

Diglycosylierte Heterocyclen als potentielle Selektinliganden



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Dissertation zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

vorgelegt am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

Claudine Schlemmer

geboren in Bremen

Mainz

2013

Tag der Prüfung: 18.04.2013

Dekan:

Erstprüfer: Prof. Dr. Till Opatz

Zweitprüfer: Prof. Dr. Horst Kunz

Die vorliegende Arbeit wurde
am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg
(11/2008 bis 03/2010)
und anschließend
am Institut für Organische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(04/2010 bis 04/2013)
unter der Betreuung von Prof. Dr. Till Opatz angefertigt.

Für meine Familie

Danksagung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Motivation.....	1
1.2 Der Entzündungsprozess und die inflammatorische Kaskade.....	2
1.3 Die Selektine	4
1.3.1 P-Selektin	4
1.3.2 L-Selektin.....	5
1.3.3 E-Selektin	6
1.3.4 Die Liganden.....	6
1.3.5 Die Rolle der Selektine in der Genese von Erkrankungen	8
1.3.6 Selektin-spezifische therapeutische Ansätze.....	9
1.4 Das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis ^X	11
1.5 Literaturbekannte Mimetika des Sialyl-Lewis ^X	14
2 Zielsetzung.....	19
3 Ergebnisse und Diskussion	23
3.1 Die Synthese der Monosaccharide	23
3.2 Versuche zur Einführung der Cyclohexylmilchsäure	28
3.3 Aufbau der Trisaccharid-Analoga	30
3.3.1 Cyclisierung nach <i>Larock</i>	34
3.3.2 Cyclisierung von einfachen <i>o</i> -Alkynylbenzamidinen nach <i>Larock</i>	44
3.3.3 Cyclisierungen mit Hilfe von Katalysatoren	51
3.3.4 Triazole in Trisaccharid-Analoga	55
3.4 Die enzymatische Sialylierung mit <i>Trypanosoma cruzi</i>	64
3.5 Die Synthese der Glycopetide mit ESL-1-Partialesequenz.....	68
3.6 Versuche zur Darstellung von Di-C-Glycosiden	73
4 Zusammenfassung und Ausblick	81
5 Experimenteller Teil	89
5.1 Allgemeine Methoden und Messgeräte	89
5.2 Die Galactosebausteine	94
5.3 Die Mannosebausteine	106
5.4 Die Fucosebausteine	119
5.5 Trisaccharid-Analoga.....	125
5.6 Versuche zur Cyclisierung nach <i>Larock</i>	159
5.7 Der Cyclohexylmilchsäure Baustein.....	166
5.8 Der Sialinsäure-Donor	169

5.9	Enzymreaktionen	172
5.10	Tetrasaccharid-Analoga	175
5.11	Peptidsynthese	178
5.11.1	Allgemeines Protokoll zur automatisierten Festphasenpeptidsynthese	178
5.11.2	Glycopeptidsynthese	181
6	Literaturverzeichnis.....	185
A	Anhang.....	195
A.1	Spektrenanhang.....	195
A.1.1	Spektren zu den Kapiteln 3.1 bis 3.3.3	195
A.1.2	Spektren zu Kapitel 3.3.4	222
A.1.3	Spektren zu den Kapiteln 3.4 und 3.5.....	225
A.1.4	Spektren zu Kapitel 3.6	233
A.2	Kristallstrukturen	235
	Persönliches	263

Abkürzungsverzeichnis

[α]	spezifischer Drehwert
Å	Ångstrøm
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl-
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalente
Arg	L-Arginin
AS	Aminosäure
Asn	L-Asparagin
Asp	L-Asparaginsäure
b	breit
Bn	Benzyl-
ber.	berechnet
Bu	Butyl-
c	Konzentration
C-1	Kohlenstoffatom 1
COSY	Correlated Spectroscopy
CRD	Carbohydrate-Recognition-Domäne
CyH	Cyclohexan
δ	chemische Verschiebung
d, dd, ddd	Dublett, Dublett von Dublett, Dublett von Dublett von Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett von Triplett
EE	Ethylacetat

EIC	Extracted ion chromatogram
ESI-MS	Electrospray-Ionisation-Massenspektrometrie
ESL	E-Selektin-Ligand
Et	Ethyl-
et al.	et alii
EtOAc	Ethylacetat
Fa.	Firma
FAB-MS	Fast Atom Bombardment-Massenspektrometrie
FD-MS	Field-Desorption-Massenspektrometrie
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl-
fuc	L-Fucose
g	Gramm
gal	D-Galactose
ges.	gesättigt
GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin
Glu	L-Glutaminsäure
GlyCAM	Glycosylation-dependend Cell Adhesion Molecule
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
H-1	Wasserstoffatom 1
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR-MS	High Resolution-Massenspektrometrie/Massenspektrum
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
Ig	Immunglobulin
IR	Infrarot
i. Vak.	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
Kat.	Katalysator
konz.	Konzentriert
L	Liter
λ	Wellenlänge
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung

Lsgsm.	Lösungsmittel
m	Multipllett
M	Molarität (mol/L)
<i>m</i>	<i>meta</i> -
man	Mannose
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
MHz	Megahertz
Min.	Minute
min	Minuten (bei Flussraten: mL/min)
MS	Massenspektrum
MW	Mikrowelle
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexan
nm	Nanometer
NMR	Nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	<i>ortho</i> -
ORTEP	Orbitals Representing Thermal Ellipsoids
<i>p</i>	<i>para</i> -
p.a.	pro analysis
Ph	Phenyl-
ppm	parts per million
Prpgly	L-Propargylglycin
q	Quartett
quant.	quantitativ
R	Rest
Raumtemp.	Raumtemperatur
R _f	ratio of fronts
Rt.	Raumtemperatur (in Schemata)
R _t	Retentionszeit
s	Singulett
SG	Schutzgruppe
Sia	Sialinsäure
sLe ^a	Sialyl-Lewis ^a
sLe ^x	Sialyl-Lewis ^x
Std.	Stunde
t	Tripllett
Tab.	Tabelle

TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBA-HSO ₄	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TBDMS	Tetrabutyltrimethylsilyl-
TBTU	<i>O</i> -(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
td	Triplett von Duplett
tech.	technisch
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
tert	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonat
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
Tol.	Toluol
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
Ts	Tosyl-
UV	Ultraviolett
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Motivation

Zell-Zell-Wechselwirkungen gehen oft mit Adhäsionsprozessen einher, an denen meist Oberflächen-Glycoproteine als selektive Erkennungsstrukturen beteiligt sind.^[1] Zu den physiologischen Prozessen, die durch adhäsive Interaktionen gesteuert werden, gehören unter anderem die Embryonalentwicklung, die Immunantwort, Entzündungsprozesse und die Wundheilung, sowie die Metastasierung von Tumoren.^[2-4] Während die zuerst genannten biologischen Vorgänge keiner Therapie bedürfen, besteht bei der Tumormetastasierung Handlungsbedarf. Aber auch einfache Entzündungsprozesse können durch eine überschießende Immunantwort zu akuten und chronischen Erkrankungen führen. Daher ist eine Regulierung der Adhäsionsprozesse durch Medikamente, welche die Manifestierung von Krankheiten verhindern, von großer klinischer Relevanz.

Eine Klasse von membranständigen Glycoproteinen sind die Selektine, von denen bisher drei Vertreter, namentlich das P-, E- und L-Selektin, bekannt sind. Ihre Beteiligung an der Genese der koronaren Herzkrankheit,^[5] der Psoriasis (Schuppenflechte)^[6-7] und der rheumatoiden Arthritis^[8] konnte in mehreren Studien belegt werden. Außerdem sind die Selektine, vor allem aber das E-Selektin, bei der Adhäsion von Tumorzellen an Endothelzellen beteiligt.^[9-10]

Tritt eine Entzündung auf, so steigt die lokale Konzentration an Leukozyten im Gewebe. Die Rekrutierung der weißen Blutkörperchen findet wiederum durch Adhäsion statt, welche unter anderem von Selektinen vermittelt abläuft. Die Selektine wechselwirken dabei spezifisch mit einem Kohlenhydratliganden, dem Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^X, sowie seinem Regioisomer Sialyl-Lewis^a.^[11-12] Eine Dysregulation der Selektinexpression kann zu einer überschießenden Immunantwort und damit zu einer Akkumulation an Leukozyten führen, welche das gesunde Gewebe schädigen. Zu den durch diese Vorgänge entstehenden Krankheitsbildern zählt unter anderem das Reperfusionssyndrom.^[10, 13] Da die Selektine eine bedeutende Rolle in der Genese vieler Erkrankungen spielen, ist eine selektive Blockade der Selektine durch kompetitive Inhibitoren von großem therapeutischem Interesse.

Die Synthese solcher Inhibitoren nach dem Vorbild von Sialyl-Lewis^X, die neben einer möglichst hohen Selektivität ebenfalls eine erhöhte Affinität sowie eine verbesserte physiologische Stabilität aufweisen sollen, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

1.2 Der Entzündungsprozess und die inflammatorische Kaskade

Dringt ein Pathogen (z. B. Virus oder Bakterium) in unseren Körper ein, so wird dieses durch unser Immunsystem bekämpft. Im Laufe der Evolution hat sich neben dem uns angeborenen Immunsystem auch ein adaptives Immunsystem entwickelt, welches sehr viel spezifischer auf die verschiedenen Pathogene reagieren kann. Dabei sind die beiden Abwehrmechanismen eng miteinander verzahnt. So wird im Normalfall zunächst das angeborene Immunsystem aktiviert, welches seinerseits die adaptive Antwort in Gang setzen kann. Die wichtigsten Zellen während der Immunantwort sind die Leukozyten (auch weiße Blutkörperchen genannt), die sich in mehrere Zelltypen unterteilen lassen. Streng zum adaptiven Mechanismus werden die B- und T-Lymphozyten gezählt. Sie sind die einzigen Zellen, die Antigen-Rezeptoren besitzen, und unterscheiden sich in ihrem Differenzierungsort voneinander (B steht für engl. *bone marrow*, Knochenmark; T steht für *Thymus*). Weitere Zelltypen sind die NK-Zellen (natürliche Killerzellen, gehören zu den Lymphozyten), Granulozyten (werden in Neutrophile, Eosinophile und Basophile unterteilt, Benennung nach histologischem Färbeverhalten) und die Monozyten. Letztere können durch verschiedene Stimuli entweder in Makrophagen oder dendritische Zellen differenzieren. Neutrophile, Makrophagen und dendritische Zellen sind Phagozyten, das heißt sie erkennen und nehmen Pathogene auf und bauen sie mit Hilfe von Enzymen ab. Dabei kommt den dendritischen Zellen eine besondere Rolle zu, da sie in der Lage sind, Teile des verdauten Pathogens auf ihrer Oberfläche für eine Erkennung durch die T-Lymphozyten zu präsentieren (daher auch der Name Antigen-präsentierende Zelle, APC), und somit die adaptive Immunantwort, zu aktivieren. Makrophagen spielen eine wichtige Rolle in der Rekrutierung weiterer Zellen zur Bekämpfung von Pathogenen, indem sie Signalproteine ausschütten, die als Lockstoffe dienen. Zusätzlich wird das Cytokin TNF- α (Tumornekrosefaktor α) exprimiert, welches zur Aktivierung der Endothelzellen führt. Wurde also ein Pathogen erkannt, so wird ein Prozess in Gang gesetzt, der als inflammatorische Kaskade bezeichnet wird. Dieser Entzündungsprozess, bei dem die Selektine als Adhäsionsmoleküle maßgeblich beteiligt sind,^[14-15] soll im Folgenden genauer erläutert werden.

Eine Entzündung zeichnet sich durch vier charakteristische Merkmale aus: Rötung, Hitze, Schmerz und Schwellung. Die ersten beiden Charakteristika sind durch Vasodilatation der Blutgefäße zu erklären, dadurch kommt es zu einem lokal verstärkten Blutstrom und gleichzeitig verminderter Fließgeschwindigkeit. Schmerz und Schwellung kommen durch eine erhöhte Durchlässigkeit des Endothels zustande, wodurch vermehrt Flüssigkeit und Proteine in das Gewebe eindringen.^[16] Außerdem wird durch die Ausschüttung des

von-Willebrand-Faktors von aktivierten Endothelzellen die Blutgerinnung gesteigert,^[17] was die Ausbreitung des Pathogens mit dem Blutstrom erschwert.

Der verlangsamte Blutstrom bewirkt aber auch, dass die Leukozyten näher am Endothelgewebe lokalisiert sind. Liegt keine Entzündung vor, so besteht nur eine lockere, reversible Adhäsion der Leukozyten an das Endothel. Die Sekretion des Cytokins TNF- α führt jedoch zu einer verstärkten Expression von Selektinen und ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül-1, Mitglied der Immunglobulin Superfamilie) auf den Endothelzellen.^[18] Dadurch wird aus einer zunächst lockeren Adhäsion, auch rollende Adhäsion genannt,^[19-20] eine feste Bindung, indem das auf den Leukozyten befindliche Integrin LFA-1 (Leukozyten Funktions-Antigen-1) an ICAM-1 bindet.^[21] Dazu muss LFA-1 jedoch eine Konformationsänderung durchführen, welche durch die Bindung des Chemokins IL-8 (Interleukin-8, auch CXCL8: *CXC-Motiv-Chemokin 8*)^[22-23] an den CXCL8-Rezeptor induziert wird. Durch den veränderten Stoffwechsel wird das Aktin depolymerisiert und der Leukozyt flacht ab, was als „Kriechen“ bezeichnet wird, und kann schließlich in das umliegende Gewebe eindringen (Diapedese).^[24] Als letzter Schritt der inflammatorischen Kaskade wird die Wanderung der Leukozyten entlang eines Chemokingradienten zum Entzündungsherd bezeichnet. Die ersten Zellen, die am Entzündungsherd eintreffen, sind die Neutrophilen, gefolgt von Monozyten, die dann zu Makrophagen und dendritischen Zellen differenzieren.^[25] Der Ablauf des eben beschriebenen Prozesses ist in Abbildung 1.2.1 gezeigt.^[26]

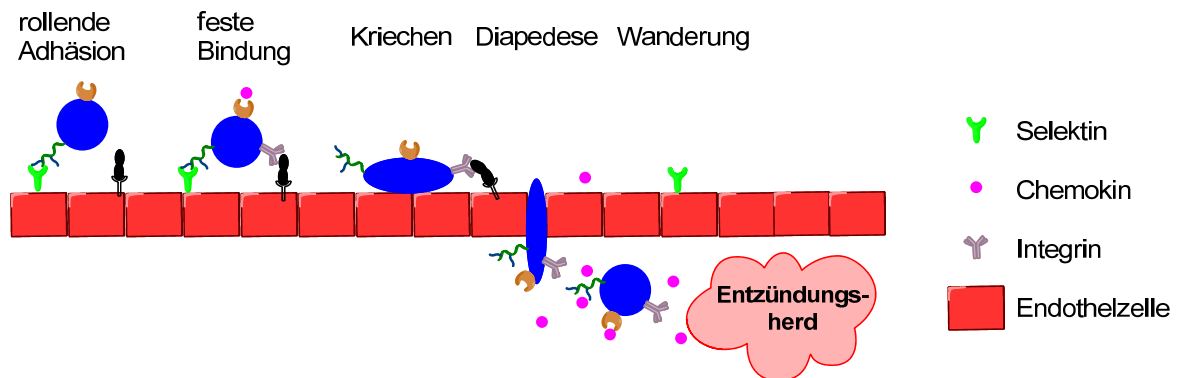


Abbildung 1.2.1: Schematische Darstellung der inflammatorischen Kaskade.

1.3 Die Selektine

Die Selektine sind membrangebundene Glykoproteine, die als Zelladhäsionsmoleküle (CAMs, engl.: *cell adhesion molecules*; auch CD62L, -E oder -P, engl.: *cluster of differentiation*) fungieren und die spezifisch an Kohlenhydratreste binden. Der früher gebräuchliche Name LECAM (engl.: *lectin adhesion molecule*) ist mittlerweile durch den Begriff Selektine ersetzt worden. Dieser leitet sich von „selektieren“ und „Lektin“ ab, wobei letzteres die Bezeichnung für kohlenhydratbindende Proteine darstellt. Das im Wortstamm enthaltene „Selektieren“ ist auf ihre Spezifikation bezüglich der Wechselwirkungen zwischen Leukozyten und Endothelzellen bzw. Blutplättchen zurückzuführen, da andere Adhäsionsmoleküle, wie Cadherine und Integrine, eine weitaus größere Anzahl an Zell-Zell-Wechselwirkungen beeinflussen. Ihre Unterteilung in E-, P- und L-Selektin lässt sich auf ihr jeweiliges Vorkommen auf Endothelzellen, Blutplättchen (engl.: *platelets*) und den Leukozyten zurückführen. Die Selektine sind strukturell verwandt mit C-Typ-Lektinen (CLEC), da beide eine am Aminoterminus lokalisierte Calcium-abhängige Bindungsdomäne für Mono- und Oligosaccharide besitzen.^[27] Alle drei Klassen von Selektinen besitzen einen ähnlichen Aufbau: eine N-terminale Lektin-Domäne (CRD-Domäne, engl.: *carbohydrate recognition domain*), eine EGF-Domäne (engl.: *epidermal growth factor*), eine je nach Selektintyp unterschiedliche Anzahl an repetitiven Einheiten, eine Transmembran-Domäne und einen intrazellulären C-Terminus (Abbildung 1.3.1). Die beiden letzteren Bausteine sind für jedes Selektin sehr unterschiedlich und sind damit für die unterschiedliche Lokalisierung verantwortlich. Die Wiederholungseinheiten sind charakteristisch für Adhäsionsmoleküle und werden auch als Sushi-Domäne oder SCR-Domäne (engl.: *short consensus repeats*) bezeichnet. Alle drei Selektine binden spezifisch an das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^x und sein Regioisomeres, das Sialyl-Lewis^a. Die genaue Spezifität, mit der die Selektine an ihre Liganden binden, ist in den Unterschieden der Lektin-Domänen und der EGF-Domänen begründet.

1.3.1 P-Selektin

Das auch als CD62P oder GMP-140 (engl.: *granule membrane protein*) bezeichnete P-Selektin ist mit 9 Wiederholungseinheiten das größte der drei Proteine und wurde 1984 auf Blutplättchen^[28] und 1989 auf Endothelzellen entdeckt.^[29] Der Name GMP-140 rührt von seinem Speicherort her, den α -Granula in Blutkörperchen bzw. den *Weibel-Palade-Körperchen*, in denen es in den Endothelzellen zu finden ist. Das P-Selektin ist konstitutiv auf Megakaryozyten (Vorläufern der Blutkörperchen) und Endothelzellen zu finden. Bei Aktivierung der Zellen durch beispielsweise Thrombin wird das Selektin von

den Granula zur Plasmamembran transportiert.^[30] Eine Stimulierung der Synthese sowie der Expression ist ebenfalls durch TNF- α , LPS (Lipopolysaccharid) und IL-4 (Interleukin-4) gegeben.^[31] Liganden des P-Selektins sind unter anderem das PSGL-1 (P-Selektin Glykoprotein Ligand-1, CD162) und Heparansulfat, ein Glykosaminoglykan. Außerdem spielt P-Selektin bei der Metastasierung von Tumoren eine Rolle, da es ebenfalls an MUC1 bindet,^[32] ein Mitglied der Mucin-Familie (glycosylierte Proteine), welches auf Tumorzellen überexprimiert wird.

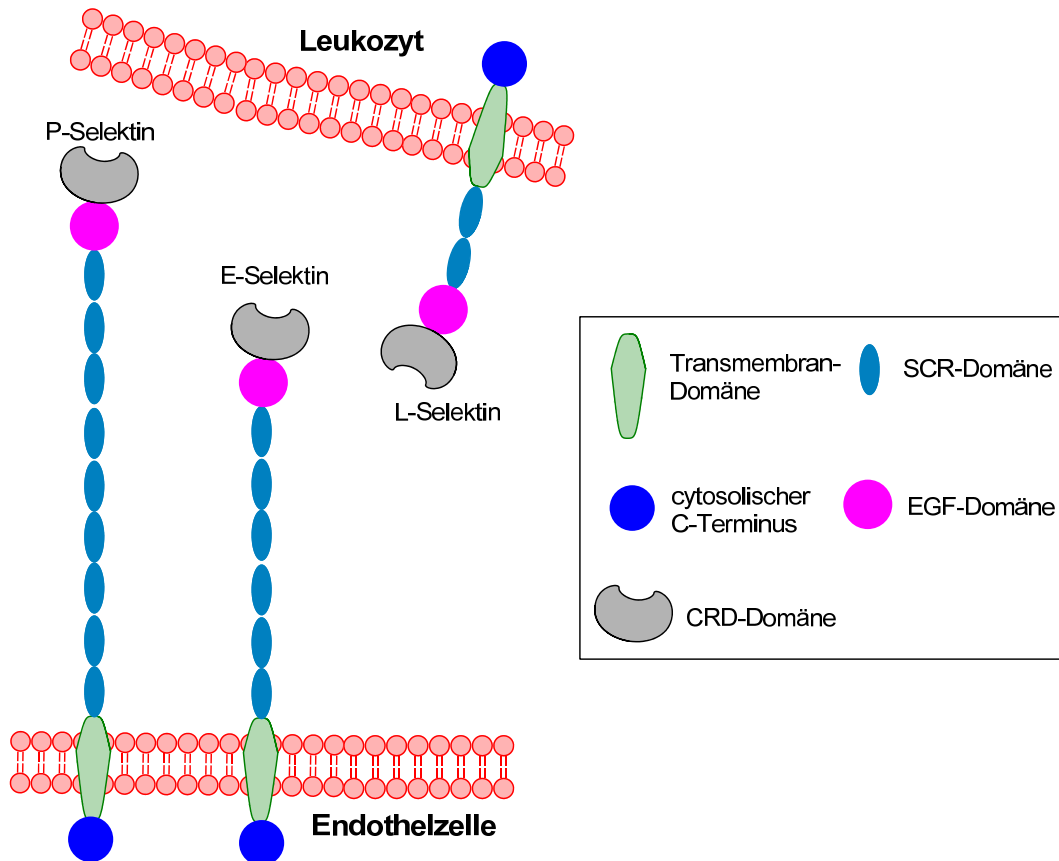


Abbildung 1.3.1: Die Struktur der Selektine.^[33]

1.3.2 L-Selektin

Diese Klasse von Selektinen, auch als CD62L bezeichnet, ist mit 2 Wiederholungseinheiten das kleinste der drei Glykoproteine. Es wird auf den meisten Leukozyten, vor allem auf T-Zellen, exprimiert. Seine Liganden sind die vaskulären Addressine (Mucin-ähnliche Moleküle), die für das sogenannte „homing“ der Leukozyten verantwortlich sind.^[34] Dieser Begriff beschreibt den Eintritt von naiven (noch nicht aktivierten) T-Zellen in das lymphatische System, wo sie auf Antigen-präsentierende Zellen treffen und dadurch zu Effektorzellen werden. Damit wird die adaptive Immunantwort in Gang gesetzt.

1.3.3 E-Selektin

Die dritte bekannte Klasse der Selektine, die E-Selektine (auch CD62E oder ELAM-1, engl.: *endothelial leukocyte adhesion molecule 1*) sind normalerweise nicht auf der Zelloberfläche zu finden und müssen nach der Stimulierung zunächst produziert und dann zur Plasmamembran transportiert werden. Die Produktion wird durch P-Selektin-Expression, IL-1 (Interleukin), LPS und TNF- α angeregt. Ungefähr 2 Stunden nach dem Stimulus wird E-Selektin exprimiert, wobei die höchste Rate nach 6-12 Stunden auftritt. Nach ca. 24 Stunden wird die Produktion gestoppt, die Expression kann aber bis zu 3 Tagen andauern.^[35] Die Transkription und Translation wird durch die Transkriptionsfaktoren NF- κ B (engl.: *nuclear factor*) und AP-1 (engl.: *activator protein*) reguliert. Erhöhte Scherkräfte, wie sie durch erhöhte Blutströme bei Entzündungen auftreten, können ebenfalls die Expression von E-Selektin anregen. Das als erster Ligand identifizierte ESL-1 (E-Selektin Ligand-1) ist auf Neutrophilen und Myelidzellen zu finden. Wie das P-Selektin, ist auch das E-Selektin an der Metastasierung von Tumoren beteiligt. So besitzen beispielsweise Darmkrebszellen folgende E-Selektin-Liganden: CD44, LAMP-1 (engl.: *lysosomal-associated membrane protein*; CD107a), LAMP-2 (CD107b) und den *death receptor 3* (DR3).

1.3.4 Die Liganden

Wie bereits erwähnt, besitzen alle drei Selektine eine Calcium-abhängige Lektin-artige Bindungsdomäne für Saccharide. Auf Grund der großen Homologie der CRD-Domäne sind die Minimalliganden für alle drei Klassen die als *O*- bzw. *N*-Glycane angebundene *N*-Acetylneuraminsäure und die Fucose, die für eine effektive Wechselwirkung beide vorhanden sein müssen. Diese Struktur motive finden sich im Sialyl-Lewis^X sowie in seinem Regioisomeren Sialyl-Lewis^a wieder (Abbildung 1.3.2). Die Bindung zu den beiden Tetrasacchariden ist allerdings nur recht schwach ausgeprägt, was darauf hinweist, dass für die Wechselwirkung zwischen Ligand und Rezeptor noch weitere Strukturelemente eine Rolle spielen.^[36]

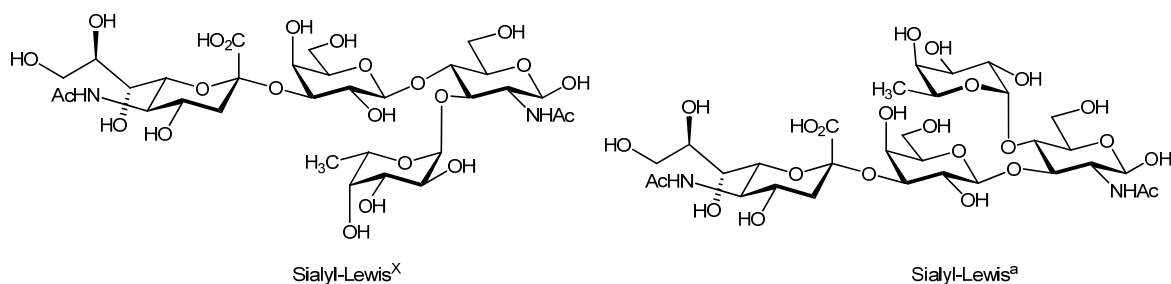


Abbildung 1.3.2: Die Tetrasaccharide Sialyl-Lewis^X (links) und Sialyl-Lewis^a (rechts).

Der prominenteste und bestuntersuchte Ligand ist das PSGL-1, welches die größte Affinität zum P-Selektin besitzt.^[37] Es ist ein homodimeres Mucin-artiges Protein, dessen zwei Untereinheiten durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind.^[38] Damit PSGL-1 überhaupt binden kann, müssen zwei posttranslationale Modifikationen am Protein durchgeführt werden: Erstens müssen die Tyrosinreste der Lektin-Domäne sulfatiert werden, zweitens ist die Anbindung von Fucosylresten bzw. Sialyl-Lewis^x notwendig.^[39] Interessant ist hierbei, dass die Sulfatierung nicht für die Bindung an E-Selektin notwendig ist.^[36] P- und L-Selektin hingegen binden wahrscheinlich auf ähnliche Weise an PSGL-1, hierbei sind die Sulfatgruppen am *N*-Terminus von größerer Bedeutung.^[19, 40-43] P-Selektin bindet außerdem an CD24, Sulfatide, Heparin, Fucoidin und Dextransulfate.^[12]

Die L-Selektin-Liganden, die Addressine GlyCAM-1 (engl.: *glycosylation-dependent CAM-1*) und CD34, sind vor allem auf den Zellen der hochendothelialen Venolen zu finden, und sind für den Eintritt der T-Zellen in die Lymphknoten und die Milz verantwortlich. Das MAdCAM-1 (engl.: *mucosal vascular addressin CAM-1*) hingegen wird auf Endothelzellen der Schleimhäute exprimiert und ist für die Wanderung der Lymphozyten in die lymphatischen Systeme der Mucosa zuständig. Für die Bindung des GlyCAM-1 an L-Selektin muss im Sialyl-Lewis^x entweder die 6-Position des Glucosamins oder der Galctose sulfatiert sein.^[44] Die Affinität zu PSGL-1 ist nur schwach ausgeprägt, allerdings werden, wie beim P-Selektin, auch andere Sulfatide, Heparin und Fucoidin als Liganden erkannt.^[12]

Das von Vestweber *et. al.* 1993 gefundene ESL-1 ist der für das E-Selektin spezifischste Ligand.^[45] Studien haben gezeigt, dass dieses Glycoprotein keine *O*-glykosidisch verknüpften Kohlenhydratreste besitzt, sondern 5 potentielle *N*-Glykosylierungsstellen vorhanden sind. Wird die Sialinsäure entfernt oder aber die Kohlenhydratreste durch Behandlung mit Endoglykosidase F gänzlich abgespalten, so sinkt die Affinität signifikant. Dieses Verhalten gilt ebenfalls für P-Selektin und seine Liganden.^[46] Eine hohe Affinität des Tetrasaachrids Sialyl-Lewis^a, welches auf Tumorzellen exprimiert wird, ist wahrscheinlich für die oft beobachtete Metastasierung von Pankreastumoren in die Leber verantwortlich.^[10]

1.3.5 Die Rolle der Selektine in der Genese von Erkrankungen

Eine Vielzahl von Erkrankungen ist auf eine Überexpression von Selektinen zurückzuführen bzw. deren Beteiligung an der Rekrutierung von Leukozyten. Dazu gehören beispielsweise Allergien, die mit einer überschießenden Immunantwort auf normalerweise harmlose Allergene einhergehen. Beispiele hierfür sind Heuschnupfen und Asthma,^[47] welche oft mit Antihistaminika (z.B. Loratadin) oder Glukokortikoiden wie Cortison, behandelt werden. Histamin ist ebenfalls für die Freisetzung von Entzündungsmediatoren verantwortlich und setzt so die inflammatorische Kaskade in Gang. Eine ebenfalls durch überschießende Reaktion des Körpers hervorgerufene Erkrankung ist die Rheumatoide Arthritis. Es handelt sich hierbei um eine chronische Entzündung der Gelenke, die entweder viral, bakteriell oder autoimmun verursacht sein kann. Im letzten Fall werden körpereigene Stoffe fälschlich als fremd erkannt. Zu Grunde liegt eine Entzündung der Synovia (innere Gelenkschleimhaut). Bisherige Therapien beruhen auf Antikörpern, die gegen proinflammatorische Cytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α gerichtet sind. Beispiele für TNF- α -Hemmer sind die beiden monoklonalen Antikörper Certolizumab[®] und Golimumab[®]. Das von *Lobb et. al.* 1991^[48] erstmals exprimierte lösliche E-Selektin (sE-Selektin) wird von synovialen Gewebe gebildet, wobei sein Spiegel in der Synovialflüssigkeit bei bestehender Rheumatoider Arthritis höher ist als bei nicht-Erkrankten.^[49] Da die Konzentration an sE-Selektin mit der Konzentration an zellularem E-Selektin korreliert, ist es eventuell möglich, lösliches E-Selektin als Indikator für die Zerstörung und/oder Aktivierung von Endothelzellen zu verwenden,^[35] da es als wichtiger Effektor bei Gelenkerkrankungen gilt.^[50] Eine große Gefahr besteht im Reperfusionssyndrom nach Ischämie. Als Ischämie wird die Minderdurchblutung, bzw. der totale Durchblutungsausfall von Gewebe oder ganzen Organen bezeichnet. Ursachen hierfür sind Verengungen oder Verschlüsse von Blutgefäßen wie z.B. bei Thrombose (Blutgerinnsel im Gefäß) oder Embolien (Verschluss durch Fettablagerungen, Blutgerinnsel oder Luftblasen). Als Folge entsteht ein Sauerstoffmangel im betroffenen Gewebe, der mit einem veränderten Stoffwechsel und oxidativem Stress einhergeht.^[51-52] Es kommt zu Entzündungen und Gewebeerstörung durch von den Zellen produzierte freie Radikale und Peroxide. Diese reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, engl.: *reactive oxygen species*) aktivieren ihrerseits den Transkriptionsfaktor NF- κ B,^[53] der seinerseits die Produktion von E-Selektin bewirkt. Bei Wiedereinströmen (Reperfusion) des Blutes setzen die weißen Blutzellen Entzündungsmediatoren wie Interleukine und freie Radikale als Antwort auf die Gewebeschäden frei. Dadurch werden Vorgänge wie die Apoptose (programmierter Zelltod) oder die Redox-Signalkaskade in Gang gesetzt. Außerdem binden die Leukozyten vermehrt an das Endothel, sodass die Gefahr einer erneuten Ischämie besteht. Teil des Redox-Systems ist die auf den Endothelzellen exprimierte NADPH-Oxidase, die die Ein-Elektronen-Reduktion von Sauerstoff zum Superoxidanion katalysiert. Bei Reperfusion wird vermehrt das Superoxidanion durch die NADPH-Oxidase

gebildet, welches eine Aktivierung von NF- κ B, und damit die Expression von E-Selektin zur Folge hat.^[54] Diese Mechanismen spielen auch bei der Metastasierung von Tumoren eine Rolle,^[10] sowie bei der Wiederdurchblutung nach Transplantationen. Hierbei ist das P-Selektin mitverantwortlich für die Abstoßung von Lungentransplantaten in der frühen Phase der Reperfusion.^[55-56]

Die bisherigen Maßnahmen zur Vermeidung von Infarkten auf Grund von Gerinnseln, wie sie beispielsweise beim Reperfusionssyndrom auftreten, sind entweder Bypass-Operationen oder das Legen von Stents. Durch die Gabe von Heparin oder Aspirin® kann das Risiko eines Gerinnsels vermindert werden. Bei Hirn-Minderdurchblutungen bewirkt das Benzodiazepin Midazolam (Dormicum®) eine verminderte Bildung der Adhäsionsmoleküle P-Selektin und ICAM-1.^[57]

1.3.6 Selektin-spezifische therapeutische Ansätze

Da die Selektine eine so bedeutende Rolle bei der Genese vieler Erkrankungen einnehmen, ist die Suche nach spezifischen, auf diese Adhäsionsmoleküle ansprechende Therapeutika nicht verwunderlich. Ein informativer Übersichtsartikel ist dazu 2006 von *Bakowsky* und Co-Autoren erschienen.^[58] Darin werden verschiedene Ansätze zur Blockierung der Selektine, ihrer Liganden, sowie der spezifischen Markierung von Selektinen beschrieben. Im Folgenden soll nur eine kurze Zusammenfassung der Möglichkeiten gegeben werden.

- **Anti-Selektin-Antikörper:**
Der E-Selektin Antikörper SPLAT-1 (CDP850) sollte durch Blockade des E-Selektins die Wechselwirkungen zwischen Leukozyten und Endothelzellen vermindern und somit die Einwanderung der Leukozyten in das umliegende Gewebe verhindern. Er zeigte sich jedoch ineffektiv gegenüber Psoriasis.^[59]
- **Rekombinante Selektin-Liganden:**
Das PSGL-1-Derivat rPSGL-Ig, eine Fusion der 47 N-terminalen Aminosäuren des humanen PSGL-1 und der Gelenkregion des humanen IgG1, zeigte vielversprechenden Ergebnissen bei der Behandlung von Thrombose im Tiermodell^[60] und der reduzierten Neutrophilen-Adhäsion bei *in vivo*-Studien an verletzten Schweinearterien.^[61] Zur Zeit befindet es sich in klinischen Studien zur Prophylaxe gegen Reperfusionsschäden bei Nierentransplantationen. Der Vorteil gegenüber Antikörpern ist die Erkennung aller Selektin-Klassen, sodass beispielsweise E- und P-Selektin gleichzeitig blockiert werden können.

- **Anti-Selektin-Ligand Antikörper:**
Ein rekombinanter PSGL-1 Antikörper aus Ratten hat sich im Tiermodell als wirksam gegen Schäden durch Ischämie-Reperfusion nach einer Lebertransplantation gezeigt.^[62]
- **Markierung von Selektinen:**
Die Selektin-Markierung kann hilfreiche Hinweise zur Identifizierung von Entzündungsherden und die Ausbreitung von Entzündungen oder Tumoren liefern. Erfolge wurden hier bereits durch den Einsatz eines monoklonalen ¹¹¹Indium-konjugierten Anti-E-Selektin Antikörpers bei Arthritis^[63] und der Tumor-Markierung mit an Nanopartikel gebundenen E-Selektin-bindende Proteine^[64] und Sialyl-Lewis^X imitierende Strukturen^[65] erzielt.
- **Niedermolekulare Selektin-Antagonisten:**
Das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^X alleine hat geringe bzw. keine Effekte und auch das pentasaccharidische Sialyl-Lewis^X-Derivat Cylexin (CY1503) hat in klinischen Phase II und III Studien nicht besser als die Placebosubstanz abgeschnitten.^[66] Das monosaccharidische Dimer TBC1269 (Abbildung 1.3.3) hingegen lieferte bereits gute Ergebnisse bei der Behandlung von Psoriasis.^[67] Es handelt sich um ein α -D-Mannosyl-Derivat, welches wahrscheinlich an eine sich auf der Oberfläche des Selektin-Rezeptors befindende Furche bindet. Diese Vermutung wird durch Studien von *Norman et. al.* gestützt. Demnach liegt keine kompetitive Inhibierung vor, vielmehr kann ein Signalweg angenommen werden, indem das E-Selektin für die Aktivierung von Neutrophilen verantwortlich ist.^[68]

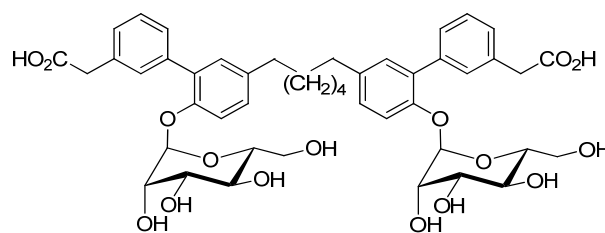


Abbildung 1.3.3: Struktur des Selektin-Antagonisten TBC1269.

1.4 Das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^X

Durch die bisher beschriebenen biologischen Vorgänge und die im letzten Unterkapitel erwähnten Therapeutika wird die Rolle der Selektine in Bezug auf normale Adhäsionsprozesse, aber auch der Genese von Erkrankungen, deutlich. Besonders die spezifische Erkennung von Glycanen durch die CRD-Domäne, die allen drei Selektinen gemein ist, nimmt dabei eine besondere Position ein. Die Bedeutung der Kohlenhydratstrukturen für die Adhäsionsprozesse, und damit für die Immunantwort, wird besonders deutlich, wenn man das Krankheitsbild der Leukozyten-Adhäsions-Defizienz-II (LAD-II) betrachtet.^[69-70] Patienten mit dieser Erbkrankheit leiden an einer Störung des Fucose-Stoffwechsels, wodurch die in Abschnitt 1.3 genannten glykosidischen Strukturen, wie beispielsweise Sialyl-Lewis^X, nicht aufgebaut werden können.^[71] Dadurch wird der Adhäsionsprozess von Leukozyten an Endothelzellen gestört, was schwere Infektionen zur Folge hat. Eine effektive Behandlung durch die tägliche Verabreichung von Fucose führt zu einer Normalisierung des Leukozytenspiegels, da nun die Synthese der relevanten Strukturen möglich ist.^[72]

Da das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^X (sLe^X) von allen drei Selektinen erkannt wird und in den natürlichen Liganden als Strukturmotiv enthalten ist, ist es schon recht früh in den Mittelpunkt zur Synthese von Selektin-Antagonisten gelangt. Dazu war es zunächst notwendig, die an der Wechselwirkung zwischen Selektin und sLe^X beteiligten pharmakophoren Gruppen zu identifizieren. Dies gelang durch den sukzessiven Austausch aller funktionellen Gruppen und anschließender Überprüfung der Affinität des entsprechenden Derivates. *Lemieux* hatte schon 1988 auf diese Methode zurückgegriffen, um die Bindung von Sialyl-Lewis^a an spezifische Antikörper zu studieren.^[73] Wird auch nur eine der drei OH-Gruppen der Fucose-Einheit durch Wasserstoff ersetzt, so wird die Affinität zu E-Selektin aufgehoben.^[74] Bei P-Selektin hingegen führt der Ersatz der 2- und 4-OH-Gruppe zu keiner merklichen Veränderung.^[75] Außerdem konnte gezeigt werden, dass sowohl die Carboxylgruppe der Sialinsäure als auch die 4- und 6-OH-Gruppe der Galactose für die Erkennung wichtig sind.^[76-77] Weiterhin wurde die Verknüpfung der Monosaccharide untereinander untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass nur die 2,3-angebundene Sialinsäure, nicht aber die 2,6-angebundene Struktur erkannt wird. Außerdem sind die Seitenkette der Sialinsäure sowie die *N*-Acetylgruppe im Glucose-Baustein für die Wechselwirkung nicht relevant.^[78] NMR-Studien zur Struktur des sLe^X ergaben die in Abbildung 1.4.1 gezeigte Konformation, die gleichzeitig die bioaktive Konformation wiedergibt.^[79] *Wong et. al.*^[80] konnten durch 2D-NMR Experimente auf die vorliegende Konformation in multivalenten Strukturen schließen, die der monomeren Konformation sehr ähnlich sind. Daher ist es wahrscheinlich, dass Dimere, wie sie von der Gruppe um *Wong* synthetisiert wurden, an zwei eng benachbarte E-Selektine binden und

somit der Abstand und die Orientierung der beiden sLe^X -Einheiten zueinander für die Effektivität der Bindung von größter Bedeutung sind.

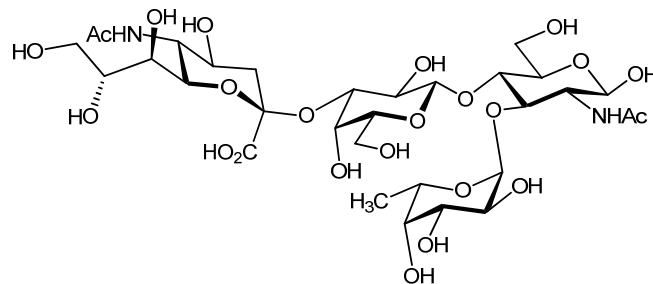


Abbildung 1.4.1: Bioaktive Konformation des Sialyl-Lewis^X.

Außerdem wurden mittels gezielter Mutation die an der Bindung beteiligten Aminosäuren der Selektine ermittelt. Aus Analogie zu anderen Lektinen, besonders dem Mannose-bindenden Protein (MBP), einem C-Typ Lektin, konnte von *Lasky* und Mitarbeitern die Beteiligung der Lektin- sowie der EGF-Domäne nachgewiesen werden. Dabei ist die EGF-Domäne nicht direkt an der Bindung beteiligt, sondern ist vielmehr für die richtige Orientierung der CRD-Domäne verantwortlich.^[81] MBPs sind an der IgG-unabhängigen Immunabwehr beteiligt indem sie Calcium-abhängig an Oligomannoside binden, die sich auf den Zelloberflächen von Bakterien und Viren befinden. Neben Mannose werden auch das *D*-*N*-Acetylglucosamin (GlcNAc), die *D*-Glucose und die *L*-Fucose, nicht aber die *D*-Galactose, erkannt.^[82] Um die genaue Bindungsstelle zu ermitteln, wurde mit Hilfe von Antikörpern die im E-Selektin verantwortliche Sequenz markiert und anschließend die Aminosäuren nacheinander durch Alanin ersetzt. Dabei konnte eine kleine Region der Lektin-Domäne identifiziert werden,^[76] was nur ein Jahr später auch für das P-Selektin^[83] gelang. 1994 fanden *Burns* und *Rumberger* am Roche Research Center, New Jersey, USA heraus, dass die Selektine im Vergleich zu den Lektinen nur eine Ca^{2+} -Bindungsstelle besitzen.^[84] Trotzdem sind auch Mutanten des E-Selektins befähigt, Oligomannoside zu binden, wobei die Wechselwirkung hier sehr ähnlich zu der mit Sialyl-Lewis^X ist, anstelle der Mannose koordiniert der Fucoserest an das Calciumion. Abbildung 1.4.2 zeigt die Interaktion des E-Selektins mit sLe^X und dem Calciumion, wie sie durch die von *Camphausen et. al.* publizierte Kristallstruktur bestätigt wurde.^[19] Das Carboxylat der Sialinsäure wechselwirkt mit Arg⁹⁷^[85] (zuvor wurde eine Wechselwirkung mit Lys¹¹³ angenommen)^[84] und Tyr⁴⁸. Außerdem ist die Komplexierung des Calciumions durch die 4-OH und die 3-OH-Gruppe der Fucose als auch der Aminosäurereste Asn⁸², Asn¹⁰⁵ und Asp¹⁰⁶ zu erkennen. Die 6-OH-Gruppe der Galactose wechselwirkt über eine Wasserstoffbrücke mit dem Glu⁹². Interessant ist außerdem die Komplexierung eines Wassermoleküls, welches seinerseits Wasserstoffbrücken mit der 2- und 3-OH-Gruppe der Fucose ausbildet. Der

N-Acetylglucosaminrest ist ebenso wie die restlichen OH-Gruppen der Sialinsäure nicht an der Bindung beteiligt, sondern dient lediglich der richtigen Orientierung und des Abstandes der Galactose und Fucose voneinander.^[86]

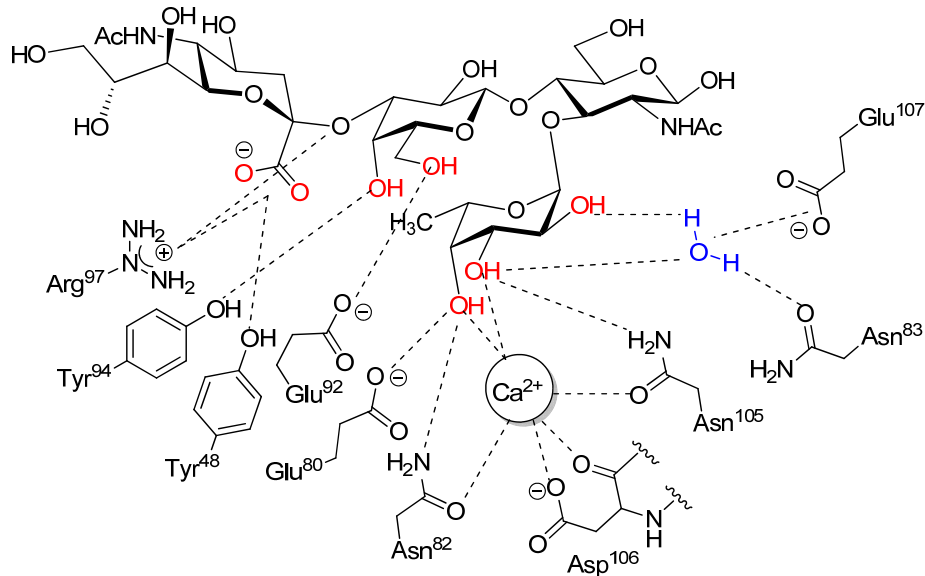


Abbildung 1.4.2: Die Ca^{2+} -abhängige Wechselwirkung des sLe^{X} mit E-Selektin.

Aufbauend auf diesen für die Interaktion der Selektine und ihre Liganden betreffenden relevanten Informationen können nun Mimetika synthetisiert werden, die alle pharmakophoren Gruppen besitzen, jedoch vereinfachte Strukturanaloga darstellen.

1.5 Literaturbekannte Mimetika des Sialyl-Lewis^X

Auf der Grundlage der vorangegangenen Betrachtungen haben sich bereits mehrere Arbeitsgruppen zur Aufgabe gemacht, wirksame Selektin-Antagonisten zu synthetisieren. Viele Bestrebungen gehen dabei in Richtung eines Mimetikums für Sialyl-Lewis^X, welches selbst nur eine recht geringe Affinität gegenüber den Selektinen besitzt ($IC_{50}^{E\text{-Selektin}} = 0.8 \text{ mM}$, $IC_{50}^{P\text{-Selektin}} = 8 \text{ mM}$) und dessen Synthese recht komplex ist. 1991 gelang *Hasegawa et. al.* die erste Synthese des natürlichen sLe^X ,^[87] es folgten weitere von *Nicolaou*,^[88] *Danishefsky*^[89-90] und *Matta*.^[91] Ziel neuerer Synthesen ist es, ein Mimetikum darzustellen, welches nicht nur eine höhere Affinität (optimalerweise im μM Bereich) besitzt, sondern auch physiologisch stabiler gegenüber Glycosidasen ist und möglichst einfach zu synthetisieren ist. Dabei greift man vor allem auf den Ersatz der teuren und schwierig einzuführenden Sialinsäure zurück, sowie die Substitution des GlcNAc-Restes durch einfache Spacer. Da nur die Carboxylgruppe der *N*-Acetylneuraminsäure an der Bindung beteiligt ist, gingen die ersten Bestrebungen in Richtung einer Substitution dieses Bausteins durch möglichst einfache Gruppen. *Kunz et. al.* führten dazu eine Sulfatgruppe ein,^[92] und auch *Hasegawa* und Mitarbeiter experimentierten mit Sulfat- und Phosphatresten (Abbildung 1.5.1).^[93] Ihre 1-Deoxy-Derivate erreichten dabei in Bindungsstudien die bis zu 20-fache Potenz im Vergleich zu Sialyl-Lewis^X und zeigten sich besonders gegenüber P- und L-Selektin aktiv.

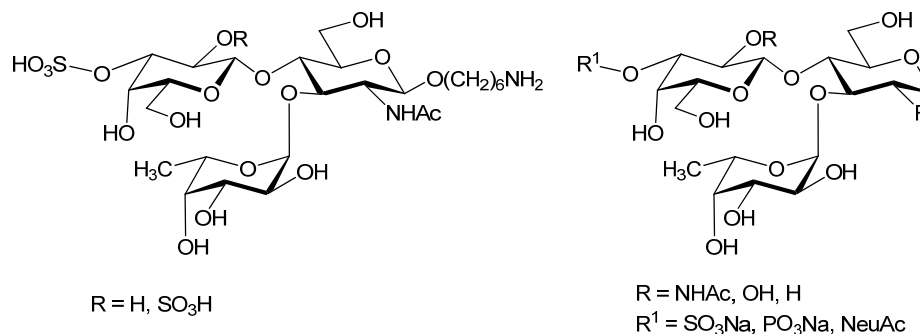


Abbildung 1.5.1: Trisaccharidische Mimetika von *Kunz et. al.* (links) und *Hasegawa et. al.* (rechts).

Einen anderen Ansatz verfolgten *Wong* und seine Mitarbeiter 1995,^[94] indem sie ein Mimetikum synthetisierten, welches sich als stabil gegen α -Fucosidasen und β -Galactosidasen erwies. Die Affinität wurde in den nächsten zwei darauffolgenden Jahren weiter verbessert.^[95-96] Abbildung 1.5.2 zeigt die drei Strukturen, bei denen die Sialinsäure nur durch eine Carboxylgruppe präsentiert wird. Die Galctose ist in den beiden äußeren Derivaten jeweils durch zwei OH-Gruppen ersetzt. Der Fucoserest ist in den beiden ersten Mimetika unverändert vorhanden, in der dritten Struktur ist diese durch die L-Galactose ersetzt worden, um eine Anbindungsmöglichkeit für die Seitenkette zu

haben. Der *N*-Acetylglucosamin-Baustein ist komplett durch verschiedene Linker ersetzt worden. Dass die letzte der drei Verbindungen die größte Aktivität zeigt, ist vermutlich auf die recht rigide Struktur zurückzuführen. So zeigte sich auch bei den auf Malonsäure beruhenden Mimetika von *Toepfer*, dass ein zu flexibler Linker zu Einbußen in der Effektivität führt.^[97]

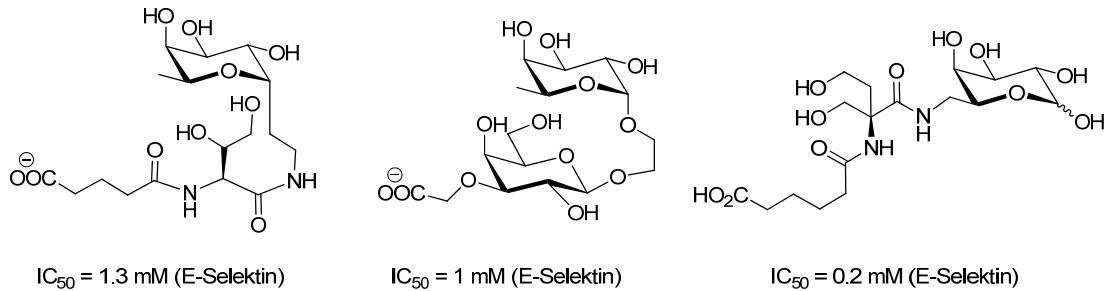


Abbildung 1.5.2: Mimetika von *Wong et. al.* und die dazugehörigen IC_{50} -Werte.

Die 1996 von *Bamford et. al.* synthetisierten Strukturen enthalten anstelle des GlcNAc Bausteins ein 1,2-*cis*-Diol entweder eines Phenylringes oder eines Cyclohexylringes.^[98] Ein Jahr später gelang *Kolb* und *Ernst* mit der Einführung der Cyclohexylmilchsäure als Sialinsäure-Substitut eine Affinitätssteigerung um das 10-fache im Vergleich zum natürlichen Liganden.^[99] Dieses, später auch als CGP69669A bezeichnete Mimetikum, ist ein spezifischer E-Selektin-Antagonist, welcher in *in vivo*-Studien das Leukozyten-Rollen unterbindet.^[100] Diese beiden Verbesserungen machten sich *Thoma et. al.* (Novartis) zu nutze und entwickelten so mehrere Mimetika, von denen das in Abbildung 1.5.3 gezeigte die höchste Affinität besitzt und die des natürlichen Liganden um ein Vielfaches übersteigt.^[101] Zu bemerken ist hierbei, dass es sich eigentlich um ein vom sLe^a abgewandeltes Mimetikum handelt, da die Positionen der Fucose und der Galactose gegenüber denen im sLe^X vertauscht sind.

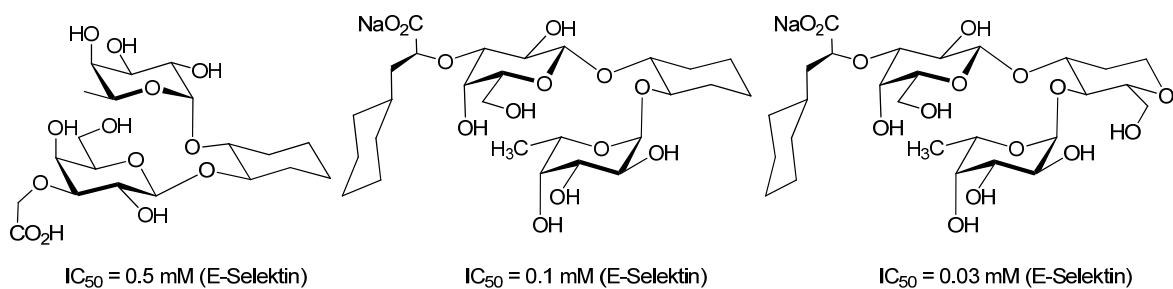


Abbildung 1.5.3: Die von *Bamford, Kolb* und *Ernst* und *Thoma et. al.* synthetisierten Mimetika (v.l.n.r.).

Eine Affinitätssteigerung lässt sich ebenfalls durch die Präorganisation der beteiligten Hydroxylgruppen erreichen. So wirkt die in Abbildung 1.5.4 rechts gezeigte Substanz um ein vielfaches stärker auf P-Selektin als die offenkettige Verbindung links.^[102] Sie ist damit bis heute einer der stärksten niedermolekularen E-Selektin-Inhibitoren.

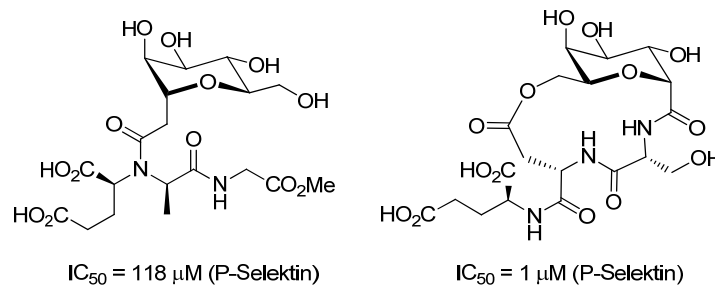


Abbildung 1.5.4: Präorganisation der Hydroxylgruppen führt zu Affinitätssteigerung.

Bestrebungen, ein nichtsaccharidisches Mimetikum zu synthetisieren, haben im Falle des in Abbildung 1.5.5 gezeigten Chinolin-Derivates zum Erfolg geführt. Dieser P-Selektin-Antagonist befindet sich zur Zeit in der klinischen Phase I zur oralen Gabe bei thrombotischen Gefäßen.^[103]

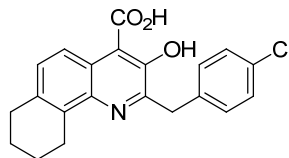


Abbildung 1.5.5: Nichtsaccharidischer P-Selektin-Antagonist.

Trotz der Wirksamkeit dieses niedermolekularen, nichtsaccharidischen Mimetikums ist eine Anbindung an kurze Peptidsequenzen oft von Vorteil, da so die Erkennung unterstützt und die Bindung verstärkt wird. Damit ist wahrscheinlich auch die hohe Affinität von Di- und Tripeptid-enthaltenden Strukturen (vergl. Abbildung 1.5.4) zu erklären. *Cummings et. al.* konnten durch die Synthese eines Glycosulfopeptids (GSP-6), welches die Partiaalsequenz des *N*-Terminus von PSGL-1 enthält, die vermutlich für die Bindung an P-Selektin verantwortliche Sequenz identifizieren.^[36] Es handelt sich hierbei um ein 23 Aminosäuren langes Peptid, das drei sulfatierte Tyrosinreste und ein *O*-glycosyliertes Threonin enthält. GSP-6 bindet sehr stark an immobilisiertes P-Selektin, fehlen jedoch die Sulfatreste oder aber die sLe^X-Struktur, so wird nahezu keine Bindung festgestellt. Im Jahre 2000 gelang *Kunz* und *Peilstöcker* die Festphasensynthese eines acht Aminosäuren enthaltenden Glycopeptids, indem jedoch der Glycan-tragende Threoninrest durch ein Asparagin ersetzt wurde.^[104] Eine etwas verlängerte

Peptidsequenz mit einer unterschiedlichen Anzahl an Sulfatresten und teilweiseem Ersatz der Sialinsäure durch Cyclohexylmilchsäure führte zu PSGL-1-Mimetika, die sowohl P- als auch E-Selektin inhibieren.^[105] Das in Abbildung 1.5.6 gezeigte sulfatierte Glycopeptid zeigte dabei die besten Ergebnisse bezüglich der P-Selektin-Inhibierung bei drei verschiedenen Zelllinien mit IC_{50} -Werten von 39 μ M bis zu 5 μ M.

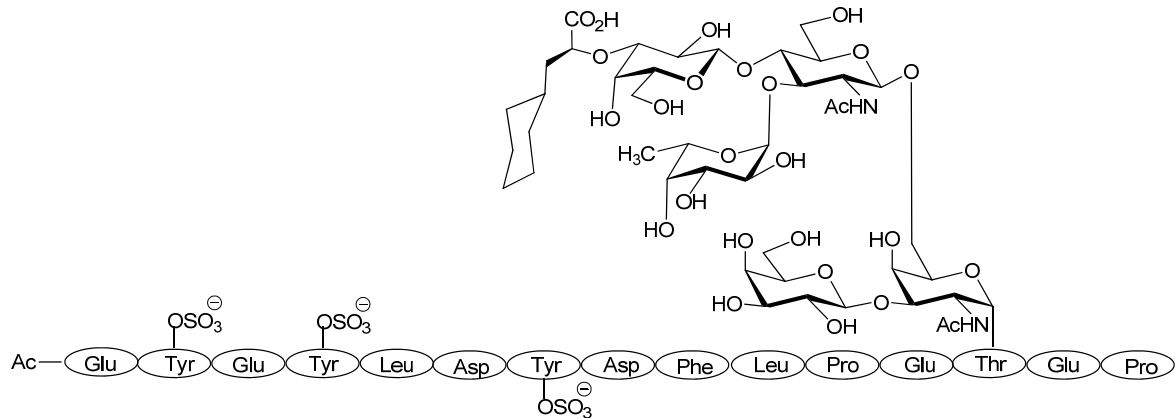


Abbildung 1.5.6: PSGL-1 Glycopeptid-Mimetikum von Kunz *et. al.*

Um auch für das ESL-1 eine solch potente Sequenz zu identifizieren, untersuchte man das Protein nach Homologien. Dabei stieß man auf ein Decapeptid, dessen Aminosäuresequenz in verschiedenen Spezies hoch konserviert vorliegt und eine der fünf potentiellen *N*-Glycosylierungsstellen enthält (MG160 in der Ratte, CFR¹ im Huhn, ESL-1 im Menschen).^[106] Somit liegt die Vermutung nahe, dass diese Partialsequenz einen nicht unwesentlichen Beitrag zu der hohen Affinität des ESL-1 zum E-Selektin leistet. Die Gruppe um *Kunz* verwendete das Decapeptid zum Aufbau verschiedener Glycopeptide, wobei sowohl das natürliche Sialyl-Lewis^x als auch Analoga angebunden wurden. Zum einen wurde die *L*-Fucose durch *D*-Arabinose ersetzt, um so dem Abbau durch Fucosidasen entgegenzuwirken,^[107] zum anderen wurde die schon bewährte Cyclohexylmilchsäure anstelle der *N*-Acetylneuraminsäure verwendet.^[108] Dabei zeigte sich das arabino-sLe^x ($IC_{50} = 0.12$ mM) als effektiv gegenüber E-Selektin, und zwar mit einer mehr als 20-fachen Wirksamkeit im Vergleich zu der glycosylierten Aminosäure vor Einbau in das Peptid. Das in Abbildung 1.5.7 gezeigte Glycopeptid enthält neben der Cyclohexylmilchsäure auch die metabolisch stabile *L*-Galactose anstelle der *L*-Fucose und übertrifft mit einem IC_{50} -Wert von 25 μ M den natürlichen Liganden sLe^x um mehr als das 100-fache in durchflusszytometrischen Tests.

¹ CFR: engl.: *cysteine-rich FGF Receptor*, FGF: engl.: *fibroblast growth factor*.

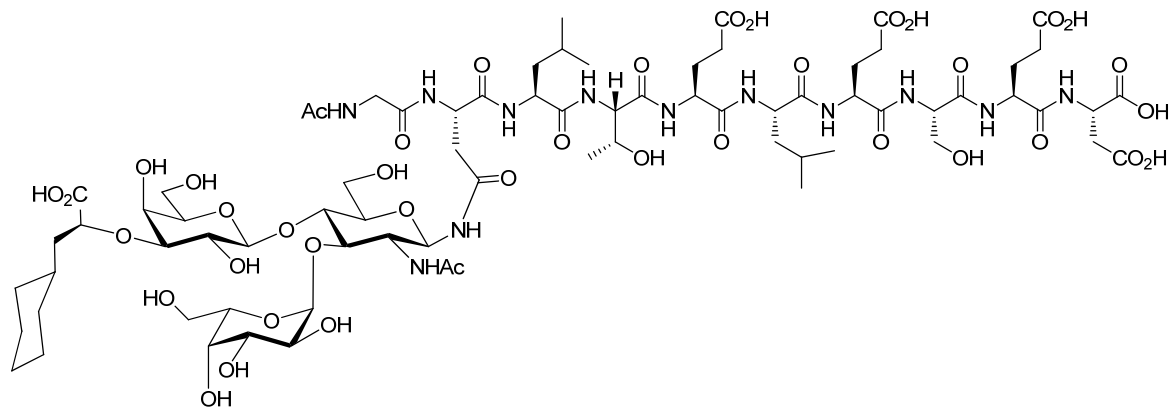


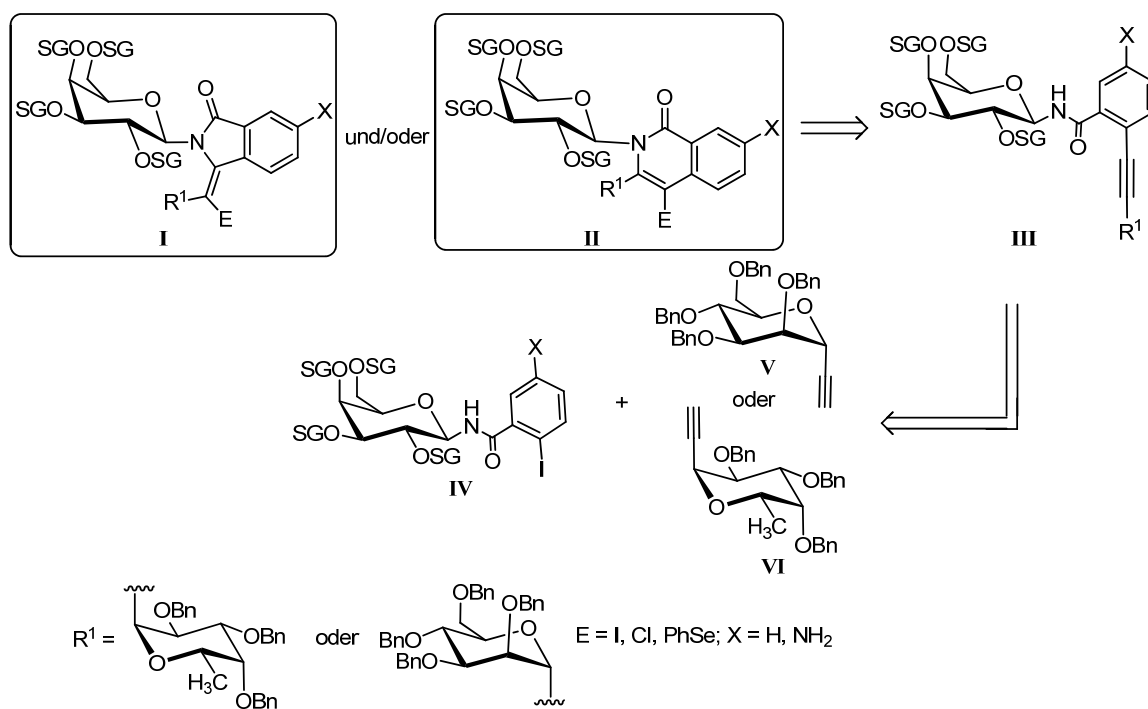
Abbildung 1.5.7: ESL-1 Glycopeptid-Mimetikum von Kunz *et. al.*

Viele der hier gezeigten und besprochenen Strukturen stellen einen wichtigen Schritt in Richtung der Therapie von Erkrankungen, die mit der pathologischen Expression der Selektine einhergehen, dar. Trotz der bereits erzielten Erfolge bezüglich der Stabilität gegenüber Glycosidasen und der gesteigerten Affinität gegenüber der Selektine, ist der endgültige Durchbruch noch nicht erzielt. So fehlt es einerseits immer noch an Strukturen, die zur vollständigen Aufklärung der Bindungsmechanismen und der spezifischen Erkennung beitragen, und andererseits an einem Mimetikum, welches idealerweise eine gute orale Verfügbarkeit besitzt und sich gezielt und spezifisch als Therapeutikum einsetzen lässt.

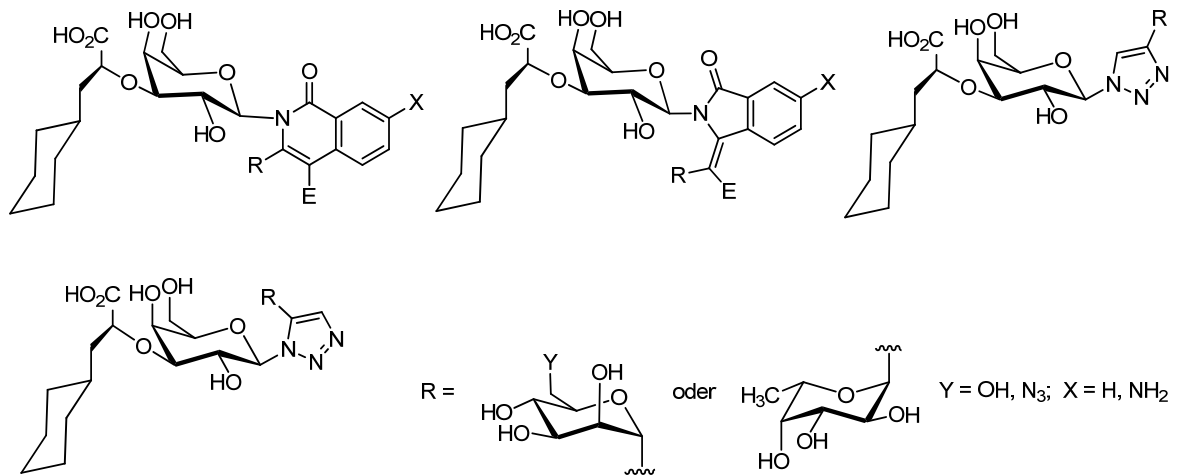
2 Zielsetzung

Aufbauend auf den bereits veröffentlichten Mimetika und den strukturellen Überlegungen zur Synthese eines erfolgreichen Selektin-Antagonisten, sollen in der vorliegenden Arbeit *C,N*-diglycosylierte Heterozyklen als Grundbausteine zur Darstellung von Sialyl-Lewis^X-Mimetika verwendet werden. Dabei stehen die pharmakokinetische Stabilität sowie der möglichst einfache Zugang zu den Strukturen im Vordergrund. Außerdem sollen eine nachträgliche Anbindung an die ESL-1-Partialsequenz sowie der Aufbau multivalenter Strukturen möglich sein.

Wie bereits erwähnt kann der im sLe^X vorhandene *N*-Acetylglucosaminrest leicht durch verschiedene Linker ersetzt werden, wobei die Struktur nicht zu flexibel sein darf. Eine Möglichkeit besteht in der Verwendung von Isoindolinon- bzw. Isochinolinon-Derivaten (**I** und **II**), in denen der Galactoserest *N*-glycosidisch verknüpft ist, während die Anbindung der Fucose (oder Mannose als Substitut) *C*-glycosidisch erfolgen soll. Diese diglycosylierten Heterozyklen stellen eine neue Substanzklasse dar und sollten sich durch intramolekularen elektrophilen Angriff des entsprechenden Amids auf eine im Molekül enthaltene Dreifachbindung synthetisieren lassen. Das benötigte *o*-Alkynylbenzamid **III** soll zuvor durch *Sonogashira*-Kupplung^[109] aus den monosaccharidischen Bausteinen **IV** und **V** bzw. **VI** dargestellt werden (Schema 2.1).

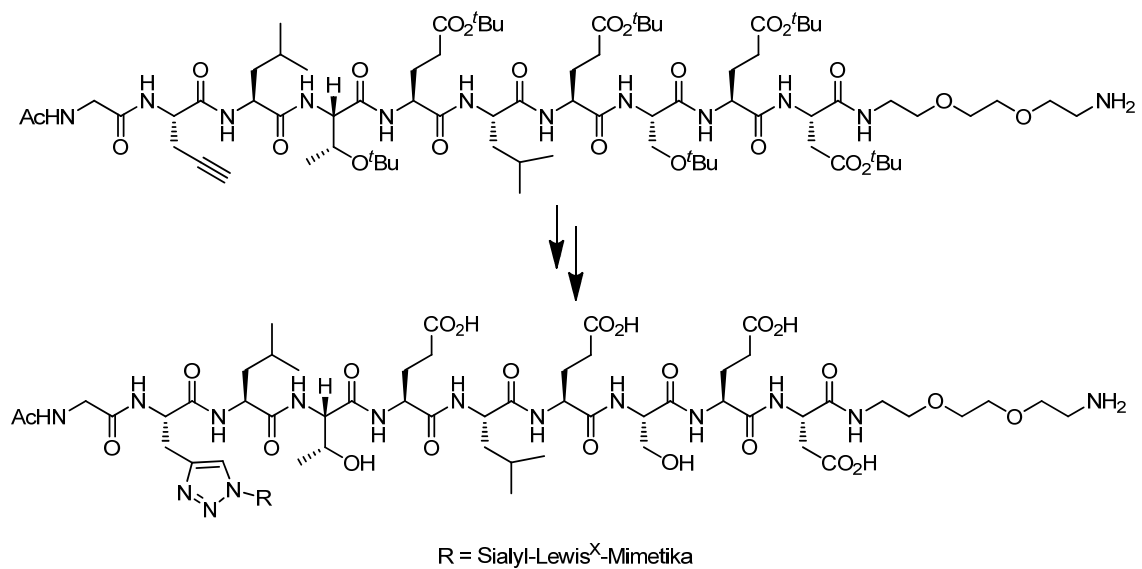


Schema 2.1: Geplante Synthese zum Aufbau der Isoindolinon- und Isochinolinon-Derivate.



Schema 2.4: Geplante Sialyl-Lewis^X-Mimetika mit Cyclohexylmilchsäure.

Die Anbindung an die Partiaalsequenz des ESL-1 soll ebenfalls über eine 1,3-dipolare Cycloaddition erfolgen, weshalb das Decapeptid mit der unnatürlichen Aminosäure Propargylglycin anstelle des Asparagin hergestellt werden soll. Um später die Möglichkeit zum Aufbau einer multivalenten Struktur zu haben, soll der C-Terminus so modifiziert werden, dass über einen entsprechenden Spacer mehrere Glycopeptide an ein Zentralkmolekül angebunden werden können (Schema 2.5).

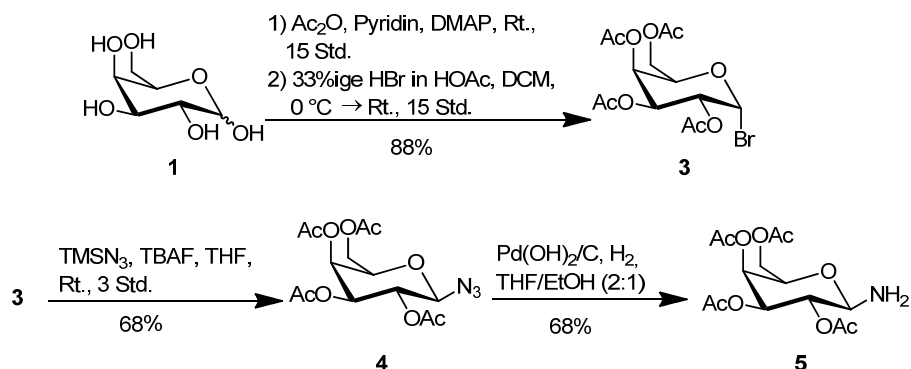


Schema 2.5: Darstellung der Glycopeptide durch nachträgliche Einführung der Kohlenhydrate mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition.

3 Ergebnisse und Diskussion

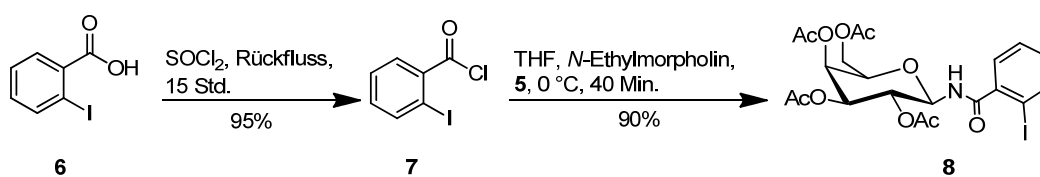
3.1 Die Synthese der Monosaccharide

Die Synthese des monosaccharidischen Amidbausteins **8** beginnt ausgehend von D-(+)-Galactose (**1**). Diese wird zunächst in einem 2:1-Gemisch aus Pyridin und Essigsäureanhydrid peracetyliert und dann mit Hilfe von 33%iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig selektiv zum α -Bromid **3** mit einer Gesamtausbeute von 88% umgesetzt. Anschließend erfolgt die nucleophile Substitution zum Azid **4**, welche auf Grund des Nachbargruppeneffektes der Acetylgruppe β -selektiv verläuft. Die Reduktion der Azid-Funktion zum entsprechenden Amin **5** gelingt mit Pd(OH)₂/C in 68%iger Ausbeute (Schema 3.1.1). Raney-Nickel als Katalysator liefert mit 24% eine wesentlich geringere Ausbeute an gewünschtem Produkt.



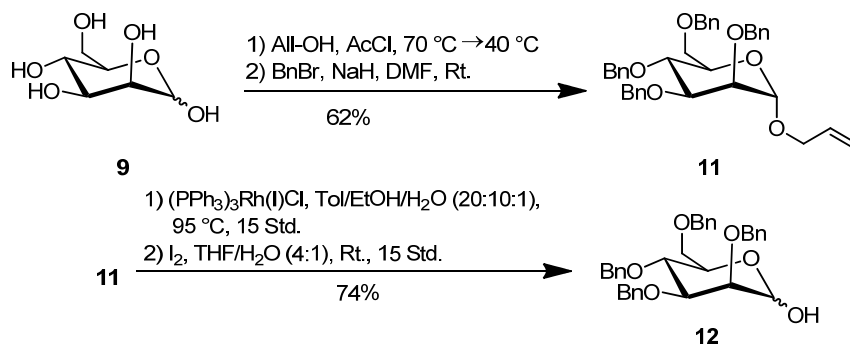
Schema 3.1.1: Darstellung des Galactosylamins **5**.

Um den benötigten Baustein **8** zu erhalten, wird zunächst aus *o*-Iodbenzoesäure (**6**) das entsprechende Säurechlorid **7** hergestellt, welches dann mit dem Amin **5** zur Reaktion gebracht wird (Schema 3.1.2). Das eingesetzte *N*-Ethylmorpholin fängt die dabei entstehende Salzsäure ab und kann als Hydrochlorid durch Filtration aus der Lösung entfernt werden. Das *o*-Iodbenzoesäureamid **8** kann mit einer sehr guten Ausbeute von 90% isoliert werden.



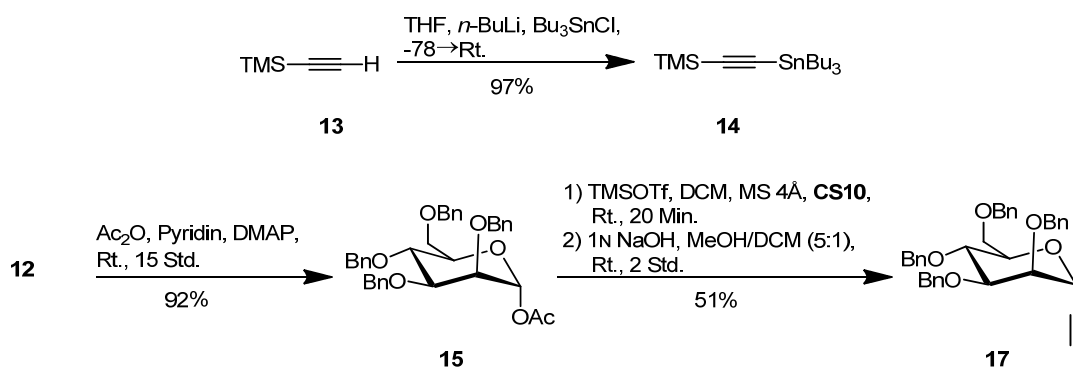
Schema 3.1.2: Der fertige Galactosebaustein.

Als nächstes erfolgt die Synthese des Mannosebausteins **17**. Dieser kann in einer sechstufigen Reaktionsfolge ausgehend von D-(+)-Mannose (**9**) dargestellt werden. Zu Beginn wird die anomere Position der Mannose selektiv mit Allylalkohol geschützt und anschließend die verbleibenden freien OH-Gruppen mit Benzylbromid zu Benzylethern umgesetzt. Der resultierende, vollständig geschützte Baustein **11** wird nun selektiv deallyliert (Schema 3.1.3). Die Deallyllierung ist ein zweistufiger Prozess, bei dem zunächst die Doppelbindung isomerisiert wird und dann erst die eigentliche Deblockierung erfolgt. Der erste Schritt gelingt mit Hilfe des *Wilkinson*-Katalysators (Tris(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]\text{Cl}$).^[116] Die Abspaltung des Prop-2-enyl-Restes erfolgt mit elementarem Iod^[117] und liefert die 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-mannopyranose (**12**) in 41%iger Ausbeute über 3 Stufen.



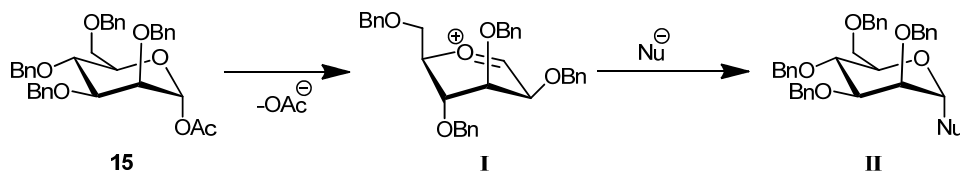
Schema 3.1.3: Synthese der 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-mannopyranose (**12**).

Der freie Alkohol wird acetyliert und anschließend mit (Tri-*n*-butylstannyl)-(trimethylsilyl)acetylen (**14**), welches aus Trimethylsilylacetylen (**13**) und Tributylzinnchlorid synthetisiert wird (Schema 3.1.4), umgesetzt. Die vorhandene TMS-Gruppe lässt sich durch Behandlung mit 1N NaOH abspalten und man erhält das gewünschte α -Mannosylacetylen **17** in 85%iger Ausbeute (Schema 3.1.4).



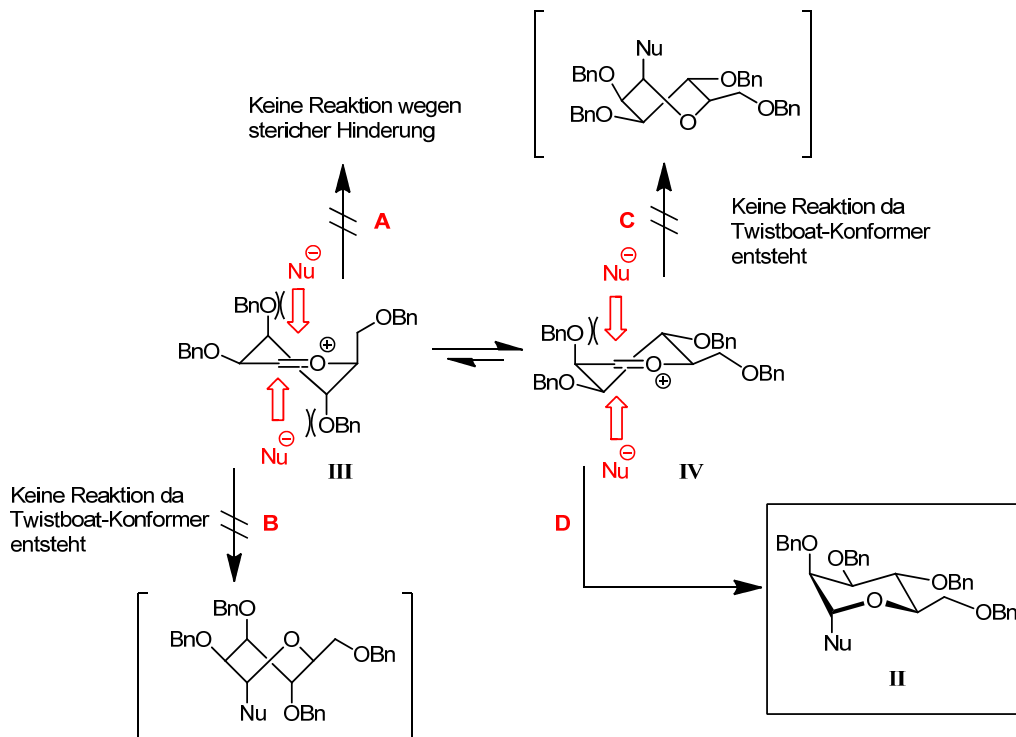
Schema 3.1.4: Die Bildung des α -Acetylens.

Obwohl die Acetylierung der benzylgeschützten Mannose **12** ausschließlich zum α -Anomer der Verbindung **15** führt (anomerer Effekt),^[118] wird im nachfolgenden Schritt ebenfalls selektiv das reine α -Anomer erhalten. Dies erlaubt den Rückschluss, dass es sich bei der Reaktion zum Acetylen **16** (nicht abgebildet) um einen S_N1 -Mechanismus handeln muss. Dies lässt sich wie folgt erklären: Das durch den Austritt des Acetats gebildete Oxoniumion **I** ist entlang der C=O-Doppelbindung annähernd planar. Dadurch verhält es sich im weiteren Verlauf der Reaktion analog eines Cyclohexens und gehorcht der *Fürst-Plattner*-Regel.^[119] Der Angriff des Nucleophils führt somit direkt zu einem Sesselkonformer **II**, in welchem der neue Substituent axial steht (Schema 3.1.5).



Schema 3.1.5: Addition des Nucleophils an die Doppelbindung nach *Fürst* und *Plattner*.

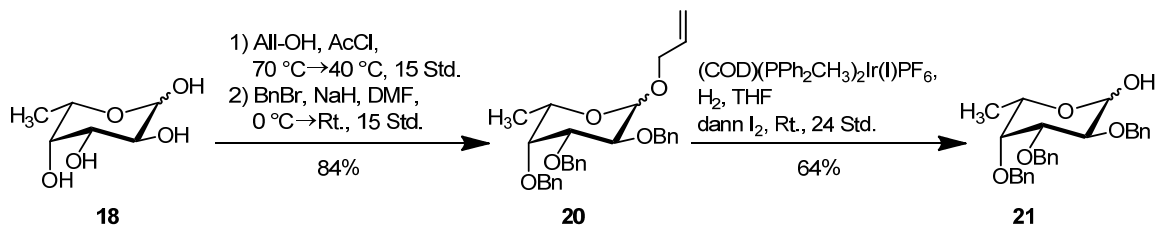
Betrachtet man das Oxoniumion der Mannose genauer, so sind zunächst zwei Konformere möglich, nämlich das 3H_4 -Konformer **III** und das 4H_3 -Konformer **IV**, woraus sich vier theoretische Angriffsmöglichkeiten des Nucleophils ergeben (Schema 3.1.6)



Schema 3.1.6: Angriff des Nucleophils und Bildung des bevorzugten Konformers.

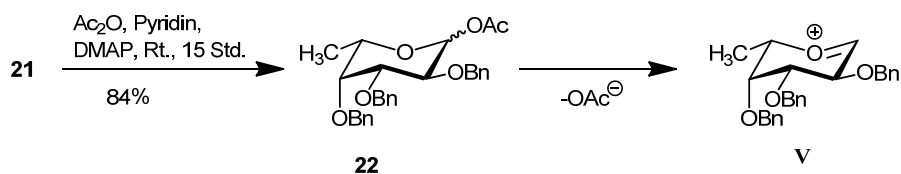
Die Wege **B** und **C** sind jedoch nicht nur aus sterischen Gründen ungünstig, sondern würden zu Twistboat-Konformeren führen, weshalb die aus diesen Angriffen hervorgehenden Konformere nicht gebildet werden. Der Angriff des Nucleophils über den Reaktionsweg **A** würde zwar ein Sessel-Konformer liefern, ist jedoch sterisch ebenfalls gehindert. Nur der verbleibende Reaktionspfad **D** unterliegt keinen sterisch ungünstigen Abstoßungen zwischen dem angreifenden Nucleophil und den Benzylschutzgruppen und führt direkt zum Sesselkonformer **II** (Schema 3.1.6), die *Fürst-Plattner*-Regel ist somit erfüllt.

Die Synthese des Fucosylacetyls **24** erfolgt analog der Synthese des Mannosebausteins **17**. Die Ausbeuten sind jedoch, bis auf den Deallylierungsschritt, durchweg höher. Ausgehend von L-(–)-Fucose (**18**) wird zunächst die anomere Position allyliert, bevor die Positionen 2, 3 und 4 mit Benzylbromid verethert werden und man das vollständig geschützte Derivat **20** in 84%iger Ausbeute erhält. Für die Deallylierung wird auf den *Baudry*-Katalysator ((1,5-Cyclooctadien)bis(methyldiphenylphosphin)-iridium(I)hexafluorophosphat (COD)(PPh₂CH₃)₂Ir(I)PF₆) zur Isomerisierung zurückgegriffen,^[120-121] der auch für die Isomerisierung von C-Allylglucosiden verwendet wird.^[122] Die eigentliche Abspaltung erfolgt wie zuvor mit Iod, wobei die erzielte Ausbeute mit 64% weit unter den Erwartungen liegt (Schema 3.1.7).



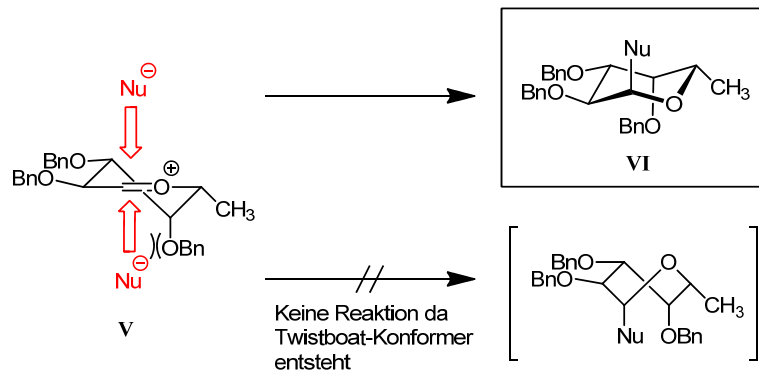
Schema 3.1.7: Synthesesequenz des Bausteins **21**.

Die anomere Position des Bausteins **21** wird im Folgenden acetyliert und man erhält das Edukt für die C-Glycosylierung als Anomerengemisch in einer Ausbeute von 84% (Schema 3.1.8).



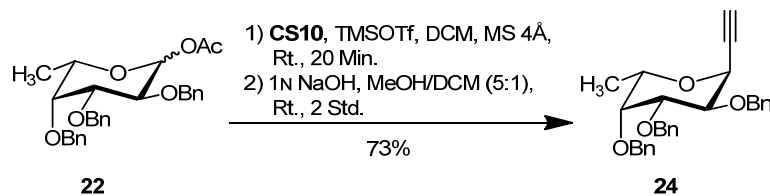
Schema 3.1.8: Das intermediäre Oxoniumion des Fucosebausteins.

Die nachfolgende Umsetzung mit dem Acetylen **14** verläuft im Fall der Fucose über das $^3\text{H}_4$ -Konformer **V**. Auch hier ist ein Reaktionspfad sterisch gehindert und würde als Produkt zunächst ein Twistboat-Konformer liefern. Der tatsächlich stattfindende Angriff erfüllt die schon diskutierte Regel nach *Fürst* und *Plattner*, da das entstehende Produkt zu dem Sesselkonformer **VI** führt (Schema 3.1.9).^[119]



Schema 3.1.9: Angriff des Nucleophils und Bildung des α -Anomers.

Das TMS-Acetylen **23** (nicht abgebildet) wird mit 1N NaOH deblockiert und man erhält das Fucosylacetylen **24** mit einer Ausbeute von 73% über 2 Stufen (Schema 3.1.10).



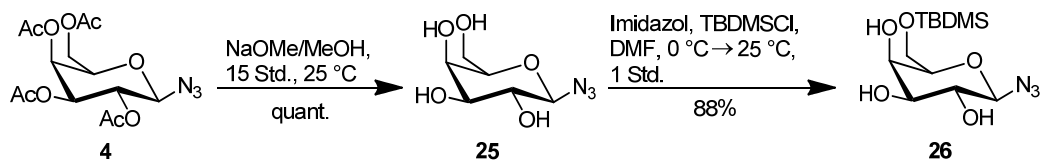
Schema 3.1.10: Der fertige Fucosebaustein **24**.

Damit stehen nun alle drei benötigten Monosaccharidbausteine für die weitere Synthese zur Verfügung.

3.2 Versuche zur Einführung der Cyclohexylmilchsäure

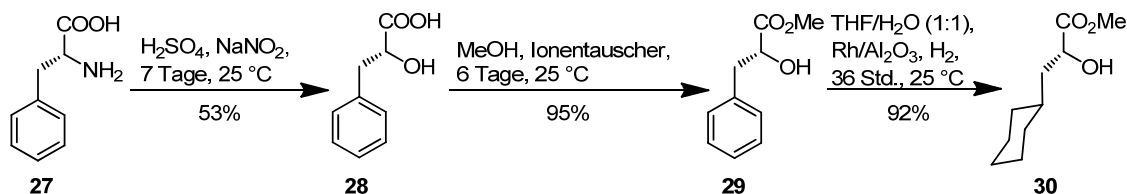
Wie bereits in der Einleitung erwähnt, kann die im natürlichen Tetrasaccharid enthaltene Sialinsäure durch die Cyclohexylmilchsäure ersetzt werden. Eine Möglichkeit besteht darin, das *N*-Acetylneuraminsäure-Analogon erst spät in der Synthese an das Trisaccharid-Analogon anzufügen oder aber die Galactose zum Disaccharid zu verlängern und erst dann den weiteren Aufbau vorzunehmen. Zunächst soll hier der zweite Weg besprochen werden.

Da das acetylierte Galactosylamin (**5**) recht instabil ist, soll die Einführung des Cyclohexylmilchsäure-Bausteins schon auf der Stufe des Azids **4** erfolgen. Dazu muss dieses deblockiert werden, was mit der Umesterungsmethode nach *Zemplén* in quantitativer Ausbeute gelingt.^[123] Die gängigste Variante zur Anbindung der Cyclohexylmilchsäure ist die Stannylen-Methode,^[124-125] welche auf der Bildung eines Stannylenacetals beruht. Wie bei den weit verbreiteten di-*O*-Acetalen, sind auch bei den durch Zinn verbrückten Acetalen zwei Isomere möglich (vergl. auch Schema 3.3.10). Um die Bildung des 4,6-Acetals zu verhindern, muss im nächsten Schritt die 6-Position selektiv geschützt werden. Dies gelingt mit TBDMS-Cl in 88%iger Ausbeute (Schema 3.2.1). Der Galactosebaustein **26** ist nun für die Elongation zum Disaccharid bereit.



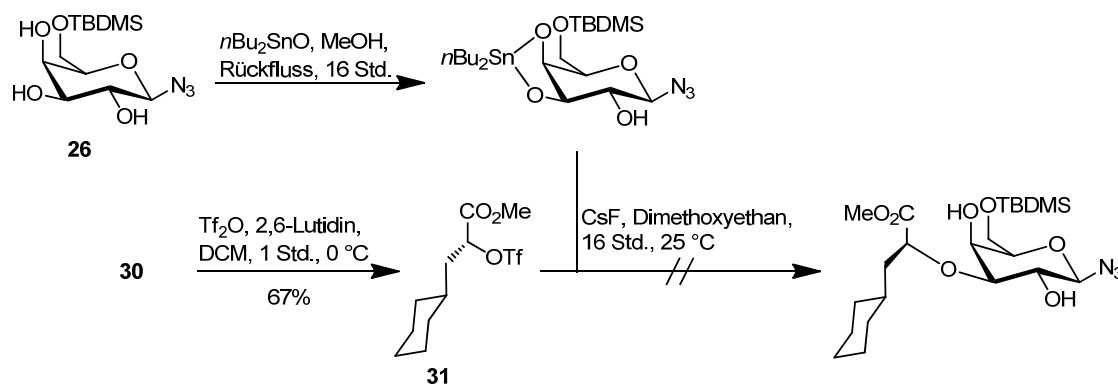
Schema 3.2.1: Synthese des Cyclohexylmilchsäure Akzeptors.

Die Darstellung der Cyclohexylmilchsäure geht aus von *D*-Phenylalanin (**27**), welches zunächst unter Retention der Konfiguration zur (*R*)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure (**28**) umgesetzt und dann mit MeOH verestert wird. Die Hydrierung des aromatischen Systems liefert den (*R*)-2-Hydroxy-3-cyclohexylpropansäuremethylester (**30**) in 92%iger Ausbeute (Schema 3.2.2).^[126-127]



Schema 3.2.2: Synthese der Cyclohexylmilchsäure.

Der eigentliche Donor für die Glycosylierungsreaktion ist das entsprechende Triflat **31**, welches jedoch sehr hydrolyseempfindlich ist und deshalb nur direkt vor der Bindungsknüpfung zum Disaccharid hergestellt wird. In Schema 3.2.3 ist sowohl die Bildung des Stannyleneacetals als auch des Triflats, sowie die anschließende Kupplung der beiden miteinander gezeigt.



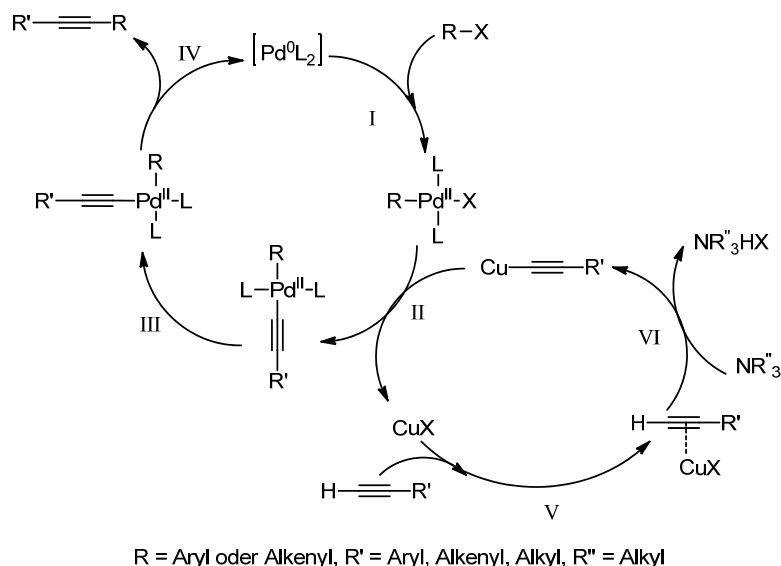
Schema 3.2.3: Versuch zur Elongation zum Disaccharid mit Cyclohexylmilchsäure.

Die Reaktion beruht auf der selektiven Öffnung des Stannyleneacetals durch das zugesetzte Cäsiumfluorid in Richtung der 4-Position, sodass das entstehende Anion das Triflat unter Inversion des stereogenen Zentrums angreifen kann. Es ist jedoch kein Umsatz zu beobachten. Nach mehrmaligen Versuchen, die nicht zum gewünschten Produkt führen, soll durch einfache basenkatalysierte Reaktion geprüft werden, ob eventuell die Bildung des Stannyleneacetals der limitierende Schritt ist. Dazu wird das Galactosylazid **26** unter zwei verschiedenen Bedingungen direkt mit dem Triflat der Cyclohexylmilchsäure umgesetzt. Zum einen wird Acetonitril als Lösungsmittel gewählt und Kaliumcarbonat zugesetzt, zum anderen wird Triethylamin als Base in Dimethoxyethan verwendet. Weder das in 3-Position verlängerte Produkt noch das potentiell dazu konkurrierende Produkt aus der Reaktion der 4-Position können isoliert werden.

Daher wird nun die spätere Elongation auf der Stufe der Trisaccharid-Analoga angestrebt.

3.3 Aufbau der Trisaccharid-Analoga

Nach dem erfolgreichen Aufbau der Monosaccharide sollen die C-glycosidischen Bausteine **17** und **24** mit dem zuvor dargestellten Galactose-Baustein **8** umgesetzt werden. Dazu bedient man sich der *Sonogashira*-Kupplung, in der das jeweilige terminale Alkin mit dem aromatischen Iodid zur Reaktion gebracht wird.^[109, 128] Die *Sonogashira*-Reaktion ist eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung, die ein sp -hybridisiertes Kohlenstoffatom mit einem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff verknüpft, welcher ein Halogen als Substituenten trägt. Als Co-Katalysator dient ein Kupfer(I)-Salz. Als Liganden werden Phosphine eingesetzt, und Amine, wie z.B. Diethylamin oder Triethylamin, dienen als Base. Der Mechanismus ist in Schema 3.3.1 dargestellt.

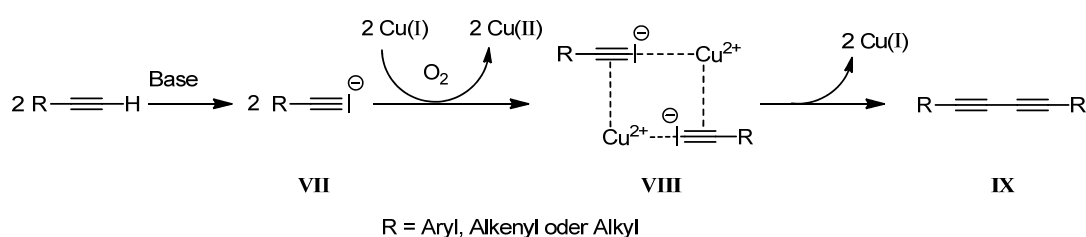


Schema 3.3.1: Katalysezyklen der *Sonogashira*-Kreuzkupplung.

Die Kreuzkupplung setzt sich aus 2 Katalysezyklen zusammen, dem Pd-Zyklus und dem Cu-Zyklus, die in der Transmetallierung miteinander verzahnt sind. Der erste Schritt (I) ist die oxidative Addition des Aryl- oder Alkenylhalogenids an die Pd^0 -Spezies, die somit zur Oxidationsstufe (II) wechselt. Das im Cu-Zyklus gebildete Kupferacetylen wird nun in dem bereits erwähnten Transmetallierungsschritt (II) unter Abspaltung von CuX auf das Palladium übertragen. In Schritt III erfolgt die Isomerisierung vom *trans*- zum *cis*-Komplex, aus dem in Schritt IV durch reductive Eliminierung das Produkt austritt. Der Palladiumkomplex hat somit erneut seine Ausgangsoxidationsstufe (0) und kann in einen neuen Katalysezyklus eintreten. Das im Kupferzyklus gebildete Kupferacetylen entsteht durch die Ausbildung eines π -Komplexes (Schritt V) zwischen dem Kupfer(I)-halogenid und dem Acetylen, welcher dann im nächsten Schritt durch das eingesetzte Amin

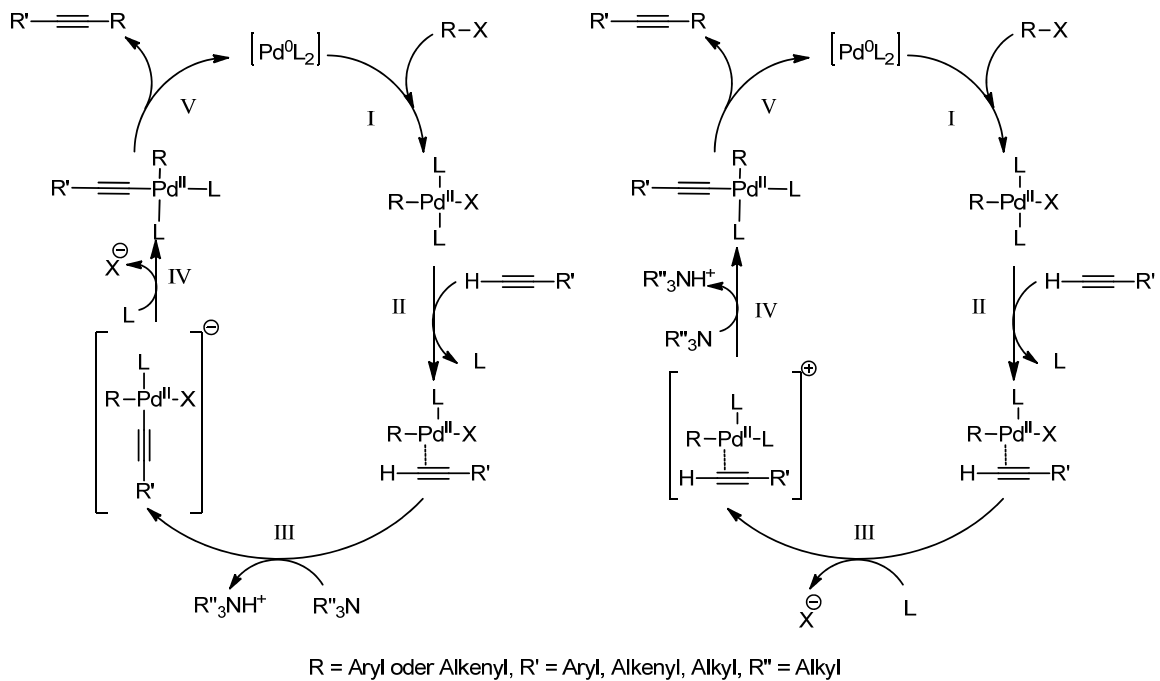
deprotoniert wird. Das benötigte Kupfer(I)-Salz wird im Transmetallierungsschritt wiedergewonnen und kann einen neuen Zyklus beginnen.

Eine häufig auftretende Nebenreaktion ist die kupferkatalysierte *Glaser-Kupplung*.^[129] Unter dem Einwirken von Sauerstoff wird ein Teil der Kupfer(I)-Salze zu Kupfer(II) oxidiert. Diese bilden mit den Acetylenanionen **VII** einen Komplex **VIII** aus zwei Acetylenen und zwei Kupferspezies. Es wird vermutet, dass durch Elektronenübertragung die Kupfer(II)-Salze wieder reduziert werden und die Acetylene zu Diinen **IX** reagieren (Schema 3.3.2). Die Nebenreaktion lässt sich jedoch recht erfolgreich unterdrücken, indem man die Lösungsmittel gründlich mit Hilfe mehrere *Freeze-thaw*-Zyklen entgast.



Schema 3.3.2: Bildung des *Glaser*-Produktes.

Eine weitere Alternative ist die etwas neuere Methode der Kupfer-freien *Sonogashira-Reaktion*,^[130] die der *Heck-Reaktion* sehr ähnlich ist.^[131-132] Neuere mechanistische Studien und unterstützende DFT-Rechnungen haben gezeigt, dass von den zwei diskutierten Mechanismen, namentlich der Carbopalladierungs-Mechanismus und der Deprotonierungs-Mechanismus, der Letztere dem tatsächlichen Reaktionsweg entspricht.^[133] Dieser kann weiterhin durch zwei mögliche Varianten beschrieben werden, einer kationischen und einer anionischen.^[134] An dieser Stelle soll allerdings nur kurz auf die beiden Wege eingegangen werden. Bei beiden in Schema 3.3.3 dargestellten Mechanismen beginnt der Zyklus mit der oxidativen Addition der Aryl- bzw. Alkenylhalogenidverbindung an den Palladium-Komplex. Anschließend erfolgt die Bildung eines π -Komplexes, ähnlich dem Komplex aus Schritt **V** des Cu-Zyklus. Im Falle des anionischen Reaktionsweges (links) erfolgt nun die Deprotonierung durch das Amin, wodurch ein negativ geladener Pd-Komplex entsteht. Im Anschluss findet nun ein Austausch des gebundenen Halogenids gegen einen Liganden statt, sodass eine neutrale Spezies entsteht (Schritt **IV**), welche dann unter reduktiver Eliminierung das Produkt freisetzt. Im kationischen Mechanismus (rechts) wird in dem gebildeten π -Komplex das Halogenid gegen einen Liganden ausgetauscht, sodass eine kationische Pd-Spezies entsteht (Schritt **III**). Diese wird nun von der Base deprotoniert und der sich bildende *cis*-Komplex reagiert unter reduktiver Eliminierung zum gewünschten Produkt und dem Pd⁰-Katalysator, der nun erneut in den Katalysezyklus eintreten kann.



Schema 3.3.3: Die zwei Mechanismen der Cu-freien Sonogashira-Reaktion.

Die Sonogashira-Kupplung ist eine weit verbreitete Methode zur Kupplung von Alkinen mit Aryl- oder Alkenylhalogeniden.^[135-138] Genauso zahlreich wie die Synthesevorschriften sind die verwendeten Liganden, Lösungsmittelsysteme und Basen, auch festphasengebundene Palladiumspezies werden verwendet.^[128] Abbildung 3.3.1 zeigt einige der häufig verwendeten Pd-Komplexe. Die jedoch am meisten verwendeten und am besten untersuchten sind das Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und das Dichlorobis(triphenylphosphin)-Palladium $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$. Außerdem wird häufig $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ verwendet, welches dann *in situ* mit Triphenylphosphin zum eigentlich aktiven Komplex reagiert.

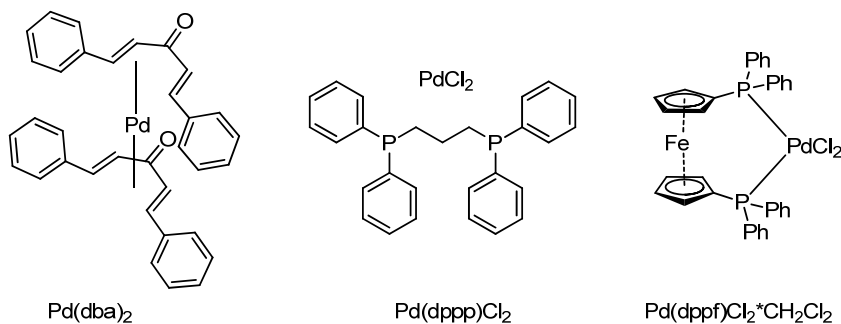
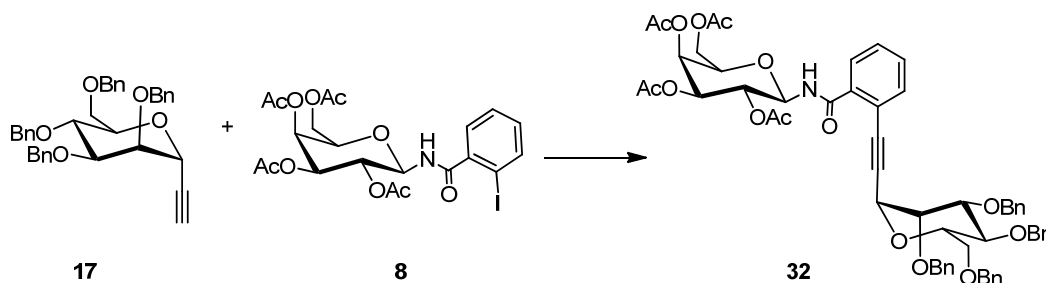


Abbildung 3.3.1: Häufig verwendete Katalysator-Liganden-Systeme.

Um die besten Reaktionsbedingungen auszuloten, wird anhand der Kupplung von **17** mit **8** ein Screening verschiedener Komplexe und Lösungsmittel durchgeführt, außerdem werden Temperatur, Reaktionszeiten und Basen variiert (Schema 3.3.4).



Schema 3.3.4: Kupplung zum Trisaccharid-Analogen **32**.

Einige der durchgeführten Reaktionen sind in Tabelle 3.3.1 zusammengefasst und sind ausführlich im Experimentellen Teil, Abschnitt 5.5 (Methoden A–H) beschrieben. Die Katalysatormenge variierte von 5mol% bis zu 25mol%.

Tabelle 3.3.1: Screening zur Sonogashira-Kupplung.

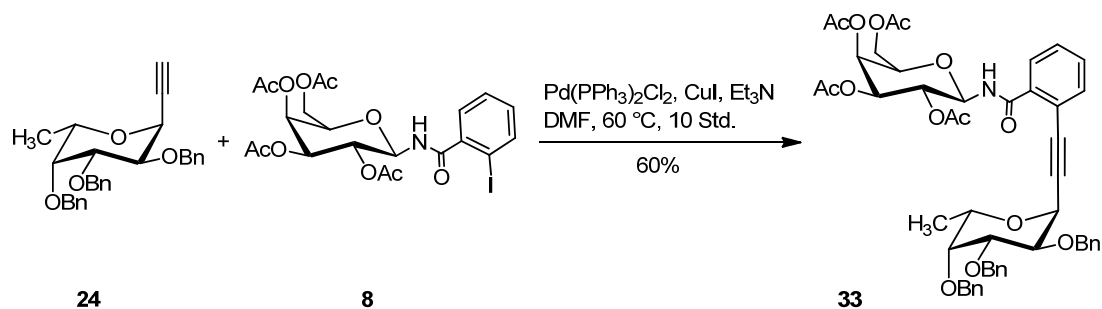
Nr.	Lsgsm.	Et ₃ N	Komplex	CuI	PPh ₃	Temp.	Std.	Ausb.
1	THF	40 Äq.	Pd(OAc) ₂	-	0.1 Äq.	60 °C	15	23%
2	DCM	25 Äq.	Pd(OAc) ₂	-	0.1 Äq.	60 °C	15	36%
3	Et ₂ NH	-	Pd(OAc) ₂	-	0.06 Äq.	60 °C	15	18%*
4	Et ₂ NH	-	Pd(OAc) ₂	0.1 Äq.	0.06 Äq.	60 °C	15	25%*
5	THF	0.1 Äq.	Pd(OAc) ₂	0.1 Äq.	0.06 Äq.	25 °C	15	*
6	Et ₂ NH	-	Pd(PPh ₃) ₄	0.1 Äq.	-	40 °C	2	*
7	Et ₂ NH	-	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	0.1 Äq.	-	40 °C	2	*
8	DMF	4 Äq.	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	0.07 Äq.	-	60 °C	15	76%

Bei den mit einem * versehenen Reaktionen wurde als Hauptprodukt das Diin gebildet.

Die höchste Ausbeute wird in DMF mit Et₃N als Base und [Pd(PPh₃)₂Cl₂] als Katalysator (Tabelle 3.3.1, Eintrag 8) erzielt, hierbei betrug die verwendete Katalysatormenge nur 3.8 mol%.

Diese Bedingungen werden auch für die Kreuzkupplung des Bausteins **8** mit dem Fucosylacetylen **24** verwendet, die Ausbeute beträgt in diesem Fall 60% (Schema 3.3.5).

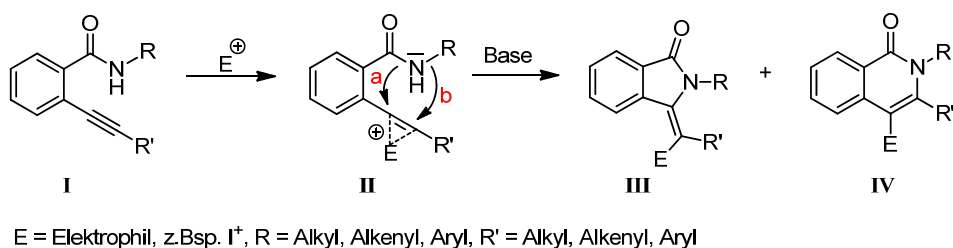
Die durch die Kreuzkupplung erhaltenen internen Alkine **32** und **33** stehen nun bereit um in einer Cyclisierungsreaktion zu den gewünschten Trisaccharid-Analoga umgesetzt zu werden.



Schema 3.3.5: Optimierte Bedingungen für die Kreuzkupplung und Darstellung des Fucose-Derivats **33**.

3.3.1 Cyclisierung nach Larock

Nach erfolgreicher Synthese der *o*-Alkynylbenzamide **32** und **33** sollen diese nun zu Isoindolin- bzw. Isochinolinon-Derivaten cyclisiert werden. Eine sehr erfolgreiche Methode dazu wurde 2005 von Larock und Yao publiziert.^[139] Als angreifende Elektrophile werden vornehmlich elementares Iod oder Iodmonochlorid verwendet, aber auch NBS (*N*-Bromsuccinimid) und PhSeCl finden Verwendung. Der allgemein akzeptierte Mechanismus ist in Schema 3.3.6 dargestellt.

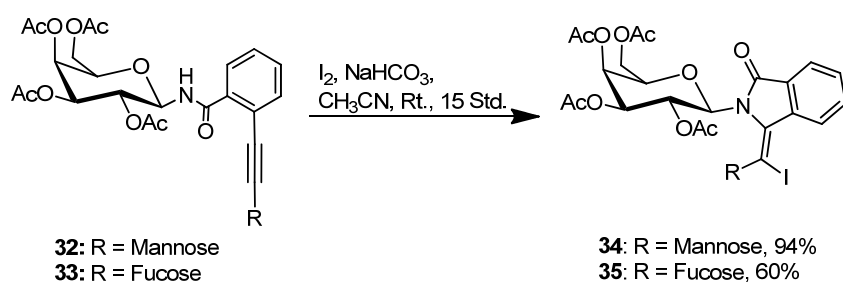


Schema 3.3.6: Postulierter Mechanismus der Iodcyclisierung nach Larock.

Das zu cyclisierende *o*-Alkynylbenzamid **I** wird von dem Elektrophil an der Dreifachbindung angegriffen und somit für einen intramolekularen Angriff der Amidgruppe aktiviert (Struktur **II**). Das Amid kann nun auf zwei verschiedene Arten mit dem Alkin reagieren, je nachdem ob es das dem Aromaten benachbarte Kohlenstoffatom angreift (Weg **a**) oder das dem Rest R' benachbarte (Weg **b**), entsteht entweder das Isoindolinon **III** oder das Isochinolinon **IV**. Bei Ersterem handelt es sich um eine 5-*exo-dig*-Cyclisierung, bei Letzterem um eine 6-*endo-dig*-Cyclisierung, die beide nach den Baldwin-Regeln erlaubt sind.^[140] Tatsächlich findet man jedoch meist die 5-Ringe als Hauptprodukte, da ihre Bildung kinetisch bevorzugt ist.^[141]

Die Cyclisierung mit Iod als Elektrophil und festem NaHCO_3 als Base in Acetonitril stellte sich sowohl für Verbindung **32** als auch für Verbindung **33** als die geeigneten

Reaktionsbedingungen heraus (Schema 3.3.7). Cyclisierungsversuche mit Iodmonochlorid führen zur Zersetzung der Edukte.



Schema 3.3.7: Erste Versuche zur Cyclisierung.

In beiden Fällen entsteht ausschließlich ein Produkt, welche zunächst als für die in der Literatur beschriebenen Isoindolinone identifiziert wurden, und deren bevorzugte Bildung auf die sterisch sehr anspruchsvollen Kohlenhydratreste zurückgeführt wurde. Aus den NMR-Daten (COSY, NOESY, Kopplungskonstanten) geht weiterhin hervor, dass sowohl im Fall der Mannose als auch der Fucose invertierte Sesselkonformationen vorliegen. Die Mannose nimmt somit die 1C_4 -Konformation (**II**, Abbildung 3.3.2) ein, in der nun drei sterisch anspruchsvolle Reste axial stehen. Belegt werden kann dies durch die stark abweichenden Kopplungskonstanten: In der 4C_1 -Konformation (**I**, Abbildung 3.3.2) stehen die Protonen der Positionen drei und vier, sowie vier und fünf jeweils axial zueinander, sodass Kopplungskonstanten von über 9 Hz zu erwarten sind. Tatsächlich werden im Fall von **34** für die Kopplung zwischen H-3 und H-4 2.9 Hz gefunden, die Kopplungskonstante von H-4 zu H-5 beträgt 1.8 Hz. Genau anders herum verhält es sich mit der Kopplung zwischen den Positionen eins und zwei. Bei der bevorzugt vorliegenden 4C_1 -Konformation werden typischerweise Werte von höchstens zwei Hertz gemessen, im 1C_4 -Konformer werden für diese Kopplung 9.1 Hz gefunden.

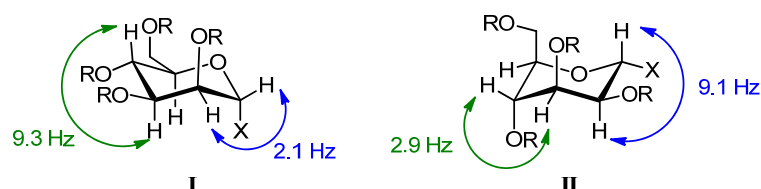


Abbildung 3.3.2: Vergleich der Kopplungskonstanten im 4C_1 -Konformer (**I**) und 1C_4 -Konformer (**II**) der Mannose.

