



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Totalsynthese immunmodulatorischer Kohlenhydrate und Methodenentwicklung zur Aktivierung von C–S-Bindungen

Dissertation zur Erlangung des Grades

„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“

im Promotionsfach Chemie

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

von

Matthias Krumb

geboren in München

Mainz, 2020



D77

Datum der mündlichen Prüfung:



Dekan:



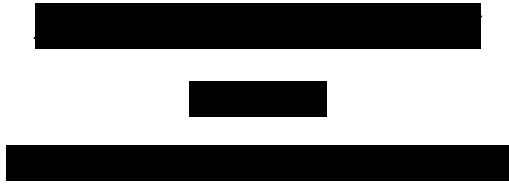
1. Berichterstatter:



2. Berichterstatter:







Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und dabei nur die ausdrücklich benannten Quellen sowie Hilfsmittel verwendet habe. Ich versichere, dass wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut eindeutig kenntlich gemacht wurde.

Matthias Krumb

Inhaltsverzeichnis



Beiträge anderer Personen	I
Publikationen	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung.....	9
1.1. Allgemeines	9
1.2. Einleitung zu den Synthesen der Glycodendrone und Glycodendrimere	9
1.2.1. Die Krankheit Krebs und deren Behandlung	9
1.2.2. Entwicklung der Chemotherapie.....	11
1.2.3. Zielsetzung des Sonderforschungsbereiches 1066	15
1.2.4. Nanomedizin	17
1.2.5. Dendritische Zellen und der DC-SIGN Rezeptor	18
1.2.6. Kohlenhydrat Liganden für DC-SIGN	21
1.3. Einleitung zur Synthese der Pentasaccharid Teilstruktur	24
1.3.1. Allergien, Asthma und Allergieprävention	24
1.3.2. Der Farm-Effekt und dessen Hintergründe	26
1.4. Einleitung zu Iod und Iod-Katalyse.....	32
1.4.1. Iod.....	32
1.4.2. Iod-Katalyse.....	34
1.4.3. Lewis-, Halogenbindungs- oder Brønsted-Iod-Katalyse	34
1.4.4. Iod-Katalyse in Redoxreaktionen	40
2. Zielsetzung und Überblick	44
3. Allgemeiner Teil.....	46
3.1. Totalsynthese von Glycodendronen und Glycodendrimeren	46
3.1.1. Einleitung.....	46
3.1.2. Zielsetzung.....	50
3.1.3. Synthese des klickbaren Dendrons mit Cbz-Schutzgruppe	51
3.1.4. Synthese der Polyethylenglycol Linker.....	53
3.1.5. Synthese der Glycodendrone und Deblockierung	55

3.1.6. Synthese des klickbaren Dendrons mit <i>o</i> -Nitrobenzylschutzgruppe	58
3.1.7. Synthese der Glycodendrone und Licht-induzierte Deblockierung.....	60
3.1.8. Synthese der vierfach verzweigten Glycodendrone.....	64
3.1.9. Untersuchung der biologischen Aktivität der Glycodendrone	70
3.1.10. Zusammenfassung	74
3.2. Totalsynthese einer Pentasaccharid-Teilstruktur des Polysaccharides Arabinogalactan	76
3.2.1. Einleitung.....	76
3.2.2. Zielsetzung.....	80
3.2.3. Synthese des Azid-Linkers	81
3.2.4. Synthese des Galactose-Trisaccharides.....	84
3.2.5. Synthese des Arabinose-Disaccharides	93
3.2.6. Synthese des Pentasaccharides.....	100
3.2.7. Untersuchung der biologischen Aktivität des Pentasaccharides	105
3.2.8. Zusammenfassung.....	109
3.3. Totalsynthese eines Emodin-Glycosides	112
3.3.1. Einleitung.....	112
3.3.2. Zielsetzung.....	115
3.3.3. Synthese der Ribose-Glycosyldonoren	116
3.3.4. Synthese des blockierten Emodins.....	117
3.3.5. Versuche zur Glycosylierung am Emodin	118
3.3.6. Deblockierung des Emodin-Glycosides.....	122
3.3.7. Zusammenfassung.....	126
3.4. Methodenentwicklung zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden.....	128
3.4.1. Einleitung.....	128
3.4.2. Zielsetzung.....	132
3.4.3. Synthese der Thioglycoside	133
3.4.4. Synthese der Glycosylakzeptoren.....	139
3.4.5. Entwicklung der Reaktion und Optimierung	140
3.4.6. Untersuchung des Substratspektrums	148
3.4.7. Untersuchung des Reaktionsmechanismus.....	152

3.4.8. Zusammenfassung.....	160
3.5. Methodenentwicklung zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen.....	162
3.5.1. Einleitung.....	162
3.5.2. Zielsetzung.....	165
3.5.3. Synthese der Thioacetale und -ketale.....	165
3.5.4. Entwicklung der Reaktion und Optimierung.....	168
3.5.5. Untersuchung des Substratspektrums.....	172
3.5.6. Untersuchung des Reaktionsmechanismus.....	178
3.5.7. Zusammenfassung.....	183
3.6. Methodenentwicklung zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern.....	184
3.6.1. Einleitung.....	184
3.6.2. Zielsetzung.....	188
3.6.3. Synthese der Xanthogenat-Ester und der Glycale.....	190
3.6.4. Versuche zur Reaktionsentwicklung und Optimierung.....	192
3.6.5. Zusammenfassung.....	195
3.7. Methodenentwicklung zur Synthese von komplexen sekundären Amininen durch eine Vierkomponentenreaktion.....	197
3.7.1. Einleitung.....	197
3.7.2. Zielsetzung.....	201
3.7.3. Synthese der Aldehyde und Styrole.....	202
3.7.4. Optimierung der Reaktion und Mechanismus.....	205
3.7.5. Untersuchung des Substratspektrums.....	206
3.7.6. Zusammenfassung.....	207
4. Zusammenfassung und Ausblick.....	209
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	209
4.2. Ausblick.....	215
5. Experimenteller Teil.....	217
5.1. Allgemeines und Messgeräte.....	217
5.1.1. Reaktionen.....	217
5.1.2. Lösungsmittel und Chemikalien.....	217

5.1.3. Entfernen von Lösemitteln	217
5.1.4. Dünnschichtchromatographie	218
5.1.5. Säulenchromatographie	218
5.1.6. HPLC.....	218
5.1.7. Massenspektrometrie	219
5.1.8. NMR-Spektroskopie.....	219
5.1.9. Schmelzbereiche.....	220
5.1.10. IR-Spektroskopie.....	220
5.1.11. UV/VIS-Spektroskopie	220
5.1.12. Emissionsspektroskopie	220
5.1.13. Drehwerte.....	220
5.1.14. Mikrowellenreaktionen	220
5.1.15. Photochemische Reaktionen	221
5.1.16. Lichtquellen	221
5.1.17. Aufbau photochemischer Reaktionen.....	223
5.2. Versuchsvorschriften zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)	226
5.2.1. Versuche zur Synthese der clickbaren Dendrimerkerne	226
5.2.2. Versuche zur Synthese der PEG-Spacer.....	235
5.2.3. Versuche zur Synthese des vierfach verzweigten Mannose-Dendrons	241
5.2.4. Versuche zur Synthese der Glycodendrone	251
5.3. Versuchsvorschriften zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)	277
5.3.1. Versuche zur Synthese des Azid-Spacers	277
5.3.2. Versuche zur Synthese der Trigalactose.....	282
5.3.3. Versuche zur Synthese der Diarabinose	295
5.3.4. Versuche zur Synthese des Pentasaccharids.....	307
5.4. Versuchsvorschriften zur Synthese des Emodin-Glycosides (Kapitel 3.3).....	313
5.4.1. Versuche zur Synthese der Ribose-Glycosyldonoren	313
5.4.2. Versuche zur Synthese des Emodin-Glycosylakzeptors	319
5.4.3. Versuche zur Glycosylierung an Emodin	322
5.5. Versuchsvorschriften zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4).....	334

5.5.1. Versuche zur Synthese der Thioglycoside	334
5.5.2. Versuche zur Synthese der Glycosylakzeptoren	361
5.5.3. Versuche zur Iod-katalysierten Glycosylierung.....	365
5.6. Versuchsvorschriften zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)	387
5.6.1. 1. Versuche zur Synthese der Thioacetale und -ketale	387
5.6.2. Versuche zur Spaltung der Thioacetale und -ketale	401
5.6.3. 3. Versuche zur Synthese unsymmetrischer Disulfide	411
5.7. Versuchsvorschriften zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern (Kapitel 3.6) .	416
5.8. Versuchsvorschriften zur Synthese von komplexen sekundären Amininen durch eine Vierkomponentenreaktion (Kapitel 3.7)	423
5.8.1. Synthese von Edukten für die 4-Komponentenreaktion.....	423
5.8.2. Versuche zur Vierkomponentenreaktion	434
6. Literaturverzeichnis.....	443
7. Anhang	459
7.1. NMR-Spektren.....	459
7.2. Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1).....	460
7.2.1. Spektren zur Synthese des Cbz-blockierten Dendrimerkerns.....	460
7.2.2. Spektren zur Synthese des <i>o</i> -Nitrobenzyl-blockierten Dendrimer Kerns.	464
7.2.3. Spektren zur Synthese des vierfach verzweigten Mannose-Dendrons.....	467
7.2.4. Spektren zur Synthese der PEG Spacer	474
7.2.5. Spektren zur Synthese der Mannose-funktionalisierten Glycodendrone.....	481
7.2.6. Spektren zur Synthese der Disaccharid-funktionalisierten Glycodendrone	485
7.2.7. Spektren zur Synthese der Trimannose-funktionalisierten Glycodendrone.....	489
7.3. Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)	493
7.3.1. Spektren zur Synthese der Azid Spacers	493
7.3.2. Spektren zur Synthese der Trigalactose	498
7.3.3. Spektren zur Synthese der Diarabinose	508
7.3.4. Spektren zur Synthese der Pentasaccharides	518
7.4. Spektren zur Synthese des Emodin-Glycosides (Kapitel 3.3)	521

7.4.1. Spektren zur Synthese der Ribose Glycosyldonoren.....	521
7.4.2. Spektren zur Synthese des blockierten Emodins	526
7.4.3. Spektren zur Glycosylierung an Emodin	528
7.5. Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4).....	539
7.5.1. Spektren zur Synthese der Thioglycoside.....	539
7.5.2. Spektren zur Synthese der Glycosylakzeptoren	563
7.5.3. Spektren zur Iod-katalysierten Glycosylierung.....	567
7.6. Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5).....	593
7.6.1. Spektren zur Synthese der Thioacetale und -ketale.....	593
7.6.2. Spektren zur Spaltung der Thioacetale und -ketale	608
7.6.3. Spektren zur Synthese unsymmetrischer Disulfide.....	619
7.7. Spektren zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern (Kapitel 3.6)	624
7.8. Spektren zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion (Kapitel 3.7).....	630
7.8.1. Spektren der Edukte der 4-CR	630
7.8.2. Spektren der Produkte der 4-CR.....	638
7.9. Danksagung	
7.10. Lebenslauf.....	

Beiträge anderer Personen

■■■■■■■■■■ unterstützte während seiner Promotion durch Mitarbeit an Synthesen und Bereitstellung von Zwischenstufen die Synthese der Glycodendrone in Kapitel 3.1.

■■■■■■■■■■ hat im Rahmen seiner Bachelorarbeit an der Synthese der Glycodendrone und Glycodendrimere in Kapitel 3.1 mitgewirkt. In einem anschließenden Forschungsmodul hat er ebenfalls an der Methodenentwicklung zur Iod-katalysierten C–S-Bindungsaktivierung von Thioacetalen und -ketalen in Kapitel 3.5 mitgewirkt.

■■■■■■■■■■ unterstützte im Rahmen eines Forschungsmoduls die Arbeiten zur Methodenentwicklung der Iod-katalysierten C–S-Bindungsaktivierung in Thioglycosiden in Kapitel 3.4.

■■■■■■■■■■ hat im Rahmen ihrer Dissertation an der der Methodenentwicklung zur Iod-katalysierten C–S-Bindungsaktivierung von Thioacetalen und -ketalen in Kapitel 3.5 mitgewirkt.

■■■■■■■■■■ wirkte im Rahmen einer Bachelorarbeit an der Synthese des Emodin-Glycosides in Kapitel 3.3 mit.

Ferner wurde in dieser Arbeit, die von ■■■■■■■■■■ und ■■■■■■■■■■ entwickelte Vierkomponentenreaktion unterstützt, so dass gemeinsame und eigene Ergebnisse in Kapitel 3.6 dargestellt sind.

■■■■■■■■■■ unterstützte die Synthese der Glycodendrone und Glycodendrimere in Kapitel 3.1, die Synthese des Pentasaccharides in Kapitel 3.2 und des Emodin-Glycosides in Kapitel 3.3 durch Bereitstellung einer Vielzahl von Zwischenstufen in größerem Maßstab.

Publikationen

Einige Ergebnisse dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

In Forschungsk Kooperationen mit anderen Arbeitsgruppen und aus der Zeit im Arbeitskreis

[REDACTED] ergaben sich weitere Publikationen:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Abkürzungsverzeichnis

α	spezifischer Drehwert
Å	Ångstrøm
abs.	absolut
AIBN	Azobisisobutyronitril
Ara	L-Arabinose
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
atm.	Atmosphären
Äq.	Äquivalente
B	Base
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Brine	ges. NaCl-Lösung
Bz	Benzoyl
C-1	Kohlenstoffatom 1
C-Ar	aromatischer Kohlenstoff
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe
^c Hex	Cyclohexan
COSY	Correlated Spectroscopy
CSA	Camophersulfonsäure
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
DBCO	Dibenzocyclooctin
DBU	1,8-Diazaobicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DC	Dendritische Zelle
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dublett
ddd	Dublett von Dublett von Dublett
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
d.r.	Diastereomerenverhältnis

dt	Dublett von Triplett
ESI-MS	Electrospray Ionisations-Massenspektrometrie
et al.	und Mitarbeiter
EtOAc	Ethylacetat
Fmoc	Fluoroenylmethylcarbonyl-Schutzgruppe
Fuc	L-Fucose
Gal	D-Galactose
Glc	D-Glucose
GlcNAc	<i>N</i> -Acetyl-D-glucosamin
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
H-1	Wasserstoffatom 1
H-Ar	aromatisches Wasserstoffatom
HATU	[<i>O</i> -(7-Azasbenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat]
H-Brücke	Wasserstoffbrückenbindung
HES	Hydroxyethylstärke
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IL	Interleukin
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalytisch
konz.	Konzentriert
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
<i>m</i>	meta-
m	Multipllett
M	Molekülpeak bei Massenspektren, Molarität
Man	D-Mannose
min	Minuten
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid

NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
NP	Nebenprodukte
<i>o</i>	ortho-
<i>p</i>	para-
PC	Photokatalysator
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PEG	Polyethylenglycol
Ph-	Phenyl
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -Pentamethyldiethylentriamin
präp.	präparativ
q	Quartett
quant.	quantitativ
R	Rest
R_f	Ratio of fronts
RT	Raumtemperatur
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
s	Singulett
SDS	Natriumdodecylsulfat
SG	Schutzgruppe
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tert</i> -
TEBAC	Tetrabutylammoniumchlorid
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
^tBu	<i>tert</i> -Butyl
td	Triplett von Dublett
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TfO/OTf	Trifluormethansulfonat
TMS	Trimethylsilyl
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
t_R	Retentionszeit

Abkürzungsverzeichnis

UV	Ultraviolett
vgl.	Vergleiche
WW	Wechselwirkung
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Die vorliegende Arbeit behandelt das Thema der Totalsynthese immunmodulatorischer Kohlenhydraten und untersucht darüber hinaus Methodenentwicklung zur Aktivierung von C–S-Bindungen. Dieses einleitende Kapitel soll einen grundlegenden Überblick über die behandelte Thematik und die tangierenden Forschungsbereiche dieser Arbeit liefern. Zusätzlich wird jeweils zu Beginn jeden Kapitels spezifisch in die Thematik und Vorarbeiten aus der Literatur eingeführt.

1.2. Einleitung zu den Synthesen der Glycodendrone und Glycodendrimere

Die Arbeiten zur Totalsynthese von Glycodendronen und Glycodendrimern in Kapitel 3.1 sollen einen Beitrag zum Bereich des aktiven Targetings der Nanomedizin leisten und darüber hinaus allgemein einen Beitrag zur Bekämpfung der Krankheit Krebs durch das körpereigene Immunsystem leisten. Es folgt eine allgemeine Einführung in diese Thematik.

1.2.1. Die Krankheit Krebs und deren Behandlung

Die Krankheit Krebs wird definiert als „das unkontrollierte Wachstum und die unkontrollierte Verbreitung von Zellen, die nahezu jeden Teil des Körpers betreffen kann und durch starkes Wachstum umliegendes Gewebe befällt und dabei auch in der Lage ist in entferntes Gewebe zu metastasieren“.^[1] So definiert die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Krankheit Krebs, die in den letzten Jahren ein Hauptfokus biologischer, chemischer und medizinischer Forschung war und für die es trotz großer Fortschritte noch immer große Schwierigkeiten in der Behandlung oder gar Heilung gibt. Krebs ist weltweit die zweit häufigste Todesursache mit ca. 9.6 Millionen Toten im Jahr 2018, was etwa ein Sechstel aller Todesfälle auf Krebs zurückführt.^[2] Die Krankheit reiht sich damit zusammen mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und chronischen Lungenkrankheiten in die vier häufigsten, nicht übertragbaren Krankheiten ein und führt dabei aber diese Liste als Krankheit mit der höchsten Todesrate an.^[3] Die häufigsten Krebsarten sind dabei für Männer Lungen-, Prostata-, Magen-Darm- und Leberkrebs, während Brust-, Magen-Darm-, Lungen, Ovarien- und Schilddrüsenkrebs die Liste für Frauen anführen.

Die aktuelle Lebenserwartung für neugeborene Mädchen beträgt 83.3 Jahre, die für Jungen 78.5 Jahre. Dabei ist die Lebenserwartung in den letzten Jahren durchschnittlich immer um 0.1 Jahre pro Jahr

gestiegen.^[4] Hier lässt sich ein Trend einer allgemein steigenden Lebenserwartung ablesen, dessen Fortsetzung für die nächsten Jahre zu erwarten ist. Ein Anstieg der sogenannten Wohlstandskrankheiten, unter die auch Krebs fällt, ist deshalb wahrscheinlich. Das Robert-Koch-Institut gibt allein für das Jahr 2020 eine Prognose von 520.000 Neuerkrankungen an.^[5] Es ist deshalb ein unabdingbarer Auftrag der naturwissenschaftlichen Forschung Lösungsansätze für dieses Problem zu finden.

Die Krankheit Krebs entwickelt sich aus körpereigenen Zellen, wenn diese in ein Stadium des autonomen und progressiven Wachstums verfallen. Das Wachstum erfolgt dabei ohne äußere Einwirkung durch eine Störung der zellinneren Prozesse oder durch ein äußeres Wachstumssignal, bei dem selbst nach Abklingen des äußeren Wachstumsreizes das Zellwachstum nicht gestoppt wird.^[2] Die Entstehung von Krebs kann durch eine Reihe endogener und exogener Faktoren, die weiter in chemische, physikalische und biologische Einflüsse unterteilt werden, erfolgen. Dabei sind zunächst klassische Risikofaktoren, wie Übergewicht, ungesunde Ernährung, Alkohol- und Tabakkonsum zu nennen.^[6] Die prominenten Vertreter von chemischer Seite, sogenannte Karzinogene, sind bei beispielsweise Benzol, Alkylierungsmittel wie Methyljodid oder Dimethylsulfat, aromatische Amine wie 2-Naphthylamin und vor allem auch Benzpyrene, die im Tabakrauch vorkommen.^[7] Benzpyrene können durch Cyp-Enzyme in der Leber zu einem Epoxid verstoffwechselt werden, welches die DNA alkyliert und somit mutagen wirkt.^[7] Physikalische Einflüssen können UV-Strahlung oder ionisierende Strahlung sein, während als biologische Einflüssen Bakterien und Viren genannt werden können.^[8]

Ist ein Mensch an Krebs erkrankt, steht dank der enormen Fortschritte der Medizin im letzten Jahrhundert eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. In den meisten Fällen wird versucht durch einen invasiven Eingriff das Tumorgewebe zu entfernen.^[9] Ist die Krebserkrankung noch nicht weit fortgeschritten oder liegt ein gutartiger Tumor vor, verspricht diese Behandlungsmethode oft gute Erfolgschancen. Ist die Krebserkrankung allerdings schon weiter fortgeschritten und hat Metastasen gebildet, sind diese oft nichtmehr operativ zu entfernen und andere Strategien werden nötig. Hierbei ist der Einsatz ionisierender Strahlung von außen zu nennen, die im Erbgut der Tumorzellen Brüche der DNA-Doppelhelix verursacht und so die Krebszellen beschädigt.^[9] Neben der äußeren Bestrahlung des Tumors, können auch Radionuklide, vor allem β -Strahler eingesetzt werden. Diese können entweder direkt in den Tumor injiziert oder im Tumor angereichert werden. Der letztere Fall wird beispielsweise passiv mit radioaktivem Iod bei Schilddrüsenkrebs oder in Form von Antikörper- Konjugaten, die aktiv das Tumorgewebe ansteuern, verwendet.^[10]

Eine große, weitere Behandlungsstrategie ist die Behandlung durch Pharmaka, die oft zytostatisch wirken und so die Teilung und den Stoffwechsel der Krebszelle stören.^[9] Diese Art der Therapie bezeichnet man als Chemotherapie und wird im nächsten Abschnitt näher beschrieben.

1.2.2. Entwicklung der Chemotherapie

Die Behandlung der Krankheit Krebs hat in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erfahren. Diese enormen Erfolge fußen auf jahrelanger wissenschaftlicher Forschung und Entwicklung in diesem Gebiet, welche in diesem Kapitel knapp umrissen werden sollen. Als eine maßgebliche Grundlage für die Krebstherapie heute lassen sich die wegweisenden Arbeiten von Paul Ehrlich anführen (Abbildung 1). Der Nobelpreisträger wirkte auf fundamentale Art in den Gebieten der Hämatologie, Immunologie und gilt nicht zuletzt als einer der Begründer des Gebietes der Chemotherapie. Er definierte zu Beginn des 20. Jahrhunderts den Begriff der sogenannten „magischen Kugel“ und beschrieb damit einen Wirkstoff der nur an dem gewünschten Target bzw. an seiner Zielzelle wirkt.^[11] Ehrlich hatte also die Vision von einem Wirkstoff, der ausschließlich gegen Pathogene wirkt und dabei gesundes Gewebe verschont. Diese und andere Visionen Ehrlichs legten damit nachhaltig den Grundstein für die Entwicklung der Forschung auf dem Gebiet der Chemotherapie, deren ideal auch heute noch ein Wirkstoff als „magische Kugel“ ist, die kaum oder keine Nebenwirkungen hat.



Abbildung 1: Paul Ehrlich in seinem Arbeitszimmer des Frankfurter Georg-Speyer-Hauses im Jahr 1910.¹

Die chemotherapeutische Forschung blickt auf ein gutes Jahrhundert an wissenschaftlicher Arbeit zurück. Die Anfänge können mit Sicherheit auf die Entwicklung von Ehrlichs Seitenketten Theorie sowie seinen Arbeiten zur Behandlung von Syphilis durch den Wirkstoff Arsphenamin zurückverfolgt werden.^[12-14] Ein grafischer Überblick über die zeitliche Entwicklung der Chemotherapie ist in Abbildung 2 dargestellt (Grafik adaptiert von Strebhardt und Ullrich^[11]). Die Ursprünge der chemotherapeutischen Forschung lassen sich bis in den zweiten Weltkrieg und zur dort erfolgten Anwendung chemischer Waffen im Kriegsgeschehen zurückverfolgen. Senfgas (Bis(2-chlorethyl)sulfid,

¹ Dieses Bild ist gemeinfrei und besitzt kein Urheberrecht. Foto zur Verfügung gestellt durch die Stiftung Georg-Speyer Haus und bereit gestellt von Armin Kübelbeck.

1) wurde erstmals 1822 entdeckt und während des 1. und 2. Weltkrieges als chemischer Kampfstoff eingesetzt (Abbildung 3). Dabei entdeckte man zufällig, dass Senfgas robuste lymphoide und myeloide Tumore bei Soldaten des zweiten Weltkrieges unterdrückte.^[15] Davon abgeleitet injizierten Louis Goodman und Alfred Gilman später im Jahr 1942 Mustin (Methotrexat, **2**), ein Derivat des chemischen Kampfstoffes, als Chemotherapeutikum Patienten mit non-Hodkin Lymphomen und beobachteten eine anti-tumor Wirksamkeit dieser Substanz.^[16-19] Senfgas und dessen Derivate wirken als Zytostatikum, deren Wirkmechanismus auf einer Alkylierung der DNA über ein Sulfoniumion als Intermediat, welches durch intramolekulare Eliminierung von Chlorid freigesetzt wird, beruht.

Aufbauend auf den Pionierarbeiten von Goodman und Gilman sowie der Entdeckung der doppelhelikalen Struktur der DNA durch Watson und Crick im Jahr 1953 wurden weitere Chemotherapeutika entwickelt, die mit der Struktur oder dem Aufbau der DNA interferieren. Sehr bekannte Beispiele sind 5-Fluoruracil (**4**) oder 8-Azaguanin (**5**).^[20, 21] 5-Fluoruracil (**4**) wirkt als Antimetabolit zytostatisch und wird hauptsächlich bei Brustkrebs oder Darmkrebs eingesetzt. 5-Fluoruracil wird anstatt der anderen Nukleinbasen in DNA und RNA eingebaut und hemmt somit die DNA-Replikation sowie die Proteinbiosynthese.

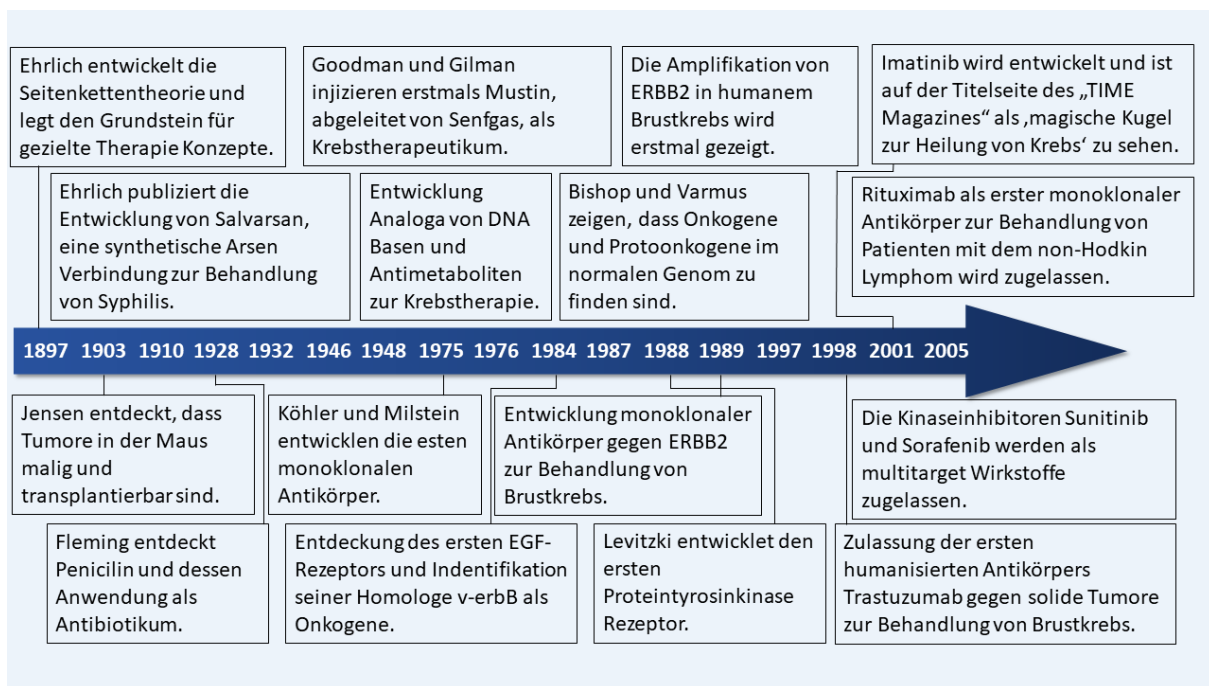


Abbildung 2: Zeitstrahl, der die Entwicklung von Tumorthapeutika über die letzten Jahrhunderte komprimiert und vereinfacht darstellt. Adaptiert von Strebhardt und Ulrich.^[11]

8-Azaguanin (**5**) wurde zur Behandlung akuter Leukämie eingesetzt und wirkt ebenfalls als Antimetabolit, indem es analog zu Guanin eingebaut wird.^[22] Ein anderes Beispiel ist der von einem Naturstoff abgeleitete Wirkstoff Mitomycin C (**3**), der zur Klasse der zytostatisch wirkenden Antibiotika zählt.^[23-25] Mitomycin C wurde erstmals 1958 aus *Streptomyces caespitosus* isoliert, wirkt antibiotisch gegen gram-positive Bakterien und Viren, wird heute aber hauptsächlich als Zytostatikum zur Behandlung von gastrointestinalen Krebsarten eingesetzt.^[26] Weitere Antimetaboliten wurden bereits 1948 durch Sidney Farber entdeckt, der die Anwendung von Folsäure bei Kindern, die an akuter

lymphoblastischer Leukämie litten untersuchte und dabei eine proliferierende Wirkung auf die Tumorzellen feststellte. Im Umkehrschluss erkannte er, dass Analoga, die die Struktur der Folsäure imitieren, aber gleichzeitig inaktiv sind, in der Lage seien diese Proliferation zu unterbinden. Daraus abgeleitet wurden später die Wirkstoffe Aminopterin (**7**) und Methotrexat (**8**) entwickelt.^[27] Einen weiteren Antimetabolit entdeckte George Hitchings im Jahr 1942 als Pionier auf dem Gebiet des DNA Antimetaboliten Designs, 2,6-Diaminopurin, welches später zu 6-Mercaptopurin (**6**), einer strukturellen Verbesserung des 2,6-Diaminopurins führte. Beide Wirkstoffe wurden zur Behandlung akuter Leukämie eingesetzt.^[28]

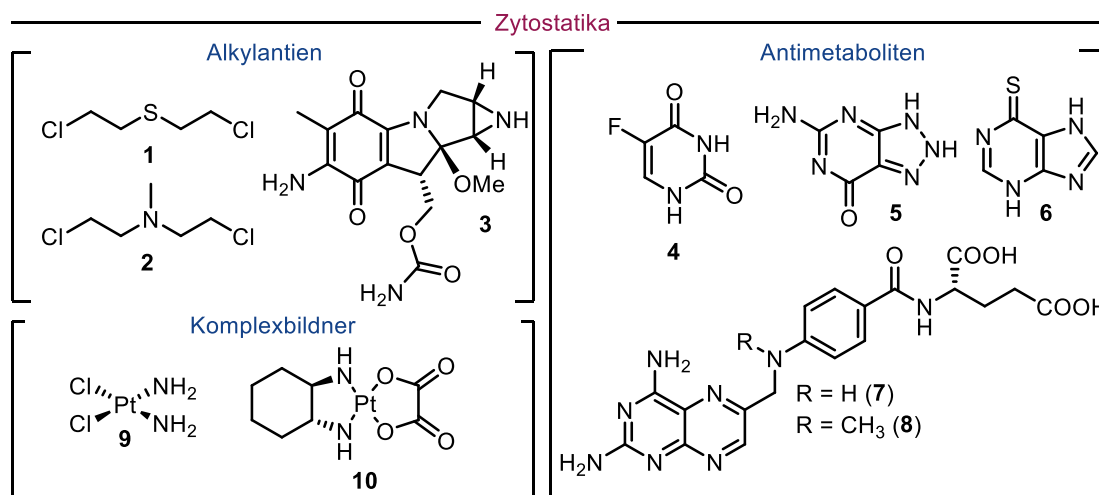


Abbildung 3: Chemische Strukturen diverser Zytostatika. Die Strukturen sind nach drei verschiedenen Gruppen eingeteilt (Alkylantien, Komplexbildner und Antimetaboliten).

Das wohl bekannteste Chemotherapeutikum, Cisplatin (**9**), wurde erstmals 1844 von Michele Peyrone synthetisiert und später im Jahr 1965 durch Barnett Rosenberg per Zufall als Zytostatikum wiederentdeckt. Er untersuchte die Wirkung von Strom aus Platinelektroden auf Bakterien und synthetisierte dabei durch Zufall Cisplatin und entdeckte dessen zytostatische Wirkung, wobei er einen Meilenstein in der Anwendung von Chemotherapeutika zur Behandlung von Krebs erschuf.^[29] Im Gegensatz zur den zuvor beschriebenen Antimetaboliten oder Alkylantien wirkt Cisplatin über eine Querverknüpfung benachbarter Guanin-Basen und stört somit die DNA-Replikation und Stabilität. Eine Weiterentwicklung von Cisplatin ist Oxaliplatin (**10**), welches über 1,2-Diaminocyclohexan und Oxalat komplexiert ist. Oxaliplatin wird aktuell in Kombination mit 5-Fluoruracil und Folsäure zur Behandlung von Kolonkarzinomen eingesetzt.^[30]

Während der 1950er Jahre gewann die Wissenschaft die Erkenntnis, dass sich Tumorzellen schneller als gewöhnliche Zellen teilen. Darauf aufbauend kam es zu einer Renaissance jener Verbindungen und Therapieansätze, die in der Vergangenheit mit der DNA Replikation oder der Mitose von Zellen interferiert haben und eine neue Generation potenzieller Chemotherapeutika wurde geboren.^[31] Angriffspunkte für diese Therapieansätze können die Blockierung von Oberflächenrezeptoren oder deren Botenstoffe, die Weiterleitung der Signale vom Rezeptor in die Zelle oder die intrazelluläre Signalkaskade sein. Dabei werden vor allem jene Wachstumsrezeptoren und deren

Signaltransduktionswege als Ziel ausgewählt, die für das Tumorwachstum unerlässlich sind. Die chemotherapeutische Forschung entwickelte daraufhin kleine Moleküle (engl. small molecules), die gezielt spezifische Mutationen in Proteinen erkennen und diese daraufhin inhibieren. Als Meilenstein und gutes Beispiel für ein solches Therapeutikum gilt Imatinib (**11**, Abbildung 4). Imatinib hemmt die Tyrosinkinase durch selektive Blockade der ATP-Bindungstasche, sodass es zu keiner Phosphorylierung des Rezeptors mehr kommen kann. Imatinib wird zur Behandlung chronisch myeloider Leukämie eingesetzt.^[32, 33] Ein weiteres Beispiel ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib (**12**), welcher die EGFR-Rezeptoren (Rezeptor für Epiderminswachstumsfaktor) hemmt und damit die Wachstumssignale des Tumors blockiert. Gefitinib (**12**) wird zur Behandlung von Lungenkrebs eingesetzt. Als Weiterentwicklung gelten Inhibitoren, die gleichzeitig mehrere Ziele inhibieren, wie beispielsweise Sunitinib (**13**) oder Sorafenib (**14**).^[34, 35] Sunitinib inhibiert mehrere Tyrosinasen, wie VEGFR und PDGFR und wird zur Behandlung gastrointestinalen Tumoren eingesetzt, wenn Resistenzen gegen Imatinib vorliegen.^[36, 37]

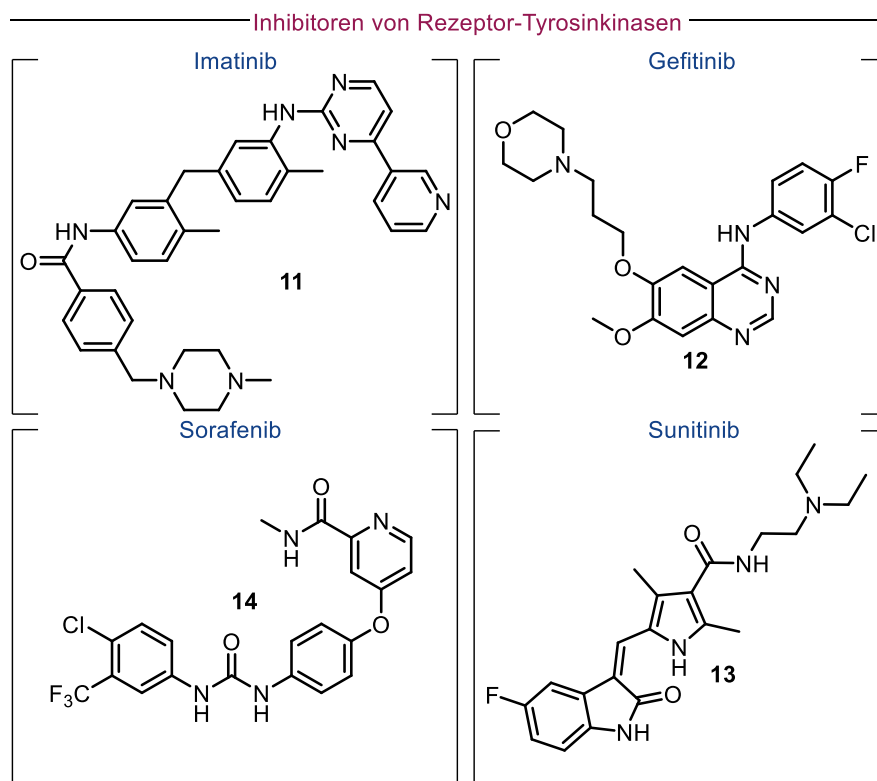


Abbildung 4: Inhibitoren von Rezeptor-Tyrosinkinasen Imatinib (links) und Sunitinib (rechts).

In seinem wegweisenden Arbeiten stellte Paul Ehrlich weiterhin die Hypothese auf, dass das Immunsystem Tumore erkennen und sogar bekämpfen könne.^[38] Die Identifikation von tumorspezifischen Markern oder Rezeptoren gilt dabei als Schlüssel für ein solches Vorhaben. Mit der Entwicklung von Biopharmazeutika (engl. biologicals), ist genau diese Vision Realität geworden. In den 1980er Jahren entwickelten Georges Köhler und César Milstein die ersten monoklonalen Antikörper,^[39] welche allerdings, aufgrund ihrer Autoimmunogenität und geringen Fähigkeit einen Immuneffekt auszulösen, nicht optimal waren. Erst mit der Entwicklung von chimären und humanisierten Antikörpern konnte dieses Problem gelöst werden. Das sicherlich prominenteste Beispiel dafür ist die

Überexpression von ERBB2 (auch als HER2 bezeichnet) in Tumoren der Brust sowie den Ovarien. Die Zulassung von Trastuzumab zur Behandlung dieser Krebsarten gilt als Meilestein für das Gebiet der Biopharmazeutika.^[40, 41] Die Einführung von Rituximab als chimärem Maus-Mensch Antikörper fußte auf diesem initialen Erfolg und konnte als selektiver Antikörper gegen CD20 zur Behandlung von non-Hodgkin Lymphomen genutzt werden.^[42-45] Eine zusätzliche Weiterentwicklung stellt die Kombination von Antikörpern mit Wirkstoffen dar (engl. antibody-drug conjugate). Beispiele hierfür sind Gemtuzumab oder Ozogamicin.^[15, 46, 47]

1.2.3. Zielsetzung des Sonderforschungsbereiches 1066

Der Sonderforschungsbereich 1066 beschäftigt sich mit der Entwicklung „Nanodimensionaler polymerer Therapeutika für die Tumorthapie“. Das erklärte Forschungsziel ist die Entwicklung neuer, multi-funktionaler nanopartikulärer Wirkstoffträger zur Immuntherapie des malignen Melanoms.^[48] Seit dem Jahr 2013 wird der SFB 1066 durch die DFG gefördert und wurde am 01. Juli 2017 erneut in einer 2. Förderperiode durch den Senat der DFG bestätigt. Der SFB 1066 ist ein interdisziplinärer, institutsübergreifender Forschungsverbund, der Chemiker, Mediziner und Biologen vernetzt, gemeinsame Ressourcen bündelt und gemeinsame Arbeiten in Teilprojekten zusammenführt. Das maligne Melanom soll als Modelltumor durch nanodimensionale Träger, die mit Wirkstoffen beladen sind und durch Erkennungsstrukturen auf der Oberfläche funktionalisiert sind, behandelt werden.

Der SFB 1066 soll zur Behandlung von Tumoren also Nanomaterialien erforschen und gliedert sich in den allgemeinen Forschungsbereich der Nanotechnologie und Nanomedizin ein. Neben der direkten Adressierung von Tumoren durch Nanomaterialien, wendet der SFB 1066 auch die Strategie der Tumorimmuntherapie an. Tumorimmuntherapie beschreibt die Verwendung des körpereigenen Immunsystems mit dessen Expertise, körperfremde oder gar bösartige Zellen gezielt zu zerstören, zur Bekämpfung von Tumorzellen.^[49] Durch Tumorimmuntherapie soll eine langanhaltende Immunität gegenüber einer spezifischen Krebsart durch das Immunsystem erreicht werden.^[50] Mechanistisch verläuft Tumorimmuntherapie im ersten Schritt durch die Einschleusung von Antigenen in dendritische Zellen, beispielsweise durch mit Antigenen beladene Nanomaterialien. Um eine effektive Immunantwort zu erhalten, sollte gleichzeitig ein Adjuvanz, welches die Reifung der dendritischen Zellen initiiert, mitgeliefert werden. Anschließend müssen die aktivierten dendritischen Zellen eine T-Zellantwort erzeugen, indem das Antigen dem T-Zellrezeptor präsentiert wird. Dieser Prozess wird noch näher in Abschnitt 1.2.5 beschrieben. Als Ergebnis muss die Bildung von CD8⁺ cytotoxischen T-Zellen erfolgen, welche anschließend in das Tumorgewebe wandern und dort die Tumorzellen zerstören. Das Immunsystem würde so als hochspezifisches Werkzeug zur Erkennung und Bekämpfung von Tumorzellen dienen und könnte auch kleinste Metastasen im Körper erkennen und zerstören. Damit wäre es den meisten bisher angewandten Strategien zur Tumorthapie weit überlegen.^[49]

Das Problem hierbei ist, dass das Immunsystem Tumoren generell nicht als bösartige Strukturen erkennt, was zunächst zwei Gründe hat: zum einen sind Tumore schlechte Antigen-präsentierende

Zellen, zum anderen wenden Tumore verschiedene Strategien an, um eine Erkennung durch das Immunsystem zu verhindern.^[51] Diese raffinierten Abwehrmechanismen können dabei beispielsweise die Runterregulierung von MHC1-Komplexen auf der Zelloberfläche, die eine Oberflächenerkennung durch das Immunzellen verhindern oder die Präsentation von PDL-Oberflächenmolekülen, welche T-Zellen desaktivieren, sein.^[52]

Der SFB 1066 hat deshalb drei verschiedene Ebenen definiert, auf denen eine Behandlung des Melanoms als Modelltumor erfolgen soll (Abbildung 5).^[53, 54] Die erste Ebene der Behandlung beschäftigt sich mit der Neutralisierung des suppressiven Tumormilieus, welches aktiv eine Erkennung durch das Immunsystem verhindert. In einer zweiten Ebene soll am Tumor selbst eine Entzündungsreaktion induziert werden, die so die Induktion einer Immunantwort unterstützt. Die dritte und letzte Ebene beschreibt die Adressierung von dendritischen Zellen mit Nanomaterialien, die wie bereits beschrieben Tumor-Antigene einschleusen und so T-Zellen aktivieren.

Dieser Ansatz ist derjenige der im Teilprojekt A2 des SFBs 1066 indem diese Doktorarbeit angesiedelt ist, verfolgt wurde. In den folgenden Abschnitten soll deshalb eine Einführung in das Thema Nanomedizin und zu dendritischen Zellen erfolgen, da beide Themen zentral für das Verständnis dieser Arbeit sind.

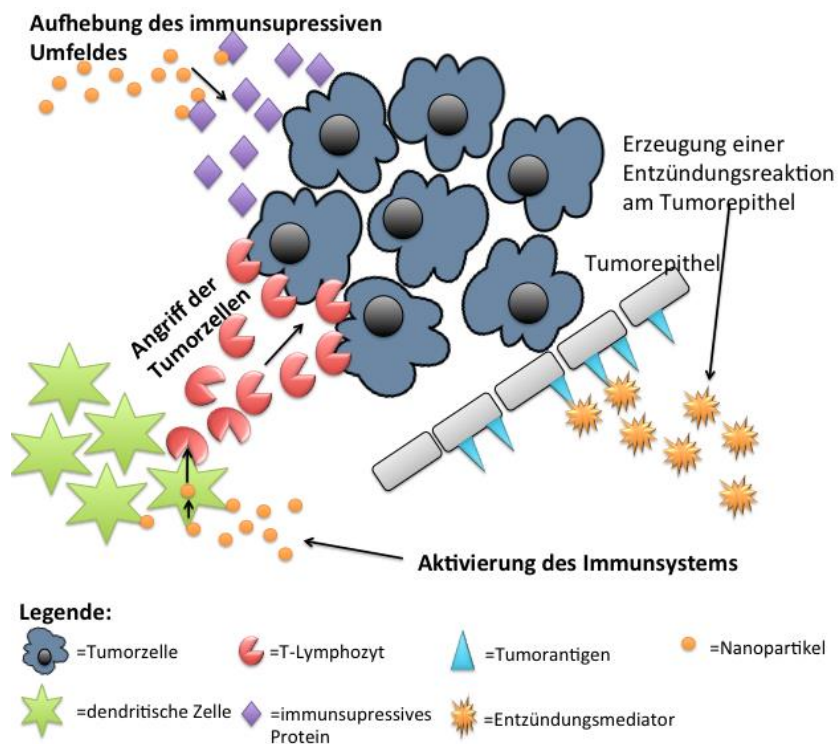


Abbildung 5: Strategie des SFBs 1066 zur Behandlung des malignen Melanoms als Modelltumor auf drei unterschiedlichen Wegen.²

² Abbildung übernommen aus der Bachelorarbeit „Synthese von Oligosacchariden zur Zellerkennung“ von Matthias Krumb (2014).

1.2.4. Nanomedizin

Der von Paul Ehrlich definierte Begriff der „magischen Kugel“ lässt sich nicht nur als ein selektiver Wirkstoff verstehen, wie in Abschnitt 1.2.2 beschrieben, sondern auch im weiten Sinne als Urvision der Nanomedizin. Nanomedizin beschreibt die Nanotechnologie oder Verwendung von Materialien mit einem Durchmesser von 1–100 nm für medizinische Zwecke.^[55] Die magische Kugel könnte ein Nanomaterial sein, welches einen Wirkstoff transportiert und durch Erkennungsstrukturen auf seiner Oberfläche gezielt nur eine einzige Zellpopulation oder ein Gewebe ansteuert.

Die im vorherigen Abschnitt beschriebene Behandlung von Krebs muss bei der praktischen Anwendung dieser Wirkstoffe einige biologische Barrieren überwinden. Dabei ist vor allem eine schnelle Ausscheidung über die Niere, metabolischer Abbau in der Leber und eine geringe Spezifität des Wirkstoffes ein Problem.^[56] Nanomaterialien können hingegen so gestaltet werden, dass sie diese intrinsischen Nachteile von Wirkstoffen, wie den schnellen Abbau oder auch eine schlechte Löslichkeit umgehen und so den Behandlungserfolg steigern. Das bekannteste Beispiel von Nanomaterialien der ersten Generation ist Doxil[®], also Liposom verpacktes Doxorubicin, das in der klinischen Anwendung bis heute große Erfolge feiert.^[57] Seit diesen initialen Erfolgen hat dieses Gebiet enorme Aufmerksamkeit, vor allem von Wissenschaftlern, die interdisziplinär an den Grenzen der Biologie, Chemie und Medizin arbeiten, erfahren. Dies ist verständlich, denn die Anwendung von Nanomaterialien für den Wirkstofftransport bietet dabei eine Reihe von bedeutenden Vorteilen. Der Träger kann den Wirkstoff vor metabolischem Abbau im Körper schützen, was gleichzeitig bestimmt, dass auch der Körper vor dem Wirkstoff und möglichen geringen Spezifität schützt, was eine geringe systemische Toxizität bedingt. Der Träger setzt idealerweise den Wirkstoff nur am gewünschten Wirkort frei und wird anschließend vom Körper abgebaut und ausgeschieden ohne eine Spur zu hinterlassen.^[58] Weiterhin können Nanomaterialien, speziell für die Krebstherapie, durch den sogenannten EPR-Effekt (engl. enhanced permeability and retention effect) eine passive Anreicherung im Tumorgewebe bewirken und so effektiv Wirkstoffe zum Tumor transportieren.^[59]

Das ultimative Ziel einer perfekten, magischen Kugel wurde in der Nanomedizin bis heute nur mit Teilerfolgen erreicht. In den frühen Anfängen der Nanomedizin stellten sich zunächst durch die Synthese von Nanoträgern aus polymeren Materialien, wie Kohlenstoffnanoröhren^[60-62] oder anorganischen Materialien, wie Goldpartikel erste Erfolge ein.^[63-66] Allerdings zeigten diese Beispiele oft gravierende intrinsische Nachteile, wie vor allem schlechte Biokompatibilität und mangelnder biologischer Abbau des Trägers.^[58] Eine weitere Schlüsseltechnologie, die durch die Nanomedizin hervorgebracht wurde, ist die Modifikation von Trägern oder Biopharmaka mit Polyethylglycol (PEG), die auch als PEGylierung bezeichnet wird.^[67] Die Funktionalisierung von Oberflächen mit PEG schützt vor enzymatischem Abbau, verringert Proteinadsorption, erhöht die Löslichkeit und Stabilität.^[68-70] Ein bekanntes Beispiel ist Peginterferon- α -2a, das zur Behandlung von chronischer Hepatitis und Hepatitis C eingesetzt wird.^[71] Durch die PEGylierung wird die Plasmahalbwertszeit deutlich verlängert und die Freisetzung des Interferons verlangsamt.

Eine Subdisziplin der Nanomedizin ist die Synthese und Erzeugung von Trägern aus natürlichen Materialien. Diese haben den Vorteil, dass sie biokompatibel sind, metabolisch abgebaut und für biomimetische Ansätze genutzt werden können. Dabei steht ein breiter Pool von Ausgangsmaterialien, wie Lipiden, Proteinen und Peptiden, Nukleinsäuren sowie Kohlenhydraten zur Verfügung. Die Verwendungen von natürlichen Materialien, auch als Biomaterialien bezeichnet, hat Vorteile gegenüber synthetischen Materialien.^[58] Sie sind chemisch gut definiert, sind biokompatibel und in großer Menge und breit verfügbar. Biomaterialien zeigen eine natürliche Abweisung von Proteinen und verhindern den Aufbau einer Proteincorona,^[72-74] sie sind wasserlöslich und zeigen keine Aggregation. Werden darüber hinaus Strukturen verwendet, die eine natürliche Bioaktivität besitzen, würden sich diese auch für Targetingzwecke nutzen lassen.^[58]

1.2.5. Dendritische Zellen und der DC-SIGN Rezeptor

Die Erkennung von Freund oder Feind ist eine zentrale Funktion des Immunsystems ohne die der Mensch eindringenden Krankheitserregern hilflos ausgeliefert wäre.^[75] Erkennt das Immunsystem einen Krankheitserreger, ist es in der Lage diese Information zu prozessieren und Gegenmaßnahmen einzuleiten, was ein wichtiger Teil der angeborenen und adaptiven Immunantwort ist.^[76] Die Bereitstellung dieser Information wird durch Makrophagen, dendritischen Zellen (DCs), Langerhans-Zellen der Haut und präsentierende B-Lymphozyten geleistet.^[6, 76] Da in dieser Doktorarbeit die Adressierung von dendritischen Zellen untersucht wird, soll im Folgenden etwas näher auf diese Zellpopulation eingegangen werden.

Dendritische Zellen wurden von Steinman und Cohn im Jahr 1973 erstmals beschrieben.^[77] Sie entdeckten diese neuartigen Zellen in der Milz von Mäusen und beobachteten ihre charakteristische astförmige Struktur und gaben ihr deshalb den Namen dendritische Zelle (lat. dendriticus: verzweigt, Abbildung 6). Zusammen mit den 1868 von Paul Langerhans entdeckten Langerhans-Zellen bilden sie eine gemeinsame Klasse und fungieren im Organismus als sogenannte „Wächterzellen“.^[78] Dendritische Zellen zirkulieren im unreifen Zustand im gesamten Organismus, nehmen Strukturen, z.B. ein Pathogen, über Endocytose auf, wandern in das lymphatische Gewebe zurück und exprimieren dort als reife dendritische Zelle Antigene als sogenannte Antigen-präsentierende-Zellen (APC) auf ihrer Oberfläche und leitet damit die Immunantwort ein.^[6]

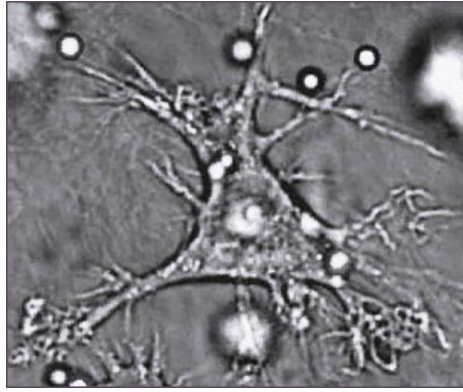


Abbildung 6: Mikroskopische Aufnahme einer unreifen dendritischen Zelle. Gut zu sehen sind die namensgebenden, astförmigen Ausläufer der Zelle.³

Zentraler Bestandteil der Funktion dendritischer Zellen im Immunsystem ist der DC-SIGN Rezeptor, der auf ihrer Oberfläche exprimiert wird. DC-SIGN steht für: DC-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin. Der Rezeptor liegt als Tetramer auf der Zelloberfläche vor und ist ein Typ-2 Transmembranprotein, welches auf unreifen dendritischen Zellen stark exprimiert ist.^[79, 80] Er ist ferner Teil der Klasse sogenannter C-Typ-Lektine. C-Typ-Lektin-Rezeptoren (CLRs) gehören zu den Kohlenhydrat-bindenden Rezeptoren und sind an zahlreichen essenziellen Funktionen wie Zell-Zell-Adhäsion und der Erkennung von Antigenen im Immunsystem beteiligt. Das „C-Typ“ im Namen der CLRs rührt von einer strukturhomologen Kohlenhydrat-erkennungs-Domäne (engl. carbohydrate recognition domain (CRD)) in deren Zentrum ein zentrales Ca^{2+} -Ion sitzt, welches Kohlenhydrate erkennt und bindet.^[81] Die Familie der CLRs umfasst Vertreter wie die Collektine, Selektine und Lektine auf Lymphozyten. CLRs werden im Immunsystem hauptsächlich auf Antigen-präsentierenden-Zellen exprimiert, wie dendritischen Zellen (DCs) oder Makrophagen. Dort fungieren sie als sogenannte Strukturen-Erkennungs-Rezeptoren (engl. pattern-recognition receptors (PRRs)) und binden dort pathogen-assoziierte-molekulare Strukturen (engl. pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)).^[79, 82]

Unreife dendritische Zellen tragen drei verschiedene dieser Rezeptoren: den Mannose-Rezeptor, DEC-205 und den DC-SIGN Rezeptor.^[83] Der Mannose Rezeptor (auch CD206) kommt auch auf Makrophagen und Leberendothelzellen vor und erkennt terminale Mannose- und *N*-Acetylglucosamin-Einheiten, die vor allem auf der Oberfläche von Mikroorganismen vorkommen.^[84] Wird eine solche Struktur erkannt, z.B. auf einem Krankheitserreger, kommt es zu Clathrin-vermittelter Endozytose.^[85] DEC-205 kommt außerdem auf corticalen Epithelzellen im Thymus vor und ist ebenfalls ein antigenbindender Rezeptor. DEC-205 erkennt nekrotische und apoptotische Zellen über Liganden auf deren Oberflächen und präsentiert diese anschließend über MHC-Komplexe zur T-Zell Aktivierung.^[86] DC-SIGN erkennt hochglycosylierte Proteine, endozytiert die erkannten Strukturen und präsentiert die Antigene anschließend auf der Zelloberfläche. DC-SIGN erkennt aber auch endogene

³ Dieses Bild wurde frei zur Verfügung gestellt von *Behnsen et al.* unter der Creative Commons Lizenz (Behnsen et al. *PLoS Pathog.* **2007**, 3.)

Strukturen wie die zellulären Adhäsionsmoleküle ICAM-2 und ICAM-3, nach denen der Rezeptor benannt ist.^[87] Die Zelladhäsionsmoleküle ICAM-2 und ICAM-3 binden über Oligosaccharide, die einen hohen Mannose-Anteil haben, an den Rezeptor. Wird die Mannose enzymatisch entfernt, ist die Bindung aufgehoben.^[88] Die CRD-Domäne von DC-SIGN erkennt also folglich Mannose- und Fucosehaltige Glycanstrukturen sowie Blutgruppenantigene, wie Lewis X.^[89] Diese Bindung konnte im Jahr 2001 von *Weis et al.* auch anhand von Kristallstrukturen der CRD-Domäne von DC-SIGN mit dem Oligosaccharid GlcNAc₂Man₃ gezeigt werden.^[90] Die Kristallstruktur ist in Abbildung 7 gezeigt. Eine Bindung der internen D-Mannose (M2) an das Ca²⁺-Ion konnte gezeigt werden, wobei die äquatorialen OH-Gruppen in 3- und 4-Position die Bindung ausbilden (Abbildung 7, rechts). Die Hydroxygruppe in 6-Position bildet eine Bindung zu Asn³⁷⁹ verbrückt über ein Wassermolekül aus.

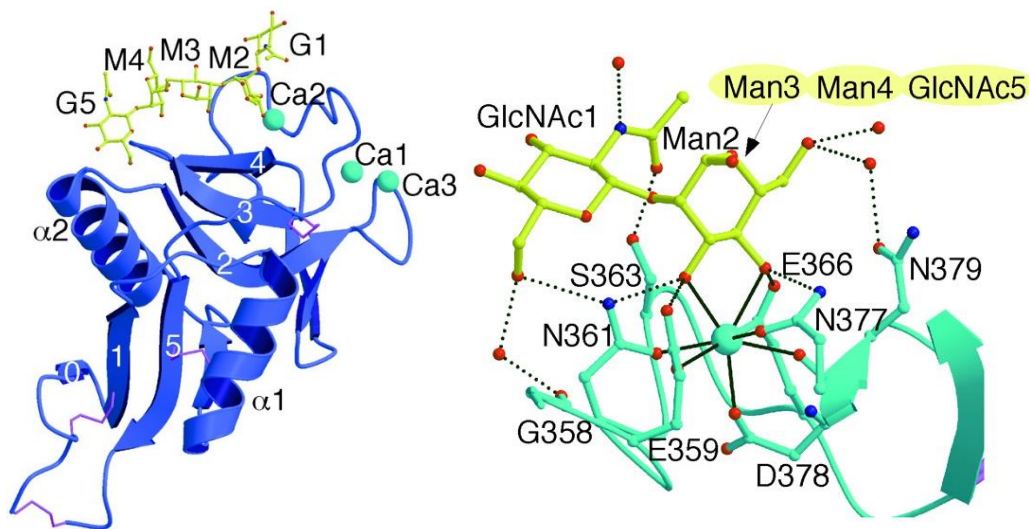


Abbildung 7: Links: Kristallstruktur der CRD von DC-SIGN gebunden an GlcNAc₂Man₃. Das Protein ist in blau dargestellt und das Oligosaccharid als gelb, rotes Ball-and-Stick-Modell. Die eingelagerten Calcium-Ionen sind in türkis eingezeichnet. Rechts: Interaktionen des Oligosaccharides GlcNAc₂Man₃ mit der CRD-Domäne. Interaktionen sind mit schwarzen Punkten eingezeichnet und die entsprechenden Aminosäuren markiert.⁴

Strukturell besteht der DC-SIGN Rezeptor neben der CRD-Domäne aus einer flexiblen Hals-Region, die durch mehrere tandemartige Wiederholungen gekennzeichnet ist, einer Transmembranregion und intrazellulären N-terminalen Domäne, die für die Signalweiterleitung in das Cytoplasma, Recycling des Rezeptors und Endozytose verantwortlich ist.^[91] Die Erkennung von glycosylierten Strukturen durch DC-SIGN wird auch von einigen Krankheitserregern, wie HIV und dem Hepatitis C Virus ausgenutzt.^[92] Der HI-Virus exprimiert das Glycoprotein 120 (GP120), welches von DC-SIGN erkannt wird.^[94]

Wird eine Struktur von DC-SIGN gebunden, kommt es zur Endozytose der Struktur und anschließender Prozessierung im Endosom (Abbildung 8). Daraus erhaltene Fragmente, z.B. Peptidfragmente, der Struktur werden auf MHC-Komplexen (engl. major-histocompatibility-complex (MHC)) auf der Oberfläche der dendritischen Zellen präsentiert. Gleichzeitig kommt es zur Ausbildung von CD80/CD86, die als costimulierende Proteine für T-Zellen auf der Oberfläche wirken.^[95] Daneben

⁴ Diese Grafik wurde aus dem Journal Science entnommen und durch die „American Association for the Advancement of Science“ zur Abbildung in dieser Arbeit lizenziert.

kommt es zur Synthese und Sekretion von Cytokinen durch die dendritische Zelle. Bindet die T-Zelle über den T-Zell-Rezeptor (TCR) an die dendritische Zelle und wird gleichzeitig costimuliert, kommt es zur Reifung und Proliferation der T-Zelle und die Immunantwort wird eingeleitet. Die Reaktion auf Bindung und Erkennung des Ligandens an den CLRs, ist also eine Endozytose der Struktur.^[96] Diese Eigenschaft prädestiniert CLRs für die Verwendung als Ziel von nanodimensionalen Trägern durch Kohlenhydraterkennungsstrukturen auf der Oberfläche.

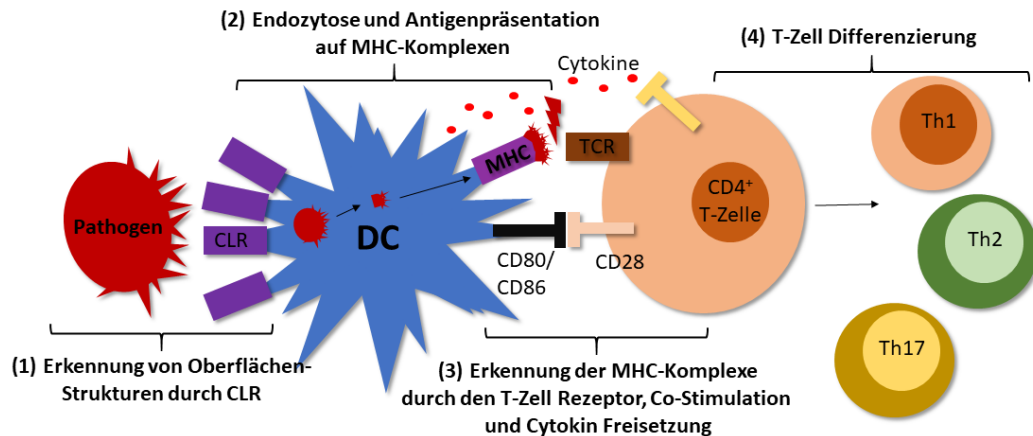


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Erkennung von Pathogenen durch dendritische Zellen, Bindung an C-Typ Lektine, Präsentation der Antigene auf MHC-Komplexen, Stimulierung von CD4⁺ Zellen und Proliferation der stimulierten T-Zelle. Abbildung gestaltet nach Lepenies et al.^[79]

1.2.6. Kohlenhydrat Liganden für DC-SIGN

Kohlenhydrate besitzen eine Vielzahl essenzieller biologischer Funktionen. Neben den Hauptfunktionen als Energiespeicher dienen Kohlenhydrate vor allem als Signalmoleküle der Zell-Zell- aber auch der Zell-Matrix-Kommunikation.^[97, 98] Sie besitzen weiterhin wichtige Funktion zum Schutz der Zellorganellen,^[99] oder zur Modifikation von Proteinen und Peptiden,^[100] wie etwa zur Stabilisierung der Faltung oder des Peptidrückgrates. Die Aufklärung und Erforschung der Struktur biologisch aktiver Oligosaccharide und deren Funktion ist von enormer Bedeutung und wurde beispielsweise bereits für die Unterscheidung von gesunden und malignen Zellen zur Krebsdiagnose anhand der Saccharidstrukturen auf der Zelloberfläche schon verwendet.^[101] Es ist bekannt, dass Kohlenhydrate als Erkennungsstrukturen mit biologischen Strukturen, wie Enzymen, zu deren Synthese, Modellierung oder Abbau, mit Immunglobulinen aber auch mit Lektinen, wie dem bereits genannten DC-SIGN Rezeptor wechselwirken.^[58, 102]

Interessant ist, dass bereits für einzelne Monosaccharide eine Affinität zu verschiedenen biologischen Strukturen nachweisbar ist. Das wichtigste Beispiel für diese Arbeit ist zweifelsohne D-Mannose, die bereits als einzelnes Monosaccharid eine Affinität zu DC-SIGN zeigt.^[103] Beispiele lassen sich aber auch für andere Monosaccharide finden.^[58] D-Galactose bindet beispielsweise an Lektine auf alveolaren Makrophagen und wird auch von Kohlenhydratrezeptoren auf *E. coli*-Zellen erkannt.^[104, 105]

Lactobionsäure bindet an den Asialoglycoprotein Rezeptor (ASGP-R) auf hepatischen Tumorzellen.^[106]
 Für L-Rhamnose konnte ein spezifisches Targeting der humanen Hautzellen gezeigt werden.^[107]

Die Autoren Andrea Holla und Arne Skerra beschäftigten sich im Jahr 2011 mit der Analyse einer ganzen Reihe an Glycanstrukturen und deren Affinität gegenüber dem DC-SIGN und Langerin Rezeptor.^[108] Die Autoren waren in der Lage die C-terminale CRD-Domäne beider Rezeptoren in *E. Coli*-Zellen zu produzieren, über Affinitätschromatographie und Gelfiltration zu isolieren und zu reinigen. In der Natur liegt der DC-SIGN Rezeptor als Tetramer vor, es wurde deshalb zunächst untersucht, ob auch an das isolierte Monomer eine Bindung erfolgen kann, die mit dem natürlichen Rezeptor vergleichbar ist. Für monomere D-Mannose ($K_D = 3.5 \text{ mM}$) sowie für das Mannose-Disaccharid ($\text{Man}(\alpha1-2)\text{man}$), $K_D = 0.9 \text{ mM}$) konnte eine Bindung an DC-SIGN über isothermale Titrationskalorimetrie (ITC) bestätigt werden.^[108] Beide Rezeptoren wurden mit einem Farbstoff (PromoFluor633) über eine freie Aminogruppe einer Lysin-Seitenkette oder des N-Terminus) gelabelt. Die Bindung der Rezeptoren wurde anschließend mit einem Glycan-Array, das vom „Consortium for Functional Glycomics“ zur Verfügung gestellt wurde, getestet.^[109] Auf dem Glycan-Array befanden sich 28 Monosaccharide, 62 Disaccharide und 185 Oligosaccharide, die so gleichzeitig getestet werden konnten. Die Fluoreszenzintensität wurde nach den Anbindungsversuchen gemessen und so die unterschiedlichen Strukturen miteinander verglichen. Ein Ausschnitt dieser Ergebnisse ist in Abbildung 9 gezeigt.

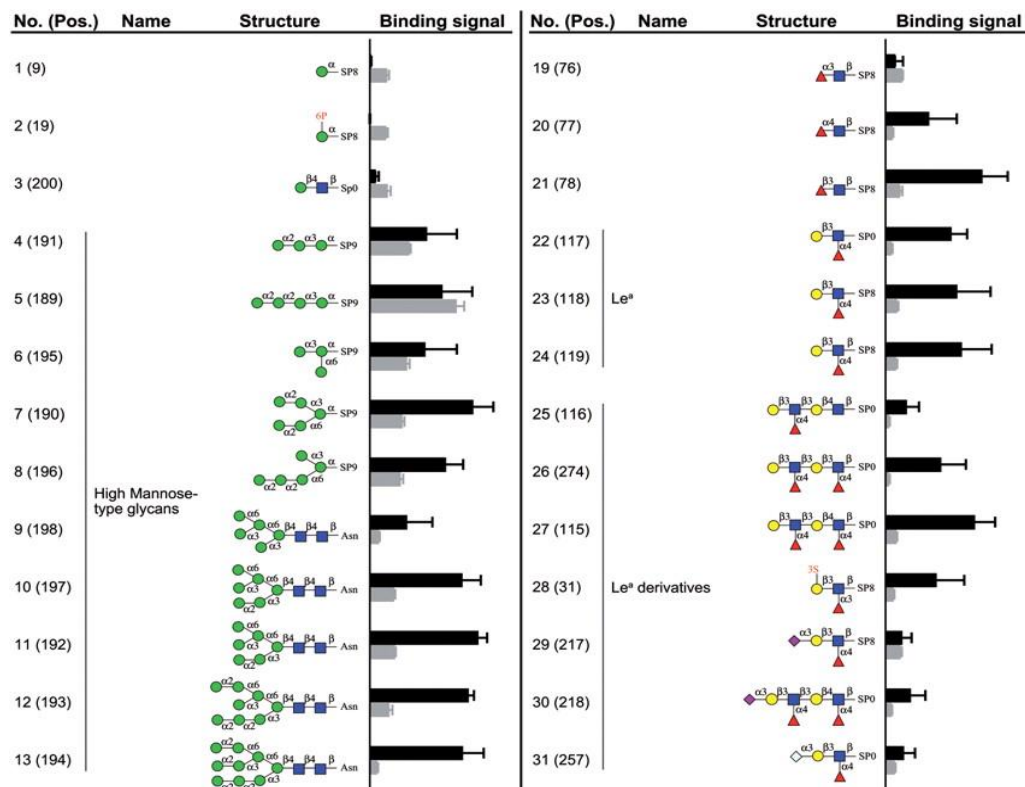


Abbildung 9: Schematische Übersicht von Glycan-Strukturen, die von der CRD-Domäne von DC-SIGN erkannt werden. Die schwarzen Balken signalisieren DC-SIGN, die grauen Balken Langerin.⁵

⁵ Diese Grafik wurde dem Journal Protein Engineering Design & Selection entnommen und durch die Oxford University Press für die Verwendung in dieser Arbeit lizenziert.

Auf der linken Seite von Abbildung 9 sind Mannose-reiche Glycane und deren Anbindung gezeigt (Nummer 1–13). Man erkennt, dass DC-SIGN vor allem verzweigte Glycane erkennt (6–13), während der Langerin Rezeptor lineare Mannosen stärker bindet als DC-SIGN (4–5). Erwähnenswert ist auch, dass terminale Fucose-Einheiten, wie am Beispiel des Disaccharides 21 gut zu sehen, von DC-SIGN gut erkannt werden. Lewis^a- (22–24) oder Lewis^x-Derivate (25-28) werden ebenfalls besonders gut von DC-SIGN erkannt. Abgeleitet aus diesen Forschungsergebnissen von Holla und Skerra wurden einige Liganden, wie die Trimannose 6 und das Disaccharid 21 für die Funktionalisierung von Nanomaterialien im SFB 1066 ausgewählt. Die Ergebnisse aus dieser Doktorarbeit zu diesem Thema in Kapitel 3.1 zu finden.

1.3. Einleitung zur Synthese der Pentasaccharid Teilstruktur

Die Arbeiten zur Totalsynthese des Pentasaccharides in Kapitel 3.2 gliedern sich in den Bereich der Allergieprävention und der immunologischen Forschung zu dem sogenannten „Farm-Effekt“ ein. Im folgenden Kapitel soll eine Einführung in diese Thematik erfolgen.

1.3.1. Allergien, Asthma und Allergieprävention

Allergien sind Volkskrankheiten, die bei fast jedem Dritten in Deutschland im Laufe seines Lebens auftreten und darüber hinaus bei der Hälfte der Bevölkerung zumindest als allergische Sensibilisierung nachgewiesen werden kann.^[110] Das Robert Koch-Institut gibt die Lebenszeitprävalenz für Asthma Bronchiale mit 8.6%, für Heuschnupfen mit 14.8%, für Neurodermitis mit 3.5%, für Kontaktekzeme mit 8.1%, für Nahrungsmittelallergien mit 4.7% und Insektengiftallergien mit 2.8% an.^[110] Allergien sind also ein omnipäres Thema, das die Lebensqualität vieler Menschen betrifft und aktuell nur symptomatisch und kurativ, aber kaum präventiv behandelt werden kann.^[111] Aus diesen Daten leitet sich auch deshalb in diesem Bereich ein klarer Auftrag für die Forschung, Lösungen zu erarbeiten, ab.

Allergien sowie allergisches Asthma entstehen aus Überempfindlichkeitsreaktionen des Immunsystems.^[75] Wird ein Allergen über den Körper aufgenommen, kommt es zu einer Aufnahme des Antigens durch Zellen des Immunsystems, wie Makrophagen oder dendritischen Zellen. Diese Zellen wandern dann in die lymphatischen Organe und präsentieren das Antigen über MHC-Komplexe den T-Zellen, welche über den T-Zell Rezeptor damit in Kontakt kommen (siehe Abschnitt 1.2.5, Abbildung 8). Die Antigen-aktivierten T-Zellen proliferieren, schütten IL-2 aus und differenzieren sich zu T_H2-Zellen, welche wiederum B-Zellen induzieren. Die induzierten B-Zellen schütten daraufhin das Immunglobulin IgE aus, welches an die Zelloberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten über den hochspezifischen IgE-Rezeptor FcεRI anbinden kann.^[75, 112] Der Körper ist nun für dieses Allergen über das an Mastzellen gebundene IgE sensibilisiert. Kommt es erneut zum Kontakt mit dem Allergen, binden die IgE-Moleküle auf der Zelloberfläche der Mastzellen das Allergen und sobald eine Quervernetzung von mehreren IgE-Molekülen auf der Zelloberfläche stattfindet, werden die Mastzellen aktiviert und Entzündungsmediatoren, die in den Granula der Mastzellen gespeichert sind (wie z.B. Histamin), werden ausgeschüttet und die allergische Reaktion tritt in Kraft. Zu den IgE-vermittelten allergischen Reaktionen gehören die systemische Anaphylaxie, ausgelöst z.B. durch Nahrungsmittel Allergien, die akute Nesselsucht, ausgelöst durch Tierhaare oder Insektenstiche. Weitere allergische Reaktionen umfassen die saisonale Rhinitis Allergica (Heuschnupfen), die durch Pollen oder Milbenkot ausgelöst wird, sowie Asthma und allgemeine Nahrungsmittel Allergien.^[75] Allergien sind Volkskrankheiten, die vor allem in industrialisierten Ländern stark verbreitet sind und in den letzten Jahren vermehrt zunehmen. Es konnte gezeigt werden, dass die sogenannte „Städteflucht“, also die Abkehr der Bevölkerung von einem Leben in weniger dicht besiedelten Gebieten eine Steigerung des Risikos mit sich bringt an Allergien zu erkranken.^[113, 114] Der Grund für

diese Beobachtung ist bis heute nicht vollständig verstanden. Theorien und epidemiologische Studien dazu werden im nächsten Abschnitt beschrieben.

Neben klassischen Allergien ist vor allem die Krankheit Asthma bronchiale, oft nur kurz als Asthma bezeichnet, eine chronische Erkrankung der Atemwege ein großes Problem. Zu den Symptomen dieser Überempfindlichkeitsreaktion der Atemwege gehört eine akute Atemnot, ausgelöst durch Verengung der Bronchien, die durch eine erschwerte oder pfeifende Ausatmung sowie ein Hustenanfall, der vor allem im frühen Stadium bei Kindern charakteristisch ist, ergänzt werden kann.^[115] Nach den Schätzungen der WHO zählt Asthma mit etwa 235 Millionen Betroffenen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit.^[116] Die Erkrankung geht mit einer chronischen Entzündung und erhöhter Empfindlichkeit der Atemwege einher. Die Ursachenforschung und der Mechanismus der Krankheitsentstehung ist dabei äußerst komplex und schwierig zu erfassen, da unterschiedlichste Mechanismen zugrundeliegen.^[115, 117] Die Prävalenz zur Ausbildung von Asthma kann dabei durch eine familiäre Vorbelastung mit Asthma oder Allergien, wie Heuschnupfen, gesteigert werden und es wurde sowohl für allergisches, als auch für nicht-allergisches Asthma eine T_H2-vermittelte Entzündungsreaktion als charakteristisches Merkmal identifiziert.^[115, 117, 118] Bekannt ist auch, dass die Erkrankung auf Basis einer komplexen Wechselwirkungen zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren entsteht.^[111, 115] Um diese Wechselwirkungen, die zur Entstehung der Krankheit führen zu untersuchen, ist es wichtig zu verstehen, dass nicht alle Symptome, die bei der Erkrankung eines Kindes an Asthma auftreten, auf Allergien zurückzuführen sind.^[111] Nur eine kleine Gruppe von Kindern, erkranken durch Allergien an Asthma bis zu einem Alter von fünf Jahren. Einige Kinder leiden hingegen an Lungenerkrankungen, Lungenhypersensibilität, Entwicklung von allergischen Krankheiten im frühen Stadium, die dann nicht zwingend mit Asthma assoziiert sein müssen.^[111, 119] Die Schlussfolgerung daraus ist, dass Asthma schwer zu erkennen und diagnostizieren ist. Asthma und allergische Erkrankungen bilden ein Konglomerat an Erkrankungen, die durch eine Vielzahl von genetischen, epigenetischen, umweltbasierten, proteinbasierten und metabolischen Einflüssen entsteht.^[111, 120]

Die Risiko- und Ursachenanalyse für die Entstehung von Asthma gestaltet sich durch diese Faktenlage als schwierig. Der Terminus Asthma umfasst also mehrere Krankheiten, die lediglich mit gleichen oder ähnlichen Symptomen äußern, oft aber durch ganz unterschiedliche Ursachen ausgelöst werden.^[111, 118] Dennoch wurden in den letzten Jahren einige Ursachen und Risikofaktoren aufgeklärt und identifiziert. Luftverschmutzung, Tabakrauch und Pollen konnten als Schlüsselrisikofaktoren für die Entwicklung von Lungenerkrankungen identifiziert werden.^[111] Insbesondere die Luftverschmutzung durch Abgase von Dieselmotoren sind gut untersucht und konnten als Risikofaktor für Asthma belegt werden.^[121, 122] Auch für den Kontakt zu Tabakrauch durch Passivrauchen konnte gezeigt werden, dass dies das Risiko für ungeborene Kinder sowie sehr junge Kinder an Asthma zu erkranken um bis zu 20% erhöht.^[111, 123] Adipositas gilt als ein weiterer Risikofaktor, der die Entwicklung von Asthma begünstigt.^[124, 125] Es ist wichtig zu erwähnen, dass auch die Ernährung von Kindern, gerade in sehr jungem Alter, eine Rolle spielt. Untersuchungen haben gezeigt, dass Kinder, die von ihren Müttern für

mind. die ersten vier Monate gestillt werden, ein deutlich reduziertes Risiko zur Erkrankung an Asthma haben.^[111, 124] Für die Exposition zu Allergenen im eigenen Haushalt, zum Beispiel durch das Halten von Katzen oder Hunden, konnte hingegen kein eindeutiger Zusammenhang zur Entwicklung von Asthma belegt werden.^[126-129] Zusätzlich ist eine genaue Untersuchung dieses Phänomens schwierig, da die Allergene von Haustieren sich gut in der Luft verteilen und auch, ohne selbst ein Haustier zu haben, durch Exposition in Schulen oder öffentlichen Gebäuden nachweisbar sind.^[111, 130-132]

Die Behandlung von Allergien oder Asthma erfolgen bisher fast ausschließlich kurativ und kaum präventiv. Obwohl für die Prävention von Asthma und Allergien verschiedene Maßnahmen diskutiert und ausprobiert wurden, blieb der große Durchbruch auf diesem Gebiet bisher aus.^[111] Der respiratorische Synzytial-Virus (RSV) führt zu Atemwegsinfektionen, Obstruktionen in den Bronchien^[133, 134] und konnte als Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma bei Kindern identifiziert werden.^[135] Eine präventive Behandlung Palivizumab, einem Antikörper gegen RSV, wurde getestet und konnte initialen Erfolg zeigen.^[111, 136] Auch für den Rhinovirus konnte ein Zusammenhang mit Asthma gezeigt werden, insbesondere wenn gleichzeitig neben der Infektion gleichzeitiger Kontakt zu Allergenen besteht.^[136] Da allerdings kein Impfstoff aufgrund der vielen Stränge des Rhinovirus verfügbar ist, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.^[111, 136] Ein weiterer Ansatz ist die Behandlung mit Corticosteroiden, insbesondere für junge Kinder, die an Atemwegserkrankungen leiden. Hier konnte eine Reduktion und Verlangsamung von Asthma Erkrankungen gezeigt werden.^[136, 137] Eine Behandlung mit Anti-IgE Antikörpern, wie Omalizumab, wurde ebenfalls versucht und in einer groß angelegten Studie getestet.^[111] Interessanterweise konnte für die Hälfte der Patienten gezeigt werden, dass der beobachtete positive Effekt durch die IgE-Blockade bis zu ein Jahr nach Absetzen der Behandlung bestehen bleibt. Diese Beobachtung liefert Hinweise auf zusätzliche unterliegende immunologische Mechanismen, die mit der Blockade von IgE einhergehen.^[111] Die letzte Behandlungsmöglichkeit, die genannt werden soll, ist die Allergen-spezifische Immunotherapie. Dabei kommt es zu einer Hyposensibilisierung des Immunsystems durch mehrfachen Kontakt mit dem Allergen, die subkutan oder sublingual erfolgen kann. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Behandlung die Symptome bei Kindern, die bereits allergische Krankheiten entwickelt haben, reduziert.^[138, 139] Trotz der genannten Ansätze ist die präventive Behandlung von Allergien nach wie vor ein unterentwickeltes Forschungsfeld, was kreativer Lösungsansätze zur Reduktion der Volkskrankheiten Asthma und Allergien bedarf.

1.3.2. Der Farm-Effekt und dessen Hintergründe

Statistiken zeigen, dass in industrialisierten Ländern ca. 40% der Bevölkerung auf eine Vielzahl von Umweltantigenen mit einer starken IgE-vermittelten Immunantwort reagiert. Diese Veranlagung nennt man Atopie und es gibt Hinweise darauf, dass sie genetisch verankert ist und durch mehrere Genloci beeinflusst wird.^[75] Menschen, die an Atopie leiden, besitzen einen höheren Titer an IgE und insgesamt mehr eosinophile Zellen im Blut, als nicht atopische Menschen. Atopische Menschen sind

allgemein anfälliger für allergische Erkrankungen, wie Heuschnupfen und Asthma.^[75] Das Risiko der Entwicklung einer allergischen Krankheit kann deshalb zu je 50% genetischen Faktoren und Umweltfaktoren zugeschrieben werden. Während die genetischen Faktoren recht gut untersucht sind, so sind beispielsweise Mutationen in der 11q12-13 Region der Chromosomen, die für die β -Untereinheit des IgE-Rezeptors Fc ϵ RI codieren, klar als Risikogen identifiziert worden, stehen vor allem die Umwelteinflüsse im aktuellen Fokus immunologischer Forschung.^[75]

Wie wichtig diese Umwelteinflüsse sein können zeigt, dass die Anzahl allergischer Erkrankungen in den letzten Jahren in industrialisierten Ländern, vor allem bei Bevölkerungsgruppen in Städten, stark zugenommen hat.^[110] Zu den vier wichtigsten Umwelteinflüssen gehören ein veränderter Kontakt mit Infektionskrankheiten in der frühen Kindheit, die Umweltverschmutzung, eine veränderte Allergenkonzentration und veränderte Ernährung.^[75] Als Hauptgrund für den Anstieg atopischer Krankheiten wird derzeit vor allem der verringerte Kontakt zu Mikroorganismen und Infektionskrankheiten in der sogenannten Prägungsphase der sehr frühen Kindheit angenommen. Diese Annahme stützt sich auf die sogenannte „Hygiene Hypothese“,^[140-143] die beschreibt, dass der Anstieg an allergischen Erkrankungen in den letzten Jahren mit der verringerten Anzahl an Mikroorganismen zusammenhängt, mit denen Kindern in ihrem frühen Leben in Kontakt kommen. Sprich je weniger Kinder in ihren frühen Lebensjahren mit Infektionskrankheiten in Kontakt kommen, desto wahrscheinlicher ist später eine Ausbildung von allergischen Krankheiten. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Kinder in der frühen Kindheit eher T_H2-Immunreaktionen im Vergleich zu T_H1-Immunreaktionen ausüben, was das Immunsystem beim späteren Heranwachsen weniger anfällig für eine T_H1-vermittelte Überreaktion in Form einer Allergie macht.^[75, 144] Die Datenlage zur „Hygiene-Hypothese“ legt nahe, dass ein Kontakt zu Mikroorganismen, Tieren und der Natur allgemein förderlich sein kann (Abbildung 10).



Abbildung 10: Kinder spielen mit Heu im Kuhstall einer Farm. Dieses Bild symbolisiert alle positiven Einflüsse des Farm-Effektes auf das kindliche Immunsystem: Kontakt zu Tieren, dem Mikrobiom einer Farm sowie Kontakt zu verschiedenen immunmodulatorischen Gräsern in Form von Heu.⁶

Tatsächlich wurde im Jahr 1999 erstmals durch *Braun-Fahländer et al.* untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen einer verringerten Prävalenz für atopische Krankheiten und Asthma mit dem Aufwachsen von Kindern auf Farmen gibt.^[145] In dieser Studie wurden Kinder in den Altersbereichen 6–7, 9–11 und 13–15 Jahren untersucht, die in ländlichen Regionen in der Schweiz aufgewachsen sind. Farmer in diesen Regionen sind überwiegend in der Milchproduktion tätig, halten aber auch andere Tiere, wie Pferde, Schweine, Hühner oder Ziegen. Zur Fütterung der Tiere bauen die meisten Farmer Gräser oder Mais an. Die meisten Betriebe in dieser Region sind nur gering industrialisiert und Familienbetriebe.^[145, 146] Es ist wahrscheinlich, dass schwangere Frauen solange es möglich ist, im Betrieb mitarbeiten und auch die Kinder im jungen Alter bereits in Kontakt mit Kuhställen, den Tieren und Heu kommen und damit den Umweltfaktoren der Farmumgebung exponiert sind.^[145, 146] Zur Durchführung der Studie füllten die Eltern der Kinder Fragebögen aus, die den Kontakt der Kinder z.B. zur Farmumgebung oder dem Verzehr roher Milch sowie eine eventuelle Erkrankung an Asthma oder Allergien abfragten. Von einer Subpopulation wurde eine Blutprobe entnommen und diese auf den IgE-Titer gegen bekannte Allergene untersucht. Als Ergebnis dieser ersten Studie konnte ein positiver Effekt der Farmumgebung für die Suppression von Asthma, Heuschnupfen und anderen atopischen Krankheiten nachgewiesen sowie ein verringerter IgE-Titer gegen bekannte Allergene festgestellt werden. In der letzten Dekade wurden zahlreiche weitere epidemiologische Studien dieser Art durchgeführt und die initialen Ergebnisse von *Braun-Fahländer et al.* konnten ausgeweitet und bestätigt werden.^[147-150] Eine Übersicht zu einer Auswahl dieser Studien ist in Tabelle 1 gezeigt.

⁶ Dieses Bild wurde der Homepage des Kinderhotels Felben entnommen und mit freundlicher Genehmigung zur Abbildung in dieser Arbeit zu Verfügung gestellt (<https://www.felben.at/de/kinder/bauernhof/>).

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht zur Auswahl verschiedener Studien des Farm-Effektes in verschiedenen Ländern. Gezeigt ist die beobachtete Reduktion an Asthma und atopischen Krankheiten. Tabelle in Anlehnung an den Bericht von *von Mutius und Vercelli*.^[146] (↓ signalisiert eine Reduktion des Risikos, die nicht statistisch signifikant ist, ↓↓ signalisiert eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos)

Nr	Land	Alter	Anzahl Probanden	Asthma	Keuchen	Heu-schnupfen Diagnose	Heu-schnupfen Symptome	Atopische Dermatitits	Atopische Sensibilisierung	Ref
1	Schweiz	6–15	1620	↓	↓↓	↓	↓↓	↓	↓↓	[145]
2	Finland	18–24	10667	↓	-	↓↓	-	-	-	[151]
3	Österreich, Deutschland, Niederlande Schweden Schweiz	5–13	14893	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	[152]
4	Schweden	7–8	707	↓↓	.	-	↓↓	↓	-	[153]
5	Österreich	8–11	844	-	-	-	-	-	-	[154]
6	Dänemark	17–26	1573	↓	↓	↓	-	-	↓↓	[155]
7	Niederlande	20–70	1798	↓	-	↓↓	-	-	-	[156]
8	Deutschland	18–44	1595	↓	↓	↓↓	-	-	↓↓	[157]
9	Finland	20–44	433	-	-	-	-	-	↓	[158]
10	Vereintes Königreich	4–11	4767	↓↓	-	↓↓	-	↓	↓	[159]
11	Schweden	17–20	1316985	↓↓	-	↓↓	-	↓	-	[160]
12	Österreich, Deutschland, Schweiz	6–13	2618	↓↓	-	-	↓↓	-	↓↓	[140]
13	Australien	7–12	483	↓ / ↓↓	↓ / ↓↓	↓	-	↓	-	[161]
14	Neuseeland	5–17	1899	↓↓	↓↓	↓↓	-	↓↓	-	[142]
15	USA	20–88	25814	↓↓	-	-	-	-	-	[162]

Als entscheidende Kriterien konnte die Exposition schwangerer Frauen oder deren Kinder in sehr jungem Alter, der Kontakt zu Kühen und Verzehr deren roher, nicht prozessierter Milch sowie der Kontakt zu Heu und anderen Gräsern identifiziert werden (Abbildung 11). Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Farmumgebung mit großer Diversität an Mikroorganismen stark invers mit dem Erkranken an Asthma, aber nur schwach invers mit dem Erkranken an atopischen Krankheiten assoziiert werden kann.^[144] Folglich kommt es zu verstärkter Aktivität regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) und Sekretion von $IFN\gamma$. Bei Schulkindern, die auf Farmen aufwuchsen, lassen sich eine stark erhöhte Anzahl an CD14 und TLR2 auf peripheren Blutzellen feststellen.^[146, 163] Als Ursprung dieses Phänomens wurde zunächst Lipopolysaccharid (LPS) vermutet.^[164] Es konnte gezeigt werden, dass in Häusern und auch Matratzen der Kinder von Familien mit landwirtschaftlichen Betrieben signifikant mehr Endotoxin und damit LPS gefunden wurde, als in regulären Familien. Endotoxin steuert Prozesse im Immunsystem, wie z.B. die Produktion von IL-12 und $IFN\gamma$.^[140] Beide Faktoren regulieren im

Immunsystem ob eine T_H1 - oder T_H2 -vermittelte Immunzellantwort ausgeprägt wird. Jüngste Forschungsergebnisse deuten allerdings eher daraufhin, dass LPS eher ein Marker für den Kontakt zu Mikroorganismen ist und nicht selbst an der Regulation der T_H1 - und T_H2 -Antwort beteiligt ist.^[165, 166] Die wichtige Regulation der Immunantworten des Körpers während der Prägungsphase des kindlichen Immunsystems wird durch die Ablösung der fetalen T_H2 -vermittelten Immunantwort sukzessive durch den Aufbau einer T_H1 -dominierten Antwort eingeleitet.^[167, 168] Es ist deshalb davon auszugehen, die ersten Jahre im Lebens eines Kindes einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems haben (Abbildung 11).^[140]

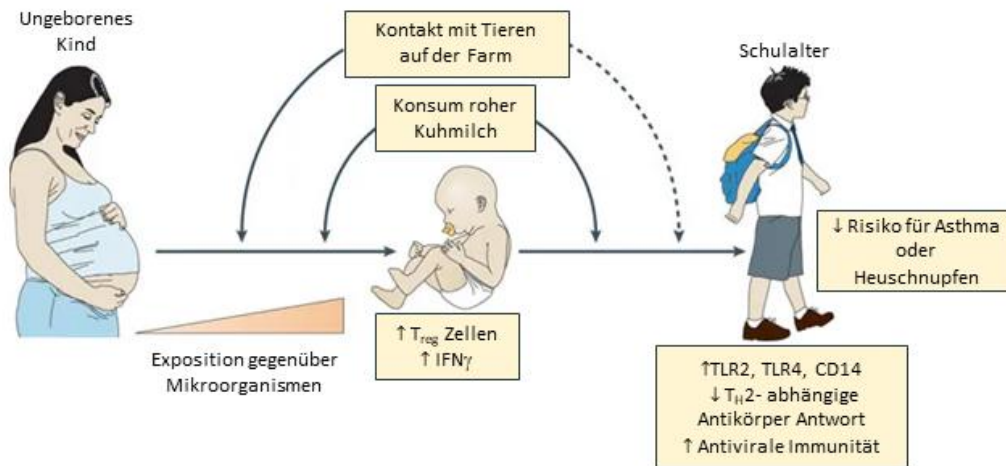


Abbildung 11: Model für eine mögliche Erklärung des Farm-Effektes. Kontakt mit Tieren auf Farmen in Kombination mit dem Verzehr roher Kuh Milch führt zu verstärktem Kontakt schwangerer Mütter und der Kinder mit Mikroorganismen und Endotoxinen. Die Exposition geschieht während der Prägungsphase des kindlichen Immunsystems, was zur Hochregulation regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) und Interferon- γ ($IFN\gamma$) bei der Geburt führt. Dies führt zu einer Dämpfung von T-Helfer-2 Zellen (T_H2) in der frühen Kindheit. Die Produktion von $IFN\gamma$ kann weiterhin zu einer effektiven Reduzierung der Wahrscheinlichkeit der Infektion mit respiratorischen viralen Erkrankungen im frühen Kindesalter beitragen, was das Risiko zur späteren Ausbildung von Asthma ebenfalls reduziert.⁷

Die Untersuchung des Farm-Effektes begann unter anderem inspiriert von den initialen Untersuchungen von *Braun-Fahländer et al.* in den Kuhställen von landwirtschaftlichen Betrieben. Dort wurden Rückstände, wie Staub und feinstes Pflanzenmaterial, gesammelt und extrahiert und so ein Staubextrakt des Kuhstalls (engl. cowshed dust extract (CDE)) erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung von Mäusen mit CDE in einem Modell für allergisches Asthma diese vor dem Ausbruch der Krankheit schützt. Dies ist im Einklang mit Studien, die gezeigt haben, dass der Kontakt zu Kuhställen Kinder vor der Entwicklung von allergischen Krankheiten schützt.^[164, 169, 170] Allerdings ist der unterliegende Mechanismus für diese Beobachtung und die generelle Beobachtung des Farm-Effekts noch völlig unklar. Zunächst wurde der Kontakt zu Substanzen, die von Mikroorganismen produziert und in CDE vorkommen, als Ursache für dieses Phänomen vermutet. In der Tat konnte gezeigt werden, dass geringe Titer von LPS und Muraminsäure protektiv wirken können.^[164, 169, 170] Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass nicht-methylierte bakterielle Nukleinsäuren in CDE

⁷ Diese Grafik wurde aus dem Journal Nature Reviews Immunology entnommen und durch „Springer Nature“ für Abbildung in dieser Arbeit lizenziert.

detektierbar sind und eine protektive Wirkung haben.^[171] Weiterhin konnten bestimmte Bakterientypen in CDE nachgewiesen und eine allergieprotektive Wirkung bei Exposition zu diesen gezeigt werden.^[172] Neben Substanzen mikrobiellen Ursprungs hat Pflanzenmaterial in CDE den größten Masseanteil. Innerhalb dieses Pflanzenmaterials kommen besonders häufig Arabinogalactane, also Oligosaccharide aus Arabinose und Galactose, sowie deren Glycoproteine vor.^[164] Auch für isolierte Arabinogalactane konnte ein protektiver Effekt im Mausmodell für allergisches Asthma gezeigt werden. Diese Ergebnisse werden im Detail in Abschnitt 3.2.1 beschrieben.^[164]

1.4. Einleitung zu Iod und Iod-Katalyse

Die Arbeiten zur Aktivierung von C–S Bindungen durch molekulares Iod in Kapitel 3.4 und Kapitel 3.5 gliedern sich in den Bereich der Iod-Chemie und Iod-Katalyse ein. Im folgenden Kapitel soll eine Einführung in diese Thematik erfolgen.

1.4.1. Iod

Das Element Iod gehört zur Hauptgruppe 7 bzw. zu Gruppe 17 des Periodensystems und damit zur Gruppe der Halogene. Iod gehört zu den schwersten, nicht radioaktiven Elementen und ist ein ausgeprägtes Nichtmetall und sehr reaktionsfreudig. Es wirkt als Oxidationsmittel und erreicht durch Anlagerung eines Elektrons die Edelgaskonfiguration.^[173] Iod besitzt im Grundzustand ein ungepaartes Elektron und ist deshalb in der Lage durch den Aufbau einer kovalenten Verbindung mit einem weiteren Iod Molekül ein Iod-Iod Dimer (I_2) zu bilden und so die Oktettkonfiguration zu erreichen. Iod ist im Vergleich zu den anderen Halogenen das am besten polarisierbare Halogen und gleichzeitig im Vergleich zu seinen Artverwandten Fluor, Chlor und Brom das am wenigsten elektronegativste Halogen. In den meisten Verbindungen hat Iod die Oxidationszahl -1 , kann aber auch die Oxidationszahlen $+3$, $+5$ oder $+7$, z.B. in den Verbindungen ICl_3 , IO_3 oder IF_7 erreichen. Einige Basiseigenschaften des Elementes Iod sind in Tabelle 2 zusammengefasst.^[173]

Tabelle 2: Physikalische Eigenschaften des Elementes Iod nach *Riedel*.^[173]

Eigenschaften	Iod
Ordnungszahl Z	53
Elektronenkonfiguration	[Kr] $4d^{10}5s^25p^3$
Elektronegativität	2.2
Elektronenaffinität [eV]	-3.1
Ionisierungsenergie [eV]	10.4
Erscheinung	blauschwarze Kristalle
Schmelzpunkt [°C]	114
Siedepunkt [°C]	185
Dissoziationsenergie	151
D_{298}° [kJ/mol]	
Standardpotential ($2 I^-/I_2$) [V]	+0.54

Das Element Iod lässt sich hauptsächlich aus Chilesalpeter oder aus Salzsolen gewinnen, die bei der Erdölförderung anfallen. Im Chilesalpeter kommt Iod in Form von Natriumiodat, Natriumperiodat oder Lautarit ($Ca(IO_3)_2$) vor.^[173] Es kann aber ebenfalls durch Oxidation aus der Asche von Meeresalgen in

Gegenwart von Mangandioxid oder konzentrierter Schwefelsäure gewonnen werden. Tatsächlich wurde Iod genau auf dieser Art im Jahr 1811 von Bernard Courtois entdeckt, als er Seealgenasche in Gegenwart konzentrierter Schwefelsäure sublimierte und so reines Iod gewann. Wirtschaftlich ist das letztere Verfahren jedoch kaum von Bedeutung.^[173] Iod ist ein reaktionsfreudiges Element und reagiert direkt mit Elementen, wie Phosphor, Schwefel oder Quecksilber, allerdings deutlich milder als seine Artverwandten Chlor oder Brom. Von Bedeutung ist noch die sogenannte „Iodstärkereaktion“, mit der durch eine auftretende Blaufärbung beim Einschluss von Iod in Stärke kleinste Iodmengen nachgewiesen werden können.^[173] Iod löst sich sehr gut in organischen Lösungsmitteln, wie Chloroform, ist in Wasser jedoch nur mäßig löslich. Die Löslichkeit kann durch den Zusatz von Kaliumiodid und die dadurch entstehenden Triiodide deutlich verbessert werden.^[173]

Obwohl Iod eine Reihe von Isotopen besitzt, kommt in der Erdkruste nur das natürliche ^{127}I vor, was Iod zu einem Reinelement (anisotop) macht. Es existieren 27 bekannte Isotope von Iod, die bei ^{117}I beginnen und bei ^{139}I enden.^[174] Dabei ist vor allem ^{129}I aufgrund der langen Halbwertszeit von Relevanz und leider auch problematisch, da es bei nuklearen Katastrophen, wie z.B. Chernobyl oder Fukushima in die Umwelt gelangen kann und ist, sich so verteilt und als β -Strahler Schäden anrichten kann.^[175, 176] Der Schaden durch die Aufnahme von ^{129}I in den menschlichen Körper kann aber durch Einnahme von Iodtabletten, die unter anderem von der Bundesregierung für solche Krisenfälle bevorratet werden, verringert werden.^[176]

Iod kommt in Böden und Gesteinen vor, ist dort im Vergleich zu seinem Gehalt im Seewasser aber eher selten. Es wird durch Verwitterung von Gesteinen durch Regenwasser aus diesen freigesetzt und in das Grundwasser geleitet.^[174] Der Gehalt ist dabei zusätzlich abhängig von geographischen Faktoren, wie Häufigkeit der Überflutungen, Gletscherhistorie oder Bodenerosion.^[177] Gelangt Iod aus dem Grundwasser in die Meere, kann es dort von Iodid zu Iod oxidiert werden, welches als flüchtiges Element in die Atmosphäre gelangt und anschließend als Teil eines ökologischen Zykluses in Form von Wasser oder Schnee zurück in den Boden findet. Dieser Zyklus ist allerdings langsam und stark von geologischen und geographischen Faktoren abhängig, erklärt aber die starken lokalen Unterschiede in Iod Vorkommen in den Böden.^[178] Bekannte Mineralien, die Iod enthalten, sind Muscovite oder Microline, die 0.69 oder 0.37 mg Iod/kg Gestein enthalten.^[174] Iod kommt auch, wie bereits erwähnt, in Seewasser vor, wobei der Durchschnitt bei 58 $\mu\text{g/L}$ liegt.^[174]

Iod ist für den Menschen ein essenzieller Nährstoff, der über die Nahrung aufgenommen werden muss und in der Schilddrüse aufkonzentriert wird. Die Schilddrüse produziert die Hormone Thyroxin (T₄), Triiodthyronin (T₃) und Diiodtyrosin, die im Körper Basisprozesse regulieren, wie das Wachstum, den Metabolismus, die Entwicklung des Gehirns und die Reproduktion.^[6] Kommt es zu Iodmangel kann dies zur Bildung eines Kropfes in der Schilddrüse führen. Iod wird bei Menschen hauptsächlich über iodiertes Speisesalz, dessen Gehalt bei 15–80 mg/kg liegt oder über iodierte Milch aufgenommen.^[179, 180] Eine Aufnahme über reguläre Nahrung ist ineffektiv, da die Mengen in den meisten Lebensmitteln, mit im Durchschnitt von einer Menge von 3–80 μg an Iod, schlicht zu gering sind.^[181, 182] In Salzwasserfisch ist der Iod-Gehalt erhöht, da diese das Iod aus dem Seewasser aufkonzentrieren, so

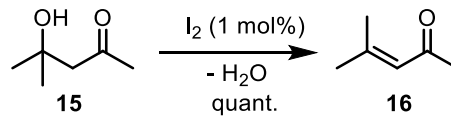
dass ein regelmäßiger Verzehr empfohlen wird.^[183] Auch in Algen und Seegrass ist der Iod-Gehalt relativ gesehen erhöht.

1.4.2. Iod-Katalyse

Molekulares Iod wird in einer großen Breite von organischen Transformationen als Katalysator eingesetzt. Typische Reaktionen für Iod sind Kupplungsreaktionen zum Aufbau von C–O-, C–N-, C–C-Bindungen oder Redoxreaktionen, wie Oxidation von Alkoholen oder oxidative Additionen, also Reaktionstypen, die normalerweise durch Übergangsmetalle katalysiert werden. Beispiele sind die Verwendung von Iod als Reagenz, z.B. für Iodlactonisierungen oder für Iod als Oxidationsmittel, z.B. für die Oxidation von Sulfiden.^[184] Beide Reaktion benötigen Iod in stöchiometrischer Menge, außer es wird ein Co-Oxidans, wie z.B. *tert*-Butylhydroperoxid zugesetzt um das verwendete Iod aus Iodid zu regenerieren.^[184] Allerdings kann Iod auch hervorragend als Katalysator in Abwesenheit anderer Reagenzien verwendet werden, wenn es sich nicht um Redoxreaktionen handelt. Iod lässt sich deshalb als kostengünstiger und umweltfreundlicher Ersatz für Übergangsmetalle verwenden (Bulkpreis \$20–100/kg)^[185] und hat gegenüber diesen eine Reihe von besonderen Vorteilen: (1) Iodid wird leicht zu Iod durch anorganische oder organische Peroxide oxidiert; (2) Iod hat in der Reihe der Halogene die geringste homolytische Dissoziationsenergie (151 kJ/mol), was es für SET-Prozesse begünstigt; (3) Iod besitzt nach Astatin die geringste Elektronennegativität in der Reihe der Halogene, was es leicht macht aus Iod „I⁺“-Verbindungen freizusetzen; (4) Iod und dessen Salze sind kaum toxisch und deshalb ideale Kandidaten für die Entwicklung umweltfreundlicher Prozesse.^[186] Trotz dieser günstigen Grundvoraussetzungen, wird Iod kaum industriell als Katalysator verwendet. Trotzdem lassen sich einige Beispiele zur Anwendung finden. Monsanto und Cativa setzen Iod in Form Hydroiodwasserstoff als Co-Katalysator zur Produktion von Essigsäure ein. Dabei wird Methanol durch Hydroiodwasserstoff zu Methyljodid umgesetzt, anschließend durch eine Rh-Katalysator carbonyliert und durch Hydrolyse anschließend der Katalysator zurückgewonnen und so Essigsäure freigesetzt.^[185]

1.4.3. Lewis-, Halogenbindungs- oder Brønsted-Iod-Katalyse

Eine eigene Gruppe von Iod-katalysierten Reaktionen bilden jene Reaktionen, in denen Iod nicht selbst an Redoxprozessen beteiligt ist, sondern nur als Katalysator wirkt. Diese Gruppe von Reaktionen soll in diesem Abschnitt kurz umrissen werden. Die erste Reaktion dieser Art wurde 1915 von *Hibbert* publiziert und beschreibt die Umsetzung von Diacetonalkohol (**15**) mit Iod zu Mesityloxid (**16**) (Schema 1).^[187, 188] Die Reaktion verläuft glatt unter Abspaltung von Wasser und lässt sich in Substanz durchführen.^[188] Nach der initialen Entdeckung von *Hibbert*, ist dieses Forschungsfeld in den folgenden Jahrzehnten rasant gewachsen und eine ganze Reihe von Iod-katalysierten Reaktionen wurde untersucht und veröffentlicht.^[184, 189-193]



Schema 1: Das erste Beispiel aus der Literatur zu einer Iodkatalysierten Reaktion nach *Hibbert*.^[187, 188]

Eine Sonderstellung innerhalb dieses Forschungsfeldes nimmt die Fähigkeit von Iod ein, Halogenbindungen mit einer Lewis-Base auszubilden. Diese Halogenbindungen entstehen als nicht-kovalente Bindungen zwischen dem elektrophilen Halogenatom auf der einen Seite und einer Lewis-Base auf der anderen Seite.^[184, 194-196] IUPAC definiert den Begriff der Halogenbindung so: „Eine Halogenbindung tritt auf, wenn es Hinweise für eine netto attraktive Wechselwirkung zwischen einer elektrophilen Region in einem Halogenatom und einer nukleophilen Region in einem zweiten oder dem gleichen Molekül gibt“.^[197] Halogenbindungen sind also lineare Bindungen, die zwischen einer Donor- und einer Akzeptoreinheit auftreten, sie sind gedanklich gut mit Wasserstoffbrückenbindungen vergleichbar. Trotz der guten Vergleichbarkeit ist es auf den ersten Blick nicht ersichtlich, wieso ein Halogenatom mit einer Lewis-Base wechselwirken sollte. Während bei Wasserstoffbrückenbindung die Einteilung in Donoren und Akzeptoren aufgrund der Elektronegativität klar erkennbar und verteilt ist, erfordert die Erfassung dieser Einteilung bei Halogenbindungen ein tieferes Verständnis. Eine mögliche Erklärung für das Auftreten dieser Bindungen sind Ladungs-Transfer-Wechselwirkungen (engl. charge-transfer-interactions), die aus dem freien Elektronenpaar der Lewis-Base Elektronen in das antibindende σ^* -Orbital der R-X-Bindung schieben. Dieser Elektroneinschub stabilisiert die Bindung. Diese elektronische Wechselwirkung konnte auch schon in Kristallstrukturen beobachtet werden, wobei die auftretende Bindungslänge der Halogenbindungen kleiner ist, als die Summe der Van-der-Waals-Radien und somit Anwesenheit einer attraktiven Wechselwirkung beider Partner wahrscheinlich ist.^[198] Neben den orbitalbasierten, elektronischen Erklärungen ist seit kurzem ebenfalls eine zweite mögliche Erklärung hinzugekommen, die auf elektrostatischen Wechselwirkungen beruht und sich auf die Entdeckung des sogenannten σ -Lochs im molekularen Iod stützt. Die gute Polarisierbarkeit des Iodatoms führt zur Ausbildung einer elektropositiven Region, die mit dem freien Elektronenpaar der Lewis-Base wechselwirken und so eine Halogenbindung ausbilden (Abbildung 12). Diese elektropositive Region im Iodatome wird als σ -Loch bezeichnet.

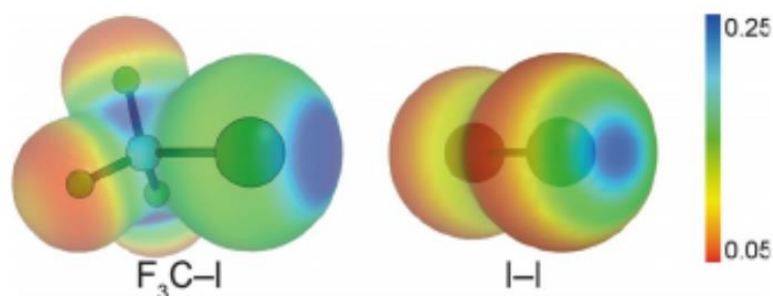


Abbildung 12: Berechnetes elektrostatisches Potential von F_3C-I sowie I_2 .⁸ Man beachte die blau gefärbten Bereiche am Iodatome, die das σ -Loch bilden. Abbildung von *Preugst und von der Heiden*.^[174]

Halogenbindungen sind in der angewandten Literatur keine Unbekannten und wurden bereits vielfältig für verschiedene Anwendungen genutzt: bekannte Beispiele sind Kristallwachstum,^[194] Anionenerkennung in Anion-Organischen-Netzwerken,^[196] oder die Verwendung von Halogenbindungsbildnern als Organokatalysatoren.^[184, 199] Molekulares Iod ist unter der Reihe der Katalysatoren, die Halogenbindungen ausbilden, wahrscheinlich der einfachste und naheliegendste Fall. Die zeigt sich daran, dass auch für simple Halogene die Ausbildung von Halogenbindungen nicht unbekannt ist, was sich anhand prominenter Beispiele wie dem Br_2 -Dioxan-Komplex oder dem Trimethylamin- I_2 -Komplex, die bereits in den 1950er Jahren beschrieben wurden, belegen lässt.^[200] Interessant zu erwähnen ist auch, dass die Natur Halogenbindungen nutzt. Ein Beispiel ist Erkennung und Aktivität der Hormone T3 und T4 in der Natur^[198, 201, 202] Exemplarisch sei hier die Kristallstruktur des T3 Hormones im Thyroid-Hormonrezeptor gezeigt, in der die Anwesenheit von Halogenbindungen gut zu erkennen ist (Abbildung 13, a).

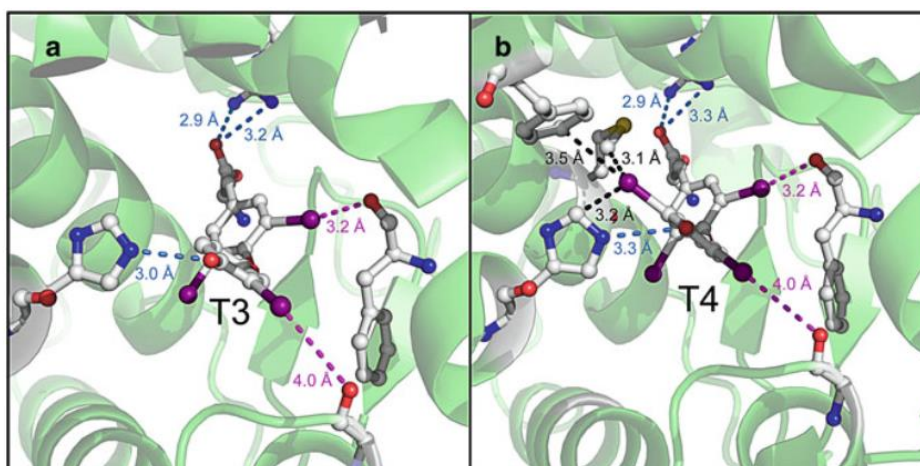


Abbildung 13: Kristallstrukturen des Thyroid-Hormonrezeptors mit T3 (a) und T4 (b).^[202] Zu beachten sind die Halogenbindungen der Iod-Atome des T3's oder T4's in der Tasche der Rezeptors.⁹

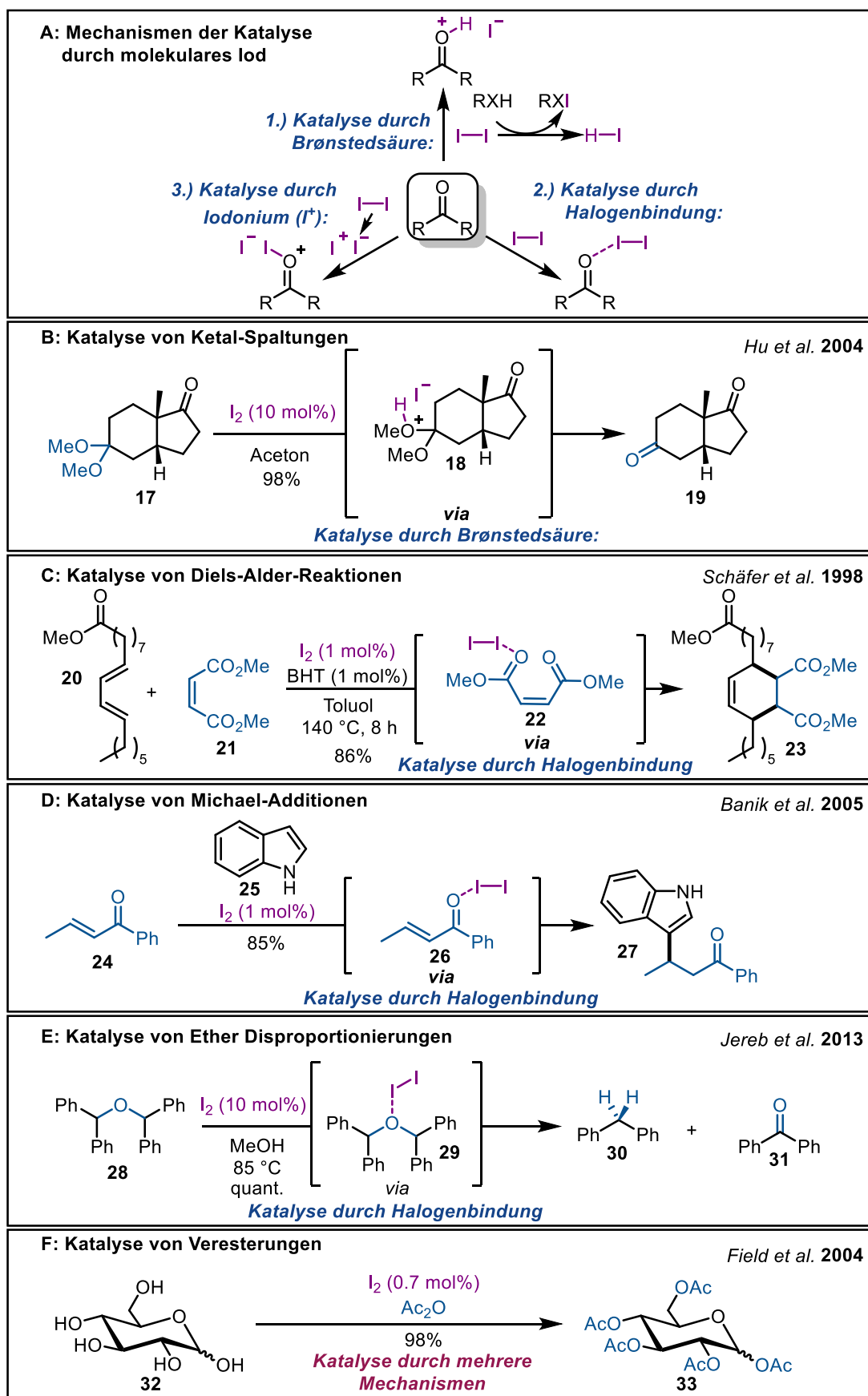
⁸ Diese Abbildung wurde aus dem Journal „Chemistry a European Journal“ entnommen und durch „John Wiley and Sons“ zur Abbildung in dieser Arbeit lizenziert.

⁹ Diese Abbildung wurde aus dem Buch „Biomolecular Halogen Bonding I“ entnommen und durch „Springer Nature“ zur Abbildung in dieser Arbeit lizenziert.

Abgeleitet aus dieser allgemeinen Einführung lassen sich für den Mechanismus Iod-katalysierter Reaktionen drei hauptsächliche Szenarien diskutieren, die im Folgenden am Beispiel eines Carbonyls kurz durchgespielt werden sollen: Der erste Fall ist die Reaktion von molekularem Iod in protischen Lösungsmitteln oder mit einem nukleophilen Protonendonator, wie z.B. einem Alkohol, bei der Iodwasserstoff freigesetzt wird (Schema 2, A, Weg 1).^[184, 203] Iodwasserstoff protoniert als starke Brønstedsäure ($pK_a = -10$) das Carbonyl und katalysiert so die darauffolgende Reaktion.^[204] Die zweite Möglichkeit ist die Ausbildung einer nicht-kovalenten Halogenbindung durch Iod zu einer Lewis-Base, hier dem Carbonyl, was zur Aktivierung des Substrates führt (Schema 2, A, Weg 2). Trotz der langen Bekanntheit solcher Verbindungen erleben Halogenbindungsbildner als Katalysatoren seit kurzem eine erstaunliche Renaissance.^[205, 206] Dabei liegt die Interaktion einer solchen Halogenbindung mit typischen Elektrophilen, wie Ketonen, Aldehyden oder Estern zwischen 0–5 kJ/mol, was zwar schwach ist, für die Ausbildung eines katalytischen Effektes aber ausreicht.^[184] Die letzte Möglichkeit ist die Erzeugung von Iodonium-Ionen (I^+) durch Spaltung der Iod-Iod-Bindung (Schema 2, A, Weg 3). Gegen diese Möglichkeit spricht, dass in Abwesenheit von Lewisbasen die Spaltung der Iod-Iod-Bindung generell nicht begünstigt ist ($k = 1.8 \times 10^{-10}$).^[207, 208] Darüber hinaus sind Iodonium-Verbindungen hoch reaktiv und nur sehr schwer nachzuweisen, was diesen Weg schwer zu erkennen und beweisen macht.^[186] Trotzdem sind einzelne Fälle, die über diesen Weg verlaufen, in der Literatur bekannt.^[186]

Die genannten Möglichkeiten lassen sich in einer ganzen Reihe an nützlichen Reaktionen verwenden, es folgen einige Beispiele. Ein in der Praxis oft genutzter Fall ist die Einführung oder Abspaltung von Schutzgruppen durch Iod.^[190] Die Einführung und Spaltung von Acetalen oder Ketalen durch molekulares Iod verläuft effizient und mild zugleich, was sich anhand der Spaltung des Ketals **17** in Gegenwart von Iod zum Keton **19** zeigen lässt, wobei keine Kreuzreaktivität mit dem vorhandenen Carbonyl auftritt (Schema 2, B).^[209, 210] Die Aktivierung durch Iod erfolgt hier wahrscheinlich nach Weg 1, da üblicherweise in protischen Lösungsmitteln gearbeitet wird und oft ein Überschuss der Carbonylspezies vorliegt, was die Bildung von HI und damit Brønsted-Katalyse wahrscheinlich macht.^[184]

Diene und Dienophile, die in Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt werden, sind schwache Lewis-Basen, die aber trotzdem mit Iod interagieren können.^[184] Die Umsetzung des Fettsäure analogen Diens **20** mit Maleinsäuremethylester (**21**) wäre ein Beispiel für eine solche Iod-katalysierte Diels-Alder-Reaktion (Schema 2, C). Das entsprechende Cycloaddukt dieser Reaktion lässt sich in 86% Ausbeute erhalten. Interessant ist, dass bei dieser Reaktion durch den Zusatz anderer Lewis-Säuren als Iod lediglich Polymerisation beobachtet wurde, was die milde Aktivierung von Iod in Diels-Alder-Reaktionen zusätzlich unterstreicht.^[184, 211] Radikalische Nebenreaktionen konnten in diesem Beispiel zusätzlich durch den Zusatz von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT) als Radikalfänger unterdrückt werden.^[184] Dadurch, dass das Dienophil und Dien nicht direkt mit Iod nach dem Weg 1 oder 3 aus Schema 2 reagieren können, kommt für diese Reaktion nur eine Katalyse durch Ausbildung einer Halogenbindung infrage.



Schema 2: Übersicht Iod-katalysierter Reaktionen. **A:** Allgemeine Darstellung der möglichen Mechanismen Iod-katalysierter Reaktionen nach Breugst und von der Heiden.^[174] **B:** Anwendungen von molekularem Iod zur Katalyse von Acetalisierungen/Ketalisierungen.^[209, 210] **C:** Iod-katalysierte Diels-Alder-Reaktion nach Kahmen und Schäfer.^[211]

D: Iod-katalysierte Michael Addition von Indol.^[212] E: Iod-Katalysierte Disproportionierung von Ethern.^[213] F: Iod-katalysierte Veresterung von D-Glucose.^[209]

Diese Hypothese wurde auch intensiv von *Deuri und Phukan* über DFT-Rechnungen untersucht.^[214] Sie konnten die Anwesenheit einer Halogenbindung durch DFT-Rechnungen bestätigen und fanden darüber hinaus eine Reduktion der Aktivierungsenergie für die Diels-Alder-Reaktion von 45 kJ/mol durch die Bindung von Iod, was den Effekt der Aktivierung des Substrates durch eine Halogenbindung eindrucksvoll zeigt.

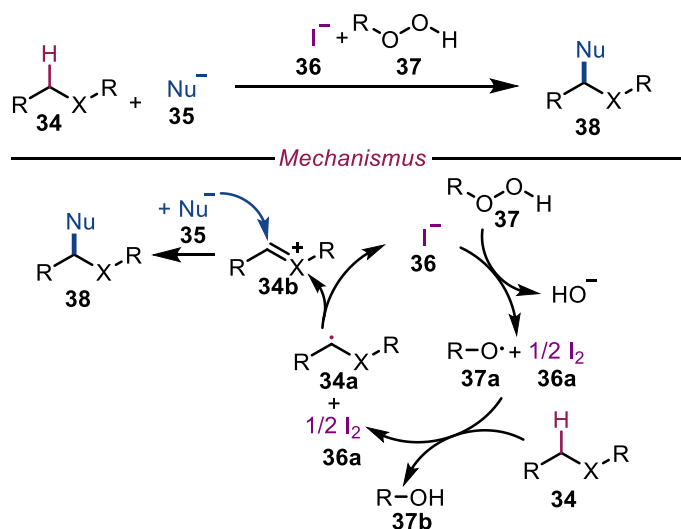
Die zuvor gezeigte Aktivierung von Carbonylen aus den Diels-Alder-Reaktionen lässt sich auch auf die Aktivierung von Carbonylen in Michael-Additionen übertragen (Schema 2, D). Ein Beispiel ist die Addition von Indol (**25**) an α,β -ungesättigte Ketone von *Banik et al.* mit Iod als Katalysator.^[184, 212] Die Reaktion von Keton (**24**) mit Indol (**25**) liefert das Michael-Additionsprodukt mit 85% Ausbeute und verläuft über eine Aktivierung des Ketons durch eine Halogenbindung von Iod. *Banki et al.* zeigten weiterhin, dass zugesetztes HI die Reaktionszeit verlängerte und nur stöchiometrisch eingesetzt werden konnte. Diese Ergebnisse deuten daraufhin hin, dass keine Aktivierung nach Typ 1 durch Brønsted-Katalyse erfolgt. Tatsächlich zeigten *Breugst et al.* später auch durch DFT-Rechnungen, dass eine Halogenbindung an das Keton die Aktivierungsenergie der Reaktion deutlich senkt und eine Bildung von HI nur sehr unwahrscheinlich stattfindet.^[215]

Ein interessantes Beispiel ist die Aktivierung von Ethern durch molekulares Iod.^[184, 191] Die Aktivierung von Ether **28** durch Iod führt zu einer Disproportionierung, so dass ein Alkan **30** und Keton **31** entstehen.^[213] Mechanistische Studien zeigten, dass es zunächst zu einer Polarisierung des Ethers durch die Bindung von Iod über eine Halogenbindung kommt. Anschließend zur intramolekularen Disproportionierung des Ethers, wobei durch verschiedene Isotopenmarkierungsexperimente und Mischungsexperimente gezeigt wurde, dass die Disproportionierung intramolekular und nicht intermolekular verläuft.^[213] Die Anwendung von Iod zur Veresterung ist neben der bereits gezeigten Schutzgruppenchemie wahrscheinlich das etablierteste Beispiel und lässt sich beispielsweise auf die Blockierung von D-Glucose (**32**) mit Essigsäureanhydrid anwenden (Schema 2, F).^[216] Glucose (**32**) kann in Gegenwart von nur 0.7 mol% Iod zur peracetylierten Glucose **33** mit 98% Ausbeute umgesetzt werden. Aktuell gibt es keine mechanistischen Studien zu dieser Art von Veresterung, die eine der drei Möglichkeiten bevorzugt.^[184] Wahrscheinlich ist deshalb auch, dass in diesem Fall eine Mischung von mehreren Mechanismen gleichzeitig auftritt.

Zusammenfassend lässt sich durch die genannten Beispiele zeigen, dass molekulares Iod ein effektiver Katalysator als Ersatz für häufig verwendete Lewis- oder Brønsted-Säuren ist. Die Reaktionen verlaufen oft unter äußerst milden Bedingungen, was Nebenreaktion, wie die am Beispiel der Diels-Alder-Reaktion diskutierten Polymerisationen, verhindern kann. Insbesondere die Aktivierung von Substraten über Halogenbindungen von Iod dürfte noch weitere Entdeckungen auf diesem Gebiet bereithalten.^[184]

1.4.4. Iod-Katalyse in Redoxreaktionen

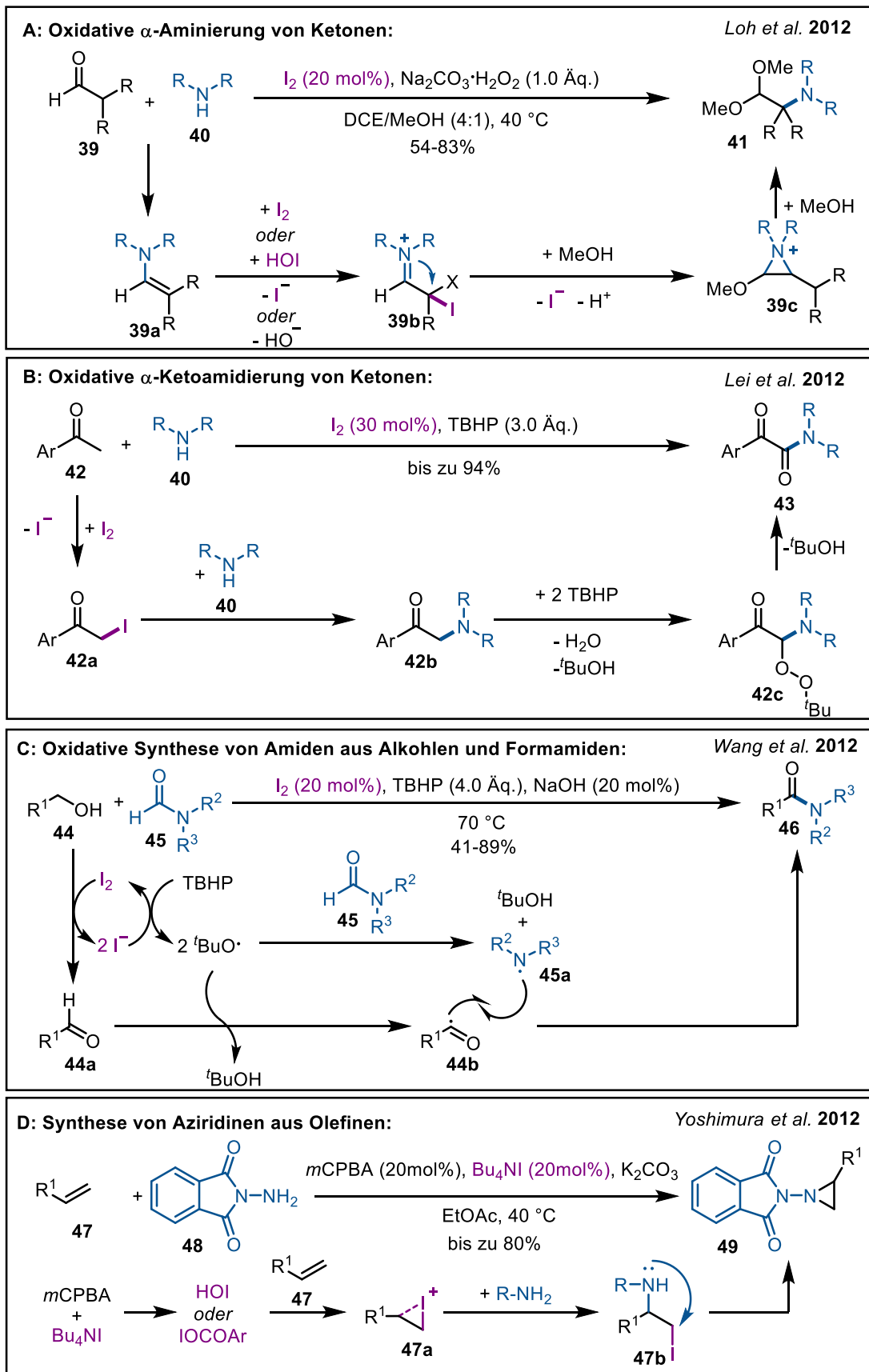
Die Kombination von Iod oder dessen Salzen mit einem Co-Oxidans ist ein nützliches Tandemsystem, welches in einer Reihe von organischen Transformationen eingesetzt wurde. Iod oder Iodid wirkt in diesen Reaktionen oft als Initiator, der den Co-Oxidans, z.B. ein Peroxid, zersetzt. Diese Art von Reaktionen werden häufig zur α -Funktionalisierung neben einem Heteroatom genutzt und verlaufen nach einem allgemeinen radikalischen Mechanismus, der in Schema 3 gezeigt ist. Initial wird Iodid **36** zunächst durch das Peroxid **37** unter Freisetzung von Hydroxid zu Iod oxidiert. Das entstehende Radikal greift eine aktivierte C–H-Bindung neben einem Heteroatom X an und setzt ein stabilisiertes α -Heteroatom-Radikal **34a** frei, welches im nächsten Schritt durch molekulares Iod in einem SET-Prozess oxidiert wird. Nachfolgender Angriff des Nucleophils (Nu) bildet dann das Produkt **38**.^[186]



Schema 3: Oxidative Kupplung katalysiert durch molekulares Iod und ein Peroxid. Abbildung adaptiert nach *Finkbeiner und Nachtsheim*.^[186]

Ein Beispiel für eine solche Reaktion wäre die direkte oxidative Aminierung von Aldehyden. *Loh et al.* beschreiben eine direkte α -Aminierung von Aldehyden **39** katalysiert durch molekulares Iod in Gegenwart eines sekundärenamins **40** und einem $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ -Komplex (Schema 4, A).^[217] Als Produkt wurden α -Aminoacetale **41** erhalten. Die Reaktion verläuft in einer Mischung aus Dichlorethan und Methanol (4:1) und findet mechanistisch wahrscheinlich über eine Aziridinzwischenstufe **39c** statt.^[186] Im Gegensatz dazu ist interessant, dass die Verwendung von Acetophenonen **42** unter ähnlichen Reaktionsbedingungen mit einem sekundären Amin **40** in Gegenwart von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) zu α -Ketoamiden **43** als Produkt führt (Schema 4, B).^[218] Die Autoren postulieren hier, dass diese nicht über eine Aziridin, sondern zunächst über eine α -Iodierung zu Keton **42a** führt. Anschließend erfolgt eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution durch das sekundäre Amin zu Intermediat **42b**, worauf es zu einer Oxidation der aktivierten Methylengruppe durch TBHP kommt und so das α -Ketoamid **43** über eine Peroxidzwischenstufe **42c** entsteht.^[186]

Knüpfung von C–N Bindungen



Schema 4: A: Oxidative α -Aminierung von Aldehyden über eine Aziridinzwischenstufe katalysiert durch molekulares Iod.^[217]

B: Synthese von α -Ketoamiden katalysiert durch molekulares Iod in Gegenwart von TBHP über eine α -Iodo-Zwischenstufe.^[218]

C: Synthese von Amiden ausgehend von primären Alkoholen und Formamiden katalysiert durch molekulares Iod.^[219] D: Katalytische Aziridin Synthese durch Iodide und *m*CPBA nach *Yoshimura et al.*^[185, 220]

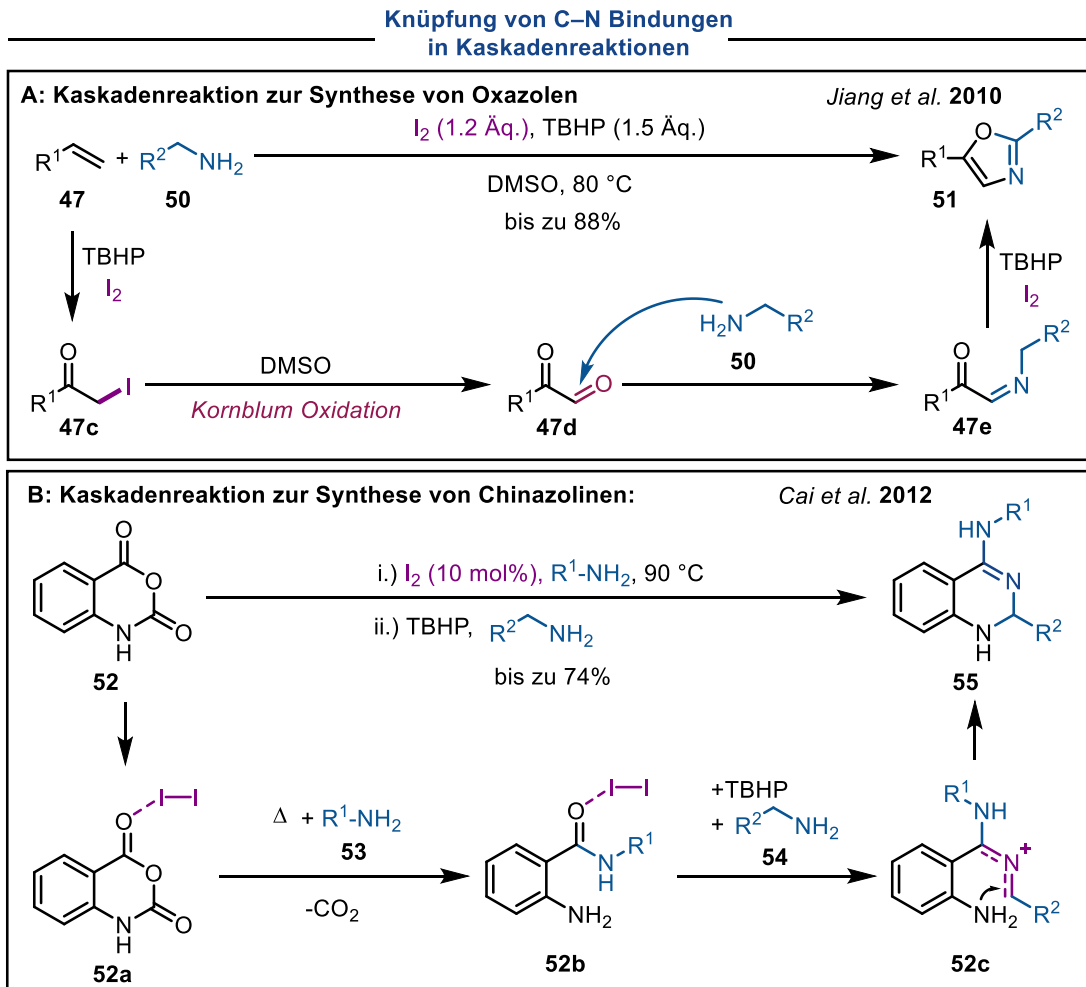
Ein weiteres Beispiel zur Ausbildung einer C–N-Bindung durch Iod ist die 2012 von *Wang et al.* entwickelte Synthese von Amiden ausgehend von Alkoholen und Formamiden (Schema 4, C).^[219] Hier wird zunächst der primäre Alkohol **44** oxidiert und aus dem Aldehyd **44a** ein Proton abstrahiert, so dass das Acylradikal **44b** gebildet wird. Die gleichzeitige Zersetzung des Formamides **45** zum Stickstoff-zentrierten-Radikal **45a** führt dann unter Rekombination zum gewünschten Produkt **46**.

Yoshimura et al. berichten über eine Kupplung von Olefinen **47** und Aminen **48** zur Synthese von Aziridinen **49** katalysiert durch Tetrabutylammoniumiodid und *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) als terminales Oxidans (Schema 4, D).^[220] Der postulierte Mechanismus der Reaktion verläuft zunächst über Oxidation von Iodid zu HOI oder Iod-3-chlorbenzoat. Die so freigesetzte reaktive Iod Spezies reagiert mit dem Olefin **47** zum Iodoniumion **47a**. Dieses wird durch den Angriff des Phtalimides **48** ringgeöffnet und durch Eliminierung von Iodid wieder ringgeschlossen, so dass das Aziridin **49** freigesetzt wird.^[185]

Die Anwendung von Iod hat sich auch als effizient auf dem Gebiet der Domino- oder Kaskadenreaktionen gezeigt (Schema 5). Hier werden gleich mehrere Bindungen in einer Kaskade aufgebaut, um so Zugang zu nützlichen Strukturen in einem Schritt zu erhalten. Oft werden diese Arten von Reaktion zum Aufbau von heterozyklischen Strukturen genutzt, so dass der abschließende Schritt meist eine Kondensation oder Aromatisierung ist und so eine thermodynamische Senke erreicht wird. Auf die Iod-Katalyse bezogen, haben sich insbesondere, die bereits zuvor gezeigten, α -Iodoketone als nützlich erwiesen. Die Iodierung kann dabei entweder basenkatalysiert über das Enolat, Übergangsmetall-katalysiert oder durch den Zusatz externer Oxidationsmittel erfolgen.^[186]

Ein Beispiel für diese Art von Reaktionen ist die 2010 publizierte Synthese von Oxazolen durch *Jiang et al.* ausgehend von einem Olefin **47**, einem primären Amin **50** unter Zusatz von molekularem Iod und TBHP (Schema 5, A).^[221] Auch hier erfolgt zunächst eine α -Iodierung des Ketons zu Verbindung **47c**. Da die Reaktion in DMSO bei 80 °C verläuft, schließt sich eine Kornblum Oxidation zum α -Ketoaldehyd **47d** an. Dieser kann mit dem Amin das Imin **47e** bilden, anschließend zum Dihydrooxazol zyklisieren, welches unter den oxidativen Bedingungen durch Gegenwart von Iod und TBHP zum Oxazol **51** oxidiert wird.^[186]

Ein Beispiel für eine Multikomponentenreaktion vermittelt durch molekulares Iod ist die Arbeit von *Cai et al.* zur Synthese von 2-Arylchinazolin-4-aminen **52** (Schema 5, B).^[222] Mechanistisch verläuft diese Reaktion wahrscheinlich über eine interessante duale Aktivierung durch molekulares Iod. Zunächst wird das Anhydrid über Halogenbindungs-Katalyse aktiviert und durch das Amin **53** zum Amid **52b** ringgeöffnet. Weitere Aktivierung des Amides **52b** durch Iod und Zugabe des zweiten Amines **54** bildet eine Amidin Zwischenstufe, die sich durch TBHP und Iod zum Intermediat **52c** oxidieren lässt. Durch Ringschluss kommt es schließlich zur Bildung des 2-Arylchinazolin-4-amins **55**.



Schema 5: A: Kaskadenreaktion eines Olefins, primären Amins zu einem Oxazolone über eine α-Iodozwitterstufe.^[221]
Abbildung adaptiert nach *Finkenbeiner und Nachtsheim*.^[186] **B:** Multikomponentenreaktion zur Synthese von 2-Arylchinazolin-4-aminen in Gegenwart von molekularem Iod durch Tandem Halogenbindungs- und oxidative Katalyse.^[222]

Diese ausgewählten Beispiele aus der Literatur illustrieren die Nützlichkeit und Vielfalt von molekularem Iod in Redoxreaktionen und lieferten Inspiration und Grundlage für die Untersuchungen in Kapitel 3.4 und 3.5.

2. Zielsetzung und Überblick

Ziel dieser Dissertation war es, einen totalsynthetischen Zugang zu verschiedenen Kohlenhydraten bzw. Saccharid-Strukturen zu finden, die in einer Reihe von Forschungsk Kooperationen zur Modulation und Adressierung des Immunsystems genutzt werden sollten. Ferner war es Ziel dieser Arbeit neue Methoden zur Aktivierung von C-S-Bindungen zur Lösung synthetisch relevanter Probleme zu untersuchen.

Der erste Teil dieser Dissertation beschreibt die Totalsynthese von Kohlenhydraten und gliedert sich gleich in mehrere Forschungsk Kooperationen ein. Dabei ist zuerst der Sonderforschungsbereich 1066 (SFB 1066) zu nennen, der sich mit „nanodimensionalen polymeren Therapeutika für die Tumorthherapie“ beschäftigt. Diese Dissertation war Teil des SFBs im Teilprojekt A2 zur „Synthese zuckerbasierter Nanokapseln und deren Funktionalisierung mit Glykomimetika zur zellspezifischen Adressierung“. In dieser Forschungsk Kooperation sollten Glycodendrone zur Adressierung humaner dendritischer Zellen synthetisiert werden. Daneben ist die Kooperation mit dem [REDACTED] mit den Arbeitsgruppen [REDACTED], [REDACTED] sowie [REDACTED] zu nennen. In dieser Forschungsk Kooperation sollte eine Teilstruktur des natürlichen Polysaccharides Arabinogalactan dargestellt werden. Zuletzt wurde mit der Arbeitsgruppe [REDACTED] zur Synthese eines Emodin-Glycosides kooperiert. Die Zielstrukturen aus diesen Forschungsk Kooperationen sind in Abbildung 14 zu sehen.

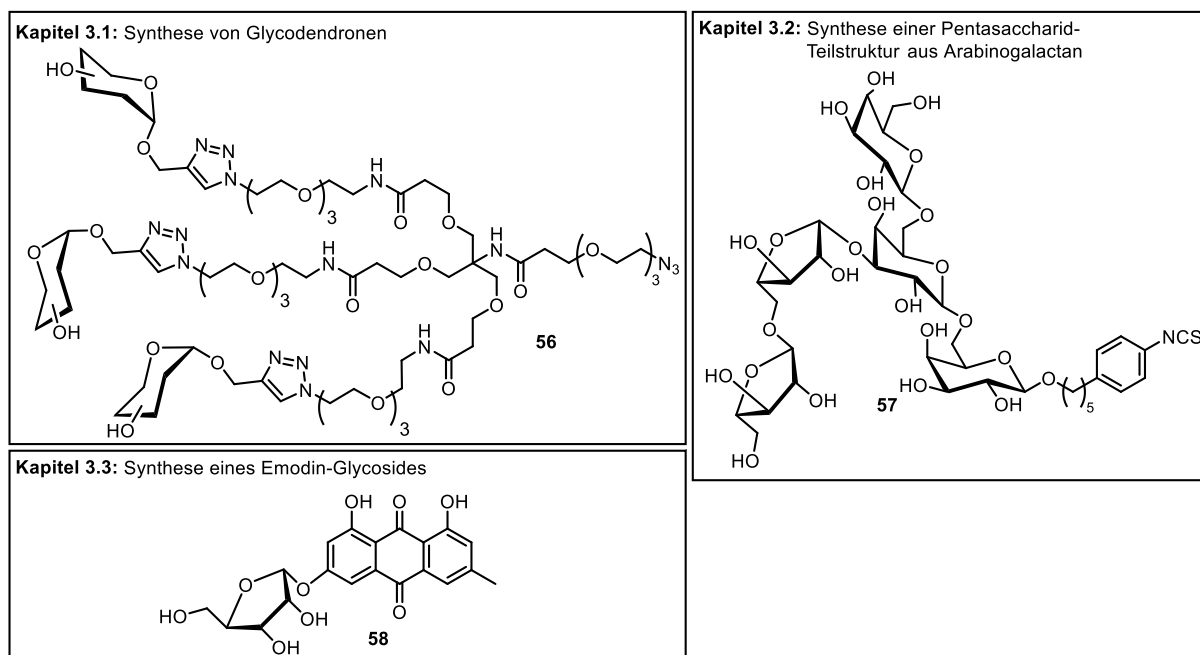
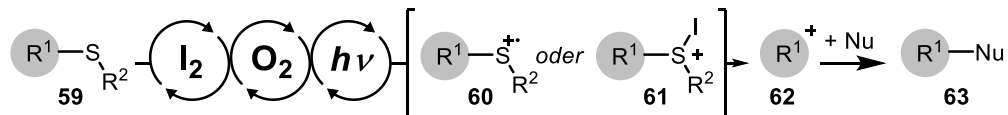


Abbildung 14: Übersicht über die Zielstrukturen für die totalsynthetischen Arbeiten, die aus den jeweiligen Forschungsk Kooperationen hervorgegangen sind.

Die Dissertation ist in voneinander unabhängige Kapitel unterteilt, so dass zu Beginn jeden Kapitels eine separate Einführung und Zielsetzung erfolgt. Die Ergebnisse sind in folgenden Kapiteln nachzulesen:

- Die Synthese der Glycodendrone ist in Kapitel 3.1 beschrieben (siehe Seite 46)
- Die Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur der Arabinogalactans ist in Kapitel 3.2 beschrieben (siehe Seite 76)
- Die Synthese des Emodin-Glycosides ist in Kapitel 3.3 beschrieben (siehe Seite 112)

Im zweiten Teil dieser Dissertation sollten neue Methoden zur C–S-Bindungsaktivierung untersucht werden. C–S-Bindungen kommen in einer Reihe synthetisch relevanter Strukturen vor, beispielsweise Thioglycosiden, die in der Kohlenhydratchemie als Glycosyldonoren zur Freisetzung des Glycosylkations durch Aktivierung der C–S-Bindung verwendet werden oder 1,3-Dithioalanen und 1,3-Dithianen, die als Schutzgruppen für Carbonyle verwendet werden. Ziel dieser Arbeit war es deshalb eine nützliche, katalytische Methode zur Aktivierung dieser Bindungen zu finden, die den Schwefel zu Verbindungen der Art von **60** oder **61** oxidiert und so ein Carbokation **62** freisetzt, welches mit einem Nukleophil zu Produkten der Art von **63** abgefangen werden kann. Molekulares Iod war in diesem Fall aufgrund seiner thiophilen Eigenschaften ein geeigneter Ausgangspunkt, der mit dem Vorwissen der Arbeitsgruppe [REDACTED] um Licht-induzierte Reaktionen kombiniert werden sollte, so dass in dieser Arbeit versucht werden sollte mit Iod und Sauerstoff als terminalem Oxidans unter Bestrahlung von sichtbarem Licht C–S-Bindungen zu aktivieren (Schema 6).



Schema 6: Schematische Darstellung der Aktivierung von C–S-Bindungen durch molekulares Iod und Sauerstoff.

Die Ergebnisse dieses Konzeptes sind in folgenden Kapiteln nachzulesen:

- Die Aktivierung von C–S-Bindungen in Thioglycosiden in Form einer Iod-katalysierten, Licht-induzierten Glycosylierung ist in Kapitel 3.4 beschrieben (siehe Seite 128)
- Die Aktivierung von C–S-Bindungen in Thioacetalen und -ketalen durch Licht-induzierte Iod-Katalyse ist in Kapitel 3.5 beschrieben (siehe Seite 162)

Neben ihrer Oxidation lassen sich C–S-Bindungen auch reduktiv aktivieren, z.B. in Xanthogenat-Estern. Diese Art der Aktivierung wurde in dieser Arbeit ebenfalls untersucht und sollte zur Synthese von C-Glycosiden genutzt werden. In einem Nebenprojekt in Kooperation mit weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe [REDACTED] wurde weiterhin eine photoredoxkatalysierte Vierkomponentenreaktion untersucht, die über S-zentrierte Radikale verläuft. Die Ergebnisse dieser Nebenprojekte sind in folgenden Kapiteln nachzulesen:

- Die Spaltung von Xanthogenat-Estern zur Synthese von C-Glycosiden ist in Kapitel 3.6 beschrieben (siehe Seite 184)
- Die Vierkomponentenreaktion ist in Kapitel 3.7 beschrieben (siehe Seite 197)

3. Allgemeiner Teil

3.1. Totalsynthese von Glycodendronen und Glycodendrimeren

3.1.1. Einleitung

In diesem Kapitel werden die Arbeiten beschrieben verschiedene Glycodendrone über Totalsynthese darzustellen. Die Arbeiten sind Teil des Gesamtkonzeptes des SFB 1066 zur Entwicklung nanodimensionaler, polymerer Therapeutika für die Tumorthapie und sollen im Teilprojekt A2 des SFB's für die Targetierung dendritischer Zellen in Kooperationsprojekten verwendet werden. Die Arbeiten in diesem Kapitel gliedern sich folglich in den Bereich der Tumorthapie und Nanomedizin ein, zu denen bereits eine Einführung in der Einleitung in Kapitel 1.2 erfolgte. In diesem Abschnitt soll spezifischer auf die Chemie der Dendrimere, die biologischen Zusammenhänge zwischen Multivalenz und Targetierung sowie auf entsprechende Vorarbeiten aus der Literatur eingegangen werden, die zum Verständnis dieses Kapitels nützlich sind.

Dendrimere sind symmetrische, verzweigte Moleküle, die sich schrittweise in sogenannten Generationen aufbauen lassen. Der Terminus Dendrimer leitet sich vom griechischen Wort „Dendron“ ab, welcher sich als „Baum“ übersetzen lässt. Das wahrscheinlich erste Dendrimer wurde im Jahr 1978 von Vögtle und Mitarbeitern als „Kaskadenmolekül“ in Form eines verzweigten Polyamines synthetisiert.^[223] Kurze Zeit später im Jahr 1983 wurde dieses Konzept von Tomalia und Mitarbeitern verfeinert, mehr auf repetitives Wachstum ausgelegt und die so erhaltenen Strukturen schließlich als sternförmige Dendrimere bezeichnet.^[224, 225] Dendrimere unterscheiden sich gegenüber hochverzweigten Polymeren im Grad der Polydispersität und der Definiertheit ihrer Struktur (Abbildung 15, links). Denn Dendrimere können durch ihre stufenweise Synthese chemisch fein definiert und mit niedriger Polydispersität hergestellt werden. Diese Eigenschaften machen sie insbesondere für biologische Anwendungen und Untersuchungen, bei denen exakt definierte Strukturen nötig sind, prädestiniert (Abbildung 15, Mitte).^[226] Dendrimere bestehen aus mehreren Teilen, die sich jeweils klassifizieren lassen.^[225] Im Innersten des Dendrimers findet sich der Kern, der die geometrische Struktur vorgibt und den Anknüpfungspunkt für die Synthese der ersten Generation des Dendrimers bildet. Die zweite Einheit des Dendrimers bilden die sogenannten Wiederholungsstrukturen, auch Generationen genannt, die in repetitiver Art Schicht für Schicht an die vorherige Struktur synthetisiert werden. Nach der Synthese einer Generation, kann das Dendrimer gereinigt werden, wodurch sich definierte Strukturen erhalten lassen. Die letzte Einheit des Dendrimers bildet die Endgruppe, die sich sphärisch über das Ende der letzten synthetisierten Generation über die Fläche des Dendrimers verteilt. Diese wird oft, z.B. mit biologisch aktiven Liganden

oder Trägermolekülen, beispielweise Wirkstoffen, beladen und das Dendrimer so für biologische Anwendungen verwendet.^[226]

Neben den sphärischen, symmetrischen Dendrimeren existiert auch die Klasse der sogenannten Dendrone. Diese unterscheiden sich von Dendrimeren dadurch, dass sie ausgehend von einem einzigen Punkt, dem sogenannten Fokuspunkt, in Generationen aufgebaut sind und nicht wie Dendrimeren ausgehend von einem dreidimensionalen Kern. Die so erhaltenen Dendrone werden oft für die Biokonjugation auf Oberflächen genutzt, was ihnen eine zusätzliche, nützliche Bedeutung für biologische Anwendungen zukommen lässt (Abbildung 15, rechts).^[227]

Die Synthese der Dendrimeren kann allgemein entweder divergent oder konvergent erfolgen. Die erste Möglichkeit, also die divergente Synthese startet im Kern und lässt das Dendrimer Schicht für Schicht wachsen, was den Vorteil hat, dass das Dendrimer immer schwerer wird und so über verschiedene Techniken, wie z.B. Ultrafiltration gereinigt werden kann.^[225] Nachteilig hingegen ist, dass durch das exponentielle Wachstum der Reaktionen pro Stufe eine ebenso exponentielle Anzahl an Nebenreaktionen beinhaltet und somit ab einem gewissen Grad des Wachstums die Definiertheit der Struktur verloren geht.^[225] Im konvergenten Ansatz werden zunächst Dendrone erzeugt, wobei das Wachstum oft von außen nach innen erfolgt, so dass die Dendrone sobald die gewünschte Größe oder Generation erreicht ist, zu einem Dendrimer zusammengefügt werden.^[225] Dieser Ansatz bietet den Vorteil, dass die Dendrone nur bis zu einer Größe wachsen, die noch chemisch gut definiert und kontrolliert werden kann. Der Nachteil ist, dass die Verknüpfung mehrerer solch sterisch anspruchsvoller, verzweigter Strukturen eine hochkomplexe Aufgabe ist.

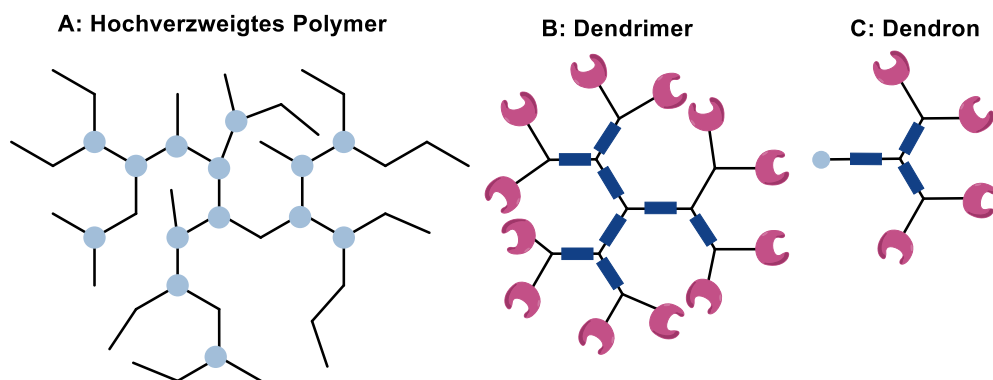


Abbildung 15: Schematische Darstellung verschiedener multivalenter Polymere. Abbildung adaptiert nach Grillies und Mitarbeitern.^[225] Verzweigungspunkte sind als hellblaue Kreise dargestellt, polymere Wiederholungseinheiten als dunkelblaue Rechtecke und funktionale Endgruppen als magentafarbene Halbmonde.

Um die Attraktivität von Dendrimeren weiter zu verstehen, muss zunächst noch das Prinzip der Multivalenz diskutiert werden. Multivalenz ist eine Schlüsselstrategie in der Natur, um starke aber dennoch reversible Wechselwirkungen zu erhalten.^[228] Vergleichen lässt sich dieses Prinzip gut mit einem Klettverschluss, bei dem die Wechselwirkung zwischen einer einzelnen Schlaufe und einem einzigen Widerhaken äußerst schwach ist. Wird diese aber auf einem Klettband breitflächig und somit multivalent angewandt, entsteht eine äußerst starke Wechselwirkung aus der Summe kleiner und schwacher Wechselwirkungen.^[228] Die Natur verwendet dieses Prinzip in biologischen Prozessen, wie

beispielsweise der Zell-Zell-Kommunikation oder auch der Erkennung von Viren auf Zelloberflächen, um trotz wenig selektiver und affiner Grundwechselwirkung zwischen Liganden und Rezeptoren, im biologischen Zusammenspiel einzelne Prozesse hoch selektiv zu orchestrieren. Auch die Interaktion zwischen Kohlenhydraten und Lektinen erfolgt oft in Form von hochverzweigten, multivalenten Systemen, wie sie beispielsweise in der Glycokalyx, also der polyssaccharidischen Außenhülle von eukaryotischen und prokaryotischen Zellen, zu finden sind.^[229] Wie bereits erwähnt, ist die Affinität eines einzelnen, monovalenten Kohlenhydrates oft viel zu gering, um einen biologischen Effekt auszulösen.^[230] Hierfür gibt es verschiedene Gründe: zum einen liegt die Bindungsstelle für Kohlenhydrate der CRD-Domäne von Lektinen an deren Oberflächen und bildet keine tiefe Tasche im Protein, was eine sehr feste und räumlich definierte Bindung schwierig macht. Zum anderen werden bei der Bindung Wassermoleküle verdrängt, was die Bindung entropisch nicht begünstigt.^[231] Während die Feststellung, dass Kohlenhydrate nur sehr schwache Liganden sind, zunächst nicht besonders erstaunlich ist, da biologische Prozesse üblicherweise streng orchestriert verlaufen und somit die starke Gewichtung eines einzelnen Signals durch ein einzelnes Kohlenhydrat in biologischen Systemen entsprechenderweise wenig sinnvoll erscheint, bleibt dennoch die Frage offen, wie dann die hohe Spezifität der Lektine für einzelne Kohlenhydrate erreicht und wie letztendlich biologische Signale ausgelöst werden.

Eine Erklärung dafür ist, dass Zelloberflächenrezeptoren oft nicht allein sondern in Kommunikation und Orchestrierung mit weiteren Rezeptoren der gleichen Art zusammenwirken.^[232] Insbesondere gibt es Hinweise durch mikroskopische Aufnahmen, Vernetzungsexperimente und Röntgenkristallstrukturanalysen, dass Zelloberflächenrezeptoren Multirezeptorkomplexe bilden und aus diesen Komplexen heraus biologische Signale auslösen.^[232] Werden dem Lektin also mehrere Kohlenhydrate auf multivalente Art präsentiert, kommt es zur Bindung multipler Kopien des gleichen Liganden an das Lektin in sequentieller oder simultaner Art.^[231] Auf molekularer Ebene lassen sich hierfür drei verschiedene Erklärungen formulieren, die den Effekt der Multivalenz deutlich machen.^[233] Wie bereits genannt, stellt sich zuerst die Frage, warum die Bindung eines einzelnen Liganden keinen biologischen Effekt auslöst. Wahrscheinlich ist, dass es hierfür eines Clustering von mehreren Rezeptoren auf der Zelloberfläche bedarf (Abbildung 16, A). Eine multivalente Struktur könnte genau ein solches Clustering von mehreren Lektinen auf der Zelloberfläche bewirken und somit die Signalwirkung der einzelnen Bindungen verstärken. Es ist weiterhin bekannt, dass Lektine, wie beispielsweise der DC-SIGN Rezeptor, oft mehrere Kohlenhydrat-bindende-Domänen (CRD) besitzen. Ein multivalenter Ligand könnte in diesem Fall nicht nur eine Domäne belegen, sondern gleich mehrere Domänen chelatisieren und so das Signal zusätzlich verstärken (Abbildung 16, B). Die dritte und letzte Möglichkeit besteht darin, dass Kohlenhydrate aufgrund der starken räumlichen Nähe durch das multivalente Rückgrat eine statistische Rückbindung in die Tasche vollführen (Abbildung 16, C). Damit steigt die effektive Konzentration und somit auch Aktivität gegenüber dem Lektin, trotz der initialen nur schwachen Bindung des Kohlenhydrates in die Tasche.

Die genannten Phänomene und Erklärungen werfen jedoch nur ein kurzes Blitzlicht in das Phänomen der Multivalenz und die zugrunde liegende komplexe Orchestrierung biologischer Prozesse. Trotz

intensiver Forschung auf diesem Gebiet, ist das Phänomen nur teilweise verstanden und bietet somit noch viel weiteren Platz für Forschung und Entdeckungen.^[232]

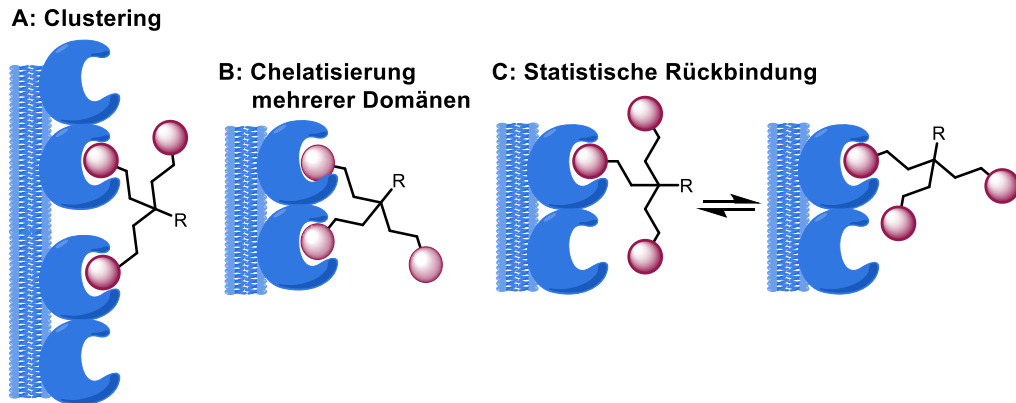
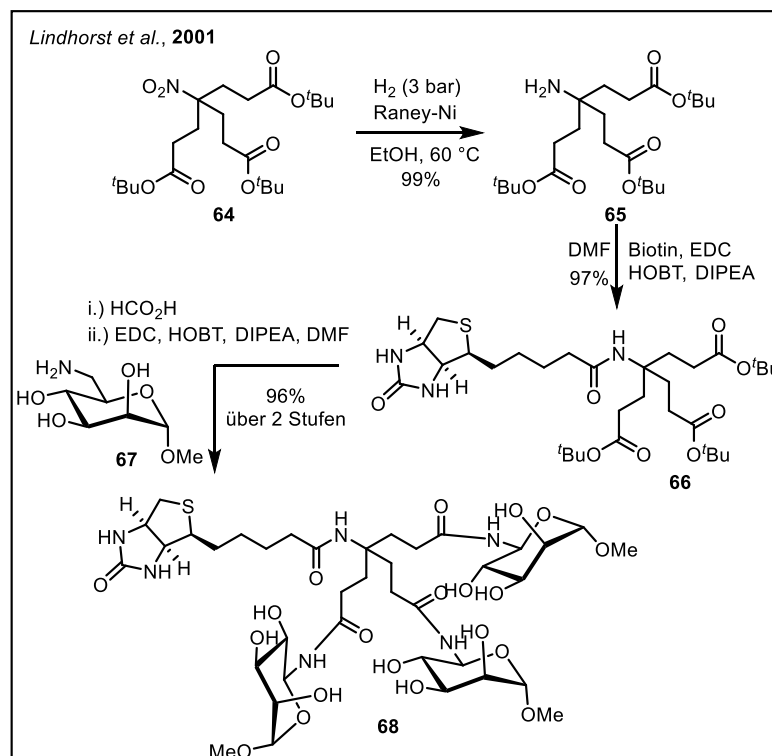


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Bindung eines multivalenten Dendrimers an ein Lektin auf einer Zelloberfläche. Abbildung adaptiert nach Bernardi und Mitarbeitern.^[233]

Ein Literaturbeispiel für ein Glycodendron von Lindhorst und Mitarbeitern ist in Schema 7 zu sehen.^[234] Die Synthesestrategie für das Mannose-funktionalisierte Glycodendron **68** startete von Tris, welches in Standardoperationen zum *tert*-Butylester **64** funktionalisiert wurde. Der *tert*-Butylester **64** wurde in zwei Schritten mit einem Biotin-Label versehen und über eine Spaltung des Esters und anschließender Amid-Kupplung mit Mannose **67** verknüpft. Lindhorst und Mitarbeiter haben hier folglich einen schnellen Zugang zu einem trivalenten Glycodendron entwickelt, welcher unter anderem Grundlage für die Synthesestrategien in diesem Kapitel war.

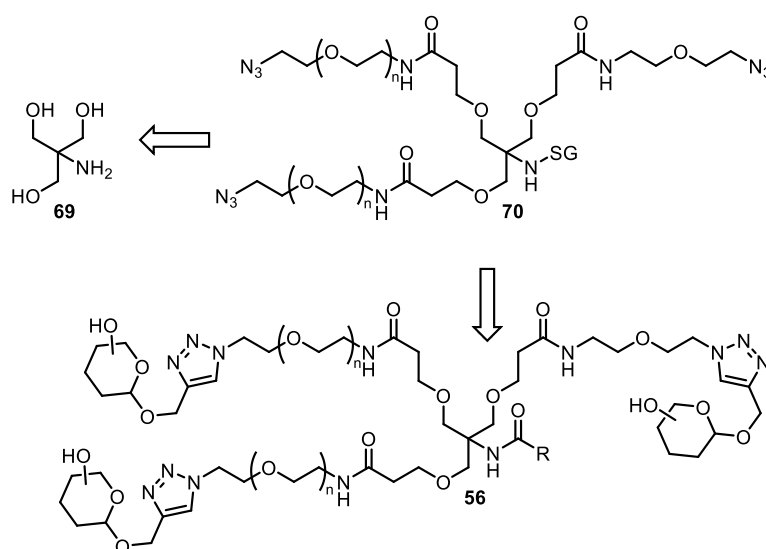


Schema 7: Synthese von trivalenten Mannose-Dendronen nach Lindhorst und Mitarbeitern.^[234]

3.1.2. Zielsetzung

Ziel dieses Projektes war es im Rahmen des Teilprojektes A2 des SFB's 1066 einen totalsynthetischen Zugang zu einer modularen Dendronplattform für den Aufbau von Glycodendronen zu finden. Diese Plattform sollte mit Kohlenhydraten, die aktiv gegenüber DC-SIGN sind, funktionalisiert werden und anschließend auf die Oberfläche von Nanokapseln konjugiert und auf biologische Aktivität untersucht werden.

Zunächst wurde eine modulare Plattform für den Zugang zu den gewünschten Glycodendronen geplant (Schema 8). Hierzu sollte analog zu den beschriebenen Strategien in der Einleitung in Abschnitt 3.1.1, von Tris (**69**) als Grundstruktur ausgegangen werden. Da in Vorarbeiten der Arbeitsgruppe XXXXXXXXXX im Teilprojekt A2 des SFBs eine Reihe von Alkin-funktionalisierten Kohlenhydraten verfügbar waren, sollten die Endgruppen des Dendrimers über die ebenfalls in der Einleitung beschriebene, wirkungsvolle CuAAC-Reaktion mit Kohlenhydraten konjugiert werden. Die OH-Gruppen von Tris sollten mit einer Generation einer polymeren Wiederholungseinheit zu der Struktur **70** funktionalisiert werden. Für diese wurde analog zur Vorarbeiten im SFB Polyethylenglycol als Grundstruktur ausgewählt, da dieses aufgrund seiner Biokompatibilität und guten Löslichkeit in wässrigen Medien besonders geeignet ist.^[235] Als funktionale Endgruppe sollten diese ein Azid tragen, um über CuAAC die Kohlenhydrate zu Struktur **56** zu konjugieren. Die Wiederholungseinheiten sollte über Amidkupplungen an den Kern angebracht werden, um peptidartige Strukturen zu erhalten, die sich, wie in der Einleitung beschrieben, durch Biokompatibilität und Stabilität auszeichnen. Das Stickstoffatom von Tris im Kern des Glycodendrons sollte während der Synthese und Konjugation durch eine Schutzgruppe (SG) orthogonal blockiert werden und nach Deblockierung anschließend die Möglichkeit bieten, mit verschiedenen Linkern, je nach gewünschter Anbindungsart des Glycodendrons, über Amidkupplung postfunktionalisiert zu werden.



Schema 8: Retrosynthetische Darstellung der modularen Strategie zum Aufbau der Glycodendrone. SG = Schutzgruppe R= Modularer Rest zur Anbindung auf Trägermaterialien. SG=Schutzgruppe, R=modularer Rest zur Anbindung auf Trägermaterialien.

Die Arbeiten in diesem Kapitel erfolgten in Zusammenarbeit mit [REDACTED] während seiner Dissertation und [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit. Die Beiträge anderer Personen sind an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

3.1.3. Synthese des klickbaren Dendrons mit Cbz-Schutzgruppe

In diesem Abschnitt werden die ersten Syntheseveruche beschrieben, einen Zugang zu der gewünschten modularen Plattform eines klickbaren Dendrons zu finden. Wie bereits in der Zielsetzung beschrieben, wurde Tris (**69**) als Grundstruktur zum Aufbau des Dendrons ausgewählt. Eine konkrete Zielstruktur **71** ist in Abbildung 17 gezeigt. Die Hydroxygruppen von Tris (**69**) sollten zur Synthese der Zielstruktur mit einer Carbonsäure funktionalisiert werden, um daran PEG-Linker über Amidkupplungen anzubinden. Wie in der Einleitung in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, bieten diese den Vorteil, Peptidstrukturen zu imitieren und so die Biokompatibilität zu erhöhen. Für die Blockierung des Stickstoffes wurde eine Cbz-Schutzgruppe ausgewählt. Der Grund hierfür war, dass diese Schutzgruppe sowohl unter den nötigen sauren als auch basischen Bedingungen der Synthese stabil ist und sich anschließenden orthogonal über Hydrogenolyse entfernen lässt.

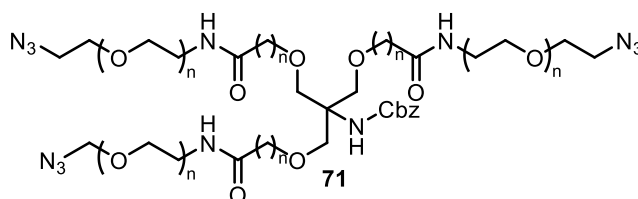


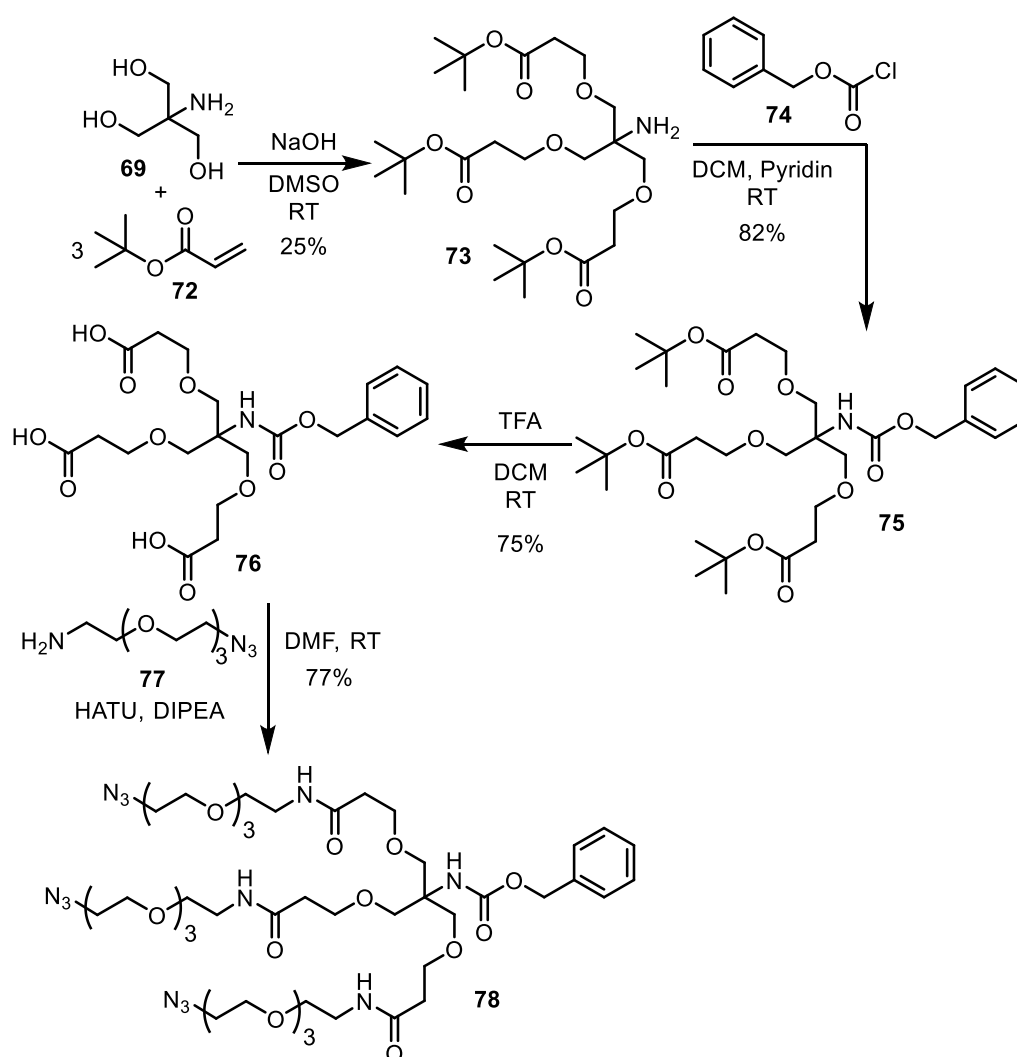
Abbildung 17: Darstellung der ausgewählten Zielstruktur eines klickbaren Dendrons mit Cbz-Schutzgruppe.

Zur Einführung der Carbonsäure wurde im ersten Schritt eine Alkylierung mit *tert*-Butylacrylat (**72**) und Tris (**69**) in wässrigem DMSO versucht (Schema 9).^[236] Das gewünschte Produkt konnte aus dieser Reaktion mit einer Ausbeute von 25% isoliert werden. Die Konstruktion dieser Struktur wurde durch Newkome und Lin beschrieben und ist in der Literatur als Lin's Amin bekannt und wurde bereits in mehreren Synthesen von Dendrimer Strukturen verwendet.^[237, 238] Unter den angewandten Reaktionsbedingungen konnte bei der Durchführung der Reaktion über DC und LC-MS Messungen ein Gemisch aus dem einfach, zweifach und dreifach alkylierten Produkt beobachtet werden. Während der Reaktion wurden deshalb weiteres *tert*-Butylacrylat zugegeben, um die Alkylierung weiter voranzutreiben, was jedoch ohne Erfolg blieb. Verschiedene Berichte in der Literatur berichten ebenfalls von Ausbeuten zwischen 20–40% für diese Reaktion.^[239-241]

Im nächsten Schritt wurde das Stickstoffatom durch den Zusatz von *N*-Benzylchlorformiat (**74**) in einer Mischung aus DCM und Pyridin in 82% Ausbeute mit einer Cbz-Schutzgruppe zu Produkt **75** blockiert. Der entstandene Triester **75** sollte daraufhin gespalten werden. *Tert*-butylester lassen sich leicht in Gegenwart von starken Säuren, wie zum Beispiel Trifluoressigsäure spalten. Hier kommt es zur Protonierung des Esters, welcher anschließend zum *tert*-Butylkation fragmentiert. Der Ester **75** konnte erfolgreich durch den Zusatz von TFA in DCM mit einer Ausbeute von 82% gespalten werden.^[242]

Erwähnenswert ist, dass an dieser Stelle zu lange Reaktionszeiten auch zur Spaltung der Cbz-Gruppe führen, eine sorgfältige Reaktionskontrolle ist deshalb ratsam. Die daraus erhaltene Carbonsäure **76** sollte im nächsten Schritt mit einem Amin-Azid-Linker **77**, dessen Darstellung im nächsten Abschnitt beschrieben wird, funktionalisiert werden. Für diese Amid-Kupplung wurde eine Reihe verschiedener Methoden ausprobiert. Die literaturbekannte Variante mit PyBOP und DIPEA in DMF zeigte genau, wie die klassische Variante mit EDC und DMAP in DMF nur geringen Umsatz, so dass diese Ansätze verworfen wurden, wohingegen die Kupplung mit HATU und DIPEA in DMF das Produkt sauber in 77% Ausbeute bildete.^[236]

In dieser Synthesesequenz konnte das Dendron **78** mit einer Gesamtausbeute von 12% über vier Stufen erhalten werden. Die Azide im Dendron **78** sollten anschließend zur Konjugation mit verschiedenen Kohlenhydraten genutzt werden.



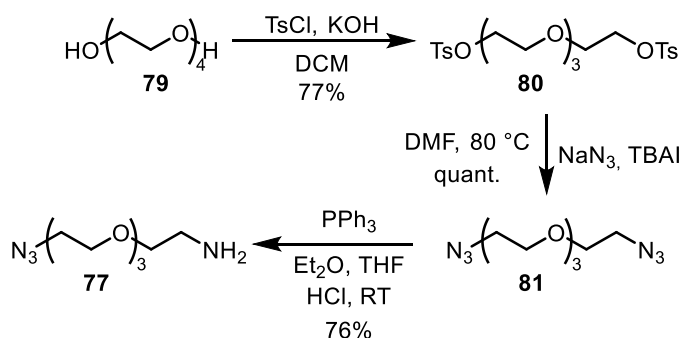
Schema 9: Synthese des klickbaren Cbz-blockierten Dendrons **78** über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12%.

3.1.4. Synthese der Polyethylenglycol Linker

Zur Kettenverlängerung und Funktionalisierung der Dendrone in diesem Kapitel wurden eine Reihe verschiedener Polyethylenglycol-Linker benötigt, deren Synthese in diesem Abschnitt beschrieben werden soll.

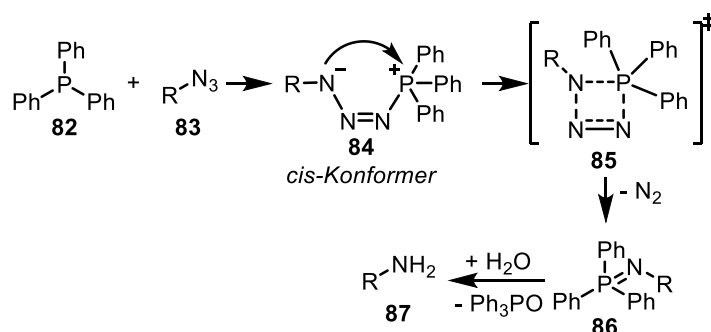
Um die PEG-Linker mit dem Dendron zu verknüpfen, muss dieser Linker sowohl mit einem Amin, also auch mit einem Azid ausgestattet sein. Das Amin wird benötigt, um den Linker über die zuvor beschriebene Amid-Kupplung mit der Carbonsäure des Dendrons **76** zu verbinden. Das Azid soll anschließend die Konjugation von Kohlenhydraten über CuAAC ermöglichen. Um ein solches Molekül zu erhalten wurde von Tetraethylenglycol (**79**) ausgegangen (Schema 10). Zunächst wurden die beiden Hydroxygruppen in Gegenwart von Tosylchlorid und Kaliumhydroxid in DCM mit 77% Ausbeute tosyliert.^[243] Die Tosylate der erhaltenen Struktur **80** wurden anschließend mit Natriumazid und TBAI als Katalysator in quantitativer Ausbeute in einer S_N2-Reaktion zum Azid **81** substituiert.^[244]

Im letzten Schritt sollte ein Azid zu einem Amin reduziert werden, um dieses später an das Dendrimer zu koppeln. Üblicherweise lassen sich Azide sehr gut hydrogenolytisch mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff reduzieren.^[245] Da Wasserstoff unter diesen Reaktionsbedingungen aber nur schwer zu dosieren ist und nur eines der beiden Azide reduziert werden sollte, wurde hier eine andere Strategie gewählt. Die Staudinger-Reaktion bietet eine praktikable Möglichkeit ein Azid in Gegenwart von Triphenylphosphin zu reduzieren.^[246, 247] Das Azid **81** wurde hierzu mit einem Äquivalent Triphenylphosphin in einem zwei Phasensystem, bestehend aus wässriger Salzsäure und Ether, umgesetzt. Das entstandene Amin **77** konnte mit einer Ausbeute von 76% erhalten werden.



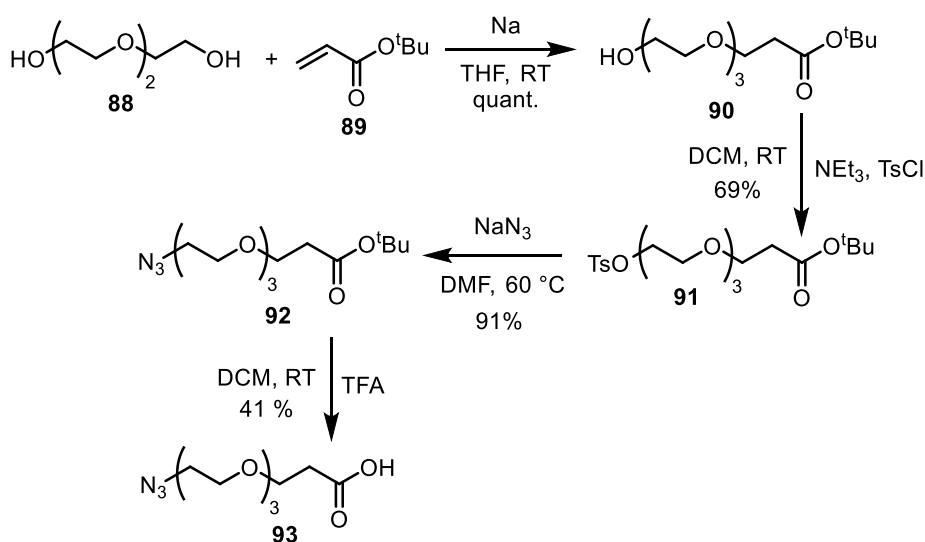
Schema 10: Synthese des Amin-Azid-Linkers **77** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 59%.

Aus mechanistischer Sicht kommt es während der Staudinger-Reaktion zunächst zur Ausbildung eines *cis*-konfigurierten Adduktes **84**, welches aus dem Angriff des Phosphins **82** an des Azids **83** resultiert (Schema 11). Dieses kann anschließend zu einem viergliedrigen Übergangszustand zyklisieren, der sich unter der Abspaltung von molekularem Stickstoff auflöst und das Iminophosphoran **86** freisetzt. Letzteres kann in Gegenwart von Wasser zum gewünschten Produkt, Amin **87**, hydrolysieren. Der exakte Reaktionsmechanismus ist immer noch Gegenstand mechanistischer Untersuchungen, die sich vor allem auf computergestützte Methoden, wie z.B. DFT-Rechnungen (Dichtefunktionaltheorie), stützen.^[248, 249] Hierbei konnte aber gezeigt werden, dass die Bildung eines *cis*-konfigurierten Intermediates **84**, welches in einen viergliedrigen Übergangszustand zyklisiert, wahrscheinlich ist.



Schema 11: Postulierter Reaktionsmechanismus der Staudinger Reaktion. Mechanismus adaptiert nach Tiang und Wang.^[248, 249]

Nachdem der Azid-Amin-Linker erfolgreich dargestellt wurde, sollte im nächsten Schritt ein PEG-Linker zur Postfunktionalisierung der Glycodendrone synthetisiert werden. Da im Teilprojekt A2 des SFB's die Trägermaterialien üblicherweise mit DBCO-Gruppen für kupferfreie Klick-Reaktionen funktionalisiert sind, müssten die Glycodendrone mit einem Azid tragenden PEG-Linker postfunktionalisiert werden. Dieser wurde ausgehend von Triethylenglycol über vier Stufen synthetisiert (Schema 12). Triethylenglycol (**88**) wurde im ersten Schritt mit *tert*-Butylacrylat (**89**) in Gegenwart von Natrium alkyliert. Hierzu wurde zunächst Triethylenglycol im Vakuum gründlich getrocknet und anschließend mit Natrium in THF zunächst das Alkoholat erzeugt. Durch anschließende Zugabe von *tert*-Butylacrylat (**89**) konnte das gewünschte Produkt **90** in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Im nächsten Schritt wurde analog zu Reaktionssequenz in Schema 11 der Alkohol **90** in 69% Ausbeute tosyliert und im nächsten Schritt mit Natriumazid zu Produkt **92** in 91% Ausbeute substituiert. Im letzten Reaktionsschritt wurde der *tert*-Butylester **92** durch Zugabe von TFA in DCM in 41% Ausbeute zum Produkt **93** gespalten. Der Carbonsäure-Azid-Linker konnte über vier Stufen in einer Ausbeute von 26% erhalten werden.



Schema 12: Synthese des Carbonsäure-Azid-Linkers **93** über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 26%.

3.1.5. Synthese der Glycodendrone und Deblockierung

Im nächsten Teil der Synthese sollte das synthetisierte Azid-Dendron **78** mit einem Kohlenhydrat konjugiert und anschließend am Stickstoffatom deblockiert werden. Aus den Vorarbeiten des SFB 1066 im Teilprojekt A2 standen eine Reihe saccharidischer Strukturen zu Verfügung, die im Wesentlichen von [REDACTED] während seiner Promotion synthetisiert wurden (Abbildung 18). Diese Strukturen bestehen aus Alkin-funktionalisierten Kohlenhydraten, namentlich einer Mannose **94**, einer in 3- und 6-Position verknüpften Trimannose **95** sowie einem Fucose- und *N*-Acetylglucosamin-Disaccharid **96**. Im Rahmen der Kooperationsprojekte war insbesondere die Trimannose-Struktur **95** von Relevanz, da für diese bereits erfolgreich Targetierung von dendritischen Zellen gezeigt worden war.^[90, 250]

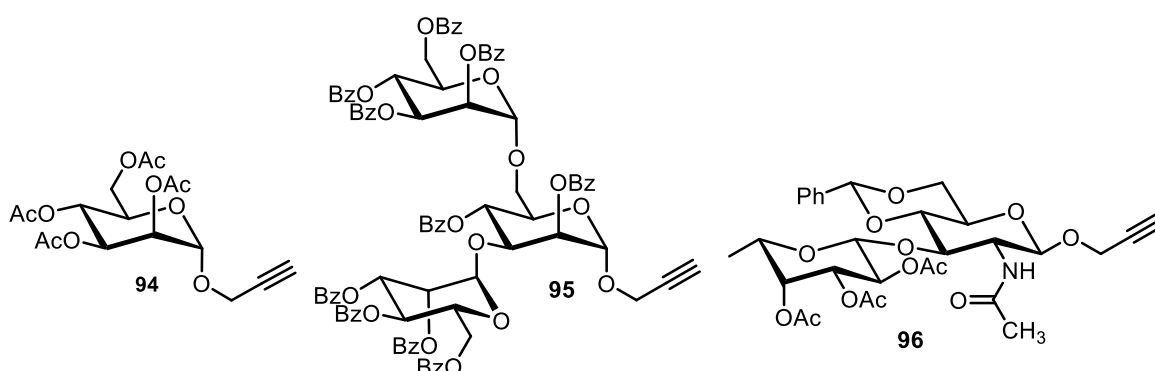
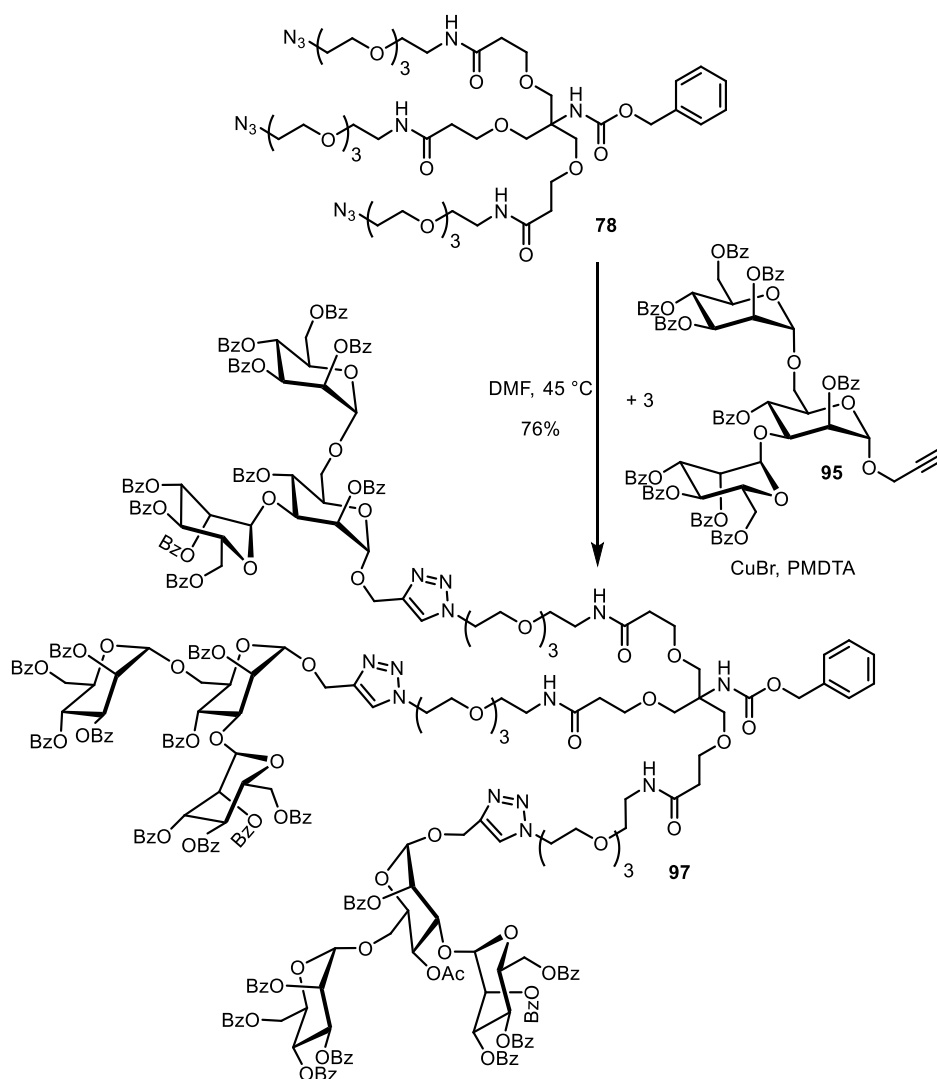


Abbildung 18: Übersicht saccharidischer Strukturen, die im Rahmen des SFB 1066 in der Arbeitsgruppe [REDACTED] von [REDACTED] dargestellt wurden.

In einem ersten Versuch wurde deshalb die Trimannose **95** mit dem Azid-Dendron **78** verknüpft (Schema 13).^[251] Die Reaktion erfolgte in Gegenwart von CuBr und PMDTA als Liganden für das Kupfer in DMF. Das Produkt **97** konnte in 76% Ausbeute aus diesem Ansatz isoliert werden.

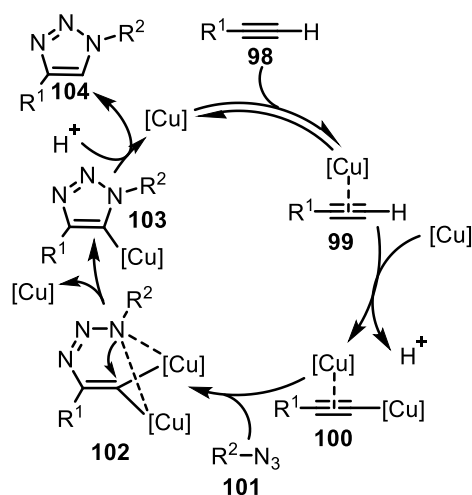
An dieser Stelle ist erwähnenswert, dass die CuAAC-Reaktion zur Klasse der sogenannten Klick-Reaktionen gehört. Das Grundprinzip für diese Klick-Reaktionen, also die Klick-Chemie geht unter anderem auf Sharpless und Mitarbeiter zurück, die im Jahr 2001 den schnellen Aufbau von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen zur Synthese von Molekülbibliotheken oder Naturstoffen durch äußerst effiziente sogenannte Klick-Reaktionen postulierten. Sharpless und Mitarbeitern orientierten sich an der Natur als Vorbild, die die Synthese komplexer Moleküle nicht in einem Schritt, sondern aus einer Vielzahl kleiner Schritte und damit kleineren Molekülen in effizienten Teilreaktionen aufbaut. An eine solche Reaktion legten Sharpless und Mitarbeiter eine Reihe anspruchsvoller Maßstäbe an, sie sollte etwa modular und breit anwendbar, möglichst regio- und stereoselektiv verlaufen, eine hohe Atomeffizienz haben und möglichst leicht durchführbar sein. Diese anspruchsvollen Maßstäbe lassen sich von der hier genutzten CuAAC-Reaktion nahezu komplett erfüllen, die ursprünglich auf Huisgen und dessen Reaktion eines Alkins und eines Azid bei erhöhter Temperatur zu einem 1,2,3-Triazol Regioisomerenmisch zurückgeht.^[252]



Schema 13: Verknüpfung des Azid-Dendrons **78** mit Trimannose **95** in einer CuAAC Reaktion.¹⁰

Die CuAAC Reaktion wird durch Cu(I) katalysiert und ein entsprechender Katalysezyklus ist in Schema 14 gezeigt. Im ersten Schritt kommt es zur Bindung des Kupfers an das terminale Alkin **98**, was zur Ausbildung eines π -Komplexes **99** führt. Im nächsten Schritt kommt es zur Bindung eines zweiten Kupferions, welches eine σ -Bindung mit dem Alkin zur Spezies **100** eingeht. Anschließend kommt es zur Bindung des Azides **101** unter Ausbildung eines sechsgliedrigen Kupfer-Alkin-Azid-Zykluses **102**, der durch eine Ringverengung unter Freisetzung von Kupfer schließlich das Triazol **103** bildet. Nach Aufnahme eines Protons und Freisetzung von Kupfer(I) kann der Zyklus erneut ablaufen. Wesentliche mechanistische Untersuchungen zur Erkenntnis des Mechanismus wurden dabei unter anderem von Fokin und Mitarbeitern getätigt.^[253]

¹⁰ Diese Reaktion wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] während seiner Doktorarbeit durchgeführt und ist im Experimentalteil seiner Dissertation beschrieben.



Schema 14: Postulierter Katalysezyklus für die CuAAC-Reaktion. Katalysezyklus adaptiert nach Fokin und Mitarbeitern.^[253]

Im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung des Glycodendrons **97** über eine CuAAC-Reaktion sollte nun die Cbz-Schutzgruppe am Amin des Dendronkerns deblockiert werden. Cbz-Schutzgruppen lassen sich üblicherweise durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff deblockieren. Um diese Reaktion zu untersuchen, wurden eine Reihe von Experimenten durchgeführt (Tabelle 3). In einem ersten Versuch wurde das Glycodendron **97** mit Pd/C in einer Mischung von DCM und MeOH (1:1) in Gegenwart von Wasserstoff (1 atm) umgesetzt (Eintrag 1). Hierbei konnte allerdings nur unspezifische Zersetzung bzw. Edukt beobachtet werden. Auch die Untersuchung verschiedener Lösungsmittel, wie DCM, Dioxan oder EtOAc (Eintrag 2–4) brachten keinen Erfolg. Es wurden deshalb im nächsten Schritt der Katalysator zu Pd(OH)₂/C gewechselt, der zum einen basisch ist, zum andern bei der Reaktion mit Wasserstoff Palladium-Nanopartikel bildet, die üblicherweise reaktiver sind.^[254] Bei der Verwendung dieses Katalysators zeigte sich jedoch sowohl bei Atmosphärendruck (Eintrag 5), als auch bei höheren Drücken (Eintrag 6–7) kein Umsatz.

Es wurde deshalb im nächsten Schritt versucht noch einmal mit Pd/C bei höheren Drücken und Temperaturen zu hydrieren. Hierbei zeigte sich bei der Verwendung von EtOAc als Lösungsmittel bei 60 °C ein geringer Umsatz (Eintrag 8). Es wurde deshalb versucht die Reaktion weiter voranzutreiben, indem bei 80 °C hydriert wurde, wobei aber lediglich Zersetzung beobachtet wurde (Eintrag 9). Aus der Reaktion von Glycodendron **97** in 1,4-Dioxan bei 70 °C und 50 bar Wasserstoffdruck konnte schließlich das gewünschte Produkt **105** in 36% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 10). Eine Verlängerung der Reaktionszeit und Erhöhung der Temperatur auf 80 °C erhöhte die Ausbeute auf 41% (Eintrag 11).

Tabelle 3: Durchgeführte Experimente zur Deblockierung der Cbz-Schutzgruppe in Glycodendron **97**.

97 $\xrightarrow[\text{Lösungsmittel, Temperatur, Zeit}]{\text{Katalysator, H}_2}$ 105

Eintrag	Katalysator	H ₂	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	Zeit [h]	Beobachtung/ Ausbeute [%]
1	Pd/C	1 atm	RT	DCM/MeOH (1:1)	24 h	Zersetzung/ kein Umsatz
2	Pd/C	1 atm	RT	DCM	24 h	Zersetzung/ kein Umsatz
3	Pd/C	1 atm	RT	1,4-Dioxan	24 h	kein Umsatz
4	Pd/C	1 atm	RT	EtOAc	24 h	kein Umsatz
5	Pd(OH ₂)/C	1 atm	RT	1,4-Dioxan	2 h	kein Umsatz
6	Pd(OH ₂)/C	30 bar	RT	1,4-Dioxan	2 h	kein Umsatz
7	Pd(OH ₂)/C	50 bar	RT	1,4-Dioxan	16 h	kein Umsatz
8	Pd/C	50 bar	60 °C	EtOAc	2 h	Spuren
9	Pd/C	50 bar	80 °C	EtOAc	16 h	Zersetzung
10	Pd/C	50 bar	70 °C	1,4-Dioxan	16 h	36%
11	Pd/C	50 bar	80 °C	1,4-Dioxan	4 Tage	41%

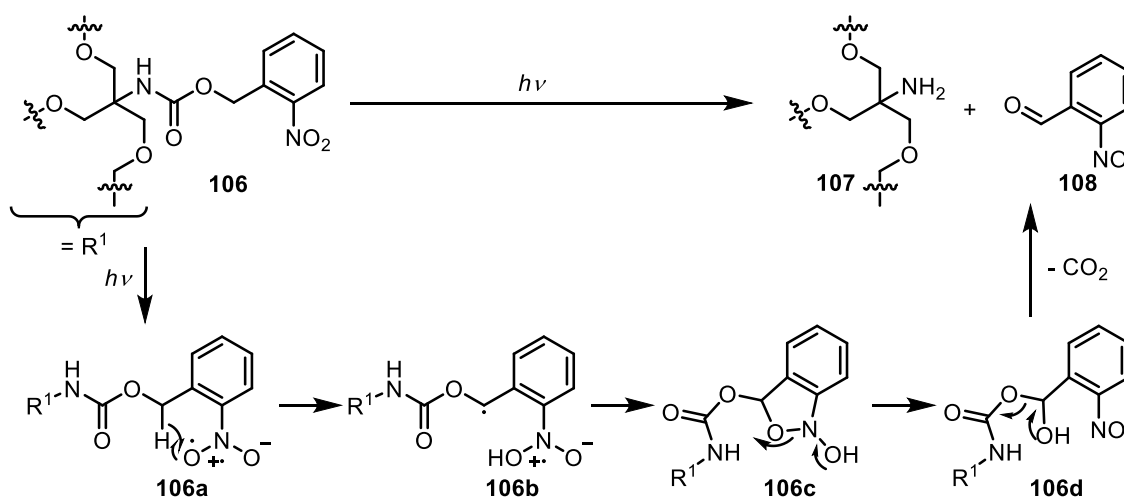
Der Grund für die beobachtete Schwierigkeit die Cbz-Schutzgruppe zu deblockieren, ist vermutlich die sterische Hinderung im Kern des Glycodendrons **97**, sodass es für den Palladium-Katalysator nur schwer zugänglich ist. Obwohl es Literaturberichte gibt, die eine Hydrogenolyse in solchen Dendronen durch Palladium beschreiben, stellte sich diese in diesem konkreten Fall als schwierig heraus.^[236]

Da die Ausbeute zur Deblockierung der Schutzgruppe unbefriedigend waren, zeichnete sich an dieser Stelle ab, dass die Synthesestrategie zur Blockierung und auch Deblockierung des zentralen Stickstoffatoms neu geplant werden musste.

3.1.6. Synthese des klickbaren Dendrons mit *o*-Nitrobenzylschutzgruppe

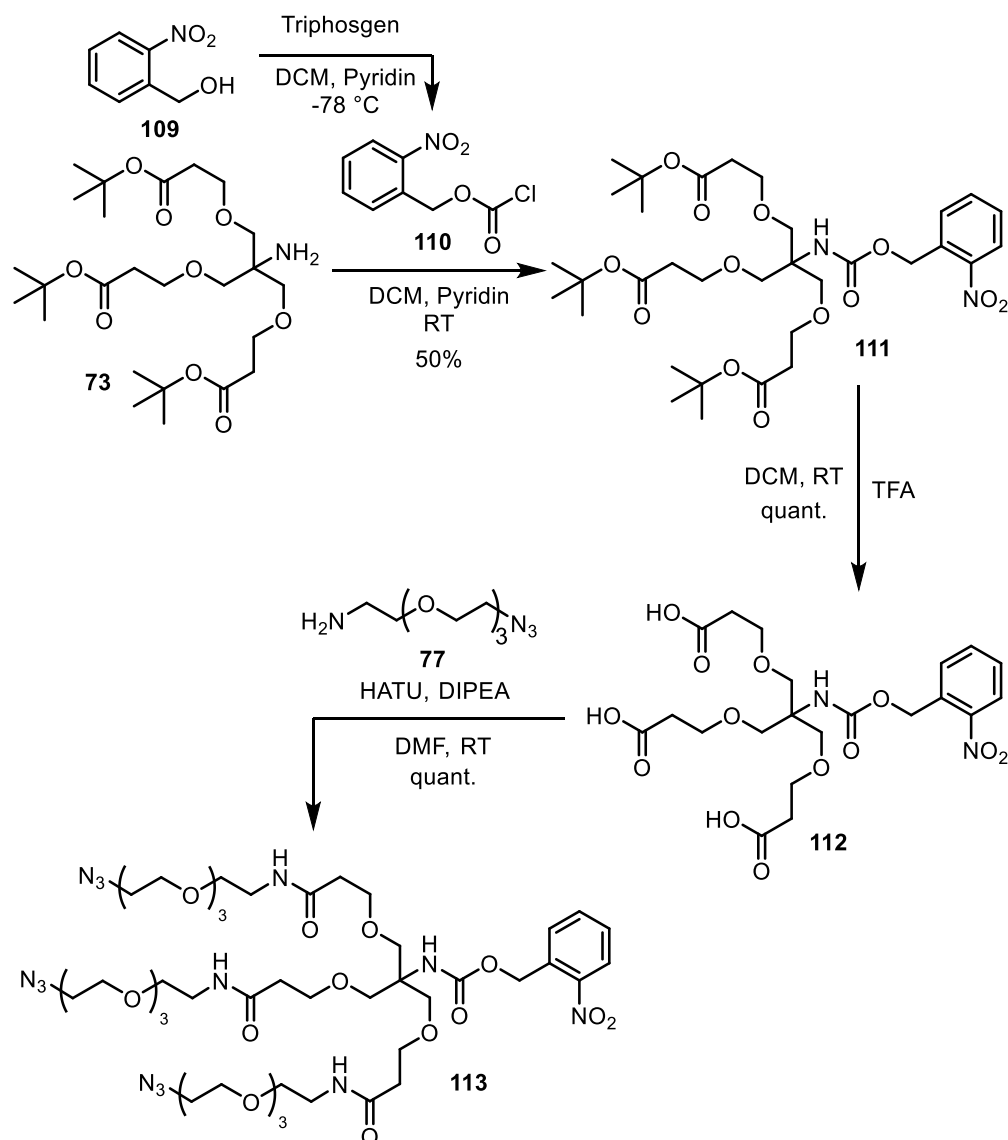
Da sich die Versuche zur Deblockierung des Glycodendrons im vorherigen Abschnitt als anspruchsvoll erwiesen, wurde zunächst eine andere Strategie zur Blockierung des Stickstoffes verfolgt. Das Grundproblem ist, dass die verwendete Schutzgruppe, bedingt durch die Synthesesequenz, sowohl basen- als auch säurestabil sein muss, sich aber unter möglichst milden und orthogonalen Bedingungen, die die konjugierten Kohlenhydrate und deren Schutzgruppen unangetastet lassen, abspalten soll.

Glücklicherweise gibt es Schutzgruppen in der Literatur, die diese Bedingungen erfüllen. Ein Beispiel dafür sind sogenannte photolabile Schutzgruppen, zu denen die *o*-Nitrobenzylether gehören. Diese Schutzgruppen lassen sich bei Bestrahlung mit Licht, in diesem konkreten Fall durch eine Norrish-Typ 2-Reaktion spalten (Schema 15). Die Norrish Reaktionen lassen sich generell in zwei Typen aufteilen und beschreiben entweder die homolytische Spaltung der C–C-Bindung eines Ketons oder Aldehydes zu einem α -Kohlenstoff (Typ 1) oder die Abstraktion eines γ -Wasserstoffes durch ein Aldehyd oder Keton (Typ 2).^[255] Der letztere Fall ist hier der gewünschte und führt zur Spaltung der Schutzgruppe. Mechanistisch verläuft diese Reaktion zunächst über eine elektronische Anregung der Verbindung **106**, welche daraufhin in einer 1,5-H-Verschiebung das benzyliche Radikal **106b** bildet.^[256] In einem anschließenden 6π -elektrozyklischen Ringschluss kommt es zur Bildung des Hydrobenzoxazols **106c**. Dieses zerfällt in zwei Schritten unter Bildung von *o*-Nitrosobenzaldehyd (**108**) als Koppelprodukt und dem gewünschten freien Amin **107**. Erwähnenswert ist noch, dass in diesem Fall nicht direkt der *o*-Nitrobenzylether zur Spaltung eingesetzt werden soll, sondern das entsprechende Carbamat. Der reine Ether würde nach der Spaltung das entsprechende Imin bilden, welches unter drastischeren, sauren Bedingungen nach der Reaktion gespalten werden muss. Der hier gezeigte Weg über das Carbamat löst dieses Problem elegant durch Freisetzung von CO_2 .^[256]



Schema 15: Postulierter Mechanismus zur Spaltung des *o*-Nitrobenzylcarbamates als photolabile Schutzgruppe in einer Norrish-Typ 2-Reaktion. Mechanismus adaptiert nach Wang.^[256]

Um den Dendrimerkern mit einer *o*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe zu versehen, wurde zunächst von *o*-Nitrobenzylalkohol (**109**) ausgegangen. Dieser musste in das entsprechende Chlorformiat **110** überführt werden. Chlorformiate lassen sich durch Reaktion mit Phosgen einführen, eine für die Laborpraxis angenehmere Alternative stellt hierbei aber die Verwendung von Di- oder Triphosgen dar. Im vorliegenden Fall wurde *o*-Nitrobenzylalkohol (**109**) in Gegenwart von Triphosgen in einer Mischung aus DCM und Pyridin umgesetzt. Die so erhaltene Lösung des Chlorformiates wurde ohne Aufreinigung direkt einer Lösung des Amines **73** in DCM und Pyridin zugegeben. Das gewünschte Produkt konnte in 50% Ausbeute aus diesem Ansatz isoliert werden. Im Anschluss wurde die aus Abschnitt 3.1.3 bewährte Synthesesequenz aus Esterspaltung und Amidkupplung wiederholt und das klickbare Dendron **113** in 50% Ausbeute über drei Stufen erhalten.



Schema 16: Synthese des klickbaren *o*-Nitrobenzyl-blockierten Dendrons **113** über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 50%.¹¹

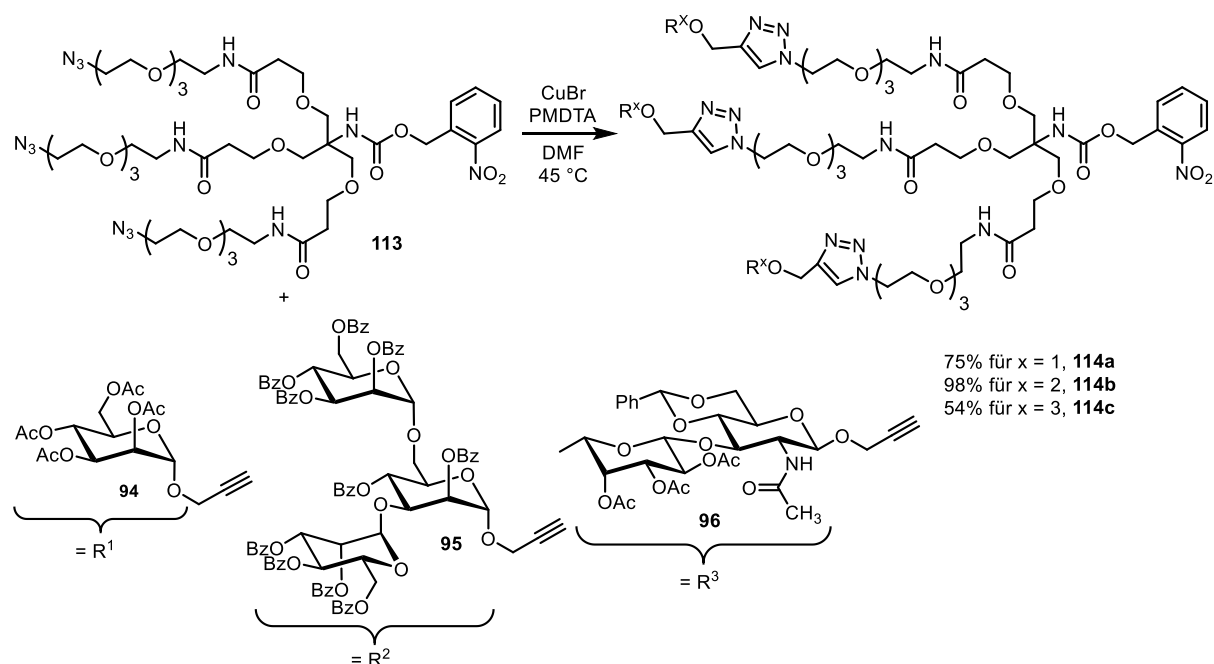
3.1.7. Synthese der Glycodendrone und Licht-induzierte Deblockierung

Nachdem das *o*-Nitrobenzyl-blockierte Dendron **113** erfolgreich dargestellt worden war, wurden die zuvor genannten Kohlenhydrate aus Abbildung 18 nach der CuAAC-Methode konjugiert werden (Schema 17).^[251] Für das Mannose-Derivat **114a** wurde nach Konjugation zum Dendron eine Ausbeute von 75% erhalten. Das entsprechende Trimannose-Derivat **114b** konnte in einer Ausbeute von 98% sowie das entsprechende Disaccharid-Derivat **114c** in einer Ausbeute von 54% erhalten werden.

Bei der Analyse dieser komplexen Verbindungen über NMR-Spektroskopie wurde festgestellt, dass alle drei Kohlenhydrat-funktionalisierten Stränge des Dendrons im NMR identisch waren. Es wurden keine

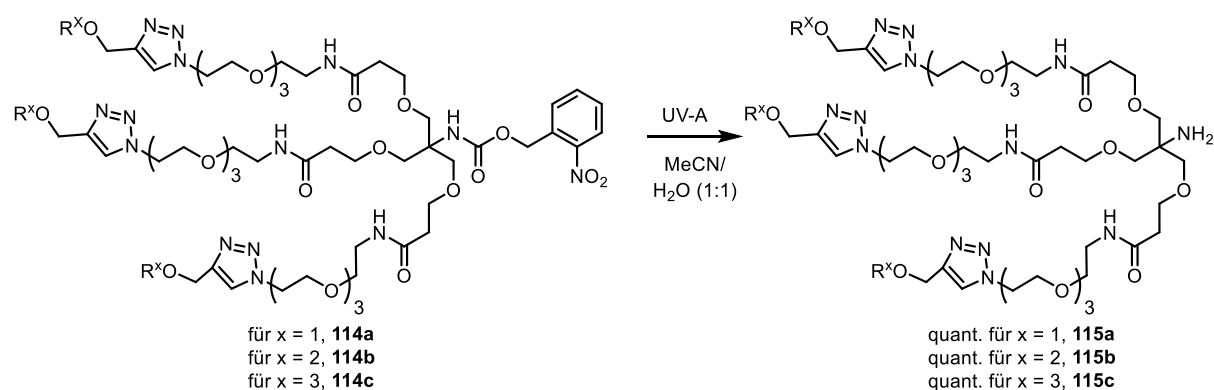
¹¹ An der Synthese des *o*-Nitrobenzyl-blockierten Dendrons **113** hat [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.

Rotamere oder andere NMR-Phänomene beobachtet, die zu einem doppelten oder dreifachen Signalsatz der Struktur geführt hätten, was für die Auswertung der NMR-Spektren aufgrund ihrer Komplexität von Vorteil war.



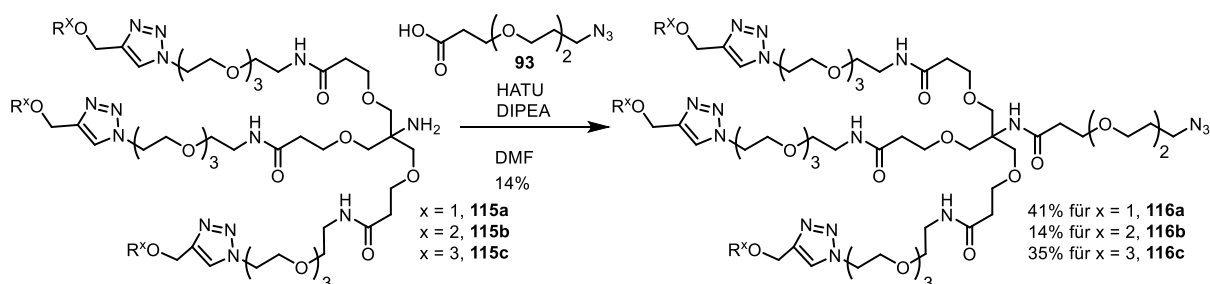
Schema 17: Konjugation verschiedener Alkin-funktionalisierter Kohlenhydrate **94**, **95** und **96** an das Glycodendron **113**.

Nach erfolgreicher Konjugation der Kohlenhydrate an das Dendron **113**, wurde untersucht, ob die neu eingeführte Schutzgruppe sich nach Plan in der Norrish-Typ 2-Reaktion entfernen lässt. Hierzu wurden die Dendrone **114a**, **114b** und **114c** in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser gelöst und für 24 h im Rayonet Photoreaktor mit UV-A Licht bestrahlt (Schema 18).^[257] Als Ergebnis zeigte sich für alle Strukturen, dass sich die Schutzgruppen praktisch ohne Nebenreaktion entfernen lassen und die Produkte **115a**, **115b** und **115c** nach Gefriertrocknung in quantitativer Ausbeute ohne weitere Reinigung isoliert werden können. Damit zeigte sich, dass die Verwendung einer photolabilen Schutzgruppe in solch einem sterisch anspruchsvollen System der klassischen Cbz-Schutzgruppe an Einfachheit der Deblockierung und Orthogonalität an diesem Beispiel überlegen war.



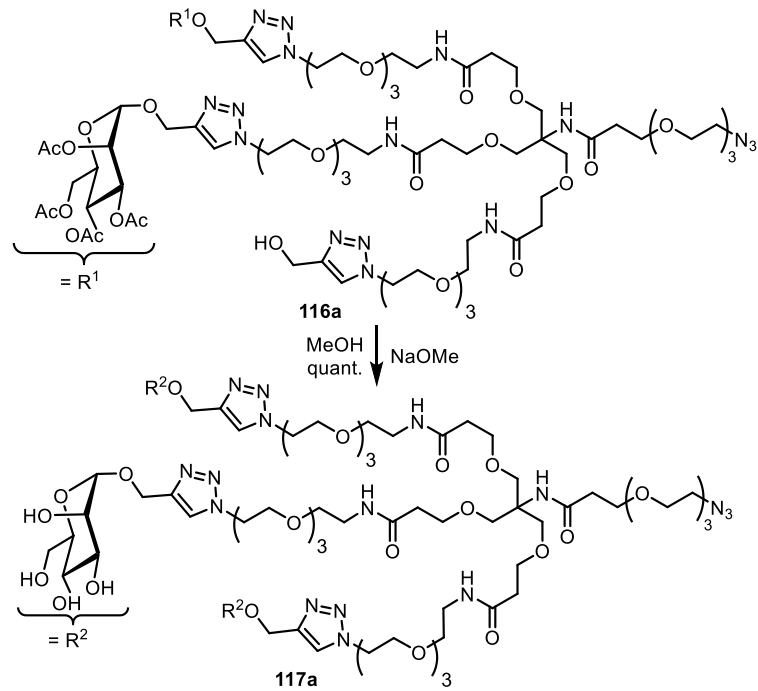
Schema 18: Deblockierung des *o*-Nitrobenzylethers nach UV-A Bestrahlung zu den Aminen **115a**, **115b** und **115c**.^[257]

Nachdem das Amin erfolgreich deblockiert wurde, sollte dieses im nächsten Schritt mit dem Carbonsäure-Azid-Linker **93**, der in Abschnitt 3.1.4 dargestellt wurde, funktionalisiert werden (Schema 19). Die Reaktion wurde mit einem zehnfachen Überschuss von HATU als Kupplungsreagenz sowie des Linkers **93** durchgeführt, um die sterische Hinderung und Zugänglichkeit desamins im Kern zu kompensieren. Für die Anbindung an das Mannose-Glycodendron **115a** zu Produkt **116a** wurde eine Ausbeute von 41% erreicht. Die Anbindung an das Trimannose-Glycodendron **115b** zu Produkt **116b** zeigte hingegen nur eine Ausbeute von 14%. Da die am Glycodendron **115b** konjugierte Trimannose das sterisch anspruchsvollste Kohlenhydrat dieser Reihe ist, lässt sich die niedrige Ausbeute vermutlich dadurch erklären. Das Disaccharid-Glycodendron **115c** war die letzte Verbindung dieser Reihe und wurde mit 35% Ausbeute mit dem Linker **93** zu Produkt **116c** verknüpft.



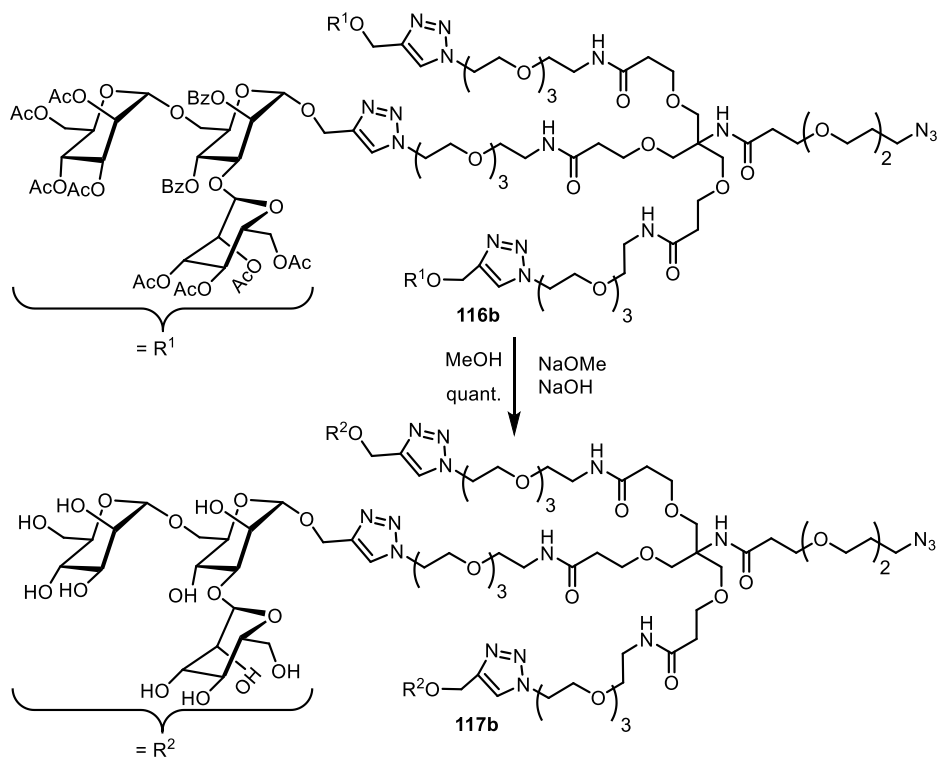
Schema 19: Amid-Kupplung der Amine **115a**, **115b** und **115c** zu den Glycodendronen **116a**, **116b** und **116c** durch Umsetzung mit dem Carbonsäure-Azid-Linker **93**.

Im Anschluss an die erfolgreiche Konstruktion der Glycodendrone mussten die konjugierten Kohlenhydrate im letzten Schritt noch deblockiert werden. Im ersten Schritt wurde dazu das Mannose-funktionalisierte Dendron **116a** in einer Zemplén-Reaktion durch Natriummethanolat in Methanol zum Produkt **117a** deblockiert (Schema 20).^[258] Das Produkt konnte ohne weitere Aufreinigung in quantitativer Ausbeute erhalten werden.



Schema 20: Deblockierung der Acetylgruppe in Dendron **116a** zu Glycodendron **117a**.

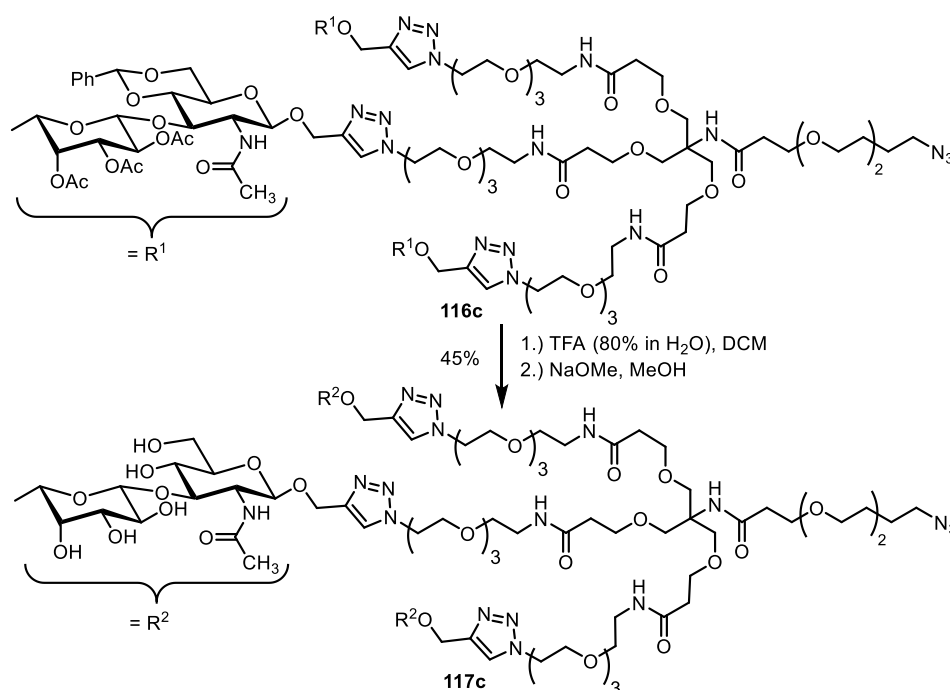
Im Anschluss wurde das Trimannose-funktionalisierte Dendron **116b** in einer Zemplén-Reaktion zu Produkt **117b** deblockiert (Schema 21).^[258] Das Glycodendron **116b** wurde in Gegenwart von Natriummethanolat und Natriumhydroxid in Methanol zur Reaktion gebracht und das Produkt so in quantitativer Ausbeute erhalten.



Schema 21: Deblockierung der Acetyl- und Benzoylgruppen des Trimannose-funktionalisierten Dendrones **116b**.

Bei dieser Reaktion zeigte sich, dass die Deblockierung durch alleinigen Zusatz von Natriummethanolat äußerst langsam und unvollständig verlief. Insbesondere die beiden Benzoylgruppen der inneren Mannose-Reste reagieren nur äußerst langsam. Dies konnte auch an diesem Molekül anhand von LC-MS-Messungen beobachtet werden. Glücklicherweise ist aus Vorarbeiten des AK [REDACTED] bekannt, dass sich die Reaktion durch den Zusatz von Natriumhydroxid beschleunigen lässt, was auch an diesem Molekül zum Erfolg führte.

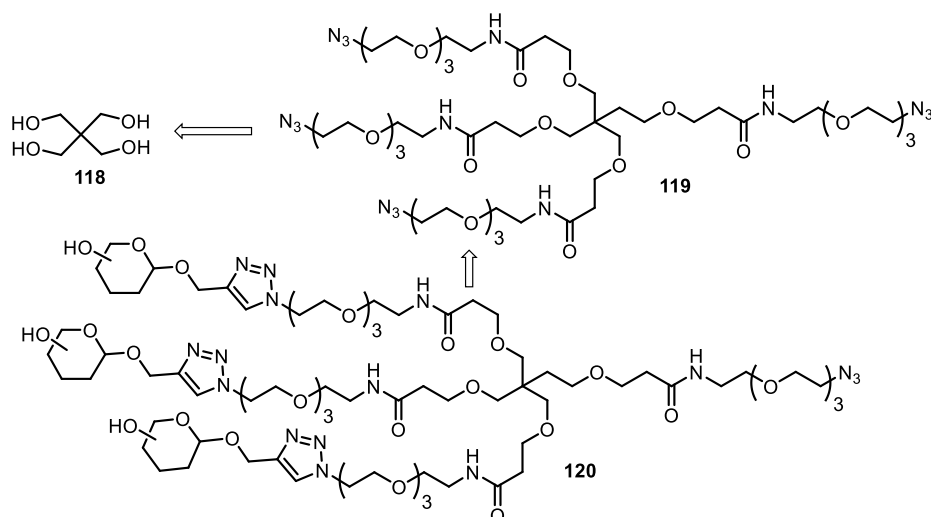
Im letzten Schritt wurde das Disaccharid-funktionalisierte Dendron **116c** über zwei Stufen deblockiert (Schema 22). In der ersten Stufe wurde das Benzylidenacetal mit einer Mischung aus TFA und Wasser in DCM deblockiert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt in Methanol gelöst und durch Zugabe von Natriummethanolat die Acetylgruppen deblockiert. Bei der Analyse des Rohproduktes **117c** zeigte sich, dass hier mehrere Verbindungen enthalten worden waren. Das Glycodendron **117c** wurde deshalb über präparative HPLC gereinigt und das Produkt schließlich in 45% Ausbeute erhalten.



Schema 22: Deblockierung des Benzylidenacetals und der Acetylgruppen über zwei Stufen von Glycodendron **116c**.

3.1.8. Synthese der vierfach verzweigten Glycodendrone

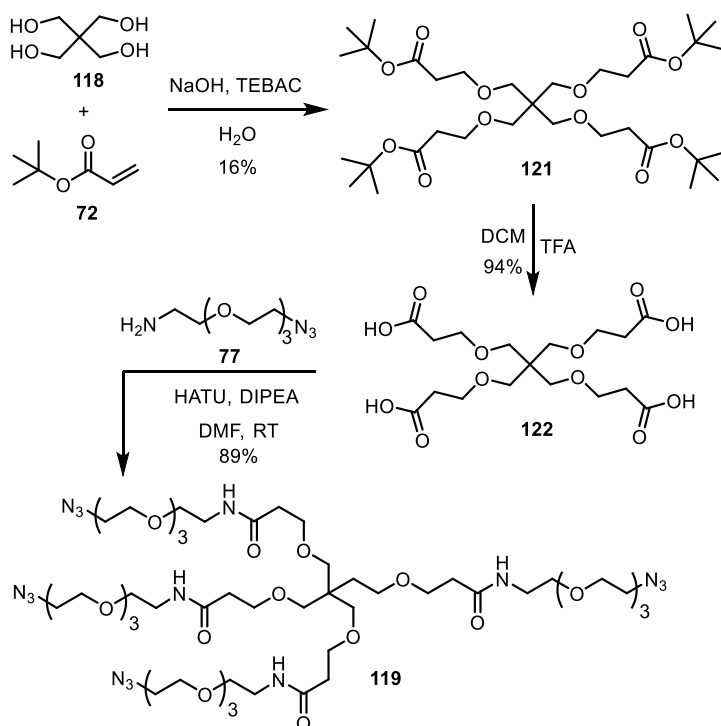
Nachdem die Glycodendrone ausgehend von Tris erfolgreich dargestellt wurden, kam im Laufe dieses Projektes die Frage auf, ob auch ein komplett symmetrisches Glycodendron mit vier Azidgruppen durch CuAAC selektiv an nur drei der vier vorhandenen Azidgruppen funktionalisiert werden kann. Diese Strategie würde den Vorteil der Modularität der vorherigen Strategie zwar einbüßen könnte aber für die Konjugation auf Trägern, die nur das Azid benötigen einige Synthesestufen sparen. Es wurde deshalb ein weiteres symmetrisches Dendrimer als Zielstruktur geplant (Schema 23).



Schema 23: Geplante Retrosynthese zum Glycodendron **120** ausgehend von dem vierfach, symmetrisch verzweigten Dendrimer **119**.

In der Einleitung in Abschnitt 3.1.1 wurde beschrieben, dass sich symmetrische, vierfach verzweigte Dendrimere leicht ausgehend von Pentaerythrit (**118**) darstellen lassen. Diese Strategie wurde für dieses Teilprojekt übernommen und deshalb Pentaerythrit (**118**) im ersten Schritt mit *tert*-Butylacrylat (**72**) umgesetzt (Schema 24).^[242] Diese Reaktion wurde in einem zweiphasigen System mit wässriger NaOH und dem Acrylat als organischer Phase durchgeführt. Das Produkt **121** konnte in 16% Ausbeute aus diesem Ansatz isoliert werden. Literaturausbeuten, die mit mehr als 50% berichtet wurden, konnten in mehreren Versuchen nicht reproduziert werden.^[242]

Anschließend wurde der entstandene Ester **121** durch Zugabe von TFA in DCM zur freien Säure **122** gespalten, die mit einer Ausbeute von 94% erhalten wurde.^[242] Im letzten Schritt wurde die bewährte Strategie zur Einführung des Amin-Azid-Linkers **77** über eine HATU-vermittelte Amidkupplung erneut angewandt und so das Produkt **119** in 89% Ausbeute erhalten.



Schema 24: Synthese des symmetrischen, vierfach verzweigten Glycodendrons **119** über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13 %.¹²

Im Anschluss an die Darstellung des Tetraazids **119** sollte nun untersucht werden, wie sich das Tetraazid in CuAAC-Reaktionen verhält, wenn nur drei Äquivalente eines Alkines zugegeben werden, um so im Produkt nur drei der vier möglichen Stellen im Tetraazid **119** zu funktionalisieren. Hierzu wurde CuAAC-Reaktionen unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt (Tabelle 4). In einem initialen Versuch wurde das Dendrimmer **119** mit drei Äquivalenten der Mannose **94** unter den etablierten CuAAC-Bedingungen zur Reaktion gebracht (Eintrag 1). Als Ergebnis konnte hier während der Reaktionskontrolle über LC-MS bereits die Anwesenheit aller vier möglichen Klick-Verbindungen beobachtet werden. Nach der Gesamtreaktionszeit von 19 h waren über LC-MS nur noch das dreifach und vierfach substituierte Produkt nachweisbar. Da diese Produktmischung über Säulenchromatographie sich als nicht trennbar erwies, wurde diese über präparative HPLC gereinigt. Aus diesem Ansatz konnte nach Reinigung eine Ausbeute von 2% für das gewünschte dreifach substituierte Produkt und eine Ausbeute von 18% für das vierfach substituierte Produkt erhalten werden.

