 3-(Carboxymethylen)-2'-(α -D-mannopyranosyloxy)biphenyl (**26**), zeigte bereits eine ähnliche Aktivität wie SLe^X in E-Selektin-Zellessays (siehe Abb. 1.10).^[121]

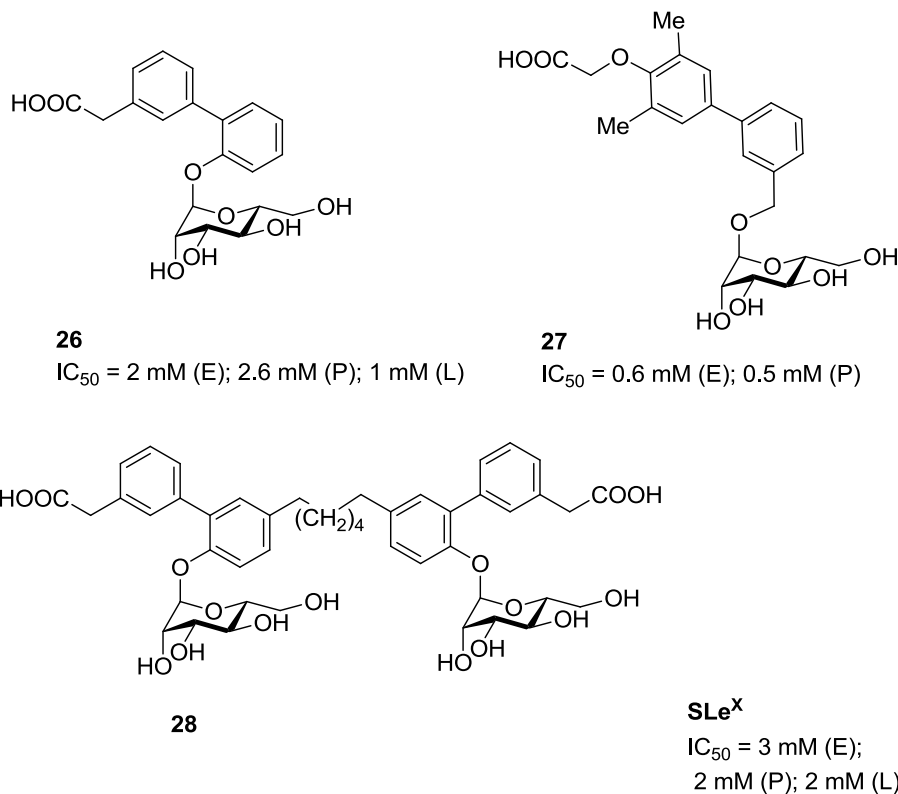


Abbildung 1.10: Biphenyl-Mimetika von Kogan et al..

Aufgrund dieser Ergebnisse diente **26** als Vorlage für eine ganze Serie von Inhibitoren.^[121-122] Dabei wurde versucht, die Anbindung der Mannose und der Carbonsäure (Position und Abstand) an den Spacer, sowie den Spacer selbst durch Einführung von Substituenten zu optimieren. Die höchste Aktivität zeigte dabei das Biphenyl **27**, welche jedoch nur etwa fünfmal so hoch war wie die von SLe^X.^[122] Die Einführung polarer Gruppen am Spacer, um die Wechselwirkungen der Galactose zu imitieren, könnten die Aktivität eventuell weiter erhöhen. Dies ist aber synthetisch nicht einfach zu realisieren, weshalb man sich für einen multivalenten Ansatz entschieden und Dimere von **26** synthetisiert hat. Die Alkylkette in **28** (TBC1269) scheint den optimalen Abstand zwischen den Biphenylen einzustellen (Abb. 1.10).^[146-147] TBC1269 (**28**) befindet sich in Phase II klinischer Studien.^[120]

Häufige Kritikpunkte bei monosaccharidischen Sialyl-Lewis^X-Mimetika waren die zu hohe Flexibilität oder die zu starke Hydrophobizität des Spacers, was zum Verlust von Bindungsenergie führen kann. Um diesem Problem zu begegnen, hat man begonnen, peptidische Spacer zu verwenden. Die Amidbindung sollte die Konformation fixieren und gleichzeitig polare Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken ermöglichen. Außerdem können durch die Seitenketten weitere funktionelle Gruppen eingeführt werden, welche die Affinität noch erhöhen sollen.^[101] Bei den Arbeiten von Kondo et al. wurden Peptidspacer verwendet, welche einen besonders stabilen β -Turn ausbilden können und so die Konformation noch zusätzlich stabilisieren (vgl. **29**, Abb. 1.11).^[124,148] Das Design dieser Peptide erfolgte aufgrund von „*Molecular-Dynamics*“-Simulationen, welche auch den Einbau von Alkylketten an gegenüberliegender Position der Säuerfunktion nahelegten, um durch hydrophobe Wechselwirkungen mit der CRD-Domäne zusätzliche Affinität zu gewinnen.^[148] Durch den Austausch von L-Fucose gegen D-Mannose wurde die Position der Hydroxygruppen gegenüber der Carboxylgruppe noch weiter optimiert. Der so erhaltene Inhibitor **29** zeigte extrem hohe Aktivität in Zelltest ($IC_{50} = 4.0 - 0.5 \mu M$) und ist bislang einer der aktivsten niedermolekularen Inhibitoren für selektinvermittelte Zelladhäsion.^[124] Um die β -Turn-Struktur noch besser zu fixieren, versuchte man einen Lactamzyclus in den Spacer einzubauen. Dies führte jedoch nur zu einer Erhöhung der Affinität gegenüber L-Selektin. Bei der Inhibierung von E- und P-selektinvermittelter Zelladhäsion zeigten sich deutliche Aktivitätsverluste gegenüber **29** (vgl. **30**, Abb. 1.11).^[125]

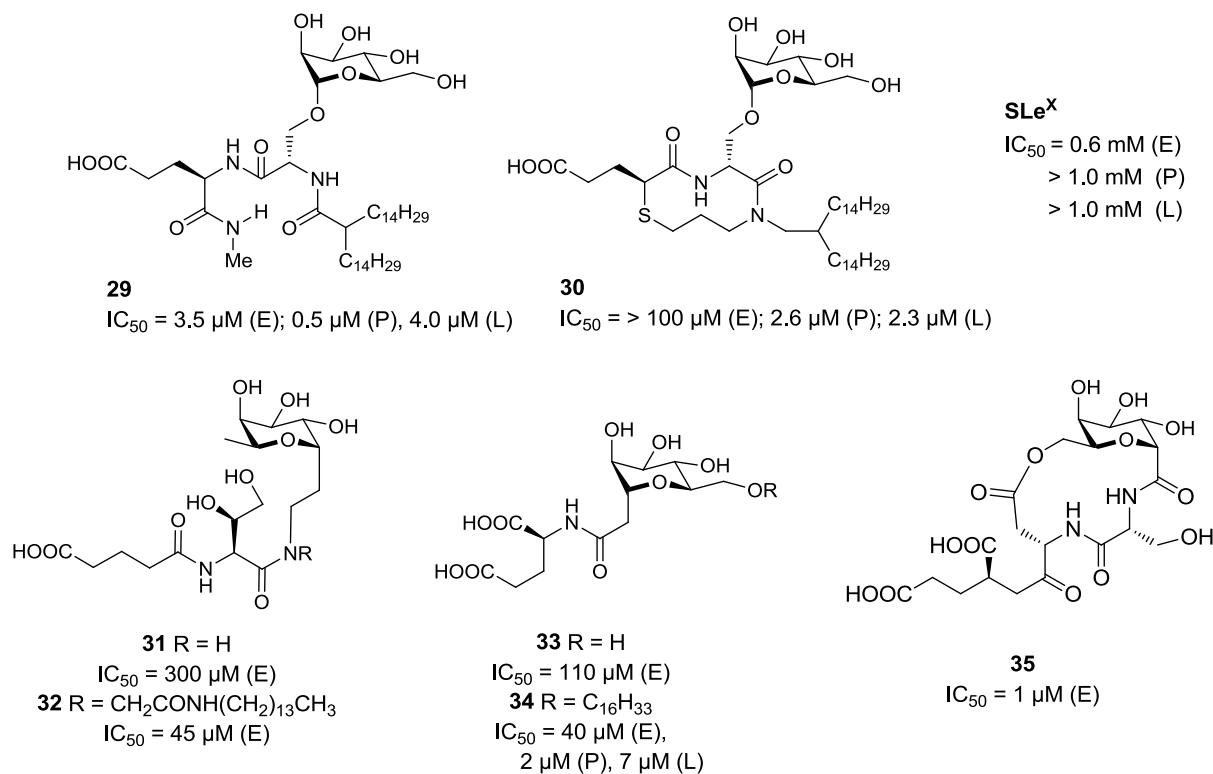


Abbildung 1.11: Peptidbasierende Mimetika.

Wong et al. haben durch kombinatorische Synthese ebenfalls Bibliotheken von peptidbasierenden Inhibitoren synthetisiert.^[101,123,126,149-151] Dabei wurden zunächst verschiedene Linker getestet um die L-Fucose an den Peptidteil zu binden. Gleichzeitig sollten Seitenketten gefunden werden, welche in der Lage sind den Bindungsbeitrag der Galactose in SLe^X zu imitieren. Ein sehr wirksames Mimetikum dieser Serie ist das C-Fucosid **31**^[149] mit einem C-glycosidisch gebundenem Ethylamid, an den der Peptidspacer angebunden wird. Dieser besitzt zwei Hydroxyfunktionen in der Seitenkette um die Galactose zu imitieren (siehe Abb.1.11). Eine weitere Aktivitätssteigerung kann durch die Einführung einer hydrophoben Seitenkette am Turn erreicht werden, wie in Inhibitor **32** gezeigt.^[149] In einer weiteren Serie wurden mannose-basierende Inhibitoren mit verschiedenen polaren Seitenketten synthetisiert.^[101,123,151] Am wirksamsten ist dabei eine peptidisch angebundene Dicarbonsäure wie in Beispiel **33**.^[123] In diesem Fall geht man davon aus, dass die negative Ladung der zweiten Carboxylgruppe die Galactose ersetzen kann. Eine erhebliche Aktivitätssteigerung kann auch hier durch die Einführung einer hydrophoben Seitenkette, in diesem Falle an der 6-Position der Mannose, erreicht werden (siehe **34**, Abb. 1.11).^[123]

Wong et al. haben ebenfalls versucht, die Konformation durch einen entsprechenden Zyklus zu stabilisieren. Dazu hat man über ein Peptid die 1- und 6-Position der L-Galactose miteinander verbrückt und eine Dicarbonsäure in der Seitenkette installiert, analog zu **33** und

34. Das auf diese Weise erhaltene C-L-Galactosid **35** zeigt die bisher höchste Inhibierungsaktivität E-selektinvermittelter Zelladhäsion bei niedermolekularen Inhibitoren.^[126]

2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, potentielle Selektinliganden zu synthetisieren, die als Inhibitoren für ungewollte selektinvermittelte Zelladhäsion verwendet werden können. Wie bereits von verschiedenen Autoren gezeigt wurde, kann das *N*-Acetylglucosamin durch verschiedene Strukturen ersetzt werden, da es nicht direkt zur Bindung beiträgt, sondern lediglich als Spacer fungiert (siehe Kap. 1.4 & 1.5).^[98,100-101] Außerdem kann die Fucose in Sialyl-Lewis^X leicht durch Glycosidasen abgespalten werden, was zu einer Inaktivierung führt.^[94-95,152-153] Um die Stabilität der potentiellen Mimetika zu erhöhen, soll die Anbindung der Fucose, bzw. des Analogons daher über eine C-glycosidische Bindung erfolgen.^[123,154]

Deshalb wurde entschieden, Phenole als Spacer zu verwenden. Freie Phenole können regioselektiv in *ortho*-Position zur OH-Gruppe glycosyliert werden (vergleiche Kap. 3.1.1).^[155-156] Anschließend sollte es möglich sein, die OH-Gruppe zu galactosylieren und so ein entsprechendes 1,2-*O/C*-Diglycosid zu erhalten (vgl. **36** & **37** Abb. 2.1). Solche Strukturen wurden bereits aus der Myrtenheide *Malaleuca quinquenerivia* isoliert und zeigten interessante biologische Aktivitäten.^[157] Als Säurebaustein soll zum einen die Neuraminsäure selbst, zum anderen die bereits erfolgreich verwendete Cyclohexylmilchsäure^[111,116,134-135] (siehe Kap. 1.5) angebunden werden. Um den richtigen Abstand zwischen der Säurefunktion und den Hydroxygruppen der L-Fucose einzustellen soll auch die Verwendung verschiedener Analoga wie D-Mannose untersucht werden.

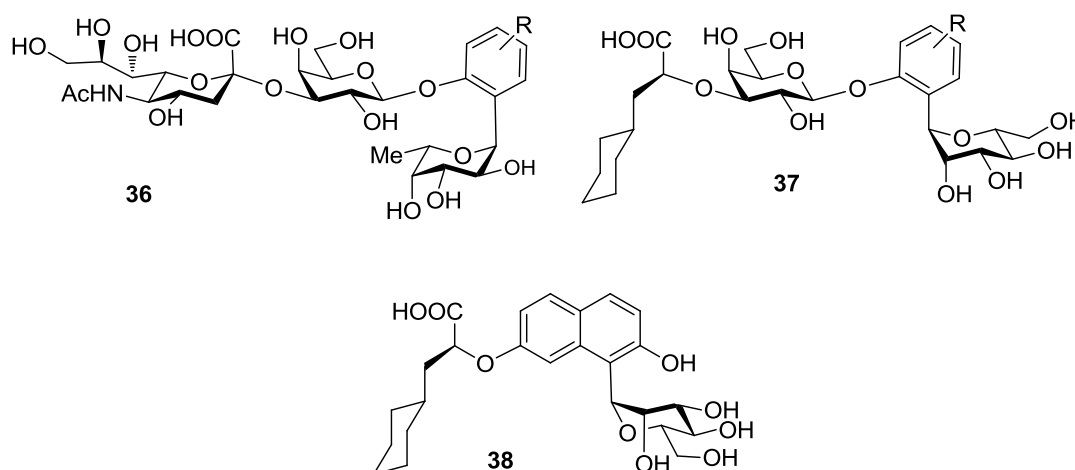


Abbildung 2.1: Zielstrukturen der Potentiellen Sialyl-Lewis^X Mimetika.

Neben diesen Überlegungen wurden von Dr. Martin Frank am DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) in Heidelberg Dockingstudien durchgeführt. Diese basierten auf den Röntgenstrukturdaten eines Komplexes aus E-Selektin und SLe^X von Camphausen et al. (pdb code 1G1T).^[100] Der Rezeptor und die Liganden wurden im Programm Maestro^[158] erstellt und optimiert. Das anschließende Docking wurde in GlideScore SP4.5^[159] durchgeführt.^[160-161] Auf diese Weise wurde eine kleine Bibliothek selbst entworfener potentieller Mimetika getestet. Das Mimetikum **38**, bei dem die Cyclohexylmilchsäure über 2,7-Dihydroxynaphthalin an D-Mannose gebunden ist, zeigte dabei die besten Ergebnisse (siehe Abb. 2.2). Daher sollte unter anderem dieses potentielle Mimetikum im Laufe dieser Arbeit synthetisiert werden.

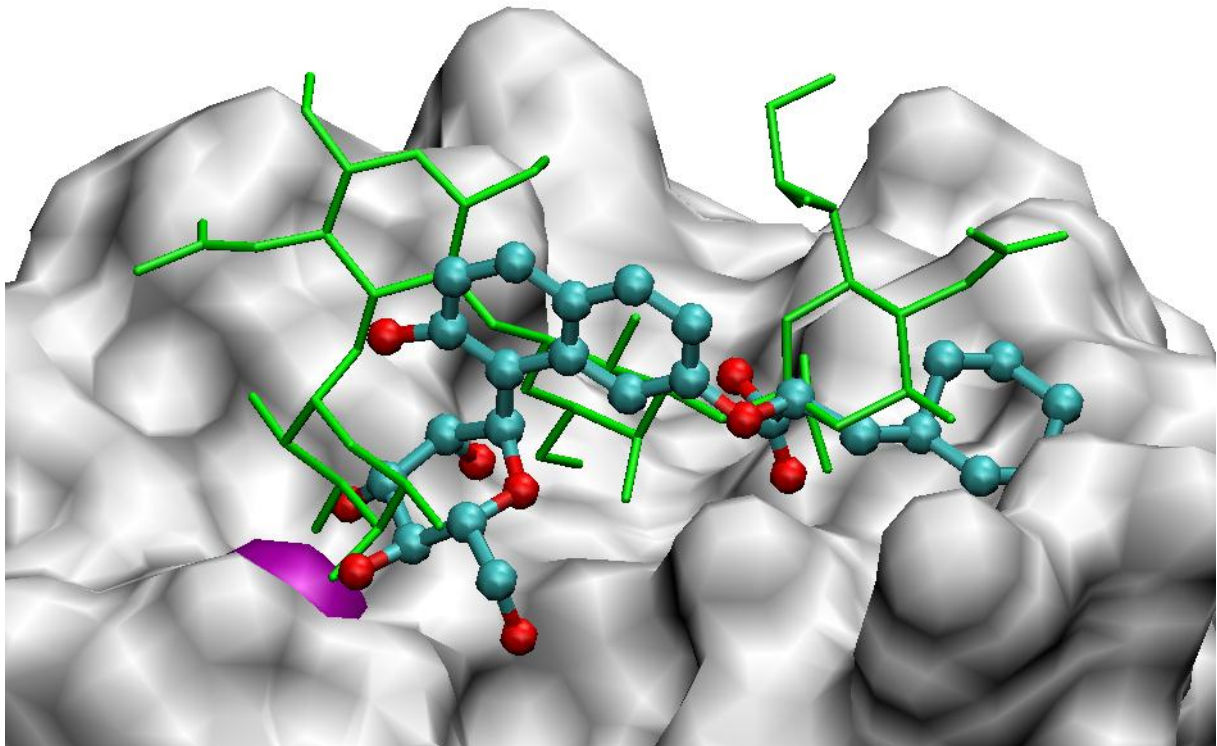
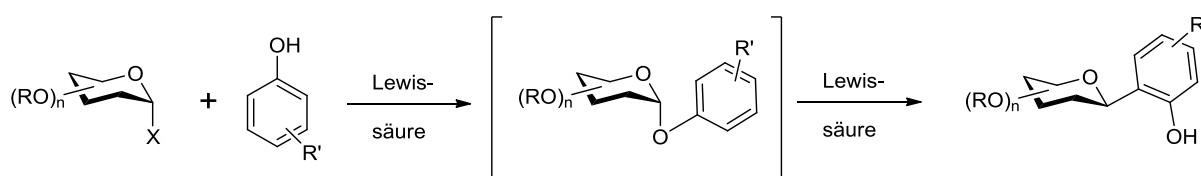


Abbildung 2.2: Docking-Experiment mit dem Dihydroxynaphthylmimetikum **38** an E-Selektin; Zum Vergleich Sialyl-Lewis^X in Grün (die graphische Darstellung wurde von Dr. Martin Frank aus den DFT-Rechnungen angefertigt und bereitgestellt).

3 Allgemeiner Teil

3.1 Stereoselektive Synthese von C-Arylglycosiden

Der entscheidende Schritt bei der Synthese der geplanten Sialyl-Lewis^X-Mimetika ist die direkte stereoselektive *ortho*-C-Glycosylierung freier Phenole.^[155-156] Für diese Reaktion wird ein stufenweiser Mechanismus angenommen, bei dem zunächst eine Lewissäure als Promotor fungiert, der den Glycosyldonor aktiviert, welcher dann von der Hydroxylgruppe des Phenols angegriffen wird. Dadurch bildet sich zunächst das entsprechende O-Glycosid. Dieses kann in der Regel nicht isoliert werden, da es sich, aktiviert durch die Lewissäure analog einer Fries'schen Verschiebung, weiter zum C-Glycosid umlagert (Schema 3.1).^[162-165]

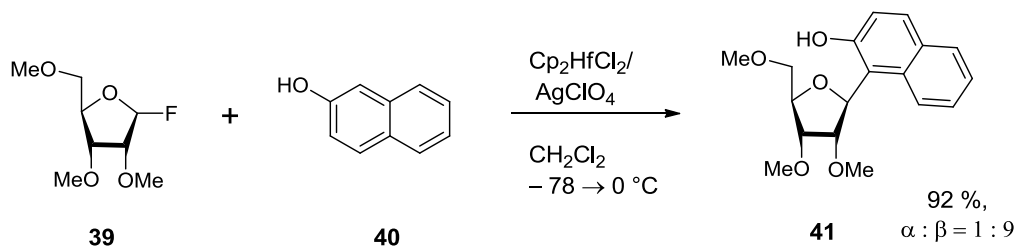


Schema 3.1: Mechanismus der C-Glycosylierung von Phenolen.

Die Glycosyl-Aryl-Bindung bildet sich dabei fast ausschließlich an der *ortho*-Position des Phenols. Außerdem ist die Stereochemie unabhängig vom ersten Glycosylierungsschritt und wird erst bei der Umlagerung fixiert. Hierbei hängt das Anomerenverhältnis stark von der Wahl des Promotors ab^[155-156] (siehe auch Tabelle 3.1).

3.1.1 Literaturbekannte C-Glycosylierung von Phenolen

Die erste direkte C-Glycosylierung von freien Phenolen wurde 1988 von *Suzuki* et al. publiziert (Schema 3.2).^[162] Dabei wurde das Fluorid der Ribose **39** mit β -Naphthol (**40**) in einer Ausbeute von 92 % zum C-Glycosid **41** umgesetzt. Zur Aktivierung wurde das damals neu entwickelte Promotorsystem aus Hafnocendichlorid und Silberperchlorat^[166] verwendet, welches im Vergleich zu den anderen damals getesteten Promotoren (SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), nicht nur die höchste Ausbeute sondern auch die beste β -Selektivität ($\alpha:\beta = 1:9$) zeigte. Ausbeuteverluste wurden oft durch eine unvollständige Reaktion verursacht, bei der das entsprechende O-Glycosid nicht komplett umgesetzt wurde. Daher werden bei heutigen Synthesprotokollen die Promotoren in der Regel in äquimolaren Mengen, beziehungsweise im Überschuss verwendet.



Schema 3.2: Erste C-Glycosylierung an ein freies Phenol.

Der Einfluss der Promotoren wird deutlich, wenn man die Umsetzung des Fluorids **42** mit β -Naphthol jeweils in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$ miteinander vergleicht (siehe Tabelle 3.1, Eintrag 1 & 2).^[167] Unter Verwendung des Hafnocen-Promotorsystems erhielt man ausschließlich das β -C-Glycosid in einer Ausbeute von 98 %, während $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in 70 %-iger Ausbeute ein Anomerengemisch lieferte, bei dem das α -Anomer überwog ($\alpha : \beta = 3.4 : 1$).

Da Glycosylfluoride aufgrund ihrer teilweise geringen Stabilität nicht für alle Anwendungen als Donoren geeignet sind, wurde versucht, andere aktivierende Gruppen wie Acetate an der anomeren Position zu verwenden. Diese konnten ebenfalls durch das $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$ -System^[168] (siehe Tabelle 3.1, Eintrag 3) oder durch Scandiumtriflat^[169-170] (Tabelle 3.1, Eintrag 4 & 5) aktiviert werden, wobei ebenfalls eine hohe β -Selektivität erhalten wurde. Des Weiteren zeigte sich, dass die Reaktivität des Donors großen Einfluss auf die Ausbeute hat. So konnte bei der Glycosylierung des Iodphenols **47** unter gleichen Bedingungen mit dem Desoxyzucker **44** eine höhere Ausbeute erreicht werden als mit dem Fucosyldonor **45**.^[169] Dieser Effekt kann durch Schutzgruppen noch verstärkt werden. So können Acetylgruppen die Reaktivität soweit absenken, dass die Umlagerung zum C-Glycosid nicht mehr stattfindet und das O-Glycosid als einziges Produkt erhalten wird.^[171]

Auf diese Weise haben *Suzuki* et al. bereits eine Vielzahl von Naturstoffen, mit teilweise antibiotischer Wirkung, hergestellt, wie z.B.: Vineomycin-B₂-Methylester^[167,172] (**48**), Gilvocarcin M^[173] (**49**), sowie die Angucyclinantibiotika C104^[174] (**50**) und Aquayamycin^[175-176] (**51**) (Abb.3.1). Die Synthese dieser Naturstoffe hat gezeigt, dass sich nur elektronenreiche Phenole für die direkte *ortho*-C-Glycosylierung eignen, da sonst die Umlagerung zum C-Glycosid nicht bzw. nur teilweise abläuft.^[177] Vor allem elektronenziehende Gruppen können den Aromaten soweit deaktivieren, so dass die Reaktion auf der Stufe des O-Glycosids stehenbleibt,^[178] weshalb z.B. eine direkte Glycosylierung von Juglon-Derivate nicht möglich ist.^[167,179-180] In diesem Fall muss man entweder die entsprechende Hydrochinon-Form glycosylieren und anschließend oxidieren wie im Falle des Vineomycins,^[167,172] oder den B-

Rings nach Glycosylierung durch Cyclisierung aufbauen, wie im Falle der Angucycline.^[174-176,181]

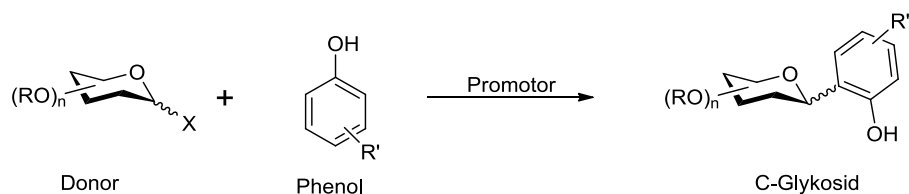


Tabelle 3.1: Literaturbeispiele für C-Glycosylierung an Phenolen mit Glycosylacetaten und -fluoriden.

Eintrag	Glycosyldonor	Phenol	Promotor	α/β	Ausbeute
1 ^[167]			Cp ₂ HfCl ₂ / AgClO ₄	0 : 1	98 %
2 ^[167]			BF ₃ •OEt ₂	3.4 : 1	70 %
3 ^[168]			Cp ₂ HfCl ₂ / AgClO ₄	0 : 1	98 %
4 ^[169]			Sc(OTf) ₃	1 : 99	90 %
5 ^[169]			Sc(OTf) ₃	1 : 99	80 %

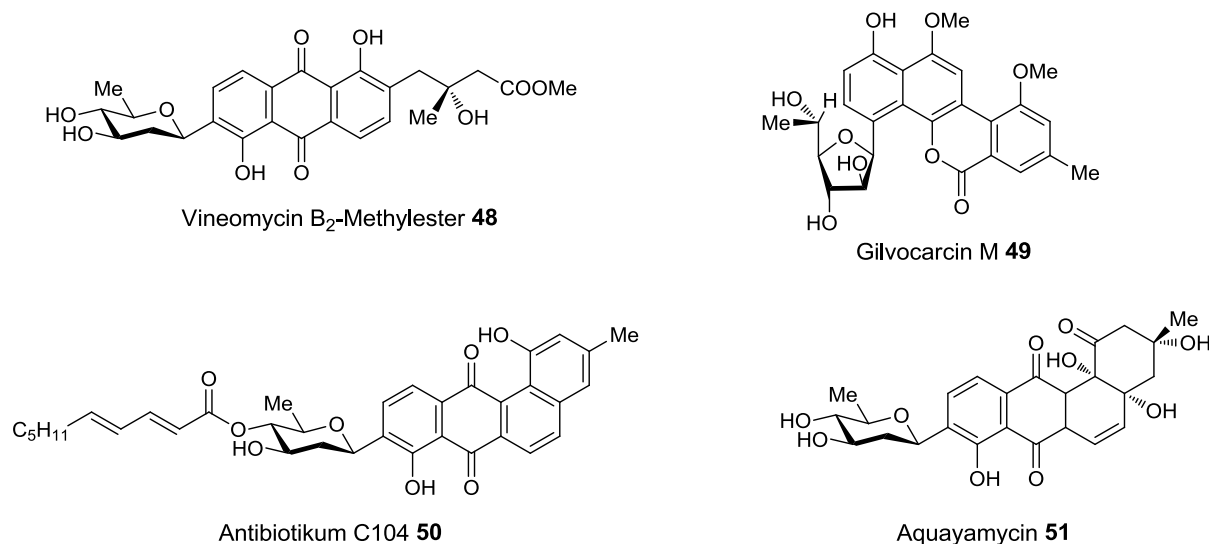


Abbildung 3.1: Naturstoffe durch direkte C-Glycosylierung an Phenole von Suzuki et al..

Als Alternative zu Fluoriden und Acetaten konnten weitere Donor-Klassen für die direkte *ortho*-C-Glycosylierung von Phenolen genutzt werden (Tabelle 3.2). Bei reaktiven Zuckern können sogar Methoxygruppen am anomeren Zentrum aktiviert werden. So reagierte der Desoxyzucker **52** in Gegenwart von TMSOTf/AgClO₄ mit β-Naphthol (**46**) in annähernd quantitativer Ausbeute selektiv zum β-C-Glycosid.^[182] Aber auch häufiger verwendete Glycosyldonoren wurden inzwischen eingesetzt. Dabei wurden im Gegensatz zu den bisher gezeigten Zuckern vor allem die gängigen Hexosen wie zum Beispiel Glucose verwendet. So haben Schmidt et al. die von ihnen etablierten Trichloracetimide (z.B. **53**) erfolgreich für die Synthese C-glycosylierter Phenole genutzt.^[183-184] Analog ließen sich auch Trifluoracetimide wie **54** einsetzen. Neben der Glucose wurde sich auf diese Weise auch die Galactose *ortho*-C-glycosidisch an ein Phenol gebunden.^[178] Phosphate (**55**) ließen sich ebenfalls verwenden, dabei war die Ausbeute allerdings schlechter als bei Verwendung entsprechender Trichloracetimide,^[185] da die Umlagerung zum C-Glycosid nicht vollständig verlief, so dass ebenfalls das O-Glycosid isoliert wurde^[177] (Tabelle 3.2). Alle Umsetzungen zeigten in der Regel gute β-Selektivitäten.

Durch die bisherigen Studien lässt sich vermuten, dass die äquatoriale Position des Arylsubstituenten am Zucker thermodynamisch günstiger ist und damit bevorzugt wird. So lassen sich die β-C-Glycoside (mit äquatorialem Substituenten) meist selektiv und in guten Ausbeuten herstellen. Die für unser Projekt benötigten α-C-Glycoside (mit axialem Substituenten) fallen hingegen oft nur als Minderkomponente an oder lassen sich nur unter bestimmten Bedingungen erzeugen,^[167] oft auf Kosten der Ausbeute, da die Umlagerung zum C-Glycosid nicht mehr vollständig verläuft.^[162,167-168] Lediglich für die C-Glycosylierung von

Phenolen mit Mannosyldonoren (wie Phosphate oder Trifluoracetimide) ist in der Literatur^[177-178,186] ausschließlich die Bildung des axialen α -C-Glycosids beschrieben. Allerdings ist kein Beleg für die Stereochemie angegeben und die Bestimmung der Konfiguration am anomeren Zentrum kann bei Mannose in der Regel nicht einfach aus der vicinalen 3J -Kopplungskonstante zwischen H-1 und H-2 erfolgen, da diese für beide Anomere oft zu ähnlich sind.^[187-188]

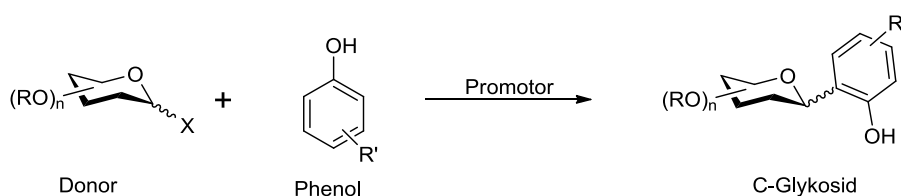


Tabelle 3.2: Literaturbeispiele für C-Glycosylierung an Phenole mit weiteren Donorklassen.

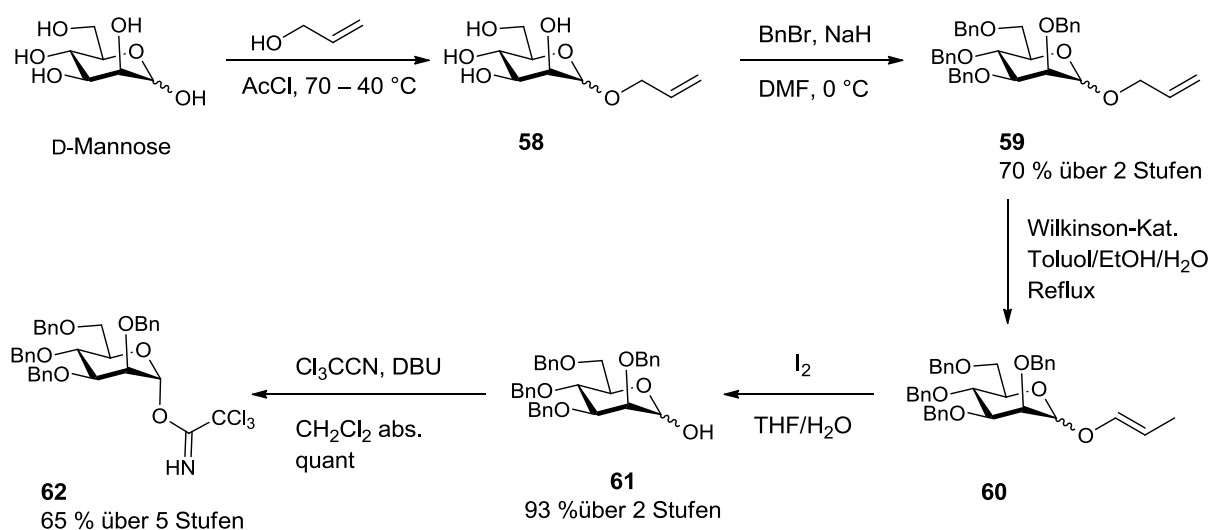
Eintrag	Glycosyldonor	Phenol	Promotor	α/β	Ausbeute
1 ^[182]	 52	 46	TMSOTf/ AgClO ₄	1 : 99	99 %
2 ^[183]	 53	 56	TMSOTf	0 : 1 ^{a)}	71 %
3 ^[178]	 54	 46	TMSOTf	0 : 1 ^{a)}	76 %
4 ^[177]	 55	 57	TMSOTf	0 : 1	57 % ^{b)}

a) Nach Chromatographie; b) Es wurden 13 % α -O-Glycosid erhalten.

3.1.2 Stereoselektive β -C-Mannosylierung von Phenolen

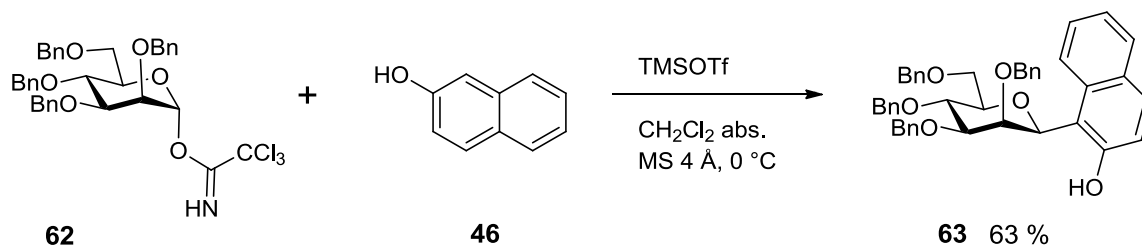
Da für die Mannose eine α -Selektivität bei der C-Glycosylierung an Phenole beschrieben ist,^[177-178,186] wurde dies zuerst überprüft, um anschließend das Syntheseprotokoll auf die Synthese der Mimetika anwenden zu können. Als Glycosyldonor wurde das benzylgeschützte Trichloracetimidat der D-Mannose **62**^[189] verwendet, da es synthetisch leicht zugänglich und gut handhabbar ist (Schema 3.3).

Ausgegangen wurde von D-Mannose, welche zunächst im Sauren selektiv an der anomeren Position mit Allylalkohol umgesetzt wurde.^[190] Anschließend wurden die verbliebenen vier Hydroxygruppen des 1-*O*-Allyl-D-mannosids (**58**) mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF in die entsprechenden Benzylether überführt.^[191] Man erhielt das 1-*O*-Allyl-tetra-*O*-benzyl-D-mannosid (**59**) über zwei Stufen in einer Ausbeute von 70 %. Die Allylgruppe ließ sich selektiv abspalten, in dem zunächst **59** unter Zugabe des Wilkinson-Katalysators^[192] (Chlor-tris(triphenylphosphin)rhodium(I)) und Kochen unter Rückfluss (Toluol/Ethanol/Wasser 20:10:1) in das Enol **60** überführt wurde, welches anschließend in Gegenwart von elementarem Jod zur 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-mannose (**61**) in einer Gesamtausbeute von 93 % hydrolysiert werden konnte.^[193-194] Anschließend wurde **61** in quantitaiver Ausbeute mit Trichloracetonitril und DBU^[195-196] zu 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannosyltrichloracetimidat^[189] (**62**) umgesetzt. Verbindung **62** wurde über fünf lineare Stufen in einer Ausbeute von 65 % erhalten.



Schema 3.3: Synthese von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannosyltrichloracetimidat **62**.

Anschließend wurde das Trichloracetimidat **62** mit β -Naphthol in Gegenwart von TMSOTf umgesetzt. Dabei konnte ein anomenreines C-Glycosid (**63**) in einer Ausbeute von 63 % isoliert werden (Schema 3.4). Weitere Glycoside ließen sich weder in der Rohmischung noch durch chromatographische Trennung identifizieren.



*Schema 3.4: Glycosylierung von Trichloracetimidat **62** an β -Naphthol in Gegenwart von TMSOTf.*

Die analytische Daten von **63** ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) stimmten zwar mit der Literatur ^[186] überein. Da jedoch keine Angaben gemacht wurden, wie die dort für **63** beschriebene α -Konfiguration am anomeren Zentrum nachgewiesen wurde, sollte die Konfiguration durch weitere NMR-Experimente überprüft werden. Die 1J C-H-Kopplungskonstanten scheiden zur Aufklärung der Stereochemie aufgrund zu großer Ähnlichkeit bei den beiden Anomeren ebenfalls aus.^[197-198] Daher sollte die relative Konfiguration mittels qualitativer Interpretation von NOESY-NMR-Spektren aufgeklärt werden.

Das NOESY-Spektrum von **63** zeigte entgegen den Erwartungen intensive triaxialen Kontakte zwischen H-1, H-3 und H-5 des Mannosylrestes. Dabei waren die Kontakte zwischen H-1 und H-3 bzw. H-1 und H-5 intensiver als der vicinale Kontakt zwischen H-1 und H-2, was nur möglich ist, wenn sich H-1 in der axialen Position befindet. Dies bedeutet, dass **63**, entgegen der Angaben in der Literatur, β -konfiguriert sein muss.

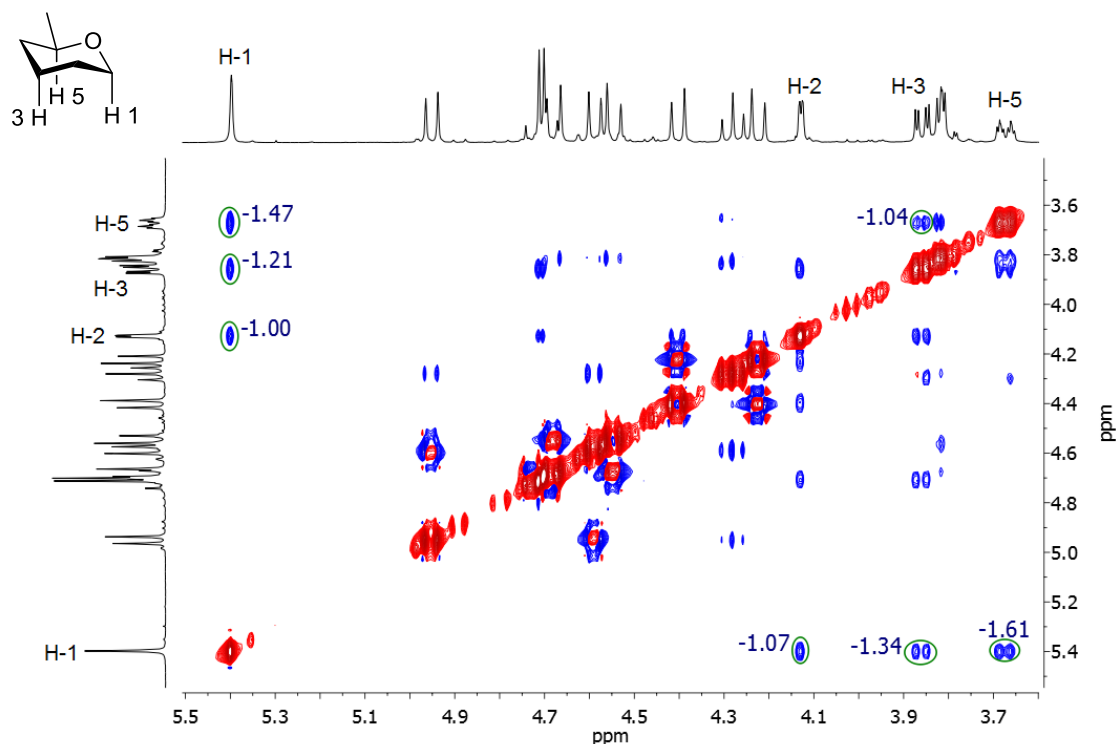
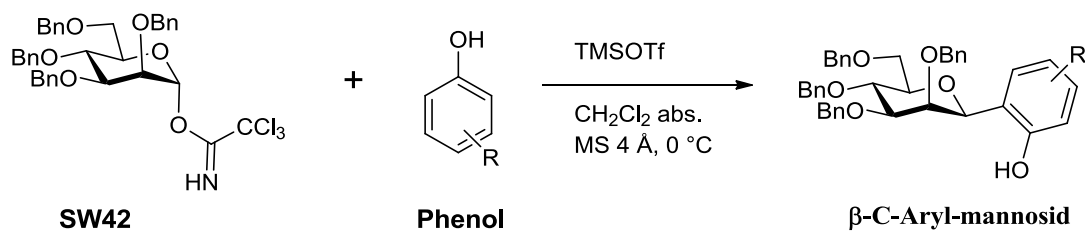


Abbildung 3.2: NOESY-NMR-Spektrum von **63** (Markiert sind die für β -Mannoside charakteristischen 1,3,5-triaxialen NOE-Kontakte, sowie der vicinale NOE-Kontakt zwischen H-1 und H-2)

Um dies genauer zu untersuchen, wurden weitere C-Mannoside synthetisiert. Dazu wurde **62** mit verschiedenen Phenolen in Gegenwart von TMSOTf umgesetzt (Tabelle 3.3). Dabei zeigte sich, dass die Ausbeute mit abnehmender Elektronendichte des Phenols abnimmt. Trotzdem konnte bei allen Reaktionen nur ein C-Glycosid als Produkt isoliert werden und es konnte auch in der Rohmischung kein Nebenprodukt (weiteres Anomer oder O-Glycosid) identifiziert werden. Alle C-Mannoside (**63,67-70**) zeigten im NOESY-Spektrum die beschriebenen intensiven 1,3,5-triaxialen NOE-Kontakte. Daher kann angenommen werden, dass auch diese sämtlich β -konfiguriert sind. Da die sonstigen analytischen Daten (Drehwert, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) von **67** und **68** mit denen der entsprechenden in der Literatur als α -konfiguriert beschriebenen C-Glycoside^[178] übereinstimmen, wurde auch bei diesen Verbindungen die Konfiguration am anomeren Zentrum nicht korrekt bestimmt.

Tabelle 3.3: Synthetisierte β -C-Arylmannoside.

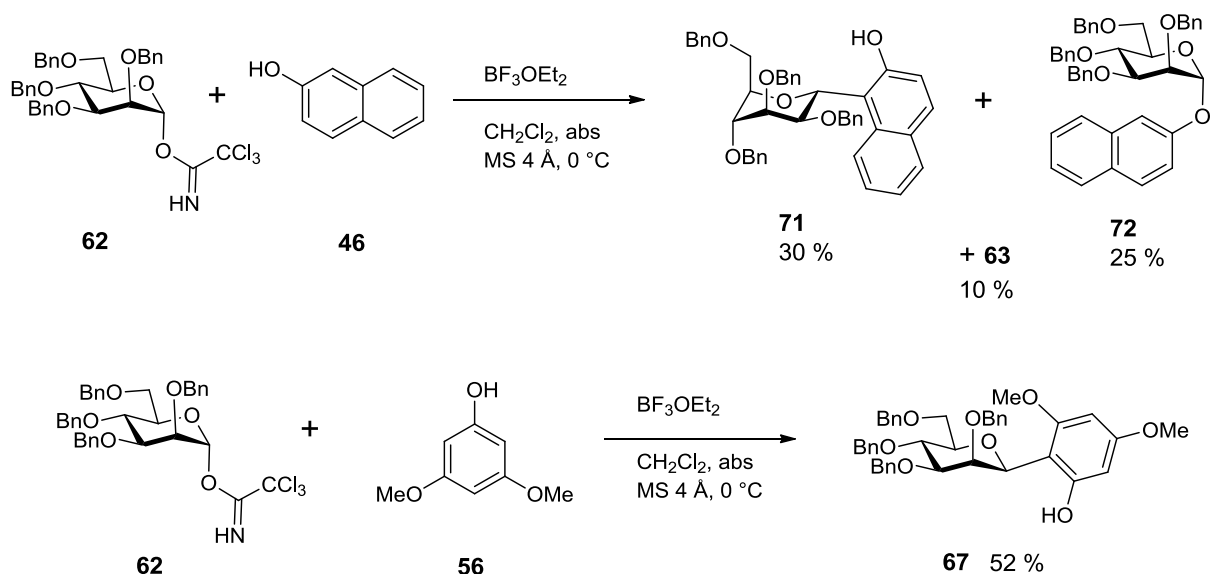
Donor	Akzeptor	Produkt ^{a)}	Ausbeute
			63 %
62	46	63	
			57 %
62	56	67	
			49 %
62	64	68	
			45 %
62	65	69	
			52 %
62	66	70	

a) Es wurde ausschließlich ein Produkt erhalten!

3.1.3 Stereoselektive α -C-Glycosylierung von Phenolen

Da gezeigt wurde, dass die in der Literatur beschriebenen Methoden zur vermeintlich selektiven α -C-Mannosylierung von Phenolen tatsächlich zum β -C-Mannosid führen, musste eine Methode entwickelt werden, um die zur Synthese der Mimetika benötigten α -C-Glycoside zu erhalten. Wie bereits beschrieben, haben die Promotoren einen entscheidenden Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion.^[155-156,162] So zeigte $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in der Regel eine schlechte β -Selektivität und in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen, vom Glycosyldonor und von der Phenolkomponente wurde in einigen Fällen sogar die bevorzugte Bildung des α -C-Glycosids beobachtet.^[162,167]

Daher wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ unter analogen Bedingungen wie zuvor zur Umsetzung des Mannosyltrichloracetimidates **62** mit β -Naphthol (**46**) verwendet (Schema 3.5). Dabei wurden drei Produkte erhalten. Eines davon war das bekannte β -Glycosid **63**, welches mit einer Ausbeute von 10 % die Minderkomponente darstellte. Die Komponente mit der zweitgrößten Ausbeute (25 %) konnte als α -O-Glycosid **72** identifiziert werden. Die Identifizierung des Hauptproduktes **71**, welches in einer Ausbeute von 30 % erhalten wurde, gestaltete sich allerdings als schwierig.



Schema 3.5: Glycosylierung von Phenolen in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Das ^1H -NMR- und das ^{13}C -NMR-Spektrum (Abwesenheit eines Acetalkohlenstoffs) deuteten zwar auf ein Naphthyl-C-glycosid hin, jedoch entsprachen die vicinalen Kopplungen im ^1H -NMR-Spektrum nicht dem der Mannose typischem Muster (Vgl. Kap. 5 **63** und **71**). Die Analyse der zweidimensionalen NMR-Spektren (COSY, HSQC und HMBC, siehe Anhang

71) wiesen klar auf eine C-C Verknüpfung zwischen dem C-1-Atom der Mannose und dem C-1-Atom des Naphthols hin. Damit besaß **71** die gleiche Konnektivität wie in **63**, so dass davon ausgegangen wurde, dass es sich um das entsprechende α -C-Glycosid handelt. Um die Konfiguration zu bestätigen, wurden NOESY-NMR-Spektren aufgenommen (Abb. 3.3).

Dieses NOESY-Spektrum zeigte einen intensiven NOE-Kontakt zwischen H-1 und einem der Protonen an C-6. Dieser Kontakt war nach den geminalen NOE-Kontakten der CH₂-Gruppen der intensivste des Spektrums. Gleichzeitig war ein vicinaler Kontakt zwischen H-1 und H-2 kaum zu erkennen (Abb. 3.3). Das wies auf eine Inversion des Pyranoseringes hin, wodurch die Mannose in der ungewöhnlichen ¹C₄-Konformation vorliegt. Ein Vergleich der vicinalen Kopplungskonstanten mit in der Literatur veröffentlichten Daten ähnlicher Kohlenhydrate, in der ¹C₄-Konformation vorliegen,^[199-200] bestätigte diese Annahme. Somit handelte es sich beim Hauptprodukt der Reaktion (**71**) tatsächlich um das α -C-Glycosid, welches aber in der ¹C₄-Konformation vorlag (Schema 3.5). Dieser Befund konnte später auch durch DFT-Berechnungen bestätigt werden (Siehe Kap. 3.2, Abb. 3.6).

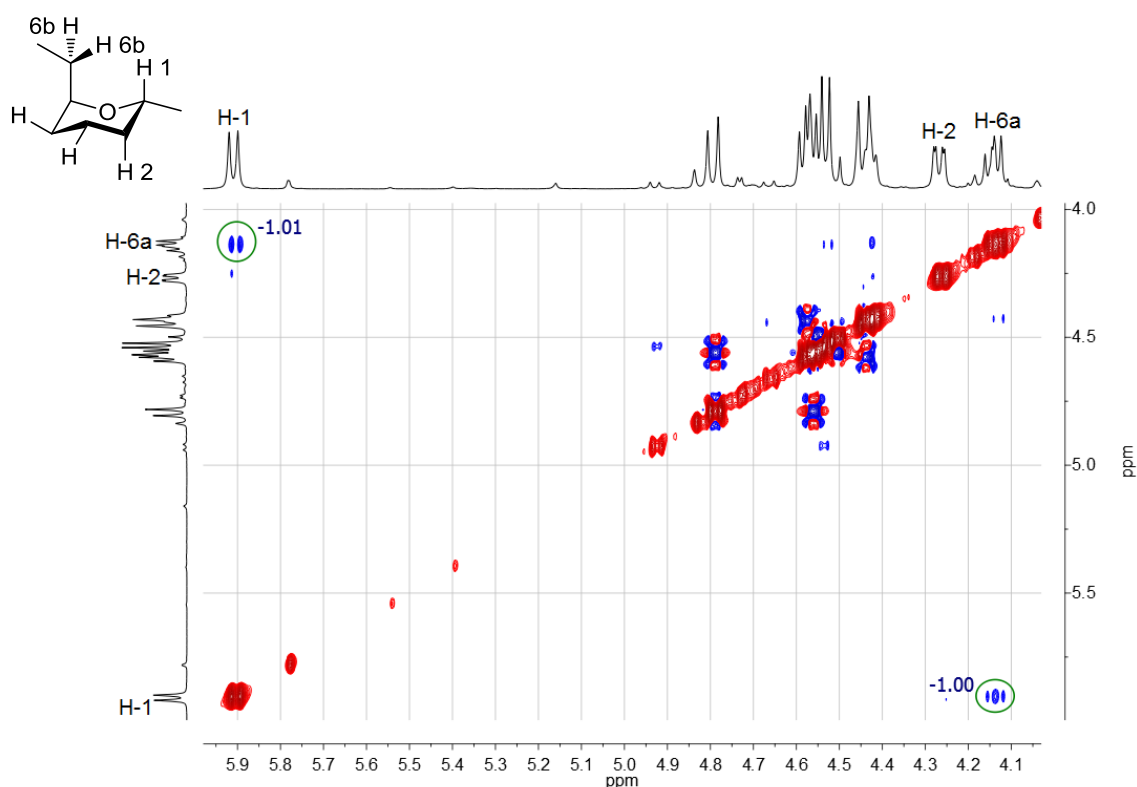


Abbildung 3.3: NOESY-NMR-Spektrum **71** (Markiert ist der NOE-Kontakt zwischen H-1 und H-6a).

Wurde unter den gleichen Bedingungen **62** mit 3,5-Dimethoxyphenol (**56**) umgesetzt, erhielt man als Produkt allerdings ausschließlich das bereits bekannte β -C-Glycosid **67** (Schema 3.3). Ein entsprechendes α -C-Glycosid konnte weder in der Rohmischung identifiziert, noch nach

säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden. Daher wurde sich im Folgenden auf die Synthese der Naphthyl- α -C-Glycoside konzentriert.

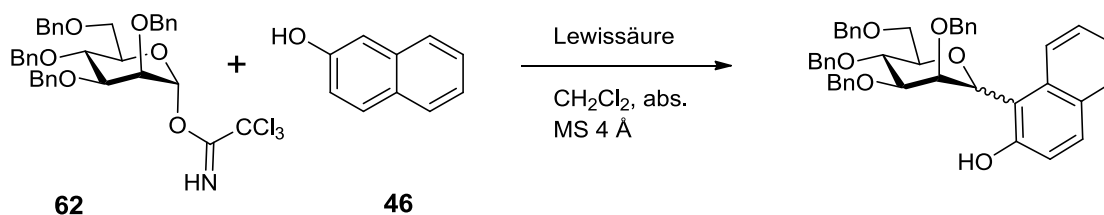


Tabelle 3.4: Optimierung der α -C-Glycosylierung an β -Naphthol.

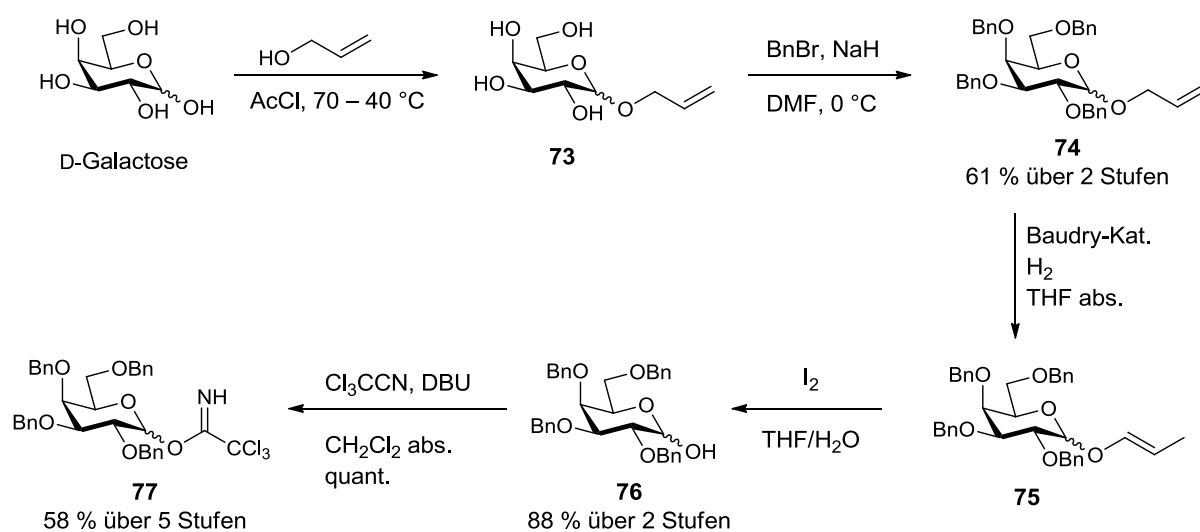
Eintrag	Hauptprodukt	Bedingungen	$\alpha\text{C}:\beta\text{C}:\alpha\text{O}^{\text{a)}$	Ausbeute Hauptprodukt ^{b)}
1	 71	BF_3OEt_2 RT	1 : 0.2 : 0.5	31 %
2	 63	SnCl_4 RT	0 : 1 : 0.3	28 %
3	 71	ZnCl_2 RT	1 : <0.1 : 0.3	42 %

a) nach $^1\text{H-NMR}$ der Rohmischung; b) Ausbeute nach Säulenchromatographie

Im nächsten Schritt sollten die Bedingungen für die Reaktion optimiert werden, um die Ausbeute an **71** zu erhöhen und gleichzeitig den Anteil an Nebenprodukten zu verringern, so dass die säulenchromatographische Reinigung vereinfacht wird (Tabelle 3.4). Dabei zeigte sich, dass bereits bei der Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur die Bildung des α -Glycosids begünstigt (Eintrag 1) wurde. Nachfolgend wurden verschiedene Lewissäuren erprobt. SnCl_4 zeigte eine bevorzugte, wenn auch unvollständige, Bildung des β -Glycosides (Eintrag 2). Die Bildung von **71** ließ sich nicht nachweisen. Bei der Verwendung von TiCl_4

konnte kein Produkt isoliert werden (Ergebnis nicht gezeigt). Das beste Ergebnis, der getesteten Lewisäuren, lieferte schließlich ZnCl_2 (Eintrag 3). Mit dieser Methode wurde **71** in 42 % Ausbeute (isoliert) erhalten.

Um zu prüfen, ob sich die α -C-Glycosylierung von Naphtholen auch auf andere Zucker übertragen lässt, sollten dieselben Reaktionen unter Verwendung eines Galactose-Donors (**77**)^[189] durchgeführt werden. Die Synthese sollte, ausgehend von D-Galactose, analog zu der des Mannosyltrichloracetimidates **62** verlaufen (Schema 3.6).

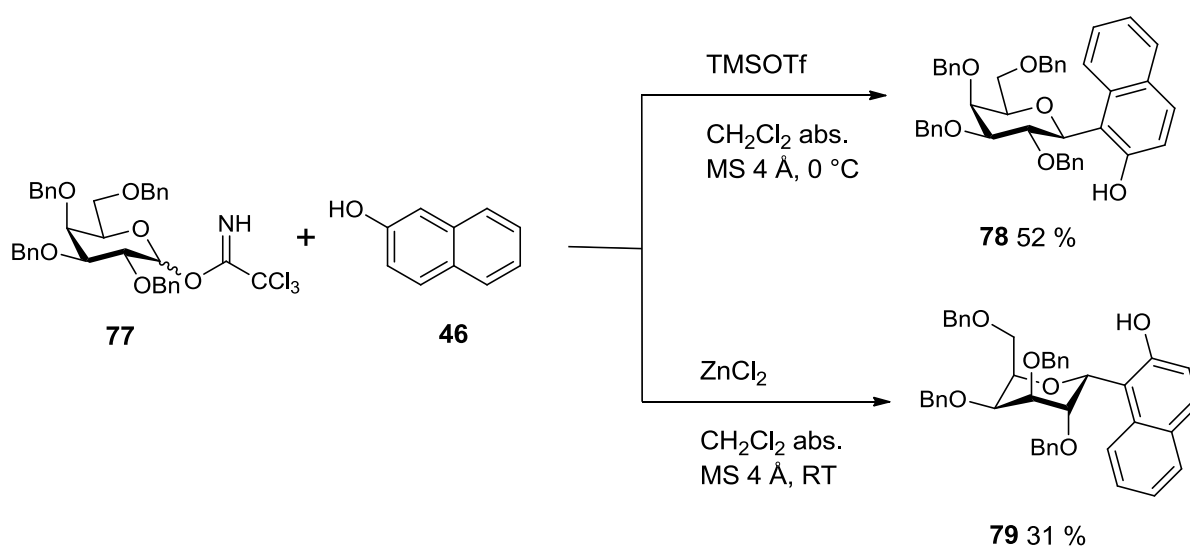


Schema 3.6: Synthese von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-galactosyltrichloracetimidat (**77**).

Dazu wurde D-Galactose zunächst ebenfalls mit Allylalkohol und Acetylchlorid^[190] in das 1-O-Allyl-D-galactosid (**73**) überführt, welche anschließend mit Benzylbromid und NaH in DMF ^[191] in einer Ausbeute von 63 % (über 2 Stufen) zum 1-O-Allyl-tetra-O-benzyl-D-galactosid (**74**) umgesetzt wurde. Die nachfolgende Abspaltung der Allylschutzgruppe sollte wie zuvor durch Isomerisierung mit dem Wilkinson-Katalysator und anschließender Hydrolyse mit Iod durchgeführt werden, jedoch wurde bei der Umsetzung von **74** keine Isomerisierung zum Enol **75** beobachtet. Daher musste auf einen anderen Katalysator zur Isomerisierung zurückgegriffen werden. Die Reaktion wurde daher mit dem Baudry-Katalysator^[201-202] (1,5-Cyclooctadien)-bis(methyl-diphenylphosphin)-iridium(I)-hexafluorophosphat) unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Nachteil dieses Katalysators war, dass aufgrund der schlechten Löslichkeit in stark verdünnter Lösung gearbeitet werden musste^[110,114] und der Katalysator, im Gegensatz zum Wilkinson-Katalysator,^[193] vor Verwendung mit Wasserstoff aktiviert werden musste. Die Isomerisierung gelang mit dem neuen Katalysator zu **75** mit anschließender Hydrolyse in Gegenwart von Jod zu **76** in einer Ausbeute von 88 % über die zwei Stufen. Die Umsetzung ins Trichloracetimidat **77**^[189]

erfolgte wieder mit DBU und Trichloracetimidat^[203-204] in quantitativer Ausbeute. In diesem Fall wurde allerdings ein Anomerengemisch erhalten. Da die Konfiguration des Trichloracetimidates am anomeren Zentrum für die Selektivität der anschließenden *ortho*-C-Glycosylierung, aufgrund des zweistufigen Mechanismus, keine Rolle spielen sollte, wurde auf eine chromatographische Trennung verzichtet, wodurch **77** als Anomerengemisch in einer Gesamtausbeute von 58 % über fünf lineare Stufen erhalten wurde (Schema 3.6).

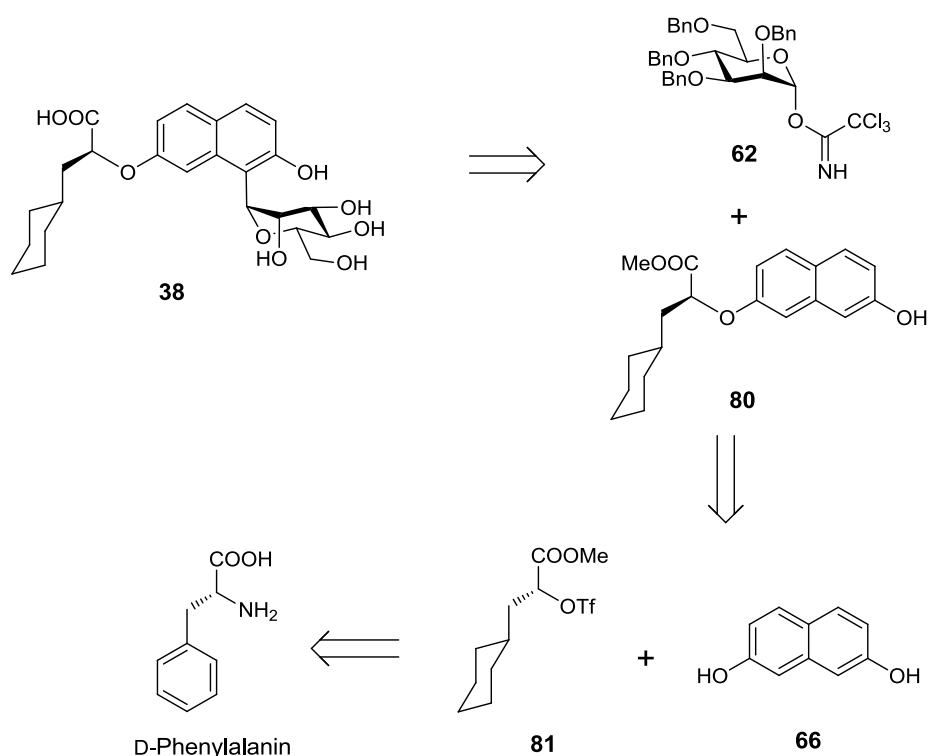
77 konnte nun als Galactosyldonor für die Glycosylierung von β -Naphthol (**46**) verwendet werden (Schema 3.7). Die Umsetzung in Gegenwart von TMSOTf ergab wie erwartet das β -C-Galactosid **78**^[178] in einer Ausbeute von 52 %. Dabei wurde wie bei den β -C-Mannosylierungen kein weiteres Nebenprodukt isoliert. Analog ergab die gleiche Reaktion, vermittelt durch den Promotor $ZnCl_2$, das entsprechende α -C-Glycosid **79** als Hauptprodukt in 31 %-iger Ausbeute. Das entsprechende α -O-Glycosid wurde als Nebenprodukt in einer Ausbeute von 25 % erhalten. Auch hier zeigten die durchgeführten NMR-Experimente (siehe Anhang), dass **79** in der 1C_4 Konfiguration vorliegt. Das bedeutet, dass die α -C-Glycosylierung von Naphtholen grundsätzlich auch auf andere Zucker angewendet werden könnte und dass auch dann eine Inversion der Ringkonformation zu erwarten ist. Ein ähnlicher Versuch mit Fucose lieferte keine verwertbaren Ergebnisse, da sich die erhaltene Produktmischung nicht trennen ließ und eine Interpretation der spektroskopischen Daten aus der Rohmischung nicht möglich war.



Schema 3.7: Galactosylierung von β -Naphthol (**46**) mit **77**.

3.2 Synthese der monosaccharidischen Mimetika

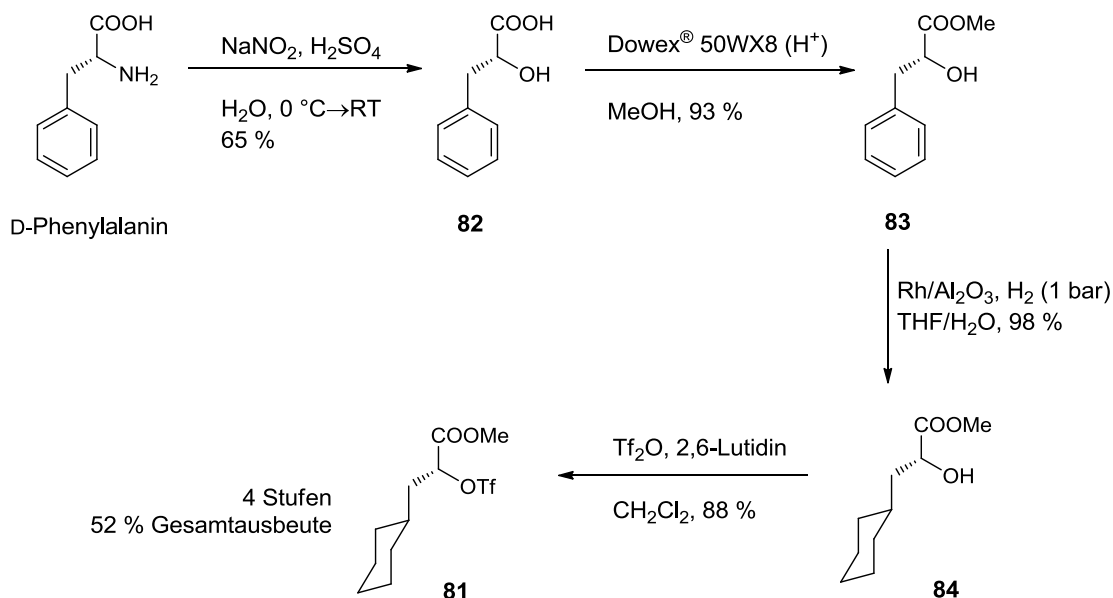
Das monosaccharidische Sialyl-Lewis^X-Mimetikum **38** war, verglichen mit den weiteren Zielmolekülen (siehe Kap. 2), synthetisch am leichtesten zugänglich, daher wurde mit dessen Synthese begonnen. Der Schlüsselschritt zur Synthese von **38** war die α -selektive *ortho*-C-Glycosylierung des β -Naphtholderivates **80** mit dem Mannosyltrichloracetimidat **62**. Wie bei β -Naphtholen üblich (siehe Kap. 3.1), wurde die Glycosylierung selektiv in 1-Position des Naphthols erwartet. Der Glycosylakzeptor **80** sollte durch einfache Umsetzung von 2,7-Dihydroxynaphthalin (**66**) mit dem Triflat des Cyclohexylmilchsäuremethylesters^[97,135,205] (**81**) unter Inversion der Konfiguration am Säurebaustein erhalten werden (Schema 3.8). Für das in *S*-Konfiguration erhaltene **80** wurde das *R*-konfigurierte Triflat **81** eingesetzt.



Schema 3.8: Retrosynthese des monosaccharidischen Mimetikums **38**

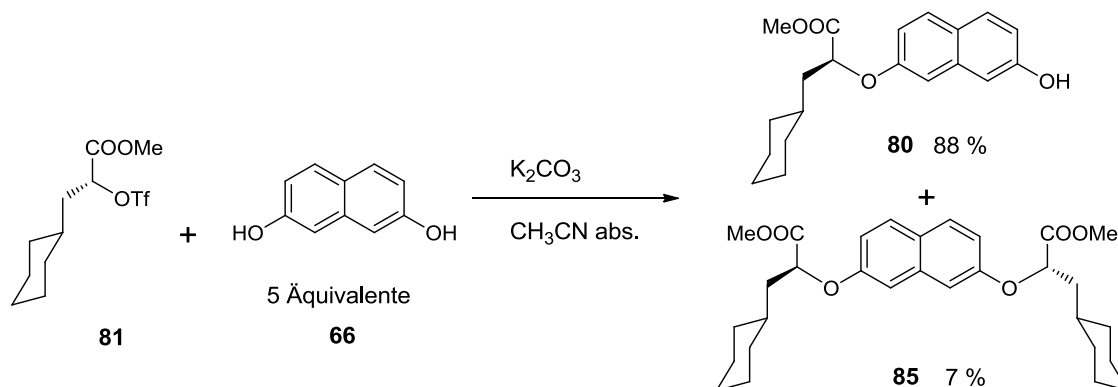
Das Triflat des (*R*)-Cyclohexylmilchsäuremethylesters (**81**) wurde in 4 Stufen aus D-Phenylalanin in einer Gesamtausbeute von 52 % hergestellt (Schema 3.9).^[110,114] Dazu wurde D-Phenylalanin zunächst mit Natriumnitrit und Schwefelsäure bei tiefer Temperatur diazotiert. Die anschließende Hydrolyse erfolgte unter Beteiligung der benachbarten Carboxylgruppe in einem zweifachen S_N2-Mechanismus unter Erhalt der Konfiguration und es wurde die entsprechende (*R*)-Phenylmilchsäure (**82**) in einer Ausbeute von 65 % erhalten.^[136] Die Umsetzung mit Methanol in Gegenwart eines sauren Ionenauschers

(Dowex[®] 50WX8) ergab den Methylester **83** in 93 %-iger Ausbeute.^[111,114] Danach wurde der Phenylring mit H₂ (1 bar) und Rhodium auf Al₂O₃ als Katalysator hydriert^[145] und man erhielt den (*R*)-Cyclohexyl-milchsäuremethylester (**84**) in einer Ausbeute von 98 %.^[110,114] Die Überführung in das Triflat **80** gelang schließlich mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2,6-Lutidin in einer Ausbeute von 88 %.^[205]



Schema 3.9: Synthese des Triflats des Cyclohexylmilchsäuremethylesters **80**.

Im nächsten Schritt konnte das Triflat **81**, wie geplant, mit 2,7-Dihydroxynaphthalin (**66**) in Gegenwart einer Base (K₂CO₃) zum Glycosylakzeptor **80** umgesetzt werden (Schema 3.10). Hierbei war ein großer Überschuss von **66** (5.0 Äquivalente) nötig, um eine hohe Ausbeute (88 %) zu erhalten. Unter diesen Bedingungen wurde das Nebenprodukt **85** in einer Ausbeute von 7 % erhalten. Bei einem geringeren Überschuss von **66** sank die Ausbeute von **80** zu Gunsten des zweifach alkylierten Nebenproduktes **85**.



Schema 3.10: Synthese des Phenylbausteins **80**.

Der Phenylbaustein **80** konnte nun in die C-Glycosylierung eingesetzt werden. Als Mannosyldonor diente das bereits beschriebene benzylgeschützte Mannosyltrichloracetimidat **62** (Kap. 3.1.2). Da die Überprüfung der in der Literatur^[178,186] angegebenen Stereoselektivitäten für die TMSOTf-vermittelte *ortho*-C-Mannosylierung von Phenolen (vgl. Kap. 3.1.2) noch nicht abgeschlossen war, wurde die Glycosylierung zunächst mit TMSOTf als Promotor durchgeführt (Schema 3.11). Die Konfiguration am anomeren Zentrum des in 62 %-iger Ausbeute erhaltenen C-Glycosides **86** wurde ebenfalls durch die Aufnahme von NOESY-Spektren untersucht (Abb. 3.4). Wie bereits beschrieben zeigten sich auch hier die für β -Mannoside typischen intensiven 1,3,5-triaxialen NOE-Kontakte. Dies bestätigte den in Kapitel 3.1.2 beschriebenen Befund über die β -Selektivität der TMSOTf vermittelten C-Mannosylierung von Phenolen.

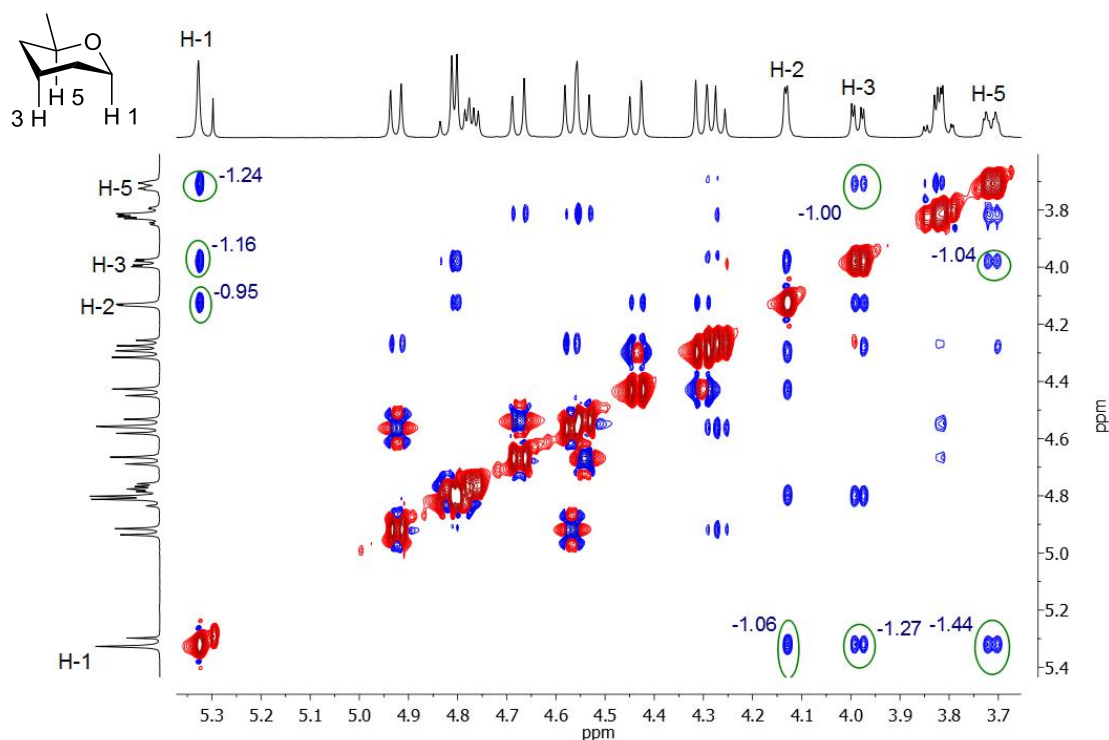
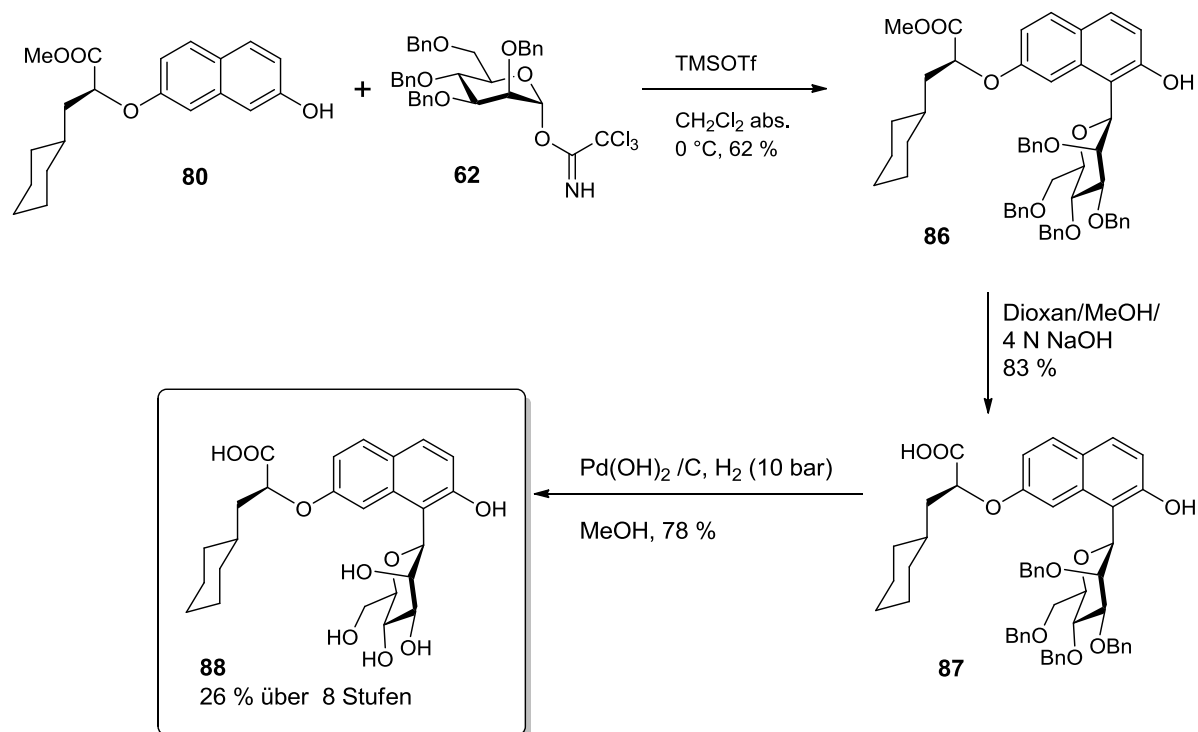


Abbildung 3.4: NOESY-NMR-Spektrum von **86**; markiert sind die der 1,3,5-triaxialen NOE-Kontakte und der vicinale NOE-Kontakt zwischen H-1 und H-2.

Trotz der falschen Konfiguration am anomeren Zentrum wurde die Synthese abgeschlossen, da auf diesem Weg die Bedingungen für die Abspaltung der Schutzgruppen getestet werden konnten. Außerdem sollte das β -Mimetikum **88** als Kontrolle in den Zell-Adhäsionsassays dienen. Die Hydrolyse des Methylesters zu **87** erfolgte im Basischen mit *Tesser's-Base*^[206] (Dioxan/Methanol/ 4 N NaOH) in einer Ausbeute von 83 %. Die Benzylether ließen sich durch Hydrierung im Autoklaven bei 10 bar Wasserstoffdruck in Gegenwart von Pd(OH)₂ auf

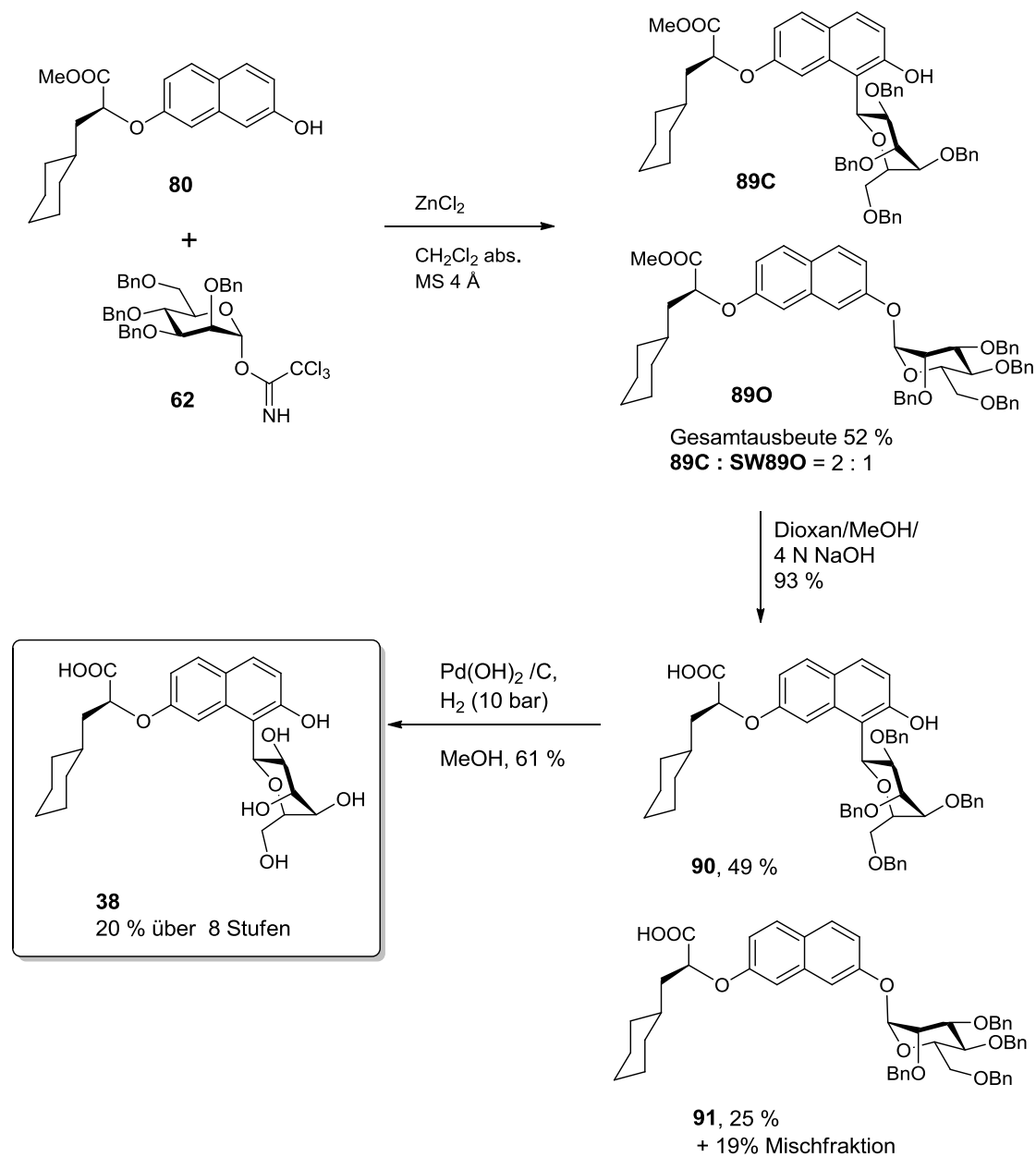
Aktivkohle spalten und **88** wurde in einer Ausbeute von 78 % erhalten. Dieser letzte Schritt lieferte das β -Mimetikum **88** über 8 lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 26 % (Schema 3.11).



Schema 3.11: Synthese des β -Mimetikums **88**.

Nachdem die Synthese des β -Mimetikums **88** erfolgreich durchgeführt und eine Methode zur α -selektiven *ortho*-C-Glycosylierung von Phenolen unter Verwendung von ZnCl_2 als Promotor entwickelt worden war (siehe Kap. 3.1.3), sollte nun die Synthese des Mimetikums **38** erfolgen (Schema 3.12). Dazu wurde erneut das Trichloracetimidat der Mannose **62** mit dem Naphtholderivat **80** umgesetzt, diesmal in Gegenwart von ZnCl_2 . Dabei wurde in 52 %iger Gesamtausbeute eine Mischung des gewünschten α -C-Glycosides **89C** und des entsprechenden α -O-Glycosides **89O** erhalten. Das Verhältnis der beiden Komponenten konnte durch Integration der Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt werden: **89C** : **89O** = 2 : 1. Eine chromatographische Trennung war nicht möglich, da die R_f -Werte der beiden Substanzen unter allen getesteten Bedingungen identisch waren. Daher wurde das Gemisch in einem nachfolgenden Schritt Stufe mit *Tesser's Base*,^[206] behandelt um die Methyleneester zu hydrolysieren. Dies gelang mit einer Gesamtausbeute von 93 %. Nun gelang die chromatographische Trennung der freien Säuren zumindest teilweise, wodurch das reine **90** in einer Ausbeute von 49 % und das reine **91** in einer Ausbeute von 25 % erhalten wurde. Weiterhin wurde eine Mischfraktion isoliert (19 %). Die NMR-spektroskopischen

Untersuchungen (NOESY & vicinale H,H-Kopplungen) ergaben, dass **90** zwar das gewünschte α -C-Glycosid darstellte, der Pyranosering aber, wie bereits für Verbindung **71** (Kap.3.1.3) beschrieben, in der 1C_4 -Konformation vorlag.



Schema 3.12: Synthese des Mimetikums 38.

Die anschließende Hydrierung der Benzylether von **90** wurde wie zuvor mit H_2 (10 bar) unter Katalyse von $Pd(OH)_2$ auf Aktivkohle in einer Ausbeute von 61 % erreicht. Somit wurde das gewünschte Mimetikum **38** in einer Gesamtausbeute von 20 % über 8 lineare Stufen erhalten. Jedoch blieb die 1C_4 -Konformation des Pyranoseringes auch nach vollständiger Deblockierung der Hydroxylgruppen erhalten, wie aus den NOESY-NMR-Daten (Abb. 3.5) sowie den vicinalen Kopplungen im 1H -NMR-Spektrum ersichtlich war (Schema 3.12).

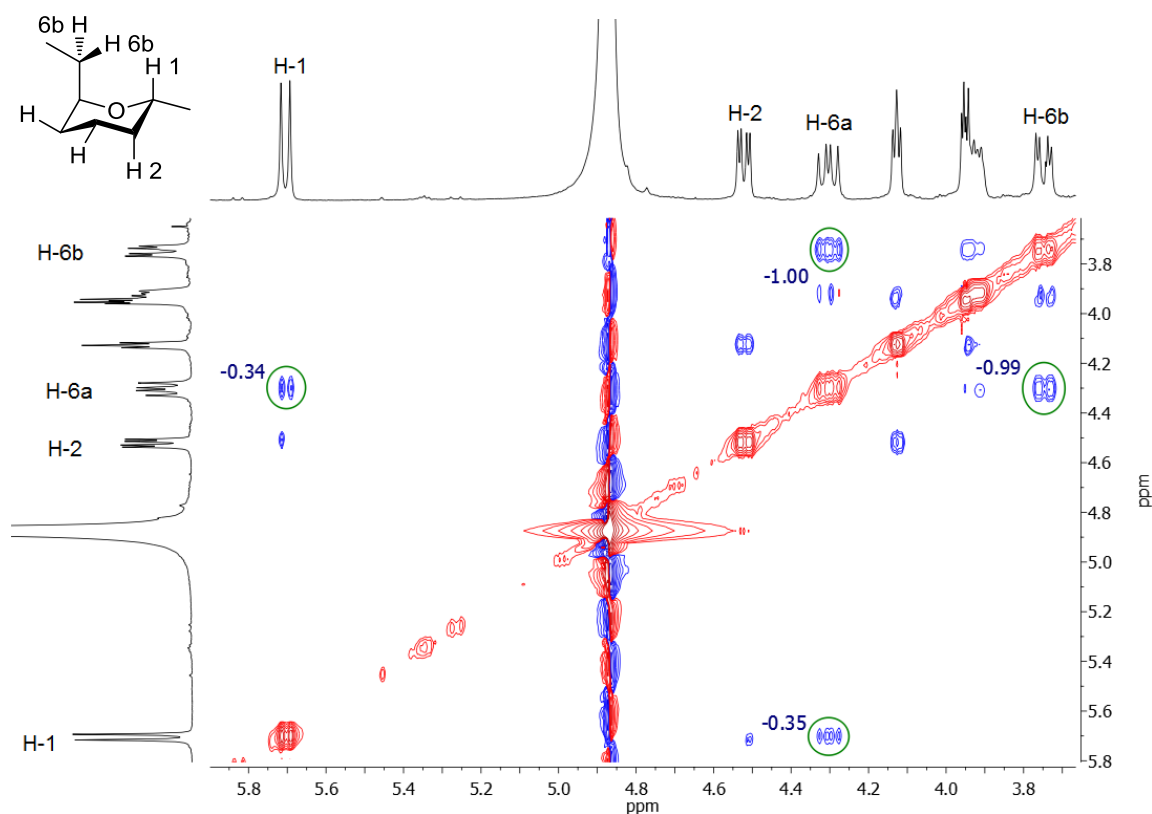
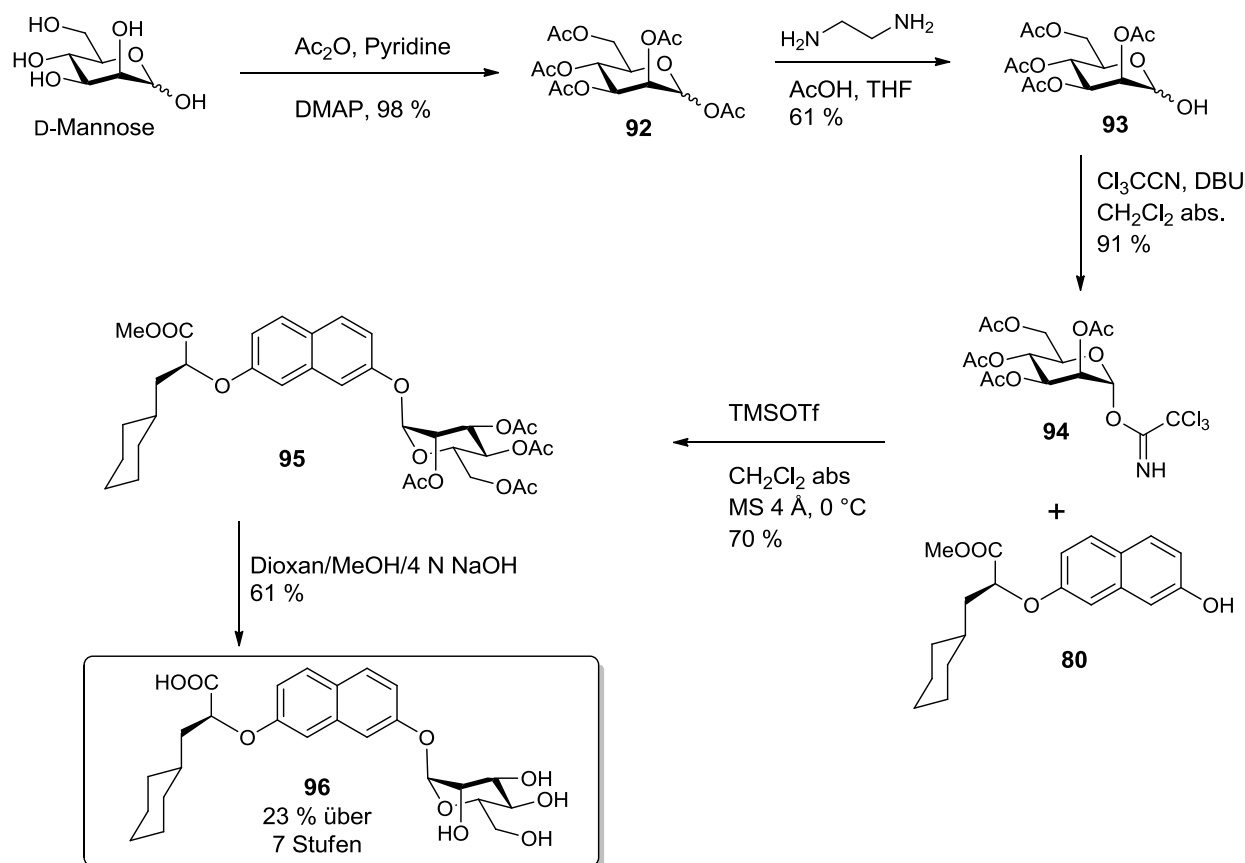


Abbildung 3.5: NOESY-Spektrum von **38**; markiert wurden die NOE-Kontakte zwischen H-1 und H-6a, sowie zwischen H-6a und H-6b.

Als Vergleichssubstanz für die beiden potentiellen C-glycosidischen Mimetika **88** und **38** sollte weiterhin das entsprechende α -O-Glycosid **96** synthetisiert werden. Da die Glycosylierung von acetylgeschützten Glycosyldonoren an freie Phenole bevorzugt die O-Glycoside liefert,^[171] wurde zunächst das 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannosyltrichloracetimidat (**94**) ausgehend von D-Mannose hergestellt (Schema 3.13).^[207-208] Dazu wurde D-Mannose mit Essigsäureanhydrid und DMAP in Pyridin zunächst in einer Ausbeute von 98 % peracetyliert.^[208-209] Anschließend konnte die Acetylgruppe am anomeren Zentrum von **92** selektiv mit 1,2-Ethylendiamin und Essigsäure abgespalten werden.^[208,210] Die auf diese Weise in 61 %-iger Ausbeute erhaltene 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetylmannose (**93**) wurde mit Trichloracetonitril und DBU in einer Ausbeute von 91 % in das α -Trichloracetimidat **94** überführt.^[207-208] Anschließend wurde **94** in Gegenwart katalytischer Mengen TMSOTf an **80** glycosyliert. Es wurde, wie erwartet, das Glycosid **95** in einer Ausbeute von 70 % isoliert. Vollständige Deblockierung mit *Tesser's Base*^[206] in 61 %-iger Ausbeute ergab schließlich **96** über 7 linearen Stufen in einer Gesamtausbeute von 23 % (Schema 3.13).



Schema 3.13: Synthese von **96**.

Die drei potentiellen Mimetika **38**, **88** und **96** wurden anschließend von Prof. Dr. Alf Hamann am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) in Berlin auf ihr Potential zur Inhibierung von Selektin-Ligand-Wechselwirkungen untersucht. Dies wurde in Zell-Assays, basierend auf der Anbindung von löslichen P- und E-Selektin-Immunglobulin-Chimären an Selektinligand-tragende Th1-Zellen von Mäusen, durchgeführt. Es konnte jedoch bis zu einer Konzentration von 1 mM keine Inhibierung größer als 50 % beobachtet werden, weshalb die Substanzen als inaktiv zu bezeichnen waren. Dieser Befund war für das β -Mimetikum **88** erwartet worden, da es im Gegensatz zu den Modellrechnungen in der falschen anomeren Konfiguration vorlag. Auch beim O-glycosidischen Mimetikum **96** wurde keine Aktivität festgestellt, da hier eine veränderte Regiochemie vorlag. Aufgrund von Computerberechnungen und der guten Ergebnisse der Dockingexperimente sollte allerdings das Mimetikum **38** eine hohe Aktivität in den Zell-Assays aufweisen. Die erhaltenen Testergebnisse zeigten jedoch überraschenderweise auch hier keine Aktivität. Dies ließe sich durch die ungewöhnliche $^1\text{C}_4$ -Konformation erklären. Anscheinend war es aufgrund dieser Konformation, die auch in den wässrigen Lösungen während der Assays vorliegen musste, dem Mimetikum nicht möglich, effektiv an das Selektin zu binden.

Diese Vermutung sollte anhand von weiteren DFT-Berechnungen, welche erneut von Dr. Martin Frank durchgeführt wurden, überprüft werden. Hierzu wurde zunächst berechnet, ob die Naphthyl- α -C-Glycoside generell in der 1C_4 -Konformation vorliegen (Abb. 3.6). Dabei zeigte sich, dass obwohl die reine Bindungsenergie für die 4C_1 -Konformation niedriger ist (1.7 kJ/mol), die 1C_4 -Konformation, aufgrund der deutlich geringeren Solvatisierungsenergie, in Lösung stabiler (11.5 kJ/mol) und damit bevorzugt sein sollte. Anschließende Dockingstudien, die mit **38** in der 1C_4 -Konformation durchgeführt wurden, zeigten keine zweifache Koordination des Calciums durch den Mannosylrest (vgl. Kap. 1.4.1), weshalb die Bindung von **38** an die CRD-Domäne des Selektins möglicherweise zu schwach ist, um die Wechselwirkungen mit dem natürlichen Liganden zu inhibieren.