Die Fucose liegt in Verbindung **35** in der 4C_1 -Konformation vor, in der nun zwei der drei Benzylether und die CH_3 -Gruppe axial stehen. Während in dieser Konformation das Proton an Position eins im NMR als breites Singulett zu beobachten ist, wird in der sonst

vorliegenden ${}^1\text{C}_4$ -Konformation eine Kopplungskonstanten von ca. 6 Hz gemessen. Außerdem ist die Kopplungskonstante der Protonen zwei und drei mit 3.4 Hz zu klein für eine diaxiale Kopplung und bestätigt damit den Verdacht der Inversion.

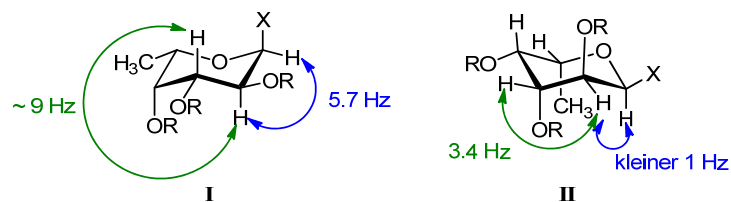
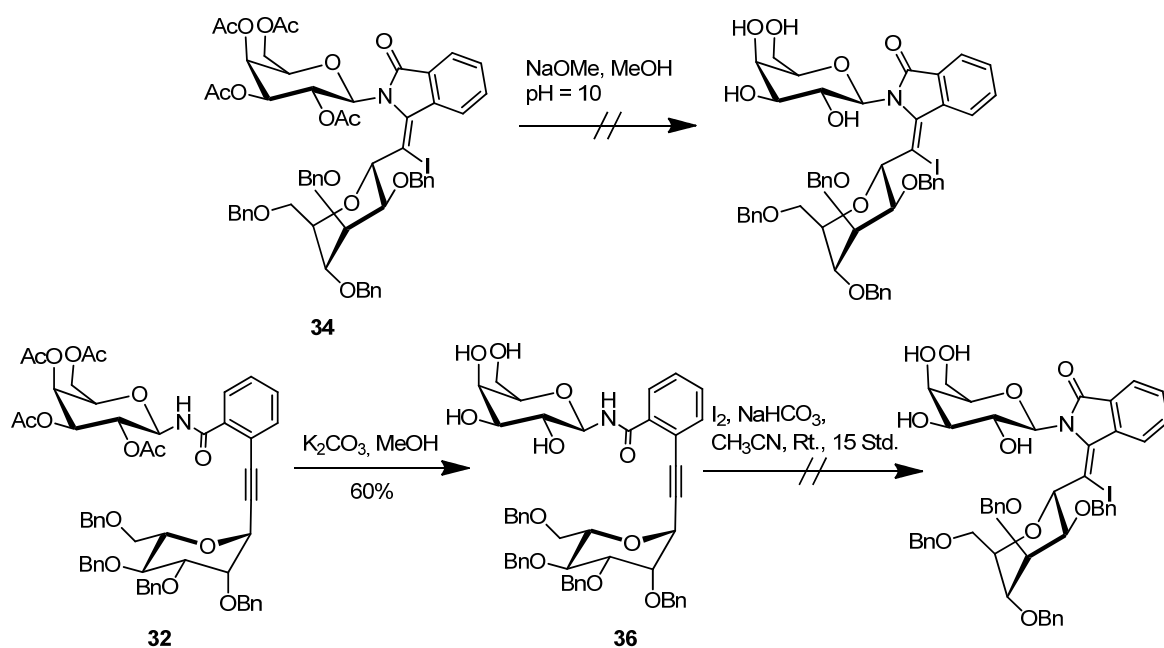


Abbildung 3.3.3: Vergleich der Kopplungskonstanten im ${}^1\text{C}_4$ -Konformer (II) und ${}^4\text{C}_1$ -Konformer (I) der Fucose.

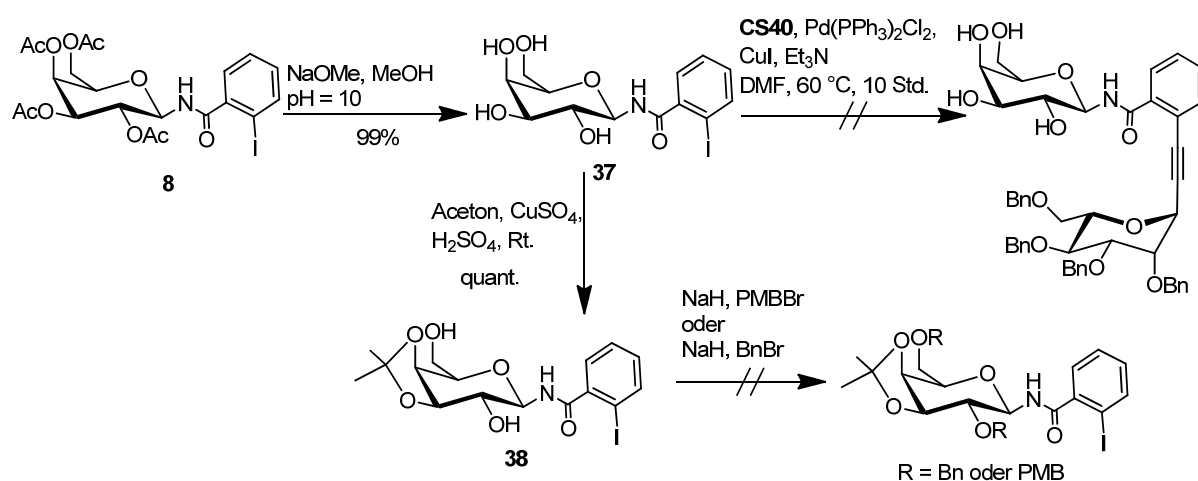
Als nächster Syntheseschritt sollen nun die Acetylschutzgruppen nach der Umesterungsmethode von *Zemplén* entfernt werden. Allerdings können nach der Aufarbeitung (Rühren über saurem Ionentauscher) nur Zeretzungsprodukte mit variierender Anzahl an Acetylschutzgruppen erhalten werden. Die Entfernung der Schutzgruppen mit Kaliumcarbonat liefert nur moderate Ausbeuten.



Schema 3.3.8: Versuche zur Abspaltung der Acetylgruppen.

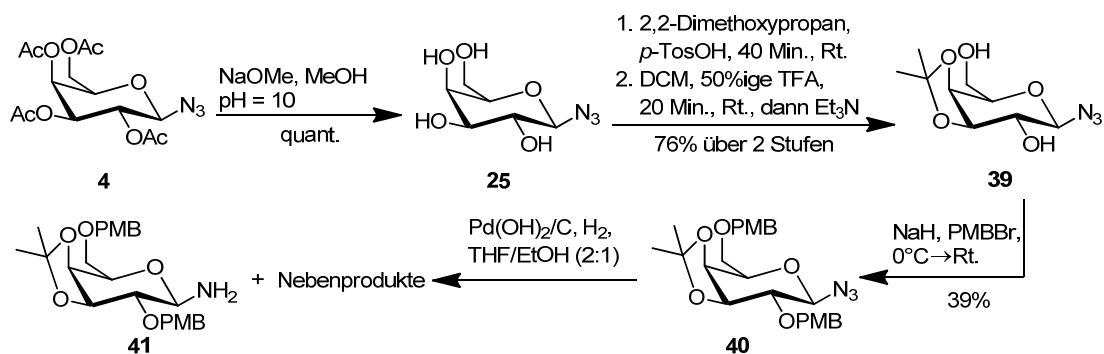
Die Abspaltung der Acetylschutzgruppen am noch nicht cyclisierten Produkt der *Sonogashira*-Reaktion **32** gelingt mit 60%. Anschließende Versuche zur Cyclisierung bleiben jedoch erfolglos (Schema 3.3.8).

Um die Problematik der basischen Abspaltung auf der Stufe des Cyclisierungsproduktes zu umgehen, wird der Galactosebaustein **8** unter *Zemplén*-Bedingungen deblockiert. Dies gelingt mit einer sehr hohen Ausbeute von 99%. Das deblockierte Amid **37** wird dann mit Aceton und wasserfreiem Kupfer(II)sulfat zum 3,4-Isopropylidenacetal **38** umgesetzt, da die Kreuzkupplung des ungeschützten Bausteins **37** nicht zum Erfolg führte. Die zwei freien Hydroxylgruppen an den Positionen 2 und 6 sollen im nächsten Schritt mit PMB-Schutzgruppen versehen werden. Leider führt die Reaktion mit *para*-Methoxybenzylbromid nicht zum gewünschten Ergebnis, auch der Versuch Benzylgruppen einzuführen misslingt (Schema 3.3.9).



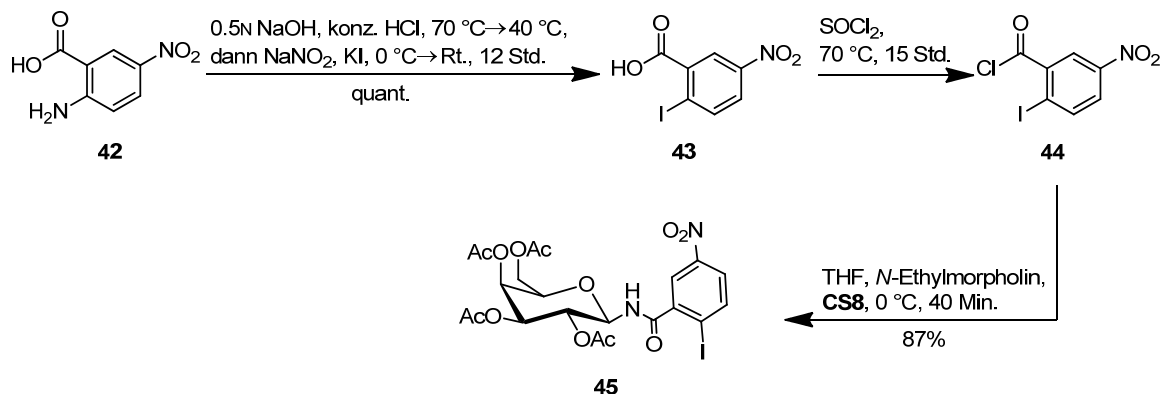
Schema 3.3.9: Versuche zur nachträglichen Änderung des Schutzgruppenmusters am Galactosebaustein.

Als letzten Versuch die Schutzgruppen des Galactosebausteins zu ändern, wird von dem acetylgeschützten Azid **4** ausgegangen. Dieses wird durch Umesterung mit Natriummethanolat nach *Zemplén* deacetyliert. Der vollständig deblockierte Baustein **25** wird zum 3,4-Isopropylidenacetal umgesetzt. Bei dieser Reaktion, sowie bei der weiter oben beschriebenen Reaktion des Amids **37** mit Aceton, CuSO₄ und katalytischen Mengen konz. H₂SO₄, entstehen zunächst zwei Isomere. Zum einen das gewünschte und thermodynamisch bevorzugte 3,4-Acetal und zum anderen das kinetische Produkt, das 4,6-Acetal. Durch Rühren des Isomerengemisches in 50%iger TFA in Dichlormethan lässt sich jedoch das gesamte 4,6-Acetal in das gewünschte 3,4-Acetal **39** überführen, welches in 76% über diese zwei Stufen erhalten wird. Die anschließende Umsetzung mit *para*-Methoxybenzylbromid gelingt nur in mäßigen Ausbeuten von höchstens 39%. Da die im nächsten Schritt notwendige Reduktion der Azidfunktion zum Amin zur teilweisen Abspaltung der PMB-Ether führt, wird diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt (Schema 3.3.10).



Schema 3.3.10: Änderung der Schutzgruppen auf der Stufe des Azids **4** und Reduktion zum Amin.

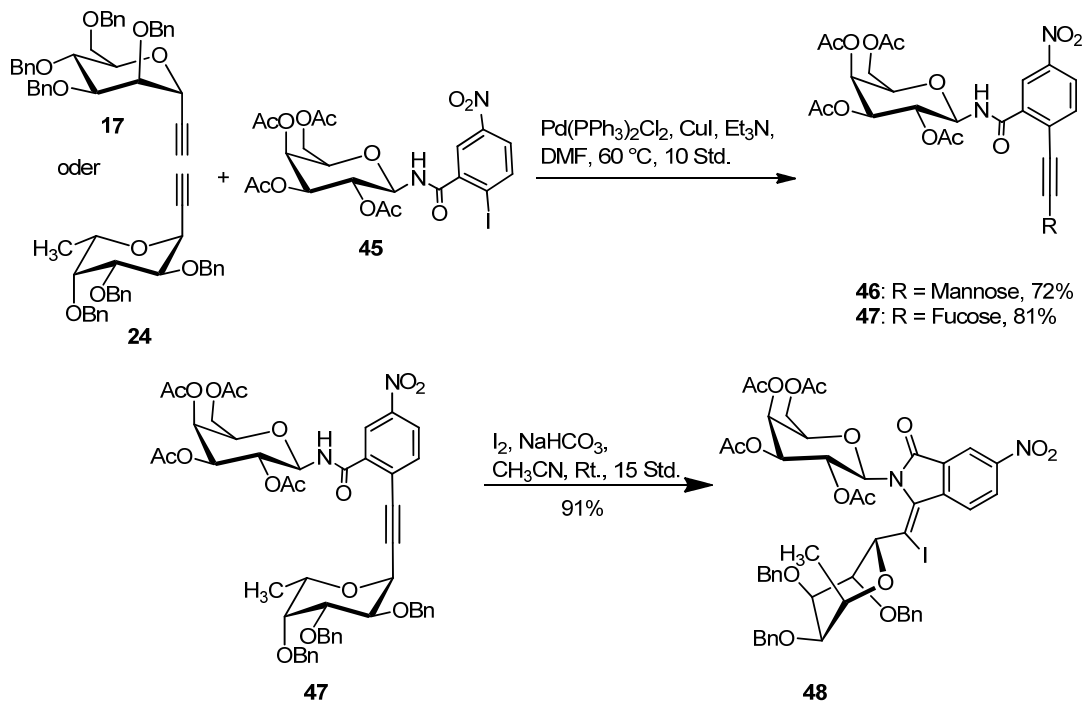
Parallel zu den in den letzten beiden Abschnitten beschriebenen Schutzgruppenoperationen wurde der Baustein **45** synthetisiert. Dieser unterscheidet sich von **8** nur durch einen zusätzlichen Nitrosubstituenten an der 5-Position des aromatischen Kerns. Die NO₂-Gruppe soll in der weiteren Syntheseplanung zum Amin reduziert werden und somit die Anbindung eines Spacer ermöglichen, welcher dann zum Aufbau eines Glycopeptids genutzt werden kann. Für die Synthese von **45** wird die 2-Iod-5-Nitrobenzoesäure (**43**) ausgehend von 2-Amino-5-Nitrobenzoesäure (**42**) dargestellt. Dazu wird zunächst diazotiert und anschließend mit Kaliumiodid im Sinne einer *Sandmeyer*-Reaktion umgesetzt.^[142-143] Wird Kaliumiodid als Halogenidquelle verwendet, so muss kein Kupfersalz zugegeben werden. Im Folgenden wird Verbindung **43** in das Säurechlorid überführt, welches mit dem Galactosylamin **5** zum gewünschten Produkt reagiert (Schema 3.3.11).



Schema 3.3.11: Synthese des Nitro-Derivats **45**.

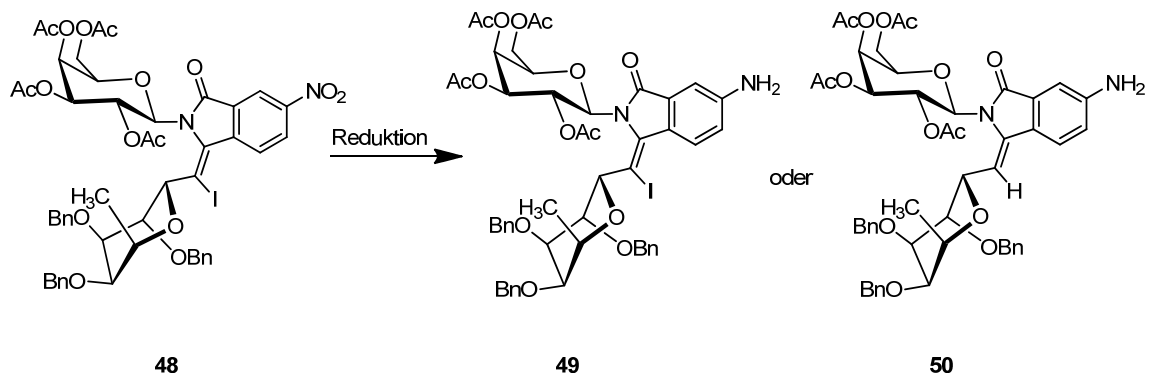
Das *o*-Iodbenzamid **45** wird unter den gleichen Bedingungen wie das Amid **8** mit den terminalen Alkinen **17** und **24** umgesetzt. Als Produkte der *Sonogashira*-Kupplung erhält man die Verbindungen **46** und **47**, wovon Letztere ebenfalls in einer Cyclisierung nach

Larock umgesetzt wird (Schema 3.3.12). Auch hier zeigt sich, dass die Fucose in der invertierten Sesselkonformation vorliegt.



Schema 3.3.12: Kupplung und Cyclisierung der Nitroverbindung.

Bevor auch an diesem Produkt der Versuch unternommen wird, die Acetylgruppen abzuspalten, soll zunächst untersucht werden, ob die Reduktion der Nitrogruppe zum entsprechenden Amin **49** gelingt.



Schema 3.3.13: Versuche zur Reduktion der Nitrogruppe zum Amin.

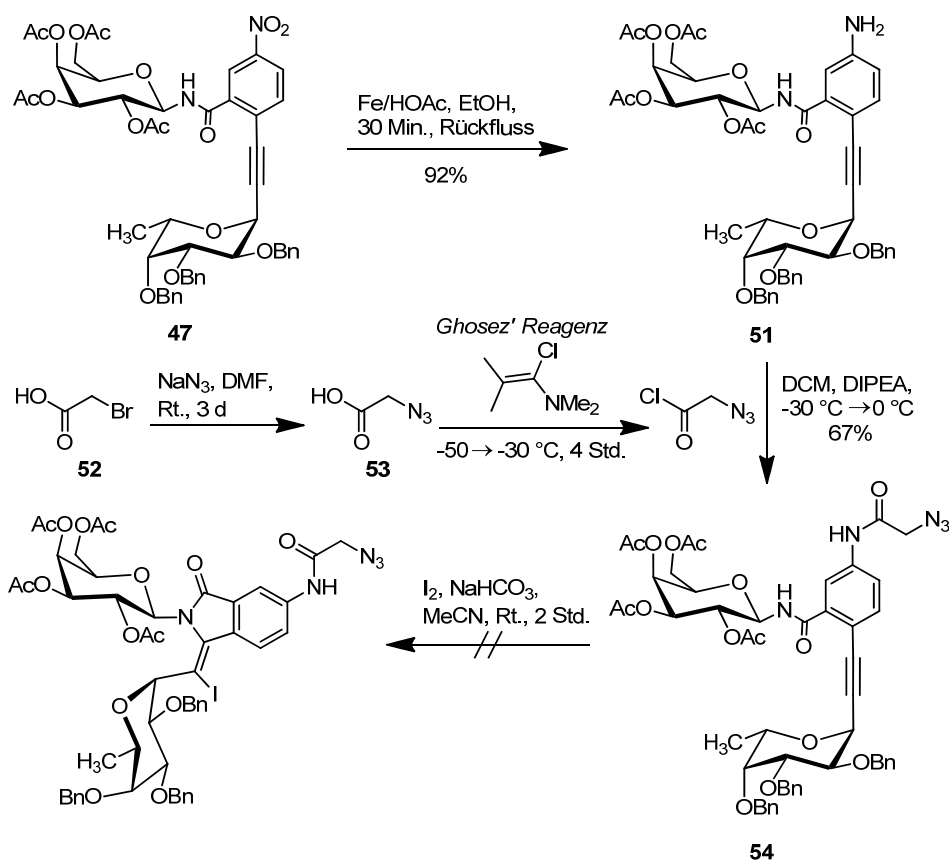
Dazu werden die in Tabelle 3.3.2 aufgelisteten Reaktionsbedingungen getestet. Es werden sowohl das Reduktionsmittel als auch das Lösungsmittel variiert.^[144-148]

Die HPLC-MS Analyse der erhaltenen Produktgemische zeigt, dass neben dem erwarteten Produkt **49** auch die dehalogenierte Verbindung **50** erhalten wird (Schema 3.3.13). Allerdings entstehen beide nur neben einer Vielzahl von Nebenprodukten, eine Isolierung der beiden Verbindungen misslingt.

Tabelle 3.3.2: Getestete Reduktionsbedingungen.

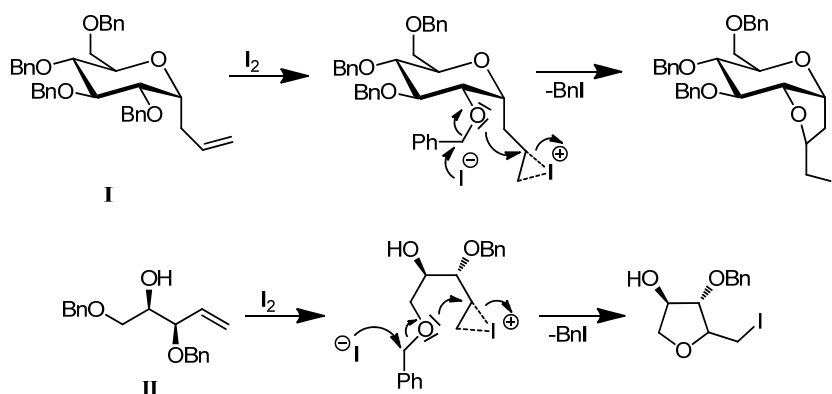
Nr.	Reduktionsmittel	Lsgsm.	Resultate
1	SnCl ₂ ·2H ₂ O	EtOH oder EtOAc	Spuren von 50
2	N ₂ H ₄ ·H ₂ O/Pd/C	EtOH	-
3	Na ₂ S ₂ O ₄	EtOH	Spuren von 50
4	NH ₄ I/Zn	MeOH/THF (1:1)	-
5	Fe/HOAc	EtOH(aq) 70%v/v	Spuren von 49 + 50

Da bei den in Tabelle 3.3.2 Eintrag 5 getesteten Reaktionsbedingungen auch die gewünschte Verbindung **49** entsteht, werden diese Reaktionsbedingungen gewählt, um einen Versuch mit dem noch nicht cyclisierten *Sonogashira*-Produkt **47** durchzuführen. Tatsächlich entsteht das Amin **51** in einer hohen Ausbeute von 92%.



Schema 3.3.14: Reduktion auf der Stufe des *Sonogashira*-Produktes, Amidbildung und Cyclisierungsversuch.

Anschließend erfolgt die Umsetzung mit Azidoessigsäure **53**, die durch Reaktion von Bromessigsäure **52** mit NaN_3 erhalten wird. Das entsprechende Säurechlorid wird *in situ* mit Hilfe des *Ghosez' Reagens*^[149] bei einer Temperatur von $-50\text{ }^\circ\text{C}$ vorgebildet und dann bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ mit der Amin-Lösung zur Reaktion gebracht. Das in 67%iger Ausbeute entstehende Amid **54** wird nun erneut einer Iodcyclisierung unterzogen (Schema 3.3.14). Als Rohprodukt wird ein hellgelbes Öl erhalten, welches laut NMR eine Benzylschutzgruppe weniger trägt und keine Dreifachbindung mehr enthält. Die Verbindung enthält Iod und beide Amide sind weiterhin vorhanden. HPLC-Analyse gekoppelt mit MS-MS-Experimenten zeigt, dass das Azid ebenfalls noch enthalten ist, da in MS^2 -Spektren zunächst die Abspaltung eines Moleküls mit der Masse 28 g/mol beobachtet wird, was mit dem Verlust von Stickstoff zu erklären ist. Der Hauptpeak im Chromatogramm weist die Masse $m/z = 1048.2$ auf. Eine Literaturrecherche ergibt, dass sowohl die Umsetzung von 1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-2-propen (**I**)^[150] als auch von (2*R*,3*R*)-1,3-Di-*O*-benzyl-4-penten-1,2,3-triol (**II**)^[151] mit Iod zum Verlust je eines Benzylethers führt (Schema 3.3.15).



Schema 3.3.15: Literaturbeschriebene Benzyletherspaltungen mit Iod.

Daher wird die in Abbildung 3.3.4 dargestellte Struktur postuliert. **55** weist ein Molekulargewicht von 1025.22 g/mol auf, welches mit Na^+ den beobachteten Massenpeak von 1048.2 erklärt. Die unterschiedliche Reaktivität der Nitro-Verbindung **47** im Vergleich zur Amid-substituierten Struktur **54** lässt sich vermutlich auf die unterschiedlichen mesomeren Effekte (M-Effekt) zurückführen. Während ein Nitrosubstituent neben einem $-I$ -Effekt (negativer induktiver Effekt) auch einen $-M$ -Effekt aufweist, ist der mesomere Effekt einer Amidgruppe positiv. Dieser wirkt sich stabilisierend auf das gebildete Iodoniumion aus, welches im Folgenden von dem Sauerstoff der Benzylethergruppe auf der zwei Position der Fucose angegriffen wird. Das dadurch entstehende Oxoniumion wird von dem in der Lösung vorhandenen Iodid angegriffen, sodass Benzyljodid neben dem Produkt **55** entsteht.

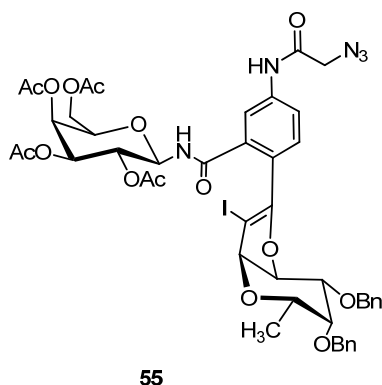
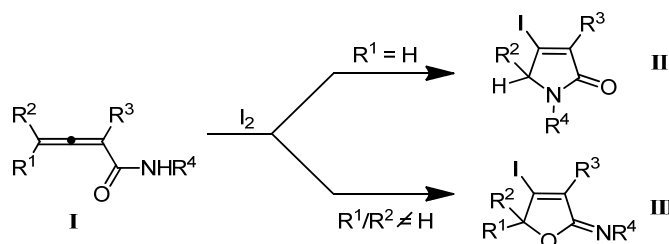


Abbildung 3.3.4: Vermutete Struktur des Cyclisierungsproduktes **55**.

Dieser zuvor nicht vermutete Reaktionsverlauf, sowie die Tatsache, dass die Abspaltung der Acetylschutzgruppen zur Zersetzung führt (Schema 3.3.8), haben das Interesse an einer röntgenkristallographischen Untersuchung der bereits erhaltenen Zyklen **34**, **35** und **48** verstärkt. Von den ersten beiden Strukturen lassen sich leider keine Kristalle erhalten, Verbindung **48** wird jedoch durch Gasphasendiffusion kristallisiert. Dazu wird eine konzentrierte Lösung von **48** in Ethylacetat hergestellt und diese in eine Kammer mit *n*-Hexan gestellt. Durch den höheren Dampfdruck des Hexans diffundiert dieses allmählich in die Ethylacetat-Lösung wodurch sich an der Grenzfläche Kristalle bilden. Die erhaltene Kristallstruktur ist als ORTEP-Plot in Abbildung 3.3.6 gezeigt. Das Ergebnis war zunächst sehr überraschend. Durch die Iodcyclisierung wird nicht das angenommene und in der Literatur beschriebene Lactam,^[139] sondern das dazu isomere Isobenzofuran-1(3*H*)-imin **56** gebildet.^[152] Die Bildung des Imidats ist in der Literatur nur bei der Cyclisierung von sperrigen Amidien,^[153] konjugierten α,β -ungesättigten Dienylamiden^[154] und Allenylamiden^[155] beschrieben. Da auch die hier verwendeten Kohlenhydratreste sehr sperrig sind, wird zunächst vermutet, dass die Bildung des Imidats auf den sterischen Anspruch der Substituenten zurückzuführen ist. Für die Allen-Systeme ist eine Abhängigkeit von der Größe der Substituenten beschrieben. So findet der Angriff nur über den Amid-Stickstoff statt, wenn wenigstens einer der Substituenten R^1/R^2 in Verbindung **I** ein H-Atom ist (Schema 3.3.16).



Schema 3.3.16: *N*- versus *O*-Angriff auf Allensysteme.

Da mit Hilfe der üblichen 2D-NMR-Experimente ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC) kein eindeutiger Rückschluss auf die Struktur möglich ist, und nun die Vermutung nahe liegt, dass auch bei den Verbindungen **34** und **35** die Cyclisierung über das O-Atom stattgefunden hat, werden $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektren der Verbindungen aufgenommen. Ein Vergleich der ^{15}N -Verschiebungen der beiden Verbindungen **56** und **34** zeigen, dass es sich auch im Falle von **34** um das Imidat (**57**) anstelle des Lactams handelt (Abbildung 3.3.5).

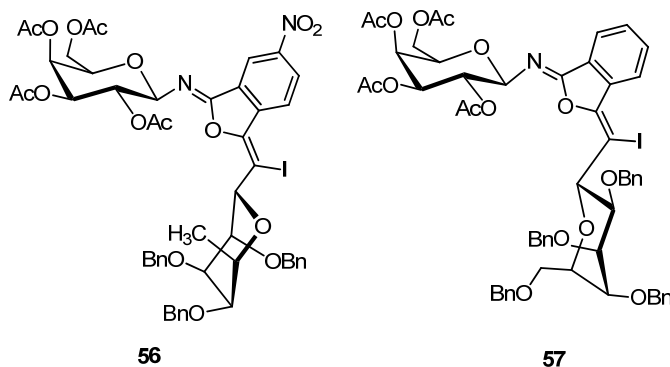


Abbildung 3.3.5: Struktur der tatsächlichen Produkte der Iodcyclisierung.

Die charakteristischen Verschiebungen betragen 215.3 ppm (**57**) und 220.2 ppm (**56**), die Nitro-Gruppe erfährt eine Verschiebung von 363.7 ppm. In der Literatur werden für die chemische Verschiebung des Stickstoffs in Lactamen Werte um 100–140 ppm beobachtet.^[156-158] Dieser Befund wirft nun die Frage auf, ob Lactame dieser Art überhaupt nach dieser Methode darstellbar sind.

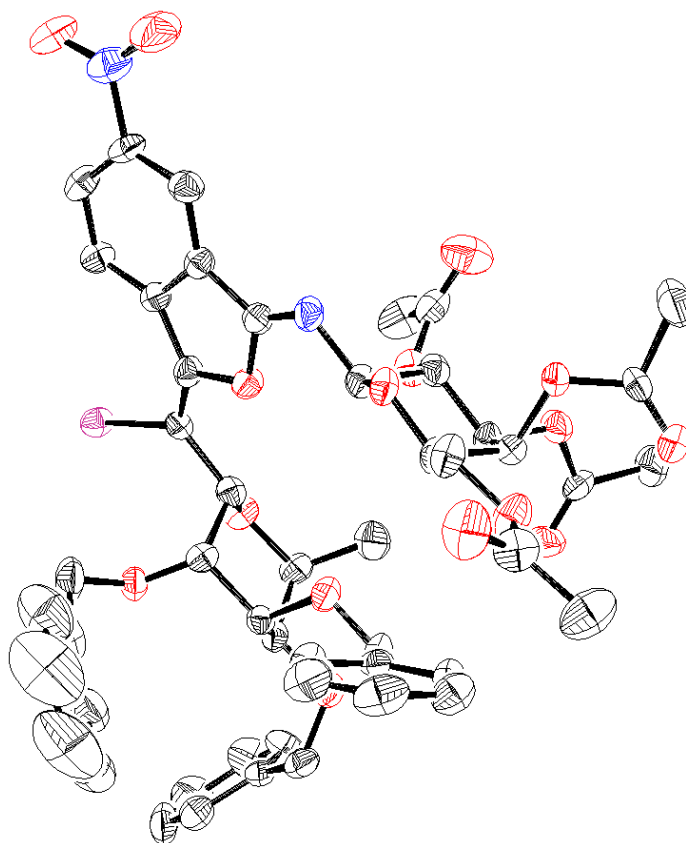
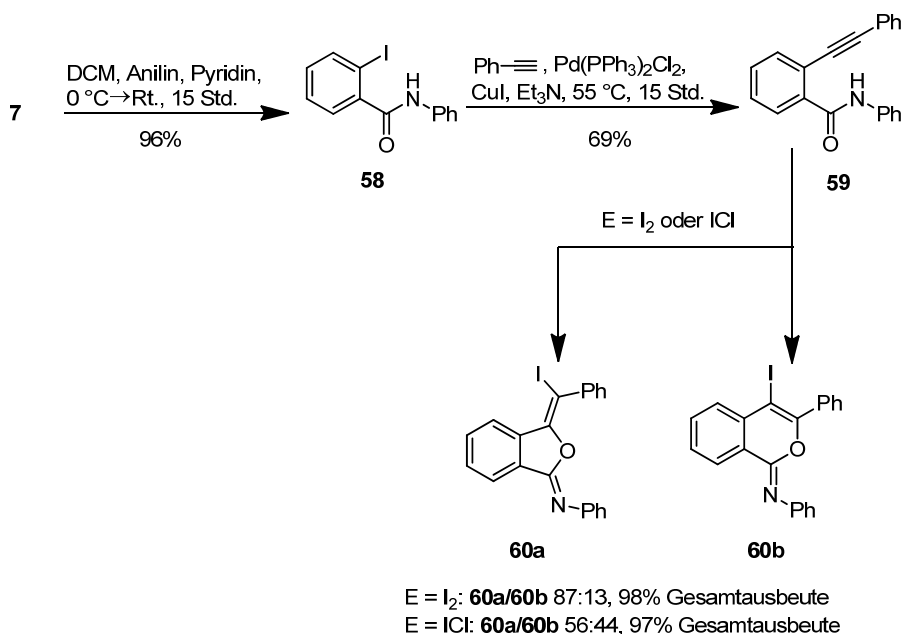


Abbildung 3.3.6: ORTEP-Plot der Verbindung **56**.

3.3.2 Cyclisierung von einfachen *o*-Alkinylbenzamiden nach *Larock*

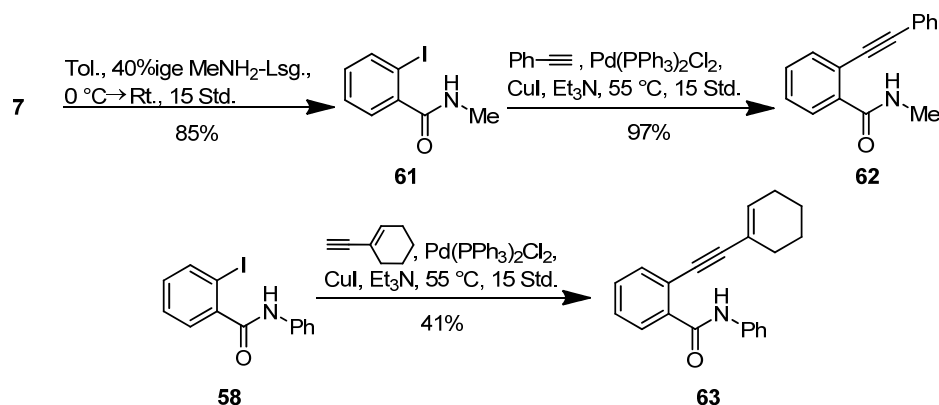
Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, sind für die Selektivität zwischen *N*- und *O*-Cyclisierung von Allenylamiden Abhängigkeiten von der Größe der Substituenten beschrieben worden. Um einerseits einen vergleichbaren Wert einer ^{15}N -Verschiebung für ein Lactam experimentell zu bestimmen und um andererseits herauszufinden, ob auch bei der Cyclisierung von *o*-Alkinylbenzamiden der sterische Anspruch der Substituenten eine Rolle spielt, wird zunächst eine von *Larock* und *Yao* publizierte Verbindung synthetisiert.^[139] Hierfür werden die Verbindungen **60a** und **b** ausgewählt. Zum einen da hier laut Literatur sowohl der 5- als auch der 6-Ring erhalten werden kann, zum anderen sind die Lactame als Feststoffe beschrieben, sodass die Hoffnung besteht, nicht nur die ^{15}N -Verschiebungen vergleichen zu können, sondern auch in diesem Fall Kristallstrukturen zu erhalten. Dazu wird *o*-Iodbenzoesäure zunächst in das Säurechlorid **7** (vergl. Schema 3.1.2) überführt und anschließend sofort mit Anilin zum *o*-Iod-*N*-phenylbenzamid (**58**) umgesetzt. Durch nachfolgende *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit Phenylacetylen wird das entsprechende *o*-Alkinylbenzamid **59** in 69%iger Ausbeute erhalten. In der Literatur ist beschrieben, dass

die Umsetzung mit elementarem Iod bevorzugt das 5-gliedrige Lactam liefert, während mit Iodmonochlorid ungefähr 50% des 6-gliedrigen Lactams entstehen. Deshalb wird die Cyclisierung mit beiden Elektrophilen durchgeführt um beide Produkte in ausreichender Menge zur Verfügung zu haben (Schema 3.3.17).



Schema 3.3.17: Cyclisierung von *N*-Phenyl-2-(phenylethynyl)benzamid (**59**).

Die Isomere können säulenchromatographisch getrennt werden und man erhält beide Produkte als gelbe Kristalle. Beide Verbindungen werden sowohl NMR-spektroskopisch (¹H, ¹H-COSY, ¹H, ¹H-NOESY, ¹H, ¹³C-HSQC, ¹H, ¹³C-HMBC und ¹H, ¹⁵N-HMBC) sowie mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Die ¹H- und ¹³C-Verschiebungen stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein,^[139] aber schon nach der Auswertung der ¹⁵N-Verschiebungen (**60a**: 223.8 ppm, **60b**: 230.0 ppm) deutet alles darauf hin, dass auch hier die Imidoester anstelle der Lactame vorliegen. Bestätigt wird dies durch die Kristallstrukturen (siehe Anhang A.2). Um weiter zu untersuchen, ob eine Größenabhängigkeit besteht oder ob die Bildung der Imidate eher die Regel als die Ausnahme darstellt, werden zwei weitere *o*-Alkynylbenzamide hergestellt und diese ebenfalls cyclisiert. Da auch hier die NMR-Daten mit den bereits publizierten Daten verglichen werden sollen, werden erneut zwei Derivate aus der Veröffentlichung von Larock und Yao aus dem Jahr 2005 synthetisiert. Es wird das *N*-Methyl-2-(phenylethynyl)benzamid (**62**) wegen seines sterisch wenig anspruchsvollen Methylrestes gewählt, sowie das 2-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-*N*-phenylbenzamid (**63**) um einen Alkenylrest anstelle eines phenylsubstituierten Alkyls zu untersuchen. Die Darstellung der beiden Ausgangsverbindungen ist in Schema 3.3.18 wiedergegeben.



Schema 3.3.18: Darstellung weiterer Edukte für die Iodcyclisierung.

Beide Amide werden nun unter den Standard-Bedingungen (siehe Kapitel 5.6) cyclisiert. Die *N*-Methyl-Derivate werden als Feststoffe erhalten, wobei der 6-Ring protoniert und mit I₃⁻ als Gegenion kristallisiert. Die Cyclohexenyl-Derivate werden mittels präparativer HPLC isoliert und werden beide als gelbe Öle erhalten. Der Vergleich der NMR-Daten zeigt, dass es sich um dieselben Verbindungen wie die von Larock synthetisierten handelt. Allerdings ist auch hier anhand der ¹⁵N-Verschiebungen zu erkennen, dass erneut die Imidate und nicht die Lactame entstanden sind. Im Falle der *N*-Methyl-Derivate konnten erneut Kristallstrukturen erhalten werden (Anhang A.2), die die Imidat-Struktur eindeutig belegen.^[152] Die Strukturen sind in Abbildung 3.3.7 gezeigt.

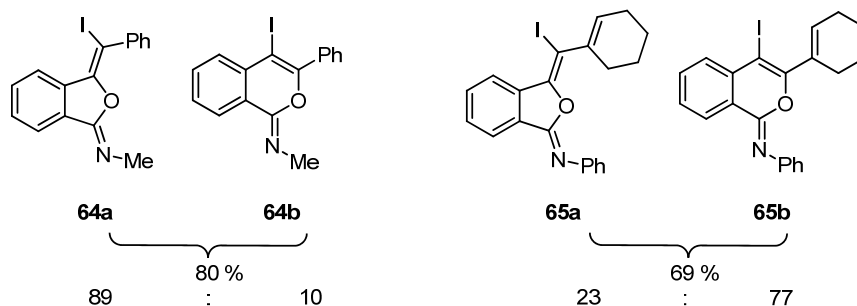


Abbildung 3.3.7: Produkte der Cyclisierung nach Larock.

Nachdem sowohl bei den drei einfachen Derivaten als auch bei den ursprünglich untersuchten Kohlenhydrat-Derivaten immer nur die Bildung der Imidate und nie die der Lactame zu beobachten ist, scheint eine energetische Betrachtung der Reaktion und ihrer Übergangszustände interessant zu sein. Ebenfalls soll die bevorzugte Bildung des 5- gegenüber des 6-Rings näher untersucht werden. Dazu werden DFT-Rechnungen angestellt, wobei Verbindung 59 in Kombination mit dem Bis(collidin)iodoniumhexafluorophosphat als Modellsystem fungiert, da hier das I⁺-Ion als annähernd „nacktes“ Ion reagiert.^[159-160] Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass so die Ladungstrennung des Iods

im Laufe der Reaktion umgangen werden kann, da die Modellierung einer heterolytischen Bindungsspaltung schwierig ist. Die DFT-Rechnungen wurde mit Hilfe des Jaguar 7.9 Programmpaketes mit dem PBE-D3 Funktional und dem LACV3P**++ Basissatz von Dipl.-Chem. Lars Andernach^b und Prof. Dr. Bernd Straub^c durchgeführt.^[161-167] Betrachtet man nur die Energien der entstehenden Produkte, so stellt man fest, dass die Lactame energetisch tiefer liegen und damit bevorzugt gebildet werden sollten, wobei das Isochinolinon-Derivat um 26 kJ/mol stabiler ist als das korrespondierende Isoindolinon (Abbildung 3.3.9). In der Grundzustandskonformation des Substrates findet eine Wechselwirkung zwischen dem π -System des Alkins und dem NH des Amids statt. Außerdem kann der Carbonylsauerstoff eine schwache Interaktion mit dem leicht positiv polarisierten *ortho*-Wasserstoff des Anilinsystems eingehen. Diese beiden Faktoren führen zu einer Absenkung der Energie im Vergleich zu dem anderen Konformer, in dem sich die freien Elektronenpaare des Carbonylsauerstoffs und die Elektronen des Alkins abstoßen. Wie den beiden Energiediagrammen (Abbildung 3.3.9, Abbildung 3.3.11) zu entnehmen ist, führt die Annäherung des Iod-Collidin-Reagenzes zu einer Erhöhung der Energie, wobei ausgehend von beiden Ausgangskonformeren ein Zustand ungefähr gleicher Energie erreicht wird (14.3 kcal/mol vs. 14.4 kcal/mol). Der weitere Verlauf kann nach dem *Curtin-Hammett*-Postulat beschrieben werden.^[168-170] Dieses besagt, dass die Produktverteilung in einer kinetisch-kontrollierten Reaktion, in der zwei Konformere im Gleichgewicht stehen und beide irreversibel zu je einem anderen Produkt reagieren, sowohl von der Energiedifferenz der beiden Konformere als auch der freien Energie der Übergangszustände abhängt (Abbildung 3.3.8).

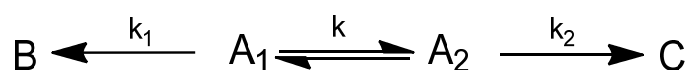


Abbildung 3.3.8: Die dem *Curtin-Hammett*-Postulat zugrunde liegende Gleichung.

Nimmt man also an, dass die Rotationsbarriere zwischen beiden Konformeren klein ist, so ist im Folgenden entscheidend, welches der beiden Konformere schneller reagiert und somit kontinuierlich dem Gleichgewicht entzogen wird.

^b Institut für Organische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

^c Organisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg

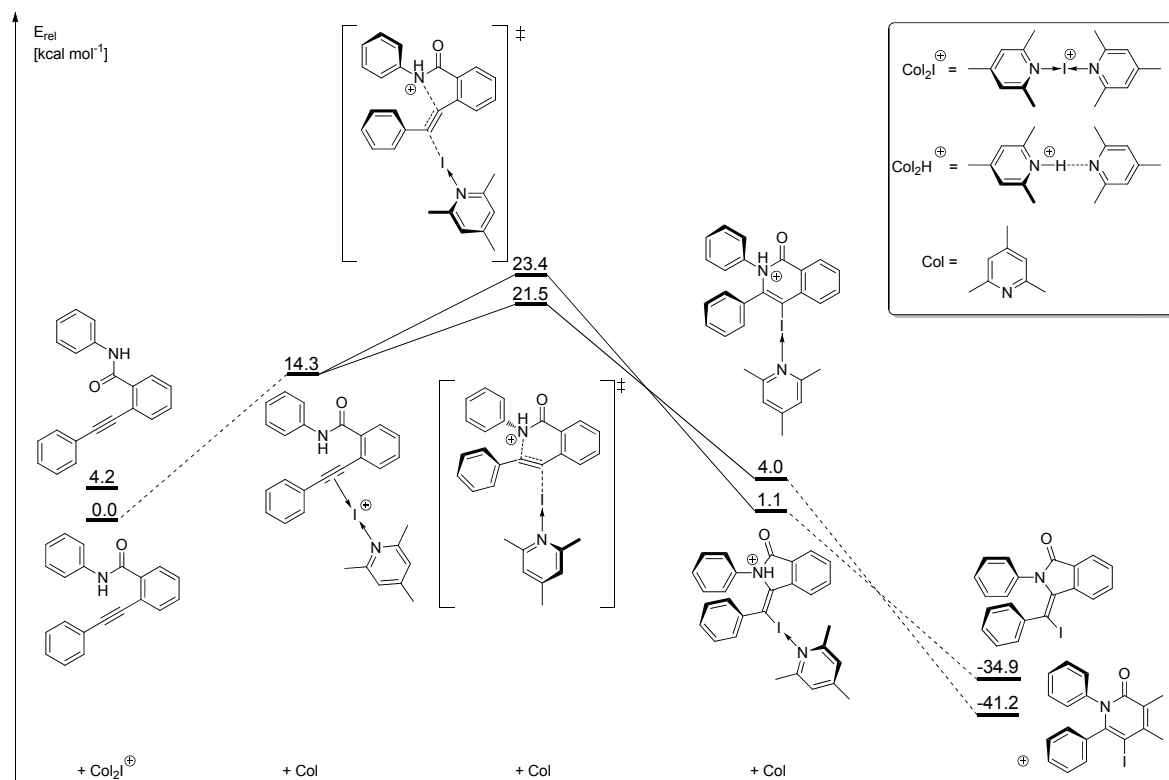


Abbildung 3.3.9: DFT-Energien der Cyclisierung zu den Lactamen.

Um dies zu entscheiden, muss man die beiden Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 miteinander vergleichen, bzw. die Energien der jeweiligen Übergangszustände betrachten. Beschreiben lassen sich die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten k_x durch die *Arrhenius*-Gleichung in Abhängigkeit von sowohl der absoluten Temperatur (T) als auch der Aktivierungsenergie (E_A).

$$k = A \times e^{-E_A/R \times T}$$

Abbildung 3.3.10: Arrhenius-Gleichung.

Der Übergangszustand für den *N*-Angriff liegt mit 23.4 kcal/mol (5-Ring) bzw. 21.5 kcal/mol (6-Ring) 5.7 kcal/mol bzw. 4.1 kcal/mol über dem *O*-Angriff (vergl. Abbildung 3.3.9 sowie Abbildung 3.3.11). Das heißt, der *O*-Angriff ist energetisch begünstigt und drängt den Angriff über den Stickstoff zurück. Die Energiehyperfläche für den Angriff des Carbonylsauerstoffs ist im beschriebenen Fall sehr flach, sodass die Übergangszustände bei C–O- Bindungslängenabständen von 260±15 pm für den 5-Ring und 298±5 pm für den 6-Ring charakterisiert werden. Da die Energiedifferenz von 0.3 kcal/mol zwischen dem 5-Ring- und dem 6-Ring-Übergangszustand (Abbildung 3.3.11)

im Rahmen des Fehlers des C–O-Abstandes liegt, verwundert es nicht, dass die Produktverteilung vom verwendeten Lösungsmittel und Gegenion abhängt.

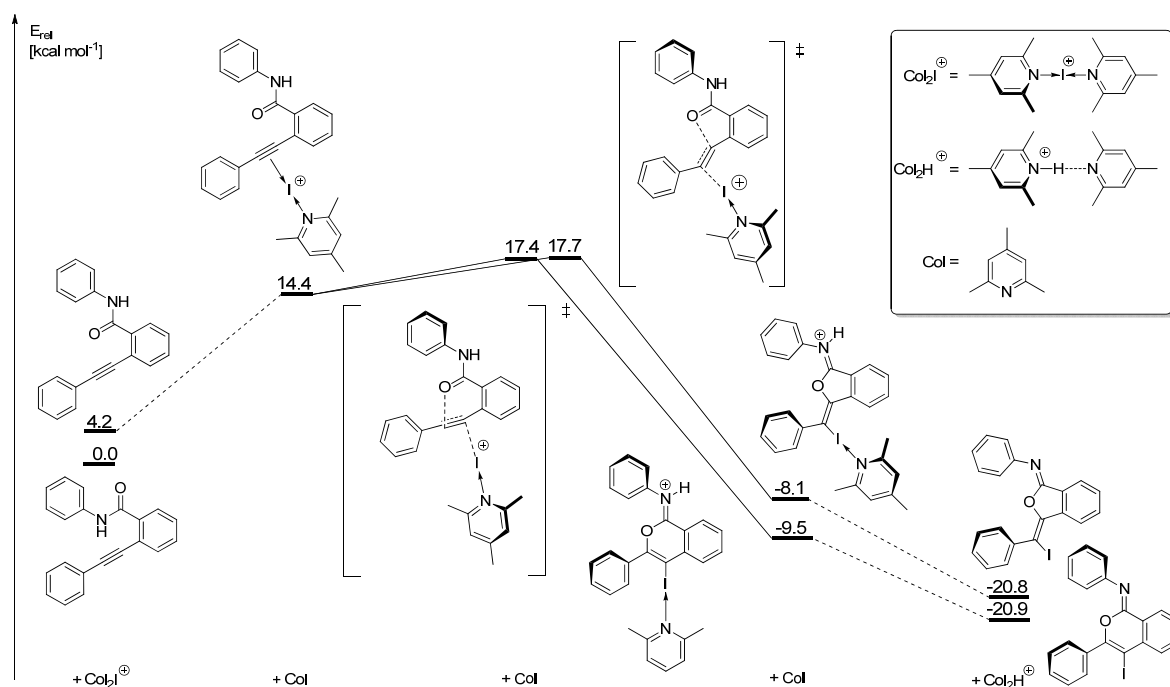


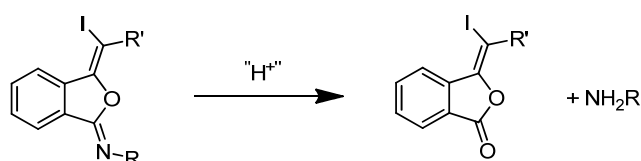
Abbildung 3.3.11: DFT-Energien der Imidat-Cyclisierung.

Ein Hinweis auf dieses Verhalten lieferte bereits die unterschiedliche Produktverteilung bei der Umsetzung von **59** mit Iod bzw. Iodmonochlorid (Schema 3.3.17). Während der Gesamtumsatz nahezu gleich blieb, verschob sich das Verhältnis von 5- zu 6-Ring von 6.7:1 zu 1.3:1 bei dem Wechsel von Iod zu Iodmonochlorid als Elektrophil. Die gleiche Cyclisierung wird mit Bis(collidin)iodoniumhexafluorophosphat als Elektrophil in zwei verschiedenen Lösungsmitteln, namentlich Dichlormethan und Acetonitril, durchgeführt. Hier sinkt die Ausbeute merklich und das Verhältnis der beiden Produkte verschiebt sich noch weiter in Richtung des 5-Ringes. Im Fall von Dichlormethan erhält man nach 16 Stunden unter Rückfluss bei einer Ausbeute von 33% ein Gemisch mit der Zusammensetzung 10:1, bei Acetonitril als Lösungsmittel ist die Ausbeute etwas höher (40%) und das Verhältnis erhöht sich auf 15:1 (5-Ring / 6-Ring).

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die von *Larock* beschriebene Iodcyclisierung die Imidate als Produkte liefert,^d wobei das Verhältnis von 5- zu 6-Ring vom gewählten Gegenion und dem Lösungsmittel abhängt. Eine Bildung der Lactame oder gar eine anschließende Isomerisierung zu diesen *N*-Heterocyclen ist nicht zu beobachten.

^d Kurz nachdem die hier dargestellten Ergebnisse publiziert wurden, wurde ebenfalls ein Manuskript von *Larock* zu diesem Thema veröffentlicht: [171] S. Mehta, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10938-10944.

Eine Versuchsreihe in der die Cyclisierungsprodukte in Tetrahydrofuran mit je einmal 1N NaOH und 1N HCl gerührt wurden, zeigte keinen Umsatz im Falle der Behandlung mit Base. Bei der Säurebehandlung konnte Zersetzung festgestellt werden, was auf die saure Hydrolyse der C=N-Bindung zurückzuführen ist (Schema 3.3.19). Die Zersetzungsprodukte (Lactone und Amine) konnten jeweils mittels HPLC-MS nachgewiesen werden. Die Bildung der jeweiligen Lactone wurde bereits von *Rousseau*^[172] und *Miyata*^[173] beschrieben. Ersterer führte die Cyclisierung jedoch unter Quecksilber-Katalyse mit $\text{HgSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ durch, Letzterer mit CuCl_2 und NCS als Elektrophil-Quelle. Bei beiden entsteht bevorzugt das Benzofuran-Derivat.



Schema 3.3.19: Die saure Hydrolyse der Imidate und ihre Produkte.

Die Bildung der Imidate erklärt auch die Zersetzung unter den Bedingungen der NO_2 -Reduktion, da hier Säure zum Einsatz kommt und die Hydrolyse der Imin-Bindung katalysiert. Ebenfalls wird hierdurch die fehlgeschlagene Acetylgruppen-Abspaltung erklärt, da die Aufarbeitung einen Neutralisationsschritt enthält, welcher durch Zugabe von saurem Ionentauscher realisiert wird.

Daher muss nach anderen Möglichkeiten zur Darstellung der Lactame gesucht werden.

3.3.3 Cyclisierungen mit Hilfe von Katalysatoren

Nachdem, wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, die Iodcyclisierung der durch *Sonogashira*-Kupplung hergestellten *o*-Alkynylbenzamide anstelle der gewünschten Lactame die dazu isomeren Imidate liefert, muss eine andere Cyclisierungsmethode gefunden werden.

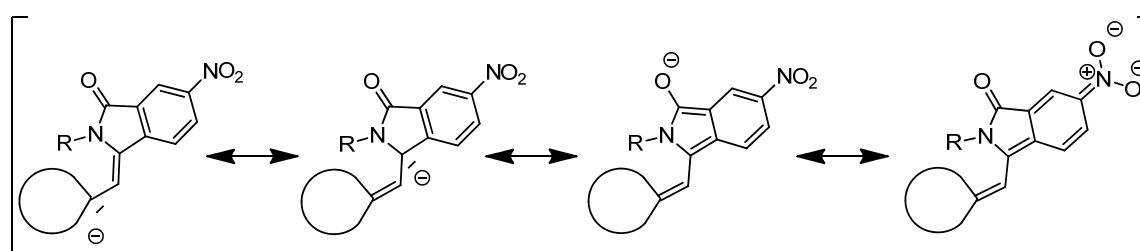
Da in der Literatur auch palladiumkatalysierte Cyclisierungen beschrieben sind,^[174-175] wird im ersten Versuch direkt im Anschluss an die Kreuzkupplung die Reaktionslösung in ein für die Mikrowelle geeignetes Reaktionsgefäß überführt und anschließend bestrahlt. Der zweite Versuch ist dem ersten analog, allerdings wird hier noch Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium zugesetzt. In beiden Fällen tritt keine Cyclisierung ein und das *Sonogashira*-Produkt kann isoliert werden. *Sakai et. al.* verwenden InBr_3 als Katalysator,^[176] allerdings tritt hierbei Zersetzung auf. Bei der Verwendung von PtCl_2 in absolutem Toluol tritt ebenfalls keine Reaktion ein, auch bei längerem Bestrahlen in der Mikrowelle und Erhitzen auf 160 °C kann anschließend das Edukt reisoliert werden. Vielversprechend erscheinen Goldkatalysatoren wie $[\text{Ph}_3\text{PAu}][\text{NTf}_2]$ und $[\text{IPrAu}][\text{OTf}]$,^[177-178] allerdings kann auch hier kein Umsatz verzeichnet werden. In Tabelle 3.3.3 sind einige der Cyclisierungsversuche zusammengestellt.

Tabelle 3.3.3: Versuche zur Cyclisierung.

Nr.	Katalysator	Lsgsm./Temp.	Resultat
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	THF/55 °C, dann MW bis 120 °C	Kein Umsatz
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	THF/55 °C, dann MW bis 120 °C	Kein Umsatz
3	InBr_3	Toluol/100 °C	Zersetzung
4	PtCl_2	Toluol/55 °C, dann MW bis 120 °C	Kein Umsatz
5	$[\text{IPrAu}][\text{OTf}]$	DCM/Rt., dann MW bis 100 °C	Kein Umsatz
6	$[\text{Ph}_3\text{PAu}][\text{NTf}_2]$	DCM/Rt., dann MW bis 100 °C	Kein Umsatz
7	$[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$	DMF/80 °C	67%

Eine oft verwendete Kombination ist der Einsatz eines Gold-Komplexes mit einem Chlorid als Ligand und der Zusatz eines Silbersalzes, wodurch der Austausch des Chlors gegen das Substrat erleichtert wird. Die Verwendung eines NHC-Liganden und dem AgSbF_6 -Salz führt schließlich zur Cyclisierung (Tabelle 3.3.3, Eintrag 7).^[179] Es stellt sich jedoch heraus, dass die isolierte Verbindung **66** ebenfalls ein Oxacyklus ist, in diesem Fall jedoch das 6-gliedrige Derivat.

Mechanistisch ist davon auszugehen, dass das Fluoridion als Base wirkt und das Amid zunächst deprotoniert. Anschließend erfolgt die Cyclisierung und Reprotonierung zum Produkt **67a**. Das Nebenprodukt **67b** entsteht vermutlich durch eine sich anschließende basenkatalysierte Isomerisierung der Doppelbindung. Dazu wird das Proton an der anomeren Position abstrahiert, das entstehende Anion ist durch Delokalisation mesomeriestabilisiert (Schema 3.3.22) und kann dann an entsprechender Stelle protoniert werden. Die Isomerisierung lässt sich jedoch fast vollständig unterdrücken, indem man die Reaktion unter sonst gleichen Bedingungen bei $-15\text{ °C} - -10\text{ °C}$ durchführt. Dabei verlängert sich die Reaktionszeit von 10 Min. auf knapp eine Stunde und es entsteht zu 72% das gewünschte Lactam **67a**.



Schema 3.3.22: Mesomeriestabilisierung der deprotonierten Verbindung **67a**.

Nicht nur die Bildung des Nebenproduktes **67b** steht in Konkurrenz zum 5-Ring-Lactam, sondern ebenfalls das 6-Ring-Lactam sowie die entstprechenden Oxazyklen. Um die Selektivität der Reaktion zum Produkt **67a** nachvollziehen zu können, wurden zu allen vier Reaktionspfaden DFT-Rechnungen der Modellschubstanz **59** nach der Deprotonierung durch das Fluoridion durchgeführt. In Abbildung 3.3.12 sind die von Dipl.-Chem Lars Andernach mit Hilfe des B3LYP/6-31G(d) Theorielevels des Spartan'10-Programmpaketes berechneten Energien der Übergangszustände der Anionen zu sehen. Alle vier Reaktionen verlaufen demnach exotherm. Die jeweiligen Energien betragen -17.9 kcal/mol , bzw. -19.9 kcal/mol für den 5-gliedrigen und 6-gliedrigen Oxazyklus. Die Stickstoffzyklen sind energetisch günstiger: Das entstehende, reprotonierte 5-gliedrige Lactam liegt mit -25.9 kcal/mol energetisch deutlich niedriger als die Oxazyklen, der 6-Ring liegt mit -33.2 kcal/mol noch günstiger, besitzt jedoch die höchste Aktivierungsenergie. Der Übergangszustand zum 5-gliedrigen Lactam ist 14.6 kcal/mol energieärmer gegenüber dem zum 6-gliedrigen Lactam führenden Übergangszustand. Damit liegt Letzterer, laut Berechnungen, sogar energetisch höher als die Übergangszustände die zu den korrespondierenden Oxazyklen führen. Dies steht im Einklang mit den experimentell gefundenen Ergebnissen, da bei der Reaktion weder das 6-Ring Lactam noch die entsprechenden Oxazyklen detektiert werden konnten.

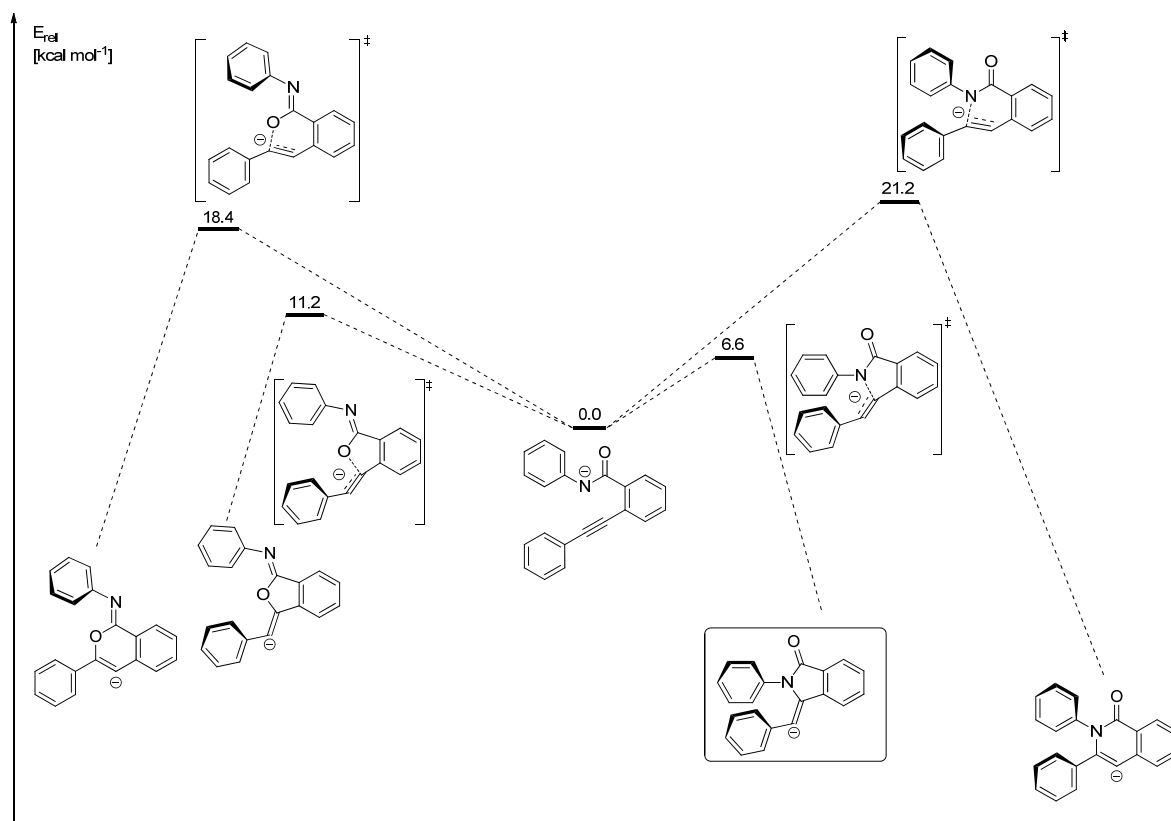


Abbildung 3.3.12: DFT-Energien zur TBAF-Cyclisierung anhand der Modelsubstanz **59**.

Eine weitere Umsetzung des gewünschten Lactams **67a** steht noch aus. Die nächsten Schritte beinhalten die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin, die Verlängerung mit der Azidoessigsäure zum Amid (vergl. auch Schema 3.3.14), sowie die Abspaltung der Schutzgruppen.

3.3.4 Triazole in Trisaccharid-Analoga

Als weitere Methode zum Aufbau von Trisaccharid-Analoga eignet sich die Darstellung von diglycosylierten Triazolen. Man unterscheidet zwischen 1,2,3-Triazolen und 1,2,4-Triazolen (Abbildung 3.3.13).^[181-182]



Abbildung 3.3.13: Die Struktur der 1,2,3-Triazole (links) und der 1,2,4-Triazole (rechts).

Das Erhitzen von Acetylenen mit Aziden in Toluol oder Benzol liefert die 1,2,3-Triazole. Hierbei sind zwei regioisomere Produkte denkbar, nämlich das 1,4-disubstituierte und das 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazol. Dass es sich bei der Bildung dieser Triazole um eine pericyclische 1,3-dipolare Cycloaddition handelt, wurde als erstes von *Huisgen* erkannt.^[183] Allerdings lässt sich hier wesentlich schlechter eine Vorhersage über die Regiochemie des Produktes treffen als beispielsweise bei der *Diels-Alder*-Reaktion.^[184]

Im Jahr 2001 führte *Sharpless* den Begriff der „Click-Chemie“ ein, die sich an der Natur orientieren soll und aus möglichst kleinen, einfachen Bausteinen neue Moleküle generiert.^[185] An diese neue Reaktionsart stellt er unter Anderem folgende Ansprüche: die Reaktion sollte ein möglichst breites Anwendungsgebiet haben, hohe Ausbeuten liefern, die Produkte leicht zu reinigen sein und die Reaktion möglichst stereoselektiv ablaufen. Als mögliche Reaktionstypen nennt *Sharpless* die Addition an Doppelbindungen, die nucleophile Substitution, aber auch die Cycloaddition, allen voran die 1,3-dipolare Cycloaddition, da so eine Vielzahl von Heterozyklen leicht zugänglich ist. Allerdings ist die thermische *Huisgen*-Cycloaddition nicht regioselektiv, womit sie nicht den gewünschten Anforderungen entspricht. Dies änderte sich als *Sharpless*^[111] und *Meldal*^[186] unabhängig voneinander die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) einführten, die fast ausschließlich die 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazole liefert. Als Katalysator wirken Kupfer(I)-Salze, die entweder direkt als solche eingesetzt werden oder aber *in situ* generiert werden. Hier kann man entweder Kupfer(II)-Salze in Kombination mit Natriumascorbat als Reduktionsmittel verwenden, oder aber Kupferdraht hinzufügen und so eine Disproportionierung herbeiführen. Das Arbeiten unter striktem Sauerstoffausschluss ist hier genauso wichtig wie bei der *Sonogashira*-Reaktion, da es auch hier zu Nebenreaktionen kommen kann (vgl. Schema 3.3.2). Häufig verwendete Kupfer(I)-Salze sind CuI, CuBr, CuOTf aber auch $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$ in Kombination mit

einem Äquivalent Base. Der angenommene Mechanismus ist in Abbildung 3.3.14 zu sehen.^[111]

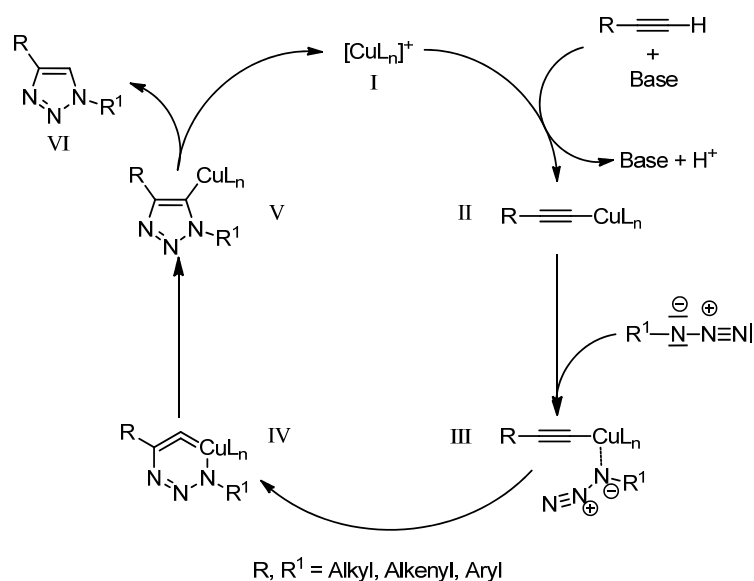


Abbildung 3.3.14: Katalysezyklus der CuAAC zu den 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen.

Der erste Schritt besteht in der Bildung des Kupfer(I)-acetylids **II**. Die Bildung des Adduktes **III** und die damit schrittweise Annäherung der beiden Reaktanden wurde anhand von DFT-Rechnungen von *Sharpless et. al.*^[111] als bis zu 15 kcal günstiger ermittelt als die direkte [2+3]-Cycloaddition. Als zweites Intermediat bildet sich der 6-gliedrige Zyklus **IV**, welcher unter Ringverengung das Triazol **V** liefert, aus dem das Produkt **VI** freigesetzt und der Kupfer-Katalysator **I** wiedergewonnen wird. Ein Nachteil der Reaktion ist die Beschränkung auf terminale Alkine, da bei internen Alkinen keine Kupferacetylide gebildet werden können.

Der Zugang zu 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen gelingt durch Ruthenium-Katalyse,^[112] wobei die höchsten Regioselektivitäten mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}]$ -Komplexen (Pentamethylcyclopentadienylruthenium) erzielt werden. Die zusätzlichen Methylgruppen sind sterisch anspruchsvoll, sodass die Anlagerung der Reaktanden bevorzugt dergestalt stattfindet, dass der Abstand der Substituenten zu den Methylgruppen des Pentamethylcyclopentadiens möglichst groß ist. Daraus ergibt sich der in Abbildung 3.3.15 dargestellte Katalysezyklus, in dem die Koordination zum aktiven Komplex **II** über dasjenige C-Atom des Acetylens erfolgt, welches den kleineren Substituenten trägt. Das Azid wird so angelagert, dass das terminale Stickstoffatom die neue C–N-Bindung ausbilden kann. DFT-Rechnungen, bei denen das Azid mit dem terminalen N-Atom koordiniert, ergaben ein mit 0.7 kcal ungünstigeres Intermediat.^[187] Komplex **II** wird durch oxidative Kupplung in den Ruthenazyklus **III** umgewandelt. Dieser

durchläuft die Zwischenstufe **IV** aus der durch reduktive Eliminierung das gewünschte Produkt **VI** sowie der Katalysator **I** freigesetzt werden.

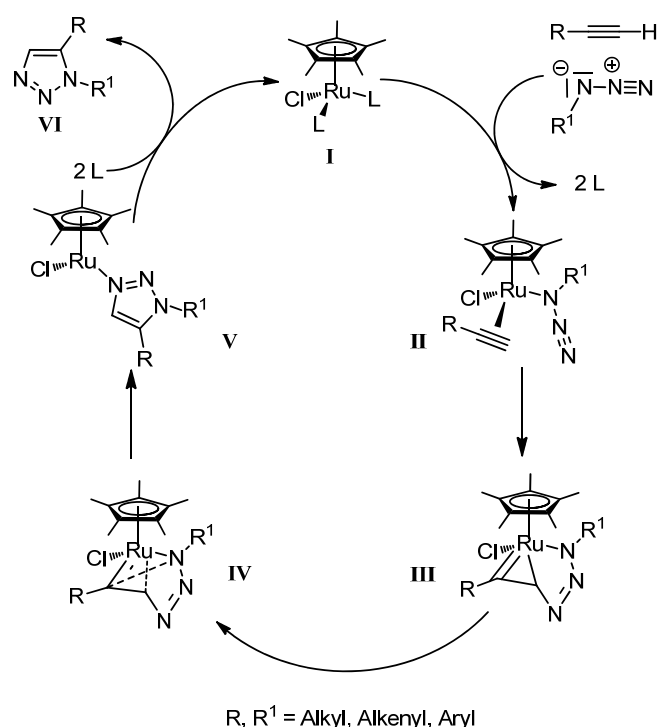


Abbildung 3.3.15: Katalysezyklus der RuAAC zu den 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen.

Im Gegensatz zur CuAAC treten bei der rutheniumkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC) keine Metallacetylide als Intermediate auf, sodass auch interne Alkine eingesetzt werden können. Die Regiochemie der gebildeten Produkte hängt hierbei von den beiden Substituenten des Alkins ab. Der sterisch weniger anspruchsvolle Rest wird bei der Koordination bevorzugt in Richtung des Cp*-Liganden zeigen.

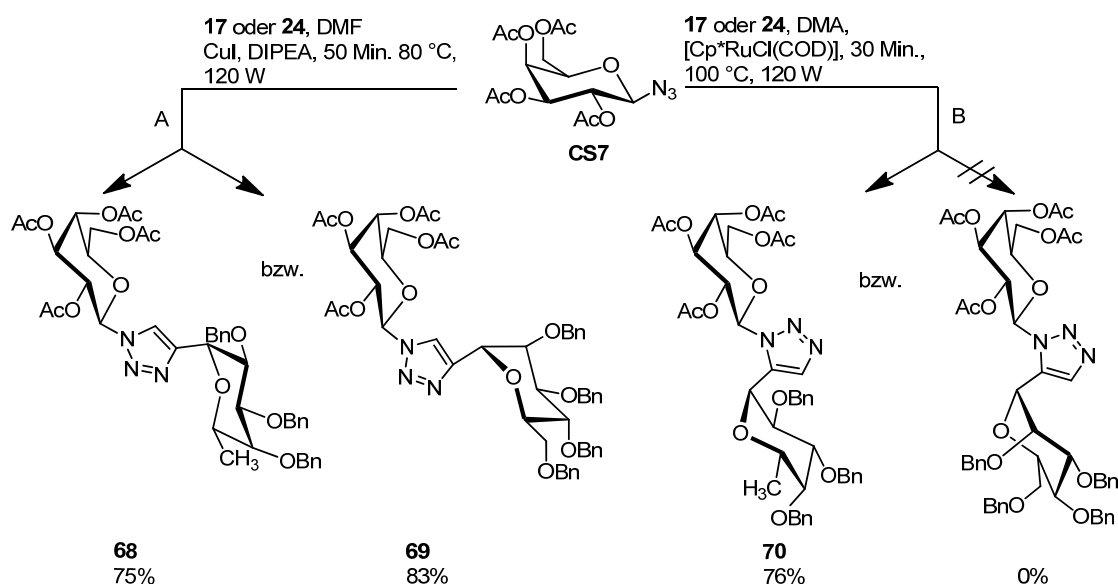
Der einfache Zugang zu 1,2,3-Triazolen hat diese Strukturen auch in der biomedizinisch orientierten organisch-chemischen Synthese zu wertvollen und häufig eingesetzten Bausteinen gemacht. Ein 2011 erschienener Microreview von *Pedersen* und *Abell* zeigt das breite Einsatzspektrum beider Regioisomere der 1,2,3-Triazole sowohl als Ersatz der natürlichen Peptidbindung aber auch der Verbindung von Seitenketten miteinander.^[188-189] Dabei können die 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazole eine *trans*-Amidbindung ersetzen,^[190] die Regioisomere die *cis*-Amidbindung.^[191] Die Gruppe um *Kolmar* verwendet 1,5-disubstituierte Triazole anstelle der in manchen Peptiden vorkommenden Disulfidbrücken.^[192] Ebenfalls intensive Verwendung finden die Triazole^e bei der Glykokonjugation von Peptiden. Hier werden die natürlichen *O*- und *N*-glycosidischen

^e Der Begriff Triazol wird hier und in den folgenden Abschnitten und Kapiteln synonym für 1,2,3-Triazol verwendet.

Bindungen durch den Heterozyklus ersetzt.^[193-196] Außerdem lassen sich durch „Click-Chemie“ schnell dendrimere Strukturen aufbauen.^[197-198] Durch die multivalente Präsentation biologisch aktiver Strukturen kann oft eine erhöhte Antwort des Immunsystems erzielt werden.^[199-200] Aber nicht nur die Anbindung von Sacchariden an Aminosäuren, sondern auch die interglycosidischen Bindungen lassen sich durch Triazole ersetzen.^[201-202] Die Verwendung sterisch anspruchsvoller Substituenten kann in einigen Fällen zu erniedrigten Ausbeuten, langen Reaktionszeiten oder gar dem Ausbleiben der Reaktion führen. Daher gibt es ebenfalls Ansätze zur mikrowellenunterstützten 1,3-dipolaren Cycloaddition.^[203]

Der hier angestrebte Aufbau diglycosylierter Triazole kann aus bereits synthetisierten (vgl. Kapitel 3.1) oder von diesen ausgehenden monosaccharidischen Bausteinen erfolgen. Dieser Ansatz wurde bereits von ██████████ untersucht, wobei interne Alkine und geeignete Azide mittels RuAAC zu den entsprechenden Triazolen umgesetzt werden sollten. Leider gelang die Synthese dieser tri-substituierten Derivate bislang nicht.^[204]

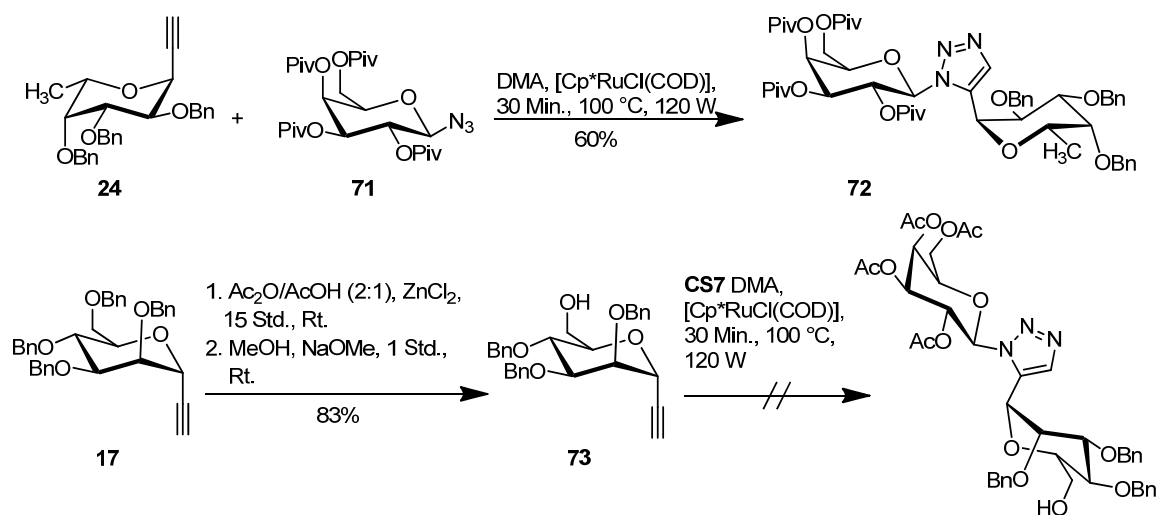
In der vorliegenden Arbeit sollen di-substituierte Triazole synthetisiert werden, wobei die Bildung beider Regioisomere untersucht werden soll.



Schema 3.3.23: Synthese 1,4- und 1,5-diglycosylierter 1,2,3-Triazole.

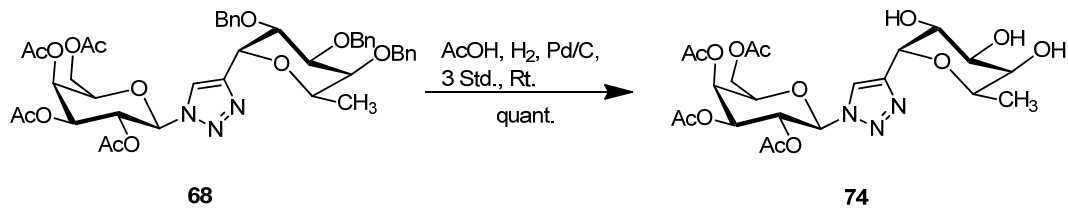
Dazu werden die Acetylene **17** und **24** mit dem Azid **4** sowohl in einer Cu-katalysierten (Weg **A**) als auch in einer Ru-katalysierten (Weg **B**) Cycloaddition umgesetzt (Schema 3.3.23). Als Katalysator wird der Chlor(pentamethylcyclopentadienyl)-(cyclooctadien)ruthenium(II)-Komplex [Cp*^{*}RuCl(COD)] eingesetzt, da dieser, wie von *Sharpless* beschrieben, die besten Ergebnisse liefert. Die Darstellung der

1,4-disubstituierten Derivate gelingt mit beiden Acetylenen, die Umsetzung zum 1,5-disubstituierten Triazol führt allerdings nur im Falle des Fucosylacetylen **24** zum Erfolg. Auch mit dem sperrigeren pivaloylierten Galactosylazid **71**^[205] gelingt die Synthese des entsprechenden 1,5-Derivates. Da sich die Mannose nur an der 6-Position von der Fucose unterscheidet, und die beiden Acetylene mit den großen Benzylethergruppen geschützt sind, wird vermutet, dass der sterische Anspruch der Mannose zu groß ist. Deshalb wird die 6-Benzylgruppe selektiv entfernt und der Baustein **73** erneut in die RuAAC eingesetzt. Leider bleibt auch dieser Versuch erfolglos (Schema 3.3.24). Um die Stabilität des Heterozyklus gegenüber der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzylether zu untersuchen, wird die bereits synthetisierte Verbindung **68** unter Pd-Katalyse hydriert. Die Ausbeute an Produkt **74** ist quantitativ, die Reinigung erfolgt durch Filtration über ein mit C₁₈-Ketten funktionalisiertes Kieselgel (Schema 3.3.25).



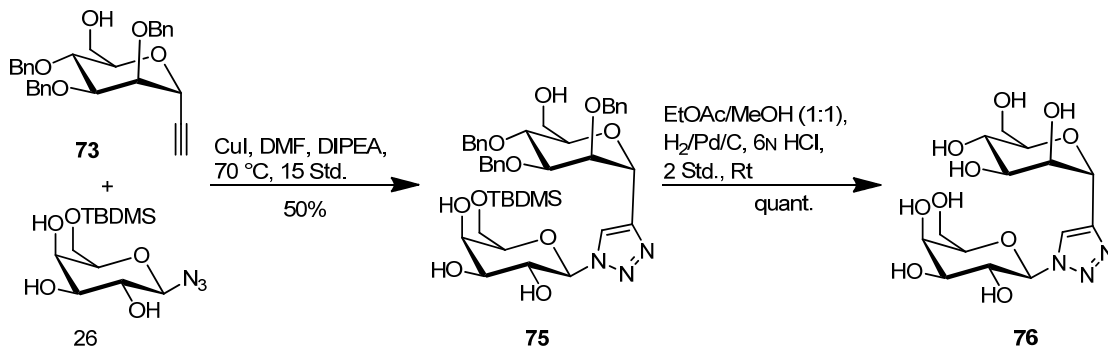
Schema 3.3.24: Synthese des Trisaccharid-Analogons **72** und Versuch zur Darstellung eines 1,5-diglycosylierten Triazols mit Mannosyl-Rest.

Da die di-glycosylierten Triazole später sowohl zum Tetrasaccharid-Mimetikum verlängert werden sollen, als auch die Anbindung an ein Peptid ermöglicht werden soll, wird im weiteren Verlauf der Synthese bevorzugt mit den mannosylierten Triazolen gearbeitet. Die 6-OH Position soll hierbei als potentielle Verknüpfungsstelle zum Peptid dienen, da diese keinen direkten Einfluss auf die Ligand-Selektin-Wechselwirkung nimmt. Die chemische und enzymatische Verlängerung zum Tetrasaccharid-Analogon ist sowohl mit den Fucose- als auch den Mannose-Derivaten möglich.



Schema 3.3.25: Abspaltung der Benzylether.

Auch die spätere Anbindung an das Peptid soll über eine 1,3-dipolare Cycloaddition verlaufen. Dafür muss die 6-Position der Mannose entweder in ein Alkin oder ein Azid überführt werden. Da die unnatürliche Aminosäure L-Propargylglycin käuflich ist und somit die Einführung einer Dreifachbindung in die Seitenkette des Peptids ermöglicht, wird der Mannose-Rest mit einer Azid-Gruppe funktionalisiert. Dazu wird der bereits synthetisierte Baustein **73** mit dem auf der 6-Position geschützten Galactosylazid **26** zu dem entsprechenden 1,4-Triazol **75** umgesetzt. Die TBDMS-Gruppe wurde zuvor eingeführt, da es für die weiteren Reaktionsschritte notwendig ist, die beiden primären OH-Gruppen voneinander zu differenzieren. Die freie primäre OH-Gruppe der Mannose soll im Anschluss an die Debenzylierung zunächst mit Tosylchlorid umgesetzt, und anschließend mit NaN_3 substituiert werden.

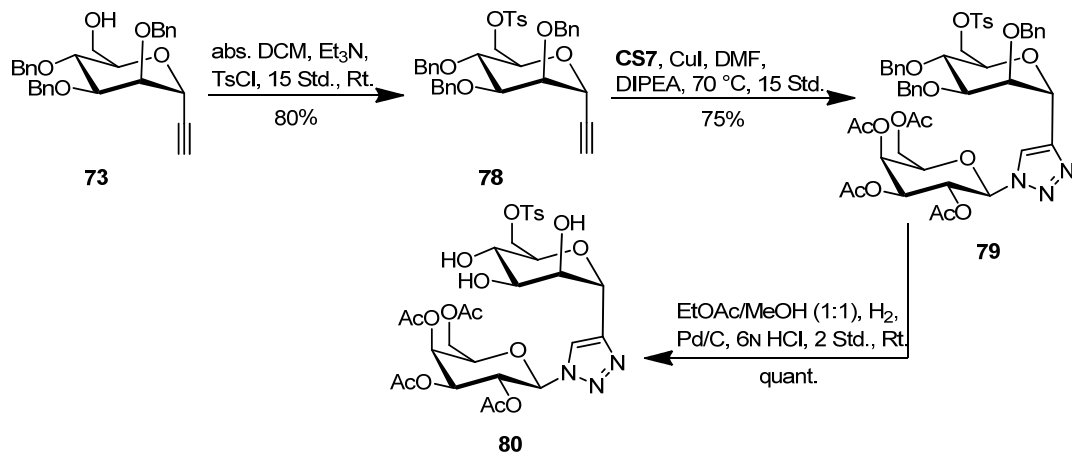


Schema 3.3.26: Darstellung mannosylierter 1,4-Triazole.

Dieser Reaktionspfad wird jedoch wieder verworfen, da die Bildung des 1,4-Triazols nur mit einer mäßigen Ausbeute von 50% gelingt und bei der sich anschließenden Debenzylierung auch die TBDMS-Gruppe abgespalten wird, sodass man das vollständig deblockierte Triazol **76** erhält (Schema 3.3.26).

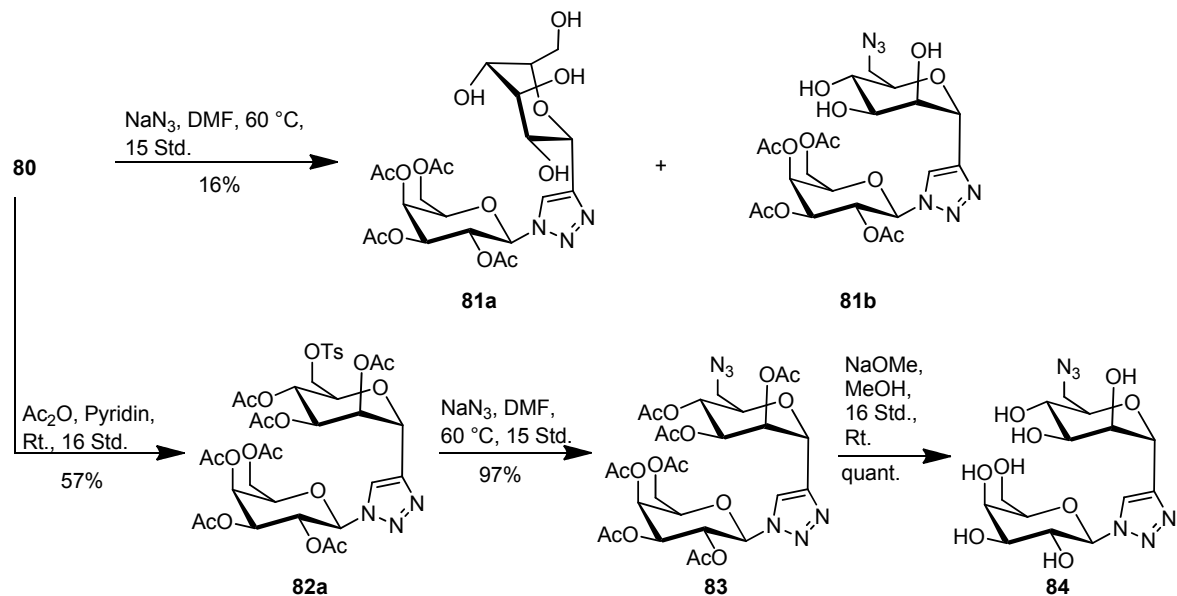
Um die Problematik der Differenzierung der beiden primären Positionen zu umgehen, wird schon auf der Stufe des Alkins die Tosylgruppe eingeführt. Da die CuAAC mit dem deblockierten Azid **25** nur mit 50% verläuft (**77**, nicht abgebildet), wird auf den

acetylierten Baustein **4** zurückgegriffen, die Ausbeute beträgt in diesem Fall 75%. Die anschließende Abspaltung der Benzylether gelingt quantitativ (Schema 3.3.27).



Schema 3.3.27: Synthese des bereits tosylierten Bausteins **80**.

Die Substitution zum Azid **81b** liefert neben dem gewünschten Produkt auch das detosylierte Triazol **81a** in einem Verhältnis von 2.5:1 (**81b/81a**), jedoch in einer geringen Gesamtausbeute von 16%. Interessanterweise invertiert die Mannose im Falle des Nebenproduktes zum ¹C₄-Konformer. Obwohl in der Literatur oft die Substitution von Tosylat durch Azid auch an ungeschützten Sacchariden zu finden ist,^[206-209] beschreiben *Lindhorst* und *Patel*, dass die Reaktion erst gelingt, nachdem die freien Hydroxylgruppen acetyliert wurden.^[210]

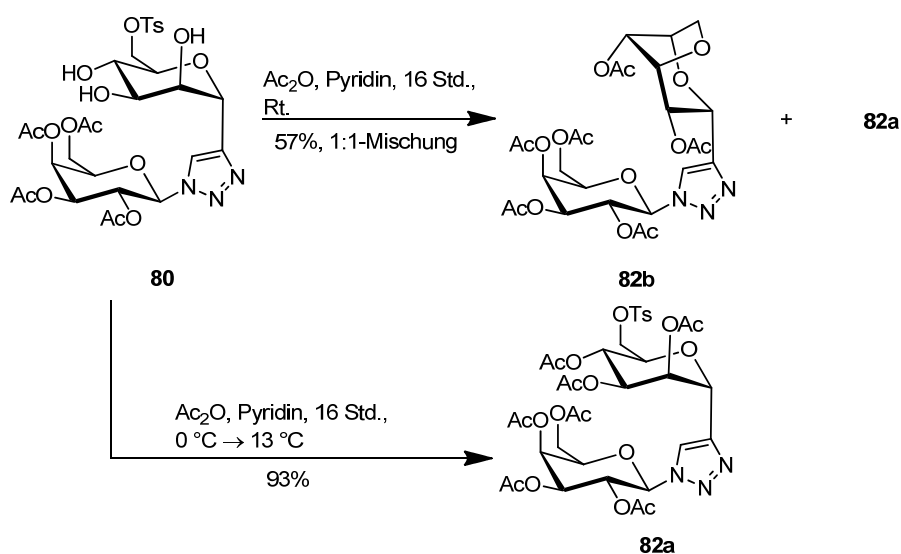


Schema 3.3.28: Synthese des vollständig deblockierten Trisaccharid-Analogons **84**.

Deshalb werden nach der Debenzylierung nun Acetylgruppen eingeführt (**82a**) und erst anschließend die Substitution erneut durchgeführt (Schema 3.3.28).

Die endgültige Deblockierung des Triazols gelingt mit NaOMe in MeOH nach *Zemplén* (Schema 3.3.28). Das so erhaltene, vollständig deblockierte Triazol **84** kann nun in die Elongationsreaktion eingesetzt werden. Dabei kommt ein Enzym zum Einsatz, welches ausschließlich die Galactose als Substrat erkennt und den Sialinsäurerest selektiv α -konfiguriert in die 3-Position einführt. Anschließend kann mit Hilfe des Azids die Anknüpfung an das Peptid erfolgen (vgl. Kapitel 3.4 und 3.5).

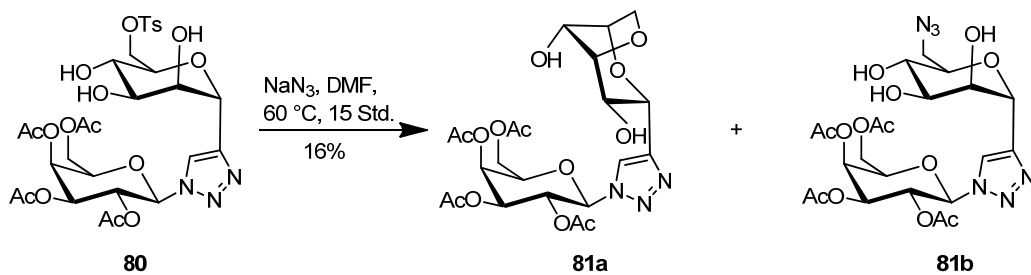
Bei der Acetylierung von Verbindung **80** bei Raumtemperatur entsteht neben dem gewünschten Produkt **82a** ebenfalls ein Nebenprodukt **82b**, welches vermutlich der detosylierten und vollständig acetylierten Verbindung entspricht. Bei der Auswertung der NMR Daten stellt sich jedoch heraus, dass die Verbindung **82b** nur sechs Acetylgruppen trägt, und nicht wie erwartet acht. Außerdem lässt sich anhand der HMBC-Signale bestimmen, dass die Hydroxylgruppen der Positionen sechs und drei nicht acetylgeschützt sind. Wie schon bei dem Triazol **81a** beobachtet, nimmt der Sessel auch hier die 4C_1 -Konformation ein. Mit Hilfe der Massenanalyse wird letztlich Struktur **82b** als Bicyclus identifiziert, welcher sich vermutlich während der Acetylierung gebildet hat (Schema 3.3.29). Diese Reaktion erklärt auch die Inversion des Sessels, da so ein 5-Ring in „Envelope“-Konformation entstehen kann, welcher dem anderen Konformer bevorzugt ist. Die Bildung solcher Dehydroprodukte wurde ebenfalls durch *Chan et. al.* ausgehend von entsprechend 6-O-tosylierten Edukten mit 1N NaOH in EtOH herbeigeführt.^[211]



Schema 3.3.29: Bildung des Bicyclus **82b** während der Acetylierung.

Die Bildung der 3,6-Dehydroverbindung **82b** lässt sich jedoch vollständig vermeiden, indem die Zugabe des Essigsäureanhydrids bei 0 °C erfolgt und die Reaktion anschließend über Nacht bei 13 °C gerührt wird. Somit lassen sich Ausbeuten von 93% erzielen.

Mit den neu gewonnenen Erkenntnissen wird die Struktur von **81a** noch einmal genauer untersucht. Wie schon erwähnt liegt auch hier die Mannose im 1C_4 -Konformer vor. Die MS-Analytik bestätigt den Verdacht, dass sich auch hier das 3,6-Dehydroprodukt gebildet hat. Die Bildung muss hierbei während der Substitution der Tosylgruppe durch das Azid stattgefunden haben, da das 6-O-tosylierte Triazol **80** als Reinsubstanz eingesetzt wurde (Schema 3.3.30).



Schema 3.3.30: Korrigierte Struktur der Verbindung **81a** und deren Bildung.

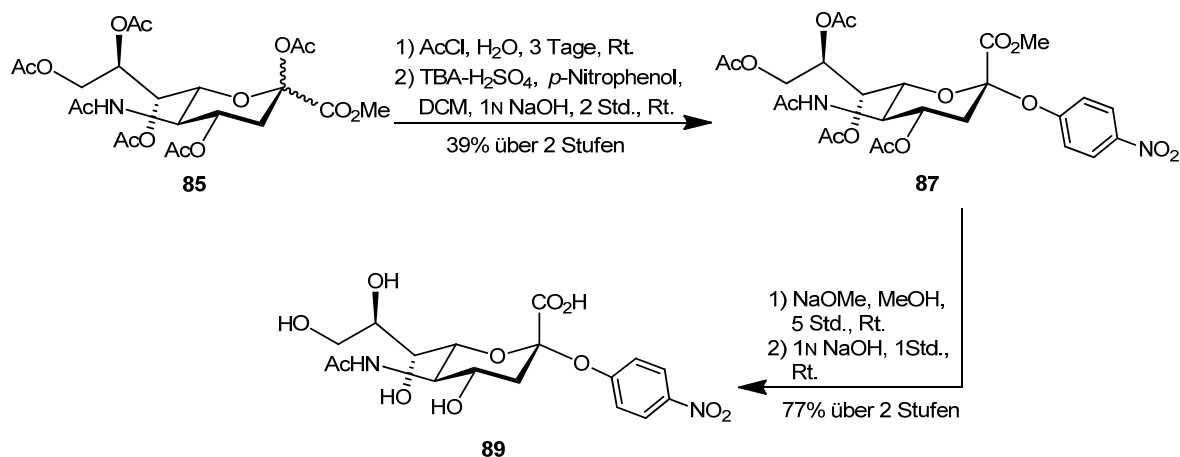
Zusammenfassend lässt sich das vollständig deblockierte, in der 6-Position der Mannose mit einem Azid ausgestattete Triazol **84** mit einer Gesamtausbeute von 68% über 5 Stufen ausgehend von den Monosacchariden **4** und **78** herstellen. Die Versuche zur Elongation zum Tetrasaccharid-Mimetikum sind Gegenstand des folgenden Kapitels.

3.4 Die enzymatische Sialylierung mit *Trypanosoma cruzi*

Um ein vollständiges Tetrasaccharid-Mimetikum zu erhalten soll das Triazol **84** sialyliert werden. Hierbei sind prinzipiell zwei Wege denkbar, einmal über die chemische Anbindung mit Hilfe eines Xanthogenat-Donors^[212-213] und zum Zweiten über eine Enzymreaktion. In dieser Arbeit soll die enzymatische Anbindung untersucht werden. Als geeignetes Enzym hat sich hierbei die Transsialidase aus dem einzelligen Parasiten *Trypanosoma cruzi* bewährt. Der Erreger ruft die bei Nicht-Behandlung in 10% der Fälle tödlich verlaufende *Chagas-Krankheit*^f hervor, die sich im akuten Stadium unter anderem symptomatisch durch Fieber, Luftnot, Ödeme, Durchfall, Bauchschmerzen und Lymphknotenschwellungen zeigt. Die Verbreitung des Erregers betrifft zum Großteil Lateinamerika und wird durch blutsaugende Raubwanzen übertragen.^[214] Wie bereits erwähnt, besitzt der Parasit eine Transsialidase, welche es ihm ermöglicht Sialinsäurereste seiner Umgebung auf seine eigenen Oberflächen-Glycoproteine zu übertragen, sodass er für das Immunsystem seines Wirts nicht mehr von körpereigenen Zellen zu unterscheiden ist. Dadurch wird er für die Abwehr des Immunsystems „unsichtbar“ und kann nicht mehr bekämpft werden. Außerdem wird dem Erreger erst dadurch das Anbinden und damit die Infektion anderer Zellen ermöglicht. Erstaunlich ist, dass das Enzym in der Natur nur α -2,3-sialylierte Kohlenhydrate als Donoren erkennt und *T.cruzi* selbst nicht in der Lage ist, Sialinsäure zu produzieren. Die Übertragung der Sialinsäure geschieht dabei selektiv auf die 3-Position einer β -verknüpften Galactoseeinheit, wobei das anomere Zentrum der *N*-Acetylneuraminsäure im Produkt α -konfiguriert ist. Damit eignet es sich hervorragend für die Synthese von Sialyl-Lewis^x-Mimetika.^[215]

Um das Enzym nutzen zu können muss zunächst ein geeigneter Sialinsäure-Donor synthetisiert werden. In der Gruppe von *Prof. Dr. J. Thiem* von der Universität Hamburg wurde der *p*-Nitrophenyldonor (**89**) erprobt,^[216-217] der auch hier zur Anwendung kommen soll. Die Synthese geht aus von dem Penta-*O*-acetyl-5-*N*-acetamido-neuraminsäure-methylester (**85**),^[212] welcher zunächst in das Chlorid **86** überführt wird und anschließend ohne weitere Reinigung mit *p*-Nitrophenol zu **87** umgesetzt wird. Die Deblockierung zum fertigen Donor **89** geschieht in zwei Schritten. Zunächst werden nach *Zemplén* die Acetylgruppen abgespalten und anschließend der Methylester mit Hilfe von 1N NaOH verseift (Schema 3.4.1).

^f Benannt nach dem Arzt und Infektiologen *Carlos Chagas*, der die Krankheit 1909 erstmals beschrieb.



Schema 3.4.1: Synthese des Sialinsäure-Donors **89**.

Das für die nun anstehende Glykosylierungsreaktion benötigte Enzym wurde von *Dr. P. Ziegelmüller* aus dem Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Hamburg zur Verfügung gestellt.[§]

Zunächst soll untersucht werden, ob Galactosylazide bzw. Triazole als Akzeptoren vom Enzym erkannt werden. Als Testsysteme fungieren die beiden Azide **25** und **26**, die sich beide zum jeweiligen Disaccharid umsetzen lassen (Abbildung 3.4.1). Dabei ist besonders darauf zu achten, dass die Reaktionen bei 13 °C durchgeführt werden, da *Scudder et. al.* diese Temperatur sowie einen pH-Wert von 7.9 als Optimum identifiziert haben.^[215] Diese Funde stehen im Kontrast zu den von *Thiem et. al.* angewendeten Temperaturen von entweder 23 °C oder 37 °C.^[216] Werden die gleichen Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt, so sinken die Ausbeuten. Erhöht sich die Außentemperatur auf über 35 °C, so bricht der Umsatz noch weiter ein. Im Falle des vollständig deblockierten Derivates **90** gestaltet sich die Reinigung besonders schwierig, da der stark polare Puffer mit dem Produkt eluiert wird. Außerdem ist die bei dem Umsatz von kleinen Akzeptormengen (16 mg) erreichte quantitative Ausbeute nicht auf größere Ansätze übertragbar. Die Reinigung der sialylierten Verbindung **90** gelingt durch RP-HPLC an einer C₁₈-PPF-Phase und anschließende Flashchromatographie an Kieselgel. Im ersten Schritt können der Donor, das entstehende *p*-Nitrophenol und der Puffer abgetrennt werden. Im zweiten Reinigungsschritt wird der Akzeptor vom Produkt getrennt indem zunächst mit einer Mischung aus Ethylacetat/EtOH (10:1) das Edukt eluiert und anschließend das Produkt mit reinem Ethanol eluiert werden kann.

[§] Für die Expression und Reinigung des Enzyms siehe [216] B. Neubacher, D. Schmidt, P. Ziegelmüller, J. Thiem, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1551-1556.

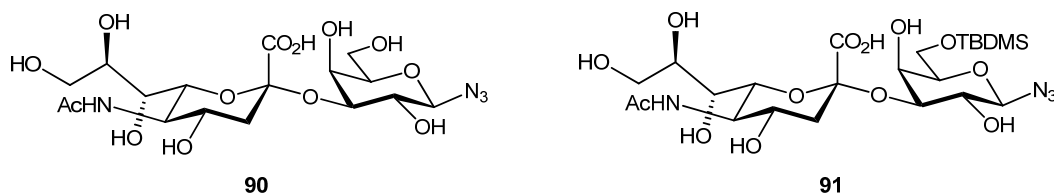
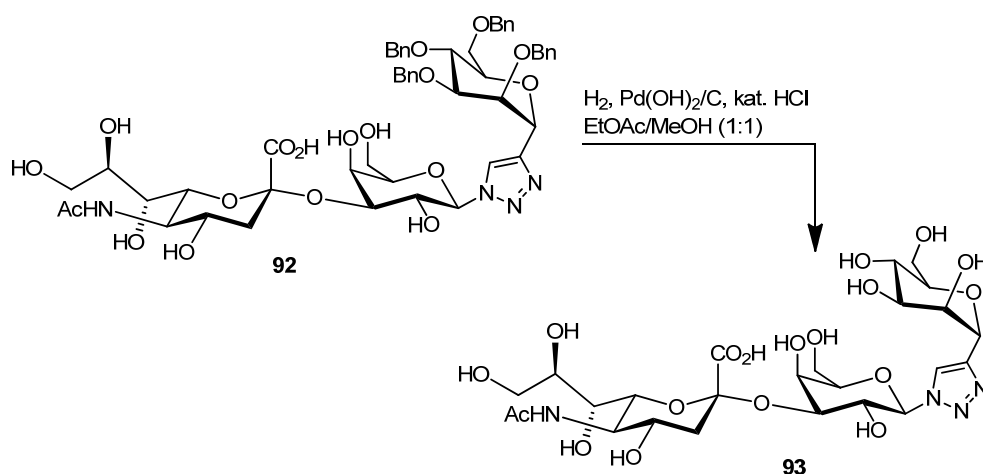


Abbildung 3.4.1: Struktur der beiden durch Enzymreaktion erhaltenen Disaccharide.

Das so erhaltene Disaccharid **90** soll nun durch anschließende 1,3-dipolare Cycloaddition zu den entsprechenden Tetrasaccharid-Analoga umgesetzt werden. Dazu werden die benzylgeschützten Acetylene **17** und **24** in einer kupferkatalysierten, bzw. einer rutheniumkatalysierten Reaktion umgesetzt. Um die vollständig deblockierten Tetrasaccharid-Analoga zu erhalten müssen anschließend die Benzylether durch Hydrieren entfernt werden. Diese sollen dann für Bindungsstudien als lösliche Sialyl-Lewis^X-Mimetika verwendet werden.



Schema 3.4.2: Syntheseroute zum Tetrasaccharid-Analogen **93**.

Verbindung **92** kann in einer Ausbeute von 78% erhalten werden. Da die Hydrierung zur besseren Löslichkeit des Eduktes in einer Mischung aus Essigsäureethylester und Methanol durchgeführt werden muss, erhält man neben dem gewünschten Produkt **93** (Schema 3.4.2) auch den entsprechenden Methylester (nicht abgebildet). Das Produktgemisch lässt sich nicht vollständig per HPLC trennen, sodass eine anschließende Hydrolyse des Methylesters notwendig ist. Aus zeitlichen Gründen ist dieser Schritt jedoch nicht mehr durchgeführt worden. Im Falle des entsprechenden Analogons mit Fucose als Acetylenbaustein, gelingt die Umsetzung zum Triazol (vergl. Abbildung 4.2) nur in geringen Ausbeuten.

Nachdem die enzymatische Anbindung der Sialinsäure an die beiden Testsubstrate **25** und **26** gelungen ist, soll nun die Übertragung auf das Triazol **84** getestet werden. Dazu werden wie zuvor Donor und Akzeptor in Tris-Puffer gelöst, auf 13 °C gekühlt und anschließend das Enzym zugesetzt. Der Umsatz ist geringer als bei den einfachen Galactosylaziden und auch in diesem Fall ist die Reinigung äußerst schwierig und weder durch präparative HPLC noch durch Flashchromatographie möglich. Ein Trennverfahren auf der Grundlage von Größenunterschieden, die sogenannte Gel-Permeations-Chromatographie (GPC), mit einem auf quervernetzten Dextranen basierendem Gel sollte als weitere Möglichkeit zur Isolierung des Produktes erprobt werden. Bei diesem Verfahren wird die unterschiedlich starke Verteilung der Moleküle in den Gelporen ausgenutzt. Kleinere Moleküle dringen tiefer in die Poren ein und werden länger zurück gehalten, große Moleküle können nicht, oder nicht so tief in die Poren eindringen und eluieren somit als erste. Für das vorliegende Trennproblem wurde ein durch Hydroxypropylgruppen modifiziertes Sephadex®-Gel (LH-20) der Firma *GE Healthcare* verwendet. Leider wird auch bei diesem Verfahren ein Gemisch erhalten, in dem neben dem gewünschten Produkt auch Tris-Puffer enthalten ist. Da jedoch nur das in Abbildung 3.4.2 dargestellte Tetrasaccharid-Analogon **94** über eine Azidfunktion als Verknüpfungsstelle für die nun folgende kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition verfügt, wird mit diesem Gemisch fortgefahren.

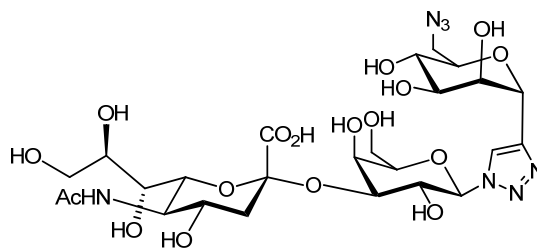


Abbildung 3.4.2: Struktur des Tetrasaccharid-Analogons **94** mit potentieller Peptid-Anbindungsstelle.

3.5 Die Synthese der Glycopeptide mit ESL-1-Partialsequenz

Wie in der Einleitung beschrieben (Kapitel 1) stellen die Selektine und ihre Liganden wichtige Bestandteile der inflammatorischen Kaskade dar. Ein Ligand des E-Selektins ist das Glycopeptid ESL-1, welches fünf potentielle *N*-Glycosylierungsstellen besitzt. Eine dieser *N*-Glycosylierungsstellen ist in der zehn Aminosäuren langen Partialsequenz 672–681 des ESL-1 (Gly-Asn-Leu-Thr-Glu-Leu-Glu-Ser-Glu-Asp) zu finden. Die Glycosylierung im natürlichen Glycopeptid erfolgt an der zweiten Aminosäure (Asparagin, vom *N*-Terminus aus gesehen) und stellt eine Amidbindung dar, die enzymatisch spaltbar ist (Abbildung 3.5.1). Als natürliche Glycoside dienen die Tetrasaccharide Sialyl-Lewis^X und Sialyl-Lewis^a. Da die Affinität zum E-Selektin sowohl von der Partialsequenz als auch vom Kohlenhydratrest abhängt, ist eine stabile Bindung zwischen diesen beiden Bestandteilen von großer Bedeutung. Eine Möglichkeit diese Bindung durch eine stabilere zu ersetzen und gleichzeitig das Tetrasaccharid weiterhin *N*-glycosidisch anzubinden, besteht bei der Verwendung eines Triazols. Dazu wird die natürliche Partialsequenz leicht abgewandelt, indem Asparagin durch Propargylglycin (Prpgly) ersetzt wird. Diese unnatürliche Aminosäure besitzt ein terminales Alkin in der Seitenkette, welches durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit den entsprechenden Tetrasaccharid-Mimetika verknüpft werden soll. Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass eine Verknüpfung mit dem Glycan nach der Peptidsynthese möglich ist. Somit wird ein Einbrechen des Umsatzes während der Peptidsynthese aufgrund von sperrigen, bereits glycosylierten Aminosäuren, vermieden.

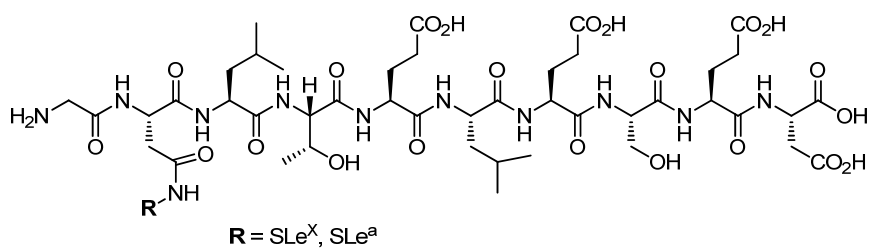


Abbildung 3.5.1: Natürliche Partialsequenz des Glycopeptids ESL-1.

Die Synthese erfolgt wie unter Abschnitt 5.11.1 beschrieben durch automatisierte Festphasenpeptidsynthese. Um später die Möglichkeit zum Aufbau einer dendrimeren Struktur zu haben und trotzdem den *N*-Terminus zur besseren Erkennung möglichst gut zu exponieren, wird zum Aufbau des Peptids ein Polystyrolharz beladen mit einem *O*-(Bis-(aminoethyl))ethylenglycol-Spacer, verknüpft über einen Tritylanker, verwendet. Die Carbonsäure- und Hydroxylfunktionen in den Seitenketten der verwendeten Aminosäuren sind entsprechend als *tert*-Butylether und –Ester geschützt (Abbildung

3.5.2). Die Abspaltung vom Harz erfolgt unter milden Bedingungen (1%ige TFA in DCM) bei denen die Schutzgruppen der Seitenketten nicht abgespalten werden.

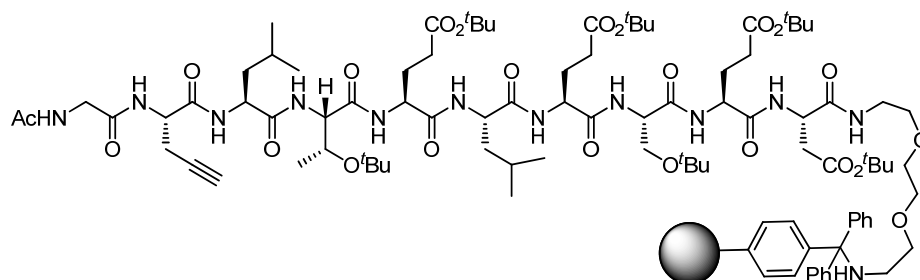


Abbildung 3.5.2: Das harzgebundene, unnatürliche Oligopeptid mit ESL-1 Partialsequenz.

So erhält man das in Abbildung 3.5.3 abgebildete Peptid **95**. Das Beibehalten der Seitenketten-Schutzgruppen ist für die später geplante Verlängerung der terminalen Aminfunktion des Spacers notwendig, da ansonsten Nebenreaktionen mit den Seitenkettenfunktionalitäten auftreten können.

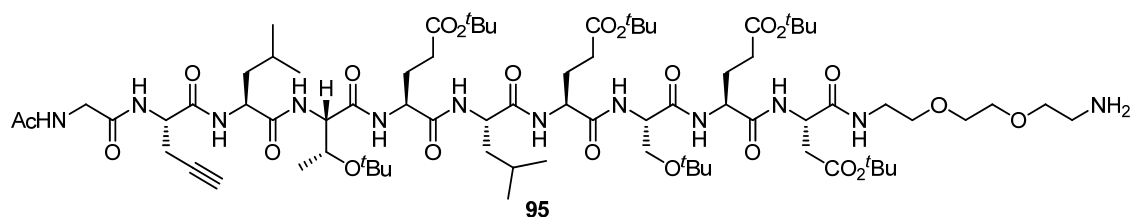


Abbildung 3.5.3: Geschütztes Peptid mit *O*-(Bis-(aminoethyl))ethylglycol-Spacer nach Abspaltung vom Harz.

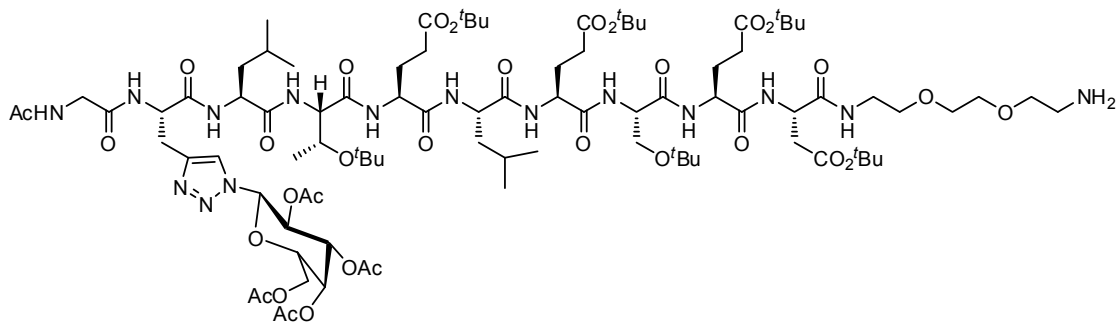
Die leicht abgewandelte Partialsequenz des ESL-1 ist somit bereit für die Cu-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition. Um geeignete Bedingungen auszuloten wird zunächst die Umsetzung mit dem einfachen Glycosylazid **4** getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.5.1 zusammengefasst.^h

Während mit Cu(I)-iodid kein Umsatz zu verzeichnen ist, gelingt die Darstellung des gewünschten Produktes **96** mit dem Katalysator-System CuSO₄/Natriumascorbat (Abbildung 3.5.4).

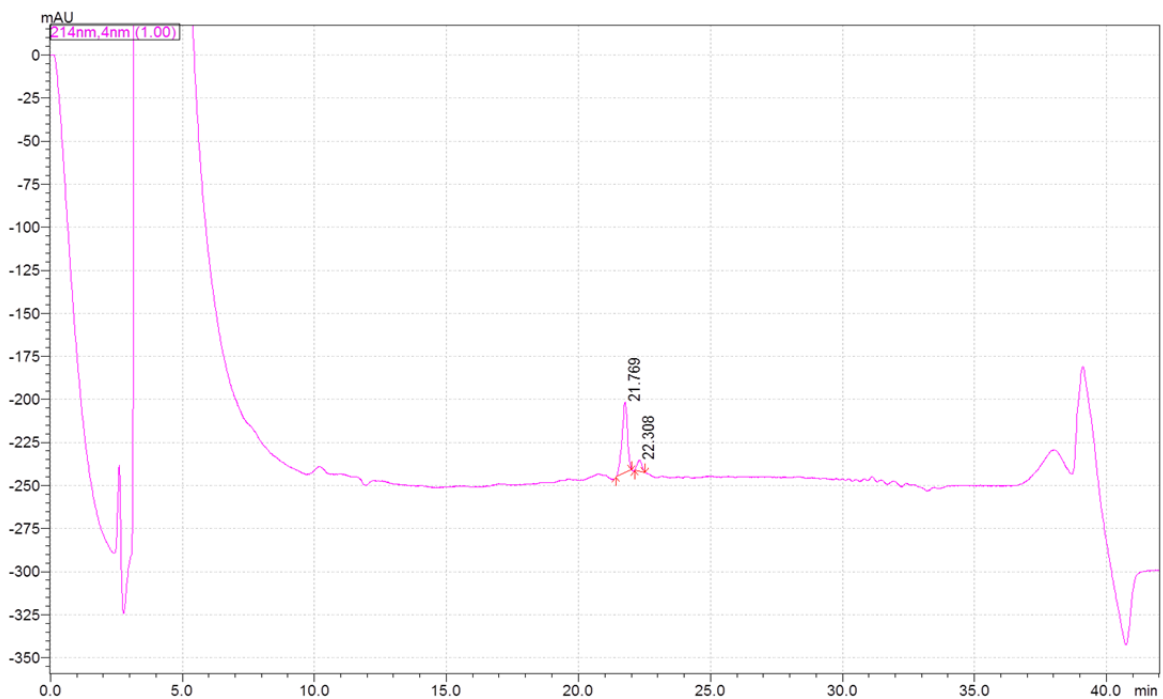
^h Die Versuche zur CuAAC zwischen dem Peptid **95** und dem Azid **4** wurden an der *University of Queensland/Brisbane* (Australien) an der *School of Molecular and Microbial Sciences* unter der Betreuung von [REDACTED] im Rahmen eines 4-monatigen Forschungsaufenthaltes durchgeführt.