Um das Ergebnis der Reaktion mehr in Richtung des gewünschten dreifach substituierten Produktes zu drängen, wurde versucht die Mannose **94** als Lösung in DMF über eine Spritze langsam zuzugeben und den Umsatz über LC-MS zu verfolgen (Eintrag 2). Hier zeigte sich bereits nach der Zugabe von einem Äquivalent an Mannose **94**, dass sich bereits alle vier möglichen Produkte in der Reaktionsmischung bildeten. Eine sorgfältige, langsame weitere Zugabe der Mannose **94** und Reaktionskontrolle ermöglichte es aus diesem Ansatz das gewünschte Produkt **123** in 10% Ausbeute zu isolieren. Die

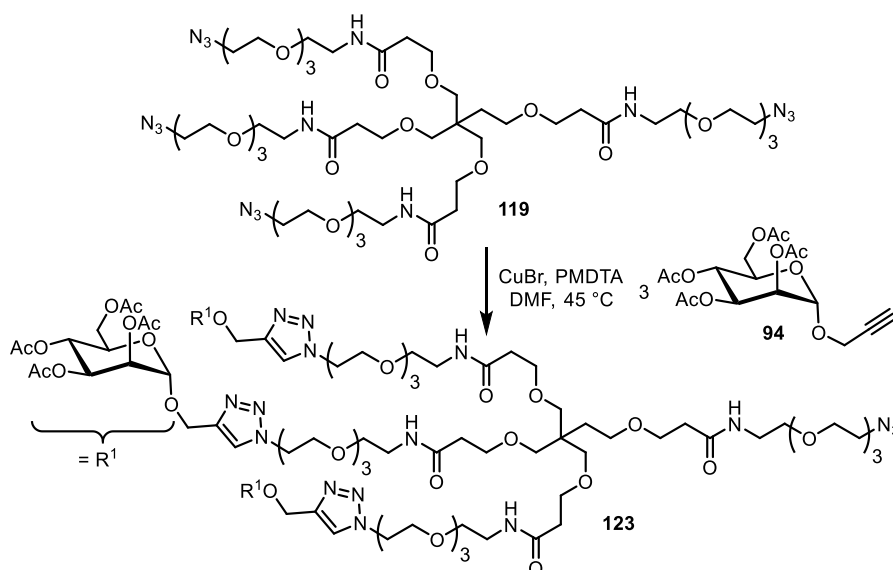
¹² An der Synthese des symmetrischen, vierfach verzweigten Dendrons **119** hat [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.

anderen Produkte wurden jeweils in 8% (2x) bzw. 6% (4x) Ausbeute isoliert. Ein einfach substituiertes Produkt wurde nach Ende der Reaktionszeit nichtmehr beobachtet. Im Anschluss wurde dieser Ansatz wiederholt und die Zugabe von Mannose **94** noch weiter verlangsamt (Eintrag 3), was jedoch keine merkliche Veränderung zeigte.

In einem letzten Versuch wurde die Mannose **94** über eine Spritzenpumpe kontinuierlich über einen Zeitraum von 19 h der Reaktionslösung zugetropft. Zusätzlich wurde die Reaktionslösung in diesem Ansatz weiter verdünnt, um die Wahrscheinlichkeit der Reaktion einer zugetropften Mannose am gleichen Dendrimer zu verringern. Das Produkt konnte aus diesem Ansatz in 10% Ausbeute isoliert werden und deshalb keine merkliche Verbesserung erreicht werden.

Abschließend bleibt noch zu bemerken, dass die isolierten Ausbeuten an allen Produkten trotz des beobachteten vollen Umsatzes der Edukte durchweg gering waren. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die UV-Aktivität des Produktes durch die Triazole, die eine Absorption bei <230 nm zeigen, durchweg sehr gering war und deshalb bei der Reinigung über präparative HPLC Substanzmenge verloren gegangen sein könnte.

Tabelle 4: Versuche zur CuAAC-Reaktion an Dendrimer **119** unter verschiedenen Bedingungen.¹³



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute (1 x Klick) [%]	Ausbeute (2 x Klick) [%]	Ausbeute (3 x Klick) [%]	Ausbeute (4 x Klick) [%]
1	Direkte Zugabe	/	/	2	18
2	Zugabe via Spritze	/	8	10	6
3	Zugabe via Spritze	/	8	11	6
3	Zugabe via Spritzenpumpe	/	nicht isoliert	10	nicht isoliert

¹³ Die Versuche zur CuAAC am Dendrimer **119** führte [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit durch.

Die aus diesen Versuchen erhaltenen Glycodendrimere sind große und im NMR anspruchsvoll zu analysierende Moleküle. Um sicherzustellen, dass tatsächlich der gewünschte Funktionalisierungsgrad vorliegt, wurde neben der Untersuchung der Struktur mittels Massenspektrometrie weiterhin eine Reihe von ^{13}C -inverse-gated NMR-Spektren aufgenommen. Bei diesen NMR Experimenten wird nur während der Datenaufnahme der Protonen-Kanal entkoppelt. Dies reduziert der Kern-Overhauser-Effekt (engl. Nuclear Overhauser Effect, NOE) während der Messung und führt dazu, dass sich ^{13}C -Spektren verlässlicher integrieren lassen. Regulär gemessene ^{13}C -Spektren werden während der gesamten Messung mit einer ^1H -Breitband-Entkopplung gemessen, was dazu führt, dass das Signal von Kohlenstoffen, die Protonen tragen verstärkt wird und deshalb nicht mehr quantitativ integriert werden kann.^[259] Das ^{13}C -inverse-gated Experiment umgeht dieses Problem. Die so gemessenen Spektren sind in Abbildung 19 dargestellt. Integriert wurde jeweils das quartäre Kohlenstoffatom im Kern des Glycodendrimers bei $\delta(\text{ppm}) = 45.47$ bzw. 45.48 und der anomere Kohlenstoff der Mannose bei $\delta(\text{ppm}) = 96.89$. Diese Signale sind charakteristisch für die jeweilige Substitution und sind im Spektrum weiterhin gut isoliert zu sehen. Allgemein fällt beim Betrachten der ^{13}C -Spektren auf, dass die chemischen Verschiebungen unabhängig vom Funktionalisierungsgrad sehr ähnlich sind. Die $^{13}\text{C}_{\text{ig}}$ -Spektren in Abbildung 19 zeigen anhand der Integrale eindeutig, dass der jeweils vermutete Substitutionsgrad für die Glycodendrone **123a** (2x), **123b** (3x) und **123c** (4x) tatsächlich vorliegt.

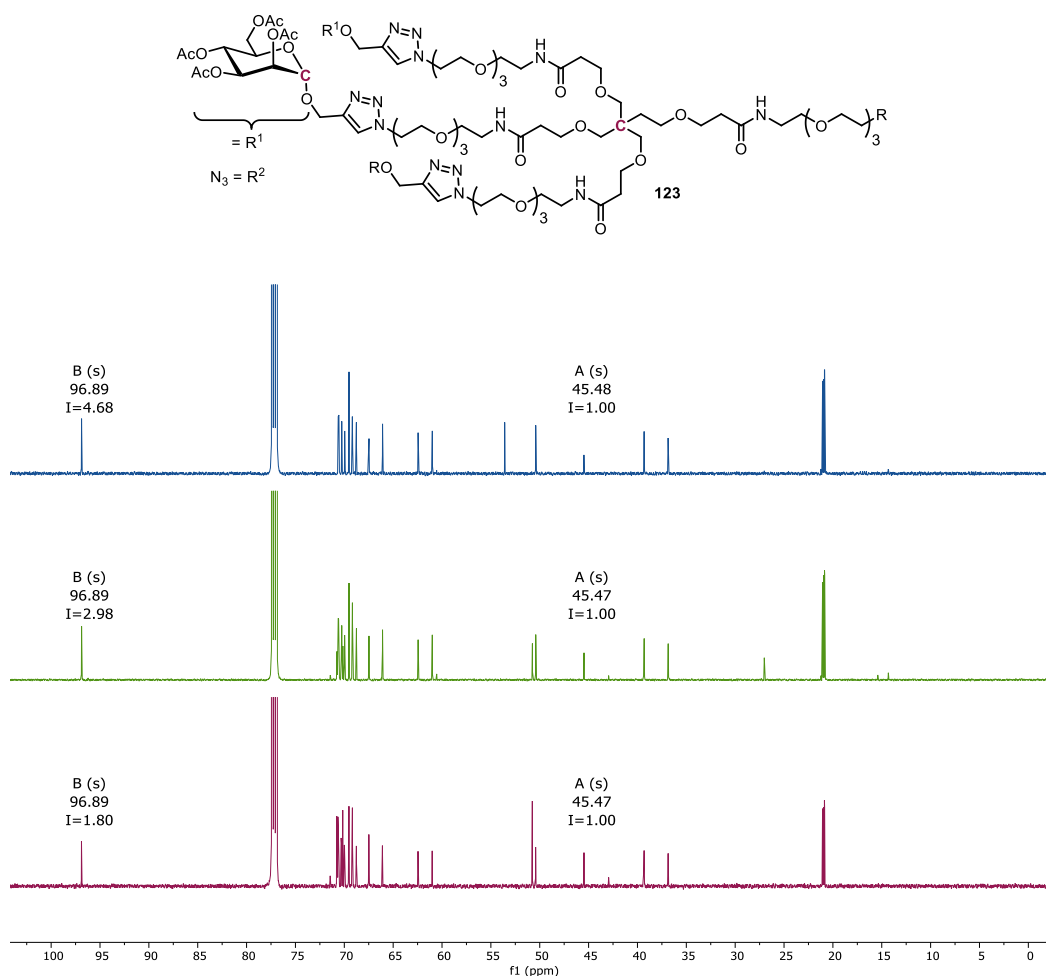
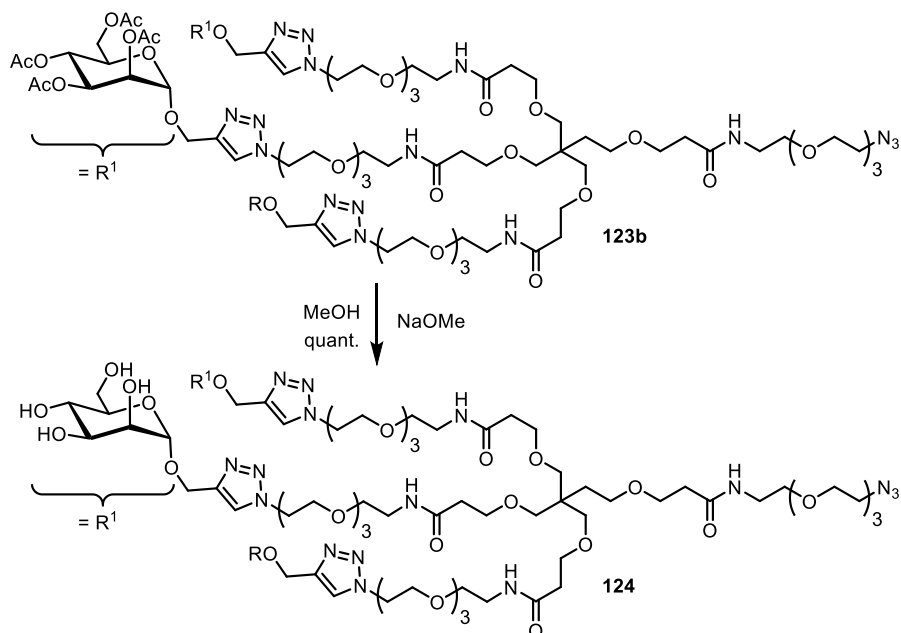


Abbildung 19: Auswertung der verschiedenen $^{13}\text{C}_{\text{ig}}$ -Spektren zu den Glycodendronen **123a** (unten, $R = R^2$), **123b** (Mitte, $R = R^1, R^2$) und **123c** (oben, $R = R^1$).

Abschließend wurde das gewünschte dreifach funktionalisierte Glycodendron **123b** noch im Rahmen einer Zemplén-Reaktion deblockiert (Schema 25). Hierzu wurde dieses in Methanol gelöst und in Gegenwart einer katalytischen Menge Natriummethanolat umgesetzt. Das Produkt **124** konnte ohne weitere Reinigung in quantitativer Ausbeute aus diesem Ansatz isoliert werden.



Schema 25: Dablockierung des vierfach verzweigten Glycodendrons **123b** unter Zemplén Bedingungen.¹⁴

¹⁴ An der Synthese des Glycodendrons **124** hat [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.

3.1.9. Untersuchung der biologischen Aktivität der Glycodendrone

In diesem Abschnitt werden Ergebnisse der Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] gezeigt. Die Kooperation erfolgte insbesondere mit [REDACTED] während ihrer Doktorarbeit im Rahmen des Teilprojektes A2 des SFB 1066, weshalb kurz einige Ergebnisse dieser Kooperation diskutiert werden sollen.

Die Arbeitsgruppe [REDACTED] beschäftigt sich seit einiger Zeit intensiv mit der Synthese von Nanokapseln aus Hydroxyethylstärke. Der Begriff der Nanokapsel beschreibt gemäß der [REDACTED] einen wässrigen Kern, der von einer dünnen, polymeren Schutzhülle umgeben ist.^[260] Diese Kapseln zeichnen sich durch gute Einschlusseffizienzen aus und schützen die Fracht der Kapsel vor ungewollter Freisetzung oder Abbau. Das polymere Material einer solchen Kapsel soll dabei biokompatibel sein und keine unspezifische Aufnahme in Zellen zeigen. In mehreren Untersuchungen der Arbeitsgruppe [REDACTED] hat sich dabei herausgestellt, dass Hydroxyethylstärke (HES), also ein Polymer aus hydroxyethylierter Glucose, dafür besonders geeignet ist.^[260, 261] HES ist auch aus der Medizintechnik nicht unbekannt und wird beispielsweise als Blutplasmaersatzstoff eingesetzt, indem es den kolloidosmotischen Druck in der Blutbahn reguliert und so Flüssigkeitsverlust verhindert, was die Biokompatibilität der Substanz zusätzlich unterstreicht.^[262]

In der Arbeitsgruppe [REDACTED] wurde ein Verfahren zur Herstellung von HES-Nanokapseln über Miniemulsion entwickelt und optimiert, welches kurz beschrieben werden soll (Abbildung 20). Eine wässrige Phase bestehend aus HES, einem Fluoreszenzfarbstoff (z.B. Sulforhodamin B) und Natriumchlorid wird mit einer organischen Phase bestehend aus einem Tensid (Poly-(ethylen-*co*-butylen)-*b*-ethylenoxid (P(E/B-*b*-EO)) und Cyclohexan unter starkem Rühren vermischt. Während HES und der Farbstoff zur Synthese der eigentlichen Kapsel dienen, wird Natriumchlorid zugesetzt, um den osmotischen Druck zu regulieren und die Ostwald-Reifung zu verhindern.^[263] Das Tensid stabilisiert die gebildeten Kapseln und verhindert daneben unerwünschte Aggregation der Kapseln untereinander.^[264] Beide Phasen werden stark gerührt und anschließend mit Ultraschall behandelt, was zur Bildung stabiler, wässriger Nanotröpfchen führt. Um aus diesen Tröpfchen kovalente Kapseln zu bilden, wird ein Vernetzter, nämlich das gegenüber Alkoholen hoch reaktive 2,4-Toluoldiisocyanat (TDI), zugegeben. Dieser Vernetzter reagiert in einer Polyaddition mit HES und bildet so kovalent vernetzte HES-Nanokapseln.^[260] Die entstandenen Kapseln werden im Anschluss in eine wässrige Lösung überführt, so dass restliches Isocyanat hydrolysiert wird, wodurch freie Aminogruppen auf der Oberfläche zugänglich werden. Diese Aminogruppen wurden in Arbeiten von [REDACTED] mit DBCO-NHS-Estern behandelt, so dass auf der Oberfläche der Kapsel Cyclooctin-Gruppen für kupferfreie Klick-Reaktionen zur Konjugation von Kohlenhydraten verfügbar sind.

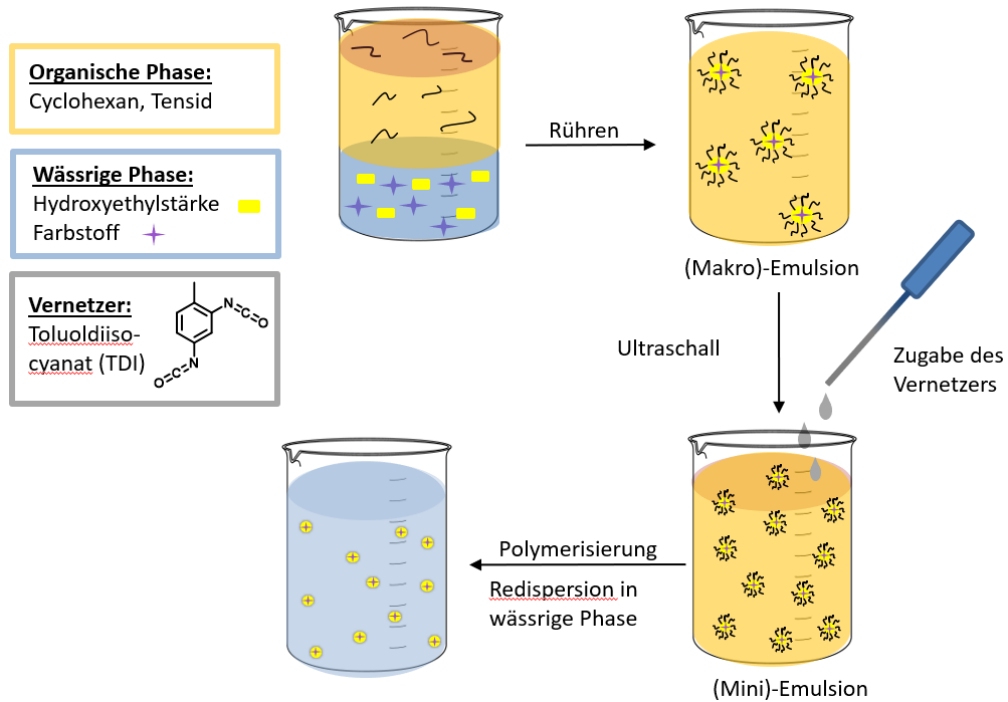


Abbildung 20: Schematische Darstellung des von der Arbeitsgruppe [REDACTED] entwickelten Miniemulsionsverfahrens zur Synthese von HES-Nanokapseln ausgehend von HES und Polyaddition durch den Vernetzer TDI. Die Abbildung wurde von [REDACTED] aus der Arbeitsgruppe [REDACTED] erstellt und für diese Arbeit modifiziert.

An die DBCO-Gruppen wurden anschließend verschiedene Kohlenhydrate konjugiert, die aus Vorarbeiten der Arbeitsgruppe [REDACTED] verfügbar waren (Mannose **94**, Trimannose **95** und Disaccharid **96**, siehe Abschnitt 3.1.5) sowie das in diesem Abschnitt synthetisierte Mannose-Glycodendron **117a** (Abbildung 21). Die Konjugation aller Kohlenhydrate an die DBCO-Einheiten verlief erfolgreich. Im Anschluss an die Konjugation wurden die Kapseln über Dialyse gereinigt und der Funktionalisierungsgrad bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass ca. zwei Drittel aller DBCO-Gruppen mit Kohlenhydraten erfolgreich konjugiert wurden.

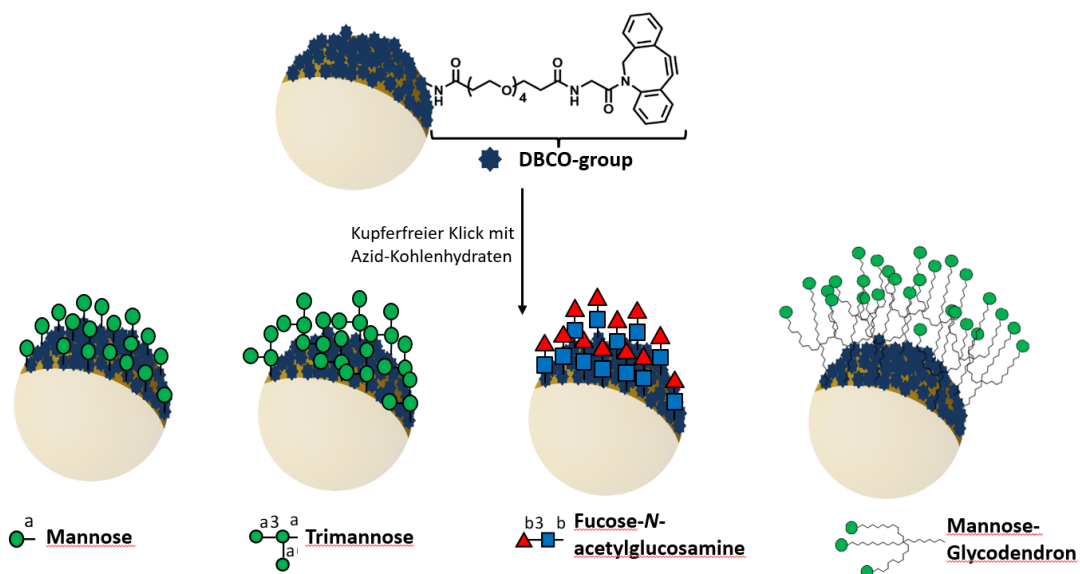


Abbildung 21: Konjugation der Azid-Kohlenhydrate mit DBCO-Gruppen auf der Oberfläche von HES-Nanokapseln. Die Abbildung wurde von [REDACTED] aus der Arbeitsgruppe [REDACTED] erstellt und für diese Arbeit modifiziert.

Nach vollständiger Analytik der Kapseln wurde die Zellaufnahme dieser durch humane moDCs (engl. monocyte derived dendritic cells) untersucht. Diese Experimente wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe um ██████████ untersucht und die Experimente wurden von ██████████ durchgeführt. Zunächst wurde aus einem Leukozytenfilm (engl. buffy coat) periphere mononukleare Blutzellen (engl. peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)) isoliert. Die DCs wurden aus Monozyten über Stimulation mit Interleukin-4 herangezogen. Die unreifen DCs wurden mit den Nanokapseln in Konzentrationen von 37.5 µg/mL oder 75 µg/mL für 2 h inkubiert und anschließend über FACS Messungen (engl. fluorescence-activated cell sorting) untersucht. Durch die Zugabe verschiedener Antikörper (CD206 (Mannose-Rezeptor) oder CD209 (DC-SIGN)) während der Inkubation sollten zusätzlich Rückschlüsse auf den Mechanismus der Zellaufnahme getätigt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abbildung 22 dargestellt.

Zunächst wurde die Aufnahme in dendritische Zellen untersucht (Abbildung 22, oben). Hierbei zeigte sich, dass die DBCO-funktionalisierten Nanokapseln nur eine sehr geringe, unspezifische Aufnahme in DCs zeigen. Eine Funktionalisierung mit Mannose zeigt dagegen eine gesteigerte Aufnahme. Nicht erwartet wurde zunächst, dass die Funktionalisierung mit dem Disaccharid eine Aufnahme im gleichen Größenbereich zeigte. Wie in der Einleitung beschrieben (vgl. Kapitel 1, Abschnitt 1.2.6) ist aus Vorarbeiten in der Literatur zu erwarten, dass dieses Fucose und *N*-Acetylglucosamin-haltige Disaccharid eine stärkere Aktivität gegenüber dendritischen Zellen als reine (Mono)-Mannose zeigen sollte. Diese Erwartung konnte durch diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigt werden. Vergleicht man diese beiden Ergebnisse mit der Funktionalisierung der Trimannose, so zeigt sich, dass hierbei die Zellaufnahme deutlich gesteigert ist und offenbar dendritische Zellen durch dieses Kohlenhydratmotiv stark angesprochen werden, was im Einklang mit der Literatur ist.^[90, 250] Das Mannose funktionalisierte Dendron zeigte schließlich die höchste Zellaufnahme-Aktivität. Obwohl die darauf konjugierte (Mono)-Mannose simpler als die Trimannose ist, konnte durch die multivalente Präsentation über ein Dendron hier eine deutlich gesteigerte Zellaufnahme erhalten werden. Dies untermauert die in der Einleitung in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen Theorien zur Multivalenz.

In weiteren Experimenten wurden den Zellaufnahme Experimenten Antikörper gegen CD206 (Abbildung 22, oben), CD209 (Abbildung 22, oben) oder beide in Kombination (Abbildung 22, unten) zugesetzt. Allgemein zeigte sich hierbei, dass der Beitrag zur Aufnahme von CD209 etwas stärker als der von CD206 ausgeprägt war. Weiterhin zeigte sich, dass je höher die allgemeine Aufnahme in DCs war, ein desto größerer Effekt auch bei der Blockierung gefunden wurde. Interessant ist, dass die Blockierung von CD209 für das Mannosedendron eine stärkere Reduktion als für CD206 zeigte. Die spricht dafür, dass die in dieser Form multivalent präsentierte Mannose auch gut den DC-SIGN-Rezeptor anspricht, obwohl reguläre (Mono)-Mannose hier nur eine schwache Aktivität zeigt.

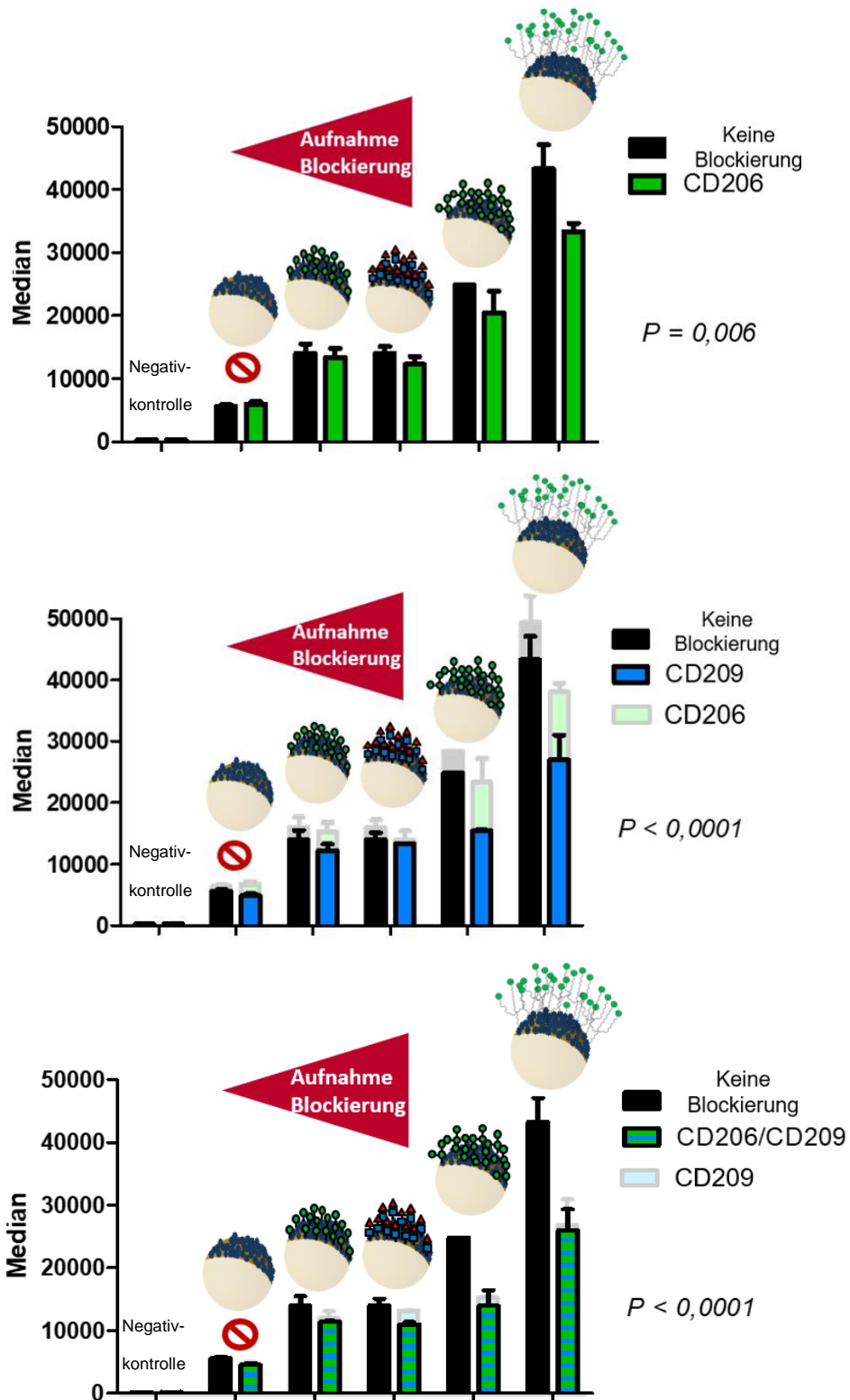
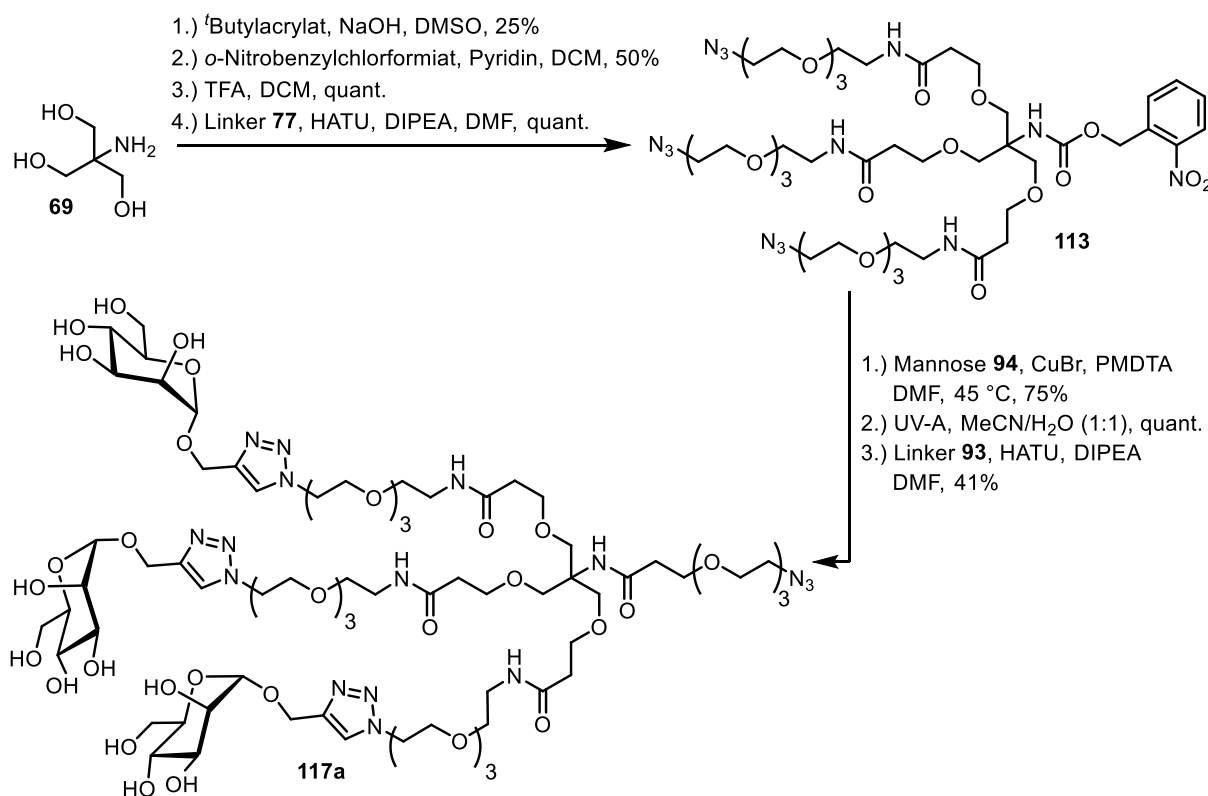


Abbildung 22: Oben: Aufnahme von der Kohlenhydrat-funktionalisierten HES-Nanokapseln in humane moDCs (schwarze Balken), Aufnahme in humane moDCs in Gegenwart eines CD209 Antikörpers (grüne Balken). Mitte: Aufnahme in humane moDCs (schwarze Balken), Aufnahme in humane moDCs in Gegenwart eines CD206 Antikörpers (blaue Balken), Aufnahme in humane moDCs in Gegenwart eines CD206 Antikörpers (halbtransparente grüne Balken). Unten: Aufnahme in humane moDCs (schwarze Balken), Aufnahme in humane moDCs in Gegenwart von CD206 und CD209 Antikörper (blau, grüne Balken), Aufnahme in humane moDCs in Gegenwart eines CD209 Antikörpers (halbtransparente blaue Balken). Die Kapseln wurde hierzu für zwei Stunden bei einer Konzentration von 37.5 µg/mL oder 75 µg/mL mit den Zellen inkubiert. Gezeigt ist der Median der Zellaufnahme nach FACS-Messung. Die Messungen wurden von [redacted] (Arbeitsgruppe [redacted]) durchgeführt und die Abbildung wurde von [redacted] aus der Arbeitsgruppe [redacted] erstellt und für diese Arbeit modifiziert.

3.1.10. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Entwicklung eines modularen Glycodendron-Systems beschrieben. In verschiedenen Ansätzen wurde im Rahmen dieser Entwicklung versucht einen Zugang über Totalsynthese zu Glycodendronen und Glycodendrimeren zu finden, die für den SFB 1066 zur Targetierung von dendritischen Zellen genutzt werden sollten.

Im ersten Teil des Kapitels wurde die Synthese von einem Glycodendron ausgehend von Tris als Kern des Dendrimers beschrieben. Die Synthese des Mannose-Dendrons ist hier exemplarisch gezeigt (Schema 26). Dieses konnte über acht lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 4% synthetisiert werden. Neben dem Mannose-Dendron **117a** wurde ein Trimannose-funktionalisiertes Derivat **117b** sowie ein Disaccharid-funktionalisiertes Derivat **117c** ebenfalls dargestellt. Bei diesen Synthesen zeigte sich die initial gewählte Cbz-Schutzgruppe als problematisch in der Hydrogenolyse, was in mehreren Versuchen untersucht wurde. Dieses Problem konnte durch den Wechsel auf ein *o*-Nitrobenzylcarbammat als photolabile Schutzgruppe schließlich gelöst werden, welches sich durch Bestrahlung mit UV-A Licht orthogonal unter milden Bedingungen entfernen ließ.



Schema 26: Zusammenfassende Übersicht zur Synthese des Mannose-Glycodendrons **117a** ausgehend von Tris (**69**).

Neben der Strategie Glycodendrone ausgehend von Tris aufzubauen, wurde auch versucht, ein Glycodendrimer ausgehend von Pentaerythrit aufzubauen, was einen kürzeren Zugang zu einem Azid-funktionalisierten Dendrimer ermöglichte. Dieses konnte mit einer Gesamtausbeute von 13% über drei Stufen dargestellt werden. Bei anschließenden Versuchen zur Konjugation von Kohlenhydraten über CuAAC zeigte sich jedoch, dass sich diese nicht steuern lässt und stets eine Mischung von Produkten

unterschiedlichen Substitutionsgrades erhalten wird. Dieser Ansatz wurde deshalb nicht weiterverfolgt.

Anschließende biologische Experimente in Kooperation mit dem Arbeitskreis [REDACTED] untersuchten die Aufnahme der synthetisierten Glycodendrone und auch anderer Kohlenhydrate, die in Vorarbeiten des Arbeitskreis [REDACTED] dargestellt wurden. Die Kohlenhydrate konnten erfolgreich über ihre Azid-Funktionen an Hydroxyethylstärke-Nanokapseln, die mit DBCO-Gruppen funktionalisiert waren, konjugiert werden. In anschließend Zellaufnahme-Studien mit dendritischen Zellen zeigte sich, dass insbesondere die Trimannose **95** und das Mannose-Glycodendron **117a** eine starke Zellaufnahme zeigten. Blockierungsexperimente mit Antikörpern belegten darüber hinaus, dass sowohl CD206 als auch CD209 an der Aufnahmen beteiligt sind. Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen zeigen, dass die mit Kohlenhydraten funktionalisierte HES-Nanokapseln in der Lage sind dendritische Zellen anzusprechen und in diese aufgenommen zu werden. Sowohl die Trimannose als auch das Mannose-Dendron zeigten sich in ersten Versuchen als vielversprechende Liganden. Weitere Versuche im Rahmen dieser Kooperation sollen weitere Kohlenhydratliganden, wie z.B. die in diesem Kapitel dargestellten Glycodendrone, untersuchen. Hier wäre beispielsweise für das Trimannose-Glycodendron eine noch stärkere Aufnahme zu erwarten.

3.2. Totalsynthese einer Pentasaccharid-Teilstruktur des Polysaccharides Arabinogalactan

3.2.1. Einleitung

In diesem Kapitel werden die Arbeiten beschrieben, um eine Pentasaccharid-Teilstruktur des natürlichen Oligosaccharides Arabinogalactan totalsynthetisch darzustellen. Die Arbeiten sind Teil einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] und [REDACTED], der Arbeitsgruppe von [REDACTED], der Arbeitsgruppe von [REDACTED] sowie des SFB 1066 im Teilprojekt A2. Die Arbeiten in diesem Kapitel gliedern sich folglich in die Chemie und Biologie des Polysaccharides Arabinogalactan ein. Eine allgemeine Einführung zu den Grundlagen der Allergieprävention und des zu Grunde liegenden Farm-Effektes erfolgte bereits in Kapitel 1.3.

Arabinogalactan (AG) ist ein natürlich vorkommendes Oligosaccharid, das hauptsächlich aus Arabinose und Galactose besteht. AG wird in der Natur als hochkomplexes, mikroheterogenes Polysaccharid gebildet, welches in allen höheren Pflanzen vorkommt und sich aus diesen isolieren lässt.^[265] Beispiele dafür sind Kieferngewächse, wie die Lärche oder auch einfache Gräser, wie der Wiesenfuchsschwanz.^[266] AG wird seit einiger Zeit sowohl in der biologischen als auch der immunologischen Forschung intensiv untersucht. Auf biologischer Seite konnte gezeigt werden, dass AG in diesen Pflanzen an vielfältigen Aufgaben beteiligt ist, wozu das vegetative Wachstum, die Reproduktion, das Zellwachstum sowie die Apoptose bereits identifiziert wurde.^[267, 268] Daneben wurden auch auf Seite der Immunologie Effekte für AG gefunden und untersucht. Als Beispiele lassen sich stimulierende Effekte durch AG auf natürliche Killerzellen oder auf Makrophagen anführen.^[269, 270]

Die Polysaccharide erreichen Molekulargewichte zwischen 10.000 und 120.000 g/mol und lassen sich strukturell in zwei Typen einteilen: Typ 1 AG besteht aus einem langen Rückgrat β -(1 \rightarrow 4)-verlinkter D-Galactopyranose mit α - und β -verknüpften L-Arabinose-Seitenketten, während Typ 2 AG aus einem β -(1 \rightarrow 3)-verknüpften D-Galactose-Rückgrat, mit β -(1 \rightarrow 6)-verknüpften Seitenketten mit terminalen L-Arabinose Resten besteht.^[164, 266] Bemerkenswert ist, dass sich die Zusammensetzung und Struktur von AG je nach Pflanzenart enorm unterscheiden. So sind neben Arabinose- auch Rhamnose- oder Galactose-Reste in den Seitenketten beschrieben worden.^[268] Für Typ 1 AG ist ebenfalls bekannt, dass das Galactose-Rückgrat durch kurze β -(1 \rightarrow 6)-verknüpfte Galactose- aber auch durch (1 \rightarrow 5)-verknüpfte Arabinoseketten unterbrochen werden kann.^[268] Diese Beobachtungen unterstreichen die eingangs erwähnte strukturelle Komplexität des AGs.

AG kommt nur selten als freies Polysaccharid vor, sondern ist eher oft mit einem Peptidrückgrat verknüpft und bildet so Arabinogalactan-Proteine (AG-Proteine), die zur Klasse der Proteoglykane gehören. Diese AG-Proteine tragen Hydroxyproline (Hyp), welche mit Arabinogalactan O-glycosyliert sind.^[268] Für AG-Proteine ist weiterhin bekannt, dass diese über einen GPI-Anker (Glycosylphosphatidylinositol-Anker) mit der Zellmembran verknüpft sind. Das Proteinerückgrat in

Kombination mit den Oligosaccharidketten bildet eine Tertiärstruktur aus, für die bisher zwei Modelle in der Literatur beschrieben wurden. Das erste Modell ist das Blütenflechten-Modell (engl. wattle blossom model), welches von Fincher und Mitarbeitern bereits im Jahr 1983 beschrieben wurde (Abbildung 23).^[271] Dieses Modell beschreibt die räumliche Struktur der AG-Seitenketten als Kugeln entlang des Proteinrückgrates. Das Proteinrückgrat der AG-Proteine selbst hat ca. 25 Hydroxyproline, die mit einer AG-Kette verbunden sind und von dort die beschriebenen kugelförmigen Strukturen bilden. Durch die Kugeln entlang des Proteinrückgrates entsteht die Tertiärstruktur, die optisch der namensgebenden Blütenflechte ähnelt. Die Hypothese dieses Modells konnte 1993 von Baldwin und Mitarbeitern auch durch TEM-Aufnahmen von AG-Proteinen, in denen ellipsenförmige Strukturen beobachtet werden konnten, bestätigt werden (Abbildung 23, rechts).^[272]

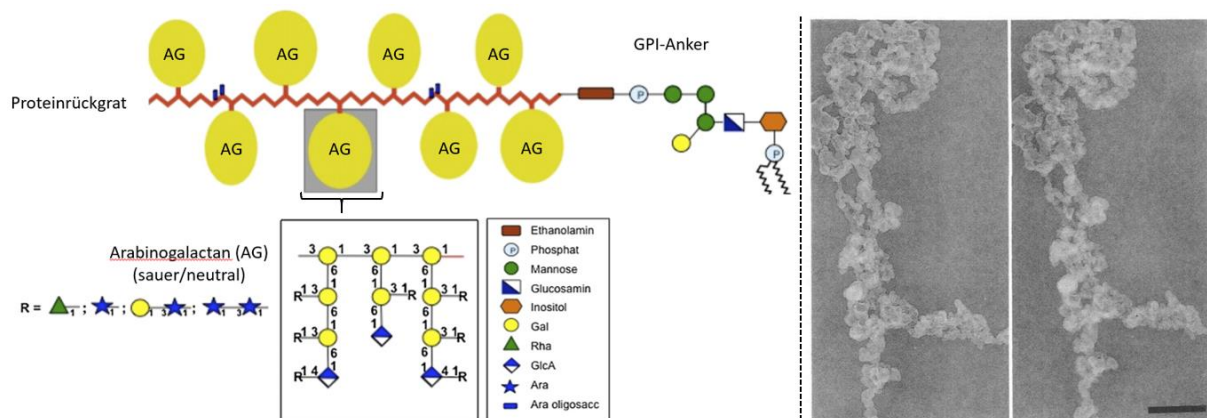


Abbildung 23: Schematische Darstellung des „wattle blossom“-Modells von AG nach Fincher und Mitarbeitern (links).^[271] TEM-Aufnahmen der dreidimensionalen Struktur eines AG-Proteins isoliert aus Karotten Suspensionskulturen nach Baldwin und Mitarbeitern (rechts, das schwarze Skalierungsrechteck symbolisiert 200 nm).^{15[272]}

Wegweisende Arbeiten von Brecker und Mitarbeitern im Jahr 2005 beschrieben die NMR-spektroskopische Untersuchung von Arabinogalactan, welches aus Wiesen-Lieschgras isoliert wurde (Abbildung 24).^[265] Die so erhaltenen AG-Proteine wurden mit Trypsin behandelt, mit Größenausschlusschromatographie und abschließend über präparative HPLC gereinigt. Brecker und Mitarbeiter erhielten so zwei verschiedene Fraktionen an AG. Beide Fraktionen zeigten ein β -(1→6)-verknüpftes D-Galactose-Rückgrat **125**. Die erste Fraktion bestand dabei hauptsächlich aus diesem Rückgrat und zeigte nur einen geringen Anteil Arabinose, während die zweite ein äquimolares Verhältnis an Arabinose und Galactose aufwies.

¹⁵ Die Abbildungen wurden den Journalen Plant Physiology bzw. Annual Reviews of Plant Physiology entnommen und durch die American Society of Plant Biologists zur Abbildung in dieser Arbeit lizenziert.

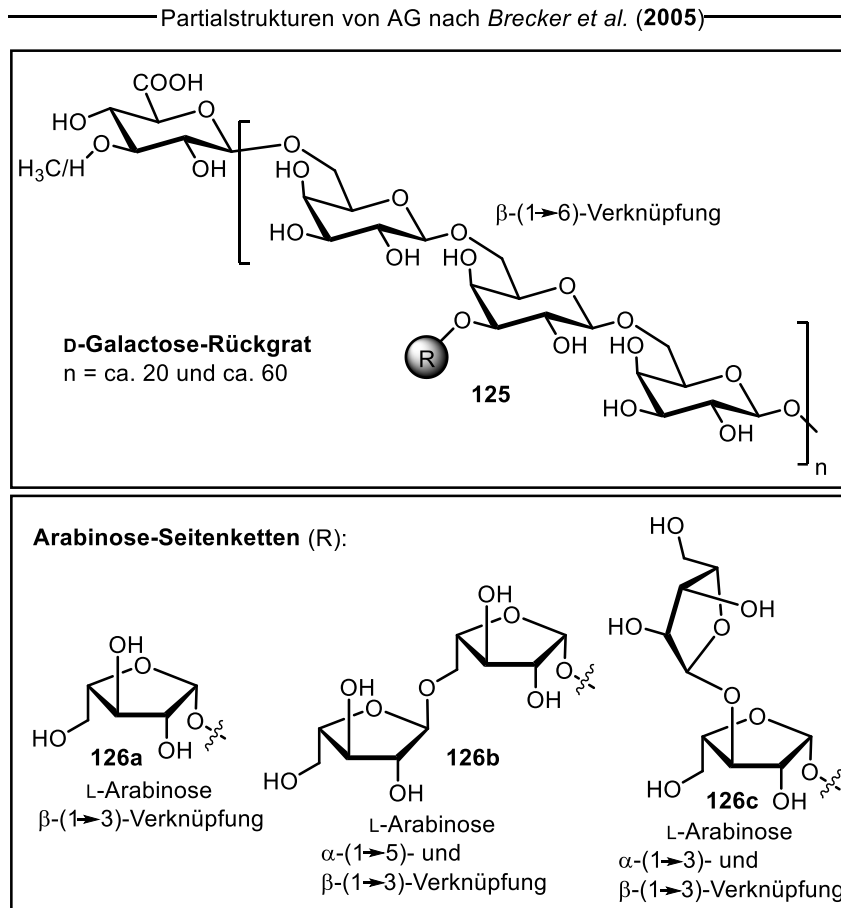


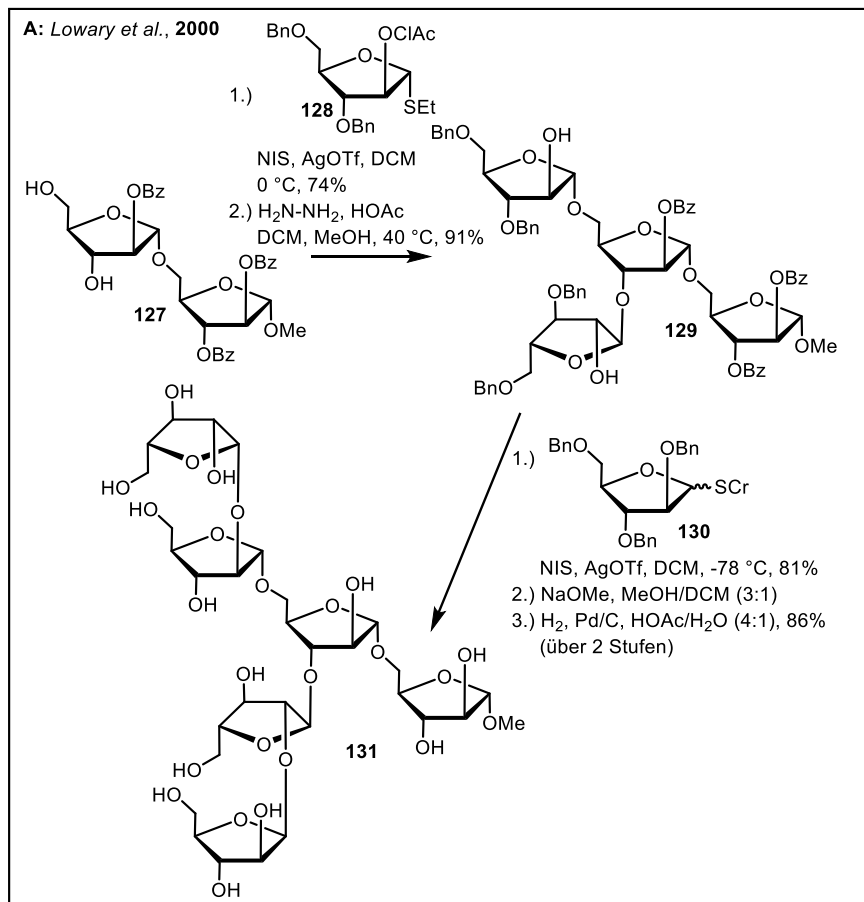
Abbildung 24: Partialstrukturen von AG nach Brecker und Mitarbeitern.^[265] Das D-Galactose-Rückgrat mit β -(1 \rightarrow 6)-Verknüpfungen ist oben gezeigt sowie verschiedene Arabinoseseitenketten unten.

Detaillierte NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass beide Oligosaccharide durch Glucuronsäure bzw. 4-O-Methylglucuronsäure terminiert waren. Die erste Fraktion zeigte kürzere Seitenketten aus β -(1 \rightarrow 3)-verknüpfte L-Arabinose, D-Glucuronsäure sowie der 4-O-Methylglucuronsäure. Die zweite Fraktion zeigte hingegen deutlich mehr Arabinose sowie auch deutlich komplexere Strukturen, welche in Abbildung 24 (unten) dargestellt sind. Brecker und Mitarbeiter konnten eine Verzweigung des Polygalactose-Rückgrates in 3-Position mit verschiedenen Arabinoseseitenketten identifizieren. Dabei wurden drei unterschiedliche Seitenketten am häufigsten identifiziert. Die kürzeste dieser Seitenketten ist eine β -(1 \rightarrow 3)-verknüpfte L-Arabinose **126a**. Daneben wurden auch zwei Arabinodisaccharide, namentlich ein α -(1 \rightarrow 5)- und β -(1 \rightarrow 3)-verknüpftes Disaccharid **126b** sowie ein α -(1 \rightarrow 3)- und β -(1 \rightarrow 3)-verknüpftes Disaccharid **126c** identifiziert.^[265]

Nachdem der Ursprung und die biologische Bedeutung von AG erläutert wurde, sollen zur besseren Einordnung sowie zum Verständnis dieses Kapitels kurz synthetische Vorarbeiten aus der Literatur diskutiert werden.

Lowary und Mitarbeiter untersuchten die Synthese eines Arabinofuranosyl-Hexasaccharides, welches Bestandteil des nicht-reduzierenden Terminus des mykobakteriellen AGs ist.^[273] Obwohl, wie zuvor erwähnt, AG in allen höheren Pflanzen vorkommt, gibt es auch Bakterien, die AG produzieren und diese Strukturen auf der äußeren Zellwand präsentieren. Zu diesen Bakterien gehören Mykobakterien,

von denen einige Unterarten für den Menschen pathogen sind. Ein terminales Fragment des AG in Mykobakterien ist ein Arabinofuranosyl-Hexasaccharid, welches mit der Wirkung der Mykobakterien auf das Immunsystem assoziiert wurde (Schema 27, A).^[273] Strukturell besteht dieses Hexasaccharid aus D-Arabinose, die sowohl α - als auch β -verknüpft ist. Insbesondere letztere ist ein Analogon zu den aufwändig synthetisierten β -Mannose-*O*-glycosiden. Die in der Veröffentlichung beschriebene Synthese ging von Disaccharid **127** aus, welches mit Thioglycosid **128** umgesetzt und anschließend zum Tetrasaccharid **129** deblockiert wurde. Anschließend wurden die β -Arabinosen durch Glycosylierung mit Thioglycosid **130** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingeführt und so das Produkt **131** erhalten. Lowary und Mitarbeiter beobachteten hier exzellente Stereoselektivität und Ausbeuten (81% Ausbeute, nur β), wobei anschließende Untersuchungen zeigten, dass die Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für die Reaktion kritisch ist und bereits bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine wesentlich geringere Stereoselektivität beobachtet wurde.^[273] Diese Arbeiten lieferten eine wertvolle Grundlage für die in diesem Kapitel zum späteren Zeitpunkt beschriebene Einführung von β -Arabinofuranosylresten und wurden aus diesem Grund hier gezeigt.



Schema 27: Synthese von AG-Teilstrukturen. **A:** Synthese eines Arabinofuranosyl-Hexasaccharides nach Lowary und Mitarbeitern über fünf Stufen ausgehend vom Disaccharid **127**.^[273] **B:** Synthese eines AG-Hexagalactopyranosyl-Rückgrates mit Arabinose-Seitenketten in 2-Position nach Lipták und Mitarbeitern.^[274]

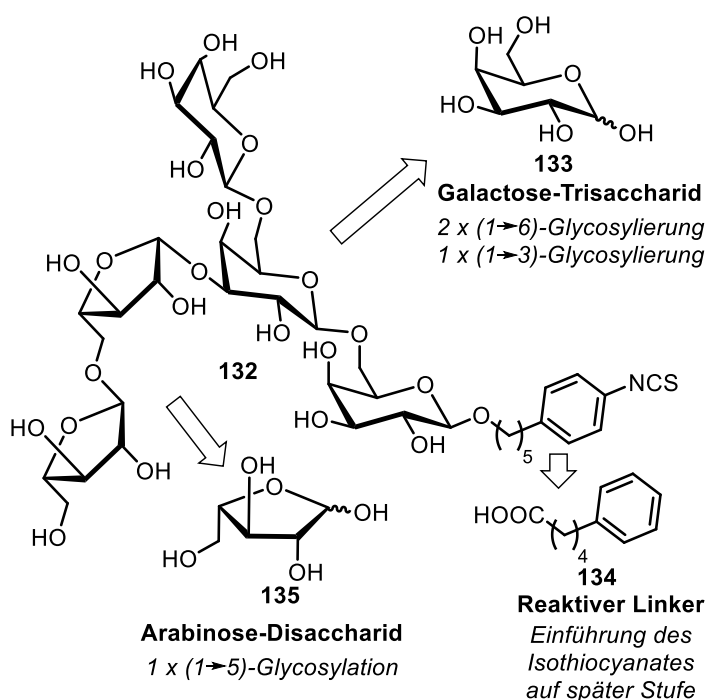
Neben der Synthese von AG aus Bakterien, gibt es in der Literatur auch Synthesen von AG aus Pflanzen, unter denen die Arbeit von Lipták und Mitarbeitern zu erwähnen ist.^[275] In dieser wurden AG Strukturen, die aus dem Purpur-Sonnenhut isoliert wurden, in Form eines Hexagalactopyranosyl-

Rückgrates, substituiert mit verschiedenen Arabinose-Resten synthetisch dargestellt. Neben diesen Beispielen sind noch weitere Arbeiten in der Literatur bekannt.^[276-281]

3.2.2. Zielsetzung

Ziel dieses Projektes war es im Rahmen einer Forschungskooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] eine chemische Synthese einer Teilstruktur des natürlichen Oligosaccharides Arabinogalactan zu entwickeln. Nach der Darstellung dieser Teilstruktur sollte diese in einer weiteren Forschungskooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] auf biologische Aktivität in einem Mausmodell für allergisches Asthma untersucht werden. Die aus diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse aus den Synthesearbeiten sowie der immunologischen Untersuchung sollten anschließend in das Projekt A2 des SFB transferiert werden, um neuartige Kohlenhydratliganden für DC-SIGN zur Verfügung zu stellen sowie die in diesem Kapitel untersuchten neuen Techniken zur Immobilisierung auf Nanomaterialien zu etablieren.

Als Grundlage dieses Projektes wurden die in der Einleitung in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Teilstrukturen ausgewählt, die von Brecker und Mitarbeitern identifiziert wurden (vgl. Abbildung 24).^[265] Dabei lag der Fokus auf einem Pentasaccharid **132** bestehend aus drei D-Galctopyranosen sowie zwei L-Arabinofuranosen als Zielmolekül (Schema 28).



Schema 28: Retrosynthetische Analyse des ausgewählten Pentasaccharides **132** als Zielstruktur.

Retrosynthetisch ergibt sich der Aufbau des Zielmoleküls, wie in der Kohlenhydratchemie üblich, aus den jeweiligen monomeren Kohlenhydraten D-Galactose (**133**) und L-Arabinose (**135**). Das Trigalactose-Rückgrat des Moleküls muss dabei über zwei β -(1 → 6)-O-glycosidische Bindungen aufgebaut werden, wobei zur Induktion der Stereochemie jeweils der Nachbargruppeneffekt genutzt

werden kann. Hierzu muss während der Synthese ein geeigneter Glycosyldonor in 1-Position sowie eine orthogonale Schutzgruppe in 6-Position eingeführt werden. Der mittlere Galactose-Baustein benötigt darüber hinaus eine weitere orthogonale Schutzgruppe, um die benötigte β -(1 \rightarrow 3)-*O*-glycosidische Bindung zur Arabinoseseitenkette auszubilden. Die Arabinofuranosyl-Reste werden mit einer α -(1 \rightarrow 5)-*O*-glycosidischen Bindung untereinander verknüpft, wozu ebenfalls der Nachbargruppeneffekt genutzt werden kann. Auch hier wird während der Synthese eine orthogonale Schutzgruppe in 5-Position der Arabinose benötigt. Schwieriger ist die β -(1 \rightarrow 3)-*cis-O*-glycosidische Bindung der zweiten Arabinose an die 3-Position der Galactose. Hierbei kann die Stereochemie nicht durch den Nachbargruppeneffekt induziert werden, sodass andere Strategien nötig sind, die im Verlauf des Kapitels näher diskutiert werden.

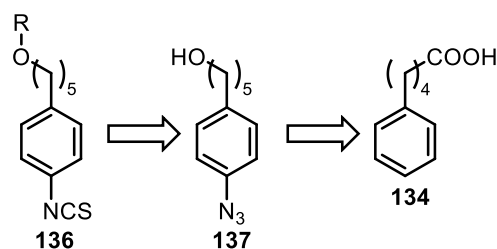
Das Pentasaccharid sollte zusätzlich mit einem reaktiven Linker versehen werden, der zur Ankopplung der Struktur auf ein Trägermaterial dient und aus Phenylvaleriansäure (**134**) zugänglich wäre. Hierzu wurde ein Isothiocyanat als geeignete reaktive Gruppe ausgewählt. Isothiocyanate haben den Vorteil, dass sie sich aus einem Amin orthogonal in Gegenwart von Hydroxygruppen einführen lassen und ohne weitere Zusätze mit Aminogruppen, z.B. auf einem Trägermaterial, reagieren.^[282] Dadurch sind Isothiocyanate in diesem Punkt der zuvor verwendeten kupferfreien AAC-Reaktion überlegen, insbesondere da zusätzlich kein teures DBCO zur Anbindung verwendet werden muss. Im Rahmen dieses Projektes sollte deshalb die Einführung eines Isothiocyanates auf später Stufe untersucht werden.

Nach erfolgter Synthese des Pentasaccharides **132** sollte dieses im Rahmen der Forschungskooperation auf einem Trägermaterial immobilisiert und in einem Mausmodell für allergisches Asthma auf biologische Aktivität untersucht werden.

3.2.3. Synthese des Azid-Linkers

In diesem Abschnitt werden die Arbeiten beschrieben einen geeigneten Linker zu synthetisieren, der im Verlauf dieses Kapitels mit der ersten Galactoseeinheit des Pentasaccharides **132** glycosyliert werden soll und darüber hinaus eine funktionelle Gruppe besitzt, die zu einem späten Zeitpunkt der Synthese zur Einführung des Isothiocyanates genutzt werden kann.

Dieses Projekt wurde im Rahmen einer Forschungskooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] durchgeführt, der in seinem Labor bereits eine geeignete Linker-Struktur **137** entwickelt hatte, welche in Schema 29 dargestellt ist. Strukturell handelt es sich um ein *p*-Azidophenylalkylalkohol **137**, der aus Phenylvaleriansäure (**134**) zugänglich wäre. Hierzu muss im Laufe der Synthese die Carbonsäure zum Alkohol reduziert sowie in *p*-Position ein Azid eingeführt werden. Der Alkohol **137** soll während der Synthese mit einer Galactose-Einheit (R) glycosyliert und anschließend in das Isothiocyanat **136** umgesetzt werden. Die aromatische Struktur in **136** bietet neben der Verwandtschaft zum Edmann Reagenz^[283] den Vorteil der UV-Aktivität, was die abschließende Reinigung des Kohlenhydrates mit präparativer HPLC erleichtern sollte.



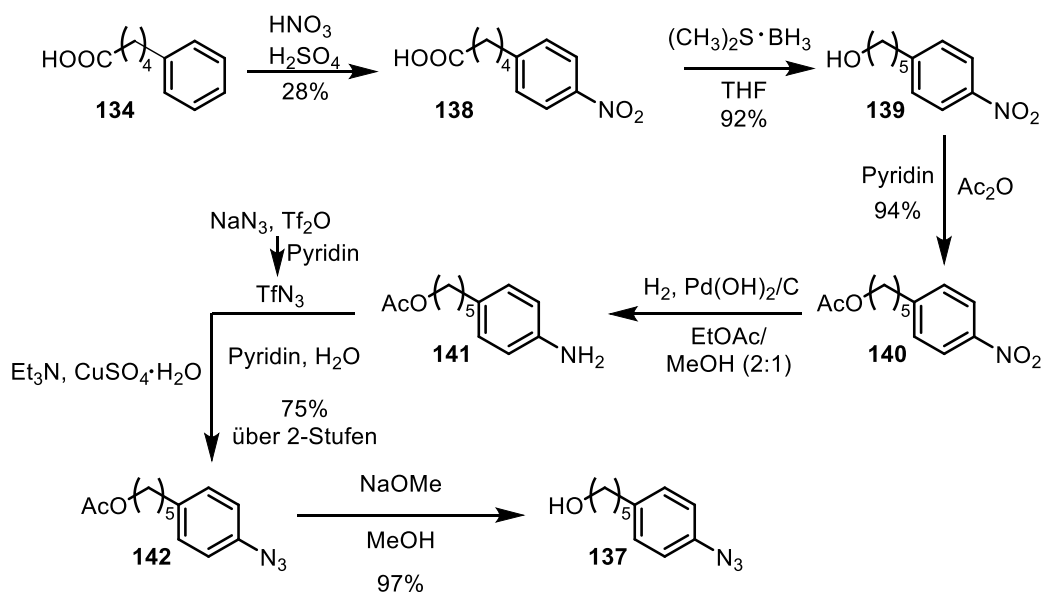
Schema 29: Retrosynthetische Analyse der Linker-Struktur **136**, die aus Vorarbeiten der Arbeitsgruppe [REDACTED] hervorgegangen ist.

Synthetisch ist der gewünschte Linker **137** über sechs Stufen ausgehend von Phenylvaleriansäure (**134**) nach den Vorarbeiten von [REDACTED] und Mitarbeitern zugänglich (Schema 30).^[284] Im ersten Schritt wird dieser in Gegenwart von Salpetersäure und Schwefelsäure nitriert, wobei ein Gemisch der entsprechenden *o*- und *p*-Produkte erhalten wird. Diese lassen sich entweder über Kristallisation aus Toluol nach Literaturvorschrift oder aber über Säulenchromatographie trennen. Die Kristallisation erwies sich in mehreren Versuchen verschiedenen Maßstabes als unzuverlässig, sodass Säulenchromatographie als Methode der Wahl zur Trennung genutzt wurde. Das Produkt **138** wurde so in 28% Ausbeute isoliert.

Im nächsten Schritt musste zur Synthese des Linkers **137** die Carbonsäure zum Alkohol **139** reduziert werden. In diesem Fall stellte sich eine Reduktion mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex, der als kommerzielle Lösung in THF eingesetzt wurde, als geeignet heraus. Diese Komplex bietet gegenüber anderen Reduktionsmitteln den Vorteil, dass die Nitrogruppe während der Reaktion unangetastet bleibt.^[285] Der Alkohol **139** konnte nach dieser Methode in 92% Ausbeute isoliert werden. Anschließende Blockierung des Alkoholes **139** in einer Standardoperation mit Essigsäureanhydrid und Pyridin lieferte das acetylierte Produkt **140** in 94% Ausbeute.

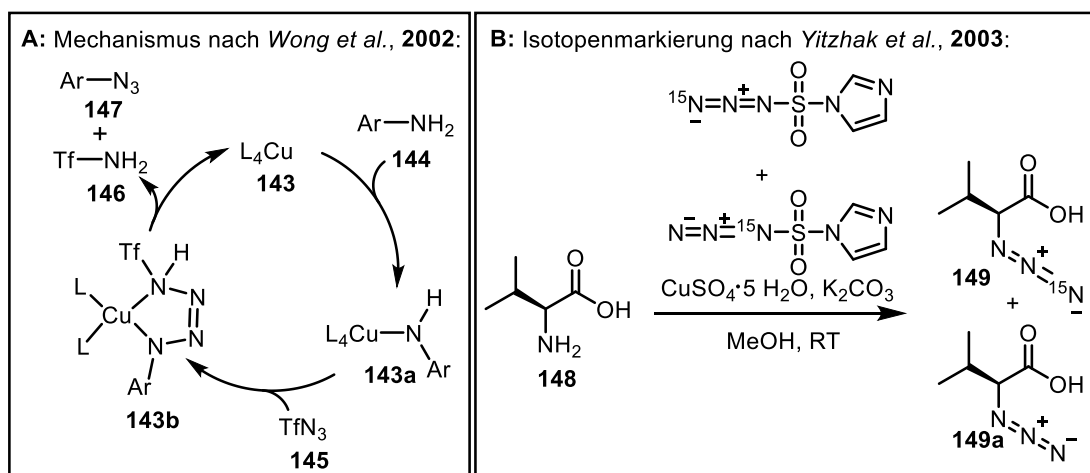
Nachdem die Alkoholfunktion des Linkers bereits eingeführt wurde, sollte im nächsten Schritt der Zugang zum Azid in *p*-Position erfolgen. Hierzu wurde die Nitrogruppe in Gegenwart von Pd(OH)₂/C und Wasserstoff (1 atm) in einem Gemisch aus Ethylacetat und Methanol (2:1) zum Amin **141** reduziert. Das so erhaltene Produkt war, wie aus Vorarbeiten der Arbeitsgruppe [REDACTED] bekannt, nicht lagerstabil und wurde deshalb direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde zunächst Natriumazid in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Pyridin zur Reaktion gebracht und daraus eine Lösung von Trifluormethansulfonylazid in Pyridin hergestellt.^[286] Trifluormethansulfonylazid ist nicht kommerziell erhältlich und sollte auch nicht aus der Lösung isoliert werden, da es, insbesondere bei höheren Temperaturen zu spontaner Zersetzung und damit Explosion der Verbindung kommen kann.^[286] Die hergestellte Lösung wurde anschließend direkt in Gegenwart von Kupfersulfat mit Amin **141** umgesetzt und so das Azid **142**, welches sich in einer Ausbeute von 75% über zwei Stufen gewinnen ließ, hergestellt.

Im letzten Schritt wurde die Acetylgruppe in **142** noch unter Zemplén-Bedingungen durch Zugabe von Natriummethanolat in Methanol mit einer Ausbeute von 97% entfernt.^[258] Der Linker **137** wurde mit einer Gesamtausbeute von 18% über sechs Stufen analog zur Vorarbeiten aus der [REDACTED] - Gruppe erhalten.



Schema 30: Synthese des Linkers **137** über sechs Stufen ausgehend von Phenylvaleriansäure (**134**) mit einer Gesamtausbeute von 18%.

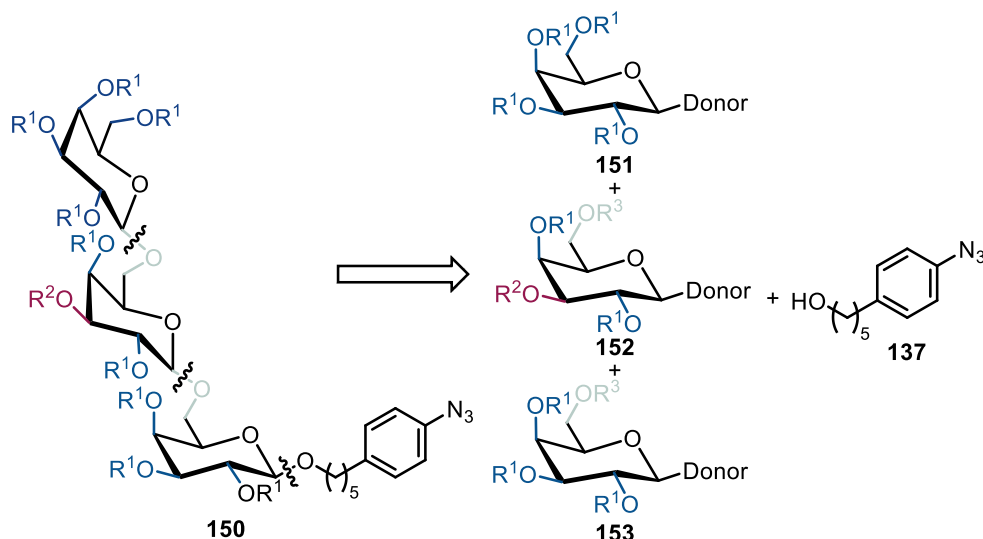
Die Reaktion zur Synthese des aromatischen Azids aus einem aromatischen Amin (**141** zu **142**) ist auch mechanistisch interessant. Das hergestellte Trifluormethansulfonylazid wurde bereits mehrfach für den Transfer von Diazogruppen auf aliphatische Amine und aktivierte Methylengruppen eingesetzt.^[286] Auch die Reaktion von Trifluormethansulfonylazid mit aromatischen Aminen in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren, wie Kupfer, ist ausführlich untersucht worden.^[287] Wong und Mitarbeiter postulierten schließlich für diese Reaktion einen plausiblen Mechanismus, der in Schema 31 (A) dargestellt ist.^[288] Zunächst kommt es zur Komplexierung des primären Amines **144** durch den Kupferkatalysator **143** zu Verbindung **143a**. Anschließend findet ein nukleophiler Angriff des Amines **143a** an das Trifluormethansulfonylazid (**145**) statt, der durch dessen starke Elektrophilie begünstigt wird. Durch den nukleophilen Angriff wird ein Metallatetrazen **143b** ausgebildet. Letzteres zerfällt, möglicherweise in einer Art retro-[3+2]-Cycloaddition, unter Freisetzung des gewünschten Arylazides **147** und von Trifluormethansulfonylamid (**146**). Dabei gehen jeweils das terminale sowie das zentrierte Stickstoffatom des Trifluormethansulfonylazides (**145**) in das Produkt ein. Diese Hypothese wurde später auch durch mechanistische Studien mit verschiedenen isotoopenmarkierten Verbindungen von Yitzhak und Mitarbeitern belegt (Schema 31, B).^[287] Hierbei wurden jeweils zwei isotoopenmarkierte Azide der Reaktion zur Synthese des Azids **149** aus Valin (**148**) zugesetzt. Dabei wurde aber lediglich der Einbau des terminalen Stickstoffs in das Produkt beobachtet. Durch dieses und weitere Experimente konnten Yitzhak und Mitarbeiter die ursprüngliche Hypothese von Wong bestätigen.



Schema 31: **A:** Postulierter Mechanismus zur Synthese von Aziden aus Arylaziden durch Reaktion mit Trifluormethansulfonylazid in Gegenwart eines Kupferkatalysators. Mechanismus adaptiert nach Wong und Mitarbeitern.^[288] **B:** Isotopenmarkierungsexperimente zur Inkorporation des terminalen Azides in das gebildete Azid **149** nach Yitzhak und Mitarbeitern.^[287]

3.2.4. Synthese des Galactose-Trisaccharides

In diesem Abschnitt werden die Arbeiten zur Synthese des Galactose-Trisaccharides **150** beschrieben, welches in Schema 32 gezeigt ist. Dieses Trisaccharid bildet das Rückgrat der Pentasaccharid Zielstruktur **132** und verfügt zwischen den Galactose-Einheiten über je zwei β -(1 \rightarrow 6)-*O*-glycosidische Bindungen, die analog zur Struktur des natürlichen Polysaccharides Arabinogalactan sind. Zur Anknüpfung des Linkers, dessen Synthese im vorherigen Abschnitt beschrieben wurde, wird eine weitere β -*O*-glycosidische Bindung benötigt. Da die Hydroxygruppe der Galactose in 2-Position äquatorial konfiguriert ist, kann hierbei der Nachbargruppeneffekt über eine Acetyl- oder Benzoylschutzgruppe genutzt werden, um die Stereochemie zu induzieren. Im späteren Verlauf der Synthese soll in 3-Position der mittleren Galactose-Einheit die Arabinofuranosyl-Seitenkette angefügt werden. Es wird deshalb neben den regulären Alkoholschutzgruppen (R^1), eine zweite orthogonale Schutzgruppe für diese Position (R^2) benötigt. Der Aufbau der Trigalactose lässt sich deshalb auf vier unterschiedliche Bausteine zurückführen (Schema 32, rechts), wobei drei davon unterschiedliche blockierte Galactosyldonoren sind, einer davon der im vorherigen Abschnitt dargestellte Linker als Glycosylakzeptor. Hier zeigt sich, dass für die Galactose-Bausteine noch eine dritte orthogonale Schutzgruppe (R^3) benötigt wird, welche die primäre Hydroxygruppe in 6-Position blockiert und sich auch orthogonal zu den Schutzgruppen R^1 und R^2 deblockieren lässt.



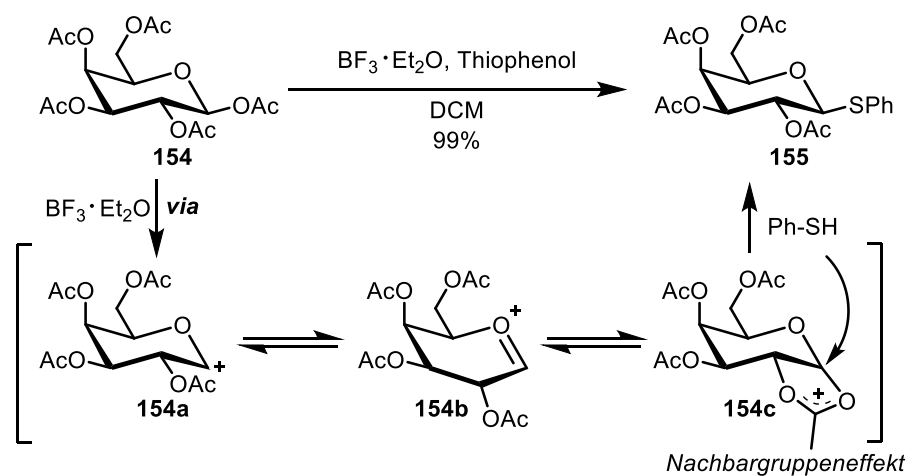
Schema 32: Galactose-Trisaccharid Zielstruktur für diesen Abschnitt. Zwei verschiedene Schutzgruppen für die Alkoholfunktion der Galactose R^1 und R^2 werden benötigt.

Zur Konstruktion der *O*-glycosidischen Bindungen der Trigalactose werden geeignete Glycosyldonoren benötigt. Die jahrelange breite Forschung in der Kohlenhydratchemie hat zur Entwicklung einer ganzen Reihe von nützlichen Glycosylierungsreaktionen und Entwicklung von Glycosyldonoren geführt.^[289, 290] Neben den etablierten Verfahren der Koenigs-Knorr-Glycosylierung^[291] sowie der Schmidt-Glycosylierung,^[292] haben sich insbesondere Thioglycoside als zuverlässige und lagerstabile Glycosyldonoren bewährt.^[293] Im Gegensatz zu den Thioglycosiden, können Glycosylbromide, die für eine Koenigs-Knorr-Glycosylierung benötigt werden, sowie Trichloracetimide, die für die Schmidt-Glycosylierung nötig sind, in Synthesesequenzen entweder eingeschränkt oder gar nicht aufgrund ihrer geringen Stabilität verwendet werden können. Deshalb wurden Thioglycoside als Glycosyldonoren für dieses Projekt ausgewählt.

Thioglycoside wurden erstmals im Jahr 1973 von Ferrier, Hay und Vethaviasar als Glycosyldonoren beschrieben.^[294] Das Thioglycosid wurde in diesem Beispiel in Gegenwart von Quecksilbersulfat in refluxierendem THF aktiviert. Seit dieser initialen Entdeckung ist eine breite Palette von Methoden entwickelt worden, um Thioglycoside zu aktivieren, welche sich generell in vier Typen einteilen lassen: Metallsalze (z.B. Hg^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+), Halogenreagenzien (z.B. NBS, NIS), Organoschwefelreagenzien (z.B. Benzensulfinylpyperidin (BSP)) sowie SET-Transfer-Reagenzien (z.B. DDQ).^[293] Unter den genannten Methoden hat vor allem die Aktivierung mit Halogenen breite Popularität und Anwendung erfahren, da diese Reagenzien in den meisten Laboren als Standardchemikalien vorhanden oder kommerziell breit verfügbar sind. Die Aktivierung mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) in Kombination mit HOTf oder AgOTf, die 1990 von van Boom bzw. Fraser-Reid und Mitarbeitern entwickelt wurden, ist aufgrund ihrer Zuverlässigkeit und breiten Anwendung in der Literatur hervorzuheben und wurde auch deshalb als Methode der Wahl für diesen Abschnitt ausgewählt.^[295-297]

In diesem Sinne wurde im ersten Schritt aus peracetylierter Galactose **154** das Thioglycosid **155** hergestellt (Schema 33).^[298] Acetylgruppen in 1-Position von Kohlenhydraten lassen sich leicht in Gegenwart von Lewis-Säuren aktivieren und daraus das Glycosylkation freisetzen. Dieses lässt sich

dann durch ein geeignetes Nukleophil, in diesem Fall ein Thiol, abfangen und so ein Thioglycosid darstellen. Dazu wurde peracetylierte Galactose **154** in Gegenwart der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und Thiophenol in DCM umgesetzt. Das entsprechende Thioglycosid konnte in einer Ausbeute von 99% über Säulenchromatographie isoliert werden. Aufgrund des bereits zuvor erwähnten Nachbargruppeneffektes wird an dieser Stelle die Stereochemie kontrolliert, so dass sich ausschließlich das β -Produkt bildet. Der Nachbargruppeneffekt tritt auf, wenn in 2-Position des Kohlenhydrates eine Ester-Schutzgruppe verwendet wird, diese kann das Glycosylkation (**154a** bzw. **154b**) durch die Bildung des Dixoleniumions **154c** stabilisieren, wodurch gleichzeitig die Unterseite des Kohlenhydrates abgeschirmt wird. Ein Nukleophil kann somit nur noch von oben angreifen, was zur Ausbildung der β -Konfiguration am anomeren Zentrum führt. Die verwendete peracetylierte Galactose wurde aus Restbeständen des Arbeitskreises Kunz übernommen und nicht in dieser Arbeit dargestellt.

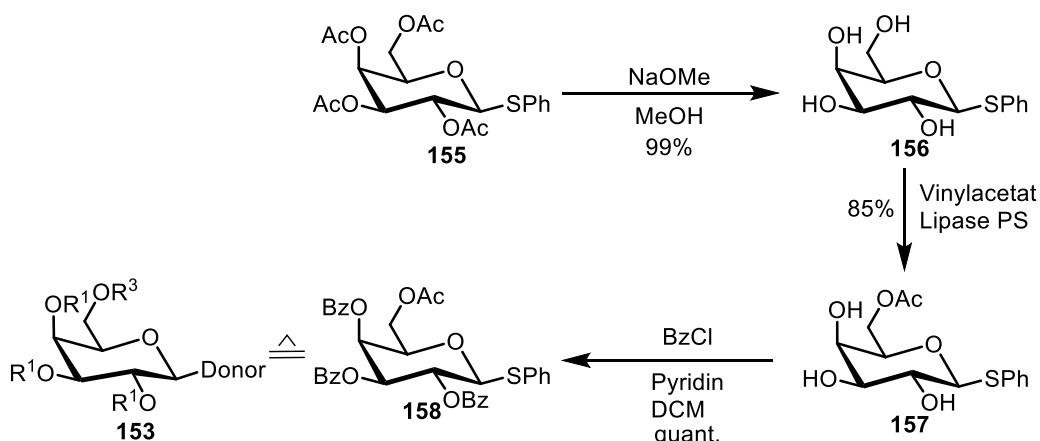


Schema 33: Synthese des Galactosethioglycosides **155** ausgehend von peracetylierter Galactose **154**. Die Stereochemie des Produktes wird über den Nachbargruppeneffekt der Acetylschutzgruppe in 2-Position kontrolliert.

Im nächsten Schritt wurde das dargestellte Thioglycosid **155** unter Zemplén-Bedingungen in Gegenwart von Natriummethanolat in Methanol in 99% Ausbeute zu Galactose **156** deblockiert.^[258] Wie zuvor beschrieben, sind die Galactosen in der gewünschten Trigalactose Zielstruktur **150** untereinander mit β -(1→6)-O-glycosidischen Bindungen verknüpft, sodass die 6-Position der Galactose im weiteren Verlauf der Synthese mit einer zu den anderen Schutzgruppen orthogonalen Schutzgruppe blockiert werden muss. Klassischerweise wird in der Kohlenhydratchemie zur Blockierung der 6-Position oft die Tritylschutzgruppe verwendet.^[299] Diese bietet den Vorteil aus sterischen Gründen regioselektiv die 6-Position zu blockieren und zu sich unter sauren Bedingungen orthogonal entfernen zu lassen. Oft kommt es bei der Verwendung von Tritylschutzgruppen bei Glycosylierungen oder anderen Transformationen aber zur ungewollten Deblockierung, was sich auch in eigenen Vorarbeiten zu dieser Dissertation gezeigt hatte. Es wurde deshalb nach einer anderen Schutzgruppenstrategie gesucht, die nicht unter diesem Problem leidet. Interessant ist, dass sich der primäre Alkohol von Kohlenhydraten enzymatisch durch Lipasen regioselektiv blockieren lässt. Wegweisende Arbeiten dazu von Kiso und Mitarbeitern untersuchten die regioselektive 6-O-Acetyl-Blockierung mehrerer Galactose-Derivate mit Hilfe der Lipase PS (aus *Pseudomonas cepacia*) in Vinylacetat als Lösungsmittel. Dabei wurden Ausbeuten von 70–93% für 6-O-acetylierte Galactosen erreicht.^[300] Bei diesen enzymatischen

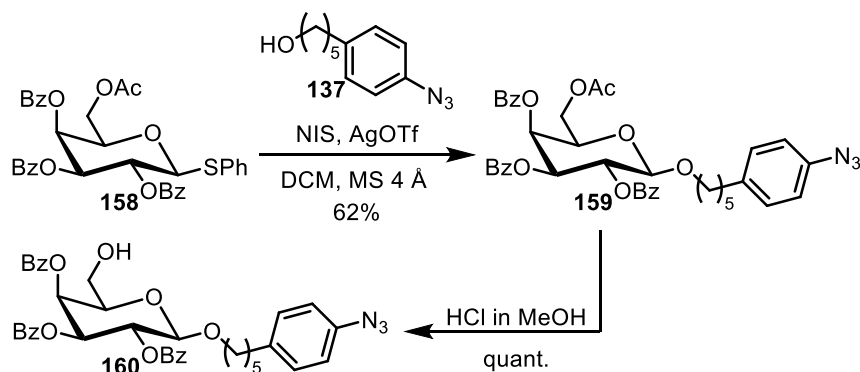
Reaktionen kommt es zunächst zur Übertragung eines Acetylrestes aus dem Lösungsmittel Vinylacetat auf das Enzym, welcher anschließend enzymatisch auf das Kohlenhydrat übertragen wird. Die Reaktionen können entweder bei Raumtemperatur oder bei erhöhten Temperaturen (bis 45 °C) durchgeführt werden, wobei nach der RGT-Regel (Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel) jeweils eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet wird. [300, 301]

Nach diesen Vorarbeiten wurde deblockierte Galactose **156** in Vinylacetat in Gegenwart der Lipase PS (aus *Burkholderia capacia*) suspendiert und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt (Schema 34). Die Lipase konnte nach der Reaktion über eine Fritte abfiltriert und so recycelt werden. Die gewünschte 6-O-acetylierte-Galactose **157** wurde nach Reinigung über Säulenchromatographie in 85% Ausbeute erhalten. Anschließend wurden die restlichen Hydroxygruppen mit Benzoylschutzgruppen blockiert. Dazu wurde Galactose **157** mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Dichlormethan als Lösungsmittel umgesetzt und das vollständig blockierte Produkt **158** konnte in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Mit der Darstellung der Galactose **158** wurde folglich ein Glycosyldonor dargestellt, der mit zwei orthogonalen Schutzgruppen blockiert ist und somit der erste Schlüsselbaustein **153** zur Synthese der Trigalactose erhalten.



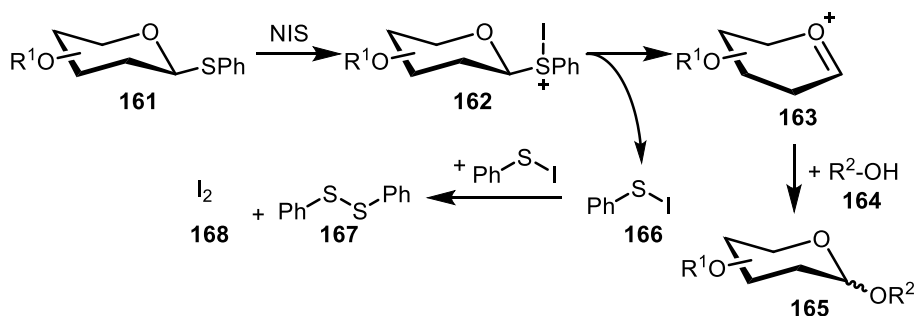
Schema 34: Synthese des orthogonal blockierten Galactose-Bausteines **158** durch Zemplén-Verseifung, enzymatische Acetylierung und anschließende Benzoylierung.

Im nächsten Schritt sollte der Glycosyldonor **158** mit dem Linker **137** glycosyliert werden (Schema 35). Hierzu wurde das Thioglycosid mit NIS und Silbertriflat in Dichlormethan aktiviert. Das Glycosylierungsprodukt **159** konnte nach Reinigung über Säulenchromatographie in 62% Ausbeute isoliert werden. Anschließend sollte die eingeführte Acetyl-Schutzgruppe in Gegenwart der Benzoylschutzgruppen selektiv entfernt werden. Glücklicherweise berichteten Kochetkov und Mitarbeiter genau eine solche Reaktion, in der die chemoselektive Deblockierung von Acetylgruppen in Gegenwart von Benzoylgruppen durch methanolische Salzsäure ermöglicht wird. [302] Methanolische Salzsäure lässt sich durch Zutropfen von Acetylchlorid in Methanol unter Eiskühlung leicht herstellen. Nach dieser Vorschrift wurde Galactose **159** in methanolischer Salzsäure gelöst und bereits nach 3 h ein voller Umsatz zum Produkt **160** erreicht, welches nach Filtration und Aufarbeitung ohne weitere Reinigung in quantitativer Ausbeute erhalten wurde.



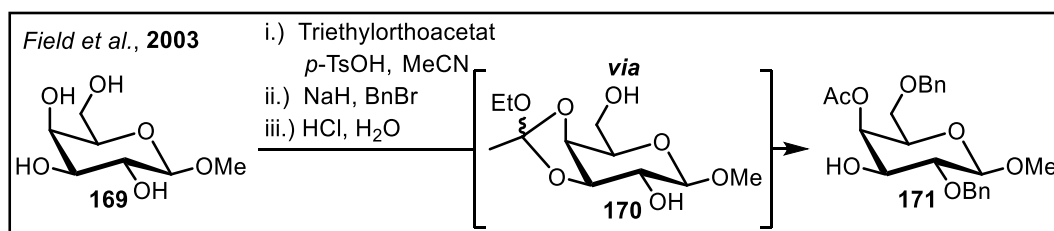
Schema 35: Synthese der C-6 deblockierten Galactose **160** über zwei Stufen durch Glycosylierung und chemoselektive Deblockierung der Acetylgruppe.

Mechanistisch verlaufen diese Reaktion zunächst über Freisetzung einer Iodonium-Spezies (I^+) aus NIS, an welche das Thioglycosid nukleophil addiert und so das Sulfoniumion **162** bildet (Schema 36).^[303] Letzteres ist nicht stabil und fragmentiert unter Spaltung der C–S-Bindung zum Glycosylkation **163** und dem Phenylsulfenyljodid **166**. Das Glycosylkation kann anschließend mit dem Glycosylakzeptor **164** unter Ausbildung einer O-glycosidischen Bindung reagieren. Das Phenylsulfenyljodid kann schließlich mit sich selbst unter Bildung von Diphenyldisulfid (**167**) und Iod (**168**) reagieren.



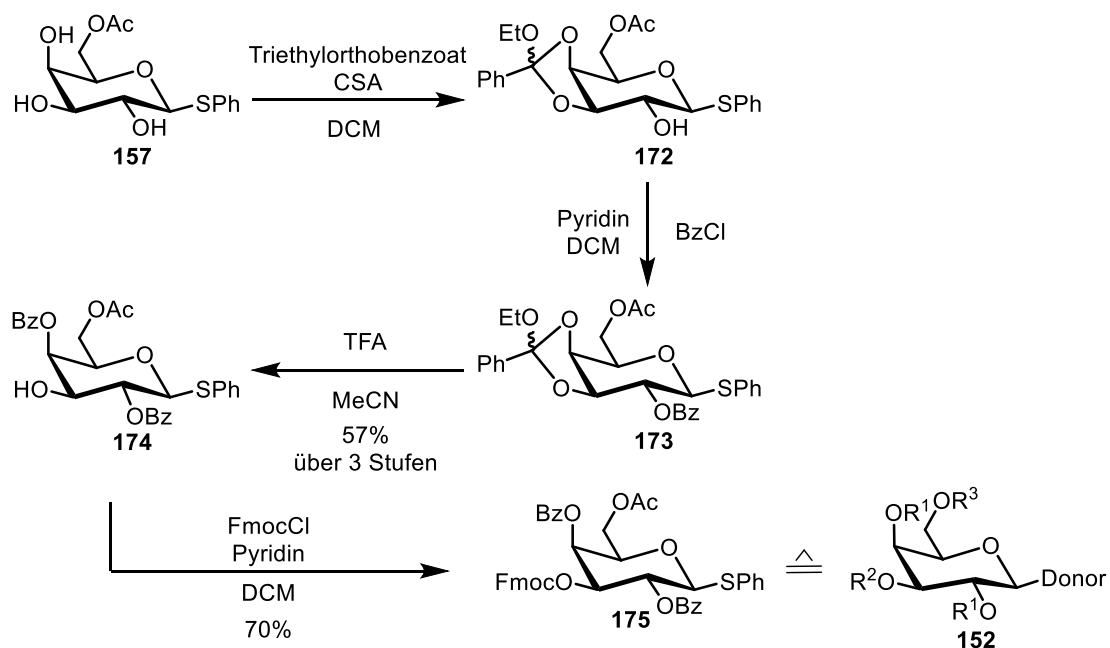
Schema 36: Plausibler Mechanismus zur Aktivierung von Thioglycosiden durch NIS und Freisetzung des Glycosylkations, welches anschließend mit einem Glycosylakzeptor zu einem O-Glycosid reagiert.^[303]

Nachdem der erste Galactose-Baustein **160** erfolgreich dargestellt wurde, war es Ziel der nächsten Synthesesequenzen den mittleren Galactose-Baustein darzustellen, der mit drei Schutzgruppen orthogonal blockiert ist. Dabei wurde eine selektive Blockierung der 6-Position der Galactose durch die beschriebene enzymatische Acetylierung bereits erreicht, wohingegen eine selektive Blockierung der 2- und 4-Position der Galactose noch ausstanden. Arbeiten von Field und Mitarbeitern zeigen, dass eine solche Reaktion über eine Orthoester-Zwischenstufe möglich ist (Schema 37).^[304] In dieser Veröffentlichung wurde ein Eintopfverfahren entwickelt, in dem zunächst die *cis*-zueinander stehenden Hydroxygruppen in 3- und 4-Position mit Triethylorthoacetat reagieren und den Orthoester **170** als Intermediat bilden. Dieser ist basenstabil, so dass die übrigen Hydroxygruppen in 2- und 6-Position benzyliert werden können. Während der sauren Aufarbeitung dieser Reaktion kommt es dann anschließend regioselektiv zur Spaltung des Orthoesters, sodass ausschließlich die axiale Acetylgruppe im Produkt **171** erhalten wird.



Schema 37: Von Field und Mitarbeitern durchgeführte Eintopf-Synthese zur Darstellung der in 3-Position deblockierten Galactose.^[304]

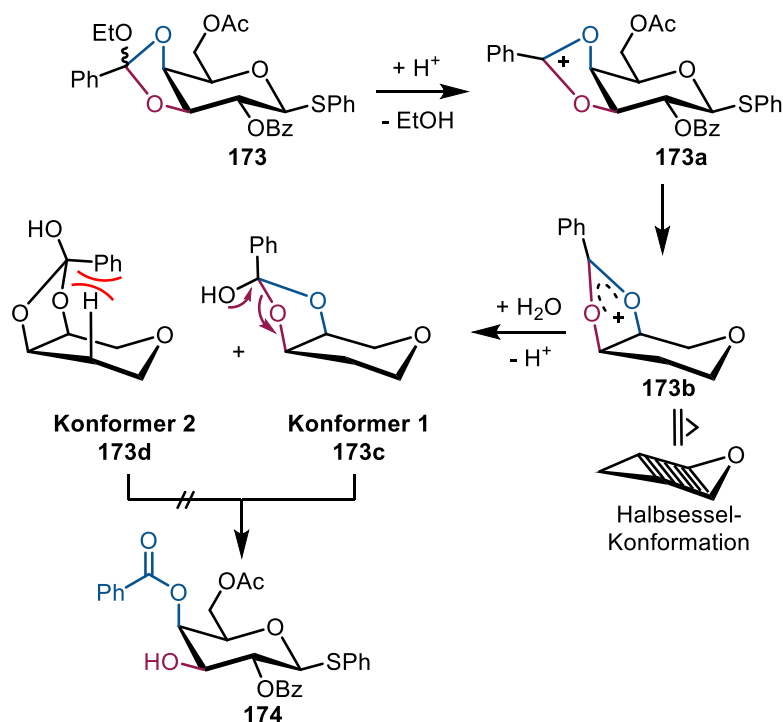
Die Strategie von Field und Mitarbeitern wurde auf das Problem in dieser Arbeit angewandt und so 6-*O*-acetylierte Galactose **157** mit Triethylorthobenzoat in Gegenwart von Camphersulfonsäure (CSA) in Dichlormethan umgesetzt (Schema 38). An dieser Stelle sei kurz angemerkt, dass für die Synthese der Trigalactose Zielstruktur **132** ein Benzoylrest und nicht ein Acetylrest eingeführt werden sollte und deshalb Triethylorthobenzoat und nicht das -acetat verwendet werden muss, da es sonst bei der anschließenden Spaltung der Acetylgruppe in 6-Position zur gleichzeitigen Deblockierung der 4-Position gekommen wäre. Als Produkt der Reaktion von Galactose **157** mit Triethylorthobenzoat bildeten sich zwei Diastereomere eines Orthoesters **172** regioselektiv zwischen den *cis*-konfigurierten Hydroxygruppen in 3- und 4-Position. Eine Reaktion mit der Hydroxygruppe in 2-Position wurde nicht beobachtet. Der Orthoester **172** wurde nicht gereinigt, sondern direkt in Pyridin und DCM gelöst und mit Benzoylchlorid versetzt, so dass die Hydroxygruppe in 2-Position benzyliert wurde. Anschließend wird der Orthoester analog zu den Vorarbeiten von Field und Mitarbeitern regioselektiv durch den Zusatz von TFA in Acetonitril gespalten, so dass ausschließlich das axial acetylierte Produkt **174** erhalten wird.^[304] Letzteres kann danach mit einer Fmoc-Schutzgruppe in Pyridin und Dichlormethan mit 70% Ausbeute zum Produkt **175** umgesetzt werden. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde an dieser Stelle ausgewählt, da sie sich durch Basen orthogonal zu allen anderen Schutzgruppen deblockieren lässt und gleichzeitig stabil in Glycosylierungsreaktionen ist.^[305] Damit wurde der zweite für die Synthese der Trigalactose-Zielstruktur **150** wichtige Baustein **175** ausgehend von Galactose **157** über vier Stufen mit einer Ausbeute von 40% dargestellt.



Schema 38: Darstellung des zweiten Galactose-Bausteines **175** in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 40%.

Die Spaltung von Orthoestern zur Synthese von teilweise deblockierten Bausteinen für die Oligosaccharidsynthese ist in der Kohlenhydratchemie eine beliebte Strategie.^[306] Obwohl diese wertvolle Methode sehr oft verwendet wird, finden sich in den wenigsten synthetischen Arbeiten Erklärungen zum Mechanismus oder Verweise auf Literatur, in der dieser untersucht wurde.

Mechanistisch kommt es zunächst zur Spaltung des Orthoesters unter sauren Bedingungen, wobei das planare Dioxoleniumion **173a** gebildet wird (Schema 39). Die Planarität des Dioxoleniumions **173a** induziert eine Konformationsänderung zu einem Halbsessel **173b**, der durch anschließende Addition eines Wassermoleküls den Hemiorthoester **173c** bzw. **173d** bildet.^[307] Letzterer kann nun in zwei möglichen Konformationen vorliegen. Zum einen kann sich Konformer 1 (**173c**) bilden, indem die Hydroxygruppe entweder *exo* oder *endo* zum Fünfring stehen kann. Verschiedene mechanistische Untersuchungen zeigten jedoch, dass die Konfiguration dieses Stereozentrums für die anschließende Spaltung nicht von Belang ist.^[308] Der Phenylrest zeigt dabei in beiden Fällen vom Ring weg. In Konformer 2 (**173d**) kommt es zur sterischen Abstoßung zwischen dem Phenylring und dem axialen Wasserstoff an C-4, was zu einer Destabilisierung dieses Konformers führt. Durch die Anhebung von C-3 im Halbsessel, wird die C–O-Bindung zum Kohlenstoff des Orthoesters stark gestreckt, so dass sie schließlich bricht, was eine Relaxation zurück in die Sesselkonformation bewirkt.^[309]



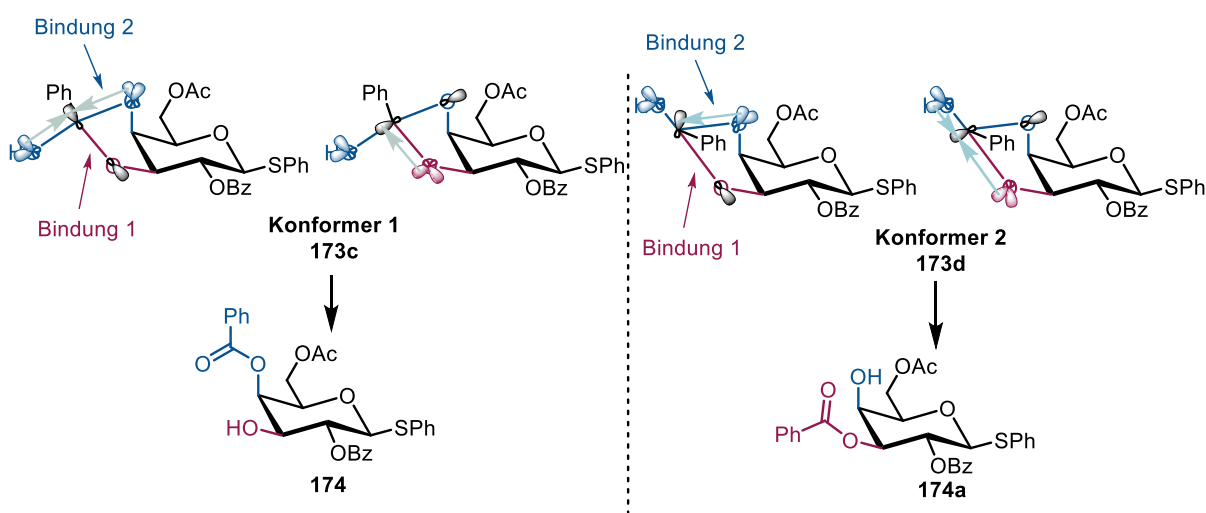
Schema 39: Mechanistische Darstellungen zur regioselektiven Spaltung des Orthoesters in 3- und 4-Position der Galactose **173**.^[308, 309] Substituenten sind zur besseren Sichtbarkeit der mechanistischen Darstellung teilweise weggelassen. Teile diese Abbildung sind der Dissertation von [REDACTED] entnommen und wurden für die Abbildung in dieser Arbeit modifiziert.^[310]

Die sterische Betrachtung der verschiedenen Konformere liefert eine mögliche Erklärung für die beobachtete Selektivität. Eine andere Erklärung ist die sogenannte Regel von King und Allbutt, nach der die Hydrolyse von Dioxoleniumionen an sechsgliedrigen Ringen ausschließlich den axialen Ester und die äquatoriale Hydroxygruppe bildet.^[311] Dieser Regel liegen stereoelektronische Einflüsse zu Grunde, die kurz diskutiert werden sollen. Grundsätzlich gilt bei diesen Beispielen die Hypothese der antiperiplanaren freien Elektronenpaare (engl. antiperiplanar lone-pair hypothesis (ALPH)). In dieser Hypothese wird beschrieben, dass wenn zwei freie Elektronenpaare antiperiplanar zu einer Fluchtgruppe stehen, es zur Spaltung genau dieser Bindung kommt.^[308]

Wie bereits besprochen, kann der fünfgliedrige Ring des Hemiorthoesters zwei mögliche Konformere einnehmen (**173c** und **173d**), wobei das Konformer 2 aufgrund sterischer Effekte des Phenylrings, insbesondere durch Abstoßung durch den axialen Wasserstoff H-2 ungünstig ist. Im Konformer 1 stehen die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs in C-4 Position und des exocyclischen Sauerstoffes antiperiplanar zum Sauerstoff an C-3. Das σ^* -Orbital der C–O-Bindung zum Sauerstoff in 3-Position (Bindung 1) kann deshalb mit den beiden freien Elektronenpaaren überlappen. Es kommt deshalb zu einer starken Destabilisierung dieser Bindung. Auf der anderen Seite kann das freie Elektronenpaar des Sauerstoffs in 3-Position nur mit dem σ^* -Orbital der C–O-Bindung in 4-Position wechselwirken (Bindung 2). Durch die stärkere Destabilisierung von Bindung 1 ist diese anfälliger und wird deshalb bevorzugt gebrochen, was zur Bildung des experimentell beobachteten Produktes **174** führt.

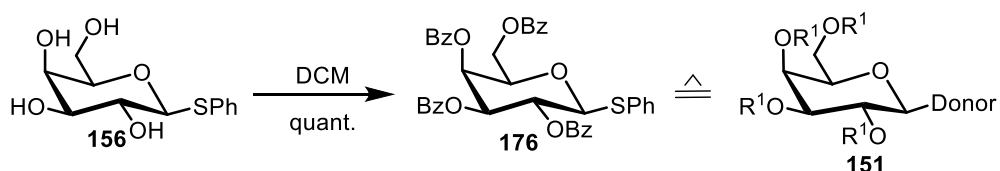
Im Konformer 2 liegt allerdings eine Situation vor, die genau dem Gegenteil entspricht. Hier kommt es lediglich zu einfacher Überlappung des freien Elektronenpaares des Sauerstoffes in C-3 Position mit

dem σ^* -Orbital von Bindung 1. Gleichzeitig kommt es zu doppelter Überlappung der freien Elektronenpaare des Sauerstoffs in C-3 Position und des exozyklischen Sauerstoffes mit dem σ^* -Orbital von Bindung 2. Theoretisch müsste es deshalb aus dieser Konformation heraus zur Spaltung von Bindung 2 kommen und damit zur Ausbildung des äquatorialen Esters **174a**. Wie zuvor beschrieben spricht dagegen allerdings die Ausbildung des ungünstigsten Konformers 2 aus sterischen Gründen. Es konnte weiterhin in DFT-Rechnungen gezeigt werden, dass die Spaltung des entstehenden Dioxoleniums zum axial stehenden Ester energetisch günstiger ist, während eine Spaltung zum äquatorialen Ester energetisch höher liegt und deshalb nicht stattfindet.^[308] Diese verschiedenen Erklärungen liefern also Hinweise für die erstaunliche Regioselektivität der Spaltung von Orthoestern in Kohlenhydraten, die für synthetische Anwendung zur Unterscheidung der Polyalkoholfunktionalität in Kohlenhydrate äußerst nützlich ist.



Schema 40: Stereoelektronische Betrachtungen zu den beiden möglichen Konformeren des Hemiorthoesters **173c** und **173d**.^[311] Freie Elektronenpaare der zugehörigen Atome sind farblich markiert, antibindende σ^* -Orbitale sind schwarz markiert. Teile dieser Abbildung sind der Dissertation von [REDACTED] entnommen und wurden für die Abbildung in dieser Arbeit modifiziert.^[310]

Im Anschluss an die Darstellung von zwei der drei nötigen Galactose-Bausteine, wurde noch der letzte benötigte Baustein dargestellt. Dieser Baustein benötigt eine Donorfunktion in der anomeren Position sowie Schutzgruppen auf allen Hydroxygruppen der Galactose. Es wurde deshalb die deblockierte Galactose **156** mit Benzoylchlorid in Pyridin und DCM umgesetzt und so in das vollständig *O*-blockierte Produkt **176** überführt, welches in quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte.

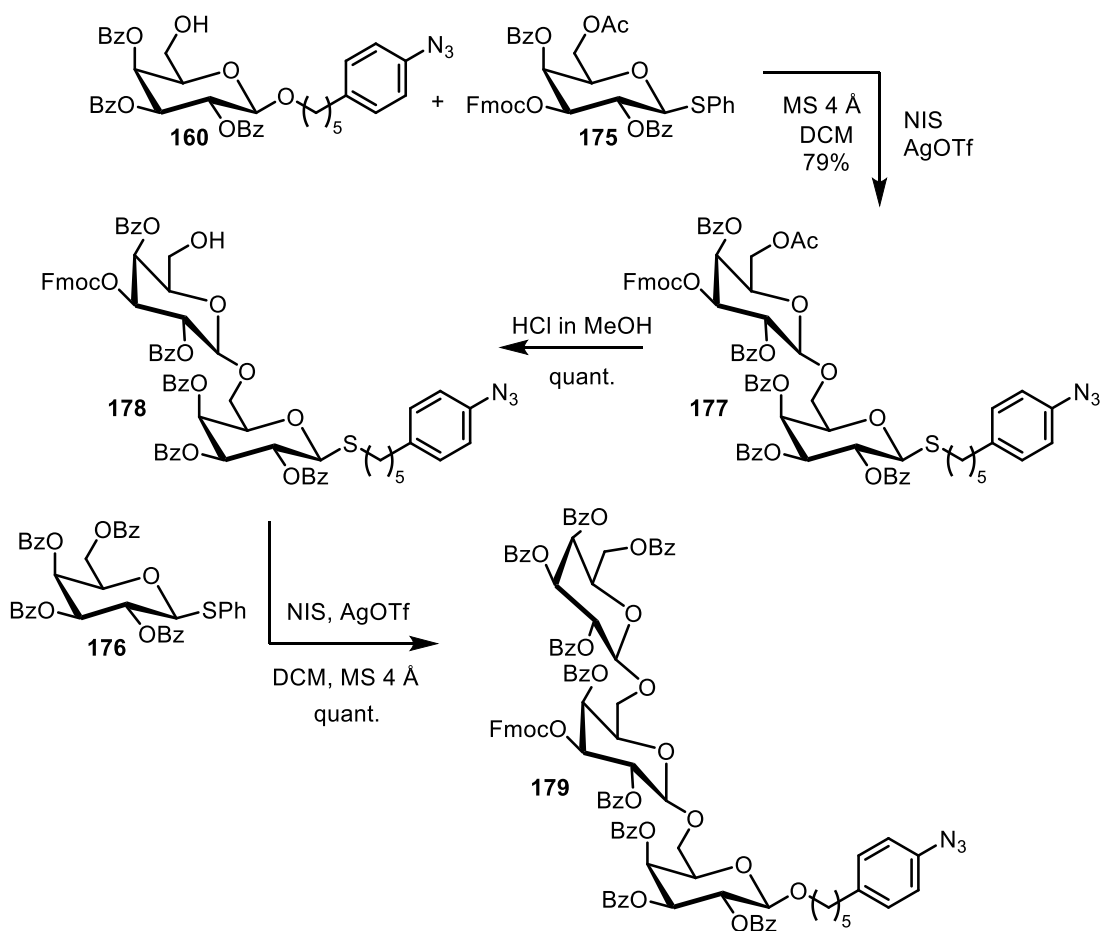


Schema 41: Vollständige Blockierung der Galactose **156** mit Benzoylschutzgruppen zur Darstellung des letzten benötigten Galactose-Bausteines.

Nach erfolgreicher Darstellung aller benötigten Bausteine wurde die Trigalactose Zielstruktur in einer dreistufigen Synthesesequenz konstruiert (Schema 42). Hierzu wurde zunächst der

Glycosylakzeptor **160** mit dem orthogonal blockierten Glycosyldonor **175** umgesetzt. Die Glycosylierung wurde mit der bereits bewährten Aktivierung durch NIS und AgOTf durchgeführt und das Produkt in 79% Ausbeute erhalten. Anschließend wurde die Acetylgruppe in 6-Position durch methanolische HCl in quantitativer Ausbeute ohne Reinigung entfernt und das Produkt direkt in einer zweiten Glycosylierung umgesetzt. Hierzu wurde der dritte Galactose-Baustein, das Thioglycosid **176**, verwendet und das Produkt in quantitativer Ausbeute erhalten.

Das Galactose-Trisaccharid **179** wurde somit in neun linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 41% erhalten. Insgesamt wurden zur Synthese der Trigalactose 14 Stufen durchgeführt.



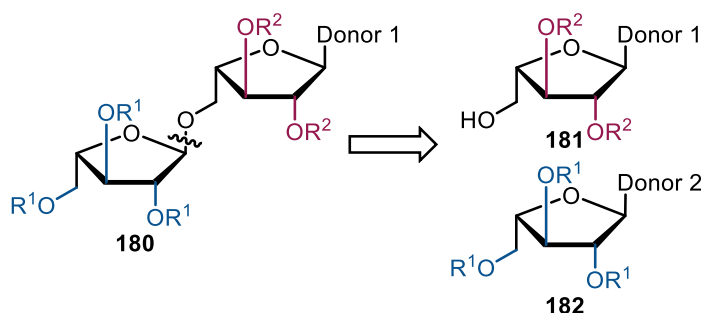
Schema 42: Synthese der Trigalactose Zielstruktur **179** über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 79%.

3.2.5. Synthese des Arabinose-Disaccharides

In diesem Abschnitt werden die Arbeiten zur Synthese des Arabinose-Disaccharides **180** beschrieben werden, welches in Schema 43 gezeigt ist. Dieses Arabinose-Disaccharid **180** besteht aus zwei L-Arabinose Einheiten und bildet die Seitenkette in der Pentasaccharid Zielstruktur **132**. Die Struktur wurde aus den Vorarbeiten von Brecker und Mitarbeitern, die in der Einleitung in Abschnitt 3.2.1 beschrieben worden sind, übernommen.^[265] Das Disaccharid **180** besitzt eine α -(1 \rightarrow 5)-O-glycosidische Bindung zwischen den L-Arabinose Einheiten. Zur Konstruktion dieser kann der Nachbargruppeneffekt

der zweiten Arabinose-Einheit genutzt werden. An die Trigalactose **179** soll die Arabinose anschließend über eine β -(1 \rightarrow 3)-O-glycosidische Bindung angeknüpft werden. Hierbei kann der Nachbargruppen-effekt nicht ausgenutzt werden und es ist eine andere Strategie nötig, die im Laufe des Kapitels beschrieben werden.

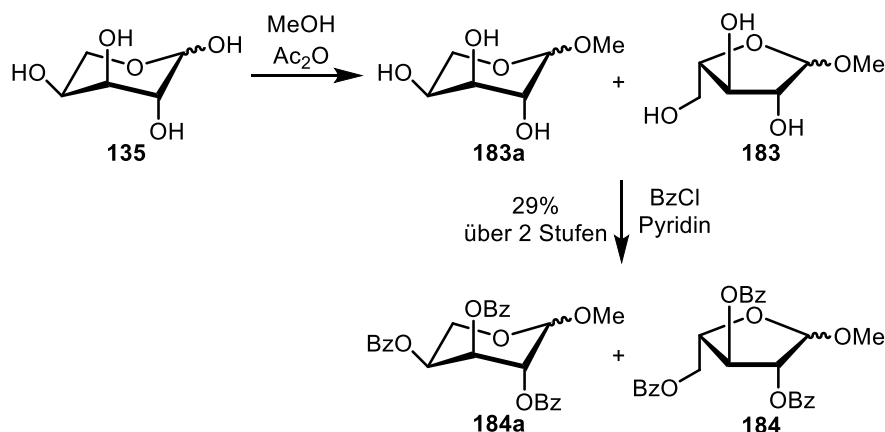
Retrosynthetisch lässt sich die Konstruktion des Disaccharides also auf zwei Bausteine zurückführen (Schema 43, rechts). Der erste Baustein **182** benötigt drei Schutzgruppen (R^1), die einen Nachbargruppeneffekt ausüben, wie Acetyl- oder Benzoylschutzgruppen und muss gleichzeitig mit einem Glycosyldonor versehen sein (Donor 2), der sich orthogonal zum Donor der anderen Arabinose aktivieren lässt (Donor 1), um das gewünschte Arabinose-Disaccharid **180** darzustellen. Der zweite Arabinose-Baustein **181** benötigt zwei Schutzgruppen, die keinen Nachbargruppeneffekt ausüben (R^2) und muss gleichzeitig einen geeigneten Glycosyldonor tragen, der die Anbindung die Trigalactose **179** zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese ermöglicht (Donor 1). Zur Konstruktion der α -(1 \rightarrow 5)-O-glycosidische Bindung zwischen den Arabinosen muss die primäre Hydroxygruppe in Arabinose **181** in Gegenwart der anderen Schutzgruppen (R^2) orthogonal deblockiert werden, weshalb während der Synthese eine weitere Schutzgruppe benötigt wird.



Schema 43: Arabinose-Disaccharid Zielstruktur **180** für diesen Abschnitt. Zwei verschiedene Schutzgruppen für die Alkoholfunktionen der Arabinose R^1 und R^2 werden benötigt sowie verschiedene Glycosyldonoren (Donor 1 und Donor 2).

Im ersten Teil dieses Abschnittes werden die synthetischen Arbeiten zur Darstellung der Arabinose Zielstruktur **180** beschrieben. Hierzu wurde L-Arabinose (**135**) zunächst in einer Fischer-Glycosylierung durch Zugabe von Essigsäureanhydrid in Methanol umgesetzt (Schema 44).^[312] Aus dieser Reaktion entstehen vier mögliche Produkte, nämlich die Arabinose jeweils in ihrer Pyranose- bzw. der Furanose-Form in Kombination mit beiden möglichen α - und β -Diastereomeren. Die Produkte dieser Reaktion erwiesen sich als nicht trennbar über Säulenchromatographie. Deshalb wurden zunächst verschiedene andere Verfahren zur direkten Acetylierung und Darstellung der Arabinofuranose,^[313] zur Acetylierung der Produkte **183** und **183a** und anschließender Trennung,^[314] oder zur Bildung der Furanose über Einführung einer Trityl-^[315] oder TBDPS-Schutzgruppe versucht.^[316] Leider konnte in diesen Versuchen die Angaben in der Literatur entweder nicht reproduziert werden oder es kam zu keiner Darstellung der blockierten Arabinofuranose in hohen Ausbeuten. Zum Erfolg führte schließlich die Benzoylierung des Rohproduktes der Fischer-Glycosylierung. Auf dieser Stufe konnte ein Teil der gewünschten Furanose-Form von der Pyranose-Form der Arabinose über Säulenchromatographie abgetrennt werden und das Produkt wurde so schließlich in 29% Ausbeute als Gemisch zweier Diastereomere im

Verhältnis 2.1:1 (α : β) erhalten. Aufgrund des anomeren Effektes kommt es bei der Fischer-Glycosylierung zur bevorzugten Bildung des α -Anomers.



Schema 44: Fischer-Glycosylierung und anschließende Benzoylierung zur Synthese der Arabinose **184** über zwei Stufen.

Der anomere Effekt beschreibt, dass sich der anomere Substituent in Kohlenhydraten bevorzugt α - und nicht β -konfiguriert. Dieser Effekt ist zunächst erstaunlich, da nach sterischer Betrachtung die äquatoriale und somit β -Konfiguration günstiger als die axiale und somit α -Konfiguration wäre. Da sterische Einflüsse folglich keine Erklärung für diesen Effekt liefern, muss der Grund an anderer Stelle zu finden sein, womit elektronische Einflüsse in das Spiel kommen. Die Überlappung des freien Elektronenpaares des Ringsauerstoffes mit dem σ^* -Orbital der anomeren C–O-Bindung stabilisiert die α -Konfiguration (Abbildung 25, oben).^[317] Durch diese Überlappung kommt es zu einem Energiegewinn, der gleichzeitig auch die α -konfigurierte C–O-Bindung im Vergleich zur β -konfigurierten verlängert, dieser Energiegewinn wird je nach Kohlenhydrat und Substituent mit ca. 1.5 kcal/mol beziffert.^[318] Dieser Grund sorgt auch dafür, dass über die $^1J_{C,H}$ -Kopplungskonstante in der NMR-Spektroskopie die Konfiguration des anomeren Zentrums bestimmt werden kann. Liegt hingegen eine β -Konfiguration vor, kommt es zur Überlappung mit dem σ^* -Orbital der exocyclischen C–H-Bindung. Dieses Orbital liegt im Vergleich zum σ^* -Orbital der C–O-Bindung energetisch höher und liefert deshalb bei Überlappung eine kleinere Aufspaltung und folglich einen geringeren Energiegewinn. Dies ist eine Erklärung für die höhere Stabilität der α - gegenüber der β -Konfiguration. Eine zweite Erklärung des anomeren Effektes beruht auf der Abstoßung von Dipolen (Abbildung 25, unten). Liegt eine β -Konfiguration vor, kommt es zu einer ähnlichen Ausrichtung beider Dipole, des Ringsauerstoffes und des anomeren Sauerstoffes, zueinander und damit zur Abstoßung. Liegt eine α -Konfiguration vor, kommt es zu einer gegensätzlichen Ausrichtung beider Dipole, was die α -Konfiguration zusätzlich stabilisiert.^[317]

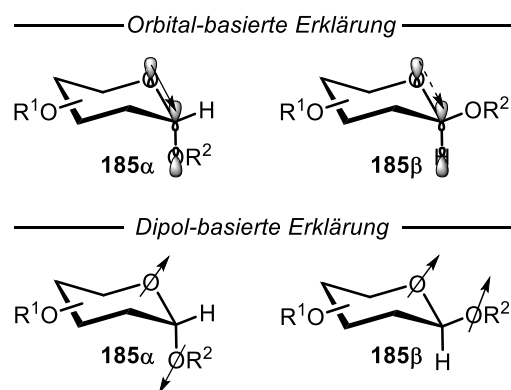
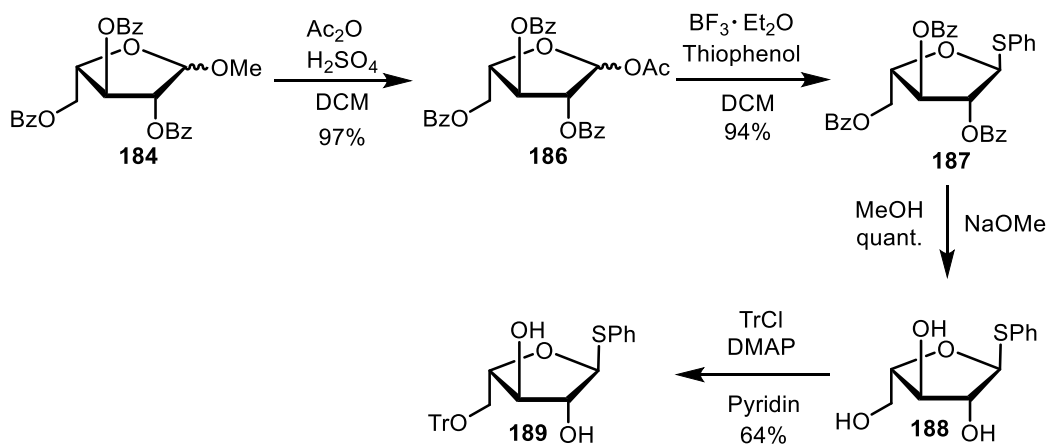


Abbildung 25: Veranschaulichung zu beiden Erklärungen des anomeren Effektes durch Orbital- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen.

Im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung und Reinigung der Arabinofuranose **184** musste diese mit mehreren Schutzgruppen blockiert und in einen geeigneten Glycosyldonor umgewandelt werden. Zu diesem Zweck wurde Arabinofuranose **184** zunächst in Gegenwart von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure in DCM umgesetzt (Schema 45).^[319] Bei dieser Reaktion kommt es zur säurekatalysierten Spaltung des Acetals in Arabinose **184**, so dass anschließend ein Acetylrest an das anomere Zentrum addiert und so das Produkt **186** bildet. Das Produkt wurde in 97% Ausbeute als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 4.9:1 (α : β) erhalten. Vergleicht man dieses Verhältnis von 4.9:1 mit dem vorherigen Verhältnis von 2.1:1, lässt sich an diesem Beispiel gut erkennen, dass der anomere Effekt mit steigendem Elektronenzug des Substituenten stärker ausgeprägt wird.^[318] Die anomere Acetylgruppe in Arabinose **186** konnte anschließend in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Thiophenol aktiviert und somit das Thioglycosid **187** in 94% Ausbeute erhalten werden.^[320] Durch den Nachbargruppeneffekt der Benzoylgruppe wird hierbei nur ein einziges Anomer (das α -Anomer) erhalten. Anschließende Deblockierung der Benzoylschutzgruppen in einer Zemplén-Reaktion lieferte Arabinose **188** in quantitativer Ausbeute.^[258]

Zur Darstellung des benötigten Arabinose-Bausteines **181** muss zunächst die primäre Hydroxygruppe in 5-Position blockiert werden. In diesem Fall wurde dazu auf die Trityl-Strategie zurückgegriffen und daher Arabinose **188** in Gegenwart von Tritylchlorid und DMAP als Katalysator in Pyridin umgesetzt.^[299] Das Produkt **189** konnte somit in 64% Ausbeute erhalten werden. In diesem Fall war eine Anwendung der zuvor erfolgreichen enzymatischen Acetylierung nicht möglich, da die Acetylschutzgruppe für die nötigen stark basischen Bedingungen der nächsten Reaktionen nicht ausreichend stabil wäre. Eine weitere Möglichkeit wäre eine Blockierung der primären Hydroxygruppe über eine TBDPS-Schutzgruppe gewesen, was jedoch an dieser Stelle aus Zeitgründen nicht weiter verfolgt wurde.^[316]

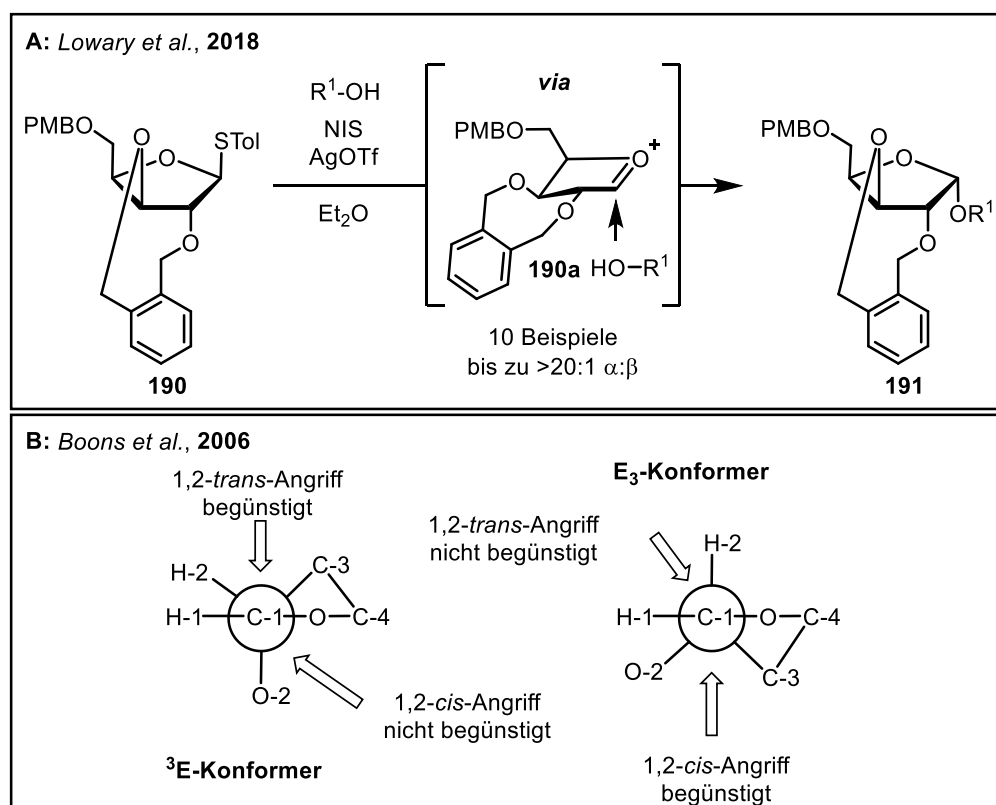


Schema 45: Darstellung des C-6 blockierten Arabinose-Thioglycosides **189** über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 58%.

Wie zuvor beschrieben, wird eine β -(1 \rightarrow 3)-*O*-glycosidische Bindung und damit eine *cis*-glycosidische Bindung zur Anknüpfung der Arabinose an die Trigalactose benötigt. Da sich die Stereochemie dieser Bindung nicht über den Nachbargruppeneffekt kontrollieren lässt, ist an dieser Stelle eine andere Strategie nötig. Generell unterteilt man an dieser Stelle Glycosyldonoren in sogenannte „armed“- und „disarmed“-Donoren. Dieses Prinzip wurde erstmals 1988 von Frased-Reid postuliert und ist seitdem in der Kohlenhydratchemie etabliert.^[321] „Armed“-Donoren sind jene Donoren, die keine Ester-Schutzgruppen tragen, also z.B. Benzyl- oder Methylschutzgruppen und deshalb eher elektronenreich und reaktiv in Glycosylierungen sind. „Disarmed“-Donoren sind jene die Ester-Schutzgruppen tragen, die den Kohlenhydratring aufgrund des Elektronenzuges elektronisch verarmen lassen und deshalb die Reaktivität in Glycosylierungen herabsenken. Gleichzeitig umfasst dieses Prinzip aber auch Nachbargruppen-aktive und nicht -aktive Schutzgruppen. Auf dieses Problem bezogen, benötigt die Arabinose also „armed“-Schutzgruppen, um den Nachbargruppeneffekt zu vermeiden und somit die Möglichkeit einer β -*O*-Glycosylierung zu ermöglichen. Das Problem gewinnt zusätzlich an Komplexität, da in diesem Fall nicht nur gegen den Nachbargruppeneffekt, sondern auch gegen den anomeren Effekt, der das α -Produkt bevorzugen würde, glycosyliert werden muss. Dazu kommt, dass Furanosen allgemein flexible Fünfringe sind, die in Übergangszuständen sehr leicht mehrere verzerrte oder geknickte Konformationen einnehmen können.^[322] Ein zusätzlicher Faktor ist, dass der anomere Effekt in Furanosen im Vergleich zur Pyranosen schwächer ist, was in diesem Falle aber sogar günstig ist.^[323] Glücklicherweise gibt es in der Literatur Berichte, wie eine solche schwierige *cis*-Glycosylierung möglich ist. Ein Beispiel ist der interessante Bericht von Lowary und Mitarbeitern, welcher in dieser Arbeit angewandt wurde, und deshalb kurz beschrieben werden soll.^[324]

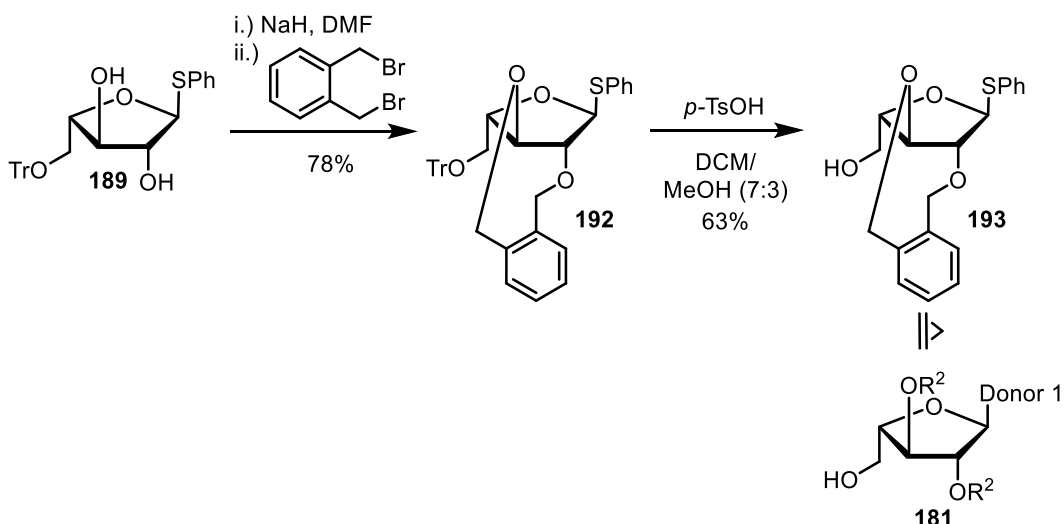
Lowary und Mitarbeiter synthetisierten einen Glycosyldonor **190**, der mit einer 2,3-*O*-Xylylschutzgruppe verknüpft wurde (Schema 46). Sobald das Thioglycosid dieses Donors aktiviert und das Glycosylkation daraus freigesetzt wurde, bildet sich ein konformell eingeschränktes Glycosylkation **190a**, welches den Angriff des Nucleophils von unten bevorzugt und somit eine *cis*-*O*-glycosidische Bindung ausbildet. Lowary und Mitarbeiter konnten diese Reaktion anhand von zehn Beispielen untersuchen und fanden dabei Selektivitäten im Bereich von 7:1 bis >20:1.^[324]

Die von Lowary und Mitarbeitern beobachtete Selektivität konnte auch durch sterische Betrachtungen von Boons und Mitarbeitern erklärt werden.^[323] Wird aus einer Furanose ein Oxacarbeniumion gebildet, kommt der Doppelbindungscharakter der Bindung zwischen dem Ringsauerstoff und C-1 zum Tragen. Dies führt dazu, dass C-1 zusammen mit C-2 und C-4 in einer Ebene liegt und deshalb zwei mögliche Konformere, in denen C-3 entweder über der Ebene (³E) oder unter der Ebene (E₃) liegt.^[323] Betrachtet man diese Konformere nun in einer Newman Projektion (Schema 46, B), wird klar, dass im Falle des ³E-Konformers der H-2 eine pseudoäquatoriale und O-2 eine pseudoaxiale Orientierung einnimmt. Dies führt dazu, dass der 1,2-*cis*-Angriff unbegünstigt, der 1,2-*trans*-Angriff aber begünstigt ist. Schaut man sich nun den Fall des E₃-Konformers an, stellt man fest, dass H-2 pseudoaxial ist und O-2 pseudoäquatorial, was den 1,2-*cis*-Angriff und damit die Ausbildung des gewünschten β -Anomers begünstigt. Folglich kommt es durch die Verwendung der von Lowary eingeführten 1,2-*O*-Xylyl-Schutzgruppe zu einer bevorzugten Ausbildung des E₃-Konformers durch die Ringspannung und Stereochemie des Achtringes im Kation **190a**.



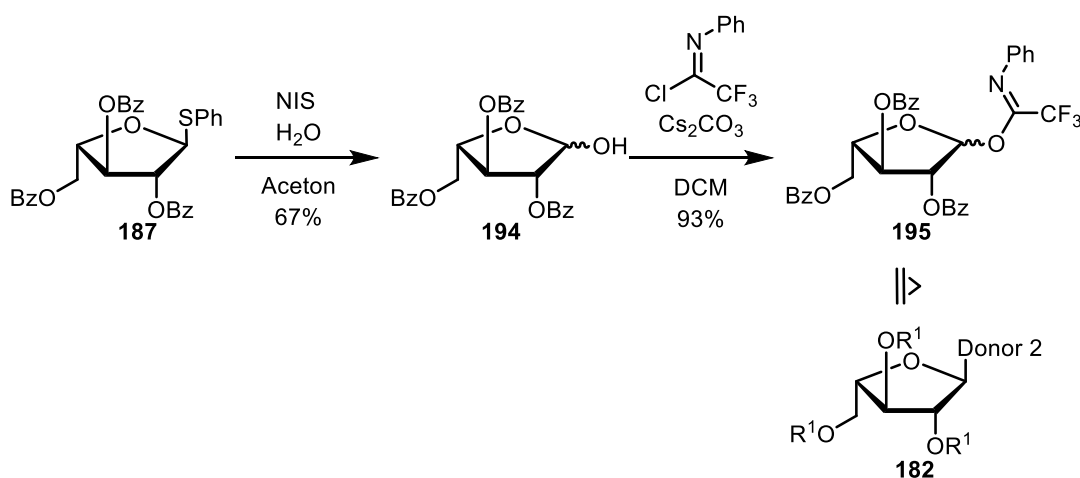
Schema 46: A: Von Lowary und Mitarbeitern entwickelte Methode zur *cis*-Glycosylierung von Xylofuranosiden über eine Xylylether-Schutzgruppe.^[324] **B:** Sterische Betrachtungen in der Newman Projektion von Boons und Mitarbeitern zur Erklärung der Selektivität bei *cis*-Glycosylierungen.^[323]

Der Ansatz von Lowary wurde auf das Problem in dieser Arbeit übertragen und deshalb der 2,3-*O*-Xylylether dargestellt (Schema 47). Dazu wurde Arabinose **189** zuerst mit Natriumhydrid in DMF deprotoniert und anschließend mit α,α -Dibromo-*o*-xylen zum Produkt **192** umgesetzt, welches in 78% Ausbeute erhalten wurden. Im letzten Schritt wurde die Tritylschutzgruppe noch unter sauren Bedingungen in Gegenwart von *p*-TsOH in einer Mischung aus DCM/MeOH (7:3) entfernt und das gewünschte Produkt **193** in 63% erhalten.



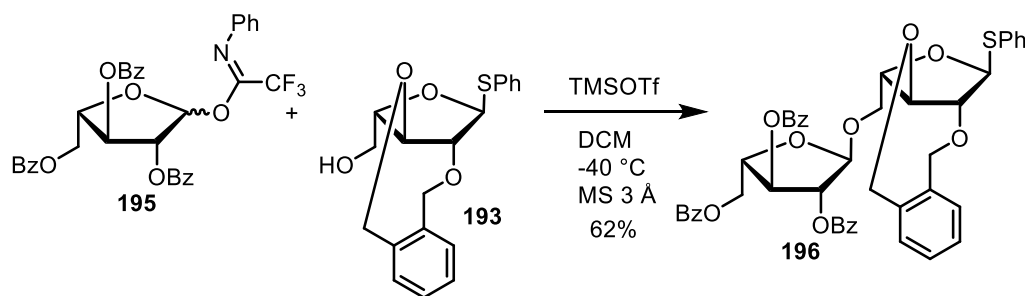
Schema 47: Darstellung des ersten Arabinose-Bausteins **193** über zwei finale Stufen mit einer Ausbeute von 49%.

Im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung des ersten Arabinose-Bausteins, wurde die Synthese des zweiten Bausteines in Angriff genommen. Wie zuvor beschrieben, muss hierbei ein Glycosyldonor installiert werden, der das in Arabinose **193** vorhandene Thioglycosid unangetastet lässt, aber dennoch eine Glycosylierung mit der 5-Position der Arabinose ermöglicht. An dieser Stelle erschien eine Schmidt Glycosylierung, deren Donoren sich leicht in Gegenwart einer Lewis-Säure aktivieren lassen, geeignet.^[325] Diese Donoren sind üblicherweise aus dem Hemiacetal leicht zugänglich. Deshalb wurde im ersten Schritt das Arabinose-Thioglycosid **187** in Gegenwart von NIS und Wasser in Aceton zum Hemiacetal **194** in 67% Ausbeute gespalten. Anschließend wurde das Hemiacetal **194** durch Reaktion mit 2,2,2-Trifluoro-*N*-phenylacetimidoylchlorid in den Glycosyldonor **195** in 93% Ausbeute umgesetzt. Klassisch werden für die Schmidt-Glycosylierung Trichloracetimide eingesetzt, welche sich aus der Reaktion von Alkoholen mit Trichloracetonitril leicht gewinnen lassen. Die artverwandten Trifluoracetimide bieten aber hingegen den Vorteil, dass diese zum einen am Stickstoff zusätzlich substituiert und damit elektronisch beeinflusst werden können und zum anderen insbesondere bei tiefen Temperaturen noch reaktiver sind.^[326]



Schema 48: Darstellung des zweiten Arabinose-Bausteins **195** über zwei Stufen ausgehend von Thioglycosid **187** mit einer Gesamtausbeute von 62%.

Nach erfolgreicher Darstellung beider Glycosyldonoren wurden diese im letzten Schritt zum gewünschten Arabinose-Disaccharid **196** verknüpft (Schema 49). Dazu wurde eine Schmidt-Glycosylierung in Gegenwart von TMSOTf in DCM bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die zugesetzte Lewis-Säure aktiviert den Trifluoracetimidat Glycosyldonor **195** unter Freisetzung des Glycosylkations, welches anschließend mit dem Glycosylakzeptor **193** reagiert. Das gewünschte Produkt konnte in 62% Ausbeute isoliert werden. Insgesamt wurde zur Synthese des Arabinose-Disaccharides acht lineare und zehn Stufen insgesamt durchgeführt. Es wurde eine lineare Gesamtausbeute von 5% erreicht.



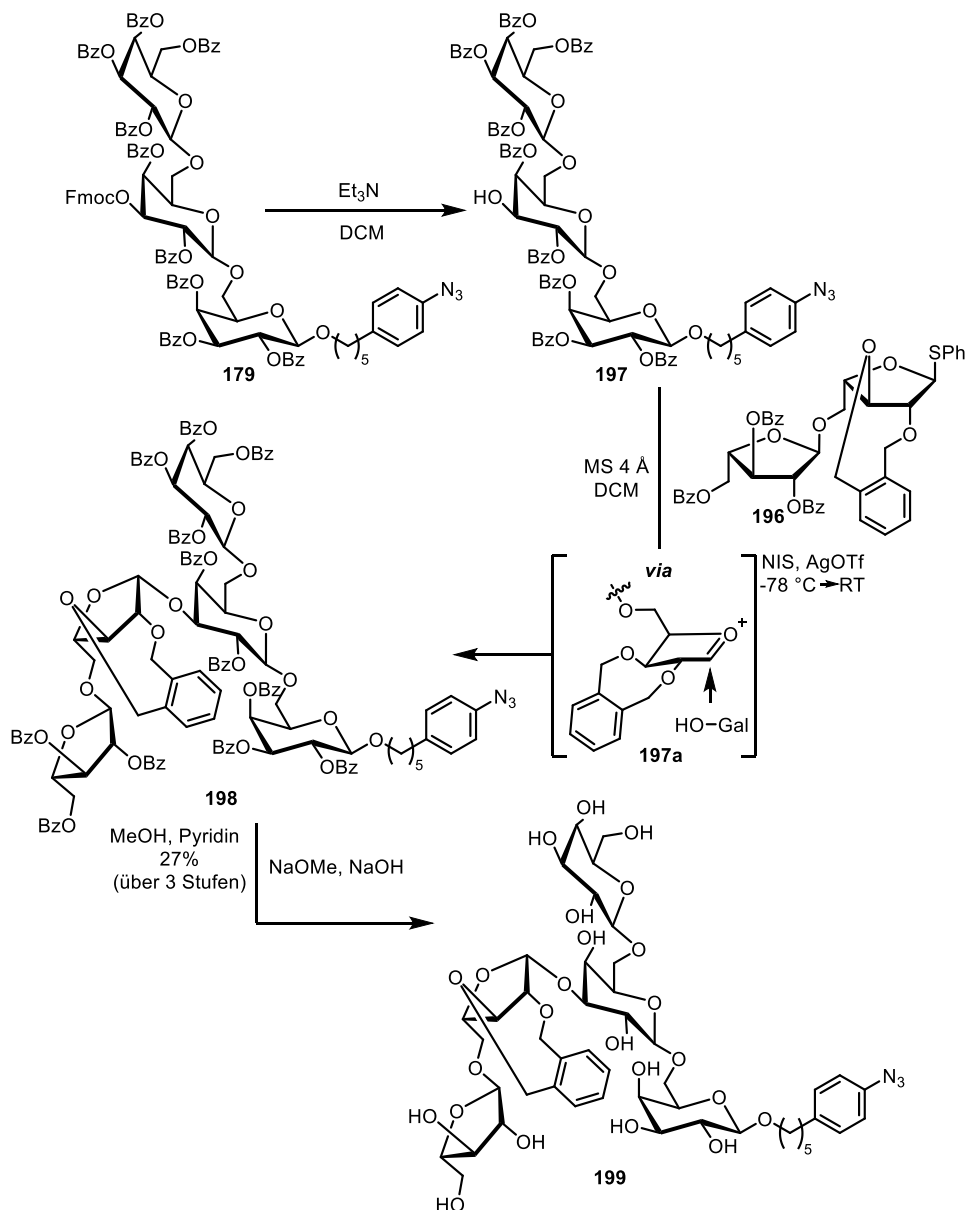
Schema 49: Darstellung der Arabinose-Disaccharid Zielstruktur **196** in 62% Ausbeute in einer Schmidt Glycosylierung.

3.2.6. Synthese des Pentasaccharides

In diesem Abschnitt werden die finalen Schritte zur Synthese des Pentasaccharides beschrieben werden. Dazu wird das in Abschnitt 3.2.4 dargestellte Galactose-Trisaccharid **179** mit dem in Abschnitt 3.2.5 synthetisierten Arabinose-Disaccharid **196** verknüpft.

Im ersten Schritt wird die Fmoc-Schutzgruppe im Trisaccharid **179** entfernt. Fmoc-Schutzgruppen lassen sich leicht unter basischen Bedingungen spalten (Schema 50).^[327] Das Trisaccharid **179** wurde deshalb unter basischen Bedingungen mit Triethylamin in DCM zum Produkt **197** deblockiert. Um eine Wanderung der Benzoylschutzgruppen zu vermeiden, wurde das Produkt direkt weiter in einer Glycosylierungsreaktion umgesetzt. Hierzu wurde der Glycosyldonor **196** mit NIS und AgOTf bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart des Glycosylakzeptors aktiviert. Die Reaktionsmischung wurde für drei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, wobei bei dieser Temperatur das NIS in DCM nur sehr langsam in Lösung geht und reagiert. Anschließend wurde die Temperatur langsam auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht und für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgte dann ein Farbumschlag nach tiefrot, der einen raschen Reaktionsverlauf anzeigte. Nach Beendigung und Aufarbeitung wurde ein Diastereomerenverhältnis von 4:1 (β : α) für diese Reaktion bestimmt. Die Stereoselektivitäten von $>20:1$, die Lowary und Mitarbeitern in einigen Beispielen erreichten, konnten mit diesem System nicht reproduziert werden.^[324] An dieser Stelle wäre noch Luft, um die Reaktion mit verschiedenen Lösungsmitteln, Temperaturen und Promotoren weiter hinsichtlich der Stereoselektivität und Ausbeute zu optimieren. Da dieses Projekt jedoch in einem knappen Zeitrahmen und mit dem Hauptziel Substanz für biologische Experimente darzustellen, durchgeführt wurde, wurde an dieser Stelle keine Substanz mehr für eine weitere Optimierung verwendet. Eine mögliche Weiterverfolgung dieser Problematik, wird in der Zusammenfassung sowie im Ausblick in Kapitel 4.1 diskutiert.

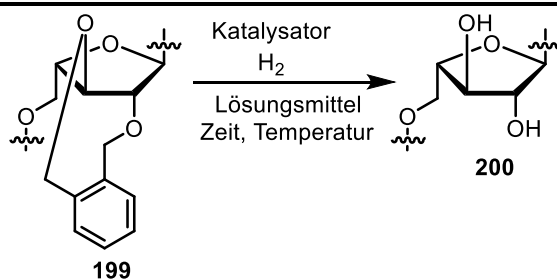
Nach abschließender erfolgreicher Durchführung der genannten Reaktion wurde das Produkt über Säulenchromatographie gereinigt und eine Diastereomerenmischung erhalten. Mehrere Versuche zur Trennung der Diastereomere über HPLC erwiesen sich als unpraktikabel. Deshalb wurde das erhaltene Pentasaccharid zunächst teilweise in einer Zemplén-Reaktion deblockiert. Hierzu wurde das Pentasaccharid mit Natriummethanolat und Natriumhydroxid in einer Mischung aus Methanol und Pyridin umgesetzt. Analog zu der vorherigen Deblockierung der Trimannose-Dendrone in Kapitel 3.1 erwies sich die vollständige Deblockierung der Benzoylschutzgruppen allein durch Natriummethanolat und Methanol als problematisch. Die Reaktion wurde deshalb zusätzlich in Gegenwart von Natriumhydroxid und Pyridin durchgeführt, was dieses Problem löste. Das gewünschte Pentasaccharid **199** konnte so über drei Stufen mit einer Ausbeute von 29% nach Reinigung über präparative HPLC erhalten werden.



Schema 50: Darstellung des partial blockierten Pentasaccharides **199** über drei Stufen durch Fmoc-Deblockierung, Glycosylierung und Zemplén-Reaktion.

Im nächsten Schritt sollte die 2,3-*O*-Xylylschutzgruppe gespalten werden. Zur Spaltung von benzylicchen Schutzgruppen wird hauptsächlich die Hydrogenolyse verwendet, es sind aber Methoden basierend auf Oxidation oder SET-Reaktionen bekannt.^[328] Da die Hydrogenolyse oft unter sehr milden Bedingungen durch den Zusatz eines Palladium-Katalysators in Gegenwart von einer Atmosphäre an Wasserstoff erfolgte, war dies zunächst die Methode der Wahl (Tabelle 5). In einem initialen Versuch wurde das Pentasaccharid in Gegenwart von Pd(OH)₂/C als Katalysator in einem Gemisch aus Methanol und Wasser (2:1) für 24 h gerührt (Eintrag 1). Bei diesem Versuch wurde lediglich eine Reduktion des Azids am Linker zum primären Amin beobachtet. Ein weiterer Versuch zur Hydrierung im *H-Cube* bei 5 bar Wasserstoff und 40 °C zeigte die zuvor beobachtete Reduktion zum Amin sowie das Produkt in Spuren (Eintrag 2). Ein weiterer Versuch zur Reduktion bei 60 °C zeigte ebenfalls das Amin. Daneben konnte über LC-MS Analyse eine partielle Deblockierung der Schutzgruppe, bei der je eine C–O-Bindung der 2,3-*O*-Xylen-Gruppe hydriert wurde, beobachtet werden (Eintrag 3). Diese Ergebnisse zeigten, dass die Hydrogenolyse dieses Substrates zumindest problematisch ist, weshalb im Folgenden andere Verfahren getestet werden mussten.

Tabelle 5: Versuche zur Deblockierung der 2,3-*O*-Xylen-Schutzgruppe durch Hydrogenolyse.

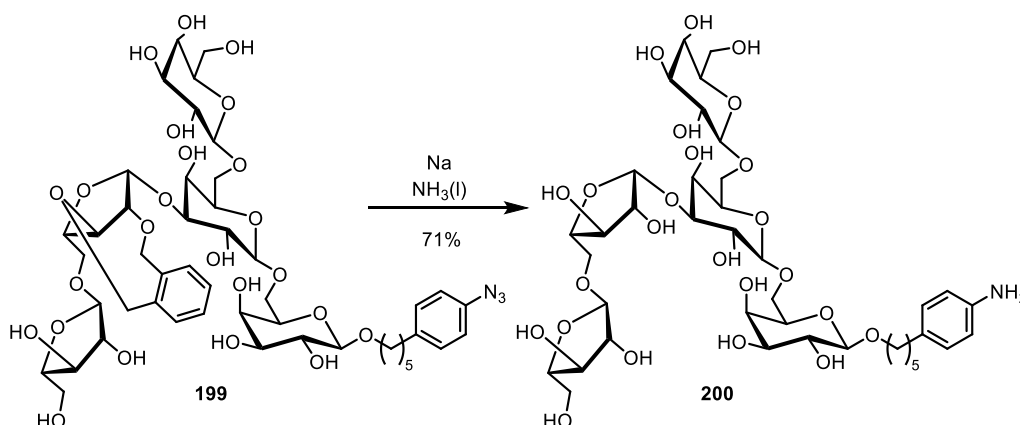


Eintrag	Katalysator	Wasserstoff	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit/ Flow	Beobachtung/ Ausbeute
1	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	MeOH/H ₂ O (2:1)	RT	24 h	Azid reduziert
2	Pd(OH) ₂ /C	5 bar	MeOH/H ₂ O (2:1)	40 °C	H-Cube (0.5 mL/min.)	Spuren / Azid reduziert
3	Pd(OH) ₂ /C	10 bar	MeOH/H ₂ O (2:1)	40 °C	H-Cube (0.5 mL/min.)	Azid reduziert / Schutzgruppe halb ab

Eine in der Kohlenhydratchemie beliebte Methode zur Deblockierung ist die Birch-Reduktion, welche 1944 von Arthur J. Birch veröffentlicht und die Reduktion von aromatischen Systemen zu unkonjugierten Dienen, beschreibt.^[329] Die Reaktion verläuft über Auflösung von Alkalimetallen, wie Lithium, Natrium oder seltener auch Kalium in flüssigem Ammoniak bei in der Regel -78 °C. Alkohole, wie Ethanol,

werden der Reaktion als Protonenquelle zugesetzt. Mechanistisch verläuft die Birch-Reduktion über SET-Reduktion der Aromaten durch die im Ammoniak solvatisierten Elektronen.

In gleicher Weise lassen sich Birch-Reduktionen auch zur Spaltung von Benzylschutzgruppen in der Kohlenhydratchemie anwenden.^[328] Deshalb wurde das Pentasaccharid **199** in flüssigem Ammoniak mit Natrium reduziert (Schema 51). Bei dieser Reaktion kam es zur gewünschten Deblockierung der 2,3-*O*-Xylylschutzgruppe sowie zur Reduktion des aromatischen Azides zum primären Amin. Das Produkt **200** konnte nach Reinigung über präparative HPLC in 71% Ausbeute erhalten werden. Praktisch wurde zunächst der Ammoniak in das Reaktionsgefäß unter Argonatmosphäre einkondensiert und anschließend Natrium (ca. 10 Gew%) zugegeben. Sobald sich die charakteristische tiefblaue Farbe eingestellt hatte wurde das Pentasaccharid **199** als Feststoff zugegeben. Bei einigen Birch-Reduktionen, die auf diese Art durchgeführt wurden, kam es bei der Zugabe zum Verschwinden der blauen Farbe, dabei konnte ohne Probleme Natrium nachgegeben werden. In keinem der durchgeführten Versuche wurde eine Überreduktion während der Birch-Reduktion beobachtet.

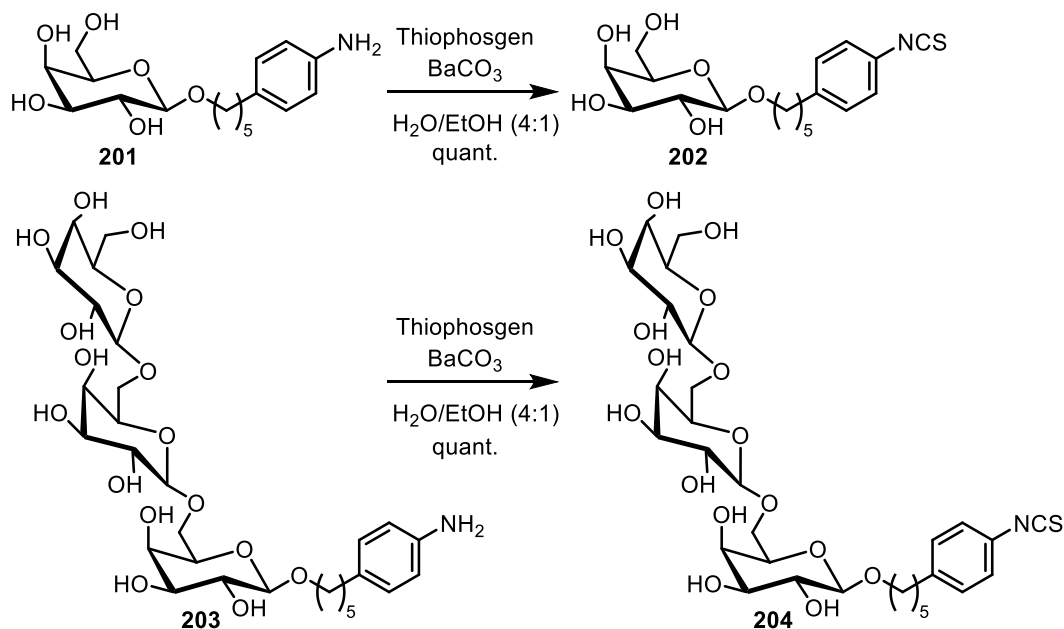


Schema 51: Reduktion der 2,3-*O*-Xylyl-Schutzgruppe unter Birch-Bedingungen durch Zugabe von Natrium in flüssigen Ammoniak.

Der letzte Schritt der Synthese des Pentasaccharides war die Einführung der Isothiocyanat-Gruppe aus dem primären Amin in Struktur **200**. Isothiocyanate sind reaktive funktionelle Gruppen, die in Puffer selektiv mit Aminen reagieren und so eine Anbindung des Kohlenhydrates auf ein Trägermaterial ermöglichen.^[282] Eine Option ein Isothiocyanat einzuführen, ist die Reaktion mit Thiophosgen in einer Mischung aus Ethanol und Wasser. Diese Reaktion wurde deshalb zunächst an zwei Modellverbindungen untersucht, die aus den in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Bausteinen leicht durch Deblockierung und Reduktion des Azides zugänglich sind (Schema 52).

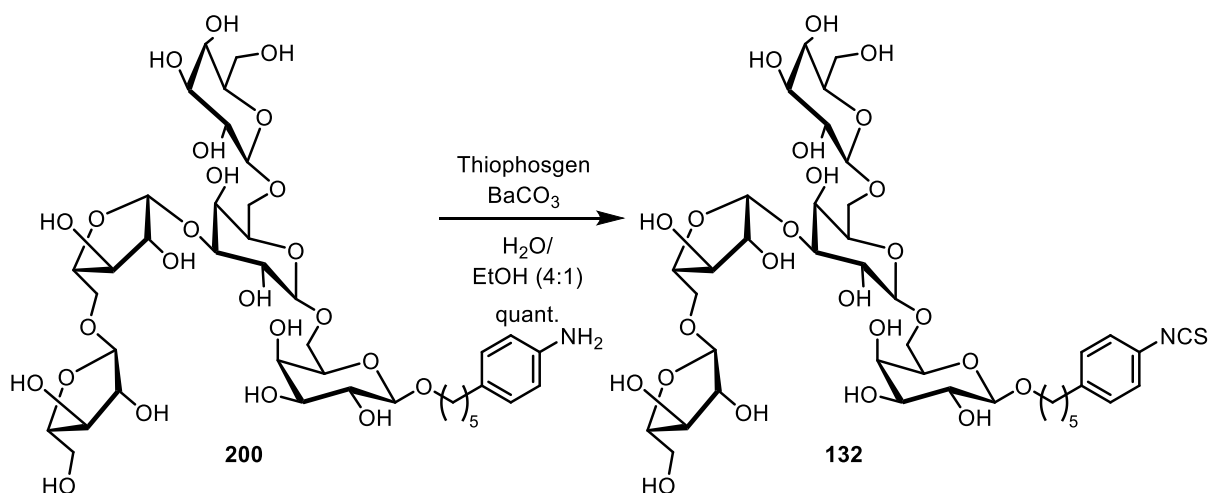
Das Isothiocyanat ausgehend von den Galactose-Amin **201** konnte in Gegenwart von zwei Äquivalenten Thiophosgen in einer Mischung aus Wasser und Ethanol (4:1) mit drei Äquivalenten Bariumcarbonat dargestellt werden. Die Untersuchung des Rohproduktes über NMR-Spektroskopie zeigte dabei nur ein sauberes Produkt, was auf vollständigen Umsatz hinwies. Das dargestellte Isothiocyanat war nur in D₂O als Lösungsmittel löslich und zeigte in diesem bereits nach kurzer Zeit Zersetzungserscheinungen, die über NMR-Spektroskopie beobachtet werden konnten. Eine Variation der Äquivalente zu 1.5 oder 2.5 Teilen Thiophosgen hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die

Ausbeute oder den Verlauf der Reaktion, wohingegen die Verwendung von Bariumcarbonat, was durch den Zusatz von drei Äquivalenten einen pH-Wert von ca. 8 einstellte, sich als kritisch erwies. Eine Verwendung von Natriumcarbonat führte zu Zersetzungserscheinungen und zu keiner sauberen Reaktion. Anschließend konnte mit Hilfe der gleichen Reaktionsbedingungen auch die Trigalactose **203** in quantitiver Ausbeute in das Isothiocyanat **204** überführt werden.



Schema 52: Darstellung der Isothiocyanate **202** und **204** aus den Modellverbindungen **201** und **203** durch Reaktion mit Thiophosgen in leicht basischer Lösung. Die gezeigten Modellverbindungen wurden aufgrund ihrer Instabilität und Reaktivität nicht weiter charakterisiert und sind deshalb nicht im Experimentalteil aufgeführt.

Nach erfolgreicher Untersuchung der Darstellung des Isothiocyanates anhand der zwei Modellsubstrate, wurde diese optimierten Bedingungen auf Pentasaccharid **200** angewendet (Schema 53). Diese Reaktion erwies sich ebenfalls als erfolgreich und das finale Produkt **132** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Insgesamt wurden in diesem letzten Abschnitt fünf lineare Stufen mit einer Ausbeute von 19% durchgeführt.



Schema 53: Darstellung der finalen Pentasaccharid Zielstruktur **132** aus dem primären Amin **200** in Gegenwart von Thiophosgen und Bariumcarbonat.

3.2.7. Untersuchung der biologischen Aktivität des Pentasaccharides

In diesem Abschnitt wird ein Ausschnitt der Ergebnisse der Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] gezeigt, mit dem Ziel in diesem Kapitel ein vollständiges Bild dieser Forschungsk Kooperation abzubilden. Die Kooperation erfolgte insbesondere mit [REDACTED], welcher sich bereits zuvor intensiv mit den immunologischen Hintergründen des Farm-Effektes sowie der Erforschung von Lungenkrankheiten, wie Asthma, beschäftigt hatte, so dass kurz einige Ergebnisse dieser Kooperation diskutiert werden sollen.^[164, 330-334]

Im ersten Schritt nach der erfolgreichen Synthese des Pentasaccharides, welches im Folgenden mit $\text{Araf}_2\text{Galp}_3$ abgekürzt wird, ging es darum dieses an ein Trägermaterial anzubinden. Initial wurde hierzu Albumin als kostengünstiger und biokompatibler Träger ausgewählt. Albumin wurde in Natriumcarbonatpuffer (0.1 M, pH = 8.5) gelöst und das Pentasaccharid (4 mg/mL) zugegeben. Nach Inkubation für 2 h bei 37 °C wurde das erhaltene Neoglycokonjugat ($\text{Araf}_2\text{Galp}_3$ -BSA) über Größenauschlusschromatographie (Sephadex G-25) gereinigt. Die Konjugation wurde anschließend über SDS-Page untersucht (Abbildung 26). Hierbei wurde die molekulare Masse von reinem BSA (Bahn 2) mit der des Neoglycokonjugates (Bahn 3) untersucht. Wie erwartet, wurde eine Gewichtszunahme für das Glycokonjugat beobachtet und es konnte weiterhin über eine PSA-Färbung das Konjugat (Bahn 3), aber nicht das reine BSA (Bahn 2) angefärbt werden. Die PSA-Färbung (Periodsäure-Schiff-Reaktions-Färbung) ist eine Färbemethode zum Anfärben von Kohlenhydraten in biologischen Systemen.^[335]

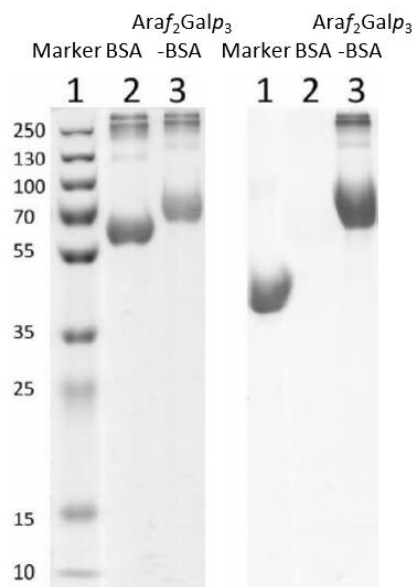


Abbildung 26: Analyse der erhaltenen Neoglycokonjugate über SDS-Page. Marker (Bahn 1), BSA (Bahn 2), mit dem Pentasaccharid konjugiertem BSA ($\text{Araf}_2\text{Galp}_3$, Bahn 3). Die Gele wurde entweder mit Coomassie-Blau (links) oder PAS (Periodsäure-Schiff-Reaktion-Färbung, rechts) angefärbt.

Nach erfolgreicher Darstellung des Neoglycokonjugates wurde dieses *in vivo* in einem Mausexperiment für allergisches Asthma untersucht. Die Mäuse wurden hierzu mit einer Injektionslösung von OVA als Modellallergen behandelt (Tag 1 und Tag 14). Anschließend wurden die Mäuse intranasal mit einer

Lösung des Neoglycokonjugates behandelt (Tag 1 bis Tag 30). Die allergische Reaktion der Mäuse wurde durch Begasung mittels eines OVA-Aerosols (Tag 28 und Tag 38) untersucht. Im Anschluss an diese Durchführung wurde die Ausprägung der allergischen Reaktion im Mausmodell *in vivo* und *ex vivo* untersucht (Abbildung 27). Hier lässt sich klar erkennen, dass das Neoglycokonjugat die allergische Entzündung der Atemwege verringert, da die Anzahl der Eosinophilen und der Lymphozyten deutlich reduziert ist (Abbildung 27, A). Gleichzeitig sieht man auch, dass die Produktion der IgE-Antikörper, die für die Auslösung von Allergien verantwortlich sind, ebenfalls deutlich reduziert sind.^[336] Die Ausschüttung der Interleukine 5 und 13 (IL-5 und IL-13) ist ebenfalls gegenüber den mit PBS behandelten Mäusen deutlich reduziert (Abbildung 27, C). IL-5 wird von T_H2-Zellen bzw. Mastzellen produziert und ist wichtig für die Stimulation von B-Zellen. IL-13 hingegen reguliert unter anderem die allergische Reaktion in verschiedenen Geweben. Folglich sind beide Interleukine ein guter Marker für die Ausprägung der allergischen Reaktion nach Stimulierung. Die Reduktion des Gehalts dieser Interleukine zeigt hier also einen protektiven Effekt durch die Behandlung mit dem Neoglycokonjugat an.

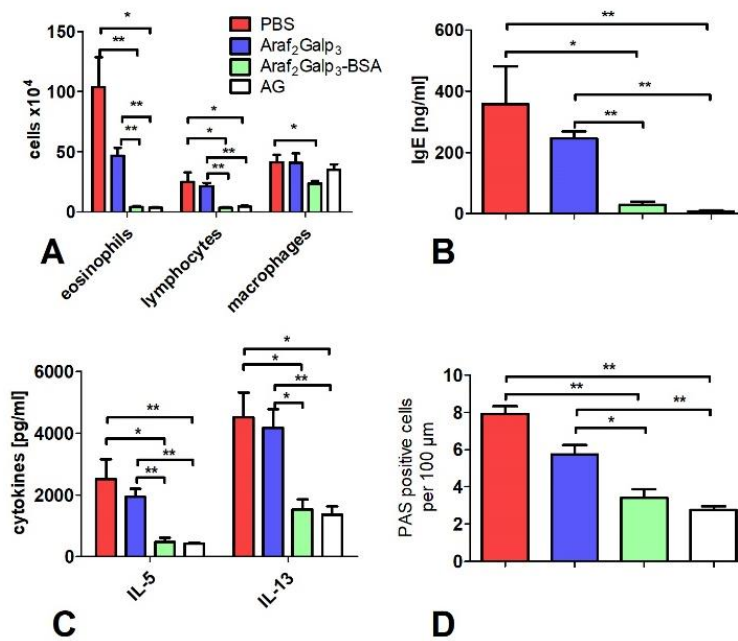


Abbildung 27: Untersuchung der Wirkung von Araf₂Galp₃-BSA zur Reduktion der allergischen Entzündung der Atemwege. **(A):** Anzahl der Zellen in der Flüssigkeit der Lungenbläschen, ausgezählt über Lichtmikroskopie **(B):** Der Gehalt an IgE wurde in der Flüssigkeit der Lungenbläschen gemessen **(C):** Produktion von IL-5 und IL-13 wurde im Überstand der Milzzellen nach Re-Stimulation mit OVA gemessen. **(D):** Bestimmung der Goblet-Zell-Metasplasie als Anzahl der Zellen pro 100 µm Membran. Einweg ANOVA wurde zur Statistik verwendet. * p < 0.05 und ** p < 0.01.¹⁶

Während der Untersuchung der Reduktion der allergischen Entzündung durch das Neoglycokonjugat, wurde eine Erhöhung des BSA-spezifischen IgG1 beobachtet, weshalb im Anschluss der Gehalt dieses IgG1 bestimmt wurde (Abbildung 28, A). Hierbei zeigte sich, dass der Gehalt von IgG1 nur für das Glycokonjugat des Pentasaccharides erhöht ist, aber nicht für PBS, BSA oder ein Kontrollaccharid

¹⁶ Diese Abbildung wurde aus dem Journal „Chemistry – A European Journal“ entnommen und durch „John Wiley and Sons“ zur Abbildung in dieser Arbeit lizenziert.

(Abbildung 27, weißer Balken, Penta- β -(1 \rightarrow 6)-verknüpfte Glucose). Interessanterweise zeigt der Titer des BSA-spezifischen IgG1 eine starke negative Korrelation mit der Anzahl der eosinophilen Granulozyten (Abbildung 27, B) sowie für das OVA spezifische IgE (Abbildung 27, C).

In der immunologischen Literatur ist bekannt, dass eine Modifikation des Fc-Teils der Antikörper mit Galactose immunregulatorische Eigenschaften besitzt.^[337-339] Deshalb wurde der Gehalt an Galactose dieser BSA-spezifischen IgG1-Antikörper bestimmt (Abbildung 27, D). Hier zeigte sich erneut ausschließlich für die Behandlung mit dem Pentasaccharid-Neoglycokonjugat (Araf₂Galp₃-BSA) eine Erhöhung der Galactosylierung des Antikörpers. Ein Teil des beobachteten Effektes

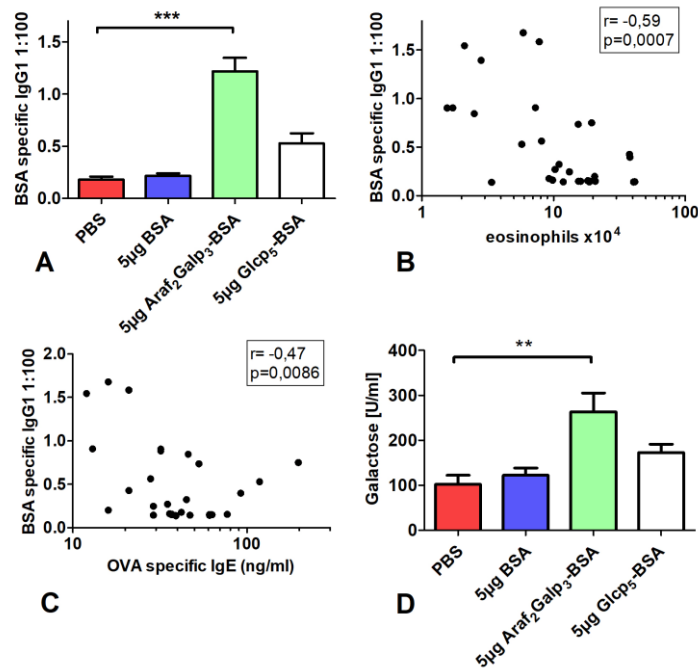


Abbildung 28: Araf₂Galp₃-BSA induziert die Produkt von BSA-spezifischem IgG1. **(A):** BSA-spezifisches IgG1 wurde über einen indirekten ELISA bestimmt. **(B):** Titer der Antikörper wurde zur Anzahl der eosinophilen Granulozyten korreliert. **(C)** sowie zur Konzentration von IgE. **(D):** Die Modifikation von Galactose des IgG wurde über einen Lektinbindungstest mit Hilfe des Galactose-spezifischen Erythrina crista-galli Lektins bestimmt. Einweg ANOVA wurde zur Statistik verwendet. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.¹⁷

Neben den bereits besprochenen immunregulatorischen Antikörpern, kann insbesondere auch die Ausschüttung von IL-10, welches als anti-entzündliches Zytokin wirkt, eine starke Regulierung bewirken. Es wurde deshalb die Ausschüttung von IL-10 durch regulatorische B-Zellen untersucht (Abbildung 29). Um die Wirkung von IL-10 besser zu verstehen, wurde ein Anti-IL-10-Antikörper, der den IL-10 Rezeptor blockiert, den Versuchen zugesetzt. Als Ergebnis zeigte sich, dass Mäuse die mit dem Glycokonjugat sowie mit dem Anti-IL-10-Antikörper behandelt wurde, eine stärkere inflammatorische Reaktion zeigten als Mäuse, die mit einem Kontrollantikörper behandelt wurden (blauer Balken). Die Behandlung ohne das Konjugat mit dem Anti-IL-10-Antikörper sowie dem Kontrollantikörper zeigte keinen Effekt (grüner und weißer Balken).

¹⁷ Diese Abbildung wurde aus dem Journal „Chemistry – A European Journal“ entnommen und durch „John Wiley and Sons“ zur Abbildung in dieser Arbeit lizenziert.

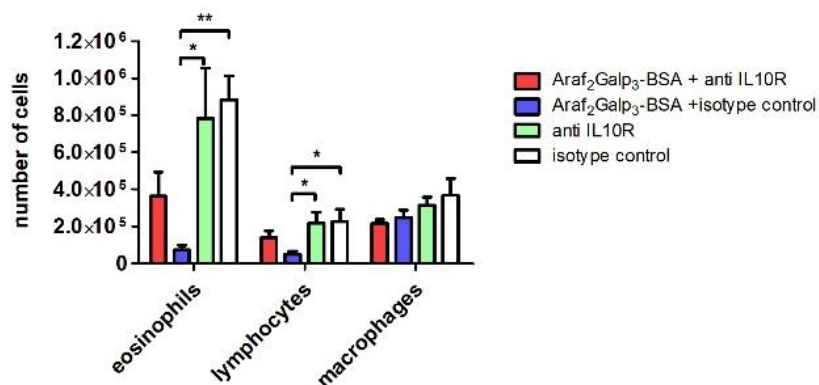


Abbildung 29: Inkduktion von IL-10 durch Araf₂Galp₃. Mäuse wurden mit einem Anti-IL-10-Antikörper oder einem Kontrollantikörper behandelt. Einweg ANOVA wurde zur Statistik verwendet, mit n=6 für jede Gruppe. * p < 0.05, ** p < 0.01 and *** p < 0.001.¹⁸

Abschließend lässt sich aus diesem Einblick in die biologischen Untersuchungen ableiten, dass das erhaltene Neoglycokonjugat (Araf₂Galp₃) vor allergischer Entzündung der Atemwege in einem Mausmodell in vergleichbarer Aktivität zum natürlichen Polysaccharid Arabinogalactan schützt. Es konnte eine Reduktion auf zellulärer Ebene durch den Rückgang der Immunzellpopulation in der Lunge gezeigt werden. Der Mechanismus dieses Effekts wurde auf die Sekretion von galactosilierten BSA-spezifischen Antikörpern sowie die Sekretion von IL-10 zurückgeführt. Diese Experimente sind der erste Beweis für eine erfolgreiche Vereinfachung des komplexen Polysaccharides Arabinogalactan auf eine einzelne Teilstruktur, bei der biologische Aktivität aber erhalten bleibt.

Im Rahmen der weiteren Kooperation dieses Forschungsprojektes würde es sich anbieten weitere Saccharid-Strukturen in dem etablierten Mausmodell zu untersuchen und somit ein noch besseres Verständnis zur Struktur-Wirkungsbeziehung des natürlichen Pentasaccharides zu erhalten.

¹⁸ Diese Abbildung wurde aus dem Journal „Chemistry – A European Journal“ entnommen und durch „John Wiley and Sons“ zur Abbildung in dieser Arbeit lizenziert.

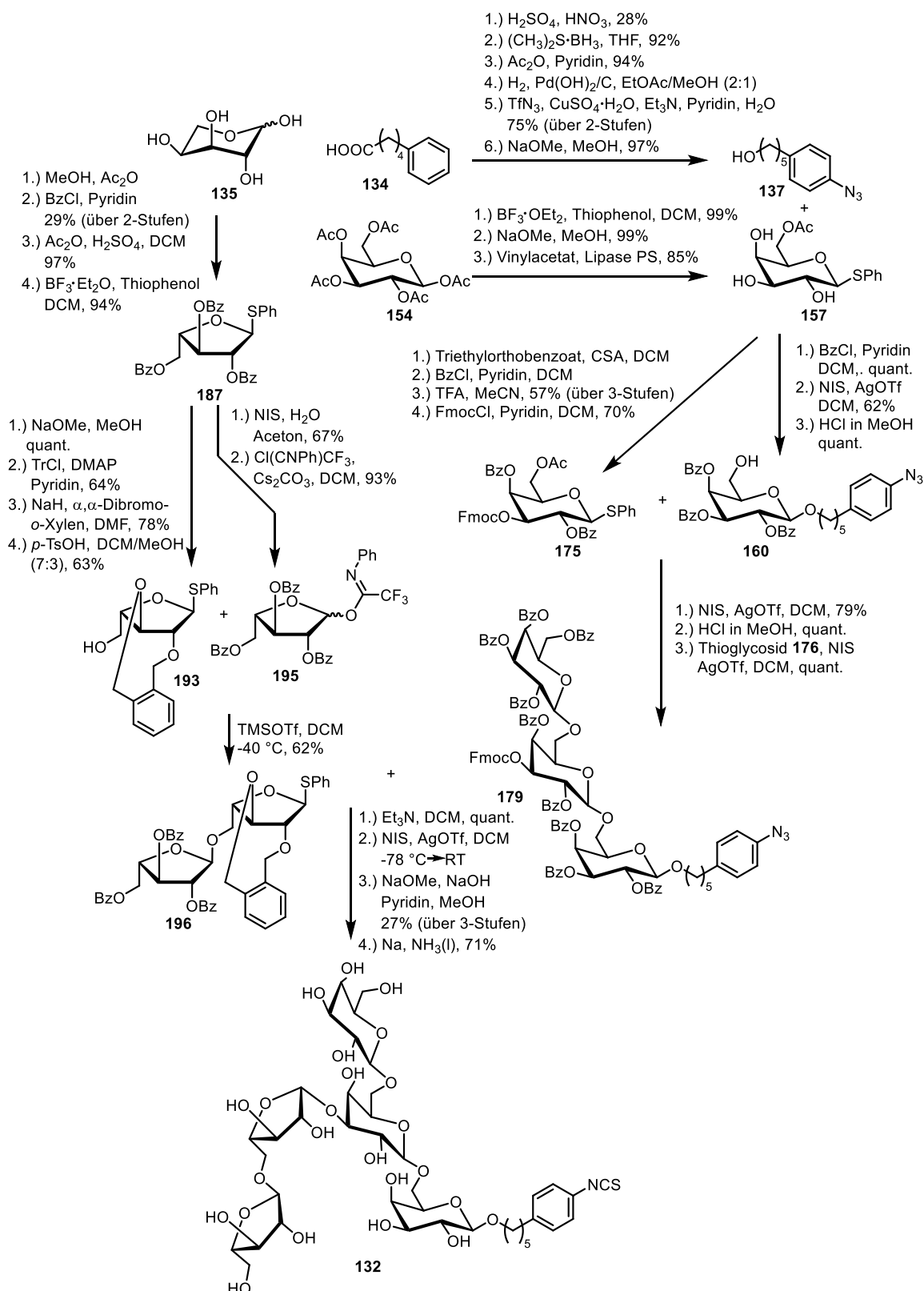
3.2.8. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde eine Totalsynthese für eine Teilstruktur des natürlichen Polysaccharides Arabinogalactan entwickelt. Dieses Projekt war Teil einer Forschungskooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED], der Arbeitsgruppe von [REDACTED], der Arbeitsgruppe von [REDACTED] sowie des SFB 1066 im Teilprojekt A2.

Das natürliche Polysaccharid Arabinogalactan kommt in der Natur in allen höheren Pflanzen sowie in Bakterien vor. Während sich in der Literatur die Hinweise auf immunologische Aktivität dieser Struktur verdichten, ist die Struktur-Wirkungs-Beziehung zwischen dem komplexen Aufbau des Polysaccharides noch weitestgehend ungeklärt. In diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass eine einzelne Teilstruktur des natürlichen Polysaccharides über Totalsynthese zugänglich ist und die biologische Aktivität trotz großer Vereinfachung in einem Mausmodell für allergisches Asthma beibehält.

Im ersten Teil des Kapitels wurde eine Totalsynthese für die Pentasaccharid-Teilstruktur entwickelt. Analog zu Vorarbeiten im Rahmen der Forschungskooperation mit [REDACTED] wurde zunächst über sechs Stufen ein geeigneter Linker mit einer Gesamtausbeute von 18% synthetisiert (Schema 54). Im Anschluss konnte die Trigalactose-Einheit in neun linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 41% erhalten werden. Schlüsselschritte waren hierbei die enzymatische, regioselektive Blockierung der 6-Position mit einem Acetylrest, der im weiteren Verlauf selektiv in Gegenwart der Benzoylgruppen durch methanolische HCl deblockiert werden konnte. Ein weiterer Schlüsselschritt war die regioselektive Öffnung des Hemioorthoesters zwischen der 3- und 4-Position, die ausschließlich den axialen Ester als Produkt lieferte. Für diese interessante Reaktion wurde im Laufe des Kapitels auch mechanistische Überlegungen diskutiert.

Die Synthese der Arabinose-Seitenkette erfolgte in acht linearen Stufen mit einer Ausbeute von 5%. Hierbei wurde eine rigide 2,3-*O*-Xylyl-Schutzgruppe genutzt, um später eine *cis*-Glycosylierung für die β -(1 \rightarrow 3)-*O*-glycosidische Bindung an die Trigalactose zu ermöglichen. Abschließend wurden beide Einheiten, das Galctose-Rückgrat und die Arabinose-Seitenketten, miteinander verknüpft. Nach globaler Deblockierung, für die sich die Birch-Reduktion als Methode der Wahl erwies sowie Einführung des reaktiven Isothiocyanates durch Reaktion mit Thiophosgen, wurde das Pentasaccharid in abschließenden fünf Stufen mit 19% Ausbeute erhalten. Insgesamt wurden in diesem Projekt 30 Stufen zur Darstellung des Pentasaccharides durchgeführt.



Schema 54: Zusammenfassende Syntheseübersicht zur Darstellung des Pentasaccharides **132** über insgesamt 30 Synthesestufen.

Anschließend wurde die biologische Aktivität des Pentasaccharides *in vivo* in einem Mausmodell für allergisches Asthma untersucht. Das Pentasaccharid wurde dafür über das reaktive Isothiocyanat mit Albumin als Trägerprotein konjugiert und anschließend zur Behandlung der Mäuse, die mit OVA als

Modelallergen sensibilisiert wurden, intranasal appliziert. Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass das Pentasaccharid protektiv wirkt und die allgemeine Entzündung der Atemwege reduziert. Mechanistisch konnten in diesen Experimenten die Sekretion von BSA-spezifischen IgG1 Antikörpern, die im Fc-Teil hoch mit Galactose funktionalisiert waren, sowie die Sekretion von IL-10 durch regulatorische B-Zellen als Ursache dieser Wirkung identifiziert werden.

Dieses Projekt stellt somit das erste in der Literatur bekannte Beispiel für eine Vereinfachung des komplexen Polysaccharides Arabinogalactan auf eine Teilstruktur dar, welche die nützliche biologische Aktivität des Pentasaccharides beibehält. Im Rahmen weiterer Forschungsarbeiten könnten weitere Teilstrukturen sowie modifizierte Strukturen des Pentasaccharides untersucht werden.

Weiterhin sollen die in diesem Kapitel erworbenen Kenntnisse zur Darstellung der immunmodulatorischen Arabinofuranosen sowie die nützliche Anbindung der Kohlenhydrate über die Isothiocyanat-Methode in das Teilprojekt A2 des SFB 1066 transferiert werden, so dass dieses Wissen auch auf andere Problemstellungen innerhalb des SFBs angewandt werden kann.

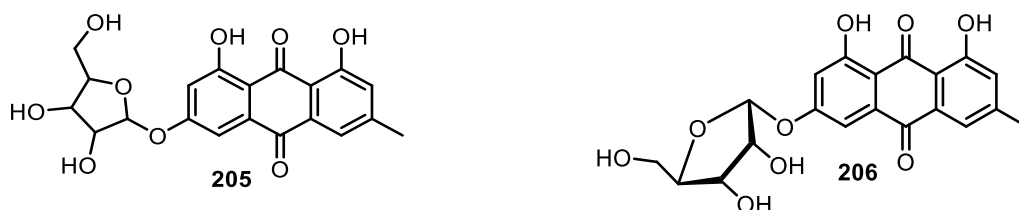
3.3. Totalsynthese eines Emodin-Glycosides

3.3.1. Einleitung

In diesem Kapitel werden die Arbeiten beschrieben einen totalsynthetischen Zugang zu einem Emodin-Glycosid zu entwickeln, welcher als Naturstoff im Rahmen einer Forschungs Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] aus einem Pilz isoliert wurde. Emodin (6-Methyl-1,3,8-trihydroxyanthrachinon) ist ein literaturbekannter Naturstoff, der aus der Faulbaumrinde aber auch aus diversen Mikroorganismen isoliert werden kann, biologisch aktiv ist und unter anderem als Laxans, Antibiotikum sowie als Entzündungshemmer eingesetzt wird.^[340] In der Natur existieren verschiedene Glycoside des Emodins, die teilweise bereits totalsynthetisch dargestellt wurden und auch auf biologische Aktivität untersucht wurden.^[341]

Die Arbeitsgruppe [REDACTED] beschäftigt sich mit der Identifizierung und Isolierung von biologisch aktiven Naturstoffen aus Pilzen. Im Rahmen dieser Forschung wurde aus dem Schimmelpilz *Eurotium Herbariorum* ein neuer Naturstoff isoliert, der stark antiinflammatorische Eigenschaften zeigte. Der Schimmelpilz wurde in der Arbeitsgruppe [REDACTED] kultiviert und die Kultur anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Dieser rohe Extrakt wurde danach über Säulenchromatographie, Umkehrphasen-Säulenchromatographie sowie am Ende über präparative HPLC gereinigt. Als Produkt wurde ein gelb-brauner Feststoff mit unbekannter Struktur erhalten.

Die Struktur des neuen Naturstoffes wurde anschließend im Arbeitskreis [REDACTED] über NMR-Spektroskopie untersucht und dabei ein hydroxyliertes Anthrachinon-Gerüst als Grundkörper der Struktur **205** identifiziert, welches in 3-Position mit einer Pentose substituiert ist (Abbildung 30, oben links). Das Anthrachinon-Gerüst konnte als der Naturstoff Emodin identifiziert werden.^[342] Die verknüpfte Pentose konnte über NMR-Spektroskopie allerdings nicht sicher in ihrer relativen Konfiguration aufgeklärt werden.



	α -D-Ara	α -D-Lyx	α -D-Rib	α -D-Xyl	β -D-Ara	β -D-Lyx	β -D-Rib	β -D-Xyl
sDP4+ (H data)	10,78%	0,01%	76,36%	1,14%	6,48%	0,03%	4,05%	1,16%
sDP4+ (C data)	0,00%	0,20%	96,78%	0,00%	0,01%	3,01%	0,00%	0,00%
sDP4+ (all data)	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
uDP4+ (H data)	87,43%	0,01%	4,61%	3,06%	4,21%	0,05%	0,54%	0,08%
uDP4+ (C data)	0,00%	0,17%	97,58%	0,00%	0,02%	2,23%	0,00%	0,00%
uDP4+ (all data)	0,00%	0,00%	99,96%	0,00%	0,01%	0,03%	0,00%	0,00%
DP4+ (H data)	71,01%	0,00%	26,50%	0,26%	2,06%	0,00%	0,16%	0,01%
DP4+ (C data)	0,00%	0,00%	99,93%	0,00%	0,00%	0,07%	0,00%	0,00%
DP4+ (all data)	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Abbildung 30: Über NMR-Spektroskopie in der Arbeitsgruppe [REDACTED] aufgeklärte Struktur des Emodin-Glycosides (oben, links). Quantenmechanische Rechnungen für die chemischen Verschiebungen für vier verschiedene α - und β -

verknüpfte Pentosen sowie prozentualer Abgleich mit den experimentell erhaltenen Verschiebungen (unten). Mögliche Struktur des Emodin-Glycosides als Ergebnis der quantenmechanischen Rechnungen (oben, rechts).

Deshalb wurden in der Arbeitsgruppe [REDACTED] durch [REDACTED] während seiner Dissertation quantenmechanische Berechnungen der chemischen Verschiebungen im NMR für verschiedene Pentosen (Arabinose, Lyxose, Ribose, Xylose jeweils α - und β -verknüpft an das Emodin) nach einer Vorschrift von Sarotti und Mitarbeitern durchgeführt und mit den experimentell erhaltenen Verschiebungen des Emodin-Glycosides verglichen.^[343] Die Ergebnisse sind in Abbildung 30 (unten) gezeigt. Aus diesen Berechnungen wurde klar ersichtlich, dass nur eine mögliche Pentose, nämlich α -verknüpfte Ribose, zu den experimentell bestimmten NMR Shifts passen kann. Die mögliche Struktur des Emodin-Glycosides **206** ist in Abbildung 30 (oben, rechts) gezeigt.

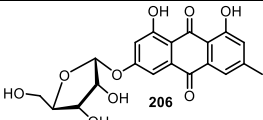
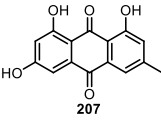
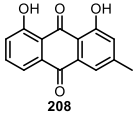
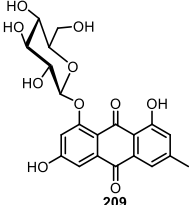
Die Arbeitsgruppe [REDACTED] untersuchte das isolierte, neue Emodin-Glycosid im Anschluss auf dessen biologische Aktivität in mehreren Assays. Hierbei zeigte sich der Naturstoff als erstaunlich aktiv (Tabelle 6). Verschiedene STAT vermittelte Signaltransduktionswege mit Aktivitäten im nanomolaren Bereich konnten durch den Naturstoff inhibiert werden (Eintrag 1–4). Auch TNF α (Tumornekrosefaktor alpha) sowie NF κ B (engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) induzierte Signalwege konnten inhibiert werden (Eintrag 5–6).

Tabelle 6: Versuche zur Untersuchung der biologischen Wirkung des Emodin-Glycosides auf verschiedene Signaltransduktionswege an humanen Bronchialzellen (BEAS-2B).

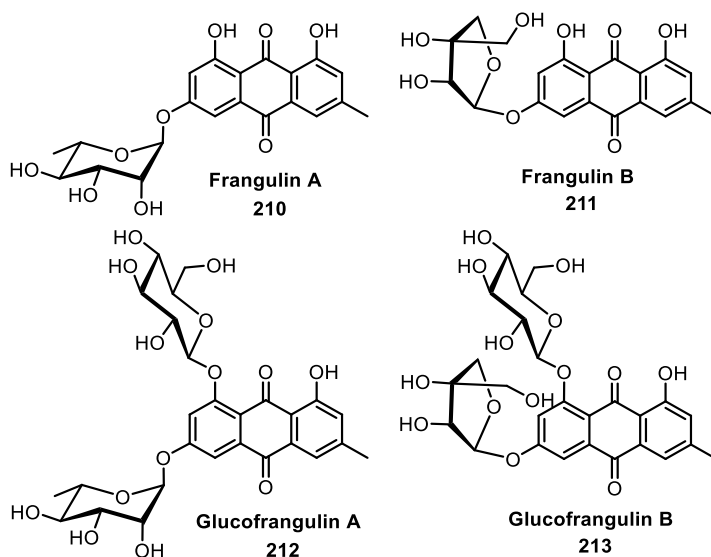
Eintrag	Inhibition	IC ₅₀ [nm]
1	IL-4 induziertes STAT6 Signal	43.6
2	IL-13 induziertes STAT6 Signal	34.7
3	IL-6 induziertes STAT3 Signal	112
4	IFN- γ induziertes STAT1 Signal	198
5	TNF α induziertes NF κ B Signal	205
6	TNF α induziertes IL-8pro Signal	74

Diese hohe biologische Aktivität des Emodin-Glycosides war zunächst nicht erwartet worden, da verwandte Emodin-Glycoside zwar auch biologisch aktiv sind, deren Aktivität aber üblicherweise nicht im nanomolaren Bereich liegt.^[344] Dieser Naturstoff wird insbesondere dadurch weiter attraktiv, wenn man die Aktivität mit artverwandten Strukturen vergleicht (Tabelle 7). Für diesen Vergleich wurde die Inhibition des IL-4 induzierten STAT6-Signals durch den Naturstoff mit reinem Emodin (Eintrag 2) sowie Chrysophanol (Eintrag 3) verglichen. Beide Strukturen zeigten keine Aktivität, was dafürspricht, dass die Glycosylierung für die Aktivität notwendig ist. Interessant ist aber weiterhin, dass das Emodin-1-O-glucopyranosid ebenfalls keine Aktivität zeigt (Eintrag 4), obwohl an dieser Stelle bemerkt werden muss, dass natürlich beide Verbindungen wegen der unterschiedlichen Stelle der Glycosylierung sowie des unterschiedlichen Kohlenhydrates nur begrenzt vergleichbar sind. Diese ersten Versuche deuten aber dennoch darauf hin, dass der neu isolierte Naturstoff mit seiner Struktur spezifisch wirkt und es kein unspezifischer Glycosylierungseffekt am Emodin ist, der die Aktivität bewirkt.

Tabelle 7: Versuche zur Untersuchung der biologischen Wirkung des Emodin-Glycosides auf STAT6 vermittelte Signaltransduktion an humanen Bronchialzellen (BEAS-2B) im Vergleich zu artverwandeten Strukturen.

Eintrag	Struktur	IL-4 induziertes STAT6 Signal
1		IC ₅₀ = 43.6 nM
2		Keine Aktivität
3		Keine Aktivität
4		Keine Aktivität

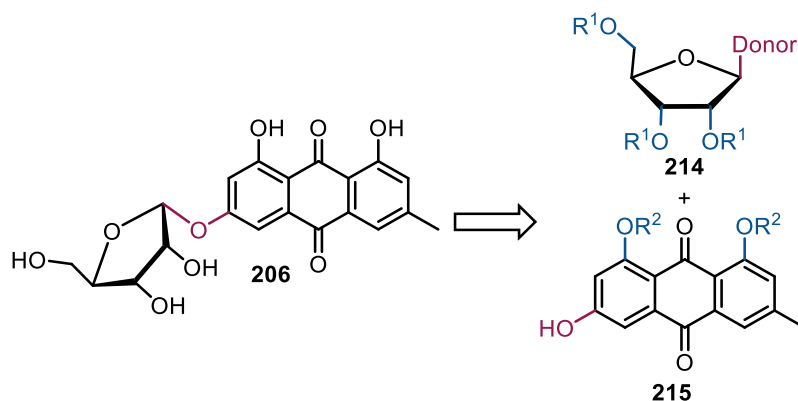
Schaut man in Literatur, stellt man schnell fest, dass der von der Arbeitsgruppe [REDACTED] isolierte, neue Naturstoff zu einer ganzen Klasse an Emodin-Glycosiden gehört. Es sind artverwandte Emodin-Glycoside, wie Frangulin A und B sowie Glucofrangulin A und B in der Literatur beschrieben. Die Strukturen dieser Glycoside sind in Abbildung 31 gezeigt. Emodin und dessen Glycoside werden auch in der traditionellen chinesischen Medizin als Heilmittel eingesetzt.^[344] Interessant ist, dass in der Literatur bereits gezeigt wurde, dass die Glycosylierung des Emodines, beispielsweise durch L-Rhamnose, wie es im Naturstoff Frangulin A der Fall ist, eine gesteigerte antitumorale Aktivität im Vergleich zum nicht glycosylierten Emodin zeigt.^[345, 346] Diese Tatsache unterstreicht ebenfalls die gesteigerte Aktivität des hier vorgestellten Emodin-Glycosides **206** gegenüber nicht funktionalisiertem Emodin.

**Abbildung 31:** Verschiedene Naturstoffe, die zur Klasse der Emodin-Glycoside gehören.^[340]

3.3.2. Zielsetzung

Ziel dieses Projektes war es im Rahmen einer Forschungsk Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. [REDACTED] an der TU Kaiserslautern eine chemische Synthese für ein neues Emodin-Glycosid zu entwickeln, welches zuvor von der Arbeitsgruppe [REDACTED] aus einem Schimmelpilz (*Eurotium Herbariourm*) isoliert wurde. Durch Strukturaufklärung und quantenmechanische Berechnungen im Arbeitskreis [REDACTED] konnte der Naturstoff als ein Emodin-Grundgerüst identifiziert werden, welches mit einer α -konfigurierten Ribose substituiert ist (Schema 55, links).

Ziel dieses Kapitels war es deshalb eine Totalsynthese für dieses Emodin-Glycosid **206** zu erarbeiten und die synthetische Struktur mit dem isolierten Naturstoff zu vergleichen. Dadurch sollte die Vorhersage der quantenmechanischen Berechnungen überprüft werden. Das von der Arbeitsgruppe [REDACTED] isolierte Emodin-Glycosid **206** entpuppte sich als potenter antiinflammatorischer Wirkstoff. Da die Isolierung des Naturstoffes aus Schimmelpilzen für weitere experimentelle Untersuchungen und medizinische Zwecke nicht hinreichend effizient verläuft, bietet ein totalsynthetischer Zugang hierzu eine Lösung auch größere Mengen an Substanz darzustellen.



Schema 55: Retrosynthetische Übersicht zur Darstellung des Emodin-Glycosides **206** aus geeigneten Ribose- **214** und Emodin-Bausteinen **215**.

Retrosynthetisch ergibt sich das gewünschte Emodin-Glycosid **206** leicht aus einem geeigneten Ribose Glycosyldonor **214**, der mit zwei „armed“-Schutzgruppen versehen ist und somit eine *cis*-Glycosylierung zur Ausbildung einer α -konfigurierten-*O*-glycosidischen Bindung ermöglicht. Obwohl die drei Hydroxygruppen am Emodin nicht gleichermaßen nukleophil sind, da für die beiden in β -Position zum Keton stehenden Hydroxygruppen (in 1- und 8-Position) durch die ausgebildete Wasserstoffbrücke eine niedrigere Reaktivität erwartet werden würde, könnte der Glycosyldonor **214** auch direkt mit dem Emodin umgesetzt werden. Um Problematiken unzureichender Regioselektivität zu vermeiden, ist es allerdings sinnvoll auch ein blockiertes Emodin **215** einzusetzen, welches mit je zwei Schutzgruppen an den entsprechenden Hydroxyfunktionen geschützt wird. Emodin ist als Naturstoff kommerziell erhältlich und wurde deshalb in diesem Kapitel nicht synthetisch dargestellt. In der Literatur sind Synthesen des Emodins aber auch beschrieben und totalsynthetische Zugänge deshalb möglich.^[347, 348]

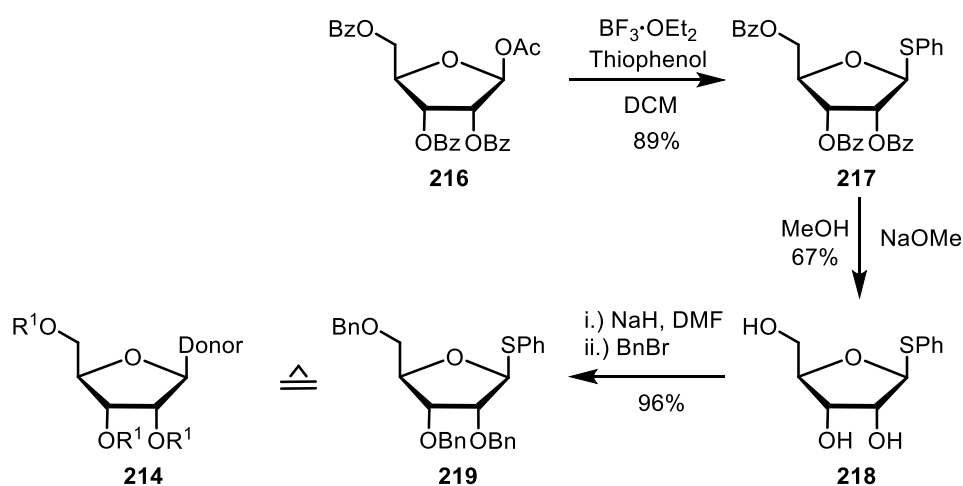
Die Arbeiten in diesem Kapitel erfolgten in Zusammenarbeit mit [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit. Die Beiträge anderer Personen sind an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

3.3.3. Synthese der Ribose-Glycosyldonoren

In diesem Abschnitt werden die Arbeiten beschrieben geeignete Ribose Glycosyldonoren zu synthetisieren, die im Laufe des Kapitels mit Emodin als Glycosylakzeptor umgesetzt werden.

Wie auch schon in den Kapiteln zuvor sollte zunächst ein Thioglycosid als Glycosyldonor dargestellt werden. Der Grund für die Auswahl des Thioglycosides als Donor war zunächst, dass sich Thioglycoside im Rahmen der vorherigen Arbeiten als stabile und zuverlässige Glycosyldonoren erwiesen hatten. In einem ersten Schritt sollte deshalb zunächst ein benzylblockiertes Ribose Thioglycosid **219** dargestellt werden.

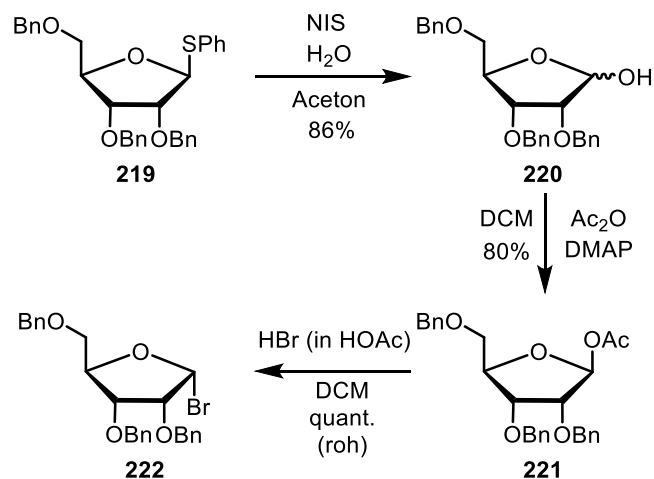
Die Synthese startete mit kommerziell verfügbarer blockierter Ribose **216**, die in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Thiophenol zum Thioglycosid **217** umgesetzt wurde (Schema 56). Das Produkt konnte in 89% Ausbeute erhalten werden. Anschließend wurden die Schutzgruppen unter Zemplén Bedingungen entfernt und die deblockierte Ribose **218** in 67% Ausbeute erhalten. Die Einführung der gewünschten Benzylschutzgruppen erfolgte durch Deprotonierung mit Natriumhydrid in DMF und anschließende Zugabe von Benzylbromid, so dass das gewünschte Produkt **219** über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 57% erhalten wurde.



Schema 56: Darstellung des Ribose Thioglycosides **219** über drei Stufen ausgehend von blockierter Ribose **216** mit einer Gesamtausbeute von 57%.

Zur Darstellung des Emodin-Glycosides **206** ist eine *cis*-Glycosylierung der Ribose an das Emodin-Gerüst nötig. Für diese Reaktion sind verschiedene Varianten in der Literatur bekannt, die unterschiedliche Glycosyldonoren neben dem bereits dargestellten Thioglycosid benötigen. Es wurde deshalb auch ein mit Benzylschutzgruppen blockiertes Glycosylbromid **222** dargestellt (Schema 57). Dazu wurde das Thioglycosid **219** in Gegenwart von NIS und Wasser zunächst zum Hemiacetal **220** in 86% Ausbeute gespalten. Die freie Hydroxygruppe wurde anschließend durch Zusatz von

Essigsäureanhydrid und DMAP in DCM zu Ribose **221** acetyliert und somit in 80% Ausbeute erhalten. Im letzten Schritt sollte die Acetylgruppe in **221** durch ein Bromid ersetzt werden. Dazu wurde Ribose **221** mit HBr in Essigsäure umgesetzt. Das Glycosylbromid **222** erwies sich bereits bei Raumtemperatur als äußerst reaktiv und konnte deshalb nicht gelagert oder isoliert werden. Es wurde deshalb in den Versuchen, die in Abschnitt 3.3.5 beschrieben werden, direkt eingesetzt.



Schema 57: Darstellung des Ribose Glycosylbromides **222** über drei Stufen ausgehend von Thioglycosid **219**.¹⁹

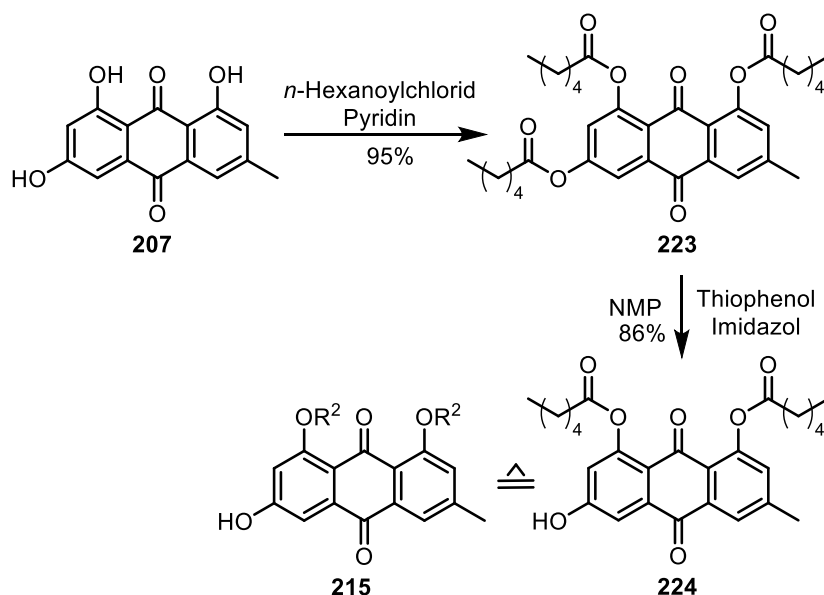
3.3.4. Synthese des blockierten Emodins

Wie bereits in der Zielsetzung in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, lässt sich das gewünschte Emodin-Glycosid **206** prinzipiell durch direkte Glycosylierung eines Glycosyldonors an Emodin darstellen, da die Hydroxygruppe in 3-Position gegenüber den Hydroxygruppen in 1- und 8-Position, die in eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Keton eingebunden sind, reaktiver sein sollte. Zusätzlich steht die Hydroxygruppe in 3-Position *para* zum elektronenziehenden Keton und sollte deshalb am azidesten bzw. reaktivsten sein. Um dennoch in Glycosylierungsreaktionen die Problematik von möglichen Regioisomeren zu umgehen, sollte ein geeignet blockiertes Emodin **215** dargestellt werden.

In der Literatur gibt es dazu einen Bericht von Li und Mitarbeitern, die genau dieses Problem untersuchten.^[349] In dieser Veröffentlichung wurde Emodin mit Fettsäuren global blockiert und anschließend selektiv in 3-Position deblockiert. Li und Mitarbeiter beschrieben, dass zwar prinzipiell auch Acetylschutzgruppen zur Blockierung möglich wären, Fettsäuren aber die Löslichkeit des Emodins in organischen Lösungsmitteln deutlich verbessern würden.^[349] An dieser Stelle soll kurz bemerkt werden, dass sich Emodin in allen Versuchen dieses Kapitels, sowohl in blockierter als auch in freier Form durch schlechte Löslichkeit auszeichnete. Es wurde deshalb der Ansatz von Li und Mitarbeitern übernommen und zunächst das Emodin blockiert (Schema 58). Hierzu wurde Emodin (**207**) mit Hexanoylchlorid in Pyridin umgesetzt und so dreifach blockiert. Das entsprechende Produkt **223** konnte in 95% Ausbeute erhalten werden. Im Anschluss daran musste die 3-Position selektiv

¹⁹ [REDACTED] hat während ihrer Bachelorarbeit an der Synthese des Glycosylbromides **265** mitgewirkt.

deblockiert werden. Yu und Mitarbeitern beschrieben in einer Veröffentlichung, dass sich die 7-*O*-Acylgruppe in Flavonen durch Thiophenol, Imidazol und NMP selektiv deblockieren lässt.^[350] Dieser Ansatz wurde auch von Li und Mitarbeitern übernommen und deren Vorschrift hier adaptiert. Dazu wurde Emodin **223** mit Thiophenol und Imidazol in NMP umgesetzt und somit in 86% Ausbeute das regioselektiv deblockierte Produkt **224** erhalten.^[349]



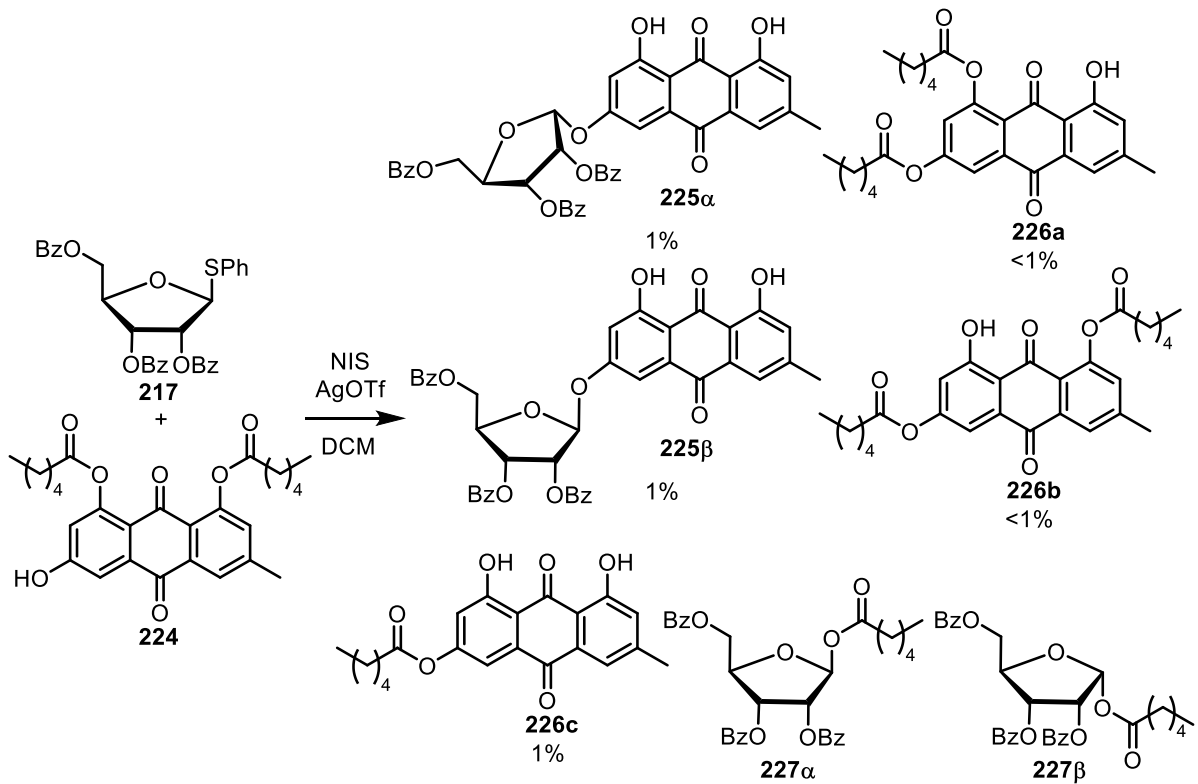
Schema 58: Darstellung des in 3-Position deblockierten Emodins **224** über zwei Stufen nach Vorarbeiten von Li und Mitarbeitern.^[349]

3.3.5. Versuche zur Glycosylierung am Emodin

Nach erfolgreicher Darstellung der Glycosyldonoren und -akzeptoren sollte eine Glycosylierung in 3-Position des Emodins versucht werden.

In einem ersten Ansatz sollte deshalb das benzoylblockierte Thioglycosid **217** unter den in Kapitel 3.2 bewährten Bedingungen mit NIS und AgOTf in DCM umgesetzt werden (Schema 59). Aus dieser Reaktion wurde zunächst erwartet, dass sich hauptsächlich das β -konfigurierte Produkt bilden würde. Tatsächlich wurde jedoch bei Analyse der Reaktionsmischung über Dünnschichtchromatographie eine Vielzahl an Produkten beobachtet, von denen einige anschließend über präparative HPLC gereinigt und anschließend analysiert werden konnten. Das gewünschte Produkt **225 β** konnte lediglich in einer Ausbeute von 1% isoliert werden. Gleichmaßen konnte auch das α -konfigurierte Produkt **225 α** mit einer Ausbeute von 1% isoliert werden. Dieses Produkt war zunächst nicht erwartet worden, da der Nachbargruppeneffekt eine β -Konfiguration stark bevorzugt. Interessant ist, dass in beiden Produkten eine vollständige Deblockierung der Fettsäuren auf den OH-Gruppen in 1- und 8-Position beobachtet wurde, ein blockiertes Produkt konnte aus diesem Ansatz nicht isoliert werden. Daneben konnten aber verschiedene Umesterungsprodukte des Emodins (**226a**, **226b** und **226c**) beobachtet werden, die ebenfalls darauf hindeuten, dass die Acylschutzgruppen unter diesen Reaktionsbedingungen nicht

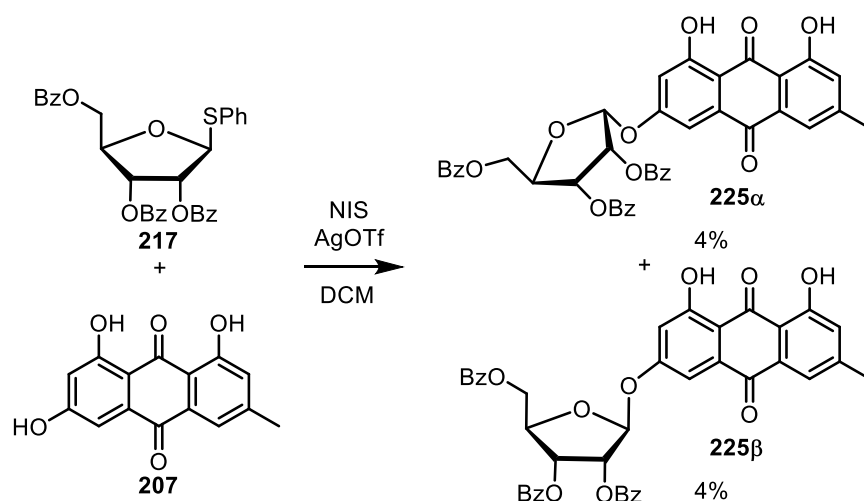
stabil sind. Abschließend konnten auch mit der Fettsäure acylierte Ribosen, jeweils in α - (**227 α**) und β -Konfiguration (**227 β**) isoliert werden, was ebenfalls darauf hindeutet, dass im Verlauf der Reaktion zur Abspaltung der Fettsäureketten des blockierten Emodins **224** kommt.



Schema 59: Initialer Versuch zur Glycosylierung am blockierten Emodin **224** mittels des Glycosyldonors **217**.²⁰

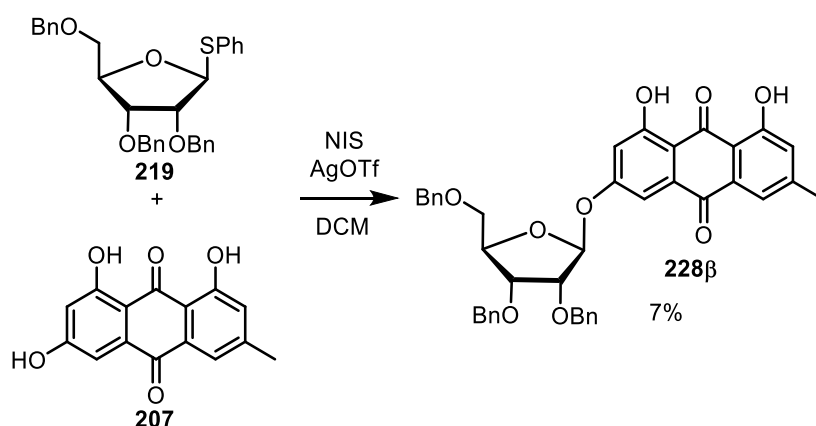
Nach dem Ergebnis dieser ersten Glycosylierung, wurde versucht das benzoylblockierte Thioglycosid direkt mit dem Emodin (**207**) als Glycosylakzeptor umzusetzen (Schema 60). Dieser Ansatz brachte im Vergleich zum vorherigen eine leichte Verbesserung, so dass beide Anomere des Produktes in jeweils 4% Ausbeute isoliert werden konnten. Erstaunlich ist aus diesem Ansatz dennoch, dass der Nachbargruppeneffekt der Ribose hier scheinbar keinen starken Einfluss zu haben scheint, da das Verhältnis beider Produkte genau gleich ist.

²⁰ [REDACTED] hat während ihrer Bachelorarbeit an den Versuchen zur Glycosylierung des Emodins mitgewirkt.



Schema 60: Glycosylierung des Thioglycosides **217** direkt an Emodin (**207**) ohne Fettsäureschutzgruppen.

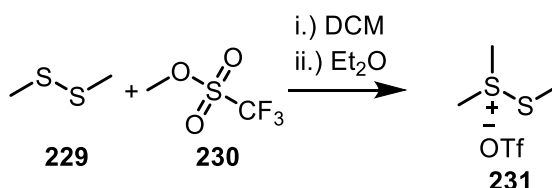
Im nächsten Schritt wurde deshalb versucht das benzoyl-blockierte Thioglycosid **219** mit Emodin (**207**) umzusetzen (Schema 61). Bei diesem Ansatz wurden erneut zahlreiche Nebenprodukte beobachtet, die aber nicht näher charakterisiert wurden. Das β -konfigurierte Produkt konnte in diesem Ansatz in 7% Ausbeute erhalten werden. Das gewünschte α -konfigurierte Produkt konnte aus diesem Ansatz nicht isoliert werden.



Schema 61: Glycosylierung des benzyl-blockierten Thioglycosides **219** direkt an Emodin (**207**) ohne Fettsäureschutzgruppen.

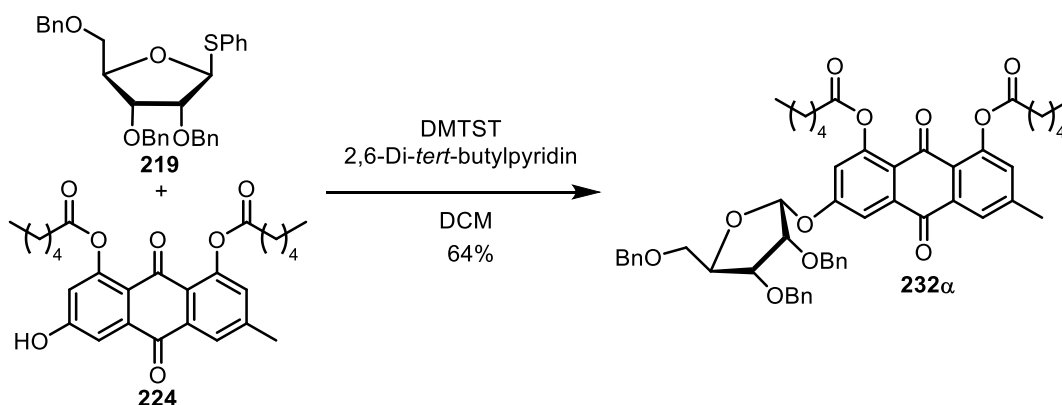
An dieser Stelle war klar, dass die bisher verwendete Glycosylierung mit NIS und AgOTf als Promotoren in diesem Fall zu keinem Erfolg führen würde. Es wurde deshalb ein alternativer Weg verfolgt. Demchenko und Mitarbeiter berichteten von besonders hohen Ausbeuten für die Glycosylierung von Pyranosen in α -Konfiguration an Glycosylakzeptoren mittels Dimethyl(methylthio)sulfonium-trifluormethansulfonat (DMTST) als Promotor.^[351] Der Promotor DMTST wurde deshalb zunächst nach einer Vorschrift von *Ravenscroft et al.* hergestellt (Schema 62).^[352] Dazu wurde Dimehtyldisulfid (**229**) mit Trifluormethansulfonsäuremethylester (**230**) in DCM umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz kann das gewünschte Produkt, DMTST (**231**), durch Zugabe von Ether ausgefällt und abgesaugt werden. DMTST ist an der Luft bei Raumtemperatur nicht stabil und sollte deshalb laut Literatur direkt verwendet werden. Während dieser Dissertation zeigte sich aber, dass eine längere Lagerung unter

Stickstoffatmosphäre unter Kühlung, z.B. in der Glovebox, möglich ist und das Produkt dabei keine Zersetzung zeigt.



Schema 62: Darstellung von DMTST aus Dimethyldisulfid und Trifluormethansulfonsäuremethylester.^[352]

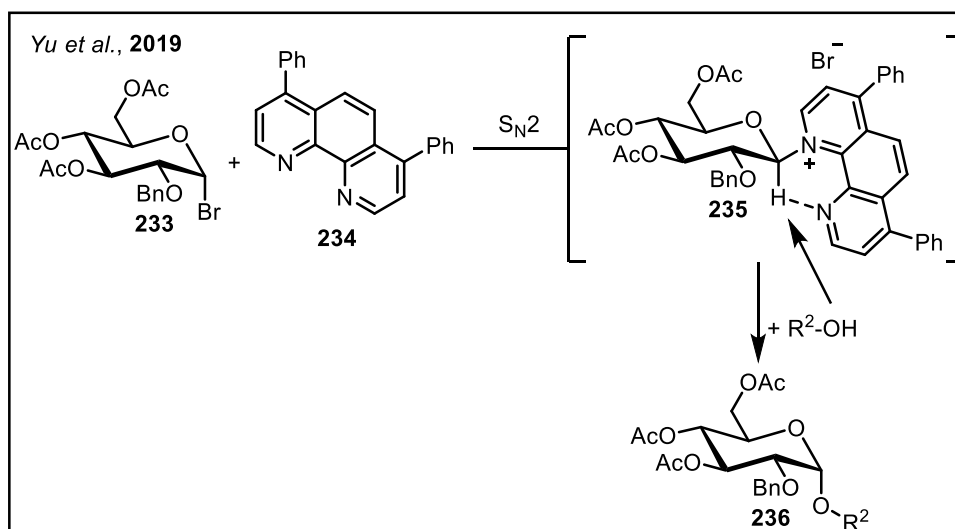
Im Anschluss an die Darstellung von DMTST wurde versucht dieses als Promotor in Glycosylierungsreaktionen einzusetzen. Erste Versuche bei -60 °C nach Literaturvorschrift,^[351] oder bei Raumtemperatur, zeigten das gewünschte Produkt im NMR nur in Spuren. Eine Glycosylierung mit DMTST in Gegenwart von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin führte aber schließlich zum Erfolg (Schema 63). In dieser Reaktion wurde das Thioglycosid **219** mit blockiertem Emodin **224** mit DMTST und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in DCM umgesetzt und das gewünschte α -konfigurierte Produkt **232 α** in 64% Ausbeute erhalten.



Schema 63: Glycosylierung mit dem benzyl-blockierten Ribose Thioglycosid **219** und dem blockierten Emodin **224** mit DMTST als Promotor.²¹

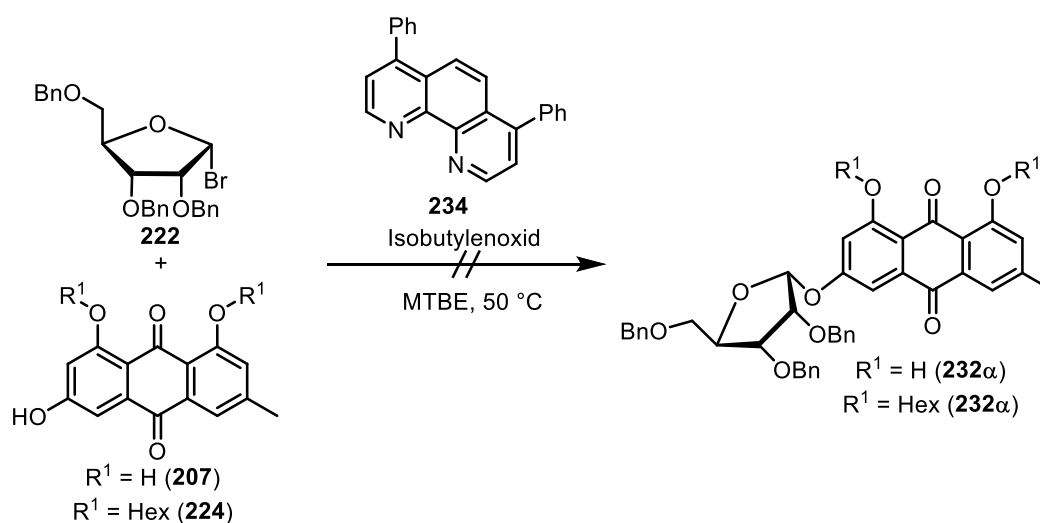
Neben der Verwendung von DMTST als Promotor für Glycosylierungen, gibt es in der Literatur noch weitere Berichte zur *cis*-Glycosylierung. Ein Beispiel ist die Methode von Yu und Mitarbeiter, die kurz vorgestellt werden soll (Schema 64).^[353] Die Glycosylierung verläuft ausgehend von einem Glycosylbromid **233**, welches mit einer Benzylschutzgruppe in 2-Position blockiert ist. Der zugesetzte Phenanthrolin-Katalysator **234** substituiert das Bromid in einer S_N2 -Reaktion und bildet das Intermediat **235**. Letzteres kann durch sterische Abschirmung des Phenanthrolins ausschließlich von unten angegriffen werden, so dass sich das 1,2-*cis*-Glycosylierungsprodukt **236** unter Stereoretention bildet.

²¹ [REDACTED] hat während ihrer Bachelorarbeit an den Versuchen zur Glycosylierung mit DMTST mitgewirkt.



Schema 64: Methode zur stereoretentiven Glycosylierung mit Hilfe eines Phenanthrolinkatalysators nach Yu und Mitarbeitern.^[353]

Die Methode von Yu und Mitarbeitern wurde für das Problem die Ribose 1,2-*cis* in 3-Position an das Emodin zu glycosylieren adaptiert (Schema 65). Die Reaktion wurde sowohl mit blockiertem Emodin **224**, als auch mit Emodin (**207**) mit dem Glycosylbromid **222** durchgeführt. In keiner der beiden Reaktionen konnte Produktbildung über DC oder LC-MS beobachtet werden, weshalb dieser Ansatz nicht weiterverfolgt wurde.



Schema 65: Versuch zur Glycosylierung des Glycosylbromides **222** mit blockiertem und freiem Emodin (**207** und **224**) nach der Methode von Yu und Mitarbeitern.^[353]

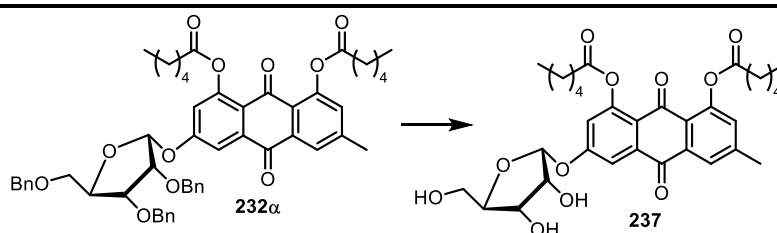
3.3.6. Deblockierung des Emodin-Glycosides

Nach der erfolgreichen Glycosylierung des Emodins in 3-Position mittels des Ribose Thioglycosides **219** und DMTST als Promotor sollte zur abschließenden Darstellung die Schutzgruppen entfernt werden.

In einem ersten Schritt wurde deshalb versucht die Benzylschutzgruppen der Ribose des Emodin-Glycosides **232 α** über Hydrierung zu entfernen (Tabelle 8). Zunächst wurde die Benzylschutzgruppen

mit Pd(OH)₂/C unter einer Atmosphäre Wasserstoff in einer Mischung aus 1,4-Dioxan und Methanol (1:1) bei 60 °C hydriert (Eintrag 1). Aus diesem Ansatz konnte das gewünschte Produkt tatsächlich auch in Spuren aus zahlreichen Nebenprodukten isoliert werden. Weitere Versuche die Nebenprodukte zu unterdrücken durch Hydrierung mit Pd(OH)₂/C bei Raumtemperatur sowie mit Essigsäure als Additiv, führten immer zu verbleibendem Edukt und zahlreichen Nebenprodukten (Eintrag 2–5). Zusätzlich konnte bei erneuten Versuchen zur Hydrierung bei 60 °C der initiale Ansatz in Eintrag 1 nichtmehr reproduziert werden. Auch Hydrierungen mit Pd/C (Eintrag 6–9), blieben ohne Erfolg. Abschließend wurden noch Transferhydrierungen versucht, in denen der Wasserstoff aus Ammoniumformiat (Eintrag 9) bzw. aus Cyclohexadien (Eintrag 10) freigesetzt wurde, welche aber auch ohne Erfolg blieben.^[354, 355]

Tabelle 8: Versuche zur Deblockierung der Benzylschutzgruppen des Emodin-Glycosides **232α**.

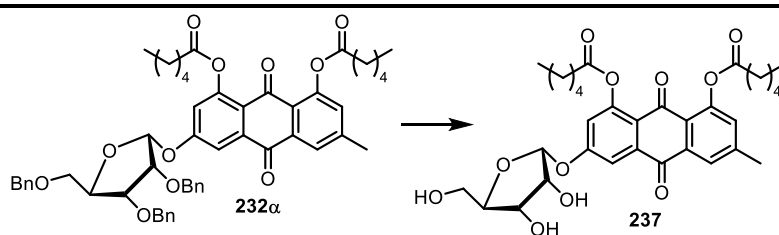


Eintrag	Katalysator	Wasserstoff	Lösungsmittel	Zeit [h]	Temperatur	Beobachtung/ Ausbeute
1	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	1,4-Dioxan, MeOH (1:1)	2	60 °C	Spuren
2	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	1,4-Dioxan, MeOH (1:1)	24	RT	Edukt + Zersetzung
3	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	1,4-Dioxan, MeOH (1:1) + AcOH (1% _{v/v})	24	RT	Edukt + Zersetzung
4	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	1,4-Dioxan, AcOH (1% _{v/v})	24	RT	Edukt + Zersetzung
5	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	MeOH, AcOH (1% _{v/v})	24	RT	Edukt + Zersetzung
6	Pd/C	1 atm	1,4-Dioxan, MeOH (1:1) + AcOH (1% _{v/v})	24	RT	Edukt + Zersetzung
7	Pd/C	1 atm	EtOAc	24	RT	Edukt + Zersetzung
8	Pd/C	1 atm	EtOAc, AcOH (1% _{v/v})	24	RT	Edukt + Zersetzung
9	Pd/C	NH ₄ HCO ₂	1,4-Dioxan, MeOH (1:1) + AcOH (1% _{v/v})	24	RT	Edukt + Zersetzung
10	Pd/C	Cyclohexadien	EtOAc	24	Reflux	Edukt + Zersetzung

Da sich die Entfernung der Benzylschutzgruppen über Hydrierung als erfolglos erwies, wurde nach anderen Verfahren zur Deblockierung gesucht. In der Literatur finden sich unter anderem Verfahren

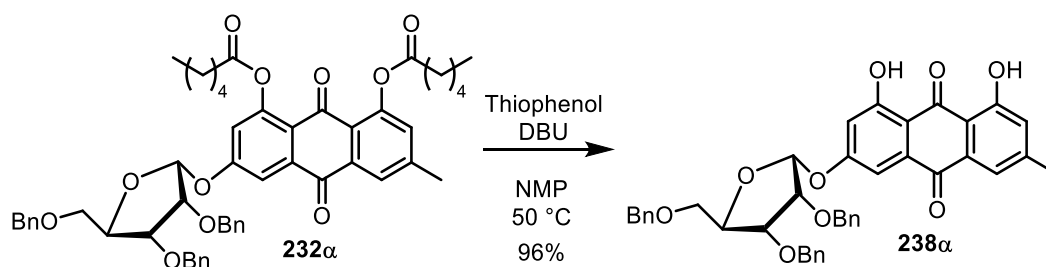
zur oxidativen oder Lewis-sauren Deblockierung von Benzylschutzgruppen, welche zur Lösung dieses Problems versucht wurden (Tabelle 9).^[328] Die Deblockierung mittels TMSBr und TMSI von Benzylschutzgruppen entweder in Substanz oder in Chloroform als Lösungsmittel wurde zunächst versucht (Eintrag 1 und 2).^[356, 357] In beiden Fällen wurde eine Deglycosylierung beobachtet und das freie Emodin wieder zurückerhalten. Im Anschluss wurde versucht mit FeCl₃ als Lewis-Säure zu deblockieren (Eintrag 3),^[358] was jedoch auch nur zu Zersetzung und Deglycosylierung führte. Eine weitere oxidative Möglichkeit der Deblockierung in der Literatur ist der Zusatz von DDQ,^[359] wobei ein komplexes Produktgemisch erhalten wurde. Als letzte Methode wurde eine Deblockierung mittels NaBrO₃ und Na₂S₂O₄ versucht, die nach 2 h Reaktionszeit bereits zu vollständigem Umsatz führte.^[360] Aus diesem Ansatz konnte das Produkt, indem zwei der drei Benzylschutzgruppen erfolgreich deblockiert wurden in 63% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5). Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 18 h (Eintrag 6) führte leider erneut zu Zersetzung. Zusätzlich konnte das Ergebnis aus Eintrag 5 bei einem wiederholten Versuch nicht reproduziert werden.

Tabelle 9: Versuche zur Deblockierung der Benzylschutzgruppen des Emodin-Glycosides **232α** durch oxidative oder Lewis-saure Bedingungen.



Eintrag	Additiv	Lösungsmittel	Zeit [h]	Temperatur	Beobachtung/ Ausbeute
1	TMSBr	/	17	50 °C	Zersetzung, Deglycosylierung
2	TMSI	CHCl ₃	18	RT	Zersetzung, Deglycosylierung
3	FeCl ₃	DCM	18	RT	Zersetzung, Deglycosylierung
4	DDQ	DCM, H ₂ O	18	Reflux	Zersetzung
5	NaBrO ₃ , Na ₂ S ₂ O ₄	EtOAc, H ₂ O	2	RT	63% (mit 1x Bn nicht deblockiert)
6	NaBrO ₃ , Na ₂ S ₂ O ₄	EtOAc, H ₂ O	18	RT	Zersetzung

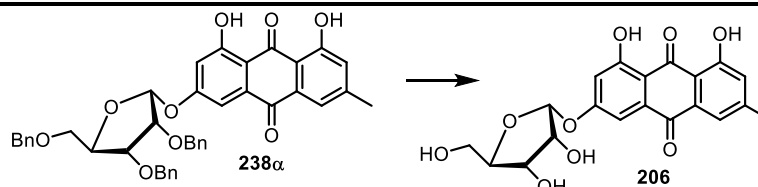
Da die Deblockierung der Benzylschutzgruppen in Gegenwart der Fettsäureester zu keinem Erfolg führte, wurde im Anschluss versucht zunächst die Fettsäuren zu deblockieren und erst dann die Benzylschutzgruppen zu deblockieren. Das Emodin-Glycosid **232α** wurde deshalb nach einer Vorschrift von Sharma und Mitarbeitern entschützt (Schema 66).^[361] Die Deblockierung erfolgte, wie die regioselektive Deblockierung der 3-O-Acylgruppe in Abschnitt 3.3.4, auch unter Zusatz von Thiophenol in NMP. Bei dieser Reaktion zeigte DBU als Base laut Literatur allerdings die besten Ergebnisse. Es wurde deshalb das Emodin-Glycosid **232α** mit Thiophenol und DBU in NMP bei 50 °C umgesetzt und das deblockierte Produkt **238α** so in 96% Ausbeute erhalten.



Schema 66: Deblockierung der Acylgruppen des Emodin-Glycosides nach einer Vorschrift von Sharma und Mitarbeitern.^[361]

Mit dem nun deblockierten Emodin-Glycosid **238α** wurde erneut versucht die Benzylschutzgruppen zu hydrieren (Tabelle 10). Leider zeigte sich auch hierbei bei der Hydrierung in verschiedenen Lösungsmitteln lediglich Zersetzung sowie komplexe Produktgemische (Eintrag 1–3). Eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C sowie ein Wechsel von Pd(OH)₂/C zu Pd/C (Eintrag 4–6) machte ebenfalls keinen Unterschied.

Tabelle 10: Versuche zur Deblockierung der Benzylschutzgruppen des Emodin-Glycosides **238α** durch oxidative oder Lewis-saure Bedingungen.