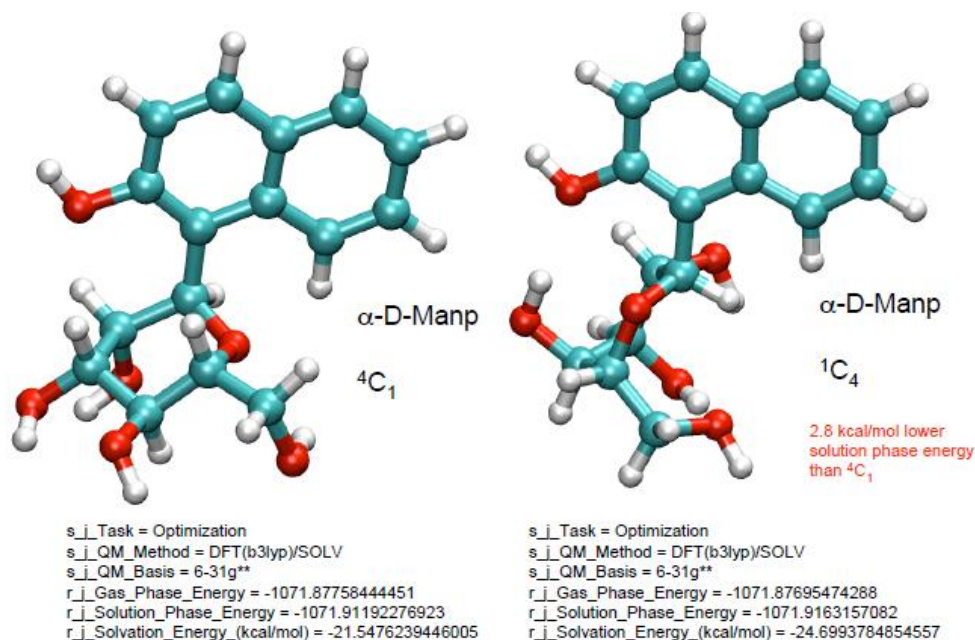
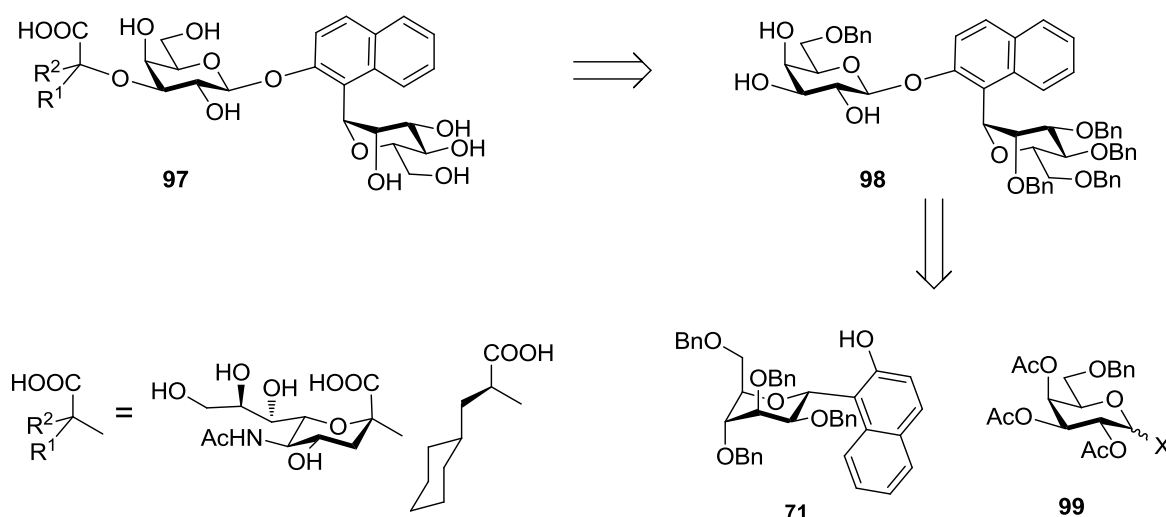


Abbildung 3.6: DFT-Berechnungen für α -C-Mannoside in 4C_1 - und 1C_4 -Konformation (die graphische Darstellung wurde von Dr. Martin Frank aus den DFT-Rechnungen angefertigt und bereitgestellt).

3.3 Versuche zur O/C-Diglycosidsynthese mit α -C-Mannosiden

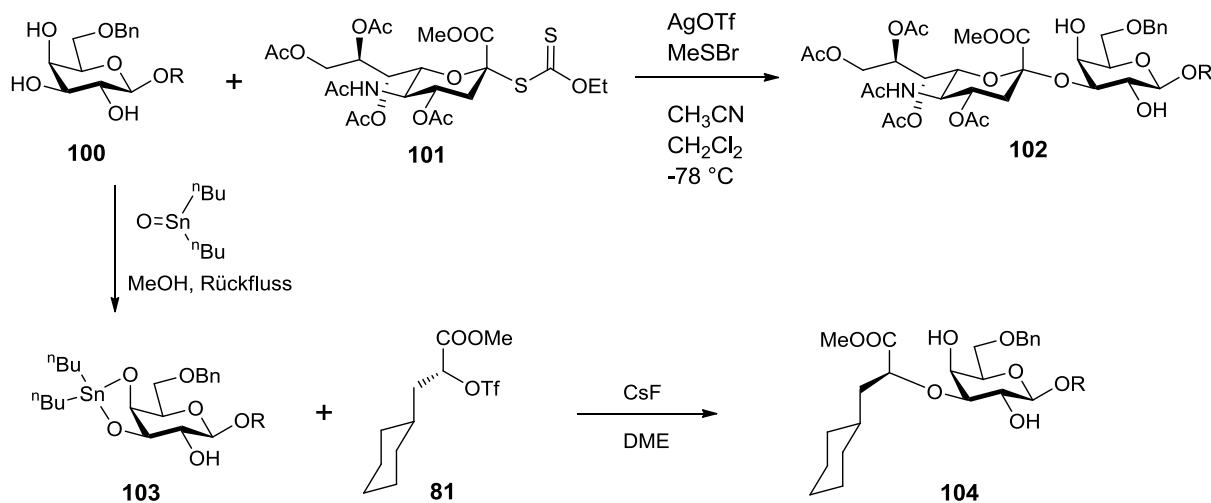
Nach der Synthese der monosaccharidischen Mimetika sollte die Synthese der Mimetika auf Basis von 1,2-O/C-Diglycosiden erfolgen (siehe auch Kap. 2). Obwohl die 1C_4 -Konformation in **38** möglicherweise dazu führte, dass das Molekül inaktiv war (siehe Kap. 3.2), sollte auch hier zunächst von den Naphthyl- α -C-mannosiden ausgegangen werden. Eine retrosynthetische Betrachtung des Zielmoleküls **97** legte nahe, den Säurebaustein an das fertige O/C-Diglycosid **98** zu koppeln. Dieses sollte durch direkte Glycosylierung des α -C-Mannosids **71** mit einem entsprechenden Galactosyldonor **99** O-selektiv erreicht werden (Schema 3.14).



Schema 3.14: Retrosynthetische Betrachtung der Synthese der Mimetika basierend auf O/C-Diglycosiden.

Um den Säurebaustein nach der zweiten Glycosylierung regioselektiv an die 3-Position des Galactosylrestes anbinden zu können, muss die reaktivere 6-Position geschützt sein (Schema 3.15). Die drei anderen freien Hydroxylgruppen (2, 3, 4) an der Galactose können zugunsten der 3-Position gegeneinander differenziert werden (Schema 3.15). Bei Sialylierungsreaktionen, etwa mit dem Xanthogenat **101**^[211] (siehe Schema 3.15) kommt es ohne weitere Vorkehrungen zu einer regioselektiven Anknüpfung an die 3-Position,^[212-213] da diese eine höhere Nukleophilie aufweist und zudem sterisch weniger gehindert ist. Die selektive Anbindung des Cyclohexylmilchsäurebausteins kann hingegen nach der Stannylen-Methode erfolgen.^[214-215] Dabei werden die zueinander *cis*-ständigen Hydroxyfunktionen in Position 3 und 4 mit Di-*n*-butylzinnoxid in das Stannylenacetal **103** überführt. Anschließend kann dieses mit CsF aktiviert werden und es wird dann bevorzugt die äquatoriale

Hydroxylgruppe des Acetals angegriffen.^[137] der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist bisher noch nicht vollständig geklärt.

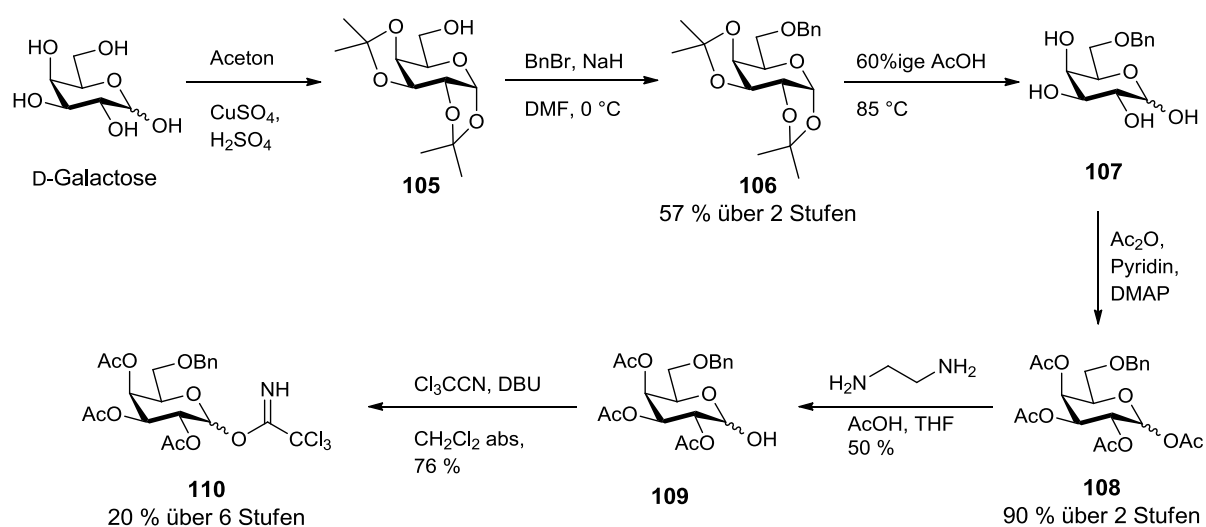


Schema 3.15: Literaturbeispiele zur selektiven Anbindung der Neuraminsäure bzw. der Cyclohexylmilchsäure an die 3-Position der Galactose.^[111,115]

Um keinen zusätzlichen Reaktionsschritt für die Abspaltung der Schutzgruppen einführen zu müssen, bot es sich an, die Hydroxyfunktion an Position 6 der Galactose als Benzylether zu schützen. Diese wurden bereits als Schutzgruppen für den Mannosebaustein verwendet und sollte diese unter den geforderten Reaktionsbedingungen stabil sein. Als Schutzgruppen für die übrigen drei Hydroxygruppen lag es nahe, Acetylgruppen zu verwenden, da diese eine desaktivierende Wirkung ausüben, wodurch die O-Glycosylierung gegenüber einer möglichen C-Glycosylierung bevorzugt sein sollte. Außerdem sollte durch den Nachbargruppeneffekt der Acetylgruppen während der Glycosylierung selektiv das benötigte β -Galactosid gebildet werden.

Da die Trichloracetimidate bisher erfolgreich eingesetzt wurden, sollte die Galactosylierung an **71** zuerst mit 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-D-mannosyltrichloracetimidat^[195] (**110**), welches bereits häufig zu Synthese von Sialyl-Lewis^X und seinen Analoga verwendet worden war,^[109,111,114] durchgeführt werden. Verbindung **110** ließ sich in 6 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 20 % ausgehend von D-Galactose herstellen (Schema 3.16). Dazu wurde D-Galactose zunächst mit Aceton in Gegenwart von H₂SO₄ und CuSO₄ zu 1:2,3:4-Di-*O*-isopropyliden- α -D-galactosid (**105**) umgesetzt,^[216-217] damit anschließend die Hydroxyfunktion an Position 6 mit Benzylbromid und Natriumhydrid selektiv in den Benzylether überführt werden konnte.^[218-219] 6-*O*-Benzyl-1:2,3:4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranosid (**106**) wurde über zwei Stufen in einer Ausbeute von 57 % erhalten. Die

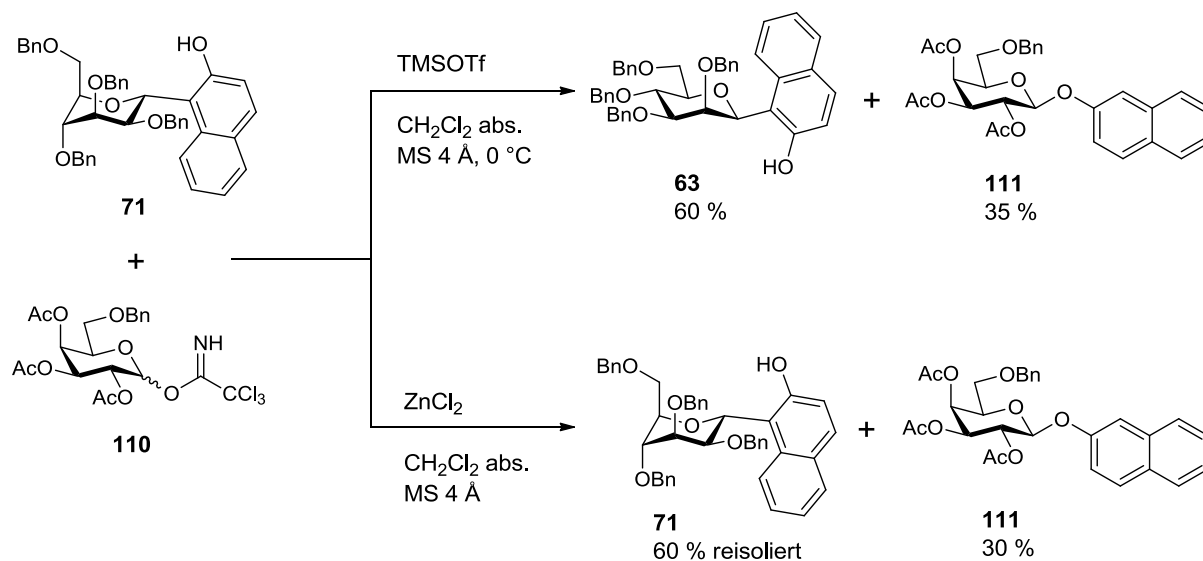
Isopropylidengruppen ließen sich selektiv mit 60 %-iger Essigsäure bei 85 °C hydrolysieren. Danach wurden die freien Hydroxyfunktionen von **107** mit Essigsäureanhydrid und DMAP in Pyridin acetyliert. Diese Reaktion lieferte **108** in einer Ausbeute von 90 % über zwei Stufen.^[219] Anschließend konnte die Acetatgruppe am anomeren Zentrum selektiv mit 1,2-Ethylendiamin und Essigsäure in THF in 50 %-iger Ausbeute hydrolysiert werden und die erhaltene 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-D-galactose^[220] (**109**) wurde mit Trichloracetonitril und DBU in einer Ausbeute von 76 % in das Trichloracetimidat **110** überführt (Schema 3.16).^[195]



Schema 3.16: Synthese des Galactosyldonor **110** aus D-Galactose.

Der Galactosyldonor **110** sollte dann zur *O*-Glycosylierung von **71** verwendet werden (Schema 3.17), wobei zunächst nur katalytische Mengen des Promotors TMSOTf verwendet wurden. Es war jedoch keine Umsetzung zu beobachten. Erst bei Zugabe stöchiometrischer Mengen des Promotors bildeten sich zwei Produkte, wobei das erste, welches in einer Ausbeute von 60 % erhalten wurde, einen ähnlichen *R_f*-Wert wie **71** aufwies und als das bekannte β-C-Mannosid **63** identifiziert werden konnte. Dies bedeutet, dass **71** unter den Reaktionsbedingungen anomerisierte. Das zweite Produkt war überraschenderweise das *O*-Naphthylgalactosid **111**, welches in einer Ausbeute von 35 % isoliert werden konnte. Da nur das Edukt **71** als Quelle für das β-Naphthol in Frage kam, ließ dies den Schluss zu, dass die C-glycosidische Bindung unter den Bedingungen zunächst gebrochen wurde und das freie β-Naphthol entstand. Dies konnte dann entweder von dem gleichzeitig entstandenen Mannosylkation oder von dem neu gebildeten Galactosylkation angegriffen werden. Die Konfiguration am anomeren Zentrum der erneuten Mannosylierung wurde durch den Promotor TMSOTf bestimmt, während bei der Galactosylierung der Nachbargruppeneffekt

die Stereochemie dirigierte. In beiden Fällen kam es daher zur Ausbildung der jeweiligen β -Glycoside (Schema 3.17).

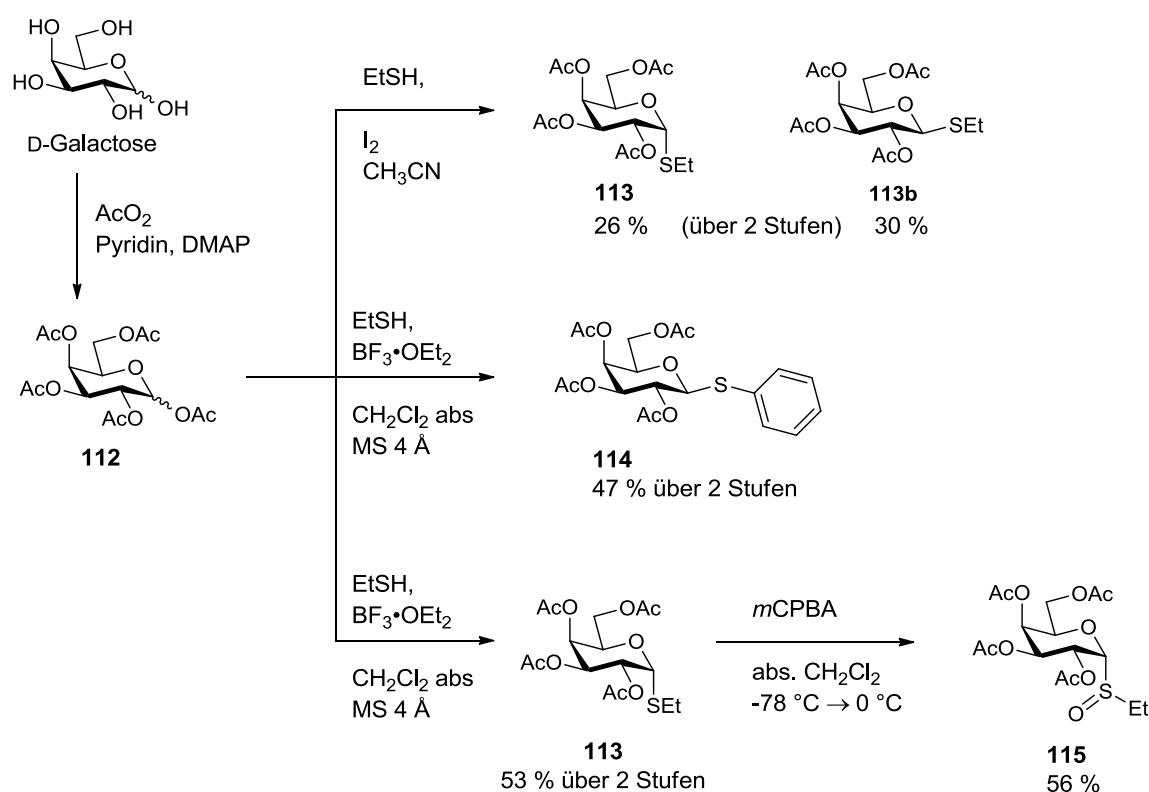


Schema 3.17: Umsetzung des Galactosyltrichloroacetimidates **110** mit dem α -C-Mannosid **71**.

Nachdem TMSOTf und ähnlich aktive Promotoren aufgrund der Ergebnisse für die Glycosylierung ausschieden, wurde in einem erneuten Versuch, **110** an **71** zu glycosylieren, ZnCl_2 eingesetzt (Schema 3.17). ZnCl_2 war vorher bereits zur Synthese von **71** verwendet worden. Doch auch in diesem Falle ließ sich als Produkt nur das β -O-Galactosid **111** in einer Ausbeute von 30 % isolieren. Die Stereochemie dieser Reaktion wurde durch den Nachbargruppeneffekt dirigiert. Des weiteren wurden 60 % des Eduktes **71** reisoliert. Daraus lässt sich schließen, dass die Bildung der α -C-glycosidische Bindung reversibel ist und in Gegenwart eines Promotors sich ein entsprechendes Gleichgewicht zwischen den möglichen Produkten einstellt. Ob eine vollständige Überführung von **71** in **111** möglich ist, wurde nicht überprüft.

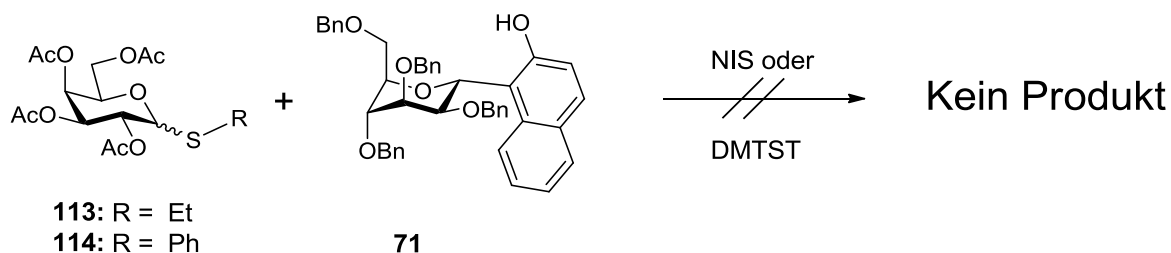
Nach den fehlgeschlagenen Versuchen, Trichloroacetimidate zur Galactosylierung von **71** zu verwenden, wurden weitere Galactosyldonoren für die Synthese von *O/C*-Diglycosiden aus **71** getestet. Dabei wurde zunächst auf ein aufwendiges Schutzgruppenmuster verzichtet und nur die einfach zugänglichen peracetylierten Donoren verwendet. Da, aufgrund der vorherigen Ergebnisse, die Verwendung von Lewisäuren vermieden werden sollte, wurden als erstes Thioglycoside, welche sich durch spezielle Reagenzien aktivieren lassen, synthetisiert (Schema 3.18) und als Donoren eingesetzt. Hierzu wurde zunächst Galactosepentaacetat^[221] (**112**) durch die literaturbekannte Methode mit Essigsäureanhydrid, DMAP und Pyridin aus D-Galactose hergestellt.^[208-209] Anschließend sollte **112** dann mit Ethanthiol zum Ethyl-2,3,4,6-

tera-*O*-acetyl-1-thio- α -D-galactosid (**113**) umgesetzt werden. Dies konnte selektiv unter Verwendung stöchiometrischer Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ erreicht werden,^[222] jedoch nur mit mäßiger Ausbeute von 53 % ausgehend von D-Galactose. Daher wurde eine alternative Syntheseroute unter Aktivierung durch Jod versucht.^[223] Auch hier konnte nur eine Gesamtausbeute von 56 % erreicht werden und es wurde ein Anomerengemisch im Verhältnis von ca. 1:1 erhalten. Daher wurde diese Methode zur Synthese von Thioglycoside wieder verworfen. Des Weiteren wurde noch das Phenyl-2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-galactosid (**114**) synthetisiert. Die Synthese erfolgte analog zur ersten Variante mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Thiophenol^[224-225] in 47 %-iger Ausbeute. Zusätzlich wurde **113** mit *m*CPBA in das entsprechende Sulfoxid **115**^[226] in einer Ausbeute von 56 % überführt (Schema 3.18). Dies kann ebenfalls als Glycosyldonor in der Methode von *Kahne* et al.^[227-228] verwendet werden.



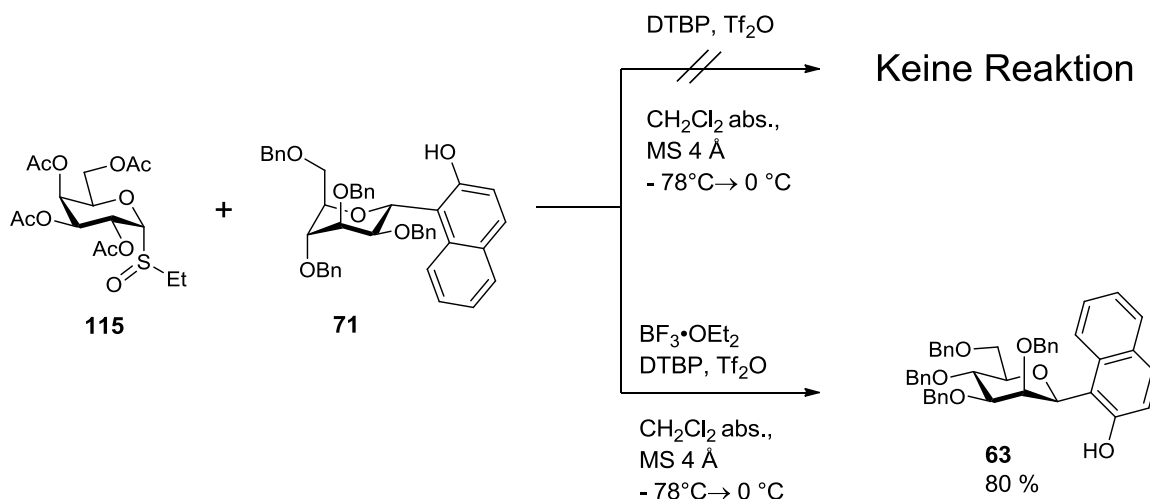
Schema 3.18: Synthese von Galactosylthiolen und -sulfoxiden als Glycosyldonoren.

Zunächst wurde **71** jeweils mit einem der beiden Thioglycoside **113** und **114** umgesetzt (Schema 3.19). Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen und Aktivierungsreagenzien gewählt. Es konnte jedoch weder mit NIS,^[229-232] noch mit DMTST^[233-235] das gewünschte Produkt isoliert werden. Bei der Verwendung von NIS/Trifluormethansulfonsäure^[229-231] fand keine Reaktion statt, auch nicht durch vorsichtige Zugabe von TMSOTf.^[232] Bei der Verwendung von DMTST^[236] wurde zwar eine Reaktion beobachtet, es ließ sich jedoch weder Produkt noch Nebenprodukt isolieren.



Schema 3.19: Umsetzung von **71** mit Thioglycosiden.

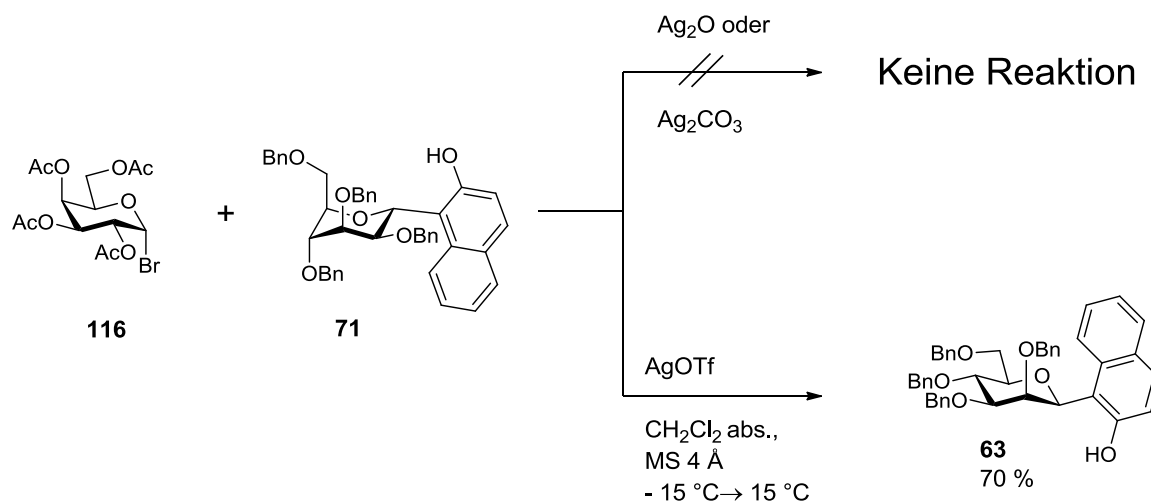
Nachdem die Verwendung von Thioglycosiden nicht erfolgreich war, wurden Sulfoxide als Donoren erprobt (Schema 3.20). In der klassischen Synthesevorschrift von *Kahne et al.*^[227] war das Sulfoxid mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O) bei tiefen Temperaturen (meist $-78\text{ }^\circ\text{C}$) aktiviert und anschließend mit einem Alkohol bzw. Phenol in Gegenwart einer starken, sterisch gehinderten Base umgesetzt worden. Nach Aktivierung von **115** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Tf_2O , anschließender Zugabe von **71** und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (DTBP) als Base, gefolgt von langsamer Erhöhung der Temperatur, konnte jedoch kein Reaktionsumsatz festgestellt werden. Daher wurde in einem weiteren Versuch unter den gleichen Bedingungen vorsichtig $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ zugegeben.^[228] Auch hier war zunächst kein Reaktionsumsatz zu beobachten, bis sich durch stöchiometrische Zugabe von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ das β -C-Mannosid **63** bildete, welches als einziges Produkt in einer Ausbeute von 80 % isoliert werden konnte.



Schema 3.20: Umsetzung von **71** mit Sulfoxiden.

Schließlich wurde die Glycosylierung von **71** nach Varianten der *Koenigs-Knorr*-Glycosylierung^[237] durch die Acetobromgalactose^[238] (**116**) versucht (Schema 3.21). Acetobromgalactose kann in einem Schritt durch Umsetzung von Galactosepentaacetat (**112**) mit HBr hergestellt werden.^[239-241] Die Aktivierung sollte durch einfache Silbersalze erfolgen. Zunächst wurden Silberoxid^[242-243] und Silbercarbonat^[244-245] unter verschiedenen Bedingungen getestet. Es wurde jedoch keine Produktbildung beobachtet und es kam

lediglich zu einer Zersetzung des Galactosylbromids. Daher wurde die Umsetzung mit dem reaktiveren Silbertriflat^[241,246-247] versucht. Auch hier wurde, wie bereits zuvor, nur die Anomerisierung von **71** beobachtet, wodurch lediglich das β -C-Mannosid **63** als Produkt in einer Ausbeute von 70 % erhalten wurde (Schema 3.21).



Schema 3.21: Versuche zur Koenigs-Knorr-Glycosylierung von **71**.

Die beschriebenen Versuche zeigten, dass die Glycosylierung der phenolischen Hydroxygruppe einen sehr reaktiven Donor erfordert, wenn sich ein besonders sterisch anspruchsvoller Substituent in *ortho*-Position befindet. Da allerdings die Bildung der C-glycosidische Bindung in **71** zwischen dem Kohlenhydratbaustein und dem Phenol reversibel ist, kann sie in Gegenwart reaktiver Promotoren wieder gespalten werden, wodurch **71** zum Naphthyl- β -C-mannosid **63** anomerisieren kann oder monosaccharidische O-Glycoside als Nebenprodukte gebildet werden können (siehe z.B. Schema 3.17). Deshalb scheinen Naphthyl- α -C-glycoside wie **71** nicht geeignet für die Synthese von Phenyl-*ortho*-O/C-diglycosiden wie **98**.

3.4 Synthese von O/C-Diglycosiden aus β -C-Galactosiden

Da die O-Glycosylierung der Naphthyl- α -C-glycoside aufgrund des zu hohen sterischen Anspruches und der zu geringen Stabilität nicht möglich war, wurde entschieden, anstelle von **97**, das entsprechende Regioisomer **117** zu synthetisieren und auf seine Eignung als Inhibitor für Selektin-Ligand-Wechselwirkungen zu testen. In diesem Falle wurde von den entsprechenden Phenyl- β -C-galactosiden ausgegangen und der Mannose- bzw. Fucosebaustein sollte O-glycosidisch angeknüpft werden. Nach anschließender Anbindung des Säurebausteins sollten die potentiellen Mimetika **117** und **118** erhalten werden (Abb. 3.7).

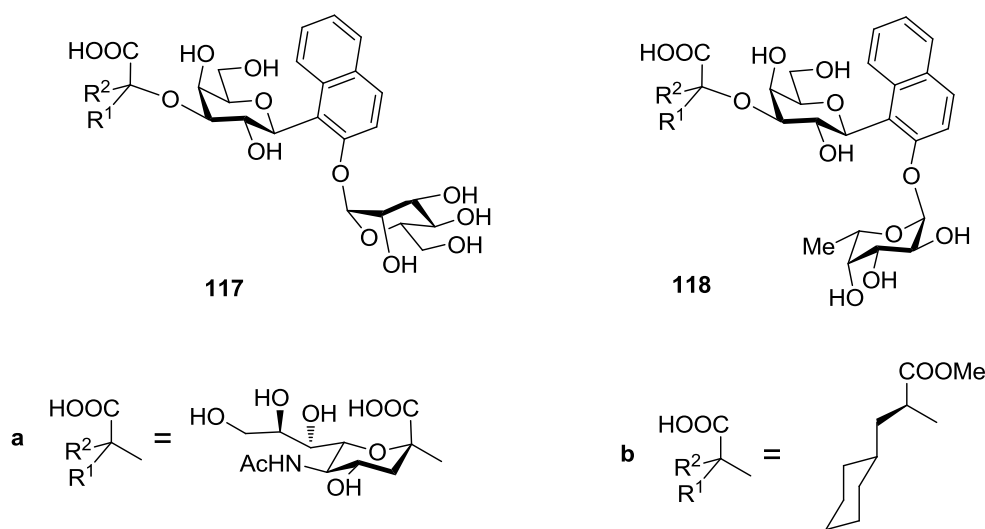
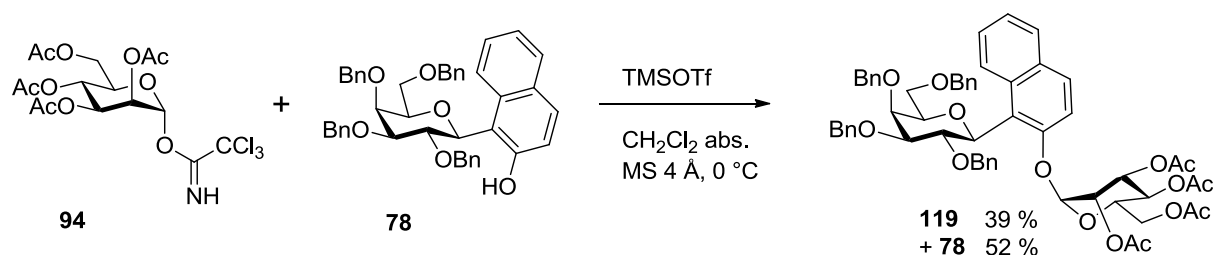


Abbildung 3.7: Alternative Sialyl-Lewis^X-Mimetika basierend auf Naphthyl-C-galactosiden.

3.4.1 Erprobung geeigneter Mannosyl- und Fucosyldonoren

Ausgangspunkt für die Synthese war zunächst das Naphthyl-C-glycosid **78**. Ausgehend hiervon sollten geeignete Bedingungen für die Anbindung des zweiten Saccharidbausteins an die phenolische Hydroxylgruppe gefunden werden. Am naheliegendsten war, auch hier zuerst die Umsetzung von **78** mit dem acetylgeschützten Trichloracetimidat^[207] **94** in Gegenwart von TMSOTf zu versuchen (Schema 3.22). Da **78** unter denselben Bedingungen selektiv gebildet wurde, war davon auszugehen, dass es unter den Reaktionsbedingungen ausreichend stabil ist. Auf diese Weise wurde das erste synthetische *ortho*-O/C-Diglycosid **119** in einer Ausbeute von 38 % erhalten. Nicht umgesetztes **78** ließ sich außerdem fast vollständig reisolieren. Daher wurde versucht, durch längere Reaktionszeiten, einem größeren Anteil **94** sowie höhere Konzentrationen an Promotor die Ausbeute zu optimieren. Die Steigerung der Ausbeute fiel allerdings gering aus, während der Anteil an reisolierbarem **78** deutlich zurückging.



Schema 3.22: Erste Synthese eines *ortho*-O/C-Diglycosides.

Da grundsätzlich nicht auszuschließen war, dass sich statt **119** das entsprechende Di-C-glycosid gebildet haben könnte, wurde anhand zweidimensionaler NMR-Experimente (HSQC und HMBC) die Regiochemie nachgewiesen (Abb. 3.8). Im Ausschnitt des HSQC-Spektrum ist deutlich der Kontakt des H-1 der Galactose auf den entsprechenden C-1-Kohlenstoff bei 75 ppm (Analog zu **78**) sowie der Kontakt des H-1 der Mannose auf den entsprechende C-1 Kohlenstoff zu sehen. Dieser hat eine für Acetale typische chemische Verschiebung^[248] von 96 ppm, was bedeutet, dass es sich um das O-Mannosid handelt. Im Ausschnitt des HMBC sieht man zum einen die zu **78** analogen Kontakte vom H-1 des Galactosebausteins zu den Kohlenstoffen C-1, C-2 und C-8a des Naphthols, zum anderen den Kontakt des H-1 der Mannose ebenfalls auf das C-2 des Naphthols. Aus diesen spektroskopischen Ergebnissen lässt sich die Struktur von **119** zweifelsfrei ableiten.

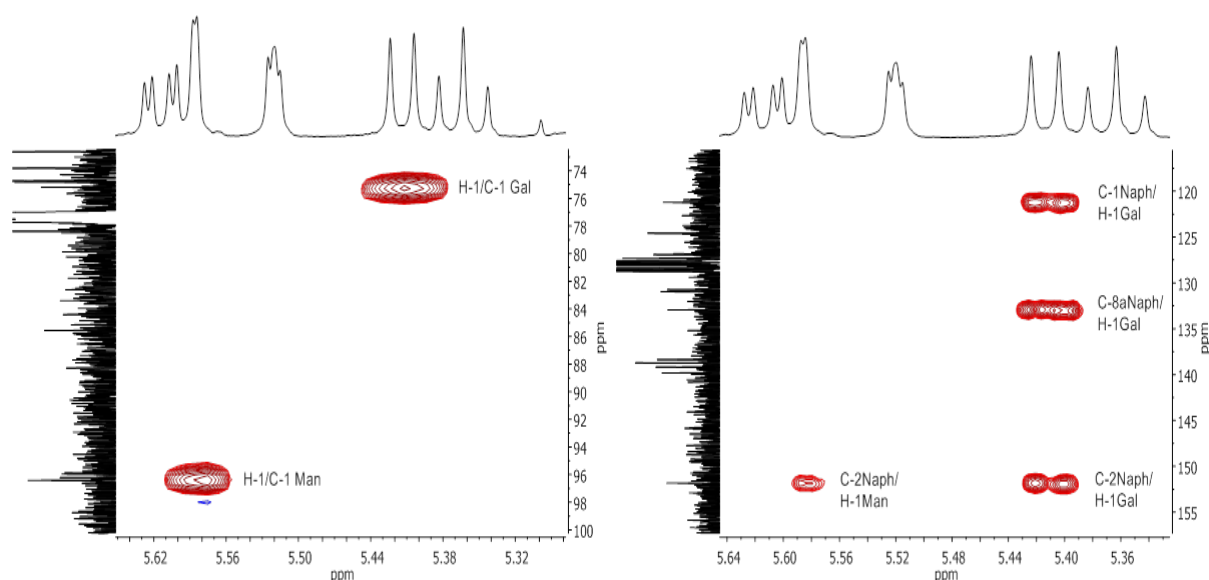
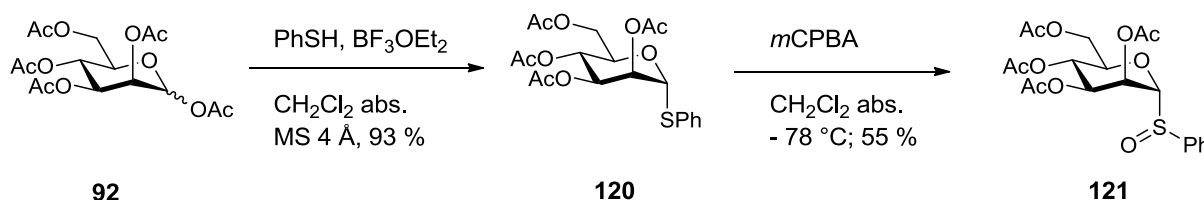


Abbildung 3.8: Ausschnitt aus HSQC und Ausschnitt aus HMBC von **119**.

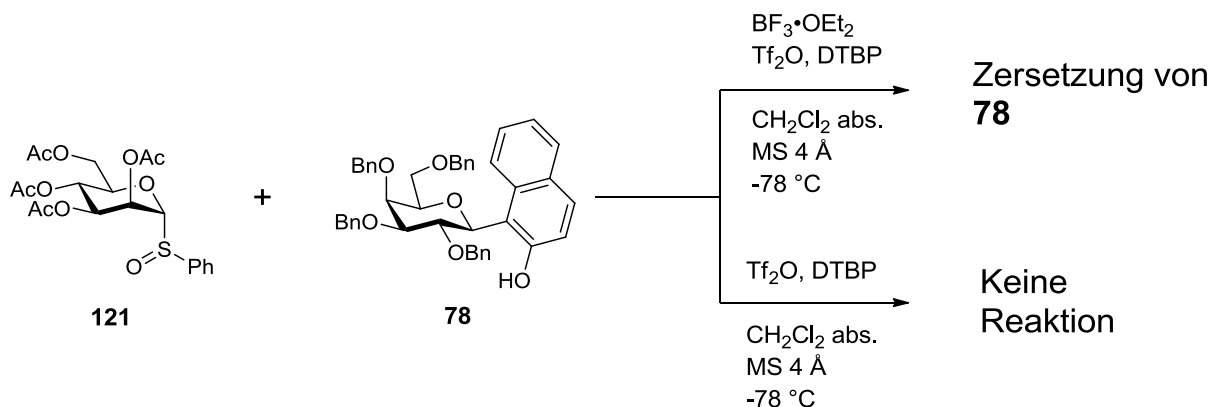
Da sich die Ausbeute bei der Synthese von **119** mit Trichloracetimidaten nicht über 40 % steigern ließ, wurden nun alternative Mannosyldonoren eingesetzt. Daher wurde zunächst aus

Mannosepentaacetat (**92**) mit Thiophenol in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ das Phenylthiomannosid **120**^[249] in einer Ausbeute von 93 % hergestellt. Dieses konnte dann mit *m*CPBA in einer Ausbeute von 55 % in das entsprechende Sulfoxid^[250] **121** überführt werden (Schema 3.23).



Schema 3.23: Synthese weiterer Mannosyldonoren.

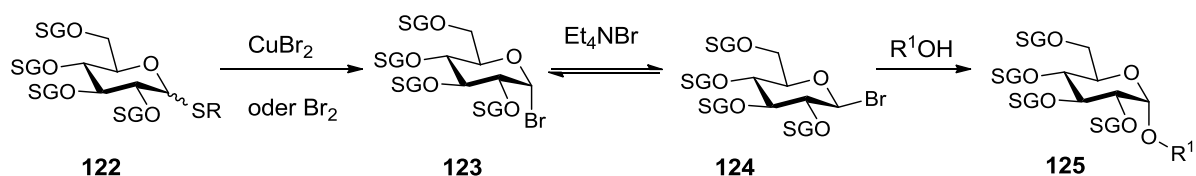
Anschließend wurde auch hier versucht, **121** nach den Methoden von Kahne et al.^[227-228] an **78** zu glycosylieren (Schema 3.24). Aufgrund der höheren Stabilität des β -C-Galactosids **78** gegenüber dem α -C-Mannosid **71** wurde die Reaktion direkt in Gegenwart stöchiometrischer Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ durchgeführt^[228], um die Reaktivität des Systems zu erhöhen. Es wurde jedoch keine Produktbildung beobachtet, sondern lediglich eine Zersetzung des Eduktes **78**. Bei substöchiometrischen Mengen von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bzw. ohne Zusatz einer starken Lewisäure^[227] wurde keine Reaktion des Glycosylakzeptors beobachtet.



Schema 3.24: Versuche der Diglycosidsynthese nach Kahne.

Daher sollte ein Versuch mit dem Thioglycosid **120** unternommen werden. Da aber die vorherigen Versuche mit NIS (kein Reaktionsumsatz) und DMTST (zu viele Nebenreaktionen) nicht erfolgreich waren (siehe Kap. 3.3), sollte diesmal die Glycosylierung nach Lemieux^[251-252] analog der Variante von Ogawa^[253] erfolgen (Schema 3.25). Lemieux et al. haben eine Methode gefunden, mit der man α -Glycosylhalogenide selektiv in α -Glycoside überführen kann. In Gegenwart eines quartären Ammoniumsalzes wie Tetraethylammoniumbromid, lässt sich das α -Glycosylhalogenid **123** partiell zum

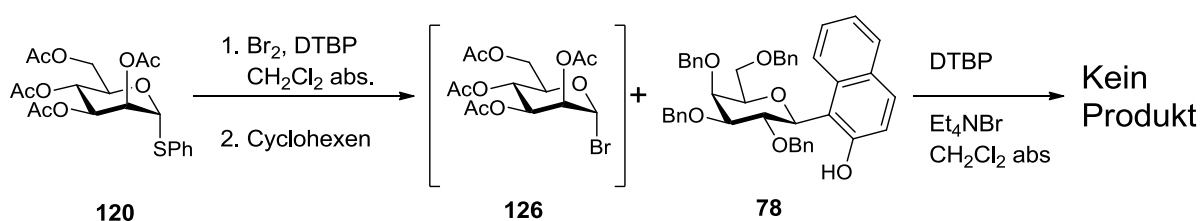
entsprechenden β -Halogenid **124** isomerisieren. Da dieses nicht mehr durch den anomeren Effekt stabilisiert wird, reagiert es deutlich schneller mit potentiellen Glycosylakzeptoren. Fügt man nun zum Beispiel einen Alkohol in Gegenwart einer starken Base zu, reagiert ausschließlich das β -Halogenid in einer S_N2 -artigen Reaktion und man erhält selektiv das α -Glycosid **125**.^[251-252]



Schema 3.25: Mechanismus der Glycosylierung nach Lemieux in einer Variante von Ogawa.

Da die benzylgeschützten Glycosylhalogenide oft nicht stabil und daher schlecht handhabbar sind, wurde nach Wegen gesucht, diese *in-situ* zu erzeugen. So können Thioglycoside wie **122** durch Umsetzung mit Kupfer-(II)-bromid^[253] bzw. elementarem Brom^[254-255] in das α -Bromid **123** überführt werden, welches dann unter *Lemieux*-Bedingungen zum α -Glycosid **125** weiterreagieren kann.

Analog dieser Vorschriften wurde das Thioglycosid **120** mit elementarem Brom in Gegenwart von DTBP in das Mannosylbromid **126** überführt. Überschüssiges Brom wurde anschließend mit Cyclohexen vernichtet. Anschließend sollte die Verbindung **126** dann mit **78** in Gegenwart von Tetraethylammoniumbromid und DTBP umgesetzt werden (Schema 3.26). Es konnte jedoch kein Reaktionsumsatz beobachtet werden. Nach der Aufarbeitung ließ sich neben dem Edukt **78** lediglich das Hydrolyseprodukt des zwischenzeitlich gebildeten Bromids **126** isolieren.

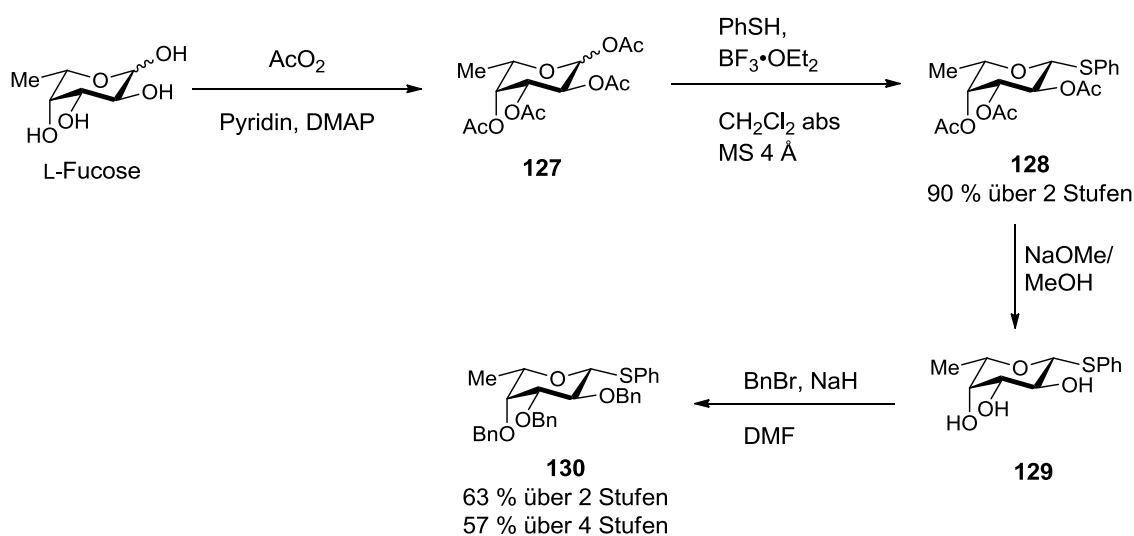


Schema 3.26: Versuch der Diglycosidsynthese nach Lemieux.

Da keine alternativen Bedingungen zur O-Mannosylierung von **78** gefunden werden konnten, wurde 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannosyl-trichloracetimidat (**94**) als Mannosyldonor sowie TMSOTf als Promotor zur Synthese von **119** verwendet, obwohl die Ausbeute nicht zufriedenstellend war.

Als nächstes sollte nach einer Möglichkeit zur α -selektiven Anbindung eines L-Fucosebausteins an die phenolische Hydroxygruppe von **78** gesucht werden. Die Verwendung von Esterschutzgruppen, wie beim Mannosyldonor **94**, war dabei nicht möglich, da deren Nachbargruppeneffekt zur Bildung der entsprechenden β -Fucoside führt. Daher wurde entschieden, Etherschutzgruppen zu verwenden, da diese die ohnehin hohe Reaktivität der Fucose noch steigern sollten, was für die Glycosylierung der sterisch stark gehinderten Hydroxylgruppe in *ortho*-Position zum Galactosylrest von Vorteil sein sollte. Da aber bei Verwendung von benzylgeschützten Donoren die intermediär gebildeten O-Naphthylglycoside in Gegenwart von Lewisäuren schnell zu C-Glycosiden umlagern können,^[163] muss auf Lewisäure-freie Glycosylierungsmethoden zurückgegriffen werden. Deshalb wurde nochmals versucht, Thioglycoside einzusetzen, in der Annahme, dass die stark erhöhte Reaktivität, im Vergleich zu den bereits verwendeten Donoren, ausreicht.

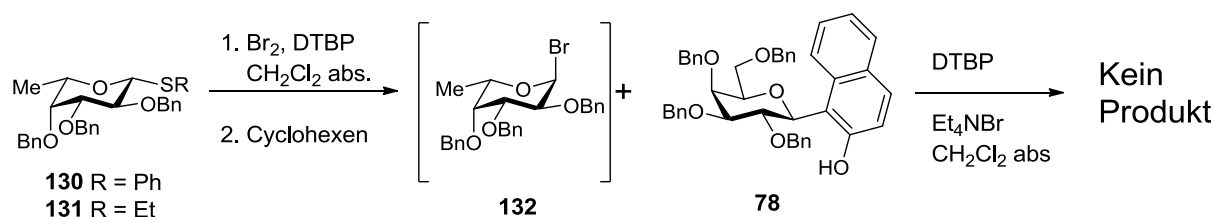
Es wurde zunächst L-Fucose nach der bewährten Methode mit Essigsäureanhydrid und DMAP in Pyridin in das Fucosetetraacetat^[191] (**127**) überführt, welches anschließend mit Thiophenol in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ umgesetzt wurde. Phenyl-thio- β -L-fucosid^[256] **128** wurde in einer Ausbeute von 90 % über 2 Stufen erhalten. Nachfolgend wurden die Acetylgruppen unter *Zemplén*-Bedingungen^[257] mit Natriummethanolat in Methanol abgespalten und die freien Hydroxylgruppen von **129** mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF in die Benzylether überführt. Phenyl-2,3,4-tribenzyl-1-thio- β -L-fucosid^[256] (**130**) wurde auf diese Weise über vier lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 57 % erhalten.



Schema 3.27: Synthese des Fucosyldonors **130**.

Das Phenylthiofucosid **130** sowie das analoge Ethylthiofucosid **131** wurden ebenfalls in einer *Lemieux*-analogen Glycosylierung von **78** eingesetzt (Schema 3.28). Dazu wurden die

Thioglycoside auch hier zunächst mit elementarem Brom in das Bromid **132** überführt. Überschüssiges Brom wurde mit Cyclohexen vernichtet und das rohe Bromid ohne Reinigung weiter eingesetzt. Auch hier wurde zur Mischung aus dem Glycosylakzeptor **78** und dem Glycosyldonor **132** DTBP als sterisch anspruchsvolle, nicht-nukleophile Base sowie Tetraethylammoniumbromid zur Anomerisierung von **132** zugegeben. Auch bei dieser Reaktion ließ sich kein Produkt isolieren. Bei der Aufarbeitung wurde erneut lediglich das zwischenzeitlich entstandene Bromid hydrolysiert.

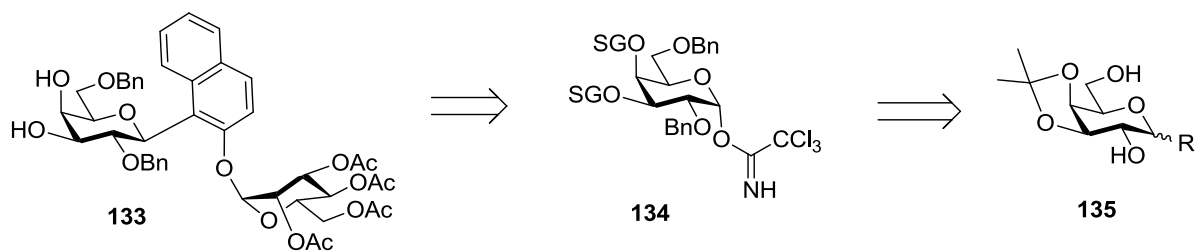


*Schema 3.28: Versuch der Lemieux-Glycosylierung von **78** mit benzylierten Fucosyldonoren.*

3.4.2 Geeignetes Schutzgruppenmuster zur chemischen Anbindung des Säurebausteins an die Galactose

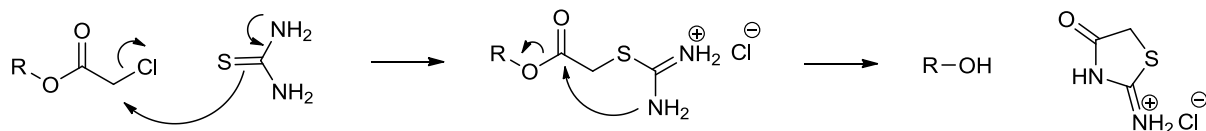
Ausgangspunkt für die Synthese der weiteren Mimetika sollte das Diglycosid **119** sein. Wie aber bereits erläutert, muss für eine chemische Anbindung an die Position 3 des Galactosebausteins zumindest die reaktivere Position 6 blockiert sein. Zwischen den drei übrigen Hydroxylgruppen an 2, 3 und 4 kann zugunsten der 3 Position differenziert werden (siehe Kap. 3.3, Schema 3.15). Auch bei einer gleichzeitigen Blockierung der Positionen 2 und 6 sollte die regioselektive Anbindung der Säurebausteine nach den gezeigten Methoden möglich sein.

Geeignet wäre also zum Beispiel das Diglycosid **133**, bei dem die Positionen 2 und 6 als Benzylether geschützt sind. Die Benzylether sind notwendig, um die Aktivität des Galactosyldonors **134** bei der C-Glycosylierung von β -Naphthol nicht zu stark abzusenken. Die selektive Einführung der Benzylgruppen an den gewünschten Positionen gestaltet sich bei der Galactose unproblematisch, da sich nach selektiver Blockierung der anomeren Position die Positionen 3 und 4 selektiv als Isopropylidenacetal schützen lassen wie in **135**. Anschließend können die Positionen 2 und 3 in die Benzylether überführt werden.



Schema 3.29: Schutzgruppenmuster an der Galactose, zur regioselektiven Anbindung des Säurebausteins.

Da Isopropylidengruppen unter den Glycosylierungsbedingungen nicht stabil sind, muss vorher ein Wechsel der Schutzgruppen stattfinden. Diese müssen sich orthogonal zu den verwendeten Acetyl- und Benzylgruppen verhalten, da sie zur Anbindung des Säurebausteins des Diglycosides selektiv abgespalten werden müssen. Deshalb wurden Chloracetylgruppen verwendet, welche sich analog zu Acetylgruppen einführen lassen und durch Umsetzung mit Thioharnstoff selektiv abgespalten werden können (Schema 3.30).^[258]

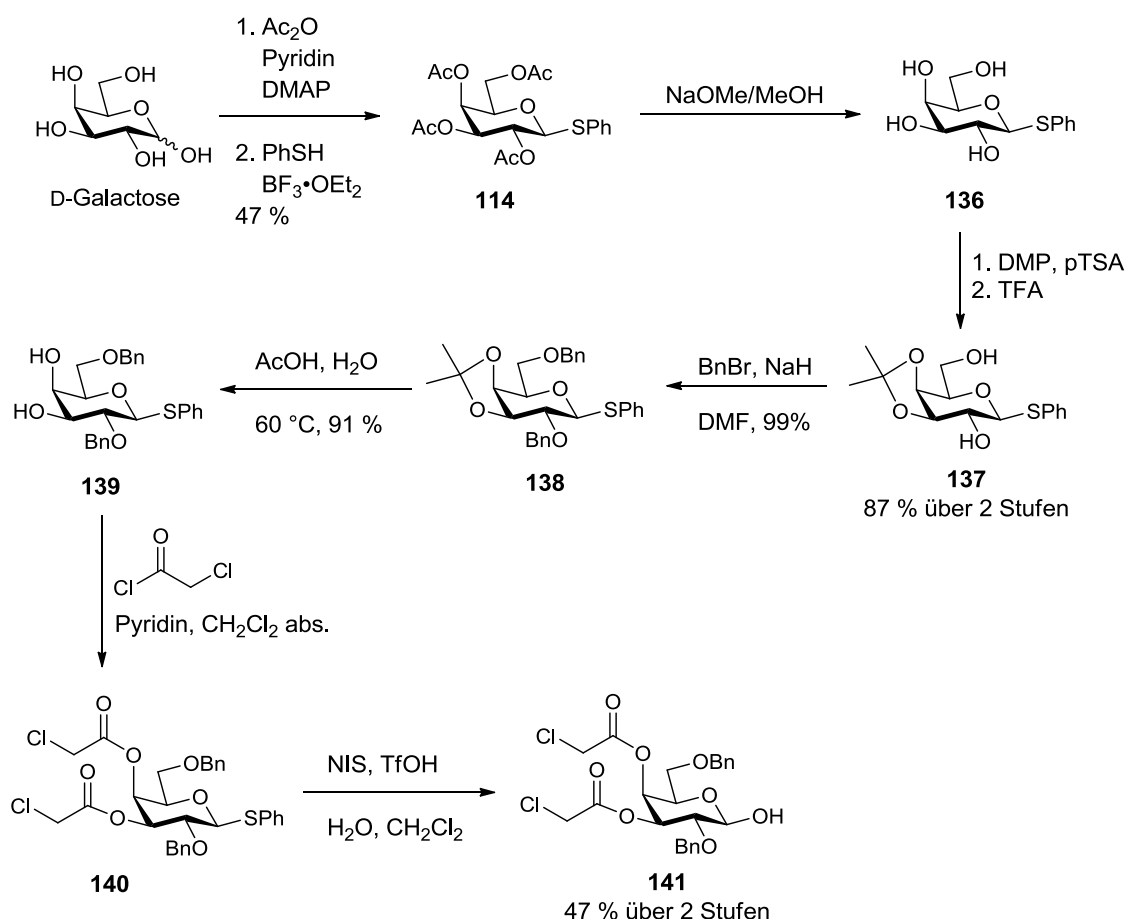


Schema 3.30: Mechanismus der selektiven Abspaltung von Chloracetylgruppen.

Das Chlorid der Chloracetylgruppe kann durch den Schwefel des Thioharnstoffes nukleophil substituiert werden. Danach kann der Stickstoff der Amidingruppe intramolekular an der angebundenen Carbonylgruppe angreifen. Dabei wird die Acetylgruppe, unter Cyclisierung zum Lactam, abgespalten und man erhält dadurch die freie Hydroxylgruppe (Schema 3.30).^[258]

Ausgangspunkt für die Einführung der Chloracetylschutzgruppen war das acetylgeschützte Phenyl-1-thiogalactosid **114**^[224] (Schema 3.31). Die Thiogruppe dient in diesem Fall als Schutzgruppe des Anomeren Zentrums und nicht wie zuvor als aktivierende Gruppe eines Glycosyldonores. Zunächst wurden die Acetylgruppen unter *Zemplén*-Bedingungen^[257] abgespalten. Die 3- und 4-Hydroxygruppen des erhaltenen Phenyl-1-thio- β -D-galactosids^[259] (**136**) ließ sich mit 2,2-Dimethoxypropan (DMP) und *para*-Toluolsulfonsäure (pTSA) als Isopropylidenacetal schützen.^[260] Dabei kann es auch zur Bildung gemischter Ketale an den Positionen 2 und 6 kommen. Um diese wieder zu hydrolysieren wurde die Mischung kurz mit verdünnter Trifluoressigsäure (TFA) gerührt.^[261] Dabei wurden selektiv die gemischten Ketale gespalten, während die gewünschte Isopropylidengruppe an der Position 3:4 erhalten blieb, so dass man das Phenyl-3:4-isopropyliden-1-thio- β -D-galactosid^[260] (**137**) in einer Ausbeute von 87 % über 2 Stufen erhielt. Anschließend wurden die zwei freien

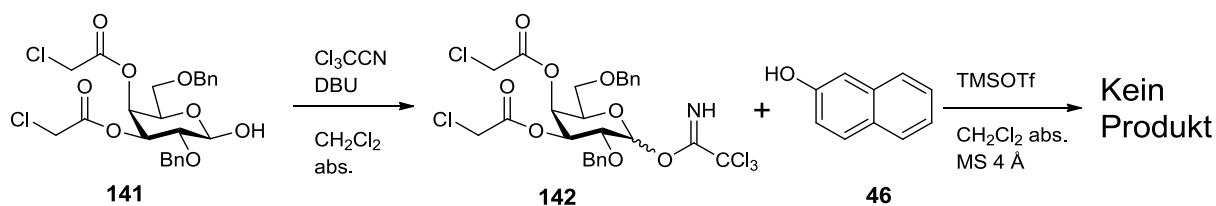
Hydroxygruppen mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF in annähernd quantitativer Ausbeute in die Benzylether überführt.^[262] Die Isopropylidengruppe von **138** lässt sich durch 60 %-ige Essigsäure bei 60 °C Reaktionstemperatur in einer Ausbeute von 91 % hydrolysieren.^[263] Die Umsetzung der erhaltenen Verbindung **139** mit Chloracetylchlorid in abs. Pyridin ergab das vollgeschützte Galactosid **140**, mit dem gewünschten Schutzgruppenmuster.



Schema 3.31: Einführung des Schutzgruppenmusters an der Galactose.

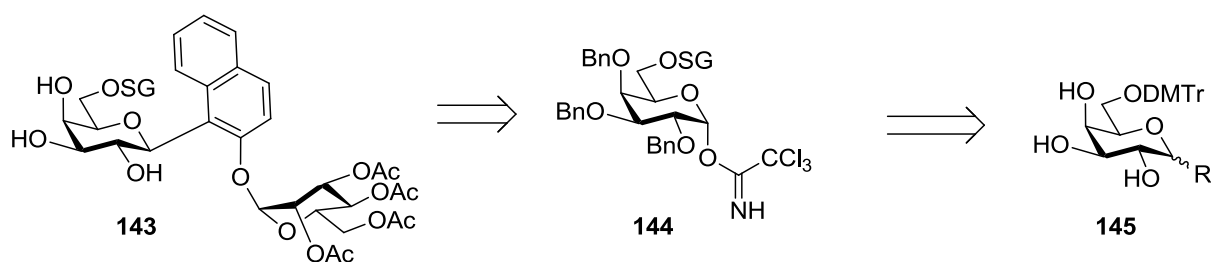
140 musste vor der Glycosylierung zunächst in das entsprechende Trichloracetimidat **142** überführt werden. Dazu wurde zunächst die Thiogruppe am anomeren Zentrum mit NIS und Trifluormethansulfonsäure hydrolysiert^[264-265] (Schema 3.31) und das freie Galactosid **141**^[266] mit Trichloracetonitril und DBU ins Trichloracetimidat **142** überführt (Schema 3.32). Dieses sollte anschließend unter den bewährten Reaktionsbedingungen mit β -Naphthol in Gegenwart von TMSOTf umgesetzt werden. Das gewünschte C-Glycosid konnte jedoch nicht isoliert werden (Schema 3.32). Stattdessen wurde ein Gemisch aus verschiedenen Kohlenhydratverbindungen erhalten, welches sich nicht genauer identifizieren ließ. Das ¹H-NMR-Spektrum der Mischung legte nahe, dass neben dem Hydrolyseprodukt von **142** auch

um weitere Zerfallsprodukte von **142** entstanden sein könnten, was bedeuten würde, dass der Donor unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil war.



Schema 3.32: Glycosylierungsversuch mit chloracetylgeschütztem Galactosyldonor **142**.

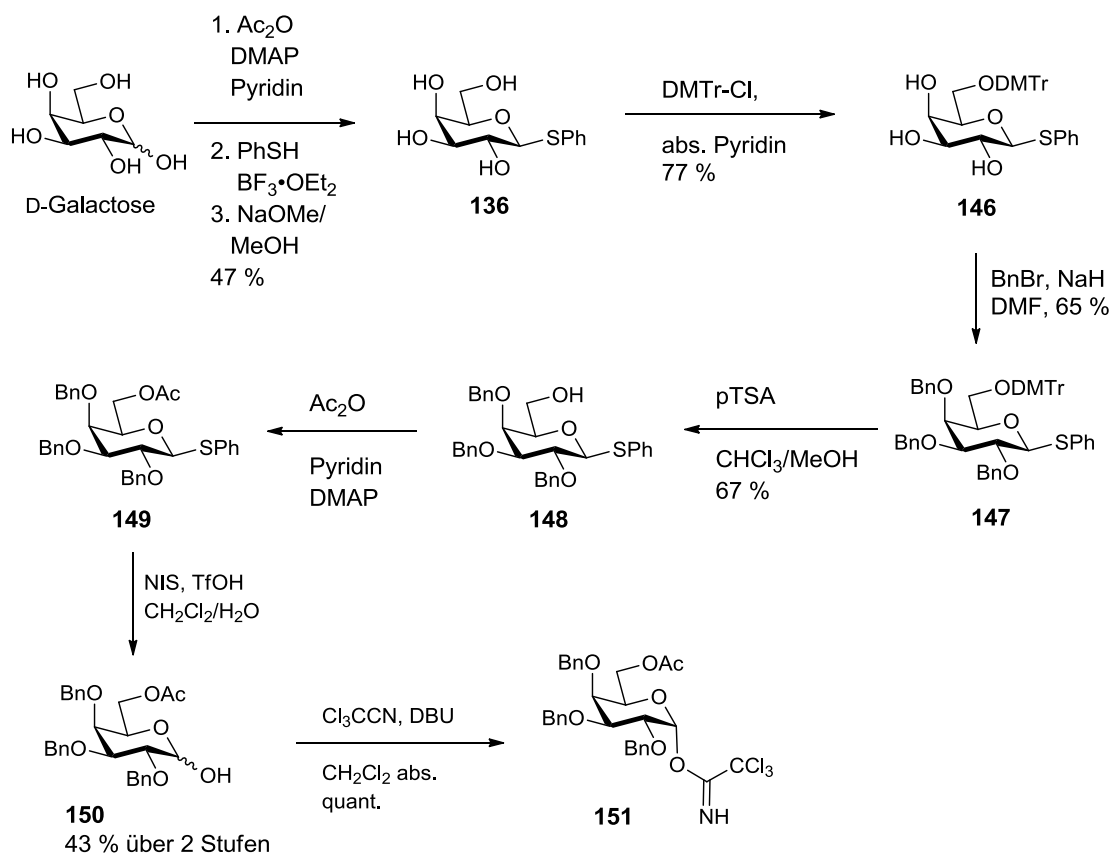
Nachdem der Versuch mit dem chloracetylgeschütztem Galactosyldonor **142** nicht erfolgreich war, wurde ein alternatives Schutzgruppenmuster verwendet. Dabei sollte nur die Position 6 orthogonal zu den andern Positionen (2, 3, 4) geschützt werden, da diese nach Abspaltung der Schutzgruppen gegeneinander differenziert werden können (siehe Kap.3.3, Schema 3.15) und somit eine chemische Anbindung des Säurebausteins an das Diglycosides **143** möglich sein sollte (Schema 3.33). Um eine möglichst hohe Aktivität des benötigten Donors **144** zu erreichen, sollten die Hydroxygruppen 2, 3 und 4 als Benzylether geschützt werden. Um diese selektiv einführen zu können, musste nach der anomeren Position zunächst die Position 6 selektiv geschützt werden. Mögliche Schutzgruppen hierfür sind Tritylgruppen^[267] wie z.B. die 4,4'-Dimethoxytritylgruppe^[268-269] (DMTr), da die Tritylchloride aufgrund ihres sterischen Anspruches bevorzugt mit primären Alkoholen reagieren.^[207] Da diese jedoch unter sauren Bedingungen nicht stabil sind, musste nach Benzilylierung von **145** die Dimethoxytritylgruppe gegen eine andere Schutzgruppe ausgetauscht werden.



Schema 3.33: Alternatives Schutzgruppenmuster am Galactosyldonor.

Ausgangspunkt für die Synthese des Galactosyldonors **151**^[270] war auch hier das Phenyl-1-thio- β -D-galactosid^[259] (**136**) (Schema 3.34). Dies konnte mit 4,4'-Dimethoxytritylchlorid in einer Ausbeute von 77 % selektiv an Position 6 geschützt werden. Die Dimethoxytritylgruppe wurde gewählt, da sie sich leichter wieder hydrolysieren lassen sollte als die unsubstituierte Tritylgruppe.^[268,271] Anschließend wurden die übrigen freien Hydroxylgruppen mit

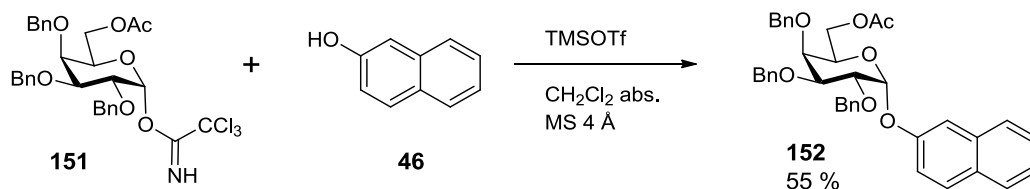
Benzylbromid und Natriumhydrid in 65 %-iger Ausbeute in die Benzylether überführt. Die Abspaltung der Dimethoxytritylgruppe mit pTSA in einem Gemisch aus Chloroform und Methanol ergab in einer Ausbeute von 67 % die Verbindung **148**.^[269,272] Damit die Deblockierung an der Position 6 am Galactosylrest zusammen mit der Deblockierung der Hydroxygruppen des Mannosebausteins in einem Schritt erfolgen kann, wurde die freie Hydroxygruppe an der Position 6 von **148** ebenfalls in eine Acetylgruppe überführt. Diese Reaktion wurde wie gewohnt mit Essigsäureanhydrid und DMAP in Pyridin durchgeführt. Durch anschließende Hydrolyse der anomeren Thiofunktion mit NIS und Trifluormethansulfonsäure^[264-265] wurde die 6-Acetyl-2,3,4-tribenzyl-galactose^[273-274] (**150**) in einer Ausbeute von 43 % über zwei Stufen erhalten. Zum Schluss musste **150** nur noch in das Trichloracetimidat **151** überführt werden, was quantitativ mit Trichloracetonitril und DBU gelang.^[275]



Schema 3.34: Synthese des Galactosyl donors **151**.

Die nachfolgende Glycosylierung von **151** an β -Naphthol (**46**) in Gegenwart von TMSOTf ergab jedoch lediglich das α -O-Galactosid **152** in einer Ausbeute von 55 % (Schema 3.35). Eine weitere Umlagerung zum entsprechenden C-Glycosid wurde auch bei längerer Reaktionsdauer und erhöhter Konzentration an TMSOTf nicht beobachtet. Demnach war die Reaktivität des Donors **151** nicht hoch genug zur Bildung des C-Glycosides. Daher scheinen

nur perbenzylgeschützte Galactosyldonoren geeignet für die C-Glycosylierung von Phenolen zu sein. Deshalb muss die Synthese der Sialyl-Lewis^X-Mimetika über das Diglycosid **119** (siehe Schema 3.22) erfolgen. Um eine chemische Anbindung des Säurebausteins an Position 3 des Galactosebausteins zu ermöglichen, sind nach Entfernung der Benzylgruppen noch weitere Schutzgruppenoperationen notwendig.



*Schema 3.35: Glycosylierung von **151** an β -Naphthol (**46**) in Gegenwart von TMSOTf.*

3.5 Versuche zur enzymatischen Anbindung der *N*-Acetylneuraminsäure

Nachdem die Versuche, weitere *ortho*-O/C-Diglycosylnaphthole als Ausgangsverbindung für die Synthese der Sialyl-Lewis^X-Mimetika herzustellen, nicht erfolgreich waren, wurde für die weitere Synthese vom Diglycosid **119** ausgegangen, welches durch Anbindung der Sialinsäure zum Tetrasaccharidmimetikum verlängert werden sollte. Um komplizierte Schutzgruppenoperationen zu vermeiden, sollte eine enzymatische Anbindung der Sialinsäure versucht werden.

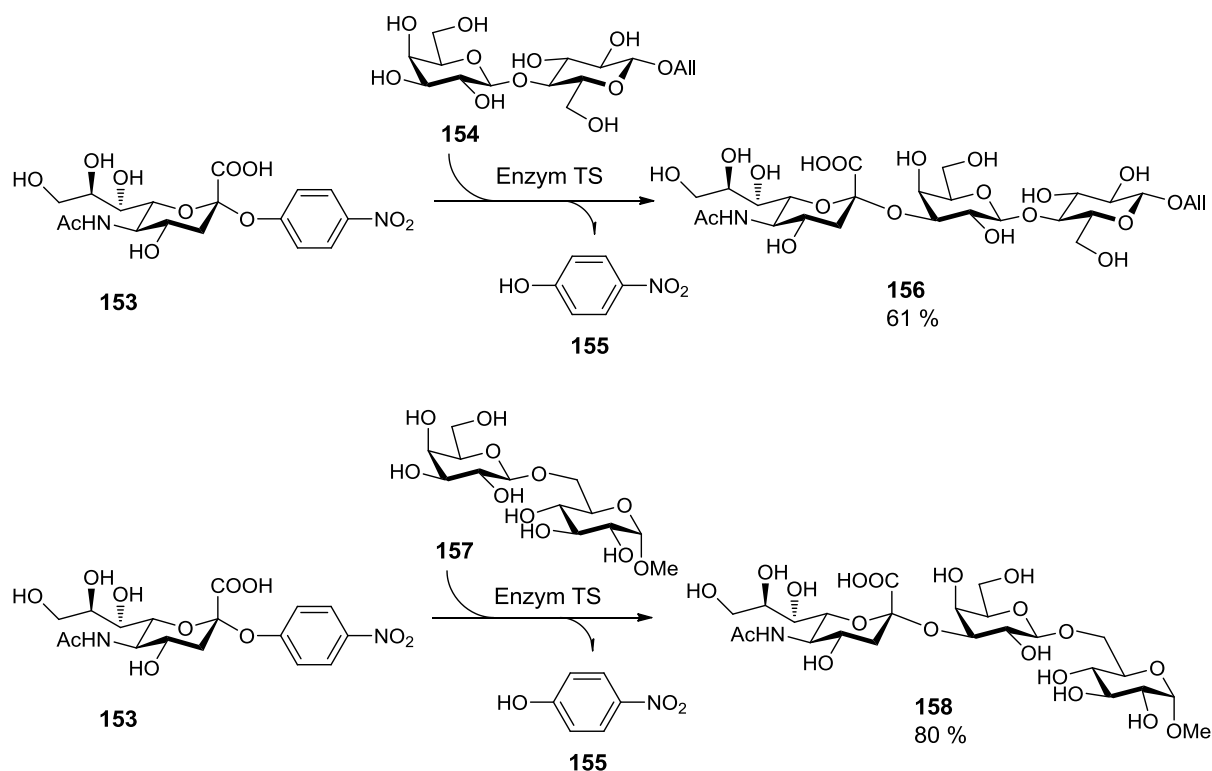
3.5.1 Enzymatische Sialylierungen in der Literatur

Die häufigsten in der Literatur verwendeten Enzyme zur Sialylierung sind die natürlich vorkommenden Sialyltransferasen,^[276-280] welche auch schon für die Synthese von natürlichen Selektinliganden verwendet wurden.^[45,89] Ein großer Nachteil ist dabei, dass nur Nucleotiddonoren verwendet werden können, welche oft nur schwer zugänglich sind.^[281] Daher wurde versucht, Sialidasen zu nutzen. Sialidasen sind gut verfügbar und akzeptieren auch einfachere Donoren wie *para*-Nitrophenyl- α -*N*-acetylneuraminsäure^[282] (pNP- α -Neu5Ac) (**153**).^[283-285] Da Sialidasen in der Natur aber die Hydrolyse von sialinsäuretragenden Oligosacchariden katalysieren, muss durch spezielle Reaktionsbedingungen erreicht werden, dass die Rückreaktion bevorzugt wird. Die Ausbeuten sind dabei geringer als bei der Verwendung von Transferasen.^[286]

Ein neues Enzym zur Sialylierung ist die Trans-Sialidase von *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*),^[287-289] einem parasitären Einzeller, welcher die *Chagas*-Krankheit auslöst. Es wurden bereits große Anstrengungen unternommen die Struktur und den Mechanismus des Enzyms aufzuklären.^[290-291] Da *T. cruzi* keine Sialinsäure synthetisieren kann,^[292] nutzt es die Trans-Sialidase um Sialinsäure von Glycokonjugaten in der Umgebung auf die eigenen Oberflächenmucine zu übertragen und so die eigenen Epitope im Körper zu maskieren.^[289]

Diese Fähigkeit macht die Trans-Sialidase von *T. cruzi* interessant für die Synthese von Oligosacchariden.^[294] Im Gegensatz zu Transferasen können einfache Donoren wie pNP-Neu5Ac^[282] (**153**) eingesetzt werden, um regioselektiv die 3-Position eines Galactosylrestes zu sialylieren (Schema 3.36).^[281,293] Dabei differenziert das Enzym auch gegenüber anderen Glycosylresten und zeigt gleichzeitig eine hohe Toleranz gegenüber Substraten, solange der Galactosylrest, welcher als Sialyl-Akzeptor dienen soll, β -konfiguriert ist. α -Galactoside

werden hingegen nicht erkannt. Außerdem zeigt das Enzym eine hohe Stereoselektivität, da die Neuraminsäure ausschließlich α -konfiguriert angebunden wird. Gleichzeitig werden mit der Trans-Sialidase höhere Ausbeuten erreicht, als bei der Verwendung von Sialidasen zur Synthese von sialylierten Sacchariden.^[281,293] Deshalb sollte das Enzym für die Sialylierung von **119** verwendet werden.



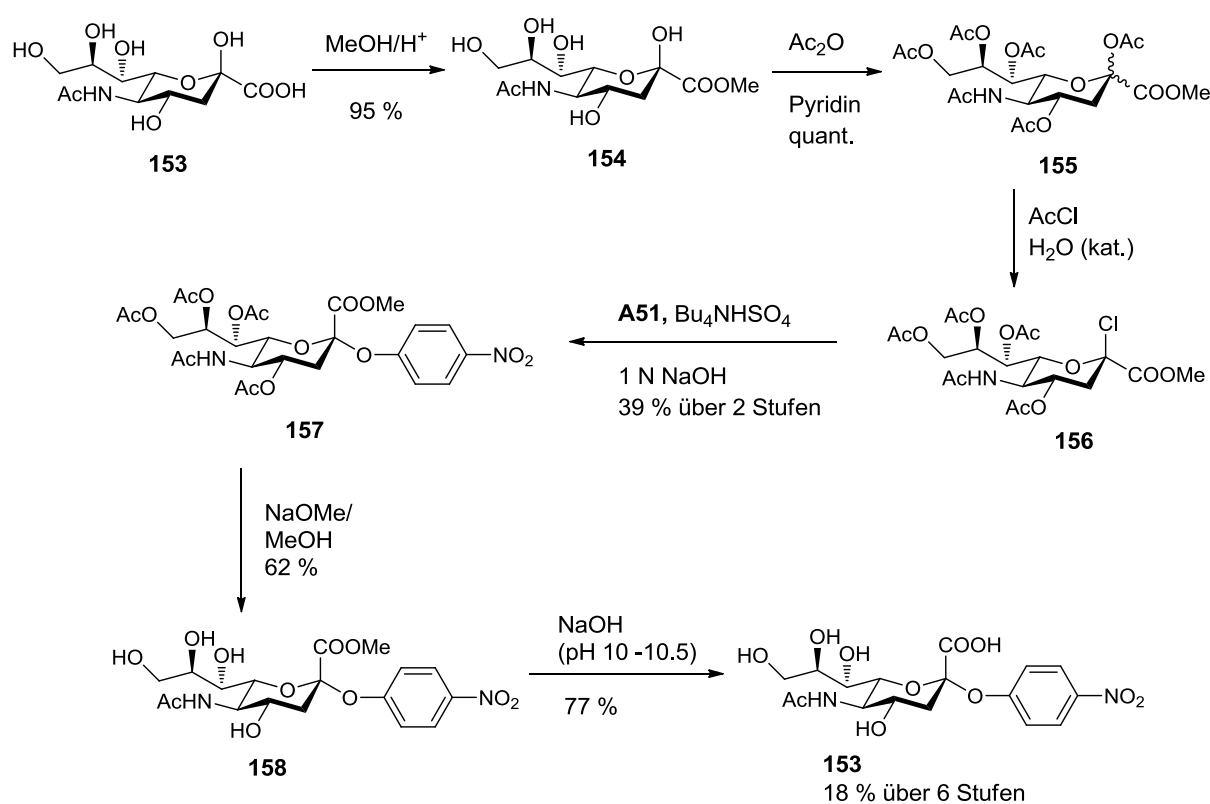
Schema 3.36: Literaturbeschriebene Sialylierung mit Trans-Sialidase aus *T. cruzi*.^[281,293]

3.5.2 Sialylierung mit Trans-Sialidase von *T. cruzi*

Der Klon, der die Trans-Sialidase von *T. cruzi* kodiert,^[294] wurde von der Arbeitsgruppe Thiem zur Verfügung gestellt. Dr. Patrik Ziegelmüller von der Universität Hamburg hat daraus das rekombinante Enzym in *E. coli* exprimiert, gereinigt und in Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (Tris-Puffer, pH 7.6) gelöst, bereit gestellt.

Der benötigte Donor *p*NP-Neu5Ac^[282] (**153**) wurde von Danuta Kowalczyk nach bekannter Literatur synthetisiert (Schema 3.37).^[282,295-298] Dazu wurde zunächst die *N*-Acetylneuraminsäure mit Methanol in einer Ausbeute von 95 % in den Methylester **160** überführt.^[295-296] Die anschließende Peracetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin verlief in quantitativer Ausbeute zu **161**,^[296-297] welches als Anomerengemisch erhalten wurde. Die Umsetzung von **161** zum β -Chlorid **162**^[295] mit Acetylchlorid und katalytischen Mengen Wasser und die nachfolgende Reaktion mit *para*-Nitrophenol (**155**) in Gegenwart von

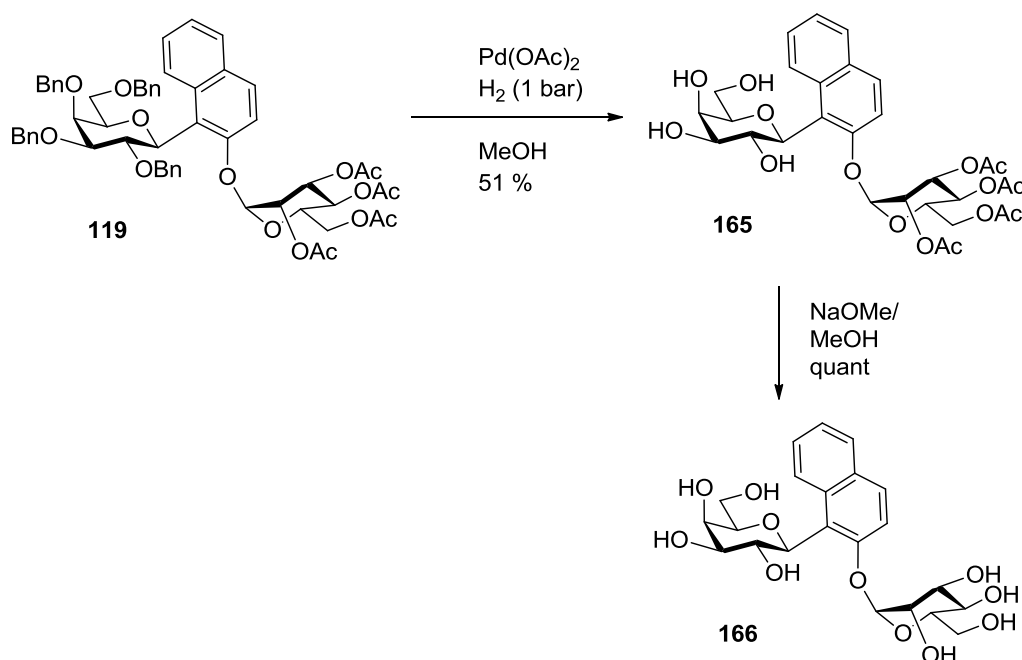
Tetrabutylammonium-hydrogensulfat^[298] ergaben den *para*-*O*-Nitrophenyl-5-*N*-4,6,7,8-*O*-pentaacetyl- α -sialinsäure-methylester^[282] (**163**) in einer Ausbeute von 39 % über 2 Stufen. Anschließend wurden die Acetylgruppen unter *Zemplén*-Bedingungen^[257] in einer Ausbeute von 62 % abgespalten und der erhaltene Methylester **164**^[282] mit NaOH-Lösung (pH 10 – 10.5) in einer Ausbeute von 77 % hydrolysiert. Auf diese Weise wurde der Neuraminsäuredonor **153**^[282] über 6 lineare Stufen in einer Ausbeute von 18 % erhalten (Schema 3.37). Dabei ist die Stabilität von **153** problematisch, da die Nitrophenylgruppe leicht durch Säuren, wie die freie Carboxylgruppe im Molekül selbst, aktiviert werden kann, wodurch es leicht zur Hydrolyse kommen kann.



Schema 3.37: Synthese des Sialinsäuredonors 153 durch D. Kowalczyk.

Um den Neuraminsäuredonor **153** enzymatisch anbinden zu können, war zunächst eine globale Deblockierung des Diglycosides **119** zu **166** nötig (Schema 3.38). Dabei gestaltete sich vor allem die Hydrierung der Benzylgruppen als schwierig. Sowohl die Verwendung von Pd auf Aktivkohle sowie von Pd(OH)₂ auf Aktivkohle führten nicht zum Erfolg. Bei atmosphärischem Wasserstoffdruck verlief die Abspaltung nur schleppend und unvollständig, bei erhöhtem Druck im Autoklaven kam es leicht zu einer Hydrierung der Naphthylether-Bindung im Pyranring der Galactose von **165**, wodurch der Ring geöffnet wurde. Der dadurch erhaltene Polyalkohol konnte nicht weiter verwendet werden. Nach mehreren Versuchen wurden die besten Ausbeuten (51 %) bei der Synthese von **165** mit Pd(OAc)₂ in Methanol bei

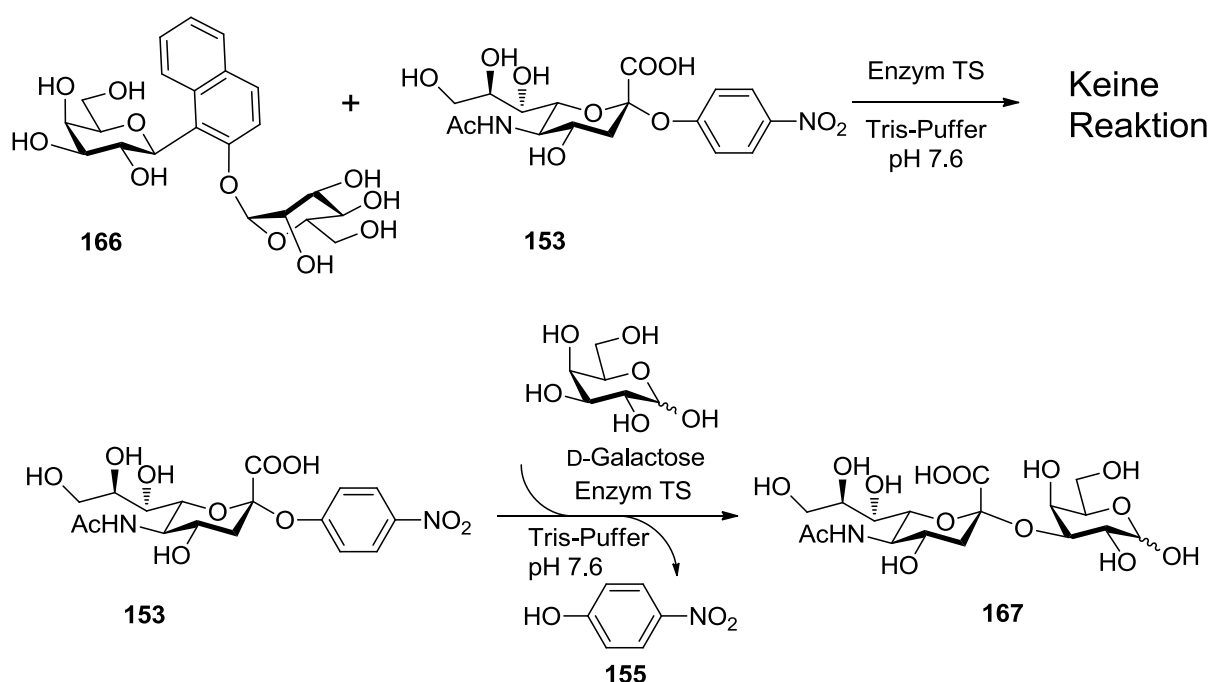
1 bar Wasserstoffdruck erhalten. Für die Reaktion wurde zunächst durch Reduktion des $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zum Palladium-(0) der eigentliche Hydrierkatalysator hergestellt, welcher als dunkler Niederschlag im Lösungsmittel suspendiert war. Da auch unter diesen Bedingungen die Naphthylether-Bindung im Pyranring der Galactose **165** leicht durch Hydrierung geöffnet werden konnte, wurde die Reaktion bei Erkennen der Nebenproduktbildung abgebrochen und die unvollständig entschützten Zwischenprodukte isoliert. Die noch teilweise benzylgeschützten Diglycoside konnten erneut unter denselben Bedingungen hydriert werden. Die nachfolgende Hydrolyse der Acetylgruppen erfolgte problemlos in quantitativer Ausbeute unter *Zemplén*-Bedingungen,^[257] wodurch **166** in 9 linearen Stufen mit 6 % Gesamtausbeute erhalten wurde.



Schema 3.38: Globale Deblockierung von **119** zum Sialinsäureakzeptor **166**.

Danach sollte die Umsetzung von **153** mit **166** in Gegenwart der Trans-Sialidase von *T. cruzi* erfolgen (Schema 3.39). Die Reaktionen erfolgten in einem Tris/HCl-Puffer bei pH 7.6.^[281,293] Es konnte jedoch keine Produktbildung beobachtet werden. Auch die Variation der Temperatur bzw. der Zusatz geringer Mengen DMSO als Lösungsvermittler hatten keinen Einfluss auf den Reaktionsumsatz. Auch durch Analyse der Rohmischung mit HPLC-MS konnte kein Produkt identifiziert werden. Lediglich das Diglycosid **166** sowie der noch intakte Sialyldonor **153** wurden in hohen Konzentrationen nachgewiesen. Während der Reaktion fand auch keine Hydrolyse von **153** statt, da keine Bildung von *para*-Nitrophenol beobachtet wurde.

Um die Aktivität der Trans-Sialidase zu prüfen, wurde der Sialinsäuredonor **153** wiederholt unter analogen Bedingungen mit D-Galactose umgesetzt. Hierbei wurde eine Umsetzung zum erwarteten Produkt **167** beobachtet. Das Produkt ließ sich chromatographisch zwar nicht reinigen, aber die Bildung von **167** konnte eindeutig mit HPLC-MS nachgewiesen werden. Außerdem ließ sich die Bildung von *p*-Nitrophenol sowohl dünnschichtchromatographisch als auch mit HPLC-MS beobachten. Auch wenn sich dadurch die exakte Konfiguration von **167** nicht bestimmen ließ, so wurde damit die Sialylierung der D-Galactose doch zweifelsfrei nachgewiesen, was zeigt, dass das Enzym aktiv war.



Schema 3.39: Versuche zur Sialylierung mit Transsialidase von *T. cruzi* (TS).

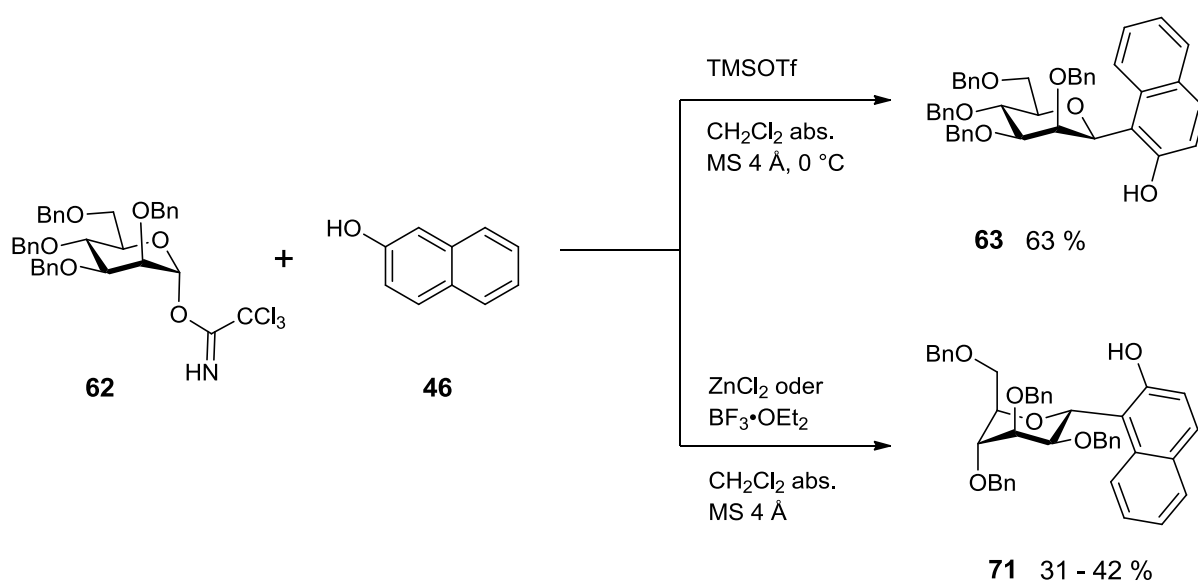
Daraus folgt, dass das Diglycosid **166** nicht als Substrat für die Trans-Sialidase geeignet ist. Möglicherweise besitzt das Diglycosid, bedingt durch die *ortho*-Positionen der Glycosylreste am Aromaten, einen zu großen sterische Anspruch. Eventuell könnte **166** aber auch als Inhibitor für die Trans-Sialidase dienen.

Daher muss eine Anbindung des Säurebausteins an das Diglycosid **119** chemisch erfolgen. Dazu müsste die Hydroxygruppe an Position 6 der Galactose selektiv geschützt werden. Dies könnte durch Überführung in einen Trityl- oder *tert*-Butyl-diphenylsilylether geschehen. Anschließend sollte es möglich sein den Neuraminsäurebaustein über das Xanthogenat **101** bzw. den Cyclohexylmilchsäurebaustein über das Triflat **81** selektiv anzubinden (vgl. Schema 3.15). Auf diese Weise sollten nach Entfernung der Schutzgruppen die potentiellen Sialyl-

Lewis^X-Mimetika **117a** und **117b** erhalten werden. Nach Etablierung einer Syntheseroute für **117a/b** sollten sich auch entsprechende Analoga auf Basis weiterer Phenole herstellen lassen um den Einfluss des Phenylbausteins auf die Aktivität untersuchen zu können. Im nächsten Schritt könnte man Phenole mit verschiedenen Ankergruppen verwenden, um entsprechende Di- bzw. Multimere herzustellen oder die Mimetika an Aminosäuren zu binden, um sie in der Festphasenpeptidsynthese einzusetzen und auf diese Weise entsprechende Analoga der natürlichen Glycoprotein-Liganden zu erhalten.

4 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Sialyl-Lewis^X-Mimetika auf Basis *ortho*-C-glycosylierter Phenole als Inhibitoren für die Selektin-Ligand-Wechselwirkungen zu synthetisieren. Um die benötigten α -Anomere der C-Mannoside, welche als Fucose-Analoga dienen sollten, zu erhalten, wurde zunächst die Stereoselektivität der C-Mannosylierung von Phenolen untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchungen zeigte sich, dass in Gegenwart starker Lewissäuren wie TMSOTf ausschließlich die β -C-Mannoside gebildet werden, wie z.B. bei der Umsetzung von **62** mit β -Naphthol (**46**) (siehe Schema 4.1). Gleichzeitig konnte anhand der NOESY-NMR-Spektren (Abb. 3.2) nachgewiesen werden, dass die in der Literatur als α -konfiguriert beschriebenen C-Mannosylphenole tatsächlich β -konfiguriert sind.

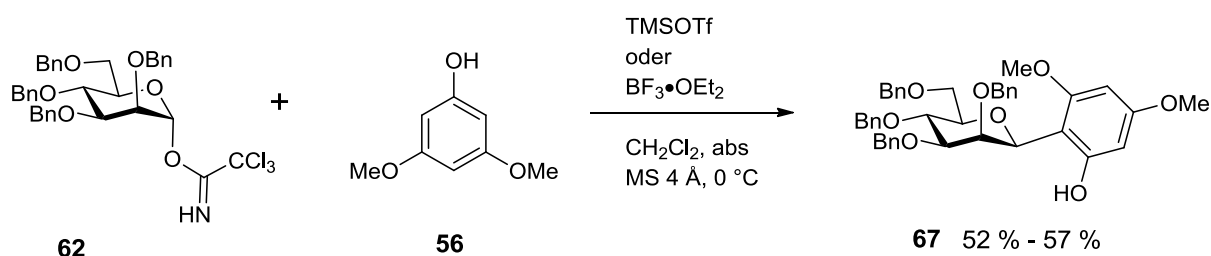


Schema 4.1: Stereochemie bei der C-Mannosylierung von β -Naphthol.

Bei der Verwendung von Naphtholen als Glycosylakzeptoren können die α -C-Glycoside durch Variation des Promotors (z.B. $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ oder ZnCl_2) erhalten werden. Von den getesteten Lewissäuren zeigte ZnCl_2 die höchste α -Selektivität. Bei der Umsetzung von **62** mit **46** konnte das α -C-Mannosid **71** in einer Ausbeute von 42 % erhalten werden. Allerdings lag dieses in der ungewöhnlichen ${}^1\text{C}_4$ -Konformation vor. Die Inversion des Pyranoseringes konnte durch NOESY-Experimente sowie durch den Vergleich der vicinalen Kopplungen im ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mit den in der Literatur veröffentlichten Daten, für analoge

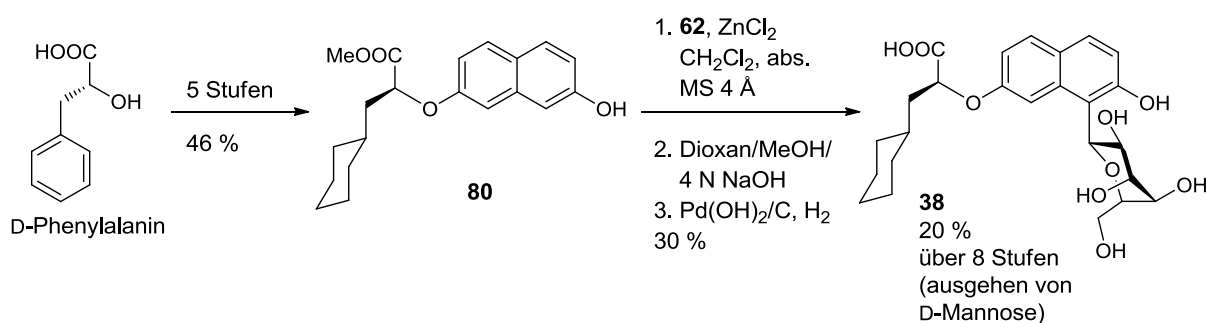
Kohlenhydrate in der 1C_4 -Konformation, nachgewiesen werden. Das β -Anomer **63** konnte dabei nur in Spuren detektiert werden.