Tabelle 3.5.1: Screening für die CuAAC zwischen dem Peptid **95** und dem Glycosylazid **4**.

Nr.	Lsgsm.	Kat/Base/Zusatz	Resultate
1	MeCN/H ₂ O (1:1)	CuSO ₄ *5H ₂ O (7 Äq.)/NaAsc. (10 Äq.)	Kein Umsatz
2	MeOH/DCM (5:2)	CuI(kat.)/DIPEA (2 Äq.)	Kein Umsatz
3	MeOH/DCM (5:2)	CuSO ₄ *5H ₂ O (7 Äq.)/NaAsc. (10 Äq.)	Produkt (48%)
4	DMF	CuI(kat.)/DIPEA(2Äq.)	Kein Umsatz
5	DMF	CuSO ₄ *5H ₂ O(7Äq.)/NaAsc.(10Äq.)	geringer Umsatz

Abbildung 3.5.4: Struktur des gewünschten Glycopeptids **96** mittels CuAAC.

Hierbei stellt sich das Lösungsmittelgemisch MeOH/DCM als besonders geeignet heraus (Tabelle 3.5.1, Eintrag 3). Wichtig ist hierbei das Entgasen des Lösungsmittels, da ansonsten die Wirksamkeit des Reduktionsmittels schnell abnimmt.

Abbildung 3.5.5: HPLC-Spur der 1,3-dipolaren Cycloaddition zum Glycopeptid **96**.

In Abbildung 3.5.5 ist die analytische HPLC-Spur des Rohproduktes **96** gezeigt. Zur Trennung wurde eine *Grace Vydac 208TP C₈*-Säule verwendet. Die Retentionszeit $R_t = 21.8$ Min. ist die des gewünschten Produktes, bei $R_t = 22.3$ Min. eluiert nicht umgesetztes Peptid.

Die oben genannten Reaktionsbedingungen werden auch auf das Tetrasaccharid-Analogon **94** angewendet. Hierzu wird, wie in 3.4 bereits erwähnt, das durch GPC erhaltene Gemisch mit dem Peptid **95** unter Kupfer(I)-Katalyse umgesetzt. Das Glycopeptid **97** kann in einer Ausbeute von 3.6% nach Reinigung durch HPLC auf einer *C₁₈-PFP*-Säule isoliert werden (Abbildung 3.5.6 und Abbildung 3.5.8). Das Produkt wird anschließend mittels HPLC-MS (Abbildung 3.5.7) und HR-MS analysiert.

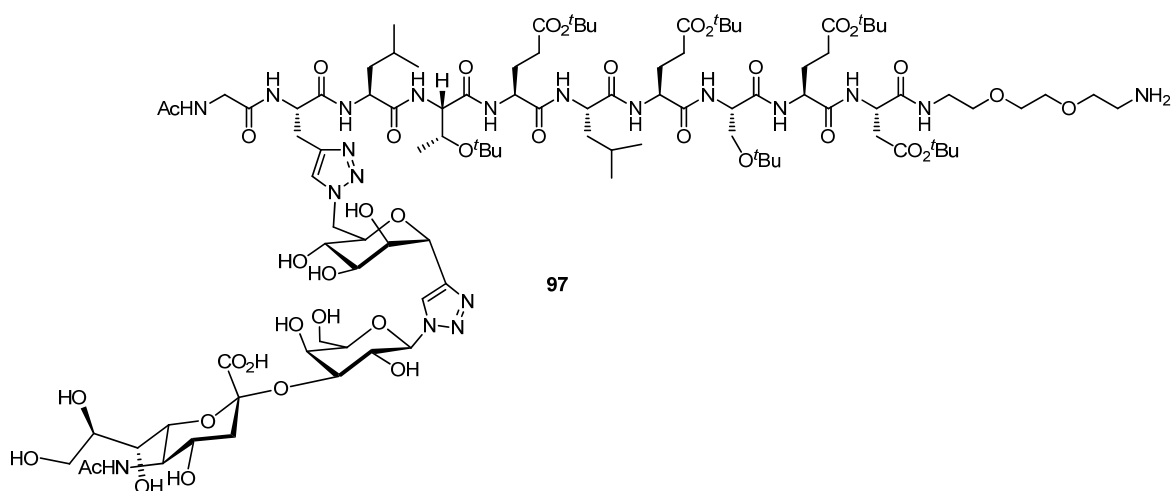


Abbildung 3.5.6: Struktur des Glycopeptids **97**.

Eine abschließende NMR-Analytik als endgültiger Strukturbeweis war bis zur Abgabe leider nicht mehr möglich, ein erster Versuch mit *DMSO-d₆* als Lösungsmittel lieferte keine brauchbaren Spektren da Signalverbreiterung eintrat.

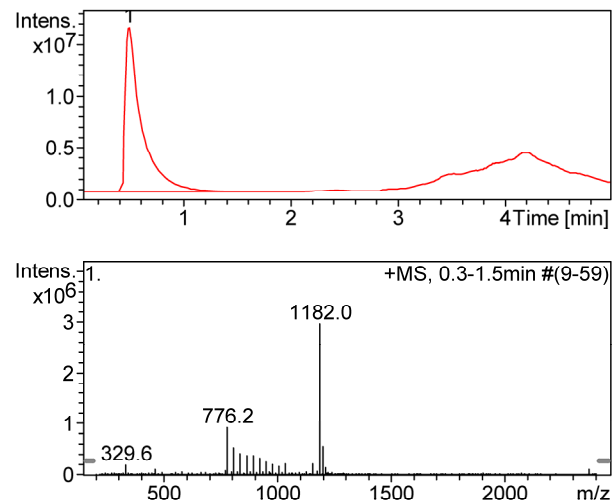


Abbildung 3.5.7: TIC und MS-Spektrum der isolierten Verbindung **97**.

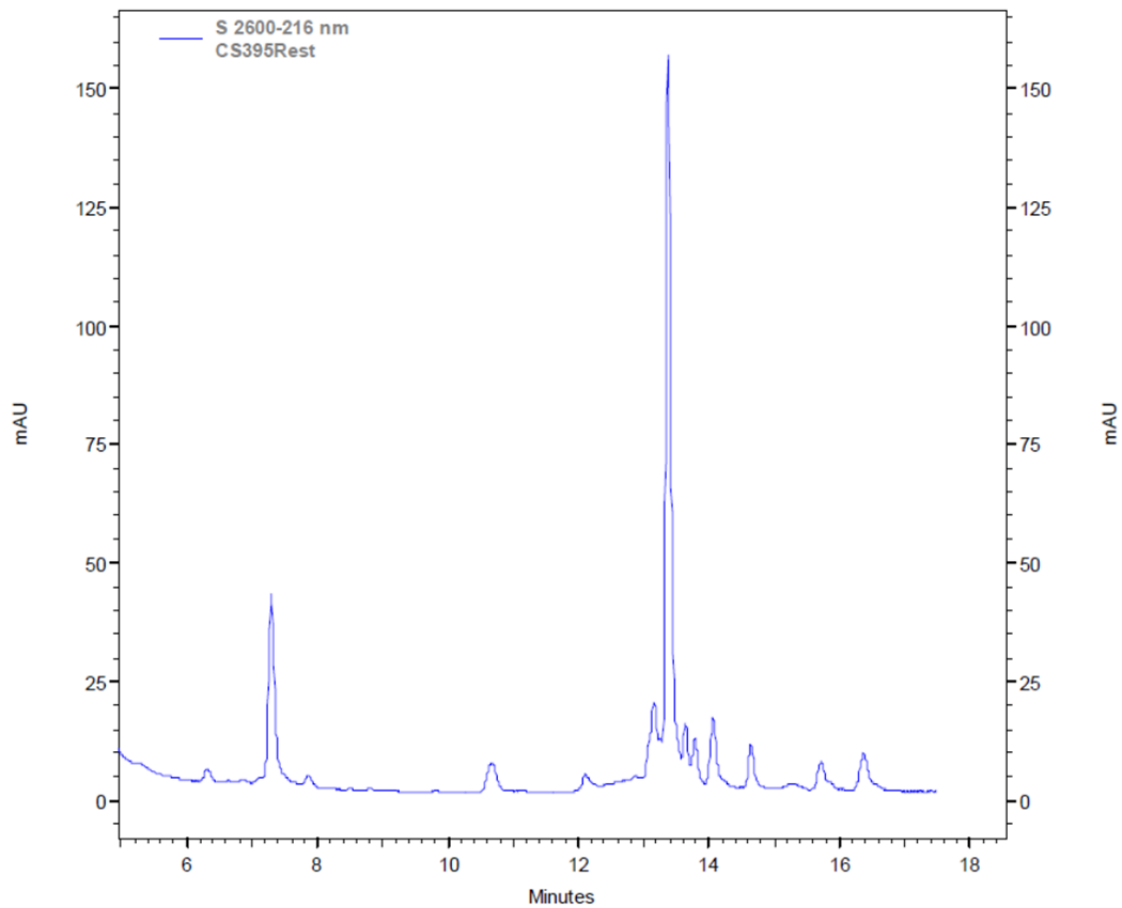
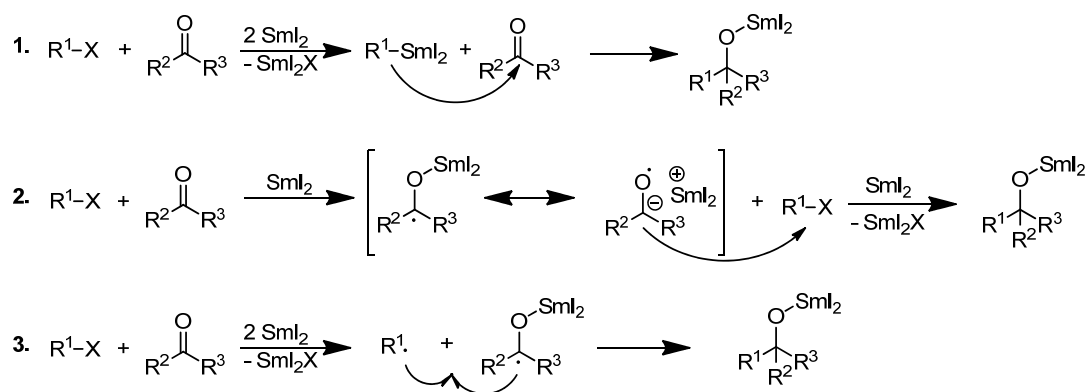


Abbildung 3.5.8: HPLC-Chromatogramm (UV-Detektion, 216 nm) von **97** ($R_t = 7.2$ min).

Die Umsetzung zum Dendrimer und die Abspaltung der *tert*-Butylschutzgruppen stehen ebenfalls noch aus.

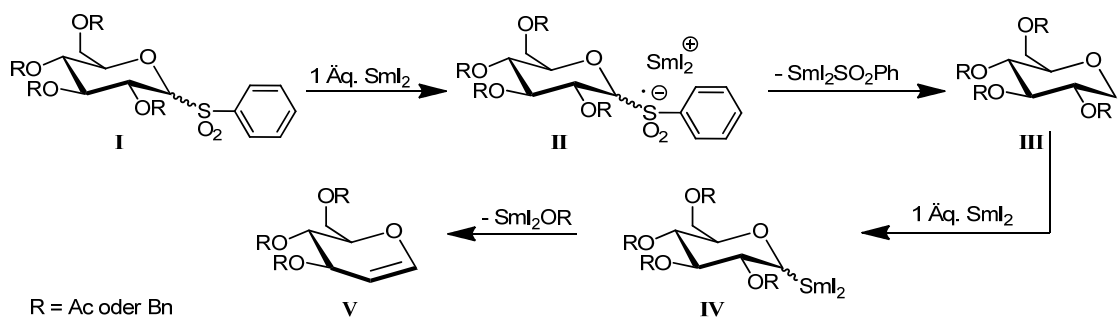
3.6 Versuche zur Darstellung von Di-C-Glycosiden

Neben den bisher beschriebenen *C,N*-diglycosylierten Heterozyklen wurde auch eine Syntheseroute zur Darstellung von di-*C*-glycosylierten Heterozyklen verfolgt. Hierbei sollte zunächst die *C-C*-Verknüpfung zweier Monosaccharide erfolgen und anschließend der Zyklus aufgebaut werden. Eine Methode zur Knüpfung neuer *C-C*-Bindungen ist die *Barbier*-Reaktion.^[218] Ursprünglich wurde die Kupplung eines Halogenids mit einer Carbonylverbindung zum entsprechenden Alkohol durch Verwendung von Magnesium erreicht, mittlerweile finden aber auch anderen Metalle wie Zink, Zinn oder Indium Anwendung.^[219-220] Im Unterschied zur *Grignard*-Reaktion^[221-222] wird unter *Barbier*-Bedingungen keine Organometall-Spezies vorgebildet, sondern es werden die beiden zu kuppelnden Edukte zusammen vorgelegt und erst anschließend das Metall zugesetzt. Dadurch ist auch das Arbeiten in wässrigem Medium möglich. Sehr populär ist die Sm(II)-vermittelte Kupplung. Die Darstellung von Sm(II)-Iodid sowie seine Verwendung als Reduktionsmittel und Kupplungsreagenz wurde von *Kagan* und Mitarbeitern 1979 publiziert.^[223] Hiermit lassen sich auch *C-C*-Verknüpfungen zwischen einem Halogenid und einem Alken realisieren.^[224] Einen Überblick über die Verwendung von Samarium(II)-Iodid in der organischen Synthese, sowie die Diskussion der beschriebenen Mechanismen findet sich in dem von *Procter, Flowers* und *Skrydstrup* veröffentlichten Buch.^[225] Hierin werden auch drei unterschiedliche Mechanismen zur samariumvermittelten *Barbier*- und *Grignard*-Reaktion vorgestellt, wobei der in Gleichung 1 gezeigte Mechanismus der am breitesten akzeptierte ist (Schema 3.6.1). *Molander et. al.* konnten durch gezielte Experimente zeigen, dass eine zwischenzeitlich gebildete Sm(III)-Spezies sehr wahrscheinlich ist.^[226] Hierfür spricht auch, dass oft keine *Pinacol*-Produkte gefunden werden, die durch Radikalkombination zweier Ketylradikale entstehen würden.^[227] Allerdings kann der tatsächlich vorliegende Mechanismus stark vom Substrat, eventuell zugesetzten Additiven und der Natur der Reaktion (inter- vs. intramolekularer Angriff) abhängen.



Schema 3.6.1: Die drei diskutierten Mechanismen zur samariumvermittelten *Barbier*-Reaktion.

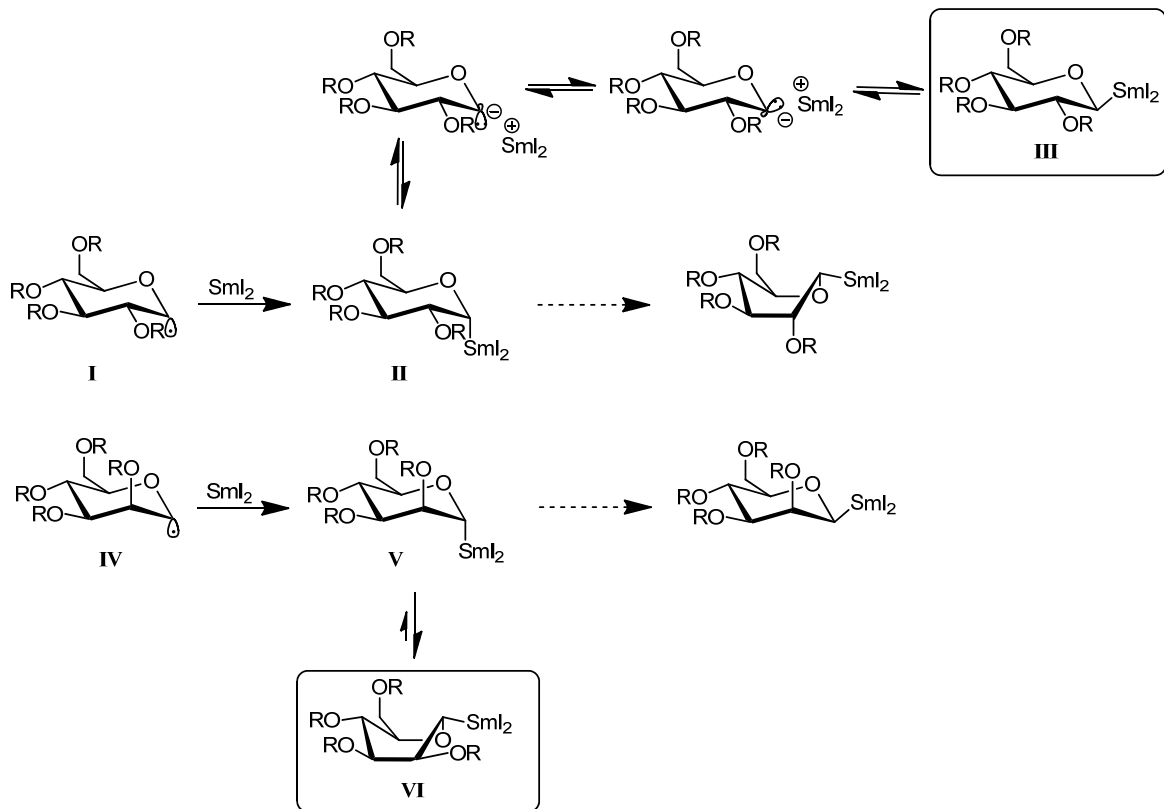
Bereits 1992 berichteten *Sinaj et. al.* die Synthese von Glycalen in guten Ausbeuten ausgehend von den korrespondierenden Glycosylphenylsulfonen unter Verwendung von SmI_2 in Tetrahydrofuran mit HMPT (Hexamethylphosphorsäuretriamid) als Komplexbildner und Abwesenheit eines geeigneten Kupplungspartners.^[228] Bei den benzylierten Substraten entstehen ebenfalls die reduzierten Tetrahydropyran-Derivate. Die Entstehung der Glycale lässt sich folgendermaßen erklären: Zunächst wird ein Elektron auf das Phenylsulfon **I** übertragen wodurch es zum C-S-Bindungsbruch kommt. Das neu entstandene Radikal **III** kann mit einem zweiten SmI_2 zu einer Sm(III) -Spezies (**IV**) reagieren, welche unter β -Eliminierung zum Glycal **V** reagiert (Schema 3.6.2). Die Tetrahydropyrane entstehen durch Abstraktion eines Protons vom Lösungsmittel durch die Sm(III) -Spezies **IV**. Dass die acetylgeschützten Verbindungen einheitlich zu den Glycalen reagieren, lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass die Acetate eine bessere Abgangsgruppe darstellen als die Benzylalkohole.



Schema 3.6.2: Entstehung der Glycale durch SmI_2 -Reduktion.

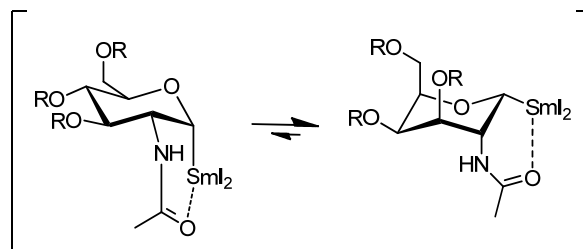
Wird der gebildeten Samarium(III)-Spezies **IV** ein geeigneter Kupplungspartner angeboten, so kann diese zum Aufbau von 1,2-*cis* C-Glycosiden durch intramolekularen Angriff genutzt werden.^[229] Effizienter und oft ohne weitere toxische Additive wie HMPT lassen sich die entsprechenden Pyridylsulfone in der Sm -vermittelten Kupplung einsetzen.^[230] Der intermolekulare Angriff führt in der Reihe der Manno-, Gluco- und Galactopyridylsulfone zu den jeweiligen 1,2-*trans* C-Glycosiden. Mechanistische Betrachtungen von *Beau et. al.* geben eine gute Erklärung für dieses Verhalten.^[231] Im Folgenden wird nur die Bildung des C-Glycosids und der des Glycals gegenüber gestellt (wobei die Glucose- und Galactoseserie zusammengefasst werden), da bei der intermolekularen Kupplung die Reduktion zu den Tetrahydropyran-Derivaten in den Hintergrund gedrängt wird. Ausgehend von den zunächst gebildeten Radikalen **I** und **IV** (Schema 3.6.3) entstehen α -konfigurierte Organo-Samarium-Spezies. Betrachtet man die beiden Sm(III) -Spezies **II** und **V** in Schema 3.6.3, so sind jeweils zwei Wege denkbar, die energetisch ungünstige Wechselwirkung zwischen dem besetzten $\sigma(\text{C1-Sm})$ -Orbital und den nichtbindenden Orbitalen des Ringsauerstoffes zu vermeiden. Der erste Weg führt

durch Konformationsänderung des Ringes zu einer Twistform, der zweite Weg über Konformationsänderung am anomeren Zentrum zum jeweiligen β -Anomer.



Schema 3.6.3: Bildung der Samarium-Organyle.

In der Serie der Glucose und der Galactose wird durch einen Dissoziations- und darauffolgenden Wiederanlagerungsschritt das β -Anomer **III** gebildet, welches dann zum 1,2-*trans* C-Glycosid reagiert. Im Fall der Mannose ist eine Änderung der Sesselkonformation vorteilhaft, welche zu dem Twist-Boot **VI** führt. Aus dieser Konformation heraus entsteht auch hier das 1,2-*trans*-Produkt. Die jeweils diskutierten Konformere sind sterisch bevorzugt, da so beide Reste äquatorial stehen. Außerdem sind sie energetisch günstiger, da die Abstoßung der partiell negativen Ladung am anomeren Zentrum (Anionencharakter) und der freien Elektronenpaare des Ringsauerstoffs vermieden wird. Der Angriff auf die Carbonylverbindung erfolgt unter Retention, vermutlich durch die unterstützende Komplexierung des Samariums durch den Carbonylsauerstoff. Diese Wechselwirkung führt bei der Verwendung von *N*-Acetylglucosamin zu der Bildung von 1,2-*cis*-Produkten (Schema 3.6.4).^[232]



Schema 3.6.4: Bildung von 1,2-*cis* C-Glycosiden durch dirigierenden Effekt der Acetamidogruppe.

Die bisherigen Publikationen zum Aufbau von interglycosidischen C-C-Bindungen durch Sm-Kupplung beschränken sich auf die Verknüpfung der anomeren Position eines Glycosids mit der 2-, 3-, 4- oder 6-Position des Kupplungspartners. Untersucht werden soll nun, ob sich die Reaktion auch auf die Verknüpfung zweier anomerer Positionen ausweiten lässt. Dazu wird aufbauend auf den Arbeiten von *Beau* und *Skrydstrup*^{[229, 231, 233-234]ⁱ} das Pyridylsulfon der benzylierten Mannose **100a/b** sowie der Aldehyd **102** synthetisiert. Diese beiden Monosaccharide sollen dann in einer SmI₂-Kupplung zum di-C-Glycosid **103** umgesetzt werden (Abbildung 3.6.1).

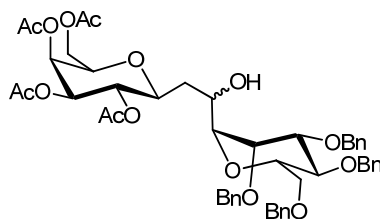
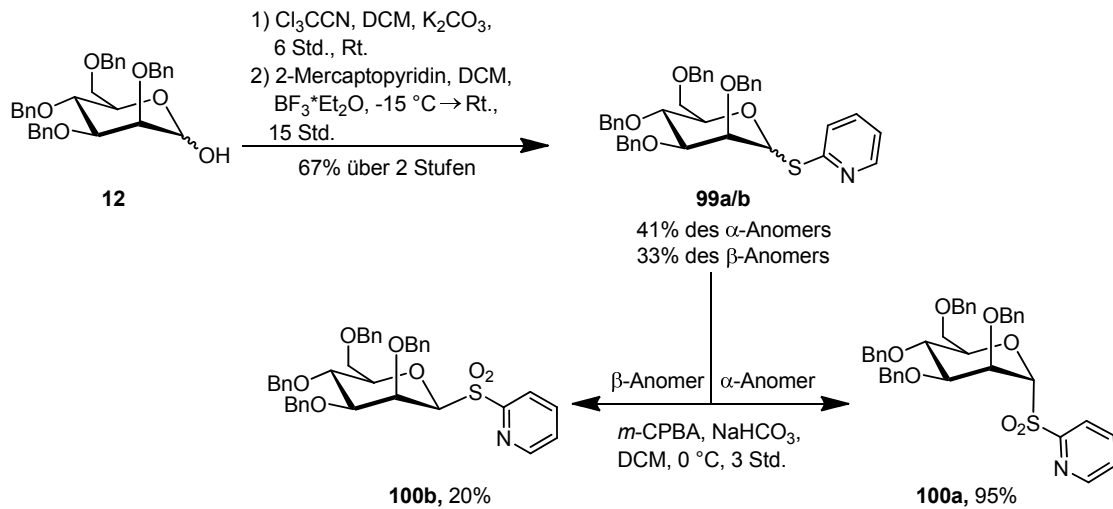


Abbildung 3.6.1: Struktur des gewünschten di-C-Glycosids **103**.

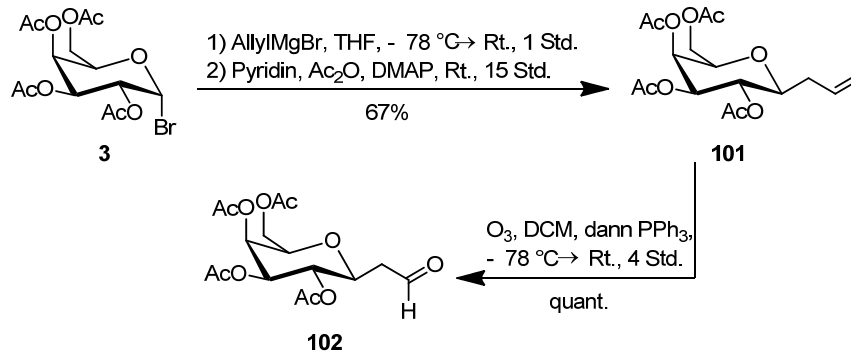
Das benötigte Pyridylsulfon **100a/b** kann ausgehend von Verbindung **12** in drei Stufen hergestellt werden (Schema 3.6.5). Zunächst wird nach einem Verfahren von *Schmidt* das Trichloracetimidat **98a/b** (nicht abgebildet) hergestellt.^[236] Die Verbindung wird als Anomerengemisch erhalten und wird aufgrund ihrer Instabilität sofort weiter zum Sulfid **99a/b** umgesetzt. Auf dieser Stufe lassen sich die Anomere gut voneinander trennen, sodass die Oxidation mit *m*-CPBA mit beiden Anomeren getrennt durchgeführt wird. Das α -Anomer reagiert in 95%iger Ausbeute, das β -Anomer liefert in der gleichen Reaktion nur 20% Ausbeute.

ⁱ Sowie meiner eigenen Diplomarbeit zum Aufbau eines C-glykosidischen T_N-Antigen-Analogons. [235] C. Schlemmer, *Diplomarbeit*, Universität Mainz, 2008.



Schema 3.6.5: Synthese der Pyridylsulfone.

Der Galactosylaldehyd **102** wird ausgehend von dem Bromid **3** synthetisiert. Dazu wird zunächst mit Hilfe von Allylmagnesiumbromid C-allyliert und die durch die Reaktionsbedingungen abgespaltenen Acetylgruppen wieder eingeführt. Durch Ozonolyse der Doppelbindung erhält man schließlich die benötigte Carbonylverbindung **102** in quantitativer Ausbeute (Schema 3.6.6).



Schema 3.6.6: Darstellung des Galactosylaldehyds.

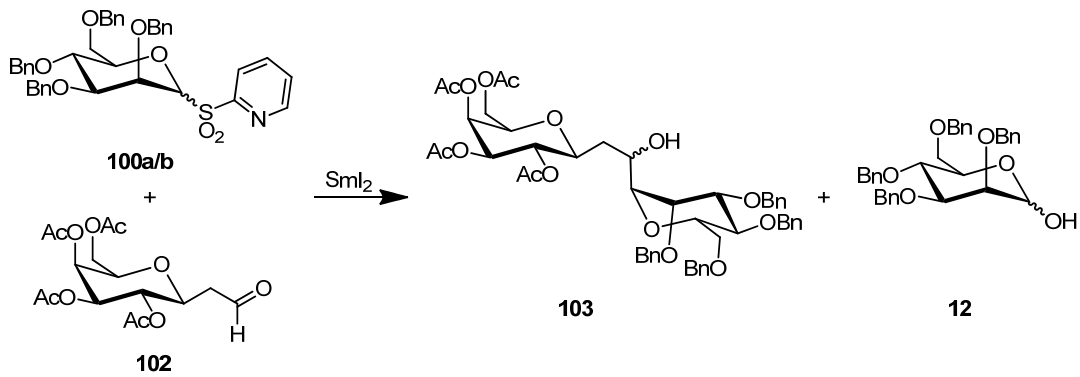
Für die nun folgende Sm-Kupplung wird frische SmI_2 -Lösung aus elementarem Samarium durch Zugabe von Diiodmethan hergestellt. Wichtig ist hierbei unter striktem Ausschluss von Sauerstoff zu arbeiten, da sonst das entstehende Sm(II) sofort zu Sm(III) oxidiert wird. Die erfolgreiche Darstellung einer Sm(II) -Lösung ist an der dunkelblauen Farbe der THF-Lösung zu erkennen, Sm(III) hingegen nimmt in Tetrahydrofuran eine Gelbfärbung an. Die Reaktionsbedingungen sollen durch Zugabe verschiedener Additive variiert werden. Es ist bekannt, dass sich durch Ligandenaustausch am Metall das Reduktionspotential des Samariums steuern lässt, und somit die Reaktivität des

Samariums beeinflusst.^[237-239] Alle Reaktionen wurden unter *Barbier*-Bedingungen durchgeführt, das heißt es wurden beide Kupplungspartner in einem Verhältnis von 1:1 zusammen in THF gelöst und anschließend 1.6 Äquivalente der Sm(II)-Iodid-Lösung zugetropft. Die benötigten Äquivalente wurden im ersten Experiment bestimmt, bei dem die beiden Kupplungspartner ohne Additiv in THF gelöst wurden und dann die Sm(II)-Iodid-Lösung bis zum Bestehenbleiben der blauen Farbe zugetropft wurde. In Tabelle 3.6.1 sind die getesteten Reaktionsbedingungen zusammengestellt. Die Zugabe von DMPU (*N,N*-Dimethylpropylenharnstoff) bewirkt keinen Umsatz zum Produkt, ebensowenig wie mit DMA (*N,N*-Dimethylacetamid) und H₂O als Additive kein Umsatz zu verzeichnen ist. Allerdings ist sowohl bei der Reaktion des α - wie auch des β -Anomers mit der reinen Sm(II)-Iodid-THF-Lösung ein geringer Umsatz zum gewünschten Produkt durch HPLC-MS nachzuweisen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das zunächst gebildete Radikal axial orientiert ist und es somit keinen Unterschied macht von welchem anomeren Pyridylsulfon man ausgeht. Zu dem gleichen Ergebnis sind auch schon *Beau et. al.* gelangt.^[231]

Tabelle 3.6.1: Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Samarium-Kupplung.

Nr.	Anomer	Zusatz	Farbe	Resultat
1	α	-	dunkelblau	Produktspuren
2	β	-	dunkelblau	Produktspuren
3	α	DMPU	dunkellila	kein Umsatz
4	α	DMA	grau-braun	kein Umsatz
5	α	H ₂ O	blau	kein Umsatz

HPLC-MS- Analyse der Reaktion des α -Anomers führt zur Detektion zweier Produkte: Zum einen des gewünschten Diglycosids **103** ($m/z = 921.3$ $[M+Na]^+$, $M = 898.9$ g/mol, $R_t = 6.2$ Min.) und zum anderen zu einer Verbindung mit $m/z = 563.2$ $[M+Na]^+$, welche als 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α/β -D-mannopyranose (**12**, $M = 540.6$ g/mol) identifiziert werden kann (Schema 3.6.7). Dieses Nebenprodukt könnte entweder durch Abfangen des Radikals mit Wasser entstanden sein, was jedoch bedeuten würde, dass die Reaktion nach Gleichung **3** Schema 3.6.1 ablaufen müsste, oder aber es findet eine Oxidation des Sm(III)-Organyls mit Sauerstoff und eine anschließende Protonierung statt. Für die letztere Variante gibt es wiederum zwei verschiedene Erklärungen. Zum einen könnte die gebildete Sm(III)-Spezies beim Aufarbeiten der Reaktion zunächst mit Sauerstoff reagieren und dann ein Proton abstrahieren oder aber die Oxidation findet schon vorher statt. Dies würde jedoch bedeuten, dass nicht unter vollständigem Sauerstoffausschluss gearbeitet wurde. Da jedoch nach der Zugabe von 1.6 Äquivalenten keine weitere Oxidation des Sm(II)-Iodids zu beobachten war, wird diese Möglichkeit als unwahrscheinlich erachtet. Interessant ist, dass diese Nebenreaktion von *Beau et. al.* nicht beschrieben wird.



Schema 3.6.7: Entstehung des Produktes **103** und des Nebenproduktes **12**.

Die Analyse mittels HPLC-MS der Reaktion des β -Anomers führt ebenfalls zur Detektion des gewünschten Produkt sowie der 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α/β -D-mannopyranose **12**. Außerdem wird bei diesem Ansatz eine Koelution des eingesetzten Sulfons ($m/z = 666.2$ [$M+H$]⁺, $M = 665.8$ g/mol) beobachtet (Abbildung 3.6.2).

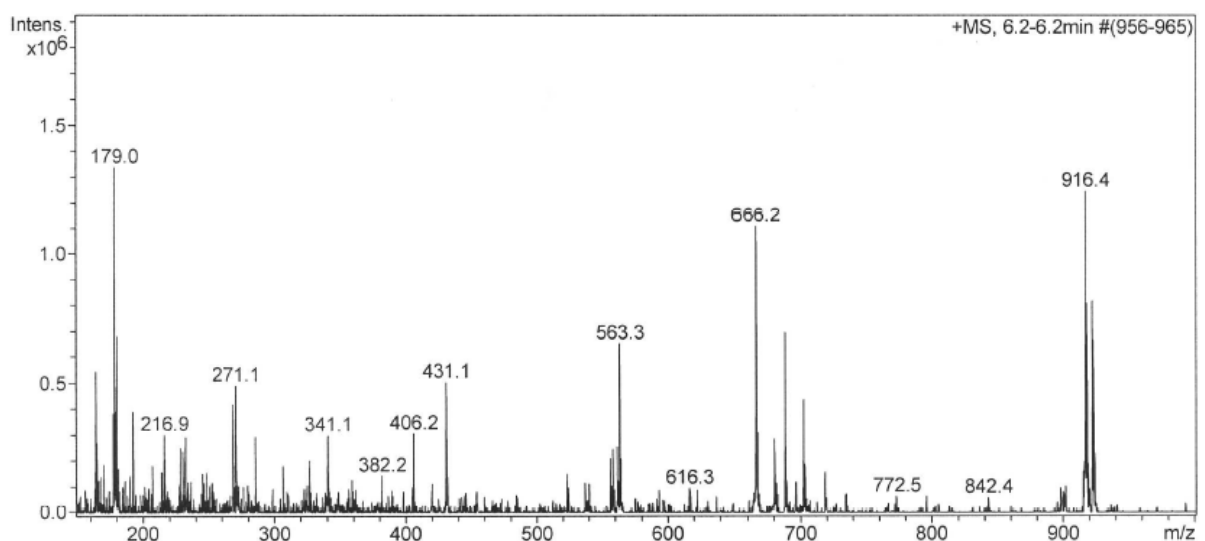


Abbildung 3.6.2: Peak nach $R_t = 6.2$ Min: Sulfon, Produkt und Nebenprodukt eluieren gleichzeitig.

Aus diesen Beobachtungen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass das Radikal bzw. die Sm(III)-Spezies offenbar eine längere Halbwertszeit besitzt als bisher angenommen, und die Reaktion noch nicht vollständig abgelaufen war. Um in Zukunft die Nebenreaktion zur 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α/β -D-mannopyranose zu unterdrücken, könnte die Reaktionszeit verlängert werden, eventuell die Temperatur erhöht und weitere Additive oder aber andere Lösungsmittel getestet werden. Aus Zeitgründen konnte jedoch keine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Allerdings liefern die Ergebnisse der HPLC-MS Hinweise darauf, dass eine

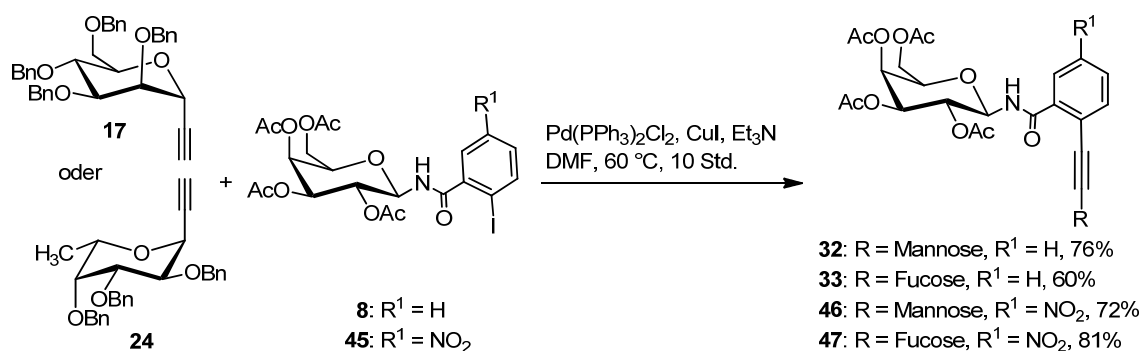
Kupplung der beiden anomeren Zentren über eine Ethylenbrücke prinzipiell möglich sein sollte.

Die durch die Kupplung entstehende Hydroxylgruppe könnte nach Oxidation zum Keton und Einführung einer Abgangsgruppe in α -Stellung zur Carbonylgruppe, z.B. eines Bromids, für den Aufbau des Heterozyklus genutzt werden. Denkbar ist ebenfalls die Darstellung eines 1,2-Diketons, mit welchem man durch Reaktion mit Diiminen zu den korrespondierenden Chinoxalin-Derivaten gelangen kann. Dies erweitert die Palette der in Frage kommenden Heterozyklen und bietet gleichzeitig weitere Derivatiesierungsmöglichkeiten.

4 Zusammenfassung und Ausblick

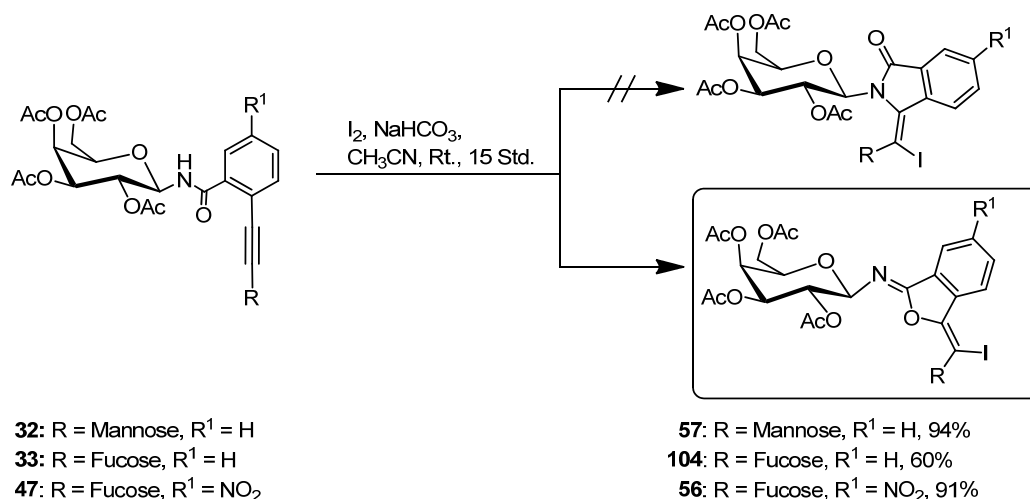
In der vorliegenden Arbeit sollten diglycosylierte Heterozyklen als potentielle Sialyl-Lewis^X-Mimetika bzw. deren Vorläuferstrukturen synthetisiert werden. Dabei stellt der jeweilige Heterozyklus das Substitut des im natürlichen Tetrasaccharid vorhandenen *N*-Acetylglucosamins dar. Dazu wurden drei verschiedene Ansätze verfolgt:

Im Rahmen des ersten Projektes wurde von einem Galactosylbenzamid (**8** bzw. **45**), sowie Acetylenen der *D*-Mannose (**17**) bzw. *L*-Fucose (**24**) ausgegangen. Die jeweiligen Bausteine wurden zunächst in einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung zu den entsprechenden *o*-Alkinylbenzamiden umgesetzt (Schema 4. 1).



Schema 4. 1: Synthese der *o*-Alkinylbenzamide.

Im nächsten Schritt, dem Schlüsselschritt dieser Syntheseroute, sollte eine durch Iodelektrophile initiierte Cyclisierung nach *Larock* zum gewünschten Lactam erfolgen. Dabei können zwei Isomere entstehen, nämlich das durch 5-*exo*-dig Cyclisierung entstehende Isoindolinon-Derivat und das aus einer 6-*endo*-dig Cyclisierung hervorgehende Isochinolinon-Derivat. Beobachtet wurde jedoch nur die Bildung der 5-gliedrigen Ringsysteme. Um in einem späteren Syntheseschritt eine Anbindungsmöglichkeit an eine ein Propargylglycin enthaltende Partiaalsequenz des ESL-1 zu haben, wurde ebenfalls ein Derivat angefertigt, welches am aromatischen Kern einen Nitrosubstituenten trägt. Diese Verbindung konnte kristallisiert werden und die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse zeigten, dass der frühere Strukturvorschlag korrigiert werden musste. Wie sich herausstellte, werden durch die elektrophile Cyclisierung nicht wie beschrieben die Lactame erhalten, sondern es findet ein Angriff des Carbonylsauerstoffs statt, welcher zur Bildung von Isobenzofuran-1(3*H*)-imininen führt (Schema 4. 2).



Schema 4. 2: Die Struktur der Isobenzofuran-1(3*H*)-imine.

Eine eingehendere Untersuchung dieser Reaktion durch weitere Experimente zeigte, dass es sich nicht um einen Einzelfall aufgrund der sterisch anspruchsvollen Kohlenhydratreste handelt, sondern dass auch die bereits veröffentlichten Strukturen von *Larock et. al.* die Imidat-Struktur aufweisen. Auch die bei einigen Derivaten beobachteten 6-gliedrigen Strukturen gehen aus dem Angriff des Carbonylsauerstoffs auf die Dreifachbindung hervor und bilden 1*H*-Isochromen-1-imine. Durch DFT-Rechnungen konnten die experimentell gefundenen Daten untermauert werden: Betrachtet man die jeweiligen Übergangszustände, so sind sowohl für die Bildung des 5- wie auch des 6-Ringes die Energien für den jeweiligen O-Angriff niedriger als für den bisher postulierten Angriff des Stickstoffs. Vergleicht man jedoch die Bildung des 5- mit dem 6-gliedrigen Imidats, so ist die Energiedifferenz der Übergangszustände minimal (0.3 kcal/mol), sodass die Produktverteilung vom Lösungsmittel sowie vom verwendeten Elektrophil abhängt. Einen Hinweis darauf gibt die Umsetzung von *N*-Phenyl-2-(phenylethynyl)benzamid (**59**) mit Iodmonochlorid bzw. elementarem Iod. Während bei der Cyclisierung mit Iod bevorzugt der entsprechende 5-Ring entsteht (87:13, 5-Ring / 6-Ring), werden bei Iodmonochlorid als Elektrophil die beiden Imidate in nahezu gleichen Anteilen erhalten (56:44). Auch die Lösungsmittelwahl, wenn auch in geringen Maßen, nimmt Einfluss auf die Produktverteilung. Wechselt man von Dichlormethan zu Acetonitril, so verschiebt sich das Verhältniss zugunsten des Isobenzofuran-1(3*H*)-imins.

Versuche, das gewünschte Lactam durch Cyclisierung unter Gold-Katalyse mit Hilfe eines NHC-Liganden zu synthetisieren, führten ebenfalls zu den sauerstoffhaltigen Zyklen. Erst die Behandlung der *o*-Alkynylbenzamide mit 1*N* TBAF-Lösung ergab das Lactam **67a** (Abbildung 4.1). Bei 0 °C führt die Reaktion innerhalb von 10 Minuten zu einem 1:1 Produktgemisch, wobei das Nebenprodukt durch Isomerisierung der Doppelbindung

entsteht. Diese Reaktion lässt sich jedoch durch Arbeiten bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ nahezu vollständig unterdrücken und man erhält das gewünschte Produkt in 72%iger Ausbeute.

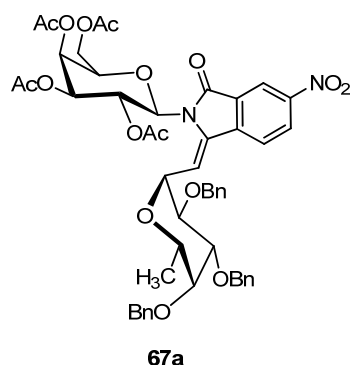
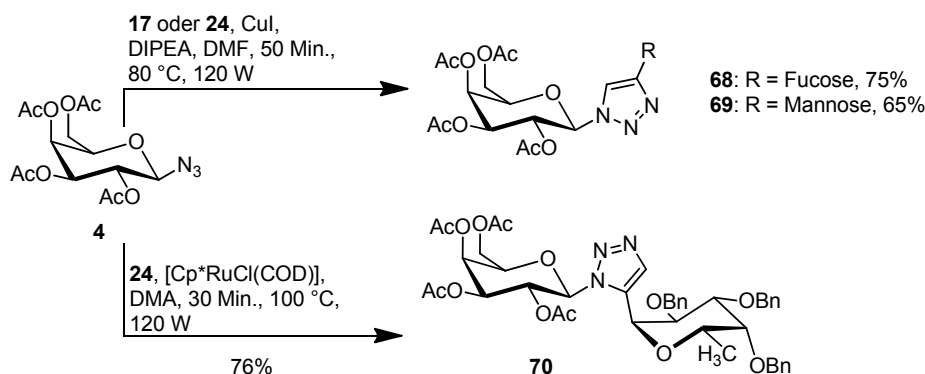


Abbildung 4.1: Struktur des gewünschten Isoindolin-1-ons **67a** durch Cyclisierung mit TBAF.

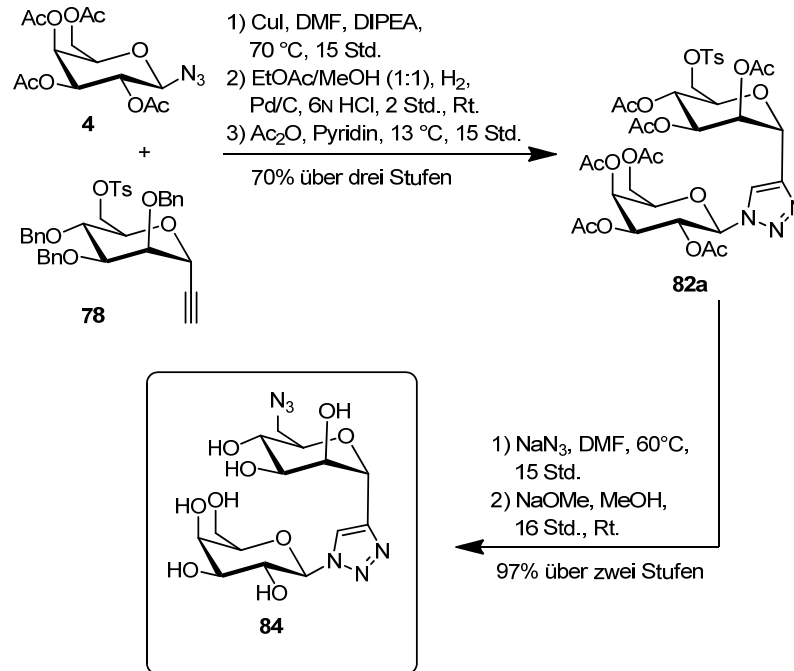
Im zweiten Synthesansatz wurde vom Galactosylazid **4** und wiederum den Acetylenen **17** und **24** ausgegangen. Während mit dem Fucosylacetylen sowohl die Synthese der 1,4- wie auch der 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazole gelang, erhielt man im Falle des Mannosylacetylen nur die 1,4-disubstituierten Derivate (Schema 4. 3).



Schema 4. 3: Darstellung der 1,4- und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazole.

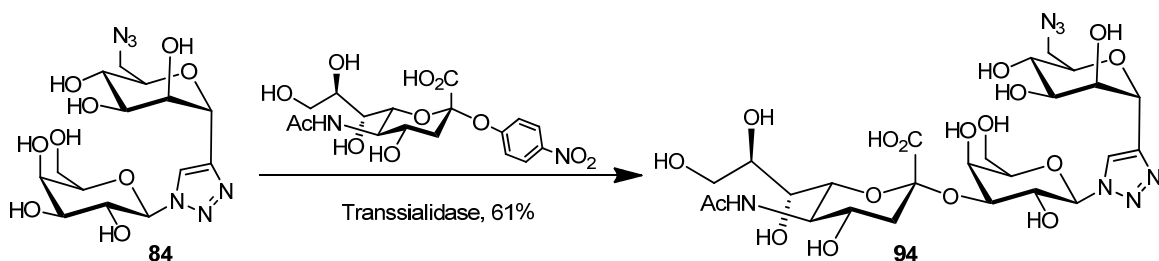
Um auch hier eine mögliche Verknüpfungsstelle zum Peptid in das Mimetikum einzubringen, sollte die 6-Position der Mannose in eine Azidfunktion umgewandelt werden. Dies gelang durch selektive Deblockierung der 6-Hydroxylgruppe und anschließender Umsetzung zum Tosylat im monosaccharidischen Baustein (**78**). Die kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zum Triazol **79** gelang in 75%iger Ausbeute, die anschließende Debenzylierung verlief quantitativ. Eine direkte Substitution des Tosylats durch das Azid war auf dieser Stufe nicht möglich, weshalb die freien OH-Gruppen zunächst acetyliert wurden. Bei Raumtemperatur entsteht neben der

gewünschten Verbindung **82a** auch das bicyclische Derivat **82b**, bei 13 °C kann jedoch das Produkt in einer Ausbeute von 93% erhalten werden. Die tosylierte Verbindung konnte nun in einer Substitutionsreaktion in das entsprechende Azid überführt werden, welches in einem letzten Schritt unter *Zemplén*-Bedingungen deblockiert wurde, sodass das Trisaccharid-Mimetikum **84** in 97%iger Ausbeute über die letzten beiden Stufen isoliert werden konnte (Schema 4. 4).



Schema 4. 4: Synthese des Trisaccharid-Mimetikums **84**.

Die enzymatische Elongation der vorliegenden Verbindung **84** konnte mit Hilfe der Sialyl-Transferase aus *Trypanosoma cruzi* realisiert werden (Schema 4. 5).



Schema 4. 5: Versuch zur Elongation zum Tetrasaccharid-Mimetikum.

Außerdem konnte das vollständig deblockierte Galactosylazid **25** erfolgreich mit dem Sialinsäuredonor **89** zum Disaccharid **90** umgesetzt werden. Dieser Baustein wurde im

Folgenden mit den Mannosyl- und Fucosylacetylenen in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zur Reaktion gebracht und lieferte die Tetrasaccharid-Analoga **92** und **105** in einer Ausbeute von 78% bzw. 6% (Abbildung 4.2).

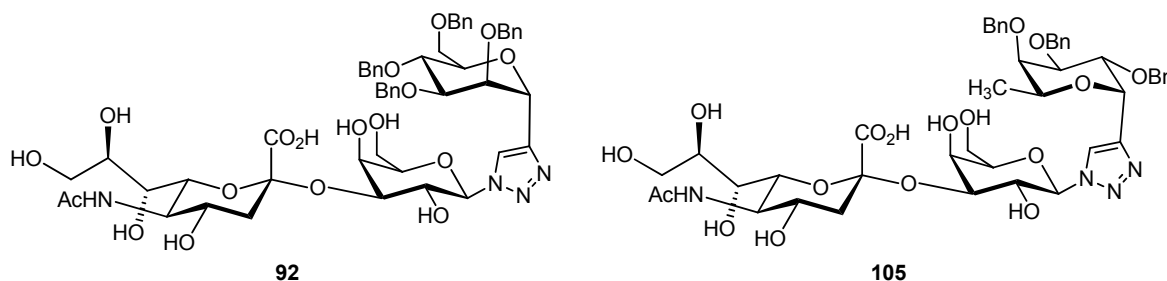
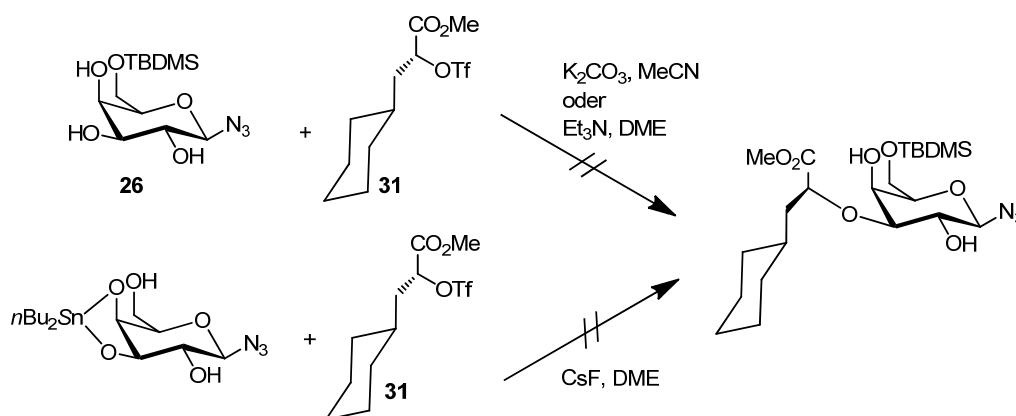


Abbildung 4.2: Strukturen der Tetrasaccharid-Analoga **92** und **105**.

Die Einführung der (*S*)-Cyclohexylmilchsäure (Schema 4. 6), die als Substitut für die Sialinsäure dienen sollte, führte bisher nicht zum Erfolg.



Schema 4. 6: Versuche zur Einführung der Cyclohexylmilchsäure.

Die dritte Syntheseroute befasste sich mit dem Aufbau di-C-glycosylierter Heterozyklen. Dazu wurde die unter *Barbier*-Bedingungen ablaufende Sm(II)-Iodid Kupplung gewählt. Nach der Synthese der benötigten Monosaccharide **100a/b** und **102** gelang die Kupplung bisher leider nur in sehr geringen Ausbeuten, sodass das Produkt nur mittels HPLC-MS nachgewiesen werden konnte (Abbildung 4.3). Um die Ausbeute zu erhöhen könnte einerseits die Reaktionszeit verlängert werden oder aber die Auswirkung von weiteren Additiven getestet werden. Allerdings war die Reaktion ohne zusätzliche Komplexbildner bis jetzt am erfolgreichsten. Eine weitere Anwendung der Methode könnte allerdings in der Anbindung der Sialinsäure liegen. *Linhardt et. al.* haben dazu bereits Arbeiten publiziert.^[240-241]

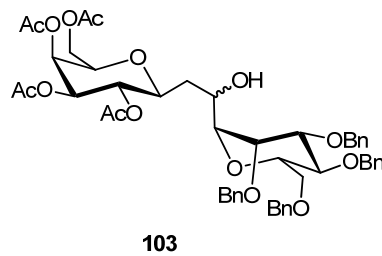


Abbildung 4.3: Das durch samariumvermittelte Kupplung erhaltene di-C-Glycosid **103**.

Um die azidfunktionalisierten Saccharid-Bausteine in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition an die Partiaalsequenz des Selektin-Liganden ESL-1 anzuknüpfen, wurde die natürliche Sequenz leicht abgewandelt. Hierfür wurde das nahe am *N*-Terminus befindliche Asparagin gegen die unnatürliche Aminosäure Propargylglycin ausgetauscht. Als Testreaktion wurde das Peptid mit dem peracetylierten Galactosylazid **4** umgesetzt, und das Produkt in 48%iger Ausbeute isoliert (Abbildung 4.4).

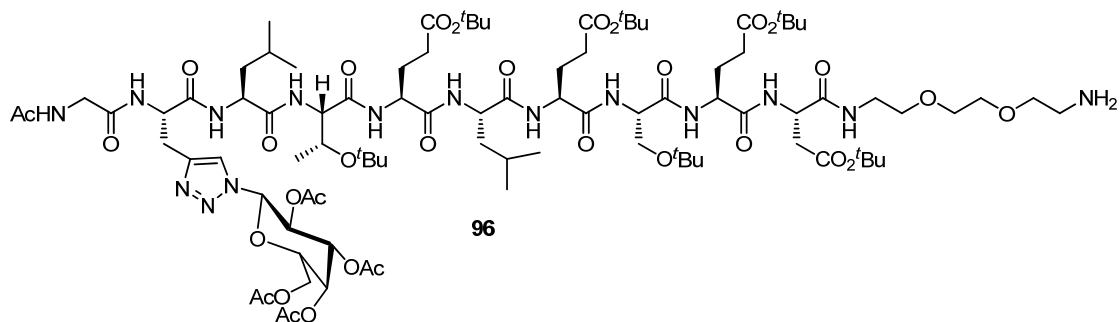


Abbildung 4.4: Struktur des Glycopeptids **96**.

Die Synthese des Glycopeptids **97** mit ESL-1 Partiaalsequenz gelang durch Reaktion des vollständig deblockierten Sialyl-Lewis^x-Mimetikums **94** mit dem modifizierten Decapeptid **95** in einer Ausbeute von 3.6% (Abbildung 4. 5).

Der am *C*-Terminus befindliche Linker könnte in Zukunft zum Aufbau dendrimerer Strukturen dienen und somit eine multivalente Präsentation des Glycopeptids ermöglichen.

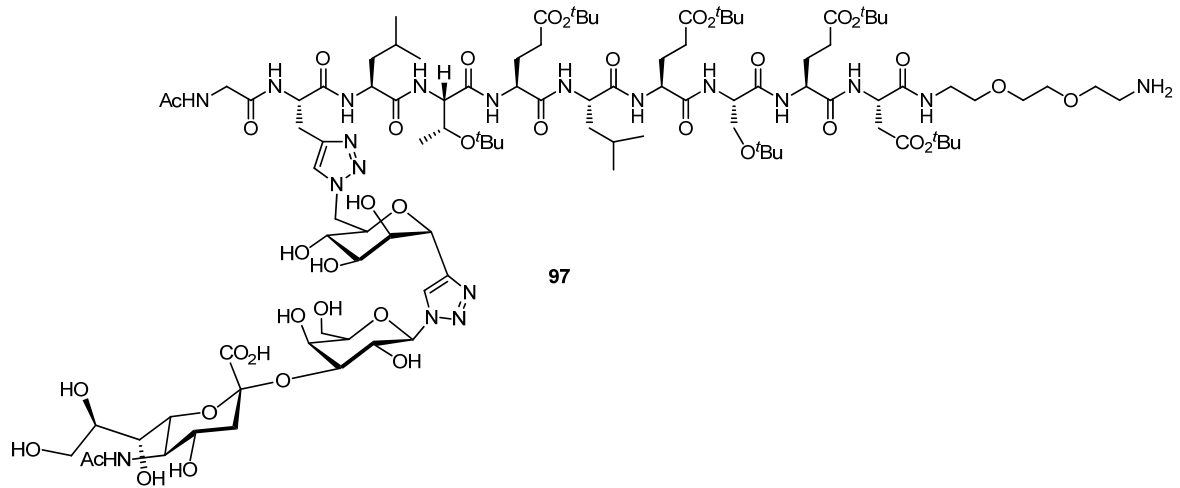


Abbildung 4. 5: Struktur des Glycopeptids **97** mit vollständig deblockiertem Tetrasaccharid-Analogon.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die elektrophile Cyclisierung von *o*-Alkynylbenzamidinen nach *Larock* nicht die wie in der Literatur beschriebenen Lactame liefert, sondern ein Angriff des Carbonylsauerstoffs zu den entsprechenden Isobenzofuran-1(3*H*)-imininen bzw. 1*H*-Isochromen-1-iminen führt. Außerdem gelang die Synthese eines vollständig deblockierten Sialyl-Lewis^X-Mimetikums und zweier teilweise deblockierter Tetrasaccharid-Analoga. Es konnten zwei Glycopeptide mit ESL-1 Partialsequenz erfolgreich durch 1,3-dipolare Cycloaddition dargestellt werden. Nach der vollständigen Deblockierung sollen diese Verbindungen im Rahmen von Bindungsstudien auf ihre Wirkung als Selektin-Liganden getestet werden.

Weiterhin wurden Versuche, di-*C*-Glycosiden durch samariumvermittelte Kupplung zu synthetisieren, unternommen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Methoden und Messgeräte

Lösungsmittel und Chemikalien

THF und Toluol wurden jeweils über Kalium und in Anwesenheit von Benzophenon unter Argon-Atmosphäre mehrere Stunden bis zur Blaufärbung zum Rückfluss erhitzt und dann destilliert. Dichlormethan und Triethylamin wurden jeweils unter Argon-Atmosphäre über Calciumhydrid getrocknet und anschließend destilliert. MeOH (p.a., $\geq 99.8\%$), Dichlormethan (p.a., $\geq 99.9\%$), Acetonitril (p.a., $\geq 99.5\%$) und DMF (Septumflasche über Molekularsieb 4 Å, $\geq 99.9\%$) wurden von der Firma *Sigma Aldrich* bezogen, EtOH (p.a., $\geq 99.9\%$) von der Firma *VWR*. Molekularsieb wurde durch Ausheizen im Ölpumpenvakuum mit einem Infrarotstrahler aktiviert. Ethylacetat (tech.) und Cyclohexan (tech.) wurden vor Verwendung über eine Kolonne destilliert. Alle anderen Chemikalien wurden (falls nicht anders vermerkt) kommerziell erworben und ohne vorhergehende Reinigung eingesetzt.

Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Die jeweiligen Versuche wurden in einer Discover-Mikrowelle der Firma *CEM* durchgeführt. Es wurden spezielle Gefäße mit folgenden Maßen verwendet (15 mL Volumen, Außendurchmesser 1.5 cm und 9 cm Länge) die mit druckbeständigen Septen verschlossen wurden. Die Kontrolle der Temperatur und des Drucks erfolgte vom Gerät durch externe Infrarot-Messung am Gefäßboden bzw. durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Druckbehälter. Temperatur, Leistung und Bestrahlungszeit sind bei den jeweiligen Versuchen mit angegeben.

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 Tauchreagenzien:

- „Zucker-Reagenz“:^[242] 1M ethanolische H₂SO₄/0.2 %ige ethanolische 3-Methoxyphenol-Lösung im Verhältnis 1:1
- „Seebach-Reagenz“:^[243] Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure 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.

- „Iod-Kammer“: In einem verschlossenen Gefäß wurde eine ca. 2 cm dicke Schicht Kieselgel mit elementarem Iod versetzt, sodass eine Sättigung mit Iod-Dämpfen gewährleistet war.

Die säulenchromatographische Reinigung wurde an Kieselgel (35–70 µm Korngröße) der Firma *Acros Organics* mit Hilfe von leichtem Stickstoffüberdruck durchgeführt. Analyse der Fraktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie. Die Laufmittelgemische sind als Verhältnisse der zusammengegebenen Volumina angegeben.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten aufgenommen:

- Universität Hamburg:
 - *Bruker* AMX 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR)
 - *Bruker* AV 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR)
 - *Bruker* DRX 500 (500 MHz ^1H -NMR und 125.8 MHz ^{13}C -NMR)
- Johannes Gutenberg-Universität Mainz:
 - *Bruker* AC 300 (300 MHz ^1H -NMR und 75.5 MHz ^{13}C -NMR)
 - *Bruker* Avance-II 400 (400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR)
 - *Bruker* ARX 400 (400 MHz ^1H -NMR)
 - *Bruker* Avance-III 600 (600 MHz ^1H -NMR und 150.9 MHz ^{13}C -NMR, mit einem 5 mm TCI CryoProbe-Probenkopf)

2D-Spektren wurden an der Universität Hamburg entweder am *Bruker* AMX 400, am *Bruker* AV 400 oder am *Bruker* DRX 500 aufgenommen. An der Universität Mainz wurden für die 2D-Analytik folgende Spektrometer verwendet: *Bruker* Avance-II 400 oder *Bruker* Avance-III 600 Spektrometer. Die ^{15}N -HMBC-Spektren wurden mit CH_3NO_2 (in DMSO-d_6) als externem Standard kalibriert und dann auf flüssigen Ammoniak referenziert (NO_2Me , $\delta = 379.8$ ppm).

Die NMR-Signale der Probe wurden auf das entsprechende Lösungsmittelsignal referenziert:^[244] CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm, $\delta = 77.16$ ppm), MeOH-d_4 ($\delta = 3.31$ ppm, 49.00 ppm), DMSO-d_6 ($\delta = 2.50$ ppm, 39.52 ppm), D_2O ($\delta = 4.79$ ppm).

Bestimmung der relativen 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 Spektrometer des Typs *Agilent* 1200 LC/MSD Trap XCT mit einer Kapillarspannung von 3500 V und bei einer Temp. von 350 °C gemessen. Die Proben wurden in Acetonitril/H₂O-Mischungen gelöst (*c* = 0.1 g/L) und über eine *Agilent* 1200 HPLC injiziert. Es wurde eine Ascentis Express C₈-Säule (2.7 μ, 3 cm x 2.1 mm) der Firma *Ascentis Analytics* mit Acetonitril/Wasser (80:20, Flussrate: 0.5 mL/min) verwendet.
- Hochaufgelöste ESI-Massenspektren (ESI-HRMS) wurden auf einem *Waters* Q-ToF-Ultima 3-Instrument mit Lockspray-Interface bei einer Kapillarspannung von 2900 V und einer Temp. von 100 °C an der Universität Mainz aufgenommen. Die Proben wurden in Acetonitril/H₂O-Mischungen gelöst (*c* = 0.01 g/L). Als externer Standard wurde für kleine Massen (*m/z* = 160–380) ein Trialkylamin-Standard verwendet, für größere Massen eine Mischung aus NaI und CsI. Die Konzentrationen betragen jeweils 0.01 g/L in Acetonitril.
- FD-Massenspektren wurden an der Universität Mainz auf einem Gerät der Firma *Finnigan* MAT 95 bei einer Spannung von 5000 V und einem Temperaturgradienten zwischen 100 °C und 300 °C gemessen.

Bei den Massenspektren ist der angegebene Wert für *m/z* derjenige des intensitätsstärksten Signals des Isotopenmusters.

HPLC-MS

Die HPLC-MS-Analysen wurden auf einer *Agilent* 1200 HPLC mit einem Ionenfallen-Massenspektrometer *Agilent* 1200 LC/MSD Trap XCT durchgeführt. Als Laufmittel dienen Wasser (Optima® LC/MS, *Fisher Scientific*, + 0.1 % HCOOH), ein Ammoniumbicarbonatpuffer (15mM, pH ≈ 8) in Wasser bzw. ein Ammoniumacetatpuffer (20 mM, pH ≈ 5) in Wasser sowie Acetonitril (pur, Optima® LC/MS, *Fisher Scientific*). Die durchgeführten Trennungen wurden auf folgenden Säulen der Firma *Supelco* Bellefonte (USA; Division of *Sigma-Aldrich* St. Louis, Missouri, USA) erreicht:

- *Ascentis Express C8*: 2.7 μ C₈, 3 cm x 2.1 mm, Flussrate: 0.5 mL/min
- *Ascentis Express C18*: 2.7 μ C₁₈, 3 cm x 2.1 mm, Flussrate: 0.5 mL/min

HPLC

Analytische HPLC wurde entweder mit einer *Knauer Maxi Star K 1000*-Gradienten-Pumpe, einem *Knauer 4-Kanal-Entgaser* sowie einem *Knauer Diodenarraydetektor DAD K2800* unter Verwendung der Software *ChromGate* der Firma *Knauer* (Berlin) durchgeführt, oder an einem LC-20 Gerät der Firma *Shimadzu*. Die Detektion der Produkte erfolgte bei $\lambda = 214$ nm, $\lambda = 254$ nm, bzw. $\lambda = 286$ nm. Es wurden folgende RP-Säulen benutzt:

- *Phenomenex Luna C18*: 5 μ C₁₈ (2), 250 x 4.6 mm, Flussrate: 1 mL/min
- *Grace Vydac 208TP C8*: 5 μ C₈, 250 x 4.6 mm, Flussrate: 1 mL/min
- *ACE C₁₈-PFP*: 3 μ C₁₈, 150 x 4.6 mm, Flussrate: 1 mL/min

Als Eluenten dienten Wasser/Acetonitril-Gemische (*Millipor/HiPerSolv Chromanorm*, *VWR*), gegebenenfalls unter Zusatz von 0.1 % Trifluoressigsäure, bei einer Flussrate von 1 mL/Min. Die verwendeten Gradienten sind im Anschluss an die jeweilige Synthesevorschrift der entsprechenden Verbindungen aufgeführt. Für die präparative HPLC wurden zwei *Knauer Ministar K500*-Pumpen in Hochdruckgradientenschaltung in Kombination mit einem variablen Wellenlängendetektor eingesetzt. Die Steuerung und Auswertung erfolgte mit der Software *ChromGate* der Firma *Knauer*. Die Detektion der Produkte erfolgte bei $\lambda = 214$ nm, $\lambda = 254$ nm, bzw. $\lambda = 286$ nm. Es wurde folgende Säule verwendet:

- *Phenomenex Luna C18*: 10 μ C₁₈ (2), 260 x 50.0 mm, Flussrate: 98 mL/min
- *ACE C₁₈-PFP*: 5 μ C₁₈-PFP, 150 x 30 mm, Flussrate: 38 mL/min

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden entweder auf einem *Bruker Vector 22* oder auf einem *Bruker Optics Tensor 27* (mit Diamant-ATR-Einheit) aufgenommen. Die Spektren wurden mit der Software *Opus 3.0* bzw. *6.5* ausgewertet. Bei der Auflistung der Banden wurden jeweils nur die 5 bis 15 stärksten Banden des Spektrums angegeben.

Drehwerte

Die spezifischen Drehwerte wurden in Hamburg auf einem *Krüss P8000* Polarimeter bei $\lambda = 589$ nm (Natrium D-Linie) oder in Mainz auf einem *Perkin-Elmer 241* Polarimeter bei $\lambda = 578$ nm und $\lambda = 546$ nm gemessen. In letzterem Fall wurde der Wert mit Hilfe der *Drude*-Gleichung auf die Natrium D-Linie extrapoliert. Die Temperaturen sind jeweils bei den entsprechenden Werten angegeben.

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Apparat nach Dr. Tottoli der Firma *Büchi* oder der Firma *Krüss* bestimmt und sind unkorrigiert.

Kristallstrukturanalyse

Die Kristallstrukturanalysen wurden an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz entweder auf einem Diffraktometer des Typs SMART CCD der Firma *Siemens* oder einem *STOE* IPDS 2T Diffraktometer bei Temp. zw. 25 °C und –100 °C durchgeführt. Die Strahlung wurde bei beiden Geräten durch einen Mo-K α Graphitmonochromator erzeugt. Die jeweiligen Abbildungen sind mit Hilfe der Software *Ortep-3*^[245] Version 2.02 erstellt worden. Die vollständigen Daten sind im Anhang A.2 zu finden.

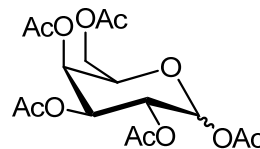
Alle mit „i. Vak.“ beschriebenen Destillationen wurden am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemp. von 40 °C durchgeführt.

5.2 Die Galactosebausteine

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-D-galactopyranos(2)

Modifizierte Darstellung nach *Luu*^[246]

D-(+)-Galactose (15.0 g, 83.3 mmol) wird in Pyridin (320 mL) gelöst bevor langsam und unter Rühren Essigsäureanhydrid (160 mL) zugetropft wird. Die Mischung wird mit katalytischen Mengen DMAP versetzt und weiter bei Raumtemp. gerührt. Nach 16 Std.



Tag wird die nun klare Lösung im Hochvakuum vom Lsgsm. befreit und der Rückstand noch drei Mal mit Toluol (je 20 mL) kodestilliert. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 1:1), es liegt als 3:1-Mischung aus α - zu β -Anomer vor, angegeben sind die Daten des α -Anomers.

Ausbeute: 29.2 g (74.9 mmol, 90%), farblose Kristalle, $R_f = 0.44$ (Tol/EE 3:2).

Schmelzbereich: 86.0–88.0 °, Lit.^[247]: 88.0–90.0 °C.

$[\alpha]_D^{22} = +91.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3), Lit.^[247]: $[\alpha]_D^{21} = +87.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ (390.34 g/mol) [390.12].

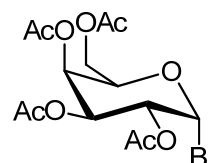
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.36 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.5$ Hz, H-1), 5.48 (pseudo-t, 1H, $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 1.3$ Hz, H-3), 5.32–5.31 (m, 2H, H-2, H-4), 4.32 (dt, 1H, $^3J_{4,5} = 0.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.7$ Hz, H-5), 4.09 (dd, 1H, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.7$ Hz, H-6a), 4.06 (dd, 1H, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.7$ Hz, H-6b), 2.15, 2.14, 2.02, 2.00, 1.98 (5x s, 5x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[247]

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid (3)

Modifizierte Darstellung nach *Davis*^[247]

Peracetylierte Galactose (**CS3**) (4.00 g, 10.2 mmol) wird in abs. DCM (10.0 mL) gelöst. Die Mischung wird auf 0 °C abgekühlt bevor innerhalb von einer Std. 33%ige HBr in Essigsäure (13.7 mL) zugetropft wird. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und die Reaktion wird weitere 12 Std. bei Raumtemp. gerührt. Die nun rote Lösung wird mit DCM (25 mL) verdünnt bevor sie auf Eiswasser (50 mL) gegossen wird. Die organische Phase wird



abgetrennt und je zwei Mal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. gewaschen (jeweils 30 mL), über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Rohausbeute: 4.13 g (10.0 mmol, 98%), gelbes Öl, $R_f = 0.56$ (Tol/EE 3:2).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_9$ (411.20 g/mol) [410.02].

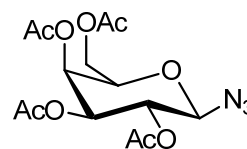
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.69 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 5.51 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.2$ Hz, H-4), 5.40 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.4$ Hz, H-3), 5.04 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 3.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.6$ Hz, H-2), 4.48 (t, 1H, $^3J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.6$ Hz, H-6a), 4.10 (dd, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.6$ Hz, H-6b), 2.14, 2.10, 2.05, 2.00 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[247]

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosylazid (4)

Darstellung nach der Vorschrift von *DeShong*^[248]

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid (**3**) (5.00 g, 12.2 mmol) wird in abs. THF (90 mL) gelöst. Zu der leicht gelben Lösung gibt man nun TMS-Azid (2.25 mL, 16.5 mmol, 1.4 Äq.) und anschließend 1M TBAF-Lsg. in THF (16.9 mL, 16.5 mmol, 1.4 Äq.).



Nach drei Std. ist die Reaktion beendet und es wird über *Hyflo*[®] abfiltriert. Das Filtrat wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lsgsm. anschließend i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

Ausbeute: 3.09 g (8.29 mmol, 68%, Lit.^[248]: 93%), farblose Kristalle, $R_f = 0.45$ (Tol/EE 3:2).

Schmelzbereich: 94.8–96.5 °C, Lit.^[249]: 95.0–97.0 °C.

$[\alpha]_D^{28} = -10.8$ (c = 1.00, CHCl_3), Lit.^[249]: $[\alpha]_D^{25} = -15.4$ (c = 1.00, CHCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9$ (373.32 g/mol) [373.11].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.41 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2.8$ Hz, H-4), 5.15 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.5$ Hz, H-2), 5.03 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.2$ Hz, H-3), 4.59 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 8.7$ Hz, H-1), 4.17–4.13 (m, 2H, H-6a/b), 4.01 (t, 1H, $^3J_{5,6} = 6.7$ Hz, H-5), 2.16, 2.08, 2.05, 1.98 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

ESI-MS: m/z (%) = 396.0 $[M+Na]^+$ (100).

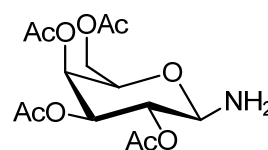
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2118, 1750, 1372, 1223, 1064.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[249]

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosylamin (5)

Darstellung nach der Vorschrift von *Shiozaki*^[250]

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosylazid (**4**) (5.00 g, 13.4 mmol) wird in einer 2:1 Mischung aus THF/EtOH (69.0 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird gründlich entgast bevor sie mit



20%igem $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (270 mg) versetzt wird und dann unter einer H_2 -Atmosphäre bei Raumtemp. 18 Std. gerührt wird. Nach dieser Zeit wird über *Hyflo*[®] abfiltriert und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Es wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.16 g (9.09 mmol; 68%), Lit.^[251]: 68%, farblose Kristalle, R_f = 0.13 (PE/EE 1:1).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_9$ (347.32 g/mol) [347.12].

Schmelzbereich: 122.5–125.7 °C (aus EtOH); Lit.^[251]: 134–136 °C (aus MeOH)

$[\alpha]_D^{22} = +29.2$ (c = 1.00, MeOH); Lit.^[251]: $[\alpha]_D^{23} = +29.5$ (c = 1.00, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.40 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 2.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.1$ Hz, H-4), 5.08–4.99 (m, 2H, H-2, H-3), 4.16 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 8.5$ Hz, H-1), 4.10 (d, 2H, $^3J_{5,6} = 6.7$ Hz, H-6a/b), 3.89 (dt, 1H, $^3J_{4,5} = 1.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.7$ Hz, H-5), 2.15, 2.08, 2.05, 1.98 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

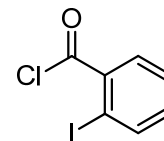
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.6, 170.4 (2C), 170.2 (4x $\text{C}=\text{O}^{\text{Acetyl}}$), 88.5 (C-1), 71.6, 71.5, 70.0, 67.8 (C-2, C-3, C-4, C-5), 61.9 (C-6), 21.0, 20.9, 20.8, 20.7 (4x $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

ESI-MS: m/z (%) = 370.1 $[M+Na]^+$ (52).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[251]

***o*-Iodbenzoesäurechlorid (7)**^[252]

Thionylchlorid (20 mL) wird auf 40 °C erwärmt. Nun gibt man unter Rühren und Argon-Atmosphäre portionsweise *o*-Iodbenzoesäure (2.90 g, 11.7 mmol) hinzu und erhitzt zum Rückfluss. Nach 15 Std. wird das überschüssige Thionylchlorid im Ölpumpenvakuum abdestilliert. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.



Ausbeute: 2.96 g (11.1 mmol, 95%), Lit.: 87%, leicht gelbliche Kristalle.

C₇H₄ClIO (266.46 g/mol) [265.89].

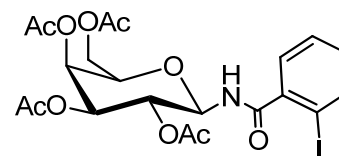
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.06 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, H-6), 8.03 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 7.9 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.1 Hz, H-3), 7.50 (dt, 1H, ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.1 Hz, H-5), 7.25 (dt, 1H, ³J_{3,4} = ³J_{4,5} = 7.9 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, H-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[252]

2-Iod-N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-benzamid (8)

Nach einer Methode von *Meldal*^[253]

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosylamin (**5**) (213 mg, 0.61 mmol) wird in abs. THF (4.00 mL) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man *N*-Ethylmorpholin (0.08 mL, 0.64 mmol, 1.05



Äq.) und lässt die Mischung 10 Minuten rühren. *o*-Iodbenzoesäurechlorid (**7**) (168 mg, 0.63 mmol, 1.03 Äq.) wird in abs. THF (1.00 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor obige Mischung langsam zugetropft wird. Nach ca. der Hälfte der Zugabe wird die Reaktionsmischung trüb und es fällt ein weißer Feststoff aus (*N*-Ethylmorpholin-Hydrochlorid). Nach beendeter Zugabe wird die Mischung noch 30 Minuten bei 0 °C nachgerührt. Es wird vom Hydrochlorid abfiltriert, mit THF nachgewaschen und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe einer Filtriersäule an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: EE/CyH 3:1).

Ausbeute: 315 mg (0.55 mmol, 90%), leicht gelblicher Feststoff, nach Kristallisation aus Methanol: farblose Kristalle, R_f = 0.47 (EE/CyH 2:1).

Schmelzbereich: 181.5–185.0 °C.

$[\alpha]_D^{28} = +24.5$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₂₁H₂₄INO₁₀ (577.32 g/mol) [577.04].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 9.38 (d, 1H, ³J_{NH,1} = 9.4 Hz, NH), 7.88 (dd, 1H, ⁴J_{4,6} = 1.3 Hz, ³J_{5,6} = 7.7 Hz, H-6), 7.44 (dd, 1H, ⁴J_{3,5} = 1.6 Hz, ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = 7.7 Hz, H-5), 7.22 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 7.6 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.6 Hz, H-3), 7.18 (dt, 1H, ³J_{3,4} = 7.6 Hz, ³J_{4,5} = 7.7 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.3 Hz, H-4), 5.52 (pseudo-t, 1H, ³J_{NH,1} = 9.4 Hz, H-1^{gal}), 5.33 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.9 Hz, ³J_{3,4} = 3.6 Hz, H-3^{gal}), 5.30 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.6 Hz, ³J_{4,5} = 0.9 Hz, H-4^{gal}), 5.13 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.4 Hz, ³J_{2,3} = 9.9 Hz, H-2^{gal}), 4.39 (td, 1H, ³J_{4,5} = 0.9 Hz, ³J_{5,6} = 6.5 Hz, H-5^{gal}), 4.05 (d, 2H, ³J_{5,6} = 6.5 Hz, H-6a/b^{gal}), 2.10, 2.03, 2.01, 1.92 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171.4, 170.5, 170.1, 169.9 (4x C=O^{Acetyl}), 169.1 (C=O^{Amid}), 140.7 (C-2), 140.5 (C-3), 131.9 (C-4), 128.2 (C-5), 127.7 (C-6), 92.2 (C-2), 78.9 (C-1^{gal}), 72.7 (C-5^{gal}), 71.1 (C-3^{gal}), 68.5 (C-2^{gal}), 67.3 (C-4^{gal}), 61.1 (C-6^{gal}), 21.3, 20.8, 20.7, 20.5 (4x CH₃^{Acetyl}).

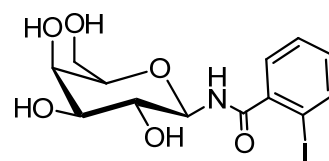
ESI-MS: m/z (%) = 578.0 [M+H]⁺ (100), 600.0 [M+Na]⁺ (87). ESI-HRMS: berechnet für [C₂₁H₂₄INO₁₀+Na]⁺: m/z = 600.0343, gefunden: 600.0356.

IR (atr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3313, 1740, 1683, 1585, 1530, 1430, 1367, 1215, 1044, 734.

2-Iod-N-(β-D-galactopyranosyl)-benzamid (37)

Nach einer modifizierten Methode von *Vicent*^[254]

Das Benzamid **8** (801 mg, 1.39 mmol) wird in MeOH p.a. (90 mL) gelöst und anschließend mit 30%iger NaOMe-Lsg. in MeOH der pH-Wert auf 10.5 eingestellt und die Lösung 15 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird saurer



Ionentauscher Aberlyst 15[®] zugegeben und die Mischung wird ca. 30 Min. gerührt. Dann wird vom Ionentauscher abfiltriert und mit MeOH (50 mL) nachgewaschen. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt wobei das Produkt auskristallisiert und keine weitere Reinigung nötig ist.

Ausbeute: 563 mg (1.38 mmol, 99%), farblose Kristalle, R_f = 0.22 (Laufmittel: CHCl₃/MeOH/AcOH 5:1:0.1).

Schmelzbereich: 183.5–184.0 °C.

$$[\alpha]_D^{28} = +20.3 \text{ (c = 1.00, MeOH).}$$

C₁₃H₁₆I₂O₆ (409.17 g/mol) [409.00].

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 7.92 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 7.8 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.0 Hz, H-6), 7.49 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 7.6 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.8 Hz, H-3), 7.44 (ddd, 1H, ³J_{3,4} = 7.6 Hz, ³J_{4,5} = 7.3 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.0 Hz, H-4), 7.17 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 7.3 Hz, ³J_{5,6} = 7.8 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.8 Hz, H-5), 5.03 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.8 Hz, H-1^{gal}), 3.93 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.1 Hz, ³J_{4,5} = 0.8 Hz, H-4^{gal}), 3.79–3.61 (m, 4H, H-2^{gal}, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}), 3.57 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, ³J_{3,4} = 3.1 Hz, H-3^{gal}).

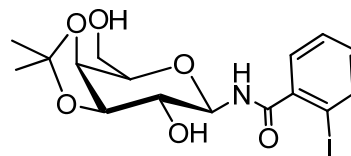
¹³C-NMR (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 171.4 (C=O), 143.2 (C-1), 141.1 (C-6), 132.3 (C-5), 129.4 (C-4), 129.1 (C-3), 93.0 (C-2), 82.0 (C-1^{gal}), 78.4 (C-3^{gal}), 75.9 (C-5^{gal}), 71.4 (C-4^{gal}), 70.5 (C-2^{gal}), 62.5 (C-6^{gal}).

ESI-MS: m/z (%) = 409.9 [M+H]⁺ (54), 431.9 [M+Na]⁺ (50).

2-Iod-N-(3,4-O-isopropyliden-β-D-galactopyranosyl)-benzamid (38)

Aus *Methods in Carbohydrate Chemistry*^[255]

Das vollständig deblockierte Amid **37** (100.6 mg, 0.25 mmol) wird in Aceton p.a. (3 mL) suspendiert, bevor Kupfer(II)-sulfat (95.0 mg, 0.63 mmol, 2.5 Äq.) und konz. H₂SO₄ (1.3 µL) zugegeben werden. Es wird 15 Std. bei



Raumtemp. gerührt, anschließend wird die Reaktionslösung über Hyflo® abfiltriert und gründlich mit Aceton nachgewaschen. Das Filtrat wird mit festem Kaliumhydroxid neutralisiert, die Mischung erneut filtriert und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: EE/EtOH 15:1).

Ausbeute: 112 mg (0.25 mmol, quant.), farbloses Öl, R_f = 0.49 (CHCl₃/MeOH/AcOH 5:1:0.1).

$$[\alpha]_D^{28} = +22.8 \text{ (c = 1.00, MeOH).}$$

C₁₆H₂₀I₂O₆ (449.24 g/mol) [449.03].

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 7.91 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ⁴J_{4,6} = 0.7 Hz, H-6), 7.47–7.44 (m, 2H, H-3, H-4), 7.17 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 7.0 Hz, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ⁴J_{3,5} = 2.1 Hz, H-5), 5.03 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.4 Hz, H-1^{gal}), 4.30 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 5.5 Hz, ³J_{4,5} = 2.1 Hz, H-4^{gal}), 4.13 (dd,

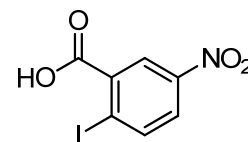
^1H , $^3J_{2,3} = 7.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.5$ Hz, H-3^{gal}), 4.03 (td, 1H, $^3J_{4,5} = 2.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.2$ Hz, H-5^{gal}), 3.81–3.72 (m, 2H, H-6a/b^{gal}), 3.62 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 7.2$ Hz, H-2^{gal}), 1.49, 1.35 (2x s, 2x 3H, CH₃).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, MeOH-*d*₄), δ (ppm): 171.3 (C=O), 143.1 (C-1), 141.1 (C-6), 132.3 (C-5), 129.4 (C-4), 129.1 (C-3), 110.9 (Cq^{isopropyl}), 92.9 (C-2), 81.2 (C-3^{gal}), 80.9 (C-1^{gal}), 76.5 (C-5^{gal}), 75.2 (C-4^{gal}), 72.9 (C-2^{gal}), 62.5 (C-6^{gal}), 28.4, 26.5 (2x CH₃^{isopropyl}).

ESI-MS: m/z (%) = 450.0 [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₁₆H₂₀INO₆+Na]⁺: m/z = 472.0233, gefunden: 472.0234.

2-Iod-5-nitrobenzoesäure (43)^[256]

Bei 70 °C wird in einer 0.5 M NaOH-Lsg. (40.0 mL) 2-Amino-5-nitrobenzoesäure (4.00 g, 21.9 mmol) gelöst. Das Ölbad wird (8.00 mL) hinzugegeben. Die entstehende Suspension wird auf 0 °C abgekühlt bevor man langsam NaNO₂ (1.52 g, 21.9 mmol) gelöst in



H₂O (20 mL) hinzufügt. Die Mischung wird weitere 30 Min. bei dieser Temp. gerührt, dann wird Kaliumiodid (7.20 g, 43.9 mmol, 2 Äq.), ebenfalls gelöst in H₂O (20 mL), hinzugegeben. Die Suspension wird 1 Std. bei 0 °C und weitere 12 Std. bei Raumtemp. gerührt. Das entstandene Produkt wird über eine Fritte abgesaugt und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 6.64 g (21.8 mmol, quant., Lit.^[256]: 85%), gelber Feststoff, $R_f = 0.41$ (EE/CyH 4:1 + 0.1% HOAc).

Schmelzbereich: 189.0–193.9 °C, Lit.^[257]: 189.0–192.0 °C.

C₇H₄INO₄ (293.02 g/mol) [292.92].

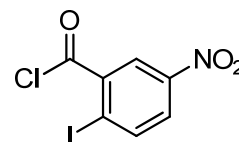
^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.82 (d, 1H, $^4J_{6,4} = 2.7$ Hz, H-6), 8.29 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, H-3), 8.03 (dd, 1H, $^3J_{4,3} = 8.6$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.7$ Hz, H-4).

ESI-MS: m/z (%) = 291.8 [M – H][–] (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[256-257]

2-Iod-5-nitrobenzoesäurechlorid (44)Darstellung nach *Duffault* ^[252]

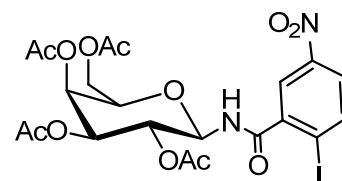
Thionylchlorid (6 mL) wird in einem frisch ausgeheizten Kolben unter Argon Atmosphäre auf 40 °C erwärmt. Nun wird 2-Iod-5-nitrobenzoesäure (**43**) (1.00 g, 3.42 mmol) zugegeben und die Mischung auf 70 °C erhitzt. Bei dieser Temp. wird weitere 15 Std.



gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Wasserstrahlvakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung und Analytik in die nächste Stufe eingesetzt.

2-Iod-5-nitro-N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-benzamid (45)Darstellung nach der Methode von *Meldal* ^[253]

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosylamin (**5**) (1.01 g, 2.91 mmol) wird in abs. THF (20 mL) gelöst. Man fügt *N*-Ethylmorpholin (0.46 mL, 3.63 mmol, 1.3 Äq.) hinzu und rührt die Lsg. 15 Min. bei Raumtemp. Das rohe Säurechlorid (**44**) wird in abs. THF (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt.



Nun wird die Amin-Lsg. zu dem Säurechlorid getropft und die Mischung noch 30 Min. bei 0 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird die Kühlung entfernt. Sobald die Reaktion auf Raumtemp. erwärmt ist wird über Celit® vom Amin-Hydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 3:1 → 2:1).

Ausbeute: 1.58 g (2.54 mmol, 87%), hellgelber Schaum, $R_f = 0.49$ (EE/CyH 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = +16.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_{12}$ (622.32 g/mol) [622.02].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.15 (d, 1H, $^4J_{4,6} = 2.6$ Hz, H-6), 8.11 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 8.7$ Hz, H-3), 7.96 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 8.7$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.6$ Hz, H-4), 6.76 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},1} = 9.0$ Hz, NH), 5.48 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2.3$ Hz, H-4^{gal}), 5.41 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,\text{NH}} = 9.0$ Hz, H-1^{gal}), 5.22–5.15 (m, 2H, H-2^{gal}, H-3^{gal}), 4.19–4.10 (m, 3H, H-6a/b^{gal}, H-5^{gal}), 2.15, 2.14, 2.06, 2.01 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171.7, 170.5, 170.1, 169.9 (4x $\text{C}=\text{O}^{\text{Acetyl}}$), 167.2 ($\text{C}=\text{O}^{\text{Amid}}$), 147.9 (C-5), 142.1 (C-1), 141.8 (C-3), 125.8 (C-4), 122.5 (C-6), 100.9 (C-2), 78.9 (C-1 $^{\text{gal}}$), 72.7 (C-5 $^{\text{gal}}$), 70.8 (C-3 $^{\text{gal}}$), 68.5 (C-2 $^{\text{gal}}$), 67.1 (C-4 $^{\text{gal}}$), 61.1 (C-6 $^{\text{gal}}$), 21.3, 20.8, 20.7, 20.6 (4x $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

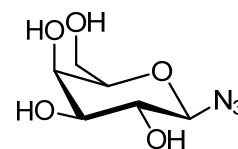
ESI-MS: m/z (%) = 623.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (95), 645.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100) ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_{12}+\text{Na}]^+$: m/z = 645.0193, gefunden: 645.0204.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3021, 1747, 1694, 1526, 1368, 1351, 1214, 1053, 745.

β -D-Galactopyranosylazid (25)

Modifizierte Darstellung nach *Vicent*^[254]

Galactosylazid **4** (2.18 g, 5.84 mmol) wird in MeOH p.a. (70 mL) gelöst. Nun wird mit 30%iger NaOMe-Lsg. in MeOH der pH-Wert auf 10.5 eingestellt und die Lösung 15 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird saurer Ionentauscher Aberlyst 15[®] zugegeben und die Mischung wird ca. 30 Min. gerührt. Dann wird vom Ionentauscher abfiltriert und mit MeOH (50 mL) nachgewaschen. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt wobei das Produkt auskristallisiert und keine weitere Reinigung nötig ist.



Ausbeute: 1.20 g (quant., Lit.^[254]: 91%), farblose Kristalle, R_f = 0.19 (Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 5:1:0.1).

Schmelzbereich: 150.5–153.5 °C, Lit.^[258]: 152.0–153.0 °C.

$[\alpha]_D^{22} = +5.3$ ($c = 1.00$, MeOH), Lit.^[258]: $[\alpha]_D = +7.8$ ($c = 1.00$, H_2O).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (205.17 g/mol) [205.07].

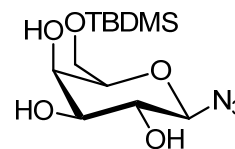
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH), δ (ppm): 4.47 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 8.2$ Hz, H-1), 3.90–3.89 (m, 1H, H-4), 3.80 (dd, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.9$ Hz, H-6a), 3.74 (dd, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.1$ Hz, H-6b), 3.66–3.63 (m, 1H, H-5), 3.56–3.49 (m, 2H, H-2, H-3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[258]

6-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)- β -D-galactopyranosylazid (26)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Boto* und *Hernández*^[259]

Das Azid **25** (667 mg, 3.25 mmol) wird in abs. DMF (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander werden Imidazol (345 mg, 5.20 mmol, 1.6 Äq.) und TBDMS-Cl (613 mg, 4.06 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und man rührt noch 10 Min. bei 0 °C bevor die Kühlung entfernt wird. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemp. wird die Reaktionslösung auf kaltes H₂O (20 mL) gegossen und die wässrige Phase mit EtOAc (3x je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: EE/EtOH 20:1).



Ausbeute: 915 mg (2.86 mmol, 88%), farbloser Schaum, $R_f = 0.52$ (Laufmittel: CHCl₃/MeOH/AcOH 5:1:0.1).

$[\alpha]_D^{22} = -28.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

C₁₂H₂₅N₃O₅Si (319.43 g/mol) [319.16].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4.52 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.4 Hz, H-1), 4.05 (d, 1H, ³J_{3,4} = 2.8 Hz, H-4), 3.92 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J_{5,6a} = 5.0 Hz, H-6a), 3.87 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, H-6b), 3.65 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 8.4 Hz, ³J_{2,3} = 9.3 Hz, H-2), 3.60–3.53 (m, 2H, H-3, H-5), 0.89 (s, 9H, ^tBu), 0.09 (2x s, 6H, 2x CH₃).

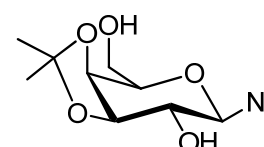
¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 90.8 (C-1), 76.5 (C-5), 74.0 (C-3), 71.0 (C-2), 69.4 (C-4), 62.9 (C-6), 25.9 (3x CH₃^{tBu}), 18.4 (Cq-^tBu), -5.3 (2x CH₃).

ESI-MS: m/z (%) = 342.2 [M+Na]⁺ (100), 661.3 [2M+Na]⁺ (90) ESI-HRMS: berechnet für [C₁₂H₂₅N₃O₅Si+Na]⁺: $m/z = 342.1461$, gefunden: 342.1455.

3,4-O-Isopropyliden- β -D-Galactopyranosylazid (39)

Nach einer Method von *Toyokuni*^[260]

Das vollständig deblockierte Azid **25** (2.24 g, 10.9 mmol) wird in 2,2-Dimethoxypropan (18 mL) suspendiert und mit kat. Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 40 Min Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung mit Triethylamin (2 mL) versetzt und das Lsgsm. i.



Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen und mit wenigen Tropfen 50%iger TFA in Dichlormethan versetzt. Nach einer Stunde wird erneut mit Triethylamin (2 mL) gequencht und anschließend das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: EE/CyH 8:1).

Ausbeute: 1.99 g (8.11 mmol, 74%, Lit.^[260]:70%), farblose Kristalle, $R_f = 0.55$ (Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 5:1:0.1).

Schmelzbereich: 111–113.5 °C, Lit.^[261]: 113.5–114 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +33.3$ (c = 1.00, MeOH).

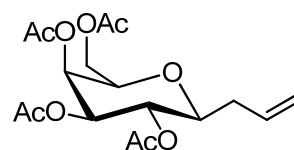
$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (245.23 g/mol) [245.10 g/mol].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 4.45 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 8.7$ Hz, H-1), 4.23 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 5.5$ Hz, $^3J_{4,5} = 2.1$ Hz, H-4), 4.05 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 7.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.5$ Hz, H-3), 3.96 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 2.1$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.0$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.2$ Hz, H-5), 3.81–3.73 (m, 2H, H-6a/b), 3.37 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 7.2$ Hz, H-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[261]

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-propen (101)^[262]

Das Bromid **3** (110 mg, 0.27 mmol) wird in abs. THF (1.45 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird das Allylmagnesiumbromid (2.93 mL einer 1M Lösung in Diethylether, 2.93 mmol, 11 Äq.) zugetropft und nach beendeter



Zugabe noch ca. 15 Min. bei tiefer Temp. gerührt bevor das Kältebad entfernt wird. Sobald sich die Mischung auf Raumtemp. erwärmt hat wird H_2O (5.20 mL) und konz. Essigsäure (1.00 mL) zugegeben. Es wird mit Diethylether gewaschen (3x je 5 mL) und die wässrige Phase anschließend i. Vak. eingengt. Der gelbe Rückstand wird in einer 1:1 Mischung aus Pyridin und Essigsäureanhydrid (je 25 mL) gelöst und mit katalytischen Mengen DMAP versetzt. Nach 15 Std. Rühren bei Raumtemp. wird das Lsgsm. im Hochvakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc (25 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) und ges. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 1:1).

Ausbeute: 66.4 mg (0.18 mmol, 67%, Lit.^[262]:60%), farblose Kristalle, $R_f = 0.44$ (Laufmittel: CyH/EE 1:1).

Schmelzbereich: 48–51 °C, Lit.^[263]: 49–52 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +14.9$ (c = 1.20, CHCl₃), Lit.^[263]: $[\alpha]_D^{23} = +6.6$ (c = 0.40, CHCl₃).

C₁₇H₂₄O₉ (372.37 g/mol) [372.14 g/mol].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.82 (dddd, 1H, ³J_{3a,2} = 3.6 Hz, ³J_{3b,2} = 6.6 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.4 Hz, ³J_{2,1trans} = 17.1 Hz, H-2), 5.40 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, ³J_{4,5} = 1.0 Hz, H-4^{gal}), 5.11 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.7 Hz, ³J_{2,3} = 9.9 Hz, H-2^{gal}), 5.10–5.05 (m, 2H, H-1_{cis/trans}), 5.00 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.9 Hz, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, H-3^{gal}), 4.13 (dd, 1H, ²J = 11.4 Hz, ³J_{5,6a} = 6.7 Hz, H-6a^{gal}), 4.05 (dd, 1H, ²J = 11.4 Hz, ³J_{5,6b} = 6.6 Hz, H-6b^{gal}), 3.84 (td, 1H, ³J_{4,5} = 1.0 Hz, ³J_{5,6} = 6.7 Hz, H-5^{gal}), 3.46 (dt, 1H, ³J_{1,2} = 9.7 Hz, ³J_{1,1gal} = 6.0 Hz, H-1^{gal}), 2.32–2.28 (m, 2H, H-3a/b), 2.14, 2.03, 2.02, 1.96 (4x s, 3H, CH₃^{Acetyl}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.6, 170.5, 170.4 169.9 (4x C=O^{Acetyl}), 133.4 (CH=CH₂), 117.5 (CH=C₂H₂), 77.9, 74.2, 72.3, 69.4, 67.8 (C-1^{gal}, C-2^{gal}, C-3^{gal}, C-4^{gal}, C-5^{gal}), 61.7 (C-6^{gal}), 36.2 (C-1), 20.9, 20.8, 20.8, 20.7 (4x CH₃^{Acetyl}).

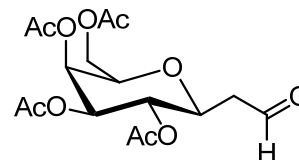
FAB-MS: m/z (%) = 373.2 [M+H]⁺ (60).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[262-263]

2-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-acetaldehyd (102)

Nach der Methode von Ben^[264]

Das C-Allylgalactosid **101** (57 mg, 0.15 mmol) wird in abs. DCM (4 mL) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Nun wird solange Ozon eingeleitet bis die Lösung die dunkelblaue Farbe behält. Das überschüssige Ozon wird zunächst mit O₂ dann mit Argon ausgetrieben. Bei tiefer Temp. wird PPh₃ (98.0 mg, 0.38 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Mischung langsam auf Raumtemp. aufgetaut und dann noch 3 Std. nachgerührt bevor das Lsgsm. i. Vak. entfernt wird. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 2:1→1:1).



Ausbeute: 58.1 mg (0.15 mmol, quant, Lit.^[264]: 83%), farbloses Öl, $R_f = 0.51$ (Laufmittel: EE/CyH 3:2).

$C_{16}H_{22}O_{10}$ (374.34 g/mol) [374.12].

$[\alpha]_D^{25} = +2.1$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.75 (t, 1H, $^3J_{1,2} = 1.8$ Hz, H-1), 5.43 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-4^{gal}), 5.14 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2^{gal}), 5.05 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3^{gal}), 4.08–4.05 (m, 2H, H-6a/b^{gal}), 3.99 (ddd, 1H, $^3J_{1,2} = 9.7$ Hz, $^3J_{1,2a} = 8.1$ Hz, $^3J_{1,2b} = 3.7$ Hz, H-1^{gal}), 3.93 (td, 1H, $^3J_{4,5} = 1.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.4$ Hz, H-5^{gal}), 2.74 (ddd, 1H, $^2J = 16.9$ Hz, $^3J_{1,2a} = 8.1$ Hz, $^3J_{2a,2} = 1.8$ Hz, H-2a), 2.57 (ddd, 1H, $^2J = 16.9$ Hz, $^3J_{1,2b} = 3.7$ Hz, $^3J_{2b,2} = 1.8$ Hz, H-2b), 2.15, 2.03, 2.03, 1.96 (4x s, 3H, CH_3^{Acetyl}).

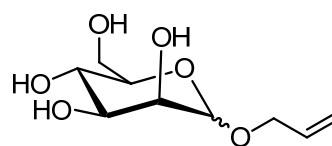
^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 198.8 ($C=O^{Aldehyd}$), 170.6, 170.3, 170.2, 170.0 (4x $C=O^{Acetyl}$), 74.4, 73.3, 71.8, 68.8, 67.6 (C-1^{gal}, C-2^{gal}, C-3^{gal}, C-4^{mgal}, C-5^{gal}), 61.5 (C-6^{gal}), 45.6 (C-2), 20.9, 20.8, 20.8, 20.7 (4x CH_3^{Acetyl}).

FAB-MS: m/z (%) = 315.1 $[M-OAc]^{++}$ (100). *ESI-HRMS:* berechnet für $[C_{16}H_{22}O_{10}+Na]^+$: $m/z = 397.1111$, gefunden: 397.1127.

5.3 Die Mannosebausteine

1-O-Allyl-D-mannopyranose (10)^[265]

Zu Allylalkohol (127 mL) wird bei 0 °C portionsweise Acetylchlorid (9.95 mL, 0.14 mmol) gegeben, anschließend wird das Eisbad entfernt und die Mischung erwärmt sich auf Raumtemperatur. Nun wird nach und nach D-(+)-Mannose (10.0 g, 55.5 mmol) der Mischung zugefügt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktion zum Rückfluss (70 °C) erhitzt, wobei sich die gesamte Mannose löst. Nach ca. 2.5 Std. wird die Temp. auf 40 °C reduziert und die Reaktion weitere 15 Std. gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die Mischung mit festem $NaHCO_3$ neutralisiert und über *Hyflo*[®] filtriert. Es wird gründlich mit Toluol (50 mL) nachgewaschen. Das Lsgsm. wird anschließend im Hochvakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: EE/EtOH 20:1). Das Produkt liegt als 3:1 Mischung aus α - und β -Anomer vor, angegeben sind die NMR-Daten für das α -Anomer.



Ausbeute: 10.6 g (48.23 mmol, 87%), gelbes Öl, $R_f = 0.22$ ($CHCl_3/MeOH/AcOH$ 5:1:0.1).

$C_9H_{16}O_6$ (220.22 g/mol) [220.09].

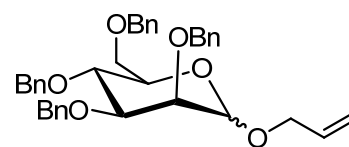
1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 5.87 (ddd, 1H, $^3J_{1,2} = 6.0$ Hz, $^3J_{2,3cis} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,3trans} = 18.7$ Hz, H-2), 5.27 (d, 1H, $^3J_{2,3trans} = 18.7$ Hz, H-3_{trans}), 5.18 (d, 1H, $^3J_{2,3cis} = 10.5$ Hz, H-3_{cis}), 4.86 (s, 1H, H-1^{man}), 4.61 (bs, 4H, OH), 4.16–4.11 (m, 1H, H-1a), 3.99–3.75 (m, 4H, H-1b, H-2^{man}, H-5^{man}, H-6a^{man}), 3.85 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, H-4^{man}), 3.76 (d, 1H, $^2J = 11.2$ Hz, H-6b^{man}), 3.53 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, H-3^{man}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[266]

1-O-Allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-mannopyranose (11)

Nach einer Vorschrift von *Gutjahr*^[267]

In abs. DMF (130 mL) wird 1-O-Allyl-D-mannopyranosid (**10**) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nun wird portionsweise eine 60%ige Dispersion von NaH in Mineralöl (8.40 g, 208 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und es wird so lange gerührt bis keine H₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist. Die Mischung wird erneut auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (25.0 mL, 208 mmol, 6.0 Äq.) zugetropft. Anschließend wird die Kühlung entfernt und noch 15 Std. bei Raumtemp. gerührt. Das Lsgsm. wird im Hochvakuum entfernt und es wird noch drei Mal mit Toluol (je 20 mL) kodestilliert. Der so erhaltene Rückstand wird in DCM (80.0 mL) aufgenommen, die organische Phase drei Mal mit H₂O (je 35.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 20:1). Das Produkt liegt als 8:1 Mischung aus α : β vor, angegeben sind die NMR-Daten für das α -Anomer.



Ausbeute: 12.7 g (21.9 mmol, 63%, Lit.^[267]: 77%), gelbliches Öl, $R_f = 0.66$ (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

$C_{37}H_{40}O_6$ (580.71 g/mol) [580.28].

1H -NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.40–7.27 (m, 17H, Ph), 7.18–7.16 (m, 3H, Ph), 5.85 (dddd, 1H, $^3J_{2,3trans} = 16.9$ Hz, $^3J_{2,3cis} = 10.9$ Hz, $^3J_{1a,2} = 5.3$ Hz, $^3J_{1b,2} = 5.0$ Hz, H-2), 5.22 (dd, 1H, $^3J_{2,3trans} = 17.0$ Hz, $^4J_{1,3trans} = 1.5$ Hz, H-3_{trans}), 5.16 (dd, 1H, $^3J_{2,3cis} = 10.9$ Hz, $^4J_{1,3cis} = 1.3$ Hz, H-3_{cis}), 4.94 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.9$ Hz, H-1^{man}), 4.89 (d, 1H, $^2J = 10.6$ Hz, CH₂-Ph), 4.77 (d, 1H, $^2J = 12.4$ Hz, CH₂-Ph), 4.73 (d, 1H, $^2J = 12.5$ Hz, CH₂-Ph), 4.69 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, CH₂-Ph), 4.64 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.57 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, CH₂-Ph), 4.52 (d, 1H,

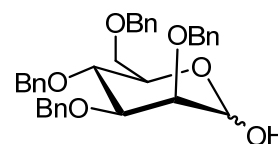
$^2J = 10.6$ Hz, CH₂-Ph), 4.17 (ddt, 1H, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J_{1,2} = 5.0$ Hz, $^4J_{1a,3trans} = 1.5$ Hz, H-1a), 4.02 (pseudo-t, 1H, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.9$ Hz, H-4^{man}), 3.98–3.93 (m, 2H, H-1b, H-3^{man}), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 1.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.0$ Hz, H-2^{man}), 3.84–3.80 (m, 3H, H-5^{man}, H-6a/b).

^{13}C -NMR(100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.6, 138.5, 138.5, 138.4 (4x Cq-Ph), 133.9 (C-2), 128.6, 128.5 (2C), 128.4 (4C), 128.1 (2C), 127.9 (4C), 127.8, 127.7 (5C), 127.6 (C-Ph), 117.3 (C-3), 97.2 (C-1^{Man}), 80.3 (C-3^{Man}), 75.3 (CH₂-Ph), 75.0 (C-4^{Man}), 74.7 (C-2^{Man}), 73.4 (CH₂-Ph), 72.7, 72.2 (2x CH₂-Ph), 71.9 (C-5^{Man}), 69.3 (C-6^{Man}), 67.9 (C-1). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[268]

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranose (12)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Schmidt*^[269]

1-O-Allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-mannopyranosid (**11**) (2.00 g, 3.44 mmol) wird in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol/EtOH/H₂O (20:10:1, 65 mL) suspendiert. Man erhitzt auf 70 °C, wobei sich das gesamte Edukt löst. Nun gibt man *Wilkinson*-Katalysator (Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium(I)) (200 mg, 0.22 mmol, 0.06 Äq.) hinzu und erhitzt weiter auf 95 °C. Bei dieser Temperatur wird 15 Std. gerührt, bevor man auf Raumtemp. abkühlen lässt und vom Katalysator über *Hyflo*[®] abfiltriert. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt, der Rückstand noch zwei Mal mit Tol/EtOH (5:1) kodestilliert. Das erhaltene Öl wird in DCM (50 mL) aufgenommen und je zwei Mal mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Der Rückstand wird in THF (65 mL) gelöst und nacheinander mit NaHCO₃ (1.10 g, 12.9 mmol, 3.8 Äq.) gelöst in H₂O (38 mL) und Iod (2.10 g, 8.60 mmol, 2.5 Äq.) gelöst in derselben Menge Wasser, versetzt. Nach 1 Std. wird die Reaktionslösung mit H₂O (50 mL) und EtOAc (50 mL) verdünnt und mit so viel festem Natriumdisulfit versetzt bis sich die Lösung entfärbt. Die organische Phase wird abgetrennt und drei Mal mit ges. NaHCO₃-Lsg. (je 25 mL) und zwei Mal mit ges. NaCl-Lsg. (je 25 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Flash-Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 6:1). Das Produkt liegt als 3:1 Mischung aus α - und β -Anomer vor, angegeben sind die NMR-Daten für das α -Anomer.



Ausbeute: 1.37 g (2.53 mmol, 74%), leicht gelbliches Öl, $R_f = 0.12$ (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

C₃₄H₃₆O₆ (540.65 g/mol) [540.25].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.38–7.27 (m, 18H, Ph), 7.18–7.16 (m, 2H, Ph), 5.26 (bs, 1H, H-1), 4.89 (d, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.75–4.72 (m, 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.63 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.58–4.56 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.50 (d, 1H, $^2J = 10.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.01–4.06 (m, 1H, H-5), 3.97 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 2.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3), 3.88 (t, 1H, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 9.3$ Hz, H-4), 3.81 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 2.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.9$ Hz, H-2), 3.78–3.69 (m, 2H, H-6a/b).

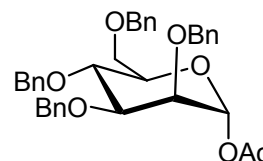
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 138.7, 138.6, 138.4, 138.3 (4x Cq-Ph), 128.9, 128.7 (4C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.9 (5C), 128.0 (4C), 127.9 (2C) (C-Ph), 93.0 (C-1), 75.4, 73.5, 72.9 72.4 (4x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 79.9, 75.2, 75.0, 71.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 69.8 (C-6).

ESI-MS: m/z (%) = 563.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[268]

1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranose (15)^[270]

Eine Lösung von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranosid (**12**) (1.63 g, 3.01 mmol) in Pyridin (8.5 mL) wird auf 0 °C abgekühlt und nacheinander mit Essigsäureanhydrid (8.5 mL) und DMAP (1.50 mg) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und die Mischung bei Raumtemp. 15 Std. gerührt. Das Lsgsm. wird im Hochvakuum entfernt und der Rückstand noch drei Mal mit Toluol (je 5 mL) kodestilliert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 3:1).



Ausbeute: 1.60 g (2.76 mmol, 92%, Lit.^[270]: 98%), gelbes Öl, $R_f = 0.56$ (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{28} = +29.9$ (c = 1.00, CHCl_3), Lit.^[270]: $[\alpha]_D^{25} = +28.8$ (c = 1.00, CHCl_3).

$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (582.68 g/mol) [582.26].

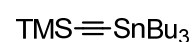
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.43–7.17 (m, 20H, Ph), 6.23 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 2.0$ Hz, H-1), 4.90 (d, 1H, $^2J = 10.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.79 (d, 1H, $^2J = 12.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4.74 (d, 1H, $^2J = 12.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.67 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.60–4.50 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.09 (pseudo-t, 1H, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-4), 3.86 (dd, 2H, $^3J_{2,3} = 3.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3, H-5), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{5,6a} = 4.6$ Hz, $^2J_{6a,6b} = 11.0$ Hz, H-6a), 3.75 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 2.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.2$ Hz, H-2), 3.72 (dd, 1H, $^3J_{5,6b} = 1.8$ Hz, $^2J_{6a,6b} = 11.0$ Hz, H-6b), 2.02 (s, 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 169.1 ($\text{C}=\text{O}^{\text{Acetyl}}$), 138.4, 138.3 (2C), 138.0 (4x Cq-Ph), 128.5 (2C), 128.2 (5C), 128.1 (4C), 127.9 (5C), 127.7 (4C) (C-Ph), 92.1 (C-1), 79.3, 75.4, 72.6, 72.3 (4x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 74.6, 74.4, 73.7, 73.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 69.1 (C-6), 21.2 ($\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

ESI-MS: m/z (%) = 605.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (62).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[270]

(Tri-*n*-butylstannyl)(trimethylsilyl)acetylen (14)^[271]



Eine 1.6M Lösung von *n*-BuLi in THF (6.75 mL, 10.8 mmol, 1.02 Äq.) wird auf -78°C gekühlt. Man löst TMS-Acetylen (1.56 mL, 10.9 mmol, 1.03 Äq.) in abs. THF (40.0 mL) und gibt dieses unter Rühren zu der *n*-BuLi-Lösung hinzu. Man lässt die Mischung innerhalb von einer halben Stunde auf 0°C erwärmen, kühlt sie erneut auf -78°C und gibt dann langsam Tributylzinnchlorid (2.85 mL, 10.5 mmol) gelöst in abs. THF (20 mL) hinzu. Die Reaktionsmischung wird noch eine halbe Stunde bei dieser Temp. gerührt, dann wird die Kühlung entfernt und man lässt 16 Std. bei Raumtemp. rühren. Die Reaktion wird mit dest. Wasser (20 mL) abgebrochen und anschließend drei Mal mit Diethylether (je 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organ. Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt ist eine leicht gelbe Flüssigkeit, die durch Destillation gereinigt wird.

Ausbeute: 3.95 g (10.2 mmol, 97%, Lit.: 90%), farblose Flüssigkeit, $R_f = 0.75$ (Laufmittel: CyH/EE 4:3).

Siedepunkt: 72°C (9×10^{-3} mbar), Lit.^[271]: $134\text{--}137^\circ\text{C}$ (8 mmHg).

$\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{SiSn}$ (387.26 g/mol) [388.16].

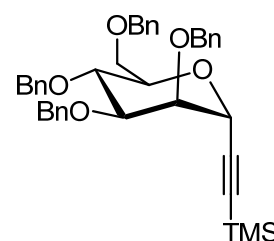
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.64–1.47 (m, 6H, H-1^{*n*Bu}), 1.40–1.26 (m, 6H, H-2^{*n*Bu}), 1.09–0.94 (m, 6H, H-3^{*n*Bu}), 0.93–0.85 (m, 9H, H-4^{*n*Bu}), 0.16 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 119.0 ($\text{Si-C}\equiv\text{C-Sn}$), 113.3 ($\text{Si-C}\equiv\text{C-Sn}$); 29.0, (3x C-2^{*n*Bu}), 27.0 (3x C-3^{*n*Bu}); 13.8 (3x C-1^{*n*Bu}), 11.3 (3x C-4^{*n*Bu}), 0.41 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[271]

1-Trimethylsilyl-2-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**16**)^[272]

Eine Lösung aus 1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosid (**15**) (300 mg, 0.51 mmol) in abs. DCM (6.00 mL) wird eine Std. über frisch ausgeheiztem Molsieb 4 Å gerührt. Nun gibt man (Tri-*n*-butylstannyl)(trimethylsilyl)acetylen (**14**) (317 mg, 0.82 mmol, 1.6 Äq.) gelöst in abs. DCM (1.00 mL) hinzu und rührt nochmals 15 Minuten bevor TMSOTf (0.17 mL, 0.92 mmol, 1.8



Äq.) hinzugegeben wird. Nach 30 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von Et₃N (3 mL) abgebrochen. Man filtriert über *Hyflo*[®] und wäscht gründlich mit DCM (20 mL) nach. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt und der zweiphasige, gelb-braune Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Tol/EE 90:1).