Eintrag	Katalysator	Wasserstoff	Lösungsmittel	Zeit [h]	Temperatur	Beobachtung/ Ausbeute
1	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	1,4-Dioxan MeOH (1:1)	24	RT	Zersetzung
2	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	MeOH	24	RT	Zersetzung
3	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	^t BuOH	24	RT	Zersetzung
4	Pd(OH) ₂ /C	1 atm	MeOH	24	60 °C	Zersetzung
5	Pd/C	1 atm	MeOH	24	60 °C	Zersetzung
6	Pd/C	NH ₄ HCO ₂	MeOH	24	60 °C	Zersetzung

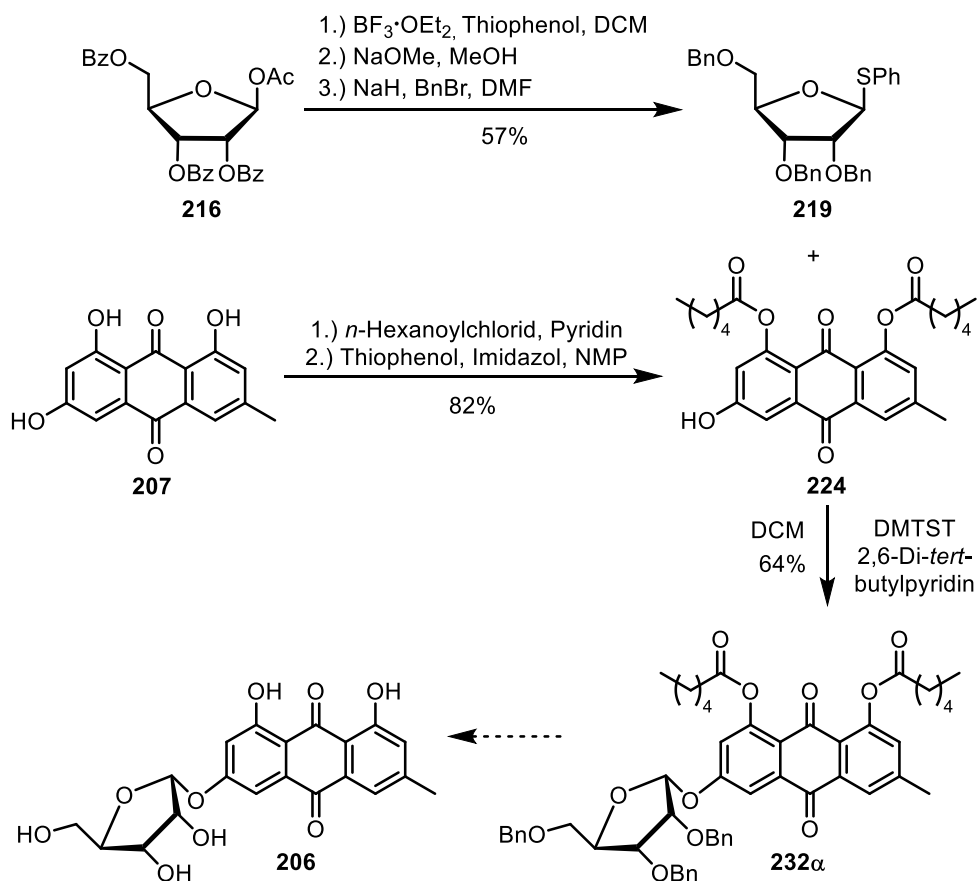
Aus Zeitgründen wurde das Projekt an dieser Stelle beendet und keine weiteren Versuche zur Deblockierung der Benzylschutzgruppen unternommen. Da aus keinem der Versuche eine vollständig deblockierte Verbindung gewonnen werden konnte, blieb der Vergleich des synthetisch hergestellten Emodin-Glycosides mit dem von der Arbeitsgruppe [REDACTED] isolierten Naturstoff leider aus.

3.3.7. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde versucht eine Totalsynthese für ein Emodin-Glycosid zu entwickeln. Die Zielstruktur dieses Kapitels stammt aus einer Forschungs Kooperation mit der Arbeitsgruppe [REDACTED], die aus einem Schimmelpilz ein neuartiges Emodin-Glycosid isolieren konnten. Nach Strukturaufklärung sowie quantenmechanischen Berechnungen in der Arbeitsgruppe [REDACTED], konnte eine mögliche Struktur des Naturstoffs postuliert werden. Der Naturstoff erwies sich in Vorarbeiten aus der Arbeitsgruppe [REDACTED] als potenter antiinflammatorischer Naturstoff, der nun durch Totalsynthese in seiner Struktur aufgeklärt und zum anderen mehr Substanz für weitere Untersuchungen bereitgestellt werden sollte.

Im Laufe dieses Kapitels wurde die Synthese eines blockierten Emodin-Glycosides **232 α** entwickelt, einer Übersicht der erfolgreichen Synthesestufen ist in Schema 67 dargestellt. Im ersten Schritt wurde über drei Stufen ein Ribose Thioglycosid **219** als Glycosyldonor dargestellt. Der Glycosylakzeptor, ein blockiertes Emodin konnte über zwei Stufen durch globale Blockierung und regioselektive Deblockierung in 3-Position erhalten werden. Im Anschluss an die Darstellung der Glycosylakzeptoren und Glycosyldonoren wurden verschiedene Versuche zur Glycosylierung der beiden durchgeführt, welche sich zunächst als komplexes Unterfangen erwiesen, da mit der Methode mit NIS und AgOTf als Promotoren zahlreiche Nebenprodukte beobachtet wurden. Eine Glycosylierung mit DMTST als Promotor führte schließlich zum Erfolg und das gewünschte α -konfigurierte Emodin-Glycosid **232 α** konnte in 64% Ausbeute isoliert werden.

Zum Abschluss sollten die Benzylschutzgruppen als auch die Fettsäureschutzgruppen deblockiert werden. Zunächst wurde deshalb versucht das Emodin-Glycosid **232 α** unter einer ganzen Reihe von hydrogenolytischen, oxidativen sowie Lewis-sauren Bedingungen zu deblockieren. Hierbei führte leider keiner der Versuche zum gewünschten Erfolg. Anschließend wurde versucht die Fettsäuren zuerst zu deblockieren, was mit sehr hoher Ausbeute verlief. Das daraus erhaltene deblockierte Emodin-Glycosid **238 α** konnte aber erneut nicht debenzyliert werden. Es konnte deshalb in dieser Arbeit keine geeignete Methode identifiziert werden, um die Benzylschutzgruppen des Emodin-Glycosides **232 α** zu deblockieren.



Schema 67: Syntheseübersicht zur Darstellung des blockierten Emodin-Glycosides **232 α** über vier lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 36%.

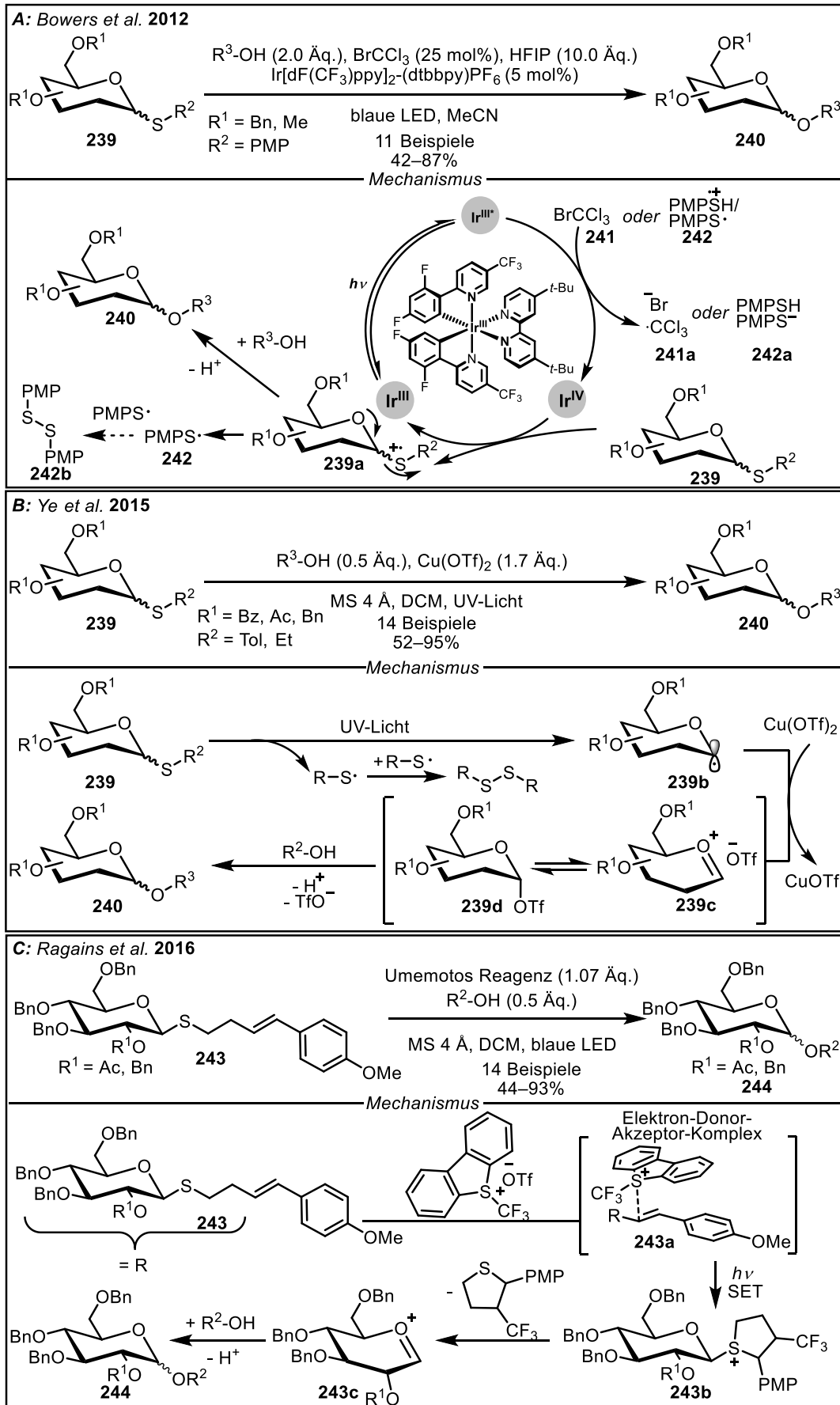
In zukünftigen Arbeiten wäre es deshalb sinnvoll andere Schutzgruppen an der Ribose, z.B. *p*-Methoxybenzyl- (PMB) oder Naphthylmethyl-Schutzgruppen (NAP) zu testen, die sich unter wesentlich milderem Bedingungen hydrogenolytisch oder oxidativ entfernen lassen.

3.4. Methodenentwicklung zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden

3.4.1. Einleitung

In diesem Kapitel werden die Arbeiten beschrieben eine Licht-induzierte Glycosylierung katalysiert durch molekulares Iod zu entwickeln. Dieses Kapitel gliedert sich folglich in den Forschungsbereich der Iod-Katalyse und der Glycosylierungen ein. Eine allgemeine Einführung erfolgte bereits in Kapitel 1.4.1, so dass in diesem Abschnitt spezifischer auf Vorarbeiten aus der Literatur eingegangen werden soll.

Glycosylierungen zählen zu den elementaren Reaktionen der Kohlenhydratchemie und lassen sich über eine Vielzahl an verschiedenen Glycosyldonoren realisieren.^[290, 362] In diesem Bereich haben sich besonders Thioglycoside als stabile, einfach zu handhabende Glycosyldonoren bewährt, die sich gleichzeitig über Redoxchemie aktivieren lassen.^[293] Klassischerweise werden Thioglycoside unter harschen Bedingungen aktiviert, wie beispielsweise durch Zusatz stöchiometrischer Oxidationsmittel, wie HgSO_4 , NIS oder Ag-Salzen. Die kürzliche Renaissance der Photoredoxkatalyse hat hingegen Möglichkeiten eröffnet, Redoxchemie unter äußerst milden Bedingungen mit Licht als nachhaltiger Energiequelle zu betreiben.^[363] Ein frühes Beispiel für eine Licht-induzierte Glycosylierung wurde im Jahr 2012 von *Bowers et al.* publiziert (Schema 68, A).^[364] In dieser Arbeit wurden Thioglycosid **239** in Gegenwart des Katalysators $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2\text{-(dtbbpy)}\text{PF}_6$ mit Bromtrichlormethan (**241**) als Quencher unter Bestrahlung mit einer blauen LED aktiviert. Mechanistisch verläuft diese Reaktion zunächst über elektronische Anregung des Iridiums, welches durch Bromtrichlormethan (**241**) gequencht wird. Das Thioglycosid **239** wird von Iridium zum Radikalkation **239a** oxidiert, fragmentiert und kann in Gegenwart eines Alkohols glycosyliert werden. Diese Reaktion wurde von Bowers und Mitarbeitern an 11 Beispielen (42–87% Ausbeute) untersucht. Ein zweites Beispiel aus dem Jahr 2015 von *Ye et al.* verwendet eine Photolyse des Thioglycosides **239** durch UV-Licht, bei der es zur Freisetzung des Glycosylradikales **239b** kommt (Schema 68, B).^[365] In Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ kann dieses Radikal zum Glycosylkation **239c** bzw. **239d** oxidiert werden und anschließend durch einen Alkohol weiter zum O-Glycosid umgesetzt werden. Interessanterweise ist die Photolyse nicht auf Benzyl-blockierte Thioglycoside, wie die zuvor diskutierte Reaktion, limitiert. Auch Acetyl- und Benzoyl-Schutzgruppen können mit sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden (52–95%). Das dritte Beispiel von *Ragains et al.* aus dem Jahr 2016 beschreibt die Umsetzung der Thioglycoside **243**, die einen speziellen 4-*p*-Methoxyphenyl-3-butenyl-Donor tragen (Schema 68, C).^[366] Diese Reaktion verläuft über die Bildung eines Elektron-Donor-Akzeptor-Komplexes **243a** (EDA-Komplex) zwischen dem Thioglycosid und Umemotos Reagenz (5-(Trifluormethyl)dibenzothiophenium-trifluormethansulfonat). Kommt es zu elektronischer Anregung durch sichtbares Licht, kann die Donor-Einheit zu Kation **243b** zyklisieren, welches zum Glycosylkation **243c** fragmentiert. Die Bildung des EDA-Komplexes war dabei für Ragains und Mitarbeiter überraschend, da die Reaktion zunächst mit $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ als Katalysator durchgeführt wurde, Kontrollexperimente allerdings zeigten, dass dieser Katalysator nicht nötig ist.



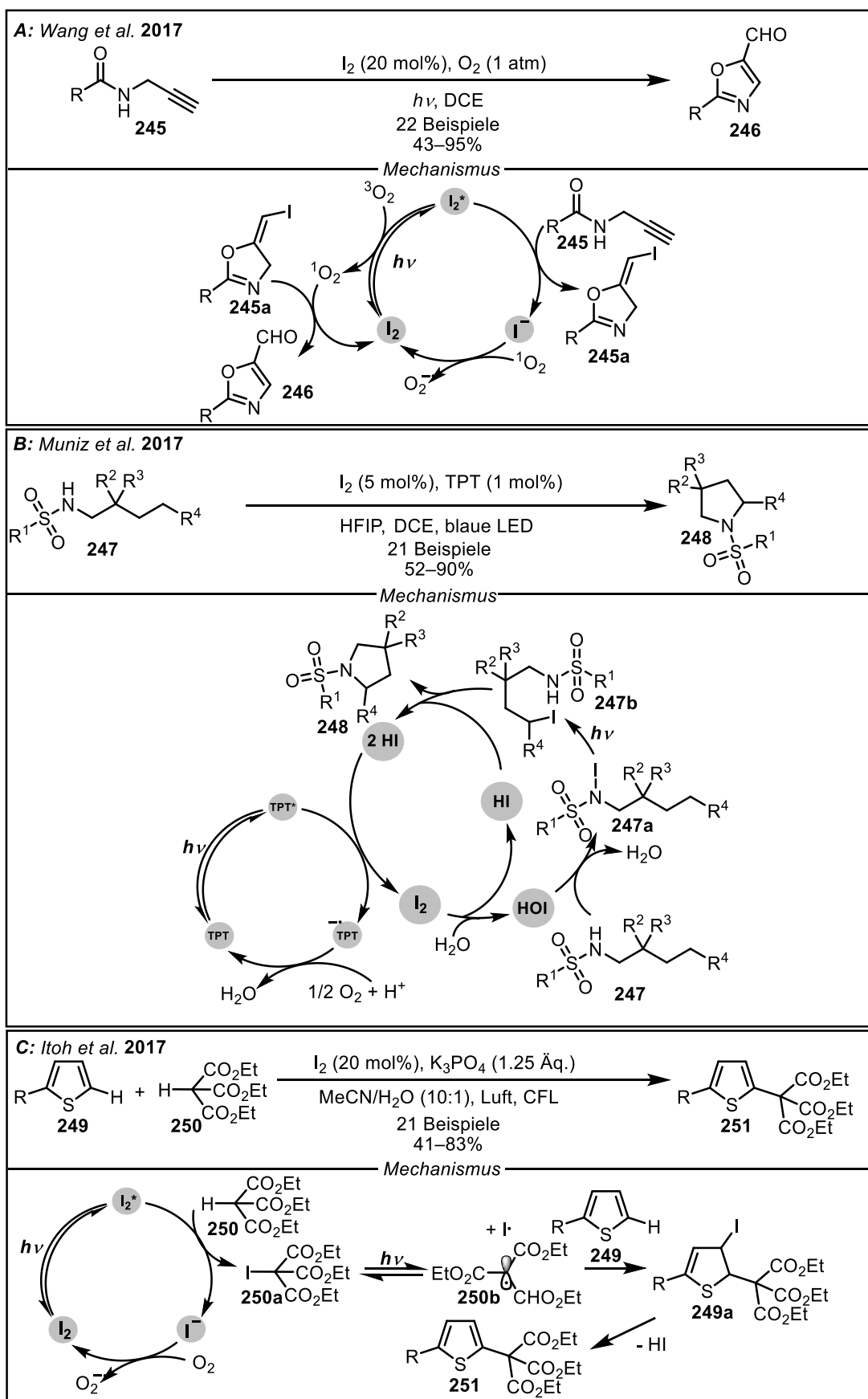
Schema 68: Beispiele für Licht-induzierte Glycosylierungen aus der Literatur. **A:** Glycosylierung nach *Wever et al.* mit Iridium und BrCCl_3 .^[364] **B:** Glycosylierung nach *Ye et al.* mit UV-Licht und $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.^[367] **C:** Glycosylierung nach *Ragains et al.* mit 4-*p*-Methoxyphenyl-3-butenylthioglycosiden in Gegenwart von Umemotos Reagenz.^[368]

Zu Beginn dieses Projektes stand die Beobachtung, dass sich Thioglycoside durch verschiedene Iod-Spezies, darunter auch molekularem Iod, aktivieren lassen. In Arbeiten aus der Literatur wird Iod dabei stets in stöchiometrischen oder sogar über-stöchiometrischen Mengen eingesetzt.^[369, 370] Diese Beobachtung lässt sich auch allgemein auf die meisten Arten zur Glycosylierung von Thioglycosiden ableiten, denn katalytische Aktivierungen von Thioglycosiden sind äußerst rar.^[371, 372] Auf der anderen Seite ist aber gezeigt, dass molekulares Iod sehr gut und vielfältig zur Katalyse eingesetzt werden kann, was auch für Redoxreaktionen gilt, wenn ein Co-Oxidans zugesetzt werden kann. Einige Anwendungen dieser Art wurden bereits in Kapitel 1.4 beschrieben. Seit kurzer Zeit rückt insbesondere die Photokatalyse von Iod stärker in den Fokus. Iod lässt sich durch sichtbares Licht anregen und ist in der Lage aus seinem elektronisch angeregten Zustand entweder Redoxreaktionen einzugehen oder durch Energietransfer Singulett-Sauerstoff zu bilden.^[373, 374] Beide Eigenschaften von Iod wurden bereits in Arbeiten zur Photokatalyse ausgenutzt und einige Beispiele sollen kurz diskutiert werden.

Ein erstes Beispiel dieser Art wurde 2017 von *Wang et al.* publiziert (Schema 69, A).^[375] Dort konnte die Zyklisierung von Propargylamiden **245** in Gegenwart von molekularem Iod und Sauerstoff erreicht werden. Mechanistisch verläuft die Reaktion zunächst über elektronische Anregung von Iod, welches daraufhin mit Propargylamid **245** zur Spezies **245a** reagiert. Gleichzeitig erzeugt Iod aus dem angeregten Zustand Singulett-Sauerstoff, der das entstehende Iodid zu Iod reoxidiert. Singulett-Sauerstoff erfüllt hierbei noch die zweite Funktion die iodierter Spezies **245a** zum Produkt **246** unter Freisetzung von Iod zu oxidieren.

Ein zweites Beispiel ist die von *Muniz et al.* publizierte Reaktion zur Zyklisierung von Tosylaminen **247** zu Tosylpyrrolidinen **248** (Schema 69, B).^[376] Diese Reaktion verläuft durch eine kooperative Katalyse zwischen Iod und Triphenylpyryliumtetrafluorborat (TPT). Iod oxidiert hierbei die N–H-Bindung zu einer N–I-Bindung in Substrat **247**, welches anschließend Licht-induziert eine 1,5-H-Verschiebung unterläuft. Nach nukleophiler Substitution wird das Pyrrolidin **248** freigesetzt. Der bei der Reaktion entstandene Iodwasserstoff wird durch TPT reoxidiert. Die Reaktion wurde von Muniz und Mitarbeitern an 21 Beispielen mit Ausbeuten von 52–90% untersucht.

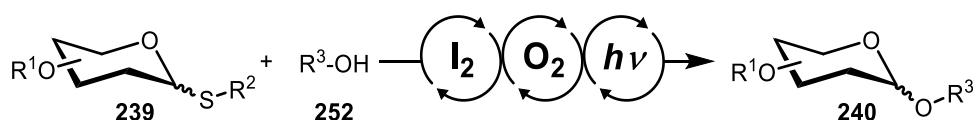
Das letzte Beispiel ist die von *Itoh et al.* im Jahr 2017 publizierte Reaktion zur Funktionalisierung von Thiophenen **249** mit Carbonyl-Derivaten **250** in deren α -Position (Schema 69, C).^[377] Mechanistisch verläuft diese Reaktion zunächst über elektronische Anregung des Iods, H-Abstraktion und Oxidation des Triesters **250** unter Ausbildung einer C–I-Bindung. Wird der iodierter Triester **250a** angeregt, kommt es zur Photolyse und das Radikal **250b** kann mit Thiophen **249** zum Intermediat **249a** reagieren. Unter Abspaltung von Iodwasserstoff entsteht schließlich das Produkt **251**. Die Reaktion wurde an 21 Beispielen mit 41–83% Ausbeute untersucht. Das bei der Reaktion entstehende Iodid wird durch Sauerstoff reoxidiert. Allerdings wurden in dieser Arbeit keine Untersuchungen auf die Anwesenheit von Singulett-Sauerstoff durchgeführt.



Schema 69: Beispiele für Iod Photokatalyse aus der Literatur. **A:** Zyklisierung zu Oxazolen nach Wang et al. durch Iod.^[375] **B:** Synthese von Piperidinen durch kooperative Katalyse von TPT und Iod nach Muniz et al.^[376] **Funktionalisierung von Thiophenen durch Iod-Katalyse nach Itoh et al.^[377]**

3.4.2. Zielsetzung

Ziel dieses Kapitels war es, eine C–S-Bindungsaktivierung von Thioglycosiden katalysiert durch molekulares Iod zu entwickeln. Wie in der Einleitung beschrieben, zählen Glycosylierungen zu den elementaren Reaktionen der Kohlenhydratchemie, wobei sich insbesondere Thioglycoside als Glycosyldonoren bewährt haben. Da katalytische Aktivierungen von Thioglycosiden in der Literatur äußerst rar sind, im Sinne der grünen und nachhaltigen Chemie aber erstrebenswert sind, bietet es sich an Thioglycoside durch eine neue licht-induzierte Methode mit Iod als Photokatalysator zu aktivieren (Schema 70). Wie ebenfalls in der Einleitung beschrieben, gewinnen Methoden Iod mit Sauerstoff als terminalem Oxidans zu kombinieren immer mehr Aufmerksamkeit in der Literatur. Es ist deshalb logisch, diese Kombination auch für die Aktivierung der C–S-Bindung in Thioglycosiden zur O-Glycosylierung zu nutzen, um somit eine kosteneffiziente und nachhaltige Methode zur Glycosylierung zu entwickeln, welche Licht als Energiequelle nutzt.



Schema 70: Arbeitshypothese einer möglichen Aktivierung von Thioglycosiden durch molekulares Iod als Photokatalysator in Kombination mit Sauerstoff als terminalem Oxidans.

Im Zuge des Kapitels sollen deshalb zunächst verschiedenste Thioglycoside als Glycosyldonoren synthetisiert werden. Da eine Glycosylierung insbesondere für Oligosaccharidsynthesen relevant ist, sollen auch geeignete Glycosylakzeptoren synthetisiert werden, um Oligosaccharide darzustellen. Die Reaktion sollte anschließend optimiert und an einem möglichst breiten Substratspektrum untersucht werden. Abschließend sollten mechanistische Studien zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus durchgeführt werden.

Neben der bereits genannten und diskutierten Nachhaltigkeit der Aktivierung von Kohlenhydraten mit Licht, könnte eine Entwicklung einer solchen Methode noch einen weiteren Vorteil bieten. Im Rahmen des SFB 1066 könnte nämlich die Beschichtung von Oberflächen, z.B. von Nanomaterialien oder auch Trägerplatten für Glycoarrays,^[378] mit Kohlenhydraten interessant sein. Durch den Vorteil der Induktion durch Licht, ließen sich auf Oberflächen bestimmte Muster oder Strukturen synthetisieren, die auf andere Art nicht zugänglich sind. Im Besonderen ließe sich dabei für Nanomaterialien eine Anbindung über O-Glycosylierung realisieren, die eine Alternative zu der bisher verwendeten DBCO-Chemie bietet.

Die Arbeiten in diesem Kapitel erfolgten in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Rahmen eines Forschungsmoduls. Die Beiträge anderer Personen sind an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

3.4.3. Synthese der Thioglycoside

In diesem Abschnitt werden die Arbeiten zur Synthese einer Reihe verschiedener Thioglycoside beschrieben. Ziel war es Thioglycoside verschiedener Kohlenhydrate darzustellen, die mit unterschiedlichen Schutzgruppen sowie mit unterschiedlichen Substituenten am Schwefel versehen waren. Die Wahl der Schutzgruppen ist in der Kohlenhydratchemie von entscheidender Bedeutung und hat durch die wegweisenden Arbeiten von *Fraser-Reid et al.* und deren Einteilung in „armed“- und „disarmed“-Kohlenhydrate eine Klassifizierung erfahren.^[321] Als „armed“-Kohlenhydrate werden jene bezeichnet, die Benzylschutzgruppen tragen und damit eher elektronenreich sind. Als „disarmed“-Kohlenhydrate werden jene bezeichnet, die Acetyl- oder Benzoylschutzgruppen tragen und deshalb eher elektronenarm sind. Die Unterschiede im jeweiligen Elektronenreichtum des Kohlenhydrates sind durch den unterschiedlichen Elektronenzug von Ethern gegenüber dem von Estern einfach zu verstehen. Die Wahl der Schutzgruppen hat also entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität und Geschwindigkeit der jeweiligen Glycosyldonoren in Glycosylierungsreaktionen.^[379, 380] Wie aus den zuvor diskutierten Arbeiten von *Bowers et al.* bereits bekannt ist, kann das Substitutionsmuster am Kohlenhydrat entscheidend für die Reaktivität sein (Schema 68).^[364] Hier zeigte sich beispielsweise, dass sich PMB-Thioglycoside gut durch den Photokatalysator $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2\text{-(dtbbpy)PF}_6$ aktivieren lassen, Phenyl substituierte Thioglycoside zeigten hingegen keine Reaktivität. Weiterhin konnte nur Reaktivität von Benzyl- nicht aber von Acetyl-blockierten Thioglycosiden beobachtet werden. Dies lässt sich leicht anhand des unterschiedlichen Oxidationspotenzials eines Benzyl-blockierten Thioglycosides **253**, welches mit $E_{\text{ox}} = 1.42 \text{ V}$ (vs. SCE) bestimmt wurde, im Vergleich zu dem gleichen Thioglycosid mit Acetylschutzgruppen **254** und seinem Oxidationspotenzial von $E_{\text{ox}} = 1.61 \text{ V}$ (vs. SCE), verstehen (Abbildung 32).^[381] Auch aufgrund dieser Beobachtungen aus Vorarbeiten sollten Thioglycoside mit verschiedenen Substituenten am Schwefel dargestellt werden.

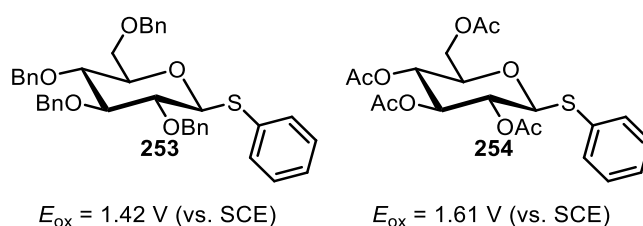
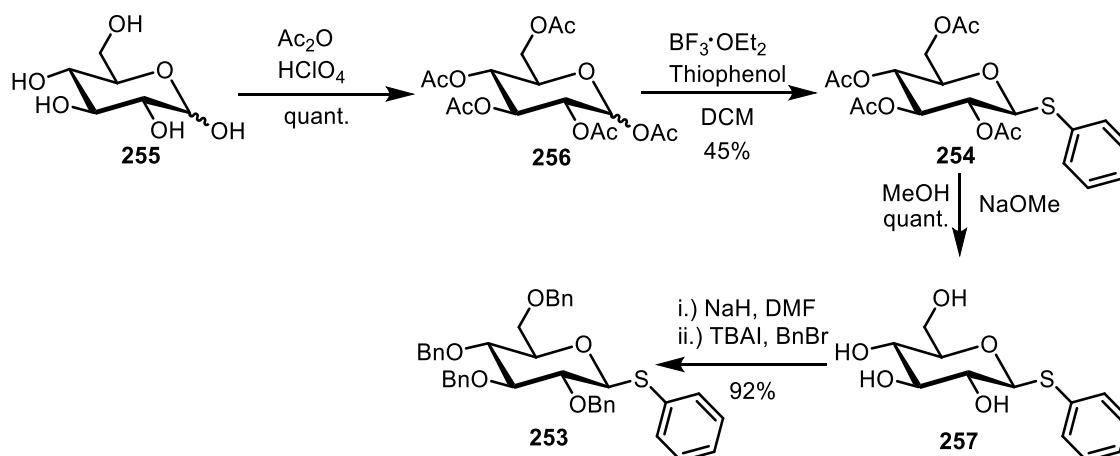


Abbildung 32: Oxidationspotenziale zweier Thioglycoside mit Benzyl- bzw. Acetylschutzgruppen.^[381]

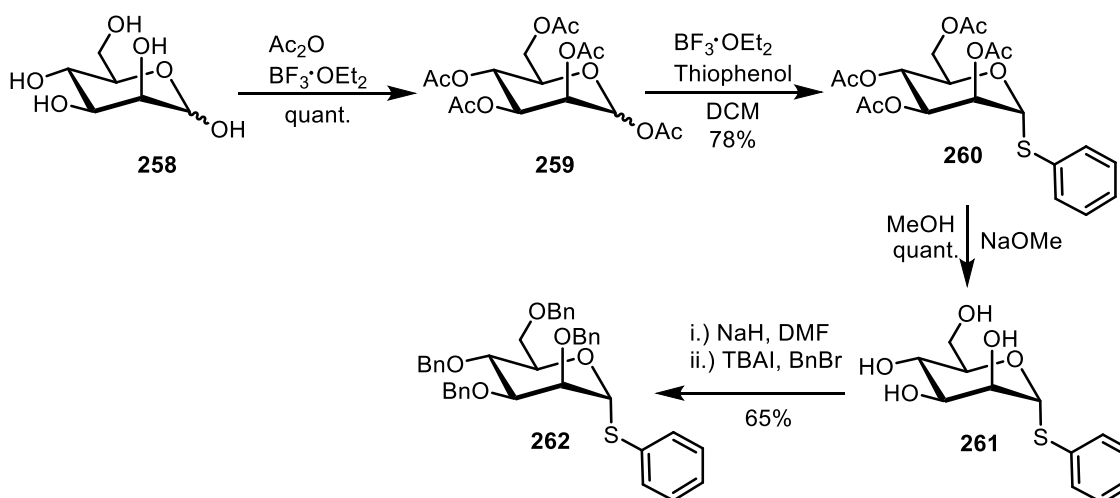
Die ersten Thioglycoside wurden ausgehend von D-Glucose (**255**) synthetisiert, welche zunächst in Gegenwart von Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure als Katalysator in quantitativer Ausbeute peracetyliert wurde (Schema 71).^[382] Die Acetylgruppe in 1-Position der Glucose **256** lässt sich durch den Zusatz einer Lewis-Säure aktivieren. So wurde in Gegenwart von Thiophenol und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ das Thioglycosid **254** in 45% Ausbeute erhalten.^[383] Die Schutzgruppen wurden anschließend in einer Zemplén-Reaktion entfernt und in quantitativer Ausbeute das deblockierte Thioglycosid **257** erhalten.^[384] Im letzten Schritt wurden Benzylschutzgruppen durch Deprotonierung mit Natriumhydrid

und anschließender Zugabe von Benzylbromid zum Produkt **253** in Gegenwart von TBAI als Katalysator in 92% Ausbeute eingeführt.^[385]



Schema 71: Darstellung des Benzyl-blockierten Thioglycosides **253** in vier Stufen ausgehend von D-Glucose (**255**).

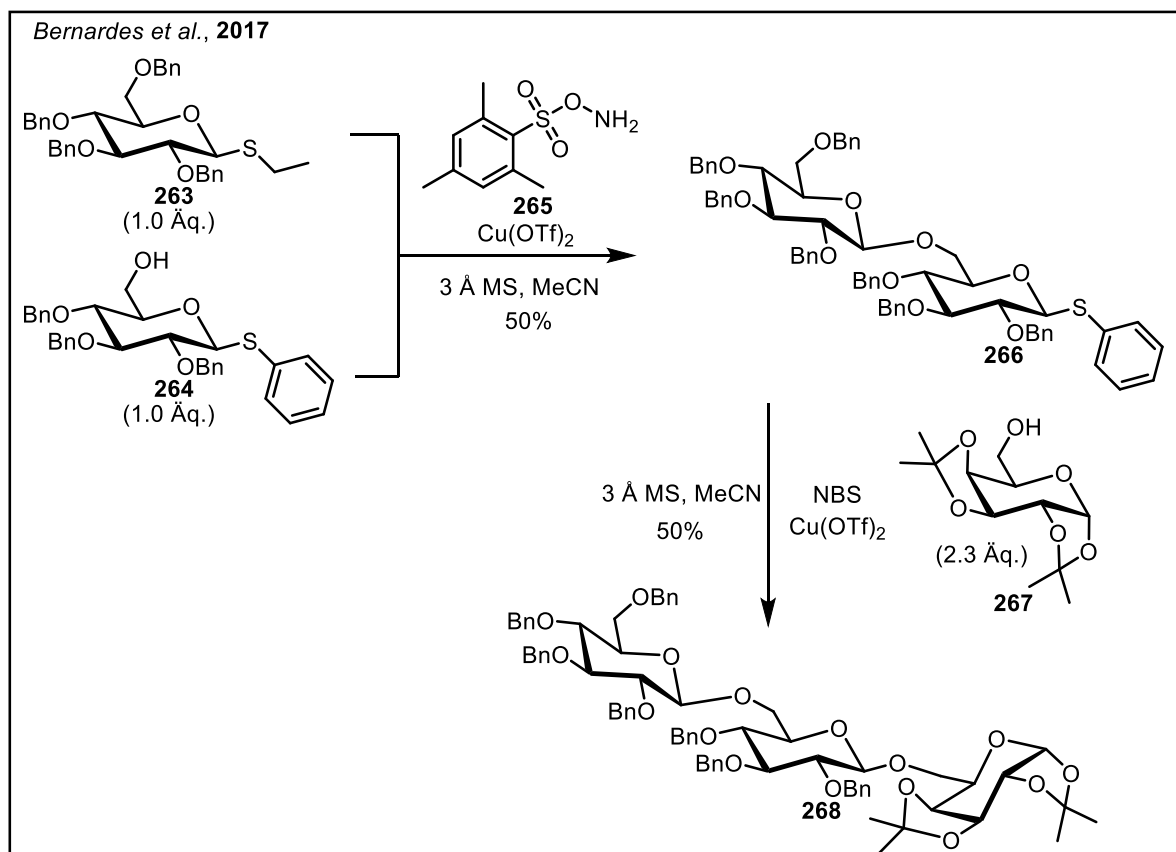
Da die Stellung der Hydroxylgruppe in 2-Position des Kohlenhydrates einen möglichen Einfluss, sowohl in Form des Nachbargruppeneffektes der 2-Acetylgruppe, als auch in Form von sterischer Natur in untersucht werden sollte, wurde als nächstes wurde über die gleiche Reaktionssequenz das benzyl-blockierte Thioglycosid **262** ausgehend von D-Mannose (**258**) über vier Stufen mit 51% Ausbeute dargestellt (Schema 72).



Schema 72: Darstellung des Benzyl-blockierten Thioglycosides **262** ausgehend von D-Mannose (**258**) über vier Stufen.

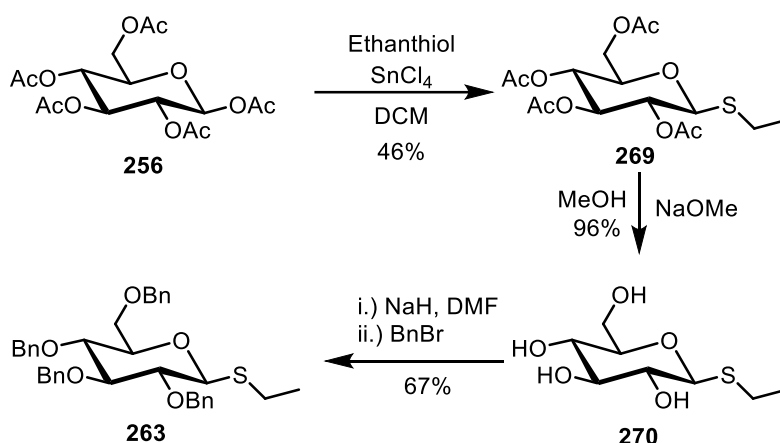
Um elektronische Unterschiede für die Aktivierung der Thioglycoside zu untersuchen und zu verstehen, wurden neben Arylthioglycosiden auch Alkylthioglycoside synthetisiert. Alkylthioglycoside reagieren in Glycosylierungsreaktionen üblicherweise schneller im direkten Vergleich zu den Arylthioglycosiden.^[372] Ein Beispiel dafür ist die Arbeit von *Bernades et al.*, in der ein Ethyl- und ein Phenyl substituiertes Thioglycosid sequentiell orthogonal aktiviert werden konnten (Schema 73).^[386] *O*-Mesitylensulfonylhydroxylamin (**265**) dient hierbei zunächst als Aktivator und aktiviert das Ethylthioglycosid **263**. Mechanistische Untersuchungen von Bernades und Mitarbeitern zeigten dabei, dass das Ethylthioglycosid deutlich schneller als das Phenylthioglycosid **264** mit dem

Aktivator **265** reagiert, so dass eine quasi orthogonale Aktivierung erreicht werden kann. Aus dieser Reaktion kommt es zunächst zur Bildung des Disaccharides **266**, welches anschließend durch den Zusatz von NBS klassisch aktiviert werden kann und so das Trisaccharid **268** gebildet wird. Diese Arbeiten zeigen bereits, dass es hilfreich sein kann, verschiedene Substituenten am Thioglycosid zu untersuchen und so die Unterschiede in Reaktivität zu verstehen und entsprechend auszunutzen.



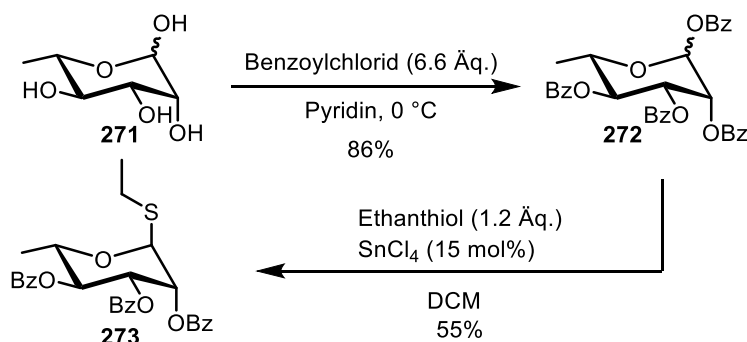
Schema 73: Sequenzielle Synthese eines Trisaccharides von *Bernardes et al.* mit Hilfe eines Alkyl- und Arylthioglycosides **263** und **264**.^[386]

Inspiziert von den Arbeiten von *Bernardes et al.* sollten folglich auch alkylsubstituierte Thioglycoside **263** dargestellt werden. Ausgehend von peracetylierter Glucose **256** lässt sich das Ethylthioglycosid **269** in Gegenwart von SnCl₄ darstellen (Schema 74).^[387] Wichtig ist hierbei zu erwähnen, dass diese Reaktion nur mit SnCl₄ als Promotor Umsatz zum Produkt zeigte. Vorherige Versuche, die unter analogen Bedingungen zu der Einführung von Phenylthioglycosiden versucht wurden, blieben ohne Erfolg. Nach Deblockierung der Acetylschutzgruppen unter Zemplén Bedingungen in 96% Ausbeute, konnte nach Benzylierung das Ethylthioglycosid **263** in 67% Ausbeute erhalten werden.



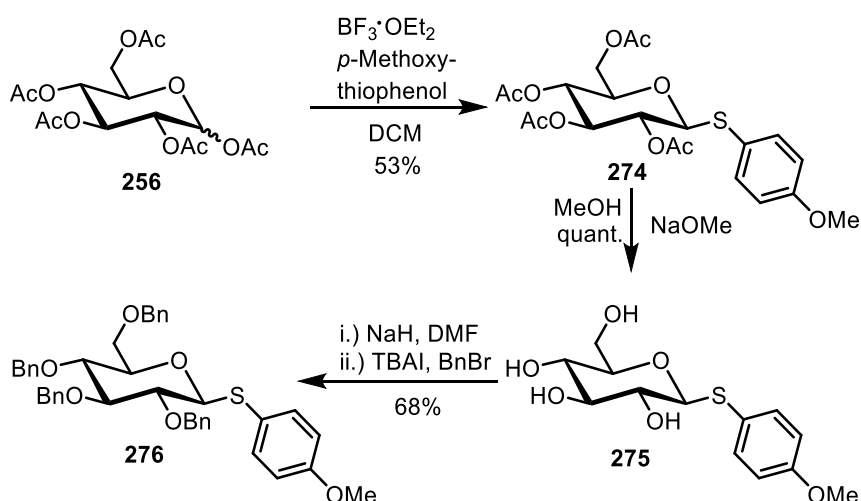
Schema 74: Darstellung des Ethyl substituierten Thioglycosides **263** ausgehend von peracetylierter Glucose **256** in drei Stufen.

Im nächsten Schritt wurde auch das Ethylthioglycosid der Rhamnose **273** synthetisiert. Diese Reaktion wurde zum einen ausgewählt, um ein weiteres Thioglycosid für die Untersuchung des Substratspektrums bereitzustellen, zum anderen ist Rhamnose durch die fehlende Hydroxygruppe in 6-Position deutlich elektronenreicher als beispielsweise Mannose. Die Synthese erfolgte ausgehend von L-Rhamnose (**271**), welche mit Benzoylchlorid in Pyridin mit 86% Ausbeute perbenzoyliert wurde.^[388] Anschließend erfolgte nach den zuvor etablierten Bedingungen die Einführung des Ethylrestes in Gegenwart von SnCl_4 und Ethanthiol in 55% Ausbeute.^[389]



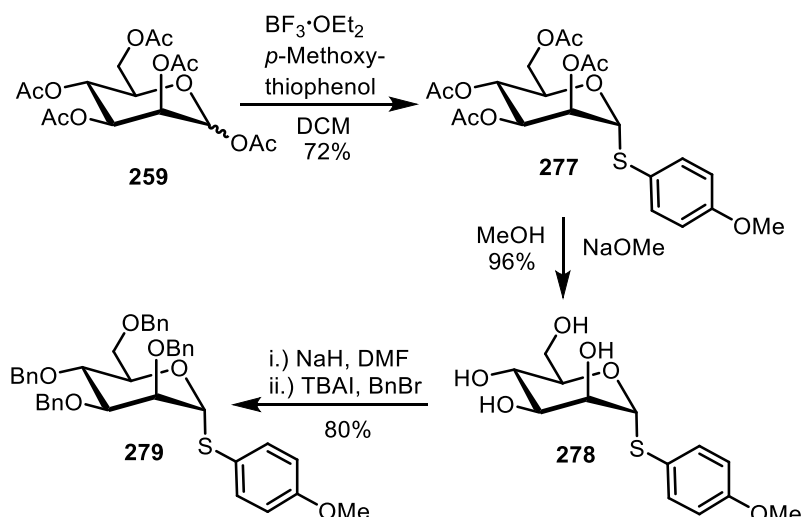
Schema 75: Darstellung des Rhamnosethioglycosides **273** über zwei Stufen ausgehend von L-Rhamnose (**271**).

Anschließend sollte neben den bereits synthetisierten Ethylthioglycosiden, die die Untersuchung von Alkylsubstituenten am Schwefel als Glycosyldonoren für die geplante Photoreaktion ermöglichen sollten, auch verschiedene Substituenten am Phenylring untersucht werden. Hier wurde die gleiche Strategie beibehalten, sowohl für das Glucose-Grundgerüst als auch für das Mannose-Grundgerüst, die Stellung der Hydroxygruppe in 2-Position mit zu untersuchen. Ausgehend von peracetylierter Glucose **256** wurde in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und *p*-Methoxythiophenol das Thioglycosid **274** in 53% Ausbeute erhalten (Schema 76).^[383] Nach der bereits zuvor diskutierten Deblockierung unter Zemplén Bedingungen und Benzylierung konnte Glucose **276** in 68% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden.



Schema 76: Darstellung des *p*-Methoxy substituierten Thioglycosides **276** ausgehend von peracetylierter Glucose über drei Stufen.

Nach der gleichen Synthesestrategie wurde das entsprechende Mannose-Derivat **279** über drei Stufen ausgehend von peracetylierter Mannose **259** mit einer Gesamtausbeute von 55% dargestellt (Schema 77).



Schema 77: Darstellung des *p*-Methoxysubstituierten Thioglycosides der Mannose **279** ausgehend von peracetylierter Mannose **259** über drei Stufen.

Im letzten Schritt sollte der Einfluss von elektronenziehenden Resten am Phenylrest untersucht werden. Generell sind elektronenziehende Substituenten am Thioglycosid in der klassischen Kohlenhydratchemie eher von geringem Nutzen, da sie aufgrund des Elektronenzuges schwerer zu aktivieren sind und deshalb kaum Verwendung in Glycosylierungsreaktionen finden.^[372] Dieser Nachteil kann tatsächlich aber von Nutzen sein, wenn Eintopfglycosylierungen oder iterative Glycosylierungen zum Aufbau großer Oligosaccharide durchgeführt werden sollen.^[390] *Field et al.* zeigten in interessanten Arbeiten, dass sich die Geschwindigkeit der Methanolyse von Thioglycosiden **280** abhängig von deren Substituenten deutlich unterscheidet (Tabelle 11).^[391] Hier ist zu sehen, dass wie zuvor in Schema 73 diskutiert, Alkylthioglycoside deutlich schneller als Arylthioglycoside reagieren. Elektronenschiebende Substituenten am Arylrest, wie Methoxyreste,

erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit dabei merklich. Elektronenziehende Reste, wie Nitrogruppen, verringern die Aktivität und den Umsatz deutlich.

Tabelle 11: Von *Field et al.* durchgeführte Experimente zu unterschiedlichen Geschwindigkeit der Methanolyse von Thioglycosiden je nach Substituent am Schwefel.^[391]

Nr.	R ¹	Reaktionszeit [min.]
a	-CH ₃	20
b	-4-MeOPh	60
d	-Bn	90
d	Ph	260
e	-4-NO ₂ Ph	>1200

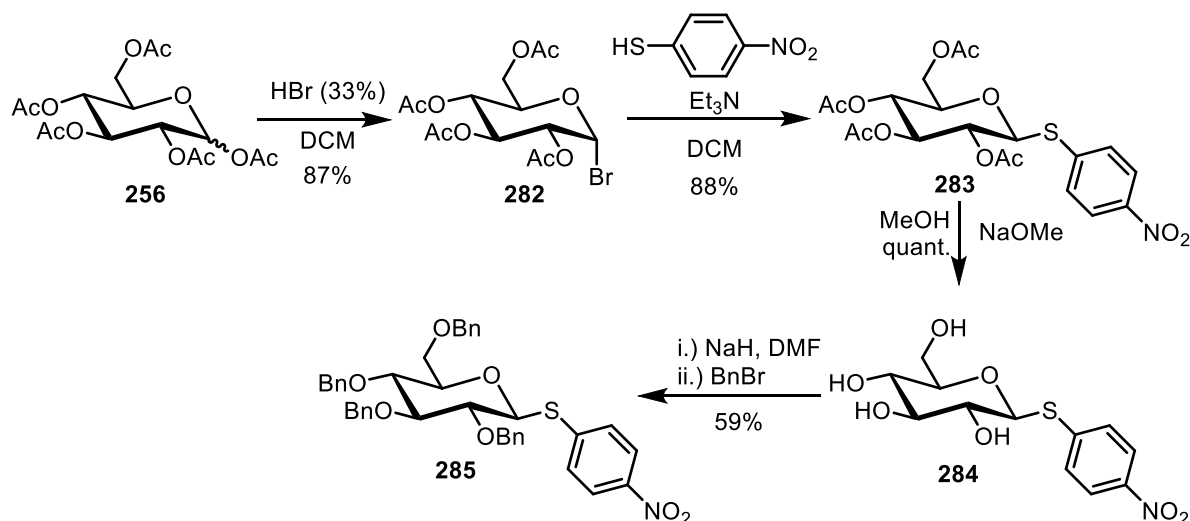
Field und Mitarbeiter konnten auch zeigen, dass sich auch das zuvor kaum reaktive *p*-Nitrophenylthioglycosid aktivieren lässt, wenn andere Iod-Spezies als molekulares Iod eingesetzt werden (Tabelle 12).^[391]

Tabelle 12: Einfluss der Iod-Spezies auf die Aktivierung des *p*-Nitrophenylthioglycosides **280e** nach Field und Mitarbeitern.^[391]

Promotor	Lösungsmittel	Reaktionszeit [min.]
I ₂	DCM	>1200
IBr	DCM	1200
I ₂ + DDQ	DCM	900
I ₂ + DDQ	MeCN	80
ICl	DCM	25
IBr	MeCN	14
ICl	MeCN	2

Inspiziert von den Arbeiten von Field und Mitarbeitern sollte deshalb auch das *p*-Nitrophenylthioglycosid **285** dargestellt werden. *p*-Nitrothiophenol hat allerdings aufgrund des Elektronenzuges der Nitrogruppe nicht ausreichend Nukleophilie, um nach den bisher vorgestellten

Methoden mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder SnCl_4 zu reagieren. Deshalb wurde zunächst aus peracetylierter Glucose **256** das Glycosylbromid **282** in Gegenwart von HBr in DCM mit 87% Ausbeute dargestellt (Schema 78).^[392] Das Glycosylbromid **282** ist nun reaktiv genug um mit Triethylamin als Base das Thioglycosid **283** in 88% Ausbeute zu bilden.^[393] Anschließend wurde analog zu den vorherigen Synthesestrategien verfahren und benzylgeschützte Glucose **285** über zwei Stufen durch Deblockierung und Benzylierung in 59% Ausbeute erhalten.

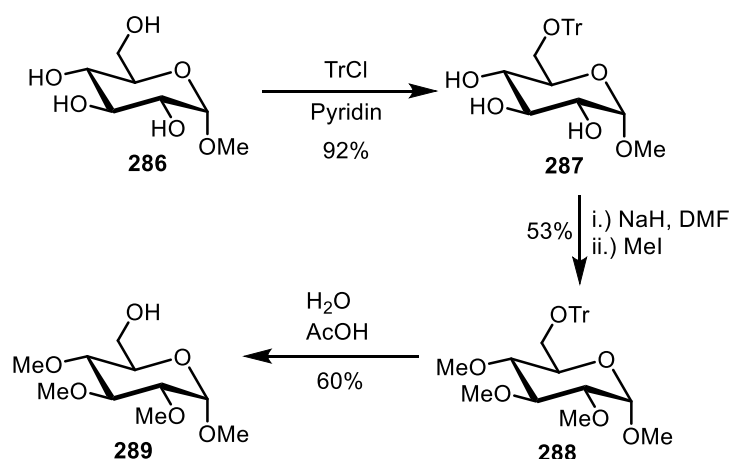


Schema 78: Darstellung des *p*-Nitrophenylsubstituiertenthioglycosides **285** über vier Stufen ausgehend von peracetylierter Glucose **256**.

3.4.4. Synthese der Glycosylakzeptoren

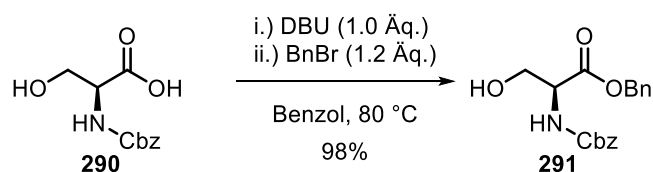
In diesem Abschnitt werden die Arbeiten zur Synthese von Glycosylakzeptoren für dieses Projekt beschrieben. Ziel war es Glycosylakzeptoren darzustellen, die für die Untersuchung des Substratspektrums der zu entwickelten Reaktion anschauliche Beispiele liefern können.

Da bei der Entwicklung einer potenziellen Glycosylierungsreaktion vor allem die Anwendung der Reaktion zur Oligosaccharidsynthese wichtig ist, wurde eine selektiv an C-6 deblockierte Glucose **289** dargestellt. Ausgehend von Methylglucose **286** wurde diese regioselektiv an C-6-Position mit einer Tritylschutzgruppe versehen (Schema 79).^[394] Anschließend erfolgte die Einführung von Methylschutzgruppen durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und anschließende Zugabe von Methyljodid in 53% Ausbeute zu Glucose **288**.^[395] Deblockierung der Tritylschutzgruppe in Wasser in Gegenwart von Essigsäure erfolgte mit 60% Ausbeute zum gewünschten Produkt **289**.^[396] Die Auswahl der Methylschutzgruppen ist vor allem in der besseren Auswertung der NMR-Spektren zu begründen. Die synthetisierten Thioglycoside aus Abschnitt 3.4.3 zeigen im $^1\text{H-NMR}$ alle diastereotope Methylengruppen, welche mit den Protonen des Kohlenhydrates teilweise überlappen. Zur besseren Analyse wurde die Disaccharide in diesem Projekt deshalb mit Methylschutzgruppen versehen, da diese im $^1\text{H-NMR}$ lediglich Singulets liefern und nicht mit dem Kohlenhydrat-Signalen überlappen.



Schema 79: Darstellung der C-6 deblockierten Glucose **289** über drei Stufen.

Weiterhin sollte die Reaktion auch auf die mögliche Funktionalisierung mit Aminosäuren untersucht werden. Hierzu wurde Cbz-blockiertes L-Serin **291** mit einer Benzyl-Schutzgruppe in Gegenwart von DBU in 98% Ausbeute versehen (Schema 80).^[397]



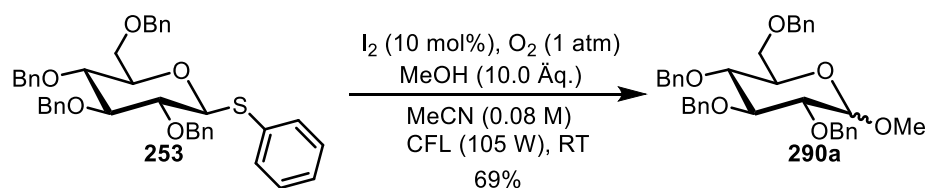
Schema 80: Darstellung des blockierten L-Serins **291** ausgehend von Cbz-Serin **290** und Blockierung mit einer Benzylschutzgruppe.²²

3.4.5. Entwicklung der Reaktion und Optimierung

Als Ergebnis der einleitenden Teile zu diesem Projekt lassen sich eine Reihe von Beobachtungen ableiten. Zum einen lassen sich Thioglycoside durch molekulares Iod zur Glycosylierung aktivieren, wobei die Reaktivität des Thioglycosides durch die Wahl der Schutzgruppen sowie des Substituenten am Schwefel entscheidend beeinflusst wird (Abschnitt 3.4.3). Zum anderen ist molekulares Iod in der Lage sichtbares Licht zu absorbieren und als elektronisch angeregtes Iod Redoxreaktionen einzugehen sowie mit Sauerstoff ein Redox-Tandemsystem zu bilden (Abschnitt 3.4.1). Aus dem Lerneffekt dieser Beobachtungen aus der Literatur, wurde in einem ersten Experiment versucht das Benzyl-blockierte Thioglycosid **253** mit einer katalytischen Menge molekularem Iod (10 mol%) in Gegenwart von Methanol unter einer Sauerstoffatmosphäre zu belichten (Schema 81). Dabei zeigte sich überraschenderweise direkt voller Umsatz des Thioglycosides **253** und es konnte das Produkt **290a** in 69% Ausbeute über Säulenchromatographie isoliert werden. Da die erhaltene Ausbeute von 69% die verwendete Katalysatorbeladung übersteigt, zeigte sich bereits an diesem initialen Versuch, dass das

²² Diese Verbindung wurde von Tobias Lucas im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

Redox-System zwischen Iod und Sauerstoff funktionierte und dass bei der Aktivierung des Thioglycosides freigesetzte Iodid zu Iod reoxidiert wird.



Schema 81: Initialer Versuch zu einer Licht-induzierten Glycosylierung mit molekularem Iod des Thioglycosides **253**.

Um die Optimierung in der praktischen Arbeit zu beschleunigen und eine Isolierung über Säulenchromatographie jedes Optimierungsansatzes zu vermeiden, wurde eine Bestimmung der Ausbeute über analytische HPLC versucht. Hierzu wurde die analytische HPLC mit reinem Produkt **290a** als externem Standard kalibriert. Es wurde eine Stammlösung ($c = 0.5 \text{ mg/mL}$) der reinen Diastereomere Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid und Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**290a**) angesetzt und zur Kalibration verschiedene Mengen auf die analytische HPLC injiziert. Aus diesen Messungen wurde jeweils eine Kalibrationsgerade für das α - sowie für das β -Diastereomer erhalten (Abbildung 33 und Abbildung 34).

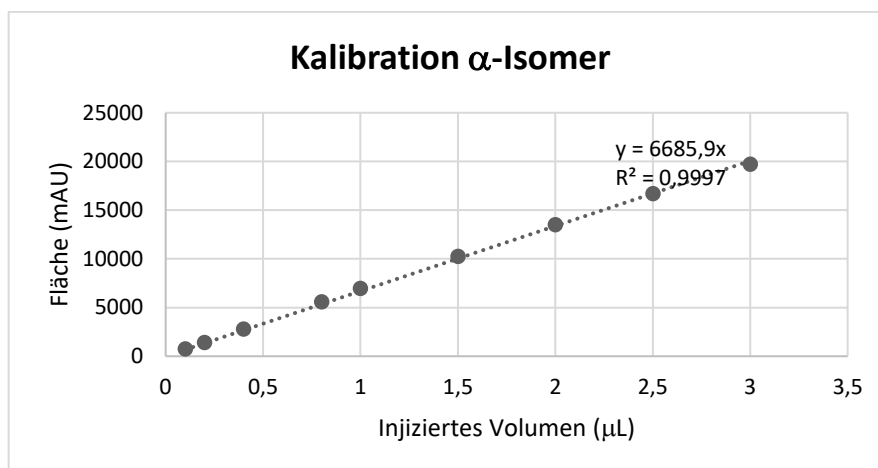


Abbildung 33: Aufgenommene Kalibrationskurve für das α -Diastereomer (Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid).

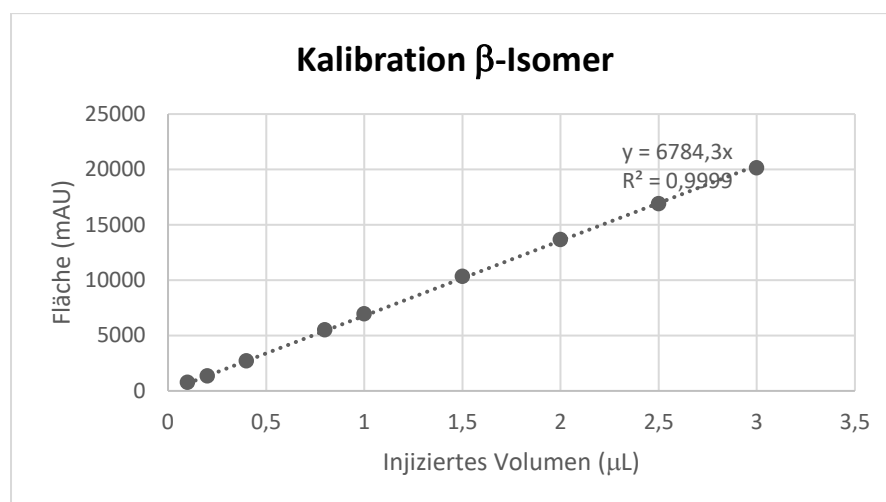


Abbildung 34: Aufgenommene Kalibrationskurve für das β -Diastereomer (Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid).

Die Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Prozedur in Abschnitt 5.5.3 durchgeführt und das Rohprodukt nach Aufarbeitung gewogen. Anschließend wurde eine Stammlösung des Rohproduktes in Acetonitril ($c = 1 \text{ mg/mL}$) angesetzt, so dass der Produktgehalt nach einer allgemeinen Formel berechnet werden konnte (Gleichung 1).

$$\text{Ausbeute(\%)} = \frac{\left(\frac{\text{Fläche(Messung)}}{\text{Steigung(Kalibrationskurve)}} * c(\text{Stammlösung}) \right) * m(\text{Rohprodukt})}{M(\text{Produkt})} * \frac{100}{n(\text{Startmaterial})} \quad (1)$$

Anschließend wurde versucht die Reaktion zu optimieren und so die erhaltene Ausbeute des Produktes **290a** weiter zu steigern. Da das Lösungsmittel in Reaktionen oft einen sehr starken Einfluss hat, wurde zunächst versucht verschiedene Lösungsmittel zu testen (Tabelle 13). Als Ergebnis zeigte sich, dass tatsächlich das zuerst verwendete Acetonitril mit 69% die beste Ausbeute lieferte (Eintrag 1). Weiter oft verwendete Lösungsmittel, wie z.B. DCM oder DMF zeigten hingegen keinen Umsatz oder Produktbildung nur in Spuren (Eintrag 2–14). Lediglich Nitromethan und Propionitril zeigten mit 46% bzw. 38% nennenswerte Ausbeuten. Die Wahl des Lösungsmittels ist insofern weiter entscheidend, da es für molekulares Iod bekannt ist, dass dieses mit verschiedenen Lösungsmitteln Ladungs-Transfer-Komplexe (engl. charge-transfer-complex) eingeht und dieser Effekt auch für die Reaktion von Bedeutung sein kann.^[398-400]

Tabelle 13: Optimierung der Licht-induzierten Glycosylierung durch Untersuchung verschiedener Lösungsmittel. ^aDie Ausbeute wurde über analytische HPLC mit externer Kalibration aus dem Rohprodukt bestimmt.

Reaction scheme: Thioglycoside **253** (with BnO and OBn groups) reacts with I_2 (10 mol%), O_2 (1 atm), MeOH (10.0 Äq.), Lösungsmittel (0.08 M), CFL (105 W), RT to form glycoside **290a** (with BnO, OBn, and OMe groups).

Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute 290a [%] ^a
1	MeCN	69
2	DCM	Spuren
3	DCE	Spuren
4	THF	Spuren
5	Et ₂ O	Spuren
6	1,4-Dioxan	Spuren
7	DMF	2
8	DMSO	Kein Umsatz
9	EtOAc	Spuren
10	Aceton	Spuren
11	Toluol	Kein Umsatz
12	Cyclohexan	Kein Umsatz
13	MeOH	Edukt unlöslich
14	Chloroform	Spuren
15	MeNO ₂	46
16	Propionitril	38
17	Pyridin	Kein Umsatz

Im Anschluss an die Optimierung des Lösungsmittels wurde die Quelle der Iod-Spezies untersucht (Tabelle 14). Hier zeigte sich, dass auch NIS mit 46% (Eintrag 1) und Kaliumiodid (Eintrag 2) mit 70% das entsprechende Produkt bilden. Interessant ist vor allem die Reaktion von Kaliumiodid, da Kaliumiodid in Lösung zunächst farblos ist und keine licht-absorbierende Spezies auftritt. Da am Ende der Reaktion aber die typische braune Farbe beobachtet werden konnte, kam es offensichtlich zur Freisetzung von molekularem Iod aus Kaliumiodid. Vermutlich findet deshalb zunächst eine spontane Oxidation von Iodid durch den anwesenden Sauerstoff statt. Diese Reaktion ist zwar äußerst langsam, kann aber dennoch stattfinden. Nebenbei bemerkt ist dies der Grund dafür, dass in Iod-Salz, anders als man vielleicht glauben mag nicht Iodid, sondern Iodat zugesetzt ist.^[401] Kaliumiodid ist, vor allem in Gegenwart von großer Mengen Sauerstoff, nur begrenzt lagerfähig und erleidet langfristig die Oxidation zu Iod. Für den Fall in Eintrag 2 kommt es wahrscheinlich zu einem ähnlichen Phänomen, so dass Iod freigesetzt wird und die weitere Oxidation dann autokatalysiert. Weitere Versuche zur

Freisetzung von Iodwasserstoff in der Reaktion durch Zusatz von Säuren, wie HClO_4 (Eintrag 3) oder Essigsäure (Eintrag 4) zeigten das Produkt nur in Spuren.

Tabelle 14: Untersuchung verschiedener Iod-Spezies und deren Einfluss auf die Licht-induzierte Glycosylierung. ^aDie Ausbeute wurde über analytische HPLC mit externer Kalibration aus dem Rohprodukt bestimmt.

Eintrag	Iod-Spezies	Ausbeute 290a [%] ^a
1	NIS	46
2	KI	70
3	KI + HClO_4	Spuren
4	KI + Essigsäure	Spuren

Anschließend wurde der Einfluss der Lichtquelle auf die Reaktion untersucht (Tabelle 15). Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass Lichtquellen mit hohem gelb–rotem Anteil, also einem warmweißen Spektrum besonders gute Ausbeuten lieferten (Eintrag 3, 6). Die Bestrahlung mit einer grünen LED (Eintrag 2) zeigte sich mit 85% Ausbeute ebenfalls erfolgreich. Lichtquellen mit hohem Blau-Anteil, wie der LED-Streifen (Eintrag 1) oder die Kessil-LED (Eintrag 5) verminderten hingegen die Ausbeute. Diese Beobachtung ist im Einklang mit dem Absorptionsspektrum von molekularem Iod, welches in Abschnitt 3.4.7 näher diskutiert wird.

Tabelle 15: Untersuchung verschiedener Lichtquellen und deren Einfluss auf die Licht-induzierte Glycosylierung. ^aDie Ausbeute wurde über analytische HPLC mit externer Kalibration aus dem Rohprodukt bestimmt.

Eintrag	Lichtquelle	Ausbeute 290a [%] ^a
1	LED-Streifen (kaltweiß)	48
2	LED Grün (100 W)	85
3	CFL (23 W, warmweiß)	82
4	CFL (23 W, kaltweiß)	4
5	Kessil A150 deep ocean blue (34 W)	9
6	LED Glühbirne (warmweiß)	93

Die Beladung mit Katalysator ist oft ein weiterer kritischer Faktor und wurde deshalb im nächsten Schritt optimiert (Tabelle 16). Zusätzlich wurde für die Optimierung der Reaktion von Methanol auf Benzylalkohol als Nukleophil gewechselt. Methanol ist unter den Reaktionsbedingungen (starkes Rühren und Bestrahlung) teilweise flüchtig und könnte deshalb die Optimierungsergebnisse verfälschen. Benzylalkohol hingegen ist nicht flüchtig und deshalb die geeignetere Wahl. Eine Halbierung der Beladung von 10 auf 5 mol% Iod reduzierte die erhaltene Ausbeute zunächst von auf 71% (Eintrag 1). Eine weitere Halbierung reduzierte die Ausbeute nur noch um 8% (Eintrag 2). Wurde die Reaktion in Gegenwart von 1 mol% Iod durchgeführt konnte die stärkste Reduktion von 46% beobachtet werden. Es wurde deshalb eine Beladung von 2.5 mol% als Kompromiss aus niedriger Katalysatorbeladung und immer noch guter Ausbeute gewählt (Eintrag 2).

Tabelle 16: Untersuchung verschiedener Beladungen an molekularem Iod und den Einfluss auf Bildung des Produktes **334b**.
^aIsolierte Ausbeute.

Eintrag	Iod [mol%]	Ausbeute 290b [%] ^a
1	5.0	71
2	2.5	63
3	1.0	46

Die nächste wichtige Stellschraube in der Reaktionsoptimierung war die Beladung des Alkohols (Tabelle 17). Eine Reduktion von fünf bzw. zwei Äquivalente an Benzylalkohol zeigte keinen merklichen Unterschied (Eintrag 1 und 2). Die Reduktion hingegen auf ein Äquivalent reduzierte die Ausbeute auf 46%, so dass ein Überschuss in Form von zwei Äquivalenten beibehalten wurde (Eintrag 2).

Tabelle 17: Untersuchung verschiedener Beladungen an Alkohol und deren Einfluss auf die Bildung des Produktes **290b**.
^aIsolierte Ausbeute.

Eintrag	Alkohol [Äq.]	Ausbeute 290b [%] ^a
1	5.0	70
2	2.0	63
3	1.0	46

Die Konzentration des Lösungsmittels wurde anschließend untersucht (Tabelle 18). Hier zeigte sich dass eine Reduktion der Lösungsmittelmenge zu einer Konzentration von 0.11 mol/L eine Ausbeutesteigerung auf 70% erbrachte (Eintrag 2). Dieser Effekt konnte durch eine weitere Reduktion auf 0.16 mol/L (Eintrag 5) weiter gesteigert werden. Eine weitere Reduktion stellte sich im Labor aufgrund von Löslichkeitsproblemen als nicht praktikabel heraus. Eine Erhöhung der Lösungsmittelmenge (Eintrag 1–2) zeigte hingegen den genau gegenteiligen Effekt. Es wurde deshalb eine Konzentration von 0.16 mol/L beibehalten.

Tabelle 18: Untersuchung der Reaktionskonzentration und deren Einfluss auf die Licht-induzierte Glycosylierung. ^aIsolierte Ausbeute.

Eintrag	Konzentration [mol/L]	Ausbeute 290b [%] ^a
1	0.04	30
2	0.05	48
3	0.08	63
4	0.11	70
5	0.16	86

Zum Abschluss der Reaktionsoptimierung wurde noch untersucht inwieweit Zusätze die Ausbeute beeinflussen (Tabelle 19). Das hauptsächliche Nebenprodukt der Reaktion ist das Hemiacetal der Glucose, was auf die Anwesenheit von Wasser hindeutet. Da die Reaktion unter Argon angesetzt und mit absolutiertem Lösungsmittel durchgeführt wurde, ist eine Erzeugung von Wasser durch das Iod-Sauerstoff-Tandemsystem wahrscheinlich. Dieser Effekt wird näher in Abschnitt 3.4.7 diskutiert. Ein

Versuch die Bildung des Hemiacetals zu reduzieren war der Zusatz von Molekularsieb (Eintrag 1). Hierbei zeigte sich jedoch überraschenderweise, dass die Reaktion vollständig zum Erliegen kommt. Eine mögliche Ursache könnte die verringerte Lichtdurchlässigkeit des Reaktionsmediums durch die Anwesenheit von Molekularsieb und dessen feinkörniger, mechanischer Zersetzungsprodukte (durch den Rührkern) sein. Der genaue Grund konnte allerdings nicht identifiziert werden. Weiterhin ist der Literatur zu entnehmen, dass Glycosylierungen mit Thioglycosiden durch Zusatz einer Base effizienter verlaufen.^[290] Dies wurde durch den Zusatz von K_2CO_3 überprüft, zeigte jedoch ebenfalls keinen Erfolg (Eintrag 2). Auch der Zusatz von TMSOTf, der gegebenenfalls das entstehende Glycosylkation stabilisieren könnte, brachte lediglich eine Reduktion der Ausbeute auf 38% (Eintrag 3).

Tabelle 19: Einfluss verschiedener Additive auf die Licht-induzierte Glycosylierung. ^aIsolierte Ausbeute.

Eintrag	Additiv	Ausbeute 290b [%] ^a
1	MS 3 Å	0
2	K_2CO_3 (1.0 Äq.)	0
3	TMSOTf (1.0 Äq.)	38

The reaction scheme shows the conversion of thioglycoside 253 to glycoside 290b. The starting material 253 is a pyranose ring with benzylidene acetonide protecting groups at C1, C2, and C3, and a phenylthio group at C4. The product 290b is the corresponding glycoside where the phenylthio group has been replaced by a benzylidene acetonide group. The reaction conditions are: I_2 (2.5 mol%), O_2 (1 atm), BnOH (2.0 Äq.), MeCN (0.16 M), LED warmweiß, RT.

Final wurde die entwickelte Licht-induzierte Glycosylierung durch Kontrollexperimente überprüft (Tabelle 20). Die Abwesenheit von Sauerstoff bewirkte eine Reduktion der Ausbeute auf 3% (Eintrag 1). Diese Ausbeute ist im Einklang mit der verwendeten Katalysatorbeladung und zeigt, für ein erfolgreiches Recycling des Katalysators Sauerstoff nötig ist (Eintrag 1). Ohne Alkohol (Eintrag 2) und Katalysator (Eintrag 3) wurde kein Produkt erhalten. Dies belegt, dass Iod nötig ist, um Thioglycoside zu aktivieren. Die Abwesenheit von Bestrahlung (Eintrag 4) lieferte eine Ausbeute von 5%. Dies wiederum zeigt, dass für ein erfolgreiches Recycling des Katalysators Bestrahlung notwendig ist. Die geringe Abweichung dürfte der Fehlertoleranz der verwendeten Methode geschuldet sein. Schließlich wurde überprüft, ob die Reaktion auch ohne Bestrahlung thermisch initiiert werden kann (Eintrag 5). Hierbei wurde keine Produktbildung beobachtet.

Tabelle 20: Kontrollexperimente zur Licht-induzierten Glycosylierung. ^aIsolierte Ausbeute.

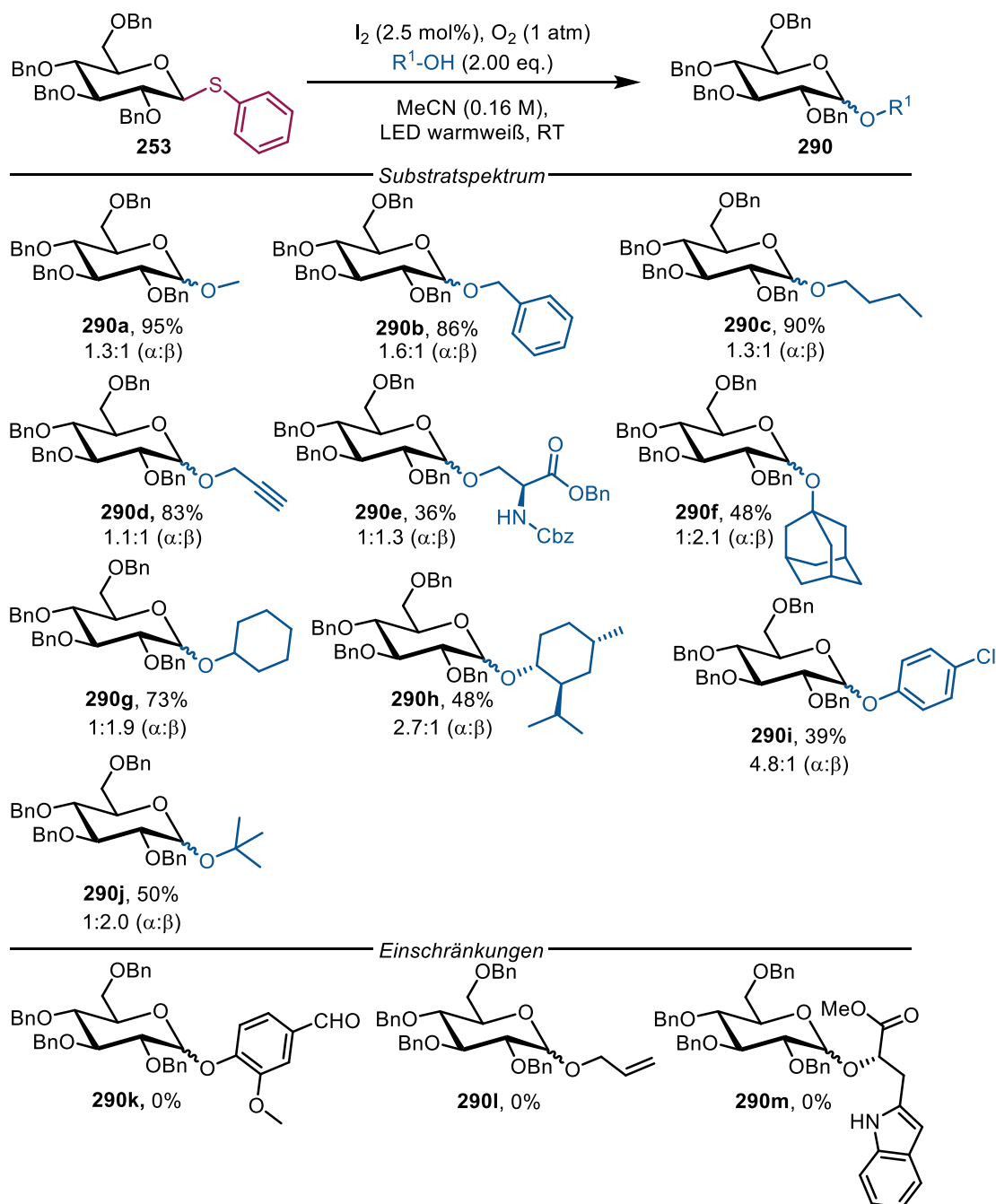
Eintrag	Abweichung von den Standardbedingungen	Ausbeute 290b [%] ^a
1	Kein Sauerstoff	3
2	Kein Alkohol	0
3	Kein Iod	0
4	Kein Licht	5
5	Kein Licht, aber Reflux	0

3.4.6. Untersuchung des Substratspektrums

Nach erfolgreicher Optimierung der Reaktion sollte im nächsten Schritt das Substratspektrum untersucht werden. Dazu wurden eine Reihe verschiedener Alkohole unter den optimierten Bedingungen mit dem Thioglycosid **253** umgesetzt (Schema 82). Zunächst wurde die Reaktion von primären Alkoholen untersucht. Die Umsetzung von Methanol und Butanol zu den Produkten **290a** und **290c** zeigten jeweils sehr gute Ausbeuten von 95 bzw. 90%. Der Umsatz von Benzylalkohol und Propargylalkohol zu den Produkten **290b** und **290d** lieferte eine Ausbeute von 86% bzw. 83% und war damit nur geringfügig niedriger als die zuvor beobachteten Ausbeuten. Die Aminosäure Serin **291** ließ sich glycosylieren, zeigte allerdings eine mäßige Ausbeute von 36% im Produkt **290e**. Die sekundären Alkohole Cyclohexanol und Menthol zeigten Ausbeuten von 73 bzw. 48% in den Produkten **290g** und **290h**. Dabei ist vor allem die Diastereoselektivität von 2.7:1 (α : β) zu beachten. Interessanterweise zeigte die Glycosylierung von *p*-Chlorphenol im Produkt **290i** eine Diastereoselektivität von 4.8:1 (α : β) und damit trotz der Ausbeute von nur 39% eine nützliche α -Selektivität. Zuletzt wurden tertiäre Alkohole in Form von Adamantol und *tert*-Butanol untersucht, die zu den Produkten **290f** und **290j** glycosyliert wurden. Dabei wurden Ausbeuten von 48% bzw. 50% erreicht. Erwähnenswert ist, dass hier eine β -Selektivität, vermutlich aufgrund des sterischen Anspruchs, beobachtet wurde. Der höchste Wert wurde für Adamantol mit einer Diastereoselektivität von 2.1:1 (β : α) erreicht.

Einschränkungen der Methode zeigten sich bei Verwendung von Vanilin als Nukleophil, dass keinen Umsatz zum Produkt **290k** zeigte. Beim Durchführen der Reaktion konnte das Ausfallen eines Feststoffes beobachtet werden, vermutlich das Oxidationsprodukt von Vanilin, was die Einschränkung erklären könnte. Die Verwendung von Allylalkohol zeigte ebenfalls keinen Umsatz zum Produkt **290l**. Hier entfärbte sich die Reaktionslösung direkt bei Zugabe von Allylalkohol, da vermutlich das Iod direkt durch die Doppelbindung gebunden wurde und so keine Reaktion stattfinden konnte. Als letztes wurde

versucht *N*-Nucleophile umzusetzen und so das Tryptophan funktionalisierte Produkt **290m** zu erhalten. Hierbei wurde ebenfalls keine Reaktion beobachtet.



Schema 82: Untersuchung des Substratspektrums verschiedener Alkohole der entwickelten Licht-induzierten Glycosylierung durch molekulares Iod.

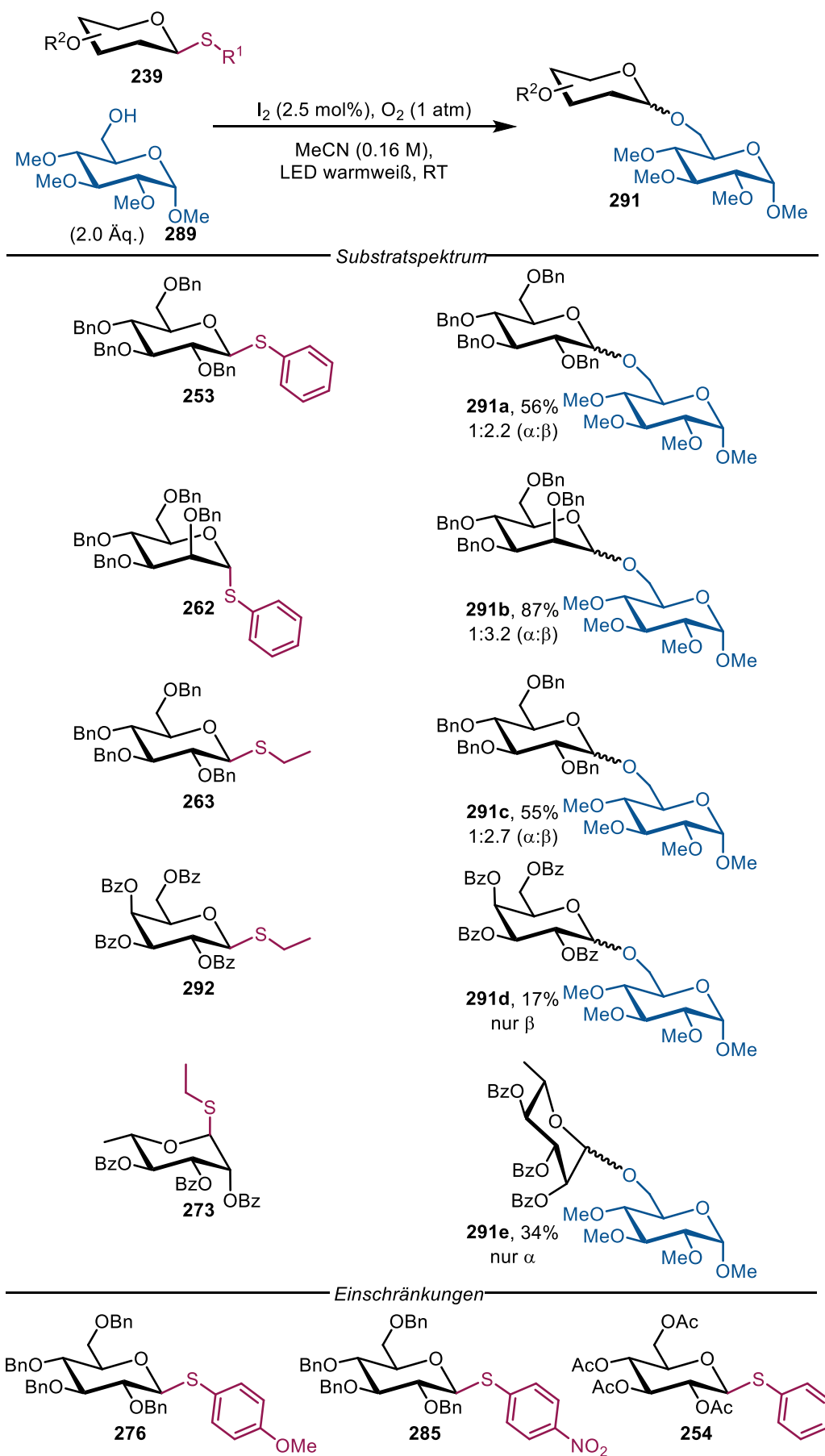
Im zweiten Schritt sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Verwendung verschiedener Thioglycoside auf die Reaktion hat. Da gleichzeitig für Glycosylierungsreaktionen insbesondere die Synthese von Oligosacchariden interessant ist, wurden diese Beispiel anhand der Glycosylierung mit der C-6 deblockierten Glucose **289** untersucht (Schema 83). Das zuvor verwendete Thioglycosid zeigte in dieser Reaktion eine Ausbeute von 56% und ein Diastereomerenverhältnis von 1:2.2 (α:β) im Produkt **291a**. Die Verwendung des Mannose Thioglycosides **262** hingegen zeigte eine deutlich höhere Ausbeute von 87% und ein Diastereomerenverhältnis von 1:3.2 (α:β) und damit auch eine stärkere

β -Selektivität. Bemerkenswert ist, dass die Verwendung des Ethylthioglycosides **263** eine ähnliche Ausbeute zur Verwendung des Phenylthioglycosides **253** von 55% und ein Diastereomerenverhältnis von 1:2.7 (α : β) lieferte. Dieses Ergebnis war aufgrund der zuvor diskutierten Effekte in Abschnitt 3.4.3 zunächst nicht erwartet worden. Vermutlich hat die höhere Reaktivität des Ethylthioglycosides **263** gegenüber dem Phenylthioglycosid **253** hier keinen so großen Einfluss, wie zunächst vermutet.

Die Verwendung von Benzoylschutzgruppen in Galactose **292** lieferte das Produkt **291d** in reiner β -Form, was durch den Nachbargruppeneffekt der Benzoylschutzgruppe zu erklären ist. Obwohl das Thioglycosid erfolgreich aktiviert wurde, konnte in diesem Beispiel lediglich eine Ausbeute von 17% erreicht werden, was für praktische Anwendung in der Totalsynthese ungenügend ist. Die Verwendung der elektronenreicheren Rhamnose **273** zeigte zwar eine höhere Ausbeute von 34%, erreicht damit aber immer noch keinen praktikablen Nutzen für Syntheseanwendungen.

Die Methode zeigte weiterhin bei der Untersuchung dieser Art von Glycosylierungsreaktionen einige Einschränkungen. Überraschenderweise zeigte die Verwendung des elektronenreichen *p*-Methoxyphenylthioglycosides **276** keinen Umsatz zum Produkt. Auch die Verwendung des *p*-Nitrophenylthioglycosides **285** zeigte keine Reaktivität. Während das letztere Beispiel aufgrund des hohen Oxidationspotenzials und der von Field und Mitarbeitern in Abschnitt 3.4.3 diskutierten Ergebnisse gut zu verstehen ist, bleibt das Verständnis der fehlenden Aktivierung des *p*-Methoxyphenylthioglycosides **276** weniger intuitiv. Eine mögliche Erklärung wäre die Oxidation des Phenylringes zu Benzochinon-Derivaten durch das verwendete Iod. Solche Reaktionen sind, wie in der Einleitung in Abschnitt 1.4.4 in der Literatur bekannt. Da dieses Beispiel aber nicht im Detail weiter untersucht wurde, bleibt diese Erklärung lediglich spekulativer Natur.

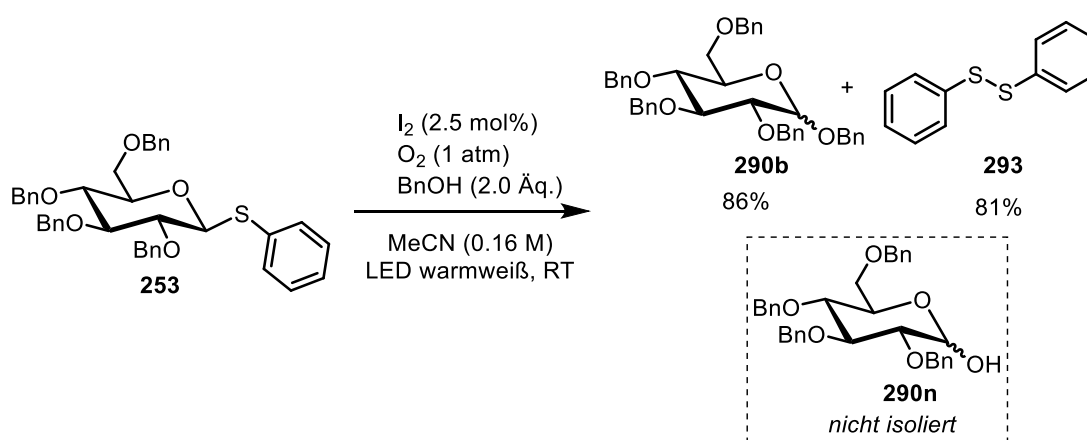
Im letzten Schritt wurde versucht das acetylierte Thioglycosid **254** unter den optimierten Bedingungen umzusetzen. Hier wurde kein Umsatz des Eduktes beobachtet. Dies lässt sich durch das höhere Oxidationspotenzial des Thioglycosides **254** gegenüber dem zuvor verwendeten Benzyl-blockiertem Thioglycosid **253** erklären. An diesem Beispiel zeigt sich weiterhin eindrucksvoll, dass elektronisch ein deutlicher Unterschied zwischen Acetyl- sowie benzoylgeschützten Kohlenhydraten besteht. Während die Benzoyl-blockierten Beispiele **253** und **262** noch Reaktivität und Aktivierung gegenüber Iod zeigten, war das Acetyl-blockierte Beispiel **254** gegenüber Iod völlig inert.



Schema 83: Untersuchung des Substratspektrums verschiedener Thioglycoside durch Umsatz mit Glucose **289** zu verschiedenen Disacchariden.

3.4.7. Untersuchung des Reaktionsmechanismus

In diesem Abschnitt werden die Experimente und Untersuchungen beschrieben, die zum Verständnis des Reaktionsmechanismus beigetragen haben. Zunächst wurde untersucht, welche Neben- und Koppelprodukte aus der Reaktion erhalten werden (Schema 84). Dazu wurde exemplarisch das Thioglycosid **253** mit Benzylalkohol unter den optimierten Reaktionsbedingungen zur Reaktion gebracht. Das Produkt konnte in 86% Ausbeute isoliert werden, wobei bei der Reinigung über Säulenchromatographie ebenfalls Diphenyldisulfid (**293**) als Koppelprodukt in 81% Ausbeute isoliert werden konnte. Zusätzlich konnte bei Reaktionskontrolle über LC-MS in praktisch allen Ansätzen zur Optimierung und zur Untersuchung des Substratspektrums das Hemiacetal **290n** als Nebenprodukt nachgewiesen werden, welches jedoch nicht weiter isoliert wurde.



Schema 84: Untersuchung der Neben- und Koppelprodukte der Reaktion anhand des exemplarischen Umsatzes von Thioglycosid **253** mit Benzylalkohol.

Daraufhin wurden eine Reihe von UV-VIS-Spektren aufgenommen, um die Absorption der verschiedenen Reaktionskomponenten gegenüber Licht zu untersuchen. Zunächst wurde jede Komponente der Reaktion einzeln untersucht und ein UV-VIS-Spektrum aufgenommen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 35 gezeigt. Zunächst erkennt man daraus, dass das Thioglycosid **253** und Benzylalkohol oberhalb von 300 nm keinerlei Absorption zeigen, also kein sichtbares Licht absorbieren. Molekulares Iod hingegen zeigt deutliche Absorption im Bereich von 400–500 nm. Diese Beobachtung ist im Einklang mit den Ergebnissen aus den Optimierungsversuchen und den dort verwendeten unterschiedlichen Lichtquellen in Abschnitt 3.4.5. Im letzten Schritt wurde eine Mischung aller drei Komponenten vermessen und man würde erwarten, dass sich folglich die Summe der UV-VIS-Spektren der Einzelkomponenten als Ergebnis einstellt. Tatsächlich ist allerdings zu sehen, dass sich im Bereich von 350–400 nm eine gesteigerte Absorption eingestellt hat, die nicht als Summe ihrer Einzelkomponenten ersichtlich ist. Hierfür gibt es zwei Möglichkeiten: (1) es bilden sich Ladungs-Transfer-Komplexe (engl. charge-transfer-complex) zwischen den Einzelkomponenten in der Mischung, die die Absorption verändern oder (2) es findet eine chemische Reaktion zwischen den Einzelkomponenten statt, die die Absorptionsmaxima verschiebt oder beeinflusst.

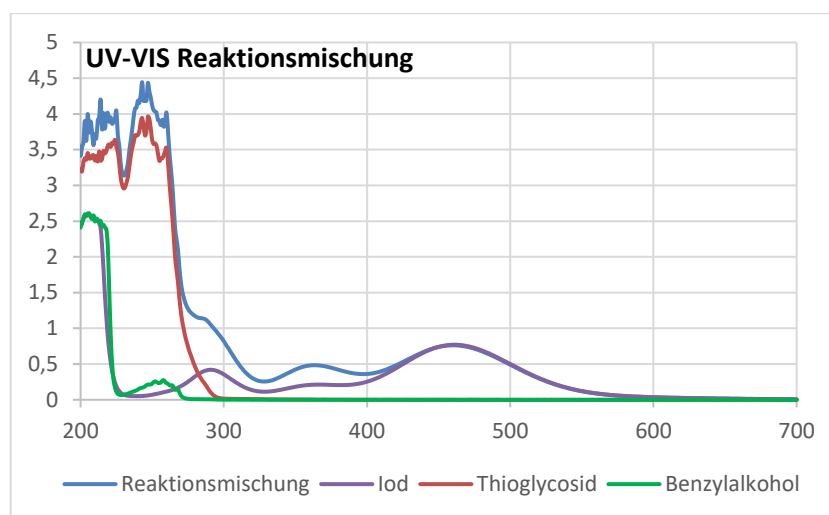


Abbildung 35: UV-Vis-Spektrum der Reaktionsmischung sowie der jeweiligen Einzelkomponenten: Iod, Thioglycosid und Benzylalkohol. Verwendet wurden Thioglycosid **253** ($1 \mu\text{mol/mL}$), Benzylalkohol ($1 \mu\text{mol/mL}$) und Iod ($1 \mu\text{mol/mL}$) sowie eine Mischung aller drei Komponenten. Gezeigt ist die Bandbreite von 200–700 nm.

Zur Untersuchung dieses Phänomens wurden deshalb weitere UV-VIS-Spektren aufgenommen (Abbildung 36). Hier wurde spezifisch der Einfluss des Thioglycosides auf das UV-VIS Spektrum von Iod untersucht. Zunächst zeigt sich deutlich, dass der Effekt einer gesteigerten Absorption im Bereich 330–400 nm durch den alleinigen Zusatz des Thioglycosides zu Iod reproduziert werden kann (Abbildung 36, rechts). Wird der gleichen Reaktionsmischung noch zusätzlich Benzylalkohol zugesetzt, kann dieser Effekt weiter verstärkt werden und es kommt zu gesteigerter Absorption. Wie aus Abbildung 36 auch gut zu erkennen ist, kommt es in anderen Bereichen des UV-VIS-Spektrum zu keinerlei Veränderung, so bleibt beispielsweise das Absorptionsmaximum von Iod bei ca. 465 nm unangetastet von diesem Effekt.

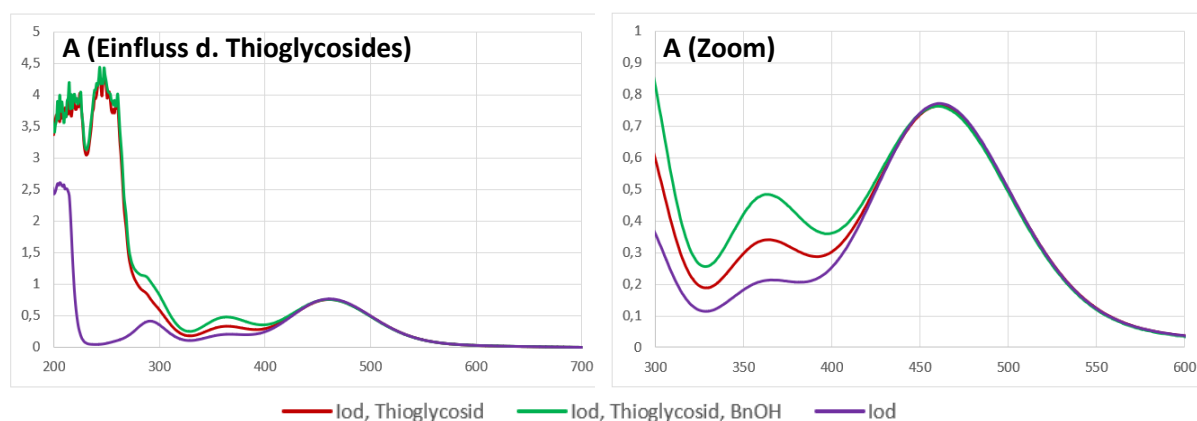


Abbildung 36: UV-VIS-Spektren zur Untersuchung des Einflusses des Thioglycosides **253** auf molekulares Iod. Dargestellt ist das UV-VIS Spektrum von 200–700 nm (links) sowie ein Ausschnitt von 300–600 nm (rechts). Die Konzentration beträgt jeweils ($c = 1 \mu\text{mol/mL}$).

Der Zusatz von Benzylalkohol und die damit einhergehende Steigerung der Absorption kann auf eine Reihe verschiedener Ursachen zurückzuführen sein. Zum einen könnte Benzylalkohol selbst die Absorption von Iod beeinflussen, das aus der Reaktion von Iod mit dem Thioglycosid gebildete Produkt oder Koppelprodukt (Phenyldisulfid) könnte in diesem Bereich Licht absorbieren oder das entstehende Iodid im Redoxsystem könnte die Absorption beeinflussen. Es wurden deshalb weitere UV-VIS-

Spektren aufgenommen, um diese Fragen zu ergründen (Abbildung 37). Zunächst wurde untersucht ob der Zusatz von Benzylalkohol einen Einfluss hat (Abbildung 37, A). Hier zeigte sich, dass kein Einfluss besteht und es nicht zu gesteigerter Absorption im Bereich von 330–400 nm durch den Zusatz von Benzylalkohol kommt (Abbildung 37, A, rechts). Anschließend wurde überprüft, ob der Zusatz des gebildeten Glycosylierungsproduktes **290b** einen Einfluss hat (Abbildung 37, B). Auch hier zeigte sich, dass erneut kein nennenswerter Einfluss zu sehen war. Da bei der Reaktion Phenyldisulfid (**293**) als Koppelprodukt gebildet wird, sollte als letztes untersucht werden, ob dieses einen Einfluss hat (Abbildung 37, C). Hierbei zeigte sich, dass eher ein gegenteiliger Effekt erreicht wurde und die Absorption im Bereich von 330–400 nm sogar verringert wurde (Abbildung 37, C, rechts).

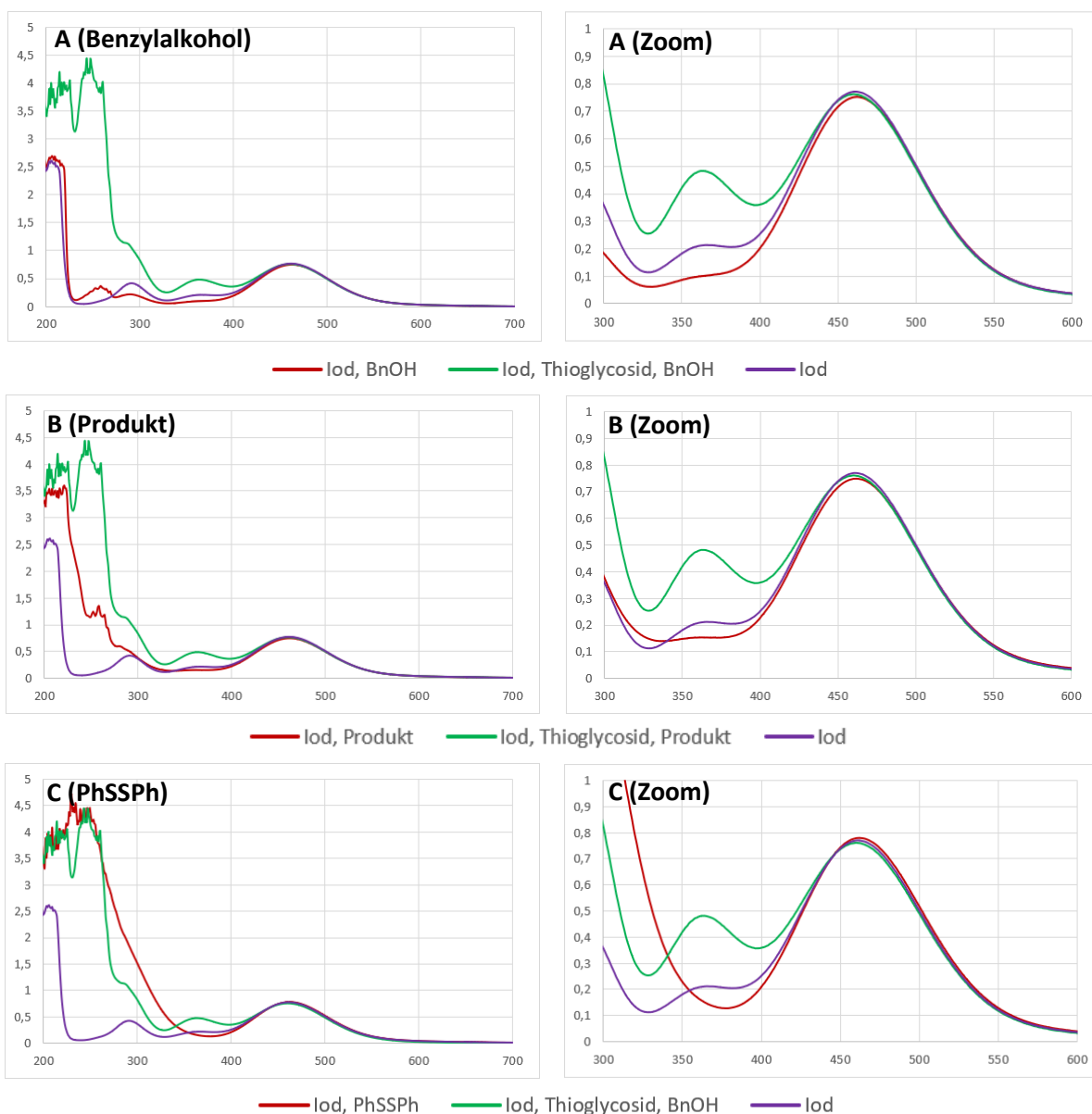


Abbildung 37: UV-VIS-Spektren zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Reaktionskomponenten auf das Absorptionsspektrum vom molekularem Iod. Dargestellt ist jeweils das UV-VIS Spektrum von 200–700 nm (links) sowie ein Ausschnitt von 300–600 nm (rechts). Die Konzentration beträgt jeweils ($c = 1 \mu\text{mol/mL}$). **A:** Einfluss von Benzylalkohol auf das Absorptionsspektrum von Iod. **B:** Einfluss des Glycosylierungsproduktes **290b** auf das Absorptionsspektrum von Iod. **C:** Einfluss des Koppelproduktes Phenyldisulfid (**293**) auf das Absorptionsspektrum von Iod.

Nachdem durch die weiteren UV-VIS-Messungen Ladungs-Transfer-Wechselwirkungen sowie die Absorption aller Einzelkomponenten der Reaktion als Ursache ausgeschlossen werden konnten, bleibt nur noch die letzte Hypothese, nämlich die Ursache durch die Redoxprodukte von Iod, zu überprüfen. Reagiert Iod mit dem Thioglycosid **253**, wird dieses zu Iodid reduziert. Das entstehende Iodid reagiert in Gegenwart von Iod allerdings direkt weiter, so dass das Triiodid-Anion gebildet wird. Zum Abschluss sollte deshalb überprüft werden, ob diese Reaktion die beobachtete Absorption erklärt. In Abbildung 38 wurden deshalb weitere UV-VIS-Spektren aufgenommen. Zur Erzeugung des Triiodid-Anions wurden Mischungen von Iod und Kaliumiodid angesetzt, die in Lösung Triiodid erzeugen. Hier zeigt sich, dass tatsächlich das UV-VIS-Spektrum von Iod und Kaliumiodid im Bereich von 330–400 nm eine deutliche Absorption zeigt (Abbildung 38, rechts). Die Absorption war in diesem Fall so stark, dass die Mischung von Kaliumiodid und Iod verdünnt werden musste, um ein aussagekräftiges Spektrum zu erhalten. Die in Abbildung 35 erstmals beobachtete gesteigerte Absorption ist also nicht folglich nicht auf Einzelkomponenten der Reaktion sowie deren Produkte oder auf Ladungs-Transfer-Wechselwirkungskomplexe zurückzuführen. Sie entsteht durch Reaktion der Thioglycosides mit Iod, Freisetzung von Iodid und daraus Bildung des Triiodid-Anions durch Reaktion mit restlichem Iod.

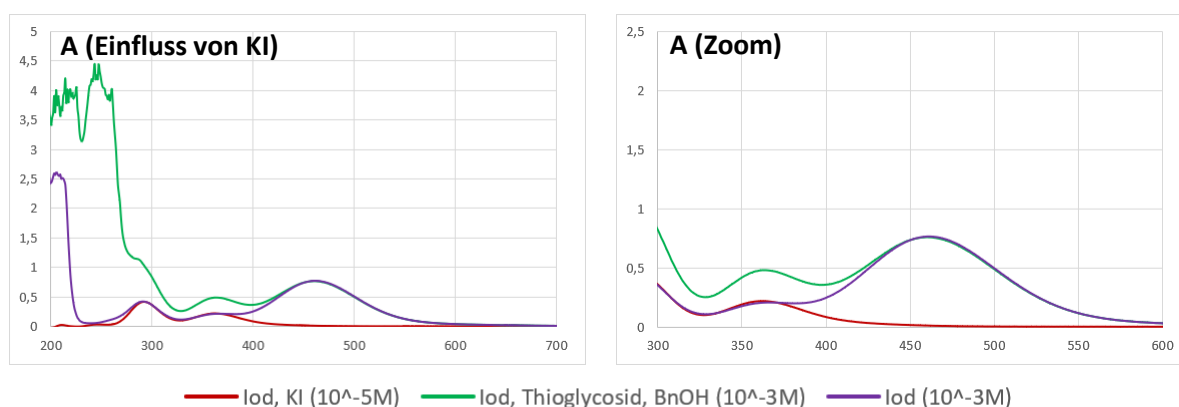


Abbildung 38: UV-VIS-Spektren zur Untersuchung des Einflusses von Kaliumiodid auf das Absorptionsspektrum vom molekularem Iod. Dargestellt ist jeweils das UV-VIS Spektrum von 200–700 nm (links) sowie ein Ausschnitt von 300–600 nm (rechts). Die Konzentration beträgt jeweils ($c = 1 \mu\text{mol/mL}$) oder ($c = 0.01 \mu\text{mol/mL}$). Notiz: Die Konzentration von Iod und Kaliumiodid musste verringert werden, da sonst keine UV-VIS Spektren aufgrund der zu starken Absorption mehr aufgenommen werden konnten.

Der Einfluss von Licht auf die Reaktion wurde auch in Form eines Licht-Dunkel-Experimentes untersucht. In diesem Experiment wurde der Umsatz der Reaktion in festgelegten Abständen untersucht und dabei die Reaktion alternierend mit Licht bestrahlt bzw. im Dunklen gerührt. Die Ergebnisse dieses Experimentes sind in Abbildung 39 dargestellt. Zum Start des Experimentes wurden jeweils kurze Zyklen von je 2 h Bestrahlung und 2 h Dunkelheit durchgeführt. Nach acht Stunden Reaktionszeit wurde ein relativ geringer Umsatz von (5%) festgestellt, so dass die Intervalle verlängert wurden. Ein kompletter Umsatz konnte nach 48 h festgestellt werden mit insgesamt sechs Licht- und fünf Dunkelphasen.

Zunächst fällt bei der Interpretation der Ergebnisse des Experimentes auf, dass auch in Dunkelphasen ein Anstieg des Umsatzes zu sehen ist, was zunächst nicht zu erwarten war. Dafür lassen sich zwei mögliche Erklärungen formulieren. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Reaktion über einen

Radikalkettenmechanismus verläuft, dessen Abbruchreaktionen einsetzen sobald die Bestrahlung ausgesetzt wird, so dass während der Dunkelphase dort noch weiterer Umsatz beobachtet werden kann. Eine weitere Erklärung ist, dass Iod auch in Abwesenheit von Licht, wie aus den Kontrollexperimenten in Abschnitt 3.4.5 gezeigt, Produkt bilden kann und mit dem Thioglycosid reagiert. Deshalb kann in den Dunkelphasen im Bereich der verwendeten Katalysatorbeladung von 2.5 mol% noch Produkt gebildet werden. Diese Beobachtung ist im Einklang mit dem beobachteten Anstieg an Umsatz (1-2%) mit der überwiegenden Anzahl der Dunkelphasen (1–4).

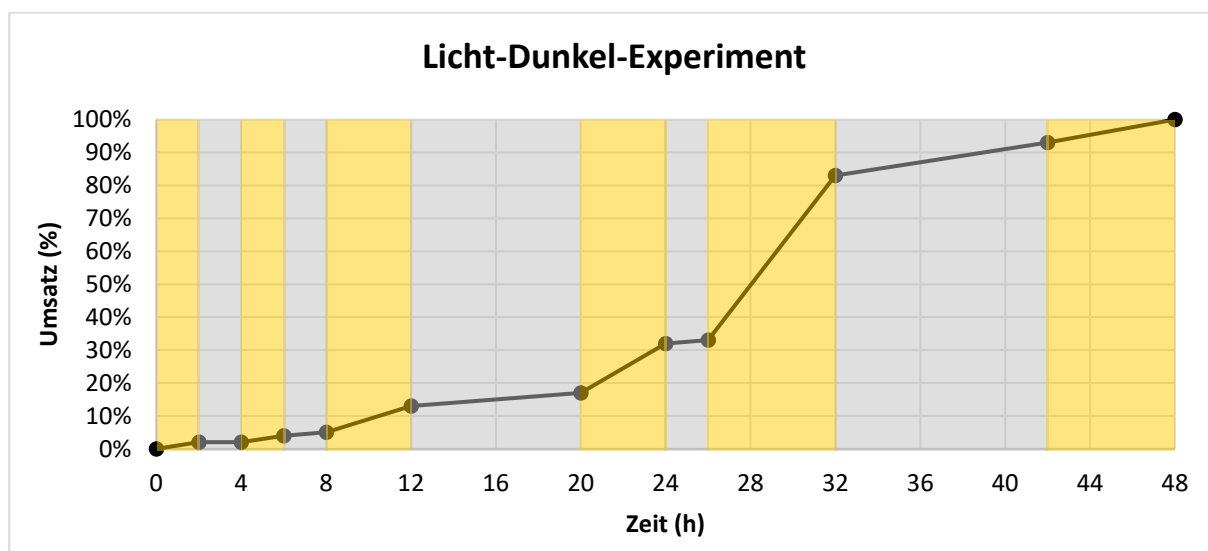


Abbildung 39: Ergebnisse des Licht-Dunkel-Experimentes. Die Zeit (in Stunden) ist auf der X-Achse aufgetragen, der Umsatz der Reaktion (in %) auf der Y-Achse. Der Umsatz wurde über analytische HPLC bestimmt. Die gelben Boxen zeigen jeweils eine Phase unter Licht-Bestrahlung an, die grauen Boxen eine Phase ohne Bestrahlung. Nach jeder Reaktionseinheit wurde eine Probe entnommen und der Umsatz bestimmt. Nach 48 h Reaktionszeit wurde vollständiger Umsatz erreicht.

Um den Einfluss von Licht auf Iod besser zu verstehen wurden im Anschluss auch kinetische Messungen durchgeführt (Abbildung 40). Hier zeigte sich ein drastischer Einfluss von Bestrahlung und der Anwesenheit von Sauerstoff auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

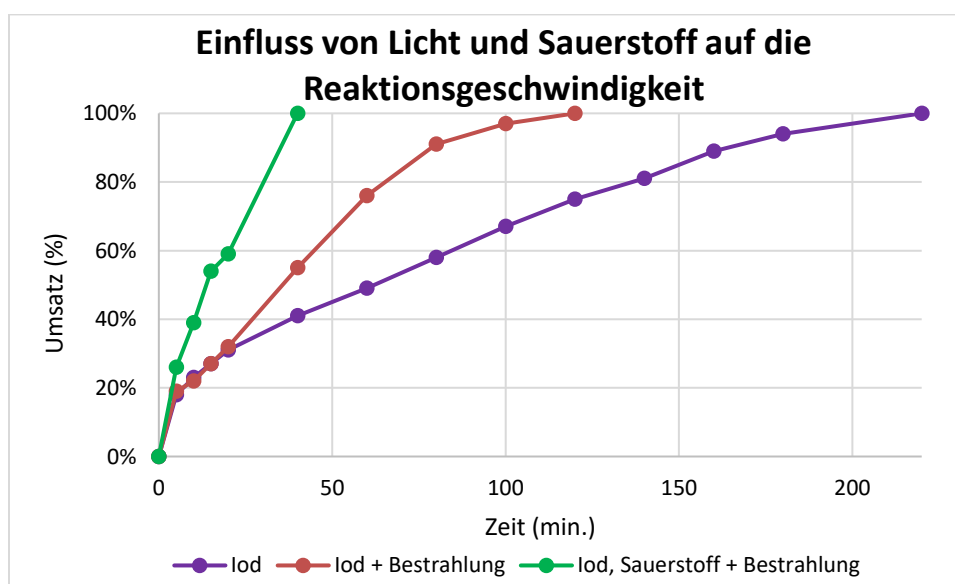


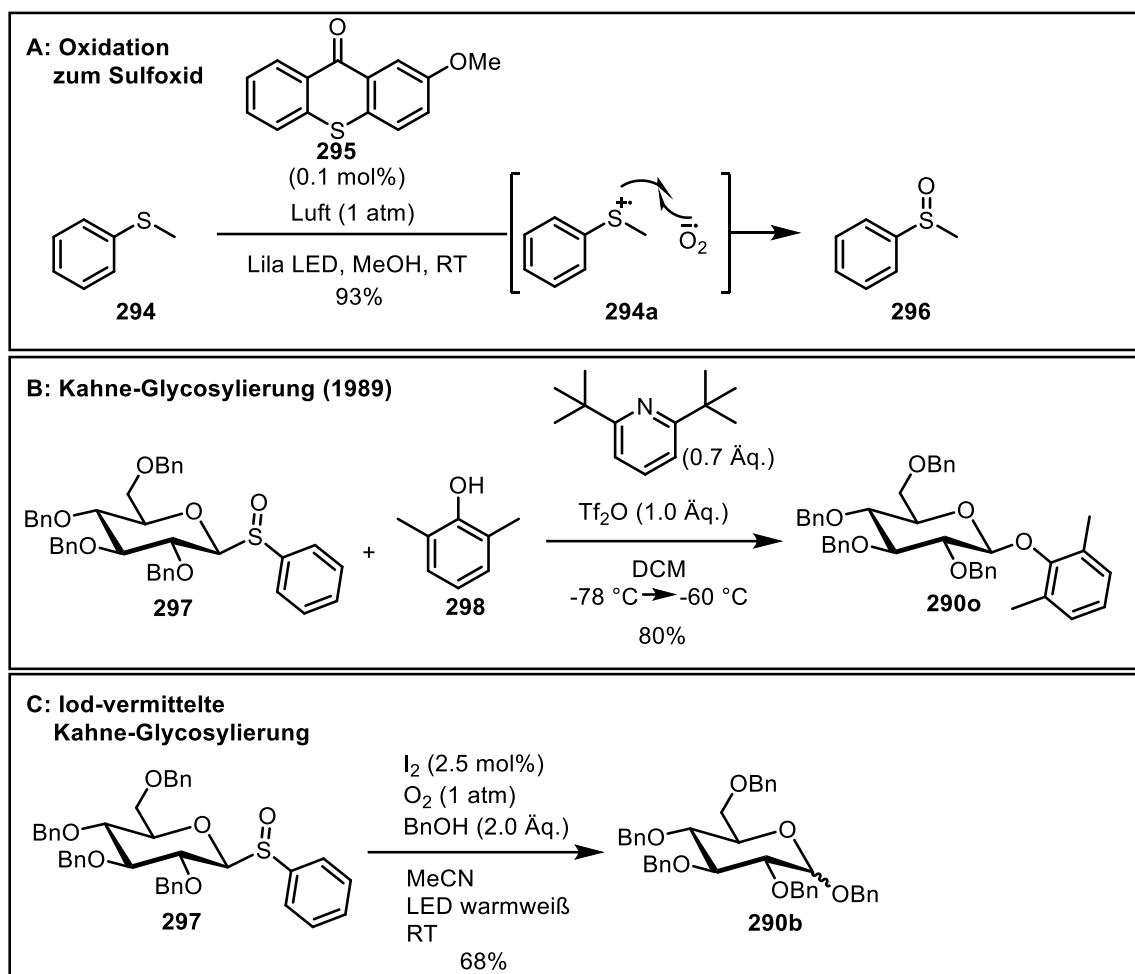
Abbildung 40: Kinetische Studie zur Untersuchung des Einflusses von Licht und Sauerstoff auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Drei identische Ansätze mit folgender Zusammensetzung wurden durchgeführt: Thioglycosid **253** (0.079 mmol), BnOH

(0.790 mmol, 10.0 Äq.), Iod (0.079 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (0.8 M). Ansatz (1) wurde ohne Bestrahlung gerührt; Ansatz (2) unter Bestrahlung gerührt; Ansatz (3) unter Sauerstoffatmosphäre und Bestrahlung gerührt.

Während der Ansatz ohne Bestrahlung nach 220 min vollen Umsatz zeigte, konnte diese Zeit durch Bestrahlung auf 120 min. verkürzt werden. Der Grund ist vermutlich, dass elektronisch angeregtes Iod ein besseres Elektrophil ist, als Iod im Grundzustand und deshalb schneller mit dem Thioglycosid reagiert. Wird zusätzlich Sauerstoff in das System eingeführt, steigt die Reaktionsgeschwindigkeit nochmals weiter an. Hier ist die Erklärung weniger offensichtlich, vermutlich wird aber durch die Anwesenheit von Sauerstoff zum einen das gebildete Iodid direkt zu Iod recycelt, so dass die Menge an Katalysator im Laufe der Reaktion nicht abnimmt und die Geschwindigkeit so konstant bleibt. Dies spricht auch für den annähernd linearen Verlauf der beobachteten Kurve. Zum anderen kann Iod Singulett-Sauerstoff erzeugen, wie bereits in Abschnitt 3.4.1 diskutiert, welcher zusätzlich das Thioglycosid oxidieren kann und so die Reaktionsgeschwindigkeit weiter steigert. Es kommt hier deshalb wahrscheinlich zu einer Überlappung mehrerer Mechanismen.

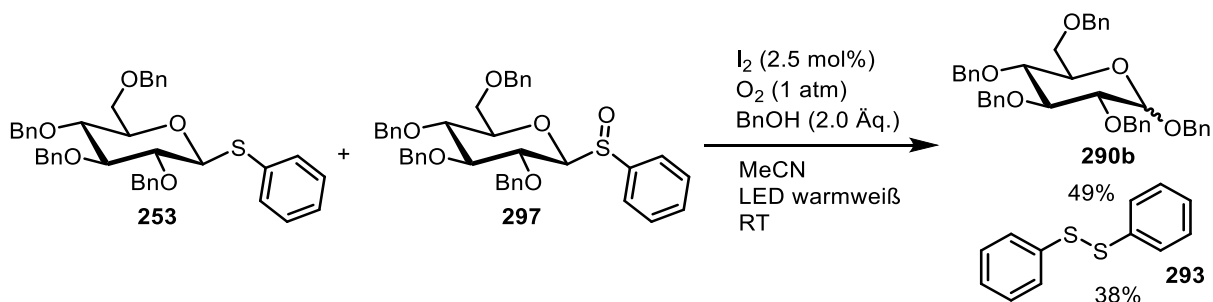
Aus der Literatur ist weiterhin bekannt, dass sich Sulfide in Gegenwart von Photokatalysatoren und Sauerstoff zu Sulfoxiden oxidieren lassen (Schema 85, A).^[402] *Hu et al.* zeigten in diesen Arbeiten, dass Sulfid **294** in Gegenwart des Photokatalysators **295** unter Bestrahlung einer lila LED das Sulfoxid bildet. Die mechanistische Hypothese von Hu und Mitarbeitern gibt an, dass das Radikalkation **294a** mit dem Sauerstoff Radikalanion rekombiniert und so das Sulfoxid bildet. Im Jahr 1989 wurde die sogenannte Kahne Glycosylierung von *Kahne et al.* veröffentlicht (Schema 85, B).^[403] Diese beschreibt die Verwendung von Sulfoxiden **297** als Glycosyldonoren, die es erlauben wenig reaktive nukleophile wie sterisch gehinderte sekundäre Alkohole, Phenole oder sogar Amide zur Glycosylierung zu aktivieren. Beide Beobachtungen zusammen ergeben die Hypothese, dass die in diesem Kapitel entwickelte Reaktion möglicherweise über eine Sulfoxid Zwischenstufe verläuft.

Um zu überprüfen, ob dies der Fall ist, wurde zunächst das vorgebildetes Sulfoxid **297** unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 85, C). Als Ergebnis konnte das Produkt in 68% Ausbeute isoliert werden. Obwohl die Ausbeute im Vergleich zur Verwendung des regulären Thioglycosides **253** etwas geringer ist, zeigt dieser Versuch auch, dass Sulfoxide unter diesen Bedingungen aktiviert werden können. Interessant ist, dass bei der Reaktion Schema 85 kein Phenylsulfid als Koppelprodukt isoliert werden konnte. Da aus den vorherigen Versuchen in Schema 84 bekannt ist, dass Phenylsulfid in mind. 81% Ausbeute sich aus diesen Ansätzen isolieren lässt, deutet diese Beobachtung daraufhin, dass der Mechanismus über die Bildung eines Sulfoxides nicht wahrscheinlich ist.



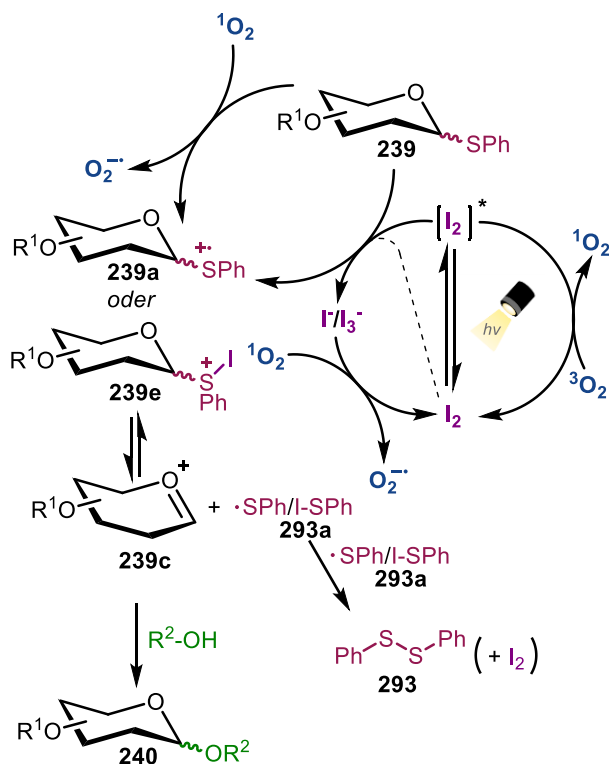
Schema 85: A: Literatur bekannte Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden in Gegenwart eines Photokatalysators und Sauerstoff.^[402] B: Von Kahne *et al.* publizierte Glycosylierung von Sulfoxiden zur Aktivierung wenig reaktiver Nukleophile.^[403] C: Untersuchung der Reaktivität des Sulfoxides **297** gegenüber der entwickelten Licht-induzierten Glycosylierung.

Um diese Hypothese weiter zu überprüfen wurde in einem zweiten Experiment das Thioglycosid **253** und das Sulfoxid **297** umgesetzt (Schema 86). Hier zeigte sich, dass das Produkt **290b** in 49% Ausbeute isoliert werden konnte. Zusätzlich konnte Phenyldisulfid (**293**) 38% isoliert werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass Phenyldisulfid nur von Spaltung des Thioglycosides, nicht aber durch das Sulfoxid produziert wird. Die Hypothese, dass die Reaktion nicht über ein Sulfoxid als Zwischenprodukt läuft, wird durch diese Ergebnisse weiter untermauert.



Schema 86: Untersuchung der Reaktivität des Sulfoxides **297** in Gegenwart des Thioglycosides **253** gegenüber der entwickelten Licht-induzierten Glycosylierung.

Abgeleitet aus den durchgeführten Experimenten sowie den Beobachtungen aus der Literatur, wurde für die entwickelte Licht-induzierte Glycosylierung ein Mechanismus postuliert (Schema 87). Das eingesetzte molekulare Iod wird im ersten Schritt photochemisch angeregt und kann aus seinem angeregten Zustand über Energietransfer Singulett-Sauerstoff freisetzen. Das Thioglycosid **239** kann nun auf zwei möglichen Wegen gespalten werden. In einem ersten, ionischen Weg reagiert Iod im Grundzustand oder elektronisch angeregtes Iod mit dem Thioglycosid **239** zum Sulfonium-Ion **239e**. Dabei wird Iodid freigesetzt, welches mit übrigem Iod das Triiodid-Anion bilden kann. Sowohl Iodid als auch Triiodid können durch den anwesenden Singulett-Sauerstoff zu Iod reoxidiert werden. Das Sulfonium Ion stabilisiert sich unter Freisetzung des Glycosylkations **239c** und unter Bildung der iodierten Spezies **239a**. Diese kann mit sich selbst rekombinieren und setzt dabei Diphenyldisulfid **293** und Iod frei. In einem zweiten SET-Weg kommt es zunächst durch Singulett-Sauerstoff zur Oxidation des Thioglycosides **239** zu dessen Radikalkation **239a**. Das Radikalkation ist instabil und zerfällt zum Glycosylkation **239c** und bildet das Thiylradikal **293a**. Letzteres kann anschließend mit sich selbst unter Bildung von Phenylsulfid rekombinieren.



Schema 87: Postulierter Mechanismus für die Licht-induzierte Glycosylierung.

Die durchgeführten mechanistischen Experimente belegen, dass Iod die einzige Licht absorbierende Spezies ist und die Reaktion katalysiert. Ein dualer Mechanismus über Singulett-Sauerstoff und SET sowie eine ionische Spaltung ist aus den durchgeführten kinetischen Studien ersichtlich und wahrscheinlich. Wie anhand der UV-VIS-Messungen gezeigt wurde, kommt in der Reaktion kaum freies Iodid vor, sondern dieses reagiert mit Iod unter der Bildung des besser löslichen Triiodid-Anions. Das in Schema 87 gezeigte Phenylsulfid konnte als Koppelprodukt der Reaktion isoliert werden und dessen Anwesenheit somit gezeigt werden. Die Erzeugung von Singulett-Sauerstoff wurde in diesem

Projekt allerdings nicht bewiesen. In dem späteren Folgeprojekt zur Deblockierung von Thioacetalen- und -ketalen, die nach einem verwandten Mechanismus verläuft, konnte Singulett-Sauerstoff hingegen nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 3.5.6).

3.4.8. Zusammenfassung

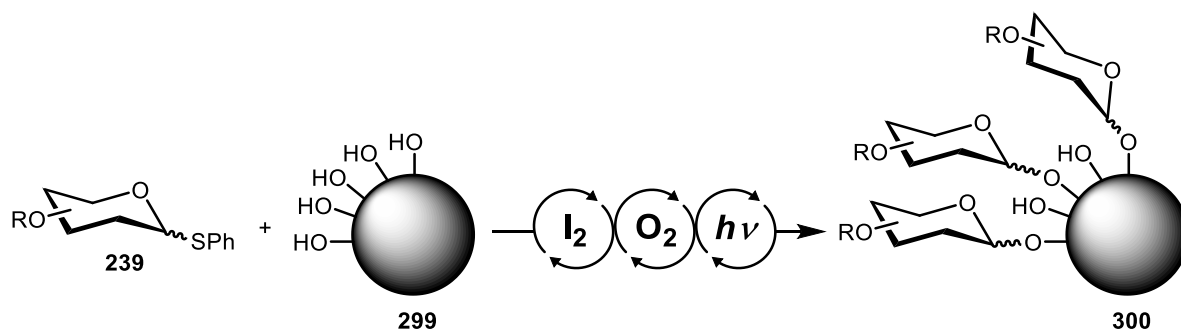
In diesem Kapitel wurde die Entwicklung einer Licht-induzierten Glycosylierung beschrieben. Ausgehend von Beobachtungen aus der Literatur, namentlich, dass Licht-induzierte Glycosylierungen möglich sind, mit Licht als nachhaltiger Energiequelle ablaufen sowie die Möglichkeit geben Thioglycoside unter besonders milden Redoxbedingungen zu aktivieren sowie das Iod durch sichtbares Licht angeregt werden kann und in einem Tandem-System mit Sauerstoff effektiv Redoxreaktionen katalysiert, wurde eine Iod-katalysierte, Licht-induzierte Glycosylierung entwickelt.

Die Reaktion wurde anhand des Benzyl-blockierten Thioglycosides zunächst ausführlich optimiert. Bei den Optimierungsversuchen zeigte sich, dass die Reaktion im Wesentlichen auf Acetonitril als Lösungsmittel limitiert ist und durch Lichtquellen mit hohem grün- und gelb Anteil gut angeregt werden kann. Eine Erhöhung der Konzentration der Reaktion brachte eine deutliche Ausbeutesteigerung, die vermutlich auf die dadurch verringerte Bildung des Hemi-Acetales als Nebenprodukt zurückzuführen ist.

Die Bandbreite der Reaktion wurde anhand von 15 Beispielen erfolgreich gezeigt, wobei für eine Reihe von Alkoholen Ausbeuten von bis zu 95% erreicht wurden. Sowohl Phenyl- als auch Ethylthioglycoside eigneten sich als Glycosyldonoren und konnte für die Synthese von Disacchariden genutzt werden. Bei der Verwendung von Benzoyl-Schutzgruppen zeigten sich Einschränkungen hinsichtlich der Ausbeute. Trotz des nützlichen Nachbargruppeneffekts der Benzoylschutzgruppe, bleibt diese für diese Reaktion aufgrund der geringen Ausbeute für Syntheseanwendungen unpraktikabel.

Ausführliche mechanistische Untersuchungen zeigten, dass die Reaktion vermutlich über einen dualen ionischen- und SET-Mechanismus zur Bildung des Glycosylkations führt. Es konnte durch UV-VIS Messungen belegt werden, dass Iod die licht absorbierende Spezies ist und die Reaktion katalysiert. Auch Hinweise für eine gesteigerte Elektrophilie des elektronisch angeregten Iods wurden in kinetischen Messungen gefunden.

Die Ergebnisse dieses Projektes zeigen, dass sich in der Tat Thioglycoside katalytisch durch Iod unter milden Bedingungen aktivieren lassen. Aufgrund der wesentlichen Einschränkung auf Benzyl-blockierte Thioglycoside und des dadurch fehlenden Einflusses des Nachbargruppeneffektes, ist die Reaktion für Oligosaccharidsynthesen nicht primär geeignet. Eine interessante Anwendung könnte hingegen die Funktionalisierung von Oberflächen durch Licht mit Kohlenhydraten sein (Schema 88). Durch eine solche Methode ließen sich Oberflächen, z.B. von Nanomaterialien, mit Kohlenhydraten beschichten.



Schema 88: Mögliche Anwendung der in diesem Kapitel entwickelten Methode zur Licht-induzierten Beschichtung von Oberflächen mit Kohlenhydraten.

Ein mögliches Beispiel wäre die Mannosylierung von Nanopartikeln für Targetierungsversuche, womit eine Alternative gegenüber den zuvor genutzten Klick-Chemie bzw. DBCO-Chemie erreicht werden könnte. Aus Zeitgründen wurde dieser Ansatz in dieser Arbeit jedoch nicht weiterverfolgt, bietet aber gleichzeitig Raum für weitere Untersuchungen im Rahmen des SFB 1066.

3.5. Methodenentwicklung zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen

3.5.1. Einleitung

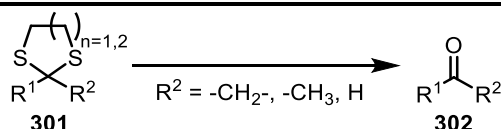
Dieses Kapitel beschreibt die Arbeiten zu einem Folgeprojekt der in Kapitel 3.4 entwickelten Glycosylierung, indem eine Iod-katalysierte und Licht-induzierte Methode zur Spaltung von Thioacetalen und -ketalen entwickelt wurde. Dieses Kapitel gliedert sich deshalb auch in den Forschungsbereich der Iod-Katalyse ein, zudem bereits eine allgemeine Einführung in Kapitel 1.4.1. erfolgte. In der nachfolgenden Einleitung wird spezifischer auf die Chemie der Thioacetale und -ketale eingegangen.

Thioacetale und -ketale haben zahlreiche bedeutende Anwendungen in der organischen Chemie erfahren, wobei die mit Abstand Wichtigste die Verwendung als Schutzgruppe in Form eines 1,3-Dithians oder 1,3-Dithiolanes ist.^[404-406] Thioacetale und -ketale zeichnen sich insbesondere als äußerst robuste Schutzgruppen aus, die während zahlreicher chemischer Transformationen unangetastet bleiben und sich deshalb in Anwendungen wie beispielsweise der Totalsynthese großer Beliebtheit erfreut haben.^[407] Die Synthese erfolgt ausgehend von Aldehyden oder Ketonen üblicherweise durch den Zusatz der entsprechenden Dithiole in Gegenwart von Lewis- oder Brønstedtsäuren.^[327, 408-410] Die erfreuliche Stabilität der Thioacetale und -ketale bedingt aber zeitgleich das intrinsische Problem der anspruchsvollen Deblockierung der Schutzgruppe. Obwohl in den letzten Jahren die Deblockierung entscheidende Fortschritte gemacht hat und eine Vielzahl an Methoden in der Literatur verfügbar sind, so bleiben besonders milde und chemoselektive Protokollen weiter erstrebens- und entwicklungswert.^[411-418]

Generell lassen sich Thioacetale und -ketale vor allem oxidativ spalten. Darüberhinaus sind aber auch weitere Strategien, wie Alkylierung oder Kreuzacetalisierung bekannt.^[327] Eine Übersicht über diese Reaktionen ist in Tabelle 21 dargestellt und soll kurz diskutiert werden. Das erste Beispiel aus der Literatur ist die 1894 publizierte Deblockierung des Glucosethioacetals mit HgCl_2 von *Emil Fischer* (Tabelle 21, D).^[419] Obwohl die Spaltung durch Quecksilber auch mit $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ oder HgO möglich ist, wird diese Methode heute aufgrund der mit Quecksilber verbundenen Toxizität und Umweltproblematik nur noch selten angewandt. Zahlreiche oxidative Methoden wurden veröffentlicht, die hauptsächlich auf Übergangsmetallverbindungen, wie AgNO_3 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$ oder ZnBr_2 , für die Spaltung zurückgreifen (Tabelle 21, A). Die Spaltung durch Halogene, wie Iod und vor allem dessen hypervalenter Verbindungen, hat ebenfalls breite Anwendungen gefunden, wie beispielsweise durch 2-Iodoxybenzoesäure (IBX). Neben der Oxidation existieren auch Methoden, die zunächst den Schwefel alkylieren und dadurch die Deblockierung einleiten (Tabelle 21, B). Oft wird hierfür beispielsweise Methyljodid verwendet. Die für Acetale und -ketale oft verwendete Kreuzacetalisierung zur Einführung oder Spaltung, hat auch hier Anwendung gefunden, beispielsweise durch den Zusatz von *p*-Nitrobenzaldehyd in Gegenwart von TMSOTf (Tabelle 21, C). Zum Schluss sind noch einige

photochemische Methoden, wie die Verwendung von Methylengrün oder Benzophenon (Tabelle 21, E) und die elektrochemische Spaltung zu nennen (Tabelle 21, E). Trotz der genannten großen Bandbreite an möglichen Reaktionen, bleiben besonders milde Methoden, die andere funktionelle Gruppen unangetastet lassen, äußerst rar.

Tabelle 21: Übersicht über einige literaturbekannte Reaktionen zur Deblockierung von Thioacetalen und -ketalen. Übersicht adaptiert und modifiziert nach *Wuts und Greene*.^[327]



A: Spaltung durch Oxidation

Metallbasierte Methoden

AgNO₃, EtOH, 50 °C (Totalsynthese, 1 Beispiel, 28%) (*Silverstein et al., 1968*)^[420]

SbCl₅, DCM, 0 °C (19 Beispiele, 63–100%) (*Kamata et al., 1991*)^[421]

Cu(NO₃)₂, CCl₄, RT (15 Beispiele, 93–99%) (*Gun et al., 1995*)^[422]

Fe(NO₃)₂·9 H₂O, SiO₂, Hexan, 50 °C (12 Beispiele, 96–99%) (*Hirano et al., 1997*)^[423]

ZnBr₂, DCM, MeOH, RT (Totalsynthese, 7 Beispiele, 40–95%) (*Hoffmann et al., 2001*)^[424]

Halogenbasierte Methoden

(CF₃CO₂)₂IPh, MeCN, H₂O (9:1) (18 Beispiele, 85–99%) (*Stork et al., 1989*)^[416]

NCS/NCS, MeCN oder Aceton, (8 Beispiele, 38–100%) (*Corey et al., 1996*)^[425, 426]

IBX, β-Cyclodextrin, H₂O (22 Beispiele, 86–92%) (*Krishnaveni et al., 2003*)^[413]

DMP, MeCN, DCM, H₂O (8:1:1) (24 Beispiele, 29–99%) (*Langille et al., 2003*)^[418]

Sonstige Methoden

DDQ, BF₃·OEt₂, DCM (Totalsynthese, 22% (über zwei Stufen)) (*Collman et al., 1995*)^[427]

TBHP, Methanol, Reflux (17 Beispiele, 70–95%) (*Wakharakar et al., 2002*)^[428]

B: Spaltung durch Alkylierung

Mel, MeOH, H₂O, Reflux (5 Beispiele, 71–90%) (*Jurion et al., 1972*)^[429]

Et₃OBF₄, CuSO₄, H₂O (6 Beispiele, 69–95%) (*Ban et al., 1972*)^[430]

C: Spaltung durch Kreuzacetalisierung

Aceton, Paraformaldehyd, Dowex 50W, reflux (6 Beispiele, 50–90%) (*Giri et al., 1993*)^[431]

p-Nitrobenzaldehyd, TMSOTf, DCM, RT (9 Beispiele, 74–100%) (*Chavan et al., 1995*)

D: Spaltung durch Hg

HgCl₂, H₂O (*Fischer, 1894*)

Hg(ClO₄)₂, MeOH, CHCl₃ (12 Beispiele, 73–98%) (*Kaneko et al., 1978*)^[432]

HgO, BF₃·Et₂O (Totalsynthese, 47%) (*Soderquist et al., 1992*)^[433]

E: Photochemische Methoden

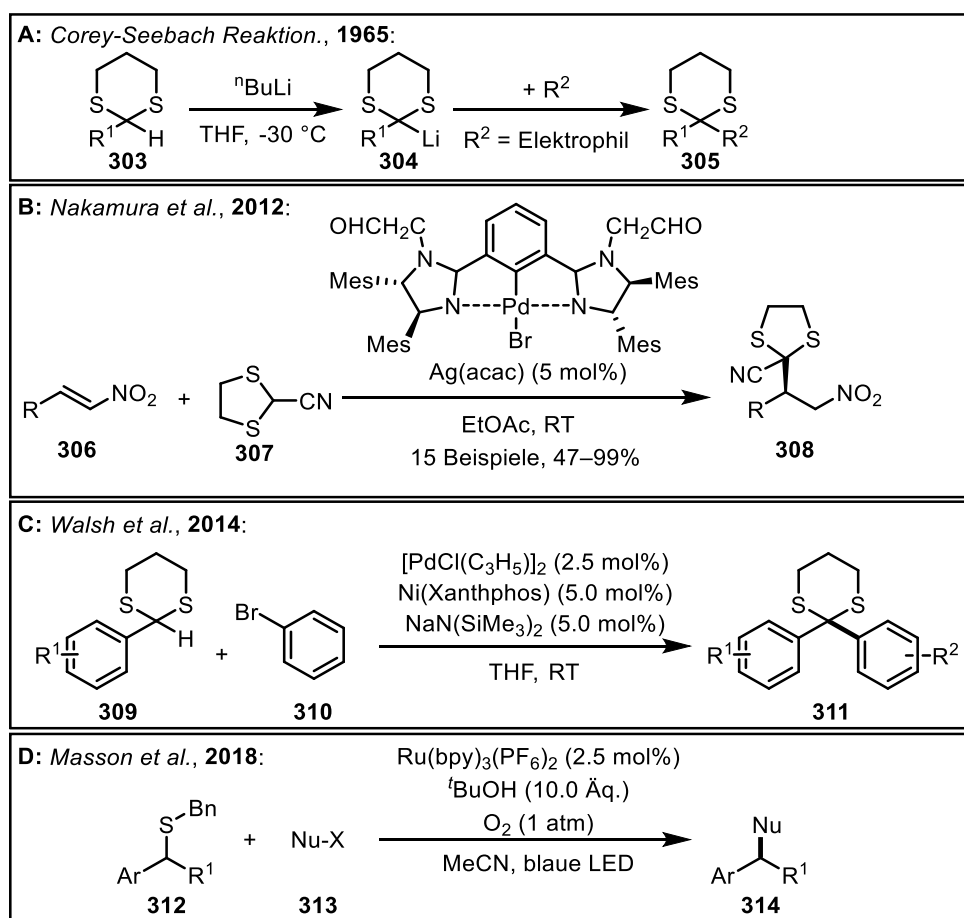
Methylengrün, hv, MeCN, H₂O (1:1) (6 Beispiele, 90–95%) (*Epling et al., 1992*)^[434]

Benzophenon, hv, MeCN (*Kutateladze et al., 1998*)^[435]

Elektrochemische Methoden

1.5 V, LiClO₄, MeCN, H₂O (8 Beispiele, 60–100%) (*Veschambre et al., 1990*)^[436]

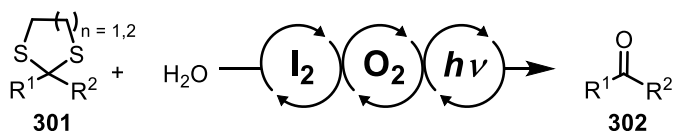
Thioacetale- und ketale haben neben der klassischen Verwendung als Schutzgruppe noch weitere nützliche Anwendungen erfahren, die auf der Ausnutzung des aziden α -Wasserstoffes zwischen den beiden Schwefelatomen beruhen (Schema 89). Das wohl bekannteste Beispiel ist die Corey-Seebach Reaktion, bei der das 1,3-Dithian **303** durch n BuLi deprotoniert und das entstehende Intermediat **304** anschließend durch den Zusatz eines Elektrophils zu Verbindung **305** alkyliert wird.^[437, 438] Über den Umweg der Blockierung und Deblockierung lassen sich so aus Aldehyden selektiv Ketone erzeugen (Schema 89, A). Neben der klassischen Anwendung der Corey-Seebach Reaktion gibt es aber auch neuere Anwendungen, wie beispielsweise die von *Nakamura et al.* publizierte Funktionalisierung von Dithioacetonitrilderivaten **307** mit Nitroolefinen **306** in enantioselektiver Form durch Verwendung eines chiralen Palladium-Komplexes (Schema 89, B).^[439] Auch klassische C–H-Aktivierung mit Arylbromiden **310** und dem Dithian **309** lassen sich zu Corey-Seebach analogen Produkten **311** kuppeln und wurden 2014 von *Walsh et al.* publiziert (Schema 89, C).^[440] Für dieses Kapitel ist darüber hinaus noch die Spaltung von *N*-Benzylthioethern **312** relevant, die von *Masson et al.* veröffentlicht wurde (Schema 89, D).^[441] Hier werden in Gegenwart des Photokatalysators $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ C–S-Bindungen sowohl durch Ruthenium als auch durch Singulett-Sauerstoff gespalten und das entstehende Kation mit einem Nucleophil **313** abgefangen. Dieses Vorgehen ist somit analog zur Reaktion, die in diesem Kapitel vorgestellt wird.



Schema 89: Ausgewählte Anwendungen von Thioacetalen und -ketalen bzw. Thioethern. **A:** Schematische Darstellung der Corey-Seebach Reaktion. **B:** Enantioselektive konjugierte Addition von Dithioacetonitrilen an Nitroolefine.^[439] **C:** C–H-Aktivierung von Thioacetalen mit Arylbromiden.^[440] **D:** Photokatalytische Spaltung von *N*-Benzylthioethern mit $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ und Singulett-Sauerstoff.^[441]

3.5.2. Zielsetzung

Ziel dieses Projektes war die Entwicklung einer Reaktion zur C–S-Bindungsaktivierung in Thioacetalen und -ketalen, die zu deren Deblockierung führt. Inhaltlich baut dieses Projekt auf den Vorarbeiten der Licht-induzierten Glycosylierung in Kapitel 3.4 auf. Während der Methodenentwicklung dieses Projektes kam die Frage auf, ob sich die bestehende Reaktion zur Aktivierung von Thioglycosiden und damit einer C–S-Bindung durch molekulares Iod durch das Tandem-System mit Sauerstoff, nicht auch auf die Aktivierung weiterer C–S-Bindungen in anderen Substraten übertragen lässt (Schema 90).



Schema 90: Arbeitshypothese einer möglichen Deblockierung von 1,3-Dithianen und 1,3-Dithiolanen mittels der in Kapitel 3.4 entwickelten Methode zur Aktivierung von Thioglycosiden.

Da bei der Untersuchung des Substratspektrums in Abschnitt 3.4.6 gezeigt wurde, dass sich insbesondere neben Arylthioglycosiden auch Alkylthioglycoside als Substrate eignen und somit von Iod oxidiert werden können, lag die Vermutung nahe, dass auch 1,3-Dithiane und 1,3-Dithiolane geeignete Substrate sein könnten. Darüber hinaus sind wie in der Einleitung bereits erwähnt, halogenbasierte Methoden zur Deblockierung bereits bekannt und vielfach in der Literatur verwendet worden. Anhand dieser Beobachtungen liegt der Schluss nahe, dass sich die bereits entwickelte Methode wahrscheinlich auch auf 1,3-Dithiane und 1,3-Dithiolane übertragen lässt.

Ziel war es deshalb, eine möglichst milde und gegenüber anderen funktionellen Gruppen tolerante Methode für die Deblockierung von Thioacetalen und -ketalen zu entwickeln. Iod sollte als günstiger Photokatalysator in dem bereits bewährten Tandemsystem mit Sauerstoff verwendet werden. Die Reaktion sollte optimiert und anschließend anhand eines breiten Substratspektrums untersucht werden, wobei ein besonderer Fokus auf die Kreuzreaktivität gegenüber anderen Schutzgruppen gelegt werden sollte.

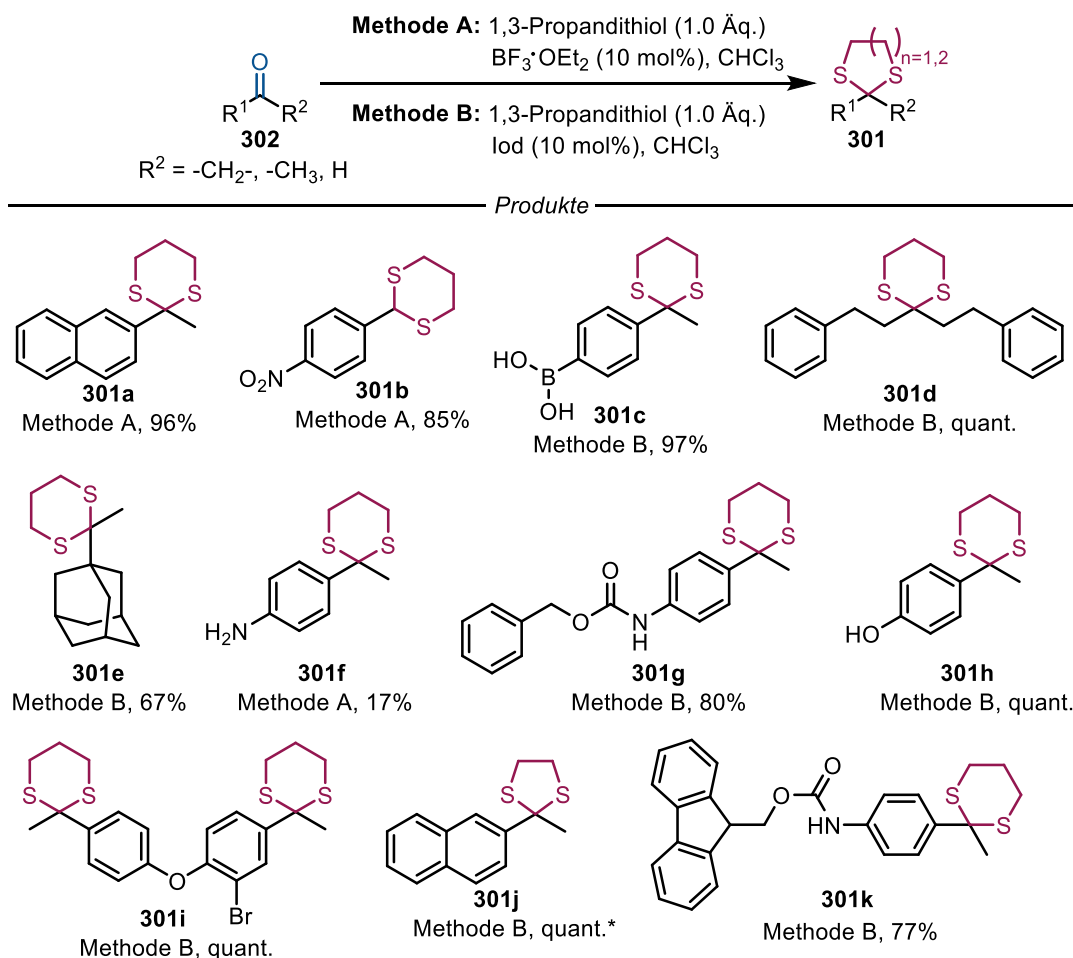
Die Arbeiten in diesem Kapitel erfolgten in Zusammenarbeit mit [REDACTED] während ihrer Dissertationen sowie mit [REDACTED] im Rahmen eines Forschungsmoduls. Die Beiträge anderer Personen sind an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

3.5.3. Synthese der Thioacetale und -ketale

In diesem Abschnitt werden die Arbeiten zur Synthese einer Reihe verschiedener Thioacetale und -ketale beschrieben. Ziel war es eine Bandbreite verschiedener Substrate darzustellen, die sich anhand ihrer funktionellen Gruppen und hinsichtlich sterischer als auch elektronischer Natur unterscheiden.

Die Synthese von 1,3-Dithiolanen und 1,3-Dithianen aus Ketonen oder Aldehyden erfolgt üblicherweise über den Zusatz von Lewis- oder Brønstedtsäuren.^[327, 408-410] Aus dieser Bandbreite wurden zwei Methoden zur Synthese der Edukte hier angewandt. In der ersten Methoden wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in

Chloroform als Lewis-Säure verwendet.^[442] Diese Methode wurde bereits 1975 von Seebach angewandt um 1,3-Dithiane einzuführen. Für die Darstellung der 1,3-Dithiane von 2-Acetonaphton **301a** sowie *p*-Nitrobenzaldehyd (**301b**) zeigte sich diese Methode geeignet mit Ausbeuten von 96% bzw. 85% (Schema 91). Allerdings zeigte sich bei anderen Substraten wie beispielsweise Dithian **301a**, dass sich das Produkt bei langen Reaktionszeiten zersetzte und erneut Edukt zurückgewonnen wurde. Zusätzlich zeigte es sich als sehr schwierig den Zeitpunkt vollen Umsatzes vor der Zersetzung abzuspannen. Es wurde deshalb auf eine zweite, neuere Methode mit Iod als Lewis-Säure gewechselt.^[443]



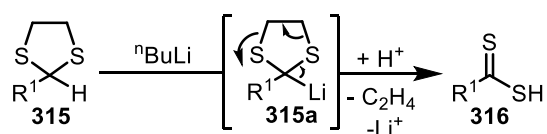
Schema 91: Übersicht der verschiedenen dargestellten Thioacetale und -ketale.²³ *Es wurde 1,2-Ethandithiol verwendet.

Mit dieser Methode zeigte sich die Reaktion als unproblematisch und es konnte eine Reihe von Dithianen dargestellt werden, ohne die vorher beschriebene Problematik zu beobachten. Die Methode eignete sich zur Einführung des Dithians in Substrat **301c** mit 97% Ausbeute, wobei die freie Boronsäure toleriert wurde. Die Dithiane von Dibenzylaceton **301d** und Acetyladamantan **301e** konnten in quantitativer bzw. 67% Ausbeute dargestellt werden. Das freie Amin zeigte in Substrat **301f** zeigte hingegen eine geringe Ausbeute von nur 17%. Die Iod-katalysierte Methode erlaubte ebenfalls die Einführung des Dithians in das Cbz-blockierte Substrat **301g** mit 80% Ausbeute sowie in das

²³ Die Synthese einiger Thioacetale und -ketale waren Bestandteil des Forschungsmoduls von [REDACTED].

Phenol **301h** mit quantitativer Ausbeute. Das Diketon **301d** wurde zu dessen Dithian **301i** nach der Iod-Methode ebenfalls in quantitativer Ausbeute umgesetzt.

Neben 1,3-Dithianen sind auch 1,3-Dithiolane interessante Substrate, wenn Schutzgruppenreaktionen untersucht werden. Allerdings werden 1,3-Dithiane in der Literatur deutlich häufiger, vor allem in Corey-Seebach Reaktionen verwendet. Der Grund dafür ist, dass 1,3-Dithiolane nach Deprotonierung mit ${}^n\text{BuLi}$ instabil sind und eine Fragmentierung der lithiierten Spezies **315a** unter Freisetzung von Ethen durchlaufen (Schema 92).^[444] Erfolgt deshalb das Abfangen der lithiierten Spezies **315a** nicht schnell genug oder bei ausreichend tiefen Temperaturen, kommt es zur Fragmentierung. Da dennoch ein 1,3-Dithiolan untersucht werden sollte, wurde 2-Acetonaphton mit 1,3-Ethandithiol umgesetzt und das 1,3-Dithiolan nach der Iod-Methode in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 91).

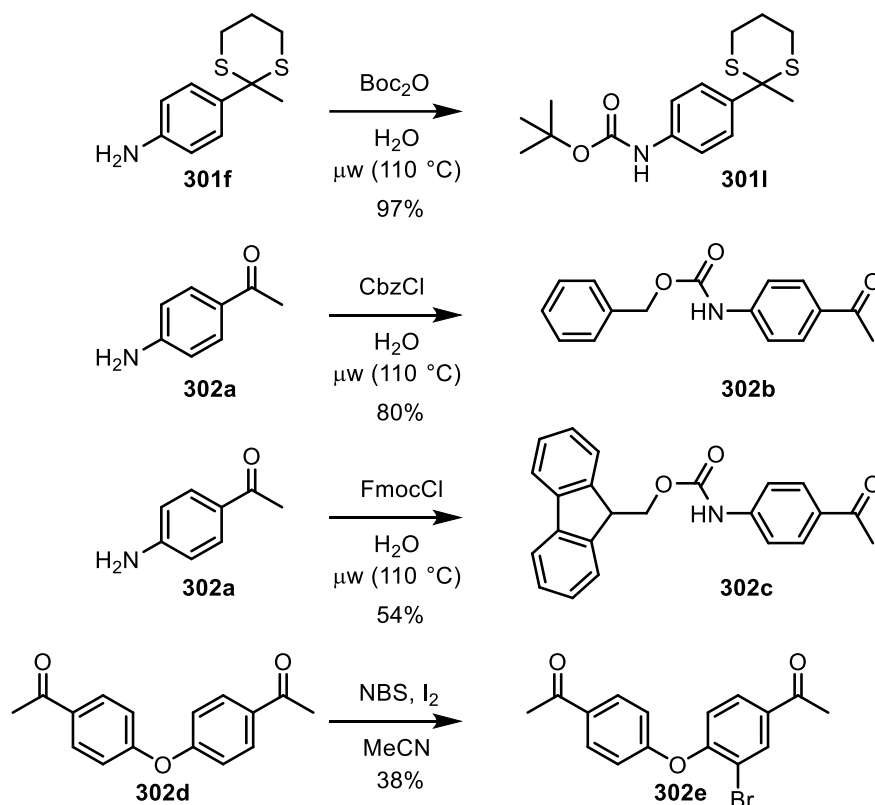


Schema 92: Fragmentierung des 1,3-Dithiolanes **315** nach Deprotonierung mit ${}^n\text{BuLi}$ unter Freisetzung von Ethen.

Einige der erhaltenen Substrate wurden vor oder nach Einführung des Dithians noch modifiziert. Die Ergebnisse sind in Schema 93 dargestellt. Dithian **301f** wurde zunächst in Gegenwart von Boc-Anhydrid in Wasser bei 110 °C in der Mikrowelle Boc-geschützt. Das Produkt **301i** wurde in 97% Ausbeute erhalten. Da die Boc-Schutzgruppe bei der Einführung des Dithians wahrscheinlich gespalten worden wäre, wurde diese hier anschließend eingeführt.

Die Einführung der Fmoc- und der Cbz-Schutzgruppen erfolgten allerdings zuvor direkt aus *p*-Aminoacetophenon (**302a**) jeweils in 80% bzw 54% Ausbeute. Es wurden hierbei die gleichen Reaktionsbedingungen mit CbzCl bzw. FmocCl bei 110 °C in der Mikrowelle gewählt.

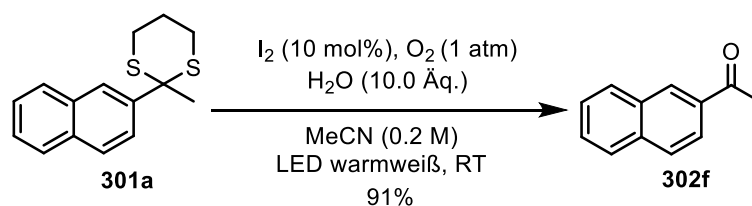
Zum Abschluss wurde das Diketon **302d** noch in Gegenwart von *N*-Bromsuccinimid (NBS) und I_2 als Katalysator bromiert. Das Produkt **302e** wurde hierbei in 38% Ausbeute nach Reinigung über präparative HPLC erhalten.



Schema 93: Verschiedene Synthesen zu Vorläufern für dieses Projekt.

3.5.4. Entwicklung der Reaktion und Optimierung

In einem initialen Versuch wurde das 1,3-Dithian ausgehend von Acetonaphthon in Gegenwart von Iod und Sauerstoff deblockiert (Schema 94). Dabei wurden Reaktionsbedingungen angewandt, die schon bei der Entwicklung der Iod-katalysierten Glycosylierung in Kapitel 3.4 zu Erfolg führten. Es wurden Iod und Sauerstoff in MeCN als Lösungsmittel verwendet und mit einer warm-weißen LED bestrahlt. Das gewünschte Produkt konnte in 91% Ausbeute isoliert werden.



Schema 94: Initialer Versuch zur Deblockierung des Dithians **301a** in Gegenwart von Iod und Sauerstoff unter LED-Bestrahlung.

Nach diesem ersten Erfolg wurde versucht die Reaktion weiter zu optimieren und die Robustheit unter verschiedenen Bedingungen zu erproben. Diese Versuche wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt. Da das Lösungsmittel oft einen sehr großen Einfluss auf die Reaktion hat, wurde zunächst versucht verschiedene Lösungsmittel zu testen (Tabelle 22). Hierbei zeigte sich allgemein, dass die Reaktion erstaunlich robust ist und in jedem der getesteten Lösungsmittel Umsatz zu sehen war. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Versuchen

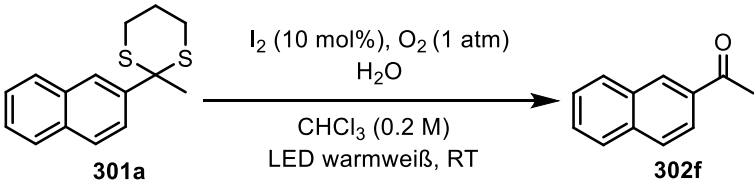
zur Optimierung der Iod-katalysierten Glycosylierung in Kapitel 3.4, bei denen faktisch nur Acetonitril toleriert wurde, war dieses Ergebnis zunächst nicht erwartet worden.

Die Untersuchung von DCM, THF und Toluol zeigte eine etwas niedrigere Ausbeute von 80–85% im Vergleich zum initial getesteten Acetonitril mit 91% (Eintrag 2–4). Die Versuche in Diethylether und DMSO lieferten das Produkt in 96% bzw. 92% Ausbeute (Eintrag 5 und 6). Erstaunlich ist, dass hier trotz der großen Polaritätsunterschiede dieser Lösungsmittel kaum ein Unterschied in der Ausbeute des Produktes beobachtet werden konnte. Die geringste Ausbeute wurde in DMF mit 64% erhalten (Eintrag 7) und das zum Schluss getestete Chloroform zeigte quantitative Ausbeute des Produktes **302f** (Eintrag 8). Da darüber hinaus die verwendeten Dithiane alle in Chloroform sehr gut löslich waren, wurde Chloroform auch gegenüber dem initial verwendeten Acetonitril bevorzugt, welches nur eine mäßige Löslichkeit von Dithian **301a** zeigte.

Tabelle 22: Optimierung der Deblockierung des Dithians durch Untersuchung verschiedener Lösungsmittel. ^aDie Ausbeute wurde über ¹H-NMR mit 1,4-Bis-(trimethylsilyl)-benzol als internem Standard bestimmt. ^bIsolierte Ausbeute.

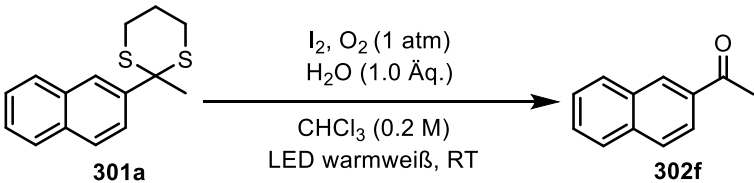
Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute 302f [%] ^a
1	MeCN	91 ^b
2	DCM	80
3	THF	82
4	Toluol	85
5	Diethylether	96
6	DMSO	92
7	DMF	64
8	<i>Chloroform</i>	<i>quant.</i>

Nach Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses erfolgte im nächsten Schritt die Untersuchung verschiedener Mengen an Wasser zur Reaktion (Tabelle 23). Zunächst wurde die eingesetzte Menge an Wasser von zehn Äquivalenten auf fünf halbiert, wobei sich kaum eine Änderung der Ausbeute zeigte (Tabelle 23, Eintrag 1). Eine weitere Reduktion auf zwei Äquivalente senkte die Ausbeute etwas auf 93%, wobei eine Reduktion auf ein Äquivalent Wasser eine Ausbeute von 96% ergab. Die geringe Abweichung der Ausbeute dürfte vermutlich der Fehlertoleranz der verwendeten Bestimmung der Ausbeute über ¹H-NMR mit internem Standard geschuldet sein. Da mit wechselnder Menge an Wasser kein negativer Einfluss auf die Reaktion beobachtet wurde, wurde ein Äquivalent und damit die geringste Beladung an Wasser beibehalten.

Tabelle 23: Untersuchung des Einflusses der zugesetzten Menge Wasser auf die Ausbeute des Ketons **302f**. ^aDie Ausbeute wurde über ¹H-NMR mit 1,4-Bis-(trimethylsilyl)-benzol als internem Standard bestimmt.²⁴


Eintrag	Wasser [Äq.]	Ausbeute 302f [%] ^a
1	5.00	97
2	2.00	93
3	1.00	96

Im Anschluss wurde untersucht, welchen Einfluss die Beladung an Katalysator auf die Reaktion ausübt (Tabelle 24). Hier zeigte sich, dass sich ähnlich zu den zuvor durchgeführten Experimenten bei unterschiedlicher Menge an Wasserzusatz, kaum ein Unterschied merkbar ist. Die Halbierung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% zeigte quantitative Ausbeute, wobei für 2 mol% das gleiche Ergebnis erhalten wurde (Eintrag 1–2). Die Reduktion auf 1 mol% zeigte 96% Ausbeute (Eintrag 3). Sogar mit einer Katalysatorbeladung von 0.5 mol% wurde nach 48 h Bestrahlung eine Ausbeute von 97% erhalten. Da diese Bestrahlungszeiten allerdings wenig praktikabel sind, wurde eine Beladung von 1 mol% für die folgenden Versuche beibehalten. Durch weitere Verringerung der Beladung auf 0.2 mol%, konnte selbst durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 72 h kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Dieser Ansatz war deshalb unpraktikabel und wurde verworfen. Dennoch zeigen die in Tabelle 24 durchgeführten Experimente, dass Iod ein hocheffizienter Katalysator ist und auch Beladungen unter 1 mol% mit weiterer Optimierung wahrscheinlich möglich wären. Da Iod jedoch kostengünstig ist und eine Beladung mit 1 mol% ausreichend gering ist, wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

Tabelle 24: Untersuchung des Einflusses der zugesetzten Menge Wasser auf die Ausbeute des Ketons **302f**. ^aDie Ausbeute wurde über ¹H-NMR mit 1,4-Bis-(trimethylsilyl)-benzol als internem Standard bestimmt. ^bReaktion wurde für 48 h bestrahlt.


Eintrag	Iod [mol%]	Ausbeute 302f [%] ^a
1	5.00	quant.
2	2.00	quant.
3	1.00	96
4	0.50	97 ^b
5	0.20	Unvollständig nach 72 h

²⁴ [REDACTED] wirkte während seines Forschungsmoduls an der Reaktionsoptimierung mit.

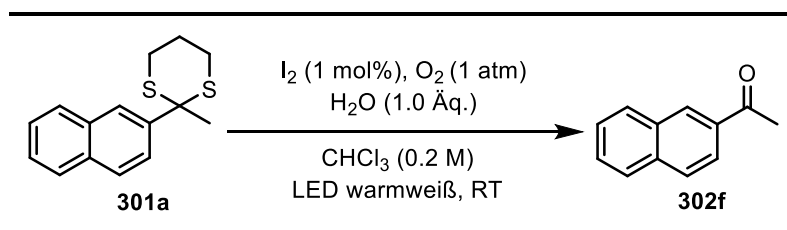
Im Anschluss an die Katalysatorbeladung wurde noch überprüft, ob andere Lichtquellen toleriert werden (Tabelle 25). Hierbei zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bereits im vorherigen Kapitel. Grüne LEDs eignen sich ebenfalls für die Reaktion mit 85% bzw. 65% Ausbeute (Eintrag 1 und 2). Überraschenderweise zeigten diesmal auch die verwendeten blauen Kessil LEDs mit 92% guten Umsatz zum Produkt (Eintrag 3), obwohl diese nur zum Teil das Absorptionsspektrum von Iod abdecken (vgl. Kapitel 3.4.7). Da die Ausbeute mit der warmweißen LED jedoch am besten war und diese die günstigste sowie haushaltsüblichste Energiequelle ist, wurde ihre Verwendung beibehalten.

Tabelle 25: Untersuchung des Einflusses der verwendeten Lichtquelle auf die Ausbeute an Keton **302f**. ^aDie Ausbeute wurde über ¹H-NMR mit 1,4-Bis-(trimethylsilyl)-benzol als internem Standard bestimmt. Die Emissionsspektren der verwendeten Lichtquellen sind in Abschnitt 5.1.16 zu sehen.

Eintrag	Lichtquelle	Ausbeute 302f [%] ^a
1	Grüne LED (100 W)	85
2	Grüne LED (7 W)	65
3	Kessil LED blau (34 W)	92

Zum Schluss wurden noch Kontrollreaktionen durchgeführt, um zu überprüfen ob alle Reaktionskomponenten für die Reaktion tatsächlich nötig sind (Tabelle 26). Ohne Bestrahlung zeigte die Reaktion eine Ausbeute von 1% (Eintrag 1). Dieses Ergebnis zeigt, dass die Reaktion ohne Bestrahlung im Rahmen der verwendeten Katalysatorbeladung ablaufen kann, Licht aber nötig für einen funktionierenden Katalysezyklus ist. In Abwesenheit von Iod wurde keinerlei Umsatz beobachtet (Eintrag 2). Dies belegt, dass sich keine Charge-Transfer- oder EDA-Komplexe bilden und dass das Substrat sich nicht selbst autokatalytisch spaltet. In Abwesenheit von Wasser wurde eine Ausbeute von 23% an Keton **302f** erhalten. Dies spricht dafür, dass der verwendete Sauerstoff im Laufe der Reaktion reduziert wird und so auch zur Bildung des Ketons **302f** beitragen kann. Diese Beobachtung wird näher in Abschnitt 3.5.7 diskutiert. Zum Schluss wurde überprüft, ob Sauerstoff als terminales Oxidans nötig ist (Eintrag 4). Hierbei wurde die Reaktion unter Argonatmosphäre durchgeführt und eine Ausbeute von 2% erhalten, was in der Spanne der verwendeten Katalysatorbeladung ist. Die aufgetretene Abweichung liegt im Fehlerbereich der verwendeten NMR-Methode zur Ausbeutebestimmung. Dieses Kontrollexperiment belegt, dass Sauerstoff für die Reaktion notwendig ist.

Tabelle 26: Kontrollexperimente zur Untersuchung der Notwendigkeit der verschiedenen Reaktionskomponenten. ^aDie Ausbeute wurde über ¹H-NMR mit 1,4-Bis-(trimethylsilyl)-benzol als internem Standard bestimmt.



Eintrag	Abweichung von den Standardbedingungen	Ausbeute 302f [%] ^a
1	Kein Licht	1
2	Kein I ₂	Kein Umsatz
3	Kein H ₂ O	23
4	Argonatmosphäre	2

3.5.5. Untersuchung des Substratspektrums

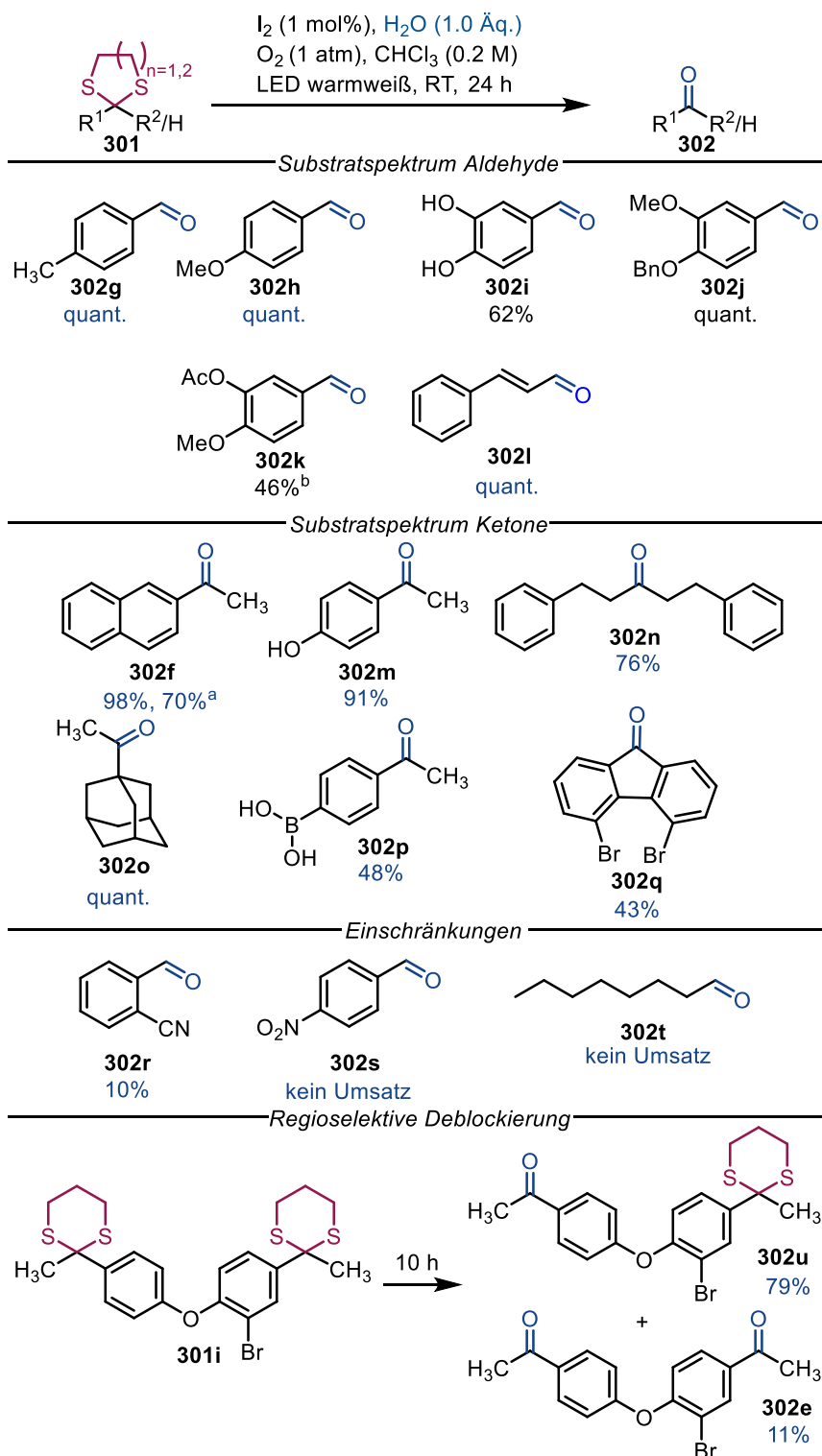
Nach erfolgreicher Optimierung der Reaktion sollte im nächsten Schritt das Substratspektrum untersucht werden. Die Untersuchung des Substratspektrums erfolgte in Zusammenarbeit mit [REDACTED] während ihrer Dissertation und [REDACTED] während seines Forschungsmoduls. Der Vollständigkeit halber werden in diesem Abschnitt alle Substrate gezeigt. Die Substrate, die im Rahmen dieser Doktorarbeit oder Forschungsmodulen, die im Rahmen dieser Arbeit betreut wurden, untersucht wurden, sind mit blau markiert. Im Experimentalteil sind nur die eigenen Substrate bzw. jene aus betreuten Forschungsmodulen beschrieben. Zur Untersuchung des Substratspektrums wurden die von [REDACTED] synthetisierten Dithiane und die in Abschnitt 3.5.3 synthetisierten Dithiane und Dithiolane unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 95).

Im ersten Schritt wurden dazu eine Reihe Dithiane zu den entsprechenden Aldehyden deblockiert. Die Deblockierung zu *p*-Tolualdehyd (**302g**) und *p*-Anisaldehyd (**302h**) verlief in beiden Fällen mit quantitativer Ausbeute. Die Deblockierung von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**302i**) zeigte mit 62% eine etwas geringere Ausbeute. Interessanterweise wurde die Ausbeute für den artverwandten Methyl- und Benzyl-funktionalisierten Aldehyd **302j** wiederum als quantitativ bestimmt. Möglicherweise kommt es hierbei durch den zusätzlichen Elektronenzug der OH-Gruppe zu einer verringerten Ausbeute. Elektronenziehende Schutzgruppen in generellem Ausmaß, wie die Acetylenschutzgruppe in Substrat **302k** verringern die Ausbeute auf 46%. Erwähnenswert ist auch, dass Zimtaldehyd (**302l**) in quantitativer Ausbeute deblockiert werden konnte und dabei die konjugierte Doppelbindung von Iod vollständig toleriert wurde. Im Vergleich dazu zeigte Allylalkohol, der im Rahmen der Iod-katalysierten Glycosylierung als Substrat in Kapitel 3.4.6 untersucht wurde, eine direkte Reaktion mit Iod.

Nach den Aldehyden wurden einige Ketone aus den entsprechenden 1,3-Dithianen freigesetzt. Die Deblockierung des zuvor verwendeten Modellsubstrates 2-Acetonaphthon (**302f**) lieferte eine

Ausbeute von 98%. Auch das entsprechende 1,3-Dithiolan konnte mit einer Ausbeute von 70% deblockiert werden. *p*-Hydroxyacetophenon (**302m**) ließ sich mit sehr hoher Ausbeute von 91% aus dem entsprechenden Dithian freisetzen. Als nächstes wurden aliphatische Substrate untersucht. Die Deblockierung zu Dibenzylacetone (**302n**) zeigte mit 76% zwar eine etwas verringerte, aber dennoch zufriedenstellende Ausbeute. Auch 2-Acetyladamantan (**302o**) ließ sich in quantitativer Ausbeute aus dem Dithian freisetzen. Die abschließende Untersuchung funktioneller Gruppen zeigte, dass die freie Boronsäure in Substrat **302p** toleriert wurde, aber nur eine mäßige Ausbeute von 48% lieferte. Brom-Substituenten am Aromaten, wie in Substrat **302q**, wurden ebenfalls nur mit mäßiger Ausbeute von 43% toleriert.

Wie zuvor erwähnt, verringern elektronenziehende Substituenten die Ausbeute drastisch. Dies zeigt sich beispielsweise anhand der Deblockierung des Aldehydes **302r**, der nur in 10% Ausbeute von dem verbleibenden Startmaterial abgetrennt werden konnte. Das Nitro-substituierte Dithian (**302s**) zeigte keinerlei Reaktivität und blieb unangetastet. Auch rein aliphatische Aldehyde, wie Octanal (**302t**), zeigten keine Reaktivität.



Schema 95: Untersuchung des Substratspektrums anhand der Deblockierung verschiedener Dithiane und Dithiolane zu den entsprechenden Aldehyden und Ketonen. Der eigene Beitrag ist blau markiert. Die Ausbeuten, die von XXXXXXXXXX bestimmt wurden, sind mit schwarz markiert. ^aAusbeute beschreibt die Deblockierung des entsprechenden 1,3-Dithiolanes.

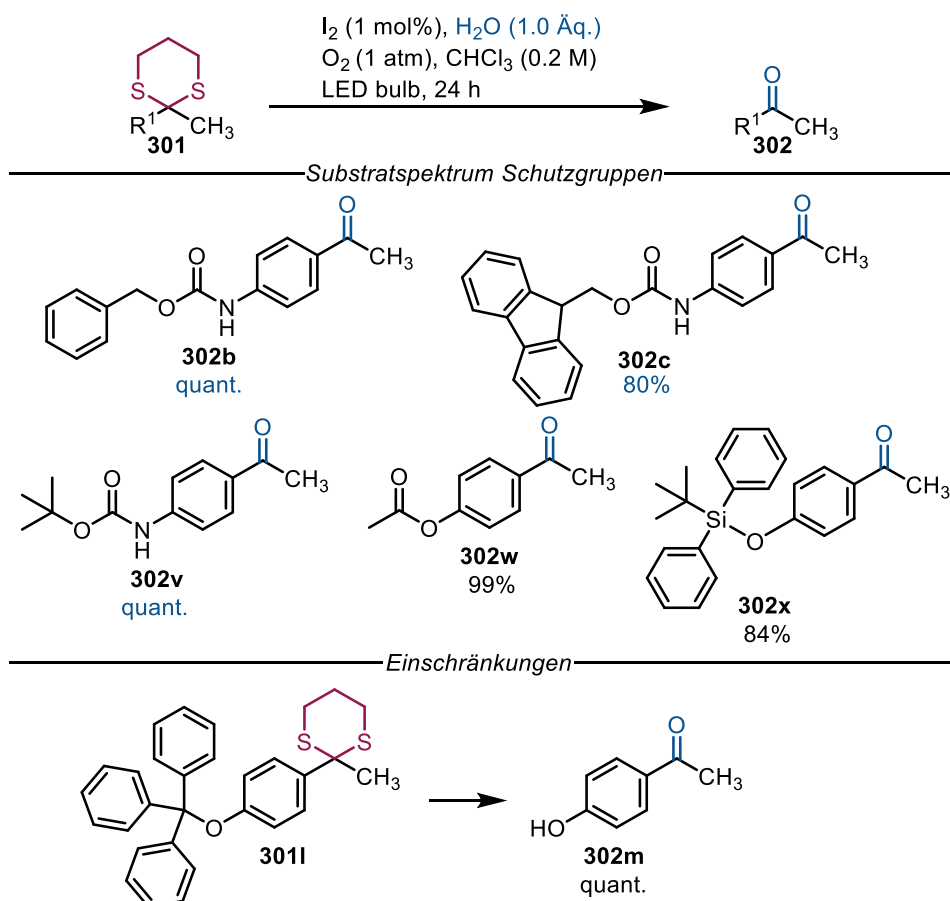
Dieser Nachteil der Reaktion kann hingegen für eine regioselektive Deblockierungen ausgenutzt werden. Um dies zu demonstrieren, wurde das doppelte Dithian **301i** synthetisiert (vgl. Schema 93). Hier unterscheiden sich beide Dithiane nur durch einen Brom-Substituenten. Dennoch konnte eine unterschiedliche Reaktivität beobachtet werden. Ein Abbruch der Reaktion nach zehn Stunden führte zu regioselektiver Mono-Deblockierung des elektronenreichen Aromaten im Produkt **302u** mit einer

Ausbeute von 79%. Das doppelt deblockierte Produkt **302e** konnte in 11% Ausbeute isoliert werden. Diese initiale Demonstration zeigt, dass das entwickelte Protokoll vermutlich auch auf andere Problematiken hinsichtlich Regio- und Chemoselektivität angewendet werden kann.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob sich 1,3-Dithiane durch die entwickelte Methode in Gegenwart anderer Schutzgruppen deblockieren lassen (Schema 96). In einem ersten Versuch wurde deshalb das 1,3-Dithian des Cbz-blockierten Ketons **301g** gespalten. Hierbei konnte das Keton **302b** in quantitativer Ausbeute isoliert werden und es wurde keine anderen Spaltungsprodukte beobachtet. Anschließend wurde die Stabilität der Fmoc-Schutzgruppe untersucht. In diesem Fall wurde das Fmoc-blockierte Substrat **302c** in 80% Ausbeute erhalten. Bedingt durch den Reaktionsmechanismus kann Sauerstoff zu dessen Radikalanion und zu weiteren Superoxidspezies reduziert werden, welche potenziell als Basen die Fmoc-Schutzgruppe spalten können. Daher ist die beobachtete Stabilität der Fmoc-Schutzgruppe erfreulich.

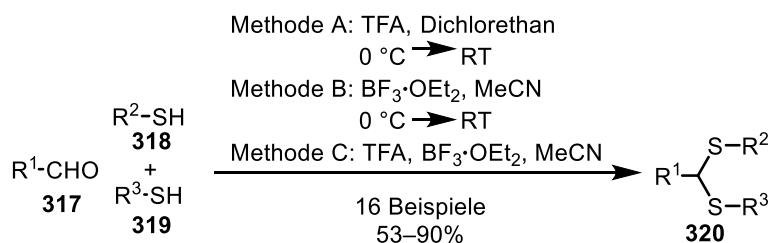
Im Anschluss daran wurde die Boc-Schutzgruppe unter den gegebenen Reaktionsbedingungen auf ihre Stabilität getestet. Die Deblockierung des Boc-blockierten Dithians **301i** lieferte das entsprechende Keton **302v** in quantitativer Ausbeute. Diese Stabilität war zunächst nicht erwartet worden, da die Redoxprozesse, die im Iod-Sauerstoff-Tandemsystem ablaufen, auch HI freisetzen könnten, welche wiederum zur Spaltung der Boc-Gruppe beitragen kann. Die Stabilität der Boc-Gruppe unter den gegebenen Reaktionsbedingungen hingegen zeigt, dass die Reaktion unter äußerst milden Reaktionsbedingungen verläuft.

Zum Abschluss wurde noch die Stabilität von Acetyl-Schutzgruppen anhand von Keton **302w**, welches in 99% Ausbeute erhalten wurden und von TBDPS-Schutzgruppen, anhand von Keton **302x**, welches in 84% Ausbeute erhalten wurde, überprüft. Beide Schutzgruppen erwiesen sich als stabil unter den Reaktionsbedingungen. Eine Einschränkung der Methode stellte die Deblockierung des Trityl-blockierten Dithians **301l** dar. Bei der Deblockierung dieser Verbindung erfolgte nicht nur die Deblockierung des Dithians, sondern auch die Deblockierung der Tritylschutzgruppe, so dass Keton **302m** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.



Schema 96: Untersuchung des Substratspektrums anhand der Deblockierung verschiedener Dithiane und Dithiolane zu den entsprechenden Aldehyden und Ketonen. Der eigene Beitrag ist blau markiert. Die Ausbeuten, die von [redacted] bestimmt wurden, sind mit schwarz markiert.

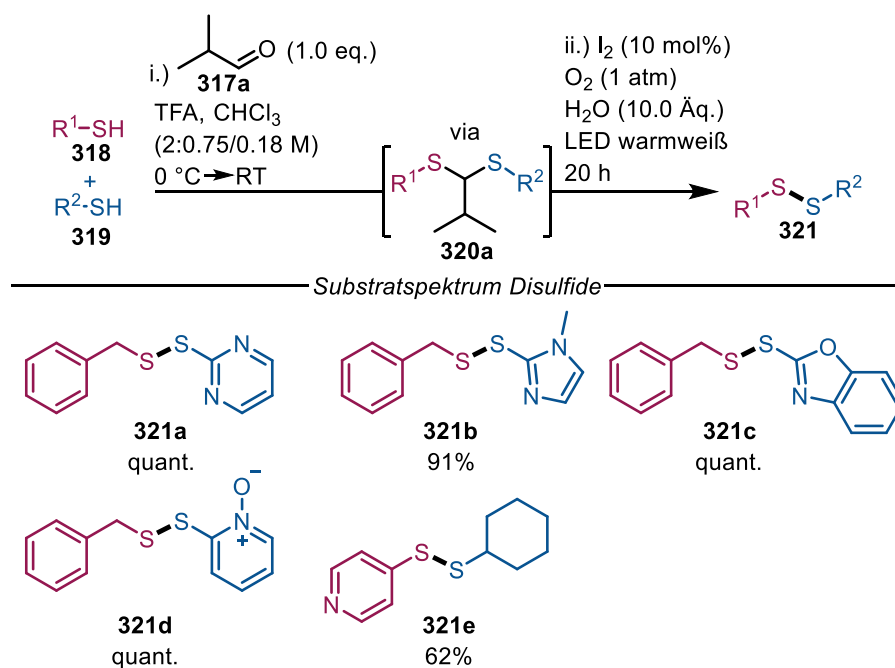
Eine weitere Klasse an Substraten, die in diesem Abschnitt untersucht werden sollten, waren unsymmetrische Disulfide. Diese kommen als Strukturelement in einer Reihe von biologisch aktiven Molekülen vor.^[445, 446] Ihre Synthese wird üblicherweise durch direkte dehydrierende Kupplung von zwei Thiolen zu dem Disulfid durchgeführt. Obwohl eine ganze Reihe verschiedener Methoden zur Synthese von Disulfiden in der Literatur bekannt sind, bleibt die Homokupplung der Disulfide als Nebenreaktion nach wie vor ein großes Hindernis.^[406, 447-449] In der Literatur ist allerdings auch beschrieben, dass unsymmetrische Thioacetale in Gegenwart starker Säuren, wie TFA, aus zwei verschiedenen Thiolen dargestellt werden können. *Gauthier et al.* berichteten, dass sich elektronisch unterschiedliche Thiole in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder TFA zu unsymmetrischen Thioacetalen umsetzen lassen und dabei keine Homothioacetalisierung beobachtet wurde (Schema 97).^[450, 451]



Schema 97: Von Gauthier und Mitarbeitern entwickelte Methode zur Synthese von unsymmetrischen Thioacetalen in Gegenwart starker Basen.

Da bei den zuvor beschriebenen Deblockierungen der 1,3-Dithiane eine C–S-Bindung aktiviert und gespalten wird, stand die Frage im Raum, ob sich die C–S-Bindungsaktivierung in Kombination mit Vorarbeiten von Gauthier und Mitarbeitern nicht für eine direkte Synthese unsymmetrischer Disulfide über ein unsymmetrisches Thioacetal als Zwischenstufe eignet. Die Ergebnisse zu dieser Hypothese sind in Schema 98 dargestellt. Es wurden zwei elektronisch verschiedene Thiole in Gegenwart von Isobutanal in Chloroform mit TFA zur Reaktion gebracht. In Vorversuchen konnte hierbei das unsymmetrische Thioacetal isoliert werden. Nachdem durch Reaktionskontrolle der vollständige Umsatz der Thiole zum Thioacetal **320a** nachgewiesen wurde, wurden der Reaktionsmischung Iod, Wasser und Sauerstoff zugesetzt und die Reaktionsmischung anschließend bestrahlt. Nach Bestrahlung konnte das unsymmetrische Disulfid **321** als Produkt schließlich nachgewiesen und isoliert werden. Mit dieser Methode wurde eine Reihe verschiedener Thiole zur Reaktion gebracht (Schema 98).

Der Umsatz von Benzylthiol und 2-Mercaptopyrimidin führte zur Bildung des Disulfides **321a** in quantitativer Ausbeute. Es wurden bei diesem Ansatz keinerlei Neben- oder Homokupplungs-Produkte beobachtet. Auch die Reaktion von Benzylthiol mit *N*-Methyl-2-mercaptoimidazol führte zur Bildung des Disulfides **321b** in 91% Ausbeute. Weitere Beispiele, wie das Oxazol-Derivat **321c** oder das Pyridin-*N*-Oxid **321d** zeigten wiederum quantitative Ausbeute. Allgemein wurden bei der Entwicklung dieser Reaktion faktisch keine Nebenreaktionen beobachtet und die Reaktionen verliefen oft unter vollständigem Umsatz der Edukte. Die Umsetzung des 4-Mercaptopyridines mit Cyclohexylthiol zeigte von der untersuchten Substraten mit dem Disulfid **321e** die geringste Ausbeute von 62%. Bei der Reaktion wird Isobutanal als Koppelprodukt wieder freigesetzt. Dieser Aldehyd wurde gewählt, da er leicht flüchtig ist und sich im Vakuum einfach von dem Disulfid als Produkt abtrennen lässt.



Schema 98: Untersuchung des Substratspektrums zur Synthese verschiedener unsymmetrischer Disulfide ausgehend von den entsprechenden Thiolen.

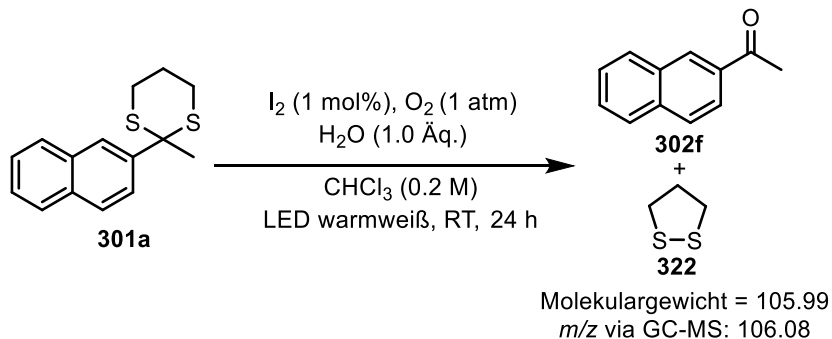
Abschließend zeigte diese Methode, dass sich durch die Vorkoordination über ein unsymmetrisches Thioacetal unsymmetrische Disulfide effizient anhand der in diesem Kapitel entwickelten Methode erzeugen lassen.

3.5.6. Untersuchung des Reaktionsmechanismus

In diesem Abschnitt werden die Experimente diskutiert, die zur Untersuchung und zum Verständnis des Reaktionsmechanismus beigetragen haben.

Im ersten Schritt wurde untersucht, welches Intermediat nach Spaltung des Dithians erzeugt wird. Prinzipiell ist denkbar, dass nach der Spaltung entweder das freie Dithiol gebildet wird oder aber das entsprechende Disulfid. Da bei den Reaktionen, die zur Untersuchung des Substratspektrums in Abschnitt 3.5.5 durchgeführt wurden, nach Aufarbeitung oder Säulenchromatographie kein Koppelprodukt isoliert werden konnte und auch kein charakteristischer Thiolgeruch im Rohprodukt wahrnehmbar war, spricht dieses eher für die Bildung eines Disulfides. Wird ein 1,3-Dithian gespalten, könnte daraus als Koppelprodukt das 1,2-Dithiolan gebildet werden.

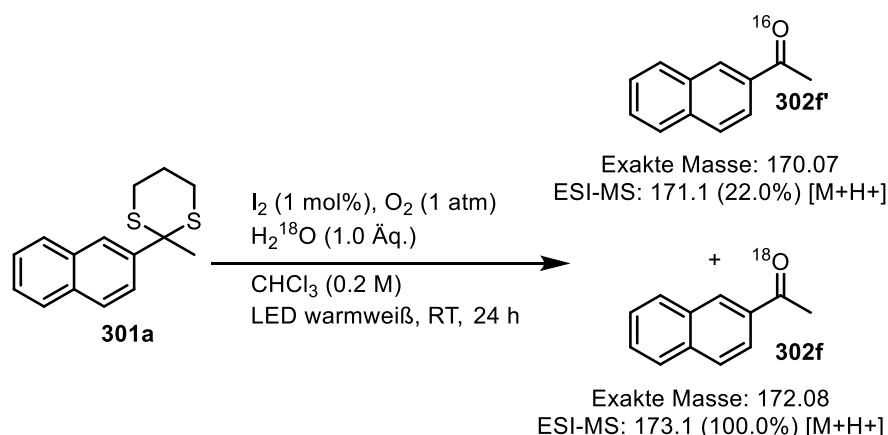
Zur Untersuchung dieser Hypothese wurde die Spaltung des Dithians **301a** wiederholt und das Reaktionsgemisch durch GC-MS-Analyse untersucht (Schema 99). Aus diesem Ansatz konnte tatsächlich das entsprechende Disulfid nachgewiesen werden, das freie Thiol hingegen nicht.



Schema 99: Untersuchung der Koppelprodukte der Spaltung des Dithians **301a**.

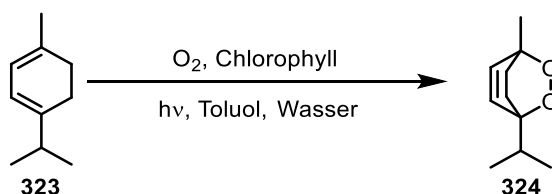
Der Ursprung des Sauerstoffes im Keton **302f** ist ebenfalls ein interessanter Punkt, der untersucht wurde. Möglich ist, dass der Sauerstoff entweder aus der Sauerstoff-Atmosphäre oder aus dem zugesetzten Wasser stammt. Um dies zu untersuchen wurde H_2^{18}O der Reaktion zugesetzt und die Spaltung des Dithians **301a** wiederholt (Schema 100). Nach erfolgreicher Spaltung des Dithians **301a** wurde das Reaktionsgemisch durch LC-MS-Analyse untersucht. Es konnten beide Ketone, sowohl das mit ^{16}O als auch das mit ^{18}O nachgewiesen werden. Die Intensität im ESI-MS-Chromatogramm unterschied sich allerdings deutlich. Während das ^{18}O -Keton mit einer Intensität von 100.0% und einer Masse von 173.1 ($[\text{M}+\text{H}^+]$) den höchsten Peak bildete, erreichte das ^{16}O -Derivat nur 22.0%. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass der Sauerstoff des Ketones hauptsächlich aus dem zugesetzten Wasser stammt. Da darüber hinaus aber auch durch Kontrollexperimente gezeigt wurde, dass die Reaktion auch in Abwesenheit von Wasser ablaufen kann, ist es wahrscheinlich, dass eine Sauerstoff-Spezies

durch die Reduktion des Sauerstoffes aus der Sauerstoff-Atmosphäre ebenfalls in das Keton eingebaut wird. Dieser Prozess scheint jedoch nur teilweise an der Produktbildung beteiligt zu sein.



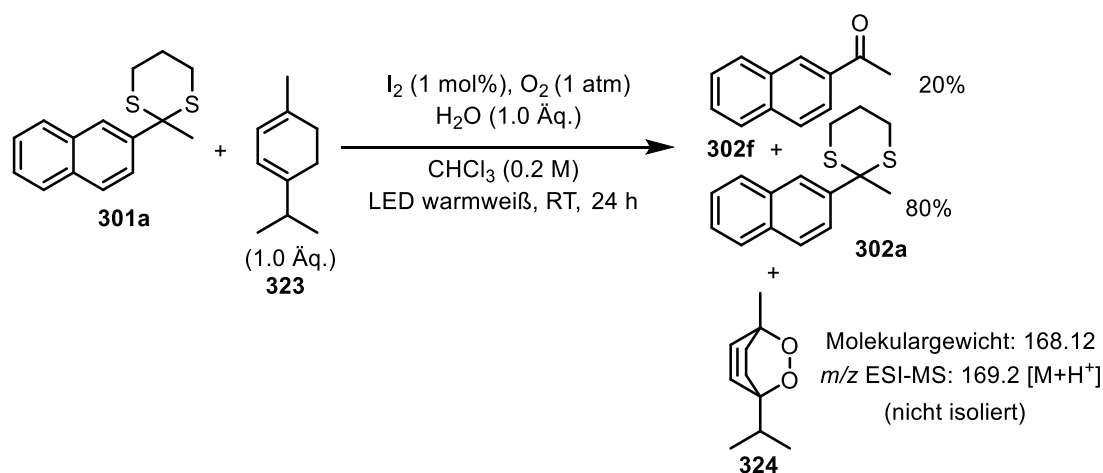
Schema 100: Isotopenmarkierungsexperiment zur Untersuchung der Herkunft des Sauerstoffatoms im Keton **302f**.

Nachdem sowohl das Koppelprodukt identifiziert, als auch der Ursprung des Sauerstoffes geklärt wurde, sollte im nächsten Schritt die Anwesenheit von Singulett-Sauerstoff in der Reaktionsmischung untersucht werden. Singulett-Sauerstoff kann durch Abfangreagenzien nachgewiesen werden.^[452] Ein Beispiel hierfür ist α -Terpinen (**323**), welches mit Singulett-Sauerstoff eine Diels-Alder-Reaktion eingeht und das Endoperoxid Ascardiol (**324**) als Produkt bildet. Ascardiol ist im amerikanischen Wurmsamenöl enthalten und wurde erstmals von *Ziegler et al.* im Jahr 1943 in einer photochemischen Reaktion mit Singulett-Sauerstoff synthetisiert (Schema 101).^[453]



Schema 101: Synthese von Ascardiol **324** nach Ziegler und Mitarbeitern über eine [4+2]-Cycloaddition.^[453]

Um zu überprüfen, ob auch in der in diesem Kapitel entwickelten Reaktion Singulett-Sauerstoff vorkommt, wurde deshalb α -Terpinen der Reaktionsmischung zur Deblockierung des Ketones **302f** zugesetzt. Aus diesem Ansatz wurde zunächst beobachtet, dass das Keton mit deutlich reduzierter Ausbeute von nur 20% nach der üblichen Bestrahlungszeit von 24 h aus dem Ansatz isoliert werden konnte. Weiterhin wurde die Reaktionsmischung nach der Bestrahlung über LC-MS vermessen und es konnte tatsächlich Ascardiol (**324**) mit einer Masse von 169.2 nachgewiesen werden.



Schema 102: Untersuchung auf Singulett-Sauerstoff durch den Zusatz von α -Terpinen (**323**) und den Nachweis es Cycloadditionsproduktes Ascardiol (**324**) über LC-MS-Analyse.

Um die Anwesenheit von Singulett-Sauerstoff weiter zu überprüfen, wurden die Singulett-Sauerstoff Quencher β -Carotin, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin und TEMPO der Reaktion zugesetzt.^[454-456] Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass bei Zusatz eines Quenchers die Reaktion in allen drei Fällen vollständig zum Erliegen kommt.

Tabelle 27: Untersuchung des Einflusses verschiedener Singulett-Sauerstoff Quencher auf die Reaktion.

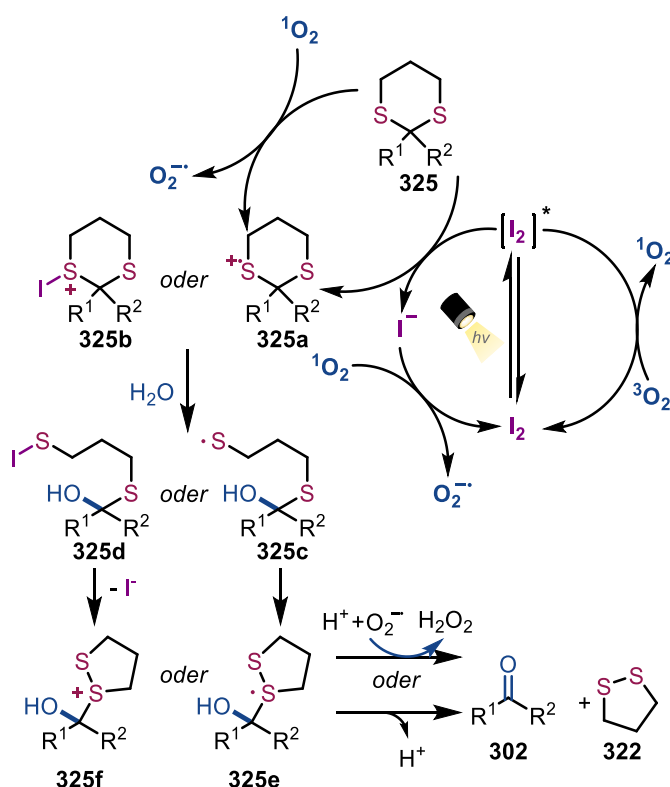
Eintrag	Quencher (2.0 Äq.)	Beobachtung
1	β -Carotin	Kein Umsatz
2	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin	Kein Umsatz
3	TEMPO	Kein Umsatz

Im Anschluss daran, sollten verschiedene Katalysatoren, die für die Erzeugung von Singulett-Sauerstoff bekannt sind, der Reaktion anstatt Iod zugesetzt werden. Diese sollten ebenfalls in der Lage sein die Deblockierung von Dithianen zu katalysieren. Hierzu wurde die Modellreaktion in Anwesenheit von Rose Bengal und Tetraphenylporphyrin (TPP) wiederholt (Tabelle 28). Aus diesen Versuchen zeigte sich, dass Rose Bengal in der Tat die Reaktion katalysieren kann und das Keton mit 57% Ausbeute bildet. Dahingegen führte TPP nur zu Spuren des Produktes und zu allgemeinen Zersetzungserscheinungen. In Summe zeigen die durchgeführten Experimente, dass die Anwesenheit von Singulett-Sauerstoff in der Reaktionsmischung wahrscheinlich ist und ein erfolgreicher Energietransfer von angeregtem Iod auf Sauerstoff durchgeführt wird.

Tabelle 28: Untersuchung weiterer Katalysatoren, die Singulett-Sauerstoff bilden können und deren Einfluss auf die Reaktion.

Eintrag	Katalysator (1 mol%)	Ausbeute 302f [%]
1	Rose Bengal	57
2	TPP	Spuren/Zersetzung

Anhand der durchgeführten Experimente wurde ein plausibler Mechanismus postuliert, der in Schema 103 dargestellt ist. Analog zu dem postulierten Mechanismus für die Iod-katalysierte Glycosylierung in Kapitel 3.4.7 sind zwei mögliche Wege denkbar, die beide zum deblockierten Keton **302** als Produkt führen. In dem ersten, ionischen Weg reagiert das Dithian mit Iod oder dem photochemisch angeregten Iod unter Bildung des Sulfonium-Ions **325b**. Das gebildete Iodid wird anschließend durch Singulett-Sauerstoff zu Iod reoxidiert. Darauf folgend kommt es zur Spaltung der C–S-Bindung, wobei das gebildete Kation durch den Angriff von Wasser stabilisiert wird. Analog zu den mechanistischen Studien von *Penenory et al.* kommt es anschließend zu einem intramolekularen nukleophilen Angriff des Schwefels unter Bildung eines zweiten Sulfonium Ions **325f**. Dieses stabilisiert sich unter Spaltung der zweiten C–S-Bindung, wobei 1,2-Dithiolan (**322**) und das gewünschte Keton **302** gebildet werden.

**Schema 103:** Postulierter Mechanismus für die Iod-katalysierte Deblockierung von Dithianen.

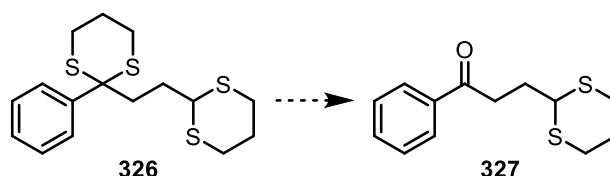
Der zweite Weg führt zunächst über einen SET-Transfer von Singulett-Sauerstoff zur Oxidation des Dithians zum entsprechenden Radikalkation **325a**. Das Radikal-Kation **325a** fragmentiert unter Spaltung der C–S-Bindung zum Thiylradikal und zum Carbeniumionen, welches sofort durch den Angriff von Wasser in Form des Hemiacetals **325c** stabilisiert wird. Anschließend kommt es erneut zur Zyklisierung des Radikals zum 1,2-Dithiolan **325e**, welches unter den oxidativen Bedingungen zum gewünschten Keton **302** und 1,2-Dithiolan (**322**) gespalten wird.

3.5.7. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Entwicklung einer Licht-induzierten Deblockierung von 1,3-Dithianen und 1,3-Dithiolanen beschrieben. Dieses Projekt stellt ein Folgeprojekt zu der in Kapitel 3.4 entwickelten Iod-katalysierten Glycosylierung dar. Am Ende des Projektes aus Kapitel 3.4 kam die Frage auf, ob sich die beobachtete Aktivierung von C–S-Bindungen nicht auch auf weitere Substrate anwenden lässt. Abschließend mit diesem Kapitel lässt sich diese Frage mit ja beantworten.

Zunächst wurde in diesem Kapitel eine Reihe verschiedener Thioacetale und -ketale ausgehend von deren Aldehyden und Ketonen erfolgreich synthetisiert. Dabei zeigte sich erneut, dass die Verwendung von Iod als Lewis-Säure auch für die Synthese dem klassisch verwendeten $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ überlegen ist, da durch Iod keine Zersetzungsreaktionen während der Reaktion beobachtet wurden. Im Anschluss an die Synthese der Edukte, wurde die Reaktion anhand eines Modellsubstrates ausführlich optimiert. Hierbei wurde festgestellt, dass diese Reaktion im Gegensatz zu der in Kapitel 3.4 entwickelten Glycosylierung in allen getesteten Lösungsmitteln hohe Ausbeuten zeigte und somit deutlich robuster ist. Nach Optimierung der Reaktion konnte mit nur 1 mol% Katalysatorbeladung das Dithian des Modellsubstrates in hoher Ausbeute gespalten werden.

Nach der Optimierung wurde das Substratspektrum der Reaktion untersucht. Eine Reihe verschiedener Thioacetale und -ketale wurden deblockiert. Im Allgemeinen wurden dabei oft sehr hohe bis quantitative Ausbeuten für elektronenreiche Substrate beobachtet. Substrate, die mit elektronenziehenden Gruppen versehen waren, führten hingegen zu einer verringerten Ausbeute oder brachten die Reaktion vollständig zum Erliegen. Dieser intrinsische Nachteil kann allerdings dafür ausgenutzt werden, wenn eine regio- bzw. chemoselektive Deblockierung gewünscht wird. Dies konnte initial an einem Substrat demonstriert werden. Hierbei ist allerdings auch zu erwarten, dass dieser Ansatz auf andere Substrate ausgeweitet werden kann. Denkbar wäre z.B. die Deblockierung eines benzylichen Thioketals in Gegenwart eines aliphatischen Thioacetals (Schema 104). Da aliphatische Thioacetale, wie an dem Beispiel des Octanals gezeigt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht reaktiv sind, könnte auch hier regio- und chemoselektiv deblockiert werden.



Schema 104: Mögliche regio- und chemoselektive Deblockierung eines benzylichen Thioketals in Gegenwart eines aliphatischen Thioacetals und den gegebenen Reaktionsbedingungen.

Zum Abschluss wurde der Reaktionsmechanismus genauer untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass 1,2-Dithiolan bei der Reaktion als Koppelprodukt entsteht sowie anhand von Isotopenmarkierungsexperimenten, dass das zugesetzte Wasser für die Einführung des Sauerstoffs im Carbonyl des Produktes verantwortlich ist. Abschließend zeigte eine Reihe von Kontrollexperimenten, dass die Anwesenheit von Singulett-Sauerstoff während der Reaktion wahrscheinlich ist.

3.6. Methodenentwicklung zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern

3.6.1. Einleitung

In diesem Kapitel werden die Arbeiten beschrieben eine photoredoxkatalysierte Synthese von C-Glycosiden in einer Mehrkomponentenreaktion ausgehend von einem Xanthogensäureester, einem Glycol und einem Arylhalogenid zu entwickeln. Die so erhaltenen C-Glycoside wären metabolisch stabil und könnten im SFB 1066 als neuartige Liganden zur Targetierung verwendet werden. In dieser Einleitung soll deshalb zunächst eine kurze Einführung in die Chemie der C-Glycoside sowie der Xanthogensäureester erfolgen.

Die Klasse der C-Glycoside beschreibt Kohlenhydrate, die mit einem Aglycon oder einem anderen Kohlenhydrat über eine C–C-Bindung, anstatt der klassischen C–O-glycosidischen Bindung verknüpft sind.^[457] Aufgrund dieser C–C-Bindung sind C-Glycoside metabolisch stabil und lassen sich nicht wie acetalische O-Glycoside durch einen sauren pH-Wert oder enzymatisch durch Glycosidasen spalten.^[458] Diese Eigenschaften haben zu einer breiten Anwendung von C-Glycosiden, z.B. in der Medizinalchemie als Kohlenhydratmimetika oder -surrogate, geführt.^[457] Ein Beispiel dafür ist der SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin (Abbildung 41, links), welcher den Natrium/Glucose-Cotransporter 2 inhibiert (engl. sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2)) und zur Behandlung von Diabetes eingesetzt wird.^[459, 460, 461] Daneben gibt es aber auch einige Naturstoffe, die C-glycosidische Bindungen enthalten und biologisch aktiv sind.^[462] Ein Beispiel dafür ist der Naturstoff Bergenin, der aus Bergenien isoliert werden kann und immunmodulatorische Eigenschaften besitzt (Abbildung 41, rechts).^[463, 464]

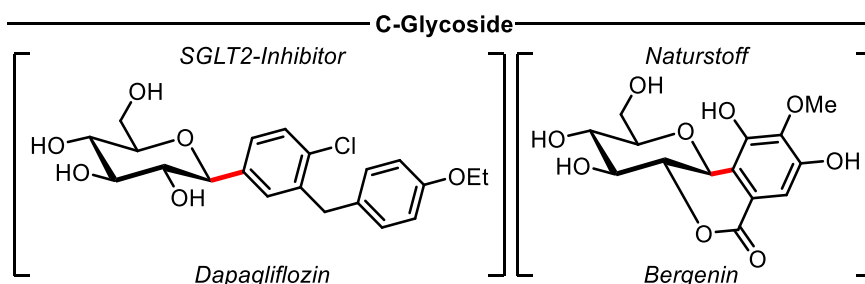
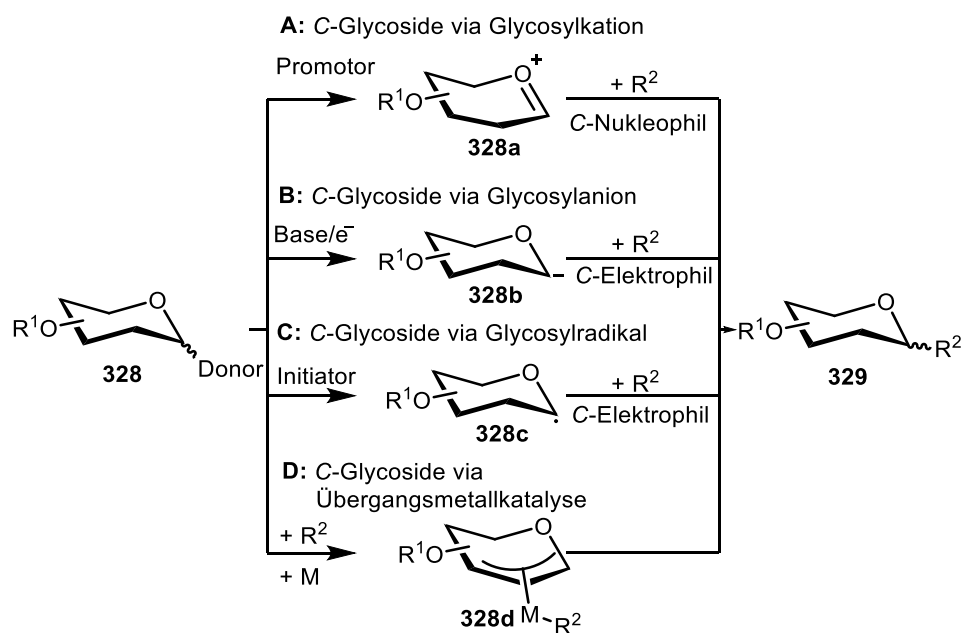


Abbildung 41: C-Glycoside als Strukturmotiv in SGLT2-Inhibitoren (links) und Naturstoffen (rechts). Die C-glycosidische Bindung ist jeweils rot markiert.

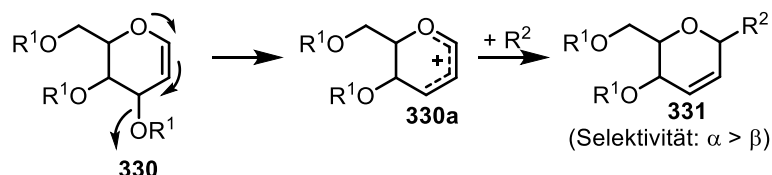
Die Attraktivität der C-Glycoside für pharmazeutische Anwendungen hat zu einer breiten Palette von synthetischen Methoden zu deren Darstellung geführt. Generell lassen sich diese Methoden in verschiedene Grundstrategien unterteilen (Schema 105). Die erste Möglichkeit beschreibt die Freisetzung eines Glycosylkations **328a** ausgehend von einem Donor **328** durch einen Promotor und die anschließende Umsetzung mit einem C-Nukleophil. Mögliche Donoren können dabei unter anderem, Glycosylhalogenide, Glycale oder 1,2-Anhydrokohlenhydrate sein.^[457] Die zweite Möglichkeit beschreibt die Darstellung von C-Glycosiden über ein Glycosylanion **328b** in Gegenwart einer Base oder

eines SET-Donors und den anschließenden Umsatz mit einem Elektrophil. Hierbei lassen sich erneut Glycosylhalide, Glycale, Acetate, Thioglycoside, Sulfoxide oder Sulfone als Donoren verwenden.^[457] Die dritte Möglichkeit verläuft über die Freisetzung von Glycosylradikalen **328c**, welche sich durch einen Initiator in Gegenwart eines geeigneten Donors bilden lassen. Bekannte Donoren sind hierbei Glycosylhalide, 1,2-Anhydrokohlenhydrate, Selenoglycoside und Telluroglycoside.^[457] Die radikalische Synthese von C-Glycosiden hat insbesondere in letzter Zeit durch die Renaissance der Photoredoxchemie Aufmerksamkeit erfahren.^[465] Neben radikalischer Knüpfung der C–C-Bindung erfährt die Synthese von C-Glycosiden durch Übergangsmetallkatalyse ebenfalls immer mehr Bedeutung. Hierbei bildet sich zunächst durch Addition des Metals an den Donor der Komplex **328d**, welcher anschließend das C-Glycosid **329** freisetzt.^[462] Weniger klassische Synthesen von C-Glycosiden können über Umlagerungsreaktionen erreicht werden. Ein Beispiel wäre die 1,2-Wittig-Umlagerung, die ausgehend von O-Glycosiden sekundäre, C-glycosidische Alkohole als Produkte liefert.^[466] Daneben sind auch Beispiele über eine Ramberg-Bäcklund-Umlagerung sowie eine Claisen-Umlagerung bekannt.^[457, 467, 468]



Schema 105: Übersicht über prinzipielle Strategien zur Synthese von C-Glycosiden. Abbildung adaptiert nach Yang und Yu.^[457]

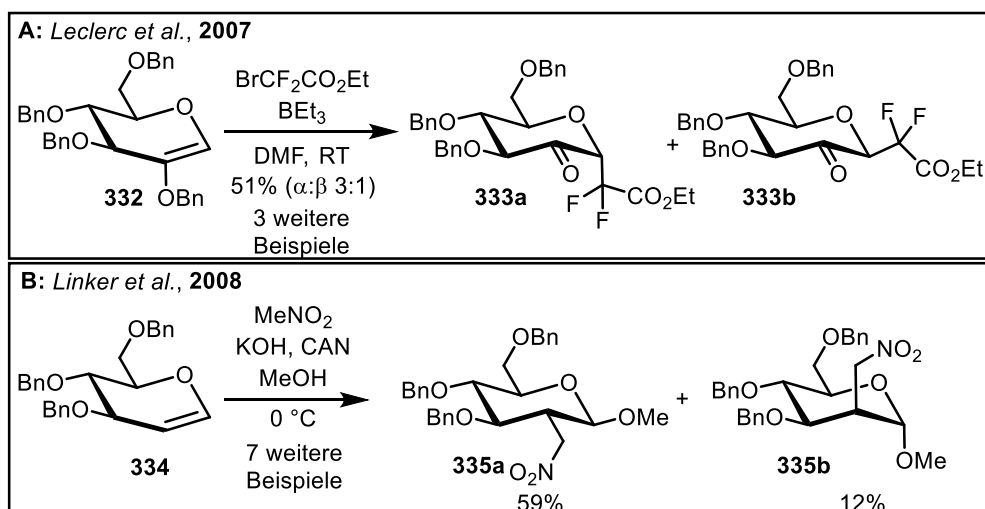
Unter den verschiedenen Donoren, die die Synthese von C-Glycosiden ermöglichen, sind für dieses Kapitel vor allem die Glycale relevant. Diese werden häufig verwendet, um durch Zusatz von z.B. einer Lewis-Säure, eine kationische Kohlenhydratspezies zu bilden, die mit C-Nukleophilen abgefangen werden kann. Dabei kommt es im Anschluss zur Bildung von 2,3-ungesättigten C-Glycosiden durch die Ferrier-Umlagerung (Schema 106).^[469, 470]



Schema 106: Synthese von C-Glycosiden aus Glycalen **330** durch Ferrier-Umlagerung. In Gegenwart eines Promotors, beispielsweise einer Lewis-Säure, kommt es zur Bildung der kationischen Spezies **330a**, die durch ein Nukleophil zum 2,3-ungesättigten C-Glycosid **331** abgefangen werden kann.

Die Synthese von C-Glycosiden aus Glycalen führt deshalb fast immer zur Bildung von 2,3-ungesättigten Kohlenhydraten. Da in diesem Kapitel Kohlenhydrate gebildet werden sollen, die die Doppelbindung im Glycal funktionalisieren und nicht über die Ferrier-Umlagerung im Kohlenhydrat verschieben, werden kurz einige Beispiele dazu aus der Literatur diskutiert werden. Generell ist hierbei anzumerken, dass Beispiele für eine solche Reaktionen äußerst rar sind und diese Art der Funktionalisierung von Glycalen bisher nur wenig untersucht ist.^[462]

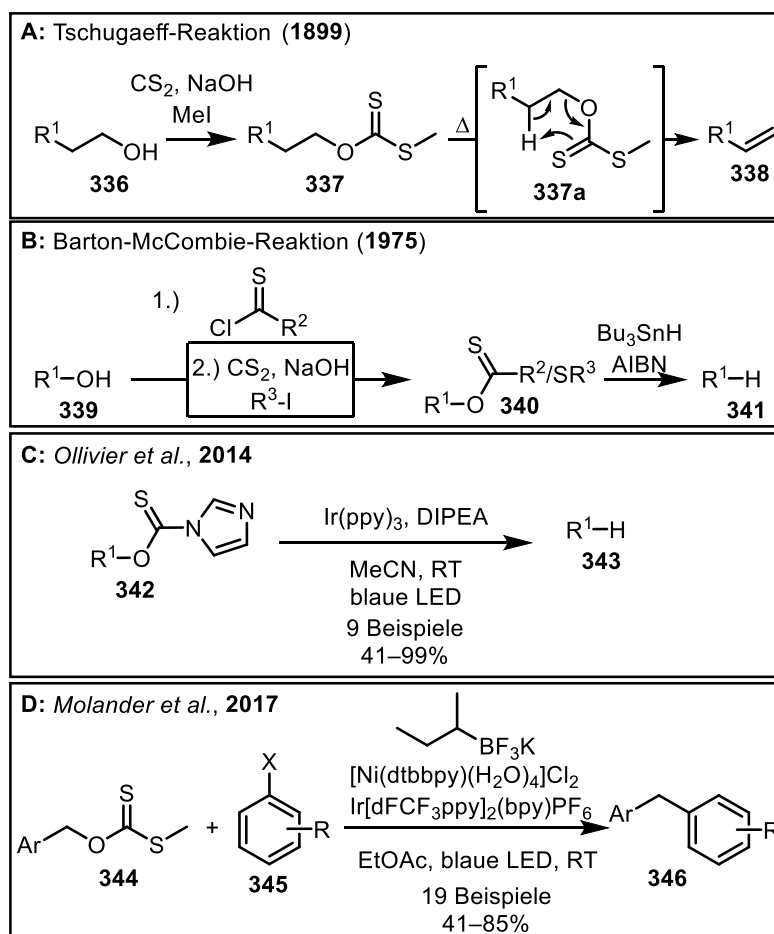
2007 veröffentlichen Leclerc und Mitarbeiter die Funktionalisierung von 2-O-benzyl-substituierten Glycalen **332** mit einem fluorierten Acetessigester-Derivat zu den jeweils fluorierten C-Glycosiden **333a** und **333b** (Schema 107).^[471] Die Reaktion verläuft in Gegenwart von Triethylboran in DMF bei Raumtemperatur. Es wurde eine geringe α -Selektivität beobachtet und die Reaktion lediglich an drei Beispielen untersucht. Ein weiteres Beispiel ist die Reaktion des benzyl-blockierten Glucals **334** mit Nitromethylradikalen, die in Gegenwart von CAN freigesetzt werden, zur Synthese von Nitro-funktionalisierten O-Glycosiden nach Linker und Mitarbeitern.^[472] Obwohl in diesem Beispiel keine C-Glycoside entstehen, ist diese Reaktion jedoch eine wichtige Grundlage für die Strategie in diesem Kapitel. Hierbei zeigt sich eine gewisse Selektivität hinsichtlich der äquatorialen Position durch die Addition eines Radikals an die 2-Position im Glucal **334**. In dieser Veröffentlichung wurden insgesamt sieben Beispiele untersucht und bei allen Beispielen wurde eine Selektivität für die Bildung der doppelt äquatorialen Produkte beobachtet.



Schema 107: Beispiele aus der Literatur zur Funktionalisierung von Glycalen ohne Ferrier-Umlagerung. **A:** Funktionalisierung von 2-O-Benzylglucalen **332** mit $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ in Gegenwart von Triethylboran nach Leclerc und Mitarbeitern.^[471] **B:** Funktionalisierung von Glycalen **334** mit Nitromethylradikalen in Gegenwart von CAN nach Linker und Mitarbeitern.^[472]

Neben den C-Glycosiden werden in diesem Kapitel Xanthogenate als Radikalvorläufer verwendet, deren Anwendung bereits in der Tschugaeff-Reaktion demonstriert wurde (Schema 108, A).^[473] Diese beschreibt die Umsetzung von Xanthogensäureestern **337** unter großer Hitze zu Olefinen **338**. Daneben ist die Barton McCombie Reaktion zur Desoxygenierung von Alkoholen durch Xanthogenate zu nennen (Schema 108, B).^[474] Hierbei wird ein Xanthogensäureester oder auch ein Thiocarbonat mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart von AIBN in einer radikalischen Kettenreaktion umgesetzt.^[475]

In diesem Kapitel sollen analog zur Barton-McCombie-Reaktion Xanthogenate als Radikalvorläufer in photoredoxkatalysierten Reaktionen eingesetzt werden.^[476] In Vorarbeiten konnten Ollivier und Mitarbeiter zeigen, dass die Barton-McCombie Reaktion auch ohne Zinn in Gegenwart des Photokatalysators Ir(ppy)₃ zur Reduktion des Thiocarbonates **342** und dadurch zur Freisetzung eines Alkylradikales kommen kann, welches anschließend durch ein Wasserstoffatom terminiert wird (Schema 108, C).^[477] Eine weitere Variante dieser Reaktion ist von Molander und Mitarbeiter veröffentlicht worden. Hierbei wird das gebildete Radikal nicht in einem Wasserstoffatomtransfer (HAT)-Prozess terminiert, sondern durch einen geeigneten Nickel Katalysator abgefangen und in einer sp²-sp³-Kupplung umgesetzt.^[478]



Schema 108: A: Schematische Darstellung der Tschugaeff-Reaktion zur Freisetzung eines Olefines **338** aus einem Alkohol **336** über einen Xanthogenat-Ester **337**.^[473] B: Schematische Darstellung der Barton-McCombie-Reaktion zur Desoxygenierung von Alkoholen in Gegenwart von Tributylzinnhydrid und AIBN.^[474] C: Zinnfreie Barton-McCombie-Reaktion von Ollivier und Mitarbeitern.^[477] D: Photoredoxkatalysierte sp³-sp²-Kupplung von Xanthogenateestern **344** mit Arylbromiden **345**.^[478]

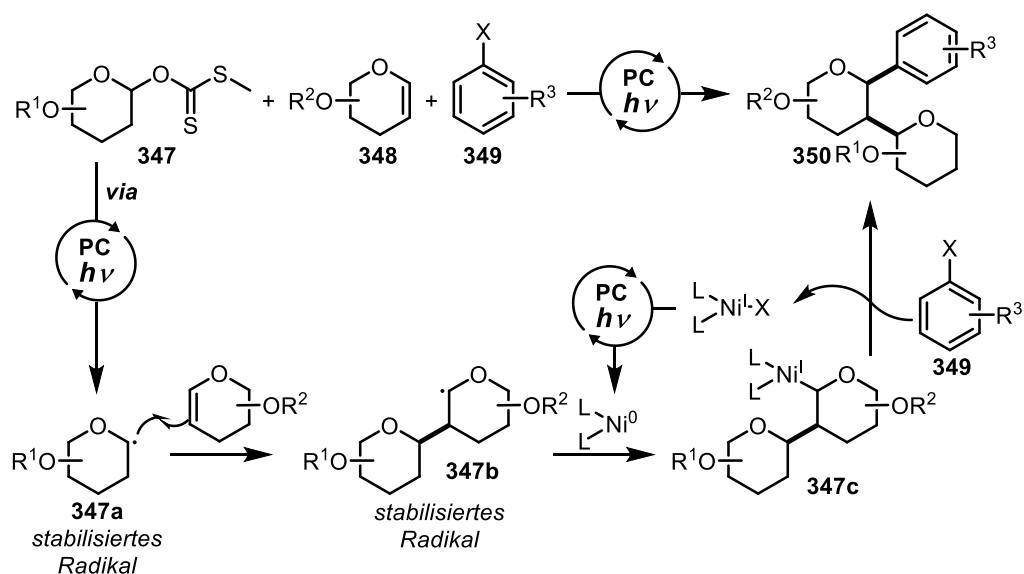
Zusammenfassend lässt sich anhand dieser Einführung in die Thematik zeigen, dass Xanthogenate geeignete Radikalvorläufer zur Aktivierung von Alkoholen sind, Glycale als Elektronenakzeptoren für die Addition von Radikalen genutzt werden können und die daraus hypothetisch entstehenden C-Glycoside von Relevanz für die Totalsynthese von Naturstoffen aber auch für pharmazeutische Anwendungen sind.

3.6.2. Zielsetzung

Im Anschluss an die allgemeine Einführung lassen sich einige Beobachtungen ableiten, die als Grundlage für dieses Projekt dienen. Eine dieser Beobachtungen ist, dass eine radikalische Difunktionalisierung von Glycalen in der Literatur weitestgehend nicht untersucht worden ist. Das Beispiel von Linker und Mitarbeitern in Schema 107 zeigt aber, dass dies prinzipiell möglich sein sollte. Glycale sind bereits vielfältig zur Synthese von C-Glycosiden verwendet worden, mit dem großen Nachteil, dass die Ferrier-Umlagerung immer 2,3-ungesättigte Kohlenhydrate liefert. Pharmazeutisch relevante Kohlenhydratderivate, wie beispielsweise die genannten SGLT2-Inhibitoren, lassen sich mit dieser Strategie nicht direkt darstellen. Eine radikalische Difunktionalisierung von Glycalen hingegen hätte den Vorteil, dass sowohl die 1- als auch die 2-Position in einem Schritt funktionalisiert werden könnten.

Zum anderen wurde gezeigt, dass Xanthogenate geeignete Radikalvorläufer sind, um Alkylradikale aus Alkoholen freizusetzen. Im Kohlenhydrat ist insbesondere die 1-Position für die Erzeugung eines eines stabilisierten α -Oxy-Radikal prädestiniert. Vorarbeiten aus der Literatur von Ollivier und Mitarbeitern zeigten, dass prinzipiell auch nicht stabilisierte Alkylradikale zugänglich sind (Schema 108). Bezogen auf das Kohlenhydratgerüst würde dies bedeuten, dass theoretisch alle Hydroxygruppen in einer solchen Radikalreaktion aktivierbar wären und folglich funktionalisiert werden könnten. Eine solche Strategie ist bisher in der Literatur nicht bekannt. Zuletzt zeigten die Arbeiten von Molander und Mitarbeitern, dass in einer solchen Radikalreaktion durch einen Nickelkatalysator auch sp^2 - sp^3 -Kupplungen möglich sind. Da die zuvor angesprochenen SGLT2-Inhibitoren mit einem Phenylrest in der 1-Position funktionalisiert sind, wäre es insbesondere wünschenswert die 1-Position des eingesetzten Glycals mit einem solchen Rest zu funktionalisieren.

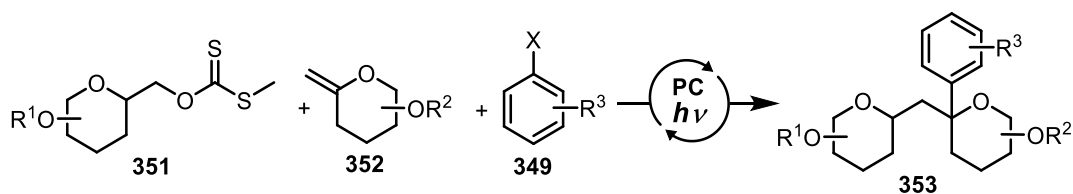
Aus diesen Beobachtungen lässt sich ein klares Ziel für dieses Projekt formulieren: Es sollte eine Reaktion entwickelt werden, die C-Glycoside ausgehend von einem Xanthogenat, einem Glycal und einem Arylhalogenid unter Anwendung von Photoredoxkatalyse in einer Mehrkomponentenreaktion darstellt (Schema 109). Dabei kommt es zunächst in einem SET-Prozess zur Freisetzung des Radikals aus dem Xanthogenat **347**, welches anschließend an die 2-Position des Glycals **348** addiert, so dass ein stabilisiertes α -Oxy-Radikal gebildet wird. Dieses wiederum addiert an den Nickelkatalysator und wird mit einem Arylhalogenid kreuzgekuppelt. Als Ergebnis werden so in einer Eintopfreaktion zwei C–C-Bindungen aufgebaut und das Glycal difunktionalisiert. Auf diese Art wären neue Glycomimetika zugänglich, die so in der Literatur bisher völlig unbekannt sind.



Schema 109: Synthese von C-Glycosiden **350** in einer Mehrkomponentenreaktion ausgehend von einem Xanthogenat **347**, Glycol **348** und Arylhalogenid **349** durch Photoredoxkatalyse.

Ein Nachteil dieser Reaktion ist, dass im Produkt **350** durch die Reaktion gleich drei Stereozentren aufgebaut werden, was praktisch vermutlich zu einer Mischung an Diastereomeren führt. Obwohl es Hinweise gibt, dass sich die Stereochemie kontrollieren lässt bzw. Substrat-kontrolliert eine äquatoriale Konfiguration bevorzugt wird, vergleiche dazu die in der Einleitung beschriebenen Arbeiten von Linker und Mitarbeitern (Schema 107) und sofern ein α -Oxy-Glycosylradikal (**347a** bzw. **347b**) gebildet wird, womit eine gewisse Kontrolle durch den anomeren Effekt in Richtung α -Selektivität zu erwarten wäre, bleibt dies ein großer praktischer Nachteil dieser Reaktion.

Wie bereits beschrieben, könnten sich durch Xanthogenat-Ester theoretisch alle Positionen im Kohlenhydrat aktivieren lassen. Interessant ist vor allem die C-6 Position, da an dieser Stelle ein primäres Radikal gebildet werden würde, was potenziell äußerst schnell reagieren würde, da es nicht stabilisiert ist und gleichzeitig bei der Addition an ein Glycol kein Stereozentrum aufgrund der beiden Wasserstoffatome bilden würde. Kombiniert man also ein Xanthogenat-Ester **351** mit einem *exo*-Glycol **352**, würde bei dieser 3-Komponentenreaktion immer noch zwei C–C-Bindungen gebildet werden, aber nur ein Stereozentrum entstehen (Schema 110).