Unter analogen Bedingungen konnten auch mit Galactosyltrichloracetimidaten die entsprechenden α -C-Galactosylnaphthole erhalten werden, welche ebenfalls in der 1C_4 -Konformation vorlagen. Dies zeigt, dass dieses Verhalten nicht auf Mannoside beschränkt ist. Allerdings scheint unter Verwendung der α -selektiven Promotoren die Reaktion nicht mehr vollständig abzulaufen, da immer auch das entsprechende α -O-Glycosid als Nebenprodukt erhalten wurde. Wurden hingegen sterisch weniger anspruchsvolle Phenole, wie das 3,5-Dimethoxyphenol (**56**) verwendet, wurde unabhängig von dem Promotor ausschließlich das entsprechende β -C-Glycosid erhalten (Schema 4.2).



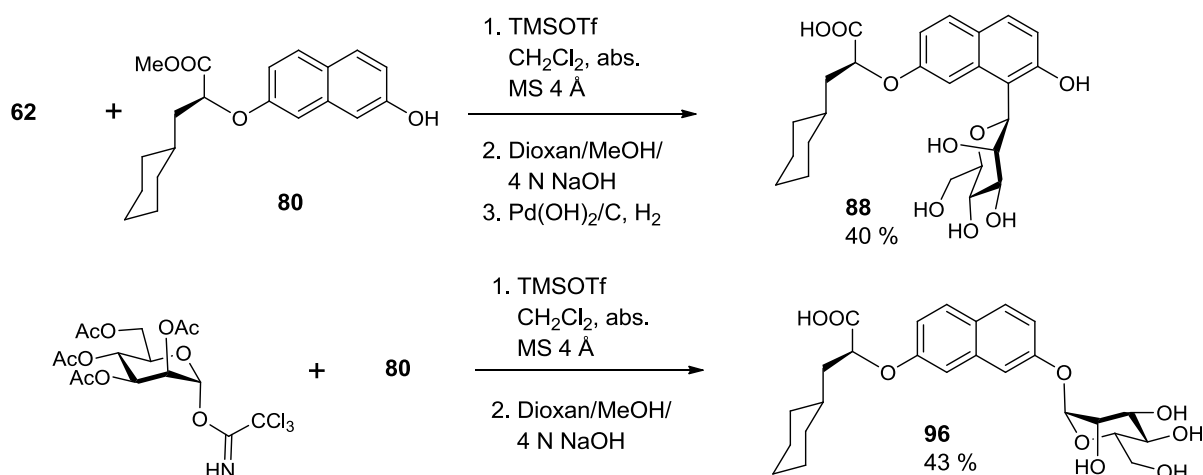
Schema 4.2: β -Selektive C-Mannosylierung von 3,5-Dimethoxyphenol (**56**).

Nachdem eine Methode zur α -C-Mannosylierung von Naphtholen gefunden war, wurde diese zur Synthese des monosaccharidischen Mimetikums **38** angewendet. Dies wurde von Dr. Martin Frank am DKFZ bei Dockingstudien, basierend auf den Röntgenstrukturdaten eines Komplexes aus E-Selektin und Sialyl-Lewis^X, als potentieller Inhibitor identifiziert. Das als Glycosylakzeptor benötigte Naphtholderivat **80** konnte in 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 46 % aus D-Phenylalanin hergestellt werden. Anschließend wurde es mit **62** und $ZnCl_2$ zum α -C-Glycosid umgesetzt. Nach Esterhydrolyse mit *Tesser's Base*^[206] und Hydrierung der Benzylether wurde das Mimetikum **38** über 8 lineare Stufen (ausgehend von D-Mannose) in einer Gesamtausbeute von 20 % erhalten (Schema 4.3).



Schema 4.3: Synthese des Mimetikums **38**.

Als Vergleichssubstanzen wurden ebenfalls das β -C-glycosidische Mimetikum **88** sowie das α -O-glycosidische Mimetikum **96** hergestellt (Schema 4.4). **88** wurde durch Glycosylierung von **80** mit **62** in Gegenwart von TMSOTf, sowie anschließender Deblockierung (analog zur Synthese von **38**) in 8 linearen Stufen (ausgehend von D-Mannose) in einer Gesamtausbeute von 26 % erhalten. Durch Umsetzung von **80** mit dem acetylgeschützten Mannosyltrichloracetimidat **94**, gefolgt von der Esterhydrolyse mit *Tesser's Base*,^[206] konnte **96** erhalten werden.

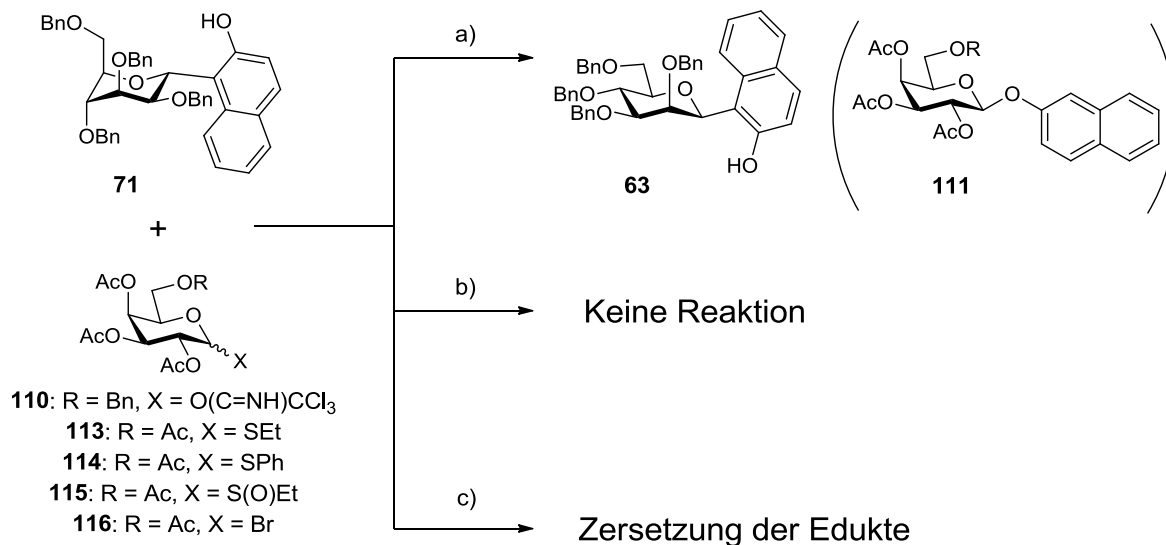


Schema 4.4: Synthese von **88** und **96**.

Die drei potentiellen Mimetika **38**, **88** und **96** wurden von Prof. Dr. Alf Hamann (DRFZ) in Zell-Assays, basierend auf der Anbindung von löslichen P- und E-Selektin-Immunglobulin-Chimären an Selektinligand-tragende Th-1 Zellen von Mäusen, auf ihre Eignung als Inhibitoren für Selektin-Ligand-Wechselwirkungen getestet. Es konnte jedoch für keines der Moleküle eine signifikante Inhibierung festgestellt werden, was für **88** und **96** erwartet worden war. Bei **38** wurde die geringe Aktivität möglicherweise durch die ungünstige ¹C₄-Konformation hervorgerufen, wodurch es von den Selektinen nicht mehr als Ligand erkannt wird.

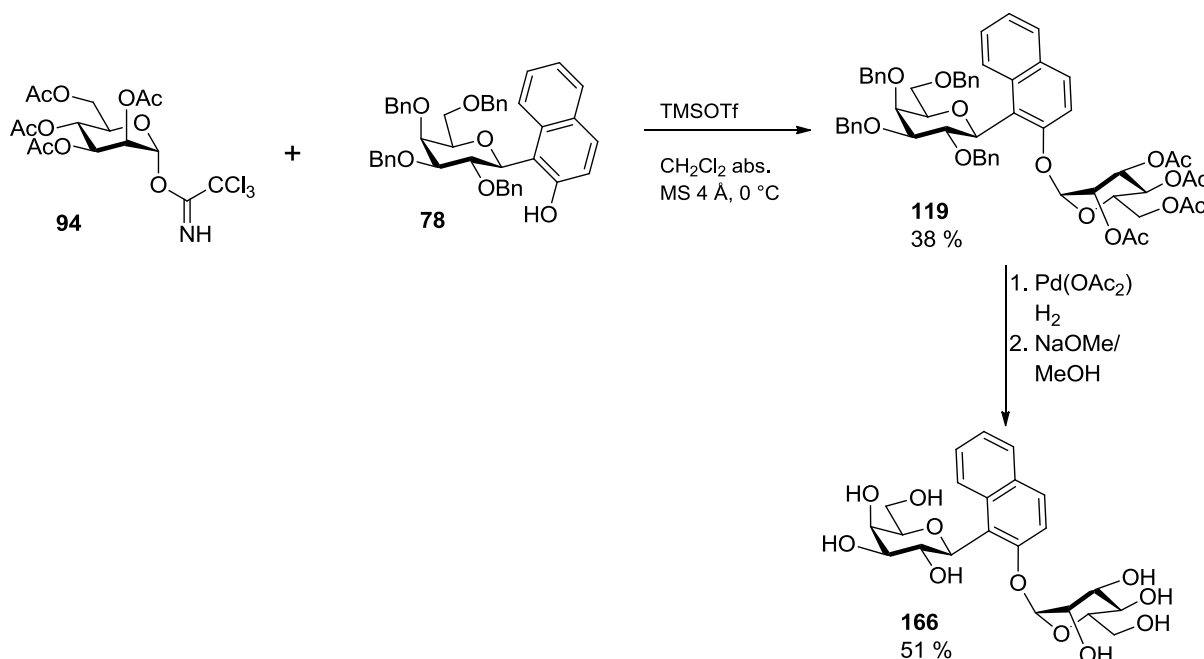
Im nächsten Schritt wurde versucht *ortho*-O/C-Diglycosylnaphthole (wie **119**) herzustellen, um sie als Ausgangssubstanzen zur Synthese weiterer Mimetika zu verwenden. Dafür sollte zunächst das α -C-Mannosid **71** mit entsprechenden Galactosyldonoren an der freien phenolischen Hydroxygruppe glycosyliert werden (Schema 4.5). Es ließen sich jedoch keine geeigneten Bedingungen finden, bei denen aus **71** ein entsprechendes Diglycosid synthetisiert werden konnte. Entweder waren die Bedingungen zu mild, um die sterisch stark gehinderte Hydroxygruppe zu glycosylieren oder die Reaktionsbedingungen waren zu drastisch, so dass es zur Spaltung der C-glycosidischen Bindung in **71** kam. In einigen Fällen wurde sogar eine

Isomerisierung von **71** zum β -Anomer **63** beobachtet (Schema 4.5). Daher scheinen die α -C-Mannoside für die Synthese der gewünschten Mimetika nicht geeignet.



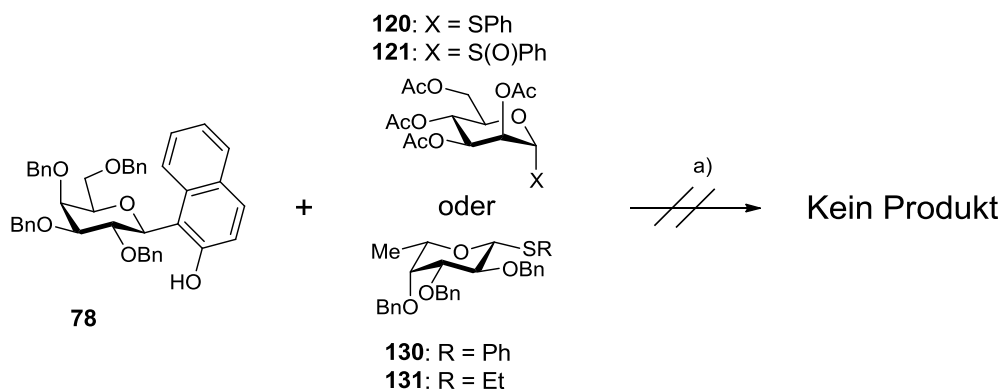
Schema 4.5: Versuche zur O-Glycosylierung von **71**; a) TMSOTf oder AgOTf oder BF₃•OEt₂/DTBP/Tf₂O; b) DTBP/Tf₂O oder NIS/Tf₂O, oder Ag₂O oder Ag₂CO₃; c) ZnCl₂ oder DMTST.

Aus diesem Grund sollten β -C-Galactoside wie **78** als Ausgangspunkt für die Synthese der Mimetika dienen. So konnte durch Umsetzung von **78** mit **94** in Gegenwart von TMSOTf das erste *ortho*-O/C-Diglycosylphenol **119**, wenn auch nur in mäßigen Ausbeuten, hergestellt werden (Schema 4.6). Nach Optimierungsversuchen zur Abspaltung der Schutzgruppen, ließen sich die Benzylether am besten mit Pd(OAc)₂ und H₂ spalten, während die Acetylgruppen sich quantitativ nach *Zemplén* hydrolysieren ließen.

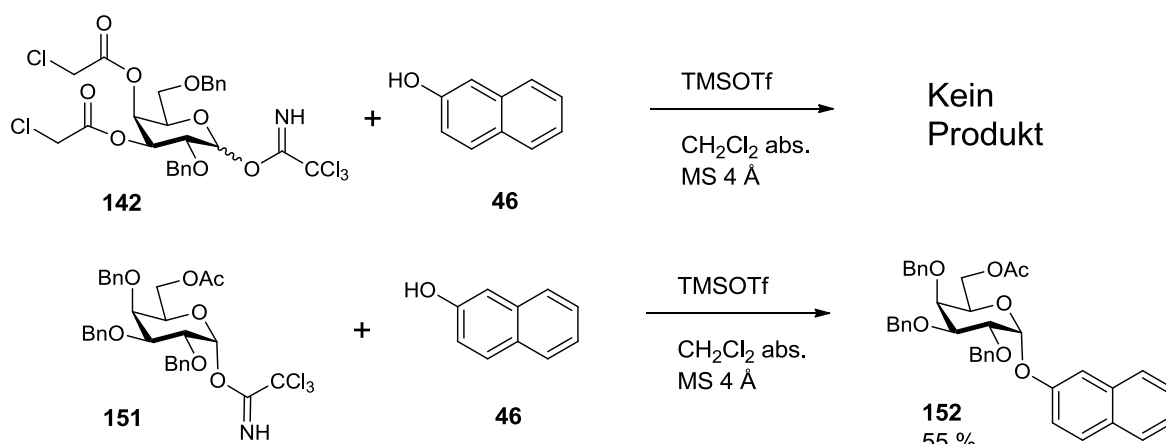


Schema 4.6: Synthese der O/C-Diglycoside **119** und **166**.

Aufgrund der geringen Ausbeute bei der Glycosylierung von **78** wurde versucht, alternative Donoren zu verwenden. Dabei sollte gleichzeitig eine Methode gefunden werden, um alternativ zum Mannosyl- auch einen Fucosylbaustein anbinden zu können. Dieser kann nicht über Lewisäure-vermittelte Glycosylierung angebunden werden, da die Verwendung der aktivierenden Benzylgruppen die Umlagerung zum C-Glycosid begünstigen sollte, während die desaktivierenden Acetylgruppen zur Bildung eines β -Fucosides führen sollten. Die unternommenen Versuche (Schema 4.7) führten jedoch nicht zum Erfolg.



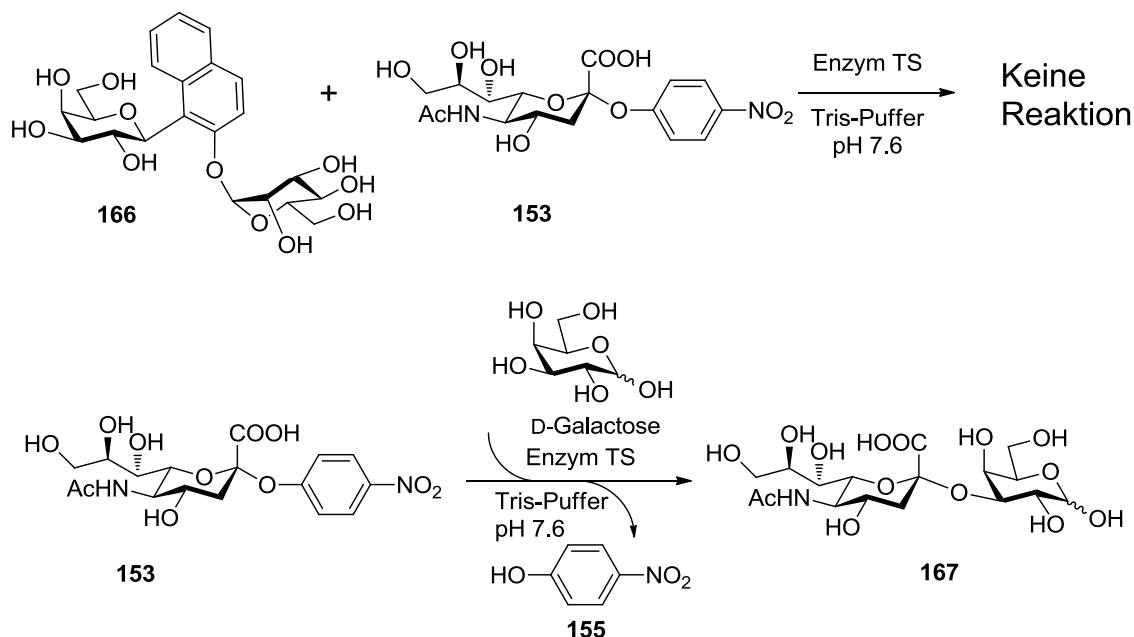
Schema 4.7: Versuche zur O/C-Diglycosidsynthese mit weiteren Donoren; a) $Tf_2O/DTBP/(BF_3 \cdot OEt_2)$ oder 1. $Br_2/DTBP$ 2. Cyclohexen 3. $Et_4NBr/DTBP$.



Schema 4.8: Versuche zur Synthese von C-Galactosiden mit orthogonalen Schutzgruppenmustern.

Um eine chemische Anbindung eines Säurebausteins an das Diglycosid zu ermöglichen, sind entsprechende Schutzgruppenmuster nötig, damit man die Hydroxygruppen des Galactosylrestes mit geeigneter Reaktionsführung (siehe Kap. 3.3, 3.4.2 & Schema 3.15) gegeneinander differenzieren kann und eine selektive Anbindung an die 3-Position möglich ist. Dazu wurden aus D-Galactose die Glycosyldonoren **142** (9 Stufen, 17 % Gesamtausbeute) und **151** (9 Stufen, 7 % Gesamtausbeute) synthetisiert und mit **46** in Gegenwart von TMSOTf umgesetzt (Schema 4.8). Es konnte jedoch kein Diglycosid erhalten werden. Während **142** unter den Glycosylierungsbedingungen nicht stabil zu sein schien, wurde bei der Verwendung

von **151** lediglich das O-Glycosid **152** erhalten, was bedeutet, dass der Donor nicht reaktiv genug war, um zum C-Glycosid umzulagern.



Schema 4.9: Versuche zur enzymatischen Anbindung der Neuraminsäure

Da die Synthese eines orthogonal geschützten O/C-Diglycosides nicht gelang, wurde versucht, die Neuraminsäure enzymatisch mit der Trans-Sialidase von *T. cruzi*, unter Verwendung von pNP-Neu5Ac (**153**) als Sialinsäuredonor, anzubinden. Doch während eine Anbindung der Neuraminsäure an D-Galactose gelang, konnte bei der Verwendung von **166** als Sialinsäureakzeptor kein Umsatz festgestellt werden (Schema 4.9). Entweder fungiert **166** als Inhibitor der Trans-Sialidase oder die ungewöhnliche Struktur wird, eventuell bedingt durch den hohen sterischen Anspruch, nicht als Substrat erkannt. Vielleicht ist aufgrund des Naphthylspacers die relative Position des Mannosylrestes zum Galactosylrest in **166** der in einem α -Galactosid zu ähnlich, welche keine Substrate für die Trans-Sialidase sind. Daher muss für die Synthese, der auf den O/C-Diglycosiden basierenden Mimetika, eine neue Syntheseroute erarbeitet werden, die die chemische Anbindung des Säurebausteins ermöglicht.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

Lösungsmittel und Chemikalien

Dichlormethan und Acetonitril wurden über Calciumhydrid getrocknet und anschließend destilliert. THF wurde über Kalium unter Argon-Atmosphäre mehrere Stunden Rückfluss gekocht und dann destilliert. Pyridin wurde über ausgeheiztem Molekularsieb 4 Å getrocknet. DMF wurde bereits absolutiert über Molekularsieb bezogen. Molekularsieb wurde durch Ausheizen im Ölpumpenvakuum mit einem Infrarotstrahler aktiviert. Technisches Ethylacetat und Cyclohexan wurden vor Verwendung über eine Kolonne destilliert. Alle anderen Chemikalien wurden – falls nicht anders vermerkt – kommerziell erworben und ohne vorhergehende Reinigung eingesetzt.

Chromatographie

Für analytische Zwecke wurden DC-Fertigfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) und DC-Glasplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Merck KGaA verwendet. Die Laufmittelgemische sind als Verhältnisse der zusammengegebenen Volumina angegeben. Die Detektion erfolgte zunächst mit UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und anschließend mittels folgender Reagenzien:

- „Zucker-Reagenz“:^[299] 1 M ethanolische H₂SO₄/ 0.2 % ethanolische 3-Methoxyphenol-Lösung im Verhältnis 1:1
- „Seebach-Reagenz“:^[300] Lösung von 2.5 g Molybdato-phosphorsäure und 1 g Cer-(IV)-sulfat in 6 ml konz. H₂SO₄ und 94 ml Wasser.

Nach Eintauchen in die entsprechende Lösung wurde die DC-Platte durch Erhitzen mit einem Heißluftfön entwickelt.

Die Flash-Chromatographie wurde unter Stickstoffüberdruck an Kieselgel (35–70 μm Korngröße) der Firma Acros durchgeführt. Analyse der Fraktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Bruker AMX 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR, Universität Hamburg)
- Bruker AV 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR, Universität Hamburg)
- Bruker DRX 500 (500 MHz ^1H -NMR und 125.8 MHz ^{13}C -NMR, Universität Hamburg)
- Bruker AC 300 (300 MHz ^1H -NMR und 75.5 MHz ^{13}C -NMR, Johannes Gutenberg-Universität Mainz)
- Bruker Avance-II 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR, Johannes Gutenberg-Universität Mainz)

2D-Spektren wurden entweder am Bruker AMX 400, am Bruker AV 400 oder am Bruker DRX 500 Spektrometer gemessen.

Die NMR-Signale der Probe wurden auf das Lösungsmittelsignal referenziert. Die dafür verwendeten Werte sind in Tabelle 5.1 aufgeführt (in Klammern ist die Multiplizität des Signals angegeben).^[301]

Tabelle 5.1: *Verwendete Verschiebungen des Lösungsmittels*^[301]

Lösungsmittel	δ_{H} / ppm	δ_{C} / ppm
Chloroform- d_1	7.26 (s)	77.16 (t)
DMSO- d_6	2.50 (quin)	39.5 (sept)
Methanol- d_4	3.31 (quin)	49.0 (sept)

Zur Auswertung der Spektren wurde die NMR-Software MestReNova der Firma Mestrelab Research verwendet.

Bestimmung relativer Konfiguration

Die Bestimmung der Konfiguration am anomeren Zentrum wurde durch qualitative Auswertung des NOE zwischen räumlich benachbarten Protonen anhand zweidimensionaler NOESY-Spektren vorgenommen.

Massenspektrometrie

- FAB-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg an einem VG70S-Gerät (Xe-FAB Ionisierung) aufgenommen. Als Matrix wurde *m*-Nitrobenzylalkohol (*m*-NBA) verwendet. Für hochaufgelöste Massenspektren (FAB-HRMS) wurde PEG 300 oder PEG 600 als Standard verwendet.
- ESI-Massenspektren wurden auf einem Spektrometers des Typs Agilent 1200 LC/MSD Trap XCT gemessen. Die Proben wurden in Acetonitril gelöst ($c \approx 0.1$ g/l) und über eine Agilent 1200 HPLC injiziert. Es wurde eine Ascentis Express C8 Säule (2.5 μ , 3 cm x 2.1 mm) mit Acetonitril/Wasser (80:20, Flow: 0.5 ml/min) verwendet.
- Hochaufgelöste ESI-Massenspektren (ESI-HRMS) wurden auf einem Waters Q-ToF-Ultima 3-Instrument mit Lockspray-Interface an der Universität Mainz aufgenommen. Die Proben wurden in Acetonitril gelöst ($c \approx 0.01$ g/l). Als externer Standard wurde Leucin-Enkephalin (1 ng/ μ l in H₂O/Acetonitril 1:1) eingesetzt. Die Referenzmasse betrug somit $[M+H]^+$: $m/z = 556.2771$

Bei den Massenspektren ist der angegebene Wert für m/z der des intensivsten Signals des Isotopenmusters.

HPLC-MS

Die HPLC-MS-Analysen wurden auf einer Agilent 1200 HPLC mit Agilent 1200 LC/MSD Trap XCT durchgeführt. Als Laufmittel dienten ein 15mM Ammoniumbicarbonatpuffer in Wasser bzw. ein 20 mM Ammoniumacetatpuffer in Wasser sowie Acetonitril (pur, Optima® LC/MS, Fisher Scientific). Für die durchgeführten Trennungen kamen folgende Säulen der Firma *Supelco* Bellefonte (USA; Division of *Sigma-Aldrich* St. Louis, Missouri, USA) zum Einsatz:

Ascentis Express C8: Ascentis Express 2.5 μ C8, 3 cm x 2.1 mm

Ascentis Express C18: Ascentis Express 2.5 μ C18, 3 cm x 2.1 mm

Folgende Gradienten wurden verwendet:

Gradient LC-1:

(Flow 0.8 ml/min; T = 40 °C)

Zeit/min	NH ₄ HCO ₃ / %	CH ₃ CN / %
0.00	95	5
0.25	95	5
2.00	0	100
8.00	0	100

Gradient LC-2:

(Flow 0.5 ml/min; T = 40 °C)

Zeit/min	NH ₄ OAc / %	CH ₃ CN / %
0.00	95	5
5.00	40	60
8.00	0	100
10.00	0	100

IR-Spektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an der Universität Hamburg auf einem FTIR-Spektrometer IFS48 von Bruker bzw. einem Avatar 370 von Thermo-Nicolet. Zur Präparation wurde eine Lösung der Substanz in CH₂Cl₂ auf NaCl-Platten aufgebracht und eingedunstet. Substanzen die nicht in CH₂Cl₂ löslich waren, wurden als Pressling in wasserfreiem KBr präpariert.

In Mainz wurden die Spektren auf einem JASCO FT/IR-4100 Spektrometer gemessen. Eine Probenpräparation war aufgrund der Diamant-ATR-Einheit nicht notwendig. Nach der Messung wurde eine ATR-Korrektur durchgeführt.

Bei der Auflistung der Banden wurden jeweils die 10-15 stärksten/charakteristischsten Banden des Spektrums angegeben.

Drehwerte

Die Drehwerte wurden in Hamburg auf einem Krüss P8000 Polarimeter bei 589 nm (Natrium D-Linie) oder in Mainz auf einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter bei 578 nm und 546 nm aufgenommen. Im letzteren Fall wurde der Drehwert bei 589 nm durch Extrapolation nach der DRUDESchen Gleichung

$$\alpha = \frac{A}{\lambda^2 - \lambda_0^2}$$

mit A und λ_0 als Stoffkonstanten bestimmt.

Angegeben sind stets die sich aus der BIOTschen Gleichung ergebenden spezifischen Rotationen

$$[\alpha]_D^{\vartheta} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$$

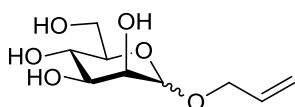
mit ϑ als Temperatur in Grad Celsius, c als Konzentration in der Einheit g/100 ml und $l = 1$ für eine Weglänge von 10 cm.

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Apparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi oder auf einem Heizblockgerät von Apotec bestimmt und sind unkorrigiert.

5.2 Stereoselektive Synthese von C-Arylmannosiden und C-Arylgalactosiden

5.2.1 1-*O*-Allyl-D-mannopyranosid^[190] (**58**)

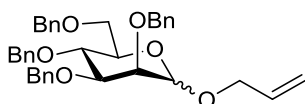


$C_9H_{16}O_6$
Molekulargewicht: 220.22
Exakte Masse: 220.0947

Man tropft bei 0 °C Acetylchlorid (4.20 ml, 58.8 mmol, 2.4 Äq.) zu Allylalkohol (54 ml), gibt anschließend D-Mannose (4.27 g, 23.7 mmol, 1 Äq.) zu und rührt zunächst 2.5 h bei 70 °C und 22 h bei 40 °C. Dann neutralisiert man die Mischung mit festem $NaHCO_3$, filtriert durch Celite[®] und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man destilliert den Rückstand viermal mit Toluol (je 30 ml). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 6.25 g (roh) braunes Öl; $R_f = 0.33$ (°Hex/EtOAc 1:2).

5.2.2 1-*O*-Allyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-mannopyranosid^[191,196] (**59**)



$C_{37}H_{40}O_6$
Molekulargewicht: 580.71
Exakte Masse: 580.2825

Man löst unter Argon 1-*O*-Allyl-D-mannopyranosid (**58**) (6.25 g, roh, max. 28.4 mmol, 1 Äq.) in abs. DMF (90 ml) und kühlt die Lösung auf 0 °C. Dann gibt man portionsweise NaH (4.81 g, 60 %-ige Dispersion in Paraffinöl, 200 mmol, 8.4 Äq. bezogen auf eingesetzte D-

Mannose) zu, entfernt die Kühlung und rührt 30 min. Anschließend kühlt man wieder auf 0 °C und tropft Benzylbromid (14.0 ml, 19.8 g, 116 mmol, 4.9 Äq. bezogen auf eingesetzte D-Mannose) in abs. DMF (30 ml) hinzu. Die Kühlung wird entfernt und man rührt 18 h bei Raumtemperatur. Danach vernichtet man überschüssiges NaH mit Methanol, filtriert den Rückstand ab und entfernt das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum. Man destilliert den Rückstand sechsmal mit Toluol (je 50 ml), nimmt den Rückstand in CH₂Cl₂ auf und extrahiert dreimal mit H₂O (je 80 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen werden anschließend viermal mit CH₂Cl₂ (je 100 ml) extrahiert. Danach trocknet man die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (°Hex/EtOAc 12:1) gereinigt.

Gesamtausbeute: 9.60 g (16.5 mmol, 70 %, bezogen auf D-Mannose, 2 Stufen)

8.08 g reines **α -Anomer** (13.9 mmol, 59 %, bezogen auf D-Mannose, 2 Stufen), farbloses Öl; $[\alpha]_D^{25} = +29.8$ (c = 1, CHCl₃), Lit..^[302] $[\alpha]_D^{16} = +33.4$ (c = 1, CHCl₃); $R_f = 0,36$ (°Hex/EtOAc 5:1), $R_f = 0,36$ (°Hex/EtOAc 5:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.39\text{--}7.25$ (m, 18 H, H-Ph), 7.16 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 2 H, H-Ph), 5.85 (dddd, ³ $J_{trans} = 15.6$ Hz, ³ $J_{cis} = 10.7$ Hz, ³ $J = 5.9$ Hz, ³ $J = 5.0$ Hz, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 5.21 (dd, ² $J = 1.5$ Hz, ³ $J = 15.6$ Hz, 1 H, OCH₂-CH=CH_{2a}), 5.15 (dd, ² $J = 1.5$ Hz, ³ $J = 10.7$ Hz, 1 H, OCH₂CH=CH_{2b}), 4.93 (d, ³ $J_{H-1,H-2} = 1.7$ Hz, 1 H, H-1), 4.88 (d, ² $J = 10.8$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.76 (d, ² $J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.72 (d, ² $J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.67 (d, ² $J = 12.1$ Hz, CH_{2a}Ph), 4.63 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.55 (d, ² $J = 12.1$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.51 (d, ² $J = 10.8$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.16 (ddt, ² $J = 13.0$ Hz, ³ $J = 4.9$ Hz, ⁴ $J = 1.3$ Hz, 1 H, OCH_{2a}-CH=CH₂), 4.00 (t, ³ $J_{app} = 9.1$ Hz, 1 H, H-4), 3.97–3.91 (m, 3 H, OCH₂-CH=CH_{2b}, H-2, H-3), 3.83–3.71 (m, 3 H, H-5, H-6) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.9, 138.8, 138.7, 138.6$ (C-1'), 134.2 (OCH₂-CH=CH₂), 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8 (CH Ph, tw. überlagert), 117.5 (OCH₂-CH=CH₂), 97.45 (C-1), 80.6 (C-2), 75.5 (CH₂Ph), 75.3 (C-3), 75.1 (C-4), 73.7 (CH₂Ph), 73.0 (CH₂Ph), 72.5 (CH₂-Ph), 72.3 (C-5), 69.6 (C-6), 68.2 (OCH₂-CH=CH₂) ppm.

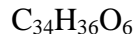
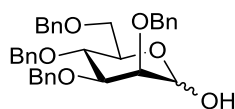
Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[302]

α,β -Gemisch (ca. 1:1): 1.52 g (2.6 mmol, 11 %, bezogen auf D-Mannose, 2 Stufen), farbloses Öl

β -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40\text{--}7.14$ (m, 20 H), 5.95 (dddd, $^3J_{\text{trans}} = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.7$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, $\text{OCH}_2\text{--CH=CH}_2$), 5.31 (dd, $^2J = 1.6$ Hz, $^3J = 17.0$ Hz, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH=CH}_{2a}$), 5.20 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH=CH}_{2b}$), 5.01 (d, $^2J = 12.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.93 (m, 1 H, CH_2Ph), 4.90 (m, 1 H, CH_2Ph), 4.87 (m, 1 H, CH_2Ph), 4.59 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.54 (m, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (m, 1 H, CH_2Ph), 4.41 (bs, 1 H, H-1), 4.16 (m, 1 H, $\text{OCH}_{2a}\text{--CH=CH}_2$), 4.05 (m, 1 H, $\text{OCH}_{2b}\text{--CH=CH}_2$), 3.93 (m, 1 H, H-Man), 3.88 (t, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H, H-4), 3.83–3.71 (m, 2 H, H-Man), 3.52 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Hb-6}} = 3.1$ Hz, 1 H, H_b-6), 3.49–3.43 (m, 1 H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.2$, 138.8, 138.7, 138.5 (C-1'), 134.5 ($\text{OCH}_2\text{--CH=CH}_2$), 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (CH Ph tw. überlagert), 117.3 ($\text{OCH}_2\text{CH=CH}_2$), 101.0 (C-1), 82.7 (C-3), 76.3 (C-5), 75.5 (CH_2Ph), 75.3 (C-4), 74.3 (C-2), 74.2 (CH_2Ph), 73.8 (CH_2Ph), 71.8 (CH_2Ph), 70.4 ($\text{O--CH}_2\text{--CH=CH}_2$), 70.1 (C-6) ppm.

5.2.3 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-mannose^[194] (61)

Molekulargewicht: 540.64

Exakte Masse: 540.2512

Man löst 1-*O*-Allyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-mannopyranosid (**59**) (1.01 g, 1.74 mmol, 1 Äq.) in 20 ml eines Gemisches von Toluol/Ethanol/Wasser (20:10:1) und erwärmt auf 70 °C. Dann gibt man Chlortris(triphenylphosphin)rhodium(I) (67 mg, 70 μmol , 4 mol%) zu und rührt 25 h unter Rückfluss. Anschließend filtriert man den Katalysator über Kieselgel ab und spült mit Toluol nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und dreimal mit Toluol/Ethanol (5:1, 10 ml) im Vakuum destilliert. Man nimmt den Rückstand in THF/Wasser (4:1, 15 ml) auf, gibt Iod (941 mg, 3.66 mmol, 2.1 Äq.) zu und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Danach verdünnt man die Lösung mit Ethylacetat (100 ml), gibt NaHSO_3 zu und rührt, bis sich die Lösung entfärbt. Anschließend wäscht man dreimal mit Wasser (je 50 ml) und extrahiert die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit Ethylacetat (je 50 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1) gereinigt.

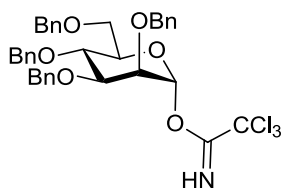
Ausbeute: 873 mg (1.61 mmol, 93 %) farbloses Öl; $R_f = 0.38$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{--}7.24$ (m, 18 H, H-Ph), 7.16 (m, 2 H, H-Ph), 5.27 (pseudo s, 1 H, H-1), 4.89 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.77–4.47 (m, 7 H, CH_2Ph), 4.08–4.00 (m, 1 H, H-5), 3.97 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.0$ Hz, 1 H, H-3), 3.88 (pseudo t, $^3J_{\text{H-3,H-4}} \approx ^3J_{\text{H-4,H-5}} \approx 9.6$ Hz, 1 H, H-4), 3.81 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 2.0$ Hz, 1 H, H-2), 3.76–3.67 (m, 2 H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8, 138.7, 138.5, 138.7$ (4 C-1 $^\alpha$, 4 C-1 $^\beta$, tw. überlagert), 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.9, 128.0, 127.9 (20 CH Ph, tw. überlagert), 94.0 (C-1 $^\beta$), 93.1 (C-1 $^\alpha$), 83.4 (C $^\beta$), 80.0 (C $^\alpha$), 76.4 (C $^\beta$), 75.6 (C $^\beta$), 75.5 (C $^\alpha$), 75.5 ($\text{CH}_2\text{Ph}^\alpha$, $\text{CH}_2\text{Ph}^\beta$), 75.1 (C $^\alpha$), 75.0 ($\text{CH}_2\text{Ph}^\beta$), 75.0 (C $^\beta$), 73.9 ($\text{CH}_2\text{Ph}^\beta$), 73.7 ($\text{CH}_2\text{Ph}^\alpha$), 73.2 ($\text{CH}_2\text{Ph}^\beta$) 73.0 ($\text{CH}_2\text{Ph}^\alpha$), 72.5 ($\text{CH}_2\text{Ph}^\alpha$), 72.0 (C $^\alpha$), 70.0 (C-6 $^\alpha$), 69.4 (C-6 $^\beta$) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[302]

5.2.4 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyltrichloracetimidat^[189,195-196] (62)



$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{NO}_6$

Molekulargewicht: 685.03

Exakte Masse: 683.1608

Man löst 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-mannose (**61**) (240 mg, 0.44 mmol, 1 Äq.) und Trichloracetonitril (210 μl , 305 mg, 2.1 mmol, 4.8 Äq.) in abs. Dichlormethan (4 ml), gibt einen Tropfen DBU zu und rührt 18 h bei Raumtemperatur. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel sowie überschüssiges Trichloracetonitril im Vakuum und filtriert den Rückstand über eine kleine Schicht Kieselgel ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1). Es wird ausschließlich das reine α -Anomer erhalten.

Ausbeute: 303 mg (0.44 mmol, quant.) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{26} = +38.0$ (c = 1, CHCl_3), Lit.:^[189] $[\alpha]_{578}^{20} = +40.2$ (c = 1 CHCl_3); $R_f = 0.38$ ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.54$ (s, 1 H, NH), 7.46–7.15 (m, 20 H, H-Ph), 6.38 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 1.9$ Hz, 1 H, H-1), 4.91 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.79 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.71–4.52 (m, 5 H, CH_2Ph), 4.17 (pseudo t, $^3J_{\text{H-3,H-4}} \approx ^3J_{\text{H-4,H-5}} \approx 9.7$ Hz, 1 H, H-4), 3.99–3.95 (m, 1 H, H-5), 3.93 (dd $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.2$ Hz, 1 H, H-3), 3.88 (m, 1 H, H-2), 3.83 (dd $^2J = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_a\text{-6}} = 4.4$ Hz, 1 H, H $_a$ -6), 3.74 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_b\text{-6}} = 1.7$ Hz, 1 H, H $_b$ -6) ppm.

^{13}C -NMR, DEPT (100,6 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (C=NH) 139.6, 138.7, 138.5, 138.4 (C-1'), 128.7, 128.6 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8 (CH Ph, teilweise überlagert), 96.5 (C-1), 79.3, 77.6 (CCl_3), 75.7 (CH_2Ph), 75.2, 75.2, 74.6, 73.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.8 (CH_2Ph), 73.0 (CH_2Ph), 72.7 (CH_2Ph), 69.2 (C-6) ppm.

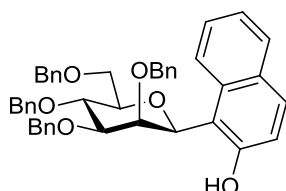
Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[189]

5.2.5 Synthese von C-Arylmannosiden mit TMSOTf

Allgemeine Vorschrift:

Man rührt eine Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl-trichloracetimidat (**62**), Phenol und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (ca. 0.5 g) in abs. CH_2Cl_2 (8 ml) für 20 min bei 0 °C unter Argon. Anschließend gibt man TMSOTf in abs. CH_2Cl_2 (2 ml) zu und lässt die Lösung unter Rühren langsam erwärmen. Nach vollständigem Umsatz (nach DC-Kontrolle), gibt man die ges. NaHCO_3 -Lösung (20 ml) zu und extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 (20 ml). Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-2-naphthol (**63**)



$\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{O}_6$

Molekulargewicht: 666.80

Exakte Masse: 666.2981

63 wurde nach der allgemeinen Vorschrift aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl-trichloracetimidat (**62**), (54.2 mg, 79.1 μmol , 1 Äq.), β -Naphthol (11.0 mg, 79.1 μmol , 1 Äq.) und TMSOTf (14.3 μL , 17.6 mg, 79.1 μmol , 1 Äq.) in $3\frac{1}{2}$ h hergestellt und säulenchromatographisch gereinigt ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

Ausbeute: 35.6 mg (0.05 mmol, 63%) farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = +45.1$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_f = 0.40$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$: 10:1).

^1H -NMR, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.14$ (s, 1 H, OH), 7.76 (d, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.0$ Hz, 1 H, H-5), 7.70 (d, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 8.9$ Hz, 1 H, H-4), 7.45–7.19 (m, 18 H, H-7, H-6, H-8, H-Ph), 7.14 (d, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 7.11–7.02 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 3 H, H-Ph), 6.97 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 2 H, H-Ph), 5.39 (bs, 1 H, H-1') 4.95 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.72 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.69 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.68 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.58 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph) 4.54 (d, 2J

= 12.2 Hz, 1 H, $CH_{2b}Ph$), 4.40 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, $CH_{2a}Ph$), 4.28 (pseudo t, $^3J_{H-3',H-4'} \approx ^3J_{H-4',H-5'} \approx 9.5$ Hz, 1 H, H-4'), 4.22 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, $CH_{2b}Ph$) 4.12 (d, $^3J_{H-2',H-3'} = 2.7$ Hz, 1 H, H-2'), 3.86 (dd, $^3J_{H-3',H-4'} = 9.5$ Hz, $^3J_{H-2',H-3'} = 2.7$ Hz, 1 H, H-3'), 3.84–3.78 (m, 2 H, H-6'), 3.70–3.64 (m, 1 H, H-5') ppm.

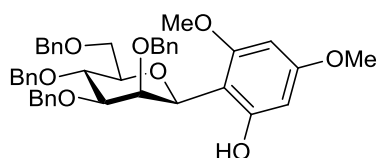
^{13}C -NMR, DEPT, HSQC, HMBC (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 156.0$ (C-2), 138.5, 138.3, 138.2, 138.0 (4 C-1"), 131.1 (C-8a), 130.2 (C-4), 129.2 (C-5), 128.6, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.3 (20 CH Ph, tw. überlagert), 126.8 (C-8), 122.6 (C-6), 121.8 (C-4a), 120.4 (C-3), 120.3 (C-7), 111.5 (C-1), 84.0 (C-3'), 79.9 (C-5'), 79.1 (C-1'), 76.4 (C-2'), 75.5 (CH_2Ph), 74.9 (CH_2Ph), 74.3 (C-4'), 73.6 (CH_2Ph), 72.4 (CH_2Ph), 68.6 (C-6') ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 666.5 (100) $[M]^+$

FAB-HRMS: m/z ber. für $[C_{44}H_{42}O_6]^+$: 666.2981; gef.: 666.3008

FT-IR (NaCl-Film): 3345, 3029, 3866, 1622, 1453, 1406, 1228, 1102, 1026, 735, 697 cm^{-1}

2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-3,5-dimethoxyphenol (67)



$C_{42}H_{44}O_8$

Molekulargewicht: 676.79

Exakte Masse: 676.3036

67 wurde nach der allgemeinen Vorschrift aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyltrichloracetimidat (**62**) (95.2 mg, 0.139 mmol, 1.0 Äq.), 3,5-Dimethoxyphenol (23.6 mg, 0.153 mmol, 1.1 Äq.) und TMSOTf (35 μ L, 38 mg, 0.17 mmol, 1.2 Äq.) in 1½ h hergestellt und säulenchromatographisch gereinigt ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 15:1).

Ausbeute: 53.2 mg (0.079 mmol, 57 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{26} = +19.6$ (c = 1, $CHCl_3$); $R_f = 0.24$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 15:1).

1H -NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.68$ (s, 1 H, OH), 7.37–7.12 (m, 20 H, H-Ph), 6.11 (d, $^4J_{H-3,H-5} = 2.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.93 (d, $^4J_{H-3,H-5} = 2.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.93 (bs, 1 H, H-1'), 4.91 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1 H, $CH_{2a}Ph$), 4.68 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.63 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, $CH_{2a}Ph$), 4.57–4.50 (m, 3 H, CH_2Ph), 4.45 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, $CH_{2b}Ph$), 4.15 (pseudo t, $^3J_{H-3',H-4'} \approx ^3J_{H-4',H-5'} \approx 9.7$ Hz, 1 H, H-4'), 3.94 (d, $^3J_{H-2',H-3'} = 1.9$ Hz, 1 H, H-2'), 3.78 (s, 3 H, (C-5)- OCH_3), 3.75–3.69 (m, 3 H, H-3', H-6'), 3.67 (s, 3 H, (C-3)- OCH_3), 3.54 (ddd, $^3J_{H-4',H-5'} = 9.7$ Hz, $^3J_{H-5',Ha-6'} = 3.4$ Hz, $^3J_{H-5',Hb-6'} = 2.2$ Hz, 1 H, H-5') ppm.

^{13}C -NMR, DEPT, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.9$ (C-5), 158.9 (C-1), 157.0 (C-3), 138.5, 138.4, 138.3, 138.2 (C-1''), 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.4, 127.2 (20 CH Ph, tw. überlagert), 103.2 (C-2), 94.4 (C-6), 90.2 (C-4), 84.0 (C-3'), 79.5 (C-5'), 76.7 (C-1'), 76.0 (C-2'), 75.3, 74.5 (CH_2Ph), 74.3 (C-4'), 73.4, 72.2 (CH_2Ph), 68.6 (C-6'), 55.4, 55.3 (OCH_3) ppm.

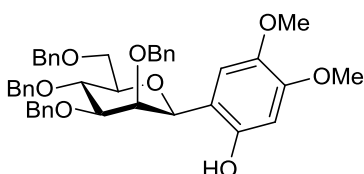
ESI-MS: m/z (%) = 699.42 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 715.36 (35) $[\text{M}+\text{K}]^+$

FAB-MS: m/z (%) = 677.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$

FAB-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{O}_8+\text{H}]^+$: 677.3109; gef.: 677.3129

FT-IR (NaCl-Film): 3346, 2864, 1529, 1453, 1359, 1211, 1106, 736, 697 cm^{-1}

2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-4,5-dimethoxyphenol (68)



$\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{O}_8$

Molekulargewicht: 676.79

Exakte Masse: 676.3036

68 wurde nach der allgemeinen Vorschrift aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyltrichloracetimidat (**62**) (150.1 mg, 0.219 mmol, 1.1 Äq.), 3,4-Dimethoxyphenol (30.8 mg, 0.200 mmol, 1.1 Äq.) und TMSOTf (22.5 μl , 56.3 mg, 0.253 mmol, 1.2 Äq) in 2 h hergestellt und säulenchromatographisch gereinigt ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1),

Ausbeute: 66.0 mg (98.0 μmol , 49 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{26} = +10.1$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_f = 0.20$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$: 3:1).

^1H -NMR, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.95$ (s, 1 H, OH), 7.40–7.10 (m, 20 H, H-Ph), 6.49 (s, 1 H, H-6), 6.34 (s, 1 H, H-3), 4.92 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.75–4.68 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.64 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.58 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.56–4.48 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.47 (bs, 1 H, H-1'), 4.18 (pseudo t, $^3J_{\text{H-3',H-4'}} \approx ^3J_{\text{H-4',H-5'}} \approx 9.6$ Hz, 1 H, H-4'), 3.96 (d, $^3J_{\text{H-2',H-3'}} = 1.8$ Hz, 1 H, H-2'), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.79–3.71 (m, 3 H, H-3', H_a-6', H_b-6'), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.59–3.53 (m, 1 H, H-5') ppm.

^{13}C -NMR, DEPT, HSQC, HMBC (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.5$ (C-1), 150.1, 142.2 (C-4, C-5), 2×138.6 , 138.5, 138.1 (C-1''), 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8 (20 CH Ph), 112.9 (C-2), 111.6 (C-3), 102.2 (C-6), 84.5 (C-3'), 82.6 (C-1'), 79.1, (C-5'), 78.0

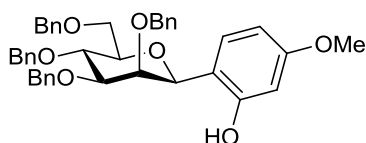
(C-2'), 75.4, 74.9 (CH₂Ph), 74.6 (C-4'), 73.8, 72.6 (CH₂Ph), 69.0 (C-6'), 57.0, 56.2 (OCH₃) ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 676.2 (100) [M]⁺

FAB-HRMS: m/z ber. für [C₄₂H₄₄O₈]⁺: 676.3036; gef.: 676.3014

FT-IR (NaCl-Film): 3385, 3029, 2864, 1631, 1518, 1453, 1202, 1117, 737, 698 cm⁻¹

2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl-β-D-mannopyranosyl)-5-methoxy-phenol (**69**)



C₄₁H₄₂O₇

Molekulargewicht: 646.77

Exakte Masse: 646.2931

69 wurde nach der allgemeinen Vorschrift aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-α-D-mannopyranosyl-trichloracetimidat (**62**) (150.1 mg, 0.219 mmol, 1.1 Äq.), 3-Methoxyphenol (22.0 μl, 24.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 Äq.) und TMSOTf (46 μl, 56.3 mg, 0.253 mmol, 1.2 Äq.) in 2½ h hergestellt und säulenchromatographisch gereinigt (°Hex/EtOAc 6:1).

Ausbeute: 57.7 mg (0.089 mmol, 45 %) farbloses Öl; [α]_D²³ = -1.3 (c = 1, CDCl₃); *R*_f = 0.18 (°Hex/EtOAc: 5:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (s, 1 H, OH), 7.37–7.14 (m, 20 H, H-Ph), 6.78 (d, ³*J*_{H-3,H-4} = 8.5 Hz, 1 H, H-3), 6.47 (d, ⁴*J*_{H-4,H-6} = 2.5 Hz, 1 H, H-6), 6.36 (dd, ³*J*_{H-3,H-4} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{H-4,H-6} = 2.5 Hz, 1 H, H-4), 4.91 (d, ²*J* = 10.8 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.69 (m, 2 H, CH₂Ph), 4.65 (d, ²*J* = 12.3 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.61 (d, ²*J* = 11.5 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.58 (d, ²*J* = 10.8 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.53 (d, ²*J* = 12.3 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.51 (bs, 1 H, H-1'), 4.48 (d, ²*J* = 11.5 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.16 (t, ³*J*_{H-3',H-4',H-5'} = 9.5 Hz, 1 H, 4'), 3.96 (d, ³*J*_{H-2',H-3'} = 2.6 Hz, 1 H, H-2'), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (m, 2 H, H-6'), 3.73 (dd, ³*J*_{H-3',H-4'} = 9.5 Hz, ³*J*_{H-2',H-3'} = 2.6 Hz, 1 H, H-3'), 3.55 (ddd, ³*J*_{H-4',H-5'} = 9.5 Hz, ³*J*_{H-5',Ha-6'} = 3.6 Hz, ³*J*_{H-5',Ha-6'} = 2.3 Hz, 1 H, 5') ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 161.0 (C-5), 158.3 (C-1), 2 x 138.6, 138.5, 138.2 (4 C-1''), 128.8 (C-3), 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, (20 CH Ph, tw. überlagert), 115.2 (C-2), 106.0 (C-4), 102.8 (C-6), 84.4 (C-3'), 82.7 (C-1'), 79.9 (C-5'), 78.6 (C-2'), 75.7, 75.0 (CH₂Ph), 74.6 (C-4'), 73.8, 72.5 (CH₂Ph), 69.0 (C-6'), 55.6 (OCH₃) ppm.

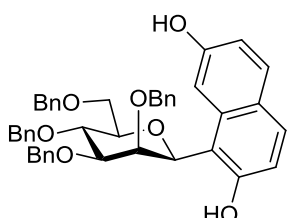
ESI-MS (neg): m/z (%) = 645.5 (100) [M-H]⁻, 681.5 (21) [M+Cl³⁵]⁻, 683.5 (17) [M+Cl³⁷]⁻

FAB-MS: m/z (%) = 646.4 (100) $[M]^+$

FAB-HRMS: m/z ber. für $[C_{41}H_{42}O_7]^+$: 646,293; gef.: 646.2934

FT-IR (NaCl-Film): 3355, 3029, 2866, 1596, 1511, 1453, 1149, 1107, 1038, 737, 698 cm^{-1}

1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-2,7-dihydroxynaphthalin (**70**)



$C_{44}H_{42}O_7$

Molekulargewicht: 682.80

Exakte Masse: 682.2931

70 wurde analog zur allgemeinen Vorschrift aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl-trichloracetimidat (**62**) (134.0 mg, 0.196 mmol, 1.0 Äq.), 2,7-Dihydroxynaphthalin (84.1 mg, 0.525 mmol, 2.5 Äq.) und TMSOTf (43 μ l, 52 mg, 0.234 mmol, 1.2 Äq.), in 2½ h hergestellt und säulenchromatographisch gereinigt ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 4:1).

Ausbeute: 70.2 mg (0.103 mmol, 52 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{23} = +68.1$ ($c = 1$, $CDCl_3$); $R_f = 0.38$ ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 2:1), $R_f = 0.24$ ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 4:1).

1H -NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.65$ (d, $^3J_{H-5,H-6} = 8.8$ Hz, 1 H, H-5), 7.64 (d, $^3J_{H-3,H-4} = 8.8$ Hz, 1 H, H-4), 7.41–7.20 (m, 15 H, H-Ph), 7.13–7.03 (m, 4 H, H-8, 3 H-Ph), 6.93 (pseudo d, $J_{app} = 8.7$ Hz, 3 H, H-6, 2 H-Ph), 6.88 (d, $^3J_{H-3,H-4} = 8.8$ Hz, 1 H, H-3), 5.42 (bs, 1 H, H-1'), 4.89 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, $CH_{2a}Ph$), 4.66 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.63 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1 H, $CH_{2a}Ph$), 4.58 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, $CH_{2b}Ph$), 4.51 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1 H, $CH_{2b}Ph$), 4.27 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, $CH_{2a}Ph$), 4.23 (m, 2 H, H-2', H-4'), 4.11 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, $CH_{2b}Ph$), 3.95 (dd, $^3J_{H-3',H-4'} = 9.5$ Hz, $^3J_{H-2',H-3'} = 2.9$ Hz, 1 H, H-3'), 3.83 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J_{H-5',Ha-6'} = 3.4$ Hz, 1 H, $Ha-6'$), 3.77 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J_{H-5',Hb-6'} = 2.1$, 10.7, 1 H, $Hb-6'$), 3.66 (ddd, $^3J_{H-4',H-5'} = 9.8$ Hz, $^3J_{H-5',Ha-6'} = 3.2$, $^3J_{H-5',Hb-6'} = 2.1$, 1 H, H-5') ppm.

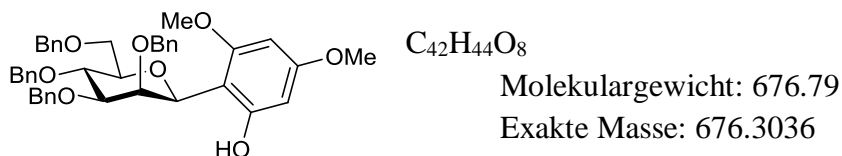
^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD) $\delta = 158.1$ (C-7), 157.7 (C-2), 140.7, 140.6, 140.3, 140.1 (4 C-1'), 135.1 (C8a), 132.3, 138.6 (C4, C5), 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5 (20 CH Ph), 129.2 (C8), 125.8 (C4a), 118.2 (C3), 116.5 (C6), 112.8 (C1), 85.9 (C3'), 81.5 (C5'), 80.9 (C1'), 78.0 (C2'). 77.0, 76.6 (CH_2Ph), 76.2 (C4'), 75.2, 74.1 (CH_2Ph), 70.5 (C6') ppm.

FAB-MS: m/z (%) = 683.5 (100) $[M+H]^+$

FAB-HRMS: m/z ber. für $[C_{44}H_{42}O_7+H]^+$: 683.3003; gef.: 683.3002

FT-IR (NaCl-Film): 3372, 3247, 2869, 1693, 1453, 1218, 1109. 834, 751 cm^{-1}

5.2.6 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-3,5-dimethoxyphenol (67) mit $BF_3 \cdot OEt_2$:

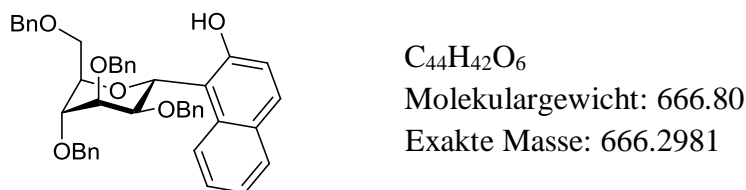


Man rührt eine Mischung aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl-trichloracetimidat (**62**) (128.1 mg, 187 μ mol, 1 Äq.), 3,5-Dimethoxyphenol (31.7 mg, 206 μ mol, 1.2 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (1 g) in abs. CH_2Cl_2 (3 ml) 20 min. bei 0 °C unter Argon. Danach gibt man $BF_3 \cdot OEt_2$ (52.0 μ l, 58.7 mg, 414 μ mol, 2.2 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (1 ml) zu und rührt für weitere 2 h. Anschließend gibt man gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (10 ml) zu und extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 (je 10 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}$ Hex/EtOAc, 14:1) gereinigt.

Ausbeute: 74 mg (98 μ mol, 52 %) farbloses Öl.

Analytik siehe Kapitel 5.2.5

5.2.7 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-2-naphthol (71)



Mit $BF_3 \cdot OEt_2$:

Eine Mischung aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl-trichloracetimidat (**62**) (51.3 mg, 75 μ mol, 1 Äq.), β -Naphthol (13.0 mg, 90 μ mol, 1.2 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (1 g) in abs. CH_2Cl_2 (4 ml) werden 20 min bei 0 °C unter Ar gerührt. Anschließend gibt man $BF_3 \cdot OEt_2$ (27.9 μ l, 31.5 mg, 222 μ mol, 3 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (1 ml) zu und rührt weitere 3 h. Danach gibt man gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (10 ml) zu. Man extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 (je 10 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über

Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (°Hex /EtOAc 14:1) gereinigt.

Ausbeute: 14.8 mg (22 µmol, 29 %) farbloses Öl.

Mit ZnCl₂

Eine Mischung aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl-trichloracetimidat (**62**) (260 mg, 380 µmol, 1 Äq.), β -Naphthol (65.1 mg, 460 µmol, 1.2 Äq.), ZnCl₂ (110.3 mg, 760 µmol, 2 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (1.5 g) in abs. CH₂Cl₂ (4 ml) wird unter Argon 2 h gerührt. Anschließend gibt man gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 ml) zu und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂ (je 10 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (°Hex/EtOAc, 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 107.1 mg (160 µmol, 42 %) farbloses Öl.

Analytik

$[\alpha]_D^{26} = -22.9$ ($c = 1$, CHCl₃); $R_f = 0.45$ (°Hex/EtOAc 9:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.77$ (s, 1 H, OH), 7.94 (d, ³ $J_{H-7,H-8} = 8.6$ Hz, 1 H, H-8), 7.77 (d, ³ $J_{H-5,H-6} = 8.3$ Hz, 1 H, H-5), 7.75 (d, ³ $J_{H-3,H-4} = 8.8$ Hz, 1 H, H-4), 7.41 (m, 1 H, H-7), 7.37–7.20 (m, 15 H, H-Ph), 7.32 (m, 1 H, H-6), 7.16 (d, ³ $J_{H-3,H-4} = 8.8$ Hz, 1 H, H-3), 7.11 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 1 H, H-Ph), 7.06 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 2 H, H-Ph), 6.60 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 2 H, H-Ph), 5.91 (d, ³ $J_{H-1',H-2'} = 10.1$ Hz, 1 H, H-1'), 4.79 (d, ² $J = 12.2$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.62–4.49 (m, 4 H, CH₂Ph), 4.43 (m, 2 H, CH₂Ph, H-5'), 4.27 (dd, ³ $J_{H-1',H-2'} = 10.1$ Hz, ³ $J_{H-2',H-3'} = 2.6$ Hz, 1 H, H-2'), 4.19–4.10 (m, 1 H, H_a-6'), 3.94 (bs, 1 H, H-3'), 3.84 (d, ² $J = 11.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.79–3.72 (m, 2 H, H_b-6', H-4'), 3.67 (d, ² $J = 11.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph) ppm.

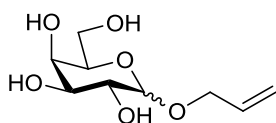
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.2$ (C-2), 138.5, 138.2, 137.8 (4 C-1''), 133.3 (C-8a), 130.3 (C-4), 128.7 (C-4a), 128.6, 128.5 (5 CH Phenyl), 128.3 (C-5), 128.0, 127.8, 127.7, 127.4 (15 CH Phenyl), 126.4 (C-7), 123.2 (C-8), 123.0 (C-6), 119.3 (C-3), 115.1 (C-1), 76.3 (C-5'), 75.2 (C-2'), 75.1 (C-4'), 75.0 (C-3'), 73.8, 73.2, 73.0, 71.7 (CH₂Ph), 67.9 (C-1'), 66.9 (C-6').

FAB-MS: m/z (%) = 666.4 (100) [M]⁺

FAB-HRMS: m/z ber. für [C₄₄H₄₂O₆]⁺: 666.2981; gef. 666.3008

FT-IR (NaCl-Film): 3373, 2360, 1658, 1629, 1495, 1453, 1091, 1070, 1028 cm⁻¹

5.2.8 1-*O*-Allyl-D-galactopyranosid^[190] (73)



$C_9H_{16}O_6$

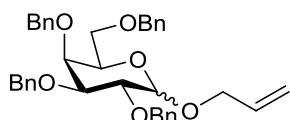
Molekulargewicht: 220.22

Exakte Masse: 220.0947

Man tropft bei 0 °C Acetylchlorid (12.2 ml, 13.5 g, 0.172 mmol, 2.5 Äq.) zu Allylalkohol (140 ml), gibt anschließend D-Galactose (12.4 g, 68.9 mmol, 1 Äq.) zu und rührt zunächst 4.5 h bei 70 °C und noch mal 40 h bei 40 °C. Dann neutralisiert man die Mischung mit festen $NaHCO_3$, filtriert durch Celite[®] und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man destilliert den Rückstand dreimal mit Toluol (je 30 ml) und filtriert anschließend über eine kleine Schicht Kieselgel (EtOAc/MeOH 10:1). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 9.90 g (roh), farbloser Feststoff; $R_f = 0.1$ (°Hex/EtOAc 1:3).

5.2.9 1-*O*-Allyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-galactopyranosid^[191] (74)



$C_{37}H_{40}O_6$

Molekulargewicht: 580.71

Exakte Masse: 580.2825

Man löst das rohe 1-*O*-Allyl-D-galactopyranosid (73) (4.64 g, max. 21.1 mmol, 1 Äq.) unter Argon in abs. DMF (90 ml) und kühlt die Lösung auf 0 °C. Dann gibt man portionsweise NaH (95 %, 4.25 g, 177 mmol, 8.4 Äq.) zu, entfernt die Kühlung und rührt 30 min. Anschließend tropft man Benzylbromid (12.2 ml, 17.6 g, 103 mmol, 4.9 Äq.) in abs. DMF (20 ml) hinzu. Die Kühlung wird entfernt und man rührt 20 h bei Raumtemperatur. Danach vernichtet man überschüssiges NaH mit Methanol, filtriert den Rückstand ab und entfernt das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum. Man destilliert den Rückstand sechsmal mit Toluol (je 50 ml), nimmt ihn in CH_2Cl_2 auf und wäscht dreimal mit H_2O (je 80 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen werden anschließend viermal mit CH_2Cl_2 (je 100 ml) extrahiert. Danach trocknet man die vereinigten organischen Extrakte über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (°Hex/EtOAc 12:1) gereinigt.

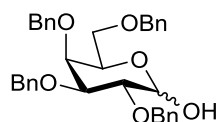
Ausbeute: 11.50 g (Anomerengemisch, 19.8 mmol, 61% bezogen auf D-Galactose) farbloses Öl; $R_f = 0.17$ (°Hex/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43\text{--}7.19$ (m, 20 H, H-Ph); 5.99–5.87(m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.37–5.30 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23–5.15 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.01–4.37 (m, 8 H, CH_2Ph); 4.94–4.86 (m, 1 H, H-1), 4.21–4.12 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$), 4.10–4.02 (m, 1 H, H-5), 4.02–3.94 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 3.61–3.50 (m, 2 H H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.3, 139.1, 139.0, 138.4$ (C-1'), 134.6 ($\text{OCH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$, min), 134.4 ($\text{OCH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$), 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8 (CH Ph, tw. überlagert), 118.3, ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 117.4, ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,min.), 103.4 (C-1 min), 96.7 (C-1), 80.0 (min), 79.5, 76.9, 75.6 (CH Gal), 75.1 (CH_2Ph), 74.8 (CH_2Ph , min), 73.9 (CH_2Ph , min), 73.8, 73.7, 73.6 (CH_2Ph), 73.4 (CH_2Ph , min), 70.5 ($\text{OCH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$, min), 69.8 (CH Gal), 69.4 ($\text{OCH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$), 69.3 (C-6, min), 68.7 (C-6) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[303]

5.2.10 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-galactose^[201-202] (76)



$\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_6$

Molekulargewicht: 540.64

Exakte Masse: 540.2512

Man löst 1,5-Cyclooctadien-bis(methyldiphenylphosphin)-iridium(I)-hexafluorophosphat (300 mg, 0.35 mmol, 10 mol%) unter Argon in abs. THF (400 ml). Anschließend wird die Lösung gründlich entgast (achtmaliges evakuieren mit der Membranpumpe und anschließendes belüften mit Argon). Danach wird der Kolben evakuiert und mit H_2 geflutet. Man lässt die Lösung 15 min rühren, wobei sie sich entfärbt. Der Kolben wird erneut evakuiert und mit Argon geflutet. Anschließend gibt man die Lösung unter Argon zu 1-*O*-Allyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-galactosid (74) (2.00 g, 3.43 mmol, 1 Äq.). Man rührt die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur. Danach entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in CH_2Cl_2 (100 ml) auf und wäscht die Lösung zuerst mit ges. NaHCO_3 -Lsg und anschließend mit ges. NaCl -Lösung (je 50 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Man nimmt den Rückstand in THF (40 ml) auf und gibt H_2O (10 ml) hinzu. Hiernach kühlt man die Lösung im Eisbad auf 0 °C. Dann gibt man Iod (1.70 g, 6.69 mmol, 2.0 Äq.) zu und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend verdünnt man die Lösung durch Zugabe von EtOAc (200 ml) und entfärbt die Reaktionsmischung durch Zugabe von festem NaHSO_3 . Man wäscht die Mischung mit H_2O , ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung (je 100 ml). Die

vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit EtOAc (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1) gereinigt.

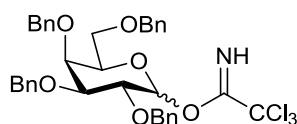
Ausbeute: 1.64 g (3.03 mmol, 88 %) leicht gelbes Öl; $R_f = 0.21$ ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46\text{--}7.21$ (m, 20 H, H-Ph), 5.30 (m, 1 H, H-1), 4.96–4.38 (m, 8 H, CH_2Ph), 4.18 (pseudo t, $^3J_{\text{app}} = 6.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.06 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.9$ Hz $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 3.99 (m, 1 H, H-4), 3.93 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 2.8$ Hz, 1 H, H-3), 3.56–3.46 (m, 2 H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.9, 139.6, 138.3$ (4 C-1", tw. überlagert) 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 128.9 (20 CH Ph, tw. überlagert), 92.3 (C-1), 78.7 (C-5); 76.6 (C-4); 75.1 (C-3), 74.9 (CH_2Ph); 73.9 (CH_2Ph); 73.7 (CH_2Ph), 73.1 (CH_2Ph); 69.8 (C-2); 69.2 (C-6) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein^[304]

5.2.11 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-galactosyl-trichloracetimidat^[189,203-204] (77)



$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{NO}_6$

Molekulargewicht: 685.03

Exakte Masse: 683.1608

Man löst 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-galactose (76) (295 mg, 0.55 mmol, 1 Äq.) und Trichloracetimidat (300 μl , 436 mg, 3.0 mmol, 4.8 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (4 ml), gibt einen Tropfen DBU zu und rührt 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel sowie überschüssiges Trichloracetimidat im Vakuum und filtriert über eine kleine Schicht Kieselgel ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1). Es wird ein Gemisch aus α - und β -Anomer erhalten ($\alpha:\beta \approx 2:1$ nach $^1\text{H-NMR}$).

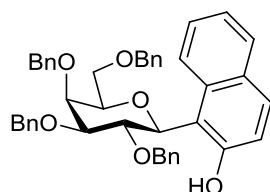
Ausbeute: 380 mg (0.55 mmol, quant.) farbloses Öl; $R_f = 0.32$ ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 9:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.63$ (s, 1 H^β , NH^β), 8.52 (s, 1 H^α , NH^α), 7.42–7.23 (m, 20 H^α , H-Ph $^\alpha$, 20 H^β , H-Ph $^\beta$), 6.53 (d, $^3J_{\text{H-1}\alpha,\text{H-2}\alpha} = 3.5$ Hz, 1 H^α , H-1 $^\alpha$), 5.76 (d, $^3J_{\text{H-1}\beta,\text{H-2}\beta} = 8.0$ Hz, 1 H^β , H-1 $^\beta$), 5.01–4.40 (m, 8 H^α , $\text{CH}_2\text{Ph}^\alpha$, 8 H^β , $\text{CH}_2\text{Ph}^\beta$), 4.25 (dd, $^3J_{\text{H-2}\alpha,\text{H-3}\alpha} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-1}\alpha,\text{H-2}\alpha} = 3.5$ Hz, 1 H^α , H-2 $^\alpha$), 4.17 (m, 1 H^α , H-5 $^\alpha$, 1 H^β , H-5 $^\beta$), 4.10 (dd, $^3J_{\text{H-2}\beta,\text{H-3}\beta} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H-1}\beta,\text{H-2}\beta} = 8.0$ Hz, 1 H^β , H-2 $^\beta$), 4.08–4.01 (m, 2 H^α , H-3 $^\alpha$, H-4 $^\alpha$), 4.01–3.96 (m, 1 H^β ,

H-4^β), 3.60 (m, 2 H^α, H_a-6^α, H_b-6^α, 2 H^β, H-3^β, H_a-6^β), 3.50 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J_{H-5^β,H_b-6^β} = 6.8 Hz, 1 H^β, H_b-6^β) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein^[189]

5.2.12 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-2-naphthol^[178] (78)



C₄₄H₄₂O₆

Molekulargewicht: 666.80

Exakte Masse: 666.2981

Man rührt eine Mischung aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-galactosyltrichloracetimidat (77) (1.31 g, 1.91 mmol, 1 Äq.), β-Naphthol (350 mg, 2.43 mmol, 1.27 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (1 g) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) bei 0 °C für 20 min unter Argon. Anschließend gibt man TMSOTf (440 µl, 2.43 mmol, 1.27 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (2 ml) zu und rührt 3 h. Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung (20 ml) zu und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂ (je 20 ml). Man trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hex/EtOAc 7:1) gereinigt.

Ausbeute: 663 mg (0.994 mmol, 52 %) farbloses Öl; [α]_D²⁶ = +56.7 (c = 1.0, CHCl₃), Lit.:^[178] [α]_D²⁴ = +50.1 (c = 1.4, CHCl₃); R_f = 0.12 (cHex/EtOAc: 20:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (s, 1 H, OH), 7.93 (d, ³J_{H-8,H-7} = 8.5 Hz, 1 H, H-8), 7.69 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.37–7.13 (m, 17 H, H-6, H-7, 15 H-Ph), 7.09 (d, ³J_{H-3,H-4} = 8.8 Hz, 1 H, H-3), 7.00 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 1 H, H-Ph), 6.90 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 2 H, H-Ph), 6.36–6.27 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 2 H, H-Ph), 5.27 (d, ³J_{H-1',H-2'} = 9.6 Hz, 1 H, H-1'), 5.04 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.71 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.64 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.39–4.29 (m, 3 H, H-2', 2 CH₂Ph), 4.20 (d, ²J = 9.8 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.06 (pseudo d, ³J_{app} = 2.2 Hz, 1 H, H-4'), 3.75–3.69 (m, 2 H, H-3', H-5'), 3.52 (d, ³J_{H-5',H-6'} = 6.5 Hz, 2 H, H-6'), 3.45 (d, ²J = 9.8 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph) ppm.

¹³C-NMR, HSQC (101 MHz, CDCl₃) δ = 155.1 (C-2), 138.9, 138.8, 138.0, 137.5 (C-1''), 133.1 (C-8a), 130.7 (C-4), 129.0 (C-5, C-4a), 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7 (20 CH Ph, tw. überlagert), 126.8 (C-7), 123.3 (C-6), 123.1 (C-8), 119.8 (C-3), 115.8 (C-1), 84.3 (C-5'), 79.4 (C-2'), 77.8 (C-3'), 76.8 (C-1'), 76.0, 74.8 (CH₂Ph), 74.1 (C-4'), 74.0, 73.2 (CH₂Ph), 68.8 (C-6') ppm.

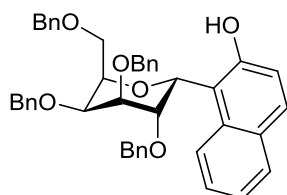
Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[178]

FAB-MS: m/z (%) = 666.3 (100) [M]⁺

FAB-HRMS: ber. für [C₄₄H₄₂O₆]⁺: 666.2981, gef.: 666.2993.

FT-IR (NaCl-Film): 3386, 2924, 2360, 1453, 1266, 1224, 1096, 1028, 735, 697 cm⁻¹.

5.2.13 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-2-naphthol (79)



C₄₄H₄₂O₆

Molekulargewicht: 666.80

Exakte Masse: 666.2981

Eine Mischung aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-galactopyranosyltrichloracetimidat (77) (106 mg, 0.154 mmol, 1 Äq.), β -Naphthol (28.3 mg, 0.196 mmol, 1.2 Äq.), ZnCl₂ (52.0 mg, 0.381 mmol, 2.2 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (1 g) in abs. CH₂Cl₂ (4 ml) wird unter Argon 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 ml) zu und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂ (10 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (°Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 32.3mg (48.2 μ mol; 31 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{23} = +24.4$ (c = 0.71, CDCl₃); $R_f = 0.38$ (°Hex/EtOAc, 12:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.14$ (s, 1 H, OH), 7.77 (d, ³J_{H-5,H-6} = 7.6 Hz, 1 H, H-5), 7.70 (d, ³J_{H-3,H-4} = 8.8 Hz, 1 H, H-4), 7.46–7.07 (m, 22 H, H-3, H-6, H-7, H-8, 18 H–Ph), 6.85–6.80 (m, 2 H, H–Ph), 5.94 (bs, 1 H, H-1'), 4.74 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.69 (m, 1 H, H-5'), 4.63 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.60–4.51 (m, 4 H, CH₂Ph), 4.38 (dd, ²J = 12.1 Hz, ³J_{H-5',Ha-6'} = 8.9 Hz, 1 H, H_a-6'), 4.27 (dd, ³J = 6.6 Hz, ³J = 2.8 Hz, 1 H, H-4'), 4.03 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 3.94–3.89 (m, 2 H, H_b-6', CH₂Ph), 3.88–3.84 (m, 1 H, H-3'), 3.77 (d, ³J_{H-2',H-3'} = 3.3 Hz, 1 H, H-2') ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.51$ (C-2), 138.6, 138.4, 137.7 (4 C-1'), 131.6 (C-8a), 130.2 (C-4), 129.3 (C-5), 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.9, 127.9, 127.8 (20 CH Phenyl, C-4a), 126.9 (C-8), 122.8 (C-6), 121.0 (C-7), 120.3 (C-3), 111.5 (C-1), 77.6 (C-2'), 76.7 (C-5'), 75.1 (C-3'), 73.9, 73.8 (CH₂Ph), 73.4 (C-4'), 73.2, 72.1 (CH₂Ph), 69.5 (C-1'), 64.8 (C-6') ppm.

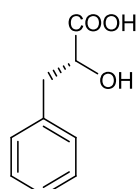
FAB-MS m/z (%) = 666.4 (100) [M]⁺

FAB-HRMS: m/z ber. für $[C_{44}H_{42}O_6]^+$: 666.2981; gef. 666.2999

FT-IR (NaCl-Film): 3332, 3029, 2924, 1622, 1453, 1226, 1085, 820, 737, 697 cm^{-1}

5.3 Synthese der Monosaccharidischen Mimetika

5.3.1 (*R*)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure^[110,114] (82)



$C_9H_{10}O_3$

Molekulargewicht: 166.17

Exakte Masse: 166.0630

Man löst D-Phenylalanin (10.03 g, 60.3 mmol, 1 Äq.) bei 0 °C in 1 M H_2SO_4 (54 ml) und tropft vorsichtig $NaNO_2$ (8.37 g, 120 mmol, 2 Äq.) in Wasser (40 ml) zu. Die Kühlung wird entfernt und man rührt 17 h bei Raumtemperatur. Da die Reaktion unvollständig war, gibt man nochmals $NaNO_2$ (4.90 g, 60.3 mmol, 1 Äq.) bei 0 °C zu. Anschließend entfernt man die Kühlung und rührt noch mal 4 h bei Raumtemperatur. Man extrahiert die Reaktionsmischung dreimal mit Diethylether (je 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Extrakte über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Substanz wird aus EtOAc mit n-Hexan umkristallisiert.

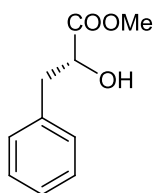
Ausbeute: 6.50 g (39 mmol, 65 %) farblose Nadeln, Lit.^[114]: 63 %, Lit.^[136] 70 %, Lit.^[305] 75 %; Smp. = 124–125 °C, Lit.^[114] Smp. = 120 °C, Lit.^[136] Smp. = 123–124 °C, Lit.^[305] Smp. = 126.0–126.5 °C; $[\alpha]_D^{23} = +21.6$ (c = 1, MeOH), Lit.^[114]: $[\alpha]_D^{25} = +18$ (c = 1, MeOH); $R_f = 0.44$ (EtOAc/AcOH 20:1).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.19$ – 7.14 (m, 4 H, H-Ph), 7.10 (dq, $^3J = 5.9$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, H-Ph), 4.23 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, $CHCOOH$), 3.00 (dd, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, $CH_{2a}CHCOOH$), 2.80 (dd, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, $CH_{2b}CHCOOH$) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.0$ (C=O), 139.7 (C-1'), 132.4 (2 CH Ph), 130.1 (2 CH Ph), 128.3 (CH Ph), 73,6 (CHCOOH), 42.4 ($CH_2CHCOOH$) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[110,114]

5.3.2 (R)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäuremethylester^[110,114] (83)



$C_{10}H_{12}O_3$

Molekulargewicht: 180.20

Exakte Masse: 180.0786

Man suspendiert (R)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure (**82**) (4.01 g, 24.1 mmol, 1 Äq.) und Dowex[®] 50WX8 (2.0 g) in Methanol (200 ml) und rührt 48 h bei Raumtemperatur. Danach filtriert man den Ionentauscher ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Anschließend reinigt man das Produkt durch Filtration über eine 5 cm dicke Kieselgelschicht (^cHex/EtOAc 1:1).

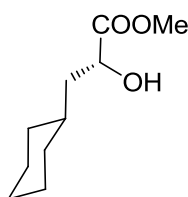
Ausbeute: 4.05 g (22.4 mmol, 93 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{23} = +6,7$ (c = 1, CHCl₃), Lit.:^[110] $[\alpha] = +7.0$ (c = 1, CHCl₃); $R_f = 0.63$ (^cHex/EtOAc 1:1) $R_f = 0.42$ (^cHex/EtOAc 2:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.25\text{--}7.11$ (m, 5 H, H-Ph), 4.38 (dd, ³J = 6.8 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, CHCOOMe), 3.70 (s, 3 H, CH₃), 3.05 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 2.89 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.9$ (C=O), 136.7 (C-1'), 129.8 (2 CH Ph), 128.8 (2 CH Ph), 127.3 (CH Ph), 71.6 (CHCOOMe), 52.7 (OCH₃), 40.9 (CH₂CHCOOMe) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[110,114]

5.3.3 (R)-3-Cyclohexyl-2-hydroxypropionsäuremethylester^[110,114] (84)



$C_{10}H_{18}O_3$

Molekulargewicht: 186.25

Exakte Masse: 186.1256

Man löst (R)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäuremethylester (**83**) (1.02 g, 5.66 mmol, 1 Äq.) in THF/H₂O (1:1, 25 ml) und entgast unter N₂-Atmosphäre. Anschließend gibt man im N₂-Strom Rh (5 % auf Al₂O₃, 51.1 mg) zu und spült den Kolben mit H₂. Man rührt bei Raumtemperatur 33 h unter H₂-Atmosphäre (1 bar). Dann filtert man den Katalysator über Celite[®] ab und wäscht gründlich mit THF nach. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

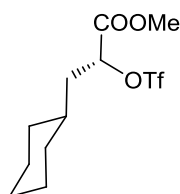
Ausbeute: 1.03 g (5.53 mmol; 98 %) farbloses Öl, Lit.:^[110] 89 %, Lit.:^[114] 60 %; $[\alpha]_D^{23} = -2.1$ (c = 1, CHCl₃), Lit.:^[114] $[\alpha]_D^{25} = -2$ (c = 1, CHCl₃); $R_f = 0.5$ (^cHex/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.24$ (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H, CHCOOMe), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 2.27 (s, 1 H, OH), 1.83 (pseudo d, $^2J = 12.7$ Hz, 1 H, $\text{CH}_{2a}\text{CHCOOMe}$), 1.77–1.46 (m, 7 H, 1 $\text{CH}_{2b}\text{CHCOOMe}$, 1 CH $^{\text{cHex}}$, 5 CH_2 $^{\text{cHex}}$), 1.33–1.09 (m, 3 H, CH_2 $^{\text{cHex}}$), 1.01–0.85 (m, 2 H, CH_2 $^{\text{cHex}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.6$ (C=O), 68.8 (CHCOOMe), 52.4 (OCH_3), 42.4 ($\text{CH}_2\text{CHCOOMe}$), 34.2, 33.9, 32.6, 26.7, 26.5, 26.3 ($^{\text{cHex}}$) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[110,114]

5.3.4 (*R*)-2-Trifluormethansulfonyloxy-3-cyclohexylpropionsäuremethylester^[110,114,205] (**81**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$

Molekulargewicht: 318.31

Exakte Masse: 318.0749

Man löst (*R*)-2-Hydroxy-3-cyclohexylpropionsäuremethylester (**84**) (505 mg, 2.68 mmol, 1 Äq.) unter Argon in abs. CH_2Cl_2 (3 ml) und kühlt die Lösung auf 0°C . Anschließend gibt man Trifluormethansulfonsäureanhydrid (590 μl , 0.99 g, 3.48 mmol, 1.3 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (2 ml) zu. Danach tropft man langsam 2,6-Lutidin (600 μl , 551 mg, 5.15 mmol, 1.9 Äq.) zu und rührt 30 min. bei 0°C . Dann verdünnt man die Lösung mit CH_2Cl_2 auf 20 ml und wäscht mit 1 M Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung (20 ml). Man extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (40 ml), trocknet die vereinigten organischen Extrakte über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum ($T < 30^\circ\text{C}$). Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie ($^{\text{cHex}}/\text{EtOAc}$ 9:1) gereinigt.

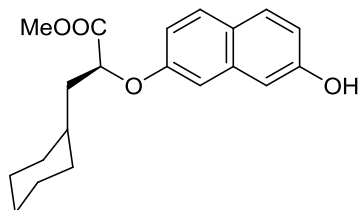
Ausbeute: 750 mg (2.2 mmol, 88 %) farbloses Öl, Lit.:^[114] 90 %, Lit.:^[205] 86 %; $[\alpha]_D^{25} = +42.5$ ($c = 1$, CHCl_3), Lit.:^[114] $[\alpha]_D^{27} = +42$ ($c = 1.00$, CHCl_3), Lit.:^[110] $[\alpha]_D^{23} = +41$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $R_f = 0.59$ ($^{\text{cHex}}/\text{EtOAc}$ 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.19$ (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, CHCOOMe), 3.84 (s, 3 H, COOCH_3), 1.92 (ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1 H, $\text{CH}_{2a}\text{CHCOOMe}$), 1.81 (ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, $\text{CH}_{2b}\text{CHCOOMe}$), 1.77–1.63 (m, 4 H, H- $^{\text{cHex}}$), 1.55 (m, 1 H, H- $^{\text{cHex}}$), 1.51–1.41 (m, 1 H, H- $^{\text{cHex}}$), 1.33–1.10 (m, 3 H, H- $^{\text{cHex}}$), 1.05–0.87 (m, 2 H, H- $^{\text{cHex}}$) ppm.

^{13}C -NMR, DEPT (125 MHz CDCl_3): $\delta = 168.3$ (COOMe), 81,9 (CHCOOMe), 53.4 (OCH₃), 39.4 (CH₂CHCOOMe), 33.6 (CH₂^cHex), 33.4 (CH^cHex), 32.1 (CH₂^cHex), 26.3 (CH₂^cHex), 26.1 (CH₂^cHex), 25.8 (CH₂^cHex) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[110,114]

5.3.5 (S)-O-(7'-hydroxynaphth-2'-yl)-cyclohexylpropionsäuremethylester (80)



$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$

Molekulargewicht: 328.40

Exakte Masse: 328.1675

Man löst 2,7-Dihydroxynaphthalin (4.20 g, 26.2 mmol, 5 Äq.) in abs. Acetonitril (17 ml) und gibt die Lösung unter Argon zu K_2CO_3 (1.80 g). Anschließend gibt man eine Lösung aus (R)-2-Trifluormethansulfonyloxy-3-cyclohexylpropionsäuremethylester (**81**) (1.68 g, 5.3 mmol 1 Äq.) in abs. Acetonitril (8 ml) zu. Man rührt 1.5 h bei Raumtemperatur und separiert anschließend die Reaktionsmischung zwischen CH_2Cl_2 (70 ml) und H_2O (40 ml). Die org. Phase wird zweimal mit H_2O (je 10 ml) und einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (20 ml) gewaschen. Anschließend trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (^cHex/EtOAc 5:1) gereinigt. Das erhaltene Öl wurde nach einiger Zeit fest.

Ausbeute: 1.49 g (4.7 mmol, 88 %) farbloser Feststoff; Smp. = 88–90 °C; $[\alpha]_D^{25} = -13.6$ (c = 1, CDCl_3); $R_f = 0.23$ (^cHex/EtOAc 5:1), $R_f = 0.15$ (^cHex/EtOAc 7:1).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (d, $^3J_{\text{H-3}',\text{H-4}'} = 8.9$ Hz, 1 H, H-4'), 7.65 (d, $^3J_{\text{H-5}',\text{H-6}'} = 8.7$ Hz, 1 H H-5'), 7.03 (dd, $^3J_{\text{H-3}',\text{H-4}'} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H-1}',\text{H-3}'} = 2.6$ Hz, 1 H, H-3'), 7.01 (d, $^4J_{\text{H-6}',\text{H-8}'} = 2.5$ Hz, 1 H, 8'), 6.95 (dd, $^3J_{\text{H-5}',\text{H-6}'} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{H-6}',\text{H-8}'} = 2.5$ Hz, 1 H, H-6'), 6.89 (d, $^4J_{\text{H-1}',\text{H-3}'} = 2.6$ Hz, 1 H, H-1'), 4.83 (dd, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1 H, CHCOOMe), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 2.02–1.93 (m, 1 H, CH_{2a} CHCOOMe), 1.83–1.58 (m, 7 H, CH_{2b} CHCOOMe, 6 H-^cHex), 1.31–1.13 (m, 3 H, H-^cHex), 1.08–0.91 (m, 2 H, H-^cHex). ppm

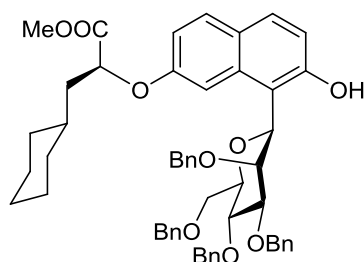
^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.5$ (COOMe), 156.9, 154.5 (C-2', C-7'), 136.1 (C-8a'), 129.9, 129.8 (C-4', C-5'), 125.1 (C-4a') 116.6, 116.1, 109.2, 106.7 (C-1', C-3', C-6', C-8'), 75.0, (CHCOOMe), 52.7 (OCH₃), 20.7 (CH₂CHCOOMe), 34.3 (CH^cHex), 34.1, 32.8, 26.7, 26.5, 26.3 (CH₂^cHex) ppm.

ESI-MS: $m/z = 351.1$ (100) $[M+Na]^+$, 329.1 (20) $[M+H]^+$

ESI-HRMS: m/z ber. für $[C_{20}H_{24}O_4+Na]^+$: 351.1567; gef. 351.1574

FT-IR (NaCl-Film): 3416, 2923, 2850, 1736, 1634, 1515, 1447, 1203, 1159, 831 cm^{-1}

5.3.6 (2S)-3-Cyclohexyl-2-[2-hydroxy-1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-mannosyl)naphthalin-7-yloxy]propionsäuremethylester (86)



$C_{54}H_{58}O_9$

Molekulargewicht: 851.03

Exakte Masse: 850.4081

Man löst 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylmannopysanosyltrichloracetimidat (**62**) (577 mg 0.84 mmol, 1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) und gibt die Lösung unter Argon zu Molekularsieb 4 Å (1.5 g) und kühlt auf 0 °C ab. Anschließend gibt man dazu (*S*)-*O*-(7'-Hydroxynaphth-2'-yl)-cyclohexyl-propionsäuremethylester (**80**) (291 mg, 0.88 mmol, 1.05 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (3 ml) und rührt 20 min. bei 0 °C. Dann gibt man TMSOTf (155 μ l, 190 mg, 0.86 mmol, 1.02 Äq.) zu und rührt 2.5 h. Dabei steigt die Temperatur langsam auf Raumtemperatur und die Reaktionsmischung färbt sich dunkel grün. Durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung (20 ml) wird die Reaktion beendet. Man extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 (je 10 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 435.3 mg (0.52 mmol, 62 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{25} = +62.3$ ($c = 1$, $CHCl_3$), $R_f = 0.35$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 10:1), $R_f = 0.14$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 15:1).

1H -NMR, COSY, NOESY (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.15$ (s, 1 H, OH), 7.68 (d, $^3J_{H-5,H-6} = 8.9$ Hz, 1 H, H-5 Naph), 7.63 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, H-4 Naph), 7.41–7.24 (m, 13 H, H-Ph), 7.19 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 2 H, H-Ph), 7.08–6.95 (m, 5 H, H-3 Naph, H-6 Naph, 3 H-Ph), 6.91 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, H-Ph), 6.81 (d, $^4J_{H-6,H-8} = 1.8$ Hz, 1 H, H-8 Naph), 5.32 (bs, 1 H, H-1 Man), 4.92 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1 H, (C-4 Man)–O– $CH_{2a}Ph$), 4.82 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, (C-3 Man)–O– $CH_{2a}Ph$) 4.80–4.74 (m, 2 H, (C-3 Man)–O– $CH_{2b}Ph$, $CHCOOMe$), 4.67 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H, (C-6 Man)–O– $CH_{2a}Ph$), 4.57 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1 H, (C-4 Man)–O– $CH_{2b}Ph$), 4.54 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H, (C-6 Man)–O– $CH_{2b}Ph$), 4.43 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, (C-2 Man)–O–

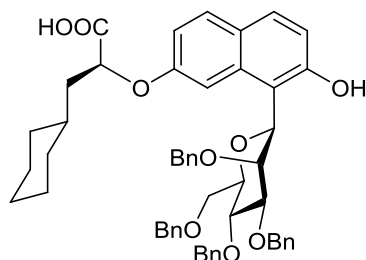
$CH_{2a}Ph$), 4.28 (m, 2 H, H-4 Man, (C-2 Man)–O– $CH_{2b}Ph$), 4.13 (d, $^3J_{H-2,H-3} = 2.6$ Hz, 1 H, H-2 Man), 3.98 (dd, $^3J_{H-3,H-4} = 9.5$ Hz, $^3J_{H-2,H-3} = 2.6$ Hz, 1 H, H-3 Man), 3.83 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 3.5$ Hz, 1 H, H_a-6 Man), 3.80 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J_{H-5,H-6} = 2.1$ Hz, 1 H, H_b-6 Man), 3.75–3.68 (m, 1 H, H-5 Man), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 2.01–1.94 (m, 1 H, $CH_{2a}CHCOOMe$), 1.85–1.57 (m, 7 H, 1 $CH_{2b}CHCOOMe$, 6 H-^cHex), 1.33–1.12 (m, 3 H, H-^cHex), 1.09–0.93 (m, 2 H, H-^cHex) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.6$ (COOMe); 157.0 (C-7 Naph), 156.9 (C-2 Naph); 139.0 ((C-3Man)–OCH₂(C-1'')); 138.8 ((C-4Man)–OCH₂(C-1'')); 138.5 ((C-6Man)–OCH₂(C-1'')), 138.2 ((C-2Man)–OCH₂(C-1'')), 132.4 (C-8a Naph), 131.1 (C-5 Naph), 130.0 (C-4 Naph), 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5 (20 CH Ph, tw. überlagert), 124.5 (C-4a Naph); 118.5 (C-3 Naph); 114.6 (C-6 Naph); 111.3 (C-1 Naph); 102.1 (C-8 Naph); 84.6 (C-3 Man); 80.1 (C-5 Man); 79.5 (C-1 Man); 75.9, 75.8, 75.6 (CHCOOMe, C-2 Man, (C-4Man)–O–CH₂Ph); 74.9((C-2Man)–O–CH₂Ph), 74.6 (C-4 Man), 73.8((C-6Man)–O–CH₂Ph); 72.6((C-3Man)–O–CH₂Ph), 68.8 (C-6 Man); 52.6 (COOCH₃), 40.5 (CH₂CHCOOMe); 34.2 (CH ^cHex); 34.0, 32.9, 26.7, 26.5, 26.4 (CH₂ ^cHex) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 873.5 (100) [M+Na]⁺

ESI-HRMS: ber. für [C₅₄H₅₈O₉+Na]⁺: 873.3973; gef.: 873.3975

5.3.7 (2S)-3-Cyclohexyl-2-[2-hydroxy-1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-mannosyl)naphth-7-yloxy]propionsäure (87)



C₅₃H₅₆O₉

Molekulargewicht: 837.01

Exakte Masse: 836.3924

Man löst den Methylester **86** (327.0 mg, 0.39 mmol, 1 Äq.) in einem Gemisch aus Dioxan (10 ml), Methanol (3.5 ml) und 4 N wässriger NaOH-Lösung (1 ml) und rührt 3 h bei Raumtemperatur, wobei sich die Lösung rot färbt. Dann beendet man die Reaktion durch Zugabe von 2 N wässriger HCl-Lösung (10 ml) und H₂O (30 ml). Anschließend extrahiert man zweimal mit EtOAc (je 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 272 mg (0.32 mmol, 83 %), farbloser Schaum; $[\alpha]_D^{26} = +75.9$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_f = 0.18$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.13$ (s, 1 H, OH), 7.66 (d, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.9$ Hz, 1 H, H-5 Naph), 7.61 (d, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 8.9$ Hz, 1 H, H-4 Naph), 7.42–7.24 (m, 13 H, H-Ph), 7.21 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 2 H, H-Ph), 7.07–6.99 (m, 4 H, H-3 Naph, 3 H-Ph), 6.96 (dd, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H-6,H-8}} = 2.3$ Hz, 1 H, H-6 Naph), 6.92 (m, 2 H, H-Ph), 6.71 (d, $^4J_{\text{H-6,H-8}} = 2.3$ Hz, 1 H, H-8 Naph), 5.26 (bs, 1 H, H-1 Man), 4.94 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.75 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.70 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, CHCOOH), 4.67 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.58 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.54 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.40 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.28 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.27 (pseudo t, $^3J_{\text{H-3,H-4}} \approx ^3J_{\text{H-4,H-5}} \approx 9.4$ Hz, 1 H, H-4 Man) 4.10 (d, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 2.8$ Hz, 1 H, H-2 Man), 3.88 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 2.8$ Hz, 1 H, H-3 Man), 3.83 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_a\text{-6}} = 3.5$ Hz, 1 H, H_a-6 Man), 3.79 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_b\text{-6}} = 2.2$ Hz, 1 H, H_b-6 Man), 3.68 (m, 1 H, H-5 Man), 2.01–1.90 (m, 1 H, $\text{CH}_{2a}\text{CHCOOH}$), 1.84–1.55 (m, 7 H, $\text{CH}_{2b}\text{CHCOOH}$, 6 H- ^cHex), 1.32–1.11 (m, 3 H, H- ^cHex), 1.07–0.85 (m, 2 H, H- ^cHex) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0$ (COOH), 157.1 (C-7 Naph), 156.6 (C-2 Naph), 139.1, 138.7, 138.5, 138.2 (C-1^m), 132.3 (C-8a Naph), 131.3 (C-5 Naph), 123.0 (C-4 Naph), 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, (CH Ph, tw. überlagert.), 124.7 (C-4a Naph), 118.7 (C-3 Naph), 114.6 (C-6 Naph); 111.3 (C-1 Naph), 102.3 (C-8 Naph), 84.1 (C-3 Man), 80.2 (C-5 Man), 79.5 (C-1 Man), 75.8, 75.6, 75.1 (CHCOOH, C-2 Man, CH_2Ph), 74.9 (CH_2Ph) 74.8 (C-4 Man), 73.8 (CH_2Ph), 72.2 (CH_2Ph), 68.9 (C-6 Man), 40.3 (CH_2CHCOOH), 34.3, 34.0, 32.8, 27.3, 26.5, 26.4 (^cHex) ppm.