Ausbeute: 190 mg (0.31 mmol, 60%, Lit.^[272]: 90%), farbloses Öl, R_f = 0.83 (Laufmittel: Tol/EE 8:1).

$[\alpha]_D^{28} = +37.2$ (c = 1.00, CHCl₃), Lit.^[273]: $[\alpha]_D^{20} = +45.8$ (c = 3.17, CHCl₃).

C₃₉H₄₄O₅Si (620.85 g/mol) [620.29].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.43–7.27 (m, 18H, Ph), 7.20–7.16 (m, 2H, Ph), 4.90 (d, 1H, ²J = 10.6 Hz, CH₂-Ph), 4.83 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.9 Hz, H-1), 4.76 (d, 1H, ²J = 12.9 Hz, CH₂-Ph), 4.68 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, CH₂-Ph), 4.66 (d, 1H, ²J = 12.5 Hz, CH₂-Ph), 4.63 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.58–4.53 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.02–3.90 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.84–3.80 (m, 2H, H-2, H-6a), 3.74 (dd, 1H, ²J_{6a,6b} = 11.0 Hz, ³J_{5,6b} = 1.8 Hz, H-6b), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

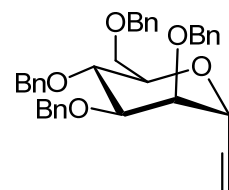
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.6, 138.5, 138.3 (4x Cq-Ph), 128.5 (2C), 128.4 (4C), 128.3 (5C), 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.7 (4C), 127.6 (C-Ph), 80.2 (C≡C-TMS), 80.1 (C≡C-TMS), 77.4 (C-1), 77.0, 75.1, 74.8, 66.8, (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.5, 73.5, 72.2, 72.0 (4x CH₂-Ph), 69.4 (C-6), 0.42, 0.16, 0.07 (3x Si(CH₃)₃).

FD-MS: m/z (%) = 620.7 [M]⁺ (60).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[272]

2-C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**17**)^[272]

1-Trimethylsilyl-2-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**16**) (338 mg, 0.54 mmol) wird in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH/DCM (5:1, 18 mL) gelöst und mit einer 1N NaOH-Lsg. (0.90 mL) versetzt. Die Mischung wird 15 Std. bei Raumtemp. gerührt bevor mit 1N HCl-Lsg. neutralisiert wird und die organischen Lsgsm. i. Vak. entfernt werden. Der Rückstand wird in EtOAc (15 mL) gelöst und zwei Mal mit H₂O (je 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird noch einmal mit DCM (10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und anschließend i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Tol/EE 30:1).



Ausbeute: 254 mg (0.46 mmol, 85%, Lit.^[272]: 95%), farbloses Öl, $R_f = 0.57$ (Laufmittel: Tol/EE 8:1).

$[\alpha]_D^{28} = +21.7$ ($c = 1.00$, CHCl₃), Lit.^[274]: $[\alpha]_D^{30} = +22.7$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

C₃₆H₃₆O₅ (548.67 g/mol) [548.26].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.41–7.27 (m, 18H, Ph), 7.19–7.16 (m, 2H, Ph), 4.89 (d, 1H, ²J = 10.7 Hz, CH₂-Ph), 4.83 (t, 1H, ³J_{1,2} = ⁴J_{1,Alkin} = 2.3 Hz, H-1), 4.76 (d, 1H, ²J = 12.5 Hz, CH₂-Ph), 4.69–4.65 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.63 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂-Ph), 4.60 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂-Ph), 4.57–4.53 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.05 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 2.9 Hz, ³J_{3,4} = 9.6 Hz, H-3), 4.01–3.96 (m, 2H, H-4, H-5), 3.85 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 2.3 Hz, ³J_{2,3} = 2.9 Hz, H-2), 3.82–3.79 (m, 1H, H-6a), 3.74 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J_{5,6b} = 1.8 Hz, H-6b), 2.51 (d, 1H, ⁴J_{1,Alkin} = 2.2 Hz, H-Alkin).

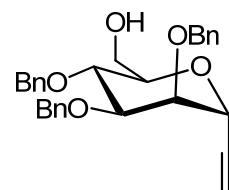
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.5, 138.4 (2C), 138.1 (4x Cq-Ph), 128.5, 128.4 (2C), 128.2 (5C), 128.0 (4C), 127.9 (2C), 127.8 (4C), 127.6 (2C) (C-Ph), 80.3 (C≡C-H), 78.8 (C-1), 77.6 (C≡C-H), 76.4, 74.9, 74.9, 66.1, (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.4, 73.5, 72.3, 72.0 (4x CH₂-Ph), 69.3 (C-6).

FD-MS: m/z (%) = 548.5 [M]⁺ (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[272, 274]

2-C-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (73)^[201]

Das Acetylen **17** (1.20 g, 2.19 mmol) wird in einer 2:1 Mischung aus Essigsäureanhydrid und Essigsäure (30 mL) gelöst. Nun wird das ZnCl₂ (3.00 g, 25.4 mmol, 12 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion 15 Std. in einer Argon-Atmosphäre gerührt. Es wird mit EtOAc (30 mL) verdünnt und 2x mit H₂O (je 10 mL) und 1x mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL)



gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das so erhaltene acetylierte Produkt wird in abs. MeOH (40 mL) gelöst und mit einer 5.4M NaOMe-Lsg. in MeOH (0.24 mL) versetzt. Nach einer Std. Rühren unter Argon wird mit EtOAc (20 mL) verdünnt und die organische Phase mit H₂O (2x je 10 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgsm. i. Vak. entfernt und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Flash-Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

Ausbeute: 835 mg (1.82 mmol, 83%, Lit.^[201]: 87%), farbloser, amorpher Feststoff, R_f = 0.38 (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{23} = +21.3$ (c = 1.00, CHCl₃), Lit.^[201]: $[\alpha]_D = +27.7$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₂₉H₃₀O₅ (458.55 g/mol) [458.21].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.34–7.29 (m, 15H, Ph), 4.96 (d, 1H, ²J = 10.8 Hz, CH₂-Ph), 4.76 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = ⁴J_{1,Alkin} = 2.3 Hz, H-1), 4.72 (br s, 2H, CH₂-Ph), 4.67 (d, 1H, ²J = 10.8 Hz, CH₂-Ph), 4.66 (d, 1H, ²J = 11.7 Hz, CH₂-Ph), 4.62 (d, 1H, ²J = 11.7 Hz, CH₂-Ph), 4.06 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 2.9 Hz, ³J_{3,4} = 9.4 Hz, H-3), 3.97 (pseudo-t, 1H, ³J_{3,4} = ³J_{4,5} = 9.4 Hz, H-4), 3.89–3.78 (m, 4H, H-2, H-5, H-6a/b), 2.53 (d, 1H, ⁴J_{1,Alkin} = 2.3 Hz, H-Alkin).

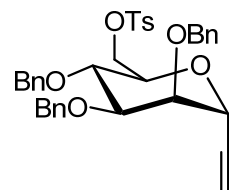
¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.4, 138.3, 137.9 (Cq-Ph), 128.6, 128.5 (2C), 128.3 (4C), 128.0 (4C), 127.9 (3C), 127.8 (C-Ph), 80.3 (C-3), 78.5 (C≡C-H), 77.7 (C≡C-H), 76.5, 75.5 (C-2, C-5), 75.2 (CH₂-Ph), 74.8 (C-4), 72.4, 72.3 (2x CH₂-Ph), 66.5 (C-1), 62.5 (C-6).

FD-MS: m/z (%) = 459.5 [M]⁺ (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[201]

2-C-(2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-*p*-toluolsulfonyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (78)^[275]

Der Alkohol **73** (735 mg, 1.60 mmol) wird in abs. DCM (3 mL) gelöst. Unter Argon werden nacheinander Et₃N (0.33 mL, 2.40 mmol, 1.5 Äq.) und Tosylchlorid (470 mg, 2.40 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktion 15 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird mit DCM (5 mL) verdünnt und die organische Phase zunächst mit H₂O (2x je 5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 8:1).



Ausbeute: 787 mg (1.28 mmol, 80%, Lit.^[275]: 64%), farblose Kristalle, R_f = 0.53 (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

Schmelzbereich: 63.0–64.3 °C, Lit.^[275]: Öl.

$[\alpha]_D^{23} = +16.7$ (c = 1.00, CDCl₃), Lit.^[275]: $[\alpha]_D = +35.1$ (c = 1.10, CHCl₃).

C₃₆H₃₆O₇S (612.73 g/mol) [612.22].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.80–7.77 (m, 2H, Ts), 7.38–7.21 (m, 17H, 2x Ts, 15x Ph), 4.90 (d, 1H, ²J = 10.6 Hz, CH₂-Ph), 4.70 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = ⁴J_{1,Alkin} = 2.5 Hz, H-1), 4.69 (d, 1H, ²J = 12.6 Hz, CH₂-Ph), 4.64 (d, 1H, ²J = 12.6 Hz, CH₂-Ph), 4.58 (br s, 2H, CH₂-Ph), 4.50 (d, 1H, ²J = 10.6 Hz, CH₂-Ph), 4.30 (dd, 1H, ³J_{5,6a} = 4.4 Hz, ²J = 10.6 Hz, H-6a), 4.28 (dd, 1H, ³J_{5,6b} = 2.2 Hz, ²J = 10.6 Hz, H-6b), 4.00 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 2.8 Hz, ³J_{3,4} = 9.2 Hz, H-3), 3.94 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 9.6 Hz, ³J_{5,6a} = 4.4 Hz, ³J_{5,6b} = 2.2 Hz, H-5), 3.97 (pseudo-t, 1H, ³J_{3,4} = 9.2 Hz, ³J_{4,5} = 9.6 Hz, H-4), 3.79 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 2.6 Hz, ³J_{2,3} = 2.8 Hz, H-2), 2.49 (d, 1H, ⁴J_{1,Alkin} = 2.4 Hz, H-Alkin), 2.40 (s, 3H, CH₃^{Ts}).

¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144.8 (C-1^{Ts}), 138.1, 138.1, 137.9 (Cq-Ph), 133.1 (C-4^{Ts}), 129.9 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (5C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.9 (6C) (C-Ph, C-2^{Ts}, C-3^{Ts}), 80.1 (C-3), 78.2 (C≡C-H), 77.9 (C≡C-H), 76.1, 73.9 (C-2, C-4), 75.4 (CH₂-Ph), 72.9 (C-5), 72.2, 72.0 (2x CH₂-Ph), 69.0 (C-6), 66.0 (C-1), 21.8 (CH₃^{Ts}).

ESI-MS: m/z (%) = 1247.47 [2M+Na]⁺ (100), 635.22 [M+Na]⁺ (50). *ESI-HRMS*: berechnet für [C₃₆H₃₆O₇S+Na]⁺: m/z = 635.2079, gefunden: 635.2058.

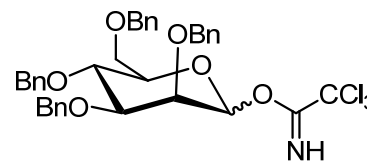
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[275]

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α/β -D-mannopyranosyltrichloracetimidat (98)^[276]

Tetrabenzylmannopyranose **12** (4.26 g, 7.88 mmol) wird in abs. DCM (10 mL) gelöst und zu in ebenfalls abs. DCM (6 mL) suspendiertem K₂CO₃ (4.72 g, 44.1 mmol) gegeben.

Die Mischung wird 30 Min. unter Argon gerührt bevor

Trichloracetimidat (4.77 mL, 47.6 mmol) zugetropft wird. Die Reaktion wird weitere 6 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird über Celite® abfiltriert und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

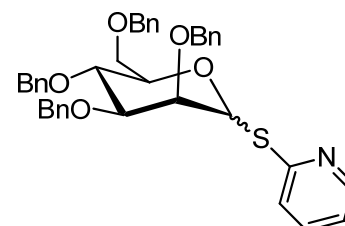


Rohausbeute: 3.33 g (4.86 mmol, 90%, Lit.^[276]: 65% reines β -Anomer), leicht gelbes Öl, R_f = 0.44 (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α,β -D-mannopyranosyl-2-pyridyl-sulfid (99)^[231, 277]

Das rohe Trichloracetimidat **98** (3.33 g, 4.86 mmol) wird in abs. DCM (200 mL) gelöst. 2-Mercaptopyridin (975 mg, 8.75 mmol, 1.8 Äq.) wird ebenfalls in abs. DCM (180 mL) gelöst und die Lösung zu obiger hinzugefügt. Die Mischung wird auf -15 °C gekühlt bevor BF₃·Et₂O (0.19 mL, 1.62 mmol,

34 mol%) zugetropft wird. Es wird 1 Std. bei dieser Temp. gerührt, dann wird die Kühlung entfernt und weitere 15 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung mit NaHCO₃-Lsg. (3x je 100 mL) gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Flash-Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 9:1). Dabei werden die beiden entstandenen Anomere voneinander getrennt (α : β 1:0.8).



Ausbeute: α -Anomer: 2.22 g (3.52 mmol, 41%, Lit.^[231]: 43%), farbloses Öl, R_f = 0.28 (Laufmittel: CyH/EE 5:1). β -Anomer: 1.81 g (2.85 mmol, 33%, Lit.^[231]: 54%), farbloses Öl, R_f = 0.17 (Laufmittel: CyH/EE 5:1).

α -Anomer: $[\alpha]_D^{23} = +58.3$ (c = 1.00, CHCl₃).

β -Anomer: $[\alpha]_D^{23} = -30.3$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₃₉H₃₉NO₅S (633.79 g/mol) [633.25].

α -Anomer:

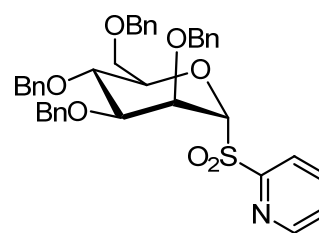
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.46 (bd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.2$ Hz, H-6^{Py}), 7.48 (dt, 1H, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 7.7$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.0$ Hz, H-4^{Py}), 7.43–7.27 (m, 19H, Ph, Py), 7.21–7.19 (m, 2H, Ph), 7.06 (m, 1H, H-5^{Py}), 6.50 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.8$ Hz, H-1^{man}), 4.92 (d, 1H, $^2J = 10.6$ Hz, CH₂-Ph), 4.86 (d, 1H, $^2J = 12.4$ Hz, CH₂-Ph), 4.72 (d, 1H, $^2J = 12.4$ Hz, CH₂-Ph), 4.65 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂-Ph), 4.57 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.55 (d, 1H, $^2J = 10.6$ Hz, CH₂-Ph), 4.48 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂-Ph), 4.12 (pseudo-t, 1H, $^3J_{3,4} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-4^{man}), 4.08–4.04 (m, 2H, H-5^{man}, H-2^{man}), 3.88 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 2.9$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.1$ Hz, H-3^{man}), 3.84 (dd, 1H, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J_{5,6a} = 4.8$ Hz, H-6a^{man}), 3.73 (dd, 1H, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J_{5,6b} = 1.6$ Hz, H-6b^{man}). $^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 156 (C-2^{Py}), 149.7 (C-6^{Py}), 138.6, 138.5, 138.3, 138.2 (4x Cq-Ph), 136.8 (C-4^{Py}), 128.5 (2C), 128.4 (3C), 128.3 (2C), 128.1 (3C), 128.0 (3C), 127.9 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 127.5 (2C), 123.9 (C-Ph, C-3^{Py}), 120.8 (C-5^{Py}), 81.9 (C-3^{man}), 80.4 (C-1^{man}), 76.6 (C-5^{man}), 75.4 (CH₂-Ph), 74.8 (C-2^{man}), 74.5 (C-4^{man}), 73.4, 72.0, 71.8 (3x CH₂-Ph), 69.2 (C-6^{man}).

 β -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.43–8.41 (ddd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.8$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.7$ Hz, H-6^{Py}), 7.51–7.49 (m, 2H, Ph), 7.46–7.44 (dt, 1H, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 7.5$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.8$ Hz, H-4^{Py}), 7.39–7.28 (m, 15H, Ph, Py), 7.25–7.22 (m, 4H, Ph), 7.02 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 7.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz, $^3J_{3,5} = 1.0$ Hz, H-5^{Py}), 5.64 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 0.9$ Hz, H-1^{man}), 5.07 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH₂-Ph), 4.92 (d, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, CH₂-Ph), 4.88 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH₂-Ph), 4.79 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, CH₂-Ph), 4.74 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, CH₂-Ph), 4.62 (d, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, CH₂-Ph), 4.59 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, CH₂-Ph), 4.51 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, CH₂-Ph), 4.20 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 0.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.8$ Hz, H-2^{man}), 4.01 (pseudo-t, 1H, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-4^{man}), 3.84 (dd, 1H, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J_{5,6a} = 1.8$ Hz, H-6a^{man}), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 2.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, H-3^{man}), 3.75 (dd, 1H, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.8$ Hz, H-6b^{man}), 3.67 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 9.6$ Hz, $^3J_{5,6a} = 1.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.8$ Hz, H-5^{man}). $^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.6 (C-2^{Py}), 149.4 (C-6^{Py}), 138.6, 138.4, 138.4, 138.2 (4x Cq-Ph), 136.7 (C-4^{Py}), 128.6 (2C), 128.4 (3C), 128.3 (2C), 128.3 (3C), 128.2 (3C), 128.1, 127.9 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 127.4, 123.3 (C-Ph, C-3^{Py}), 120.5 (C-5^{Py}), 84.4 (C-3^{man}), 83.3 (C-1^{man}), 80.4 (C-5^{man}), 77.6 (C-2^{man}), 75.2 (CH₂-Ph), 75.1 (CH₂-Ph), 74.9 (C-4^{man}), 73.4, 72.6 (2x CH₂-Ph), 69.6 (C-6^{man}).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl-2-pyridyl-sulfon (100a)^[231, 277]

Das α -Sulfid **99a** (393 mg, 0.62 mmol) wird in abs. DCM (16 mL) gelöst und unter Argon-Gegenstrom wird festes NaHCO_3 (398 mg, 4.74 mmol, 7.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt, dann gibt man *m*-CPBA (538 mg, 2.38 mmol, 3.8 Äq.) hinzu und rührt 3 Std. unter Kühlung. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionslösung mit DCM (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit 50%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (3x je 15 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (15 mL) und ges. NaCl -Lsg. (20.0 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 5:1).



Ausbeute: 392 mg (0.59 mmol, 95%, Lit.^[231]: 85%), amorpher farbloser Feststoff, $R_f = 0.04$ (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{25} = +59.0$ (c = 0.90, CHCl_3), Lit.^[231]: $[\alpha]_D^{22} = +60.0$ (c = 1.00, CHCl_3).

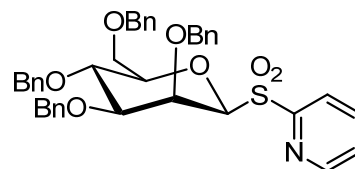
$\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{S}$ (665.79 g/mol) [665.24].

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY, (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.75 (ddd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.6$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.6$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.8$ Hz, H-6^{Py}), 8.05 (td, 1H, $^3J_{3,4} = 7.8$ Hz, $^4J_{3,5} = ^5J_{3,6} = 0.8$ Hz, H-3^{Py}), 7.69 (dt, 1H, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 7.8$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.6$ Hz, H-4^{Py}), 7.47 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 7.8$ Hz, $^3J_{5,6} = 4.6$ Hz, $^4J_{3,5} = 0.8$ Hz, H-5^{Py}), 7.42–7.40 (m, 2H, Ph), 7.35–7.27 (m, 14H, Ph, Py), 7.22–7.20 (m, 4H, Ph), 5.53 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 2.1$ Hz, H-1^{man}), 4.85 (d, 1H, $^2J = 11.3$ Hz, CH_2 -Ph), 4.77 (d, 1H, $^2J = 12.1$ Hz, CH_2 -Ph), 4.69 (d, 1H, $^2J = 12.1$ Hz, CH_2 -Ph), 4.68 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 2.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2^{man}), 4.65 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH_2 -Ph), 4.60 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH_2 -Ph), 4.49 (m, 1H, H-5^{man}), 4.48–4.45 (m, 2H, CH_2 -Ph), 4.29 (d, 1H, $^2J = 11.8$ Hz, CH_2 -Ph), 4.27 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, H-3^{man}), 3.96 (pseudo-t, 1H, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.4$ Hz, H-4^{man}), 3.61–3.55 (m, 2H, H-6a/b^{man}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.4 (C-2^{Py}); 150.5 (C-6^{Py}), 138.3, 138.2, 138.1 (3x Cq-Ph), 138.0 (C-4^{Py}), 137.3 (Cq-Ph), 128.5 (6C), 128.4 (5C), 128.0 (3C), 127.9 (2C), 127.8 (3C), 127.7 (C-Ph), 127.6 (C-5^{Py}), 124.5 (C-3^{Py}), 88.4 (C-1^{man}), 79.5 (C-3^{man}), 76.4 (C-5^{man}), 74.7 (CH_2 -Ph), 73.8 (C-4^{man}), 73.2, 72.8, 72.6 (3x CH_2 -Ph), 71.0 (C-2^{man}), 69.3 (C-6^{man}).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl-2-pyridyl-sulfon (100b)^[231, 277]

Das β -Sulfid **99b** (1.81 g, 2.85 mmol) wird in abs. DCM (28 mL) gelöst und unter Argon-Gegenstrom wird festes NaHCO_3 (1.67 g, 19.9 mmol, 7.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt, dann gibt man *m*-CPBA



(1.06 g, 6.22 mmol, 2.2 Äq.) hinzu und rührt 3 Std. unter Kühlung. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionslösung mit DCM (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit 50%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (3x je 25 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (25 mL) und ges. NaCl -Lsg. (25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 5:1).

Ausbeute: 0.38 g (0.57 mmol, 20%, Lit.^[231]: 32%), farbloses Öl, $R_f = 0.06$ (CyH/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{25} = -61.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3), Lit.^[231]: $[\alpha]_D^{22} = -84.2$ ($c = 1.50$, CHCl_3).

$\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{S}$ (665.79 g/mol) [665.24].

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.58 (ddd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.7$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.6$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.8$ Hz, H-6^{Py}), 8.09 (dt, 1H, $^3J_{3,4} = 7.8$ Hz, $^4J_{3,5} = ^5J_{3,6} = 0.8$ Hz, H-3^{Py}), 7.68 (dt, 1H, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 7.8$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.6$ Hz, H-4^{Py}), 7.42 (m, 2H, Ph), 7.36–7.31 (m, 7H, Ph, Py), 7.30–7.25 (m, 8H, Ph), 7.22–7.19 (m, 2H, Ph), 7.13–7.11 (m, 2H, Ph), 5.02 (d, 1H, $^2J = 11.1$ Hz, CH_2Ph), 4.97 (d, 1H, $^2J = 11.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.94 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 0.8$ Hz, H-1^{man}), 4.87 (d, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.77 (m, 1H, H-2^{man}), 4.72 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.63 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.59 (d, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.41 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.30 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.02 (pseudo-t, 1H, $^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-4^{man}), 3.71 (d, 2H, $^3J_{5,6} = 3.5$ Hz, H-6a/b^{man}), 3.65 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 2.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{man}), 3.46 (dt, 1H, $^3J_{4,5} = 9.7$ Hz, $^3J_{5,6} = 3.5$ Hz, H-5^{man}).

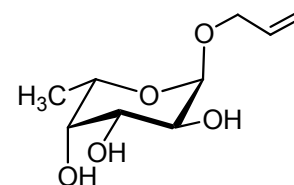
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.9 (C-2^{Py}), 150.1 (C-6^{Py}), 138.5, 138.2, 138.0, 137.8 (4x Cq-Ph), 137.7 (C-4^{Py}), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (6C), 128.0, 127.9, 127.8 (2C), 127.6 (2C), 127.5 (3C) (C-Ph, C-5^{Py}), 124.8 (C-3^{Py}), 88.8 (C-1^{man}), 83.5 (C-3^{man}), 81.4 (C-5), 75.4, 74.8, 74.2, 73.3 (3x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.3 (C-2^{man}), 72.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.1 (C-6^{man}).

5.4 Die Fucosebausteine

1-O-Allyl-L-fucopyranose (19)

Darstellung nach einer Methode von Lindhorst^[265]

Allylalkohol (70 mL) wird auf 0 °C gekühlt bevor langsam Acetylchlorid (5.45 mL, 30.5 mmol, 2.5 Äq.) zugetropft wird. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Mischung erwärmt sich auf Raumtemperatur. Nun wird portionsweise L(-)-Fucose (5.00 g, 30.5 mmol) zugegeben.



Anschließend wird zum Rückfluss (70 °C) erhitzt wobei sich die gesamte Fucose löst. Nach ca. 2.5 Std. wird die Temp. auf 40 °C reduziert und die Reaktion weitere 15 Std. gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die Mischung mit festem NaHCO₃ neutralisiert und über Hyflo[®] filtriert, es wird mit Toluol (30 mL) gründlich nachgewaschen. Das Lsgsm. wird anschließend im Hochvakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel: EE/EtOH 20:1 → 5:1).

Ausbeute: 5.45 g (26.7 mmol, 88%, Lit.^[278]: 88%), farbloser kristalliner Feststoff, reines α -Anomer, $R_f = 0.58$ (Laufmittel: CHCl₃/MeOH/AcOH 5:1:0.1).

C₉H₁₆O₅ (204.22 g/mol) [204.10].

Schmelzbereich: 154.0–155.6 °C, Lit.^[279]: 154.0–158.0 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -171.5$ (c = 1.00, MeOH), Lit.^[279]: $[\alpha]_D = -190.0$ (c = 0.50, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄), δ (ppm): 5.97–5.91 (m, 1H, H-2), 5.31 (ddd, 1H, ²J = 3.2 Hz, ³J_{2,3trans} = 17.3 Hz, ⁴J_{1,3trans} = 1.7 Hz, H-3_{trans}), 5.16 (ddd, 1H, ²J = 3.2 Hz, ³J_{2,3cis} = 10.4 Hz, ⁴J_{1,3cis} = 1.3 Hz, H-3_{cis}), 4.80 (d, 1H, ³J_{1,2} = 3.1 Hz, H-1^{fuc}), 4.16 (ddt, 1H, ²J = 13.1 Hz, ³J_{1a,2} = 5.2 Hz, ⁴J_{1a,3} = 1.5 Hz, H-1a), 4.02 (ddt, 1H, ²J = 13.1 Hz, ³J_{1b,2} = 5.9 Hz, ⁴J_{1b,3} = 1.5 Hz, H-1b), 3.95 (qd, 1H, ³J_{5,CH3} = 6.7 Hz, ³J_{4,5} = 0.5 Hz, H-5^{fuc}), 3.78–3.71 (m, 2H, H-2^{fuc}, H-3^{fuc}), 3.66–3.65 (m, 1H, H-4^{fuc}), 1.20 (d, 3H, ³J_{5,CH3} = 6.7 Hz, CH₃^{fuc}).

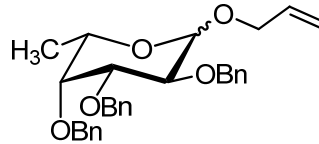
¹³C-NMR (100.6 MHz, MeOD-d₄), δ (ppm): 135.6 (C-2), 117.4 (C-3), 99.5 (C-1^{fuc}), 73.5, 71.6, 69.9, 67.5 (C-2^{fuc}, C-3^{fuc}, C-4^{fuc}, C-5^{fuc}), 69.4 (C-1), 16.4 (CH₃^{fuc}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[278-279]

1-*O*-Allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-fucopyranose (20)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Nifant'ev^[280]

1-*O*-Allyl-L-fucopyranosid (**19**) (5.45 g, 26.7 mmol) wird in abs. DMF (160 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nun wird portionsweise 95%iges NaH (1.90 g, 80.1 mmol, 3 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt



und es wird so lange gerührt bis keine H₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist. Die Mischung wird erneut auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (21.2 mL, 176 mmol, 6.6 Äq.) zugetropft. Anschließend wird die Kühlung entfernt und noch 15 Std. bei Raumtemp. gerührt. Das Lsgsm. wird im Ölpumpenvakuum entfernt und es wird noch drei Mal mit Toluol (je 25 mL) kdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wird in DCM (50 mL) aufgenommen, drei Mal mit H₂O (je 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 10:1). Das Produkt liegt als 3:1-Mischung aus α- und β-Anomer vor, angegeben sind die NMR-Daten für das α-Anomer.

Ausbeute: 12.2 g (25.7 mmol, 96%, Lit.^[280]: 85%), gelbliches Öl, R_f = 0.65 (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

C₃₀H₃₄O₅ (474.59 g/mol) [474.24].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.43–7.22 (m, 15H, Ph), 5.91 (dddd, 1H, ³J_{1a,2} = 5.2 Hz, ³J_{1b,2} = 6.5 Hz, ³J_{2,3cis} = 10.4 Hz, ³J_{2,3trans} = 17.1 Hz, H-2), 5.29 (ddd, 1H, ²J = 3.4 Hz, ³J_{2,3trans} = 17.1 Hz, ⁴J_{1,3trans} = 1.6 Hz, H-3_{trans}), 5.17 (ddd, 1H, ²J = 3.4 Hz, ³J_{2,3cis} = 10.4 Hz, ⁴J_{1,3cis} = 1.6 Hz, H-3_{cis}), 4.97 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, CH₂-Ph), 4.87 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂-Ph), 4.84 (d, 1H, ³J_{1,2} = 3.7 Hz, H-1^{fuc}), 4.79 (d, 1H, ²J = 12.0 Hz, CH₂-Ph), 4.72 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂-Ph), 4.66 (d, 1H, ²J = 12.0 Hz, CH₂-Ph), 4.64 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, CH₂-Ph), 4.11 (ddt, 1H, ²J = 13.0 Hz, ³J_{1a,2} = 5.2 Hz, ⁴J_{1a,3} = 1.6 Hz, H-1a), 4.03 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 3.7 Hz, ³J_{2,3} = 10.1 Hz, H-2^{fuc}), 4.06 (ddt, 1H, ²J = 13.0 Hz, ³J_{1b,2} = 6.5 Hz, ⁴J_{1b,3cis} = 1.6 Hz, H-1b), 3.95 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.1 Hz, ³J_{3,4} = 2.8 Hz, H-3^{fuc}), 3.88 (qd, 1H, ³J_{4,5} = 1.1 Hz, ³J_{5,6} = 6.5 Hz, H-5^{fuc}), 3.64 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 2.8 Hz, ³J_{4,5} = 1.1 Hz, H-4^{fuc}), 1.09 (d, 3H, ³J_{5,CH3} = 6.5 Hz, CH₃^{fuc}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.7, 138.4, 138.2 (3x Cq-Ph), 134.2 (C-2), 128.7, 128.4 (2C), 128.3 (3C), 128.1 (2C), 127.7, 127.4 (2C), 127.3 (3C), 127.1 (C-Ph), 117.3 (C-3), 96.4 (C-1^{fuc}), 79.1, 77.4, 76.1, 70.7 (C-2^{fuc}, C-3^{fuc}, C-4^{fuc}, C-5^{fuc}), 75.2, 73.5, 72.9 (CH₂-Ph), 68.2 (C-1), 16.8 (CH₃^{fuc}).

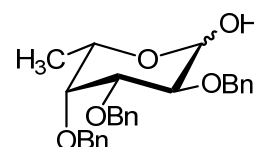
FAB-MS: *m/z* (%) = 473.4 [M-H]⁺ (10).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[280-281]

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-L-fucopyranose (**21**)

Darstellung nach einer modifizierten Vorschrift von *Baumann*^[282]

In einem frisch ausgeheizten Schlenkkolben wird *Baudry*-Katalysator ((1,5-Cyclooctadien)bis(methyldiphenylphosphin)iridium(I)hexafluorophosphat) (200 mg, 0.23 mmol, 0.07 Äq) vorgelegt und unter Rühren in abs. THF (170 mL) gelöst. Sobald der Katalysator



vollständig gelöst ist wird dieser durch Rühren in einer H₂-Atmosphäre aktiviert. Die nun gelbe Lösung wird zu 1-*O*-Allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-L-fucopyranose (**20**) (1.55 g, 3.26 mmol) in einem weiteren Schlenkkolben überkanüliert. Die Lösung wird in einer Argon-Atmosphäre bei Raumtemp. weitere 12 Std. gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lsgsm. im Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM (50 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) und einmal mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lsgsm. erneut abdestilliert. Das erhaltene rohe Isomerisierungsprodukt wird in THF (40 mL) gelöst und nacheinander mit NaHCO₃ (762 mg, 9.07 mmol, 2.8 Äq) gelöst in H₂O (27 mL) und Iod (1.50 g, 5.93 mmol, 1.8 Äq) ebenfalls gelöst in H₂O (27 mL), versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 Std. bei Raumtemp. gerührt bevor mit EtOAc (50 mL) und Wasser (50 mL) verdünnt wird. Nun wird so viel festes Natriumbisulfit zugegeben bis beide Phasen vollständig entfärbt sind. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit Na₂S₂O₃-Lsg. (40 mL) und H₂O (30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird noch einmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Flashchromatographie an Kieselgel erhalten (Laufmittel: CyH/EE 7:1 → 4:1). Das Produkt liegt als Mischung aus α- und β-Anomer (1:1.6) vor, angegeben sind die NMR-Daten für das α-Anomer. Ein Teil des α-Anomers kristallisiert aus. Aus den farblosen Kristallen wurden der Schmelzbereich sowie der Drehwert bestimmt.

Ausbeute: 655 mg (1.51 mmol, 64%), farbloses Öl, R_f = 0.07 (Laufmittel: CyH/EE 5:1).

C₂₇H₃₀O₅ (434.52 g/mol) [434.21].

Schmelzbereich: 102.4–103.5 °C, Lit.^[283]: 102.0–103.0 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -25.3$ (c = 1.00, CHCl₃), Lit.^[283]: $[\alpha]_D^{25} = -26.5$ (c = 1.00, CHCl₃).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.42–7.28 (m, 15H, Ph), 5.27 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 4.98 (d, 1H, $^2J = 11.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.84 (d, 1H, $^2J = 11.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.82 (d, 1H, $^2J = 11.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.75 (d, 1H, $^2J = 11.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.72 (d, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.68 (d, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.11 (q, 1H, $^3J_{5,\text{CH}_3} = 6.5$ Hz, H-5), 4.04 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2), 4.05 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.4$ Hz, H-3), 3.67 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2.4$ Hz, H-4), 1.14 (d, 3H, $^3J_{5,\text{CH}_3} = 6.5$ Hz, CH_3^{FUC}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 138.8, 138.7, 138.4 (3x Cq-Ph), 128.6, 128.5 (2C), 128.4 (3C), 128.2 (3C), 128.0 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 127.6 (C-Ph), 92.1 (C-1), 79.3, 77.6, 76.8, 66.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 74.9, 73.7, 73.2 (3x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 16.8 (CH_3^{FUC}).

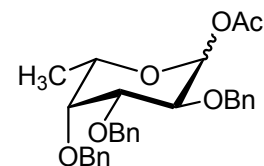
ESI-MS: m/z (%) = 457.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (95).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[281]

1-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α/β -L-fucopyranose (**22**)

Darstellung nach der Methode von Vasella^[270]

Eine Lösung aus 2,3,4-Tri-O-benzyl-L-fucopyranosid (**21**) (703 mg, 1.62 mmol) in Pyridin (5 mL) wird auf 0 °C abgekühlt und nacheinander mit Essigsäureanhydrid (5 mL) und DMAP (1.50 mg) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und die Mischung bei Raumtemp. 15 Std. gerührt. Das Lsgsm. wird im Hochvakuum entfernt und der Rückstand noch drei Mal mit Toluol (je 5 mL) kodestilliert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 6:1). Das Produkt liegt als 1.7:1 Mischung aus α - und β -Anomer vor, angegeben sind die NMR-Daten für das α -Anomer.



Ausbeute: 655 mg (1.37 mmol, 84%), farbloser kristalliner Feststoff, $R_f = 0.38$ (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (476.56 g/mol) [476.22].

Schmelzbereich: 102.3–104.1 °C (Mischung beider Anomere), Lit.^[284]: 90–92 °C (reines α -Anomer).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.41–7.28 (m, 15H, Ph), 6.38 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 4.99 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.85 (d, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.78 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.75 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.70 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$),

4.67 (d, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, CH₂-Ph), 4.17 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 3.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz, H-2), 3.99 (q, 1H, $^3J_{5,CH_3} = 6.5$ Hz, H-5), 3.90 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.8$ Hz, H-3), 3.71 (m, 1H, H-4), 2.12 (s, 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.14 (d, 3H, $^3J_{5,CH_3} = 6.5$ Hz, CH₃^{Fuc}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.2 (C=O^{Acetyl}), 138.9, 138.8, 138.6 (3x Cq-Ph), 128.5, 128.4 (2C), 128.4, 128.3, 128.2, 128.0 (2C), 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (C-Ph), 90.9 (C-1), 79.0, 77.4, 75.3, 69.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 74.9, 74.7, 73.3 (3x CH₂-Ph), 21.2 (CH₃^{Acetyl}), 16.7 (CH₃^{Fuc}).

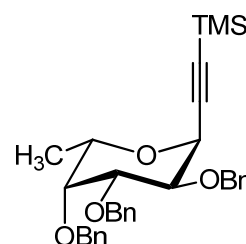
ESI-MS: *m/z* (%) = 499.2 [M+Na]⁺ (100), 494.2 [M+NH₄]⁺ (42).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[281]

1-Trimethylsilyl-2-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-acetylen (23)

Darstellung nach der modifizierten Vorschrift von *Dondoni*^[272]

Eine Lösung aus 1-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-α/β-L-fucopyranosid (**22**) (478 mg, 1.00 mmol) in abs. DCM (10 mL) wird eine Std. über frisch ausgeheiztem Molekularsieb 4 Å gerührt. Nun gibt man (Tri-*n*-butylstannyl)(trimethylsilyl)acetylen (**14**) (618 mg, 1.60 mmol, 1.6 Äq.) gelöst in abs. DCM (3 mL) hinzu und rührt nochmals 15 Minuten, bevor TMSOTf (0.31 mL, 1.80 mmol, 1.8 Äq.) hinzugegeben



wird. Nach 30 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von Et₃N (3 mL) abgebrochen. Man filtriert über *Hyflo*[®] und wäscht gründlich mit DCM (25 mL) nach. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt und der zweiphasige, gelb-braune Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Tol/EE 90:1).

Ausbeute: 454 mg (0.88 mmol, 88%), farbloses Öl, R_f = 0.55 (Laufmittel: CyH/EE 7:1).

[α]_D²⁰: -95.9 (c = 1.0, CHCl₃).

C₃₂H₃₈O₄Si (514.73 g/mol) [514.25].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.41–7.28 (m, 15H, Ph), 4.98 (d, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, CH₂-Ph), 4.85 (d, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, CH₂-Ph), 4.84 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 5.3$ Hz, H-1), 4.76–4.71 (m, 3H, 3x CH₂-Ph), 4.67 (d, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, CH₂-Ph), 4.09 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 5.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2), 4.02 (q, 1H, $^3J_{5,CH_3} = 6.5$ Hz, H-5), 3.87 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.7$ Hz, H-3), 3.63 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 2.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.4$ Hz, H-4), 1.15 (d, 3H, $^3J_{5,CH_3} = 6.5$ Hz, CH₃^{Fuc}), 1.93 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 138.9, 138.7, 138.6 (3x Cq-Ph), 128.6, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.8 (3C), 127.7 (3C), 127.6 (3C), 127.5 (C-Ph), 101.1 ($\text{C}\equiv\text{C-TMS}$), 93.2 ($\text{C}\equiv\text{C-TMS}$), 79.6 (C-3), 77.5 (C-4), 75.5 (C-2), 69.8 (C-5), 67.4 (C-1), 74.9, 73.2, 72.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 16.9 (CH_3^{FUC}), 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

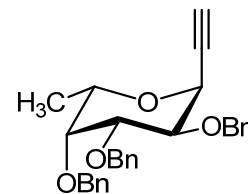
FAB-MS: m/z (%) = 513.3 $[\text{M-H}]^+$ (15), 423.3 $[\text{M-Bn}]^+$ (10).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[281]

2-C-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-acetylen (24)

Darstellung nach der modifizierten Methode von *Dondoni*^[272]

1-Trimethylsilyl-2-C-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-acetylen (**23**) (454 mg, 0.88 mmol) wird in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH/DCM (5:1, 27 mL) gelöst und mit einer 1N NaOH-Lsg. (1.20 mL) versetzt. Die Mischung wird 15 Std. bei Raumtemp. gerührt bevor mit 1N HCl-Lsg. neutralisiert wird und die organischen



Lsgsm. i. Vak. entfernt werden. Der Rückstand wird in EtOAc (20 mL) gelöst und zwei Mal mit H_2O (je 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird noch einmal mit EtOAc (10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über NaSO_4 getrocknet und anschließend i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Tol/EE 30:1).

Ausbeute: 324 mg (0.73 mmol, 83%), R_f = 0.50 (Laufmittel; CyH/EE 9:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: -55.3 (c = 1.0, CHCl_3)

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (442.55 g/mol) [442.21].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.41–7.27 (m, 15H, Ph), 4.97 (d, 1H, 2J = 11.5 Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.89 (d, 1H, 2J = 11.9 Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.81–4.71 (m, 4H, H-1, 3x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.65 (d, 1H, 2J = 11.5 Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.09 (dd, 1H, $^3J_{1,2}$ = 5.7 Hz, $^3J_{2,3}$ = 9.7 Hz, H-2), 4.04 (q, 1H, $^3J_{5,\text{CH}_3}$ = 6.2 Hz, H-5), 3.89 (dd, 1H, $^3J_{2,3}$ = 9.7 Hz, $^3J_{3,4}$ = 2.6 Hz, H-3), 3.65 (dd, 1H, $^3J_{3,4}$ = 2.6 Hz, $^3J_{4,5}$ = 1.0 Hz, H-4), 2.49 (d, 1H, $^4J_{1,\text{Alkin}}$ = 2.1 Hz, H-Alkin), 1.14 (d, 3H, $^3J_{5,\text{CH}_3}$ = 6.2 Hz, CH_3^{FUC}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 138.9, 138.6, 138.4 (3x Cq-Ph), 128.6, 128.5 (2C), 128.3 (3C), 128.1 (3C), 127.9 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 127.6, (C-Ph), 80.7 (C-3), 79.5

($\underline{C}\equiv C-H$), 77.7 (C-4), 75.9 (C $\equiv C-H$), 75.2 (C-2), 69.9 (C-5), 67.2 (C-1), 75.0, 73.5, 73.3 (CH₂-Ph), 16.9 (CH₃^{Fuc}).

FAB-MS: m/z (%) = 441.4 [M-(C \equiv CH)]⁺ (15), 351.3 [M-Bn]⁺ (10).

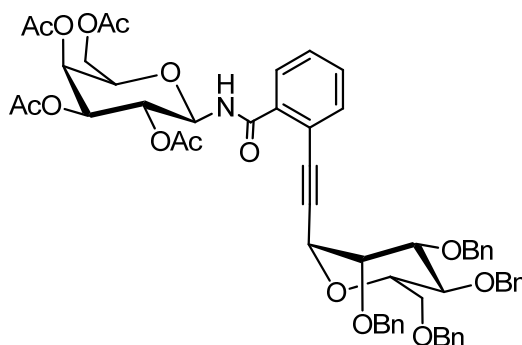
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3282, 3030, 2885, 2200, 1453, 1074, 735, 696.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[281]

5.5 Trisaccharid-Analoga

N-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-ethinyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-benzamid (**32**)^[281]

Methode A: 2-*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**17**) (77.0 mg (0.14 mmol), 2-Iod-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-benzamid (**8**) (162 mg, 0.28 mmol, 2.00 Äq.) und Triphenylphosphin (3.80 mg, 0.01 mmol, 0.10 Äq.) werden in abs. Et₃N (2.5 mL) suspendiert und die Mischung auf 60 °C erhitzt. Da sich das Amid nicht



vollständig löst wird abs. THF (1.5 mL) zugegeben. Sobald alles gelöst ist gibt man Palladium(II)-acetat (1.58 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.) hinzu und rührt 15 Std. bei 60 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird NH₄Cl-Lsg. (2 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Mal mit EtOAc (je 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden je zwei Mal mit ges. NH₄Cl-Lsg (je 2 mL), H₂O (je 2 mL) und ges. NaCl-Lsg. (3 mL) gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

Ausbeute: 32.0 mg (0.03 mmol, 23 %).

Methode B: 2-*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**17**) (30.0 mg, 0.05 mmol), 2-Iod-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-benzamid (**8**) (57.0 mg, 0.10 mmol, 2.00 Äq.) und Triphenylphosphin (1.30 mg, 0.01 mmol, 0.10 Äq.) werden in einem Lösungsmittelgemisch aus abs. Et₃N und abs. DCM (1:1, 2 mL) gelöst und auf 60 °C erhitzt. Bei dieser Temp. wird Palladium(II)-diacetat (0.70 mg, 0.01 mmol, 0.06 Äq.) hinzugegeben. Nach einer Std. wird weitere Katalysator (0.70 mg) hinzugegeben und die

Reaktionslösung 15 weiter Std. gerührt. Die Aufarbeitung geschieht analog Methode A. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Laufmittelgemisch aus CyH/EE 5:1.

Ausbeute: 18.0 mg (0.02 mmol, 36 %).

Methode C: 2-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**17**) (67.0 mg, 0.12 mmol) und 2-Iod-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-benzamid (**8**) (166 mg, 0.29 mmol, 2.40 Äq.) werden in abs. THF (2 mL) gelöst. Nun gibt man nacheinander abs. Et₃N (0.06 mL), Triphenylphosphin (3.12 mg, 0.01 mmol, 0.1 Äq.), Palladium(II)-diacetat (1.63 mg, 0.01 mmol, 0.06 Äq.) und Cu(I)-iodid (2.30 mg, 0.01 mmol, 0.10 Äq.) hinzu. Nach 4.5 Std. wird weiterer Katalysator zugegeben und nach weiteren 11 Std. nochmals Et₃N. Die Aufarbeitung ist analog der vorgehenden Methoden, die Isolierung des Produktes erfolgt durch präparative Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: EE/CyH 3:2).

Ausbeute: 33.0 mg (0.03 mmol, 28%).

Methode D: 2-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**17**) (20.0 mg, 0.04 mmol) wird in abs. Et₂NH (1 mL) gelöst und zu einer Mischung aus 2-Iod-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-benzamid (**8**) (35.0 mg, 0.06 mmol, 1.50 Äq.) und Cu(I)-iodid (1.00 mg, 0.01 mmol, 0.10 Äq.) getropft. Zu dieser Lösung gibt man Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (5.00 mg, 0.01 mmol, 0.10 Äq.) und rührt 2 Std. bei 40 °C. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnte das Amid vollständig reisoliert werden, das Acetylen ist unter diesen Bedingungen eine *Glaser*-Kupplung zum entsprechenden Diin eingegangen.

Methode E: Durchführung und Ansatzgröße analog Methode D, aber anstelle von Pd(PPh₃)₄ als Katalysator wurde Bistriphenylphosphin-palladium(II)-chlorid verwendet. Auch hier tritt die *Glaser*-Kupplung in den Vordergrund.

Methode F: 2-Iod-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-benzamid (**8**) (35.0 mg, 0.06 mmol, 1.50 Äq.), Triphenylphosphin (1.00 mg, 0.01 mmol, 0.10 Äq.), Palladium(II)-acetat (0.50 mg, 0.002 mmol, 0.06 Äq.) und Cu(I)-iodid (0.70 mg, 0.01 mmol, 0.10 Äq.) werden in abs. und entgastem Et₂NH (1 mL) gelöst und auf 60 °C erwärmt. Nun tropft man 2-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**17**) (20.0 mg, 0.04 mmol) gelöst in abs. und entgastem Et₂NH (0.80 mL) hinzu und rührt 15 Std. bei

60 °C. Nach Aufarbeitung und Reinigung kann sowohl das gewünschte Produkt als auch das Kupplungsprodukt isoliert werden.

Ausbeute: 10.0 mg (0.01 mmol, 25%).

Methode G: Analog Methode F aber ohne Cu(I)-iodid. Allerdings entsteht auch hier bevorzugt das *Glaser*-Produkt.

Methode H:^[136] 2-Iod-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-benzamid (**8**) (121 mg, 0.21 mmol) wird zusammen mit Bis-triphenylphosphin-palladium(II)-dichlorid (5.90 mg, 0.01 mmol, 3.80 mol%) und Cu(I)-iodid (3.00 mg, 0.02 mmol, 7.20 mol%) in abs. und entgastem DMF (3 mL) gelöst. Es wird absolutiertes und entgastes Et₃N (0.12 mL) hinzugegeben und die Lösung 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird das in abs. und entgastem DMF (3 mL) gelöste 2-*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**17**) (136 mg, 0.25 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und die Mischung auf 60 °C erwärmt. Nach Rühren über Nacht ist die Reaktionslösung dunkelbraun. Das DMF wird durch Kodestillation mit Toluol (5 mL) aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Der Rückstand wird in CHCl₃ (5 mL) aufgenommen, die organisch Phase drei Mal mit Wasser (3 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 199 mg (0.19 mmol, 76%), farbloses Öl, R_f = 0.43 (EE/CyH 3:2).

$[\alpha]_D^{22} = +15.73$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₇H₅₉NO₁₅ (997.39 g/mol) [998.08].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.44–7.11 (m, 24H, Ph, H-3, H-4, H-5, H-6), 7.17–7.19 (m, 1H, N-H), 5.37 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = ³J_{1,NH} = 9.2 Hz, H-1^{gal}), 5.31 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.4 Hz, ³J_{4,5} = 0.8 Hz, H-4^{gal}), 5.18 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.2 Hz, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, H-2^{gal}), 5.15 (d, 1H, ³J_{1,2} = 2.1 Hz, H-1^{man}), 5.09 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, ³J_{3,4} = 3.4 Hz, H-3^{gal}), 4.92 (d, 1H, ²J = 10.6 Hz, CH₂-Ph), 4.81 (d, 1H, ²J = 12.6 Hz, CH₂-Ph), 4.77–4.71 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.68 (d, 1H, ²J = 12.0 Hz, CH₂-Ph), 4.58 (d, 1H, ²J = 10.6 Hz, CH₂-Ph), 4.56 (d, 1H, ²J = 12.0 Hz, CH₂-Ph), 4.26 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 9.3 Hz, ³J_{2,3} = 2.9 Hz, H-3^{man}), 4.11 (pseudo-t, 1H, ³J_{3,4} = 9.3 Hz, ³J_{4,5} = 9.6 Hz, H-4^{man}), 4.05–4.01 (m, 4H, H-6a^{gal}, H-6b^{gal}, H-5^{man}, H-2^{man}), 3.88 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J_{5,6a} = 4.4 Hz, H-6a^{man}), 3.78 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J_{5,6b} = 1.3 Hz, H-6b^{man}), 3.69 (m, 1H, H-5^{gal}), 2.06, 2.01, 2.00, 1.98 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

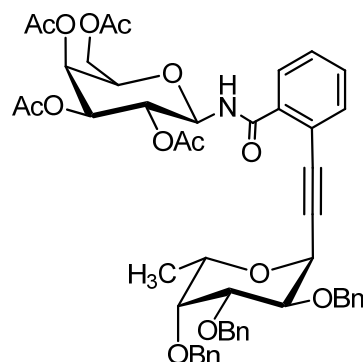
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171.3, 170.4, 170.1, 169.8 (4x $\text{C}=\text{O}^{\text{Acetyl}}$), 169.6 ($\text{C}=\text{O}^{\text{Amid}}$), 138.7, 138.6, 138.5, 138.2 (4x Cq-Ph), 134.2 (C-1), 129.1 (C-2), 128.4 (2C), 128.3 (3C), 128.2 (2C), 128.1 (4C), 128.0 (3C), 127.8 (4C), 127.7, 127.6 (3C), 127.5, 127.4 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-Ph), 90.3 ($\text{C}^{\text{alkin-man}}$), 83.2 ($\text{C}^{\text{alkin-arom}}$), 80.6 (C-3 $^{\text{man}}$), 79.2 (C-1 $^{\text{gal}}$), 77.4 (C-5 $^{\text{man}}$), 75.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.4 (C-2 $^{\text{man}}$), 75.1 (C-4 $^{\text{man}}$), 73.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.5 (C-5 $^{\text{gal}}$), 72.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.1 (C-3 $^{\text{gal}}$), 69.7 (C-6 $^{\text{man}}$), 68.7 (C-2 $^{\text{gal}}$), 67.4 (C-4 $^{\text{gal}}$), 67.0 (C-1 $^{\text{man}}$), 61.2 (C-6 $^{\text{gal}}$), 20.7, 20.6, 20.5, 20.4 (4x $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

FAB-MS: m/z (%) = 998.1 $[\text{M}]^+$ (100). ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{57}\text{H}_{59}\text{NO}_{15}+\text{H}]^+$: m/z = 998.3963, gefunden: 998.3965.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3027, 2928, 2359, 2254, 1749, 1642, 1368, 1225, 1086.

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-ethinyl-C-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-benzamid (**33**)^[281]**

Nach Methode H: 2-Iod-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-benzamid (**8**) (96.0 mg, 0.17 mmol) wird zusammen mit Bis-triphenylphosphin-palladium(II)-chlorid (4.70 mg, 8.00 μmol , 3.80 mol%) und Kupfer(I)-iodid (2.30 mg, 16.0 μmol , 7.20 mol%) in abs. und entgastem DMF (3 mL) gelöst. Es wird abs. und entgastes Et_3N (0.10 mL) hinzugetropft und die Lösung 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird das in abs. und entgastem DMF (3 mL) gelöste 2-C-(2,3,4-Tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-acetylen (**24**) (89.0 mg, 0.20 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und die Mischung auf 60 °C erwärmt. Nach Rühren über Nacht ist die Reaktionslösung dunkelbraun. Das DMF wird durch Kodestillation mit Toluol (2x 5 mL) aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Der Rückstand wird in CHCl_3 (5 mL) aufgenommen, die organisch Phase drei Mal mit Wasser (je 2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 2:1) gereinigt.



Ausbeute: 90.0 mg (0.10 mmol, 60%), farbloses Öl, R_f = 0.42 (EE/CyH 3:2).

$[\alpha]_D^{22} = -76.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$\text{C}_{50}\text{H}_{53}\text{NO}_{14}$ (891.95 g/mol) [891.35].

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.95–7.89 (m, 2H, H-3, H6), 7.49–7.28 (m, 17H, H-4, H-5, Ph), 5.47 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 8.9$ Hz, H-1^{gal}), 5.44 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 3.8$ Hz, H-4^{gal}), 5.25 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 8.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2^{gal}), 5.21 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 5.7$ Hz, H-1^{fuc}), 5.09 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.8$ Hz, H-3^{gal}), 4.99 (d, 1H, $^2J = 11.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.89 (d, 1H, $^2J = 12.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.83–4.81 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.66 (d, 1H, $^2J = 11.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.22–4.14 (m, 2H, H-2^{fuc}, H-5^{fuc}), 4.12–4.06 (m, 2H, H-6a/b^{gal}), 4.04–4.00 (m, 2H, H-5^{gal}, H-3^{fuc}), 3.72 (d, 1H, $^3J_{4,5} = 1.9$ Hz, H-4^{fuc}), 1.21 (d, 3H, $^3J_{5,\text{CH}_3} = 6.6$ Hz, CH_3^{fuc}), 2.06, 2.02, 1.98, 1.94 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.6, 170.3, 170.2, 169.7 (4x $\text{C}=\text{O}^{\text{Acetyl}}$), 166.2 ($\text{C}=\text{O}^{\text{Amid}}$), 138.9, 138.7, 138.6 (3x Cq-Ph), 134.5 (C-1), 131.1 (C-2), 129.4, 128.8 (2C), 128.4 (3C), 128.3 (4C), 128.2 (2C), 127.8 (4C), 127.6, 127.5, 127.4 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-Ph), 92.9 ($\text{C}^{\text{alkin-fuc}}$), 85.3 ($\text{C}^{\text{alkin-arom}}$), 80.5 (C-3^{fuc}), 79.4 (C-1^{gal}), 77.6 (C-4^{fuc}), 75.7 (C-2^{fuc}), 75.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 73.0 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.9 (C-5^{gal}), 71.4 (C-3^{gal}), 70.5 (C-5^{fuc}), 68.5 (C-2^{gal}), 67.9 (C-1^{fuc}), 67.3 (C-4^{gal}), 61.4 (C-6^{gal}), 20.6, 20.6, 20.5, 20.5 (4x $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$), 17.2 (CH_3^{fuc}).

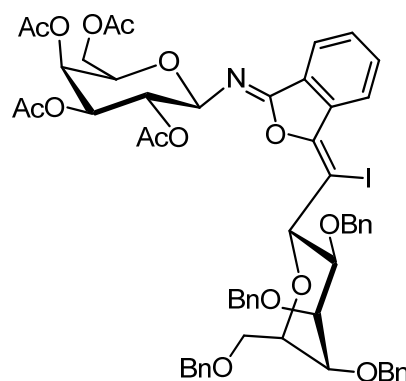
FAB-MS: m/z (%) = 998.1 $[\text{M}]^+$ (100). ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{50}\text{H}_{53}\text{NO}_{14}+\text{H}]^+$: m/z = 892.3539, gefunden: 892.3532, berechnet für $[\text{C}_{50}\text{H}_{53}\text{NO}_{14}+\text{Na}]^+$: m/z = 914.3358, gefunden: 914.3351.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3356, 2935, 2252, 1750, 1686, 1372, 1222, 1084, 1050, 734.

(1Z,3E)-3-[Iod(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)methyliden]-N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-benzofuran-1(3H)-imine (57)^[281]

Modifizierte Vorschrift von Larock^[139]

N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-ethynyl-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-benzamid (**32**) (199 mg, 0.19 mmol) wird zusammen mit NaHCO_3 (49.4 mg, 0.57 mmol, 3.00 Äq.) in Acetonitril p.a. (20 mL) unter einer Argon-Atmosphäre suspendiert. Bei Raumtemperatur fügt man Iod (144 mg, 0.57 mmol, 3.00 Äq.) hinzu und rührt die entstandene braune Suspension über Nacht. Am nächsten Tag wird mit Diethylether (20 mL) verdünnt und die organische Phase drei Mal mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (je 10 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether (15 mL) extrahiert bevor die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet werden. Das Lsgsm. wird i.



Vak. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 2:1).

Ausbeute: 202 mg (0.18 mmol, 94%), hellgelbes Öl, $R_f = 0.50$ (EE/CyH 3:2).

$[\alpha]_D^{22} = +32.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$\text{C}_{57}\text{H}_{58}\text{INO}_{15}$ (1123.97 g/mol) [1123.29].

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.79 (d, 1H, $^3J_{4,5} = 8.1$ Hz, H-4), 7.99 (d, 1H, $^3J_{6,7} = 7.7$ Hz, H-7), 7.67 (pseudo-t, 1H, $^3J_{4,5} = 8.05$ Hz, $^3J_{5,6} = 7.4$ Hz, H-5), 7.58 (pseudo-t, 1H, $^3J_{5,6} = 7.4$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.7$ Hz, H-6), 7.36–7.09 (m, 20H, Ph), 5.34–5.28 (m, 2H, H-2^{gal}, H-4^{gal}), 5.27 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 8.5$ Hz, H-1^{gal}), 5.09 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.1$ Hz, H-1^{man}), 5.05 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3^{gal}), 4.66–4.58 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.54 (d, 1H, $^2J = 12.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.45–4.32 (m, 4H, 3x $\text{CH}_2\text{-Ph}$, H-5^{man}), 4.12–4.08 (m, 2H, H-6a^{gal}, H-6a^{man}), 4.05–3.99 (m, 3H, H-2^{man}, H-3^{man}, H-6b^{man}), 3.97 (dd, 1H, $^3J_{6b,5} = 6.8$ Hz, $^2J = 10.3$ Hz, H-6b^{gal}), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 2.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.8$ Hz, H-4^{man}), 3.57 (t, 1H, $^3J_{5,6} = 6.5$ Hz, H-5^{gal}), 2.14, 1.99, 1.91, 1.58 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.4, 170.3, 169.9, 169.8 (4x $\text{C=O}^{\text{Acetyl}}$), 155.9 (C-1), 150.2 (C-3), 138.4, 138.3, 138.2, 138.0 (4x Cq-Ph), 135.7 (C-3a), 132.5 (C-5), 131.5 (C-7a), 131.2 (C-6), 128.5, 128.4 (2C), 128.4 (4C), 128.2 (3C), 127.9, 127.9 (2C), 127.8 (3C), 127.8, 127.7, 127.6, 127.4 (C-Ph), 124.9 (C-4), 124.7 (C-7), 85.7 (C-1), 81.7 (C-1^{gal}), 77.1 (C-2^{man}), 75.0 (C-5^{man}), 74.7 (C-4^{man}), 73.1 (C-3^{man}), 72.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 72.4 (C-5^{gal}), 71.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71.6 (C-3^{gal}), 69.9 (C-2^{gal}), 68.8 (C-6^{man}), 68.4 (C-1^{man}), 67.6 (C-4^{gal}), 61.9 (C-6^{gal}), 20.9, 20.8, 20.7, 20.4 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$).

$^{15}\text{N-HMBC}$ (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0\text{Hz}$), δ (ppm): 215.3.

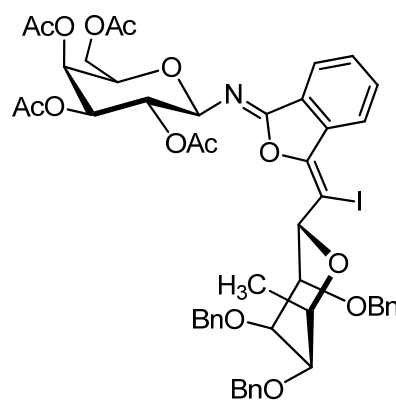
FAB-MS: m/z (%) = 1124.3 $[\text{M}]^+$ (100). *ESI-HRMS:* berechnet für $[\text{C}_{57}\text{H}_{58}\text{INO}_{15}+\text{Na}]^+$: m/z = 1146.2749, gefunden: 1146.2758.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3030, 2857, 1747, 1708, 1224, 1101, 1064, 1025, 731, 697.

(1Z,3E)-3-[Iod(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-methyliden]-N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-benzofuran-1(3H)-imin (104)^[281]

Modifizierte Vorschrift von Larock^[139]

N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-ethinyl-C-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-benzamid (**33**) (78.0 mg, 0.09 mmol) wird zusammen mit NaHCO₃ (24.0 mg, 0.26 mmol, 3.00 Äq.) in Acetonitril p.a. (11 mL) unter einer Argon-Atmosphäre suspendiert. Bei Raumtemperatur wird nun Iod (70.0 mg, 0.26 mmol, 3.00 Äq.) hinzugefügt und die entstandene braune Suspension weiter über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt und die organische Phase drei Mal mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (je 5 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden noch einmal mit Diethylether (10 mL) extrahiert bevor die organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, und über Na₂SO₄ getrocknet werden. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 3:1).



Ausbeute: 53.0 mg (0.05 mmol, 60%), hellgelbes Öl, R_f = 0.61 (EE/CyH 3:2).

$[\alpha]_D^{22} = +114.2$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₀H₅₂I_{NO}₁₄ (1017.85 g/mol) [1017.24].

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.78 (d, 1H, ³J_{4,5} = 7.9 Hz, H-4), 7.95 (d, 1H, ³J_{6,7} = 7.7 Hz, H-7), 7.66 (pseudo-t, 1H, ³J_{4,5} = 7.9 Hz, ³J_{5,6} = 7.5 Hz, H-5), 7.56 (pseudo-t, 1H, ³J_{5,6} = 7.5 Hz, ³J_{6,7} = 7.7 Hz, H-6), 7.41–7.22 (m, 12H, Ph), 7.13–7.06 (m, 3H, Ph), 5.22 (bs, 1H, H-1^{fuc}), 5.19 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.1 Hz, ³J_{2,3} = 9.8 Hz, H-2^{gal}), 5.06 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.1 Hz, H-1^{gal}), 5.04 (d, 1H, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, H-4^{gal}), 4.86 (d, 1H, ²J = 12.7 Hz, CH₂-Ph), 4.77 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.8 Hz, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, H-3^{gal}), 4.76 (d, 1H, ²J = 12.4 Hz, CH₂-Ph), 4.64 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂-Ph), 4.58 (d, 1H, ²J = 12.4 Hz, CH₂-Ph), 4.53–4.47 (m, 3H, 2x CH₂-Ph, H-5^{fuc}), 4.10 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 2.7 Hz, ³J_{4,5} = 5.7 Hz, H-4^{fuc}), 4.06–3.98 (m, 2H, H-6a/b^{gal}), 3.95 (pseudo-t, 1H, ³J_{2,3} = 3.4 Hz, ³J_{3,4} = 2.7 Hz, H-3^{fuc}), 3.87–3.83 (m, 1H, H-2^{fuc}), 2.94 (pseudo-t, 1H, ³J_{5,6} = 6.6 Hz, ³J_{5,6} = 6.3 Hz, H-5^{gal}), 2.12, 2.06, 1.96, 1.77 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.64 (d, 3H, ³J_{5,CH3} = 6.6 Hz, CH₃^{fuc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.5, 170.3, 169.9, 169.5 (4x C=O^{Acetyl}), 155.5 (C-1), 146.4 (C-3), 139.2, 138.6, 137.4 (3x Cq-Ph), 135.6 (C-3a), 132.5 (C-5), 130.89 (C-7a), 130.89 (C-6), 128.8, 128.6 (2C), 128.5, 128.4 (2C), 128.3 (3C), 128.0,

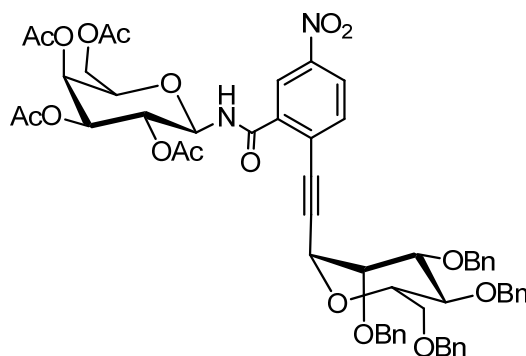
127.8 (2C), 127.7, 127.5, 127.0 (C-Ph), 124.8 (C-4), 124.5 (C-7), 86.4 (C-1^{gal}), 81.3 (C-I), 78.5 (C-2^{fuc}), 75.9 (C-3^{fuc}), 74.7 (C-4^{fuc}), 73.6 (CH₂-Ph), 73.3 (CH₂-Ph), 71.9 (CH₂-Ph), 71.8 (CH₂-Ph), 71.7 (C-5^{gal}), 71.7 (C-5^{fuc}), 71.1 (C-3^{gal}), 70.4 (C-2^{gal}), 67.6 (C-4^{gal}), 63.9 (C-1^{fuc}), 61.9 (C-6^{gal}), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (4x CH₃^{Acetyl}) 13.8 (CH₃^{fuc}).

ESI-HRMS: berechnet für [C₅₀H₅₂INO₁₄+H]⁺: *m/z* = 1018.2505, gefunden: 1018.2493, berechnet für [C₅₀H₅₂INO₁₄+Na]⁺: *m/z* = 1040.2332, gefunden: 1040.2322.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3034, 2924, 2867, 1750, 1700, 1368, 1216, 1063, 734, 696.

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-ethinyl-C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-5-nitrobenzamid (**46**)^[281]**

Nach Methode H: 2-Iod-5-nitro-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-benzamid (**45**) (153 mg, 0.25 mmol) wird zusammen mit Bistriphenylphosphin-palladium(II)-chlorid (6.60 mg, 0.01 mmol, 3.80 mol%) und Kupfer(I)-iodid (3.30 mg, 0.02 mmol, 7.60 mol%) in abs. und entgastem DMF (4 mL) gelöst. Es wird abs. und entgastes



Et₃N (0.22 mL) hinzuge tropft und die Lösung 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird das in abs. und entgastem DMF (4 mL) gelöste 2-C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-acetylen (**17**) (160 mg, 0.29 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und die Mischung auf 60 °C erwärmt. Nach Rühren über Nacht ist die Reaktionslösung dunkelbraun. Das DMF durch Kodestillation mit Toluol (2x 5 mL) aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Der Rückstand wird in CHCl₃ (10 mL) aufgenommen, die organisch Phase drei Mal mit Wasser (je 5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 186 mg (0.18 mmol, 72%), gelber Schaum, *R_f* = 0.44 (CyH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = +25.8$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₇H₅₈N₂O₁₇ (1043.07 g/mol) [1042.37].

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.53 (, d, 1H, ⁴J_{4,6} = 2.2 Hz, H-6), 8.25 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 8.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.2 Hz, H-4), 7.54 (d, 1H, ³J_{3,4} = 8.5 Hz, H-3), 7.43–7.22 (m,

21H, 20x Ph, NH), 5.33 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,NH} = 9.0$ Hz, H-1^{gal}), 5.32 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.0$ Hz, H-4^{gal}), 5.18 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.2$ Hz, H-2^{gal}), 5.16 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 2.7$ Hz, H-1^{man}), 5.10 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3^{gal}), 4.92 (d, 1H, $^2J = 10.6$ Hz, CH₂-Ph), 4.81 (d, 1H, $^2J = 12.3$ Hz, CH₂-Ph), 4.74 (m, 2H, 2x CH₂-Ph), 4.72 (d, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, CH₂-Ph), 4.67 (d, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, CH₂-Ph), 4.59–4.56 (m, 2H, 2x CH₂-Ph), 4.19 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.7$ Hz, H-3^{man}), 4.10 (pseudo-t, 1H, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.4$ Hz, H-4^{man}), 4.08–4.02 (m, 3H, H-6a^{gal}, H-6b^{gal}, H-2^{man}), 3.97 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 9.4$ Hz, $^3J_{5,6a} = 4.5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 1.7$ Hz, H-5^{man}), 3.87 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.5$ Hz, $^2J = 10.9$ Hz, H-6a^{man}), 3.78 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 1.7$ Hz, $^2J = 10.9$ Hz, H-6b^{man}), 3.69 (pseudo-t, 1H, $^3J_{5,6a} = 6.7$ Hz, $^3J_{5,6b} = 7.2$ Hz, H-5^{gal}), 2.07, 2.02, 2.01, 2.00 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

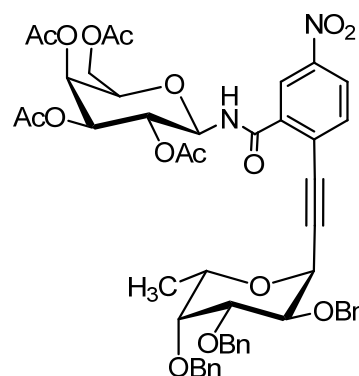
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171.7, 170.4, 170.3, 169.7 (4x C=O^{Acetyl}), 164.8 (C=O^{Amid}), 147.3 (C-5), 138.5, 138.5, 138.4, 138.1 (4x Cq-Ph), 137.4 (C-1), 135.2 (C-4), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.5 (5C), 128.4 (2C), 127.9 (6C), 127.8 (3C), 127.7 (2C) (C-Ph), 126.4 (C-2), 125.5 (C-4), 123.5 (C-6), 95.7 (C^{alkin}-man), 84.9 (C^{alkin}-arom), 80.3 (C-3^{man}), 79.3 (C-1^{gal}), 76.8 (C-2^{man}), 75.6 (C-5^{man}), 75.5 (CH₂-Ph), 74.9 (C-4^{man}), 73.6 (CH₂-Ph), 72.5 (C-5^{gal}), 72.2 (CH₂-Ph), 72.1 (CH₂-Ph), 70.7 (C-3^{gal}), 69.4 (C-6^{man}), 68.6 (C-2^{gal}), 67.1 (C-4^{gal}), 66.9 (C-1^{man}), 61.1 (C-6^{gal}), 20.8, 20.8, 20.7, 20.6 (4x CH₃^{Acetyl}).

ESI-MS: m/z (%) = 1060.5 [M+NH₄]⁺ (100), 1065.5 [M+Na]⁺ (33). ESI-HRMS: berechnet für [C₅₇H₅₈N₂O₁₇+Na]⁺: m/z: 1065.3633, gefunden: 1065.3622.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2869, 1747, 1692, 1523, 1217, 1082, 1046, 746.

N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-2-ethinyl-C-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-5-nitrobenzamid (47)^[152]

Nach Methode H: 2-Iod-5-nitro-N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-benzamid (**45**) (1.17 g, 1.88 mmol) wird zusammen mit Bis-triphenylphosphin-palladium(II)-chlorid (49.7 mg, 0.07 mmol, 3.80 mol%) und Kupfer(I)-iodid (21.3 mg, 0.11 mmol, 6.00 mol%) in abs. und entgastem DMF (33 mL) gelöst. Es wird abs. und entgastes Et₃N (2 mL) hinzugetropft und die Lösung 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird das in abs. und entgastem DMF (33 mL) gelöste 2-C-(2,3,4-Tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-acetylen (**24**) (999 mg, 2.26 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und die Mischung auf 60 °C erwärmt. Nach 15 Std. Rühren ist die Reaktionslösung



dunkelbraun. Das DMF durch Kodestillation mit Toluol (2x 15 mL) aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Der Rückstand wird in CHCl_3 (20 mL) aufgenommen, die organische Phase drei Mal mit Wasser (je 10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.43 g (1.53 mmol, 81%), grünes Harz.

$[\alpha]_D^{22} = -105.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$\text{C}_{50}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{16}$ (936.95 g/mol) [936.33].

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.79 (d, 1H, $^4J_{2,4} = 2.4$ Hz, H-2), 8.25 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 8.5$ Hz, $^4J_{2,4} = 2.4$ Hz, H-4), 7.98 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},1} = 8.9$ Hz, NH), 7.60 (d, 1H, $^3J_{4,5} = 8.5$ Hz, H-5), 7.41–7.39 (m, 3H, Ph), 7.36–7.28 (m, 12H, Ph), 5.44 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-4^{gal}), 5.43 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,\text{NH}} = ^3J_{1,2} = 9.3$ Hz, H-1^{gal}), 5.23 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = ^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2^{gal}), 5.21 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 5.9$ Hz, H-1^{fuc}), 5.15 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3^{gal}), 4.99 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH_2 -Ph), 4.88 (d, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, CH_2 -Ph), 4.85 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH_2 -Ph), 4.82 (d, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, CH_2 -Ph), 4.78 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH_2 -Ph), 4.66 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH_2 -Ph), 4.22 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 5.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2^{fuc}), 4.14–4.02 (m, 4H, H-5^{fuc}, H-5^{gal}, 2x H-6^{gal}), 3.97 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.7$ Hz, H-3^{fuc}), 3.75 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2.7$ Hz, H-4^{fuc}), 2.06, 2.02, 1.99, 1.96 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$), 1.23 (d, 3H, $^3J_{5,\text{CH}_3} = 6.4$ Hz, CH_3^{fuc}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (126 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171.0, 170.5, 170.3, 169.9 (4x $\text{C}=\text{O}^{\text{Acetyl}}$), 164.3 ($\text{C}=\text{O}^{\text{Amid}}$), 147.3 (C-3), 138.8, 138.5, 138.4 (3x Cq-Ph), 135.9 (C-1), 135.7 (C-5), 128.6 (2C), 128.5 (3C), 128.4 (3C), 128.0 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 127.7, 127.6 (C-Ph), 126.6 (C-6), 125.6 (C-4), 124.9 (C-2), 98.8 ($\text{C}^{\text{alkin-fuc}}$), 83.8 ($\text{C}^{\text{alkin-arom}}$), 80.5 (C-3^{fuc}), 79.5 (C-1^{gal}), 77.4 (C-4^{fuc}), 75.3 (C-2^{fuc}), 75.1, 73.2, 73.0 (3x CH_2 -Ph), 72.9 (C-5^{fuc}), 71.0 (C-5^{gal}), 70.8 (C-3^{gal}), 68.4 (C-2^{gal}), 68.0 (C-1^{fuc}), 67.2 (C-4^{gal}), 61.2 (C-6^{gal}), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (4x $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$), 17.1 (CH_3^{fuc}).

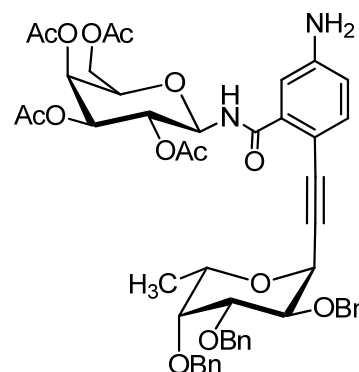
ESI-MS: m/z (%) = 959.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 954.5 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (92). *ESI-HRMS:* berechnet für $[\text{C}_{50}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{16}+\text{Na}]^+$: m/z = 959.3215, gefunden: 959.3223.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3400, 3019, 2360, 1748, 1682, 1523, 1368, 1345, 1216, 746.

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-ethinyl-*C*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-5-aminobenzamid (51)**

Nach einer Methode von *Wulfman*^[285]

Die Nitroverbindung **47** (500 mg, 0.50 mmol) wird zusammen mit dem Eisenpulver (193 mg, 3.50 mmol, 7.0 Äq.) in wässrigem Ethanol (70% v/v, 50 mL) suspendiert. Man versetzt die Mischung mit konz. Essigsäure (1.35 mL) und erhitzt 30 Min. zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit Triethylamin (2 mL) neutralisiert und der Feststoff durch filtrieren über Celite® entfernt. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt und die wässrige Phase anschließend mit Ethylacetat (3x je 20 mL)



extrahiert. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: EE/CyH 2:1 + 0.1% Et₃N).

Ausbeute: 415 mg (0.46 mmol, 92%), gelbes Harz, *R_f* = 0.49 (Laufmittel: reiner EE + 0.1% Et₃N).

$[\alpha]_D^{22} = -75.0$ (*c* = 1.00, CHCl₃).

C₅₀H₅₄N₂O₁₄ (906.97 g/mol) [906.36].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.18 (d, 1H, ³*J*_{NH,1} = 9.3 Hz, NH), 7.42–7.40 (m, 4H, Ph), 7.37–7.28 (m, 12H, Ph), 7.23 (d, 1H, ³*J*_{3,4} = 8.4 Hz, H-3), 6.68 (dd, 1H, ³*J*_{3,4} = 8.4 Hz, ⁴*J*_{4,6} = 2.5 Hz, H-4), 5.49 (pseudo-t, 1H, ³*J*_{NH,1} = 9.3 Hz, ³*J*_{1,2} = 9.2 Hz, H-1^{gal}), 5.43 (d, 1H, *J*_{3,4} = 3.4 Hz, H-4^{gal}), 5.26 (pseudo-t, 1H, ³*J*_{1,2} = 9.2 Hz, ³*J*_{2,3} = 10.2 Hz, H-2^{gal}), 5.23 (d, 1H, ³*J*_{1,2} = 5.6 Hz, H-1^{fuc}), 5.15 (dd, 1H, ³*J*_{2,3} = 10.2 Hz, ³*J*_{3,4} = 3.4 Hz, H-3^{gal}), 4.99 (d, 1H, ²*J* = 11.5 Hz, CH₂-Ph), 4.90 (d, 1H, ²*J* = 12.1 Hz, CH₂-Ph), 4.83–4.80 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.66 (d, 1H, ²*J* = 11.5 Hz, CH₂-Ph), 4.19 (dd, 1H, ³*J*_{1,2} = 5.6 Hz, ³*J*_{2,3} = 9.8 Hz, H-2^{fuc}), 4.16–4.03 (m, 6H, H-5^{fuc}, H-5^{gal}, 2x H-6^{gal}, NH₂), 4.00 (dd, 1H, ³*J*_{2,3} = 9.8 Hz, ³*J*_{3,4} = 2.5 Hz, H-3^{fuc}), 3.72 (d, 1H, ³*J*_{3,4} = 2.5 Hz, H-4^{fuc}), 2.05, 2.01, 1.98, 1.92 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.21 (d, 3H, ³*J*_{5,CH₃} = 6.5 Hz, CH₃^{fuc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.51, 170.46, 170.4, 170.0 (4x C=O^{Acetyl}), 166.5 (C=O^{Amid}), 147.3 (C-3), 139.1, 138.8, 138.7 (3x Cq-Ph), 136.1 (C-3), 135.2 (C-1), 128.48 (2C), 128.45 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 127.60 (4C), 127.55 (C-Ph, C-5), 117.4 (C-4), 115.5 (C-6), 109.0 (C-2), 90.4 (C^{alkin}-fuc), 86.1 (C^{alkin}-arom), 80.5 (C-3^{fuc}), 79.2 (C-1^{gal}), 77.7 (C-4^{fuc}), 75.5 (C-2^{fuc}), 75.0, 73.1, 72.66 (3x CH₂-Ph), 72.64

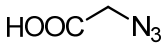
(C-5^{fuc}), 71.4 (C-3^{gal}), 70.1 (C-5^{gal}), 68.3 (C-2^{gal}), 67.8 (C-1^{fuc}), 67.3 (C-4^{gal}), 61.3 (C-6^{gal}), 20.79, 20.77, 20.73, 20.68 (4x CH₃^{Acetyl}), 17.1 (CH₃^{fuc}).

ESI-MS: m/z (%) = 929.4 [M+Na]⁺ (100), 907.4 [M+H]⁺ (70). *ESI-HRMS*: berechnet für [C₅₀H₅₄N₂O₁₄+Na]⁺: m/z = 929.3473, gefunden: 929.3487.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3734, 3358, 3030, 2934 2360, 2341, 1748, 1671, 1368, 1225, 1050.

Azidoessigsäure (53)

Nach einer Variante von *Disney*^[126]

Natriumazid (1.96 g, 30.2 mmol, 2.1 Äq.) wird weitestgehend in DMF  (80 mL) suspendiert. Dann wird Bromessigsäure (2.00 g, 14.4 mmol) zugegeben und die Mischung bei Raumtemp. 3 Tage gerührt. Nach dieser Zeit wird mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure der pH auf 2.5 eingestellt. Es wird mit Diethylether (3x je 25 mL) extrahiert, die org. Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. anschließend i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 1.21 g (11.9 mmol, 83%, Lit.^[126]:65%), gelbes Öl.

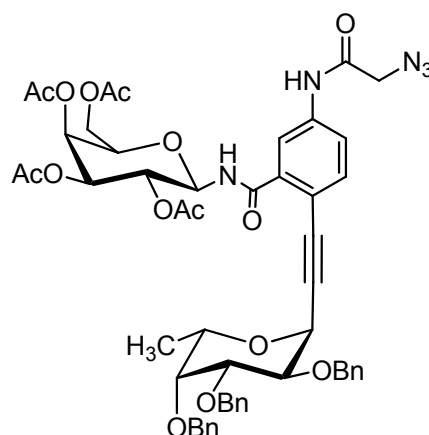
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 11.24 (s, 1H, COOH), 3.92 (s, 2H, CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[126]

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-ethinyl-*C*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-5-(2-azidoacetamido)benzamid (**54**)**

Nach einer Methode von Ghosez^[149]

Die Azidoessigsäure **53** (24.8 mg, 0.24 mmol, 4 Äq.) wird in abs. DCM (0.8 mL) gelöst und auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nun wird das *Ghosez-Reagenz* zugegeben und die Lösung 4 Std. bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Amin **51** (50.0 mg, 0.06 mmol) wird ebenfalls in abs. DCM (1.0 mL) gelöst. Nach Zugabe von *Hünigs Base* (13.9 μL , 0.08 mmol, 1.3 Äq.) wird die Lösung ebenfalls auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, bevor die Lösung des Säurechlorids zugegeben wird. Man entfernt die Kühlung und lässt die Temp. bis auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ansteigen, dann wird mit Wasser gequench (1 mL). Die org. Phase wird je 1x mit 1N HCl (1 mL), halb-ges. NaHCO_3 -Lsg. (1 mL) und H_2O (1 mL) gewaschen. Über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: EE/CyH 2:1).



Ausbeute: 40.5 mg (0.04 mmol, 67%), hellgelbes Harz, $R_f = 0.67$ (Laufmittel: EE + 0.1% Et_3N).

$$[\alpha]_D^{22} = -60.8 \text{ (} c = 1.00, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

$\text{C}_{52}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_{15}$ (990.02 g/mol) [989.37].

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.52 (bs, 1H, $\text{NH}^{\text{Acetamido}}$), 8.23 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},1} = 9.1\text{ Hz}$, NH^{Amid}), 8.01–7.99 (m, 2H, H-4, H-6), 7.44 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 8.4\text{ Hz}$, H-3), 7.42–7.40 (m, 4H, Ph), 7.37–7.27 (m, 12H, Ph), 5.54 (pseudo-t, 1H, $^3J_{\text{NH},1} = 9.1\text{ Hz}$, $^3J_{1,2} = 8.9\text{ Hz}$, H-1^{gal}), 5.44 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.1\text{ Hz}$, H-4^{gal}), 5.30–5.20 (m, 3H, H-2^{gal}, H-3^{gal}, H-1^{fuc}), 4.99 (d, 1H, $^2J = 11.6\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.90 (d, 1H, $^2J = 12.1\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.84–4.81 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.66 (d, 1H, $^2J = 11.6\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.20 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 5.8\text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.9\text{ Hz}$, H-2^{fuc}), 4.14–4.03 (m, 6H, H-5^{fuc}, H-5^{gal}, 2x H-6^{gal}, $\text{CH}_2^{\text{Azido}}$), 3.99 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.3\text{ Hz}$, $^3J_{3,4} = 2.7\text{ Hz}$, H-3^{fuc}), 3.72 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2.7\text{ Hz}$, H-4^{fuc}), 2.06, 2.00, 1.99, 1.93 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$), 1.21 (d, 3H, $^3J_{5,\text{CH}_3} = 6.7\text{ Hz}$, CH_3^{fuc}).

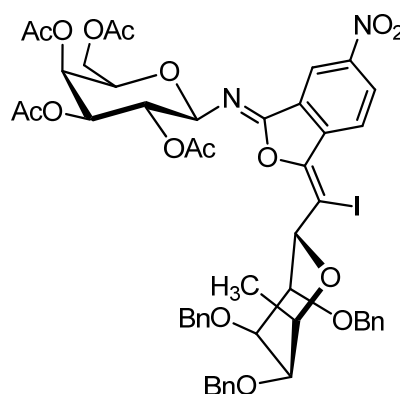
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.6, 170.5, 170.4, 170.1 (4x $\text{C}=\text{O}^{\text{Acetyl}}$), 165.7 ($\text{C}=\text{O}^{\text{Amid}}$), 165.2 ($\text{C}=\text{O}^{\text{Acetamido}}$), 138.9, 138.7, 138.6 (3x Cq-Ph), 137.8 (C-5), 135.8 (C-3), 134.8 (C-1), 128.5 (4C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.72, 127.70, 127.6 (3C) (C-Ph), 122.5, 120.6 (C-4, C-6), 116.0 (C-2), 93.1 ($\text{C}^{\text{alkin-fuc}}$), 85.0 ($\text{C}^{\text{alkin-arom}}$),

80.4 (C-3^{fuc}), 79.2 (C-1^{gal}), 77.4 (C-4^{fuc}), 75.3 (C-2^{fuc}), 75.1, 73.0, 72.8 (3x CH₂-Ph), 72.6 (C-5^{fuc}), 71.3 (C-3^{gal}), 70.4 (C-5^{gal}), 68.3 (C-2^{gal}), 67.9 (C-1^{fuc}), 67.3 (C-4^{gal}), 61.3 (C-6^{gal}), 52.9 (CH₂^{Azido}), 20.8 (2C), 20.73, 20.70 (4x CH₃^{Acetyl}), 17.1 (CH₃^{fuc}).

ESI-MS: m/z (%) = 1012.5 [M+Na]⁺ (100), 991.4 [M+H]⁺ (27). *ESI-HRMS*: berechnet für [C₅₂H₅₅N₅O₁₅+Na]⁺: m/z = 1012.3592, gefunden: 1012.3627.

(1Z,3E)-3-[Iod(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-methyliden]-N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-6-nitro-2-benzofuran-1(3H)-imin (56)^[152]

Das Produkt der Sonogashira-Kupplung **47** (500 mg, 0.53 mmol) wird in Acetonitril p.a. (42 mL) gelöst. Nacheinander werden NaHCO₃ (145 mg, 1.59 mmol, 3 Äq.) und Iod (427 mg, 1.59 mmol, 3 Äq.) unter Argon hinzugegeben und die Reaktion 15 Std. bei 55 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird mit Diethylether (25 mL) verdünnt und die organische Phase mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (3x je 15 mL) und ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 3:1).



Ausbeute: 508 mg (0.48 mmol, 91%), gelbe Kristalle, R_f = 0.66 (EE/n-Hex 2:1).

Schmelzbereich: 160.5–162.7 °C.

$[\alpha]_D^{22}$ = +70.8 (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₀H₅₁IN₂O₁₆ (1062.85 g/mol) [1062.23].

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.95 (d, 1H, ³J_{4,5} = 8.8 Hz, H-4), 8.79 (d, 1H, ⁴J_{5,7} = 1.9 Hz, H-7), 8.49 (dd, 1H, ³J_{4,5} = 8.8 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.9 Hz, H-5), 7.44–7.29 (m, 10H, Ph), 7.22–7.19 (m, 2H, Ph), 7.09–7.06 (m, 2H, Ph), 7.02–6.98 (m, 1H, Ph), 5.21 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 8.6 Hz, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, H-2^{gal}), 5.16 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.9 Hz, H-1^{fuc}), 5.08 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.4 Hz, ³J_{4,5} = 0.6 Hz, H-4^{gal}), 5.00 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.8 Hz, H-1^{gal}), 4.93 (d, 1H, ²J = 12.9 Hz, CH₂-Ph), 4.77 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, ³J_{3,4} = 3.4 Hz, H-3^{gal}), 4.76 (d, 1H, ²J = 12.9 Hz, CH₂-Ph), 4.66 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂-Ph), 4.60 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂-Ph), 4.55 (d, 1H, ²J = 12.2 Hz, CH₂-Ph), 4.52 (q, 1H, ³J_{5,CH3} = 6.6 Hz, H-5^{fuc}), 4.39 (d, 1H, ²J = 12.2 Hz, CH₂-Ph), 4.11 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.1 Hz, ³J_{4,5} = 5.9 Hz, H-4^{fuc}), 4.06–4.04 (m, 2H,

H-6^{gal}), 4.00 (pseudo-t, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.1$ Hz, H-3^{fuc}), 3.89 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 1.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2^{fuc}), 3.00 (pseudo-t, 1H, $^3J_{5,6} = 6.6$ Hz, H-5^{gal}), 2.14, 2.08, 1.97, 1.79 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.64 (d, 3H, $^3J_{5,CH_3} = 6.6$ Hz, CH₃^{fuc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.4, 170.3, 169.9, 169.3 (4x C=O^{Acetyl}), 153.4 (C-1), 149.2 (C-6), 145.0 (C-3), 139.9 (C-3a), 139.0, 138.4, 137.1 (3x Cq-Ph), 132.2 (C-7a), 127.2 (C-5), 128.9, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 127.5, 127.3 (2C), 127.0 (C-Ph), 125.5 (C-4), 119.9 (C-7), 87.8 (C-I), 86.0 (C-1^{gal}), 78.0 (C-2^{fuc}), 75.6 (C-3^{fuc}), 74.6 (C-4^{fuc}), 73.4 (CH₂-Ph), 73.3 (CH₂-Ph), 72.0 (CH₂-Ph) 71.9 (C-5^{gal}), 71.8 (C-5^{fuc}), 70.9 (C-3^{gal}), 70.3 (C-2^{gal}), 67.4 (C-4^{gal}), 64.4 (C-1^{fuc}), 61.8 (C-6^{gal}), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (4x CH₃^{Acetyl}), 13.8 (CH₃^{fuc}).

¹⁵N-HMBC (600/61 MHz, CDCl₃, J = 10.0 Hz), δ (ppm): 220.2 (C=N), 363.7 (NO₂).

ESI-MS: m/z (%) = 1063.4 [M+H]⁺ (100), 1085.4 [M+Na]⁺ (7). ESI-HRMS: berechnet für [C₅₀H₅₁N₂O₁₆+Na]⁺: m/z = 1085.2181, gefunden: 1085.2220.

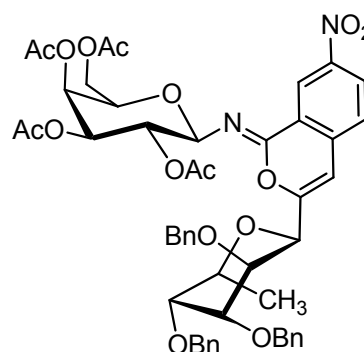
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3027, 2930, 2868, 1748, 1711, 1530, 1367, 1344, 1217, 1061, 747.

Es konnten Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden, die Daten sind im Anhang A.2 angegeben.

(1Z)-N-((E)-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl))-3-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-7-nitro-1H-isochromen-1-imin (66)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Asensio^[179]

Das Sonogashira-Produkt **47** (30.0 mg, 0.03 mmol) wird in abs. DMF (1 mL) gelöst. Unter Argon wird der NHC-Gold-Katalysator [AuCl(IPr)] (0.93 mg, 1.50 μmol, 5 mol%) zugegeben und anschließend eine Lösung aus AgSbF₆ (0.69 mg, 2.00 μmol, 7.5 mol%) in abs. DMF (0.1 mL) zugetropft. Es wird auf 80 °C erhitzt und diese Temp. 6 Std. gehalten. Nach dieser Zeit wird mit Wasser (2 mL) und EtOAc (5 mL) verdünnt. Die organ. Phase wird noch zwei Mal mit H₂O (je 2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 1.5:1).



Ausbeute: 20.8 mg (0.02 mmol, 67%), farbloses Öl, R_f = 0.40 (Laufmittel: nHex/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = +27.2$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₀H₅₂N₂O₁₆ (936.95 g/mol) [936.33].

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.06 (d, 1H, ⁴J_{5,7} = 2.2 Hz, H-8), 8.32 (dd, 1H, ³J_{4,5} = 8.5 Hz, ⁴J_{5,7} = 2.2 Hz, H-6), 7.39–7.32 (m, 12H, Ph), 7.31 (d, 1H, ³J_{4,5} = 8.5 Hz, H-5), 7.24–7.22 (m, 1H, Ph), 7.15 (pseudo-t, 1H, ³J_{o,m} = ³J_{m,p} = 7.5 Hz, Ph), 6.98 (d, 1H, ³J_{o,m} = 7.5 Hz, Ph), 6.48 (bs, 1H, H-4), 5.47 (d, 1H, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, H-4^{gal}), 5.33 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 8.7 Hz, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, H-2^{gal}), 5.06 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, H-3^{gal}), 4.92 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.7 Hz, H-1^{gal}), 4.86 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂-Ph), 4.72 (bs, 1H, H-1^{fuc}), 4.68–4.62 (m, 3H, 3x CH₂-Ph), 4.55 (d, 1H, ²J = 12.2 Hz, CH₂-Ph), 4.36 (pseudo-q, 1H, ³J_{4,5} = ³J_{5,CH3} = 6.6 Hz, H-5^{fuc}), 4.29–4.26 (m, 2H, H-6a^{gal}, 1x CH₂-Ph), 4.18 (dd, 1H, ²J = 11.3 Hz, ³J_{5,6b} = 6.9 Hz, H-6b^{gal}), 4.04–4.03 (m, 1H, H-3^{fuc}), 4.02–4.00 (m, 1H, H-4^{fuc}), 3.90 (pseudo-t, 1H, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 6.9 Hz, H-5^{gal}), 3.83–3.82 (m, 1H, H-2^{fuc}), 2.21, 2.05, 1.99, 1.79 (4x s, 4x 3H, 4x CH₃^{Acetyl}), 1.46 (d, 3H, ³J_{5,CH3} = 6.6 Hz, CH₃^{fuc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.6, 170.5, 170.3, 169.2 (4x C=O^{Acetyl}), 156.1 (C-3), 150.8 (C-1), 147.3 (C-7), 138.4 (C-4a), 138.3, 138.2, 137.1 (3x Cq-Ph), 128.6 (4C), 128.5, 128.2 (2C), 128.0 (4C), 127.8 (4C) (C-Ph), 127.5 (C-6), 126.4 (C-5), 123.9 (C-8), 123.3 (C-8a), 102.4 (C-4), 85.0 (C-1^{gal}), 74.8 (C-2^{fuc}), 74.4 (C-3^{fuc}), 73.9 (C-4^{fuc}), 73.4, 72.9, 72.3 (3x CH₂-Ph), 72.2 (C-5^{fuc}), 71.5 (C-3^{gal}), 70.2 (C-2^{gal}), 67.5 (C-1^{fuc}), 67.3 (C-4^{gal}), 61.7 (C-6^{gal}), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (4x CH₃^{Acetyl}), 13.9 (CH₃^{fuc}).

¹⁵N-NMBC (600/61 MHz, CDCl₃, J = 10.0 Hz), δ (ppm): 222.9 (C=N), 365.3 (NO₂).

ESI-MS: m/z (%) = 937.4. [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₅₀H₅₂N₂O₁₆+Na]⁺: m/z = 959.3215, gefunden: 959.3206.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2934, 1751, 1679, 1524, 1223, 1093, 744.

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(3Z)-3-ethyliden-C-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-6-nitroisindolin-1-on (67a), *N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-3-C-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosylmethyl)-6-nitroiso-indolin-1-on (67b)**

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Eisler*^[180]

Das Sonogashira-Produkt **47** (100 mg, 0.11 mmol) wird in abs. THF (2 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nun wird 1M TBAF-Lsg. (0.11 mL, 0.11 mmol) zugetropft und weitere 10 Min. bei 0 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird mit NH₄Cl-Lsg. gequench (5 mL) und die wässrige Phase 3x mit EtOAc (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organ. Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE/EE 2:1). Es wird eine nahezu 1:1-Mischung erhalten, die analytischen Daten der beiden Verbindungen sind getrennt aufgelistet.

Ausbeute: 78.9 mg (0.08 mmol, 73%), Verbindung **67a** liegt als gelbliche Kristalle vor, **67b** als gelbliches Öl, R_fa = 0.5, R_fb = 0.4 (Laufmittel: PE/EE 1:1).

Verbindung **67a**:

Schmelzbereich: 60.5–63.2 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -69.9$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₀H₅₂N₂O₁₆ (936.95 g/mol) [936.33].

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.67

(d, 1H, ⁴J_{5,7} = 1.7 Hz, H-7), 8.44 (dd, 1H, ³J_{4,5} = 8.5 Hz,

⁴J_{5,7} = 1.7 Hz, H-5), 7.75 (d, 1H, ³J_{4,5} = 8.5 Hz, H-4),

7.45–7.29 (m, 12H, Ph), 7.25–7.21 (m, 3H, Ph), 6.68 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = ³J_{2,3} = 9.3 Hz,

H-2^{gal}), 6.13 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.3 Hz, H-1^{gal}), 6.03 (d, 1H, ³J_{1,Alkin} = 6.5 Hz, H-Alkin), 5.39 (d, 1H,

³J_{3,4} = 3.0 Hz, H-4^{gal}), 5.03–4.99 (m, 3H, H-1^{fuc}, H-3^{gal}, 1x CH₂-Ph), 4.89 (bs, 2H, CH₂-Ph),

4.77 (d, 1H, ²J = 11.7 Hz, CH₂-Ph), 4.72 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, CH₂-Ph), 4.60 (d, 1H,

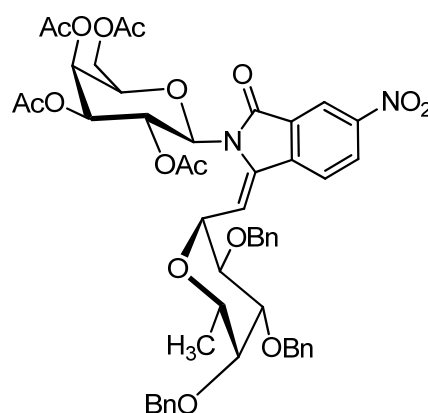
²J = 11.7 Hz, CH₂-Ph), 4.32 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 5.6 Hz, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, H-2^{fuc}), 4.10–4.08 (m, 3H,

H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}), 3.88 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, ³J_{3,4} = 2.2 Hz, H-3^{fuc}), 3.79 (q, 1H,

³J_{5,CH₃} = 6.3 Hz, H-5^{fuc}), 3.76 (bs, 1H, H-4^{fuc}), 2.24, 1.98, 1.97, 1.82 (4x s, 4x 3H, 4x CH₃^{Acetyl}),

1.22 (d, 3H, ³J_{5,CH₃} = 6.3 Hz, CH₃^{fuc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.7, 170.3 (2C), 168.8 (4x C=O^{Acetyl}), 165.6 (C-1), 149.0 (C-6), 142.2 (C-3a), 138.5 (C-3), 138.4, 138.0, 137.9 (Cq-Ph),



129.2 (C-7a), 128.9, 128.7 (3C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2, 128.1, 128.0 (2C), 127.9, 127.8 (C-Ph), 127.6 (C-5), 120.9 (C-4), 119.8 (C-7), 105.8 (C-Alkin), 82.6 (C-1^{gal}), 79.3 (C-3^{fuc}), 76.7 (C-4^{fuc}), 76.0 (C-2^{fuc}), 75.0, 73.4, 73.3 (3x CH₂-Ph), 72.7 (C-1^{fuc}), 72.5 (C-5^{gal}), 70.0 (C-5^{fuc}), 68.1 (C-3^{gal}), 67.4 (C-4^{gal}), 66.0 (C-2^{gal}), 61.8 (C-6^{gal}), 20.9, 20.8 (2C), 20.7 (4x CH₃^{Acetyl}), 16.9 (CH₃^{fuc}).

¹⁵N-HMBC (600/61 MHz, CDCl₃, *J* = 10.0Hz), δ (ppm): 146.0 (Lactam), 364.8 (NO₂).

ESI-MS: *m/z* (%) = 937.4. [M+H]⁺ (80). ESI-HRMS: berechnet für [C₅₀H₅₂N₂O₁₆+Na]⁺: *m/z* = 959.3215, gefunden: 959.3244.

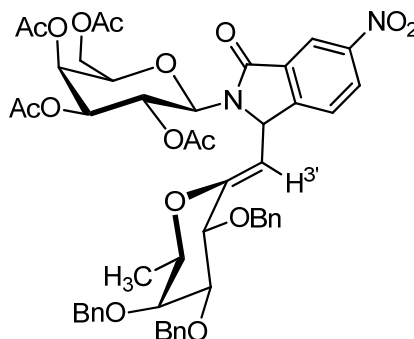
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927, 1750, 1531, 1368, 1345, 1222, 1090, 1065, 749, 699.

Verbindung **67b**:

[α]_D²⁵ = -75.8 (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₀H₅₂N₂O₁₆ (936.95 g/mol) [936.33].

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.62 (d, 1H, ⁴J_{5,7} = 2.1 Hz, H-7), 8.28 (dd, 1H, ³J_{4,5} = 8.3 Hz, ⁴J_{5,7} = 2.1 Hz, H-5), 7.66 (d, 1H, ³J_{4,5} = 8.3 Hz, H-4), 7.66–7.30 (m, 12H, Ph), 7.27–7.23 (m, 3H, Ph), 5.86 (d, 1H, ³J_{3,3'} = 8.1 Hz, H-3), 5.61–5.59 (m, 2H, H-1^{gal}, H-4^{gal}), 5.41 (d, 1H, ³J_{4,5} = 3.3 Hz, H-5^{gal}), 5.20 (dd, 1H, ⁴J_{3,3'} = 8.1 Hz, ⁴J_{3',2} = 1.4 Hz, H-3'), 5.13 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.6 Hz, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, H-3^{gal}), 5.06 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, CH₂-Ph), 4.77–4.73 (m, 4H, 4x CH₂-Ph), 4.64 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, CH₂-Ph), 4.43 (d, 1H, ³J_{2,3} = 8.8 Hz, H-2^{fuc}), 4.10–3.98 (m, 4H, H-5^{fuc}, H-2^{gal}, H-6a/b^{gal}), 3.87 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 2.9 Hz, ³J_{4,5} = 1.3 Hz, H-4^{fuc}), 3.72 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 8.8 Hz, ³J_{3,4} = 2.9 Hz, H-3^{fuc}), 2.02, 1.97, 1.89, 1.86 (4x s, 4x 3H, 4x CH₃^{Acetyl}), 1.39 (d, 3H, ³J_{5,CH3} = 6.4 Hz, CH₃^{fuc}).



¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.5, 170.1, 170.0 (2C) (4x C=O^{Acetyl}), 167.3 (C-1), 154.5 (C-1^{fuc}), 152.6 (C-3a), 148.5 (C-6), 138.3, 138.2, 137.9 (3x Cq-Ph), 131.5 (C-7a), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.2, 128.0, 127.9 (4C), 127.5 (3C) (C-Ph), 127.7 (C-5), 125.6 (C-4), 119.5 (C-7), 106.0 (C-3'), 82.9 (C-3^{fuc}), 80.5 (C-1^{gal}), 76.9 (C-4^{fuc}), 76.1 (C-5^{fuc}), 75.2, 74.0 (2x CH₂-Ph), 73.1 (C-5^{gal}), 72.9 (CH₂-Ph), 72.3 (C-3^{gal}), 67.4 (C-4^{gal}), 66.4 (C-2^{gal}), 61.3 (C-6^{gal}), 55.9 (C-3), 20.8 (2C), 20.7, 20.4 (CH₃^{Acetyl}), 17.3 (CH₃^{fuc}).

¹⁵N-HMBC (600/61 MHz, CDCl₃, *J* = 10.0Hz), δ (ppm): 136.1 (Lactam), 366.1 (NO₂).

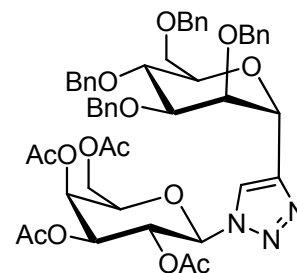
ESI-MS: *m/z* (%) = 937.4. [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₅₀H₅₂N₂O₁₆+Na]⁺: *m/z* = 959.3215, gefunden: 959.3180.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2929, 1751, 1719, 1497, 1368, 1345, 1228, 1087, 1057, 744, 699.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (69)

Darstellung nach einer Methode von Marra^[286]

Acetylen **17** (100.0 mg, 0.18 mmol) wird in abs. DMF (2 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Azide **4** (83.0 mg, 0.22 mmol, 1.2 Äq), Kupfer(I)-iodide (6.00 mg, 0.02 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.08 mL) wird die Reaktion 15 Std. bei 70 °C unter Argon gerührt. Die nun braune Lösung wird mit EtOAc (5 mL) verdünnt und 3x mit Wasser (je 2 mL) gewaschen.



Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. anschließend i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

Ausbeute: 146 mg (0.15 mmol, 83%), gelbes Öl, R_f = 0.53 (Laufmittel: Hex/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = +14.0$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₀H₅₅N₃O₁₄ (921.98 g/mol) [921.37].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.82 (bs, 1H, H-5), 7.41–7.39 (m, 2H, Ph), 7.37–7.21 (m, 16H, Ph), 7.17–7.14 (m, 2H, Ph), 5.79 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.0 Hz, H-1^{gal}), 5.58–5.53 (m, 2H, H-2^{gal}, H-4^{gal}), 5.31 (d, 1H, ³J_{1,2} = 2.7 Hz, H-1^{man}), 5.23 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.1 Hz, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, H-3^{gal}), 4.80 (d, 1H, ²J = 11.1 Hz, CH₂-Ph), 4.76–4.70 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.67–4.64 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.58–4.54 (m, 3H, H-2^{man}, 2x CH₂-Ph), 4.52 (d, 1H, ²J = 11.1 Hz, CH₂-Ph), 4.23–4.13 (m, 3H, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}), 4.02 (pseudo-t, 1H, ³J = 8.3 Hz, H-4^{man}), 3.83–3.71 (m, 4H, H-3^{man}, H-5^{man}, H-6a/b^{man}), 2.17, 2.05, 2.00, 1.74 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

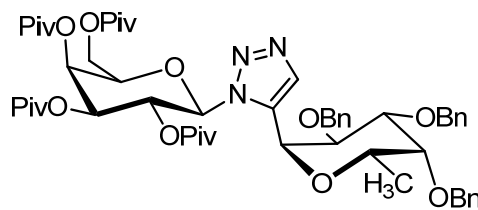
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.5, 170.1, 169.9, 169.0 (4x C=O^{Acetyl}), 146.4 (C-5), 138.63, 138.57 (2C), 138.5 (4x Cq-Ph), 128.44 (2C), 128.41 (4C), 128.35 (2C), 127.97 (2C), 127.96 (2C), 127.88 (2C), 127.86 (2C), 127.7, 127.6 (3C) (C-Ph) 121.5 (C-4), 86.4 (C-1^{gal}), 79.3 (C-3^{man}), 75.4 (C-2^{man}), 74.8 (C-4^{man}), 74.6 (C-5^{man}), 74.4 (CH₂-Ph), 74.2 (C-5^{gal}), 73.4 (CH₂-Ph), 72.6 (CH₂-Ph), 72.1 (CH₂-Ph), 70.8 (C-3^{gal}), 70.4 (C-1^{man}), 69.4 (C-6^{man}), 68.0 (C-2^{gal}), 66.9 (C-4^{gal}), 61.3 (C-6^{gal}), 20.78, 20.76, 20.6, 20.2 (4x CH₃^{Acetyl}).

ESI-MS: m/z (%) = 922.5 $[M+H]^+$. ESI-HRMS: berechnet für $[C_{50}H_{55}N_3O_{14}+H]^+$: m/z = 922.3762, gefunden: 922.3758.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)-5-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol (72)^[281]

Darstellung nach einer modifizierten Methode von Johansson^[287]

Acetylen **24** (44.5 mg, 0.10 mmol) wird in DMA (1.5 mL) gelöst. Anschließend gibt man zunächst das 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl-azid (108 mg, 0.20 mmol, 2.00 Äq.) und danach $Cp^*RuCl(COD)$ (2.30 mg, 0.01 mmol, 10 mol%)



hinzu. Die Reaktionslösung wird 30 Min. bei 100 °C und 120 W in der Mikrowelle gerührt. Die Lösung wird mit EtOAc (5 mL) verdünnt und 3 Mal mit Wasser (je 2 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 6:1).

Ausbeute: 58.0 mg (0.06 mmol, 60%), grünes Öl, R_f = 0.55 (Laufmittel: CyH/EE 2:1).

$[\alpha]_D^{22} = -29.9$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

$C_{55}H_{73}N_3O_{13}$ (984.18 g/mol) [983.51].

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.86 (d, 1H, $^3J_{4,1-fuc} = 0.4$ Hz, H-4), 7.37–7.27 (m, 13H, Ph), 7.22–7.19 (m, 2H, Ph), 6.38 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.1$ Hz, H-2^{gal}), 6.10 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1^{gal}), 5.52 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 3.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 0.6$ Hz, H-4^{gal}), 5.37 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 5.9$ Hz, H-1^{fuc}), 5.20 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3^{gal}), 4.99 (d, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, CH_2 -Ph), 4.86 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH_2 -Ph), 4.80 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH_2 -Ph), 4.74 (d, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, CH_2 -Ph), 4.68 (d, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, CH_2 -Ph), 4.58 (d, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, CH_2 -Ph), 4.38 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 6.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2^{fuc}), 4.16–4.11 (m, 1H, H-5^{gal}), 4.00 (d, 2H, $^3J_{5,6} = 7.6$ Hz, H-6^{gal}), 3.91 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.6$ Hz, H-3^{fuc}), 3.64 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2.6$ Hz, H-4^{fuc}), 3.21 (q, 1H, $^3J_{5,CH_3} = 6.0$ Hz, H-5^{fuc}), 1.29, 1.16 (2x s, 2x 9H, $C(CH_3)_3$), 1.14 (m, 12H, 1x $C(CH_3)_3$, CH_3^{fuc}), 0.89 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 177.8, 177.7, 177.0, 175.3 (4x $C=O^{piv}$), 138.3, 138.2, 137.8 (3x Cq -Ph), 135.6 (C-4), 133.5 (C-5), 128.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (3C), 128.0 (3C), 127.8, 127.7 (2C), 127.7 (C-Ph), 83.9 (C-1^{gal}), 78.8 (C-3^{fuc}), 76.5

(C-4^{fuc}), 75.5 (C-2^{fuc}), 74.9 (CH₂-Ph), 73.9 (CH₂-Ph), 73.8 (C-5^{gal}), 73.3 (CH₂-Ph), 72.4 (C-3^{gal}), 69.9 (C-5^{fuc}), 67.4 (C-1^{fuc}), 66.8 (C-4^{gal}), 66.0 (C-2^{gal}), 61.1 (C-6^{gal}), 39.3, 38.9, 38.8, 38.6 (4x Cq-Piv), 27.3, 27.2, 27.2, 26.8 (12x CH₃^{Piv}), 16.9 (CH₃^{fuc}).

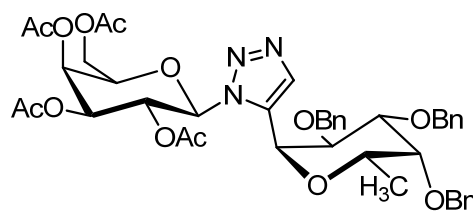
ESI-MS: m/z (%) = 984.4 [M+H]⁺ (100), 1006.4 [M+Na]⁺ (7). *ESI-HRMS*: berechnet für [C₅₅H₇₃N₃O₁₃+Na]⁺: m/z = 1006.5041, gefunden: 1006.5051.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2973, 2871, 1735, 1481, 1279, 1124, 1074, 731, 699.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-5-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol (70)^[281]

Darstellung nach einer modifizierten Methode von *Johansson*^[287]

Das Acetylen **24** (44.5 mg, 0.10 mmol) wird in DMA (1.5 mL) gelöst. Anschließend gibt man zunächst das Azid **4** (74.7 mg, 0.20 mmol, 2.00 Äq.) und danach Cp^{*}RuCl(COD) (2.30 mg, 0.01 mmol, 6 mol%) hinzu. Die Reaktionslösung wird 30 Min.



bei 100 °C und 120 W in der Mikrowelle gerührt. Die Lösung wird mit EOAc (5 mL) verdünnt und 3 Mal mit Wasser (je 3 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 6:1).

Ausbeute: 62.0 mg (0.08 mmol, 76%), gelbes Harz, R_f = 0.30 (Laufmittel: CyH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = -30.1$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₄₃H₄₉N₃O₁₃ (815.86 g/mol) [815.33].

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.85 (bs, 1H, H-4), 7.36–7.28 (m, 13H, Ph), 7.23–7.20 (m, 2H, Ph), 6.30 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.6 Hz, ³J_{2,3} = 9.8 Hz, H-2^{gal}), 6.04 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.6 Hz, H-1^{gal}), 5.47 (d, 1H, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, H-4^{gal}), 5.35 (d, 1H, ³J_{1,2} = 5.2 Hz, H-1^{fuc}), 5.15 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.8 Hz, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, H-3^{gal}), 4.93 (d, 1H, ²J = 11.3 Hz, CH₂-Ph), 4.80 (bs, 2H, CH₂-Ph), 4.72 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂-Ph), 4.64 (d, 1H, ²J = 11.3 Hz, CH₂-Ph), 4.60 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂-Ph), 4.32 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 5.2 Hz, ³J_{2,3} = 8.2 Hz, H-2^{fuc}), 4.13 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J_{5,6a} = 5.3 Hz, H-6a^{gal}), 4.07–4.04 (m, 1H, H-5^{gal}), 4.01 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J_{5,6b} = 6.3 Hz, H-6b^{gal}), 3.88 (d, 1H, ³J_{2,3} = 8.2 Hz, H-3^{fuc}), 3.67 (bs, 1H, H-4^{fuc}), 3.32 (bs, 1H, H-5^{fuc}), 2.16, 2.01, 1.98, 1.83 (4xs, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.18 (d, 3H, ³J_{5,CH3} = 5.8 Hz, CH₃^{fuc}).

$^{13}\text{C-NMR}$, *HSQC*, *HMBC* (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.4, 170.3, 170.3, 168.2 (4x $\text{C}=\text{O}^{\text{Acetyl}}$), 138.2, 138.2, 137.7 (3x Cq-Ph), 135.5 (C-4), 134.1 (C-5), 128.7, 128.6(2C), 128.5 (3C), 128.2 (3C), 128.1, 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.8 (C-Ph), 84.2 (C-1^{gal}), 77.9 (C-3^{fuc}), 76.1 (C-4^{fuc}), 75.5 (C-2^{fuc}), 74.6 (CH₂-Ph), 73.8 (CH₂-Ph), 73.7 (C-5^{gal}), 73.2 (CH₂-Ph), 72.2 (C-3^{gal}), 70.2 (C-5^{fuc}), 67.1 (C-4^{gal}), 66.7 (C-1^{fuc}), 66.7 (C-2^{gal}), 61.3 (C-6^{gal}), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (4x s, 4x 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetyl}}$), 16.3 (CH_3^{fuc}).

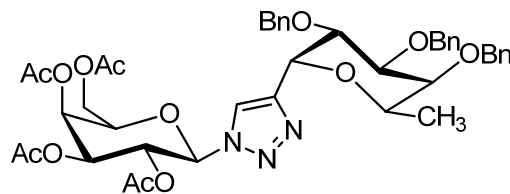
ESI-MS: m/z (%) = 816.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 838.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (17). *ESI-HRMS*: berechnet für $[\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{13}+\text{Na}]^+$: m/z = 838.3163, gefunden: 838.3156.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3030, 2938, 1754, 1372, 1219, 1074, 753, 699.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-4-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol (68)^[281]

Darstellung nach einer Methode von Marra^[286]

Acetylen **24** (58.0 mg, 0.13 mmol) wird in abs. DMF (2 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Azide **4** (51.4 mg, 0.13 mmol), Kupfer(I)-iodid (3.90 mg, 0.01 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (45.0 μL) wird die Reaktion 50 Min. bei 80 °C



und 120 W in der Mikrowelle gerührt. Die nun braune Lösung wird mit EtOAc (5 mL) verdünnt und 3x mit Wasser (je 2 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lsgsm. anschließend i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: CyH/EE 6:1 \rightarrow 3:1).

Ausbeute: 80.1 mg (0.10 mmol, 75%), gelbes Harz, R_f = 0.54 (CyH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = -62.9$ (c = 1.00, CHCl_3).

$\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{13}$ (815.86 g/mol) [815.33].

$^1\text{H-NMR}$, *COSY*, *NOESY* (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.90 (bs, 1H, H-5), 7.38–7.25 (m, 13H, Ph), 7.16–7.14 (m, 2H, Ph), 5.83 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.2$ Hz, H-1^{gal}), 5.56 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.1$ Hz, H-2^{gal}), 5.53 (m, 1H, H-4^{gal}), 5.31 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 4.3$ Hz, H-1^{fuc}), 5.24 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3^{gal}), 4.77 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂-Ph), 4.74 (bs, 2H, CH₂-Ph), 4.61 (d, 1H, $^2J = 12.1$ Hz, CH₂-Ph), 4.52 (d, 1H, $^2J = 11.8$ Hz, CH₂-Ph), 4.46 (d, 1H, $^2J = 11.8$ Hz, CH₂-Ph), 4.24–4.21 (m, 2H, H-2^{fuc}, H-5^{gal}), 4.18 (dd, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.0$ Hz, H-6a^{gal}), 4.11 (dd, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.7$ Hz, H-6b^{gal}), 4.08–4.05 (m, 2H,

H-3^{fuc}, H-5^{fuc}, 3.84 (pseudo-t, 1H, $^3J_{4,5} = 2.9$ Hz, H-4^{fuc}), 2.19, 2.04, 2.01, 1.82 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.30 (d, 3H, $^3J_{5,CH_3} = 5.5$ Hz, CH₃^{fuc}).