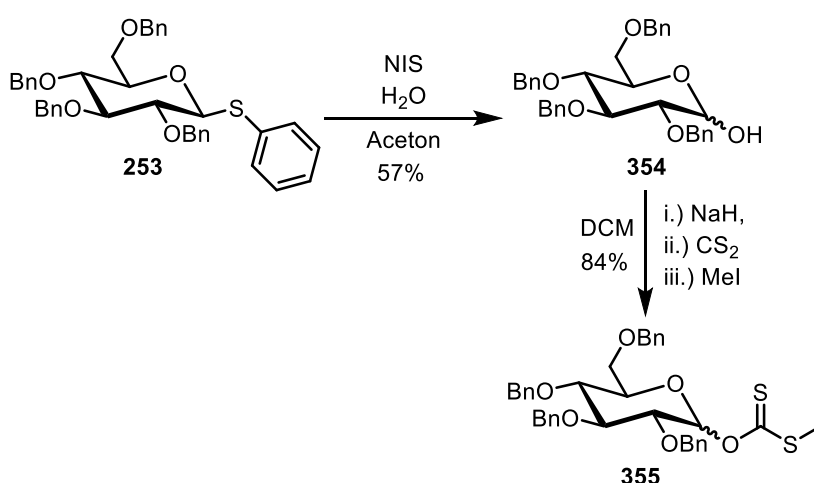


Schema 110: Synthese von C-Glycosiden der Art von **353** über eine C-6 funktionalisierten Xanthogenat-Ester **351** und ein *exo*-Glycol **352**.

3.6.3. Synthese der Xanthogenat-Ester und der Glycale

In diesem Abschnitt werden die Arbeiten zur Synthese der Xanthogensäureester und Glycale beschrieben, die für die Entwicklung der Reaktion zur Synthese von C-Glycosiden aus Glycalen benötigt werden. Im Rahmen dieses Projektes sollte untersucht werden, wie sich die Spaltung der Xanthogensäureester in verschiedenen Positionen des Kohlenhydrates realisieren lässt. Jene Positionen, die im Kohlenhydrat am einfachsten zu adressieren sind, sind die C-1 und C-6 Position. Es wurden deshalb diese beiden Positionen als Xanthogensäureester funktionalisiert.

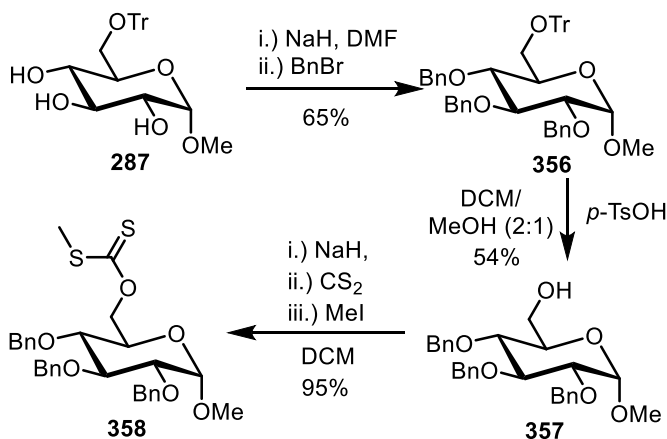
Die Synthese des Xanthogensäureesters in C-1 Position begann mit der Umsetzung des Thioglycosides **253** in Gegenwart von NIS und Wasser zum Hemiacetal **354** (Schema 111). Das Thioglycosid **253** wurde bereits in Kapitel 3.4 für die Entwicklung der Licht-induzierten Glycosylierung genutzt und für dessen Darstellung sei auf dieses Kapitel verwiesen. Das Hemiacetal **354** konnte aus dieser Reaktion in 57% Ausbeute isoliert werden. Im nächsten Schritt sollte die freie Hydroxygruppe in das Xanthogenat überführt werden. Dies ist möglich durch Deprotonierung mit Natriumhydrid im ersten Schritt. Das entstehende Alkoholat wird dann mit CS₂ zur Reaktion gebracht und die Reaktion im letzten Schritt durch Zugabe von Methyljodid beendet. Dabei wird das intermediär entstehende Xanthogenat direkt zum Xanthogensäureester **355** umgesetzt. Die Verbindung konnte in 84% Ausbeute als ein Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ 3.3:1 erhalten werden. Der letzte Schritt dieser Reaktionssequenz wurde nach einer Vorschrift von *Molander et al.* durchgeführt.^[478] Bei dieser Reaktion zeigte sich, dass zum einen die Reinheit des Kohlenstoffdisulfides von entscheidender Bedeutung ist und zum anderen dass die Zeit zwischen der Zugabe der einzelnen Komponenten entscheidend ist. Für eine reproduzierbare Vorschrift sei auf den Experimentalteil verwiesen. Bei zu kurzen oder langen Reaktionszeiten kommt es entweder zu geringem Umsatz oder bereits zu einer Zersetzung des gewünschten Produktes.



Schema 111: Synthese des Xanthogenat-Esters **355** in C-1 Position über zwei Stufen.

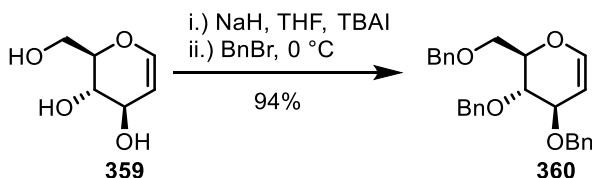
Als nächstes wurde die Darstellung des Xanthogenatesters in C-6 Position untersucht. Die Synthese startete hierbei von Trityl-blockierter Glucose **287**, die bereits in Kapitel 3.4 dargestellt und verwendet wurde (Schema 112). Die Einführung von Benzylschutzgruppen zu Glucose **356** erfolgte in Gegenwart

von Natriumhydrid und Benzylbromid in DMF mit 65% Ausbeute.^[479] Anschließend wurde die Tritylschutzgruppe in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure in einem Gemisch aus DCM und Methanol (2:1) entfernt.^[396] Die C-6-deblockierte Glucose **357** wurde in 54% Ausbeute erhalten. Im letzten Schritt erfolgte die Einführung des Xanthogenates. Hierbei wurde analog zur verwendeten Vorschrift in Schema 111 verfahren und das gewünschte Produkt **358** in 95% Ausbeute isoliert.



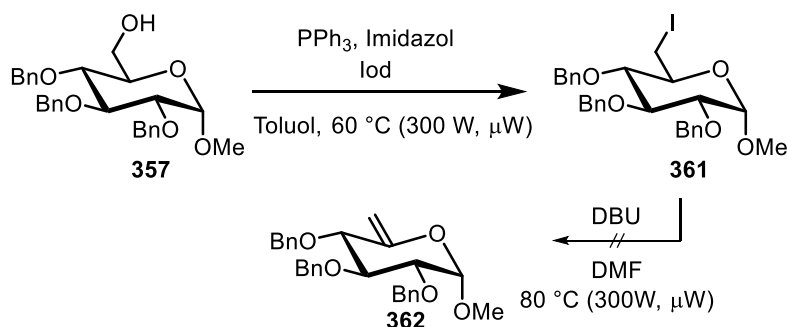
Schema 112: Synthese des Xanthogenatesters **358** in C-6 Position über drei Stufen.

Im letzten Schritt wurde D-Glucal (**359**) noch mit Benzylschutzgruppen versehen (Schema 113).^[480] Die Einführung erfolgte unter Standardbedingungen in Gegenwart von NaH, TBAI als Katalysator und Benzylbromid. Das Produkt **360** wurde in 94% Ausbeute isoliert.



Schema 113: Blockierung von D-Glucal (**359**) mit Benzylschutzgruppe zu Produkt **360**.^[480]

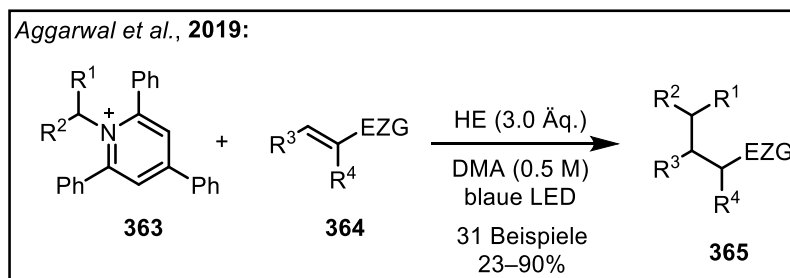
Im nächsten Schritt sollte ein *exo*-Glycal für die Methodenentwicklung in Abschnitt 3.6.4 dargestellt werden. Hierzu wurde zunächst von Glucose **357** ausgegangen und dieses in einer Appel-Halogenierung mit Triphenylphosphin, Imidazol und Iod in der Mikrowelle iodiert (Schema 114).^[481] Das Produkt **361** konnte in 62% Ausbeute isoliert werden. Im Anschluss daran sollte die iodierter Spezies in Gegenwart von DBU unter Eliminierung zum *exo*-Glycal **362** umgesetzt werden. Hierbei konnte die Produktbildung über DC und LC-MS-Analyse erfolgreich nachgewiesen, das Produkt durch Säulenchromatographie aber nicht isoliert werden. Aus Zeitgründen wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.



Schema 114: Versuchte Synthese zur Darstellung des *exo*-Glycals **362** über eine Iodierungs-, Eliminierungs-Sequenz in zwei Stufen.

3.6.4. Versuche zur Reaktionsentwicklung und Optimierung

In diesem Abschnitt werden die Versuche zur Reaktionsentwicklung und Optimierung beschrieben. Initial wurde zunächst versucht die Reaktion als Zweikomponentenreaktion durchzuführen, so dass nur der Xanthogenat-Ester mit einem Arylbromid zur Reaktion gebracht wurde. Die Reaktion sollte hierbei netto-reduktiv ablaufen, da sowohl das Xanthogenat, als auch der Nickel-Katalysator ein Elektron aufnehmen müssen, um beide Katalyzyklen zu schließen. Es wurde sich deshalb an den Reaktionsbedingungen von Aggarwal und Mitarbeitern orientiert, die Pyridiniumsalze als Radikalvorläufer netto-reduktiv spalten (Schema 115).^[482]



Schema 115: Reaktionsbedingungen von Aggarwal und Mitarbeitern zur netto reduktiven Aktivierung von Pyridiniumsalzen.^[482] EZG = Elektronenziehende Gruppe.

In einem ersten Versuch wurde deshalb der Xanthogenat-Ester **355** mit *p*-Brombenzonnitril (**366**) zu Reaktion gebracht. Als Reaktionsbedingungen wurde ein Überschuss des Hantzsch-Esters (HE) als Photoreduktand und katalytische Mengen des Nickelkatalysators $[\text{Ni}(\text{dtbbpy})]\text{Br}_2$ in DMA verwendet. Es wurde zunächst sowohl mit einer blauen als auch mit einer violetten Kessil LED bestrahlt (Tabelle 29, Eintrag 1 und 2) Hierbei zeigte sich, dass das Xanthogenat unter diesen Bedingungen vollständig aktiviert wurde und demnach kein Edukt mehr sichtbar war. Es konnte aus diesen Ansätzen durch Säulenchromatographie allerdings keinerlei definiertes Produkt isoliert, sondern nur allgemeine Zersetzung beobachtet werden. Im Anschluss wurde untersucht, ob die Aktivierung des Xanthogenates in 6-Position einen Unterschied zeigt (Eintrag 3). Hierbei wurde allerdings erneut Zersetzung beobachtet sowie in einer Mischfraktion über $^1\text{H-NMR}$ eine Substanz identifiziert, welches auf Reduktion des Nitrils im gewünschten Produkt hinwies. Aus diesem Grund wurde im nächsten Versuch

das Akzeptor Arylhalogenid zum Ester **367** gewechselt (Eintrag 4). Hierbei konnte erneut Edukt isoliert sowie das HAT Produkt **368** der Reaktion in 29% Ausbeute isoliert werden. Dies deutet daraufhin, dass der Hantzsch-Ester tatsächlich das Xanthogenat **358** aktivieren kann, die Kreuzkupplung mit Nickel aber wahrscheinlich nicht stattfindet, so dass Produkt gebildet wird.

Bei der praktischen Durchführung dieser Reaktionen zeigte sich, dass sich diese nach ca. 2–3 h Belichtungsdauer schwarz verfärbte und teilweise schwarzer Feststoff ausgefallen war. Dies könnte ein Hinweis auf eine Zersetzung des eingesetzten Nickel-Katalysators, der zu Ni⁰ reduziert wird und als elementares Nickel-Schwarz ausfällt. Daneben konnte bei allen Reaktionen nach dem Öffnen des Reaktionsgefäßes ein starker Geruch nach einer Thioverbindung wahrgenommen werden, der entweder auf eine Aktivierung des Xanthogenat-Esters oder aber eine Zersetzung dessen hindeuten könnte. Generell zeigten sich die in Abschnitt 3.6.3 hergestellten Xanthogenat-Ester als nicht lagerstabil bei Raumtemperatur, sodass eine Zersetzung unter der Reaktionsbedingungen nicht weiter ungewöhnlich ist. Auch ist eine Interaktion des Nickelkomplexes mit den zahlreichen Schwefelverbindungen in der Reaktionsmischung nicht abwegig.

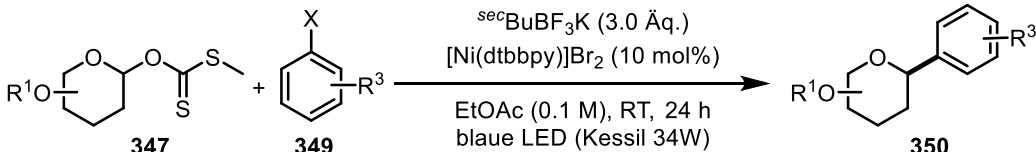
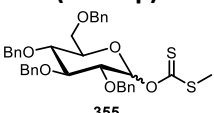
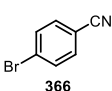
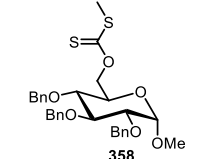
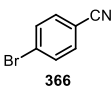
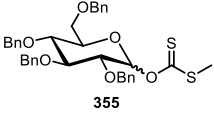
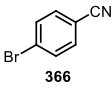
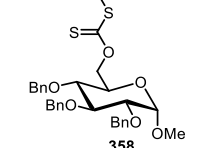
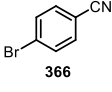
Tabelle 29: Initiale Versuche zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenaten nach Bedingungen von Aggarwal und Mitarbeitern.^[482]

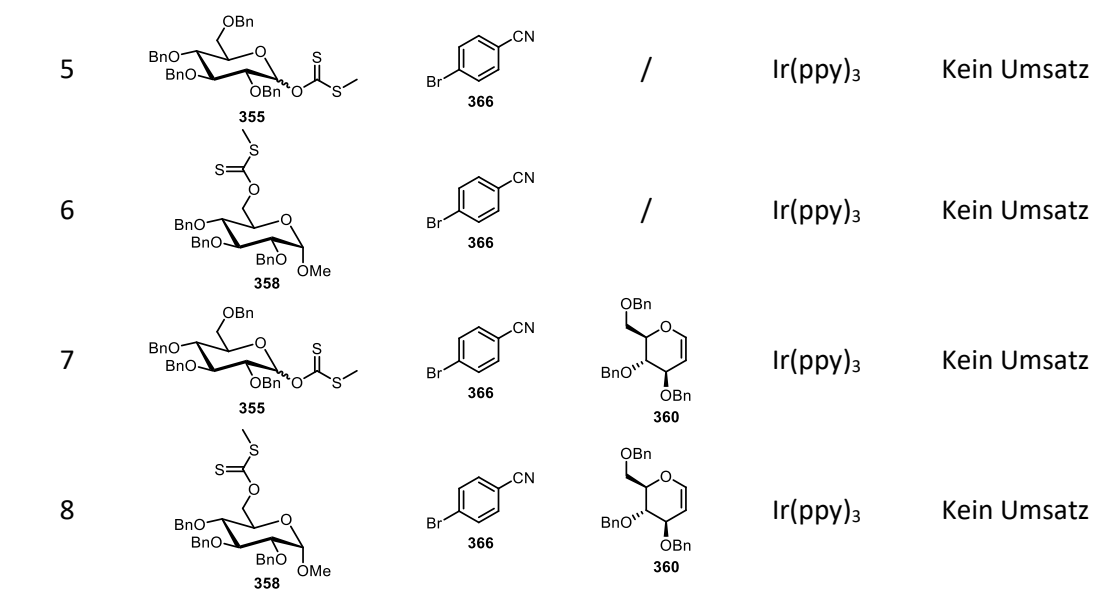
Eintrag	Xanthogenat-Ester (1.0 Äq.)	Arylhalogenid (1.0 Äq.)	Lichtquelle	Beobachtung
1			Blau LED (Kessil 34W)	Zersetzung
2			Lila LED (Kessil 34W)	Zersetzung
3			Lila LED (Kessil 34W)	Edukt + Zersetzung (Reduktion des Nitrils im Produkt)
4			Lila LED (Kessil 34W)	Edukt + (29%)

In einer nächsten Versuchsreihe wurden deshalb die Reaktionsbedingungen von Molander und Mitarbeitern (vgl. Schema 108), die zur Funktionalisierung von benzylicen Radikalen aus Xanthogenaten mit Nickel bereits erfolgreich waren, reproduziert (Tabelle 30).^[478] Unter diesen

Reaktionsbedingungen beschrieben Molander und Mitarbeiter keine negative Interaktion mit dem verwendeten Nickel-Katalysator. Um die Bedingungen exakt zu reproduzieren, wurde das BF_3 -Salz, $^{\text{sec}}\text{BuBF}_3\text{K}$, als Radikalvorläufer der Reaktion zugesetzt, welches zunächst den angeregten Zustand des Photokatalysator löscht und selbst zum Alkylradikal oxidiert wird. Letzteres reagiert dann mit dem Xanthogenat-Ester zu einem *S,S*-Dialkylthiocarbonat und setzt in diesem Fall das Glycosylradikal frei. Der Xanthogenat-Ester wird also nicht direkt vom Photokatalysator reduziert, sondern indirekt in einem radikalischen Kettenmechanismus aktiviert. Die Reaktionsbedingungen von Molander und Mitarbeitern wurden zunächst exakt reproduziert (Eintrag 1 und 2). Hierbei kam es zu keinem Umsatz des Xanthogenat-Esters und auch zu keiner Zersetzung. Ebenfalls zeigten die Reaktionen keine schwarze Verfärbung oder das Ausfallen eines Feststoffes, wie die Ansätze in Tabelle 30. Da die verwendeten Xanthogenat-Ester **355** und **358**, nicht wie bei Molander und Mitarbeitern benzyliche Radikale bilden, wurde zunächst vermutet, dass der Angriff durch das $^{\text{sec}}\text{Bu}$ Radikals an den Xanthogenat-Ester nicht effizient genug verläuft. Es wurden deshalb noch weitere Katalysatoren, wie das stärker oxidierende $[\text{Ir}(\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (Eintrag 3 und 4) oder das stärker reduzierende $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (Eintrag 5 und 6) getestet. In keinem der Ansätze konnte Produkt über LC-MS-Messungen oder Isolierung via Säulenchromatographie beobachtet werden. Auch Versuche das Glycol zuzusetzen und eine Funktionalisierung der Doppelbindung zu beobachten (Eintrag 7 und 8), schlugen fehl und es konnte kein Umsatz beobachtet werden. Aus Zeitgründen wurde das Projekt an dieser Stelle abgebrochen und keine weiteren Ansätze zur Entwicklung der Reaktion verfolgt.

Tabelle 30: Versuche zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenaten nach Reaktionsbedingungen von Molander und Mitarbeitern.^[478]

					
Eintrag	Xanthogenat-Ester (1.0 Äq.)	Arylhalogenid (1.0 Äq.)	Glycol (1.0 Äq.)	Katalysator (2 mol%)	Beobachtung
1			/	$[\text{Ir}(\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	Kein Umsatz
2			/	$[\text{Ir}(\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	Kein Umsatz
3			/	$[\text{Ir}(\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$	Kein Umsatz
4			/	$[\text{Ir}(\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$	Kein Umsatz

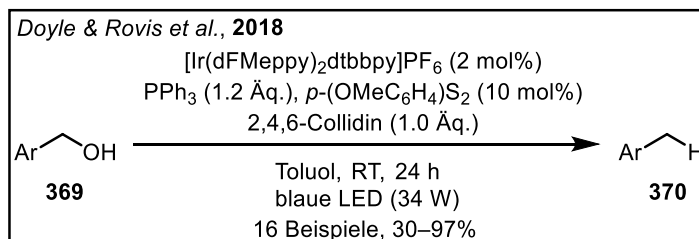


3.6.5. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Entwicklung einer neuartigen Synthese von C-Glycosiden ausgehend von Xanthogenat-Estern als Radikalvorläufern über eine radikalische Difunktionalisierung von Glycalen untersucht. Zunächst wurden ausführlich Beobachtungen aus der Literatur abgeleitet, anhand deren klar wurde, dass Glycale als Plattformen für eine radikalische Difunktionalisierung der Doppelbindung bisher nur wenig untersucht wurden. Gleichzeitig ist aus Vorarbeiten der Literatur bekannt, dass Xanthogenat-Ester zur Aktivierung von Alkoholen als Radikalvorläufer geeignet sind, was sie ideal für eine Anwendung von Polyalkoholen, wie Kohlenhydraten macht. Im ersten Abschnitt dieses Kapitels wurden erfolgreich Xanthogenat-Ester der Glucose in C-1 und in C-6 Position dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass diese sowohl von den verwendeten Reaktionsbedingungen her anspruchsvoll darzustellen als auch bei Raumtemperatur nur begrenzt lagerfähig sind. Ein benzyl-blockiertes Glucal konnte ausgehend von D-Glucal in einer Standardoperation erfolgreich dargestellt werden. Wohingegen Versuche zur Einführung eines *exo*-Glucals initial nicht erfolgreich waren und aus Zeitgründen auch nicht weiterverfolgt wurden.

Die Reaktionsoptimierung wurde mit Bedingungen, die analog zu Veröffentlichungen in der Literatur ausgewählt wurden, versucht. Hierbei zeigte sich für die Versuche mit Hantzsch-Ester entweder eine unspezifische Zersetzung des verwendeten Xanthogenat-Esters oder das entsprechende HAT-terminierte Produkt. Produktbildung konnte in keinem der Fälle beobachtet werden. Daneben zeigte sich bei diesen Versuchen nach einigen Stunden Bestrahlung eine rasche Schwarzfärbung sowie teilweise das Ausfallen eines schwarzen Feststoffes, was auf ungewollte Interaktionen von Schwefelhaltigen Spezies mit dem verwendeten Nickel-Katalysators hindeutet. Im Anschluss daran wurde versucht, die Modellreaktionen mit Bedingungen, die von Molander und Mitarbeitern berichtet wurden, zu optimieren. Hierbei konnte in keinem der Ansätze Umsatz beobachtet werden.

Abschließend lässt sich aus diesen Versuchen ableiten, dass Xanthogenat-Ester als Radikalvorläufer vermutlich nicht ideal sind. Es müssten im Zuge dieses Projektes andere Radikalvorläufer getestet werden, wie beispielsweise die von Doyle und Rovis berichtete Variante zur Aktivierung von Alkoholen mit Triphenylphosphin und einem Phenyldisulfid-Derivat (Schema 116).^[483] Hierbei wird Triphenylphosphin zunächst zum Radikalkation oxidiert, welches dann mit dem Alkohol zu einem Phosphorradikal-Intermediat reagiert und durch β -Spaltung das benzyliche Radikal bildet. Durch das aus dem Disulfid erzeugte Thiol fungiert als Wasserstoffdonor und überführt das Benzylradikal in das Produkt **370**.



Schema 116: Von Doyle und Rovis veröffentlichte Arbeit zur Aktivierung von Alkoholen mit PPh₃ und durch Photoredoxkatalyse.^[483]

3.7. Methodenentwicklung zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion

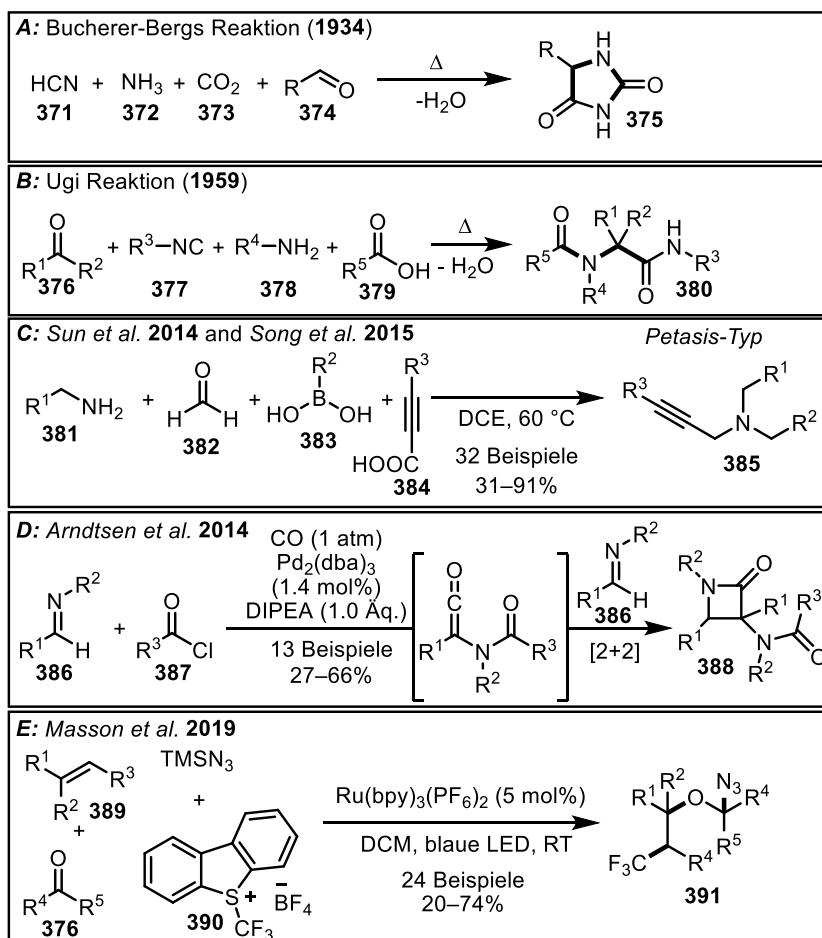
3.7.1. Einleitung

Eine Multikomponentenreaktion (MKR) beschreibt die Reaktion von mindestens drei oder mehr Komponenten in einem Eintopfverfahren, während im Zuge der Reaktion mehrere neue Bindungen gebildet und dabei möglichst viele Atome der Startmaterialien in das Produkt eingebaut werden.^[484] Dadurch gestalten sich MKR als äußerst effiziente und synthetisch nützliche Reaktionen, deren Potenzial bereits in einer Vielzahl von Reaktionen demonstriert wurde.^[485] Innerhalb eines Reaktionsschrittes lässt sich durch eine MKR hohe molekulare Komplexität aufbauen und im gleichen Zug der synthetische Aufwand, im Vergleich zu linearen, mehrstufigen Synthesen reduzieren.^[484] Deshalb sind MKRs ideale Beispiele im Sinne der grünen Chemie, wenn es um Atomeffizienz und Abfallreduktion geht.^[486]

Die wahrscheinlich erste MKR wurde 1850 von Adolph Strecker veröffentlicht und beschreibt die Synthese von α -Aminonitrilen, ausgehend von Aldehyden, Ammoniak und HCN.^[487] Nach der initialen Entdeckung von Strecker wurden weitere MKR beschrieben unter denen einige zum Standard-Repertoire der organischen Chemie gehörten. Beispiele sind die Mannich-,^[488] Petasis-,^[489] Biginelli-,^[490] und die Ugi-Reaktion.^[484, 490] MKR wurden seitdem in den Gebieten der Medizinalchemie,^[491, 492] Naturstoffsynthese,^[493] Heterozyklensynthese^[494] und der Biokonjugation aktiv angewandt.^[484, 495] Eines der obigen Beispiele soll herausgegriffen und etwas genauer diskutiert werden. Die Ugi-Reaktion beschreibt die Bildung von α -Aminoacylamiden **380** ausgehend von einem Carbonyl **376**, einem Amin **378**, einem Isocyanid **377** und einer Carbonsäure **379** (Schema 117, B). Während die meisten MKR von drei Komponenten ausgehen, sind Beispiele mit vier oder sogar mehr Komponenten äußerst rar.^[496] Dies lässt der Ugi-Reaktion als eine der ersten Vierkomponentenreaktionen (4-KR) eine besonderer Rolle zukommen und sie wurde deshalb als Beispiel ausgewählt. Noch vor der Entdeckung der Ugi-Reaktion wurde bereits im Jahr 1934 die Synthese von Hydanthoinen nach Bucherer und Bergs veröffentlicht (Schema 117, A).^[497] Hierbei reagieren HCN (**371**), Ammoniak (**372**), CO₂ (**373**) und ein Aldehyd (**374**) zum Hydantoin **375**, wobei lediglich ein Äquivalent Wasser als Koppelprodukt gebildet wird. Beide Reaktionen zeigen sich damit als äußerst atomeffizient, da bis auf ein Molekül Wasser, alle anderen Atome in das entsprechende Produkt eingebaut werden.^[498]

In der Literatur stellt man unweigerlich fest, dass es nach der Bucherer-Bergs- und der Ugi-Reaktion nur wenige weitere Beispiele für echte 4-KR gibt. Ein Beispiel ist die 2007 von *Shaw et al.* publizierte Synthese von Lactamen ausgehend von einem primären Amin, einem Thiol, einem Aldehyd und einem Maleinsäureanhydrid als die vier Komponenten.^[499] Ein Jahr später veröffentlichten Kumaravel und Mitarbeiter die Synthese von Pyranopyrazolen ausgehend von Acetessigester, einem Aldehyden, Hydrazin und Malononitril.^[500] Ein weiteres Beispiel wäre die 2017 publizierte Reaktion von *Li et al.* zur

Synthese perfluoroalkylierter Isoxazole ausgehend von Styrolen, Natirumazid, TBHP und einem fluorierten Alkylidiodid.^[501] Neben den genannten Beispielen aus der Literatur hat vor allem die Weiterentwicklung der Petasis Reaktion, eine Mannich analoge Reaktion, Bedeutung erfahren. Ein Interessantes Beispiel ist von *Sun et al.* und *Song et al.* gleichzeitig berichtet worden (Schema 117, C). Beide Gruppen beschrieben die Synthese von Propargylaminen ausgehend von einem primären Amin **381**, Formaldehyd (**382**), einer Boronsäure **383** und einem Alkin **384** als die vier Komponenten.^[502, 503] Die Reaktion verläuft ohne Katalysator in Dichlorethan bei 60 °C. Die wenigen Beispiele aus der Literatur zeigen eindrucksvoll die intrinsische Schwierigkeit in der organischen Chemie vier verschiedene Stoffe auszuwählen und diese selektiv zur Reaktion zu bringen ohne dass dabei zahlreiche Nebenreaktionen auftreten. Diese Schwierigkeit hat auch dazu geführt, dass pseudo-4-KR berichtet wurden. Ein Beispiel ist die von *Arndtsen et al.* beschriebene Reaktion zur Synthese von β -Lactamen ausgehend von zwei Äquivalenten des Imins **386**, dem Säurechlorid **387** und Kohlenmonoxid (Schema 117, D).^[504] Bei dieser Reaktion reagiert das Imin **386** zweimal an unterschiedlicher Stelle, was die Reaktion zu einem Beispiel für eine pseudo-4-KR macht. Zum Schluss ist für dieses Projekt die Reaktion von *Masson et al.* zur Synthese von Trifluormethylierten-Azid-Ethern **391** noch wichtig zu erwähnen.^[505] Sie stellt das erste Beispiel für eine photoredoxkatalysierte 4-KR dar, die aber aufgrund der verwendeten Komponenten, wenig atom-effizient ist.



Schema 117: Übersicht literaturebekannter Vierkomponentenreaktion (4-KR). **A:** Hydantoin Synthese nach Bucherer und Bergs.^[497] **B:** Ugi-Reaktion zur Synthese von Bis-Amiden.^[506] **C:** Petasis-Typ 4-KR zur Synthese von Propargylaminen.^[502, 503]

3.7 Methodenentwicklung zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion

D: Synthese von β -Lactamen in einer pseudo 4-KR bei der zwei Äquivalenten eines Imines eingebaut werden.^[504]
E: Photoredoxkatalysierte 4-KR zur Synthese Trifluormethylierter-Azid-Ether.^[505]

Dieses Kapitel gliedert sich neben der Chemie der Multikomponentenreaktionen auch in die Photoredoxkatalyse ein, so dass dieser Forschungsbereich kurz erläutert werden soll.

Organische Moleküle können Licht absorbieren und durch die so aufgenommene Energie in einen energetisch angeregten Zustand überführt werden. Die Energie dieses angeregten Zustandes kann in monomolekularen Prozessen als Strahlung aber auch strahlungslos abgegeben werden. Durch bimolekulare Prozessen hingegen kann die Energie auf andere Moleküle übertragen werden (Energietransfer) oder durch Elektronentransferprozesse gelöscht werden, die als photoinduzierte Elektronentransferreaktionen (PET) bezeichnet werden.^[507] Werden nun Katalysatoren verwendet, die effizient Licht absorbieren, am besten sogar im sichtbaren Bereich und einen langlebigen angeregten Zustand haben, könnten solche Katalysatoren für Licht-induzierte Einelektronentransferreaktionen (SET-Reaktionen) in Redoxprozessen verwendet werden, deren Reaktionspfade sich grundsätzlich von etablierten Zweielektronentransferreaktionen unterscheidet.^[476] Genau dieses Prinzip nutzten MacMillan,^[508] Yoon^[509] und Stephenson^[510] in den Jahren 2008 und 2009 für eine Reihe Licht-induzierter Redoxreaktionen, die daraufhin die Renaissance des Forschungsfeldes der Photoredoxkatalyse einleiteten.

Mechanistisch können Photoredoxreaktionen über zwei prinzipielle Pfade ablaufen, die sich in der Löschung (engl. quenchen) des angeregten Zustandes des Katalysators (K) unterscheiden (Abbildung 42). Zunächst wird der Katalysator durch Bestrahlung mit Licht energetisch angeregt und wirkt in seinem angeregten Zustand als potentes Reduktions- aber auch Oxidationsmittel. Der Grund dafür ist, dass bei der energetischen Anregung aus dem Grundzustand eine Elektronenlücke entsteht, die leicht mit einem Elektron gefüllt bzw. das angeregte Elektron leichter als im Grundzustand abgegeben werden kann.^[511]

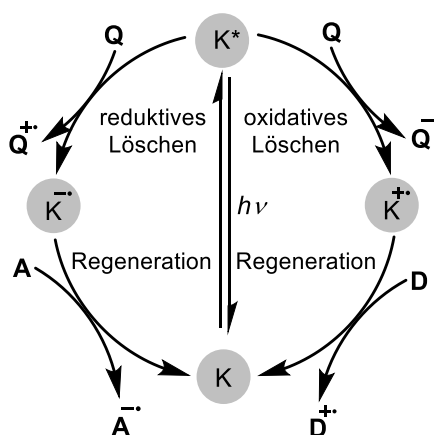


Abbildung 42: Schematische Darstellung eines Photoredox-Katalysezyklus mit reaktivem oder oxidativem Löschen des angeregten Zustandes. A = Akzeptor, D = Donor, K = Katalysator, Q = Quencher/Löscher.

Der angeregte Zustand des Katalysators kann entweder reaktiv oder oxidativ gelöscht werden. Im ersten Fall kommt es zur Reduktion des Photokatalysators durch Aufnahme eines Elektrons von einem geeigneten Quencher (Q). Das entstandene Radikalanion des Katalysators wird anschließend

durch einen geeigneten Akzeptor (A), der ein Elektron aufnimmt, in den Grundzustand zurücküberführt. Im Fall des oxidativen Löschens kommt es zuerst zur Abgabe eines Elektrons durch den Katalysator, wobei ein geeigneter Quencher (Q) dieses Elektron aufnimmt und das Radikalkation des Katalysators freisetzt. Im nächsten Schritt wird durch einen zugesetzten Donor (D) ein Elektron abgegeben und somit der Grundzustand des Katalysators zurückgebildet. Der Katalysezyklus kann nun erneut ablaufen. Wirken die Substrate der Photoredoxreaktion selbst als Quencher und Akzeptor/Donor handelt es sich um einen redoxneutralen Zyklus.

Im Zuge der Renaissance der Photoredoxkatalyse wurden eine ganze Reihe von geeigneten Photokatalysatoren entwickelt, von denen eine Auswahl in Abbildung 43 dargestellt ist. Idealerweise sollten diese Katalysatoren photostabil sein, sichtbares Licht absorbieren und möglichst betragshohe Redoxpotentiale besitzen. Die gezeigten Polypyridyl-Komplexe, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ und $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})^+$ erfüllen diese Anforderungen und wurde deshalb in der Photoredoxchemie breit verwendet.^[512] Daneben werden aber auch Organokatalysatoren, wie das gezeigte Eosin Y oder Fukuzumi-Acrininium verwendet, die oftmals kostengünstiger kommerziell erhältlich sind und sich deshalb zunehmender Beliebtheit in der Literatur erfreuen.^[513, 514]

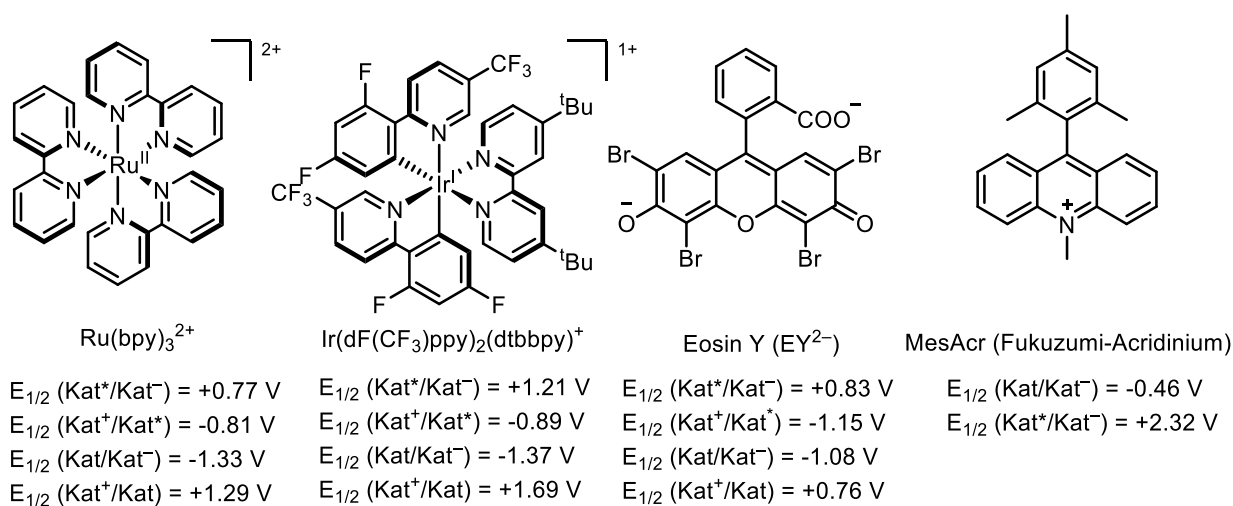
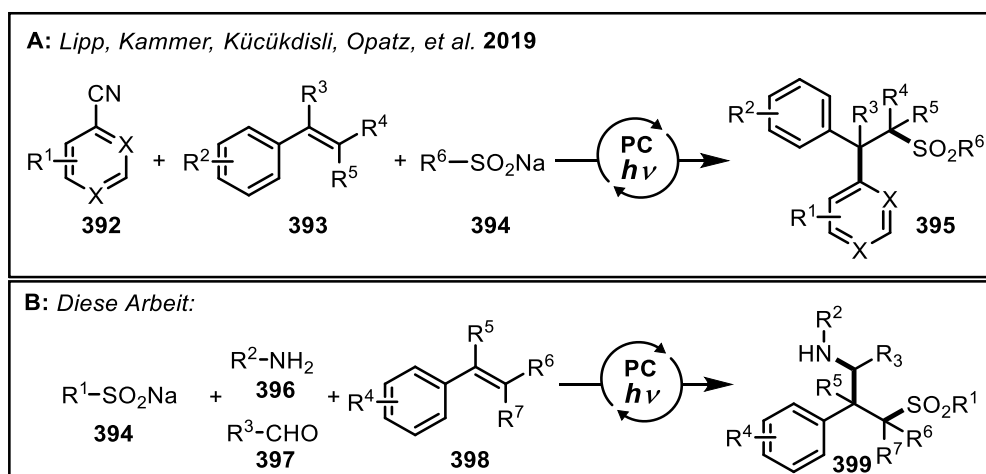


Abbildung 43: Auswahl verschiedener Photokatalysatoren und deren Redoxpotentiale, die in der Literatur breite Verwendung gefunden haben.^[512-514]

3.7.2. Zielsetzung

Aus den Vorarbeiten der Arbeitsgruppe [REDACTED] war bereits die Difunktionalisierung von Doppelbindungen durch ein Sulfinat und ein Cyanopyridin beschrieben (Schema 118, A).^[515] Dabei kommt es zur Erzeugung eines Radikals aus dem Sulfinat, welches an das Styrol addiert und somit ein langlebiges, stabiliertes Radikal bildet. Das entstandene Radikal kann anschließend mit dem Radikalanion eines Cyanopyridines, einem weiteren persistenten Radikal in einer Radikal-Radikalanionenkupplung abgefangen werden und somit das difunktionalisierte Styrol als Produkt bilden.

Ausgehend von dieser initialen Arbeit kam die Frage auf, ob das entstehende benzyliche Radikal auch mit anderen Radikalen als Kupplungspartner abgefangen werden kann. Zur selben Zeit wurden in der Photoredox Literatur einige Reaktion beschrieben, die α -Aminoradikale über SET-Reduktion aus Iminen freisetzen.^[516] Kombiniert man zuvor einen Aldehyden **397** mit einem Amin **396** und bildet daraus *in situ* das Imin, könnte sich dieses nach Reduktion mit dem benzylichen Radikal, entstanden aus der Addition des Sulfinates **394** an das Styrol **398**, abfangen lassen (Schema 118, B).



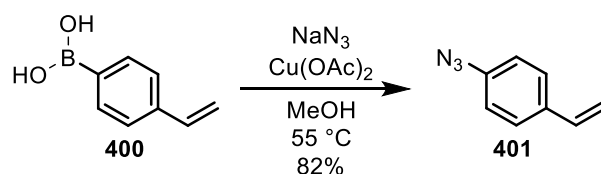
Schema 118: A: Durch die Arbeitsgruppe [REDACTED] zuvor entwickelte 3-KR.^[515] B: Arbeitshypothese einer möglichen 4-KR als Erweiterung dieser Arbeit.

In diesem Kapitel werden deshalb die Arbeiten zur Entwicklung dieser 4-KR, Optimierung, Mechanismus und Untersuchung des Substratspektrums beschrieben. Die 4-KR wurde hauptsächlich von [REDACTED] während ihrer Promotion entwickelt. [REDACTED] unterstützte während seiner Masterarbeit mit Vorarbeiten zur Optimierung und Substraten diese Arbeiten. Im Rahmen dieser Promotion wurden einige Kohlenhydrat-basierte Substrate synthetisiert und umgesetzt. Weiterhin wurde an der Erstellung des Manuskriptes sowie der experimentellen Begleitdaten mitgewirkt.

3.7.3. Synthese der Aldehyde und Styrole

In diesem Abschnitt werden die Arbeiten zur Synthese von verschiedenen Aziden und Styrolen zur Verwendung in der 4-KR gezeigt werden. Ziel war es, die in dieser Promotion erworbenen Kenntnisse zur Synthese von verschiedensten Saccharidstrukturen zu nutzen, um somit die Kompatibilität von verschiedenen Sacchariden in der entwickelten 4-KR zu untersuchen. Im Rahmen des Projektes wurden weitere Substrate von [REDACTED] und [REDACTED] synthetisiert, die in ihren Arbeiten jeweils beschrieben sind.

Aus den Vorarbeiten im Arbeitskreis [REDACTED] waren eine Reihe von Alkin-funktionalisierten Sacchariden verfügbar, die mit unterschiedlichen Kohlenhydraten sowie Schutzgruppen eine nützliche Basis für dieses Teilprojekt boten. Um diese mit einem Aldehyd oder Styrol zu verknüpfen, musste deshalb zunächst ein Azid eingeführt werden. Dies ist ausgehend von einer Boronsäure in Gegenwart eines Kupfer-Katalysators nach einer Methode von *Aldrich et al.* in einer Chan-Lam-Evans verwandten Reaktion möglich.^[517] Hier wird eine Boronsäure in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ mit Natriumazid umgesetzt und daraus das entsprechende Azid erhalten. Mechanistisch verläuft diese Reaktion zunächst über oxidative Addition des Kupfers an die Boronsäure **400**. Nach Bindung des Azides und reduktiver Eliminierung zum Produkt **401**, wird Kupfer(0) gebildet. Dieses wird durch den anwesenden Luftsauerstoff zu Kupfer(II) reoxidiert und der Zyklus kann erneut ablaufen. Die Styroleinheit in Boronsäure **400** bleibt dabei unangetastet und es wurde während der Reaktion keine Polymerisation beobachtet.

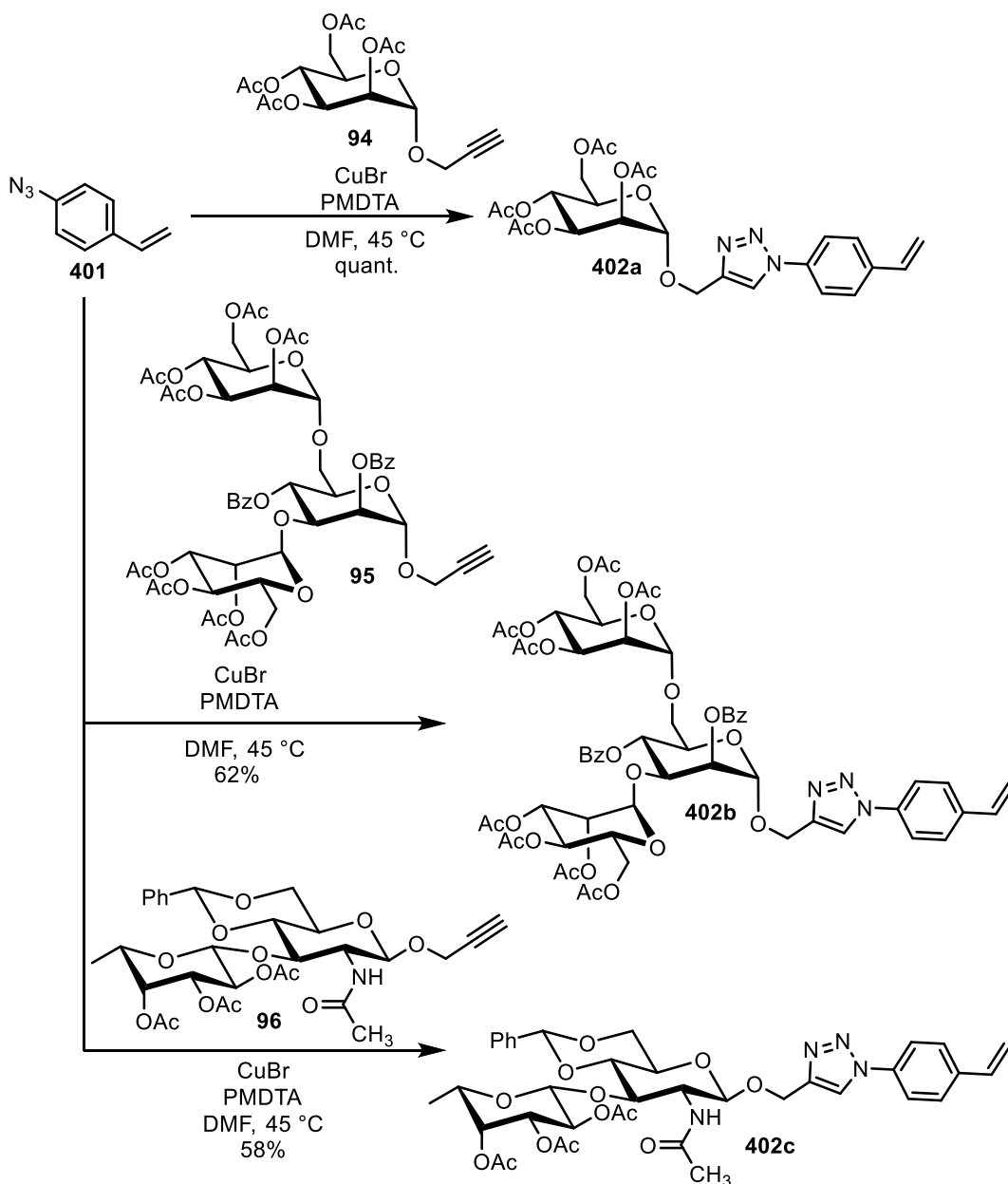


Schema 119: Synthese des Azides **401** ausgehend von der Boronsäure **400** durch Kupfer-Katalyse nach Aldrich und Mitarbeitern.^[517]

Im Anschluss wurde über das in Abschnitt 3.1.5 etablierte Klick Protokoll die Alkine mit dem Azid verknüpft (Schema 120). Zunächst wurde dabei Mannose **94** in Gegenwart von CuBr und PMDTA in DMF umgesetzt. Das Produkt **402a** konnte hierbei in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Der Click der Alkin-funktionalisierten Trimannose **95** hingegen zeigte nur eine Ausbeute von 62% und lieferte das Styrol-Derivat **402b**. Als letztes wurde das Alkin funktionalisiertes Disaccharid **95** mit dem Azid **401** zur Reaktion gebracht. Hierbei wurde eine Ausbeute von 58% erhalten.

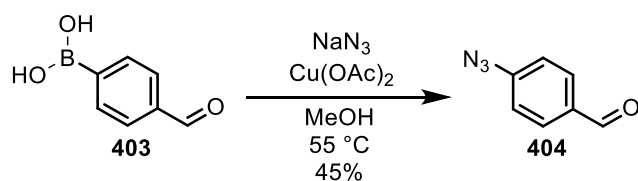
Das Azid **401** wurde zwischen den Versuchen jeweils im Gefrierschrank aufbewahrt, zeigte jedoch nach jedem Auftauen jeweils eine optische Veränderung (Trübung des Öls). Vermutlich kommt es bei längerer Lagerung des Azides **401** zu Zersetzungserscheinungen. Aus Zeitgründen wurde die Stabilität des Azides **401** jedoch nicht weiter untersucht und die Versuche nicht wiederholt, um die Ausbeuten der beiden letzten Derivate zu verbessern.

3.7 Methodenentwicklung zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion



Schema 120: Synthese verschiedener Styrol-Derivate ausgehend von Azid **401** und den Alkinen **94–96** nach dem etablierten Cu-Click-Protokoll.

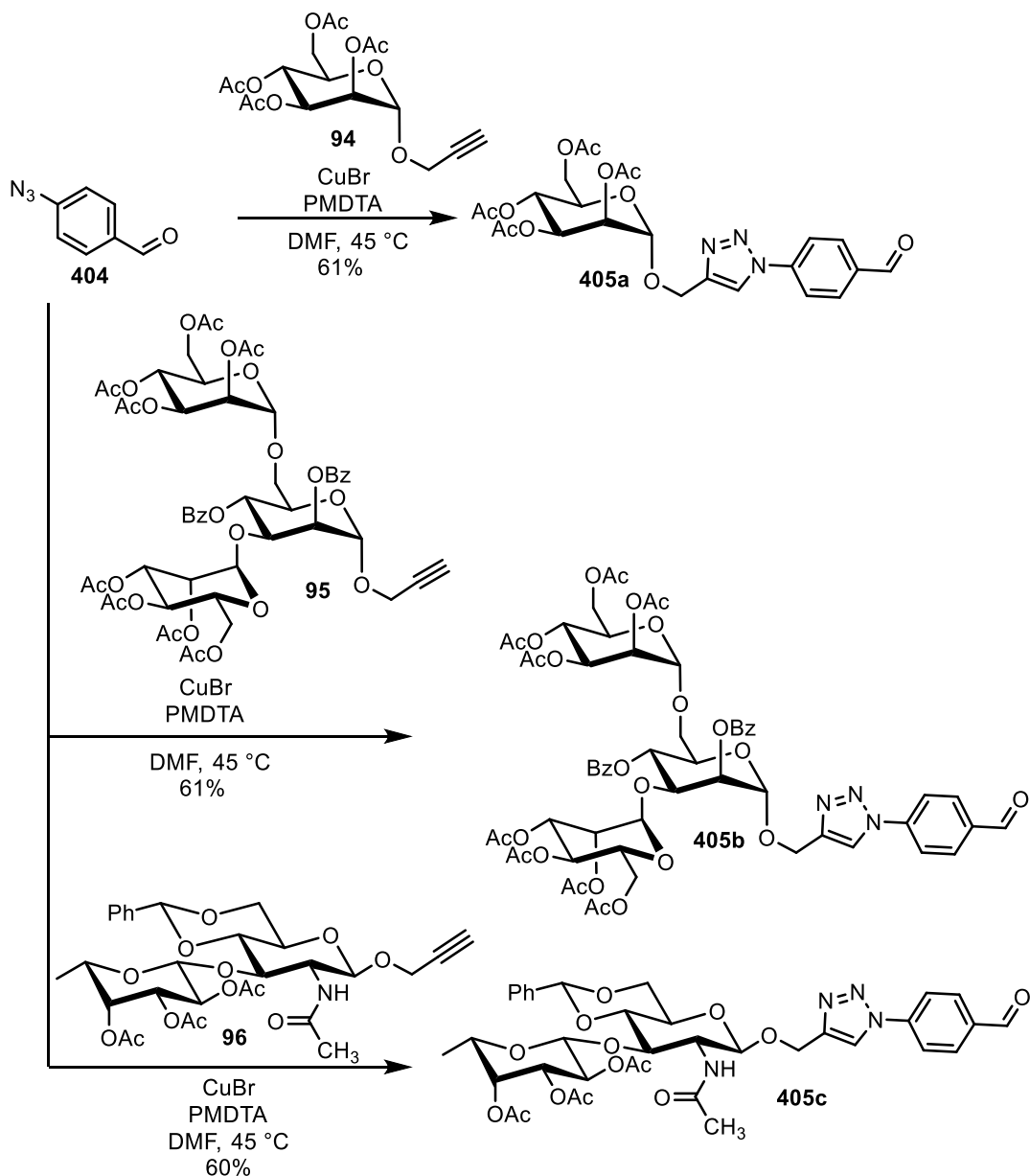
Da neben verschiedenen Styrolen auch verschiedene Aldehyde in der 4-KR untersucht werden sollten, wurde ausgehend von Aldehyd **403** unter analogen Reaktionsbedingungen, wie zuvor in Schema 119, das Azid **404** in 45% Ausbeute erhalten (Schema 121).



Schema 121: Synthese des Azides **404** ausgehend von Aldehyd **403** durch Kupfer-Katalyse nach Aldrich und Mitarbeitern.^[517]

Der Aldehyd **404** wurde anschließend mit verschiedenen Kohlenhydrat Alkinen (**94–96**) funktionalisiert (Schema 122). Für die Reaktion mit dem Mannose-Alkin **94** wurde eine Ausbeute von 61% erhalten.

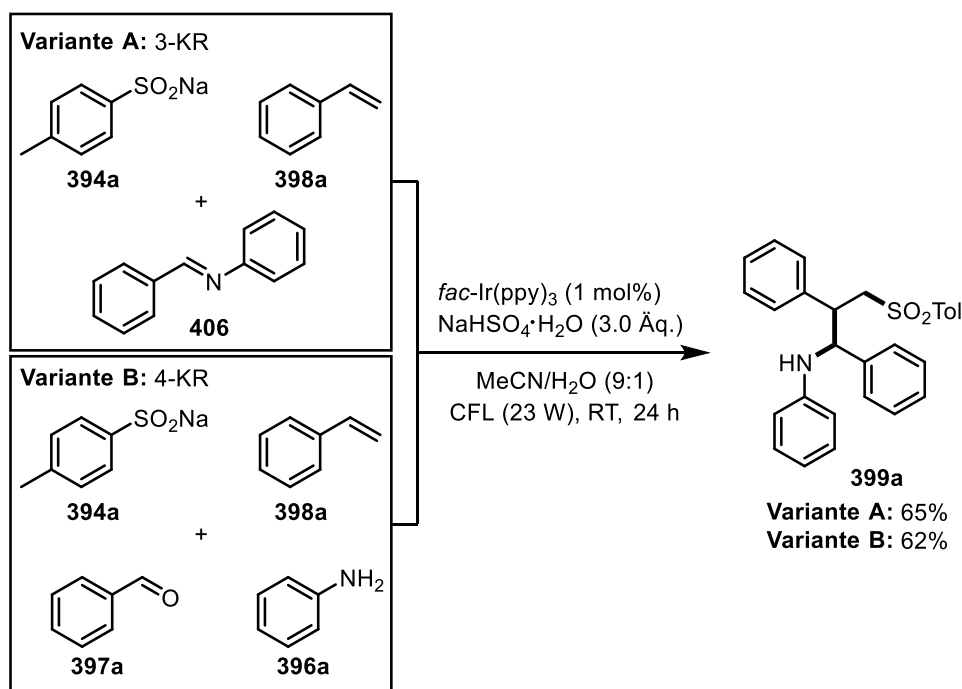
Der Click mit dem Trimannose-Alkin **95** zeigte dabei eine Ausbeute von ebenfalls 61%. Der Click des Disaccharides **96** zeigte mit 60% die, wenn auch nur geringfügig, kleinste Ausbeute. Es ist bemerkenswert, dass diese Ausbeute für Cu-Click Reaktionen etwas geringer als üblich sind. Da die erhaltene Menge and Produkt für die Versuche zur 4-KR ausreichte und erfolgte deshalb und aus Zeitgründen keine genauere Untersuchung dieses Phänomens.



Schema 122: Synthese verschiedener Aldehyd-Derivate ausgehend von Azid **404** und den Alkinen **94–96** nach dem etablierten Cu-Click-Protokoll.

3.7.4. Optimierung der Reaktion und Mechanismus

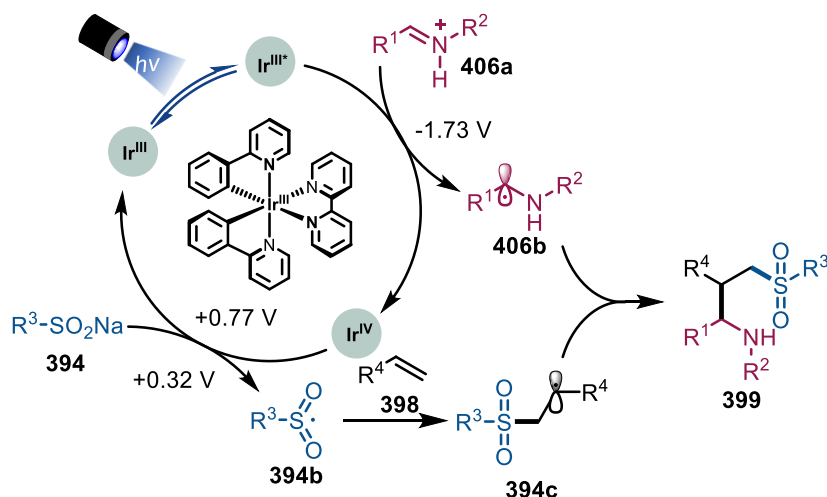
Die Entwicklung und Optimierung dieser Reaktion erfolgte durch [REDACTED] während ihrer Promotion und [REDACTED] im Rahmen seiner Masterarbeit. Der wissenschaftlichen Vollständigkeit halber soll deshalb kurz das Endergebnis beschrieben werden. Die Modellsubstrate Natrium-*p*-toluolsulfonat (**394a**), Styrol (**398a**) und (*E*)-*N*-Benzylidenanilin (**406**) wurden in Gegenwart des Photokatalysators *fac*-Ir(ppy)₃, NaHSO₄·H₂O in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch (9:1) zur Reaktion gebracht und mit einer CFL-Lampe (23 W) für 24 h bestrahlt. Das gewünschte Produkt **399a** konnte in 65% Ausbeute aus diesem Ansatz isoliert werden. Eine Weiterentwicklung dieser Reaktionsbedingungen bestand darin das Imin nicht vorzubilden, sondern es durch Zugabe von Benzaldehyd (**397a**) und Anilin (**396a**) *in situ* zu bilden. In dieser Variante konnte das Produkt in 62% Ausbeute isoliert werden, was damit die finalen, optimierten Reaktionsbedingungen darstellt (Schema 123).



Schema 123: Optimierte Reaktionsbedingungen der 3- und 4-KR von [REDACTED] und [REDACTED].^[484]

Die Untersuchung des Reaktionsmechanismus erfolgte durch [REDACTED] und [REDACTED]. Das Ergebnis ihrer Untersuchung ist in Form eines plausiblen Reaktionsmechanismus in Schema 124 gezeigt und soll kurz diskutiert werden. Zunächst kommt es zu einer Anregung des verwendeten Photokatalysators *fac*-Ir(ppy)₃. Der angeregte Zustand wird durch das protonierte Imin **406a** gelöscht ($E_{\text{Red}} = -1.73$ V vs. SCE).^[515] Durch das Löschen wird Ir^{IV} freigesetzt welches das Sulfonat **394** ($E_{\text{Ox}} = +0.32$ V vs. SCE) oxidiert.^[515] Das entstandene Radikal **394b** reagiert mit dem Styrol-Derivat (**398**) unter Bildung des benzylichen Radikals **394c**. Abschließende Rekombination des Benzylradikals mit dem α -Aminoradikal liefert das gewünschte Produkt **399**. Der erste, entscheidende Schritt im Mechanismus ist die Reduktion des protonierten Imins durch den angeregten Photokatalysator. In einer Reihe von physikochemischen Betrachtungen, CV-Messungen und Stern-

Volmer-Messungen konnten [REDACTED] und [REDACTED] zeigen, dass ein Löschen des angeregten Zustandes durch das Imin wahrscheinlich ist. Ferner konnten sie zeigen, dass ein radikalischer Mechanismus vorliegt, der durch den Zusatz von Radikalfängern inhibiert werden kann. Für genauere Details sei auf die entsprechenden Arbeiten verwiesen.^[484, 515]



Schema 124: Plausibler Reaktionsmechanismus der in diesem Kapitel beschriebenen 4-KR.^[484] Die angegebenen Redoxpotentiale sind in MeCN gegen SCE gemessen worden.^[484]

3.7.5. Untersuchung des Substratspektrums

Das Substratspektrum der entwickelten 4-KR wurde in Kooperation mit [REDACTED] und [REDACTED] an insgesamt 48 Beispielen mit Ausbeuten zwischen 20–80% untersucht. Die Substrate, die im Rahmen dieser Arbeit dargestellt wurden, werden im Folgenden kurz diskutiert.

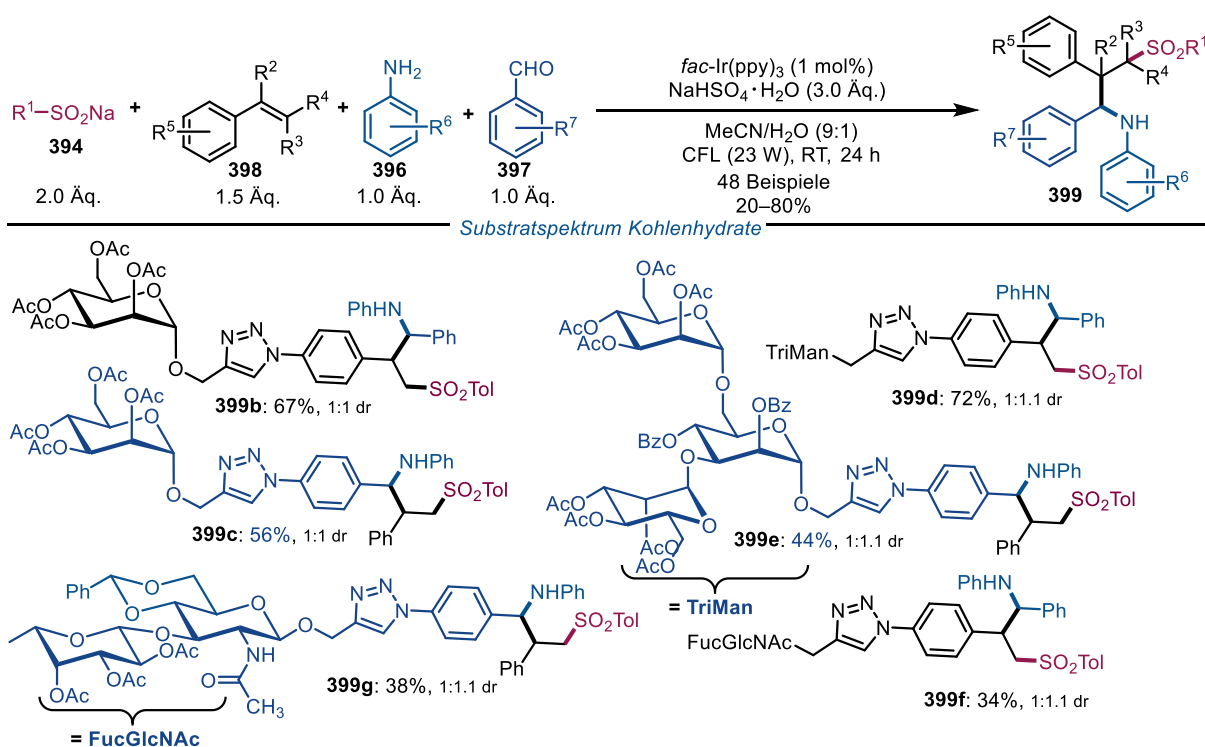
Allgemein zeigte sich bei der Untersuchung des Substratspektrums, dass Styrole mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften von der Reaktion glatt toleriert werden und nur wenig Unterschied erkennbar war. Das gleiche Ergebnis wurde für die Untersuchung verschiedener Alkyl- und Arylsulfinate gefunden. [REDACTED] und [REDACTED] konnten zeigen, dass verschiedene Aniline und Aldehyde, je nach Substitutionsmuster keinen eindeutigen Trend hin zu elektronenarmen oder -reichen Substraten zeigten. Besonders interessant war die Untersuchung von biologisch relevanten Molekülen, in der verschiedene Peptid-Derivate oder auch Biotin-Derivate von der Reaktion ohne Komplikation toleriert wurden.

Zur Erweiterung der Untersuchung biologisch relevanter Moleküle sollten deshalb auch Kohlenhydrate also polyfunktionelle Biomoleküle untersucht werden. Die Kohlenhydrat-funktionalisierten Substrate, die in Abschnitt 3.7.3 dargestellt wurden, wurden somit in der Vierkomponentenreaktion umgesetzt. Als Ergebnis zeigte sich, dass die untersuchten Kohlenhydrate inklusive deren Schutzgruppen von der Reaktion ohne Komplikationen toleriert werden. Dies unterstreicht die milden Reaktionsbedingungen der Reaktion.

3.7 Methodenentwicklung zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion

Das Mannose-funktionalisierte Styrol **399b** zeigte eine Ausbeute von 67%. Das entsprechende Aldehyd Derivat **399c** wurde mit einer nur wenig geringeren Ausbeute von 56% toleriert. In beiden Fällen wurde gezeigt, dass sowohl die *O*-glycosidische Bindung als auch die Acetylschutzgruppen unter den Reaktionsbedingungen stabil sind. Als nächstes wurde das entsprechende Trimannose Styrol **399d** umgesetzt, welches mit einer Ausbeute von 72% isoliert wurde. Der entsprechende Aldehyd **399e** konnte mit einer geringeren Ausbeute von 44% isoliert werden. Beide Ergebnisse zeigen, dass auch Oligosaccharide mit mehreren *O*-glycosidischen Bindungen von der Reaktion toleriert werden. Auch die verwendeten Benzoylschutzgruppen in Trimannose **399d** bzw. **399e** sind stabil.

Die geringste Ausbeute wurde für das Styrol funktionalisierte Disaccharid **399f** mit 34% erreicht. Das entsprechende Aldehyd Derivat **399g** konnte mit einer Ausbeute von 38% isoliert werden, bei der sowohl das Benzyliden-Acetal als auch die *N*-Acetylgruppe im Produkt erhalten bleiben. Die Ursache der hierbei mit 34–38% etwas geringeren Ausbeute allerdings aus Zeitgründen nicht näher untersucht worden.



Schema 125: Teil des Substratspektrum der in diesem Kapitel beschriebenen 4-KR. Gezeigt sind die Substrate, die in dieser Arbeit umgesetzt wurden. Das vollständige Substratspektrum ist in der Veröffentlichung bzw. in den Arbeiten von [redacted] und [redacted] zu finden.

3.7.6. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde ein Beitrag zur im Arbeitskreis [redacted] entwickelten photoredoxkatalysierten 4-KR beschrieben. Diese Reaktion stellt ein Folgeprojekt der im Arbeitskreis [redacted] zuvor entwickelten 3-KR zur Funktionalisierung von Styrolen mit Sulfinaten und Cyanoheteroarenen dar.^[515] Im Verlauf dieses Kapitels wurden zunächst einige Kohlenhydrat-

funktionalisierte Styrole und Aldehyde synthetisiert. Die Synthese erfolgte dabei ausgehend von der Darstellung zweier Aldehyd- bzw. Styrol-funktionalisierter Azide. Anschließend wurden die entsprechenden Kohlenhydrat-Alkine über Click-Chemie eingeführt.

In Zusammenarbeit mit [REDACTED] und [REDACTED] konnte für die entwickelte 4-KR ein äußerst breites Substratspektrum von 47 Beispielen untersucht werden. Die Bandbreite an isolierter Ausbeute bewegte sich dabei zwischen 20 und 80%. Neben der Untersuchung verschiedenen Styrolen, Aldehyden und Aminen inklusive verschiedenen Substitutionsmustern lag ein Fokus auf der Untersuchung von biologisch relevanten Molekülen und Strukturmotiven. Die in diesem Kapitel dargestellten Kohlenhydrat-funktionalisierten Aldehyde und Styrole lieferten einen Beitrag zur Untersuchung dieses Substratspektrums.

Da die gefundene Reaktion vier Komponenten in einem Schritt zu komplexen Molekülen in Form von γ -Sulfonylaminen aufbaut sowie sich äußerst robust und tolerant gegenüber funktionellen Gruppen zeigt, könnte sich diese Reaktion in zukünftigen synthetischen Projekten als äußerst nützlich erweisen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

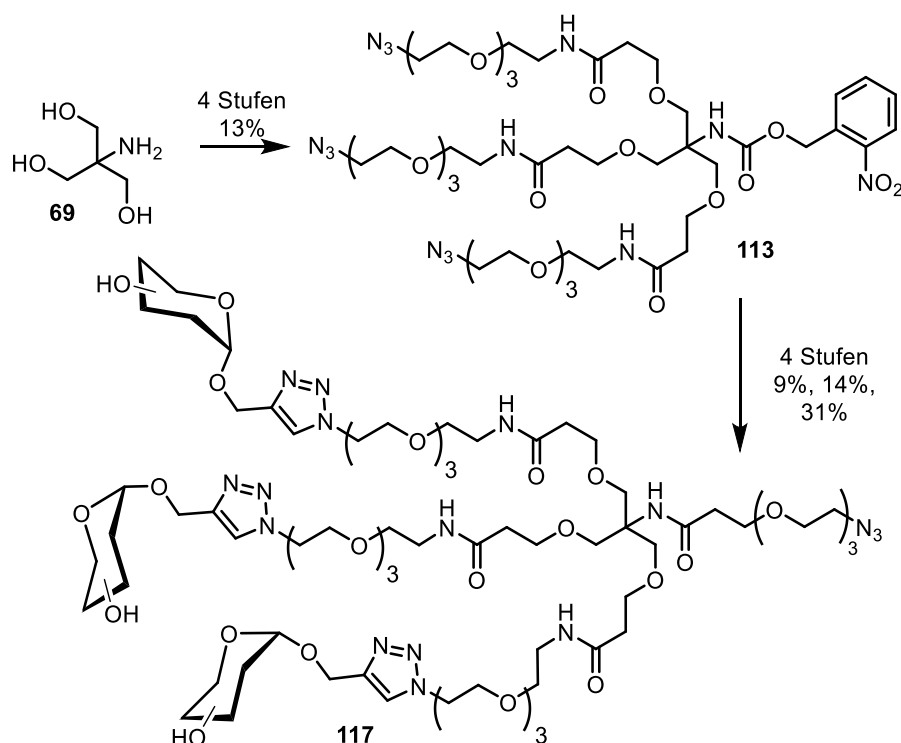
Die Ergebnisse der Kapitel dieser Dissertation wurden jeweils am Ende des Kapitels im Detail diskutiert. Ziel dieses Abschnittes ist es deshalb einen knappen und zusammenfassenden Gesamtüberblick der Ergebnisse dieser Dissertation zu liefern sowie einen Ausblick zu beschreiben, wie die Ergebnisse dieser Dissertation in zukünftigen Projekten der Arbeitsgruppe [REDACTED] fortgeführt werden könnten.

Ziel dieser Dissertation war es, eine Reihe von immunmodulatorischen Kohlenhydraten über Totalsynthese darzustellen und deren biologische Aktivität in Forschungskooperationen zu untersuchen. Darüber hinaus sollten in dieser Dissertation neue Methoden zur C-S-Bindungsaktivierung untersucht und zur Lösung synthetisch relevanter Probleme angewandt werden.

Im ersten Teil dieser Arbeit lag der Fokus auf der Totalsynthese diverser biologisch aktiver Kohlenhydrate als Zielstrukturen. In Kapitel 3.1 wurde die Synthese von Glycodendronen und -dendrimeren untersucht, die als multivalente Liganden in einer Forschungskooperation mit der Arbeitsgruppe [REDACTED] im Rahmen des SFB 1066 zur Adressierung von dendritischen Zellen genutzt werden sollen. Im ersten Teil dieses Kapitels wurde die Darstellung von Dendronen mit einer Cbz-Schutzgruppe untersucht, die sich gegen Ende der Synthese als problematisch zu deblockieren erwies. Dieses Problem konnte auf elegante Art durch Einführung Nitro-Substituenten in *o*-Position zur Struktur **113** gelöst werden, da die Schutzgruppe nun nicht mehr reduktiv, sondern über eine Licht-induzierte Norrish-Typ-2-Reaktion unter milden Bedingungen gespalten werden konnte. Eine Syntheseübersicht zur Darstellung dieser Glycodendrone ist in Schema 126 gezeigt. Im Anschluss wurden verschiedene Kohlenhydrate an das Dendron **113** konjugiert und dieses mit einem Azid-Linker zur Anbindung an Nanomaterialien über kupferfreie AAC terminiert, so dass Strukturen der Art von **117** erhalten wurden. Insgesamt wurden drei verschiedene Glycodendrone dargestellt, die entweder mit einem Mannose-Rest, einem Trimannose-Rest (3,6-Di-*O*-(α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranose), sowie einem Disaccharid-Rest (3-*O*- β -L-Fucopyranosyl-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose) funktionalisiert waren. Im weiteren Verlauf des Kapitels wurde zunächst ein symmetrisches Dendrimer mit vier Azidresten erfolgreich dargestellt. Anschließend wurde erprobt selektiv an drei von vier Aziden über CuAAC einen Kohlenhydratrest zu konjugieren, was die Synthese der Glycodendrone bedeutend verkürzt hätte. Leider scheiterte dieses Vorhaben, so dass bei der CuAAC-Reaktion stets Mischungen mit unterschiedlichem Substitutionsgrad erhalten wurden.

Anschließende Konjugation der Glycodendrone auf HES-Nanokapseln in Kooperation mit der Arbeitsgruppe [REDACTED] war erfolgreich und Zellaufnahmestudien zeigten eine starke

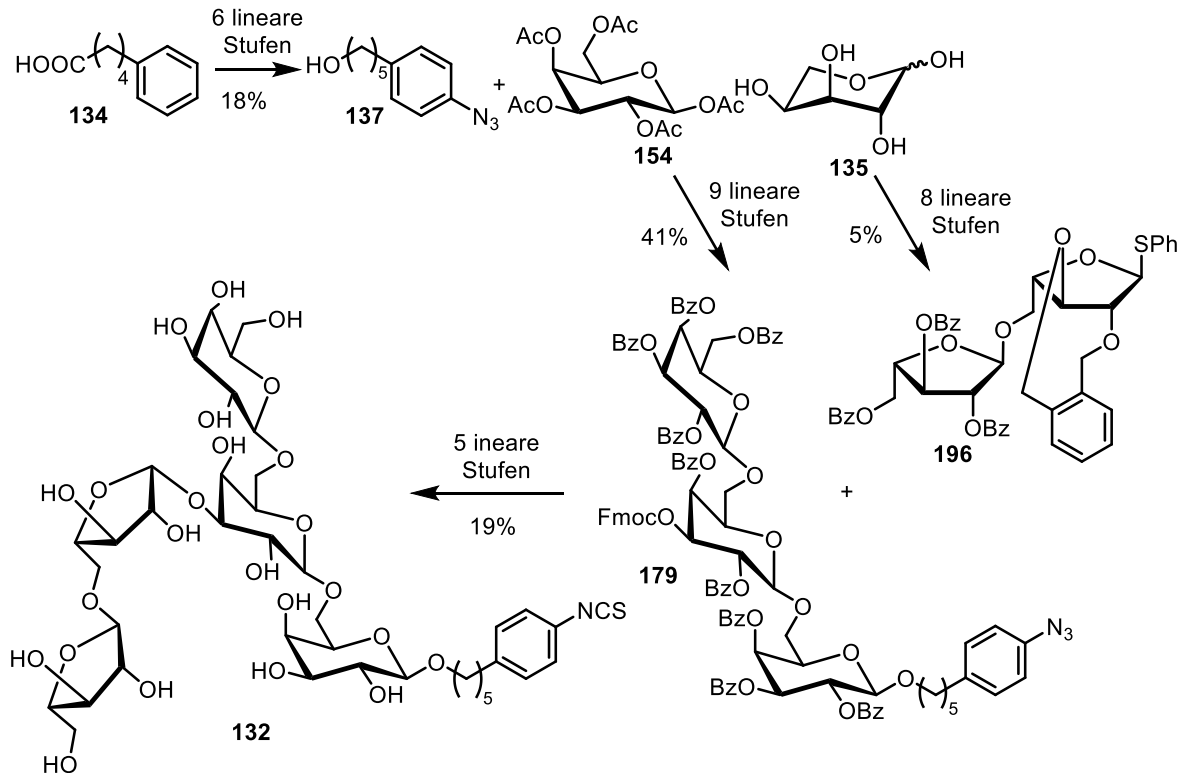
Steigerung der Adressierung von humanen dendritischen Zellen durch die dargestellten Glycodendrimere. Insbesondere konnte dabei die Zellaufnahme der monovalenten Mannose durch die Präsentation auf dem multivalenten Dendrimer nahezu verdoppelt werden.



Schema 126: Generische Syntheseübersicht zur Darstellung der Glycodendrone, die mit Mannose, Trimannose oder dem Fucose-*N*-Acetylglucosamin-Disaccharid funktionalisiert wurden. Die Ausbeute im zweiten Schritt bezieht sich auf Mannose (31%), Trimannose (14%) und Disaccharid (9%).

In Kapitel 3.2 wurde die Synthese einer Teilstruktur des natürlichen Polysaccharides Arabinogalactan untersucht. Arabinogalactan wird von allen höheren Pflanzen in Form von Arabinogalactan-Proteinen produziert und konnte in mehreren Studien als immunmodulatorisch und Allergie protektiv identifiziert werden.^[267, 268, 271, 518, 519] Ziel einer Forschungsk Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] und [REDACTED], der Arbeitsgruppe von [REDACTED] an der Universität Rostock sowie der Arbeitsgruppe von [REDACTED] war es eine Teilstruktur des Arabinogalactans darzustellen und auf immunologische Aktivität zu untersuchen. Vorarbeiten aus der Literatur von Brecker und Mitarbeitern beschrieben dabei eine interessante Pentasaccharid-Teilstruktur, die als Zielstruktur für dieses Projekt ausgewählt wurde.^[265] Eine Übersicht der durchgeführten Synthese ist in Schema 127 dargestellt. Die synthetischen Arbeiten erfolgten dabei in Kooperation mit der Arbeitsgruppe [REDACTED] aus dessen Vorarbeiten im ersten Teil des Kapitels eine geeignete Linkerstruktur **137** über sechs Stufen dargestellt wurde. Diese Linkerstruktur wurde zur Anknüpfung an den Trigalactose-Baustein **179** genutzt, der in neun linearen Stufen erhältlich war. Schlüsselreaktionen in dessen Darstellung waren eine enzymatische Acetylierung sowie die selektive Deblockierung einer Acetyl- in Gegenwart von Benzoylgruppen durch methanolische Salzsäure zur Freilegung der 6-Position der Galactose. Weiterhin konnte die 4-Position durch regioselektive Ringöffnung eines Orthoesters blockiert werden. Die Trigalactose **179** konnte daraufhin mit einer

Diarabinose Seitenkette **196**, welche in acht linearen Stufen aus L-Arabinose (**135**) dargestellt werden konnte, funktionalisiert werden. Nach erfolgreicher 1,2-*cis*-Glycosylierung in 3-Position der Galactose durch die rigide 2,3-*O*-Xylylschutzgruppe, welche das Arabinosylkation bei der Glycosylierung in ein E₃-Konformer zwingt, konnte durch Zemplén-Verseifung und Birch-Reduktion das Pentasaccharid deblockiert werden. Eine finale Einführung des Isothiocyanates durch Reaktion mit Thiophosgen lieferte das gewünschte Pentasaccharid **132** über fünf finale Stufen mit 19% Ausbeute.

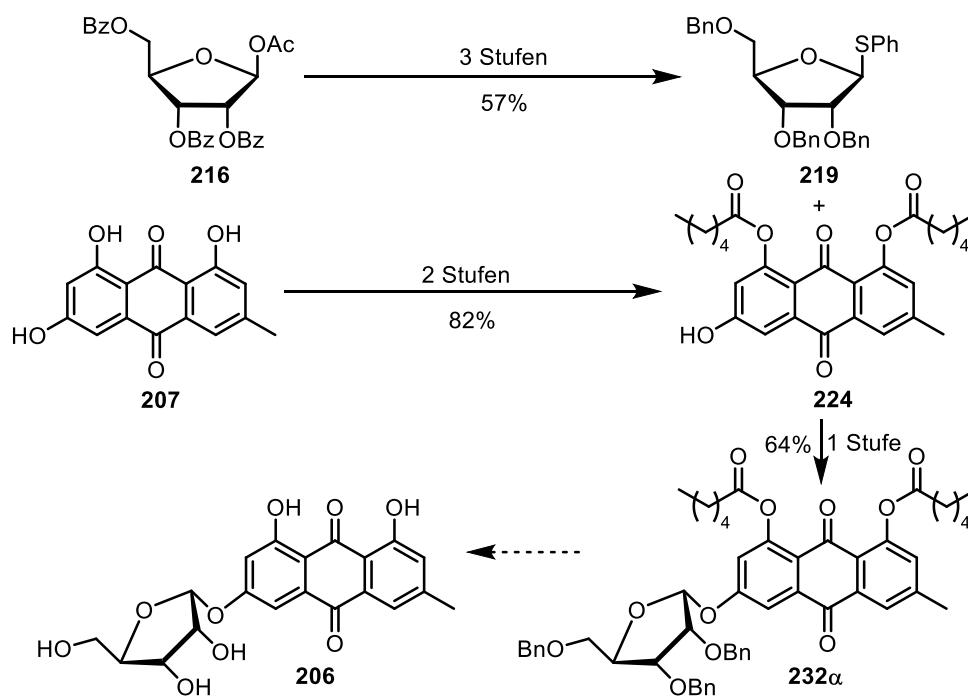


Schema 127: Syntheseübersicht zur Darstellung der Pentasaccharid-Teilstruktur des Polysaccharides Arabinogalactan durch eine konvergente Synthese aus einem Linker-, einem Trigalactose- sowie einem Diarabinose-Baustein.

Im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung wurde das Pentasaccharid an Albumin als Trägerprotein über das Isothiocyanat konjugiert und in einem Mausmodell für allergisches Asthma *in vivo* untersucht. Als Ergebnis zeigte sich, dass das Pentasaccharid die allergische Entzündung der Atemwege, ausgelöst durch OVA als Modellallergen, stark reduziert und folglich eine protektive Wirkung hat. Mechanistisch konnte die Forschungskooperation mit der Arbeitsgruppe [REDACTED] hierfür die Synthese von hoch galctosylierten IgG1-Antikörpern sowie die Sekretion von IL-10 durch regulatorische B-Zellen identifizieren.

In Kapitel 3.3 wurde die Synthese eines Emodin-Glycosides **206**, welches von der Arbeitsgruppe [REDACTED] als Naturstoff aus einem Schimmelpilz isoliert wurde, untersucht. Der isolierte Naturstoff erwies sich als potent antiinflammatorisch mit Aktivitäten im nanomolaren Bereich. Eine Übersicht der durchgeführten, erfolgreichen Synthesen ist in Schema 128 gezeigt. Zunächst wurde aus blockierter Ribose **216** das Thioglycosid **219** über drei Stufen dargestellt. Emodin (**207**) konnte anschließend selektiv in 1- und 8-Position in einer Sequenz aus globaler Blockierung und selektiver 3-*O*-Acyl-Deblockierung erhalten werden. Die Glycosylierung der Ribose erwies sich zunächst als

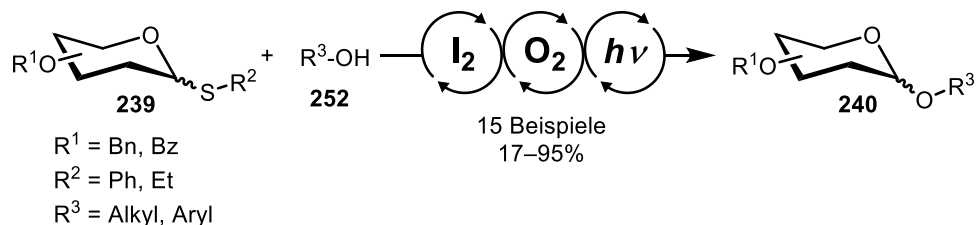
unerwartet komplexes Unterfangen, bei dem zahlreiche Nebenprodukte beobachtet wurden. Zum Erfolg führte schließlich die Glycosylierung mittels DMTST, welche das gewünschte α -konfigurierte Emodin-Glycosid **232 α** in 64% Ausbeute bildete. Verschiedene abschließende Versuche zur Deblockierung der Benzylgruppen der Ribose des Emodin-Glycosides **232 α** verliefen nicht erfolgreich, so dass das Projekt aus Zeitgründen an dieser Stelle abgebrochen wurde. In zukünftigen Arbeiten würde es sich anbieten andere Schutzgruppen an der Ribose, wie beispielsweise *p*-Methoxybenzyl (PMB) oder Naphthylmethyl (NAP) zu untersuchen.



Schema 128: Syntheseübersicht zur Darstellung des Emodin-Glycosides **206** ausgehend von blockierter *D*-Ribose **216** und Emodin (**207**).

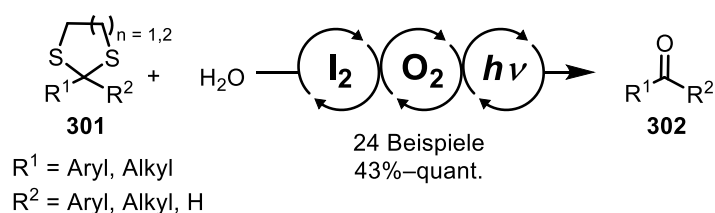
Im zweiten Teil dieser Doktorarbeit wurden verschiedene Methoden zur Aktivierung von C–S-Bindungen und deren Anwendung zur Lösung von synthetischen Problemen in der organischen Chemie untersucht. In Kapitel 3.4 wurde eine Licht induzierte Glycosylierung, welche Iod als Photokatalysator verwendet zur Aktivierung der C–S-Bindung in Thioglycosiden entwickelt. In der Kohlenhydratliteratur gibt es zahlreiche Promotoren zur Aktivierung von Thioglycosiden, aber nur wenige Beispiele, die eine katalysierte Aktivierung dieser ermöglichen.^[290] In dieser Arbeit wurde deshalb molekulares Iod als kostengünstiger, effektiver und umweltfreundlicher Photokatalysator verwendet, der in einem Tandemsystem mit molekularem Sauerstoff mit niedriger Katalysatorbeladung Thioglycoside katalytisch in moderaten bis hohen Ausbeuten aktiviert. Die Reaktion verläuft über einen dualen Mechanismus, der durch eine elektrophile Aktivierung der C–S-Bindung durch Iod selbst sowie durch eine SET-Oxidation durch Singulett-Sauerstoff, welcher von elektronisch angeregtem Iod durch Energietransfer erzeugt wird, wirkt. Im Laufe des Kapitels konnten verschiedene Thioglycoside als Glycosyldonoren sowie Glycosylakzeptoren dargestellt werden. Die Reaktion wurde ferner ausführlich optimiert und das Substratspektrum anschließend an 15 Beispielen untersucht. Alkyl- und Arylthioglycoside konnten erfolgreich aktiviert werden, wenn sie mit Benzyl- oder Benzoylgruppen

blockiert waren. Acetyl-blockierte Thioglycoside zeigten hingegen keine Aktivität. Detaillierte mechanistische Studien zeigten die Lichtabhängigkeit der Reaktion sowie einen kinetischen Effekt der gesteigerten Elektrophilie durch elektronische Anregung des Iods. Eine schematische Darstellung der gefundenen Reaktion ist in Schema 129 zu sehen.



Schema 129: Schematische Darstellung der gefundenen Aktivierung von C–S-Bindungen in Thioglycosiden durch lichtinduzierte Spaltung eines Thioglycosides durch die Kombination von molekularem Iod als Photokatalysator und Sauerstoff als terminalem Oxidans.

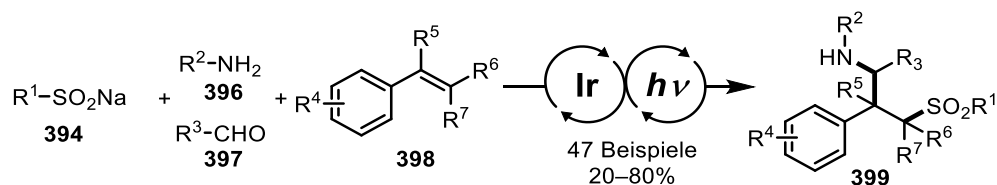
Das Prinzip der C–S-Bindungsaktivierung durch molekulares Iod konnte in Kapitel 3.5 schließlich noch auf ein weiteres synthetisches Problem angewandt werden, nämlich die Deblockierung von 1,3-Dithianen und 1,3-Dithiolanen. Üblicherweise benötigt die Deblockierung dieser oft als Schutzgruppen verwendeten Thioacetale und -ketale harsche Bedingungen (vgl. Abschnitt 3.5.1).^[327] In diesem Kapitel konnte jedoch gezeigt werden, dass eine ganze Reihe von 1,3-Dithiolanen und 1,3-Dithianen durch das Tandemsystem von elektronisch angeregtem Iod in Kombination mit Sauerstoff deblockiert werden konnten. Zu Beginn des Kapitels erfolgte die Darstellung einer Reihe von Thioacetalen und -ketalen. Anschließend wurde die Reaktion ausführlich optimiert und das Substratspektrum der Reaktion danach an 24 Beispielen untersucht. Interessant war hierbei, dass die Reaktion oft verwendete Schutzgruppen, wie beispielsweise Boc- und Fmoc-Schutzgruppen toleriert und für eine regioselektive Deblockierung elektronisch orthogonaler 1,3-Dithiane verwendet werden konnte. Elektronenarme 1,3-Dithiane oder rein aliphatische Dithiane zeigten hingegen keine Reaktivität. Durch detaillierte mechanistische Untersuchungen konnte erneut die Lichtabhängigkeit der Reaktion demonstriert werden sowie durch Singulett-Sauerstoff-Abfangreagenzien und -quencher die Anwesenheit von Singulett-Sauerstoff gezeigt werden. Die Spaltung von 1,3-Dithianen erfolgt unter Freisetzung von 1,2-Dithiolan als Koppelprodukt, was bedeutet, dass durch die Aktivierung der C–S-Bindung durch molekulares Iod eine S–S-Bindung geknüpft wird. Diese Tatsache wurde im weiteren Verlauf des Kapitels noch zur Synthese von unsymmetrischen Disulfiden, in denen ebenfalls eine S–S-Bindung geknüpft wird, ausgenutzt. Ein allgemeines Reaktionsschema ist in Schema 130 gezeigt.



Schema 130: Schematische Darstellung der gefundenen Aktivierung von C–S-Bindungen in Thioacetalen und -ketalen durch Licht induzierte Spaltung der C–S-Bindung mittels Iod als Photokatalysator und Sauerstoff als terminalem Oxidans.

Neben der Oxidation des Schwefels, die in den zuvor beschriebenen Kapiteln zur Aktivierung dessen dient, lassen sich einige Schwefel-Verbindungen auch reduktiv aktivieren. Ein Beispiel dafür sind Xanthogenat-Ester, die in Kapitel 3.6 als Ausgangspunkt zur Synthese von C-Glycosiden in einer Dreikomponentenreaktion ausgehend von dem bereits genannten Xanthogenat-Ester, einem Glycol sowie einem Arylbromid untersucht wurden. Diese Reaktion hätte einen schnellen und bisher unbekanntem Zugang zu doppelt C-glycosidisch verknüpften Aryl-Disacchariden ermöglicht, die bisher so in der Literatur nicht bekannt sind. Die Strukturen sind insbesondere als metabolisch stabile Liganden auch für Targetierungsversuche im SFB 1066 interessant. Initiale Versuche, Radikale aus den Xanthogenat-Estern darzustellen, scheiterten allerdings, so dass das Projekt nicht weiterverfolgt wurde.

Im letzten Kapitel 3.7 wurde die Erzeugung von S-zentrierten Radikalen am Schwefel in einem Kooperationsprojekt mit weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe ██████████ untersucht. Geeignete Substrate sind hierbei Sulfinat, die sich oxidativ in das entsprechende Radikal überführen lassen und somit zur Knüpfung von C–S-Bindungen genutzt werden können. In Kapitel 3.7 wurde ausgehend von diesem Grundgedanken die Entwicklung einer Vierkomponentenreaktion (4-KR) zum Aufbau von γ -Sulfonylaminen aus einem Sulfinat, Styrol, Aldehyd sowie einem Amin mit Ir(ppy)₃ als Photokatalysator beschrieben. Mechanistisch verläuft diese Reaktion über die bereits beschriebene Oxidation des Sulfinates zum Radikal, Addition an die Doppelbindung des Styrols, so dass das stabilisierte benzyliche Radikal entsteht. Letzteres addiert anschließend an das α -Aminoradikal, welches durch Protonen-gekoppelten-Elektronentransfer aus dem Imin erhältlich ist. Dieses Projekt war ein Kooperationsprojekt zusammen mit ██████████ während ihrer Promotion sowie ██████████ während seiner Masterarbeit. In diesem Kapitel wurden einige Kohlenhydrat funktionalisierte Aldehyde sowie Styrole als Substrate für die Vierkomponentenreaktion dargestellt, um die Kompatibilität der von ██████████ und ██████████ untersuchten Reaktion von Kohlenhydraten und deren unterschiedlichen Schutzgruppen zu untersuchen. Die so erhaltenen Substrate wurden in die 4-KR eingesetzt und das entsprechende Produkt konnte in allen Fällen mit Ausbeuten von 38–56% für die Aldehyde und 34–72% für die Styrole erhalten werden. Insgesamt wurde die 4-KR somit an 47 Beispielen mit Ausbeute von 20–80% untersucht. Ein allgemeines Reaktionsschema der 4-KR ist in Schema 131 dargestellt.



Schema 131: Schematische Darstellung der Vierkomponentenreaktion ausgehend von einem Sulfinat **394**, Amin **396**, Aldehyd **397** sowie einem Styrol-Derivat **398** zum Aufbau von γ -Sulfonylaminen **399**.

4.2. Ausblick

In zukünftigen Arbeiten würde es sich anbieten die in Kapitel 3.1 etablierte Glycodendron-Plattform mit weiteren Kohlenhydratliganden, die aus Vorarbeiten der Arbeitsgruppe [REDACTED] verfügbar sind, zu konjugieren und den Effekt der Multivalenz dieser Konjugate auf dendritische Zellen zu untersuchen. Auf diese Art könnte eine ganze Bibliothek an mono- und multivalenten Systemen dargestellt werden und somit der Effekt der Multivalenz zur Adressierung dendritischer Zellen weiter untersucht und besser verstanden werden. Auch wäre es möglich die Glycodendron-Plattform nicht nur zu Konjugation von Kohlenhydraten, sondern auch zur Konjugation von anderen Systemen, die im SFB 1066 verwendet werden, zu erproben.

Die Arbeiten aus Kapitel 3.2 zur Synthese des Pentasaccharides haben neue Erkenntnisse im Arbeitskreis zur Chemie der Galactose, aber vor allem auch zum Aufbau und Kontrolle der Stereochemie von Furanosen etabliert. Vor allem letztere könnten zur Synthese von neuartigen DC-SIGN Liganden bestehend aus D-Arabinose und D-Mannose genutzt werden. Ein Beispiel dafür könnte das Disaccharid **407** sein, welches in Abbildung 44 dargestellt ist und dem *Mycobacterium tuberculosis* in Form von Lipoarabinomannan als effizienter Ligand zur Infektion von dendritischen Zellen dient.^[520] Gleichzeitig könnte bei der Einführung eines solchen Systems der in Kapitel 3.2 etablierte Isothiocyanat-Linker verwendet werden, um im SFB 1066 diesen als System zur Konjugation an Nanomaterialien zu etablieren. Dieser bietet den Vorteil, dass kein kostenintensives DBCO zur Konjugation nötig ist und gleichzeitig freie Amine, die in zahlreichen Polymersystemen, die im SFB 1066 verwendet werden, vorhanden sind, zur Konjugation ausgenutzt werden können.

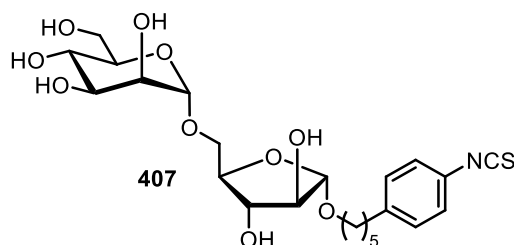


Abbildung 44: Darstellung eines Mannose-Arabinose-Disaccharides **407**, welches auf der Oberfläche des *Mykobakterium tuberculosis* vorkommt.^[520]

Die Forschungsk Kooperation im Rahmen des Pentasaccharid Projektes, insbesondere mit [REDACTED] bietet Potenzial die Struktur-Wirkungsbeziehung des Arabinogalactans auf dessen Allergie protektiven Effekt noch weiter zu untersuchen und besser zu verstehen. Insbesondere wären in diesem Projekt Teilstrukturen des in dieser Arbeit dargestellten Pentasaccharides als Ziele interessant, die in Abbildung 45 dargestellt sind und möglicherweise eine weitere Vereinfachung oder Potenzierung der Aktivität erlauben könnten. Da der Einfluss der Stereochemie der Arabinoseseitenketten bisher nicht untersucht wurde, wäre insbesondere die Darstellung beider Stereoisomere einer Teilstruktur eine Untersuchung wert. In der Arbeitsgruppe [REDACTED] wird im Rahmen einer Masterarbeit von [REDACTED] die Synthese Strukturen dieser Art gegenwärtig untersucht.

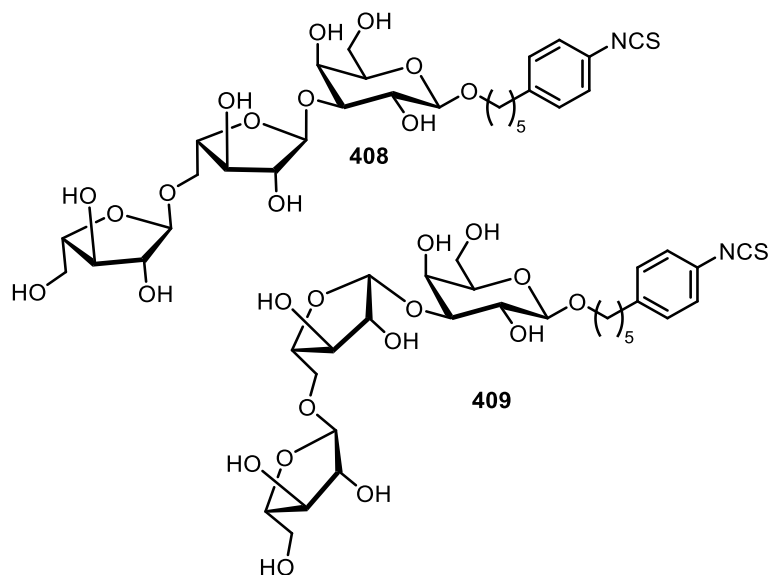
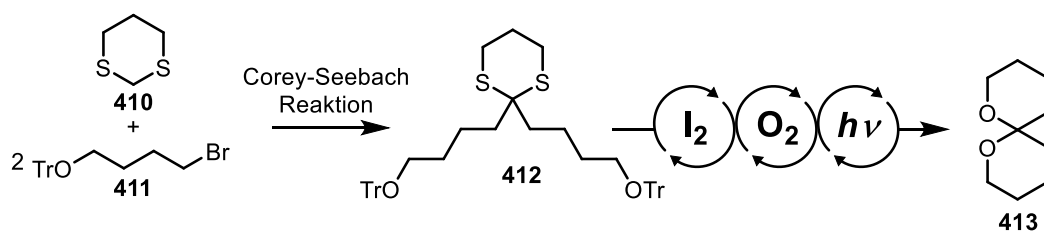


Abbildung 45: Partialstrukturen des in dieser Arbeit dargestellten Pentasaccharides mit Arabinoseseitenketten in α - und β -Konfiguration.

Im zweiten Teil dieser Dissertation wurden Methoden zur Aktivierung C–S-Bindungen mit Iod als Photokatalysator erarbeitet, die eine besonders milde und effiziente Art zur Spaltung von C–S-Bindungen darstellen. In einem möglichen Folgeprojekt könnte die in Kapitel 3.4.7 diskutierte gesteigerte Elektrophilie des molekularen Iods als potentes Elektronenakzeptor auch auf andere Fälle aus der Literatur übertragen werden, in denen Iod verwendet wird, ein möglicher Einfluss der elektronischen Anregung aber bisher nicht untersucht wurde.^[186]

Ein konkretes Folgeprojekt der in Kapitel 3.5 entwickelten Spaltung von 1,3-Dithianen und 1,3-Dithiolanen könnte die Synthese von Spiroketalen sein, die als Strukturmotiv in zahlreichen Natur- und Wirkstoffen vorkommen.^[521] Das wohl einfachste und gleichzeitig relevante Beispiel dieser Art ist das „Olive Fly Ketal“ (1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan), welches ein Insektenhormon der Fruchtfliege *Dacus oleae* ist.^[522] Eine mögliche Synthese könnte ausgehend von 1,3-Dithian (**410**) in einer Corey-Seebach-Reaktion mit Alkohol **411** das Intermediat **412** darstellen. Wird dieses nun mit Iod und Sauerstoff unter Bestrahlung aber ohne zugesetztes Wasser umgesetzt, kommt es zur gleichzeitigen Spaltung des Dithianes und der Tritylschutzgruppe, sodass das „Olive Fly Ketal“ **413** in nur zwei Stufen erhalten werden könnte (Schema 132). Diese Methode könnte auf zahlreiche weitere Spiroketal Motive in Natur- und Wirkstoffen angewandt werden.



Schema 132: Mögliches Folgeprojekt der entwickelten C–S-Bindungsaktivierung in dieser Arbeit zur Synthese von Spiroketalen. Hier gezeigt am Beispiel des „Olive Fly Ketals“ **413**.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeines und Messgeräte

5.1.1. Reaktionen

Reaktionen unter Intergasbedingungen (N_2 oder Argon) wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung von Schlenk-Technik durchgeführt (jeweils mind. drei Vakuum/Intertgas-Zyklen). Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie, LC/MS, HPLC oder 1H -NMR Spektroskopie durchgeführt.

5.1.2. Lösungsmittel und Chemikalien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders angegeben, vor Benutzung unter Argon-Atmosphäre absolutiert und destilliert. Toluol, Tetrahydrofuran, und 1,4-Dioxan wurden über Natrium unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert. Dichlormethan, 1,2-Dimethoxyethan und Acetonitril wurden über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert. *N,N*-Dimethylformamid (99.8% über Molekularsieb, AcroSeal[®]) und Pyridin (99.5% über Molekularsieb, AcroSeal[®]) wurden kommerziell bei *Acros* erworben und ohne weitere Reinigung verwendet. Lösungsmittel für photoinduzierte Reaktionen wurden direkt vor Gebrauch und, sofern zutreffend, nach Absolutierung durch mindestens 20-minütiges Durchleiten eines Argonstroms in einem Ultraschallbad entgast. Alle weiteren Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Alle Reaktionen in absoluten Lösungsmitteln wurden unter Argon-Atmosphäre und in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt.

Zur Entfernung von Säurespuren wurde deuteriertes Chloroform über basischem Aluminiumoxid gelagert.

Metallorganische Katalysatoren wurden in einer Glovebox bei -30 °C gelagert und unter Stickstoff-Atmosphäre abgewogen.

Die Lösungsmittel für LC/MS-Messungen (Optima-LC/MS[®]: Wasser, Methanol, Acetonitril, Ameisensäure) wurden von der Firma *Fisher Scientific* erworben.

5.1.3. Entfernen von Lösemitteln

Sofern nicht anders kenntlich gemacht, wurden organische Lösungsmittel im Membranpumpenvakuum an einem Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C oder im Ölpumpenvakuum/Feinvakuum an einem Rotationsverdampfer mit Kühlfinger und Kühlfalle

(jeweils mit Flüssigstickstoff gekühlt) entfernt. Acetonitril/Wasser Mischungen und Wasser wurden durch Gefriertrocknung entfernt. Dabei wurde eine *Alpha 2-4 LDplus*-Gefriertrocknungsanlage der Firma *Martin Christ* verwendet.

5.1.4. Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden beschichtete Aluminiumplatten der Firma *Merck KGaA* (Kieselgel 60 F₂₅₄) verwendet. Die Laufmittelgemische sind in Volumenverhältnissen (v:v) angegeben. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ oder $\lambda = 365 \text{ nm}$) und/oder durch folgende Anfärbereagenzien:

- Seebach-Reagenz: 1.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat und 2.5 g Molybdätophosphorsäure, gelöst in 96 mL Wasser und 4 mL konz. Schwefelsäure.
- Kaliumpermanganat: 2.0 g Kaliumpermanganat und 5.5 g Natriumcarbonat, gelöst in 250 mL Wasser.
- Vanillin-Reagenz: 1 g Vanillin, 12 mL konz. Essigsäure, 4 mL konz. Schwefelsäure, 100 mL Methanol;
- Zucker-Reagenz: 1M ethanolische H₂SO₄/0.2%ige ethanolische *m*-Methoxyphenol-Lösung im Verhältnis 1:1.

Nach Eintauchen der DC-Platten erfolgte die Entwicklung durch Wärmeeinwirkung.

5.1.5. Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden nach dem Verfahren der Flashchromatographie mithilfe des *Isolera™ Flash Purification Systems* oder manuell unter Stickstoffdruck durchgeführt. Es wurde Kieselgel für Flashchromatographie der Firma *Acros Organics* (Partikelgröße 35–70 μm) verwendet. Die angegebenen Laufmittelverhältnisse sind in Volumenverhältnissen (v:v) angegeben. Die Lösungsmittel Ethylacetat und Cyclohexan wurden in technischer Qualität erworben und vor Gebrauch destilliert.

5.1.6. HPLC

HPLC-Analysen wurden auf einem *Agilent Infinity II 1260 System* mit Hochdruckgradientenmischung und DAD gemessen. Als Eluenten wurden Acetonitril oder Methanol und Wasser bei einer Flussrate von 1.0 mL/min eingesetzt. Dabei kamen folgende Säulen zum Einsatz: *ACE C18-PFP* (150 mm \times 4.6 mm, 3 μm , 40 °C), *MN PFP* (150 mm \times 4.6 mm, 3 μm , 40 °C), *MN C18HTEC* (150 mm \times 4.6 mm, 3 μm , 40 °C). Präparative HPLC Trennungen wurden an einem *Knauer System* mit Hochdruckgradientenmischung und DAD oder an einem *Agilent Infinity II 1260 System* mit Hochdruckgradientenmischung, DAD und Fraktionssammler durchgeführt. Als Eluenten wurden Acetonitril und Wasser bei einer Flussrate von 37.5 mL/min oder 42.5 mL/min. durchgeführt. Als

Trennsäulen kamen eine *ACE C18-PFP* Säule (150 mm × 30 mm, 5 µm), *MN PFP* Säule (150 mm × 40 mm, 5 µm) oder eine *MN C18HTEC* (150 mm × 40 mm, 5 µm) zum Einsatz.

5.1.7. Massenspektrometrie

Electron-Spray-Ionization (ESI)-Massenspektren wurden an einem *Agilent Infinity II 1200* oder *1260 HPLC-System* mit einer binären Pumpe und DAD gemessen, an die ein LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Bruker* oder ein LC/MSD Infinitylab (G6125B LCMS) gekoppelt sind. Als Eluent wurden Mischungen von Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) und Acetonitril mit einer Flussrate von 1.0 mL/min verwendet. Es wurde eine *Ascentis Express C₁₈* Säule von *Supelco* (2.7 µm Partikelgröße, 3 cm Säulenlänge, 2.1 mm Durchmesser) bei einer Temperatur von 40 °C verwendet.

Hochaufgelöste Massenspektren von Reinsubstanzen wurden durch die Abteilung für Massenspektrometrie des Department Chemie der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* aufgenommen. HR-ESI-MS-Experimente wurden mit einem *Micromass Q-TOF-Ultima-3*-Instrument der Firma *Waters* mit *LockSpray*-Interface durchgeführt. Die angegebenen Massen beziehen sich in diesen Fällen auf die hypothetischen Neutralteilchen, da die Masse des bei der Elektrospray-Ionisierung entfernten Elektrons bereits bei der Kalibrierung des Gerätes berücksichtigt wurde. Alternativ wurden HR-ESI-Massenspektren an einem *6545 QTOF*-Instrument von *Agilent Technologies* durchgeführt. Die Masse des bei Ionisierung entfernten Elektrons wurde in diesen Fällen nicht bei der Kalibrierung des Massenspektrometers berücksichtigt, sodass sich die angegebenen Massen auf die jeweiligen Molekülonen beziehen.

5.1.8. NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- 300 MHz ¹H-NMR und 75.5 MHz ¹³C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden: *Bruker AC300* (5 mm Dual-¹³C-Kopf, B-ACS 60 Probenwechsler).
- 400 MHz ¹H-NMR und 100.6 MHz ¹³C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden *Bruker Avance- II 400* (400 MHz, 5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler).
- 400 MHz ¹H-NMR und 100.6 MHz ¹³C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden *Bruker Avance- III HD 400* (400 MHz, 5 mm BBFO-SmartProbe mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler).
- 600 MHz ¹H-NMR und 150.9 MHz ¹³C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden *Bruker Avance- III 600* (600 MHz, 5 mm TCI-CryoProbe mit z-Gradient und ATM, SampleXPress Lite 16 Probenwechsler).

Die chemischen Verschiebungen, angegeben in ppm, beziehen sich auf das Signal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels relativ zu Tetramethylsilan als Standard:

CDCl_3 (^1H : $\delta = 7.26$ ppm; ^{13}C : $\delta = 77.16$ ppm); $\text{DMSO-}d_6$ (^1H : $\delta = 2.50$ ppm; ^{13}C : $\delta = 39.52$ ppm); CD_3OD (^1H : $\delta = 3.31$ ppm; ^{13}C : $\delta = 49.00$ ppm), D_2O (^1H : $\delta = 4.79$ ppm).^[523]

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

5.1.9. Schmelzbereiche

Die Messung von Schmelzbereichen erfolgte an einem Schmelzpunktmessgerät KSP1N der Firma *A. Krüss Optronic*.

5.1.10. IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem FT-IR Spektrometer der Serie TENSOR 27 der Firma *Bruker* mit eingebauter Diamant-ATR-Einheit aufgenommen.

5.1.11. UV/VIS-Spektroskopie

UV/Vis-Absorptionsspektren wurden an einem *Evolution 201*-Spektrometer von *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Es wurde eine Quarzküvette mit einer Schichtdicke von 1 cm verwendet.

5.1.12. Emissionsspektroskopie

Emissionsspektren verwendeter Lichtquellen wurden mit Hilfe eines *USB2000+* *Fiber Optic*-Spektrometers der Firma *Ocean Optics* aufgenommen.

5.1.13. Drehwerte

Die Bestimmung der Drehwerte optisch aktiver Verbindungen erfolgte an einem Polarimeter des Typs *241* von *Perkin Elmer* bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe) unter Verwendung einer Quarzküvette (Länge: 10 cm). Das jeweils verwendete Lösungsmittel sowie die Konzentration der Probe (in g 100 mL⁻¹) sind an entsprechender Stelle aufgeführt.

5.1.14. Mikrowellenreaktionen

Mikrowellenunterstützte Reaktionen wurden in einem *Discover*[®] *SP* Monomode-Mikrowellenreaktor der Firma *CEM* durchgeführt. Es wurden Mikrowellengefäße des Herstellers verwendet und diese mit einem teflonbeschichteten Silikon Septum verschlossen. Der Druck wurde mit einem Piezo-Drucksensor gemessen und die Kontrolle der Temperatur erfolgte über eine Infrarotmessung am Gefäßboden.

5.1.15. Photochemische Reaktionen

Screening-Ansätze: Alle Photoreaktionen, deren Gesamtvolumen 10.0 mL nicht überstieg, wurden in Kulturröhrchen (16 × 100 mm) der Firma *Fischer Scientific* durchgeführt. Diese Kulturröhrchen bestehen aus *AR-Glas*® von *Schott*.

Präparative Ansätze: Photoreaktionen im präparativen Maßstab mit einem größeren Gesamtvolumen als 10 mL wurden in Schlenkröhrchen, Schlenkcolben oder Einhalscolben der entsprechenden Größe durchgeführt.

5.1.16. Lichtquellen

23 W Vis-CFL. 23 W Haushalts-Energiesparlampe des Typs Tornado von *Philips* (Lichtfarbe: cool daylight, 865; Farbtemperatur: 6500 K; Produktcode: 872790092600200) belichtet. Es wurde eine frei hängenden Porzellanfassung des Typs Pro Socket (Produktnummer: 76105) von *TRIXIE Heimtierbedarf* verwendet. Abbildung 46 zeigt das Emissionsspektrum ($\lambda = 200 \text{ nm} - 520 \text{ nm}$) einer solchen Tornado-Kompaktleuchtstofflampe.

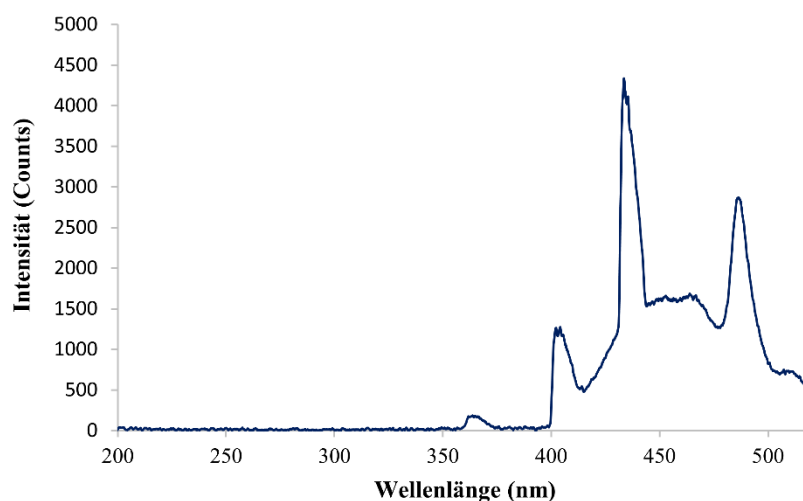


Abbildung 46: Emissionsspektrum ($\lambda = 200 \text{ nm} - 520 \text{ nm}$) der 23 W Haushalts-Energiesparlampe *Tornado* von *Philips*.

34 W Breitband-LED (blau). 34 W Breitband-LED Spot-Lichter des Typs *A150W Deep Ocean Blue* von *Kessil*. Abbildung 47 zeigt das Emissionsspektrum ($\lambda = 200 \text{ nm} - 520 \text{ nm}$) einer solchen *Kessil*-LED.

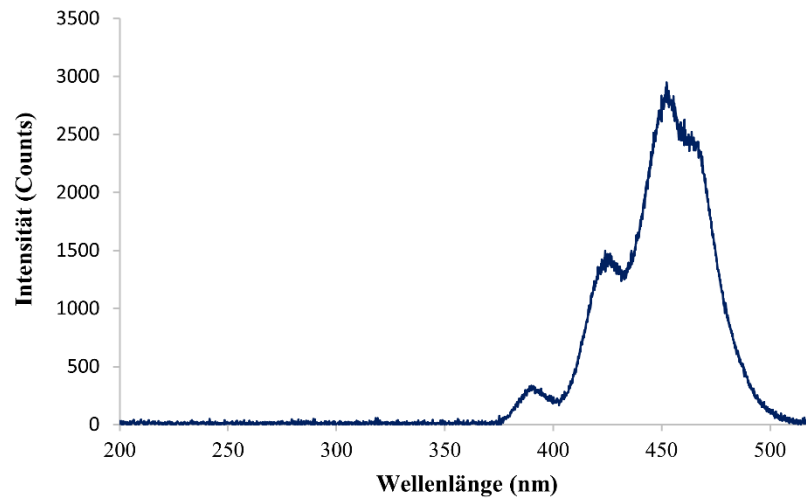


Abbildung 47: Emissionsspektrum ($\lambda = 200 \text{ nm} - 520 \text{ nm}$) der blauen 34 W Breitband-LED des Typs *A150W Deep Ocean Blue* von *Kessil*.

100 W LED-Flutlicht (blau). 100 W LED-Flutlicht des Typs *HPR40E-48K100BG* von *Huey Jann Electronics Industry*. Diese LED wurde in ein Standgehäuse integriert. Das Emissionsspektrum ($\lambda = 200 \text{ nm} - 520 \text{ nm}$) dieser Lichtquelle ist Abbildung 48 zu entnehmen.

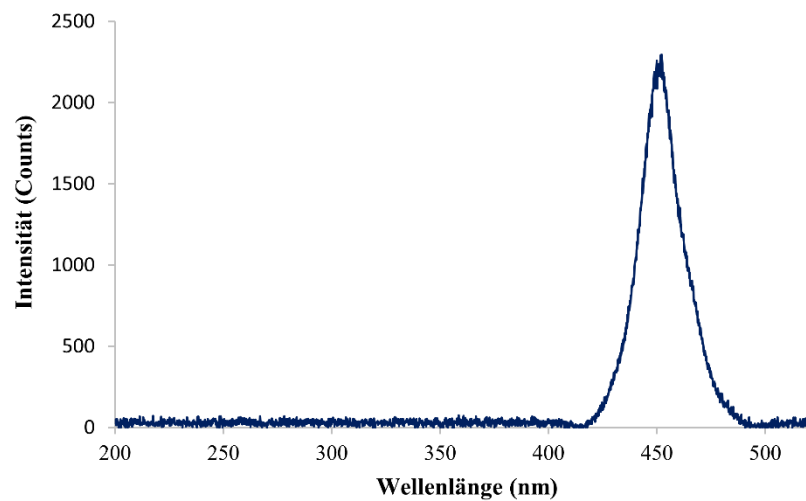


Abbildung 48: Emissionsspektrum ($\lambda = 200 \text{ nm} - 520 \text{ nm}$) des blauen 100 W LED-Flutlichts des Typs *HPR40E-48K100BG* von *Huey Jann Electronics Industry*.

12 W warm-weiß LED Lampe. LED Lampe des Typs 40021 A++, LED Lampe E27 der Firma Müller Licht. Es wurde eine frei hängenden Porzellanfassung des Typs Pro Socket (Produktnummer: 76105) von TRIXIE Heimtierbedarf verwendet. Das Emissionsspektrum ($\lambda = 350 \text{ nm} - 800 \text{ nm}$) ist in Abbildung 49 gezeigt.

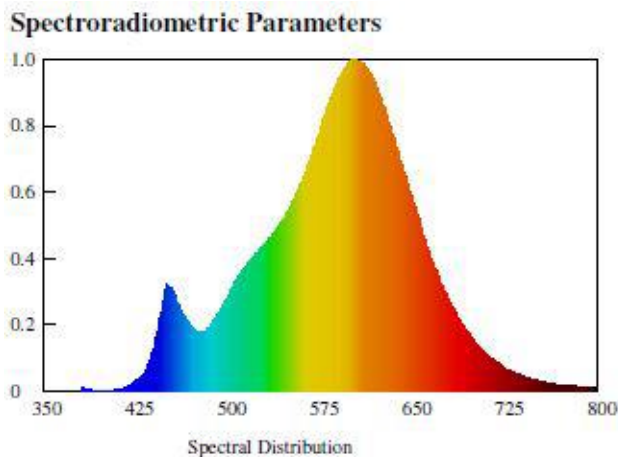


Abbildung 49: Emissionsspektrum ($\lambda = 350 \text{ nm} - 800 \text{ nm}$) vom Hersteller für die 12 W warm-weiße LED Lampe des Typs 40021 A++, LED Lampe E27 von Müller-Licht.

Rayonet Photoreaktor mit UV-A Lampen. Es wurde ein RPR 100 Photoreaktor der Firma Southern New England Ultraviolet Company mit eingebautem Ventilator und Magnetrührer verwendet, der mit 16 UV-A Lampen (je 8 W) bestückt wurde.

5.1.17. Aufbau photochemischer Reaktionen

Belichtungen mit Energiesparlampen. Der Aufbau der Photoreaktionen mit den oben vorgestellten Energiesparlampen sah wie folgt aus. Die Lampen wurden im Abstand von etwa 5 cm zu den zu belichtenden Reaktionsgefäßen platziert. Der Gesamtaufbau wurde mit Aluminiumfolie bedeckt, um die Strahlungsintensität zu erhöhen. Ansätze im Multigramm-Maßstab wurden zeitgleich von verschiedenen Seiten mit zwei bis drei Energiesparlampen belichtet. Zur Verhinderung eines Überdrucks bei Multigramm-Ansätzen mit Gasentwicklung, wurden Argon-gefüllte Balloons aufgesetzt. Alle Reaktionen wurden in einem gut durchlüfteten Abzug belichtet, dessen Schutzscheibe mit UV-Schutzfolie beschichtet war. Abbildung 50 zeigt den typischen Aufbau solcher Experimente.

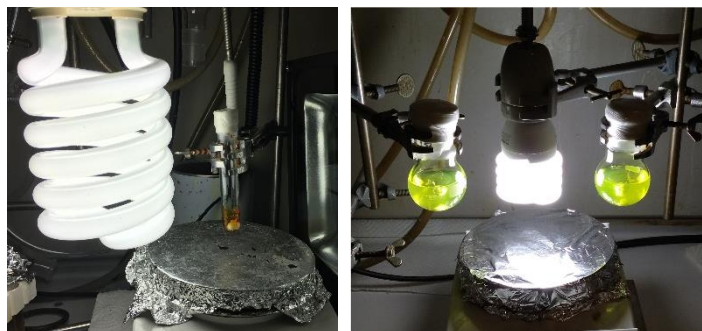


Abbildung 50: Beispielhafte Belichtungen präparativer Photoredoxreaktionen mit einer 100 W Energiesparlampe (links) und einer 23 W Vis-CFL (rechts).

Belichtungen mit blauen LEDs. Die blauen 34 W LED Spot-Lichter von *Kessil* wurden im Abstand von etwa 3–5 cm zum Reaktionsgefäßes angebracht. Das blaue 100 W LED-Flutlicht wurde im Abstand von etwa 5 cm vor der Probe aufgestellt. Alle Reaktionen wurden in einem gut durchlüfteten Abzug belichtet, dessen Schutzscheibe mit Karton vollständig verdeckt wurde. Der übliche Aufbau solcher Experimente ist Abbildung 51 zu entnehmen.



Abbildung 51: Exemplarische Belichtung eines Ansatzes mit dem 100 W LED-Flutlicht (links) und zwei 34 W Breitband LED Spot-Lichtern (rechts).

Belichtungen mit 12 W warm-weißer LED Lampe. Die warm-weiße 12 W LED Lampe von *Müller Licht* wurden im Abstand von etwa 2 cm zum Reaktionsgefäßes angebracht. Alle Reaktionen wurden in einem gut durchlüfteten Abzug belichtet, dessen Schutzscheibe mit Karton vollständig verdeckt wurde. Die Reaktionsgefäße wurden entweder mit einem Septum unter Sauerstoffatmosphäre luftdicht verschlossen oder an das Reaktionsgefäß eine mit Sauerstoff gefüllte Hydrierblase über eine Kanüle angeschlossen. Der übliche Aufbau solcher Experimente ist Abbildung 52 gezeigt.

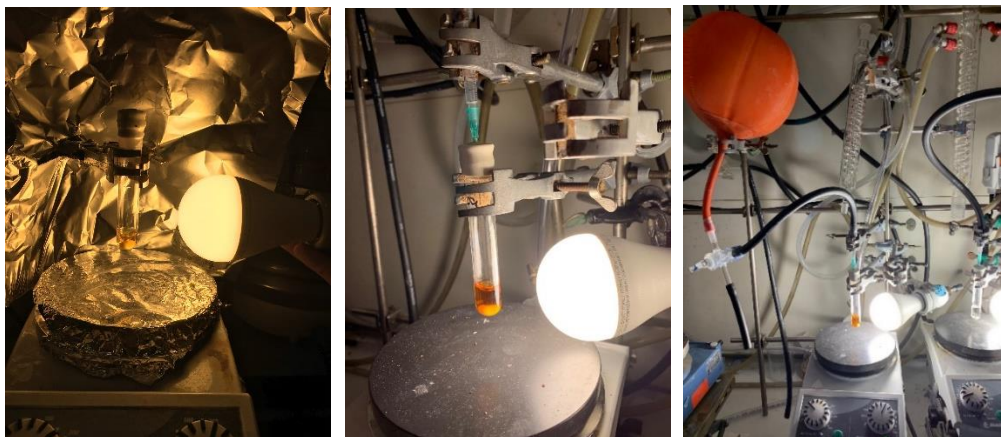


Abbildung 52: Exemplarischer Aufbau für Belichtungen mit einer 12 W warm-weiß LED Lampe (links) und der Aufbau mit zusätzlicher Hydrierblase (mitte und rechts).

Belichtungen mit UV-A im Rayonet Photoreaktor. Der Reaktionskolben wurde mit Liebigkühler versehen (zur Höhenverlängerung) und mit Hilfe einer Stativklammer im Rayonet Photoreaktor befestigt. Lichtquellen, Ventilation und Magnetrührer eingeschaltet und die Reaktionsmischung für die angegebene Zeit bestrahlt. Alle Reaktionen wurden in einem gut durchlüfteten Abzug belichtet, dessen Schutzscheibe mit UV-Schutzfolie beschichtet war. Ein typischer Reaktionsaufbau ist in Abbildung 53 zu sehen.

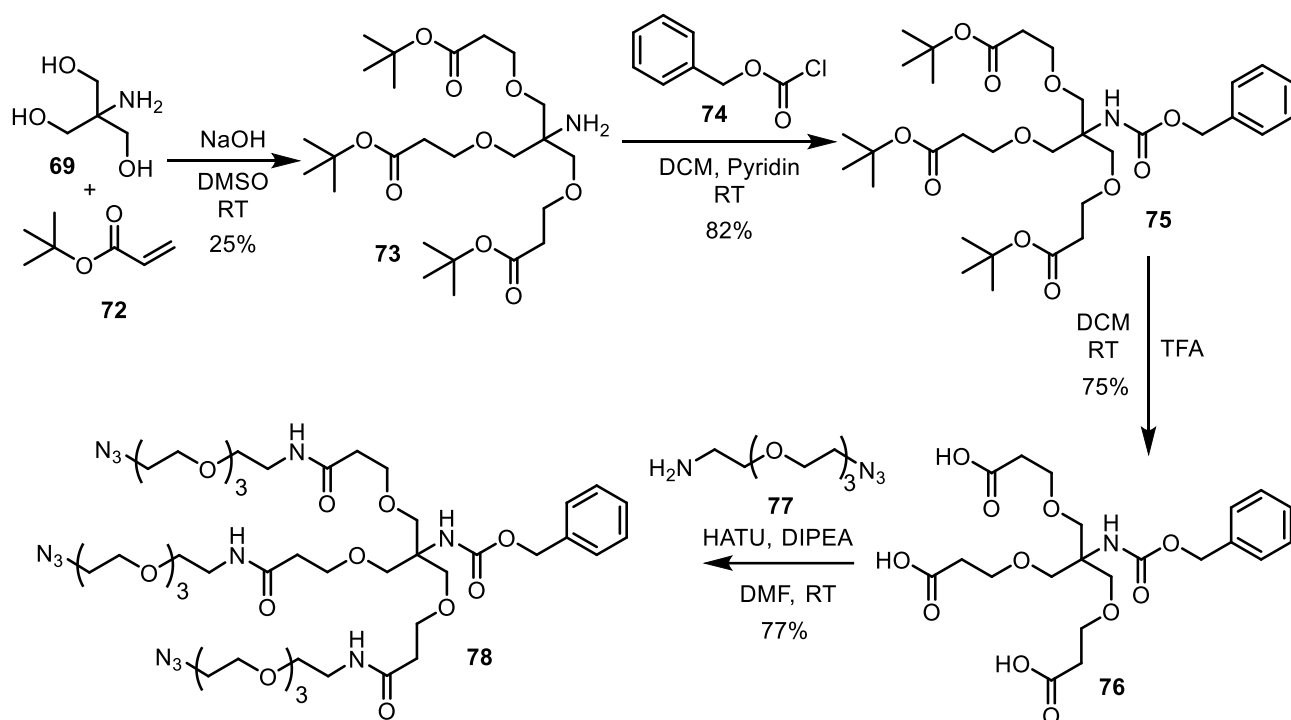


Abbildung 53: Exemplarischer Aufbau für Belichtungen im Rayonet Photoreaktor mit UV-A Lampen.

5.2. Versuchsvorschriften zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)

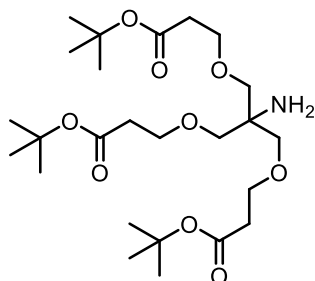
5.2.1. Versuche zur Synthese der clickbaren Dendrimerkern

Synthese des Cbz-blockierten Dendrimerkerns



Schema 133: Übersicht zur Synthese des Cbz-blockierten Triazids **78**.

Di-*tert*-butyl-3,3'-((2-amino-2-((3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)methyl)-propan-1,3-diyl)bis(oxy))dipropionat (**73**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Besenius et al.* synthetisiert.^[236]

Tris(hydroxymethyl)aminomethan (15.000 g, 123.80 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DMSO (25.0 mL) gelöst. Das Edukt zeigte dabei eine mäßige Löslichkeit. Der Reaktionskolben wurde unter Argonatmosphäre gesetzt und eine Lösung von Natriumhydroxid (2.5 mL, 5 M_{aq}) zugegeben. Zu der Suspension wurde Acrylsäure-*tert*-butylester (61.65 mL, 420.90 mmol, 3.5 Äq.) unter Eiskühlung zugetropft. Die

Reaktionsmischung wurde für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle über DC und LC-MS zeigte unvollständigen Umsatz. Acrylsäure-*tert*-butylester (17.969 mL, 1.3 Äq.) wurde der Reaktionsmischung erneut zugetropft. Die Reaktion wurde für einen weiteren Tag gerührt und anschließend beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt und der Rückstand in MTBE gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 3:1 + 5 %_{v/v} TEA) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 15.210 g (30.081 mmol, 25%), (Lit.)^[236]: 33%, farbloses Öl.

R_f: = 0.33 (^cHex/EtOAc 3:1 + 5%_{v/v} NEt₃).

C₂₅H₄₇NO₉ (M = 505.65 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2978, 2869, 1727, 1479, 1458, 1366, 1253, 1154, 1107, 1068, 847, 755, 733.

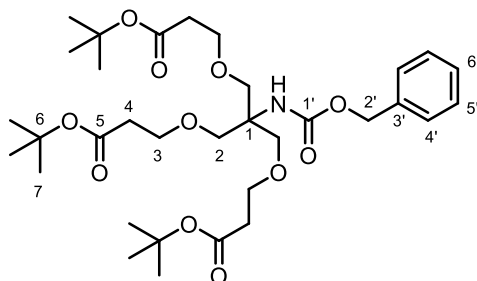
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 506.4 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, H-3), 3.22 (s, 6H, H-2), 2.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, H-4), 1.35 (s, 27H, H-7).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8 (C-5), 80.3 (C-6), 72.8 (C-2), 67.1 (C-3), 55.9 (C-1), 36.3 (C-4), 28.1 (C-7).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[236]

Di-*tert*-butyl-3,3'-((2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((3-((*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)methyl)propane-1,3-diyl)bis(oxy))dipropionat (75)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Besenius et al.* synthetisiert.^[236]

Das Amin **73** (14.694 g, 29.121 mmol, 1.00 Äq.) und NaHCO₃ (5.859 g, 45.934 mmol, 2.0 Äq.) wurden zusammen in 1,4-Dioxan (75.0 mL) und Wasser (25.0 mL) gelöst. Benzylchloroformiat (4.92 mL, 34.451 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten unvollständigen Umsatz und

es wurden Benzylchloroformiat (1.64 ml, 14.561 mmol, 0.5 Äq.) und NaHCO_3 (1.929 g, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (2x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit HCl (1M) und Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Überschüssiges Benzylchloroformiat wurde im Feinvakuum abdestilliert und der Rückstand mit Toluol suspendiert und erneut destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 15.137 g (23.660·mmol, 82%), (Lit.)^[236]: 86 %, farbloses Öl.

R_f: = 0.30 ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1).

$\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{O}_{11}$ (M = 639.78 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2977, 1724, 1505, 1456, 1392, 1366, 1249, 1153, 1108, 1067, 949, 846, 774, 754, 698.

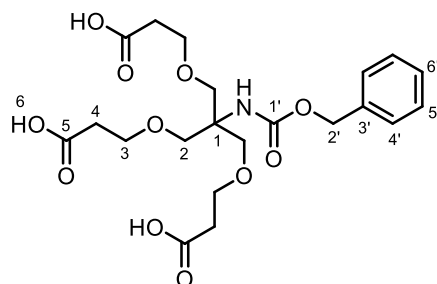
ESI-MS: (m/z) (%) = 662.6 (100.0) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.39–7.27 (m, 5H, H-4', H-5', H-6'), 5.30 (s, 1H, -NH-), 5.03 (s, 2H, H-2'), 3.73–3.49 (m, 12H, H-2, H-3), 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 6H, H-4), 1.43 (s, 27H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.9 (C-5), 155.1 (C-1'), 136.7 (C-3'), 128.4 (C-4'), 123.0 (C-5'), 127.9 (C-6'), 80.5 (C-6), 69.4 (C-2), 67.1 (C-3), 58.7 (C-1), 36.2 (C-4), 28.1 (C-7).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[236]

3,3'-((2-(((Benzylloxy)carbonyl)amino)-2-((2-carboxyethoxy)methyl)-propan-1,3-diyl)bis(oxy))dipropionsäure (76)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Guadarrama et al.* synthetisiert.^[242]

Der Ester **75** (15.130 g, 29.921 mmol, 1.00 Äq.) wurde in abs. DCM (75.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. TFA (75.0 mL, 0.974 mol, 32.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 h bei

Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigen vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc 1:2 + 1% $_{v/v}$ HCOOH) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10.536 g (22.348 mmol, 75%), (Lit.)^[242]: 94%, farbloses Öl.

R_f : = 0.33 (c Hex/EtOAc 1:2 + 1% $_{v/v}$ HCOOH).

$C_{21}H_{29}NO_{11}$ (M = 471.46 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm $^{-1}$) = 2249, 1053, 1024, 1005, 820, 757, 622.

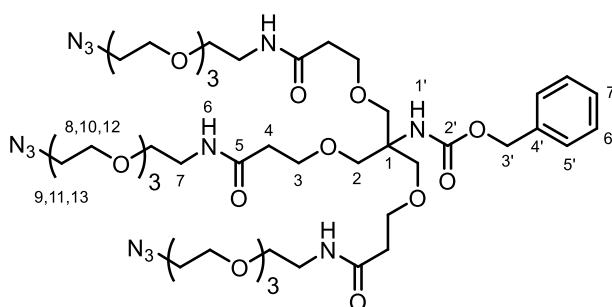
ESI-MS: (m/z) (%) = 472.5 (100.0) [M+H] $^+$.

1 H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.16 (s, 3H, H-6), 7.39–7.11 (m, 5H, H-4', H-5', H-6'), 6.56 (s, 1H, -NH-), 4.98 (s, 2H, H-2'), 3.56 (t, J = 6.3 Hz, 6H, H-3), 3.49 (s, 6H, H-2), 2.41 (t, J = 6.3 Hz, 6H, H-4).

13 C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 173.1 (C-5), 155.0 (C-1'), 137.7 (C-3'), 129.4 (C-4'), 128.8 (C-5'), 128.1 (C-6'), 68.6 (C-2), 67.1 (C-3), 59.3 (C-1), 35.0 (C-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[236]

Benzyl-(1,35-diazido-18-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadecyl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)carbammat (**78**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Besenius et al.* synthetisiert.^[236]

Carbonsäure **76** (10.664 g, 22.60 mmol) und HATU (25.780 g, 67.80 mmol, 3.0 Äq.) wurden in abs. DMF (250.0 mL) gelöst. DIPEA (15.380 mL, 90.40 mmol, 4.0 Äq.) wurde zugegeben.²⁵ Es erfolgte ein Farbumschlag nach gelborange. Die Reaktionsmischung wurde für 40 min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Amin **77** (18.082 g, 85.60 mmol, 3.78 Äq.) wurde, gelöst in abs. DMF (50.0 mL), langsam

²⁵ Notiz: DMF sollte frisch verwendet und DIPEA destilliert werden, um eine optimale Ausbeute zu erreichen.

zugetropft. Es erfolgte ein erneuter Farbumschlag nach rotbraun. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte Umsatz zum Produkt. Die Reaktion wurde beendet und alle flüchtigen Bestandteile im Feinvakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (4x) destilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (DCM/MeOH 30:1) gereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde erneut über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 7:3) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 18.717 g (17.457 mmol, 77%), (Lit.)^[524]: 61 %, gelbes Öl.

R_f: = 0.50 (EtOAc/MeOH 7:3).

C₄₅H₇₇N₁₃O₁₇ (M = 1072.19 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3323, 2871, 2101, 1718, 1650, 1541, 1455, 1347, 1282, 1090, 937, 842, 774, 699, 557.

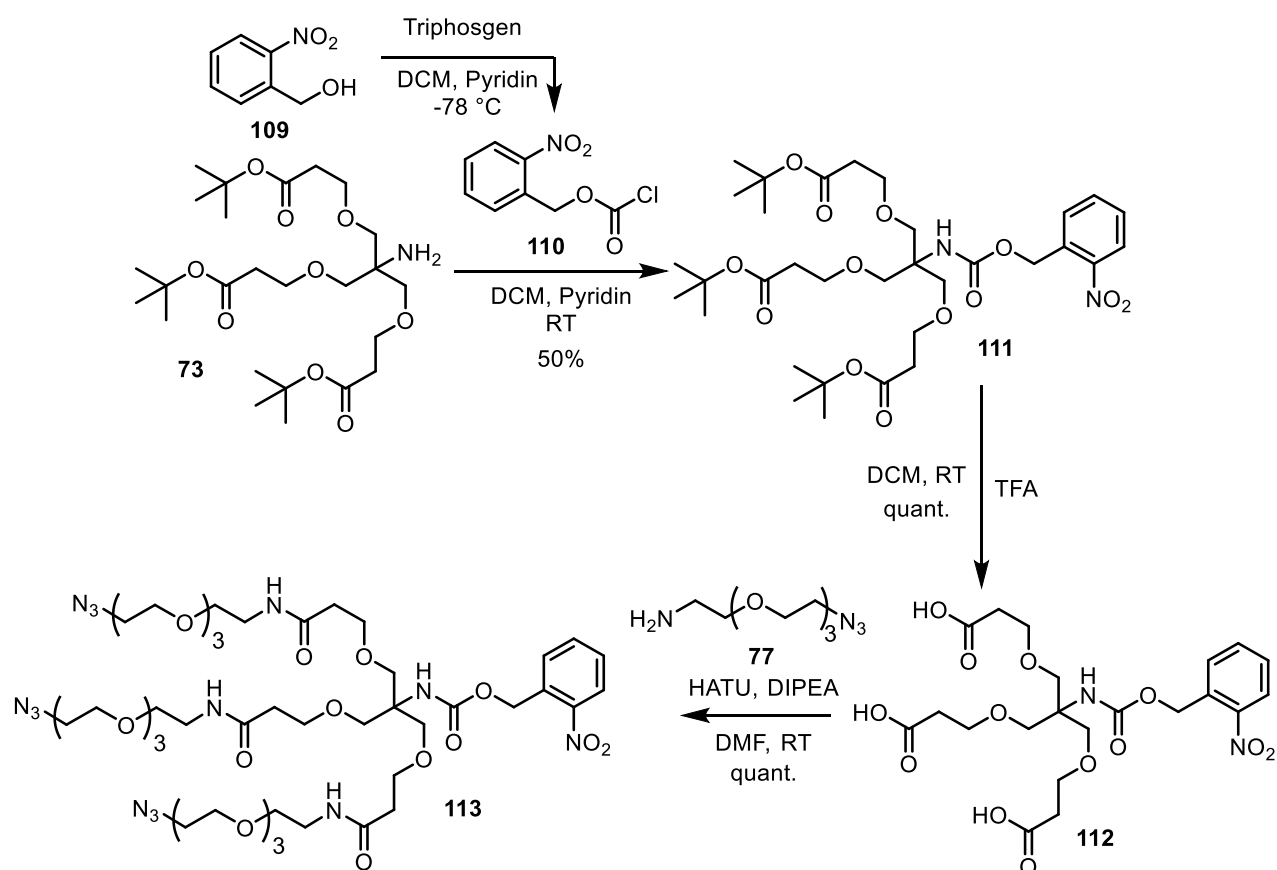
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 1094.5 (100.0) [M+Na]⁺.

HR-MS: (*m/z*)= berechnet für [C₄₅H₇₇N₁₃O₁₇+Na]⁺: 1094.5452, gefunden: 1094.5449.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36–7.27 (m, 5H, H-5', H-6', H-7'), 6.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H, H-6), 5.45 (s, 1H, H-1'), 5.03 (s, 2H, H-3'), 3.74–3.56 (m, 41H, H-2, H-3, H-9, H-10, H-11, H-12), 3.56–3.50 (m, 6H, H-8), 3.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H, H-7), 3.37 (t, *J* = 5.6, 4.5 Hz, 6H, H-13), 2.40 (t, *J* = 5.9 Hz, 6H, H-4).

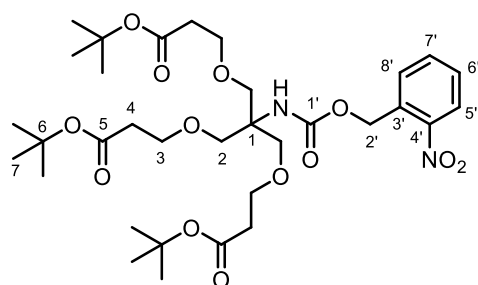
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.2 (C-5), 155.2 (C-2'), 136.6 (C-4') 128.5 (C-5'), 128.1 (C-6'), 128.1 (C-7'), 70.7, 70.6, 70.5, 70.2, 70.0, 69.8, 69.4 (je C-2, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12), 67.4 (C-3), 66.3 (C-3'), 58.9 (C-1), 50.7 (C-13), 39.2 (C-7), 36.7 (C-4).

Synthese des *o*-Nitrobenzyl-blockierten Dendrimer Kerns



Schema 134: Synthese des *o*-Nitrobenzyl blockierten Dendrimerkerns **113**.

o-Nitrobenzyl-(6-(1-*tert*-butyl-4-oxapentanoat-5-yl)-4,8-dioxa-1,11-di-*tert*-butylundecanoat-6-yl)-carbammat (**111**)²⁶



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Klinman et al.* synthetisiert.^[525]

Vorstufe (Synthese von *o*-Nitrobenzylchloroformiat): *o*-Nitrobenzylalkohol (**109**, 2.000 g, 13.10 mmol, 1.65 Äq.) wurde in abs. DCM (20.0 mL) und abs. Pyridin (1.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die gelbliche Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine Lösung von Triphosgen (1.28 g, 4.37 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (30.0 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Tage gerührt. Das so

²⁶ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit dargestellt.

entstandene *o*-Nitrobenzylchloroformiat (**110**) wurde in Lösung direkt für den nächsten Schritt eingesetzt.

Das Amin **73** (4.00 g, 7.92 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DCM (25.0 mL) und abs. Pyridin (3.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Reaktionsmischung aus der Vorstufe wurde in eine Spritze aufgezogen und tropfenweise der Lösung desamins **73** unter Rühren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 14 h gerührt. Es konnte das Ausfallen eines weißen Feststoffes beobachtet werden. Die Reaktion wurde beendet und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (C₆Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.690 g (3.93-mmol, 50%), (Lit.)^[525]: 55%, gelbes Öl.

R_f: = 0.23 (C₆Hex/EtOAc 5:1).

C₃₃H₅₂N₂O₁₃ (M = 684.35 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2978, 2932, 2876, 1728, 1529, 1367, 1253, 1158, 1111, 1079, 874, 732.

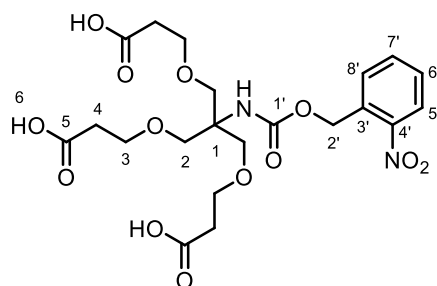
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 707.4 (61.5) [M+Na]⁺.

HR-MS: (*m/z*)= berechnet für [C₃₃H₅₂N₂O₁₃+Na]⁺: 707.3367, gefunden: 707.3360.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.12–8.09 (m, 1H, H-5'), 7.68–7.62 (m, 2H, H-7', H-8'), 7.49–7.38 (m, 1H, H-6'), 5.51 (s, 1H, N-H), 5.46 (s, 2H, H-2'), 3.68–3.60 (m, 12H, H-2, H-3), 2.44 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-4), 1.43 (s, 27H, H-7).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.0 (C-5), 171.0 (C-1'), 154.6 (C-3'), 147.1 (C-4'), 133.9 (C-7'), 128.4 (C-6'), 128.3 (C-8'), 125.0 (C-5'), 80.6 (C-6), 69.4 (C-3), 67.2 (C-2), 62.8 (C-2'), 58.9 (C-1), 36.3 (C-4), 28.2 (C-7).

***o*-Nitrobenzyl-(6-(1-carboxy-4-oxapentan-5-yl)-4,8-dioxa-1-11-dicarboxyundecan-6-yl)-carbammat (**112**)²⁷**



²⁷ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit dargestellt.

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Guadarrama et al.* synthetisiert.^[242]

Ester **111** (2.16 g, 3.16 mmol, 1.00 Äq.) wurde in abs. DCM (11.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. TFA (1.95 mL, 0.03 mmol, 10.0 Äq.) wurde der Lösung tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz des Eduktes. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc + 1%_{v/v} HCOOH) gereinigt. Das Produkt wurde als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.63 g (3.16 mmol, quant.), (Lit.)^[242]: 94%, hellgelbes Öl.

R_f: = 0.31 (^cHex/EtOAc 1:2 + 1%_{v/v} HCOOH).

C₂₁H₂₈N₂O₁₃ (M = 516.16 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2882, 1713, 1525, 1343, 1238, 1194, 1097, 1071, 909, 731.

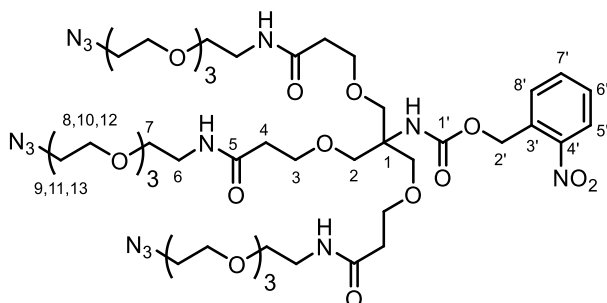
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 517.2 (100) [M+H]⁺.

HR-MS: (*m/z*)= berechnet für [C₂₁H₂₈N₂O₁₃+H]⁺: 517.1669, gefunden: 517.1660.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.14–8.12 (m, 1H, H-5'), 7.82–7.79 (m, 1H, H-7'), 7.68–7.67 (m, 1H, H-8'), 7.61–7.58 (m, 1H, H-6'), 6.89 (s, 1H, N-H), 5.34 (s, 2H, H-2'), 3.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-3), 3.49 (s, 6H, H-2), 2.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 172.8 (C-2', C-5), 154.2 (C-4'), 146.8 (H-5'), 134.2 (C-8'), 128.8 (C-7'), 128.4 (C-9'), 124.9 (C-6'), 68.0 (C-2), 66.8 (C-3), 61.7 (C-3'), 59.0 (C-1), 34.7 (C-4).

***o*-Nitrobenzyl-(1,35-diazido-18-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadecyl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbammat (**113**)²⁸**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Besenius et al.* synthetisiert.^[236]

²⁸ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit dargestellt.

Die Carbonsäure **112** (1.60 g, 3.10 mmol, 1.00 Äq.) wurde in abs. DMF (40.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. HATU (3.45 g, 9.30 mmol, 3.00 Äq.) und DIPEA (2.12 mL, 12.4 mmol, 4.00 Äq.) wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt.²⁹ Das Amin **77** (2.71 g, 12.4 mmol, 4.0 Äq.) wurde als Lösung in abs. DMF (8.0 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz des Eduktes. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH 7:3) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 3.46 g (3.16 mmol, quant.), (Lit.)^[524]: 61%, farbloses Öl.

R_f: = 0.45 (EtOAc/MeOH 7:3).

C₄₅H₇₆N₁₄O₁₉ (M = 1116.54 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2875, 2108, 1725, 1653, 1528, 1472, 1346, 1286, 1095, 843, 558.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 559.4 (100) [M/2+H]⁺, 1117.5 (49.5) [M+H]⁺.

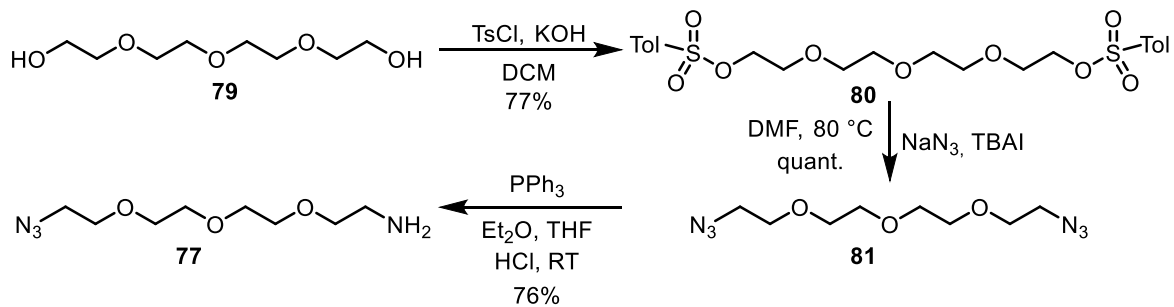
HR-MS: (*m/z*) = berechnet für [C₄₅H₇₆N₁₄O₁₉+Na]⁺: 1139.5308, gefunden: 1139.5283.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.12–8.06 (m, 1H, H-5'), 7.69–7.62 (m, 2H, H-7', H-8'), 7.46–7.38 (m, 1H, H-6'), 6.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H, -(C-5-NH-), 5.69 (s, 1H, -(C-1'-NH-), 5.45 (s, 2H, H-2'), 3.78–3.57 (m, 42H, H-2, H-3, H-8, H-9, H-10, H-11), 3.54 (t, *J* = 5.5 Hz, 6H, H-7), 3.42 (q, *J* = 5.5 Hz, 6H, H-6), 3.39 (t, 6H, H-12), 2.41 (t, *J* = 5.9 Hz, 6H, H-4).

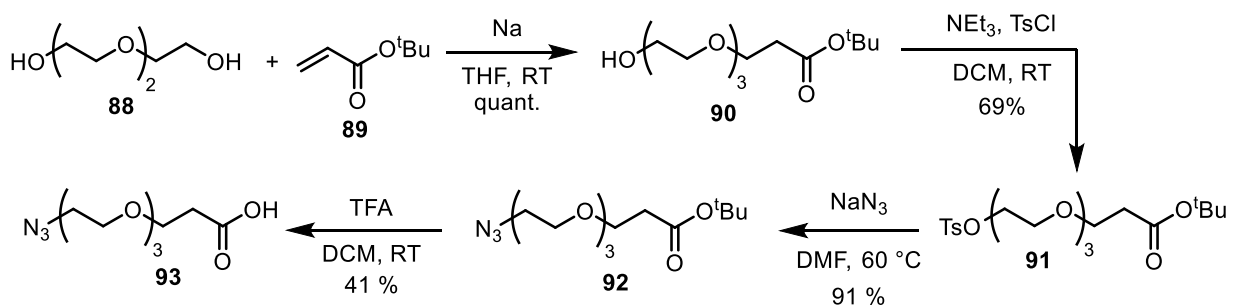
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.3 (C-5), 171.3 (C-1'), 154.7 (C-3'), 47.4 (C-4'), 134.0 (C-8'), 128.9 (C-6'), 128.6 (C-7'), 125.1 (C-5'), 70.8, 70.7, 70.6, 70.3, 70.1 (C-13), 70.0 (C-7), 69.4 (C-2), 67.6 (C-3), 63.0 (C-2'), 59.1 (C-1), 50.8 (C-12), 39.3 (C-6), 36.8 (C-4).

²⁹ Notiz: Für eine optimale Ausbeute DMF frisch verwenden und DIPEA frisch destillieren.

5.2.2. Versuche zur Synthese der PEG-Spacer

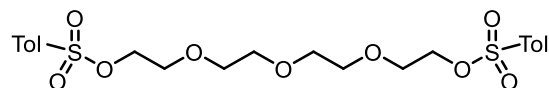


Schema 135: Synthese von 11-Amino-1-azido-3,6,9-trioxaundecan (77).



Schema 136: Übersicht zur Synthese von 12-Azido-4,7,10-trioxadodecansäure (93).

1,11-Ditosyl-3,6,9-trioxaundecan (80)



Nach einer Vorschrift von *Gijsbert et al.* synthetisiert.^[243]

Eine Lösung von Tetraethylenglycol (79, 26.7 mL, 0.16 mol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (150 mL) wurde im Eisbad auf 0°C abgekühlt und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (58.9 g, 0.31 mol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde für 45 Minuten gerührt, bis das Säurechlorid vollständig gelöst war. Pulverisiertes Kaliumhydroxid (69.4 g, 1.24 mol, 7.8 Äq.) wurde in kleinen Portionen über 10 min. unter leichter Wärmeentwicklung zugegeben. Es wurde eine farblose Suspension erhalten. Die Mischung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt und mit Eiswasser extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser und Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (Hex/EtOAc 5:1 auf 0:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 58.385 g (123.03 mmol, 77%), (Lit.)^[243]: quant., farbloses Öl.

R_f: = 0.28 (^cHex/EtOAc 1:1).

C₂₀H₂₆O₉S₂ (M = 474.54 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2872, 1597, 1451, 1351, 1292, 1188, 1173, 1095, 1011, 913, 814, 772, 689.

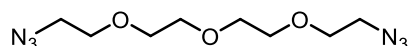
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 503.3 (100) [M+H]⁺, 526.3 (12.4) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.81-7.75 (m, 2H, H-2'), 7.36-7.30 (m, 2H, H-3'), 4.17-4.11 (m, 2H, H-1), 3.70-3.64 (m, 2H, H-2), 3.57-3.53 (m, 4H, H-3 und H-4), 2.43 (s, 3H, H-5').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.9 (C-4'), 133.1 (C-1'), 130.0 (C-3'), 128.1 (C-2'), 70.8 (C-4), 70.7 (C-3), 69.4 (C-1), 68.9 (C-2), 21.8 (C-5').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[243]

1-Azido-2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan (**81**)



Tosylat **80** (58.200 g, 115.80 mmol, 1.0 Äq.), Natriumazid (18.821 g, 463.20 mol, 2.5 Äq.) und TBAI (2.139 g, 5.79 mmol, 5 mol%) wurden unter Argonatmosphäre in abs. DMF (300.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 80 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Feinvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und über Celite filtriert. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 28.343 g (116.04 mmol, quant.), gelbes Öl.

R_f: = 0.14 (^cHex/EtOAc 1:1).

C₈H₁₆N₆O₃ (M = 244.26 g/mol).

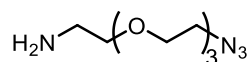
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2868, 2094, 1644, 1443, 1395, 1283, 1175, 1115, 925, 851, 831.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 267.3 (100.0) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.69-3.63 (m, 6H, H-1, H-2, H-3), 3.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 70.8 (C-1), 70.8 (C-2), 70.1 (C-3), 50.8 (C-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[244]

11-Amino-1-azido-3,6,9-trioxaundecan (77)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Loic et al.* synthetisiert.^[526]

Das Diazid **81** (28.343 g, 0.116 mol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus Et₂O (205.0 mL), THF (41.0 mL) und HCl (1M_{aq}, 164.0 mL) gelöst. PPh₃ (30.424 g, 0.116 mol, 1.0 Äq.) wurde in Et₂O (170.0 mL) gelöst und die Lösung zur Mischung des Diazids **81** unter starkem Rühren über zwei Stunden zugetropft. Nach 16 h zeigte die Reaktionsmischung eine gelbe Farbe und für insgesamt 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte Imin in der organischen Phase. Zum vollständigen Umsatz wurde HCl (4M_{aq}, 140.0 mL) zugegeben und für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde beendet und die wässrige Phase mit Ether (4x) extrahiert, durch Zugabe von NaOH ein pH = 14 eingestellt und mit DCM (5x) extrahiert. Die erhaltene organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 20:1 + 1%_{v/v} NEt₃) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 19.123 g (87.664 mmol, 76%), (Lit.)^[526]: 81%, gelbes Öl.

R_f: = 0.27 (DCM/MeOH 20:1 + 1%_{v/v} NEt₃).

C₈H₁₈N₄O₃ (M = 218.14 g/mol).

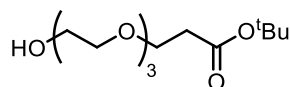
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2868, 2102, 1576, 1472, 1348, 1302, 1119, 1037, 938, 851, 821, 558.

ESI-MS: (m/z) (%) = 241.3 (100) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.80–3.55 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 3.49 (dd, J = 5.6, 4.8 Hz, 2H, H-1), 3.36 (dd, J = 5.6, 4.5 Hz, 2H, H-8), 2.85 (dd, J = 5.6, 4.8 Hz, 2H, H-2), 1.95 (s, 2H, -NH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 73.1 (C-1), 70.8 (-CH₂-), 70.7 (-CH₂-), 70.7 (-CH₂-), 70.3 (-CH₂-), 70.1 (-CH₂-), 50.7 (C-8), 41.7 (C-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[526]

12-Hydroxy-4,7,10-trioxadodecansäure-tert-butylester (90)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Schlecht et al.* synthetisiert.^[527]

Triethylenglycol (**88**, 1.79 mL, 13.3 mmol, 3.3 Äq.) wurde im Feinvakuum für 2 h getrocknet und anschließend in abs. THF (10.0 mL) gelöst. Natrium (3.00 mg, 0.13 mmol, 3mol%) und Acrylsäure-*tert*-

butylester (**89**, 0.68 mL, 4.00 mmol, 1.00 Äq.) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde HCl (1M_{aq}, 0.5 mL) zugegeben und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Brine suspendiert und mit EtOAc (4x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.11 g (4.00 mmol, quant.), (Lit.)^[527]: 86%, farbloses Öl.

R_f: = 0.48 (^cHex/EtOAc 1:1).

C₁₃H₂₆O₆ (M = 278.17 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2249, 2124, 1053, 1025, 1006, 820, 758, 623.

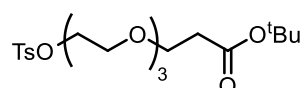
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 279.2 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.60-4.55 (m, 1H, -OH), 3.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-3), 3.53-3.44 (m, 10H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 3.43-3.38 (m, 2H, H-9), 2.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-2), 1.39 (s, 9H, H-11).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.4 (C-1), 79.7 (C-10), 72.4 (C-9), 69.8 (C-7), 69.8 (C-6), 69.7 (C-5), 69.7 (C-4), 66.2 (C-3), 60.2 (C-8), 35.8 (C-2), 27.8 (C-11).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[527]

12-(*p*-Toluenesulfonyl)-4,7,10-trioxadodecanicacid-*tert*-butylester (**91**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Schlecht et al.* synthetisiert^[527]

Alkohol **90** (1.16 g, 4.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DCM (5.00 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Triethylamin (2.0 mL, 0.01 mol, 2.40 Äq.) wurde tropfenweise mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einem Wasserbad gekühlt und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.59 g, 8.32 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und dabei ein Farbwechsel nach orange sowie das Ausfallen eines Feststoffes beobachtet. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Der Feststoff wurde abfiltriert und die organische Phase mit Wasser (3x) und Brine (3x) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit DCM (2x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das

Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt wurde als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.23 g (2.85 mmol, 69%), (Lit.)^[528]: 69%, hellgelbes Öl.

R_f : = 0.26 ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{S}$ (M = 432.18 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2978, 2874, 1728, 1365, 1289, 1254, 1177, 1118, 1019, 913, 817, 732, 664, 555.

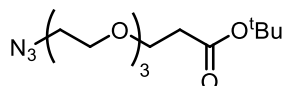
ESI-MS: (m/z) (%) = 455.2 (33) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.81–7.77 (m, 2H, H-2'), 7.41–7.29 (m, 2H, H-3'), 4.21–4.11 (m, 2H, H-9), 3.73–3.57 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 2.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-2), 2.44 (s, 3H, H-5'), 1.44 (s, 9H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.0 (C-1), 144.9 (C-4'), 133.1 (C-1'), 130.0 (C-3'), 128.1 (C-2'), 80.7 (C-10), 70.9 ($-\text{CH}_2-$), 70.7 ($-\text{CH}_2-$), 70.5 ($-\text{CH}_2-$), 69.4 (C-9), 69.3 ($-\text{CH}_2-$), 68.8 (C-8), 67.0 (C-3), 36.4 (C-2), 28.2 (C-11), 21.8 (C-5').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[528]

12-Azido-4,7,10-trioxadodecansäure-*tert*-butylester (92)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Schlecht et al.* synthetisiert.^[527]

Tosylat **91** (1.130 g, 2.61 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (10.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. NaN_3 (0.210 g, 3.27 mmol, 1.3 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 h bei 60 °C (Ölbad) gerührt. Das Ausfallen eines farblosen Feststoffes konnte während der Reaktion beobachtet werden. Der Feststoff wurde abfiltriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol suspendiert und destilliert (3x). Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Ether (3x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.720 g (2.37 mmol, 91%), (Lit.)^[527]: 57% (über 3 Stufen), farbloses Öl.

R_f : = 0.25 ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ (M = 303.18 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2977, 2871, 2105, 1730, 1456, 1367, 1282, 1255, 159, 1120, 908, 848, 731, 649.

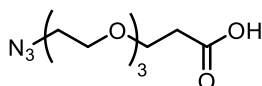
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 304.2 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.77–3.53 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 3.39 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-9), 2.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-2), 1.44 (s, 9H, H-11).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.9 (C-1), 80.5 (C-10), 70.7 (-CH₂-), 70.7 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.4 (-CH₂-), 70.1 (C-8), 66.9 (C-3), 50.7 (C-9), 36.4 (C-2), 28.1 (C-11).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[527]

12-Azido-4,7,10-trioxadodecansäure (93)



Ester **92** (2.000 g, 6.60 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DCM (11.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. TFA (2.00 mL, 26.4 mmol, 4.00 Äq.) wurde tropfenweise mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Toluol (3x) destilliert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 1:3 + 1%_{v/v} HCOOH) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.67 g (2.71 mmol, 41 %), (Lit.)^[242] : 94%, farbloses Öl.

R_f: = 0.29 (^cHex/EtOAc 1:3 + 1%_{v/v} HCOOH).

C₉H₁₇N₃O₅ (M = 247.12 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2876, 2106, 1718, 1351, 1288, 1191, 1121, 903, 723, 650.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 270.1 (38) [M+Na]⁺.

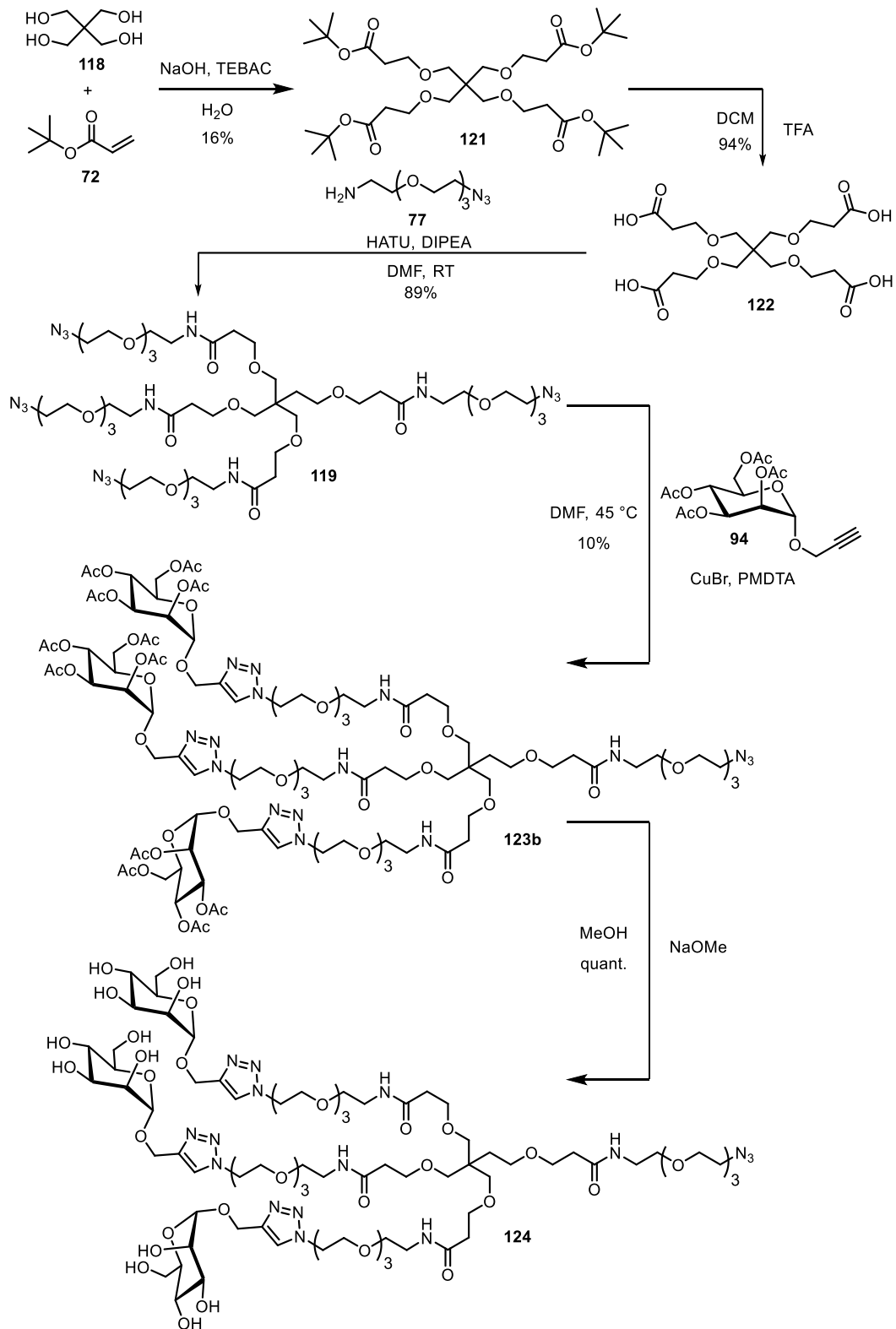
HR-MS: (*m/z*) = berechnet für [C₉H₁₇N₃O₅+Na]⁺: 270.1065, gefunden 270.1053.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-3), 3.73–3.49 (m, 10H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 3.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-9), 2.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.9 (C-1), 70.6 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.4 (-CH₂-), 70.3 (-CH₂-), 70.0 (C-8), 66.3 (C-3), 50.7 (C-9), 34.7 (C-2).

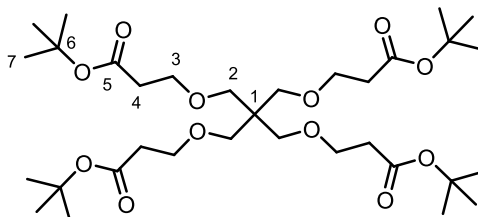
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[529]

5.2.3. Versuche zur Synthese des vierfach verzweigten Mannose-Dendrons



Schema 137: Übersicht zur Synthese des vierfach verzweigten Mannose-Dendrons 124.

6-Bis-(1-*tert*-butyl-4-oxapentanoat-5-yl)-4,8-dioxaundecan-1,11-disäure-di-*tert*-butylester (121)³⁰



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Guadarrama et al.* synthetisiert.^[242]

NaOH (35.300 g, 0.88 mol, 8.0 Äq.) wurde in H₂O (88.1 ml) unter Eiskühlung gelöst. Pentaerythritol (**118**, 15.100 g, 0.11 mol, 1.0 Äq.) wurde unter starkem Rühren zugegeben und die resultierende gelbliche Mischung unter Argonatmosphäre für eine Stunde gerührt. TEBAC (12.5 g, 0.06 mol, 0.5 Äq.) wurde der Lösung zugegeben. Der Katalysator löste sich langsam. Unter Eiskühlung wurde Acrylsäure-*tert*-butylester (**72**, 64.1 mL, 0.44 mol, 4.0 Äq.) durch einen Tropftrichter innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Tage gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten einen großen Anteil des trisubstituierten Alkohols neben dem gewünschten Produkt. Acrylsäure-*tert*-butylester (**72**, 16.0 mL, 0.11 mol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde beendet und die zweiphasige Mischung im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (5x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc 8:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 11.3 g (0.02 mol, 16%), (Lit.)^[242]: 56%, farbloses Öl.

C₃₃H₆₀O₁₂ (M = 648.41 g/mol).

R_f = 0.29 (c⁶Hex/EtOAc 8:1).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2978, 2930, 2871, 1730, 1480, 1460, 1392, 1367, 1328, 1254, 1208, 1157, 1107, 1071, 848.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 671.5 (7.1) [M+Na]⁺.

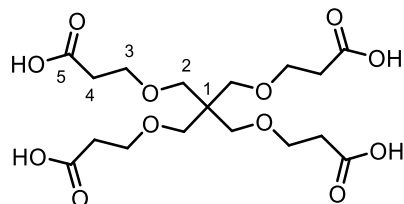
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.58 (t, *J* = 6.5 Hz, 8H, H-3), 3.35 (s, 8H, H-2), 2.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 8H, H-4), 1.44 (s, 36H, H-7).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.2 (C-5), 80.4 (C-6), 69.8 (C-2), 67.2 (C-3), 45.4 (C-1), 36.5 (C-4), 28.2 (C-7).

³⁰ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit dargestellt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[242]

6-Bis(1-carboxy-4-oxapent-5-yl)-4,8-dioxaundecan-1,11-disäure (122)³¹



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Guadarrama et al.* synthetisiert.^[242]

Ester **121** (10.700 g, 0.02 mol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in abs. DCM (53.0 ml) gelöst. TFA (8.9 mL, 0.12 mol, 6.0 Äq.) wurde mittels einer Spritze langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Alle flüchtigen Komponenten wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand in Toluol suspendiert und destilliert (3x) Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (EtOAc + 1%_{v/v} HCOOH) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.43 g (0.02 mol, quant.), (Lit.)^[242]: 94%, farbloser Feststoff.

C₁₇H₂₈O₁₂ (M = 424.16 g/mol).

R_f: = 0.38 (EtOAc mit 1% HCOOH).

Schmelzbereich: 95–98 °C, (Lit.)^[242]: 94–96 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435 (breit), 2251, 2125, 1720, 1664, 1053, 1025, 1005, 821, 758, 623, 509.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 425.3 (100) [M+H]⁺, 447.3 (12.3) [M+Na]⁺.

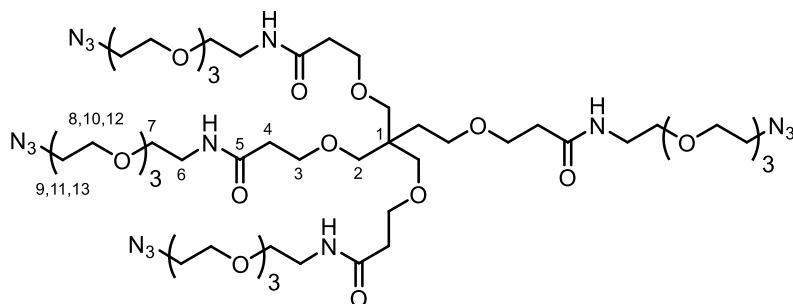
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 8H, H-3), 3.22 (s, 8H, H-2), 2.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 8H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.7 (C-5), 69.0 (C-2), 66.8 (C-3), 45.1 (C-1), 34.7 (C-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[242]

³¹ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit dargestellt.

***N*-(1-Azido-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-bis(17-azido-6-aza-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxaheptadec-1-yl)-12-aza-23-azido-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxatricosanamid) (119)³²**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Besenius et al.* synthetisiert.^[524]

Tetrasäure **122** (0.50 g, 1.18·mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (12.0 mL) zusammen mit HATU (1.790 g, 4.71 mmol, 4.0 Äq.) und DIPEA (1.0 mL, 5.89 mmol, 5.0 Äq.) unter Argonatmosphäre gelöst und für 30 Minuten gerührt. Dabei färbte sich die zuerst farblose Lösung gelblichgrün. Das Amin **77** (1.290 g, 5.89 mmol, 5.0 Äq.) wurde in abs. DMF (3.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst, in eine Spritze aufgezogen und langsam der Mischung der Säure zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH 3:1.65) gereinigt. Das Lösemittel der Produktfraktionen wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM angelöst und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt als dunkelorange Öl erhalten.

Ausbeute: 1.29 g (1.05 mmol, 89%), (Lit.)^[524]: 61%, dunkelorange Öl.

R_f: = 0.45 (EtOAc/MeOH 3:1.65).

C₄₉H₉₂N₁₆O₂₀ (M = 1224.67 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3422, 3310, 3082, 2871, 2105, 1652, 1546, 1457, 1349, 1286, 1205, 1104, 939, 843, 777, 740, 641, 558.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 1247.7 (100) [M+Na]⁺, 1225.7 (96.5) [M+H]⁺.

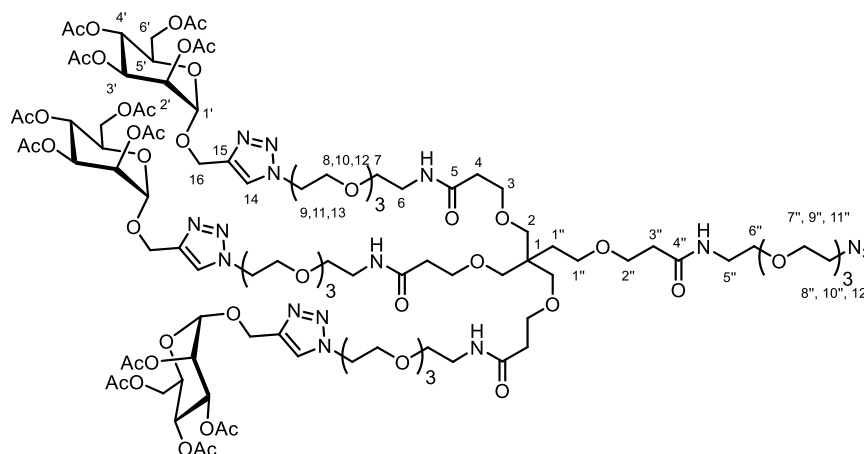
HR-MS: (*m/z*) = 1247.6554 [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.83 (t, ³J = 5.7 Hz, 1H, -NH-), 3.72–3.60 (m, 12H, -CH₂-), 3.56 (t, ³J = 5.2 Hz, 2H, H-13), 3.48–3.39 (m, 4H, H-6 und H-12), 3.32 (s, 2H, H-2), 2.44 (t, ³J = 5.7 Hz, 2H, H-4).

³² Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit dargestellt.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.3 (C-5), 70.6 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.5 (-CH₂-), 70.2 (-CH₂-), 70.2 (-CH₂-), 70.1 (C-13), 69.9 (C-2), 67.6 (-CH₂-), 50.8 (C-12), 45.2 (C-1), 39.4 (C-6), 36.6 (C-4).

***N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxa-undec-11-yl)-6-(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-6-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosamid (123b)³³**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Yamaguchi et al.* synthetisiert.^[251]

Tetraazid **119** (50.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit PMDTA (14.5 µL, 0.07 mmol, 1.7 Äq.) in abs. DMF (6.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Mannose **94** (47.3 mg, 0.12 mmol, 3.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in abs. DMF (3.0 mL) gelöst. Beide Lösungen wurden für 30 Minuten mit Argon durch eine lange Kanüle im Ultraschallbad entgast. Die Lösung des Tetraazides **119** wurde auf 45 °C erwärmt und CuBr (1.50 mg, 0.01 mmol, 25 mol%) zugegeben. Die Lösung der Mannose **94** wurde unter Argonatmosphäre in eine Spritze mit langer Kanüle überführt und diese in eine Spritzenpumpe eingespannt. Mittels der Pumpe wurde die Lösung über 19 Stunden langsam der Lösung des Tetraazides **119** unter starkem Rühren zugegeben. Die gelbliche Lösung färbte sich dabei langsam grünlich. Es wurde mittels DC und LC-MS vollständiger Umsatz festgestellt. Die Reaktion wurde beendet, mit EtOAc verdünnt und mit NH₄Cl Lösung (3x) extrahiert, wobei ein farbloses Salz ausfiel. Die bläuliche, wässrige Phase wurde soweit verdünnt, bis das Salz gerade gelöst war und mit EtOAc (4x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde als gelboranges Öl erhalten und mithilfe präparativer HPLC (Isokratisches Laufmittelverhältnis MeCN/H₂O 40:60, RT = 6.587 min,

³³ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit dargestellt.

ACE C18PPF Säule) aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als farbloses Lyophilisat erhalten.

Ausbeute: 0.010 g (4.20 μmol , 10%), farbloses Lyophilisat.

R_f : = 0.23 (DCM/MeOH 15:1).

$\text{C}_{100}\text{H}_{158}\text{N}_{16}\text{O}_{50}$ ($M = 2383.03$ g/mol).

$[\alpha]_D^{24} = +17.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

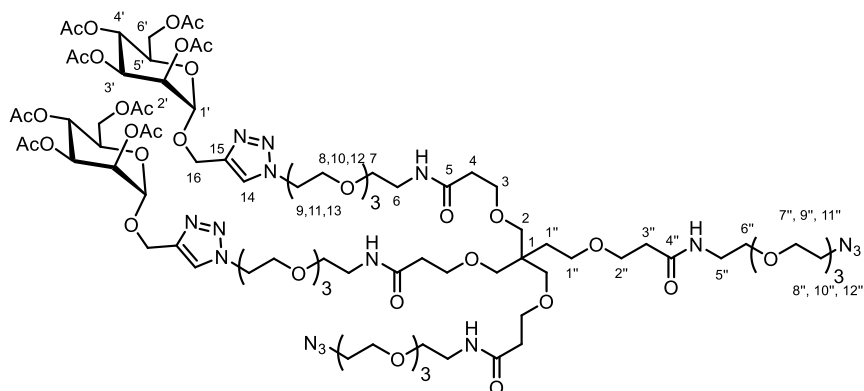
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3327, 2871, 2109, 1746, 1655, 1543, 1435, 1370, 1223, 1132, 1087, 1047, 980, 917, 843, 731, 646, 601, 503.

ESI-MS: (m/z) (%) = 795.6 (100) $[\text{M}/3+\text{H}]^+$, 1192.9 (64.3) $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.

HR-MS: (m/z) = 1214.5037 $[\text{M}/2+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.77 (s, 3H, H-14), 6.86–6.84 (m, 4H, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$), 5.32–5.27 (m, 6H, H-3', H-4'), 5.23–5.22 (m, 3H, H-2'), 4.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, H-1'), 4.83 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H, H-16), 4.67 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H, H-16), 4.56 (t, $J = 5.1$ Hz, 6H, H-13), 4.30 (dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, 3H, H-6'), 4.10 (dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, 3H, H-6'), 4.10–4.05 (m, 3H, H-5'), 3.89 (t, $J = 5.1$ Hz, 6H, H-12), 3.70–3.57 (m, 42H, H-3, H-8, H-9, H-10, H-11, H-2'' H-7'', H-8'', H-9'', H-10'', H-11''), 3.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 8H, H-7), 3.42 (q, $J = 5.5$ Hz, 8H, H-6), 3.39 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-12''), 3.29 (s, 8H, H-2, H-1''), 2.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 8H, H-4), 2.14 (s, 9H, C-2'-O-(C=O)- CH_3), 2.11 (s, 9H, C-6'-O-(C=O)- CH_3), 2.03 (s, 9H, C-3'-O-(C=O)- CH_3), 1.97 (s, 9H, C-4'-O-(C=O)- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.6 (C-5), 171.6 (C-4'), 170.9 (C-6'-O-(C=O)- CH_3), 170.2 (C-2'-O-(C=O)- CH_3), 170.1 (C-4'-O-(C=O)- CH_3), 169.9 (C-3'-O-(C=O)- CH_3), 143.4 (C-15), 124.4 (C-14), 96.9 (C-1'), 70.8 ($-\text{CH}_2-$), 70.7 ($-\text{CH}_2-$), 70.6 ($-\text{CH}_2-$), 70.6 ($-\text{CH}_2-$), 70.6 ($-\text{CH}_2-$), 70.6 ($-\text{CH}_2-$), 70.3 ($-\text{CH}_2-$), 70.3 ($-\text{CH}_2-$), 70.2 ($-\text{CH}_2-$), 70.0 (C-7), 69.5 (C-12), 69.2 (C-2), 69.2 (C-1''), 68.8 (C-5'), 67.5 (C-3), 67.5 (C-2'') 66.1 (C-3'), 62.5 (C-6'), 61.0 (C-16), 50.8 (C-12''), 50.4 (C-13), 45.5 (C-1), 39.4 (C-6), 39.4 (C-5''), 36.9 (C-4), 36.9 (C-3''), 21.1 (C-2'-O-(C=O)- CH_3), 21.0 (C-6'-O-(C=O)- CH_3), 20.9 (C-3'-O-(C=O)- CH_3), 20.8 (C-4'-O-(C=O)- CH_3).

Nebenprodukte:***N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxa-undec-11-yl)-6-bis(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosanamid (123a)**

Ausbeute: 6.20·mg (3.13 μ mol, 8%), gelb-oranges Öl.

R_f = 0.23 (DCM/MeOH 15:1).

$C_{83}H_{136}N_{16}O_{40}$ (*M* = 1996.91 g/mol).

$[\alpha]_D^{23}$ = nicht bestimmbar, da Substanz zu stark gefärbt.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3310, 2871, 2105, 1747, 1653, 1542, 1435, 1369, 1224, 1130, 1088, 1047, 980, 918.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 992.45 (100) [*M*/2+*H*]⁺.

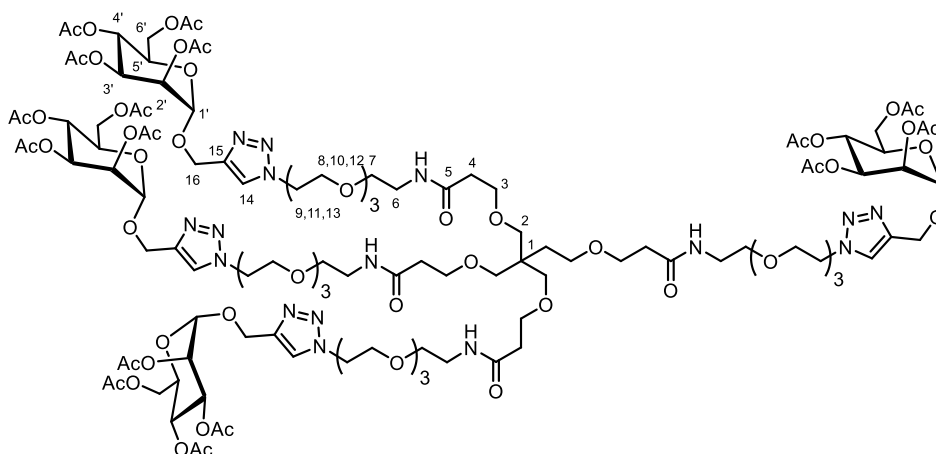
HR-MS: (*m/z*) = 2019.8982 [*M*+*Na*]⁺.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.77 (s, 2H, H-14), 6.87–6.83 (m, 4H, -(C=O)-NH-), 5.32–5.27 (m, 4H, H-3', H-4'), 5.24–5.21 (m, 2H, H-2'), 4.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-1'), 4.83 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H, H-16), 4.67 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H, H-16), 4.56 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H, H-13), 4.30 (dd, *J* = 12.2, 5.0 Hz, 2H, H-6'), 4.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H-6'), 4.09–4.06 (m, 2H, H-5'), 3.89 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H, H-12), 3.70–3.59 (m, 44H, H-8, H-9, H-10, H-11, H-7'', H-8'', H-9'', H-10'', H-11''), 3.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 8H, H-7), 3.43 (q, *J* = 5.5 Hz, 8H, H-6), 3.41–3.38 (m, 4H, H-12''), 3.30 (s, 8H, H-2, H-1''), 2.44–2.37 (m, 8H, H-4, H-3''), 2.15 (s, 6H, -C-2'-O-(C=O)-CH₃), 2.12 (s, 6H, -C-6'-O-(C=O)-CH₃), 2.03 (s, 6H, -C-3'-O-(C=O)-CH₃), 1.97 (s, 6H, -C-4'-O-(C=O)-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 171.6 (C-5), 171.6 (C-4''), 170.9 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 170.2 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 170.1 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃), 169.9 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 143.4 (C-15), 124.4 (C-14), 96.9 (C-1'), 70.8 (-CH₂-), 70.7 (-CH₂-), 70.7 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.3 (-CH₂-), 70.3 (-CH₂-), 70.2 (-CH₂-), 70.0 (C-6''), 70.0 (C-7), 69.5 (C-12), 69.5 (C-2'), 69.2 (C-4'), 69.2 (C-2), 69.2 (C-1''), 68.8 (C-5'), 67.5 (C-3), 67.5 (C-2''), 66.1 (C-3'), 62.5 (C-6'), 61.0 (C-16), 50.8 (C-12''),

50.4 (C-13), 45.5 (C-1), 39.4 (C-6), 39.3 (C-5''), 36.9 (C-4), 36.9 (C-3''), 21.1 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 21.0 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃).

***N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxa-undec-11-yl)-6-bis(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosanamid (123c)**



Ausbeute: 6.50 mg (2.37 μ mol, 6%), gelboranges Öl.

***R*_f:** = 0.23 (DCM/MeOH 15:1).

C₁₁₇H₁₈₀N₁₆O₆₀ (M = 2769.15 g/mol).

[α]_D²⁵ = +38.8° (c = 1.0, MeOH).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2873, 1747, 1658, 1542, 1434, 1370, 1225, 1133, 1086, 1048, 980, 905, 729.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 1371.6 (100) [M/2+H]⁺.

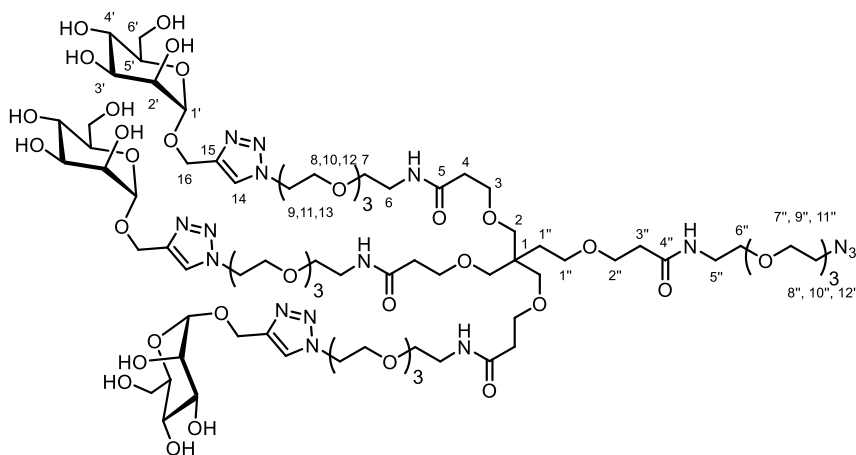
HR-MS: (*m/z*) = 2793.1453 [M+Na]⁺, 1408.0693 [M/2+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (s, 1H, H-14), 6.87 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, -(C=O)-NH-), 5.30–5.29 (m, 2H, H-3', H-4'), 5.22 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 4.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-1'), 4.83 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-16), 4.67 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-16), 4.56 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-13), 4.30 (dd, *J* = 12.2, 5.0 Hz, 1H, H-6'), 4.10 (dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1H, H-6'), 4.09–4.06 (m, 1H, H-5'), 3.89 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-12), 3.64–3.61 (m, 10, H-3, H-8, H-9, H-10, H-11), 3.54 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-7), 3.42 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-6), 3.29 (s, 2H, H-2), 2.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-4), 2.15 (s, 3H, -C-2'-O-(C=O)-CH₃), 2.12 (s, 3H, -C-6'-O-(C=O)-CH₃), 2.03 (s, 3H, -C-3'-O-(C=O)-CH₃), 1.97 (s, 3H, -C-4'-O-(C=O)-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.6 (C-5), 170.9 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃), 170.2 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 170.1 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃), 169.9 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 143.38 (C-15), 124.4 (C-14), 96.9 (C-1'), 70.6 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.3 (-CH₂-), 70.0 (C-7), 69.5 (C-12), 69.5 (C-2'), 69.2 (C-

2), 69.1 (C-4'), 68.8 (C-5'), 67.5 (C-3), 66.1 (C-3'), 62.5 (C-6'), 61.0 (C-16), 50.4 (C-13), 45.5 (C-1), 39.3 (C-6), 36.9 (C-4), 21.1 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 21.0 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃).

***N*-(1-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxa-undec-11-yl)-6-(17-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-6-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosanamid (124)³⁴**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Percec et al.* synthetisiert.^[530]

Glycodendron **123b** (9.00-mg, 3.78 μ mol, 1.0 Äq) wurde in Methanol (3.0 mL) gelöst und eine katalytische Menge Natriummethanolat (~1.0 mg) zugegeben. Die Reaktion wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes. Die Reaktionsmischung wurde mit Amberlite IR120 H⁺-Harz auf pH = 7 neutralisiert und über Celite filtriert. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 7.10-mg (3.78 μ mol, quant.), (Lit.)^[530]: quant., farbloses Öl.

R_f: = 0 (DCM/MeOH 10:1).

C₇₆H₁₃₄N₁₆O₃₈ (M = 1878,90 g/mol).

[α]_D²⁵ = +13.8° (c = 0.6, MeOH).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3384, 2922, 2874, 1598, 1461, 1352, 1100.

³⁴ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit dargestellt.

ESI-MS: (m/z) (%) = 939.5 (100) $[M/2+H]^+$.

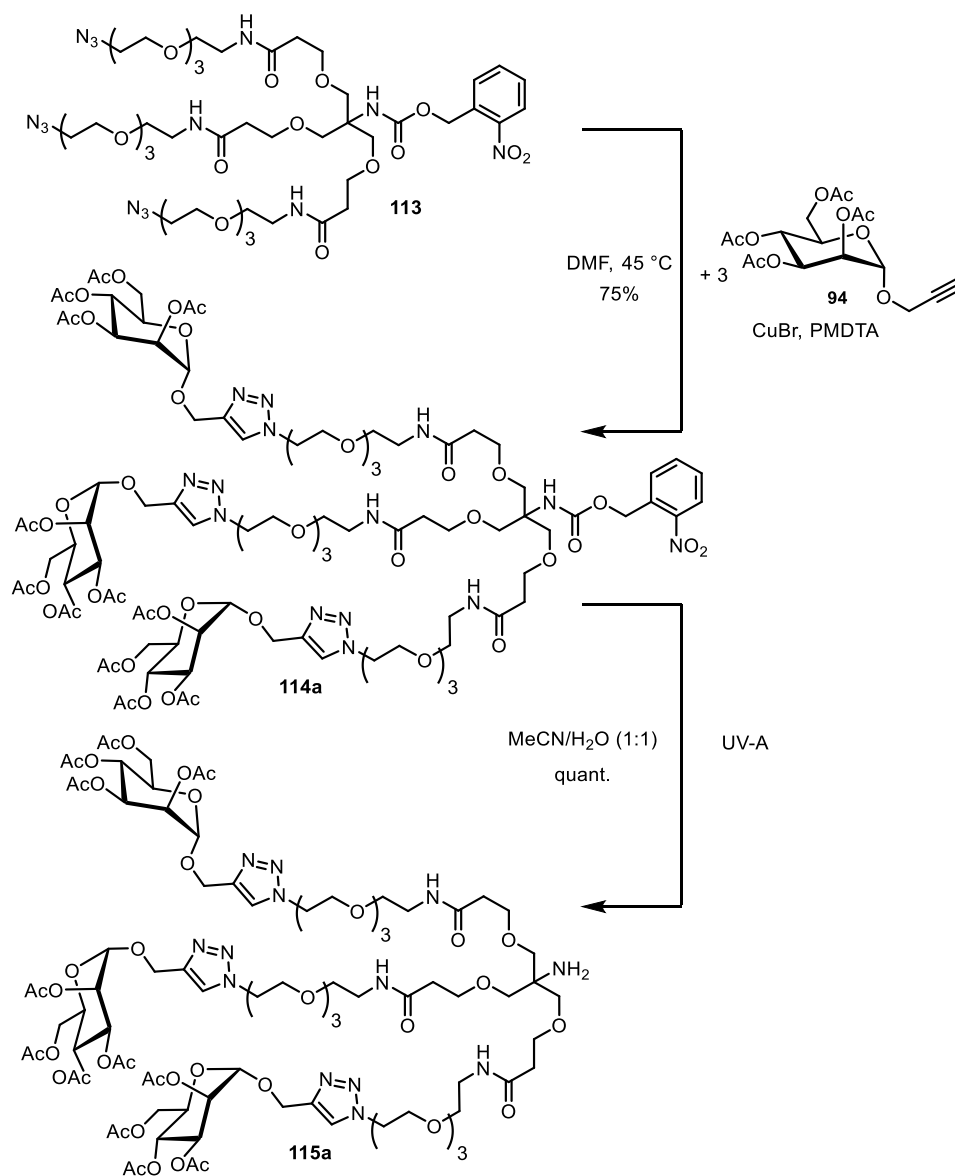
HR-MS: (m/z) = 962.4406 $[M/2+Na]^+$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, TOCSY (600 MHz, D_2O): δ (ppm) = 8.06 (s, 3H, H-14), 4.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-1'), 4.76 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H, H-16), 4.65 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H, H-16), 4.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 6H, H-13), 3.92 (t, $J = 5.0$ Hz, 6H, H-12), 3.86 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 3H, H-4'), 3.81–3.76 (m, 3H, H-6'), 3.73–3.67 (m, 6H, H-5', H-6'), 3.67–3.51 (m, 56H, H-3, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-2', H-3', H-2'', H-6'', H-7'', H-8'', H-9'', H-10'', H-11''), 3.44–3.42 (m, 2H, H-12''), 3.33 (q, $J = 5.7$ Hz, 8H, H-6, H-5''), 3.28 (s, 8H, H-2, H-1''), 2.42 (t, $J = 5.7$ Hz, 8H, H-4, H-3'').

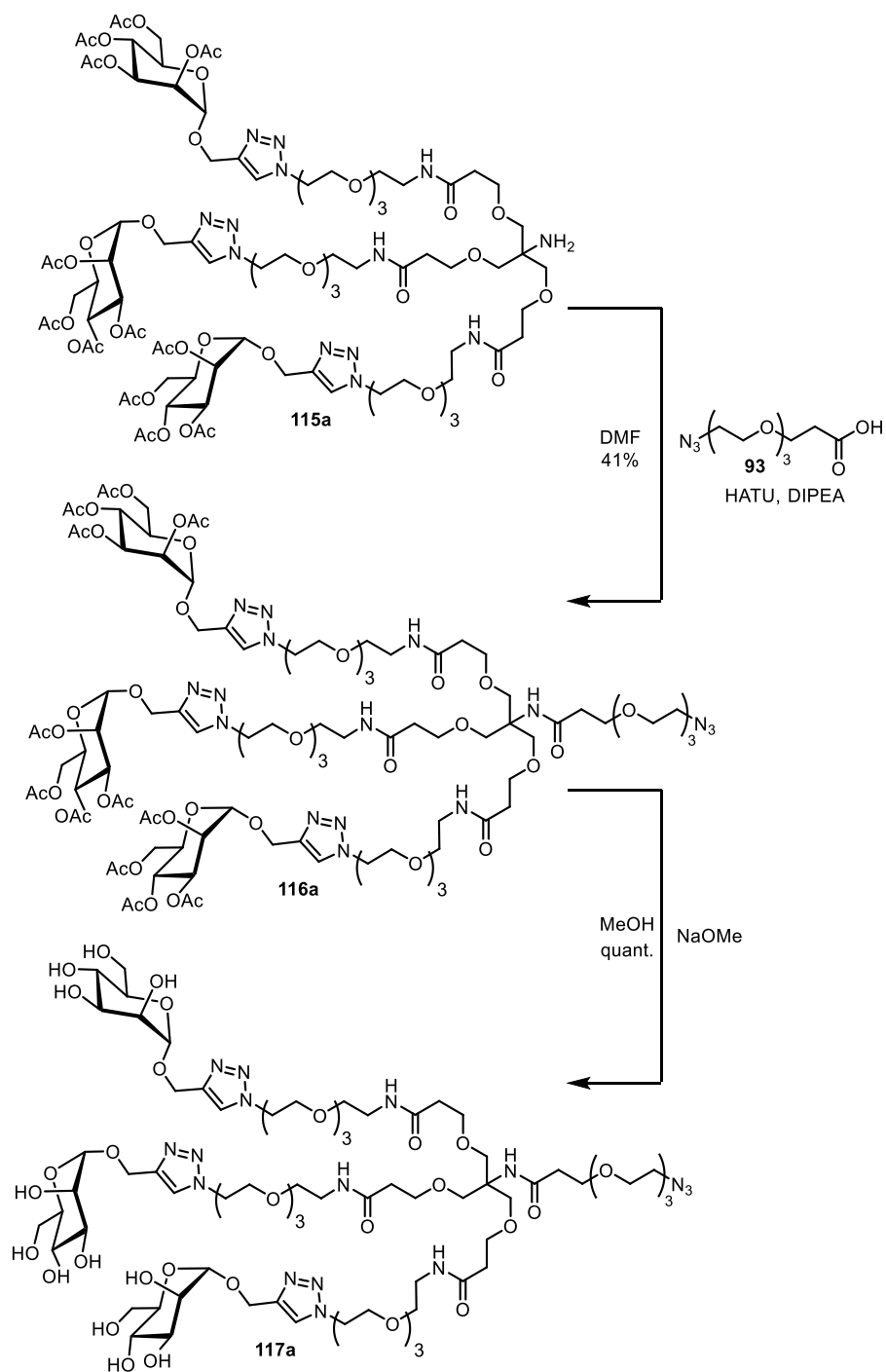
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, D_2O): δ (ppm) = 174.2 (C-5), 174.2 (C-4''), 143.5 (C-15), 125.5 (C-14), 99.3 (C-1'), 72.9 (C-2'), 70.4 (C-5'), 69.9 (C-4'), 69.6 ($-\text{CH}_2-$), 69.5 ($-\text{CH}_2-$), 69.5 ($-\text{CH}_2-$), 69.5 ($-\text{CH}_2-$), 69.4 ($-\text{CH}_2-$), 69.4 ($-\text{CH}_2-$), 69.4 ($-\text{CH}_2-$), 69.2 (C-7), 69.2 (C-6''), 69.0 (C-2), 69.0 (C-1''), 68.8 ($-\text{CH}_2-$), 68.7 ($-\text{CH}_2-$), 68.6 (C-12), 67.4 (C-3), 67.4 (C-2''), 66.6 (C-3'), 60.7 (C-6'), 59.6 (C-16), 50.0 (C-12''), 49.9 (C-13), 45.2 (C-1), 38.9 (C-6), 38.9 (C-5''), 36.1 (C-4), 36.1 (C-3'').

5.2.4. Versuche zur Synthese der Glycodendrone

Synthese des mit Mannose funktionalisierten Glycodendrone

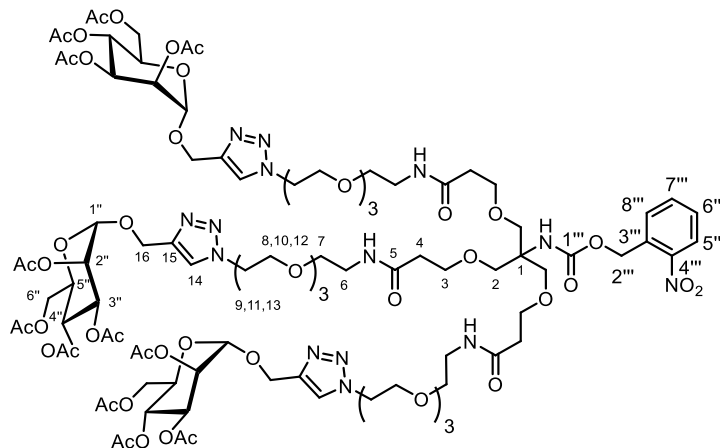


Schema 138: Übersicht zur Synthese des mit Mannose funktionalisierten Glykodendrons **115a** (Teil 1).



Schema 139: Übersicht zur Synthese des Mannose Dendrons **117a** (Teil 2).

***o*-Nitrobenzyl-(1,3,5-bis(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaosa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbamate (114a)**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Yamaguchi *et al.* synthetisiert.^[251]

Triazid **113** (50.0 mg, 0.04 mmol, 1.00 Äq.) und Mannose **94** (53.6 mg, 0.14 mmol, 3.50 Äq.) wurden in abs. DMF (3.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. PMDTA (15.9 μ L, 0.08 mmol, 2.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Hilfe eines Argonballons für 30 min. im Ultraschallbad entgast und anschließend auf 45 °C erwärmt. CuBr (2.00 mg, 0.01 mmol, 25mol%) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 45 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lösung (3x) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurde vereinigt und mit EtOAc (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde über präparative HPLC (MeCN/H₂O 45:55, R_T= 9.51 min, ACE C18PFP Säule) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 68.2 mg (0.03 mmol, 75 %), farbloses Öl.

R_f: = 0.29 (DCM/MeOH 15:1).

C₉₆H₁₄₂N₁₄O₄₉ (M = 2274.91 g/mol).

[α]_D²⁵ = +57.1° (c = 1.0, MeOH).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2254, 1749, 1372, 1227, 1090, 903, 724, 650.

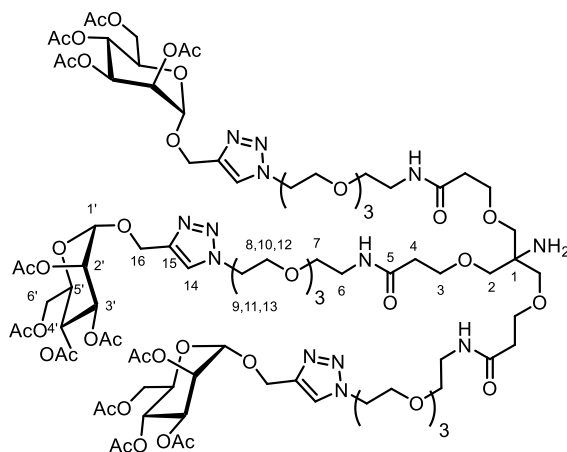
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 759.5 (100) [M/3+H]⁺, 1139 (67.2) [M/2+H]⁺, 1150 (9.03) [M+Na]⁺

HR-MS: (*m/z*)=1160.4417 [M/2+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.10-8.09 (m, 1H, H-5''), 7.77 (s, 3H, H-14), 7.68-7.65 (m, 2H, H-7'', H-8''), 7.50-7.45 (m, 1H, H-6''), 6.72 (t, J = 5.5 Hz, 3H, -(C-5=O)-NH-), 5.74 (s, 1H, -(C-1'=O)-NH-), 5.44 (s, 2H, H-2''), 5.35-5.26 (m, 6H, H-3', H-4'), 5.23 (t, J = 2.0 Hz, 3H, H-2'), 4.97 (d, J = 2.0 Hz, 3H, H-1'), 4.83 (d, J = 12.2 Hz, 3H, H-16), 4.67 (d, J = 12.2 Hz, 3H, H-16), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, 6H, H-13), 4.31 (dd, J = 12.2, 5.0 Hz, 3H, H-6'), 4.11 (dd, J = 12.2, 2.6 Hz, 3H, H-6'), 4.08 (dd, J = 5.0, 2.6 Hz, 3H, H-5'), 3.89 (t, J = 5.1 Hz, 6H, H-12), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 6H, H-3), 3.64 (s, 6H, H-2), 3.63-3.58 (m, 24H, H-8, H-9, H-10, H-11), 3.54 (t, J = 5.5 Hz, 6H, H-7), 3.42 (q, J = 5.5 Hz, 6H, H-6), 2.41 (t, J = 5.9 Hz, 6H, H-4), 2.15 (s, 9H, -C-2'-O-(C=O)-CH₃), 2.12 (s, 9H, -C-6'-O-(C=O)-CH₃), 2.03 (s, 9H, -C-4'-O-(C=O)-CH₃), 1.97 (s, 9H, -C-3'-O-(C=O)-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.4 (C-5), 171.4 (C-1''), 170.9 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 170.3 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 170.1 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 169.9 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃), 153.8 (C-3''), 147.3 (C-4''), 143.4 (C-15), 134.0 (C-7''), 129.8 (C-8''), 128.9 (C-6''), 125.1 (C-5''), 124.4 (C-14), 96.9 (C-1'), 70.6 (C-11), 70.6 (C-10), 70.6 (C-9), 70.3 (C-8), 69.9 (C-7), 69.5 (C-12), 69.5 (C-2'), 69.4 (C-2), 69.2 (C-4'), 68.8 (C-5'), 67.5 (C-3), 66.1 (C-3'), 63.0 (C-2''), 62.5 (C-6'), 61.0 (C-16), 59.1 (C-1), 50.4 (C-13), 39.3 (C-6), 36.8 (C-4), 21.1 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 21.0 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃).

***N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxa-undec-11-yl)-6-amino-6-(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosamid (115a)**



Glycodendron **114a** (24.0 mg, 0.01 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einer Mischung aus Wasser (1.0 mL) und MeCN (1.0 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit Hilfe eines Argonballons für 30 min. im Ultraschallbad entgast. Die Reaktionslösung wurde anschließend in einem Rayonet Photoreaktor (bestückt mit UV-A Lampen) für 15 h bestrahlt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz zum Produkt. Die Reaktionsmischung wurde gefriergetrocknet und das Produkt als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 22.0 mg (0.01 mmol, quant.), (Lit.)^[257]: quant., braunes Öl.

R_f: = 0.43 (DCM/MeOH 5:1).

C₈₈H₁₃₇N₁₃O₄₅ (M = 2095.88 g/mol).

[α]_D²⁵ = nicht bestimmbar, Substanz zu stark gefärbt.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2875, 1749, 1661, 1540, 1458, 1371, 1227, 1133, 1088, 1049, 981, 903, 726, 668, 650.

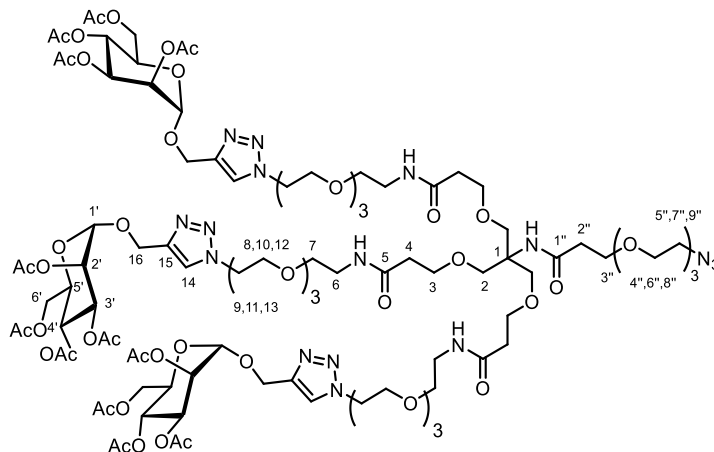
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 1049.3 (100) [M/2+H]⁺, 699.8 (55.4) [M/3+H]⁺

HR-MS: (*m/z*) = 1070.9305 [M/2+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 (s, 3H, H-14), 5.33–5.27 (m, 6H, H-3', H-4'), 5.23 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H, H-2'), 4.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, H-1'), 4.83 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H, H-16), 4.67 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H, H-16), 4.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 6H, H-13), 4.31 (dd, *J* = 12.2, 5.0 Hz, 3H, H-6'), 4.11 (dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 3H, H-6'), 4.08 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 3H, H-5'), 3.91–3.85 (m, 6H, H-12), 3.72–3.70 (m, 6H, H-3), 3.62–3.61 (m, 6H, H-2), 3.61–3.57 (m, 24H, H-8, H-9, H-10, H-11), 3.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 6H, H-7), 3.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H, H-6), 2.42 (s, 6H, H-4), 2.15 (s, 9H, -C-2'-O-(C=O)-CH₃), 2.12 (s, 9H, -C-6'-O-(C=O)-CH₃), 2.04 (s, 9H, -C-4'-O-(C=O)-CH₃), 1.98 (s, 9H, -C-3'-O-(C=O)-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.4 (C-5), 170.8 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 170.1 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 170.0 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃), 169.8 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 143.3 (C-15), 124.3 (C-14), 96.8 (C-1'), 70.5 (C-2), 70.5 (-CH₂-), 70.5 (-CH₂-), 70.4 (-CH₂-), 70.0 (-CH₂-), 69.8 (C-7), 69.4 (C-12), 69.4 (C-2'), 69.1 (C-4'), 68.7 (C-5'), 67.5 (C-3), 66.0 (C-3'), 62.4 (C-6'), 60.9 (C-16), 50.3 (C-13), 39.2 (C-6), 36.6 (C-4), 21.0 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 20.8 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃), 20.8 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃).

***N*-(1-bis(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (116a)**



Glycodendron **115a** (144 mg, 0.58 mmol, 10.0 Äq.), HATU (222 mg, 0.58 mmol, 10.0 Äq.) und DIPEA (0.14 mL, 0.75 mmol, 13.0 Äq.) wurden in abs. DMF (1.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 30 min. gerührt. Amin **77** (122 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (1.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst, in eine Spritze aufgezogen und der Lösung des Glycodendrons **115a** zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das so erhaltene Rohprodukt wurde über präparative HPLC (MeCN/H₂O 60% isokratisch, ACE C18PFP Säule) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 57.2 mg (24.6 μ mol, 41%), (Lit.)^[524]: 61%, farbloses Öl.

***R*_f:** = 0.25 (DCM/MeOH 15:1).

C₉₇H₁₅₂N₁₆O₄₉ (M = 2324.99 g/mol).

[α]_D²⁵ = +24.0° (c = 1.0, MeOH).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3348, 2874, 2108, 1745, 1657, 1545, 1433, 1370, 1224, 1131, 1086, 1048, 980, 918, 732, 601.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 776.2 (100) [M/3+H]⁺.

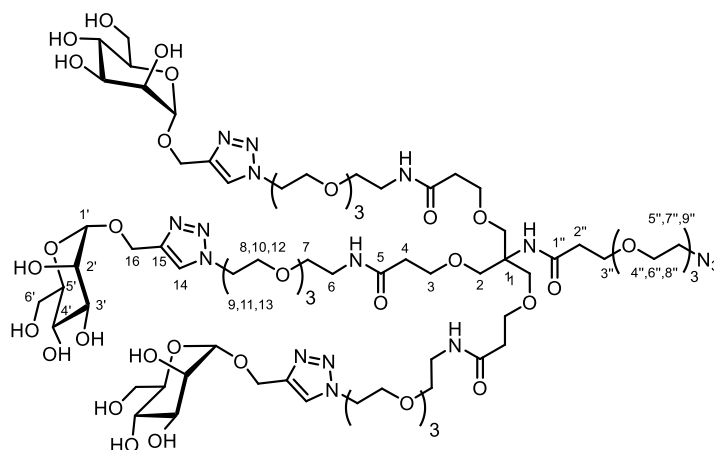
HR-MS: (*m/z*) = 1185.4801 [M/2 + Na]⁺.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (s, 3H, H-14), 6.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H, -(C-5=O)-NH-), 6.60 (s, 1H, -(C-1''=O)-NH-), 5.31–5.29 (m, 6H, H-3', H-4'), 5.23 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, H-2'),

4.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-1'), 4.83 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H, H-16), 4.67 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H, H-16), 4.58–4.54 (m, 6H, H-13), 4.30 (dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, 3H, H-6'), 4.11 (dd, $J = 12.2, 2.6$ Hz, 3H, H-6'), 4.09–4.07 (m, 3H, H-5'), 3.90 (t, $J = 5.1$ Hz, 6H, H-12), 3.71–3.59 (m, 48H, H-2, H-3, H-8, H-9, H-10, H-11, H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8''), 3.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 6H, H-7), 3.43 (q, $J = 5.6$ Hz, 6H, H-6), 3.40–3.37 (m, 2H, H-9''), 2.44 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-2''), 2.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 6H, H-4), 2.15 (s, 9H, -C-2'-O-(C=O)-CH₃), 2.12 (s, 9H, -C-6'-O-(C=O)-CH₃), 2.03 (s, 9H, -C-3'-O-(C=O)-CH₃), 1.97 (s, 9H, -C-4'-O-(C=O)-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.8 (C-1''), 171.5 (C-5), 170.9 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 170.2 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 170.1 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃), 169.9 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 143.4 (C-15), 124.4 (C-14), 96.9 (C-1'), 70.8 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.6 (-CH₂-), 70.3 (-CH₂-), 70.3 (-CH₂-), 70.1 (-CH₂-), 70.0 (C-7), 69.5 (-CH₂-), 69.5 (C-2), 69.5 (C-12), 69.4 (C-2'), 69.2 (C-4'), 68.8 (C-5'), 67.5 (C-3), 67.4 (C-3''), 66.1 (C-3'), 62.5 (C-6'), 61.0 (C-16), 59.9 (C-1), 50.8 (C-9''), 50.4 (C-13), 39.3 (C-6), 37.5 (C-2''), 36.7 (C-4), 21.1 (-C-2'-O-(C=O)-CH₃), 21.0 (-C-6'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-3'-O-(C=O)-CH₃), 20.9 (-C-4'-O-(C=O)-CH₃).

***N*-(1-bis(17-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (117a)**



Glycodendron **116a** (57.2 mg, 0.003 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (3.0 mL) gelöst. Eine katalytische Menge Natriummethanolat (~5 mg) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt bis Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz zeigte. Die Reaktionsmischung wurde mit Amberlite IR120 H⁺-Harz auf pH = 7 neutralisiert und über Celite filtriert. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 44.8 mg (24.6 μ mol, quant.), (Lit.)^[530]: quant., farbloses Öl.

R_f: = 0.0 (DCM/MeOH 10:1).

$C_{73}H_{128}N_{16}O_{37}$ ($M = 1820,86$ g/mol).

$[\alpha]_D^{24} = +19.3^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3313, 2878, 2349, 1657,1598, 1572, 1562, 1478, 1099, 815, 671.

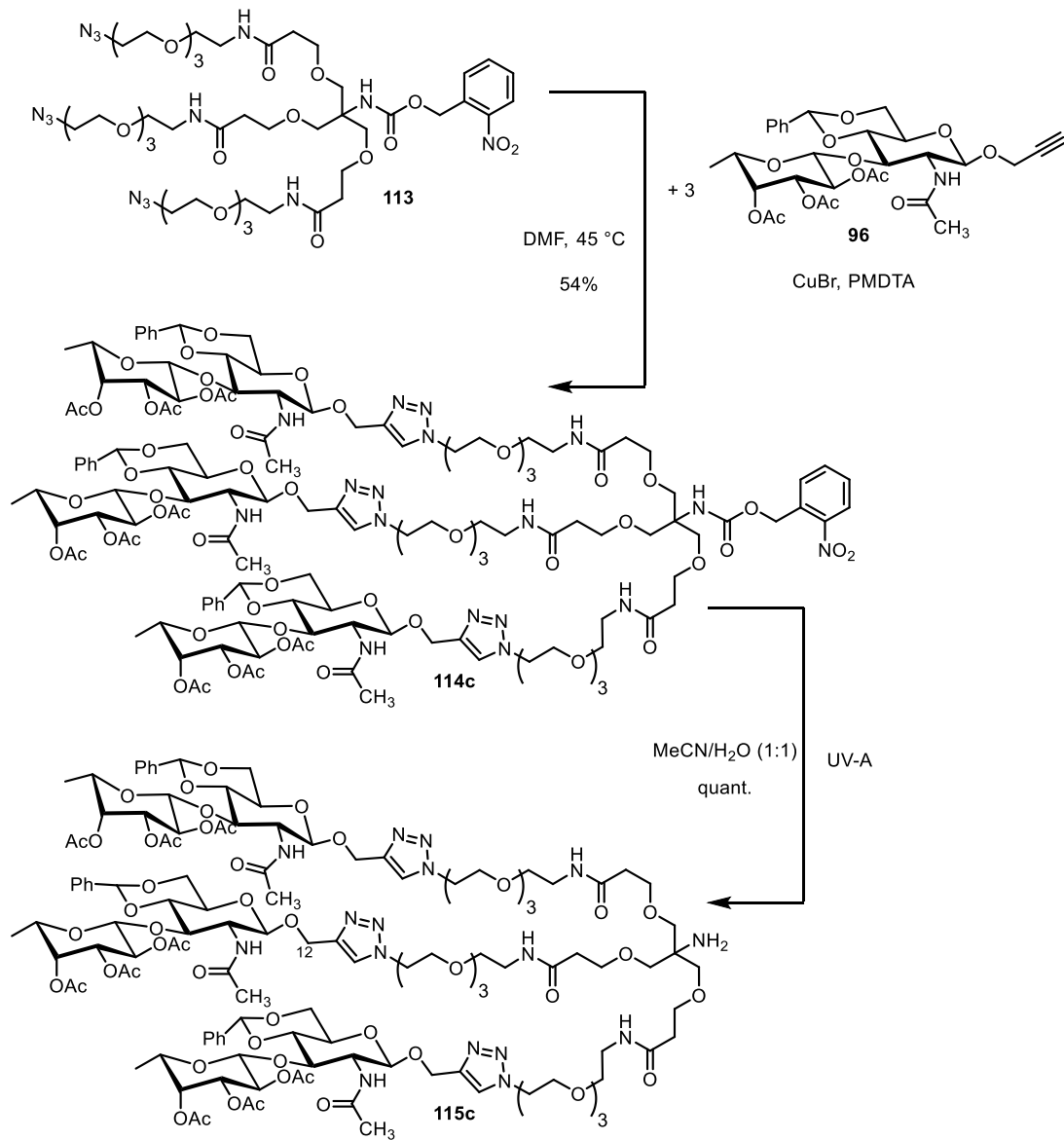
ESI-MS: (m/z) (%) = 933.8 (100) $[M/2+Na]^+$.

HR-MS: (m/z) = 933.4181 $[M/2 + Na]^+$.

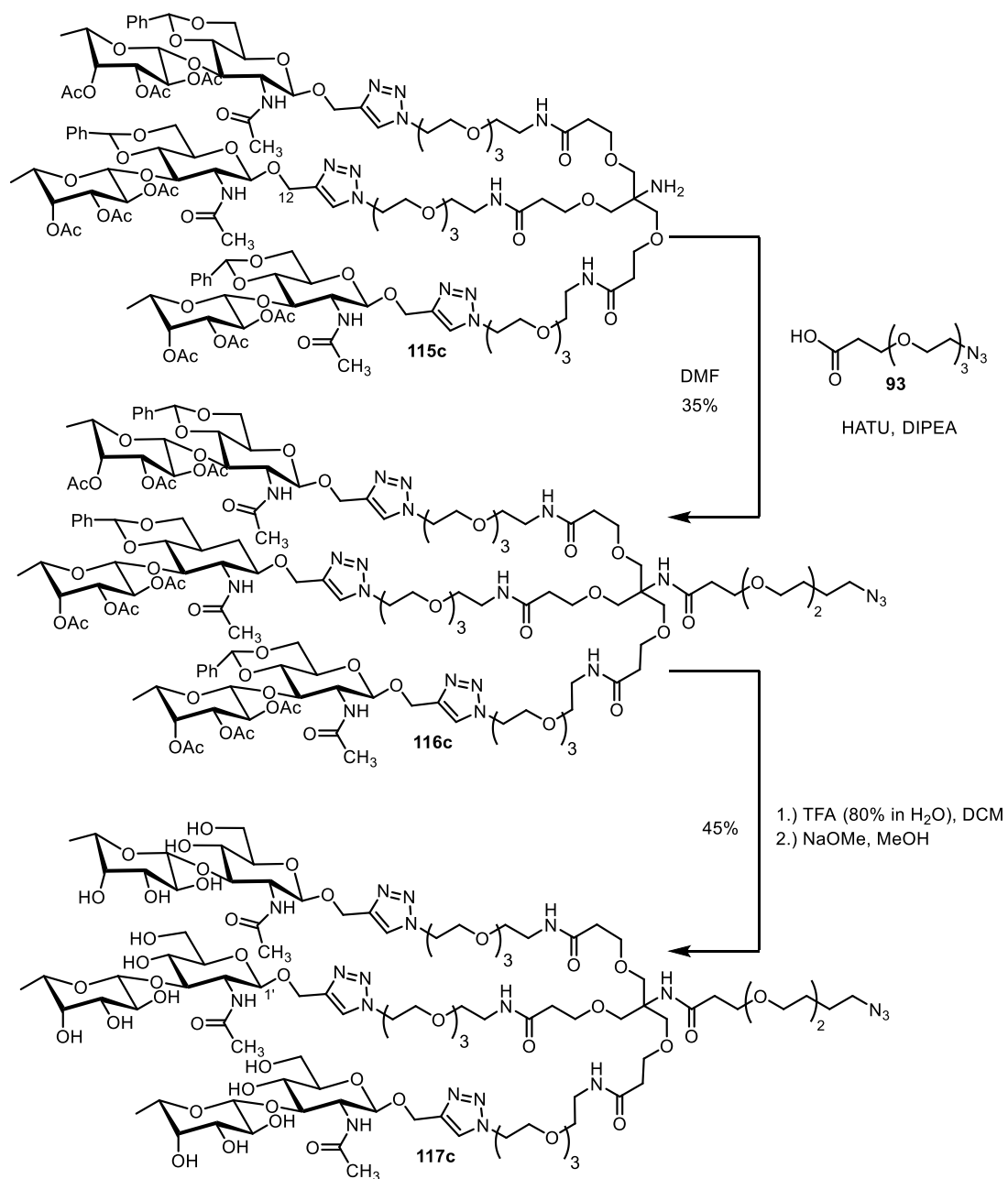
1H -NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, D_2O): δ (ppm) = 8.08 (s, 3H, H-14), 4.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-1'), 4.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H, H-16), 4.66 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H, H-16), 4.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 6H, H-13), 3.93 (t, $J = 5.0$ Hz, 6H, H-12), 3.87 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 3H, H-4'), 3.82–3.77 (m, 3H, H-6'), 3.74–3.69 (m, 6H, H-5', H-6'), 3.68–3.52 (m, 60H, H-2, H-3, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-2', H-3', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8''), 3.44–3.42 (m, 2H, H-9''), 3.34 (t, $J = 5.4$ Hz, 6H, H-6), 2.45–2.44 (m, 8H, H-4, H-2'').

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, D_2O): δ (ppm) = 174.0 (C-5), 174.0 (C-1''), 143.4 (C-15), 125.6 (C-14), 99.3 (C-1'), 72.9 (C-2'), 70.4 (C-5'), 69.9 (C-4'), 69.5 (-CH₂-), 69.5 (-CH₂-), 69.5 (-CH₂-), 69.5 (-CH₂-), 69.4 (-CH₂-), 69.4 (-CH₂-), 69.4 (-CH₂-), 69.4 (C-2), 69.2 (-CH₂-), 68.7 (-CH₂-), 68.7 (C-12), 68.4 (-CH₂-), 67.4 (C-3), 66.6 (C-3'), 66.6 (-CH₂-), 60.7 (C-6'), 60.2 (C-1), 59.6 (C-16), 50.4 (C-9''), 50.0 (C-13), 38.9 (C-6), 36.0 (C-4), 36.3 (C-2'').

Synthese des mit Disaccharid-funktionalisierten Glycodendrons

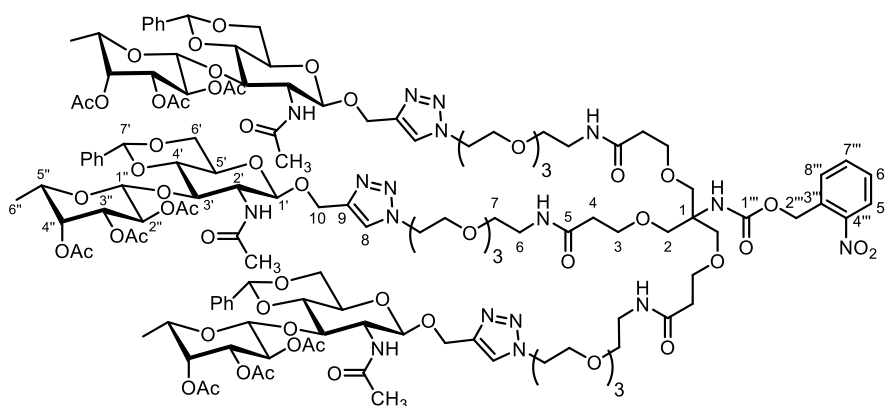


Schema 140: Übersicht zur Synthese des Disaccharid-Glycodendrons **117c** (Teil 1).



Schema 141: Übersicht zur Synthese des Disaccharid Dendrons **117c** (Teil 2).

***o*-Nitro-benzyl-(1,3,5-bis(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbammat (114c)**



Triazid **113** (100 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) und Disaccharid **96** (172 mg, 0.28 mmol, 3.1 Äq.) wurden in abs. DMF (8.0 mL) gelöst und PMDTA (32 μ L, 0.15 mol, 1.7 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min. mit Hilfe eines Argonballons im Ultraschallbad entgast. CuBr (3 mg, 0.002 mmol, 25mol%) wurde hinzugegeben und die Reaktion für 2 Tage bei 45 °C (Ölbad) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit EtOAc verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lösung (2x) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde über Säulenchromatographie (Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt. und als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 143·mg (0.05 mmol, 54%), farbloses Öl.

R_f: = 0.64 (DCM/MeOH 5:1).

C₁₃₅H₁₈₇N₁₇O₅₈ (M = 2976.04 g/mol).

$[\alpha]_D^{24}$ = -6.0° (c=1.0, CHCl₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922, 1749, 1662, 1541, 1455, 1371, 1227, 1179, 1074, 844, 754, 701, 602, 558.

ESI-MS: (m/z) (%) = 1510.7 (100) [M/2+Na]⁺.

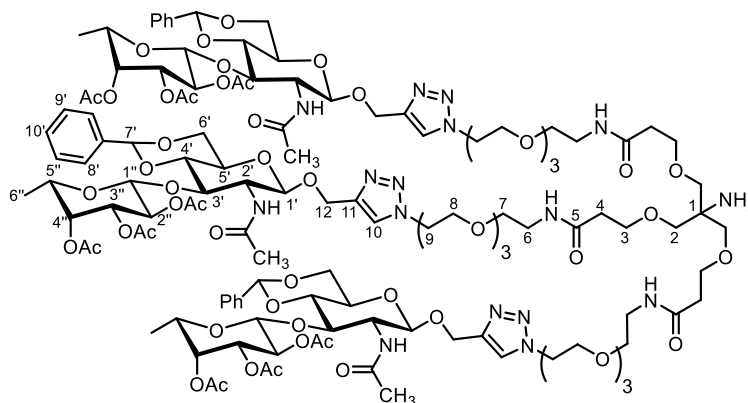
HR-MS: (m/z) = berechnet für [C₁₃₅H₁₈₇N₁₇O₅₈ + 3H]³⁺: 2974.2206, gefunden: 2794.2235.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CHCl₃): δ (ppm) = 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-8'''), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-8), 7.68 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H-6''', H-5'''), 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 7H, H-Ph_{ortho}, H-7'''), 7.42–7.31 (m, 8H, H-Ph_{meta}, H-Ph_{para}), 7.09 (s, 3H, C-6-NH-C-5), 6.37 (s, 1H, -NH-CO-CH₃), 5.88 (s, 1H, C-1-NH-), 5.44 (s,

2H, H-1', H-2'''), 5.41 (s, 1H, H-2'''), 5.19 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H, H-4''), 5.04 (dd, $J = 10.3, 7.8$ Hz, 3H, H-2''), 4.99 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 2H, H-3''), 4.96–4.88 (m, 6H, H-10_a, H-7'), 4.71 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H, H-10_b), 4.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, H-1''), 4.60–4.52 (m, 6H, -CH₂-), 4.31 (dd, $J = 10.7, 4.3$ Hz, 3H, H-6'_a), 4.21–4.09 (m, 3H, H-3', H-4'), 3.86 (t, $J = 5.1$ Hz, 6H, -CH₂-), 3.80 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-5''), 3.73 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H, H-6'_b), 3.71–3.44 (m, 59H, H-3, H-6, H-2', H-5', -CH₂-PEG), 3.41 (s, 10H, -CH₃), 2.42 (s, 6H, H-4), 2.13 (s, 7H, -CH₃), 1.95 (s, 6H, -NH-CO-CH₃), 1.91 (s, 7H, -CH₃), 1.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 8H, -CH₃), 1.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H, H-2), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 9H, H-6'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, D₂O): δ (ppm) = 172.6 (C-5), 172.5 (-NH-CO-CH₃), 171.7 (C-1'''), 170.6, 170.2, 169.9, 147.2 (C-3'''), 144.1 (C-9), 137.1, 134.2 (C-7'''), 129.2 (C-7''', C-Ph_{para}), 128.4 (C-Ph_{meta}), 125.9 (C-Ph_{ortho}), 125.0 (H-8'''), 124.4 (C-8), 101.8, 101.1 (C-1'), 101.0 (C-7'), 81.0 (C-5'), 77.6 (C-3'), 71.2 (C-3''), 70.4, 70.3 (C-4''), 70.1, 70.0, 69.8, 69.5, 69.1 (C-5''), 69.0 (C-2''), 68.5 (C-6'), 67.5 (C-3), 66.0 (C-2'), 63.0 (C-10), 62.8 (C-2'''), 60.5, 59.0 (C-1), 55.7, 50.1, 39.2 (C-6), 36.4 (C-4), 26.9, 23.4 (-NH-CO-CH₃), 20.7, 20.7, 20.6, 16.0 (C-6''), 14.3.

***N*-(1-(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxa-undec-11-yl)-6-amino-6-(17-(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosanamid (115c)**



Glycodendron **114c** (133 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus MeCN/H₂O (1:1, 10.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde mit Hilfe eines Argonballons im Ultraschallbad für 30 min. entgast und anschließend für 12 h in einem Rayonet Photoreaktor (bestückt mit UV-A Lampen) bestrahlt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionsmischung wurde gefriergetrocknet und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 141 mg (0.05 mmol, quant.), gelbes Öl.

R_f : = 0.44 (DCM/MeOH 5:1).

$C_{127}H_{182}N_{16}O_{54}$ (M = 2976.91 g/mol).

$[\alpha]_D^{24}$ = nicht bestimmbar, da Substanz zu stark gefärbt.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2872, 1749, 1653, 1558, 1541, 1456, 1372, 1226, 1179, 1074, 844, 754, 702, 603, 558.