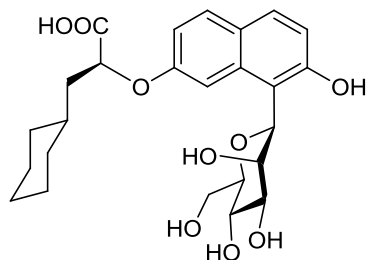
FAB-MS: m/z (%) = 836.2 (100) $[\text{M}]^+$

FAB-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{53}\text{H}_{56}\text{O}_9]^+$: 836.3924; gef.: 836.3924

m/z ber. für $[\text{C}_{53}\text{H}_{56}\text{O}_9+\text{H}]^+$: 837.3997; gef.: 837.3983

FT-IR (NaCl-Film): 3340, 3031, 2922, 1724, 1624, 1454, 1212, 1098, 1027, 736 cm^{-1}

5.3.8 (2S)-3-Cyclohexyl-2-[2-hydroxy-1-(β -D-mannosyl)naphth-7-yloxy]propionsäure (88)



$C_{25}H_{32}O_9$

Molekulargewicht: 476.52

Exakte Masse: 476.2046

Man löst das C-Glycosid **87** (159 mg, 0.19 mmol) in Methanol (5 ml) und gibt Pd(OH)₂/C (20 Gew.%, 15 mg) hinzu. Die Mischung wird im Autoklaven erst viermal mit N₂ entgast und anschließend viermal mit H₂ (10 bar) gespült. Dann wird 2 Tage unter H₂-Atmosphäre (10 bar) bei Raumtemperatur gerührt. Danach filtriert man den Katalysator über Celite[®] ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das entstandene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/EtOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 70 mg (0.15 mmol, 78 %), farbloser amorpher Feststoff; $[\alpha]_D^{26} = +45.8$ (c = 1, MeOH); $R_f = 0.09$ (EtOAc/EtOH 9:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.67$ (d, $^3J_{H-5,H-6} = 8.9$ Hz, 1 H, H-5 Naph), 7.62 (d, $^3J_{H-3,H-4} = 8.9$ Hz, 1 H, H-4 Naph), 7.15 (bs, 1 H, H-8 Naph), 6.99 (dd, $^3J_{H-5,H-6} = 8.9$ Hz, $^4J_{H-6,H-8} = 2.3$ Hz, 1 H, H-6 Naph), 6.92 (d, $^3J_{H-3,H-4} = 8.8$ Hz, 1 H, H-3 Naph), 5.50 (bs, 1 H, H-1 Man), 4.83 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1 H, CHCOOH), 4.12 (d, $^3J_{H-2,H-3} = 2.0$ Hz, 1 H, H-2 Man), 3.98 (dd, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J_{H-5,H-6} = 2.2$ Hz, 1 H, H_a-6 Man), 3.88 (m, 3 H, H-3 Man, H-4 Man, H_b-6Man), 3.53 (m, 1 H, H-5 Man), 2.00–1.66 (m, 8 H, 2 CH₂CHCOOH, 6 H-^cHex), 1.39–0.97 (m, 5 H, H-^cHex) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CD₃OD): $\delta = 178.8$ (COOH), 158.9 (C-7 Naph), 157.8 (C-2 Naph), 135.1 (C-8a Naph), 132.1 (C-5 Naph), 131.2 (C-4 Naph), 126.6 (C-4a Naph), 118.9 (C-3 Naph), 117.1 (C-6 Naph), 114.4 (C-1 Naph), 104.9 (C-8 Naph), 84.1 (C-5 Man), 81.3 (C-1 Man), 77.5 (CHCOOH), 77.0 (C-3 Man), 74.1 (C-2 Man), 69.2 (C-4 Man), 63.6 (C-6 Man), 42.4 (CH₂CHCOOH), 36.7, 35.9, 34.6, 28.4, 28.3, 28.1 (^cHex) ppm.

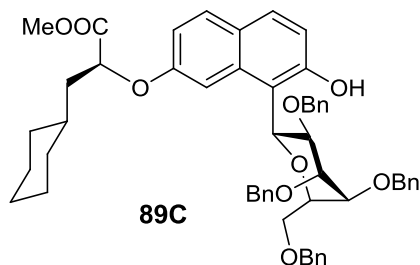
FAB-MS: m/z (%) = 515.2 (100) [M+K]⁺, 499.2 (59) [M+Na]⁺, 476.2 (31) [M]⁺

FAB-HRMS: m/z ber. für [C₂₅H₃₂O₉]⁺: 476.2046; gef. 476.2061;

m/z ber. für [C₂₅H₃₂O₉+H]⁺: 477.2119; gef.: 477.2115

FT-IR (KBr): 3387, 2923, 1727, 1625, 1522, 1451, 1227, 1074, 834, 782 cm⁻¹

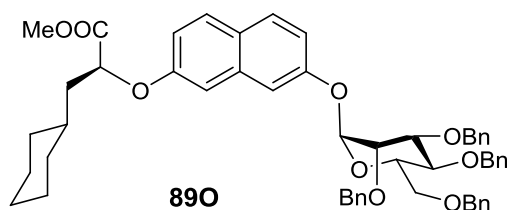
5.3.9 (2S)-3-Cyclohexyl-2-[2-hydroxy-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannosyl)naphth-7-yloxy]propionsäuremethylester (89C) und Cyclohexyl-2-[2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannosyloxy)naphth-7-yloxy]-propionsäuremethylester (89O)



$C_{54}H_{58}O_9$

Molekulargewicht: 851.03

Exakte Masse: 850.4081



$C_{54}H_{58}O_9$

Molekulargewicht: 851.03

Exakte Masse: 850.4081

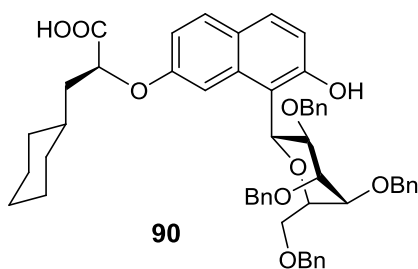
Man löst 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl-trichloracetimidat (**62**) (310 mg, 0.92 mmol, 1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) und gibt die Lösung unter Argon zu Molekularsieb 4 Å (1.54 g). Anschließend gibt man dazu (*S*)-*O*-(7'-hydroxynaphth-2'-yl)-cyclohexylpropionsäuremethylester (**80**) (174 mg, 0.53 mmol, 1.05 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 ml) und $ZnCl_2$ (206 mg, 1.52 mmol, 3 Äq.) und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung (20 ml) wird die Reaktion beendet. Man extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 (je 10 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 12:1) gereinigt (*C:O* ca. 2:1 nach NMR).

Ausbeute: 223 mg Gemisch *C*-Glycosid **89C** (A) und *O*-Glykosid **89O** (B) (0.26 mmol, gesamt 52 %); farbloses Öl; R_f (beide) = 0.20 ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 12:1)

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.83 (s, 1 H^A , OH^A), 7.69-7.63 (m, 2 H^A , $H-4^A$ Naph, $H-5^A$ Naph, 2 H^B , $H-4^B$ Naph, $H-5^B$ Naph), 7.47-6.91 (m, 21 H^A , $H-3^A$ Naph, $H-6^A$ Naph, $H-8^A$ Naph, 18 $H-Ph^A$, 23 H^B , $H-3^B$ Naph, $H-6^B$ Naph, $H-8^B$ Naph, 20 $H-Ph^B$), 6.57 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H^A , $H-Ph^A$), 5.82 (d, $^3J_{H-1,H-2} = 10.1$ Hz, 1 H^A , $H-1^A$ Man), 5.76 (d, $^3J_{H-1,H-2} = 1.9$ Hz, 1 H^B , $H-1^B$ Man), 4.91 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1 H^B , CH_2Ph), 4.87-4.78 (m, 2 H^A , $CHCOOMe^A$, CH_2Ph^A , 1 H^B , $CHCOOMe^B$), 4.74 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H^B , $CH_{2a}Ph^B$), 4.70 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H^B , $CH_{2b}Ph^B$), 4.69-4.62 (m, 1 H^A , CH_2Ph^A , 3 H^B , CH_2Ph^B), 4.60 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H^A , CH_2Ph^A), 4.56 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H^A , CH_2Ph^A), 4.53 (d, $^2J = 9.5$ Hz, 1 H^B , CH_2Ph^B), 4.50-4.42 (m, 2 H^A , CH_2Ph^A , 1 H^B , CH_2Ph^B), 4.41 (pseudo t, $^3J_{app} = 6.7$ Hz, 1 H^A ,

H-5^A Man), 4.23 (dd, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 2.8$ Hz, 1 H^A, H-2^A Man), 4.20–4.13 (m, 2 H^B, H-3^B Man, H-4^B Man), 4.07 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 7.2$ Hz, 1 H^A, H_a-6^A Man), 4.03–4.00 (m, 1 H^B, H-2^B Man), 3.98 (pseudo t, $^3J_{\text{H-2,H-3}} \approx ^3J_{\text{H-3,H-4}} \approx 3.0$ Hz, 1 H^A, H-3^A Man), 3.95–3.86 (m, 2 H^A, CH₂Ph^A, H_b-6^A Man, 1 H^B, H-5^B Man), 3.80 (m, 1 H^A, H-4^A Man, 1 H^B, H_a-6^B Man), 3.73 (s, 3 H^B, OCH₃^B), 3.70–3.62 (m, 1 H^A, CH₂Ph^A, 1 H^B, H_b-6^B Man), 3.54 (s, 3 H^A, OCH₃^A), 1.97 (ddd, $^3J = 14.5$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H^B, CH_{2a}CHCOOMe^B), 1.93–1.84 (m, 1 H^A, CH_{2a}CHCOOMe^A), 1.83–1.55 (m, 7 H^A, CH_{2b}CHCOOMe^A, 6 H-^cHex^A, 7 H^B, CH_{2b}CHCOOMe^B, 6 H-^cHex), 1.33–0.79 (m, 5 H^A, H-^cHex^A, 5 H^B, H-^cHex^B) ppm.

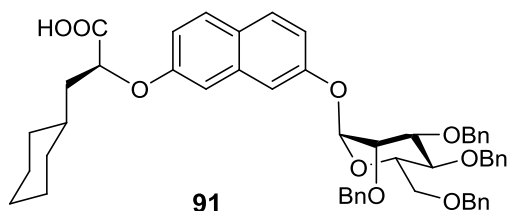
5.3.10 (2S)-3-Cyclohexyl-2-[2-hydroxy-1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannosyl)naphthalin-7-yloxy]propionsäure (90) und (2S)-3-Cyclohexyl-2-[2-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannosyloxy)naphthalin-7-yloxy]propionsäure (91)



C₅₃H₅₆O₉

Molekulargewicht: 837.01

Exakte Masse: 836.3924



C₅₃H₅₆O₉

Molekulargewicht: 837.01

Exakte Masse: 836.3924

Man löst ein Gemisch (ca. 2:1) aus C-Glycosid **89C** und O-Glycosid **89O** (150 mg, 0.18 mmol, 1 Äq.) in einer Mischung aus Dioxan (5 ml), Methanol (1.8 ml) und 4 N wässriger NaOH-Lösung (0.5 ml) und rührt 3 h bei Raumtemperatur, wobei sich die Lösung rot färbt. Dann beendet man die Reaktion durch Zugabe von 2 N wässriger HCl-Lösung (10 ml) und H₂O (30 ml). Anschließend extrahiert man zweimal mit EtOAc (je 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: Gesamt **90** und **91** 138 mg (0.16 mmol, 93 %)

Gemisch aus **90** und **91**: 29 mg (34 μmol , 19 %) farbloses Öl.

90: 72 mg (83 μmol , 49 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{28} = -57.6$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_f = 0.16$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.86$ (s, 1 H, OH), 7.68 (pseudo d, $J_{\text{app}} = 8.9$ Hz, 2 H, H-4 Naph, H-5 Naph), 7.41–7.31 (4 H, H-8 Naph, 3 H-Ph), 7.30–7.20 (m, 12 H, H-Ph), 7.13 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, H-Ph), 7.07 (m, 3 H, H-3 Naph, 2 H-Ph), 7.02 (dd, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H-6,H-8}} = 2.0$ Hz, 1 H, H-6 Naph), 6.59 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, H-Ph), 5.85 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 10.1$ Hz, 1 H, H-1 Man), 4.79 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.74 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1 H, CHCOOH), 4.65–4.56 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.54–4.43 (m, 3 H, CH_2Ph), 4.39 (pseudo t, $^3J_{\text{app}} = 6.6$ Hz, 1 H, H-5 Man), 4.23 (dd, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 2.4$ Hz, 1 H, H-2 Man), 4.08–4.01 (m, 1 H, $\text{H}_a\text{-6 Man}$), 3.95 (bs, 1 H, H-3 Man), 3.92–3.82 (m, 2 H, $\text{H}_b\text{-6 Man}$, CH_2Ph), 3.78 (pseudo d, $^3J_{\text{app}} = 3.6$ Hz, 1 H, H-4 Man), 3.66 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 1.95–1.87 (m, 1 H, $\text{CH}_{2a}\text{CHCOOH}$), 1.71 (m, 2 H, $\text{CH}_{2b}\text{CHCOOH}$, CH_2 $^{\circ}\text{Hex}$), 1.62 (m, 5 H, 1 CH $^{\circ}\text{Hex}$, 4 CH_2 $^{\circ}\text{Hex}$), 1.34–1.05 (m, 3 H, CH_2 $^{\circ}\text{Hex}$), 0.92 (m, 1 H, CH_2 $^{\circ}\text{Hex}$), 0.78 (m, 1 H, CH_2 $^{\circ}\text{Hex}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, HSQC, HMBC (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.2$ (COOH), 156.1 156.0 (C-2 Naph, C-7 Naph), 138.7, 138.4, 138.0 (4 C-1''), 134.6 (C-8a Naph), 130.4, 130.1 (C-4 Naph, C-5 Naph), 128.9, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6 (CH Ph, tw. überlagert), 124.9 (C-4a Naph), 118.0 (C-3 Naph), 115.2 (C-6 Naph), 114.4 (C-1 Naph), 105.2 (C-8 Naph), 76.3 (C-5 Man), 75.8 (C-2 Man), 75.1 (C-4 Man), 74.6 (CHCOOH), 74.2 (C-3 Man), 73.6, 73.3, 73.1, 71.9 (CH_2Ph), 68.3 (C-1 Man), 67.3 (C-6 Man), 40.1 (CH_2CHCOOH), 33.9 (CH $^{\circ}\text{Hex}$, CH_2 $^{\circ}\text{Hex}$), 32.5, 26.6, 26.4, 26.3 (CH_2 $^{\circ}\text{Hex}$) ppm.

FAB-MS: $m/z = 836.5$ (100) $[\text{M}]^+$

FAB-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{53}\text{H}_{56}\text{O}_9+\text{H}]^+$: 837.3997; gef. 837.3975

FT-IR (NaCl-Film): 3354, 3029, 2923, 1726, 1623, 1453, 1211, 1093, 750, 698 cm^{-1}

91: 37 mg (43 μmol , 25 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{28} = +68.5$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_f = 0.10$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

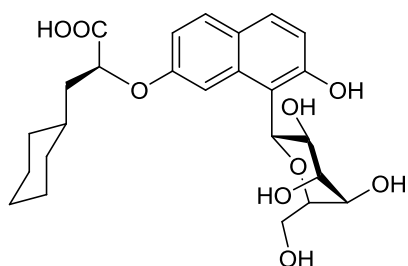
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ (d, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.9$ Hz, 1 H, H-5 Naph), 7.67 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, H-4 Naph), 7.48–7.17 (m, 21 H, H-1 Naph, H-Ph), 7.10 (dd, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H-6,H-8}} = 2.4$ Hz, 1 H, H-6 Naph), 7.08–7.01 (m, 2 H, H-8 Naph, H-3 Naph), 5.78

(d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 1.5$ Hz, 1 H, H-1 Man), 4.94 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.88 (dd, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, CHCOOH), 4.84 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.77 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.73 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.65 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.56 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.42 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.26–4.16 (m, 2 H, H-4 Man, H-3 Man), 4.04 (m, 1 H, H-2 Man), 3.92 (m, 1 H, H-5 Man), 3.82 (dd, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 4.1$ Hz, 1 H, H_a-6 Man), 3.69 (dd, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Hb-6}} = 1.3$ Hz, 1 H, H_b-6 Man), 2.10–1.97 (m, 1 H, $\text{CH}_{2a}\text{CHCOOH}$), 1.91–1.62 (m, 7 H, $\text{CH}_{2b}\text{CHCOOH}$, 6 H-^cHex), 1.38–0.92 (m, 5 H, H-^cHex) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.6$ (COOH), 156.6 (C-7 Naph), 155.0 (C-2 Naph), 138.8, 138.7, 138.5 (4 C-1^{'''}), 135.8 (C-8a Naph), 129.8, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8 (CH Ph, tw. überlagert), 125.9 (C-4a Naph), 117.1 (C-6 Naph, C-3 Naph), 110.4 (C-1 Naph), 107.9 (C-8 Naph), 96.6 (C-1 Man), 80.3 (C-3 Man), 75.5 (CH_2Ph), 75.0 (C-4 Man), 74.9 (C-2 Man), 74.6 (CHCOOH), 73.5, 73.1 (CH_2Ph), 72.8 (C-5 Man), 72.7 (CH_2Ph), 69.1 (C-6 Man), 40.4 (CH_2CHCOOH), 34.3 (CH ^cHex), 34.0, 32.7, 26.7, 26.5, 26.3 (CH_2 ^cHex) ppm.

FT-IR (NaCl-Film): 3441, 3029, 2922, 1733, 1633, 1453, 1208, 1095, 1027, 749, 697 cm^{-1}

5.3.11 (2S)-3-Cyclohexyl-2-[2-hydroxy-1-(α -D-mannosyl)naphthalin-7-yloxy]propionsäure (38)



$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_9$

Molekulargewicht: 476.52

Exakte Masse: 476.2046

Man löst das C-Glycosid **90** (52 mg, 62 μmol) in Methanol (2 ml) und gibt $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 Gew%, 4 mg) hinzu. Die Mischung wird im Autoklaven erst viermal mit N_2 entgast und anschließend viermal mit H_2 (10 bar) gespült. Dann wird 2 Tage unter H_2 (10 bar) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend filtriert man den Katalysator über Celite[®] ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das entstandene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/EtOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 18 mg (38 μmol , 61 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{25} = +16.9$ ($c = 0.16$, MeOH); $R_f = 0.11$ (EtOAc/EtOH 9:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.65$ (pseudo t, $J_{\text{app}} = 9.5$ Hz, 3 H, H-4 Naph, H-5 Naph, H-8 Naph), 6.99 (dd, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H-6,H-8}} = 2.3$ Hz, 1 H, H-6 Naph), 6.96 (d, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 8.8$ Hz, 1 H, H-3 Naph), 5.73 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.2$ Hz, 1 H, H-1 Man), 4.91 (m, 1 H, CHCOOH), 4.55 (dd, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.4$ Hz, 1 H, H-2 Man), 4.33 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 7.7$ Hz, 1 H, H_a-6 Man), 4.16 (pseudo t, $^3J_{\text{H-2,H-3}} \approx ^3J_{\text{H-3,H-4}} \approx 4.0$ Hz, 1 H, H-3 Man), 3.98 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 2.4$ Hz, 1 H, H-4 Man), 3.95 (m, 1 H, H-5 Man), 3.78 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 3.7$ Hz, 1 H, H_b-6 Man), 1.99–1.66 (m, 8 H, 2 CH_2CHCOOH , CH $^{\text{c}}\text{Hex}$, 5 CH_2 $^{\text{c}}\text{Hex}$), 1.38–1.23 (m, 5 H, CH_2 $^{\text{c}}\text{Hex}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.9$ (COOH), 158.4 (C-7 Naph), 156.8 (C-2 Naph), 136.9 (C-8a Naph), 131.4, 131.3 (C-4 Naph, C-5 Naph), 126.8 (C-4a Naph), 118.0 (C-3 Naph), 117.1 (C-1 Naph), 116.9 (C-6 Naph), 107.3 (C-8 Naph), 82.0 (C-5 Man), 77.3 (CHCOOH), 72.9 (C-3 Man) 71.3 (C-4 Man), 70.6 (C-1 Man), 69.2 (C-2 Man), 61.5 (C-6 Man), 42.2 (CH_2CHCOOH), 36.0, 35.5, 34.4, 31.2, 27.9, 27.8 ($^{\text{c}}\text{Hex}$) ppm.

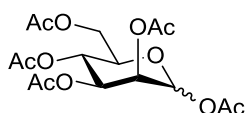
FAB-MS: m/z (%) = 515.1 (51) $[\text{M}+\text{K}]^+$, 499.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 476.1 (20) $[\text{M}]^+$,

FAB-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_9]^+$: 476.2046, gef. 476.2041

m/z ber. für $[\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_9+\text{H}]^+$: 477.2125, gef. 477.2116

FT-IR (ATR): 3339, 2921, 2850, 1726, 1624, 1522, 1450, 1226, 1137, 1073, 833, 783 cm^{-1}

5.3.12 D-Mannosepentaacetat^[208-209] (92)



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$

Molekulargewicht: 390.34

Exakte Masse: 390.1162

Man löst D-Mannose (5.40 g, 30.0 mmol, 1 Äq.) und DMAP (25 mg, 0.2 mmol, 0.7 mol%) in Pyridin (50 ml) und kühlt die Lösung auf 0 °C ab. Anschließend tropft man über 30 min. Essigsäureanhydrid zu (25.0 ml, 22.3 g, 218 mmol, 7.2 Äq.). Die Kühlung wird entfernt und man lässt 18 h bei Raumtemperatur rühren. Dann entfernt man das Pyridin und überschüssiges Essigsäureanhydrid im Ölpumpenvakuum und destilliert den Rückstand sechsmal mit Toluol (je 10 ml). Anschließend löst man den Rückstand in CH_2Cl_2 (50 ml) und wäscht dreimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (je 15 ml). Danach trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält ein Gemisch aus α - und β -Anomer im Verhältnis 2:1 (nach $^1\text{H-NMR}$).

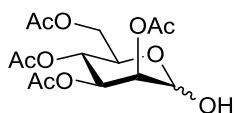
Ausbeute: 11.5 g (29.4 mmol, 98 %) farbloses Harz; $R_f = 0.44$ (Petrolether/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.02$ (d, $^3J_{\text{H-1}\alpha,\text{H-2}\alpha} = 1.8$ Hz, 1 H^α , H-1 $^\alpha$), 5.80 (d, $^3J_{\text{H-1}\beta,\text{H-2}\beta} = 1.0$ Hz, 1 H^β , H-1 $^\beta$), 5.43–5.42 (m, 1 H^β), 5.33–5.17 (m, 3 H^α , H-2 $^\alpha$, H-3 $^\alpha$, H-4 $^\alpha$, 1 H^β), 5.07 (dd, $^3J_{\text{H-3}\beta,\text{H-4}\beta} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-2}\beta,\text{H-3}\beta} = 3.3$ Hz, 1 H^β , H-3 $^\beta$), 4.29 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{H-6}\alpha} = 5.3$ Hz, 1 H^β , H $^\alpha$ -6 $^\beta$), 4.26 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5}\alpha,\text{H-6}\alpha} = 4.9$ Hz, 1 H^α , H $^\alpha$ -6 $^\alpha$), 4.13 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{H-6}\beta} = 2.3$ Hz, 1 H^β , H $^\beta$ -6 $^\beta$), 4.09 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5}\alpha,\text{H-6}\alpha} = 2.2$, 1 H^α , H $^\beta$ -6 $^\alpha$), 4.06–4.01 (m, 1-H $^\alpha$, H-5 $^\alpha$), 3.74 (ddd, $^3J_{\text{H-4}\beta,\text{H-5}\beta} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{H-6}\beta} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{H-6}\beta} = 2.3$ Hz, 1 H^β , H-5 $^\beta$), 2.17 (s, 3 H^β , CH_3^β), 2.12 (s, 3 H^α , CH_3^α), 2.11 (s, 3 H^α , CH_3^α), 2.04 (s, 3 H^β , CH_3^β), 2.03 (s, 3 H^α , CH_3^α , 3 H^β , CH_3^β), 1.99 (s, 3 H^α , CH_3^α , 3 H^β , CH_3^β), 1.94 (s, 3 H^α , CH_3^α , 3 H^β , CH_3^β) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$ (C=O $^\alpha$, C=O $^\beta$), 170.5 (C=O $^\beta$), 170.3 (C=O $^\alpha$), 170.1 (C=O $^\beta$), 170.0 (C=O $^\alpha$), 169.9 (C=O $^\beta$), 169.8 (C=O $^\alpha$), 168.7 (C=O $^\beta$), 168.4 (C=O $^\alpha$), 91.0 (C-1 $^\alpha$), 90.8 (C-1 $^\beta$), 71.0 (C-5 $^\alpha$), 73.6 (C-5 $^\beta$), 71.0 (C-3 $^\beta$), 69.1 (C-3 $^\alpha$), 68.7 (C-2 $^\alpha$), 68.5 (C-2 $^\beta$), 65.9 (C-4 $^\alpha$), 65.8 (C-4 $^\beta$), 62.5 (C-6 $^\alpha$), 62.4 (C-6 $^\beta$) 21.1, 21.0, 20.9, 20.8 (4 CH_3^α , 4 CH_3^β tw. überlagert) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[306]

5.3.13 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-mannose^[208,210] (**93**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$

Molekulargewicht: 348.30

Exakte Masse: 348.1056

Zu einer Lösung von Ethylendiamin (211 μl , 189 mg, 3.07 mmol, 1.2 Äq.) in THF (10 ml) tropft man unter Eiskühlung Essigsäure (200 μl). Anschließend gibt man rasch D-Mannose-pentaacetat (**92**) (1.00 g, 2.56 mmol, 1 Äq.) in THF (5 ml) zu und rührt 25 h bei Raumtemperatur. Danach gibt man H_2O (15 ml) zu und extrahiert zweimal mit CH_2Cl_2 (je 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2 N wässrige HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1) gereinigt.

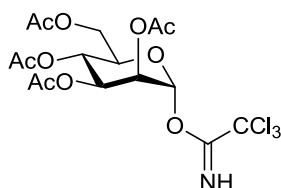
Ausbeute: 540 mg (1.55 mmol, 61%) farbloses Öl; $R_f = 0.30$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$: 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.45$ (dd, $^3J_{\text{H-2},\text{H-3}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-1},\text{H-2}} = 3.3$ Hz, 1 H, H-2), 5.38–5.22 (m, 3 H, H-4, H-3, H-1), 4.34–4.22 (m, 2 H, H-5, H $^\alpha$ -6), 4.25–4.05 (m, 1 H, H $^\beta$ -6), 2.19 (s, 3 H, CH_3) 2.14 (s, 3 H, CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3), 2.03 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0$ (C=O), 170.3 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 92.4 (C-1), 70.1 (C-3), 68.9 (C-2), 68.7 (C-5), 66.3 (C-4), 62.7 (C-6), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.8 (CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[307]

5.3.14 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyltrichloracetimidat^[207-208] (94)



$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_{10}$

Molekulargewicht: 492.69

Exakte Masse: 491.0153

Man löst 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-mannose (**93**) (540 mg, 1.56 mmol, 1 Äq.) und Trichloracetnitril (0.78 ml, 1.12 g, 7.8 mmol, 5 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (10 ml), gibt einen Tropfen DBU zu und rührt 18 h bei Raumtemperatur. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel sowie überschüssiges Trichloracetnitril im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 7:2), wobei ausschließlich das reine α -Anomer erhalten wird.

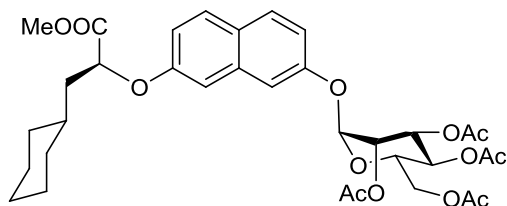
Ausbeute: 705 mg (1.42 mmol, 91 %, 46 % bezogen auf D-Mannose) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = +44.6$ ($c = 1$, CHCl_3), Lit.:^[308] $[\alpha]_D = +45.4$ ($c = 0.62$ CHCl_3), Lit.:^[207] $[\alpha]_D^{20} = +46.5$ ($c = 0.5$ CHCl_3); $R_f = 0.6$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1) $R_f = 0.16$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$: 7:2).

^1H -NMR (400 MHz CDCl_3): $\delta = 8.78$ (s, 1 H, NH), 6.28 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 1.9$ Hz, 1 H, H-1) 5.47 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 1.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.44–5.34 (m, 2 H, H-4, H-3), 4.27 (dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Ha-6}} = 4.7$ Hz, 1 H, Ha-6), 4.25–4.15 (m, 1 H, H-5), 4.16 (dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Hb-6}} = 2.2$ Hz, 1 H, Hb-6), 2.19 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (s, 3 H, CH_3), 2.06 (s, 3 H, CH_3), 2.01 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.7$ (C=O), 170.0 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 159.9 (C=NH), 94.6 (C-1), 90.8 (CCl_3), 71.3 (C-5), 68.9 (C-3), 68.0 (C-2), 65.5 (C-4), 62.2 (C-6), 20.6 (CH_3), 20.5 (2 CH_3), 20.4 (CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[207]

5.3.15 (2*S*)-3-Cyclohexyl-2-[2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannosyloxy)naphth-7-yloxy]-propionsäuremethylester (**95**)



$C_{34}H_{42}O_{13}$

Molekulargewicht: 658.69

Exakte Masse: 658.2625

Man löst (*S*)-*O*-(7'-hydroxynaphth-2'-yl)-3-cyclohexyl-propionsäuremethylester (**80**) (192 mg, 0.58 mmol, 1.05 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (10 ml) und gibt die Lösung unter Argon zu Molekularsieb 4 Å (1 g) und kühlt die Mischung auf 0 °C. Dann gibt man 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-mannopyranosyltrichloracetimidat (**94**) (270 mg, 0.55 mmol, 1.05 Äq) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) zu und rührt 20 min. Anschließend gibt man TMSOTf (20 μ l, 24.6 mg, 0.11 mmol, 0.2 Äq.) zu und rührt 2 h bei 0 °C. Danach beendet man die Reaktion durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung (30 ml) und extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 (je 15 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 252 mg (0.38 mmol, 70 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{22} = +60.1$ ($c = 1$, $CHCl_3$); $R_f = 0.13$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 4:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.70$ (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, H-4 Naph, H-5 Naph), 7.33 (d, $^4J_{H-6,H-8} = 2.4$ Hz, 1 H, H-8 Naph), 7.12–7.08 (m, 2 H, H-3 Naph, H-6 Naph), 6.92 (d, $^4J_{H-1,H-2} = 2.4$ Hz, 1 H, H-1 Naph), 5.66 (d, $^3J_{H-1,H-2} = 1.8$ Hz, 1 H, H-1 Man), 5.60 (dd, $^3J_{H-3,H-4} = 10.0$ Hz, $^3J_{H-2,H-3} = 3.5$ Hz, 1 H, H-3 Man), 5.49 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 3.5$ Hz, $^3J_{H-1,H-2} = 1.8$ Hz, 1 H, H-2 Man), 5.39 (t, $^3J_{H-3,H-4H-5} = 10.0$ Hz, 1 H, H-4 Man), 4.80 (dd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, $CHCOOMe$), 4.31 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 5.3$ Hz, 1 H, H_a-6 Man), 4.16–4.08 (m, 1 H, H-5 Man), 4.05 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J_{H-5,H_b-6} = 2.2$ Hz, 1 H, H_b-6 Man), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 2.22 (s, 3 H, CH_3), 2.06 (s, 3 H, CH_3), 2.05 (s, 3 H, CH_3), 2.00–1.93 (m, 1 H, $CH_{2a}CHCOOMe$) 1.95 (s, 3 H, CH_3), 1.82–1.56 (m, 7 H, $CH_{2b}CHCOOMe$, 6 H- $^{\circ}Hex$), 1.30–0.90 (m, 5 H, H- $^{\circ}Hex$) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.0$ ($COOMe$), 170.9, 170.3, 170.2, 170.1 ($CH_3C=O$), 157.0, 154.3 (C-2 Naph, C-7 Naph), 135.7 (C-8a Naph), 129.8 (C-4 Naph, C-5 Naph), 126.1 (C-4a Naph), 117.9, 116.7 (C-3 Naph, C-6 Naph), 110.5, 107.5 (C-1 Naph, C-8 Naph), 96.2 (C-1 Man), 75.1 ($CHCOOMe$), 69.8 (C-2 Man), 69.7 (C-5 Man), 69.3 (C-3 Man),

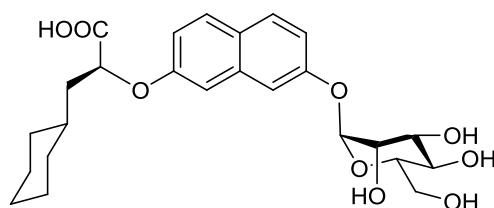
66.4 (C-4 Man), 62.5 (C-6 Man), 52.7 (COOCH₃), 40.6 (CH₂CHCOOMe), 34.3, 34.1, 32.8, 26.7, 26.5, 26.3 (^cHex), 21.2, 2x 21.0, 20.9 (CH₃C=O) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 681.4 (100) [M+Na]⁺

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₃₄H₄₂O₁₃+Na]⁺: 681.2518; gef.: 681. 2519

FT-IR (ATR): 2923, 2851, 1749, 1631, 1514, 1437, 1370, 1208, 1129 1036, 835, 755 cm⁻¹

5.3.16 (2S)-3-Cyclohexyl-2-[2-(α-D-mannosyloxy)naphth-7-yloxy]-propionsäure (96)



C₂₅H₃₂O₉

Molekulargewicht: 476.51

Exakte Masse: 476.2046

Man löst das O-Glycosid **95** (57 mg, 86 μmol, 1 Äq.) in einer Mischung aus Dioxan (10 ml), Methanol (3.6 ml) und 4 N NaOH (1 ml) und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Danach säuert man mit 2 N HCl an, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und destilliert dreimal mit Methanol. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/EtOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 25 mg (53 μmol, 61 %) farbloses Öl; R_f = 0.10 (EtOAc/EtOH).

¹H-NMR, COSY (500 MHz, CD₃OD): δ = 7.69 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H, H-4 Naph, H-5 Naph), 7.42 (d, ⁴J_{H-1,H-3} = 2.1 Hz, 1 H, H-1 Naph), 7.09 (dd, ³J_{H-3,H-4} = 8.9 Hz, ⁴J_{H-1,H-3} = 2.1 Hz, 1 H, H-3 Naph), 7.04 (m, 2 H, H-6 Naph, H-8 Naph), 5.61 (d, ³J_{H-1,H-2} = 1.5 Hz, 1 H, H-1 Man), 4.80 (dd, ³J = 9.3 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1 H, CHCOOH), 4.05 (dd, ³J_{H-2,H-3} = 3.3 Hz, ³J_{H-1,H-2} = 1.5 Hz, 1 H, H-2 Man) 3.95 (dd, ³J_{H-3,H-4} = 9.4 Hz, ³J_{H-2,H-3} = 3.3 Hz, 1 H, H-3 Man), 3.80–3.71 (m, 3 H, H-4 Man, H-6 Man), 3.64 (ddd, ³J_{H-4,H-5} = 9.7 Hz, ³J_{H-5,H_a-6} = 4.9 Hz, ³J_{H-5,H_b-6} = 2.7 Hz, 1 H, H-5 Man), 1.92 (ddd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 9.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1 H, CH_{2a}CHCOOH), 1.76 (m, 1 H, CH_{2b}CHCOOH, 5 H, H-^cHex), 1.36–1.15 (m, 4 H, H-^cHex), 1.01 (m, 3 H, H-^cHex) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (126 MHz, CD₃OD): δ = 177.2 (COOH), 158.1 (C-7 Naph), 156.3 (C-2 Naph), 137.1 (C-8a Naph), 130.2 (C-4 Naph, C-5 Naph), 126.8 (C-4a Naph), 118.1 (C-6 Naph), 117.7 (C-3 Naph), 111.2 (C-1 Naph), 108.1 (C-8 Naph), 100.1 (C-1 Man), 76.2

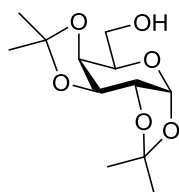
(CHCOOH), 75.4 (C-5 Man), 72.5 (C-3 Man), 72.0 (C-2 Man), 68.4 (C-4 Man), 62.7 (C-6 Man), 41.6 (CH₂CHCOOH), 35.5 (CH^CHex), 35.0, 33.6, 27.6, 27.4, 27.2 (CH₂^CHex) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 494.2 (100) [M+NH₄]⁺

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₂₅H₃₂O₉+Na]⁺: 499.1939; gef.: 499.1957

5.4 Versuche zur O/C-Diglycosidsynthese mit α -C-Mannosiden

5.4.1 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranosid^[216-217] (**105**)



C₁₂H₂₀O₆

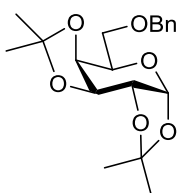
Molekulargewicht: 260.28

Exakte Masse: 260.1260

D-Galactose (11.9 g, 66 mmol, 1 Äq.) und getrocknetes CuSO₄ (26.0 g, 163 mmol, 2.4 Äq.) werden in Aceton (200 ml) suspendiert, anschließend mit konz. H₂SO₄ (1.6 ml) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach filtriert man das Kupfersulfat über Celite[®] ab und neutralisiert das Filtrat mit festem KOH. Nach erneuter Filtration entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und trocknet den Rückstand im Ölpumpenvakuum. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 17.2 g (roh) gelbes Öl; R_f = 0.65 ([°]Hex/EtOAc 1:2).

5.4.2 6-O-Benzyl-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranosid^[218-219] (**106**)



C₁₉H₂₆O₆

Molekulargewicht: 350.41

Exakte Masse: 350.1729

Man gibt unter Argon bei 0 °C portionsweise NaH (4.00 g 99.0 mmol, 1.5 Äq) zu einer Lösung des rohen 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranosides (**105**) (17.2 g, max. 66 mmol, 1 Äq) in abs. DMF (100 ml). Man entfernt die Kühlung und rührt die Suspension für 1 h bei Raumtemperatur. Dann kühlt man anschließend wieder auf 0 °C und tropft langsam eine Lösung von Benzylbromid (11.8 ml, 16.9 g, 99.2 mmol, 1.5 Äq) in abs. DMF (30 ml) zu. Man lässt die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 4 Tage bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man Methanol (5 ml) zu und entfernt das Lösungsmittel

im Ölpumpenvakuum und destilliert den Rückstand dreimal mit Toluol (je 40 ml) im Ölpumpenvakuum. Danach nimmt man den Rückstand in CH_2Cl_2 (100 ml) auf und extrahiert dreimal mit H_2O (je 40 ml). Dann trocknet man die Lösung über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1) gereinigt.

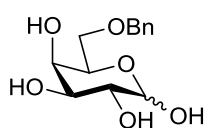
Ausbeute: 13.2 (37 mmol, 57 % über 2 Stufen) leicht gelbes Öl; Lit.:^[114] 62 %, $R_f = 0.63$ ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29\text{--}7.16$ (m, 5 H, H-Ph), 5.46 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 5.0$ Hz, 1 H, H-1), 4.54 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2aPh), 4.52 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 2.4$ Hz, 1 H, H-3), 4.47 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2bPh), 4.23 (dd, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 2.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.19 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 1.8$ Hz, 1 H, H-4), 3.93 (pseudo td, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 6.3$, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 1.8$ Hz, 1 H, H-5), 3.62 (dd, $^2J_{\text{Ha-6,Hb-6}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Ha-6}} = 5.9$ Hz, 1 H, $\text{H}_a\text{-6}$), 3.55 (dd, $^3J_{\text{Ha-6,Hb-6}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Hb-6}} = 6.7$ Hz, 1 H, $\text{H}_b\text{-6}$), 1.46 (s, 3 H, CH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3), 1.25 (s, 3 H, CH_3), 1.25 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.69$ (C-1'), 128.6 (2 CH Ph), 128.0 (2 CH Ph), 127.9 (CH Ph), 109.6, 108.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2$), 96.7 (C-1), 73.7 (CH_2Ph), 71.5 (C-4), 71.0 (C-2, C-3), 69.3 (C-6), 67.3 (C-5) 26.3, 26.3, 25.3, 24.8 (CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[110,114]

5.4.3 6-O-Benzyl-D-galactose^[219] (107)



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6$

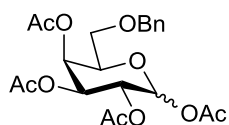
Molekulargewicht: 270.28

Exakte Masse: 270.1103

Eine Lösung von 6-O-Benzyl-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranosid (**106**) (14.1 g, 40.2 mmol) in 60 %iger Essigsäure (300 ml) wird 4 h bei 85 °C gerührt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum und destilliert den Rückstand dreimal mit Toluol (je 50 ml) im Ölpumpenvakuum. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 12.0 g (roh) gelbes Öl; $R_f = 0.20$ ($\text{EtOAc}/\text{EtOH} = 10:1$).

5.4.4 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-D-galactopyranosid^[219] (**108**)



$C_{21}H_{26}O_{10}$

Molekulargewicht: 438.43

Exakte Masse: 438.1526

Man löst die rohe 6-*O*-Benzyl-D-galactose (**107**) (12.0 g, max. 40.2 mmol) in Pyridin (120 ml), kühlt die Lösung auf 0 °C ab und gibt eine Spatelspitze DMAP zu. Dann tropft man langsam Essigsäureanhydrid (60 ml) zu. Die Kühlung wird entfernt und man rührt 20 h bei Raumtemperatur, wobei sich die Lösung orange färbt. Anschließend entfernt man das Pyridin und überschüssiges Essigsäureanhydrid im Ölpumpenvakuum und destilliert den Rückstand viermal mit Toluol (je 40 ml) im Ölpumpenvakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1) gereinigt.

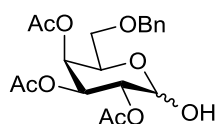
Ausbeute: 15.8 g (36.0 mmol, 90 % bezogen auf **106**, 2 Stufen) farbloses Öl; Lit.:^[114] 90 %, Lit.:^[114] 85 % (74 % bezogen auf **106**); $R_f = 0.80$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:3), $R_f = 0.30$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{--}7.23$ (m, 5 H^{α} , H-Ph^{α} , 5 H^{β} , H-Ph^{β}), 6.36 (d, $^3J_{\text{H-1}\alpha,\text{H-2}\alpha} = 3.0$ Hz, 1 H^{α} , H-1^{α}), 5.69 (d, $^3J_{\text{H-1}\beta,\text{H-2}\beta} = 8.3$ Hz, 1 H^{β} , H-1^{β}), 5.57 (bs, 1 H^{α} , H-4^{α}), 5.51 (dd, $^3J_{\text{H-3}\beta,\text{H-4}\beta} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{H-4}\beta,\text{H-5}\beta} = 1.0$ Hz, 1 H^{β} , H-4^{β}), 5.35–5.28 (m, 2 H^{α} , H-2^{α} , H-3^{α} , 1 H^{β} , H-2^{β}), 5.07 (dd, $^3J_{\text{H-2}\beta,\text{H-3}\beta} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3}\beta,\text{H-4}\beta} = 3.4$ Hz, 1 H^{β} , H-3^{β}), 4.54 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H^{α} , $\text{CH}_{2a}\text{Ph}^{\alpha}$, 1 H^{β} , $\text{CH}_{2a}\text{Ph}^{\beta}$), 4.40 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H^{α} , $\text{CH}_{2b}\text{Ph}^{\alpha}$, 1 H^{β} , $\text{CH}_{2b}\text{Ph}^{\beta}$), 4.29 (m, 1 H^{α} , H5^{α}), 3.99 (ddd, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{Hb-6}\beta} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{Ha-6}\beta} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{H-4}\beta,\text{H-5}\beta} = 1.0$ Hz, 1 H^{β} , H-5^{β}), 3.55 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{Ha-6}\beta} = 5.7$, 1 H^{β} , H6a^{β}), 3.52–3.40 (m, 2 H^{α} , H6a^{α} , H6b^{α} , 1 H^{β} , H6b^{β}), 2.14 (s, 3 H^{α} , CH_3^{α}), 2.10 (s, 3 H^{β} , CH_3^{β}), 2.05 (s, 3 H^{β} , CH_3^{β}), 2.05 (s, 3 H^{α} , CH_3^{α}), 2.03 (s, 3 H^{β} , CH_3^{β}), 2.01 (s, 3 H^{α} , CH_3^{α}), 1.99 (s, 3 H^{α} , CH_3^{α}), 1.98 (s, 3 H^{β} , CH_3^{β}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.4$, 170.3, 170.2, 169.8, 169.4, 169.3 (4 C=O^{α} , 4 C=O^{β} , tw. überlagert), 137.7 (C-1^{α} , C-1^{β}), 128.8, 128.3, 128.2 (5 CH^{α} Ph, 5 CH^{β} Ph, tw. überlagert), 92.6 (C-1^{β}), 91.2 (C-1^{α}), 2×73.9 ($\text{CH}_2\text{Ph}^{\alpha}$, $\text{CH}_2\text{Ph}^{\beta}$), 73.2 (C-5^{β}), 71.4 (C-3^{β}), 70.4 (C-5^{α}), 68.4, 68.3, 67.9, 67.6, 67.5, 67.1, 67.0 (C-2^{β} , C-3^{α} , C-4^{α} , C-4^{β} , C-2^{α} , C-6^{β} , C-6^{α}), 21.4, 21.2, 21.1, 21.0, 20.9 (4 CH_3^{α} , 4 CH_3^{β}) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[110,114]

5.4.5 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-D-galactose^[220] (**109**)



$C_{19}H_{24}O_9$

Molekulargewicht: 396.39

Exakte Masse: 396.1420

Man löst Ethylendiamin (0.900 ml, 810 mg, 13.5 mmol, 2 Äq.) in THF (12 ml) und tropft langsam eine Lösung von Essigsäure (0.850 ml, 890 mg, 14.8 mmol, 2.2 Äq.) in THF (10 ml) zu, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Anschließend gibt man 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-D-galactopyranose (**108**) (3.00 g, 6.8 mmol, 1 Äq.) in THF (10 ml) zu. Dann rührt man für 20 h bei Raumtemperatur. Danach filtriert man den Feststoff ab und separiert das Filtrat zwischen H_2O (100 ml) und CH_2Cl_2 (100 ml). Man wäscht die organische Phase mit 2 N HCl (50 ml) und ges. $NaHCO_3$ -Lösung (50 ml), wodurch die organische Phase farblos wird. Diese wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 1.5:1) gereinigt.

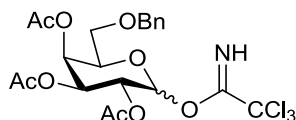
Ausbeute: 1.33 g (3.4 mmol, 50 %) farbloses Öl, Lit.:^[114] 52 %, Lit.:^[220] 69 %; $R_f = 0.24$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 2:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.36$ – 7.24 (m, $5H^{\alpha}$, H^{α} -Ph, $5H^{\beta}$, H^{β} -Ph), 5.48 (d, $^3J_{H-1\alpha,H-2\alpha} = 3.6$ Hz, $1H^{\alpha}$, H-1 $^{\alpha}$), 5.45 (dd, $^3J_{H-3\alpha,H-4\alpha} = 3.3$ Hz, $^3J_{H-4\alpha,H-5\alpha} = 1.1$ Hz, $1H^{\alpha}$, H-4 $^{\alpha}$), 5.43 (dd, $^3J_{H-3\beta,H-4\beta} = 3.1$ Hz, $^3J_{H-4\beta,H-5\beta} = 1.0$ Hz, $1H^{\beta}$, H-4 $^{\beta}$), 5.38 (dd, $^3J_{H-2\alpha,H-3\alpha} = 10.8$ Hz, $^3J_{H-3\alpha,H-4\alpha} = 3.3$ Hz, $1H^{\alpha}$, H-3 $^{\alpha}$), 5.14 (dd, $^3J_{H-2\alpha,H-3\alpha} = 10.8$ Hz, $^3J_{H-1\alpha,H-2\alpha} = 3.6$ Hz, $1H^{\alpha}$, H-2 $^{\alpha}$), 5.06 (dd, $^3J_{H-2\beta,H-3\beta} = 7.3$, 10.5, $1H^{\beta}$, H-2 $^{\beta}$), 5.01 (dd, $^3J_{H-2\beta,H-3\beta} = 10.5$ Hz, $^3J_{H-3\beta,H-4\beta} = 3.1$ Hz, $1H^{\beta}$, H-3 $^{\beta}$), 4.63 (d, $^3J_{H-1\beta,H-2\beta} = 7.3$ Hz, $1H^{\beta}$, H-1 $^{\beta}$), 4.55 (d, $^2J = 12.0$, $1H^{\alpha}$, $CH_{2a}Ph^{\alpha}$, $1H^{\beta}$, $CH_{2a}Ph^{\beta}$), 4.44–4.39 (m, $2H^{\alpha}$, $CH_{2b}Ph^{\alpha}$, H-5 $^{\alpha}$, $1H^{\beta}$, $CH_{2b}Ph^{\beta}$), 3.86 (dd, $^3J_{H-5,Hb-6\beta} = 6.4$ Hz, $^3J_{H-5\beta,Ha-6\beta} = 6.3$ Hz, $^3J_{H-4\beta,H-5\beta} = 1.0$ Hz, $1H^{\beta}$, H-5 $^{\beta}$), 3.56 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J_{H-5\beta,Ha-6\beta} = 6.3$ Hz, $1H^{\beta}$, H $_a$ -6 $^{\beta}$), 3.49 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J_{H-5\alpha,Ha-6\alpha} = 7.1$ Hz, $1H^{\alpha}$, H $_a$ -6 $^{\alpha}$), 3.48 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J_{H-5\beta,Hb-6\beta} = 6.4$ Hz, $1H^{\beta}$, H $_b$ -6 $^{\beta}$), 3.41 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J_{H-5\alpha,H-6b\alpha} = 5.2$ Hz, $1H^{\alpha}$, H $_b$ -6 $^{\alpha}$), 2.08 (s, $3H^{\alpha}$, CH_3^{α} , $3H^{\beta}$, CH_3^{β}), 2.05 (s, $3H^{\beta}$, CH_3^{β}), 2.04 (s, $3H^{\alpha}$, CH_3^{α}), 1.98 (s, $3H^{\beta}$, CH_3^{β}), 1.97 (s, $3H^{\alpha}$, CH_3^{α}) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.5$ (C=O $^{\beta}$), 171.4 (C=O $^{\beta}$), 170.7 (C=O $^{\alpha}$), 170.6 (C=O $^{\alpha}$), 170.5 (C=O $^{\beta}$), 170.3 (C=O $^{\alpha}$), 137.8 (C-1 $^{\alpha}$), 137.7 (C-1 $^{\beta}$), 128.8, 128.3, 128.2 (5 CH Ph $^{\alpha}$, 5 CH Ph $^{\beta}$, tw. überlagert), 96.3 (C-1 $^{\beta}$), 91.0 (C-1 $^{\alpha}$), 73.9 (CH_2Ph^{β}), 83.8 (CH_2Ph^{α}), 72.6 (C-5 $^{\beta}$), 71.5 (C-2 $^{\beta}$), 71.0 (C-3 $^{\beta}$), 69.2 (C-4 $^{\alpha}$), 68.8 (C-2 $^{\alpha}$), 68.7 (C-6 $^{\alpha}$), 68.0 (C-6 $^{\beta}$), 67.9 (C-4 $^{\beta}$), 67.8 (C-3 $^{\alpha}$), 68.7 (C-5 $^{\alpha}$), 21.4, 21.2, 21.0, 20.9 (3 CH_3^{α} , 3 CH_3^{β} tw. überlagert) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[110,114]

5.4.6 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-D-galactopyranosyl-trichloracetimidat^[195] (110)



$C_{21}H_{24}Cl_3NO_9$

Molekulargewicht: 540.78

Exakte Masse: 539.0517

Man löst 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl-D-galactose (**109**) (1.30 g, 3.28 mmol, 1 Äq.) unter Argon in abs. CH_2Cl_2 (10 ml). Dann gibt man Trichloracetonitril (1.65 ml, 2.37 g, 16.4 mmol, 5 Äq.) und DBU (2 Tropfen) zu und rührt 20 h bei Raumtemperatur. Danach entfernt man das Lösungsmittel und überschüssiges Trichloracetonitril im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^cHex/EtOAc$ 7:2) gereinigt.

Gesamtausbeute: 1.34 g (beide Anomere, 2.48 mmol, 75.6 %)

α -Anomer: 529 mg (0.98 mmol, 30.0 %) farbloser amorpher Feststoff, $[\alpha]_D^{25} = +75$ ($c = 1$; $CHCl_3$), Lit.:^[195] $[\alpha]_D^{25} = +69$ ($c = 0.38$, $CHCl_3$), Lit.:^[309] $[\alpha]_D^{22} = +76$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); $R_f = 0.59$ ($^cHex/EtOAc$ 2:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.63$ (s, 1 H, NH), 7.35–7.23 (m, 5 H, H-Ph), 6.57 (d, $^3J_{H_{1,H-2}} = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.63 (dd, $^3J_{H-3,H-4} = 3.2$ Hz, $^3J_{H-4,H-5} = 1.1$ Hz, 1 H, H-4), 5.42 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 10.9$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 3.2$ Hz, 1 H, H-3), 5.34 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 10.9$ Hz, $^3J_{H-1,H-2} = 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.56–4.51 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, $CH_{2a}Ph$), 4.41–4.36 (m, 2 H, $CH_{2b}Ph$, H-5), 3.54 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 5.8$ Hz, 1 H, H_a-6), 3.49–3.43 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J_{H-5,H_b-6} = 7.2$ Hz, 1 H, H_b-6), 2.05 (s, 3 H, CH_3), 2.01 (s, 3 H, CH_3), 2.00 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.5$, 170.3, 170.2 (C=O), 161.4 (C=NH), 128.8 (2 CH Ph), 128.2 (2 CH Ph), 128.1 (CH Ph), 94.1 (C-1), 73.8 (CH_2Ph), 70.5 (C-5), 68.2, 68.1 2x 67.5 (C-4, C-6. C-2, C-3), 21.0, 20.9, 20.8 (CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[110,114]

ESI-MS: m/z (%) = 562.0 (100) $[M+Na]^+$

ESI-HRMS: ber. für $[C_{21}H_{24}Cl_3NO_9+Na]^+$: 562.0409; gef.: 562.0407

β -Anomer: 350 mg (0.65 mmol, 19.8 %) farbloses Öl; $R_f = 0.51$ ($^cHex/EtOAc$ 2:1).

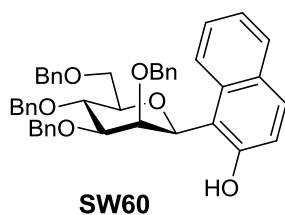
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.70$ (s, 1 H, NH), 7.37–7.24 (m, 5 H, H-Ph), 5.83 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 8.3$ Hz, 1 H, H-1), 5.54 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 1.0$ Hz, 1 H, H-4), 5.47 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 8.3$ Hz, 1 H, H-2), 5.12 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 3.4$ Hz, 1 H, H-3), 4.56 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.42 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.08–4.02 (m, 1 H, H-5), 3.60 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_a\text{-6}} = 5.8$ Hz, 1 H, $\text{H}_a\text{-6}$), 3.51 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_b\text{-6}} = 7.3$ Hz, 1 H, $\text{H}_b\text{-6}$), 2.07 (s, 3 H, CH_3), 2.01 (s, 3 H, CH_3), 2.00 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.5$, 170.4, 169.5 (C=O), 161.5 (C=NH), 137.8 (C-1'), 128.8 (2 CH Ph), 128.4 (2 CH Ph), 128.2 (CH Ph), 96.6 (C-1), 73.8 (CH_2Ph), 73.5 (C-5), 71.3 (C-3), 68.3 (C-2), 67.5 (C-4), 67.2 (C-6), 21.0 (2 CH_3), 20.9 (CH_3) ppm.

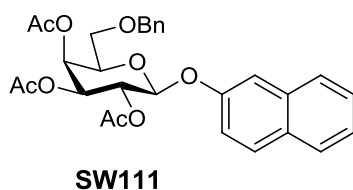
Anomerengemisch: 469 mg (0.87 mmol, 26.5 %) farbloses Öl.

5.4.7 Umsetzung von 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-2-naphthol (71) mit 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyltrichloracetimidat (110)

In Gegenwart von TMSOTf



$\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{O}_6$
Molekulargewicht: 666.80
Exakte Masse: 666.2981



$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$
Molekulargewicht: 522.54
Exakte Masse: 522.1890

Man rührt unter Argon eine Mischung aus 2,3,4-*O*-Triacetyl-6-*O*-benzylgalactosyltrichloracetimidat (**110**) (91 mg, 168 μmol , 2 Äq.), dem α -C-Mannosid (**71**) (56 mg, 84 μmol , 1 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (0.5 g) in abs. CH_2Cl_2 (10 ml) 20 min bei 0 °C. Dann gibt man TMSOTf (31 μl , 37 mg, 168 μmol , 2 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) zu und rührt 3 h bei 0 °C. Danach filtriert man das Molekularsieb ab und gibt das Filtrat zu ges. NaHCO_3 -Lsg. (30 ml). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1)

erhält man das β -C-Mannosid (**63**) und 2,3,4-*O*-Triacetyl-6-*O*-benzyl-1-(2'-naphthyl)- β -D-galactosid (**111**).

Ausbeute: 32 mg **63** (48 μ mol, 57 %) als farbloses Öl, Analytik siehe Kap. 5.2.5

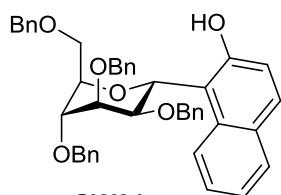
13 mg **111** (25 μ mol, 30 %) als farbloses Öl; $R_f = 0.25$ (C Hex/EtOAc 6:1)

111: Analytik

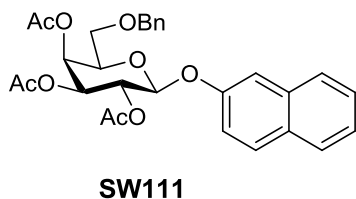
1 H-NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.78$ (d, $^3J_{H-5',H-6'} = 8.2$ Hz, 1 H, H-5'), 7.76 (d, $^3J_{H-4',H-3'} = 8.9$ Hz, 1 H, H-4'), 7.66 (d, $^3J_{H-7',H-8'} = 8.1$ Hz, 1 H, H-8'), 7.46–7.41 (m, 1 H, H-7'), 7.40–7.38 (m, 2 H, H-6', H-1'), 7.35–7.27 (m, 5 H, H-Ph), 7.20 (dd, $^3J_{H-3',H-4'} = 8.9$ Hz, $^4J_{H-1'-H-3'} = 2.5$ Hz, 1 H, H-3'), 5.57–5.51 (m, 2 H, H-2, H-4), 5.20 (d, $^3J_{H-1,H-2} = 8.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.16 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 10.4$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 3.5$ Hz, 1 H, H-3), 4.60–4.55 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, $CH_{2a}Ph$), 4.46 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, $CH_{2b}Ph$), 4.09 (pseudo t, $^3J_{H-5,H_a-6} \approx ^3J_{H-5,H_b-6} \approx 6.3$ Hz, $^3J_{H-4,H-5} \approx 0$ Hz, 1 H, H-5), 3.67 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 6.5$ Hz, 1 H, H_a-6), 3.61 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J_{H-5,H_b-6} = 6.0$ Hz, 1 H, H_b-6), 2.11 (s, 3 H, CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3), 2.02 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.6, 170.5, 169.9$ (C=O), 155.2 (C-2'), 137.9 (C-1''), 134.5 (C-8a'), 130.4 (C-4a'), 130.0 (C-4'), 128.8 (2 CH Ph), 128.3 (2 CH Ph), 128.2 (CH Ph), 128.0 (C-5'), 127.6 (C-8'), 126.9 (C-7'), 125.0 (C-6'), 119.1 (C-3'), 111.7 (C-1'), 100.1 (C-1), 74.1 (CH_2Ph), 73.2 (C-5), 71.4 (C-3), 69.3 (C-2), 68.2 (C-6), 67.9 (C-4), 21.1, 21.0, 20.0 (CH_3) ppm.

In Gegenwart von $ZnCl_2$



$C_{44}H_{42}O_6$
Molekulargewicht: 666.80
Exakte Masse: 666.2981



$C_{29}H_{30}O_9$
Molekulargewicht: 522.54
Exakte Masse: 522.1890

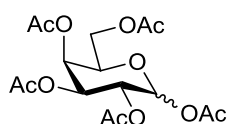
Man rührt eine Mischung aus 2,3,4-*O*-Triacetyl-6-*O*-benzylgalactosyltrichloracetimidat (**110**) (52 mg, 95 μ mol, 1.5 Äq.), dem α -C-Mannosid (**71**) (42 mg, 63 μ mol, 1 Äq.) und aktiviertem

Molekularsieb 4 Å (0.5 g) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) 20 min bei Raumtemperatur. Dann gibt man ZnCl₂ (25 mg, 19 μmol, 3 Äq.) zu und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend filtriert man das Molekularsieb ab und gibt das Filtrat zu ges. NaHCO₃-Lösung (30 ml). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 6:1) erhält man 2,3,4-*O*-Triacetyl-6-*O*-benzyl-1-(2'-naphthyl)-β-D-galactosid (**111**) sowie das Edukt **71**.

Ausbeute: 13 mg **111** (25 μmol, 30 %) als farbloses Öl

35 mg **71** (51 μmol) konnten reisoliert werden

5.4.8 D-Galactosepentaacetat^[221] (**112**)



C₁₆H₂₂O₁₁

Molekulargewicht: 390.34

Exakte Masse: 390.1162

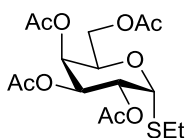
Man löst D-Galactose (10.5 g, 58.3 mmol, 1 Äq.) und DMAP (90 mg, 0.60 mmol, 1 mol%) in Pyridin (100 ml) und kühlt die Mischung auf 0 °C. Dann tropft man Essigsäureanhydrid (50.0 ml, 44.6 mg, 436 mmol, 7.5 Äq., 1.5 Äq./OH-Gruppe) zu. Anschließend entfernt man die Kühlung und rührt 24 h bei Raumtemperatur. Danach entfernt man Pyridin und überschüssiges Essigsäureanhydrid im Ölpumpenvakuum und destilliert den Rückstand viermal mit Toluol (je 40 ml) im Ölpumpenvakuum. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (100 ml) aufgenommen und dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (je 50 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 23.0 g (roh) farbloses Öl; *R_f* = 0.44 (^cHex/EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.38 (d, ³*J* = 1.7 Hz, 1 H), 5.50 (d, ³*J* = 1.3 Hz, 1 H), 5.34–5.32 (m, 2 H), 4.34 (dd, ³*J* = 7.7 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H), 4.12–4.07 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H, CH₃), 2.15 (s, 3 H, CH₃), 2.04 (s, 3 H, CH₃), 2.02 (s, 3 H, CH₃), 2.00 (s, 3 H, CH₃) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[310]

5.4.9 Ethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- α -D-galactosid^[311] (**113**)



$C_{16}H_{24}O_9S$

Molekulargewicht: 392.42

Exakte Masse: 392.1141

Mit $BF_3 \cdot OEt_2$ ^[222]:

Man rührt eine Mischung aus D-Galactosepentaacetat (**112**) (23.0 g, roh, max. 58.3 mmol 1 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (ca. 20 g) in abs. CH_2Cl_2 (500 ml) 30 min bei Raumtemperatur, gibt Ethanthiol (5.25 ml, 4.42 g, 70 mmol 1.2 Äq.) zu und rührt weitere 30 min bei Raumtemperatur. Danach kühlt man auf 0 °C ab und tropft $BF_3 \cdot OEt_2$ (17.8 ml, 20.4 g, 0.14 mol, 2.4 Äq.) zu und rührt dann sechs Tage bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man nochmal Ethanthiol (2.5 ml, 2.1 g, 33 mmol, 0.6 Äq.) und $BF_3 \cdot OEt_2$ (5.0 ml, 5.7 g, 40 mmol, 0.7 Äq.) zu und rührt für weiter 6 Tage. Danach filtriert man das Molekularsieb ab und gibt das Filtrat vorsichtig bei 0 °C zu 500 ml ges. $NaHCO_3$ -Lösung. Nach Abklingen der Gasentwicklung neutralisiert man mit festem $NaHCO_3$ (bis pH-Wert der wässrigen Phase > 7). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung und ges. $NaCl$ -Lösung (je 100 ml) gewaschen. Anschließend extrahiert man die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit CH_2Cl_2 (je 150 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das reine α -Anomer wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 3:1) erhalten.

Ausbeute: 12.6 g (reines α -Anomer, 32 mmol, 53 % über 2 Stufen) farbloser Feststoff.

Mit Iod^[223]:

Unter Argon werden in einem ausgeheizten Kolben D-Galactosepentaacetat (**112**) (5.07 g roh, max. 13.0 mmol, 1 Äq.) in abs. Acetonitril (50 ml) gelöst. Danach gibt man Iod (3.29 g, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) zu, topft bei Raumtemperatur innerhalb von 9 Minuten Ethanthiol (1.15 ml, 15.6 mmol, 1.2 Äq.) zu und rührt 50 min bei Raumtemperatur. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung durch Zugabe von CH_2Cl_2 (50 ml) und wäscht die Lösung mit 10 %-iger $Na_2S_2O_3$ (100 ml), 10 %iger $NaHCO_3$ (100 ml) und gesättigter $NaCl$ -Lösung (mit 100 ml). Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die reinen Anomere werden durch Flash-Chromatographie ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 3:1) erhalten.

Gesamtausbeute: 2.84 g (7.24 mmol, 56 % über 2 Stufen)

Reines α -Anomer: 1.34 g (3.42 mmol, 26 % über 2 Stufen) farbloser Feststoff; Smp. = 105–110 °C Lit.:^[311-312] Smp. = 108–109 °C; $[\alpha]_D^{25} = +197.9$ (c = 1, CHCl₃) Lit.:^[311-312] $[\alpha]_D^{20} = +210.5$ (c = 1.14, CHCl₃); $R_f = 0.44$ (°Hex/EtOAc 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.75$ (d, $^3J_{H-1,H-2} = 5.4$ Hz, 1 H, H-1), 5.45 (dd, $^3J_{H-3,H-4} = 3.2$ Hz, $^3J_{H-4,H-5} = 1.0$ Hz, 1 H, H-4), 5.27 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 10.9$ Hz, $^3J_{H-1,H-2} = 5.4$ Hz, 1 H, H-2), 5.21 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 10.9$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 3.2$ Hz, 1 H, H-3), 4.59 (dt, $^3J_{H-5,H-6} = 6.5$ Hz, $^3J_{H-4,H-5} = 1.0$ Hz, 1 H, H-5), 4.11 (d, $^3J_{H-5,H-6} = 6.5$ Hz, 2 H, H-6), 2.59 (dq, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, S-CH_{2a}-CH₃), 2.52 (dq, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, S-CH_{2b}-CH₃), 2.14 (s, 3 H, CH₃), 2.07 (s, 3 H, CH₃), 2.04 (s, 3 H, CH₃), 1.99 (s, 3 H, CH₃), 1.27 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, -SCH₂-CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 2 \times 170.32$, 170.12, 169.80 (C=O), 81.95 (C-1), 68.18 (C-3), 67.94 (C-2, C-4), 66.44 (C-5), 61.75 (C-6), 23.97 (S-CH₂-CH₃), 20.77 (CH₃), 20.61 (CH₃), 20.57 (2 CH₃), 14.64 (SCH₂-CH₃) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[312]

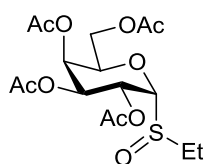
Reines β -Anomer: 1.50 g (3.82 mmol, 30 % über 2 Stufen) farbloser Feststoff, Smp. = 64–68 °C, Lit.:^[311-312] Smp. = 74–75 °C; $[\alpha]_D^{26} = -8.7$ (c = 1, CHCl₃); Lit.:^[311-312] $[\alpha]_D^{20} = -8.8$ (c = 2.28, CHCl₃), $[\alpha]_D^{25} = -8.0$ (c = 2.1, CHCl₃); $R_f = 0.36$ (°Hex/EtOAc 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.42$ (dd, $^3J_{H-3,H-4} = 3.4$ Hz, $^3J_{H-4,H-5} = 1.0$ Hz, 1 H, H-4), 5.23 (pseudo t, $^3J_{H-1,H-2} \approx ^3J_{H-2,H-3} \approx 10.0$ Hz, 1 H, H-2), 5.04 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 10.0$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 3.4$ Hz, 1 H, H-3), 4.48 (d, $^3J_{H-1,H-2} = 9.9$ Hz, 1 H, H-1), 4.16 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 6.6$ Hz, 1 H, H_a-6), 4.10 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J_{H-5,H_b-6} = 6.6$ Hz, 1 H, H_b-6), 3.92 (dt, $^3J_{H-5,H-6} = 6.6$ Hz, $^3J_{H-4,H-5} = 1.0$ Hz, 1 H, H-5), 2.75 (dq, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, S-CH_{2a}-CH₃), 2.69 (dq, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, S-CH_{2b}-CH₃), 2.14 (s, 3 H, CH₃), 2.06 (s, 3 H, CH₃), 2.03 (s, 3 H, CH₃), 1.98 (s, 3 H, CH₃), 1.28 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H, SCH₂CH₃), ppm.

¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.31$, 170.16, 170.00, 169.50, (C=O), 84.01 (C-1), 74.35 (C-5), 71.88 (C-3), 67.23 (C-4), 67.18 (C-2), 61.42 (C-6), 24.29 (S-CH₂-CH₃), 20.73 (CH₃), 20.59 (2 CH₃), 20.51 (CH₃), 14.79 (SCH₂CH₃) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[312]

5.4.10 Ethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-sulfinyl- α -*D*-galactopyranosid^[226] (115)



$C_{16}H_{24}O_{10}S$

Molekulargewicht: 408.42

Exakte Masse: 408.1090

Unter Argon werden in einem ausgeheizten Kolben Ethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thiogalactosid (**113**) (0.595 g, 1.52 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ C$ abgekühlt. Unter Rühren gibt man dann *m*CPBA (0.263 g, 1.52 mmol, 1.0 Äq.) zu und rührt 23 h. Dabei erwärmt sich die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch Zugabe von Me_2S (0.1 ml) beendet. Danach gießt man die Reaktionslösung in ges. $NaHCO_3$ -Lösung (100 ml). Die wässrige Phase wird dreimal mit CH_2Cl_2 (je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.350 g (0.857 mmol, 56 %) farbloser Feststoff; Smp.: 101–102 $^\circ C$; $[\alpha]_D^{26} = +132.3$ ($c = 1$, $CHCl_3$); $R_f = 0.12$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 3:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.54\text{--}5.53$ (m, 2 H, H-2, H-3), 5.50–5.51 (m, 1 H, H-4), 4.87–4.86 (m, 1 H, H-1), 4.17 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J_{H-5,Ha-6} = 8.9$ Hz, 1 H, H_a-6), 4.02–3.98 (m, 2 H, H_a-6 , H-5), 2.91 (dq, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, S- CH_{2a} -CH₃), 2.78 (dq, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, S- CH_{2b} -CH₃), 2.15 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 1.39 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, S- CH_2 -CH₃) ppm.

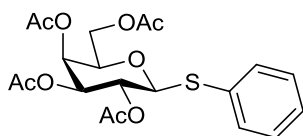
^{13}C -NMR, HSQC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.6$ (C=O), 170.3 (C=O), 170.0 (C=O), 169.8 (C=O), 88.1 (C-1), 73.0 (C-5), 68.3 (C-3), 67.1 (C-2), 67.0 (C-4), 61.7 (C-6), 42.6 (S(O)- CH_2 -CH₃), 20.8 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.7 (CH₃), 5.6 (S- CH_2 -CH₃), ppm

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein^[226,313]

ESI-MS: m/z (%) = 431.0 (100) $[M+Na]^+$

FT-IR (NaCl-Film): 2968, 2939, 1750, 1433, 1370, 1220, 1161, 1130, 1096, 1069, 911, 782, 603 cm^{-1}

5.4.11 Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-galactosid^[224-225] (**114**)



$C_{20}H_{24}O_9S$

Molekulargewicht: 440.46

Exakte Masse: 440.1141

Man gibt unter Argon Thiophenol (7.71 ml, 8.33 g, 75.7 mmol, 1.3 Äq.) zu einer Mischung aus D-Galactosepentaacetat (**112**) (22.7 g, roh, max. 58.2 mmol, 1 Äq.) und Molekularsieb 4 Å (ca. 10 g) in abs. CH_2Cl_2 (190 ml) und rührt 1 h bei 0 °C. Dann gibt man $BF_3 \cdot OEt_2$ (50 ml) und rührt 36 h bei Raumtemperatur. Anschließend filtriert man die rote Lösung über Celite[®] und wäscht gründlich mit CH_2Cl_2 nach. Das Filtrat wird dreimal mit $NaHCO_3$ (je 100 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (c Hex/EtOAc 5:2) gereinigt.

Ausbeute: 12.00 g (reines β -Anomer, 27.2 mmol, 47 % über 2 Stufen) farbloser Feststoff (es wurden 11.7 g, 30 mmol Edukt zurückgewonnen); Smp.: 70–72 °C, Lit.:^[224,314] Smp. = 73–76 °C; $[\alpha]_D^{25} = +6.5$ (c = 1, $CHCl_3$); Lit.:^[224,314]: $[\alpha]_D = +5$ (c = 1, $CHCl_3$), $[\alpha]_D = +7.8$ (c = 1.06, CH_2Cl_2); $R_f = 0.63$ (c Hex/EtOAc 1:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.57$ – 7.47 (m, 2 H, H-Ph), 7.31 (m, 3 H, H-Ph), 5.41 (bs, 1 H, H-4), 5.24 (pseudo t, $^3J_{H-1,H-2} \approx ^3J_{H-2,H-3} \approx 9.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.05 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 9.9$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 3.2$ Hz, 1 H, H-3), 4.72 (d, $^3J_{H-1,H-2} = 10.0$ Hz, 1 H, H-1), 4.19 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 7.0$ Hz, 1 H, H_a-6), 4.12 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J_{H-5,H_b-6} = 6.2$ Hz, 1 H, H_b-6), 3.94 (pseudo t, $^3J_{H-5,H_a-6} \approx ^3J_{H-5,H_b-6} \approx 6.4$ Hz, $^3J_{H-4,H-5} \approx 0$ Hz, 1 H-5), 2.12 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H, CH_3), 1.97 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR, HSQC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.7$, 170.5, 170.4, 169.8 (C=O), 132.9 (2 CH Ph), 132.8 (C-1'), 129.2 (2 CH Ph), 128.5 (CH Ph), 87.0 (C-1), 74.8 (C-5), 72.4 (C-3), 67.6 (C-2, C-4), 62.0 (C-6), 21.2, 21.1, 21.0, 20.9 (CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[224]

5.4.12 Umsetzung von 1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-2-naphthol (71) mit Sulfoxiden

Man gibt eine Lösung Ethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-sulfinyl- α -D-galactopyranosid (**115**) (55 mg, 0.135 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (8 ml) unter Argon zu aktiviertem Molekularsieb 4 Å (0.5 g) in einem ausgeheizten Kolben und kühlt die Mischung auf -78 °C. Danach gibt man unter Rühren 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (60.6 µl, 52.1 mg, 0.269 mmol, 2.0 Äq.) zu, entfernt das Kältebad und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend kühlt man die Mischung wieder auf -78 °C, gibt Trifluormethansulfonsäureanhydrid (61.0 µl, 36.1 mg, 0.135 mmol, 1 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (900 µl) und das α -C-Mannosid **71** (64 mg, 95 µmol, 0.7 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (2 ml) zu. Man rührt insgesamt 5 Stunden und gibt jede Stunde (da keine Reaktion beobachtet) eine Lösung von BF₃·OEt₂ (je 17 µl, 19 mg, 0.135 mmol, 1 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (0.5 ml) zu (insgesamt 85 µl BF₃·OEt₂, 0.096 g, 0.677 mmol, 5.0 Äq. in 2.5 ml abs. CH₂Cl₂). Danach entfernt man das Kältebad und rührt für weitere 1.5 h. Anschließend filtriert man das Molekularsieb ab und gibt das Filtrat zu ges. NaHCO₃-Lösung (50 ml). Man extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂ (je 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 2:1) erhält man das β -C-Mannosid **63**.

Ausbeute: 51 mg (76 µmol 80 %); Analytik siehe Kap. 5.2.5

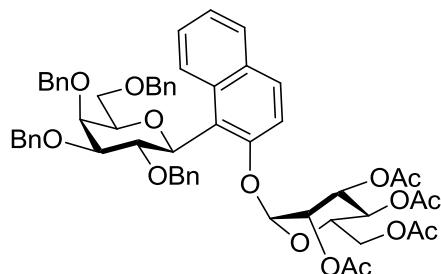
5.4.13 Umsetzung von 1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-2-naphthalol (71) mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetylgalactosylbromid in Gegenwart von AgOTf

Man kühlt eine Mischung aus α -C-Mannosid **71** (30 mg, 45 µmol, 1 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (0.5 g) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) unter Argon auf -15 °C. Dann gibt man unter Lichtausschluss 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-galactosylbromid (**116**) (35 mg, 81 µmol, 1.8 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (2 ml) zu und rührt 20 min. Anschließend gibt man AgOTf (21 mg, 81 µmol, 1.8 Äq.) zu und rührt 2.5 h, wobei die Temperatur auf 15 °C steigt. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von NEt₃ (100 µl), filtriert die Mischung über Celite[®] und gibt das Filtrat auf ges. NaHCO₃-Lösung (30 ml). Man extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂ (je 20 ml), trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 10:1) erhält man das β -C-Mannosid **63**.

Ausbeute: 21 mg **63** (32 µmol, 70 %) als farbloses Öl; Analytik siehe Kap. 5.2.5

5.5 Synthese von O/C-Diglycosiden aus β -C-Galactosiden

5.5.1 2-O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannosyl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-galactosyl)-naphthalin (119)



$C_{51}H_{53}O_{14}$

Molekulargewicht: 889.96

Exakte Masse: 889.3435

Man rührt eine Mischung aus 1-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-galactosyl)-2-naphthol (**78**) (987 mg, 1.48 mmol, 1 Äq.), 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannosyltrichloracetimidat (**94**) (730 mg, 1.48 mmol, 1 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (ca. 1 g) in abs. CH_2Cl_2 (10 ml) 30 min unter Argon bei 0 °C. Abschließend gibt man TMSOTf (290 μ l, 355 mg, 1.60 mmol, 1.08 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (2 ml) zu und rührt 6 h bei Raumtemperatur. Danach filtriert man das Molekularsieb ab und gibt das Filtrat zu ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (30 ml). Man extrahiert die Mischung dreimal mit CH_2Cl_2 (je 20 ml), trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 5:2 und anschließend $^{\circ}Hex/EtOAc$ 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 570 mg, 572 μ mol, 39 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{23} = +33.3$ (c = 0.40, $CDCl_3$); $R_f = 0.16$ ($^{\circ}Hex/EtOAc = 3:1$).

1H -NMR, COSY, NOESY (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.75$ (d, $^3J_{H-7,H-8} = 8.7$ Hz, 1 H, H-8 Naph), 7.78 (d, $^3J_{H-3,H-4} = 9.1$ Hz, 1 H, H-4 Naph), 7.75 (d, $^3J_{H-5,H-6} = 8.0$ Hz, 1 H, H-5 Naph), 7.47–7.23 (m, 17 H, H-3 Naph, H-6 Naph, 15 H-Ph), 7.22–7.19 (m, 1 H, H-7 Naph), 7.01 (m, 1 H, H-Ph), 6.94 (m, 2 H, H-Ph), 6.60 (m, 2 H, H-Ph), 5.61 (dd, $^3J_{H-3Man,H-4Man} = 10.2$ Hz, $^3J_{H-2Man,H-3Man} = 3.2$ Hz, 1 H, H-3 Man), 5.58 (d, $^3J_{H-1Man,H-2Man} = 1.5$ Hz, 1 H, H-1 Man), 5.52 (m, 1 H, H-2 Man), 5.41 (d, $^3J_{H-1Gal,H-2Gal} = 9.8$ Hz, 1 H, H-1 Gal), 5.36 (pseudo t, $^3J_{H-3Man,H-4Man} \approx ^3J_{H-4Man,H-5Man} \approx 10.2$ Hz, 1 H, H-4 Man), 5.15 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.89 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.83 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.69 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.63 (pseudo t, $^3J_{H-1Gal,H-2Gal} \approx ^3J_{H-2Gal,H-3Gal} \approx 9.5$ Hz, 1 H, 2 Gal), 4.52 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.46 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.35 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.27 (pseudo d, $^3J \approx 2.1$ Hz, $^3J \approx 0$ Hz, 1 H, H-4 Gal), 3.98–3.93 (m, 3 H, H-3 Gal, H-5 Gal, H_a -6 Man), 3.82–3.75 (m, 3 H, CH_2Ph , H-5 Man, H_a -6 Gal), 3.69 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J_{H-5Man,Hb-6Man} = 1.9$

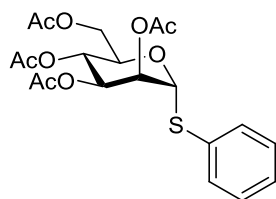
Hz, 1 H, H_b-6 Man), 3.65 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J_{H-5Gal,Hb-6Gal} = 5.2 Hz, 1 H, H_b-6 Gal), 2.18 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 2.04 (s, 3 H, CH₃), 2.03 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.9, 170.3, 170.2, 170.0 (4 C=O), 151.8 (C-2), 139.8, 139.2, 138.7, 138.4 (4 C-1^m), 132.9 (C-8a Naph); 131.0 (C-4a Naph), 130.8 (C-4 Naph), 128.8 (C-5 Naph), 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 127.6, 127.3 (CH Ph, tw. überlagert), 126.9 (C-8 Naph), 126.8 (C-7 Naph), 124.6 (C-6 Naph), 121.9 (C-1 Naph), 114.8 (C-3 Naph), 96.4 (C-1 Man), 85.6 (C-3 Gal), 78.4 (C-2 Gal), 77.3 (C-5 Gal), 75.2 (C-1-Gal), 74.8 (CH₂Ph), 74.7 (CH₂Ph, C-4 Gal, überlagert), 73.8 (CH₂Ph), 72.6 (CH₂Ph), 69.9, 69.7 (C-2 Man, C-5 Man, überlagert), 69.4 (C-3 Man), 68.7 (C-6 Gal), 65.6 (C-4 Man), 62.1 (C-6 Man), 21.3, 21.2, 21.1 (4 CH₃, überlagert) ppm.

ESI-HRMS: *m/z* ber. für [C₅₈H₆₀O₁₅+Na]⁺: 1019.3824; gef.: 1019.3821

FT-IR (NaCl-Film): 2922, 1749, 1632, 1454, 1367, 1224, 1085, 748, 698 cm⁻¹

5.5.2 Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- α -D-mannosid^[249] (120)



C₂₀H₂₄O₉S

Molekulargewicht: 440.46

Exakte Masse: 440.1141

Man gibt eine Lösung von D-Mannosepentaacetat (**92**) (4.70 g, 12.0 mmol, 1 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (50 ml) unter Argon zu aktiviertem Molekularsieb 4 Å (3 g) und kühlt die Mischung auf 0 °C. Anschließend gibt man Thiophenol (1.60 ml, 1.73 g, 15.6 mmol, 1.3 Äq.) zu und rührt 1 h bei 0 °C. Danach gibt man BF₃·OEt₂ (10 ml, 12.3 g, 108 mmol) zu. Nach 1 h entfernt man die Kühlung und rührt für 70 h bei Raumtemperatur, dabei färbt sich die Lösung rot. Man gibt ges. NaHCO₃-Lösung (30 ml) zu, wodurch sich die Mischung entfärbt. Man separiert die Phasen und wäscht die organische Phase dreimal mit je 25 ml ges. NaHCO₃-Lösung. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (°Hex/EtOAc 5:2) gereinigt.

Gesamtausbeute: 4.94 g (11.2 mmol, 93 %)

Reines α -Anomer: 3.86 g (8.8 mmol, 73 %); farbloses Öl; [α]_D²⁶ = +86.7 (c = 1, CHCl₃), Lit.^[249] [α]_D²⁰ = +88.6; R_f = 0.66 (°Hex/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.51–7.44 (m, 2 H, H-Ph), 7.35–7.27 (m, 3 H, H-Ph), 5.51–5.48 (m, 2 H), 5.38–5.27 (m, 2 H), 4.54 (ddd, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.6$, $^3J_{\text{H-5,Ha-6}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Hb-6}} = 2.4$ Hz, 1 H, H-5), 4.30 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Ha-6}} = 5.9$ Hz, 1 H, H_a-6), 4.08–4.06 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Hb-6}} = 2.4$ Hz, 1 H, H_b-6), 2.14 (s, 3 H, CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 3 H, CH_3), 2.01 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 170.9 (C=O), 170.23 (C=O), 170.1 (C=O), 170.1 (C=O), 132.9 (C-1'), 132.4 (2 CH Ph), 129.5 (2 CH Ph), 128.4 (CH Ph), 86.0 (C-1), 71.2, 69.8, 69.7, 66.67, 62.8 (C-6), 21.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.0 (CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[249]

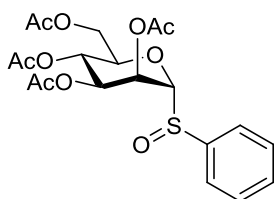
Anomerengemisch: 1.08 g (2.4 mmol, 20 %, α/β 1.5:1) farbloses Öl.

β -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55–7.44 (m, 2 H, H-Ph), 7.36–7.27 (m, 3 H, H-Ph), 5.66 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 1.2$ Hz, 1 H, H-2), 5.32 (m, 1 H, H-4), 5.05 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.5$ Hz, 1 H, H-3), 4.91 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 1.2$ Hz, 1-H, H-1), 4.37–4.22 (m, 1 H, H_a-6), 4.17 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Hb-6}} = 2.5$ Hz, H_b-6), 3.70 (ddd, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Ha-6}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{H-5,Hb-6}} = 2.5$ Hz, 1 H, H-5), 2.21 (s, 3 H, CH_3), 2.09 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 3 H, CH_3), 1.98 (s, 3 H, CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[249]

5.5.3 Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-sulfinyl- α -D-mannosid^[250] (121)



$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{S}$

Molekulargewicht: 440.46

Exakte Masse: 440.1141

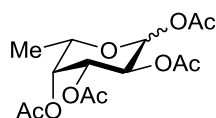
Man kühlt eine Lösung von Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-phenyl- α -D-mannosid (**120**) (253 mg, 0.641 mmol, 1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (20 ml) unter Argon auf -78 °C. Dann gibt man *m*CPBA (131 mg, 0.762 mmol, 1.2 Äq.) zu und rührt 18 h, dabei steigt die Temperatur auf Raumtemperatur. Danach beendet man die Reaktion durch Zugabe von Me_2S (0.1 ml) und gibt ges. NaHCO_3 -Lösung (50 ml) zu. Man extrahiert dreimal mit CH_2Cl_2 (je 30 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:2) gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (0.35 mmol, 55 %) farbloses Öl, Lit.:^[250] 81 %; $[\alpha]_D^{25} = -45.0$ ($c = 1$; CHCl_3), Lit.:^[250] $[\alpha] = -41.4$ ($c = 2.95$, CHCl_3); $R_f = 0.31$ ($^{\circ}\text{Hex/EtOAc 3:2}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.74\text{--}7.66$ (m, 2 H, H-Ph), 7.65–7.51 (m, 3 H, H-Ph), 5.73 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.7$ Hz, 1 H, H-3), 5.63 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.7$ Hz, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 2.0$ Hz, 1 H, H-2), 5.34 (pseudo t, $^3J_{\text{H-3,H-4}} \approx ^3J_{\text{H-4,H-5}} \approx 9.7$ Hz, 1 H, H-4), 4.61 (ddd, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_a\text{-6}} = 5.5$, $^3J_{\text{H-5,H}_b\text{-6}} = 2.5$ Hz, 1 H, H-5), 4.57 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 2.0$ Hz, 1 H, H-1), 4.28 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_a\text{-6}} = 5.5$ Hz, 1 H, H_a-6), 4.17 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_b\text{-6}} = 2.5$ Hz, 1 H, H_b-6), 2.12 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 3 H, CH_3), 2.00 (s, 3 H, CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[250]

5.5.4 L-Fucosetetraacetat^[191,315] (127)



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_9$

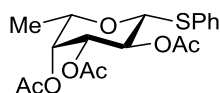
Molekulargewicht: 332.30

Exakte Masse: 332.1107

Man löst L-Fucose (8.60 g, 52.3 mmol, 1 Äq.) und DMAP (50 mg, 0.41 mmol, 0.8 mol%) in Pyridin (140 ml) und kühlt die Mischung auf 0 °C. Dann tropft man langsam Essigsäureanhydrid (70.0 ml, 75.6 g, 741 mmol, 14 Äq., 3.5 Äq./OH-Gruppe) zu, entfernt die Kühlung und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Danach entfernt man Pyridin und überschüssiges Essigsäureanhydrid im Ölpumpenvakuum und destilliert den Rückstand viermal mit Toluol (je 30 ml). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 17.4 g (roh) farbloses Öl; $R_f = 0.40$ ($^{\circ}\text{Hex/EtOAc 3:2}$).

5.5.5 Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio- β -L-fucosid^[256] (128)



$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$

Molekulargewicht: 382.43

Exakte Masse: 382.1086

Man rührt eine Mischung aus L-Fucosetetraacetat (127) (17.4 g, roh, max. 52.4 mmol, 1 Äq.), Thiophenol (7.00 ml, 7.56 g, 68.2 mmol, 1.3 Äq) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (ca. 5 g) in abs. CH_2Cl_2 (100 ml) 1 h bei 0 °C. Danach gibt man $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (30.0 ml, 33.7 g, 238 mmol, 4.4 Äq.) zu und rührt 48 h bei Raumtemperatur. Anschließend filtriert man die Reaktionsmischung über Celite[®], gibt das Filtrat langsam zu ges. NaHCO_3 -Lösung (100 ml), separiert die Phasen und wäscht die organische Phase dreimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (je

100 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit CH_2Cl_2 (je 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 7:2) gereinigt.

Gesamtausbeute: 18.00 g (47.1 mmol, 90 % über zwei Stufen), Lit.:^[256] 86 %, Lit.:^[316] 80 %

Reines **β -Anomer**: 2.48 g (6.5 mmol, 12 % über zwei Stufen) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{24} = -8.1$ ($c = 1$, CHCl_3), Lit.:^[256] $[\alpha]_D = -3.0$ ($c = 0.9$, CHCl_3), Lit.:^[316] $[\alpha]_D = -12.8$ ($c = 0.24$, CHCl_3); $R_f = 0.43$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

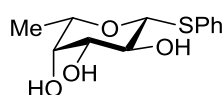
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54\text{--}7.48$ (m, 2 H, H-Ph), 7.35–7.28 (m, 3 H, H-Ph), 5.26 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 0.9$ Hz, 1 H, H-4), 5.22 (t, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = ^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.05 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 3.4$ Hz, 1 H H-3), 4.70 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.9$ Hz, 1 H, H-1), 3.83 (qd, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 0.9$ Hz, 1 H, H-5), 2.14 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (s, 3 H, CH_3), 1.97 (s, 3 H, CH_3), 1.24 (d, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 6.4$ Hz, 3 H, H-6) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[256]

Anomerengemisch: 15.52 g (40.6 mmol, 78 % über zwei Stufen, $\alpha/\beta = 1:4.3$) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54–7.47 (m, 2 H^β , H-Ph $^\beta$), 7.45–7.40 (m, 2 H^α , H-Ph $^\alpha$), 7.35–7.27 (m, 3 H^α , H-Ph $^\alpha$, 3 H^β , H-Ph $^\beta$), 5.93 (d, $^3J_{\text{H-1}\alpha,\text{H-2}\alpha} = 5.1$ Hz, 1 H^α , H-1 $^\alpha$), 5.36–5.29 (m, 3 H^α , H-2 $^\alpha$, H-3 $^\alpha$, H-4 $^\alpha$), 5.26 (dd, $^3J_{\text{H-3}\beta,\text{H-4}\beta} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{H-4}\beta,\text{H-5}\beta} = 0.9$ Hz 1 H^β , H-4 $^\beta$), 5.22 (t, $^3J_{\text{H-1}\beta,\text{H-2}\beta} = ^3J_{\text{H-2}\beta,\text{H-3}\beta} = 9.9$ Hz, 1 H^β , H-2 $^\beta$), 5.05 (dd, $^3J_{\text{H-2}\beta,\text{H-3}\beta} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{H-3}\beta,\text{H-4}\beta} = 3.4$ Hz, 1 H^β H-3 $^\beta$), 4.70 (d, $^3J_{\text{H-1}\beta,\text{H-2}\beta} = 9.9$ Hz, 1 H^β , H-1 $^\beta$), 4.61 (bq, $^3J_{\text{H-5}\alpha,\text{H-6}\alpha} = 6.5$ Hz, 1 H^α , H-5 $^\alpha$), 3.83 (qd, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{H-6}\beta} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{H-4}\beta,\text{H-5}\beta} = 0.9$ Hz, 1 H^β , H-5 $^\beta$), 2.16 (s, 3 H^α , CH_3^α), 2.14 (s, 3 H^β , CH_3^β), 2.09 (s, 3 H^α , CH_3^α), 2.08 (s, 3 H^β , CH_3^β), 2.01 (s, 3 H^α , CH_3^α), 1.97 (s, 3 H^β , CH_3^β), 1.24 (d, $^3J_{\text{H-5}\beta,\text{H-6}\beta} = 6.4$ Hz, 1 H^β , H-6 $^\beta$), 1.13 (d, $^3J_{\text{H-5}\alpha,\text{H-6}\alpha} = 6.5$ Hz, 1 H^α , H-6 $^\alpha$) ppm.

5.5.6 Phenyl-1-thio- β -L-fucosid^[256] (129)



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$

Molekulargewicht: 256.32

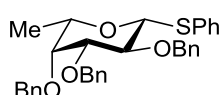
Exakte Masse: 256.0769

Man löst Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio- β -L-fucose (**128**) (2.40 g, 6.27 mmol, 1 Äq.) in Methanol (46 ml) und gibt solange eine frisch hergestellte Lösung NaOMe in Methanol zu, bis ein $\text{pH} \approx 10$ eingestellt ist. Dann rührt man 15 h bei Raumtemperatur und neutralisiert anschließend durch Zugabe von saurem Ionentauscher Amberlyst[®] 15. Man rührt für ca.

15 min, filtriert den Ionentauscher wieder ab, wäscht gründlich mit Methanol nach und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird dreimal mit CH_2Cl_2 (je 20 ml) destilliert und das Produkt wird ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 1.46 g (roh) amorpher Feststoff; $R_f = 0.54$ (EtOAc/EtOH 9:1).

5.5.7 Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio- β -L-fucosid^[256] (130)



Molekulargewicht: 526.69

Exakte Masse: 526.2178

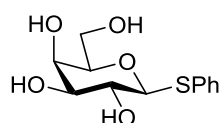
Über einen Zeitraum von 1 h gibt man unter Argon bei 0 °C portionsweise NaH (95 %, 815 mg, 34 mmol, 6.0 Äq., 2 Äq./OH-Gruppe) zu einer Lösung aus Phenyl-1-thio- β -L-fucosid (129) (1.46 g, roh, max. 5.70 mmol, 1 Äq.) in abs. DMF (40 ml). Man entfernt die Kühlung und rührt 1 h. Danach kühlt man die Mischung wieder auf 0 °C ab und gibt Benzylbromid (3.01 ml, 4.33 g, 25 mmol, 4.5 Äq., 1.5 Äq./OH-Gruppe) zu. Man rührt noch 1 h bei 0 °C, entfernt dann die Kühlung und rührt weitere 16 h bei Raumtemperatur. Überschüssiges NaH wird mit Methanol (10 ml) vernichtet und das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der Rückstand wird sechsmal mit Toluol (je 20 ml) im Ölpumpenvakuum destilliert und anschließend zwischen CH_2Cl_2 (100 ml) und Wasser (100 ml) separiert. Die organische Phase wird mit Wasser (50 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und man extrahiert die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit CH_2Cl_2 (je 50 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (c Hex/EtOAc 12:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.90 g (3.61 mmol, 63 %) farbloser Feststoff; Smp. = 104–107 °C, Lit.:^[256] 107–109 °C; $[\alpha]_D^{23} = -12$ (c = 1, CHCl_3), Lit.:^[256] $[\alpha]_D = -14$ (c = 0.7, CHCl_3); $R_f = 0.46$ (c Hex/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60\text{--}7.54$ (m, 2 H H-PhS), 7.40–7.25 (m, 15 H, H-Ph), 7.21–7.15 (m, 3 H, H-PhS), 5.00 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.78 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.73 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.71 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.66 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.59 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.6$ Hz, 1 H, H-1), 3.91 (pseudo t, $^3J_{\text{H-1,H-2}} \approx ^3J_{\text{H-2,H-3}} \approx 9.4$ Hz, 1 H, H-2), 3.62 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 2.8$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 0.8$ Hz, 1 H, H-4), 3.58 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 2.8$ Hz, 1 H, H-3), 3.52 (bq, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} \approx 0$ Hz, 1 H, H-5), 1.25 (d, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 6.4$ Hz, 3 H, CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[256]

5.5.8 Phenyl-1-thio- β -D-galactosid^[259] (**136**)



$C_{12}H_{16}O_5S$

Molekulargewicht: 272.32

Exakte Masse: 272.0718

Man löst Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-galactosid (**114**) in Methanol (50 ml) und gibt solange frisch angesetztes NaOMe in Methanol zu, bis pH \approx 9.5 erreicht ist. Dann rührt man 4 h bei Raumtemperatur, gibt anschließend Amberlyst[®] 15 zu und rührt weitere 15 min. Danach filtriert man den Ionentauscher wieder ab, spült mit MeOH nach (100 ml), entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und destilliert den Rückstand zweimal mit CH_2Cl_2 . Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

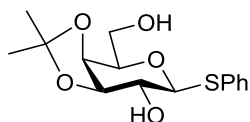
Ausbeute 3.02 g (roh) amorpher Feststoff; $R_f = 0.32$ (EtOAc/EtOH 9:1).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.55$ (Teil eines AA'BB'C-Systems, 2 H, H-2', H-6'), 7.29 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 2 H, H-3', H-5'), 7.24 (Teil eines AA'BB'C-Systems, 1 H, H-4'), 4.58 (d, $^3J_{H-1,H-2} = 9.7$ Hz, 1 H, H-1), 3.90 (pseudo d, $J_{app.} = 3.2$ Hz, 1 H, H-4), 3.76 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 6.8$ Hz, 1 H, H_a-6), 3.71 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J_{H-5,H_b-6} = 5.3$ Hz, 1 H, H_b-6), 3.62 (m, 2 H, H-2, H-5), 3.50 (dd, $^3J_{H-2,H-3} = 9.2$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 3.3$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CD_3OD): $\delta = 136.1$ (C-1'), 132.1 (C-2'), 129.9 (C-3'), 128.0 (C-4'), 90.3 (C-1), 80.6, 76.4, 71.0, 70.4 (CH Gal), 62.6 (C-6) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[259]

5.5.9 Phenyl-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- β -D-galactosid^[260-261] (**137**)



$C_{15}H_{20}O_5S$

Molekulargewicht: 312.38

Exakte Masse: 312.1031

Man rührt eine Lösung von Phenyl-1-thio- β -D-galactosid (**136**) (1.04 g, 3.83 mmol, 1 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (25 mg, 0.15 mmol, 4 mol%) in Dimethoxypropan (30 ml) für 20 h bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man Triethylamin (350 μ l) zu und engt die Mischung im Vakuum ein. Danach nimmt man den Rückstand in CH_2Cl_2 (40 ml) auf, gibt 50 %ige TFA-Lösung (0.7 ml) zu und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von Triethylamin (350 μ l) entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (c Hex/EtOAc 1:1) gereinigt.