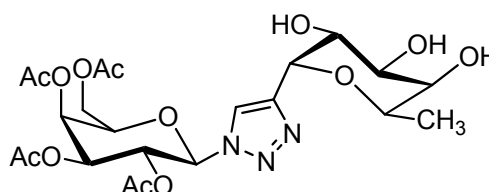
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.5, 170.1, 169.9, 169.1 (4x C=O^{Acetyl}), 146.5 (C-5), 138.8, 138.6, 138.3 (3x Cq-Ph), 128.5, 128.4 (2C), 128.2 (3C), 128.0 (4C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.6 (C-Ph) 122.1 (C-4), 86.3 (C-1^{gal}), 77.6 (C-3^{fuc}), 76.6 (C-2^{fuc}), 75.8 (C-4^{fuc}), 73.5 (CH₂-Ph), 73.5 (CH₂-Ph), 73.3 (C-5^{gal}), 73.2 (CH₂-Ph), 70.9 (C-3^{gal}), 70.2 (C-5^{fuc}), 67.9 (C-2^{gal}), 67.2 (C-1^{fuc}), 66.9 (C-4^{gal}), 61.3 (C-6^{gal}), 20.8, 20.6, 20.3 (4x CH₃^{Acetyl}), 15.5 (CH₃^{fuc}).

ESI-MS: *m/z* (%) = 816.3 [M+H]⁺ (100), 838.3 [M+Na]⁺ (44). ESI-HRMS: berechnet für [C₄₃H₄₉N₃O₁₃+Na]⁺: *m/z* = 838.3163, gefunden: 838.3173.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-4-(α-L-fucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (74)

Nach einer Methode von Dondoni^[288]

Triazol **45** (88.0 mg, 0.11 mmol) wird in Essigsäure gelöst (2.5 mL). Die Lösung wird gründlich entgast bevor Pd(OH)₂/C (50.0 mg, 20 Gew.-%) zugegeben wird. Anschließend wird erneut entgast und evakuiert und dann die Atmosphäre mit Wasserstoff gesättigt. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet. Es wird über Celite® vom Katalysator abfiltriert und gründlich mit MeOH gewaschen. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt, das Rohprodukt ist rein und kann so weiter umgesetzt werden.



Ausbeute: 59 mg (0.11 mmol, quant.), farbloses Öl, R_f = 0.47 (CHCl₃/MeOH/HOAc 5:1:0.1).

$[\alpha]_D^{22} = -39.9$ (c = 1.00, MeOH).

C₂₂H₃₁N₃O₁₃ (545,49 g/mol) [545,19].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.96 (d, 1H, $^3J_{1,5} = 0.6$ Hz, H-5), 6.31 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.3$ Hz, H-1^{gal}), 6.26 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.3$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2^{gal}), 5.54 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 3.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.1$ Hz, H-4^{gal}), 5.39 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.4$ Hz, H-3^{gal}), 5.33 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, H-1^{fuc}), 4.46 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂-Ph), 4.74 (bs, 2H, CH₂-Ph), 4.61 (d, 1H, $^2J = 12.1$ Hz, CH₂-Ph), 4.52 (d, 1H, $^2J = 11.8$ Hz, CH₂-Ph), 4.46 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 1.4$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.8$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.0$ Hz, H-5^{gal}), 4.22–4.18 (m, 2H, H-2^{fuc}, H-6a^{gal}), 4.10 (dd, 1H, $^2J =$

11.4 Hz, $^3J_{5,6b} = 5.8$ Hz, H-6b^{gal}), 3.90 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.5$, $^3J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-3^{fuc}), 3.72 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 3.5$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.7$ Hz, H-4^{fuc}), 3.37 (dq, $^3J_{4,5} = 1.4$ Hz, $^3J_{5,CH_3} = 6.5$ Hz, H-5^{fuc}), 2.21, 2.03, 1.98, 1.85 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.28 (d, 3H, $^3J_{5,CH_3} = 6.5$ Hz, CH₃^{fuc}).

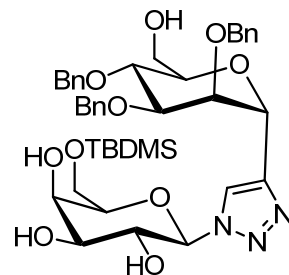
¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 172.04, 172.00, 171.4, 170.2 (4x C=O^{Acetyl}), 136.2 (C-5), 129.9 (C-4), 84.6 (C-1^{gal}), 74.8 (C-5^{gal}), 73.3 (C-3^{gal}), 72.2 (C-4^{fuc}), 72.1 (C-3^{fuc}), 71.5 (C-5^{fuc}), 69.4 (C-1^{fuc}), 68.92 (C-4^{gal}), 68.88 (C-2^{fuc}), 68.4 (C-2^{gal}), 62.6 (C-6^{gal}), 20.8, 20.5 (2C), 20.4 (4x CH₃^{Acetyl}), 16.7 (CH₃^{fuc}).

ESI-MS: *m/z* (%) = 546.1 [M+H]⁺ (100), 568.1 [M+Na]⁺ (80). ESI-HRMS: berechnet für [C₂₂H₃₁N₃O₁₃+Na]⁺: *m/z* = 568.1755, gefunden: 568.1755.

1-(6-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-β-D-galactopyranosyl)-4-(2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol (75)

Darstellung nach einer Methode von Marra^[286]

Das Acetylen **73** (117 mg, 0.26 mmol) und das Azid **26** (82 mg, 0.26 mmol) werden zusammen in abs. DMF (4 mL) gelöst. Unter Argon gibt man nacheinander DIPEA (88.0 μL, 0.52 mmol, 2.0 Äq.) und CuI (8.00 mg, 0.04 mmol, 15 mol%) hinzu und erwärmt auf 70 °C. Bei dieser Temperatur wird 15 Std. gerührt, dann wird mit EtOAc (10 mL) verdünnt und zunächst mit H₂O (3x je 5 mL) anschließend mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die



organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Phenomenex Luna-C₁₈, R_t = 14.0 min, Gradient: MeCN/H₂O 40:60→0:100 in 30 Min., Flussrate: 100 mL/min).

Ausbeute: 104 mg (0.13 mmol, 50%), farbloses Öl, R_f = 0.24 (Laufmittel: EE/CyH 3:1).

$[\alpha]_D^{22} = +30.7$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₄₁H₅₅N₃O₁₀Si (777.98 g/mol) [777.37].

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.17 (s, 1H, H-5), 7.41–7.39 (m, 2H, Ph), 7.36–7.24 (m, 13H, Ph), 5.56 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.2$ Hz, H-1^{gal}), 5.30 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 3.1$ Hz, H-1^{man}), 4.80 (d, 1H, $^2J = 11.2$ Hz, CH₂-Ph), 4.71 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂-Ph), 4.68 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂-Ph), 4.64 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH₂-Ph), 4.60 (d, 1H, $^2J = 11.2$ Hz, CH₂-Ph), 4.57 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH₂-Ph), 4.50 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = ^3J_{2,3} = 3.1$ Hz, H-2^{man}), 4.14 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.5$ Hz, H-2^{gal}), 3.99 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-4^{gal}), 3.94–

3.90 (m, 2H, H-3^{man}, H-4^{man}), 3.89–3.82 (m, 3H, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}), 3.77–3.76 (m, 2H, H-6a/b^{man}), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3^{gal}), 3.57–3.53 (m, 1H, H-5^{man}), 0.84 (s, 9H, ^tBu), 0.02 (s, 3H, CH₃), 0.01 (s, 3H, CH₃).

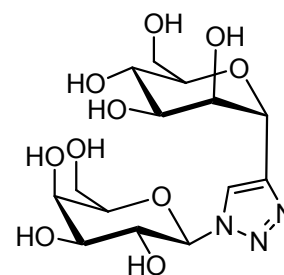
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOH-*d*₄), δ (ppm): 146.3 (C-4), 139.9, 139.7, 139.5 (3x Cq-Ph), 129.4 (2C), 129.3 (4C), 129.2 (2C), 129.0 (3C), 128.8 (2C), 128.6 (2C) (C-Ph), 123.5 (C-5), 90.3 (C-1^{gal}), 80.3 (C-3^{man}), 79.8 (C-5^{gal}), 76.9 (C-5^{man}), 76.6 (C-2^{man}), 76.0 (C-4^{man}), 75.4 (CH₂-Ph), 75.3 (C-3^{gal}), 73.5, 73.1 (2x CH₂-Ph), 71.4 (C-2^{gal}), 71.1 (C-1^{man}), 70.1 (C-4^{gal}), 63.6 (C-6^{gal}), 62.5 (C-6^{man}), 26.3 (CH₃^{tBu}), 19.2 (Cq-^tBu), -5.0, -5.2 (2x CH₃).

ESI-MS: m/z (%) = 778.5 [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₄₃H₅₆N₃O₁₀Si+H]⁺: m/z = 778.3735, gefunden: 778.3726.

1- β -D-Galactopyranosyl-4-(α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (76)

Nach einer Methode von Bols^[289]

Triazol **75** (20 mg, 0.03 mmol) wird in einem Lsgsmgemisch aus EtOAc und MeOH (1:1, 6 mL) gelöst. Es werden drei Tropfen halbkonz. HCl-Lsg. hinzugegeben und die Mischung gründlich entgast. Nun wird Pd/C (kat., 10 Gew.-%) zugegeben, die Lsg. noch einmal entgast und die Atmosphäre mit Wasserstoff gesättigt. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet. Es wird über Celite® vom Katalysator abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Das Lsgsm wird i. Vak. entfernt und kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.



Ausbeute: 10.0 mg (0.03 mmol, quant.), farbloses Öl, $R_f = 0.3$ (DCM/MeOH 10:1).

$[\alpha]_D^{21} = +42.9$ (c = 1.00, MeOH).

C₁₄H₂₃N₃O₁₀ (393.35 g/mol), [393.14].

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, MeOH-*d*₄), δ (ppm): 8.47 (s, 1H, H-5), 5.63 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.2$ Hz, H-1^{gal}), 5.15 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1^{man}), 4.34 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = ^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2^{man}), 4.15 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.2$ Hz, H-2^{gal}), 4.00 (d, 1H, $^3J = 2.3$ Hz, H-4^{gal}), 3.89–3.72 (m, 8H, H-3^{gal}, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}, H-3^{man}, H-4^{man}, H-6a/b^{man}), 3.55–3.52 (m, 1H, H-5^{man}).

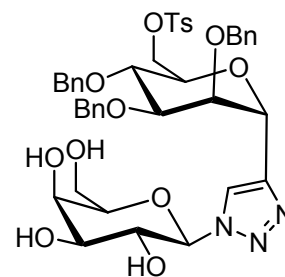
$^{13}\text{C-NMR}$, *HSQC*, *HMBC* (100.6 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 145.8 (C-4), 124.6 (C-5), 90.9 (C-1^{gal}), 80.1, 78.4, 75.0, 72.4 (2C) (C-1^{man}, C-3^{gal}, C-5^{gal}, C-3^{man}, C-4^{man}), 71.4 (C-2^{gal}), 71.1 (C-2^{man}), 70.3 (C-4^{gal}), 62.4, 62.3 (C-6^{gal}, C-6^{man}).

ESI-MS: m/z (%) = 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 416.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. *ESI-HRMS*: berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}+\text{Na}]^+$: m/z = 416.1281, gefunden: 416.1282.

1- β -D-Galactopyranosyl-4-(2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-*p*-toluolsulfonyl- α -D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol (77)

Darstellung nach einer Methode von Marra^[286]

Das Acetylen **78** (50.0 mg, 0.08 mmol) und das Azid **25** (20.0 mg, 0.09 mmol, 1.2 Äq.) werden zusammen in abs. DMF (1 mL) gelöst. Unter Argon werden Kupfer(I)-iodid (2.90 mg, 0.01 mmol, 13 mol%) und DIPEA (34.5 μL , 0.20 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 16 Std. bei 70 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lsgsm. i. Hochvakuum entfernt und der Rückstand noch drei Mal mit Toluol (je 3 mL) kodestilliert.



Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: EE/MeOH 3:0.1).

Ausbeute: 32.0 mg (0.04 mmol, 50%), R_f = 0.20 (Laufmittel: EE/MeOH 3:0.3).

$[\alpha]_D^{22}$ = +30.2 (c = 1.00, CHCl_3).

$\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$ (817.90 g/mol) [817.29].

$^1\text{H-NMR}$, *COSY*, *NOESY* (400 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 7.74–7.72 (m, 2H, Ph), 7.36–7.26 (m, 16H, H-5, Ph, Tos), 7.14–7.13 (m, 2H, Ph), 5.58 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 8.7 Hz, H-1^{gal}), 4.71 (d, 1H, 2J = 10.6 Hz, CH_2 -Ph), 4.66–4.55 (m, 2H, 2x CH_2 -Ph), 4.60 (d, 1H, 2J = 11.6 Hz, CH_2 -Ph), 4.54 (d, 1H, 2J = 11.6 Hz, CH_2 -Ph), 4.41 (d, 1H, 2J = 10.6 Hz, CH_2 -Ph), 4.38–4.32 (m, 2H, H-1^{man}, H-6a^{man}), 4.17–4.11 (m, 2H, H-2^{gal}, H-6b^{man}), 3.98 (d, 1H, $^3J_{3,4}$ = 3.4 Hz, H-4^{gal}), 3.94–3.74 (m, 7H, H-2^{man}, H-3^{man}, H-4^{man}, H-5^{man}, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}), 3.70 (dd, 1H, $^3J_{2,3}$ = 9.7 Hz, $^3J_{3,4}$ = 3.4 Hz, H-3^{gal}), 2.38 (s, 3H, CH_3^{Tos}).

$^{13}\text{C-NMR}$, *HSQC*, *HMBC* (100.6 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 146.6 (C-4, C-1^{Tos}), 139.5 (3C, 3x Cq-Ph), 134.0 (C-4^{Tos}), 131.1, 129.5 (2C), 129.3 (5C), 129.2 (3C), 129.1 (3C), 129.0 (2C), 128.8 (C-Ph, C-2^{Tos}, C-3^{Tos}), 128.7 (C-5), 90.5 (C-1^{gal}), 80.0 (C-5^{gal}, C-5^{man}), 79.5 (C-3^{man}),

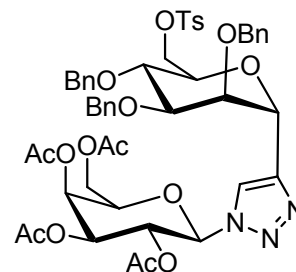
76.2 (C-1^{man}), 75.4 (C-2^{man}), 75.3 (C-3^{gal}, C-4^{man}), 75.1, 73.2, 73.1 (3x CH₂-Ph), 71.5 (C-2^{gal}), 70.3 (C-6^{man}), 70.1 (C-4^{gal}), 62.4 (C-6^{gal}), 21.6 (CH₃^{Tos}).

ESI-MS: m/z (%) = 818.3 [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₄₂H₄₇N₃O₁₂S+Na]⁺: m/z = 840.2601, gefunden: 840.2581.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-4-(2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-p-toluolsulfonyl-α-D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (79)

Darstellung nach einer Methode von Marra^[286]

Das Galactosylazid **4** (401 mg, 1.07 mmol, 1.2 Äq.) und das Mannosylacetylen **78** (542 mg, 0.89 mmol) werden zusammen in abs. DMF (11 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Cu(I)-iodid (31.4 mg, 0.16 mmol, 18 mol%) und DIPEA (0.41 mL, 2.42 mmol, 2.7 Äq.) wird die Reaktion auf 70 °C erhitzt und 15 Std. bei dieser Temp. unter Argon gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung mit EtOAc (20 mL) verdünnt und zunächst mit H₂O (3x je 10 mL) und anschließend mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 7:2 →2:1).



Ausbeute: 660 mg (0.67 mmol, 75%), farbloses Öl, R_f = 0.11 (Laufmittel: CyH/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{22} = +23.4$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₅₀H₅₅N₃O₁₆S (986.05 g/mol) [985.33].

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.84 (bs, 1H, H-5), 7.78–7.76 (m, 2H, Tos), 7.39–7.36 (m, 2H, Ph), 7.31–7.24 (m, 12H, Ph, Tos), 7.19–7.15 (m, 3H, Ph), 5.78 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.2 Hz, H-1^{gal}), 5.55 (d, 1H, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, H-4^{gal}), 5.52 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.2 Hz, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, H-2^{gal}), 5.24 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, H-3^{gal}), 5.18 (d, 1H, ³J_{1,2} = 2.8 Hz, H-1^{man}), 4.79 (d, 1H, ²J = 11.3 Hz, CH₂-Ph), 4.70 (bs, 2H, 2x CH₂-Ph), 4.65 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂-Ph), 4.58 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = ³J_{2,3} = 2.8 Hz, H-2^{man}), 4.52 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂-Ph), 4.47 (d, 1H, ²J = 11.3 Hz, CH₂-Ph), 4.29 (dd, 1H, ²J = 10.5 Hz, ³J_{5,6} = 2.5 Hz, H-6a^{gal}), 4.24–4.14 (m, 4H, H-6b^{gal}, H-5^{gal}, H-6a^{man}, H-6b^{man}), 3.85 (pseudo-t, 1H, ³J_{3,4} = 8.2 Hz, ³J_{4,5} = 8.4 Hz, H-4^{man}), 3.80–3.78 (m, 2H, H-3^{man}, H-5^{man}), 2.40 (s, 3H, CH₃^{Tos}), 2.23, 2.05, 2.01, 1.74 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

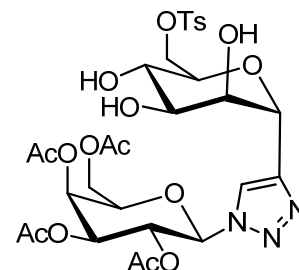
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.5, 170.3, 169.9, 169.0 (4x C=O), 145.8 (C-4), 144.8 (C-1^{Tos}), 138.3, 138.3, 138.2 (3x Cq-Ph), 133.0 (C-4^{Tos}), 129.9 (C-3^{Tos}), 129.1, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 125.4 (C-Ph, C-2^{Tos}), 121.8 (C-5), 86.5 (C-1^{gal}), 79.2 (C-3^{man}), 75.1 (C-2^{man}), 74.2 (CH₂-Ph), 74.2 (C-5^{gal}), 74.0 (C-4^{man}), 72.7 (CH₂-Ph), 72.7 (C-5^{man}), 72.0 (CH₂-Ph), 70.7 (C-3^{gal}), 70.5 (C-1^{man}), 69.5 (C-6^{gal}), 68.2 (C-2^{gal}), 66.8 (C-4^{gal}), 61.4 (C-6^{man}), 21.7 (CH₃^{Tos}), 20.8, 20.8, 20.6, 20.2 (4x CH₃^{Acetyl}).

ESI-MS: m/z (%) = 986.6 [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₅₀H₅₅N₃O₁₆S+Na]⁺: m/z = 1008.3201, gefunden: 1008.3245.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-4-(6-O-*p*-toluolsulfonyl- α -D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol (80)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Bols^[289]

Das vollständig geschützte Triazol (**79**) (579 mg, 0.59 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus EtOAc/MeOH (je 40 mL) gelöst. Dazu gibt man wenige Tropfen halbkonz. HCl und entgast die Lösung gründlich bevor man katalytische Mengen Pd/C (10 Gew.-%) hinzu gibt. Die Lösung wird noch zwei Mal entgast bevor die Atmosphäre mit Wasserstoff gesättigt wird. Nach 2



Std. Rühren bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet. Es wird über Celite® abfiltriert, gründlich mit MeOH (30 mL) gewaschen und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt muss keiner weiteren Reinigung unterworfen werden und kann so in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Asuberte: 425 mg (0.59 mmol, quant.), farbloser Feststoff, R_f = 0.29 (Laufmittel: DCM/MeOH 1:1).

Schmelzbereich: 74.2–76.4 °C.

$[\alpha]_D^{22} = +13.6$ (c = 1.00, CHCl_3).

C₂₉H₃₇N₃O₁₆S (715.68 g/mol) [715.19].

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, MeOH-*d*₄), δ (ppm): 8.11 (s, 1H, H-5), 7.82–7.79 (m, 2H, H-2^{Tos}, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.44–7.40 (m, 2H, H-3^{Tos}, Teil eines AA'XX'-Systems), 6.11 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.2$ Hz, H-1^{gal}), 5.62 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.3$ Hz, H-2^{gal}), 5.58–5.57 (m, 1H, H-4^{gal}), 5.45 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-3^{gal}), 5.01 (d, 1H,

$^3J_{1,2} = 2.5$ Hz, H-1^{man}), 4.51 (pseudo-t, 1H, $^3J_{5,6} = 6.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.5$ Hz, H-5^{gal}), 4.45 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = ^3J_{2,3} = 2.9$ Hz, H-2^{man}), 4.32 (dd, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 1.9$ Hz, H-6a^{man}), 4.28–4.23 (m, 2H, H-6b^{man}, H-6a^{gal}), 4.18 (dd, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.5$ Hz, H-6b^{gal}), 3.70–3.59 (m, 3H, H-3^{man}, H-4^{man}, H-5^{man}), 2.44 (s, 3H, CH₃^{Tos}), 2.20, 2.02, 1.99, 1.86 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 172.1, 172.0, 171.3, 170.6 (4x C=O), 146.8 (C-4), 146.4 (C-1^{Tos}), 134.3 (C-3^{Tos}), 131.0 (C-4^{Tos}), 129.1 (C-2^{Tos}), 123.8 (C-5), 87.1 (C-1^{gal}), 75.0 (C-5^{man}), 74.9 (C-5^{gal}), 74.1 (C-1^{man}), 72.5 (C-3^{man}), 72.1 (C-3^{gal}), 71.5 (C-2^{man}), 71.1 (C-6^{man}), 69.7 (C-2^{gal}), 68.7 (C-4^{man}), 68.6 (C-4^{gal}), 62.7 (C-6^{gal}), 21.6 (CH₃^{Tos}), 20.6, 20.5, 20.5, 20.1 (4x CH₃^{Acetyl}).

ESI-MS: m/z (%) = 716.2 [M+H]⁺ (100), 738.2 [M+Na]⁺ (70). ESI-HRMS: berechnet für [C₂₉H₃₇N₃O₁₆S+Na]⁺: $m/z = 738.1792$, gefunden: 738.1812.

4-(4,8-Dihydroxy-6-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (81a), 1-(2,3,4,6-Tetra-O-acteyl- β -D-galactopyranosyl)-4-(6-azido- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (81b)

Nach einer Methode von Wang^[290]

Der tosylierte Baustein **80** (300 mg, 0.51 mmol) wird in abs. DMF (12 mL) gelöst. Anschließend wird NaN₃ (136 mg, 0.21 mmol, 4 Äq.) portionsweise zugegeben und die Mischung 16 Std. unter einer Argon-Atmosphäre bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird mit CHCl₃ (5 mL) verdünnt und die organische Phase mit Wasser gewaschen (2x 5 mL) und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lsgsm. wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand noch zwei Mal mit Toluol (je 2 mL) kodestilliert. Die Trennung der beiden Produkte erfolgt mittels HPLC (Phenomenex Luna C₁₈).

Ausbeute: 38.6 mg (0.07 mmol, 16%, A/B 1:2.5), farbloses Lyophilisat.

R_{ta} = 13.5 Min., R_{tb} = 16.0 Min (Gradient: A/B 95:5→0:100 in 30 Min., Flussrate: 1.00 mL/min).

A: H₂O

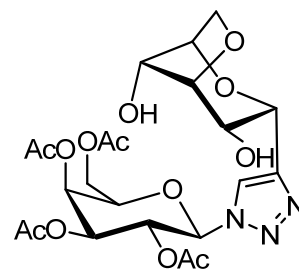
B: MeCN

Verbindung **81a**:

Schmelzbereich: 105.5–106.2 °C.

$$[\alpha]_D^{22} = +10.5 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}.$$

C₂₂H₂₉N₃O₁₃ (543.48 g/mol) [543.17].



¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.29 (s, 1H, H-5), 6.11 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.3 Hz, H-1^{gal}), 5.73 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.3 Hz, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, H-2^{gal}), 5.56 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.6 Hz, ³J_{4,5} = 1.0 Hz, H-4^{gal}), 5.43 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, ³J_{3,4} = 3.6 Hz, H-3^{gal}), 4.82 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.9 Hz, H-1^{man}), 4.51 (dt, 1H, ³J_{4,5} = 1.0 Hz, ³J_{5,6} = 6.9 Hz, H-5^{gal}), 4.29–4.07 (m, 8H, H-2^{man}, H-3^{man}, H-4^{man}, H-5^{man}, H-6a/b^{man}, H-6a/b^{gal}), 2.22, 2.01, 1.98, 1.86 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 172.0, 171.9, 171.3, 170.6 (4x C=O), 148.6 (C-4), 124.1 (C-5), 87.0 (C-1^{gal}), 79.9, 77.2, 72.6, 69.9 (C-2^{man}, C-3^{man}, C-4^{man}, C-5^{man}), 74.9 (C-5^{gal}), 72.4 (C-3^{gal}), 71.9 (C-1^{man}), 70.2 (C-6^{gal}), 69.4 (C-2^{gal}), 68.8 (C-4^{gal}), 62.6 (C-6^{man}), 20.51, 20.47, 20.46, 20.2 (4x CH₃^{Acetyl}).

ESI-MS: *m/z* (%) = 331.1 [M_{Galactosyl}]⁺ (100), 544.1 [M+H]⁺ (30). ESI-HRMS: berechnet für [C₂₂H₂₉N₃O₁₃+Na]⁺: *m/z* = 566.1598, gefunden: 566.1605.

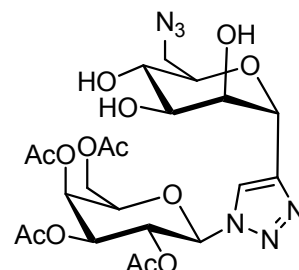
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3057, 2986, 1752, 1370, 1265, 1216, 1051, 731, 702.

Verbindung **81b**:

Schmelzbereich: 200 °C (unter Zersetzung).

$$[\alpha]_D^{22} = +11.5 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}.$$

C₂₂H₃₀N₆O₁₃ (586.51 g/mol) [586.19].



¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.19 (s, 1H, H-5), 6.12 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.2 Hz, H-1^{gal}), 5.73 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.2 Hz, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, H-2^{gal}), 5.56 (d, 1H, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, H-4^{gal}), 5.43 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, H-3^{gal}), 5.15 (d, 1H, ³J_{1,2} = 2.1 Hz, H-1^{man}), 4.52 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 2.1 Hz, ³J_{2,3} = 3.1 Hz, H-2^{man}), 4.50–4.49 (m, 1H, H-5^{gal}), 4.24 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J_{5,6} = 5.7 Hz, H-6a^{gal}), 4.16 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J_{5,6} = 7.0 Hz, H-6b^{gal}), 3.78–3.69 (m, 2H, H-3^{man}, H-4^{man}), 3.54–3.46 (m, 3H, H-5^{man}, H-6a/b^{man}), 2.21, 2.02, 1.98, 1.87 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 172.0, 171.9, 171.3, 170.5 (4x C=O), 146.9 (C-4), 123.8 (C-5), 87.1 (C-1^{gal}), 76.2 (C-5^{man}), 75.0 (C-5^{gal}), 74.6 (C-1^{man}), 72.7

(C-3^{man}), 72.1 (C-3^{gal}), 71.6 (C-2^{man}), 69.69 (C-4^{man}), 69.66 (C-2^{gal}), 68.7 (C-4^{gal}), 62.6 (C-6^{gal}), 52.8 (C-6^{man}), 20.5 (2C), 20.4, 20.1 (4x CH₃^{Acetyl}).

ESI-MS: m/z (%) = 587.1 [M+H]⁺ (100), 609.1 [M+Na]⁺ (30). *ESI-HRMS*: berechnet für [C₂₂H₃₀N₆O₁₃+Na]⁺: m/z = 609.1769, gefunden: 609.1766.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 2099, 1746, 1370, 1270, 1234, 1218, 1166, 1064, 1050.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-4-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-*p*-toluolsulfonyl- α -D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol (82a), 4-[4,8-Bis(acetyloxy)-6-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol (82b)

Darstellung nach einer modifizierten Methode von *Luu* [96]

Triazol **80** (50.0 mg, 0.07 mmol) wird in einer Mischung aus Pyridin und Essigsäureanhydrid (2:1, 0.3 mL) gelöst und 15 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lsgsm. i. Vak. entfernt und der Rückstand noch 2 Mal mit Toluol (je 0.1 mL) kdestilliert. Die Trennung der beiden Produkte erfolgt mittels Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 1:1).

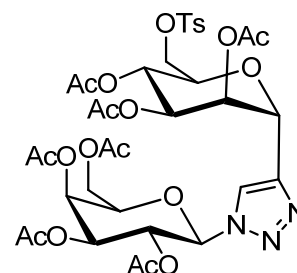
Ausbeute: 34.0 mg (0.04 mmol, 57%, A/B 1:1), farbloses Lyophilisat, R_f = 0.53 (A) und 0.47 (B) (Laufmittel: CyH/EE 2:3).

Verbindung **82a**:

Schmelzbereich: 95.8–96.5 °C.

$[\alpha]_D^{22} = +35.2$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₃₅H₄₃N₃O₁₉S (841.79 g/mol) [841.22].



¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.25 (d, 1H, ⁴J_{1,5} = 0.6 Hz, H-5), 7.81–7.79 (m, 2H, Teil eines AA'BB'-Systems, A, A'), 7.45–7.44 (m, 2H, Teil eines AA'BB'-Systems, B, B'), 6.12 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.9 Hz, H-1^{gal}), 5.84 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 2.4 Hz, ³J_{2,3} = 3.3 Hz, H-2^{man}), 5.58 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, ³J_{4,5} = 1.1 Hz, H-4^{gal}), 5.53 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 8.9 Hz, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, H-2^{gal}), 5.46 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, ³J_{2,3} = 3.3 Hz, H-3^{gal}), 5.39 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.3 Hz, ³J_{3,4} = 9.5 Hz, H-3^{man}), 5.23 (pseudo-t, 1H, ³J_{3,4} = ³J_{4,5} = 9.5 Hz, H-4^{man}), 5.20 (d, 1H, ³J_{1,2} = 2.4 Hz, H-1^{man}), 4.52 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 1.1 Hz, ³J_{5,6} = 5.7 Hz, ³J_{5,6} = 7.0 Hz, H-5^{gal}), 4.27 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J_{5,6} = 5.7 Hz, H-6a^{gal}), 4.20 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J_{5,6} = 7.0 Hz, H-6b^{gal}), 4.15–4.13 (m, 2H, H-6a/b^{man}), 3.96 (td, ³J_{4,5} = 9.5 Hz,

$^3J_{5,6} = 3.9$ Hz, H-5^{man}), 2.46 (s, 3H, CH₃^{Tos}), 2.19, 2.15, 2.02, 1.99, 1.97, 1.93, 1.88 (7x s, 7x 3H, CH₃^{Acetyl}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 172.0, 171.9, 171.7, 171.3 (2C), 171.2, 170.8 (7x C=O), 146.8 (C-1^{Tos}), 145.1 (C-4), 134.3 (C-1^{Tos}), 131.1 (C-3^{Tos}), 129.2 (C-2^{Tos}), 124.2 (C-5), 87.3 (C-1^{gal}), 75.2 (C-5^{gal}), 72.3 (C-1^{man}), 72.2 (C-5^{man}), 71.9 (C-3^{gal}), 71.2 (C-2^{man}), 70.6 (C-3^{man}), 70.1 (C-2^{gal}), 69.5 (C-6^{man}), 68.6 (C-4^{gal}), 67.7 (C-4^{man}), 62.7 (C-6^{gal}), 21.6 (CH₃^{Tos}), 20.7, 20.54 (2C), 20.53, 20.51, 20.5, 20.1 (7x CH₃^{Acetyl}).

ESI-MS: m/z (%) = 842.3 [M+H]⁺ (100), 864.3 [M+Na]⁺ (40). ESI-HRMS: berechnet für [C₃₅H₄₃N₃O₁₉S+Na]⁺: m/z = 864.2109, gefunden: 864.2094.

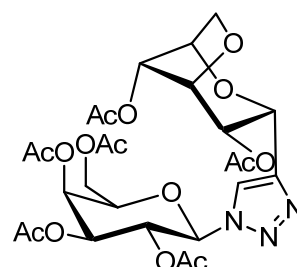
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927, 1747, 1368, 1212, 1191, 1049, 733.

Verbindung **82b**:

Schmelzbereich: 83.2–84.5 °C.

$[\alpha]_D^{22} = +5.4$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₂₆H₃₃N₃O₁₅ (627.55 g/mol) [627.19].



$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.19 (s, 1H, H-5), 6.11 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.4$ Hz, H-1^{gal}), 5.73 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.2$ Hz, H-2^{gal}), 5.56 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 3.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.1$ Hz, H-4^{gal}), 5.43 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.4$ Hz, H-3^{gal}), 5.22 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 9.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 0.9$ Hz, H-2^{man}), 5.09–5.06 (m, 2H, H-1^{man}, H-3^{man}), 4.62 (t, 1H, $^3J_{5,6} = 2.8$ Hz, H-5^{man}), 4.50–4.47 (m, 2H, H-4^{man}, H-5^{gal}), 4.34 (d, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, H-6a^{man}), 4.23 (dd, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 5.9$ Hz, H-6a^{gal}), 4.19–4.14 (m, 2H, H-6b^{man}, H-6b^{gal}), 2.25, 2.22, 2.02, 1.99, 1.98, 1.85 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 171.9 (2C), 171.3, 171.2 (2C), 170.6 (6x C=O), 147.8 (C-4), 123.3 (C-5), 87.0 (C-1^{gal}), 75.1 (2C, C-5^{gal}, C-4^{man}), 75.0 (C-5^{man}), 73.9 (C-1^{man}), 72.2 (C-3^{gal}), 72.0 (C-2^{man}), 70.1 (C-6^{man}), 69.2 (C-2^{gal}), 69.0 (C-3^{man}), 68.7 (C-4^{gal}), 62.6 (C-6^{gal}), 20.8, 20.7, 20.5 (2C), 20.4, 20.1 (6x CH₃^{Acetyl}).

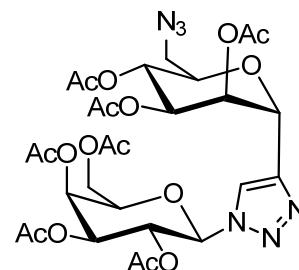
ESI-MS: m/z (%) = 650.20 [M+Na]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₂₆H₃₃N₃O₁₅+Na]⁺: m/z = 650.1809, gefunden: 650.1809.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3020, 1747, 1429, 1371, 1214, 1097, 1046, 746, 668.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-4-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-azido- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (83)

Nach einer abgewandelten Methode von *Dondoni*^[275]

82a (294 mg, 0.35 mmol) wird in 20 mL abs. DMF gelöst und auf 60 °C erhitzt. Nun wird NaN₃ (227 mg, 3.50 mmol, 10 äq.) hinzugegeben und die Mischung weitere 15 Std. unter einer Argon-Atmosphäre bei dieser Temp. gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird die Reaktion mit CHCl₃ (10 mL) verdünnt und zwei Mal mit Wasser (je 15 mL) gewaschen. Die



organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel anschließend i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Flashchromatographie über Kieselgel.

Ausbeute: 244 mg (0.34 mmol, 97%), farbloser Feststoff, R_f = 0.65 (Laufmittel:EE/CyH 2:1).

Schmelzbereich: 55.8–60.2 °C (unter Zersetzung).

$[\alpha]_D^{22} = +25.9$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₂₈H₃₆N₆O₁₆ (712.62 g/mol) [712.22].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.30 (d, 1H, ⁴J_{1,5} = 0.5 Hz, H-5), 6.14 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.9 Hz, H-1^{gal}), 5.88 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 2.4 Hz, ³J_{2,3} = 3.5 Hz, H-2^{man}), 5.58–5.53 (m, 2H, H-2^{gal}, H-4^{gal}), 5.50–5.44 (m, 2H, H-3^{gal}, H-3^{man}), 5.34–5.29 (m, 2H, H-1^{man}, H-4^{man}), 4.52 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 0.9 Hz, ³J_{5,6a} = 5.9 Hz, ³J_{5,6b} = 7.0 Hz, H-5^{gal}), 4.26 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J_{5,6a} = 5.9 Hz, H-6a^{gal}), 4.18 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J_{5,6b} = 7.0 Hz, H-6b^{gal}), 3.90 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 9.0 Hz, ³J_{5,6a} = 2.7 Hz, ³J_{5,6b} = 6.0 Hz, H-5^{man}), 3.46 (dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J_{5,6a} = 2.7 Hz, H-6a^{man}), 3.35 (dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J_{5,6b} = 6.0 Hz, H-6b^{gal}), 2.22, 2.19, 2.03, 2.02, 1.99, 1.98, 1.89 (7x s, 7x 3H, CH₃^{Acetyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 171.9, 171.85, 171.77, 171.5, 171.46, 171.2 170.7 (7x C=O), 145.2 (C-4), 124.1 (C-5), 87.3 (C-1^{gal}), 75.2 (C-5^{gal}), 73.6 (C-5^{man}), 72.2 (C-1^{man}), 71.9 (C-3^{gal}), 71.3 (C-2^{man}), 70.8 (C-3^{man}), 70.0 (C-2^{gal}), 68.7 (C-4^{gal}), 68.6 (C-4^{man}), 62.7 (C-4^{gal}), 52.0 (C-6^{man}), 20.8, 20.61, 20.59, 20.53, 20.47, 20.45, 20.1 (7x CH₃^{Acetyl}).

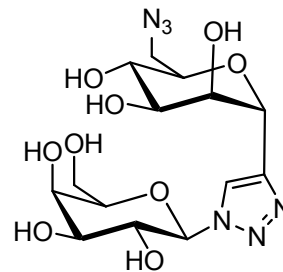
ESI-MS: *m/z* (%) = 713.2 [M+H]⁺ (100), 735.3 [M+Na]⁺ (30). *ESI-HRMS*: berechnet für [C₂₈H₃₆N₆O₁₆+Na]⁺: *m/z* = 735.2085, gefunden: 735.2068.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3058, 2931, 2104, 1749, 1431, 1370, 1265, 1214, 1047, 732, 702.

1- β -D-Galactopyranosyl-4-(6-azido- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (84)

Nach einer Variante von Zemplén^[123]

Eine Lösung aus **83** (202 mg, 0.28 mmol) in Methanol (15 ml) wird mit einer 5.4M NaOMe-Lsg. auf pH 9.5 gebracht und bei Raumtemp. 16 Std. gerührt. Nach dieser Zeit wird zur Neutralisation saurer Ionentauscher Amberlyst 15® zugegeben. Nach ca. 30 Min. wird vom Ionentauscher abfiltriert, gründlich mit MeOH gewaschen und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, das so erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.



Ausbeute: 119 mg (0.28 mmol, quant.), farbloser Feststoff, $R_f = 0.72$ (Laufmittel: MeOH).

Schmelzbereich: 83.7–85.2 °C.

$[\alpha]_D^{22} = +18.7$ ($c = 1.00$, MeOH).

C₁₄H₂₂N₆O₉ (418.36 g/mol) [418.14].

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.25 (d, 1H, ⁴J_{1,5} = 0.6 Hz, H-5), 6.59 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.3 Hz, H-1^{gal}), 5.15 (d, 1H, ³J_{1,2} = 2.4 Hz, H-1^{man}), 4.46 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 2.4 Hz, ³J_{2,3} = 3.2 Hz, H-2^{man}), 4.15 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = 9.3 Hz, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, H-2^{gal}), 3.98 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 3.2 Hz, ³J_{4,5} = 0.6 Hz, H-4^{gal}), 3.86–3.68 (m, 6H, H-3^{gal}, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}, H-3^{man}, H-4^{man}), 3.58–3.52 (m, 3H, H-5^{man}, H-6a/b^{man}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 146.2 (C-4), 123.6 (C-5), 90.3 (C-1^{gal}), 80.0 (C-5^{gal}), 76.3 (C-5^{man}), 75.3 (C-3^{gal}), 74.6 (C-1^{man}), 72.6 (C-3^{man}), 71.8 (C-2^{man}), 71.5 (C-2^{gal}), 70.4 (C-4^{gal}), 69.8 (C-4^{man}), 62.4 (C-6^{gal}), 52.9 (C-6^{man}).

ESI-MS: m/z (%) = 859.35 [2M+Na]⁺ (100), 419.1 [M+H]⁺ (60). ESI-HRMS: berechnet für [C₁₄H₂₂N₆O₉+H]⁺: $m/z = 419.1527$, gefunden: 419.1513.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2106, 1407, 1285, 1235, 1093, 1062, 892.

5.6 Versuche zur Cyclisierung nach *Larock*

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von *o*-(1-Alkynyl)benzamid^[139]

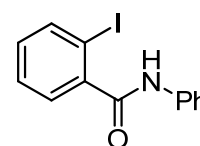
Zu dem korrespondierenden Iodid (1.0 mmol) und dem entsprechenden terminalen Alkin (1.2 mmol, 1.2 Äq.) gelöst in Et₃N (4.00 mL) werden PdCl₂(PPh₃)₂ (1.40 mg, 2 mol %) und CuI (2.00 mg, 1 mol %) zugegeben. Die resultierende Lösung wird unter einer Argon-Atmosphäre auf 55 °C erhitzt. Die Reaktionen werden mittels analytischer DC verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird das Ölbad entfernt und die Lösung auf Raumtemp. abgekühlt. Die Mischung wird mit EtOAc (20.0 mL) und Wasser (10.0 mL) verdünnt. Nach Extraktion wird die organische Phase abgetrennt und noch zwei Mal mit Wasser (je 10.0 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das jeweilige rohe *o*-(1-Alkynyl)benzamid wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung von *o*-(1-Alkynyl)benzamid mit I₂^[139]

Das jeweilige *o*-(1-Alkynyl)benzamid (0.30 mmol), I₂ (3.0 Äq.) und NaHCO₃ (3.0 Äq.) werden zusammen in CH₃CN (3 mL) gelöst und der Kolben mit Argon geflutet. Die Reaktionslösung wird 1 Std. bei Raumtemp. (falls nicht anders angegeben) gerührt. Anschließend wird mit Diethylether (50 mL) verdünnt und die organische Phase mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (25 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Produkt wird entweder mittels Flashchromatographie oder HPLC gereinigt.

o-Iod-*N*-phenylbenzamid (58)^[173]

o-Iodbenzoesäure (2.00 g, 8.06 mmol) wird wie in Kapitel 5.2 beschrieben zunächst zum Säurechlorid **7** umgesetzt. Dieses wird in abs. DCM (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nun werden nacheinander Anilin (0.83 mL, 8.87 mmol, 1.1 Äq.) und Pyridin (0.78 mL, 9.67 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Mischung noch 30 Min bei dieser Temp. gehalten. Nach dieser Zeit wird die Kühlung entfernt und die Reaktion noch 12 Std. bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit EtOAc (15 mL) verdünnt und die org. Phase mit CuSO₄-Lsg. gewaschen (25 mL). Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch drei Mal mit EtOAc (je 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Flashkieselgel gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 4:1).



Ausbeute: 2.51 g (7.77 mmol, 96%, Lit.^[173]: 78%), farblose Nadeln, $R_f = 0.39$ (Laufmittel: CyH/EE 2:1).

Schmelzbereich: 135.4–136.5 °C, Lit.^[291]: 135–137 °C.

$C_{13}H_{10}INO$ (323.13 g/mol) [322.98].

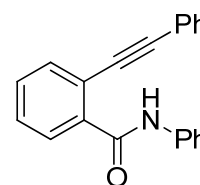
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.89 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 7.8 Hz, ⁴J_{3,5} = 0.9 Hz, H-3), 7.63 (m, 2H, 2x H-2^{Anilin}), 7.53 (bs, 1H, NH), 7.51 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 7.6 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.6 Hz, H-6), 7.44–7.36 (m, 3H, H-5, 2x H-3^{Anilin}), 7.19–7.12 (m, 2H, H-4, H-4^{Anilin}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[173, 291]

N-Phenyl-2-(phenylethynyl)benzamid (59)

Nach Kristallisation aus EtOAc erhält man 3.22 g (10.8 mmol, 69%, Lit.^[139]: 74%) des Produktes als farblose Nadeln.

Schmelzbereich: 154.4–156.6 °C, Lit.^[136]: mp 151.0–153.0 °C.



$C_{21}H_{15}NO$ (297.35 g/mol) [297.12].

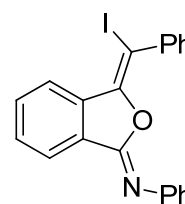
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.21 (bs, 1H, NH), 8.16–8.13 (m, 1H, H-3), 7.68–7.64 (m, 3H, H-6, 2x H-2^{Anilin}), 7.52–7.47 (m, 4H, H-5, H-4, 2x H-3^{Anilin}), 7.41–7.32 (m, 5H, Ph), 7.16–7.13 (m, 1H, H-4^{Anilin}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[136]

(1Z,3E)-3-[Iod(phenyl)methyliden]-N-phenyl-2-benzofuran-1(3H)-imin (60b)

Nach Reinigung durch Flashchromatographie (Laufmittel: PE/EE 30:1) erhält man 1.19 g (2.81 mmol, 54%, Lit.^[139]: 54%) des Produktes als gelbe Kristalle.

Schmelzbereich: 96.0–97.0 °C, Lit.^[139]: 97.0–99.0 °C.



$C_{21}H_{14}INO$ (423.25 g/mol) [423.01].

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.89 (d, 1H, $^3J_{4,5} = 7.8$ Hz, H-4), 8.08 (d, 1H, $^3J_{6,7} = 7.7$ Hz, H-7), 7.73 (t, 1H, $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.8$ Hz, H-5), 7.68–7.62 (m, 3H, H-6, 2x H-2^{Ph}), 7.40–7.38 (m, 4H, H-3^{Ph}, 2x H-2^{Anilin}), 7.32 (t, 1H, $^3J_{3,4} = 7.3$ Hz, H-4^{Ph}), 7.29–7.26 (m, 2H, 2x H-3^{Anilin}), 7.13 (t, 1H, $^3J_{3,4} = 7.3$ Hz, H-4^{Anilin}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 151.9 (C-1), 147.6 (C-3), 144.8 (C-1^{Anilin}), 140.4 (C-1^{Ph}), 135.6 (C-3a), 132.5 (C-7a), 131.9 (C-5), 130.7 (C-6), 130.3 (C-2^{Ph}), 128.6 (C-3^{Anilin}), 128.5 (C-4^{Ph}), 127.9 (C-3^{Ph}), 125.3 (C-4^{Anilin}), 125.0 (C-4), 124.9 (C-2^{Anilin}), 123.9 (C-7), 75.1 (C-l).

$^{15}\text{N-HMBC}$ (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0$ Hz), δ (ppm): 223.8.

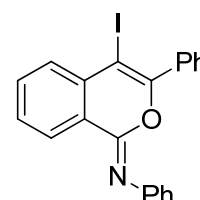
ESI-MS: m/z (%) = 423.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{INO}+\text{H}]^+$: $m/z = 424.0198$, gefunden: 424.0205.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1681, 1589, 1007, 745.

Es konnten Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden, die Daten sind im Anhang A.2 angegeben.

(1Z)-4-Iod-N-3-diphenyl-1H-isochromen-1-imin (60a)

Das Produkt wird nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 30:1) als gelbe Kristalle erhalten: 948 mg (2.24 mmol, 43%, Lit.^[139]: 40%).



Schmelzbereich: 132.8–134.2 °C, Lit.^[139]: 131.0–132.0 °C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{INO}$ (423.25 g/mol) [423.01].

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.40 (dd, 1H, $^3J_{7,8} = 7.9$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.0$ Hz, H-8), 7.76 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 7.9$ Hz, $^4J_{5,7} = 0.7$ Hz, H-5), 7.64 (td, 1H, $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.9$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.0$ Hz, H-6), 7.61–7.60 (m, 2H, 2x H-2^{Ph}), 7.49 (td, 1H, $^3J_{6,7} = ^3J_{7,8} = 7.9$ Hz, $^4J_{5,7} = 0.7$ Hz, H-7), 7.42–7.38 (m, 3H, 2x H-3^{Ph}, H-4^{Ph}), 7.32–7.29 (m, 2H, 2x H-3^{Anilin}), 7.23–7.22 (m, 2H, 2x H-2^{Anilin}), 7.07 (t, 1H, $^3J_{m,p} = 7.4$ Hz, H-4^{Anilin}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 153.2 (C-3), 148.6 (C-1), 145.9 (C-1^{Anil}), 135.4 (C-1^{Ph}), 134.8 (C-4a), 133.1 (C-6), 131.1 (C-5), 130.0 (C-2^{Ph}), 130.0 (C-4^{Ph}), 129.3 (C-7), 128.7 (C-3^{Anil}), 128.0 (C-3^{Ph}), 127.5 (C-8), 123.9 (C-4^{Anil}), 123.8 (C-8a), 122.9 (C-2^{Anil}), 75.8 (C-l).

^{15}N -HMBC (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0\text{ Hz}$), δ (ppm): 230.0.

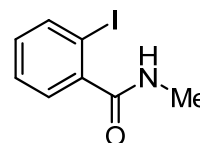
ESI-MS: m/z (%) = 424.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{INO}+\text{H}]^+$: $m/z = 424.0198$, gefunden: 424.0210.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1655, 1590, 1085, 693.

Es konnten Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden, die Daten sind im Anhang A.2 angegeben.

***o*-Iod-*N*-methylbenzamid (61)^[292]**

Das Säurechlorid **7** wird wie in Kapitel 5.2 beschrieben aus *o*-Iodbenzoesäure (900 mg, 3.63 mmol) hergestellt. Das rohe Chlorid wird in abs. Toluol (10 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 40 Min. wird eine Methylamin-Lsg. (1.69 mL, 40% aq.) bei 0 °C hinzugetropft, nach beendeter Zugabe die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung weitere 16 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit wird die Lösung auf Wasser (15 mL) gegossen und mit EtOAc (3x je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organ. Extrakte werden mit ges. NaHCO_3 -Lsg (10 mL) und ges. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.



Ausbeute: 804 mg (3.08 mmol, 85%, Lit.^[292]: 96%), leicht gelbe Krsitalle, $R_f = 0.28$ (Laufmittel: EE/CyH 2:1).

Schmelzbereich: 150.0–151.5 °C, Lit.^[293]: 151 °C.

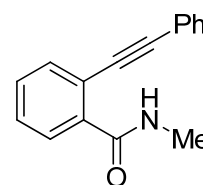
$\text{C}_8\text{H}_8\text{INO}$ (261.06 g/mol) [260.97].

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.85–7.83 (m, 1H, H-3), 7.37–7.35 (m, 2H, H-4, H-5), 7.08 (ddd, 1H, $^3J_{5,6} = 8.0\text{ Hz}$, $^4J_{4,6} = 5.7\text{ Hz}$, $^5J_{3,6} = 3.5\text{ Hz}$, H-6), 3.00 (d, 3H, $^3J_{\text{CH}_3,\text{NH}} = 4.9\text{ Hz}$, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[136, 293]

N-Methyl-2-(phenylethynyl)benzamid (62)

Das Produkt kann nach Flashchromatographie (Laufmittel: CyH/EE 2:1) als farblose Kristalle erhalten werden: 439 mg (1.87 mmol, 97%, Lit.^[139]: 100%).



Schmelzbereich: 106.9–107.6 °C, Lit.^[294]: 105.0–107.0 °C.

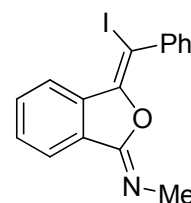
C₁₆H₁₃NO (235.38 g/mol) [235.09].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.04–7.99 (m, 1H, H-3), 7.59–7.55 (m, 1H, H-5), 7.53–7.49 (m, 2H, H-4, H-6), 7.44–7.40 (m, 2H, 2x H-3^{Ph}), 7.39–7.37 (m, 3H, 2x H-2^{Ph}, H-4^{Ph}), 7.33 (bs, 1H, NH), 3.06 (d, 3H, ³J_{CH₃,NH} = 4.9 Hz, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[139, 294]

(1Z,3E)-3-[Iod(phenyl)methyliden]-N-methyl-2-benzofuran-1(3H)-imin (64b)

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 7:1) wird das Produkt als hellgelbe Kristalle erhalten: 220 mg (0.61 mmol, 72%, Lit.^[139]: 80%).



Schmelzbereich: 126.5–129.3 °C, Lit.^[139]: 122.0–125.0 °C.

C₁₆H₁₂I₂NO (361.18 g/mol) [360.99].

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.82 (d, 1H, ³J_{4,5} = 7.9 Hz, H-4), 7.85 (d, 1H, ³J_{6,7} = 7.6 Hz, H-7), 7.64–7.62 (m, 3H, H-5, 2x H-2^{Ph}), 7.54 (td, 1H, ³J_{5,6} = ³J_{6,7} = 7.6 Hz, ⁴J_{4,6} = 0.5 Hz, H-6), 7.40–7.37 (m, 2H, 2x H-3^{Ph}), 7.28 (t, 1H, ³J_{3,4} = 7.4 Hz, H-4^{Ph}), 3.16 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 154.6 (C-1), 147.2 (C-3), 140.6 (C-1^{Ph}), 135.9 (C-3a), 131.8 (C-7a), 131.2 (C-5), 130.6 (C-6), 130.2 (C-2^{Ph}), 128.3 (C-4^{Ph}), 127.9 (C-3^{Ph}), 124.9 (C-4), 122.9 (C-7), 73.4 (C-I), 35.1 (CH₃).

¹⁵N-NMBC (600/61 MHz, CDCl₃, J = 5.0 Hz), δ (ppm): 209.7.

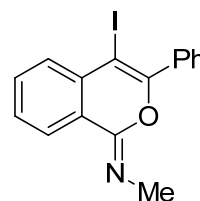
ESI-MS: m/z (%) = 361.9 [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₁₆H₁₂I₂NO+H]⁺: m/z = 362.0042, gefunden: 362.0056.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1708, 1613, 1020, 759.

Es konnten Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden, die Daten sind im Anhang A.2 angegeben.

(1Z)-4-Iod-N-methyl-3-phenyl-1H-isochromen-1-imin (64a)

Das Produkt kann nach Flashchromatographie (Laufmittel: PE/EE 7:1) als gelber Feststoff isoliert werden: 26.0 mg (0.07 mmol, 8%, Lit.^[139]: 6%).



$C_{16}H_{12}INO$ (361.18 g/mol) [360.99].

1H -NMR, COSY, NOESY (600 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.12 (d, 1H, $^3J_{8,7} = 8.9$ Hz, H-8), 7.69–7.68 (m, 3H, H-5, 2x H-2^{Ph}), 7.56 (t, 1H, $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 8.9$ Hz, H-6), 7.49–7.45 (m, 3H, 2x H-3^{Ph}, H-4^{Ph}), 7.40 (t, 1H, $^3J_{6,7} = ^3J_{7,8} = 8.9$ Hz, H-7), 3.17 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 153.4 (C-3), 150.8 (C-1), 136.2 (C-1^{Ph}), 133.9 (C-4a), 132.4 (C-6), 131.2 (C-5), 129.9 (C-4^{Ph}), 129.9 (C-2^{Ph}), 129.1 (C-7), 128.2 (C-3^{Ph}), 126.3 (C-8), 123.9 (C-8a), 75.5 (C-I), 33.8 (CH_3).

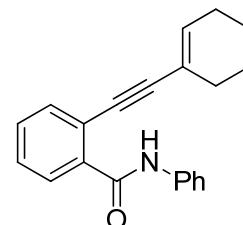
^{15}N -HMBC (600/61 MHz, $CDCl_3$, $J = 2.5$ Hz), δ (ppm): 282.6.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1662, 1602, 1078, 754.

Kristalle die sich für Röntgenbeugung eignen wurden durch Kristallisation mit I_3^- als Gegenion erhalten, die Daten sind in Anhang A.2 angegeben.

2-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-N-phenylbenzamid (63)

Nach Reinigung mittels präparativer HPLC (isokr.: MeCN/ H_2O 95:5) kann das Produkt als gelber kristalliner Feststoff erhalten werden: 189 mg (0.63 mmol, 41%, Lit.^[139]: 88%).



Schmelzbereich: 97.0–98.3 °C, Lit.^[139]: 99.0–100.0 °C.

$C_{21}H_{19}NO$ (301.38 g/mol) [301.15].

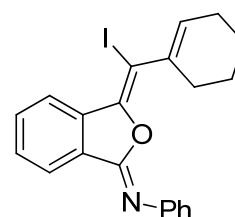
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.33 (bs, 1H, NH), 8.17–8.14 (m, 1H, H-3), 7.69–7.67 (m, 2H, 2x H-2^{Anilin}), 7.55–7.52 (m, 1H, H-6), 7.47–7.42 (m, 2H, H-4, H-5), 7.39–7.35 (m, 2H,

2x H-3^{Anilin}), 7.16–7.12 (m, 1H, H-4^{Anilin}), 6.29–6.28 (m, 1H, H-2^{Cyc}), 2.21–2.14 (m, 4H, 2x H-3^{Cyc}, 2x H-6^{Cyc}), 1.70–1.58 (m, 4H, 2x H-4^{Cyc}, 2x H-5^{Cyc}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[139]

(1Z,3E)-3-[Cyclohex-1-en-1-yl(iod)methyliden]-N-phenyl-2-benzofuran-1(3H)-imin (65a)

Das Produkt kann durch Reinigung auf der präparativen HPLC (Phenomenex Luna-C₁₈, Gradient: MeCN/H₂O 90:10 → 100% MeCN) als gelbes Öl erhalten werden: 32.5 mg (0.08 mmol, 16%, Lit.^[139]: 31%).



C₂₁H₁₈I_{NO} (427.28 g/mol) [427.04].

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.97–7.95 (m, 1H, H-7), 7.79–7.77 (m, 1H, H-4), 7.67–7.65 (m, 2H, 2x H-2^{Anilin}), 7.51–7.49 (m, 2H, H-5, H-6), 7.42–7.39 (m, 2H, 2x H-3^{Anilin}) 7.19 (t, 1H, ³J_{3,4} = 7.3 Hz, H-4^{Anilin}), 6.11–6.10 (m, 1H, H-2^{Cyc}), 2.33–2.26 (m, 2H, H-6^{Cyc}), 2.18–2.17 (m, 2H, H-3^{Cyc}), 1.86–1.82 (m, 2H, H-5^{Cyc}), 1.75–1.71 (m, 2H, H-4^{Cyc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152.2 (C-1), 149.6 (C-3), 144.9 (C-1^{Anilin}), 136.7 (C-1^{CyH}), 133.8 (C-3a), 132.7 (C-7a), 132.1 (C-5), 130.7 (C-2^{Cyc}), 129.8 (C-6), 128.9 (C-3^{Anilin}), 125.4 (C-4^{Anilin}), 125.2 (C-2^{Anilin}); 124.0 (C-7), 122.5 (C-4), 81.7 (C-I), 27.9 (C-6^{Cyc}), 25.9 (C-3^{Cyc}), 22.7 (C-5^{Cyc}), 21.9 (C-4^{Cyc}).

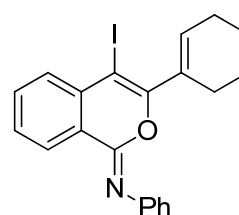
¹⁵N-NMR (600/61 MHz, CDCl₃, J = 5.0 Hz), δ (ppm): 226.5.

ESI-MS: m/z (%) = 428.0 [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₂₁H₁₈I_{NO}+H]⁺: m/z = 428.0511, gefunden: 428.0505.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1687, 1651, 1006, 749.

(1Z)-3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-4-iod-N-phenyl-1H-isochromen-1-imin (65b)

Nach präparativer HPLC (Phenomenex Luna-C₁₈, Gradient: MeCN/H₂O 90:10 → 100% MeCN) erhält man das Produkt als gelbes Öl: 115 mg (0.27 mmol, 53%, Lit.^[139]: 68%).



C₂₁H₁₈I_{NO} (427.28 g/mol) [427.04].

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.33 (dd, 1H, $^3J_{7,8} = 7.9$ Hz, $^4J_{6,8} = 0.8$ Hz, H-8), 7.66 (d, 1H, $^3J_{5,6} = 7.9$ Hz, H-5), 7.58 (td, 1H, $^3J_{5,6} = ^3J_{6,7} = 7.9$ Hz, $^4J_{6,8} = 0.8$ Hz, H-6), 7.43 (td, 1H, $^3J_{6,7} = ^3J_{7,8} = 7.9$ Hz, $^4J_{5,7} = 0.5$ Hz, H-7), 7.37–7.35 (m, 2H, 2x H-3^{Anilin}), 7.21–7.20 (m, 2H, 2x H-2^{Anilin}), 7.11 (t, 1H, $^3J_{3,4} = 7.4$ Hz, H-4^{Anilin}), 6.16–6.15 (m, 1H, H-1^{Cyc}), 2.20–2.18 (m, 2H, H-3^{Cyc}), 2.17–2.16 (m, 2H, H-6^{Cyc}), 1.71–1.67 (m, 2H, H-5^{Cyc}), 1.65–1.61 (m, 2H, H-4^{Cyc}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.6 (C-3), 148.9 (C-1), 146.1 (C-1^{Anilin}), 135.2 (C-2^{Cyc}), 134.9 (C-4a), 133.7 (C-1^{Cyc}), 132.9 (C-6), 131.3 (C-5), 128.7 (C-7), 128.6 (C-3^{Anilin}), 127.4 (C-8), 123.8 (C-4^{Anilin}), 123.7 (C-8a), 122.9 (C-2^{Anilin}), 73.9 (C-1), 26.4 (C-3^{Cyc}), 25.0 (C-6^{Cyc}), 22.3 (C-5^{Cyc}), 21.6 (C-4^{Cyc}).

$^{15}\text{N-HMBC}$ (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0$ Hz), δ (ppm): 229.1.

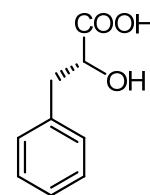
ESI-MS: m/z (%) = 428.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}+\text{H}]^+$: $m/z = 428.0511$, gefunden: 428.0497.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1652, 1591, 1025, 755.

5.7 Der Cyclohexylmilchsäure Baustein

(R)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure (28)^[282, 295]

D-Phenylalanin (5.80 g, 35.1 mmol) wird in 1.25M H_2SO_4 (31 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von einer Std. wird eine Lsg. aus NaNO_2 (4.85 g, 70.2 mmol, 2.0 Äq.) in H_2O (24 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und die Suspension 20 Std. bei Raumtemp. gerührt. Man kühlt erneut auf 0 °C und gibt noch 1 Äquivalent NaNO_2 -Lsg. (2.43 g, 35.1 mmol in 12 mL H_2O) über 30 Min. hinzu. Anschließend wird die Kühlung erneut entfernt und die Suspension 6 Tage bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Diethylether (50.0 mL) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und gründlich mit Diethylether extrahiert (ca. 15x 25.0 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lsgsm. befreit. Das leicht gelbe Rohprodukt wird in EtOAc (10 mL) gelöst und dann durch Zugabe von *n*-Hexan (5 mL) gefällt. Das Produkt wird abgesaugt, das Filtrat noch 2 Mal umkristallisiert.



Ausbeute: 3.07 g (18.5 mmol, 53%, Lit.^[282]: 63%), farblose Kristalle, $R_f = 0.43$ (Laufmittel: EE/AcOH 20:1).

Schmelzbereich: 124.5–125.7 °C, Lit.^[296]: 123–124 °C.

$[\alpha]_D^{24} = +20.5$ (c = 1.00, MeOH), Lit.^[282]: $[\alpha]_D^{25} = +18.0$ (c = 1.00, MeOH).

C₉H₁₀O₃ (166.17 g/mol) [166.06].

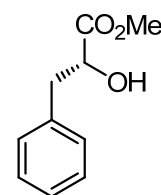
¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄), δ (ppm): 7.27–7.24 (m, 4H, Ph), 7.22–7.17 (m, 1H, Ph), 4.32 (dd, 1H, ³J_{2,3a} = 4.4 Hz, ³J_{2,3b} = 8.0 Hz, H-2), 3.09 (dd, 1H, ²J = 13.8 Hz, ³J_{2,3a} = 4.4 Hz, H-3a), 2.89 (dd, 1H, ²J = 13.8 Hz, ³J_{2,3b} = 8.0 Hz, H-3b).

¹³C-NMR (100.6 MHz, MeOD-d₄), δ (ppm): 177.1 (C=O), 138.9 (Cq-Ph), 130.6 (2C), 129.2 (3C), 127.5 (C-Ph), 72.8 (C-2), 41.6 (C-3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[282, 295]

(R)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäuremethylester (29)^[282, 295]

Die Säure **28** (3.06 g, 18.4 mmol) wird in MeOH p.a. (147 mL) gelöst und mit saurem Ionentauscher Dowex®50WX8-200 (1.5 g) versetzt. Nach 6 Tagen rühren bei Raumtemp. wird vom Ionentauscher abfiltriert, gründlich mit MeOH nachgewaschen und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 3:1).



Ausbeute: 3.14 g (17.4 mmol, 95%, Lit.^[295]: 89%), farbloser wachsartiger Feststoff, R_f = 0.52 (Laufmittel: CyH/EE 2:1).

$[\alpha]_D^{24} = +7.1$ (c = 1.00, MeOH), Lit.^[295]: $[\alpha]_D^{24} = +7.0$ (c = 1.00, MeOH).

C₁₀H₁₂O₃ (180.20 g/mol) [180.08].

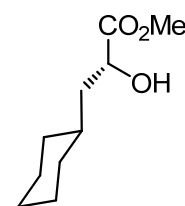
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.32–7.21 (m, 5H, Ph), 4.46 (ddd, 1H, ³J_{2,3a} = 4.5 Hz, ³J_{2,3b} = 6.7 Hz, ³J_{2,OH} = 6.3 Hz, H-2), 3.77 (s, 3H, CH₃), 3.13 (dd, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J_{2,3a} = 4.5 Hz, H-3a), 2.97 (dd, 1H, ²J = 13.9 Hz, ³J_{2,3b} = 6.7 Hz, H-3b), 2.72 (d, 1H, ³J_{2,OH} = 6.3 Hz, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 174.7 (C=O), 136.5 (Cq-Ph), 129.6 (2C), 128.6 (3C), 127.1 (C-Ph), 71.4 (C-2), 52.6 (CH₃), 40.7 (C-3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[282, 295]

(R)-2-Hydroxy-3-cyclohexylpropansäuremethylester (30)^[282, 295]

Der aromatische Methylester **29** (3.13 g, 17.4 mmol) wird in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/H₂O (1:1, 48 mL) gelöst und 6 Mal evakuiert und mit Argon belüftet. Nun wird der Rhodium-Katalysator (0.13 g, 5% auf AlOx) hinzugegeben und es wird nochmals gründlich entgast bevor mit H₂ belüftet wird. Die Suspension wird 36 Std. unter einer Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach beendeter Reaktion wird über Celite® vom Katalysator abfiltriert, mit THF (20 mL) nachgewaschen und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: CyH/EE 8:1).



Ausbeute: 2.96 g (15.9 mmol, 92%, Lit.^[295]: 89%), farbloses Öl, $R_f = 0.16$ (Laufmittel: CyH/EE 7:1).

$[\alpha]_D^{24} = -1.1$ (c = 1.00, CHCl₃), Lit.^[282]: $[\alpha]_D^{25} = -2.0$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₁₀H₁₈O₃ (186.25 g/mol) [186.13].

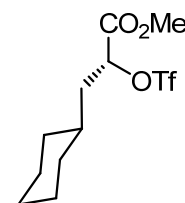
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4.24 (dd, 1H, ³J_{2,3a} = 3.4 Hz, ³J_{2,3b} = 9.4 Hz, H-2), 3.77 (s, 3H, CH₃), 2.55 (bs, 1H, OH), 1.82 (bd, 1H, ²J = 12.6 Hz, H-3a), 1.71–1.48 (m, 7H, H-3b, CH^{CHex}, 5x CH₂^{CHex}), 1.27–1.12 (m, 3H, CH₂^{CHex}), 0.96–0.88 (m, 2H, CH₂^{CHex}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 176.4 (C=O), 68.5 (C-2), 52.4 (CH₃), 42.1 (C-3), 33.9 (CH₂^{CHex}), 33.6 (CH^{CHex}), 32.2, 26.4, 26.2, 26.0 (CH₂^{CHex}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[282, 295]

(R)-2-Trifluormethansulfonyloxy-3-cyclohexylpropansäuremethylester (31)^[282, 295]

Der Alkohol **30** (1.00 g, 5.37 mmol) wird in abs. DCM (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zunächst wird Tf₂O (1.17 mL, 7.05 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und dann das 2,6-Lutidin (0.75 mL, 6.44 mmol, 1.2 Äq.) über einen Zeitraum von 15 Min zugetropft. Es wird noch 30 Min. bei dieser Temp. gerührt, dann gießt man die Reaktionslösung in 1M K₂HPO₄-Lsg. (20 mL), trennt die wässrige Phase ab und extrahiert noch 1 Mal mit DCM (15 mL). Die vereinten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. bei einer Temp. von unter 32 °C abdestilliert. Das Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (CyH/EE 9:1).



Asusbeute: 1.15 g (3.61 mmol, 67%, Lit.^[282]: 90%), farbloses Öl, $R_f = 0.61$ (Laufmittel: CyH/EE 7:1).

$[\alpha]_D^{24} = +40.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3), Lit.^[295]: $[\alpha]_D^{23} = +41.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ (318.31 g/mol) [318.07].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.19 (dd, 1H, $^3J_{2,3a} = 9.3$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.0$ Hz, H-2), 3.84 (s, 3H, CH_3), 1.92 (ddd, 1H, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J_{2,3a} = 9.3$ Hz, $^3J_{3a,\text{CH}} = 4.9$ Hz, H-3a), 1.81 (dd, 1H, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J_{3b,\text{CH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,3b} = 4.0$ Hz, H-3b), 1.83–1.77 (m, 1H, $\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 1.76–1.67 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 1.50–1.39 (m, 1H, CH^{CHex}), 1.33–1.09 (m, 3H, $\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 1.04–0.88 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{CHex}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 168.3 (C=O), 118.7 (q, $J = 320$ Hz, CF_3), 81.9 (C-1), 53.3 (CH_3), 39.4 (C-2), 33.6 (CH^{CHex}), 33.4, 32.1, 26.3, 26.1, 25.8 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$).

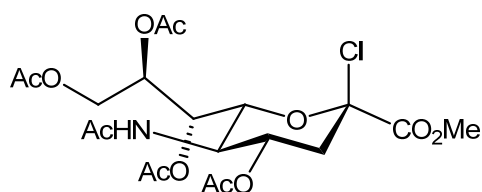
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[282, 295]

5.8 Der Sialinsäure-Donor

Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galactonon-2-ulopyranosylchlorid (86)^[212, 282]

(Tetra-*O*-acetyl-5-*N*-acetamido-neuraminsäuremethylester-chlorid)

Penta-*O*-acetyl-5-*N*-acetamido-neuraminsäuremethylester (5.00 g, 9.37 mmol) wird unter Eiskühlung in Acetylchlorid (67 mL) gelöst. Nun wird Wasser (0.1 mL) zugegeben und die



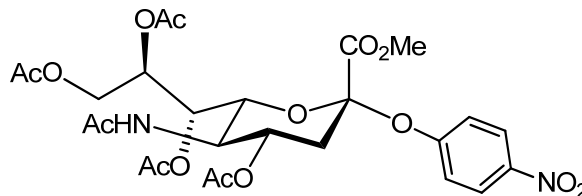
Mischung 3 Tage gerührt. Nach dieser Zeit wird die Kühlung entfernt und es werden drei weitere Tage bei Raumtemp. gerührt. Das überschüssige AcCl wird i. Vak. entfernt und der Rückstand noch drei Mal mit Toluol kodestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wird i. Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_{12}$ (509.89 g/mol) [509.13].

***p*-Nitrophenyl-(methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-didesoxy-*D*-glycero- α -*D*-galactonon)-2-ulopyranosylonat (87)^[297-298]**

(*p*-Nitrophenyl-tetra-*O*-acetyl-5-*N*-acetamido-neuraminsäuremethylester)

Das rohe Chlorid **86** (4.76 g, 9.34 mmol), TBA-HSO₄ (3.80 g, 11.16 mmol, 1.2 Äq.) und *p*-Nitrophenol (1.97 g, 42.5 mmol, 4.5 Äq.) werden zusammen in DCM (50 mL) gelöst. Dann wird 1N NaOH



(38 mL) zugegeben und die Mischung 2 Std. kräftig gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen (2x 15 mL), die organische Phase abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: reiner EE). Das Produkt wird anschließend in Diethylether (15 mL) aufgenommen und erneut mit Wasser (3x 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lsgsm. i. Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 2.23 g (3.64 mmol, 39%, Lit.^[298]: 45%), gelber kristalliner Feststoff, *R*_f = 0.38 (Laufmittel: reiner EE).

Schmelzbereich: 101.5–103.4 °C, Lit.^[299]: 104–108 °C.

$[\alpha]_D^{24} = +46.5$ (c = 1.00, CHCl₃), Lit.^[298]: $[\alpha]_D^{20} = +45.0$ (c = 1.00, CHCl₃).

C₂₆H₃₂N₂O₁₅ (612.54 g/mol) [612.18].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.19–8.14 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.16–7.10 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems), 5.40 (d, 1H, ³J_{NH,5} = 10.0 Hz, NH), 5.36–5.31 (m, 2H, H-7, H-8), 4.95 (ddd, 1H, ³J_{3a,4} = 4.6 Hz, ³J_{3b,4} = 12.3 Hz, ³J_{4,5} = 10.4 Hz, H-4), 4.59 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, ³J_{6,7} = 1.0 Hz, H-6), 4.23–4.05 (m, 3H, H-5, H-9a/b), 3.64 (s, 3H, CO₂Me), 2.72 (dd, 1H, ²J = 13.1 Hz, ³J_{3a,4} = 4.6 Hz, H-3a^{eq}), 2.28 (pseudo-t, 1H, ²J = 13.1 Hz, ³J_{3b,4} = 12.3 Hz, H-3b^{ax}), 2.17, 2.10, 2.04, 2.03 (4x s, 4x 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.91 (s, 3H, CH₃^{NHAc}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171.0 (C=O^{Ester}), 170.7, 170.4, 170.2, 170.1 (4x C=O^{Acetyl}), 168.2 (C=O^{NHAc}), 159.1 (C-1^{Ar}), 143.5 (C-4^{Ar}), 125.8 (C-3^{Ar}), 118.7 (C-2^{Ar}), 99.6 (C-2), 73.8, 68.5, 68.3, 67.2 (C-4, C-6, C-7, C-8), 62.3 (C-9), 53.5 (CO₂Me), 49.4 (C-5), 38.8 (C-3), 23.3 (CH₃^{NHAc}), 21.1, 20.9, 20.8, 20.8 (4x CH₃^{Acetyl}).

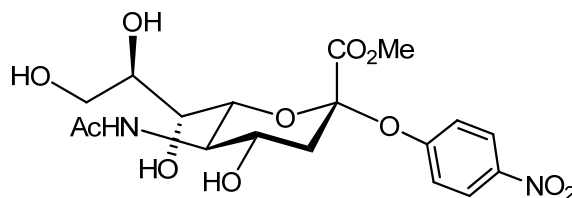
ESI-MS: *m/z* (%) = 1247.28 [2M+Na]⁺ (100), 635.12 [M+Na]⁺ (90).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[298-299]

***p*-Nitrophenyl-(methyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galactonon)-2-ulopyranosylonat (**88**)^[299]**

(*p*-Nitrophenyl-5-*N*-acetamido-neuraminsäuremethylester)

p-Nitrophenyl-tetra-*O*-acetyl-5-*N*-acetamido-neuraminsäuremethylester **87** (2.10 g, 3.43 mmol) wird in MeOH p.a. (150 mL) gelöst und mit Hilfe von 5.4 M NaOMe-Lsg.



der pH-Wert auf 8.5–9.0 eingestellt. Nach 5 Std. wird mit einer Mischung aus AcOH/MeOH (1:10) neutralisiert und das Lsgsm. i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: EE/EtOH 7:2).

Ausbeute: 920 mg (2.07 mmol, 99%, Lit.^[299]: 71%), hellgelber Feststoff, R_f = 0.35 (Laufmittel: EE/MeOH 4:1).

Schmelzbereich: 160.5–162.4 °C, Lit.^[299]: 162–164 °C.

$[\alpha]_D^{24}$ = +51.2 (c = 1.00, MeOH), Lit.^[299]: +48.5 (c = 1.30, MeOH).

$C_{18}H_{24}N_2O_{11}$ (444.39 g/mol) [444.14].

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 8.17–8.14 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.27–7.24 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems), 6.85 (d, 1H, ³ $J_{NH,5}$ = 7.2 Hz, NH), 4.52 (d, 1H, ³ $J_{5,6}$ = 6.3 Hz, H-6), 4.02–3.99 (m, 1H, H-4), 3.86–3.76 (m, 2H, H-7, H-8), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 3.65–3.47 (m, 3H, H-5, H-9a/b), 3.32 (m, 1H, H-3a), 2.73 (dd, 1H, ² J = 13.5 Hz, ³ $J_{3b,4}$ = 4.5 Hz, H-3b), 1.98 (s, 3H, CH₃^{NHAc}).

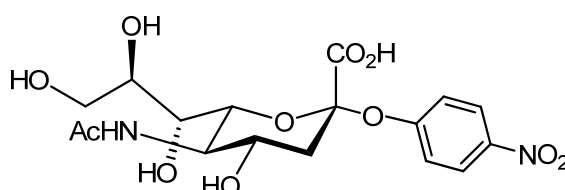
ESI-MS: m/z (%) = 911.24 [2M+Na]⁺ (100), 467.12 [M+Na]⁺ (35), 1355.43 [3M+Na]⁺ (15).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[299]

***p*-Nitrophenyl-(5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galactonon)-2-ulopyranosylonat (**89**)^[299]**

(*p*-Nitrophenyl-5-*N*-acetamido-neuraminsäure)

p-Nitrophenyl-5-*N*-acetamido-neuraminsäuremethylester **88** (0.83 g, 1.86 mmol) wird in 1N NaOH (80 mL) gelöst, wobei der pH-Wert der Lösung zwischen 10.0 und



10.5 liegt. Nach einer Std. wird saurer Ionentauscher IR120H[®] zur Neutralisation zugegeben. Es wird vom Ionentauscher abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Anschließend wird das Lsgsm. entfernt und das so erhaltene Rohprodukt durch Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: EtOH/DCM 3:2).

Ausbeute: 622 mg (1.45 mmol, 78%, Lit.^[299]: 87%), hellgelber Feststoff, $R_f = 0.57$ (Laufmittel: CHCl₃/MeOH/H₂O 10:10:1).

Schmelzbereich: 112.0–114.5 °C, Lit.^[299]: 113–115 °C.

$[\alpha]_D^{24} = +52.0$ (c = 1.00, MeOH), Lit.^[299]: $[\alpha]_D^{25} = +69.0$ (c = 1.70, Methanol).

C₁₇H₂₂N₂O₁₁ (430.36 g/mol) [430.12].

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.15–8.12 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.40–7.37 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems), 4.00–3.97 (m, 1H, H-6), 3.91–3.76 (m, 5H, H-4, H-7, H-8, H-9a/b), 3.68–3.66 (m, 1H, H-5), 3.56–3.51 (m, 1H, H-3a), 2.99 (dd, 1H, ²J = 13.4 Hz, ³J_{3b,4} = 4.3 Hz, H-3b), 2.02 (s, 3H, CH₃^{NHAc}).

ESI-MS: m/z (%) = 453.16 [M+Na]⁺ (90).

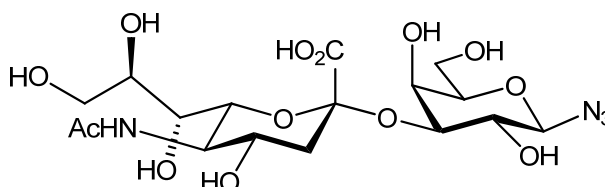
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.^[299]

5.9 Enzymreaktionen

3-O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galactonon-2-ulopyranosyl)- β -D-galactopyranosylazid (90)

Darstellung nach einer Method von *Thiem*^[216]

Das Azid **25** (16.0 mg, 0.08 mmol, 1.6 Äq.) und der Neuraminsäuredonor **89** (19.2 mg, 0.05 mmol) werden in Tris-Puffer (2 mL, c = 2.4 mg/mL, pH = 7.6) gelöst. Die Lösung wird mit



Hilfe eines Kryostaten auf 13 °C gekühlt, dann gibt man das Enzym (0.17 mL, c = 0.60 mg/mL) hinzu und lässt die Mischung drei Tage bei dieser Temperatur stehen. Nach dieser Zeit wird nochmals Enzym (0.09 mL) zugegeben und weitere 15 Std. bei 13 °C stehen gelassen. Das Enzym wird durch Zugabe von EtOH (1 mL) denaturiert und die

Lösung zentrifugiert. Der Überstand wird abepipiert und das Lsgsm. an der Gefriertrocknung entfernt. Das Lyophilisat wird durch Flashchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CyH/EE 3:1 → EE/MeOH 10:1 → reines MeOH) gereinigt. Das Produkt (29.0 mg) ist eine 1:1-Mischung (Integration der NMR-Signale) aus dem Produkt der Enzymreaktion und dem Tris-Puffer, welcher sich auch nicht durch Filtration über leicht sauren Ionentauscher Amberlite IRC-86® entfernen lässt.

Ausbeute: 24.8 mg (0.05 mmol, quantitativ), farbloses Harz, $R_f = 0.12$ (Laufmittel: BuOH/AcOH/H₂O 5:2:2).

Schmelzbereich: 175.0–176.0 °C.

$[\alpha]_D^{24} = \pm 0.0$ (c = 0.40, MeOH-d₄).

C₁₇H₂₈N₄O₁₃ (496.42 g/mol) [496.17].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 4.49 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.5 Hz, H-1^{gal}), 4.04 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.6 Hz, ³J_{3,4} = 2.7 Hz, H-3^{gal}), 3.95 (d, 1H, ³J_{3,4} = 2.7 Hz, H-4^{gal}), 3.86–3.59 (m, 9H, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}, H-4^{sia}, H-5^{sia}, H-6^{sia}, H-8^{sia}, H-9a/b^{sia}), 3.55 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = ³J_{2,3} = 9.2 Hz, H-2^{gal}), 3.50 (m, 1H, H-7^{sia}), 2.84 (dd, 1H, ²J = 11.8 Hz, ³J_{3,4} = 3.3 Hz, H-3a^{sia}), 2.01 (s, 3H, CH₃^{NHAc}), 1.76–1.70 (m, 1H, H-3b^{sia}).

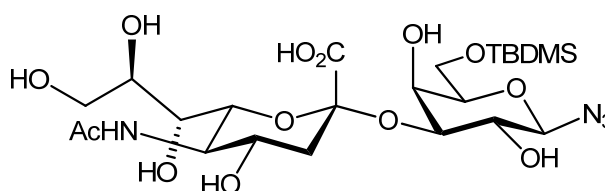
¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 175.5 (2C, C=O^{sia}, C=O^{NHAc}), 101.1 (C-2^{sia}), 92.3 (C-1^{gal}), 77.7 (C-3^{gal}), 70.3 (C-2^{gal}), 70.0 (C-7^{sia}), 78.9, 74.9, 72.9, 69.3 (C-5^{gal}, C-4^{sia}, C-6^{sia}, C-8^{sia}), 68.9 (C-4^{gal}), 64.4 (C-6^{gal}), 62.7 (C-9^{sia}), 53.9 (C-5^{sia}), 42.0 (C-3^{sia}), 22.6 (CH₃^{NHAc}).

ESI-MS: m/z (%) = 519.1 [M+Na]⁺ (100). *ESI-HRMS:* berechnet für [C₁₇H₂₈N₄O₁₃+Na]⁺: m/z = 519.1551, gefunden: 519.1546.

3-O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galactonon-2-ulopyranosyl)-6-O-(tert-butylidimethylsilyl)- β -D-galactopyranosylazid (91)

Darstellung nach den modifizierten Methoden von Thiem^[216] und Scudder^[215]

In Tris-Puffer (12.5 mL, c = 2.4 mg/mL, pH = 7.6) werden der Neuraminsäuredonor **89** (99.2 mg, 0.23 mmol) und das Azid **26** (124 mg, 0.38 mmol, 1.7 Äq.) gelöst. Die Lösung



wird mit Hilfe eines Kryostaten auf 13 °C gekühlt, dann gibt man das Enzym (0.76 mL, C = 0.6 mg/mL) hinzu und hält die eingestellte Temp. 16 Std. konstant. Nach dieser Zeit wird das Enzym durch Zugabe von EtOH (5 mL) denaturiert und anschließend abzentrifugiert. Der Überstand wird mit Hilfe der Gefriertrocknung lyophilisiert. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel (CyH/EE 1:1 → MeOH) gereinigt. Das Produkt (141 mg) ist eine 95:5-Mischung (Integration der NMR-Signale) aus dem Produkt der Enzymreaktion und dem Tris-Puffer, welcher sich auch nicht durch Filtration über leicht sauren Ionentauscher Amberlite IRC-86® entfernen lässt.

Ausbeute: 140 mg (0.23 mmol, quantitativ), farbloses Öl, $R_f = 0.6$ (Laufmittel: BuOH/AcOH/H₂O 5:2:2).

Schmelzbereich: 114.2–116.3 °C.

$[\alpha]_D^{24} = +0.7$ (c = 0.40, MeOH-d₄).

C₂₃H₄₂N₄O₁₃Si (610.68 g/mol) [610.25].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 4.49 (d, 1H, ³J_{1,2} = 8.8 Hz, H-1^{gal}), 4.04 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 8.8 Hz, ³J_{3,4} = 3.1 Hz, H-3^{gal}), 3.95 (d, 1H, ³J_{3,4} = 3.1 Hz, H-4^{gal}), 3.87–3.70 (m, 6H, H-4^{sia}, H-6^{sia}, H-7^{sia}, H-9a^{sia}, H-6a/b^{gal}), 3.62–3.49 (m, 5H, H-2^{gal}, H-5^{gal}, H-5^{sia}, H-8^{sia}, H-9b^{sia}), 2.83 (dd, 1H, ²J = 12.2 Hz, ³J_{3a,4} = 3.6 Hz, H-3a^{sia}), 2.01 (s, 3H, CH₃^{NHAc}), 1.74 (pseudo-t, 1H, ²J = 12.2 Hz, ³J_{3b,4} = 11.6 Hz, H-3b^{sia}), 0.91 (s, 9H, ^tBu), 0.09 (s, 6H, 2x CH₃).

¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 175.5 (C=O^{sia}), 175.0 (C=O^{NHAc}), 101.2 (C-2^{sia}), 92.1 (C-1^{gal}), 78.9 (C-5^{gal}), 77.6 (C-3^{gal}), 74.9, 72.8, 70.3, 69.8, 69.3 (C-4^{sia}, C-6^{sia}, C-7^{sia}, C-8^{sia}, C-2^{gal}), 68.9 (C-4^{gal}), 64.3 (C-6^{gal}), 64.0 (C-9^{sia}), 53.9 (C-5^{sia}), 41.9 (C-3^{sia}), 26.4 (3x CH₃^{tBu}), 22.6 (CH₃^{NHAc}), 19.2 (Cq-^tBu), -5.3, -5.1 (2x CH₃).

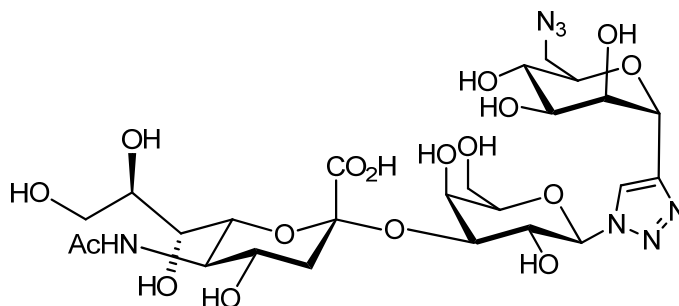
ESI-HRMS: berechnet für [C₂₃H₄₂N₄O₁₃Si+Na]⁺: $m/z = 633.2415$, gefunden: 633.2406.

5.10 Tetrasaccharid-Analoga

1-(3-O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galactonon-2-ulopyranosyl))- β -D-galactopyranosyl-4-(6-azido- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (94)

Darstellung nach den modifizierten Methoden von *Thiem*^[216] und *Scudder*^[215]

Es werden zwei Parallelansätze gemacht, die dann anschließend zusammen aufgearbeitet und gereinigt werden: In Tris-Puffer (12 mL, $c = 2.4$ mg/mL, pH = 7.6) werden der Neuraminsäuredonor **89** (90.0 mg, 0.19 mmol) und das



Azid **84** (145 mg, 0.32 mmol, 1.7 Äq.) gelöst. Die Lösung wird mit Hilfe eines Kryostaten auf 13 °C gekühlt, dann gibt man das Enzym (0.42 mL, $C = 0.93$ mg/mL) hinzu und hält die eingestellte Temp. 36 Std. konstant. Nach dieser Zeit wird das Enzym durch Zugabe von EtOH (5 mL) denaturiert und anschließend abzentrifugiert. Der Überstand wird mit Hilfe der Gefriertrocknung lyophilisiert. Das Rohprodukt (insgesamt 563 mg) wird in vier Protionen (je ca. 140 mg) mittels einer Sephadex LH-20 Säule und Methanol als Elutionsmittel von dem nicht reagierten Donor, dem *p*-Nitrophenol und dem überschüssigen Akzeptor befreit. Die erhaltene Mischung aus gewünschtem Produkt und Tris-Puffer (1:1.3) wird ohne weitere Reinigungsschritte in die nächste Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 196.9 mg Gesamtausbeute, davon 163.2 mg (0.23 mmol) Produkt, entspricht einer prozentualen Ausbeute von 61%, leicht gelber Schaum, $R_f = 0.16$ (BuOH/H₂O/HOAc 5:2:2).

$$[\alpha]_D^{20} = -4.6 \quad (c = 1.0, \text{MeOH}).$$

C₂₅H₃₉N₇O₁₇ (709.61 g/mol) [709.24].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeOH-d₄), δ (ppm): 8.26 (d, 1H, ⁴J_{1,5} = 0.5 Hz, H-5), 5.67 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.2 Hz, H-1^{gal}), 5.15 (bd, 1H, ³J_{1,2} = 2.1 Hz, H-1^{man}), 4.47 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 2.1 Hz, ³J_{2,3} = 3.2 Hz, H-2^{man}), 4.27 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 9.2 Hz, ³J_{3,4} = 2.6 Hz, H-3^{gal}), 4.21 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = ³J_{2,3} = 9.1 Hz, H-2^{gal}), 4.08 (d, 1H, ³J_{3,4} = 2.6 Hz, H-4^{gal}), 3.89–3.50 (m, 15H, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}, H-3^{man}, H-4^{man}, H-5^{man}, H-6a/b^{man}, H-4^{sia}, H-5^{sia}, H-6^{sia}, H-7^{sia}, H-8^{sia}, H-9a/b^{sia}), 2.87 (dd, 1H, ²J = 12.2 Hz, ³J_{3,4} = 3.8 Hz, H-3a^{sia}), 2.02 (s, 3H, CH₃^{NHAc}), 1.81–1.75 (m, 1H, H-3b^{sia}).

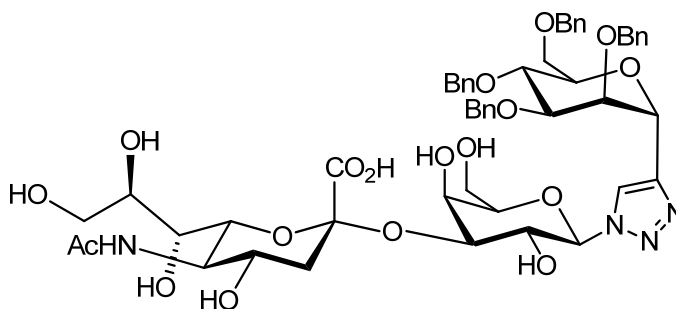
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (100.6 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 175.5 (C=O^{NHAc}), 175.1 (C=O^{sia}), 146.0 (C-4), 123.6 (C-5), 101.3 (C-2^{sia}), 90.0 (C-1^{gal}), 77.9 (C-3^{gal}), 74.7 (C-1^{man}), 71.8 (C-2^{man}), 69.74 (C-2^{gal}), 69.2 (C-4^{gal}), 79.9, 76.2, 74.9, 72.9, 72.6, 70.0, 69.67, 69.3 (C-5^{gal}, C-3^{man}, C-4^{man}, C-5^{man}, C-4^{sia}, C-6^{sia}, C-7^{sia}, C-8^{sia}), 64.5 (C-6^{gal}), 62.6 (C-9^{sia}), 54.0 (C-5^{sia}), 52.8 (C-6^{man}), 41.8 (C-3^{sia}), 22.6 (CH₃^{NHAc}).

ESI-MS: m/z (%) = 710.2 [M+H]⁺ (60). ESI-HRMS: berechnet für [C₂₅H₃₉N₇O₁₇+Na]⁺: m/z = 732.2300, gefunden: 732.2294.

1-(3-O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galactonon-2-ulopyranosyl))- β -D-galactopyranosyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (92)

Nach einer Methode von Darstellung nach einer Methode von Marra^[286]

Das Acetylen **17** (55.0 mg, 0.26 mmol, 2.6 Äq.) und das Azid **90** (50.0 mg, 0.10 mmol) werden zusammen in abs. DMF (2 mL) gelöst. Es werden DIPEA (35 μ L) und Kupfer(I)-iodid (4.00 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) unter Argon-Gegenstrom hinzugegeben und



die Reaktion 15 Std. bei 70 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lsgsm. i. Vak. entfernt und der Rückstand noch drei Mal mit Toluol (je 5 mL) kodestilliert. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM/MeOH 2:0.2 + 0.1 % HOAc \rightarrow DCM/MeOH 1:1 + 0.1 % HOAc).

Ausbeute: 82.0 mg (78.0 μ mol, 78%), leicht gelbes Öl, R_f = 0.57 (DCM/MeOH 1:1 + 0.1 % HOAc).

$[\alpha]_D^{20}$ = +2.5 (c = 1.0, MeOH).

C₅₃H₆₄N₄O₁₈ (1045.09 g/mol) [1044.42].

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 8.16 (s, 1H, H-5), 7.39–7.37 (m, 2H, Ph), 7.33–7.22 (m, 16H, Ph), 7.18–7.15 (m, 2H, Ph), 5.66 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 9.2 Hz, H-1^{gal}), 5.30 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ = 3.3 Hz, H-1^{man}), 4.75 (d, 1H, 2J = 11.0 Hz, CH₂-Ph), 4.70 (d, 1H, 2J = 12.3 Hz, CH₂-Ph), 4.69 (d, 1H, 2J = 11.6 Hz, CH₂-Ph), 4.61 (d, 1H, 2J = 11.6 Hz, CH₂-Ph), 4.59–4.52 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.51–4.49 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.43 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2}$ = $^3J_{2,3}$ = 3.3 Hz, H-2^{man}),

4.28 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.6$ Hz, H-3^{gal}), 4.22 (pseudo-t, 1H, $^3J_{1,2} = ^3J_{2,3} = 9.2$ Hz, H-2^{gal}), 4.09 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2.6$ Hz, H-4^{gal}), 3.99 (pseudo-t, 1H, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 8.0$ Hz, H-4^{man}), 3.95 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 8.0$ Hz, H-3^{man}), 3.86–3.59 (m, 12H, H-5^{gal}, H-6a/b^{gal}, H-5^{man}, H-6a/b^{man}, H-4^{sia}, H-5^{sia}, H-6^{sia}, H-8^{sia}, H-9a/b^{sia}), 3.52 (dd, 1H, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, H-7^{sia}), 2.89 (dd, 1H, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.2$ Hz, H-3a^{sia}), 2.03 (s, 3H, CH₃^{NHAc}), 1.82–1.76 (m, 1H, H-3b^{sia}).

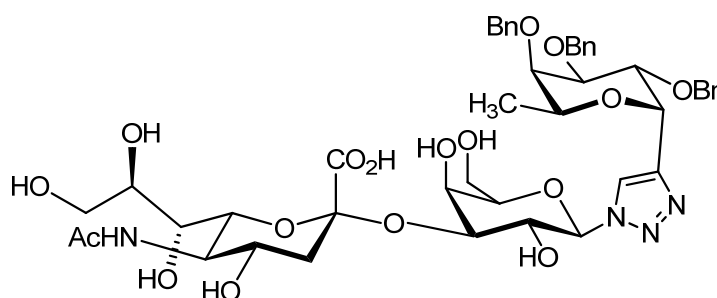
¹³C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 175.5 (2C, C=O^{sia}, C=O^{NHAc}), 146.2 (C-4), 139.8, 139.7, 139.6, 139.5 (4x Cq-Ph), 129.43 (2C), 129.41 (4C), 129.33 (2C), 129.25 (2C), 129.2 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 128.6 (Ph), 123.6 (2C, C-5, C-2^{sia}), 90.0 (C-1^{gal}), 79.9 (C-3^{man}), 77.9 (C-3^{gal}), 76.6 (C-2^{man}), 76.0 (C-4^{man}), 75.3, 74.3, 73.3, 73.1 (CH₂-Ph), 70.8 (C-1^{man}), 70.1 (C-6^{man}), 70.0 (C-7^{sia}), 69.6 (C-2^{gal}), 69.3 (C-4^{gal}), 79.8, 75.7, 74.9, 72.9, 69.2 (C-5^{gal}, C-5^{man}, C-4^{sia}, C-6^{sia}, C-8^{sia}), 64.4 (C-6^{gal}), 62.6 (C-9^{sia}), 54.0 (C-5^{sia}), 41.8 (C-3^{sia}), 22.6 (CH₃^{NHAc}).

ESI-MS: m/z (%) = 1045.5 [M+H]⁺ (70). ESI-HRMS: berechnet für [C₅₃H₆₅N₄O₁₈+H]⁺: m/z = 1045.4294, gefunden: 1045.4319.

1-(3-O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galactonon-2-ulopyranosyl))-β-D-galactopyranosyl-4-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (105)

Nach einer Methode von Darstellung nach einer Methode von *Marra*^[286]

Das Acetylen **24** (45.0 mg, 0.10 mmol) und das Azid **90** (50.0 mg, 0.10 mmol) werden zusammen in abs. DMF (2 mL) gelöst. Es werden DIPEA (35 µL) und Kupfer(I)-iodid (4.00 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) unter



Argon-Gegenstrom hinzugegeben und die Reaktion 15 Std. bei 70 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lsgsm. i. Vak. entfernt und der Rückstand noch drei Mal mit Toluol (je 5 mL) kdestilliert. Das Rohprodukt mittels HPLC (ACE-C₁₈-PPF) gereinigt.

Ausbeute: 6.00 mg (6.40 µmol, 6%), hellgelbes Öl, $R_t = 10.3$ min (Gradient: A/B 50:50 isokratisch 20 Min., Flussrate: 38.00 mL/min).

A: H₂O

B: MeCN

$[\alpha]_D^{20} = -51.6$ ($c = 0.6$, MeOH).

$C_{46}H_{58}N_4O_{17}$ (938.97 g/mol) [938.38].

1H -NMR, COSY (600 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 8.20 (s, 1H, H-5), 7.41–7.40 (m, 2H, Ph), 7.37–7.22 (m, 13H, Ph), 5.65 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 8.9$ Hz, H-1^{gal}), 5.24 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 5.4$ Hz, H-1^{fuc}), 4.85 (d, 1H, $^2J = 11.2$ Hz, CH₂-Ph), 4.79 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH₂-Ph), 4.77 (d, 1H, $^2J = 11.5$ Hz, CH₂-Ph), 4.64–4.58 (m, 3H, CH₂-Ph), 4.27 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 9.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.0$ Hz, H-3^{fuc}), 4.21–4.18 (m, 2H, H-2^{gal}, H-2^{fuc}), 4.09 (d, 1H, $^3J_{3,4} = 2.9$ Hz, H-4^{gal}), 4.06 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 8.9$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.9$ Hz, H-3^{gal}), 3.89–3.70 (m, 9H, H-5^{gal}, H-6a^{gal}, H-4^{fuc}, H-5^{fuc}, H-5^{sia}, H-6^{sia}, H-8^{sia}, H-9a/b^{sia}), 3.63–3.60 (m, 2H, H-6b^{gal}, H-4^{sia}), 3.51 (d, 1H, $^3J = 8.9$ Hz, H-7^{sia}), 2.90 (dd, 1H, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-3a^{sia}), 2.01 (s, 3H, CH₃^{NHAc}), 1.80–1.79 (m, 1H, H-3b^{sia}), 1.19 (d, 3H, $^3J_{5,CH_3} = 6.4$ Hz, CH₃^{fuc}).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, MeOH- d_4), δ (ppm): 175.5 (2C, C=O^{sia}, C=O^{NHAc}), 140.1 (3C, C-4, 2x Cq-Ph), 139.6 (Cq-Ph), 129.4 (4C), 129.34 (2C), 129.27 (2C), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.79, 128.77, 128.67 (Ph), 124.4 (2C, C-5, C-2^{sia}), 90.0 (C-1^{gal}), 79.9, 78.3, 72.9, 70.8, 69.4 (C-5^{gal}, C-4^{fuc}, C-5^{fuc}, C-6^{sia}, C-8^{sia}), 79.3 (C-3^{gal}), 78.0 (C-3^{fuc}), 76.9 (C-2^{fuc}), 75.5, 74.2, 73.2 (CH₂-Ph), 75.0 (C-4^{sia}), 70.0 (C-7^{sia}), 69.8 (C-1^{fuc}), 69.6 (C-2^{gal}), 69.2 (C-4^{gal}), 64.5 (C-6^{gal}), 62.7 (C-9^{sia}), 54.0 (C-5^{sia}), 42.0 (C-3^{sia}), 22.6 (CH₃^{NHAc}), 16.5 (CH₃^{fuc}).

ESI-MS: m/z (%) = 939.5 [M+H]⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₄₆H₅₈N₄O₁₇+Na]⁺: m/z = 961.3695, gefunden: 961.3692.

5.11 Peptidsynthese

5.11.1 Allgemeines Protokoll zur automatisierten Festphasenpeptidsynthese

Die Peptid-Festphasensynthese wird an einem ABI-433A-Peptidsynthesizer der Firma *Applied Biosystems* nach der Fmoc-Strategie durchgeführt.

Als polymerer Träger wird ein Polystyrol-Harz der Firma *novabiochem* verwendet, welches über einen Tritylanker mit einem Spacer (*O*-(Bis-(aminoethyl)ethylenglycol) versehen ist (Beladung laut Hersteller: 0.57 mmol/g). Alle zum Einsatz kommenden *N*-Fmoc-Aminosäuren sind kommerziell erhältlich. Die in den Seitenketten vorhandenen funktionellen Gruppen sind durch *tert*-Butylreste (Diethylether bzw. Ester) geschützt. Als einzige nicht-natürliche Aminosäure wird *N*-Fmoc-L-Propargylglycin der Firma *novabiochem* verwendet.

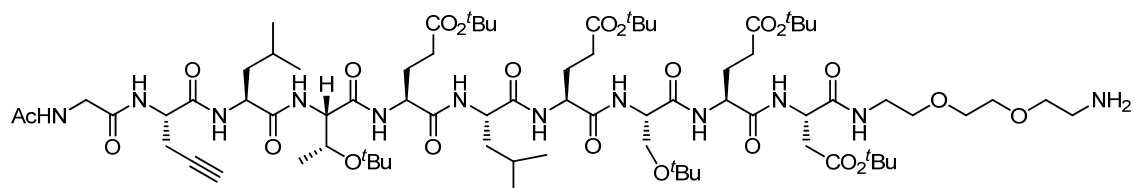
Für alle anzuknüpfenden Aminosäuren wird der gleiche dreistufige Synthesesyklus durchlaufen. Mit Ausnahme des Ersten beginnt jeder Zyklus mit der Entfernung der *N*-terminalen Fmoc-Gruppe durch mindestens dreimalige Behandlung (von je 2.5 min) des funktionalisierten Harzes mit einer 20%igen Lösung von Piperidin in *N*-Methylpyrrolidin-2-on (Da das käufliche Harz mit dem ungeschützten Spacer vorliegt, entfällt in diesem Fall der Deblockierungsschritt.). Nach jedem Abspaltungsschritt wird durch Messung der UV-Absorption der Abspaltlösung bei einer Wellenlänge von $\lambda = 301$ nm der Gehalt an gebildetem Dibenzofulven-Piperidin-Addukt ermittelt. Beträgt die Abweichung mehr als 10% vom vorangegangenen Wert, wird der Abspaltungsprozess automatisch erneut durchgeführt, höchstens jedoch 5 weitere Male. Es folgt der Kupplungsschritt der nächsten Aminosäure. Eine Lösung aus 10 Äq. der jeweiligen Fmoc-geschützten Aminosäure, 10 Äq. HBTU, 10 Äq. HOBt und 20 Äq. *N*-Ethyldiisopropylamin in *N,N*-Dimethylformamid wird in den Reaktor überführt und 15 min durch starkes Schütteln (Vortexen) durchmischt.

Es folgt ein Acetylierungsschritt bei dem eventuell nicht umgesetzte Aminogruppen durch 5 minütige Behandlung mit einer Lösung von Essigsäureanhydrid (0.5 M), *N*-Ethyldiisopropylamin (0.125 M) und HOBt (0.015 M) in *N*-Methylpyrrolidin-2-on mit einer Acetylgruppe geschützt werden, und somit im nächsten Kupplungsschritt nicht mehr zur Verfügung stehen (Abbruchsequenzen).

Nach dem Aufbau der gesamten Aminosäuresequenz durch Wiederholung der drei verschiedenen Schritte wird die *N*-terminale Fmoc-Gruppe der letzten Aminosäure entfernt und die freie Aminofunktion acetyliert. Nach jedem Teilschritt wird das an den polymeren Träger gebundene Peptid durch Filtration und gründliches Waschen mit *N*-Methylpyrrolidin-2-on von den Reagenzien befreit. Am Ende der Festphasenpeptidsynthese wird das Harz mit DCM gewaschen und in einem Stickstoffstrom getrocknet.

***N*-Acetyl-L-glycyl-L-propargylglycyl-L-leucyl-L-threonyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-seryl-L-glutamyl-*N*-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-L-asparagin (95)**

(Ac-Gly-Prpgly-Leu-Thr-Glu-Leu-Glu-Ser-Glu-Asp-NH(C₂H₄O)₂C₂H₄NH₂)



Es werden 175 mg des mit dem *O*-(Bis-(aminoethyl)ethylenglycol)-Spacers beladenen Polystyrol-Harzes (0.10 mmol Spacer) in einen entsprechenden Reaktor überführt und die Peptidsequenz entsprechend des allgemeinen Protokolls zur automatisierten Festphasenpeptidsynthese (S.: 178) aufgebaut. Die Abspaltung des Peptids vom Harz

erfolgt in einem Reaktor nach *Merrifield*.^[127] Dazu wird das Peptid zunächst eine Std. und dann noch 2 mal 30 Minuten mit einer Lösung von 1%iger TFA in DCM (je 10 mL) behandelt. Es wird vom Harz abfiltriert und noch einmal mit der Abspalllösung gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Toluol verdünnt und die Lsgsm. i. Vak. entfernt, dabei wird noch mehrmals mit Toluol verdünnt und kodestilliert. Das Peptid wird in einer Mischung aus H₂O und MeCN gelöst und über Nacht lyophilisiert. Das Rohprodukt wird mittels analytischer HPLC (*Grace C8 Vydac 208tP 10 μ* Detektion:214 nm), HPLC-MS, HR-MS und NMR charakterisiert und wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 149 mg (0.09 mmol, 90%), farbloses Lyophilisat, $R_t = 22.3$ Min (Gradient: A/B 70:30→0:100 in 30 Min., Flussrate: 1.00 mL/min).

A: 0.1% TFA in H₂O

B: MeCN/H₂O/TFA (90/10/1)

$[\alpha]_D^{24} = -0.9$ ($c = 0.40$, DMSO-d₆).

C₇₇H₁₃₄N₁₂O₂₃ (1595.95 g/mol) [1594.97].

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 8.24 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 7.9$ Hz, NH^{Glu}), 8.20 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 8.2$ Hz, NH^{Prop}), 8.16 (pseudo-t, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 5.7$ Hz, NH^{Gly}), 8.10 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 7.5$ Hz, NH^{Glu}), 8.04 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 8.2$ Hz, NH^{Ser}), 7.94 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 7.7$ Hz, NH^{Glu}), 7.89 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 7.5$ Hz, NH^{Asp}), 7.85–7.68 (m, 6H, 2x NH^{Leu}, NHAc, NH^{Spacer}, NH₂^{Spacer}), 7.52 (d, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 7.9$ Hz, NH^{Thr}), 4.52–4.48 (m, 1H, H $_{\alpha}^{\text{Ser}}$), 4.47–4.44 (m, 1H, H $_{\alpha}^{\text{Prop}}$), 4.38–4.24 (m, 6H, H $_{\alpha}^{\text{Asp}}$, 3x H $_{\alpha}^{\text{Glu}}$, 2x H $_{\alpha}^{\text{Leu}}$), 4.21 (dd, 1H, $^3J_{\text{NH},\alpha} = 7.9$ Hz, $^3J_{\alpha,\beta} = 2.7$ Hz, H $_{\alpha}^{\text{Thr}}$), 3.94–3.92 (m, 1H, H $_{\beta}^{\text{Thr}}$), 3.76–3.68 (m, 2H, CH₂^{Gly}), 3.55–3.53 (m, 2H, CH₂^{Spacer}), 3.50–3.48 (m, 2H, CH₂^{Spacer}), 3.45–3.42 (m, 4H, 1x CH₂^{Spacer}, H $_{\beta a/b}^{\text{Ser}}$), 3.26–3.15 (m, 2H, CH₂^{Spacer}), 2.98 (pseudo-t, 1H, $^3J_{\beta,\text{Alkin}} = 5.3$ Hz, H-Alkin), 2.64 (dd, 1H, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J_{\alpha,\beta} = 6.0$ Hz, H $_{\beta a}^{\text{Asp}}$), 2.61–2.55 (m, 1H, H $_{\beta a}^{\text{Prop}}$), 2.47–2.42 (m, 2H, H $_{\beta b}^{\text{Asp}}$, H $_{\beta b}^{\text{Prop}}$), 2.29–2.16 (m, 7H, 6x H $_{\beta}^{\text{Glu}}$, 1x H^{Spacer}), 1.90–1.86 (m, 2H, 2x H $_{\gamma}$), 1.85 (s, 3H, CH₃^{NHAc}), 1.79–1.71 (m, 3H, 1x H^{Spacer}, 2x H $_{\gamma}$), 1.63–1.56 (m, 2H, 2x H $_{\gamma}^{\text{Leu}}$), 1.51–1.42 (m, 4H, 4x H $_{\gamma}$), 1.38 (s, 9H, ^tBu-Ester), 1.37 (s, 18H, ^tBu-Ester), 1.36 (s, 9H, ^tBu-Ester), 1.23 (bs, 4H, 4x H $_{\beta}^{\text{Leu}}$), 1.11 (s, 18H, ^tBu-Ether), 0.98 (d, 3H, $^3J_{\beta,\gamma} = 6.3$ Hz, CH₃^{Thr}), 0.88–0.86 (m, 6H, 2x CH₃^{Leu}), 0.83–0.82 (m, 6H, 2x CH₃^{Leu}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 172.2, 171.9, 171.8 (2C), 171.7, 171.2, 170.6 (2C), 170.1 (2C), 169.8, 169.7, 169.4, 169.3, 169.1 (15x C=O), 80.4 (CH \equiv C-) 73.0 (CH \equiv C-), 66.9 (C- β^{Thr}), 61.6 (C- β^{Ser}), 57.7 (C- α^{Thr}), 56.1 (C- γ^{Glu}), 53.6, 51.9 (2C), 51.7, 51.4 (3C), 50.9 (7x C- α), 51.4 (C- α^{Prop}), 49.5 (C- α^{Ser}), 41.9 (C- α^{Gly}), 40.5 (C- γ^{Glu}), 38.7 (C-Spacer), 37.4 (C- β^{Asp}), 31.3 (C-Spacer), 31.1 (2x C- β^{Glu}), 29.1 (C- β^{Leu}), 28.1, 27.8, 27.7,

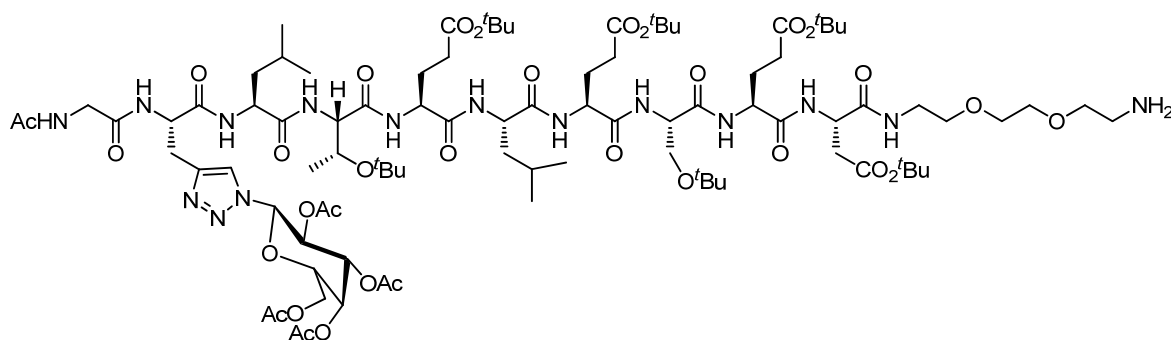
27.3 (18x CH₃^{tBu}), 27.2 (4x C—Spacer, C-β^{Glu}), 26.9 (C-Spacer), 24.1 (C-γ^{Leu}), 23.1 (2x CH₃^{Leu}), 22.5 (CH₃^{NHAc}), 22.2 (2x Cq-tBu^{Ether}), 21.9 (4x Cq-tBu^{Ester}), 21.6 (C-β^{Prop}), 21.5 (2x CH₃^{Leu}), 19.1 (CH₃^{Thr}).

ESI-MS: m/z (%) = 1596.3 [M+H]⁺ (100), 809.8 [M+H+Na]²⁺ (77). *ESI-HRMS*: berechnet für [C₇₇H₁₃₄N₁₂O₂₃+H]⁺: m/z = 1595.9763, gefunden: 1595.9797.

5.11.2 Glycopeptidsynthese

N-Acetyl-L-glycyl-L-(*S*)-2-amino-3-(1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic acid-L-leucyl-L-threonyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-seryl-L-glutamyl-*N*-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-L-asparagin (**96**)

(Ac-Gly-Prop(1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl))-Leu-Thr-Glu-Leu-Glu-Ser-Glu-Asp-NH(C₂H₄O)₂C₂H₄NH₂)



Das Peptid **95** (6.83 mg, 4.00 μmol) und das Azid **4** (1.49 mg, 4.00 μmol) werden zusammen in einer Mischung aus MeOH/DCM (5:2, 5 mL) gelöst und die Reaktionslösung gründlich entgast. Nun werden nacheinander 0.5 M CuSO₄-Lsg. (56.0 μL, 7.0 Äq.) und 0.5 M NaAscorbat-Lsg. (80 μL, 10 Äq.) hinzugegeben und die Mischung 3 Tage bei Raumtemp. geschüttelt. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit EtOAc und NH₄Cl-Lsg. gewaschen. Der unlösliche Rückstand wird mittels analytischer HPLC analysiert (*Grace* Vydac 208TP C8). Das Rohprodukt wird als eine Mischung aus Edukt und Produkt erhalten (87:13).

Ausbeute: 3.84 mg (1.90 μmol, 48%), farbloses Lyophilisat, R_t = 21.8 Min (Gradient: A/B 70:30→0:100 in 30 Min., Flussrate: 1.00 mL/min).

A: 0.1% TFA in H₂O

B: MeCN/H₂O/TFA (90/10/1)

$[\alpha]_D^{20}$ = -1.4 (c = 0.38, DMSO-d₆).

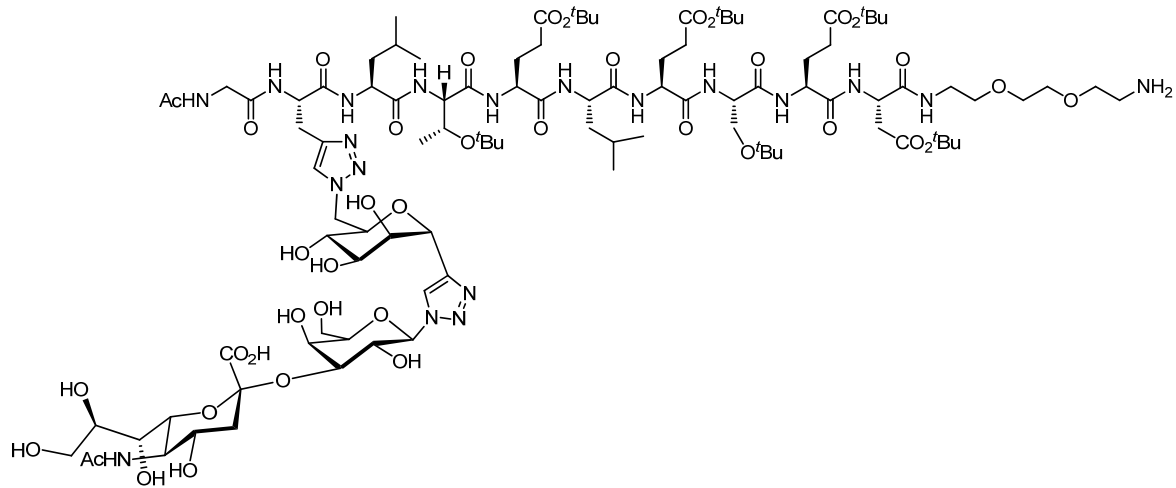
C₉₁H₁₅₃N₁₅O₃₂ (1969.27 g/mol) [1968.08].