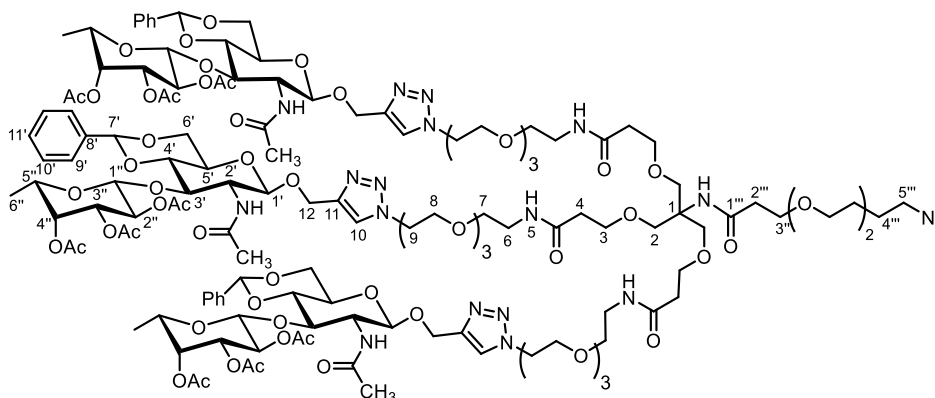
ESI-MS: (m/z) (%) = 1399.1 (100) [M/2+H]⁺.

HR-MS: (m/z) = berechnet für $[C_{127}H_{182}N_{16}O_{54} + 3H]^{3+}$: 2795.1987, gefunden: 2795.1954.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 (s, 3H, H-10), 7.51–7.46 (m, 6H, H-8'), 7.42–7.33 (m, 10H, H-9', H-10'), 7.18 (s, 3H, C-2'-NH-CO), 6.40 (d, J = 7.8 Hz, 3H, C-H-NH-C6), 5.44 (s, 3H, H-7'), 5.23–5.17 (m, 3H, H-4''), 5.04 (dd, J = 10.4, 7.8 Hz, 3H, H-2''), 4.99 (dd, J = 10.4, 3.5 Hz, 2H, H-3''), 4.95–4.90 (m, 6H, H-12_a, H-1'), 4.71 (d, J = 12.6 Hz, 3H, H-12_b), 4.63 (d, J = 7.8 Hz, 3H, H-1''), 4.55 (s, 6H, H-8), 4.33 (d, J = 10.2 Hz, 3H, H-3'), 4.19–4.14 (m, 3H, H-5'), 3.88 (s, 6H, H-9), 3.81 (q, J = 6.3 Hz, 2H, H-5''), 3.77–3.69 (m, 5H, H-2, H-6'), 3.63–3.49 (m, 77H, H-2, H-7, H-PEG, H-4'), 3.40 (s, 6H, H-6), 2.43 (s, 6H, H-4), 2.13 (s, 9H, -CH₃), 1.96 (s, 9H, -CH₃), 1.92 (s, 9H, -NH-C=O-CH₃), 1.78 (s, 9H, -CH₃), 1.71 (s, 52H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 9H, H-6'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.0 (-C=O-), 171.9 (C-5), 171.7 (-C=O-), 171.6 (-NH-CO-CH₃), 171.6 (-C=O-), 144.0 (C-11), 137.0 (C-7'-C_q-C8'), 129.2 (C-10'), 128.4 (C-9'), 125.9 (C-8'), 124.4 (C-10), 101.8 (C-1''), 101.1 (C-1'), 101.1 (C-7'), 81.1 (C-4'), 71.3 (C-3''), 70.3 (C_{PEG}), 70.3 (C_{PEG}), 70.3 (C-4''), 70.2 (C_{PEG}), 70.1 (C_{PEG}), 70.1 (C_{PEG}), 70.1 (C_{PEG}), 70.0 (C-7), 70.0 (C_{PEG}), 70.0 (C_{PEG}), 70.0 (C_{PEG}), 69.9 (C_{PEG}), 69.9 (C_{PEG}), 69.9 (C_{PEG}), 69.8 (C-3'), 69.4 (C-9), 69.1 (C-2'), 69.1 (C-5''), 69.0 (C-2''), 68.5 (C-6'), 68.5 (C_{PEG}), 67.8 (C-2), 66.0 (C-3'), 62.7 (C-12), 60.5 (C-1), 50.2 (C-8), 39.2 (C-6), 36.2 (C-4), 23.5 (-NH-C=O-CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 16.0 (C-6'').

***N*-(1-bis(17-(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (116c)**



Glycodendron **115c** (102 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (0.5 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. PEG-Spacer **93** (9 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) und HATU (14 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) wurden in abs. DMF (1.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. DIPEA (7.8 μ L, 0.0046 mmol, 1.25 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung des Glycodendrons **115c** in DMF wurde in eine Spritze aufgezogen und tropfenweise der Reaktionslösung des PEG-Spacers **93** zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über präparative HPLC (MeCN/H₂O, 50% MeCN, isokratisch, ACE C18PFP Säule) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 39 mg (0.0013 mmol, 35%), gelbes Öl.

***R_f*:** = 0.63 (DCM/MeOH 5:1).

C₁₃₆H₁₉₇N₁₉O₅₈ (M = 3026.15 g/mol).

[α]_D²⁷ = -11.3° (c = 1.0, CHCl₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3307, 2871, 1748, 1660, 1548, 1454, 1370, 1252, 1224, 1179, 1073, 933, 912, 753, 701, 602.

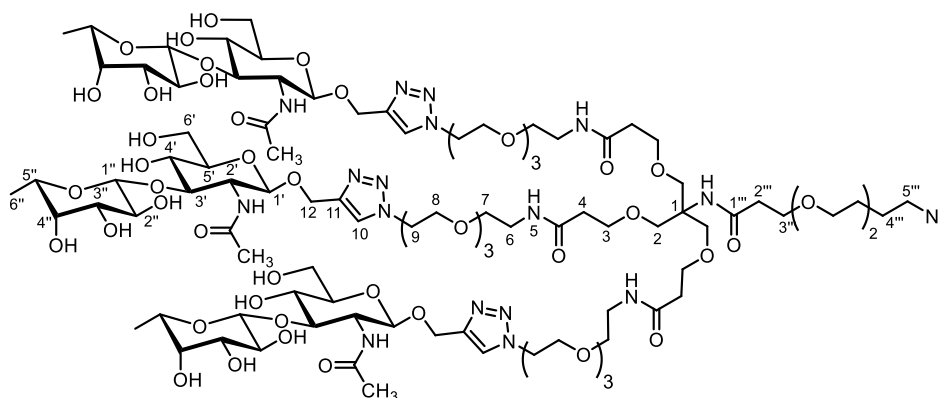
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 1513.2 (100) [M/2+H]⁺.

HR-MS: (*m/z*) = berechnet für [C₁₃₆H₁₉₇N₁₉O₅₈ + 3H]³⁺: 3024.3050, gefunden: 3024.3068.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (s, 3H, H-10), 7.49–7.45 (m, 6H, H-9'), 7.41–7.33 (m, 10H, H-10', H-11'), 7.00 (t, J = 5.7 Hz, 3H, C-6-NH-C=O-), 6.67 (s, 1H, C-1-NH-C-1'''), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H, C-2'-NH-), 5.46 (s, 3H, H-7'), 5.18 (dd, J = 3.5, 1.1 Hz, 3H, H-4''), 5.15 (d, J = 8.3 Hz, 3H, H-1'), 5.07 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 3H, H-2''), 4.98–4.91 (m, 7H, H-3'', H-12_a), 4.73 (d, J = 12.4 Hz, 3H, H-12_b), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 3H, H-1''), 4.57–4.47 (m, 7H, H-9), 4.44–4.38 (m, 3H, H-3'), 4.35 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 3H, H-6'_a), 3.86 (td, J = 5.2, 2.0 Hz, 7H, H_{PEG}), 3.79–3.72 (m, 7H, H-6'_b, H-5''), 3.70–3.55 (m, 50H, H-3, H-3''', H-4''', H_{PEG}), 3.55–3.48 (m, 11H, H-4', H-5', H-7), 3.41 (q, J = 5.5 Hz, 6H, H-6), 3.39–3.36 (m, 2H, H-5'''), 3.28–3.22 (m, 3H, H-2'), 2.44 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H-2'''), 2.40 (t, J = 5.9 Hz, 7H, H-4), 2.13 (s, 9H, (-C=O-CH₃)), 1.95 (s, 9H, (-C=O-CH₃)), 1.90 (s, 9H, C-2'-NH-CH₃), 1.79 (s, 9H, (-C=O-CH₃)), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 9H, H-6'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.7 (C-1'''), 171.6 (C-5), 171.1 (-C=O-CH₃), 170.7 (-C=O-CH₃), 170.3 (C-2'-NH-C=O-), 169.7 (-C=O-CH₃), 144.2 (C-11), 137.1 (C-8'), 129.2 (C-11'), 128.5 (C-10'), 125.9 (C-9'), 124.2 (C-10), 101.7 (C-1''), 101.2 (C-7'), 100.0 (C-1'), 81.6 (C-4'), 76.5 (C-3'), 71.4 (C-3''), 70.7 (C_{PEG}), 70.6 (C_{PEG}), 70.5 (C_{PEG}), 70.5 (C_{PEG}), 70.4 (C_{PEG}), 70.3 (C_{PEG}), 70.2 (C-7), 70.2 (C-7), 70.1 (C-4''), 69.9 (C_{PEG}), 69.5 (C_{PEG}), 69.3 (C_{PEG}), 69.1 (H-5''), 69.0 (C-2''), 68.7 (C-6'), 67.5 (C_{PEG}), 67.4 (C_{PEG}), 65.9 (C-5'), 62.8 (C-12), 59.9 (C_{PEG}), 57.1 (C-2'), 50.7 (C-5'''), 50.3 (C-9), 39.3 (C-6), 37.4 (C-2'''), 36.6 (C-4), 23.7 (C-2'-NH-C=O-CH₃), 20.8 (-C=O-CH₃), 20.8 (-C=O-CH₃), 20.7 (-C=O-CH₃), 16.3 (C-6'').

***N*-(1-bis(17-(β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxidodecanamid (117c)**



Glycodendron **116c** (39 mg, 0.001 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DCM (5.0 mL) gelöst und TFA (50 μ L, 0.58 mmol, 52.0 Äq.) in H₂O (21 μ L) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in Methanol (2.0 mL) gelöst. Natriummethanolat wurde der Reaktionsmischung solange hinzugegeben,

bis ein basischer pH-Wert (>7) erreicht war. Die Reaktionsmischung wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Amberlite IR120 H⁺-Harz auf pH = 7 neutralisiert, über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über präparative HPLC (MeCN/H₂O, 10-90% MeCN Gradient, ACE C18PPF Säule) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 14·mg (0.0059 mmol, 45%), farbloses Öl.

R_f: = 0.51 (DCM/MeOH 20:1).

C₉₇H₁₆₇N₁₉O₄₉ (M = 2382.12 g/mol).

[α]_D²⁷ = -5.8° (c = 1.0, H₂O).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3318, 3191, 2915, 2874, 2358, 1653, 1552, 1371, 1202, 1073, 677, 643, 616, 580, 567, 469.

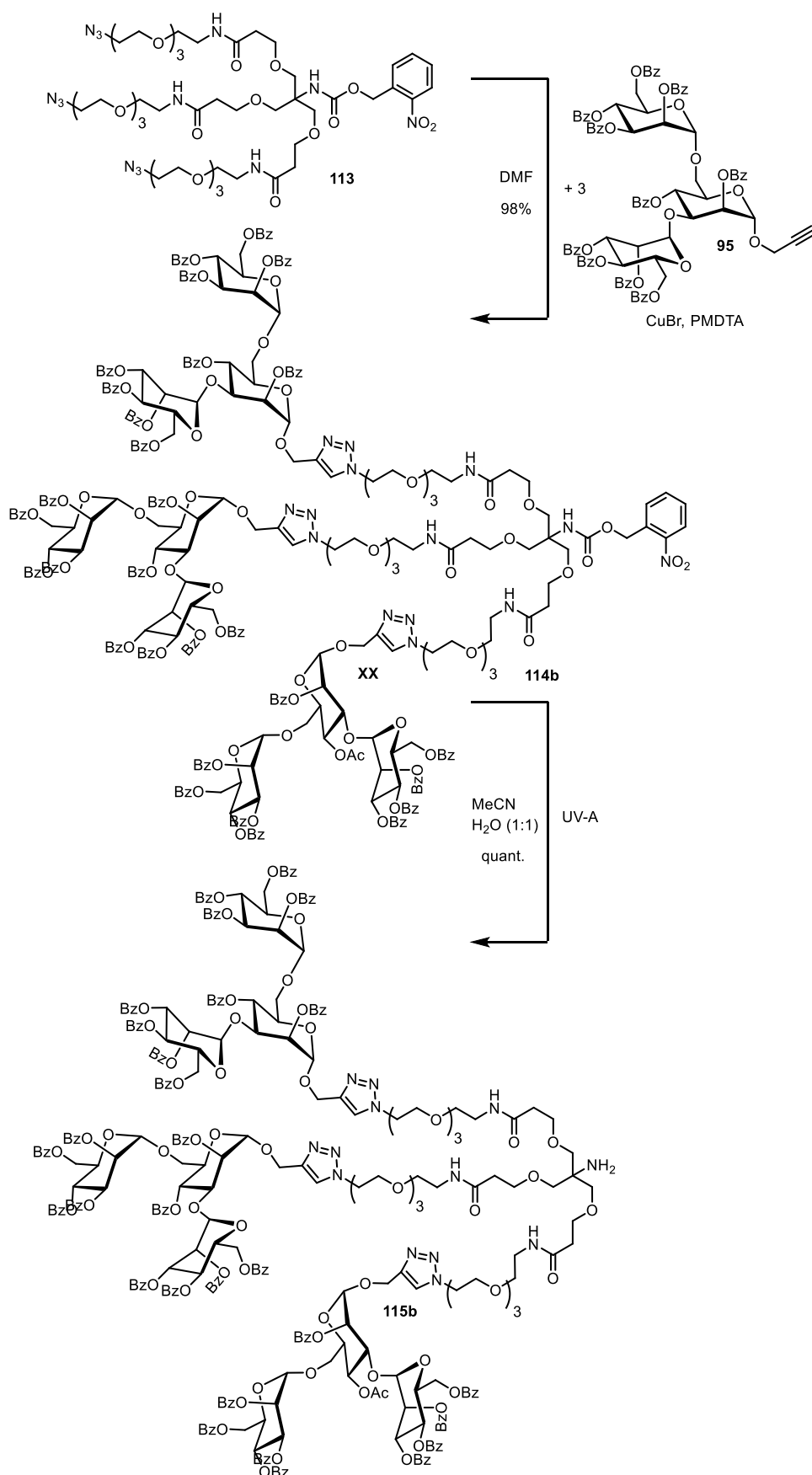
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 795.2 (100) [M/3+H]⁺.

HR-MS: (*m/z*) = berechnet für [C₉₇H₁₆₇N₁₉O₄₉ + 3Na]⁺: 817.0284, gefunden: 817.3623.

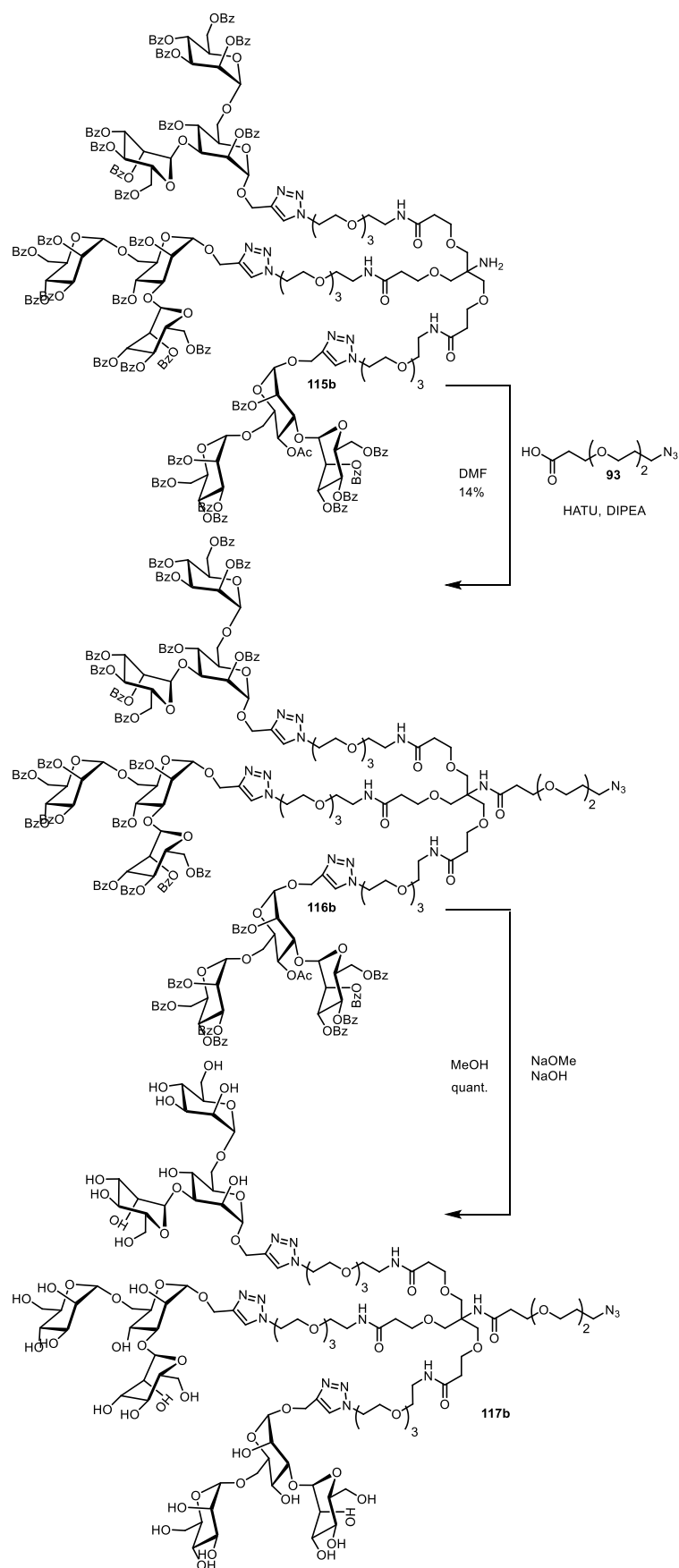
¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.93 (s, 3H, H-10), 4.78 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H, H-12_a), 4.66 (d, *J* = 12.9 Hz, 6H, H-12_b), 4.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H, H-1'), 4.50 (t, *J* = 5.0 Hz, 7H, H-9, H), 4.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H, H-1''), 3.83 (t, *J* = 5.1 Hz, 7H, H-8), 3.77 (dd, *J* = 12.4, 2.2 Hz, 3H, H-6'_a), 3.64–3.43 (m, 75H, H-2', H-3', H-4', H-6'_b, H-3'', H-4'', H-5'', H-3, H-2, H-3''', H-4''', H-5'''), 3.35–3.28 (m, 7H, H-5', H-2''), 3.24 (t, *J* = 5.5 Hz, 7H, H-6), 2.37–2.32 (m, 9H, H-6, H-2''), 1.77 (s, 9H, C-2'-NH-C=O-CH₃), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 9H, H-6'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, D₂O): δ (ppm) = 174.1 (C-2'-NH-C=O-), 174.0 (C-6-NH-C=O-C-4), 173.7 (C-1''), 143.4 (C-11), 125.6 (C-10), 103.9 (C-1''), 99.9 (C-1'), 82.0 (C-3'), 75.5 (C-5'), 72.7 (C-3''), 71.3 (C-5''), 71.0 (C-2''), 70.5 (C-4''), 69.7 (C-4'), 69.5 (C_{PEG}), 69.5 (C_{PEG}), 69.5 (C_{PEG}), 69.4 (C_{PEG}), 69.4 (C_{PEG}), 69.4 (C_{PEG}), 69.2 (C_{PEG}), 68.7 (C_{PEG}), 68.6 (C-8), 68.3 (C_{PEG}), 67.4 (C_{PEG}), 66.5 (C_{PEG}), 61.8 (C-12), 60.5 (C-6'), 60.2 (C-1), 54.3 (C-2'), 50.0 (C_{PEG}), 49.9 (C-9), 38.9 (C-6), 36.3 (C-2'''), 36.0 (C-4), 22.3 (C-2'-NH-C=O-CH₃), 15.6 (C-6'').

Synthese des mit Trimannose-funktionalisierten Glycodendrons

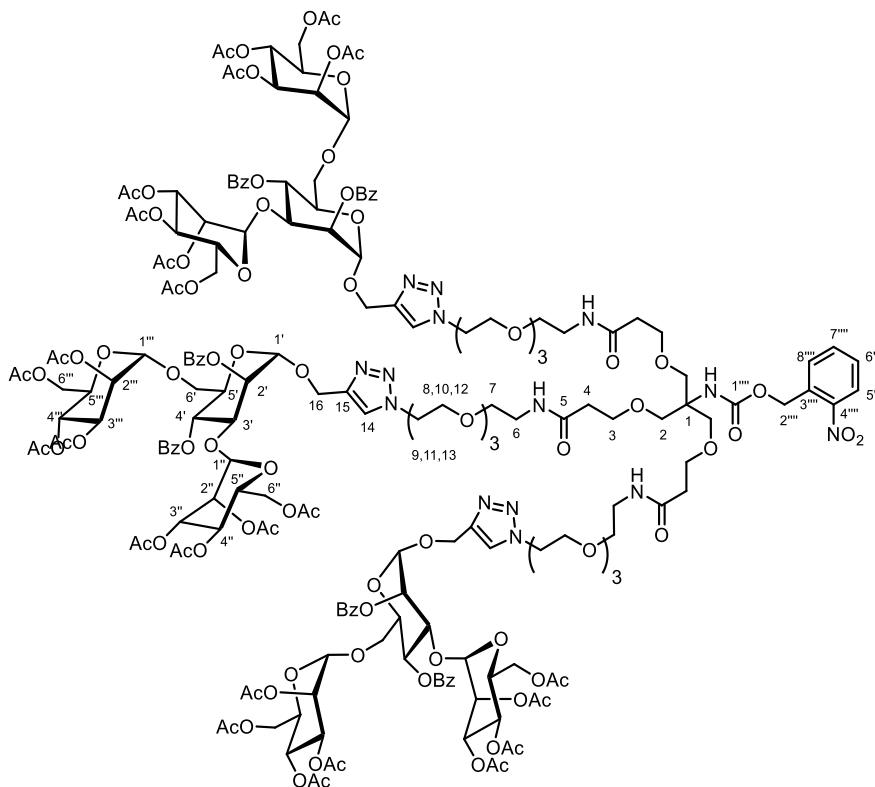


Schema 142: Übersicht zur Synthese des mit Trimannose funktionalisierten Glykodendrons **117b** (Teil 1).



Schema 143: Übersicht zur Synthese des mit Trimannose funktionalisierten Glycodendrons **117b** (Teil 2).

***o*-Nitro-benzyl-(1,3,5-bis(4-(2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaosa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbamat (114b)**



Triazid **113** (200.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) und Trimannose **95** (603 mg, 0.56 mmol, 3.1 Äq.) wurden in abs. DMF (12.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. PMDTA (64 μ L, 0.30 mmol, 1.7 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Hilfe eines Argonballons im Ultraschallbad für 30 min. entgast. Die Reaktionsmischung wurde auf 45 °C geheizt (Ölbad) und CuBr (6.4 mg, 0.05 mmol, 25mol%) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 h bei 45 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lösung (3x) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5x) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Feinvakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über (DCM/MeOH, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 10% MeOH) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 773 mg (0.18 mmol, 98 %), gelbes Öl.

R_f: = 0.91 (DCM/MeOH 5:1).

C₁₉₈H₂₅₀N₁₄O₉₇ (M = 4378.18 g/mol).

$[\alpha]_D^{22} = +6.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2983, 1747, 1369, 1223, 1056, 1045, 1031, 979, 717, 715.

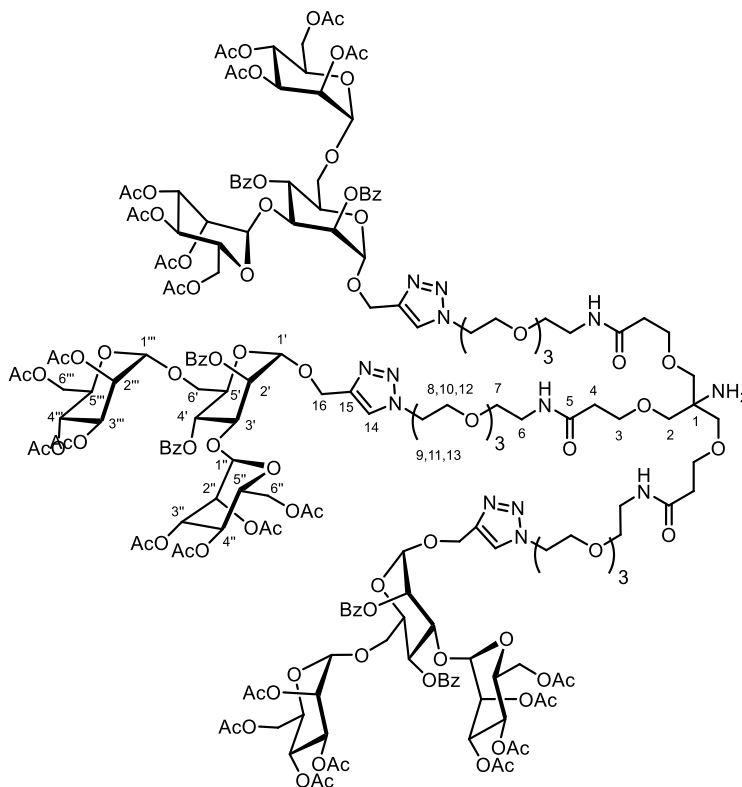
ESI-MS: (m/z) (%) = 1460.2 (100) $[\text{M}/3+\text{H}]^+$, 1467.4 (7.3) $[\text{M}/3(^{13}\text{C})+\text{H}]^+$.

HR-MS: (m/z) = berechnet für $[\text{C}_{198}\text{H}_{250}\text{N}_{14}\text{O}_{97} + 3\text{H}]^{3+}$: 4375.5060, gefunden: 4375.5019.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.17–8.12 (m, 6H, H-Benzoyl_{ortho}), 8.05–8.00 (m, 7H, H-Benzoyl_{ortho}), 7.83 (s, 3H, H-14), 7.71–7.52 (m, 17H, H-Benzoyl, H-*o*-Nitrobenzyl), 7.48–7.42 (m, 9H, H-Benzoyl, H-*o*-Nitrobenzyl), 6.77–6.66 (m, 3H, C-6-NH-), 5.74 (s, 2H, H-Man), 5.70 (t, $J = 10.0$ Hz, 3H, H-Man), 5.51 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 3H, H-Man), 5.44 (s, 3H, H-2'''), 5.34 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 3H, H-Man), 5.30–5.28 (m, 3H, H-2'), 5.24 (t, $J = 10.1$ Hz, 3H, H-Man), 5.17–5.14 (m, 3H, H-Man), 5.11–5.03 (m, 7H, H-Man), 4.96–4.93 (m, 3H, H-Man), 4.88 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H, H-16_a), 4.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-1'), 4.84 (dd, $J = 2.9, 1.9$ Hz, 3H, H-Man), 4.71 (d, $J = 12.1$ Hz, 4H, H-16_b), 4.57 (t, $J = 5.3$ Hz, 8H, H-13), 4.45 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 3H, H-Man), 4.27–4.22 (m, 4H, H-Man), 4.17–4.10 (m, 6H, H-Man), 4.08–4.01 (m, 7H, H-Man), 3.99–3.89 (m, 18H, H-Man), 3.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 7H, H-3), 3.68–3.56 (m, 51H, H-2, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12), 3.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 8H, H-7), 3.45–3.39 (m, 9H, H-6), 2.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 9H, H-4), 2.11 (s, 9H, -CH₃), 2.04 (s, 9H, -CH₃), 2.03 (s, 9H, -CH₃), 1.96 (s, 9H, -CH₃), 1.92 (s, 9H, -CH₃), 1.91 (s, 9H, -CH₃), 1.84 (s, 9H, -CH₃), 1.81 (s, 9H, -CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.4 (C-5), 170.9 (-C=O-), 170.8 (-C=O-), 170.1 (-C=O-), 170.0 (-C=O-), 169.9 (-C=O-), 169.8 (-C=O-), 169.3 (-C=O-), 169.2 (-C=O-), 166.1 (-C=O-), 165.3 (-C=O-), 154.7 (C-1'''), 143.1 (C-15), 134.0, 133.8, 133.7, 133.0, 130.2, 130.0, 129.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.9, 128.7, 128.4, 128.0, 127.5, 125.1 (je C-Benzoyl und C-*o*-Nitrobenzyl), 124.6 (C-14), 99.5 (C-Man), 97.4 (C-1'), 96.8, 75.6, 71.7, 70.6, 70.6, 70.6, 70.2 (je C-Man), 69.9 (C-7), 69.6, 69.5, 69.4, 69.4, 69.4 (je C-Man und C-PEG), 69.3 (C-2'), 69.3, 68.7, 68.6, 68.4 (je C-Man und C-PEG), 67.5 (C-3), 66.6, 66.1, 65.9, 65.9, 63.2 (je C-Man und C-PEG), 62.9 (C-2'''), 62.3, 61.1 (je C-Man und C-PEG), 60.5 (C-16), 59.1, 57.6 (je C-Man und C-PEG), 50.3 (C-13), 39.3 (C-6), 36.7 (C-4), 21.0 (-CH₃), 20.9 (-CH₃), 20.9 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.6 (-CH₃), 20.6 (-CH₃).

***N*-(1-(4-(2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxa-undec-11-yl)-6-amino-6-(17-(4-(2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosamid (115b)**



Glycodendron **114b** (413 mg, 0.095 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus MeCN/H₂O (1:1, 10.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde im Ultraschallbad für 30 min. mit Hilfe eines Argonballons entgast und anschließend in einem Rayonet Photoreaktor (bestückt mit UV-A Lampen) für 24 h bestrahlt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionsmischung wurde anschließend gefriergetrocknet und das Produkt als braunes Lyophilisat erhalten.

Ausbeute: 396 mg (0.095 mmol, quant.), braunes Lyophilisat.

***R_f*:** = 0.67 (DCM/MeOH 5:1).

C₁₉₀H₂₄₅N₁₃O₉₃ (M = 4196.48 g/mol).

[α]_D²⁴ = nicht bestimmbar, da Substanz zu stark gefärbt.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2935, 1747, 1653, 1540, 1455, 1369, 1224, 1087, 1046, 979, 755, 714.

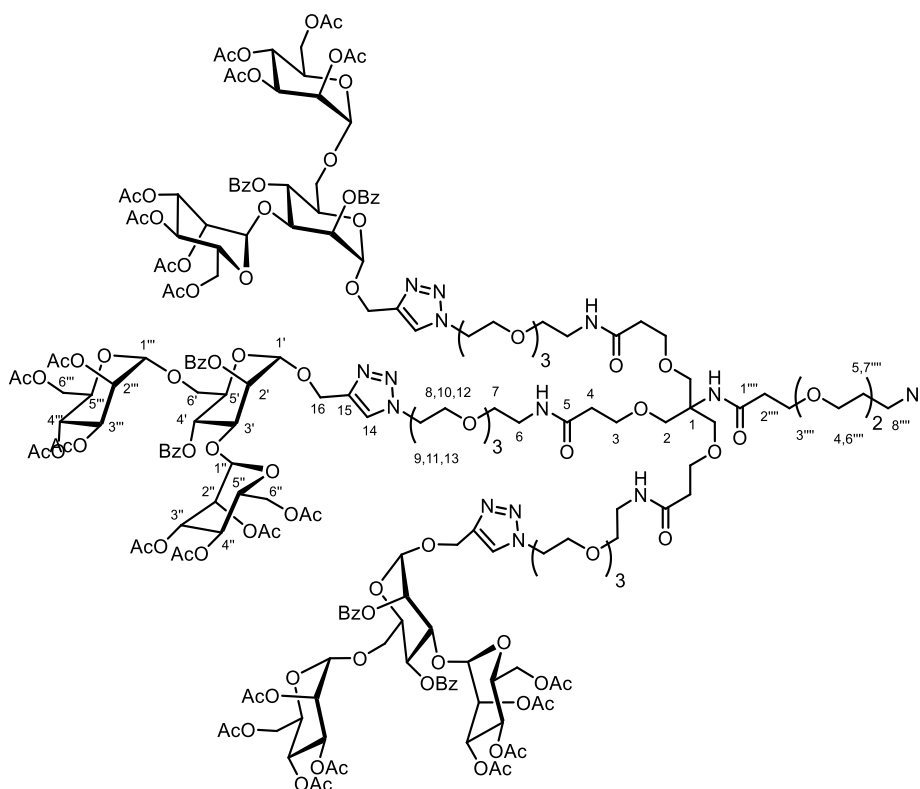
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 1400.4 (100) [M/3+H]⁺.

HR-MS: (*m/z*) = berechnet für [C₁₉₀H₂₄₅N₁₃O₉₃ + 2H]⁺: 4196.4842, gefunden: 4196.4860.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.17–8.12 (m, 6H), 8.06–8.00 (m, 9H) (je H-Benzoyl), 7.83 (s, 3H, H-14), 7.64–7.60 (m, 3H), 7.60–7.52 (m, 10H), 7.47–7.40 (m, 9H), 7.14–6.98 (m, 1H) (je H-Benzoyl), 5.71 (t, $J = 10.0$ Hz, 3H), 5.51 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 3H) (je H-Man), 5.34 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 3H, H-2'), 5.29 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 3H), 5.24 (t, $J = 10.1$ Hz, 3H), 5.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 5.10–5.03 (m, 6H), 4.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H) (je H-Man und H-PEG), 4.90–4.83 (m, 10H, H-1', H-16_a), 4.71 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H, H-16_b), 4.57 (t, $J = 5.1$ Hz, 9H, H-13), 4.45 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 3H), 4.27–4.22 (m, 3H), 4.17–4.11 (m, 6H), 4.08–4.02 (m, 7H), 4.00–3.87 (m, 19H) (je H-Man und H-PEG), 3.77–3.67 (m, 8H, H-3), 3.66–3.50 (m, 31H, H-7), 3.48–3.36 (m, 17H, H-6), 2.47–2.37 (m, 23H, H-4), 2.11 (s, 9H), 2.04 (s, 9H), 2.03 (s, 9H), 1.96 (s, 9H), 1.92 (s, 9H), 1.91 (s, 9H), 1.84 (s, 9H), 1.81 (s, 9H) (je -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.6 (C-5), 170.9 (C=O), 170.8 (C=O), 170.1 (C=O), 170.0 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 169.3 (C=O), 169.2 (C=O), 166.1 (C=O), 165.3 (C=O), 143.1 (C-15), 133.8, 133.7, 133.1, 133.0, 130.6, 130.2, 130.0, 129.9, 129.7, 129.7, 129.1, 129.0, 128.9, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4 (je C-Benzoyl), 124.6 (C-14), 99.5 (C-Man), 97.5 (C-1'), 96.8 (C-Man), 75.6, 71.7, 70.6, 70.6, 70.5, 70.1, 69.9, 69.6, 69.5, 69.4, 69.4, 69.3, 69.3, 68.7, 68.6, 68.4 (je C-Man und C-PEG), 67.6 (C-3), 66.6, 66.1, 65.9, 62.4, 62.3, 61.1 (je C-Man und C-PEG), 60.5 (C-16), 52.3 (C-Man), 50.3 (C-13), 39.3 (C-6), 36.6 (C-4), 21.0, 20.9, 20.9, 20.9, 20.8, 20.9, 20.7, 20.6 (je -CH₃).

***N*-(1-bis(17-(4-(2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(4-(2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (116b)**



Glycodendron **115b** (300 mg, 0.068 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (2.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. HATU (257 mg, 0.677 mol, 10.0 Äq.) und PEG-Spacer **93** (167 mg, 0.68 mmol, 10.0 Äq.) wurden in abs. DMF (2.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. DIPEA (0.14 mL, 0.85 mmol, 12.5 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung des Glycodendrons **115b** wurde in eine Spritze aufgezogen und der Lösung des PEG-Spacer **93** tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das so erhaltene Rohprodukt wurde über präparative HPLC (MeCN/H₂O, isokratisch 60% MeCN, ACE C18PFP Säule) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 41 mg (0.0093 mmol, 14%), farbloses Öl.

R_f: = 0.78 (DCM/MeOH 5:1).

$C_{199}H_{260}N_{16}O_{97}$ ($M = 4425.59$ g/mol).

$[\alpha]_D^{27} = +6.8^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1748, 1540, 1371, 1214, 1046, 748, 668.

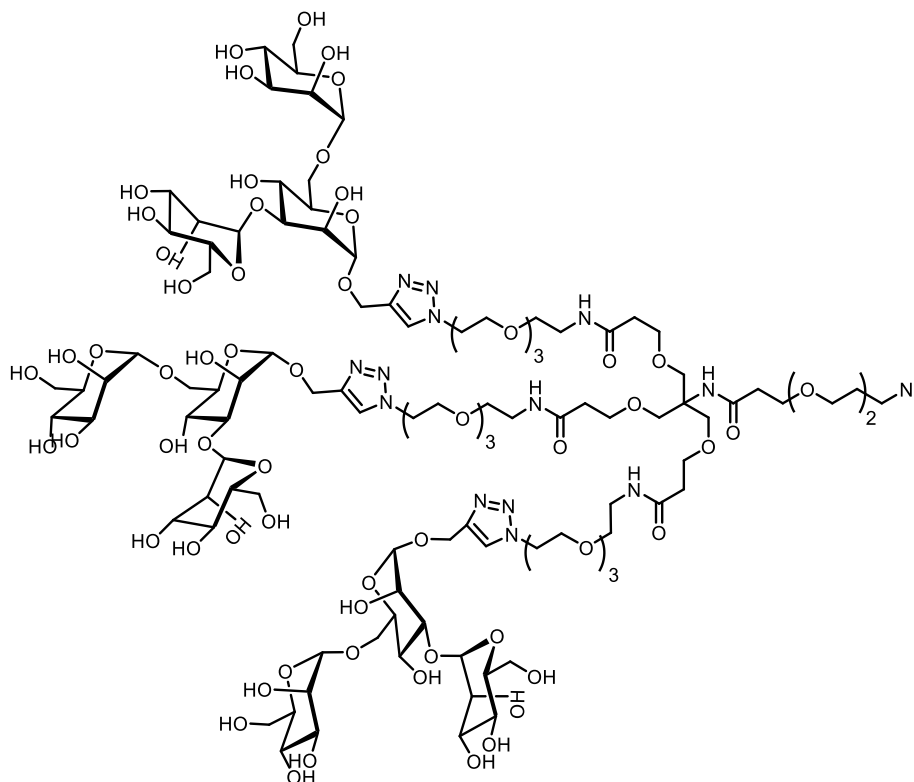
ESI-MS: (m/z) (%) = 1476.9 (100) $[M/3+H]^+$.

HR-MS: (m/z) = berechnet für $[C_{199}H_{260}N_{16}O_{97} + 3H]^+$: 1476.2041, gefunden: 1476.2059.

1H -NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.16–8.12 (m, 7H, H-Benzoyl), 8.05–8.00 (m, 7H, H-Benzoyl), 7.83 (s, 3H, H-14), 7.66–7.53 (m, 15H, H-Benzoyl), 7.47–7.41 (m, 7H, H-Benzoyl), 6.75 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.71 (t, $J = 10.0$ Hz, 3H), 5.53–5.49 (m, 3H), 5.34 (dd, $J = 10.1$, 3.4 Hz, 3H), 5.30–5.27 (m, 4H), 5.25 (t, $J = 10.1$ Hz, 3H), 5.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 5.10–5.03 (m, 7H), 4.97–4.93 (m, 3H) (je H-Man), 4.91–4.82 (m, 10H, H-1', H-16_a), 4.72 (d, $J = 12.1$ Hz, 4H, H-16_b), 4.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 6H, H-13), 4.45 (dd, $J = 9.8$, 3.4 Hz, 3H), 4.25 (ddd, $J = 10.3$, 6.0, 2.3 Hz, 4H), 4.18–4.10 (m, 7H), 4.08–4.00 (m, 7H), 3.99–3.90 (m, 18H), 3.73–3.58 (m, 56H), 3.55 (t, $J = 5.4$ Hz, 7H) (je H-Man und H-PEG), 3.45–3.41 (m, 6H, H-6, H-8'''''), 3.39 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-Man), 2.47–2.38 (m, 10H, H-4, H-2'''''), 2.11 (s, 9H, -CH₃), 2.04 (s, 9H, -CH₃), 2.03 (s, 9H, -CH₃), 1.96 (s, 9H, -CH₃), 1.93 (s, 9H, -CH₃), 1.92 (s, 9H, -CH₃), 1.84 (s, 9H, -CH₃), 1.81 (s, 9H, -CH₃).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7 (C-1'''''), 171.5 (C-5), 170.9, 170.8, 170.1, 167.0, 169.9, 169.8, 169.3, 169.2, 166.1, 165.4 (je C=O), 143.1 (C-15), 133.8, 133.8, 130.2, 130.1, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7 (je C-Benzoyl), 124.6 (C-14), 99.5, 97.5 (C-1'), 96.8, 75.6, 71.7, 70.8, 70.6, 70.6, 70.6, 70.3, 70.3, 70.2, 70.0, 69.6, 69.6, 69.4, 69.4, 69.3, 69.3, 68.7, 68.6, 68.4, 67.5, 67.4, 66.6, 66.1, 65.9, 62.4, 62.3 (je C-PEG und C-Man), 60.6 (C-16), 59.9 (C-Man), 50.8 (C-8'''''), 50.3 (C-13), 39.3 (C-6), 36.7 (C-4), 21.0, 20.9, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6 (je -CH₃).

***N*-(1-bis(17-(4-(3,6-di-*O*-(α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(4-(3,6-di-*O*-(α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (117b)**



Glycodendron **116b** (41 mg, 0.0093 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (5.0 mL) gelöst. Eine katalytische Menge Natriumhydroxid und Natriummethanolat (je ~1.0 mg) wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt bis Reaktionskontrolle via DC vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktionsmischung wurde mit Hilfe von Amberlite IR120 H⁺-Harz auf pH = 7 neutralisiert, über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 26 mg (0.0093 mmol, quant.), farbloses Öl.

R_f: = 0.09 (DCM/MeOH 5:1).

C₁₀₉H₁₈₈N₁₆O₆₇ (M = 2793.18 g/mol).

[α]_D²⁷ = +7.5 ° (c = 1.0, H₂O).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3392, 2924, 1749, 1596, 1550, 1373, 1227, 1068, 625, 519.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 932.5 (100) [M/3+H]⁺.

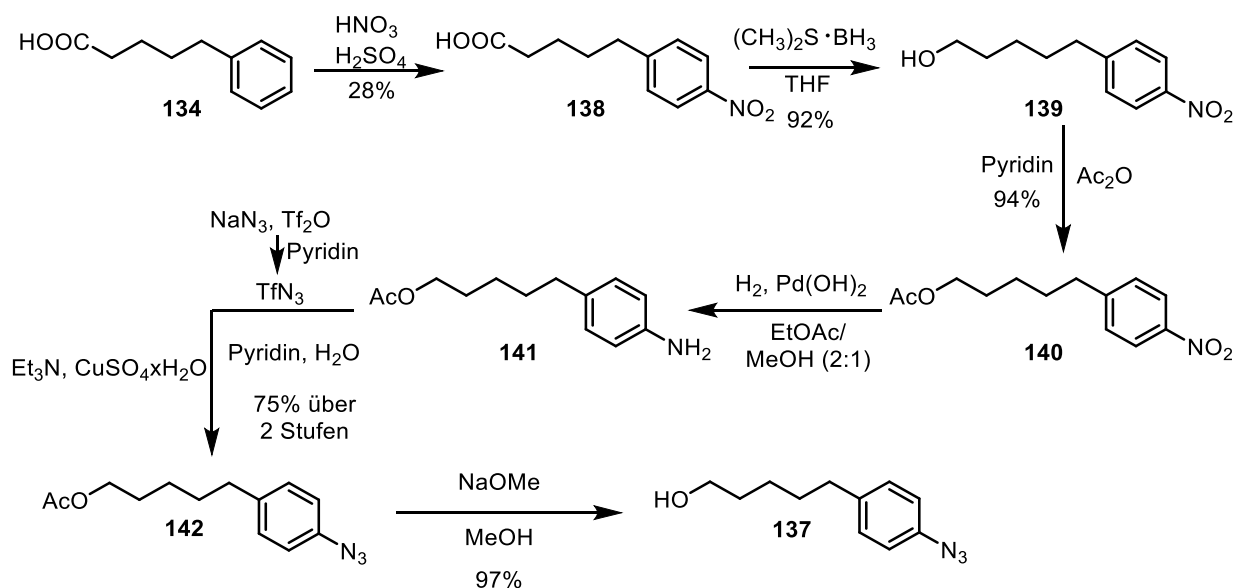
HR-MS: (*m/z*) = berechnet für [C₁₀₉H₁₈₈N₁₆O₆₇ + 3H]⁺: 2794.1796, gefunden: 2794.1868.

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-14), 5.01 (t, J = 1.5 Hz, 3H, H-Man), 4.87 (s, 3H, H-1'), 4.83 (s, 5H, H-Man), 4.75 (s, 3H, H-16_a), 4.67 (d, J = 12.6 Hz, 3H, H-16_b), 4.59 (t, J = 5.1 Hz, 6H, H-13), 4.04–4.01 (m, 3H), 4.00–3.97 (m, 3H), 3.97–3.51 (m, 101H) (je H-Man und H-PEG), 3.43 (t, J = 4.5 Hz, 2H, H-8'''), 3.33 (t, J = 5.4 Hz, 6H, H-6), 2.49–2.37 (m, 8H, H-4, H-2''').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.1 (C-1'''), 173.7 (C-6), 143.4 (C-15), 125.4 (C-14), 102.3, 99.6 (C-1'), 99.3, 78.5, 73.2, 72.6, 71.2, 70.5, 70.2, 69.9, 69.9, 69.8, 69.5, 69.5, 69.5, 69.4, 69.4, 69.3, 69.2, 68.7, 68.7, 68.3, 67.4, 66.6, 66.5, 65.3, 64.8, 60.8, 60.8, 60.2 (je C-Man und C-PEG), 59.9 (C-16), 50.0 (C-8'''), 49.9 (C-13), 38.9 (C-6), 36.0 (C-4), 36.0 (C-2''').

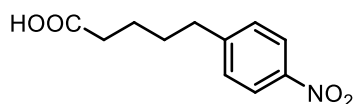
5.3. Versuchsvorschriften zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)

5.3.1. Versuche zur Synthese des Azid-Spacers



Schema 144: Übersicht zur Synthese des Azid-Spacers **137** über 6 Stufen ausgehend von 5-Phenylvaleriansäure (**134**).

5-(4-Nitrophenyl)valeriansäure (**138**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Palmer et al.* synthetisiert.^[284]

Konzentrierte Schwefelsäure (98%, 12.0 mL, 200.00 mmol) wurde zu Salpetersäure (68 %, 10.3 mL, 200.00 mmol) bei 0 °C in kleinen Portionen zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf -15 °C gekühlt und Phenylvaleriansäure (**134**, 8.93 g, 50.00 mmol) in kleinen Portionen zugegeben, so dass die Temperatur 10 °C nicht überstieg. Die erhaltene orangefarbene Suspension wurde für 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff, eine Mischung des *o*- und *p*-Isomers, wurde abfiltriert und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 1:2 + AcOH (1 %)) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.10 g (31.80 mmol, 64%), (Lit.)^[531]: 28%, farbloser Feststoff.

R_f = 0.53 (^cHex/EtOAc 1:2 + AcOH (1%)).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2935, 1702, 1598, 1509, 1465, 1430, 1404, 1340, 1318, 1257, 1209, 1183, 1106, 946, 914, 859, 844, 744.

Schmelzbereich: 69.5–72.4°C, Lit^[532]: 82–84°C.

C₁₁H₁₃NO₄ (M = 223.23 g/mol).

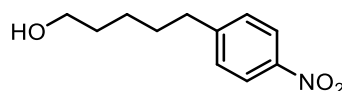
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 224.1 (100.0%) [M+H]⁺, 225.1 (16.2%) [M¹³C+H⁺].

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.17–8.08 (m, 2H, H_{meta}), 7.36–7.28 (m, 2H, H_{ortho}), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-2), 1.76–1.62 (m, 4H, H-3, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 178.1 (C=O), 150.0 (C_{para}), 146.5 (C_{ipso}), 129.3 (C_{ortho}), 123.8 (C_{meta}), 35.5 (C-5), 33.8 (C-2), 30.3 (C-4), 24.2 (C-3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[284]

5-(4-Nitrophenyl)pentanol (139)



Boran-Dimethylsulfid-Komplex (2M in THF, 1.77 mL, 3.59 mmol, 1.34 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre einer Lösung von 5-(4-Nitrophenyl)valeriansäure (**138**, 596 mg, 2.67 mmol) in abs. THF (8.0 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h gerührt und anschließend Methanol (4.0 mL) zugegeben. Sobald die Gasentwicklung beendet war, wurde das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt und mit NaOH (aq, 2x) und H₂O (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 3:1.5) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 512 mg (2.45 mmol, 92%), gelbes Öl.

R_f = 0.37 (^cHex/EtOAc 3:1.5).

C₁₁H₁₅NO₃ (M = 209.25 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3351, 2934, 2859, 1599, 1514, 1342, 1109, 1048, 855, 746, 697.

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 192.1 (100.0%) [M-OH], 232.1 (14.6%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₁H₁₅NO₃]: 209.1052, gefunden: 209.1050.

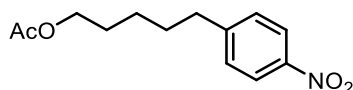
¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.14–8.06 (m, 2H, H_{meta}), 7.37–7.28 (m, 2H, H_{ortho}), 3.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1), 2.74–2.64 (m, 2H, H-5), 1.71–1.62 (m, 2H, H-4), 1.58 (dt, *J* = 14.9, 6.7 Hz, 2H, H-3), 1.44–1.35 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.5 (C_{para}), 145.6 (C_{ipso}), 132.5 (C_{meta}), 129.2 (C_{ortho}), 123.6 (C_{meta}), 62.7 (C-1), 35.8 (C-5), 32.4 (C-2), 30.8 (C-4), 25.4 (C-3).

150.6 (C_{para}), 146.3 (C_{ipso}), 129.3 (C_{ortho}), 123.7 (C_{meta}), 62.7 (C-1), 35.9 (C-5), 32.5 (C-2), 30.9 (C-4), 25.4 (C-3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[533]

1-O-Acetyl-5-(4-nitrophenyl)pentanol (140)



5-(4-Nitrophenyl)pentanol (**139**, 2.300 g, 11.00 mmol) wurde in Pyridin (25.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Ac₂O (8.0 mL) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Methanol (0.5 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (100.0 mL) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit KHSO₄-Lösung (10%_{aq}, 2x), ges. kalter NaHCO₃-Lösung (2x) und H₂O (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (Toluol/EtOAc 40:1) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.60 g (10.34 mmol, 94%), gelbes Öl.

R_f = 0.35 (Toluol/EtOAc 40:1).

C₁₃H₁₇NO₄ (M = 251.28 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2939, 2861, 1735, 1599, 1518, 1463, 1344, 1237, 1109, 1043, 857, 746, 698.

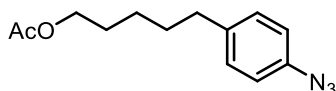
ESI-MS: (m/z) (%) = 252.1 (100.0%) [M+H]⁺, 274 (43.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₃H₁₇NO₄Na]: 274.1055, gefunden: 274.1052.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{meta}), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{ortho}), 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-1), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-5), 2.05 (s, 3H, -CH₃), 1.75–1.61 (m, 4H, H-2, H-4), 1.47–1.37 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.3 (C=O), 150.4 (C_{para}), 146.4 (C_{ipso}), 129.3 (C_{ortho}), 123.7 (C_{meta}), 64.3 (C-1), 35.8 (C-5), 30.7 (C-4), 28.5 (C-2), 25.6 (C-3), 21.1 (-CH₃).

1-O-Acetyl-5-(4-azidophenyl)pentanol (141)



1. Stufe: 1-*O*-Acetyl-5-(4-nitrophenyl)pentanol (**139**, 251 mg, 1.00 mmol) wurde in EtOAc/MeOH (2:1, 22.0 mL) gelöst. Pd(OH)₂/C (50 mg, 3mol%) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgefäß mit Wasserstoff gespült. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h unter Wasserstoffatmosphäre (Hydrierblase) gerührt und anschließend über Celite filtriert, mit EtOAc eluiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde als farbloses Öl erhalten (221 mg (0.99 mmol, 99%) und direkt weiter umgesetzt.

Vorstufe zur 2. Stufe: Eine Lösung von Natriumazid (158 mg, 2.40 mmol, 1.3 Äq.) in abs. Pyridin (6.3 mL) wurde auf 0 °C gekühlt. Tf₂O³⁵ (0.33 mL, 2.52 mmol, 1.05 Äq.) wurde langsam hinzuge tropft und die Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in eine Spritze aufgezogen und direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

2. Stufe: Eine Lösung von 1-*O*-Acetyl-5-(4-aminophenyl)pentanol (**140**, 417 mg, 1.88 mmol), CuSO₄·xH₂O (5.9 mg, 0.31 mmol, 13mol%) und Triethylamin (0.5 mL, 4.32 mmol, 1.8 Äq.) in Pyridin (8.4 mL) und Wasser (6.3 mL) wurde angesetzt. Die Lösung von TfN₃ aus der Vorstufe wurde langsam über eine Spritze hinzuge tropft und die Reaktionsmischung anschließend für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Alox (basisch) filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (Hex/EtOAc 20:1) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 738 mg (2.98 mmol, 75%), gelbes Öl.

R_f = 0.31 (Hex/EtOAc).

C₁₃H₁₇N₃O₂ (M = 247.30 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2935, 2859, 2105, 1736, 1579, 1506, 1451, 1365, 1285, 1234, 1129, 1043, 827, 753, 650, 606, 535.

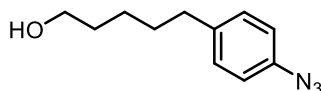
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 220.1 (100.0%) [M-N₂]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₃H₁₇N₃O₂Na]: 270.1218, gefunden: 270.1211.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = δ 7.19–7.16 (m, 2H, H_{ortho}), 6.98–6.94 (m, 2H, H_{meta}), 4.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1), 2.63–2.59 (m, 2H, H-5), 2.06 (s, 3H, -CH₃), 1.66 (tdd, *J* = 15.4, 10.5, 6.6 Hz, 4H, H-2, H-4), 1.44–1.37 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.4 (C=O), 139.3 (C_{ipso}), 137.5 (C_{para}), 129.8 (C_{ortho}), 119.0 (C_{meta}), 64.6 (C-1), 35.2 (C-5), 31.2 (C-4), 28.5 (C-2), 25.5 (C-3), 21.1 (-CH₃).

³⁵ Notiz: Die Reaktion funktioniert am besten, wenn Tf₂O frisch ist. Deshalb Tf₂O direkt aufbrauchen oder in einem Young-Röhrchen unter Argon lagern. Septen werden zeitnah von Tf₂O zersetzt und sind keine Alternative.

5-(4-Azidophenyl)pentanol (137)

1-*O*-Acetyl-5-(4-azidophenyl)pentanol (**142**, 2.89 g, 11.60 mmol) wurde in abs. Methanol (100.0 mL) gelöst. Eine Lösung von Natriummethanolat in Methanol wurde zugegeben bis pH = 11 erreicht war. Die Reaktionsmischung wurde solange gerührt bis mittels DC vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte und anschließend mit Amberlite IR120 H⁺-Harz neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 3:1) gereinigt und als oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 2.30 g (0.90 mmol, 97%), oranges Öl.

$R_f = 0.23$ (^cHex/EtOAc 3:1).

C₁₁H₁₅N₃O (M = 205.26 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3337, 2932, 2858, 2103, 1505, 1460, 1285, 1129, 1049, 825, 752, 650, 533.

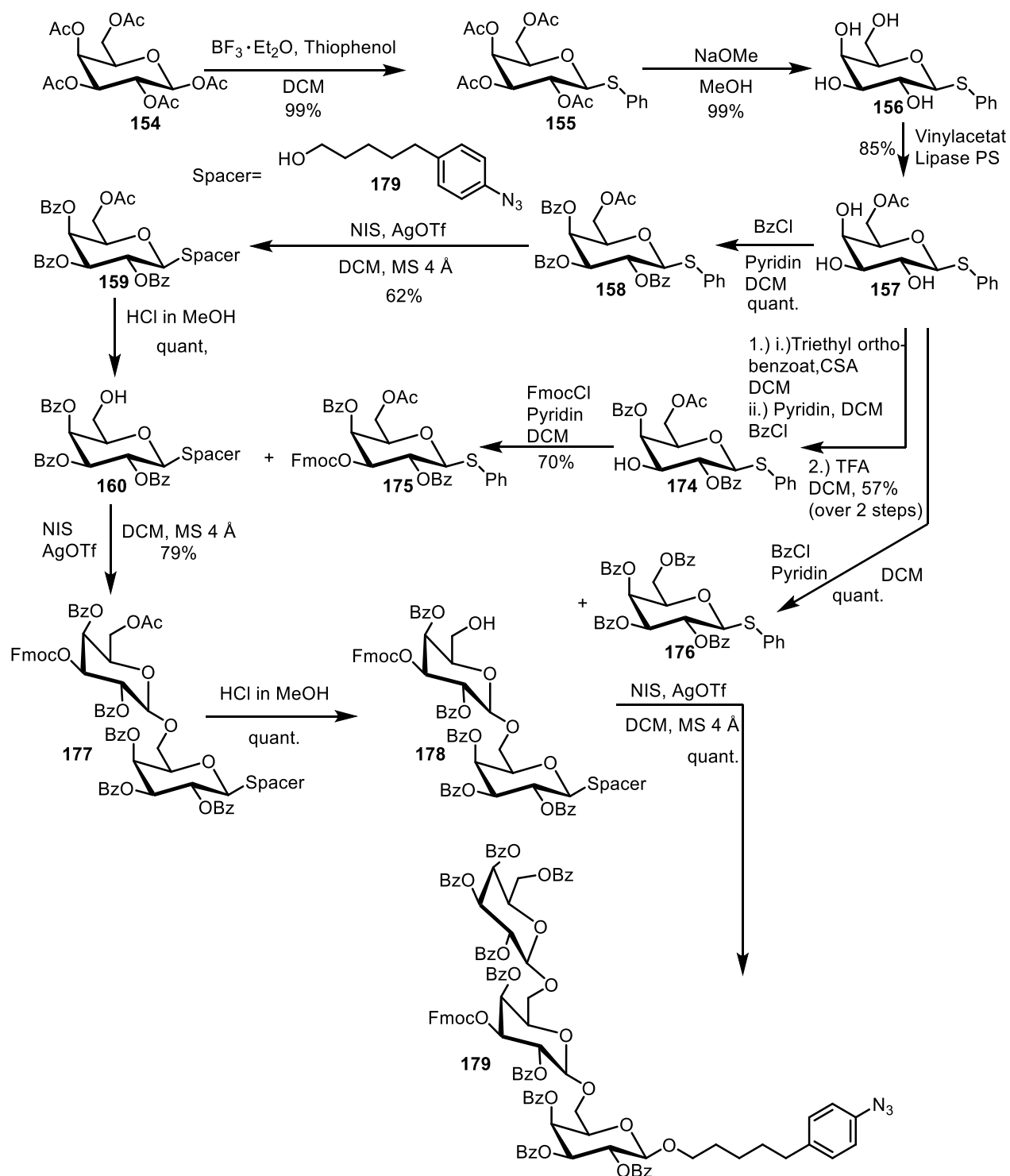
ESI-MS: (m/z) (%) = 228.1 (100.0%) [M+H]⁺.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für [C₁₁H₁₅N₃ONa]: $m/z = 228.1112$, gefunden: 228.1114.

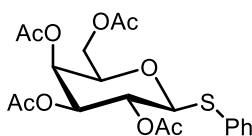
¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.20–7.16 (m, 2H, H_{ortho}), 6.98–6.93 (m, 2H, H_{meta}), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1), 2.64–2.60 (m, 2H, H-5), 1.63 (tdd, $J = 15.0, 13.2, 7.2$ Hz, 4H, H-2, H-4), 1.46–1.37 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139.5 (C_{ipso}), 137.4 (C_{para}), 129.8 (C_{ortho}), 119.0 (C_{meta}), 62.9 (C-1), 35.3 (C-5), 32.7 (C-2), 31.4 (C-4), 25.4 (C-3).

5.3.2. Versuche zur Synthese der Trigalactose



Schema 145: Übersicht zur Synthese der Trigalactose-Einheit **179** über 9 lineare Stufen (Galp₃).

Phenyl 1-Thio-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (155)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Magnusson et al.* synthetisiert.^[298]

Peracetylierte Galactose **154** (1000 mg, 2.56 mmol) wurde unter Argonatmosphäre in abs. DCM (5.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Thiophenol (0.32 mL, 3.12 mmol, 1.22 Äq.) wurde zugegeben. BF₃·OEt₂ (0.41 mL, 0.32 mmol, 1.25 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit kalter ges. NaHCO₃-Lösung (3x) und Wasser (3x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.132 g (2.57 mmol, 99%), farbloses Öl.

R_f = 0.5 (cHex/EtOAc 1:1).

C₂₀H₂₄O₉S (M = 440.46 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1747, 1439, 1368, 1220, 1153, 1082, 1054, 950, 917, 747, 693, 599.

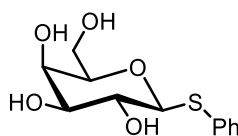
[α]_D²⁵ = +4.70° (c=1.00, CHCl₃).

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 463.1 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.56–7.46 (m, 2H, H_{ortho}), 7.39–7.28 (m, 3H, H_{meta}, H_{para}), 5.42 (dd, *J* = 3.4, 1.1 Hz, 1H, H-4), 5.24 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-2), 5.05 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H, H-3), 4.72 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-1), 4.24–4.06 (m, 2H, H-6), 3.94 (ddd, *J* = 7.1, 6.1, 1.1 Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H, -CH₃), 2.10 (s, 3H, -CH₃), 2.04 (s, 3H, -CH₃), 1.98 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.5 (C=O), 170.4 (C=O), 170.2 (C=O), 169.6 (C=O), 132.7 (C_{Phenyl}), 132.6 (C_{Phenyl}), 129.1 (C_{Phenyl}), 128.3 (C_{Phenyl}), 86.8 (C-1), 74.6 (C-5), 72.1 (C-3), 67.4 (C-2), 67.3 (C-4), 61.8 (C-6), 21.0 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.7 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[298]

Phenyl 1-Thio-β-D-galactopyranosid (156)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Ohlssen et al.* synthetisiert.^[298]

Phenyl 1-Thio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosid (**155**, 993 mg, 2.54 mmol) wurde in Methanol (20.0 mL) gelöst und Natriummethanolat (129 mg, 0.24 mmol, 10mol%) zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion mit Amberlite IR 120 H⁺-Harz auf pH = 7 neutralisiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 691 mg (2.54 mmol, 99%), farbloses Öl.

$R_f = 0.54$ (EtOAc/MeOH 3:1).

C₁₂H₁₆O₅S (M = 272.32 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3369, 2892, 2505, 1584, 1480, 1439, 1368, 1275, 1060, 864, 743, 691.

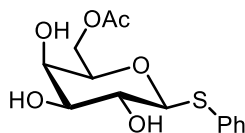
$[\alpha]_D^{25} = -43.1^\circ$ (c=1.00, MeOH).

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 295.1 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7.58–7.52 (m, 2H, H_{ortho}), 7.33–7.19 (m, 3H, H_{meta}, H_{para}), 4.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-1), 3.90 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H, H-4), 3.81–3.66 (m, 2H, H-6), 3.66–3.54 (m, 2H, H-2, H-5), 3.50 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136.1 (C_{ipso}), 132.0 (C_{ortho}), 129.8 (C_{meta}), 128.0 (C_{para}), 90.3 (C-1), 80.6 (C-5), 76.3 (C-3), 71.0 (C-2), 70.4 (C-4), 62.6 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[298]

Phenyl 1-Thio-6-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosid (157)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Zhang et al.* synthetisiert.^[300]

Phenyl 1-Thio-β-D-galactopyranosid (**156**, 50 mg, 0.18 mmol) wurde in Vinylacetat (5.0 mL) aufgenommen und für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt, bis alles gelöst war. Amano Lipase PS³⁶

³⁶ Notiz: Es wurde folgende Lipase verwendet: Amano Lipase PS von *Burkholderia cepacia* (Art.-Nr. 534641 (Aldrich))

(15 mg) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 49 mg (0.16 mmol, 85%), farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (EtOAc).

$C_{14}H_{18}O_6S$ (M = 314.35 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2474, 2217, 2070, 1121, 972, 821, 466.

$[\alpha]_D^{25} = -25.4^\circ$ (c = 1.00, MeOH).

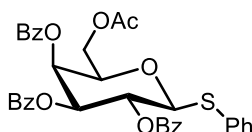
ESI-MS: (m/z) (%) = 337.0 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7.56–7.52 (m, 2H, H, H_{ortho}), 7.33–7.21 (m, 3H, H_{meta}, H_{para}), 4.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-1), 4.33 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 1H, H-6_a), 4.17 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H, H-6_b), 3.87 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H, H-3), 3.77 (ddd, J = 8.1, 4.3, 1.2 Hz, 1H, H-5), 3.62 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H-2), 3.51 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H, H-3), 2.03 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, MeOD) δ (ppm) = 172.6 (C=O), 136.0 (C_{ipso}), 132.1 (C_{ortho}), 129.8 (C_{meta}), 128.1 (C_{para}), 89.9 (C-1), 77.7 (C-5), 76.0 (C-3), 70.9 (C-2), 70.4 (C-4), 65.1 (C-6), 20.8 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[300]

Phenyl 1-Thio-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-acetyl- β -D-galactopyranosid (**158**)



Phenyl 1-Thio-6-O-acetyl- β -D-galactopyranosid (**157**, 250 mg, 0.79 mmol) wurde in abs. DCM (8.0 mL) und abs. Pyridin (1.0 mL) gelöst und auf -10 °C gekühlt. Benzoylchlorid (0.92 mL, 7.95 mmol, 10.0 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform verdünnt und mit kalter KHSO₄-Lösung (10%_{aq}, 4x), kalter NaHCO₃-Lösung (2x) und H₂O (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 495 mg (0.79 mmol, quant.), farbloses Öl.

$R_f = 0.17$ (c Hex/EtOAc 4:1).

$C_{35}H_{30}O_9S$ ($M = 626.68$ g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1728, 1601, 1451, 1315, 1260, 1178, 1094, 1069, 1026, 750, 708.

$[\alpha]_D^{22} = +145.25^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

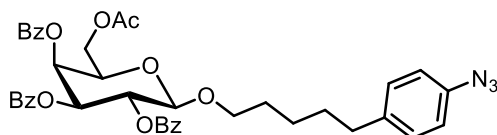
ESI-MS: (m/z) (%) = 517. (100.0%) $[M-SPh]^+$, 644.3 (31.6%) $[M+NH_4^+]^+$, 649.3 (32.0%) $[M+Na^+]^+$.

ESI-HRMS (m/z): = berechnet für $C_{35}H_{30}O_9S$ $[M+H]^+$ 627.16833, gefunden 627.16801.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.04–7.98 (m, 2H, H-Ar), 7.89–7.83 (m, 2H, H-Ar), 7.81–7.74 (m, 2H, H-Ar), 7.68–7.52 (m, 4H, H-Ar), 7.50–7.36 (m, 9H, H-Ar), 7.25 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 2H, H-Ar), 5.92 (dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 5.74 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-2), 5.57 (dd, $J = 9.9, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 5.02 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-1), 4.37 (dd, $J = 9.5, 5.3$ Hz, 1H, H-5), 4.32–4.19 (m, 2H, H-6), 2.08 (s, 3H, $-CH_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 170.6 ($H_3C-C=O$), 165.7 ($C=O$), 165.5 ($C=O$), 165.2 ($C=O$), 134.6 (C_{Phenyl}), 133.7 (C_{Phenyl}), 133.5 (C_{Phenyl}), 133.4 (C_{Phenyl}), 130.8 (C_{Phenyl}), 130.1 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.4 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.8 (C_{Phenyl}), 128.8 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.4 (C_{Phenyl}), 85.6 (C-1), 75.1 (C-5), 73.2 (C-3), 68.2 (C-4), 67.8 (C-2), 62.2 (C-6), 20.9 ($-CH_3$).

5-(4-Azidophenyl)-pentyl-6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosid (**159**)



Phenyl 1-Thio-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-acetyl- β -D-galactopyranosid (**158**, 489 mg, 0.78 mmol), 5-(4-azidophenyl)-pentanol (**179**, 183 mg, 0.89 mmol, 1.1 Äq.) und MS 4Å wurden in abs. DCM (22.0 mL) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf $-10^\circ C$ (NaCl/Eis) gekühlt. NIS (253 g, 1.12 mmol, 1.4 Äq.) und dann AgOTf (100 mg, 0.39 mmol, 0.5 Äq.), gelöst in abs. Toluol (1.0 mL), wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 min. bei $-10^\circ C$ gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei konnte ein Farbumschlag von hellgelb nach rot beobachtet werden. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit Pyridin neutralisiert und über Celite filtriert. Die organische Phase wurde mit $Na_2S_2O_3$ -Lösung (10%_{aq}, 2x) und Brine (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 350 mg (0.48 mmol, 62%), farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (°Hex/EtOAc 3:1).

$C_{40}H_{39}N_3O_{10}$ (M = 721.76 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2117, 1729, 1451, 1283, 1261, 1177, 1095, 1069, 1027, 710.

$[\alpha]_D^{21} = +101.19^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

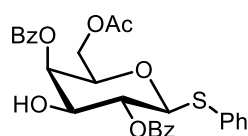
ESI-MS: (m/z) (%) = 517.2 (100.0%) [M-Spacer]⁺, 744.3 (23.6%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS (m/z) = berechnet für C₄₀H₃₉O₁₀Na [M+Na]⁺ 744.25277 gefunden 744.25249.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.11–8.06 (m, 2H, H_{Phenyl}), 8.02–7.97 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{Phenyl}), 7.64 (ddt, J = 8.8, 7.3, 1.3 Hz, 1H, H_{Phenyl}), 7.59–7.44 (m, 4H, H_{Phenyl}), 7.41 (ddd, J = 9.3, 5.4, 1.9 Hz, 2H, H_{Phenyl}), 7.28 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 2H, H_{Phenyl}), 7.06–7.01 (m, 2H, H_{Spacer,ortho}), 6.94–6.89 (m, 2H, H_{Spacer,meta}), 5.91 (dt, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H-4), 5.82–5.76 (m, 1H, H-2), 5.60–5.56 (m, 1H, H-3), 4.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.41–4.34 (m, 1H, H-6_a), 4.29–4.17 (m, 2H, H-5, H-6_b), 4.05–3.97 (m, 1H, H-1'), 3.63–3.53 (m, 1H, H-2'), 2.40–2.31 (m, 1H, H-5'), 2.07 (s, 3H, -CH₃), 1.70–1.53 (m, 2H, H-3'), 1.53–1.38 (m, 2H, H-4').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.6 (H₃C-C=O), 165.7 (C=O), 165.6 (C=O), 165.2 (C=O), 139.4 (C_{Phenyl}), 139.0 (C_{Phenyl}), 137.9 (C_{Phenyl}), 137.3 (C_{Phenyl}), 136.4 (C_{Phenyl}), 136.0 (C_{Phenyl}), 133.6 (C_{Phenyl}), 133.3 (C_{Phenyl}), 133.3 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.8 (C_{Phenyl,ortho}), 129.7 (C_{Phenyl}), 129.7 (C_{Phenyl}), 129.6 (C_{Phenyl}), 129.4 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.8 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.4 (C_{Phenyl}), 128.3 (C_{Phenyl}), 119.9 (C_{Phenyl}), 118.8 (C_{Spacer,meta}), 101.8 (C-1), 71.7 (C-3), 71.1 (C-5), 70.4 (C-1'), 70.4 (C-2'), 69.7 (C-2), 68.0 (C-4), 61.8 (C-6), 35.0 (C-5'), 29.3 (C-4'), 25.6 (C-3'), 20.8 (-CH₃).

Phenyl 1-Thio-2,4-di-O-benzoyl-6-O-acetyl- β -D-galactopyranosid (174)



Stufe 1: Phenyl 1-Thio-6-O-acetyl- β -D-galactopyranosid (**157**, 300 mg, 0.954 mmol) wurde in abs. DCM (8.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. CSA (22 mg, 0.09 mmol, 10 mol%) und Triethylorthobenzoat (1.08 mL, 4.77 mmol, 15.0 Äq.) wurden jeweils in kleinen Portionen zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und vollständiger Umsatz via DC beobachtet. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt und die organische Phase mit kaltem Wasser extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das so erhaltenen Rohprodukt wurde direkt im nächsten Schritt eingesetzt.³⁷

Stufe 2: Der Rückstand aus Stufe 1 wurde in abs. Pyridin (10.0 mL) unter Argonatmosphäre aufgenommen und auf -10 C gekühlt. Benzoylchlorid (0.32 mL, 2.78 mmol, 3.0 Äq.) wurde

³⁷ Notiz: Es entstehen zwei Diastereomere als Produkt, welche beide für die nächsten Stufen zu verwenden sind.

tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Vollständiger Umsatz konnte via DC beobachtet werden und das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit kalter KHSO₄-Lösung (10%_{aq}), ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen (je 1x). Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt, das Produkt (480 mg (0.87 mmol, 57%)) als farbloses Öl erhalten und direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

$R_f = 0.52$ (^cHex/EtOAc 1:1).

C₃₀H₃₀O₈S (M = 550.62 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1726, 1451, 1369, 1265, 1177, 1109, 1069, 1027, 748, 710.

$[\alpha]_D^{21} = +309.0^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 573.2 (100.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: (*m/z*) berechnet für [C₃₀H₃₀O₈SNa]: 573.1559, gefunden: 573.1559.

Stufe 3: Phenyl 1-thio-2-*O*-benzoyl-3,4-*O*-(1-ethoxyphenyl)-6-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosid (480 mg, 0.87 mmol) wurde in abs. MeCN (10.0 mL) gelöst und TFA (0.39 mL, 10%_{aq}) der Reaktionsmischung tropfenweise zugegeben und für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 457 mg (0.87 mmol, 57% über 2 Stufen), farbloses Öl.

$R_f = 0.22$ (^cHex/EtOAc 4:1).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3388, 1727, 1450, 1370, 1300, 1268, 1252, 1176, 1111, 1069, 1028, 897, 745, 711.

$[\alpha]_D^{22} = +150.0^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

C₂₈H₂₆O₈S (M = 522.57 g/mol).

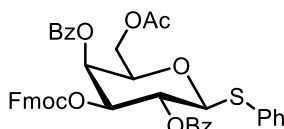
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 545.5 (100.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: (*m/z*) berechnet für [C₂₈H₂₆O₈S]: 522.1348, gefunden: 522.1356.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.12–8.07 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.92–7.85 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.64–7.58 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.57–7.54 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.51–7.38 (m, 7H, H_{Phenyl}), 7.37–7.32 (m, 2H, H_{Phenyl}), 5.66 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H, H-4), 5.23 (pseudo-t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-2), 4.88 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-1), 4.26–4.18 (m, 2H, H-6), 4.13 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.07 (ddd, *J* = 6.8, 5.4, 1.1 Hz, 1H, H-5), 2.05 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.9 ($\text{H}_3\text{C-C=O}$), 167.0 (C=O), 166.2 (C=O), 134.4 (C_{Phenyl}), 133.9 (C_{Phenyl}), 133.8 (C_{Phenyl}), 133.8 (C_{Phenyl}), 130.8 (C_{Phenyl}), 130.3 (C_{Phenyl}), 130.2 (C_{Phenyl}), 130.2 (C_{Phenyl}), 129.4 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.9 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 116.6 (C_{Phenyl}), 85.0 (C-1), 75.3 (C-5), 73.0 (C-3), 71.5 (C-2), 70.6 (C-4), 62.7 (C-6), 20.9 ($-\text{CH}_3$).

Phenyl 6-*O*-Acetyl-2,4-di-*O*-benzoyl-3-*O*-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-1-thio- β -D-galactopyranosid (**175**)



Phenyl-6-*O*-acetyl-2,4-di-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosid (**174**, 53 mg, 0.10 mmol) wurde in abs. DCM (0.25 mL) und abs. Pyridin (0.50 mL) gelöst. FmocCl (29 mg, 1.11 mmol, 1.07 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 5 min gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 53 mg (0.07 mmol, 70%), farbloses Öl.

R_f = 0.22 ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

$\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{O}_{10}\text{S}$ (M = 744.81 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1730, 1451, 1280, 1257, 1093, 1069, 1027, 742, 709.

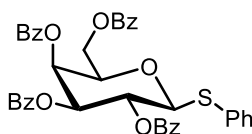
$[\alpha]_D^{22} = +39.18^\circ$ (c = 1.00, CHCl_3).

ESI-MS: (m/z) (%) = 762.3 (100.0%) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]^+$, 767.3 (77.8%) $[\text{M}+\text{Na}^+]^+$.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{O}_{10}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 745.21019, gefunden 745.21044.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.12–8.01 (m, 2H), 7.98–7.87 (m, 2H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.65–7.56 (m, 4H), 7.51–7.27 (m, 12H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.47–4.28 (m, 2H), 4.24–4.05 (m, 4H), 2.05 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 169.8 ($\text{H}_3\text{C-C=O}$), 165.7 (C=O), 163.7 (C=O), 154.3 (C_{Phenyl}), 143.1 (C_{Phenyl}), 141.2 (C_{Phenyl}), 134.4 (C_{Phenyl}), 133.6 (C_{Phenyl}), 131.1 (C_{Phenyl}), 130.3 (C_{Phenyl}), 130.1 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.9 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 127.9 (C_{Phenyl}), 127.8 (C_{Phenyl}), 127.3 (C_{Phenyl}), 127.2 (C_{Phenyl}), 125.5 (C_{Phenyl}), 125.3 (C_{Phenyl}), 120.0 (C_{Phenyl}), 120.0 (C_{Phenyl}), 85.7 (C-1), 76.5 (C-4), 75.0 (C-5), 70.7 ($-\text{CH}_2-\text{Fmoc}$), 67.9 (C-4), 67.7 (C-2), 62.1 (C-6), 46.5 ($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Fmoc}$), 20.9 ($-\text{CH}_3$).

Phenyl 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (176)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Lipták et al.* synthetisiert.^[274]

Phenyl 1-Thio-β-D-galactopyranosid (**156**, 50.0 mg, 0.18 mmol) wurde in abs. DCM (2.2 mL) und abs. Pyridin (0.5 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf -10 °C (NaCl/Eis) gekühlt und anschließend Benzoylchlorid (0.32 mL, 2.76 mmol, 15.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde mit DCM verdünnt und die organische Phase mit kalter NaHSO₄-Lösung (10%_{aq}, 3x), kalter ges. NaHCO₃-Lösung (2x) und Wasser (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c^{Hex}/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser, öliger Schaum erhalten.

Ausbeute: 133 mg (0.193 mmol, quant.), farbloser, öliger Schaum.

$R_f = 0.29$ (c^{Hex}/EtOAc 4:1).

C₃₅H₃₀O₉S (M = 688.75 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1722, 1691, 1601, 1584, 1451, 1415, 1315, 1260, 1176, 1092, 1067, 1025, 907, 801, 729, 704, 647, 602, 529.

$[\alpha]_D^{25} = +7.50^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

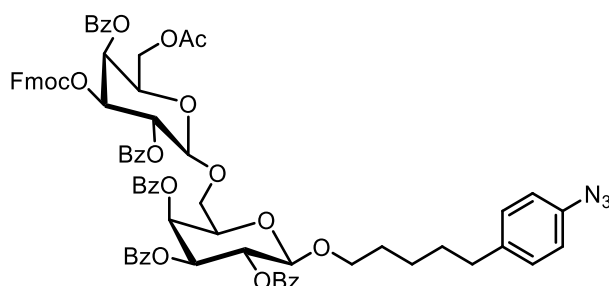
ESI-MS: (m/z) (%) = 711.2 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.06–7.96 (m, 4H, H_{Phenyl}), 7.93–7.85 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.79–7.73 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.68–7.50 (m, 5H, H_{Phenyl}), 7.50–7.33 (m, 9H, H_{Phenyl}), 7.34–7.16 (m, 4H, H_{Phenyl}), 6.01 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H-4), 5.77 (t, J = 9.9 Hz, 1H, H-2), 5.61 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H, H-3), 5.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H, H-1), 4.66 (dd, J = 10.6, 6.3 Hz, 1H, H-6_a), 4.49–4.35 (m, 2H, H-5, H-6_b).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.2 (C=O), 165.7 (C=O), 165.5 (C=O), 165.3 (C=O), 134.1 (C_{Phenyl}), 133.7 (C_{Phenyl}), 133.5 (C_{Phenyl}), 133.5 (C_{Phenyl}), 133.4 (C_{Phenyl}), 131.3 (C_{Phenyl}), 130.3 (C_{Phenyl}), 130.1 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.6 (C_{Phenyl}), 129.4 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.8 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.4 (C_{Phenyl}), 86.0 (C-1), 75.3 (C-5), 73.1 (C-3), 68.4 (C-4), 68.0 (C-2), 62.6 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[274]

5-(4-Azidophenyl)pentyl-6-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosid (177)



Stufe 1: 5-(4-Azidophenyl)pentyl-6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosid (**159**, 100 mg, 0.147 mmol) wurde in einer methanolischen HCl-Lösung (7.0 mL, hergestellt aus Acetylchlorid (1.0 mL) in Methanol (50.0 mL), bei 0 °C) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde mit PbCO_3 neutralisiert, über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde als farbloser Schaum (100 mg (0.147 mmol, quant.) erhalten und direkt im nächsten Schritt eingesetzt.³⁸

$R_f = 0.23$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

$\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{19}$ (M = 679.73 g/mol).

ESI-MS: (m/z) (%) = 475.2 (100.0%) [$\text{M}-\text{Spacer}$] $^+$, 692.3 (42.1%) [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$, 697.3 (22.0%) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Stufe 2: Glycosylakzeptor (**160**, 100 mg, 0.147 mmol) und Glycosyldonor (**175**, 142 mg, 0.191 mmol, 1.3 Äq.) wurden in abs. DCM (10.0 mL) gelöst. Molekularsieb (3 Å) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -15 °C gekühlt. NIS (53 mg, 0.235 mmol, 1.6 Äq.) und AgOTf (19 mg, 0.074 mmol, 20mol%, gelöst in abs. Toluol (0.8 mL) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei konnte ein Farbumschlag von gelb nach tief rotbraun beobachtet werden. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde mit DCM verdünnt und über Celite filtriert. Die organische Phase wurde mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10%_{aq}, 2x), ges. NaHCO_3 -Lösung (2x) und Brine (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser, öliger Schaum erhalten.

³⁸ Notiz: Es kommt zu einer Umlagerung der Bz-Gruppe von der 4- auf die 6-Position, wenn das Produkt nicht direkt umgesetzt wird.

Ausbeute: 152 mg (0.116 mmol, 79%), farbloser, öliger Schaum.

$R_f = 0.32$ (Toluol/EtOAc 10:1).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 2108, 1729, 1451, 1281, 1261, 1177, 1095, 1069, 1027, 759, 710.

$[\alpha]_D^{22} = +65.85^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)

C₇₅H₆₇N₃O₁₉ (M = 1314.36 g/mol).

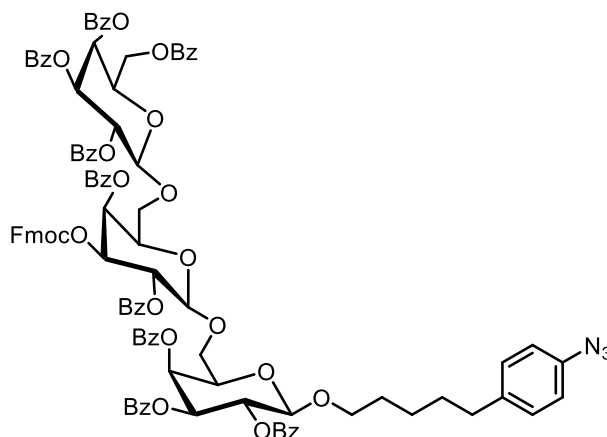
ESI-MS: (m/z) (%) = 1336.43 (100.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS (m/z): berechnet für [C₇₅H₆₇N₃O₁₉Na]: $m/z = 1336.4266$, gefunden: 1336.4270.

¹H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8.17–8.11 (m, 2H, H_{Phenyl}), 8.09–8.04 (m, 2H, H_{Phenyl}), 8.04–7.99 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.97–7.92 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.80–7.75 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.69 (dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 2H, H_{Phenyl}), 7.66–7.57 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.56–7.20 (m, 19H, H_{Phenyl}), 7.17 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{Phenyl}), 7.02–6.95 (m, 3H, H_{Phenyl}, H_{Spacer,ortho}), 6.91–6.85 (m, 2H, H_{Spacer,meta}), 5.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-4), 5.83 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-4'), 5.74–5.61 (m, 2H, H-2, H-2'), 5.52 (dd, $J = 10.4, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.16 (dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, 1H, H-3), 4.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.41 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H, -CH₂-Fmoc,a), 4.19–4.02 (m, 8H, H-5, H-6_a, H-5', H-6', -CH₂-Fmoc,b, -CH-CH₂-Fmoc), 3.83 (td, $J = 9.1, 3.7$ Hz, 1H, H-6_b), 3.63 (dt, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1H, H-1_{Spacer,a}), 3.24 (ddd, $J = 9.9, 7.5, 5.2$ Hz, 1H, H-1_{Spacer,b}), 2.25 (td, $J = 7.4, 3.1$ Hz, 2H, H-5_{Spacer}), 1.95 (s, 3H, -CH₃), 1.42–1.23 (m, 4H, H-2_{Spacer}, H-4_{Spacer}), 1.21–1.03 (m, 2H, H-3_{Spacer}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) = 170.5 (H₃C-C=O), 165.8 (C=O), 165.6 (C=O), 165.6 (C=O), 165.3 (C=O), 165.0 (C=O), 154.4 (C=O), 143.6 (C_{Phenyl}), 143.1 (C_{Phenyl}), 141.3 (C_{Phenyl}), 141.2 (C_{Phenyl}), 139.5 (C_{Phenyl}), 137.4 (C_{Phenyl}), 133.8 (C_{Phenyl}), 133.7 (C_{Phenyl}), 133.5 (C_{Phenyl}), 133.4 (C_{Phenyl}), 130.4 (C_{Phenyl}), 130.2 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.8 (C_{Phenyl}), 129.7 (C_{Phenyl}), 129.6 (C_{Phenyl}), 129.5 (C_{Phenyl}), 129.3 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.8 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.5 (C_{Phenyl}), 128.4 (C_{Phenyl}), 127.9 (C_{Phenyl}), 127.8 (C_{Phenyl}), 127.3 (C_{Phenyl}), 127.2 (C_{Phenyl}), 125.5 (C_{Phenyl}), 125.3 (C_{Phenyl}), 120.0 (C_{Phenyl}), 120.0 (C_{Phenyl}), 118.9 (C_{Phenyl}), 101.6 (C-1), 101.32 (C-1'), 75.20 (C-1), 73.3 (C-5), 71.8 (C-3), 71.1 (C-5'), 70.8 (C-3'), 70.02 (C-2'), 69.9 (C-1_{Spacer}), 69.6 (C-2), 68.92 (C-3), 68.3 (C-6), 67.5 (C-4'), 61.6 (C-6), 46.5 (-CH-CH₂-Fmoc), 35.1 (C-5_{Spacer}), 31.2 (C-4_{Spacer}), 29.3 (C-2_{Spacer}), 25.6 (C-3_{Spacer}), 20.7 (C-6).

5-(4-Azidophenyl)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid (179)



Stufe 1: Das Disaccharid **177** (143 mg, 0.11 mmol) wurde in methanolischer HCl (10.0 mL, hergestellt aus Acetylchlorid (1.0 mL) in Methanol (50.0 mL) bei 0 °C, unter Eiskühlung) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend DCM solange zugegeben bis gerade alles in Lösung gegangen war. Die Reaktionsmischung wurde so für 4 h bei Raumtemperatur gerührt bis Reaktionskontrolle via DC vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde beendet und mit PbCO₃ auf pH = 7 neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Schaum (139 mg, 0.11 mmol, quant.) erhalten und direkt im nächsten Schritt eingesetzt.³⁹

Stufe 2: Glycosylakzeptor **178** (139 mg, 0.11 mmol) und Glycosyldonor **176** (100 mg, 1.45 mmol, 1.33 Äq.) und MS (3 Å) wurden in abs. DCM (10.0 mL) gelöst und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf -15 °C gekühlt und NIS (39 mg, 0.17 mmol, 1.6 Äq.) und AgOTf (14 mg, 0.05 mmol, 0.5 Äq., gelöst in abs. Toluol (1.0 mL)) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei -15 °C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Währenddessen konnte ein Farbumschlag nach tiefrot beobachtet werden. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Die Mischung wurde mit DCM verdünnt, über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Die organische Phase wurde mit Na₂S₂O₃-Lösung (10%_{aq}, 2x) und Brine (2x) gewaschen, über Na₂S₂O₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c₁₈/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 235 mg (0.11 mmol, quant.), farbloser Schaum.

³⁹ Notiz: Es kommt zu einer Umlagerung der Bz-Gruppe von der 4- auf die 6-Position, wenn das Produkt nicht direkt umgesetzt wird.

$R_f = 0.35$ (Hex/EtOAc 2:1).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930, 2108, 1731, 1451, 1264, 1177, 1105, 1069, 1027, 709, 436.

$[\alpha]_D^{22} = +67.29^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

C₁₀₇H₉₁N₃O₂₇ (M = 1849.58 g/mol).

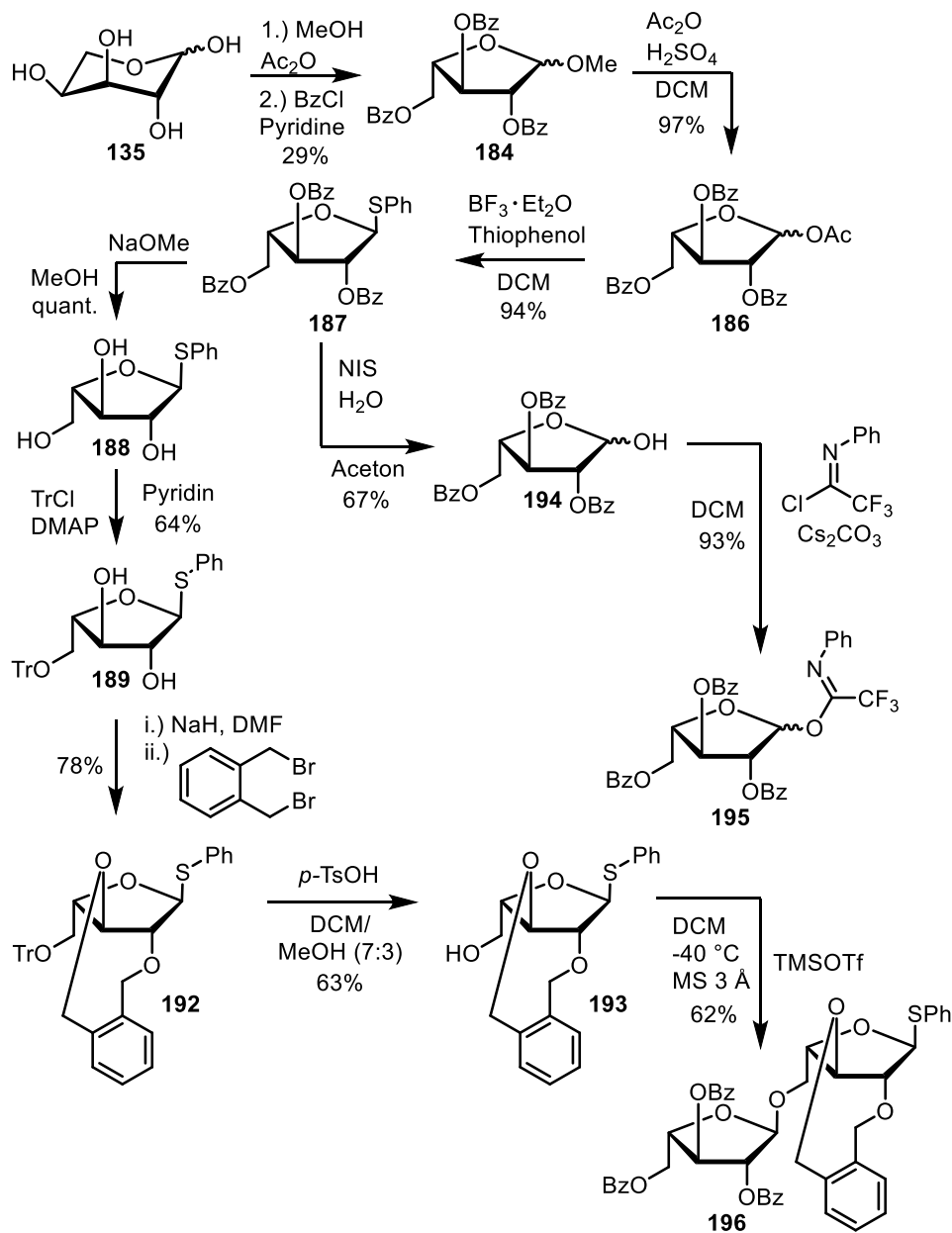
ESI-MS: (m/z) (%) = 1872.6 (100.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für [C₁₀₇H₉₁N₃O₂₇Na]: 1872.5737, gefunden: 1872.5745.

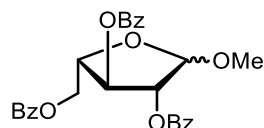
¹H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 8.11–8.07 (m, 2H, H_{Phenyl}), 8.06–7.99 (m, 7H, H_{Phenyl}), 7.98–7.94 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.94–7.88 (m, 4H, H_{Phenyl}), 7.80–7.76 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.76–7.71 (m, 4H, H_{Phenyl}), 7.59–7.54 (m, 1H, H_{Phenyl}), 7.54–7.46 (m, 5H, H_{Phenyl}), 7.46–7.31 (m, 19H, H_{Phenyl}), 7.29–7.18 (m, 8H, H_{Phenyl}), 7.04–7.00 (m, 1H, H_{Phenyl}), 6.98–6.94 (m, 2H, H_{Spacer,ortho}), 6.90–6.85 (m, 2H, H_{Spacer,meta}), 5.98 (dd, $J = 3.5, 1.1$ Hz, 1H, H-4'), 5.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-4), 5.84–5.80 (m, 1H, H-4'''), 5.68 (dd, $J = 10.4, 7.9$ Hz, 1H, H-2), 5.62 (td, $J = 10.5, 7.8$ Hz, 2H, H-2', H-2''), 5.52 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 5.49 (dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1H, H-3'''), 5.16 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H, H-3'), 4.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-1'), 4.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1'''), 4.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1), 4.56 (dd, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 1H, -CH-CH_{2,a}-), 4.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, -CH-CH₂-Fmoc), 4.13–3.98 (m, 10H, H-5, H-6_a, H-5', H-5''', H-6''', -CH-CH_{2,b}-Fmoc), 3.97 (dd, $J = 9.1, 7.7$ Hz, 1H, H-6_a), 3.85 (dd, $J = 11.3, 7.2$ Hz, 1H, H-6'''), 3.79–3.73 (m, 1H, H-6_b), 3.65–3.57 (m, 2H, H-1_{a,Spacer}, H-6'_b), 3.27–3.19 (m, 1H, H-1_{b,Spacer}), 2.27–2.19 (m, 2H, H-5_{Spacer}), 1.41–1.24 (m, 4H, H-2_{Spacer}, H-4_{Spacer}), 1.18–1.03 (m, 1H, H-3_{Spacer}).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (CDCl₃, 151 MHz): δ (ppm) = 165.9 (C=O), 165.7 (C=O), 165.6 (C=O), 165.6 (C=O), 165.5 (C=O), 165.5 (C=O), 165.3 (C=O), 165.1 (C=O), 165.0 (C=O), 154.4 (C=O_{Fmoc}), 144.0 (C), 143.1, 141.4, 141.3, 141.1, 139.5 (C_{Spacer,ipso}), 137.4 (C_{Spacer,para}), 133.6 (C_{Phenyl}), 133.5 (C_{Phenyl}), 133.4 (C_{Phenyl}), 133.4 (C_{Phenyl}), 133.4 (C_{Phenyl}), 133.3 (C_{Phenyl}), 130.4 (C_{Phenyl}), 130.4 (C_{Phenyl}), 130.2 (C_{Phenyl}), 130.1 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.8 (C_{Spacer,ortho}), 129.7 (C_{Phenyl}), 129.6 (C_{Phenyl}), 129.6 (C_{Phenyl}), 129.4 (C_{Phenyl}), 129.4 (C_{Phenyl}), 129.4 (C_{Phenyl}), 129.3 (C_{Phenyl}), 129.2 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.9 (C_{Phenyl}), 128.8 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.5 (C_{Phenyl}), 128.5 (C_{Phenyl}), 128.5 (C_{Phenyl}), 128.4 (C_{Phenyl}), 128.4 (C_{Phenyl}), 127.9 (C_{Phenyl}), 127.8 (C_{Phenyl}), 127.8 (C_{Phenyl}), 127.3 (C_{Phenyl}), 127.3 (C_{Phenyl}), 125.9 (C_{Phenyl}), 125.5 (C_{Phenyl}), 124.7 (C_{Phenyl}), 119.9 (C_{Phenyl}), 119.8 (C_{Phenyl}), 118.9 (C_{Spacer,meta}), 101.6 (C-1), 101.2 (C-1'), 100.5 (C-1''), 75.2 (C-3'), 73.0 (C-5), 72.1 (C-5'), 71.8 (C-3''), 71.8 (C-3), 71.1 (C-5''), 70.6 (-CH-CH₂-), 70.0 (C-2'), 70.0 (C-2), 70.0 (C-2''), 69.7 (C-1_{Spacer}), 68.8 (C-4), 68.0 (C-6), 67.7 (C-4''), 67.3 (C-4'), 65.7 (C-6'), 61.3 (C-6''), 46.7 (-CH-CH₂-Fmoc), 35.1 (C-5_{Spacer}), 31.2 (C-4_{Spacer}), 29.2 (C-2_{Spacer}), 25.6 (C-3_{Spacer}).

5.3.3. Versuche zur Synthese der Diarabinose



Schema 146: Übersicht zur Synthese des Arabinose Disaccharides **196** über 8 lineare Stufen ausgehend von L-Arabinose.

Methyl 2,3,5-Tri-O-benzoyl-α-L-arabinofuranosid (**184**)

Methanolische HCl wurde aus Acetylchlorid (1.0 mL, 14.07 mmol, 1.05 Äq.), welches in abs. Methanol (12.0 mL) unter Eiskühlung gelöst wurde, hergestellt. L-Arabinose (**135**, 2.000 g, 13.32 mmol) wurde in abs. Methanol (40.0 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Die zuvor hergestellte methanolische HCl wurde der Suspension tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 h bei

Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine klare Lösung beobachtet werden. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit Pyridin (16.0 mL) neutralisiert. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und erneut destilliert (3x). Der Rückstand wurde erneut in abs. Pyridin (16.0 mL) aufgenommen und Benzoylchlorid (12.4 mL, 107.2 mol, 8.0 Äq.) wurde tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit H₂O (2x), HCl (1M_{aq}, 3x), H₂O (2x), ges. NaHCO₃-Lösung (2x) und erneut mit H₂O (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂S₂O₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Die Produktfraktion beinhaltete eine Mischung des 5- und 6-gliedrigen Arabinoserings und wurde deshalb erneut über Säulenchromatographie gereinigt. Das reine Produkt wurde als farbloser Schaum als Mischung zweier Diastereomere im Verhältnis α:β 2.1:1 erhalten.

Ausbeute: 1.842 g (3.87 mmol, 29%), farbloser Schaum.

R_f = 0.38 (^cHex/EtOAc 4:1).

C₂₇H₂₄O₈ (M = 476.48 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2358, 1724, 1601, 1451, 1315, 1264, 1177, 1125, 1095, 1069, 1026, 1000, 909, 709.

[α]_D²¹ = +216.0° (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: (m/z) (%) = 445.2 (100.0%) [M-OMe]⁺, [499.2 (11.5%) [M+Na]⁺.

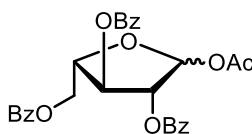
ESI-HRMS: (m/z) berechnet für [C₂₇H₂₄O₈Na]: m/z = 499.1368, gefunden: 499.1359.

Folgende NMR-Daten konnten dem α-Diastereomer zugeordnet werden:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.13–7.98 (m, 6H, H_{Phenyl}), 7.65–7.55 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.55–7.36 (m, 5H, H_{Phenyl}), 7.34–7.27 (m, 2H, H_{Phenyl}), 5.59 (ddd, J = 5.2, 1.4, 0.7 Hz, 1H, H-3), 5.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.18 (s, 1H, H-1), 4.85 (dd, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H, H-5_a), 4.69 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H, H-5_b), 4.66–4.53 (m, 1H, H-4), 3.50 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.4 (C=O), 166.0 (C=O), 165.6 (C=O), 133.7 (C_{Phenyl}), 133.7 (C_{Phenyl}), 133.2 (C_{Phenyl}), 130.2 (C_{Phenyl}), 130.1 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.8 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.5 (C_{Phenyl}), 107.0 (C-1), 82.4 (C-2), 81.0 (C-4), 78.1 (C-3), 63.9 (C-5), 55.2 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[534]

1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- α,β -L-arabinofuranose (186)

Methyl 2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- α,β -L-arabinofuranosid (**184**, 100 mg, 0.21 mmol) wurde in abs. DCM (2.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Ac₂O (79.0 μ L, 0.84 mmol, 4.0 Äq.) und H₂SO₄ (1.0 μ L, 0.02 mmol, 0.1 Äq.) wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h und 30 min. bei 0 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (2x), ges. NaHCO₃-Lösung (1x) und Brine (1x) gewaschen, über Na₂S₂O₄ filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl als Mischung zweier Diastereomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ 4.9:1 erhalten.

Ausbeute: 102 mg (0.20 mmol, 97%), farbloses Öl.

R_f = 0.43 (^cHex/EtOAc 4:1).

C₂₈H₂₄O₉ (M = 504.49 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2360, 1726, 1601, 1452, 1371, 1315, 1262, 1221, 1177, 1095, 1069, 1026, 1009, 935, 709.

$[\alpha]_D^{21} = +208.7^\circ$ (c=1.00, CHCl₃).

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 445.2 (100.0%) [M–OAc]⁺, 527.2 (50.4%) [M+Na]⁺.

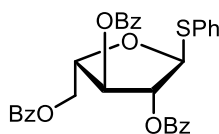
ESI-HRMS: (*m/z*) berechnet für [C₂₈H₂₄O₉Na]: 527.1318, gefunden: 527.1318.

Folgende NMR-Daten konnten dem α -Diastereomer zugeordnet werden:

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.11–8.08 (m, 3H, H_{Phenyl}), 8.05–8.00 (m, 5H, H_{Phenyl}), 7.60 (dddt, *J* = 12.0, 7.4, 5.6, 1.4 Hz, 2H, H_{Phenyl}), 7.53–7.45 (m, 4H, H_{Phenyl}), 7.44–7.40 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.31–7.27 (m, 2H, H_{Phenyl}), 6.50 (s, 1H, H-1), 5.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-2), 5.64 (dt, *J* = 4.3, 1.2 Hz, 1H, H-3), 4.80 (dd, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H, H-5_a), 4.74 (pseudo-q, *J* \approx 4 Hz, 1H, H-4), 4.71 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H, H-5_b), 2.19 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.4 (H₃C-C=O), 166.2 (C=O), 165.6 (C=O), 165.3 (C=O), 133.8 (C_{Phenyl}), 133.8 (C_{Phenyl}), 133.2 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.8 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.4 (C_{Phenyl}), 99.4 (C-1), 83.3 (C-4), 81.3 (C-2), 77.5 (C-3), 63.6 (C-5), 21.2 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[319]

Phenyl 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (187)

1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- α,β -L-arabinofuranose (**186**, 1.100 g, 2.18 mmol) wurde in abs. DCM (15.0 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.52 mL, 4.14 mmol, 1.90 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 min bei 0°C gerührt. Thiophenol (0.24 mL, 2.25 mmol, 1.03 Äq.) wurde tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 5 h und 30 min. bei 0 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit Et_3N neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc verdünnt und H_2O (2x) und Brine (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.135 g (2.04 mmol, 94%), farbloses Öl.

$R_f = 0.58$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$ ($M = 554.61$ g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2358, 1726, 1601, 1584, 1451, 1314, 1279, 1261, 1177, 1092, 1069, 1026, 1000, 750, 707.

$[\alpha]_D^{21} = +85.0^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3).

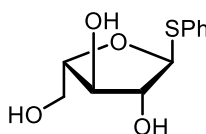
ESI-MS: (m/z) (%) = 445.2 (100.0%) $[\text{M-SPh}]^+$, 572.3 (46.6%) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für $[\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{SNa}]$: 577.1297, gefunden: 577.1296.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.20–8.12 (m, 2H, H_{Phenyl}), 8.04 (ddt, $J = 13.3, 7.0, 1.4$ Hz, 4H, H_{Phenyl}), 7.66–7.54 (m, 5H, H_{Phenyl}), 7.53–7.47 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.44–7.38 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.36–7.28 (m, 5H, H_{Phenyl}), 5.87 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-1), 5.76 (pseudo-t, $J_{\text{app}} = 1.5$ Hz, 1H, H-2), 5.71–5.68 (m, 1H, H-3), 4.90 (pseudo-t-d, $J_{\text{app}} = 4.9, 3.6$ Hz, 1H, H-4), 4.85 (dd, $J = 11.9, 3.6$ Hz, 1H, H-5_a), 4.78 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H, H-5_b).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.2 (C=O), 165.7 (C=O), 165.4 (C=O), 133.8 (C_{Phenyl}), 133.7 (C_{Phenyl}), 133.6 (C_{Phenyl}), 133.2 (C_{Phenyl}), 132.4 (C_{Phenyl}), 130.1 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.8 (C_{Phenyl}), 129.2 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.4 (C_{Phenyl}), 128.0 (C_{Phenyl}), 91.5 (C-1), 82.7 (C-2), 81.3 (C-4), 78.1 (C-3), 63.6 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[320]

Phenyl 1-Thio- α -L-arabinofuranosid (188)

Phenyl 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**187**, 500 mg, 0.90 mmol) wurde in Methanol (15.0 mL) suspendiert. Natriummethanolat (5 mg, 0.09 mmol, 0.1 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit Amberlite IR120 H⁺-Harz auf pH = 7 neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert, mit Methanol eluiert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl ohne weitere Aufreinigung erhalten.

Ausbeute: 220 mg (0.90 mmol, quant.), farbloses Öl.

R_f = 0.34 (DCM/MeOH 10:1).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3405, 2909, 2360, 1478, 1439, 1243, 1147, 1080, 992, 868, 825, 742, 691, 633, 471.

$[\alpha]_D^{25}$ = -77.2° (c = 1.00, MeOH).

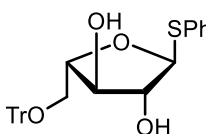
C₁₁H₁₄O₄S (M = 242.29 g/mol).

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 265.1 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeOD) δ (ppm) = 8.06–7.97 (m, 1H, H_{ortho}), 7.33–7.22 (m, 3H, H_{meta}, H_{para}), 5.28 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-1), 4.01 (t, *J*_{app} = 4.8 Hz, 1H, H-2), 3.99–3.89 (m, 2H, H-3, H-4), 3.78 (dd, *J* = 12.2, 2.7 Hz, 1H, H-5_a), 3.66 (dd, *J* = 12.2, 4.6 Hz, 1H, H-5_b).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136.4 (C_{ipso}), 132.6 (C_{ortho}), 128.2 (C_{meta}), 93.1 (C-1), 84.2 (C-4), 83.4 (C-2), 77.7 (C-3), 62.4 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[320]

Phenyl 5-*O*-Trityl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (189)

Phenyl 1-Thio- α -L-arabinofuranosid (**188**, 182 mg, 0.76 mmol), Tritylchlorid (264 mg, 0.95 mmol, 1.25 Äq.) und DMAP (28 mg, 0.23 mmol, 30mol%) wurden in abs. Pyridin (3.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei 45 °C (Ölbad) für 20 h gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte

vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit DCM und H₂O verdünnt und mit DCM (3x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden gereinigt und mit CuSO₄-solution (7 %_{aq}, 2x) und Brine (1x) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 236 mg (0.49 mmol, 64%), farbloses Öl.

R_f = 0.32 (Toluol/EtOAc 3:1).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3405, 3057, 2920, 2360, 1583, 1490, 1448, 1287, 1219, 1155, 1071, 1031, 1001, 900, 763, 746, 702, 632, 535, 472.

$[\alpha]_D^{25} = -127.5^\circ$ (c=1.00, CHCl₃).

C₃₀H₂₈O₄S (M = 484.61 g/mol).

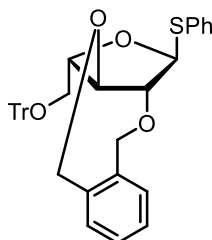
ESI-MS: (m/z) (%) = 243.1 (100.0%) [Trt⁺], 507.2 (27.3%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für [C₃₀H₂₈O₄SNa]: 507.1606, gefunden: 507.1609.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.56–7.50 (m, 2H, H_{S-Phenyl,ortho}), 7.47–7.40 (m, 6H, H_{Trityl,ortho}), 7.38–7.21 (m, 13H, H_{S-Phenyl,meta}, H_{S-Phenyl,para}, H_{Trityl,meta}, H_{Trityl,para}), 5.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H-1), 4.24 (pseudo-q, J \approx 4 Hz, 1H, H-4), 4.20–4.14 (m, 1H, H-2), 4.13–4.06 (m, 1H, H-3), 3.63–3.53 (m, 2H, H-5_a, C-2-OH), 3.32 (dd, J = 10.3, 3.1 Hz, 1H, H-6_b), 2.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H, C-3-OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 143.2 (C_{Trityl,ipso}), 133.9 (C_{S-Phenyl,ipso}), 131.9 (C_{S-Phenyl,ortho}), 129.2 (C_{S-Phenyl,meta}), 128.9 (C_{Trityl,ortho}), 128.2 (C_{Trityl,meta}), 127.7 (C_{S-Phenyl,para}), 127.5 (C_{Trityl,para}), 92.4 (C-1), 88.0 (-C(Ph)₃), 84.2 (C-4), 81.7 (C-2), 79.0 (C-3), 63.8 (C-5).

Phenyl 5-O-Trityl-2,3-O-xylylen-1-thio- α -L-arabinofuranosid (192)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Lowary *et al.* synthetisiert.^[324]

Phenyl 5-O-Trityl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**189**, 230 mg, 0.48 mmol) wurde in abs. DMF (4.0 mL) bei 0 °C gelöst und NaH (60% Dispersion auf Mineralöl, 42 mg, 1.05 mmol, 2.20 Äq.) in kleinen Portionen hinzugegeben. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war (15 min.), wurde α,α -Dibrom-*o*-Xylol (138 mg, 0.52 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 300

16 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigte unvollständigen Umsatz und es wurde erneut NaH (0.25 Äq.) und α,α -Dibrom-*o*-Xylol (0.25 Äq.) hinzugegeben und für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte nun vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in DCM und Wasser aufgenommen und mit H₂O (1x) und Brine (1x) gewaschen. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 217 mg (0.37 mmol, 78%), farbloses Öl.

$R_f = 0.58$ (^cHex/EtOAc 5:1).

C₃₈H₃₄O₄S (M = 586.75 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3058, 2879, 2359, 1584, 1490, 1448, 1359, 1216, 1186, 1077, 1000, 900, 747, 703, 632.

$[\alpha]_D^{21} = -102.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

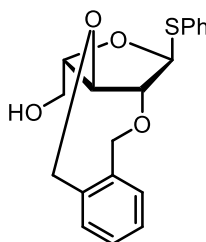
ESI-MS: (*m/z*) (%) = 609.2 (100.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: (*m/z*) berechnet für [C₃₈H₃₄O₄SNa]: 609.2076, gefunden: 609.2076.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.46–7.41 (m, 9H, H_{Phenyl}), 7.30–7.17 (m, 16H, H_{Phenyl}), 5.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1), 4.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-2-CH_{2,a}⁻), 4.86 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-3-CH_{2,a}⁻), 4.81 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-2-CH_{2,b}⁻), 4.72 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-3-CH_{2,b}⁻), 4.30 (ddd, *J* = 7.9, 5.0, 2.8 Hz, 1H, H-4), 4.12 (dd, *J* = 7.9, 5.1 Hz, 1H, H-3), 4.01 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2), 3.32 (dd, *J* = 10.3, 2.8 Hz, 1H, H-5_a), 3.21 (dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H, H-5_b).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 144.0 (C_{Phenyl}), 131.9 (C_{Phenyl}), 131.8 (C_{Phenyl}), 131.6 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 128.9 (C_{Phenyl}), 128.9 (C_{Phenyl}), 128.9 (C_{Phenyl}), 128.0 (C_{Phenyl}), 128.0 (C_{Phenyl}), 127.9 (C_{Phenyl}), 127.4 (C_{Phenyl}), 127.1 (C_{Phenyl}), 90.5 (C-1), 86.9 (C-2), 81.7 (C-3), 80.3 (C-4), 69.9 (C-3-CH₂⁻), 68.9 (C-2-CH₂⁻), 63.4 (C-5).

Phenyl 2,3-*O*-Xylylen-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**193**)



Phenyl 5-*O*-Trityl-2,3-*O*-xylylen-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**192**, 196 mg, 0.33 mmol) wurde in einer Mischung aus DCM (3.5 mL) und MeOH (1.5 mL) gelöst. *p*-TsOH (6 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) wurde

hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit Et₃N (16 µL, 0.11 mmol, 0.2 Äq.) neutralisiert. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 72 mg (0.21 mmol, 63%), farbloses Öl.

R_f = 0.13 (c⁶Hex/EtOAc 5:1).

C₁₉H₂₀O₄S (M = 344.43 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3452, 2882, 1479, 1454, 1439, 1360, 1297, 1213, 1104, 1050, 1025, 976, 944, 793, 742, 691, 629.

$[\alpha]_D^{21} = -284.3^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

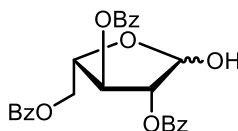
ESI-MS: (m/z) (%) = 367.2 (100.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für [C₁₉H₂₀O₄SNa]: 367.0980, gefunden: 367.0979.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.49–7.39 (m, 6H, H_{Phenyl}), 7.39–7.34 (m, 1H, H_{Phenyl}), 7.33–7.24 (m, 4H, H_{Phenyl}), 5.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-1), 5.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H-2-CH_{2,a}-), 4.89 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-3-CH_{2,a}-), 4.83 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-3-CH_{2,b}-), 4.79 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-2-CH_{2,b}-), 4.19 (pseudo-t, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.13 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H, H-3), 4.02 (pseudo-t, J_{app} = 4.7 Hz, 1H, H-2), 3.90 (dd, J = 12.4, 2.7 Hz, 1H, H-5_a), 3.72 (dd, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H, H-5_b).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136.4 (C_{Phenyl}), 135.4 (C_{Phenyl}), 134.6 (C_{Phenyl}), 131.9 (C_{Phenyl}), 131.7 (C_{Phenyl}), 131.6 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 127.5 (C_{Phenyl}), 91.1 (C-1), 86.9 (C-2), 80.8 (C-3), 80.5 (C-4), 70.3 (C-4-CH₂-), 68.5 (C-2-CH₂-), 61.2 (C-5).

2,3,5-Tri-O-benzoyl- α,β -L-arabinofuranose (194)



Phenyl 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**187**, 100 mg, 0.18 mmol) wurde in Aceton (3.0 mL, 1%_{aq}) gelöst. NIS (61 mg, 0.27 mmol, 1.5 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei konnte ein Farbumschlag nach orangebraun beobachtet werden. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Der Reaktionsmischung wurde Kieselgel zugegeben und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc, Gradient von 0% to 100%, Isolera

Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl als Mischung zweier Diastereomere im Verhältnis α : β 2.7:1 erhalten.

Ausbeute: 56 mg (0.12 mmol, 67%), farbloses Öl.

R_f = 0.16 (c Hex/EtOAc 4:1).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3435, 1721, 1601, 1452, 1316, 1269, 1178, 1111, 1069, 1027, 998, 708, 686.

$[\alpha]_D^{21} = +46.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_8$ ($M = 462.45$ g/mol).

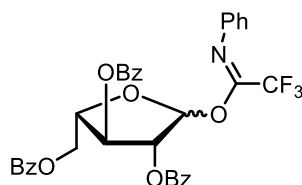
ESI-MS: (m/z) (%) = 445.2 (100.0%) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 485.2 (81.6%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für $[\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}]$: 485.1212, gefunden: 485.1203.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.14–8.11 (m, 1H, H_{Phenyl}), 8.11–8.06 (m, 3H, H_{Phenyl}), 8.05–8.01 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.65–7.57 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.57–7.51 (m, 1H, H_{Phenyl}), 7.51–7.37 (m, 7H, H_{Phenyl}), 7.36–7.31 (m, 2H, H_{Phenyl}), 5.71 (s, 1H, H-1), 5.61 (dt, $J = 4.7, 1.0$ Hz, 1H, H-2), 5.59 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 4.86–4.75 (m, 2H, H-4, H-5_a), 4.69 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1H, H-5_b).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.4 (C=O), 166.0 (C=O), 165.7 (C=O), 133.8 (CPhenyl), 133.7 (CPhenyl), 133.2 (CPhenyl), 130.1 (CPhenyl), 130.0 (CPhenyl), 129.9 (CPhenyl), 128.7 (CPhenyl), 128.7 (CPhenyl), 128.5 (CPhenyl), 101.2 (C-1), 82.6 (C-3), 81.6 (C-4), 78.1 (C-2), 64.1 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[320]

2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- α,β -L-arabinofuranosyl-*N*-phenyl trifluoracetimidat (195)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Clausen et al.* synthetisiert.^[320]

2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-thio- α -L-arabinofuranose (**194**, 1.000 g, 2.16 mmol) wurde in abs. DCM (30.0 mL) gelöst. Cs_2CO_3 (1.408 g, 4.32 mmol, 2.0 Äq.) wurde bei 0 °C hinzugegeben und anschließend 2,2,2-Trifluoro-*N*-phenylacetimidoylchlorid (0.41 mL, 2.59 mmol, 1.2 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigte unvollständigen Umsatz und 2,2,2-Trifluoro-*N*-phenylacetimidoylchlorid (0.5 Äq.) wurde nachgegeben. Die Reaktionsmischung wurde weiter gerührt, es konnte allerdings kein Unterschied über DC beobachtet werden. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Gradient von 0 % auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl als Mischung zweier Diastereomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ 1:2.1 erhalten.

Ausbeute: 1.275 g (2.01 mmol, 93%), farbloses Öl.

$R_f = 0.33$ (c Hex/EtOAc 5:1).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3383, 2921, 2358, 2342, 1489, 1446, 1338, 1157, 1032, 761, 700, 668, 638, 470.

$[\alpha]_D^{21} = -14.7^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_8$ ($M = 633.58$ g/mol).

ESI-MS: (m/z) (%) = 445.2 (100.0%) [$\text{M}-\text{C}(\text{NPh})\text{CF}_3$] $^+$, 656.2 (55.7%) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für [$\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_8\text{Na}$]: 656.1508, gefunden: 656.1507.

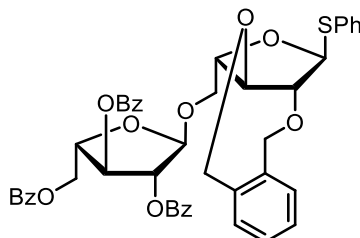
Folgende Daten konnten dem β -Diastereomer zugeordnet werden:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.15–7.97 (m, 12H, H_{Phenyl}), 7.69–7.36 (m, 17H, H_{Phenyl}), 7.35–7.27 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.22–7.13 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.13–7.06 (m, 1H, H_{Phenyl}), 7.06–6.99 (m, 1H, H_{Phenyl}), 6.92–6.85 (m, 2H, H_{Phenyl}), 6.83 (s, 1H, H-1), 6.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Phenyl}), 6.01 (dd, $J = 6.8, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 5.93 (dd, $J = 6.8, 4.5$ Hz, 1H, H-2), 4.89–4.70 (m, 4H, H-5), 4.66 (dt, $J = 6.6, 5.3$ Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.3, 166.2, 165.9, 165.7, 165.6, 165.2, 143.5, 143.4, 134.0, 134.0, 133.9, 133.3, 130.1, 130.1, 130.0, 129.9, 129.7, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 126.5, 124.6, 124.3, 120.6, 119.7, 119.4 (all C=O, CF_3 , C=N or C_{Phenyl}), 97.0 (C-1), 80.9 (C-4), 76.3 (C-2), 75.7 (C-3), 63.7 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[320]

Phenyl 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 5)-1-thio-2,3-*O*-xylyl- α -L-arabinofuranosid (196)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Clausen et al.* synthetisiert.^[320]

Glycosyldonor (**195**, 129 mg, 0.20 mmol, 1.4 Äq.) und Glycosylakzeptor (**193**, 50 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wurden in abs. DCM (2.0 mL) gelöst und MS (3 Å) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -40 °C gekühlt. TMSOTf (2.6 μ L, 0.015 mmol, 10 mol%) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei -40 °C gekühlt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt, über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\circ}$ Hex/EtOAc, Gradient von 0% to 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 70 mg (0.089 mmol, 62%), farbloses Öl.

R_f = 0.25 ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 5:1).

$C_{45}H_{40}O_{11}S$ (M = 788.86 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2918, 1721, 1601, 1452, 1315, 1267, 1177, 1109, 1070, 1027, 745, 710.

$[\alpha]_D^{25} = -47.3^{\circ}$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

ESI-MS: (m/z) (%) = 811.3 (100.0%) $[M+Na]^+$.

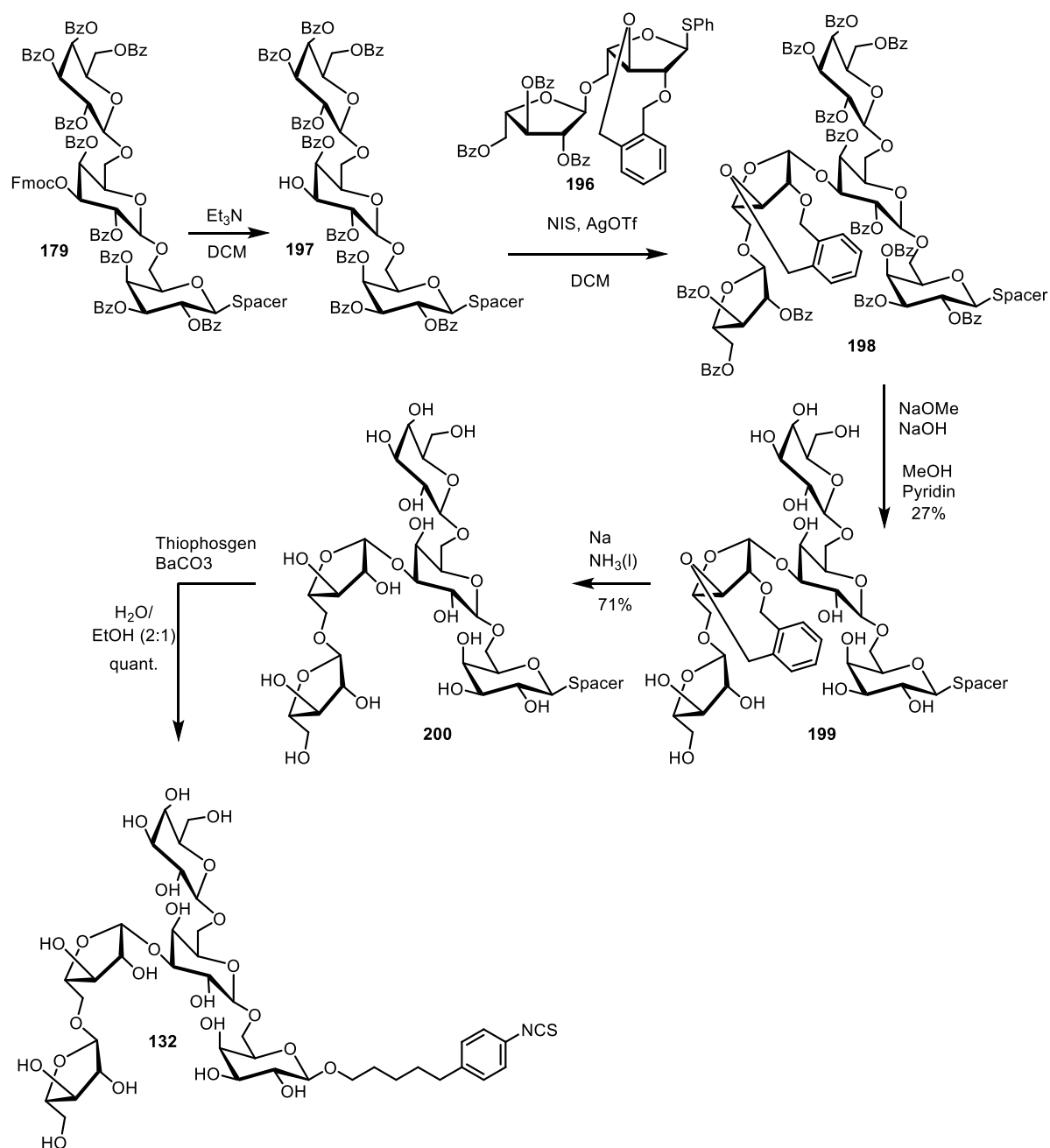
ESI-HRMS: (m/z) berechnet für $[C_{45}H_{40}O_{11}SNa]$: 811.2189, gefunden: 811.2188.

1H -NMR, COSY, TOCSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.07–8.02 (m, 1.4 Hz, 4H, H_{Phenyl}), 8.00–7.95 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.63–7.54 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.54–7.48 (m, 1H, H_{Phenyl}), 7.48–7.42 (m, , 4H, H_{Phenyl}), 7.40–7.34 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.34–7.31 (m, 1H, H_{Phenyl}), 7.32–7.23 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.24–7.16 (m, 3H, H_{Phenyl}), 7.09–7.04 (m, 1H, H_{Phenyl}), 5.55–5.51 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.50–5.46 (m, 1H, H-1), 5.31 (s, 1H, H-1'), 4.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-3- CH_{2,a^-}), 4.79 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H, H-5'a), 4.75–4.66 (m, 3H, H-2- CH_2 , H-3- CH_{2,b^-}), 4.66–4.57 (m, 1H, H-5'b), 4.29 (dt, J = 8.1, 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.25 (td, J = 4.8, 3.2 Hz,

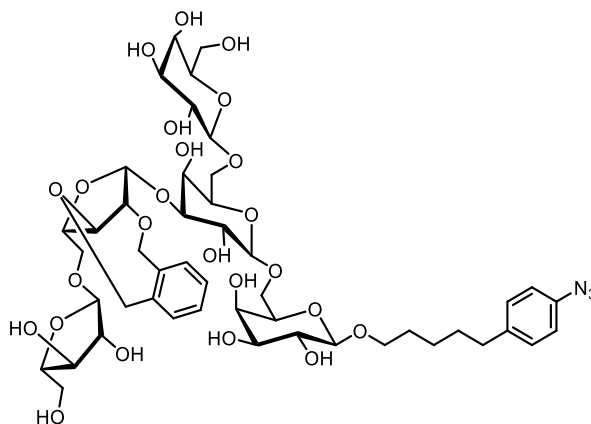
1H, H-4'), 4.09–4.01 (m, 2H, H-2, H-3), 3.95 (dd, $J = 11.3, 3.6$ Hz, 1H, H-5_a), 3.87 (dd, $J = 11.3, 2.4$ Hz, 1H, H-5_b).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.4 (C=O), 165.8 (C=O), 165.4 (C=O), 135.9 (C_{Phenyl}), 135.9 (C_{Phenyl}), 134.7 (C_{Phenyl}), 133.6 (C_{Phenyl}), 133.6 (C_{Phenyl}), 133.2 (C_{Phenyl}), 131.8 (C_{Phenyl}), 131.5 (C_{Phenyl}), 131.4 (C_{Phenyl}), 130.3 (C_{Phenyl}), 130.0 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.9 (C_{Phenyl}), 129.8 (C_{Phenyl}), 129.3 (C_{Phenyl}), 129.2 (C_{Phenyl}), 129.0 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 128.6 (C_{Phenyl}), 128.5 (C_{Phenyl}), 127.3 (C_{Phenyl}), 105.5 (C-1'), 90.9 (C-1), 87.0 (C-2), 82.0 (C-3'), 81.5 (C-4'), 80.4 (C-3), 79.8 (C-5), 77.7 (C-2'), 69.6 (C-3-CH₂-), 69.1 (C-2-CH₂-), 65.3 (C-5), 63.8 (C-5').

5.3.4. Versuche zur Synthese des Pentasaccharids



Schema 147: Übersicht zur Synthese des Pentasaccharids **132** (Ara₂Galp₃) über 5 lineare Stufen.

5-(4-Azidophenyl)pentyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-xylylenyl- β -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-galactopyranosid (199)

Stufe 1: Trigalactose **179** (469 mg, 0.25 mmol) wurde in DCM (20.0 mL) gelöst und Et_3N (9.0 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und vollständiger Umsatz via DC beobachtet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Produkt direkt auf Kieselgel aufgezogen. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt (407 mg, 0.25 mmol, quant.) als farbloser Schaum erhalten und direkt weiter umgesetzt.

$R_f = 0.13$ (Toluol/EtOAc 2:1).

$\text{C}_{92}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_{25}$ (M = 1627.52 g/mol).

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für $[\text{C}_{92}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_{25}\text{Na}]$: 1650.5056, gefunden: 1650.5057.

Stufe 2: Glycosylakzeptor **197** (407 mg, 0.25 mmol), Glycosyldonor **196** (307 mg, 0.39 mmol, 1.50 Äq.) und Molekularsieb (3 Å) wurden für 30 min. in abs. DCM (10.0 mL) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf -78°C gekühlt und anschließend AgOTf (32 mg, 0.13 mmol, 0.5 Äq.), gelöst in abs. Toluol (1.0 mL), tropfenweise über eine Spritze zugegeben. NIS (90 mg, 0.40 mmol, 1.6 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei -78°C gerührt. Dabei zeigte die Reaktionsmischung eine hellgrüne Farbe. Die Reaktionsmischung wurde anschließend langsam auf -40°C erwärmt und es erfolgte ein Farbumschlag nach rot. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei -40°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde durch Zugabe von Et_3N (2.0 Äq.) beendet und neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und mit EtOAc eluiert. Die organische Phase wurde mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification

System) gereinigt und das Produkt (501 mg, 0.22 mmol, 87% (roh)) als Mischung von Diastereomeren erhalten und direkt im nächsten Schritt eingesetzt.⁴⁰

Stufe 3: Das blockierte Pentasaccharid **198** (488 mg, 0.21 mmol) wurde in Pyridin (3.0 mL) und MeOH (6.0 mL) gelöst. NaOMe (1 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) und NaOH (1 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt und Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in MeOH und H₂O (1:1) aufgenommen. Amberlite IR 120 H⁺-Harz wurde solange zugegeben bis ein pH = 7 erreicht war. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über präparative HPLC (MeCN 30% isokratisch, MN PFP Säule) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als farbloses Lyophilisat erhalten.

Ausbeute: 60 mg (0.057 mmol, 27%), farbloses Lyophilisat.

$R_f = 0.75$ (H₂O/MeCN 5:0.5, RP-C₁₈-SiO₂).

C₄₇H₆₇N₃O₂₄ (M = 1058.05 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3465, 3315, 2935, 2112, 1506, 1066, 798, 691, 596, 540, 529, 515, 454.

$[\alpha]_D^{23} = -30.8^\circ$ (c=1.00, MeOH).

ESI-MS: (*m/z*) (%) = 1080.9 (100.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: (*m/z*) berechnet für [C₄₇H₆₇N₃O₂₄Na]: 1080.4012, gefunden: 1080.4011.

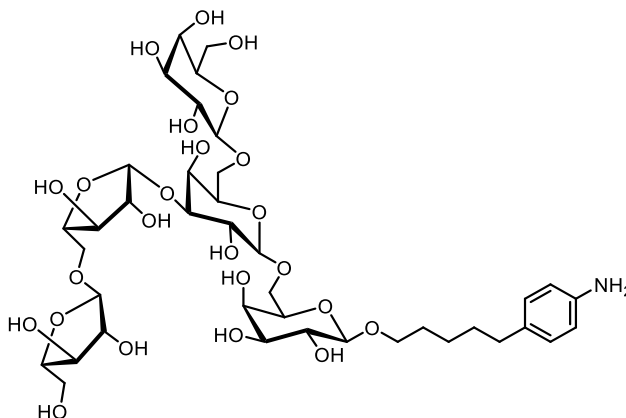
¹H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY (600 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7.44–7.36 (m, 4H), 7.23–7.18 (m, 2H), 6.98–6.95 (m, 2H), 5.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1_{Araf1}), 5.06 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, -CH₂-Xylylen), 4.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, -CH₂-Xylylen), 4.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-1_{Araf2}), 4.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, -CH₂-Xylylen), 4.86 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, -CH₂-Xylylen), 4.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-1_{Galp2}), 4.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1_{Galp3}), 4.26–4.20 (m, 2H, H-1_{Galp1}, H_{Kohlenhydrat}), 4.17 (dd, *J* = 6.6, 5.0 Hz, 1H, H_{Kohlenhydrat}), 4.07 (dt, *J* = 6.8, 5.0 Hz, 1H, H_{Kohlenhydrat}), 4.03–3.95 (m, 5H, H_{Kohlenhydrat}), 3.95–3.89 (m, 3H, H_{Kohlenhydrat}), 3.88–3.83 (m, 2H, H-1_{a,Spacer}, H_{Kohlenhydrat}), 3.84–3.80 (m, 2H, H_{Kohlenhydrat}), 3.80–3.69 (m, 5H, H_{Kohlenhydrat}), 3.67–3.51 (m, 7H, H_{Kohlenhydrat}), 3.51–3.45 (m, 3H, H-1_{b,Spacer}, H_{Kohlenhydrat}), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H (H-5_{Spacer}), 1.68–1.58 (m, 4H, H-2_{Spacer}, H-4_{Spacer}), 1.45–1.37 (m, 2H).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC, HSQC-TOCSY (151 MHz, MeOD) δ (ppm) = 141.0 (C_{Phenyl}), 138.7 (C_{Spacer,ipso}), 138.4 (C_{Phenyl}), 136.9 (C_{Spacer,para}), 132.7 (C_{Phenyl}), 132.4 (C_{Phenyl}), 131.0 (C_{Phenyl}), 130.8 (C_{Phenyl}), 130.5 (C_{Spacer,ortho}), 119.9 (C_{Spacer,meta}), 109.6 (C-1_{Araf2}), 105.4 (C-1_{Galp3}), 105.0 (C-1_{Galp2}), 104.9 (C-1_{Galp1}), 102.6 (C-1_{Araf1}), 85.7, 83.8, 83.7, 83.1, 82.7, 81.8, 78.7, 76.7, 74.9, 74.9, 74.9, 74.7, 72.5, 72.5, 70.8, 70.6

⁴⁰ Notiz: Eine Trennung der Diastereomere über HPLC war auf dieser Stufe nicht möglich.

(16x $C_{\text{Kohlenhydrat}}$), 70.4 (- $\text{CH}_2\text{-xylylen}$), 70.3 (- $\text{CH}_2\text{-xylylen}$), 70.2, 70.1, 69.9, 69.9 (4x $C_{\text{Kohlenhydrat}}$), 69.6 ($C\text{-1}_{\text{Spacer}}$), 67.1, 63.1, 62.6 (3x $C_{\text{Kohlenhydrat}}$), 36.2 ($C\text{-5}_{\text{Spacer}}$), 32.5 ($C\text{-4}_{\text{Spacer}}$), 30.7 ($C\text{-2}_{\text{Spacer}}$), 26.7 ($C\text{-3}_{\text{Spacer}}$).

5-(4-Aminophenyl)pentyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 5)- β -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-galactopyranosid (200)



An einen Zweihalskolben mit Trockeneiskühler wurde eine Ammoniakgasflasche angeschlossen.⁴¹ An den Trockeneiskühler wurde ein Argonballon angeschlossen und der Aufbau unter Argonatmosphäre gesetzt. Der Trockeneiskühler sowie der Kolben wurden mit Aceton/Trockeneis auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und ein sachter Strom von Ammoniakgas eingeleitet. Der kondensierte Ammoniak ($\sim 10.0\text{ mL}$) wurde unter Rühren mit Natrium ($\sim 5\text{ mg}$) versetzt und eine tiefblaue Farbe beobachtet. Das Pentasaccharid **199** (43 mg , 0.041 mmol) wurde als Lyophilisat vorsichtig in kleinen Portionen zugegeben.⁴² Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend mit MeOH gequenchet. Ein sachter Argonstrom wurde über eine Kanüle in die Reaktionslösung eingeleitet, um den Ammoniak auszutreiben (ca. 30 min.). Alle flüchtigen Bestandteile wurden anschließend im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt über präparative HPLC (Gradient 5% auf 95% MeCN, MN PFP Säule) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als farbloses Lyophilisat erhalten.

Ausbeute: 27 mg (0.029 mmol , 71%), farbloses Lyophilisat.

$R_f = 0.2$ (MeCN/ H_2O $0.5:5$, Rp $C_{18}\text{-SiO}_2$).

$C_{39}H_{63}NO_{24}$ ($M = 929.29\text{ g/mol}$).

⁴¹Notiz: Das Gasventil der Ammoniakflasche wurde über einen Plastikschlauch über eine NS14 Doppelschliffritze mit dem Kolben verbunden. Die Fritte wurde mit Watte als Filter ausgekleidet, um Partikel aus dem Gasstrom herauszufiltern.

⁴²Notiz: Sollte bei der Zugabe die blaue Farbe aufklaren oder ganz verschwinden, kann der Reaktionsmischung Natrium in sehr kleinen Portionen weiter zugegeben werden, bis die blaue Farbe sich wiederinstellt. Dabei wurde in mehreren Versuchen keine Überreduktion des Pentasaccharids beobachtet.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3336, 2930, 2357, 1588, 1517, 1376, 1350, 1068, 915, 761, 700, 625, 551, 418.

$[\alpha]_D^{23} = +3.6^\circ$ (c=1.00, H₂O).

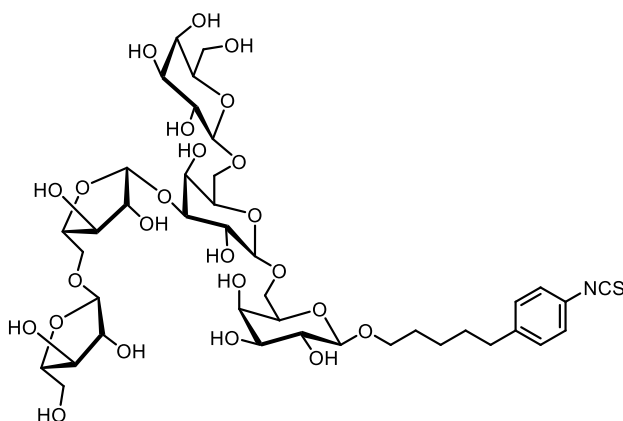
ESI-MS: (m/z) (%) = 952.4 (100.0%) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: (m/z) berechnet für [C₃₉H₆₃NO₂₄Na]: 952.3638, gefunden: 952.3634.

¹H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY (600 MHz, D₂O) δ (ppm) = 7.17–7.06 (m, 2H, H_{Spacer,meta}), 6.89–6.80 (m, 2H, H_{Spacer,ortho}), 5.06 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-1_{Araf1}), 4.97 (s, 1H, H-1_{Araf2}), 4.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-1_{Galp2}), 4.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-1_{Galp3}), 4.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-1_{Galp1}), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_{Kohlenhydrat}), 4.08–3.96 (m, 4H, H_{Kohlenhydrat}), 3.96–3.90 (m, 1H, H_{Kohlenhydrat}), 3.91–3.55 (m, 16H, H-1_{Spacer}, H_{Kohlenhydrat}), 3.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H_{Kohlenhydrat}), 3.43 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H_{Kohlenhydrat}), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-5_{Spacer}), 1.67–1.46 (m, 4H, H-2_{Spacer}, H-4_{Spacer}), 1.38–1.25 (m, 2H, H-3_{Spacer}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC, HSQC-TOCSY (151 MHz, D₂O) δ (ppm) = 136.4 (C_{Spacer,ipso}), 129.4 (C_{Spacer,meta}), 117.9 (C_{Spacer,ortho}), 107.2 (C-1_{Araf2}), 103.3 (C-1_{Galp3}), 102.8 (C-1_{Galp2}), 102.5 (C-1_{Galp1}), 99.0 (C-1_{Araf1}), 83.7, 80.8, 79.6, 79.2, 76.4, 76.0, 75.1, 73.8, 73.7, 73.5, 72.6, 72.6, 70.6, 70.6, 70.5 (C-1_{Spacer}), 69.1, 69.0, 68.9, 68.7, 68.5, 67.6, 65.7, 61.1, 60.9, 34.1 (C-5_{Spacer}), 30.5 (C-4_{Spacer}), 28.5 (C-2_{Spacer}), 24.5 (C-3_{Spacer}).

5-(4-Isothiocyanatophenyl)pentyl- β -D-galactopyranosyl-(1 → 6)-[α -L-arabinofuranosyl-(1 → 5)- β -L-arabinofuranosyl-(1 → 3)]- β -D-galactopyranosyl-(1 → 6)- β -D-galactopyranosid (132)



Pentasaccharid **200** (5 mg, 0.0054 mmol) wurde in H₂O/EtOH (4:1, 1.0 mL) gelöst. BaCO₃ (3 mg, 0.016 mmol, 3.0 Äq.) und Thiophosgen (0.8 μ L, 0.0011 mmol, 2.0 Äq.) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite filtriert, mit H₂O/EtOH (4:1) eluiert und gefriergetrocknet. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloses Lyophilisat erhalten.

Ausbeute: 6 mg (0.0054 mmol, quant.), farbloses Lyophilisat.

R_f = 0.40 (MeCN/H₂O/Pyridin 8:1.5:1).

$[\alpha]_D^{22} = -5.76^\circ$ ($c=1.00$, H_2O).

$C_{40}H_{61}NO_{24}$ ($M = 971.97$ g/mol).

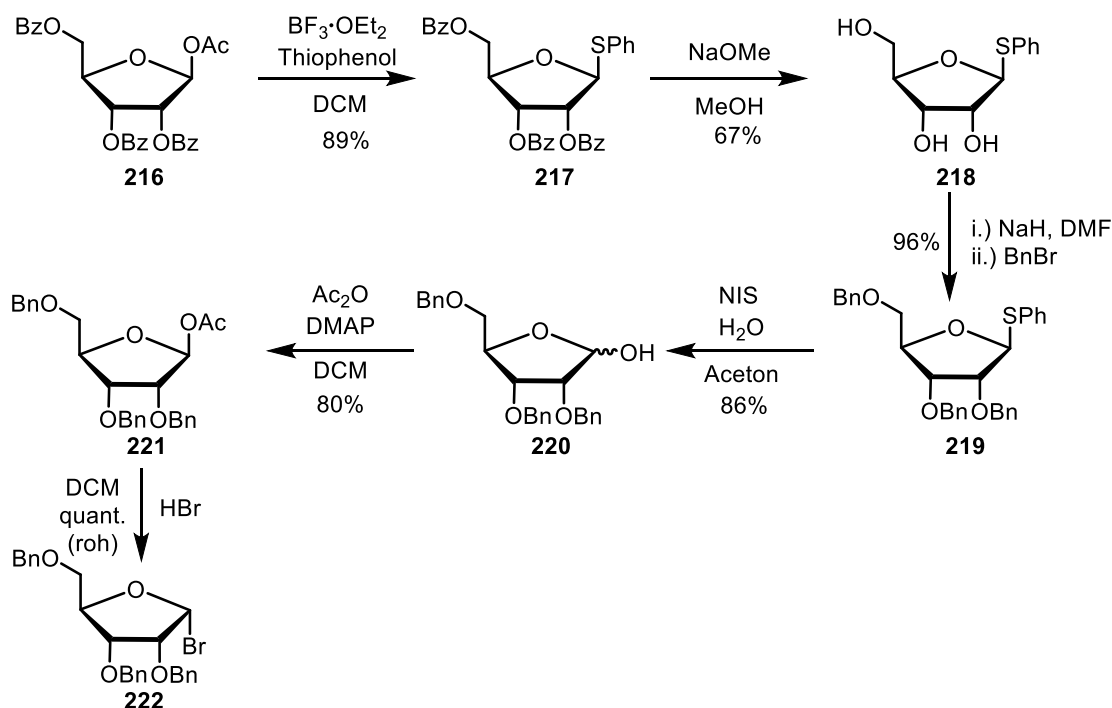
ESI-HRMS (m/z) berechnet für $C_{40}H_{61}NO_{24}$ $[M+Na]^+$ 994.31964, gefunden 994.31948.

1H -NMR, COSY, TOCSY, NOESY (D_2O , 600 MHz): δ (ppm) = 7.18–7.07 (m, 4H, $H_{Spacer,ortho}$, $H_{Spacer,meta}$), 4.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, $H-1_{Araf1}$), 4.87 (s, 1H, $H-1_{Araf2}$), 4.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-1_{Galp2}$), 4.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-1_{Galp3}$), 4.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-1_{Galp1}$), 4.09–4.00 (m, 2H, $H_{Kohlenhydrat}$), 3.99–3.95 (m, 2H, $H_{Kohlenhydrat}$), 3.94–3.87 (m, 3H, $H_{Kohlenhydrat}$), 3.86–3.81 (m, 1H, $H_{Kohlenhydrat}$), 3.82–3.69 (m, 8H, $H-1_{Spacer,a}$, $H_{Kohlenhydrat}$), 3.69–3.46 (m, 12H, $H-1_{Spacer,b}$, $H_{Kohlenhydrat}$), 3.38 (ddd, $J = 9.4, 7.9, 1.4$ Hz, 1H, $H_{Kohlenhydrat}$), 3.37–3.31 (m, 1H, $H_{Kohlenhydrat}$), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $H-5_{Spacer}$), 1.54–1.45 (m, 5H, $H-2_{Spacer}$, $H-4_{Spacer}$), 1.25–1.18 (m, 2H, $H-3_{Spacer}$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC, HSQC-TOCSY (D_2O , 151 MHz): δ (ppm) = 142.9 ($C_{Spacer,ipso}$), 132.9 (NCS), 129.6 ($C_{Spacer,ortho}$), 127.9 ($C_{Spacer,para}$), 125.5 ($C_{Spacer,meta}$), 107.2 ($C-1_{Araf2}$), 103.3 ($C-2_{Galp3}$), 102.8 ($C-1_{Galp2}$), 102.6 ($C-1_{Galp1}$), 99.0 ($C-1_{Araf1}$), 83.7, 80.8, 79.7, 79.3, 76.4, 76.0, 75.1, 73.8, 73.7, 73.5, 72.6, 72.6, 70.6 ($13xC_{Kohlenhydrat}$), 70.6 ($C-1_{Spacer}$), 70.4, 69.1, 69.0, 68.9, 68.7, 68.5, 67.6, 65.7, 61.1, 60.9, 57.3 ($11xC_{Kohlenhydrat}$), 34.5 ($C-5_{Spacer}$), 30.1 ($C-4_{Spacer}$), 28.5 ($C-2_{Spacer}$), 24.5 ($C-3_{Spacer}$).

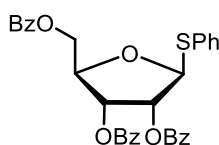
5.4. Versuchsvorschriften zur Synthese des Emodin-Glycosides (Kapitel 3.3)

5.4.1. Versuche zur Synthese der Ribose-Glycosyldonoren



Schema 148: Syntheseübersicht zur Darstellung der Ribose Glycosyldonoren.

Phenyl 2,3,4-Tri-O-benzoyl-1-thio-β-D-ribofuranose (217)



Blockierte Ribose **216** (5.002 g, 9.90 mmol, 1.0 Äq.) wurde im Vakuum getrocknet, in abs. DCM (60.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.4 mL, 11.90 mmol, 1.2 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und Thiophenol (1.5 mL, 14.70 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von Et_3N beendet.⁴³ Die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt und H_2O (2x), ges. NaHCO_3 -Lösung (1x) und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (${}^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$,

⁴³ Notiz: eine längere Reaktionszeit führte zur Zersetzung des Produktes.

Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 4.922 g (8.87 mmol, 89%), farbloses Öl.

$R_f = 0.53$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$ ($M = 554.61$ g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1725, 1602, 1452, 1315, 1267, 1177, 1118, 1070, 1025, 709.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -51.8$ ($c=1$, CHCl_3).

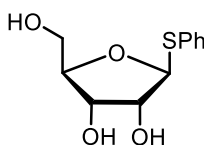
ESI-MS: m/z (%) = 577.1 (5) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}+\text{Na}]^+$: $m/z = 577.1296$; gefunden: 577.1296.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.09–8.03 (m, 2H, *ortho*-H-5), 8.02–7.97 (m, 2H, *ortho*-H-3), 7.90 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H, *ortho*-H-2), 7.59–7.49 (m, 6H, H-Ar), 7.45–7.30 (m, 8H, H-Ar), 7.30–7.20 (m, 4H, H-Ar), 5.73 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-3), 5.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-2), 5.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-1), 4.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-4), 4.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-5), 4.55–4.46 (m, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.3 (C-5-C=O), 165.4 (C-3-C=O), 165.2 (C-2-C=O), 133.9, 133.7, 133.6, 133.3, 131.4, 130.0, 129.9, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 128.6, 128.6, 128.6 (C-Ar), 88.2 (C-1), 80.5 (C-4), 74.7 (C-2), 72.5 (C-3), 64.3 (C-5).

Phenyl-1-thio- β -D-ribofuranosid (**218**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Strnad et al.* synthetisiert.^[535]

Ribose **217** (1.99 g, 3.61 mmol, 7.3 Äq.) wurde in Methanol (20 mL) suspendiert. Natriummethanolat (~10 mg, kat. Menge) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und das Reaktionsgemisch wurde mit Amberlite IR120 H^+ -Harz auf pH = 7 neutralisiert, über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (DCM/MeOH, Gradient von 0% auf 10% MeOH, Isolera Flash Purification) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl gewonnen.

Ausbeute: 603 mg (2.43 mmol, 67%), farbloses Öl.

$R_f = 0.54$ (DCM/MeOH 10:1).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ ($M = 242.29$ g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3378, 2929, 2358, 1474, 1439, 1042, 742, 691, 495, 465, 433, 419.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -108.4$ (c=1, CHCl₃).

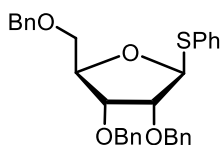
ESI-MS: m/z (%) = 265.1 (100) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₁H₁₄O₄S+Na]⁺: m/z = 265.0510 gefunden: 265.0505.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7.56–7.49 (m, 2H, H-Ar_{ortho}), 7.36–7.17 (m, 3H, H-Ar_{meta,para}), 5.20 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-1), 3.98–3.92 (m, 3H, H-2,3,4), 3.68–3.52 (m, 2H, H-5), 2.99 (s, 1H, -OH), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H, -OH), 2.16 (s, 1H, -OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD) δ (ppm) = 134.1 (C-Ar_{ipso}), 131.6 (C-Ar_{ortho}), 128.6 (C-Ar_{meta}), 127.1 (C-Ar_{para}), 90.3 (C-1), 85.1 (C-4), 75.1 (C-2), 71.2 (C-3), 62.5 (C-5).

Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio- β -D-ribofuranosid (**219**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Menger et al.* synthetisiert.^[536]

Deblockierte Ribose **218** (500 mg, 2.06 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (10.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Natriumhydrid (60% Dispersion auf Mineralöl, 317 mg, 8.25 mmol, 4.0 Äq.) wurde portionsweise hinzugegeben. Es war eine Trübung und Gasentwicklung zu beobachten. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, dann Benzylbromid (0.8 mL, 10.3 mmol, 5.0 Äq.) tropfenweise hinzugegeben für 24 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Methanol wurde zugegeben und alle flüchtigen Bestandteile im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c^oHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.017 g (1.98 mmol, 96%), gelbes Öl.

$R_f = 0.63$ (c^oHex/EtOAc 4:1).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2361, 2342, 1541, 1455, 1090, 1027, 738, 697, 419.

C₃₂H₃₂O₄S (M = 512.66 g/mol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -27.1$ (c=1, CHCl₃).

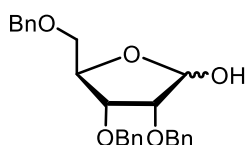
ESI-MS: m/z (%) = 535.2 (100) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₃₂H₃₂O₄S+Na]⁺: m/z = 535.1919, gefunden: 535.1918.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.36–7.14 (m, 16H, H-Ar), 5.40 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-1), 4.65–4.36 (m, 6H, -CH₂-), 4.32–4.15 (m, 1H, H-4), 3.87 (d, J = 3.7 Hz, 2H, H-2, H-3), 3.49 (d, J = 4.5 Hz, 2H, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.3, 137.7, 137.6, 133.7, 132.4, 129.0, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6 (C-Ar), 88.8 (C-1), 82.0 (C-4), 80.5 (C-3), 77.6 (C-2), 73.5 (-CH₂-O-C-5), 72.3, 72.3 (je 1 -CH₂-O-C-2,3), 70.4 (C-5).

2,3,4-Tri-*O*-benzyl- α,β -D-ribofuranose (**220**)⁴⁴



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Williams et al.* synthetisiert.^[537]

Ribose Thioglycosid **219** (980 mg, 1.96 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Aceton/Wasser Gemisch (100:1, 40.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NIS (890 mg, 3.92 mmol, 2.0 Äq) wurde anschließend in kleinen Portionen hinzugegeben. Nach zehn Minuten Reaktionszeit war ein Farbumschlag nach braun zu beobachten. Die Reaktionsmischung wurde für sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit DCM verdünnt und mit Na₂S₂O₄-Lösung (1x) und Brine (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (°Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis α : β 2.6:1 erhalten (bestimmt über ¹H-NMR).

Ausbeute: 709 mg (1.69 mmol, 86%), gelbes Öl.

R_f = 0.30 (°Hex/EtOAc 3:1).

C₂₆H₂₈O₅ (M = 420.51 g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2924, 2855, 1497, 1455, 1209, 1092, 1027, 737, 698.

$[\alpha]_D^{23}$ = + 49.4 (c=1, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 438.3 [M+NH₄]⁺, 4433 (75) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₆H₂₈O₅+Na]⁺: m/z = 443.1834, gefunden: 443.1834.

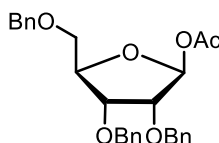
Folgende NMR-Daten konnten dem α -Anomer zugeordnet werden:

⁴⁴ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit dargestellt.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.41–7.21 (m, 19H, H-Ar), 5.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.75–4.57 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 4.56–4.53 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.54–4.41 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.41–4.34 (m, 1H, H-4), 4.00–3.96 (m, 2H, H-2, H-3), 3.47 (dd, J = 5.3, 4.1 Hz, 2H, C-5), 3.30 (s, 1H, $-\text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 138.0, 137.6, 137.6 (je C-Ar_{ipso}), 128.7, 128.6, 128.6, 128.6, 128.2, 128.1, 128.1, 127.9, 127.7 (je C-Ar), 96.4 (C-1), 81.2 (C-4), 77.9 (C-2), 77.8 (C-3), 73.6, 72.9, 72.6 (je $-\text{CH}_2-$), 70.1 (C-5).

1-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranose (**221**)⁴⁵



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Le Merrer et al.* synthetisiert.^[538]

Blockierte Ribose **221** (150 mg, 0.36 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (132 mg, 1.08 mmol, 3.0 Äq.) wurden in abs. DCM (10.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Essigsäureanhydrid (0.1 mL, 1.08 mmol, 3.0 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung verdünnt und mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 136 mg (0.29 mmol, 80%), gelbes Öl.

R_f = 0.56 ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (M = 462.54 g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2987, 2901, 2362, 2342, 1747, 1455, 1394, 1231, 1054, 698.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ = 4.2 ($c=0.1$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 445.1 (100) $[\text{M-Ac+Na}]^+$.

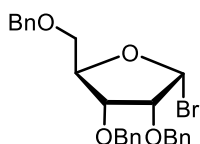
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.47–7.27 (m, 16H, H-Ar), 6.25 (s, 1H, H-1), 4.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.72–4.46 (m, 5H, $-\text{CH}_2-$), 4.42 (ddd, J = 7.6, 4.3, 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.18 (dd, J = 7.6, 4.5 Hz, 1H, H-3), 3.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H-2), 3.75 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H, H-5_a), 3.65–3.57 (m, 1H, H-5_b), 1.97 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

⁴⁵ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit dargestellt.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.9 (C=O), 138.4, 137.7, 137.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.6 (je C-Ar), 99.1 (C-1), 81.6 (C-4), 78.8 (C-2), 76.9 (C-3) 73.3 (-CH₂-C-5), 72.5 (-CH₂-C-3), 72.2 (-CH₂-C-2), 69.7 (C-5), 21.3 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[538]

2,3,4-Tri-*O*-benzyl- α -D-ribofuranosylbromid (**222**)⁴⁶



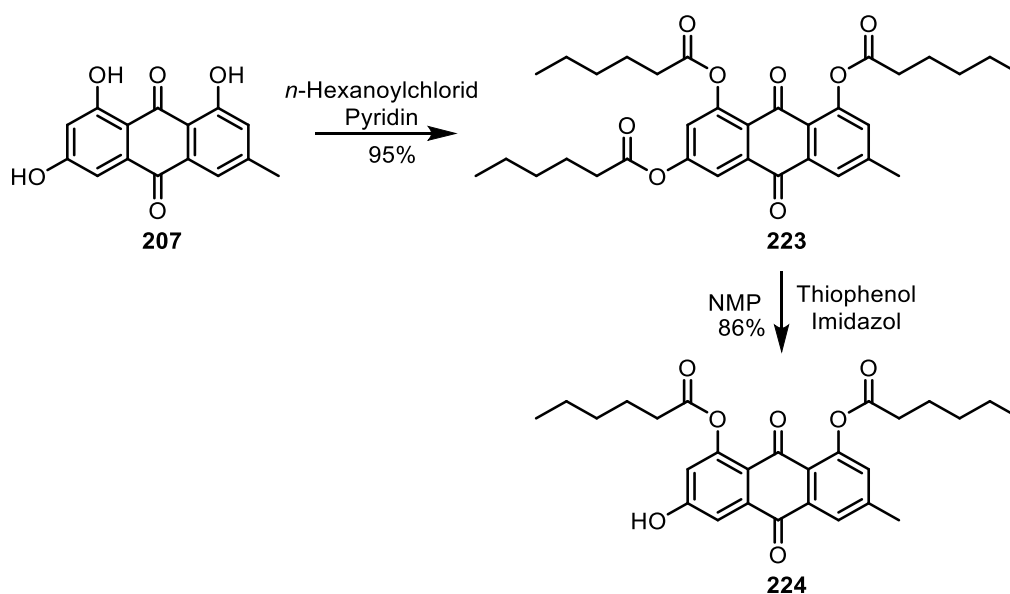
Nach einer modifizierten Vorschrift von *Gao et al.* synthetisiert.^[539]

Acetyl Ribose **221** (75 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq) wurde in abs. DCM (5.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bromwasserstoffsäure (33% in Essigsäure, 20 μ L, 0.29 mmol, 1.8 Äq) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte unvollständigen Umsatz und es wurde erneut Bromwasserstoffsäure (33% in Essigsäure, 20 μ L, 0.29 mmol, 1.8 Äq) zugegeben, wobei ein Farbumschlag nach braun auftrat. Reaktionskontrolle via DC zeigte nun vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde aufgearbeitet. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt zeigte Zersetzung bei Raumtemperatur und wurde deshalb nicht weiter gereinigt oder analysiert und direkt umgesetzt.

R_f = 0.12 (°Hex/EtOAc 3:1).

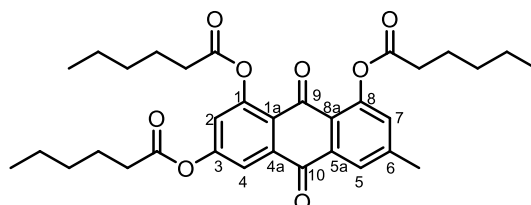
⁴⁶ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit dargestellt.

5.4.2. Versuche zur Synthese des Emodin-Glycosylakzeptors



Schema 149: Syntheseübersicht zur Darstellung des regioselektiv deblockierten Emodins **224** aus Emodin (**207**).

6-Methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1,3,8-triyl trihexanoat (223)



Nach einer modifizierten Vorschrift *Li et al.* synthetisiert.^[349]

Emodin (**207**) (250 mg, 0.93 mmol, 1.0 Äq) wurde in abs. DCM (5.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Abs. Pyridin (0.45 mL, 5.55 mmol, 6 Äq) wurde zugegeben, wobei ein gelber Feststoff ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und *n*-Hexanoylchlorid (0.8 mL, 5.55 mmol, 6.0 Äq) tropfenweise zur Suspension zugegeben. Dabei konnte ein Farbumschlag nach orange beobachtet werden. Das Reaktionsgemisch wurde für sechs Stunden bei 0 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz zum Produkt und die Reaktion wurde beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (°Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 497 mg (0.880 mmol, 95%), gelbes Öl.

$R_f = 0.73$ (°Hex/EtOAc 3:1).

$C_{33}H_{40}O_8$ (M = 564.68 g/mol).

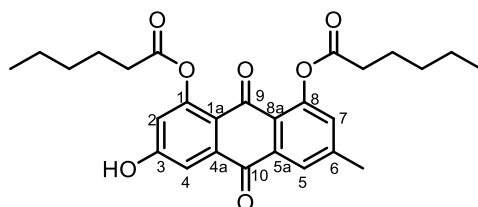
IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2932, 1765, 1674, 1603, 1328, 1258, 1137, 924.

ESI-MS: m/z (%) = 587.3 (2) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-5), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-2), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-7), 2.74–2.65 (m, 6H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H, C-6-CH₃), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.89–1.69 (m, 8H), 1.68–1.58 (m, 6H), 1.50–1.36 (m, 16H), 1.35–1.29 (m, 10H), 1.01–0.85 (m, 21H).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.7 (C-10), 179.7 (C-9), 172.3, 171.9, 171.1 (je C=O Hex), 154.8 (C-3), 151.6 (C-1), 150.5 (C-8), 146.3 (C-6), 135.7 (C-4a), 134.2 (C-1a), 131.1 (C-7), 126.1 (C-5), 123.6 (C-2), 123.5 (C-5a), 123.4 (C-8a), 118.3 (C-4), 34.4, 34.4, 34.2, 31.6, 31.6, 31.3, 31.3 (je C-Hex), 27.0 (C-6-CH₃), 24.5, 24.5, 24.3, 24.3, 22.6, 22.4, 21.8, 14.1, 14.1, 14.0 (je C-Hex).

3-Hydroxy-6-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1,8-diyl-dihexanoat (**224**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Li et al.* synthetisiert.^[349]

Blockiertes Emodin **223** (500 mg, 1.85 mmol, 1.0 Äq.) wurde in NMP (10.0 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Imidazol (36 mg, 0.53 mmol, 0.4 Äq.) wurde in NMP (1.0 mL) gelöst und der Suspension zugetropft. Anschließend wurde Thiophenol (0.27 mL, 2.66 mmol, 2.6 Äq.) zugetropft. Ein Farbumschlag nach orange wurde beobachtet und eine klare Lösung entstand. Die Reaktionsmischung wurde für vier Stunden bei 0 °C gerührt und Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz. Die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform verdünnt und nacheinander mit jeweils HCl (1M, 1x), H₂O (3x) und Brine (3x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 531 mg (1.14 mmol, 86%), (Lit.)^[540]: 96%, gelber Feststoff.

R_f = 0.14 (^cHex/EtOAc 4:1).

C₂₇H₃₀O₇ (M = 466.53 g/mol).

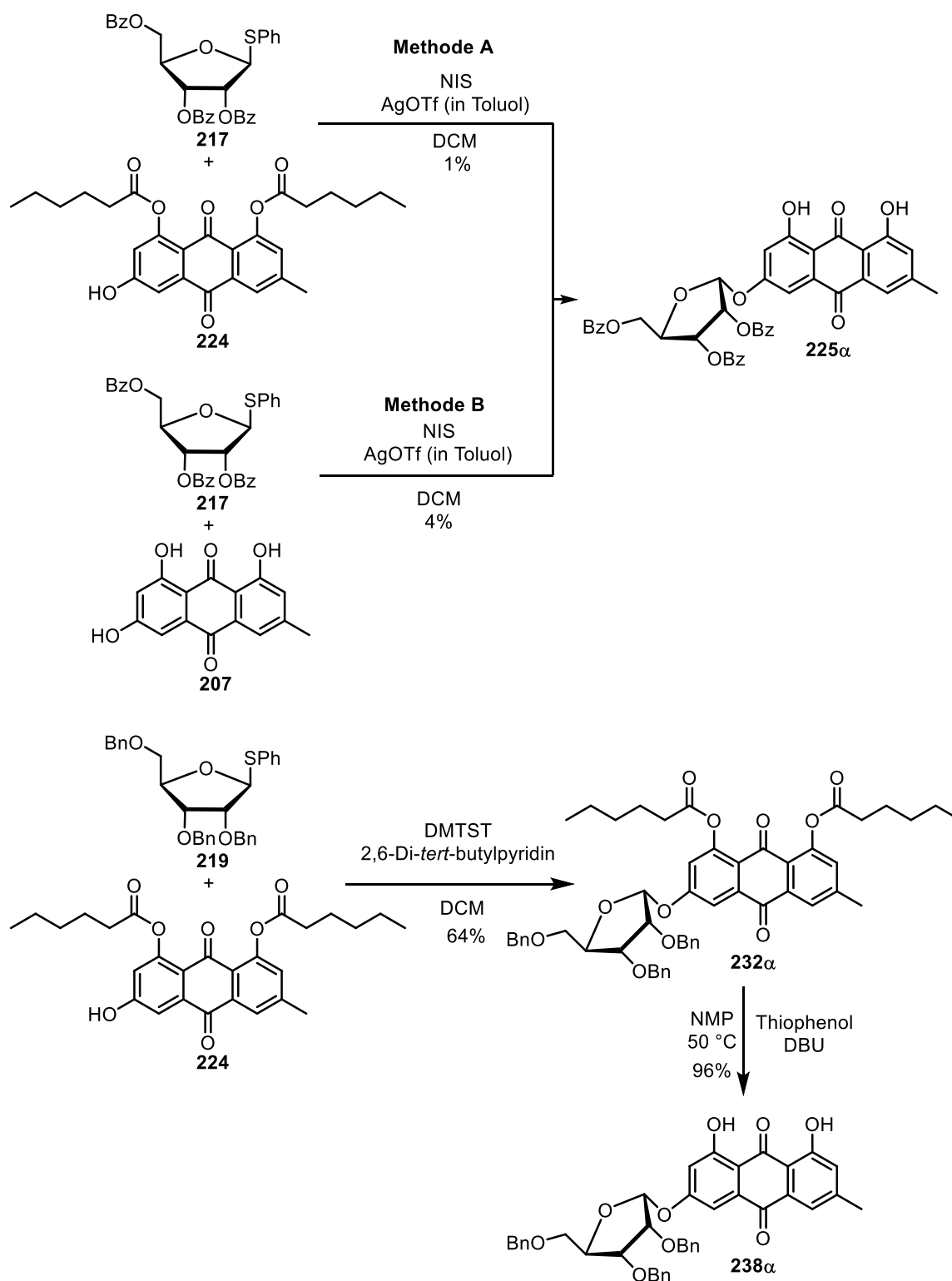
ESI-MS: m/z (%) = 489.2 (100.0) [M+Na]⁺.

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3294, 2955, 2872, 1765, 1729, 1873, 1607, 1464, 1336, 1273, 1145, 1124, 894.

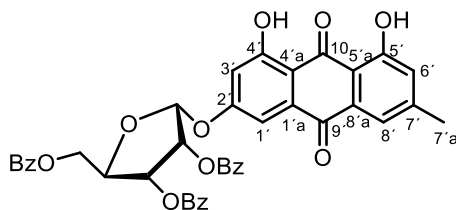
¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.36 (s, 1H, -OH), 7.90 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-5), 7.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-4), 7.40 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-7), 6.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-2), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.47 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, C-6-CH₃), 1.77–1.61 (m, 4H), 1.47–1.28 (m, 8H), 0.95–0.85 (m, 6H).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 181.7 (C-10), 179.0 (C-9), 171.5, 171.3 (je C=O Hex), 163.0 (C-3), 152.2 (C-1), 149.7 (C-8), 146.0 (C-6), 135.6 (C-4a), 133.7 (C-1a), 131.0 (C-7), 125.3 (C-5), 122.8 (C-8a), 117.5 (C-5a), 116.9 (C-2), 111.1 (C-4), 33.5, 30.8, 23.8, 23.7, 22.0 (je C-Hex), 21.0 (C-6-CH₃), 13.9 (C-Hex).

5.4.3. Versuche zur Glycosylierung an Emodin

Schema 150: Syntheseübersicht zur Darstellung der Emodin Glycoside **225α**, **232α** und **238α**.

4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- α -D-ribofuranosid (225 α)⁴⁷



Methode A:

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Konradson et al.* synthetisiert.^[297]

Ribose Thioglycosid **217** (174 mg, 0.315 mmol, 1.5 Äq.) wurde mit blockiertem Emodin (**224**) (100 mg, 0.210 mmol, 1.0 Äq.) in einem sekurierten Kolben unter Argonatmosphäre in abs. DCM (10.0 mL) suspendiert. Molekularsieb (3Å) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und NIS (56 mg, 0.24 mmol, 1.2 Äq.) und AgOTf (59 mg, 0.23 mmol, 1.1 Äq., gelöst in abs. Toluol (2.0 mL)) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von fünf Minuten konnte eine braune Farbe beobachtet werden. Die Reaktionsmischung wurde für insgesamt eine Stunde gerührt (Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Glycosyldonors). Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Die erhaltenen Produktfraktionen wurden anschließend über präparative HPLC (70% MeCN isokratisch für Fraktion 1, 80% isokratisch MeCN für Fraktion 2 und 65% isokratisch MeCN für Fraktion 3, jeweils ACE C18PFP Säule) gereinigt. Die so erhaltenen Produkt Fraktionen wurden gefriergetrocknet.

Ausbeute: 3 mg (0.003 mmol, 1%), gelbes Öl.

Methode B:

Ribose Thioglycosid **217** (310 mg, 0.560 mmol, 1.5 Äq.) wurde mit Emodin (**207**, 100 mg, 0.370 mmol, 1.0 Äq.) in einem sekurierten Kolben unter Argonatmosphäre in abs. DCM (10.0 mL) suspendiert. Molekularsieb (3Å) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und NIS (100 mg, 0.43 mmol, 1.2 Äq.) und AgOTf (105 mg, 0.43 mmol, 1.1 Äq., gelöst in abs. Toluol (2.0 mL)) hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von fünf Minuten konnte eine braune Farbe beobachtet werden. Die Reaktionsmischung wurde für insgesamt eine Stunde gerührt und Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Glycosyldonors. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Komponenten im

⁴⁷ Diese Verbindung und deren Nebenprodukte wurden von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Die erhaltenen Produktfraktionen wurden anschließend über präparative HPLC (60% MeCN isokratisch für Fraktion 1, 80% isokratisch MeCN für Fraktion 4 und Fraktion 5, jeweils ACE C18PPF Säule) gereinigt. Die so erhaltenen Produkt Fraktionen wurden gefriergetrocknet.

Ausbeute: 10 mg (0.014 mmol, 4%), gelbes Öl.

$R_f = 0.44$ (^cHex/EtOAc 3:1).

C₄₁H₃₀O₁₂ (M = 714.68 g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 1727, 1628, 1566, 1389, 1311, 1263, 1216, 1098, 1069, 1037, 798, 710.

$[\alpha]_D^{22} = +4.0$ (c=1.0, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 737.3 (11) [M+Na]⁺.

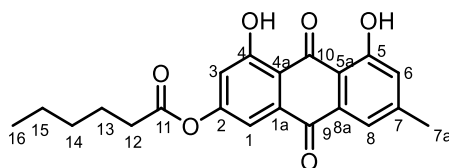
ESI-HRMS: berechnet für [C₄₁H₃₀O₁₂+H]⁺: $m/z = 714.1737$, gefunden: 714.1737.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.28 (s, 1H, -OH), 12.08 (s, 1H, -OH), 8.18–8.13 (m, 2H, H-Ar), 8.13–8.10 (m, 2H, H-Ar), 7.94–7.90 (m, 2H, H-Ar), 7.67–7.59 (m, 3H, H-Ar), 7.56–7.48 (m, 6H, H-Ar), 7.34 (dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 2H, H-1'), 7.11–7.08 (m, 1H, H-6'), 6.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-3'), 6.32 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-1), 5.93 (dd, $J = 6.7, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 5.61 (dd, $J = 6.7, 4.4$ Hz, 1H, H-2), 4.82 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.75 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H, H-5), 4.66 (dd, $J = 12.2, 3.3$ Hz, 1H, H-5), 2.46 (s, H-7'a).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 189.4 (C-10'), 182.9 (C-9'), 166.1, 165.9, 165.4 (je ein C-Ar), 164.3 (C-4'), 163.3 (C-2'), 162.6 (C-6'), 148.8 (C-7'), 135.4, 133.8, 133.7, 133.5, 133.1, 129.9, 129.8, 129.8, 129.4, 129.2, 128.7, 128.7, 128.6 (je C-Ar), 124.6 (C-6'), 122.1 (C-Ar), 121.4 (C-8'), 113.6 (C-5'a), 111.3 (C-4'a), 109.8 (C-3'), 109.7 (C-1'), 98.4 (C-1), 82.0, 71.8 (C-2), 70.8 (C-3), 63.9 (C-5), 29.7, 21.7 (C-4').

Nebenprodukte der obigen Reaktion:

4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-hexanoat (226c)



Ausbeute: 3 mg (0.003 mmol, 1%), gelbes Öl.

$R_f = 0.68$ (^cHex/EtOAc 3:1).

C₂₁H₂₀O₆ (M = 368.39 g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930, 2366, 2338, 2029, 1731, 1629, 1562, 1258, 1127, 1094, 712.

ESI-MS: m/z (%) = 369.2 (100) [M+H]⁺.

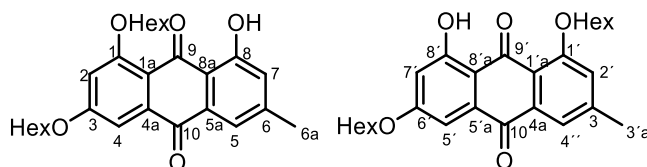
ESI-HRMS: berechnet für [C₂₁H₂₀O₆+H]⁺: m/z = 369.1338, gefunden: 369.1338.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.18 (s, 1H, OH-4), 11.95 (s, 1H, OH-5), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-8), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-1), 7.09 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-3), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-12), 2.45 (s, 3H, H-7a), 1.87–1.72 (m, 2H, H-13), 1.47–1.34 (m, 4H, H-14,15), 0.98–0.87 (m, 3H, H-16).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.7 (C-10), 180.9 (C-9), 172.2 (C-11), 164.1 (C-4), 162.9 (C-5), 157.4 (C-2), 150.8 (C-7), 135.7, 133.1, 125.5 (C-6), 120.7 (C-8), 116.4 (C-3), 114.8, 113.9 (C-1a), 113.7 (C-8a), 35.0 (C-12), 31.3 (C-15), 24.6 (C-13), 22.4 (C-7a), 22.4 (C-14), 14.0 (C-16).

8-Hydroxy-6-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1,3-diyl-dihexanoat (226a)

8-Hydroxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1,6-diyl-dihexanoat (226b)



Diese Nebenprodukte wurden als Gemisch von der HPLC erhalten.

Ausbeute: 3 mg (0.003 mmol, 1%), gelbes Öl.

R_f = 0.62 (Hex/EtOAc 3:1).

C₂₇H₃₀O₇ (M = 466.53 g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927, 2857, 1770, 1677, 1636, 1605, 1256, 1124, 1087, 900, 776.

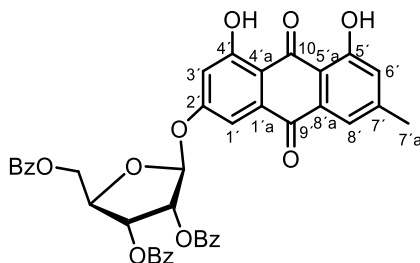
ESI-MS: m/z (%) = 485.1 (56) [M+NH₄]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₇H₃₀O₇+Na]⁺: m/z = 489.1889 gefunden: 489.1890.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-2), 7.08 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-7'), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-Hex), 2.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-hex), 2.43 (s, 4H, H-6a), 1.87–1.70 (m, 12H, H-Hex), 1.51–1.33 (m, 28H, H-Hex), 0.99–0.92 (m, 22H, H-Hex).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 186.9 (C-9'), 186.5 (C-9), 181.3 (C-10), 181.3 (C-10'), 172.8, 172.0, 171.1, 170.9, 165.1 (C-8'), 162.9 (C-8), 157.6, 155.5, 152.0 (C-1), 150.8 (C-1'), 149.1 (C-6), 147.4 (C-3'), 137.6, 135.2, 134.1, 132.2, 130.9 (C-2'), 126.6 (C-4'), 124.8 (C-7), 123.4 (C-2), 122.38, 122.2 (C-1'a, C-4a), 120.8 (C-5), 118.8 (C-4, C-1a), 117.5 (C-7'), 115.0, 114.4, 113.2 (C-5'), 34.3, 34.2, 34.2, 24.5, 24.4, 24.2, 24.1, 22.4, 22.3, 22.1, 21.8 (C-3'a).

4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl 2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosid (225 β)



Ausbeute: 3 mg (0.003 mmol, 1%), gelbes Öl.

R_f = 0.47 (^cHex/EtOAc 3:1).

C₄₁H₃₀O₁₂ (M = 714.68 g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 1729, 1628, 1480, 1452, 1389, 1263, 1216, 1121, 1070, 710.

$[\alpha]_D^{22}$ = - 5.9 (c=1.0, CHCl₃).

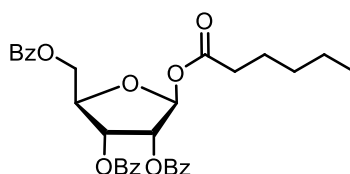
ESI-MS: m/z (%) = 737.3 (11) [M+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₄₁H₃₀O₁₂+H]⁺: m/z = 714.1737 gefunden: 714.1737.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.21 (s, 1H, C-4'-OH), 12.08 (s, 1H, C-5'-OH), 8.04 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.93 (ddd, J = 9.5, 8.2, 1.4 Hz, 4H, H-Ar), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-8'), 7.63–7.58 (m, 1H, H-Ar), 7.55 (tt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H-Ar), 7.51–7.42 (m, 4H, H-Ar), 7.40–7.35 (m, 3H, H-1', H-Ar), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.10 (t, J = 1.3 Hz, 1H, H-6'), 6.83 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, H-3'), 6.07–6.02 (m, 2H, H-1,3), 5.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-2), 4.89 (dt, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H, H-4), 4.80 (dd, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H, H-5), 4.47 (dd, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H, H-5), 2.47 (s, 3H, H-7'a).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.0 (C-10'), 182.0 (C-9'), 166.8, 165.4, 165.2 (je C-Ar), 164.7 (C-4'), 162.6 (C-2'), 162.4 (C-1'), 148.8 (C-7'), 135.2, 133.8, 133.7, 133.3, 133.2, 129.9, 129.8, 129.7, 129.2, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3 (je C-Ar), 124.5 (C-6'), 120.8 (C-8'), 113.6 (C-1'a, 9', 5'a), 111.3 (C-4'a), 109.5 (C-3'), 109.2 (C-1'), 103.9 (C-1), 80.4 (C-4), 75.14 C-2), 72.4 (C-3), 64.1 (C-5), 22.3 (C-7'a).

1-*O*-Hexanoyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (227 α)



Ausbeute: 1 mg (0.001 mmol, <1%), gelbes Öl.

$R_f = 0.47$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2945, 2293, 2253, 1732, 1444, 1376, 1270, 1039, 918, 749, 717.

$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_9$ ($M = 560.60$ g/mol).

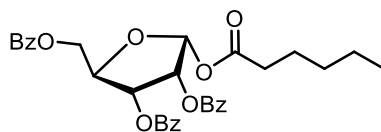
ESI-MS: m/z (%) = 583.2 (3) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_9+\text{Na}]^+$: $m/z = 583.1944$ gefunden: 583.1945 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.12–8.08 (m, 2H, H-Ar), 8.05–7.99 (m, 2H, H-Ar), 7.93–7.88 (m, 2H, H-Ar), 7.66–7.52 (m, 3H, H-Ar), 7.44 (dt, $J = 17.1, 7.8$ Hz, 4H, H-Ar), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-Ar), 6.47 (s, 1H, H-1), 5.93 (dd, $J = 7.0, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 5.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-2), 4.84–4.76 (m, 2H, H-4, H-5a), 4.54–4.49 (m, 1H, H-5b), 2.33–2.18 (m, 2H, C-Hex), 1.66–1.56 (m, 4H, C-Hex), 1.34–1.19 (m, 4H, C-Hex), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.3 (C-1-C=O), 166.0 (C-5-C=O), 165.4 (C-3-C=O), 165.1 (C-2-C=O), 133.7, 133.6, 133.3, 129.9, 129.8, 129.6, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4 (C-Ar), 97.4 (C-1), 79.9 (C-4), 75.0 (C-2), 64.7 (C-5), 34.1, 31.6, 24.9, 22.3 (C-Hex), 13.9 ($-\text{CH}_3$).

1-O-Hexanoyl-2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-ribofuranose (227 β)



Ausbeute: 1 mg (0.001 mmol, >1%), gelbes Öl.

$R_f = 0.47$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_9$ ($M = 560.60$ g/mol).

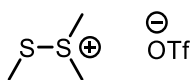
IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2657, 1727, 1602, 1452, 1267, 1111, 1069, 1025, 709.

ESI-MS: m/z (%) = 578.2 (11) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_9+\text{Na}]^+$: $m/z = 583.1944$, gefunden: 583.1944.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-Ar), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-Ar), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-Ar), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-Ar), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-Ar), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-Ar), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-Ar), 6.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-1), 5.86 (dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz, 1H, H-3), 5.64 (dd, $J = 6.6, 4.5$ Hz, 1H, H-2), 4.83 (q, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 4.75 (dd, $J = 12.2, 3.2$ Hz, 1H, H-5a), 4.65 (dd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 1H, H-5b), 2.40 (td, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 2H, H-Hex), 1.64 (dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 1H, H-Hex), 1.32–1.14 (m, 5H, H-Hex), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.4 (C-1-C=O), 166.1 (C-5-C=O), 165.7 (C-3-C=O), 165.0 (C-2-C=O), 133.6, 133.6, 133.4, 129.8, 129.8, 129.4, 130.0, 128.7, 128.7, 128.5, 128.5 (C-Ar), 92.7 (C-1), 84.3 (C-4), 71.2 (C-2), 70.8 (C-3), 64.0 (C-5), 60.5, 34.6, 31.2, 25.4, 22.2, 14.2 (C-Hex), 13.8 ($-\text{CH}_3$).

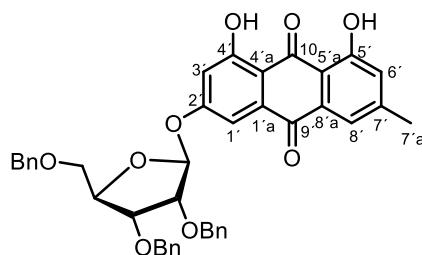
Dimethyl(methylthio)sulfoniumtrifluoromethansulfonat (231)

Nach einer Vorschrift von *Ravenscroft et al.* synthetisiert.^[352]

Unter Argonatmosphäre wurde Dimethyldisulfid (**229**, 1.000 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (12.0 mL) vorgelegt. Methyltriflat (**230**, 1.6 g, 10 mmol, 1 Äq.), gelöst in abs. DCM (12.0 mL) wurde unter Rühren in die Lösung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz. Der Reaktionsmischung wurde solange Diethylether zugegeben, bis kein weiterer Feststoff mehr ausfiel. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.⁴⁸

Ausbeute: 2.43 g (9.41mmol, 94%), (Lit.)^[352]: 94%, farbloser Feststoff.

C₄H₉F₃O₃S (M = 258.28 g/mol).

4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosid (228β)⁴⁹

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Demchenko et al.* synthetisiert.^[541]

Emodin (**250**, 29 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) und Ribose Thioglycosid **262** (84 mg, 0.17 mmol, 1.5 Äq.) wurden in abs. DCM (10.0 mL) unter Argonatmosphäre zusammen mit Molekularsieb (3Å) suspendiert. Anschließend wurde DMTST (**274**, 71 mg, 0.28 mmol, 2.6 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz. NEt₃ (0.3 mL) wurde zugegeben und die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde über präparative HPLC (80% isokratisch MeCN, ACE C18PFP Säule) gereinigt.

⁴⁸ Notiz: DMTST zersetzt sich an der Luft rasch. Die Aufnahme weitere analytischer Daten war nicht möglich. Eine Lagerung in der Glovebox unter Kühlung ist jedoch für einen längeren Zeitraum möglich.

⁴⁹ Diese Verbindung und deren Nebenprodukte wurden von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ausbeute: 42 mg (0.062 mmol, 57%), (Lit.)^[542]: 96%, gelbes Öl.

$R_f = 0.33$ (^cHex/EtOAc 3:1).

$C_{41}H_{36}O_9$ (M = 672.73 g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928, 1627, 1609, 1565, 1479, 1389, 1309, 1261, 1217, 1084, 1032, 960, 736, 698.

$[\alpha]_D^{22} = -68.6$ (c=1, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 790.2 (1) [M+NH₄]⁺.

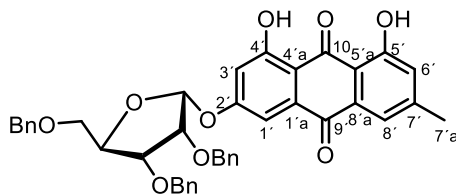
ESI-HRMS: berechnet für [C₄₁H₃₆O₉+Na]⁺: $m/z = 695.2257$, gefunden: 695.2249.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.14 (s, 1H, C-4'-OH), 11.99 (s, 1H, C-5'-OH), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.34–7.30 (m, 2H, H-Ar, H-1'), 7.31–7.23 (m, 4H, H-Ar), 7.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-Ar), 7.15–7.08 (m, 1H, H-8'), 7.07–7.03 (m, 2H, H-Ar), 6.98–6.96 (m, 1H, H-Ar), 6.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-3'), 5.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-1), 4.67–4.59 (m, 2H, H-Ar), 4.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-Ar), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-4), 4.37 (dt, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.19–4.16 (m, 1H, H-2), 4.09 (dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz, 1H, H-Ar), 3.48 (ddd, $J = 57.2, 11.1, 4.1$ Hz, 2H, H-5), 2.35 (s, 3H, H-7'a).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.9 (C-9'), 181.8 (C-10'), 165.0 (C-4'), 163.4 (C-2'), 162.6 (C-5'), 148.7 (C-7'), 138.1, 137.7, 137.5, 135.1, 133.2, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5 (C-Ar), 124.6 (C-8'), 121.4 (C-6'), 113.9 (C-5'a), 110.9 (C-1'a), 109.8 (C-3'), 109.3 (C-1'), 103.1, 82.3 (C-4), 80.1 (C-2), 77.5 (C-3), 73.3, 72.8, 72.8 (C-Ar), 69.9 (C-5), 22.3 (C-7'a).

Nebenprodukte der obigen Reaktion:

4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzyl- α -D-ribofuranosid (238 α)



Ausbeute: 2 mg (0.003 mmol, 3%), rotes Öl.

$R_f = 0.38$ (^cHex/EtOAc 3:1).

$C_{41}H_{36}O_9$ (M = 672.73 g/mol)

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1628, 1261, 1215, 745, 669.

$[\alpha]_D^{23} = 16.2$ (c=0.1, CHCl₃).

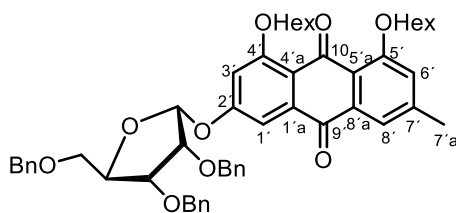
ESI-MS: m/z (%) = 695.3 (100) $[M+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{41}H_{36}O_9+Na]^+$: m/z = 695.2257, gefunden: 695.2256.

1H -NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 12.25 (s, 1H, C-4'-OH), 12.14 (s, 1H, C-5'-OH), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-8'), 7.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-1'), 7.38–7.28 (m, 14H, H-Ar), 7.23–7.19 (m, 2H, H-Ar), 7.10–7.07 (m, 1H, H-6'), 6.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 5.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-1), 4.75 (dd, J = 18.8, 12.3 Hz, 2H, C-3- CH_2), 4.63 (dd, J = 21.0, 12.3 Hz, 2H, C-2- CH_2), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C-5- CH_2), 4.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C-5- CH_2), 4.33 (q, J = 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.09–3.99 (m, 2H, H-2, H-3), 3.42 (ddd, J = 52.7, 10.7, 3.4 Hz, 2H, H-5), 2.45 (s, 3H, H-7'a).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 191.2 (C-10'), 182.1 (C-9'), 164.9 (C-4'), 164.3 (C-2'), 162.6 (C-5'), 148.7 (C-7'), 138.1, 137.9, 137.4, 135.2, 133.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.8 (C-Ar), 124.6 (C-6'), 121.5 (C-8'), 113.8 (C-5'a), 111.1 (C-4'a), 110.5 (C-3'), 110.3 (C-1'), 99.2 (C-1), 83.9 (C-4), 78.2 (C-2), 75.4 (C-3), 73.7, 73.2, 72.7 (C-Ar), 69.8 (C-5), 22.3 (C-7'a).

4,5-Dihexanoyl-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- α -D-ribofuranosid (**232 α**)⁵⁰



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Demchenko et al.* synthetisiert.^[541]

Blockiertes Emodin **267** (350 mg, 0.75 mmol, 1.0 Äq.) und Ribose Thioglycosid **262** (500 mg, 0.98 mmol, 1.3 Äq.) und Molekularsieb (3Å) wurden zusammen in abs. DCM (20.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. 2,6-Ditertbutylpyridin (0.17 mL, 0.75 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. DMTST (504 mg, 1.98 mmol, 2.6 Äq.) wurde anschließend zugegeben und das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe konnte ein Farbumschlag von gelb nach braun beobachtet werden und alle Bestandteile gingen in Lösung. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde durch Zugabe von NEt_3 (3.0 mL) abgebrochen und über Celite filtriert. Alle flüchtigen Komponenten wurden im Vakuum entfernt und das rote Rohprodukt über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden über Umkehrphase (ACN/ H_2O , Gradient von 0% auf 100% ACN, Isolera Flash Purification, C18 Säule) gereinigt.

⁵⁰ Diese Verbindung und deren Nebenprodukte wurden von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ausbeute: 417 mg (0.48 mmol, 64%), rotes Öl.

$R_f = 0.30$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3883, 3735, 2364, 2333, 2154, 1967, 1770, 1605, 1315, 1262, 1122.

$\text{C}_{53}\text{H}_{56}\text{O}_{11}$ ($M = 869.02$ g/mol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 11.1$ ($c=0.1$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 870.70 (1) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

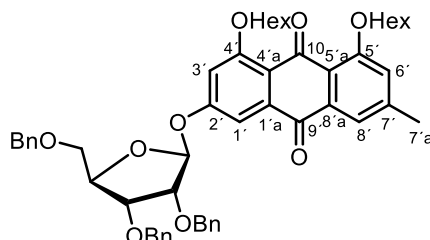
ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{53}\text{H}_{56}\text{O}_{11}+\text{Na}]^+$: $m/z = 891.3270$, gefunden: 891.3726.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.00 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H, H-8'), 7.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-1'), 7.36–7.27 (m, 13H, H-Ar), 7.22–7.19 (m, 2H, H-Ar), 7.17 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3'), 5.67 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-1), 4.75 (dd, $J = 18.1, 12.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.62 (dd, $J = 18.5, 12.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.32 (q, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 4.04 (dd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 1H, H-2), 4.00 (dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz, 1H, H-3), 3.41 (ddd, $J = 62.0, 10.7, 3.4$ Hz, 2H, H-5), 2.70 (td, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 4H, H-Hex), 2.48 (s, 3H, H-7'a), 1.83 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 4H, H-Hex), 1.56 (s, 5H, H-Hex), 1.47–1.36 (m, 9H, H-Hex).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 182.4 (C-9'), 179.8 (C-10'), 172.5 (C-Hex), 172.1 (C-Hex), 161.7 (C-2'), 152.2 (C-Hex), 150.4 (C-Hex), 145.8 (C-7'), 138.1, 137.9, 137.4 (C-Ar), 135.8 (C-1'a), 134.4 (C-Ar), 130.9 (C-8'a), 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8 (C-Ar), 126.0 (C-8'), 123.4 (C-5'a), 120.3 (C-4'a), 118.9 (C-3'), 112.7 (C-1'), 99.4 (C-1), 83.9 (C-4), 78.2 (C-2), 75.3 (C-3), 73.7 ($-\text{CH}_2\text{-Ar}$), 73.2 ($-\text{CH}_2\text{-Ar}$), 72.6 ($-\text{CH}_2\text{-Ar}$), 69.7 (C-5), 34.5, 34.5, 31.7, 31.6, 24.4 (C-Hex), 22.6 (C-7'a), 21.8, 14.2 (C-Hex).

Nebenprodukte der obigen Reaktion:

4,5-Dihexanoyl-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- β -D-ribofuranosid (232 β)



Ausbeute: 93 mg (0.102 mmol, 18%), rotes Öl.

$R_f = 0.37$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$\text{C}_{53}\text{H}_{56}\text{O}_{11}$ ($M = 869.02$ g/mol).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2856, 1769, 1673, 1603, 1455, 1320, 1259, 1123, 1026, 736, 698.

$[\alpha]_D^{23}$ = - 24.6 (c=0.1, CHCl₃).

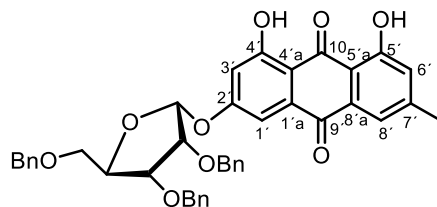
ESI-MS: m/z (%) = 870.70 (1) [M+H]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₅₃H₅₆O₁₁+Na]⁺: m/z = 891.3270, gefunden: 891.3726.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-8'), 7.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-1'), 7.40–7.29 (m, 10H, H-Ar), 7.22–7.17 (m, 3H, H-Ar), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-6'), 7.14–7.11 (m, 2H, H-Ar), 6.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-3'), 5.77 (s, 1H, H-1), 4.75–4.65 (m, 2H, -CH₂-Ar), 4.64–4.52 (m, 2H, -CH₂-Ar), 4.45 (dt, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H, H-4), 4.25–4.19 (m, 1H, H-3), 4.15 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H-2), 3.54 (ddd, J = 56.5, 11.0, 4.2 Hz, 2H, H-5), 2.70 (q, J = 7.4 Hz, 4H, H-Hex), 2.49 (s, 3H, H-7'a), 1.83 (ddt, J = 11.1, 7.7, 3.4 Hz, 4H, H-Hex), 1.58 (s, 3H, H-Hex), 1.43 (tdd, J = 15.6, 7.1, 2.5 Hz, 9H, H-Hex), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 6H, H-Hex).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 182.2 (C-9'), 179.7 (C-10'), 172.4 (C-Hex), 172.1 (C-Hex), 160.9 (C-2'), 152.3 (C-4'), 150.4 (C-5'), 145.9 (C-7'), 138.1, 137.7, 137.4, 135.9, 134.3, 131.0 (C-6'), 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.6, 127.5 (C-Ar), 126.0 (C-8'), 120.2 (C-4'a), 117.5 (C-3'), 112.7 (C-1'), 103.2 (C-1), 82.4 (C-4), 80.0 (C-2), 77.3 (C-3), 73.4, 72.9, 72.8 (-CH₂-Ar), 70.0 (C-5), 31.6, 24.4, 24.3 (C-Hex), 22.6 (C-7'a), 14.2 (C-Hex).

4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- α -D-ribofuranosid (238 α)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Li et al.* synthetisiert.^[349]

Blockiertes Emodin (**250**, 300 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. NMP (10.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. DBU (0.21 mL, 1.38 mmol, 4.0 Äq.) und Thiophenol (1.06 mL, 10.35 mmol, 30.0 Äq.) wurde zugegeben. Bei der Zugabe von DBU konnte ein Farbumschlag nach rot beobachtet werden, der sich bei der Zugabe von Thiophenol zurück nach gelb auflöste. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei 50 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit CHCl₃ verdünnt und jeweils mit HCl (1M, 2x), H₂O (1x) und Brine (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (DCM/MeOH, Gradient von 0% auf 10% MeOH, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als gelb-oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 223 mg (0.331 mmol, 96%), gelb–oranges Öl.

$R_f = 0.49$ (°Hex/EtOAc 3:1).

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922, 1620, 1477, 1385, 1301, 1257, 1138, 1096, 1043, 958, 901, 768, 694, 565, 429.

C₄₁H₃₆O₉ (M = 672.73 g/mol).

$[\alpha]_D^{23} = 112.9$ (c=1.0, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 695.8 (100.0) [M+Na]⁺.

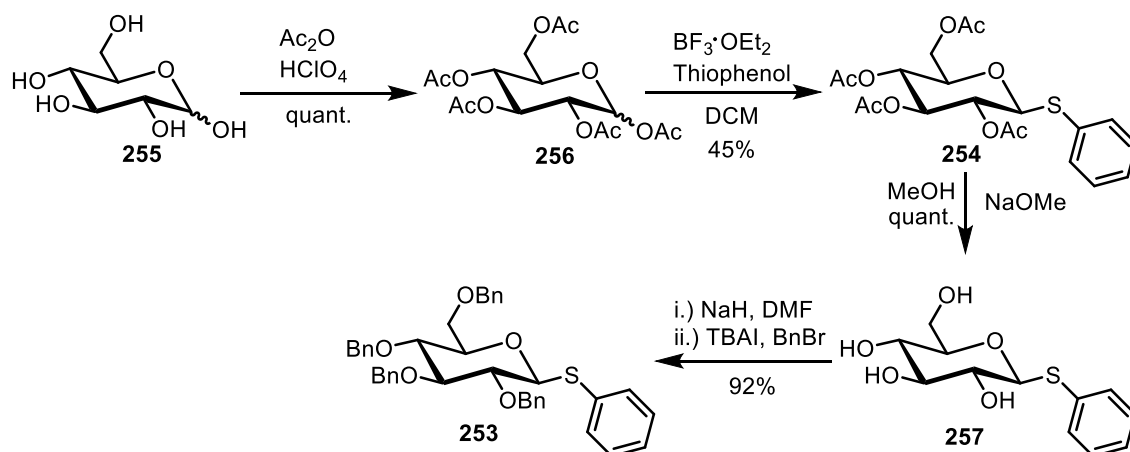
ESI-HRMS: berechnet für [C₄₁H₃₆O₉+Na]⁺: $m/z = 695.2257$, gefunden: 695.2245.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.25 (s, 1H, -OH), 12.13 (s, 1H, -OH), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-8'), 7.59–7.57 (m, 1H, H-1'), 7.39–7.27 (m, 13H, H-Ar), 7.247.20 (m, 2H, H-Ar), 7.09–7.08 (m, 1H, H-7'), 6.96–6.93 (m, 1H, H-3'), 5.69 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.81–4.71 (m, 2H, -CH₂-), 4.67–4.58 (m, 2H, -CH₂-), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.36–4.31 (m, 1H, H-4), 4.09–4.00 (m, 2H, H-2, H-3), 3.48 (dd, $J = 10.6, 3.7$ Hz, 1H, H-5_a), 3.39 (dd, $J = 10.6, 3.3$ Hz, 1H, H-5_b), 2.45 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.2 (C-9'), 182.0 (C-10'), 165.0, 164.4, 162.7 (je C-Ar), 148.7 (C-7'), 138.2, 137.9, 137.5, 135.2, 133.4, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 127.9, 127.8 (je C-Ar, C-Emodin), 124.5 (C-6'), 121.4 (C-8'), 110.5 (C-3'), 110.4 (C-1'), 99.3 (C-1), 84.0 (C-4), 78.3 (C-2), 75.5 (C-3), 73.7, 73.2, 72.7 (je -CH₂-), 69.8 (C-5), 22.3 (-CH₃).

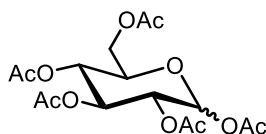
5.5. Versuchsvorschriften zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)

5.5.1. Versuche zur Synthese der Thioglycoside



Schema 151: Synthese des Glucose Thioglycosides **253** über vier Stufen.

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- α,β -D-glucopyranose (**256**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Gulhane et al.* synthetisiert.^[382]

D-Glucose (**255**, 30.000 g, 0.166 mol, 1.0 Äq.) wurde in Ac₂O (157 mL, 1.665 mol, 10.00 Äq.) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Perchlorsäure (0.2 mL, kat.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion zeigte dabei einen Farbumschlag von farblos nach gelb und begann sich zu erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde für 5 h bei 0 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte kompletten Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser (1x), ges. NaHCO₃-Lösung (1x) und Brine (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Rückstände an Essigsäure wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Produkt wurde als farbloses Öl als eine Mischung zweier Anomere im Verhältnis 6:1 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 65.0 g (0.166 mol, quant.), (Lit.)^[382]: 89%, farbloses Öl.

R_f = 0.56 (c Hex/EtOAc 1:1).

C₁₆H₂₂O₁₁ (M = 390.12 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1749, 1434, 1369, 1217, 1150, 1077, 1039, 938, 600.

$[\alpha]_D^{25} = +61.0^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 413.2 (100.0%) [M+Na]⁺.

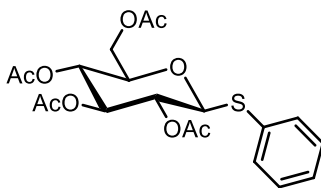
Die folgenden NMR Daten konnten dem α -Anomer zugeordnet werden:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.33 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 5.47 (dd, ³J = 10.3 Hz, ³J = 9.5 Hz, 1H, H-3), 5.18–5.13 (m, 1H,), 5.09 (dd, ³J = 10.3 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-2), 4.31–4.23 (m, 1H, H-6_a), 4.15–4.05 (m, 2H, H-5, H-6_b), 2.18 (s, 3H, -CH₃), 2.09 (s, 3H, -CH₃), 2.04 (s, 3H, -CH₃), 2.02 (s, 3H, -CH₃), 2.01 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.7 (C=O), 170.2 (C=O), 169.7 (C=O), 169.4 (C=O), 168.8 (C=O), 89.1 (C-1), 69.8 (C-3), 69.8 (C-5), 69.2 (C-2), 67.9 (C-4), 61.4 (C-6), 20.9 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.6 (-CH₃), 20.5 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[382]

Phenyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (254)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Chang et al.* synthetisiert.^[383]

Acetylierte Glucose **256** (64.796 g, 0.166 mol) wurde in abs. DCM (250.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und BF₃ · Et₂O (25.0 mL, 0.199 mol, 1.2 Äq.) wurde tropfenweise über eine Spritze zugegeben. Während der Zugabe konnte ein Farbumschlag nach gelb beobachtet werden. Anschließend wurde Thiophenol (24.0 mL, 0.232 mol, 1.4 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionsmischung wurde durch langsame Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dabei ein Farbumschlag nach lila beobachtet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Rückstände an Thiophenol wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c^oHex/EtOAc 2:1) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 33.209 g (75.4 mmol, 45%), (Lit.)^[383] 98%, farbloses Öl.

$R_f = 0.27$ (°Hex/EtOAc 2:1).

$C_{20}H_{24}O_9S$ (M = 440.11 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1749, 1439, 1368, 1220, 1038, 913, 749, 692, 600.

$[\alpha]_D^{25} = +9.9^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 463.3 (100.0%) [M+Na]⁺.

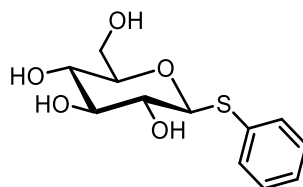
Schmelzbereich: 117.1–117.8 °C, Lit^[543]: 118.5–119 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.52–7.47 (m, 2H, H_{ortho}), 7.34–7.29 (m, 3H, H_{meta}, H_{para}), 5.22 (app t, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-4), 5.04 (app t, ³J = 9.8 Hz, 1H, H-3), 4.97 (app t, ³J = 10.1 Hz, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.71 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, H-1), 4.22 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H, H-6_a), 4.18 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 2.7 Hz, 1H, H-6_b), 3.72 (ddd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1H,), 2.09 (s, 3H, -CH₃), 2.08 (s, 3H, -CH₃), 2.02 (s, 3H, -CH₃), 1.99 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.7 (C=O), 170.3 (C=O), 169.5 (C=O), 169.4 (C=O), 133.3 (C_{ortho}), 131.8 (C_{ipso}), 129.1 (C_{meta}), 128.6 (C_{para}), 85.9 (C-1), 75.9 (C-5), 74.1 (C-3), 70.1 (C-2), 68.3 (C-4), 62.3 (C-6), 20.9 (-CH₃), 20.9 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.7 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[383]

Phenyl 1-thio- β -D-glucopyranosid (257)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Møller *et al.* synthetisiert.^[384]

Thioglycosid **254** (11.195 g, 0.025 mol) wurde in Methanol (70 mL) suspendiert. Natriummethanoloat (~10.0 mg, kat. Menge) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde durch Neutralisation auf pH = 7 mit Amberlite IR120 H⁺-Harz beendet. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert, mit Methanol eluiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 6.918 g (25.0 mmol, quant.), (Lit.)^[384] quant., farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (DCM/MeOH 101,2:1).

$C_{12}H_{16}O_5S$ (M = 272.07 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3342, 2924, 1583, 1479, 1438, 1352, 1219, 10123, 772, 744, 690, 582.

$[\alpha]_D^{25} = -65.0^\circ$ (c=1.00, Methanol).

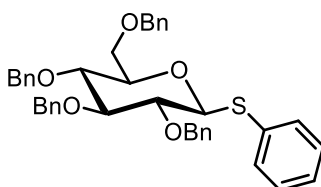
ESI-MS: m/z (%) = 295.2 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7.59–7.54 (m, 2H, H_{ortho}), 7.34–7.24 (m, 4H, H_{meta}, H_{para}), 4.59 (d, ³J = 9.7 Hz, 1H, H-1), 3.87 (dd, ²J = 12.1 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-6_a), 3.70–3.62 (m, 1H, H-6_b), 3.40–3.34 (m, 1H, H-3), 3.31–3.28 (m, 2H, H-4), 3.21 (dd, ³J = 9.7 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm) = 132.7 (C_{ipso}), 129.9 (C_{meta}), 128.3 (C_{para}), 89.4 (C-1), 82.0 (C-5), 79.7 (C-3), 73.8 (C-2), 71.3 (C-4), 62.9 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[384]

Phenyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (**253**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *van der Marel et al.* synthetisiert.^[385]

Natriumhydrid (6.09 g, 0.152 mol, 6.00 Äq., 60% Dispersion auf Mineralöl) wurde in abs. DMF (180.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Thioglycosid **257** (6.917 g, 0.025 mol) wurde in abs. DMF (40.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst, in eine Spritze aufgezogen und der NaH-Suspension bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend TBAI (938 mg, 25.40 mmol, 10mol%) und Benzylbromid (13.279 mL, 0.112 mol., 4.40 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethanol gequenchet. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Ether umkristallisiert und als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 14.717 g (23.3 mol, 92%), (Lit.)^[385] 94%, farbloser Feststoff.

$R_f = 0.63$ (cHex/EtOAc 10:1).

C₄₀H₄₀O₅S (M = 632.82 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2863, 2032, 1583, 1359, 772, 554, 534, 469.

$[\alpha]_D^{25} = +62.0^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

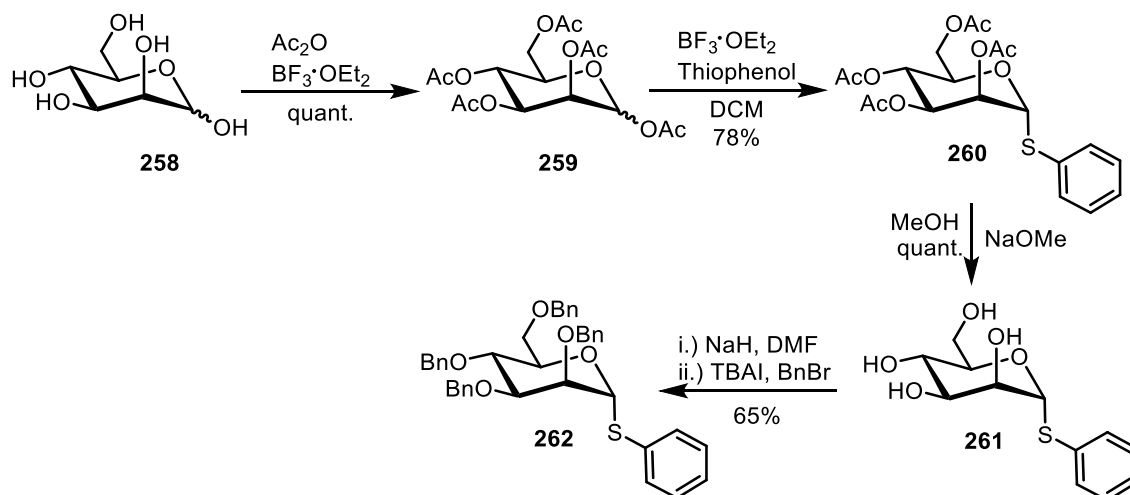
ESI-MS: m/z (%) = 651.1 (100.0%) $[M+NH_4]^+$.

Schmelzbereich: 91.4–92.0 °C, Lit.^[544]: 91.5–92.5 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.61–7.57 (m, 2H, H-Ph_{ortho}), 7.42–7.18 (m, 23H, H-Ph_{meta}, H-Ph_{para}, H-Ar), 4.91 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.90 (d, ²J = 10.2 Hz, 1H, -CH₂-), 4.85 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.83 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.74 (d, ²J = 10.3 Hz, 1H, -CH₂-), 4.68 (d, ³J = 9.8 Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.60 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.55 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 3.80 (dd, ²J = 10.9, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-6_a), 3.78–3.66 (m, 2H, H-6_b, H-5), 3.66 (app t, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.56–3.49 (m, 2H, H-2, H-4).

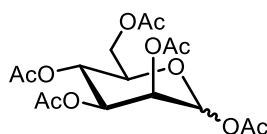
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.5 (C-Bn_{ipso}), 138.4 (C-Bn_{ipso}), 138.2 (C-Bn_{ipso}), 138.1 (C-Ar_{ipso}), 133.9 (C-Ph_{ipso}), 132.1 (C-Ph_{ortho}), 129.0 (C-Ar), 128.6 (C-Ph_{meta}), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 87.6 (C-1), 86.9 (C-5), 80.9 (C-2), 79.2 (C-4), 77.9 (C-3), 75.9 (-CH₂-), 75.6 (-CH₂-), 75.2 (-CH₂-), 73.6 (-CH₂-), 69.1 (C-6).

Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur.^[385]



Schema 152: Synthese des Mannose Thioglycosides **262** über vier Stufen.

1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α,β -D-mannopyranose (**259**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Gulhane et al.* synthetisiert.^[382]

D-Mannose (**258**, 5.000 g, 27.80 mmol) wurde in Ac₂O (26 mL, 0.278 mol, 10.0 Äq.) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und Perchlorsäure (0.1 mL, kat.) wurde hinzugegeben. Ein Farbumschlag nach gelb sowie eine Erwärmung der Reaktion konnte beobachtet werden. Die Reaktionsmischung wurde für 5 h bei 0 °C gerührt und Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Rückstände von Essigsäure wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Produkt wurde als gelbes Öl als eine Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1:13 (α:β) erhalten.

Ausbeute: 11.610 g (29.7 mmol, quant.), (Lit.)^[545]: 92%, gelbes Öl.

$R_f = 0.55$ (cHex/EtOAc 1:1).

C₁₆H₂₂O₁₁ (M = 390.12 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1749, 1370, 1219, 1149, 1088, 1053, 1027, 975.

$[\alpha]_D^{25} = +33.0^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 413.1 (100.0%) [M+Na]⁺.

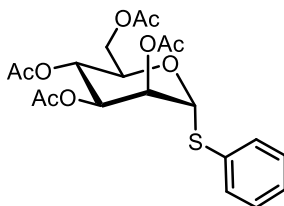
Die folgenden NMR-Daten konnten dem β-Anomer zugeordnet werden:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.08 (d, ³J = 1.9 Hz, 1H, H-1), 5.36–5.32 (m, 2H, H-4, H-5), 5.25 (dd, ³J = 2.6 Hz, ³J = 1.9 Hz, 1H, H-2), 4.28 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1H, H-6_a), 4.09 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1H, H-6_b), 4.06–4.00 (m, 1H, H-3), 2.17 (s, 3H, -CH₃), 2.16 (s, 3H, -CH₃), 2.09 (s, 3H, -CH₃), 2.05 (s, 3H, -CH₃), 2.00 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.8 (C=O), 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 169.7 (C=O), 168.2 (C=O), 90.7 (C-1), 70.7 (C-3), 68.8 (C-4), 68.4 (C-2), 65.6 (C-5), 62.2 (C-6), 21.0 (-CH₃), 20.9 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.8 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[545]

Phenyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (**260**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Leino et al.* synthetisiert.^[546]

Acetylierte Mannose **259** (10.850 g, 27.80 mmol) wurde in abs. DCM (40.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4.23 mL, 33.40 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zugegeben. Ein Farbumschlag nach gelb konnte beobachtet werden. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung beendet. Dabei war ein Farbumschlag nach lila zu erkennen. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM (3x) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Rückstände von Thiophenol wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 9.522 g (21.61 mmol, 78%), (Lit.)^[546] 90%, gelbes Öl.

$R_f = 0.30$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$ (M = 440.11 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1746, 1439, 1369, 1222, 1105, 1050, 975, 914, 749, 692.

$[\alpha]_D^{25} = +6.5^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

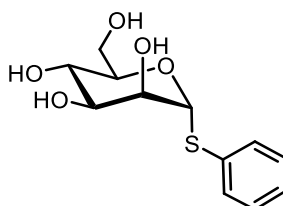
ESI-MS: m/z (%) = 463.3 (100.0%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.53–7.49 (m, 2H, H_{ortho}), 7.36–7.30 (m, 3H, H_{para} , H_{meta}), 5.51 (m, 2H, H-1, H-4), 5.36–5.32 (m, 2H,), 4.56 (ddt, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 4.32 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, H-6_a), 4.12 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-6_b), 3.49 (s, 1H, $-\text{CH}_3$), 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.09 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.07 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.03 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.6 (C=O), 169.9 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 132.6 (C_{ipso}), 132.1 (C_{ortho}), 129.2 (C_{meta}), 128.1 (C_{para}), 85.7 (C-1), 70.9 (C-4), 69.5 (C-5), 69.4 (C-2), 66.4 (C-3), 62.4 (C-6), 20.9 ($-\text{CH}_3$), 20.7 ($-\text{CH}_3$), 20.7 ($-\text{CH}_3$), 20.7 ($-\text{CH}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[546]

Phenyl 1-thio- α -D-mannopyranosid (**261**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Leino et al.* synthetisiert.^[546]

Thioglycosid **260** (9.422 g, 0.021 mol) wurde in Methanol (60 mL) suspendiert. Natriummethanolat (~10 mg, kat. Menge) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde durch Zugabe von Amberlite IR120 H⁺-Harz auf pH = 7 neutralisiert und beendet. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 6.258 g (0.021 mmol, quant.), (Lit.)^[546] quant., farbloses Öl.

$R_f = 0.24$ (DCM/MeOH 10:1).

C₁₂H₁₆O₅S (M = 272.07 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3343, 2926, 1583, 1478, 1438, 1342, 1216, 1065, 1025, 968, 798, 738, 481.

$[\alpha]_D^{25} = +136.9^\circ$ (c=1.00, Methanol).

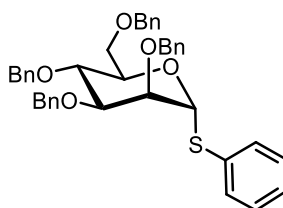
ESI-MS: m/z (%) = 295.3 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7.55–7.51 (m, 2H, H_{ortho}), 7.34–7.26 (m, 3H, H_{meta}, H_{para}), 5.43 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.09 (dd, ³J = 3.0 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-2), 4.06–4.01 (m, 1H, H-5), 3.82 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1H, H-6_a), 3.76 (dd, ²J = 12.0, 4.8 Hz, 1H, H-6_b), 3.73–3.67 (m, 2H, H-3, H-4).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm) = 135.9 (C_{ipso}), 132.9 (C_{ortho}), 130.1 (C_{meta}), 128.5 (C_{para}), 90.5 (C-1), 75.7 (C-5), 73.8 (C-2), 73.2 (C-3), 68.7 (C-4), 62.6 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[546]

Phenyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (**262**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Pedersen et al.* synthetisiert.^[547]

Natriumhydrid (5.513 g, 0.138 mol, 6.0 Äq., 60% Dispersion auf Mineralöl) wurde in abs. DMF (165.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Thioglycosid **261** (6.258 g, 22.98 mmol) wurde in abs. DMF (50.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst, in eine Spritze aufgezogen und der Natriumhydrid-Suspension bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 0 °C gerührt. TBAI (848 mg, 2.29 mmol, 10mol%) und Benzylbromid (12.0 mL, 0.101 mol, 4.4 Äq.) wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur

erwärmt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethanol beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0 auf 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 9.513 g (15.0 mmol, 65%), (Lit.)^[547] 87%, farbloses Öl.

R_f = 0.67 (^cHex/EtOAc 4:1).

C₄₀H₄₀O₅S (M = 632.82 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3061, 3030, 2866, 1496, 1454, 1364, 1208, 1099, 1026, 768, 737, 696.

[α]_D²⁵ = +56.2° (c=1.00, Chloroform).

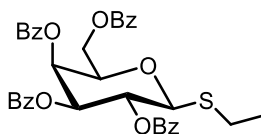
ESI-MS: *m/z* (%) = 651.0 (100.0%) [M+NH₄]⁺.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.51–7.46 (m, 2H, H_{ortho}), 7.44–7.20 (m, 24H, H-Ar), 5.65 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.95 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.77 (d, ²J = 12.3 Hz, 1H, -CH₂-), 4.70 (d, ²J = 7.6 Hz, 1H, -CH₂-), 4.67 (d, ²J = 8.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.65 (m, 2H, -CH₂-), 4.58 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.53 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.33 (ddd, *J* = 9.8, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 4.13–4.08 (m, 1H, H-4), 4.04 (dd, ³J = 3.1 Hz, ³J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 3.93–3.86 (m, 2H, H-3, H-6_a), 3.79 (dd, ²J = 10.9 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-6_b).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.6 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 134.5 (C-Ph_{ipso}), 131.8 (C-Ph_{ortho}), 130.7 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 85.9 (C-1), 80.3 (C-3), 76.3 (C-2), 75.3 (C-4), 75.1 (-CH₂-), 73.4, 72.9 (C-5), 72.2 (-CH₂-), 72.0 (-CH₂-), 69.3 (C-5), 60.5 (-CH₂-).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[547]

Ethyl 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-thio- β -D-galactopyranosid (292)



Ethyl-1-thio- β -D-galactopyranosid (200 mg, 0.89 mmol) wurde in abs. DCM (10.0 mL) und Pyridin (2.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und Benzoylchlorid (1.54 mL, 13.35 mmol, 15.0 Äq.) wurde tropfenweise über eine Spritze hinzugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde für 12 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt und mit KHSO_4 -Lösung (4x, 15%_{aq}), ges. NaHCO_3 -Lösung und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 646 mg (0.89 mmol, quant.), farbloses Öl.

$R_f = 0.71$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

$\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{S}$ (M = 640.70 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2986, 2971, 2941, 2926, 2901, 2360, 1727, 1602, 1451, 1315, 1265, 1177, 1094, 1069, 1027, 708, 685.

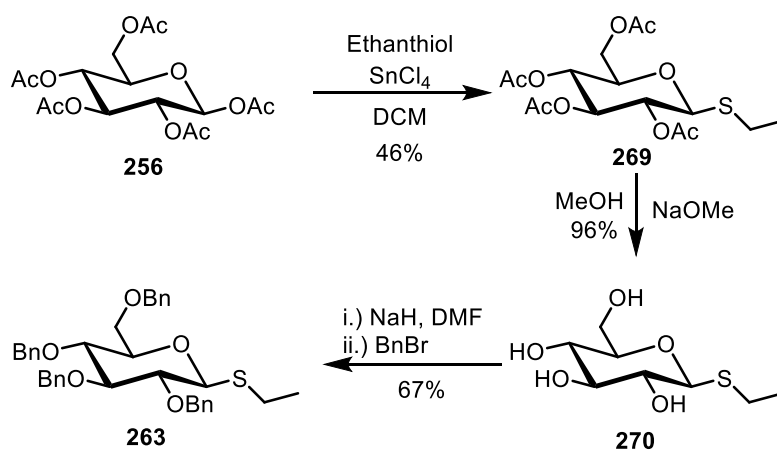
$[\alpha]_D^{25} = +63.2^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 658.3 (100.0%) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.13–8.09 (m, 2H, H-Ar), 8.07–8.02 (m, 2H, H-Ar), 8.01–7.96 (m, 2H, H-Ar), 7.83–7.78 (m, 2H, H-Ar), 7.66–7.60 (m, 1H, H-Ar), 7.57–7.52 (m, 1H, H-Ar), 7.52–7.46 (m, 4H, H-Ar), 7.45–7.34 (m, 5H, H-Ar), 7.26–7.20 (m, 2H, H-Ar), 6.09 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 0.9$ Hz, 1H, H-4), 5.90 (app t, $^3J = 9.9$ Hz, 1H,), 5.72 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-3), 4.94 (d, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, H-1), 4.71 (dd, $^2J = 10.3$, 5.7 Hz, 1H, H-6_a), 4.48–4.40 (m, 2H, H-5, H-6_b), 2.95–2.77 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.33 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

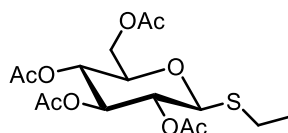
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.5 (C-Ar_{ipso}), 166.1 (C-Ar_{ipso}), 165.6 (C-Ar_{ipso}), 165.5 (C-Ar_{ipso}), 133.8 (C-Ar), 133.7 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 130.6 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 84.3 (C-1), 75.1 (C-5), 72.8 (C-3), 68.5 (C-4), 68.3 (C-2), 62.3 (C-6), 24.6 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 15.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[548]



Schema 153: Synthese des Ethyl substituierten Thioglycosides **263**.

Ethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (**269**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Vottero et al.* synthetisiert.^[387]

1,2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose (**256**, 2.000 g, 5.12 mmol) wurde in abs. DCM (10.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Ethanthiol (0.45 mL, 6.14 mmol, 1.2 Äq.) und SnCl₄ (0.09 mL, 0.77 mmol, 15mol%) wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Rückstände von Ethanthiol wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (°Hex/EtOAc 3:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 912 mg (2.32 mmol, 46%), (Lit.)^[387] 89%, farbloses Öl.

R_f = 0.28 (°Hex/EtOAc 3:1).

C₁₆H₂₄NO₉S (M = 392.42 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2986, 2930, 2910, 2902, 2833, 1490, 1463, 1448, 1392, 1375, 1326, 1218, 1186, 1157, 1099, 1037, 995, 900, 751, 704, 666, 646, 632, 512.

[α]_D²⁵ = + 70.5° (c=1.00, Chloroform).

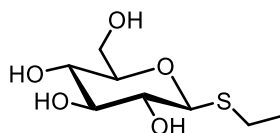
ESI-MS: m/z (%) = 410.2 (50.8) [M+NH₄]⁺, 412.2 (13.2) [M(³⁴S₁)+NH₄]⁺, 415.1 (100.0%) [M+Na]⁺, 416.1 (17.9) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.30–5.17 (m, 1H, H-3), 5.07 (dd, $^4J = 13.7$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-4), 5.03 (dd, $^3J = 13.7$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-2), 4.49 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-1), 4.24 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, H-6_a), 4.16–4.10 (m, 1H, H-6_b), 3.70 (ddd, $^3J = 12.3$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 2.80–2.60 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.07 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.05 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.02 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.00 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.8 (C=O), 170.3 (C=O), 169.6 (C=O), 83.6 (C-1), 76.0 (C-5), 74.0 (C-3), 69.9 (C-2), 68.4 (C-4), 62.3 (C-6), 24.3 ($-\text{CH}_3$), 20.9 ($-\text{CH}_3$), 20.8 ($-\text{CH}_3$), 20.7 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 15.0 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[387]

Ethyl 1-thio- β -D-glucopyranosid (270)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Widmalm et al.* synthetisiert.^[549]

Thioglycosid **269** (400 mg, 1.01 mmol) wurde in Methanol (15.0 mL) suspendiert. Natriummethanolat (~10 mg, kat. Menge) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde durch Zugabe von Amberlite IR120 H^+ -Harz auf pH = 7 neutralisiert und beendet. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert, mit Methanol eluiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses, schaumiges Öl erhalten.

Ausbeute: 217 mg (0.97 mmol, 96%), (Lit.)^[549] quant., farbloses, schaumiges Öl.

$R_f = 0.20$ (DCM/MeOH 10:1).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ (M = 224.27 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3375, 3354, 2965, 2926, 2883, 2874, 1265, 1099, 1068, 1034, 1027, 577.

$[\alpha]_D^{25} = -49.7^\circ$ (c=1.00, Methanol).

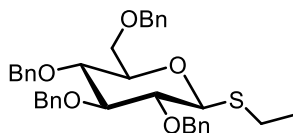
ESI-MS: m/z (%) = 247.0 (100.0%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 248.1 (11.0) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ (ppm) = 4.36 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H-1), 3.85 (dd, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-6_a), 3.68–3.61 (m, 1H, H-6_b), 3.38–3.24 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.23–3.15 (m, 1H, H-2), 2.84–2.64 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.28 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOD) δ (ppm) = 86.9 (C-1), 82.0 (C-5), 79.6 (C-3), 74.3 (C-2), 71.5 (C-4), 62.9 (C-6), 24.8 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 15.4 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[549]

Ethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (**263**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Roy *et al.* synthetisiert.^[550]

Natriumhydrid (222 mg, 5.54 mmol, 6.0 Äq., 60% Dispersion auf Mineralöl) wurde in abs. DMF (4.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Das deblockierte Thioglycosid **270** (207 mg, 0.92 mmol) wurde in abs. DMF (4.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst, in eine Spritze aufgezogen und der Natriumhydrid Suspension tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt. Benzylbromid (0.48 mL, 0.92 mmol) wurde tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethanol beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Rückstände von DMF wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100%) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 363 mg (0.62 mmol, 67%), (Lit.)^[550] 72%, farbloses Öl.

R_f = 0.51 ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}$ (M = 584.77 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062, 3030, 2964, 2923, 2901, 2866, 1496, 1454, 1395, 1359, 1329, 1265, 1209, 1126, 1086, 1068, 1028, 998, 909, 735, 697, 461.

$[\alpha]_D^{25} = +5.5^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 607.3 (100.0%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 608.3 (21.2) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{Na}]^+$.

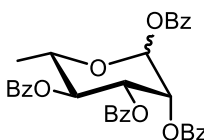
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.42–7.27 (m, 18H, H-Ar), 7.21–7.14 (m, 2H, H-Ar), 4.96–4.91 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.89–4.82 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.76 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.62 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.58 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.56 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.49 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, H-1), 3.77 (dd,

$^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, H-6_a), 3.73–3.67 (m, 2H, H-5, H-6_b), 3.63 (app t, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-4), 3.53–3.44 (m, 1H, H-3), 3.47 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-2), 2.87–2.71 (m, 2H, -CH₂-CH₃), 1.35 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.6 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 86.8 (C-5), 85.2 (C-1), 81.9 (C-2), 79.2 (C-3), 78.1 (C-4), 75.9 (-CH₂-), 75.6 (-CH₂-), 75.2 (-CH₂-), 73.6 (-CH₂-), 69.2 (C-6), 25.1 (-CH₂-CH₃), 15.3 (-CH₂-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[550]

1,2,3,4-tetra-*O*-benzoyl- α,β -L-rhamnopyranose (**272**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Murphy et al.* synthetisiert.^[388]

L-Rhamnose (**271**, 1.000 g, 6.09 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. Pyridin (12.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und Benzoylchlorid (4.63 mL, 40.19 mmol, 6.6 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde durch Zugabe von Methanol beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt und mit 1M HCl (2x), H₂O und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 7:1 (α : β) erhalten (Anomerenverhältnis bestimmt über $^1\text{H-NMR}$).

Ausbeute: 3.022 g (5.21 mmol, 86%), (Lit.)^[396] 89%, farbloses Öl.

$R_f = 0.54$ (cHex/EtOAc 2:1).

C₃₄H₂₈O₉ (M = 580.17 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1762, 1601, 1451, 1315, 1282, 1258, 1176, 1158, 1091, 1067, 1025, 1001, 964, 933, 912, 731, 707, 687, 616.

$[\alpha]_D^{25} = +73.1^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 603.2 (46.0) [M+Na]⁺, 604.1 (14.7) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

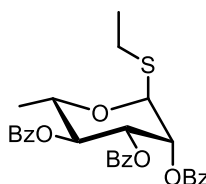
Die folgenden NMR Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.23–8.18 (m, 2H, H-Ar), 8.16–8.11 (m, 2H, H-Ar), 8.03–7.97 (m, 2H, H-Ar), 7.88–7.81 (m, 2H, H-Ar), 7.72–7.61 (m, 2H, H-Ar), 7.60–7.49 (m, 5H, H-Ar), 7.49–7.36 (m, 3H, H-Ar), 7.33–7.27 (m, 2H, H-Ar), 6.55 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 5.99 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-3), 5.87 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-2), 5.80 (app t, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.45–4.30 (m, 1H, H-5), 1.41 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 165.7 (C=O), 165.7 (C=O), 165.4 (C=O), 164.1 (C=O), 134.0 ($\text{C}_{\text{Ar,ipso}}$), 133.7 ($\text{C}_{\text{Ar,ipso}}$), 133.5 ($\text{C}_{\text{Ar,ipso}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{Ar,ipso}}$), 130.2, 130.0, 129.8, 129.7, 129.1, 129.1, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4 (je C_{Ar}), 91.4 (C-1), 71.2 (C-4), 69.9 (C-3), 69.8 (C-2), 69.4 (C-5), 17.8 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[388]

Ethyl 1-thio-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- α -L-rhamnopyranosid (**273**)



1,2,3,4-tetra-*O*-benzoyl-L-rhamno-pyranose (**272**, 1.000 g, 1.72 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DCM (5.0 mL) gelöst. Ethanthiol (0.16 mL, 2.66 mmol, 1.2 Äq.) und SnCl_4 (0.03 mL, 0.26 mmol, 15mol%) wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz des Eduktes. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2x) und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 493 mg (0.95 mmol, 55%), farbloses Öl.

$R_f = 0.77$ (c Hex/EtOAc 2:1).

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{S}$ (M = 520.60 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2978, 1726, 1601, 1451, 1334, 1315, 1280, 1261, 1176, 1094, 1069, 1027, 708, 686.

$[\alpha]_D^{25} = +69.9^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

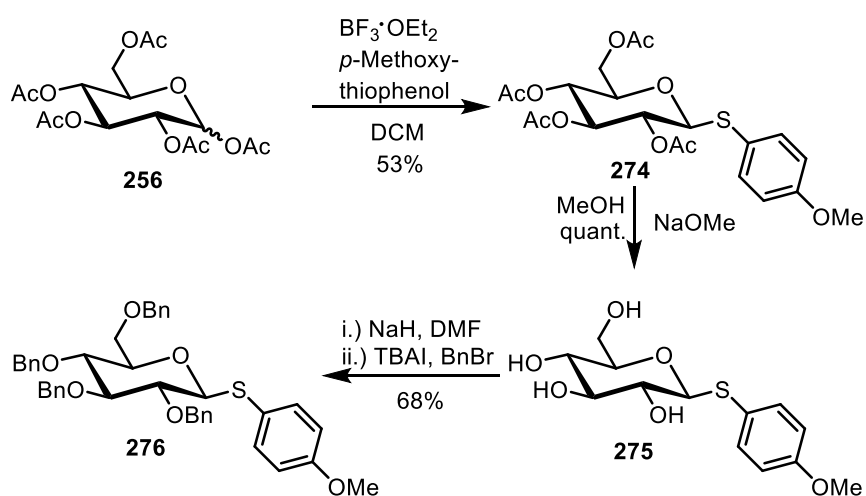
ESI-MS: m/z (%) = 538.3 (100.0) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 539.3 (32.0) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)\text{NH}_4]^+$, 543.2 (54.3) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 544.2 (20.1) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.16–8.08 (m, 2H, H-Ar), 8.04–7.96 (m, 2H, H-Ar), 7.87–7.76 (m, 2H, H-Ar), 7.66–7.58 (m, 1H, H-Ar), 7.58–7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.30–7.22 (m, 2H, H-Ar), 5.81–5.66 (m, 3H,

H-2, H-3, H-4), 5.49 (d, $^3J = 1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.63–4.47 (m, 1H, H-5), 2.88–2.63 (m, 2H, -O-CH₂-CH₃), 1.42–1.33 (m, 6H, C-5-CH₃, -O-CH₂-CH₃).