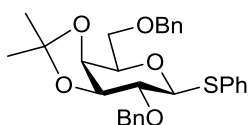
Ausbeute: 1.037 g (3.41 mmol, 87 %, über 2 Stufen) farbloser Feststoff, Lit.:^[260] 91 %; Smp. = 41–43 °C, Lit.:^[317] Smp. = 42–43 °C; $[\alpha]_D^{25} = -6.1$ (c = 0.50, MeOH), Lit.:^[317] $[\alpha]_D = -6.8$ (c = 0.52, CD₃OD); $R_f = 0.68$ (CHCl₃/MeOH 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57\text{--}7.52$ (m, 2 H, H–PhS), 7.36–7.29 (m, 3 H, H–PhS), 4.47 (d, ³ $J_{\text{H-1,H-2}} = 10.2$ Hz, 1 H, H-1), 4.19 (dd, ³ $J_{\text{H-3,H-4}} = 5.6$ Hz, ³ $J_{\text{H-4,H-5}} = 2.2$ Hz, 1 H, H-4), 4.11 (dd, ³ $J_{\text{H-2,H-3}} = 6.9$ Hz, ³ $J_{\text{H-3,H-4}} = 5.6$ Hz, 1 H, H-3), 3.99 (dd, ² $J = 11.5$ Hz, ³ $J_{\text{H-5,H-6a}} = 7.1$ Hz, 1 H, H_a-6), 3.91–3.85 (m, 1 H, H-5), 3.82 (dd, ² $J = 11.5$ Hz, ³ $J_{\text{H-5,H-6b}} = 4.0$ Hz, 1 H, H_b-6), 3.57 (dd, ³ $J_{\text{H-1,H-2}} = 10.2$ Hz, ³ $J_{\text{H-2,H-3}} = 6.9$ Hz, 1 H, H-2), 1.42 (s, 3 H, CH₃), 1.34 (s, 3 H, CH₃) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[260]

FT-IR (KBr): 3445, 2988, 2933, 1731, 1548, 1480, 1440, 1382, 1246, 1221, 1077, 1018, 872, 746, 691 cm⁻¹

5.5.10 Phenyl-2,6-di-*O*-benzyl-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- β -D-galactosid^[262] (**138**)



C₂₉H₃₂O₅S

Molekulargewicht: 492.63

Exakte Masse: 492.1970

Man löst Phenyl-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- β -D-galactosid (**137**) (1.00 g, 3.20 mmol, 1 Äq.) in abs. DMF (20 ml) und kühlt auf 0 °C. Dann gibt man NaH (550 mg, 60 %ige Dispersion in Paraffinöl, 2 mmol, 3.6 Äq./OH-Gruppe) zu, entfernt die Kühlung und rührt 1 h. Anschließend kühlt man wieder auf 0 °C, tropft eine Lösung von Benzylbromid (0.85 ml, 7.15 mmol, 3.5 Äq./OH-Gruppe) zu und rührt 24 h, wobei die Temperatur langsam auf Raumtemperatur steigt. Überschüssiges NaH wird durch Zugabe von Methanol vernichtet und das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum entfernt. Man destilliert den Rückstand viermal mit Toluol (je 10 ml) im Vakuum und separiert den Rückstand zwischen CH₂Cl₂ (50 ml) und H₂O (50 ml). Man wäscht die organische Phase dreimal mit H₂O (je 30 ml) und extrahiert die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit CH₂Cl₂ (je 30 ml). Anschließend trocknet man die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 6:1) gereinigt.

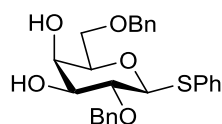
Ausbeute 1.56 g (3.17 mmol, 99 %) farbloses Öl, Lit.:^[262] 95 %; $[\alpha]_D^{24} = -20$ (c = 1, CHCl₃), Lit.:^[262] $[\alpha]_D = -22$ (c = 1, CHCl₃); $R_f = 0.28$ (^cHex/EtOAc 6:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57\text{--}7.53$ (m, 2 H, H-PhS), 7.44–7.39 (m, 2 H, H-Ph), 7.36–7.26 (m, 8 H, H-Ph), 7.25–7.19 (m, 3 H, H-PhS), 4.82 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.69 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.65 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.5$ Hz, 1 H, H-1), 4.60 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.53 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.26 (pseudo t, $^3J_{\text{H-2,H-3}} \approx ^3J_{\text{H-3,H-4}} \approx 5.7$ Hz, 1 H, H-3), 4.22 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 2.0$ Hz, 1 H, H-4), 3.94 (td, $^3J_{\text{H-5,H-a-6}} \approx ^3J_{\text{H-5,H-b-6}} \approx 6.0$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 2.0$ Hz, 1 H, H-5), 3.79 (3.81 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-a-6}} = 6.3$ Hz, 1 H, H_a-6), 3.78 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-b-6}} = 5.7$ Hz, H_b-6), 3.54 (dd, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 6.1$ Hz, 1 H, H-2), 1.41 (s, 3 H, CH_3), 1.35 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.4$, 138.0 (C-1''), 134.1 (C1'), 132.0 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3', C-5'), 128.5 (2 CH Ph), 128.4 (2 CH Ph), 128.3 (2 CH Ph), 127.9 (CH Ph), 127.8 (2 CH Ph), 127.7 (CH Ph), 127.4 (C-4'), 110.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.5 (C-1), 79.7 (C-3), 78.5 (C-2), 75.9 (C-5), 74.0 (C-4), 73.7 (CH_2Ph), 73.6 (CH_2Ph), 69.9 (C-6), 27.9 (CH_3), 26.4 (CH_3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[262]

5.5.11 Phenyl-2,6-di-*O*-benzyl-1-thio- β -D-galactosid^[263] (**139**)



$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$

Molekulargewicht: 452.56

Exakte Masse: 452.1657

Man rührt eine Mischung aus Phenyl-2,6-dibenzyl-3,4-*O*-isopropyliden-1-thio- β -D-galactosid (**138**) (1.56 g, 3.17 mmol), Essigsäure (32 ml) und H_2O (8 ml) 2.5 h bei 60 °C und destilliert anschließend viermal mit Toluol (je 20 ml) im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1) gereinigt.

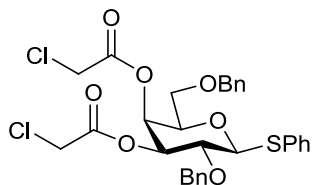
Ausbeute: 1.308 g (2.89 mmol, 91 %) farbloser Feststoff, Lit.:^[263] 97 %; Smp. = 88–90 °C, Lit.:^[263] Smp. = 89–90 °C; $[\alpha]_D^{25} = -9$ ($c = 1$, CHCl_3), Lit.:^[263] $[\alpha]_D = -8$ ($c = 0.8$, CHCl_3); $R_f = 0.32$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (dd, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 3.1$ Hz, 2 H, H-Ph), 7.53–7.33 (m, 18 H, H-Ph), 5.04 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.79 (d, $^2J = 11.0$ Hz, CH_{2b}Ph), 4.74 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.1$ Hz, 1 H, H-1), 4.67 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.14 (bs, 1 H), 3.92–3.87 (m, 3 H), 3.78–3.68 (m, 3 H), 2.83 (s, 1 H OH), 2.58 (s, 1 H, OH) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.4, 138.1$ (2 C-1''), 134.3 (S-(C-1')), $132.0, 129.8, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 127.8$ (15 CH Ar), 87.9 (C-1), $79.5, 78.5, 75.7, 74.1, 70.1, 69.9$ (C-6) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[263]

5.5.12 Phenyl-2,6-di-*O*-benzyl-3,4-di-*O*-chloracetyl-1-thio- β -D-galactosid (140)



$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{O}_7\text{S}$

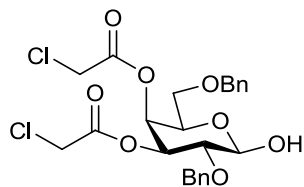
Molekulargewicht: 605.53

Exakte Masse: 604.1089

Man löst Phenyl-2,6-di-*O*-benzyl-1-thio- β -D-galactosid (**139**) (725 mg, 1.61 mmol, 1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) und kühlt auf 0 °C. Anschließend gibt man Pyridin (320 μl , 313 mg, 6.50 mmol, 2 Äq./OH-Gruppe) in abs. CH_2Cl_2 (2 ml) und Chloracetylchlorid (520 μl , 735 mg, 6.50 mmol, 2 Äq./OH-Gruppe) in abs. CH_2Cl_2 (2 ml) zu und rührt 20 h, wobei die Temperatur auf Raumtemperatur steigt. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (50 ml) und wäscht die Mischung mit H_2O , 1 N HCl und ges. NaHCO_3 -Lösung (je 20 ml). Man trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 1.00 g (roh) farbloses Öl; $R_f = 0.64$ ($^\circ\text{Hex}/\text{EtOAc}$).

5.5.13 2,6-Di-*O*-benzyl-3,4-di-*O*-chloracetyl-D-galactose^[266] (141)



$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{O}_8$

Molekulargewicht: 513.36

Exakte Masse: 512.1005

Man rührt Phenyl-2,6-di-*O*-benzyl-3,4-di-*O*-chloracetyl-1-thio- β -D-galactosid (**140**) (1.00 g, roh, max. 1.61 mmol, 1 Äq.) in einer Mischung aus *N*-Iodsuccinimid (520 mg, 2.31 mmol, 1.4 Äq.), Trifluormethansulfonsäure (15 μl , 2.5 mg, 16 μmol , 1 mol%), H_2O (75 μl , 4.2 mmol, 2.6 Äq.) und Dichlormethan (15 ml) 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend verdünnt man die Mischung mit CH_2Cl_2 (50 ml), wäscht mit ges. Na_2CO_3 -Lösung, ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und H_2O (je 25 ml) und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 . Das

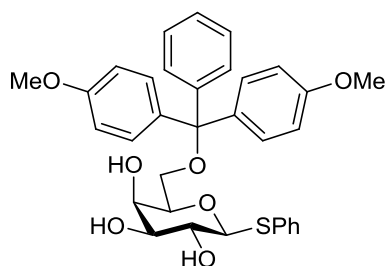
Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 390 mg (76.2 mmol, 47 %, über 2 Stufen) farbloses Öl; $R_f = 0.39$ (^cHex/EtOAc 3:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36\text{--}7.13$ (m, 10 H, H-Ph), 5.54 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 1.0$ Hz, 1 H, H-4), 5.38 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 3.2$ Hz, 1 H, H-3), 5.21 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 4.62 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.57 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.50 (t, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 4.41 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.24 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 3.95 (s, 2 H, CH₂Cl), 3.89 (d, $^2J = 14.5$ Hz, 1 H CH_{2a}Cl), 3.87 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 3.81 (d, $^2J = 14.5$ Hz, 1 H CH_{2b}Cl), 3.30 (d, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 6.5$ Hz, 2 H, H-6) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[266]

5.5.14 Phenyl-6-*O*-(4,4'-dimethoxytrityl)-1-thio- β -D-galactosid^[269] (**146**)



C₃₃H₃₄O₇S

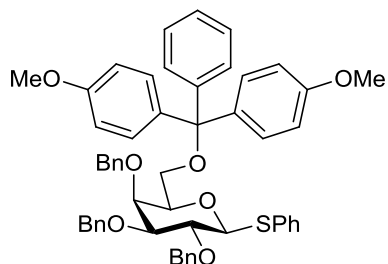
Molekulargewicht: 574.68

Exakte Masse: 574.2025

Man löst Phenyl-1-thio- β -D-galactosid (**136**) (1.96 g, 7.20 mmol, 1 Äq.) und 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (3.60 g, 10.6 mmol, 1.5 Äq.) unter Argon in abs. Pyridin (40 ml) und rührt 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man H₂O (5 ml) zu und entfernt das Pyridin im Vakuum. Anschließend nimmt man den Rückstand in CH₂Cl₂ (100 ml) auf und wäscht die Lösung mit H₂O und ges. NaCl-Lösung (je 40 ml). Danach trocknet man die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird über eine kleine Schicht Kieselgel (^cHex/EtOAc 2:7 + 1 % NEt₃) filtriert und ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 3.18 g (5.54 mmol, 77%) farbloses Öl; $R_f = 0.72$ (EtOAc/EtOH 20:1).

5.5.15 Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-(4,4'-dimethoxytrityl)-1-thio- β -D-galactosid^[269] (147)



$C_{54}H_{52}O_7S$

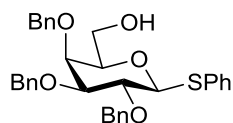
Molekulargewicht: 845.05

Exakte Masse: 844.3434

Man gibt NaH (95 %-ig, 400 mg, 16.4 mmol, 1.5 Äq./OH-Gruppe) bei 0 °C unter Argon zu einer Lösung von Phenyl-6-*O*-(4,4'-dimethoxytrityl)-1-thio- β -D-galactosid (**SW202**) (2.10 g, 3.65 mmol, 1 Äq.) in DMF (30 ml), entfernt die Kühlung und rührt 30 min. Danach kühlt man wieder auf 0 °C und tropft Benzylbromid (1.44 ml, 2.1 g, 12.1 mmol, 1.1 Äq./OH-Gruppe) in abs. DMF (2 ml) zu und rührt 18 h, wobei die Temperatur auf Raumtemperatur steigt. Anschließend vernichtet man überschüssiges NaH durch Zugabe von MeOH (10 ml), entfernt das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum und destilliert den Rückstand viermal mit Toluol (je 20 ml) im Ölpumpenvakuum. Man separiert den Rückstand zwischen CH_2Cl_2 (100 ml) und H_2O (100 ml) und wäscht die organische Phase dreimal mit H_2O (je 50 ml). Danach extrahiert man die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit CH_2Cl_2 (100 ml), trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 12:1) gereinigt und ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 2.00 g (2.37 mmol, 65%) farbloses Öl; $R_f = 0.60$ ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 4:1).

5.5.16 Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio- β -D-galactosid^[269] [272] (148)



$C_{33}H_{34}O_5S$

Molekulargewicht: 542.69

Exakte Masse: 542.2127

Man löst Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-(4,4'-dimethoxytrityl)-1-thio- β -D-galactosid (**147**) (2.00 g, 2.37 mmol, 1 Äq.) in einer Mischung $CHCl_3/MeOH$ (7:3, 50 ml), gibt *p*-Toluolsulfonsäure (500 mg, 2.63 mmol, 1.1 Äq.) zu und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend verdünnt man die Mischung mit $CHCl_3$ (100 ml) und wäscht mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung und ges. $NaCl$ -Lösung (je 30 ml). Danach trocknet man die org. Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 4:1) gereinigt.

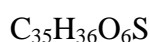
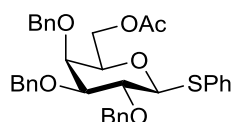
Ausbeute: 832 mg (1.58 mmol, 67 %) farbloser Schaum; $[\alpha]_D^{24} = -16.3$ ($c = 1$, CHCl_3), Lit.:^[272] $[\alpha]_D = -16$ ($c = 1.62$, CHCl_3), Lit.:^[269] $[\alpha]_D = -16.7$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_f = 0.12$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58\text{--}7.51$ (m, 2 H, H-Ph), 7.43–7.15 (m, 18 H, H-Ph), 4.97 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.82 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.75 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.75 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.65 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.6$ Hz, 1 H, H-1), 4.63 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 3.95 (pseudo t, $^3J_{\text{H-1,H-2}} \approx ^3J_{\text{H-2,H-3}} \approx 9.4$ Hz, 1 H, H-2), 3.85 (dd, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 2.8$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 0.7$ Hz, 1 H, H-4), 3.83 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_a-6} = 6.9$ Hz, 1 H, H_a-6), 3.60 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 9.2$, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 2.8$ Hz, 1 H, H-3), 3.51 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_b-6} = 5.1$ Hz, 1 H, H_b-6), 3.43 (ddd, $^3J_{\text{H-5,H}_a-6} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_b-6} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 0.7$ Hz, 1 H, H-5), 1.67 (bs, 1 H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.5$, 138.4, 138.3 (C-1''), 134.1 (C-1'), 131.7 (2 CH Ph), 129.0 (2 CH Ph), 128.7 (2 CH Ph), 128.6 (2 CH Ph), 128.5 (2 CH Ph), 128.4 (2 CH Ph), 128.3, (2 CH Ph), 128.0, 127.9 (3 CH Ph), 127.8 (2 CH Ph), 127.3 (CH Ph), 87.9, 84.4, 78.9, 77.7 (4 CH Gal), 75.8, 74.3 (2 CH_2Ph), 73.4 (CH Gal), 73.2 (CH_2Ph), 62.4 (C-6) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[269]

5.5.17 Phenyl-6-*O*-Acetyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio- β -D-galactosid^[318] (**149**)



Molekulargewicht: 584.72

Exakte Masse: 584.2233

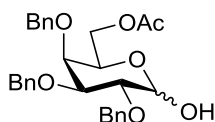
Man gibt Essigsäureanhydrid (250 μl , 22.3 mg, 2.18 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C zu einer Lösung von Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio- β -D-galactosid (**148**) (800 mg, 1.48 mmol, 1 Äq.) und rührt 18 h, wobei die Temperatur langsam auf Raumtemperatur steigt. Danach entfernt man Pyridin und überschüssiges Essigsäureanhydrid im Ölpumpenvakuum und destilliert den Rückstand dreimal mit Toluol (je 10 ml) im Ölpumpenvakuum. Die Substanz wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 750 mg (roh) farbloses Öl; $R_f = 0.44$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62\text{--}7.55$ (m, 2 H, H-PhS), 7.44–7.27 (m, 15 H, H-Ph), 7.25–7.20 (m, 3 H, H-PhS), 5.01 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.84 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.78 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.76 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.65 (d, $^2J = 11.6$ Hz, CH_{2a}Ph), 4.63 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 9.7$ Hz, 1 H, H-1), 4.28 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H}_a-6} = 7.1$ Hz, 1 H,

H_a-6), 4.12 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H-5, Hb-6}} = 5.5$ Hz, 1 H, H_b-6), 3.96 (pseudo t, $^3J_{\text{H-1, H-2}} \approx ^3J_{\text{H-2, H-3}} \approx 9.4$ Hz, 1 H, H-2), 3.86 (dd, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 2.7$ Hz, $^3J_{\text{H-4, H-5}} = 0.8$ Hz, 1 H, H-4), 3.61 (m, 2 H, H-3, H-5), 2.00 (s, 3 H, CH₃) ppm.

5.5.18 6-*O*-Acetyl-2,3,4-*O*-tribenzyl-D-galactose^[264-265,273] (**150**)



C₂₉H₃₂O₇

Molekulargewicht: 492.56

Exakte Masse: 492.2148

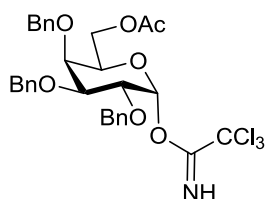
Man gibt Trifluormethansulfonsäure (11 μ l, 18 mg, 0.13 mmol, 11 mol%) zu einer Mischung aus Phenyl-6-*O*-acetyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio- β -D-galactosid (**149**) (700 mg, 1.20 mmol, 1 Äq.), *N*-Iodsuccinimid (360 mg, 1.60 mmol, 1.2 Äq.) und H₂O (55 μ l) in CH₂Cl₂ (20 ml) und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend verdünnt man die Mischung mit CH₂Cl₂ (30 ml) und wäscht mit ges. NaHCO₃-Lösung und gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung. Danach trocknet man die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 5:2) gereinigt.

Ausbeute: 255 mg (0.52 mmol, 43 %) farbloses Öl; $R_f = 0.17$ (^cHex/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.44$ – 7.27 (m, 15 H ^{α} , H-Ph ^{α} , 15 H ^{β} , H-Ph ^{β}), 5.29 (d, $^3J_{\text{H-1, H-2}} = 3.6$ Hz, 1 H ^{α} , H-1 ^{α}), 5.02–4.60 (m, 6 H ^{α} , CH₂Ph ^{α} , 7 H ^{β} , H-1 ^{β} , 6 CH₂Ph ^{β}), 4.23–4.10 (m, 3 H ^{α} , H-5 ^{α} , H-6 ^{α} , 2 H ^{β} , H-6 ^{β}), 4.06 (dd, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H-1, H-2}} = 3.6$ Hz, 1 H ^{α} , H-2 ^{α}), 3.92 (dd, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 2.7$ Hz, 1 H ^{α} , H-3 ^{α}), 3.90 (m, 1 H ^{α} , H-4 ^{α}), 3.83–3.76 (m, 2 H ^{β} , H-4 ^{β} , H-2 ^{β}), 3.58 (m, 2 H ^{β} , H-5 ^{β} , H-3 ^{β}), 3.03–2.89 (bs, 1 H ^{α} , OH ^{α} , 1 H ^{β} , OH ^{β}), 1.99 (s, 3 H ^{β} , CH₃ ^{β}), 1.99 (s, 3 H ^{α} , CH₃ ^{α}) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[274]

5.5.19 6-*O*-Acetyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-D- α -galactosyltrichloracetimidat^[270,275] (**151**)



C₃₁H₃₂Cl₃NO₇

Molekulargewicht: 636.95

Exakte Masse: 635.1224

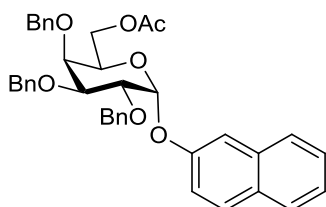
Man löst 6-*O*-Acetyl-2,3,4-*O*-tribenzyl-D-galactose (**150**) (100 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.) und Trichloracetonitril (100 μ l, 144 mg, 1.00 mmol, 5 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) und gibt einen Tropfen DBU hinzu. Anschließend rührt man 24 h bei Raumtemperatur, entfernt das

Lösungsmittel im Vakuum und filtriert den Rückstand über Kieselgel (2 cm, ^cHex/EtOAc 3:1). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 140 mg (roh) farbloses Öl (enthält ca. 10 % β-Anomer nach ¹H-NMR); $R_f = 0.32$ (^cHex/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (s, 1 H, NH), 7.43–7.27 (m, 15 H, H-Ph), 6.55 (d, ³J_{H-1,H-2} = 3.5 Hz, 1 H, H-1), 5.00 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H CH_{2a}Ph), 4.88 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.78 (d, ²J = 11.9 Hz, CH_{2b}Ph), 4.76 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.65 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.27 (dd, ³J_{H-2,H-3} = 10.0 Hz, ³J_{H-1,H-2} = 3.5 Hz, 1 H, H-2), 4.15–4.08 (m, 3 H, H-5, H-6), 4.03 (dd, ³J_{H-2,H-3} = 10.0 Hz, ³J_{H-3,H-4} = 2.7 Hz, 1 H, H-3), 3.95 (d, ³J_{H-3,H-4} = 2.7 Hz, 1 H, H-4), 1.95 (s, 3 H, CH₃) ppm.

5.5.20 6-O-Acetyl-1-O-(β-naphthyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-α-D-galactosid (152)



C₃₉H₃₈O₇

Molekulargewicht: 618.71

Exakte Masse: 618.2618

Man rührt eine Mischung aus 6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-α-D-galactosyltrichloracetimidat (**151**) (140 mg, roh, max. 0.20 mmol, 1 Äq.), β-Naphthol (35 mg, 0.24 mmol, 1.2 Äq.) und aktiviertem Molekularsieb 4 Å (ca. 1 g) in abs. CH₂Cl₂ (8 ml) 30 min. bei 0 °C. Dann gibt man TMSOTf (45 µl, 55 mg, 0.45 mmol, 2.2 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (1 ml) zu und rührt weitere 3 h bei 0 °C. Anschließend gibt man ges. NaHCO₃-Lösung (30 ml) zu und extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂ (je 15 ml). Man trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (^cHex/EtOAc 7:1) gereinigt. Das Produkt ist allerdings noch mit β-Naphthol und evtl. Spuren von C-Glycosiden verunreinigt.

Ausbeute: 68 mg (verunreinigt); $R_f = 0.43$ (^cHex/EtOAc 4:1)

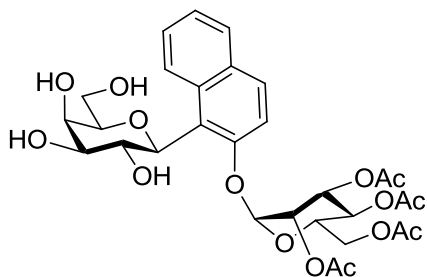
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.82–7.71 (m, 3 H, H-4 Naph, H-5 Naph, H-8 Naph), 7.51–7.27 (m, 16 H, H-3 Naph, H-6 Naph, H-7 Naph, 13 H-Ph), 7.18–7.07 (m, 2 H, H-Ph), 5.66 (d, ³J_{H-1,H-2} = 3.4 Hz, 1 H, H-1 Gal), 5.05 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 5.00 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.90 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH_{2a}Ph), 4.87 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.75 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.67 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH_{2b}Ph), 4.26 (dd, ³J = 9.7

Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, H-Gal), 4.19–4.01 (m, 3 H, H-Gal), 3.99 (d, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 2.3$ Hz, 1 H, H-Gal), 3.93–3.86 (m, 1 H, H-Gal), 1.70 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR, HSQC (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0$ (C=O), 154.9 (C-2 Naph), 139.0, 138.5, 138.4 (3 C-1''), 134.6 (C-8a Naph), 130.1 (C-4 Naph oder C-5 Naph), 130.0 (C-4a Naph), 129.6 (C-4 Naph oder C-5 Naph), 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5, 126.8, 126.7, 124.6, 123.8, 119.6, 118.2, 112.0 (C-3 Naph, C-6 Naph, C-7 Naph, C-8 Naph, 15 CH Ph, tw. überlagert), 109.8 (C-1 Naph), 96.8 (C-1 Gal), 79.3, 76.6 (2 CH Gal), 75. (CH₂Ph), 74.9 (CH Gal), 74.0, 73.9 (2 CH₂Ph), 69.6 (CH Gal), 63.7 (C-6 Gal), 20.8 (CH₃) ppm.

5.6 Versuch der Synthese der Sialyl-Lewis^X-Mimetika

5.6.1 1-C-Galactosyl-2-O-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-mannosyl)-naphthalin (165)



C₃₀H₃₆O₁₅

Molekulargewicht: 636.60

Exakte Masse: 636.2054

Man löst 1-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzyl- β -D-galactosyl)-2-O-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl- α -D-mannosyl)-naphthalin (**119**) (100 mg, 0.10 mmol, 1 Äq.) in MeOH (20 ml), gibt Pd(OAc)₂ (5 mg, 22 μ mol, 0.2 Äq.) zu, entgast die Lösung unter Argon (evak. und belüften mit Argon) und flutet die Apparatur mit H₂ (1 bar), wodurch sich eine feine Dispersion Pd(0) bildet. Man rührt die Mischung 22 h bei Raumtemperatur unter H₂ (1 bar). Anschließend filtriert man die Mischung durch Celite[®] und wäscht mit MeOH (60 ml) nach. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (10 cm, EtOAc/EtOH, 20:1).

Ausbeute: 32 mg (50 μ mol, 51 %) farbloses Öl; $[\alpha]_D^{21} = +44.1$ (c = 1, MeOH); $R_f = 0.42$ (EtOAc/MeOH, 20:1)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.88$ (d, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 9.0$ Hz, 1 H, H-4 Naph), 7.88–7.81 (m, 2 H, H-Naph), 7.50–7.44 (m, 1 H, H-Naph), 7.48 (d, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 9.0$ Hz, 1 H, H-3), 7.39 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, H-Naph), 5.81 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 1.8$ Hz, 1 H, H-1^{Man}), 5.77 (dd, $^3J_{\text{H-H-4}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.3$ Hz, 1 H, H-3 Man), 5.61 (dd, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{H-}}$

$_{1,H-2} = 1.8$ Hz, H-2 Man), 5.44 (pseudo t, $^3J_{H-3,H-4} \approx ^3J_{H-4,H-5} \approx 10.2$ Hz, 1 H, H-4 Man), 5.38 (d, $^3J_{H-1,H-2} = 9.9$ Hz, 1 H, H-1 Gal), 4.51 (pseudo t, $^3J_{H-1,H-2} \approx ^3J_{H-1,H-2} \approx 9.4$ Hz, 1 H, H-2 Gal), 4.44 (ddd, $^3J_{H-4,H-5} = 10.1$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 4.8$ Hz, $^3J_{H-5,H_b-6} = 2.2$ Hz, 1 H, H-5 Man), 4.30 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J_{H-5,H_a-6} = 4.8$ Hz, H_a-6 Man), 4.15 (pseudo d, $J_{app} = 2.8$ Hz, H-4 Gal), 4.04 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J_{H-5,H_b-6} = 2.2$ Hz, 1 H, H_b-6 Man), 3.90–3.75 (m, 4 H, H-3 Gal, H-5 Gal, H-6 Gal), 2.09 (s, 3 H, CH₃), 2.07 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 2.03 (s, 3 H, CH₃) ppm.

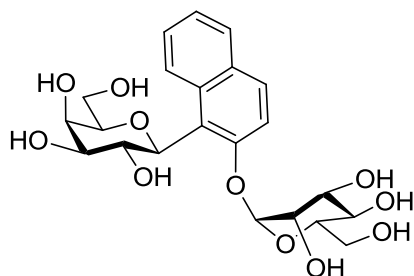
^{13}C NMR (101 MHz, CD₃OD) $\delta = 172.4, 171.9, 171.6$ (4 C=O), 152.6 (C-2 Naph), 134.0, 132.1 (C-8a Naph, C-4a Naph), 131.1, 129.3 (C-5 Naph, C-8 Naph) 127.9 (C-4 Naph), 127.0, 125.1 (2 CH Naph), 122.3 (C-1 Naph), 115.9 (CH Naph), 91.1 (C-1 Man), 81.0 (CH Gal), 77.4, 77.3 (C-1 Gal, CH Gal), 71.2, 71.0, 70.9, 70.8, 70.7 (C-2 Man, C-3 Man, C-5 Man, C-2 Gal, C-4 Gal), 66.7 (C-4 Man), 63.2 (C-6 Man, C-6 Gal), 20.7 (4 CH₃) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 659.4 [M+Na]⁺ (100).

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₃₀H₃₆O₁₅+Na]⁺: 659.1952; gef.: 659.1964.

FT-IR (ATR): 3456, 2942, 1748, 1513, 1370, 1226, 1135, 1049, 813, 753 cm⁻¹

5.6.2 1-C-Galactosyl-2-O-mannosyl-naphthalin (166)



C₂₂H₂₈O₁₁

Molekulargewicht: 468.45

Exakte Masse: 468.1632

Man löst 1-C-Galactosyl-2-O-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-mannosyl)-naphthalin (**165**) (32 mg, 50 μmol , 1 \AA q.) in MeOH (20 ml) und gibt solange eine frisch angesetzte Lösung von NaOMe in MeOH zu bis pH ≈ 10 erreicht ist. Man rührt 4 h bei Raumtemperatur und neutralisiert durch rühren mit Amberlyst 15[®] (10 min). Anschließend filtriert man den Ionentauscher ab, wäscht mit MeOH (50 ml) nach und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum

Ausbeute: 23 mg (50 μmol , quant.) farbloser Schaum; $R_f = 0.10$ (EtOAc/MeOH 4:1); $[\alpha]_D^{23} = 37.1$ (c = 1, MeOH).

^1H -NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.85$ (d, $^3J_{H-3,H-4} = 9.2$ Hz, 1 H, H-4 Naph), 7.88–7.77 (m, 2 H, H-Naph), 7.57 (d, $^3J_{H-3,H-4} = 9.2$ Hz, 1 H, H-3 Naph), 7.45 (ddd, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, H-Naph), 7.36 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1 H, H-Naph),

5.64 (d, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 1.7$ Hz, 1 H, H-1 Man), 5.26 (d, $^3J_{\text{H-1,H-22}} = 9.8$ Hz, 1 H, H-1 Gal), 4.52 (t, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.17–4.06 (m, 3 H), 3.93–3.66 (m, 8 H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 153.87$ (C-2 Naph), 134.0, 131.9 (C-8a Naph, C-4a Naph), 131.2, 129.3, 127.7, 126.9, 124.8 (5 CH Naph), 121.7 (C-1 Naph), 116.7 (CH Naph), 100.3 (C-1 Man), 81.0, 77.6, 77.0, 75.4, 72.4, 72.2, 71.2, 71.0, 68.5 (4 CH Man, 5 CH Gal), 63.2 (CH_2OH), 62.7 (CH_2OH) ppm.

ESI-MS: m/z (%) = 491.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{11}+\text{Na}]^+$: 491.1529; gef.: 491.1526

FT-IR (ATR): 3377, 2927, 1625, 1598, 1512, 1468, 1239, 1065, 876, 815, 750 cm^{-1}

5.6.3 Sialylierung der D-Galactose durch Transsialidase^[281,293]

Man löst *N*-Acetyl-2-*O*-*p*-nitrophenylneuraminsäure (**153**) (20 mg, 46 μmol , 1 Äq.) und D-Galactose (15 mg, 83 μmol , 1.7 Äq.) in Tris-Puffer (2 ml; 60 mg Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 43 mg NaCl, 25 ml H_2O , auf pH = 7.6), gibt Transsialidase (100 μg in 200 μl Tris-Puffer) zu und inkubiert 36 h bei 23 °C. Anschließend denaturiert man das Enzym durch Zugabe von Ethanol und zentrifugiert die Mischung. Man entnimmt den Überstand und entfernt das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung. Das Produkt konnte mittels HPLC-MS nachgewiesen werden.

$R_t = 0.2$ min (Säule: Ascentis Express C8; Gradient: LC-1)

ESI-MS (neg.): m/z (%) = 470 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

5.6.4 Versuch der Sialylierung von 1-*C*-Galactosyl-2-*O*-mannosyl-naphthalin durch Transsialidase^[281,293]

Man löst *N*-Acetyl-2-*O*-*p*-nitrophenylneuraminsäure (**153**) (35 mg, 81 μmol , 1 Äq.) und **166** (45 mg, 96 μmol , 1.1 Äq.) in Tris-Puffer (3 ml; 60 mg Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 43 mg NaCl, 25 ml H_2O , auf pH = 7.6), gibt Transsialidase (200 μg in 400 μl Tris-Puffer) zu und inkubiert 16 h bei 23 °C. Anschließend gibt man nochmal Transsialidase (200 μg in 400 μl Trispuffer) zu, inkubiert weitere 36 h bei 23 °C. Danach gibt man DMSO (4 Tropfen) zu, inkubiert 8 h bei 37 °C und nochmal 20 h bei 23 °C. Das Enzym wird durch Zugabe von Ethanol denaturiert und die Mischung zentrifugiert. Man entnimmt den Überstand und entfernt das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung. Das gewünschte Produkt ließ sich weder isolieren noch mittels HPLC-MS aus der Rohmischung nachweisen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.
- [2] L. A. Lasky, *Science* **1992**, *258*, 964-969.
- [3] L. M. Stoolman, *Cell* **1989**, *56*, 907-910.
- [4] W. I. Weis, K. Drickamer, *Ann. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 441-473.
- [5] E. Ruoslahti, M. Pierschbacher, *Science* **1987**, *238*, 491-497.
- [6] C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik, *Immunologie*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, **2002**.
- [7] T. A. Springer, *Nature* **1990**, *346*, 425-434.
- [8] T. F. Tedder, D. A. Steeber, A. Chen, P. Engel, *FASEB J.* **1995**, *9*, 866-873.
- [9] D. Vestweber, J. E. Blanks, *Physiol. Rev.* **1999**, *79*, 181-213.
- [10] M. Stewart, M. Thiel, N. Hogg, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1995**, *7*, 690-696.
- [11] C. G. Gahmberg, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 643-650.
- [12] C. L. Holness, D. L. Simmons, *J. Cell Sci.* **1994**, *107*, 2065-2070.
- [13] S. M. Albelda, C. W. Smith, P. A. Ward, *FASEB J.* **1994**, *8*, 504-512.
- [14] A. Weller, S. Isenmann, D. Vestweber, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 15176-15183.
- [15] M. P. Bevilacqua, J. S. Pober, M. E. Wheeler, R. S. Cotran, M. A. Gimbrone, Jr., *J. Clin. Invest.* **1985**, *76*, 2003-2011.
- [16] K. L. Moore, N. L. Stults, S. Diaz, D. F. Smith, R. D. Cummings, A. Varki, R. P. McEver, *J. Cell Biol.* **1992**, *118*, 445-456.
- [17] A. Levinovitz, J. Mühlhoff, S. Isenmann, D. Vestweber, *J. Cell Biol.* **1993**, *121*, 449-459.
- [18] Y. Imai, M. S. Singer, C. Fennie, L. A. Lasky, S. D. Rosen, *J. Cell Biol.* **1991**, *113*, 1213-1221.
- [19] L. A. Lasky, M. S. Singer, D. Dowbenko, Y. Imai, W. J. Henzel, C. Grimley, C. Fennie, N. Gillett, S. R. Watson, S. D. Rosen, *Cell* **1992**, *69*, 927-938.
- [20] K. L. Moore, K. D. Patel, R. E. Bruehl, L. Fugang, D. A. Johnson, H. S. Lichenstein, R. D. Cummings, D. F. Bainton, R. P. McEver, *J. Cell Biol.* **1995**, *128*, 661-671.
- [21] H. Setiadi, M. Disdier, S. A. Green, W. M. Canfield, R. P. McEver, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 26818-26826.
- [22] T. A. Springer, M. L. Dustin, T. K. Kishimoto, S. D. Marlin, *Annu. Rev. Immunol.* **1987**, *5*, 223-252.
- [23] D. E. Staunton, S. D. Marlin, C. Stratowa, M. L. Dustin, T. A. Springer, *Cell* **1988**, *52*, 925-933.
- [24] D. Simmons, M. W. Makgoba, B. Seed, *Nature* **1988**, *331*, 624-627.

- [25] J. Kahn, R. H. Ingraham, F. Shirley, G. I. Migaki, T. K. Kishimoto, *J. Cell Biol.* **1994**, *125*, 461-470.
- [26] M. Bevilacqua, E. Butcher, B. Furie, B. Furie, M. Gallatin, M. Gimbrone, J. Harlan, K. Kishimoto, L. Lasky, R. McEver, J. Paulson, S. Rosen, B. Seed, M. Siegelman, T. Springer, L. Stoolman, T. Tedder, A. Varki, D. Wagner, I. Weissman, G. Zimmerman, *Cell* **1991**, *67*, 233-233.
- [27] T. A. Springer, *Cell* **1994**, *76*, 301-314.
- [28] K. Drickamer, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 9557-9560.
- [29] K.-S. Huang, B. J. Graves, B. A. Wolitzky, *Functional Analysis of Selectin Structure, Vol. 3*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1997**.
- [30] B. J. Graves, R. L. Crowther, C. Chandran, J. M. Rumberger, S. Li, K.-S. Huang, D. H. Presky, P. C. Familletti, B. A. Wolitzky, D. K. Burns, *Nature* **1994**, *367*, 532-538.
- [31] D. V. Erbe, B. A. Wolitzky, L. G. Presta, C. R. Norton, R. J. Ramos, D. K. Burns, J. M. Rumberger, B. N. Rao, C. Foxall, B. K. Brandley, *J. Cell Biol.* **1992**, *119*, 215-227.
- [32] G. S. Kansas, K. B. Saunders, K. Ley, A. Zakrzewicz, R. M. Gibson, B. C. Furie, B. Furie, T. F. Tedder, *J. Cell Biol.* **1994**, *124*, 609-618.
- [33] R. P. McEver, K. L. Moore, R. D. Cummings, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 11025-11028.
- [34] J. B. Lowe, *Immunol. Rev.* **2002**, *186*, 19-36.
- [35] K. L. Moore, S. F. Eaton, D. E. Lyons, H. S. Lichenstein, R. D. Cummings, R. P. McEver, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 23318-23327.
- [36] B. K. Brandley, M. Kiso, S. Abbas, P. Nikrad, O. Srivasatava, C. Foxall, Y. Oda, A. Hasegawa, *Glycobiology* **1993**, *3*, 633-641.
- [37] D. Sako, X.-J. Chang, K. M. Barone, G. Vachino, H. M. White, G. Shaw, G. M. Veldman, K. M. Bean, T. J. Ahern, B. Furie, D. A. Cumming, G. R. Larsen, *Cell* **1993**, *75*, 1179-1186.
- [38] K. Fukushima, M. Hirota, P. I. Terasaki, A. Wakisaka, H. Togashi, D. Chia, N. Suyama, Y. Fukushi, E. Nudelman, S. Hakomori, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 5279-5285.
- [39] J.-G. Geng, M. P. Bevilacquat, K. L. Moore, T. M. McLntyre, S. M. Prescott, J. M. Kim, G. A. Bliss, G. A. Zimmerman, R. P. McEver, *Nature* **1990**, *343*, 757-760.
- [40] M. Subramaniam, J. A. Koedam, D. D. Wagner, *Mol. Biol. Cell* **1993**, *4*, 791-801.
- [41] R. Kumar, R. T. Camphausen, F. X. Sullivan, D. A. Cumming, *Blood* **1996**, *88*, 3872-3879.
- [42] P. P. Wilkins, R. P. McEver, R. D. Cummings, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 18732-18742.
- [43] T. Pouyani, B. Seed, *Cell* **1995**, *83*, 333-343.
- [44] D. Sako, K. M. Comess, K. M. Barone, R. T. Camphausen, D. A. Cumming, G. D. Shaw, *Cell* **1995**, *83*, 323-331.

- [45] A. Leppanen, P. Mehta, Y.-B. Ouyang, T. Ju, J. Helin, K. L. Moore, I. Van Die, W. M. Canfield, R. P. McEver, R. D. Cummings, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 24838-24848.
- [46] A. Leppanen, L. Penttila, O. Renkonen, P. McEver Rodger, D. Cummings Richard, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 39749-39759.
- [47] J. S. Pober, M. P. Bevilacqua, D. L. Mendrick, L. A. Lapierre, W. Fiers, M. A. Gimbrone, Jr., *J. Immunol.* **1986**, *136*, 1680-1687.
- [48] M. P. Bevilacqua, S. Stengelin, M. A. Gimbrone, B. Seed, *Science* **1989**, *243*, 1160-1165.
- [49] M. Lenter, A. Levinovitz, S. Isenmann, D. Vestweber, *J. Cell. Biol.* **1994**, *125*, 471-481.
- [50] M. Steegmaler, A. Levinovitz, S. Isenmann, E. Borges, M. Lenter, H. P. Kocher, B. Kleuser, D. Vestweber, *Nature* **1995**, *373*, 615-620.
- [51] F. Li, P. P. Wilkins, S. Crawley, J. Weinstein, R. D. Cummings, R. P. McEver, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 3255-3264.
- [52] D. J. Goetz, D. M. Greif, H. Ding, R. T. Camphausen, S. Howes, K. M. Comess, K. R. Snapp, G. S. Kansas, F. W. Luscinskas, *J. Cell. Biol.* **1997**, *137*, 509-519.
- [53] T. K. Kishimoto, R. A. Warnock, M. A. Jutila, E. C. Butcher, C. Lane, D. C. Anderson, C. W. Smith, *Blood* **1991**, *78*, 805-811.
- [54] L. J. Picker, R. A. Warnock, A. R. Burns, C. M. Doerschuk, E. L. Berg, E. C. Butcher, *Cell* **1991**, *66*, 921-933.
- [55] D. M. Lewinsohn, R. F. Bargatze, E. C. Butcher, *J. Immunol.* **1987**, *138*, 4313-4321.
- [56] T. K. Kishimoto, M. A. Jutila, E. L. Berg, E. C. Butcher, *Science* **1989**, *245*, 1238-1241.
- [57] A. J. H. Gearing, W. Newman, *Immunol. Today* **1993**, *14*, 506-512.
- [58] R. E. Mebius, S. R. Watson, *J. Immunol.* **1993**, *151*, 3252-3260.
- [59] M. S. Singer, S. D. Rosen, *J. Immunol. Methods* **1996**, *196*, 153-161.
- [60] Y. Imai, L. A. Lasky, S. D. Rosen, *Nature* **1993**, *361*, 555-557.
- [61] S. Hemmerich, S. D. Rosen, *Biochemistry* **1994**, *33*, 4830-4835.
- [62] S. Hemmerich, H. Leffler, S. D. Rosen, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 12035-12047.
- [63] D. L. Simmons, A. B. Satterthwaite, D. G. Tenen, B. Seed, *J. Immunol.* **1992**, *148*, 267-271.
- [64] M. J. Briskin, L. M. McEvoy, E. C. Butcher, *Nature* **1993**, *363*, 461-464.
- [65] E. L. Berg, L. M. McEvoy, C. Berlin, R. F. Bargatze, E. C. Butcher, *Nature* **1993**, *366*, 695-698.
- [66] R. W. McMurray, *Semin. Arthritis. Rheum.* **1996**, *25*, 215-233.
- [67] T. Ochi, S. Hakomori, M. Fujimoto, M. Okamura, H. Owaki, S. Wakitani, Y. Shimaoka, K. Hayashida, T. Tomita, S. Kawamura, et al., *J. Rheumatol.* **1993**, 2038-2045.

- [68] K. Ohta, F. Furukawa, M. Fujita, M. Kashihara-Sawami, Y. Horiguchi, M. Ueda, S. Kurokawa, M. Takigawa, S. Imamura, *J. Dermatol.* **1996**, *23*, 95-99.
- [69] H. Sagara, C. Ra, T. Okada, S. Shinohara, T. Fukuda, K. Okumura, S. Makino, *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1996**, *111*, 32-36.
- [70] S. Toppila, T. Paavonen, A. Laitinen, L. A. Laitinen, R. Renkonen, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2000**, *23*, 492-498.
- [71] J. P. Turunen, T. Paavonen, M. L. Majuri, S. Tiisala, P. Mattila, A. Mennander, C. G. Gahmberg, P. Hayry, T. Tamatani, et al., *Eur. J. Immunol.* **1994**, *24*, 1130-1136.
- [72] M. Buerke, A. S. Weyrich, Z. Zheng, F. C. A. Gaeta, M. J. Forrest, A. M. Lefer, *J. Clin. Invest.* **1994**, *93*, 1140-1148.
- [73] A. Seekamp, G. O. Till, M. S. Mulligan, J. C. Paulson, D. C. Anderson, M. Miyasaka, P. A. Ward, *Am. J. Pathol.* **1994**, *144*, 592-598.
- [74] J. E. Jordan, Z. Q. Zhao, J. Vinten-Johansen, *Cardiovasc. Res.* **1999**, *43*, 860-878.
- [75] M. Merten, P. Thiagarajan, *Circulation* **2000**, *102*, 1931-1936.
- [76] M. Merten, P. Thiagarajan, *Z. Kardiol.* **2004**, *93*, 855-863.
- [77] R. Renkonen, P. Mattila, M.-L. Majuri, J. Rabina, S. Toppila, J. Renkonen, L. Hirvas, J. Niittymaki, J. P. Turunen, O. Renkonen, T. Paavonen, *Glycoconjugate J.* **1997**, *14*, 593-600.
- [78] T. Nakashio, T. Narita, M. Sato, S. Akiyama, Y. Kasai, M. Fujiwara, K. Ito, H. Takagi, R. Kannagi, *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 293-299.
- [79] R. Kannagi, *Glycoconjugate J.* **1997**, *14*, 577-584.
- [80] J. Renkonen, T. Paavonen, R. Renkonen, *Int. J. Cancer* **1997**, *74*, 296-300.
- [81] T. Krause, G. A. Turner, *Clin. Exp. Metastasis* **1999**, *17*, 183-192.
- [82] L. Borsig, *News Physiol. Sci.* **2004**, *19*, 16-21.
- [83] A. Kumar, M. P. Villani, U. K. Patel, J. C. Keith, R. G. Schaub, *Circulation* **1999**, *99*, 1363-1369.
- [84] T. S. Dulkanchainun, J. A. Goss, D. K. Imagawa, G. D. Shaw, D. M. Anselmo, F. Kaldas, T. Wang, D. Zhao, A. A. Busuttil, H. Kato, N. G. Murray, J. W. Kupiec-Weglinski, R. W. Busuttil, *Ann. Surg.* **1998**, *227*, 832-840.
- [85] M. S. Mulligan, J. C. Paulson, S. D. Freest, Z.-L. Zheng, J. B. Lowe, P. A. Ward, *Nature* **1993**, *364*, 149-151.
- [86] E. L. Berg, M. K. Robinson, O. Mansson, E. C. Butcher, J. L. Magnani, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 14869-14872.
- [87] C. Foxall, S. R. Watson, D. Dowbenko, C. Fennie, L. A. Lasky, M. Kiso, A. Hasegawa, D. Asa, B. K. Brandley, *J. Cell. Biol.* **1992**, *117*, 895-902.
- [88] G. E. Ball, R. A. O'Neill, J. E. Schultz, J. B. Lowe, B. W. Weston, J. O. Nagy, E. G. Brown, C. J. Hobbs, M. D. Bednarski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5449-5451.

- [89] Y. Ichikawa, Y. C. Lin, D. P. Dumas, G. J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9283-9298.
- [90] S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta, Y. C. Lin, Y. Ichikawa, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7549-7550.
- [91] A. Etzioni, M. Frydman, S. Pollack, I. Avidor, M. L. Phillips, J. C. Paulson, R. Gershoni-Baruch, *N. Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 1789-1792.
- [92] U. H. von Andrian, E. M. Berger, L. Ramezani, J. D. Chambers, H. D. Ochs, J. M. Harlan, J. C. Paulson, A. Etzioni, K. E. Arfors, *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 2893-2897.
- [93] M. L. Phillips, B. R. Schwartz, A. Etzioni, R. Bayer, H. D. Ochs, J. C. Paulson, J. M. Harlan, *J. Clin. Invest.* **1995**, *96*, 2898-2906.
- [94] D. Tyrrell, P. James, N. Rao, C. Foxall, S. Abbas, F. Dasgupta, M. Nashed, A. Hasegawa, M. Kiso, D. Asa, J. Kidd, B. K. Brandley, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 10372-10376.
- [95] J. Y. Ramphal, Z.-L. Zheng, C. Perez, L. E. Walker, S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459-3463.
- [96] W. Stahl, U. Sprengard, G. Kretzschmar, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2186-2188.
- [97] R. Banteli, B. Ernst, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *11*, 459-462.
- [98] M. J. Bamford, M. Bird, P. M. Gore, D. S. Holmes, R. Priest, J. C. Prodger, V. Saez, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *6*, 239-244.
- [99] T. P. Kogan, B. M. Revelle, S. Tapp, D. Scott, P. J. Beck, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14047-14055.
- [100] W. S. Somers, J. Tang, G. D. Shaw, R. T. Camphausen, *Cell* **2000**, *103*, 467-479.
- [101] E. E. Simanek, G. J. McGarvey, J. A. Jablonowski, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833-862.
- [102] M. Pudelko, J. Bull, H. Kunz, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 904-930.
- [103] A. Kameyama, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.* **1991**, *209*, C1-C4.
- [104] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich, C. H. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 870-872.
- [105] S. J. Danishefsky, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, K. Koseki, T. Oriyama, D. A. Griffith, C. H. Wong, D. P. Dumas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8329-8331.
- [106] S. J. Danishefsky, K. Koseki, D. A. Griffith, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, T. Oriyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8331-8333.
- [107] R. K. Jain, R. Vig, R. D. Locke, A. Mohammad, K. L. Matta, *Chem. Commun.* **1996**, 65-67.
- [108] O. Seitz, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8766-8776.
- [109] M. Rösch, H. Herzner, W. Dippold, M. Wild, D. Vestweber, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3954-3957.

- [110] C. Filser, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2005**.
- [111] C. Filser, D. Kowalczyk, C. Jones, M. K. Wild, U. Ipe, D. Vestweber, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2155-2159.
- [112] K. M. Koeller, M. E. B. Smith, R.-F. Huang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4241-4242.
- [113] K.-T. Huang, B.-C. Wu, C.-C. Lin, S.-C. Luo, C. Chen, C.-H. Wong, C.-C. Lin, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2151-2155.
- [114] K. Baumann, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2007**.
- [115] K. Baumann, D. Kowalczyk, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3494-3498.
- [116] K. Baumann, D. Kowalczyk, T. Gutjahr, M. Pieczyk, C. Jones, M. K. Wild, D. Vestweber, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3220-3224.
- [117] T. Murohara, J. Margiotta, L. M. Phillips, J. C. Paulson, S. DeFrees, S. Zalipsky, L. S. S. Guo, A. M. Lefer, *Cardiovasc. Res.* **1995**, *30*, 965-974.
- [118] D. J. Lefer, D. M. Flynn, M. L. Phillips, M. Ratcliffe, A. J. Buda, *Circulation* **1994**, *90*, 2390-2401.
- [119] N. Kaila, B. E. Thomas IV, *Med. Res. Rev.* **2002**, *22*, 566-601.
- [120] S. R. Chhabra, A. S. A. Rahim, B. Kellam, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 679-687.
- [121] T. P. Kogan, B. Dupre, K. M. Keller, I. L. Scott, H. Bui, R. V. Market, P. J. Beck, J. A. Voytus, B. M. Reville, D. Scott, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4976-4984.
- [122] B. Dupré, H. Bui, I. L. Scott, R. V. Market, K. M. Keller, P. J. Beck, T. P. Kogan, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *6*, 569-572.
- [123] C.-H. Wong, F. Moris-Varas, S.-C. Hung, T. G. Marron, C.-C. Lin, K. W. Gong, G. Weitz-Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8152-8158.
- [124] T. Tsukida, H. Moriyama, K. Kurokawa, T. Achiha, Y. Inoue, H. Kondo, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4279-4287.
- [125] K. Kurokawa, H. Kumihara, H. Kondo, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *10*, 1827-1830.
- [126] C.-Y. Tsai, X. Huang, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9499-9503.
- [127] G. Kretzschmar, A. Toepfer, C. Hüls, M. Krause, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2485-2494.
- [128] W. Stahl, U. Sprengard, G. Kretzschmar, D. W. Schmidt, H. Kunz, *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 441-445.
- [129] H. Ohmoto, K. Nakamura, T. Inoue, N. Kondo, Y. Inoue, K. Yoshino, H. Kondo, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1339-1343.
- [130] D. D. Manning, C. R. Bertozzi, S. D. Rosen, L. L. Kiessling, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1953-1956.
- [131] J. A. Ragan, K. Cooper, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *4*, 2563-2566.

- [132] T. Uchiyama, V. P. Vassilev, T. Kajimoto, W. Wong, C.-C. Lin, H. Huang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5395-5396.
- [133] J. C. Prodder, M. J. Bamford, P. M. Gore, D. S. Holmes, V. Saez, P. Ward, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2339-2342.
- [134] G. Thoma, J. L. Magnani, J. T. Patton, B. Ernst, W. Jahnke, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1995-1999.
- [135] H. C. Kolb, B. Ernst, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1571-1578.
- [136] F. Degerbeck, B. Fransson, L. Grehn, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 11-14.
- [137] M. A. Nashed, L. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3503-3506.
- [138] N. Nagashima, M. Ohno, *Chem. Lett.* **1987**, 141-144.
- [139] D. B. Damon, D. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6439-6442.
- [140] R. Banteli, P. Herold, C. Bruns, J. T. Patton, J. L. Magnani, G. Thoma, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2893-2907.
- [141] G. Thoma, W. Kinzy, C. Bruns, J. T. Patton, J. L. Magnani, R. Banteli, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4909-4913.
- [142] A. Toepfer, G. Kretzschmar, S. Schuth, M. Sonnentag, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *7*, 1317-1322.
- [143] A. Toepfer, G. Kretzschmar, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *7*, 1311-1316.
- [144] A. Liu, K. Dillon, R. M. Campbell, D. C. Cox, D. M. Huryn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3785-3788.
- [145] R. Banteli, B. Ernst, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4059-4062.
- [146] T. P. Kogan, B. Dupre, I. L. Scott, H. Bui, K. L. Wheeler, K. M. Keller, J. M. Kassir (Texas Biotechnology Corporation, USA). Preparation of di- and trivalent phenyl substituted glycosides as selectin inhibitors. 1996-US110329701335, 19960626., **1997**.
- [147] T. P. Kogan, B. Dupré, H. Bui, K. L. McAbee, J. M. Kassir, I. L. Scott, X. Hu, P. Vanderslice, P. J. Beck, R. A. F. Dixon, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1099-1111.
- [148] T. Tsukida, Y. Hiramatsu, H. Tsujishita, T. Kiyoi, M. Yoshida, K. Kurokawa, H. Moriyama, H. Ohmoto, Y. Wada, T. Saito, H. Kondo, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3534-3541.
- [149] T. J. Woltering, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9033-9036.
- [150] S.-H. Wu, M. Shimazaki, C.-C. Lin, L. Qiao, W. J. Moree, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 106-108.
- [151] T. G. Marron, T. J. Woltering, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9037-9040.
- [152] M. Tiemeyer, S. J. Swiedler, M. Ishihara, M. Moreland, H. Schweingruber, P. Hirtzer, B. K. Brandley, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 1138-1142.
- [153] S. W. Johnson, J. A. Alhadeff, *Comp. Biochem. Physiol. B: Biochem. Mol. Biol.* **1991**, *99*, 479-488.

- [154] N. Kaila, L. Chen, Thomas, D. Tsao, S. Tam, P. W. Bedard, R. T. Camphausen, J. C. Alvarez, G. Ullas, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1563-1566.
- [155] C. Jaramillo, S. Knapp, *Synthesis* **1994**, 1-20.
- [156] Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959.
- [157] T.-H. Lee, G.-J. Wang, C.-K. Lee, Y.-H. Kuo, C.-H. Chou, *Planta Med.* **2002**, *68*, 492-496.
- [158] S. LLC, 9.2 ed., Schrödinger LLC, New York, NY, **2011**.
- [159] S. LLC, 4.5 ed., Schrödinger LLC, New York, NY, **2007**.
- [160] R. A. Friesner, J. L. Banks, R. B. Murphy, T. A. Halgren, J. J. Klicic, D. T. Mainz, M. P. Repasky, E. H. Knoll, M. Shelley, J. K. Perry, D. E. Shaw, P. Francis, P. S. Shenkin, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1739-1749.
- [161] T. A. Halgren, R. B. Murphy, R. A. Friesner, H. S. Beard, L. L. Frye, W. T. Pollard, J. L. Banks, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1750-1759.
- [162] T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6935-6938.
- [163] T. Kometani, H. Kondo, Y. Fujimori, *Synthesis* **1988**, 1005-1007.
- [164] T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *Synlett* **1991**, 709-711.
- [165] N. G. Ramesh, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3061-3064.
- [166] K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto, I. G.-i. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3571-3574.
- [167] T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6185-6188.
- [168] T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4629-4632.
- [169] A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett* **2004**, 225-230.
- [170] H. Osman, D. S. Larsen, J. Simpson, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4092-4098.
- [171] E. Smits, J. B. F. N. Engberts, R. M. Kellogg, H. A. van Doren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2873-2877.
- [172] T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6982-6992.
- [173] T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004-1015.
- [174] T. Matsumoto, T. Sohma, H. Yamaguchi, S. Kurata, K. Suzuki, *Synlett* **1995**, 263-266.
- [175] T. Matsumoto, H. Yamaguchi, T. Hamura, M. Tanabe, Y. Kuriyama, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8383-8387.
- [176] T. Matsumoto, H. Yamaguchi, M. Tanabe, Y. Yasui, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8393-8396.
- [177] O. J. Plante, E. R. Palmacci, R. B. Andrade, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9545-9554.
- [178] Y. Li, G. Wei, B. Yu, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2717-2722.

- [179] T. Matsumoto, T. Sohma, H. Yamaguchi, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **1995**, 677-678.
- [180] G. Matsuo, S. Matsumura, K. Toshima, *Chem. Commun* **1996**, 2173-2174.
- [181] T. Matsumoto, H. Yamaguchi, K. Suzuki, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16533-16544.
- [182] K. Toshima, G. Matsuo, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2175-2178.
- [183] J. A. Mahling, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1993**, 325-328.
- [184] E. El Telbani, S. El Desoky, M. A. Hammad, A. H. Abdel Rahman, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1998**, 306, 463-467.
- [185] H. Herzner, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2965-2967.
- [186] E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1547-1550.
- [187] S. Uhrínova, D. Uhrían, T. Liptaj, J. Bella, J. Hirsch, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 912-922.
- [188] J. Beignet, J. Tiernan, C. H. Woo, B. M. Kariuki, L. R. Cox, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6341-6356.
- [189] R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1343-1357.
- [190] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3rd edition ed., Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
- [191] H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1985**, 139, 105-113.
- [192] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.
- [193] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3224-3224.
- [194] M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Synthesis* **2001**, 2263-2272.
- [195] E. Eichler, H. J. Jennings, M. Gilbert, D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.* **1999**, 319, 1-16.
- [196] A. Ali, D. C. Gowda, R. A. Vishwakarma, *Chem. Commun.* **2005**, 519-521.
- [197] K. Bock, C. Pedersen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 293-297.
- [198] K. Bock, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1979**, 71, 319-321.
- [199] H. Paulsen, Z. Gyorgydeak, M. Friedmann, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1590-1613.
- [200] P. Finch, A. G. Nagpurkar, *Carbohydr. Res.* **1976**, 49, 275-287.
- [201] D. Baudry, M. Ephritikhine, H. Felkin, *Chem. Commun* **1978**, 694-695.
- [202] J. J. Oltyoort, C. A. A. Van Boeckel, J. H. De Koning, J. H. Van Boom, *Synthesis* **1981**, 305-308.
- [203] A. Ikuta, T. Tanimoto, K. Koizumi, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, 22, 297-308.
- [204] S. Kim, S. Song, T. Lee, S. Jung, D. Kim, *Synthesis* **2004**, 847-850.
- [205] R. V. Hoffman, J. Tao, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7119-7126.
- [206] G. I. Tesser, I. C. Balvert-Geers, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1975**, 7, 295-305.

- [207] M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1990**, *195*, 199-224.
- [208] T. Ren, D. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7621-7625.
- [209] P. A. Levene, *J. Biol. Chem.* **1924**, *59*, 141-144.
- [210] J. Zhang, P. Kovac, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 461-469.
- [211] A. Marra, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 35-42.
- [212] K. Okamoto, T. Goto, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5835-5857.
- [213] G.-J. Boons, A. V. Demchenko, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4539-4566.
- [214] D. Wagner, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 24-30.
- [215] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643-663.
- [216] H. Ohle, G. Berend, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, *58B*, 2585-2589.
- [217] O. T. Schmidt, *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. II*, Academic Press Inc., New York, London, **1963**.
- [218] C. E. Ballou, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3188-3193.
- [219] X. Pannecoucke, G. Schmitt, B. Luu, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6569-6578.
- [220] H. Herzner, J. Eberling, M. Schultz, J. Zimmer, H. Kunz, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 759-776.
- [221] H. H. Schlubach, V. Prochownick, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63B*, 2298-2301.
- [222] P.-M. Åberg, L. Blomberg, H. Lönn, T. Norberg, *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 141-161.
- [223] K. P. R. Kartha, R. A. Field, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 693-702.
- [224] J. Xie, A. Molina, S. Czernecki, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 481-498.
- [225] A. J. Janczuk, W. Zhang, P. R. Andreana, J. Warrick, P. G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1247-1259.
- [226] N. Khiar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9059-9063.
- [227] D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881-6882.
- [228] C. Thompson, M. Ge, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1237-1244.
- [229] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.
- [230] K. Zegelaar-Jaarsveld, S. A. W. Smits, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1819-1832.
- [231] R. Alibés, D. R. Bundle, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6288-6301.
- [232] G. Gu, Y. Du, J. Pan, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1313-1317.
- [233] P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12.
- [234] A. Kameyama, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 269-285.
- [235] H. Maeda, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 369-385.
- [236] M. Ravenscroft, R. M. G. Roberts, J. G. Tillett, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 1569-1572.
- [237] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957-981.

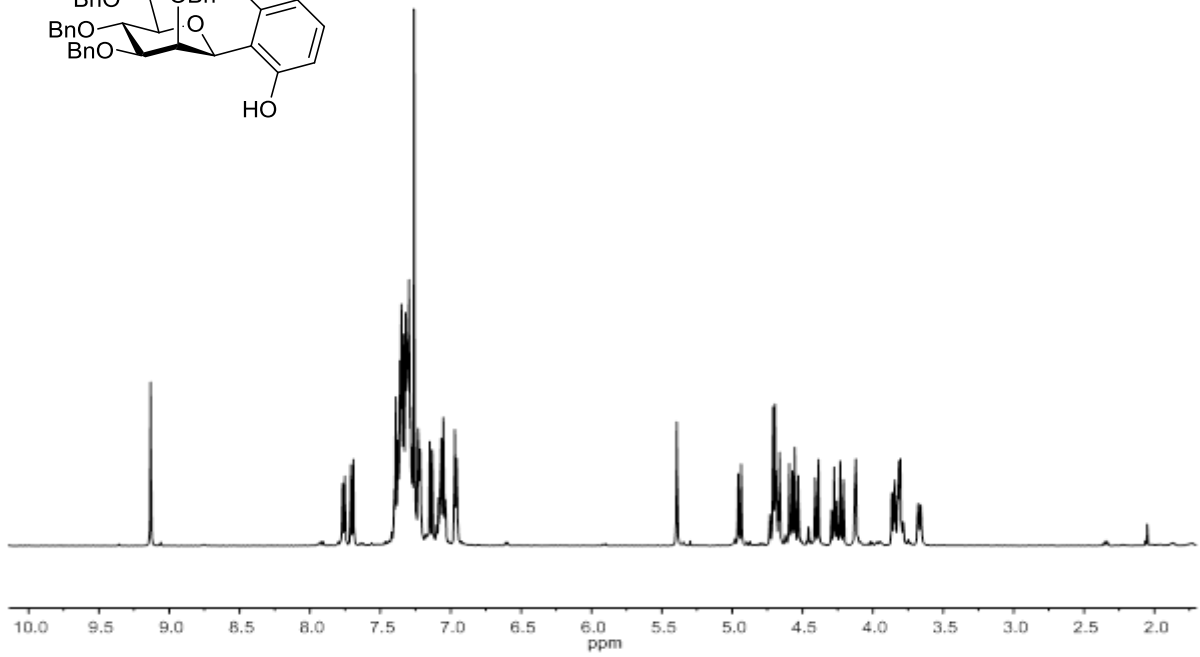
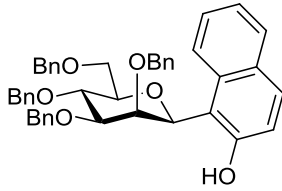
- [238] M. Barczai-Martos, F. Korosy, *Nature* **1950**, *165*, 369-369.
- [239] E. Fischer, G. Zemplén, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 2536-2543.
- [240] A. Fernex, P. J. Stoffyn, *Tetrahedron* **1959**, *6*, 139-142.
- [241] T. Ziegler, P. Kováč, C. P. J. Glaudemans, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *1990*, 613-615.
- [242] B. Helferich, H. Brederick, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *465*, 166-184.
- [243] A. K. Ghosh, S. Khan, F. Marini, J. A. Nelson, D. Farquhar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4871-4874.
- [244] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 1898-1904.
- [245] R. K. Ness, H. G. Fletcher, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2200-2205.
- [246] S. S. Rana, J. J. Barlow, K. L. Matta, *Carbohydr. Res.* **1980**, *84*, 353-357.
- [247] K. Ekelöf, S. Oscarson, *Carbohydr. Res.* **1995**, *278*, 289-300.
- [248] A. S. Shashkov, G. M. Lipkind, Y. A. Knirel, N. K. Kochetkov, *Magn. Reson. Chem.* **1988**, *26*, 735-747.
- [249] T. Kametani, K. Kawamura, T. Honda, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3010-3017.
- [250] D. J. Lee, R. Kowalczyk, V. J. Muir, P. M. Rendle, M. A. Brimble, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2628-2634.
- [251] R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056-4062.
- [252] R. U. Lemieux, H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4063-4069.
- [253] S. Sato, M. Mori, Y. Ito, t. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, C6-C10.
- [254] P. J. Garegg, S. Oscarson, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 207-213.
- [255] U. Westerlind, T. Norberg, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 9-18.
- [256] S. Komba, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1833-1847.
- [257] G. Zemplén, A. Kunz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 1705-1710.
- [258] M. Bertolini, C. P. J. Glaudemans, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 263-270.
- [259] J. Ohlsson, G. Magnusson, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 49-55.
- [260] G. Catelani, F. Colonna, A. Marra, *Carbohydr. Res.* **1988**, *182*, 297-300.
- [261] C. Kallus, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **1998**.
- [262] A. Fernandez-Mayoralas, A. Marra, M. Trumtel, A. Veyrières, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1989**, *188*, 81-95.
- [263] L. Kiow Shi-Shun, J.-M. Mallet, M. Moreau, P. Sinaÿ, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14043-14068.
- [264] W. Dullenkopf, J. C. Castro-Palomino, L. Manzoni, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 135-147.
- [265] H. I. Duynstee, M. C. de Koning, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4129-4132.
- [266] A. K. Misra, G. Agnihotri, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 885-890.
- [267] B. Helferich, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1948**, *3*, 79-111.
- [268] T. W. Greene, W. P. G. M., 3rd Edition ed., Wiley Interscience, New York, **1999**.

- [269] T. Ziegler, R. Dettmann, Ariffadhillah, U. Zettl, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 1079-1095.
- [270] N. M. Spijker, P. Westerduin, C. A. A. van Boeckel, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6297-6316.
- [271] H. Takaku, K. Morita, T. Sumiuchi, *Chem. Lett.* **1983**, 1661-1664.
- [272] A. Liptak, I. Jodal, J. Harangi, P. Nanasi, *Acta Chim. Hung.* **1983**, *113*, 415-422.
- [273] Y. Nakahara, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2731-2734.
- [274] S. Koto, N. Morishima, K. Takenaka, K. Kanemitsu, N. Shimoura, M. Kase, S. Kojiro, T. Nakamura, T. Kawase, S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3549-3566.
- [275] M. Numata, M. Sugimoto, K. Koike, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, 209-225.
- [276] J. Thiem, W. Treder, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1100-1101.
- [277] V. Křen, J. Thiem, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 979-981.
- [278] O. Blixt, K. Allin, L. Pereira, A. Datta, J. C. Paulson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5739-5746.
- [279] C. P. C. Chiu, A. G. Watts, L. L. Lairson, M. Gilbert, D. Lim, W. W. Wakarchuk, S. G. Withers, N. C. J. Strynadka, *Nat. Struc. Mol Biol.* **2004**, *11*, 163-170.
- [280] A. Aharoni, K. Thieme, C. P. C. Chiu, S. Buchini, L. L. Lairson, H. Chen, N. C. J. Strynadka, W. W. Wakarchuk, S. G. Withers, *Nat. Methods* **2006**, *3*, 609-614.
- [281] B. Neubacher, D. Schmidt, P. Ziegelmueller, J. Thiem, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1551-1556.
- [282] V. Eschenfelder, R. Brossmer, *Carbohydr. Res.* **1987**, *162*, 294-297.
- [283] J. Thiem, B. Sauerbrei, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1521-1523.
- [284] Y. Makimura, H. Ishida, A. Kondo, A. Hasegawa, M. Kiso, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 975-979.
- [285] D. Schmidt, B. Sauerbrei, J. Thiem, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8518-8526.
- [286] V. Kren, J. Thiem, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 463-473.
- [287] A. J. Parodi, G. D. Pollevick, M. Mautner, A. Buschiazzo, D. O. Sanchez, A. C. C. Frasch, *EMBO J.* **1992**, *11*, 1705-1710.
- [288] H. Uemura, S. Schenkman, V. Nussenzweig, D. Eichinger, *EMBO J.* **1992**, *11*, 3837-3844.
- [289] A. C. C. Frasch, *Parasitol. Today* **2000**, *16*, 282-286.
- [290] A. G. Watts, I. Damager, M. L. Amaya, A. Buschiazzo, P. Alzari, A. C. Frasch, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7532-7533.
- [291] M. a. F. Amaya, A. G. Watts, I. Damager, A. Wehenkel, T. Nguyen, A. Buschiazzo, G. Paris, A. C. Frasch, S. G. Withers, P. M. Alzari, *Structure* **2004**, *12*, 775-784.
- [292] I. Damager, S. Buchini, M. F. Amaya, A. Buschiazzo, P. Alzari, A. C. Frasch, A. Watts, S. G. Withers, *Biochemistry* **2008**, *47*, 3507-3512.

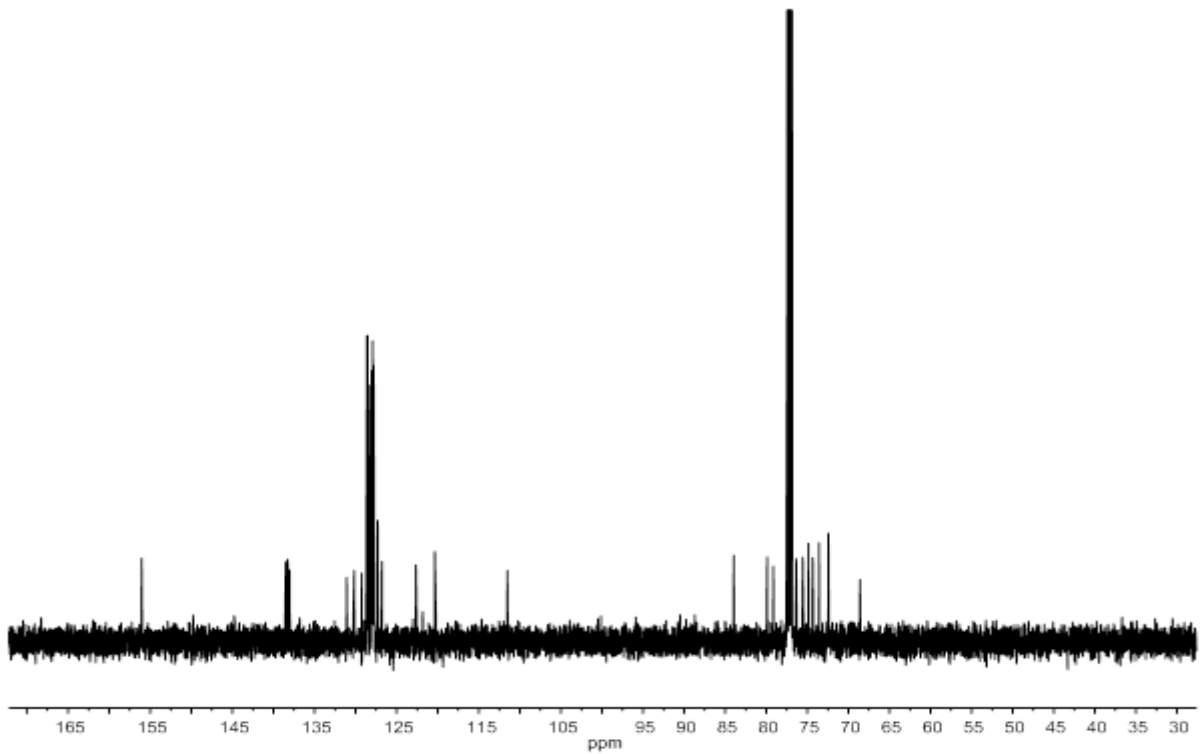
- [293] A. Schroven, S. Meinke, P. Ziegelmueller, J. Thiem, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9012-9021.
- [294] W. B. Turnbull, J. A. Harrison, K. P. Ravindranathan Kartha, S. Schenkman, R. A. Field, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3207-3216.
- [295] R. Kuhn, P. Lutz, D. L. Macdonald, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 611-617.
- [296] E. Zbiral, E. Schreiner, M. M. Salunkhe, G. Schulz, R. G. Kleineidam, R. Schauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 519-526.
- [297] B. Liebe, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **1994**.
- [298] R. Roy, F. O. Andersson, G. Harms, S. Kelm, R. Schauer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1551-1554.
- [299] S. Laschat, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5883-5889.
- [300] D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363-4384.
- [301] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [302] I. S. Kim, S. J. Kim, J. K. Lee, Q. R. Li, Y. H. Jung, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1502-1509.
- [303] D. J. Wardrop, W. Zhang, J. Fritz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 489-492.
- [304] D. Lagnoux, T. Darbre, M. L. Schmitz, J.-L. Reymond, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3941-3950.
- [305] G. Bitan, C. Gilon, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10513-10522.
- [306] J. A. Watt, S. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1982-1992.
- [307] K. Ikeda, T. Morimoto, K. Kakiuchi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6279-6282.
- [308] Z. Szirmai, L. Janossy, *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 279-284.
- [309] G. Hummel, R. R. Schmidt, *Pol. J. Chem.* **1999**, *73*, 941-954.
- [310] D. Wahler, O. Boujard, F. Lefèvre, J.-L. Reymond, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 703-710.
- [311] J. Fried, D. E. Walz, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 140-143.
- [312] M. O. Contour, J. Defaye, M. Little, E. Wong, *Carbohydr. Res.* **1989**, *193*, 283-287.
- [313] K. Misbahi, M. Lardic, V. Ferrières, N. Noiret, A. Kerbal, D. Plusquellec, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2389-2393.
- [314] R. J. Ferrier, R. H. Furneaux, *Carbohydr. Res.* **1976**, *52*, 63-68.
- [315] M. L. Wolfrom, J. A. Orsino, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 985-987.
- [316] Z. B. Szabó, A. Borbás, I. Bajza, A. Lipták, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 83-95.
- [317] Y. Nagao, T. Nekado, K. Ikeda, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1536-1542.
- [318] L. Jiang, T.-H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355-358.

7 Anhang

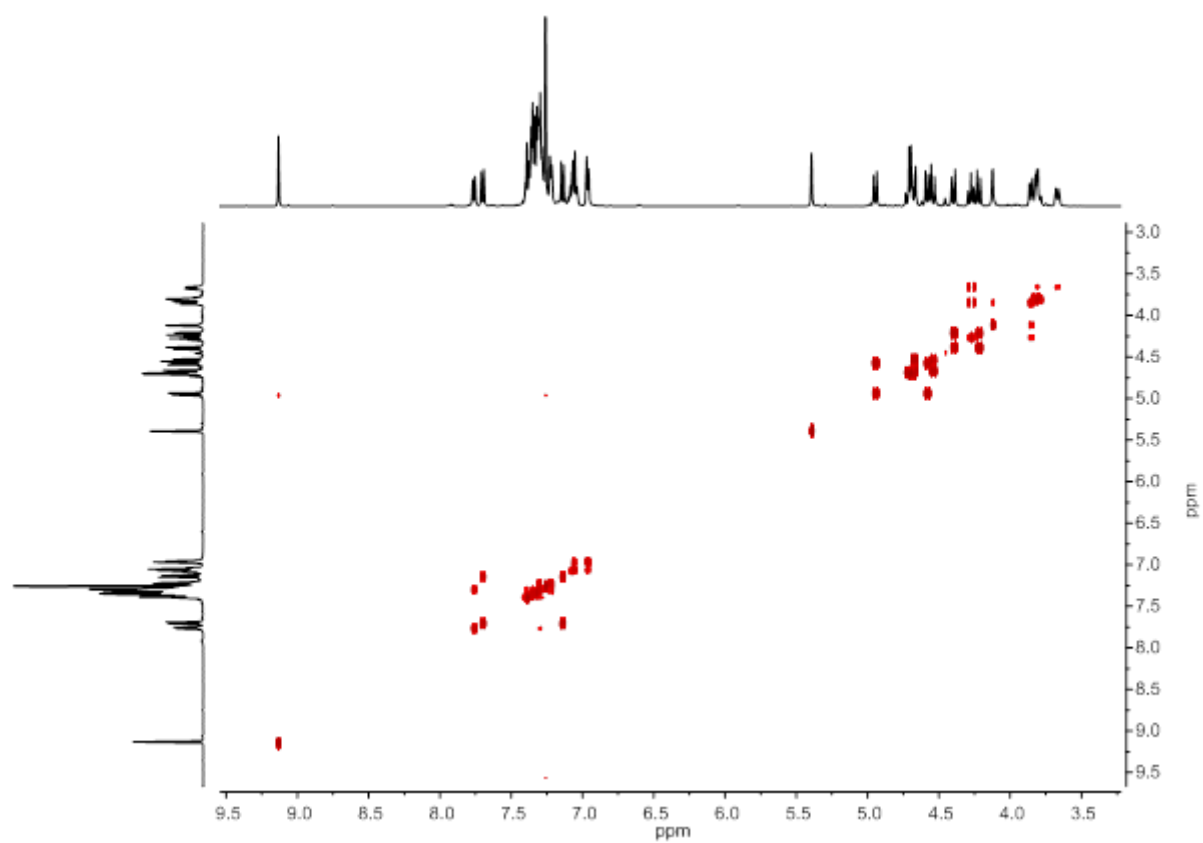
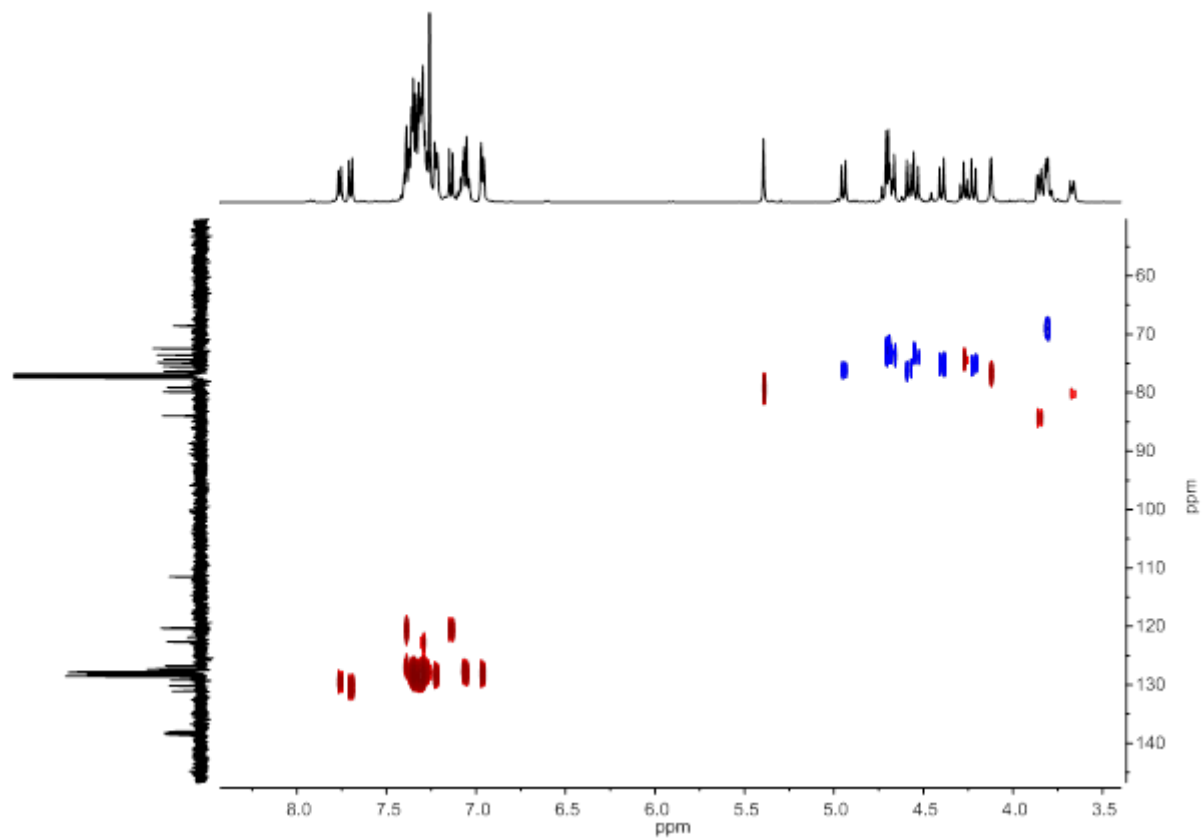
1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-2-naphthol (**63**)

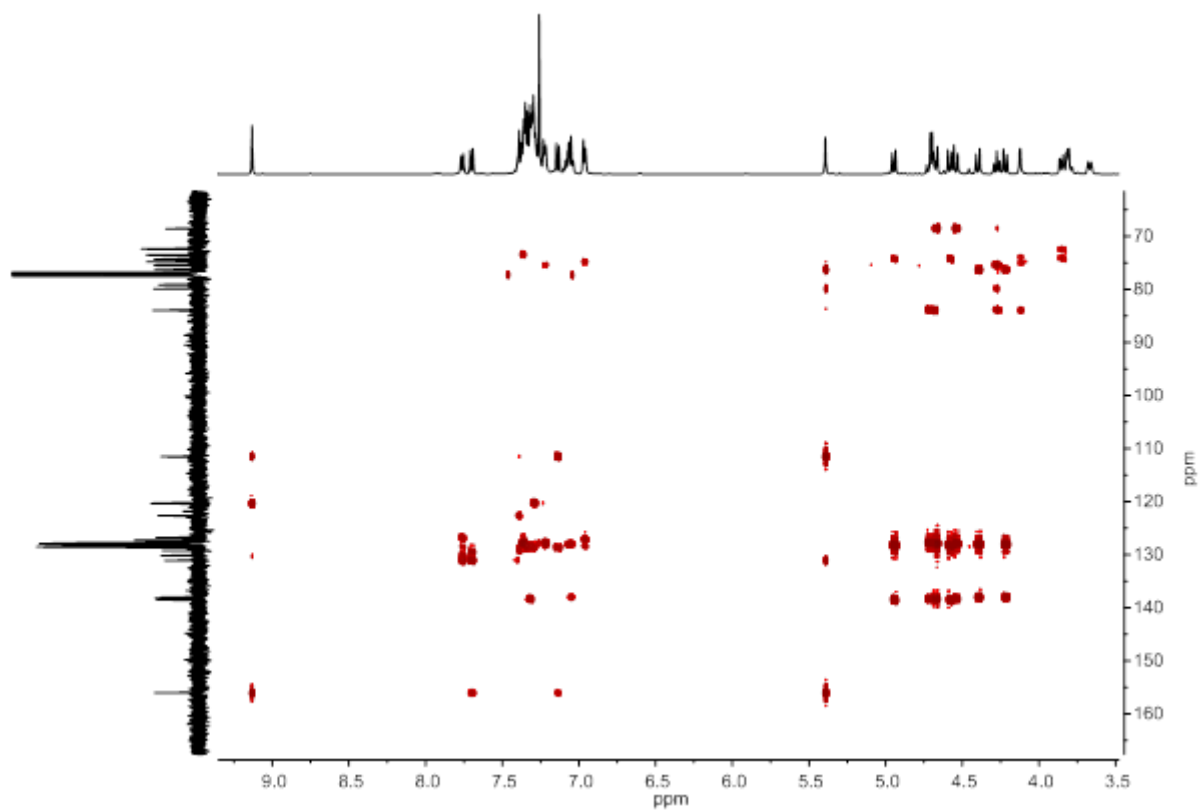
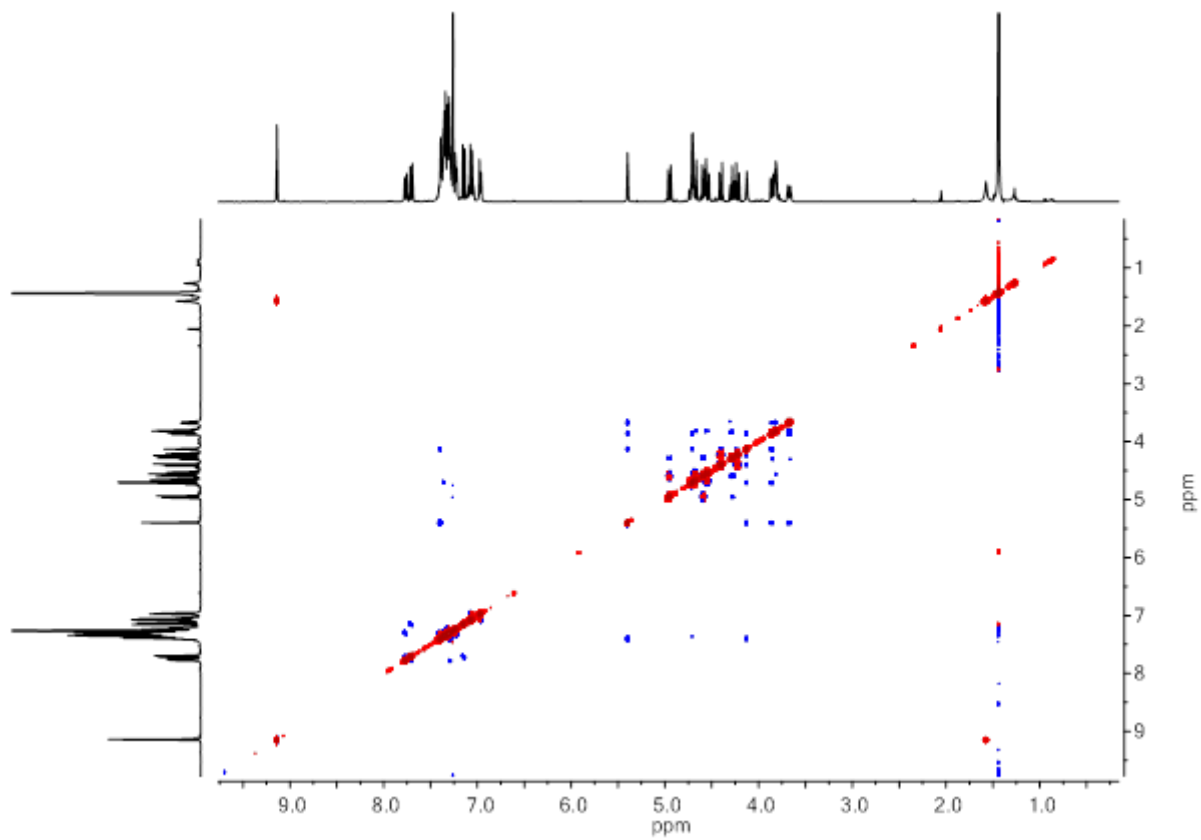


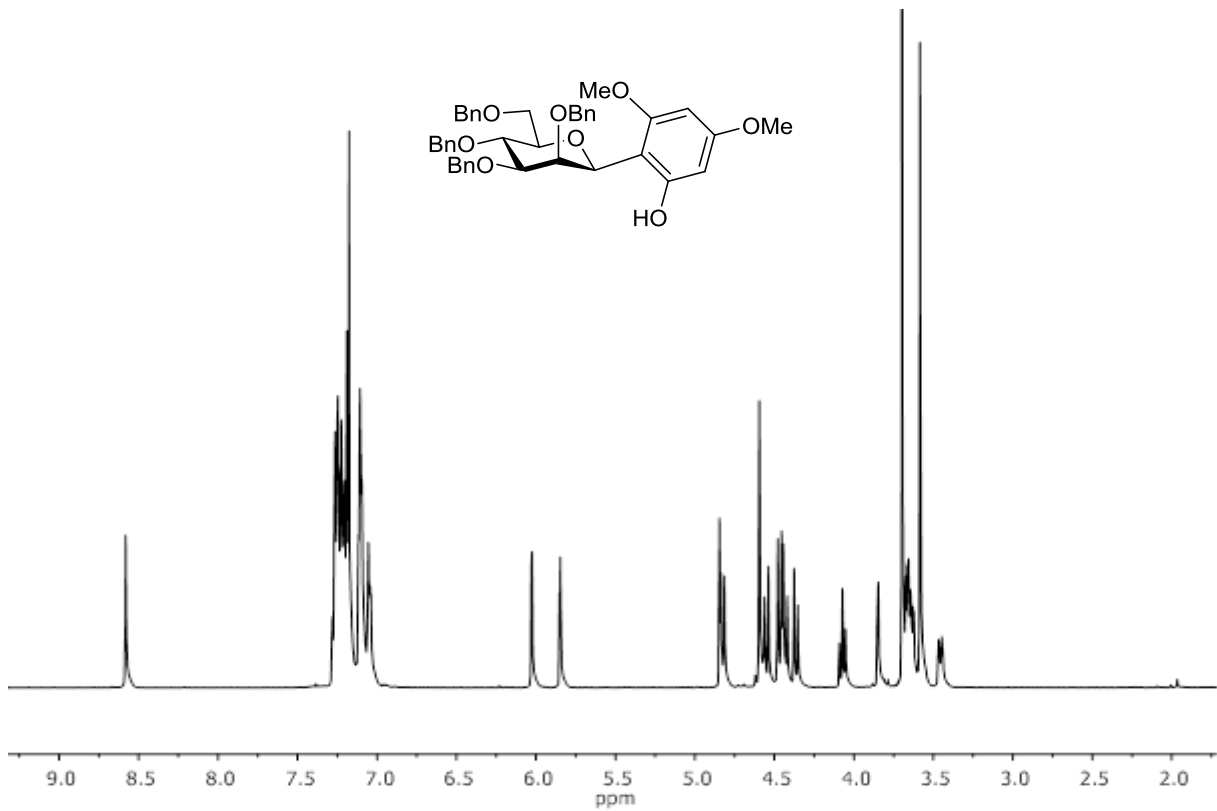
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): **63**



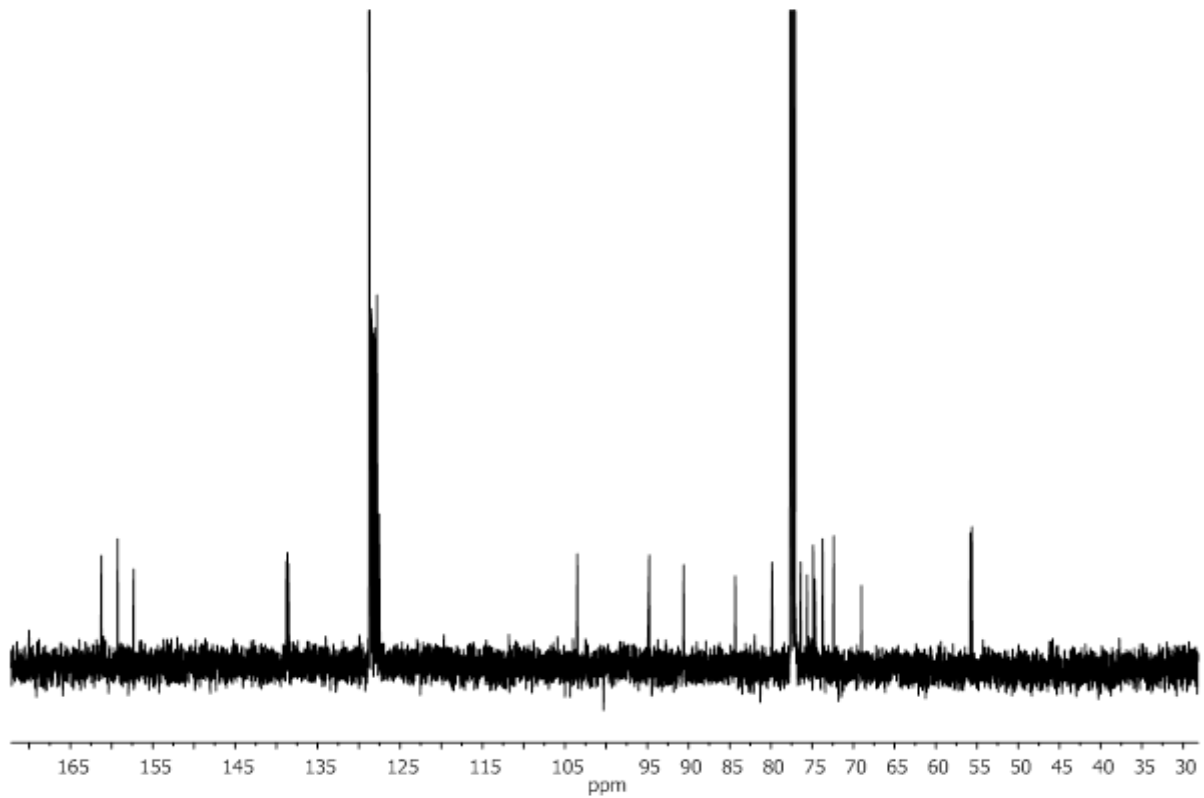
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): **63**