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 8.27 (d, 1H, ³J_{NH,α} = 7.3 Hz, NH^{Glu}), 8.18 (d, 1H, ³J_{NH,α} = 7.9 Hz, NH^{Prop}), 8.11–8.09 (m, 2H, NH^{Gly}, NH^{Glu}), 8.04 (d, 1H, ³J_{NH,α} = 7.9 Hz, NH^{Ser}), 8.02 (s, 1H, H-5^{Triazol}), 7.95 (d, 1H, ³J_{NH,α} = 6.9 Hz, NH^{Glu}), 7.89 (d, 1H, ³J_{NH,α} = 7.6 Hz, NH^{Asp}), 7.78–7.73 (m, 6H, 2x NH^{Leu}, NH^{Spacer}, NHAc, NH₂^{Spacer}), 7.61 (d, 1H, ³J_{NH,α} = 7.9 Hz, NH^{Thr}), 6.21 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.4 Hz, H-1^{Gal}), 5.62 (pseudo-t, 1H, ³J_{1,2} = ³J_{2,3} = 9.4 Hz, H-2^{Gal}), 5.46–5.44 (m, 2H, H-3^{Gal}, H-4^{Gal}), 4.59–4.56 (m, 1H, H-5^{Gal}), 4.55–4.49 (m, 2H, H_α^{Ser}, H_α^{Prop}), 4.36–4.22 (m, 7H, H_α^{Asp}, 3x H_α^{Glu}, 2x H_α^{Leu}, H_α^{Thr}), 4.13 (dd, 1H, ²J = 11.8 Hz, ³J_{5,6} = 5.1 Hz, H-6a^{Gal}), 4.02 (dd, 1H, ²J = 11.8 Hz, ³J_{5,6} = 6.8 Hz, H-6b^{Gal}), 3.98–3.96 (m, 1H, H_β^{Thr}), 3.71 (dd, 1H, ²J = 16.5 Hz, ³J_{α,β} = 5.1 Hz, H_{βa}^{Prop}), 3.63 (dd, 1H, ²J = 16.5 Hz, ³J_{α,β} = 5.4 Hz, H_{βb}^{Prop}), 3.59–3.53 (m, 6H, 3x CH₂^{Spacer}), 3.51–3.42 (m, 2H, CH₂^{Spacer}), 3.42–3.39 (m, 2H, H_β^{Ser}), 3.26–3.22 (m, 1H, H_a^{Gly}), 3.21–3.17 (m, 1H, H_b^{Gly}), 3.12–3.09 (m, 1H, CH₂^{Spacer}), 3.01–2.96 (m, 2H, CH₂^{Spacer}), 2.93–2.89 (m, 1H, CH₂^{Spacer}), 2.65 (dd, 1H, ²J = 16.0 Hz, ³J_{α,β} = 5.7 Hz, H_{βa}^{Asp}), 2.46 (dd, 1H, ²J = 16.0 Hz, ³J_{α,β} = 8.4 Hz, H_{βb}^{Asp}), 2.31–2.21 (m, 6H, 6x H_γ^{Glu}), 2.18, 1.99, 1.95 (3x s, 3x 3H, CH₃^{Acetyl}) 1.92–1.87 (m, 4H, 4x H_β^{Glu}), 1.85 (s, 3H, CH₃^{NHAc}), 1.81 (s, 3H, CH₃^{Acetyl}), 1.78–1.74 (m, 2H, 2x H_β^{Glu}), 1.64–1.57 (m, 2H, 2x H_γ^{Leu}), 1.54–1.50 (m, 2H, 2x H_β^{Leu}), 1.49–1.43 (m, 2H, 2x H_β^{Leu}), 1.39 (s, 9H, ^tBu-Ester), 1.38 (s, 9H, ^tBu-Ester), 1.37 (s, 9H, ^tBu-Ester), 1.36 (s, 9H, ^tBu-Ester), 1.12 (s, 9H, ^tBu-Ether), 1.10 (s, 9H, ^tBu-Ether), 1.01 (d, 3H, ³J_{β,γ} = 6.0 Hz, CH₃^{Thr}), 0.90 (d, 3H, ³J_{γ,CH3} = 6.4 Hz, CH₃^{Leu}), 0.86 (d, 3H, ³J_{γ,CH3} = 6.5 Hz, CH₃^{Leu}), 0.84–0.82 (m, 6H, 2x CH₃^{Leu}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 172.6, 172.5, 172.3, 171.7 (2C), 171.5, 170.9 (2C), 170.8, 170.4, 170.3 (2C), 170.2, 170.1 (2C), 169.9 (2C), 169.8, 168.9 (19x C=O), 144.7 (C-4^{Triazol}), 122.7 (C-5^{Triazol}), 84.7 (C-1^{Gal}), 73.1 (C-5^{Gal}), 70.9 (C-3^{Gal}), 70.0, 69.9 (C-Spacer), 69.0 (C-β^{Ser}), 67.9 (C-2^{Gal}), 67.1 (C-Spacer), 67.8 (C-4^{Gal}), 67.2 (C-β^{Thr}), 61.8 (C-6^{Gal}), 61.7 (C-Spacer), 58.1 (2C), 53.9 (2C), 52.1, 51.8 (2C) (7x C-α), 52.5 (C-α^{Prop}), 49.8 (C-α^{Ser}), 42.5 (C-β^{Prop}), 40.9, 40.5 (C-β^{Leu}), 39.1 (C-α^{Gly}), 39.0 (C-Spacer), 37.6 (C-β^{Asp}), 31.5 (3x C-γ^{Glu}), 28.3 (C-Spacer), 28.4, 28.1, 27.6 (18x CH₃^{tBu}), 27.71 (2x, C-β^{Glu}), 27.69 (C-β^{Glu}), 24.5 (2x C-γ^{Leu}), 23.5 (2x CH₃^{Leu}), 22.7 (CH₃^{NHAc}), 22.2 (2x Cq-^tBu^{Ether}), 21.9 (2x CH₃^{Leu}), 21.9 (4x Cq-^tBu^{Ester}), 20.8, 20.9, 20.7, 20.4 (4x CH₃^{Acetyl}), 19.6 (CH₃^{Thr}).

ESI-MS: *m/z* (%) = 985.5 [M+2H]²⁺ (100). ESI-HRMS: berechnet für [C₉₁H₁₅₃N₁₅O₃₂+H]⁺: *m/z* = 1969.0884, gefunden: 1969.0823.

***N*-Acetyl-L-glycyl-L-(S)-2-amino-3-(1-(3-O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galactonon-2-ulopyranosyl)- β -D-galactopyranosyl-4-(6-desoxy- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanoic acid-L-leucyl-L-threonyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-glutamyl-L-seryl-L-glutamyl-*N*-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-L-asparagin (97)**



Das Peptid **95** (30.7 mg, 18.0 μ mol) und die 3-Komponenten Mischung aus Produkt **94**, Sialinsäure und Tris-Puffer (insgesamt 46.6 mg, 18 μ mol **94**) werden zusammen in einer Mischung aus MeOH/DCM (5:2, 21 mL) gelöst und die Reaktionslösung gründlich entgast. Nun werden nacheinander 0.5M CuSO_4 -Lsg. (0.25 mL, 7.0 Äq.) und 0.5M NaAscorbat-Lsg. (0.36 mL, 10 Äq.) hinzugegeben und die Mischung 3 Tage bei Raumtemp. geschüttelt. Das Lsgsm. wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit EtOAc und NH_4Cl -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase ist eine Suspension, aus dem unlöslichen Peptid und dem gebildeten $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4$ -Komplex. Durch Zentrifugieren wird das Peptid von der wässrigen Phase abgetrennt und anschließend mittel HPLC gereinigt (ACE- C_{18} -PPF). Das isolierte Produkt ($R_t = 7.2$ min) wird anschließend mittels HPLC-MS analysiert (Ascentis Express C_8 , Gradient: A/B 50:50 \rightarrow 5:95 in 5 Min., Flussrate: 0.5 mL/min).

A: H_2O + 0.1% Ameisensäure

B: MeCN

Ausbeute: 1.5 mg (0.65 μ mol, 3.6%), farbloses Lyophilisat, $R_t = 7.2$ min (Gradient: A/B 70:30 \rightarrow 0:100 in 20 Min., Flussrate: 38.00 mL/min).

A: H_2O

B: MeCN

$\text{C}_{102}\text{H}_{173}\text{N}_{19}\text{O}_{40}$ (2305.57 g/mol) [2304.21].

ESI-MS: m/z (%) = 1182.0 $[M+CH_3CN+H+NH_4]^{2+}$ (100), 2368.0 $[M+CH_3CN+Na]^+$ (5). *ESI-HRMS*: berechnet für $[C_{102}H_{173}N_{19}O_{40}+H+Na]^{2+}$: m/z = 1164.1031, gefunden: 1164.1034.

6 Literaturverzeichnis

- [1] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, **2002**.
- [2] K. Honn, D. Tang, *Cancer Metast Rev* **1992**, *11*, 353-375.
- [3] V. G. Gorgoulis, P. Zacharatos, A. Kotsinas, D. Kletsas, G. Mariatos, V. Zoumpourlis, K. M. Ryan, C. Kittas, A. G. Papavassiliou, *EMBO J* **2003**, *22*, 1567-1578.
- [4] F. Dasgupta, B. N. Narasinga Rao, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1994**, *3*, 709-724.
- [5] Y. Jang, A. M. Lincoff, E. F. Plow, E. J. Topol, *J. Am. Coll. Cardiol.* **1994**, *24*, 1591-1601.
- [6] F. Pelletier, F. Garnache-Ottou, F. Angelot, S. Biichle, C. Vidal, P. Humbert, P. Saas, E. Seilles, F. Aubin, *J Invest Dermatol* **2011**, *131*, 1573-1576.
- [7] M. P. Schon, C. Drewniok, W. H. e. Boehncke, *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* **2004**, *3*, 163-168.
- [8] C. Jin, A.-K. H. Ekwall, J. Bylund, L. Björkman, R. P. Estrella, J. M. Whitelock, T. Eisler, M. Bokarewa, N. G. Karlsson, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 35922-35933.
- [9] M. R. Dallas, S.-H. Chen, M. M. Streppel, S. Sharma, A. Maitra, K. Konstantopoulos, *Am. J. Physiol.-Cell Ph.* **2012**, *303*, C616-C624.
- [10] K. Yoshimoto, H. Tajima, T. Ohta, K. Okamoto, S. Sakai, J. Kinoshita, H. Furukawa, I. Makino, H. Hayashi, K. Nakamura, K. Oyama, M. Inokuchi, H. Nakagawara, H. Itoh, H. Fujita, H. Takamura, I. Ninomiya, H. Kitagawa, S. Fushida, T. Fujimura, T. Wakayama, S. Iseki, K. Shimizu, *Oncol. Rep.* **2012**, *28*, 791-796.
- [11] L. A. Lasky, *Science* **1992**, *258*, 964-969.
- [12] E. E. Simanek, G. J. McGarvey, J. A. Jablonowski, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833-862.
- [13] R. Thomas, Y. Cheng, J. Yan, T. Bettinger, A. Broillet, G. Rioufol, A. Nunn, *J. Mol. Hist.* **2010**, *41*, 277-287.
- [14] R. P. McEver, K. L. Moore, R. D. Cummings, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 11025-11028.
- [15] C. L. Ramos, E. J. Kunkel, M. B. Lawrence, U. Jung, D. Vestweber, R. Bosse, K. W. McIntyre, K. M. Gillooly, C. R. Norton, B. A. Wolitzky, K. Ley, *Blood* **1997**, *89*, 3009-3018.
- [16] G. W. Schmid-Schönbein, S. Usami, R. Skalak, S. Chien, *Microvasc. Res.* **1980**, *19*, 45-70.
- [17] J. E. Sadler, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 395-424.
- [18] R. Sumagin, I. H. Sarelius, *Am. J. Physiol. -Heart C.* **2006**, *291*, H2116-H2125.
- [19] W. S. Somers, J. Tang, G. D. Shaw, R. T. Camphausen, *Cell* **2000**, *103*, 467-479.
- [20] R. P. McEver, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2002**, *14*, 581-586.
- [21] J. Vitte, A. Pierres, A.-M. Benoliel, P. Bongrand, *J. Leukocyte Biol.* **2004**, *76*, 594-602.
- [22] W. Modi, M. Dean, H. Seuanez, N. Mukaida, K. Matsushima, S. O'Brien, *Hum. Genet.* **1990**, *84*, 185-187.
- [23] J. O. Utgaard, F. L. Jahnsen, A. Bakka, P. Brandtzaeg, G. Haraldsen, *J. Exp. Med.* **1998**, *188*, 1751-1756.
- [24] D. Vestweber, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2002**, *14*, 587-593.
- [25] G. G. Pendl, C. Robert, M. Steinert, R. Thanos, R. Eytner, E. Borges, M. K. Wild, J. B. Lowe, R. C. Fuhibrigge, T. S. Kupper, D. Vestweber, S. Grabbe, *Blood* **2002**, *99*, 946-956.
- [26] K. Murphy, P. Travers, M. Walport, *Janeway's Immunobiology*, 7 ed., Garland Science, **2008**.
- [27] H. Lis, N. Sharon, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 637-674.
- [28] S. Hsu-Lin, C. L. Berman, B. C. Furie, D. August, B. Furie, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 9121-9126.
- [29] R. P. McEver, J. H. Beckstead, K. L. Moore, L. Marshall-Carlson, D. F. Bainton, *J. Clin. Invest.* **1989**, *84*, 92-99.
- [30] B. Furie, B. C. Furie, *Trends in Molecular Medicine* **2004**, *10*, 171-178.

- [31] J. Pan, L. Xia, R. P. McEver, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 10058-10067.
- [32] K. M. McDermott, P. R. Crocker, A. Harris, M. D. Burdick, Y. Hinoda, T. Hayashi, K. Imai, M. A. Hollingsworth, *Int. J. Cancer* **2001**, *94*, 783-791.
- [33] D. Vestweber, J. E. Blanks, *Physiol. Rev.* **1999**, *79*, 181-213.
- [34] E. C. Butcher, L. J. Picker, *Science* **1996**, *272*, 60-67.
- [35] J. F. M. Leeuwenberg, E. F. Smeets, J. J. Neefjes, M. A. Shaffer, T. Cinek, T. M. A. A. Heunhomme, T. J. Ahern, W. A. Buurman, *Immunology* **1992**, *77*, 543-549.
- [36] P. M. Anne Leppänen, Ying-Bin Ouyang, Tongzhong Jui, Jari Helin, Kevin L. Moore, Irma van Die, William M. Canfield, Rodger P. McEver and Richard D. Cummings, *J. Biol. Chem* **1999**, *274*, 24838–24848.
- [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. 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.
- [39] P. S. Frenette, C. V. Denis, L. Weiss, K. Jurk, S. Subbarao, B. Kehrel, J. H. Hartwig, D. Vestweber, D. D. Wagner, *J. Exp. Med.* **2000**, *191*, 1413-1422.
- [40] P. P. Wilkins, K. L. Moore, R. P. McEver, R. D. Cummings, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 22677-22680.
- [41] D. Sako, K. M. Comess, K. M. Barone, R. T. Camphausen, D. A. Cumming, G. D. Shaw, *Cell* **1995**, *83*, 323-331.
- [42] D. A. Guyer, K. L. Moore, E. B. Lynam, C. M. Schammel, S. Rogelj, R. P. McEver, L. A. Sklar, *Blood* **1996**, *88*, 2415-2421.
- [43] T. Pouyani, B. Seed, *Cell* **1995**, *83*, 333-343.
- [44] S. Hemmerich, H. Leffler, S. D. Rosen, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 12035-12047.
- [45] A. Levinovitz, J. Mühlhoff, S. Isenmann, D. Vestweber, *J. Cell. Biol.* **1993**, *121*, 449-459.
- [46] M. Lenter, A. Levinovitz, S. Isenmann, D. Vestweber, *J. Cell. Biol.* **1994**, *125*, 471-481.
- [47] E. Banerjee, *J. Inflamm.* **2011**, *8*, 19.
- [48] R. R. Lobb, G. Chi-Rosso, D. R. Leone, M. D. Rosa, S. Bixler, B. M. Newman, S. Luhowskyj, C. D. Benjamin, I. G. Douglas, S. E. Goelz, *J. Immunol.* **1991**, *147*, 124-129.
- [49] A. E. Koch, W. Turkiewicz, L. A. Harlow, R. M. Pope, *Clin. Immunol. Immunop.* **1993**, *69*, 29-35.
- [50] E. Corona-Sanchez, L. Gonzalez-Lopez, J. Muñoz-Valle, M. Vazquez-Del Mercado, M. Lopez-Olivo, E. Aguilar-Chavez, M. Salazar-Paramo, C. Loaiza-Cardenas, E. Oregon-Romero, R. Navarro-Hernandez, J. Gamez-Nava, *Rheumatol. Int.* **2009**, *29*, 281-286.
- [51] N. Singh, A. Dhalla, C. Seneviratne, P. Singal, *Mol. Cell. Biochem.* **1995**, *147*, 77-81.
- [52] A. Ramond, D. Godin-Ribuot, C. Ribuo, P. Totoston, I. Koritchneva, S. Cachot, P. Levy, M. Joyeux-Faure, *Fundam. Clin. Pharm.* **2011**, no-no.
- [53] W. Jeong, Y. Jung, H. Kim, S. J. Park, S. G. Rhee, *Free Radical Bio. Med.* **2009**, *47*, 1294-1303.
- [54] A. Rupin, J. Paysant, P. Sansilvestri-Morel, N. Lembrez, J.-M. Lacoste, A. Cordi, T. J. Verbeuren, *Cardiovasc. Res.* **2004**, *63*, 323-330.
- [55] Y. Naka, K. Toda, K. Kayano, M. C. Oz, D. J. Pinsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 757-761.
- [56] M. Colombat, Y. Castier, G. Lesèche, P. Rufat, H. Mal, G. Thabut, M. Fournier, O. Groussard, C. Degott, A. Couvelard, *J. Heart Lung Transpl.* **2004**, *23*, 1087-1092.
- [57] K. Ghorri, D. Harmon, W. Lan, P. Seigne, F. Walsh, G. D. Shorten, *Eur. J. Anaesthesiol.* **2008**, *25*, 206-210.
- [58] C. Kneuer, C. Ehrhardt, M. W. Radomski, U. Bakowsky, *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 1034-1040.
- [59] M. Bhushan, T. O. Bleiker, A. E. Ballsdon, M. H. Allen, M. Sopwith, M. K. Robinson, C. Clarke, R. P. J. B. Weller, R. A. C. Graham-Brown, M. Keefe, J. N. W. N. Barker, C. E. M. Griffiths, *Brit. J. Dermatol.* **2002**, *146*, 824-831.
- [60] A. P. Kumar, M. P. Villani, U. K. B. S. Patel, J. C. J. D. V. M. P. Keith, R. G. P. Schaub, *Circulation* **1999**, *99*, 1363-1369.
- [61] J.-G. D. V. M. Bienvenu, J.-F. M. D. Tanguay, J.-F. M. Theoret, A. P. Kumar, R. G. P. Schaub, Y. P. Merhi, *Circulation* **2001**, *103*, 1128-1134.

-
- [62] S.-i. Tsuchihashi, C. Fondevila, G. D. Shaw, M. Lorenz, K. Marquette, S. Benard, X.-D. Shen, B. Ke, R. W. Busuttill, J. W. Kupiec-Weglinski, *J. Immunol.* **2006**, *176*, 616-624.
- [63] E. T. M. Keelan, A. A. Harrison, P. T. Chapman, R. M. Binns, A. M. Peters, D. O. Haskard, *J. Nucl. Med.* **1994**, *35*, 276-281.
- [64] M. Funovics, X. Montet, F. Reynolds, R. Weissleder, L. Josephson, *Neoplasia* **2005**, *7*, 904-911.
- [65] E. Jubeli, L. Moine, V. Nicolas, G. Barratt, *Int. J. Pharm.* **2012**, *426*, 291-301.
- [66] N. Kaila, B. E. Thomas Iv, *Med. Res. Rev.* **2002**, *22*, 566-601.
- [67] M. Friedrich, D. Bock, S. Philipp, N. Ludwig, R. Sabat, K. Wolk, S. Schroeter-Maas, E. Aydt, S. Kang, T. Dam, R. Zahlten, W. Sterry, G. Wolff, *Arch. Dermatol. Res.* **2006**, *297*, 345-351.
- [68] A. E. R. Hicks, K. B. Abbitt, P. Dodd, V. C. Ridger, P. G. Hellewell, K. E. Norman, *J. Leukocyte Biol.* **2005**, *77*, 59-66.
- [69] A. Etzioni, M. Frydman, S. Pollack, I. Avidor, M. L. Phillips, J. C. Paulson, R. Gershoni-Baruch, *New Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 1789-1792.
- [70] 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.
- [71] A. Karsan, C. J. Cornejo, R. K. Winn, B. R. Schwartz, W. Way, N. Lannir, R. Gershoni-Baruch, A. Etzioni, H. D. Ochs, J. M. Harlan, *J. Clin. Invest.* **1998**, *101*, 2438-2445.
- [72] K. Lühn, T. Marquardt, E. Harms, D. Vestweber, *Blood* **2001**, *97*, 330-332.
- [73] R. U. Lemieux, O. Hindsgaul, P. Bird, S. Narasimhan, W. W. Young Jr, *Carbohydr. Res.* **1988**, *178*, 293-305.
- [74] 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.
- [75] B. K. Brandley, M. Kiso, S. Abbas, P. Nikrad, O. Srivasatava, C. Foxall, Y. Oda, A. Hasegawa, *Glycobiology* **1993**, *3*, 633-641.
- [76] 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, L. A. Lasky, *J. Cell. Biol.* **1992**, *119*, 215-227.
- [77] W. Stahl, U. Sprengard, G. Kretzschmar, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1994**, *33*, 2096-2098.
- [78] D. Tyrrell, P. James, N. Rao, C. Foxall, S. Abbas, F. Dasgupta, M. Nashed, A. Hasegawa, M. Kiso, D. Asa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 10372-10376.
- [79] 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.
- [80] S. A. DeFrees, W. Kosch, W. Way, J. C. Paulson, S. Sabesan, R. L. Halcomb, D.-H. Huang, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 66-79.
- [81] B. R. Bowen, C. Fennie, L. A. Lasky, *J. Cell. Biol.* **1990**, *110*, 147-153.
- [82] W. I. Weis, K. Drickamer, W. A. Hendrickson, *Nature* **1992**, *360*, 127-134.
- [83] D. V. Erbe, S. R. Watson, L. G. Presta, B. A. Wolitzky, C. Foxall, B. K. Brandley, L. A. Lasky, *J. Cell. Biol.* **1993**, *120*, 1227-1235.
- [84] 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.
- [85] T. P. Kogan, B. M. Revelle, S. Tapp, D. Scott, P. J. Beck, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14047-14055.
- [86] J. C. Prodger, M. J. Bamford, M. I. Bird, P. M. Gore, D. S. Holmes, R. Priest, V. Saez, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 793-801.
- [87] A. Kameyama, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.* **1991**, *209*, C1-C4.
- [88] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich, C. H. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *0*, 870-872.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] R. K. Jain, R. Vig, R. D. Locke, A. Mohammad, K. L. Matta, *Chem. Commun.* **1996**, *0*, 65-67.

- [92] W. Stahl, U. Sprengard, G. Kretzschmar, D. W. Schmidt, H. Kunz, *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 441-445.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] T. Uchiyama, T. J. Woltering, W. Wong, C.-C. Lin, T. Kajimoto, M. Takebayashi, G. Wéitz-Schmidt, T. Asakura, M. Noda, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1149-1165.
- [96] M. W. Cappi, W. J. Moree, L. Qiao, T. G. Marron, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 283-296.
- [97] A. Toepfer, G. Kretzschmar, S. Schuth, M. Sonnentag, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1317-1322.
- [98] M. J. Bamford, M. Bird, P. M. Gore, D. S. Holmes, R. Priest, J. C. Prodger, V. Saez, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 239-244.
- [99] H. C. Kolb, B. Ernst, *Chem.-Eur. J.* **1997**, *3*, 1571-1578.
- [100] K. E. Norman, G. P. Anderson, H. C. Kolb, K. Ley, B. Ernst, *Blood* **1998**, *91*, 475-483.
- [101] G. Thoma, W. Kinzy, C. Bruns, J. T. Patton, J. L. Magnani, R. Banteli, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4909-4913.
- [102] C.-Y. Tsai, X. Huang, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9499-9503.
- [103] N. Kaila, K. Janz, A. Huang, A. Moretto, S. DeBernardo, P. W. Bedard, S. Tam, V. Clerin, J. C. Keith, D. H. H. Tsao, N. Sushkova, G. D. Shaw, R. T. Camphausen, R. G. Schaub, Q. Wang, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 40-64.
- [104] K. Peilstöcker, H. Kunz, *Synlett* **2000**, 823-825.
- [105] K. Baumann, D. Kowalczyk, T. Gutjahr, M. Pieczyk, C. Jones, M. K. Wild, D. Vestweber, H. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3174-3178.
- [106] Z. Mourelatos, J. O. Gonatas, E. Cinato, N. K. Gonatas, *DNA Cell Biol.* **1996**, *15*, 1121-1128.
- [107] M. Rosch, H. Herzner, W. Dippold, M. Wild, D. Vestweber, H. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3836-3839.
- [108] C. Filser, D. Kowalczyk, C. Jones, M. K. Wild, U. Ipe, D. Vestweber, H. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2108-2111.
- [109] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
- [110] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.
- [111] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [112] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- [113] S. N. Baytas, Q. Wang, N. A. Karst, J. S. Dordick, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6900-6903.
- [114] M. Pudelko, J. Bull, H. Kunz, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 904-930.
- [115] S. Schenkman, M.-S. Jiang, G. W. Hart, V. Nussenzweig, *Cell* **1991**, *65*, 1117-1125.
- [116] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224-3224.
- [117] M. A. Nashed, L. Anderson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1274-1276.
- [118] E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019-5087.
- [119] A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta.* **1949**, *32*, 275-283.
- [120] D. Baudry, M. Ephritikhine, H. Felkin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 694-695.
- [121] R. S. Lankalapalli, J. T. Eckelkamp, D. Sircar, D. A. Ford, P. V. Subbaiah, R. Bittman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2784-2787.
- [122] R. Patnam, J. M. Juárez-Ruiz, R. Roy, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2691-2694.
- [123] G. Zemplén, A. Kunz, *Chem. Ber.* **1923**, *56*, 1705-1710.
- [124] D. Wagner, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 24-30.
- [125] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643-663.
- [126] P. B. Tsitovich, A. Pushechnikov, J. M. French, M. D. Disney, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1656-1660.

-
- [127] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [128] R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.
- [129] C. Glaser, *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 422-424.
- [130] T. Ljungdahl, K. Pettersson, B. Albinsson, J. Mårtensson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1677-1687.
- [131] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- [132] H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136.
- [133] T. Ljungdahl, T. Bennur, A. Dallas, H. Emtenäs, J. Mårtensson, *Organometallics* **2008**, *27*, 2490-2498.
- [134] M. García-Melchor, M. C. Pacheco, C. Nájera, A. Lledós, G. Ujaque, *ACS Catalysis* **2011**, *2*, 135-144.
- [135] A. Dondoni, A. Marra, M. G. Zampolli, *Synlett* **2002**, 1850-1854.
- [136] N. G. Kundu, M. W. Khan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4777-4792.
- [137] O. Lavastre, S. Cabioch, P. H. Dixneuf, J. Vohlidal, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7595-7604.
- [138] Y. Chen, N. A. Markina, R. C. Larock, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8908-8915.
- [139] T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432-1437.
- [140] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- [141] I. V. Alabugin, K. Gilmore, M. Manoharan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608-12623.
- [142] E. Pfeil, O. Velten, *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1949**, *565*, 183-203.
- [143] T. Sandmeyer, *Vol. US793743 (A) — 1905-07-04, US*, **1905**.
- [144] B. Marvania, P.-C. Lee, R. Chaniyara, H. Dong, S. Suman, R. Kakadiya, T.-C. Chou, T.-C. Lee, A. Shah, T.-L. Su, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1987-1998.
- [145] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839-842.
- [146] H. H. Hodgson, E. R. Ward, *J. Chem. Soc* **1947**, 327-331.
- [147] H. Yilmaz, G. Topal, R. Cakmak, H. Hosgoren, *Chirality* **2010**, *22*, 252-257.
- [148] J. M. Matthews, M. N. Greco, L. R. Hecker, W. J. Hoekstra, P. Andrade-Gordon, L. d. Garavilla, K. T. Demarest, E. Ericson, J. W. Gunnet, W. Hageman, R. Look, J. B. Moore, B. E. Maryanoff, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 753-756.
- [149] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *0*, 1180-1181.
- [150] L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6678-6681.
- [151] J. Liu, Y. Du, X. Dong, S. Meng, J. Xiao, L. Cheng, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2653-2657.
- [152] C. Schlemmer, L. Andernach, D. Schollmeyer, B. F. Straub, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10118-10124.
- [153] Y.-X. Xie, Z.-Y. Yan, D.-Z. Wang, L.-Y. Wu, B. Qian, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2283-2288.
- [154] C. Wang, J. Lu, G. Mao, Z. Xi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5150-5156.
- [155] S. Ma, H. Xie, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 251-258.
- [156] H. Falk, N. Müller, *Magn. Reson. Chem.* **1985**, *23*, 353-357.
- [157] K. L. Williamson, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5082-5086.
- [158] O. N. Antzutkin, Y. K. Lee, M. H. Levitt, *J. Magn. Reson.* **1998**, *135*, 144-155.
- [159] R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2190-2198.
- [160] F. Homsí, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5255-5258.
- [161] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
- [162] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654.
- [163] M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265-3269.
- [164] P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299-310.
- [165] Schrödinger, 7.9 ed., LLC, New York, **2011**.
- [166] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-3868.
- [167] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396.

- [168] D. Y. Curtin, *Record Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.)* **1954**, *15*, 111-128.
- [169] L. P. Hammett, in *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, **1970**.
- [170] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83-134.
- [171] S. Mehta, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10938-10944.
- [172] S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681-13736.
- [173] M. Jithunsa, M. Ueda, O. Miyata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 518-521.
- [174] N. G. Kundu, M. Pal, B. Nandi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 561-568.
- [175] R. C. Larock, E. K. Yum, M. J. Doty, K. K. C. Sham, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3270-3271.
- [176] N. Sakai, K. Annaka, A. Fujita, A. Sato, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160-4165.
- [177] A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8396-8398.
- [178] A. S. K. Hashmi, J. Hutchings Graham, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7896-7936.
- [179] A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. R. r. de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900-1903.
- [180] A. Bubar, P. Estey, M. Lawson, S. Eisler, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1572-1578.
- [181] F. R. Benson, W. L. Savell, *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 1-68.
- [182] K. T. Potts, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 87-127.
- [183] R. Huisgen, *Proceedings of the Chemical Society* **1961**, 357-369.
- [184] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- [185] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [186] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [187] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.
- [188] D. S. Pedersen, A. Abell, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399-2411.
- [189] S. Ingale, P. E. Dawson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2822-2825.
- [190] M. Tischler, D. Nasu, M. Empting, S. Schmelz, D. W. Heinz, P. Rottmann, H. Kolmar, G. Buntkowsky, D. Tietze, O. Avrutina, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3768-3772.
- [191] A. Tam, U. Arnold, M. B. Soellner, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12670-12671.
- [192] M. Empting, O. Avrutina, R. Meusinger, S. Fabritz, M. Reinwarth, M. Biesalski, S. Voigt, G. Buntkowsky, H. Kolmar, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5207-5211.
- [193] B. H. M. Kuijpers, S. Groothuys, A. R. Keereweer, P. J. L. M. Quaedflieg, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123-3126.
- [194] H. N. Gopi, K. C. Tirupula, S. Baxter, S. Ajith, I. M. Chaiken, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 54-57.
- [195] J. M. Holub, H. Jang, K. Kirshenbaum, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1497-1502.
- [196] D. J. Lee, K. Mandal, P. W. R. Harris, M. A. Brimble, S. B. H. Kent, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5270-5273.
- [197] M. Weiwer, C.-C. Chen, M. M. Kemp, R. J. Linhardt, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2611-2620, S2611/2611-S2611/2643.
- [198] M. Skwarczynski, M. Zaman, C. N. Urbani, I. C. Lin, Z. Jia, M. R. Batzloff, M. F. Good, M. J. Monteiro, I. Toth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 5742-5745.
- [199] L. Dehuyser, E. Schaeffer, O. Chaloin, C. G. Mueller, R. Baati, A. Wagner, *Bioconjugate Chem.* **2012**, *23*, 1731-1739.
- [200] C. Olive, M.-F. Ho, J. Dyer, D. Lincoln, N. Barozzi, I. Toth, M. F. Good, *J. Infect. Dis.* **2006**, *193*, 1666-1676.
- [201] P. Cheshev, A. Marra, A. Dondoni, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3225-3227.
- [202] A. Dondoni, M. Lo Conte, A. Marra, A. Chambery, S. S. Gurcha, G. S. Besra, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6326-6336.
- [203] A. Marra, A. Vecchi, B. Melai, C. Chiappe, A. Dondoni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6437-6440.
- [204] C. Wiebe, *Dissertation*, Universität Mainz, **2012**.
- [205] H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595-597.

-
- [206] R. Di Brisco, F. Ronchetti, A. Mangoni, V. Costantino, F. Compostella, *Carbohydr. Res.* **2012**, *348*, 27-32.
- [207] S. Marchesan, D. Macmillan, *Chem. Commun.* **2008**, 4321-4323.
- [208] W. A. Greenberg, E. S. Priestley, P. S. Sears, P. B. Alper, C. Rosenbohm, M. Hendrix, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6527-6541.
- [209] F. Morís-Varas, X.-H. Qian, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647-7652.
- [210] A. Patel, Thisbe K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 79-86.
- [211] L. Wang, Y.-M. Li, C.-w. Yip, L. Qiu, Z. Zhou, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 947-953.
- [212] A. Marra, P. Sinaý, *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 35-42.
- [213] A. Marra, P. Sinaý, *Carbohydr. Res.* **1990**, *195*, 303-308.
- [214] S. Sarkar, S. E. Strutz, D. M. Frank, C. L. Rivaldi, B. Sissel, V. Sánchez-Cordero, *PLoS. Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e836.
- [215] P. Scudder, J. P. Doom, M. Chuenkova, I. D. Manger, M. E. Pereira, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 9886-9891.
- [216] B. Neubacher, D. Schmidt, P. Ziegelmueller, J. Thiem, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1551-1556.
- [217] A. Schroven, S. Meinke, P. Ziegelmueller, J. Thiem, *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 9012-9021.
- [218] C. Blomberg, F. A. Hartog, *Synthesis* **1977**, *1977*, 18-30.
- [219] B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2628-2634.
- [220] Y. Gao, X. Wang, L. Sun, L. Xie, X. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3991-3998.
- [221] D. Seyferth, *Organometallics* **2009**, *28*, 1598-1605.
- [222] V. Grignard, *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322-1325.
- [223] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- [224] D. P. Curran, T. L. Fevig, M. J. Totleben, *Synlett* **1990**, *1990*, 773-774.
- [225] D. J. Procter, R. A. Flowers, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis using Samarium Diodide*, RSCPublishing, **2010**.
- [226] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4112-4120.
- [227] J. E. McMurry, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3929-3930.
- [228] P. de Pouilly, A. Chénéde, J.-M. Mallet, P. Sinaý, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8065-8068.
- [229] D. Mazéas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1994**, *33*, 1383-1386.
- [230] T. Skrydstrup, D. Mazéas, M. Elmouchir, G. Doisneau, C. Riche, A. Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem.-Eur. J.* **1997**, *3*, 1342-1356.
- [231] T. Skrydstrup, O. Jarreton, D. Mazeas, D. Urban, J.-M. Beau, *Chem.-Eur. J.* **1998**, *4*, 655-671.
- [232] D. Urban, T. Skrydstrup, C. Riche, A. Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1996**, 1883-1884.
- [233] L. M. Mikkelsen, S. L. Krintel, T. Skrydstrup, J. Jimenez-Barbero, *Chem. Commun.* **2000**, 2319-2320.
- [234] N. Miquel, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4111-4114.
- [235] C. Schlemmer, *Diplomarbeit*, Universität Mainz, **2008**.
- [236] G. Grundler, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1985**, *135*, 203-218.
- [237] D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett* **1992**, *1992*, 943-961.
- [238] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132-3139.
- [239] E. Hasegawa, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008-5010.
- [240] I. R. Vlahov, P. I. Vlahova, R. J. Linhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1480-1481.
- [241] X. Yuan, D. K. Ress, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3085-3088.
- [242] S. Laschat, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5883-5889.
- [243] D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363-4384.
- [244] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [245] L. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.

- [246] X. Pannecoucke, G. Schmitt, B. Luu, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6569-6578.
- [247] G. J. L. Bernardes, E. J. Grayson, S. Thompson, J. M. Chalker, J. C. Errey, F. El Oualid, T. D. W. Claridge, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2244-2247.
- [248] E. D. Soli, A. S. Manoso, M. C. Patterson, P. DeShong, D. A. Favor, R. Hirschmann, A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3171-3177.
- [249] S. B. Salunke, N. S. Babu, C.-T. Chen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10440-10442.
- [250] M. Shiozaki, T. Mochizuki, H. Hanzawa, H. Haruyama, *Carbohydr. Res.* **1996**, *288*, 99-108.
- [251] H. Bradley, G. Fitzpatrick, W. K. Glass, H. Kunz, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2629-2632.
- [252] J.-M. Duffault, F. Tellier, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2467-2481.
- [253] I. Christiansen-Brams, M. Meldal, K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1461-1471.
- [254] V. Vicente, J. Martin, J. Jiménez-Barbero, J. L. Chiara, C. Vicent, *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 4240-4251.
- [255] O. T. Schmidt, *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. 2*, Academic Press Inc., New York, London, **1963**.
- [256] M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 251-262.
- [257] A. R. Katritzky, B. L. Duell, J. K. Gallos, H. D. Durst, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 1007-1011.
- [258] W. A. Szarek, O. Achmatowicz Jr, J. Plenkiewicz, B. K. Radatus, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1427-1433.
- [259] A. Boto, D. Hernández, R. Hernández, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1938-1948.
- [260] T. Toyokuni, S. Cai, B. Dean, *Synthesis* **1992**, *1992*, 1236-1238.
- [261] V. Wittmann, A. K. Datta, K. M. Koeller, C.-H. Wong, *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 162 - 171.
- [262] T. Uchiyama, T. J. Woltering, W. Wong, C.-C. Lin, T. Kajimoto, M. Takebaashi, G. Weitz-Schmidt, T. Asakura, M. Noda, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1149-1165.
- [263] J.-P. Praly, G.-R. Chen, J. Gola, G. Hetzer, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2831-2838.
- [264] S. Liu, R. N. Ben, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2385-2388.
- [265] T. K. Lindhorst, 3rd ed., Wiley VCH.
- [266] Y. A. Lin, J. M. Chalker, N. Floyd, G. a. J. L. Bernardes, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9642-9643.
- [267] T. Gutjahr, *Dissertation*, Universität Mainz, **2008**.
- [268] S. Weck, T. Opatz, *Synthesis* **2010**, *14*, 2393-2398.
- [269] M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Synthesis* **2001**, *15*, 2263-2272.
- [270] R. Meuwly, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **1986**, *69*, 25-34.
- [271] C. Dallaire, M. A. Brook, *Organometallics* **1993**, *12*, 2332-2338.
- [272] A. Dondoni, G. Mariotti, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475-4486.
- [273] J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *13*, 42-45.
- [274] T. Nishikawa, Y. Koide, S. Kajii, K. Wada, M. Ishikawa, M. Isobe, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 687-700.
- [275] M. L. Conte, D. Grotto, A. Chambery, A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1240-1242.
- [276] H. Rathore, A. H. L. From, K. Ahmed, D. S. Fullerton, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1945-1952.
- [277] D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2507-2516.
- [278] Y.-J. Kim, P. Wang, M. Navarro-Villalobos, B. D. Rohde, DerryBerry, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11906-11915.
- [279] P. J. Garegg, T. Norberg, *Carbohydr. Res.* **1976**, *52*, 235-240.
- [280] E. A. Khatuntseva, N. E. Ustuzhanina, G. V. Zatonskii, A. S. Shashkov, A. I. Usov, N. E. Nifant'ev, *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 1151-1173.
- [281] C. Wiebe, C. Schlemmer, S. Weck, T. Opatz, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9212-9214.
- [282] K. Baumann, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz **2007**.
- [283] M. Deiter-Juszynski, H. M. Flowers, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 219-226.
- [284] M. A. Nashed, L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7282-7286.
- [285] D. S. Wulfman, C. F. Cooper, *Synthesis* **1978**, *1978*, 924-925.

-
- [286] A. Dondoni, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7546-7557.
- [287] J. R. Johansson, P. Lincoln, B. Norden, N. Kann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2355-2359.
- [288] A. Marra, A. Vecchi, C. Chiappe, B. Melai, A. Dondoni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2458-2461.
- [289] C. McDonnell, O. López, P. Murphy, J. G. Fernández Bolaños, R. Hazell, M. Bols, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12374-12385.
- [290] X. Wu, X. Tang, M. Xian, P. G. Brauschweiger, P. G. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2303-2307.
- [291] R. J. Perry, S. R. Turner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6573-6579.
- [292] J. Kehler, K. Juhl, M. B. Norgaard, *DK*, **2006**.
- [293] R. Campbell, C. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2294-2298.
- [294] T. Sakamoto, M. An-Naka, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem.&Pharm.Bull.* **1986**, *34*, 2754-2759.
- [295] C. Filser, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz **2005**.
- [296] G. Bilan, C. Gilon, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10513-10522.
- [297] F. D. Tropper, F. O. Andersson, S. Braun, R. Roy, *Synthesis* **1992**, 618-620.
- [298] A. Schroven, Dissertation, Universität Hamburg **2007**.
- [299] V. Eschenfelder, R. Brossmer, *Carbohydr. Res.* **1987**, *162*, 294-297.

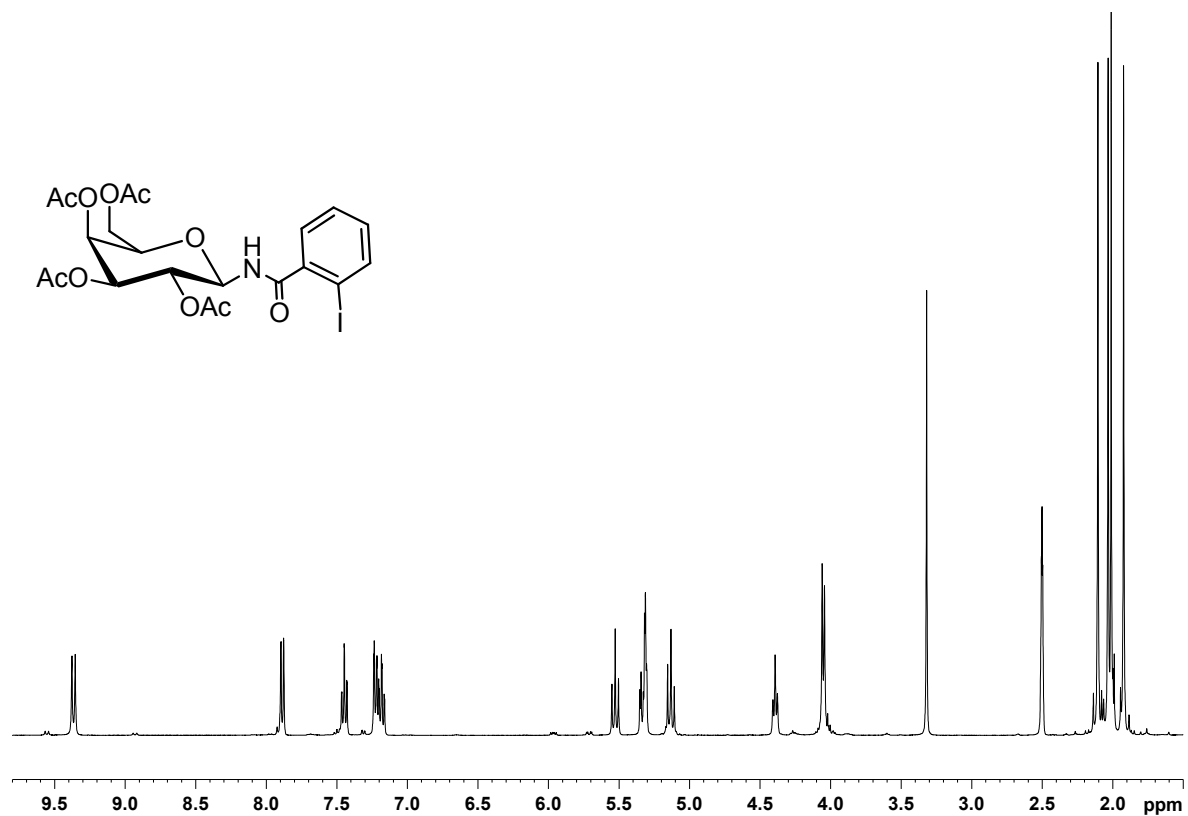
A Anhang

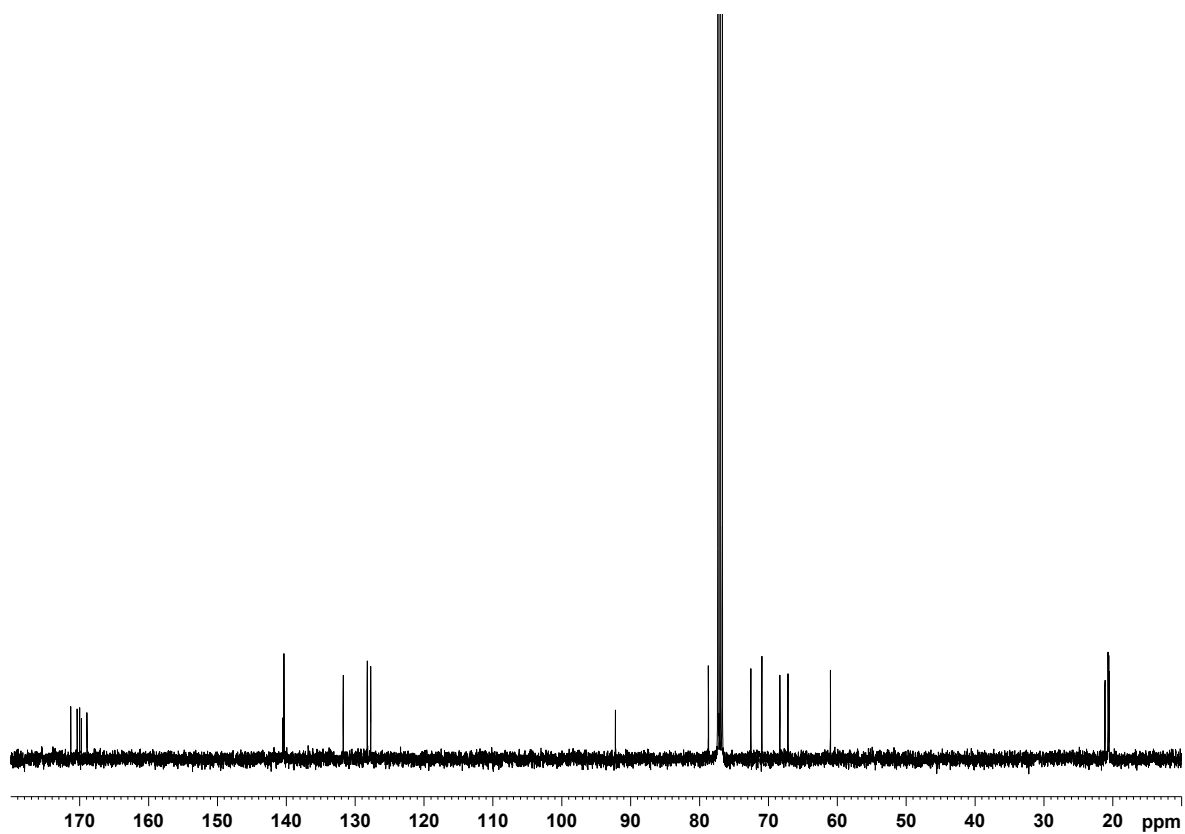
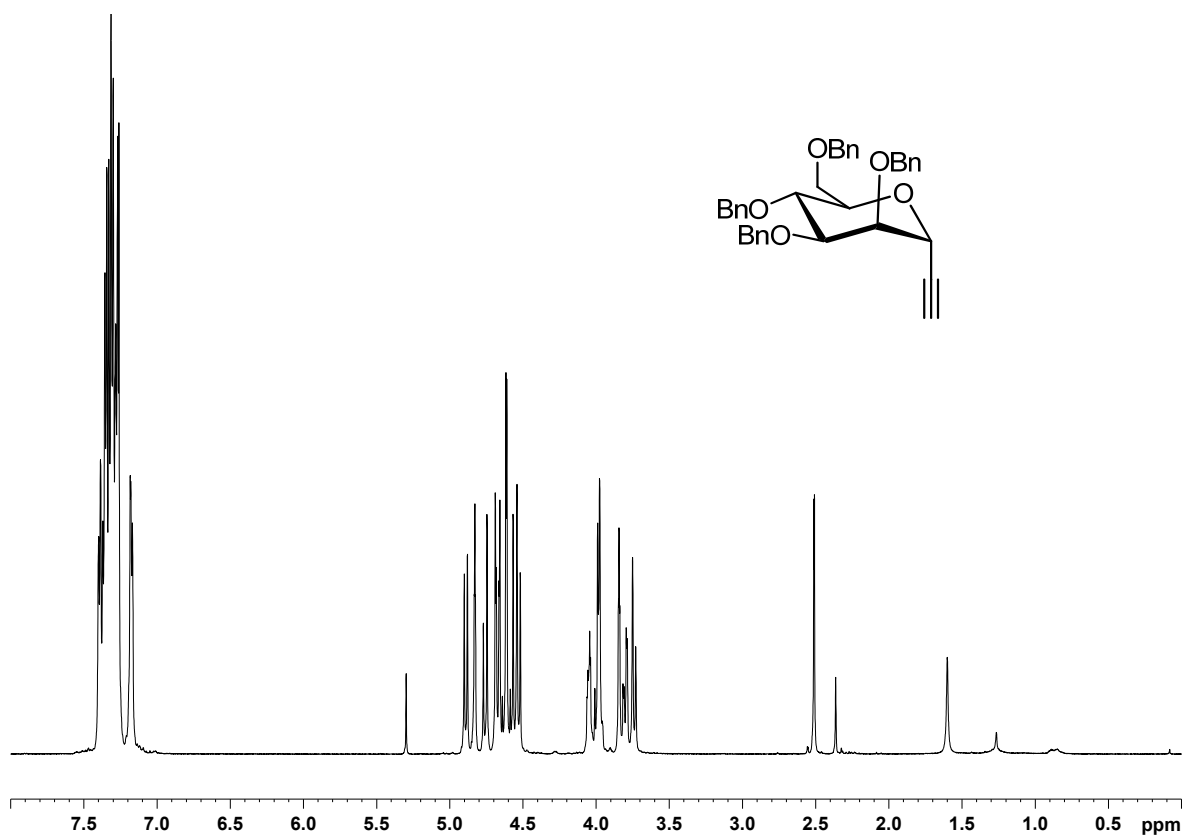
A.1 Spektrenanhang

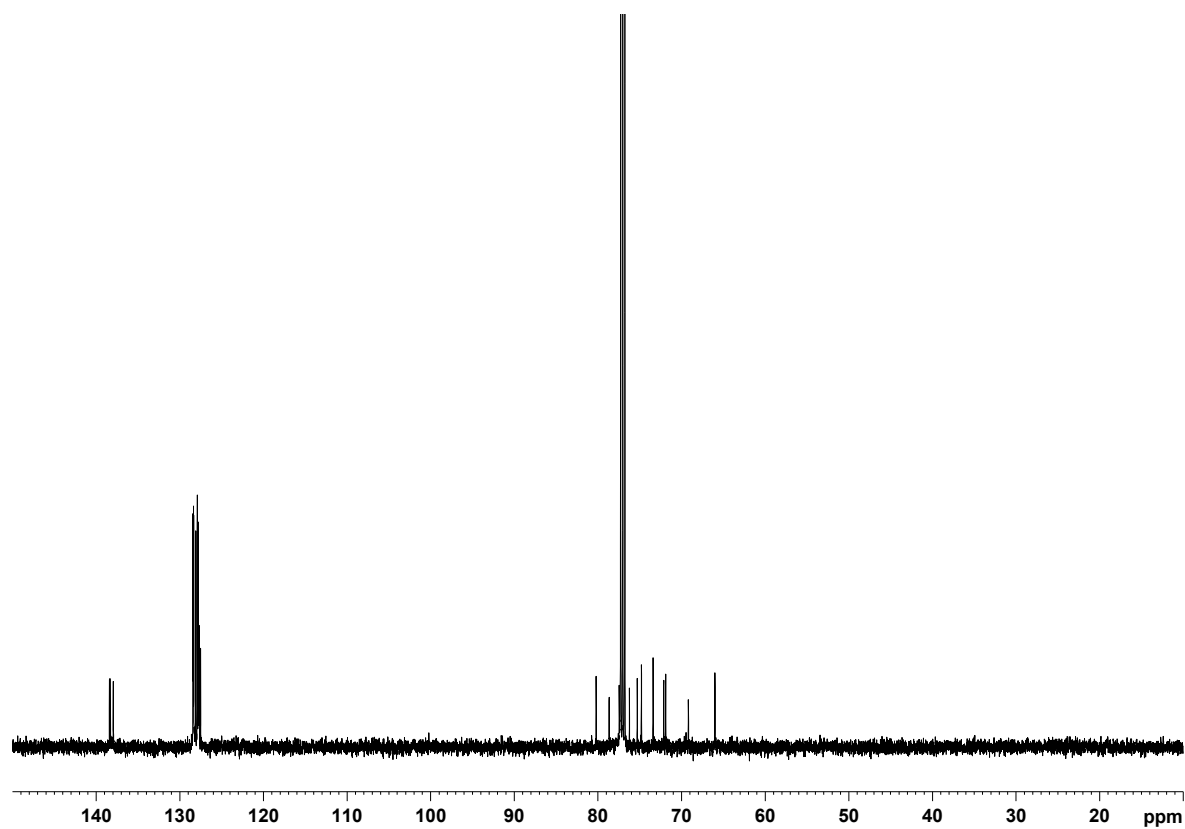
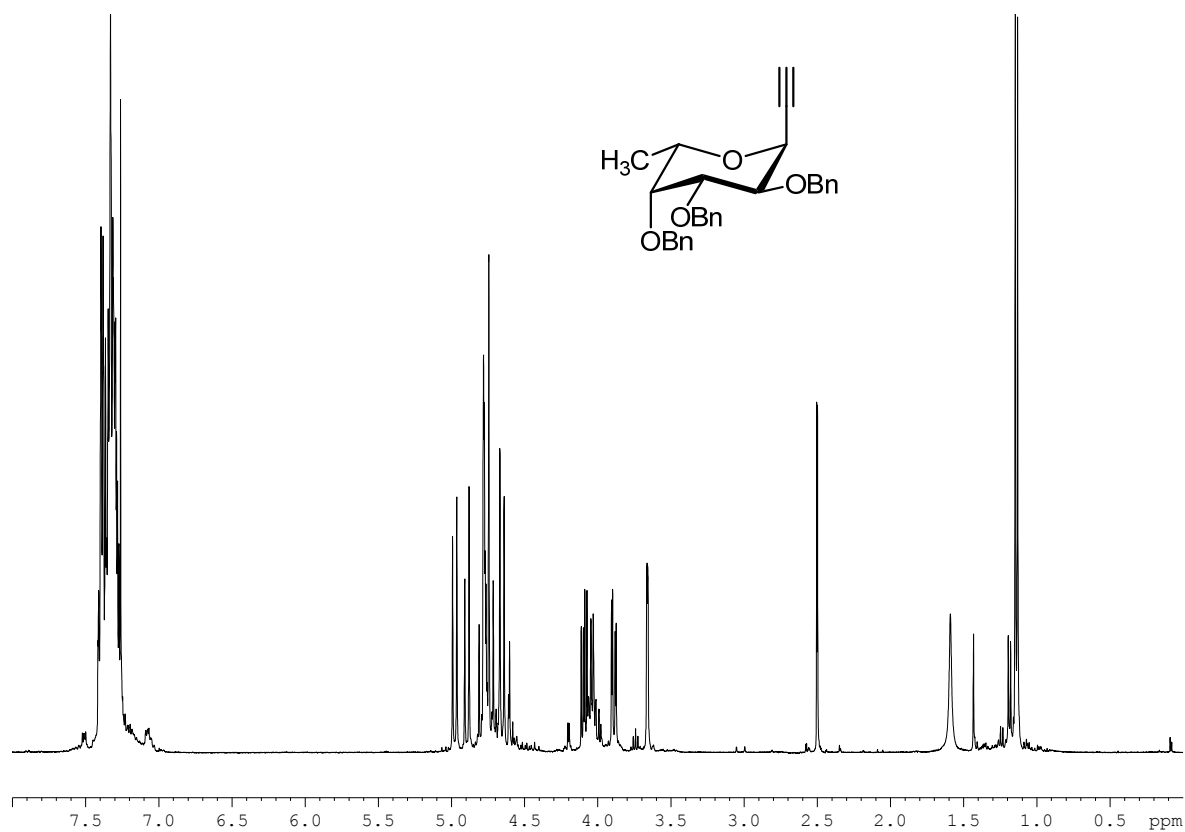
Im Folgenden ist eine Auswahl an ^1H - und ^{13}C -Spektren von wichtigen Zwischenstufen und Endprodukten wiedergegeben. Außerdem finden sich hier die ^{15}N - ^1H -Korrelationen der Benzofuran-1(3*H*)-imine und 1*H*-Isochromen-1-imine. Angegeben sind jeweils die MHz sowie das Lösungsmittel in dem das jeweilige Spektrum aufgenommen wurde.

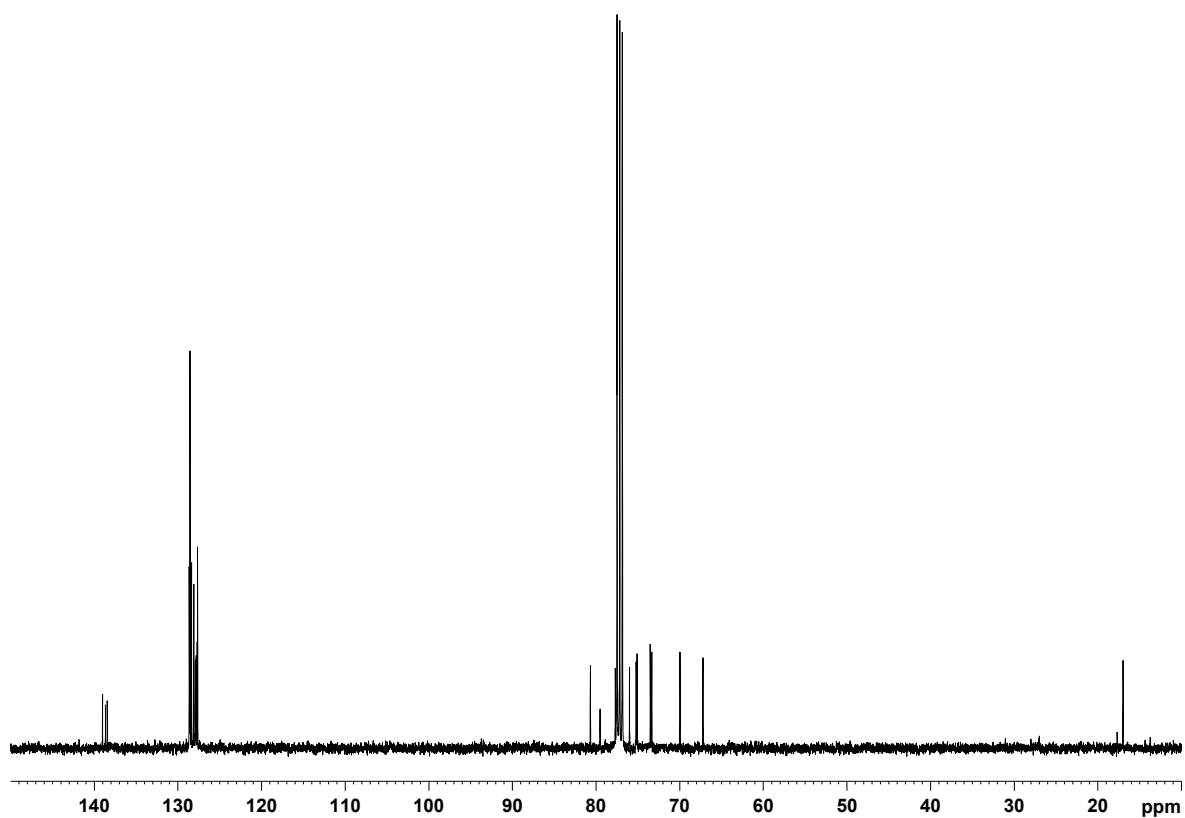
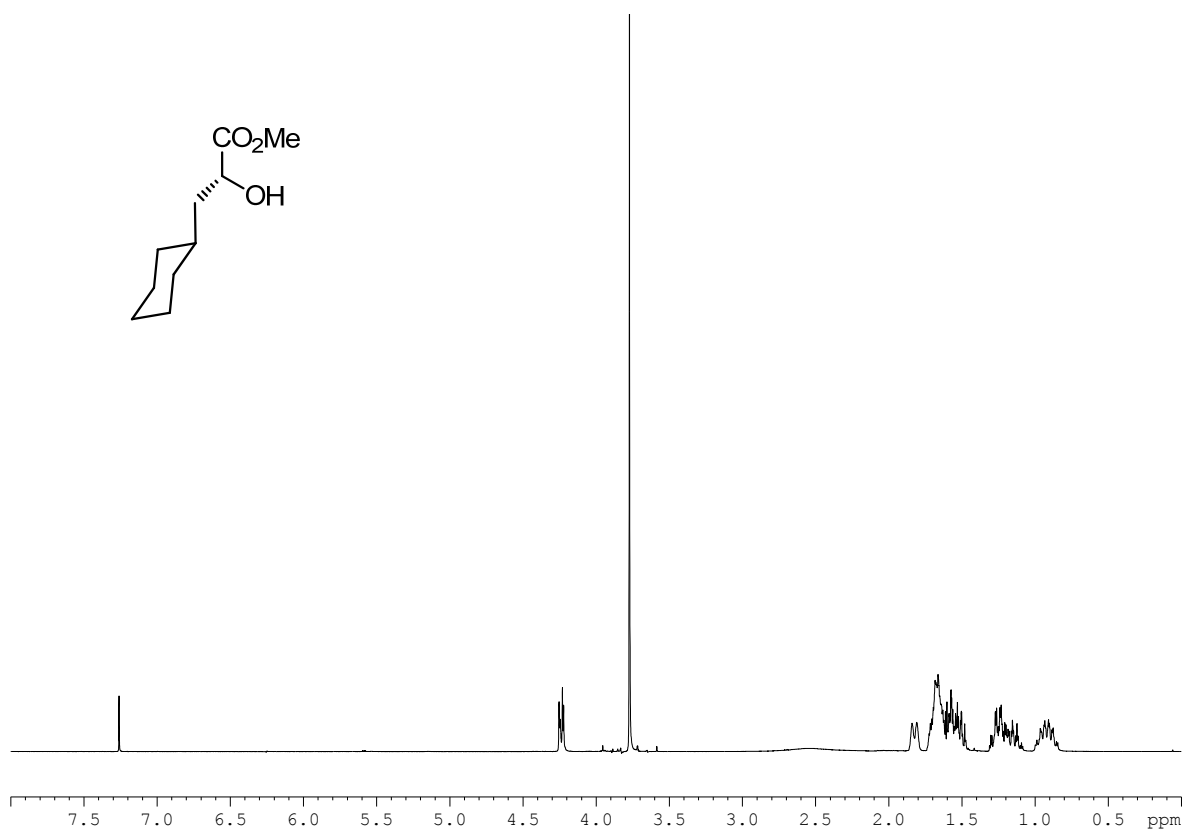
A.1.1 Spektren zu den Kapiteln 3.1 bis 3.3.3

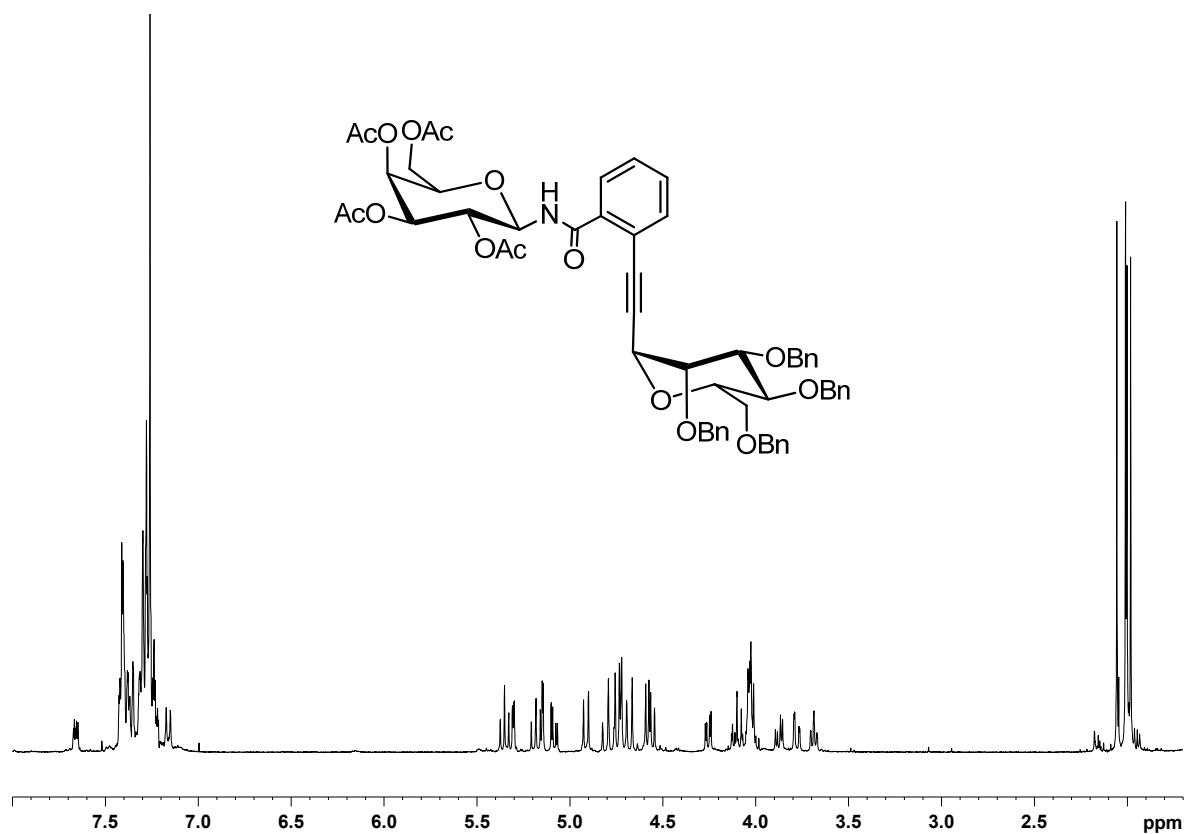
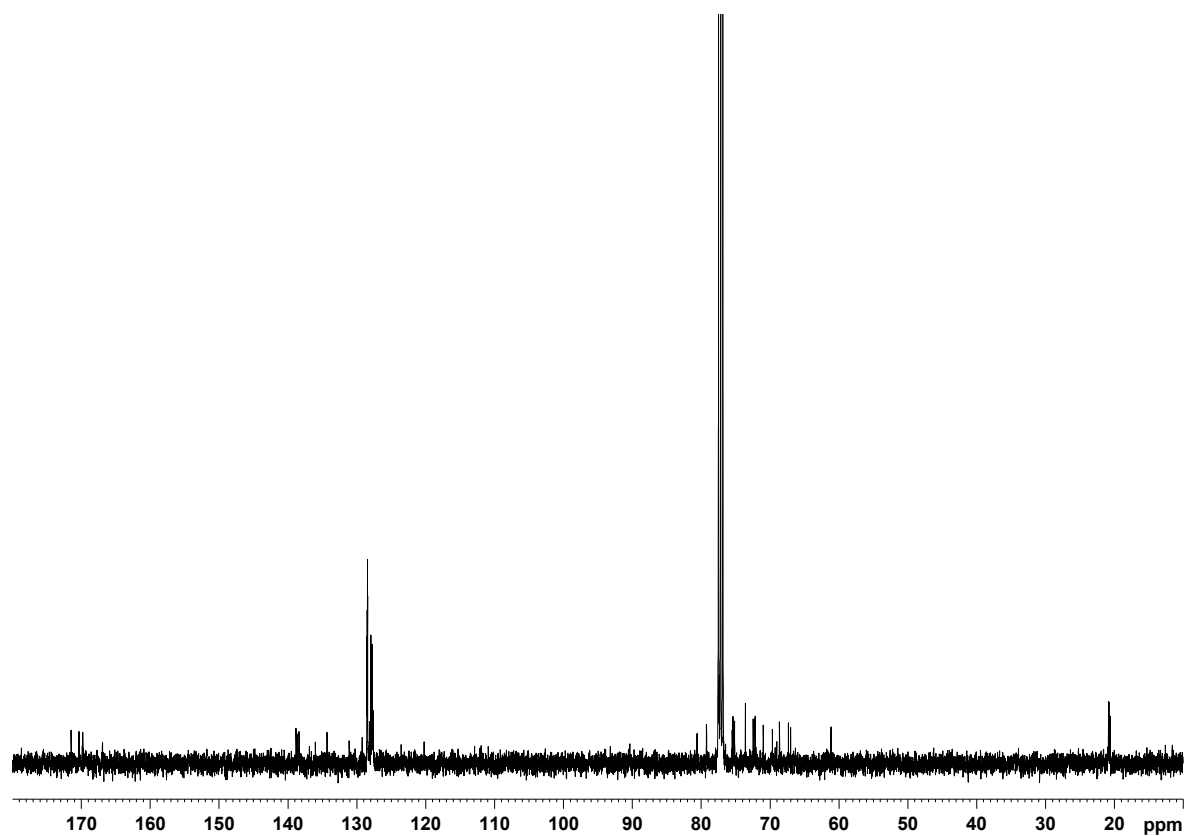
8: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO)

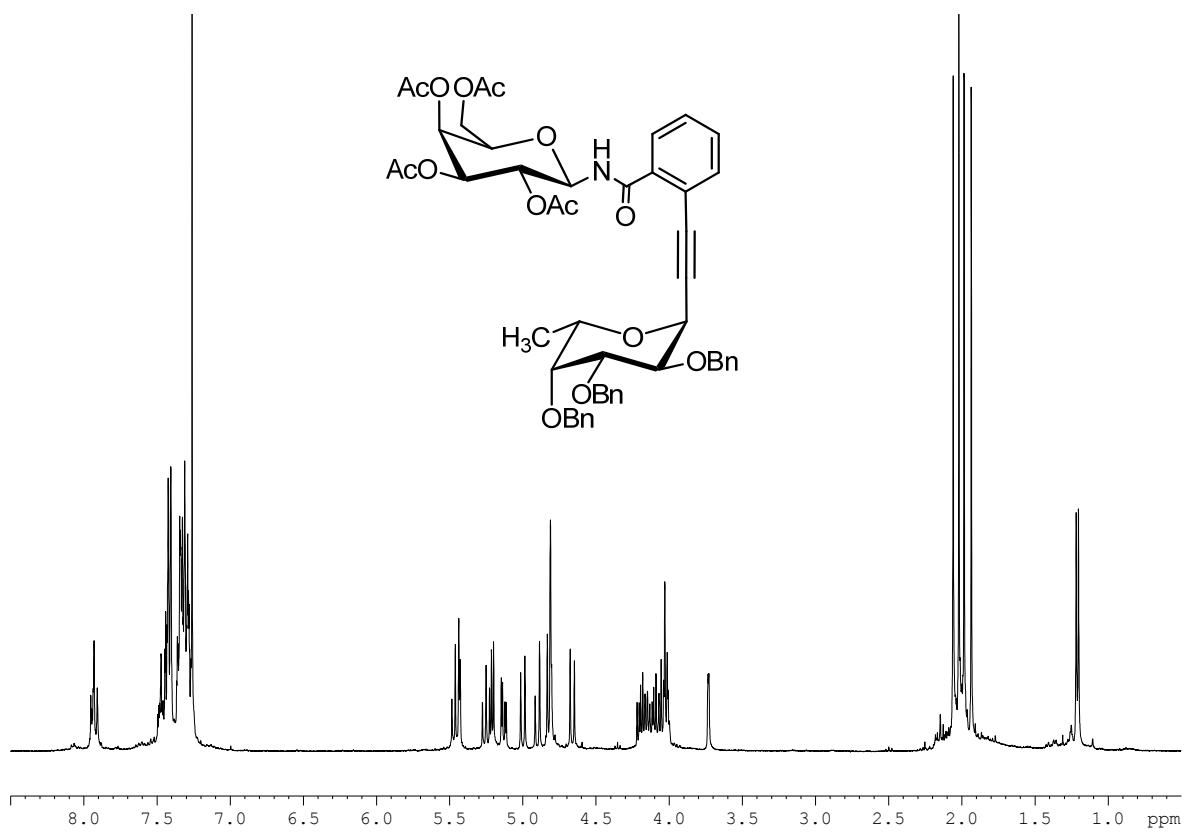
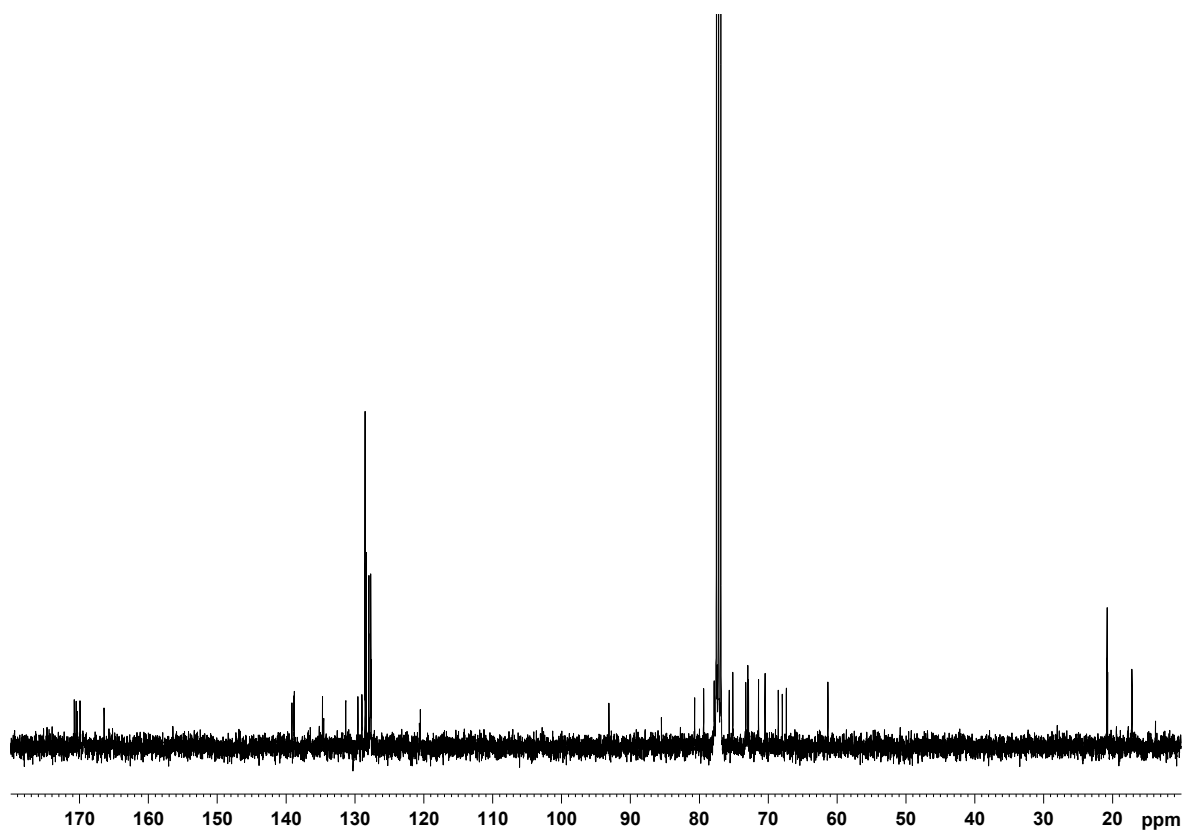


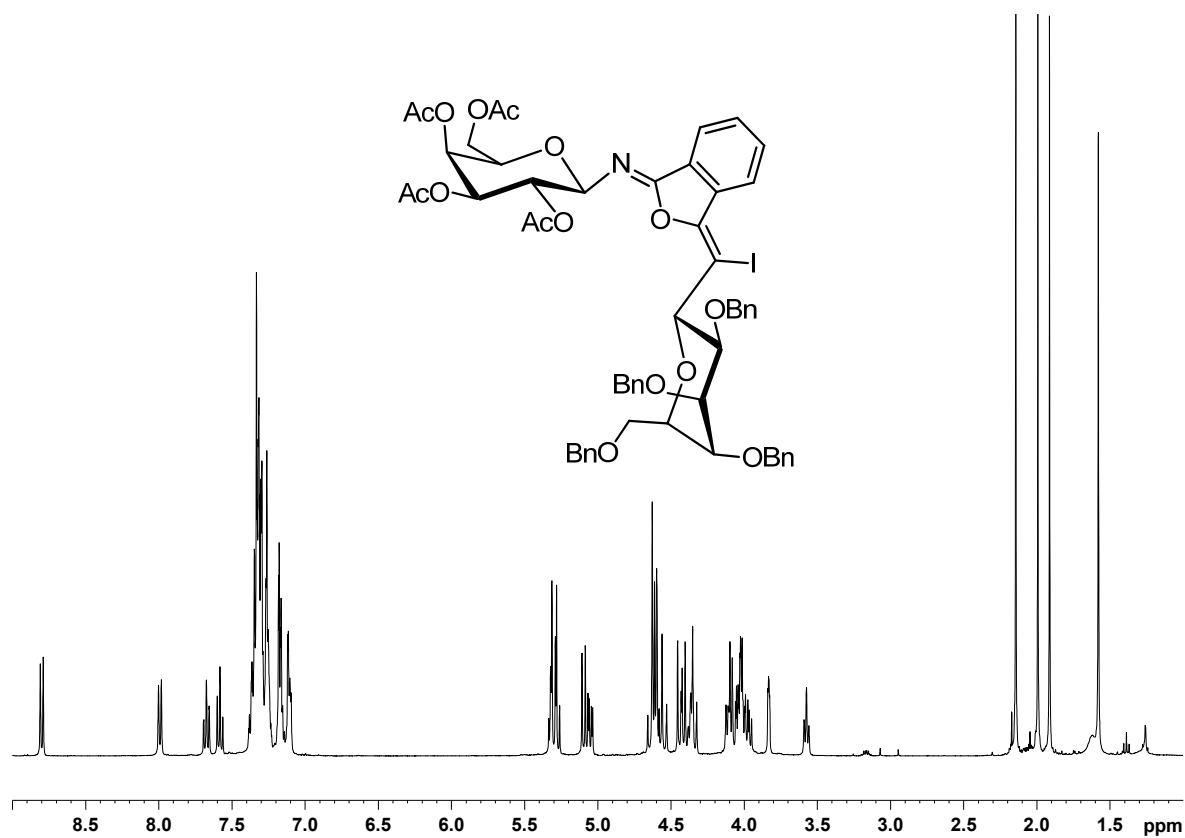
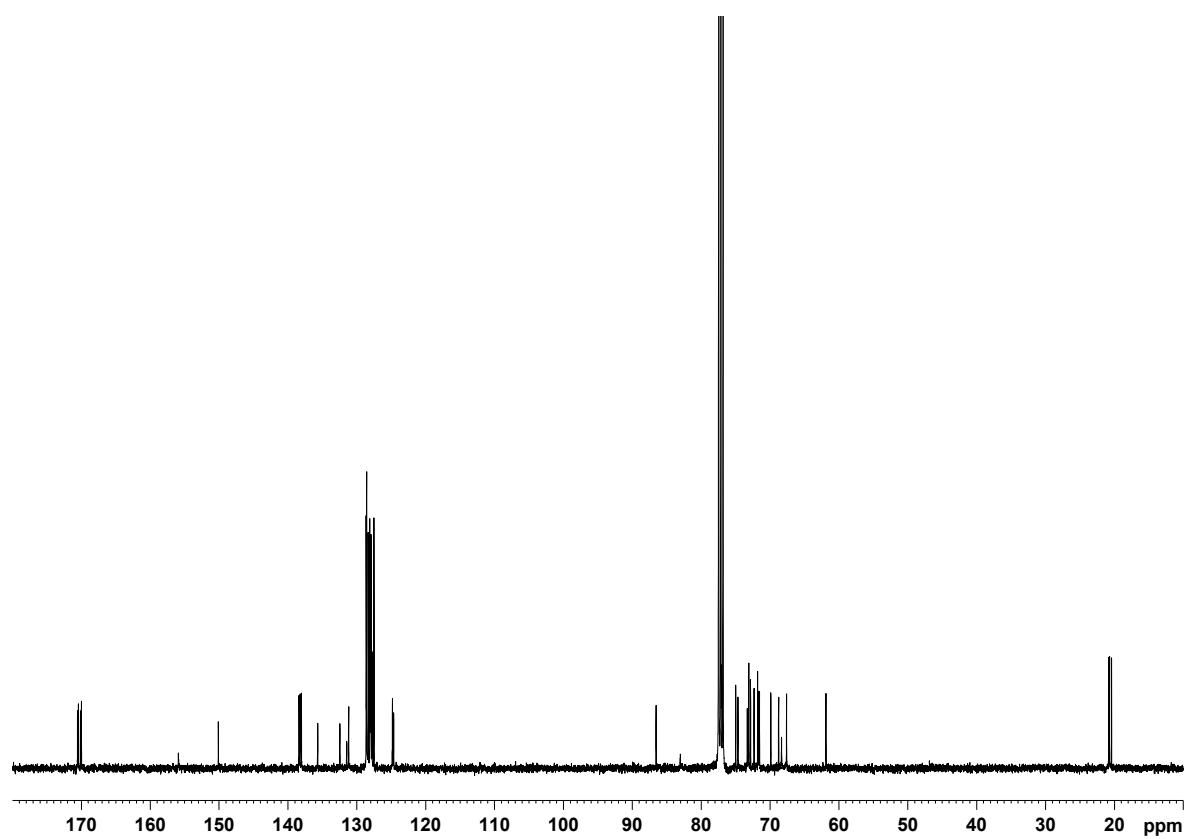
8: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)**17:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

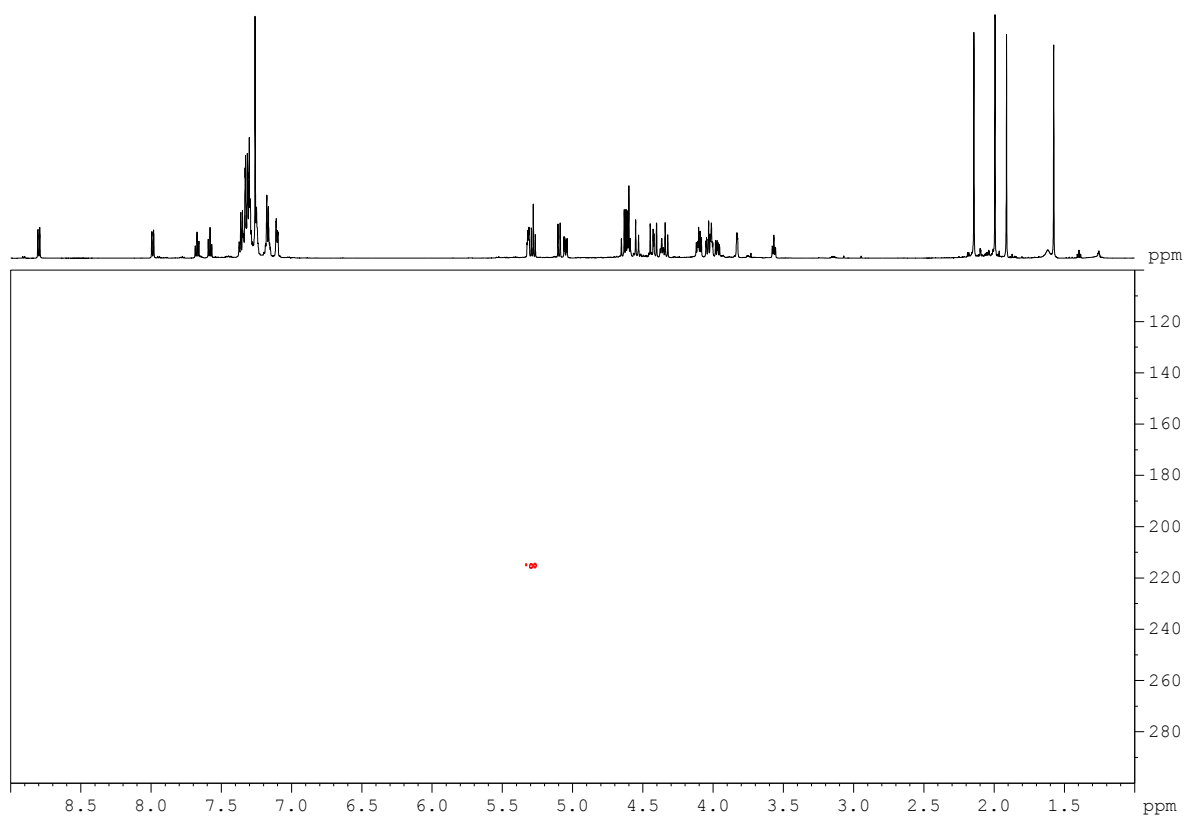
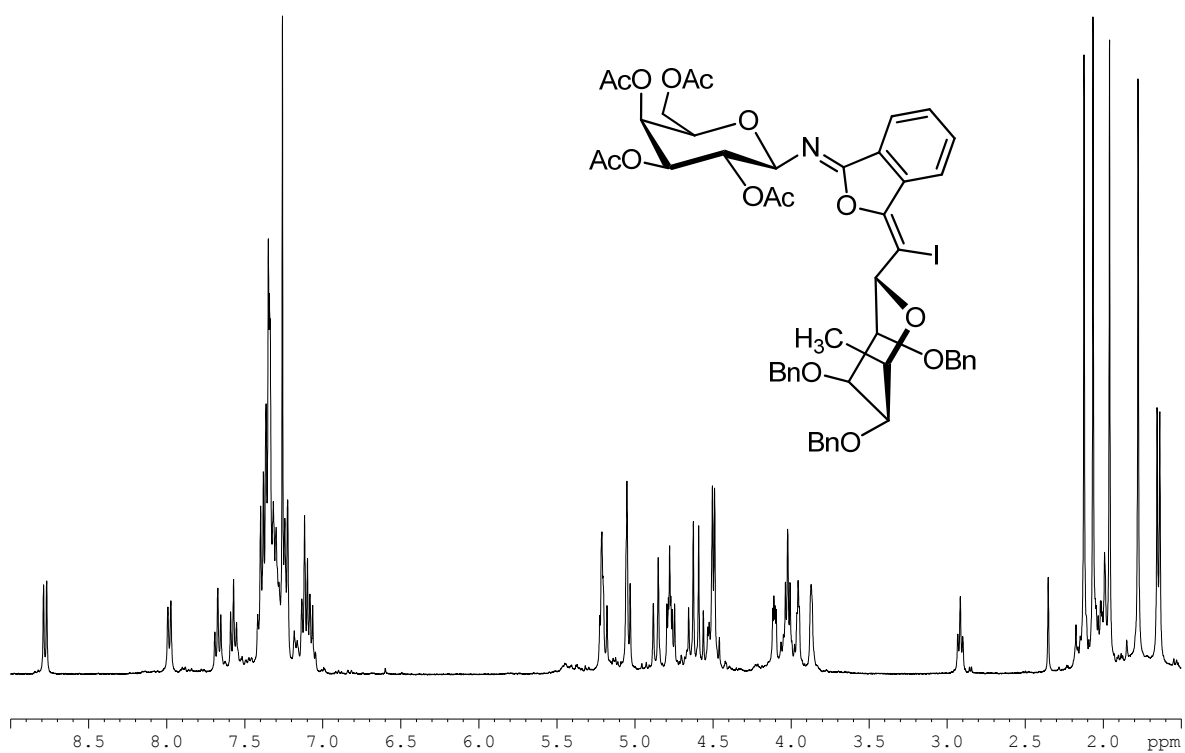
17: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)**24:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

24: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)**30:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

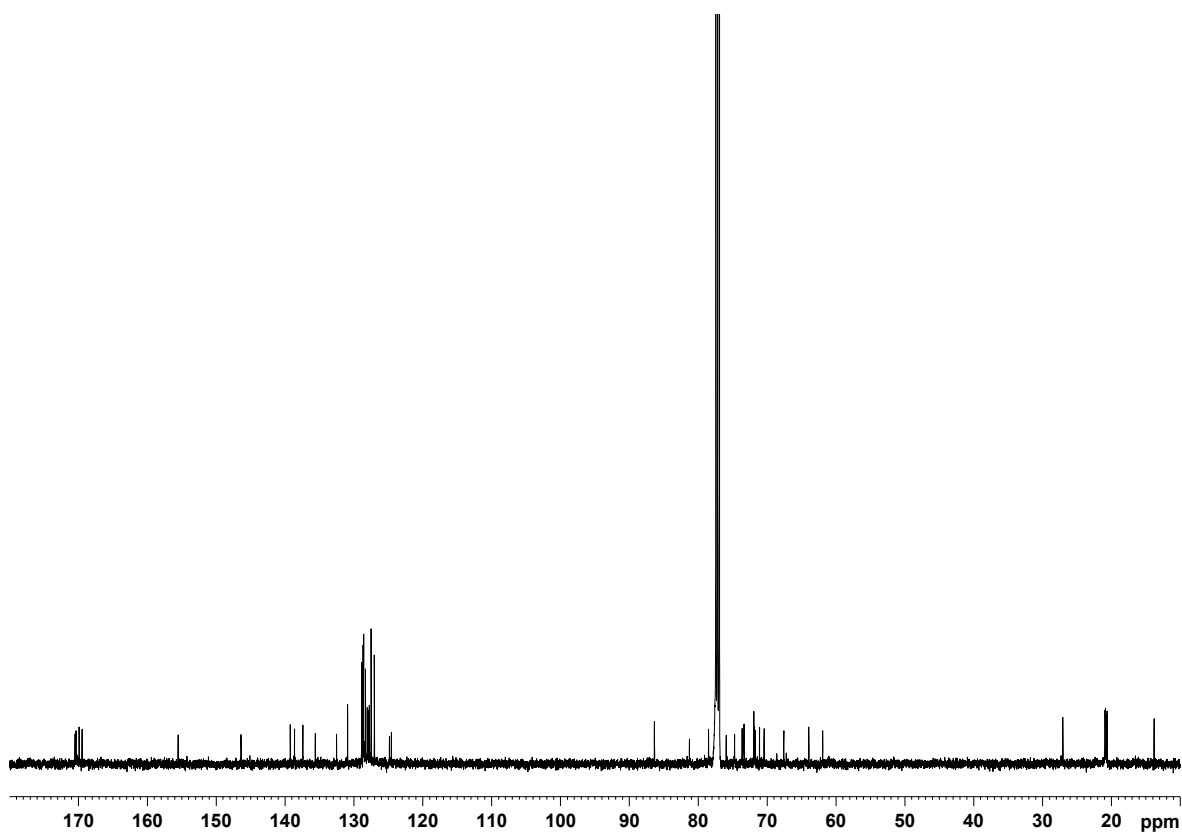
32: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)**32:** $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)

33: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)**33:** $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)

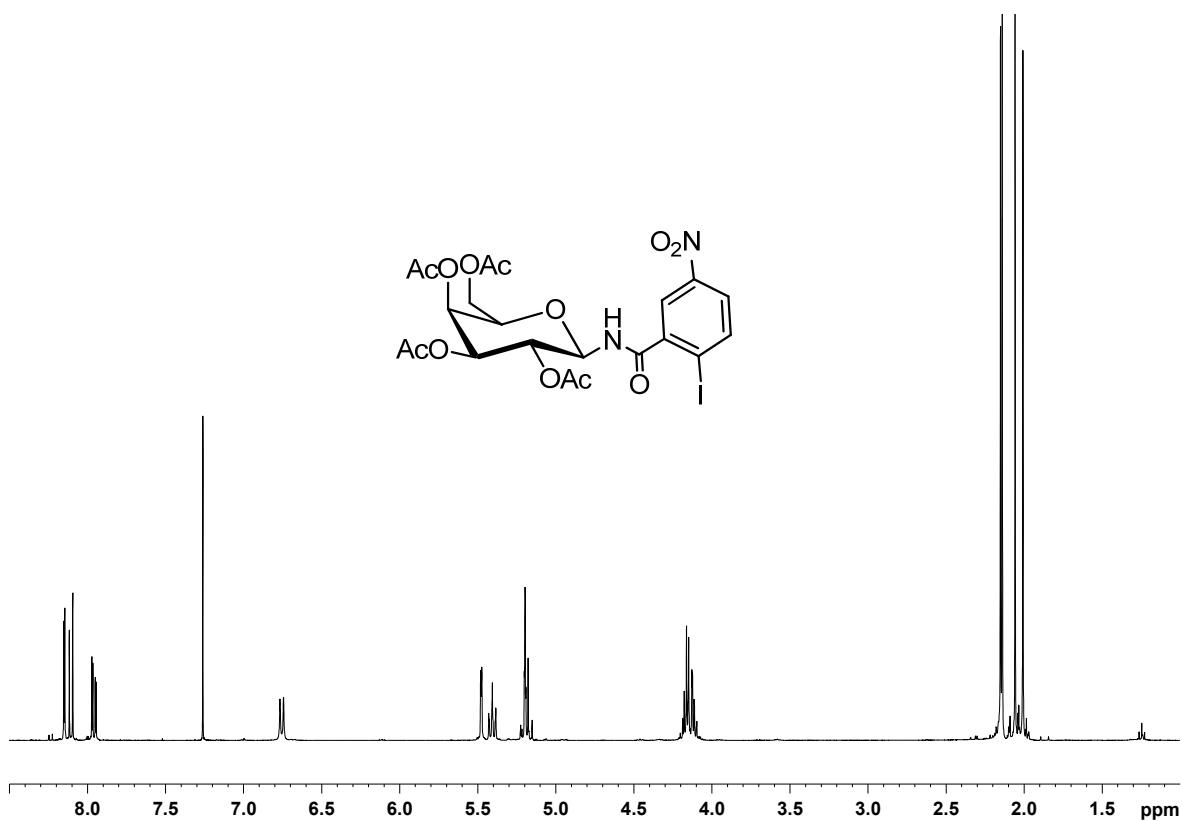
57: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)**57:** $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)

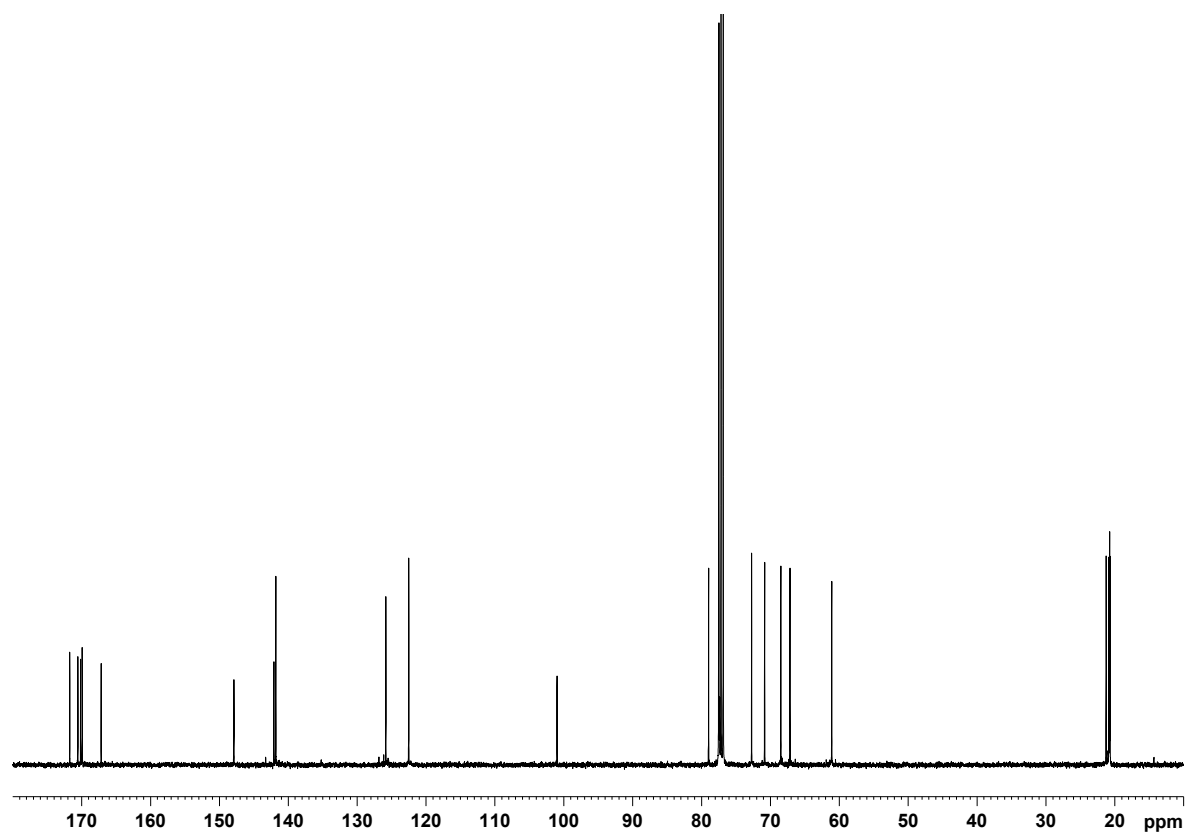
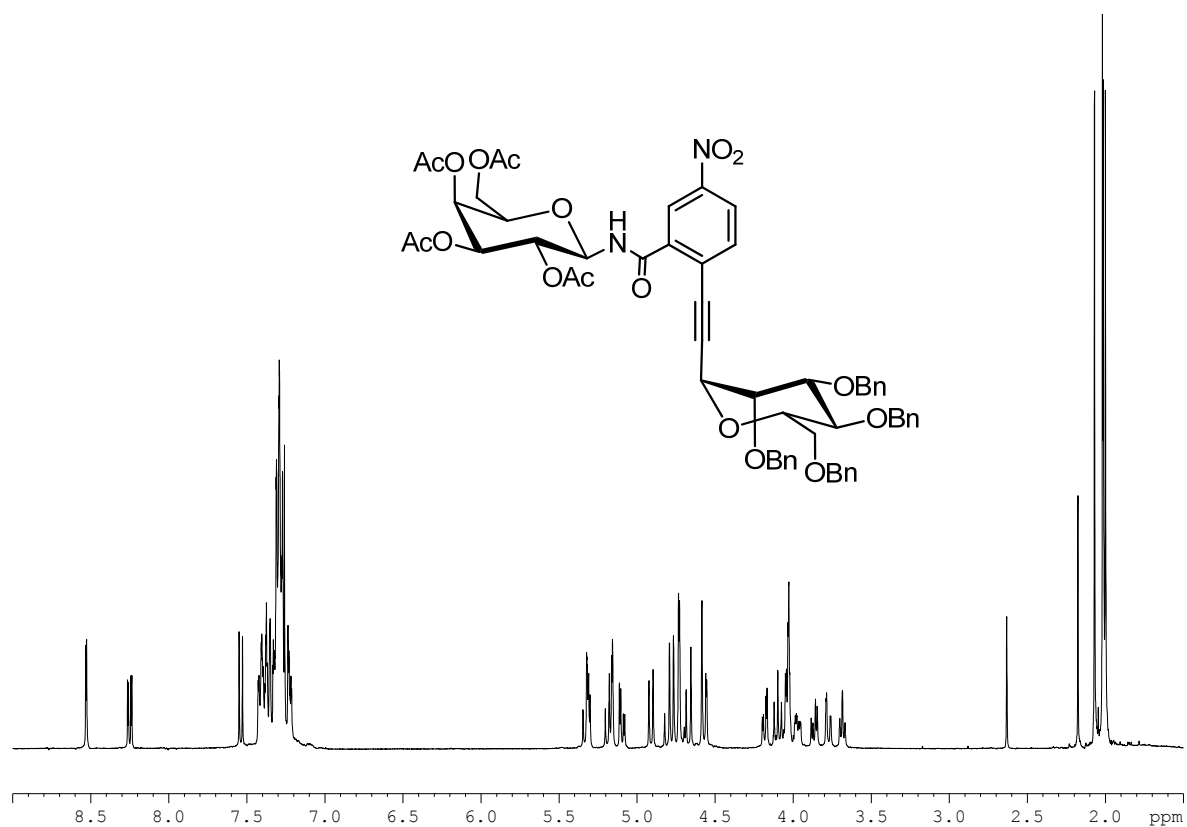
57: ^{15}N -HMBC (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0\text{Hz}$)**104:** ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

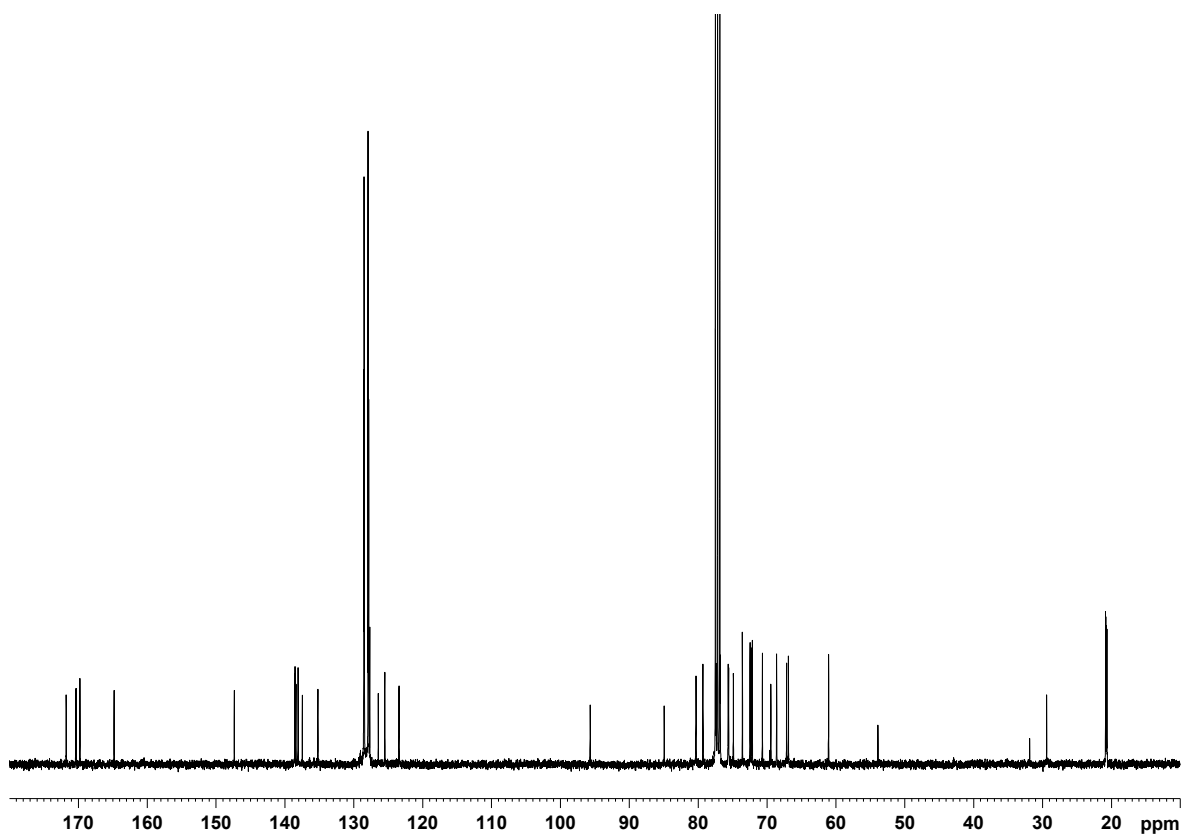
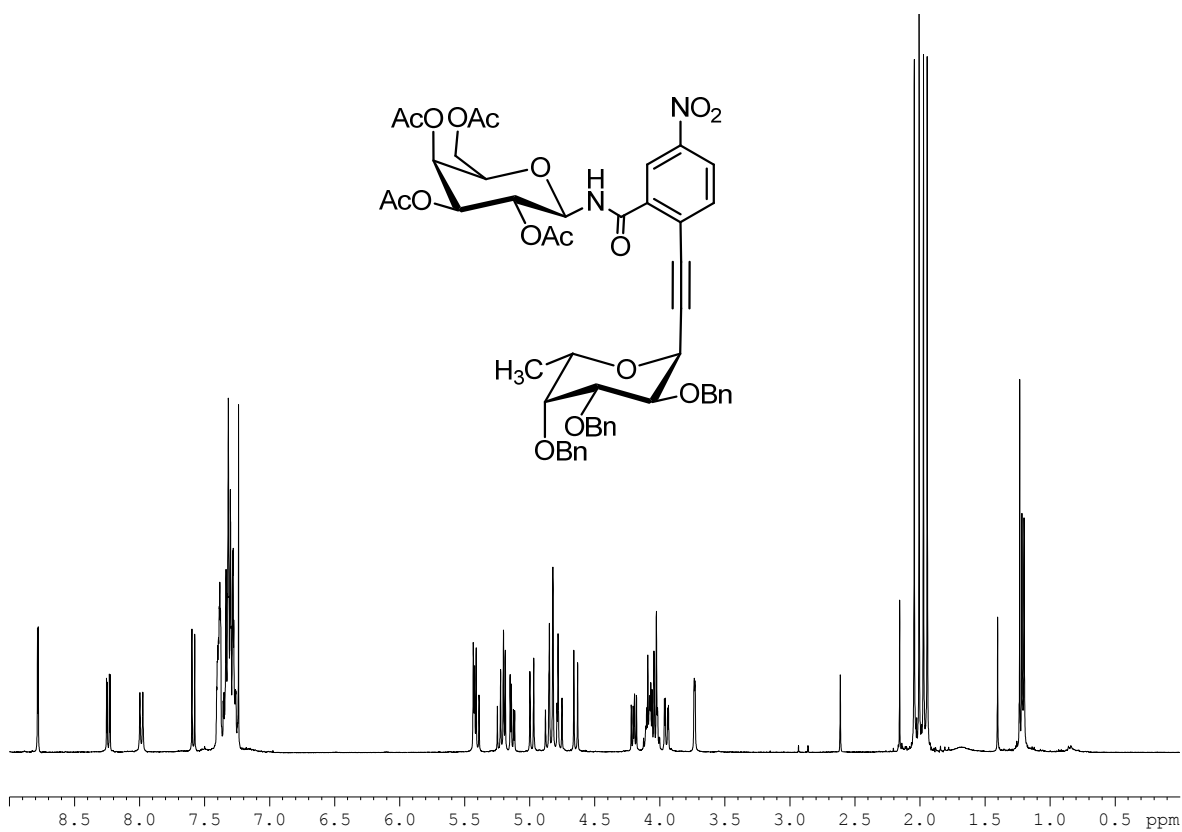
104: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)

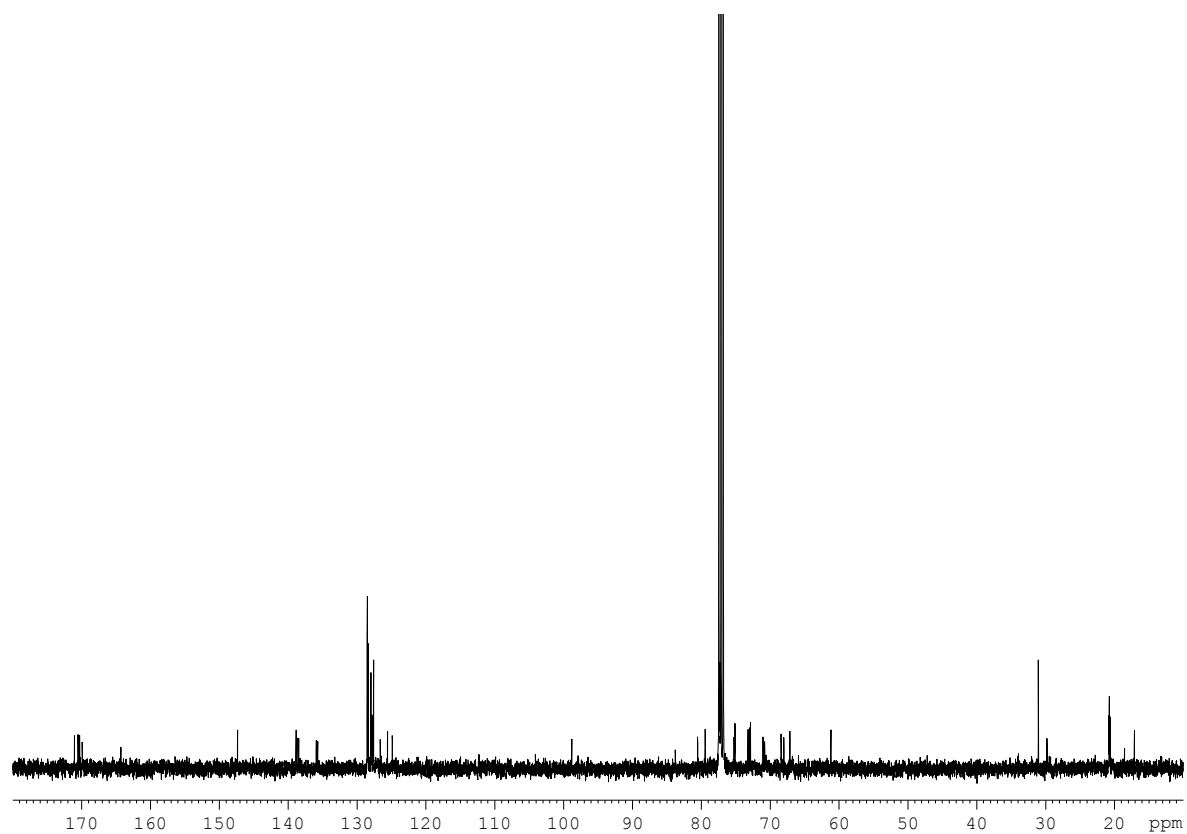
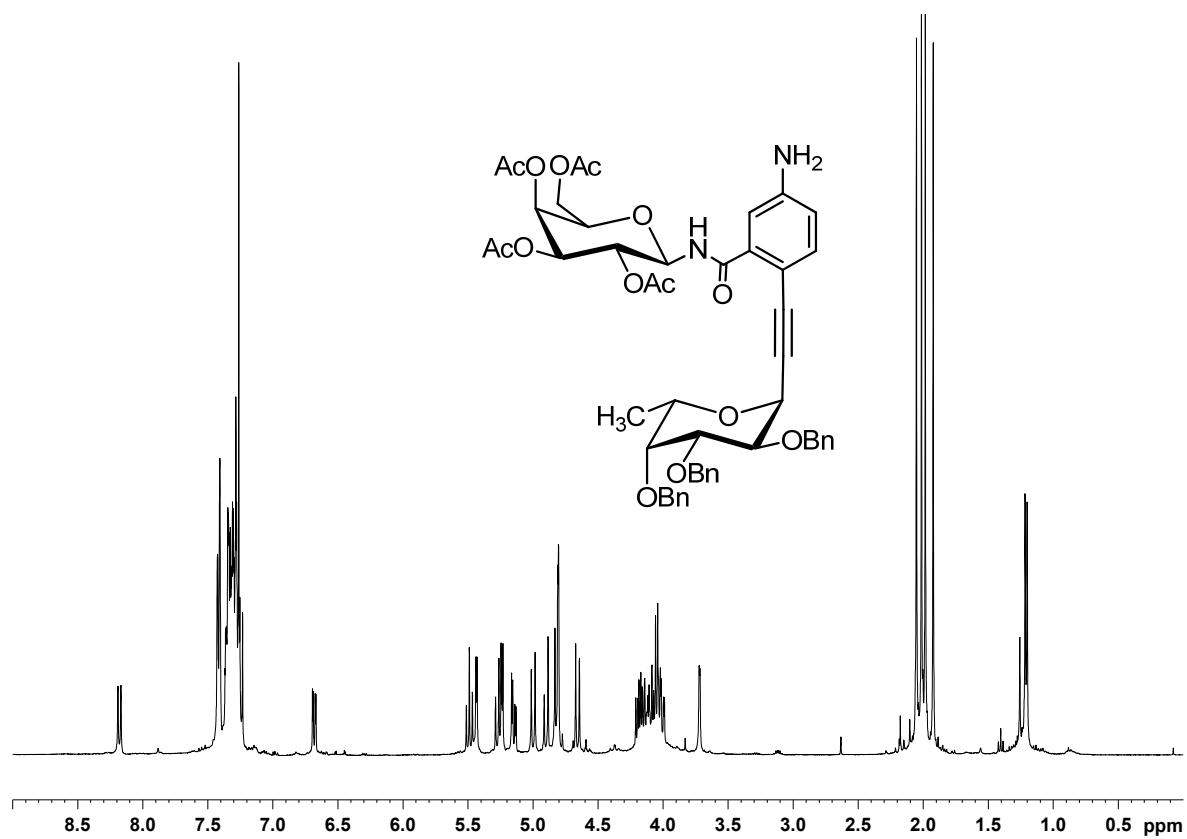


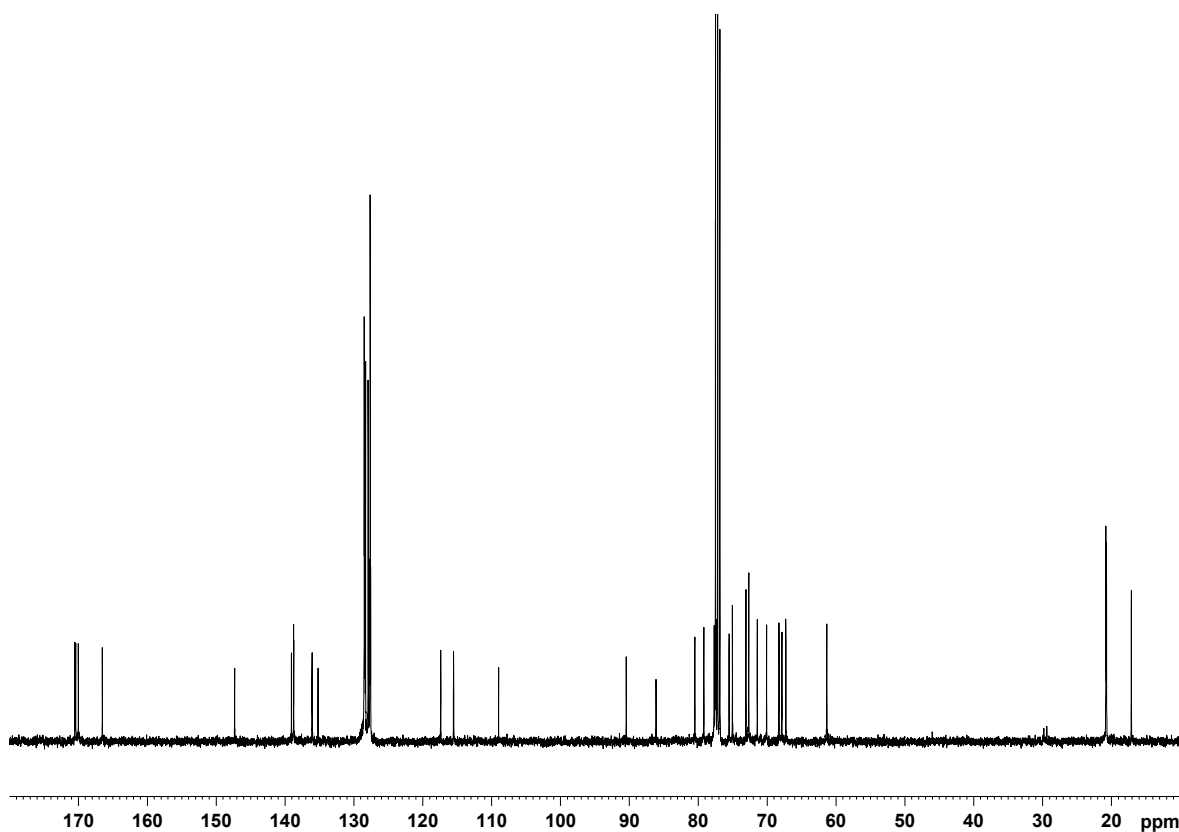
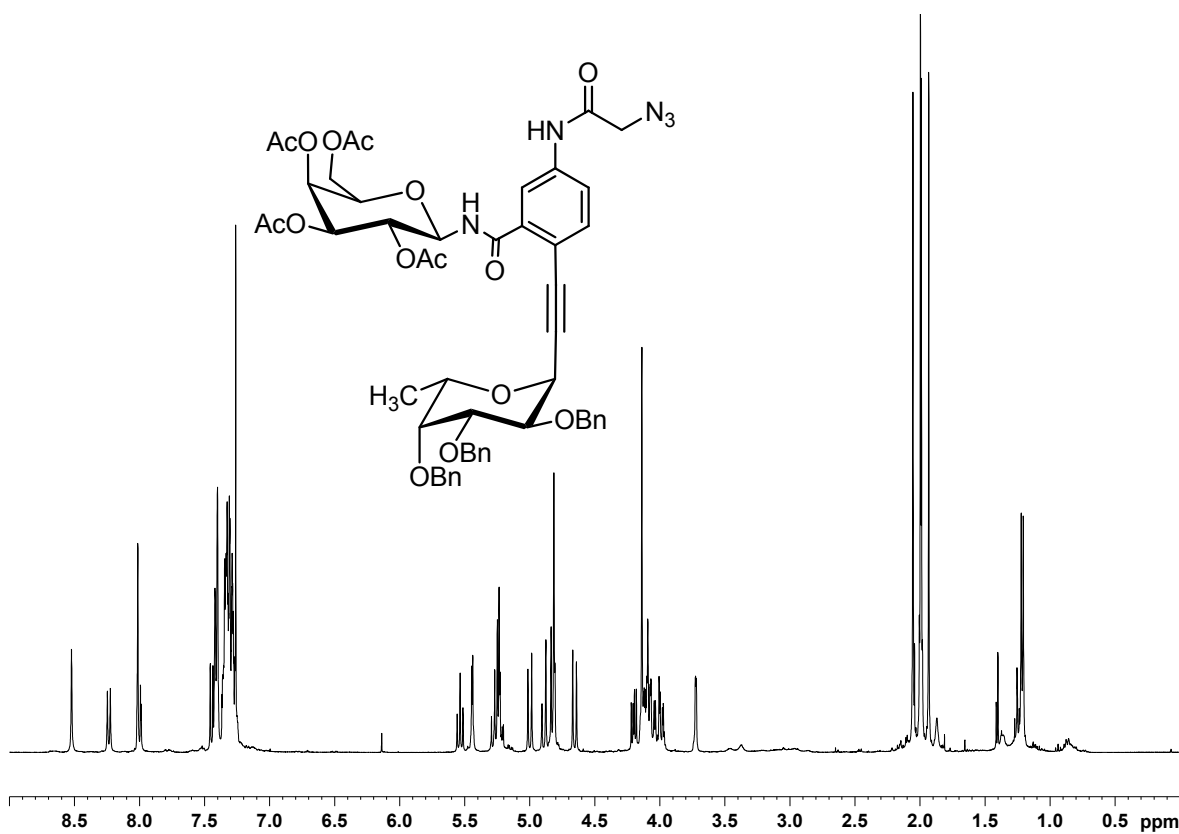
45: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