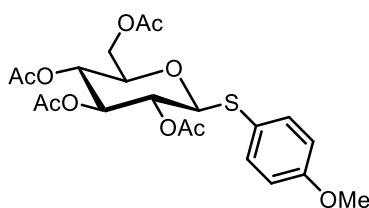
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 165.8 (C-Ar), 165.6 (C-Ar), 165.5 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 133.2 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 82.2 (C-1), 72.7 (C-2), 72.0 (C-4), 70.4 (C-3), 67.4 (C-5), 25.7 (-O-CH₂-CH₃), 17.6 (C-6), 14.9 (-O-CH₂-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[389]



Schema 154: Synthese des *p*-Methoxysubstituierten-Glucose-Thioglycosides **276**.

p-Methoxyphenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (**274**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Chang et al.* synthetisiert.^[383]

Peracetylierte Glucose **256** (10.812 g, 27.70 mmol) wurde in abs. DCM (40.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und auf 0 °C abgekühlt. BF₃·Et₂O (4.50 mL, 35.60 mmol, 1.3 Äq.) wurde der Lösung langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 30 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde *p*-Methoxythiophenol (5.000 g, 35.60 mmol, 1.3 Äq.) der Reaktion zugetropft und die Reaktionsmischung für 17 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte unvollständigen Umsatz. Die Reaktion wurde für 3Tage weitere Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend beendet durch langsame Zugabe ges. NaHCO₃-Lösung. Es konnte ein Farbumschlag nach lila–rot beobachtet werden. Die Phasen wurden

getrennt und die wässrige Phase mit DCM (2x) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 2:1) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 6.911 g (14.68 mmol, 53%), (Lit.)^[551] 95%, farbloses Öl.

R_f = 0.24 (^cHex/EtOAc 2:1).

C₂₁H₂₆O₁₀S (M = 470.49 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1752, 1592, 1494, 1369, 1286, 1223, 1037, 913, 832.

[α]_D²⁵ = -0.5° (c=1.00, Chloroform).

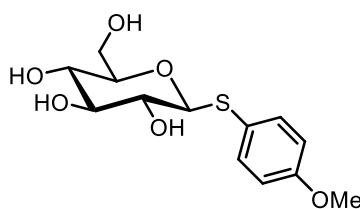
ESI-MS: *m/z* (%) = 493.3 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.48–7.41 (m, 2H, H_{ortho}), 6.87–6.81 (m, 2H, H_{meta}), 5.19 (app t, ³J = 9.4 Hz, 1H, H-3), 4.99 (app t, ³J = 9.8 Hz, 1H, H-4), 4.92–4.85 (m, 1H, H-2), 4.55 (dd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 0.8 Hz, 1H, H-1), 4.21–4.17 (m, 2H, H-6_{a,b}), 3.81 (s, 3H, -OMe), 3.67 (dt, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-5), 2.11–2.09 (m, 3H, -CH₃), 2.07 (s, 3H, -CH₃), 2.01 (s, 3H, -CH₃), 1.99–1.96 (m, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.7 (C=O), 170.4 (C=O), 169.5 (C=O), 169.4 (C=O), 160.6 (-C-O-CH₃), 136.7 (C_{ortho}), 120.9 (C-1-S-C-), 114.5 (C_{meta}), 85.8 (C-1), 75.8 (C-5), 74.2 (C-3), 69.9 (C-2), 68.3 (C-4), 62.2 (C-6), 55.5 (-C-O-CH₃), 20.9 (-CH₃), 20.9 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.7 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[551]

***p*-Methoxyphenyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (275)**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Bowers *et al.* synthetisiert.^[364]

Das Thioglycosid **274** (3.495 g, 7.428 mmol) wurde in Methanol (30.0 mL) gelöst und Natriummethanolat (~10 mg, kat. Menge) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde durch Neutralisation auf pH = 7 mit Amberlite IR12 H⁺-Harz beendet. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, mit Methanol eluiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.219 g (7.34 mmol, 99%), (Lit.)^[364] quant., farbloses Öl.

$R_f = 0.34$ (DCM/MeOH 10:1).

$C_{13}H_{18}O_6S$ (M = 302.34 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2863, 2032, 1359, 736, 585, 514, 426.

$[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ$ (c=1.00, Methanol).

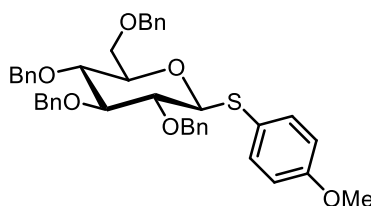
ESI-MS: m/z (%) = 325.5 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 7.56–7.51 (m, 2H, H_{ortho}), 6.90–6.85 (m, 2H, H_{meta}), 4.39 (d, ³J = 9.7 Hz, 1H, H-1), 3.84 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-6_a), 3.78 (s, 3H, -CH₃), 3.67–3.61 (m, 1H, H-6_b), 3.36–3.32 (m, 1H, H-3), 3.28–3.19 (m, 2H, H-4,), 3.12 (dd, ³J = 9.7 Hz, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 161.4 (-C-OMe), 136.5 (C_{ortho}), 124.4 (C_{ipso}), 115.3 (C_{meta}), 89.9 (C-1), 82.0 (C-5), 79.7 (C-3), 73.5 (C-2), 71.4 (C-4), 62.9 (C-6), 55.8 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[364]

***p*-Methoxyphenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (276)**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Lubineau et al.* synthetisiert.^[552]

Natriumhydrid (1.760 g, 44.0 mmol, 6.0 Äq., 60% Dispersion auf Mineralöl) wurde in abs. DMF (60.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Das deblockierte Thioglycosid **275** (2.219 g, 7.34 mmol) wurde in abs. DMF (30.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und der NaH-Suspension langsam bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde TBAI (272 mg, 0.73 mmol, 10mol%) und Benzylbromid (3.84 mL, 32.29 mmol, 4.4 Äq.) der Reaktionsmischung langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten Umsatz zum Produkt und die Reaktion wird beendet. Überschüssiges NaH wurde durch Zugabe von Ethanol vernichtet und das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter überführt und mit H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O, ges. NaHCO₃-Lösung und Brine extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Überschüssiges DMF wurde im Feinvakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100%) gereinigt und das Produkt als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.312 g (4.99 mmol, 68%), (Lit.)^[552] 78%, hellgelbes Öl.

$R_f = 0.40$ (c Hex/EtOAc 10:1).

$C_{41}H_{42}O_6S$ (M = 662.84 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3030, 2865, 1592, 1494, 1454, 1360, 1210, 1175, 1069, 1028, 829, 736, 691, 642.

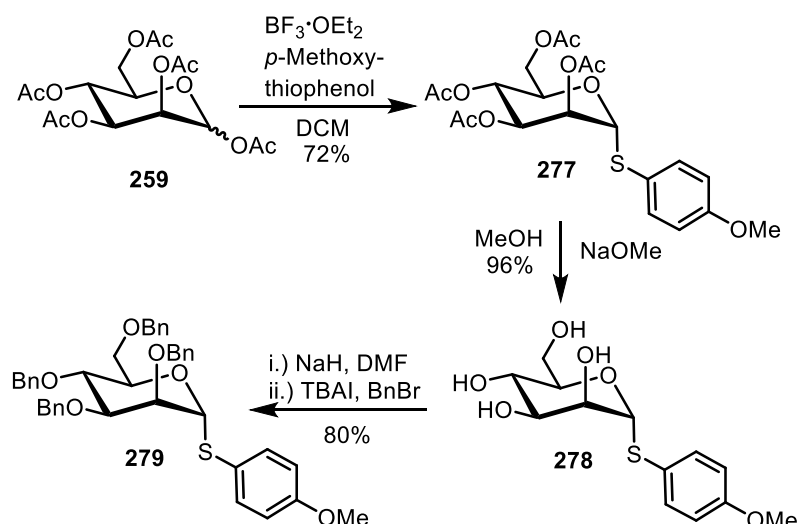
$[\alpha]_D^{25} = +76.0^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 680.7 (100.0%) $[M+NH_4]^+$.

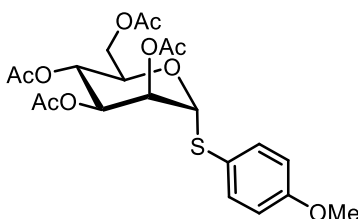
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.60–7.52 (m, 2H, H-Ph_{ortho}), 7.49–7.20 (m, 20H, H-Bn), 6.82–6.72 (m, 2H, H-Ph_{meta}), 4.96–4.88 (m, 3H, -CH₂-), 4.85 (d, $^2J = 10.5$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.77 (d, $^2J = 10.3$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.64 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.63 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.60–4.54 (m, 2H, H-1, -CH₂-), 3.85–3.75 (m, 5H, -O-CH₃, H-6_{a,b}), 3.75–3.69 (m, 1H, H-5), 3.65 (app t, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 3.52–3.45 (m, 2H, H-2, H-4).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159.7 (-C-OMe), 138.4 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 135.2 (C-Ph_{ortho}), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 123.5 (C-1-S-C-), 114.4 (C-Ph_{meta}), 87.9 (C-1), 86.8 (C-5), 80.8 (C-4), 79.0 (C-2), 77.9 (C-3), 75.9 (-CH₂-), 75.4 (-CH₂-), 75.1 (-CH₂-), 73.4 (-CH₂-), 69.1 (-CH₃), 55.3 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[552]



Schema 155: Synthese des *p*-Methoxysubstituierten-Mannose-Thioglycosides **279**.

***p*-Methoxyphenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (277)**

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Shen et al.* synthetisiert.^[553]

Peracetylierte Mannose **259** (10.812 g, 27.70 mmol) wurde in abs. DCM (40.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und auf 0 °C abgekühlt. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4.50 mL, 35.60 mmol, 1.3 Äq.) wurde der Lösung langsam zutropft und dabei ein Farbumschlag nach gelb beobachtet. Anschließend wurde *p*-Methoxythiophenol (5.000 g, 39.6 mmol, 1.3 Äq.) der Reaktion langsam zutropft. Die Reaktion wurde für 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigte unvollständigen Umsatz. Die Reaktion wurde für weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch langsame Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung beendet. Dabei erfolgte ein Farbumschlag nach lila–gelb. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc 2:1) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 9.703 g (20.62 mmol, 72%), (Lit.)^[553] 24%, gelbes Öl.

$R_f = 0.26$ (c Hex/EtOAc 2:1).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}$ (M = 470.49 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2943, 1746, 1592, 1495, 1441, 1369, 1286, 1223, 1105, 1049, 974, 915, 831, 753.

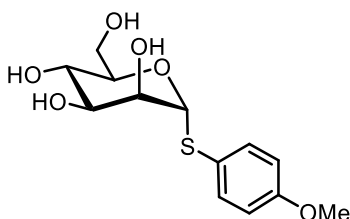
$[\alpha]_D^{25} = +62.0^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 493.3 (100.0%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.43–7.38 (m, 2H, H_{ortho}), 6.86–6.80 (m, 2H, H_{meta}), 5.49–5.45 (m, 1H, H-2), 5.32–5.29 (m, 3H, H-1, H-3, H-4), 4.59–4.50 (m, 1H, H-5), 4.28 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H-6_a) 4.12–4.07 (m, 1H, H-6_b), 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.06 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 2.00 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.6 ($-\text{C}=\text{O}-$), 170.0 ($-\text{C}=\text{O}-$), 169.9 ($-\text{C}=\text{O}-$), 169.8 ($-\text{C}=\text{O}-$), 160.2 ($-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$), 135.2 (C_{ortho}), 122.7 (C-1-S-C-), 114.9 (C_{meta}), 86.6 (C-1), 70.9 (C-2), 69.5 (C-5), 66.5 (C-4), 62.7 (C-5), 55.5 ($-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$), 20.9 ($-\text{CH}_3$), 20.8 ($-\text{CH}_3$), 20.7 ($-\text{CH}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur.^[553]

***p*-Methoxyphenyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (278)**

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Shen et al.* synthetisiert.^[553]

Das Thioglycosid **277** (3.291 g, 6.99 mmol) wurde in Methanol (30.0 mL) gelöst und Natriummethanolat (~10 mg, kat. Menge) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde durch Neutralisation mit Amberlite IR120 H⁺-Harz auf pH = 7 beendet. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, mit Methanol eluiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.035 g (6.73 mmol, 96%), (Lit.)^[553] quant., gelbes Öl.

R_f = 0.22 (DCM/MeOH 10:1).

C₁₃H₁₈O₆S (M = 302.34 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3344, 2924, 1592, 1494, 1461, 1286, 1246, 1175, 1101, 1067, 1029, 829, 798.

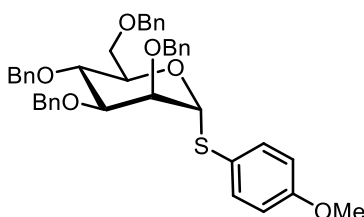
$[\alpha]_D^{25}$ = nicht bestimmbar, da zu stark gefärbt.

ESI-MS: m/z (%) = 325.4 (100.0%) [M+Na]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.47–7.42 (m, 2H, H_{ortho}), 6.90–6.85 (m, 2H, H_{meta}), 5.24–5.22 (m, 1H, H-1), 4.09–4.03 (m, 2H, H-2, H-5), 3.82 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1H, H-6_a), 3.77 (s, 3H, -O-CH₃), 3.77–3.71 (m, 1H, H-6_b), 3.70–3.66 (m, 2H, H-3,).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.9 (-C-O-CH₃), 134.7 (C_{ortho}), 133.2 (C_{meta}), 124.4 (C-1-S-C-), 114.2 (C_{meta}), 90.0 (C-1), 74.1 (C-5), 72.3 (C-2), 71.7 (C-3), 67.4 (C-4), 61.3 (C-6), 54.4 (-O-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur.^[553]

***p*-Methoxyphenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (279)**

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Lubineau et al.* synthetisiert.^[552]

Natriumhydrid (1.614 g, 40.38 mmol, 6.0 Äq., 60% Dispersion auf Mineralöl) wurde in abs. DMF (60.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Das deblockierte Thioglycosid **278** (2.053 g, 6.73 mmol) wurde in abs. DMF (30.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und der NaH-Suspension langsam bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. TBAI (251 mg, 0.70 mmol, 10mol%) wurde zugegeben und Benzylbromid (3.52 mL, 39.61 mmol, 4.4 Äq.) wurde der Reaktionsmischung langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigen Umsatz zum Produkt und die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethanol beendet. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt, mit H₂O verdünnt und die wässrige Phase mit Diethylether (4x) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O, ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Überschüssiges DMF wurde im Feinvakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 10%) gereinigt und das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.312 g (4.96 mmol, 68%), (Lit.)^[554] 78%, gelbes Öl.

R_f = 0.60 (^cHex/EtOAc 10:1).

C₄₁H₄₂O₆S (M = 662.84 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3029, 2866, 1591, 1494, 1454, 1364, 1285, 1247, 1217, 1176, 1101, 1028, 828, 771, 736, 697.

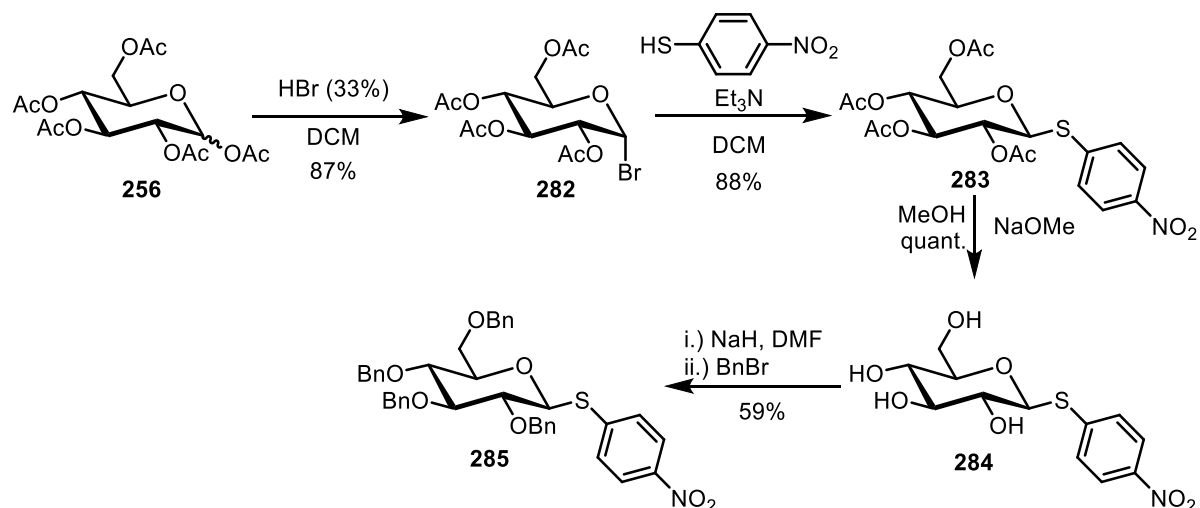
[α]_D²⁵ = +61.2° (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: *m/z* (%) = 680.7 (100.0%) [M+NH₄]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41–7.21 (m, 26H, H_{ortho}, H-Ar), 6.77–6.71 (m, 2H, H_{meta}), 5.44 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.92 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.72 (d, ²J = 12.4 Hz, 1H, -CH₂-), 4.65 (d, ²J = 9.3 Hz, 1H, -CH₂-), 4.62 (d, ²J = 9.7 Hz, 1H, -CH₂-), 4.61 (m, 2H, , -CH₂-), 4.55 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.50 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, , -CH₂-), 4.35 (ddd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 5.4 Hz, ³J = 2.1 Hz, 1H, H-5), 4.02 (app t, ³J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.99 (dd, ³J = 3.1 , ³J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 3.89 (dd, ³J = 9.3 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1H, H-3), 3.84 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H, H-6_a), 3.78 (dd, ²J = 10.8, 2.2 Hz, 1H, H-6_b), 3.76 (s, 3H, -O-CH₃).

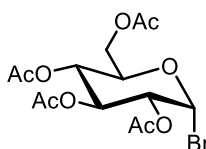
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.7 (-C-O-CH₃), 138.5 (C-Ar_{ipso}), 138.6 (C-Ar_{ipso}), 138.2 (C-Ar_{ipso}), 137.9 (C-Ar_{ipso}), 134.8 (C_{ortho}), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 124.3 (C-1-S-C-), 114.6 (C_{meta}), 86.5 (C-1), 80.1 (C-3), 76.0 (C-2), 75.2 (C-4), 75.2, 73.3, 72.6 (C-5), 72.1, 71.8, 69.4 (C-6), 55.3 (-C-O-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[554]



Schema 156: Synthese des *p*-Nitro-substituierten-Glucose-Thioglycosides **285**.

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (**282**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Ben et al.* synthetisiert.^[392]

1,2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α , β -D-glucopyranose (**256**, 3.000 g, 7.68 mmol) wurde in abs. DCM (15.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und auf 0 °C abgekühlt. HBr (11.0 mL, 33% Lösung in HOAc) wurde zuge tropft und die Reaktionsmischung für 16 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt, die organische Phase mit H₂O, ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.747 g (6.68 mmol, 87%), (Lit.)^[392] 95%, gelbes Öl.

R_f = 0.67 (^cHex/EtOAc 1:1).

C₁₄H₁₉BrO₉ (M = 411.20 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1748, 1368, 1215, 1162, 1110, 1077, 1041, 910, 894, 600, 562.

$[\alpha]_D^{29}$ = +155.4° (c=1.00, Chloroform).

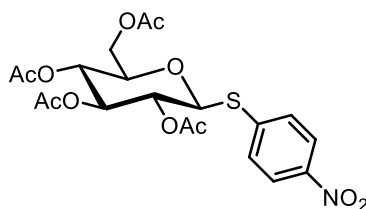
ESI-MS: m/z (%) = 428.1 (67.1%) [M(⁷⁹Br₁)+NH₄]⁺, 430.1 (67.8%) [M(⁸¹Br₁)+NH₄]⁺, 433.1 (100.0) [M(⁷⁹Br₁)+Na], 435.0 (93.1) [M(⁸¹Br₁)+Na].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.60 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 5.55 (app t, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H-3), 5.16 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-4), 4.83 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.38–4.26 (m, 2H, H-5, H-6_a), 4.17–4.07 (m, 1H, H-6_b), 2.10 (s, 3H, -CH₃), 2.09 (s, 3H, -CH₃), 2.05 (s, 3H, -CH₃), 2.03 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.5 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 169.5 (C=O), 86.6 (C-1), 72.1 (C-5), 70.6 (C-2), 70.2 (C-3), 67.2 (C-4), 60.9 (C-6), 20.7 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.6 (-CH₃), 20.6 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[392]

***p*-Nitrophenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (283)**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Bachinoswky et al.* synthetisiert.^[393]

Das Glycosylbromid **282** (1.000 g, 2.43 mmol) und *p*-Nitrothiophenol (453 mg, 2.92 mmol, 1.2 Äq.) wurden in abs. Acetonitril (20.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Triethylamin (0.67 mL, 0.49 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben, dabei erfolgte ein Farbumschlag nach rot und die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100% EtOAc) gereinigt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.042 g (2.15 mmol, 88%), (Lit.)^[393] 88%, gelber Feststoff.

$R_f = 0.41$ (c Hex/EtOAc 3:1).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_{11}\text{S}$ (M = 485.46 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1753, 1520, 1369, 1342, 1221, 1090, 1040, 903, 853, 725, 649.

$[\alpha]_D^{25} = -26.0^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 503.3 (16.5) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 504.3 (4.6) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{NH}_4]^+$, 508.1 (100.0%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 509.1 (18.5) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{Na}]^+$.

Schmelzbereich.: 153.1–154.0 °C, Lit.^[555]:180-182 °C.

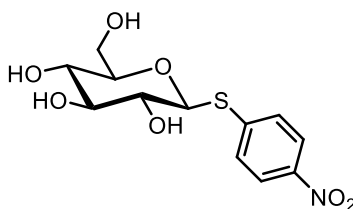
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.20–8.13 (m, 2H (H_{ortho})), 7.62–7.55 (m, 2H, H_{meta}), 5.27 (app t, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 5.14–5.02 (m, 1H, H-4), 5.11–4.98 (m, 1H, H-2), 4.86 (d, $^3J = 10.1$ Hz, 1H, H-1), 4.26

(dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, H-6_a), 4.19 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, H-6_b), 3.82 (ddd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H, -CH₃), 2.08 (s, 3H, -CH₃), 2.04 (s, 3H, -CH₃), 2.00 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.6 (C=O), 170.2 (C=O), 169.5 (C=O), 169.4 (C=O), 147.2 (-C-NO₂), 141.8 (C-1-S-C-), 131.2 (C_{meta}), 124.0 (C_{ortho}), 84.5 (C-1), 76.3 (C-5=), 73.7 (C-3), 69.7 (C-2), 68.1 (C-4), 62.2 (C-6), 20.9 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 20.7 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[393]

***p*-Nitrophenyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (284)**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Wever et al.* synthetisiert.^[364]

Das Thioglycosid **283** (642 mg, 1.32 mmol) wurde in Methanol (15.0 mL) suspendiert. Natriummethanolat (~10 mg, kat. Meng) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz des Eduktes und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von Amberlite IR120 H⁺-Harz neutralisiert bis ein pH = 7 erreicht war. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, mit Methanol eluiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 466 mg (1.32 mmol, quant.), (Lit.)^[556] quant., gelbes Öl.

$R_f = 0.27$ (DCM/MeOH 10:1).

C₁₂H₁₅NO₇S (M = 317.31 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3344, 2500, 2072, 1594, 1578, 1510, 1343, 1119, 1090, 973.

$[\alpha]_D^{25} = -71.7^\circ$ (c=1.00, Methanol).

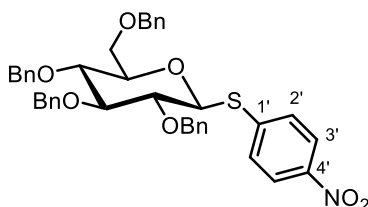
ESI-MS: m/z (%) = 340.2 (100.0%) [M+Na]⁺, 341.0 (19.2) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ (ppm) = 8.19–8.14 (m, 2H, H_{meta}), 7.70–7.65 (m, 2H, H_{ortho}), 4.96–4.82 (m, 1H, H-1), 3.93 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H-6_a), 3.71 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, H-6_b), 3.51–3.44 (m, 2H, H-4, H-5), 3.41–3.35 (m, 4H, H-2,).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOD) δ (ppm) = 145.9 (-C-NO₂), 145.2 (C-1-S-C-), 128.5 (H_{meta}), 123.4 (H_{ortho}), 86.2 (C-1), 80.8 (C-5), 78.3 (C-4), 72.4 (C-2), 69.9 (C-3), 61.4 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[556]

***p*-Nitrophenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (285)**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Roy *et al.* synthetisiert.^[550]

Natriumhydrid (94 mg, 2.35 mmol, 6.0 Äq., 60% Dispersion auf Mineralöl) wurde in abs. DMF (8.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Das deblockierte Thioglycosid **284** (266 mg, 0.39 mmol) wurde in abs. DMF (2.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und der NaH-Suspension langsam bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und zeigte dabei eine rote Farbe. Benzylbromid (0.21 mL, 1.73 mmol, 4.4 Äq.) wurde der Reaktion langsam zugetropft, wobei sich die Reaktion entfärbte. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten Umsatz zum Produkt. Die Reaktion wurde beendet und überschüssiges NaH durch Zugabe von Ethanol vernichtet. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O, ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Überschüssiges DMF wurde im Feinvakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100%) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 158 mg (0.23 mmol, 59%), (Lit.)^[550] 81%, hellgelbes Öl.

R_f = 0.30 (^cHex/EtOAc 10:1).

C₄₀H₃₉NO₇S (M = 677.81 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3371, 3360, 3344, 2916, 2906, 1593, 1578, 1509, 1343, 1109, 1091, 1048, 1026, 853, 741.

$[\alpha]_D^{29} = -18.5^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

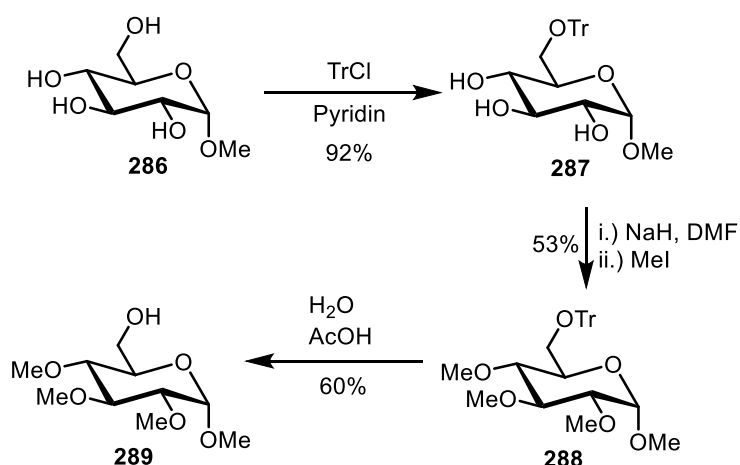
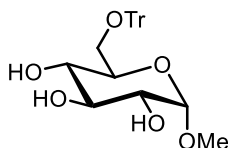
ESI-MS: m/z (%) = 700.3 (100.0%) [M+Na]⁺, 701.3 (45.2) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.04–7.97 (m, 2H, H-2'), 7.64–7.58 (m, 2H, H-3'), 7.42–7.27 (m, 20H, H-Ar), 7.24–7.18 (m, 2H, H-Ar), 4.92 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.90–4.86 (m, 2H, -CH₂-), 4.85–4.74 (m, 3H, H-1, -CH₂-), 4.63–4.49 (m, 3H, -CH₂-), 3.83–3.52 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 146.3 (C-4'), 144.5 (C-1'), 138.3 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 137.6 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 124.0 (C-Ar), 86.6 (C-2), 85.9 (C-1), 80.8 (C-3), 79.3 (C-4), 77.8 (C-5), 76.0 (-CH₂-), 75.8 (-CH₂-), 75.3 (-CH₂-), 73.6 (-CH₂-), 69.1 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[550]

5.5.2. Versuche zur Synthese der Glycosylakzeptoren

Schema 157: Synthese der C6-deblockierten Glucose **289**.Methyl 6-O-trityl- α -D-glucopyranosid (**287**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Madsen et al.* synthetisiert.^[394]

Methyl- α -D-glucopyranosid (**286**, 5.000 g, 25.74 mmol) und Tritylchlorid (7.810 g, 28.32 mmol, 1.1 Äq.) wurden in abs. Pyridin (75.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei 90 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit Wasser (2x) und Brine (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 12.648 g (25.74 mmol, quant.), (Lit.)^[394] 92%, farbloses Öl.

R_f = 0.56 (DCM/MeOH 10:1).

C₂₆H₂₈O₆ (M = 436.19 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3388, 2931, 1491, 1448, 1191, 1147, 1050, 905, 764, 746, 733, 706, 633.

$[\alpha]_D^{25}$ = +54.3° (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 459.2 (100.0%) [M+Na]⁺.

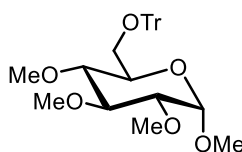
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.48–7.43 (m, 6H, H_{meta}), 7.35–7.28 (m, 6H, H_{ortho}), 7.25–7.22 (m, 3H, H_{para}), 4.77 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, H-1), 3.71–3.63 (m, 2H, H-4, H-5), 3.57–3.48 (m, 2H, H-2, H-3), 3.43

(s, 3H, CH₃), 3.42–3.35 (m, 2H, H-6), 2.79 (d, 1H, ³J = 2.3 Hz, C-4-OH), 2.60 (d, 1H, ³J = 2.8 Hz, C-3-OH), 2.20 (d, 1H, ³J = 9.4 Hz, C-2-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 143.7 (C_{ipso, Ph}), 128.6 (C_{ortho}), 128.0 (C_{meta}), 127.2 (C_{para}), 99.0 (C-1), 87.1 ((Ph)₃C-), 74.7 (C-2), 72.2 (C-4), 71.9 (C-5), 69.7 (C-3), 64.0 (C-6), 55.3 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur.^[394]

Methyl 2,3,4-tri-O-methyl-6-O-trityl-α-D-glucopyranosid (288)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Thiem et al.* synthetisiert.^[395]

Natriumhydrid (6.597 g, 0.174 mol, 6.0 Äq., 60% Dispersion auf Mineralöl) wurde in abs. DMF (40.0 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Das Glucose Derivat **287** (12.648 g, 0.029 mol) wurde in abs. DMF (40.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst, in eine Spritze aufgezogen und der Natriumhydrid Suspension langsam bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend Methyljodid (10.83 mL, 0.174 mol, 6.0 Äq.) tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Eine stark exotherme Reaktion konnte beobachtet werden und die Reaktionsmischung wurde für 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC und LC-MS zeigten vollständigen Umsatz des Eduktes und Ethanol wurde der Reaktion zugegeben und diese damit beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol suspendiert und destilliert (3x). Der Destillationsrückstand wurde in DCM/Wasser (1:1) aufgenommen, filtriert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c^oHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100%) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 7.338 g (15.34 mmol, 53), (Lit.)^[395] 97%, farbloses Öl.

R_f = 0.61 (c^oHex/EtOAc 2:1).

C₂₉H₃₄O₆ (M = 478.24 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3017, 2986, 2970, 2901, 2885, 1750, 1448, 1433, 1407, 1373, 1215, 1038, 914, 749, 689, 668, 601.

[α]_D²⁵ = -16.2° (c=1.00, Chloroform).

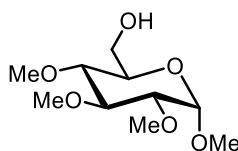
ESI-MS: m/z (%) = 243.1 (100.0) [(Ph)₃-C]⁺, 244.1 (21.0) [(Ph)₃-C]⁺, 501.3 (39.9%) [M+NH₄]⁺, 502.3 (11.9) [M+(¹³C₁)]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.52–7.47 (m, 6H, H_{ortho}), 7.33–7.27 (m, 6H, H_{meta}), 7.25–7.20 (m, 3H, H_{para}), 4.91 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.64–3.59 (m, 4H, H-5, C-3-O-CH₃), 3.56 (s, 3H, C-4-O-CH₃), 3.51–3.45 (m, 1H, H-3), 3.45 (s, 3H, C-1-O-CH₃), 3.39 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-6_a), 3.32–3.29 (m, 2H, H-2, H-4), 3.28 (s, 3H, C-2-O-CH₃), 3.11 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1H, H-6_b).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 144.2 (C_{Ar,ipso}), 128.9 (C_{ortho}), 127.9 (C_{meta}), 127.1 (C_{para}), 97.5 (C-1), 86.4 (-C-(Ph)₃), 83.9 (C-3), 82.0 (C-2), 80.1 (C-4), 70.2 (C-5), 62.6 (C-6), 61.1 (C-3-O-CH₃), 60.5 (C-2-O-CH₃), 59.2 (C-4-O-CH₃), 55.1 (C-1-O-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[395]

Methyl 2,3,4-tri-O-methyl- α -D-glucopyranosid (289)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Galbis et al.* synthetisiert.^[396]

Trityl-Glucose **288** (5.502 g, 11.49 mmol) wurde in H₂O/Essigsäure (4:1) suspendiert und bei 70 °C (Ölbad) für 24 h gerührt. Während der Reaktion war das Ausfallen eines weißen Feststoffes zu beobachten. Die Reaktionsmischung wurde heißfiltriert und das Filtrat auf Raumtemperatur gekühlt und erneut filtriert. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.738 g (7.36 mmol, 67%), (Lit.)^[396] 88%, farbloses Öl.

R_f = 0.53 (DCM/MeOH 10:1).

C₁₀H₂₀O₆ (M = 236.13 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2932, 2913, 2834, 1190, 1159, 1097, 1051, 1027, 1002.

$[\alpha]_D^{29}$ = +134.2° (c=1.00, Chloroform).

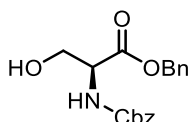
ESI-MS: m/z (%) = 259.1 (77.8) [M+Na]⁺.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.80 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.83 (dd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1H, H-6_a), 3.73 (dd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1H, H-6_b), 3.62 (s, 3H, C-3-O-CH₃), 3.56 (s, 3H, C-4-O-CH₃), 3.58–3.46 (m, 2H, H-3, H-5), 3.52 (s, 3H, C-2-O-CH₃), 3.40 (s, 3H, C-1-O-CH₃), 3.17 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.15 (dd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 8.9 Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 97.7 (C-1), 83.5 (C-3), 82.0 (C-2), 79.8 (C-4), 70.7 (C-5), 62.1 (C-6), 61.0 (C-3-O- CH_3), 60.7 (C-4-O- CH_3), 59.2 (C-2-O- CH_3), 55.3 (C-1-O- CH_3).

Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur.^[396]

***N*-Benzyloxycarbonyl-1-*O*-benzyl-L-serine (**291**)⁵¹**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Noboru et al.* synthetisiert.^[397]

Eine Lösung von *N*-Benzyloxycarbonyl-L-serin (**290**, 2.000 g, 8.36 mmol, 1.0 Äq) und DBU (1.30 mL, 8.36 mmol, 1.0 Äq) in Benzol (80.0 mL) wurde für 2 h bei 80 °C (Ölbad) gerührt. Benzylbromid (1.20 mL, 10.00 mmol, 1.2 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktion für erneute 2 h gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser und EtOAc aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 50% EtOAc) gereinigt und das Produkt als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.701 g (8.21 mmol, 98%), (Lit.)^[397] 93%, hellgelber Feststoff.

R_f = 0.21 (c Hex/EtOAc 2:1).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (M = 329.35 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3410, 3034, 2951, 2888, 1715, 1520, 1213, 1196, 775, 698.

$[\alpha]_D^{25} = +34.0^\circ$ (c=1.00, Chloroform)

ESI-MS: m/z (%) = 352.12 (100.0%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Schmelzbereich: 78.1–79.0 °C, Lit.^[557]: 81.9–82.6 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.45–7.30 (m, 10H, Ar-H), 5.76 (d, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, -OH), 5.24 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Bn}$), 5.14 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Bz}$), 4.56–4.47 (m, 1H, H-2), 4.10–3.90 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.5 (C-1), 156.3 (C=O_{Cbz}), 136.2 (C_{q,Ph}), 135.2 (C_{q,Ph}), 128.9–128.6 (C_{meta,Ph}), 128.5–128.2 (C_{ortho,Ph}), 127.8 (C_{para,Ph}), 127.1 (C_{ortho,Ph}), 67.7 ($-\text{CH}_2\text{-Bn}$), 67.4 ($-\text{CH}_2\text{-Cbz}$), 63.5 (C-3), 56.3 (C-2).

Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur.^[397]

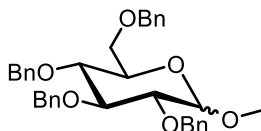
⁵¹ Diese Verbindung wurde von Tobias Lucas im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

5.5.3. Versuche zur Iod-katalysierten Glycosylierung

Allgemeine Vorschrift für die Iod-katalysierte Glycosylierung:

Das Thioglycosid (0.158 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. MeCN (1.0 mL) unter Argonatmosphäre in einem Glasröhrchen, welches mit einem Septum verschlossen war, gelöst. Iod (0.004 mmol, 2.5mol%) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur solange gerührt bis alles Iod gelöst war. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit Sauerstoff aus einer Sauerstoffgasflasche für 1 min. geflutet, so dass eine Sauerstoffatmosphäre vorlag. Der Glycosylakzeptor (0.316 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben und das Reaktionsgefäß über einem Magnetrührer befestigt und die Rührgeschwindigkeit auf hohe RPM eingestellt (~750 RPM). Die Reaktionsmischung wurde durch eine 12 W warmweiße LED Lampe, mit einer Distanz von 5 cm zum Reaktionsgefäß, für 24 h bestrahlt. Die Seiten des Aufbaus wurden durch Alufolie verkleidet, um das Licht abzuschirmen und zu reflektieren. Der allgemeine Aufbau einer solchen Reaktion ist in Abschnitt 5.1.17 gezeigt. Die Reaktionsmischung wurde nach der Reaktion mit EtOAc verdünnt und mit Thiosulfat-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie gereinigt.

Methyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucoopyranosid, Methyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucoopyranosid (290a).



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), Methanol (12 μ L, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc 10:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1.3:1 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 83 mg (0.151 mmol, 95%), farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (c Hex/EtOAc 10:1).

C₃₅H₃₈O₆ (M = 554.68 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062, 3030, 2924, 2859, 1496, 1454, 1360, 1326, 1312, 1207, 1194, 1160, 1134, 1092, 1070, 1048, 1028, 912, 737, 697.

$[\alpha]_D^{25} = +11.2^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 577.3 (100.0%) $[M+Na]^+$, 578.2 (33.9) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{35}H_{38}O_6Na]$: m/z = 577.2561, gefunden: 577.2555.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.38–7.24 (m, 18H, H-Ar), 7.15–7.11 (m, 2H, H-Ar), 4.98 (d, 2J = 10.8 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.84–4.79 (m, 3H, $-CH_2-$), 4.67 (d, 2J = 12.1 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.63 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.61 (d, 2J = 12.1 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.48 (d, 2J = 12.2 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.46 (d, 2J = 10.7 Hz, 1H, $-CH_2-$), 3.99 (app t, J = 9.7 Hz, 1H, H-3), 3.77–3.70 (m, 2H, H-5, H-6_a), 3.67–3.61 (m, 2H, H-4, H-6_b), 3.56 (dd, 3J = 9.7 Hz, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H, $-O-CH_3$).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.8 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 98.2 (C-1), 82.2 (C-3), 79.8 (C-2), 77.6 (C-4), 75.8 ($-CH_2-$), 75.1 ($-CH_2-$), 73.5 ($-CH_2-$), 73.4 ($-CH_2-$), 70.0 (C-5), 68.4 (C-6), 55.2 ($-O-CH_3$).

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3031, 2922, 2914, 2905, 2894, 2873, 2868, 1726, 1498, 1454, 1360, 1339, 1286, 1259, 1208, 1198, 1173, 1152, 1068, 1028, 1004, 736, 697.

$[\alpha]_D^{29} = 8.4^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 577.3 (100.0%) $[M+Na]^+$, 578.2 (32.4) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

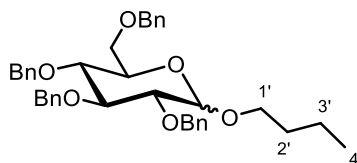
ESI-HRMS: berechnet für $[C_{35}H_{38}O_6Na]$: m/z = 577.2561, gefunden: 577.2558.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.39–7.27 (m, 18H, H-Ar), 7.19–7.16 (m, 2H, H-Ar), 4.95 (d, 2J = 10.9 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.94 (d, 2J = 11.0 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.84 (d, 2J = 10.7 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.81 (d, 2J = 10.9 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.73 (d, 2J = 11.0 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.64 (d, 2J = 12.2 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.58 (d, 2J = 12.2 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.54 (d, 2J = 10.7 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.33 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, H-1), 3.78 (dd, 2J = 10.8 Hz, 3J = 2.0 Hz, 1H, H-6_a), 3.71 (dd, 2J = 10.8 Hz, 3J = 4.8 Hz, 1H, H-6_b), 3.67 (app t t, 3J = 9.0 Hz, 1H, H-3), 3.65–3.62 (m, 1H, H-4), 3.61 (s, 3H, $-O-CH_3$), 3.52–3.43 (m, 1H, H-5), 3.46 (dd, 3J = 8.9 Hz, 3J = 7.8 Hz, 1H, H-2).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.7 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 104.8 (C-1), 84.7 (C-3), 82.4 (C-2), 77.9 (C-4), 75.8 ($-CH_2-$), 75.2 ($-CH_2-$), 74.9 (C-5), 74.9 ($-CH_2-$), 73.6 ($-CH_2-$), 68.9 (C-5), 57.3 ($-O-CH_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[558, 559]

Butyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid, Butyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (290c).



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), Butanol (29 μ L, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc 15:1) gereinigt und als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1.3:1 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 85 mg (0.142 mmol, 90%), farbloses Öl.

R_f = 0.16 (c Hex/EtOAc 15:1).

$C_{38}H_{44}O_6$ (M = 596.76 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3030, 2956, 2927, 2869, 1496, 1454, 1359, 1326, 1262, 1208, 1158, 1071, 1047, 1028, 909, 735, 691.

$[\alpha]_D^{27} = +28.1^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 614.5 (100.0) $[M+NH_4]^+$, 615.4 (47.0) $[M(^{13}C_1)+NH_4]^+$, 619.4 (70.0) $[M+Na]^+$, 620.4 (29.5) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{38}H_{44}O_6Na]$: m/z = 619.3030, gefunden: 619.3019.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.39–7.24 (m, 18H, H-Ar), 7.16–7.11 (m, 2H, H-Ar), 5.00 (d, 2J = 10.8 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.83 (d, 2J = 10.7 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.82 (d, 2J = 10.8 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.79 (d, 2J = 12.1 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.75 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.65 (d, 2J = 12.1 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.62 (d, 2J = 12.1 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.47 (d, 2J = 12.2 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.47 (d, 2J = 10.6 Hz, 1H, $-CH_2-$), 3.99 (app t, J = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.78 (ddd, 3J = 10.0 Hz, 3J = 3.7 Hz, 3J = 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.73 (dd, 2J = 10.5 Hz, 3J = 3.7 Hz, 1H, H-6_a), 3.67–3.61 (m, 3H, H-4, H-6_b, H-1'_a), 3.56 (dd, 3J = 9.7 Hz, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.43 (ddd, 2J = 9.8 Hz, 3J = 7.0 Hz, 3J = 6.1 Hz, 1H, H-1'_b), 1.67–1.55 (m, 2H, H-2'), 1.46–1.32 (m, 2H, H-3'), 0.92 (t, 3J = 7.4 Hz, 3H, H-4').

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.9 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 96.9 (C-1), 82.2 (C-3), 80.1 (C-2), 77.8 (C-4), 75.7 ($-CH_2-$), 75.2 ($-CH_2-$), 73.5 ($-CH_2-$), 73.2 ($-CH_2-$), 70.0 (C-5), 68.5 (C-6), 67.9 (C-1'), 31.5 (C-2'), 19.4 (C-3'), 13.9 (C-4').

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3029, 2957, 2913, 2871, 1496, 1454, 1401, 1362, 1313, 1276, 1214, 1113, 1069, 1028, 1000, 952, 909, 750, 735, 697, 674.

$[\alpha]_D^{27} = +4.5^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 614.5 (70.8) [M+NH₄]⁺, 615.4 (32.3) [M(¹³C₁)+NH₄]⁺, 619.4 (100.0) [M+Na]⁺, 620.4 (40.3) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

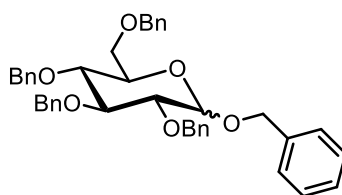
ESI-HRMS: berechnet für [C₃₈H₄₄O₆Na]: m/z = 619.3030, gefunden: 619.3021.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38–7.27 (m, 18H, H-Ar), 7.19–7.15 (m, 2H, H-Ar), 4.97 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.94 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.83 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.80 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.73 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.63 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, -CH₂-), 4.57 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, -CH₂-), 4.53 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, -CH₂-), 4.41 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-1), 3.99 (m, 1H, H-1'_a), 3.76 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 1.9 Hz, 1H, H-6_a), 3.69 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H, H-6_b), 3.66 (app t, ³J = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.59 (app t, ³J = 8.3 Hz, 1H, H-4), 3.57–3.53 (m, 1H, H-1'_b), 3.50–3.44 (m, 2H, H-2, H-5), 1.73–1.61 (m, 2H, H-2'), 1.52–1.37 (m, 2H, H-3'), 0.95 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, H-4').

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.7 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 104.8 (C-1), 84.7 (C-3), 82.4 (C-2), 77.9 (C-4), 75.8 (-CH₂-), 75.2 (-CH₂-), 74.9 (C-5), 74.9 (-CH₂-), 73.6 (-CH₂-), 68.9 (C-5), 57.3 (-O-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[559]

Phenyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosid, Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (290b)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (632 mg, 1.000 mmol, 1.0 Äq.), Benzylalkohol (210 μ L, 2.000 mmol, 2.0 Äq.), Iod (6 mg, 0.025 mmol, 2.5mol%) und MeCN (7.00 mL) hergestellt. Zwei LED-Lampen wurden für die Bestrahlung verwendet. Die Reaktionsmischung wurde in einem Schlenkröhrchen (25.0 mL) verschlossen mit einem Septum durchgeführt. Über das Septum wurden zwei Hydrierblasen, gefüllt mit Sauerstoff angeschlossen. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 15:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1:1.6 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 507 mg (0.804 mmol, 80%), farbloses Öl.

$R_f = 0.25$ (Hex/EtOAc 10:1).

$C_{41}H_{42}O_6$ (M = 630.78 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2865, 1496, 1454, 1360, 1209, 1070, 1028, 1009, 735, 697.

$[\alpha]_D^{27} = +66.4^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 648.4 (29.5) [M+NH₄]⁺, 653.4 (100.0) [M+Na]⁺, 654.2 (42.6) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₄₁H₄₃O₆]: m/z = 631.3059, gefunden: 631.5406.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.43–7.38 (m, 2H, H-Ar), 7.38–7.23 (m, 21H, H-Ar), 7.17–7.11 (m, 2H, H-Ar), 5.01 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.87–4.80 (m, 3H, H-1, -CH₂-), 4.70 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, -CH₂-), 4.69 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.62 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.58–4.53 (m, 2H, -CH₂-), 4.50–4.44 (m, 2H, -CH₂-), 4.05 (app t, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.81 (ddd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 3.6 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.71 (dd, ²J = 10.6 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-6_a), 3.66 (dd, ³J = 10.6, 8.9 Hz, 1H, H-4), 3.61–3.54 (m, 2H, H-2, H-6_b).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139.0 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 137.3 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 95.8 (C-1), 82.3 (C-3), 80.0 (C-2), 77.9 (C-4), 75.9 (-CH₂-), 75.2 (-CH₂-), 73.6 (-CH₂-), 73.2 (-CH₂-), 70.5 (C-5), 69.3 (-CH₂-), 68.5 (C-6).

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2865, 1496, 1453, 1360, 1210, 1067, 1027, 1009, 736, 697.

$[\alpha]_D^{27} = -5.5^\circ$ (c=1.00, Chloroform)

ESI-MS: m/z (%) = 648.4 (49.1) [M+NH₄]⁺, 653.4 (100.0) [M+Na]⁺, 654.3 (35.8) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

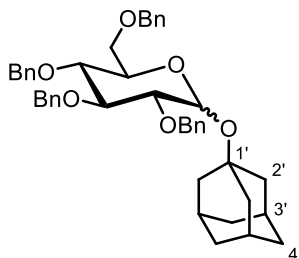
ESI-HRMS: berechnet für [C₄₁H₄₂O₆Na]: m/z = 653.2874, gefunden: 653.2869.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41–7.25 (m, 24H, H-Ar), 7.19–7.15 (m, 2H, H-Ar), 4.99 (d, ²J = 10.5 Hz, 1H, -CH₂-), 4.96 (d, ²J = 9.5 Hz, 1H, -CH₂-), 4.93 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60–4.55 (m, 2H), 4.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 3.68–3.59 (m, 2H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.48 (ddd, J = 9.5, 4.6, 1.9 Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.7, 138.5, 138.3, 138.3, 137.6 (je C_{Ar, ipso}), 128.5, 128.5, 128.5, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8 (je C-Ar), 102.8 (C-1), 84.9 (C-4), 82.5 (C-2), 78.0 (C-3), 75.9 (-CH₂-), 75.2 (-CH₂-), 75.1 (C-5), 73.6 (-CH₂-), 71.3 (-CH₂-), 69.1 (C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[560]

1'-Adamantyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosid, 1'-Adamantyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (290f)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), 1-Adamantol (48 mg, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 20:1) gereinigt und als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1:2.1 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 51 mg (0.076 mmol, 48%), farbloses Öl.

R_f = 0.28 ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 20:1).

$C_{44}H_{50}O_6$ (M = 674.88 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062, 3029, 2907, 2852, 1496, 1453, 1356, 1305, 1217, 1185, 1157, 1142, 1101, 1073, 1028, 981, 907, 772, 734, 696, 464.

$[\alpha]_D^{27} = +50.2^{\circ}$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 692.5 (53.1) $[M+NH_4]^+$, 693.4 (23.9) $[M(^{13}C_1)+NH_4]^+$, 697.4 (100.0) $[M+Na]^+$, 698.4 (44.2) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{44}H_{50}O_6Na]$: m/z = 697.3500, gefunden: 697.3495.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.39–7.24 (m, 18H, H-Ar), 7.17–7.11 (m, 2H, H-Ar), 5.28 (d, 3J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.99 (d, 2J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.82 (m, 2H, -CH₂-), 4.69 (m, 2H, -CH₂-), 4.64 (d, 2J = 12.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.46 (m, 2H, -CH₂-), 4.05–3.98 (m, 2H, H-3, H-5), 3.76 (dd, 2J = 10.5 Hz, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-6_a), 3.68–3.59 (m, 2H, H-4, H-6_b), 3.54 (dd, 3J = 9.7 Hz, 3J = 3.7 Hz, 1H, H-2), 2.13 (m, 3H, H-3'), 1.89–1.78 (m, 6H, H-2'), 1.67–1.58 (m, 6H, H-4').

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 139.2 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.13 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 90.0 (C-1), 82.2 (C-3), 80.2 (C-2), 78.3 (C-4), 75.7 (-CH₂-), 75.3 (-CH₂-), 74.7 (C-1'), 73.6 (-CH₂-), 73.0 (-CH₂-), 69.8 (C-5), 68.9 (C-6), 42.6 (C-2'), 36.4 (C-3'), 30.8 (C-4').

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062, 3030, 2905, 2852, 1496, 1453, 1396, 1354, 1305, 1277, 1209, 1069, 1028, 906, 772, 734, 696, 674, 619, 464.

$[\alpha]_D^{27} = +13.3^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 692.5 (53.1) [M+NH₄]⁺, 693.4 (23.9) [M(¹³C₁)+NH₄]⁺, 697.4 (100.0) [M+Na]⁺, 698.4 (44.2) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

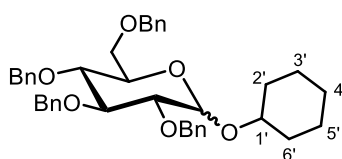
ESI-HRMS: berechnet für [C₃₈H₄₄O₆Na]: m/z = 697.35, gefunden: 697.3499.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.39–7.22 (m, 18H, H-Ar), 7.21–7.17 (m, 2H, H-Ar), 5.01 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.91 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.82 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.77 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.71 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.70 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.58 (m, 2H, -CH₂-), 4.54 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 3.73 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-6_a), 3.67–3.59 (m, 2H, H-3, H-6_b), 3.54–3.46 (m, 2H, H-4, H-5), 3.43 (dd, ³J = 9.2 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-2), 2.20–2.07 (m, 3H, H-3'), 1.98–1.79 (m, 6H, H-2'), 1.63 (m, 6H, H-4').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.8 (C-Ar), 138.7 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 96.4 (C-1), 85.3 (C-3), 82.5 (C-2), 78.4 (C-5), 75.9 (-CH₂-), 75.5 (C-1'), 75.1 (-CH₂-), 75.0 (-CH₂-), 74.7 (C-4), 73.5 (-CH₂-), 69.7 (C-6), 42.9 (C-2'), 36.4 (C-3'), 30.8 (C-4').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[561, 562]

Cyclohexyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosid, Cyclohexyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (290g)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), Cyclohexanol (33 μ L, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 20:1) gereinigt und als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1:1.9 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 72 mg (0.116 mmol, 73%), farbloses Öl.

R_f = 0.35 (^cHex/EtOAc 20:1).

C₄₀H₄₆O₆ (M = 622.80 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062, 3030, 2919, 2865, 1496, 1454, 1360, 1326, 1208, 1158, 1139, 1086, 1071, 1051, 1027, 910, 771, 735, 696, 471.

$[\alpha]_D^{29} = +56.6^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 640.5 (20.5) [M+NH₄]⁺, 641.5 (9.5) [M(¹³C₁)+NH₄]⁺, 645.4 (100.0) [M+Na]⁺, 646.4 (42.8) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₄₀H₄₆O₆Na]: m/z = 645.3187, gefunden: 645.3195.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.44–7.23 (m, 18H, H-Ar), 7.14 (m, 2H, H-Ar), 5.01 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.96 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.84 (d, ²J = 10.6 Hz, 1H, -CH₂-), 4.82 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, -CH₂-), 4.75 (d, ²J = 11.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.66 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.62 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.51–4.44 (m, 2H, -CH₂-), 4.01 (app t, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.89 (ddd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.7 Hz, ³J = 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.75 (dd, ²J = 10.6 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-6_a), 3.69–3.59 (m, 2H, H-4, H-6_b), 3.56 (m, 2H, H-2, H-1'), 1.97–1.69 (m, 4H, H-2'_a, H-6'_a, H-3'), 1.56–1.32 (m, 4H, H-1'_b, H-6'_b, H-4'), 1.24 (m, 2H, H-5').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139.1 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 94.8 (C-1), 82.2 (C-3'), 80.1 (C-2), 78.0 (C-4'), 75.8 (C-5'), 75.4 (C-2'), 75.3 (-CH₂-), 73.6 (-CH₂-), 73.1 (-CH₂-), 70.2 (-CH₂-), 68.7 (C-6), 33.5 (C-2'), 31.6 (C-6'), 25.8 (C-4'), 24.6 (C-3'), 24.3 (C-5').

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3063, 3030, 2931, 2856, 1496, 1453, 1398, 1362, 1307, 1274, 1208, 1148, 1069, 1028, 953, 910, 734, 697.

$[\alpha]_D^{27} = +7.5^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 640.5 (20.5) [M+NH₄]⁺, 641.5 (9.5) [M(¹³C₁)+NH₄]⁺, 645.4 (100.0) [M+Na]⁺, 646.4 (42.8) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

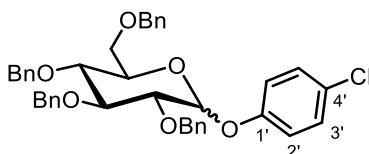
ESI-HRMS: berechnet für [C₄₀H₄₆O₆Na]: m/z = 645.3187, gefunden: 645.3182.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38–7.27 (m, 18H, H-Ar), 7.21–7.15 (m, 2H, H-Ar), 5.00 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.93 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.82 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.78 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.72 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.61 (m, 1H, -CH₂-), 4.58 (m, 2H, -CH₂-), 4.51 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-1), 3.78–3.69 (m, 2H, H-6_a, H-1'), 3.69–3.60 (m, 2H, H-4, H-6_b), 3.55 (app t, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.51–3.42 (m, 2H, H-2, H-5), 2.09–1.89 (m, 2H, H-2'_a, H-6'_a), 1.85–1.71 (m, 2H, H-3'), 1.56–1.38 (m, 4H, H-2'_b, H-6'_b, H-4'), 1.37–1.19 (m, 2H, H-5').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.7 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 102.0 (C-1), 84.9 (C-4), 82.3 (C-2), 78.1 (C-3), 77.8 (C-1'), 75.7 (-CH₂-), 75.0 (C-5), 74.9 (-CH₂-), 74.8 (-CH₂-), 73.4 (-CH₂-), 69.2 (C-6), 33.8 (C-1'), 32.1 (C-6'), 25.7 (C-4'), 24.1 (C-3'), 24.0 (C-5').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[563]

1'-(4'-Chlorphenyl) 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosid, 1'-(4'-Chlorphenyl) 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (290i)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Chlorphenol (41 mg, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 20:1) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 4.8:1 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 40 mg (0.061 mmol, 39%), farbloses Öl.

R_f = 0.48 (^cHex/EtOAc 10:1).

C₄₀H₃₉ClO₆ (M = 651.20 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3063, 3030, 2920, 2864, 1594, 1489, 1454, 1360, 1327, 1277, 1231, 1158, 1132, 1091, 1072, 1045, 1028, 1008, 923, 867, 825, 772, 737, 697, 511, 463.

$[\alpha]_D^{29} = +105.1^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 668.4 (43.5) [M+NH₄]⁺, 670.3 (20.92) [M(³⁷Cl₁)+NH₄]⁺, 673.3 (100.0) [M+Na]⁺, 675.3 (42.8) [M(³⁷Cl₁)+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₄₀H₃₉ClO₆Na]: m/z = 619.3030, gefunden: 619.3026.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.45–7.27 (m, 18H, H-Ar_{Bn}), 7.27–7.22 (m, 2H, H-3'), 7.16 (m, 2H, H-Ar_{Bn}), 7.06–7.00 (m, 2H, H-2'), 5.40 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, H-1), 5.07 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.93–4.86 (m, 2H, -CH₂-), 4.84 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.68 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.61 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.51 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, -CH₂-), 4.43 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.20 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 3.85 (ddd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 3.3 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.79 (dd, ³J = 10.0 Hz, 8.6 Hz, 1H, H-4), 3.76–3.71 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.58 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-6_b).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.3 (C-1'), 138.8 (C-Ar_{Bn}), 138.2 (C-Ar_{Bn}), 138.1 (C-Ar_{Bn}), 137.8 (C-Ar_{Bn}), 129.5 (C-2'), 128.7 (C-Ar_{Bn}), 128.6 (C-Ar_{Bn}), 128.5 (C-Ar_{Bn}), 128.5 (C-Ar_{Bn}), 128.2 (C-Ar_{Bn}), 128.2 (C-Ar_{Bn}), 128.1 (C-Ar_{Bn}), 128.0 (C-Ar_{Bn}), 127.9 (C-Ar_{Bn}), 127.8 (C-Ar_{Bn}), 127.4 (C-4'), 118.2 (C-3'), 95.8

(C-1), 82.0 (C-3), 79.8 (C-2), 77.4 (C-4), 76.0 (-CH₂-), 75.3 (-CH₂-), 73.6 (-CH₂-), 73.3 (-CH₂-), 71.1 (C-5), 68.3 (C-6).

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3063, 3030, 2975, 2902, 2865, 1496, 1454, 1396, 1363, 1307, 1275, 1240, 1207, 1149, 1069, 1028, 909, 875, 735, 697.

$[\alpha]_D^{29} = -0.3^\circ$ (c=0.10, Chloroform)

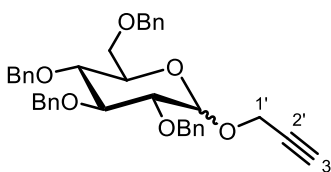
ESI-MS: m/z (%) = 668.4 (43.5) [M+NH₄]⁺, 670.3 (20.92) [M(³⁷Cl₁)+NH₄]⁺, 673.3 (100.0) [M+Na]⁺, 675.3 (42.8) [M(³⁷Cl₁)+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₄₀H₃₉ClO₆Na]: m/z 619.3030=, gefunden: 619.3024.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37–7.25 (m, 18H, H-Ar_{Bn}), 7.25–7.20 (m, 2H, H-3'), 7.18 (m, 2H, H-Ar_{Bn}), 7.02–6.96 (m, 2H, H-2'), 4.99 (m, 1H, -CH₂-), 4.96–4.92 (m, 2H, H-1, -CH₂-), 4.86–4.79 (m, 3H, -CH₂-), 4.58 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.56 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.51 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 3.78 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 1.9 Hz, 1H, H-6_a), 3.75–3.71 (m, 2H, H-2, H-3), 3.71–3.63 (m, 2H, H-4, H-6_b), 3.63–3.56 (m, 1H, H-5).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.9 (C-1'), 138.4 (C-Ar_{Bn}), 138.1 (C-Ar_{Bn}), 138.0 (C-Ar_{Bn}), 137.9 (C-Ar_{Bn}), 129.5 (C-3'), 128.5 (C-Ar_{Bn}), 128.4 (C-Ar_{Bn}), 128.4 (C-Ar_{Bn}), 128.2 (C-Ar_{Bn}), 128.0 (C-Ar_{Bn}), 127.9 (C-Ar_{Bn}), 127.9 (C-Ar_{Bn}), 127.7 (C-4'), 127.7 (C-Ar_{Bn}), 127.7 (C-Ar_{Bn}), 118.3 (C-2'), 101.7 (C-1), 84.6 (C-3), 82.0 (C-2), 77.6 (C-4), 75.8 (-CH₂-), 75.2 (C-5), 75.1 (-CH₂-), 75.1 (-CH₂-), 73.5 (-CH₂-), 68.8 (C-6).

Propargyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosid, Propargyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (290d)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), Propargylalkohol (19 μ L, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc 10:1) gereinigt und das Produkt wurde als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1.1:1 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 76 mg (0.131 mmol, 83%), farbloses Öl.

$R_f = 0.43$ (c⁶Hex/EtOAc 5:1).

C₃₇H₃₈O₆ (M = 578.71 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3286, 3063, 3030, 2917, 2864, 1496, 1454, 1360, 1327, 1262, 1208, 1158, 1139, 1088, 1071, 1046, 1028, 1001, 909, 737, 697, 635, 463.

$[\alpha]_D^{29} = +55.3^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 596.4 (68.3) [M+NH₄]⁺, 597.4 (28.6) [M(¹³C₁)+NH₄]⁺, 601.3 (100.0) [M+Na]⁺, 602.4 (39.4) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₃₇H₃₈O₆Na]: m/z = 601.2561, gefunden: 601.2559.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.44–7.24 (m, 18H, H-Ar), 7.17–7.11 (m, 2H, H-Ar), 5.10 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 5.00 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.85 (d, ²J = 9.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.82 (d, ²J = 9.2 Hz, 1H, -CH₂-), 4.78 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.72 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.61 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.51–4.45 (m, 2H, -CH₂-), 4.28 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, H-1'), 4.00 (app t, ³J = 9.3 Hz, 1H;), 3.80 (ddd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 3.6 Hz, ³J = 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.73 (dd, ²J = 10.6 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-6_a), 3.71–3.62 (m, 2H, H-4, H-6_b), 3.62 (dd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-2), 2.45 (app t, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H-3').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.8 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 95.3 (C-1), 82.0 (C-3), 79.4 (C-2), 79.0 (C-2'), 77.5 (C-4), 75.8 (-CH₂-), 75.1 (C-3'), 74.8 (-CH₂-), 73.5 (-CH₂-), 73.04 (-CH₂-), 70.8 (C-5), 68.3 (C-6), 54.4 (C-1').

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3288, 3063, 3030, 2866, 1496, 1454, 1396, 1358, 1308, 1280, 1209, 1147, 1071, 1028, 1013, 910, 736, 697, 637, 472.

$[\alpha]_D^{27} = -6.9^\circ$ (c=1.00, Chloroform)

ESI-MS: m/z (%) = 596.4 (81.0) [M+NH₄]⁺, 597.4 (36.2) [M(¹³C₁)+NH₄]⁺, 601.4 (100.0) [M+Na]⁺, 602.3 (40.1) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

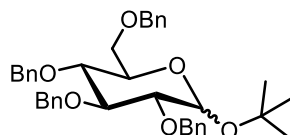
ESI-HRMS: berechnet für [C₃₇H₃₈O₆Na]: m/z = 601.2561, gefunden: 601.2568.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41–7.36 (m, 2H, H-Ar), 7.35–7.27 (m, 16H, H-Ar), 7.19–7.13 (m, 2H, H-Ar), 4.98 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.93 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.82 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.78 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.70 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.64 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.56–4.51 (m, 2H, -CH₂-), 4.48 (dd, ²J = 15.8 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H-1'_a), 4.42 (dd, ²J = 15.8 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H-1'_b), 3.75 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1H, H-6_a), 3.72–3.68 (m, 1H, H-6_b), 3.66 (m, 1H, H-4), 3.62 (app t, ³J = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.53–3.46 (m, 2H, H-2, H-5), 2.47 (app t, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H-3').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.6 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 101.5 (C-1), 84.6 (C-3), 82.0 (C-2), 79.1 (C-2'), 77.7 (C-4), 75.8 (-CH₂-), 75.0 (C-5), 74.9 (C-3'), 74.9 (-CH₂-), 74.8 (-CH₂-), 73.5 (-CH₂-), 68.8 (C-6), 56.0 (C-1').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[564]

tert-Butyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosid, tert-Butyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (290j)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), ^tButanol (30 μ L, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5 mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc 10:1) gereinigt und das Produkt wurde als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1:2.0 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 47 mg (0.079 mmol, 50%), farbloses Öl.

R_f = 0.23 (^cHex/EtOAc 10:1).

$C_{38}H_{44}O_6$ (M = 596.76 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3030, 2975, 2928, 2865, 1496, 1454, 1392, 1365, 1320, 1253, 1218, 1156, 1088, 1072, 1041, 1028, 1008, 895, 772, 734, 697, 473.

$[\alpha]_D^{29} = +31.0^\circ$ (c=0.30, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 614.5 (100.0) $[M+NH_4]^+$, 615.4 (45.2) $[M(^{13}C_1)+NH_4]^+$, 619.4 (67.0) $[M+Na]^+$, 620.4 (27.9) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{38}H_{44}O_6Na]$: m/z = 619.3030, gefunden: 619.3026.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.44–7.19 (m, 18H, H-Ar), 7.13 (m, 2H, H-Ar), 5.14 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.99 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.84 (d, ²J = 10.6 Hz, 1H, -CH₂-), 4.82 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.72 (d, ²J = 11.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.67 (d, ²J = 11.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.64 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, -CH₂-), 4.46 (d, ²J = 10.6 Hz, 1H, -CH₂-), 4.45 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, -CH₂-), 4.05–3.94 (m, 2H, H-2, H-5), 3.77 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H-6_a), 3.68 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 8.9 Hz, 1H, H-4), 3.60 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 2.1 Hz, 1H, H-6_b), 3.54 (dd, ³J = 9.7 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-2), 1.27 (s, 9H, -CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 139.2 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 91.6 (C-1), 82.2 (C-3), 80.3 (C-2), 78.2 (C-4), 75.7 (-CH₂-), 75.4 (-C-CH₃), 75.3 (-CH₂-), 73.6 (-CH₂-), 73.3 (-CH₂-), 69.8 (C-5), 68.8 (C-6), 28.8 (-C-CH₃).

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3030, 2975, 2902, 2865, 1496, 1454, 1396, 1363, 1307, 1275, 1240, 1207, 1149, 1069, 1028, 909, 875, 735, 697.

$[\alpha]_D^{29} = +20.9^\circ$ (c=1.00, Chloroform)

ESI-MS: m/z (%) = 614.5 (33.8) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 615.4 (15.7) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{NH}_4]^+$, 619.4 (100.0) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 620.4 (43.8) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{Na}]^+$.

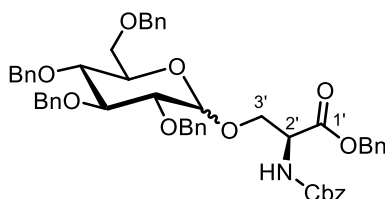
ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Na}]$: $m/z = 619.3030$, gefunden: 619.3024.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.40–7.26 (m, 18H, H-Ar), 7.20 (m, 2H, H-Ar), 5.00 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.94 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.84 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.80 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.74 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.64–4.54 (m, 4H, H-1, $-\text{CH}_2-$), 3.74 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-6_a), 3.70–3.62 (m, 2H, H-3, H-6_b), 3.55 (app t, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, H-4), 3.51–3.42 (m, 2H, H-2, H-5), 1.35 (s, 9H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 138.8, 138.7, 138.5, 138.3 (je $\text{C}_{\text{Ar,ipso}}$), 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6 (je C-Ar), 98.0 (C-1), 85.3 (C-4), 82.5 (C-2), 78.3 (C-3), 76.2 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 75.9 ($-\text{CH}_2-$), 75.1 ($-\text{CH}_2-$), 75.1 ($-\text{CH}_2-$), 74.8 (C-5), 73.5 ($-\text{CH}_2-$), 69.5 (C-6), 29.1 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[565]

1-O-Benzyl-(N-benzenecarboxamido)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-L-serine, 1-O-Benzyl-(N-benzenecarboxamido)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-L-serine(290e).



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.00 Äq.), Serin **333** (105 mg, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1) gereinigt und das Produkt wurde als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1:1.3 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 49 mg (0.058 mmol, 36%), farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$C_{52}H_{53}NO_{10}$ ($M = 851.99$ g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3031, 2920, 1725, 1497, 1454, 1359, 1338, 1292, 1255, 1203, 1161, 1070, 1028, 911, 736, 696, 603, 464.

$[\alpha]_D^{29} = +56.4^\circ$ ($c=1.00$, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 874.4 (100.0) $[M+Na]^+$, 875.4 (52.8) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{52}H_{53}NO_{10}Na]$: $m/z = 874.3562$, gefunden: 874.3548.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.40–7.21 (m, 28H), 7.12 (m, 2H, H-Ar), 6.07 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, -NH), 5.16 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1H, $-CH_2-Bn_{Serin}$), 5.12–5.05 (m, 3H, $-CH_2-Bn_{Serin}$, $-CH_2-Bn_{Cbz}$), 4.92 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.79 (m, 2H, $-CH_2-$), 4.71 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-1), 4.68 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.60–4.51 (m, 3H, H-2', $-CH_2-$), 4.45 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.37 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.18 (dd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-3'_b), 3.89–3.80 (m, 2H, H-3, H-3'_a), 3.72 (app dt, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 3.69–3.56 (m, 3H, H-4, H-6), 3.52 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 170.1 (C-1'), 156.3 (C=O_{Cbz}), 138.9 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 136.3 (C-Ar), 135.3 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 98.9 (C-1), 81.8 (C-3), 79.9 (C-2), 77.4 (C-4), 75.8 ($-CH_2-$), 75.3 ($-CH_2-$), 73.6 ($-CH_2-$), 73.2 ($-CH_2-$), 71.0 (C-5), 70.4 (C-3'), 68.3 (C-6), 67.6 ($-CH_2-Cbz$), 67.2 ($-CH_2-Bn_{Serin}$), 54.9 (C-2').

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3031, 2868, 1725, 1498, 1454, 1360, 1339, 1290, 1209, 1173, 1151, 1068, 1028, 912, 773, 736, 697.

$[\alpha]_D^{29} = +9.2^\circ$ ($c=1.00$, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 874.4 (100.0) $[M+Na]^+$, 875.4 (57.1) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{52}H_{53}NO_{10}Na]$: $m/z = 874.3562$, gefunden: 874.3567.

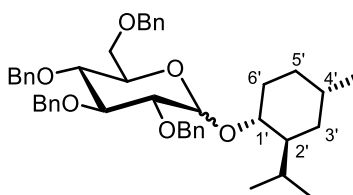
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.38–7.27 (m, 26H, H-Ar), 7.23–7.19 (m, 2H, H-Ar), 7.18–7.14 (m, 2H, H-Ar), 5.76 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, -NH), 5.22 (app s, 2H, $-CH_2-Bn_{Serin}$), 5.12 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, $-CH_2-Bn_{Cbz}$), 5.08 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1H, $-CH_2-Bn_{Cbz}$), 4.91 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.82 (m, 1H, $-CH_2-$), 4.79 (m, 1H, $-CH_2-$), 4.78 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.64 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.60 (app dt, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-2'), 4.56 (m, 1H, $-CH_2-$), 4.53 (m, 1H, $-CH_2-$), 4.48 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.41 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3'_a), 4.36 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H-1), 3.87 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3'_b), 3.72–3.66 (m, 2H, H-6), 3.66–3.58 (m, 2H, H-3, H-4), 3.43–3.33 (m, 2H, H-2, H-5).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 169.8 (C-1'), 156.0 (C=O_{Cbz}), 138.5 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 136.3 (C-Ar), 135.3 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.8

(C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 103.8 (C-1), 84.5 (C-3), 81.9 (C-2), 77.6 (C-4), 75.7 (-CH₂-), 75.0 (C-5), 75.0 (-CH₂-), 74.9 (-CH₂-), 73.5 (-CH₂-), 69.8 (C-3'), 68.6 (C-6), 67.4 (-CH₂-Bn, Serin), 67.1 (-CH₂-Bn, cbz), 54.6 (C-2').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[566]

(-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid, (-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (290h)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), (-)-Menthol (49 mg, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5 mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hex/EtOAc 10:1) gereinigt und das Produkt wurde als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 2.7:1 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 52 mg (0.076 mmol, 48%), farbloses Öl.

$R_f = 0.36$ (Hex/EtOAc 10:1).

C₄₄H₅₄O₆ (M = 678.91 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2952, 2921, 2867, 1496, 1454, 1362, 1326, 1217, 1160, 1141, 1091, 1071, 1027, 772, 734, 696.

$[\alpha]_D^{28} = +35.9^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 701.5 (100.0) [M+Na]⁺, 702.4 (12.2) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₄₄H₅₄O₆Na]: $m/z = 701.3813$, gefunden: 701.3799.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38–7.26 (m, 18H, H-Ar), 7.16–7.09 (m, 2H, H-Ar), 5.02 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.97 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.83 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, -CH₂-), 4.82 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.69 (m, 2H, -CH₂-), 4.64 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.47 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.45 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, -CH₂-), 4.06–3.97 (m, 1H, H-3), 3.98–3.94 (m, 1H, H-5), 3.75 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-6_a), 3.69–3.60 (m, 2H, H-3, H-6_b), 3.54 (dd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.35 (app td, ³J = 10.6 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1H, H-1'), 2.48–2.36 (m, 1H, H-4'), 2.17–2.07 (m, 1H, H-6'_a), 1.56 (s, 2H, H-4'_a, H-5'_a), 1.46–1.33 (m, 1H, C-4'-CH-(CH₃)₂), 1.29 (app td, ³J = 11.8 Hz, ³J = 10.7 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, H-2'), 1.09–

0.98 (m, 1H, H-6_b), 0.93 (app td, $^3J = 12.5$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, H-4_b), 0.85 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 3H, C-4'-CH-(CH₃)₂), 0.84 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 3H, C-2'-CH-(CH₃)₂), 0.82–0.74 (m, 1H, H-5_b), 0.70 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, C-4'-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.9 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 98.7 (C-1), 82.0 (C-3), 81.0 (C-1'), 80.6 (C-2), 78.1 (C-4), 75.5 (-CH₂-), 75.1 (-CH₂-), 73.5 (-CH₂-), 73.2 (-CH₂-), 70.3 (C-5), 68.7 (C-6), 48.8 (C-2'), 43.1 (C-6'), 34.3 (C-5'), 31.8 (C-2'-CH-(CH₃)₂), 24.6 (C-4'), 22.9 (C-3'), 22.3 (C-2'-CH-(CH₃)₂), 21.1 (C-2'-CH-(CH₃)₂), 16.1 (C-4'-CH₃).

Die folgenden analytischen Daten können dem β -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3063, 3031, 2951, 2920, 2867, 1496, 1454, 1359, 1309, 1274, 1215, 1151, 1069, 1028, 1011, 916, 772, 735, 696.

$[\alpha]_D^{28} = -8.6^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 701.4 (100.0) [M+Na]⁺.

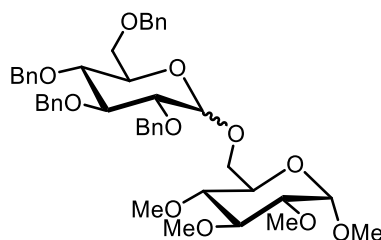
ESI-HRMS: berechnet für [C₄₄H₅₄O₆Na]: $m/z = 701.3813$, gefunden: 701.3802.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38–7.26 (m, 18H, H-Ar), 7.23–7.18 (m, 2H, H-Ar), 4.95 (app t, $^2J = 10.7$ Hz, 2H, -CH₂-), 4.81 (app t, $^2J = 11.1$ Hz, 2H, -CH₂-), 4.70 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.65–4.53 (m, 3H, -CH₂-), 4.48 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H-1), 3.70 (app d, $^2J = 3.2$ Hz, 2H, H-6), 3.67–3.63 (m, 1H, H-3), 3.62–3.58 (m, 1H, H-4), 3.51 (app td, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, H-1'), 3.46–3.38 (m, 2H, H-2, H-5), 2.43–2.29 (m, 1H, H-3'), 2.22–2.09 (m, 1H, H-6_a), 1.73–1.63 (m, 2H, H-4_a, H-5_a), 1.45–1.32 (m, 1H, C-2'-CH-(CH₃)₂), 1.28 (app ddt, $^3J = 13.2$ Hz, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H-2'), 1.07–0.95 (m, 2H, H-5_b, H-6_b), 0.93 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, C-2'-CH-(CH₃)₂), 0.91 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C-2'-CH-(CH₃)₂), 0.93–0.86 (m, 1H, H-4_b), 0.83 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C-4'-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.9 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 100.8 (C-1), 85.0 (C-3), 82.2 (C-2), 78.0 (C-1'), 77.8 (C-4), 75.6 (-CH₂-), 75.0 (-CH₂-), 74.9 (C-5), 74.8 (-CH₂-), 73.7 (-CH₂-), 69.4 (C-6), 48.2 (C-2'), 41.0 (C-6'), 34.5 (C-3'), 31.5 (C-2'-CH-(CH₃)₂), 25.3 (C-4'), 23.2 (C-5'), 22.3 (C-2'-CH-(CH₃)₂), 21.2 (C-2'-CH-(CH₃)₂), 16.0 (C-4'-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[567]

1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-gluco-pyranosyl)- α -D-gluco-pyranosid, 1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-gluco-pyranosyl)- α -D-gluco-pyranosid (291a).



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **253** (100 mg, 0.171 mmol, 1.0 Äq.), C-6 deblockierte Glucose **289** (81 mg, 0.427 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ($^6\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1) gereinigt und das Produkt wurde als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1:2.7 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 71 mg (0.094 mmol, 55%), farbloses Öl.

R_f = 0.21 ($^6\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

$\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{O}_{11}$ (M = 758.91 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062, 3030, 2928, 2836, 1496, 1454, 1359, 1327, 1197, 1158, 1099, 1071 1051, 1028, 1007, 942, 918, 737, 697, 464.

$[\alpha]_D^{28} = +103.2^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 776.5 (83.8) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 777.5 (41.5) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{NH}_4]^+$, 781.4 (100.0) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 782.4 (49.1) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{O}_{11}\text{Na}]$: m/z = 781.3558, gefunden: 781.3539.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.41–7.22 (m, 18H, H-Ar), 7.13 (m, 2H, H-Ar), 4.99–4.94 (m, 2H, H-1, $-\text{CH}_2-$), 4.84 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.79 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.72 (m, 3H, H-1', $-\text{CH}_2-$), 4.61 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.47 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.98 (app t, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 3.87 (ddd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H-5), 3.81 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, H-6'a), 3.76–3.67 (m, 2H, H-6a, H-6'b), 3.67–3.62 (m, 3H, H-4, H-5', H-6b), 3.61 (s, 3H, C-3'-O- CH_3), 3.57 (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.54 (s, 3H, C-4'-O- CH_3), 3.49 (app t, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, H-3'), 3.44 (s, 3H, C-2'-O- CH_3), 3.37 (s, 3H, C-1'-O- CH_3), 3.20 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, H-4'), 3.07 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 138.8 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 97.4 (C-1), 97.3 (C-1'), 83.7 (C-3'), 81.8 (C-2'), 81.8 (C-3), 80.1 (C-2),

79.6 (C-4'), 77.7 (C-4), 75.6 (-CH₂-), 75.0 (-CH₂-), 73.5 (-CH₂-), 72.4 (-CH₂-), 70.3 (C-5'), 70.2 (C-5), 68.6 (C-6), 66.4 (C-6'), 60.8 (C-3'-O-CH₃), 60.6 (C-4'-O-CH₃), 59.0 (C-2'-O-CH₃), 55.1 (C-1'-O-CH₃).

Die folgenden analytischen Daten können dem β-Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2905, 2835, 1496, 1454, 1360, 1328, 1277, 1154, 1098, 1067, 1028, 998, 939, 909, 735, 697, 464.

$[\alpha]_D^{28} = +45.4^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 776.5 (100.0) [M+NH₄]⁺, 777.5 (49.3) [M(¹³C₁)+NH₄]⁺, 781.4 (78.3) [M+Na]⁺, 782.4 (36.7) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

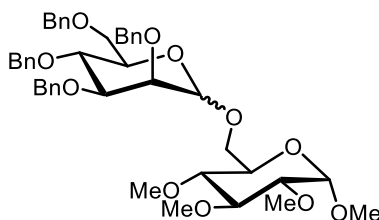
ESI-HRMS: berechnet für [C₄₄H₅₄O₁₁Na]: m/z = 781.3558, gefunden: 781.3555.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38–7.26 (m, 18H, H-Ar), 7.19–7.15 (m, 2H, H-Ar), 5.01 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.91 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.84–4.76 (m, 3H, H-1', -CH₂-), 4.74 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, -CH₂-), 4.64–4.57 (m, 2H, -CH₂-), 4.54 (d, ²J = 10.6 Hz, 1H, -CH₂-), 4.46 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1H, H-6_a), 3.80–3.63 (m, 5H, H-5, H-5', H-6_b, H-6'), 3.61 (s, 3H, C-3'-O-CH₃), 3.58 (app t, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-4'), 3.55–3.50 (m, 2H, H-2, H-3'), 3.50 (s, 3H, C-2'-O-CH₃), 3.46 (s, 3H, C-4'-O-CH₃), 3.35 (s, 3H, C-1'-O-CH₃), 3.19 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-2'), 3.13 (dd, ³J = 10.9 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.6 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 103.9 (C-1), 97.3 (C-1'), 84.8 (C-3), 83.5 (C-3'), 82.2 (C-2), 81.8 (C-2'), 79.8 (C-4), 77.9 (C-4'), 75.8 (-CH₂-), 75.1 (-CH₂-), 75.0 (C-5), 74.9 (-CH₂-), 73.4 (-CH₂-), 69.8 (C-5'), 69.0 (C-6), 68.8 (C-6'), 60.9 (C-3-O-CH₃), 60.4 (C-4-O-CH₃), 59.0 (C-2-O-CH₃), 55.2 (C-1-O-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[568]

1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-glucopyranosid, 1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)- α -D-glucopyranosid (291b)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **262** (100 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.), C-6 deblockierter Glucose **289** (75 mg, 0.316 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5mol%) und MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc 2:1) gereinigt und das Produkt wurde als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis 1:3.2 (α : β) erhalten.

Ausbeute: 104 mg (0.137 mmol, 87%), farbloses Öl.

R_f = 0.42 (c Hex/EtOAc 2:1).

$C_{44}H_{54}O_{11}$ (M = 758.91 g/mol).

Die folgenden analytischen Daten können dem α -Anomer:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929, 2907, 2834, 1496, 1454, 1362, 1329, 1313, 1218, 1187, 1157, 1100, 1076, 1059, 1027, 993, 901, 772, 738, 696.

$[\alpha]_D^{28} = +7.5^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 776.5 (100.0) $[M+NH_4]^+$, 777.5 (48.5) $[M(^{13}C_1)+NH_4]^+$, 781.4 (52.9) $[M+Na]^+$, 782.4 (27.3) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{44}H_{54}O_{11}Na]$: m/z = 781.3558, gefunden: 781.3545.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.48–7.42 (m, 2H, H-Ar), 7.41–7.23 (m, 16H, H-Ar), 7.22–7.16 (m, 2H, H-Ar), 5.00 (d, 2J = 12.4 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.90 (d, 2J = 10.8 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.84 (d, 2J = 12.4 Hz, 1H, $-CH_2-$), 4.79 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-1'), 4.66–4.58 (m, 2H, $-CH_2-$), 4.56–4.49 (m, 2H, $-CH_2-$), 4.48–4.44 (m, 2H, H-1, $-CH_2-$), 4.24 (dd, 2J = 10.6 Hz, 3J = 1.9 Hz, 1H, H-6_a), 3.93 (app d, 3J = 2.9 Hz, 1H, H-2), 3.90–3.84 (m, 1H, H-4), 3.84–3.80 (m, 1H, H-6'_a), 3.78–3.74 (m, 1H, H-6'_b), 3.74–3.70 (m, 1H, H-5'), 3.63 (s, 3H), 3.60–3.55 (m, 1H, H-6_b), 3.55–3.47 (m, 3H, H-3, H-3', H-5), 3.51 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (dd, 3J = 9.6 Hz, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-2'), 3.01 (dd, 3J = 10.1 Hz, 3J = 8.8 Hz, 1H, H-4').

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.8 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 101.9 (C-1), 97.2 (C-1'), 83.4 (C-3'), 82.2 (C-3), 81.9 (C-2'), 80.3 (C-4'), 76.1 (C-5),

75.2 (-CH₂-), 74.9 (C-4), 74.0 (C-2), 73.9 (-CH₂-), 73.5 (-CH₂-), 71.5 (-CH₂-), 70.0 (C-5'), 69.7 (C-6'), 69.0 (C-6), 60.9 (C-3'-O-CH₃), 60.4 (C-4'-O-CH₃), 59.0 (C-2'-O-CH₃), 55.0 (C-4'-O-CH₃).

Die folgenden analytischen Daten können dem β-Anomer zugeordnet werden:

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2952, 2921, 2867, 1496, 1454, 1362, 1326, 1217, 1160, 1141, 1091, 1071, 1027, 772, 734, 696.

$[\alpha]_D^{28} = +3.2^\circ$ (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 776.5 (100.0) [M+NH₄]⁺, 777.5 (48.0) [M(¹³C₁)+NH₄]⁺, 781.4 (93.6) [M+Na]⁺, 782.4 (44.9) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

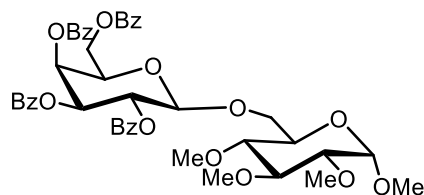
ESI-HRMS: berechnet für [C₄₄H₅₄O₁₁Na]: m/z = 781.3558, gefunden: 781.3542.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.40–7.24 (m, 18H, H-Ar), 7.20–7.14 (m, 2H, H-Ar), 4.99 (d, ³J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.89 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, -CH₂-), 4.78–4.73 (m, 2H, -CH₂-), 4.71 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-1'), 4.67 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.64–4.62 (m, 2H, -CH₂-), 4.57–4.50 (m, 2H, -CH₂-), 4.00 (app t, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-4), 3.88 (dd, ³J = 9.3 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.85–3.77 (m, 4H, H-2, H-5, H-6_a, H-6'_a), 3.74 (app t, ³J = 9.6 Hz, 1H, H-6_b), 3.65–3.60 (m, 4H, H-6'_b, C-3'-O-CH₃), 3.57–3.52 (m, 1H, H-5'), 3.51 (s, 3H, C-2'-O-CH₃), 3.50–3.44 (m, 4H, H-3', C-4'-O-CH₃), 3.32 (s, 3H, C-3'-O-CH₃), 3.09 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-2'), 3.01 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-4').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.7 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 98.3 (C-1), 97.3 (C-1'), 83.8 (C-3'), 81.9 (C-2'), 80.0 (C-3), 79.5 (C-4'), 75.2 (-CH₂-), 75.0 (C-4), 74.6 (C-2), 73.4 (-CH₂-), 72.5 (-CH₂-), 72.2 (-CH₂-), 72.0 (C-5), 69.9 (C-5'), 69.4 (C-6), 65.8 (C-6'), 61.0 (C-3'-O-CH₃), 60.7 (C-4'-O-CH₃), 59.1 (C-2'-O-CH₃), 55.1 (C-1'-O-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[568]

1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosid (291d).



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **292** (100 mg, 0.156 mmol, 1.0 Äq.), C-6 deblockierter Glucose **289** (74 mg, 0.312 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1 mg, 0.004 mmol, 2.5 mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 3:1) gereinigt und das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 22 mg (0.027 mmol, 17%), farbloses Öl.

$R_f = 0.18$ ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 2:1).

$C_{44}H_{46}O_{15}$ (M = 814.28 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934, 2834, 1725, 1601, 1584, 1451, 1377, 1314, 1262, 1176, 1157, 1095, 1068, 1026, 1000, 910, 855, 708, 686, 646, 632, 616, 521.

$[\alpha]_D^{28} = +35.9^{\circ}$ (c=1.00, Chloroform).

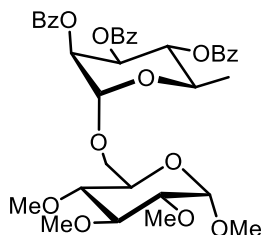
ESI-MS: m/z (%) = 832.4 (53.4) $[M+NH_4]^+$, 833.4 (27.7) $[M(^{13}C_1)+NH_4]^+$, 837.4 (75.3) $[M+Na]^+$, 838.3 (37.9) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{44}H_{46}O_{15}]$: $m/z = 837.2729$, gefunden: 837.2713.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.11–8.06 (m, 2H, H-Ar), 8.05–8.01 (m, 2H, H-Ar), 7.96–7.91 (m, 2H, H-Ar), 7.80–7.75 (m, 2H, H-Ar), 7.65–7.59 (m, 1H, H-Ar), 7.58–7.53 (m, 1H, H-Ar), 7.52–7.45 (m, 3H, H-Ar), 7.45–7.39 (m, 3H, H-Ar), 7.38–7.33 (m, 2H, H-Ar), 7.26–7.20 (m, 2H, H-Ar), 6.00 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-4), 5.86 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-2), 5.62 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.91 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-1), 4.72 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-6_a), 4.65 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-1'), 4.42 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, H-6_b), 4.34 (app td, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-5), 4.21 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-6_a), 3.73 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, H-6_b), 3.63 (ddd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-5'), 3.52 (s, 3H, C-3'-O-CH₃), 3.44 (s, 3H, C-2'-O-CH₃), 3.42–3.39 (m, 1H, H-3'), 3.30 (s, 3H, C-4'-O-CH₃), 3.20 (s, 3H, C-1'-O-CH₃), 3.07 (dd, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-2'), 2.96 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, H-4').

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.2 (C=O), 165.8 (C=O), 165.7 (C=O), 165.2 (C=O), 133.7 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 102.2 (C-1), 97.3 (C-1'), 83.5 (C-3'), 81.7 (C-2'), 79.5 (C-4'), 71.9 (C-3), 71.5 (C-5), 69.8 (C-5'), 69.7 (C-2), 69.2 (C-6'), 68.2 (C-4), 62.0 (C-6), 60.8 (C-4'-O-CH₃), 60.3 (C-3'-O-CH₃), 59.0 (C-2'-O-CH₃), 55.1 (C-1'-O-CH₃).

1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-rhamnopyranosyl)- α -D-glucopyranosid (291e)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioglycosid **273** (100 mg, 0.192 mmol, 1.0 Äq.), C-6 deblockierter Glucose **289** (91 mg, 0.384 mmol, 2.0 Äq.), Iod (1.2 mg, 0.005 mmol, 2.5mol%) und abs. MeCN (1.0 mL) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 3:1) gereinigt und das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 46 mg (0.066 mmol, 34%), farbloses Öl.

R_f = 0.42 ($^{\circ}$ Hex/EtOAc 2:1).

$C_{37}H_{42}O_{13}$ (M = 694.73 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2981, 2933, 2833, 1728, 1601, 1451, 1375, 1356, 1315, 1277, 1262, 1177, 1157, 1099, 1069, 1053, 1027, 1000, 978, 710, 687.

$[\alpha]_D^{28}$ = +139.6° (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 712.4 (100.0) $[M+NH_4]^+$, 713.4 (41.6) $[M(^{13}C_1)+NH_4]^+$, 717.3 (76.3) $[M+Na]^+$, 718.3 (37.7) $[M(^{13}C_1)+Na]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{37}H_{42}O_{13}Na]$: m/z = 717.2523, gefunden: 717.2513.

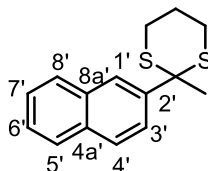
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.13–8.08 (m, 2H, H-Ar), 8.00–7.95 (m, 2H, H-Ar), 7.84–7.79 (m, 2H, H-Ar), 7.65–7.58 (m, 1H, H-Ar), 7.56–7.47 (m, 3H, H-Ar), 7.45–7.37 (m, 3H, H-Ar), 7.29–7.23 (m, 3H, H-Ar), 5.85 (dd, 3J = 10.1 Hz, 3J = 3.5 Hz, 1H, H-3), 5.71–5.64 (m, 2H, H-2, H-4), 5.10 (d, 3J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.86 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-1'), 4.30–4.20 (m, 1H, H-5), 4.04–3.97 (m, 1H, H-6'a), 3.78–3.71 (m, 2H, H-5', H-6'b), 3.65 (s, 3H, C-3'-O-CH₃), 3.61 (s, 3H, C-4'-O-CH₃), 3.56 (app t, 3J = 9.2 Hz, 1H, H-3'), 3.55 (s, 3H, C-2'-O-CH₃), 3.49 (s, 3H, C-1'-O-CH₃), 3.27 (dd, 3J = 9.6 Hz, 3J = 3.6 Hz, 1H, H-2'), 3.21–3.13 (m, 1H, H-4'), 1.37 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, H-6).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 165.9 (C=O), 165.7 (C=O), 165.6 (C=O), 133.6 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 133.2 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 98.2 (C-1), 97.5 (C-1'), 83.8 (C-3'), 81.9 (C-2'), 79.9 (C-4'), 71.9 (C-2), 70.9 (C-4), 70.1 (C-5'), 70.0 (C-3), 67.4 (C-6'), 66.9 (C-5), 61.0 (C-4'-O-CH₃), 60.8 (C-3'-O-CH₃), 59.2 (C-2'-O-CH₃), 55.4 (C-1'-O-CH₃), 17.8 (C-6).

5.6. Versuchsvorschriften zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)

5.6.1. 1. Versuche zur Synthese der Thioacetale und -ketale

2-Methyl-2(naphthalen-2-yl)-1,3-dithian (301a)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Seebach et al.* synthetisiert.^[442]

2-Acetonaphthon (500 mg, 2.93 mmol, 1.0 Äq.) und 1,3-Propandithiol (0.29 mL, 2.93 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Chloroform (15.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.04 mL, 0.29 mmol, 10mol%) wurde tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt und mit H_2O (2x) und KOH-Lösung (10%_{aq}, 2x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 735 mg (0.28 mmol, 96%), farbloser Feststoff.

R_f = 0.75 (^cHex/EtOAc 10:1).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{S}_2$ (M = 260.41 g/mol).

Schmelzbereich: 108.9–109.7 °C, Lit.^[569]: 103–104 °C.

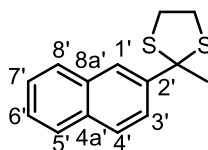
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3054, 2964, 2948, 2930, 1596, 1502, 1442, 1367, 1164, 904.

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{S}_2]^+$ 261.0766, gefunden 261.0768.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-1'), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H, H-3'), 7.94–7.81 (m, 3H, H-4',5',8'), 7.55–7.45 (m, 2H, H-6',7'), 2.81–2.71 (m, 4H, H-4, H-6), 2.03–1.91 (m, 2H, H-5), 1.87 (s, 3H, CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 141.2 (C-2'), 133.4 (C_q-8a'), 132.5 (C_q-4a'), 128.5 (C-5'), 128.5 (C-8'), 127.5 (C-4'), 127.2 (C-1'), 126.4 (C-7'), 126.3 (C-6'), 125.9 (C-3'), 54.2 (C-2), 32.9 (C-7), 28.3 (C-4, C-6), 24.8 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[570]

2-Methyl-2-(naphthalen-2-yl)-1,3-dithiolan (301j)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Firouzabadi et al.* synthetisiert.^[443]

2-Acetonaphton (1.000 g, 5.88 mmol, 1.0 Äq.), 1,3-Propandithiol (0.59 mL, 7.05 mmol, 1.2 Äq.) und Iod (150.0 mg, 0.590 mmol, 10mol%) wurden in Chloroform (30.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt und mit H₂O (1x) und Na₂S₂O₃-Lösung (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.45 g (5.88 mmol, quant.), gelbes Öl.

R_f = 0.63 (c⁶Hex /EtOAc 10:1).

C₁₄H₁₅S₂ (M = 246.39 g/mol).

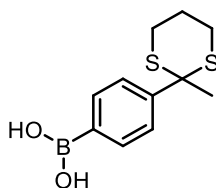
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3055, 2965, 2921, 1597, 1504, 1274, 1127, 1064, 859, 751.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₄H₁₅S₂]⁺ 247.0610, gefunden 247.0610.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.20–8.12 (m, 1H, H-1'), 7.90–7.76 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7.55–7.38 (m, 2H, H-6', H-7'), 3.57–3.36 (m, 4H, H-4, H-5), 2.26 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 143.1 (C_q-2'), 132.8 (C_q-8a'), 132.5 (C_q-4a'), 128.4 (C-8'), 128.1 (C-5'), 127.5 (C-4'), 126.4 (C-7'), 126.3 (C-6'), 126.2 (C-3'), 124.8 (C-1'), 68.9 (C-2), 40.6 (C-4,5), 33.5 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[571]

(4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)boronsäure (301c)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Firouzabadi et al.* synthetisiert.^[443]

(4-Acetylphenyl)boronsäure (246 mg, 1.50 mmol, 1.0 Äq.), 1,3-Propanedithiol (0.18 mL, 1.80 mmol, 1.2 Äq.) und Iod (38 mg, 1.50 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Chloroform (5.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (1x) und Na₂S₂O₃-Lösung (0.5 M, 2x) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 369 mg (1.45 mmol, 97%), farbloses Öl.

R_f = 0.11 (cHex / EtOAc 5:1).

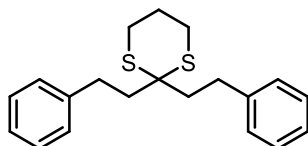
C₁₁H₁₆BO₂S₂ (M = 254.17 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1602, 1468, 1314, 1108, 1045, 906, 808, 746, 646, 553.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₆BO₂S₂]⁺ 255.0679, gefunden 255.0682.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 8.06 (s, 2H, OH), 7.81–7.76 (m, 4H, H_{Ar}), 2.93 (ddd, *J* = 14.3, 6.7, 3.7 Hz, 2H, H-4_a, H-6_a), 2.63 (ddd, *J* = 14.3, 8.2, 3.7 Hz, 2H, H-4_b, H-6_b), 1.84 (brs, 5H, CH₃, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 145.4 (C_q-1), 134.4 (CH_{Ar}), 134.2 (C_q-4), 126.2 (CH_{Ar}), 53.0 (C_q-2), 31.1 (C-5), 27.4 (C-4,6), 24.3 (CH₃).

2,2-Diphenylethyl-1,3-dithian (301d)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Firouzabadi et al.* synthetisiert.^[443]

1,5-Diphenylpentan-3-on (1.000 g, 4.19 mmol, 1.0 Äq.), 1,3-Propanedithiol (0.68 mL, 5.03 mmol, 1.2 Äq.) und Iod (106 mg, 0.42 mmol, 10mol%) wurden in Chloroform (20.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (1x), Na₂S₂O₃-Lösung (0.5M, 2x) gewaschen, über

Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (°Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 30% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.500 mg (4.19 mmol, quant.), farbloses Öl.

R_f: = 0.79 (°Hex/EtOAc 5:1).

C₂₀H₂₅S₂ (M = 328.53 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3024, 2931, 1713, 1602, 1420, 1274, 1029, 907, 747, 697.

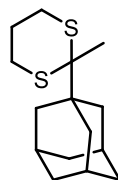
ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₀H₂₅S₂]⁺ 329.1397, gefunden 329.1392.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.36–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.24–7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 2.92–2.84 (m, 8H, H-1, H-2, H-4', H-6'), 2.74 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-2), 2.29–2.26 (m, 3H, H-1, H-2), 2.06–2.00 (m, 2H, H-5').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 141.9 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 53.1 (C_q), 40.6 (C-2), 30.9 (C-1), 26.1 (C-4,6), 25.5 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[412]

2-((3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-yl)-2-methyl-1,3-dithian (301e)⁵²



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Firouzabadi et al.* synthetisiert.^[443]

1-((3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-yl)ethanon (1.000 g, 5.61 mmol, 1.0 Äq.), 1,3-Propandithiol (0.68 mL, 6.73 mmol, 1.2 Äq.) und Iod (140 mg, 0.56 mmol, 10mol%) wurden in Chloroform (20.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (1x) und Na₂S₂O₃-Lösung (0.5 M, 2x) gewaschen, über Na₂S₂O₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (°Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als gelber Schaum erhalten.

⁵² Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

Ausbeute: 1.000 g (3.76 mmol, 67%), gelber Schaum.

R_f: = 0.81 (^cHex/EtOAc 10:1).

C₁₅H₂₅S₂ (M = 268.48 g/mol).

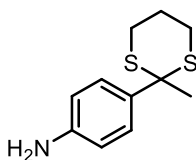
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2903, 2848, 1698, 1449, 1064.

ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₅H₂₅S₂]⁺ 269.1392, gefunden 269.1392.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.08–2.96 (m, 2H, H-4', H-6'), 2.76–2.66 (m, 2H, H-4, H-6), 2.06–1.99 (m, 4H, H-5, H-3', H-5', H-7'), 1.97–1.91 (m, 6H, H-2', H-8', H-9'), 1.81 (s, 3H, CH₃), 1.81–1.78 (m, 1H, H-5), 1.74–1.63 (m, 6H, H-4', H-6', H-10').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 60.5 (C-2), 41.1 (C-1'), 37.1 (C-4', C-6', C-10'), 36.7 (C-2', C-8', C-9'), 28.9 (C-3', C-5', C-7'), 26.3 (C-4,6), 25.8 (C-5), 22.5 (C-7).

4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)anilin (301f)⁵³



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Seebach et al.* synthetisiert.^[442]

4-Aminoacetophenon (1.000 g, 7.40 mmol, 1.0 Äq.) und 1,3-Propandithiol (0.74 mL, 7.40 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Chloroform (10.0 mL) gelöst. BF₃ · Et₂O (0.09 mL, 0.74 mmol, 1.0 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 72 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (2x) und KOH-Lösung (10%_{aq}, 1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 280 mg (1.24 mmol, 17%), gelber Feststoff.

R_f: = 0.56 (^cHex/EtOAc 1:1).

C₁₁H₁₆NS₂ (M = 225.37 g/mol).

Schmelzbereich: 111.6–113.4 °C, Lit.^[572]: 124–126 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3453, 3352, 2905, 1509, 1422, 1288, 1177, 1070, 833, 574.

⁵³ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

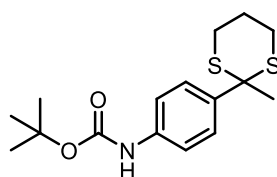
ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$, berechnet für $[C_{11}H_{16}NS_2]^+$ 226.0719, gefunden 226.0723.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.75–7.62 (m, 2H, $H_{Ar-3'}$, $H-5'$), 6.76–6.61 (m, 2H, $H_{Ar-2'}$, $H-6'$), 2.89–2.62 (m, 4H, $H-4$, $H-6$), 2.01–1.87 (m, 2H, $H-5$), 1.80 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145.4 ($C_{q-1'}$), 133.7 ($C_{q-4'}$), 129.0 ($C_{Ar-3',5'}$), 115.2 ($C_{Ar-2'}$, $C_{Ar-6'}$), 53.8 (C-2), 32.6 (C-7), 28.3 (C-4, C-6), 25.0 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[572]

***tert*-Butyl(4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)carbamate (301I)⁵⁴**



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Nardi et al.* synthetisiert.^[573]

In einem Mikrowellenvial (10.0 mL) wurden Amin **334f** (280 mg, 1.23 mmol, 1.0 Äq.) und Boc_2O (0.20 mL, 1.36 mmol, 1.1 Äq.) in H_2O (2.0 mL) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde für 1 min. vorgerührt und anschließend für 10 min. auf 110 °C erhitzt (Mikrowellenreaktor, 7 bar). Das Reaktionsgemisch wurde in DCM aufgenommen und mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\circ}Hex/EtOAc$, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 390 mg (1.20 mmol, 97%), farbloser Feststoff.

R_f : = 0.52 ($^{\circ}Hex/EtOAc$ 10:1).

$C_{16}H_{24}NO_2S_2$ (M = 325.49 g/mol).

Schmelzbereich: 89.9–100.6 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1701, 1590, 1403, 1367, 1313, 1233, 1157, 1072, 907, 840.

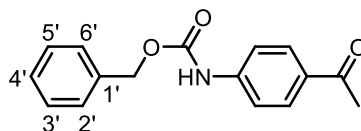
ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$, berechnet für $[C_{16}H_{24}NO_2S_2]^+$ 326.1243, gefunden 326.1246.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.90–7.79 (m, 2H, H_{Ar-3} , $H-5$), 7.41–7.29 (m, 2H, H_{Ar-2} , $H-6$), 6.51 (s, 1H, -NH), 2.78–2.64 (m, 4H, $H-4$, $H-6$), 2.00–1.88 (m, 2H, $H-5$), 1.77 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

⁵⁴ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.9 (C=O), 138.4 (C_q-4), 137.4 (C_q-1), 128.7 (C_{Ar}-3,5), 118.7 (C_{Ar}-2,6), 80.8 (C_q(CH₃)₃), 53.8 (C_q-2), 32.9 (CH₃), 28.5 ((CH₃)₃), 28.2 (C-4, C-6), 24.8 (C-5).

Benzyl(4-acetylphenyl)carbammat (302b)⁵⁵



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Nardi et al.* synthetisiert.^[573]

Ein Mikrowellenvial (20.0 mL) wurde mit 4-Aminoacetophenon (1.000 g, 7.40 mmol, 1.0 Äq.) und CbzCl (1.16 mL, 8.14 mmol, 1.1 Äq.) bestückt und alles in H₂O (11.0 mL) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde für 1 min bei Raumtemperatur vorgerührt und anschließend für 10 min. bei 110 °C (Mikrowellenreaktor, 4 bar) gerührt. Der Rückstand wurde mit H₂O gewaschen, filtriert und über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.340 g (4.98 mmol, 67%), farbloser Feststoff.

R_f: = 0.69 (^cHex/EtOAc 10:1).

C₁₆H₁₆NO₃ (M = 269.30 g/mol).

Schmelzbereich: 144.7–153.3 °C, Lit.^[574]: 123.5–124.5 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3303, 2962, 1739, 1666, 1533, 1411, 1360, 1274, 1180, 1051.

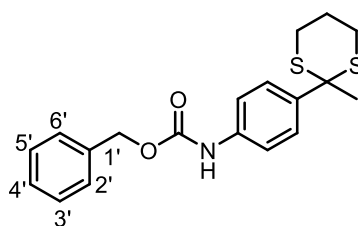
ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₆H₁₆NO₃]⁺ 270.1125, gefunden 270.1130.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.96–7.90 (m, 2H, H_{Ar}-3, H-5), 7.52–7.45 (m, 2H, H_{Ar}-2, H-6), 7.43–7.34 (m, 5H, H_{Ar}-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 6.89 (s, 1H, NH), 5.22 (s, 2H, OCH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 197.0 (C=O), 152.9 (C=O), 142.3 (C_q-1), 135.8 (C_q-1'), 132.5 (C_q-4), 130.0 (C_{Ar}-3, C_{Ar}-5), 128.9 (C_{Ar}-3', C_{Ar}-5'), 128.7 (C_{Ar}-4'), 128.6 (C_{Ar}-2',6'), 117.8 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6), 67.6 (OCH₂), 26.6 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[575]

⁵⁵ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

Benzyl(4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)carbammat (301g)⁵⁶

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Firouzabadi et al.* synthetisiert.^[443]

Keton **345b** (500 mg, 1.86 mmol, 1.0 Äq.), 1,3-Propandithiol (0.22 mL, 2.23 mmol, 1.2 Äq.) und Iod (50 mg, 0.19 mmol, 10mol%) wurden in Chloroform (10.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (1x) und Na₂S₂O₃-Lösung (0.5 M, 2x) gewaschen, über Na₂S₂O₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 540 mg (1.49 mmol, 80%) farbloses Öl.

R_f: = 0.31 (^cHex/EtOAc 10:1).

C₁₉H₂₂NO₂S₂ (M = 359.50 g/mol).

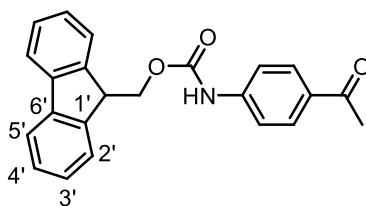
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3323, 2951, 1734, 1593, 1407, 1313, 1276, 1046, 840, 766.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₉H₂₂NO₂S₂]⁺ 360.1086, gefunden 360.1089.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.90–7.83 (m, 2H, H_{Ar}-3, H-5), 7.44–7.32 (m, 7H, H_{Ar}-2, H-2', H-6, H-6', H-3', H-4', H-5'), 6.71 (s, 1H, NH), 5.21 (s, 2H, OCH₂), 2.77–2.67 (m, 4H, H-4,6), 2.02–1.84 (m, 2H, H-5), 1.78 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.4 (C=O), 139.0 (C_q-4), 136.8 (C_q-1), 136.1 (C_q-1'), 128.9 (C_{Ar}-3, C_{Ar}5), 128.8 (C_{Ar}-3', C_{Ar}-5'), 128.6 (C_{Ar}-4'), 128.5 (C_{Ar}-2', C_{Ar}-6'), 118.8 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6), 67.2 (-OCH₂), 53.7 (C_q-2), 32.9 (CH₃), 28.2 (C-4, C-6), 24.8 (C-5).

⁵⁶Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

(9H-Fluoren-9-yl)methyl-(4-acetylphenyl)carbamate (302c)⁵⁷

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Nardi et al.* synthetisiert.^[573]

Ein Mikrowellenvial (20.0 mL) wurde mit 4-Aminoacetophenon (1.000 g, 7.40 mmol, 1.0 Äq.) und FmocCl (2.100 g, 7.40 mmol, 1.0 Äq.) bestückt und alles in H₂O suspendiert (11.0 mL). Die Reaktionsmischung wurde für 1 min bei Raumtemperatur vorgerührt und dann für 10 min. bei 110 °C gerührt (Mikrowellenreaktor, 7 bar). Das Reaktionsgemisch wurde mit H₂O gewaschen und filtriert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (°Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.420 g (3.98 mmol, 54%), farbloser Feststoff.

R_f: = 0.68 (°Hex/EtOAc 1:1).

C₂₃H₂₀NO₃ (M = 357.41 g/mol).

Schmelzbereich: 126.1–130.0 °C.

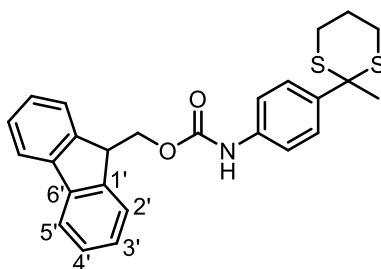
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3308, 1737, 1666, 1598, 1410, 1317, 1274, 1180, 1053, 840.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₃H₂₀NO₃]⁺ 358.1438, gefunden 358.1438.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.96–7.88 (m, 2H, H_{Ar}-3, H_{Ar}-5), 7.82–7.75 (m, 2H, H_{Ar}-4', H_{Ar}-5'), 7.65–7.59 (m, 2H, H_{Ar}-1', H_{Ar}-8'), 7.51–7.38 (m, 4H, H_{Ar}-2, H_{Ar}-6, H_{Ar}-3', H_{Ar}-6'), 7.37–7.30 (m, 2H, H_{Ar}-2', H_{Ar}-7'), 6.84 (s, 1H, NH), 4.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, OCH₂), 4.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH), 2.57 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 197.0 (C-7), 153.0 (C-9), 143.7 (C-8'a, C-9'a), 142.2 (C-1), 141.5 (C-4'a, C-4'b), 132.5 (C-4), 130.0 (C-3, C-5), 128.0 (C-3', C-6'), 127.3 (C-2', C-7'), 125.0 (C-1', C-8'), 120.3 (C-4', C-5'), 117.8 (C-2, C-6), 67.2 (C-10), 47.2 (C-9'), 26.6 (C-8).

⁵⁷ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

(9H-Fluoren-9-yl)methyl-(4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)carbammat (301k)⁵⁸

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Firouzabadi et al.* synthetisiert.^[443]

Keton **302c** (500 mg, 1.40 mmol, 1.0 Äq.), 1,3-Propandithiol (0.17 mL, 1.68 mmol, 1.2 Äq.) und Iod (40 mg, 0.14 mmol, 10mol%) wurden in Chloroform (10.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (1x) und Na₂S₂O₃-Lösung (0.5 M, 2x) gewaschen und anschließend über Na₂S₂O₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 483 mg (1.08 mmol, 77%) farbloses Öl.

R_f: = 0.25 (^cHex/EtOAc 10:1).

C₂₆H₂₆NO₂S₂ (M = 447.61 g/mol).

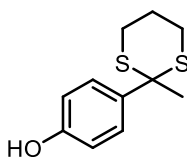
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3320, 3065, 2949, 2903, 1708, 1525, 1407, 1314, 1073, 758.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₆H₂₆NO₂S₂]⁺ 448.1399, gefunden 448.1398.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.91–7.83 (m, 2H, H_{Ar}-3, H_{Ar}-5), 7.82–7.75 (m, 2H, H_{Ar}-4', H_{Ar}-5'), 7.68–7.55 (m, 2H, H_{Ar}-1', H_{Ar}-8'), 7.47–7.27 (m, 6H, H_{Ar}-2, H_{Ar}-2', H_{Ar}-3', H_{Ar}-6, H_{Ar}-6', H_{Ar}-7'), 6.78 (s, 1H, NH), 4.55 (d, ³J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.28 (t, ³J = 6.6 Hz, 1H, CH), 2.80–2.64 (m, 4H, H-4, H-6), 1.99–1.88 (m, 2H, H-5), 1.79 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.5 (C_q-8), 143.8 (C_q-8'a, C_q-9'a), 141.5 (C_q-4'a, C_q-4'b), 139.1 (C_q-4), 136.7 (C_q-1), 128.8 (C_{Ar}-3, C_{Ar}-5), 127.9 (C_{Ar}-3', C_{Ar}-6'), 127.2 (C_{Ar}-2', C_{Ar}-7'), 125.0 (C_{Ar}-1', C_{Ar}-8'), 120.2 (C_{Ar}-4', C_{Ar}-5'), 118.9 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6), 67.0 (-OCH₂), 53.7 (C_q-2), 47.2 (C_{Ar}-9'), 32.9 (CH₃), 28.2 (C-4,6), 24.8 (C-5).

⁵⁸ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)phenol (301h)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Firouzabadi et al.* synthetisiert.^[443]

1,3-Propandithiol (1.80 mL, 17.63 mmol, 1.2 Äq.), *p*-Hydroxyacetophenon (2.000 g, 14.7 mmol, 1.0 Äq.) und Iod (373 mg, 0.15 mmol, 10mol%) wurden in Chloroform (40.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chloroform verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (1x) und Na₂S₂O₃-Lösung (0.5 M, 2x) gewaschen, über Na₂S₂O₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 3.330 g (14.7 mmol, quant.) farbloses Öl.

R_f: = 0.32 (Hex/EtOAc 5:1).

C₉H₁₅OS₂ (M = 226.35 g/mol).

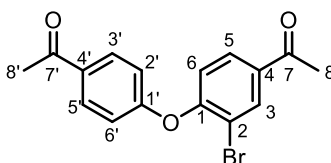
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3339, 2928, 2900, 1606, 1588, 1432, 1271, 1062, 1010, 969.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₉H₁₅OS₂]⁺ 227.0564, gefunden 227.0566.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.80–7.77 (m, 2H, H-2, H-6), 6.84–6.81 (m, 2H, H-3, H-5), 5.03 (s, 1H, OH), 2.80–2.73 (m, 4H, H-4, H-6), 1.98–1.94 (m, 2H, H-5), 1.80 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.1 (C_q-4), 136.1 (C_q-1), 129.4 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6), 115.4 (C_{Ar}-3, C_{Ar}-5), 53.6 (C_q), 32.8 (CH₃), 28.3 (C-4, C-6), 24.9 (C-5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[576]

1-(4-(4-Acetyl-2-bromophenoxy)phenyl)ethan-1-on (302e)

4-Acetylphenylether (**302d**, 338 mg, 1.33 mmol, 1.0 Äq.), NBS (237 mg, 1.33 mmol, 1.0 Äq.) und Iod (34 mg, 0.133 mmol, 10mol%) wurden in MeCN (4.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es konnte kein weiterer Umsatz über DC oder LC-MS festgestellt

werden, daher wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt und mit Na₂S₂O₃-Lösung (0.5 M, 1x) und Brine (1x) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient von 0% auf 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als nicht trennbare Mischung von Edukt und Produkt erhalten (durch ¹H-NMR bestätigt). Die Produktmischung wurde deshalb erneut über präparative HPLC (MeCN/H₂O, 10–90% Gradient, 30 min, MN C18HTEC Säule) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und das Produkt als farbloses Lyophilisat erhalten.

Ausbeute: 168 mg (0.5 mmol, 38%)

R_f = 0.22 (^cHex/EtOAc 5:1).

C₁₆H₁₃BrO₃ (M = 333.18 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1681, 1584, 1502, 1483, 1357, 1251, 1205, 1165, 1042, 959, 832, 587.

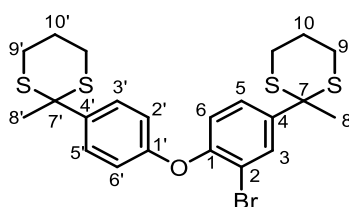
ESI-MS (*m/z*): 335.0 (100.0%) [M⁸¹Br+H⁺], 333.0 (96.0%) [M⁷⁹Br+H⁺].

ESI-HRMS (*m/z*): berechnet für [C₁₆H₁₃BrO₃⁺H⁺] 333.0126, gefunden 333.0123.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3), 8.04–7.94 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.89 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H-5), 7.08–6.99 (m, 3H, H-6, H-2', H-6'), 2.60 (s, 4H, H-8), 2.59 (s, 4H, H-8').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 196.7 (C-7'), 195.6 (C-7), 160.0 (C-1'), 156.7 (C-1), 134.7 (C-3), 134.7 (C-4), 133.3 (C-4'), 130.9 (C-3', C-5'), 129.3 (C-5), 120.4 (C-6), 118.1 (C-2', C-6'), 115.4 (C-2), 26.7 (C-8), 26.6 (C-8').

2-Bromo-4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl 4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl ether-2-(3-bromo-4-[4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenoxy]phenyl)-2-methyl-1,3-dithian (301i)



1-(4-(4-Acetyl-2-bromophenoxy)phenyl)ethan-1-on (**302e**, 193 mg, 0.58 mmol, 1.0 Äq.) und 1,3-Propandithiol (0.12 mL, 1.22 mmol, 2.1 Äq.) wurden in Chloroform (5.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Iod (15 mg, 0.058 mmol, 10mol%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit EtOAc verdünnt und mit Na₂S₂O₃-Lösung (0.5 M, 1x) und Brine (1x) gewaschen.

Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Isolera Flash Purification System, Gradient 10-90% EtOAc) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 289 mg (0.58 mmol, quant.), gelbes Öl.

$R_f = 0.76$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 5:1).

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrOS}_4$ ($M = 513.59$ g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2903, 1587, 1474, 1421, 1377, 1241, 1377, 1241, 1205, 1166, 1070, 1042, 1013, 906, 834, 729, 671, 647, 602, 547.

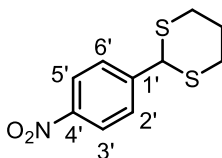
ESI-MS (m/z): 515.1 (100.0%) [$\text{M}^{81}\text{Br}+\text{H}^+$], 513.1 (85.5%) [$\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}^+$].

ESI-HRMS (m/z): berechnet für [$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrOS}_4+\text{H}^+$] 515.0029, gefunden 515.0029.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-3), 7.93–7.86 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.82 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 7.01–6.92 (m, 3H, H-6, H-2', H-6'), 2.83–2.65 (m, 8H, H-9, H-9'), 2.05–1.89 (m, 4H, H-10, H-10'), 1.81 (s, 3H, H-8), 1.78 (s, 3H, H-8').

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.7 (C-1'), 152.7 (C-1), 141.2 (C-4), 139.1 (C-4'), 133.4 (C-3), 129.6 (C-3', C-5'), 128.5 (C-5), 120.1 (C-6), 118.3 (C-2', C-6'), 114.7 (C-2), 53.5 (C-7'), 53.0 (C-7), 33.0 (C-8'), 32.8 (C-8), 28.2 (C-9), 28.2 (C-9'), 24.8 (C-10), 24.6 (C-10').

2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dithian (301b)⁵⁹



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Seebach et al.* synthetisiert.^[442]

1,3-Propandithiol (0.15 mL, 1.50 mmol, 1.0 Äq.) und *p*-Nitrobenzaldehyd (227 mg, 1.50 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Chloroform (15.0 mL) gelöst. $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0.02 mL, 0.12 mmol, 10 mol%) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt und anschließend mit H_2O (2 x 15 mL) sowie einer 10%igen KOH-Lösung (1 x 15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 309 mg (1.28 mmol, 85%), farbloser Feststoff.

⁵⁹ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

$R_f = 0.38$ (Hex/EtOAc 5:1).

$C_{10}H_{11}NO_2S_2$ (M = 241.02 g/mol).

Schmelzbereich: 137.9–139.4 °C, Lit.^[577]: 141–143 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 730, 1273, 1343, 1350, 1411, 1426, 1492, 1518, 1603, 2908.

APCI-HRMS: (m/z) berechnet für $[C_{10}H_{11}NO_2S_2]^+$ 241.0226, gefunden als $[M+H]^+ = 241.0229$.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.23–8.18 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.67–7.63 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.23 (s, 1H, H-2), 3.13–2.92 (m, 4H, H-4, H-6), 2.21 (dtt, $J = 14.3, 4.6, 2.6$ Hz, 1H, H-5_A), 1.96 (dtt, $J = 14.3, 12.1, 3.4$ Hz, 1H, H-5_B).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.9 (C-4'), 146.3 (C-1'), 129.1 (C-2', C-6'), 124.2 (C-3', C-5'), 50.7 (C-2), 31.9 (C-4, C-6), 25.0 (C-5).

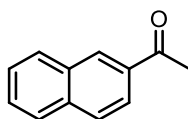
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[578]

5.6.2. Versuche zur Spaltung der Thioacetale und -ketale

Allgemeine Vorschrift zur Spaltung der Thioacetale in präparativem Maßstab

Ein Kulturröhrchen (10.0 mL) mit Magnetrührkern wurde mit Thioacetal/-ketal (0.50 mmol, 1.0 Äq.) bestückt und in Chloroform (1.85 mL) gelöst. Wasser (9 μ L, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Iod (0.65 mL einer (7.7 mM Iod Stammlösung in Chloroform, 0.005 mmol, 1mol%) wurden zugegeben. Das Kulturröhrchen wurde mit einem Septum verschlossen und ein Sauerstoffstrom aus einer Sauerstoffgasflasche für 30 Sekunden durch die Atmosphäre im Reaktionsgefäß geleitet. An das Reaktionsgefäß wurde über eine Kanüle eine Hydrierblase, gefüllt mit Sauerstoff angeschlossen. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h mit einer LED Lampe (warmweiß, 12 W) bestrahlt. Der allgemeine Aufbau einer solchen Reaktion ist in Abschnitt 5.1.17 gezeigt. Anschließend wurde die Reaktion beendet und das Reaktionsgemisch entweder direkt auf Kieselgel aufgezogen und über Säulenchromatographie ($^{\circ}$ Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% \rightarrow 100% EtOAc) gereinigt oder mit Na₂S₂O₃-Lösung (0.5 M), ges. NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂S₂O₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann wie oben beschrieben über Säulenchromatographie gereinigt.

1-(Naphthalen-2-yl)ethan-1-on (302f)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioketal **301a** (130 mg, 0.5 mmol,) in Chloroform (1.85 mL) und H₂O (9 μ L, 0.50 mmol) mit Iod (1 mol%, 0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie ($^{\circ}$ Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% \rightarrow 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 85 mg (0.50 mmol, quant.), farbloses Öl.

R_f = 0.53 ($^{\circ}$ Hex /EtOAc 10:1).

C₁₂H₁₀O (M = 170.21 g/mol).

Schmelzbereich: 53.1–53.4 °C, Lit.^[579]: 54–56 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1678, 1627, 1468, 1361, 1281, 1228, 1129, 861, 823, 476.

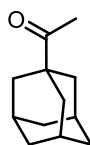
ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₁O]⁺ 171.0804, gefunden 171.0804.

¹H NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.47 (dt, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H, H-8), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H-2), 7.97 (ddd, *J* = 7.4, 1.8, 0.7 Hz, 1H, H-7), 7.91–7.88 (m, 2H, H-3, H-4), 7.61–7.53 (m, 2H, H-5, H-6), 2.73 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 198.3 (C=O), 135.7 (C_q-3_a), 134.6 (C_q-1), 132.6 (C_q-7_a), 130.3 (C-8), 129.7 (C-7), 128.6 (C-4,5), 127.9 (C-3), 126.9 (C-6), 124.0 (C-2), 26.8 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[580]

1-((3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-yl)ethan-1-on (302o)⁶⁰



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioketal **301e** (134 mg, 0.5 mmol) in Chloroform (1.85 mL), H₂O (0.50 mmol, 9 μL) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 50% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 111 mg (0.50 mmol, quant.), farbloser Feststoff.

R_f = 0.62 (^cHex /EtOAc 5:1).

C₁₂H₁₈O (M = 178.28 g/mol).

Schmelzbereich: 52.2–52.7 °C, Lit.^[581]: 52–54 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927, 2889, 2849, 1723, 1696, 1446, 1343, 1223, 920, 591.

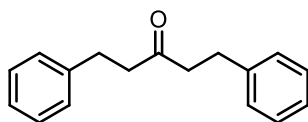
ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₉O]⁺ 179.1430, gefunden 179.1432.

¹H NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.05–2.03 (m, 3H, CH), 1.80 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H, CH₂), 1.74–1.66 (m, 6H, CH₂).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 214.4 (C=O), 46.6 (C_q), 38.4 (CH₂), 36.7 (CH₂), 28.1 (CH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[582]

⁶⁰ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

1,5-Diphenylpentan-3-on (302n)

Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioketal **301d** (164 mg, 0.5 mmol) in Chloroform (1.85 mL), H₂O (0.50 mmol, 9 µL) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1 mol%) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 20% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 91 mg (0.38 mmol, 76%), farbloses Öl.

R_f = 0.60 (^cHex /EtOAc 5:1).

C₁₇H₁₈O (M = 238.33 g/mol).

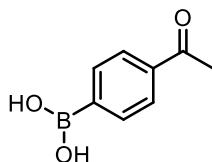
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3026, 1711, 1603, 1495, 1435, 1406, 1368, 1092, 1029, 696.

ESI-HRMS (*m/z*): [M]⁺, berechnet für [C₁₇H₁₈O]⁺ 238.1358, gefunden 238.1362.

¹H NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30–7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.25–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H-2), 2.72 (t, *J* = 7.8 Hz, H-1).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 209.3 (C=O), 128.6 (C_{Ar}-3, C_{Ar}-5), 128.4 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6), 126.3 (C_{Ar}-4), 44.7 (C-1), 29.9 (C-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[583]

(4-Acetylphenyl)boronsäure (302p)

Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioketal **301c** (127 mg, 0.5 mmol) in Chloroform (1.85 mL), H₂O (0.50 mmol, 9 µL) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 10% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 82 mg (0.5 mmol, quant.) farbloser Feststoff.

$R_f = 0.19$ (c Hex /EtOAc 5:1).

$C_8H_9BO_3$ (M = 163.97 g/mol).

Schmelzbereich: 243.0–244.2 °C, Lit.^[584]: 245.7–267.7 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2970, 1738, 1662, 1400, 1334, 1270, 1190, 1006, 835, 744.

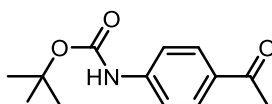
ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$, berechnet für $[C_8H_9BO_3]^+$ 165.0723, gefunden 165.0719.

1H NMR, COSY (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8.28 (br s, 2H, OH), 7.91 (m, 4H, H_{Ar}), 2.58 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 198.3 (C=O), 137.9 (C_q), 134.3 (C_{Ar-3} , C_{Ar-5}), 127.0 (C_{Ar-2} , C_{Ar-6}), 26.8 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[584]

tert-Butyl-(4-acetylphenyl)carbamate (302c)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioketal **301i** (134 mg, 0.5 mmol) in Chloroform (1.85 mL), H_2O (9 μ L, 0.50 mmol), und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% \rightarrow 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 118 mg (0.5 mmol, quant.) farbloser Feststoff.

$R_f = 0.15$ (c Hex/EtOAc 10:1).

$C_{13}H_{17}NO_3$ (M = 235.28 g/mol).

Schmelzbereich: 116.4–119.3 °C, Lit.^[585]: 113–114 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3307, 2979, 1729, 1566, 1504, 1408, 1314, 1230, 1050, 837.

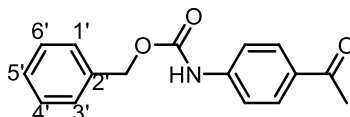
ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$, berechnet für $[C_{13}H_{18}NO_3]^+$ 236.1281, gefunden 236.1283.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.90–7.83 (m, 2H, H_{Ar-2} , H_{Ar-6}), 7.52–7.45 (m, 2H, H_{Ar-3} , H_{Ar-5}), 7.36 (s, 1H, NH), 2.52 (s, 3H, CH_3), 1.51–1.40 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 197.3 (C=O), 152.5 (C=O), 143.4 (C_q -4), 131.6 (C_q -1), 129.9 (C_{Ar} -2, C_{Ar} -6), 117.5 (C_{Ar} -3, C_{Ar} -5), 81.1 (C_q), 28.3 (CH_3), 26.4 ($(\text{CH}_3)_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[586]

Benzyl(4-acetylphenyl)carbammat (302b)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioketal **301g** (180 mg, 0.5 mmol) in Chloroform (1.85 mL), H_2O (9 μL , 0.50 mmol) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% \rightarrow 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 135 mg (0.5 mmol, quant.) farbloser Feststoff.

R_f : = 0.69 ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (M = 269.30 g/mol).

Schmelzbereich: 144.7–153.3 $^{\circ}\text{C}$, Lit.^[587]: 130–132 $^{\circ}\text{C}$.

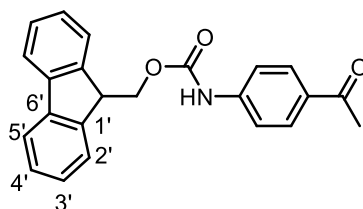
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3303, 2962, 1739, 1666, 1533, 1411, 1360, 1274, 1180, 1051.

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3]^+$ 270.1125, gefunden 270.1130.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.96–7.90 (m, 2H, H_{Ar} -3, H_{Ar} -5), 7.52–7.45 (m, 2H, H_{Ar} -2, H_{Ar} -6), 7.43–7.34 (m, 5H, H_{Ar} -2', H_{Ar} -3', H_{Ar} -4', H_{Ar} -5', H_{Ar} -6'), 6.89 (s, 1H, NH), 5.22 (s, 2H, OCH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 197.0 (C=O), 152.9 (C=O), 142.3 (C_q -1), 135.8 (C_q -1'), 132.5 (C_q -4), 130.0 (C_{Ar} -3, C_{Ar} -5), 128.9 (C_{Ar} -3', C_{Ar} -5'), 128.7 (C_{Ar} -4'), 128.6 (C_{Ar} -2', C_{Ar} -6'), 117.8 (C_{Ar} -2, C_{Ar} -6), 67.6 (OCH_2), 26.6 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[588]

(9H-Fluoren-9-yl)methyl-(4-acetylphenyl)carbamate (302c)

Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioketal **301k** (224 mg, 0.5 mmol) in Chloroform (1.85 mL), H₂O (9 µL, 0.50 mmol) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 143 mg (0.40 mmol, 80%), farbloser Feststoff.

R_f: = 0.68 (^cHex/EtOAc 1:1).

C₂₃H₁₉NO₃ (M = 357.41 g/mol).

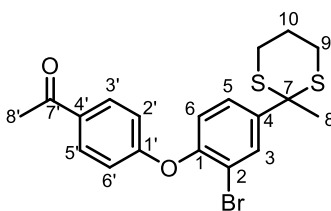
Schmelzbereich: 126.1–130.0 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3308, 1737, 1666, 1598, 1410, 1317, 1274, 1180, 1053, 840.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₃H₂₀NO₃]⁺ 358.1438, gefunden 358.1438.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.96–7.88 (m, 2H, H_{Ar}-3,5), 7.82–7.75 (m, 2H, H_{Ar}-4',5'), 7.65–7.59 (m, 2H, H_{Ar}-1',8'), 7.51–7.38 (m, 4H, H_{Ar}-2,6,3',6'), 7.37–7.30 (m, 2H, H_{Ar}-2',7'), 6.84 (s, 1H, NH), 4.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, OCH₂), 4.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH), 2.57 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 197.0 (C-7), 153.0 (C-9), 143.7 (C-8'a, C-9'a), 142.2 (C-1), 141.5 (C-4'a, C-4'b), 132.5 (C-4), 130.0 (C-3, C-5), 128.0 (C-3', C-6'), 127.3 (C-2', C-7'), 125.0 (C-1', C-8'), 120.3 (C-4', C-5'), 117.8 (C-2, C-6), 67.2 (C-10), 47.2 (C-9'), 26.6 (C-8).

2-Bromo-4-acetyl-phenyl-4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl.ether-2-(3-bromo-4-[4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenoxy]phenyl)-2-methyl-1,3-dithian (302u)

Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Thioketal **301i** (257 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in Chloroform (1.85 mL), H₂O (9 µL, 0.50 mmol) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung in Chloroform, 1mol%) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 10 h bestrahlt. Alle flüchtigen

Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 168 mg (0.398 mmol, 79%) farbloser Feststoff. $R_f = 0.44$ (^cHex/EtOAc 5:1).

$C_{19}H_{19}BrO_2S_2$ (M = 423.38 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2904, 1678, 1602, 1582, 1501, 1474, 1413, 1356, 1238, 1163, 1110, 1071, 1041, 1010, 956, 906, 884, 728, 670, 586, 445.

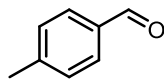
ESI-MS (m/z): 425.1 (100.0%) [M⁸¹Br+H⁺], 423.0 (90.6%) [M⁷⁹Br+H⁺].

ESI-HRMS (m/z): berechnet für [C₁₉H₁₉BrO₂S₂⁺H⁺] 423.0088, gefunden 423.0084.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3), 7.99–7.94 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.91 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H-5), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-6), 7.01–6.94 (m, 2H, H-2', H-6'), 2.82–2.68 (m, 4H, H-9), 2.58 (s, 3H, H-8'), 2.06–1.88 (m, 2H, H-10), 1.81 (s, 3H, H-8).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 196.6 (C-7'), 161.0 (C-1'), 151.0 (C-1), 142.7 (C-4), 133.6 (C-3), 132.3 (C-4'), 130.7 (C-3', C-5'), 128.7 (C-5), 121.8 (C-6), 116.8 (C-2', C-6'), 115.6 (C-2), 52.9 (C-7), 32.9 (C-8), 28.2 (C-9), 26.5 (C-8'), 24.4 (C-10).

***p*-Methylbenzaldehyd (302g)⁶¹**



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit 2-(*p*-Tolyl)-1,3-dithian (105 mg, 0.5 mmol), gelöst in Chloroform (1.85 mL) sowie H₂O (9 μ L, 0.50 mmol) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System Gradient 0% auf 100% EtOAc,) gereinigt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 60 mg (0.50 mmol, quant.), farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.23$ (^cHex /EtOAc 8:1).

C_8H_8O (M = 120.06 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 757, 807, 846, 1208, 1297, 1603, 1686, 1701, 2733, 2828.

APCI-HRMS: m/z (berechnet für [C₈H₉O]⁺) = 121.0648, (gefunden als [M+H]⁺) = 121.0647.

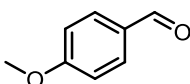
⁶¹ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.48 (s, 1H, -CHO), 7.67–7.65 (m, 2H, H-2, H-6), 7.21–7.18 (m, 2H, H-3, H-5), 2.30 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 191.7 (-CHO), 145.3 (C-1), 134.0 (C-4), 129.6 (C-2, C-6), 129.5 (C-3, C-5), 21.5 (-CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[589]

***p*-Methoxybenzaldehyd (302h)⁶²**



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit 2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dithian (113 mg, 0.5 mmol), gelöst in Chloroform (1.85 mL), sowie H₂O (9 μ L, 0.50 mmol) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) synthetisiert. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% auf 100% EtOAc,) gereinigt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 68 mg (0.50 mmol, quant.), farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.33 (^cHex/EtOAc 8:1).

C₈H₈O₂ (M = 136.05 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 826, 1181, 1254, 1314, 1393, 1509, 1594, 1679, 2739, 2840.

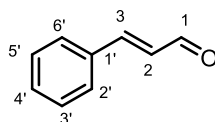
APCI-MS: m/z (berechnet für [C₈H₉O₂]⁺) = 137.0597, (gefunden als [M+H]⁺) = 137.0598.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.82 (s, 1H, CHO), 7.79–7.75 (m, 2H, H-3, H-5), 6.95–6.92 (m, 2H, H-2, H-6), 3.81 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.8 (CHO), 164.6 (C-4), 131.9 (C-3, C-5), 129.9 (C-1), 114.3 (C-2, C-6), 55.5 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[590]

⁶² Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

Zimtaldehyd (302l)⁶³

Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*E*)-2-Styryl-1,3-dithian (111 mg, 0.5 mmol), gelöst in Chloroform (1.85 mL), sowie H₂O (9 µL, 0.50 mmol) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) synthetisiert. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% auf 100% EtOAc,) gereinigt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 66 mg (0.50 mmol, quant.), farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.43 (^cHex /EtOAc 9:1).

C₉H₈O (M = 132.06 g/mol).

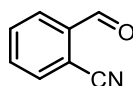
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 686, 744, 970, 1005, 1119, 1449, 1624, 1668, 2742, 2813.

ESI-MS: m/z (%) = 133.1 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1), 7.43–7.41 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.35–7.29 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-3), 6.58 (dd, *J* = 16.0, 7.8 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 193.3 (C-1), 152.4 (C-3), 133.7 (C-1'), 130.9 (C-4'), 128.8 (C-3', C-5'), 128.2 (C-2', C-6'), 128.1 (C-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[591]

***o*-Cyanobenzaldehyd (302r)⁶⁴**

Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit 2-(1,3-Dithian-2-yl)benzonnitril (110 mg, 0.5 mmol), gelöst in Chloroform (1.85 mL), sowie H₂O (9 µL, 0.50 mmol) und Iod (0.65 mL aus 7.7 mM Stammlösung, 1mol%) synthetisiert. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bestrahlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt

⁶³ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

⁶⁴ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

mittels Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% auf 100% EtOAc,) gereinigt. Das Produkt wurde als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7 mg (0.05 mmol, 10%), brauner Feststoff.

R_f = 0.24 (^cHex/EtOAc 8:1).

C₈H₅NO (M = 131.04 g/mol).

Schmelzbereich: 102.9–103.5 °C, Lit.^[592]: 104–106 °C.

IR(ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 724, 766, 863, 1205, 1595, 1696, 1726, 2225, 3076.

APCI-HRMS m/z (berechnet für [C₈H₆NO]⁺) = 132.0444, (gefunden als [M+H]⁺) = 132.0445.

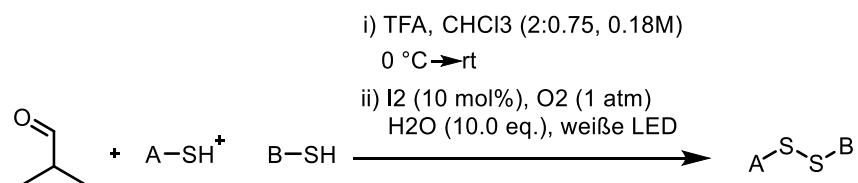
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.28 (s, 1H, CHO), 8.03–8.00 (m, 1H, H-6), 7.83–7.72 (m, 3H, H-3, H-4, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 188.7 (CHO), 136.7 (C-1), 134.3 (C-3), 134.2 (C-4), 133.2 (C-5), 129.9 (C-6), 116.1 (CN), 113.5 (C-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[593]

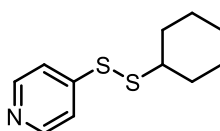
5.6.3. 3. Versuche zur Synthese unsymmetrischer Disulfide

Allgemeine Vorschrift zur Synthese unsymmetrischer Disulfide in präparativem Maßstab



Ein Kulturröhrchen (10.0 mL) mit Magnetrührkern wurde mit Isobutyraldehyd (0.50 mmol, 1.0 Äq.), Thiol **A** (0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Thiol **B** (0.50 mmol, 1.0 Äq.) bestückt und alles in Chloroform gelöst (2.0 mL). Das Kulturröhrchen wurde mit einem Septum verschlossen und auf 0 °C gekühlt. TFA (0.75 mL) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 8 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Atmosphäre des Reaktionsgefäßes wurde für 30 Sekunden mit einem Sauerstoffstrom aus einer Gasflasche gespült und anschließend Iod (13 mg, 0.050 mmol, 10mol%) zugegeben. Eine Hydrierblase, gefüllt mit Sauerstoff, wurde an das Reaktionsgefäß über eine Kanüle angeschlossen und die Reaktionsmischung für 20 h mit einer warm-weißen LED bestrahlt. Der allgemeine Aufbau einer solchen Reaktion ist in Abschnitt 5.1.17 gezeigt. Die Reaktionsmischung wurde direkt auf Kieselgel aufgezogen und über Säulenchromatographie (ⁿHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% auf 100% EtOAc) gereinigt.

4-(Cyclohexyldisulfanyl)pyridin (321e)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Isobutyraldehyd (46 µL, 0.50 mmol), 4-Mercaptopyridin (56 mg, 0.50 mmol) und Cyclohexanthiol (61 µL, 0.50 mmol) in Chloroform (2.0 mL) und TFA (0.75 mL) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurden Iod (13 mg, 10mol%) und H₂O (90 mL, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgefäß unter Sauerstoffatmosphäre für 20 h bestrahlt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (ⁿHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 60% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 72 mg (0.31 mmol, 62%), farbloses Öl.

R_f = 0.45 (ⁿHex/EtOAc 3:1).

C₁₁H₁₅N₂S₂ (M = 225.37 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927, 2851, 1568, 1543, 1447, 1403, 1261, 995, 804, 695.

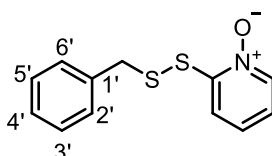
ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₆NS₂]⁺ 226.0719, gefunden 226.0713.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.46–8.43 (m, 2H, H_{Ar}-3, H_{Ar}-5), 7.46–7.44 (m, 2H, H_{Ar}-2, H_{Ar}-6), 2.80 (tt, J = 10.5, 3.7 Hz, 1H, H-1), 2.03–2.00 (m, 2H, H-2_a, H_{Ar}-6_a), 1.80–1.73 (m, 2H, H-3_a, H-5_a), 1.63–1.57 (m, 1H, H-4_a), 1.43–1.21 (m, 5H, H-2_b, H-3_b, H-4_b, H-5_b, H-6_b).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.3 (C_q-1), 149.4 (C_{Ar}-3,5), 120.0 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6), 50.3 (C-1), 32.8 (C-2, C-6), 26.1 (C-3, C-5), 25.1 (C-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[594]

2-(Benzyldisulfanyl)pyridin-1-oxid (321d)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Isobutyraldehyd (46 μ L, 0.50 mmol), 2-Mercaptopyridin-1-oxid (56 mg, 0.50 mmol) und Benzylthiol (58 μ L, 0.50 mmol) in Chloroform (2.0 mL) und TFA (0.75 mL) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurden Iod (13 mg, 10mol%) und H₂O (90 μ L, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgefäß unter Sauerstoffatmosphäre für 20 h bestrahlt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 124 mg (0.50 mmol, quant.), gelbes Öl.

R_f = 0.11 (^cHex/EtOAc 3:1).

C₁₂H₁₁NOS₂ (M = 249.35 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1494, 1462, 1416, 1258, 1221, 1136, 1076, 837, 756, 698.

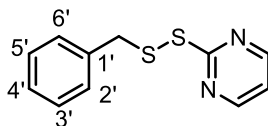
ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₂NOS₂]⁺ 250.0355, gefunden 250.0352.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.16–8.13 (m, 1H, H_{Ar}-6), 7.48–7.46 (m, 1H, H_{Ar}-3), 7.29–7.17 (m, 5H, H_{Ar}'), 7.11–6.99 (m, 2H, H_{Ar}-4, H_{Ar}-5), 3.95 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.8 (C_q-2), 138.5 (C_{Ar}-6), 136.3 (C_q-1'), 129.2 (C_{Ar}-2', C_{Ar}-6'), 128.8 (C_{Ar}-3', C_{Ar}-5'), 127.9 (C_{Ar}-4'), 125.9 (C_{Ar}-5), 121.6 (C_{Ar}-3,4), 43.4 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[595]

2-(Benzyldisulfanyl)pyrimidin (321a)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Isobutyraldehyd (46 μ L, 0.50 mmol), Pyrimidin-2-thiol-1-oxid (56 mg, 0.50 mmol) und Benzylmercaptan (58 μ L, 0.50 mmol) in Chloroform (2.0 mL) und TFA (0.75 mL) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurden Iod (13 mg, 10mol%) und H₂O (90 μ L, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgefäß unter Sauerstoffatmosphäre für 20 h bestrahlt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% → 50% EtOAc) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 120 mg (0.5 mmol, quant.) gelbes Öl.

R_f = 0.39 (^cHex/EtOAc 3:1).

C₁₁H₁₀N₂S₂ (M = 234.34 g/mol).

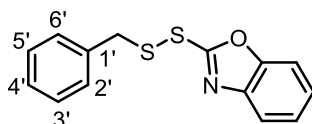
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1548, 1393, 1453, 1374, 1189, 1167, 801, 770, 698, 628.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₁N₂S₂]⁺ 235.0358, gefunden 235.0354.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_{Ar-4}, H_{Ar-6}), 7.34–7.22 (m, 5H, H_{Ar'}), 7.04 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{Ar-5}), 4.09 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.5 (C_{q-2}), 157.8 (C_{Ar-4}, C_{Ar-6}), 136.4 (C_{q-1'}), 129.6 (C_{Ar-2'}, C_{Ar-6'}), 128.5 (C_{Ar-3'}, C_{Ar-5'}), 127.6 (C_{Ar-4'}), 117.9 (C_{Ar-5}), 43.1 (CH₂).

2-(Benzyldisulfanyl)benzo[*d*]oxazol (321c)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Isobutyraldehyd (46 μ L, 0.50 mmol), Benzo[*d*]oxazol-2-thiol (76 mg, 0.50 mmol) und Benzylthiol (58 μ L, 0.50 mmol) in Chloroform (2.0 mL) und TFA (0.75 mL) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurden Iod (13 mg, 10mol%) und H₂O (90 μ L, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgefäß unter Sauerstoffatmosphäre für 20 h bestrahlt. Anschließend wurden alle

flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% \rightarrow 50% EtOAc) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 143 mg (0.5 mmol, quant.) gelbes Öl.

$R_f = 0.66$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}_2$ ($M = 273.37$ g/mol).

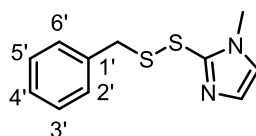
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1493, 1449, 1238, 1217, 1122, 1091, 925, 802, 742, 697.

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NOS}_2]^+$ 274.0355, gefunden 274.0358.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.69–7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.48–7.45 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35–7.23 (m, 7H, $\text{H}_{\text{Ar},\text{Ar}'}$), 4.22 (s, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.2 (C_q), 152.4 (C_q), 142.1 (C_q), 135.7 ($\text{C}_q\text{-}1'$), 129.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-}2'$, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-}6'$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-}3'$, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-}5'$), 128.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-}4'$), 124.9 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 43.8 (CH_2).

2-(Benzylidisulfanyl)-1-methyl-1H-imidazol (321b)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Isobutyraldehyd (46 μL , 0.50 mmol), *N*-methyl-thioimidazol (57 mg, 0.50 mmol), Benzylthiol (58 μL , 0.50 mmol) in Chloroform (2.0 mL) und TFA (0.75 mL) hergestellt. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurden Iod (13 mg, 10mol%) und H_2O (90 μL , 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgefäß unter Sauerstoffatmosphäre für 20 h bestrahlt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Isolera Flash Purification System, Gradient 0% \rightarrow 80% EtOAc) gereinigt und das Produkt als orangenes Öl erhalten.

Ausbeute: 107 mg (0.45 mmol, 91%), orangenes Öl.

$R_f = 0.21$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ ($M = 236.35$ g/mol).

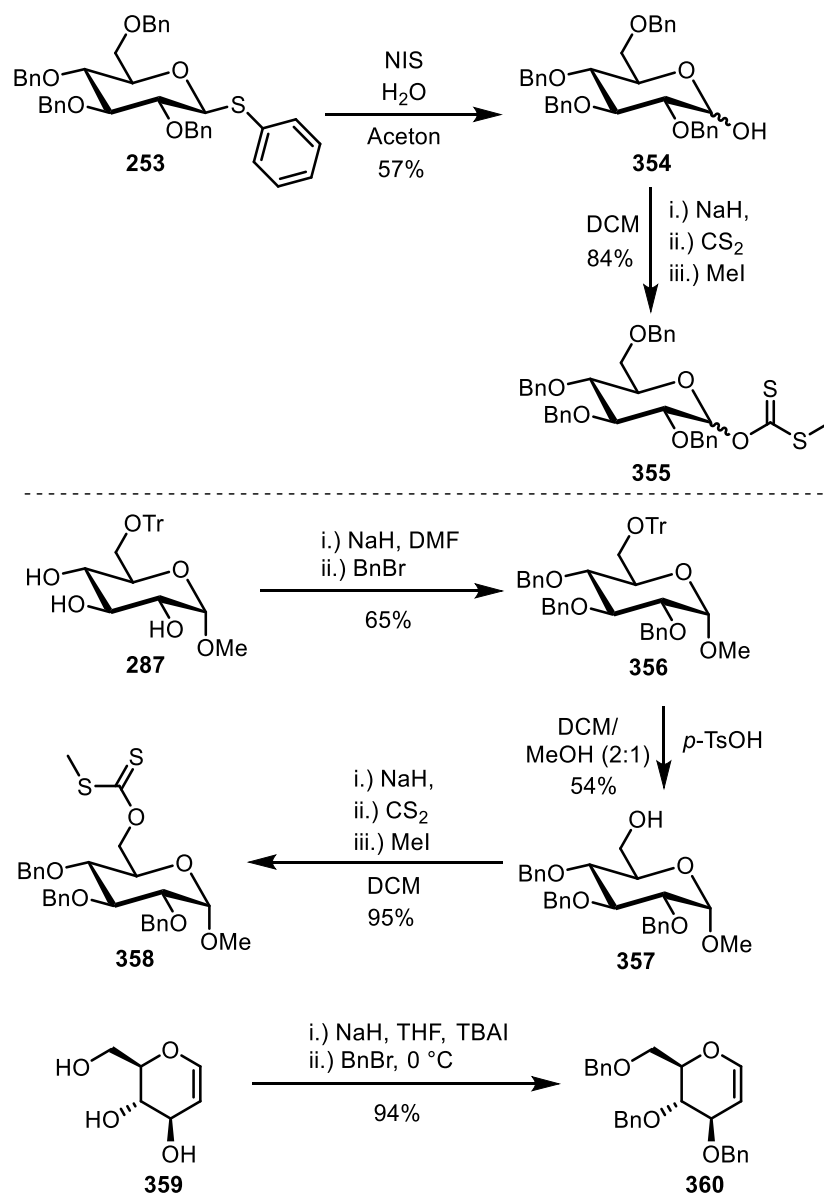
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3027, 1574, 1493, 1408, 1372, 1279, 1119, 913, 763, 699.

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}_2]^+$ 237.0515, gefunden 237.0515.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.35–7.25 (m, 5H, H_{Ar}-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 7.12 (d, J = 1.3 Hz, H_{Ar}-4'), 7.04 (d, J = 1.3 Hz, H_{Ar}-5'), 4.13 (s, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃).

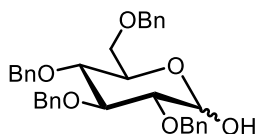
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140.7 (C_q-2'), 136.6 (C_q-1), 130.1 (C_{Ar}-4'), 129.6 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6), 128.2 (C_{Ar}-3, C_{Ar}-5), 127.7 (C_{Ar}-4), 124.3 (C_{Ar}-5'), 43.1 (CH₂), 34.2 (CH₃).

5.7. Versuchsvorschriften zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern (Kapitel 3.6)



Schema 158: Syntheseübersicht zur Darstellung der Xanthogenate **355** und **358** sowie des Glucals **360**.

2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α,β -D-glucopyranose (**354**)



Glucose Thioglycosid **253** (2.386 g, 3.77 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (1%_{aq}, 20.0 mL) gelöst und NIS (933 mg, 4.15 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion

wurde beendet. Die organische Phase wurde mit EtOAc verdünnt und mit Na₂S₂O₄-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis α : β 2.3:1 erhalten (bestimmt über ¹H-NMR).

Ausbeute: 1.153 g (2.13 mmol, 57%), farbloses Öl.

R_f = 0.35 (c⁶Hex/EtOAc 3:1).

C₃₄H₃₆O₆ (M = 540.66 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3366, 3030, 2922, 2854, 1496, 1453, 1361, 1209, 1147, 1086, 1045, 1027, 858, 736, 695, 627, 461.

[α]_D²¹ = +14.0° (c=1.00, Chloroform).

ESI-MS: *m/z* (%) = 563.2 (100.0) [M+Na]⁺.

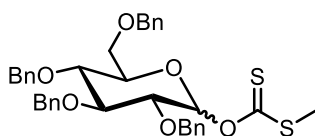
ESI-HRMS: berechnet für [C₃₄H₃₆O₆+Na]⁺: *m/z* = 563.2409, gefunden: 563.2412.

Folgende NMR Daten konnten dem α -Anomer zugeordnet werden:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41–7.27 (m, 18H, H-Ar), 7.21–7.11 (m, 2H, H-Ar), 5.25 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-1), 4.98 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, -CH₂-), 4.90–4.72 (m, 6H, -CH₂-), 4.66–4.44 (m, 4H, -CH₂-), 4.12–4.05 (m, 1H, H-5), 4.01 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.76–3.52 (m, 6H, H-2, H-4, H-6), 3.15 (s, 1H, -OH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.7, 138.2, 137.9, 137.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7 (je C-Ar), 91.3 (C-1), 81.8 (C-3), 80.0 (C-2), 77.8 (C-4), 75.8, 75.0, 73.5, 73.3 (je-CH₂-), 70.3 (C-5), 68.6 (C-6).

Methylsulfanylthiocarbonyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α,β -D-glucopyranose (355)



C1 deblockierte Glucose **354** (500 mg, 0.92 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit NaH (60% Dispersion auf Mineralöl, 74 mg, 1.84 mmol, 2.0 Äq.) in abs. THF (10.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann CS₂ (67 μ L, 1.11 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann Methyljodid (69 μ L, 1.11 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigt vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ether (3x) extrahiert, die

organischen Phasen vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl als Mischung zweier Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ 3.3:1.0 erhalten (bestimmt über $^1\text{H-NMR}$).

Ausbeute: 490 mg (0.77 mmol, 84%), gelbes Öl.

$R_f = 0.70$ ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{S}_2$ ($M = 630.81$ g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3030, 2866, 1650, 1496, 1453, 1361, 1197, 1071, 1041, 978, 909, 864, 735, 696.

$[\alpha]_D^{21} = +26.1^\circ$ ($c=1.00$, Chloroform).

ESI-MS: m/z (%) = 653.2 (100.0) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 654.2 (42.0) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{Na}]^+$.

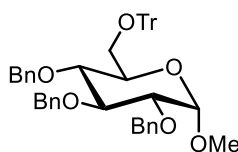
ESI-HRMS: m/z berechnet für $[\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{S}_2+\text{Na}]^+$: $m/z = 653.2007$, gefunden: 653.2011.

Folgende NMR Daten konnten dem α -Anomer zugeordnet werden:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.43–7.30 (m, 18H, H-Ar), 7.25–7.15 (m, 2H, H-Ar), 7.05 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 5.05 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.94–4.84 (m, 3H, $-\text{CH}_2-$), 4.70–4.62 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.66 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.60–4.54 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.09 (dd, $J = 9.7, 8.2$ Hz, 1H, H-3), 3.94–3.64 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6), 2.63 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 215.5 ($-\text{CS}_2-$), 138.7, 138.0, 137.9, 137.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.1, 128.1, 128.1, 128.0, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8 (je C-Ar), 96.8 (C-1), 81.9 (C-3), 79.0 (C-2), 76.8 (C-4), 75.8, 75.5, 73.6 (je $-\text{CH}_2-$), 73.5 (C-5), 73.4 (C-5), 68.0 (C-6), 19.4 ($-\text{CH}_3$).

Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (**356**)⁶⁵



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Dorgeret et al.* synthetisiert.^[479]

Methyl-6-*O*-(triphenylmethyl)- α -D-glucopyranosid (**287**, 1.640 g, 3.75 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (20 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. NaH (455 mg, 18.8 mmol, 5.0 Äq.) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Benzylbromid (2.2 mL, 18.8 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Die erhaltene Suspension wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde durch Zugabe

⁶⁵ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls dargestellt.

von Ethanol (10 mL) und Wasser (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc Gradient 0% auf 20% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.710 g (2.42 mmol, 65%), (Lit.)^[395] 97%, farbloses Öl.

$R_f = 0.36$ (^cHex/EtOAc 10:1).

C₂₈H₃₁O₅ (M = 447.55 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3061, 3031, 2927, 1450, 1210, 1192, 1158, 1135, 1088, 737, 698, 633.

$[\alpha]_D^{25} = +14.4^\circ$ (c=1.00, Chloroform)

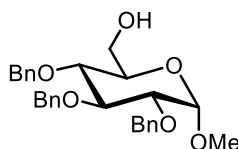
ESI-MS: m/z (%) = 729.32 (100.0) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.52–7.46 (m, 6H, H-*m*, Ph), 7.45–7.16 (m, 21H, H-*o*, Ph u. Bn), 6.91–6.86 (m, 3H, H-*p*, Ph), 4.97 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH_a-O-3), 4.86 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH_a-O-2), 4.83 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH_b-O-3), 4.75 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH_b-O-2), 4.71 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH_a-O-4), 4.73 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH_b-O-4), 4.77 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-1), 3.99 (*appt*, 1 H, H-3), 3.83 (ddd, 1H, $J = 10.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-5), 3.68–3.55 (m, 2H, H-2 u. H-4), 3.54–3.49 (m, 1H, H_a-6), 3.47 (s, 3H, CH₃), 3.21 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, H_b-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 143.7 (C_q-Ph), 128.8, 128.5, 128.5, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 126.9. (C-Aromat), 97.9 (C-1), 82.3 (C-3), 80.2 (C-2), 78.2 (C-4), 77.2 (C-Ph₃), 76.0 (3-O-CH₂), 75.0 (4-O-CH₂), 73.4 (2-O-CH₂), 70.3 (C-5), 62.6 (C-6), 54.9 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[479]

Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucofuranosid (357)⁶⁶



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Galbis et al.* synthetisiert.^[396]

Trityl-Glucose **398** (15.130 g, 21.40 mmol, 1.0 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (390 mg, 2.25 mmol, 10 mol%) wurden in DCM/MeOH (2:1, 216.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für

⁶⁶ Diese Verbindung wurde von Jacob Kayser als Auftragspräparat im OC-F Praktikum synthetisiert.

92 h bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte unvollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in MTBE aufgenommen. Die organische Phase wurde mit NaHCO₃-Lösung (10%_{aq}, 2x) und H₂O (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (Petrolether:EtOAc 10:2 auf 2:1) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 5.400 g (11.62 mmol, 54%), (Lit.)^[396] 88%, farbloses Öl.

$R_f = 0.48$ (°Hex/EtOAc 10:1).

C₂₈H₃₂O₆ (M = 464.56 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 1491, 1449, 1359, 1157, 1070, 899, 745, 696, 632, 463.

$[\alpha]_D^{21} = +22.3^\circ$ (c=1.00, Chloroform)

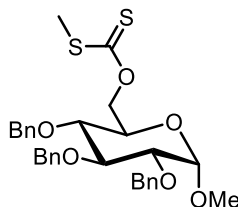
ESI-MS: m/z (%) = 487.3 (100.0) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41–7.27 (m, 15H, H-Ar), 5.01 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.85 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.81 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 4.02 (dd, $J = 9.6, 8.9$ Hz, 1H, H-3), 3.78 (ddt, $J = 10.3, 5.2, 2.8$ Hz, 1H, H-6_a), 3.74–3.64 (m, 2H, H-5, H-6_b), 3.58–3.49 (m, 2H, H-2, H-4), 3.38 (s, 3H, -O-CH₃), 1.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, -OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.8, 138.2, 138.2, 128.6, 128.5, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.7 (je C-Ar), 98.27 (C-1), 82.06 (C-3), 80.1 (C-2), 77.5 (C-4), 75.9 (-CH₂-), 75.1 (-CH₂-), 73.5 (-CH₂-), 70.8 (C-5), 62.0 (C-6), 55.3 (-O-CH₃).

Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur.^[479]

Methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-methylsulfanylthiocarbonyl- α -D-glucopyranosid (**358**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Molander et al.* synthetisiert.^[478]

C-6 deblockierte Glucose **357** (15.130 g, 21.40 mmol, 1.0 Äq.) und NaH (258 mg, 6.46 mmol, 2.0 Äq.) wurden zusammen in abs. THF (30.0 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde CS₂ (0.23 mL, 3.87 mmol, 1.2 Äq.)

zugetropft und die Reaktionsmischung für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Methylodid (0.24 mL, 3.87 mmol, 1.2 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit H₂O verdünnt und mit Ether (2x) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (2x) und Brine (1x) extrahiert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.696 g (3.06 mmol, 95%), gelbes Öl.

$R_f = 0.60$ (c⁶Hex/EtOAc 3:1).

C₃₀H₃₄O₆S₂ (M = 554.72 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2919, 1496, 1453, 1359, 1208, 1158, 1071, 736, 697.

$[\alpha]_D^{29} = +17.4^\circ$ (c=1.00, Chloroform)

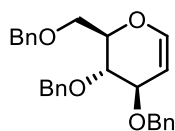
ESI-MS: m/z (%) = 577.1 (100.0) [M+Na]⁺, 578.1 (34.4) [M(¹³C₁)+Na]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₃₀H₃₄O₆S₂+Na]⁺: $m/z = 577.1694$, gefunden: 577.1700.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.44–7.26 (m, 15H, H-Ar), 5.03 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.93–4.80 (m, 3H, -CH₂-), 4.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H, C-6), 4.69 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, -CH₂-), 4.05 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 4.01–3.93 (m, 1H, H-5), 3.64–3.50 (m, 2H, H-2, H-4), 3.40 (s, 3H, C-1-O-CH₃), 2.56 (s, 3H, -CS₂-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 215.7 (-CS₂-), 138.6, 138.1, 137.8, 128.6, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.1, 128.1, 127.8 (je C-Ar), 98.2 (C-1), 82.1 (C-3), 80.0 (C-2), 77.5 (C-4), 76.0, 75.3, 73.6 (je -CH₂-), 72.2 (C-6), 68.5 (C-5), 55.4 (C-1-O-CH₃), 19.2 (-CS₂-CH₃).

3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucal (360)



D-Glucal (**359**, 500 mg, 3.42 mmol, 1.0 Äq.) wurde zu einer Suspension von NaH (547 mg, 13.69 mmol, 4.0 Äq.) in abs. DMF (15.0 mL) unter Argonatmosphäre portionsweise bei 0 °C hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 22 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Reaktionskontrolle via DC zeigt vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde mit H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Ether (3x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c⁶Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.338 g (3.21 mmol, 94%), farbloser Feststoff.

$R_f = 0.90$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_4$ ($M = 416.52$ g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3027, 2895, 1649, 1495, 1451, 1399, 1358, 1336, 1307, 1245, 1202, 1139, 1098, 1024, 916, 729, 613.

$[\alpha]_D^{29} = -1.40^{\circ}$ ($c=1.00$, Chloroform)

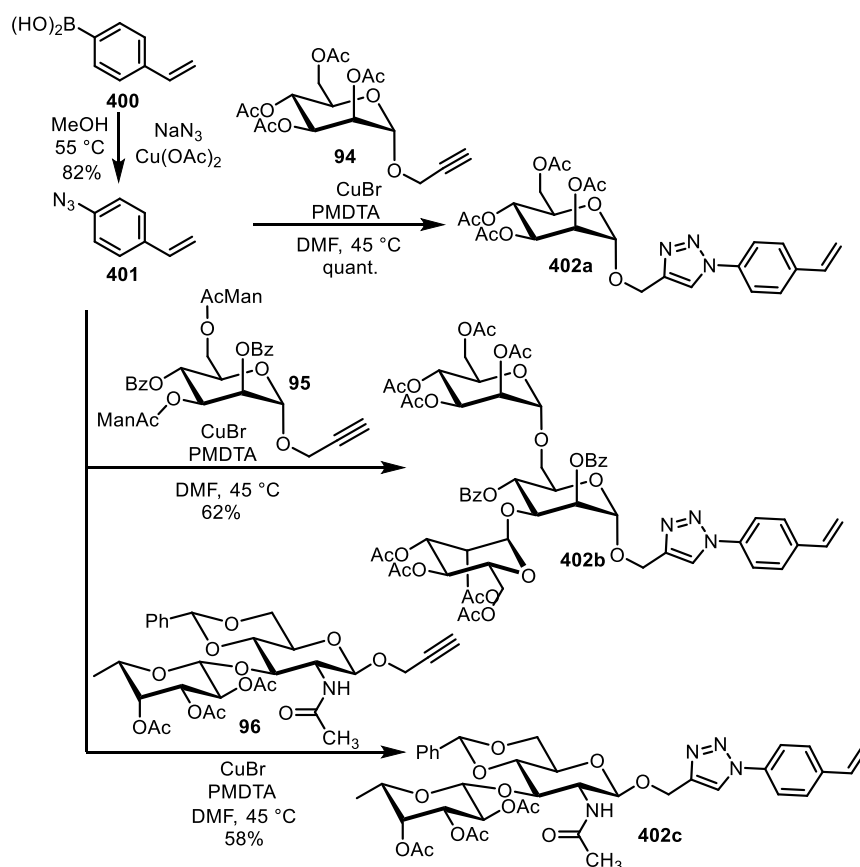
ESI-MS: m/z (%) = 439.2 (100.0) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 440.2 (29.8) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1)+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.40–7.25 (m, 15H, H-Ar), 6.46 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.91 (dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz, 1H, H-2), 4.86 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.70 – 4.64 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.63 – 4.54 (m, 3H, $-\text{CH}_2-$), 4.24 (ddd, $J = 6.2, 2.8, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 4.10 (ddd, $J = 8.3, 5.0, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.89 (dd, $J = 8.7, 6.2$ Hz, 1H, H-4), 3.84 (dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 1H, H-6_a), 3.79 (dd, $J = 10.7, 2.9$ Hz, 1H, H-6_b).

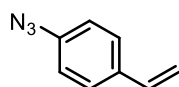
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 144.9 (C-1), 138.5, 138.3, 138.1, 128.5, 128.5, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8 (je C-Ar), 100.1 (C-2), 76.9 (C-5), 75.9 (C-3), 74.5 (C-4), 73.9 ($-\text{CH}_2-$), 73.6 ($-\text{CH}_2-$), 70.6 ($-\text{CH}_2-$), 68.6 (C-6).

5.8. Versuchsvorschriften zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion (Kapitel 3.7)

5.8.1. Synthese von Edukten für die 4-Komponentenreaktion



Schema 159: Syntheseübersicht zur Darstellung der Styrol funktionalisierten Edukte für die 4-Komponentenreaktion.

p-Azidostyrol (401)

4-Vinylphenylboronsäure (**400**, 2.500 g, 16.90 mmol, 1.0 Äq.), Natriumazid (1.640 g, 25.30 mmol, 1.5 Äq.) und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (307 mg, 1.69 mmol, 10 mol%), wurden in Methanol (85.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 55 °C (Ölbad) geheizt und ein Sauerstoffstrom durch die Reaktionslösung geleitet (ca. fünf Minuten). Die Reaktionsmischung wurde anschließend bei 55 °C für zwei Stunden gerührt und Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz. Silica wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch im Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Gradient von 0% to 10%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 800 mg (5.51 mmol, 82%).

$R_f = 0.78$ (100:1 $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3$ (M = 145.17 g/mol).

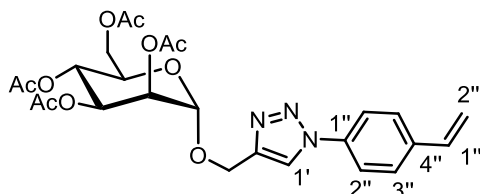
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2101, 1602, 1505, 1293, 1129, 988, 907, 836, 751.

GC-MS: m/z (%) = 145.14 (100%) [M].

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.50–7.33 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$), 7.07–6.93 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$), 6.69 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, CH), 5.71 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 5.24 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{B}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 139.4 ($\text{C}_{\text{q-4}}$), 135.9 (CH), 134.6 ($\text{C}_{\text{q-1}}$), 127.7 (C-3,5), 119.2 (C-2,6), 113.7 (CH_2).

Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur.^[517]

(1-(4-Vinylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (402a)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Yamaguchi *et al.* synthetisiert.^[251]

Azid **401** (147 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Propagyl 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (**94**, 463 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in abs. DMF (10.0 mL) gelöst. PMDTA

(0.35 mL, 1.70 mmol, 1.7 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 30 min im Ultraschallbad mit Hilfe eines Argonstroms entgast. CuBr (36 mg, 0.25 mmol, 25mol%) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde für vier Stunden bei 45 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte kompletten Umsatz und das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (2x), Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser, öliges Schaum erhalten.

Ausbeute: 559 mg, (1.00 mmol, quant.), farbloser, öliges Schaum.

R_f = 0.36 (cHex/EtOAc 1:1).

C₂₅H₂₉N₃O₁₀ (M = 531.52 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1741, 1601, 1498, 1453, 1368, 1315, 1219, 1135, 1085, 1041, 978, 816, 752, 700, 543.

[α]_D²² = +41.9 ° (c = 1.0, CHCl₃).

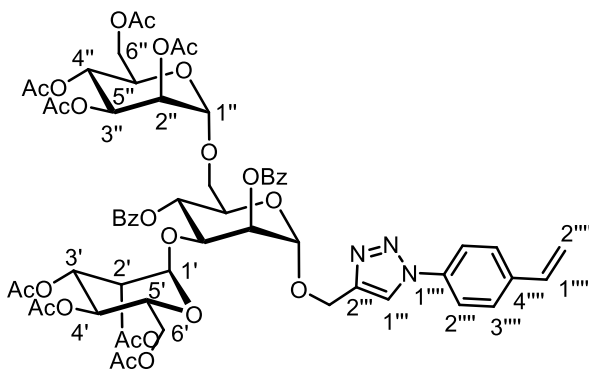
ESI-MS: *m/z* = 532.3 (100%) [M+H]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₅H₂₉N₃O₁₀+Na]⁺: *m/z* = 554.1750, gefunden: 554.1747.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.02 (s, 1H, H-1'), 7.76–7.69 (m, 2H, H-2''), 7.60–7.53 (m, 2H, H-3''), 6.76 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H-1'''), 5.83 (dd, *J* = 17.6, 0.7 Hz, 1H, H-2'''_a), 5.38–5.30 (m, 3H, H-3, H-4, H-2'''_b), 5.28 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.94 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, C-1-O-CH_{2,a}-), 4.81–4.74 (m, 1H, C-1-O-CH_{2,b}-), 4.35–4.27 (m, 1H, H-6_a), 4.18–4.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.9 (C=O), 170.2 (C=O), 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 144.4 (C-2'), 138.4 (C-4''), 136.2 (C-1''), 135.6 (C-1'''), 127.6 (C-3''), 121.1 (C-1'), 120.8 (C-2''), 115.8 (C-2'''), 97.1 (C-1), 69.6 (C-2), 69.2 (C-3), 69.0 (C-5), 66.2 (C-4), 62.5 (C-6), 61.2 (C-1-O-CH₂), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.8 (CH₃).

(1-(4-Vinylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (402b)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Yamaguchi et al.* synthetisiert.^[251]

Azid **401** (102 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq.) und Trimannose Alkin **95** (913 mg, 0.84 mmol, 1.2 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in abs. DMF (10.0 mL) gelöst. PMDTA (0.25 mL, 1.19 mmol, 1.7 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung im Ultraschallbad mit Hilfe eines Argonstroms für 30 min entgast. CuBr (26 mg, 0.18 mmol, 25mol%) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für vier Stunden bei 45 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet und mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung, Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (°Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser, öligler Schaum erhalten.

Ausbeute: 536 mg (0.44 mmol, 62%).

R_f = 0.18 (°Hex/EtOAc 1:1).

C₅₉H₆₅N₃O₂₆ (M = 1232.16 g/mol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1752, 1727, 1370, 1263, 1109, 1067, 715.

[α]_D²² = +21.3 ° (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* = 1232.5 (100%) [M+H]⁺.

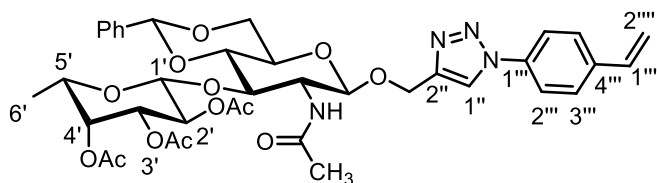
ESI-HRMS: berechnet für [C₅₉H₆₅N₃O₂₆+Na]⁺: *m/z* = 1254.3754, gefunden: 1254.3731.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.22 (s, 1H, H-1'''), 8.17–8.12 (m, 2H, H_{Phenyl}), 8.05–8.00 (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.83–7.77 (m, 2H, H-2'''), 7.66–7.51 (m, 8H, H-3''', H_{Phenyl}), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, H_{Phenyl}), 6.76 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H-1'''), 5.89–5.78 (m, 1H, H-2'''), 5.64 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 5.56 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.40–5.30 (m, 3H, H-2''', H_{Kohlenhydrat}), 5.30–5.22 (m, 3H, H_{Kohlenhydrat}), 5.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.07 (dd, *J* = 5.6, 1.9 Hz, 2H, H_{Kohlenhydrat}), 4.99 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C-1-O-CH_{2,a-}), 4.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-1''), 4.85 (dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 2H, H-1', H_{Kohlenhydrat}), 4.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H,

C-1-O-CH_{2,b}), 4.48 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 4.26 (ddd, $J = 9.1, 7.0, 2.1$ Hz, 1H, H_{Kohlenhydrat}), 4.20–4.09 (m, 4H, H_{Kohlenhydrat}), 4.09–4.01 (m, 2H, H_{Kohlenhydrat}), 3.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{Kohlenhydrat}), 3.97–3.91 (m, 1H, H-6_a, H_{Kohlenhydrat}), 3.63 (dd, $J = 10.8, 2.1$ Hz, 1H, H-6_b), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.94 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.81 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.9 (C=O), 170.8 (C=O), 170.1 (C=O), 167.0 (C=O), 169.9 (C=O), 169.3 (C=O), 169.2 (C=O), 166.0 (C_{Phenyl}), 165.5 (C_{Phenyl}), 143.8 (C-2'''), 138.3 (C-4'''), 136.3 (C-1'''), 135.6 (C-1'''''), 133.8 (C_{Phenyl}), 130.2 (C_{Phenyl}), 130.1 (C_{Phenyl}), 129.2 (C_{Phenyl}), 128.9 (C_{Phenyl}), 128.8 (C_{Phenyl}), 128.7 (C_{Phenyl}), 127.6 (C-3'''), 121.7 (C-1'''), 120.7 (C-2'''), 115.7 (C-2'''''), 99.6 (C-1''), 97.2 (C-1'), 96.7 (C-1), 75.5 (C-5), 71.8 (C-2), 69.9 (C_{Kohlenhydrat}), 69.5 (C-3), 69.4 (C_{Kohlenhydrat}), 69.4 (C_{Kohlenhydrat}), 69.3 (C_{Kohlenhydrat}), 68.9 (C-4), 68.4 (C_{Kohlenhydrat}), 66.7 (C-6), 66.2 (C_{Kohlenhydrat}), 66.0 (C_{Kohlenhydrat}), 62.5 (C_{Kohlenhydrat}), 62.4 (C_{Kohlenhydrat}), 60.4 (C-1-O-CH₂), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃).

(1-(4-Vinylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (402c)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Yamaguchi *et al.* synthetisiert.^[251]

Azid **401** (102 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq.) und Disaccharid **95** (743 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in abs. DMF (10.0 mL) gelöst. PMDTA (0.25 mL, 1.19 mmol, 1.7 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung im Ultraschallbad für 30 min mit Hilfe eines Argonstroms entgast. CuBr (26 mg, 0.18 mmol, 25 mol%) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für vier Stunden bei 45 °C gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktion wurde beendet und mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (2x), Wasser und Brine extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser, öliger Schaum erhalten.

Ausbeute: 309 mg (0.40 mmol, 58%), farbloser, öliger Schaum.

$R_f = 0.48$ (EtOAc).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1750, 1662, 1519, 1370, 1226, 1178, 1074, 911, 845, 752, 700, 602.

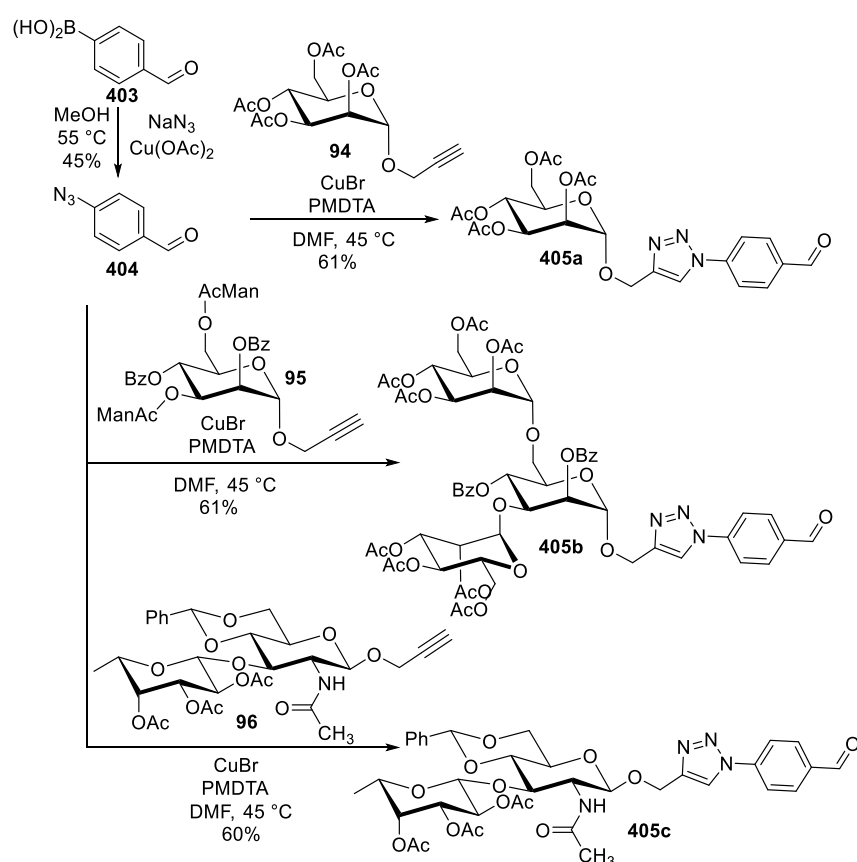
$[\alpha]_D^{22} = -36.5^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: $m/z = 765.4$ (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

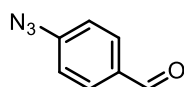
ESI-HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $[\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{Na}]^+$: $m/z = 787.2802$, gefunden: 789.2801.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.00 (s, 1H, H-1''), 7.74–7.65 (m, 2H, H-2'''), 7.58–7.51 (m, 2H, H-3'''), 7.50–7.45 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Phenyl,ortho}}$), 7.44–7.31 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Phenyl,meta}}$, $\text{H}_{\text{Phenyl,para}}$), 6.74 (dd, $J = 17.6$, 10.9 Hz, 1H, H-1'''), 5.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, C-2-NH-), 5.81 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, H-2''''_a), 5.48 (s, 1H, Ph-CH-O₂-), 5.34 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-2''''_b), 5.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-1), 5.18 (dd, $J = 3.4$, 1.1 Hz, 1H, H-4'), 5.11 (dd, $J = 10.4$, 7.9 Hz, 1H, H-2'), 5.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, C-1-O-CH_{2,a}-), 4.96 (dd, $J = 10.4$, 3.5 Hz, 1H, H-3'), 4.85 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, C-1-O-CH_{2,b}-), 4.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.46–4.33 (m, 2H, H-3, H-6_a), 3.82–3.71 (m, 2H, H-6_b, H-5'), 3.59–3.48 (m, 2H, H-4, H-5), 3.28 (ddd, $J = 10.0$, 8.3, 6.9 Hz, 1H, H-2), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.1 (-NH-C=O), 170.6 (C=O), 170.3 (C=O), 169.7 (C=O), 145.2 (C-2''), 138.2 (C-4'''), 137.1 ($\text{C}_{\text{Phenyl,ipso}}$), 136.3 (C-1'''), 135.5 (C-1''''), 129.2 ($\text{C}_{\text{Phenyl,para}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Phenyl,meta}}$), 127.6 (C-3'''), 125.9 ($\text{C}_{\text{Phenyl,ortho}}$), 121.1 (C-1'), 120.6 (C-2'''), 115.6 (C-2''''), 101.8 (C-1'), 101.3 (Ph-CH-O₂-), 100.2 (C-1), 81.6 (C-5), 76.4 (C-3), 71.4 (C-3'), 70.2 (C-4'), 69.1 (C-5'), 69.0 (C-2'), 68.8 (C-6), 66.0 (C-4), 62.9 (C-1-O-CH₂), 57.2 (C-2), 23.7 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.7 (CH₃), 16.3 (C-6').



Schema 160: Syntheseübersicht zur Darstellung der Aldehyd funktionalisierten Edukte für die 4-Komponentenreaktion.

***p*-Azidobenzaldehyd (404)**

4-Formylphenylboronsäure (**403**, 2.000 g, 13.33 mmol, 1.0 Äq.), Natriumazid (1.290 g, 19.99 mmol, 1.5 Äq.) und Cu(OAc)₂ (242 mg, 1.33 mmol, 10mol%) wurden in Methanol (20.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 55 °C (Ölbad) geheizt und für sechs Stunden gerührt. Reaktionskontrolle zeigte unvollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C (Ölbad) geheizt und bei hoher Rührgeschwindigkeit weiter gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h wurde vollständiger Umsatz via DC beobachtet und die Reaktion wurde beendet. Silica wurde zugegeben und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulen chromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als orangenes Öl erhalten.

Ausbeute: 889 mg (6.66 mmol, 45%), orangenes Öl.

R_f = 0.54 (^cHex/EtOAc 3:1).

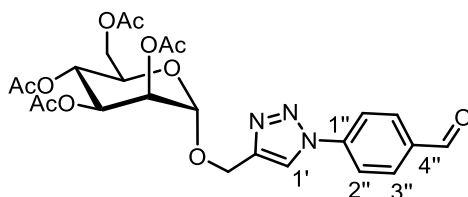
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2406, 2109, 1688, 1595, 1577, 1501, 1424, 1390, 1279, 1210, 1163, 1125, 1107, 1009, 851, 820, 780, 684, 557, 533, 499, 415.

GC-MS: *m/z* (%) = 105.16 (100.0) [M-N₃]⁺.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.94 (s, 1H, -CHO), 7.93–7.84 (m, 2H, H-2), 7.19–7.12 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.7 (-CHO), 146.4 (C-4), 133.4 (C-1), 131.7 (C-2,6), 119.6 (C-3,5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[517]

(1-(4-Formylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid (405a)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Yamaguchi *et al.* synthetisiert.^[251]

Azid **404** (147 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Propagyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid (**94**, 463 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) wurden in abs. DMF (10.0 mL) unter Argon gelöst. PMDTA (0.35 mL, 1.70 mmol, 1.7 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung für 30 min im Ultraschallbad mit Hilfe eines Argonstroms entgast. CuBr (36 mg, 0.25 mmol, 25 mol%) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für vier Stunden bei 45 °C (Ölbad) gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (2x), Wasser und Brine extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (⁶Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser, öliges Schaum erhalten.

Ausbeute: 324 mg (0.61 mmol, 61%).

R_f = 0.63 (EtOAc).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1747, 1702, 1605, 1370, 1226, 1167, 1135, 1043, 836.

[α]_D²² = +40.3 ° (c = 1.00, CHCl₃).

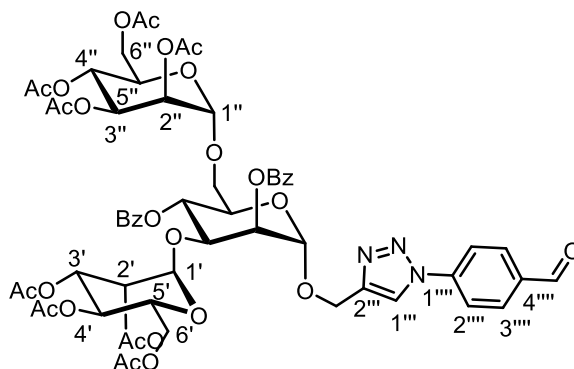
ESI-MS: *m/z* = 534.2 (100.0%) [M+H]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₂₄H₂₇N₃O₁₁+Na]⁺: *m/z* = 533.1646, gefunden: 533.1642.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.11 (s, 1H, -CHO), 8.17 (s, 1H, H-1'), 8.15–8.08 (m, 2H, H-3'', H-5''), 8.05–7.98 (m, 2H, H-2'', H-6''), 5.41–5.33 (m, 2H, H-3, H-4), 5.33–5.29 (m, 1H, H-2), 5.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.98 (dd, *J* = 12.5, 0.6 Hz, 1H, C-1-O-CH_{2,a}), 4.82 (dd, *J* = 12.5, 0.6 Hz, 1H, C-1-O-CH_{2,b}), 4.33 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H, H-6_a), 4.20–4.09 (m, 2H, H-5, H-6_b), 2.18 (s, 4H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.7 (-CHO), 170.7 (-C=O), 170.1 (-C=O), 170.0 (-C=O), 169.7 (-C=O), 145.0 (C-2'), 140.8 (C-1''), 136.1 (C-4''), 131.4 (C-3'', C-5''), 121.0 (C-1'), 120.6 (C-2'', C-6''), 97.0 (C-1), 69.4 (C-2), 69.0 (C-5), 68.9 (C-4), 66.1 (C-3), 62.4 (C-6), 61.0 (C-1-CH₂), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃).

(1-(4-Formylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (405b)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Yamaguchi *et al.* synthetisiert.^[251]

Azid **404** (147 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Trimannose Alkin **95** (1.31 g, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in abs. DMF (10.0 mL) gelöst. PMDTA (0.35 mL, 1.70 mmol, 1.7 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung im Ultraschallbad für 30 min mit Hilfe eines Argonstroms entgast. CuBr (36 mg, 0.25 mmol, 25 mol%) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für vier Stunden bei 45 °C (Ölbad) gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit NH₄Cl-Lösung (2x), Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser, öligler Schaum erhalten.

Ausbeute: 754 mg (0.61 mmol, 61%).

R_f = 0.71 (EtOAc).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1749, 1605, 1370, 1226, 1043, 715.

[α]_D²² = +17.0 ° (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* = 1234.4 (100%) [M+H]⁺.

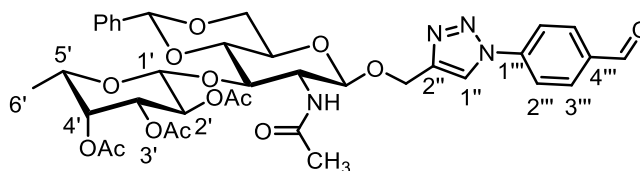
ESI-HRMS: berechnet für [C₅₈H₆₃N₃O₂₇+Na]⁺: *m/z* = 1256.3546, gefunden 1256.3543.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.09 (s, 1H, -CHO), 8.38 (s, 1H, H-1'''), 8.17–8.11 (m, 2H), 8.08 (s, 4H, H-2''', H-3''', H-5''', H-6'''), 8.05–7.98 (m, 2H), 7.68–7.38 (m, 6H), 5.62 (pseudo t, *J* \approx 10.0 Hz, 1H, H-2), 5.56 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H-4), 5.36 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 5.31–5.24 (m, 1H, H-3'), 5.22 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1), 5.07 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C-1-O-CH_{2,a}-), 4.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-3''), 4.88–4.78 (m, 3H, C-1-O-CH_{2,b}-, H-1'', H-2'), 4.48 (dd, *J* = 9.7, 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.29–4.20 (m, 1H, H-5), 4.21–4.09 (m, 3H, H-6'b, H-6''), 4.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-2'), 4.01–3.92 (m, 2H,

H-6_a, H-6'_a), 3.62 (dd, $J = 10.7, 2.0$ Hz, 1H, H-6_b), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.97 (s, 3H, CH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.81 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.7 (-CHO), 170.8 (C=O), 170.7 (C=O), 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 169.8 (C=O), 169.7 (C=O), 169.2 (C=O), 169.1 (C=O), 165.9 (C=O), 165.4 (C=O), 144.2 (C-2'''), 141.0 (C-1'''), 136.0 (C-4'''), 133.7 (C_{Benzoyl}), 133.7 (C_{Benzoyl}), 131.4 (C-3''', C-5'''), 130.0 (C_{Benzoyl}), 129.9 (C_{Benzoyl}), 129.0 (C_{Benzoyl}), 128.8 (C_{Benzoyl}), 128.7 (C_{Benzoyl}), 128.6 (C_{Benzoyl}), 121.7 (C_{Benzoyl}), 120.6 (C-2''', C-6'''), 99.5 (C-1'''), 97.0 (C-1''), 96.5 (C-1), 75.3 (C-3), 71.6 (C-2), 69.9 (C-5), 69.3 (C-2'), 69.3 (C-3'), 69.2 (C-5'), 68.8 (C-4), 68.7 (C-4'), 68.2 (C-3''), 66.6 (C-6), 62.4 (C-6''), 62.2 (C-6'), 60.1 (C-1-O-CH₂), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.5 (CH₃).

(1-(4-Formylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (405c)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Yamaguchi *et al.* synthetisiert.^[251]

Azid **404** (147 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Disaccharid **96** (743 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in abs. DMF (10.0 mL) gelöst. PMDTA (0.35 mL, 1.70 mmol, 1.7 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 30 min im Ultraschallbad mit Hilfe eines Argonstroms entgast. CuBr (36 mg, 0.25 mmol, 25 mol%) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für vier Stunden bei 45 °C (Ölbad) gerührt. Reaktionskontrolle via DC zeigte vollständigen Umsatz und die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit NH₄Cl-Lösung (2x), Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100%, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser, öliges Schaum erhalten.

Ausbeute: 463 mg (0.60 mmol, 60%), farblos-öliges Schaum.

$R_f = 0.23$ (EtOAc).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1750, 1702, 1663, 1605, 1557, 1371, 1228, 1174, 1075, 837, 603, 479.

$[\alpha]_D^{22} = -37.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

ESI-MS: $m/z = 767.4$ (100%), [M+H]⁺.

ESI-HRMS: berechnet für [C₃₇H₄₂N₄O₁₄Na]: $m/z = 789.2595$, gefunden: 789.2578.

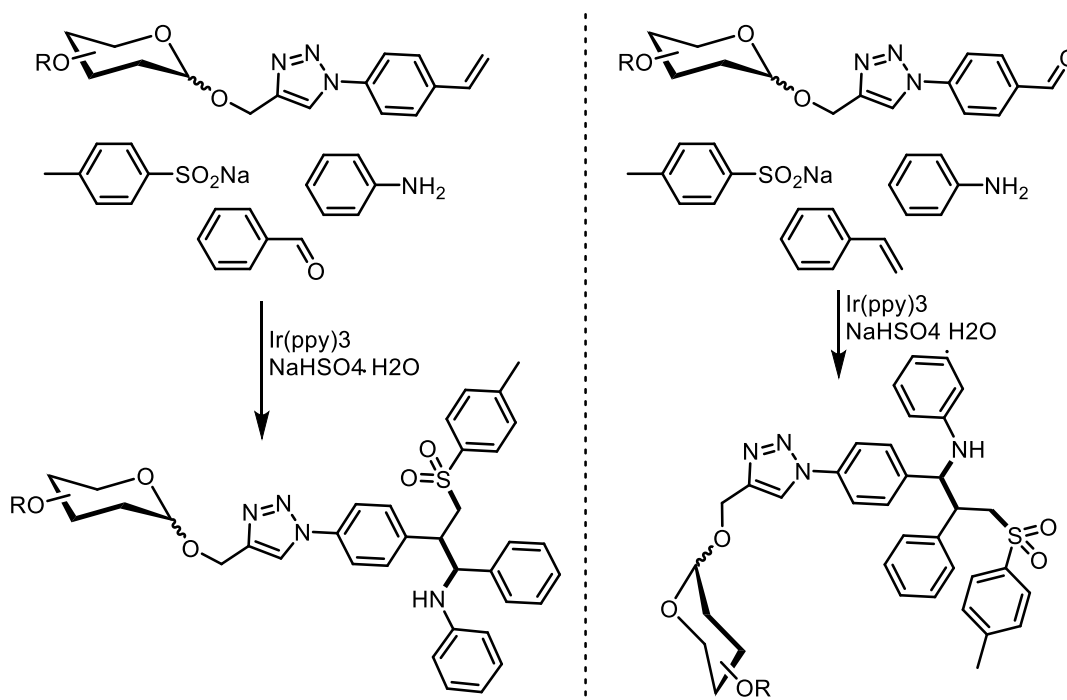
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.07 (s, 1H, -CHO), 8.13 (s, 1H, H-1''), 8.10–8.02 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 8.01–7.94 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.53–7.44 (m, 2H, H_{Ph,ortho}), 7.45–7.32 (m, 3H, H_{Ph,meta}, H_{Ph,para}), 5.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, C-2-NH-), 5.50 (s, 1H, Ph-CH-O₂-), 5.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-1), 5.19 (dd, *J* = 3.5, 1.1 Hz, 1H, H-4'), 5.16–5.04 (m, 2H, C-1-O-CH_{2,a}-, H-2''), 4.97 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H, H-3'), 4.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, C-1-O-CH_{2,b}-), 4.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-1'), 4.43–4.39 (m, 3H, H-3, H-6), 3.85–3.71 (m, 2H, H-4, H-5'), 3.55 (dt, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 2H, H-5), 3.37–3.23 (m, 1H, H-2), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, NH-C=O-CH₃), 1.82 (s, 3H, CH₃), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-6').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.8 (-CHO), 171.2 (C-2-NH-C=O-), 170.6 (C=O-CH₃), 170.3 (C=O-CH₃), 169.7 (C=O-CH₃), 145.9 (C-2''), 141.1 (C-1'''), 137.1, 136.1 (C-4'''), 131.5 (C-3''', C-5'''), 129.3 (C_{Ph,para}), 128.5 (C_{Ph,meta}), 125.9 (C_{Ph,ortho}), 121.1 (C-1''), 120.6 (C-2''', C-6'''), 101.8 (C-1'), 101.4 (Ph-CH-O₂-), 100.3 (C-1), 81.6 (C-5), 76.3 (C-3), 71.4 (C-3'), 70.2 (C-4'), 69.1 (C-5'), 69.1 (C-2''), 68.8 (C-6), 66.2 (C-4), 62.9 (C-1-O-CH₂-), 57.4 (C-2), 23.8 (-NH-C=O-CH₃), 20.8 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 16.3 (C-6').

5.8.2. Versuche zur Vierkomponentenreaktion

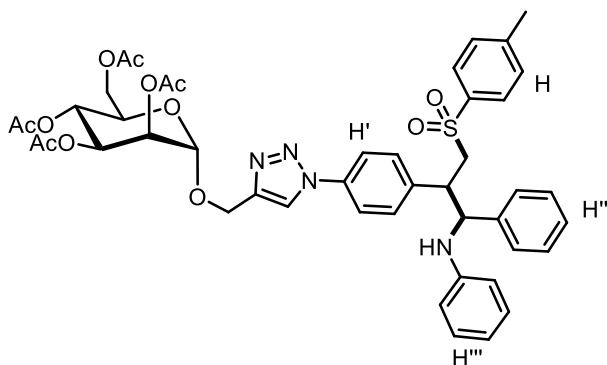
Allgemeine Vorschrift für die 4-Komponentenreaktion

Ein 50 mL Rundkolben mit Magnetrührkern wurde bestückt mit Natriumsulfinat (1.20 mmol, 2.00 Äq.), NaHSO₄·H₂O (245 mg, 1.80 mmol, 3.0 Äq.), *fac*-Ir(ppy)₃ (3.90 mg, 6.00 μmol, 1mol%) und (falls es Feststoffe waren) dem Aldehyd (0.60 mmol, 1.00 Äq.) sowie dem Anilin (0.60 mmol, 1.00 Äq.). Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Septum verschlossen und unter eine Argonatmosphäre gesetzt (mind. 3 Schlenk-Zyklen). MeCN (24.3 mL), dest. Wasser (2.7 mL) (beide Lösungsmittel wurden vorher entgast) wurden zugegeben und (falls es Flüssigkeiten waren) der Aldehyd und das Anilin. Die Reaktionsmischung wurde im Ultraschallbad mit Hilfe eines Argonstroms für eine Minute entgast und anschließend Styrol (0.90 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h mit einer 23 W CFL bestrahlt und anschließend ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie gereinigt.



Schema 161: Allgemeine Syntheseübersicht zur Darstellung der Kohlenhydrat funktionalisierten Styrol Produkte der 4-Komponentenreaktion (links) und zur Darstellung der Aldehyd funktionalisierten Produkte der 4-Komponentenreaktion (rechts).

(2-(4-1-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (399b)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Benzaldehyd (61 μ L, 0.60 mmol, 1.0 Äq.), Anilin (55 μ L, 0.60 mmol, 1.0 Äq.), Mannose Styrol **402a** (509 mg, 0.90 mmol, 1.5 Äq.) und Natrium-*p*-toluolsulfonat (197 mg, 1.20 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (c Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als gelber, öligler Schaum erhalten.

Ausbeute: 351 mg (400 μ mol, 67%, dr 1:1), gelber, öligler Schaum.

R_f = 0.50 (1:3 c Hex/EtOAc).

$C_{45}H_{49}N_4O_{12}S$ (M = 869.96 g/mol).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 1744, 1601, 1369, 1222, 1135, 1084, 1042, 907, 815, 647.

$[\alpha_D^{23}] = +13.0^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z = 869.4 (100%) $[M+H]^+$.

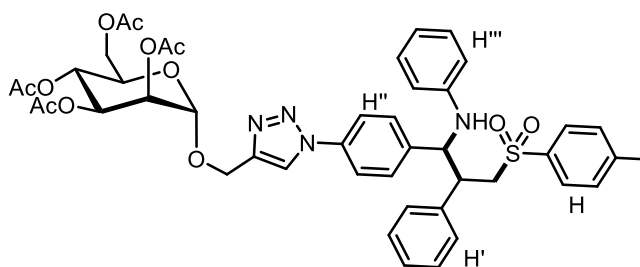
ESI-HRMS: berechnet für $[C_{45}H_{48}N_4NaO_{12}S]^+$: m/z = 891.2882, gefunden: 891.2878.

1H -NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.96 (s, 1H, H''''_a), 7.92 (s, 1H, H''''_b), 7.60–7.56 (m, 4H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 3H), 7.20–7.16 (m, 4H), 7.13–7.05 (m, 6H), 7.04–7.00 (m, 2H), 6.99–6.97 (m, 2H), 6.97–6.93 (m, 2H), 6.92–6.88 (m, 2H), 6.67–6.60 (m, 2H), 6.60–6.55 (m, 2H), 6.50–6.46 (m, 2H), 5.36–5.29 (m, 4H, $H-3''''$, $H-4''''$), 5.28–5.26 (m, 2H, $H-2''''$), 5.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $H-1''''_a$), 4.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $H-1''''_b$), 4.94–4.85 (m, 4H, $H-1''''-O-CH_2-$, $-NH-CH_{a-}$), 4.80–4.70 (m, 3H, $H-1''''-O-CH_2-$), 4.58 (t, J = 8.6 Hz, 1H, $-NH-CH_{b-}$), 4.31 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 2H, $H-6''''$), 4.16–4.07 (m, 4H, $H-5''''$, $H-6''''$), 4.03 (dd, J = 14.4, 3.9 Hz, 1H, $-SO_2-CH_{2,a-}$), 3.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 3.83–3.77 (m, 2H, $-SO_2-CH_2-CH_{a-}$, $-SO_2-CH_{2,b-}$), 3.71–3.66 (m, 1H, $-SO_2-CH_2-C_{b-}$), 3.60 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H, $-SO_2-CH_{2,a-}$), 3.57–3.52 (m, 1H, $-SO_2-CH_{2,b-}$), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.98 (s, 6H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 170.8 (C=O), 170.2 (C=O), 170.1 (C=O), 170.0 (C=O), 169.8 (C_q), 146.5 (C_q), 146.4 (C_q), 144.9 (C_q), 144.8 (C_q), 144.3 ($C-2''''_a$), 144.3 ($C-2''''_b$), 140.0, 139.9

(C_q-1'''), 139.7 (C_q-1'''), 138.1 (C_q), 136.4 (C_q), 136.2 (C_q), 136.1 (C_q), 135.6 (C_q), 130.1 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (2C CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.1 (3C CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 121.0 (2C, C-1'''), 120.2, 118.4, 118.0, 114.2, 113.7, 96.9 (2C, H-1'''), 77.4, 77.2, 77.0, 69.4 (2C, C-2'''), 69.0 (2C, C-5'''), 68.8 (2C, C-3'''), 66.0 (2C, C-4'''), 62.4 (C-6''')_a, 62.0 (2C, C-6''')_b, -NH-CH_b-), 61.0 (2C, C-1''''-O-CH₂-), 60.7 (2C, -NH-CH_a-), 59.2 (-SO₂-CH_{2,a}-), 58.1 (-SO₂-CH_{2,b}-), 46.6 (-SO₂-CH₂-CH_a-), 46.5 (-SO₂-CH₂-CH_b-), 21.6 (CH₃), 20.9 (2C), 20.8.

(1-(4-2-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (399c)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Mannose Aldehyd **405a** (320 mg, 0.60 mmol, 1.0 Äq.), Anilin (55 μ L, 0.60 mmol, 1.0 Äq.), Styrol (0.1 mL, 0.90 mmol, 1.5 Äq.) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (197 mg, 1.20 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 278 mg (320 μ mol, 56%, dr 1:1), farbloses Öl.

R_f = 0.55 (1:2 ^cHex/EtOAc).

C₄₅H₄₉N₄O₁₂S (M = 869.96 g/mol).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 3027, 1746, 1601, 1517, 1369, 1224, 1085, 1043, 752, 667.

[\alpha]_D²³ = +14.7° (c = 1.0, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* = 869.4 (100%) [M+H]⁺.

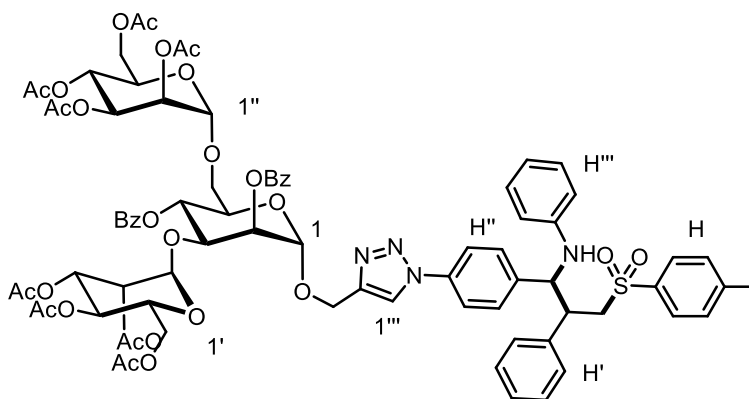
ESI-HRMS berechnet für [C₄₅H₄₈N₄NaO₁₂S]⁺: *m/z* = 891.2882, gefunden: 891.2876.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.99 (s, 1H, H''''_a), 7.91 (s, 1H, H''''_b), 7.68–7.62 (m, 4H, H_{Ar}), 7.63–7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50–7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24–7.17 (m, 9H, H_{Ar}), 7.15–7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12–7.07 (m, 4H, H_{Ar}), 7.07–7.03 (m, 2H, H_{Ar}), 6.82–6.74 (m, 4H, H_{Ar}), 6.69–6.63 (m, 2H, H_{Ar}), 6.59–6.54 (m, 2H, H_{Ar}), 6.51–6.46 (m, 2H, H_{Ar}), 5.37–5.28 (m, 4H, H-3''''_{a,b}, H-4''''_{a,b}), 5.29–5.25 (m, 1H, H-2''''_a), 5.27–5.23 (m, 1H, H-2''''_b), 5.13–5.07 (m, 2H, -NH-CH_b-), 5.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1''''_a), 4.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1''''_b), 4.92 (dd, *J* = 12.5, 1.6 Hz, 1H, H-1''''-O-CH_{2,a}-), 4.89 (dd, *J* = 12.5, 1.5 Hz, 1H,

H-1''''''-O-CH_{2,b}-), 4.76 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H, H-1''''''-O-CH_{2,a}-), 4.72 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H, H-1''''''-O-CH_{2,b}-), 4.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, -NH-CH_a-), 4.35–4.28 (m, 2H, H-6''''''_a, H-6''''''_b), 4.16–4.05 (m, 4H, H-6''''''_a, H-6''''''_b, H-5''''''_a, H-5''''''_b), 4.02–3.96 (m, 1H, -SO₂-CH_{2,a}-), 3.90 (dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 1H, -SO₂-CH_{2,b}-), 3.82–3.77 (m, 1H, -SO₂-CH₂-CH_a-), 3.63–3.56 (m, 2H, -SO₂-CH₂-CH_b-, -SO₂-CH_{2,a}-), 3.53 (dd, $J = 14.2, 5.1$ Hz, 1H, -SO₂-CH_{2,b}-), 2.39 (s, 3H, H_{Ar}-CH_{3,a}), 2.38 (s, 3H, H_{Ar}-CH_{3,b}), 2.15 (s, 3H, -CH₃), 2.15 (s, 3H, -CH₃), 2.11 (s, 3H, -CH₃), 2.10 (s, 3H, -CH₃), 2.03 (s, 3H, -CH₃), 2.03–2.02 (m, 3H, -CH₃), 1.98 (s, 3H, -CH₃), 1.98 (s, 3H, -CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 169.8 (C=O), 146.3 (2C, C_q-1'''), 144.9 (C_q-4_a), 144.9 (C_q-4_b), 144.3 (C-2''''''_a), 144.2 (C-2''''''_b), 142.0 (C_q), 141.7 (C_q), 138.9 (C_q), 136.6 (C_q), 136.4 (C_q), 136.2 (C_q), 136.0 (C_q), 135.8 (C_q), 130.0 (2C), 129.4 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 121.3 (C-1''''''_a), 121.2 (C-1''''''_b), 120.7, 120.3, 118.6, 118.1, 114.2, 113.6, 97.0 (2C, C-1'''''''), 96.9, 69.5 (C-2''''''_a), 69.5 (C-2''''''_b), 69.1 (2C, C-3'''''''), 68.9 (C-5''''''_a), 68.8 (C-5''''''_b), 66.1 (C-4''''''_a), 66.1 (C-4''''''_b), 62.5 (C-6''''''_a), 62.5 (C-6''''''_b), 61.7 (-NH-CH_a-), 61.1 (C-1''''''-O-CH_{2,a}-), 61.0 (C-1''''''-O-CH_{2,b}-), 59.8 (-SO₂-CH_{2,b}-), 59.5 (-NH-CH_b-), 58.1 (-SO₂-CH_{2,a}-), 46.7 (2C, -SO₂-CH₂-), 21.7 (C_q-4-CH_{3,a}), 21.0 (C_q-4-CH_{3,b}), 20.9 (2C CH₃), 20.8 (2C CH₃).

(1-(4-2-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (399d)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Trimannose Aldehyd **402b** (477 mg, 0.36 mmol, 1.0 Äq.), Anilin (33 μ L, 0.36 mmol, 1.0 Äq.), Styrol (62 μ L, 0.54 mmol, 1.5 Äq.) und Natrium-*p*-toluolsulfonat (128 mg, 0.72 mmol, 2.0 Äq.). Das erhaltene Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (^cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 251 mg (160 μ mol, 44%, dr 1:1.1), farbloser Feststoff.

R_f = 0.78 (10:1 DCM/MeOH).

$C_{79}H_{85}N_4O_{28}S$ ($M = 1570.61$ g/mol).

Schmelzbereich.: 129–131 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 2359, 1749, 1602, 1518, 1453, 1369, 1225, 1044, 754, 714.

$[\alpha_D^{23}] = +16.7^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

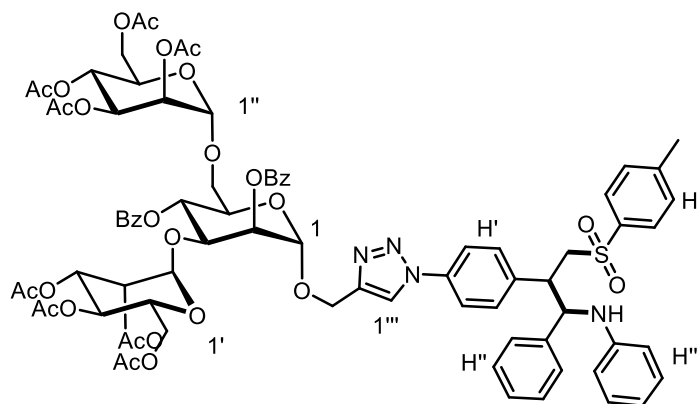
ESI-MS: $m/z = 1569.5$ (100%) $[M+H]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{79}H_{84}NaN_4O_{28}S]^+$: $m/z = 1591.4885$, gefunden: 1591.4886.

1H -NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.20 (s, 1H, H-1''''a), 8.19 (s, 1H, H-1''''b), 8.15–8.11 (m, 5H, H_{Ar}), 8.04–8.00 (m, 5H, H_{Ar}), 7.72–7.65 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65–7.51 (m, 11H, H_{Ar}), 7.47–7.41 (m, 4H, H_{Ar}), 7.25–7.17 (m, 12H, H_{Ar}), 7.17–7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13–7.03 (m, 8H, H_{Ar}), 6.86–6.73 (m, 6H), 6.71–6.65 (m, 2H), 6.61–6.54 (m, 2H), 6.52–6.48 (m, 2H), 5.67–5.59 (m, 3H), 5.55 (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.37–5.32 (m, 3H), 5.28–5.22 (m, 5H), 5.19 (s, 1H, H-1''''a), 5.17 (s, 1H, H-1''''b), 5.15–5.10 (m, 2H, -NH), 5.10–5.03 (m, 5H), 5.02–4.91 (m, 5H, H-1''''-O- CH_2 -), 4.88–4.83 (m, 5H), 4.78 (dd, $J = 21.3, 12.1$ Hz, 2H, H-1''''-O- CH_2 -), 4.66 (dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, 1H), 4.50–4.43 (m, 2H), 4.28–4.21 (m, 3H), 4.20–4.08 (m, 9H), 4.08–4.02 (m, 6H), 4.02–3.87 (m, 9H), 3.85–3.79 (m, 1H), 3.66–3.56 (m, 6H), 3.52 (dd, $J = 14.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 7H), 2.12–2.10 (m, 7H), 2.06–2.02 (m, 7H), 1.99–1.93 (m, 21H), 1.92 (s, 6H), 1.84 (s, 7H), 1.81 (s, 6H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.9 (C=O), 170.8 (C=O), 170.2 (C=O), 170.1 (C=O), 170.0 (C=O), 169.9 (C=O), 169.3 (C=O), 169.2 (C=O), 166.0 (C=O), 165.4 (C=O), 146.3 (C_q), 145.0 (C_q), 144.9 (C_q), 143.7 (C-2''''a), 143.7 (C-2''''b), 143.6 (C_q), 141.8 (C_q), 141.6 (C_q), 139.1 (C_q), 136.7 (C_q), 136.5 (C_q), 136.2 (C_q), 136.0 (C_q), 133.8 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (3C CH), 128.7 (2C CH), 128.6 (CH), 128.1 (2C CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 121.9 (C-1''''b), 121.8 (C-1''''b), 120.6, 120.3, 118.7, 118.1, 114.3, 113.6, 99.6, 97.2, 96.6, 96.5 (C-1'''''), 75.4, 75.4, 71.7, 71.7, 69.8, 69.8, 69.8, 69.4, 69.4, 69.3, 69.2, 68.8, 68.4, 66.6, 66.1, 65.9, 62.5, 62.3, 61.8 (-NH- CH_b -), 60.2, 60.2 (C-1''''-O- CH_2 -), 59.9, 59.9 (- SO_2 - $CH_{2,a}$ -), 59.5 (-NH- CH_a -), 58.2 (- SO_2 - $CH_{2,b}$ -), 46.7 (- SO_2 - CH_2 - CH_a -), 46.7 (- SO_2 - CH_2 - CH_b -), 46.6, 21.8 (2C, C_{Ar} - CH_3), 21.0 ($CH_{3,Acetyl}$), 20.9 (2C $CH_{3,Acetyl}$), 20.8, (3C $CH_{3,Acetyl}$), 20.6 (2C $CH_{3,Acetyl}$).

(2-(4-1-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (399e)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Benzaldehyd (61 μ L, 0.60 mmol, 1.0 Äq.), Anilin (55 μ L, 0.60 mmol, 1.0 Äq.), Trimannose Styrol **405b** (1.100 g, 0.9 mmol, 1.5 Äq.) und Natrium-*p*-toluolsulfonat (213 mg, 1.20 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\circ}$ Hex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser, öliger Schaum.

Ausbeute: 869 mg (430 μ mol, 72%, dr 1:1.1), farbloser, öliger Schaum.

R_f = 0.48 (1:3 $^{\circ}$ Hex/EtOAc).

$C_{79}H_{85}N_4O_{28}S$ (M = 1570.61 g/mol).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 1743, 1601, 1368, 1219, 1137, 1042, 908, 728, 648, 554.

$[\alpha_D^{23}] = +11.5^{\circ}$ (c = 1.0, $CHCl_3$).

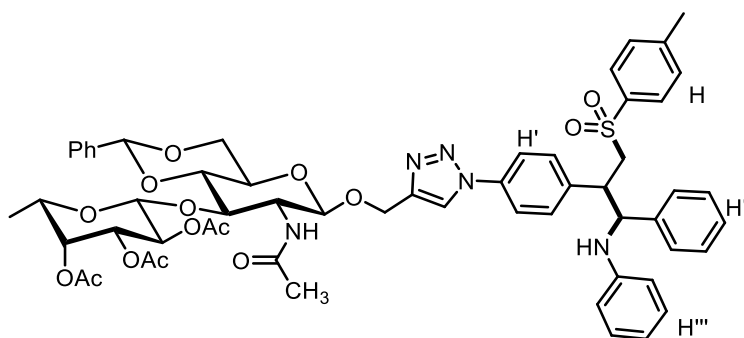
ESI-MS: m/z = 1569.5 (100%) $[M+H]^+$.

ESI-HRMS berechnet für $[C_{79}H_{84}N_4O_{28}S+Na]^+$: m/z = 1591.4885, gefunden: 1591.4886.

1H -NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.20–8.18 (m, 1H, H-1''''_a), 8.16–8.12 (m, 5H, H-1''''_b), 8.05–8.01 (m, 4H), 7.67–7.60 (m, 6H), 7.60–7.56 (m, 2H), 7.56–7.52 (m, 6H), 7.46–7.42 (m, 5H), 7.26–7.20 (m, 6H), 7.15–7.06 (m, 5H), 7.06–7.02 (m, 2H), 7.01–6.96 (m, 3H), 6.96–6.92 (m, 2H), 6.71–6.62 (m, 2H), 6.62–6.57 (m, 2H), 6.53–6.45 (m, 2H), 5.64 (td, J = 10.0, 2.4 Hz, 2H), 5.55 (td, J = 3.4, 1.7 Hz, 2H), 5.40–5.33 (m, 2H), 5.33–5.24 (m, 4H), 5.23–5.13 (m, 2H, H-1'''''), 5.12–5.04 (m, 4H), 5.02–4.94 (m, 4H, H-1'''''-O-CH₂-), 4.94–4.89 (m, 1H, -NH-CH_b-), 4.89–4.77 (m, 6H, H-1'''''-O-CH₂-), 4.75 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H, -NH_a), 4.63–4.57 (m, 1H, -NH-CH_a-), 4.47 (dt, J = 9.7, 2.8 Hz, 2H), 4.25 (ddt, J = 10.6, 3.7, 1.8 Hz, 2H), 4.19–4.09 (m, 5H), 4.08–3.99 (m, 5H, -SO₂-CH_{2,b}-), 3.98–3.92 (m, 5H), 3.86–3.79 (m, 2H, -SO₂-CH₂-CH_a-, -SO₂-CH_{2,a}-), 3.74–3.68 (m, 1H, -SO₂-CH₂-CH_b-), 3.63 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 2H), 3.60–3.50 (m, 1H, -SO₂-CH_{2,a}-, -SO₂-CH_{2,b}-), 2.37 (s, 5H), 2.13–2.10 (m, 6H, C_{Ar}-CH₃), 2.07–2.04 (m, 5H), 2.01–1.99 (m, 5H), 1.98–1.93 (m, 10H), 1.91 (s, 6H), 1.84 (d, J = 1.1 Hz, 5H), 1.81 (s, 6H), 1.74 (s, 4H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.8 (C=O), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 169.9 (3C C=O), 169.3 (C=O), 169.2 (C=O), 166.0 (C=O), 165.4 (C=O), 146.5 (C_q), 146.4 (C_q), 145.1 (C_q), 145.0 (C_q), 143.9 (C-2''''_a), 143.8 (C-2''''_b), 140.1 (C_q), 140.0 (C_q), 139.8 (C_q), 139.7 (C_q), 138.1 (C_q), 136.6, 136.5, 136.3 (3C), 135.9, 133.8 (2C) 130.2 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (2C CH), 128.7 (2C CH), 128.5 (2C CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9, (4C CH) 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 121.7 (CH), 121.6 (2C, C-1'''''), 120.4 (CH), 120.3 (CH), 118.6(CH), 118.1 (CH), 114.3 (CH), 113.7 (CH), 99.5, 97.2, 97.2, 97.1, 96.6 (2C, C-1'''''), 77.4, 77.2, 77.0, 75.5, 71.7, 69.9, 69.8, 69.4, 69.3, 69.3, 68.8, 68.7, 68.3, 66.6, 66.6, 66.0, 65.9, 62.4, 62.3 (-NH-CH_a-), 62.1, 62.1, 60.6, 60.6 (-NH-CH_b-), 60.3, 60.2 (2C, C-1'''''-O-CH₂-), 59.4 (-SO₂-CH₂,_b-), 58.2 (-SO₂-CH₂-), 58.2, 46.6 (-SO₂-CH₂-CH_a-), 46.3 (-SO₂-CH₂-CH_b-), 46.3, 21.7 (2C, C_{Ar}-CH₃), 21.0 (CH₃,Acetyl), 20.9 (2C CH₃,Acetyl), 20.8 (3C CH₃,Acetyl), 20.7 (CH₃,Acetyl), 20.6 (CH₃,Acetyl).

(2-(4-1-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosyl)- β -D-mannopyranosid (399f)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Benzaldehyd (29 μL , 0.28 mmol, 1.0 Äq.), Anilin (25 μL , 0.28 mmol, 1.0 Äq.) Disaccharid Styrol **402c** (321 mg, 0.42 mmol, 1.5 Äq.) und Natrium-*p*-toluolsulfonat (100 mg, 0.56 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Gradient von 0% auf 100% EtOAc) gereinigt und das Produkt als farbloser, öliger Schaum erhalten.

Ausbeute: 106 mg (96 μmol , 34%, dr 1:1.1), farbloser, öliger Schaum.

R_f = 0.31 (1:3 $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$).

$\text{C}_{58}\text{H}_{64}\text{N}_5\text{O}_{15}\text{S}$ (M = 1103.23 g/mol).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 1747, 1666, 1601, 1519, 1369, 1223, 1179, 1136, 1071, 908, 815.

$[\alpha]_D^{23}$ = -17.6° (c = 1.0, CHCl_3).

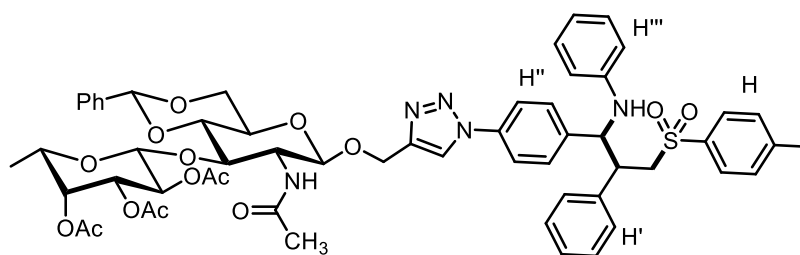
ESI-MS: m/z = 1103.3 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[\text{C}_{58}\text{H}_{63}\text{N}_5\text{O}_{15}\text{S}+\text{Na}]^+$: m/z = 1124.3934, gefunden: 1124.3935.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.96 (s, 1H, H-1''''_a), 7.91 (s, 1H, H-1''''_b), 7.65–7.59 (m, 5H), 7.56–7.52 (m, 2H), 7.50–7.47 (m, 5H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 7H), 7.25–7.18 (m, 8H), 7.15–7.09 (m, 5H), 7.08–7.01 (m, 4H), 7.01–6.95 (m, 4H), 6.95–6.90 (m, 2H), 6.71–6.63 (m, 2H), 6.62–6.57 (m, 2H), 6.51–6.45 (m, 2H), 5.92–5.85 (m, 2H), 5.50 (s, 2H, H_{Ar}-CH-O₂-), 5.25–5.18 (m, 5H, H-1'''''), 5.12 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 12.7, 9.0 Hz, 2H, H-1'''''-O-CH₂-), 4.97 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 2H), 4.89 (dt, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H, H-1'''''-O-CH₂-, -NH-CH-), 4.85 (dd, *J* = 12.7, 9.1 Hz, 2H), 4.75 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-1'''''''), 4.61–4.55 (m, 1H), 4.42–4.34 (m, 5H), 4.01 (dd, *J* = 14.3, 4.1 Hz, 1H, -SO₂-CH_{2,a}-), 3.96–3.93 (m, 1H, -NH), 3.85–3.73 (m, 7H, -SO₂-CH₂-CH-, -SO₂-CH_{2,b}-), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.60–3.49 (m, 7H, -SO₂-CH_{2,a}-, -SO₂-CH_{2,b}-), 3.34–3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 7H), 2.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 7H), 1.97 (s, 7H), 1.90 (s, 3H), 1.90–1.89 (m, 3H), 1.82 (s, 6H), 1.78–1.72 (m, 6H), 1.17 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 7H, H-6''''''').

¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.2 (2C C=O), 170.7 (C=O), 170.4 (C=O), 169.7 (C=O), 146.5 (2C C_q), 145.4 (C_q), 145.3 (C_q), 145.1 (C_q), 145.0 (C_q), 140.1 (C_q), 139.8 (C_q), 138.2 (C_q), 138.1 (C_q), 137.1 (C_q), 136.5 (C_q), 136.3 (2C), 135.9 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (2C CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 121.1 (2C, C-1'''''), 120.5 (CH), 120.3 (CH), 118.6 (CH), 118.1 (CH), 114.3 (CH), 113.7 (CH), 101.8 (2C, C-1'''''''), 101.3 (2C, C_{Ar}-CH-O₂-), 100.2 (2C, C-1'''''''), 81.6, 77.4, 77.2, 77.0, 76.4, 71.4, 70.2, 69.1, 69.0, 68.8, 66.1, 62.9 (2C, C-1'''''''-O-CH₂-), 62.2, 62.2, 60.7 (2C, -NH-CH-), 59.4 (-SO₂-CH_{2,a}-), 58.2 (-SO₂-CH_{2,b}-), 57.3, 46.7 (2C, -SO₂-CH₂-CH-), 46.4 (2C), 23.8 (2C), 21.7, 20.8 (3C), 16.3 (2C, C-6''''''').

(1-(4-(2-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)- β-D-mannopyranosid (399g)



Diese Verbindung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit Disaccharid Aldehyd **405c** (463 mg, 0.60 mmol, 1.0 Äq.), Anilin (55 µL, 0.60 mmol, 1.0 Äq.), Styrol (0.1 mL, 0.90 mmol, 1.5 Äq.) und Natrium-*p*-toluolsulfonat (197 mg, 1.20 mmol, 2.0 Äq.). Das erhaltene Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (cHex/EtOAc, Gradient von 0% auf 100% EtOAc, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 255 mg (230 µmol, 38%, dr 1:1.1), gelbes Öl.

R_f = 0.56 (10:1 DCM/MeOH).

$C_{58}H_{64}N_5O_{15}S$ ($M = 1103.23$ g/mol).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3374, 2939, 1750, 1665, 1601, 1518, 1314, 1225, 1074, 910, 601.

$[\alpha_D^{23}] = -19.8^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

ESI-MS: $m/z = 1103.3$ (100%) $[M+H]^+$.

ESI-HRMS: berechnet für $[C_{58}H_{63}N_5O_{15}S+Na]^+$: $m/z = 1124.3934$, gefunden: 1124.3935.

1H -NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.96 (s, 1H, H-1''''_a), 7.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-1''''_b), 7.65–7.59 (m, 4H), 7.59–7.55 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 5H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.41–7.33 (m, 7H), 7.23–7.14 (m, 10H), 7.14–7.01 (m, 8H), 6.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.76–6.73 (m, 2H), 6.68–6.62 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.08–5.97 (m, 2H), 5.50–5.45 (m, 2H, Har-CH-O₂-), 5.22–5.15 (m, 3H, H-1'''''), 5.14–5.08 (m, 3H), 5.08–5.04 (m, 1H, -NH-CH-), 5.04–4.99 (m, 2H, H-1''''''-O-CH₂-), 4.99–4.94 (m, 3H), 4.89–4.78 (m, 2H, H-1''''''-O-CH₂-), 4.68–4.60 (m, 3H, H-1'''''''), 4.41–4.29 (m, 5H, H-6'''''), 4.11–4.06 (m, 1H, -NH), 4.02–3.96 (m, 1H, -SO₂-CH_{2,a}-), 3.92–3.84 (m, 1H, -SO₂-CH_{2,b}-), 3.82–3.70 (m, 6H, H-6''''', -SO₂-CH₂-CH-), 3.65–3.48 (m, 8H, -SO₂-CH_{2,a}-, -SO₂-CH_{2,b}-), 3.36–3.25 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 6H), 2.17–2.09 (m, 7H), 1.96–1.93 (m, 7H), 1.89–1.87 (m, 3H), 1.87–1.83 (m, 3H), 1.83–1.78 (m, 7H), 1.17–1.12 (m, 6H, C-6''''''').

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 170.6 (C=O), 170.3 (C=O), 169.6 (C=O), 146.3 (C_q), 146.3 (C_q), 145.1 (C_q), 145.0 (2C C_q), 144.8 (2C C_q), 141.7 (C_q), 141.5 (2C C_q), 138.8 (C_q), 138.7 (C_q), 137.1 (C_q), 136.5 (C_q), 136.4 (2C C_q), 136.1 (2C C_q), 135.8, 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (2C CH), 128.7 (2C CH), 128.6 (2C CH), 128.5 (2C CH), 128.4 (2C CH), 128.3 (CH), 127.9 (2C CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 121.2 (C-1''''_a), 121.1 (C-1''''_b), 120.5 (2C CH), 120.1 (2C CH), 118.5 (CH), 118.0 (CH), 114.1 (CH), 113.5 (CH), 101.7 (2C, C-1'''''''), 101.1 (H_{Ar}-CH-O₂-), 100.1, 100.0 (2C, C-1'''''''), 81.4 (2C), 77.4 (2C), 77.2, 77.1, 77.0, 76.9, 76.4 (3C), 71.3, 70.1, 69.0 (-SO₂-CH₂-CH-), 68.9, 68.6 (2C, C-6'''''''), 66.0, 65.9, 62.7 (2C, C-1''''''''-O-CH₂-), 61.6 (2C), 59.6 (2C, -SO₂-CH₂-), 59.5 (-SO₂-CH₂-CH-), 58.1 (-SO₂-CH₂-), 57.1, 57.0, 46.7, 46.70, 46.6, 23.7 (2C CH₃), 21.6 (2C CH₃), 20.7 (2C CH₃), 16.2 (2C, C-6''''''''').

6. Literaturverzeichnis

- [1] World Health Organization, <http://www.who.int/topics/cancer/en> (abgerufen am 07.04.20).
- [2] World Health Organization, <https://www.who.int/health-topics/cancer> (abgerufen am 07.04.20).
- [3] International Agency for Cancer Research, <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2014/pds/pr224E.pdf> (abgerufen 07.04.20).
- [4] Statistisches Bundesamt, https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefalle-Lebenserwartung/_inhalt.html/ (abgerufen am 07.04.20).
- [5] Robert-Koch-Institut, http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html (abgerufen am 07.04.20).
- [6] G. Thews, E. Mutschler, P. Vaupel, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Vol. 4*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart,, Germany, **1999**.
- [7] H. Jiang, S. L. Gelhaus, D. Mangal, R. G. Harvey, I. A. Blair, T. M. Penning, *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20*, 1331-1341.
- [8] M. A. Epstein, *Lancet* **1964**, *1*, 702-703.
- [9] Deutsches Krebsforschungszentrum, <http://krebsinformationsdienst.de/behandlung/> (abgerufen am 07.04.20).
- [10] L. Marcu, E. Bezak, B. J. Allen, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2018**, *123*, 7-20.
- [11] K. Strebhardt, A. Ullrich, *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 473-480.
- [12] P. Ehrlich, J. Morgenroth, *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* **1904**, *1*, 430-451.
- [13] P. Ehrlich, *Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen*, G. Fischer, **1897**.
- [14] P. Ehrlich, *Proc. Royal Soc.* **1900**, *66*, 424-448.
- [15] E. Arons, L. Sorbara, M. Raffeld, M. Stetler-Stevenson, S. M. Steinberg, D. J. Liewehr, I. Pastan, R. J. Kreitman, *Cancer Immunol. Immun.* **2006**, *55*, 1100-1110.
- [16] L. S. Goodman, M. Wintrobe, W. Dameshek, M. Goodman, A. Gilman, M. McLennan, *Jama* **1984**, *251*, 2255.
- [17] A. Gilman, F. S. Philips, *Science* **1946**, *103*, 409-436.
- [18] D. A. Karnofsky, *Adv. Int. Med.* **1950**, *4*, 1.
- [19] A. Gilman, *Am. J. Surg.* **1963**, *105*, 574-578.
- [20] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Clin. Orthop. Realt. Res.* **2007**, *462*, 3-5.
- [21] C. Heidelberger, N. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. DUSCHINSKY, R. Schnitzer, E. Pleven, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663-666.
- [22] J. Colsky, L. E. Meiselas, S. J. Rosen, I. Schulman, *Blood* **1955**, *10*, 482-492.
- [23] K. W. Kohn, C. L. Spears, P. Doty, *J. Mol. Biol.* **1966**, *19*, 266-288.
- [24] R. M. Whittington, H. P. Close, *Cancer Chem. Rep.* **1970**, *54*, 195.
- [25] S. T. Crooke, C. ST, B. WT, **1976**.
- [26] M. Tomasz, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 575-579.
- [27] S. Farber, L. K. Diamond, R. D. Mercer, R. F. Sylvester Jr, J. A. Wolff, *N. Engl. J. Med.* **1948**, *238*, 787-793.
- [28] G. H. Hitchings, G. B. Elion, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1954**, *60*, 195-199.
- [29] B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, *205*, 698-699.
- [30] E. Raymond, S. G. Chaney, A. Taamma, E. Cvitkovic, *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 1053-1071.
- [31] R. S. Herbst, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2004**, *59*, S21-S26.
- [32] B. J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger, S. Ohno, G. M. Segal, S. Fanning, J. Zimmermann, N. B. Lydon, *Nat. Med.* **1996**, *2*, 561-566.