COSY (500 MHz, CDCl₃): **63**HSQC (500 MHz, CDCl₃): **63**

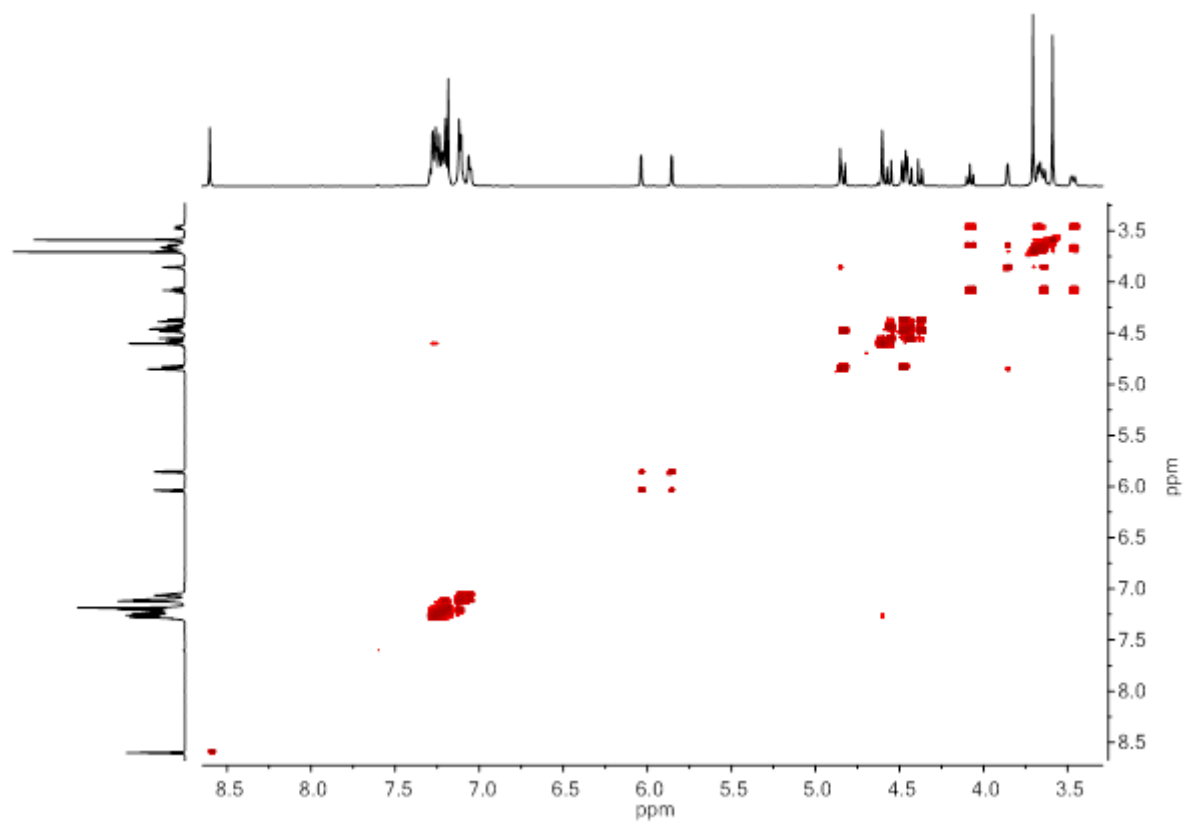
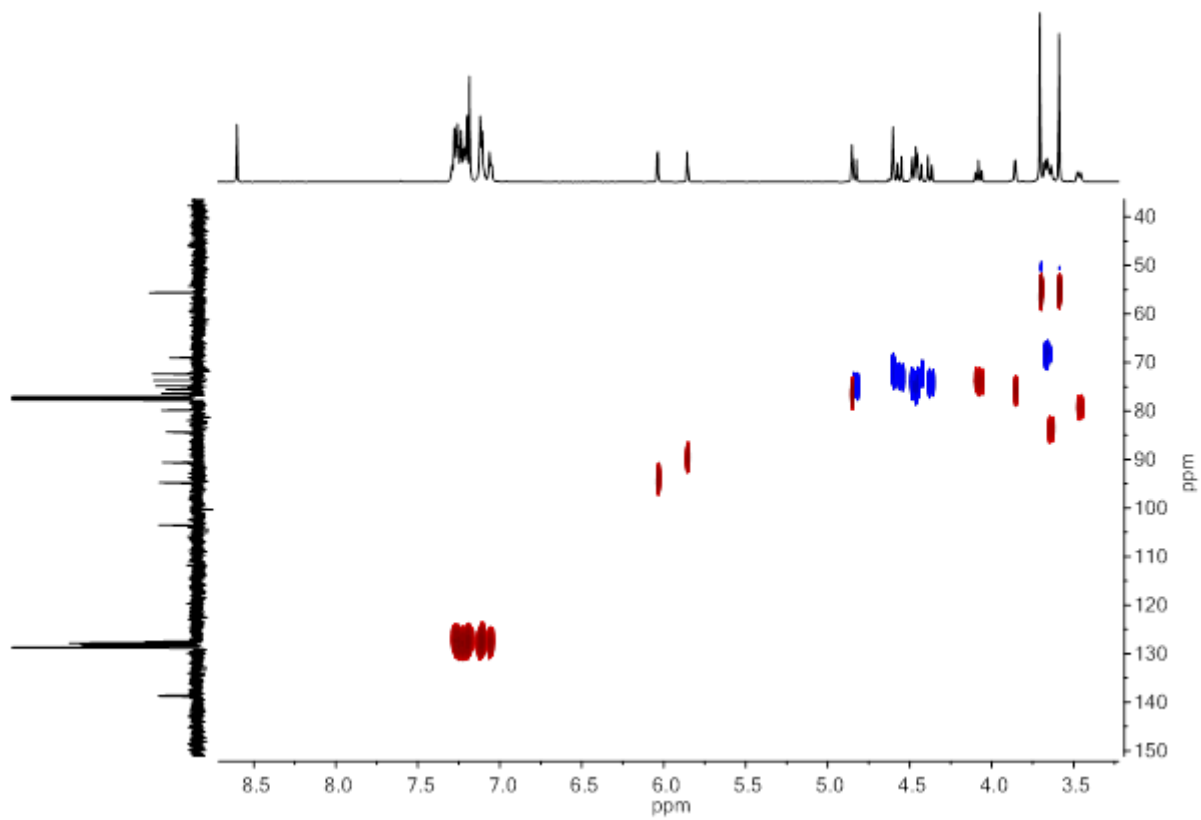
HMBC (500 MHz, CDCl₃): **63**NOESY (500 MHz, CDCl₃): **63**

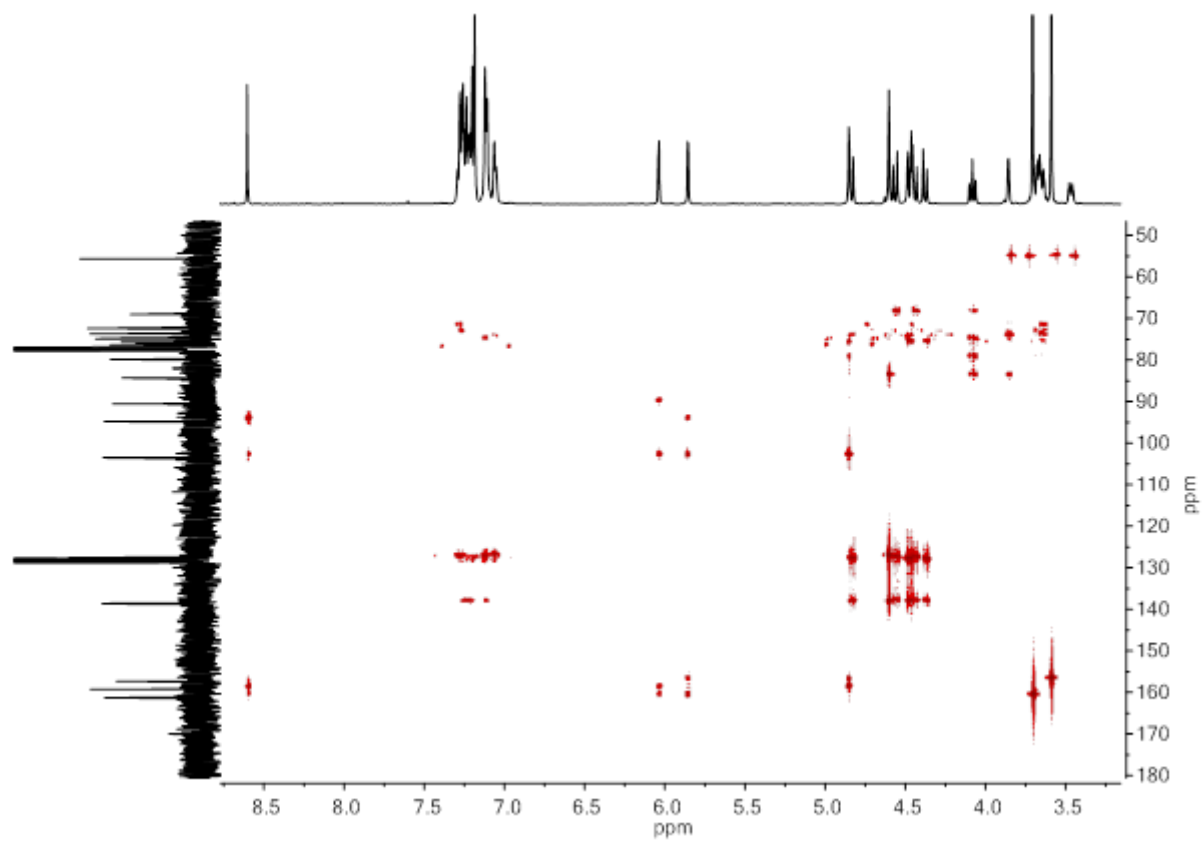
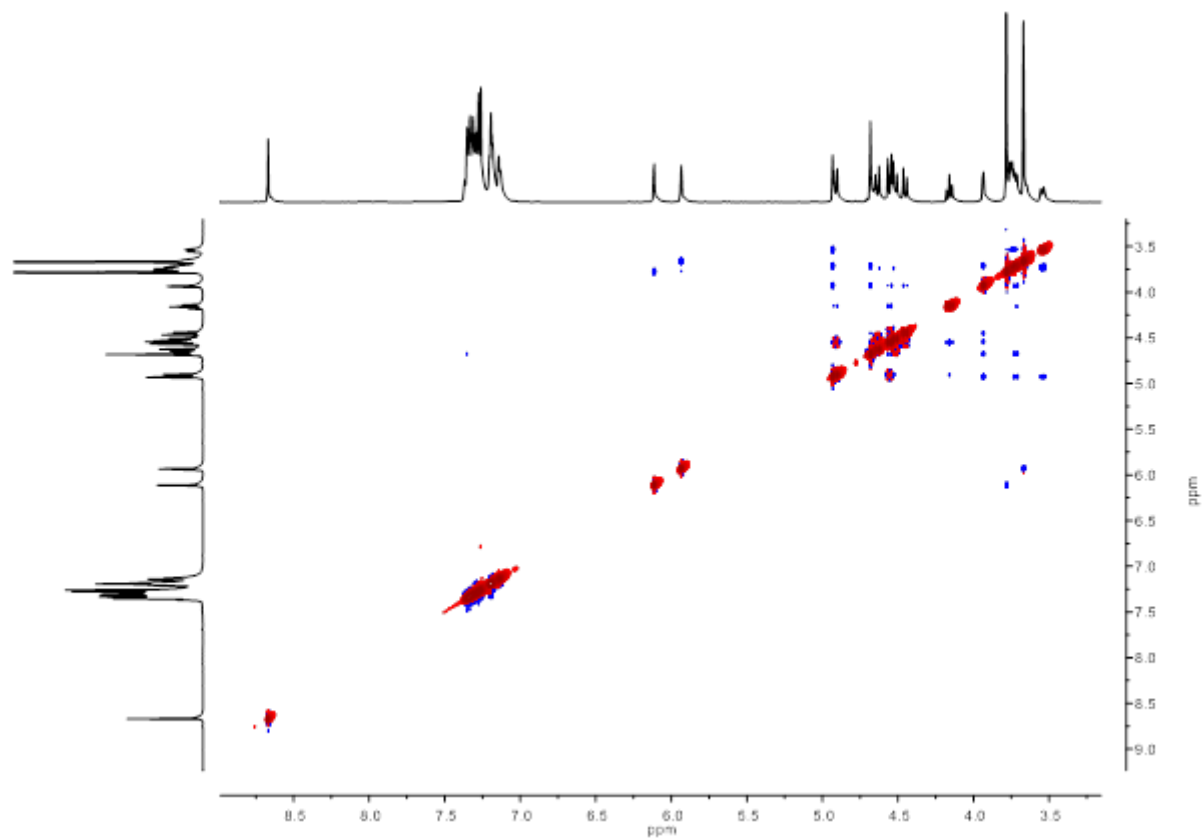
2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-3,5-dimethoxyphenol (**67**)

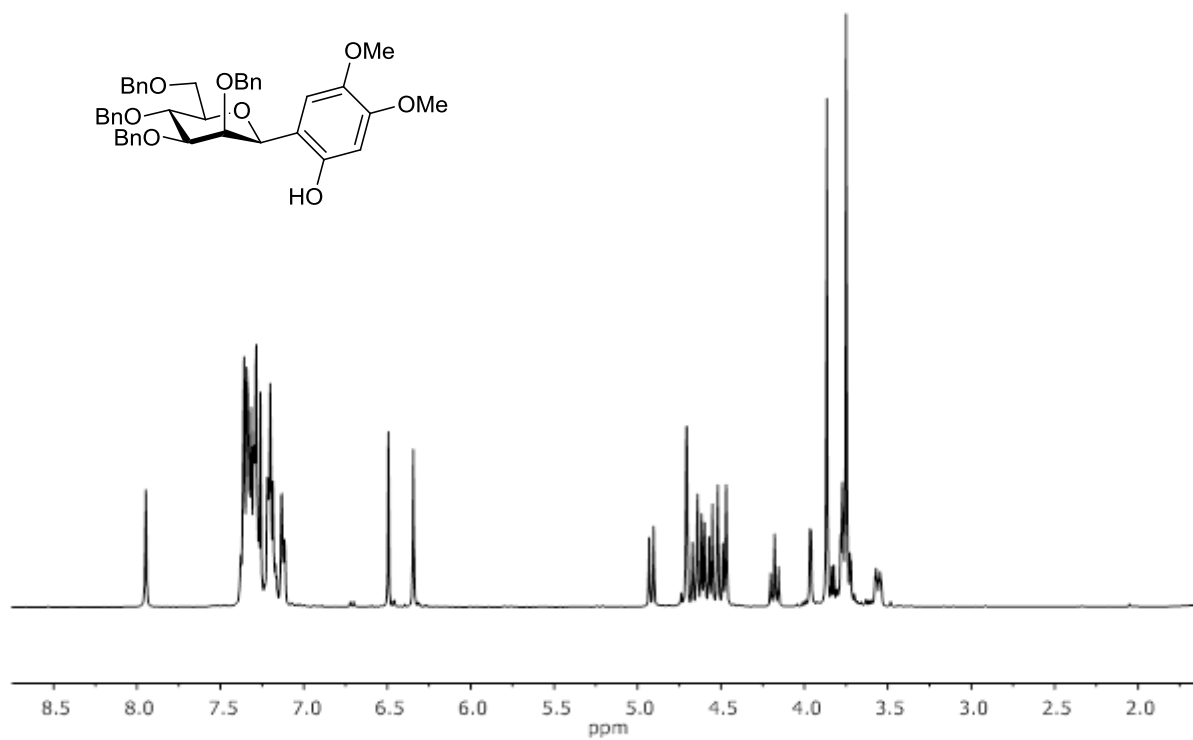
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): **67**



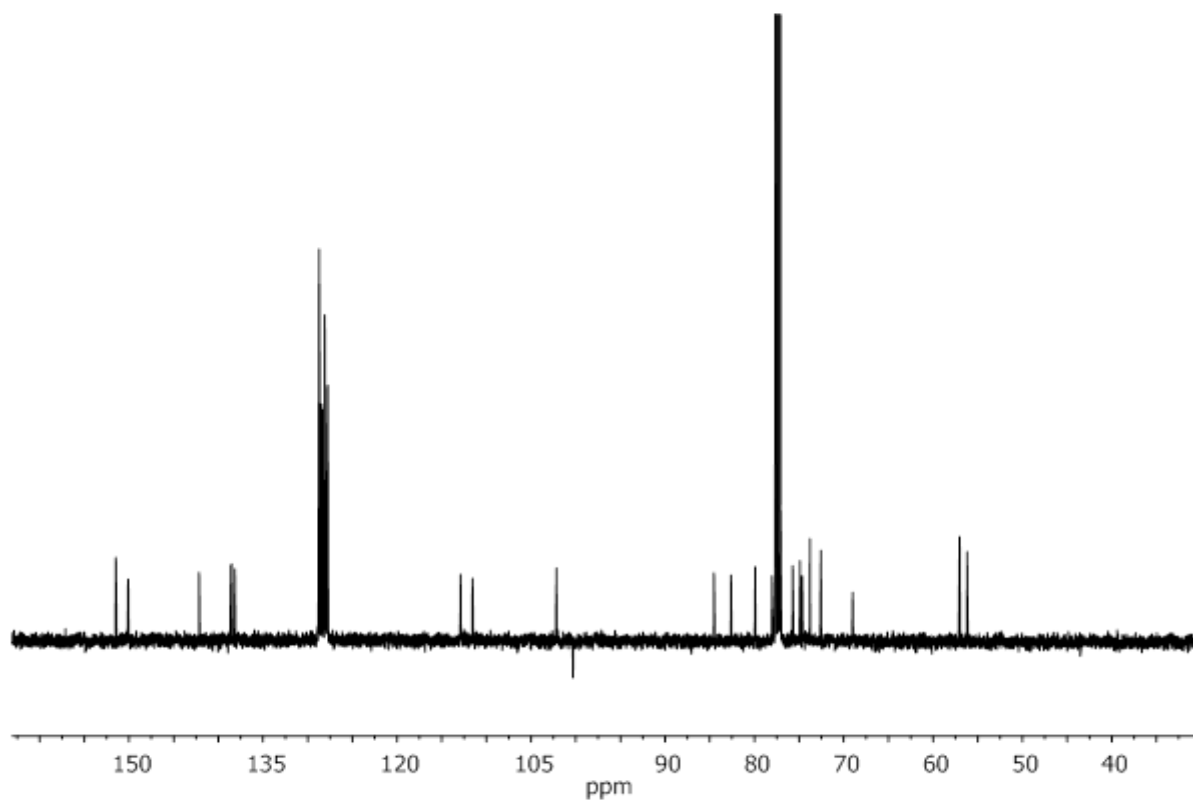
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): **67**

COSY (400 MHz, CDCl₃): **67**HSQC (400 MHz, CDCl₃): **67**

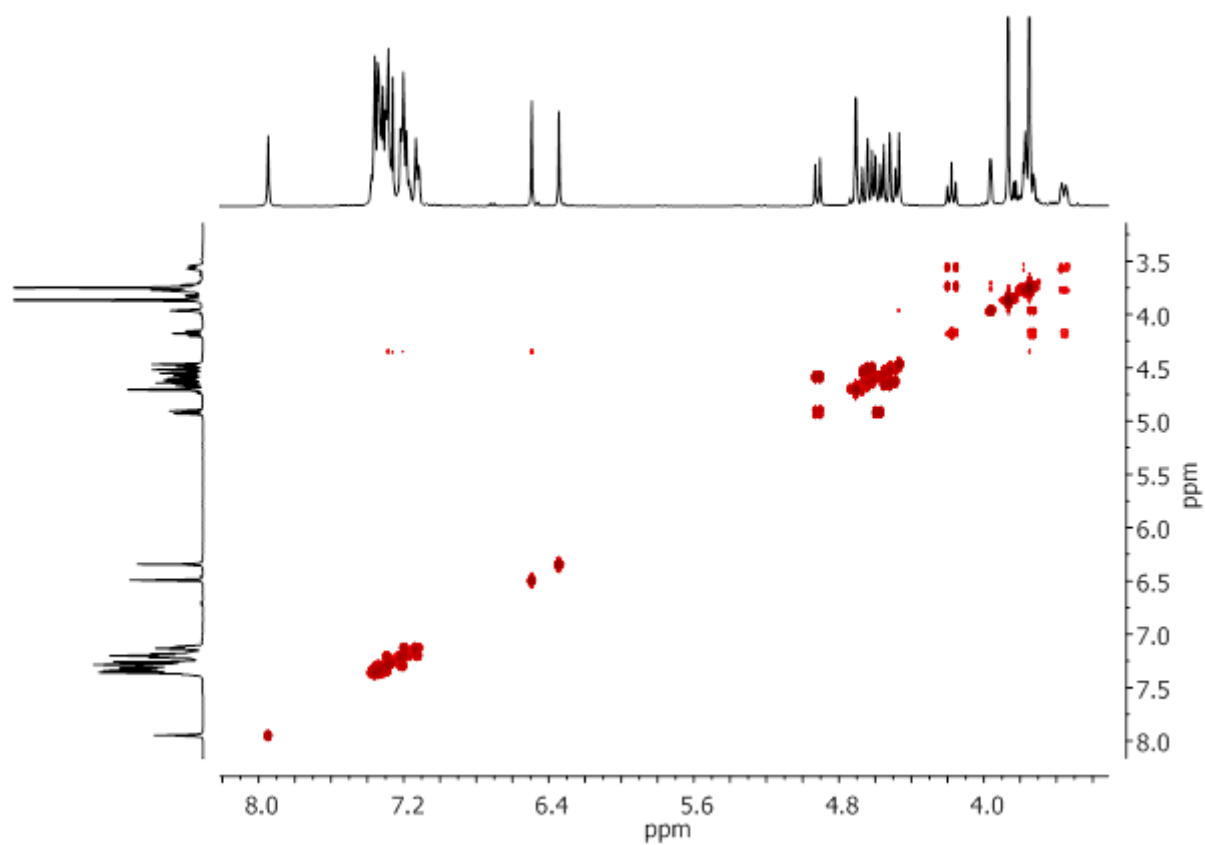
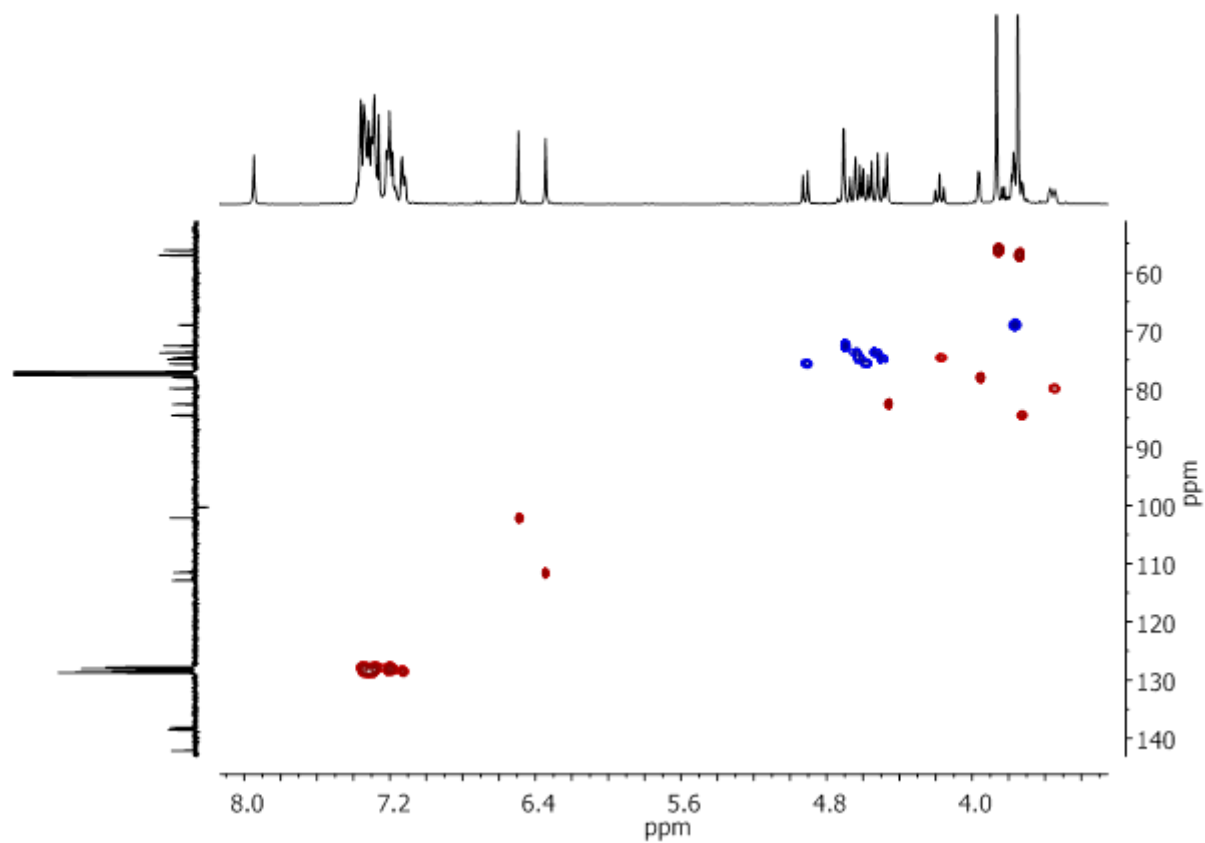
HMBC (400 MHz, CDCl₃): **67**NOESY (400 MHz, CDCl₃): **67**

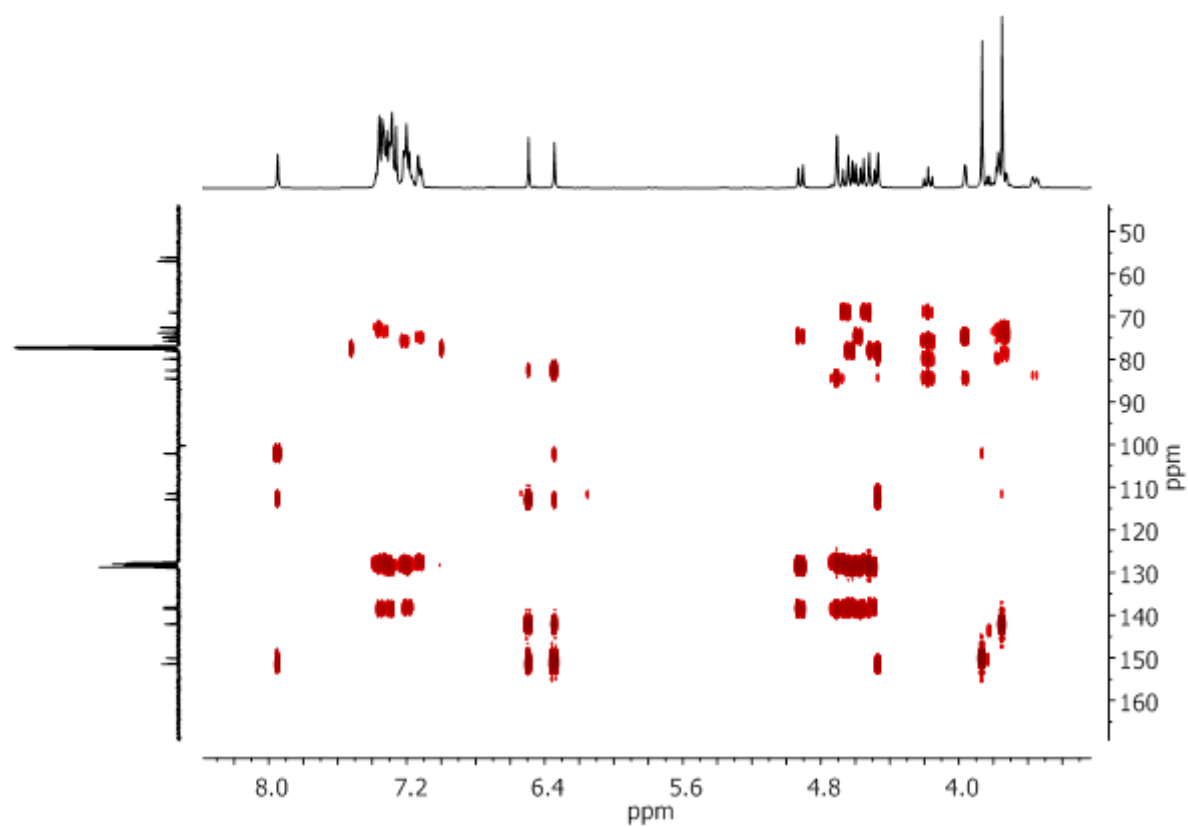
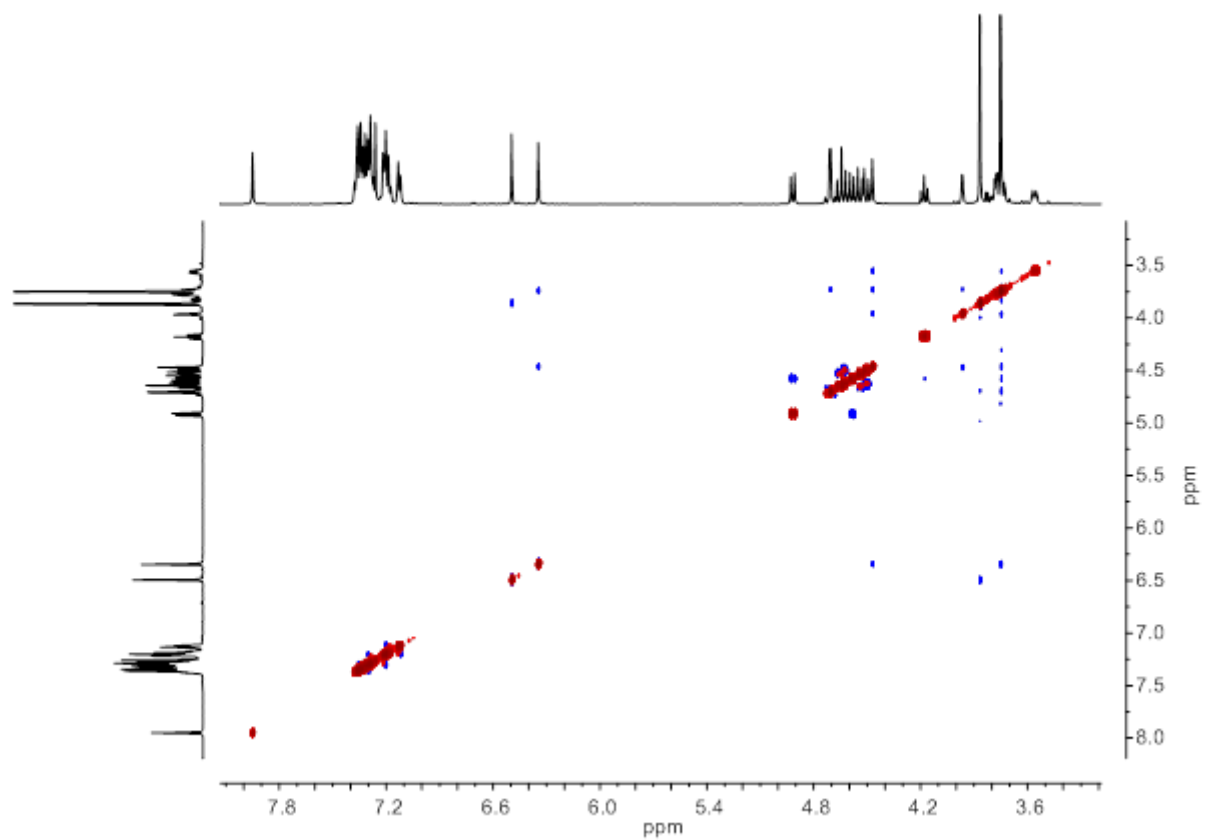
2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-4,5-dimethoxyphenol (68)

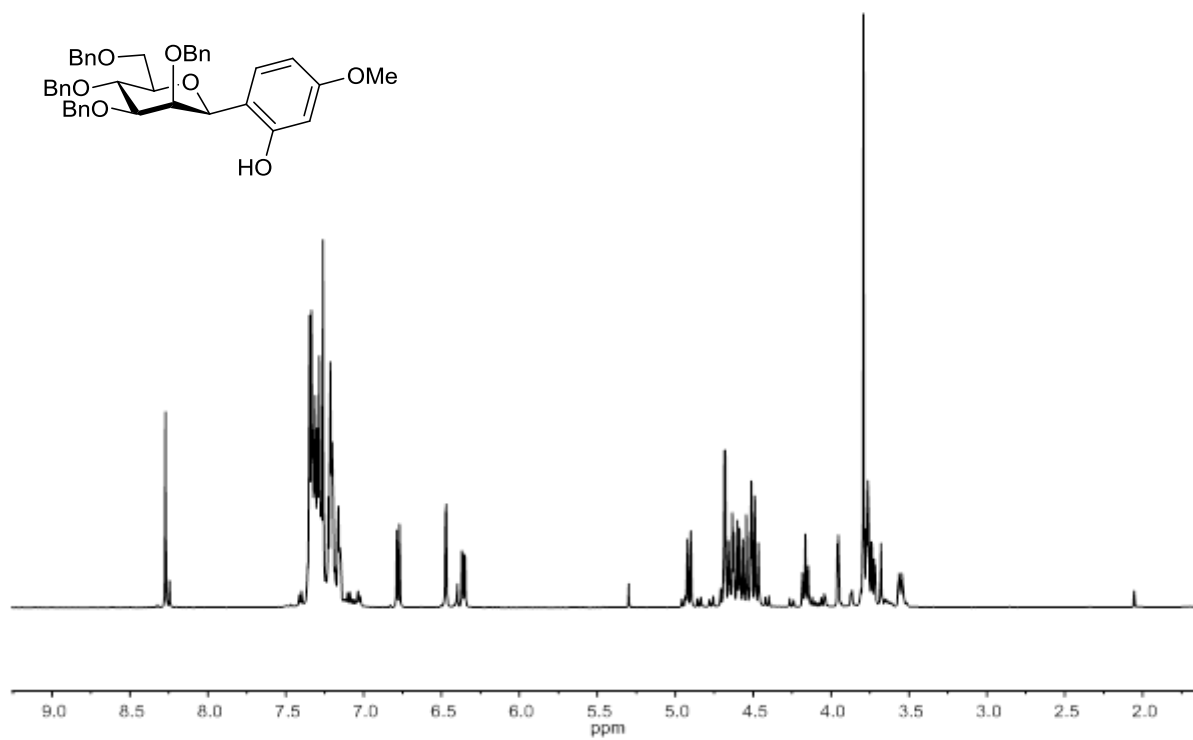
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): **68**



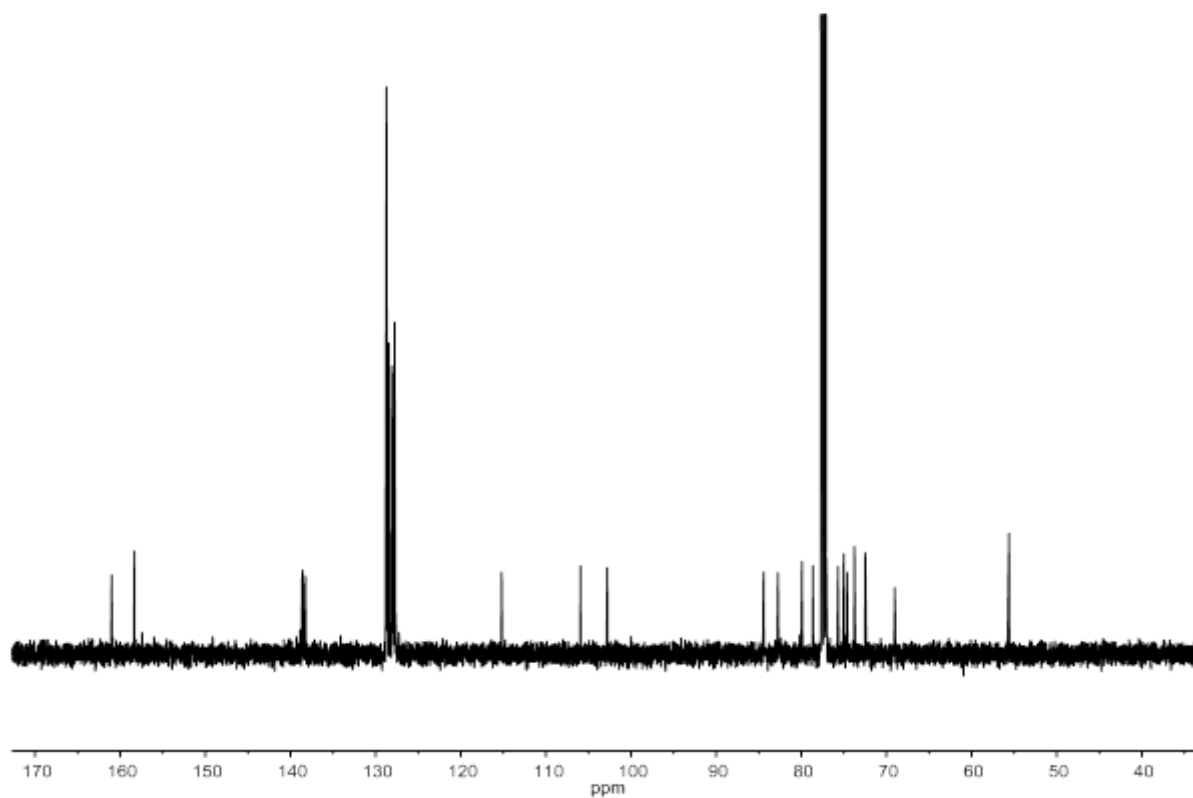
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): **68**

COSY (500 MHz, CDCl₃): **68**HSQC (500 MHz, CDCl₃): **68**

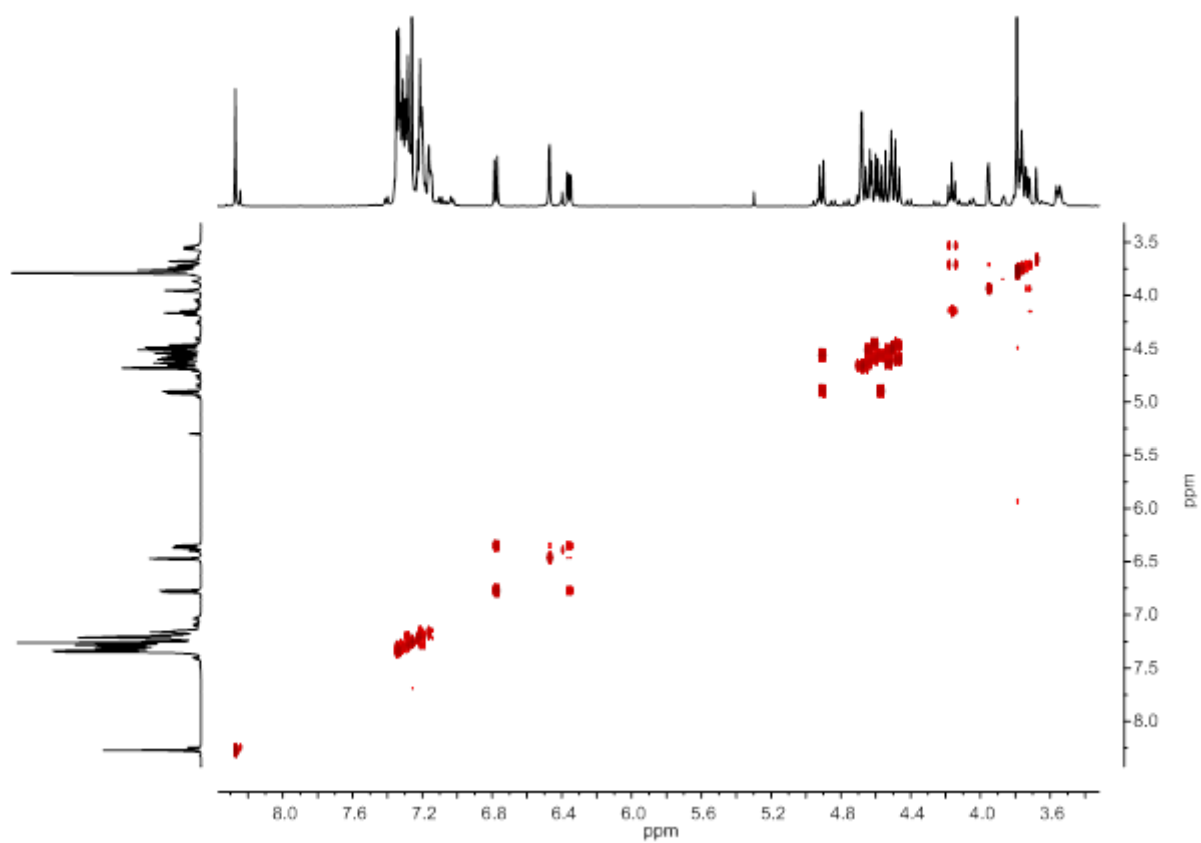
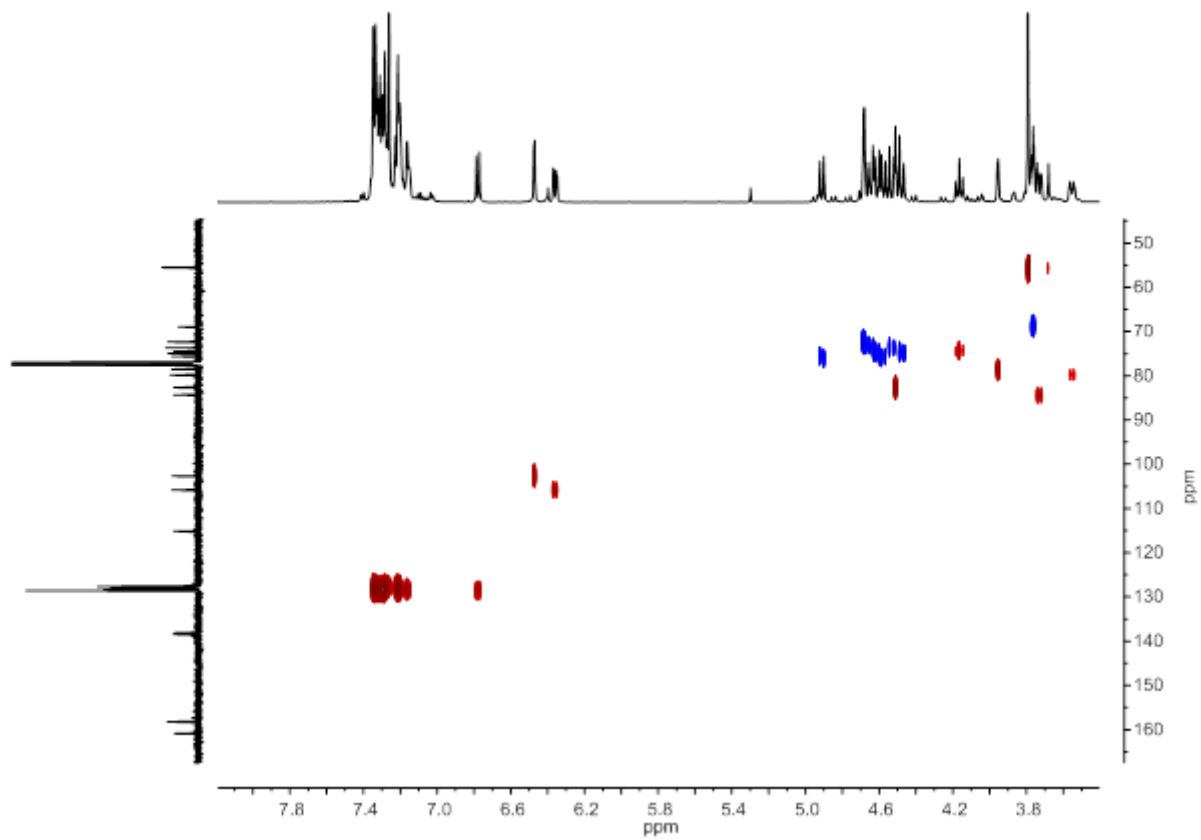
HMBC (500 MHz, CDCl₃): **68**NOESY (500 MHz, CDCl₃): **68**

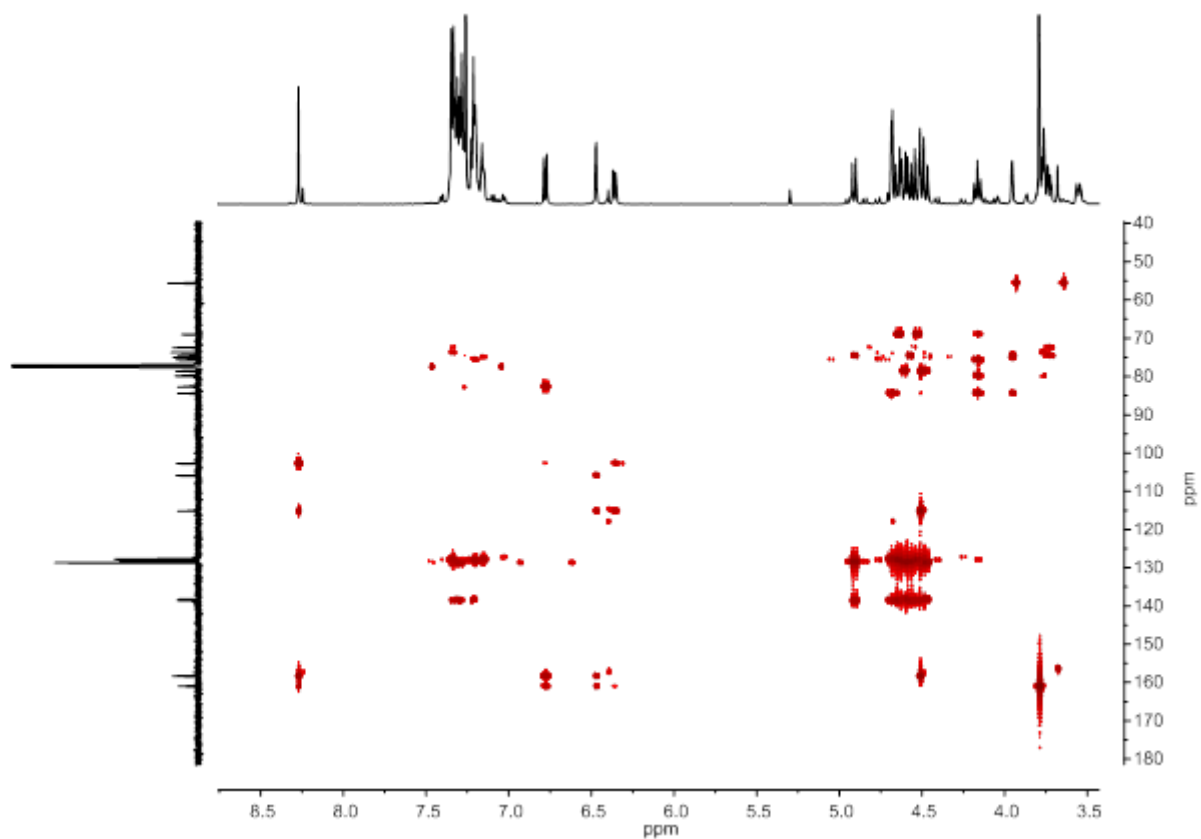
2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-5-methoxy-phenol (**69**)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): **69**



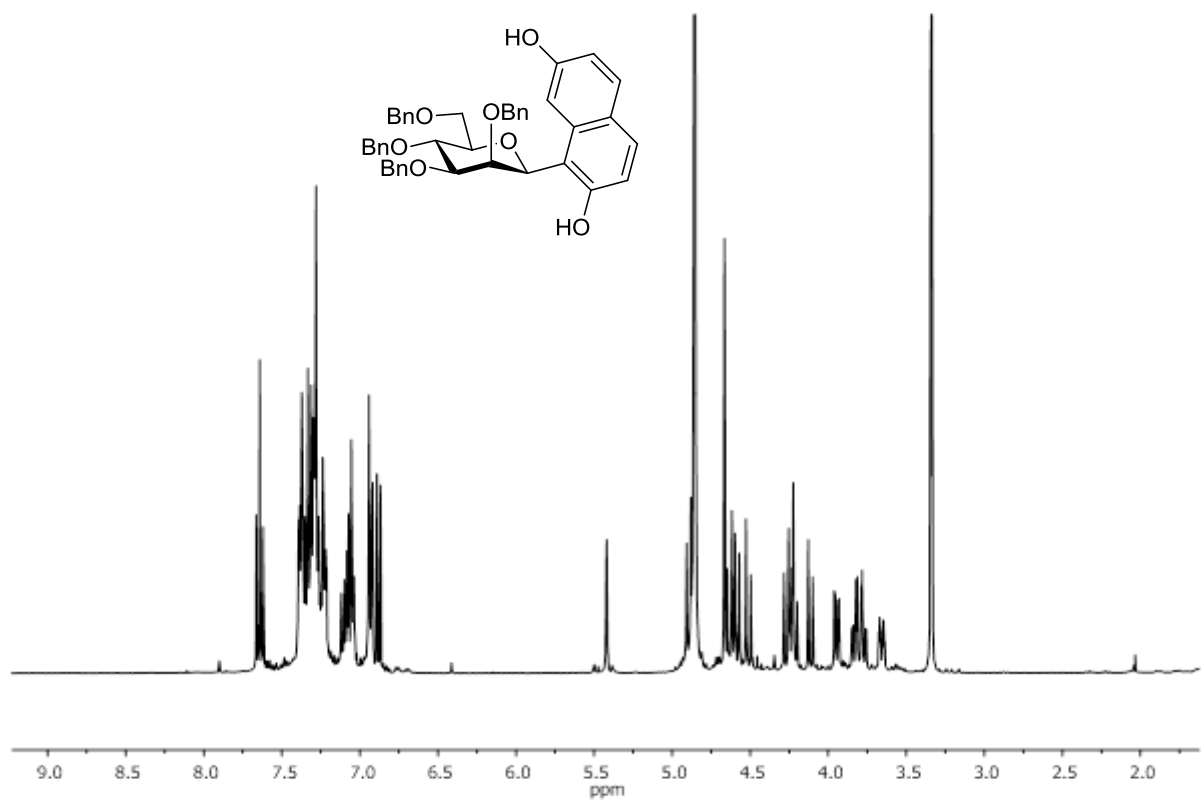
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): **69**

COSY (500 MHz, CDCl₃): **69**HSQC (500 MHz, CDCl₃): **69**

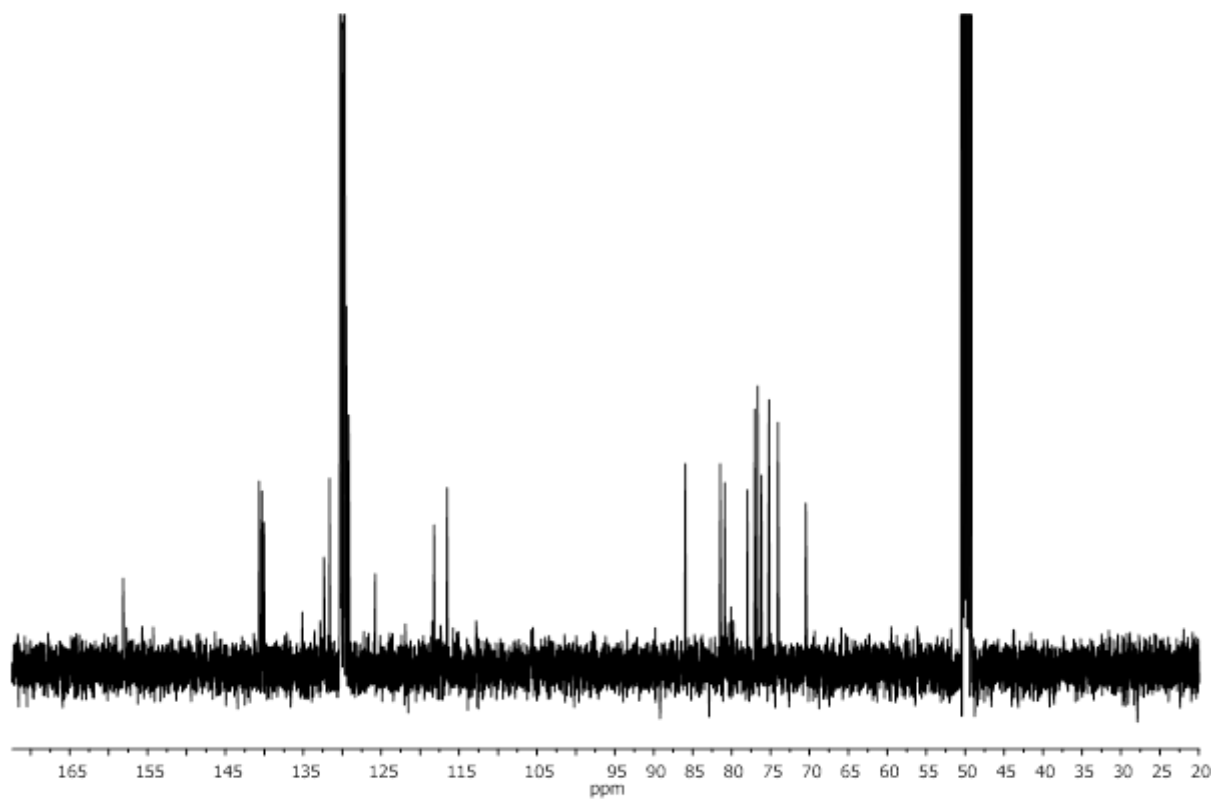


HMBC (500 MHz, CDCl₃): **69**

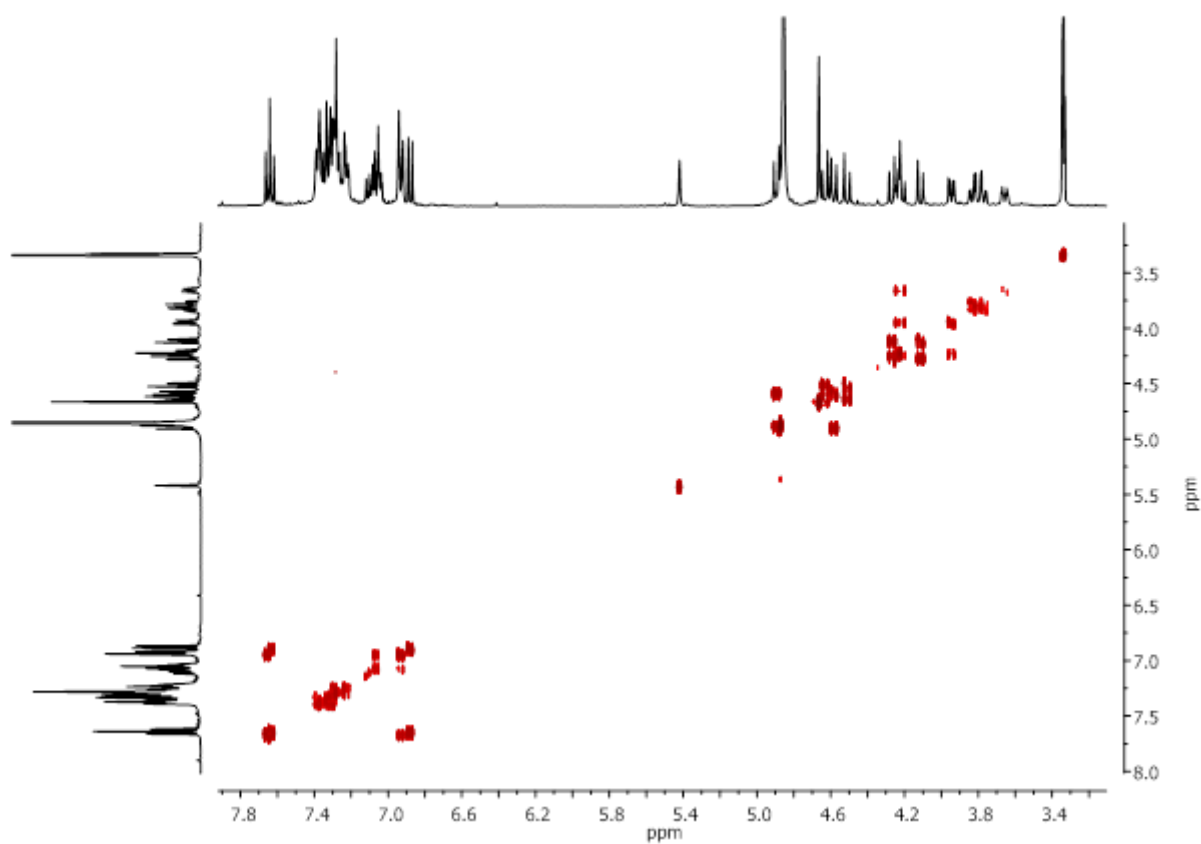
1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl-β-D-mannopyranosyl)-2,7-dihydroxynaphthalin (70)



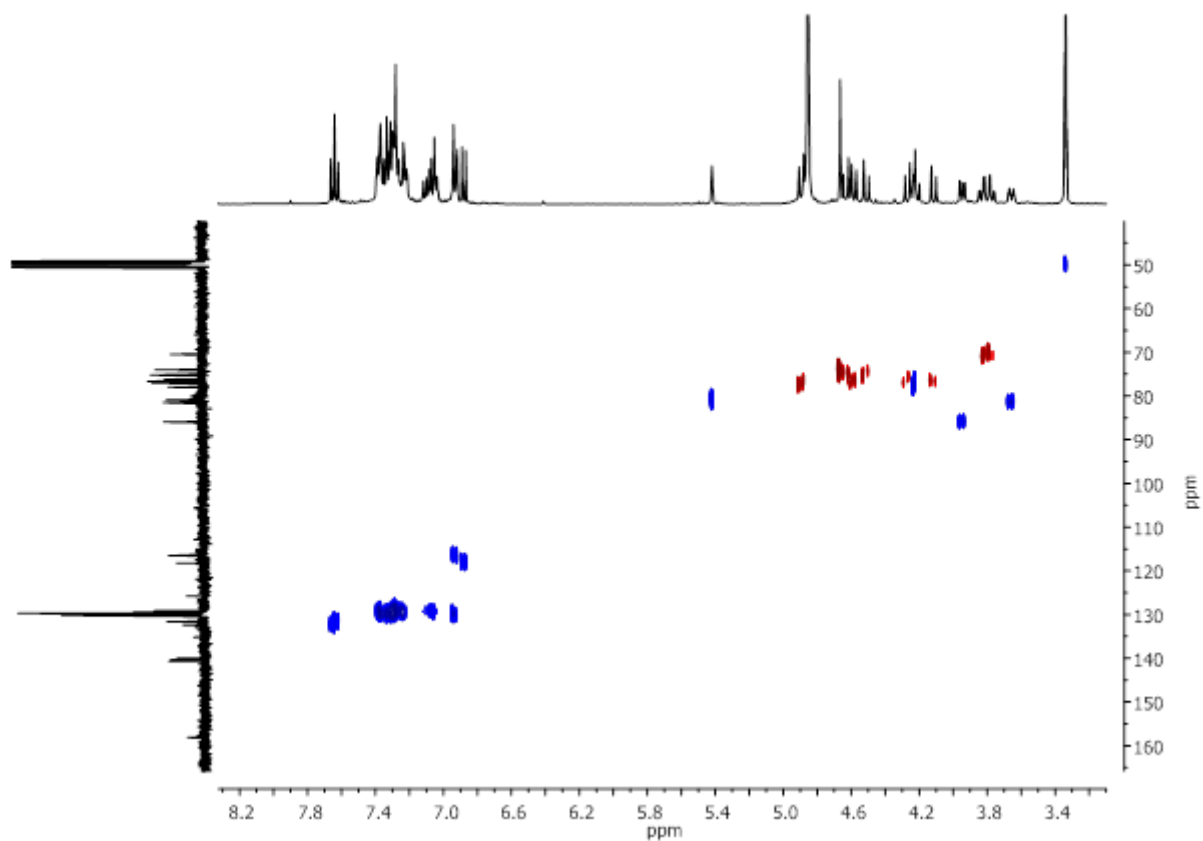
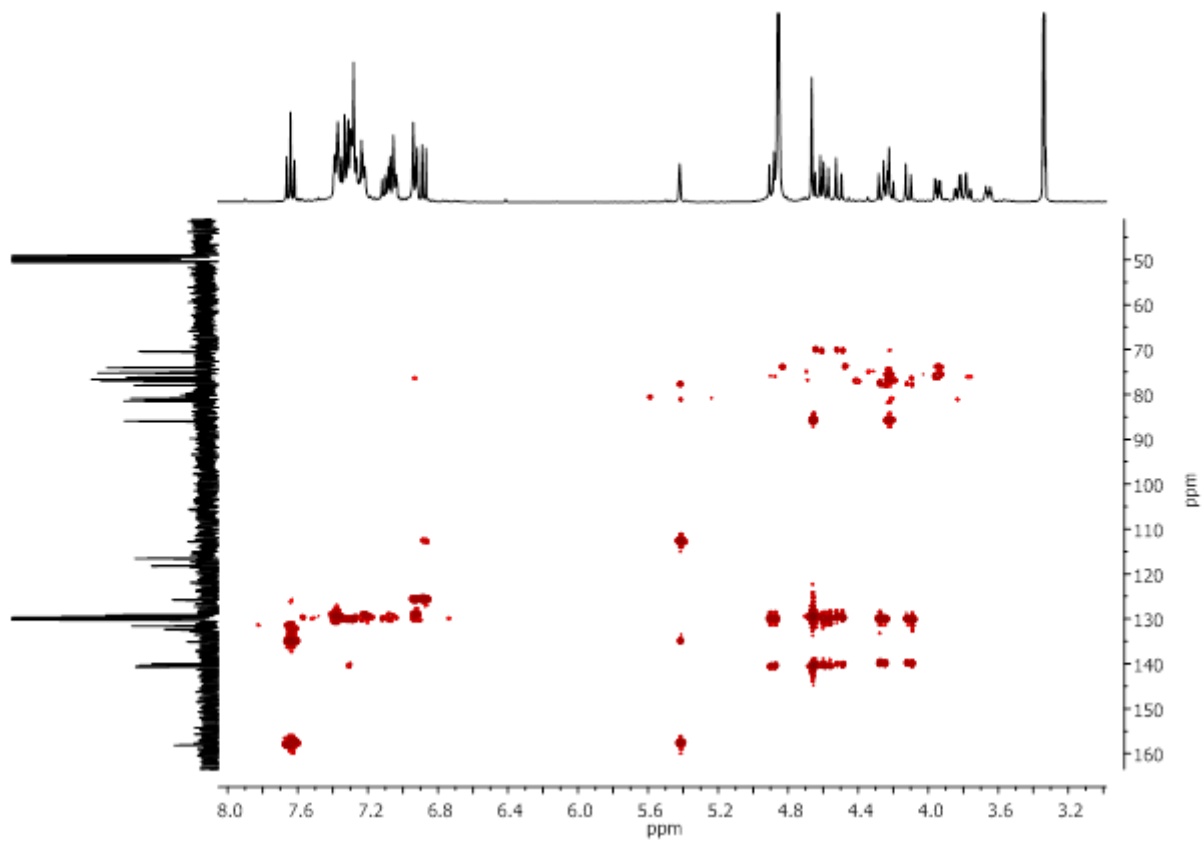
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): **70**

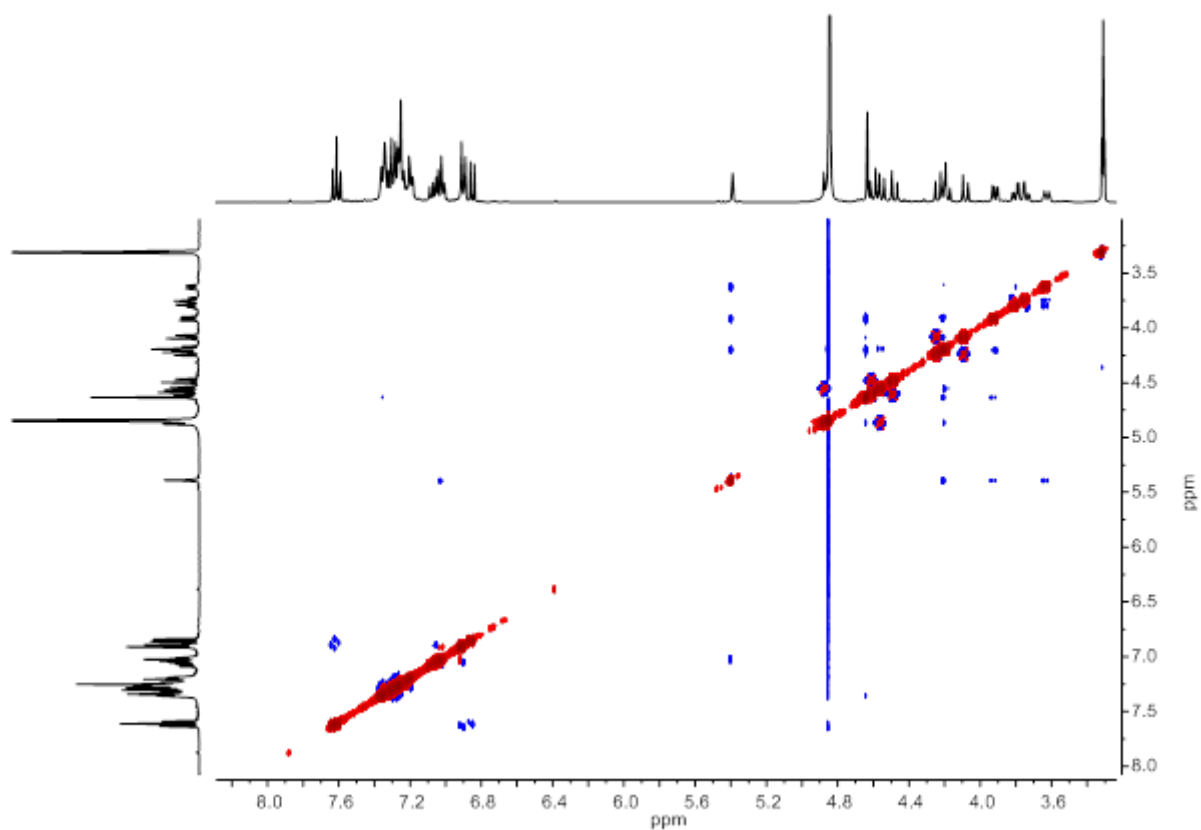


^{13}C -NMR (101 MHz, CD₃OD): **70**



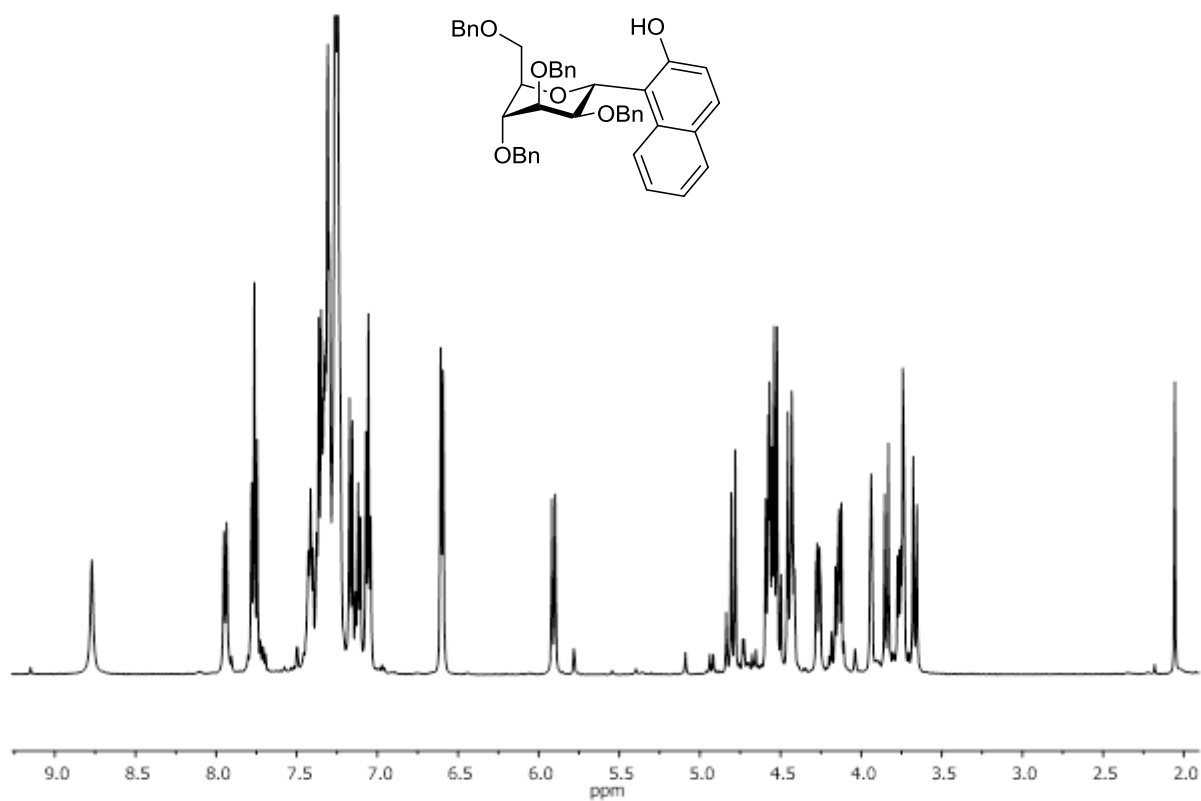
COSY (400 MHz, CD₃OD): **70**

HSQC (400 MHz, CD₃OD): 70HMBC (400 MHz, CD₃OD): 70

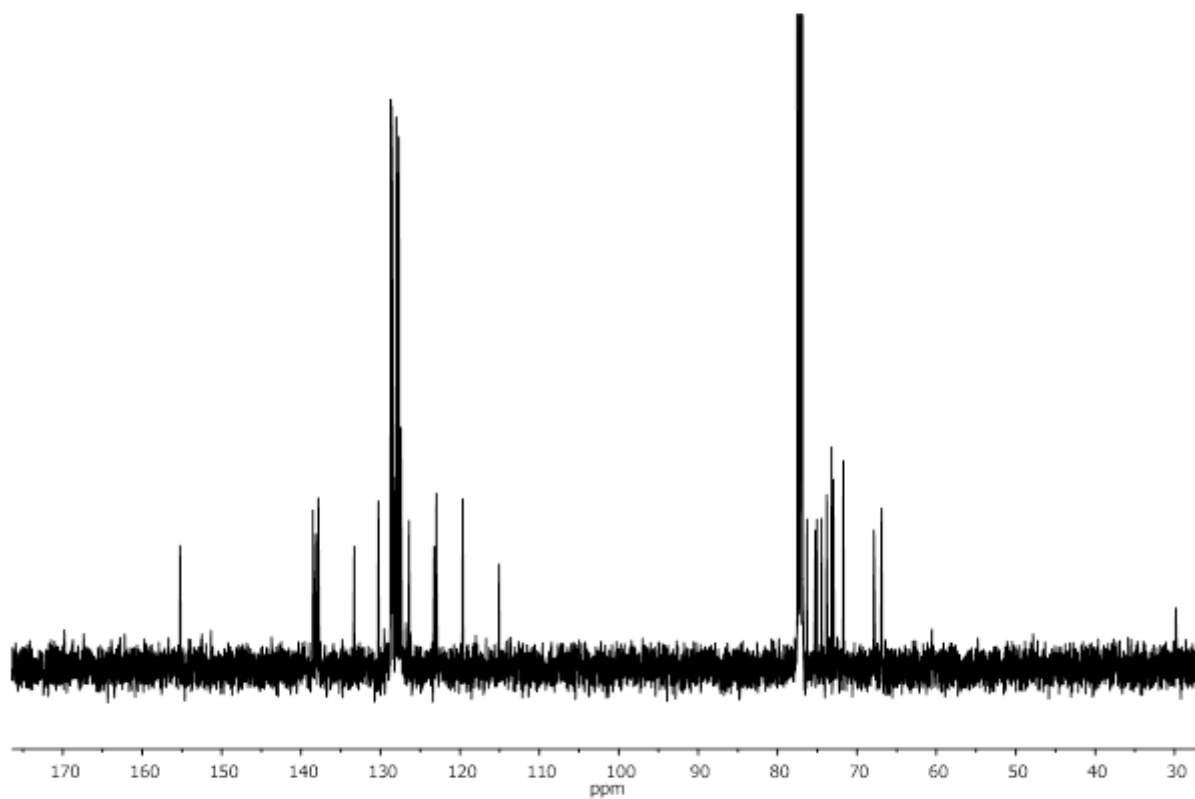


NOESY (400 MHz, CD₃OD): **70**

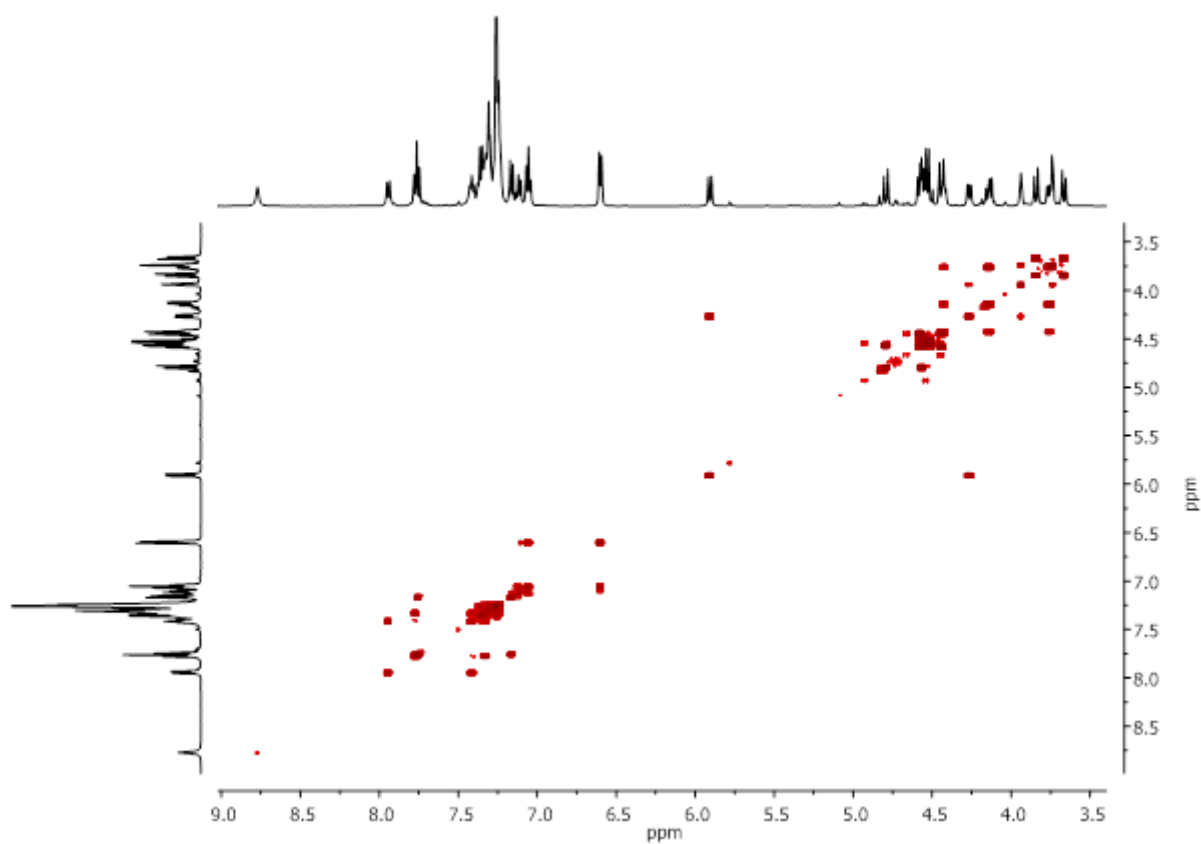
1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-2-naphthol (71)



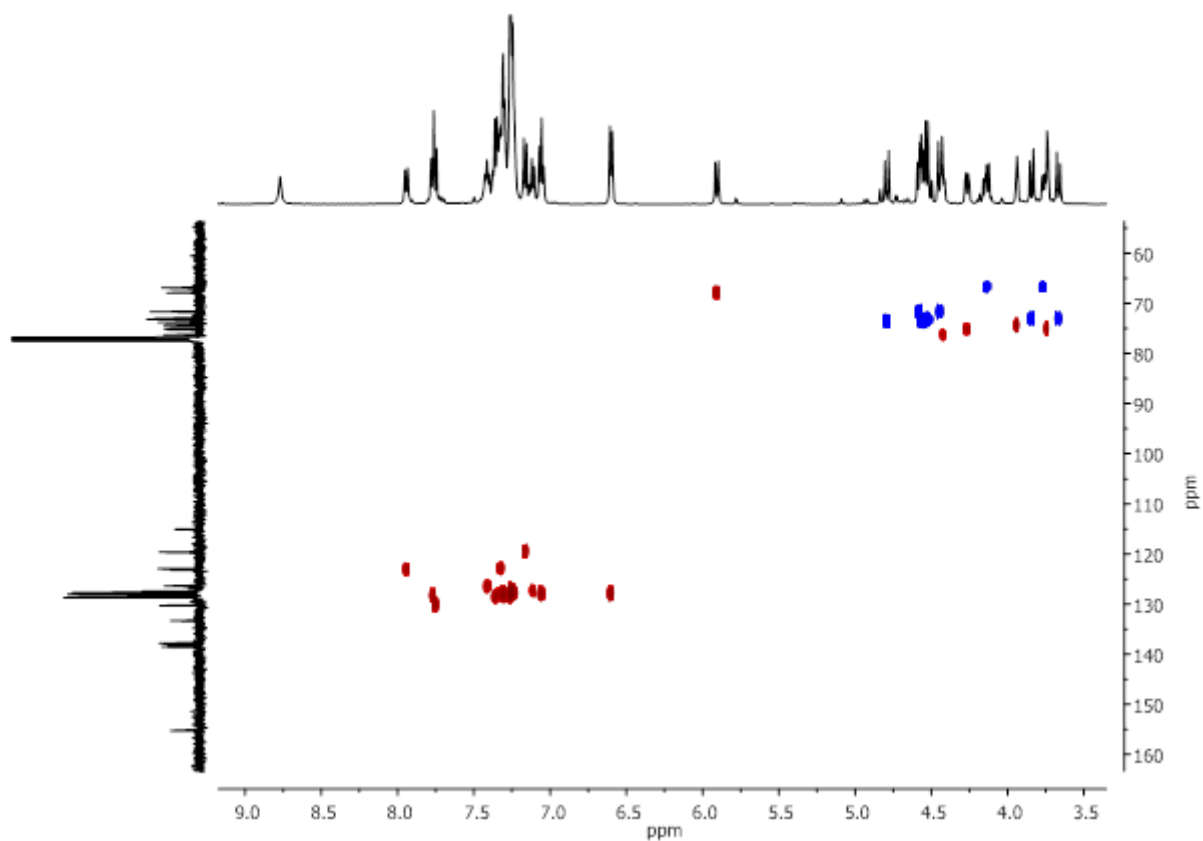
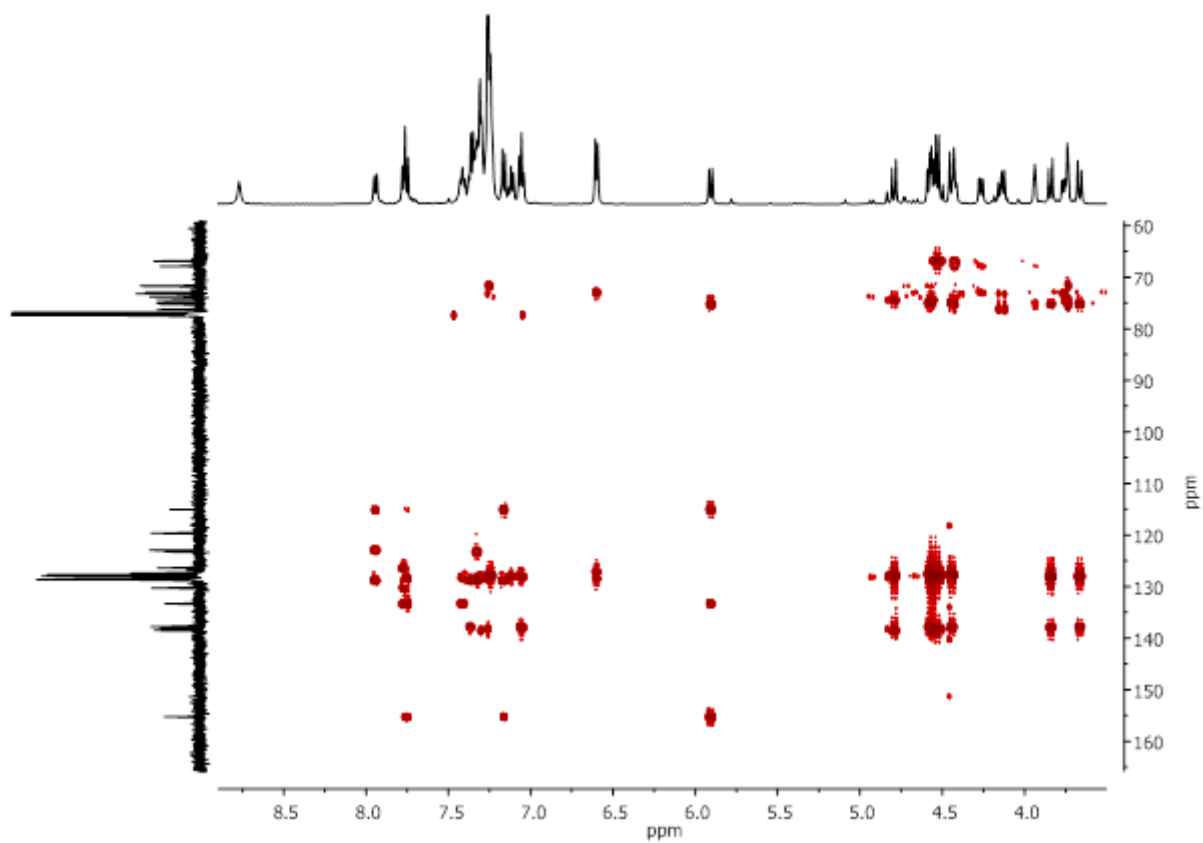
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): **71**

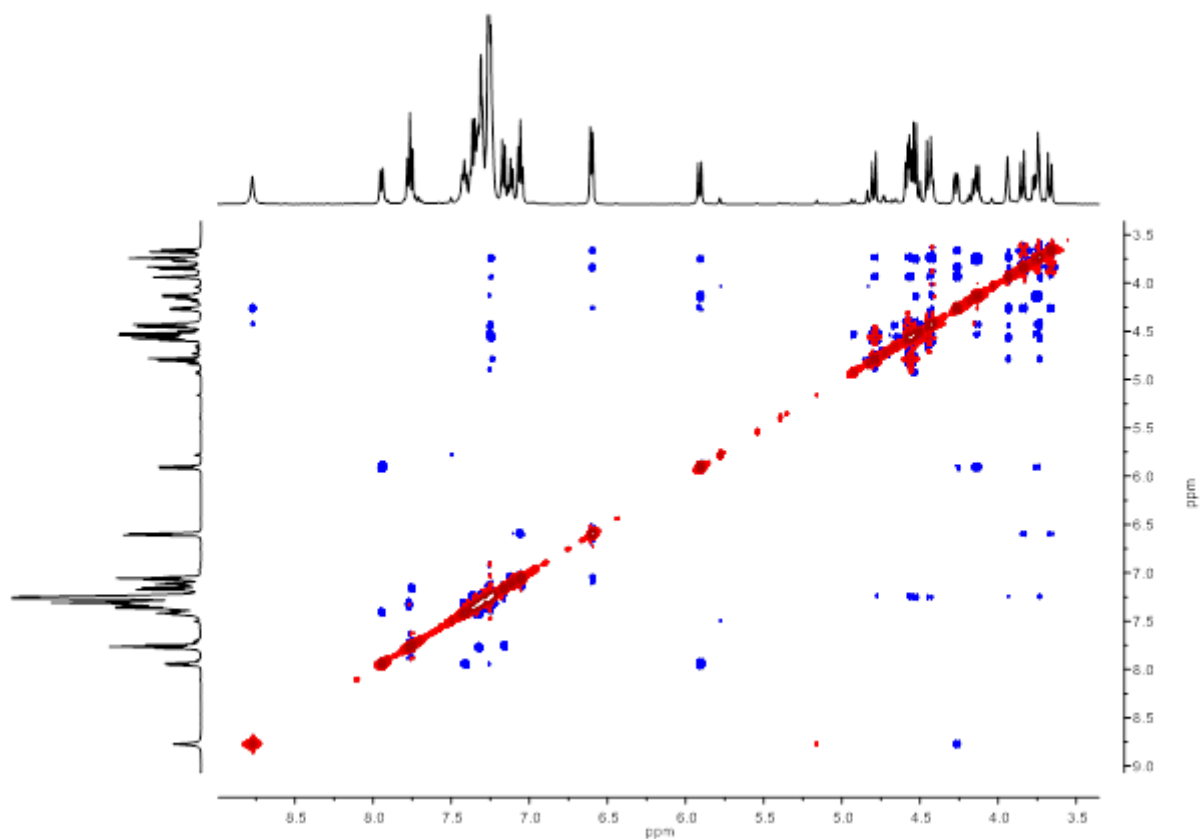


^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): **71**



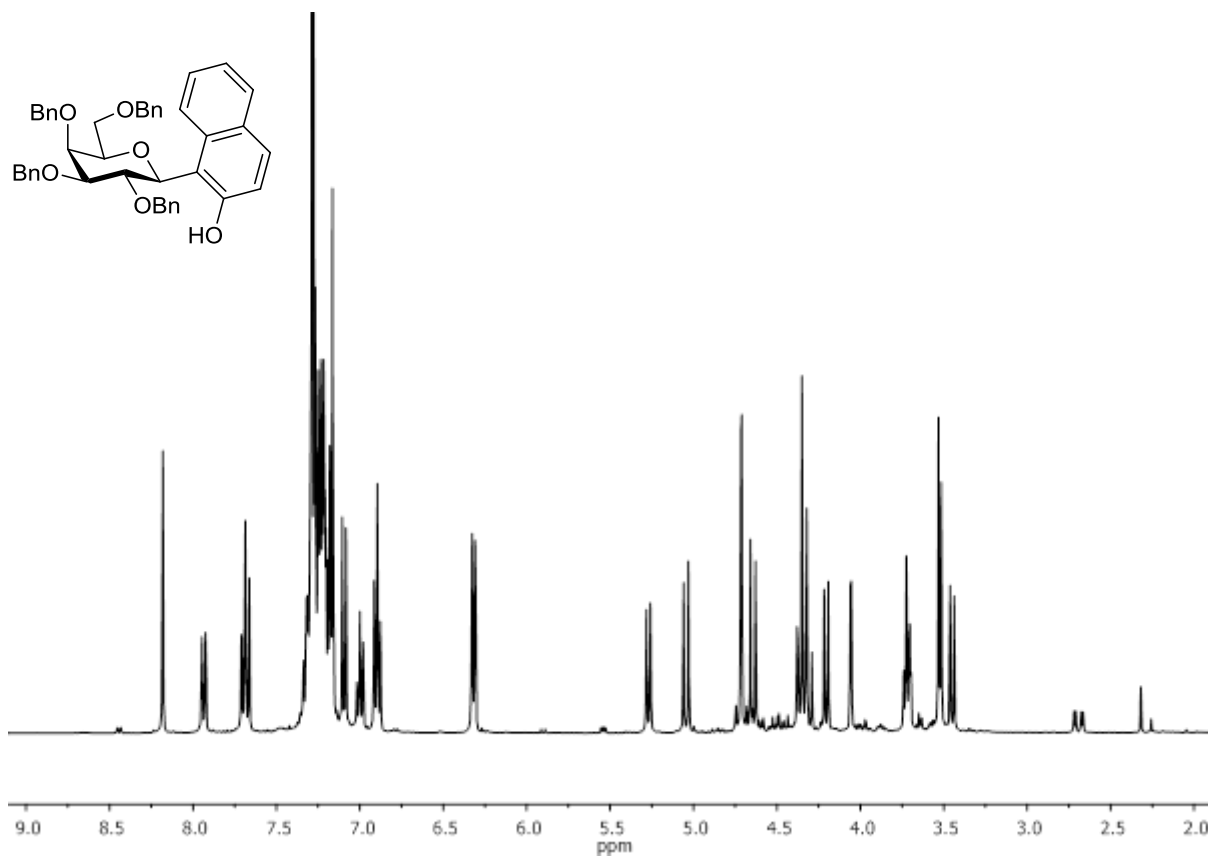
COSY (500 MHz, CDCl_3): **71**

HSQC (500 MHz, CDCl₃): 71HMBC (500 MHz, CDCl₃): 71

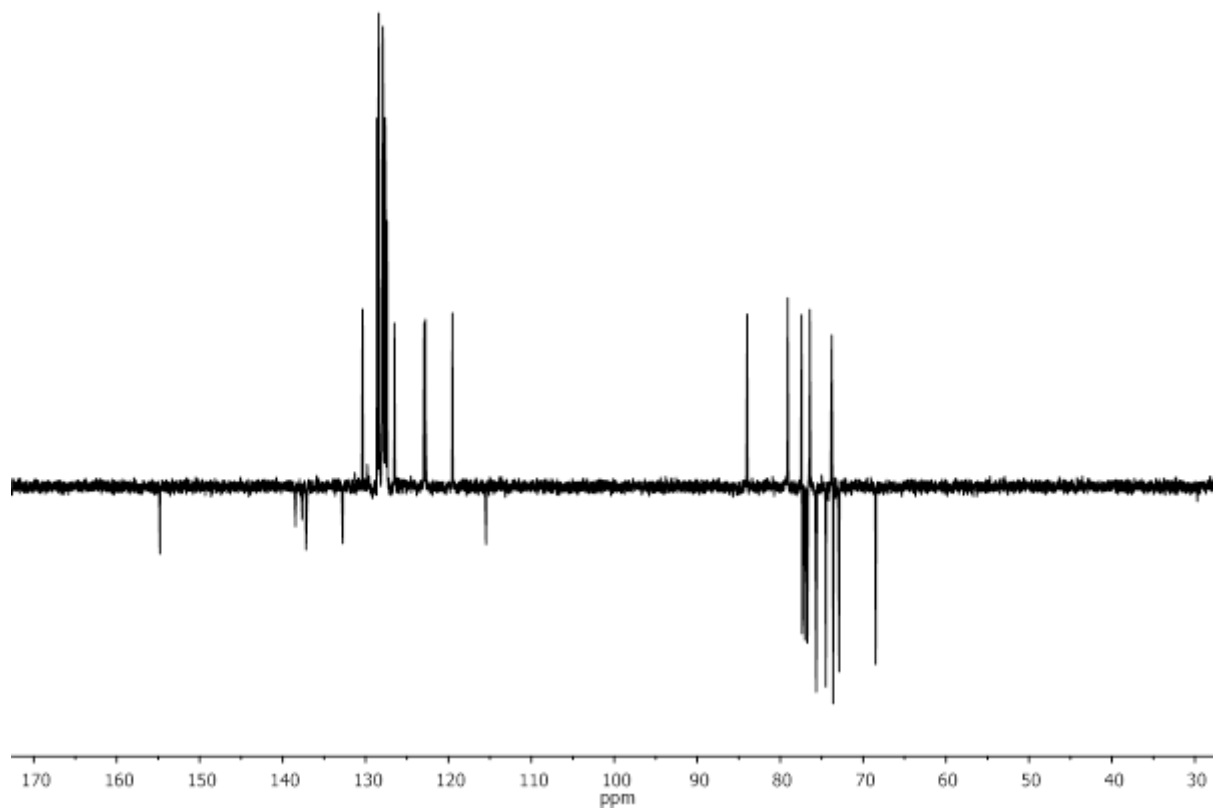


NOESY (500 MHz, CDCl₃): **71**

1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-2-naphthalol (78)

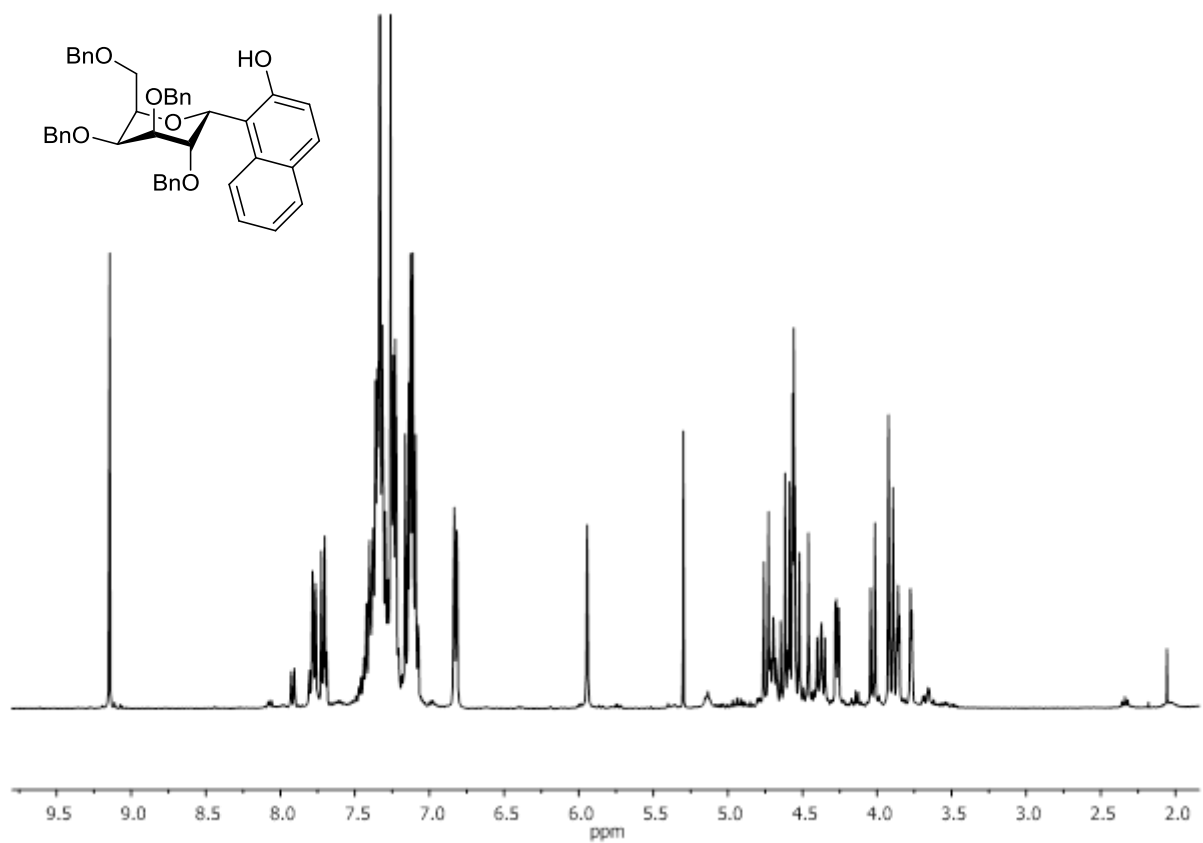


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): **78**

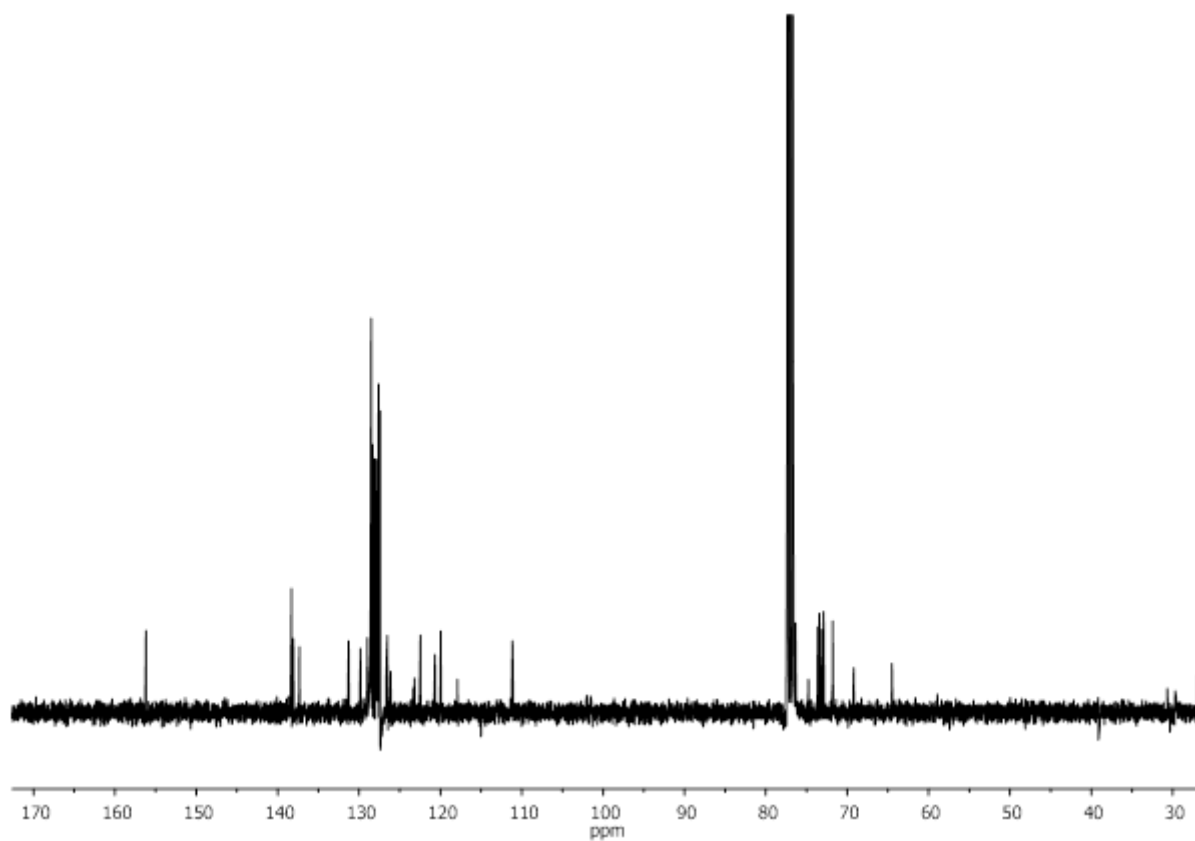


APT (101 MHz, CDCl_3): **78**

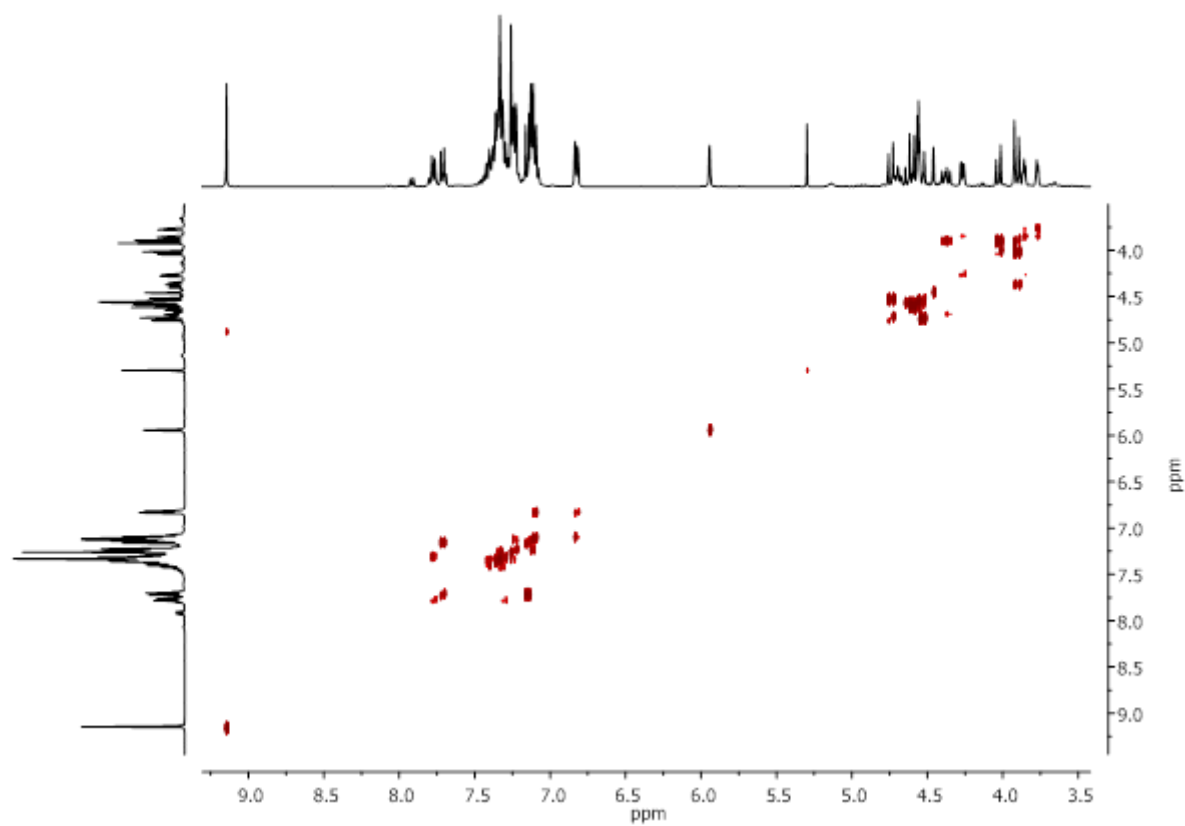
1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-2-naphthol (79)