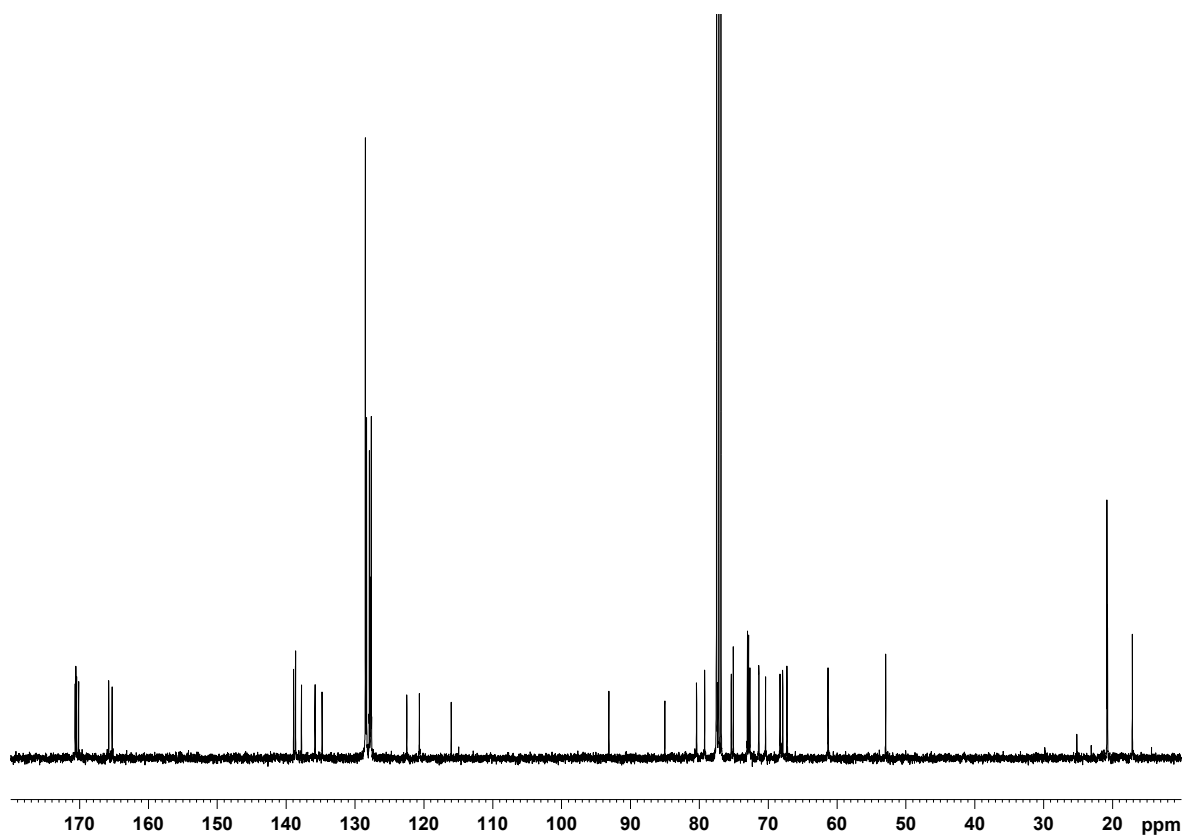
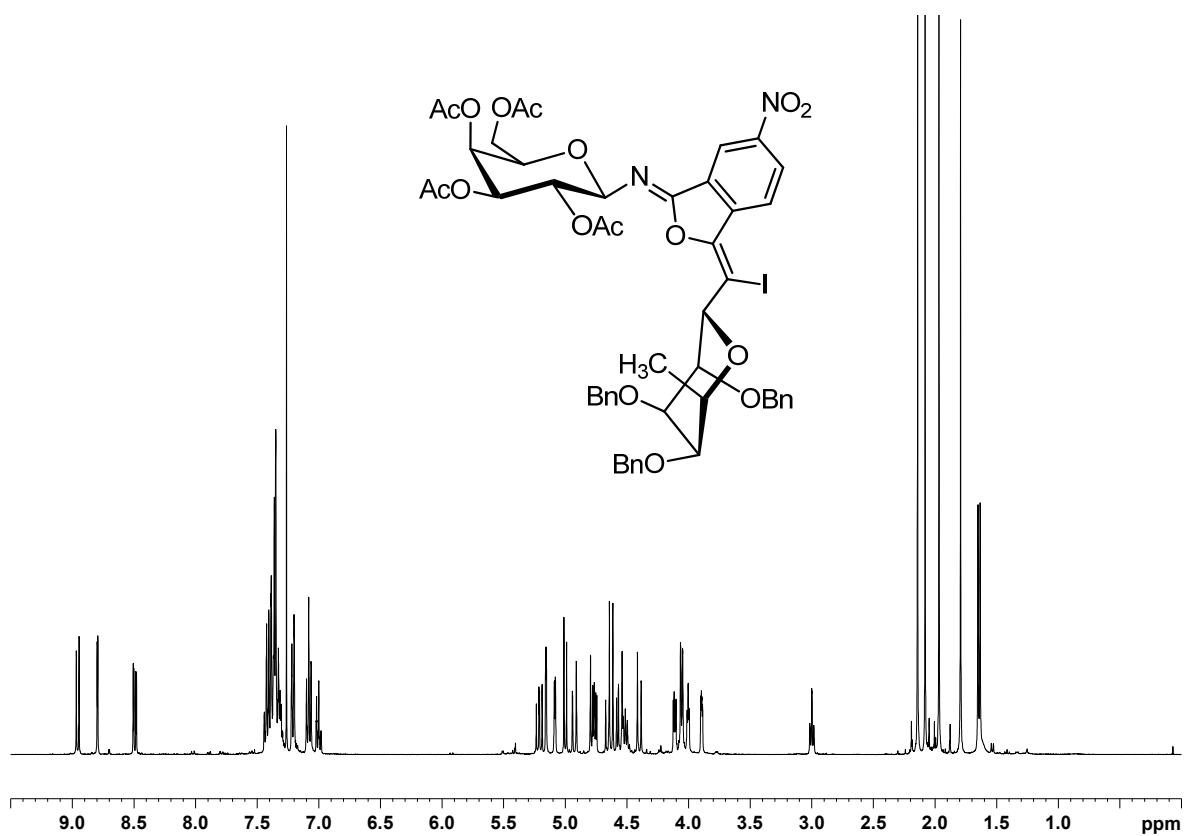


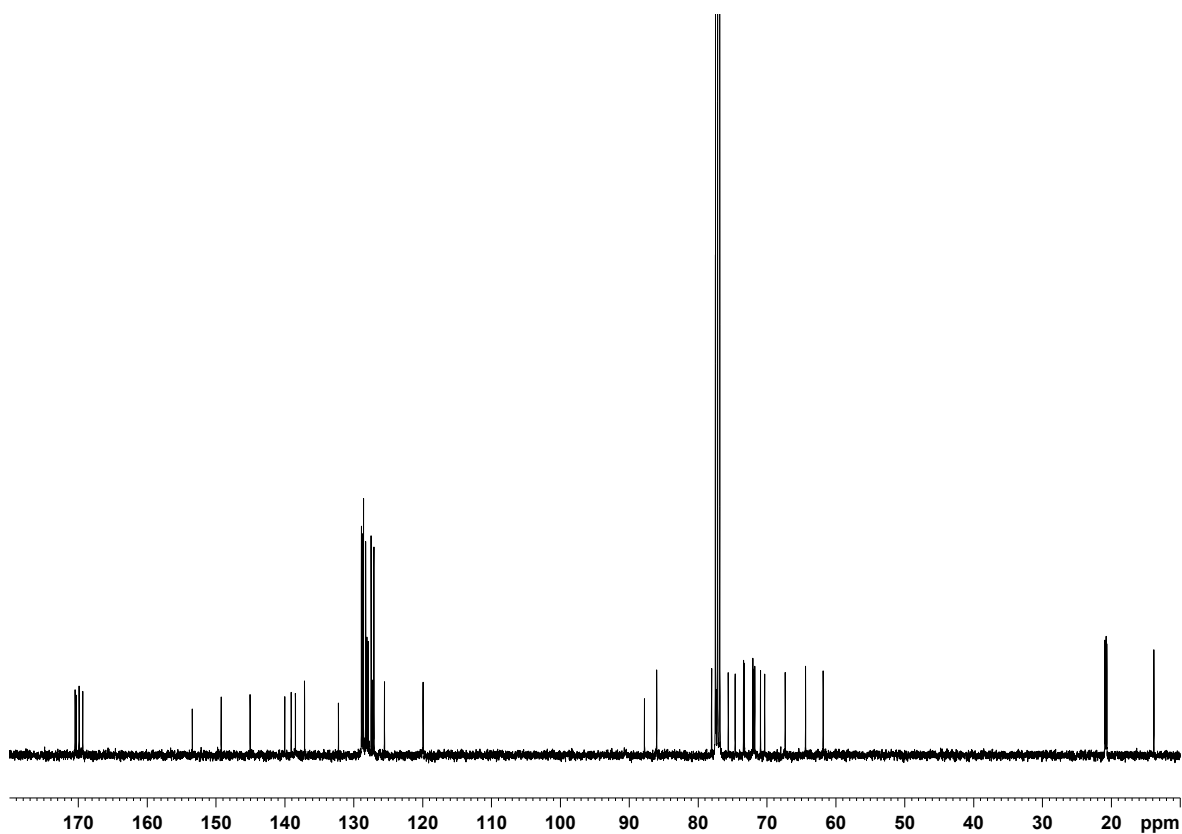
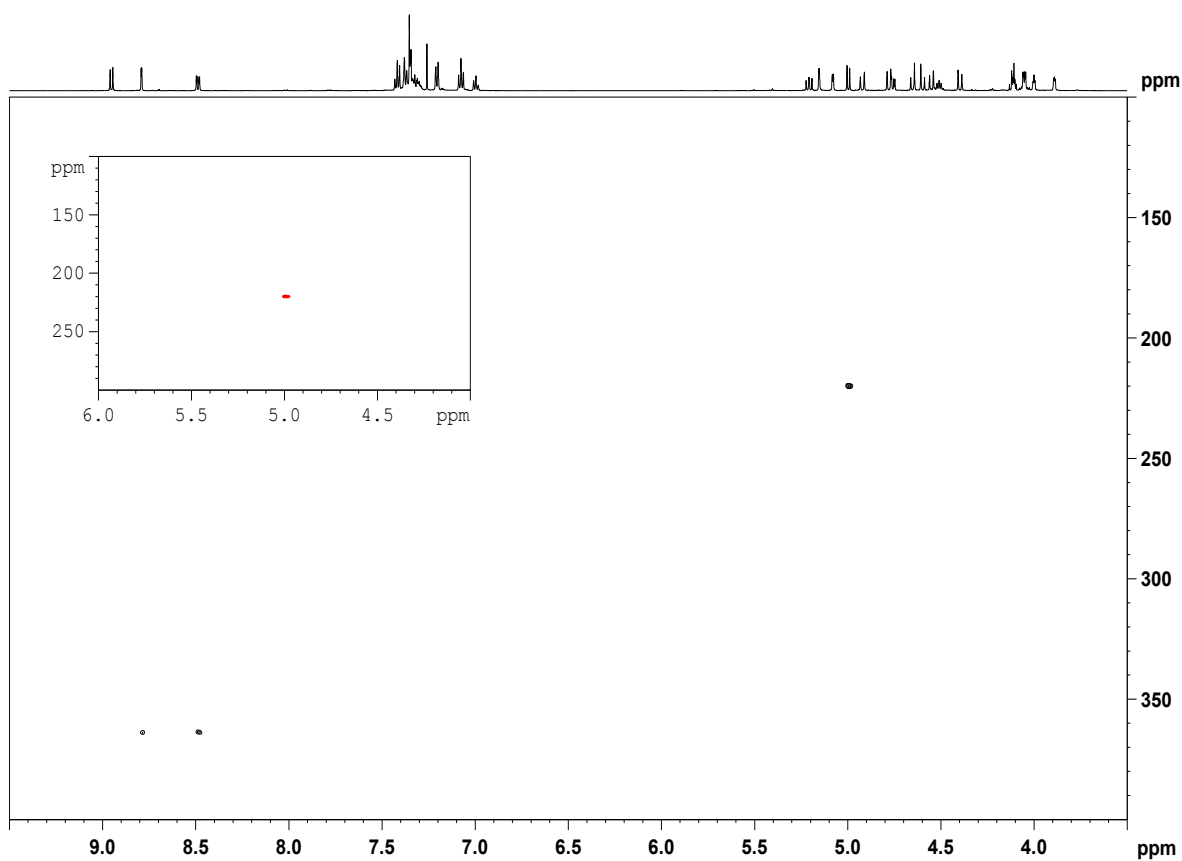
45: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)**46:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

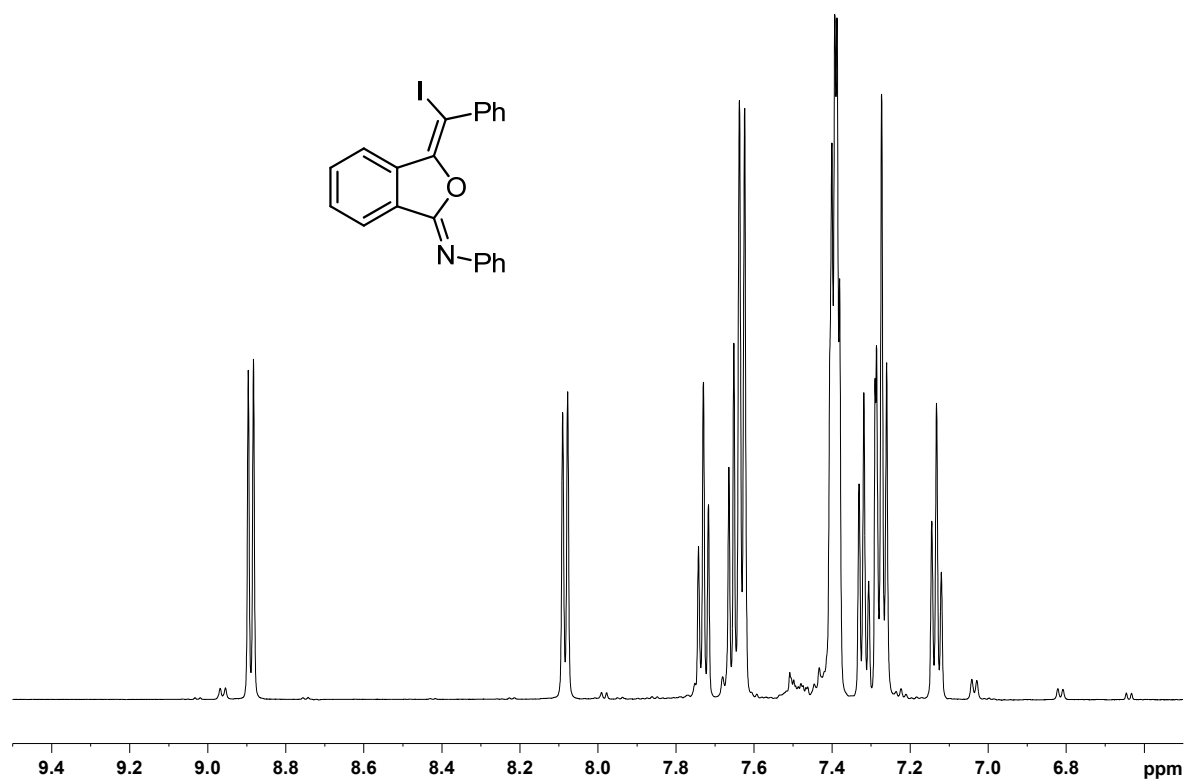
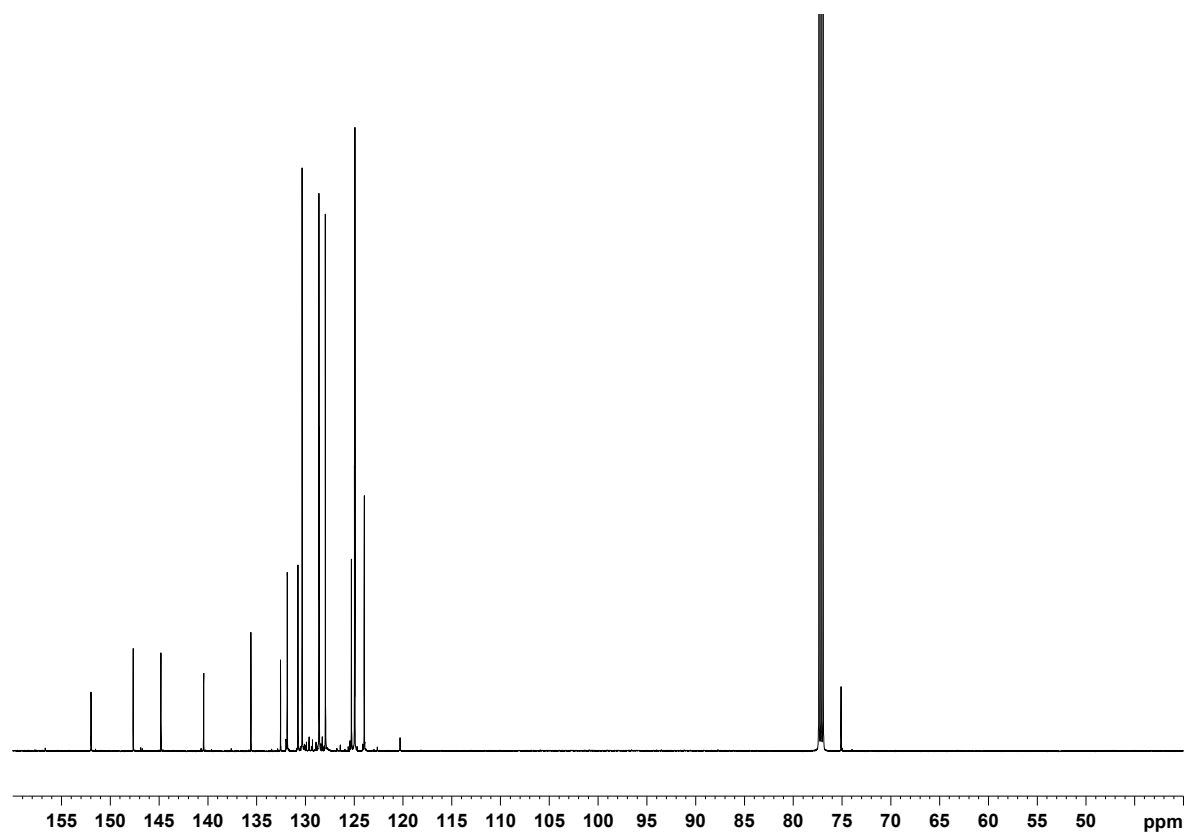
46: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)47: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

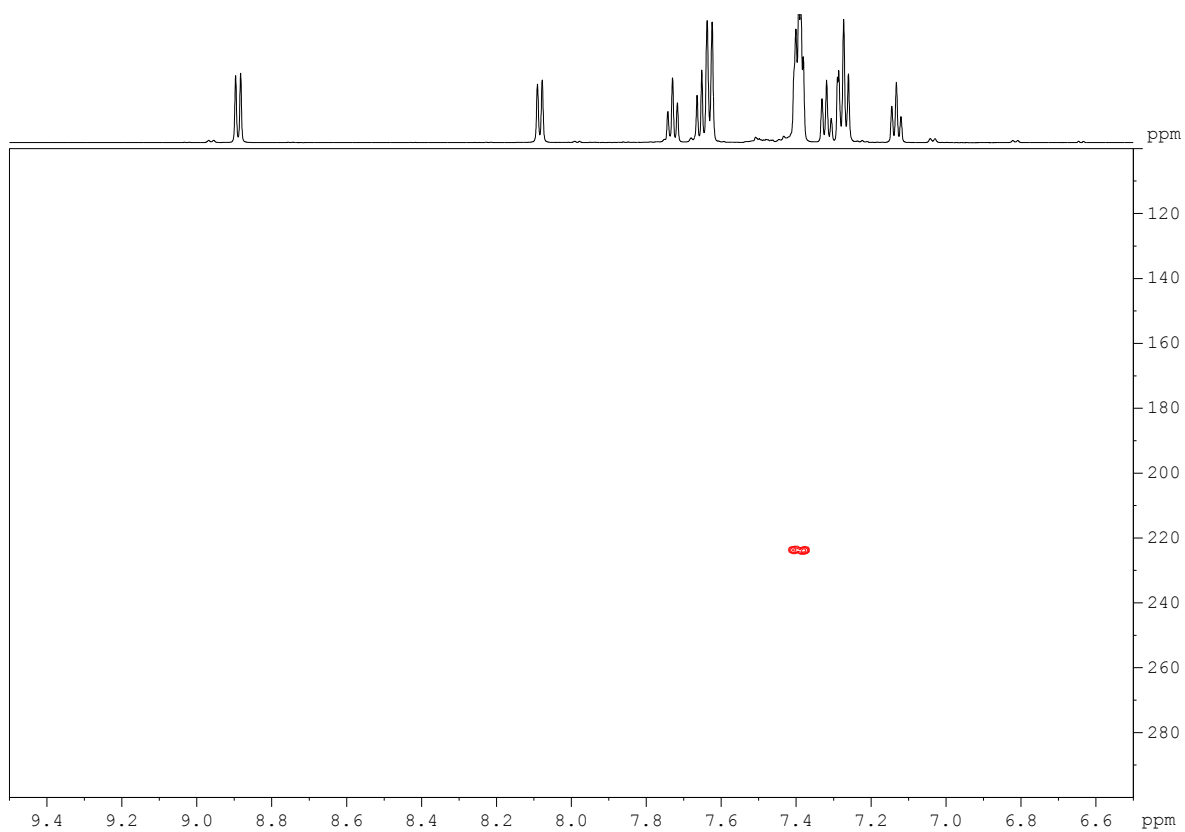
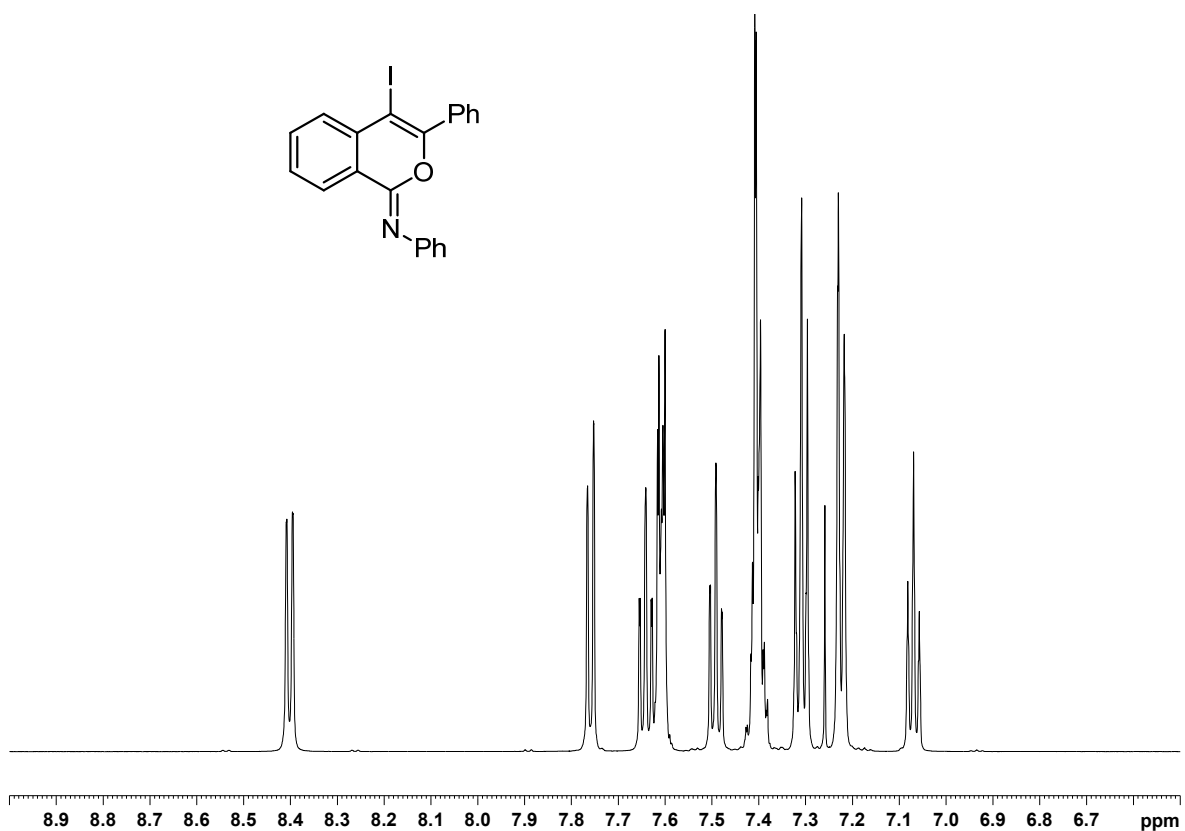
47: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)**51:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

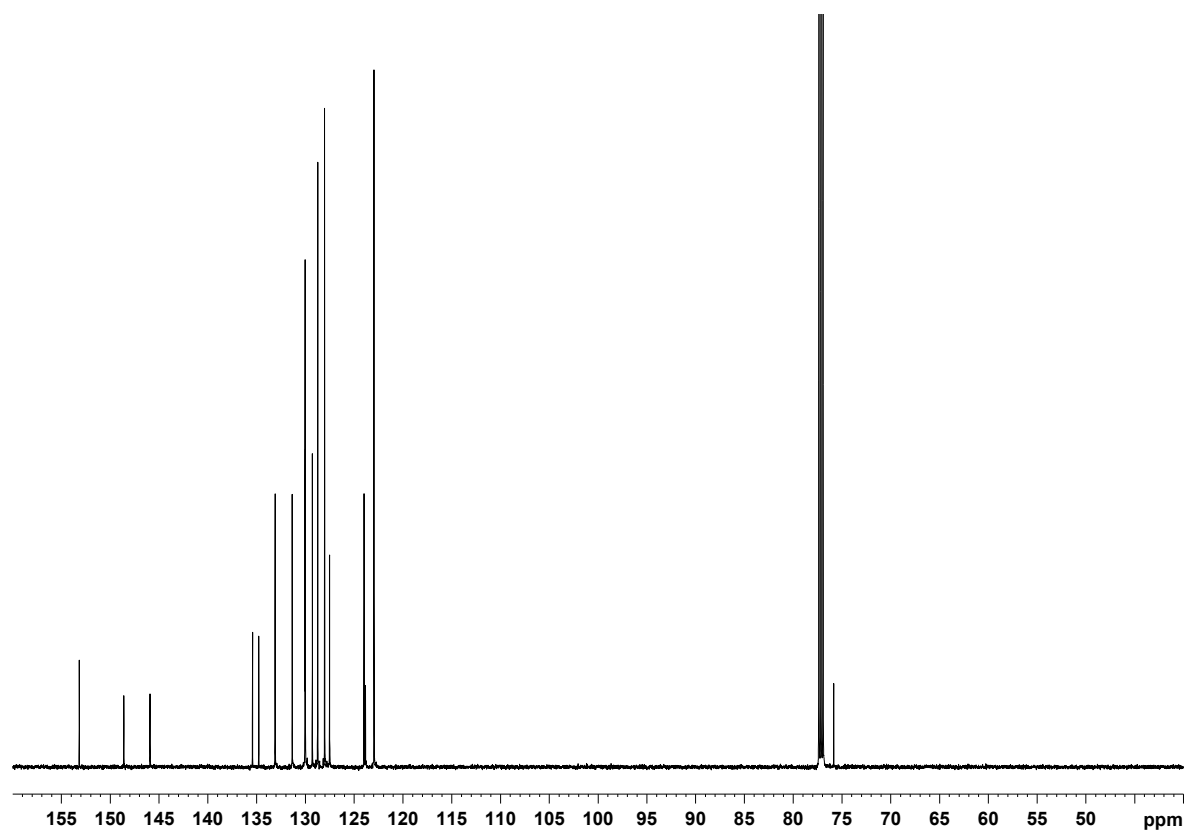
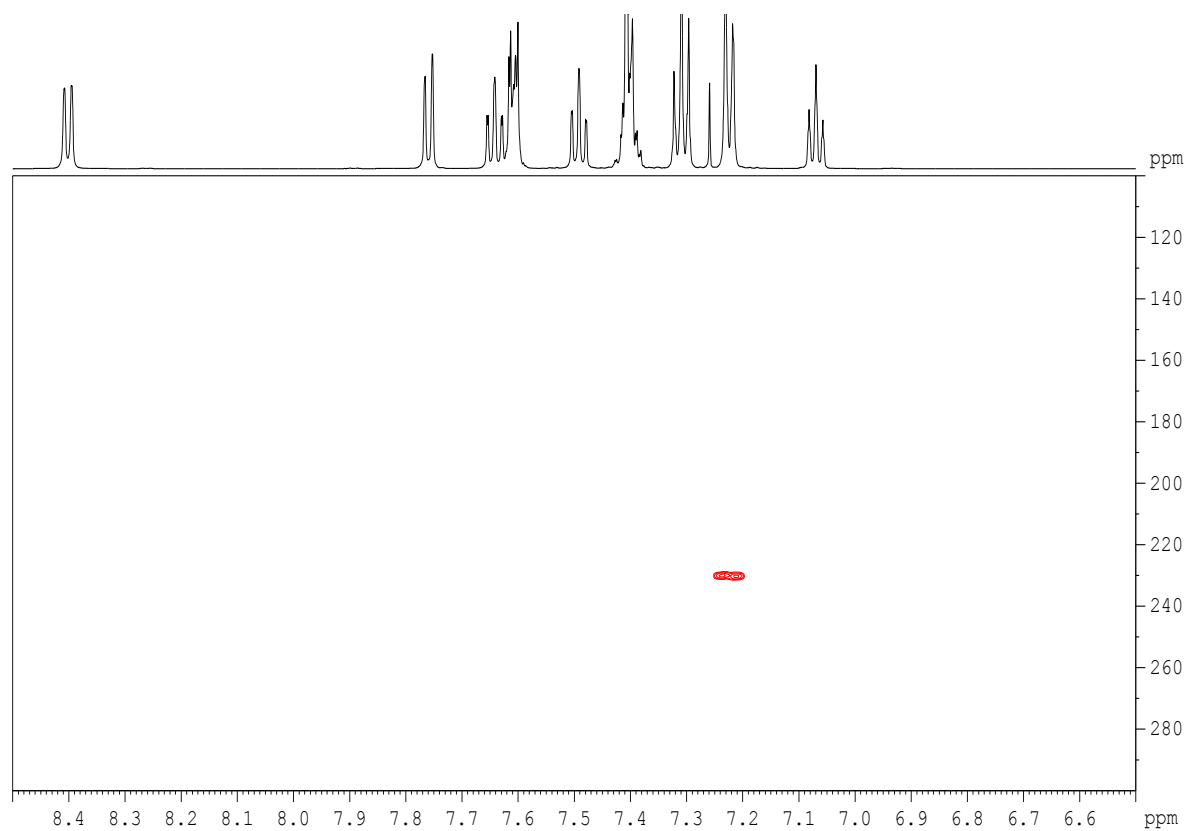
51: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)54: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

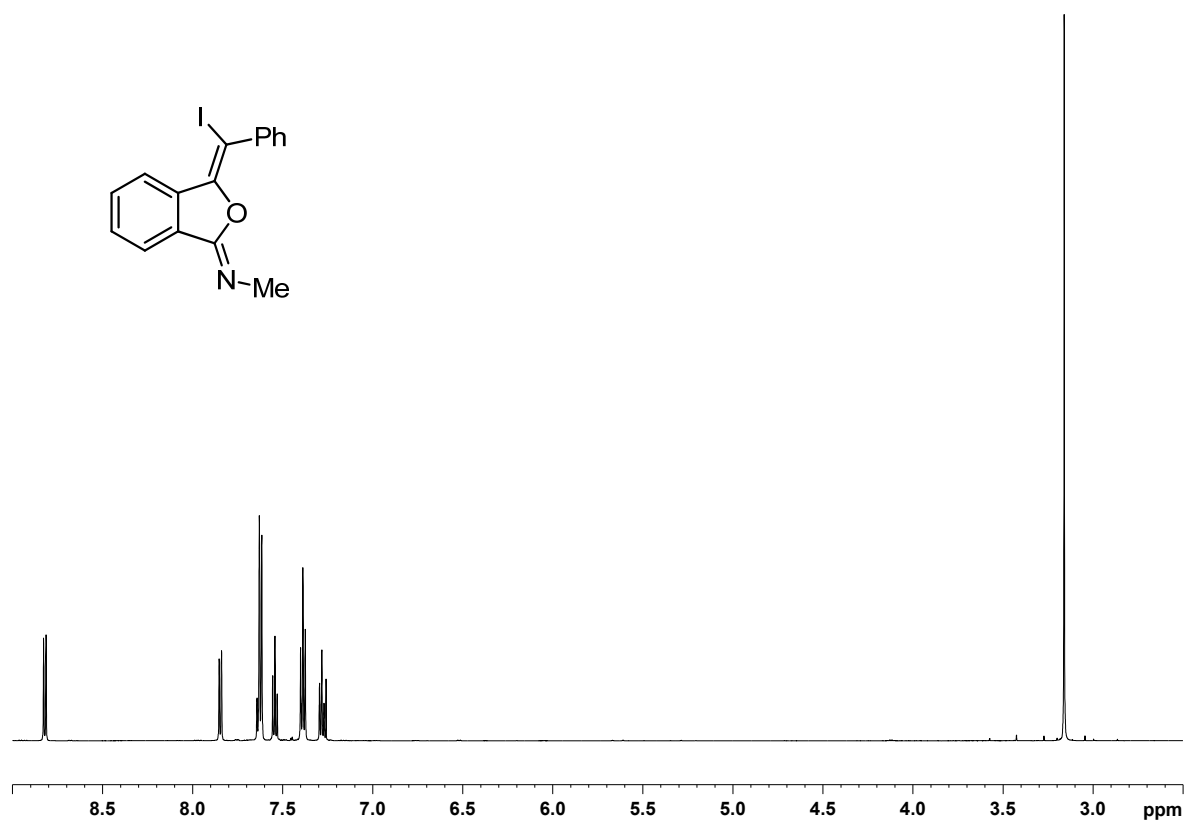
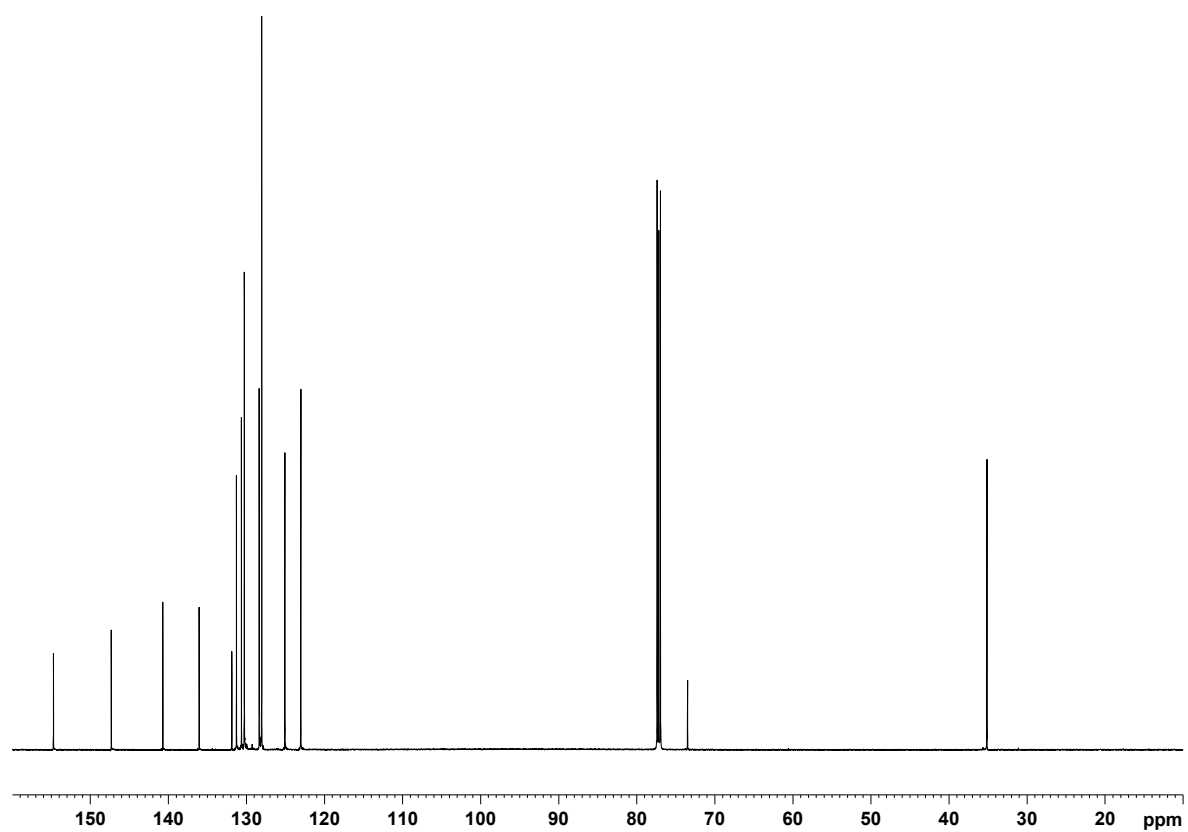
54: ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**56:** ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

56: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)56: $^{15}\text{N-HMBC}$ (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 10.0\text{Hz}$)

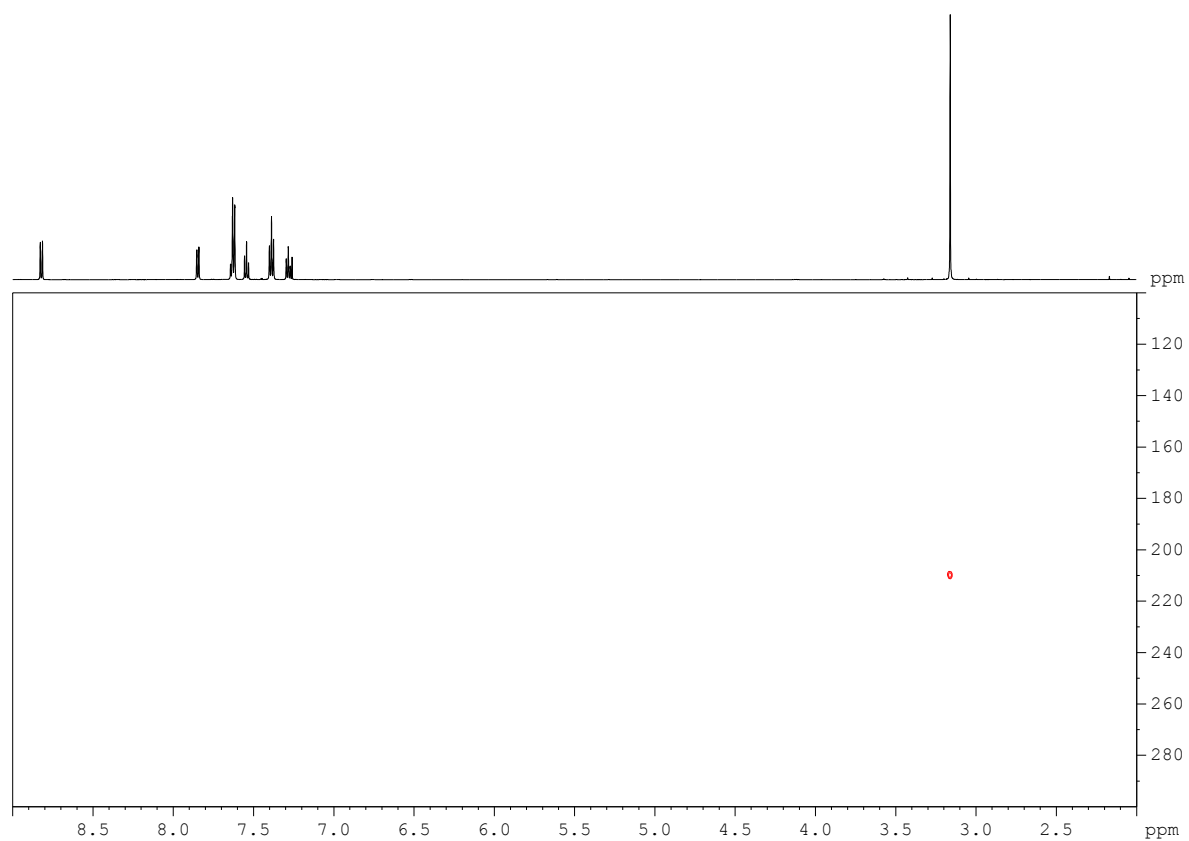
60b: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)**60b:** $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

60b: ^{15}N -HMBC (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0\text{Hz}$)**60a:** ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)

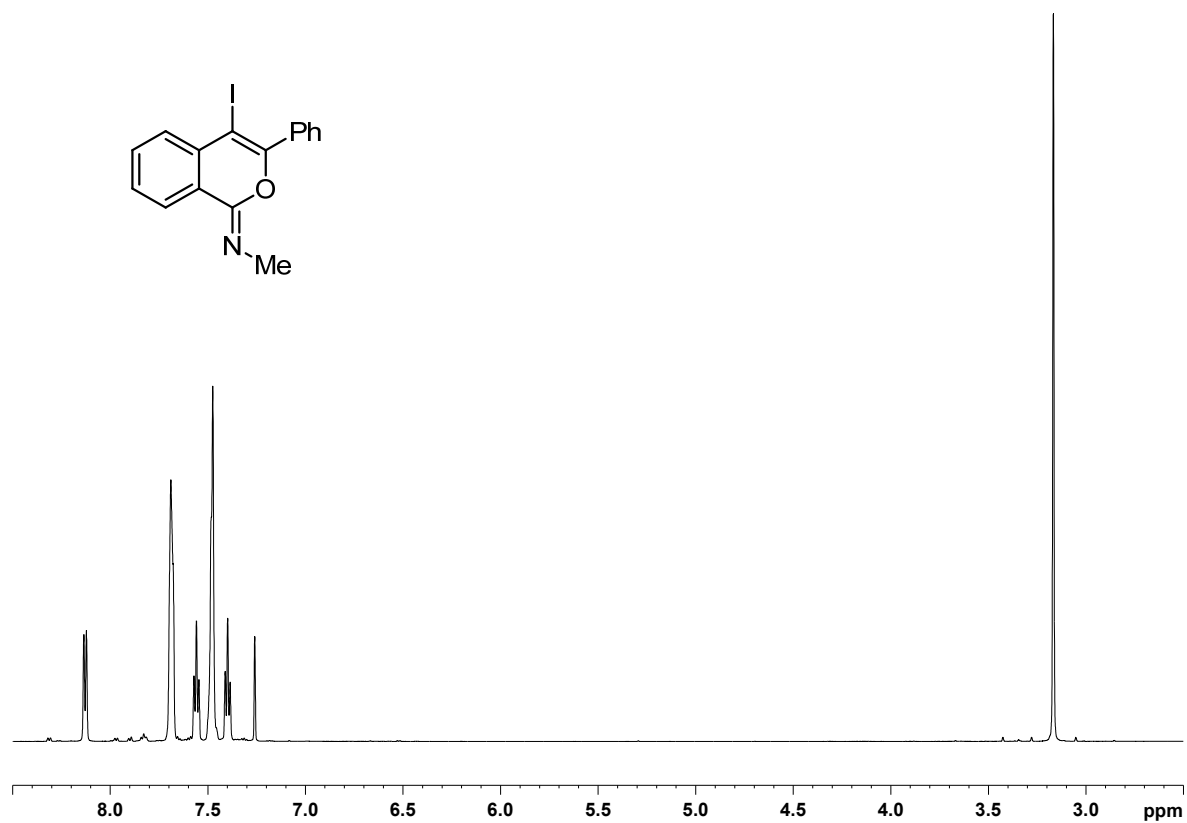
60a: ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3)**60a:** ^{15}N -HMBC (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0\text{Hz}$)

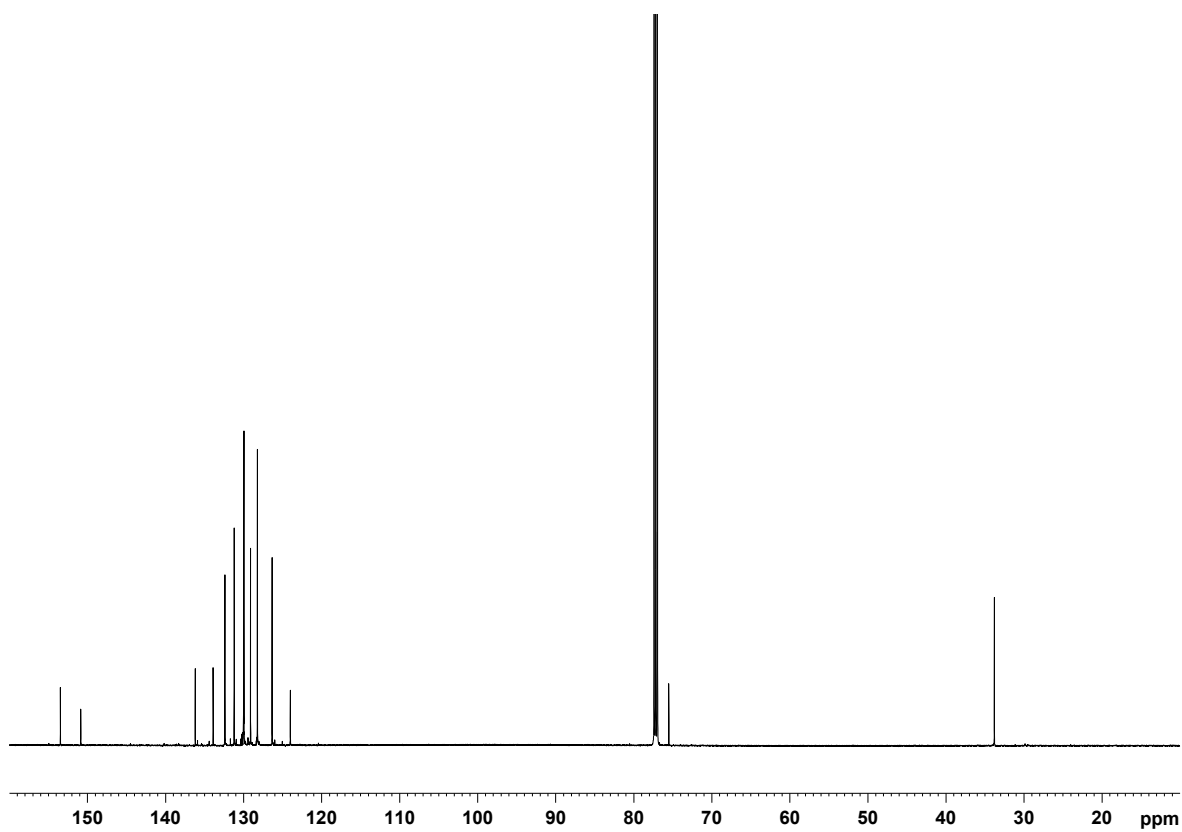
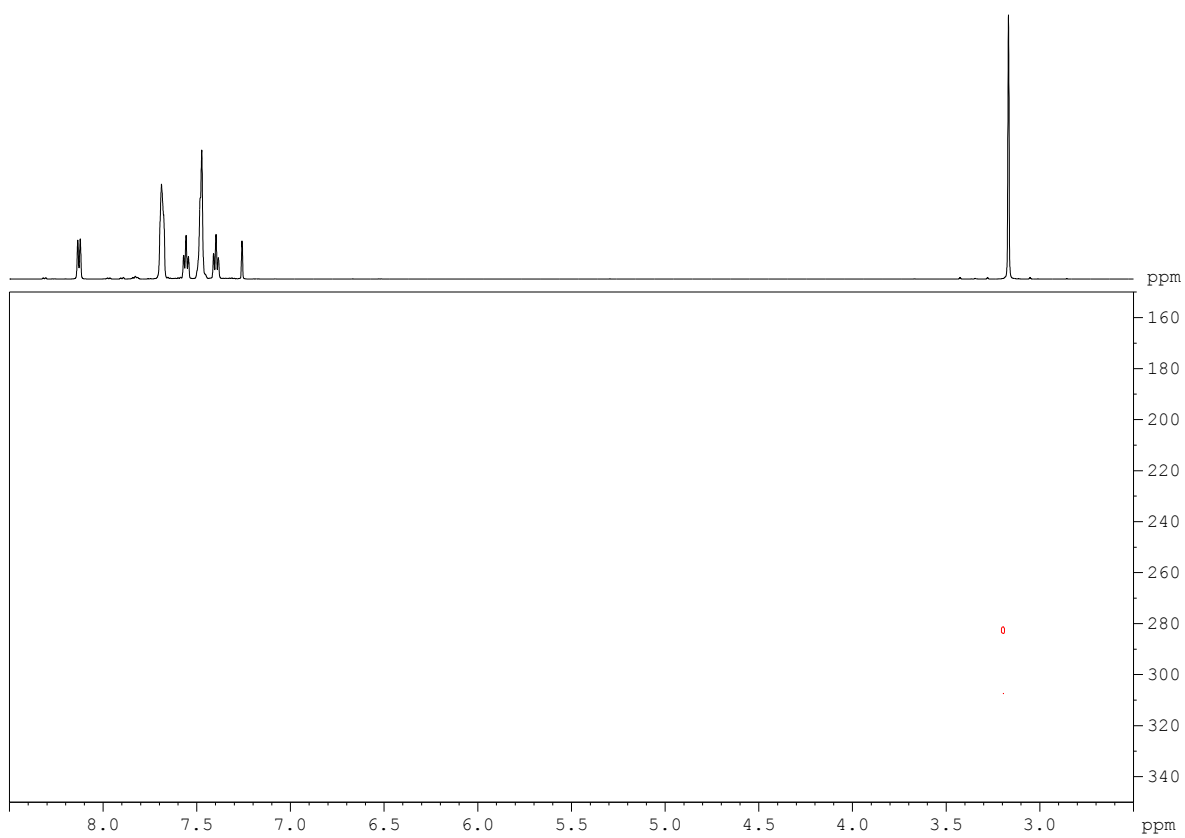
64b: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)**64b:** $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

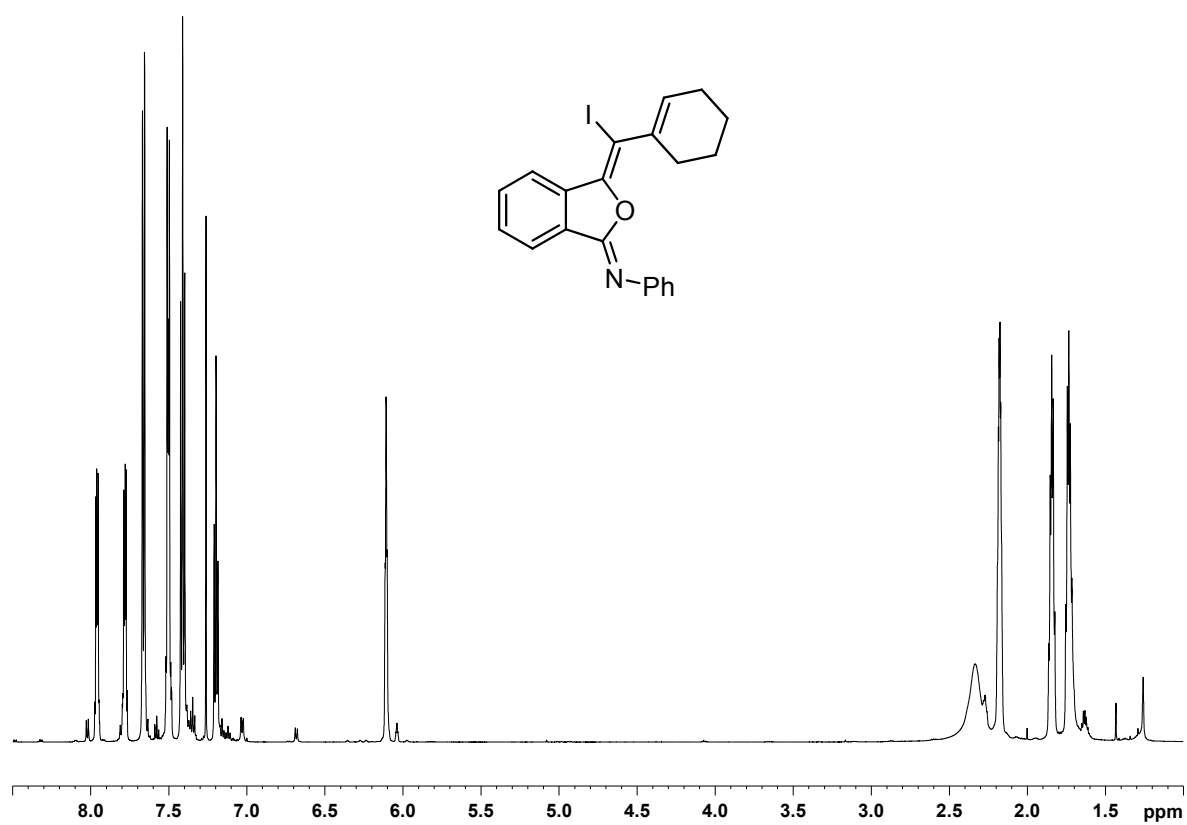
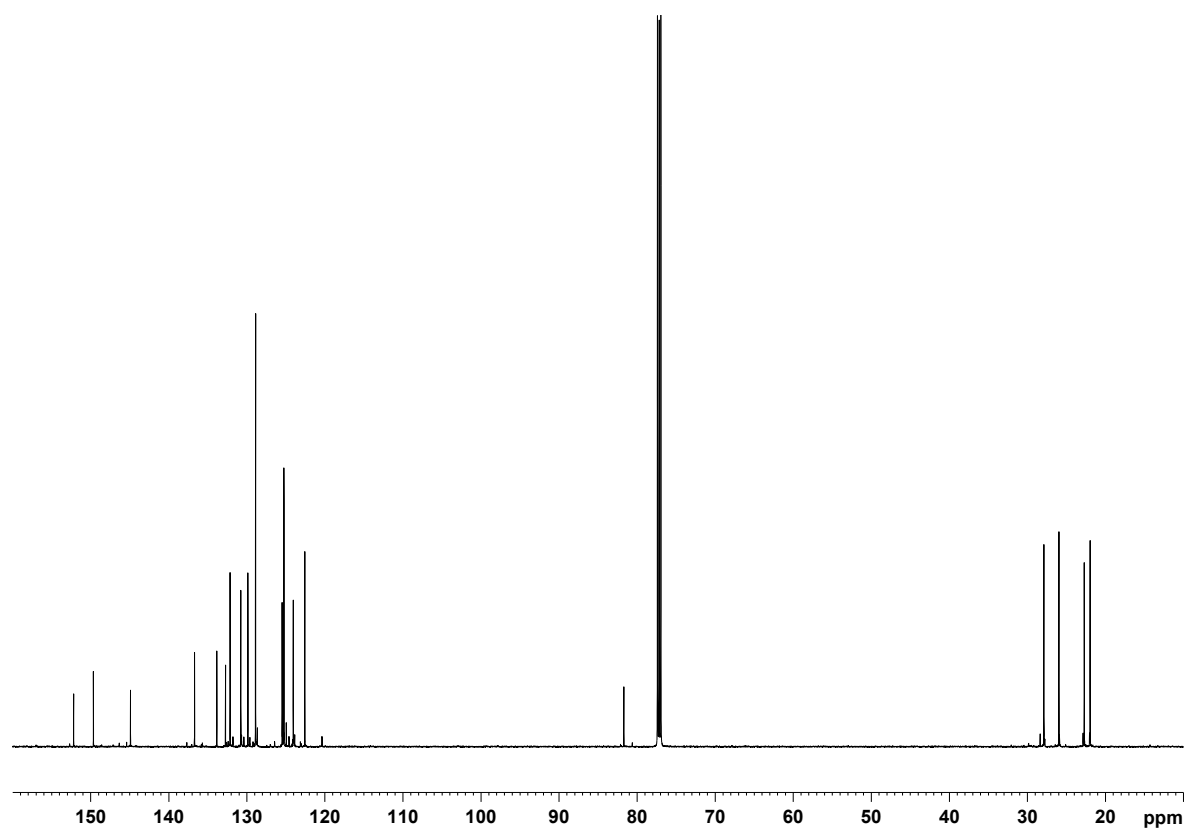
64b: ^{15}N -HMBC (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 2.5\text{Hz}$)

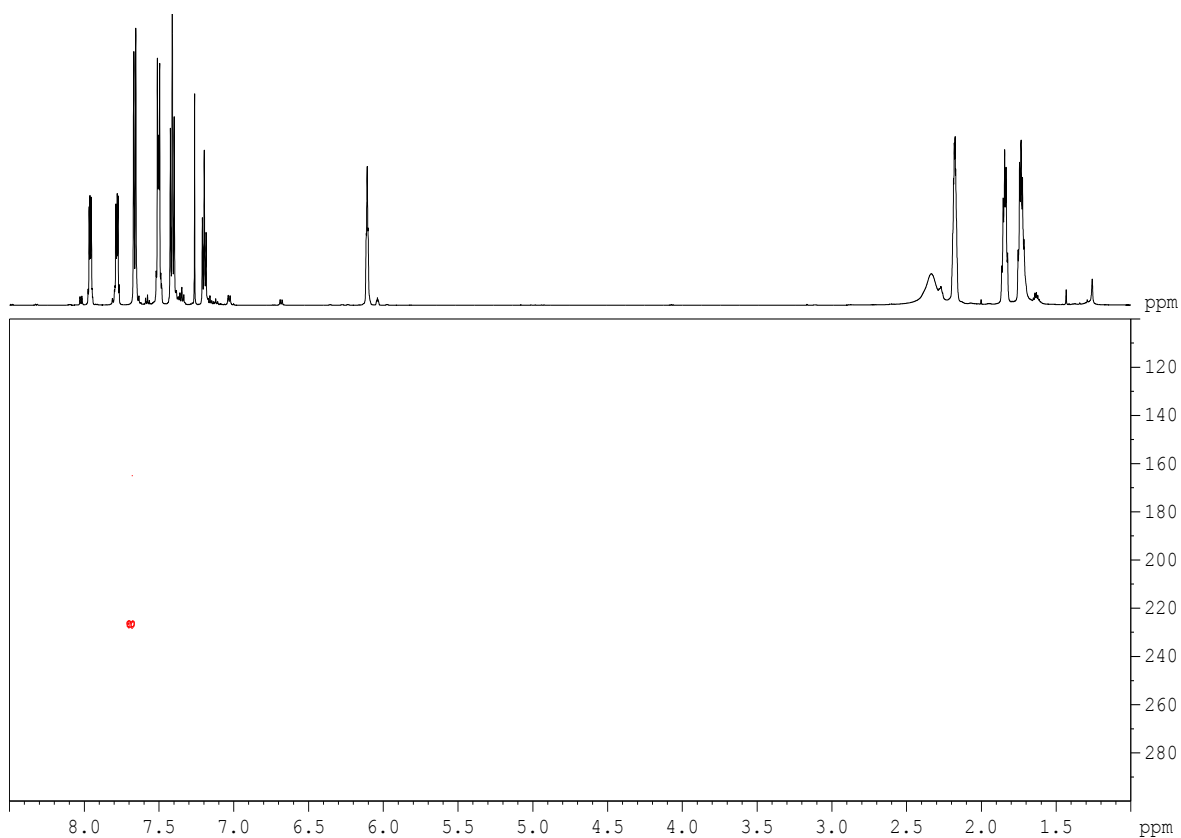
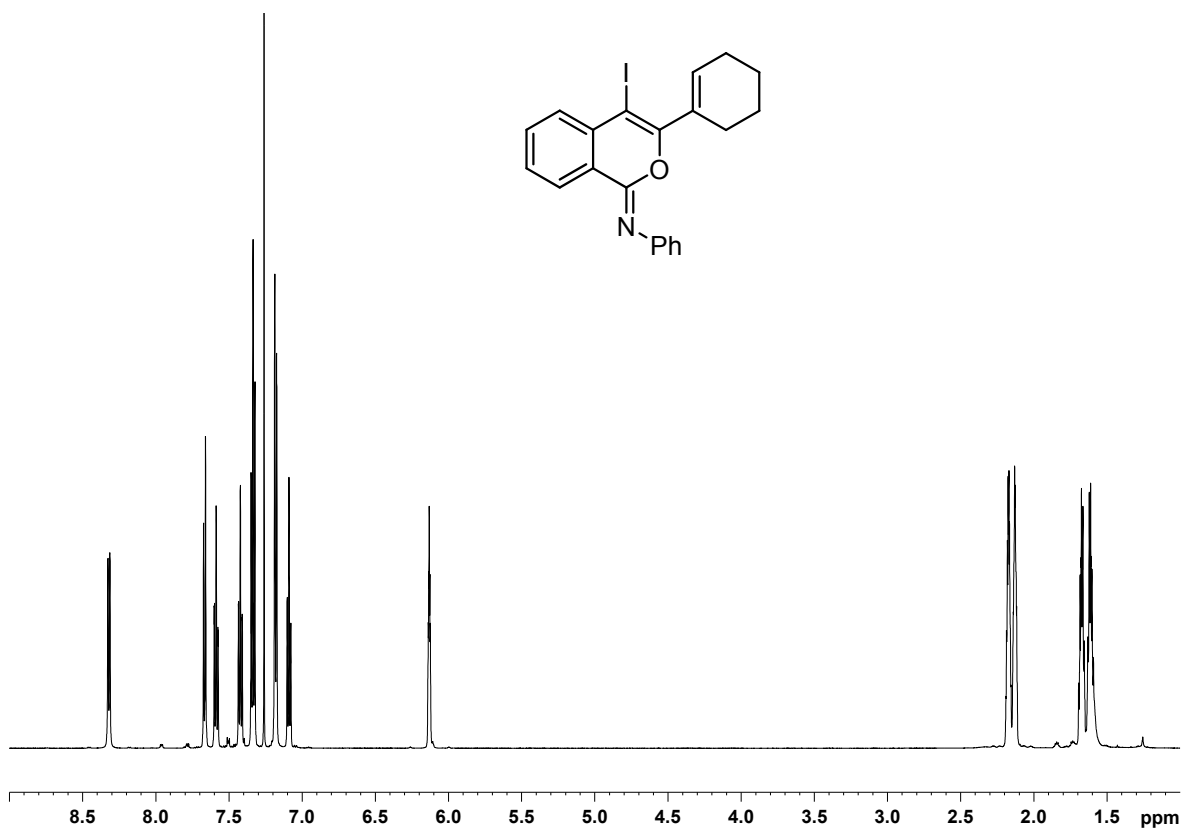


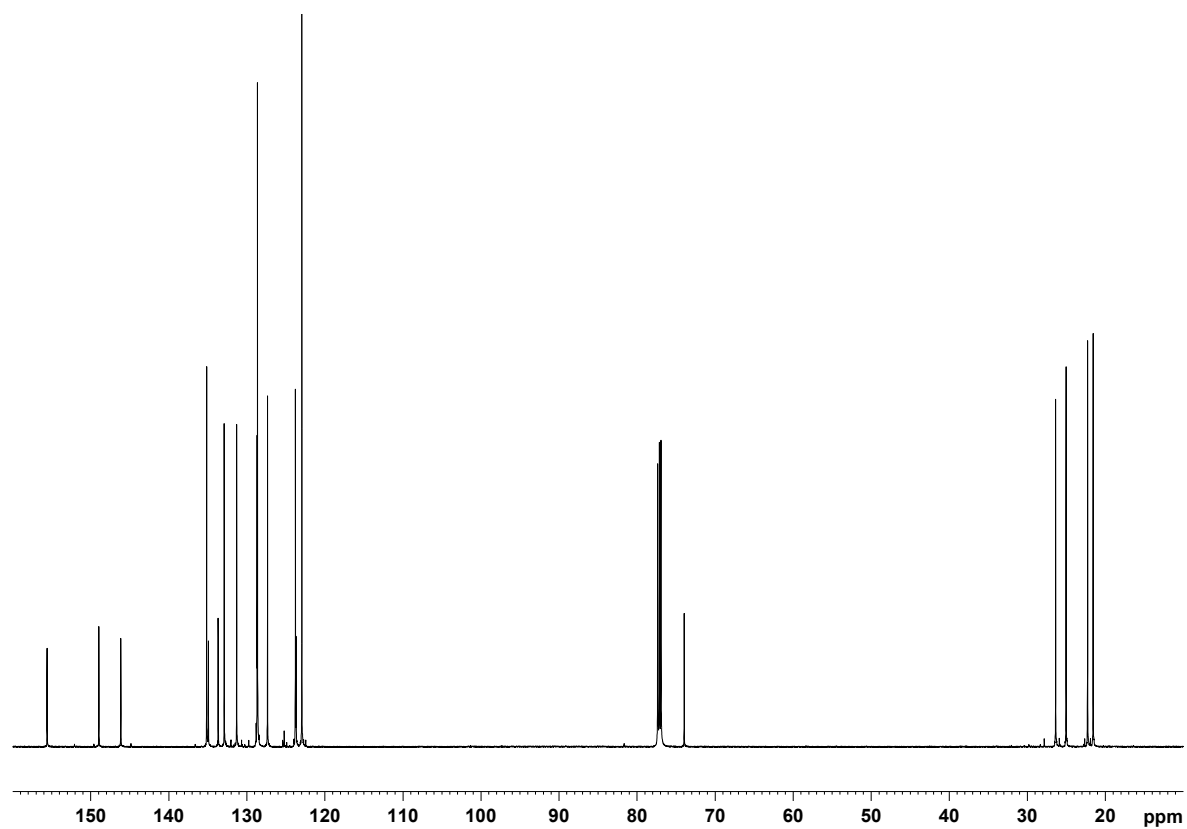
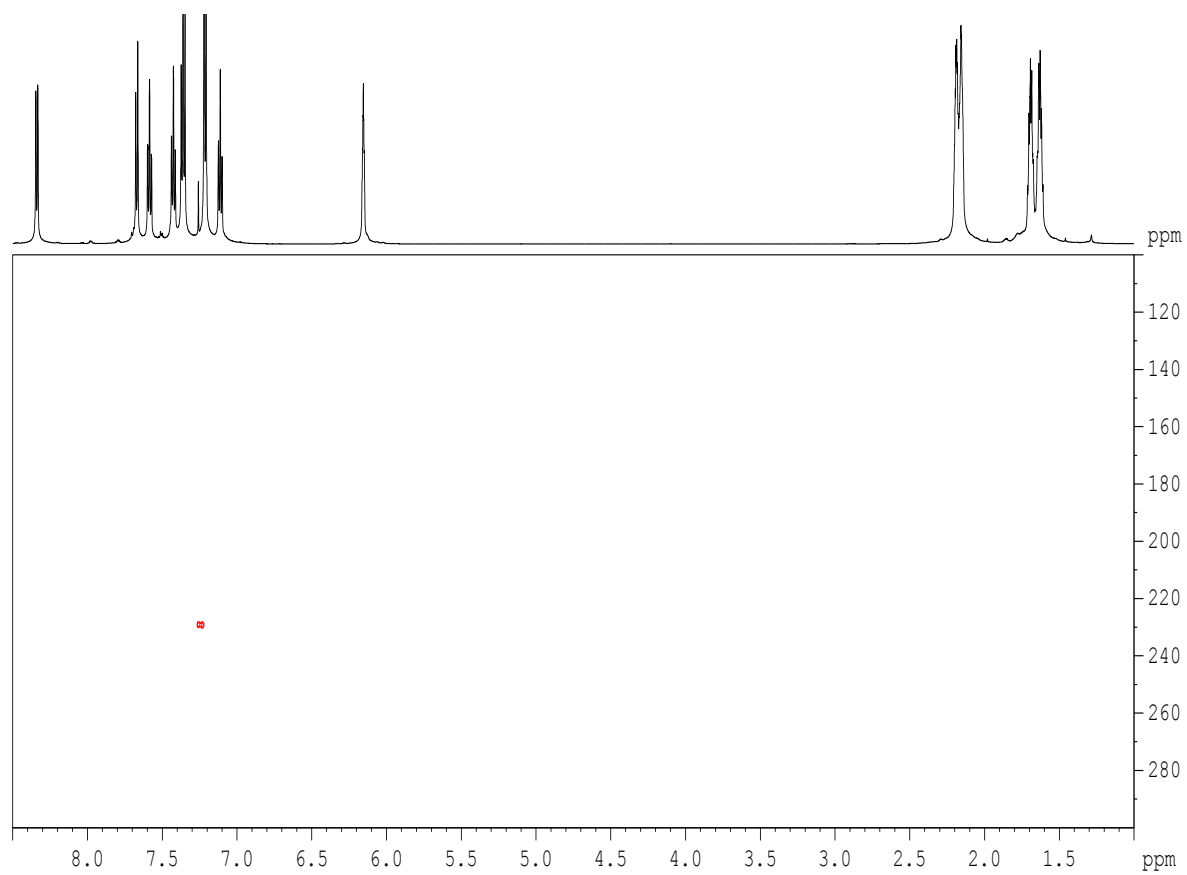
64a: ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)

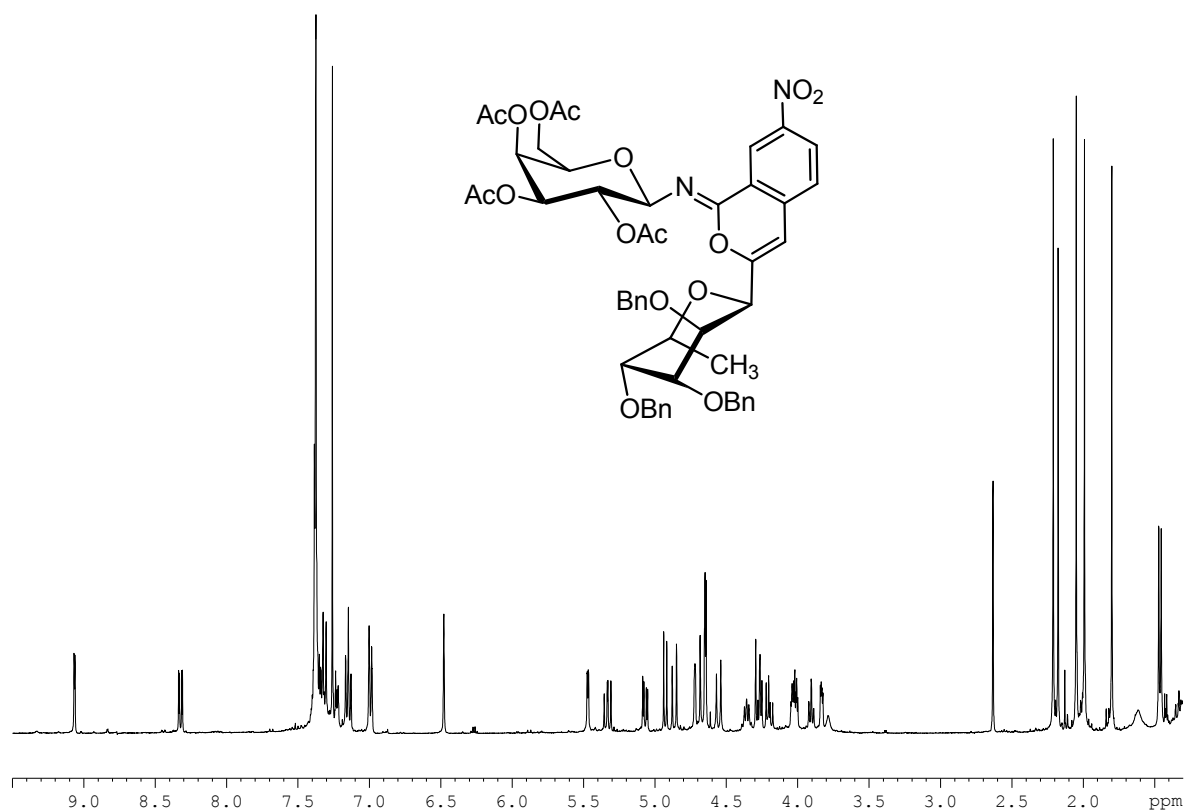
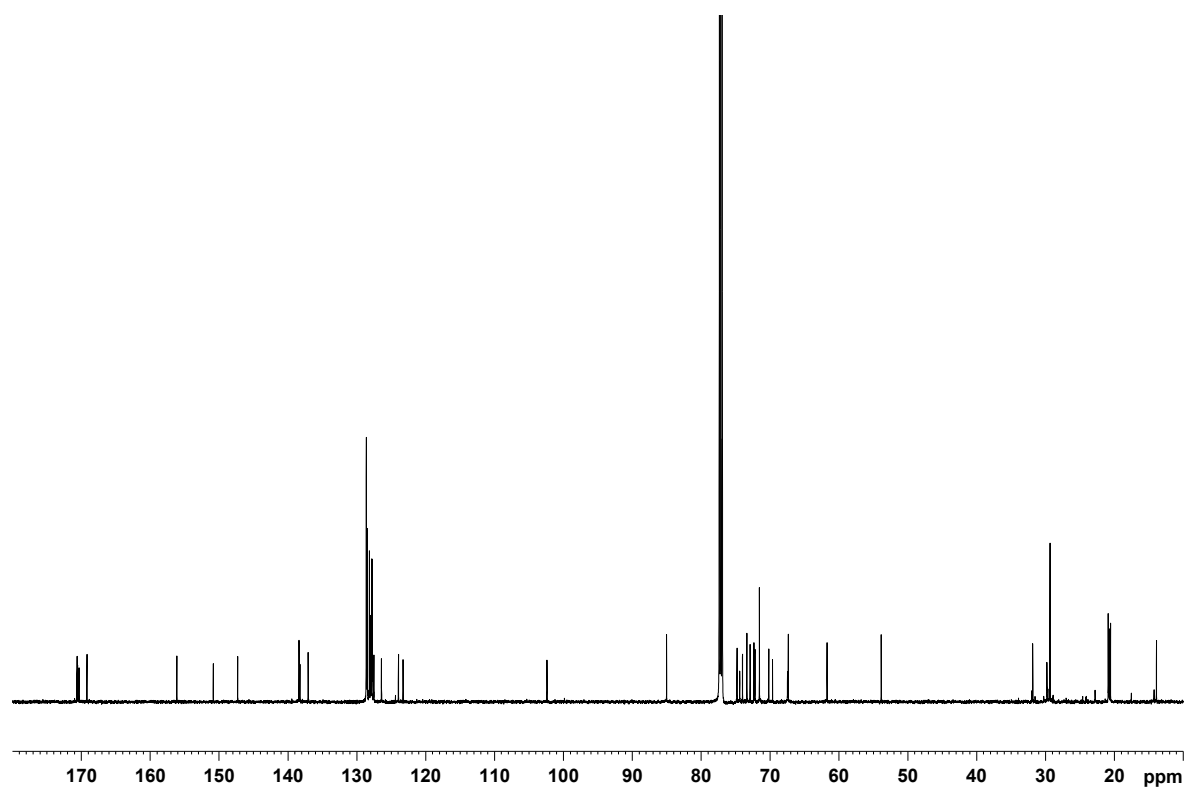


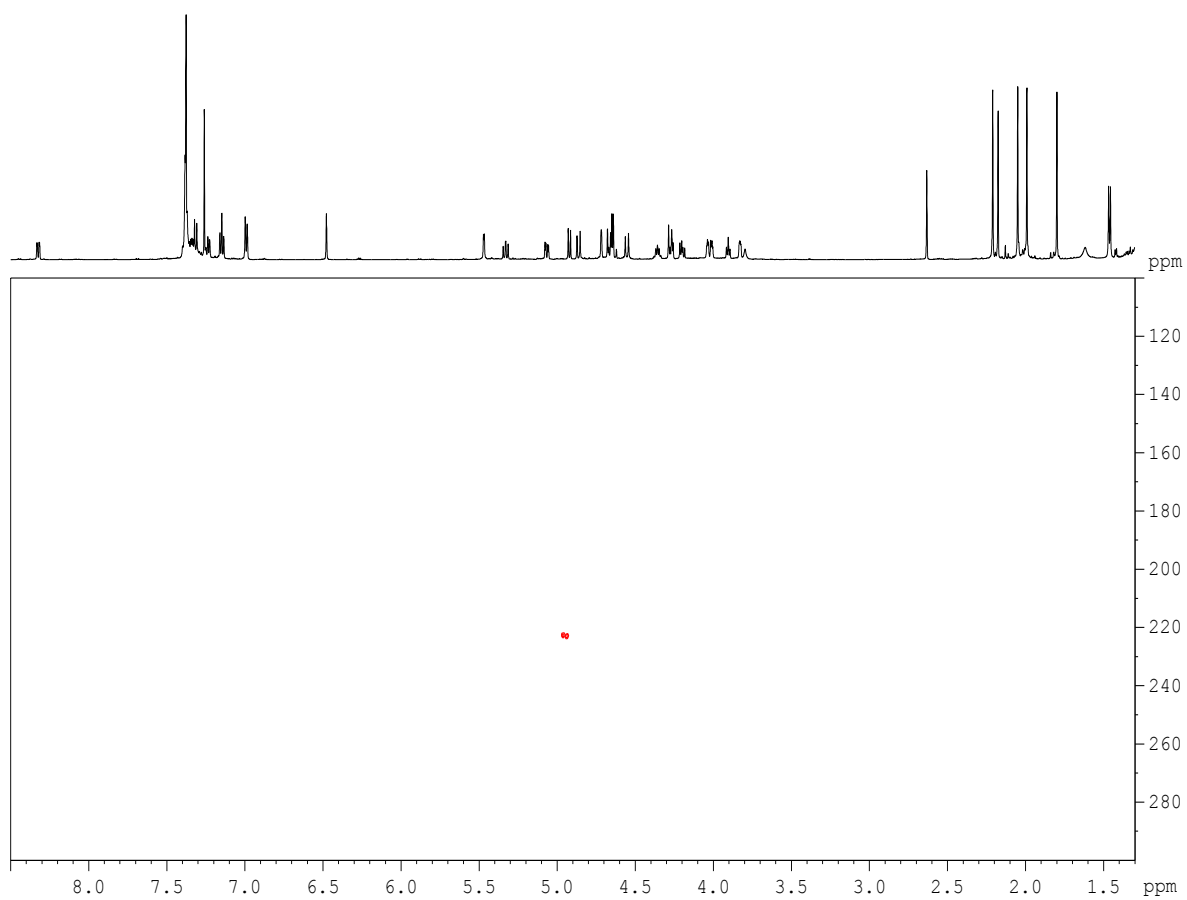
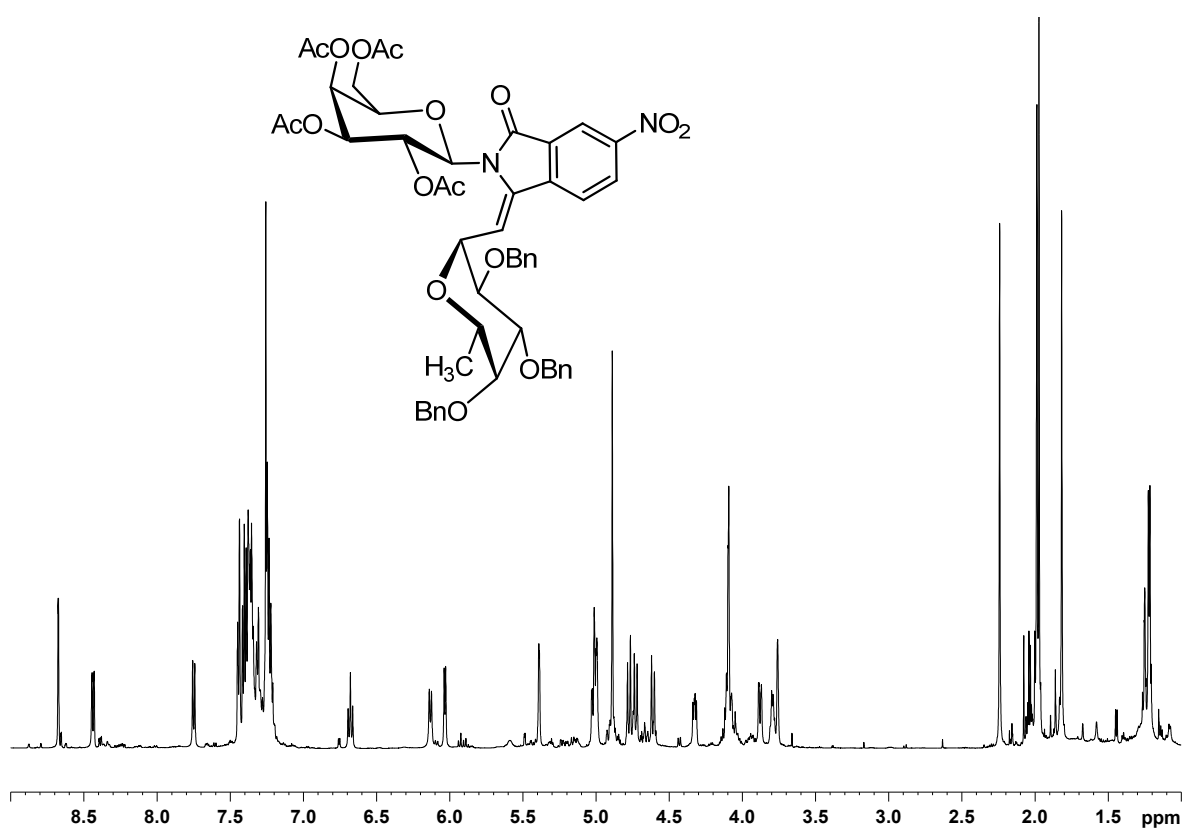
64a: $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)**64a:** $^{15}\text{N-HMBC}$ (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 2.5\text{ Hz}$)

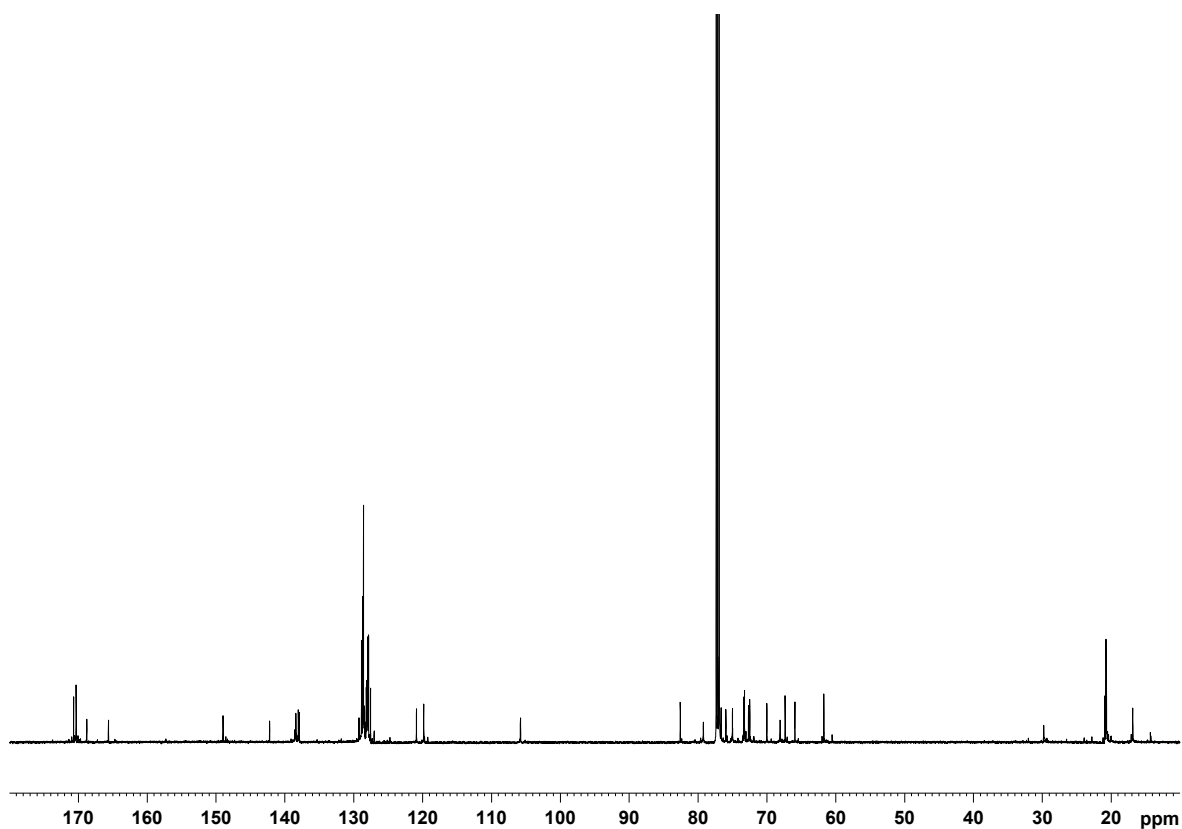
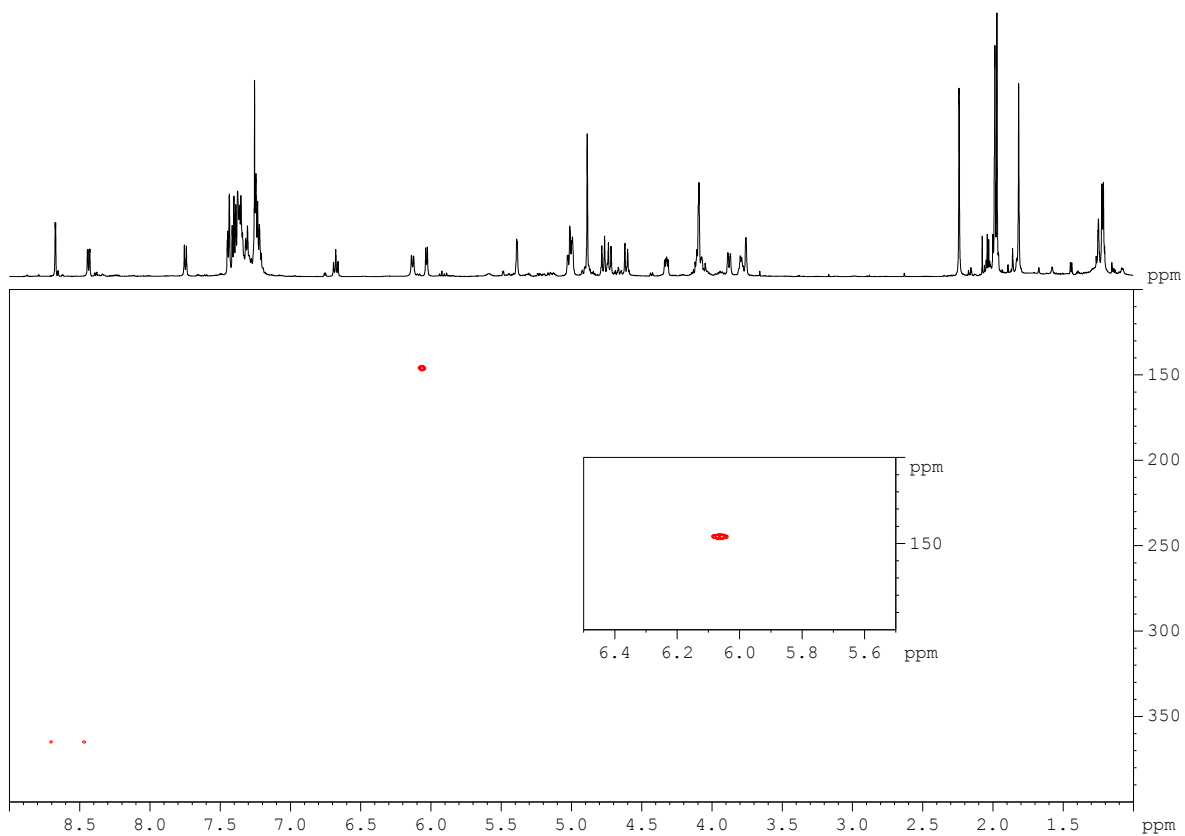
65a: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)**65a:** $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

65a: ^{15}N -HMBC (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0\text{Hz}$)**65b:** ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)

65b: ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3)**65b:** ^{15}N -HMBC (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 5.0\text{Hz}$)

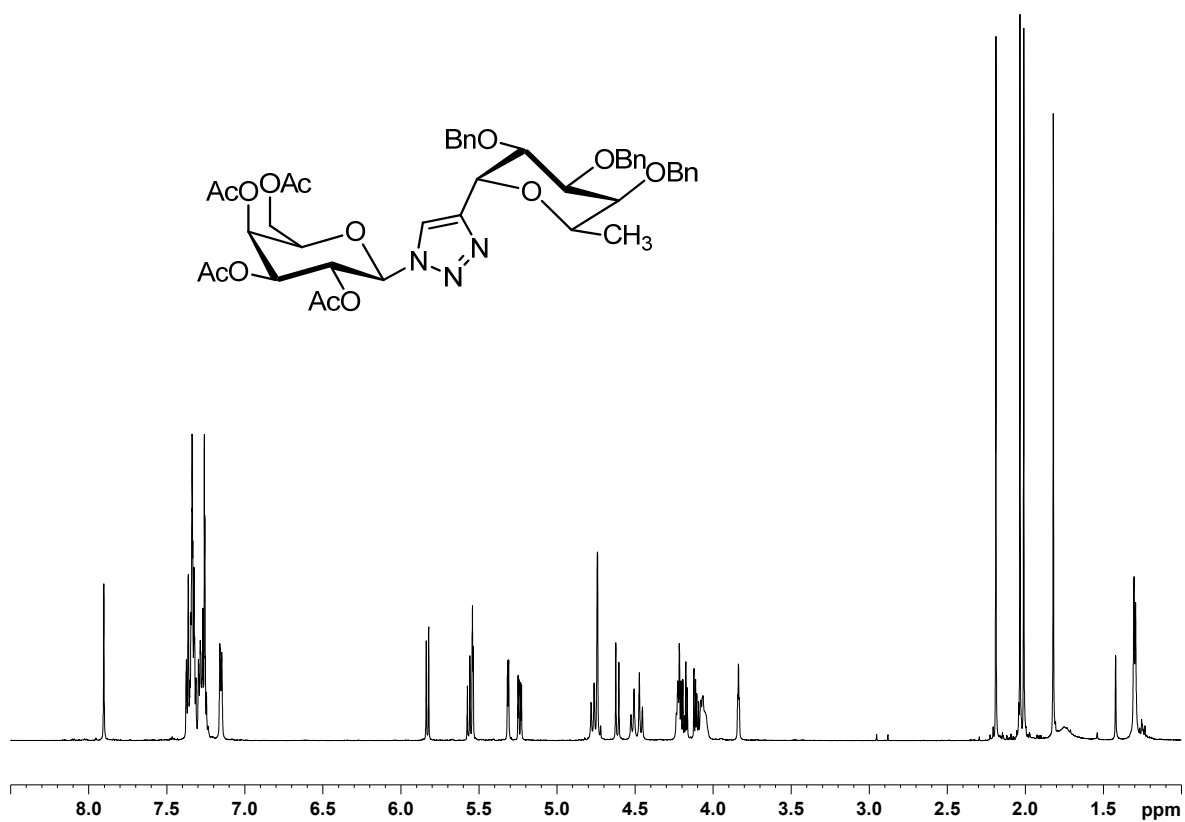
66: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)**66:** $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

66: ^{15}N -HMBC (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 10.0\text{Hz}$)**67a:** ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)

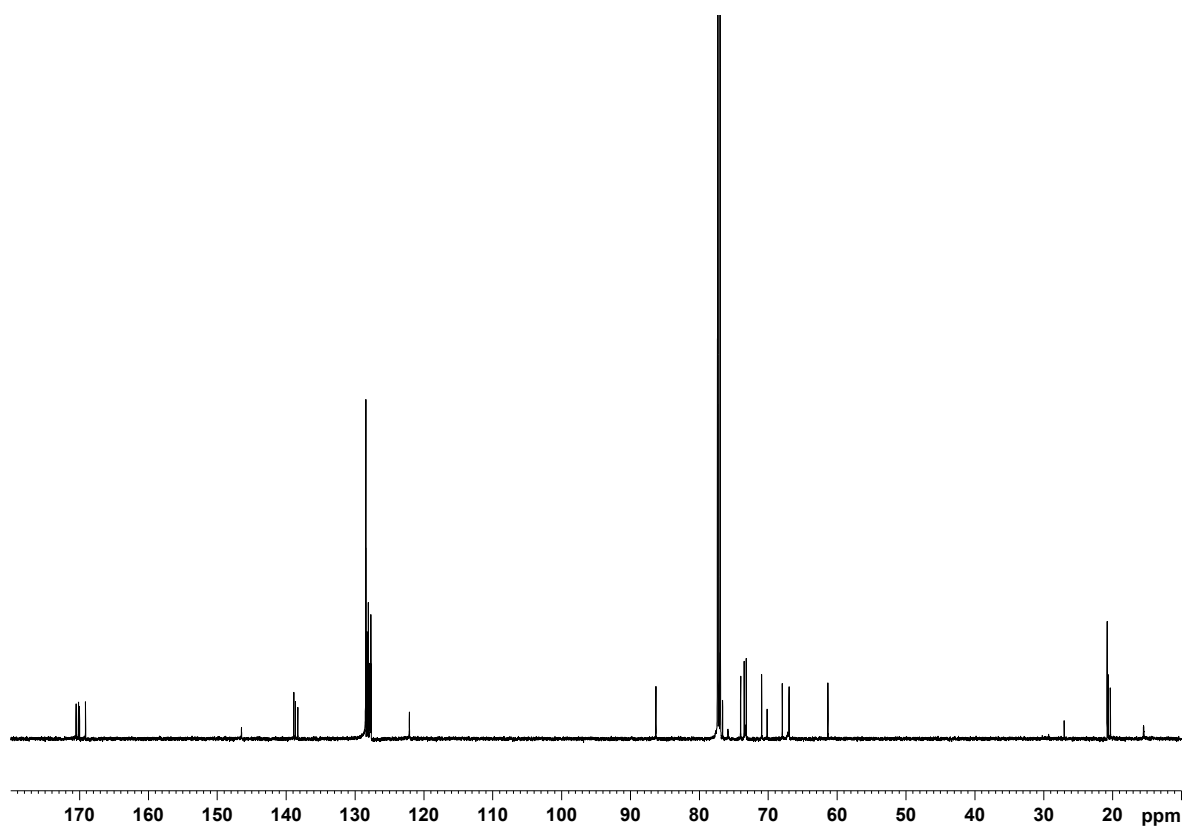
67a: $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)**67a:** $^{15}\text{N-HMBC}$ (600/61 MHz, CDCl_3 , $J = 10.0\text{Hz}$)

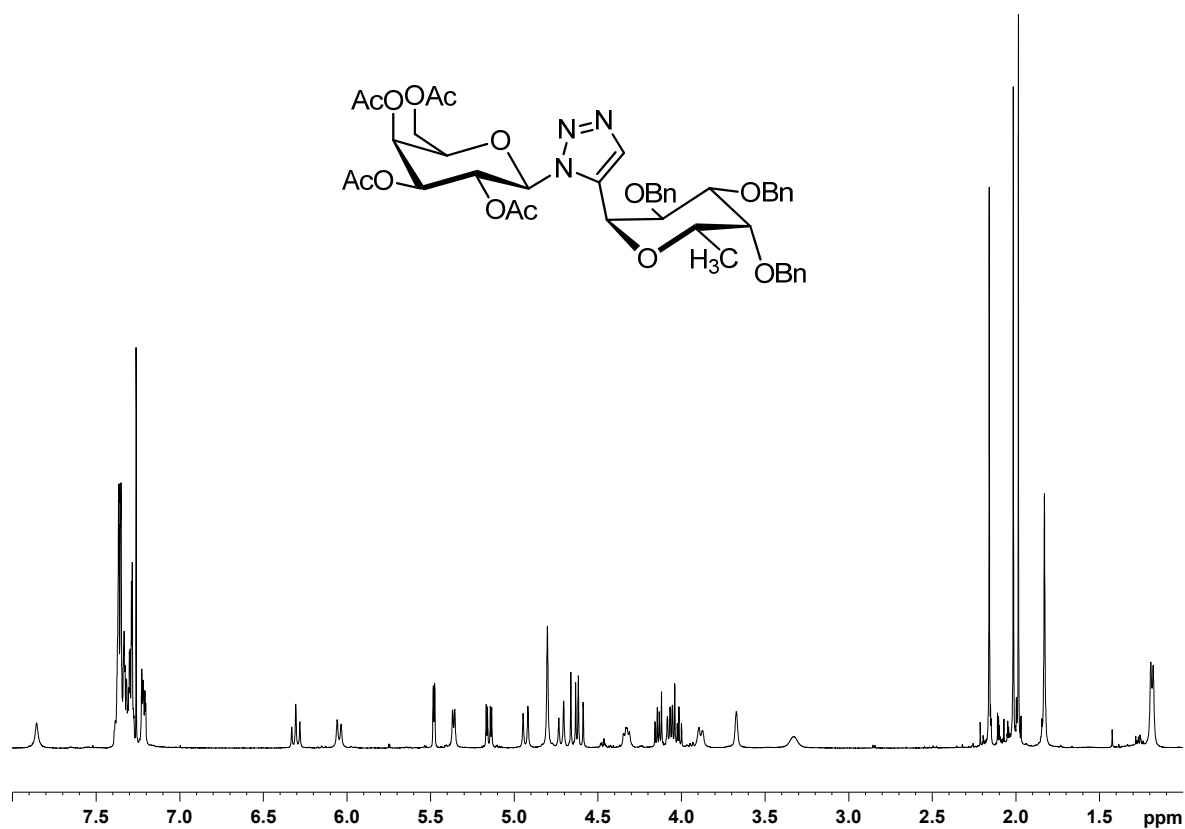
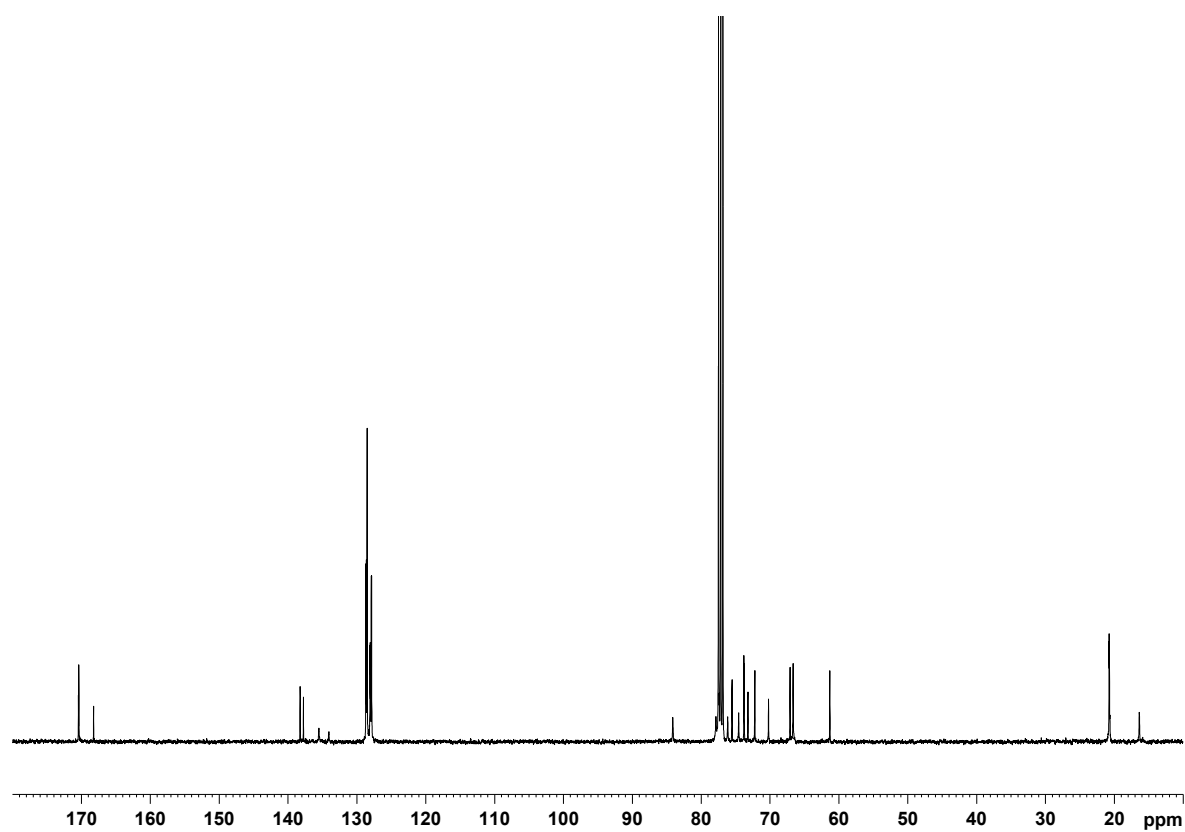
A.1.2 Spektren zu Kapitel 3.3.4

68: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

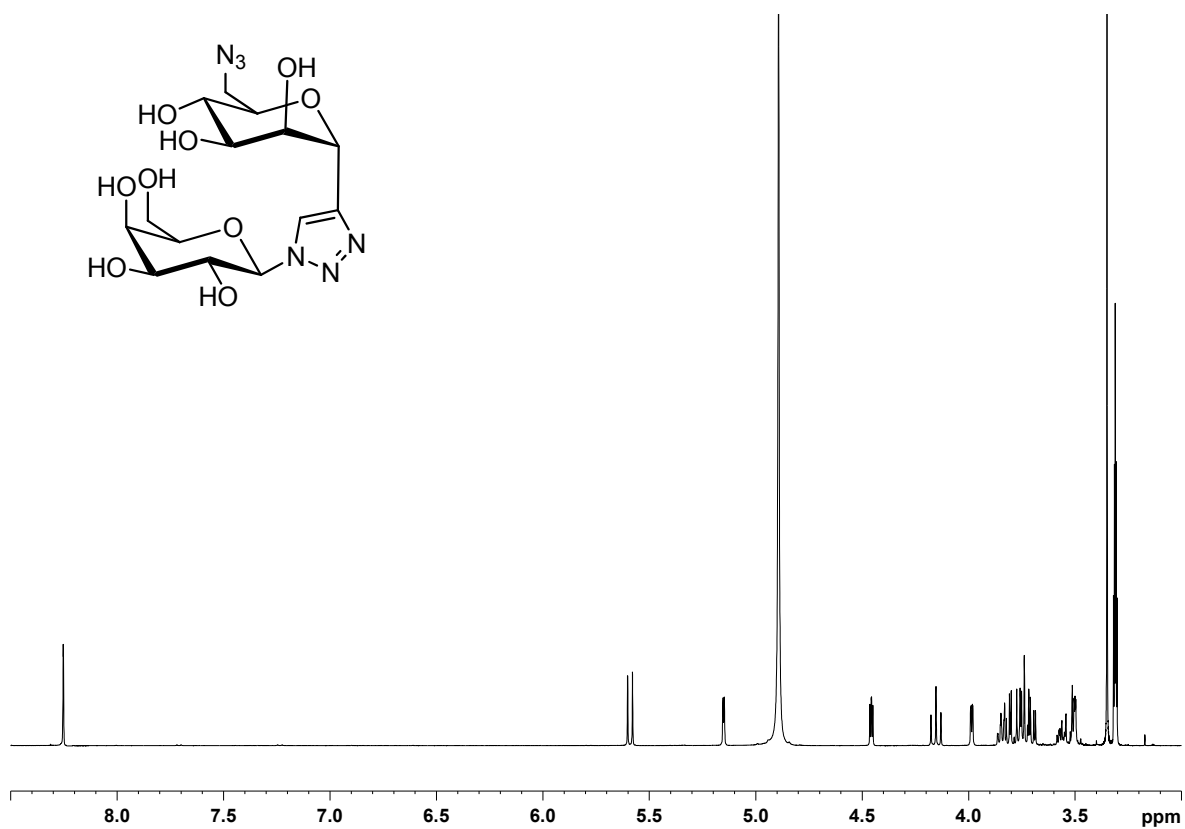


68: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)

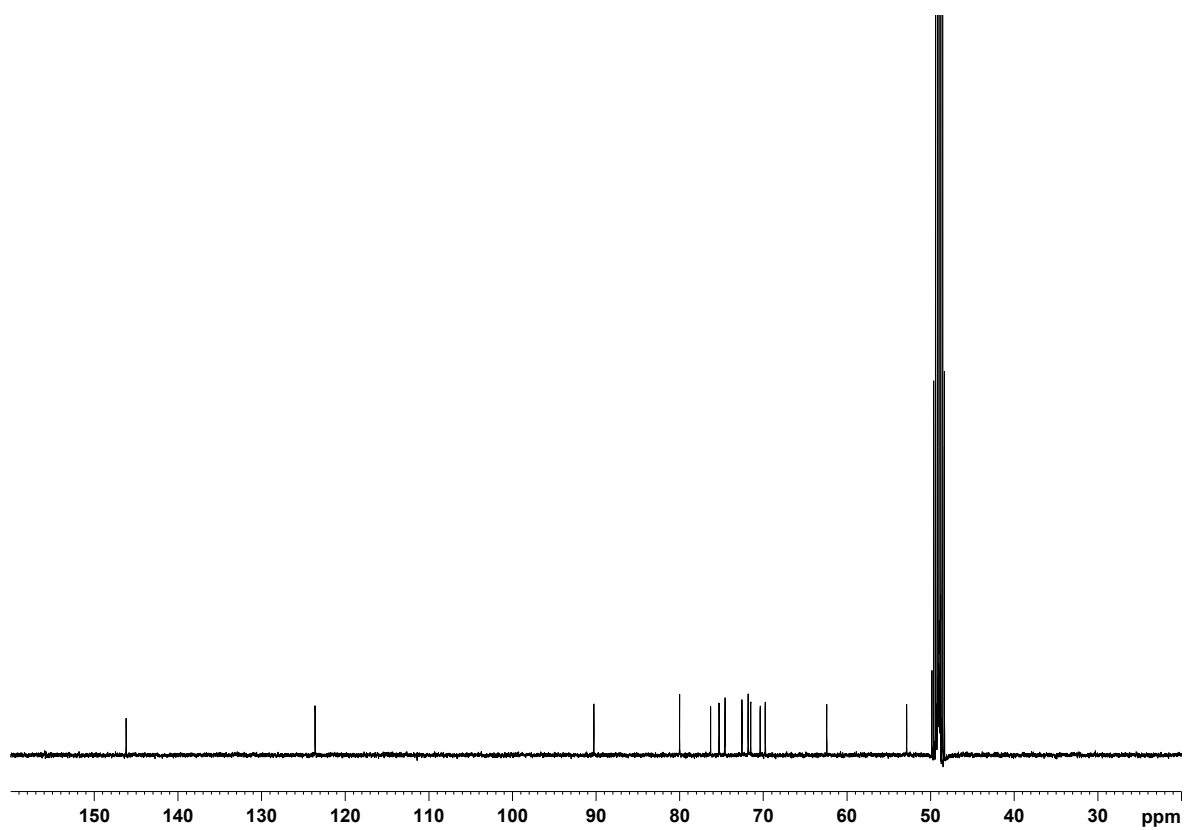


70: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)**70:** $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)

84: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4)

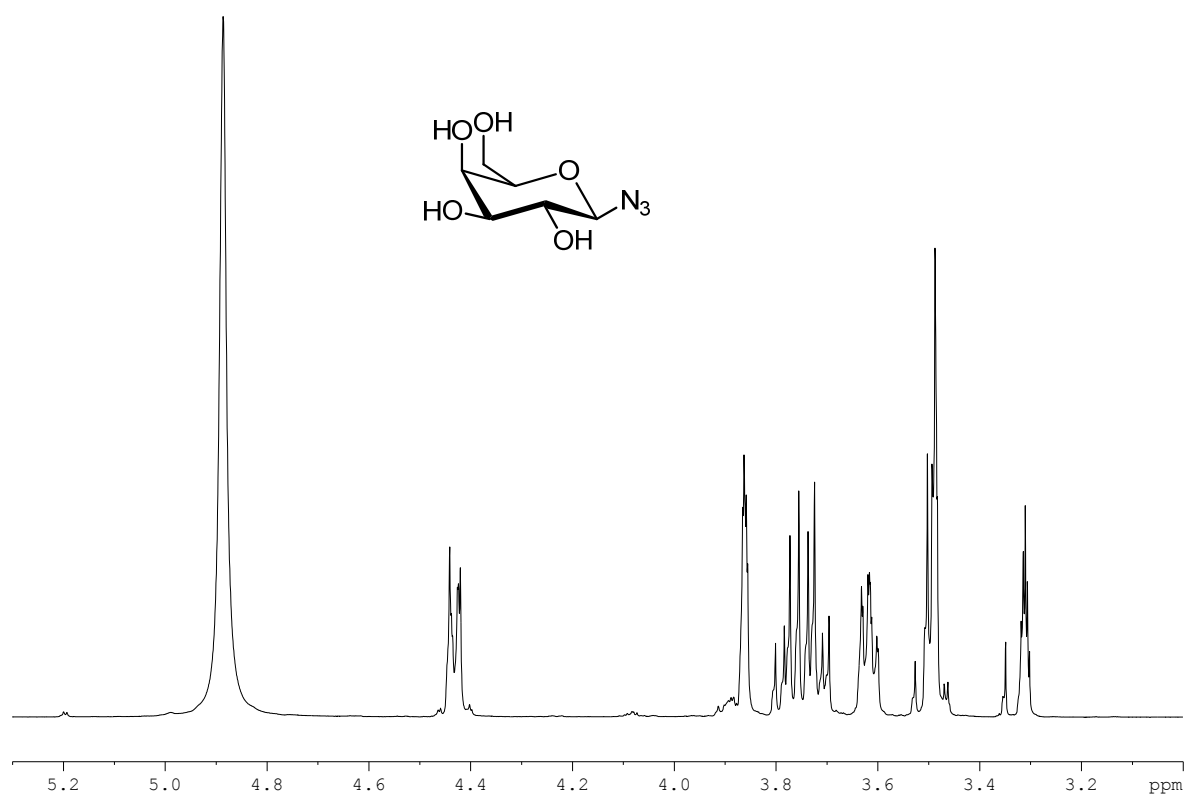


84: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, MeOH-d_4)

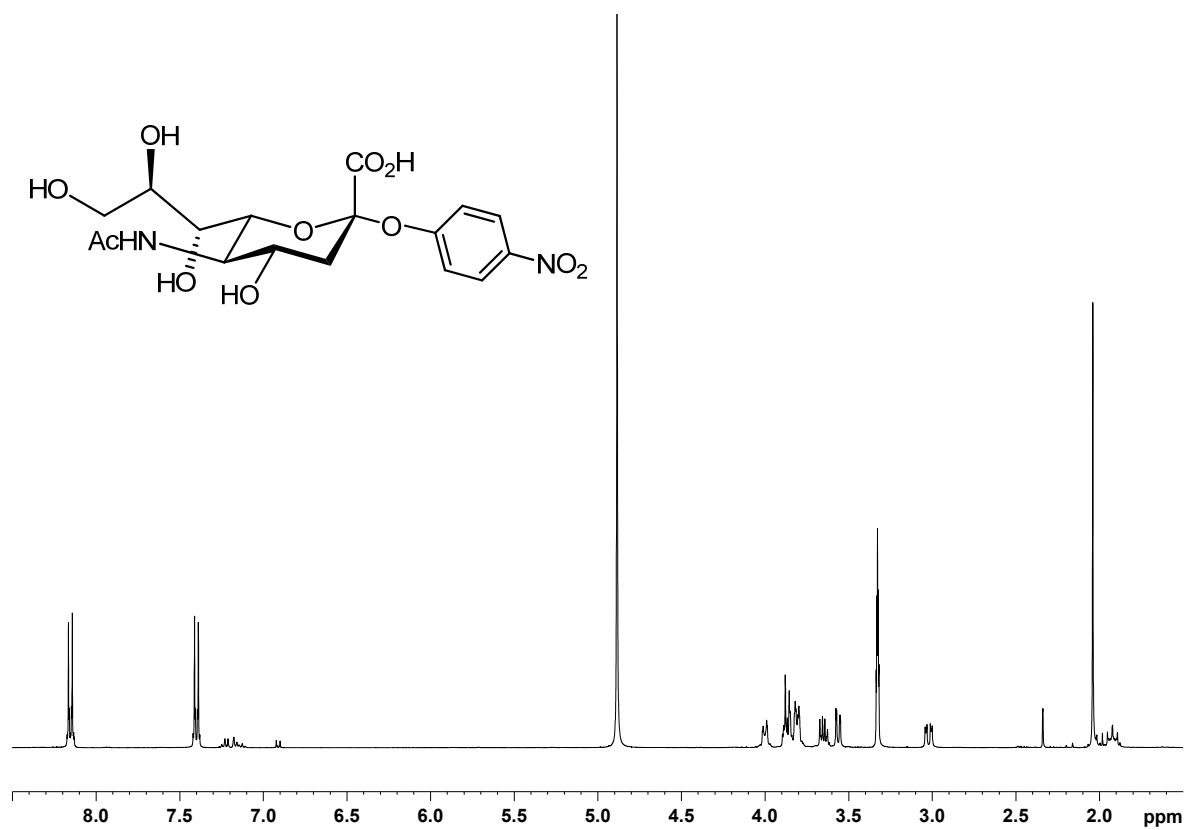


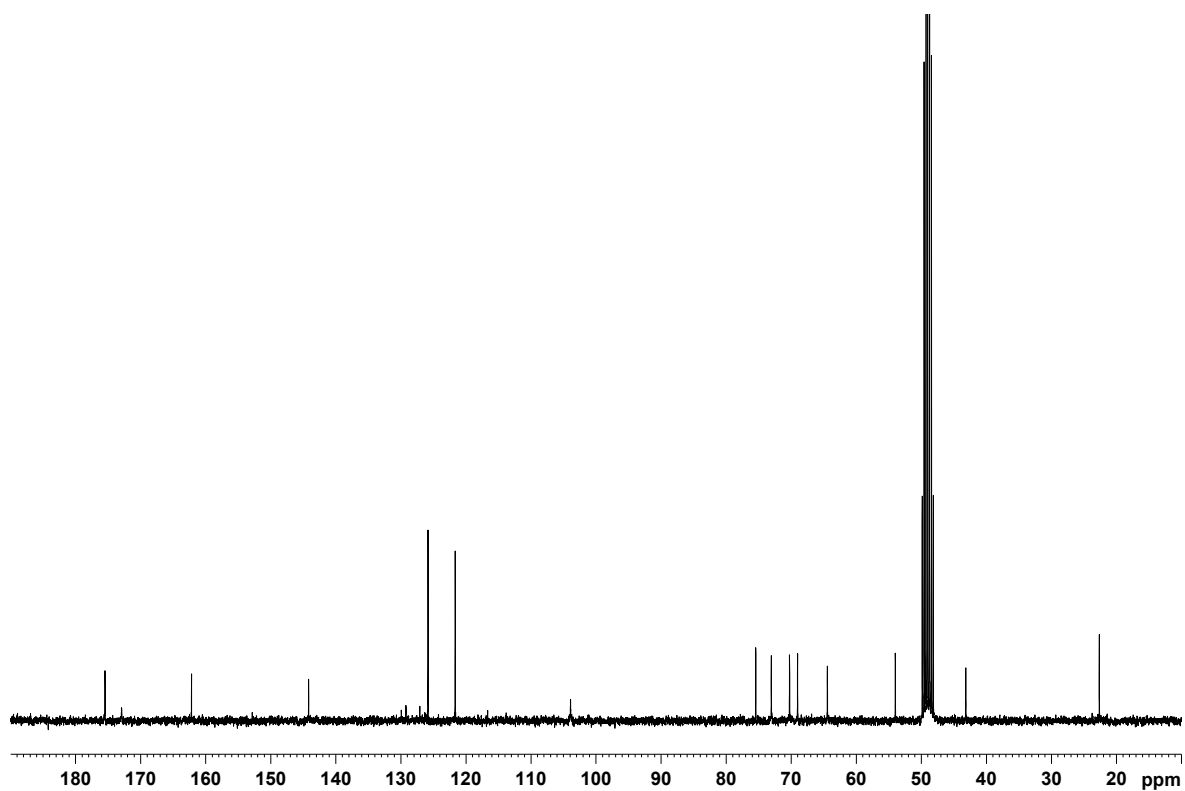
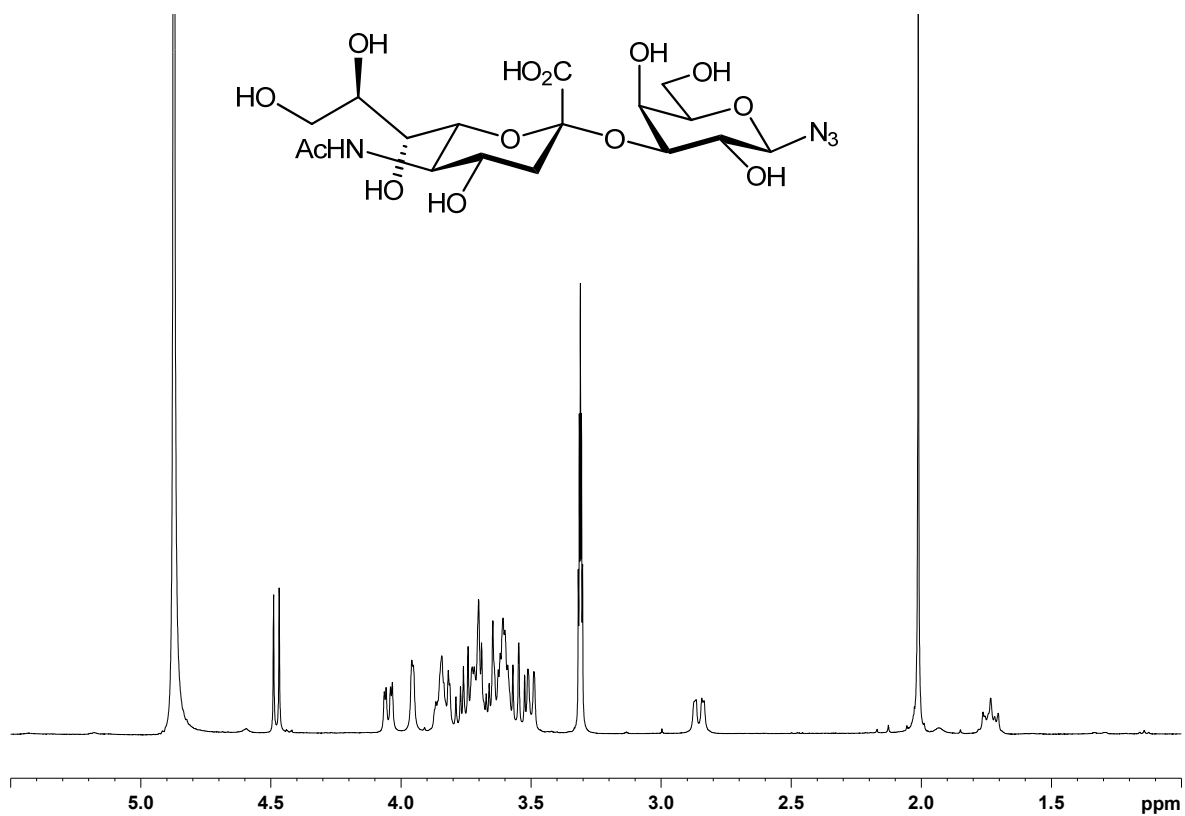
A.1.3 Spektren zu den Kapiteln 3.4 und 3.5

25: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4)