- [33] C. R. Bartram, A. de Klein, A. Hagemeijer, T. van Agthoven, A. G. van Kessel, D. Bootsma, G. Grosveld, M. A. Ferguson-Smith, T. Davies, M. Stone, *Nature* **1983**, *306*, 277-280.
- [34] T. A. T. Fong, L. K. Shawver, L. Sun, C. Tang, H. App, T. J. Powell, Y. H. Kim, R. Schreck, X. Wang, W. Risau, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 99-106.
- [35] A. M. Jubb, A. J. Oates, S. Holden, H. Koeppen, *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 626-635.
- [36] B. Millauer, S. Witzmann-Voos, H. Schnürch, R. Martinez, N. P. H. Møller, W. Risau, A. Ullrich, *Cell* **1993**, *72*, 835-846.
- [37] B. Millauer, L. K. Shawver, K. H. Plate, W. Risau, A. Ullrich, *Nature* **1994**, *367*, 576-579.
- [38] P. Ehrlich, *Beitraege zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig* **1909**, 118-164.
- [39] G. Köhler, C. Milstein, *J. Immunol.* **2005**, *174*, 2453-2455.
- [40] D. J. Slamon, G. M. Clark, S. G. Wong, W. J. Levin, A. Ullrich, W. L. McGuire, *Science* **1987**, *235*, 177-182.
- [41] D. J. Slamon, W. Godolphin, L. A. Jones, J. A. Holt, S. G. Wong, D. E. Keith, W. J. Levin, S. G. Stuart, J. Udove, A. Ullrich, *Science* **1989**, *244*, 707-712.
- [42] D. G. Maloney, A. J. Grillo-López, C. A. White, D. Bodkin, R. J. Schilder, J. A. Neidhart, N. Janakiraman, K. A. Foon, T.-M. Liles, B. K. Dallaire, *Blood, Am. J. Hematol.* **1997**, *90*, 2188-2195.
- [43] P. McLaughlin, A. J. Grillo-López, B. K. Link, R. Levy, M. S. Czuczman, M. E. Williams, M. R. Heyman, I. Bence-Bruckler, C. A. White, F. Cabanillas, *J. Clin. Oncol.* **1998**, *16*, 2825-2833.
- [44] G. Cartron, L. Dacheux, G. Salles, P. Solal-Celigny, P. Bardos, P. Colombat, H. Watier, *Blood, Am. J. Hematol.* **2002**, *99*, 754-758.
- [45] N. Di Gaetano, E. Cittera, R. Nota, A. Vecchi, V. Grieco, E. Scanziani, M. Botto, M. Inrona, J. Golay, *J. Immunol.* **2003**, *171*, 1581-1587.
- [46] P. F. Bross, J. Beitz, G. Chen, X. H. Chen, E. Duffy, L. Kieffer, S. Roy, R. Sridhara, A. Rahman, G. Williams, *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 1490-1496.
- [47] E. L. Sievers, M. Linenberger, *Curr. Opin. Oncol.* **2001**, *13*, 522-527.
- [48] Antrag zum SFB 1066, *Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Nanodimensionale polymere Therapeutika für die Tumortherapie* **2013**.
- [49] I. Mellman, G. Coukos, G. Dranoff, *Nature* **2011**, *480*, 480-489.
- [50] A. Poggi, M. R. Zocchi, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2006**, *54*, 323-333.
- [51] F. H. Igney, P. H. Krammer, *J. Leukocyte Biol.* **2002**, *71*, 907-920.
- [52] G. A. Rabinovich, D. Gabrilovich, E. M. Sotomayor, *Annu. Rev. Immunol.* **2007**, *25*, 267-296.
- [53] W. J. Lesterhuis, G. Schreiber, N. M. Scharenborg, H. M.-I. H. Brouwer, M.-J. P. Gerritsen, S. Croockewit, P. G. Coulie, R. Torensma, G. J. Adema, C. G. Figdor, *Cancer Immunol. Immun.* **2011**, *60*, 249-260.
- [54] H. Jonuleit, E. Schmitt, K. Steinbrink, A. H. Enk, *Trends Immunol.* **2001**, *22*, 394-400.
- [55] S. Tran, P.-J. DeGiovanni, B. Piel, P. Rai, *Clin. Trans. Med.* **2017**, *6*, 44.
- [56] R. Sinha, G. J. Kim, S. Nie, D. M. Shin, *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 1909-1917.
- [57] A. Gabizon, H. Shmeeda, Y. Barenholz, *Clin. Pharmacokin.* **2003**, *42*, 419-436.
- [58] B. Kang, T. Opatz, K. Landfester, F. R. Wurm, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8301-8325.
- [59] H. Maeda, J. Wu, T. Sawa, Y. Matsumura, K. Hori, *J. Controlled Release* **2000**, *65*, 271-284.
- [60] Z. Liu, W. Cai, L. He, N. Nakayama, K. Chen, X. Sun, X. Chen, H. Dai, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 47-52.
- [61] N. Nasongkla, E. Bey, J. Ren, H. Ai, C. Khemtong, J. S. Guthi, S.-F. Chin, A. D. Sherry, D. A. Boothman, J. Gao, *Nano Lett.* **2006**, *6*, 2427-2430.
- [62] J. Cheng, B. A. Tepy, I. Sherifi, J. Sung, G. Luther, F. X. Gu, E. Levy-Nissenbaum, A. F. Radovic-Moreno, R. Langer, O. C. Farokhzad, *Biomaterials* **2007**, *28*, 869-876.
- [63] X. Qian, X.-H. Peng, D. O. Ansari, Q. Yin-Goen, G. Z. Chen, D. M. Shin, L. Yang, A. N. Young, M. D. Wang, S. Nie, *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 83-90.
- [64] A. G. Tkachenko, H. Xie, D. Coleman, W. Glomm, J. Ryan, M. F. Anderson, S. Franzen, D. L. Feldheim, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4700-4701.
- [65] X. Gao, Y. Cui, R. M. Levenson, L. W. Chung, S. Nie, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 969-976.

- [66] M. Liong, J. Lu, M. Kovochich, T. Xia, S. G. Ruehm, A. E. Nel, F. Tamanoi, J. I. Zink, *ACS Nano* **2008**, *2*, 889-896.
- [67] A. Jain, S. K. Jain, *Crit. Rev. Ther. Drug.* **2008**, *25*.
- [68] F. M. Veronese, G. Pasut, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 1451-1458.
- [69] S. N. Alconcel, A. S. Baas, H. D. Maynard, *Polymer Chemistry* **2011**, *2*, 1442-1448.
- [70] Q. Dai, C. Walkey, W. C. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5093-5096.
- [71] M. W. Fried, M. L. Shiffman, K. R. Reddy, C. Smith, G. Marinos, F. L. Gonçalves Jr, D. Häussinger, M. Diago, G. Carosi, D. Dhumeaux, *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 975-982.
- [72] M. Kokkinopoulou, J. Simon, K. Landfester, V. Mailänder, I. Lieberwirth, *Nanoscale* **2017**, *9*, 8858-8870.
- [73] M. Bros, L. Nuhn, J. Simon, L. Moll, V. Mailänder, K. Landfester, S. Grabbe, *Front. Immunol.* **2018**, *9*.
- [74] C. Weber, J. Simon, V. Mailänder, S. Morsbach, K. Landfester, *Acta Biomater.* **2018**, *76*, 217-224.
- [75] K. Murphy, C. Weaver, *Janeway's immunobiology*, Garland science, **2016**.
- [76] M. Schnurr, P. Galambos, C. Scholz, M. Dauer, A. Krug, G. Hartmann, A. Eigler, S. Endres, *Deutsches Ärzteblatt* **2002**, *99*, 2058-2063.
- [77] R. M. Steinman, Z. A. Cohn, *J. Exp. Med.* **1973**, *137*, 1142-1162.
- [78] G. Schuler, R. M. Steinman, *J. Exp. Med.* **1985**, *161*, 526-546.
- [79] B. Lepenies, J. Lee, S. Sonkaria, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2013**, *65*, 1271-1281.
- [80] T. B. H. Geijtenbeek, R. Torensma, S. J. van Vliet, G. C. F. van Duijnhoven, G. J. Adema, Y. van Kooyk, C. G. Figdor, *Cell* **2000**, *100*, 575-585.
- [81] Y. Van Kooyk, G. A. Rabinovich, *Nat. Immunol.* **2008**, *9*, 593.
- [82] D. Sancho, C. Reis e Sousa, *Annu. Rev. Immunol.* **2012**, *30*, 491-529.
- [83] R. Lang, H. Schoenen, C. Desel, *Immunobiology* **2011**, *216*, 1184-1191.
- [84] P. H. Schlesinger, T. W. Doebber, B. F. Mandell, R. White, C. DeSchryver, J. S. Rodman, M. J. Miller, P. Stahl, *Biochem. J.* **1978**, *176*, 103-109.
- [85] U. Gazi, L. Martinez-Pomares, *Immunobiology* **2009**, *214*, 554-561.
- [86] R. E. Shrimpton, M. Butler, A.-S. Morel, E. Eren, S. S. Hue, M. A. Ritter, *Mol. Immunol.* **2009**, *46*, 1229-1239.
- [87] T. B. Geijtenbeek, D. J. Krooshoop, D. A. Bleijs, S. J. van Vliet, G. C. van Duijnhoven, V. Grabovsky, R. Alon, C. G. Figdor, Y. van Kooyk, *Nat. Immunol.* **2000**, *1*, 353-357.
- [88] T. B. Geijtenbeek, G. C. van Duijnhoven, S. J. van Vliet, E. Krieger, G. Vriend, C. G. Figdor, Y. van Kooyk, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 11314-11320.
- [89] Y. van Kooyk, W. W. Unger, C. M. Fehres, H. Kalay, J. J. García-Vallejo, *Mol. Immunol.* **2013**, *55*, 143-145.
- [90] H. Feinberg, D. A. Mitchell, K. Drickamer, W. I. Weis, *Science* **2001**, *294*, 2163.
- [91] U. Švajger, M. Anderluh, M. Jeras, N. Obermajer, *Cell. Signal.* **2010**, *22*, 1397-1405.
- [92] M. Sanchez-Navarro, J. Rojo, *Drug News Perspect.* **2010**, *23*, 557-572.
- [93] T. B. Geijtenbeek, D. S. Kwon, R. Torensma, S. J. van Vliet, G. C. van Duijnhoven, J. Middel, I. L. Cornelissen, H. S. Nottet, V. N. KewalRamani, D. R. Littman, *Cell* **2000**, *100*, 587-597.
- [94] C. A. Aarnoudse, M. Bax, M. Sánchez-Hernández, J. J. García-Vallejo, Y. van Kooyk, *Int. J. Cancer* **2008**, *122*, 839-846.
- [95] S. Bhatia, M. Edidin, S. C. Almo, S. G. Nathenson, *Immunol. Lett.* **2006**, *104*, 70-75.
- [96] C.-K. Tang, K.-C. Sheng, V. Apostolopoulos, G. A. Pietersz, *Expert Rev. Vaccines* **2008**, *7*, 1005-1018.
- [97] Y.-L. Xie, M.-J. Wang, S.-J. Yao, *Langmuir* **2009**, *25*, 8999-9005.
- [98] N. Sharon, H. Lis, *Sci. Am.* **1993**, *268*, 82-89.
- [99] J. H. Crowe, L. M. Crowe, D. Chapman, *Science* **1984**, *223*, 701-703.
- [100] P. D. Kwong, R. Wyatt, J. Robinson, R. W. Sweet, J. Sodroski, W. A. Hendrickson, *Nature* **1998**, *393*, 648-659.

- [101] K. El-Boubbou, D. C. Zhu, C. Vasileiou, B. Borhan, D. Prospero, W. Li, X. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4490-4499.
- [102] N. Yamazaki, S. Kojima, N. Bovin, S. Andre, S. Gabius, H.-J. Gabius, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2000**, *43*, 225-244.
- [103] O. Martínez-Ávila, K. Hijazi, M. Marradi, C. Clavel, C. Campion, C. Kelly, S. Penadés, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9874-9888.
- [104] A. V. Chavez-Santoscoy, R. Roychoudhury, N. L. Pohl, M. J. Wannemuehler, B. Narasimhan, A. E. Ramer-Tait, *Biomaterials* **2012**, *33*, 4762-4772.
- [105] G. Yu, Y. Ma, C. Han, Y. Yao, G. Tang, Z. Mao, C. Gao, F. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10310-10313.
- [106] W. Chen, Y. Zou, F. Meng, R. Cheng, C. Deng, J. Feijen, Z. Zhong, *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 900-907.
- [107] L. Lartigue, K. Oumzil, Y. Guari, J. Larionova, C. Guérin, J.-L. Montero, V. Barragan-Montero, C. Sangregorio, A. Caneschi, C. Innocenti, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2992-2995.
- [108] A. Holla, A. Skerra, *Protein Eng., Des. Sel.* **2011**, *24*, 659-669.
- [109] O. Blixt, S. Head, T. Mondala, C. Scanlan, M. E. Huflejt, R. Alvarez, M. C. Bryan, F. Fazio, D. Calarese, J. Stevens, *PNAS* **2004**, *101*, 17033-17038.
- [110] K.-C. Bergmann, J. Heinrich, H. Niemann, *Allerg. J.* **2016**, *25*, 22-26.
- [111] A. Nieto, U. Wahn, A. Bufe, P. Eigenmann, S. Halken, G. Hedlin, A. Høst, J. Hourihane, J. Just, G. Lack, S. Lau, P. M. Matricardi, A. Muraro, N. Papadopoulos, G. Roberts, A. Simpson, E. Valovirta, S. Weidinger, M. Wickman, A. Mazon, *Pediatr. Allergy Immunol.* **2014**, *25*, 516-533.
- [112] R. Valenta, *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, *2*, 446-453.
- [113] J. S. Alm, J. Swartz, G. Lilja, A. Scheynius, G. Pershagen, *Lancet* **1999**, *353*, 1485-1488.
- [114] S. L. Prescott, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2013**, *131*, 23-30.
- [115] H. Steppuhn, R. Kuhnert, C. Scheidt-Nave, *Vol. 2*, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, **2017**.
- [116] *World Health Organization*, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (abgerufen am 10.04.20).
- [117] *Global Initiative for Asthma (GINA)*, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* www.ginasthma.org (abgerufen am 10.04.20).
- [118] S. E. Wenzel, *Nat. Med.* **2012**, *18*, 716.
- [119] P. G. Holt, P. D. Sly, *Nat. Med.* **2012**, *18*, 726.
- [120] N. G. Papadopoulos, M. Borres, J. Gern, A. Nieto, *Pediatr. Allergy Immunol.* **2008**, *19*, 51-59.
- [121] V. Morgenstern, A. Zutavern, J. Cyrus, I. Brockow, U. Gehring, S. Koletzko, C.-P. Bauer, D. Reinhardt, H.-E. Wichmann, J. Heinrich, *Occup. Environ. Med.* **2007**, *64*, 8-16.
- [122] R. McConnell, K. Berhane, L. Yao, M. Jerrett, F. Lurmann, F. Gilliland, N. Künzli, J. Gauderman, E. Avol, D. Thomas, *Environ. Health Perspect.* **2006**, *114*, 766-772.
- [123] H. Burke, J. Leonardi-Bee, A. Hashim, H. Pine-Abata, Y. Chen, D. G. Cook, J. R. Britton, T. M. McKeever, *Pediatrics* **2012**, *129*, 735-744.
- [124] P. Rzehak, A. H. Wijga, T. Keil, E. Eller, C. Bindeslev-Jensen, H. A. Smit, J. Weyler, S. Dom, J. Sunyer, M. Mendez, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2013**, *131*, 1528-1536. e1513.
- [125] E. Mitchell, R. Beasley, B. Björkstén, J. Crane, L. García-Marcos, U. Keil, I. P. T. S. Group, *Clin. Exp. Allergy* **2013**, *43*, 73-84.
- [126] A. Custovic, B. M. Simpson, A. Simpson, P. Kissen, A. Woodcock, A. S. Group, *Lancet* **2001**, *358*, 188-193.
- [127] A. Simpson, A. Custovic, *Curr. Opin. Allergy Cl.* **2003**, *3*, 7-14.
- [128] J. C. Celedón, A. A. Litonjua, L. Ryan, T. Platts-Mills, S. T. Weiss, D. R. Gold, *Lancet* **2002**, *360*, 781-782.
- [129] M. Kulig, W. Luck, S. Lau, B. Niggemann, R. Bergmann, U. Klettke, I. Guggenmoos-Holzmann, U. Wahn, M. Allergy, G. Study Group, *Allergy* **1999**, *54*, 220-228.
- [130] A. Munir, R. Einarsson, S. Dreborg, *Indoor air* **2003**, *13*, 353-358.
- [131] C. Almqvist, P. H. Larsson, A.-C. Egmar, M. Hedrén, P. Malmberg, M. Wickman, *J. Allergy Clin. Immunol.* **1999**, *103*, 1012-1017.

- [132] A. Custovic, R. Green, S. Taggart, A. Smith, C. Pickering, M. Chapman, A. Woodcock, *Clin. Exp. Allergy* **1996**, *26*, 1246-1252.
- [133] A. Semic-Jusufagic, D. Belgrave, A. Pickles, A. G. Telcian, E. Bakhsoliani, A. Sykes, A. Simpson, S. L. Johnston, A. Custovic, *Lancet Respir. Med.* **2014**, *2*, 621-630.
- [134] L. S. Subrata, J. Bizzintino, E. Mamessier, A. Bosco, K. L. McKenna, M. E. Wikström, J. Goldblatt, P. D. Sly, B. J. Hales, W. R. Thomas, *J. Immunol.* **2009**, *183*, 2793-2800.
- [135] L. B. Bacharier, R. Cohen, T. Schweiger, H. Yin-DeClue, C. Christie, J. Zheng, K. B. Schechtman, R. C. Strunk, M. Castro, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *130*, 91-100. e103.
- [136] K. A. Shadman, E. R. Wald, *Expert Opin. Biol. Ther.* **2011**, *11*, 1455-1467.
- [137] C. S. Murray, A. Woodcock, S. J. Langley, J. Morris, A. Custovic, I. S. Team, *Lancet* **2006**, *368*, 754-762.
- [138] D. Larenas-Linnemann, *Curr. Opin. Allergy Cl.* **2009**, *9*, 168-176.
- [139] M. J. Abramson, R. M. Puy, J. M. Weiner, *Database Syst. Rev.* **2010**.
- [140] J. Riedler, C. Braun-Fahrländer, W. Eder, M. Schreuer, M. Waser, S. Maisch, D. Carr, R. Schierl, D. Nowak, E. von Mutius, *Lancet* **2001**, *358*, 1129-1133.
- [141] C. Braun-Fahrländer, J. Riedler, U. Herz, W. Eder, M. Waser, L. Grize, S. Maisch, D. Carr, F. Gerlach, A. Bufe, *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 869-877.
- [142] V. Ehrenstein, V. Mutius, V. Kries, *Clin. Exp. Allergy* **2000**, *30*, 187-193.
- [143] R. T. van Strien, R. Engel, O. Holst, A. Bufe, W. Eder, M. Waser, C. Braun-Fahrländer, J. Riedler, D. Nowak, E. von Mutius, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2004**, *113*, 860-867.
- [144] G. Wlasiuk, D. Vercelli, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *12*, 461-466.
- [145] Braun-Fahrländer, Gassner, Grize, Neu, Sennhause, Varonier, Vuille, Wüthrich, T. S. Team, *Clin. Exp. Allergy* **1999**, *29*, 28-34.
- [146] E. von Mutius, D. Vercelli, *Nat. Rev. Immunol.* **2010**, *10*, 861-868.
- [147] Y. Ma, J. Zhao, Z. Han, Y. Chen, T. F. Leung, G. W. Wong, *Pediatr. Pulmonol.* **2009**, *44*, 793-799.
- [148] D. P. Strachan, *Thorax* **2000**, *55*, S2.
- [149] A. Sheikh, D. P. Strachan, *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* **2004**, *12*, 232-236.
- [150] P. Matricardi, *Clin. Exp. Immunol.* **2010**, *160*, 98-105.
- [151] M. Kilpelainen, E. O. Terho, H. Helenius, M. Koskenvuo, *Clin. Exp. Allergy* **2000**, *30*, 201-208.
- [152] T. Alfvén, C. Braun-Fahrländer, B. v. Brunekreef, E. Von Mutius, J. Riedler, A. Scheynius, M. Van Hage, M. Wickman, M. Benz, J. Budde, *Allergy* **2006**, *61*, 414-421.
- [153] B. Klintberg, N. Berglund, G. Lilja, M. Wickman, M. van Hage-Hamsten, *Eur. Resp. J.* **2001**, *17*, 1151-1157.
- [154] J. Riedler, K. S. s. Krankenha, *Clin. Exp. Allergy* **2000**, *30*, 194-200.
- [155] L. Portengen, T. Sigsgaard, Ø. Omland, C. Hjort, D. Heederik, G. Doekes, *Clin. Exp. Allergy* **2002**, *32*, 247-253.
- [156] L. A. Smit, M. Zuurbier, G. Doekes, I. M. Wouters, D. Heederik, J. Douwes, *Occup. Environ. Med.* **2007**, *64*, 101-107.
- [157] A. Schulze, R. T. van Strien, G. Praml, D. Nowak, K. Radon, *Eur. Resp. J.* **2007**, *29*, 1169-1173.
- [158] H. Koskela, K. Happonen, S. Remes, J. Pekkanen, *Occup. Environ. Med.* **2005**, *62*, 607-611.
- [159] M. R. Perkin, D. P. Strachan, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**, *117*, 1374-1381.
- [160] L. Bråbäck, A. Hjern, F. Rasmussen, *Clin. Exp. Allergy* **2004**, *34*, 38-43.
- [161] S. Downs, G. Marks, T. Mitakakis, J. Leuppi, N. Car, J. Peat, *Clin. Exp. Allergy* **2001**, *31*, 570-575.
- [162] J. A. Hoppin, D. M. Umbach, S. J. London, P. K. Henneberger, G. J. Kullman, M. C. Alavanja, D. P. Sandler, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *177*, 11-18.
- [163] R. P. Lauener, T. Birchler, J. Adamski, C. Braun-Fahrländer, A. Bufe, U. Herz, E. von Mutius, D. Nowak, J. Riedler, M. Waser, *Lancet* **2002**, *360*, 465-466.
- [164] M. Peters, M. Kauth, O. Scherner, K. Gehlhar, I. Steffen, P. Wentker, E. von Mutius, O. Holst, A. Bufe, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2010**, *126*, 648-656.e644.
- [165] C. Zuany-Amorim, E. Sawicka, C. Manlius, A. Le Moine, L. R. Brunet, D. M. Kemeny, G. Bowen, G. Rook, C. Walker, *Nat. Med. (N. Y., NY, U. S.)* **2002**, *8*, 625-629.
- [166] S. Romagnani, *Immunology* **2004**, *112*, 352-363.

- [167] S. L. Prescott, C. Macaubas, T. Smallacombe, B. J. Holt, P. D. Sly, P. G. Holt, *Lancet* **1999**, *353*, 196-200.
- [168] P. G. Holt, *J. Exp. Med.* **1996**, *183*, 1297-1301.
- [169] R. T. van Strien, R. Engel, O. Holst, A. Bufe, W. Eder, M. Waser, C. Braun-Fahrländer, J. Riedler, D. Nowak, E. von Mutius, A. S. T. the, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2004**, *113*, 860-867.
- [170] A. Adler, I. Tager, D. R. Quintero, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2005**, *115*, 67-73.
- [171] S. R. Roy, A. M. Schiltz, A. Marotta, Y. Shen, A. H. Liu, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2003**, *112*, 571-578.
- [172] J. Debarry, H. Garn, A. Hanuszkiewicz, N. Dickgreber, N. Blümer, E. von Mutius, A. Bufe, S. Gattermann, H. Renz, O. Holst, H. Heine, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2007**, *119*, 1514-1521.
- [173] E. Riedel, *Anorganische chemie*, Walter de Gruyter, **2011**.
- [174] R. Fuge, C. C. Johnson, *Environ. Geochem. Health* **1986**, *8*, 31-54.
- [175] Y. Miyake, H. Matsuzaki, T. Fujiwara, T. Saito, T. Yamagata, M. Honda, Y. Muramatsu, *Geochem. J.* **2012**, *46*, 327-333.
- [176] J. Brandt, J. H. Christensen, L. M. Frohn, **2002**.
- [177] F. Rohner, M. Zimmermann, P. Jooste, C. Pandav, K. Caldwell, R. Raghavan, D. J. Raiten, *J. Nutr.* **2014**, *144*, 1322S-1342S.
- [178] M. B. Zimmermann, *Proc. Nutr. Soc.* **2010**, *69*, 133-143.
- [179] M. B. Zimmermann, *Nat. Rev. Endocrinol.* **2014**, *10*, 707-708.
- [180] S. A. Johner, A. L. Günther, T. Remer, *Br. J. Nutr.* **2011**, *106*, 1749-1756.
- [181] J. Pennington, S. Schoen, G. Salmon, B. Young, R. Johnson, R. Marts, *J. Food Compost. Anal.* **1995**, *8*, 171-217.
- [182] M. Haldimann, A. Alt, A. Blanc, K. Blondeau, *J. Food. Compost. Anal.* **2005**, *18*, 461-471.
- [183] K. Julshamn, L. Dahl, K. Eckhoff, *J. AOAC Int.* **2001**, *84*, 1976-1983.
- [184] M. Breugst, D. von der Heiden, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9187-9199.
- [185] M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Res. Eff. Technol.* **2015**, *1*, 49-67.
- [186] P. Finkbeiner, B. J. Nachtsheim, *Synthesis* **2013**, *45*, 979-999.
- [187] H. Hibbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, *37*, 1748-1763.
- [188] J. Conant, N. Tuttle, *Org. Synth.* **2003**, *1*, 53-53.
- [189] H. Togo, S. Iida, *Synlett* **2006**, *2006*, 2159-2175.
- [190] S. Das, R. Borah, R. R. Devi, A. J. Thakur, *Synlett* **2008**, *2008*, 2741-2762.
- [191] M. Jereb, D. Vrazic, M. Zupan, *Tetrahedron* **2011**, *67*.
- [192] Y.-M. Ren, C. Cai, R.-C. Yang, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7182-7204.
- [193] P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5460-5489.
- [194] A. Priimagi, G. Cavallo, P. Metrangolo, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2686-2695.
- [195] G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478-2601.
- [196] T. M. Beale, M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar, M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667-1680.
- [197] G. R. Desiraju, P. S. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1711-1713.
- [198] M. C. Ford, P. S. Ho, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1655-1670.
- [199] D. Bulfield, S. M. Huber, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14434-14450.
- [200] I. Remsen, J. Norris, *Am Chem J* **1896**, *18*, 90-95.
- [201] A. Wojtczak, V. Cody, J. R. Luft, W. Pangborn, *Acta Crystallogr. D.* **2001**, *57*, 1061-1070.
- [202] B. Sandler, P. Webb, J. W. Apriletti, B. R. Huber, M. Togashi, S. T. C. Lima, S. Juric, S. Nilsson, R. Wagner, R. J. Fletterick, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 55801-55808.
- [203] T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353-9361.
- [204] A. Trummal, L. Lipping, I. Kaljurand, I. A. Koppel, I. Leito, *J. Phys. Chem. A.* **2016**, *120*, 3663-3669.
- [205] P. Politzer, J. S. Murray, T. Clark, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 11178-11189.
- [206] T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291-296.
- [207] S. Aronson, P. Epstein, D. B. Aronson, G. Wieder, *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 1035-1037.
- [208] J. M. Nigretto, M. Jozefowicz, *Electrochim. Acta* **1974**, *19*, 809-820.

- [209] D. J. Kalita, R. Borah, J. C. Sarma, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4573-4574.
- [210] J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932-8934.
- [211] M. aus dem Kahmen, H. J. Schäfer, *Lipid / Fett* **1998**, *100*, 227-235.
- [212] B. K. Banik, M. Fernandez, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2479-2482.
- [213] M. Jereb, D. Vražič, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1978-1999.
- [214] S. Deuri, P. Phukan, *Struct. Chem.* **2011**, *22*, 1075-1085.
- [215] M. Breugst, E. Detmar, D. von der Heiden, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3203-3212.
- [216] B. Mukhopadhyay, K. P. R. Kartha, D. A. Russell, R. A. Field, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7758-7760.
- [217] J.-S. Tian, K. W. J. Ng, J.-R. Wong, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9105-9109.
- [218] X. Zhang, L. Wang, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2141-2145.
- [219] K. Xu, Y. Hu, S. Zhang, Z. Zha, Z. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9793-9797.
- [220] A. Yoshimura, K. R. Middleton, C. Zhu, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8059-8062.
- [221] H. Jiang, H. Huang, H. Cao, C. Qi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5561-5563.
- [222] L.-Y. Zeng, W.-B. Yi, C. Cai, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 559-566.
- [223] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, *1978*, 155-158.
- [224] D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132.
- [225] A. N. E. R. Gillies, in *Dendrimer Bioconjugates: Synthesis and Applications in Chemistry of Bioconjugates*, in *Chemistry of Bioconjugates*, Wiley, Weinheim, **2014**.
- [226] M. J. Cloninger, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 742-748.
- [227] B. S. Bolu, R. Sanyal, A. Sanyal, *Molecules* **2018**, *23*, 1570.
- [228] C. Fasting, C. A. Schalley, M. Weber, O. Seitz, S. Hecht, B. Kokschi, J. Dervede, C. Graf, E.-W. Knapp, R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10472-10498.
- [229] D. Appelhans, B. Klajnert-Maculewicz, A. Janaszewska, J. Lazniewska, B. Voit, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3968-3996.
- [230] K. Drickamer, *Nat. Struct. Biol.* **1995**, *2*, 437-439.
- [231] N. Jayaraman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3463-3483.
- [232] L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2348-2368.
- [233] S. Ordanini, N. Varga, V. Porkolab, M. Thépaut, L. Belvisi, A. Bertaglia, A. Palmioli, A. Berzi, D. Trabattoni, M. Clerici, F. Fieschi, A. Bernardi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3816-3819.
- [234] T. K. Lindhorst, S. Kötter, U. Krallmann-Wenzel, S. Ehlers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 823-831.
- [235] F. Asghari, M. Samiei, K. Adibkia, A. Akbarzadeh, S. Davaran, *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2017**, *45*, 185-192.
- [236] R. Appel, J. Fuchs, S. M. Tyrrell, P. A. Korevaar, M. C. A. Stuart, I. K. Voets, M. Schönhoff, P. Besenius, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 19257-19264.
- [237] C. M. Cardona, R. E. Gawley, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1411-1413.
- [238] G. R. Newkome, C. Shreiner, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6338-6442.
- [239] S. K. Mohanty, S. Thirunavukarasu, S. Baskaran, A. K. Mishra, *Macromolecules* **2004**, *37*, 5364-5369.
- [240] R. Appel, S. Tacke, J. Klingauf, P. Besenius, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1030-1039.
- [241] D. Spitzer, L. L. Rodrigues, D. Straßburger, M. Mezger, P. Besenius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15461-15465.
- [242] J. M. Landeros, H. A. Silvestre, P. Guadarrama, *J. Mol. Struct.* **2013**, *1037*, 412-419.
- [243] K. M. Bongers, R. J. B. H. N. van den Berg, L. H. Heitman, A. P. Ijzerman, J. Oosterom, C. M. Timmers, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4841-4856.
- [244] M. E. Bakleh, V. Sol, K. Estieu-Gionnet, R. Granet, G. Déléris, P. Krausz, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7385-7392.
- [245] T. K. Lindhorst, K. Bruegge, A. Fuchs, O. Sperling, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 801-809.
- [246] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.
- [247] Y. G. Gololobov, I. N. Zhmurova, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472.

- [248] W. Q. Tian, Y. A. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299-4308.
- [249] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686-2695.
- [250] Y. Guo, H. Feinberg, E. Conroy, D. A. Mitchell, R. Alvarez, O. Blixt, M. E. Taylor, W. I. Weis, K. Drickamer, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 591-598.
- [251] S. Yamamoto, S. Nakahama, K. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 791-793.
- [252] R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357-396.
- [253] B. Worrell, J. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457-460.
- [254] Y. Mori, M. Seki, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1571-1574.
- [255] C. Bamford, R. Norrish, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1504-1511.
- [256] P. Wang, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 452-464.
- [257] B. Amit, E. Hazum, M. Fridkin, A. Patchornik, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1977**, *9*, 91-96.
- [258] G. Zemplén, A. Gerecs, I. Hadácsy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 1827-1829.
- [259] P. Giraudeau, E. Baguet, *J. Magn. Reson.* **2006**, *180*, 110-117.
- [260] H. Freichels, M. Wagner, P. Okwieka, R. G. Meyer, V. Mailänder, K. Landfester, A. Musyanovych, *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1*, 4338-4348.
- [261] G. Baier, D. Baumann, J. M. Siebert, A. Musyanovych, V. Mailänder, K. Landfester, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 2704-2715.
- [262] R. Strauss, *Transfusion* **1981**, *21*, 299-302.
- [263] P. Taylor, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1998**, *75*, 107-163.
- [264] C. M. Paleos, Z. Sideratou, D. Tsiourvas, *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 1611-1624.
- [265] L. Brecker, D. Wicklein, H. Moll, E. C. Fuchs, W.-M. Becker, A. Petersen, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 657-663.
- [266] G. S. Kelly, *Altern. Med. Rev.* **1999**, *4*, 96-103.
- [267] A. M. Showalter, *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 1399-1417.
- [268] M. Ellis, J. Egelund, C. J. Schultz, A. Bacic, *Plant Physiol.* **2010**, *153*, 403-419.
- [269] N. L. Currier, D. Lejtenyi, S. C. Miller, *Phytomedicine* **2003**, *10*, 145-153.
- [270] I. A. Schepetkin, C. L. Faulkner, L. K. Nelson-Overton, J. A. Wiley, M. T. Quinn, *Int. Immunopharmacol.* **2005**, *5*, 1783-1799.
- [271] G. B. Fincher, B. A. Stone, A. E. Clarke, *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1983**, *34*, 47-70.
- [272] T. C. Baldwin, M. C. McCann, K. Roberts, *Plant Physiol.* **1993**, *103*, 115-123.
- [273] F. W. D'Souza, T. L. Lowary, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1493-1495.
- [274] A. Fekete, A. Borbás, S. Antus, A. Lipták, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1434-1441.
- [275] M. Csávás, A. Borbás, L. Jánossy, A. Lipták, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 631-635.
- [276] A. Li, F. Kong, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 839-853.
- [277] A. Li, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1949-1962.
- [278] A. Li, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1847-1856.
- [279] G. Gu, F. Yang, Y. Du, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2001**, *336*, 99-106.
- [280] M. P. Bartetzko, F. Schuhmacher, H. S. Hahm, P. H. Seeberger, F. Pfrenkle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4344-4347.
- [281] Y. Wu, D.-C. Xiong, S.-C. Chen, Y.-S. Wang, X.-S. Ye, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14851.
- [282] J. García Fernández, C. O. Mellet, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Vol. 55 (Ed.: D. Horton), Academic Press, **2000**, pp. 35-135.
- [283] P. Edman, *Arch. Biochem.* **1949**, *22*, 475.
- [284] B. D. Palmer, H. H. Lee, P. Johnson, B. C. Baguley, G. Wickham, L. P. Wakelin, W. D. McFadyen, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3008-3014.
- [285] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3153-3163.
- [286] C. J. Cavender, V. J. Shiner, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3567-3569.
- [287] Q. Liu, Y. Tor, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2571-2572.
- [288] P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773-10778.
- [289] K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1531.
- [290] R. Das, B. Mukhopadhyay, *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 401-433.
- [291] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957-981.

- [292] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 731-732.
- [293] G. Lian, X. Zhang, B. Yu, *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 13-22.
- [294] R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61.
- [295] P. Konradsson, D. R. Mootoo, R. E. McDevitt, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 270-272.
- [296] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.
- [297] P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316.
- [298] J. Ohlsson, G. Magnusson, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 49-55.
- [299] B. Helferich, in *Advances in Carbohydrate Chemistry, Vol. 3* (Eds.: W. W. Pigman, M. L. Wolfrom, S. Peat), Academic Press, **1948**, pp. 79-111.
- [300] X. Zhang, T. Kamiya, N. Otsubo, H. Ishida, M. Kiso, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 225-239.
- [301] J. L. Tymoczko, J. M. Berg, L. Stryer, *Biochemistry: a short course*, Macmillan, **2011**.
- [302] N. É. Byramova, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1983**, *124*, C8-C11.
- [303] K. P. Ravindranathan Kartha, M. Aloui, R. A. Field, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5175-5178.
- [304] B. Mukhopadhyay, R. A. Field, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2149-2152.
- [305] J. D. C. Codée, A. Ali, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 178-193.
- [306] S. Pétursson, *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 1297.
- [307] R. Lemieux, H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4069-4075.
- [308] X.-l. Pan, Y.-x. Zhou, W. Liu, J.-y. Liu, H. Dong, *Chem. Res. Chin. Univ.* **2013**, *29*, 551-555.
- [309] H. Dong, Y. Zhou, X. Pan, F. Cui, W. Liu, J. Liu, O. Ramström, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1457-1467.
- [310] J. Langhanki, *Synthese von Saccharid-Strukturen für die Targetierung von dendritischen Zellen, 2018, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz*
- [311] J. King, A. Allbutt, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1754-1769.
- [312] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400-2412.
- [313] L. V. Backinowsky, S. A. Nepogod'ev, A. S. Shashkov, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1985**, *138*, 41-54.
- [314] A. Bordoni, R. M. de Lederkremer, C. Marino, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5339-5345.
- [315] M. Martinková, E. Mezeiová, M. Fabišíková, J. Gonda, M. Pilátová, J. Mojžiš, *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 6-24.
- [316] S. D. Chamberlain, K. K. Biron, R. E. Dornsife, D. R. Averett, L. Beauchamp, G. W. Koszalka, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1371-1377.
- [317] P. M. Collins, R. J. Ferrier, *Monosaccharides: their chemistry and their roles in natural products*, John Wiley & Sons, New York, **1996**.
- [318] M. Miljkovic, *Carbohydrates: synthesis, mechanisms, and stereoelectronic effects*, Springer Science & Business Media, Berlin, **2009**.
- [319] C. Rémond, M. Ferchichi, N. Aubry, R. Plantier-Royon, C. Portella, M. J. O'Donohue, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9653-9655.
- [320] M. C. F. Andersen, S. K. Kračun, M. G. Rydahl, W. G. T. Willats, M. H. Clausen, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11543-11548.
- [321] D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584.
- [322] T. L. Lowary, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 749-756.
- [323] X. Zhu, S. Kawatkar, Y. Rao, G.-J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11948-11957.
- [324] L. Zhang, K. Shen, H. A. Taha, T. L. Lowary, *J. Org. Chem.* **2018**.
- [325] X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934.
- [326] B. Yu, H. Tao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2405-2407.
- [327] P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2006**.
- [328] S. Vidal, *Protecting groups: strategies and applications in carbohydrate chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2019**.
- [329] A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1944**, 430-436.

- [330] L. Gorelik, M. Kauth, K. Gehlhar, A. Bufe, O. Holst, M. Peters, *Innate Immun.* **2008**, *14*, 345-355.
- [331] M. Peters, M. Kauth, O. Scherner, K. Gehlhar, I. Steffen, P. Wentker, E. von Mutius, O. Holst, A. Bufe, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2010**, *126*, 648-656. e644.
- [332] M. Stiehm, K. Peters, K. H. Wiesmüller, A. Bufe, M. Peters, *Clin. Exp. Allergy* **2013**, *43*, 785-797.
- [333] M. Peters, P. M. Guidato, K. Peters, D. A. Megger, B. Sitek, B. Classen, E. M. Heise, A. Bufe, *J. Immunol.* **2016**, *196*, 1626-1635.
- [334] M. Peters, P. Bonowitz, A. Bufe, in *Microbial Toxins*, Springer, **2017**, pp. 143-150.
- [335] S. Baum, *CSH protocols* **2008**, *2008*, pdb.prot4956.
- [336] R. C. Aalberse, J. Akkerdaas, R. Van Ree, *Allergy* **2001**, *56*, 478-490.
- [337] R. M. Anthony, F. Nimmerjahn, D. J. Ashline, V. N. Reinhold, J. C. Paulson, J. V. Ravetch, *Science* **2008**, *320*, 373.
- [338] N. Washburn, I. Schwab, D. Ortiz, N. Bhatnagar, J. C. Lansing, A. Medeiros, S. Tyler, D. Mekala, E. Cochran, H. Sarvaiya, *PNAS* **2015**, *112*, E1297-E1306.
- [339] G. Dekkers, T. Rispens, G. Vidarsson, *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 553.
- [340] H. Wagner, H. P. Hörhammer, *Z. Naturforsch. B., Vol. 24*, **1969**, p. 1408.
- [341] K. Tatsuta, S. Hosokawa, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2006**, *7*, 397-410.
- [342] H. Jayasuriya, N. M. Koonchanok, R. L. Geahlen, J. L. McLaughlin, C.-J. Chang, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 696-698.
- [343] N. Grimblat, M. M. Zanardi, A. M. Sarotti, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12526-12534.
- [344] G. Song, H. Liu, W. Zhang, M. Geng, Y. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5183-5193.
- [345] B.-L. Wei, C.-N. Lin, S.-J. Won, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 967-969.
- [346] L. P. Mai, F. Guéritte, V. Dumontet, M. V. Tri, B. Hill, O. Thoison, D. Guénard, T. Sévenet, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1162-1168.
- [347] K. Krohn, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3557-3560.
- [348] A. Khan, B. Blessing, R. Schmidt, *Synthesis.* **1993**, *1*, 255-255.
- [349] G.-P. Song, P. Wang, Z.-H. Zhang, D.-K. Shi, Y.-X. Li, *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1715-1720.
- [350] M. Li, X. Han, B. Yu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6842-6845.
- [351] J. P. Yasomanee, A. V. Demchenko, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6572-6581.
- [352] M. Ravenscroft, R. M. G. Roberts, J. G. Tillett, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2.* **1982**, 1569-1572.
- [353] F. Yu, J. Li, P. M. DeMent, Y.-J. Tu, H. B. Schlegel, H. M. Nguyen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6957-6961.
- [354] A. Lipp, D. Ferenc, C. Gütz, M. Geffe, N. Vierengel, D. Schollmeyer, H. J. Schäfer, S. R. Waldvogel, T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11055-11059.
- [355] A. Koziol, A. Lenzion-Paluch, A. Manikowski, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 869-875.
- [356] I. Otero, H. Feist, L. Herrera, M. Michalik, J. Quincoces, K. Peseke, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 547-555.
- [357] M. S. Marma, L. A. Khawli, V. Harutunian, B. A. Kashemirov, C. E. McKenna, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1467-1475.
- [358] B. Gau, A. Lemétais, M. Lepore, L. F. Garcia-Alles, Y. Bourdreux, L. Mori, M. Gilleron, G. De Libero, G. Puzo, J.-M. Beau, J. Prandi, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 2413-2417.
- [359] S. Manabe, M. Yamaguchi, Y. Ito, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8332-8334.
- [360] L. Cheng, Q. Chen, J. Liu, Y. Du, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 975-981.
- [361] A. K. Chakraborti, M. K. Nayak, L. Sharma, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8027-8030.
- [362] Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.* **2017**.
- [363] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.
- [364] W. J. Wever, M. A. Cinelli, A. A. Bowers, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 30-33.
- [365] R.-Z. Mao, D.-C. Xiong, F. Guo, Q. Li, J. Duan, X.-S. Ye, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 737-743.
- [366] M. Spell, X. Wang, A. E. Wahba, E. Conner, J. Ragains, *Carbohydr. Res.* **2013**, *369*, 42-47.
- [367] R.-Z. Mao, F. Guo, D.-C. Xiong, Q. Li, J. Duan, X.-S. Ye, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5606-5609.
- [368] M. L. Spell, K. Deveaux, C. G. Bresnahan, B. L. Bernard, W. Sheffield, R. Kumar, J. R. Ragains, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6515-6519.
- [369] R. M. van Well, K. P. Ravindranathan Kartha, R. A. Field, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 463-474.

- [370] A.-H. A. Chu, A. Minciunescu, C. S. Bennett, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6262-6265.
- [371] H. Uchiro, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 121-122.
- [372] J. D. C. Codee, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769-782.
- [373] R. L. Brown, W. Klemperer, *J. Chem. Phys.* **1964**, *41*, 3072-3089.
- [374] T. Matsuura, N. Yoshimura, A. Nishinaga, I. Saito, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4933-4938.
- [375] Y. Liu, B. Wang, X. Qiao, C.-H. Tung, Y. Wang, *ACS Catal.* **2017**, 4093-4099.
- [376] P. Becker, T. Duhamel, C. J. Stein, M. Reiher, K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2017**, *56*, 8004-8008.
- [377] Y. Sudo, E. Yamaguchi, A. Itoh, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1610-1613.
- [378] N. Laurent, J. Voglmeir, S. L. Flitsch, *Chem. Commun.* **2008**, 4400-4412.
- [379] B. Fraser-Reid, Z. Wu, U. E. Udodong, H. Ottosson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6068-6070.
- [380] B. Fraser-Reid, J. C. López, in *Reactivity Tuning in Oligosaccharide Assembly* (Eds.: B. Fraser-Reid, J. Cristóbal López), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2011**, pp. 1-29.
- [381] T. Nokami, T. Itoh, K.-K. T. Mong, *Isr. J. Chem.* **2015**, *55*, 297-305.
- [382] A. K. Chakraborti, R. Gulhane, *Chem. Commun.* **2003**, 1896-1897.
- [383] S. Deng, U. Gangadharmath, C.-W. T. Chang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5179-5185.
- [384] M. S. Motawia, C. E. Olsen, K. Enevoldsen, J. Marcussen, B. L. Møller, *Carbohydr. Res.* **1995**, *277*, 109-123.
- [385] J. Dinkelaar, A. R. de Jong, R. van Meer, M. Somers, G. Lodder, H. S. Overkleeft, J. D. C. Codée, G. A. van der Marel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4982-4991.
- [386] A. Kitowski, E. Jiménez-Moreno, M. Salvadó, J. Mestre, S. Castellón, G. Jiménez-Osés, O. Boutureira, G. J. L. Bernardes, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5490-5493.
- [387] S. Houdier, P. J. A. Vottero, *Carbohydr. Res.* **1993**, *248*, 377-384.
- [388] L. M. Doyle, S. O'Sullivan, C. Di Salvo, M. McKinney, P. McArdle, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5802-5805.
- [389] R. Suhr, P. Pfefferkorn, S. Weingarten, J. Thiem, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4373-4379.
- [390] H. Yamada, T. Harada, H. Miyazaki, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3979-3982.
- [391] P. Cura, M. Aloui, K. P. R. Kartha, R. A. Field, *Synlett* **2000**, *2000*, 1279-1280.
- [392] A. K. Balcerzak, S. S. Ferreira, J. F. Trant, R. N. Ben, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1719-1721.
- [393] Y. E. Tsvetkov, N. É. Byramova, L. V. Backinowsky, *Carbohydr. Res.* **1983**, *115*, 254-258.
- [394] M. R. Nygaard, P. C. Bressen, M. Robert, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3387-3395.
- [395] M. Matwiejuk, J. Thiem, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8379-8381.
- [396] I. M. Pinilla, M. B. Martínez, J. A. Galbis, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 549-555.
- [397] O. Noboru, Y. Takashi, S. Tadashi, T. Kazuhiko, K. Aritsune, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2401-2404.
- [398] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703-2707.
- [399] J. H. Hildebrand, B. L. Glascock, *J. Am. Chem. Soc.* **1909**, *31*, 26-31.
- [400] A. Lachman, *J. Am. Chem. Soc.* **1903**, *25*, 50-55.
- [401] K. Waszkowiak, K. Szymandera-Buszka, *Int. J. Food Sci. Technol.* **2008**, *43*, 895-899.
- [402] C. Ye, Y. Zhang, A. Ding, Y. Hu, H. Guo, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 2205.
- [403] D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881-6882.
- [404] M. Yus, C. Nájera, F. Foubelo, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6147-6212.
- [405] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2056-2083.
- [406] M. Krumb, L. M. Kammer, R. Forster, C. Grundke, T. Opatz, *ChemPhotoChem* **2020**, *4*, 101-104.
- [407] P. C. Bulman Page, M. B. van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7643-7677.
- [408] S. K. De, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2339-2341.
- [409] Y.-C. Wu, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9522-9524.
- [410] W. Du, L. Tian, J. Lai, X. Huo, X. Xie, X. She, S. Tang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2470-2473.
- [411] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, H. R. Shaterian, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4769-4773.
- [412] E. J. Corey, B. W. Erickson, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553-3560.
- [413] N. S. Krishnaveni, K. Surendra, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao, *Synthesis* **2003**, *2003*, 2295-2297.

- [414] Y. Wu, X. Shen, J.-H. Huang, C.-J. Tang, H.-H. Liu, Q. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6443-6445.
- [415] K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192-5201.
- [416] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287-290.
- [417] F. F. Fleming, L. Funk, R. Altundas, Y. Tu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6502-6504.
- [418] N. F. Langille, L. A. Dakin, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575-578.
- [419] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 673-679.
- [420] C. Reece, J. Rodin, R. Brownlee, W. Duncan, R. Silverstein, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4249-4256.
- [421] M. Kamata, H. Otagawa, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7421-7424.
- [422] L. J. Gun, H. J. Pil, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 507-508.
- [423] M. Hirano, K. Ukawa, S. Yakabe, T. Morimoto, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1527-1533.
- [424] A. Vakalopoulos, H. Hoffmann, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2185-2188.
- [425] E. Corey, B. W. Erickson, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553-3560.
- [426] K. Nicolaou, K. Ajito, A. Patron, H. Khatuya, P. Richter, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3059-3060.
- [427] J. P. Collman, D. A. Tyvoll, L. L. Chng, H. Fish, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1926-1931.
- [428] N. B. Barhate, P. D. Shinde, V. A. Mahajan, R. D. Wakharkar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6031-6033.
- [429] M. Fetizon, M. Jurion, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 382-383.
- [430] T. Oishi, K. Kamemoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1085-1088.
- [431] V. S. Giri, P. Jai Sankar, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1795-1800.
- [432] E. FUJITA, Y. NAGAO, K. KANEKO, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3743-3751.
- [433] J. A. Soderquist, E. I. Miranda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10078-10079.
- [434] G. A. Epling, Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5909-5912.
- [435] W. A. McHale, A. G. Kutateladze, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9924-9931.
- [436] A.-M. Martre, G. Mousset, R. B. Rhlid, H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2599-2602.
- [437] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1134-1135.
- [438] B.-T. GröBel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, *1977*, 357-402.
- [439] S. Nakamura, A. Tokunaga, H. Saito, M. Kondo, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5391-5394.
- [440] B. Yucel, P. J. Walsh, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3659-3667.
- [441] M. Lanzi, J. Merad, D. V. Boyarskaya, G. Maestri, C. Allain, G. Masson, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5247-5250.
- [442] D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231-237.
- [443] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. Hazarkhani, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7527-7529.
- [444] M. Mohammadi, J. D. Willett, *Org. Mass Spectrom.* **1982**, *17*, 261-264.
- [445] T. R. DiRaimondo, N. M. Plugis, X. Jin, C. Khosla, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1301-1310.
- [446] R. K. Ramanathan, D. L. Kirkpatrick, C. P. Belani, D. Friedland, S. B. Green, H.-H. S. Chow, C. A. Cordova, S. P. Stratton, E. R. Sharlow, A. Baker, T. Dragovich, *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 2109-2114.
- [447] W. Wang, Y. Lin, Y. Ma, C.-H. Tung, Z. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3829-3832.
- [448] P. Huang, P. Wang, S. Tang, Z. Fu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8115-8119.
- [449] D. H. Dethe, A. Srivastava, B. D. Dherange, B. V. Kumar, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3020-3025.
- [450] J. Y. Gauthier, N. Zajac, D. L. Mayhew, G. J. Hughes, E. Martins, D. Guay, R. N. Young, R. J. Zamboni, *Synlett* **1998**, *09*, 289-291.
- [451] J. Y. Gauthier, E. O. Martins, R. N. Young, R. J. Zamboni, *Synlett* **2002**, *2002*, 0984-0986.
- [452] H.-J. Duchstein, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1985**, *318*, 127-134.
- [453] Günther, O. Schenck, K. Ziegler, *Naturwissenschaften* **1944**, *32*, 157-157.
- [454] K. Fatima, N. Masood, S. Luqman, *Biomed. Res. Therap.* **2016**, *3*, 514-527.
- [455] G. Nardi, I. Manet, S. Monti, M. A. Miranda, V. Lhiaubet-Vallet, *Free Radical Biol. Med.* **2014**, *77*, 64-70.
- [456] L. Y. Zang, F. J. van Kuijk, B. R. Misra, H. P. Misra, *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1995**, *37*, 283-293.
- [457] Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12281-12356.
- [458] C. S. Rye, S. G. Withers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 573-580.

- [459] T. A. Zelniker, S. D. Wiviott, I. Raz, K. Im, E. L. Goodrich, M. P. Bonaca, O. Mosenzon, E. T. Kato, A. Cahn, R. H. Furtado, *Lancet* **2019**, *393*, 31-39.
- [460] M. Zhang, L. Zhang, B. Wu, H. Song, Z. An, S. Li, *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2014**, *30*, 204-221.
- [461] B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey, D. De Zeeuw, G. Fulcher, N. Erondou, W. Shaw, G. Law, M. Desai, D. R. Matthews, *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 644-657.
- [462] P. G. Hultin, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1299-1331.
- [463] K. Dhalwal, V. M. Shinde, Y. S. Biradar, K. R. Mahadik, *J. Food. Compost. Anal.* **2008**, *21*, 496-500.
- [464] N. Nazir, S. Koul, M. A. Qurishi, S. C. Taneja, S. F. Ahmad, S. Bani, G. N. Qazi, *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *112*, 401-405.
- [465] S. O. Badir, A. Dumoulin, J. K. Matsui, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6610-6613.
- [466] T. B. Grindley, C. Wickramage, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 661-685.
- [467] D. P. Curran, Y.-G. Suh, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161-191.
- [468] F. K. Griffin, P. V. Murphy, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8179-8182.
- [469] R. J. Ferrier, O. A. Zubkov, Transformation of Glycals into 2,3-Unsaturated Glycosyl Derivatives, *Organic Reactions*, **2003**, 569-736.
- [470] R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1455-1458.
- [471] B. Moreno, C. Quehen, M. Rose-Hélène, E. Leclerc, J.-C. Quirion, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2477-2480.
- [472] E. Elamparuthi, T. Linker, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1361-1364.
- [473] L. Tschugaeff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3118-3126.
- [474] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
- [475] M. M Heravi, A. Bakhtiari, Z. Faghihi, *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 787-823.
- [476] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617-1622.
- [477] L. Chenneberg, A. Baralle, M. Daniel, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, C. Ollivier, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2756-2762.
- [478] B. A. Vara, N. R. Patel, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3955-3959.
- [479] B. Dorgeret, L. Khemtémourian, I. Correia, J.-L. Soulier, O. Lequin, S. Ongerri, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5959-5969.
- [480] D. R. Prudhomme, Z. Wang, C. J. Rizzo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8257-8260.
- [481] B. Oroszova, J. Choutka, R. Pohl, K. Parkan, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7043-7047.
- [482] J. Wu, P. S. Grant, X. Li, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5697-5701.
- [483] E. E. Stache, A. B. Ertel, T. Rovis, A. G. Doyle, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11134-11139.
- [484] L. M. Kammer, M. Krumb, B. Spitzbarth, B. Lipp, J. Kühborn, J. Busold, O. M. Mulina, A. O. Terentev, T. Opatz, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3318-3322.
- [485] H. G. Alvim, E. N. da Silva Junior, B. A. Neto, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282-54299.
- [486] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451.
- [487] A. Strecker, *Liebigs. Ann.* **1850**, *75*, 27-45.
- [488] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647-667.
- [489] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586.
- [490] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317-1319.
- [491] I. Akritopoulou-Zanze, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324-331.
- [492] A. Domling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135.
- [493] D. G. Hall, T. Rybak, T. Verdelet, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2489-2500.
- [494] B. H. Rotstein, S. Zaretsky, V. Rai, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323-8359.
- [495] L. Reguera, Y. Méndez, A. R. Humpierre, O. Valdés, D. G. Rivera, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1475-1486.
- [496] T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude, A. Dömling, *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981-996.
- [497] H. T. Bucherer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291-316.
- [498] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273-1283.
- [499] J. Wei, J. T. Shaw, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4077-4080.
- [500] G. Vasuki, K. Kumaravel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5636-5638.

- [501] Y. Chen, L. Li, X. He, Z. Li, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9098-9102.
- [502] J. Wang, Q. Shen, J. Zhang, G. Song, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 903-906.
- [503] H. Feng, H. Jia, Z. Sun, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11812-11818.
- [504] R. Dhawan, R. D. Dghaym, D. J. St. Cyr, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3927-3930.
- [505] G. Levitre, G. Dagousset, E. Anselmi, B. a. Tuccio, E. Magnier, G. r. Masson, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6005-6010.
- [506] I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1959**, *71*, 386-386.
- [507] M. Klessinger, J. Michl, *Lichtabsorption und Photochemie organischer Moleküle, Vol. 3*, John Wiley & Sons Australia, Limited, **1990**.
- [508] D. A. Nicewicz, D. W. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77-80.
- [509] M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.
- [510] J. M. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.
- [511] J. Xuan, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828-6838.
- [512] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- [513] D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 169-171.
- [514] D. A. Nicewicz, T. M. Nguyen, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355-360.
- [515] B. Lipp, L. M. Kammer, M. Kücükdisli, A. Luque, J. Kühlborn, S. Pusch, G. Matulevičiūtė, D. Schollmeyer, A. Šačkus, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8965-8969.
- [516] J. A. Leitch, T. Rossolini, T. Rogova, J. A. P. Maitland, D. J. Dixon, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2009-2025.
- [517] K. D. Grimes, A. Gupte, C. C. Aldrich, *Synthesis* **2010**, *2010*, 1441-1448.
- [518] A. E. Clarke, R. L. Anderson, B. A. Stone, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 521-540.
- [519] A. Majewska-Sawka, E. A. Nothnagel, *Plant Physiol.* **2000**, *122*, 3-10.
- [520] E. A. Koppel, I. S. Ludwig, M. Sanchez Hernandez, T. L. Lowary, R. R. Gadikota, A. B. Tuzikov, C. M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, Y. van Kooyk, B. J. Appelmelk, T. B. H. Geijtenbeek, *Immunobiology* **2004**, *209*, 117-127.
- [521] J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406-4440.
- [522] G. Haniotakis, W. Francke, K. Mori, H. Redlich, V. Schurig, *J. Chem. Ecol.* **1986**, *12*, 1559-1568.
- [523] 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.
- [524] R. Appel, J. Fuchs, S. M. Tyrrell, P. A. Korevaar, M. C. Stuart, I. K. Voets, M. Schonhoff, P. Besenius, *Chemistry* **2015**, *21*, 19257-19264.
- [525] S.-C. Tsai, J. P. Klinman, *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 172-190.
- [526] J. Davila, A. Chassepot, J. Longo, F. Boulmedais, A. Reisch, B. Frisch, F. Meyer, J.-C. Voegel, P. J. Mésini, B. Senger, M.-H. Metz-Boutigue, J. Hemmerlé, P. Lavalley, P. Schaaf, L. Jierry, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 83-86.
- [527] I. Tavernaro, S. Hartmann, L. Sommer, H. Hausmann, C. Rohner, M. Ruehl, A. Hoffmann-Roeder, S. Schlecht, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 81-97.
- [528] M. Tsakama, Y. Shang, Y. He, B. Fan, F. Wang, W. Chen, X. Dai, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1739-1742.
- [529] M. Glaffig, B. Palitzsch, S. Hartmann, C. Schüll, L. Nuhn, B. Gerlitzki, E. Schmitt, H. Frey, H. Kunz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4232-4236.
- [530] V. Percec, P. Leowanawat, H.-J. Sun, O. Kulikov, C. D. Nusbaum, T. M. Tran, A. Bertin, D. A. Wilson, M. Peterca, S. Zhang, N. P. Kamat, K. Vargo, D. Moock, E. D. Johnston, D. A. Hammer, D. J. Pochan, Y. Chen, Y. M. Chabre, T. C. Shiao, M. Bergeron-Brlek, S. André, R. Roy, H.-J. Gabius, P. A. Heiney, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9055-9077.
- [531] D. A. Burnett, M. A. Caplen, M. S. Domalski, M. E. Browne, J. H. R. Davis, J. W. Clader, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 311-314.
- [532] W. A. Denny, B. F. Cain, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 430-437.
- [533] B. D. Palmer, H. H. Lee, P. Johnson, B. C. Baguley, G. Wickham, L. P. G. Wakelin, W. D. McFadyen, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3008-3014.
- [534] A. Pennec, R. Daniellou, P. Loyer, C. Nugier-Chauvin, V. Ferrières, *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 50-55.

- [535] P. Cmoch, Z. Pakulski, J. Swaczynová, M. Strnad, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 995-1003.
- [536] B. N. A. Mbadugha, F. M. Menger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4041-4044.
- [537] R. J. Williams, J. Iglesias-Fernández, J. Stepper, A. Jackson, A. J. Thompson, E. C. Lowe, J. M. White, H. J. Gilbert, C. Rovira, G. J. Davies, S. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1087-1091.
- [538] M. Ginisty, C. Gravier-Pelletier, Y. Le Merrer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 142-150.
- [539] M. Gao, Y. Chen, S. Tan, J. H. Reibenspies, R. A. Zingaro, *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 199-206.
- [540] V. Duléry, O. Renaudet, C. Philouze, P. Dumy, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 894-900.
- [541] J. P. Yasomanee, A. V. Demchenko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10453-10456.
- [542] B. Bhatt, R. Böhm, P. S. Kerry, J. C. Dyason, R. J. M. Russell, R. J. Thomson, M. von Itzstein, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8963-8968.
- [543] M. Heuckendorff, L. T. Poulsen, H. H. Jensen, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4988-5006.
- [544] L. T. Poulsen, M. Heuckendorff, H. H. Jensen, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2269-2276.
- [545] S. H. Gunadi, M. Jimei, D. Xiaochen, N. Simon, L. Lain-Jong, L. Xue-Wei, C. Peng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2723-2726.
- [546] J. Rahkila, F. S. Ekholm, R. Panchadhayee, A. Ardá, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, R. Leino, *Carbohydr. Res.* **2014**, *383*, 58-68.
- [547] T. G. Frihed, M. T. C. Walvoort, J. D. C. Codée, G. A. van der Marel, M. Bols, C. M. Pedersen, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2191-2205.
- [548] D. Sail, P. Kováč, *Carbohydr. Res.* **2012**, *357*, 47-52.
- [549] T. Angles d'Ortoli, G. Widmalm, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 912-927.
- [550] S. Cao, F. Hernández-Matéo, R. Roy, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 609-631.
- [551] A. Santra, A. Sau, A. K. Misra, *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, *30*, 85-93.
- [552] G. Balavoine, S. Berteina, A. Gref, J.-c. Fischer, A. Lubineau, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1217-1236.
- [553] P. L. Durette, T. Y. Shen, *Carbohydr. Res.* **1980**, *81*, 261-274.
- [554] L. Drouin, R. G. Compton, N. Fietkau, A. J. Fairbanks, *Synlett* **2007**, *2007*, 2711-2717.
- [555] C. Venkateswarlu, V. Gautam, S. Chandrasekaran, *Carbohydr. Res.* **2014**, *396*, 48-53.
- [556] R. S. Javier, N. Ulf, A. Jesús, A. Manuel, M. V. A. J., C. A. T., O. Sten, R. Inmaculada, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17989-18003.
- [557] G. Guanti, L. Banfi, A. Basso, L. Bondanza, G. Guglieri, K. Powles, R. Riva, *Amino Acids* **2010**, *39*, 367-373.
- [558] K. Yamada, H. Fujita, M. Kunishima, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5026-5029.
- [559] S. R. Koppolu, R. Niddana, R. Balamurugan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5094-5097.
- [560] S. Hackbusch, A. Watson, A. H. Franz, *Carbohydr. Res.* **2018**, *458-459*, 1-12.
- [561] M. M. Mukherjee, N. Basu, R. Ghosh, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 105589-105606.
- [562] X. Liu, B. Zhang, X. Gu, G. Chen, L. Chen, X. Wang, B. Xiong, Q.-D. You, Y.-L. Chen, J. Shen, *Carbohydr. Res.* **2014**, *398*, 45-49.
- [563] H. Liu, X. Li, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5834-5841.
- [564] Y. Manabe, S. Kasahara, Y. Takakura, X. Yang, S. Takamatsu, Y. Kamada, E. Miyoshi, D. Yoshidome, K. Fukase, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 2844-2850.
- [565] Y. Watanabe, C. Nakamoto, T. Yamamoto, S. Ozaki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6523-6536.
- [566] J. M. Lacombe, A. A. Pavia, J. M. Rocheville, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 473-481.
- [567] M. Heuckendorff, L. T. Poulsen, C. Hedberg, H. H. Jensen, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2277-2288.
- [568] Y. Park, K. C. Harper, N. Kuhl, E. E. Kwan, R. Y. Liu, E. N. Jacobsen, *Science* **2017**, *355*, 162-166.
- [569] B. Karami, M. Taei, S. Khodabakhshi, M. Jamshidi, *J. Sulfur Chem.* **2012**, *33*, 65-74.
- [570] G. Zhao, L.-Z. Yuan, M. Alami, O. Provot, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2522-2536.
- [571] K. Saito, K. Kondo, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3366-3369.
- [572] M. Prato, U. Quintily, G. Scorrano, A. Sturaro, *Synthesis* **1982**, *1982*, 679-680.
- [573] M. Nardi, N. H. Cano, P. Costanzo, M. Oliverio, G. Sindona, A. Procopio, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 18751-18760.

- [574] C.-H. Park, R. S. Givens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2453-2463.
- [575] L. R. Odell, J. Lindh, T. Gustafsson, M. Larhed, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2270-2274.
- [576] D. Dong, Y. Ouyang, H. Yu, Q. Liu, J. Liu, M. Wang, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4535-4537.
- [577] K. Inamoto, T. Yamada, S.-i. Kato, S. Kikkawa, Y. Kondo, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9192-9199.
- [578] J. Lai, W. Du, L. Tian, C. Zhao, X. She, S. Tang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4396-4399.
- [579] J. Chen, Z. Zhang, D. Liu, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8444-8447.
- [580] G. Zhang, S. K. Hanson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 650-653.
- [581] C. M. Russo, A. A. Adhikari, D. R. Wallach, S. Fernandes, A. N. Balch, W. G. Kerr, J. D. Chisholm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5344-5348.
- [582] C. Liu, M. Achtenhagen, M. Szostak, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2375-2378.
- [583] Q. Wang, H. Chai, Z. Yu, *Organometallics* **2018**, *37*, 584-591.
- [584] B. Liu, F. Jin, T. Wang, X. Yuan, W. Han, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12712-12717.
- [585] B. W. Michel, A. M. Camelio, C. N. Cornell, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6076-6077.
- [586] F. Puls, H.-J. Knölker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1222-1226.
- [587] J. M. Domagala, T. H. Haskell, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 134-140.
- [588] H. Lebel, O. Leogane, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5717-5720.
- [589] G. Zhang, Y. Wang, X. Wen, C. Ding, Y. Li, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2979-2981.
- [590] J. Zheng, S. Lin, X. Zhu, B. Jiang, Z. Yang, Z. Pan, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6235-6237.
- [591] X.-S. Li, L.-L. Zhao, X.-K. Wang, L. L. Cao, X.-Q. Shi, R. Zhang, J. Qi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3943-3946.
- [592] C. Sun, B. Xu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7361-7364.
- [593] X. Zhang, A. Xia, H. Chen, Y. Liu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2118-2121.
- [594] L. Song, W. Li, W. Duan, J. An, S. Tang, L. Li, G. Yang, *Green Chem.* **2019**, *21*, 1432-1438.
- [595] D. H. R. Barton, C. Chen, G. Michael Wall, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6127-6138.

7. Anhang

7.1. NMR-Spektren

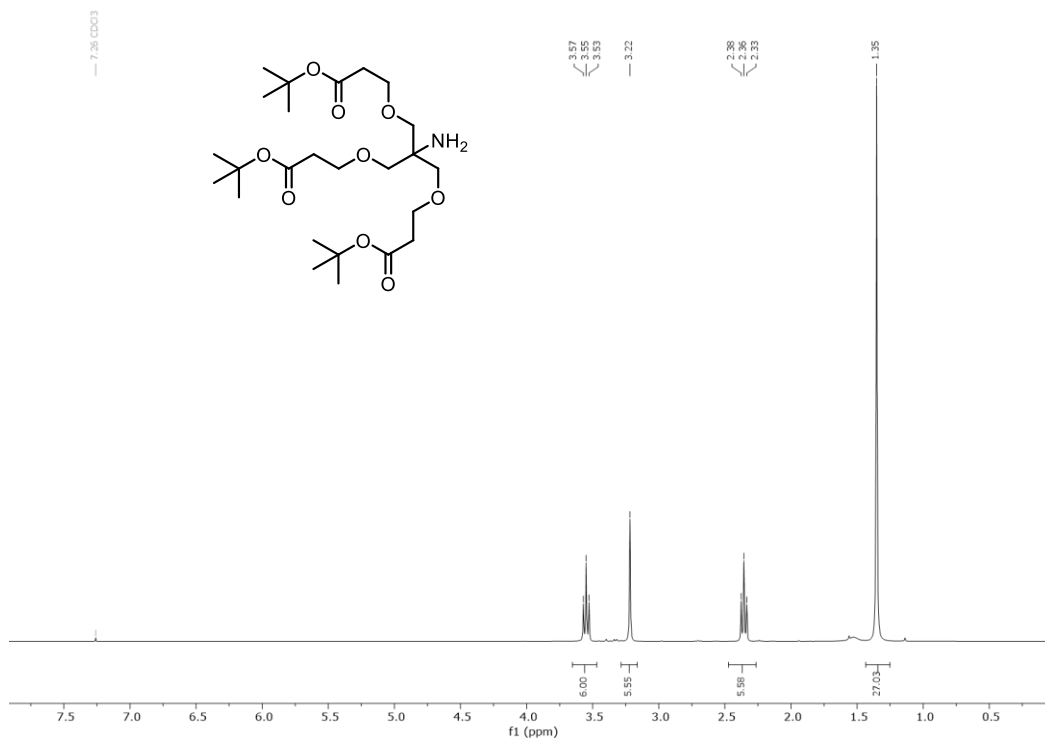
Im Folgenden sind ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren einiger im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wiedergegeben. Angegeben sind jeweils die MHz sowie das Lösungsmittel, in dem das jeweilige Spektrum aufgenommen wurde.

Die Spektren sind nach Kapiteln der Arbeit sortiert:

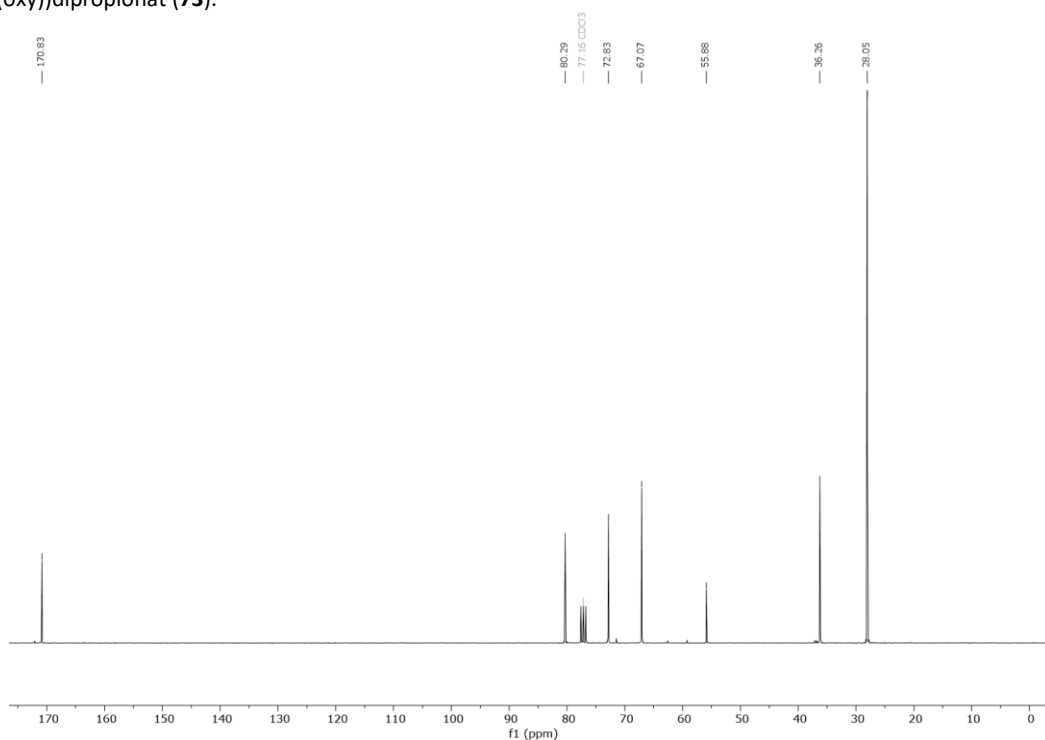
- Spektren zu Kapitel 3.1: Totalsynthese von Glycodendrimeren und Glycodendronen (Seite 460)
- Spektren zu Kapitel 3.2: Totalsynthese einer Pentasaccharid-Teilstruktur des Polysaccharides Arabinogalactan (Seite 493)
- Spektren zu Kapitel 3.3: Totalsynthese eines Emodin-Glycosides (Seite 521)
- Spektren zu Kapitel 3.4: Methodenentwicklung zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Seite 539)
- Spektren zu Kapitel 3.5: Methodenentwicklung zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Seite 593)
- Spektren zu Kapitel 3.6: Methodenentwicklung zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern (Seite 624)
- Spektren zu Kapitel 3.7: Methodenentwicklung zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion (Seite 630)

7.2. Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)

7.2.1. Spektren zur Synthese des Cbz-blockierten Dendrimerkerns.

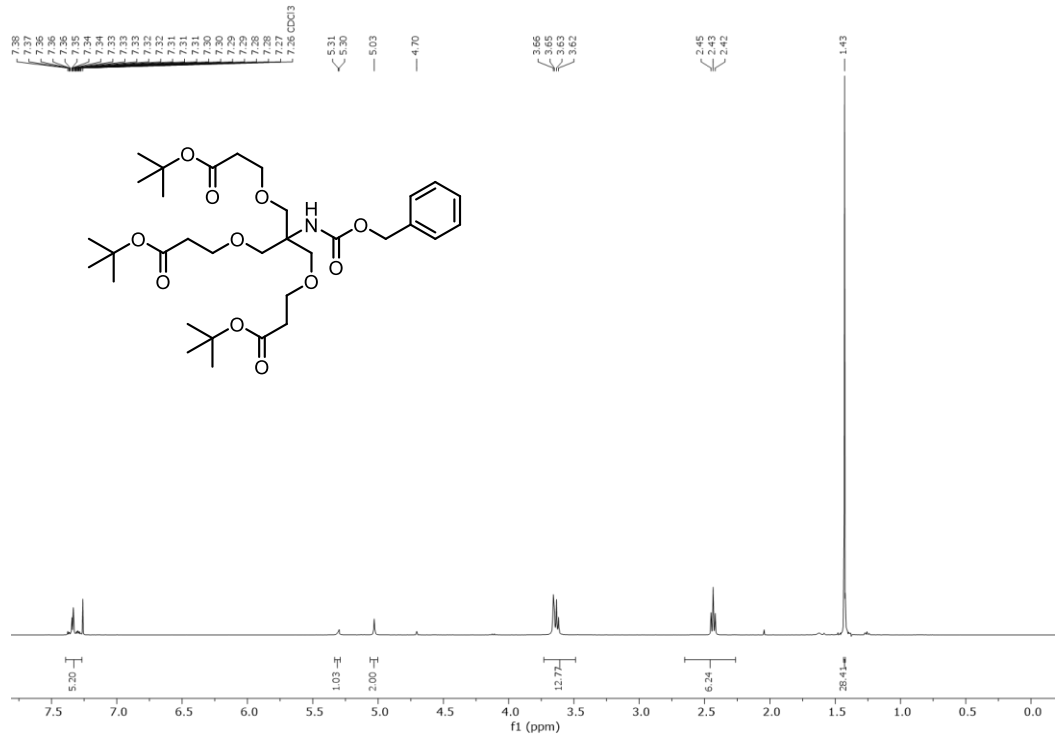


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): Di-*tert*-butyl-3,3'-((2-amino-2-((3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)-methyl)-propan-1,3-diyl)bis(oxy))dipropionat (**73**).

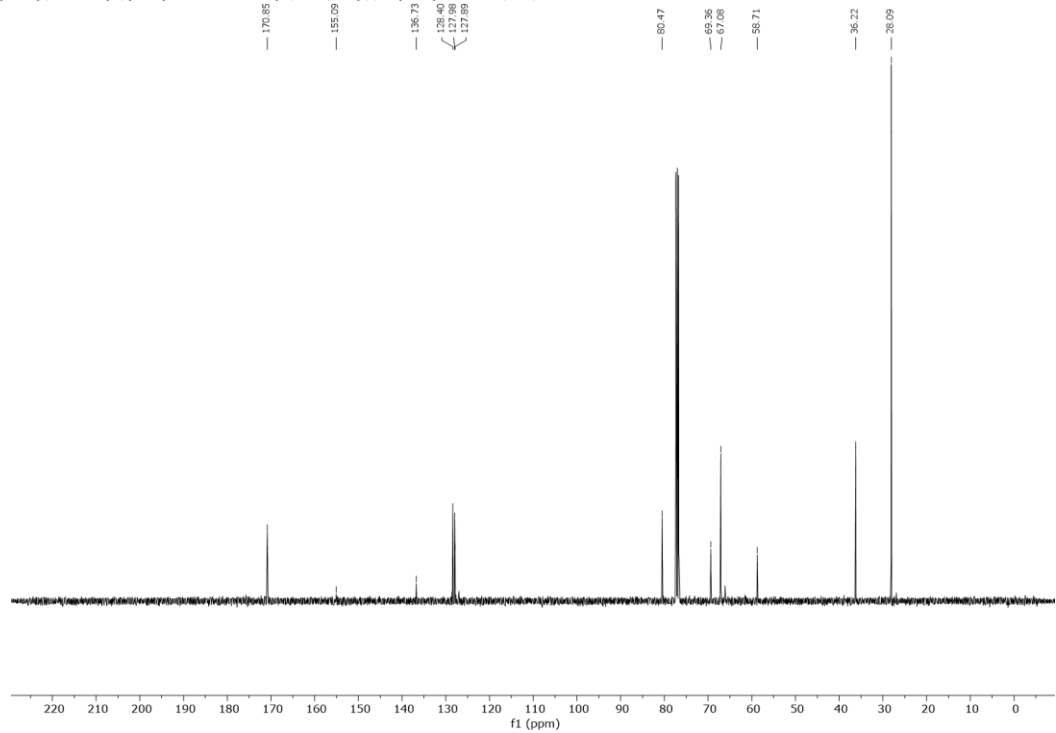


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): Di-*tert*-butyl-3,3'-((2-amino-2-((3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)-methyl)-propan-1,3-diyl)bis(oxy))dipropionat (**73**).

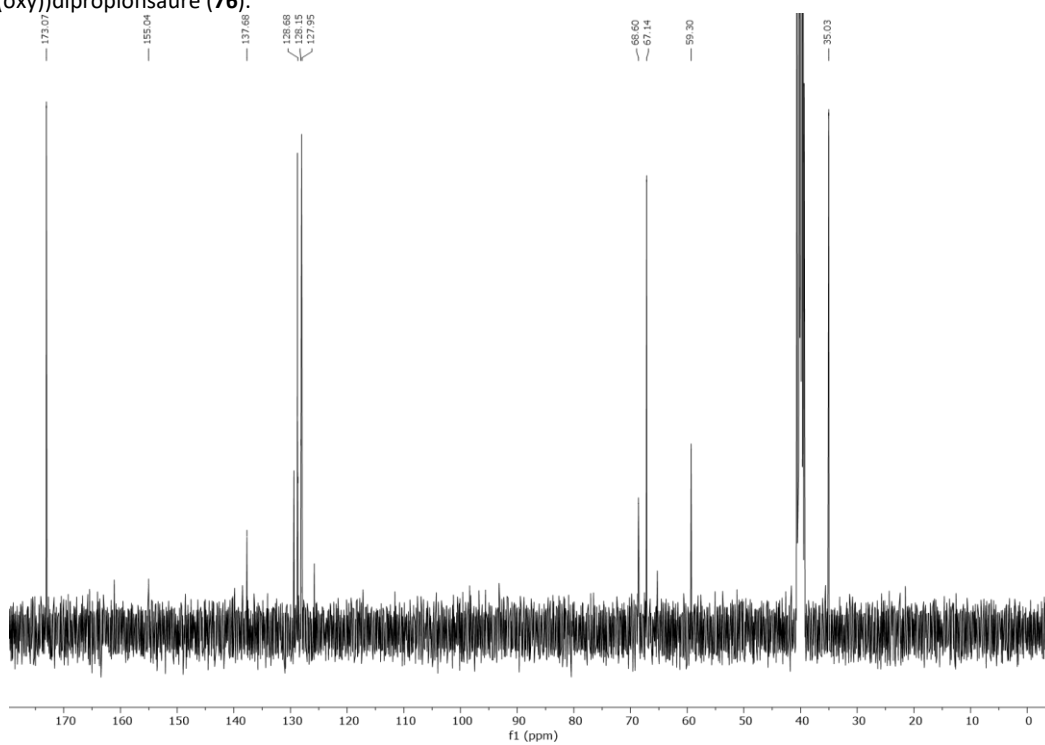
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



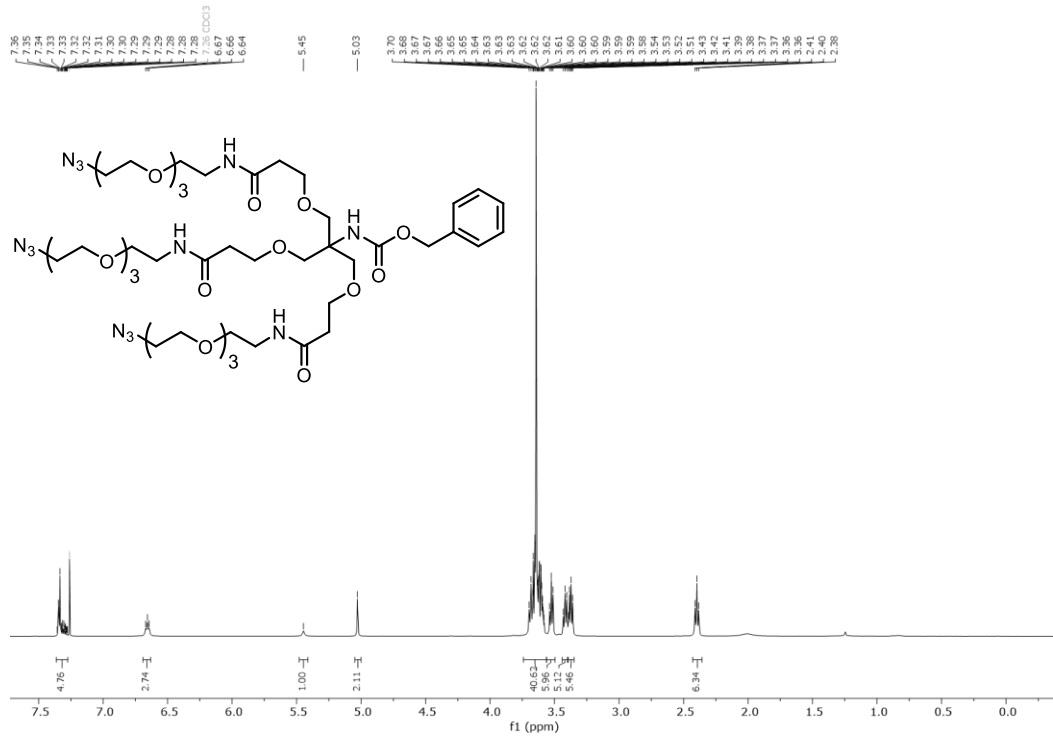
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): Di-*tert*-butyl-3,3'-((2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((3-*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)methyl)propane-1,3-diyl)bis(oxy))dipropionat (**75**).



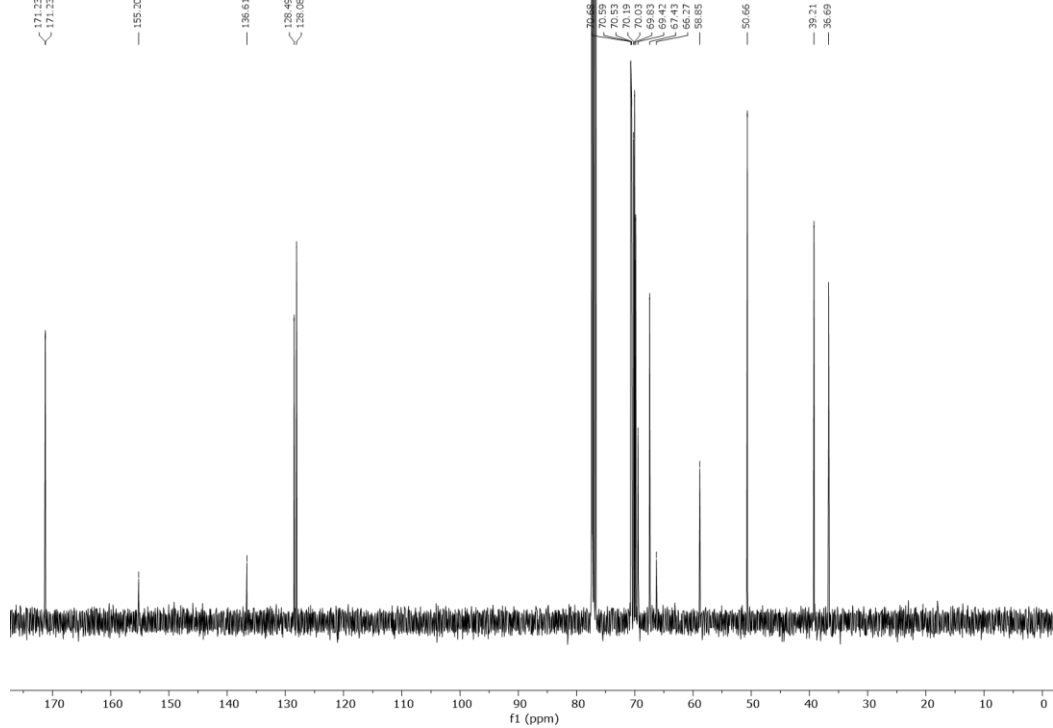
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): Di-*tert*-butyl-3,3'-((2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((3-*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)methyl)propane-1,3-diyl)bis(oxy))dipropionat (**75**).



7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)

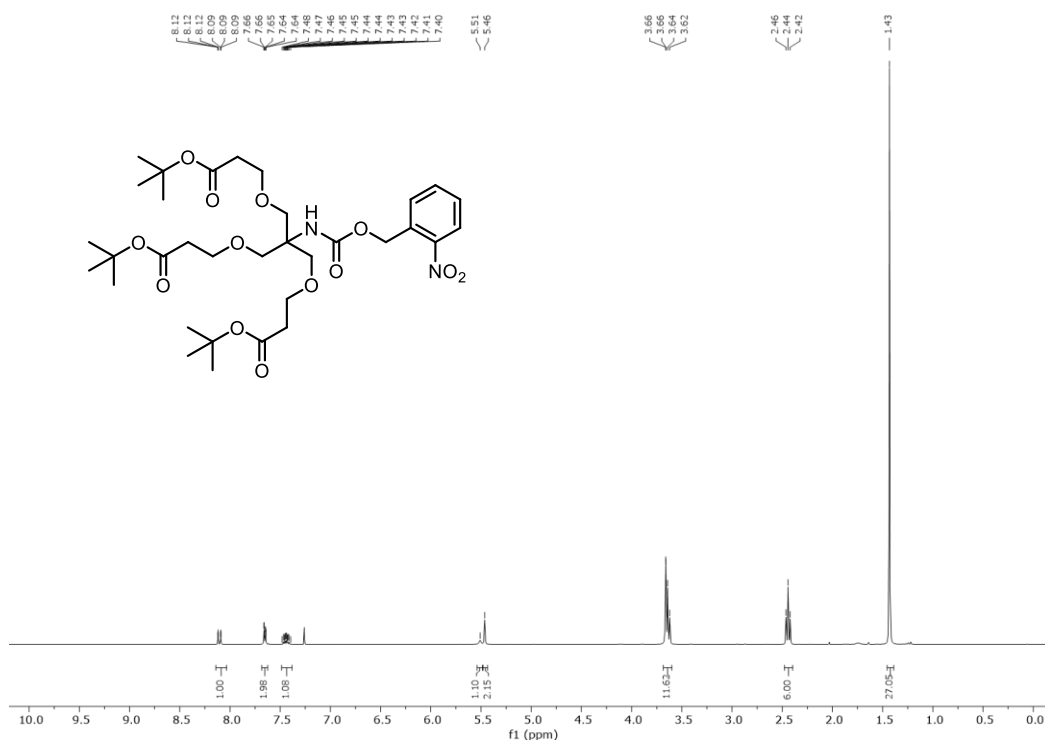


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Benzyl-(1,35-diazido-18-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadecyl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)carbamate (**78**).

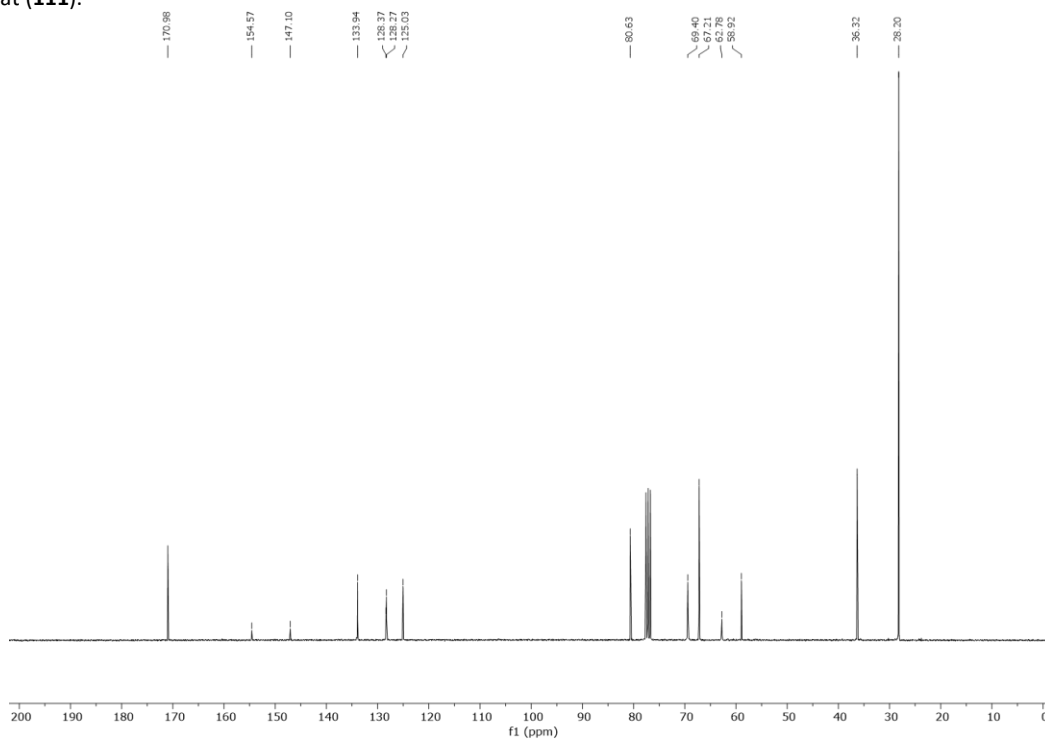


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Benzyl-(1,35-diazido-18-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadecyl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)carbamate (**78**).

7.2.2. Spektren zur Synthese des *o*-Nitrobenzyl-blockierten Dendrimer-Kerns.

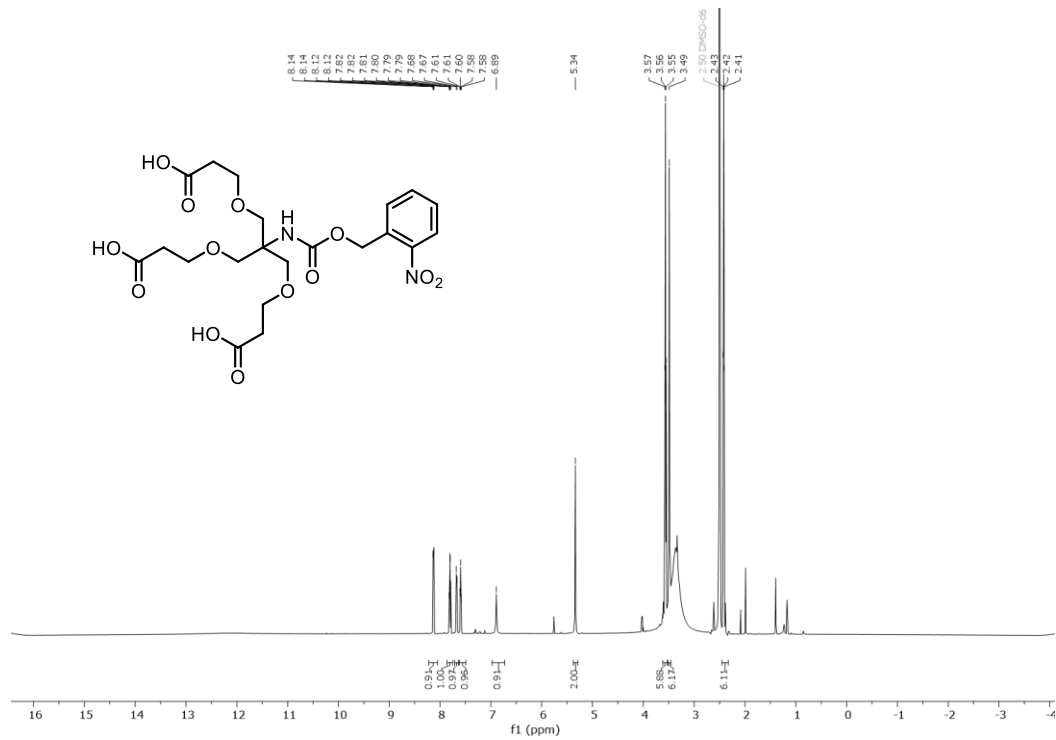


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): *o*-Nitrobenzyl-(6-(1-*tert*-butyl-4-oxapentanoat-5-yl)-4,8-dioxa-1,11-di-*tert*-butylundecanoat-6-yl)-carbammat (**111**).

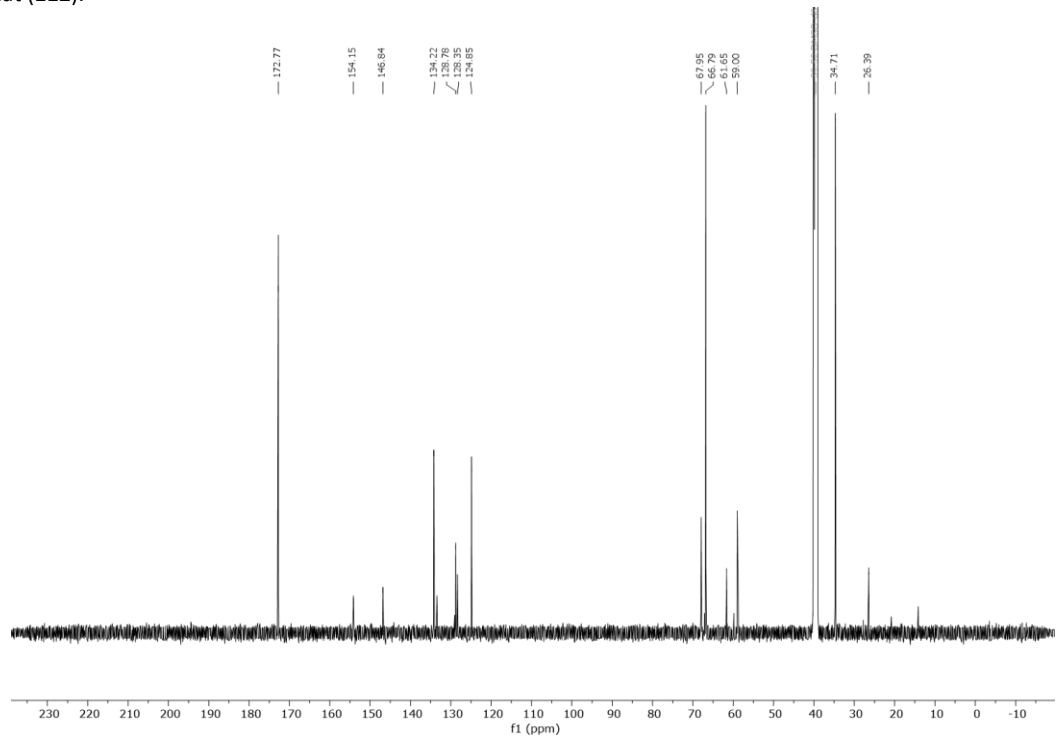


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): *o*-Nitrobenzyl-(6-(1-*tert*-butyl-4-oxapentanoat-5-yl)-4,8-dioxa-1,11-di-*tert*-butylundecanoat-6-yl)-carbammat (**111**).

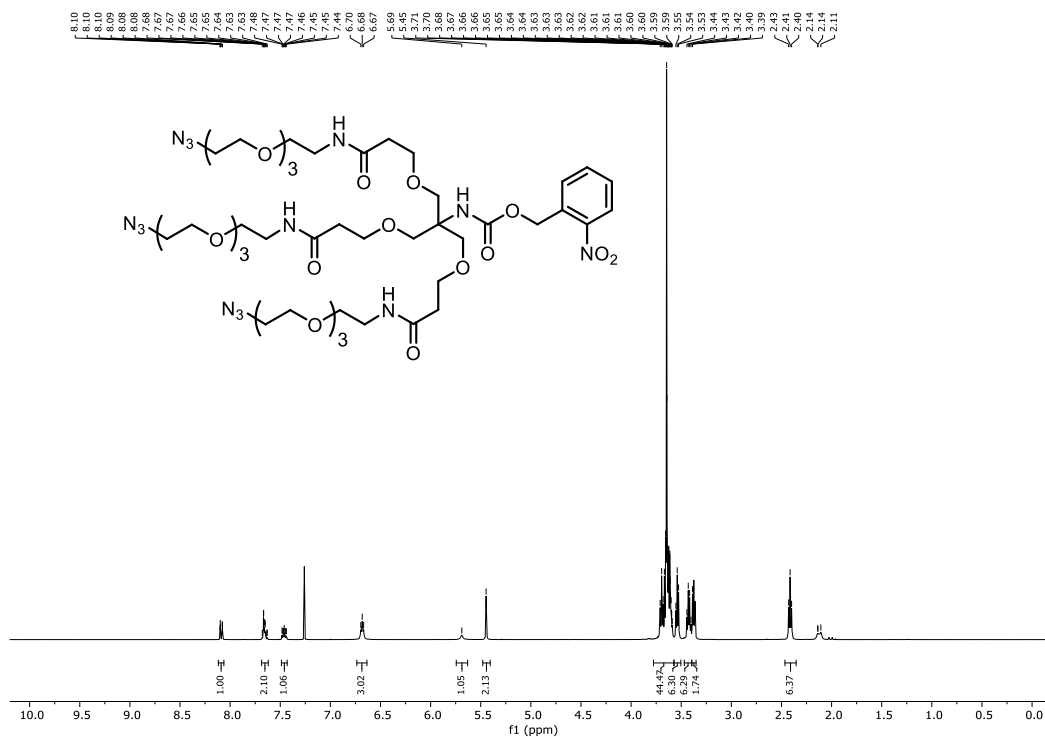
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



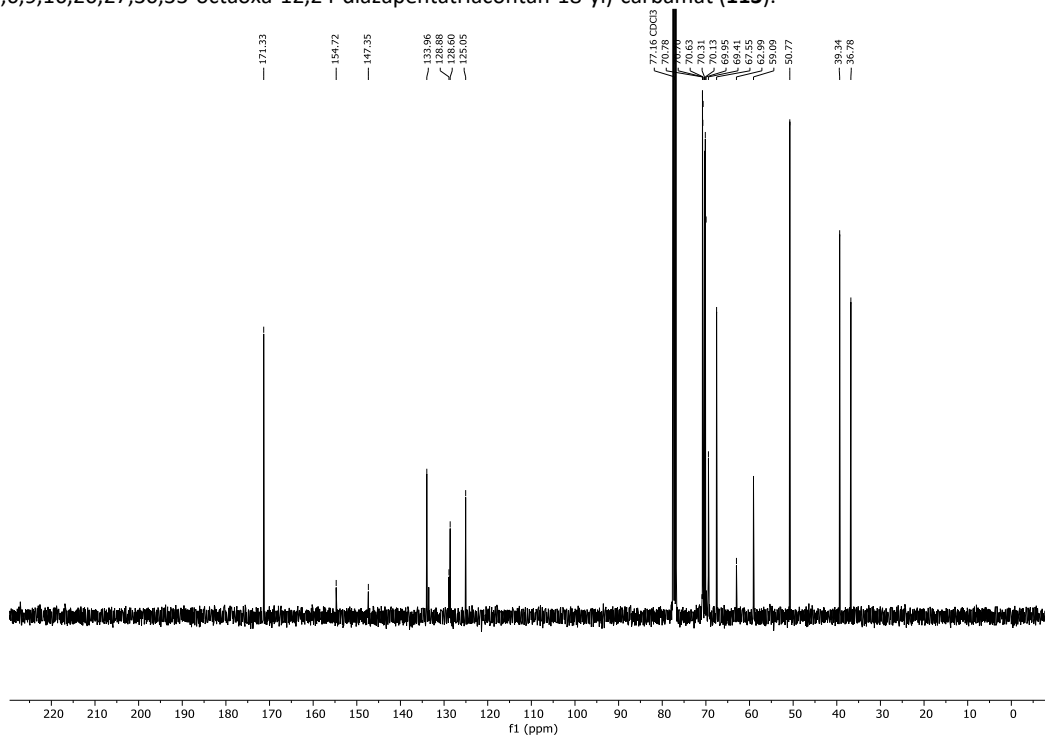
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): *o*-Nitrobenzyl-(6-(1-carboxy-4-oxapentan-5-yl)-4,8-dioxa-1-11-dicarboxyundecan-6-yl)-carbamate (**112**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): *o*-Nitrobenzyl-(6-(1-carboxy-4-oxapentan-5-yl)-4,8-dioxa-1-11-dicarboxyundecan-6-yl)-carbamate (**112**).

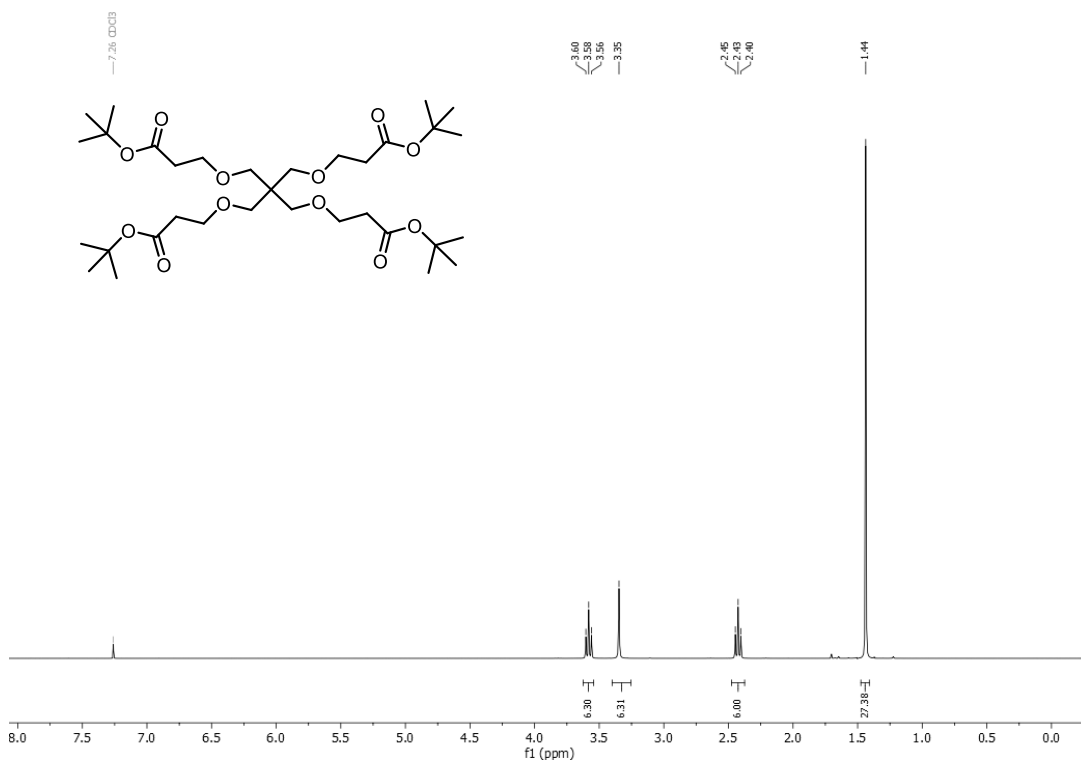


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): *o*-Nitrobenzyl-(1,35-diaziido-18-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadecyl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbamate (**113**).

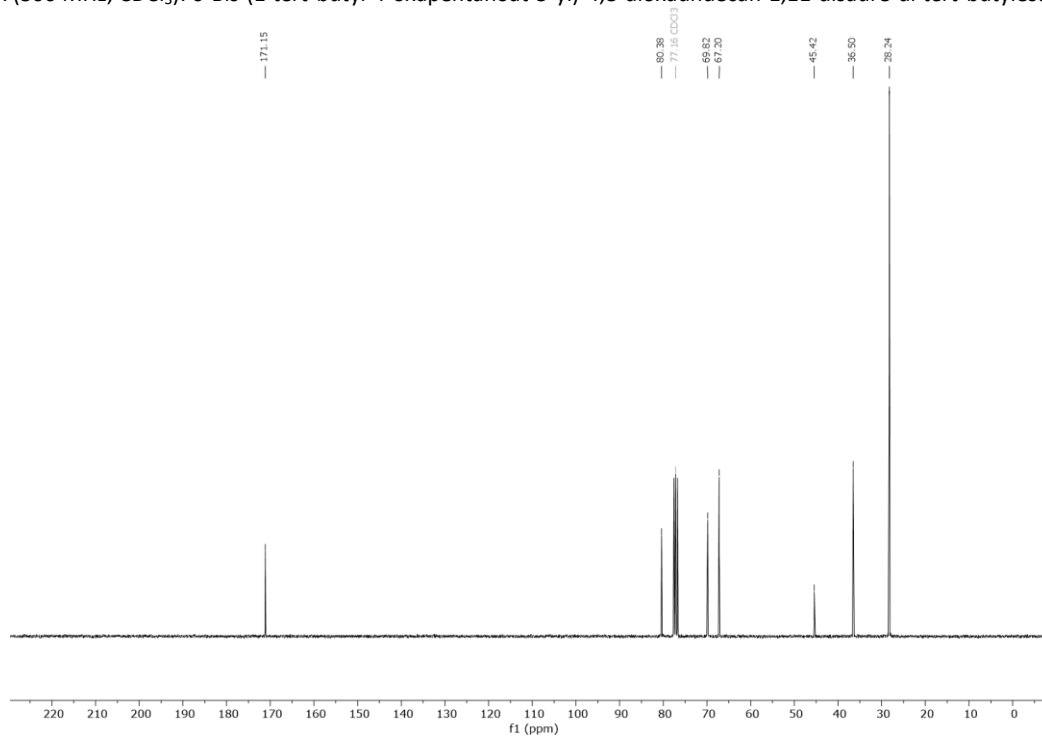


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): *o*-Nitrobenzyl-(1,35-diaziido-18-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadecyl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbamate (**113**).

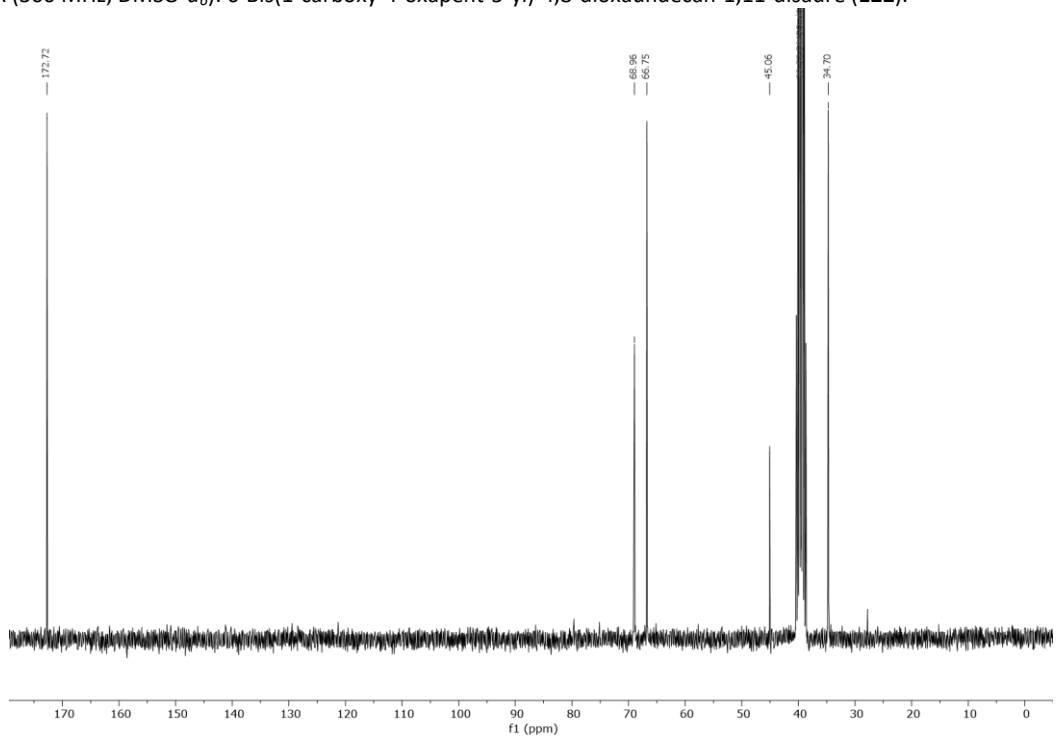
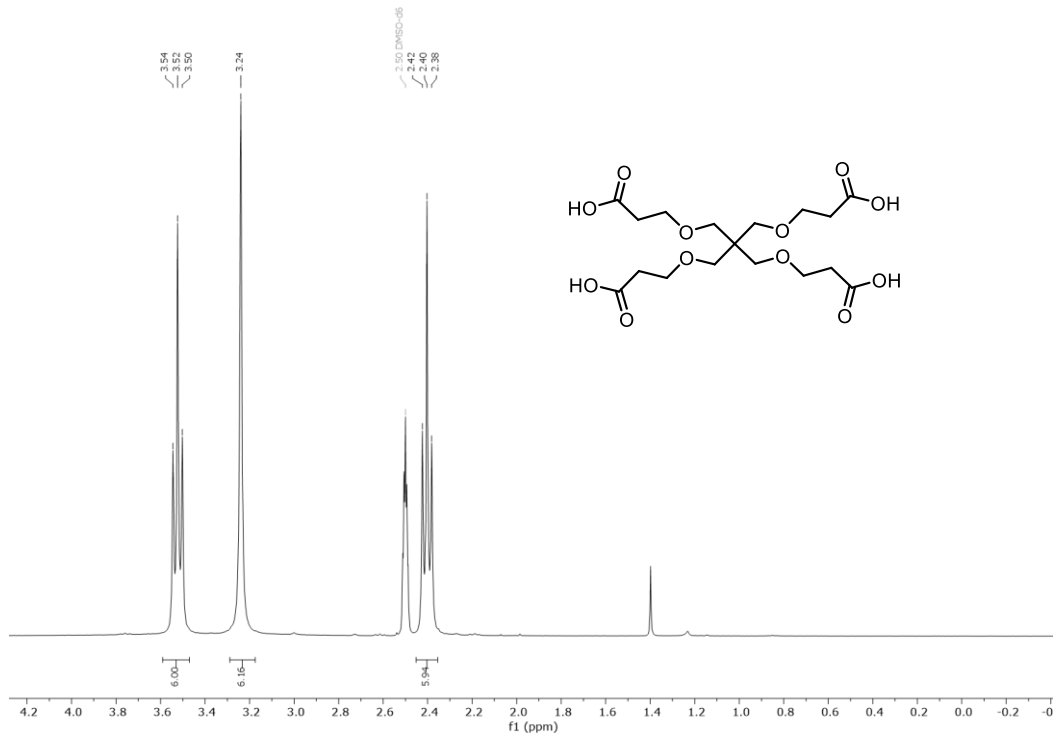
7.2.3. Spektren zur Synthese des vierfach verzweigten Mannose-Dendrons.



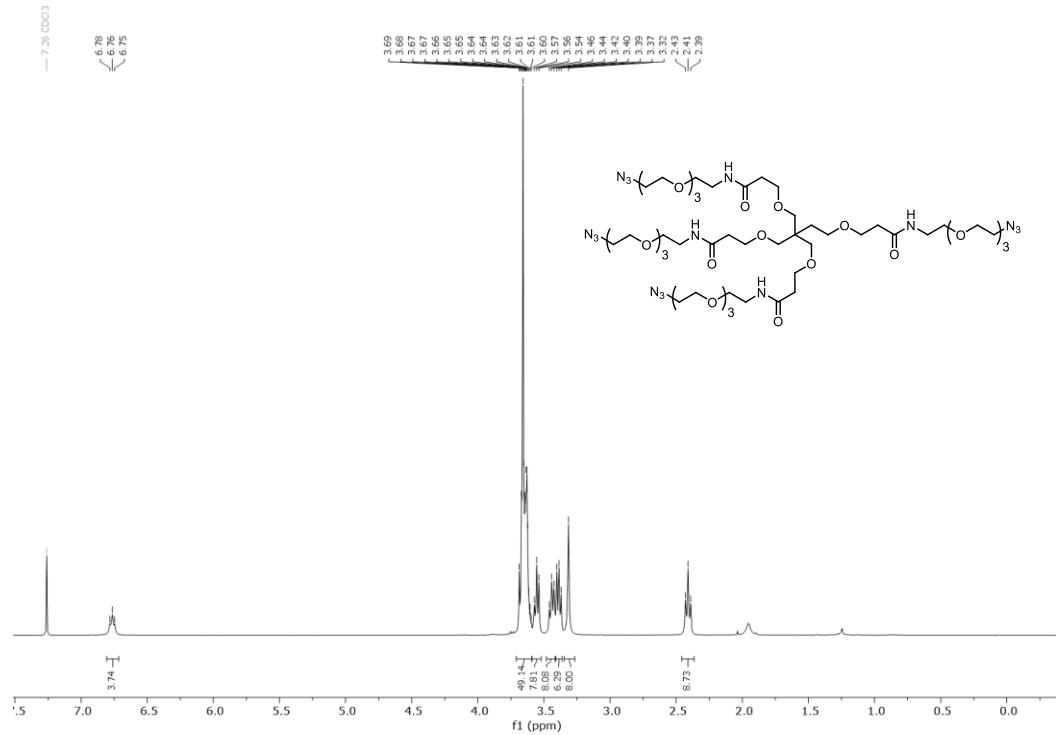
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6-Bis-(1-*tert*-butyl-4-oxapentanoat-5-yl)-4,8-dioxaundecan-1,11-disäure-di-*tert*-butylester (**121**).



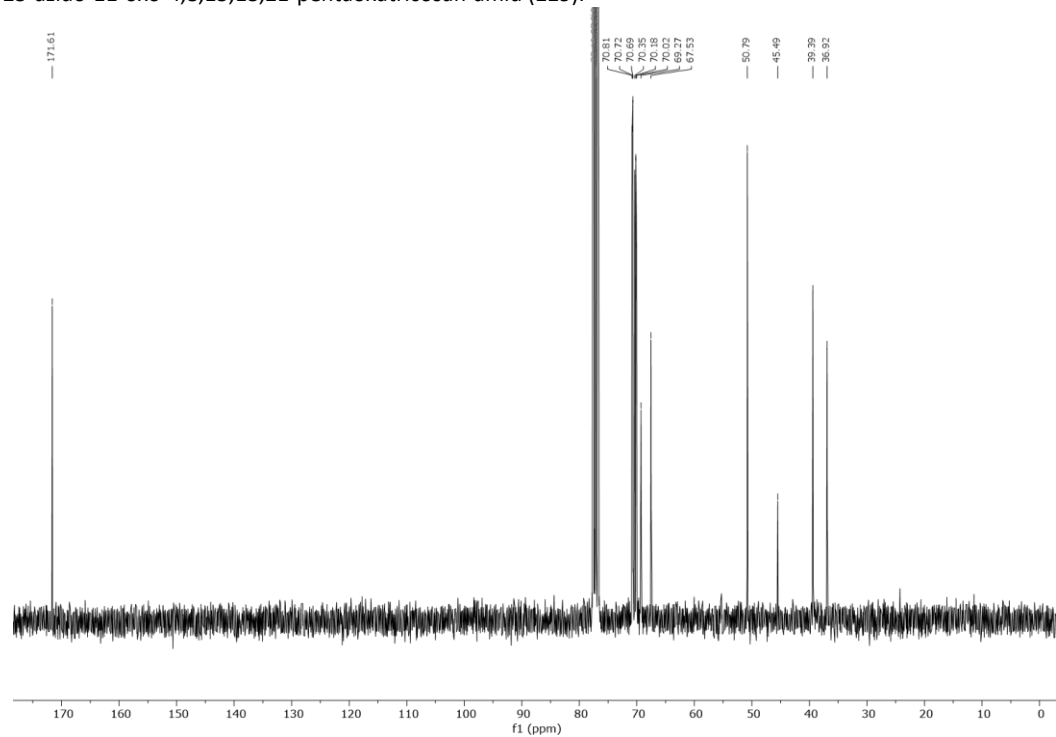
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 6-Bis-(1-*tert*-butyl-4-oxapentanoat-5-yl)-4,8-dioxaundecan-1,11-disäure-di-*tert*-butylester (**121**).



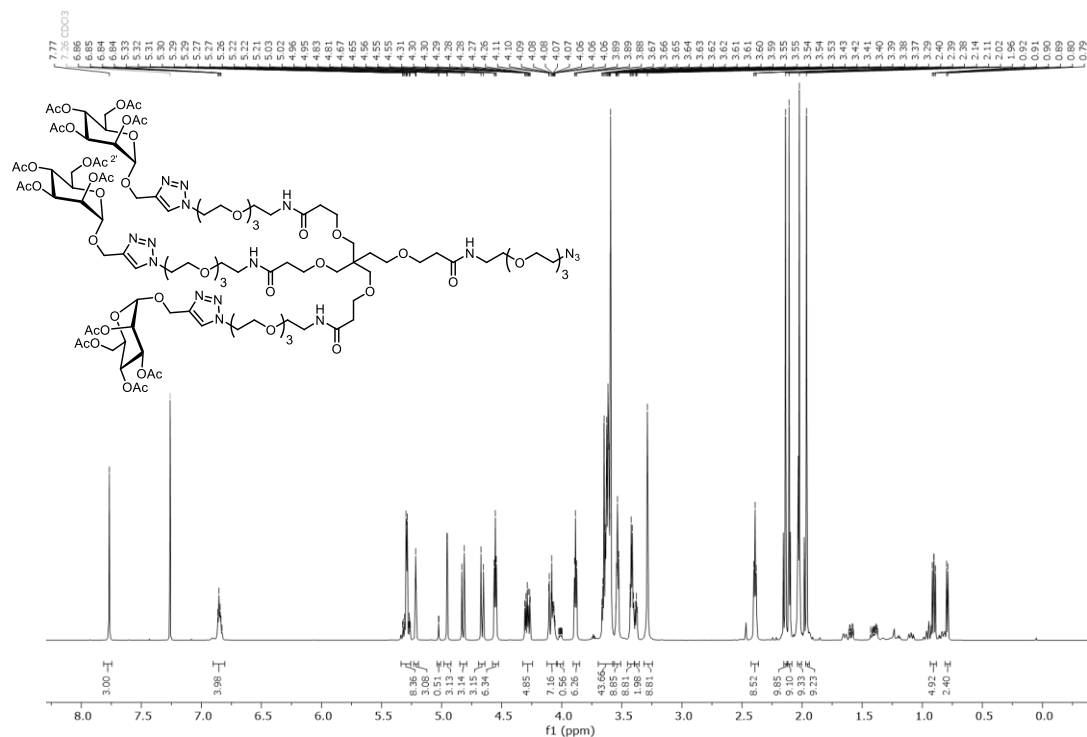
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



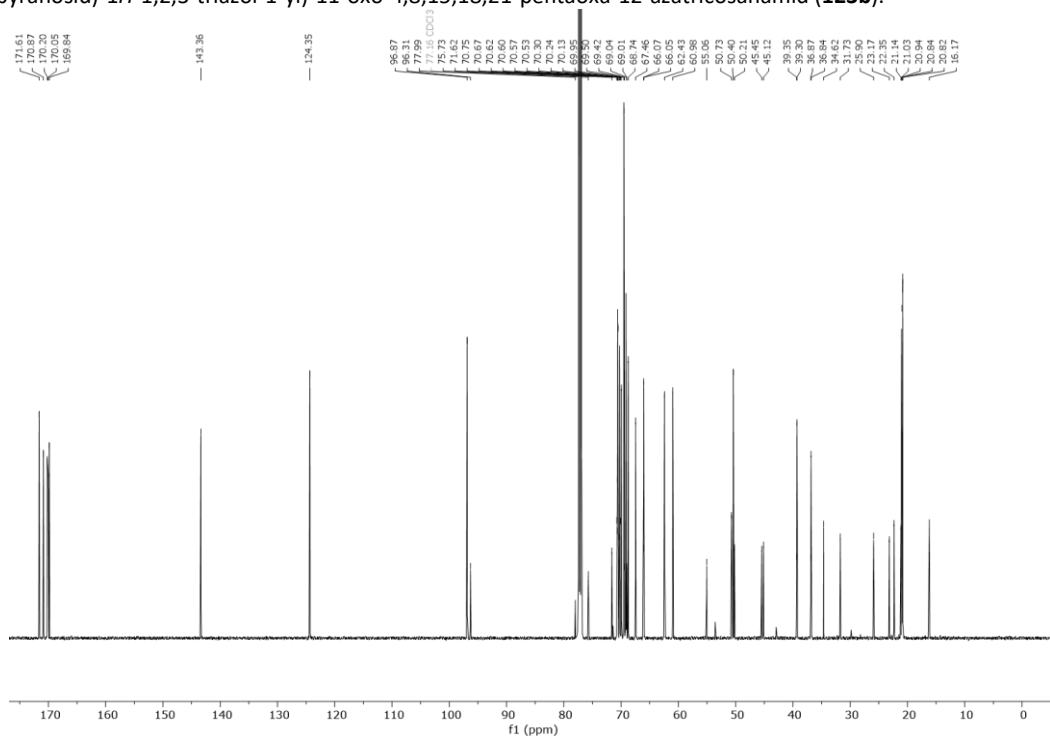
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *N*-(1-Azido-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-bis(17-azido-6-aza-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxaheptadec-1-yl)-12-aza-23-azido-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxatricosan-amid (**119**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): *N*-(1-Azido-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-bis(17-azido-6-aza-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxaheptadec-1-yl)-12-aza-23-azido-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxatricosan-amid (**119**).

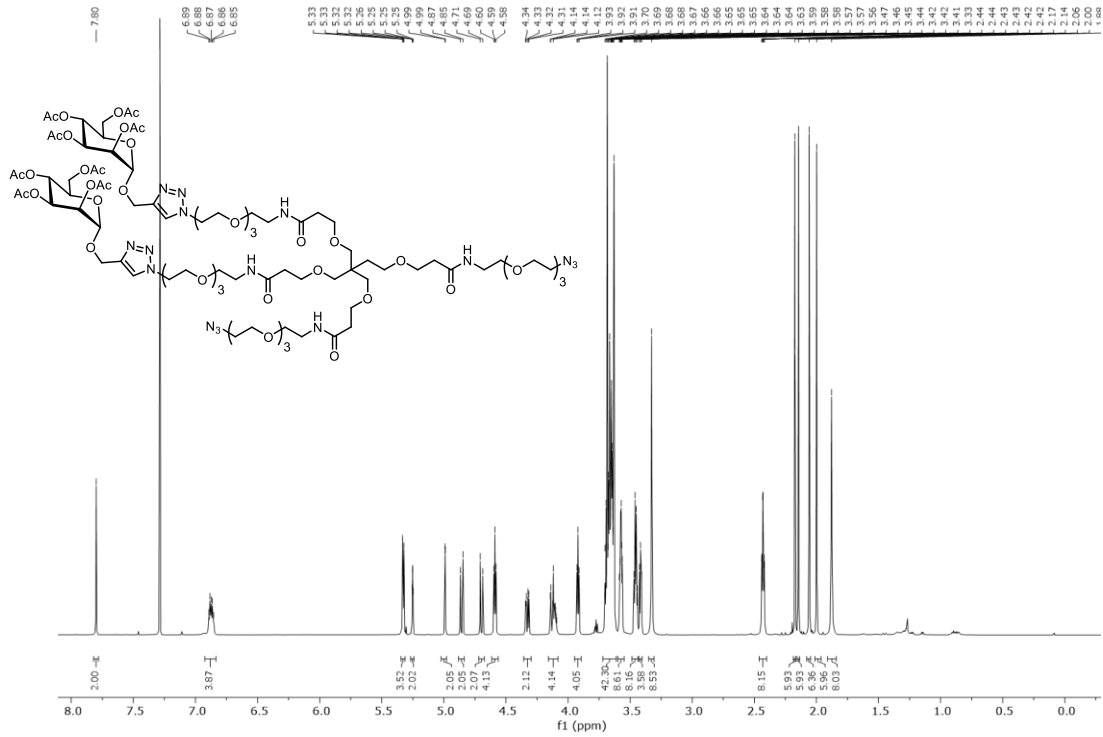


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): *N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-6-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosanamid (**123b**).

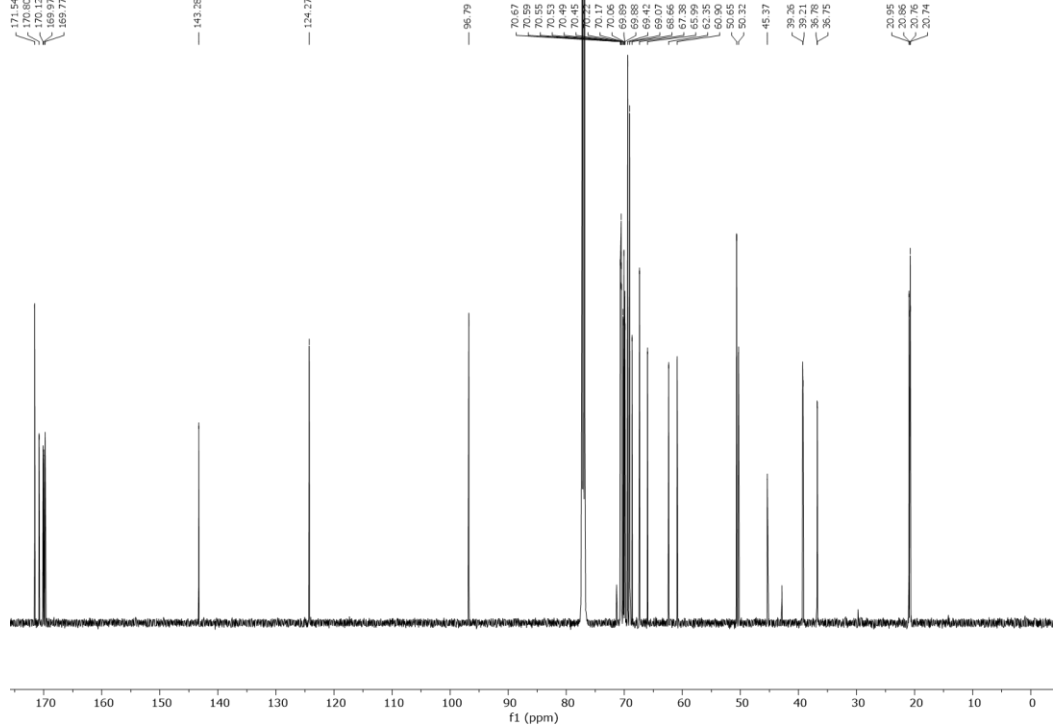


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): *N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-6-(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosanamid (**123b**).

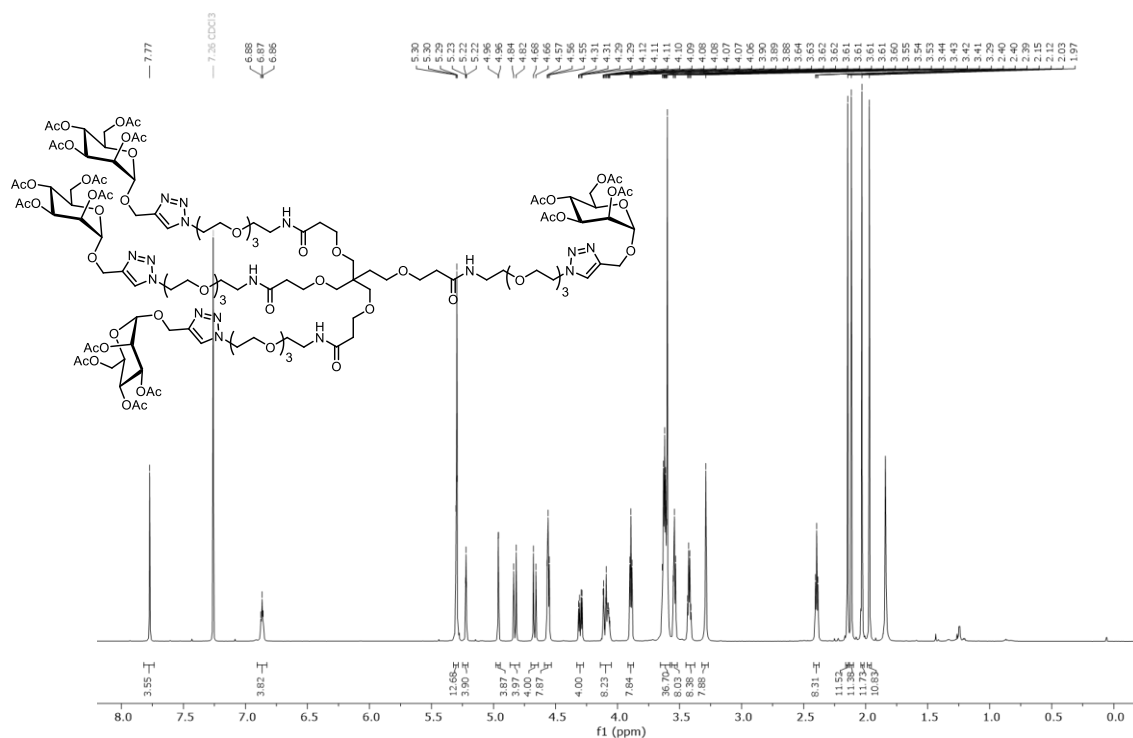
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



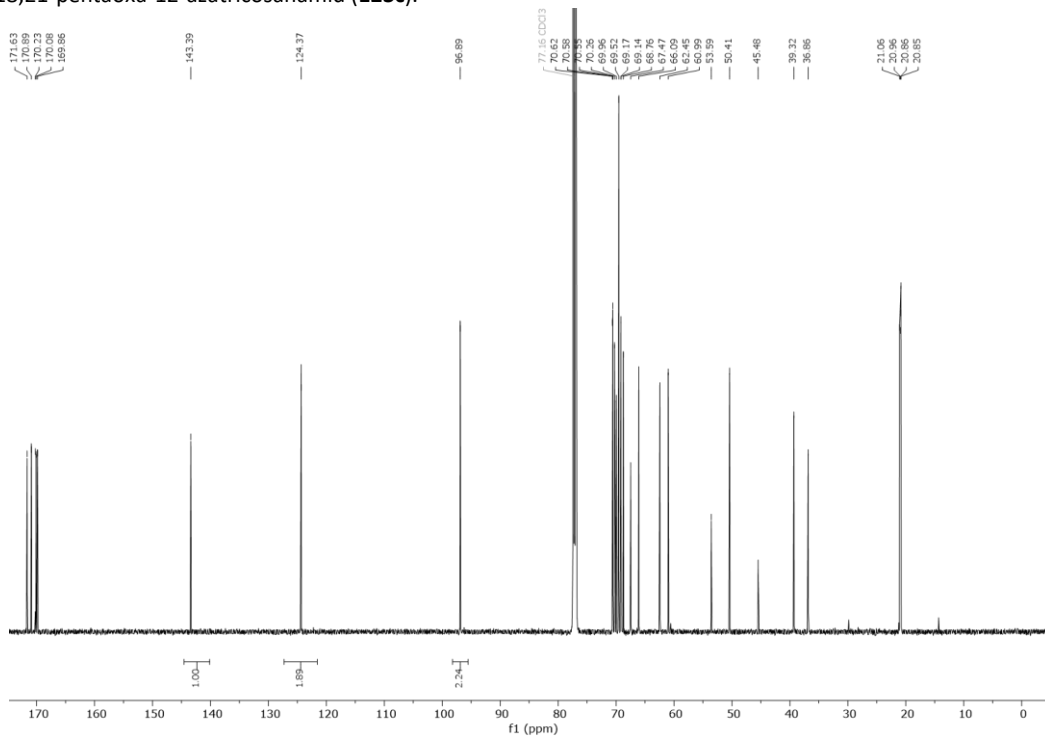
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): *N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-bis(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosamid (**123a**).



¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): *N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-bis(17-azido-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosamid (**123a**).

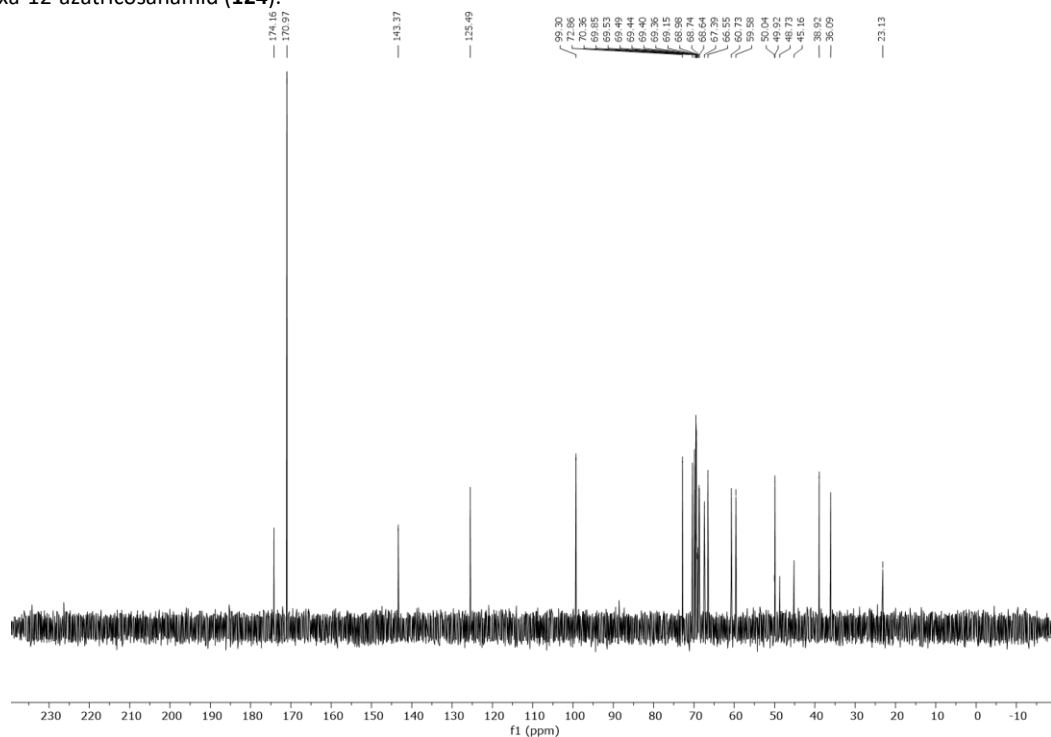
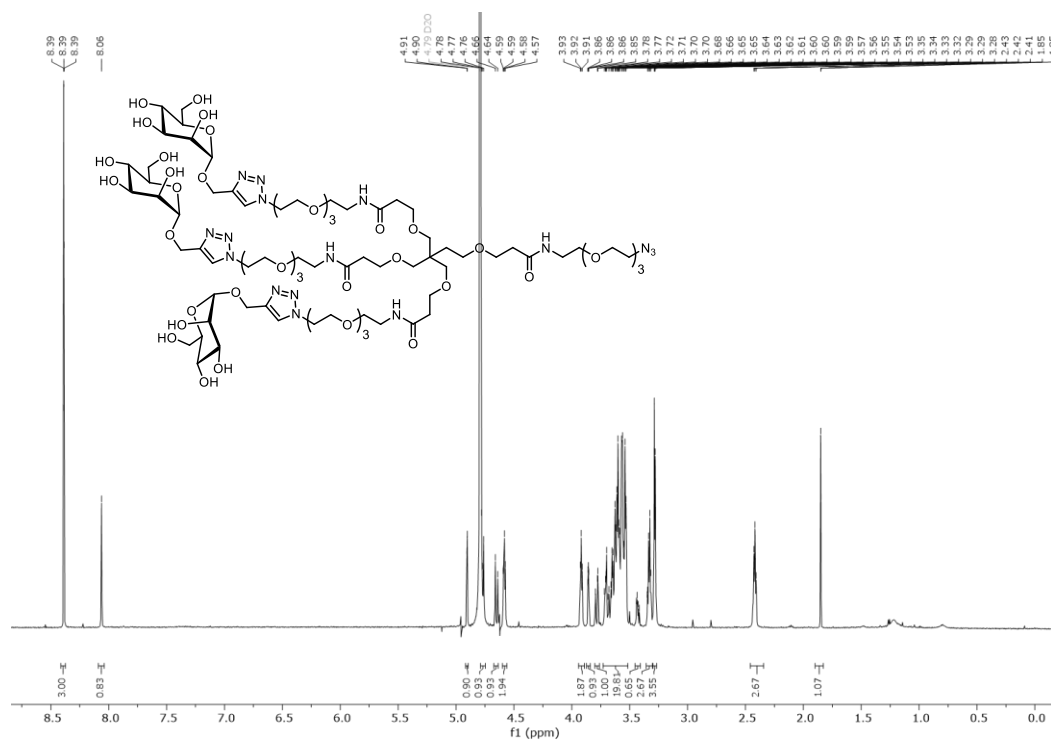


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): *N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-bis(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosamid (**123c**).

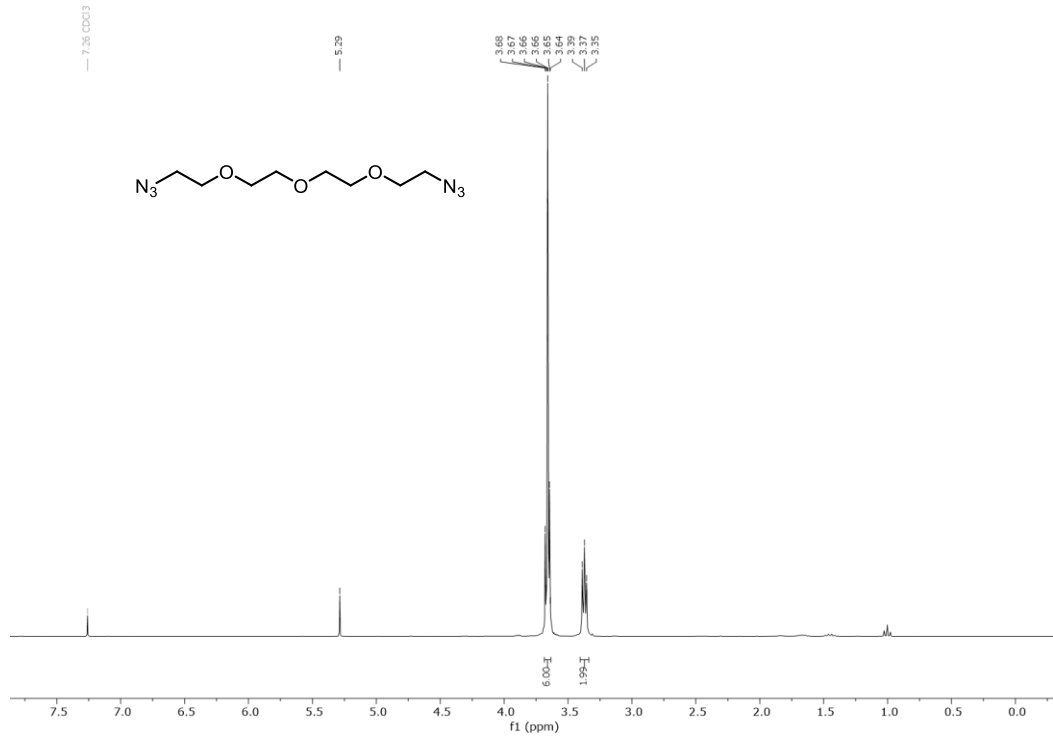


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): *N*-(1-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9-trioxaundec-11-yl)-6-bis(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-23-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-11-oxo-4,8,15,18,21-pentaoxa-12-azatricosamid (**123c**).

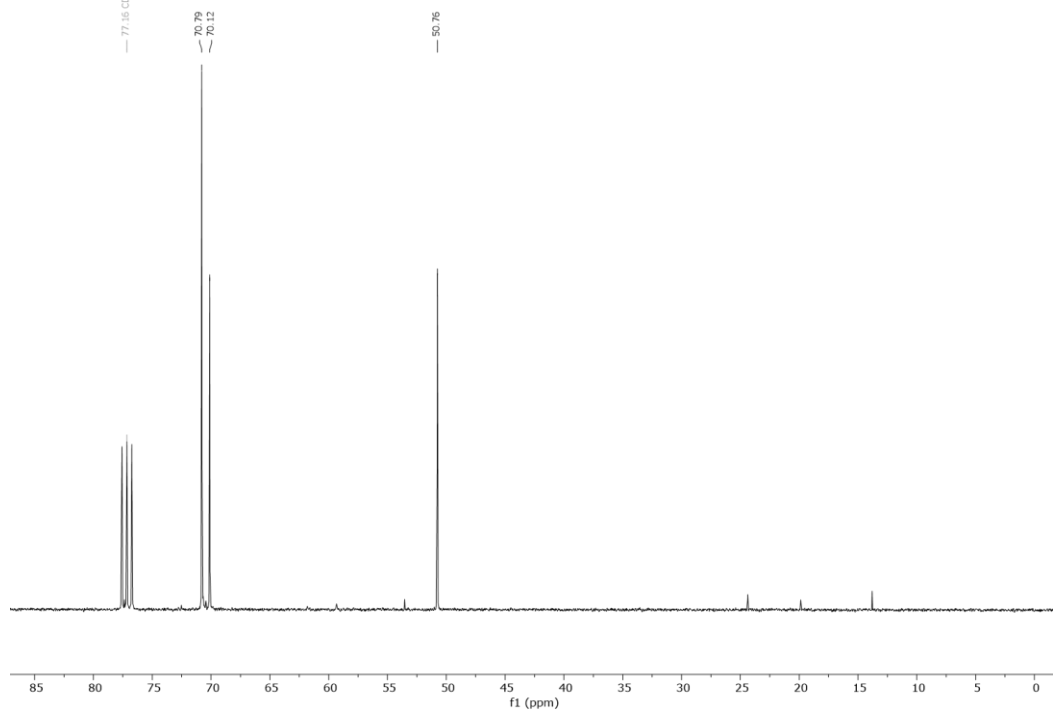
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



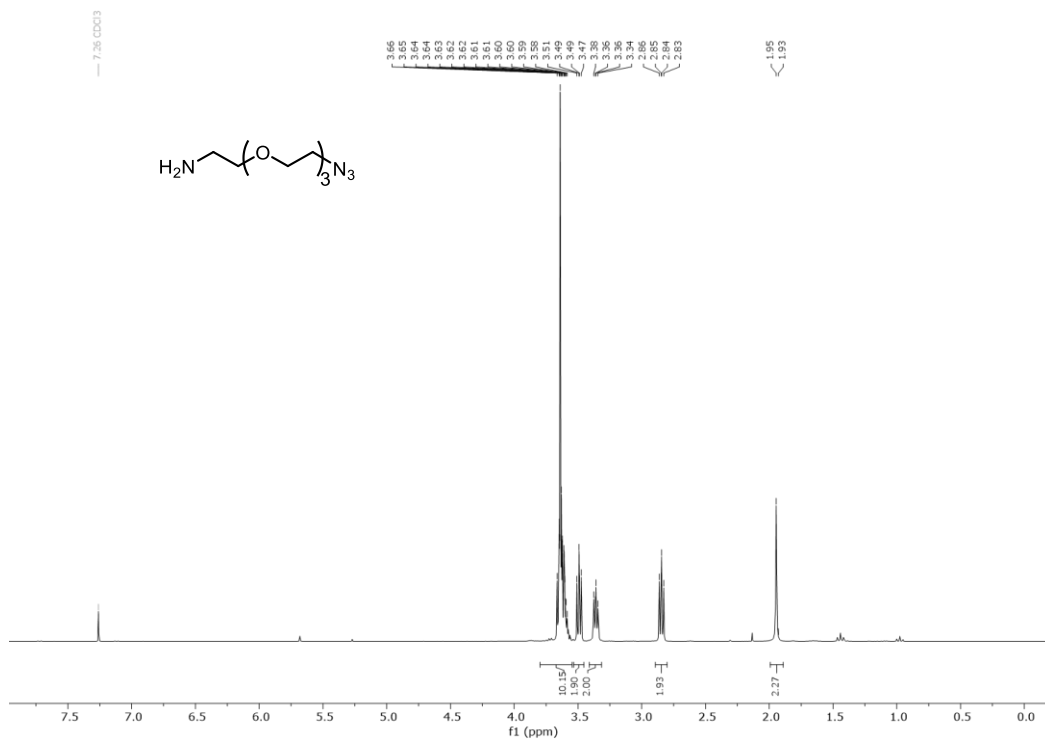
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



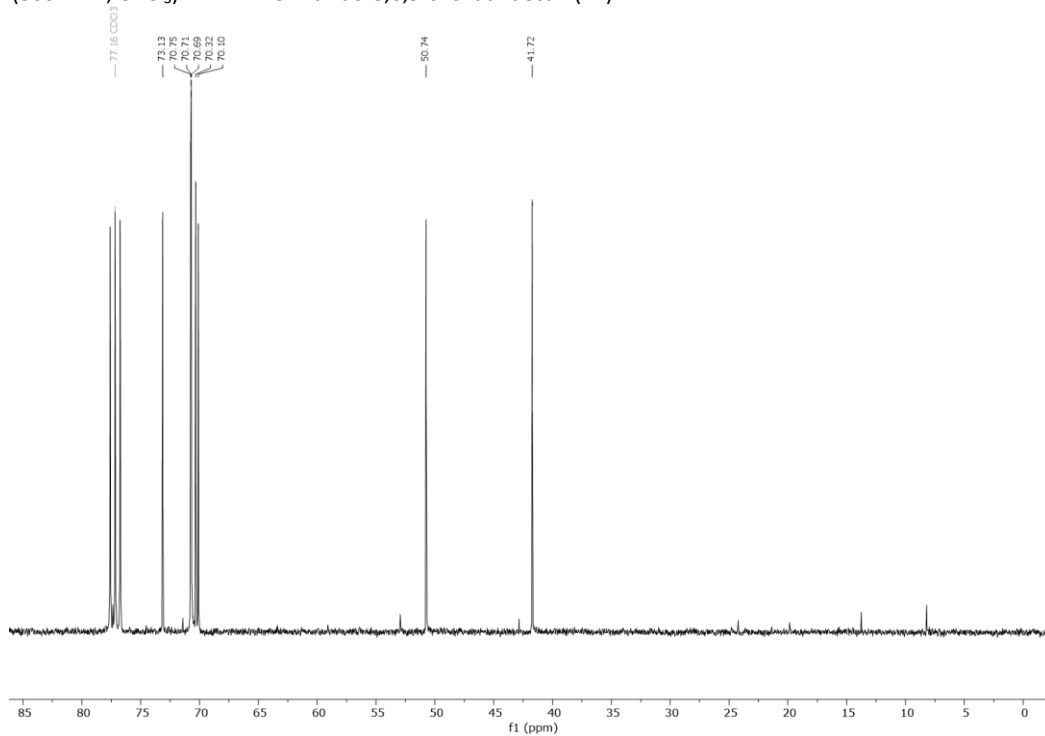
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1-azido-2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethane (**81**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 1-azido-2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethane (**81**).

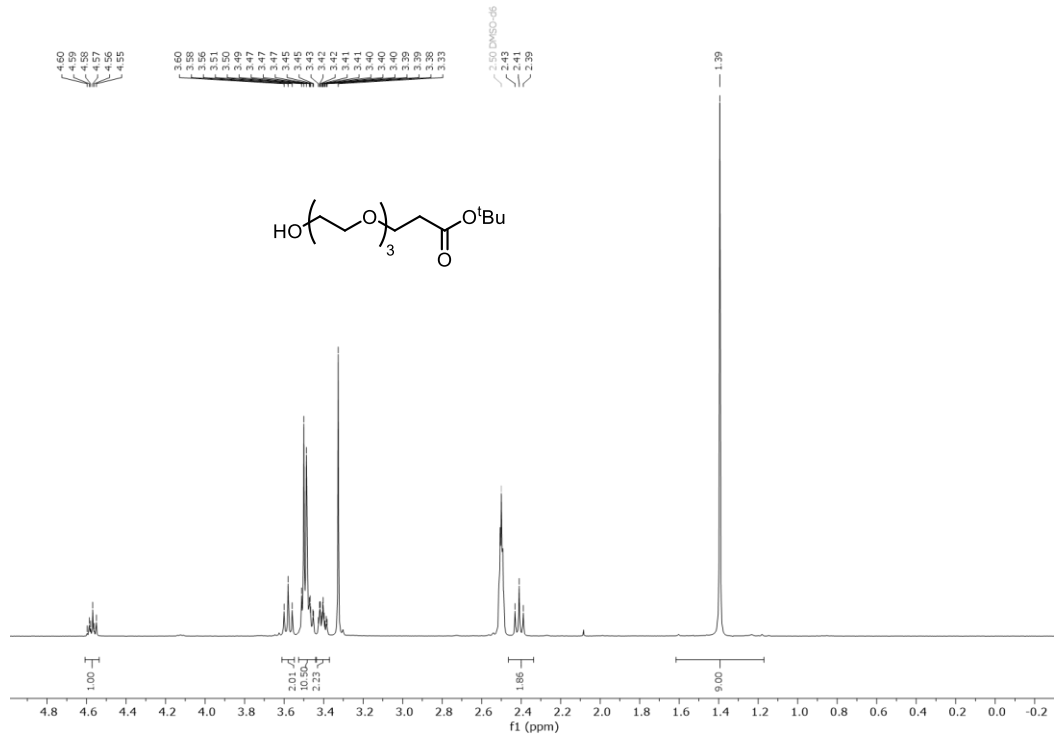


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 11-Amino-1-azido-3,6,9-trioxaundecan (**77**).

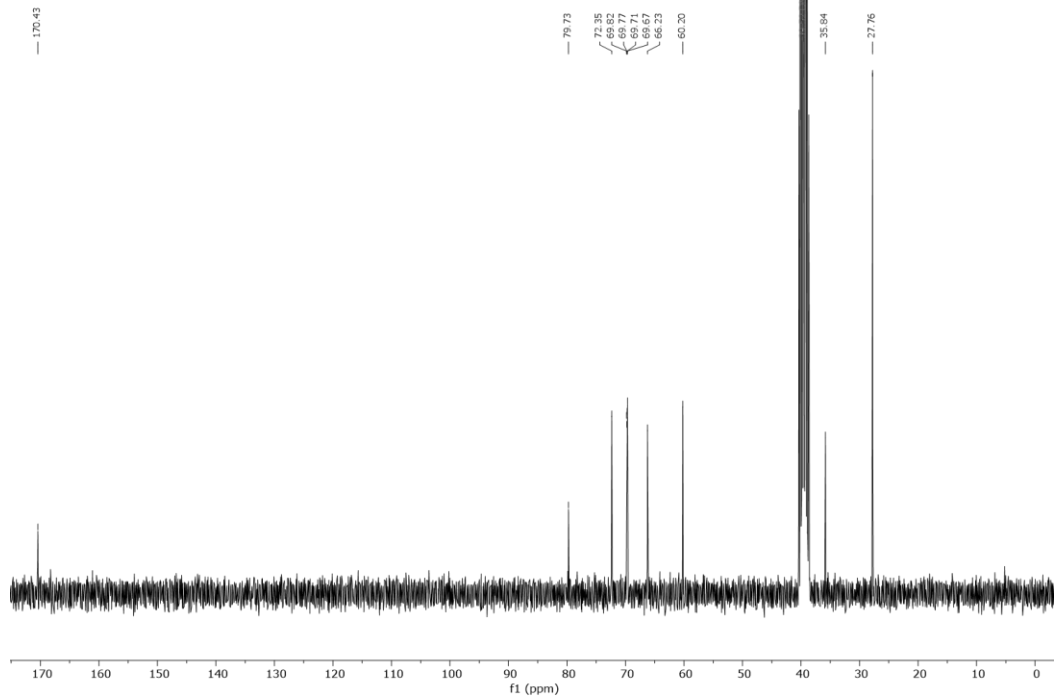


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 11-Amino-1-azido-3,6,9-trioxaundecan (**77**).

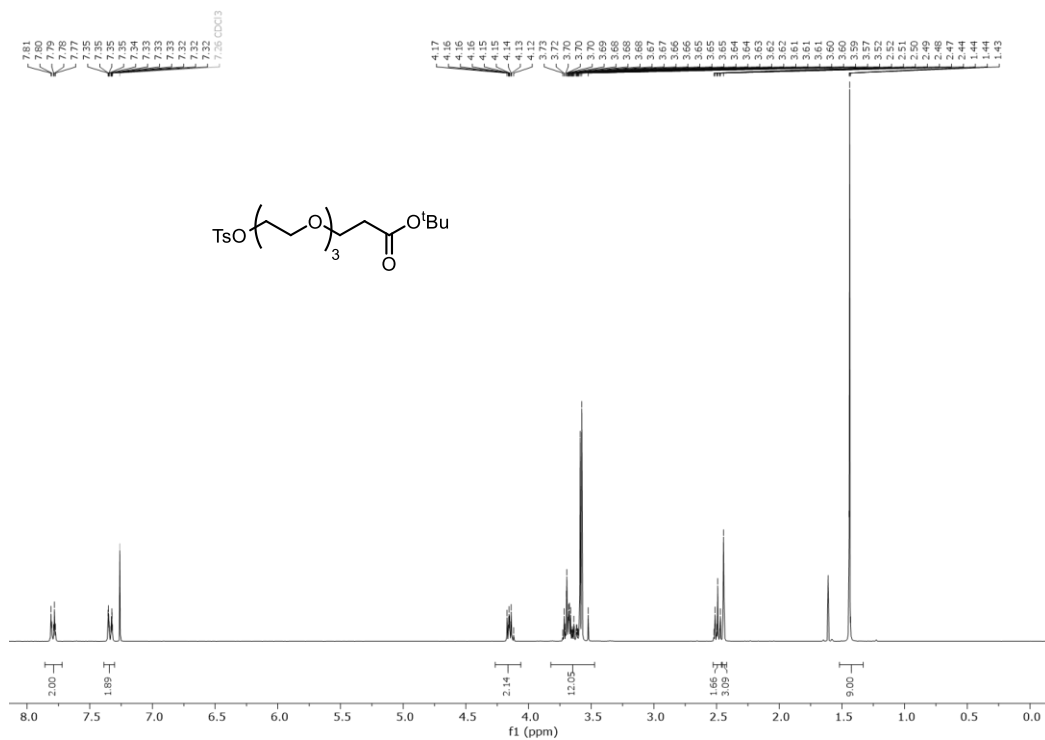
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



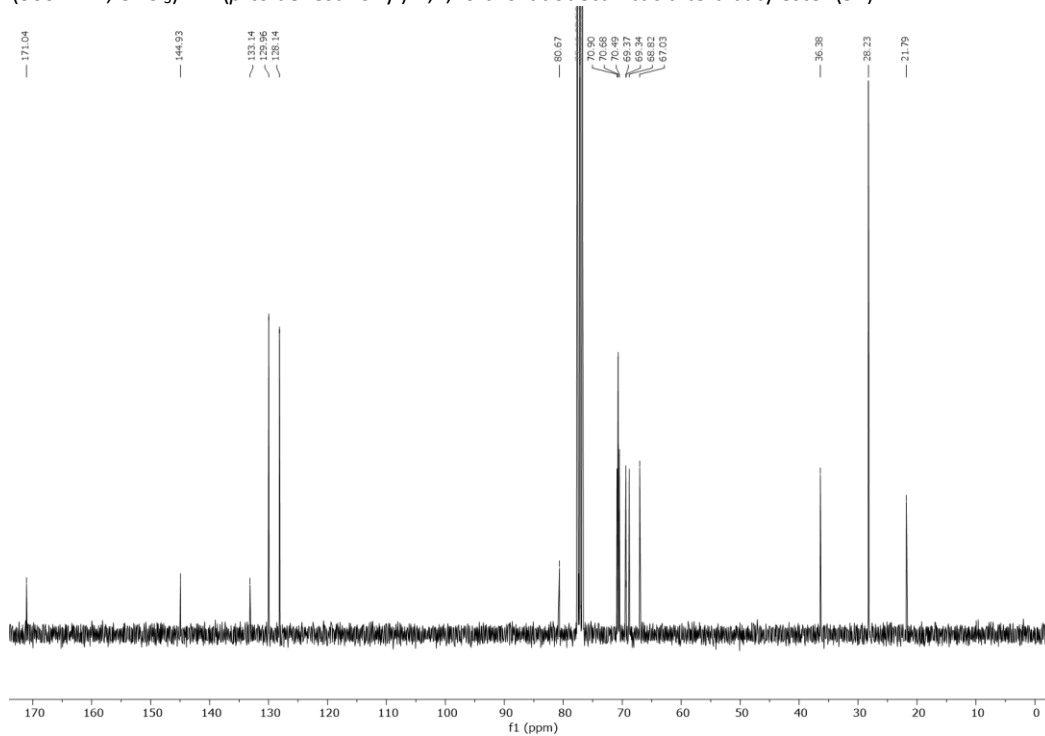
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*): 12-Hydroxy-4,7,10-trioxadodecansäure-*tert*-butylester (90).



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 12-Hydroxy-4,7,10-trioxadodecansäure-*tert*-butylester (90).

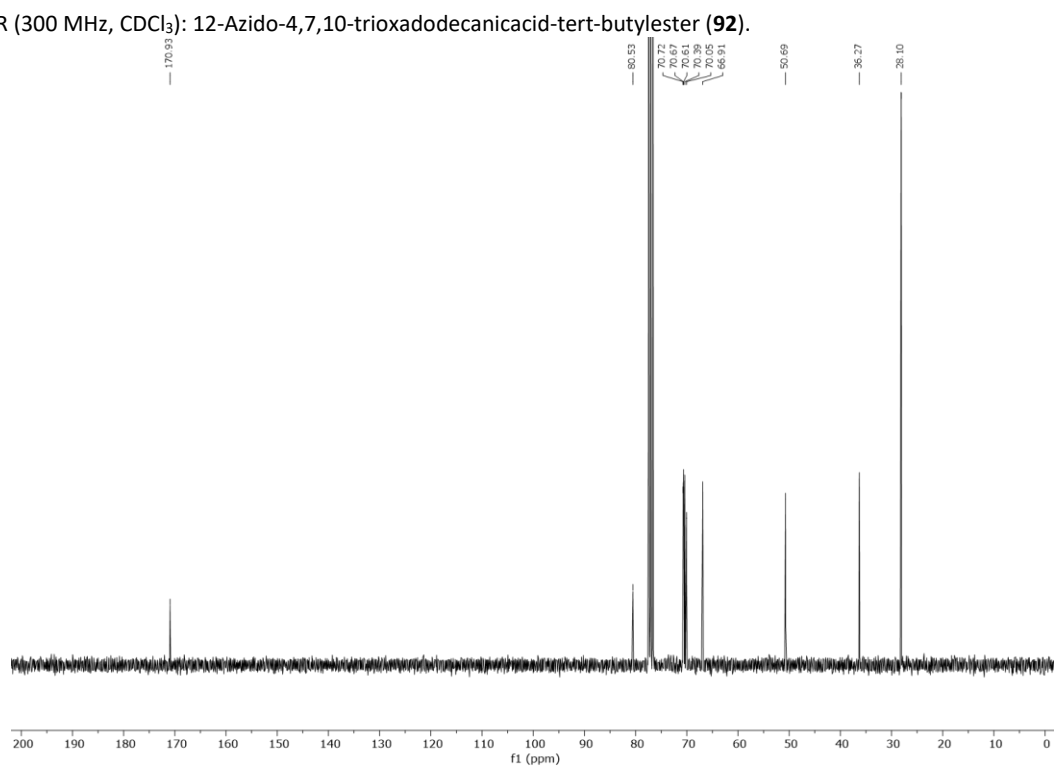
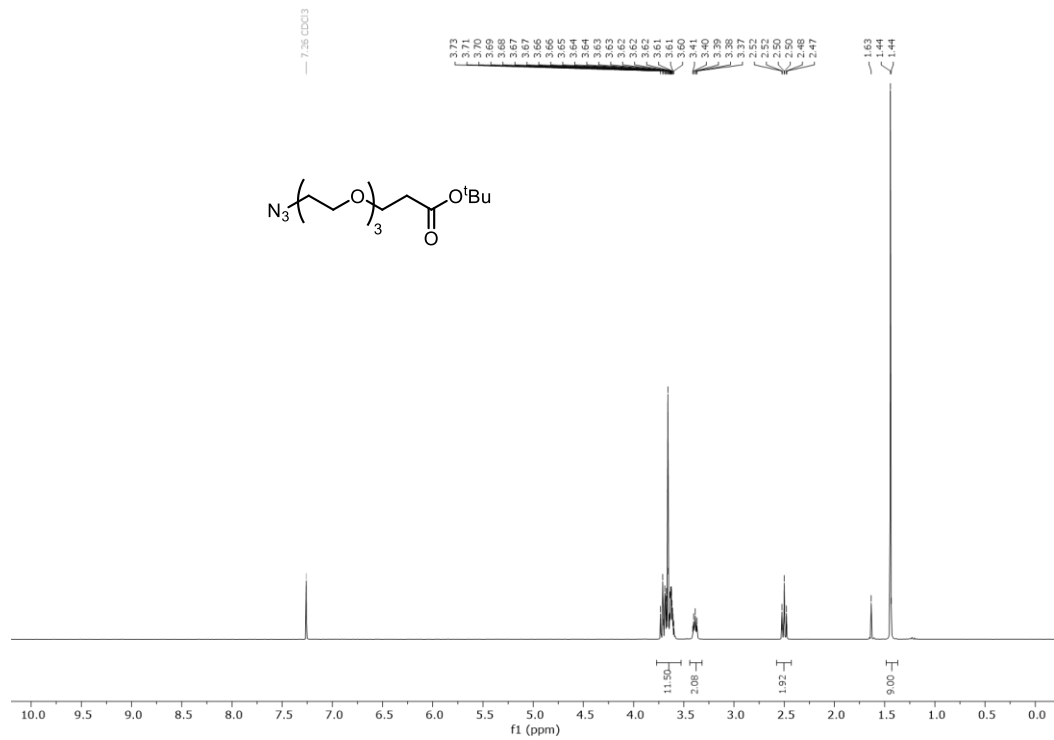


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 12-(*p*-toluenesulfonyl)-4,7,10-trioxadodecanic acid-*tert*-butylester (91).

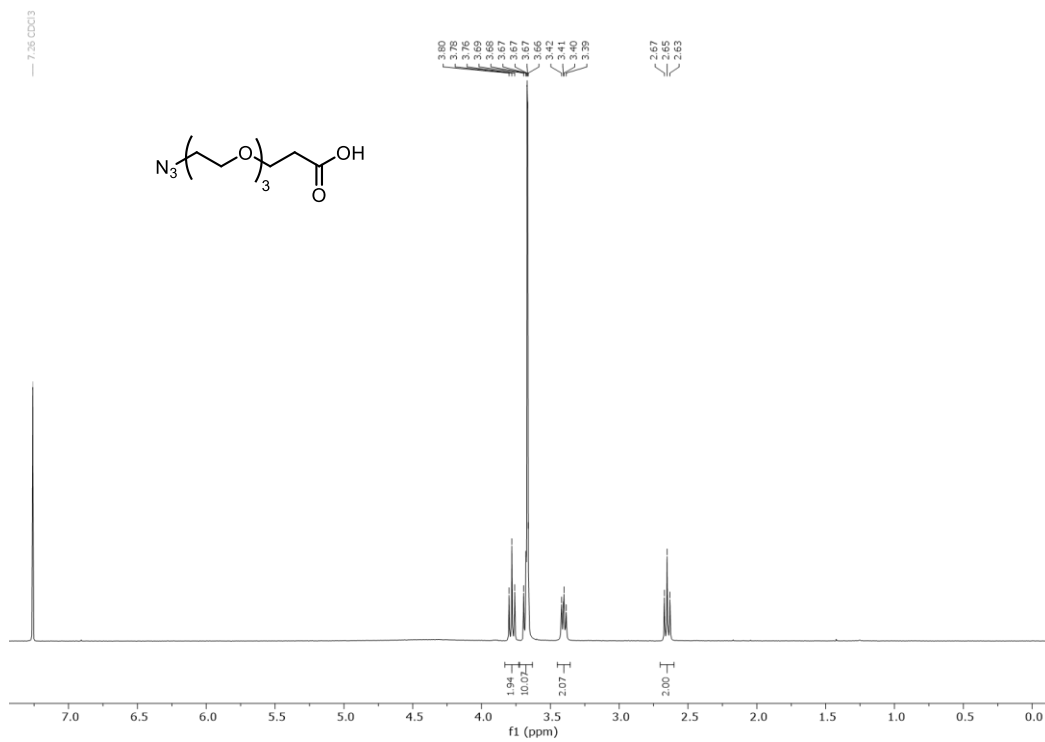


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 12-(*p*-toluenesulfonyl)-4,7,10-trioxadodecanic acid-*tert*-butylester (91).

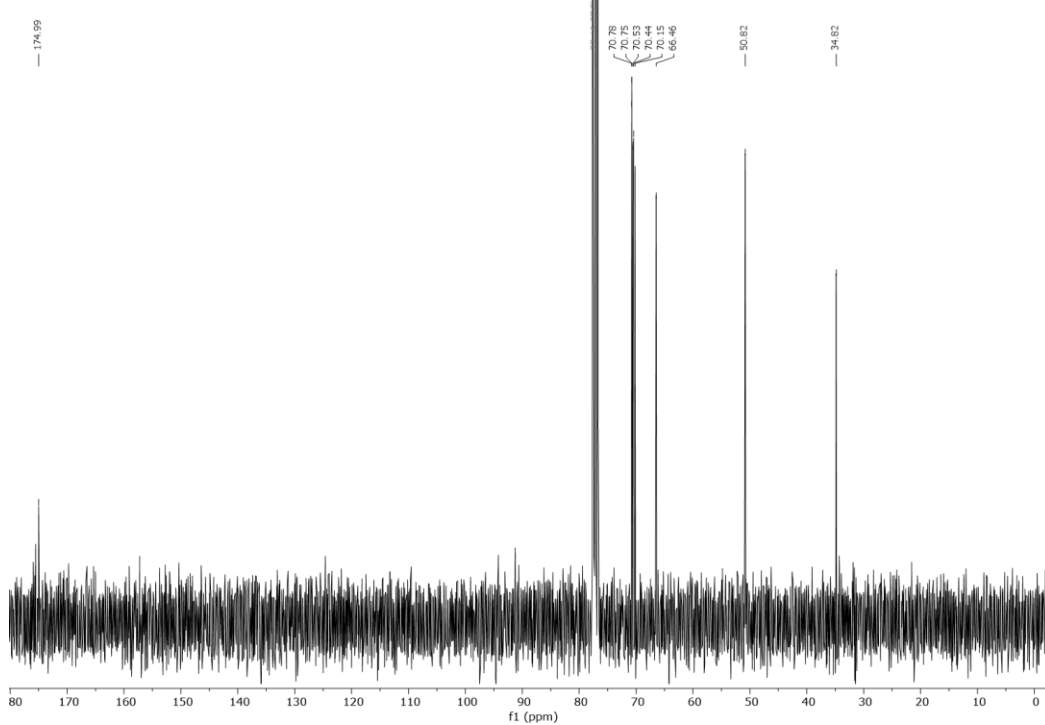
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 12-Azido-4,7,10-trioxadodecanic acid tert-butylester (**92**).

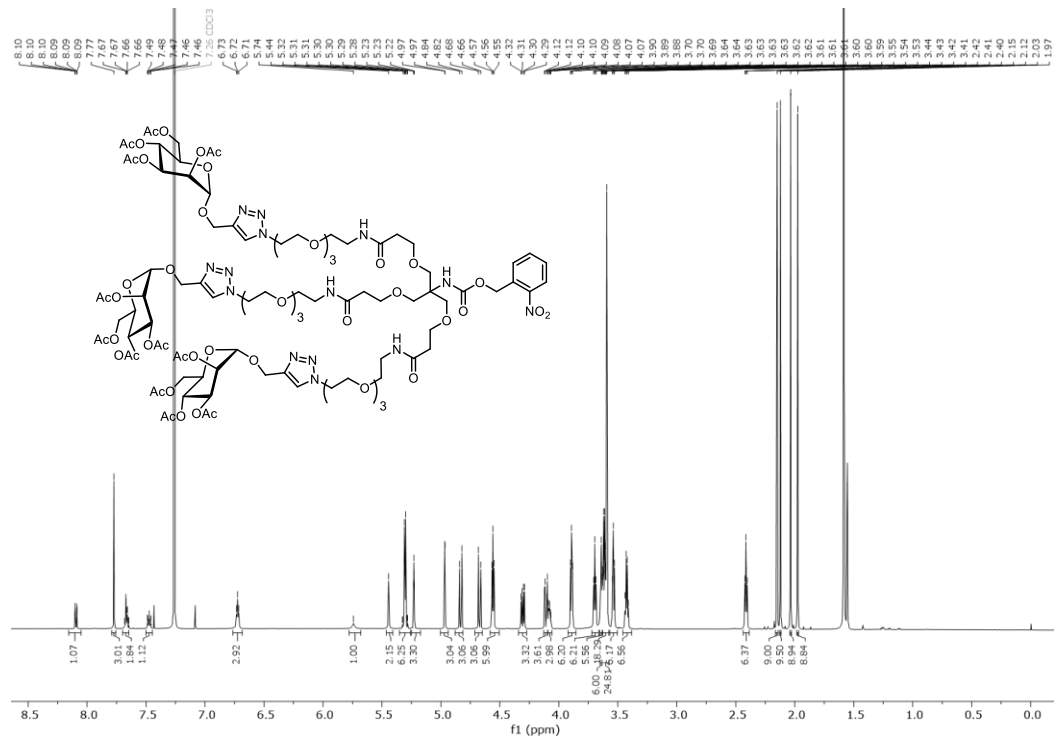


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 12-Azido-4,7,10-trioxadodecanic acid (**93**).

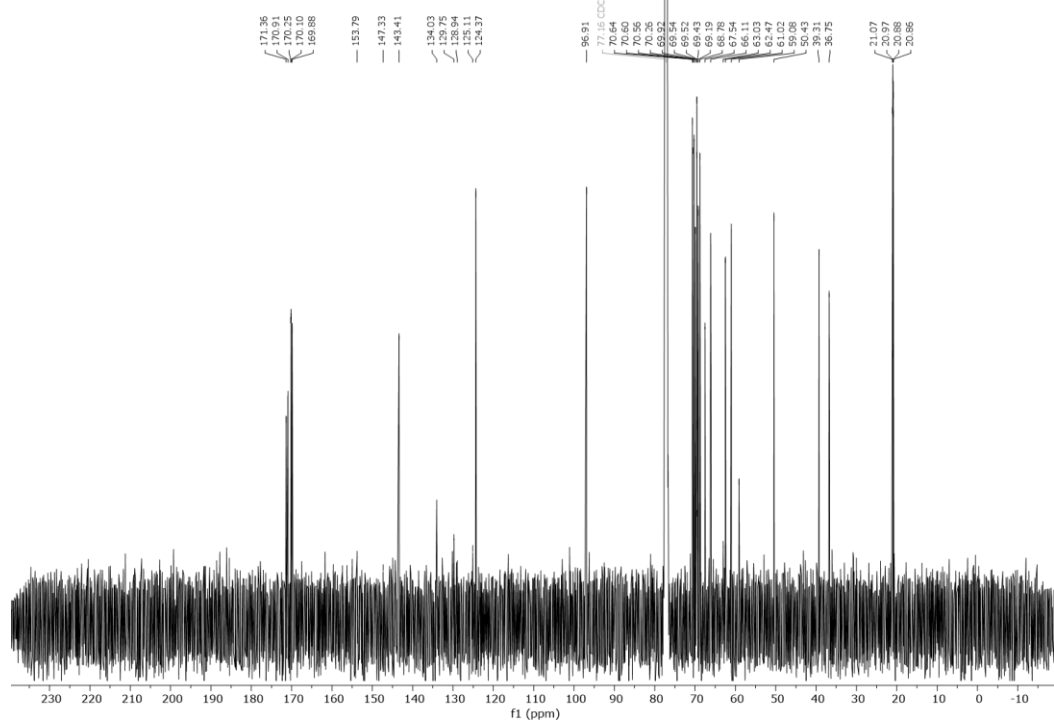


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 12-Azido-4,7,10-trioxadodecanic acid (**93**).

7.2.5. Spektren zur Synthese der Mannose-funktionalisierten Glycodendrone

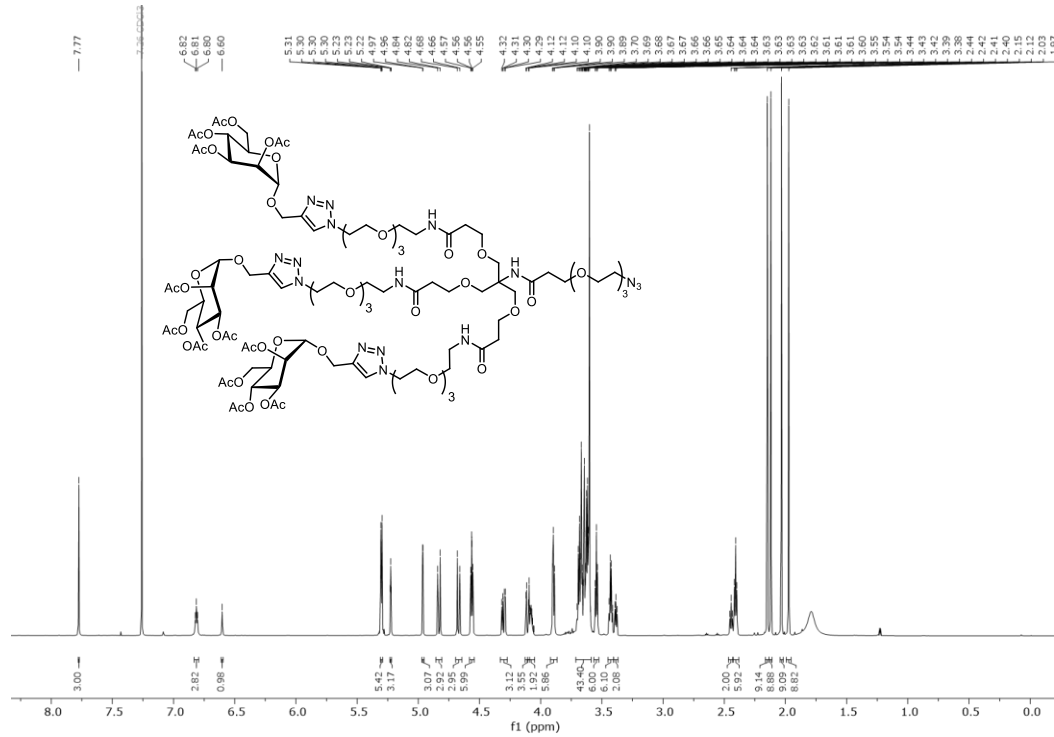


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): *o*-Nitro-benzyl-(1,3,5-bis(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbammat (**114a**).

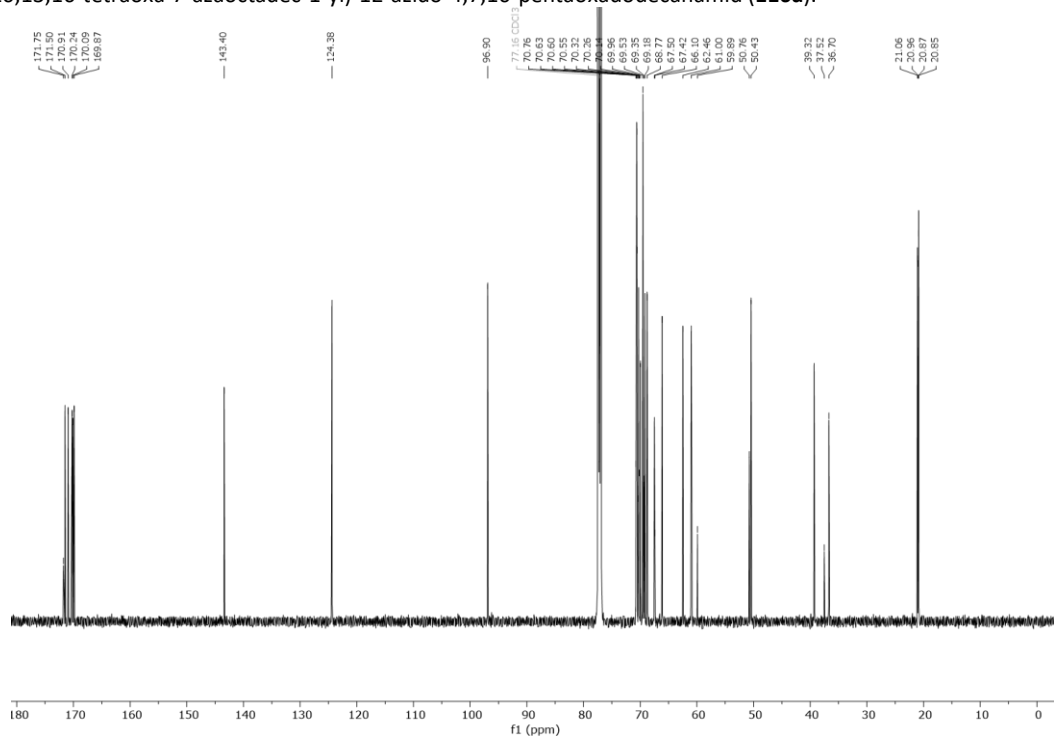


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): *o*-Nitro-benzyl-(1,3,5-bis(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbammat (**114a**).

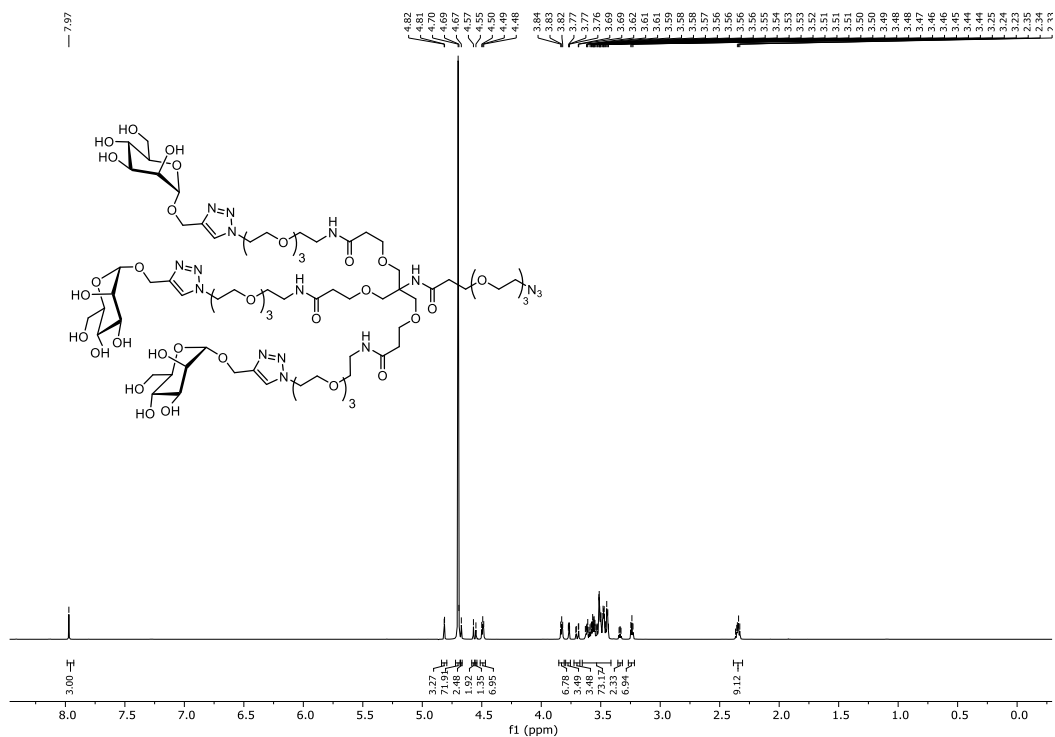
7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



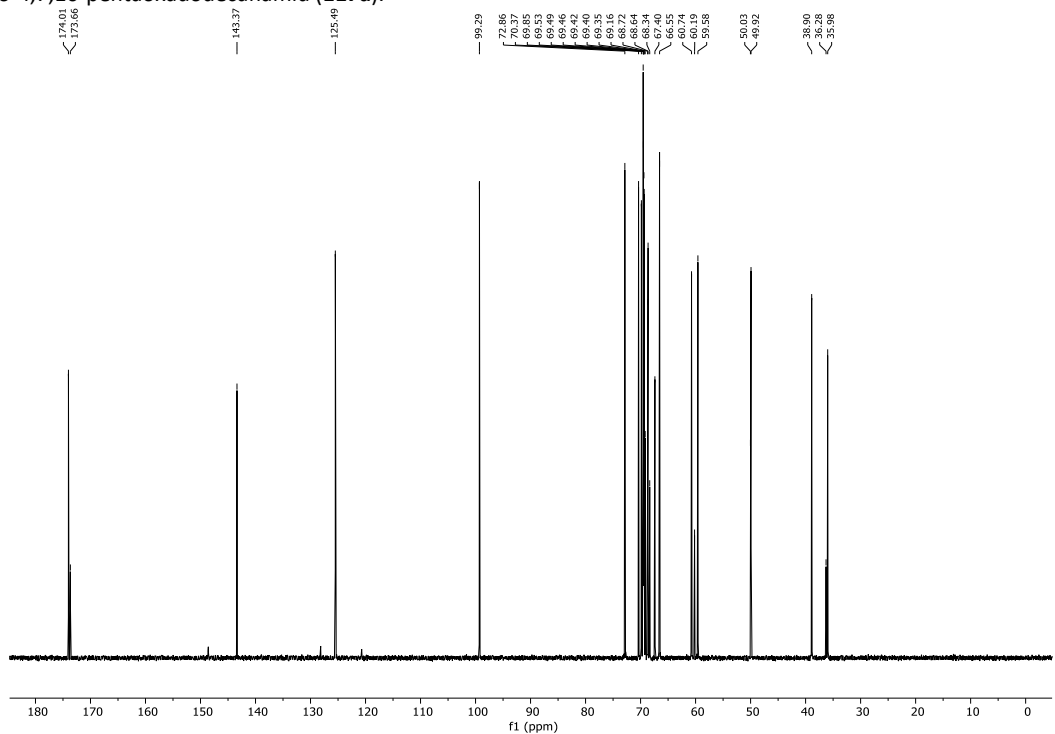
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): *N*-(1-bis(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaooctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (**116a**).



¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): *N*-(1-bis(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaooctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (**116a**).

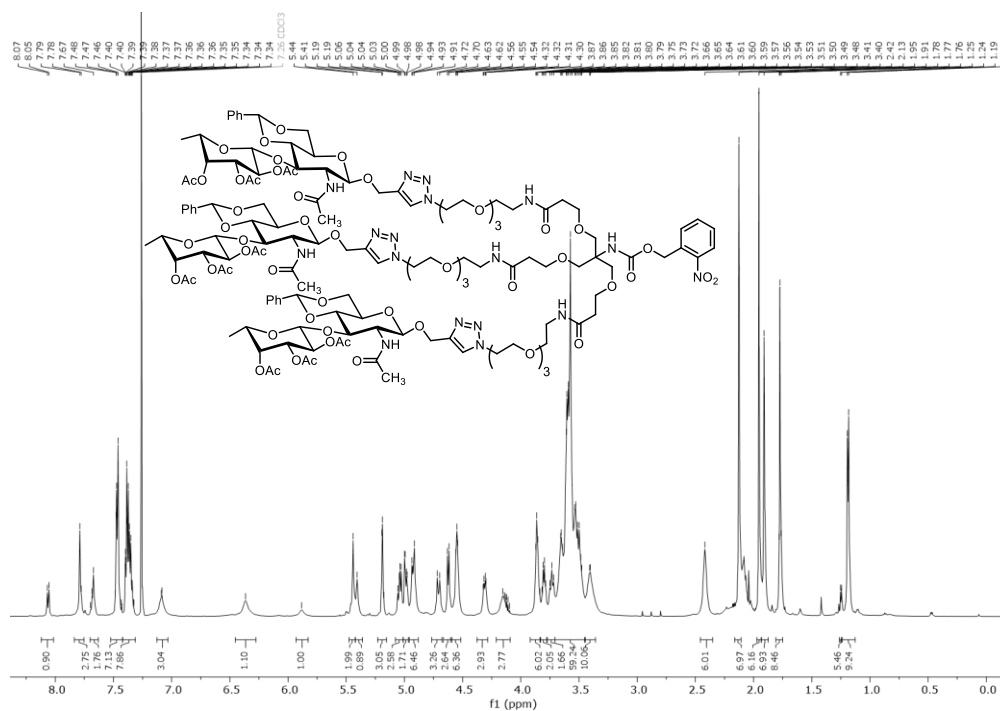


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O): *N*-(1-bis(17-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (**117a**).

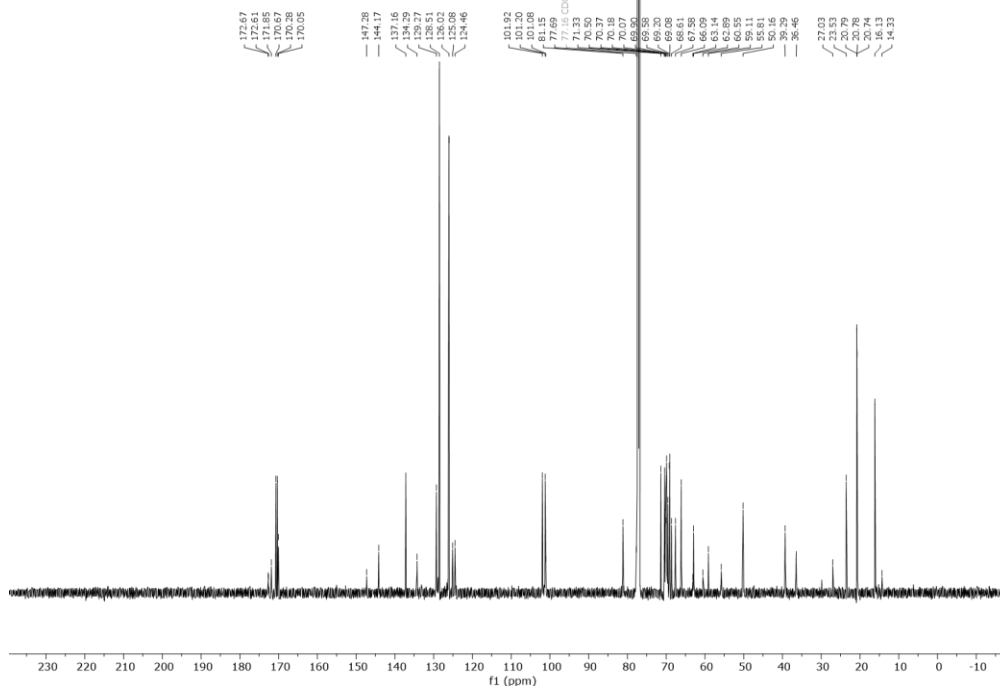


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, D_2O): *N*-(1-bis(17-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(methyl- α -D-mannopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (**117a**).

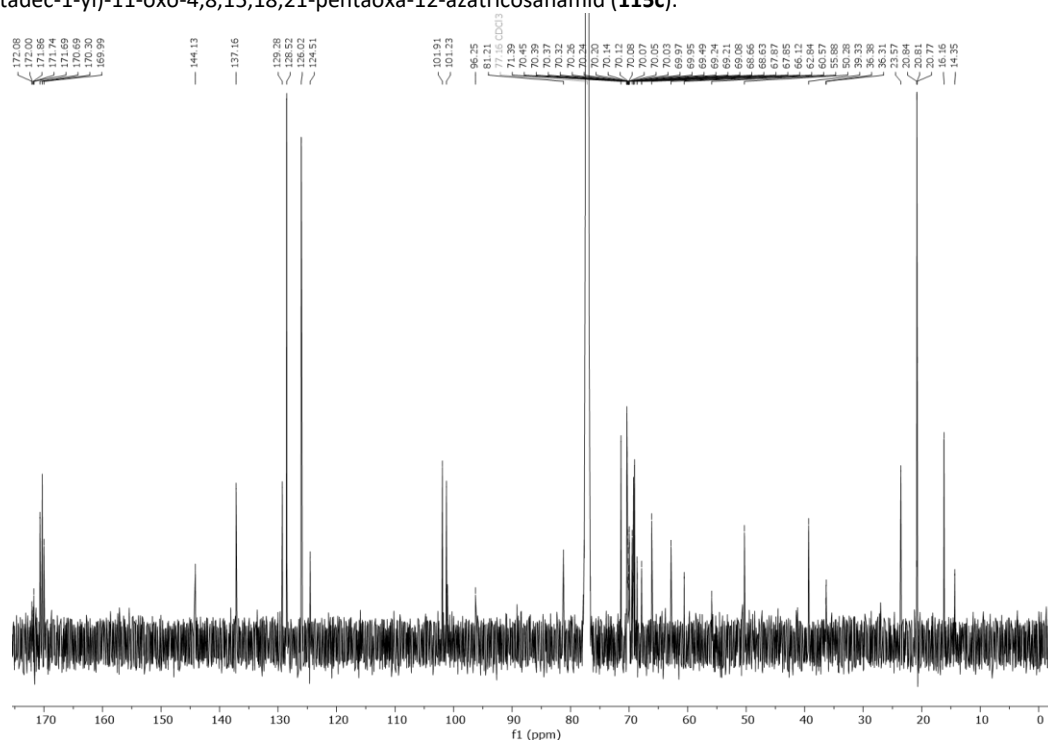
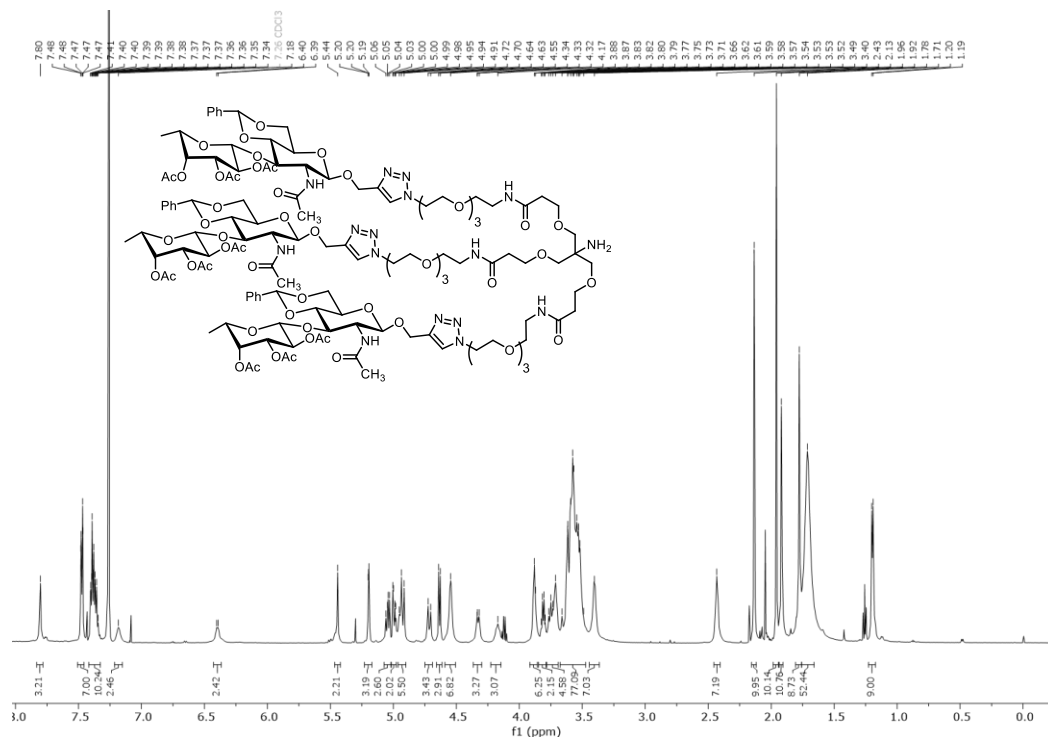
7.2.6. Spektren zur Synthese der Disaccharid-funktionalisierten Glycodendrone



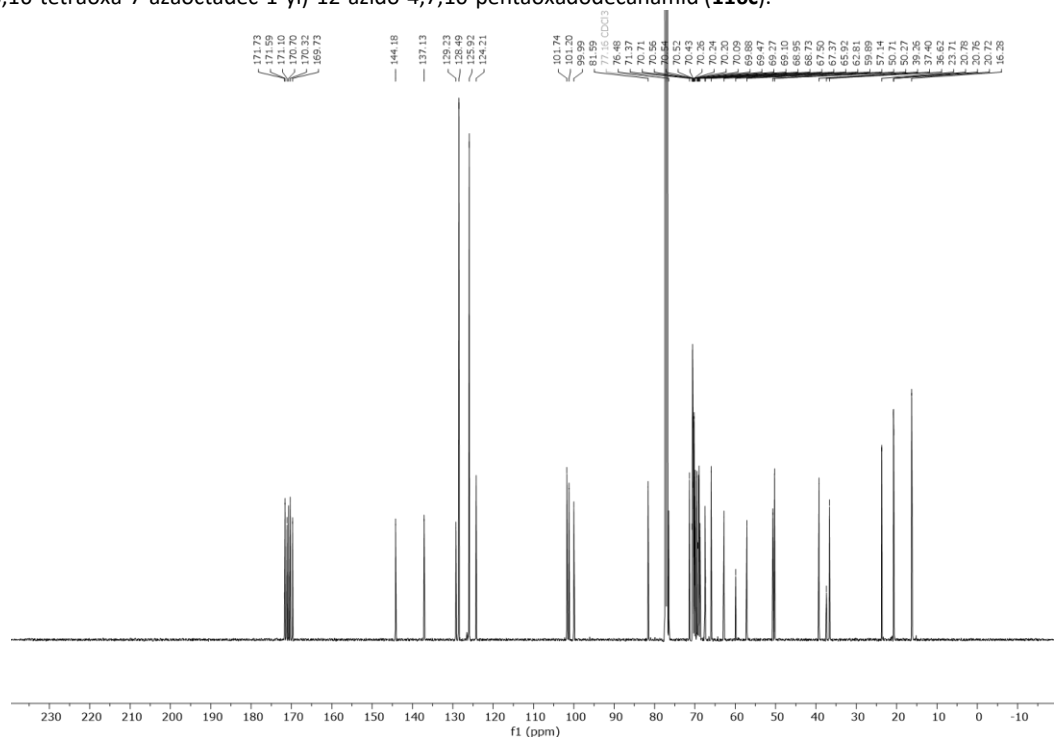
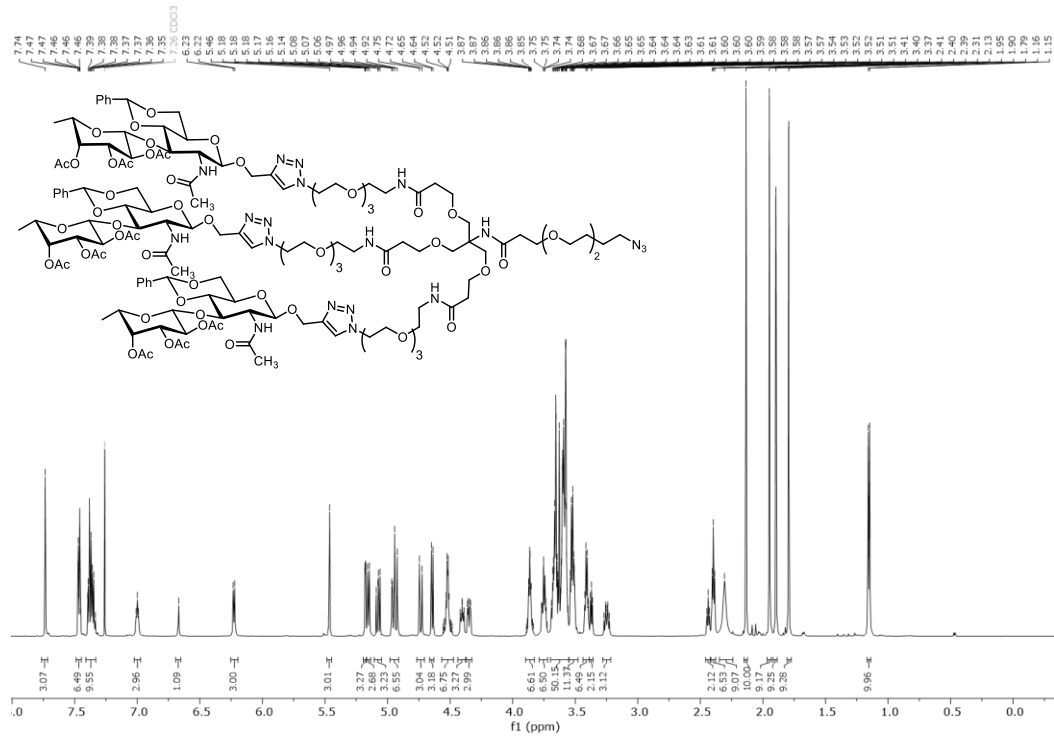
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): *o*-Nitro-benzyl-(1,3,5-bis(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbammat (**114c**).

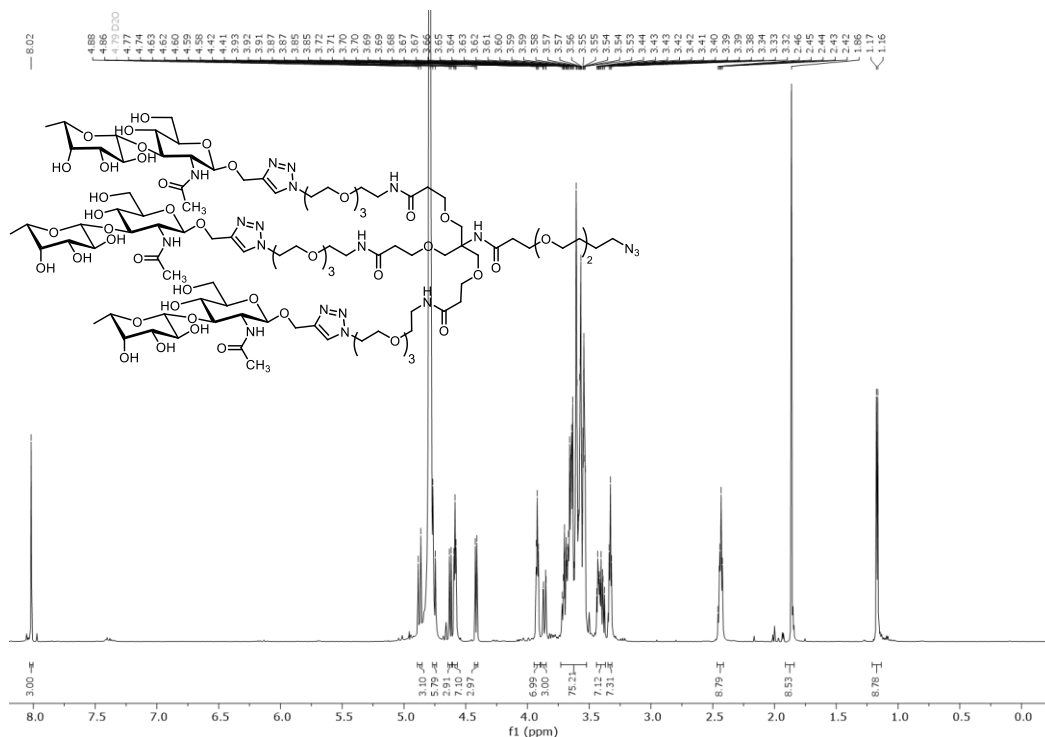


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): *o*-Nitro-benzyl-(1,3,5-bis(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbammat (**114c**).

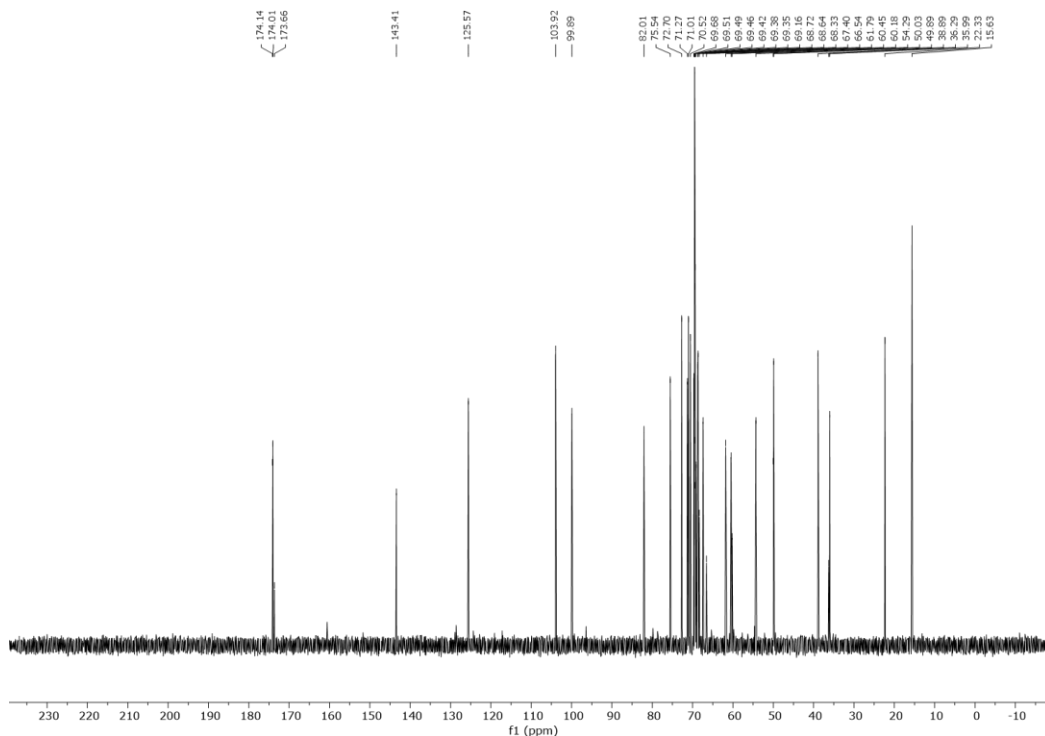


7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)



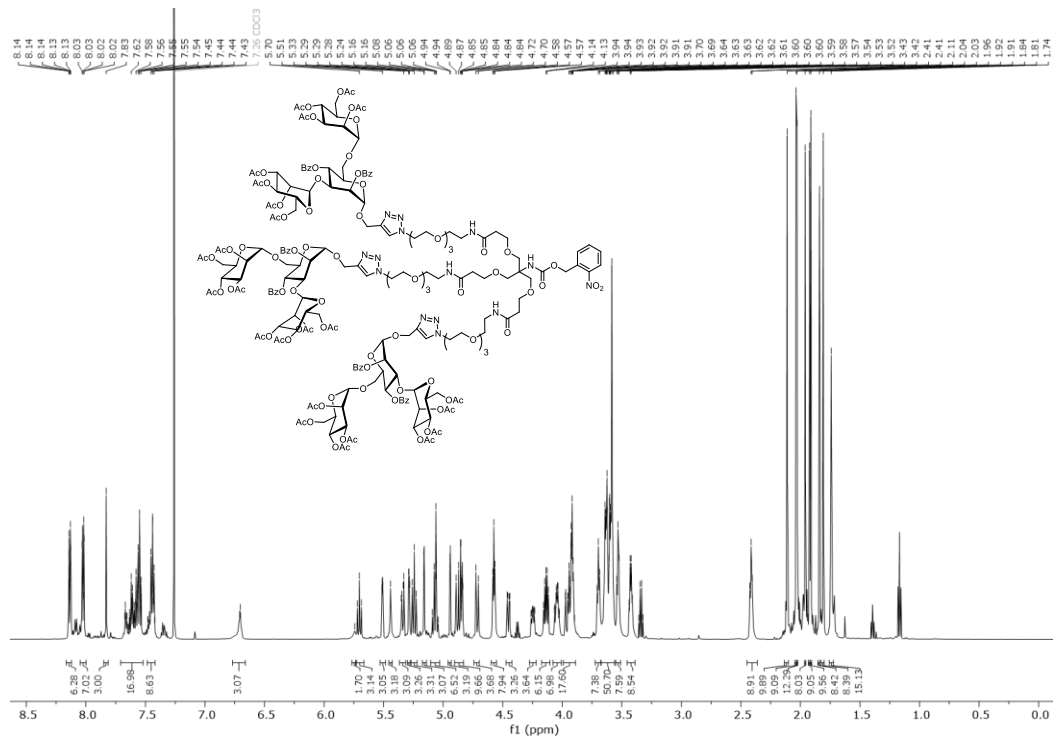


¹H-NMR (600 MHz, D₂O): *N*-(1-bis(17-(β-L-fucopyranosyl)-(1→3)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(β-L-fucopyranosyl)-(1 → 3)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaocadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (**117c**).

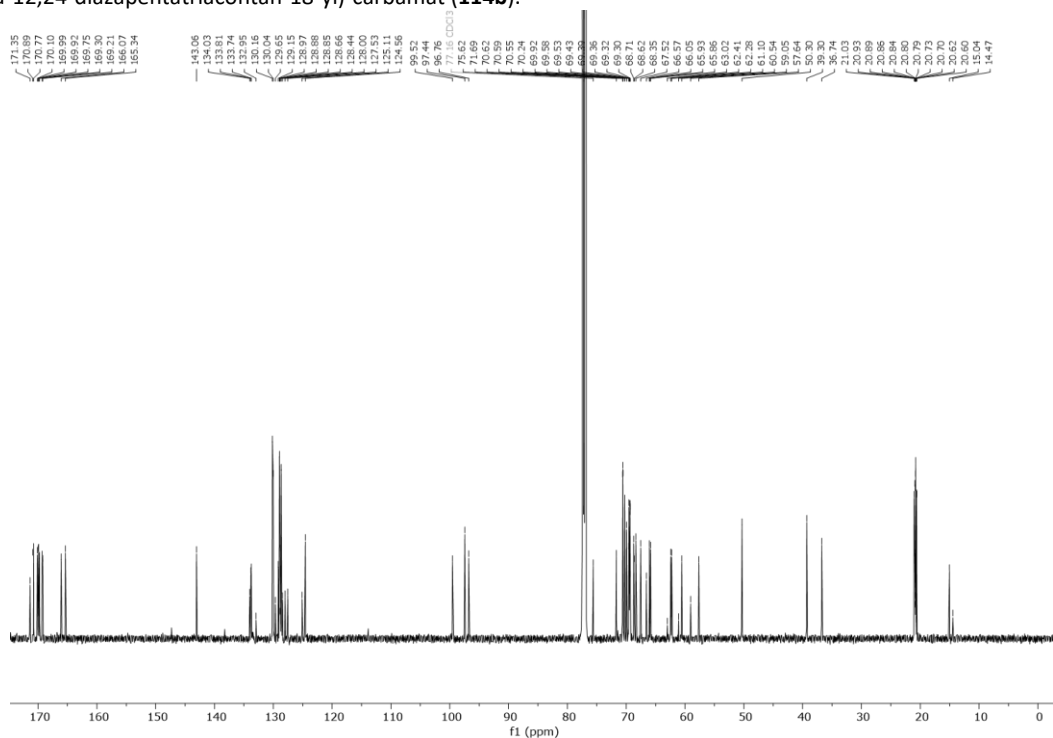


¹³C-NMR (151 MHz, D₂O): *N*-(1-bis(17-(β-L-fucopyranosyl)-(1→3)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(β-L-fucopyranosyl)-(1 → 3)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosid)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaocadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (**117c**).

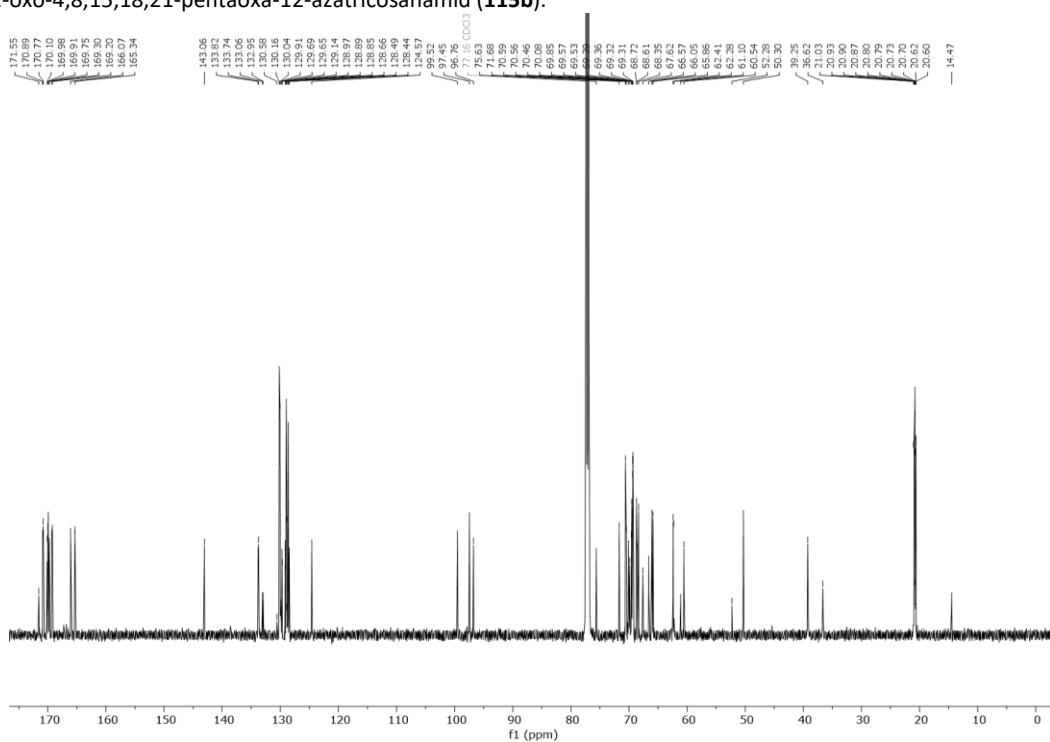
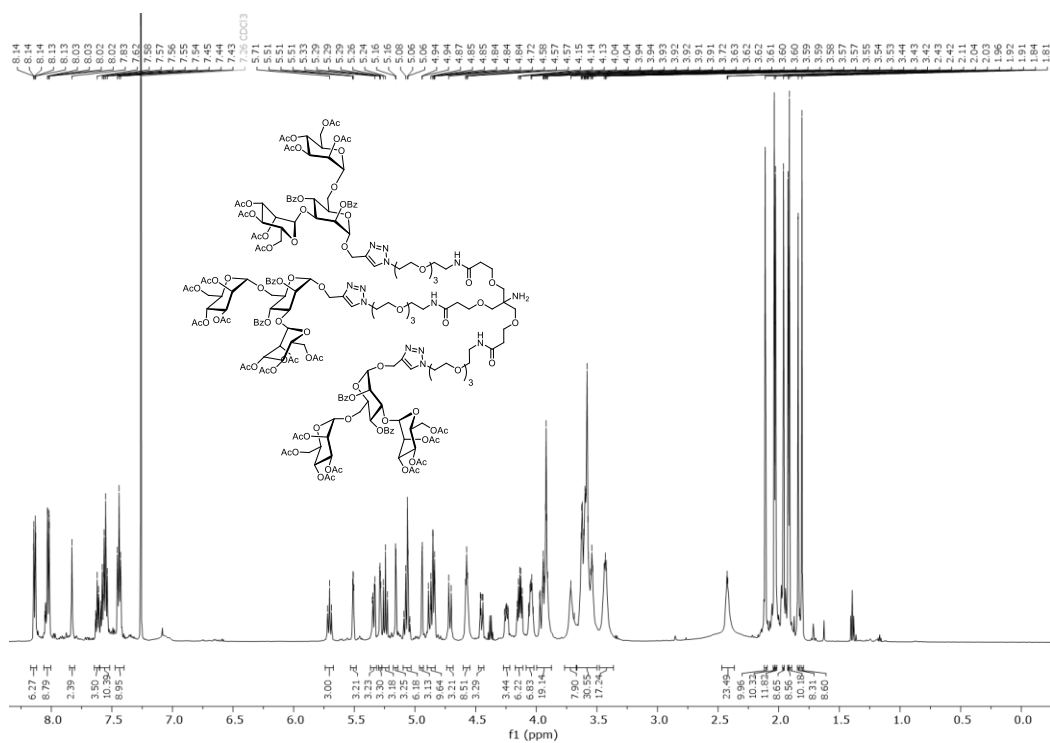
7.2.7. Spektren zur Synthese der Trimannose-funktionalisierten Glycodendrone



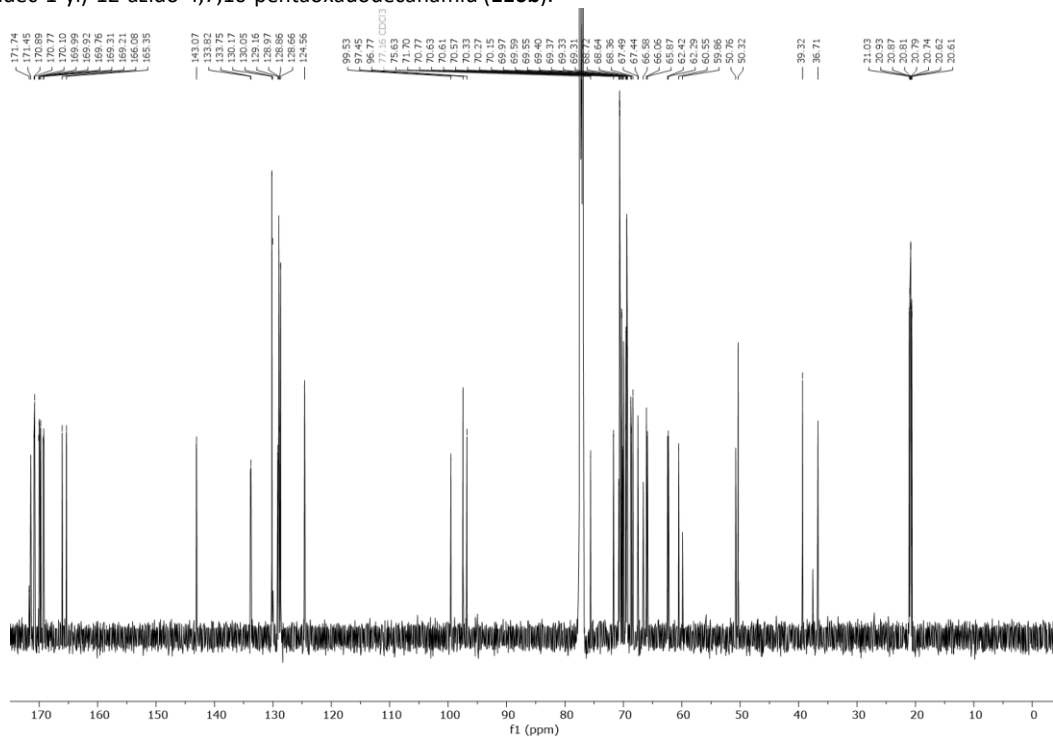
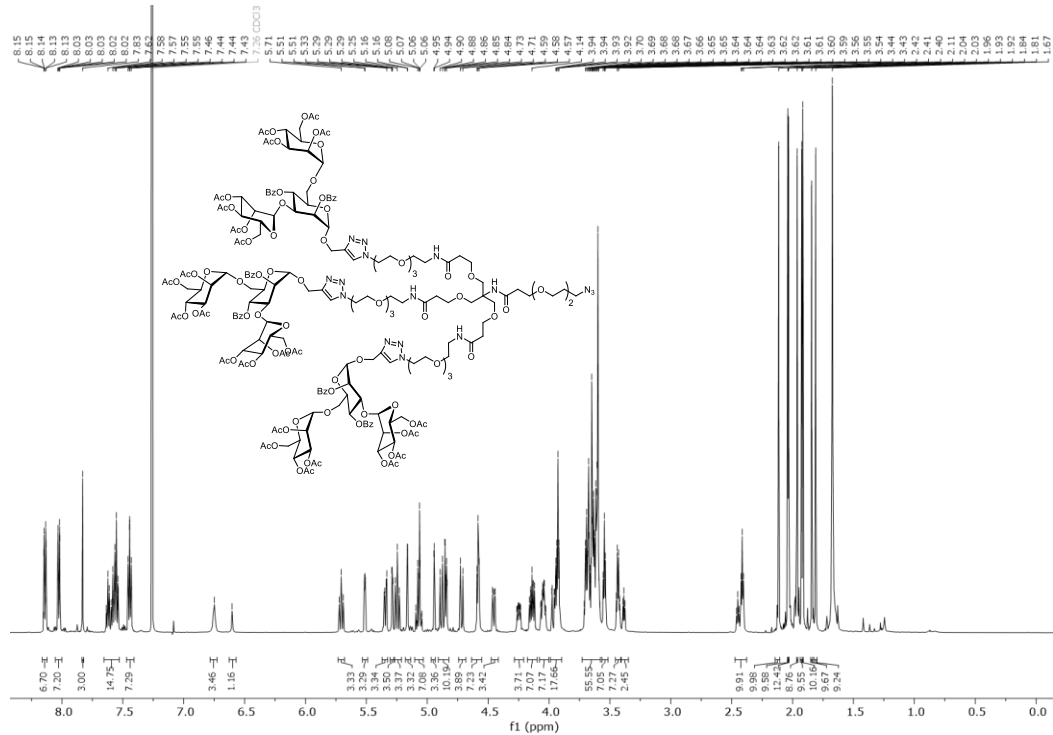
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): o-Nitro-benzyl-(1,3,5-bis(4-(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -d-mannopyranosyl)- α -d-mannopyranosi)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -d-mannopyranosyl)- α -d-mannopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbamate (**114b**).

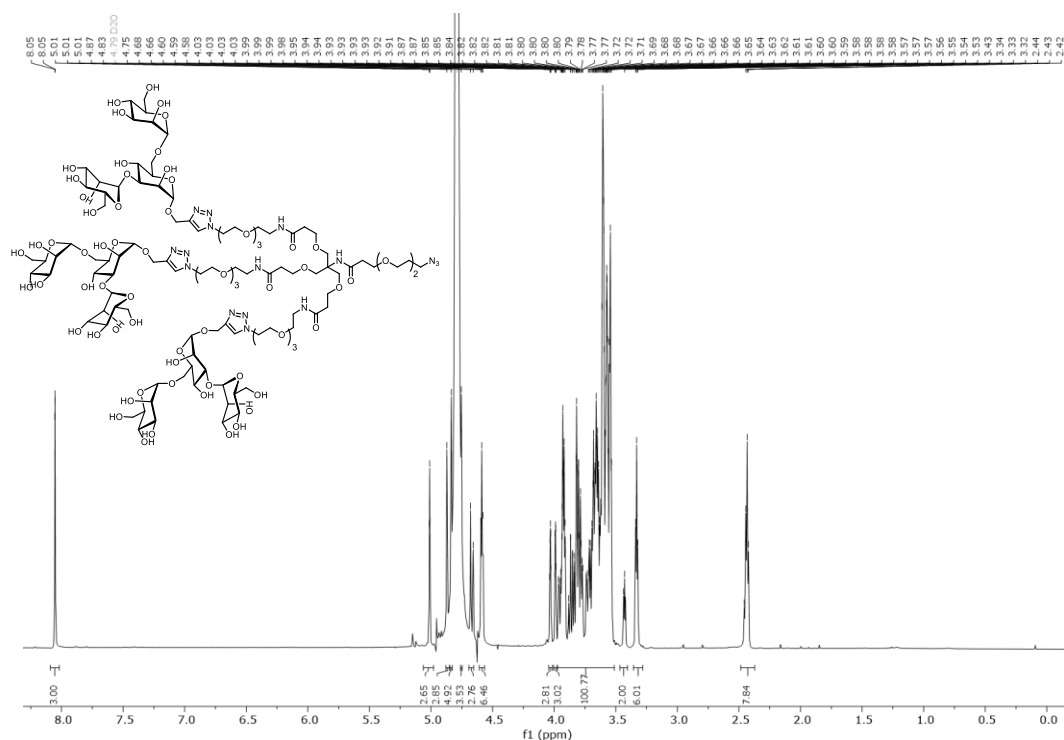


¹³C-NMR (151 MHz, D₂O): o-Nitro-benzyl-(1,3,5-bis(4-(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -d-mannopyranosyl)- α -d-mannopyranosi)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -d-mannopyranosyl)- α -d-mannopyranosid))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbamate (**114b**).

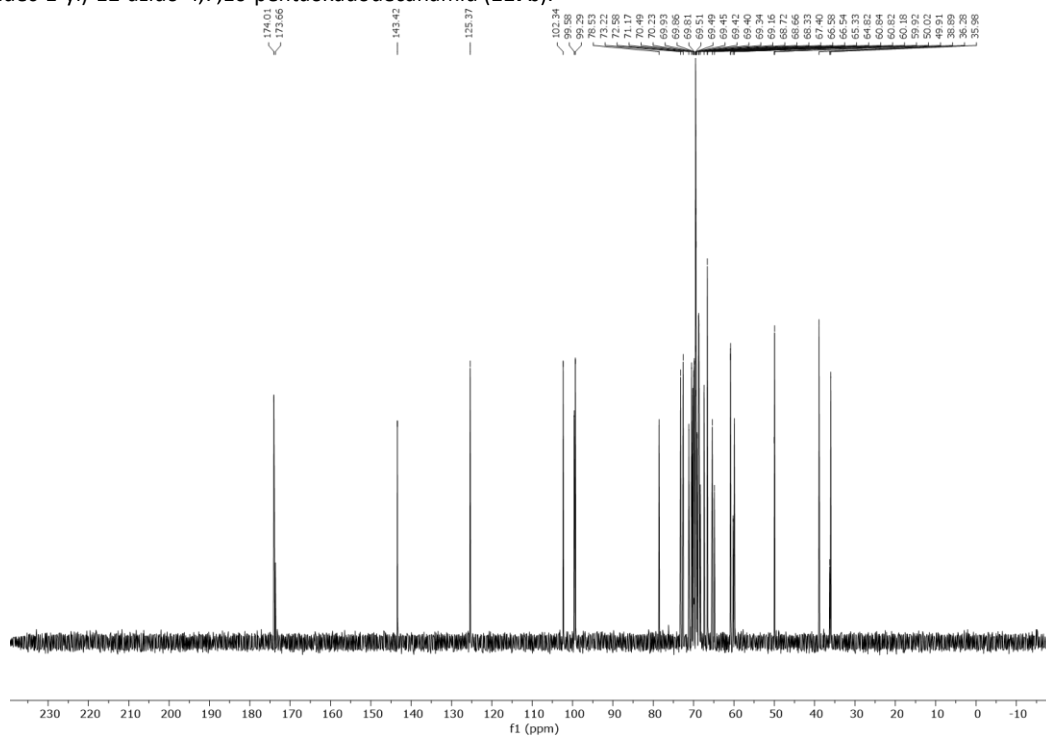


7.2 Spektren zur Synthese der Glycodendrone und -dendrimere (Kapitel 3.1)





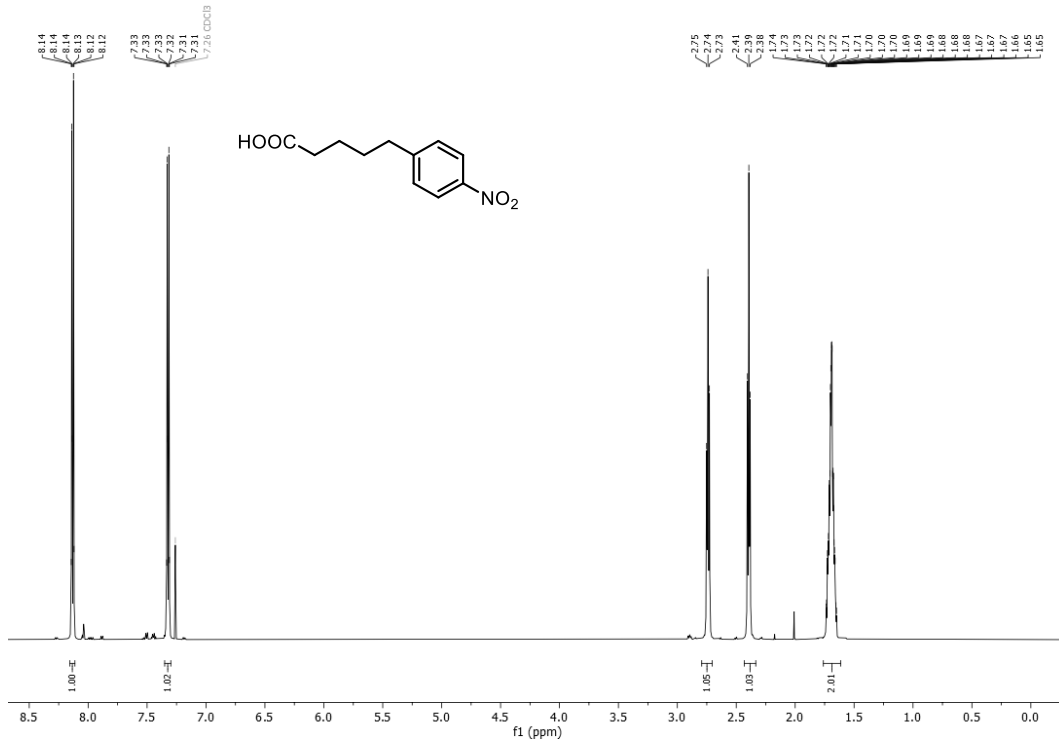
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O): *N*-(1-bis(17-(4-(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(4-(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (**117b**).



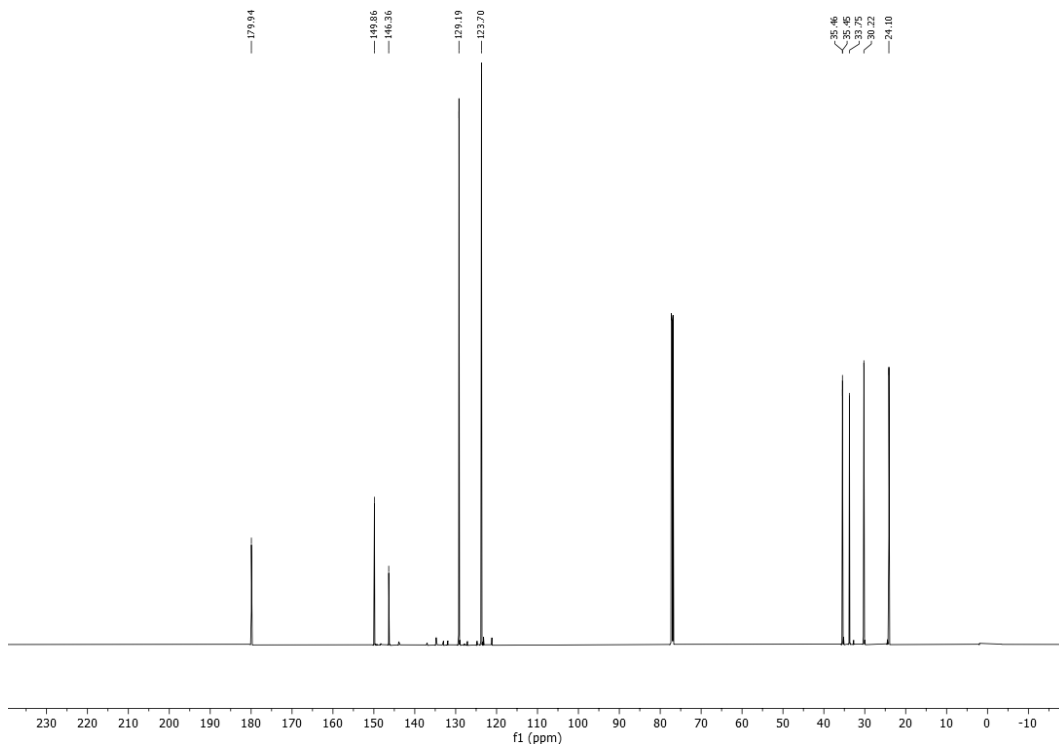
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, D_2O): *N*-(1-bis(17-(4-(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxa-6-azaheptadec-1-yl)-18-(4-(4-(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-6-oxo-3,10,13,16-tetraoxa-7-azaoctadec-1-yl)-12-azido-4,7,10-pentaoxadodecanamid (**117b**).