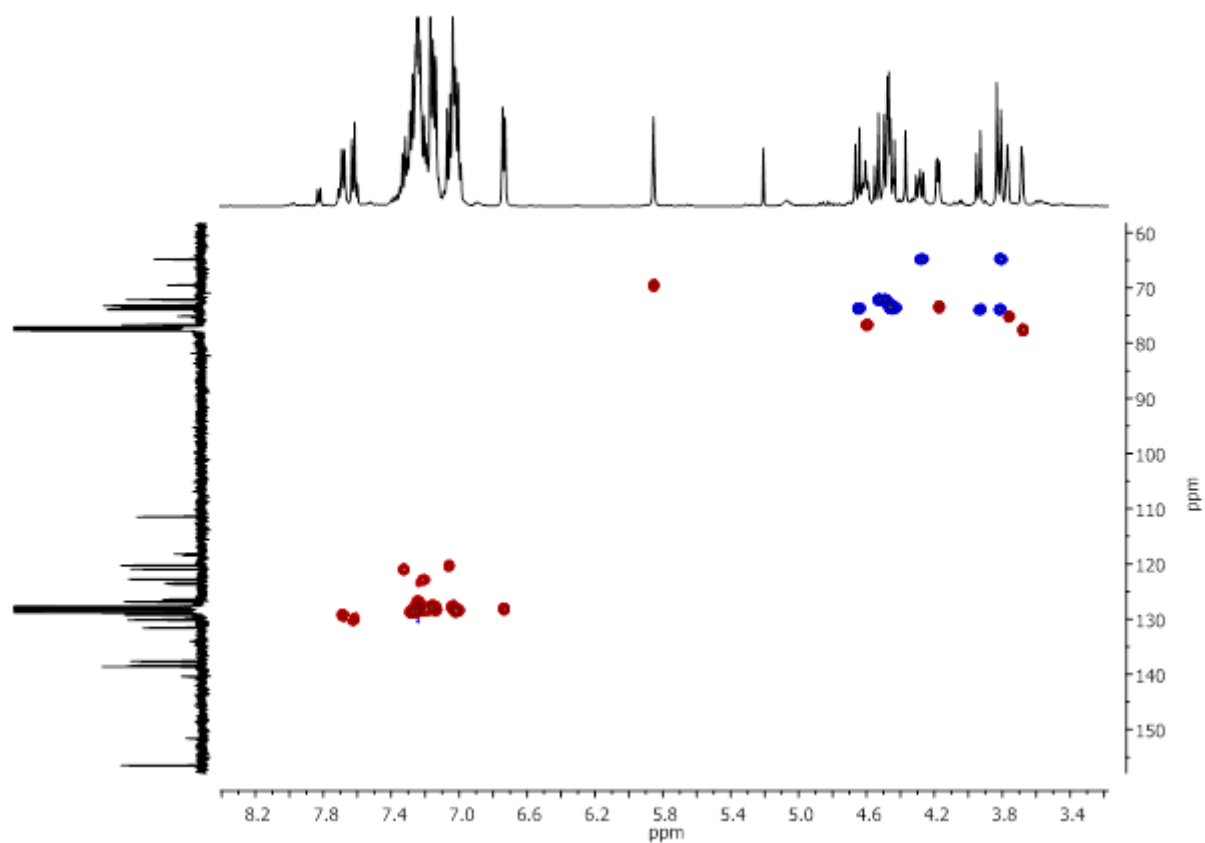
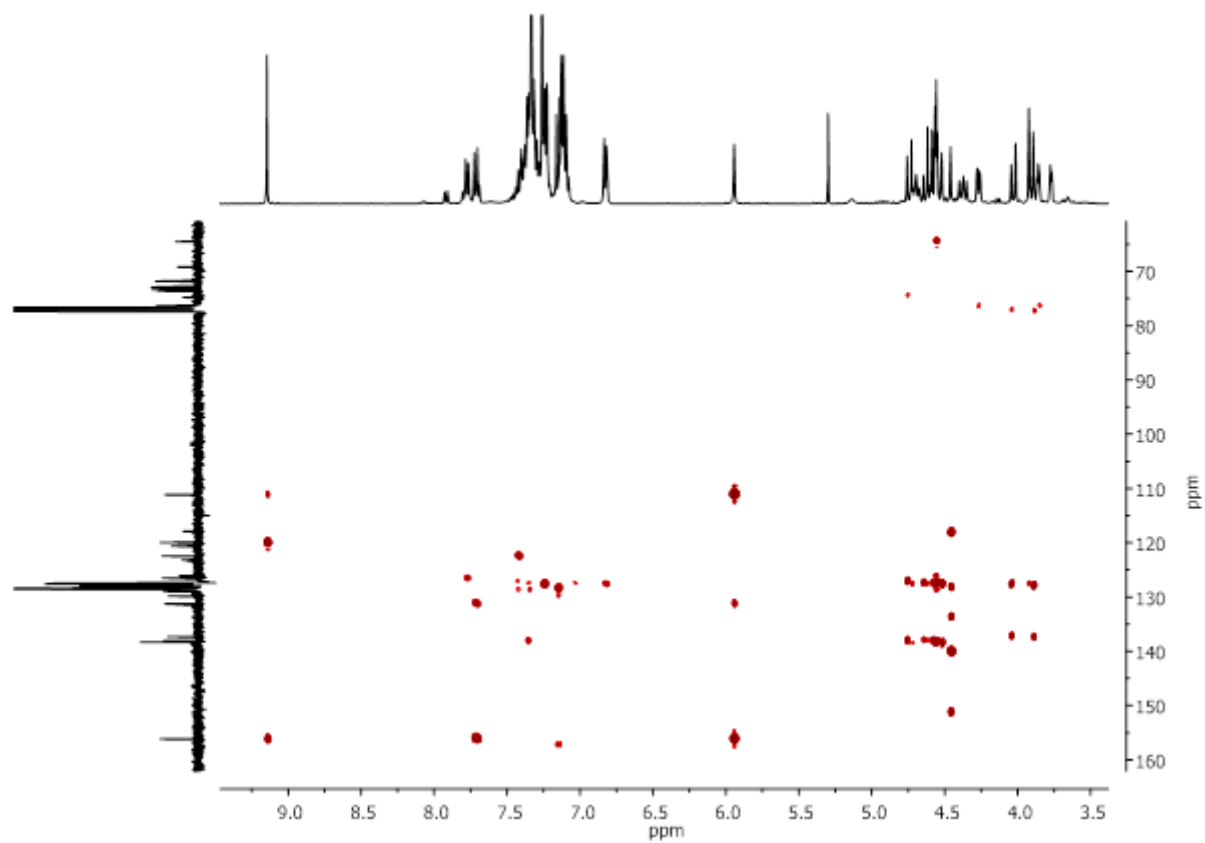
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): **79**

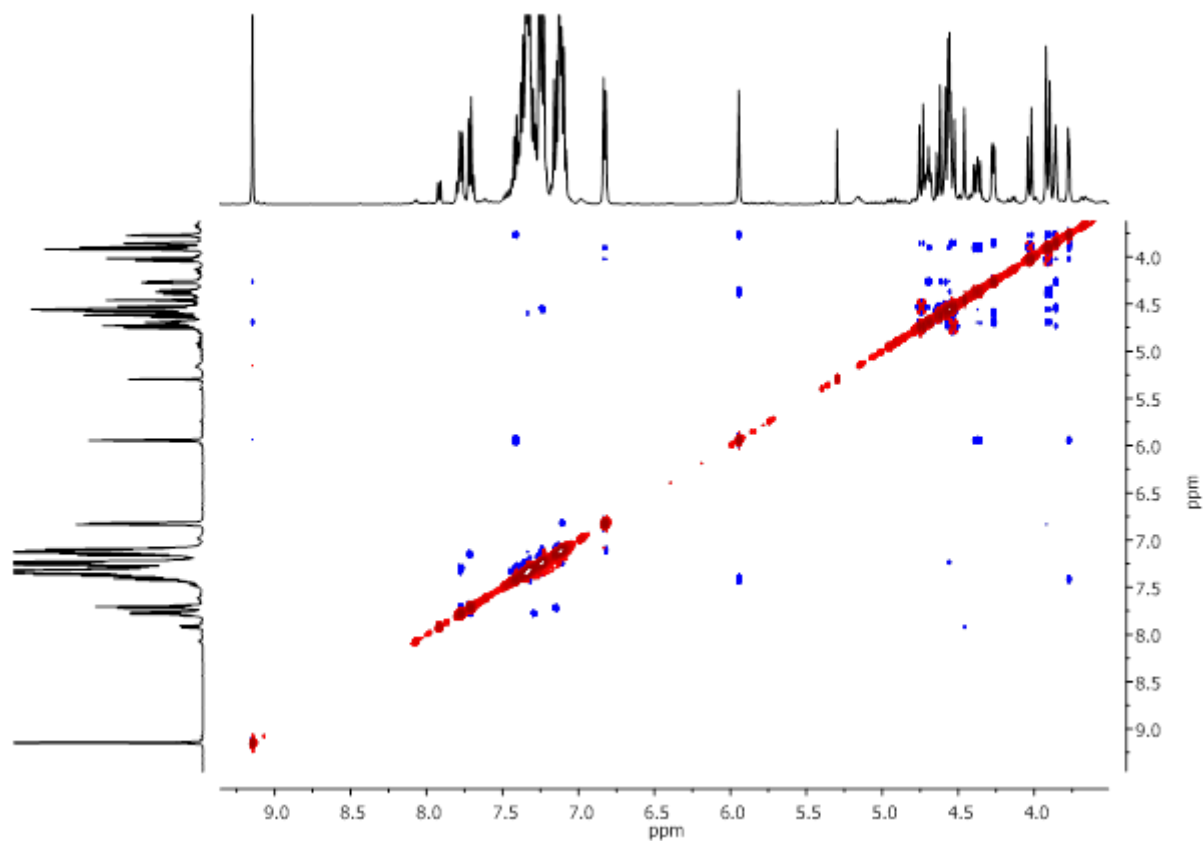


^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): **79**



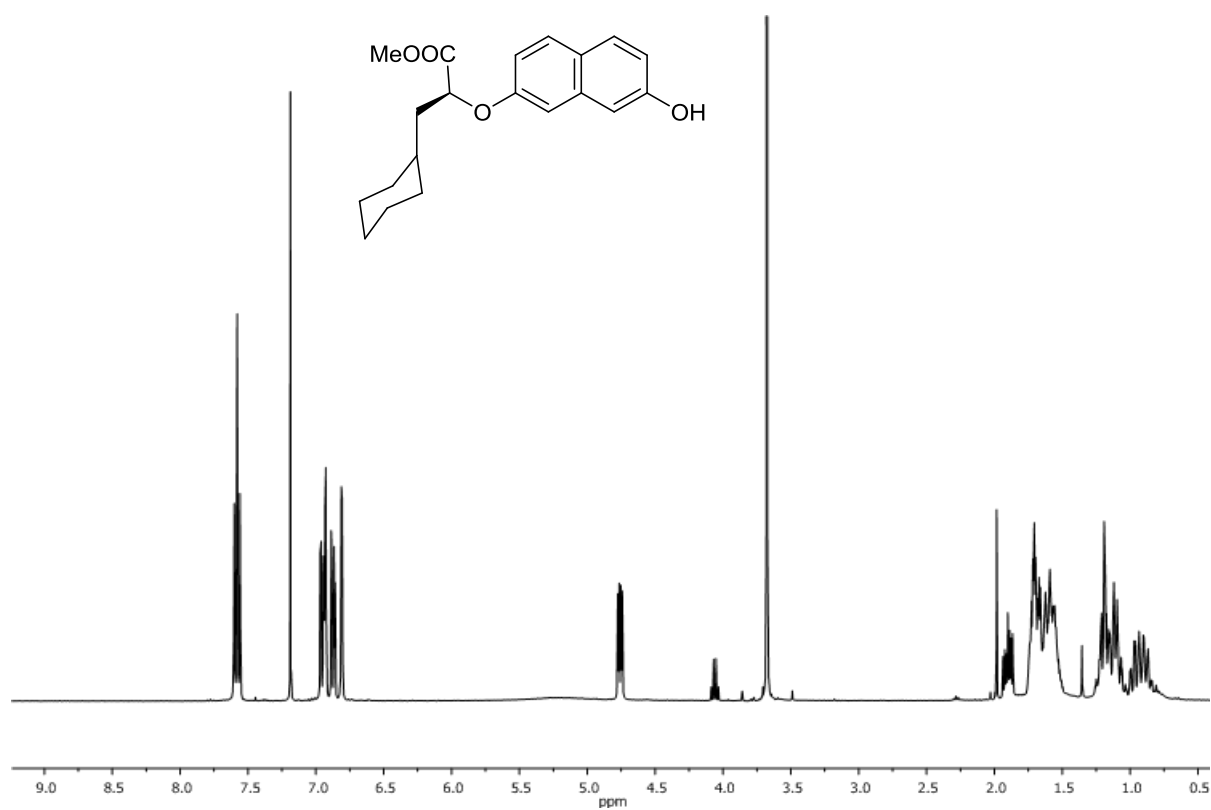
COSY (400 MHz, CDCl_3): **79**

HSQC (400 MHz, CDCl₃): 79HMBC (400 MHz, CDCl₃): 79

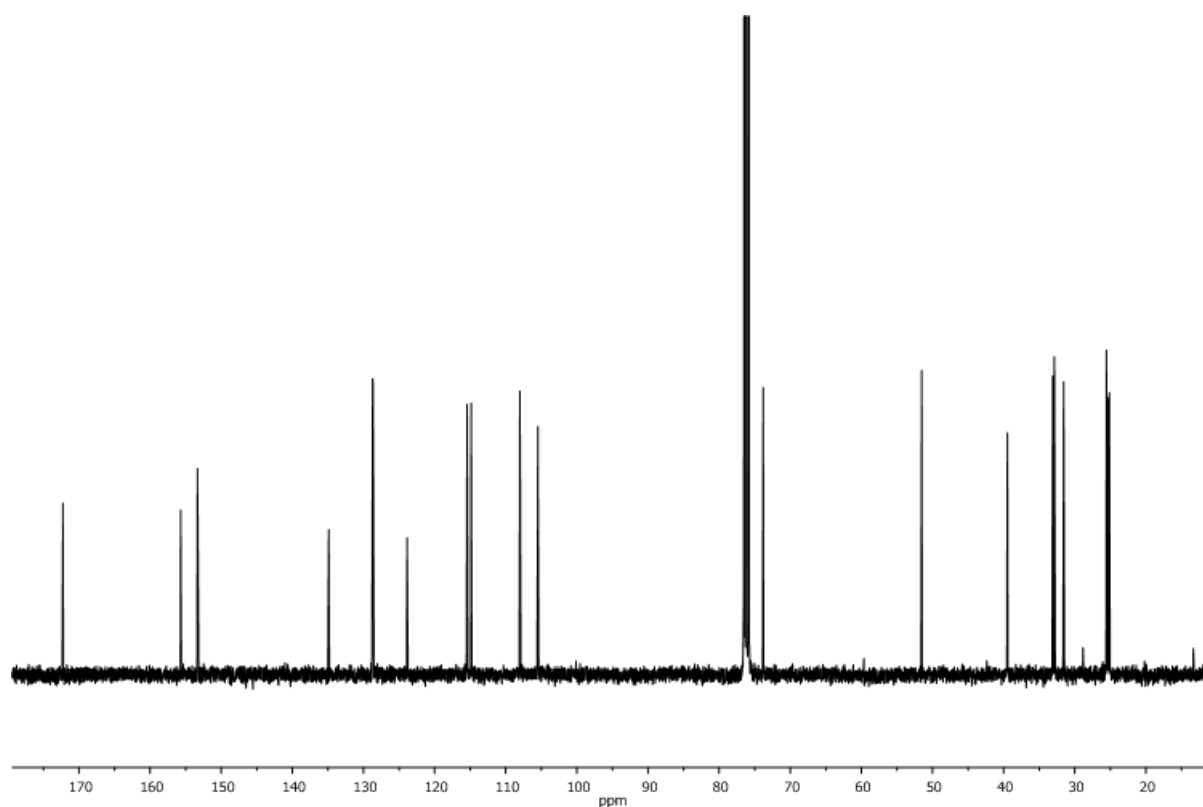


NOESY (400 MHz, CDCl₃): **79**

(S)-O-(7'-hydroxynaphth-2'-yl)-cyclohexyl-propansäuremethylester (**80**)

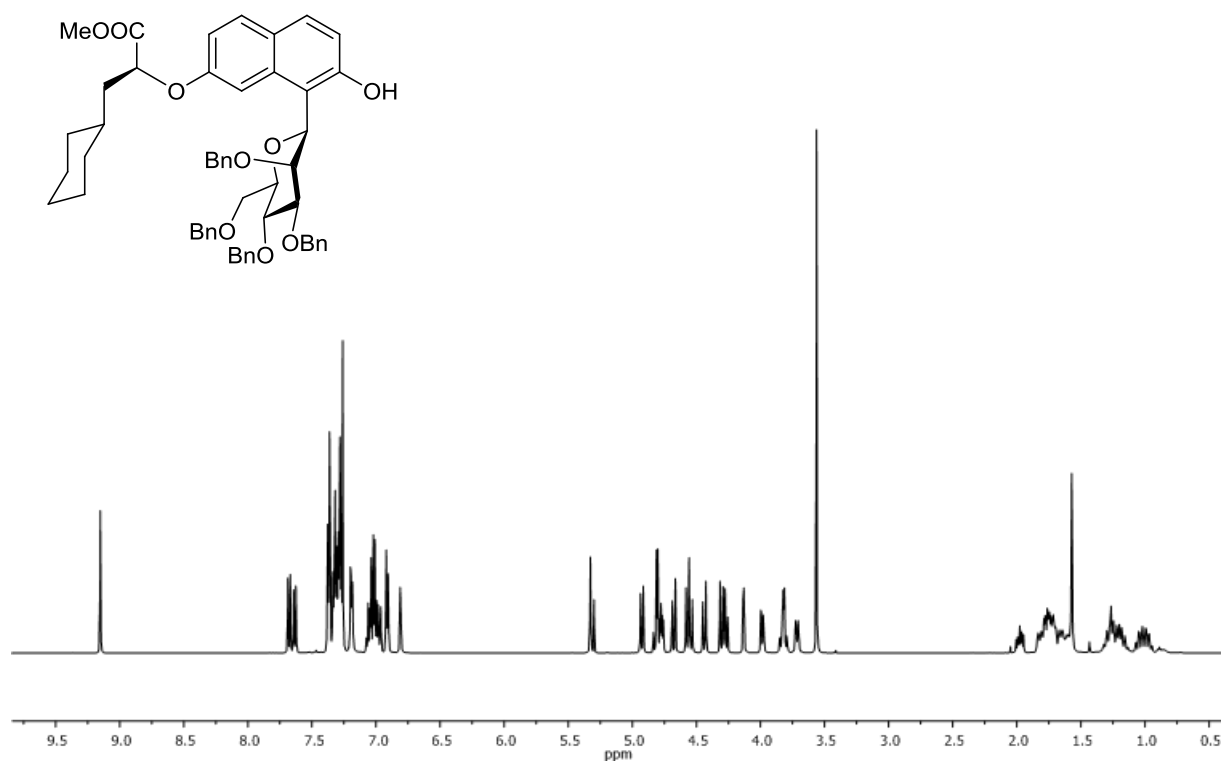


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): **80**

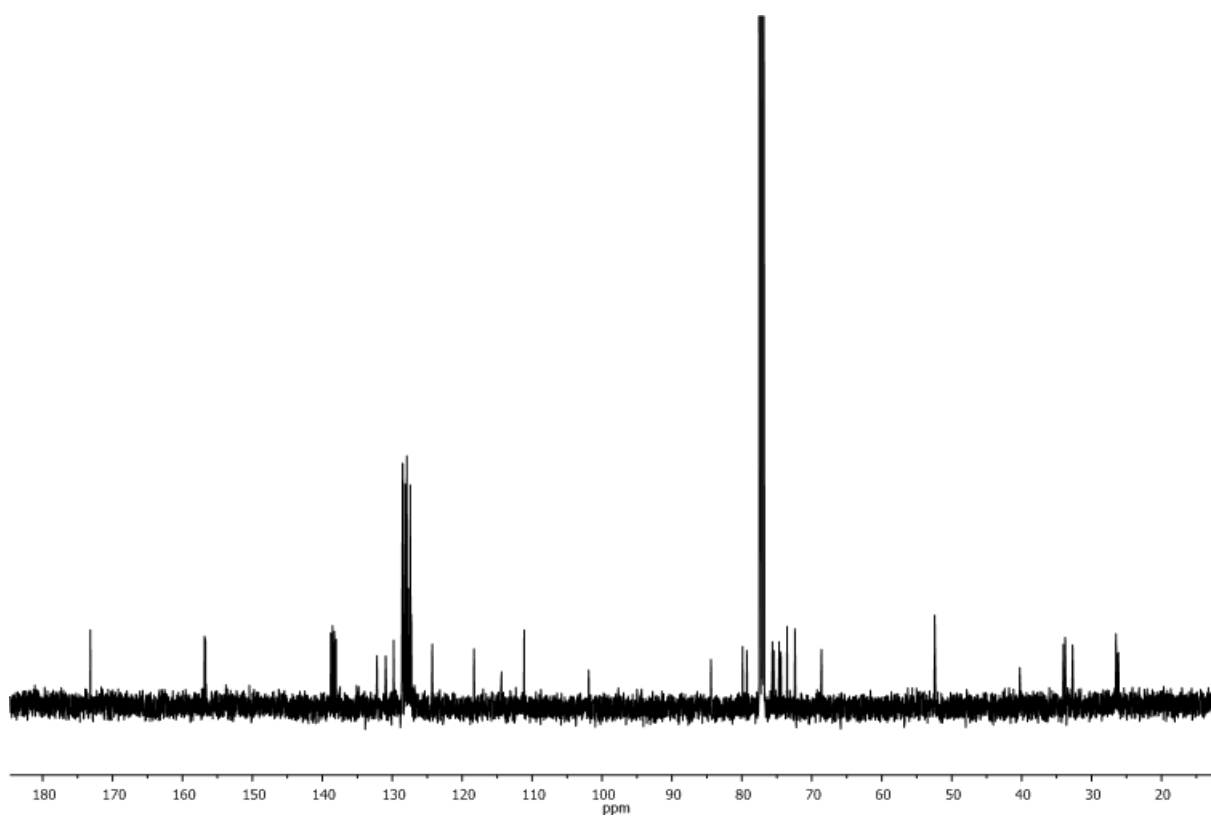


^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): **80**

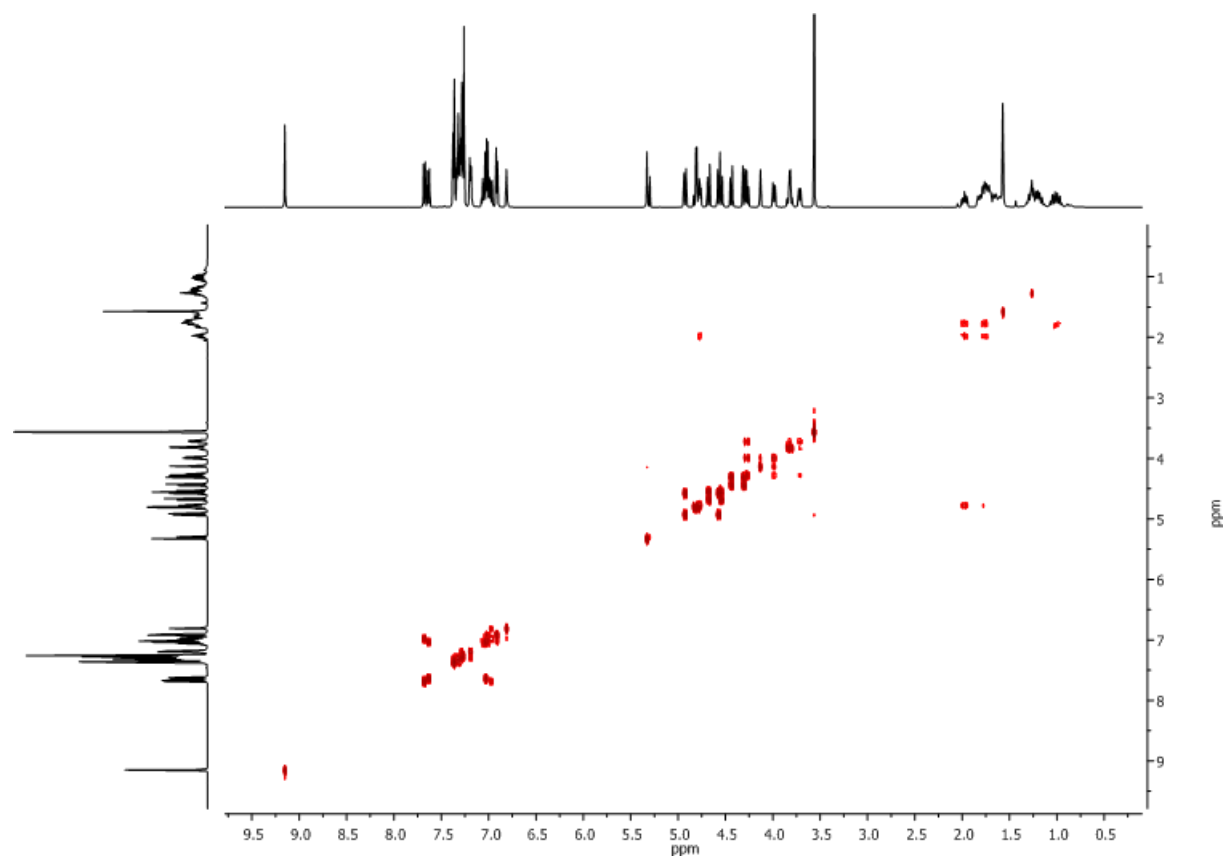
(2S)-3-Cyclohexyl-2-[7-hydroxy-8-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-mannosyl)naphthalin-2-yloxy]propionsäure-methylester (86**)**



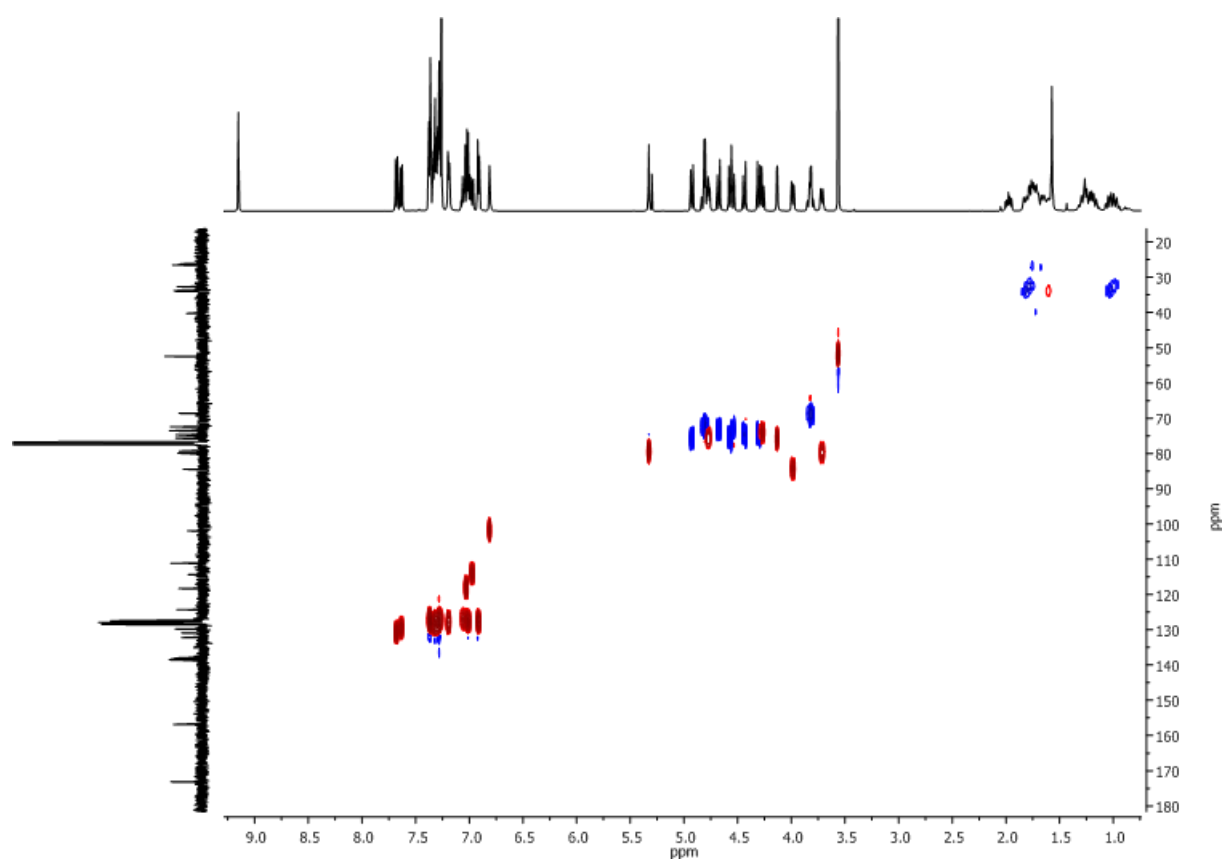
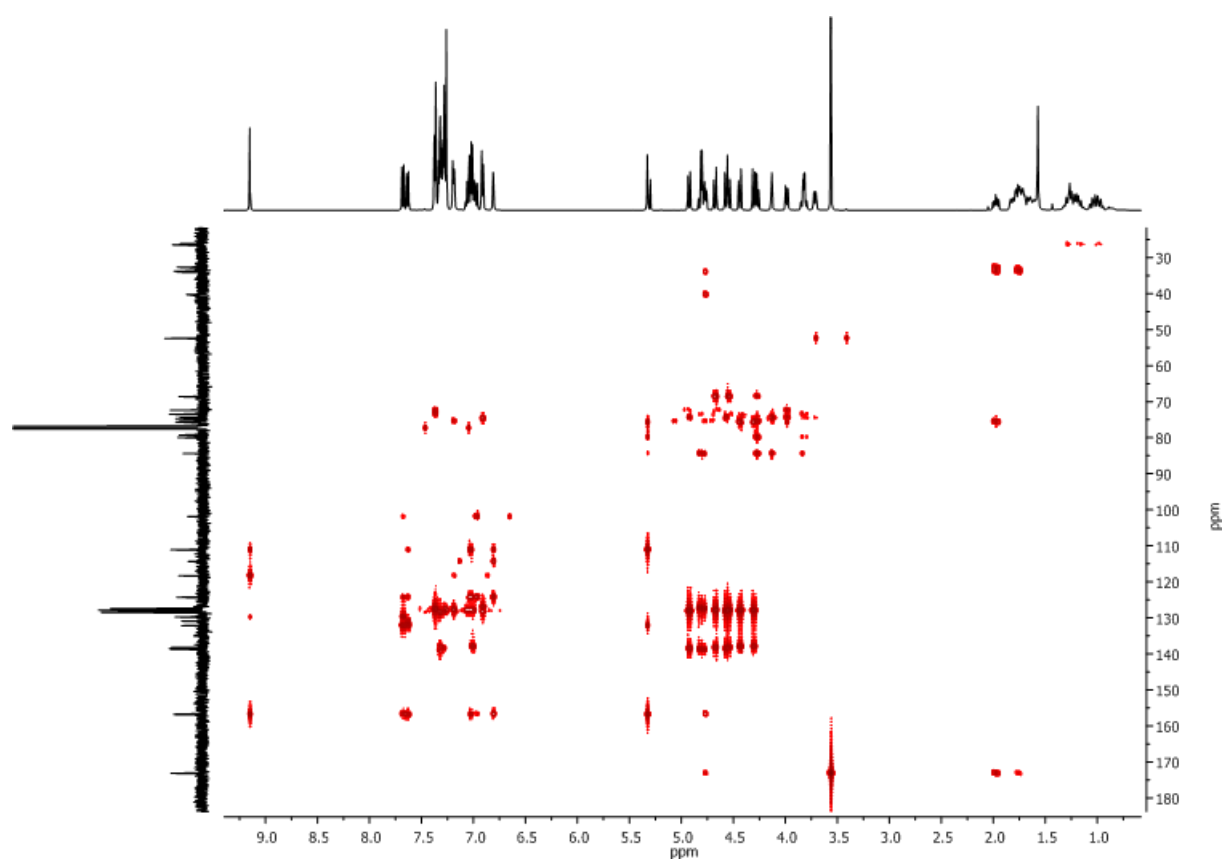
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): **86**

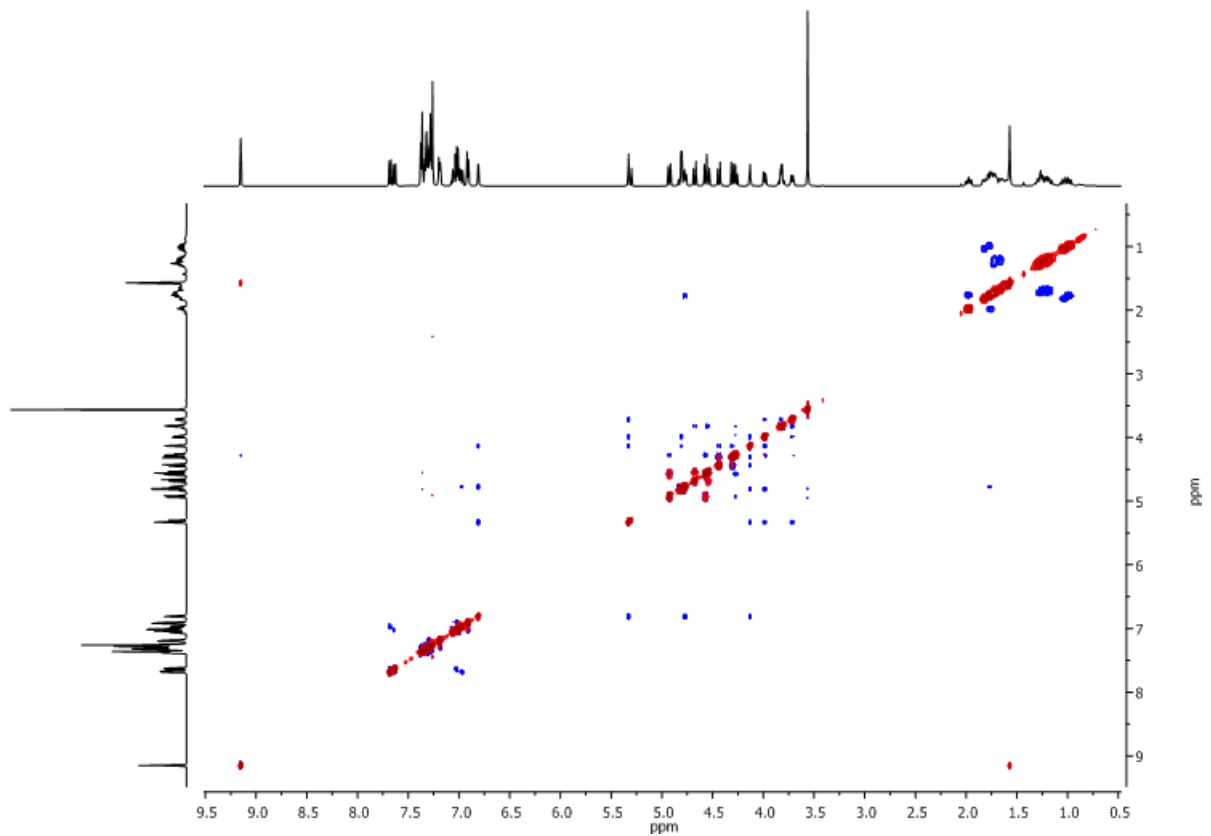


^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): **86**



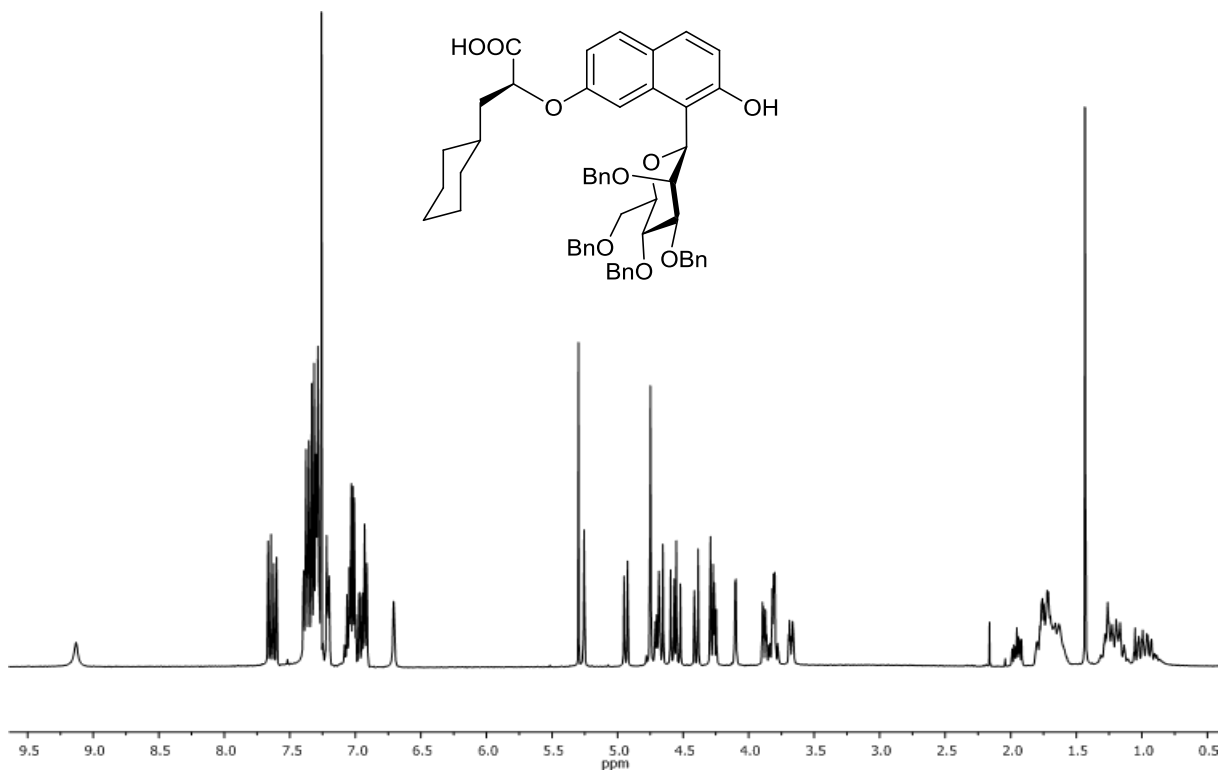
COSY (500 MHz, CDCl_3): **86**

HSQC (500 MHz, CDCl₃): **86**HMBC (500 MHz, CDCl₃): **86**

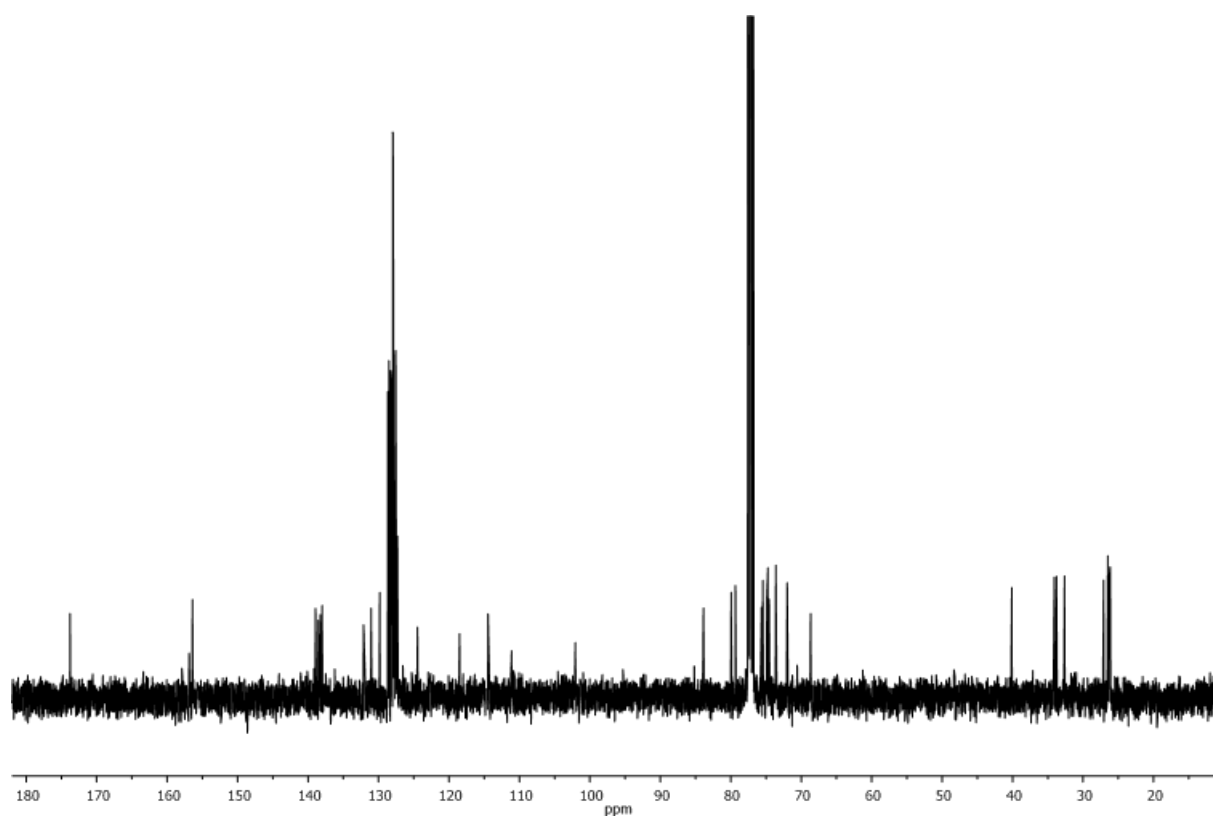


NOESY (500 MHz, CDCl₃): **86**

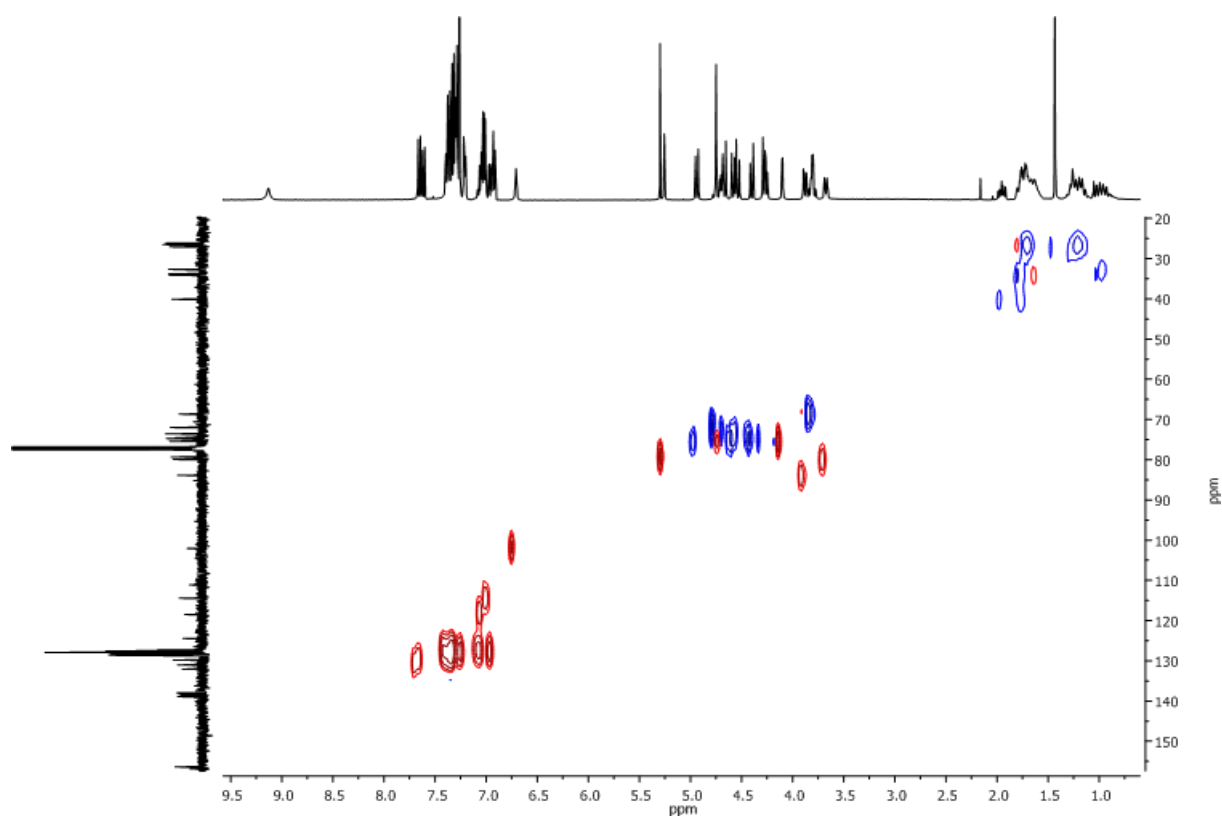
(2S)-3-Cyclohexyl-2-[7-hydroxy-8-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-mannosyl)naphthalin-2-yloxy]propionsäure (87**)**



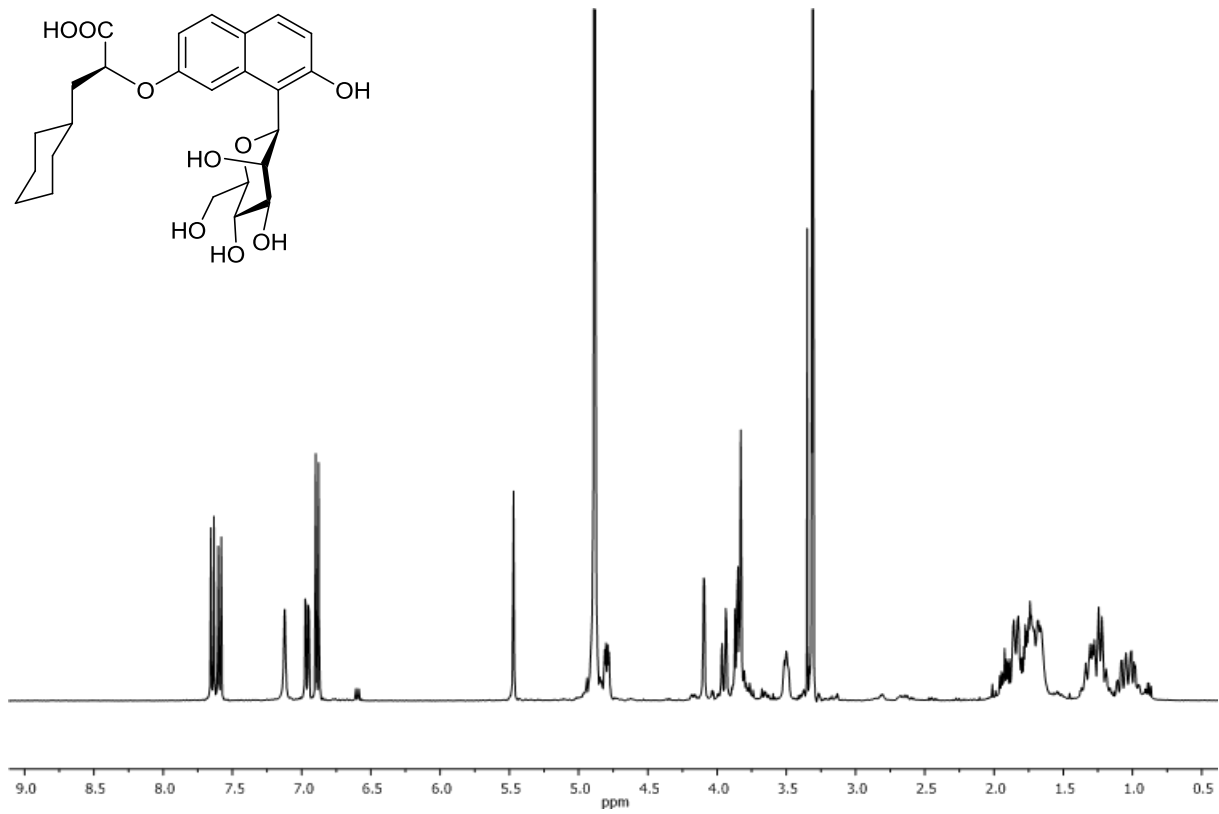
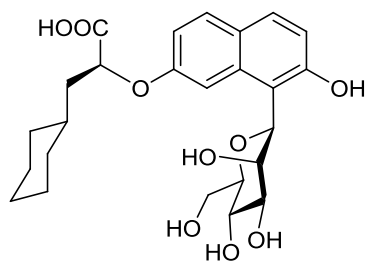
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): **87**



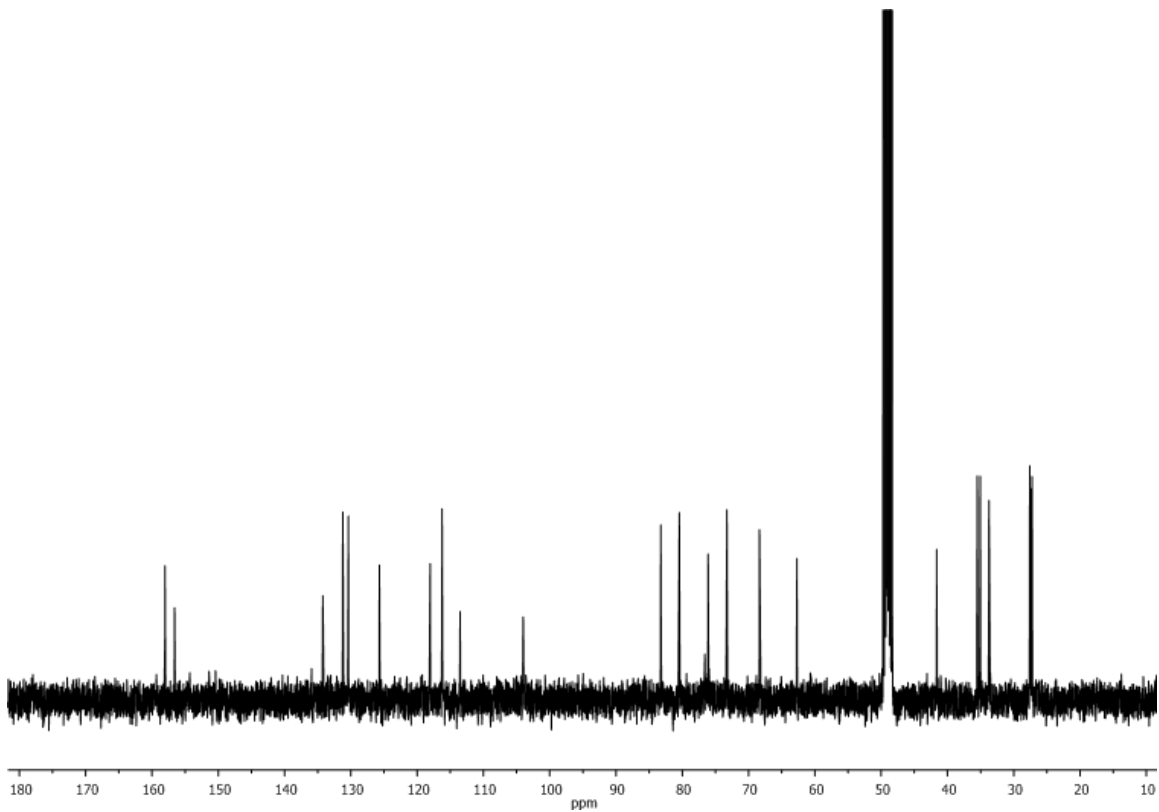
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): **87**



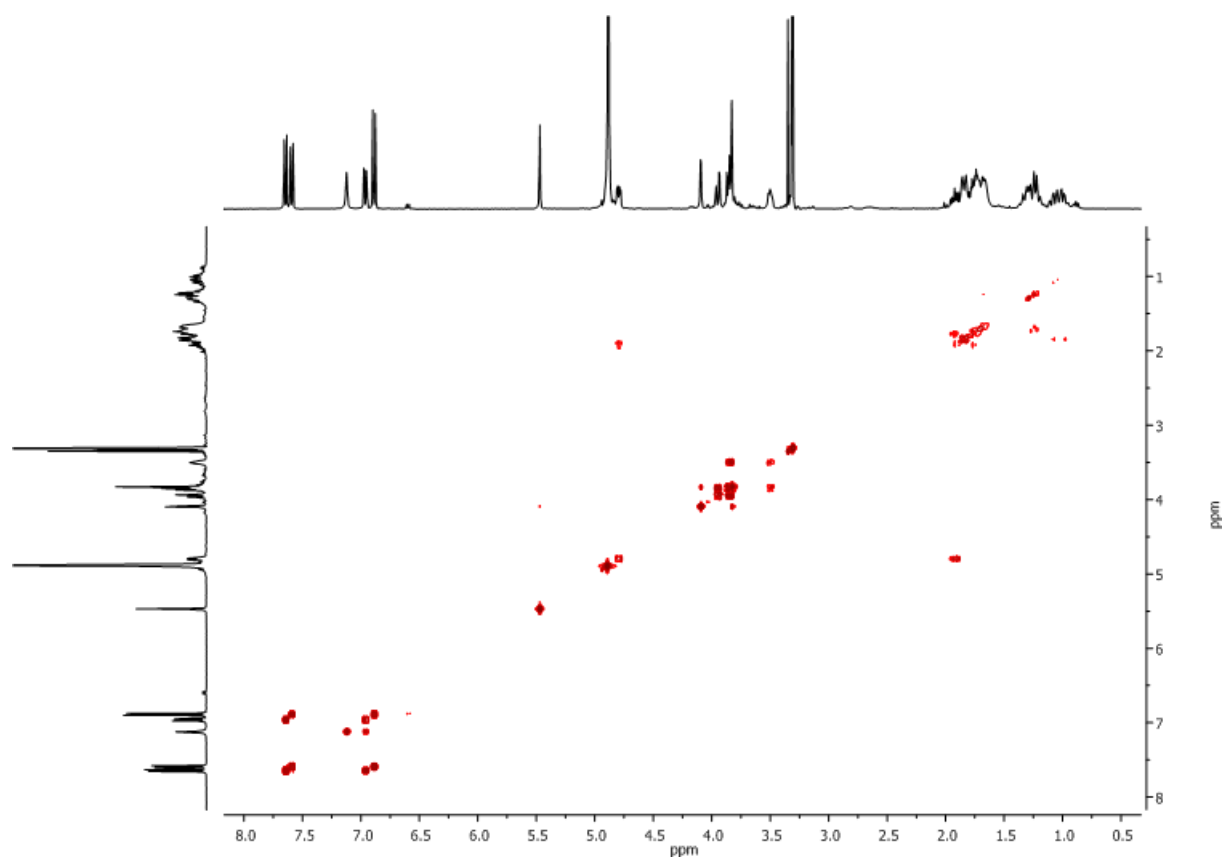
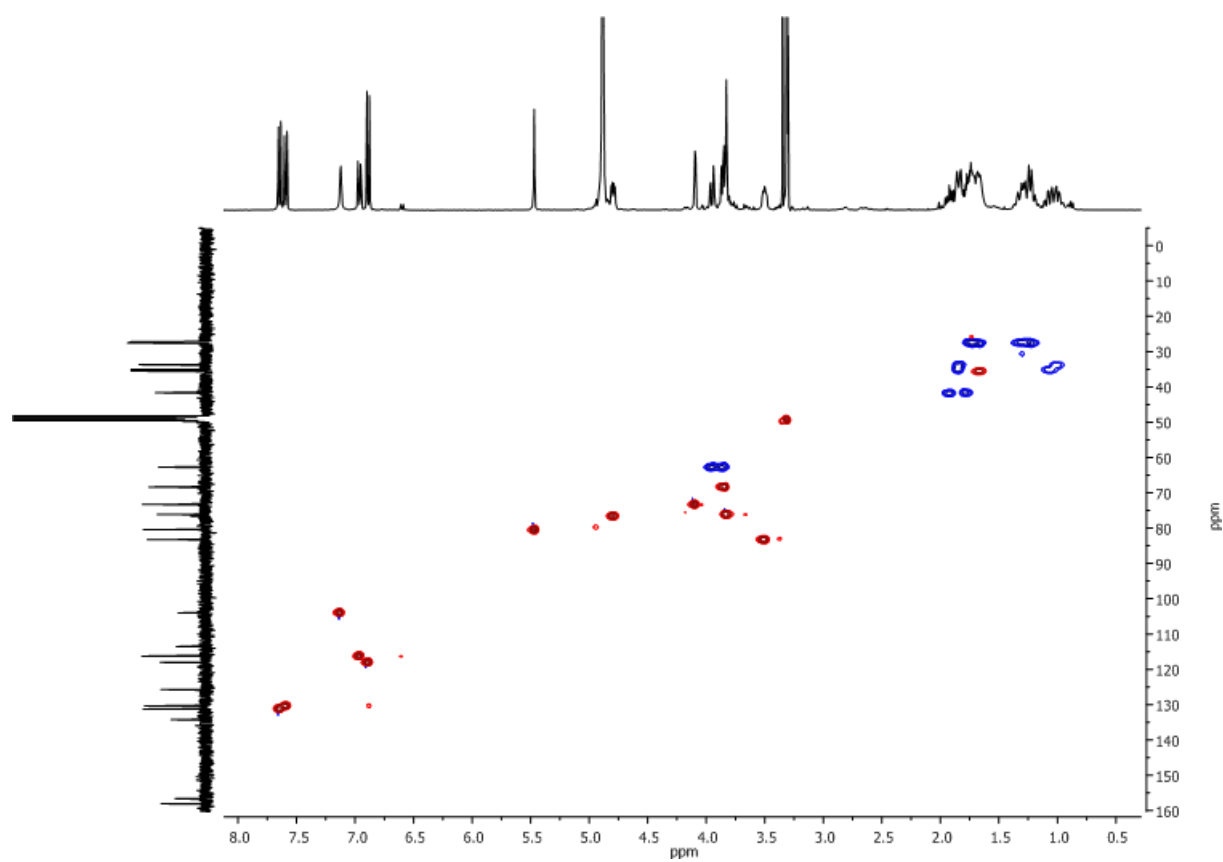
HSQC (400 MHz, CDCl_3): **87**

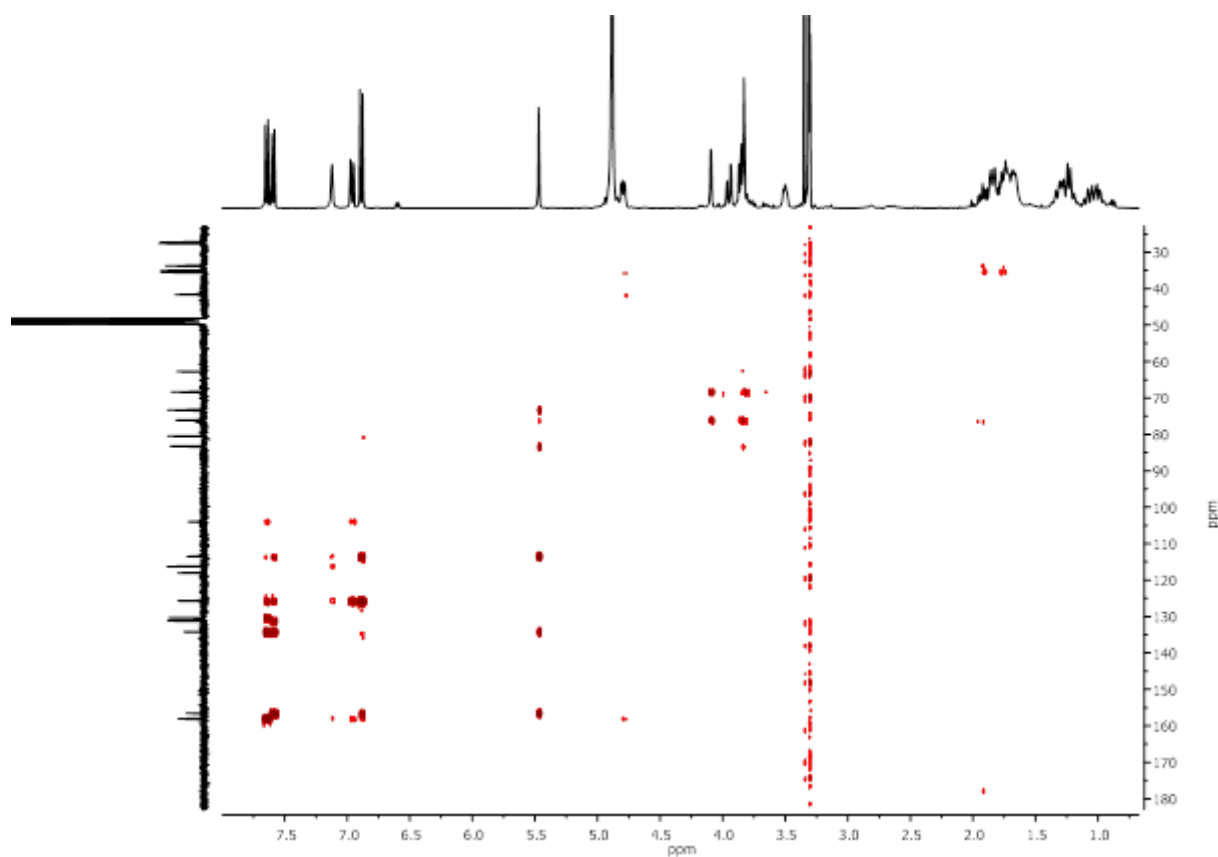
(2S)-3-Cyclohexyl-2-[7-hydroxy-8-(β -D-mannosyl)naphthalin-2-yloxy]propionsäure (88)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): **88**



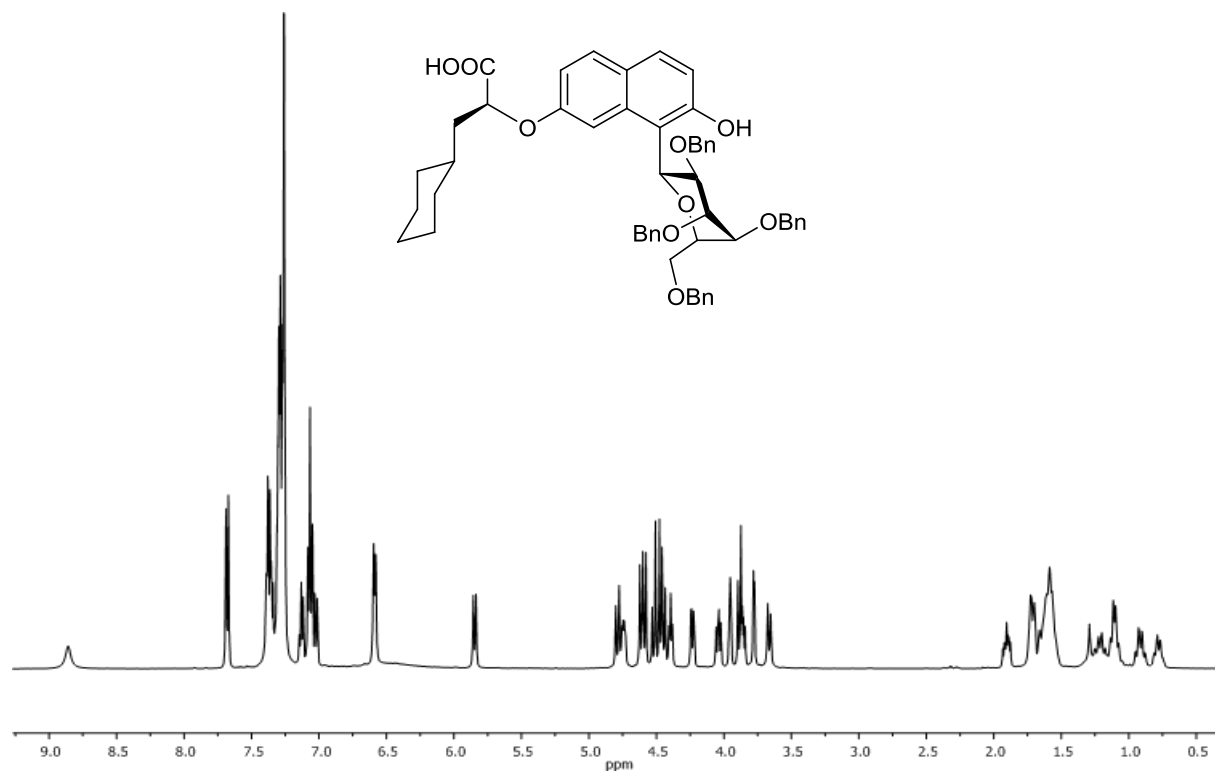
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): **88**

COSY (400 MHz, CD₃OD): **88**HSQC (400 MHz, CD₃OD): **88**

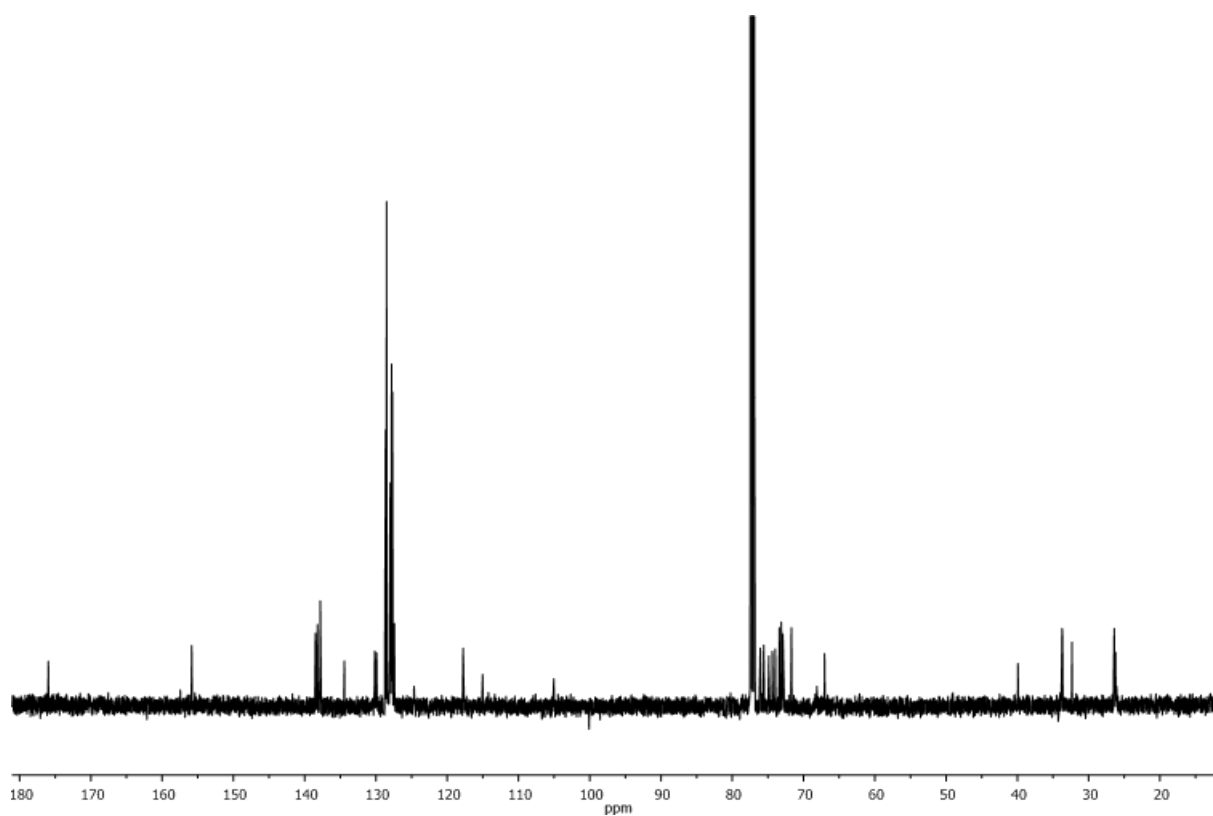
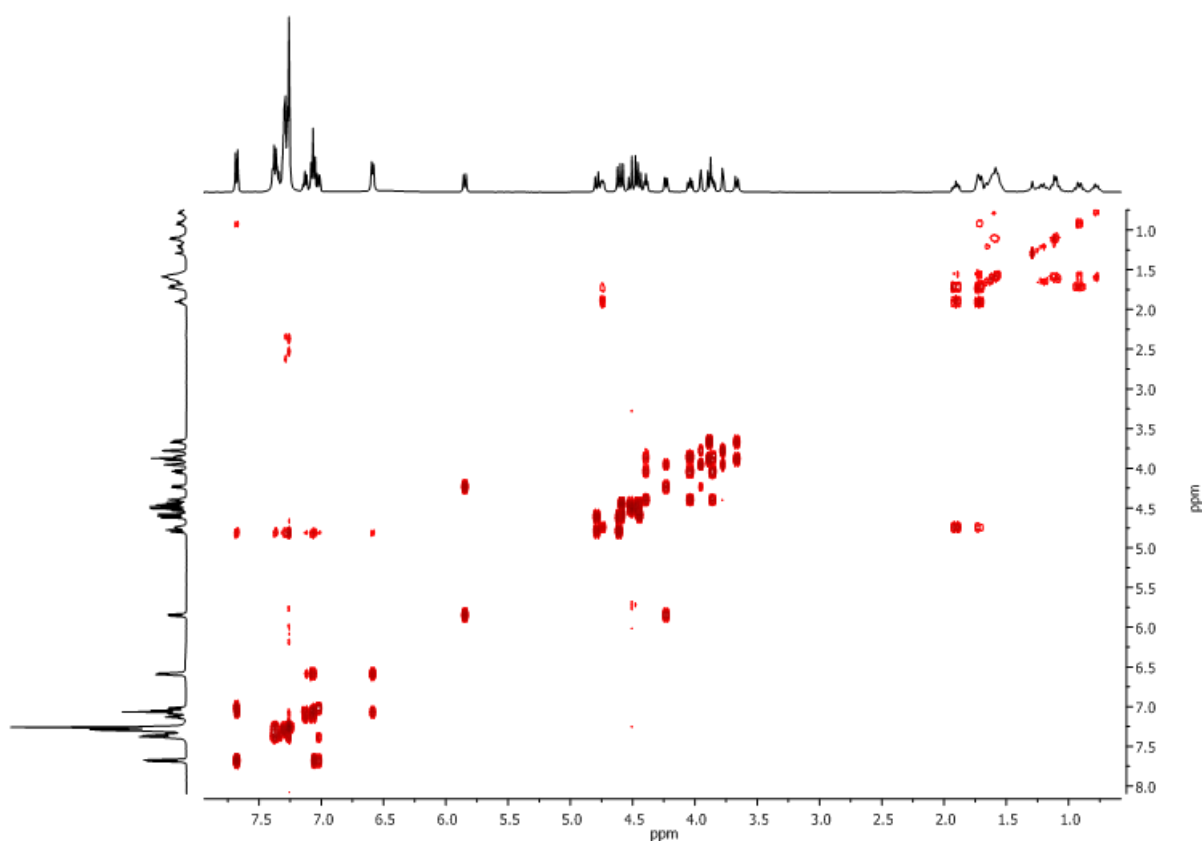


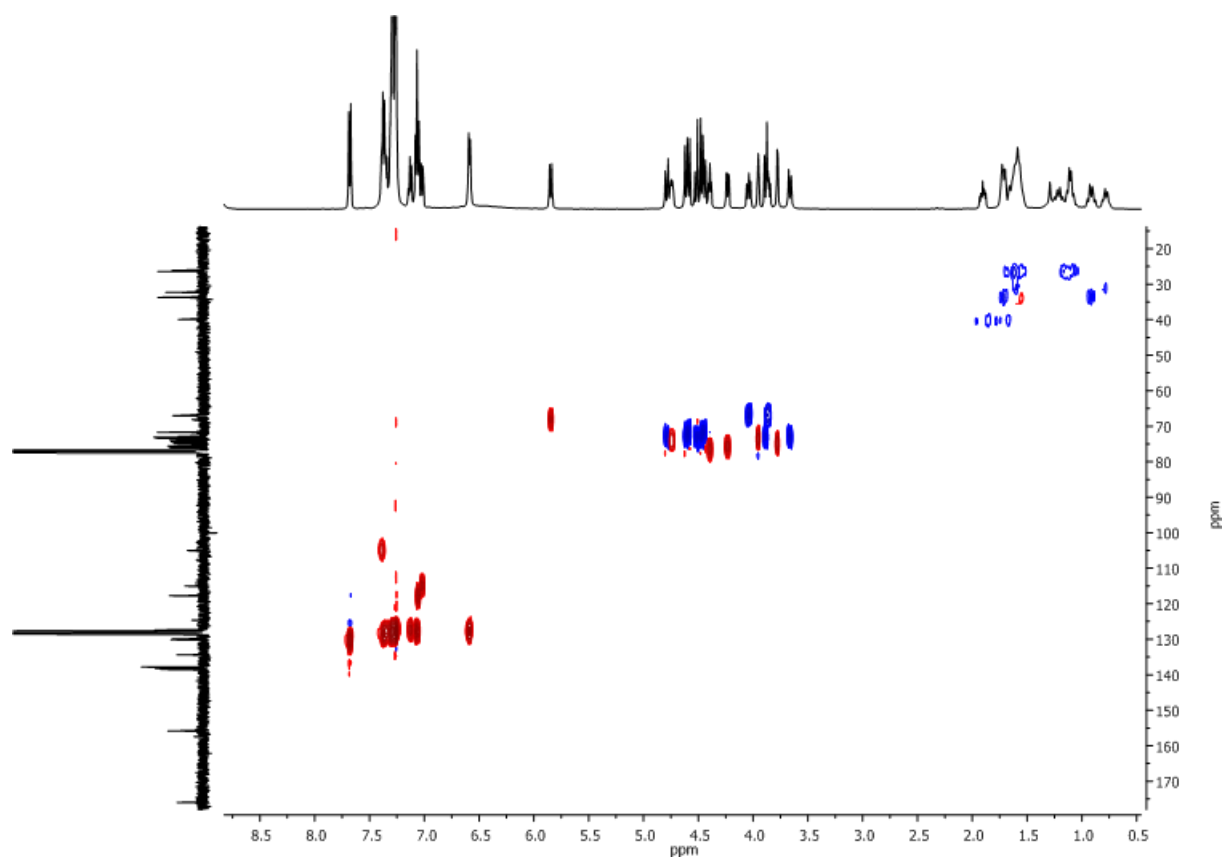
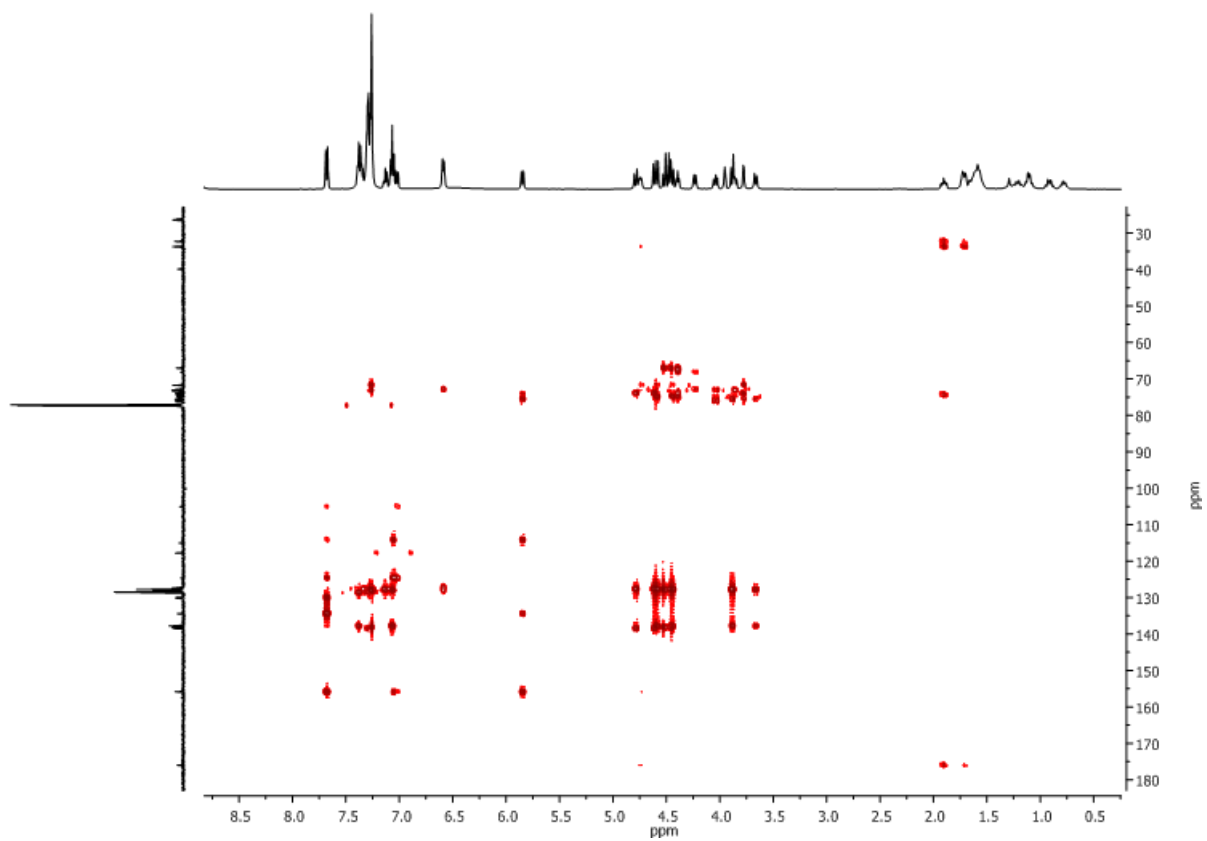
HMBC (400 MHz, CD₃OD): **88**

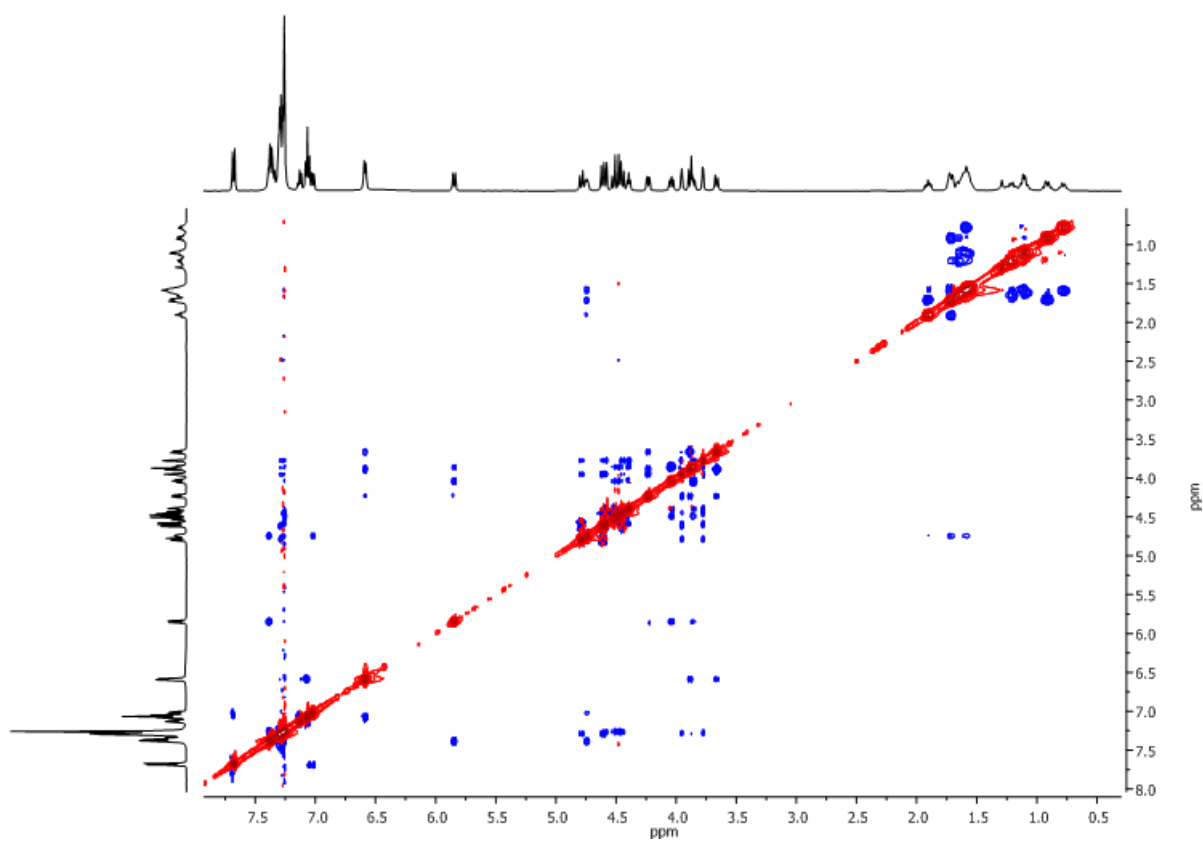
(2*S*)-3-Cyclohexyl-2-[7-hydroxy-8-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannosyl)naphthalin-2-yloxy]propionsäure (**90**)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): **90**

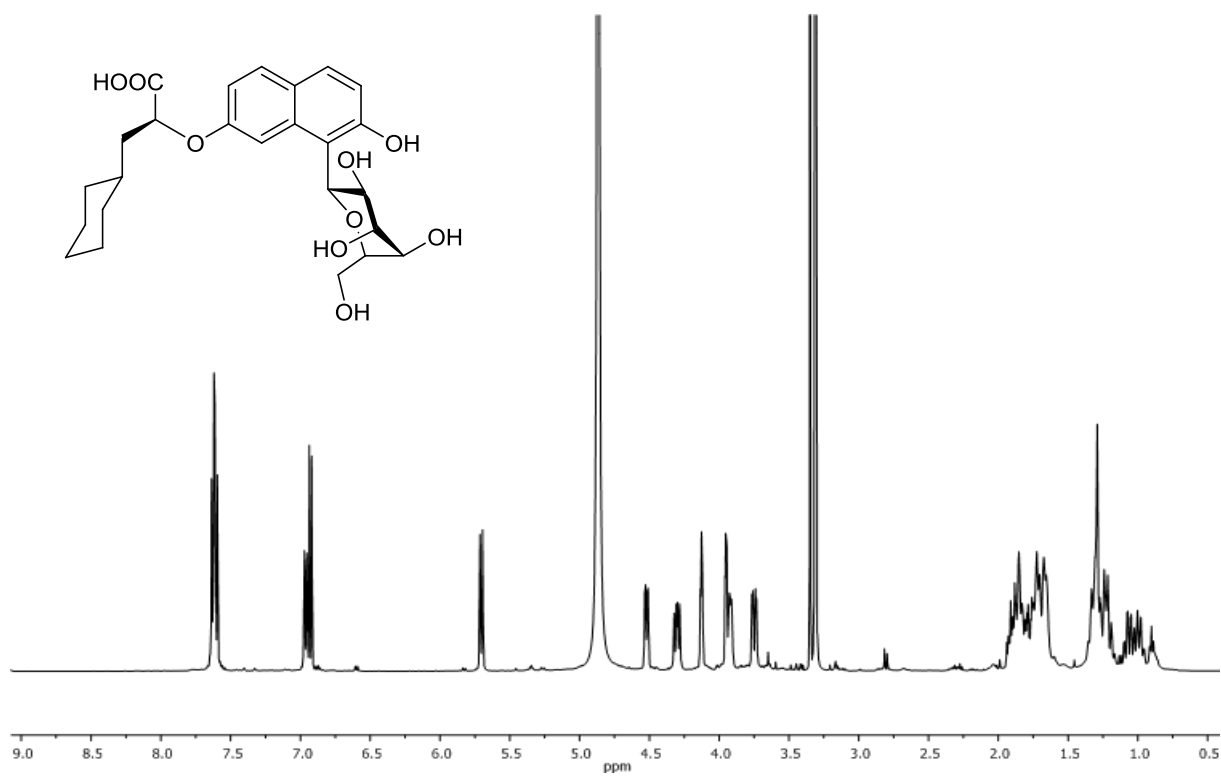
 ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): **90**COSY (500 MHz, CDCl_3): **90**

HSQC (500 MHz, CDCl₃): **90**HMBC (500 MHz, CDCl₃): **90**

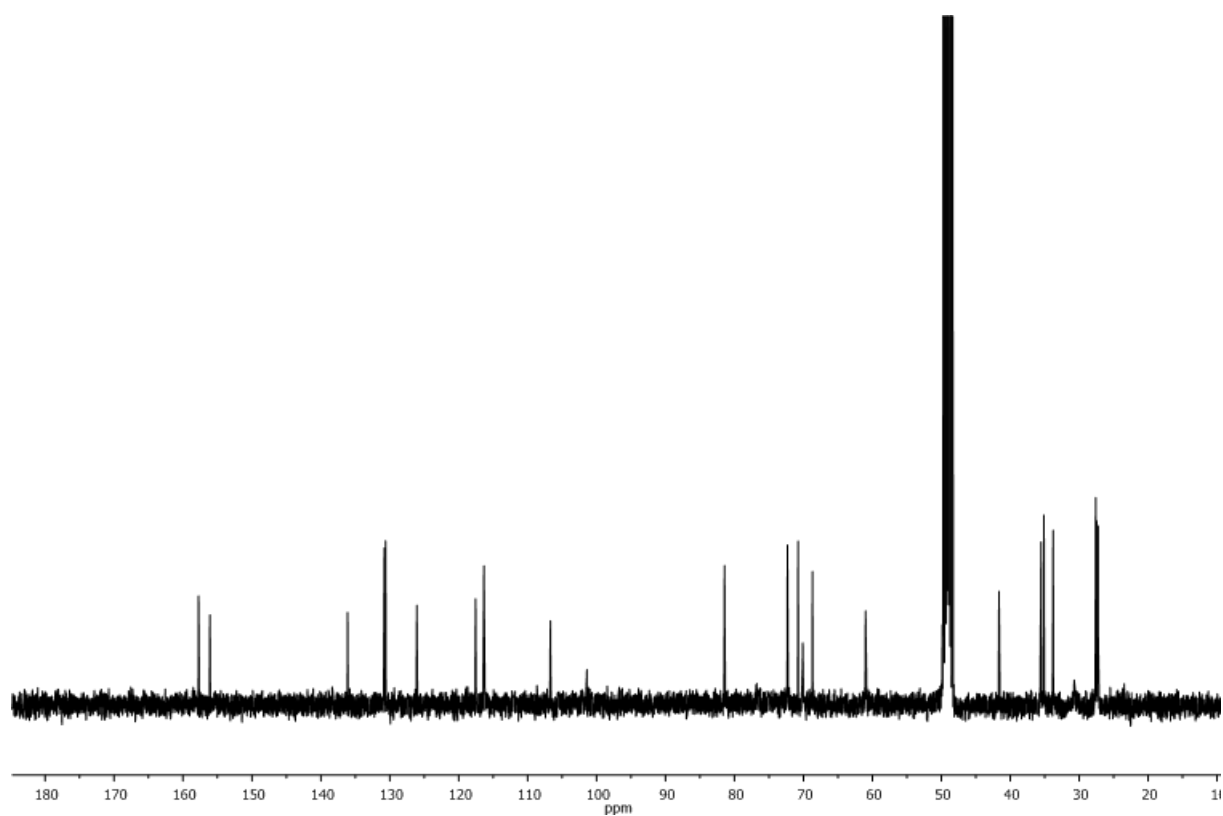


NOESY (500 MHz, CDCl₃): **90**

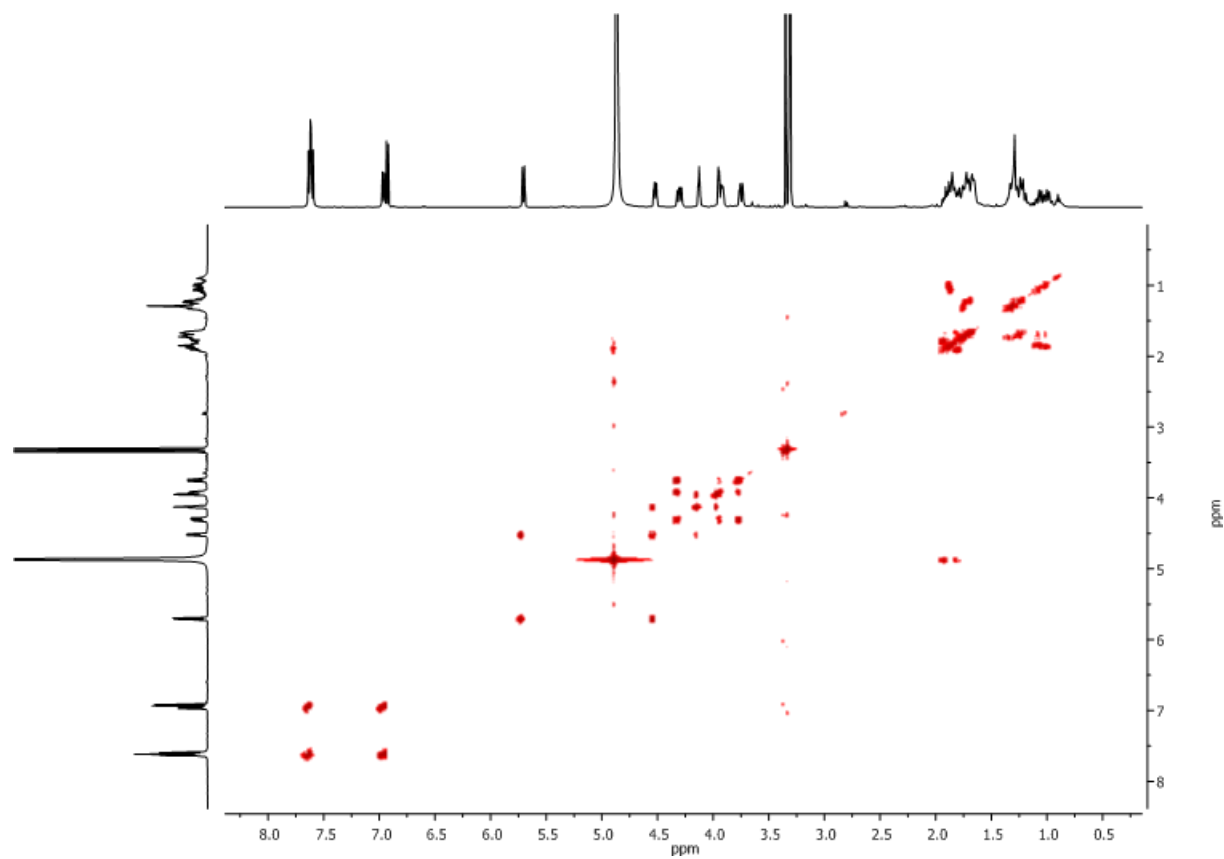
(2*S*)-3-Cyclohexyl-2-[7-hydroxy-8-(α -D-mannosyl)naphthalin-2-yloxy]propionsäure (**38**)



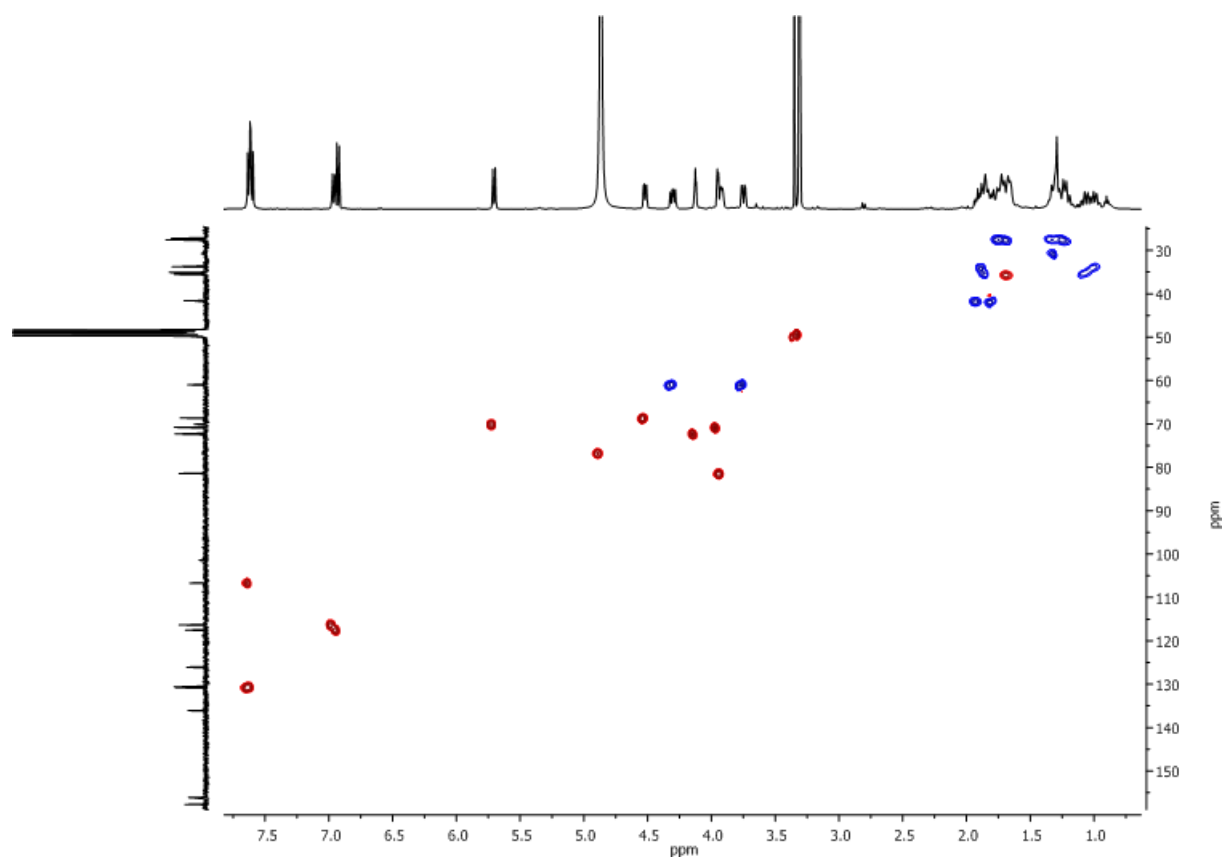
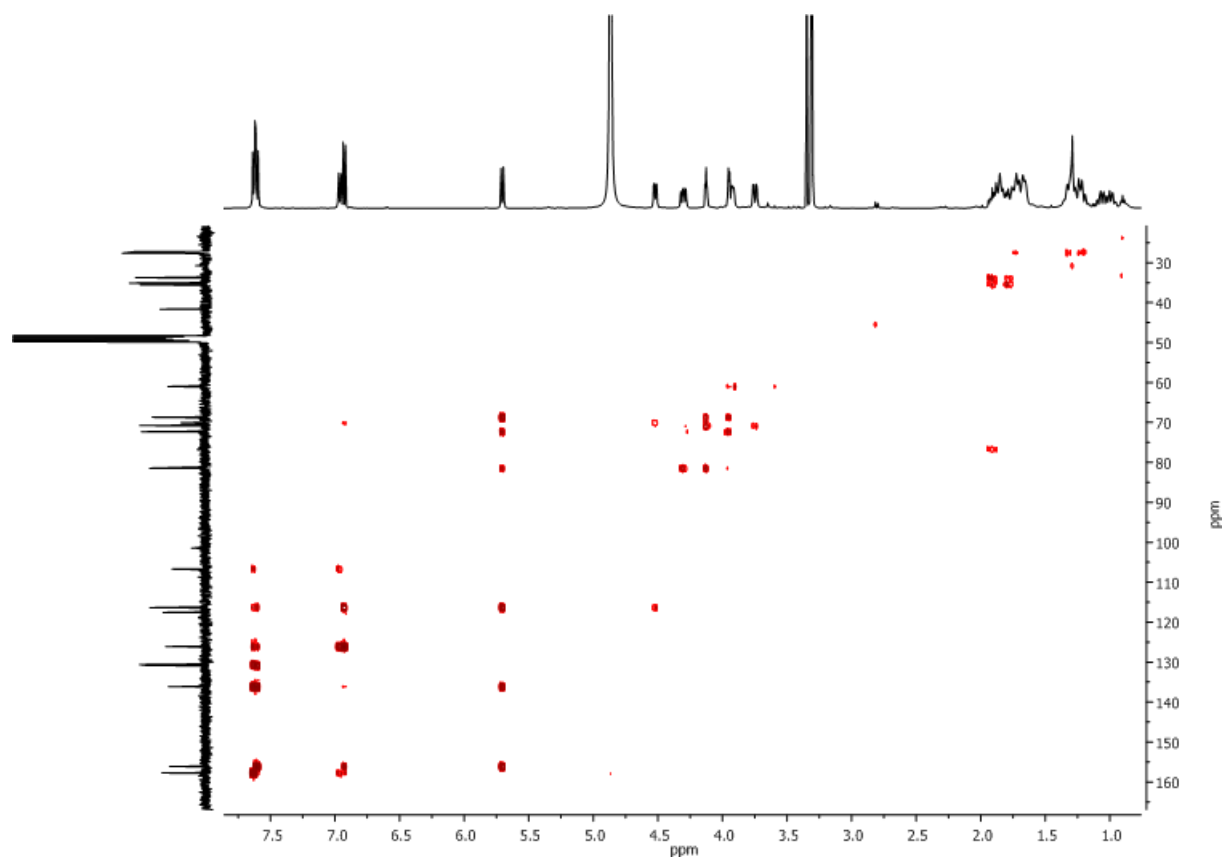
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): **38**