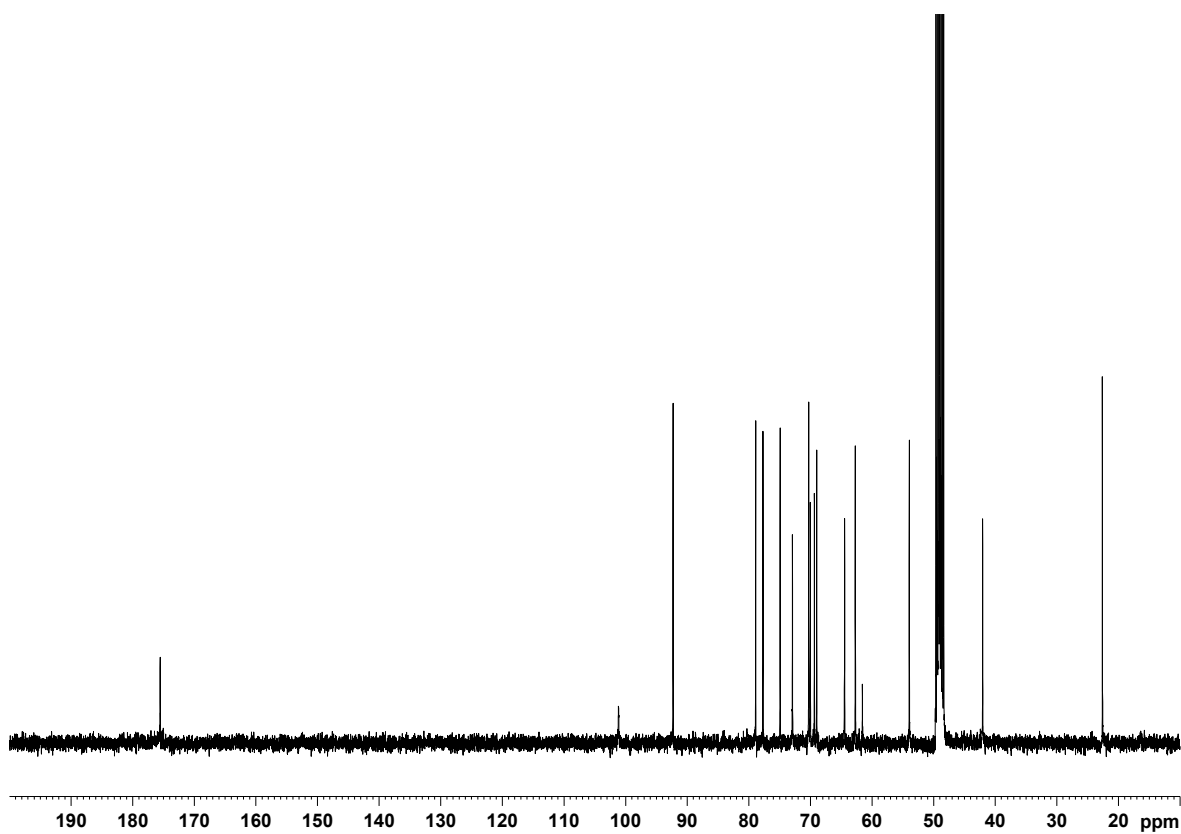


89: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4)

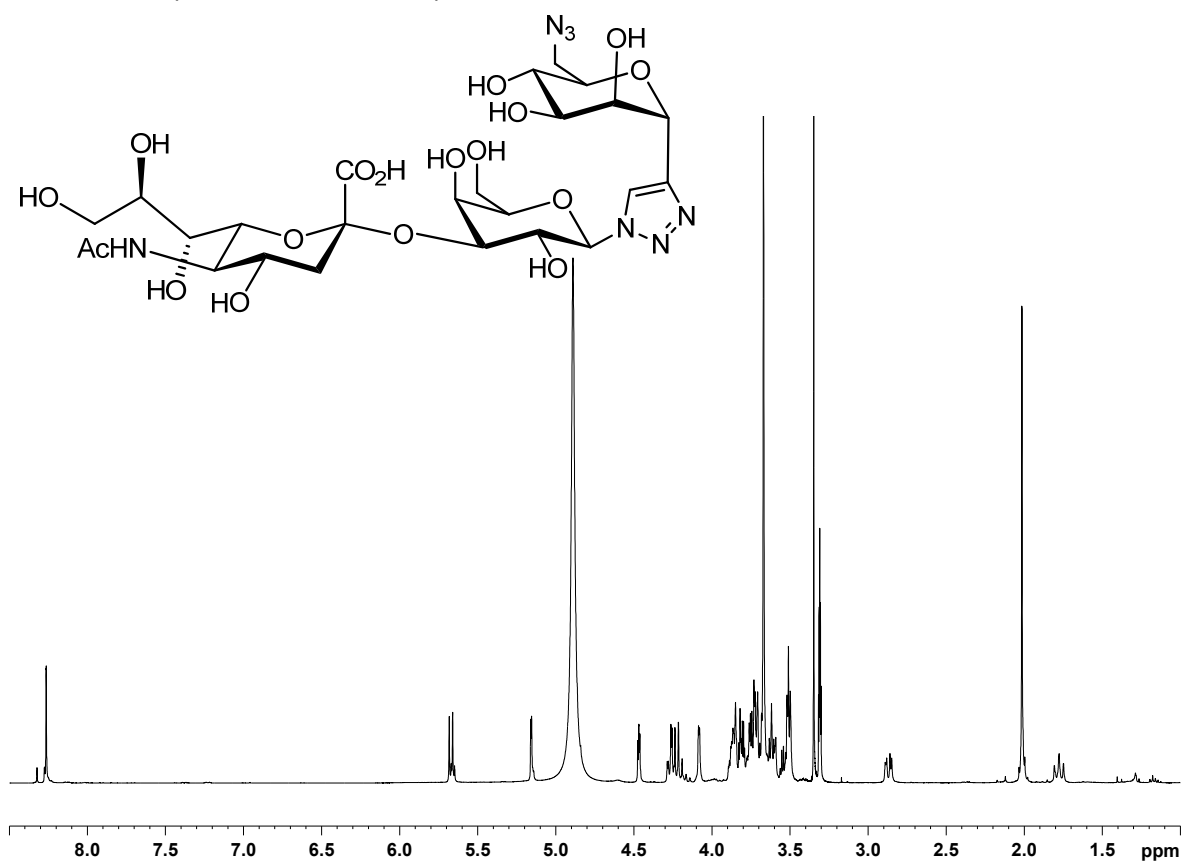


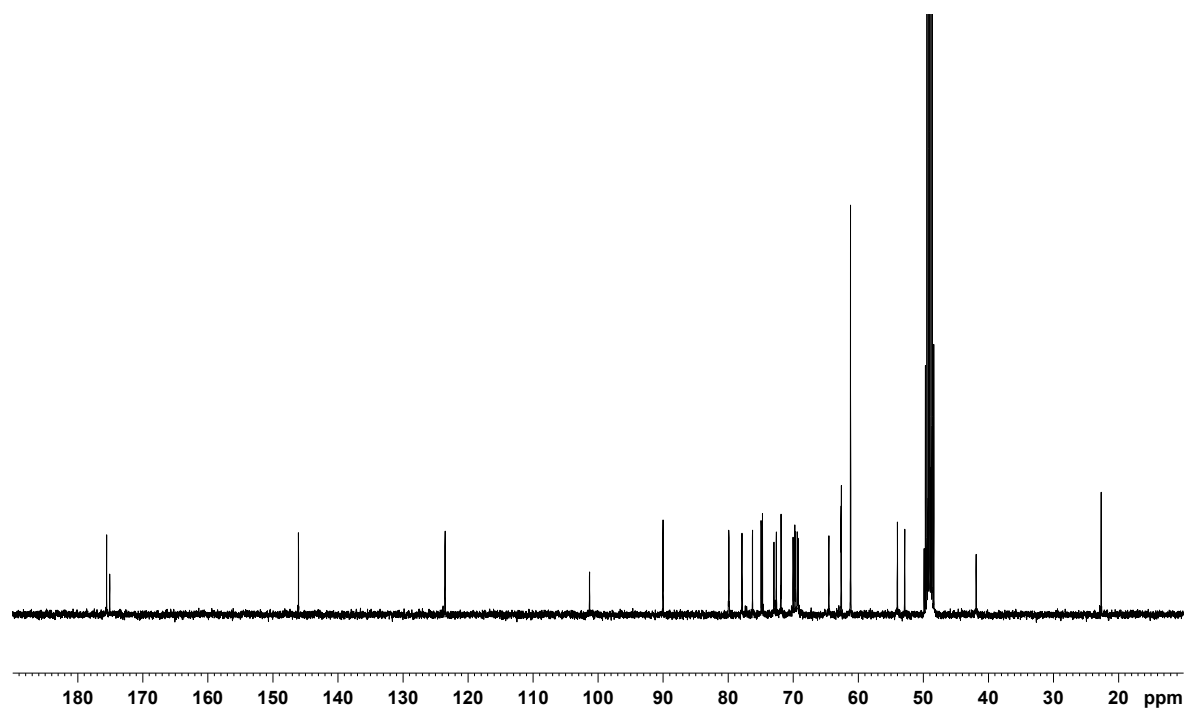
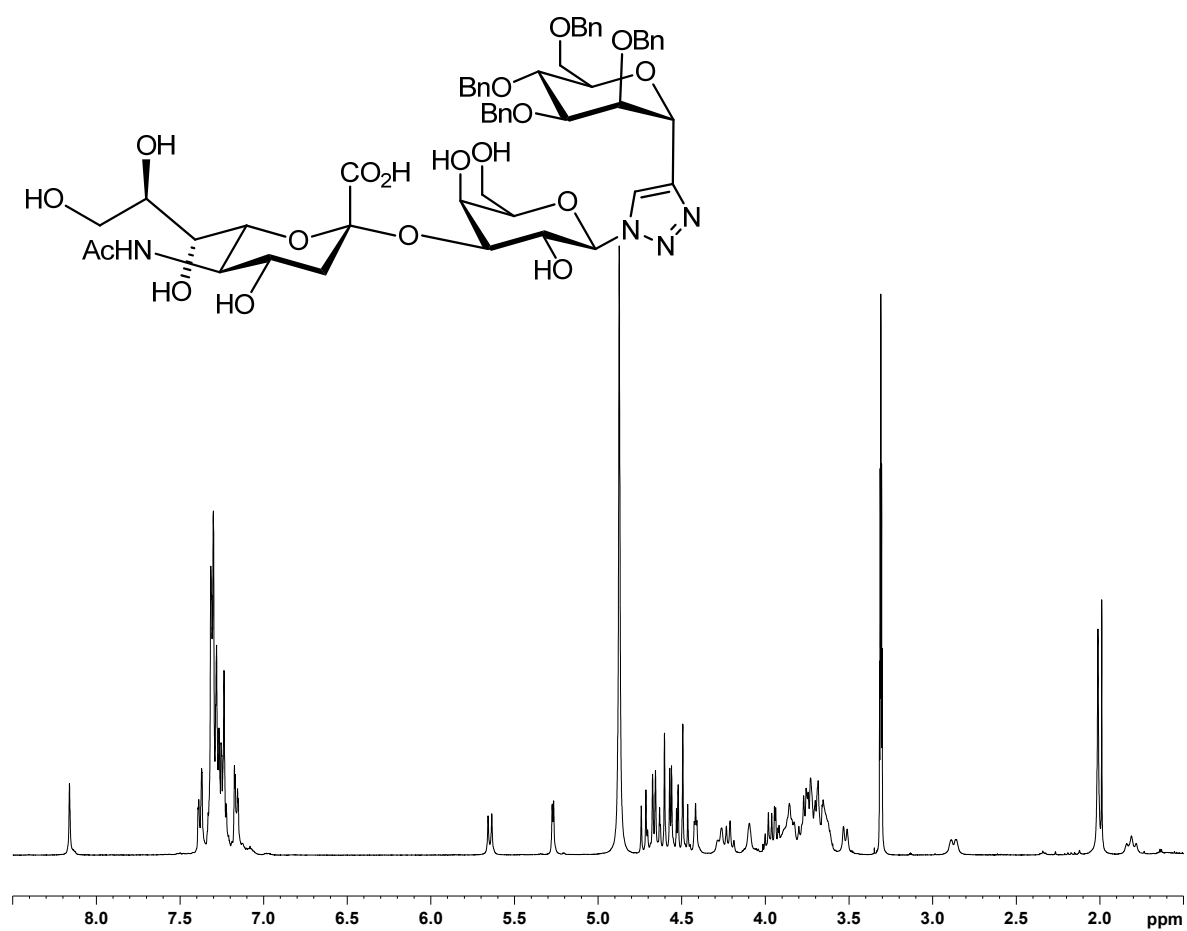
89: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOH- d_4)**90:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4)

90: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, MeOH- d_4)

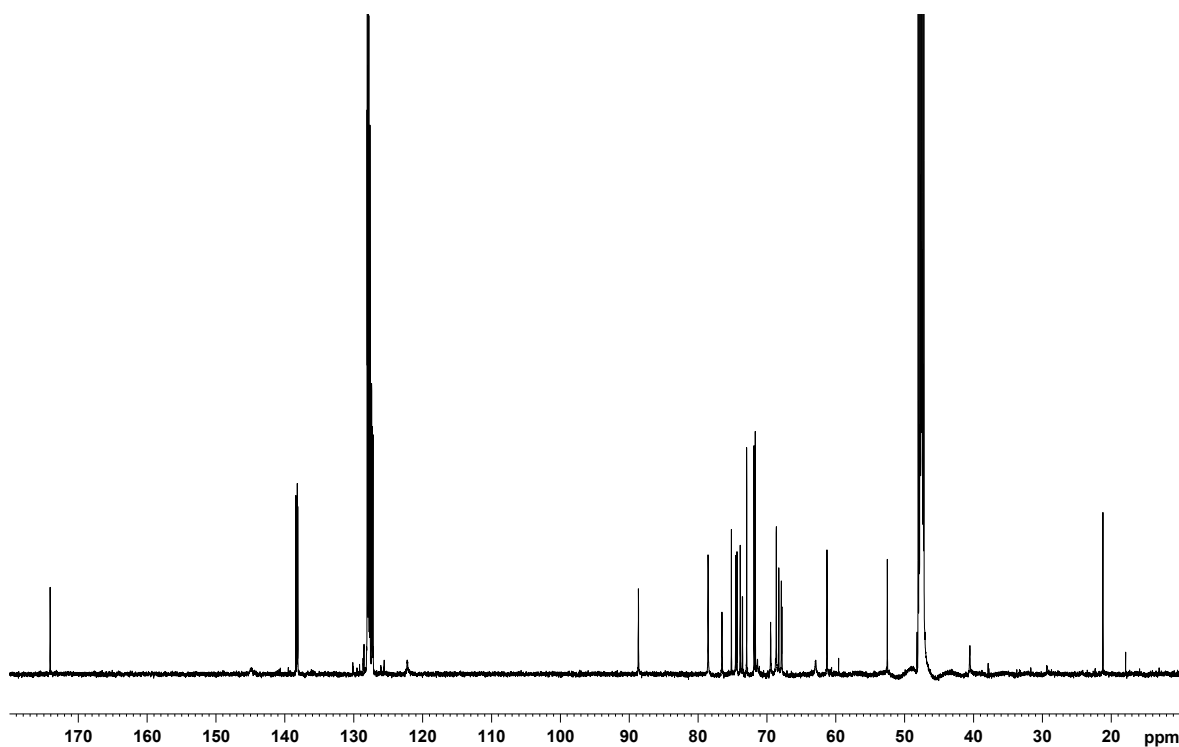


94: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4)

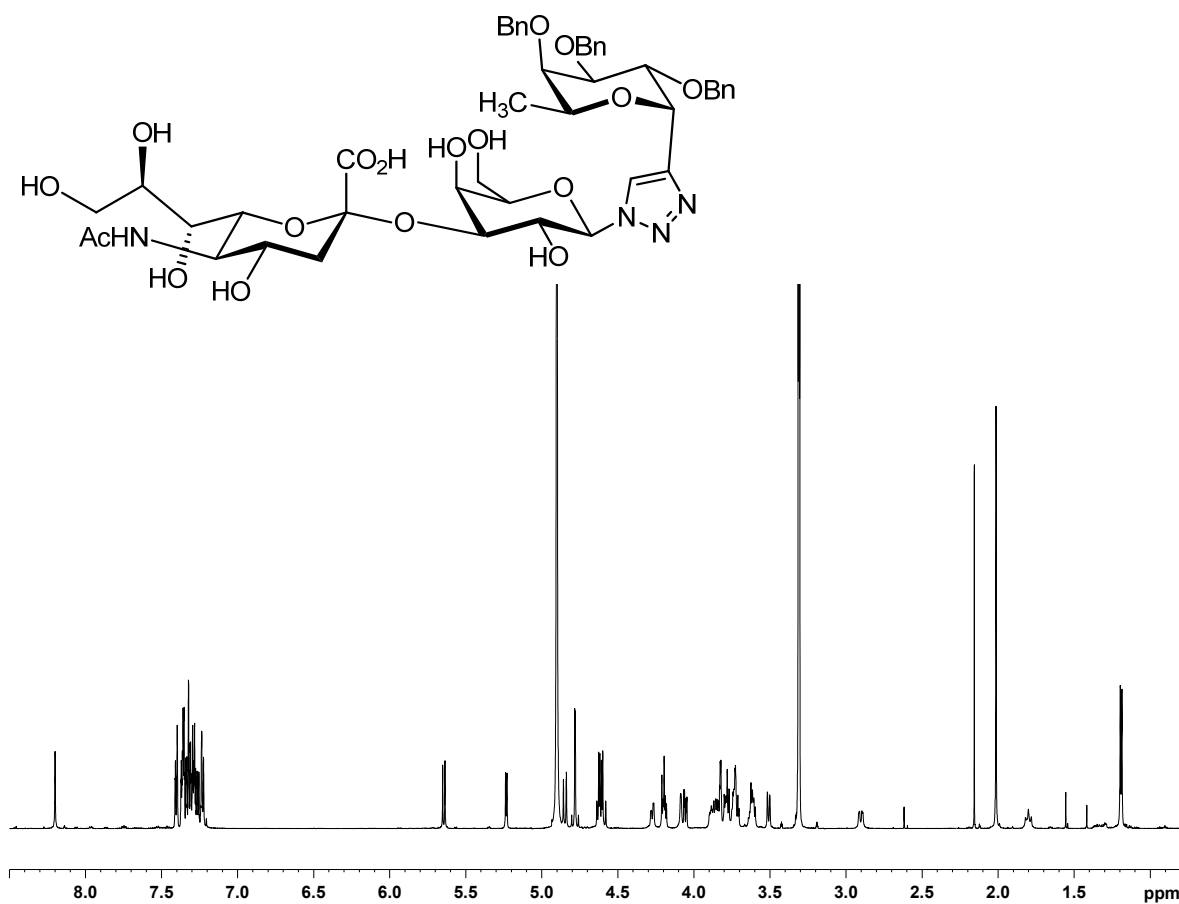


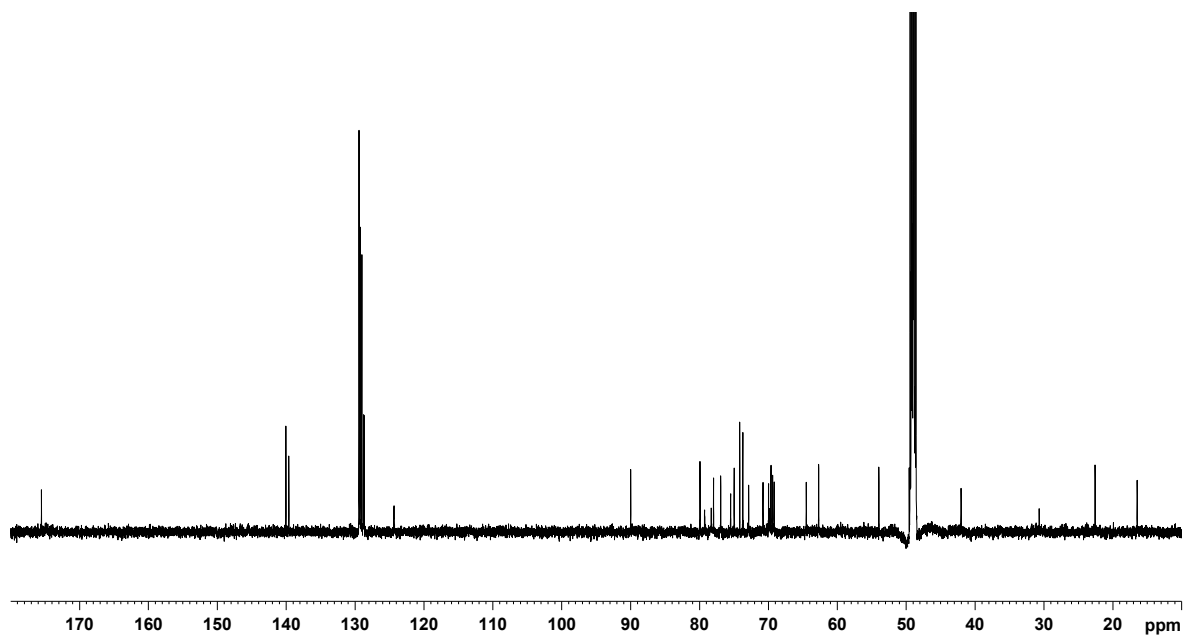
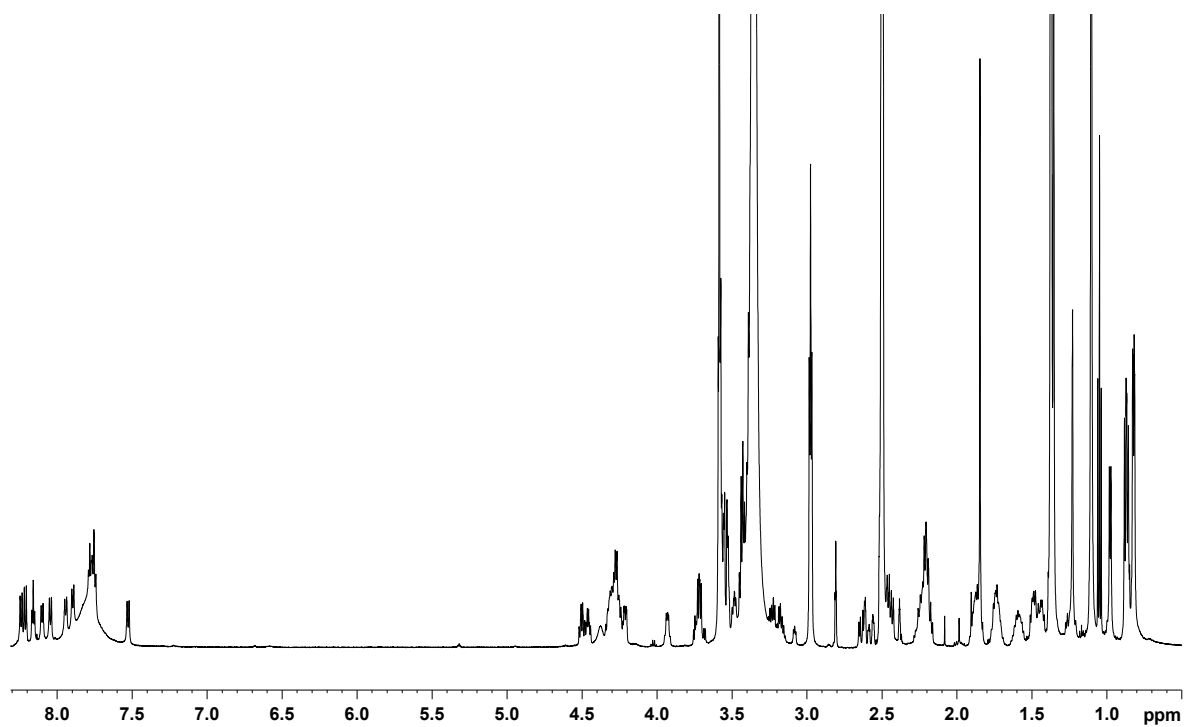
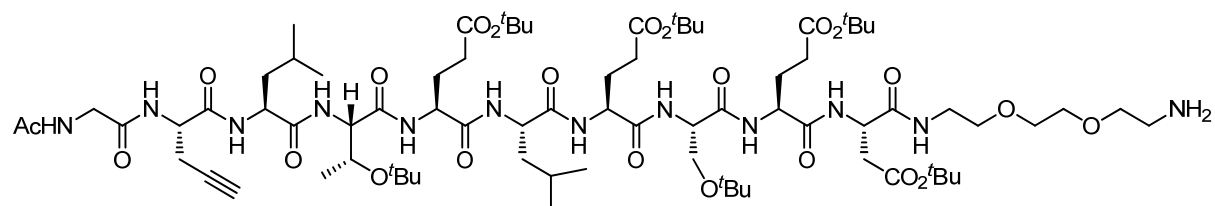
94: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, MeOH- d_4)**92:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4)

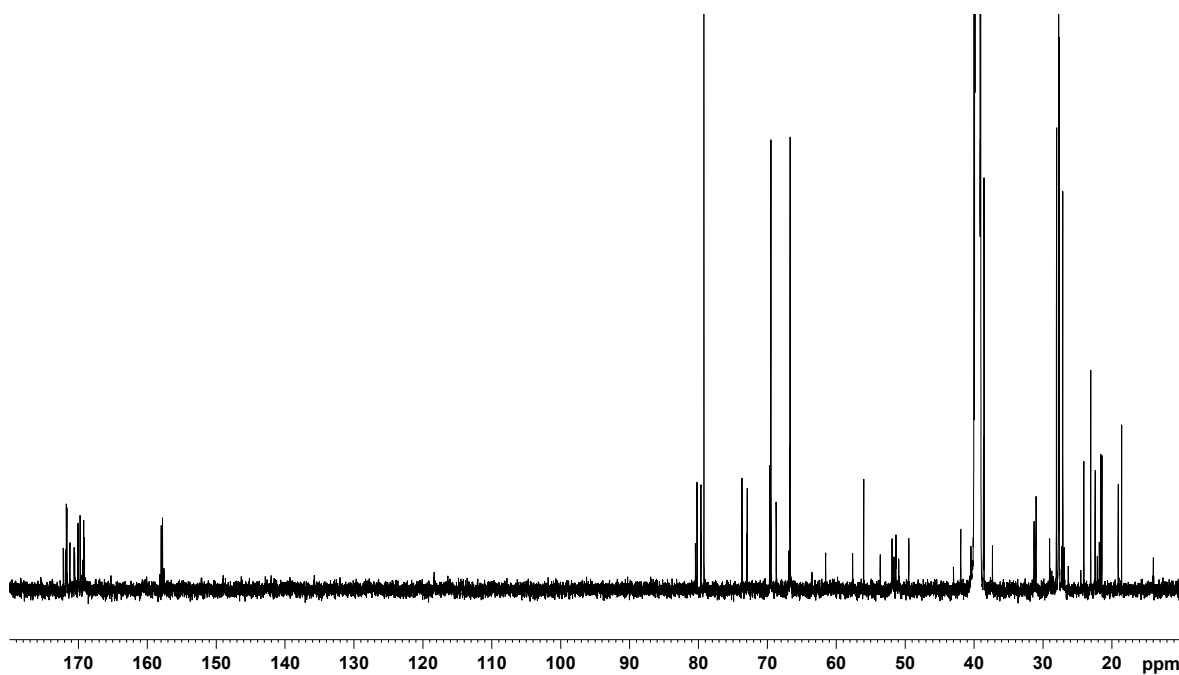
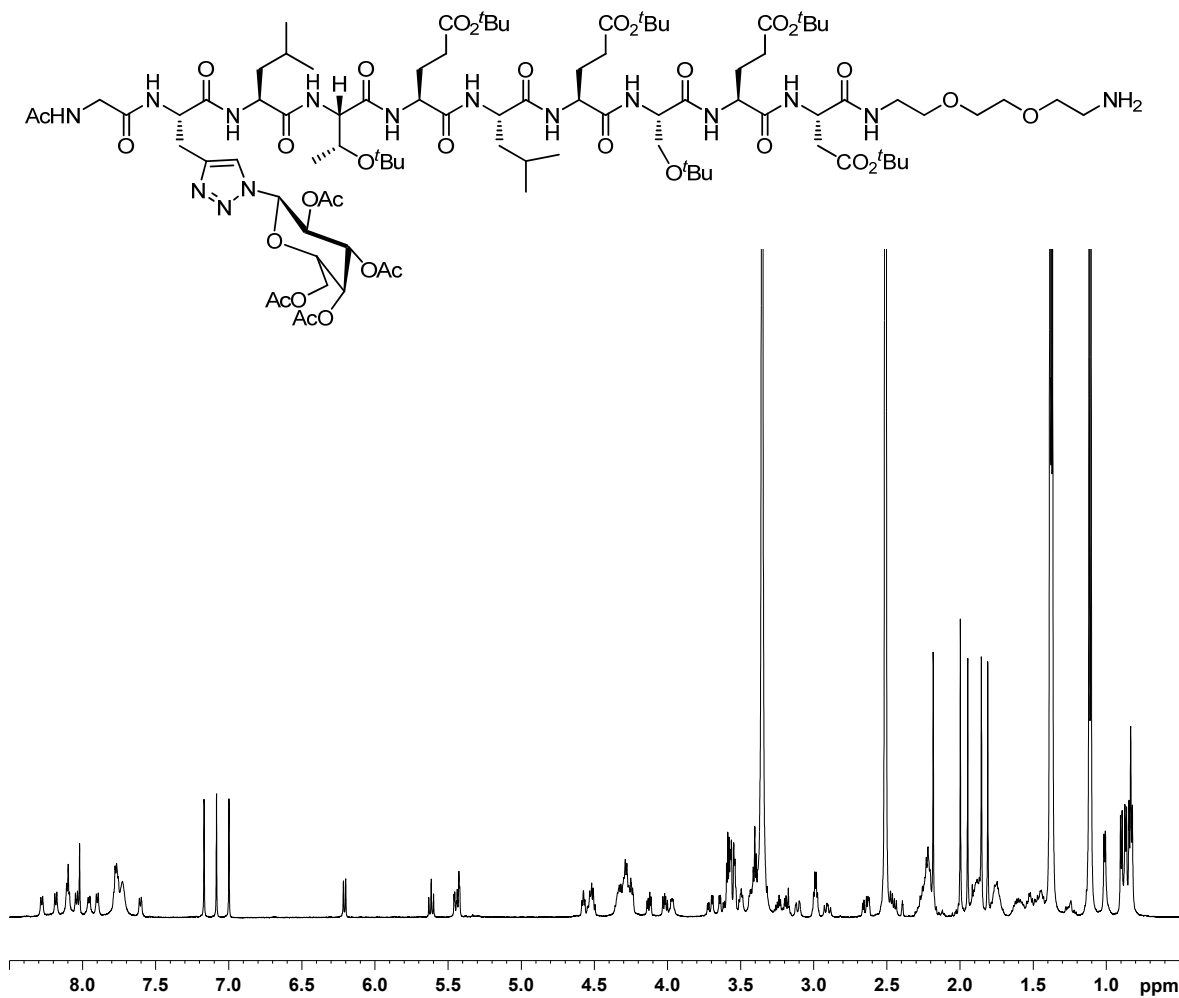
92: $^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, MeOH- d_4)

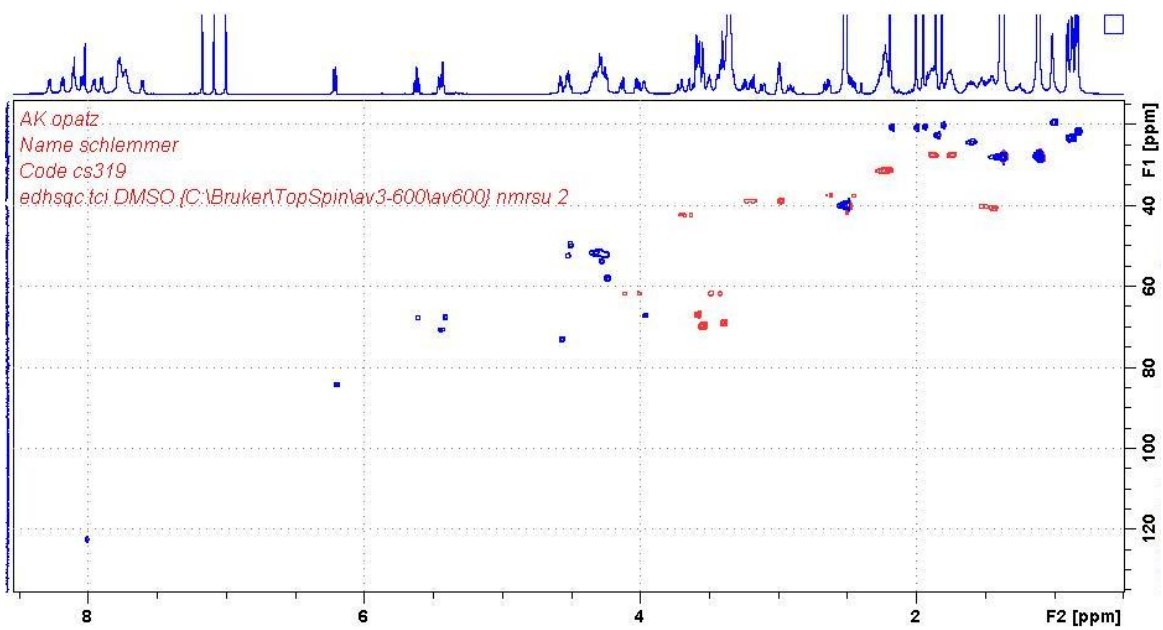


105: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4)



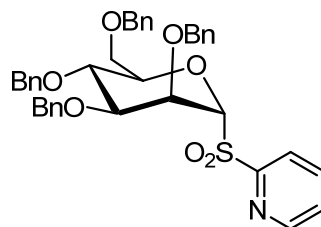
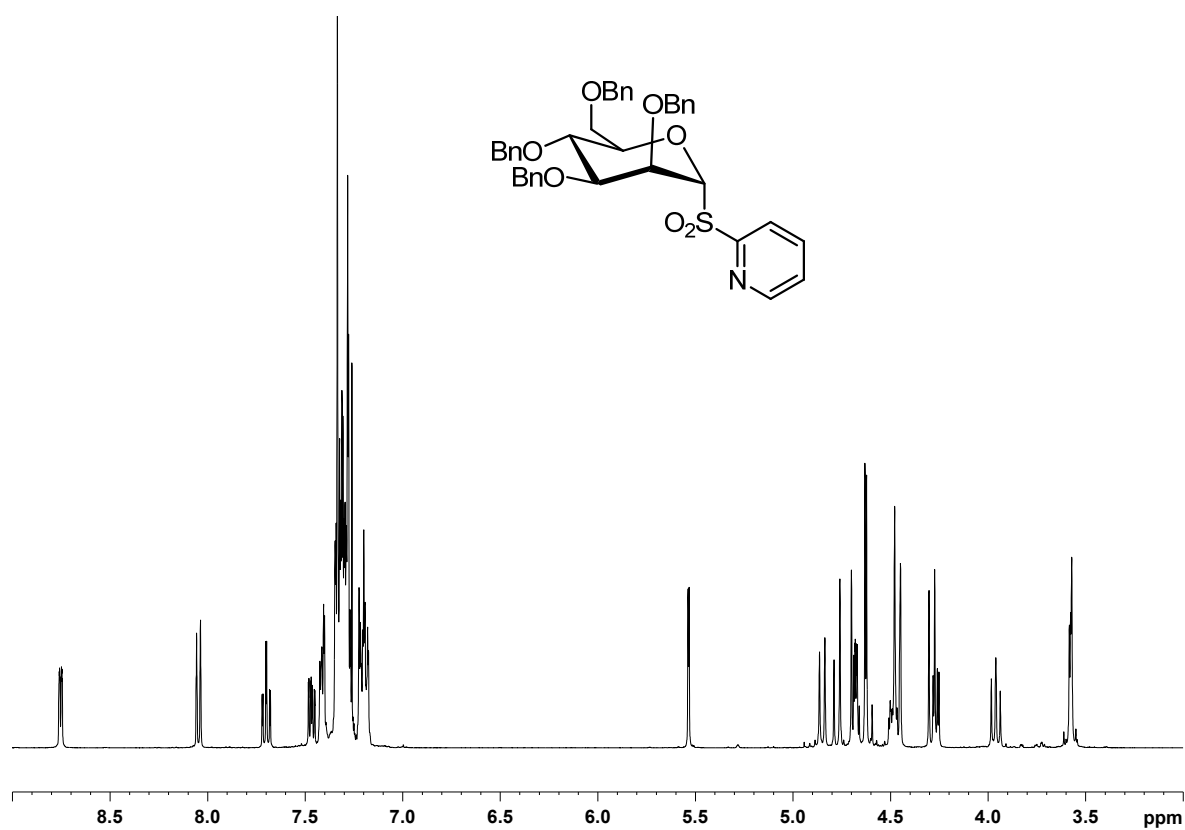
105: $^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, MeOH-d_4)**95:** $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6)

95: $^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, DMSO- d_6)96: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6)

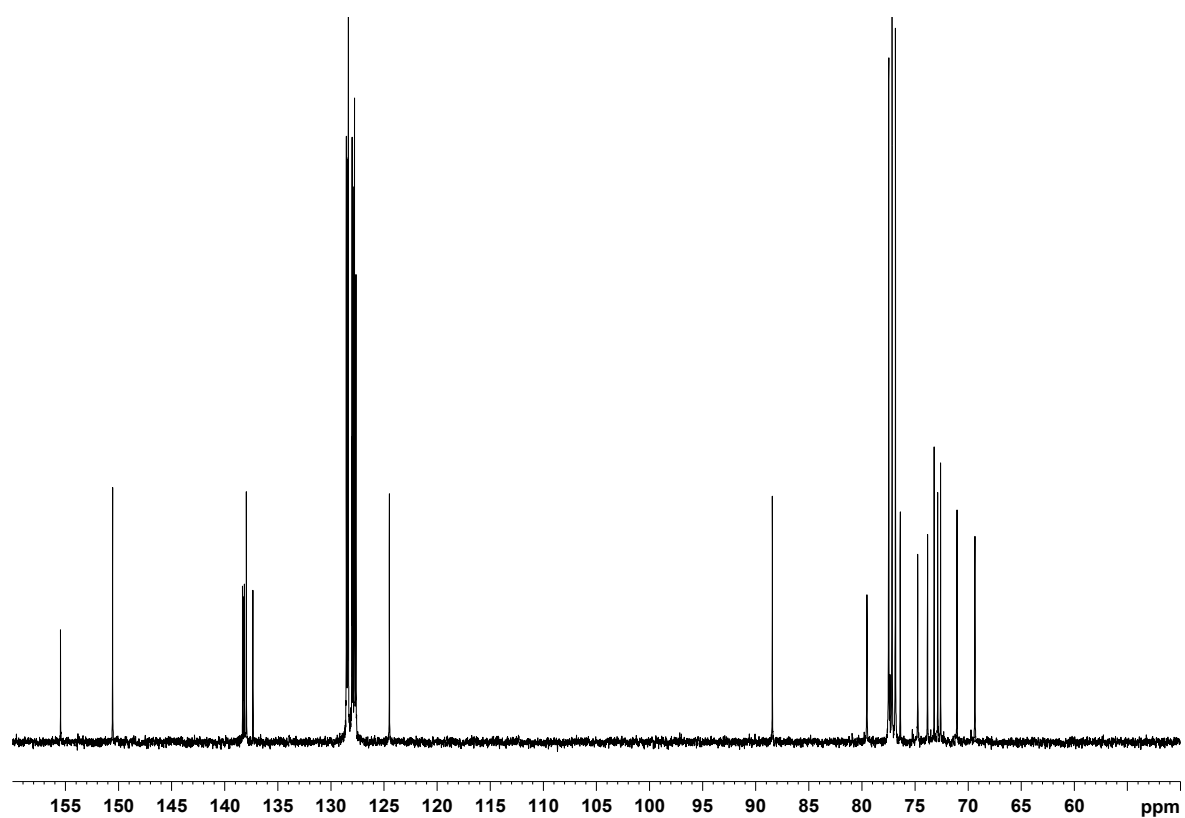
96: HSQC (600 MHz, DMSO-d₆)

A.1.4 Spektren zu Kapitel 3.6

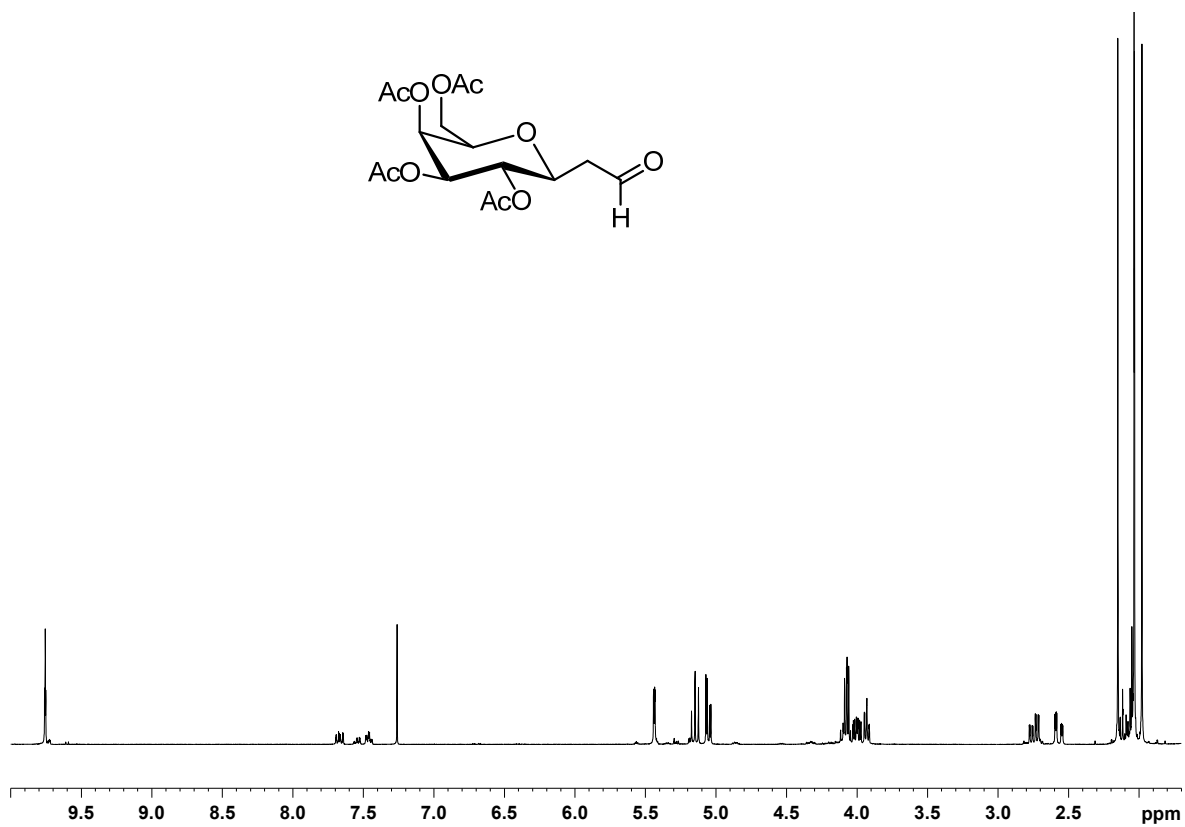
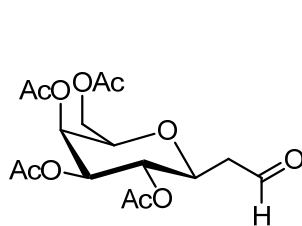
100a: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)



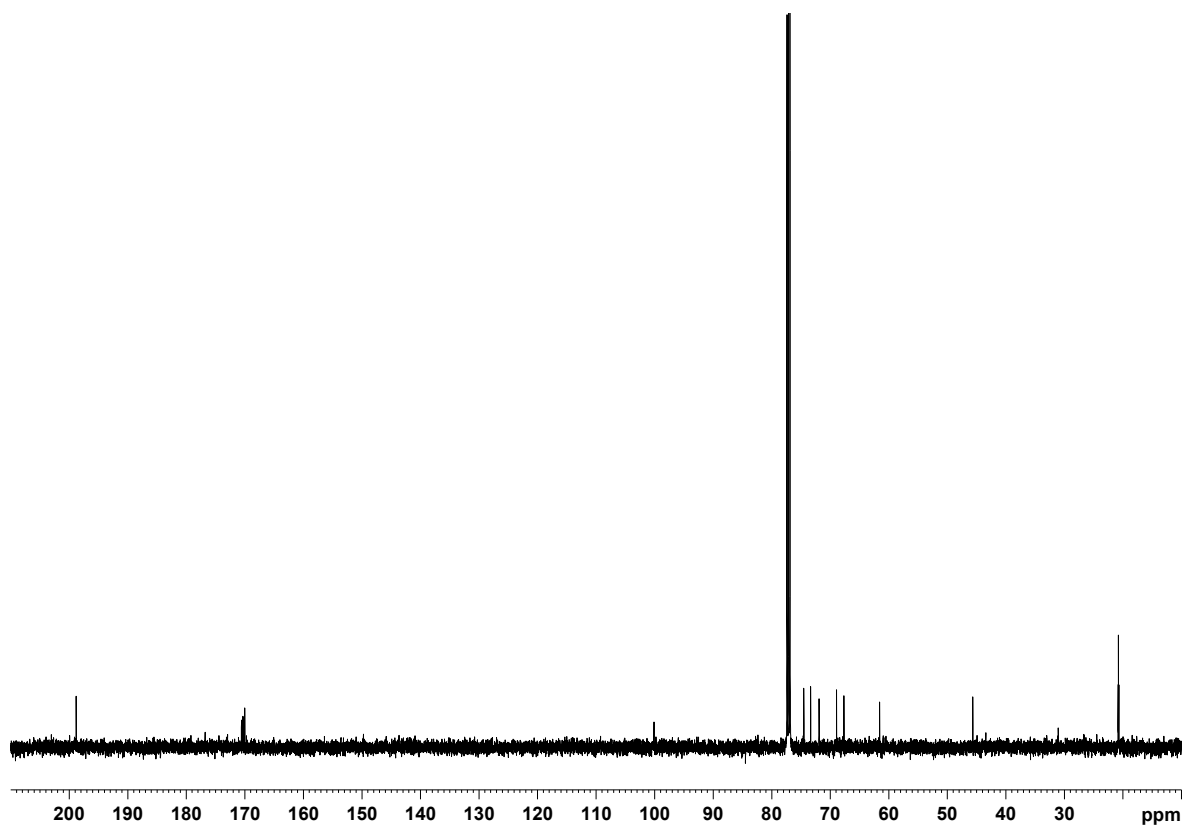
100a: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)



102: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

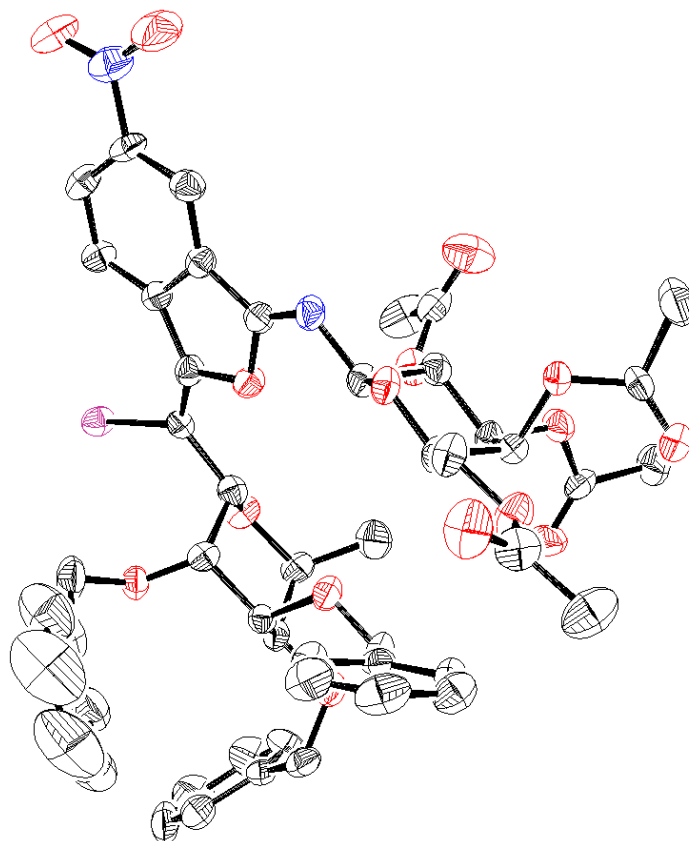


102: $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3)



A.2 Kristallstrukturen

Kristallstrukturdaten von (1*Z*,3*E*)-3-[Iod(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-methyliden]-*N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-6-nitro-2-benzofuran-1(3*H*)-imin (**56**)



A2. 1: Die Kristallstruktur von **56** als ORTEP-Darstellung
(Ellipsoide bei einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%)

Kristalldaten für 56

Summenformel	$2(\text{C}_{50}\text{H}_{51}\text{IN}_2\text{O}_{16}), \text{C}_5\text{H}_{12}$		
Molgewicht	2197.80 g mol^{-1}		
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)		
Absorption	$\mu = 0.68 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit 8 Flächen		
Transmission	$T_{\min} = 0.744, T_{\max} = 0.965$		
Kristallgröße	0.04 x 0.30 x 0.50 mm^3 gelber Block		
Gitterkonstanten	a = 19.5005(9) Å		
(berechnet aus	b = 21.6527(10) Å		
9863 Reflexen mit	c = 24.7377(11) Å		
$2.2^\circ < \theta < 22.03^\circ$)	$V = 10445(1) \text{ \AA}^3$	$z = 4$	$F(000) = 4536$
Temperatur	-100°C		
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.398 \text{ g cm}^{-3}$		

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-25 \leq h \leq 25 \quad -28 \leq k \leq 28 \quad -32 \leq l \leq 32$
Reflexzahl:	147975
gemessen	24850 ($R_{\text{int}} = 0.1382$)
unabhängige	14486 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)
beobachtete	

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren).1338 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0356 \cdot P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.0974$ ($R1 = 0.0488$ für beobachtete Reflexe, 0.1005 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 0.861$
Flack Parameter	$x = -0.03(1)$
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	2.01, -0.77 e \AA^{-3}
Bemerkung	Lösungsmittel ist fehlgeordnet, Struktur enthält ein Lösungsmittel und zwei Moleküle Substanz
Molekül	

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
I1A	0.49093(2)	0.59281(1)	0.87117(1)	0.03382(9)
O1A	0.5859(2)	0.4730(1)	0.7537(1)	0.032(1)
C2A	0.5718(2)	0.5262(2)	0.7839(2)	0.030(2)
C3A	0.6167(2)	0.5751(2)	0.7640(2)	0.029(1)
C4A	0.6262(2)	0.6360(2)	0.7784(2)	0.033(2)
C5A	0.6709(2)	0.6727(2)	0.7490(2)	0.037(2)
C6A	0.7061(2)	0.6466(2)	0.7051(2)	0.035(2)
C7A	0.6987(2)	0.5859(2)	0.6903(2)	0.036(2)
C8A	0.6541(2)	0.5501(2)	0.7207(2)	0.029(1)
C9A	0.6352(2)	0.4853(2)	0.7148(2)	0.031(2)
N10A	0.7528(2)	0.6875(2)	0.6737(2)	0.051(2)
O11A	0.7632(2)	0.7395(2)	0.6902(2)	0.056(1)
O12A	0.7776(2)	0.6650(2)	0.6327(2)	0.082(2)
N13A	0.6579(2)	0.4451(2)	0.6830(2)	0.034(1)
C14A	0.6279(2)	0.3839(2)	0.6867(2)	0.031(2)
O15A	0.6813(2)	0.3410(1)	0.6727(1)	0.033(1)
C16A	0.6594(2)	0.2784(2)	0.6772(2)	0.034(2)
C17A	0.6000(2)	0.2646(2)	0.6393(2)	0.033(2)
C18A	0.5431(2)	0.3104(2)	0.6510(2)	0.035(2)
C19A	0.5684(2)	0.3760(2)	0.6470(2)	0.032(2)
C20A	0.7236(2)	0.2415(2)	0.6656(2)	0.041(2)
O21A	0.7040(2)	0.1779(2)	0.6596(1)	0.044(1)
C22A	0.7535(3)	0.1350(3)	0.6676(2)	0.045(2)
O23A	0.8113(2)	0.1482(2)	0.6789(2)	0.063(2)
C24A	0.7276(3)	0.0707(2)	0.6599(3)	0.067(2)
O25A	0.6240(2)	0.2738(2)	0.5847(1)	0.035(1)
C26A	0.6010(3)	0.2346(3)	0.5464(2)	0.042(2)
O27A	0.5642(2)	0.1922(2)	0.5548(2)	0.075(2)
C28A	0.6295(3)	0.2525(3)	0.4919(2)	0.058(2)
O29A	0.4882(2)	0.3023(1)	0.6115(1)	0.039(1)
C30A	0.4302(2)	0.2748(2)	0.6294(2)	0.035(2)
O31A	0.4198(2)	0.2617(2)	0.6747(2)	0.052(1)
C32A	0.3817(3)	0.2644(3)	0.5828(2)	0.052(2)
O33A	0.5146(2)	0.4175(1)	0.6623(1)	0.038(1)
C34A	0.4912(3)	0.4579(2)	0.6240(2)	0.046(2)
O35A	0.5140(2)	0.4613(2)	0.5801(2)	0.069(2)
C36A	0.4340(3)	0.4968(3)	0.6481(3)	0.067(2)
C37A	0.5195(2)	0.5215(2)	0.8198(2)	0.029(1)
C38A	0.4822(2)	0.4600(2)	0.8240(2)	0.030(1)
O39A	0.4115(1)	0.4724(1)	0.8366(1)	0.033(1)
C40A	0.3689(2)	0.4175(2)	0.8349(2)	0.035(2)
C41A	0.3981(2)	0.3699(2)	0.8746(2)	0.030(1)
C42A	0.4735(2)	0.3563(2)	0.8650(2)	0.028(1)
C43A	0.5137(2)	0.4168(2)	0.8658(2)	0.028(1)
C44A	0.3558(3)	0.3951(3)	0.7780(2)	0.051(2)
O45A	0.3560(1)	0.3161(1)	0.8723(1)	0.038(1)

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C46A	0.3465(3)	0.2870(2)	0.9234(2)	0.041(2)
C47A	0.3012(2)	0.3242(2)	0.9612(2)	0.035(2)
C48A	0.3163(3)	0.3298(3)	1.0160(2)	0.052(2)
C49A	0.2720(4)	0.3613(3)	1.0502(2)	0.066(3)
C50A	0.2140(4)	0.3865(3)	1.0307(3)	0.067(3)
C51A	0.1995(3)	0.3820(3)	0.9766(3)	0.070(3)
C52A	0.2427(3)	0.3513(3)	0.9422(2)	0.051(2)
O53A	0.4878(2)	0.3280(1)	0.8140(1)	0.0359(10)
C54A	0.4774(2)	0.2623(2)	0.8110(2)	0.037(2)
C55A	0.5457(2)	0.2276(2)	0.8079(2)	0.032(2)
C56A	0.5503(3)	0.1753(2)	0.7743(2)	0.038(2)
C57A	0.6082(3)	0.1401(2)	0.7722(2)	0.048(2)
C58A	0.6639(3)	0.1561(3)	0.8038(3)	0.057(2)
C59A	0.6606(3)	0.2070(3)	0.8372(3)	0.058(2)
C60A	0.6013(3)	0.2432(2)	0.8385(2)	0.045(2)
O61A	0.5095(2)	0.4433(1)	0.9181(1)	0.0325(10)
C62A	0.5737(3)	0.4548(3)	0.9435(2)	0.052(2)
C63A	0.6095(3)	0.3981(3)	0.9612(2)	0.048(2)
C64A	0.5757(3)	0.3524(3)	0.9869(2)	0.060(2)
C65A	0.6093(5)	0.2990(3)	1.0036(3)	0.091(4)
C66A	0.6798(6)	0.2940(5)	0.9925(4)	0.117(5)
C67A	0.7137(5)	0.3393(6)	0.9673(4)	0.128(6)
C68A	0.6805(4)	0.3925(4)	0.9521(3)	0.089(3)
I1B	-0.00666(2)	0.82836(1)	0.88242(1)	0.0488(1)
O1B	0.0789(2)	0.7102(1)	0.7595(1)	0.034(1)
C2B	0.0692(2)	0.7616(2)	0.7929(2)	0.033(2)
C3B	0.1166(2)	0.8095(2)	0.7753(2)	0.033(2)
C4B	0.1297(2)	0.8696(2)	0.7920(2)	0.040(2)
C5B	0.1775(2)	0.9045(2)	0.7650(2)	0.039(2)
C6B	0.2143(2)	0.8783(2)	0.7230(2)	0.036(2)
C7B	0.2038(2)	0.8186(2)	0.7050(2)	0.036(2)
C8B	0.1537(2)	0.7850(2)	0.7315(2)	0.031(2)
C9B	0.1314(2)	0.7211(2)	0.7223(2)	0.033(2)
N10B	0.2661(2)	0.9160(2)	0.6954(2)	0.049(2)
O11B	0.2617(2)	0.9719(2)	0.6968(2)	0.060(2)
O12B	0.3140(2)	0.8881(2)	0.6741(2)	0.075(2)
N13B	0.1533(2)	0.6813(2)	0.6894(2)	0.031(1)
C14B	0.1230(2)	0.6207(2)	0.6914(2)	0.031(2)
O15B	0.1756(1)	0.5792(1)	0.6752(1)	0.032(1)
C16B	0.1536(2)	0.5156(2)	0.6768(2)	0.034(2)
C17B	0.0933(2)	0.5047(2)	0.6386(2)	0.032(2)
C18B	0.0365(2)	0.5504(2)	0.6523(2)	0.034(2)
C19B	0.0636(2)	0.6152(2)	0.6509(2)	0.030(1)
C20B	0.2174(2)	0.4797(2)	0.6612(2)	0.038(2)
O21B	0.1987(2)	0.4159(2)	0.6625(2)	0.049(1)
C22B	0.2485(3)	0.3747(2)	0.6523(2)	0.048(2)
O23B	0.3061(2)	0.3902(2)	0.6416(2)	0.062(2)
C24B	0.2225(3)	0.3101(3)	0.6569(3)	0.077(3)
O25B	0.1153(2)	0.5168(2)	0.5839(1)	0.031(1)

Atom	X	Y	Z	U _{äq}
C26B	0.0935(3)	0.4790(2)	0.5442(2)	0.042(2)
O27B	0.0587(3)	0.4351(2)	0.5518(2)	0.088(2)
C28B	0.1177(3)	0.5006(3)	0.4903(2)	0.044(2)
O29B	-0.0188(1)	0.5447(1)	0.6137(1)	0.038(1)
C30B	-0.0804(2)	0.5251(2)	0.6325(2)	0.036(2)
O31B	-0.0898(2)	0.5104(2)	0.6771(2)	0.068(2)
C32B	-0.1334(3)	0.5257(3)	0.5887(2)	0.051(2)
O33B	0.0088(2)	0.6566(1)	0.6662(1)	0.040(1)
C34B	-0.0054(3)	0.7037(2)	0.6316(2)	0.048(2)
O35B	0.0240(2)	0.7129(2)	0.5907(2)	0.075(2)
C36B	-0.0630(3)	0.7420(3)	0.6539(3)	0.068(2)
C37B	0.0187(2)	0.7558(2)	0.8300(2)	0.040(2)
C38B	-0.0203(2)	0.6958(2)	0.8348(2)	0.034(2)
O39B	-0.0906(2)	0.7104(2)	0.8469(1)	0.042(1)
C40B	-0.1343(3)	0.6568(3)	0.8431(2)	0.051(2)
C41B	-0.1082(2)	0.6077(2)	0.8812(2)	0.044(2)
C42B	-0.0332(2)	0.5907(2)	0.8721(2)	0.043(2)
C43B	0.0097(2)	0.6504(2)	0.8754(2)	0.036(1)
C44B	-0.1471(3)	0.6379(3)	0.7859(3)	0.069(3)
O45B	-0.1518(2)	0.5544(2)	0.8763(2)	0.060(1)
C46B	-0.1656(4)	0.5246(3)	0.9254(3)	0.086(3)
C47B	-0.2155(3)	0.5615(3)	0.9615(3)	0.053(2)
C48B	-0.2004(3)	0.5734(3)	1.0151(3)	0.071(3)
C49B	-0.2476(4)	0.6062(3)	1.0484(3)	0.081(3)
C50B	-0.3089(4)	0.6256(3)	1.0254(3)	0.068(3)
C51B	-0.3226(3)	0.6117(3)	0.9733(3)	0.066(3)
C52B	-0.2765(4)	0.5804(3)	0.9416(3)	0.063(2)
O53B	-0.0196(2)	0.5656(2)	0.8201(1)	0.047(1)
C54B	-0.0320(3)	0.5010(3)	0.8127(2)	0.054(2)
C55B	0.0339(3)	0.4649(2)	0.8061(2)	0.044(2)
C56B	0.0362(3)	0.4156(2)	0.7693(2)	0.047(2)
C57B	0.0937(3)	0.3790(3)	0.7646(3)	0.054(2)
C58B	0.1488(3)	0.3910(3)	0.7969(3)	0.057(2)
C59B	0.1480(3)	0.4396(3)	0.8325(3)	0.064(2)
C60B	0.0900(3)	0.4776(3)	0.8364(2)	0.057(2)
O61B	0.0056(2)	0.6767(1)	0.9279(1)	0.049(1)
C62B	0.0286(4)	0.6379(5)	0.9737(4)	0.046(3)
C63B	0.1061(3)	0.6308(5)	0.9737(4)	0.035(4)
C64B	0.1361(5)	0.5776(4)	0.9945(4)	0.068(6)
C65B	0.2070(5)	0.5734(5)	0.9988(6)	0.059(6)
C66B	0.2480(3)	0.6224(6)	0.9824(8)	0.073(7)
C67B	0.2181(5)	0.6756(5)	0.9617(6)	0.050(5)
C68B	0.1472(5)	0.6798(4)	0.9573(3)	0.043(4)
C62C	0.0759(7)	0.6983(5)	0.9412(5)	0.063(5)
C63C	0.1231(6)	0.6486(5)	0.9633(5)	0.043(5)
C64C	0.0932(5)	0.5963(6)	0.9859(5)	0.056(6)
C65C	0.1341(7)	0.5509(5)	1.0089(6)	0.063(5)
C66C	0.2050(7)	0.5577(7)	1.0095(9)	0.10(1)
C67C	0.2349(5)	0.6099(8)	0.9870(10)	0.071(9)

C68C	0.1940(7)	0.6554(6)	0.9639(7)	0.055(6)
C1L	0.0833(4)	0.8594(4)	0.6031(4)	0.121(3)
C2L	0.0328(4)	0.8776(5)	0.5562(3)	0.127(4)
C3L	0.0685(4)	0.8695(4)	0.5053(3)	0.103(3)
C4L	0.0126(6)	0.8701(6)	0.4569(4)	0.203(5)
C5L	0.0736(6)	0.8869(6)	0.4152(5)	0.199(5)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
H1A	0.0376(2)	0.0265(1)	0.0374(2)	0.0027(1)	0.0071(2)	-0.0007(1)
O1A	0.031(2)	0.030(2)	0.034(2)	-0.004(1)	0.009(1)	-0.005(1)
C2A	0.034(3)	0.025(2)	0.032(3)	0.002(2)	-0.002(2)	-0.004(2)
C3A	0.025(3)	0.029(3)	0.033(3)	0.000(2)	-0.004(2)	0.004(2)
C4A	0.030(3)	0.031(3)	0.039(3)	0.001(2)	0.007(2)	0.000(2)
C5A	0.029(3)	0.025(2)	0.057(3)	-0.001(2)	-0.004(2)	0.001(3)
C6A	0.026(3)	0.029(3)	0.050(3)	-0.007(2)	0.002(2)	0.009(2)
C7A	0.032(3)	0.043(3)	0.034(3)	-0.002(2)	0.003(2)	0.004(2)
C8A	0.025(2)	0.031(3)	0.033(3)	-0.001(2)	-0.003(2)	0.000(2)
C9A	0.026(3)	0.038(3)	0.030(3)	-0.006(2)	-0.001(2)	0.001(2)
N10A	0.039(3)	0.051(3)	0.064(3)	-0.006(2)	0.005(2)	0.011(3)
O11A	0.047(2)	0.035(2)	0.086(3)	-0.011(2)	0.008(2)	0.008(2)
O12A	0.088(3)	0.083(3)	0.076(3)	-0.039(2)	0.045(3)	-0.014(3)
N13A	0.033(2)	0.037(2)	0.031(2)	-0.005(2)	0.005(2)	-0.009(2)
C14A	0.029(3)	0.031(3)	0.032(3)	0.002(2)	0.004(2)	-0.005(2)
O15A	0.030(2)	0.035(2)	0.036(2)	-0.004(1)	-0.004(1)	-0.008(2)
C16A	0.033(3)	0.034(3)	0.036(3)	-0.007(2)	-0.003(2)	-0.007(2)
C17A	0.041(3)	0.031(3)	0.028(3)	-0.009(2)	0.000(2)	0.000(2)
C18A	0.032(3)	0.040(3)	0.032(3)	-0.009(2)	-0.007(2)	-0.004(2)
C19A	0.030(3)	0.038(3)	0.028(3)	-0.003(2)	0.004(2)	-0.004(2)
C20A	0.038(3)	0.037(3)	0.048(3)	-0.003(2)	-0.002(2)	-0.011(2)
O21A	0.039(2)	0.033(2)	0.060(2)	0.004(2)	-0.007(2)	-0.007(2)
C22A	0.038(3)	0.046(3)	0.052(3)	0.007(3)	0.005(3)	0.001(3)
O23A	0.043(2)	0.066(3)	0.078(3)	0.011(2)	-0.012(2)	-0.011(2)
C24A	0.061(4)	0.039(3)	0.099(5)	0.008(3)	0.012(4)	-0.002(3)
O25A	0.041(2)	0.035(2)	0.028(2)	-0.010(2)	-0.001(2)	-0.005(2)
C26A	0.065(4)	0.039(3)	0.021(3)	-0.007(3)	-0.007(2)	-0.001(2)
O27A	0.129(4)	0.054(3)	0.042(2)	-0.049(3)	-0.015(2)	0.000(2)
C28A	0.075(4)	0.063(4)	0.037(3)	-0.001(3)	-0.007(3)	-0.011(3)
O29A	0.035(2)	0.051(2)	0.030(2)	-0.012(2)	-0.004(2)	0.002(1)
C30A	0.037(3)	0.025(2)	0.042(3)	-0.008(2)	0.001(3)	0.000(3)
O31A	0.047(2)	0.060(3)	0.049(2)	-0.018(2)	-0.003(2)	0.019(2)
C32A	0.046(3)	0.064(4)	0.046(4)	-0.017(3)	-0.013(3)	-0.005(3)
O33A	0.032(2)	0.042(2)	0.039(2)	0.004(2)	0.001(2)	-0.005(1)
C34A	0.046(3)	0.034(2)	0.056(3)	-0.010(3)	0.001(4)	-0.004(3)
O35A	0.080(3)	0.066(3)	0.061(3)	0.013(3)	0.010(3)	0.018(2)
C36A	0.047(4)	0.050(4)	0.103(5)	0.006(3)	0.011(3)	0.009(3)
C37A	0.031(3)	0.032(2)	0.024(2)	-0.002(2)	-0.002(2)	0.002(2)
C38A	0.028(3)	0.035(2)	0.028(2)	0.002(2)	0.003(2)	-0.003(2)
O39A	0.021(2)	0.033(2)	0.046(2)	0.002(1)	0.003(1)	-0.001(2)
C40A	0.023(3)	0.038(3)	0.043(3)	-0.006(2)	0.006(2)	0.001(2)
C41A	0.028(2)	0.032(2)	0.029(2)	-0.005(2)	0.003(2)	-0.007(2)
C42A	0.033(3)	0.026(2)	0.025(2)	0.001(2)	0.002(2)	-0.002(2)
C43A	0.021(2)	0.030(2)	0.033(2)	0.001(2)	0.009(2)	-0.001(2)
C44A	0.036(3)	0.064(4)	0.052(4)	-0.007(3)	-0.014(3)	0.005(3)
O45A	0.035(2)	0.041(2)	0.039(2)	-0.013(1)	0.006(2)	-0.007(2)
C46A	0.042(3)	0.034(3)	0.047(3)	-0.010(2)	0.003(3)	0.004(3)
C47A	0.041(3)	0.035(3)	0.029(3)	-0.014(2)	0.005(2)	0.004(2)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C48A	0.046(3)	0.059(4)	0.050(4)	-0.025(3)	-0.001(3)	0.005(3)
C49A	0.076(5)	0.088(5)	0.035(3)	-0.047(4)	0.010(3)	-0.018(3)
C50A	0.063(4)	0.077(5)	0.059(4)	0.001(4)	0.030(4)	-0.013(4)
C51A	0.056(4)	0.086(5)	0.068(5)	0.018(3)	0.014(3)	0.006(4)
C52A	0.052(4)	0.067(4)	0.033(3)	0.007(3)	0.008(3)	0.011(3)
O53A	0.035(2)	0.034(2)	0.039(2)	-0.007(2)	0.003(2)	-0.007(1)
C54A	0.037(3)	0.032(3)	0.041(3)	-0.005(2)	0.000(2)	-0.011(2)
C55A	0.038(3)	0.028(3)	0.031(3)	-0.005(2)	0.006(2)	0.005(2)
C56A	0.039(3)	0.037(3)	0.038(3)	-0.003(2)	0.001(2)	-0.008(2)
C57A	0.044(3)	0.038(3)	0.062(4)	0.002(3)	0.008(3)	-0.003(3)
C58A	0.041(3)	0.045(4)	0.085(5)	0.012(3)	0.001(3)	0.019(3)
C59A	0.041(3)	0.055(4)	0.077(4)	-0.003(3)	-0.019(3)	0.017(3)
C60A	0.042(3)	0.043(3)	0.050(3)	-0.005(3)	0.000(3)	-0.006(3)
O61A	0.035(2)	0.030(2)	0.033(2)	0.000(2)	-0.008(2)	-0.005(1)
C62A	0.051(4)	0.053(4)	0.052(3)	-0.007(3)	-0.021(3)	-0.010(3)
C63A	0.052(4)	0.056(4)	0.037(3)	0.018(3)	-0.016(3)	-0.013(3)
C64A	0.076(4)	0.058(4)	0.046(4)	0.011(3)	-0.017(3)	-0.001(3)
C65A	0.142(8)	0.067(5)	0.063(5)	0.033(5)	-0.020(5)	0.003(4)
C66A	0.130(9)	0.128(9)	0.092(7)	0.090(7)	-0.021(6)	0.008(6)
C67A	0.087(7)	0.19(1)	0.108(8)	0.065(8)	0.010(6)	0.002(8)
C68A	0.058(5)	0.139(8)	0.071(5)	0.012(5)	-0.008(4)	0.009(5)
I1B	0.0450(2)	0.0359(2)	0.0656(2)	-0.0027(2)	0.0230(2)	-0.0150(2)
O1B	0.028(2)	0.034(2)	0.041(2)	-0.001(1)	0.005(2)	-0.008(2)
C2B	0.024(3)	0.026(3)	0.049(3)	0.001(2)	0.002(2)	-0.008(2)
C3B	0.028(3)	0.032(3)	0.038(3)	0.006(2)	-0.004(2)	-0.002(2)
C4B	0.024(3)	0.037(3)	0.057(3)	0.002(2)	0.002(2)	-0.011(3)
C5B	0.026(3)	0.033(3)	0.058(3)	0.004(2)	-0.001(2)	-0.005(3)
C6B	0.024(3)	0.043(3)	0.041(3)	-0.001(2)	-0.005(2)	0.004(2)
C7B	0.031(3)	0.039(3)	0.039(3)	-0.002(2)	-0.003(2)	-0.003(2)
C8B	0.026(3)	0.032(3)	0.034(3)	0.006(2)	-0.008(2)	0.000(2)
C9B	0.022(3)	0.041(3)	0.036(3)	-0.004(2)	-0.001(2)	0.004(2)
N10B	0.049(3)	0.046(3)	0.053(3)	-0.012(3)	0.001(2)	-0.001(2)
O11B	0.056(3)	0.048(3)	0.076(3)	-0.014(2)	-0.010(2)	0.010(2)
O12B	0.065(3)	0.069(3)	0.091(3)	-0.028(2)	0.036(3)	-0.019(3)
N13B	0.030(2)	0.029(2)	0.035(2)	0.000(2)	0.003(2)	-0.004(2)
C14B	0.026(3)	0.036(3)	0.031(3)	-0.002(2)	0.003(2)	-0.004(2)
O15B	0.028(2)	0.029(2)	0.038(2)	-0.003(1)	0.000(1)	-0.003(1)
C16B	0.037(3)	0.033(3)	0.031(3)	-0.002(2)	0.004(2)	0.004(2)
C17B	0.042(3)	0.030(3)	0.026(3)	-0.005(2)	0.002(2)	0.001(2)
C18B	0.028(3)	0.045(3)	0.030(3)	-0.008(2)	0.002(2)	0.004(2)
C19B	0.024(2)	0.036(3)	0.031(3)	0.000(2)	0.002(2)	-0.004(2)
C20B	0.037(3)	0.034(3)	0.043(3)	-0.006(2)	0.000(2)	0.002(2)
O21B	0.036(2)	0.027(2)	0.083(3)	0.002(2)	0.004(2)	0.001(2)
C22B	0.054(4)	0.033(3)	0.056(4)	0.001(3)	-0.002(3)	-0.003(3)
O23B	0.037(2)	0.057(3)	0.094(3)	-0.001(2)	0.009(2)	-0.009(2)
C24B	0.057(4)	0.042(4)	0.132(6)	0.006(3)	0.023(4)	0.000(4)
O25B	0.035(2)	0.031(2)	0.027(2)	-0.005(1)	0.002(1)	-0.001(2)
C26B	0.061(4)	0.031(3)	0.032(3)	-0.006(3)	-0.005(3)	-0.003(2)
O27B	0.158(5)	0.065(3)	0.042(2)	-0.061(3)	-0.011(3)	0.001(2)
C28B	0.046(3)	0.053(3)	0.034(3)	-0.002(3)	-0.004(2)	-0.003(3)
O29B	0.027(2)	0.059(2)	0.028(2)	-0.009(2)	0.000(1)	0.005(1)
C30B	0.036(3)	0.032(3)	0.038(3)	-0.012(2)	0.002(3)	0.002(3)
O31B	0.041(2)	0.108(4)	0.054(3)	-0.033(2)	-0.005(2)	0.036(3)
C32B	0.030(3)	0.074(5)	0.050(4)	-0.015(3)	0.000(3)	-0.008(3)
O33B	0.029(2)	0.049(2)	0.040(2)	0.001(2)	0.003(2)	-0.010(1)
C34B	0.034(3)	0.036(3)	0.074(4)	0.001(3)	0.001(4)	-0.001(3)
O35B	0.075(3)	0.066(3)	0.086(3)	0.021(2)	0.030(3)	0.036(2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
C36B	0.050(4)	0.057(4)	0.097(5)	0.021(3)	0.011(3)	-0.007(4)
C37B	0.036(3)	0.035(3)	0.048(3)	-0.002(2)	-0.001(2)	-0.003(2)
C38B	0.026(3)	0.040(3)	0.035(3)	0.001(2)	0.007(2)	-0.012(2)
O39B	0.027(2)	0.039(2)	0.059(2)	0.001(2)	0.003(2)	0.000(2)
C40B	0.029(3)	0.050(4)	0.073(4)	-0.005(3)	0.002(3)	-0.002(3)
C41B	0.049(3)	0.038(3)	0.046(3)	-0.011(2)	0.011(3)	-0.014(3)
C42B	0.048(3)	0.036(3)	0.043(3)	0.005(2)	0.001(3)	-0.002(3)
C43B	0.029(2)	0.034(2)	0.045(3)	0.006(2)	-0.002(3)	-0.009(2)
C44B	0.048(4)	0.081(5)	0.079(5)	-0.014(3)	-0.027(3)	0.003(4)
O45B	0.063(2)	0.048(2)	0.070(3)	-0.025(2)	0.025(2)	-0.017(2)
C46B	0.088(5)	0.045(4)	0.126(7)	-0.001(4)	0.024(5)	0.002(4)
C47B	0.047(4)	0.039(3)	0.073(4)	-0.018(3)	0.015(3)	-0.006(3)
C48B	0.047(4)	0.066(5)	0.099(6)	-0.024(3)	-0.016(4)	0.021(4)
C49B	0.103(6)	0.089(6)	0.052(4)	-0.051(5)	0.006(4)	-0.015(4)
C50B	0.064(5)	0.060(4)	0.078(5)	-0.020(4)	0.016(4)	-0.015(4)
C51B	0.060(4)	0.054(4)	0.083(5)	0.011(3)	-0.003(4)	0.014(4)
C52B	0.076(5)	0.058(4)	0.056(4)	-0.006(4)	0.003(4)	0.007(3)
O53B	0.048(2)	0.036(2)	0.058(2)	-0.004(2)	0.007(2)	-0.012(2)
C54B	0.058(4)	0.047(3)	0.056(4)	-0.006(3)	-0.002(3)	-0.004(3)
C55B	0.050(3)	0.029(3)	0.054(3)	-0.004(2)	0.009(3)	0.008(3)
C56B	0.043(3)	0.044(3)	0.055(3)	-0.007(3)	0.003(3)	0.000(3)
C57B	0.053(4)	0.040(3)	0.071(4)	-0.002(3)	0.012(3)	-0.003(3)
C58B	0.057(4)	0.031(3)	0.081(5)	0.005(3)	0.011(3)	0.011(3)
C59B	0.053(4)	0.055(4)	0.085(5)	0.000(3)	-0.019(3)	0.019(4)
C60B	0.057(4)	0.051(4)	0.062(4)	-0.002(3)	-0.011(3)	0.005(3)
O61B	0.056(2)	0.047(2)	0.045(2)	0.000(2)	-0.014(2)	-0.008(2)
C62B	0.041(6)	0.068(7)	0.029(5)	-0.011(5)	0.001(4)	0.001(5)
C63B	0.036(6)	0.037(8)	0.032(7)	-0.014(6)	0.000(5)	0.003(6)
C64B	0.10(1)	0.052(10)	0.048(9)	-0.011(9)	0.014(9)	0.013(7)
C65B	0.025(9)	0.09(1)	0.06(1)	0.007(7)	0.006(7)	0.012(10)
C66B	0.057(10)	0.10(1)	0.06(1)	-0.002(10)	0.010(9)	0.01(1)
C67B	0.036(7)	0.060(10)	0.055(7)	-0.016(6)	0.011(6)	0.018(7)
C68B	0.049(7)	0.042(7)	0.037(6)	-0.005(6)	-0.001(5)	0.006(6)
C62C	0.10(1)	0.040(7)	0.054(8)	0.002(7)	-0.043(8)	-0.001(6)
C63C	0.07(1)	0.020(7)	0.034(8)	-0.012(8)	-0.013(8)	0.011(6)
C64C	0.07(1)	0.043(9)	0.058(9)	0.017(9)	0.002(8)	0.008(8)
C65C	0.070(8)	0.061(8)	0.059(8)	0.000(7)	0.001(6)	0.040(6)
C66C	0.10(2)	0.11(2)	0.09(2)	0.05(1)	0.01(1)	0.05(2)
C67C	0.030(9)	0.10(2)	0.09(2)	0.02(1)	0.027(10)	0.02(1)
C68C	0.06(1)	0.05(1)	0.057(10)	-0.014(9)	0.015(10)	0.009(8)
C1L	0.140(6)	0.103(6)	0.122(6)	-0.008(5)	-0.028(5)	0.014(5)
C2L	0.133(7)	0.139(7)	0.109(6)	-0.018(5)	-0.002(5)	-0.004(5)
C3L	0.124(6)	0.082(5)	0.102(6)	0.019(5)	0.013(5)	0.010(4)
C4L	0.230(9)	0.232(9)	0.148(7)	0.078(8)	0.041(8)	0.076(7)
C5L	0.213(9)	0.187(9)	0.197(9)	0.049(7)	-0.021(7)	0.000(7)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å²)

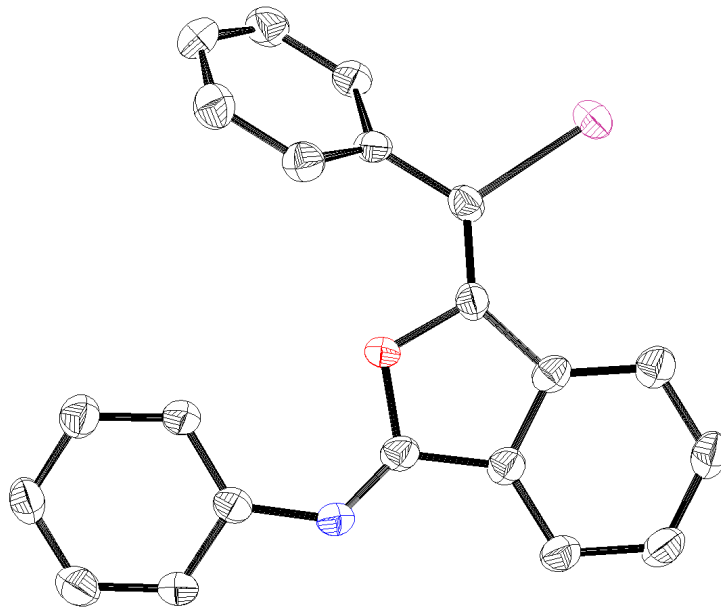
Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H4A	0.60220	0.65284	0.80836	0.040
H5A	0.67764	0.71476	0.75847	0.044
H7A	0.72316	0.56913	0.66045	0.043
H14A	0.61176	0.37607	0.72446	0.037

Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H16A	0.64458	0.27039	0.71527	0.041
H17A	0.58346	0.22129	0.64437	0.040
H18A	0.52468	0.30286	0.68814	0.042
H19A	0.58398	0.38503	0.60933	0.039
H20A	0.74573	0.25652	0.63211	0.049
H20B	0.75666	0.24587	0.69580	0.049
H24A	0.73715	0.04634	0.69243	0.100
H24B	0.75054	0.05191	0.62879	0.100
H24C	0.67799	0.07179	0.65352	0.100
H28A	0.63953	0.21515	0.47100	0.088
H28B	0.67168	0.27642	0.49683	0.088
H28C	0.59567	0.27760	0.47246	0.088
H32A	0.34285	0.23929	0.59492	0.078
H32B	0.40583	0.24288	0.55356	0.078
H32C	0.36493	0.30430	0.56953	0.078
H36A	0.42992	0.53555	0.62789	0.100
H36B	0.44445	0.50590	0.68603	0.100
H36C	0.39063	0.47403	0.64594	0.100
H38A	0.48423	0.43921	0.78797	0.036
H40A	0.32319	0.43002	0.84969	0.042
H41A	0.39377	0.38760	0.91175	0.036
H42A	0.49075	0.32896	0.89456	0.034
H43A	0.56272	0.40866	0.85647	0.033
H44A	0.33176	0.42723	0.75755	0.076
H44B	0.32751	0.35769	0.77920	0.076
H44C	0.39959	0.38575	0.76041	0.076
H46A	0.39177	0.28074	0.94069	0.049
H46B	0.32559	0.24579	0.91776	0.049
H48A	0.35719	0.31213	1.02998	0.062
H49A	0.28259	0.36496	1.08752	0.080
H50A	0.18329	0.40739	1.05426	0.080
H51A	0.15892	0.40038	0.96276	0.084
H52A	0.23197	0.34888	0.90484	0.061
H54A	0.44962	0.25253	0.77859	0.044
H54B	0.45167	0.24834	0.84321	0.044
H56A	0.51200	0.16424	0.75262	0.045
H57A	0.61021	0.10496	0.74927	0.058
H58A	0.70462	0.13204	0.80242	0.068
H59A	0.69865	0.21740	0.85944	0.069
H60A	0.59969	0.27892	0.86080	0.054
H62A	0.56616	0.48170	0.97531	0.062
H62B	0.60359	0.47748	0.91792	0.062
H64A	0.52803	0.35676	0.99385	0.072
H65A	0.58541	0.26706	1.02194	0.109
H66A	0.70373	0.25773	1.00315	0.140
H67A	0.76115	0.33462	0.95973	0.154
H68A	0.70531	0.42531	0.93572	0.107
H4B	0.10575	0.88649	0.82202	0.047
H5B	0.18526	0.94622	0.77509	0.047

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H7B 0.22958		0.80158	0.67597	0.044
H14B 0.10705		0.61094	0.72889	0.037
H16B 0.13989		0.50454	0.71450	0.040
H17B 0.07617		0.46137	0.64203	0.039
H18B 0.01864		0.54127	0.68932	0.041
H19B 0.08004		0.62542	0.61369	0.036
H20C 0.23288		0.49149	0.62446	0.046
H20D 0.25508		0.48797	0.68702	0.046
H24D 0.25439		0.28194	0.63878	0.115
H24E 0.17730		0.30724	0.63989	0.115
H24F 0.21885		0.29882	0.69519	0.115
H28D 0.16049		0.52390	0.49465	0.067
H28E 0.08282		0.52729	0.47396	0.067
H28F 0.12588		0.46490	0.46684	0.067
H32D-0.17577		0.50681	0.60218	0.077
H32E-0.11652		0.50220	0.55759	0.077
H32F -0.14252		0.56838	0.57781	0.077
H36D-0.06036		0.78387	0.63891	0.102
H36E-0.05929		0.74393	0.69334	0.102
H36F -0.10695		0.72329	0.64387	0.102
H38B-0.01948		0.67545	0.79848	0.040
H40B-0.17982		0.66992	0.85778	0.061
H41B-0.11266		0.62379	0.91896	0.053
H42B-0.01777		0.56110	0.90063	0.051
H43B 0.05861		0.64134	0.86612	0.043
H44D-0.16169		0.67388	0.76488	0.104
H44E-0.18317		0.60636	0.78503	0.104
H44F -0.10487		0.62092	0.77042	0.104
H46C-0.12205		0.51824	0.94513	0.103
H46D-0.18563		0.48348	0.91781	0.103
H48B-0.15807		0.55956	1.02980	0.085
H49B-0.23748		0.61446	1.08523	0.098
H50B-0.34097		0.64858	1.04616	0.081
H51B-0.36534		0.62382	0.95823	0.079
H52B-0.28771		0.57190	0.90492	0.076
H54C-0.06093		0.49491	0.78021	0.064
H54D-0.05747		0.48480	0.84425	0.064
H56B-0.00268		0.40719	0.74730	0.057
H57B 0.09502		0.34607	0.73927	0.065
H58B 0.18827		0.36540	0.79471	0.068
H59B 0.18683		0.44746	0.85460	0.077
H60B 0.09010		0.51200	0.86017	0.068
H62C 0.00695		0.59671	0.97117	0.055
H62D 0.01385		0.65713	1.00815	0.055
H64B 0.10803		0.54403	1.00570	0.082
H65B 0.22741		0.53699	1.01302	0.071
H66B 0.29644		0.61955	0.98539	0.087
H67B 0.24610		0.70916	0.95044	0.060
H68B 0.12672		0.71620	0.94313	0.051

H62E	0.07252	0.73195	0.96824	0.076
H62F	0.09693	0.71594	0.90821	0.076
H64C	0.04472	0.59169	0.98547	0.067
H65C	0.11362	0.51516	1.02434	0.076
H66C	0.23294	0.52661	1.02528	0.12
H67C	0.28335	0.61459	0.98734	0.08
H68C	0.21445	0.69111	0.94847	0.066
H1L1	0.06041	0.86518	0.63801	0.182
H1L2	0.12417	0.88565	0.60144	0.182
H1L3	0.09676	0.81604	0.59911	0.182
Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H2L1	-0.00847	0.85096	0.55724	0.153
H2L2	0.01807	0.92109	0.56032	0.153
H3L1	0.09370	0.82983	0.50538	0.123
H3L2	0.10204	0.90335	0.50011	0.123
H4L1	-0.00896	0.82949	0.45007	0.244
H4L2	-0.02242	0.90296	0.46042	0.244
H5L1	0.05467	0.89197	0.37882	0.298
H5L2	0.10747	0.85338	0.41503	0.298
H5L3	0.09582	0.92535	0.42656	0.298

Kristallstrukturdaten von (1*Z*,3*E*)-3-[Iod(phenyl)methylen]-*N*-phenyl-2-benzofuran-1(3*H*)-imin (**60b**)



A2. 2: Die Kristallstruktur von **60b** als ORTEP-Darstellung
(Ellipsoide bei einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%)

Kristalldaten für 60b

Summenformel	$C_{21}H_{14}INO$
Molgewicht	423.23 $g\text{mol}^{-1}$
Raumgruppe	P 2 ₁ /c (monoklin)
Absorption	$\mu = 1.983\text{ mm}^{-1}$ Korrektur anhand von 6 Flächen
Transmission	$T_{\min} = 0.462, T_{\max} = 0.961$
Kristallgröße	0.02 x 0.06 x 0.46 mm^3 gelbe Nadel
Gitterkonstanten	a = 19.8819(13) Å
(berechnet aus	b = 4.0441(2) Å
14192 Reflexen mit	c = 20.1653(13) Å
3.63° < θ < 29.91°)	V = 1620.50(17) Å ³ z = 4 F(000) =
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.735\text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-25 \leq h \leq 26$ $-4 \leq k \leq 5$ $-26 \leq l \leq 26$
Reflexzahl:	
gemessen	18955
unabhängige	3918 ($R_{\text{int}} = 0.0816$)
beobachtete	2614 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 217 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.039 \cdot P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.0850$ ($R1 = 0.0364$ für beobachtete Reflexe, 0.0681 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 0.97
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	1.13, -0.87 $e\text{Å}^{-3}$

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

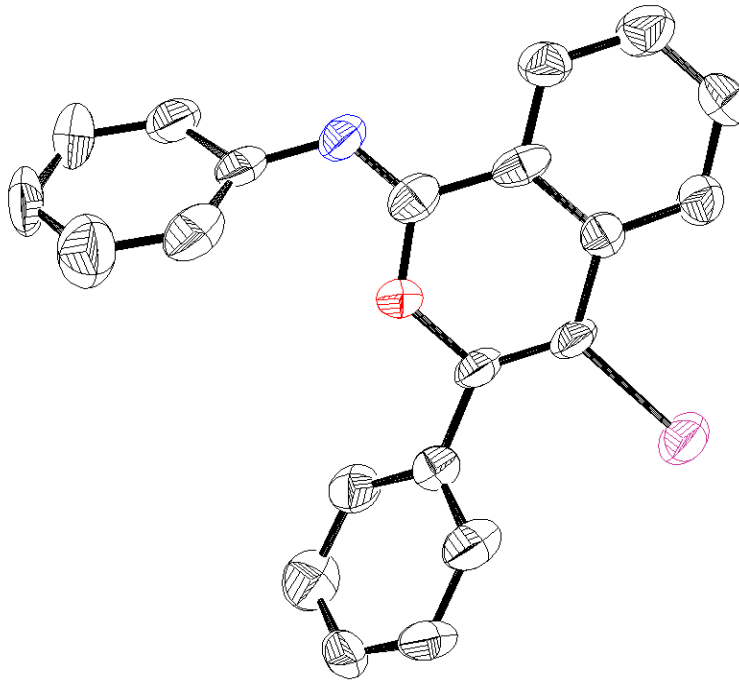
Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
I1	0.41791(1)	0.01571(7)	0.30884(1)	0.03071(7)
C1	0.3502(2)	0.477(1)	0.0353(2)	0.033(1)
C1A	0.3244(2)	0.433(1)	0.0980(2)	0.028(1)
C2	0.2581(2)	0.517(1)	0.1209(2)	0.0275(10)
O3	0.2564(1)	0.4141(7)	0.1866(1)	0.0274(8)
C4	0.3188(2)	0.279(1)	0.2068(2)	0.027(1)
C4A	0.3615(2)	0.2808(10)	0.1491(2)	0.027(1)
C5	0.4261(2)	0.160(1)	0.1380(2)	0.032(1)
C6	0.4509(2)	0.201(1)	0.0752(2)	0.035(1)
C7	0.4145(2)	0.359(1)	0.0245(2)	0.036(1)
N8	0.2110(2)	0.6533(9)	0.0885(2)	0.030(1)
C9	0.1461(2)	0.721(1)	0.1111(2)	0.029(1)
C10	0.1052(2)	0.909(1)	0.0680(2)	0.034(1)
C11	0.0407(2)	0.989(1)	0.0833(2)	0.040(1)
C12	0.0141(2)	0.881(1)	0.1415(2)	0.036(1)
C13	0.0536(2)	0.689(1)	0.1842(2)	0.036(1)
C14	0.1185(2)	0.608(1)	0.1699(2)	0.030(1)
C15	0.3253(2)	0.186(1)	0.2703(2)	0.027(1)
C16	0.2699(2)	0.1856(10)	0.3176(2)	0.026(1)
C17	0.2087(2)	0.040(1)	0.2991(2)	0.030(1)
C18	0.1568(2)	0.029(1)	0.3427(2)	0.037(1)
C19	0.1652(3)	0.165(1)	0.4050(2)	0.039(1)
C20	0.2253(3)	0.314(1)	0.4241(2)	0.037(1)
C21	0.2774(2)	0.321(1)	0.3807(2)	0.032(1)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
II	0.0276(1)	0.0309(1)	0.0332(1)	0.0032(2)	-0.00456(8)	0.0035(1)
C1	0.031(2)	0.044(2)	0.023(2)	-0.001(2)	0.001(1)	-0.002(2)
C1A	0.026(2)	0.033(2)	0.024(2)	-0.004(2)	0.000(1)	-0.004(2)
C2	0.028(2)	0.034(2)	0.020(1)	-0.004(2)	-0.001(1)	-0.004(2)
O3	0.026(1)	0.038(2)	0.018(1)	0.005(1)	-0.0016(10)	0.002(1)
C4	0.022(2)	0.031(2)	0.027(2)	0.003(2)	0.000(2)	-0.003(2)
C4A	0.029(2)	0.028(2)	0.023(2)	-0.004(2)	0.002(2)	-0.005(1)
C5	0.029(2)	0.037(2)	0.029(2)	-0.003(2)	0.001(2)	-0.006(2)
C6	0.025(2)	0.042(2)	0.037(2)	-0.002(2)	0.006(2)	-0.009(2)
C7	0.033(2)	0.051(3)	0.024(2)	-0.005(2)	0.006(2)	-0.005(2)
N8	0.028(2)	0.040(2)	0.021(1)	0.001(2)	0.001(1)	0.002(1)
C9	0.027(2)	0.035(2)	0.024(2)	-0.002(2)	-0.005(2)	-0.003(2)
C10	0.034(2)	0.046(3)	0.022(2)	0.006(2)	0.000(2)	0.004(2)
C11	0.039(2)	0.046(2)	0.034(2)	0.009(3)	-0.006(2)	0.003(2)
C12	0.024(2)	0.044(2)	0.039(2)	0.003(2)	-0.003(2)	-0.009(2)
C13	0.030(2)	0.044(3)	0.033(2)	-0.003(2)	0.002(2)	-0.003(2)
C14	0.027(2)	0.040(2)	0.023(2)	-0.001(2)	-0.001(2)	0.001(2)
C15	0.024(2)	0.030(2)	0.025(2)	0.003(2)	-0.005(2)	-0.002(2)
C16	0.029(2)	0.027(2)	0.020(2)	0.002(2)	-0.001(1)	0.003(1)
C17	0.030(2)	0.031(2)	0.029(2)	-0.004(2)	-0.002(1)	0.000(2)
C18	0.028(2)	0.044(3)	0.037(2)	-0.003(2)	-0.001(2)	0.000(2)
C19	0.037(3)	0.051(3)	0.030(2)	0.002(2)	0.011(2)	0.005(2)
C20	0.041(3)	0.045(3)	0.025(2)	0.007(2)	-0.003(2)	-0.004(2)
C21	0.030(2)	0.042(2)	0.024(2)	0.000(2)	-0.004(2)	0.001(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H1	0.32466	0.58376	0.00099	0.039
H5	0.45199	0.05477	0.17231	0.038
H6	0.49446	0.11796	0.06650	0.042
H7	0.43361	0.38685	-0.01765	0.043
H10	0.12261	0.98391	0.02734	0.041
H11	0.01406	1.11940	0.05336	0.048
H12	-0.03064	0.93749	0.15223	0.043
H13	0.03534	0.61101	0.22426	0.043
H14	0.14469	0.47629	0.19994	0.036
H17	0.20262	-0.05193	0.25604	0.036
H18	0.11533	-0.07150	0.32968	0.044
H19	0.12944	0.15514	0.43511	0.047
H20	0.23065	0.41147	0.46682	0.044
H21	0.31901	0.41920	0.39409	0.039

Kristallstrukturdaten von (1*Z*)-4-Iod-*N*-3-diphenyl-1*H*-isochromen-1-imin (**60a**)

A2. 3: Die Kristallstruktur von **60a** als ORTEP-Darstellung
(Ellipsoide bei einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%)

Kristalldaten für 60a

Summenformel	C ₂₁ H ₁₄ INO		
Molgewicht	423.23 gmol ⁻¹		
Raumgruppe	P bca (orthorhombisch)		
Absorption	$\mu = 1.89 \text{ mm}^{-1}$		
Kristallgröße	0.01 x 0.02 x 0.4 mm ³ farblose Nadel		
Gitterkonstanten	a = 17.3461(11) Å		
(berechnet aus	b = 8.2395(6) Å		
3803 Reflexen mit	c = 23.726(2) Å		
2.9° < θ < 28.5°)	V = 3391.0(4) Å ³	z = 8	F(000) = 1664
Temperatur	25°C		
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.658 \text{ gcm}^{-3}$		

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 28° -19 ≤ h ≤ 22 -10 ≤ k ≤ 9 -31 ≤ l ≤ 26
Reflexzahl: gemessen	12896
unabhängige	4086 (R _{int} = 0.2770)
beobachtete	1125 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 217 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0115*P)^2]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1291 (R1 = 0.0619 für beobachtete Reflexe, 0.2579 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 0.814
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.829, -0.806 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
I1	1.00957(4)	0.3863(1)	0.27323(3)	0.0548(2)
C1	0.9056(5)	0.345(1)	0.2309(6)	0.045(4)
C2	0.8980(5)	0.394(2)	0.1786(5)	0.042(4)
O3	0.8259(3)	0.388(1)	0.1521(3)	0.047(3)
C4	0.7596(6)	0.345(2)	0.1787(5)	0.045(4)
C4A	0.7691(6)	0.276(1)	0.2350(6)	0.044(5)
C5	0.7061(6)	0.209(1)	0.2631(6)	0.047(5)
C6	0.7129(6)	0.144(2)	0.3158(5)	0.060(5)
C7	0.7839(7)	0.144(2)	0.3415(5)	0.054(5)
C8	0.8467(7)	0.212(2)	0.3148(5)	0.050(5)
C8A	0.8419(5)	0.276(1)	0.2622(5)	0.037(4)
C9	0.9563(6)	0.443(2)	0.1379(5)	0.045(4)
C10	1.0220(6)	0.354(2)	0.1262(5)	0.056(5)
C11	1.0751(6)	0.405(2)	0.0869(5)	0.064(5)
C12	1.0602(7)	0.543(2)	0.0568(5)	0.058(6)
C13	0.9967(8)	0.636(2)	0.0671(5)	0.063(4)
C14	0.9444(6)	0.580(2)	0.1063(5)	0.050(5)
N15	0.6945(4)	0.365(1)	0.1573(4)	0.044(3)
C16	0.6847(5)	0.420(1)	0.1030(5)	0.042(4)
C17	0.7237(6)	0.365(2)	0.0556(6)	0.063(5)
C18	0.7058(8)	0.415(2)	0.0013(7)	0.086(7)
C19	0.6456(8)	0.524(2)	-0.0070(7)	0.066(6)
C20	0.6048(8)	0.580(2)	0.0399(6)	0.077(6)
C21	0.6241(6)	0.527(1)	0.0909(6)	0.053(5)

anisotrope Auslenkungsparameter

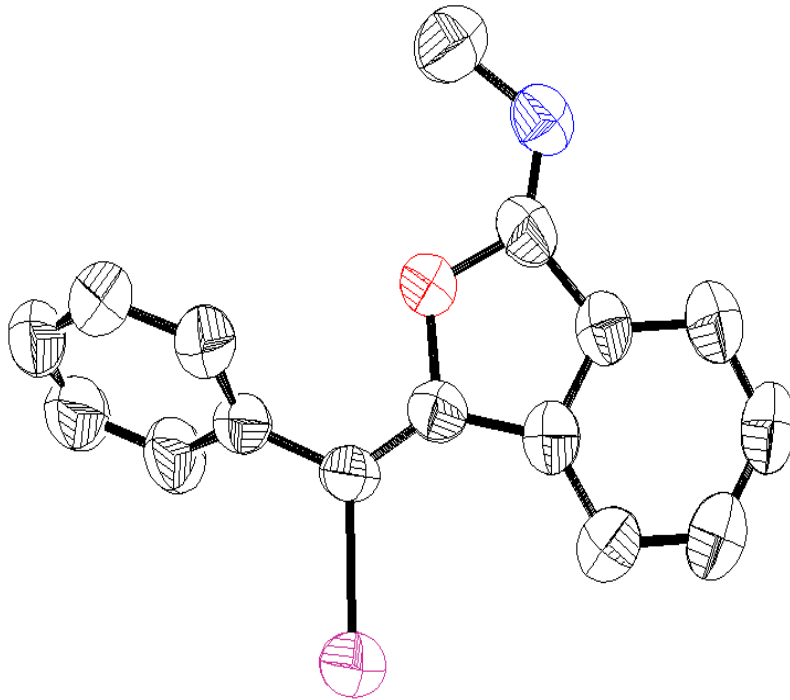
Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
I1	0.0420(4)	0.0617(4)	0.0607(4)	-0.0019(5)	-0.0146(4)	0.0031(6)
C1	0.024(5)	0.047(8)	0.062(8)	-0.009(5)	-0.012(5)	0.015(8)
C2	0.024(5)	0.036(6)	0.065(8)	-0.004(7)	-0.009(5)	0.016(8)
O3	0.029(3)	0.072(6)	0.039(4)	-0.001(6)	0.003(3)	0.008(6)
C4	0.038(6)	0.039(9)	0.058(7)	0.006(6)	-0.006(6)	-0.004(8)
C4A	0.025(5)	0.039(7)	0.07(1)	0.007(5)	0.001(6)	-0.011(7)
C5	0.040(6)	0.043(8)	0.06(1)	-0.005(6)	0.001(6)	0.007(7)
C6	0.043(6)	0.09(1)	0.050(8)	0.002(8)	0.003(6)	-0.011(9)
C7	0.062(7)	0.05(1)	0.049(8)	-0.005(8)	0.003(6)	0.017(8)
C8	0.045(7)	0.070(10)	0.034(7)	0.005(7)	-0.002(5)	-0.001(7)
C8A	0.036(6)	0.036(6)	0.039(8)	0.014(5)	0.004(5)	0.002(6)
C9	0.036(6)	0.053(9)	0.046(8)	-0.004(6)	-0.004(5)	0.005(6)
C10	0.038(7)	0.055(9)	0.074(9)	-0.001(7)	-0.008(6)	0.001(7)
C11	0.029(5)	0.11(1)	0.057(8)	-0.003(9)	0.007(5)	0.00(1)
C12	0.049(8)	0.10(1)	0.030(8)	-0.017(8)	-0.002(6)	0.008(7)
C13	0.068(8)	0.044(7)	0.077(8)	-0.005(10)	-0.011(8)	0.011(6)
C14	0.044(6)	0.048(10)	0.057(8)	-0.016(6)	-0.009(6)	0.005(7)
N15	0.034(5)	0.044(7)	0.055(6)	-0.005(6)	-0.012(4)	0.006(6)
C16	0.027(5)	0.042(9)	0.056(8)	-0.007(6)	-0.005(5)	-0.001(7)
C17	0.048(7)	0.063(10)	0.079(10)	-0.006(10)	-0.016(6)	-0.005(10)

C18	0.087(10)	0.11(2)	0.056(9)	0.02(1)	-0.007(8)	-0.01(1)
Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
C19	0.09(1)	0.07(1)	0.04(1)	-0.006(9)	-0.029(8)	0.022(8)
C20	0.073(8)	0.10(1)	0.053(9)	0.01(1)	-0.024(7)	0.023(10)
C21	0.035(6)	0.058(9)	0.064(9)	-0.006(6)	-0.005(6)	0.003(7)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å²)

Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H5	0.65824	0.20881	0.24551	0.057
H6	0.67015	0.09991	0.33402	0.072
H7	0.78974	0.09768	0.37703	0.065
H8	0.89380	0.21503	0.33353	0.059
H10	1.03047	0.25716	0.14534	0.067
H11	1.12026	0.34716	0.08088	0.076
H12	1.09426	0.57425	0.02858	0.070
H13	0.98888	0.73328	0.04831	0.076
H14	0.89906	0.63846	0.11155	0.060
H17	0.76388	0.29212	0.06057	0.076
H18	0.73365	0.37501	-0.02927	0.103
H19	0.63285	0.55962	-0.04307	0.079
H20	0.56461	0.65392	0.03549	0.092
H21	0.59475	0.56309	0.12118	0.063

Kristallstrukturdaten von (1*Z*,3*E*)-3-[Iod(phenyl)methyliden]-*N*-methyl-2-benzofuran-1(3*H*)-imin (**64b**)



A2. 4: Die Kristallstruktur von **64b** als ORTEP-Darstellung
(Ellipsoide bei einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%)

Kristalldaten für 64b

Summenformel	C ₁₆ H ₁₂ INO		
Molgewicht	361.2 gmol ⁻¹		
Raumgruppe	P bca (orthorhombisch)		
Absorption	$\mu = 2.32 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur anhand von 6 Flächen		
Transmission	T _{min} = 0.520, T _{max} = 0.907		
Kristallgröße	0.04 x 0.15 x 0.4 mm ³ farblose Platte		
Gitterkonstanten	a = 6.9741(3) Å		
(berechnet aus	b = 19.333(1) Å		
7230 Reflexen mit	c = 20.4313(10) Å		
2.3° < θ < 27.6°)	V = 2754.7(2) Å ³	z = 8	F(000) = 1408.0
Temperatur	25°C		
Dichte	d _{rön} = 1.742 gcm ⁻³		

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 28° -9 ≤ h ≤ 8 -25 ≤ k ≤ 25 -26 ≤ l ≤ 26
Reflexzahl: gemessen	20450
unabhängige	3332 (R _{int} = 0.1428)
beobachtete	1749 (F /σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 173 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0708 * P)^2 + 0.32 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1533 (R1 = 0.0484 für beobachtete Reflexe, 0.0957 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.001
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.71, -0.99 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
I1	0.32158(6)	0.47029(2)	0.42192(2)	0.0710(2)
O2	0.3172(6)	0.6713(2)	0.3335(2)	0.060(1)
C1	0.3195(8)	0.5994(3)	0.3421(3)	0.052(2)
C3	0.3184(9)	0.6878(3)	0.2680(3)	0.062(2)
C3A	0.3200(8)	0.6229(3)	0.2323(3)	0.058(2)
C4	0.3233(9)	0.6112(4)	0.1651(3)	0.069(2)
C5	0.3163(10)	0.5450(4)	0.1441(3)	0.077(2)
C6	0.312(1)	0.4918(4)	0.1879(3)	0.081(3)
C7	0.315(1)	0.5020(4)	0.2539(3)	0.071(2)
C7A	0.3200(8)	0.5692(3)	0.2765(3)	0.058(2)
N8	0.3164(10)	0.7482(3)	0.2460(3)	0.077(2)
C9	0.311(1)	0.8035(4)	0.2926(4)	0.100(3)
C10	0.3173(8)	0.5766(3)	0.4024(3)	0.054(2)
C11	0.3172(9)	0.6192(3)	0.4616(3)	0.056(2)
C12	0.175(1)	0.6130(4)	0.5085(3)	0.075(2)
C13	0.178(1)	0.6503(4)	0.5636(4)	0.090(3)
C14	0.326(2)	0.6944(4)	0.5761(3)	0.096(3)
C15	0.466(1)	0.7038(4)	0.5304(4)	0.089(3)
C16	0.463(1)	0.6664(3)	0.4732(3)	0.072(2)

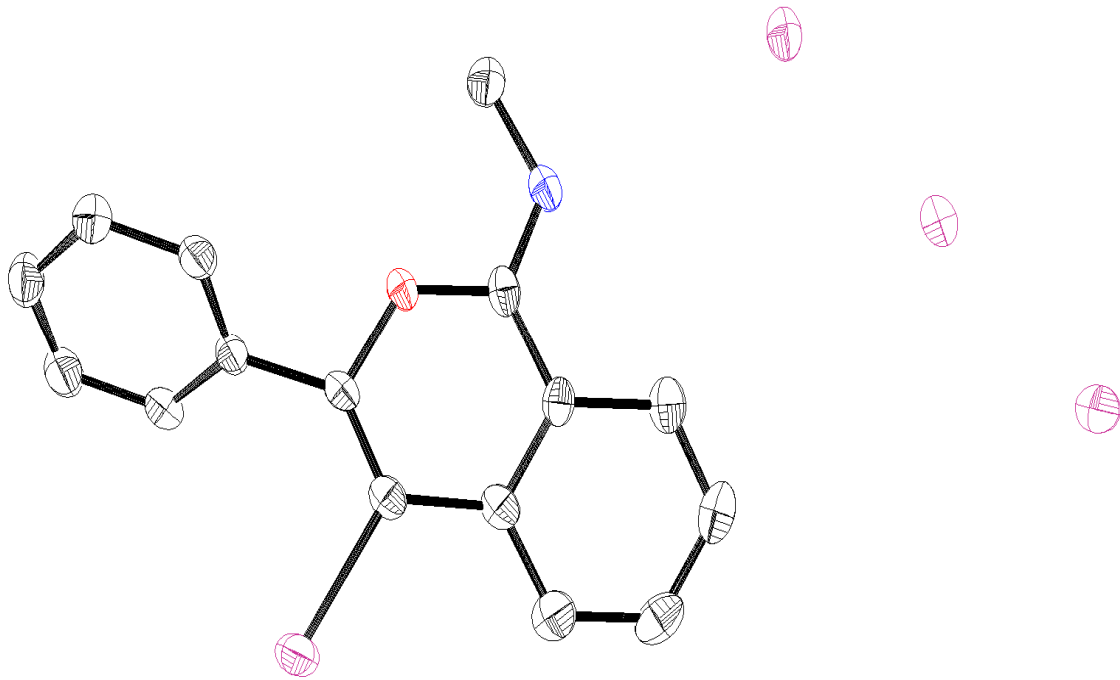
anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
I1	0.0846(3)	0.0560(3)	0.0724(3)	-0.0038(2)	-0.0021(2)	0.0071(2)
O2	0.076(3)	0.052(2)	0.053(2)	0.000(2)	-0.002(2)	0.004(2)
C1	0.047(3)	0.052(3)	0.058(3)	-0.003(3)	-0.002(3)	0.005(2)
C3	0.062(3)	0.071(4)	0.055(3)	-0.002(3)	-0.006(3)	0.012(3)
C3A	0.048(3)	0.073(4)	0.051(3)	-0.005(3)	-0.004(3)	0.000(3)
C4	0.065(4)	0.091(5)	0.052(3)	-0.005(4)	-0.002(3)	0.002(3)
C5	0.070(4)	0.106(5)	0.056(3)	-0.007(4)	0.001(3)	-0.018(4)
C6	0.082(5)	0.091(5)	0.069(4)	-0.002(4)	-0.004(4)	-0.024(4)
C7	0.072(4)	0.068(4)	0.073(4)	0.003(4)	-0.002(3)	-0.011(3)
C7A	0.050(3)	0.069(3)	0.055(3)	-0.001(3)	-0.002(3)	-0.003(3)
N8	0.100(4)	0.069(3)	0.062(3)	-0.004(3)	-0.012(3)	0.012(3)
C9	0.133(7)	0.073(4)	0.094(5)	-0.006(5)	-0.020(5)	-0.006(4)
C10	0.060(3)	0.043(2)	0.059(3)	0.000(3)	0.002(3)	0.007(2)
C11	0.062(3)	0.048(3)	0.057(3)	0.002(3)	0.002(3)	0.003(2)
C12	0.083(5)	0.080(4)	0.061(3)	0.008(4)	0.019(3)	0.005(3)
C13	0.126(7)	0.075(5)	0.068(4)	0.019(5)	0.022(4)	0.004(3)
C14	0.162(9)	0.073(4)	0.053(3)	0.024(6)	0.000(5)	-0.003(3)
C15	0.132(7)	0.066(4)	0.068(4)	-0.010(5)	-0.006(5)	-0.007(3)
C16	0.087(5)	0.068(4)	0.059(3)	-0.007(4)	0.003(3)	-0.001(3)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H4	0.33001	0.64773	0.13563	0.083
H5	0.31416	0.53564	0.09942	0.093
H6	0.30769	0.44669	0.17209	0.097
H7	0.31393	0.46483	0.28283	0.086
H9A	0.30253	0.78467	0.33600	0.150
H9B	0.20153	0.83218	0.28425	0.150
H9C	0.42587	0.83062	0.28884	0.150
H12	0.07430	0.58218	0.50150	0.090
H13	0.07862	0.64608	0.59364	0.108
H14	0.33112	0.71811	0.61564	0.115
H15	0.56413	0.73547	0.53791	0.106
H16	0.55818	0.67288	0.44205	0.086

Kristallstrukturdaten von (1*Z*)-4-Iod-*N*-methyl-3-phenyl-1*H*-isochromen-1-imin (**64a**)·I₃⁻



A2. 5: Die Kristallstruktur von **64a**·I₃⁻ als ORTEP-Darstellung
(Ellipsoide bei einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%)

Kristalldaten für 64a

Summenformel	C ₁₆ H ₁₃ NOI, I ₃		
Molgewicht	742.9 g mol ⁻¹		
Raumgruppe	P 2 ₁ /c (monoklin)		
Absorption	μ = 6.44 mm ⁻¹ Korrektur mit Multi scans		
Transmission	T _{min} = 0.3063, T _{max} = 0.4917		
Kristallgröße	0.01 x 0.08 x 0.30 mm ³ braune Nadel		
Gitterkonstanten	a = 7.3227(8) Å		
(berechnet aus	b = 18.977(2) Å	β = 113.484(2)°	
5210 Reflexen mit	c = 15.198(2) Å		
2.6° < θ < 27°)	V = 1937.0(6) Å ³	z = 4	F(000) = 1344
Temperatur	-100°C		
Dichte	d _{rön} = 2.547 g cm ⁻³		

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo-K _α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω-scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 28° -9 ≤ h ≤ 9 -25 ≤ k ≤ 24 -20 ≤ l ≤ 20
Reflexzahl:	
gemessen	26391
unabhängige	4672 (R _{int} = 0.0661)
beobachtete	3423 (F /σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 200 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w=1/[σ ² (F _o ²) + (0.0146*P) ² +5.38*P] wobei P=(Max(F _o ² ,0)+2*F _c ²)/3. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt (NH lokalisiert) und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.069 (R1 = 0.0322 für beobachtete Reflexe, 0.0592 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.004
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	1.13, -1.0 e Å ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
I1	1.01768(6)	0.29512(2)	0.70996(3)	0.0317(1)
I2	0.27777(6)	0.37442(2)	-0.04432(3)	0.0336(1)
I3	0.34913(5)	0.22990(2)	0.02792(2)	0.0278(1)
I4	0.41124(6)	0.08615(2)	0.09961(2)	0.0387(1)
C1	0.9028(8)	0.2337(3)	0.5839(3)	0.024(2)
C2	0.9018(7)	0.1634(3)	0.5901(3)	0.022(2)
O3	0.8221(5)	0.1233(2)	0.5062(2)	0.023(1)
C4	0.7461(7)	0.1514(3)	0.4192(3)	0.024(2)
C4A	0.7373(8)	0.2270(3)	0.4079(4)	0.024(2)
C5	0.6528(8)	0.2580(3)	0.3158(4)	0.030(2)
C6	0.6540(9)	0.3296(3)	0.3072(4)	0.036(2)
C7	0.7373(9)	0.3717(3)	0.3895(5)	0.036(2)
C8	0.8190(9)	0.3422(3)	0.4788(4)	0.033(2)
C8A	0.8212(7)	0.2688(3)	0.4908(4)	0.023(2)
C9	0.9652(8)	0.1146(3)	0.6725(4)	0.024(2)
C10	1.1488(8)	0.1215(3)	0.7490(4)	0.028(2)
C11	1.2066(10)	0.0743(3)	0.8247(4)	0.037(2)
C12	1.0815(9)	0.0198(3)	0.8243(4)	0.037(2)
C13	0.8986(9)	0.0111(3)	0.7476(4)	0.034(2)
C14	0.8412(8)	0.0585(3)	0.6716(4)	0.026(2)
N15	0.6887(7)	0.1053(2)	0.3506(3)	0.030(2)
C16	0.7042(9)	0.0301(3)	0.3671(4)	0.036(2)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
I1	0.0388(2)	0.0293(2)	0.0290(2)	-0.0053(2)	0.0155(2)	-0.0073(2)
I2	0.0342(2)	0.0319(2)	0.0337(2)	-0.0011(2)	0.0124(2)	-0.0020(2)
I3	0.0231(2)	0.0378(2)	0.0217(2)	0.0007(2)	0.0081(1)	0.0006(1)
I4	0.0505(3)	0.0373(2)	0.0215(2)	0.0041(2)	0.0070(2)	0.0040(2)
C1	0.023(3)	0.029(3)	0.022(2)	-0.001(2)	0.013(2)	-0.003(2)
C2	0.021(3)	0.026(3)	0.018(2)	-0.002(2)	0.008(2)	-0.004(2)
O3	0.028(2)	0.026(2)	0.015(2)	0.000(2)	0.008(1)	-0.001(1)
C4	0.018(2)	0.035(3)	0.019(2)	0.000(2)	0.008(2)	0.004(2)
C4A	0.021(3)	0.030(3)	0.021(2)	0.004(2)	0.011(2)	0.006(2)
C5	0.026(3)	0.041(3)	0.025(3)	0.002(3)	0.014(2)	0.006(2)
C6	0.031(3)	0.041(3)	0.036(3)	0.009(3)	0.013(3)	0.016(3)
C7	0.040(3)	0.027(3)	0.050(4)	0.000(3)	0.026(3)	0.008(3)
C8	0.036(3)	0.032(3)	0.035(3)	0.001(3)	0.019(3)	0.001(2)
C8A	0.022(3)	0.030(3)	0.023(2)	-0.001(2)	0.013(2)	-0.003(2)
C9	0.030(3)	0.023(3)	0.017(2)	0.005(2)	0.006(2)	-0.001(2)
C10	0.030(3)	0.029(3)	0.023(3)	-0.002(2)	0.009(2)	-0.005(2)
C11	0.045(4)	0.037(3)	0.024(3)	0.005(3)	0.008(3)	-0.001(2)
C12	0.049(4)	0.035(3)	0.024(3)	0.010(3)	0.012(3)	0.007(2)
C13	0.044(3)	0.030(3)	0.027(3)	-0.001(3)	0.014(3)	0.002(2)
C14	0.028(3)	0.026(3)	0.022(2)	0.002(2)	0.006(2)	-0.002(2)
N15	0.039(3)	0.031(2)	0.017(2)	0.002(2)	0.006(2)	-0.001(2)
C16	0.046(4)	0.031(3)	0.027(3)	0.003(3)	0.013(3)	0.003(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H5	0.59560	0.22920	0.26038	0.036
H6	0.59855	0.35082	0.24555	0.043
H7	0.73690	0.42146	0.38305	0.044
H8	0.87503	0.37174	0.53352	0.040
H10	1.23531	0.15894	0.74942	0.034
H11	1.33225	0.07946	0.87683	0.045
H12	1.12052	-0.01198	0.87691	0.044
H13	0.81383	-0.02693	0.74715	0.040
H14	0.71697	0.05269	0.61880	0.031
H15	0.63249	0.11487	0.28889	0.036
H16A	0.84412	0.01736	0.40290	0.053
H16B	0.65234	0.00539	0.30540	0.053
H16C	0.62667	0.01670	0.40420	0.053

Persönliches

Veröffentlichungen

1. C. Schlemmer, D. Schollmeyer, N. Blank, A. Stoye, T. Opatz „*N*-[(1*S*,2*S*)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-4-methylbenzenesulfonamide [(*S,S*)-TsDPEN]”, *Acta Cryst.* **2010**, *E66*, o3343.
2. C. Wiebe, C. Schlemmer, S. Weck, T. Opatz „Sweet (hetero)aromatics: glycosylated templates for the construction of saccharide mimetics”, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9212-9214.
3. C. Schlemmer, L. Andernach, D. Schollmeyer, B. Straub, T. Opatz „Iodocyclization of *o*-Alkynyl-benzamides Revisited: Formation of Isobenzofuran-1(3*H*)-imines and 1*H*-Isochromen-1-imines Instead of Lactams”, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10118-10124.