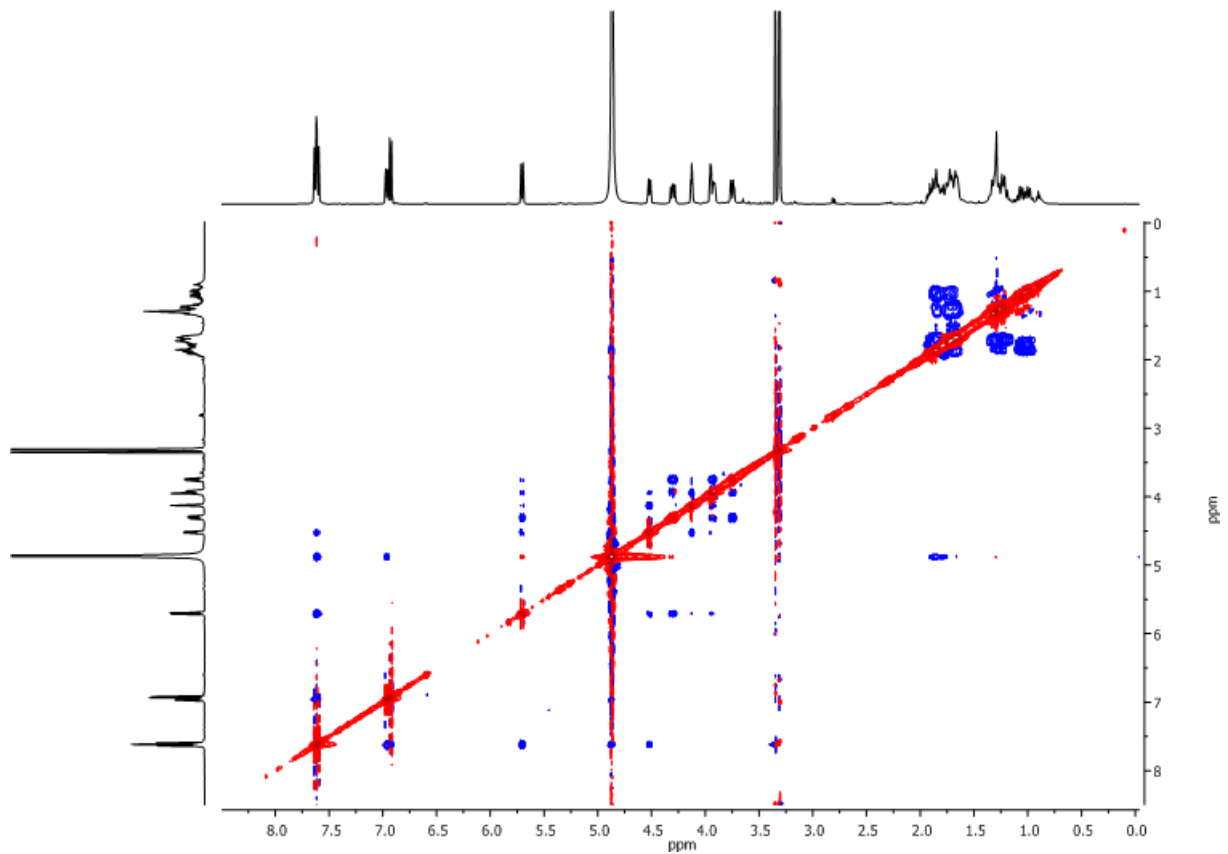


^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): **38**



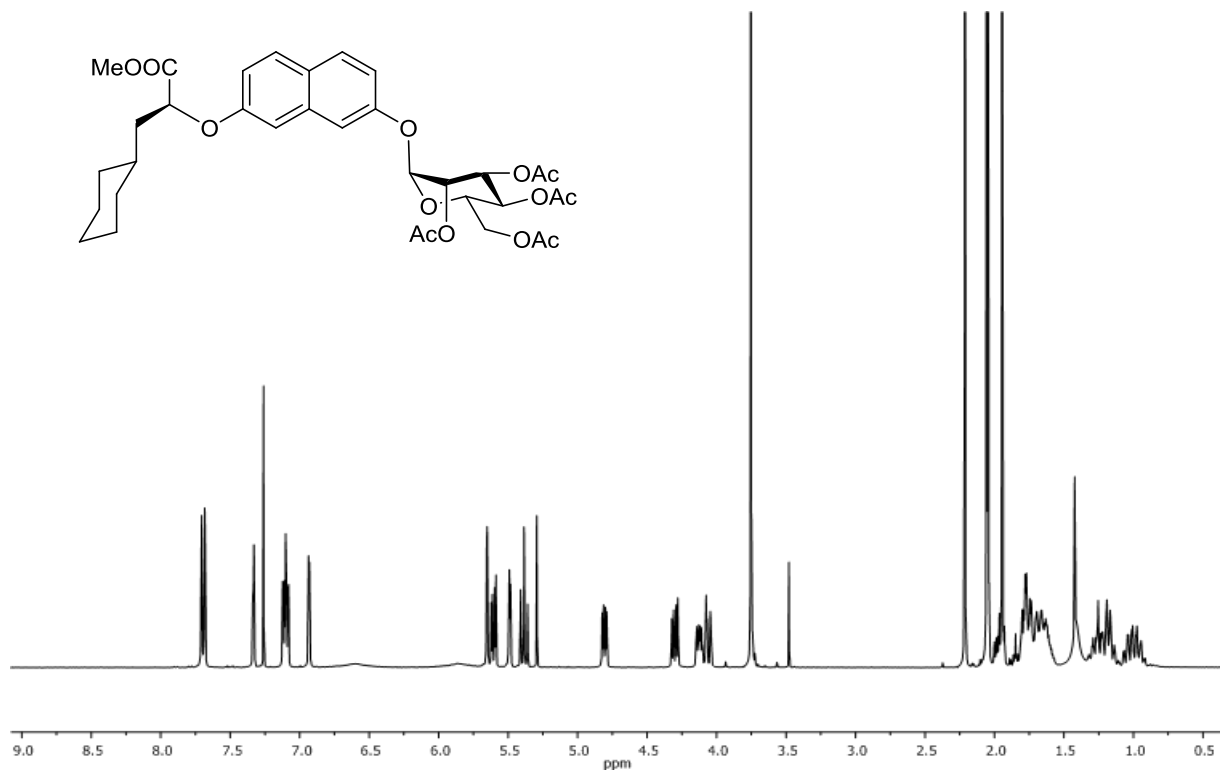
COSY (500 MHz, CDCl_3): **38**

HSQC (500 MHz, CDCl₃): **38**HMBC (500 MHz, CDCl₃): **38**

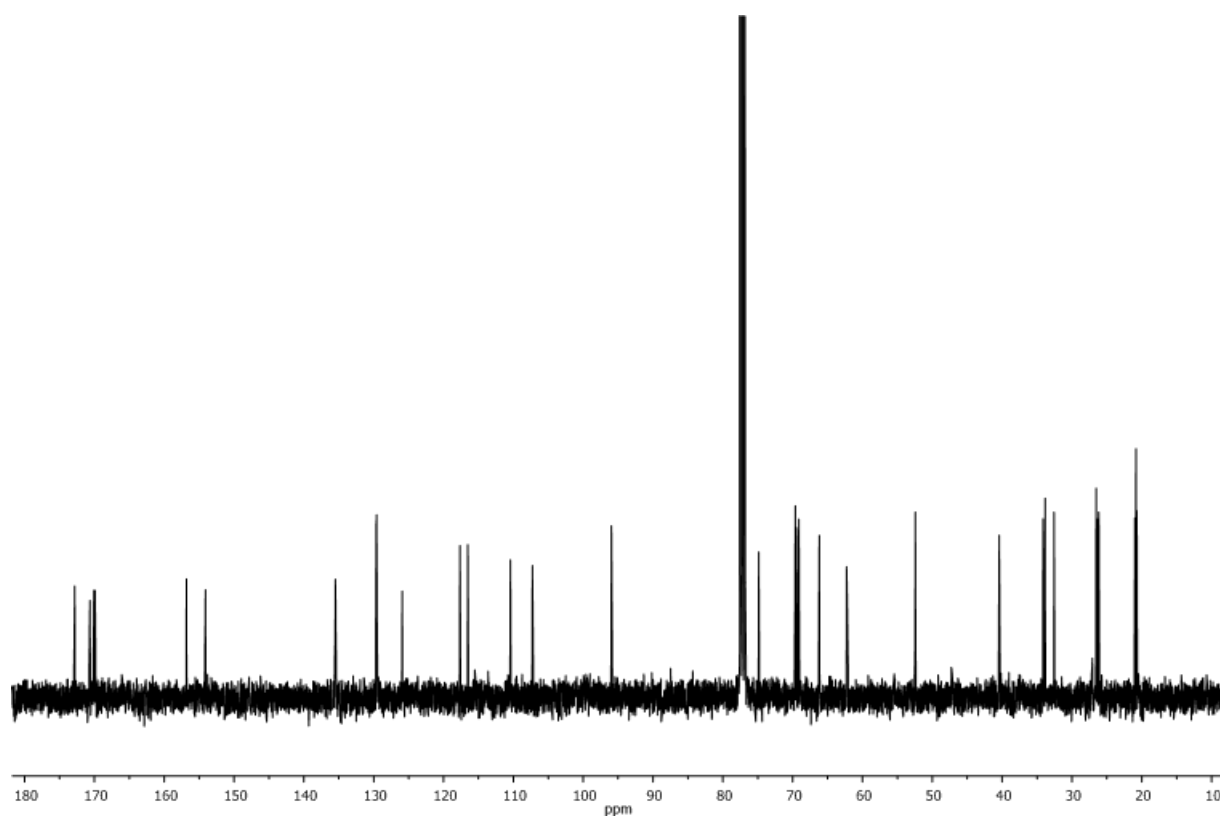
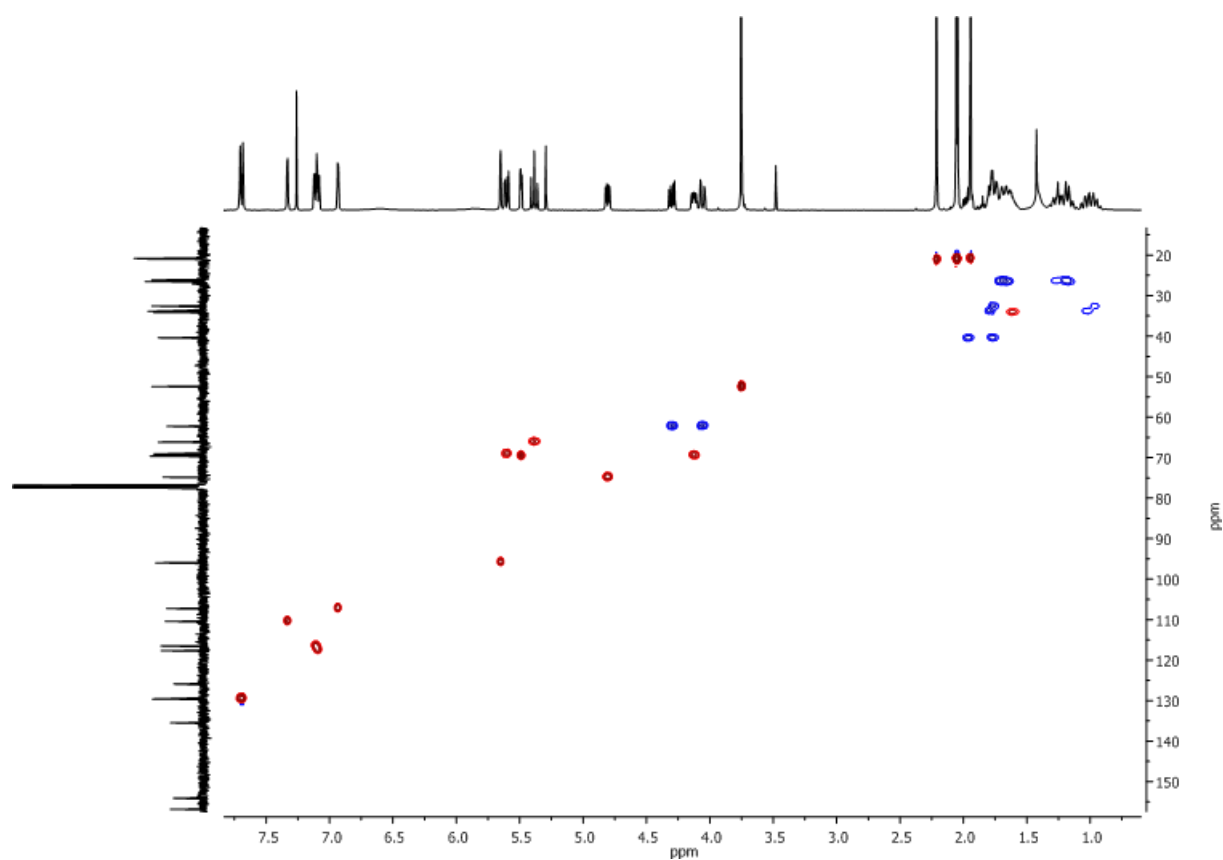


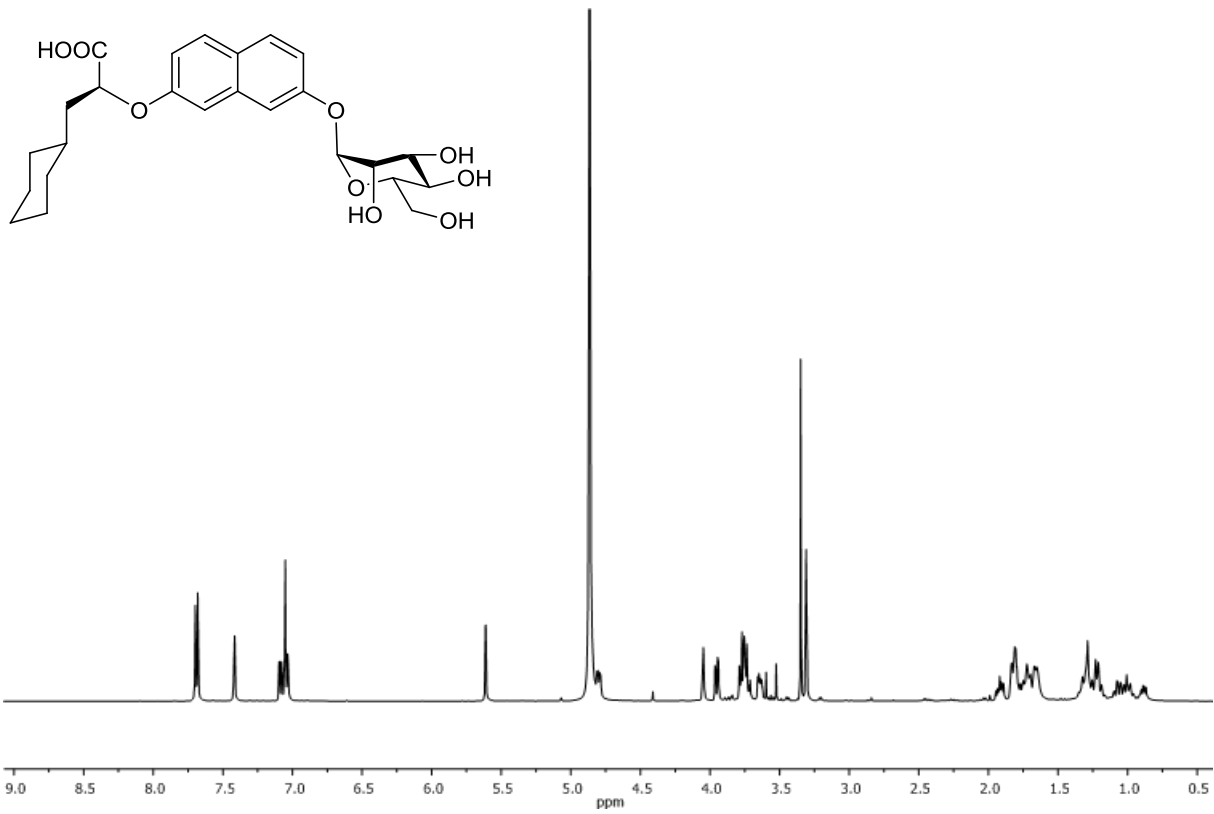
NOESY (500 MHz, CDCl_3): **38**

(2S)-3-Cyclohexyl-2-[7-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannosyloxy)naphthalin-2-yloxy]-propionsäure-methylester (95**)**

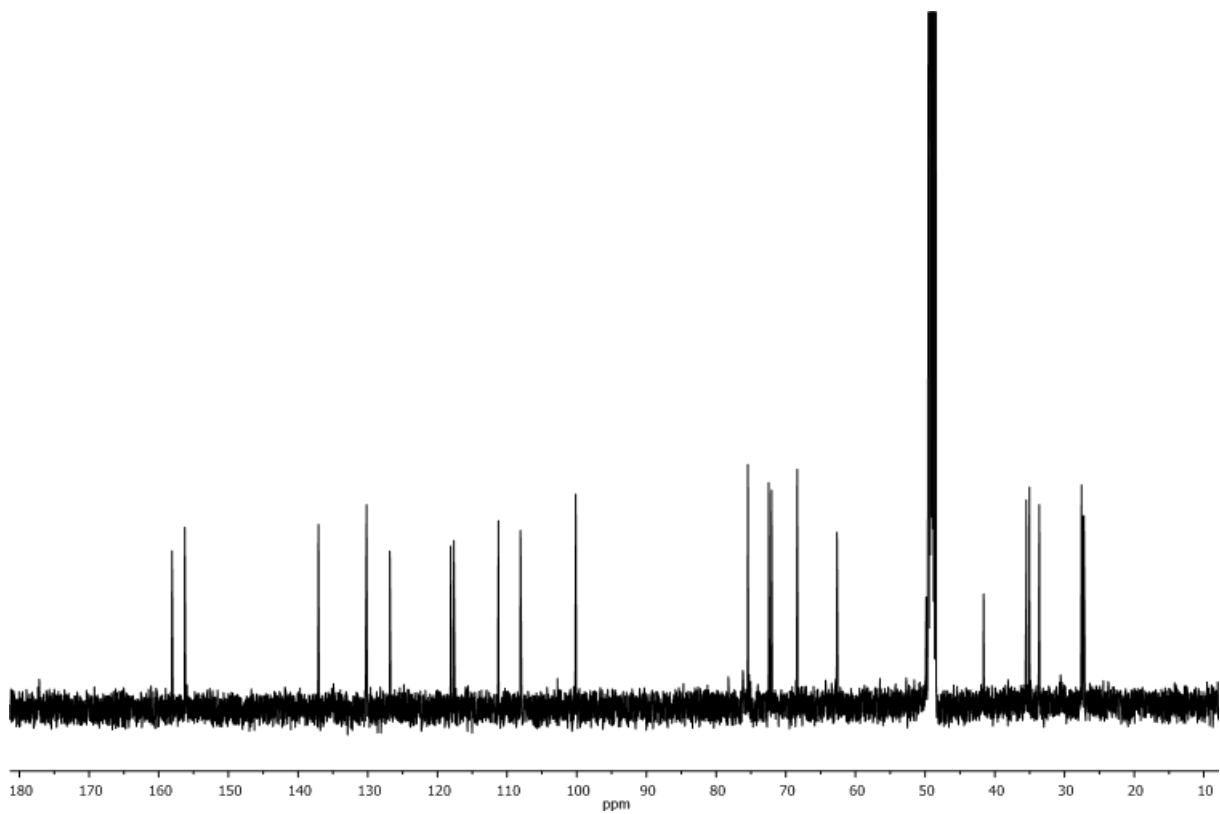


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): **95**

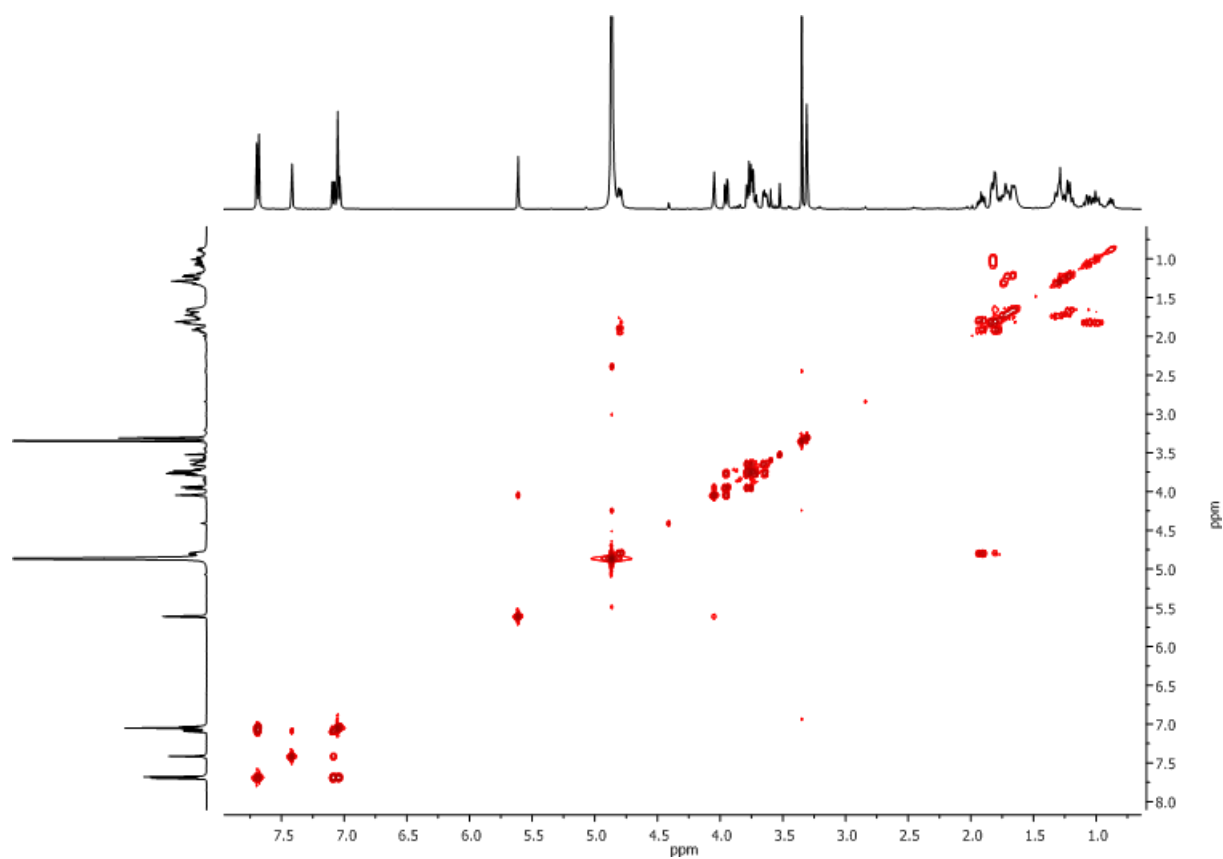
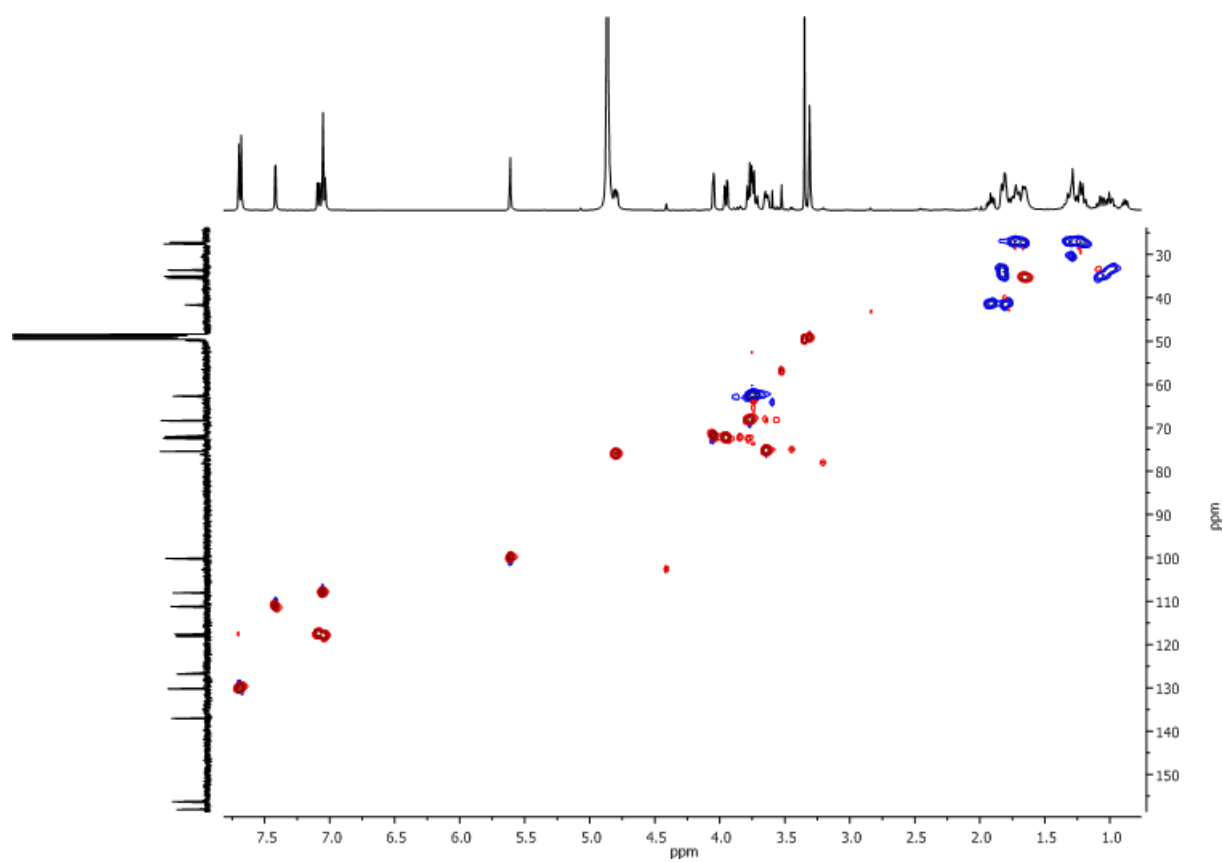
 ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): **95**HSQC (400 MHz, CDCl_3): **95**

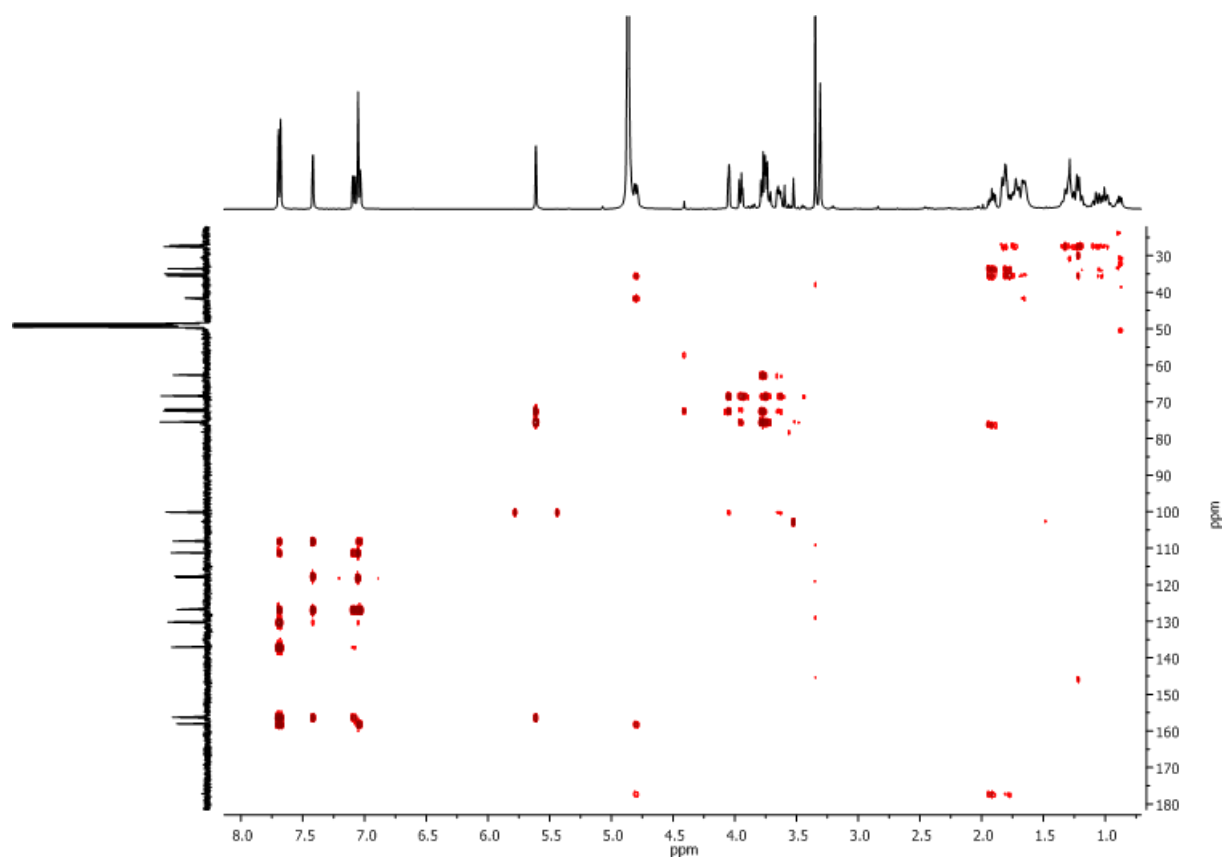
(2*S*)-3-Cyclohexyl-2-[7-(α -D-mannosyloxy)naphthalin-2-yloxy]-propionsäure (96)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): **96**



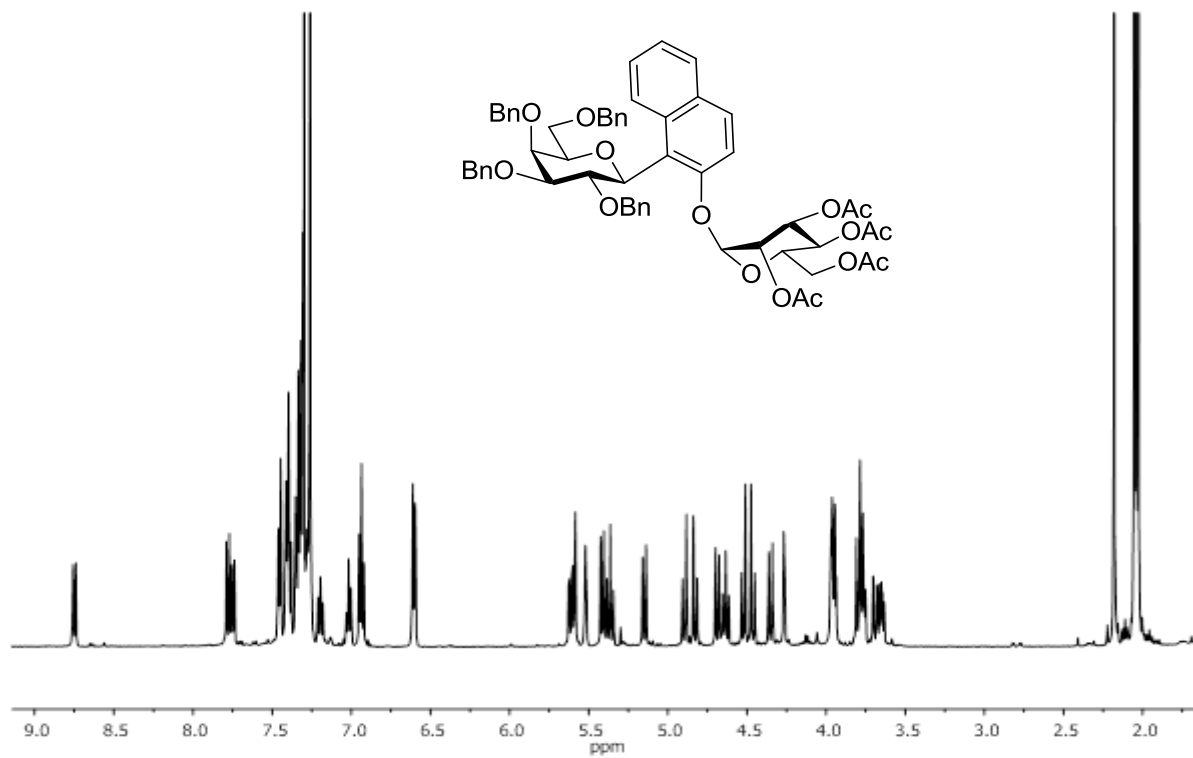
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): **96**

COSY (500 MHz, CDCl_3): **96**HSQC (500 MHz, CDCl_3): **96**

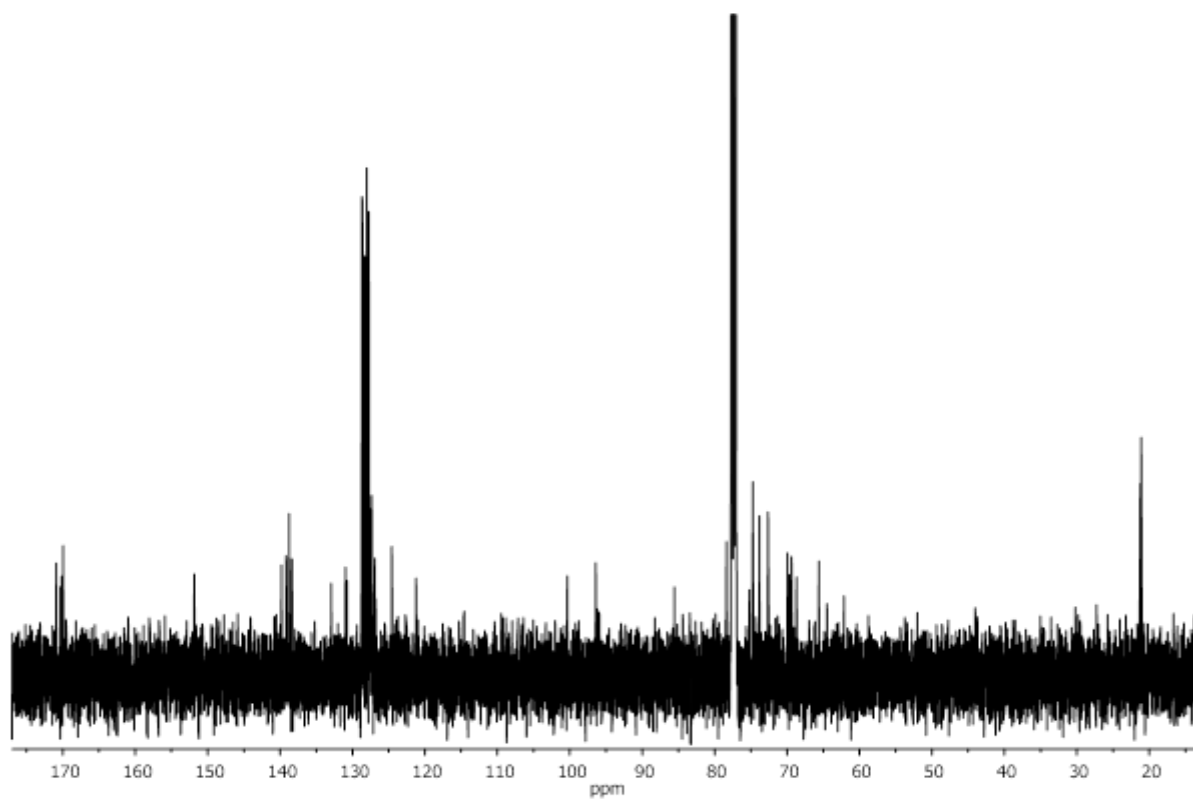


HMBC (500 MHz, CDCl₃): **96**

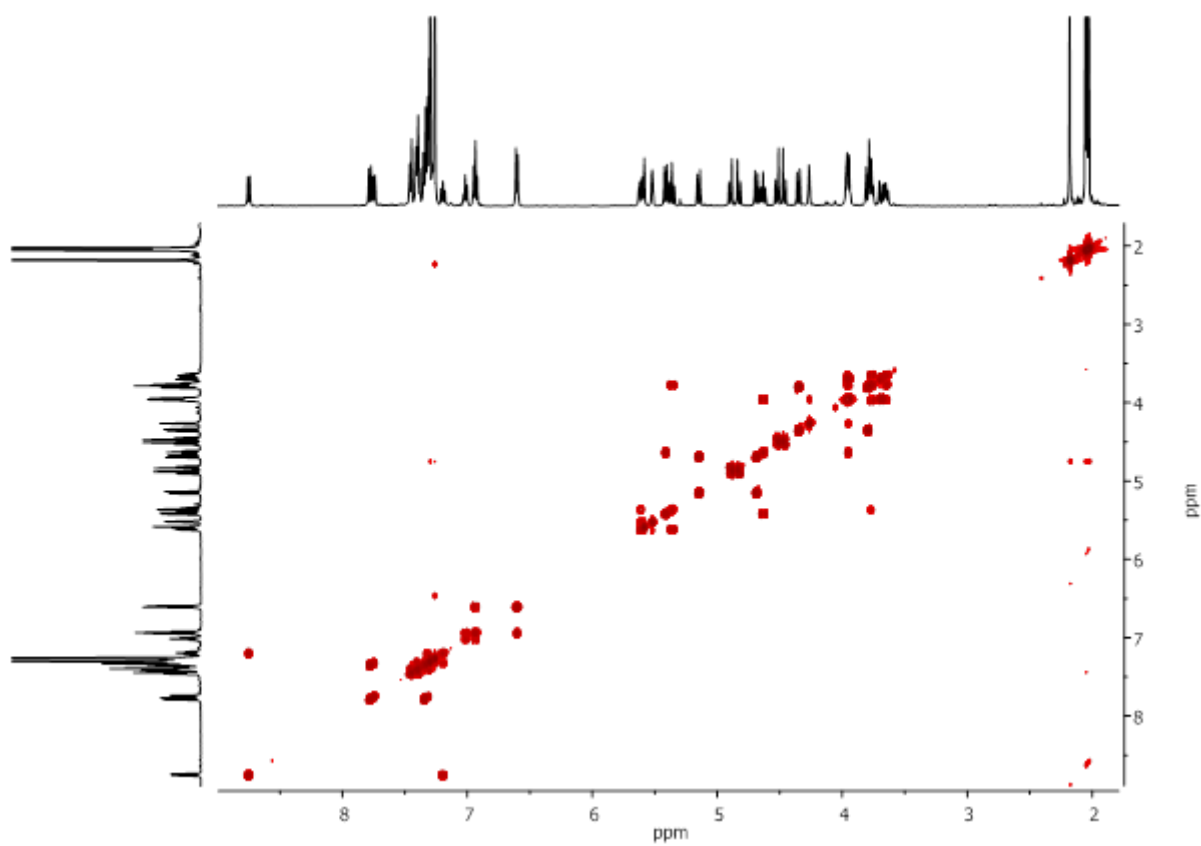
2-O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannosyl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-galactosyl)-naphthalin (119)



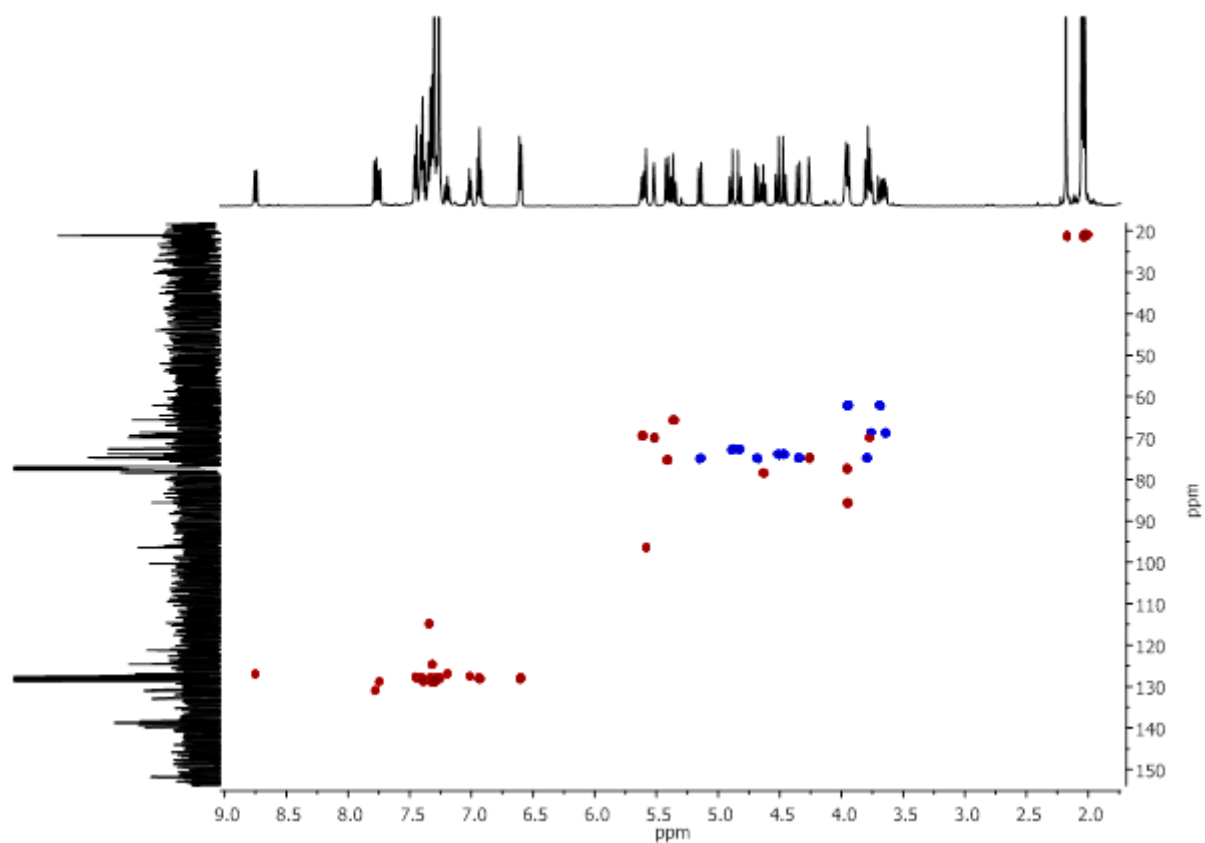
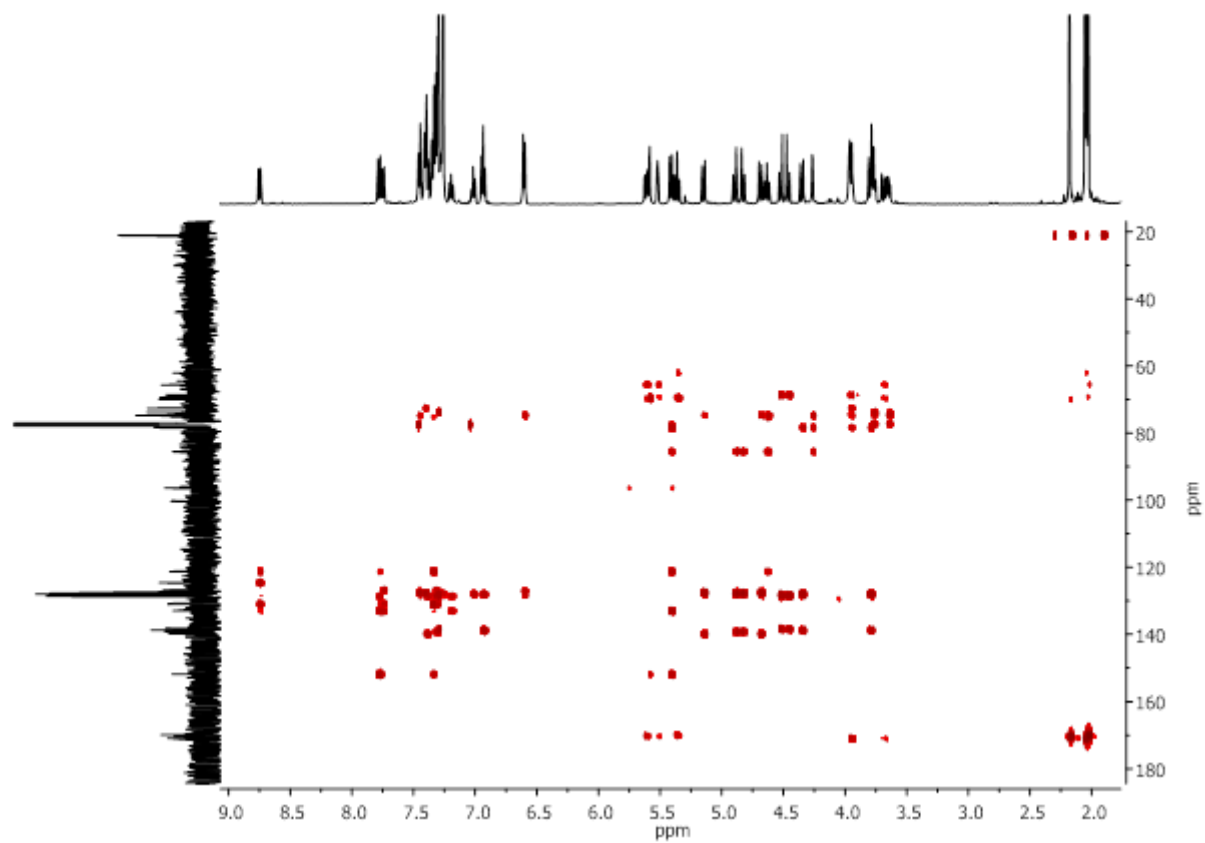
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): **119**

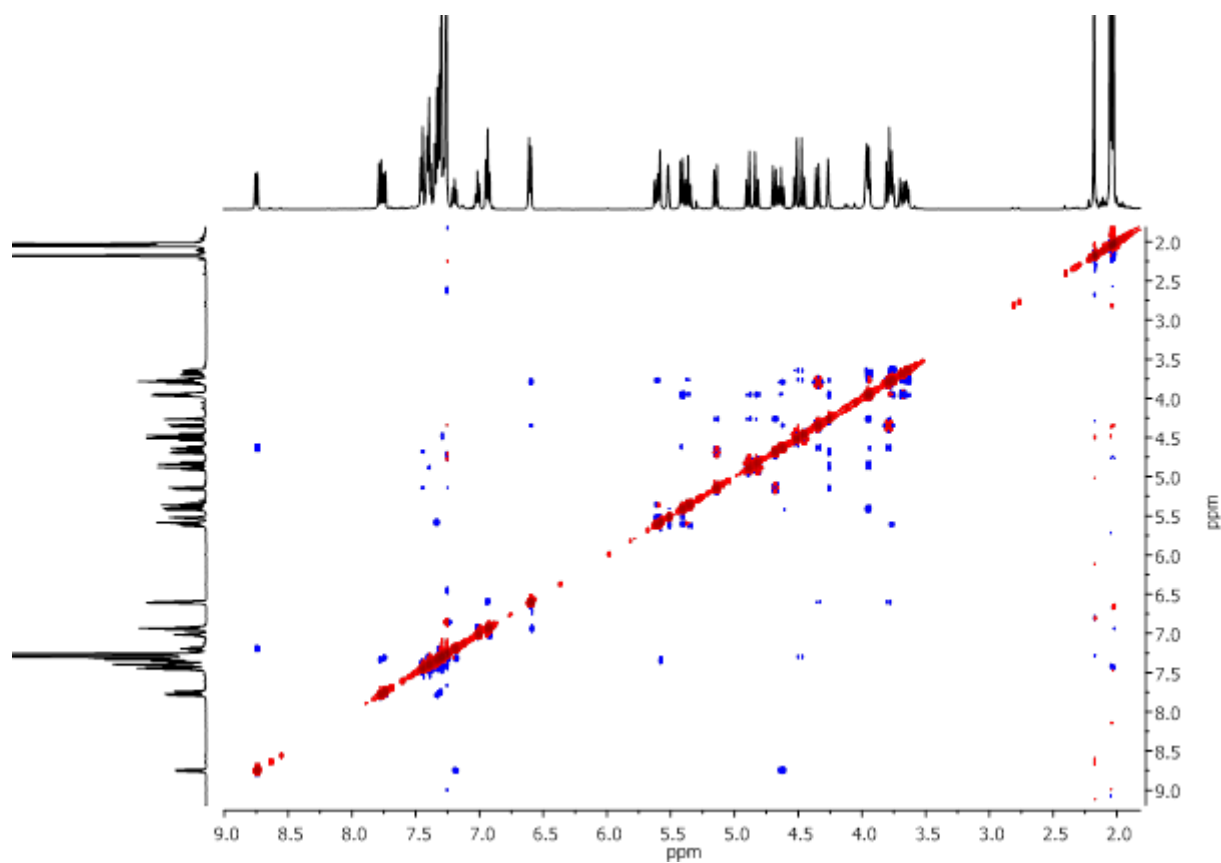


^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): **119**

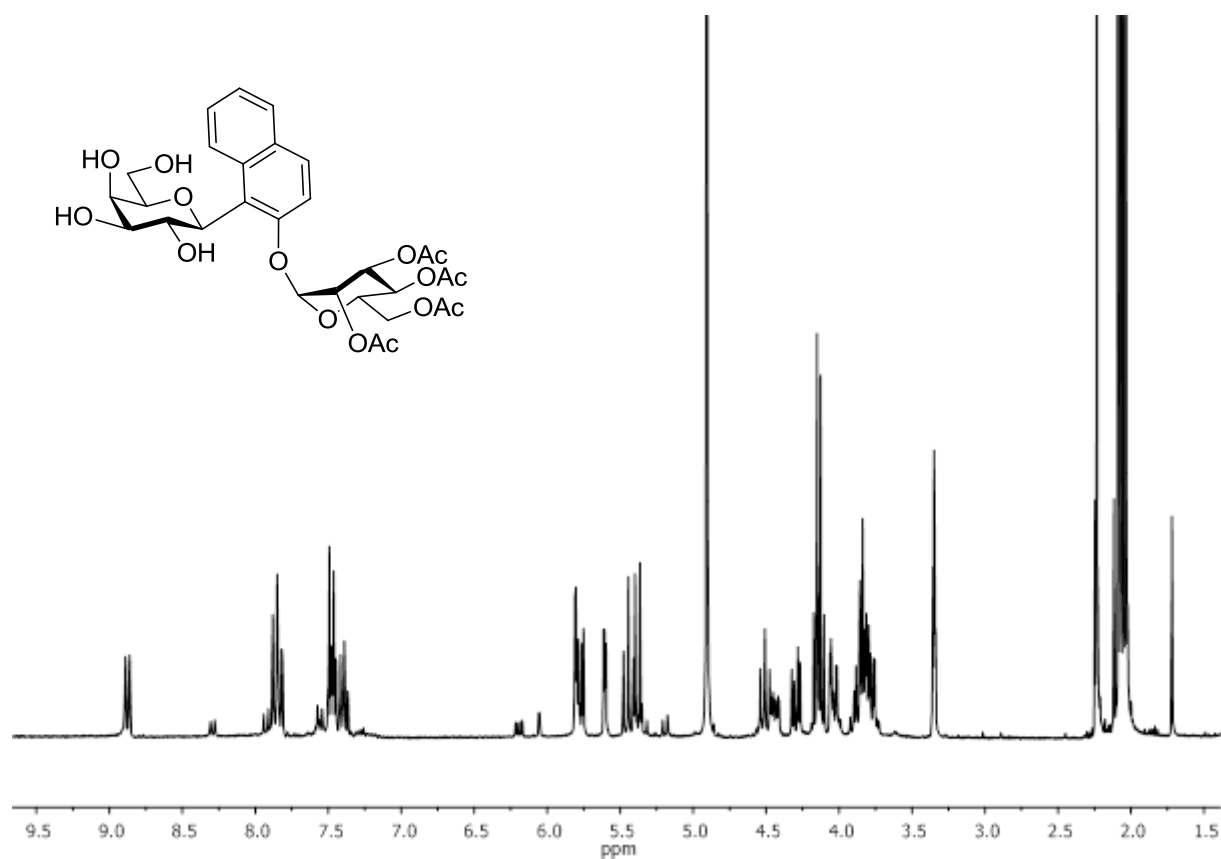


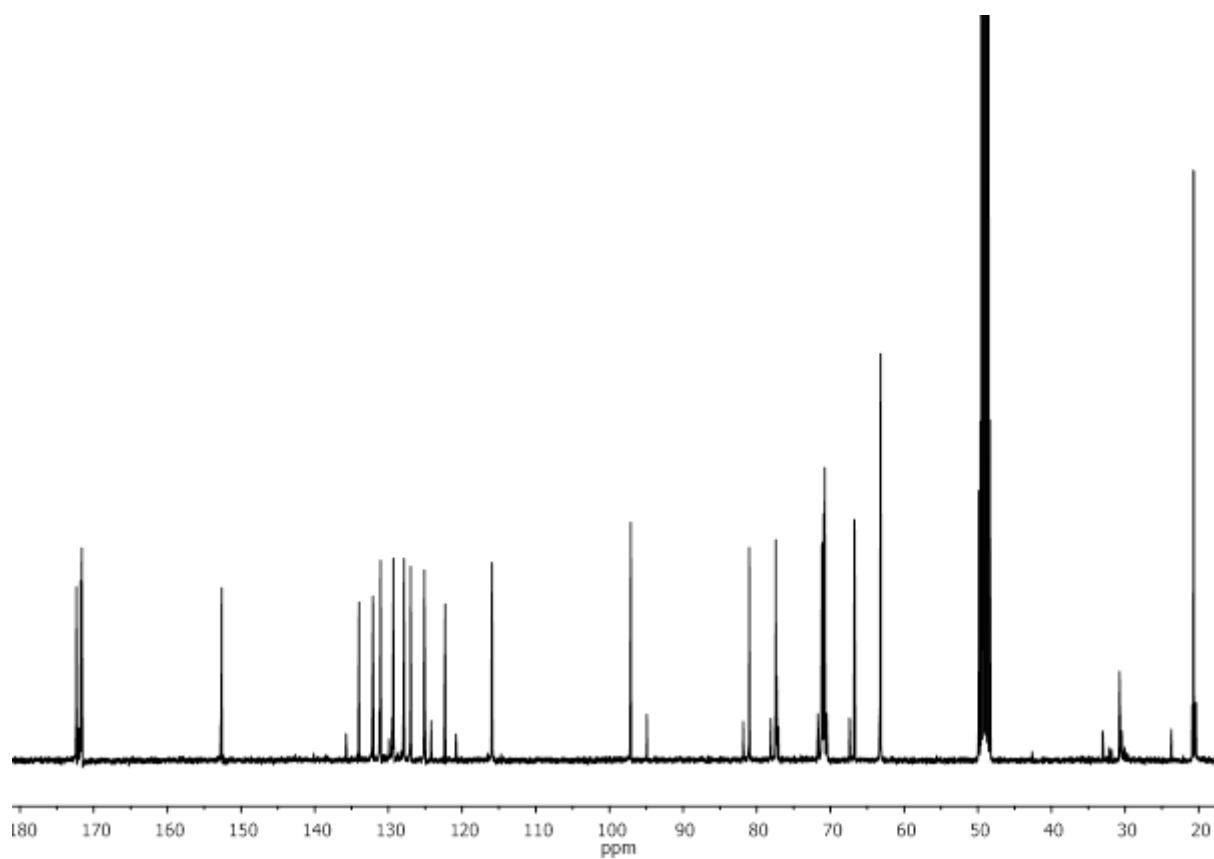
COSY (500 MHz, CDCl_3): **119**

HSQC (500 MHz, CDCl₃): 119HMBC (500 MHz, CDCl₃): 119

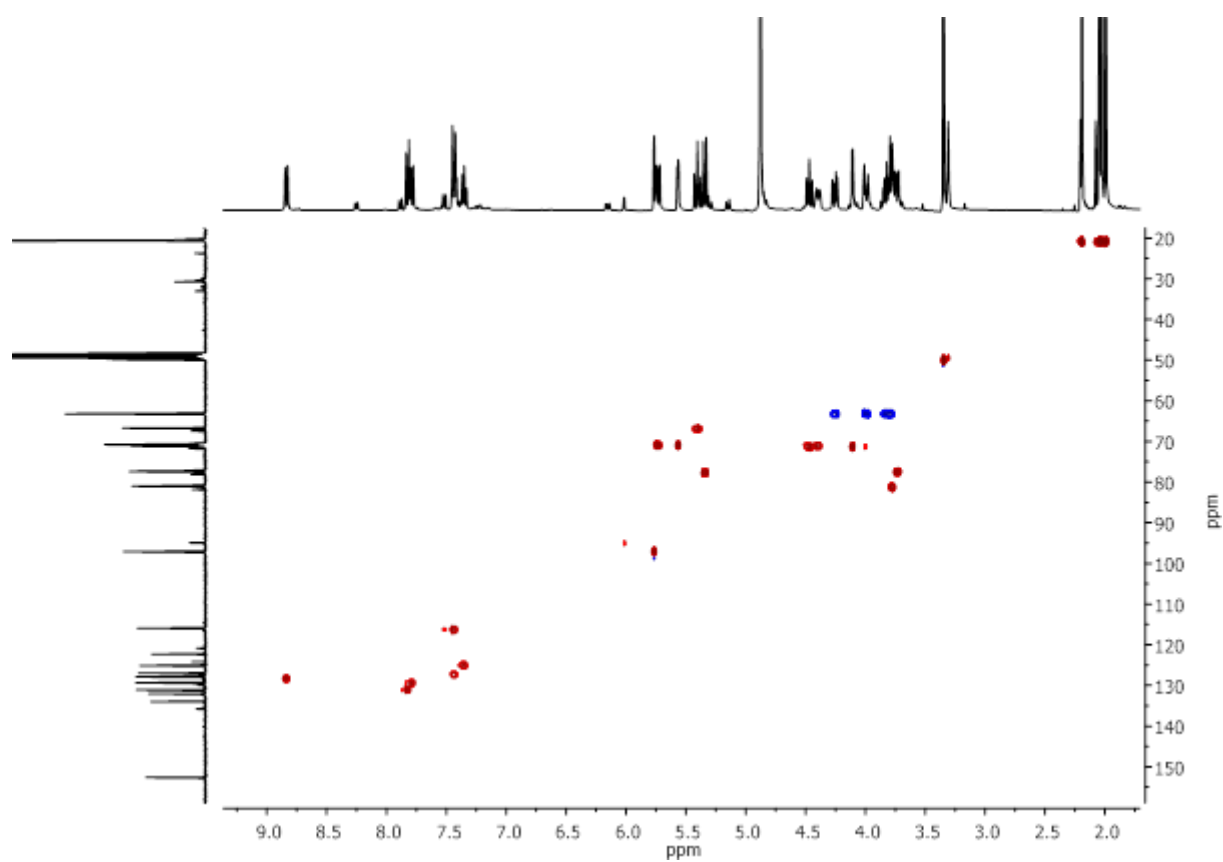


1-C-Galactosyl-2-O-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-mannosyl)-naphthalin (165)

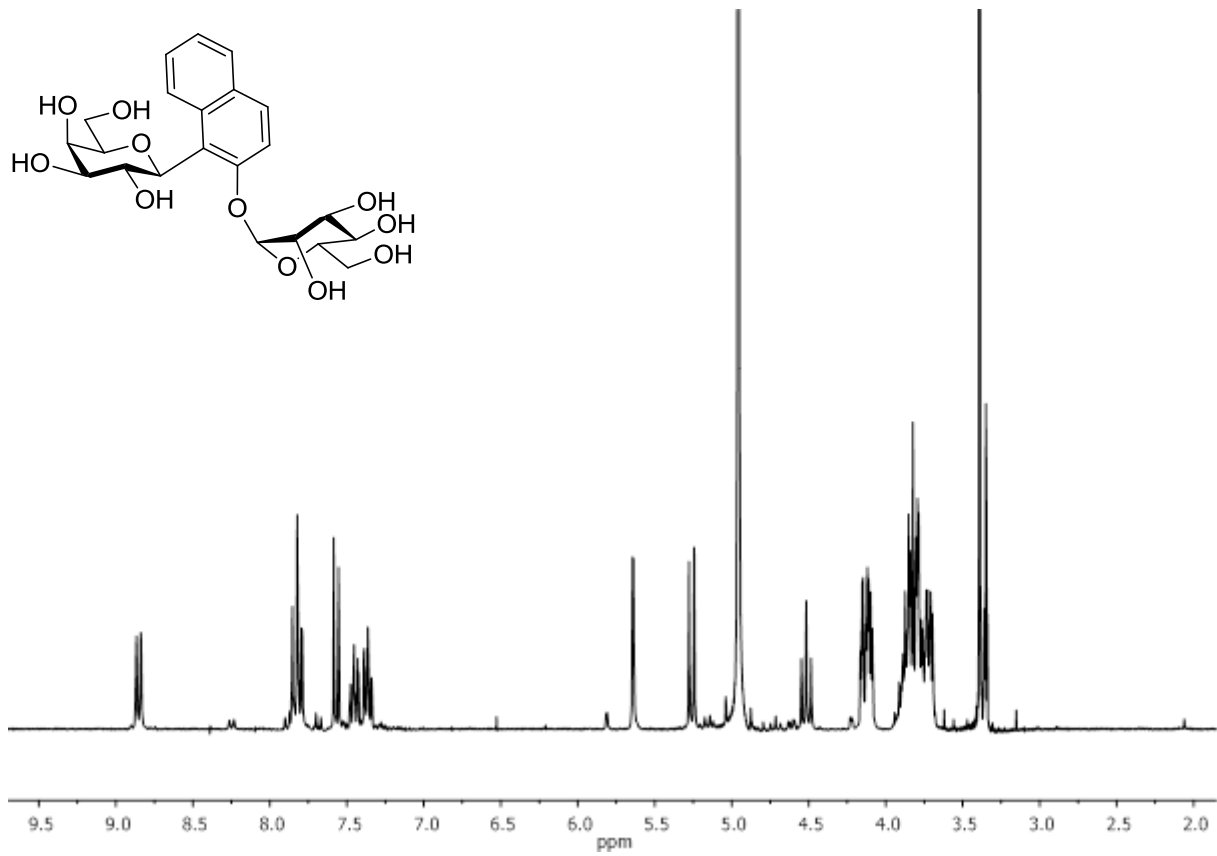
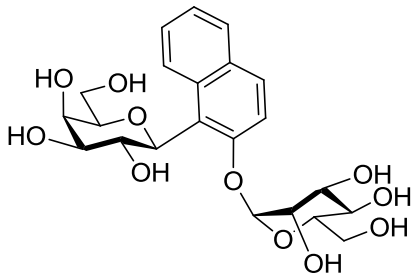




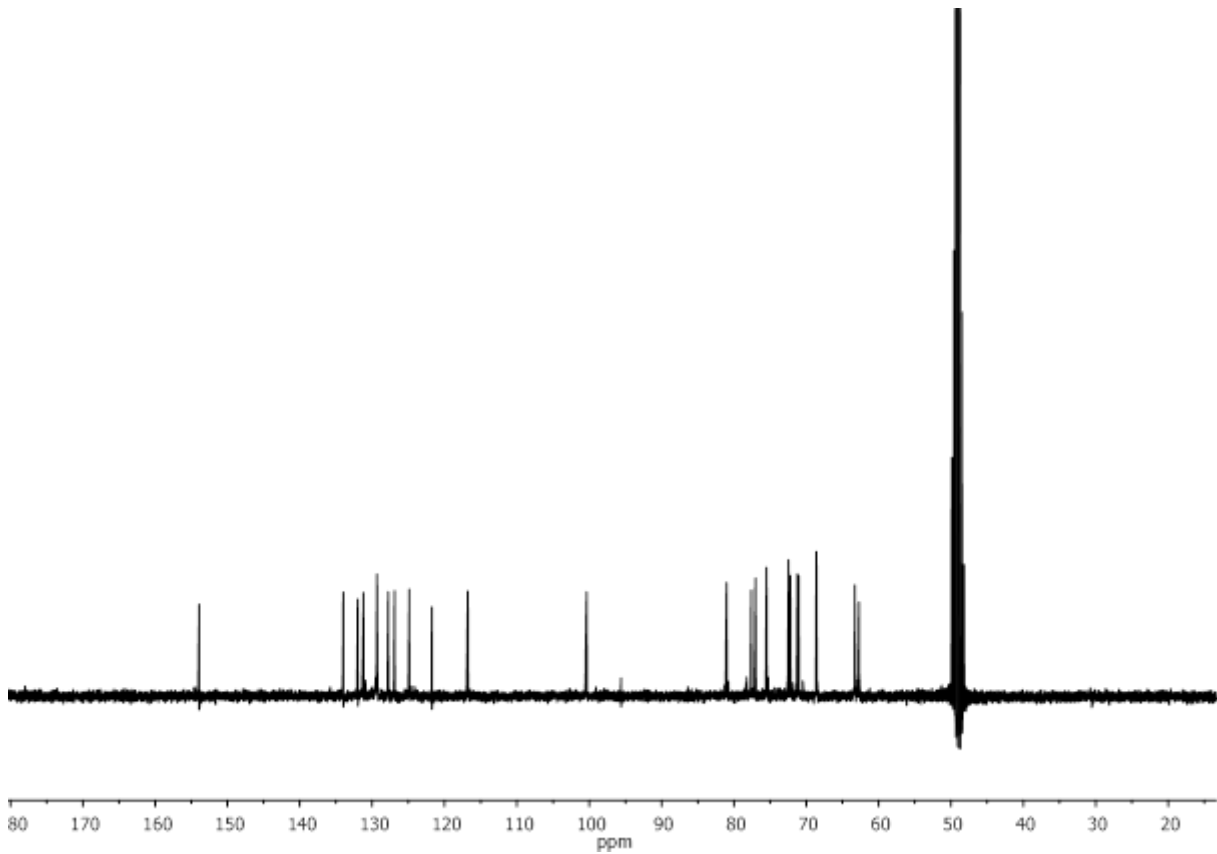
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): **165**



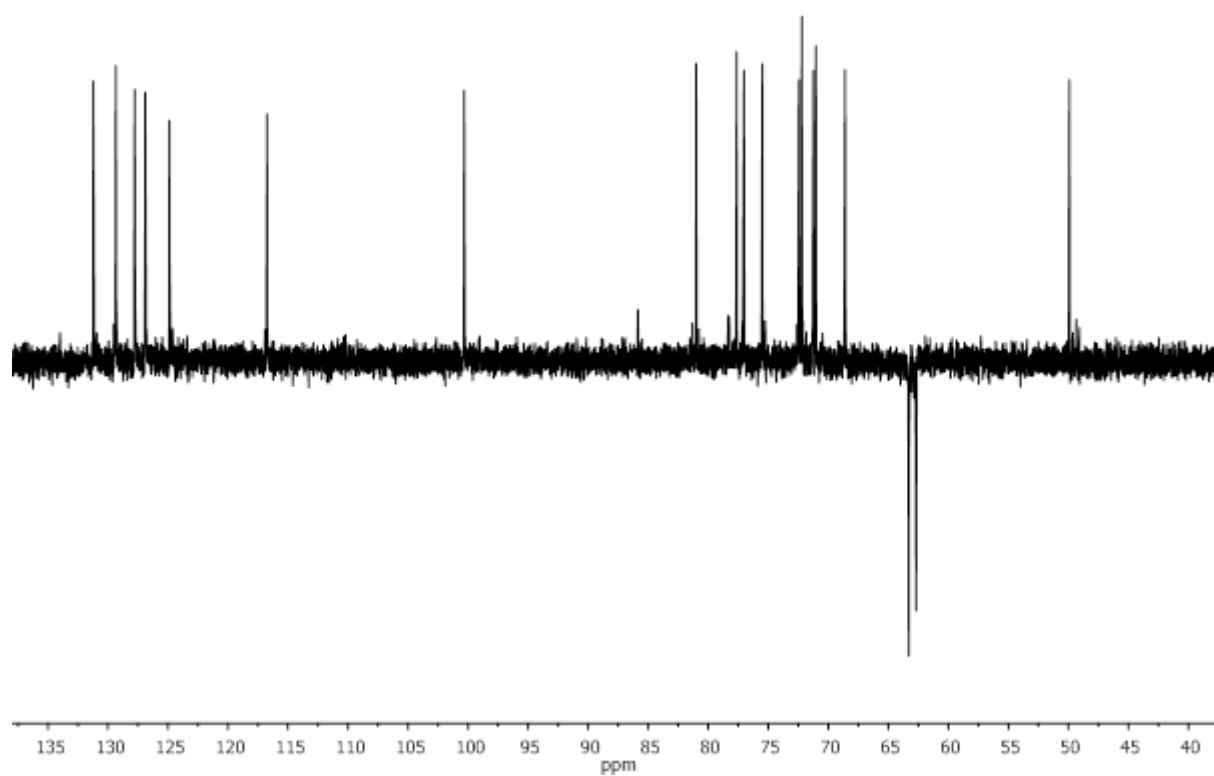
HSQC (400 MHz, CD_3OD): **165**

1-C-Galactosyl-2-O-mannosyl-naphthalin (166)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): **166**



¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): **166**



DEPT (101 MHz, CD₃OD): **166**

HPLC-MS: Sialylierung der D-Galactose durch Transsialidase (5.6.3)

Compound Chromatogram Report - MS

Analysis Name: RUN001807.D **Instrument:** Agilent 6320 Ion Trap **Print Date:** 03.07.2011 13:55:50
Method: SW221-C8.M **Operator:** ALEX **Acq. Date:** 03.07.2011 13:19:57

Sample Name: sw221

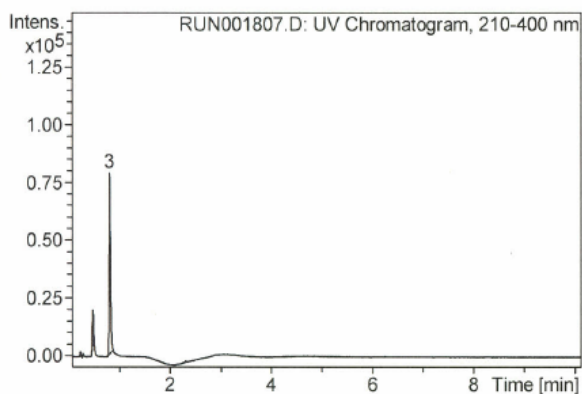
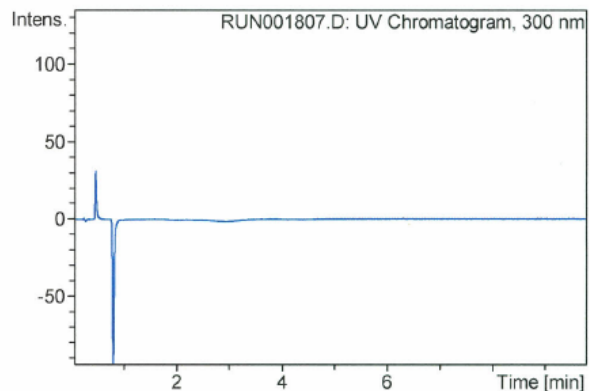
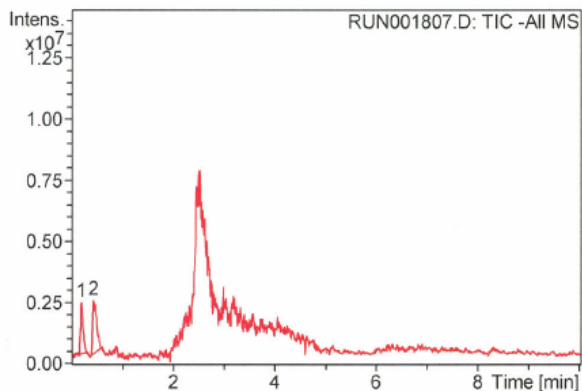
Acquisition Parameter:

Mass Range Mode	Ultra Scan	Trap Drive	57.2	Scan Begin	200 m/z
Ion Polarity	Negative	Octopole RF Amplitude	179.2 Vpp	Scan End	600 m/z
Ion Source Type	ESI	Capillary Exit	-107.9 Volt	Averages	7 Spectra
Dry Temp (Set)	350 °C	Skimmer	-40.0 Volt	Max. Accu Time	200000 µs
Nebulizer (Set)	64.00 psi	Oct 1 DC	-12.00 Volt	(Smart) ICC Target	450
Dry Gas (Set)	11.00 l/min	Oct 2 DC	-1.70 Volt	ICC	on

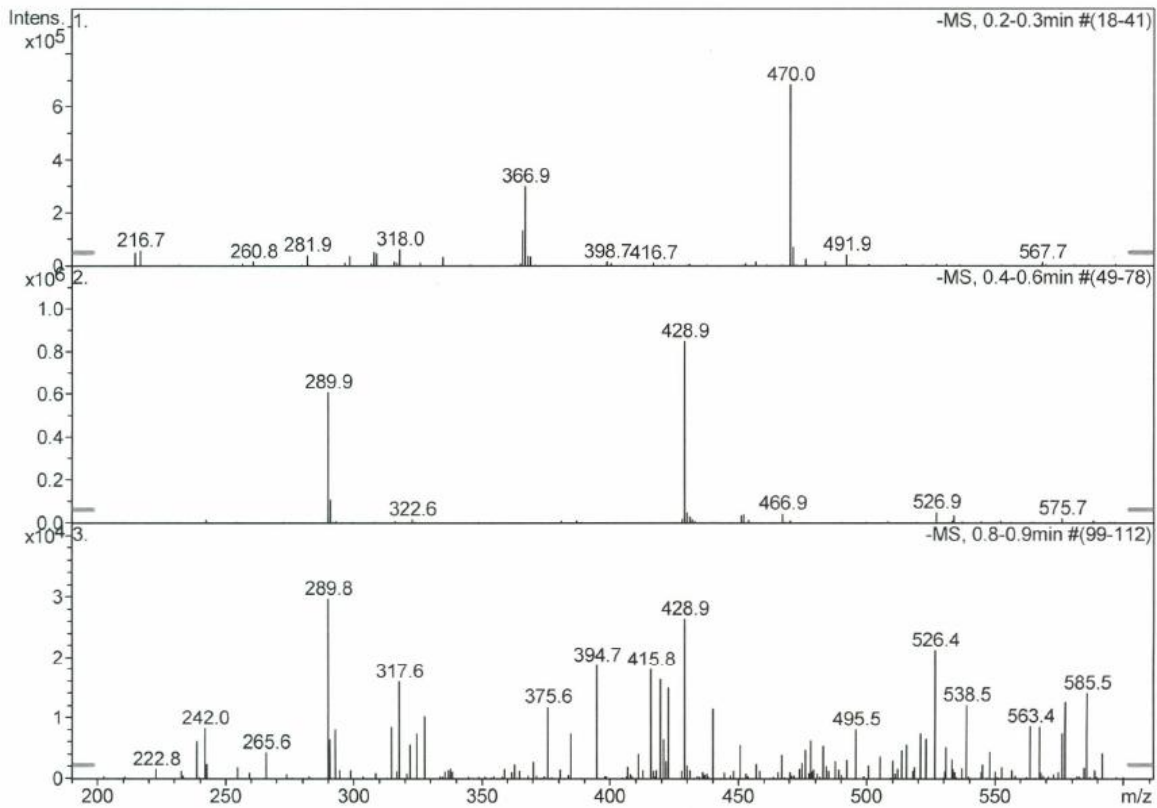
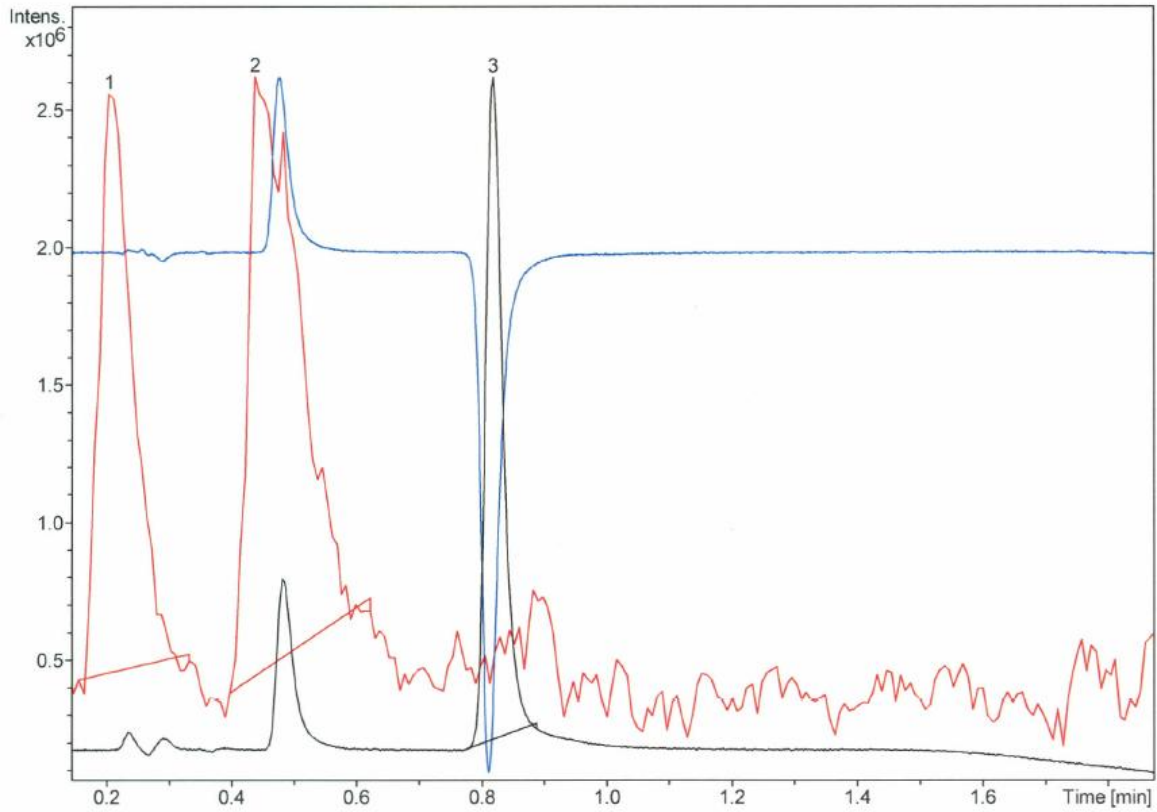
Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac. %
1	0.2	0.2 - 0.3	2100499	7890547	39.5
2	0.4	0.4 - 0.6	2176338	11935395	59.8
3	0.8	0.8 - 0.9	77799	148899	0.7

Chromatograms:



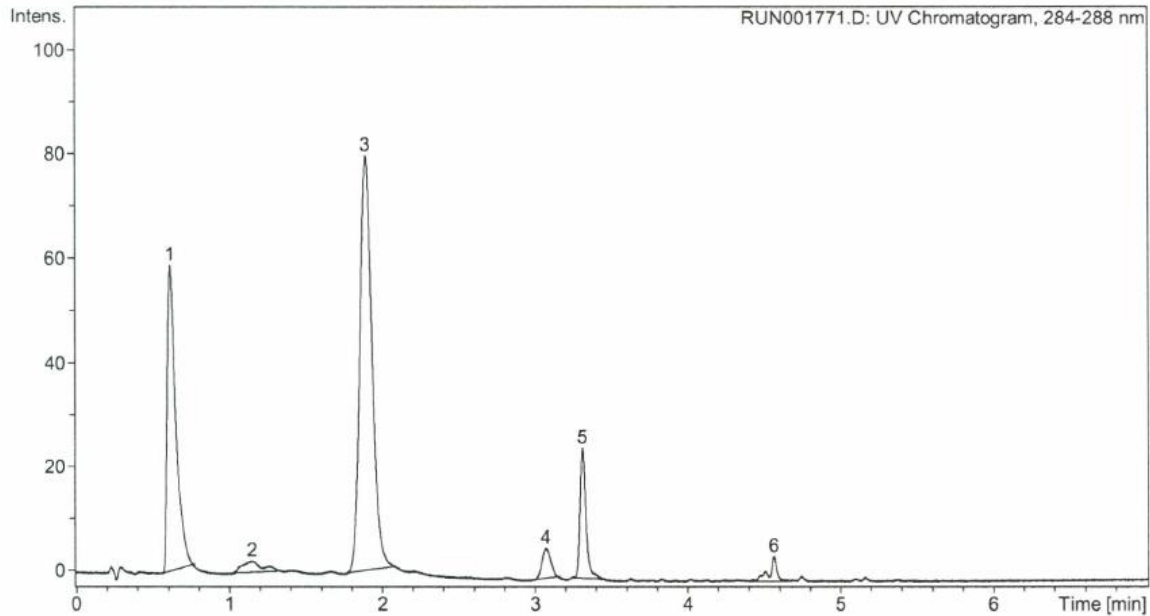
Compound Chromatogram Report - MS



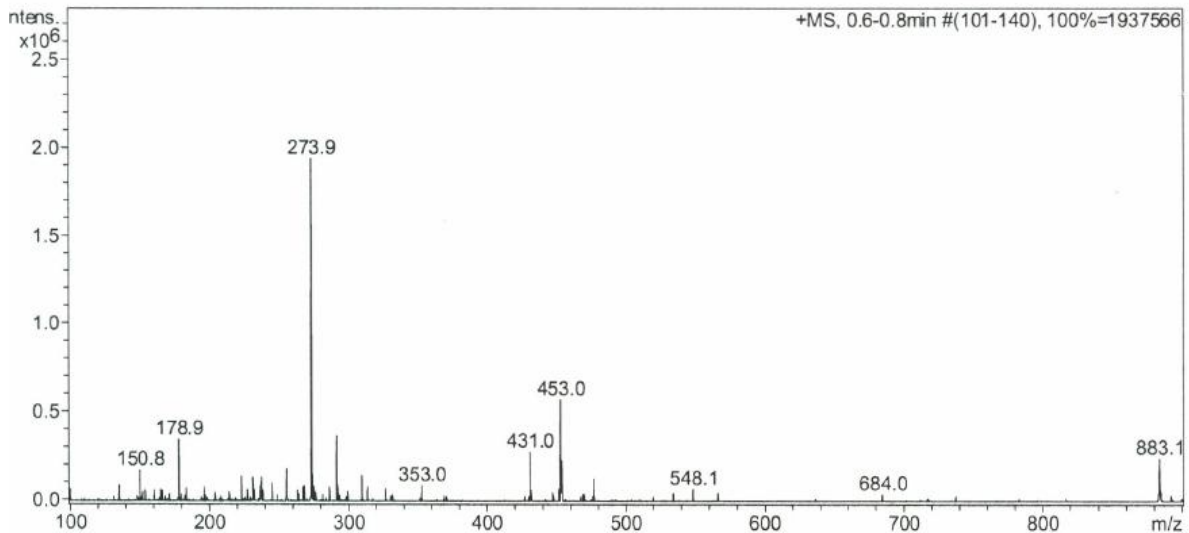
HPLC-MS: Versuch der Sialylierung von 1-C-Galactosyl-2-O-mannosyl-naphthalin durch Transsialidase 5.6.3

Analysis Name: RUN001771.D
 Method: RUN1771.M
 Sample Name: SW220

Print Date: 6/28/2011 2:16:37 PM
 Acq. Date: 6/28/2011 1:54:55 PM

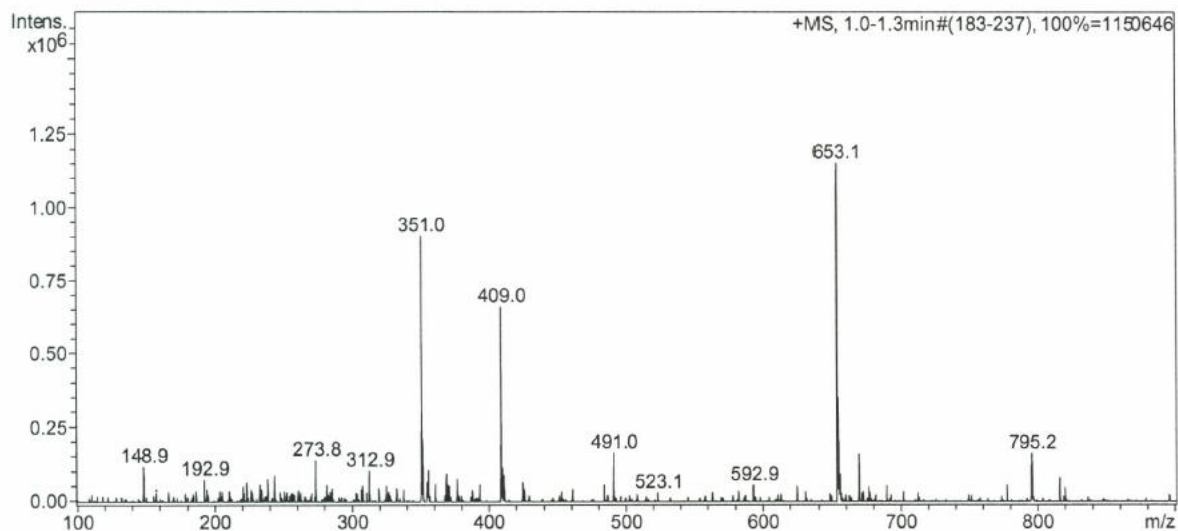


Compound #	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac. %
1	0.6	0.6 - 0.8	59	229.037	28.8
2	1.1	1.0 - 1.3	2	19.534	2.5
3	1.9	1.8 - 2.1	79	439.629	55.2
4	3.1	3.0 - 3.2	6	22.445	2.8
5	3.3	3.3 - 3.4	25	68.044	8.6
6	4.6	4.4 - 4.6	5	17.078	2.1



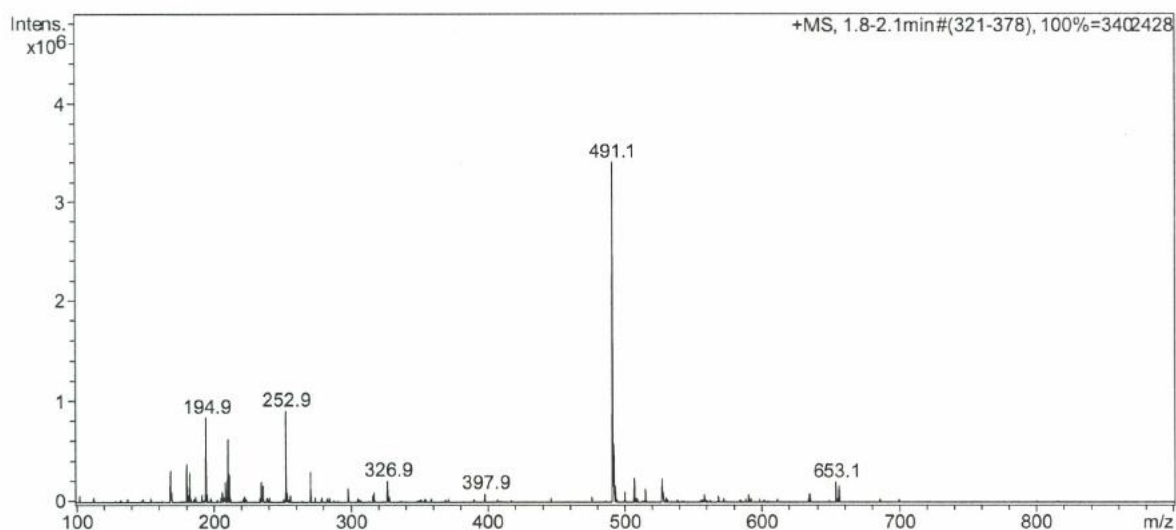
Mass List #	m/z	I	I %	S/N
1	150.8	172269	8.9	16.7
2	178.9	346527	17.9	33.6
3	256.0	182822	9.4	17.7
4	273.9	1937566	100.0	188.0

#	m/z	I	I %	S/N
5	292.0	364576	18.8	35.4
6	431.0	277299	14.3	26.9
7	453.0	569278	29.4	55.2
8	453.9	227964	11.8	22.1
9	883.1	239252	12.3	23.2



Mass List:

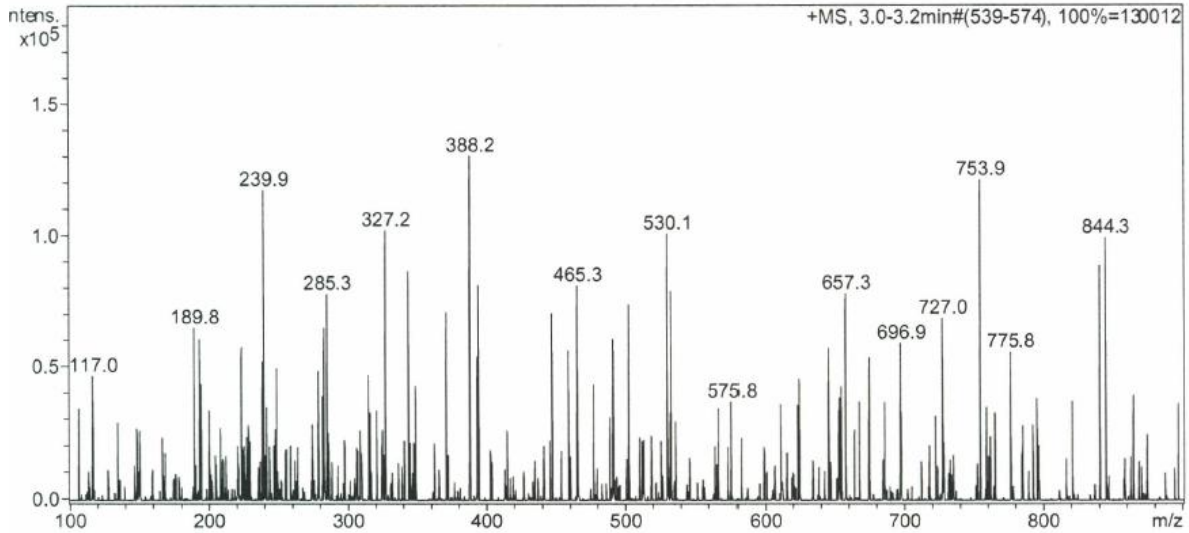
#	m/z	I	I %	S/N
1	273.8	139364	12.1	12.7
2	351.0	901087	78.3	82.0
3	352.0	211806	18.4	19.3
4	409.0	659940	57.4	60.0
5	491.0	164051	14.3	14.9
6	653.1	1150646	100.0	104.7
7	654.1	350045	30.4	31.8
8	669.0	158905	13.8	14.5
9	795.2	160806	14.0	14.6



Mass List:

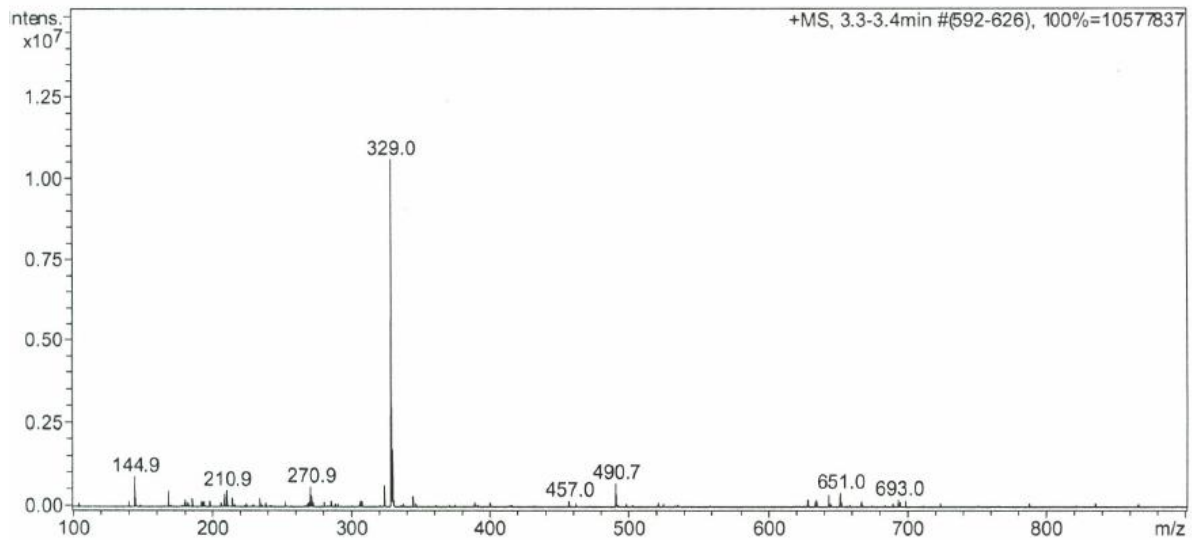
#	m/z	I	I %	S/N
1	168.9	316294	9.3	8075.8
2	180.8	377626	11.1	9641.8

#	m/z	I	I %	S/N
3	182.9	296106	8.7	7560.4
4	194.9	838336	24.6	21405.0
5	210.8	629382	18.5	16069.8
6	252.9	907489	26.7	23170.6
7	271.0	303917	8.9	7759.8
8	491.1	3402428	100.0	86873.1
9	492.0	591346	17.4	15098.6



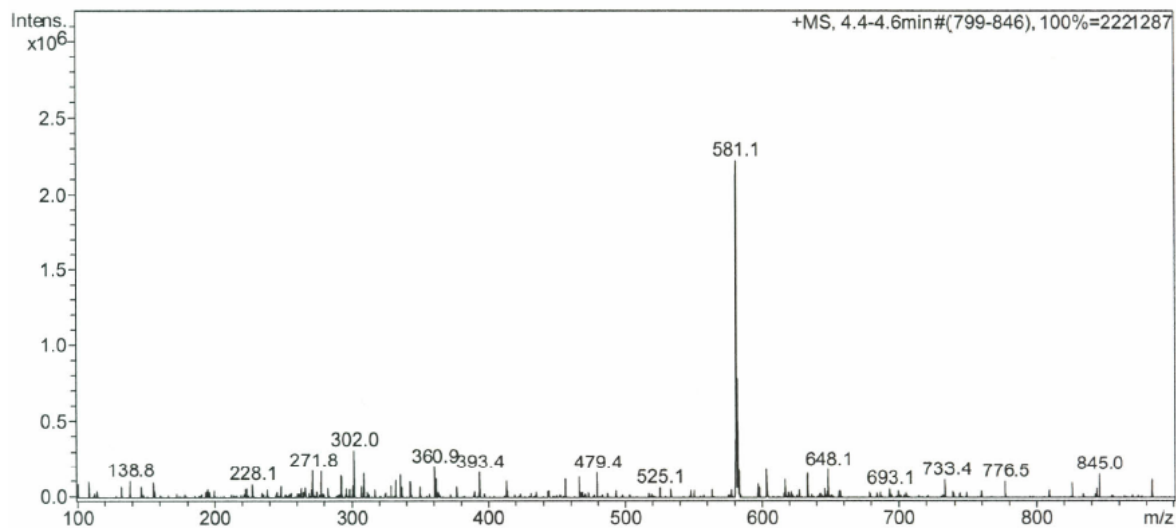
Mass List:

#	m/z	I	I %	S/N
1	239.9	117082	90.1	11.8
2	327.2	101753	78.3	10.3
3	344.1	86411	66.5	8.7
4	388.2	130012	100.0	13.1
5	394.2	81053	62.3	8.2
6	530.1	100494	77.3	10.2
7	753.9	120862	93.0	12.2
8	839.9	88398	68.0	8.9
9	844.3	98899	76.1	10.0



Mass List:

#	m/z	I	I %	S/N
1	144.9	898074	8.5	77926.1
2	168.9	454523	4.3	39439.1
3	210.9	474195	4.5	41146.0
4	270.9	581910	5.5	50492.5
5	324.0	617455	5.8	53576.7
6	329.0	10577837	100.0	917841.6
7	330.0	1715058	16.2	148816.0
8	490.7	697783	6.6	60546.8
9	651.0	401119	3.8	34805.2



Mass List:

#	m/z	I	I %	S/N
1	271.8	175002	7.9	11.9
2	278.0	171537	7.7	11.7
3	302.0	311436	14.0	21.2
4	360.9	202439	9.1	13.8
5	581.1	2221287	100.0	151.3
6	582.1	781620	35.2	53.2
7	583.1	181158	8.2	12.3
8	603.1	184196	8.3	12.5
9	648.1	183387	8.3	12.5

Veröffentlichungen aus der Doktorarbeit

3. S. Weck, M. Frank, A. Hamann, T. Opatz, *ARKIVOC*, **eingereicht**; „Monosaccharidic mimetics of the sialyl Lewis^x tetrasaccharide based on 2,7-Dihydroxynaphthalene“
2. C. Wiebe, C. Schlemmer, S. Weck, T. Opatz, *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 9212-9214; „Sweet (Hetero)Aromatics: glycosylated Templates for the Construction of Saccharide Mimetics“
1. S. Weck, T. Opatz, T., *Synthesis*, **2010**, 2393-2398; “ β -Selective C-Mannosylation of Electron Rich Phenols”

Posterbeiträge und Konferenzen

4. S. Weck, P. Ziegel Müller, T. Opatz, *16th European Carbohydrate Symposium*, Sorrento - Neapel (Italien), 03.–07.07.2011; „C-Mannosylation of phenols and O/C-diglycoside synthesis as key steps for the preparation of oligosaccharide mimetics.“
3. S. Weck, C. Schlemmer, T. Opatz, *Orchem 2010*, Weimar, 13.–15.09.2010; „Modular synthesis of sialyl Lewis^x mimetics as selectin ligands“
2. S. Weck, T. Opatz, *25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010)*, Tokyo (Japan), 01.–06.08.2010; “Stereoselective C-mannosylation to phenols and O/C-diglycosid synthesis as key steps for the synthesis of oligosaccharide mimetics”
1. Meeting der Arbeitsgruppe „BMBF-Nachwuchsförderung in der Biotechnologie“, Berlin, 26./27.01.2010