7.3. Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)

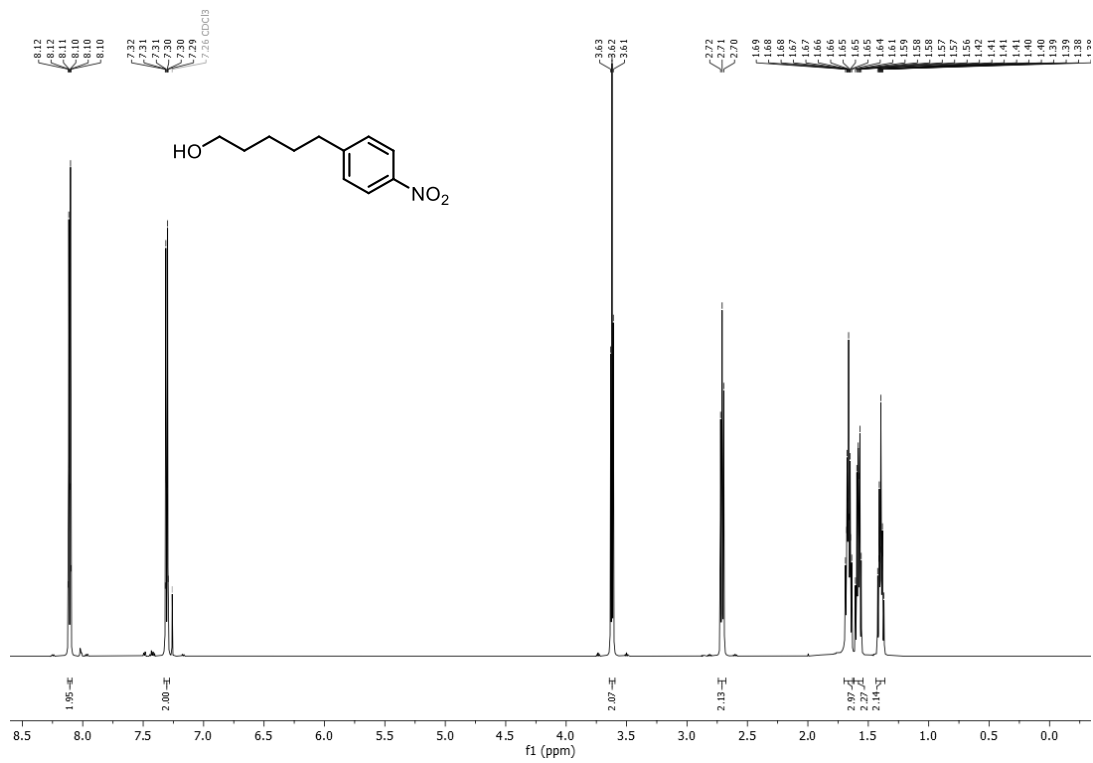
7.3.1. Spektren zur Synthese der Azid Spacers



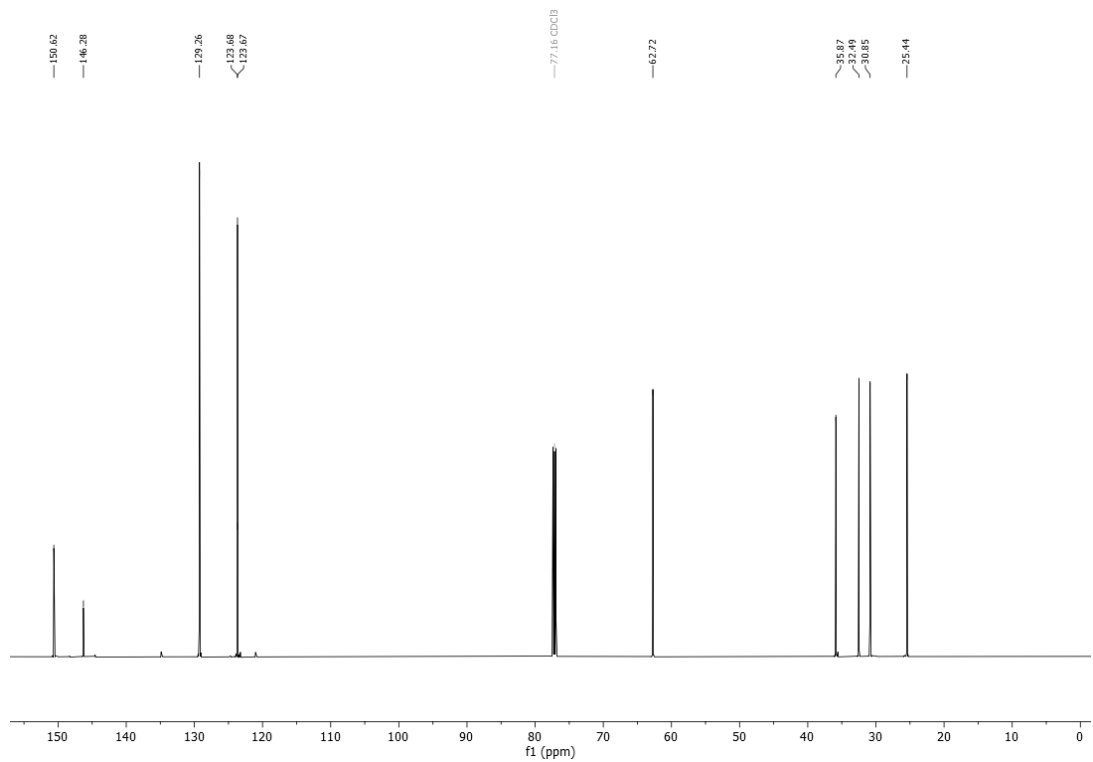
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von 5-(4-Nitrophenyl)valeriansäure (138).



¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von 5-(4-Nitrophenyl)valeriansäure (138).

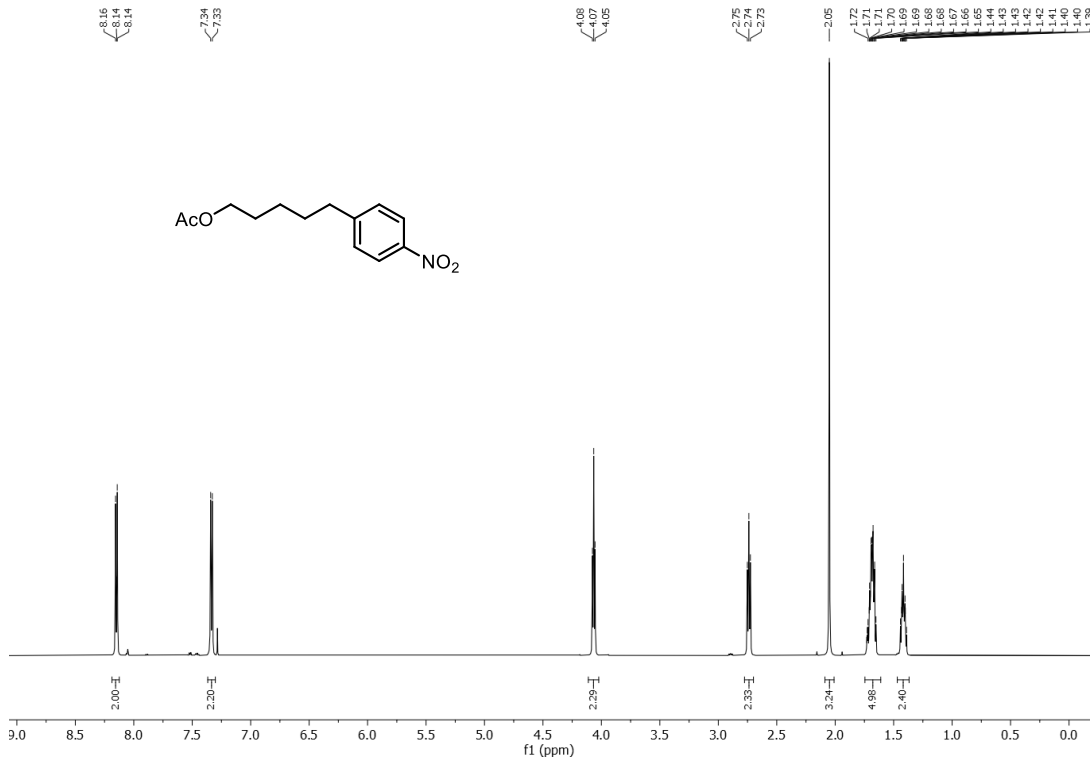


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum of 5-(4-Nitrophenyl)pentanol (139).

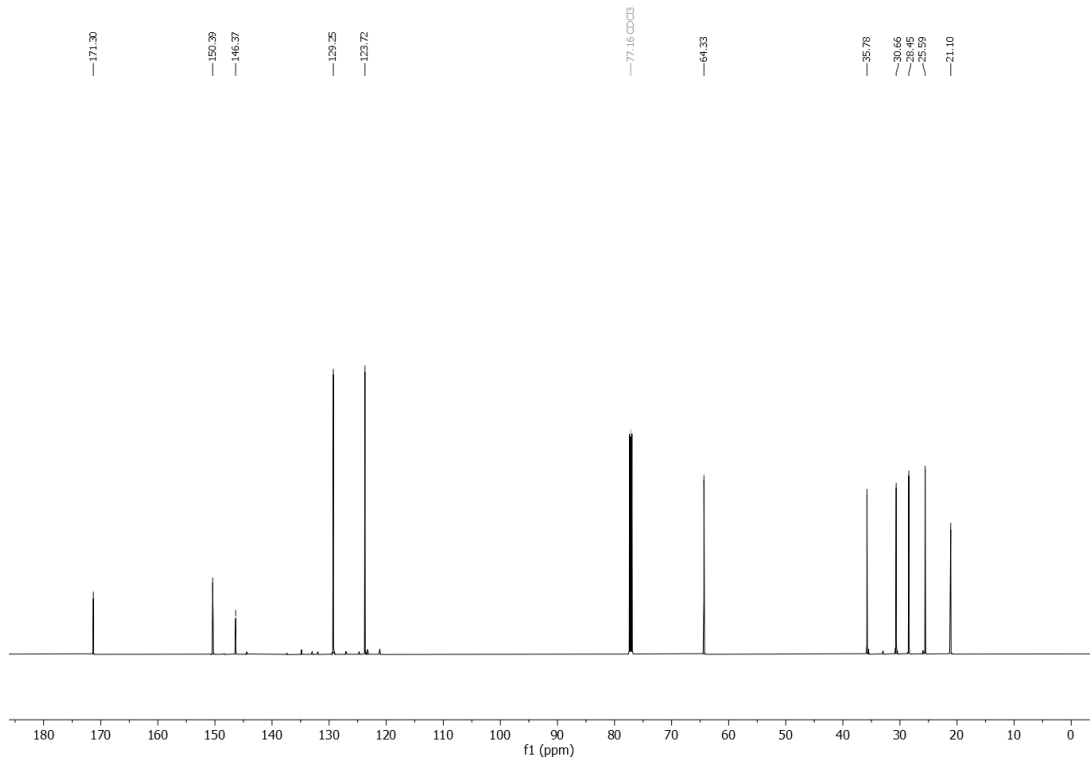


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum of 5-(4-Nitrophenyl)pentanol (139).

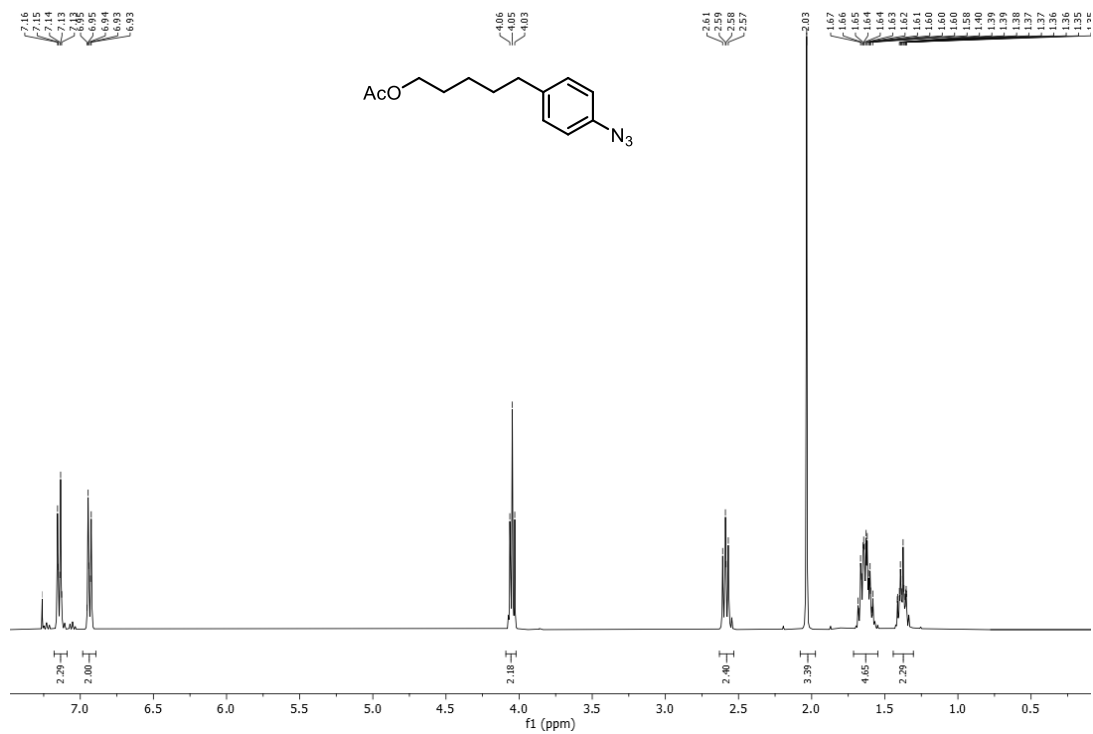
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



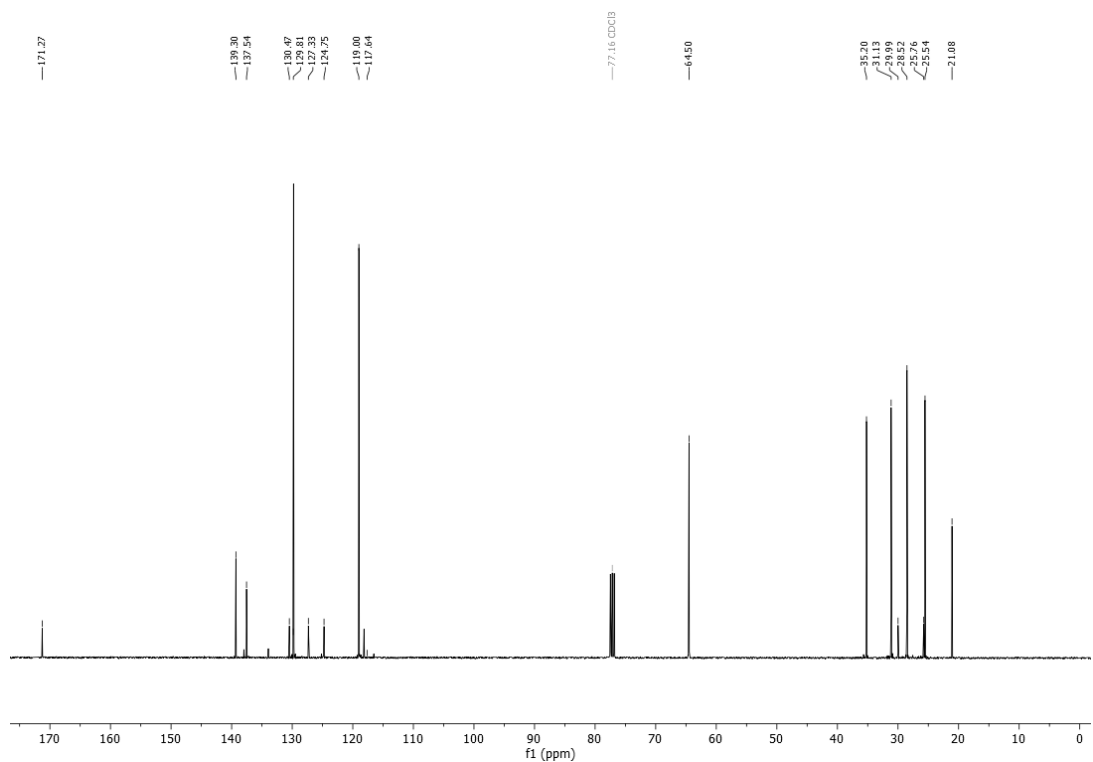
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1-O-Acetyl-5-(4-nitrophenyl)pentanol (140).



¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1-O-Acetyl-5-(4-nitrophenyl)pentanol (140).

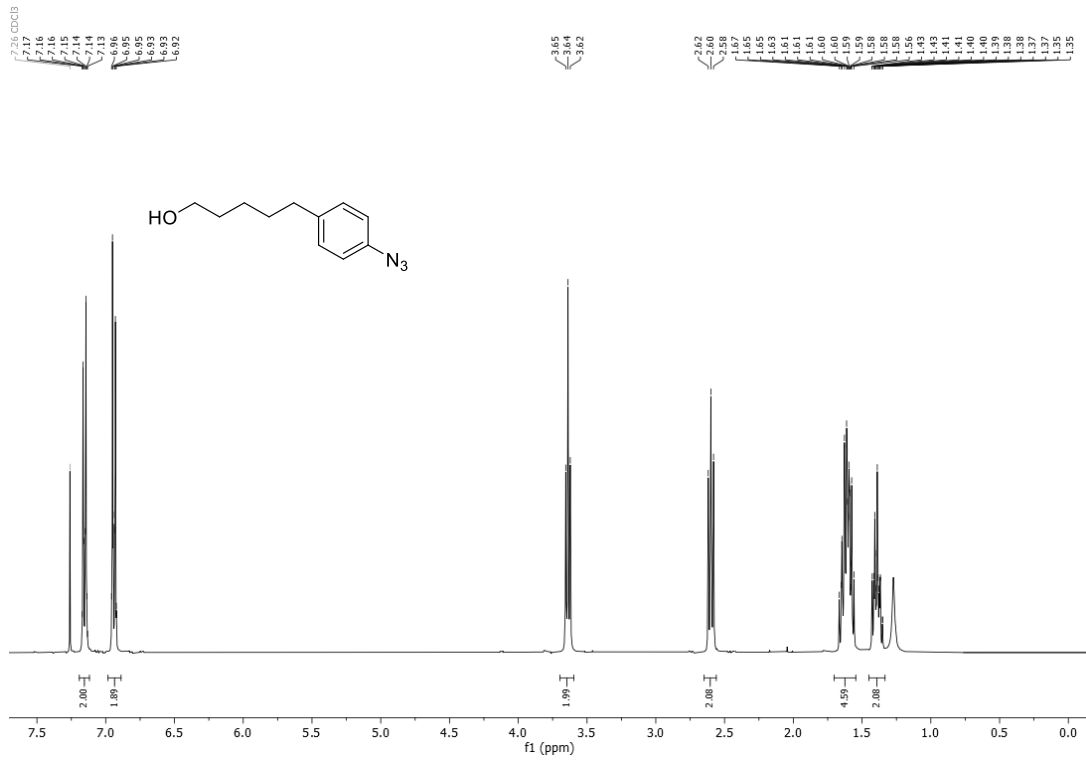


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum of 1-O-Acetyl-5-(4-azidophenyl)pentanol (142).

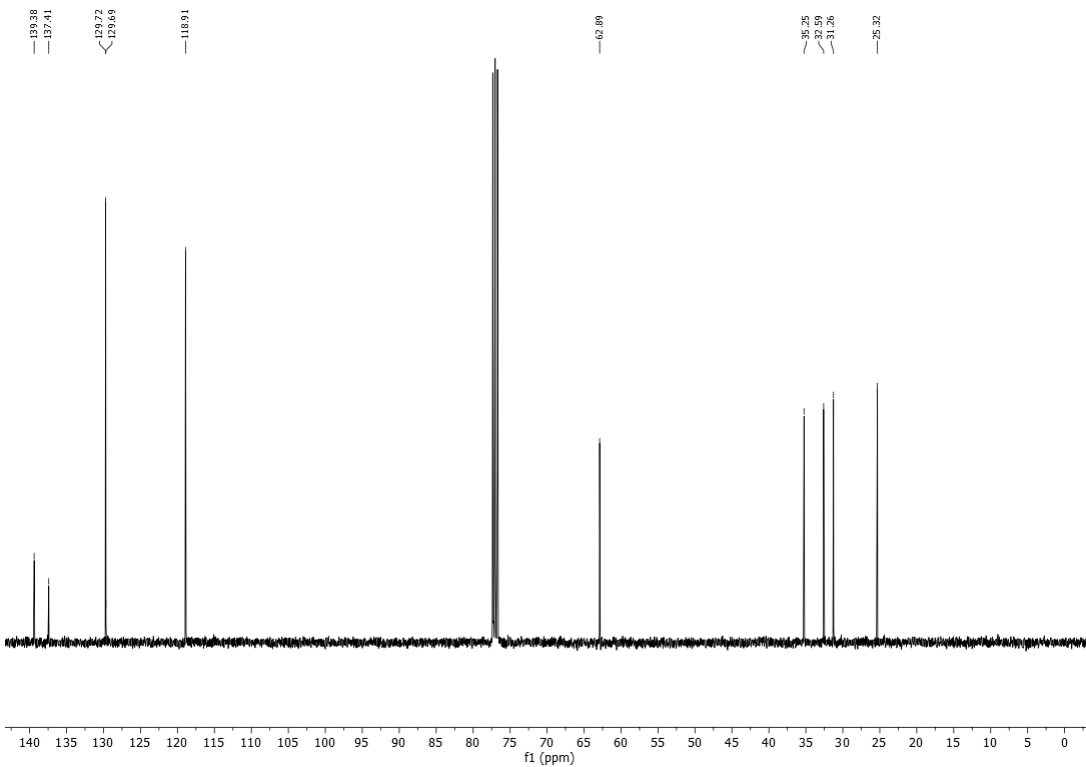


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum of 1-O-Acetyl-5-(4-azidophenyl)pentanol (142).

7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)

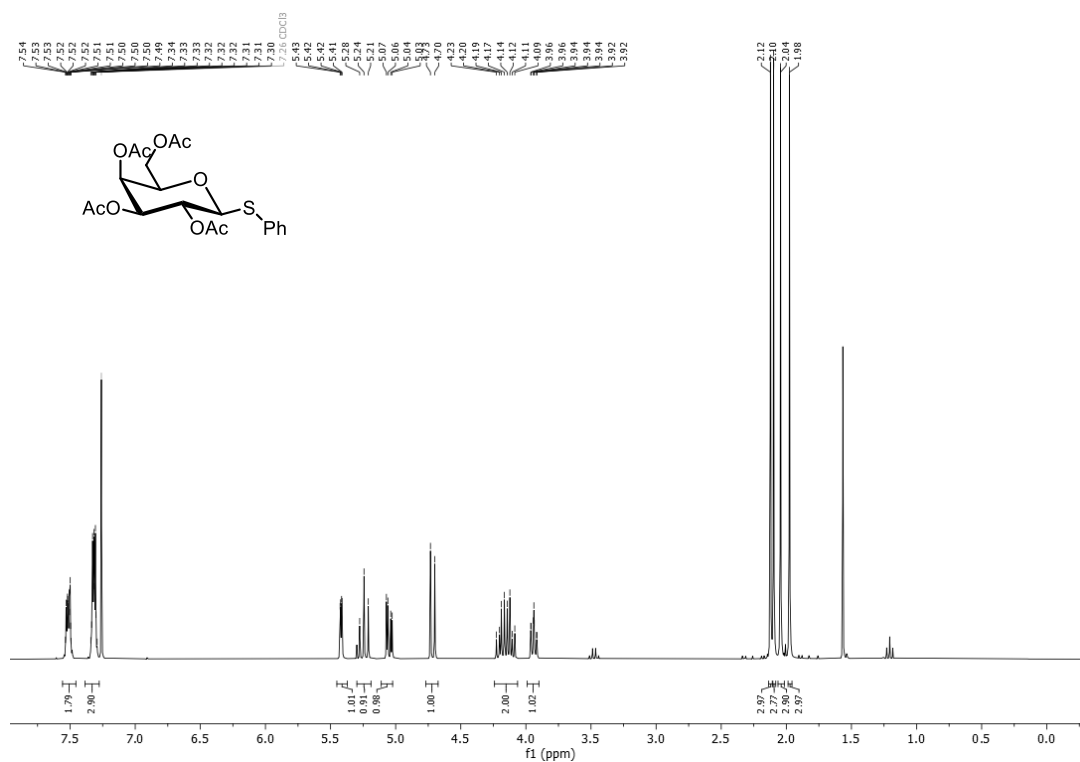


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum of 5-(4-Azidophenyl)pentanol (**137**).

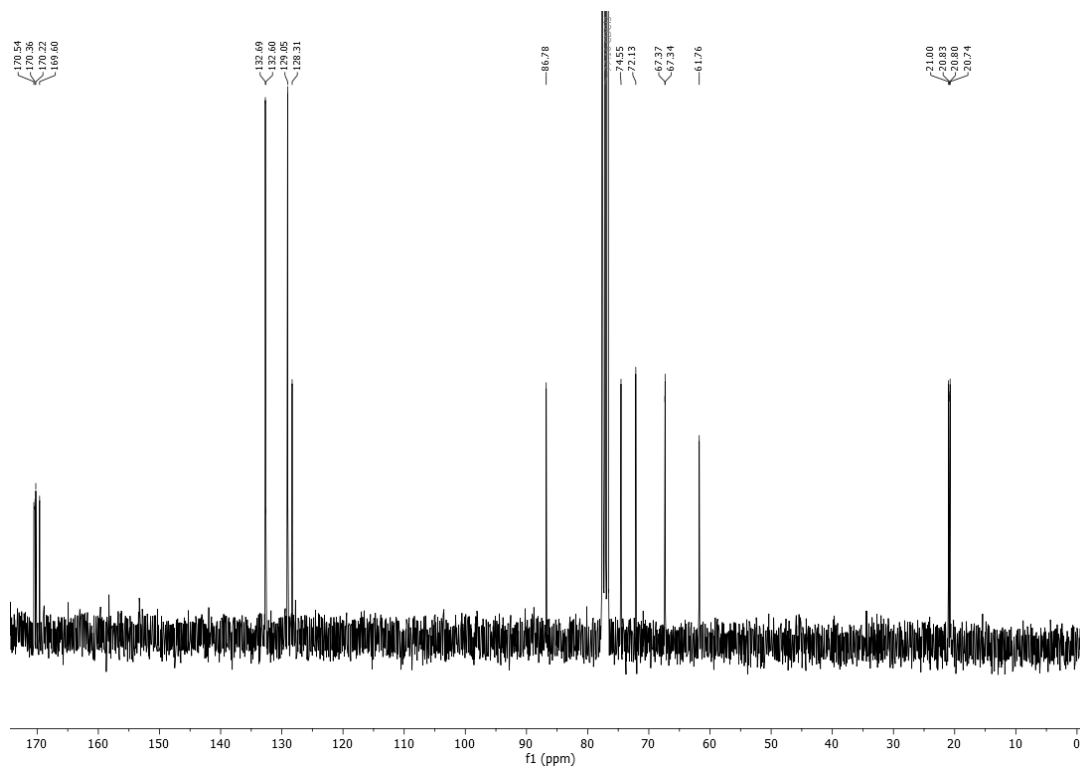


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum of 5-(4-Azidophenyl)pentanol (**137**).

7.3.2. Spektren zur Synthese der Trigalactose

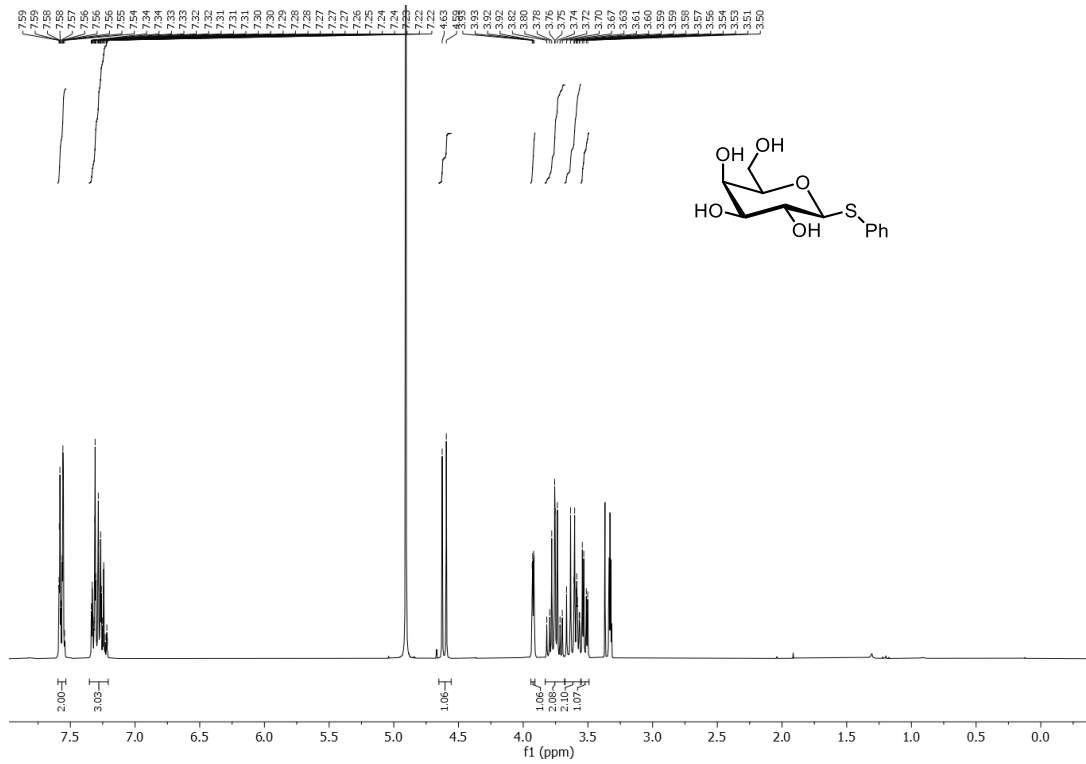


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) spectra von Phenyl 1-thio-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (**155**).

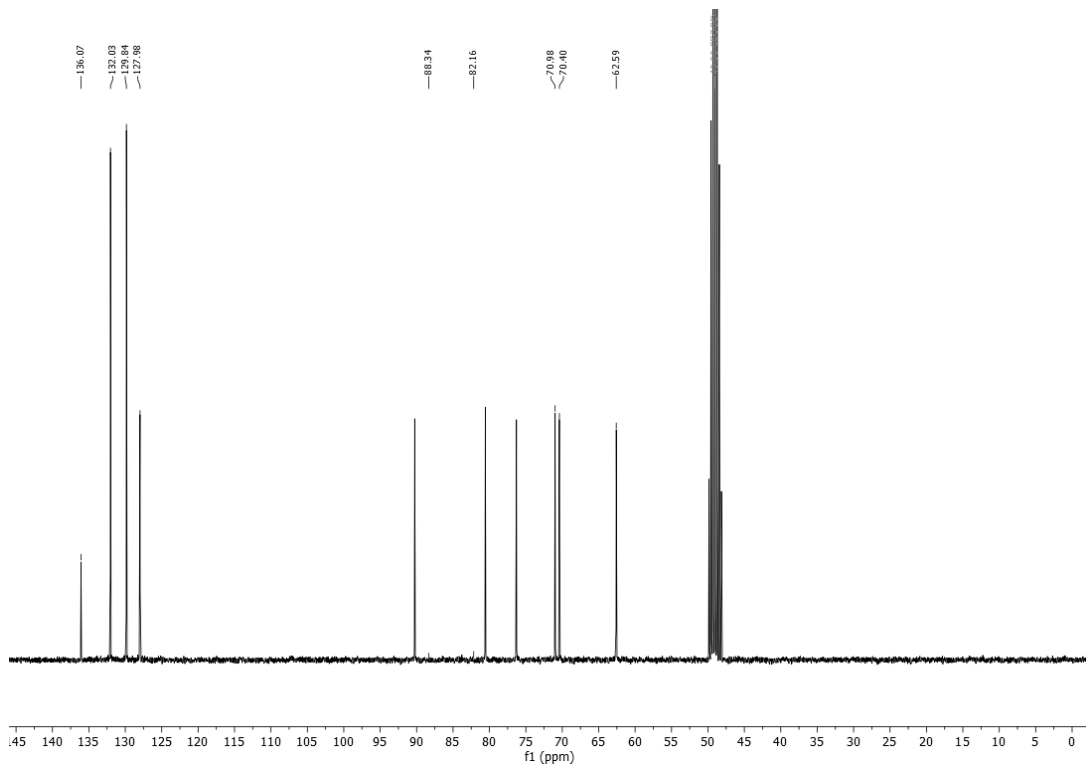


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 1-Thio-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (**155**).

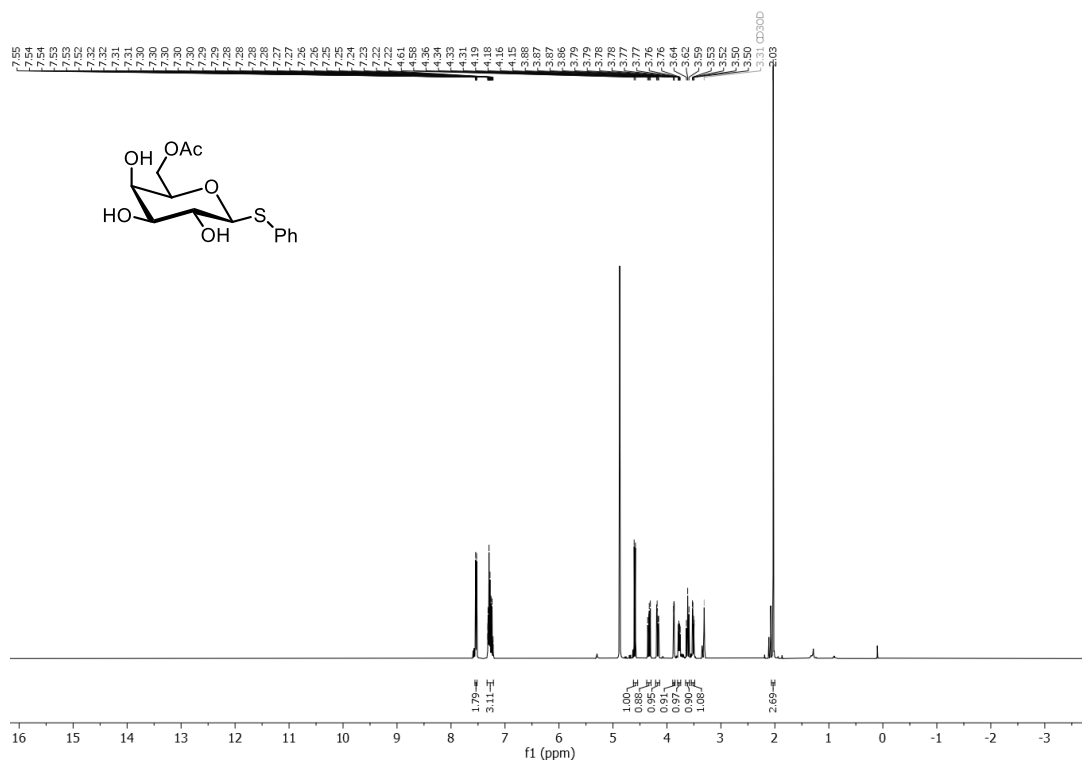
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



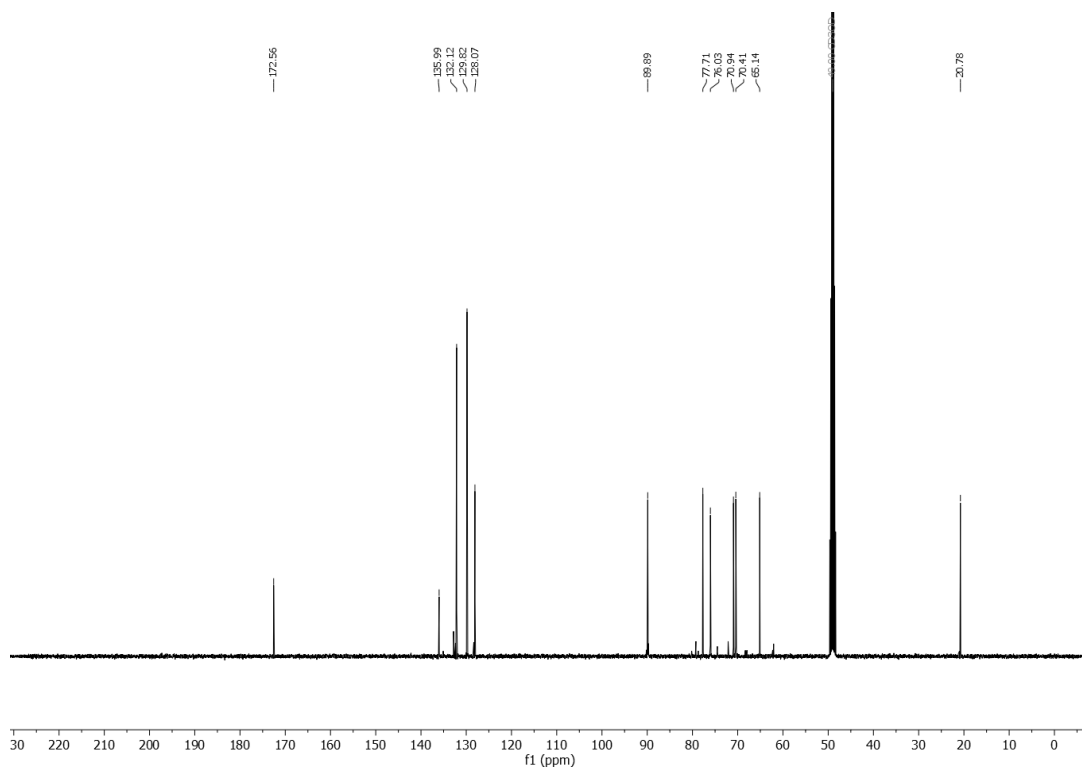
¹H-NMR (300 MHz, MeOD) Spektrum von Phenyl 1-Thio-β-D-galactopyranosid (156).



¹³C-NMR (75 MHz, MeOD) Spektrum von Phenyl 1-Thio-β-D-galactopyranosid (156).

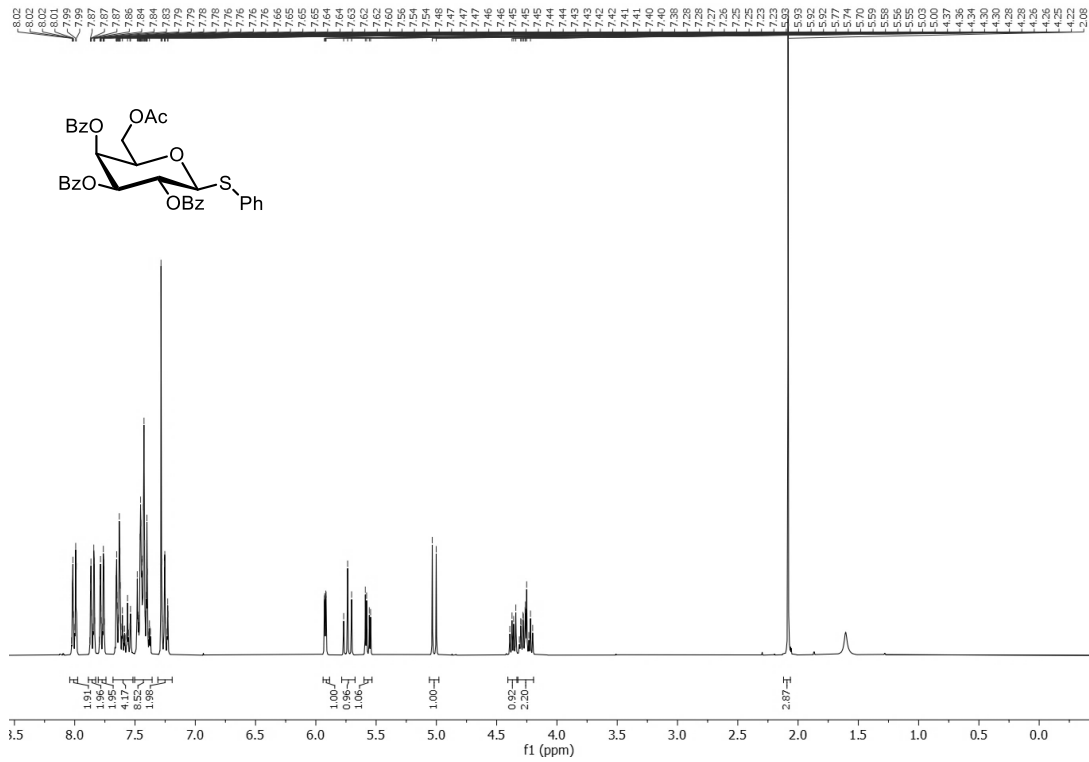


¹H-NMR (400 MHz, MeOD) Spektrum von Phenyl 1-Thio-6-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (157).

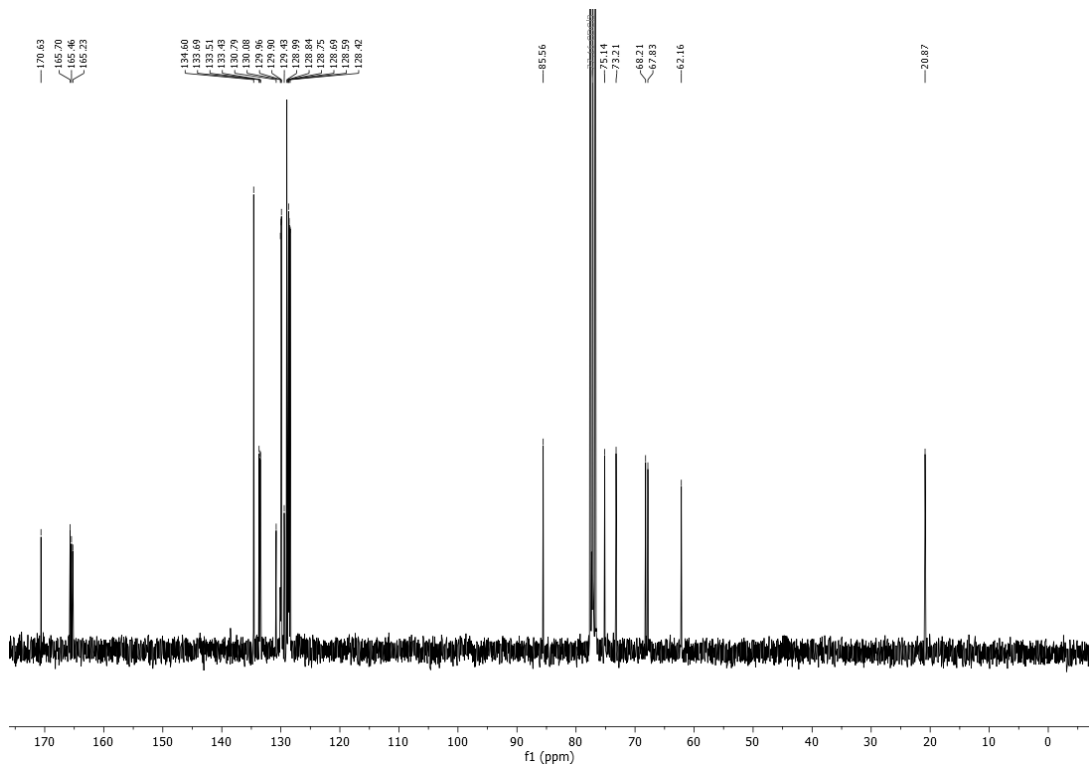


¹³C-NMR (101 MHz, MeOD) Spektrum von Phenyl 1-Thio-6-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (157).

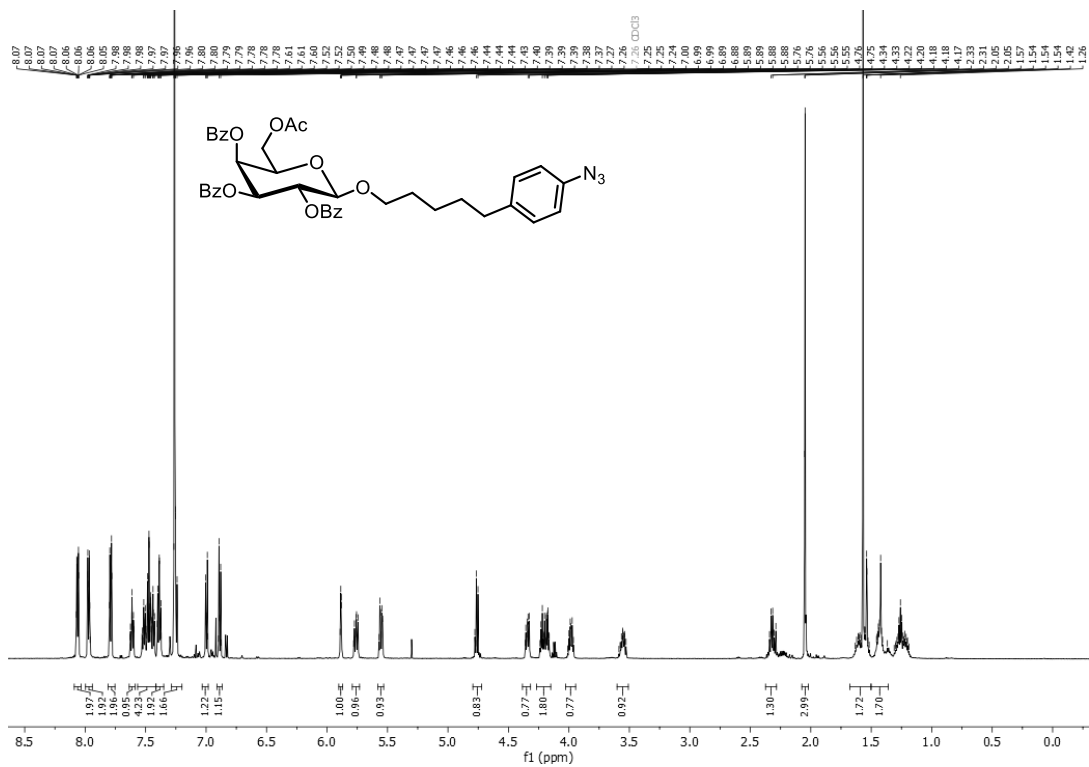
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



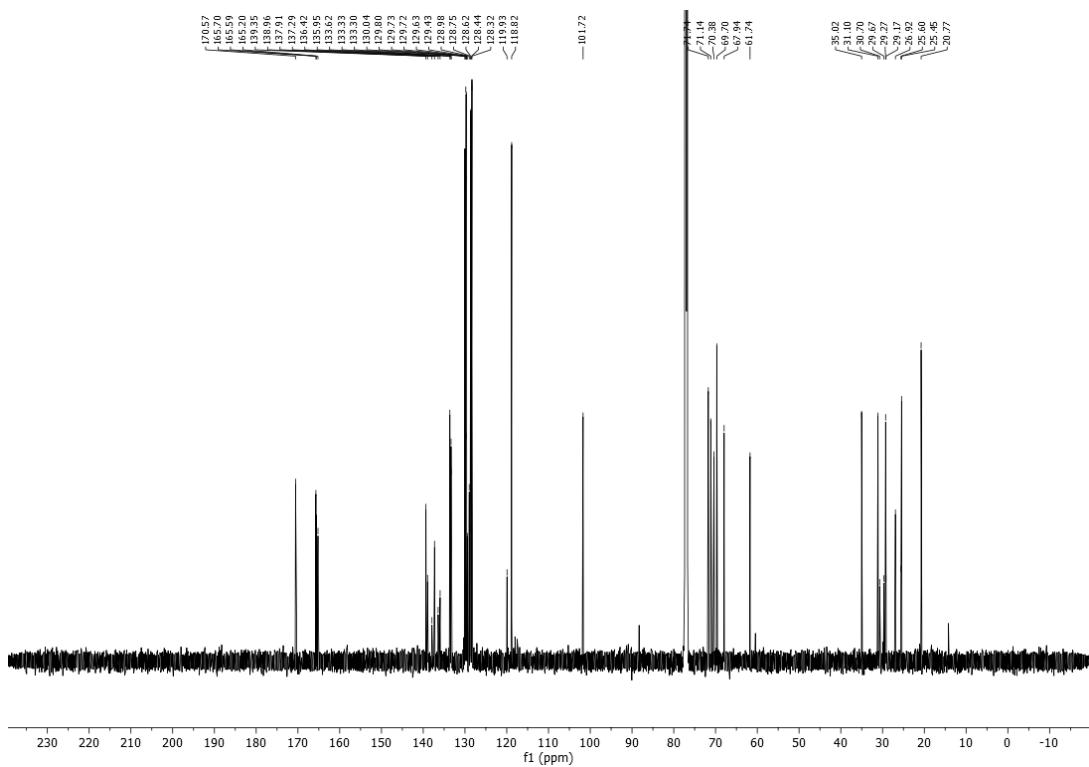
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 1-Thio-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (158).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 1-Thio-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (158).

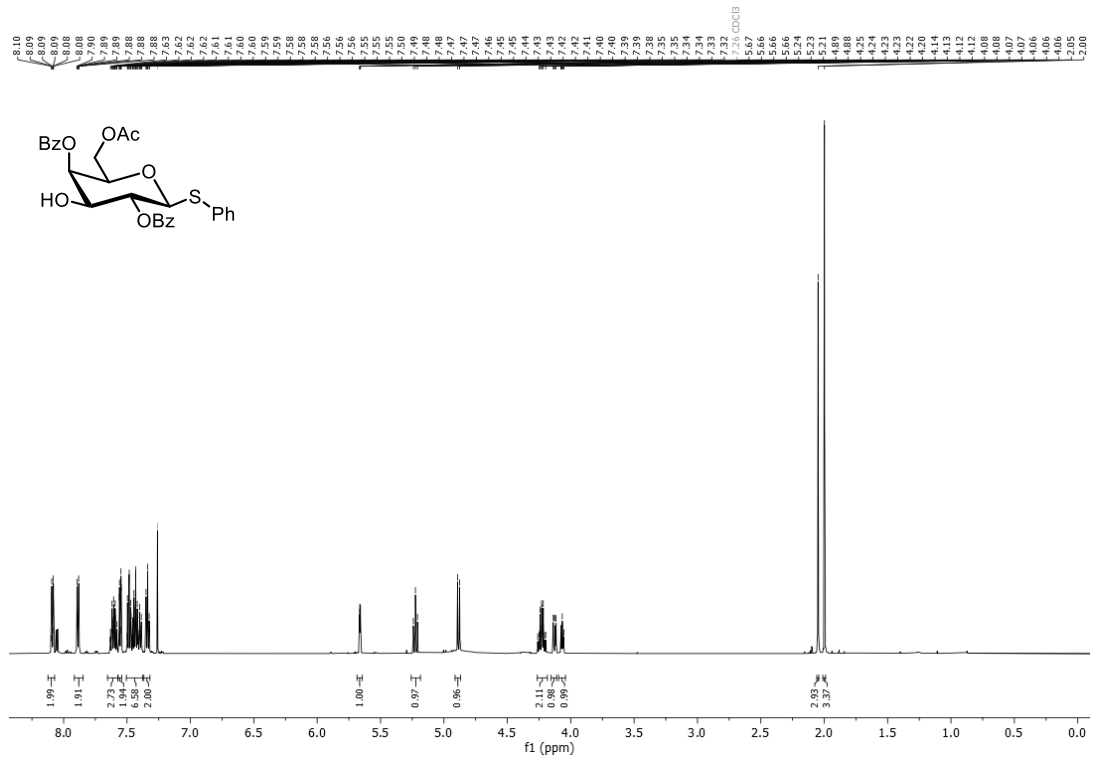


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von 5-(4-Azidophenyl)-pentyl-6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid (159).

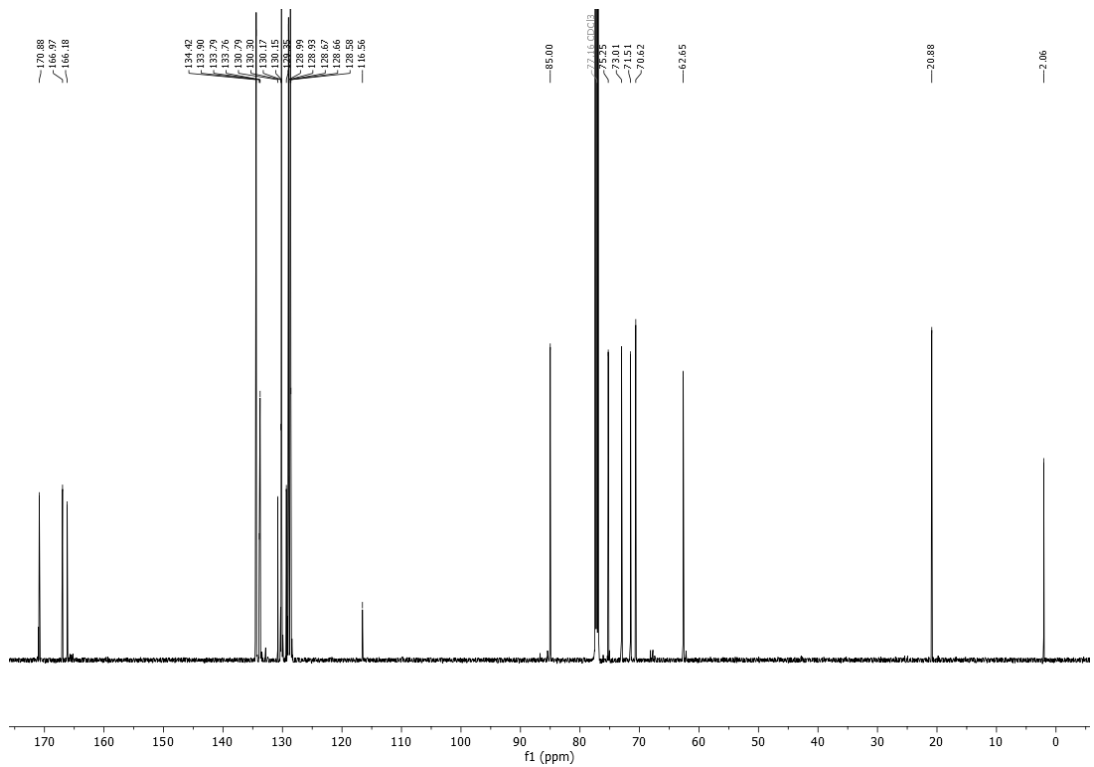


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von 5-(4-Azidophenyl)-pentyl-6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid (159).

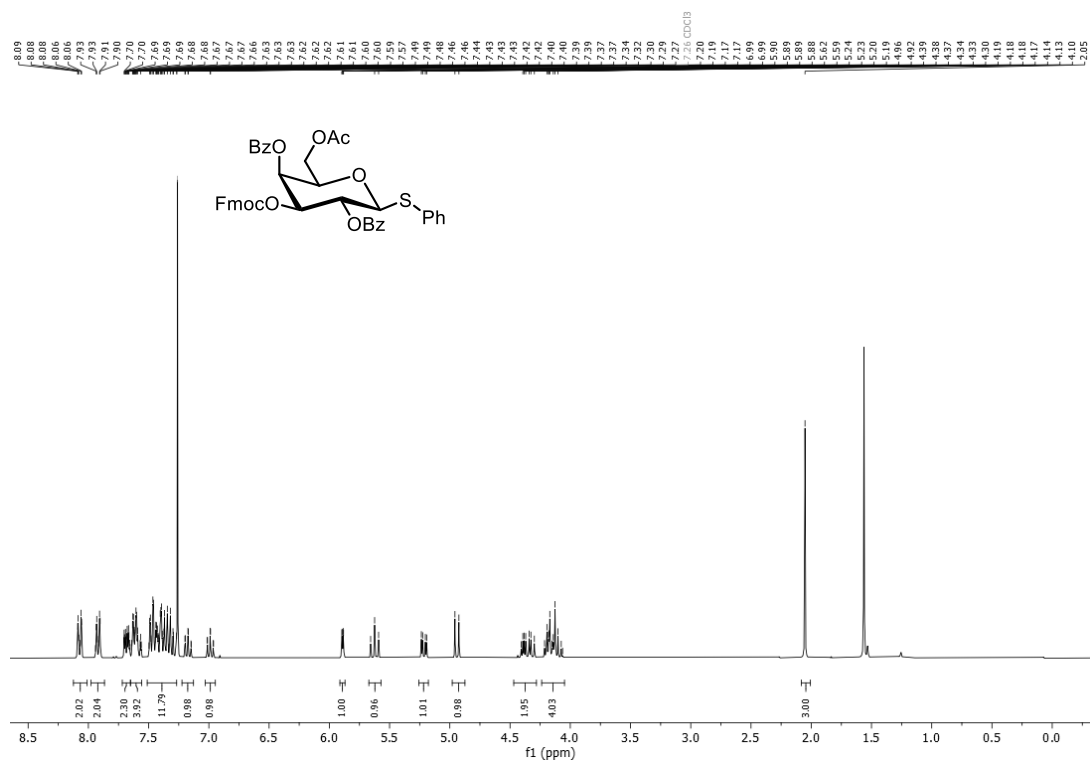
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



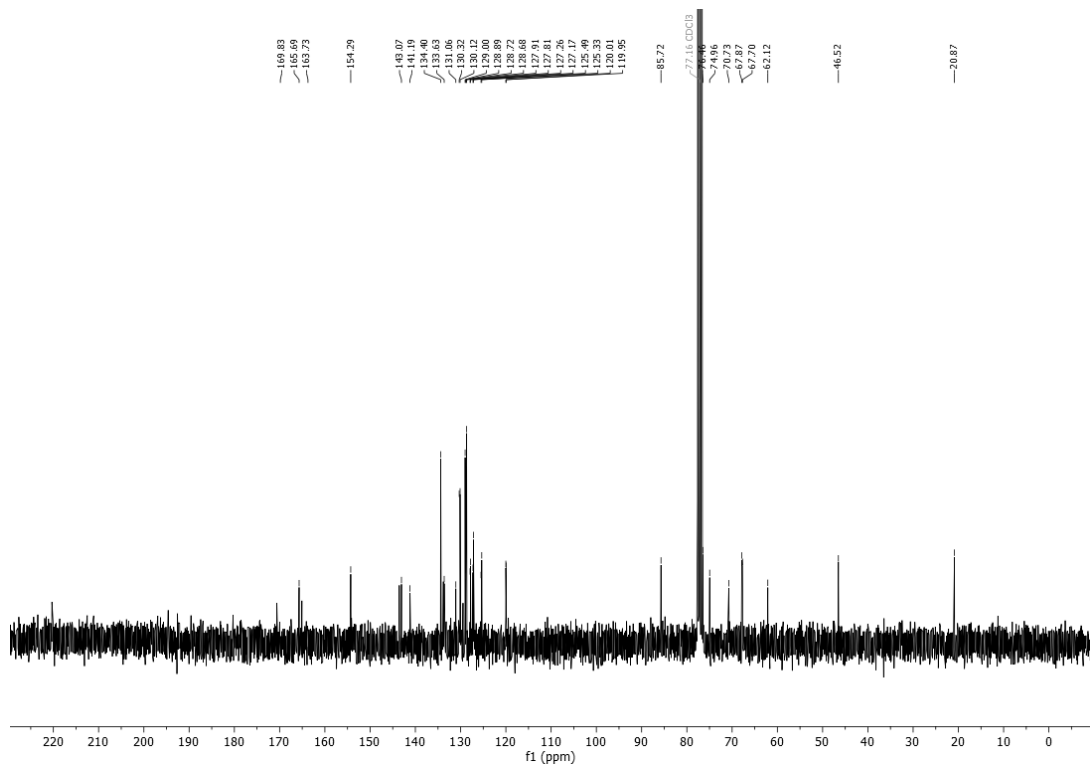
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 1-Thio-2,4-di-O-benzoyl-6-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (**174**).



¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 1-Thio-2,4-di-O-benzoyl-6-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (**174**).

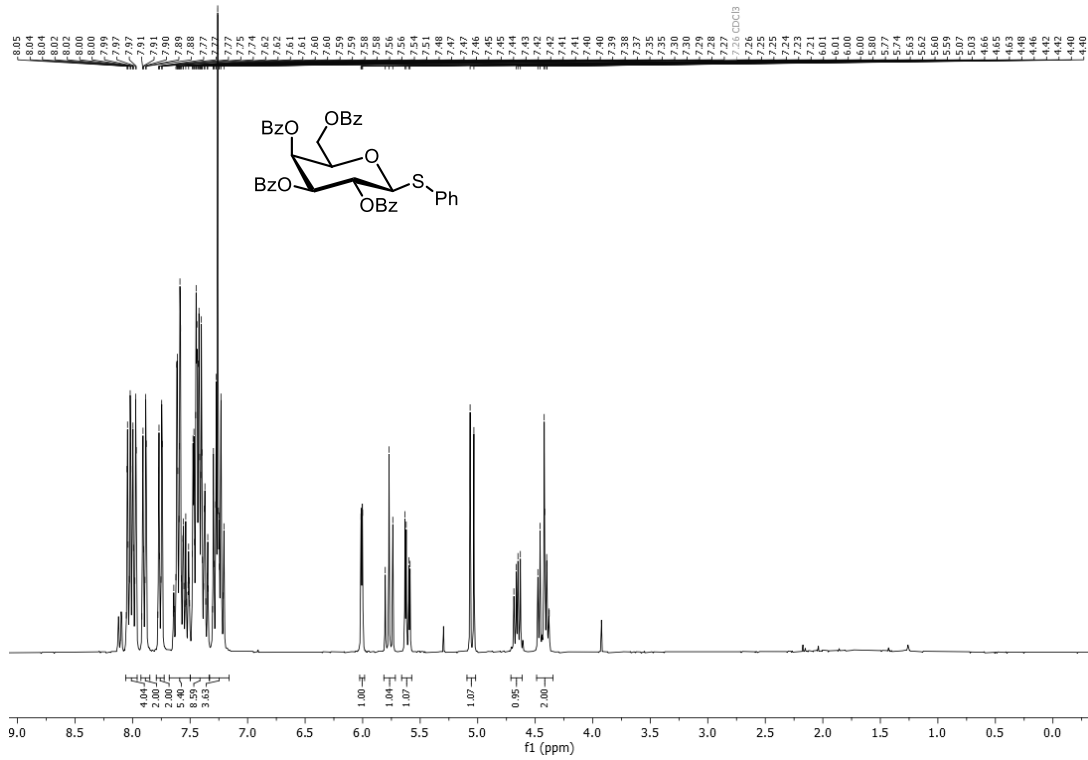


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 6-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-β-thio-β-D-galactopyranosid (175).

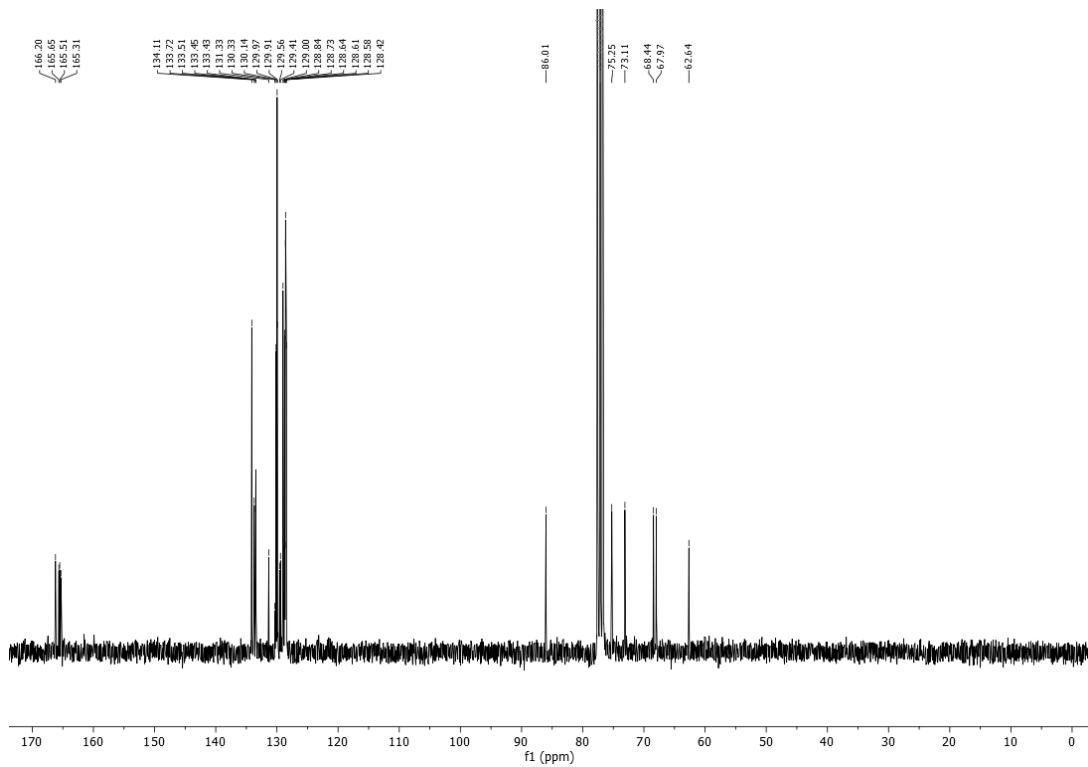


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 6-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-β-thio-β-D-galactopyranosid (175).

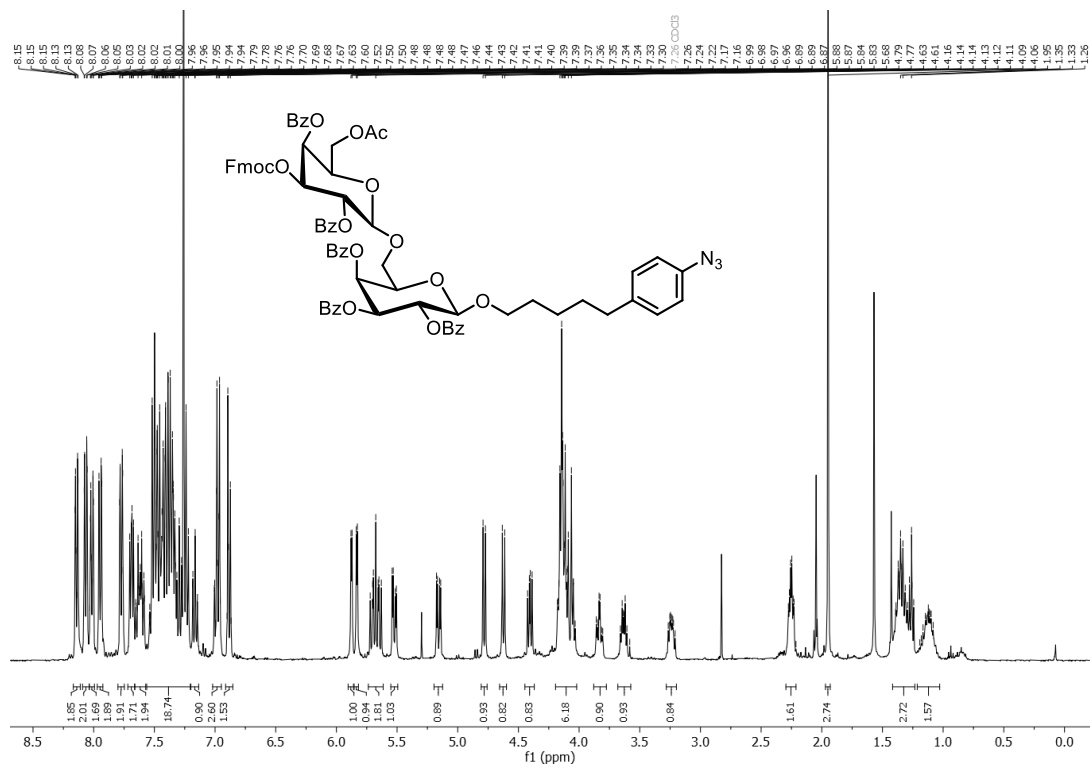
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



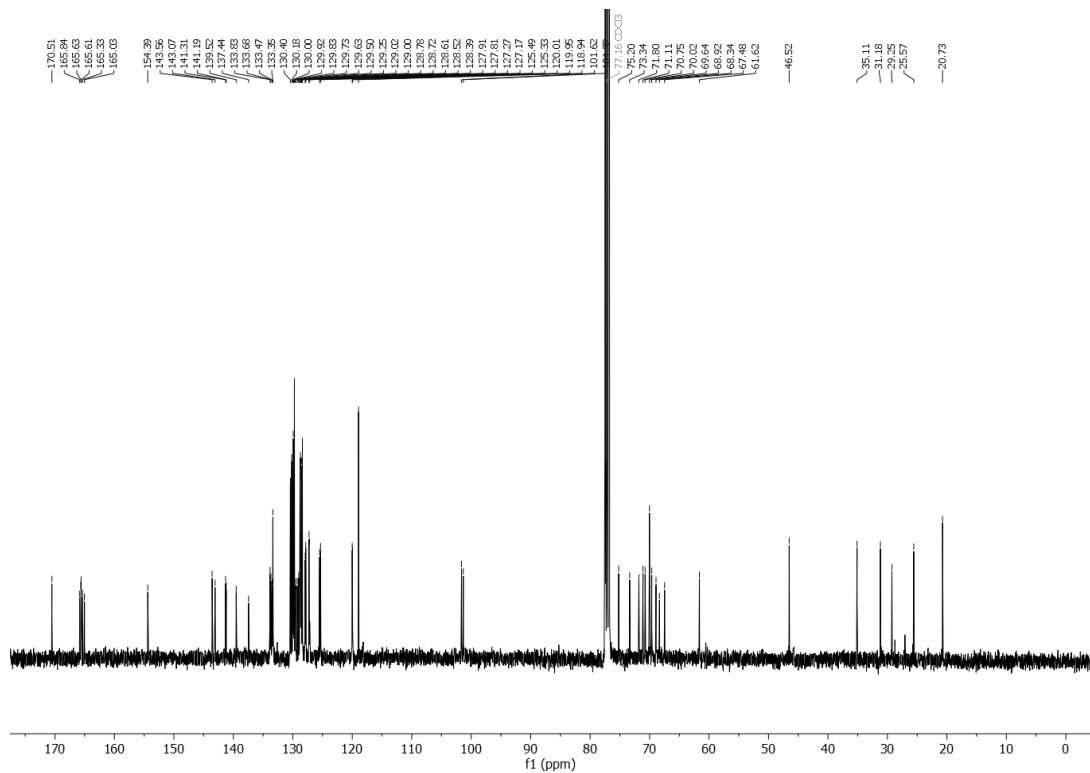
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (176).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (176).

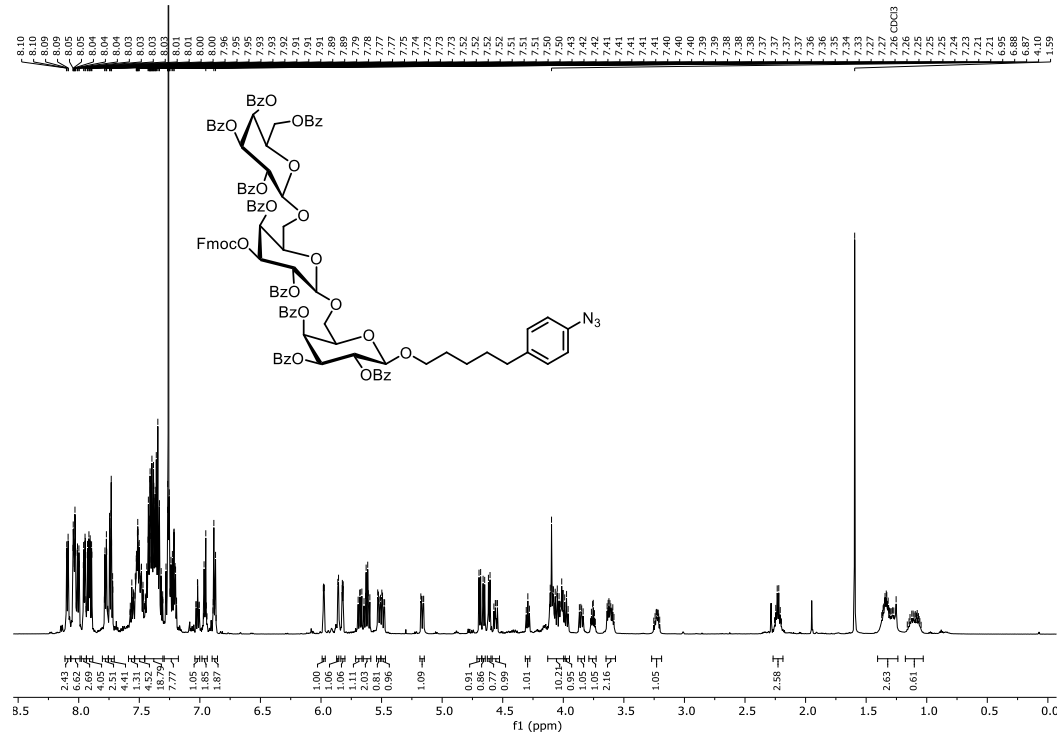


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Spektrum von 5-(4-Azidophenyl)pentyl-6-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid (**177**).

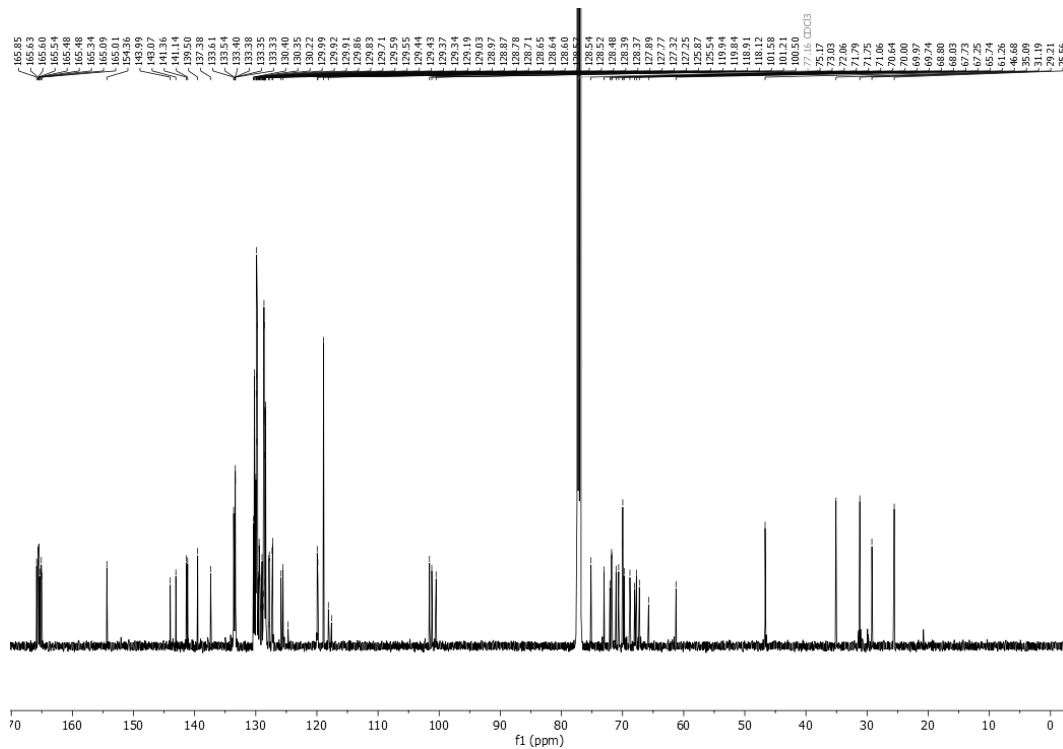


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) Spektrum von 5-(4-Azidophenyl)pentyl-6-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid (**177**).

7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)

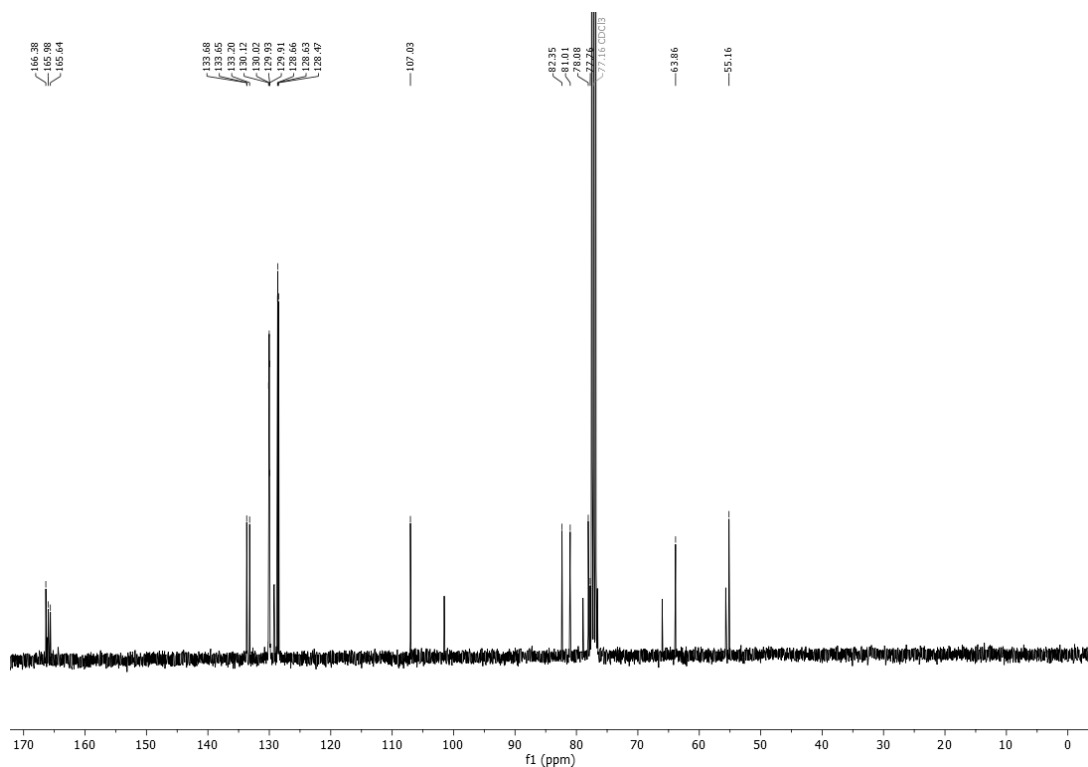
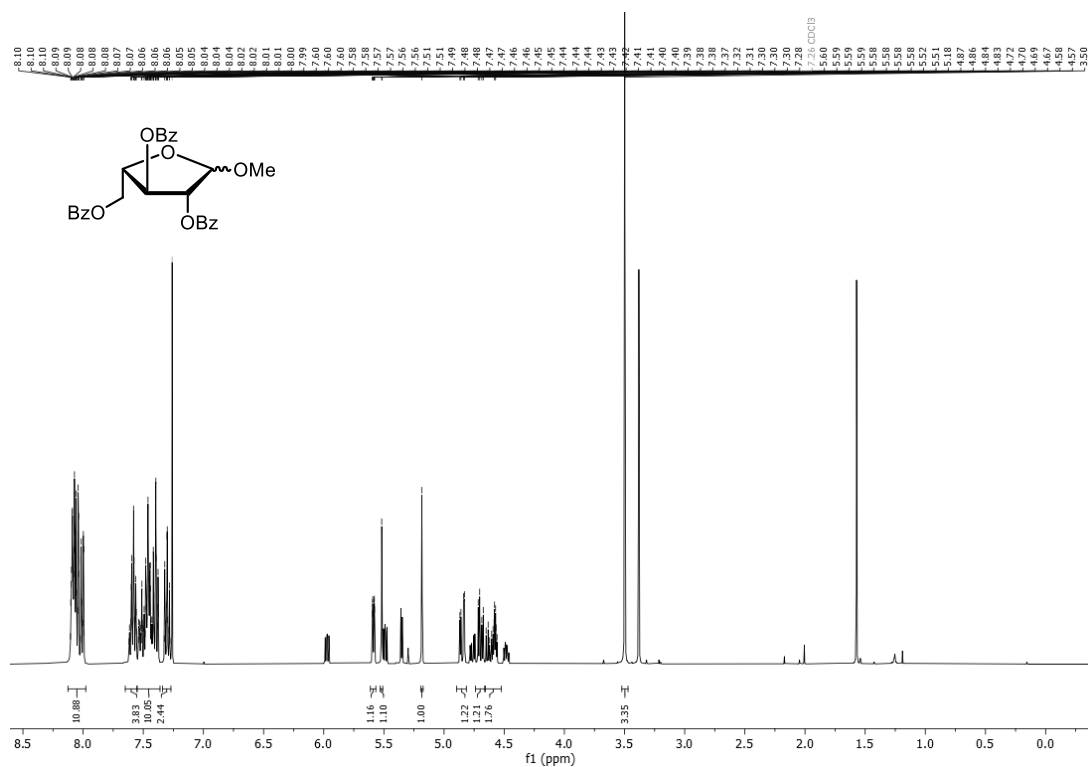


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von 5-(4-Azidophenyl)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid (179).

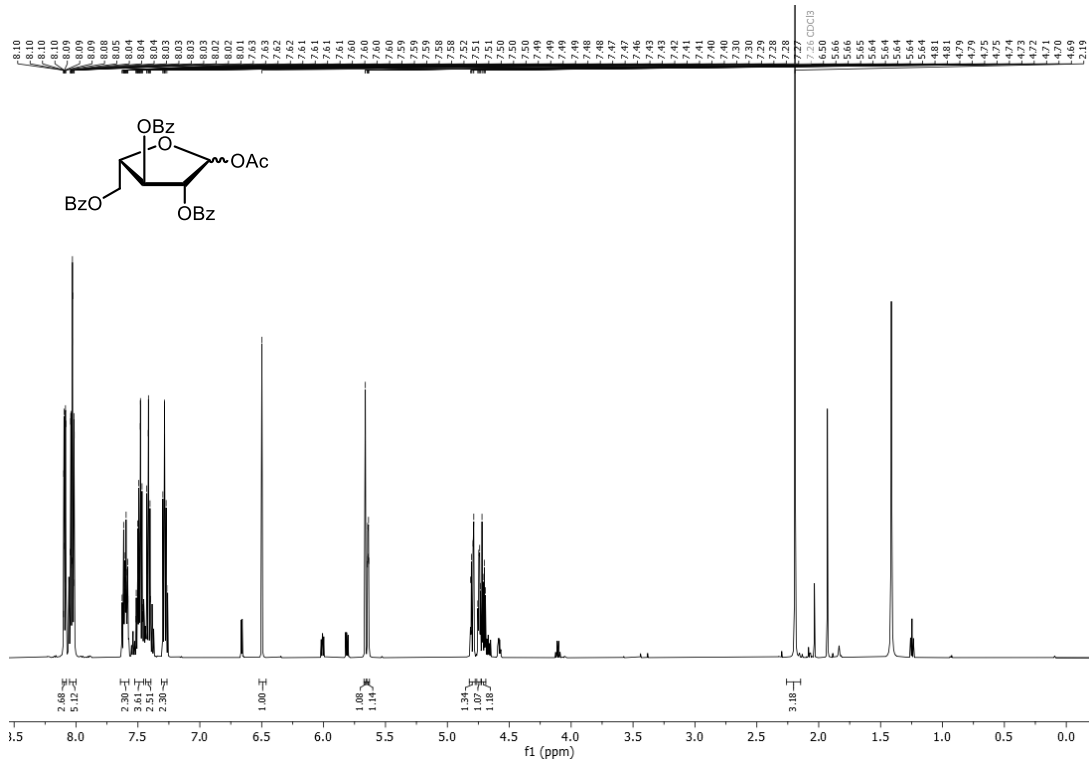


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von 5-(4-Azidophenyl)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid (179).

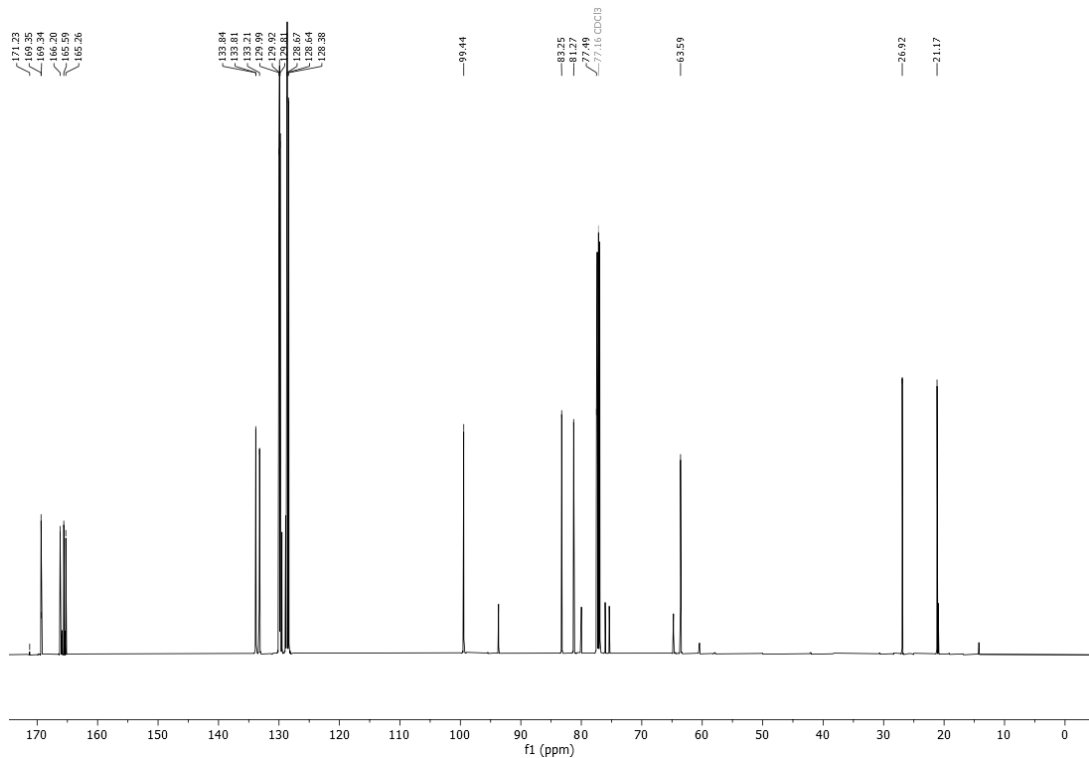
7.3.3. Spektren zur Synthese der Diarabinose



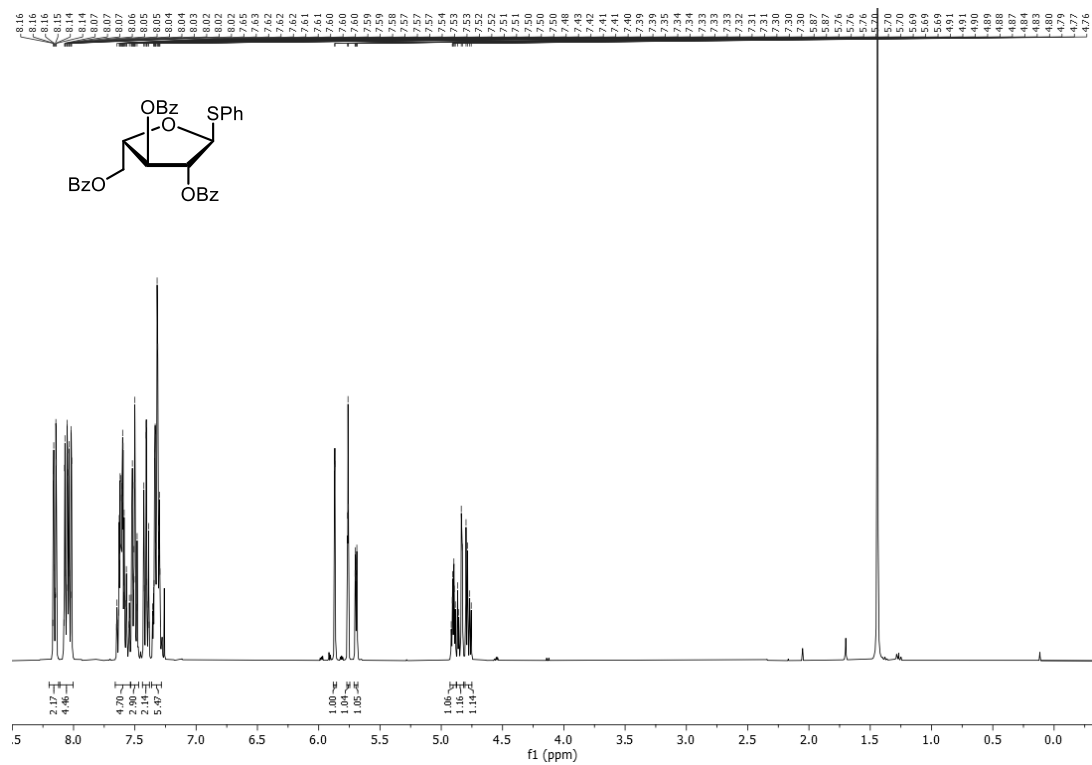
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



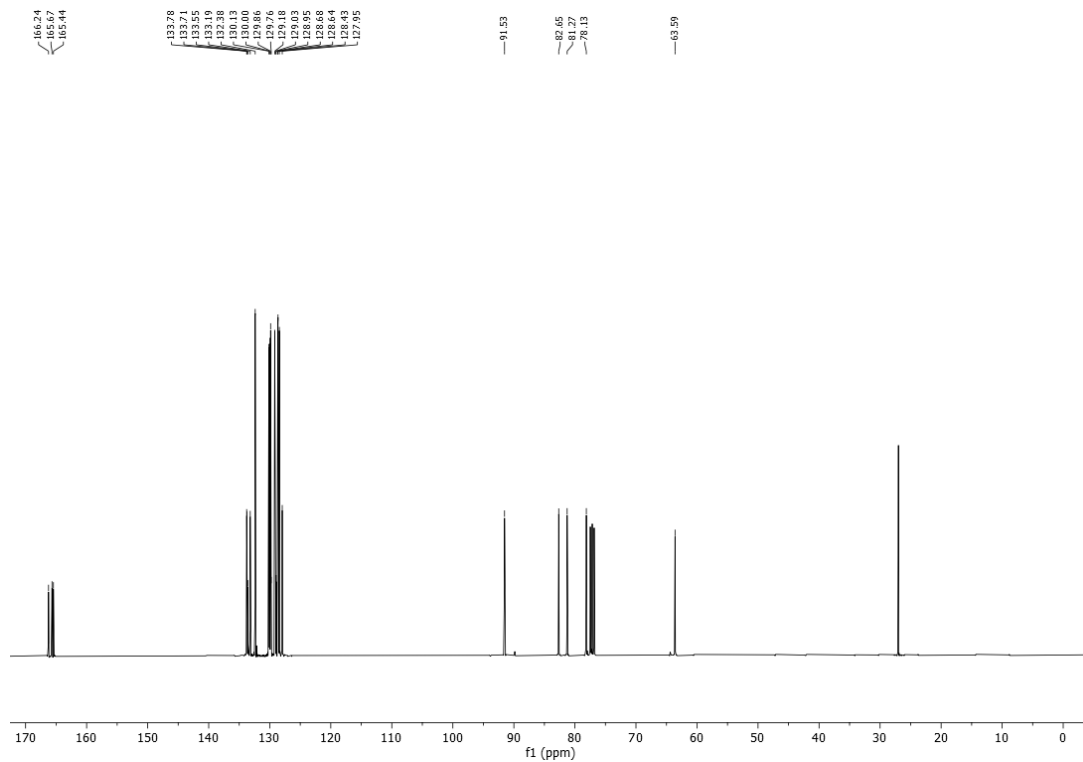
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- α,β -L-arabinofuranose (**186**) ($\alpha:\beta$ 4.9:1), Signale integriert für das Haupt- α -Anomer.



$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- α,β -L-arabinofuranose (**186**) ($\alpha:\beta$ 4.9:1), Signale integriert für das Haupt- α -Anomer.

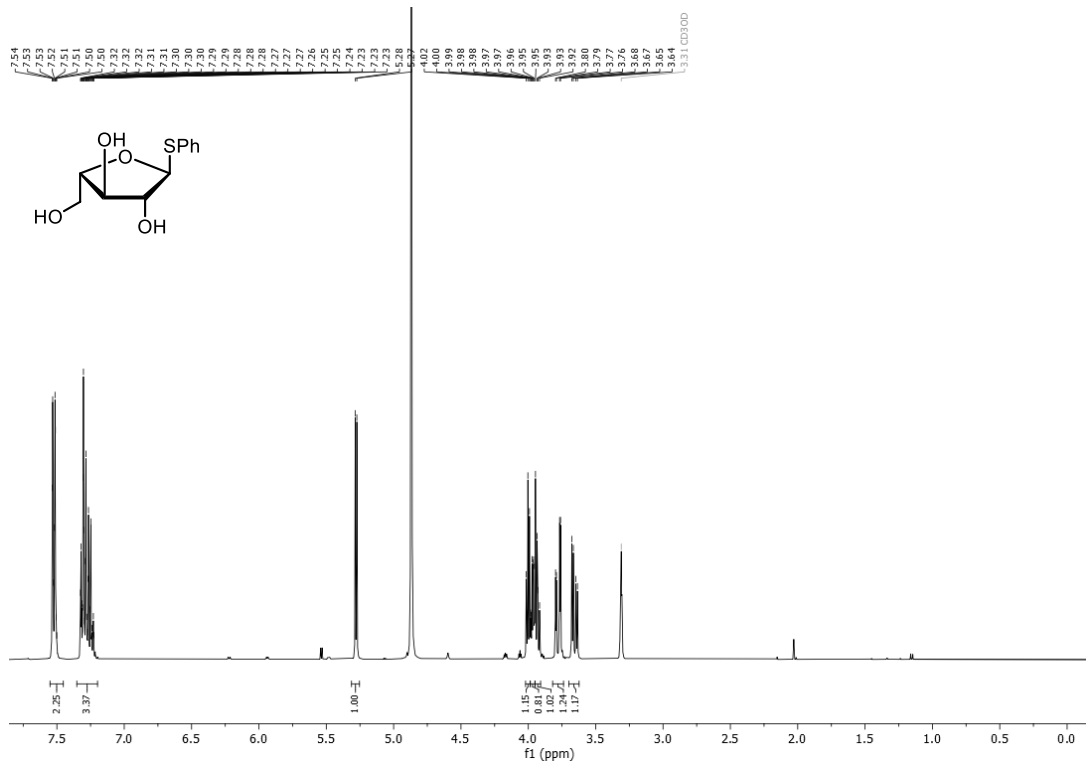


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Spektrum von Phenyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**187**).

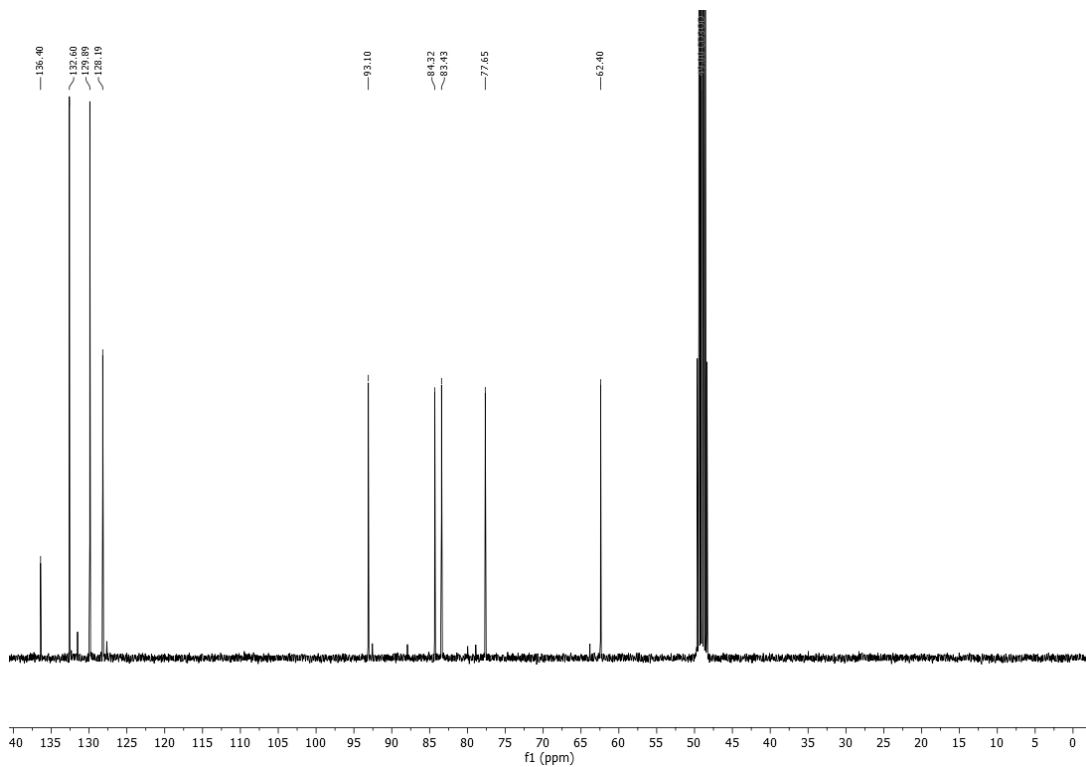


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Spektrum von Phenyl 2,3,5-tri-O-benzoyl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**187**).

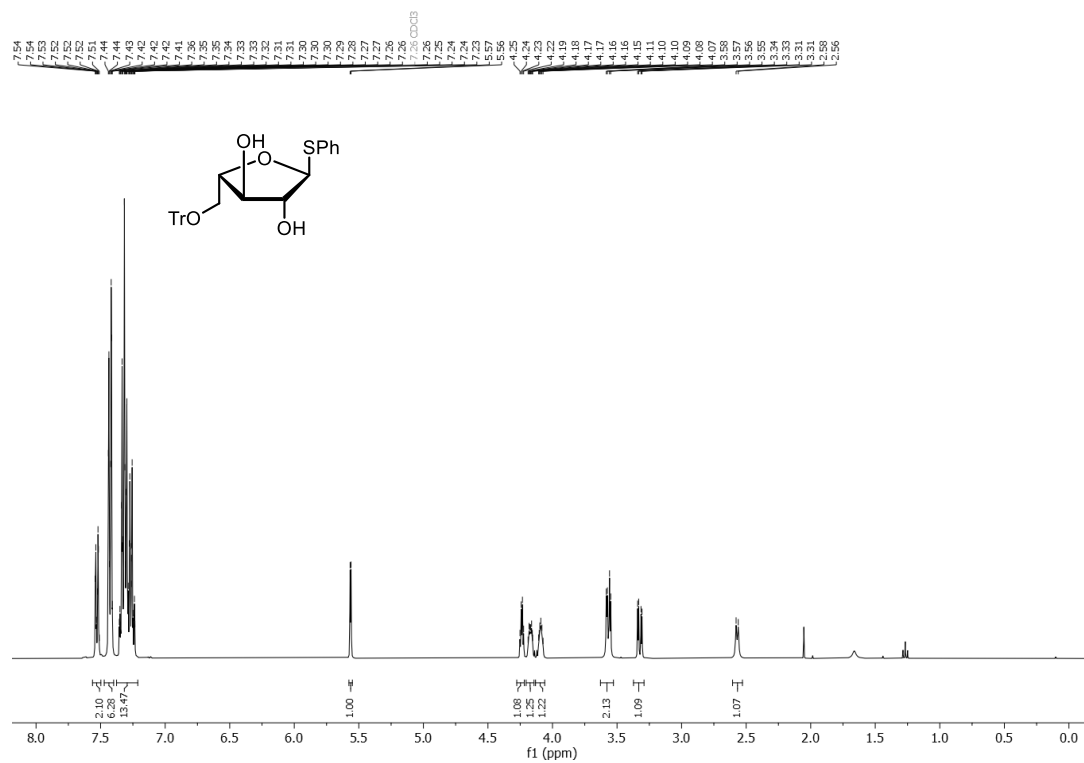
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



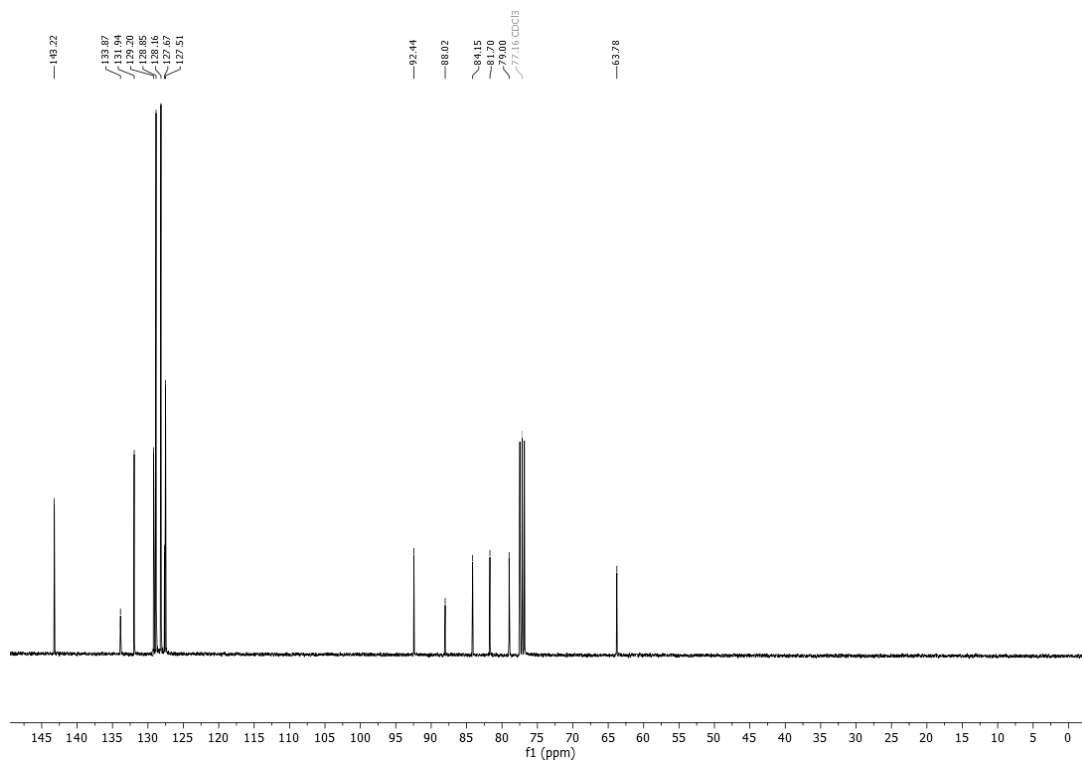
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) Spektrum von Phenyl 1-Thio- α -L-arabinofuranosid (**188**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, MeOD) Spektrum von Phenyl 1-Thio- α -L-arabinofuranosid (**188**).

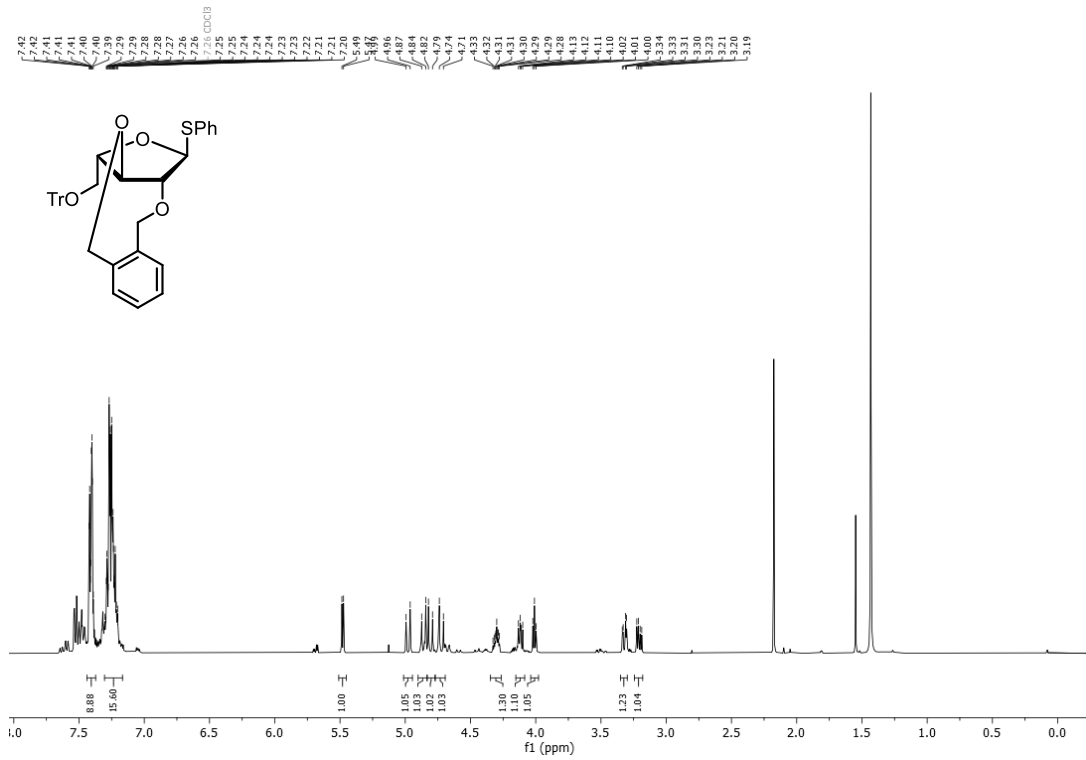


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Spektrum von Phenyl 5-O-trityl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**189**).

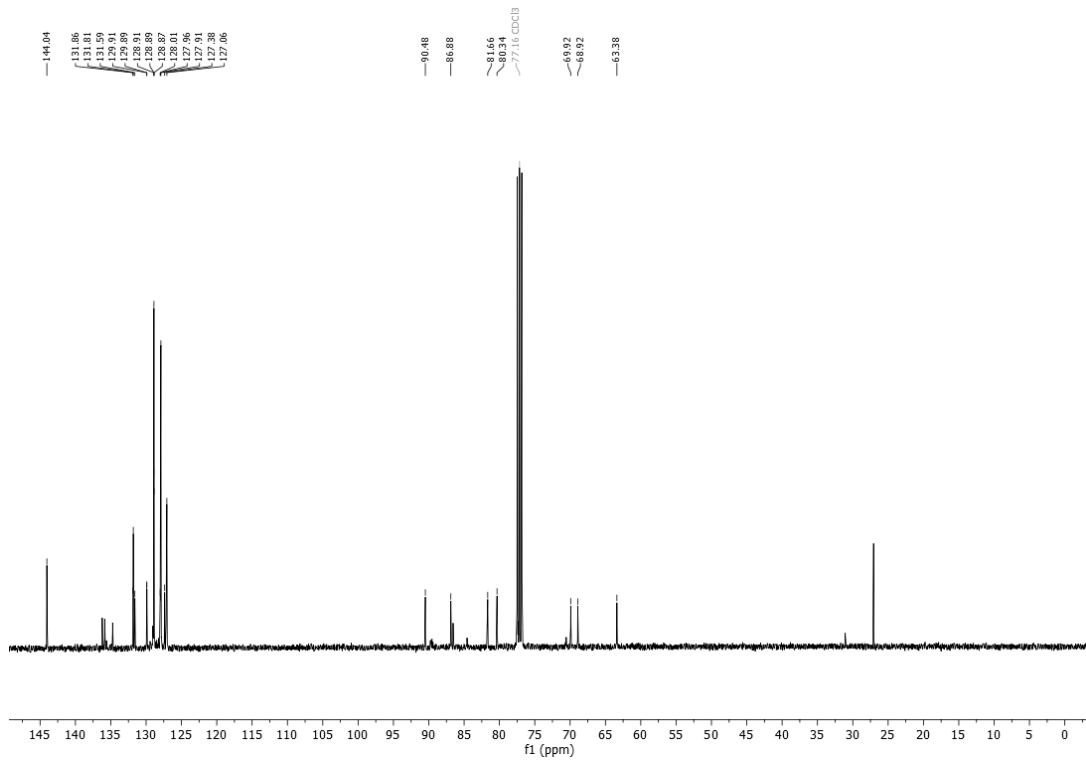


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Spektrum von Phenyl 5-O-trityl-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**189**).

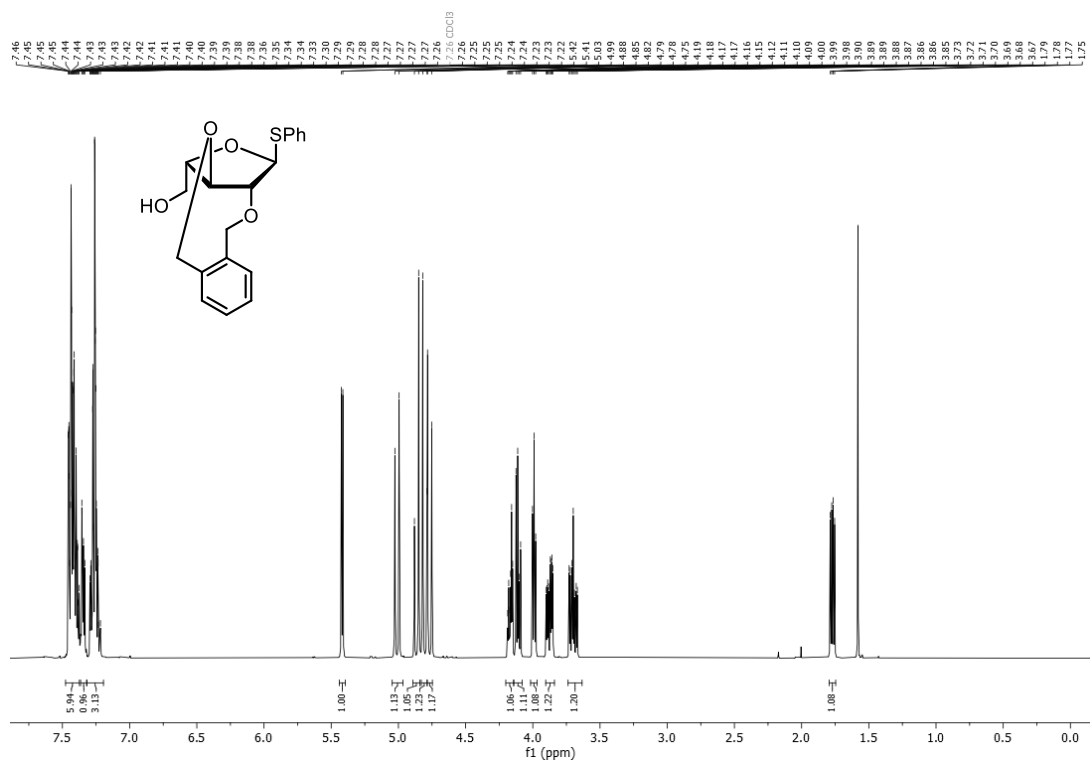
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



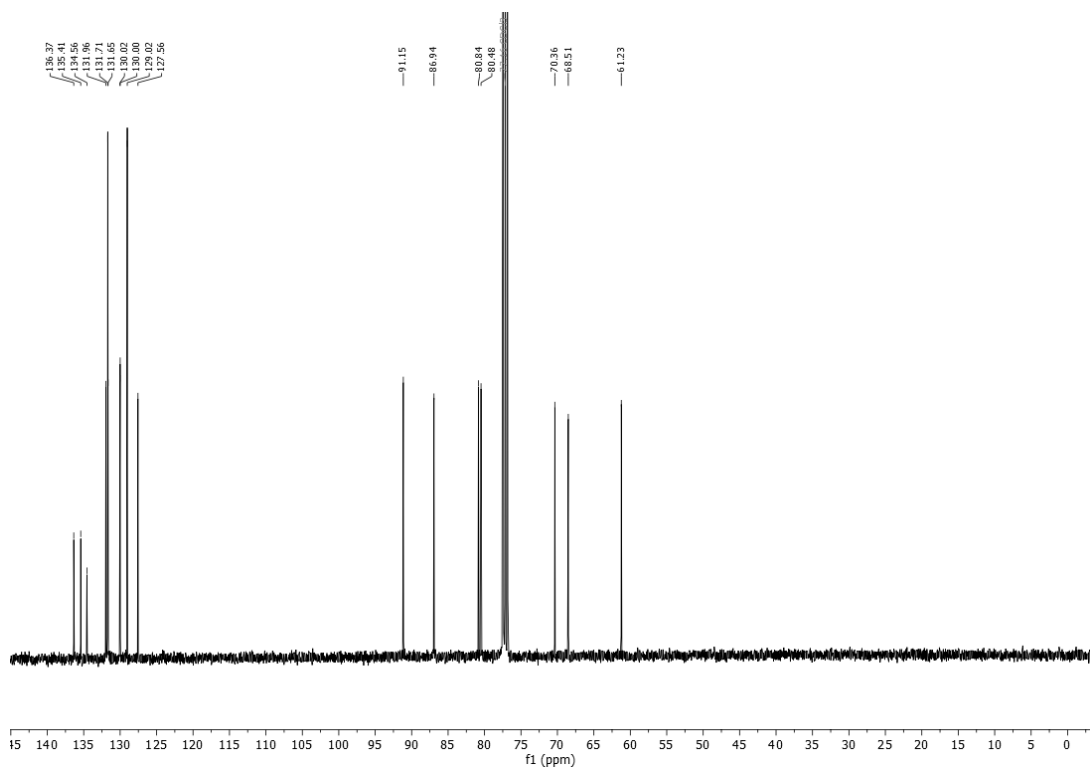
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Spektrum von Phenyl 5-O-Trityl-2,3-O-xilylen-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**192**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Spektrum von Phenyl 5-O-Trityl-2,3-O-xilylen-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**192**).

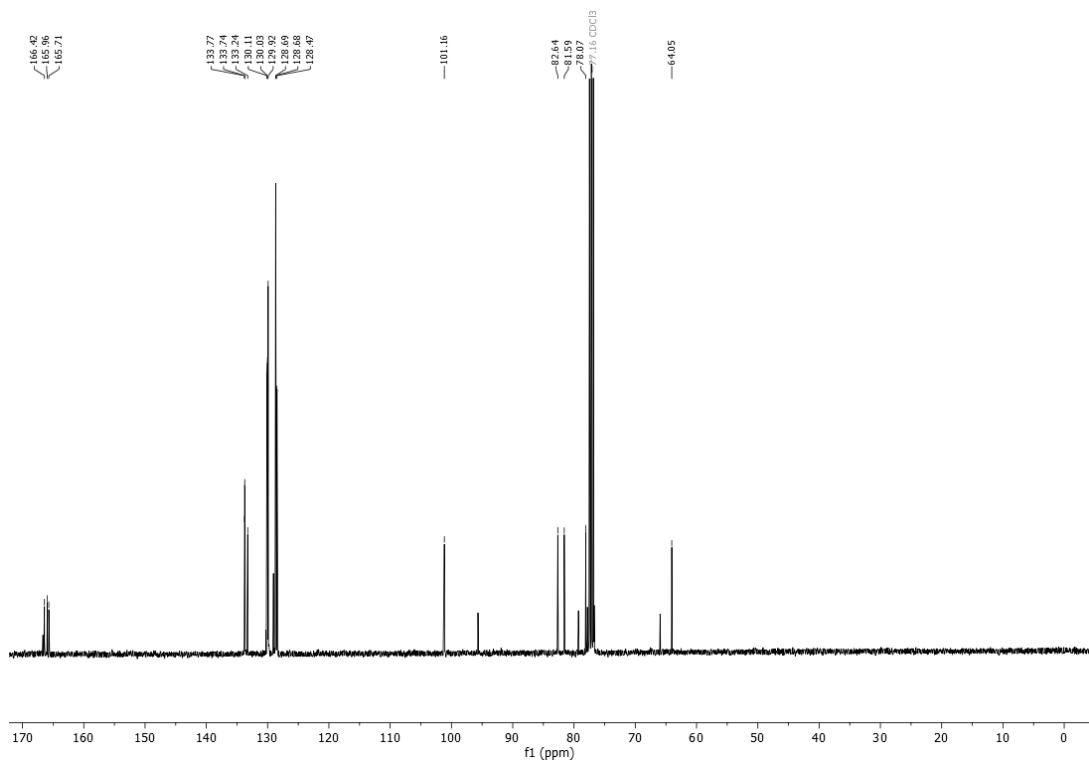
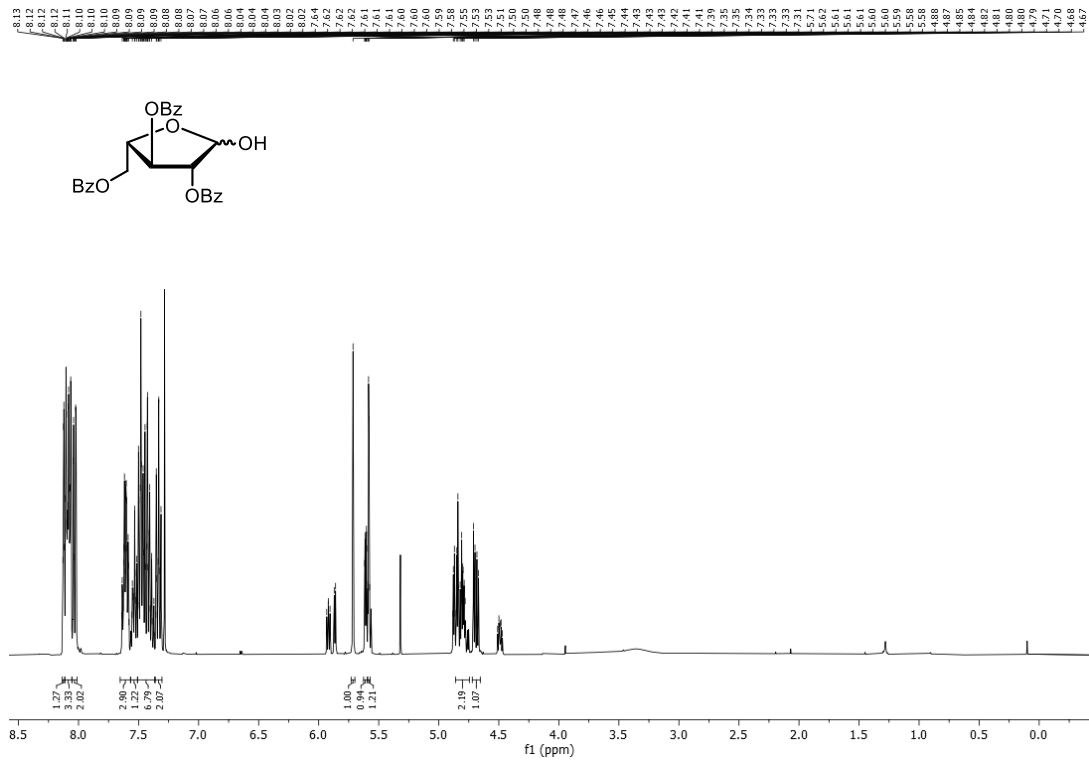


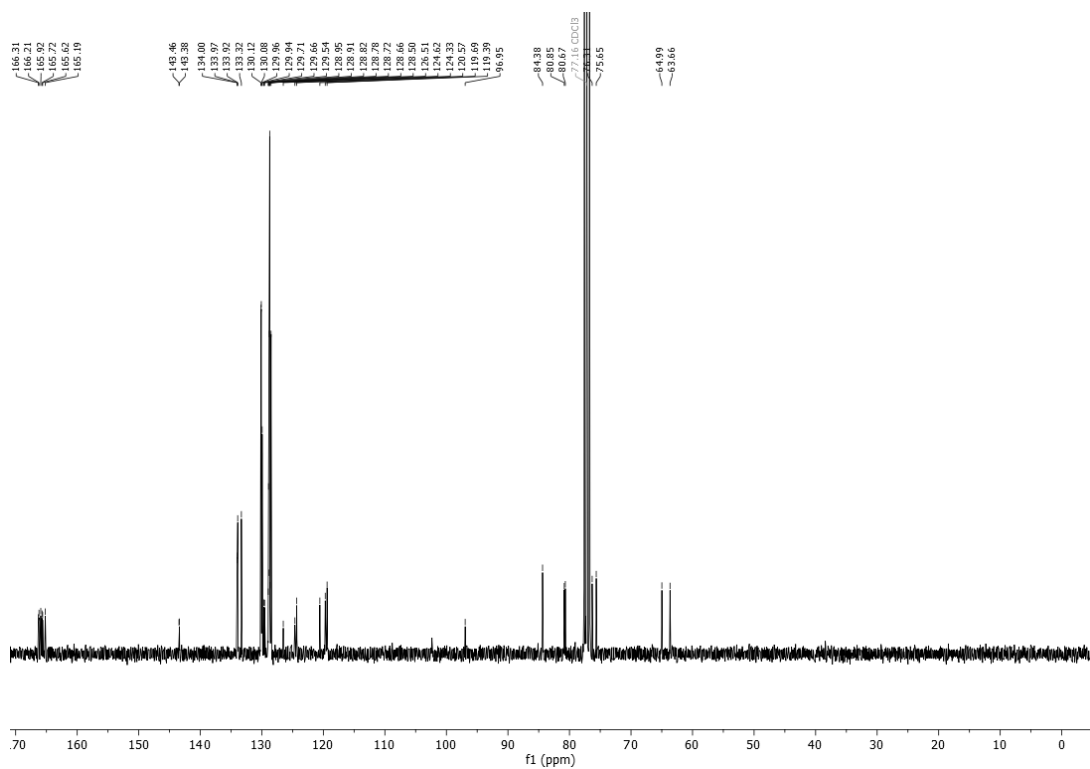
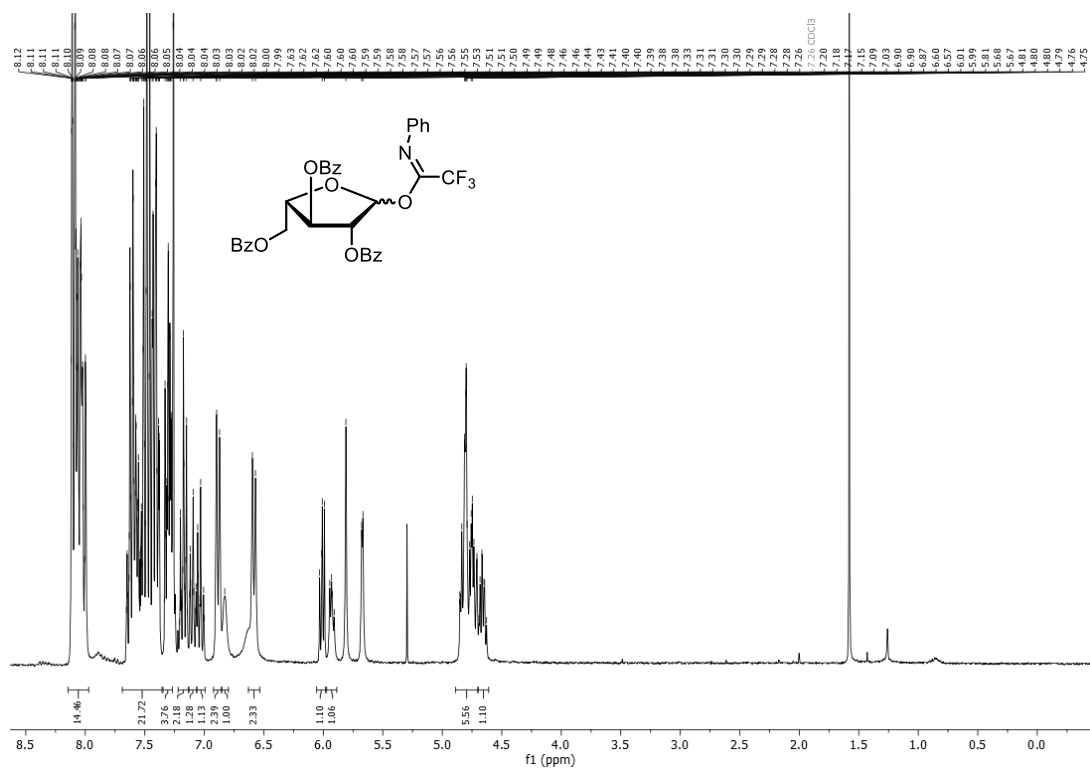
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Spektrum von Phenyl 2,3-O-xylylen-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**193**).



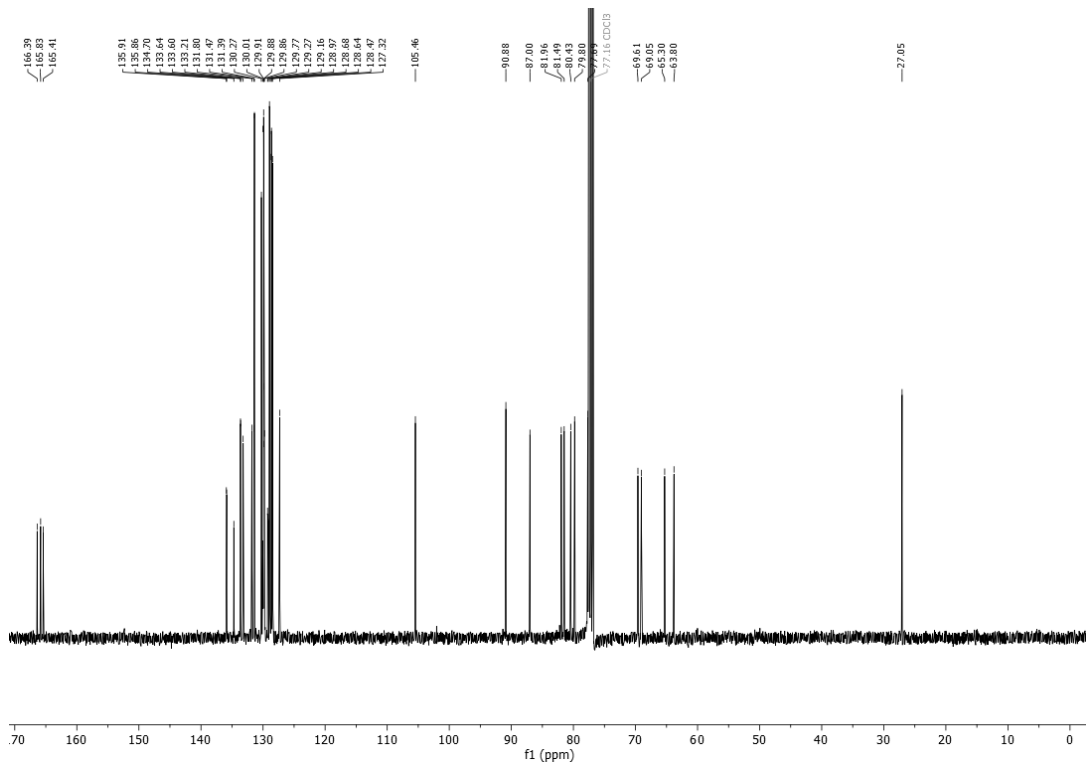
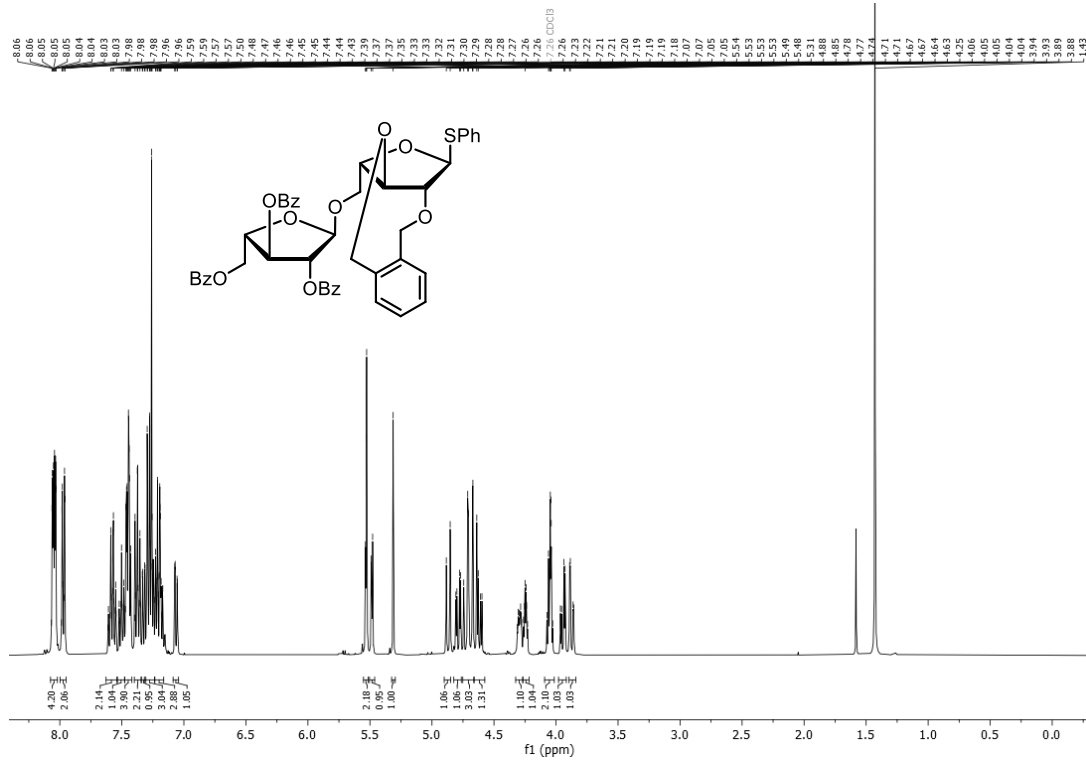
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Spektrum von Phenyl 2,3-O-xylylen-1-thio- α -L-arabinofuranosid (**193**).

7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)

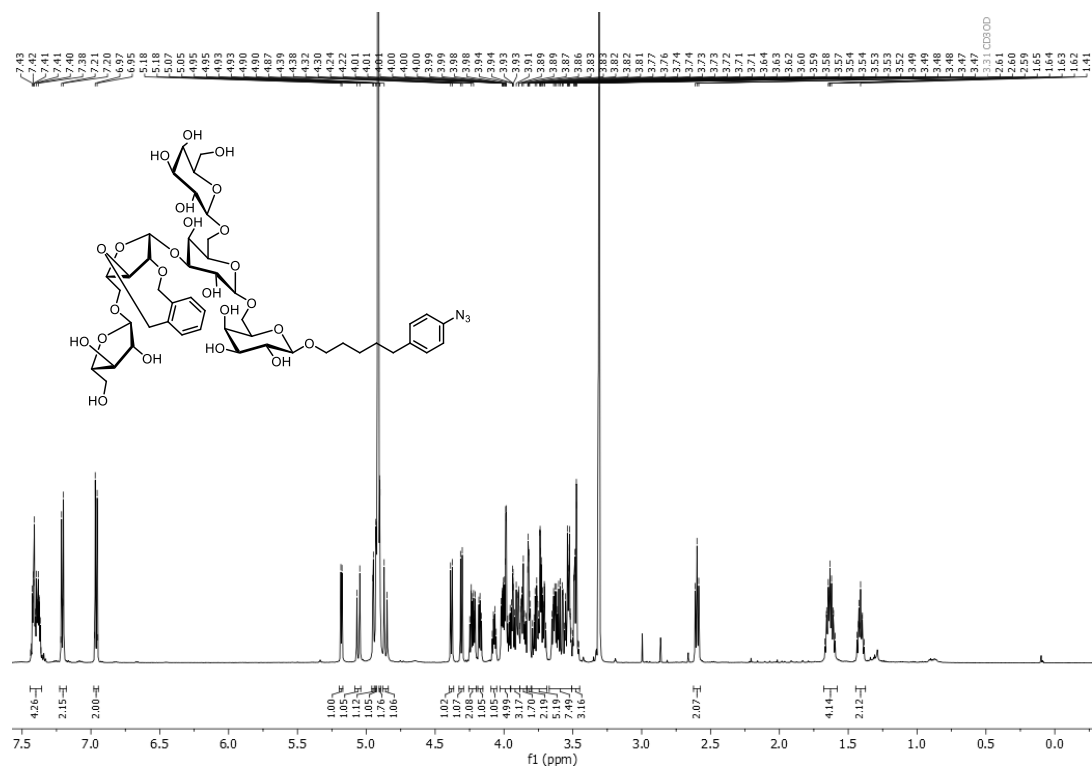




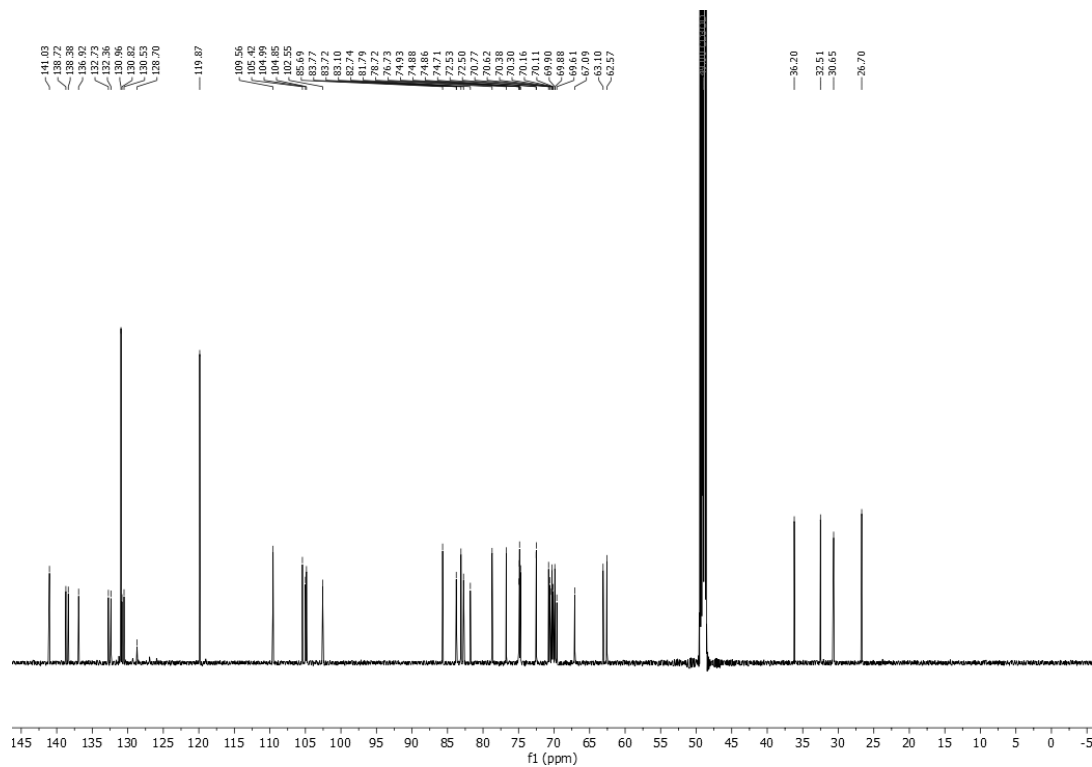
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



7.3.4. Spektren zur Synthese der Pentasaccharides

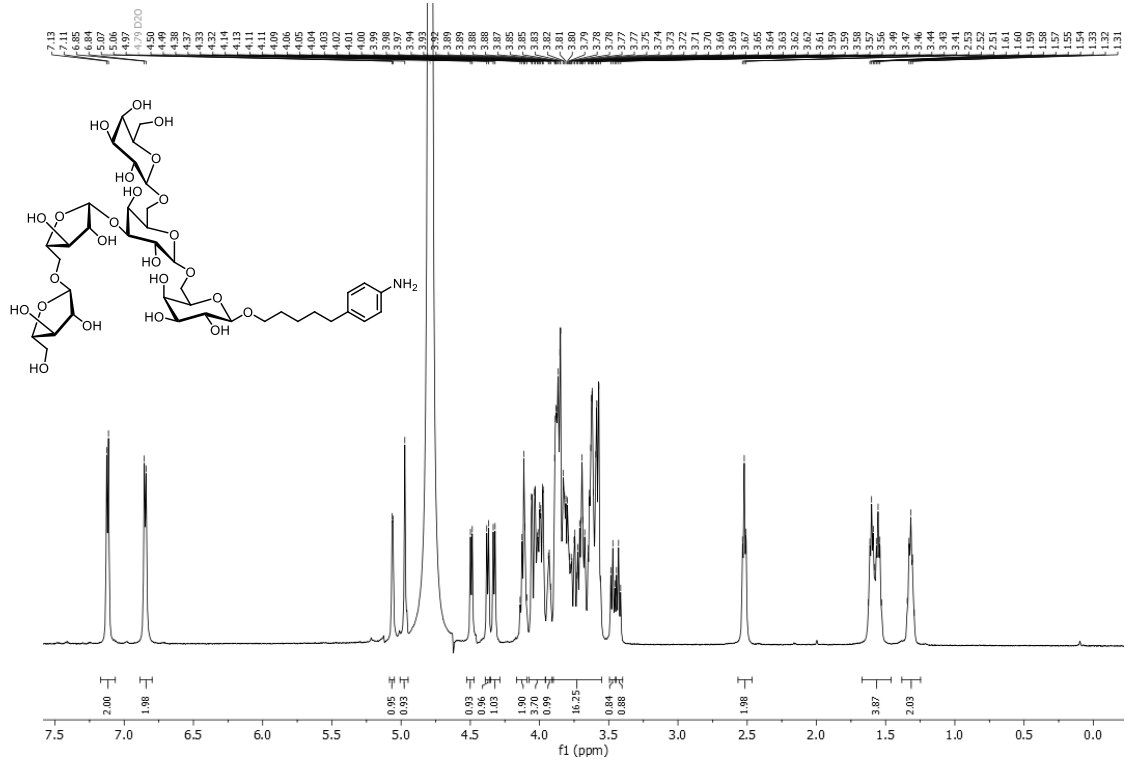


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD) Spectrum von 5-(4-Azidophenyl)pentyl-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-[α-L-arabinofuranosyl-(1→5)-2,3-O-xylylenyl-β-L-arabinofuranosyl-(1→3)]-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-β-D-galactopyranosid (199).

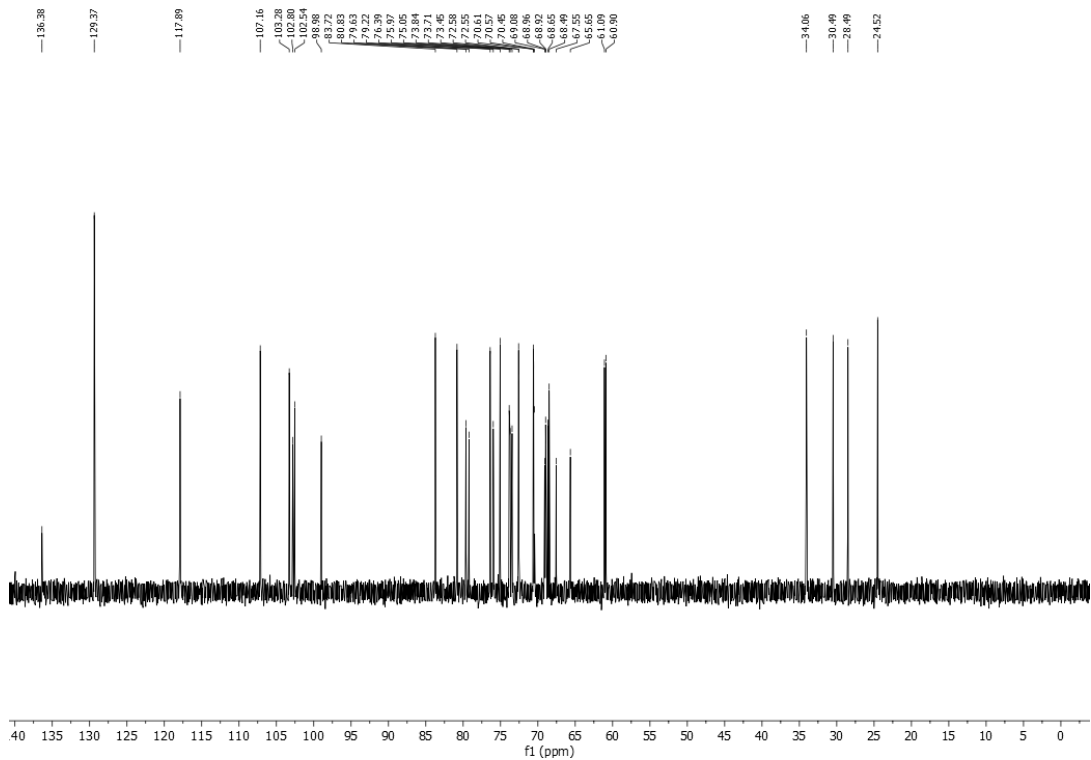


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, MeOD) Spectrum von 5-(4-Azidophenyl)pentyl-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-[α-L-arabinofuranosyl-(1→5)-2,3-O-xylylenyl-β-L-arabinofuranosyl-(1→3)]-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-β-D-galactopyranosid (199).

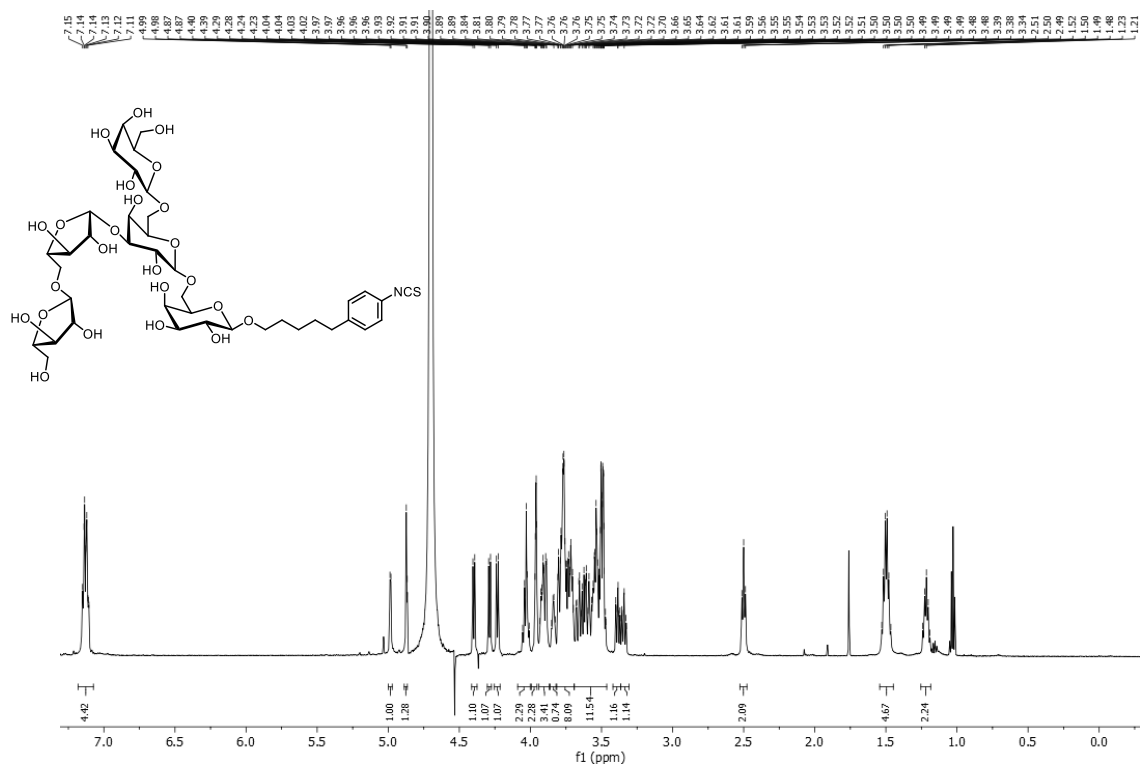
7.3 Spektren zur Synthese der Pentasaccharid-Teilstruktur (Kapitel 3.2)



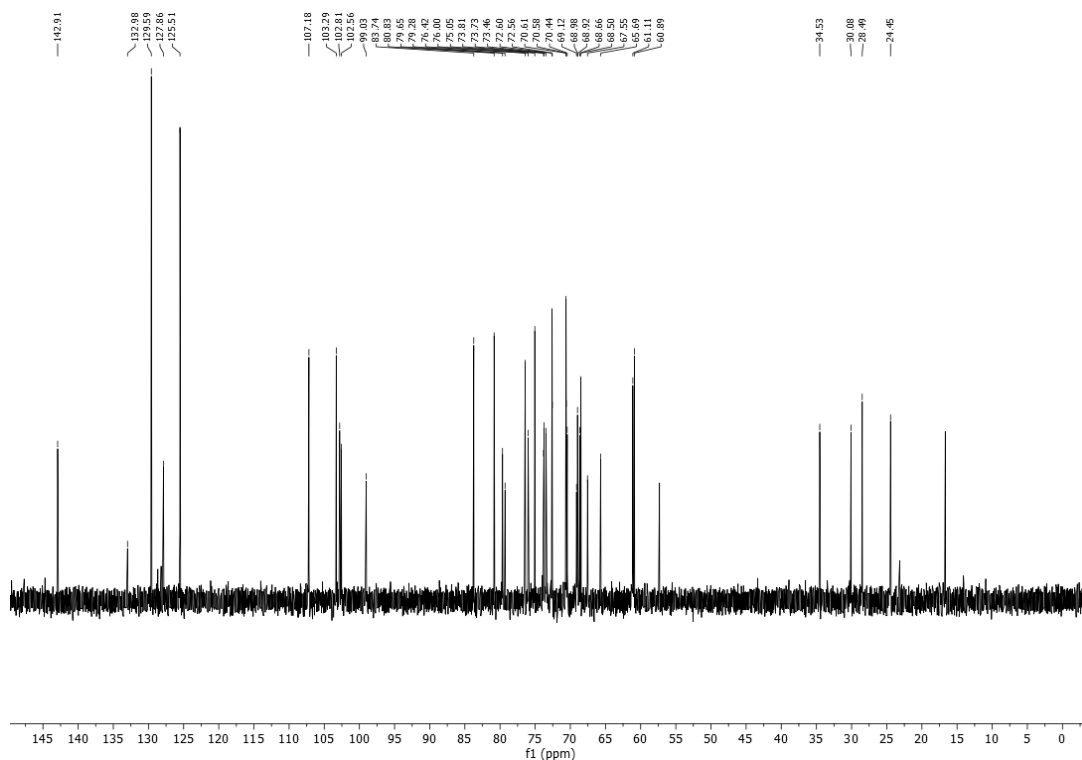
¹H-NMR (600 MHz, D₂O) Spectrum von 5-(4-Aminophenyl)pentyl-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-[α-L-arabinofuranosyl-(1→5)-β-L-arabinofuranosyl-(1→3)]-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-β-D-galactopyranosid (**200**).



¹³C-NMR (151 MHz, D₂O) Spectrum von 5-(4-Aminophenyl)pentyl-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-[α-L-arabinofuranosyl-(1→5)-β-L-arabinofuranosyl-(1→3)]-β-D-galactopyranosyl-(1→6)-β-D-galactopyranosid (**200**).



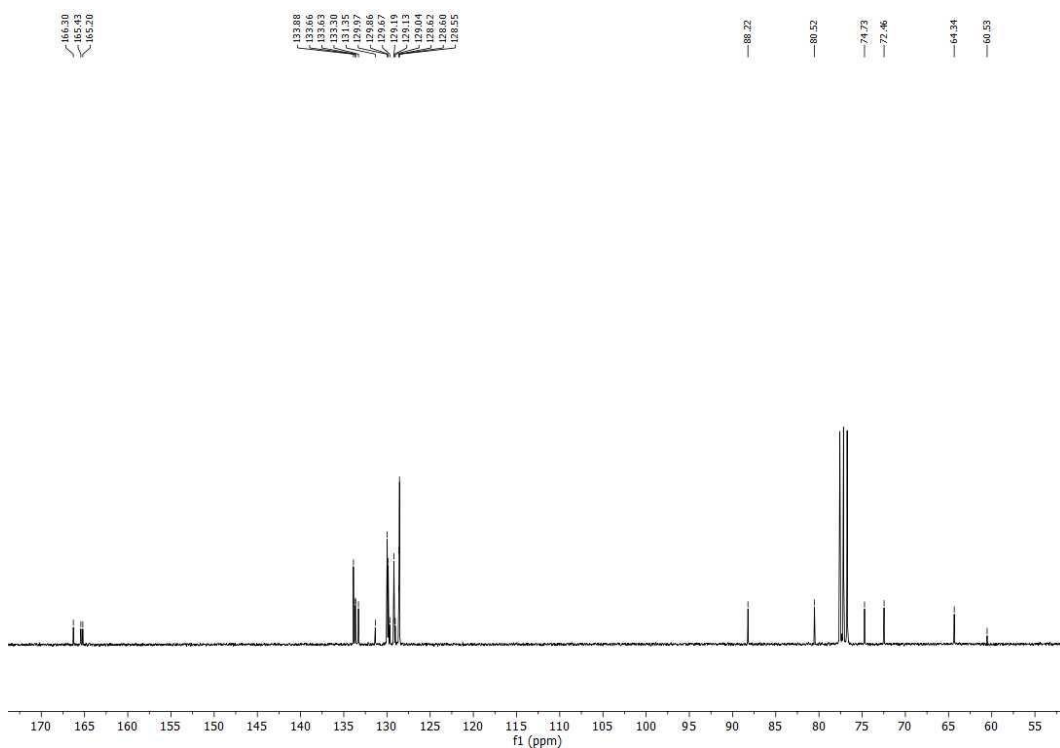
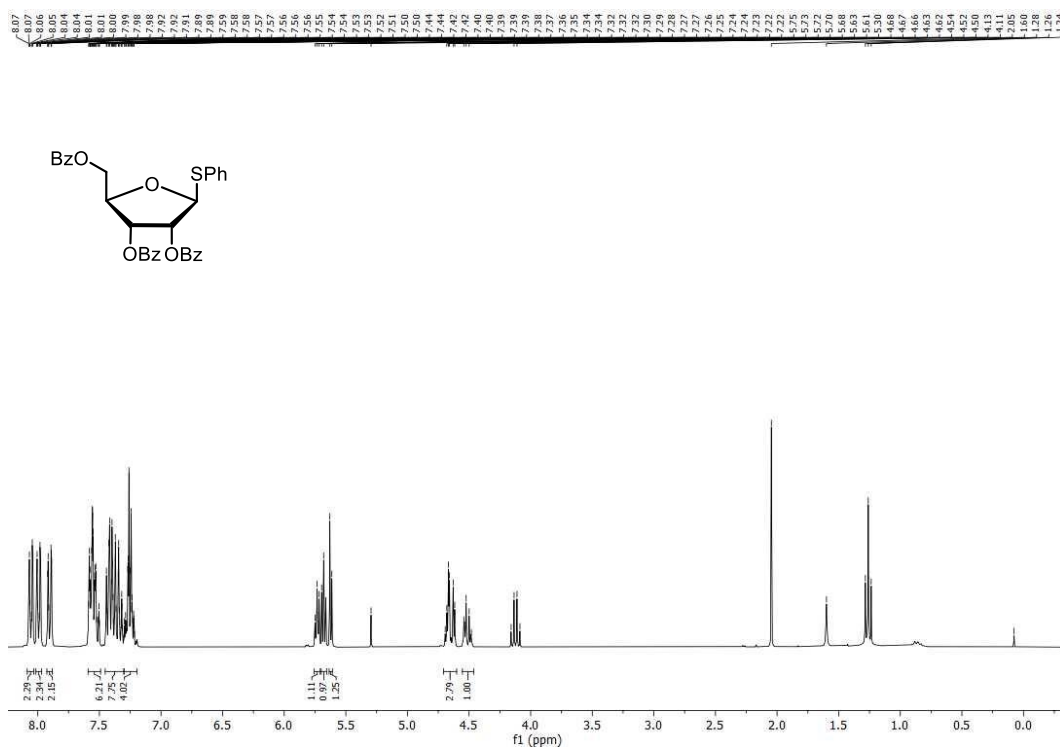
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) Spektrum von 5-(4-Isothiocyanatophenyl)pentyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 5)- β -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-galactopyranosid (**132**); die zusätzlichen Peaks stammen von Ethanol, welches durch mehrfache Gefriertrocknung nicht entfernt werden konnte.

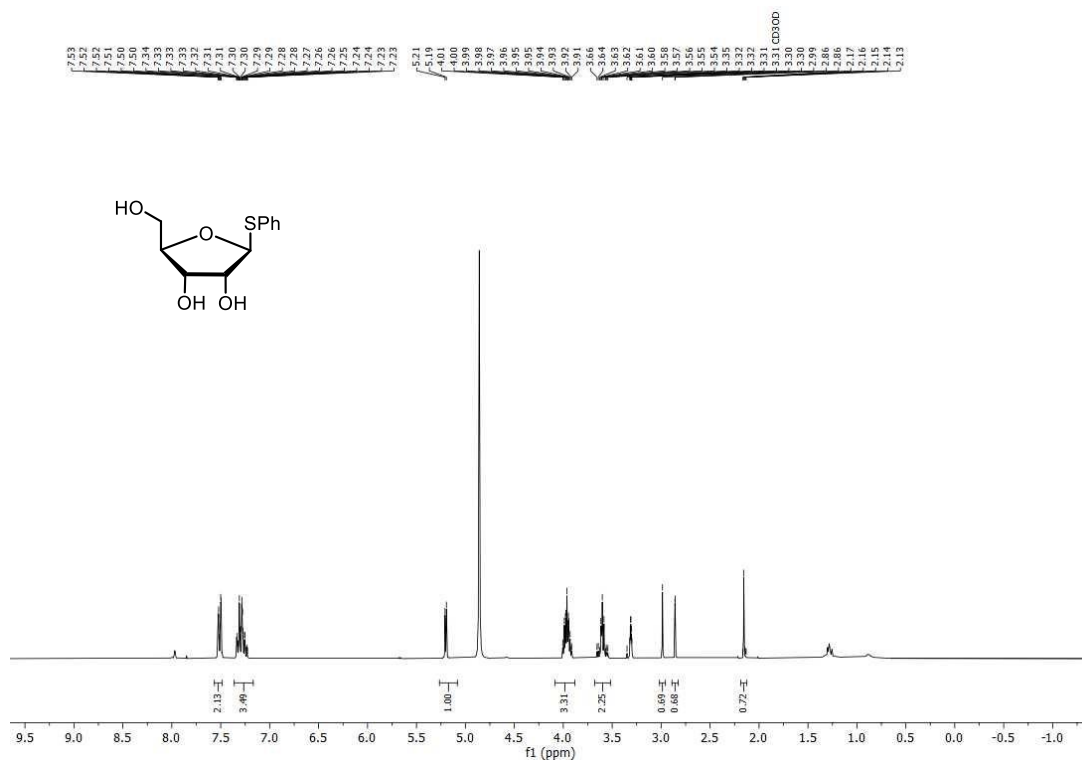


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, D_2O) Spektrum von 5-(4-Isothiocyanatophenyl)pentyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 5)- β -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-galactopyranosid (**132**); die zusätzlichen Peaks stammen von Ethanol, welches durch mehrfache Gefriertrocknung nicht entfernt werden konnte.

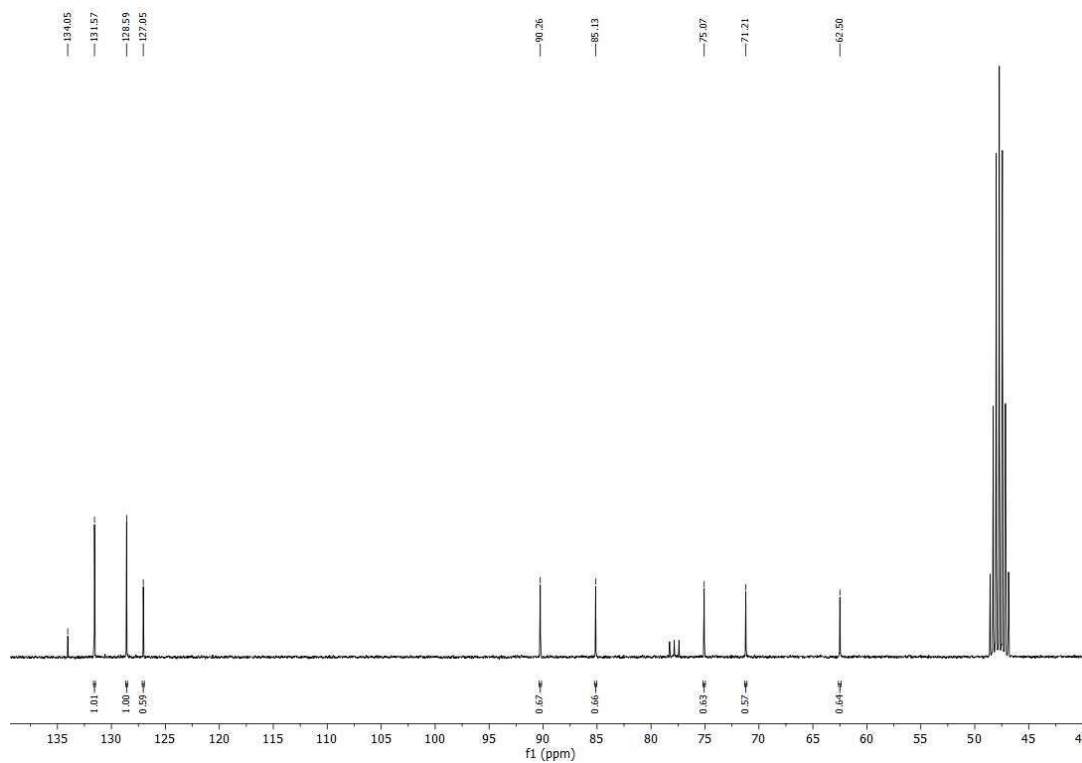
7.4. Spektren zur Synthese des Emodin-Glycosides (Kapitel 3.3)

7.4.1. Spektren zur Synthese der Ribose Glycosyldonoren

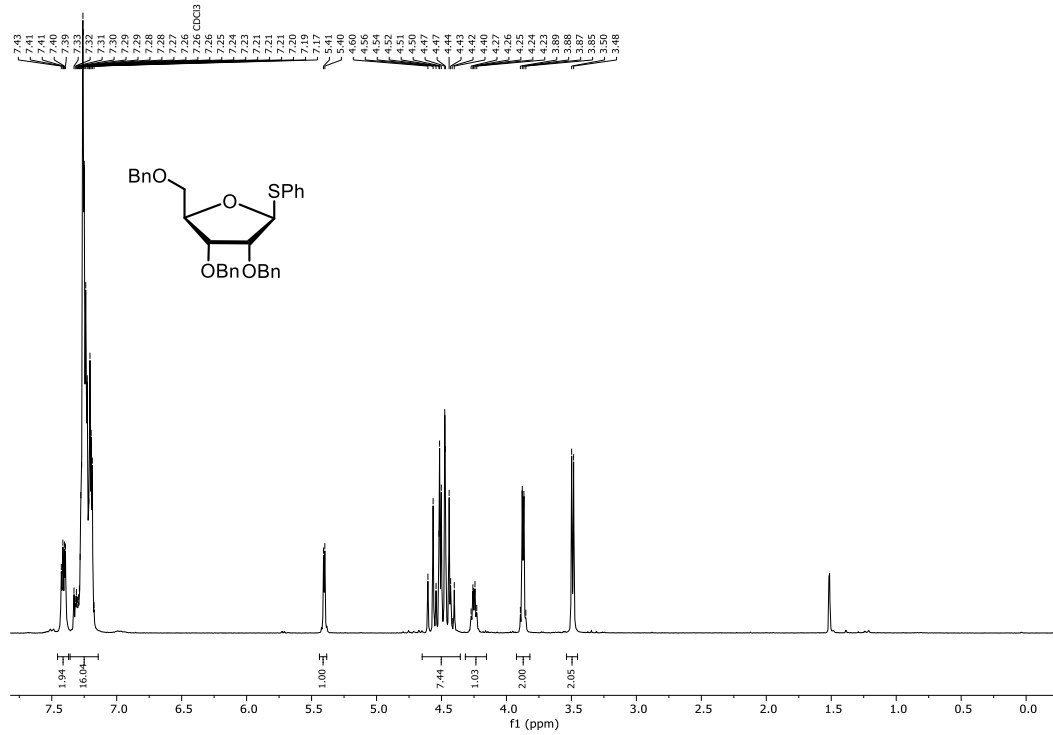




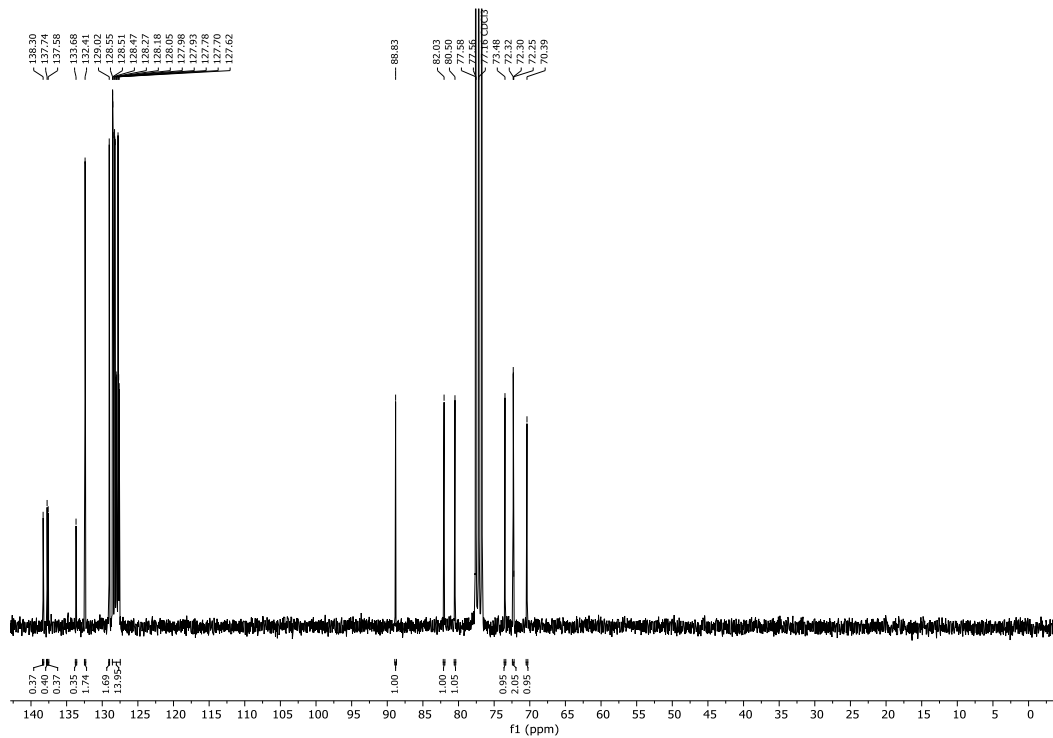
¹H-NMR (400 MHz, MeOD) Spektrum von Phenyl-1-thio-β-D-ribofuranosid (218).



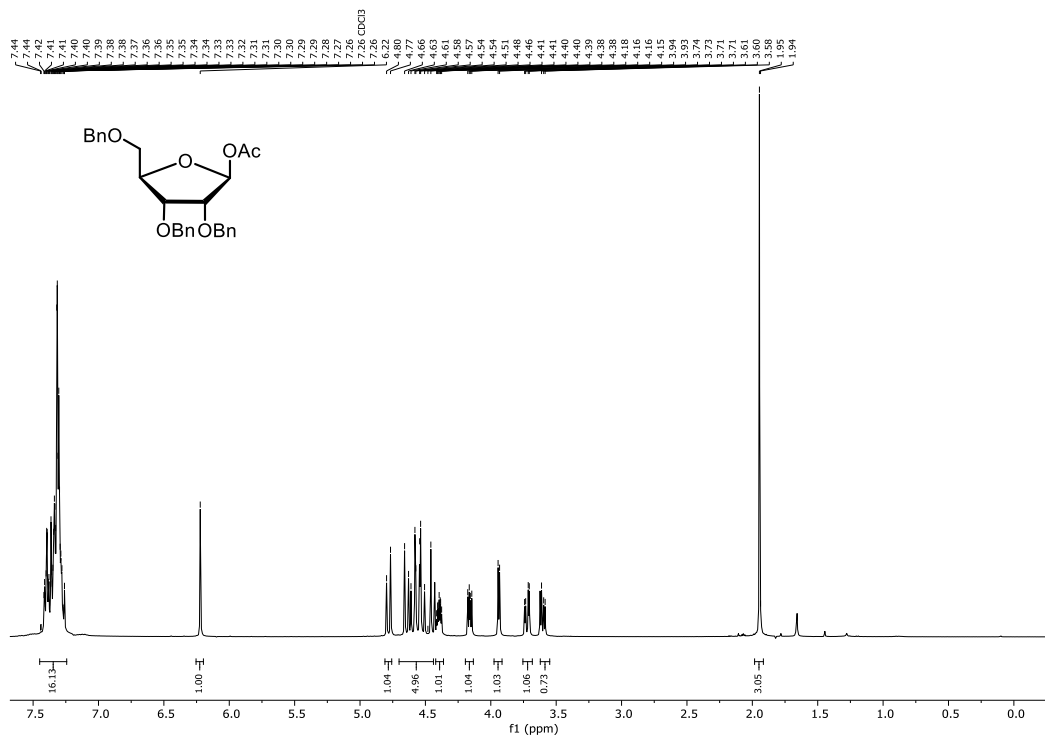
¹³C-NMR (101 MHz, MeOD) Spektrum von Phenyl-1-thio-β-D-ribofuranosid (218).



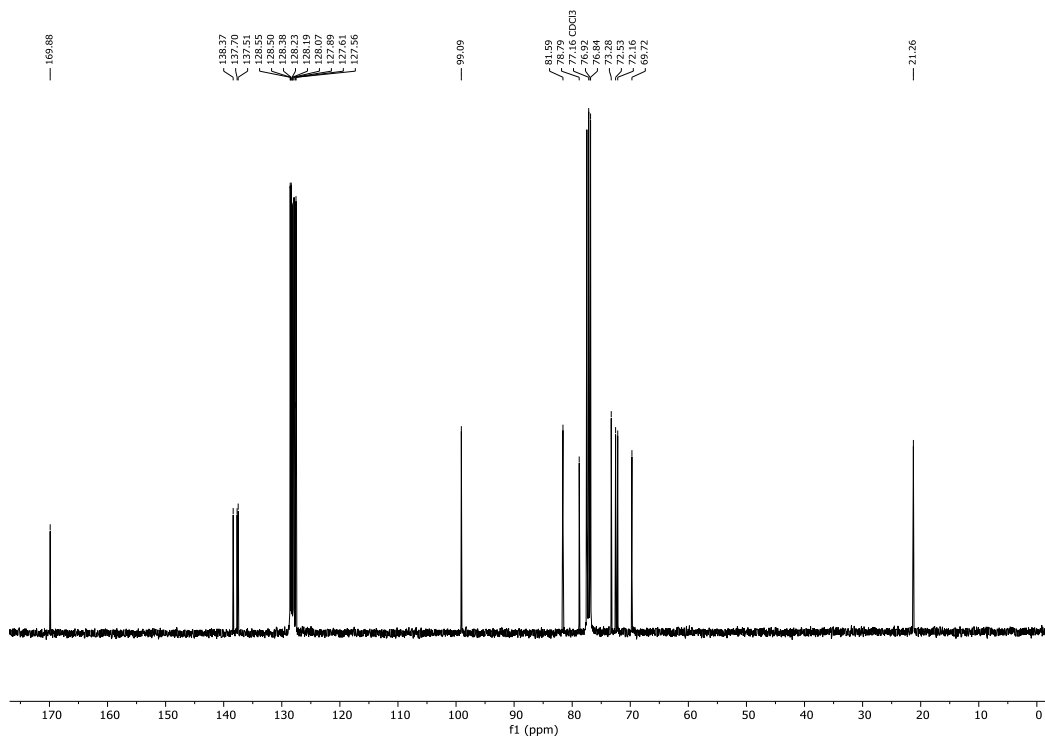
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio-β-D-ribofuranosid (**219**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-1-thio-β-D-ribofuranosid (**219**).

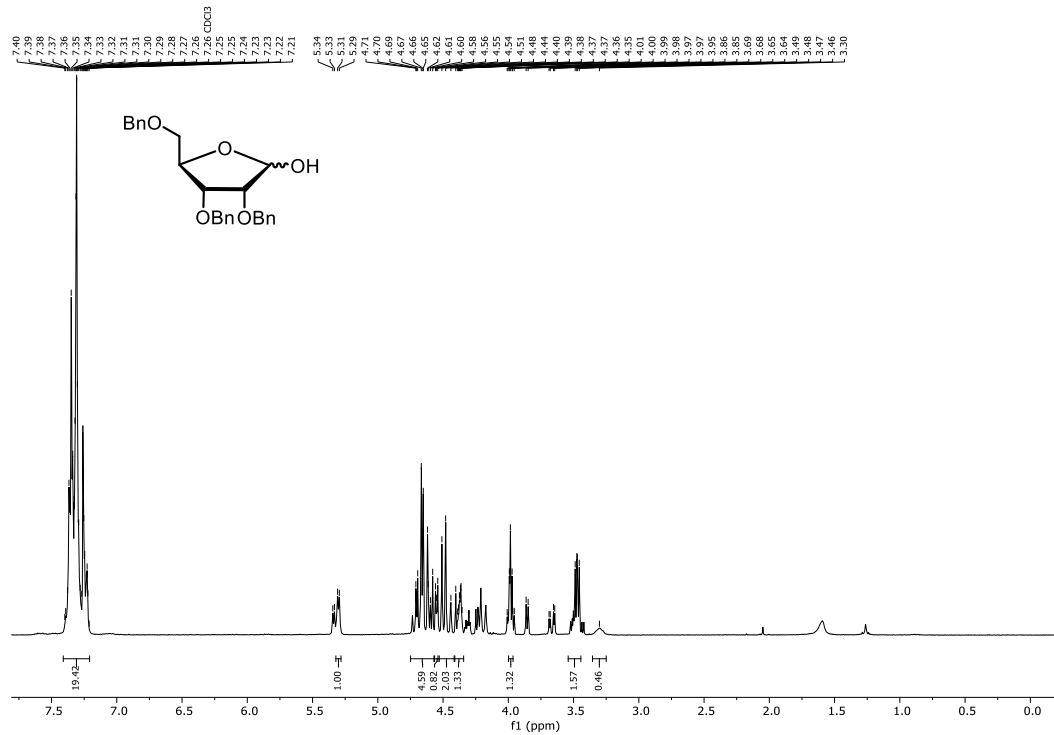


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranose (221).

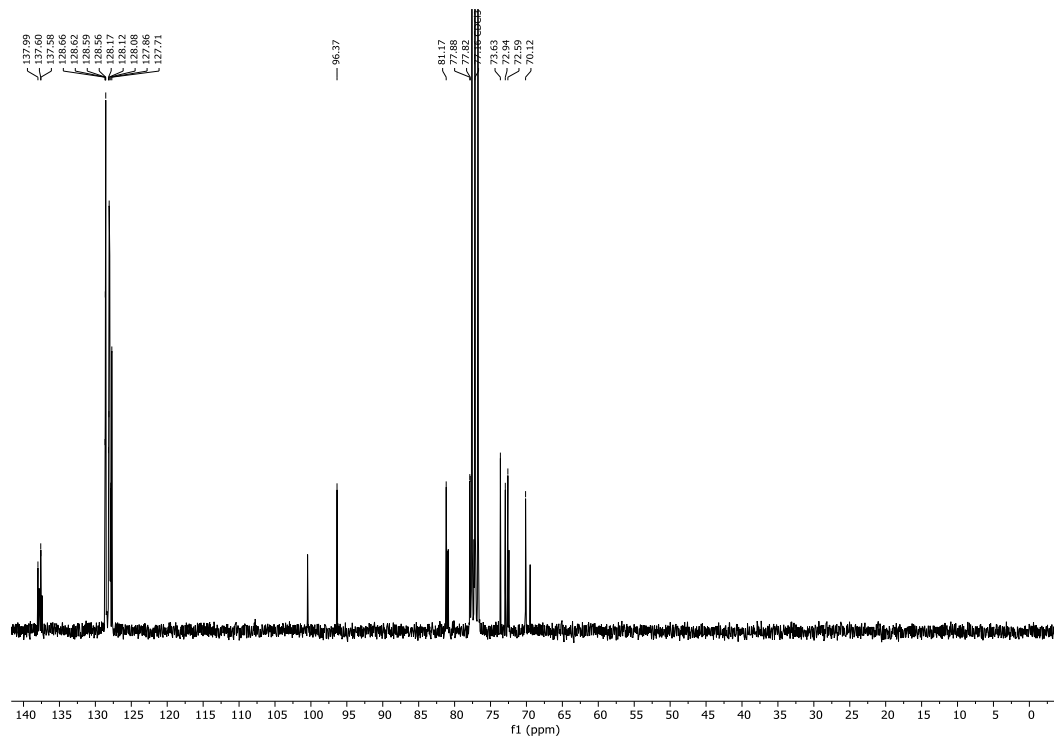


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranose (221).

7.4 Spektren zur Synthese des Emodin-Glycosides (Kapitel 3.3)

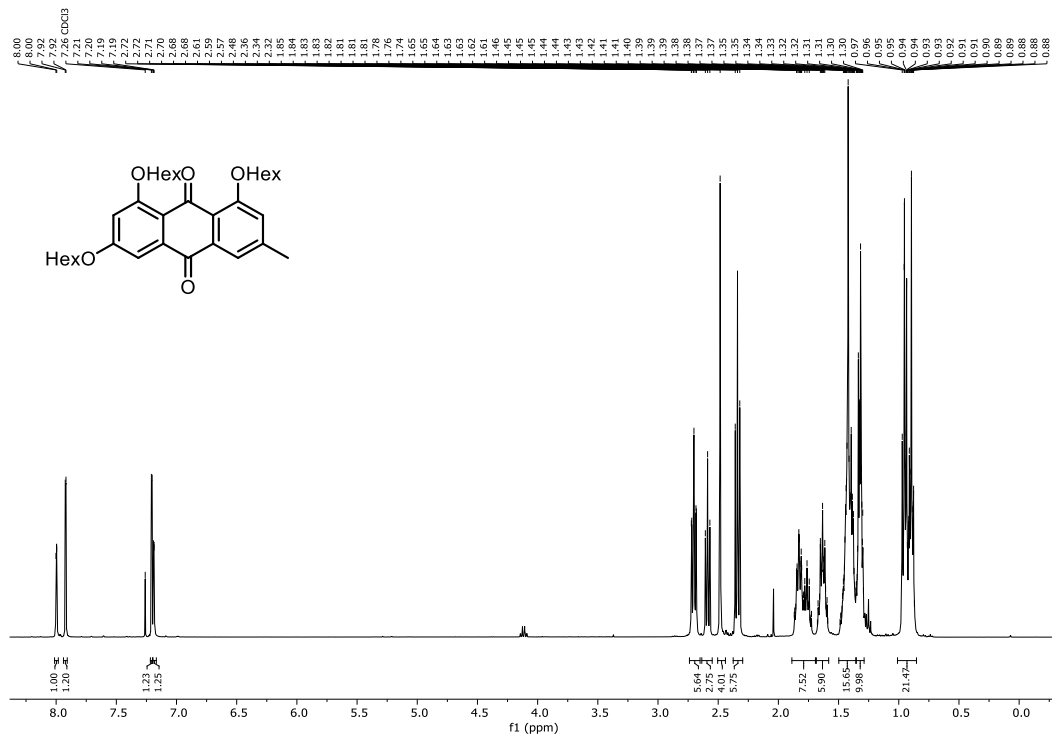


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -D-ribofuranose (**220**), Signale für das Haupt α -Anomer integriert.

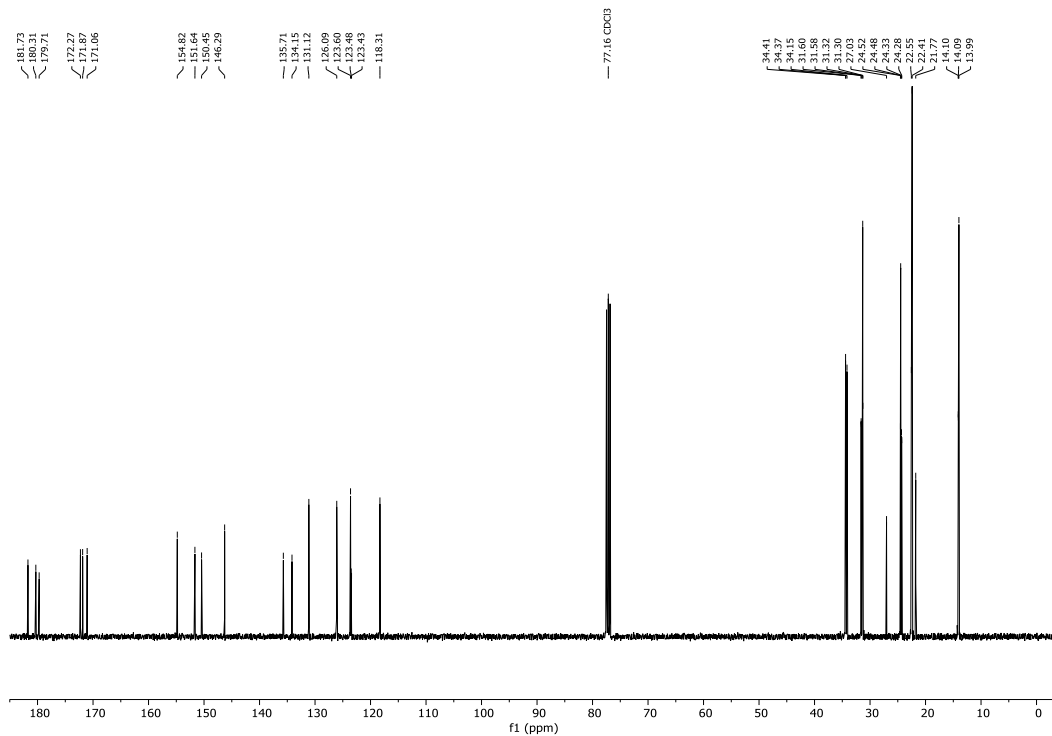


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -D-ribofuranose (**220**), Signale für das Haupt α -Anomer integriert.

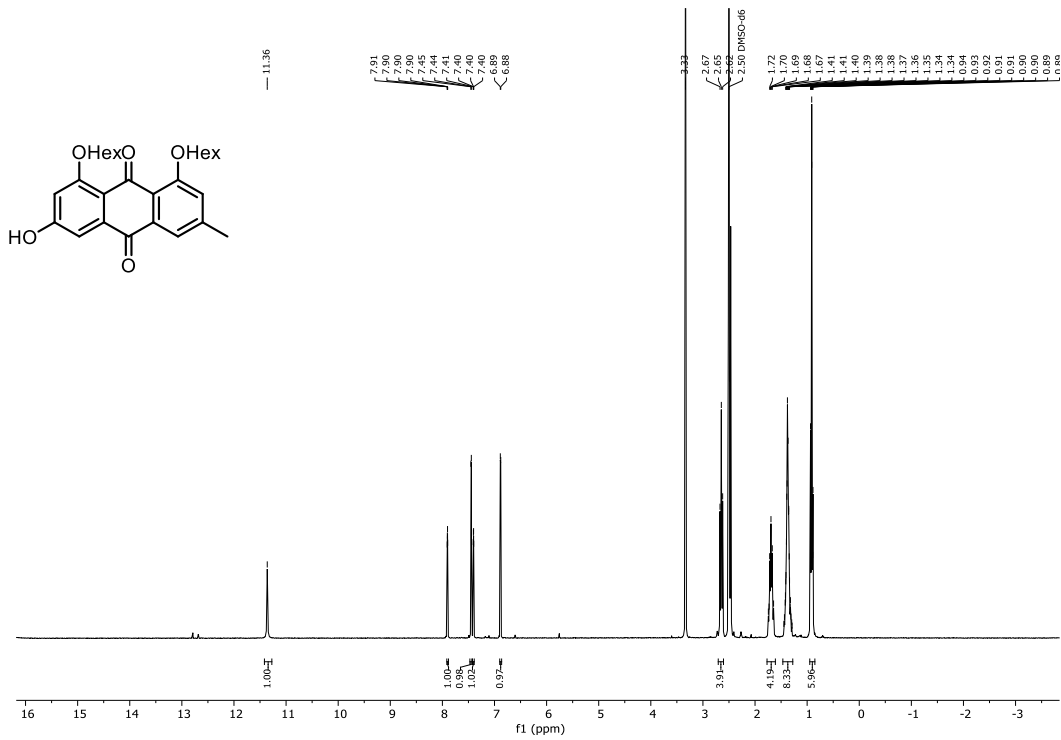
7.4.2. Spektren zur Synthese des blockierten Emodins



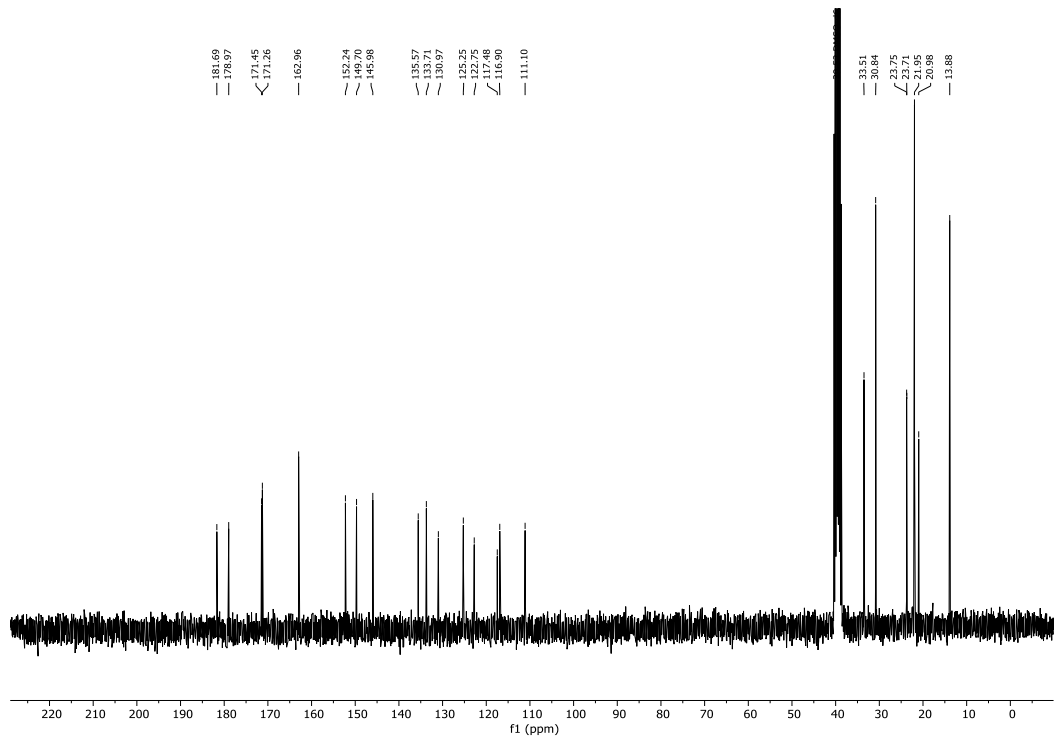
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Spektrum von 6-Methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1,3,8-triyl trihexanoat (223**).**



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) Spektrum von 6-Methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1,3,8-triyl trihexanoat (223**).**

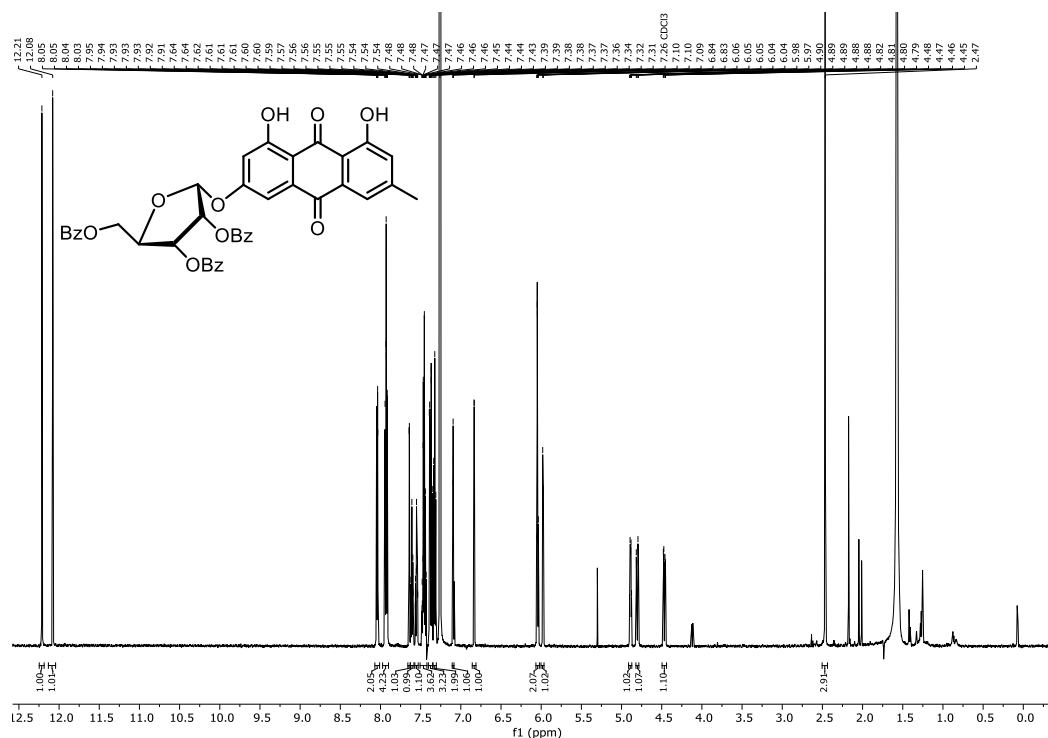


¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) Spektrum von 3-Hydroxy-6-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1,8-diyl-dihexanoat (224).

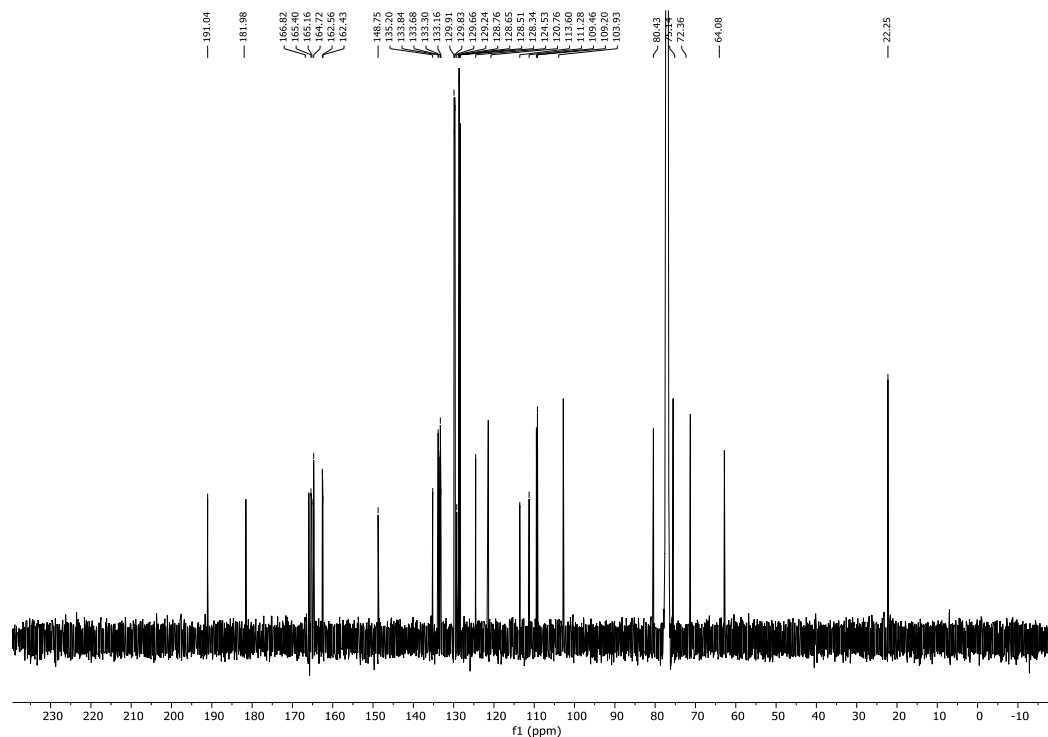


¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) Spektrum von 3-Hydroxy-6-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1,8-diyl-dihexanoat (224).

7.4.3. Spektren zur Glycosylierung an Emodin

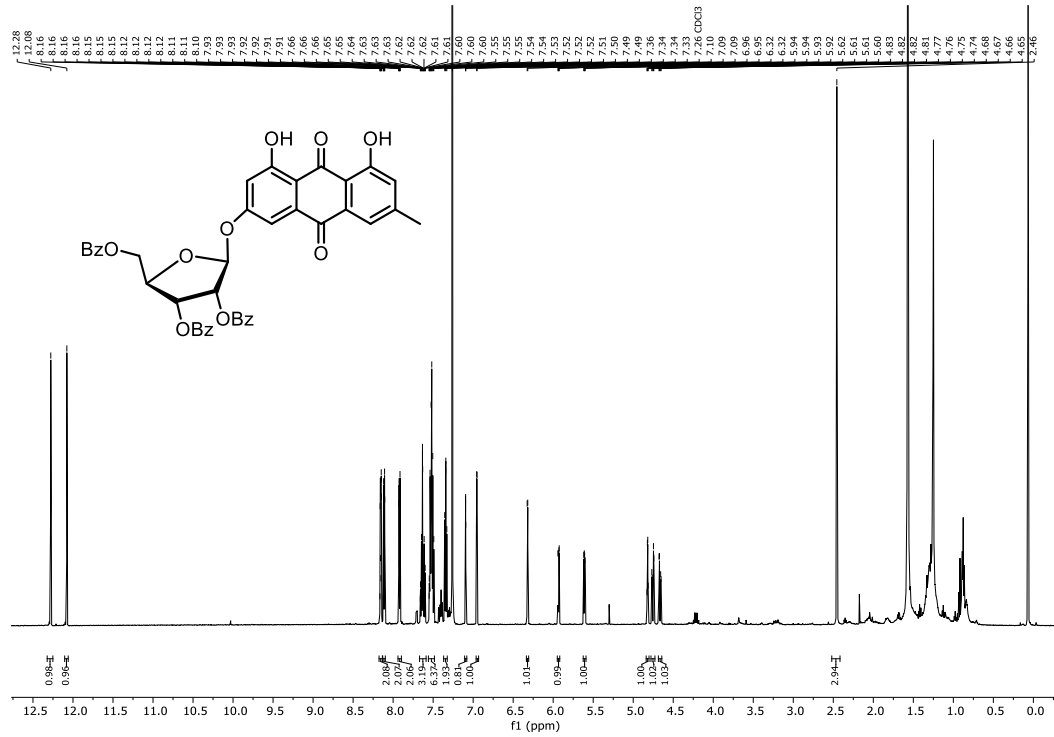


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- α -D-ribofuranosid (**225 α**).

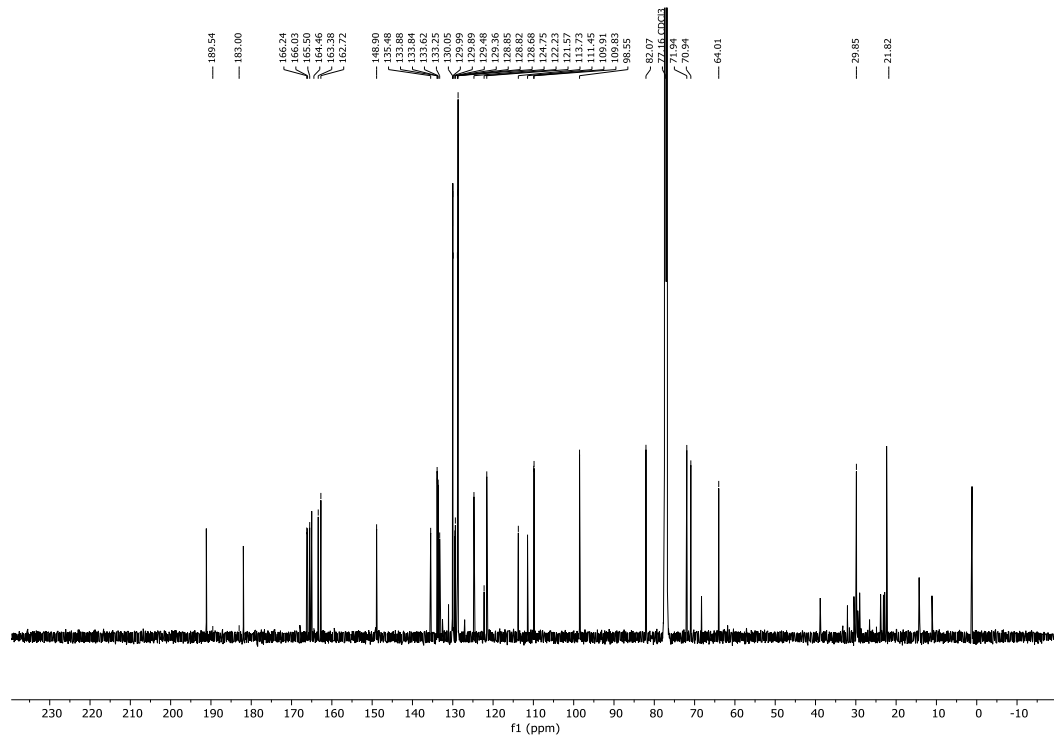


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- α -D-ribofuranosid (**225 α**).

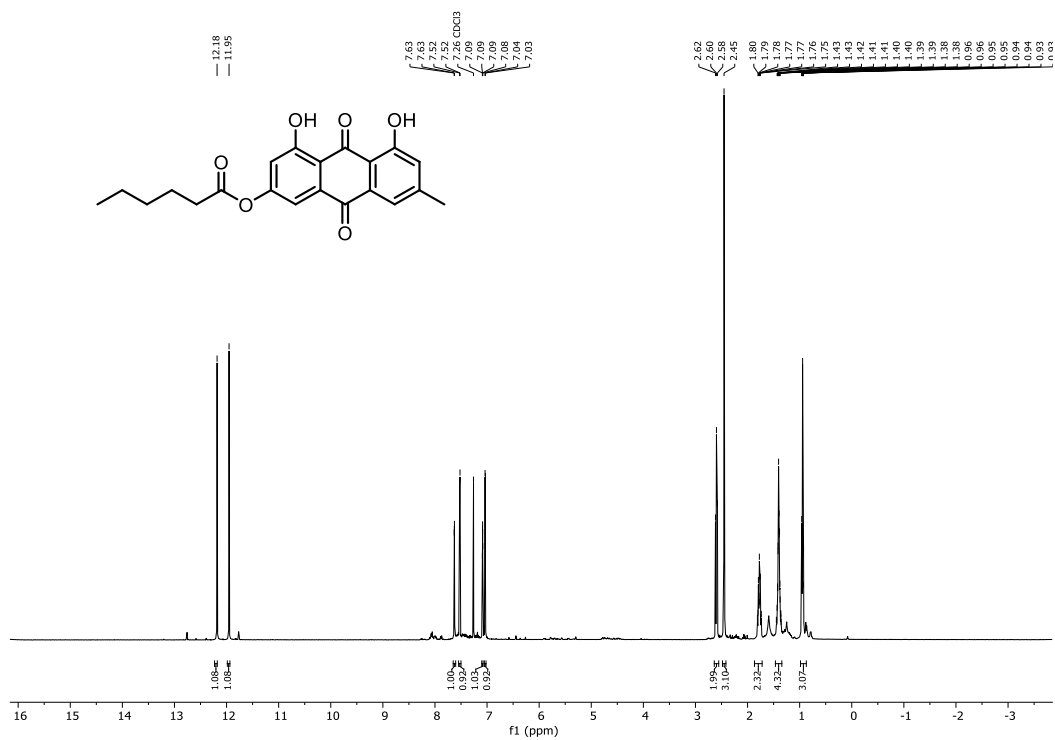
7.4 Spektren zur Synthese des Emodin-Glycosides (Kapitel 3.3)



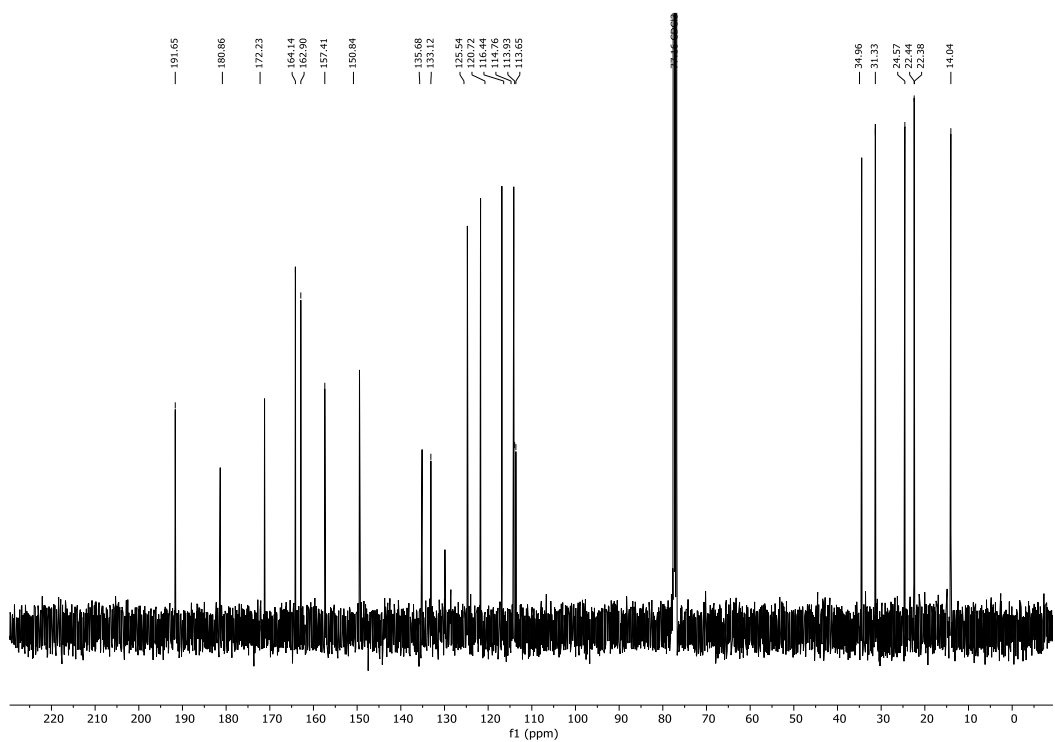
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid (**225 β**).



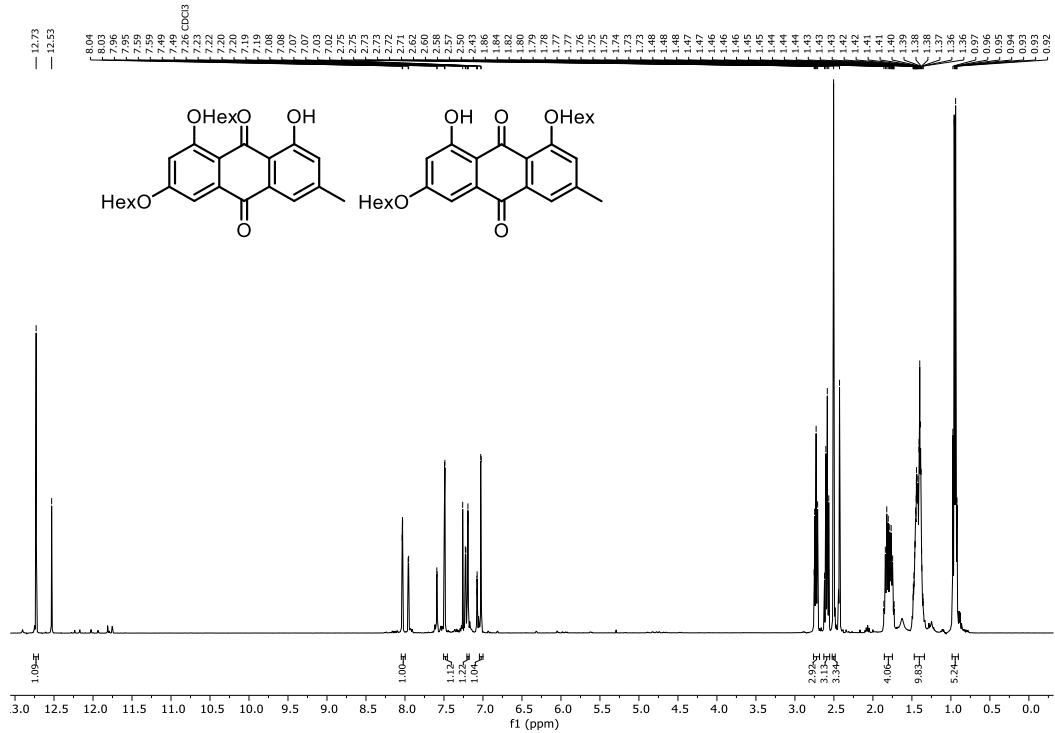
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid (**225 β**).



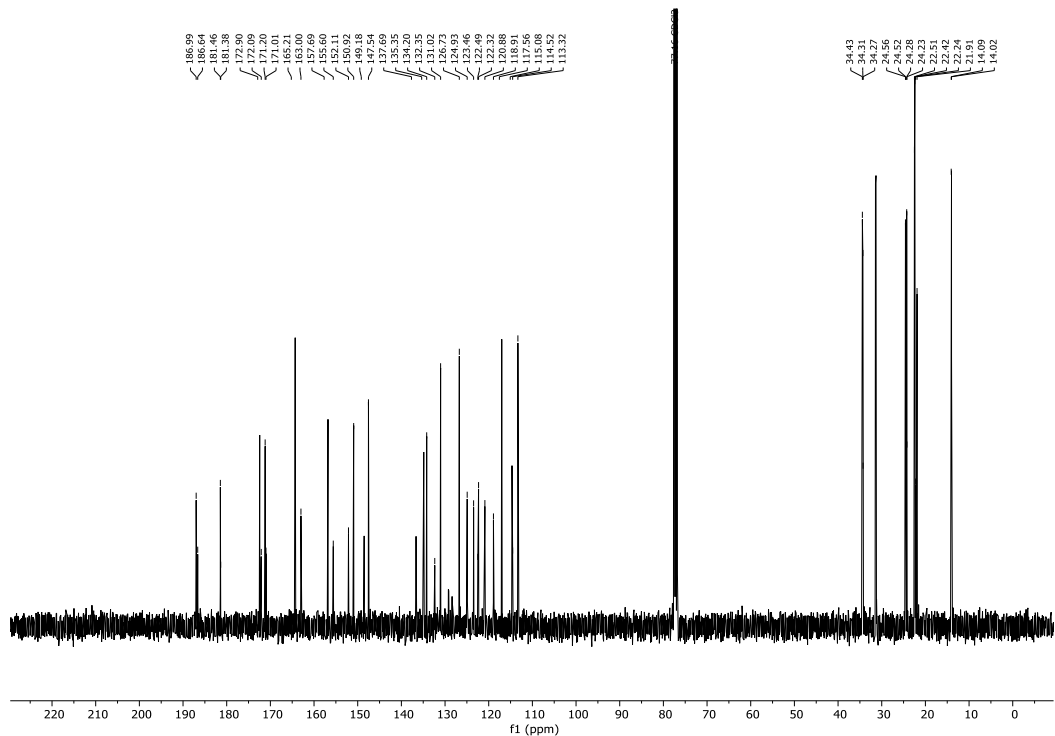
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-hexanoat (**226c**).



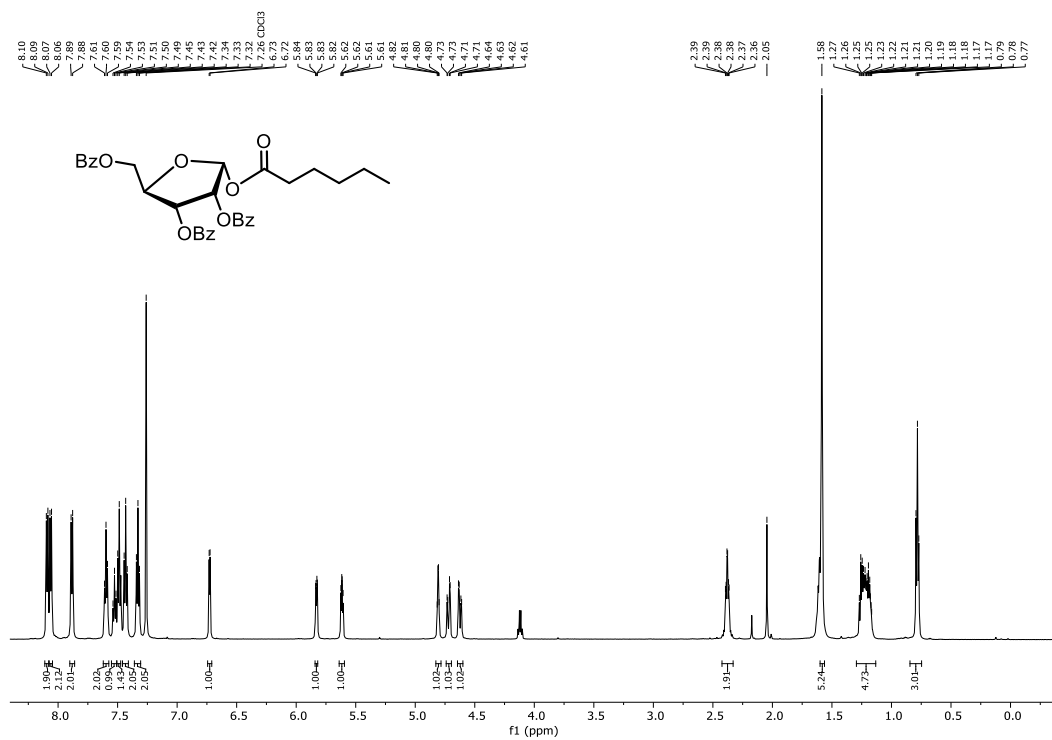
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-hexanoat (**226c**).



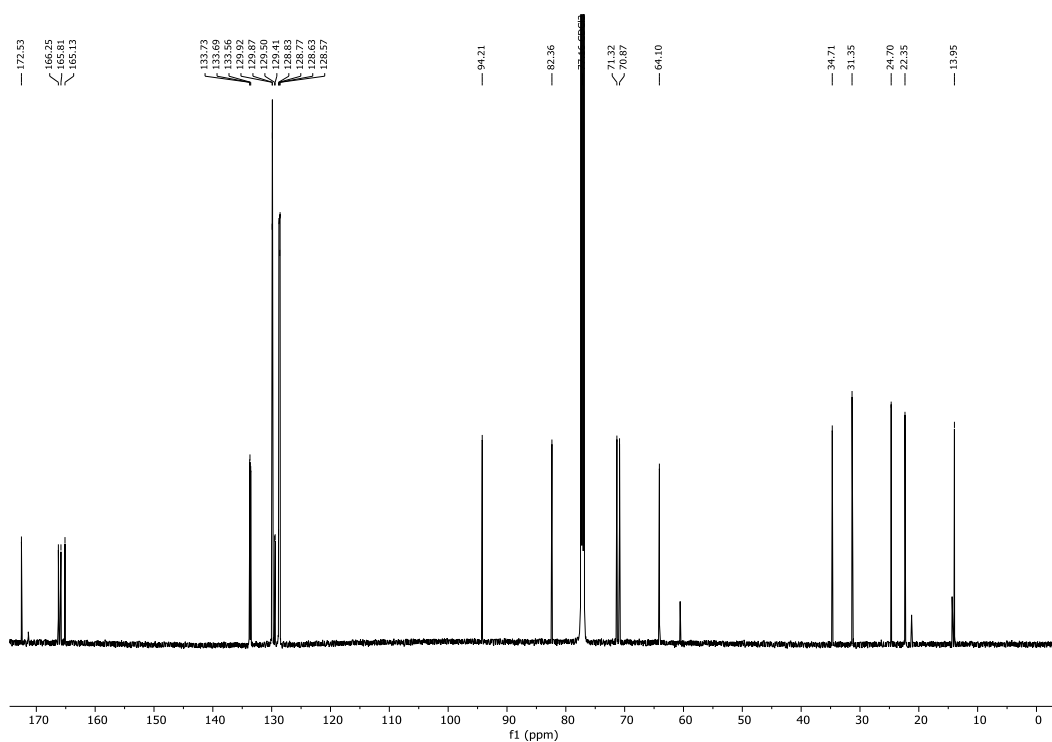
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Spektrum von 8-Hydroxy-6-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1,3-diyl-dihexanoat (**226a**) und 8-Hydroxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1,6-diyl-dihexanoat (**226b**), Signale integriert für Hauptverbindung (links).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Spektrum von 8-Hydroxy-6-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1,3-diyl-dihexanoat (**226a**) und 8-Hydroxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1,6-diyl-dihexanoat (**226b**).

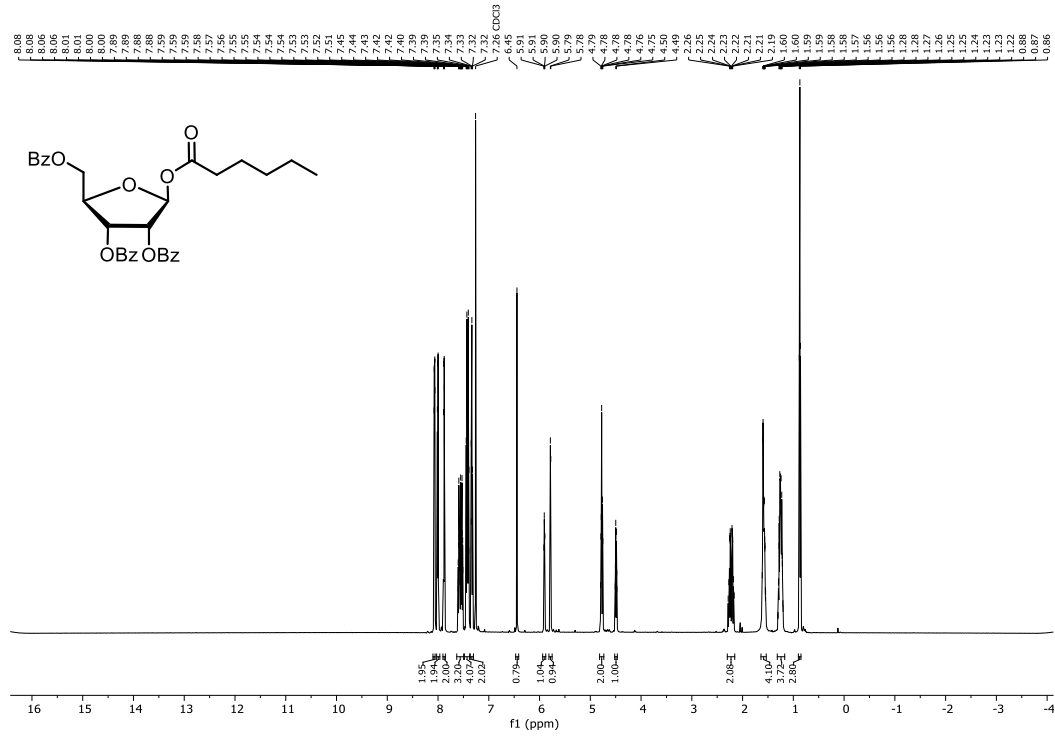


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von 1-O-Hexanoyl-2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-ribofuranose (**227 α**).

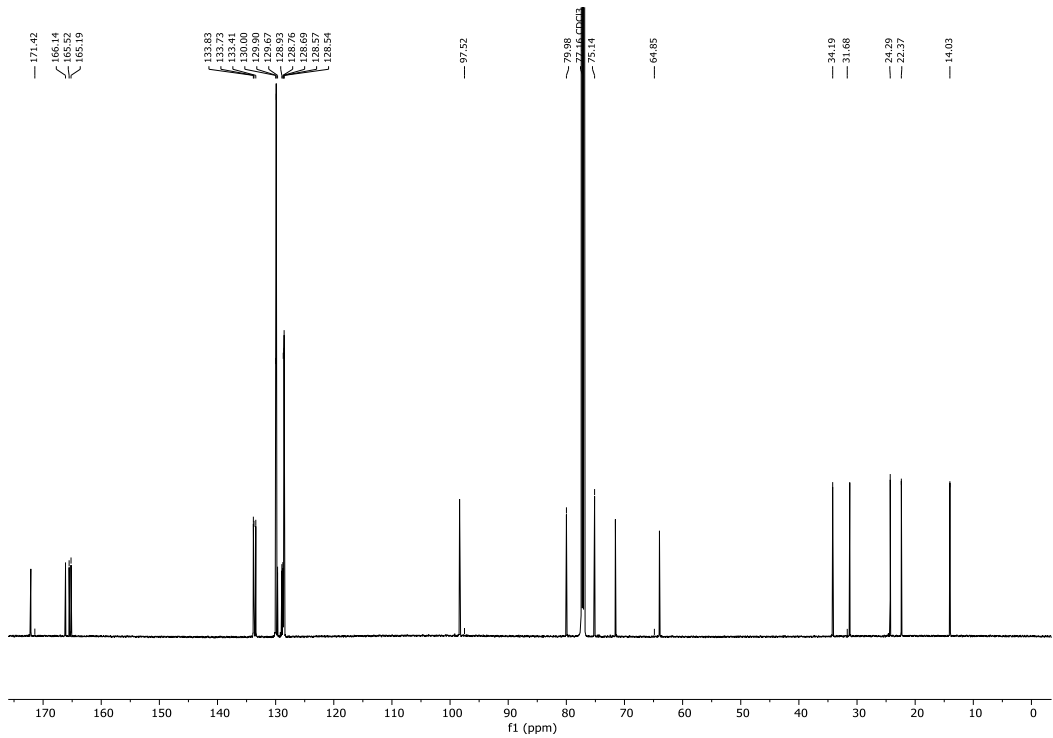


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von 1-O-Hexanoyl-2,3,4-tri-O-benzoyl- α -D-ribofuranose (**227 α**).

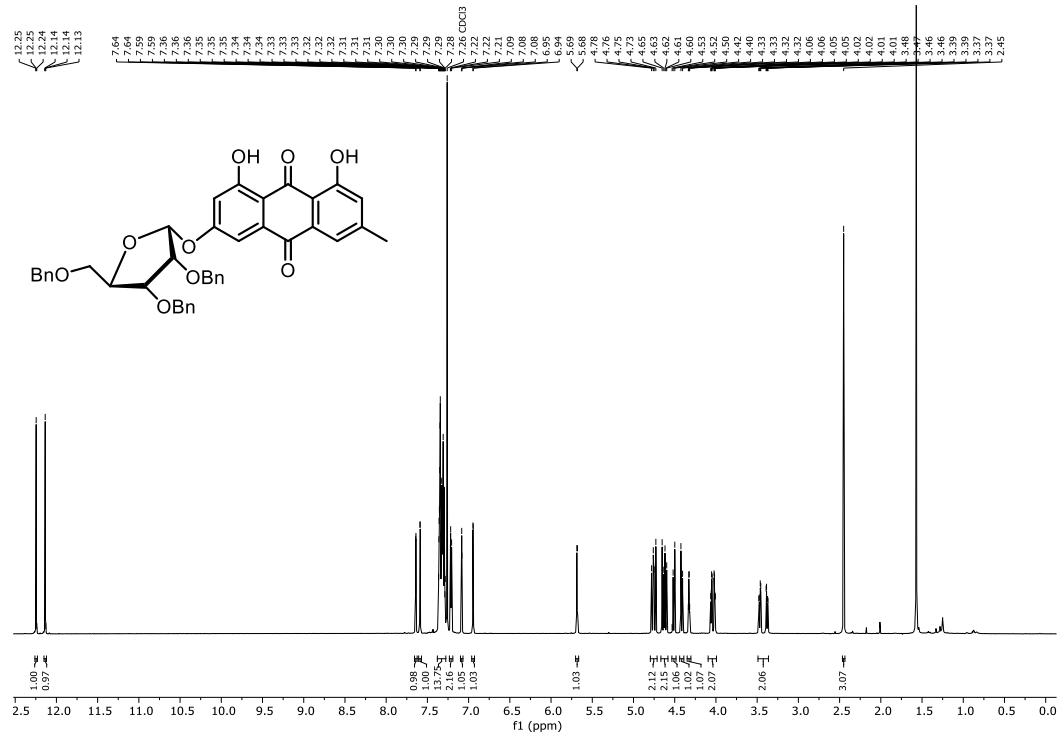
7.4 Spektren zur Synthese des Emodin-Glycosides (Kapitel 3.3)



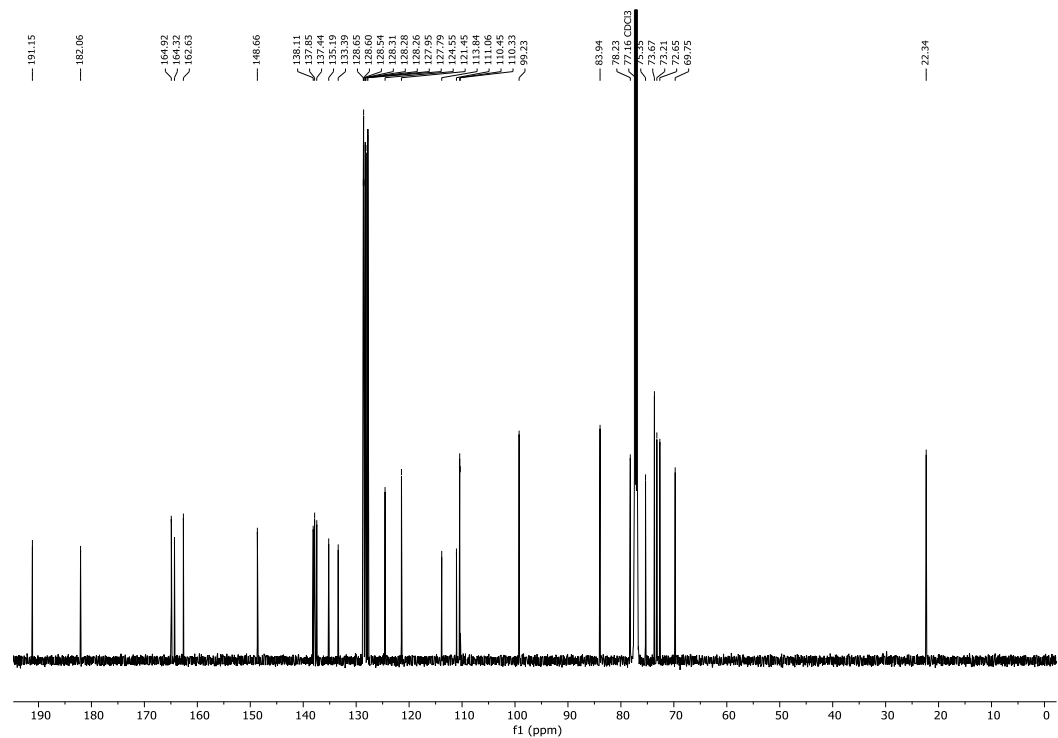
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1-O-Hexanoyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (227β).



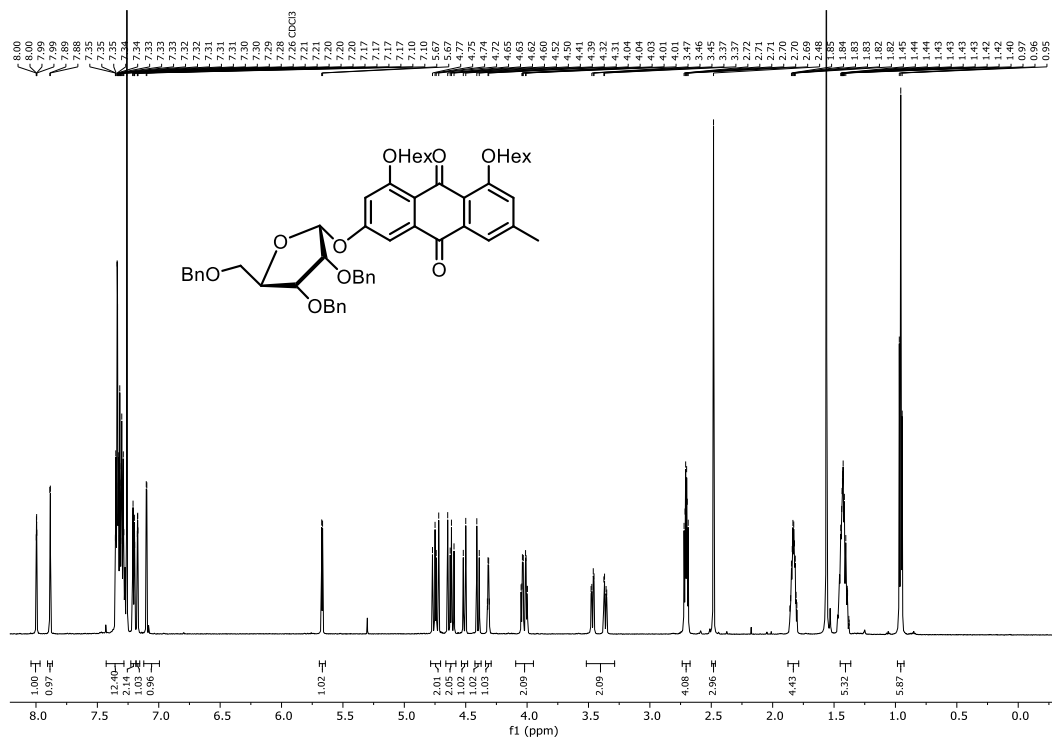
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1-O-Hexanoyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (227β).



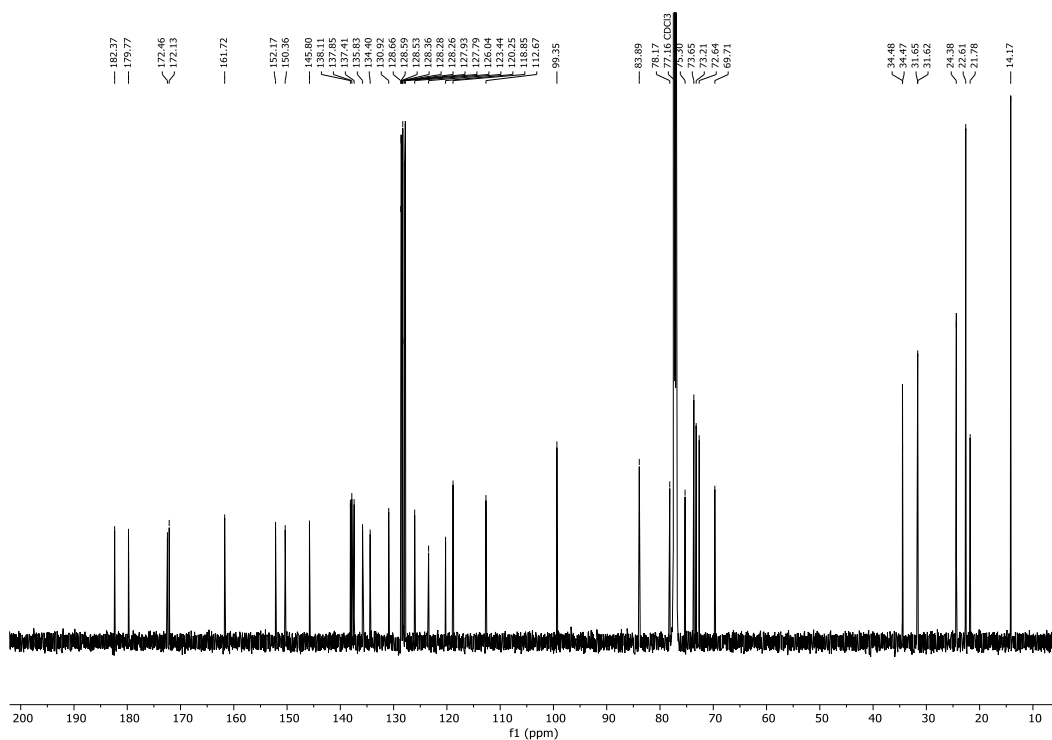
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzyl- α -D-ribofuranosid (**228 α**).



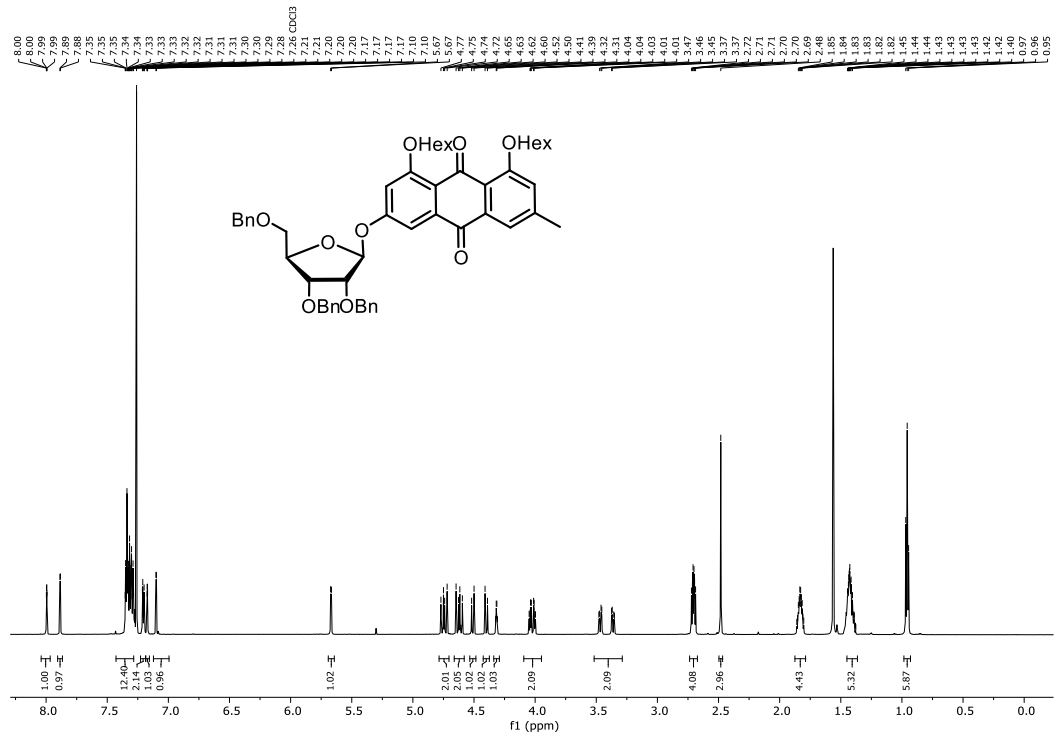
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzyl- α -D-ribofuranosid (**228 α**).



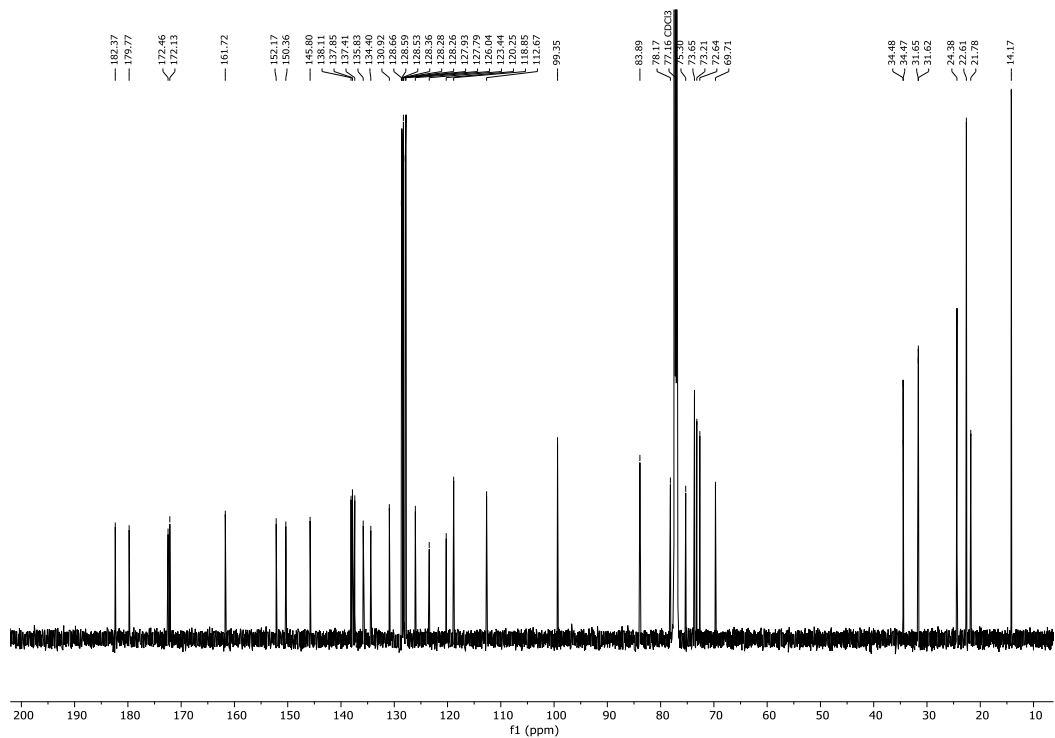
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihexanoyl-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- α -D-ribofuranosid (**232 α**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihexanoyl-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-*O*-benzyl- α -D-ribofuranosid (**232 α**).



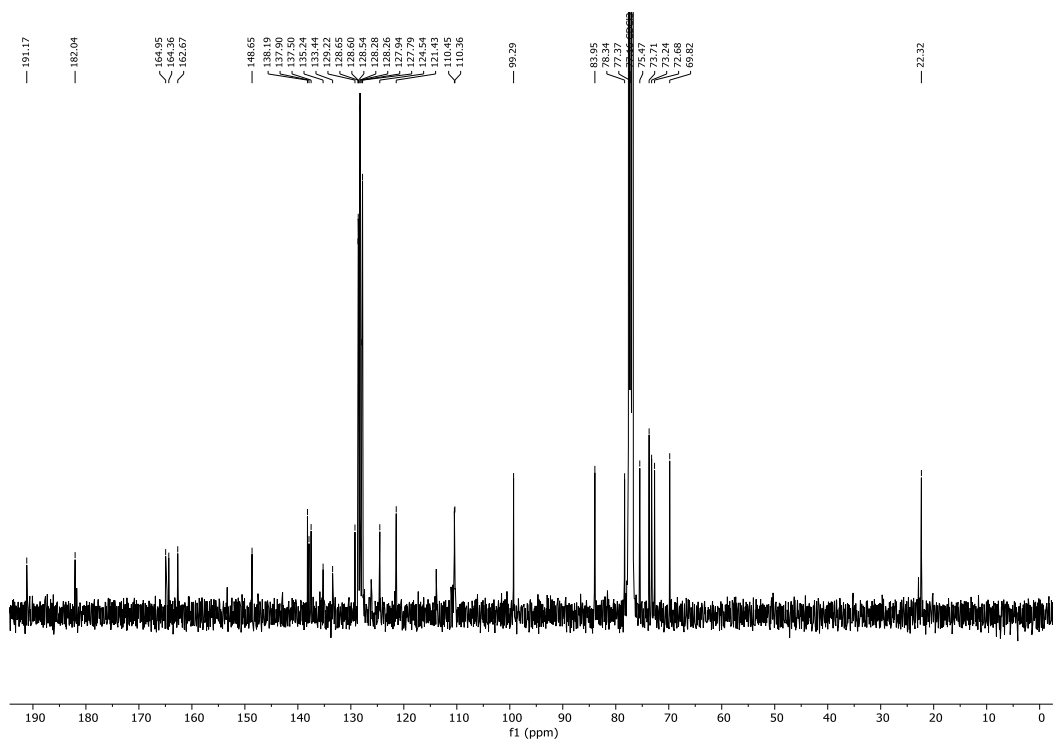
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihexanoyl-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosid (232 β).



$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4,5-Dihexanoyl-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosid (232 β).



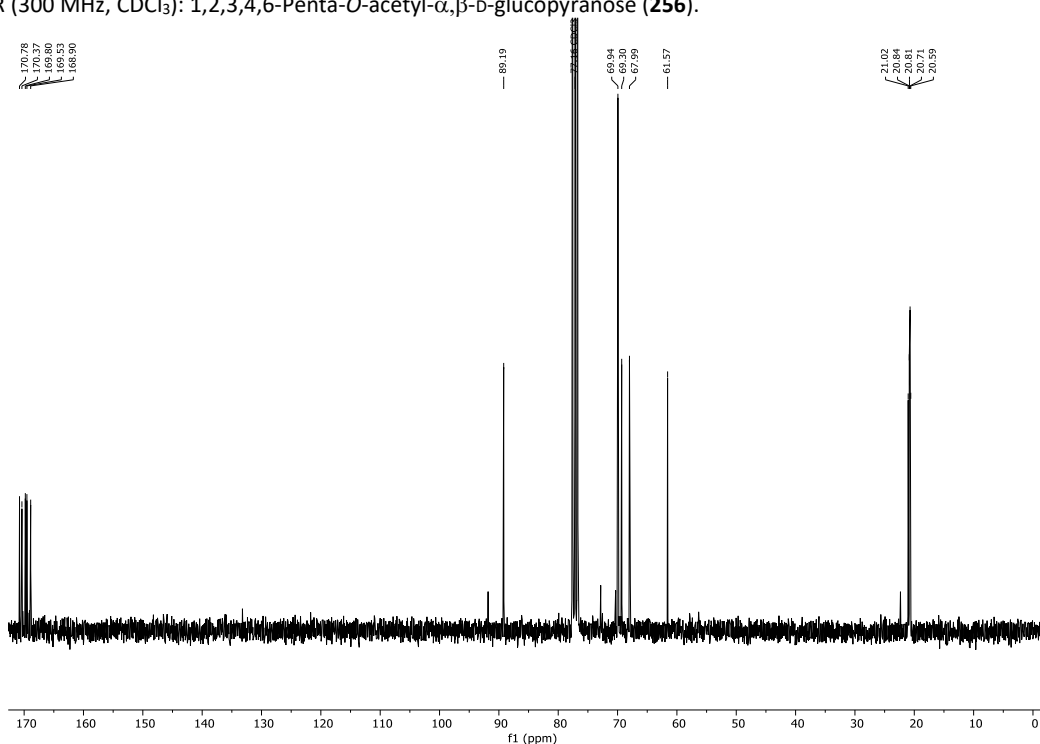
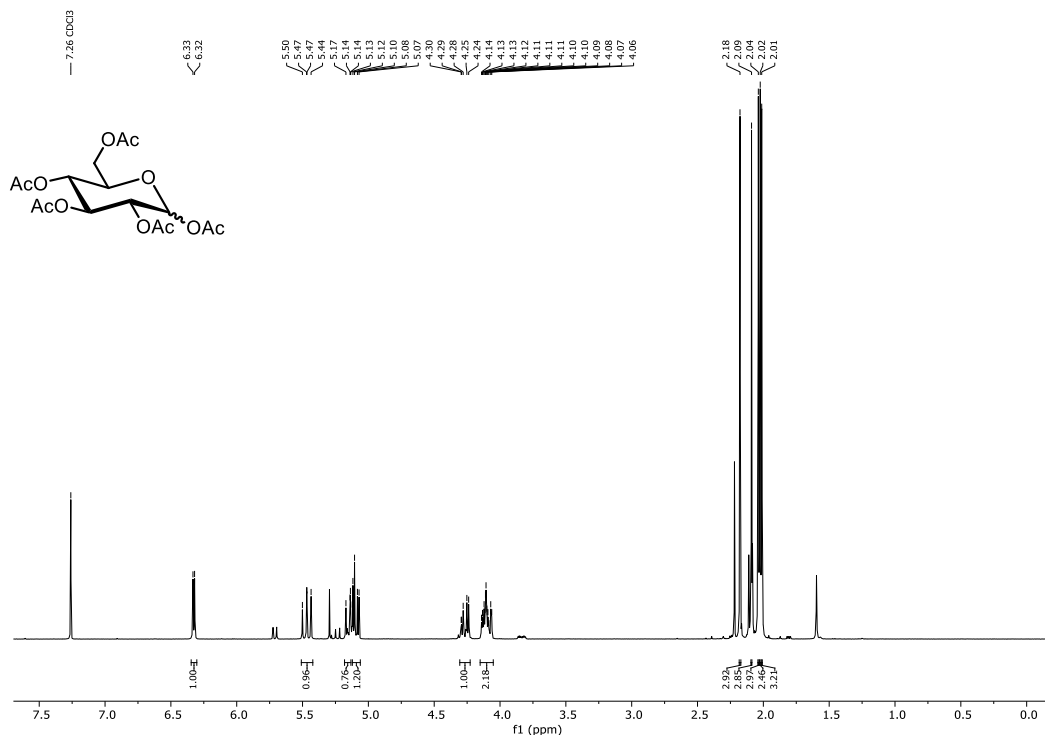
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosid (**238β**).

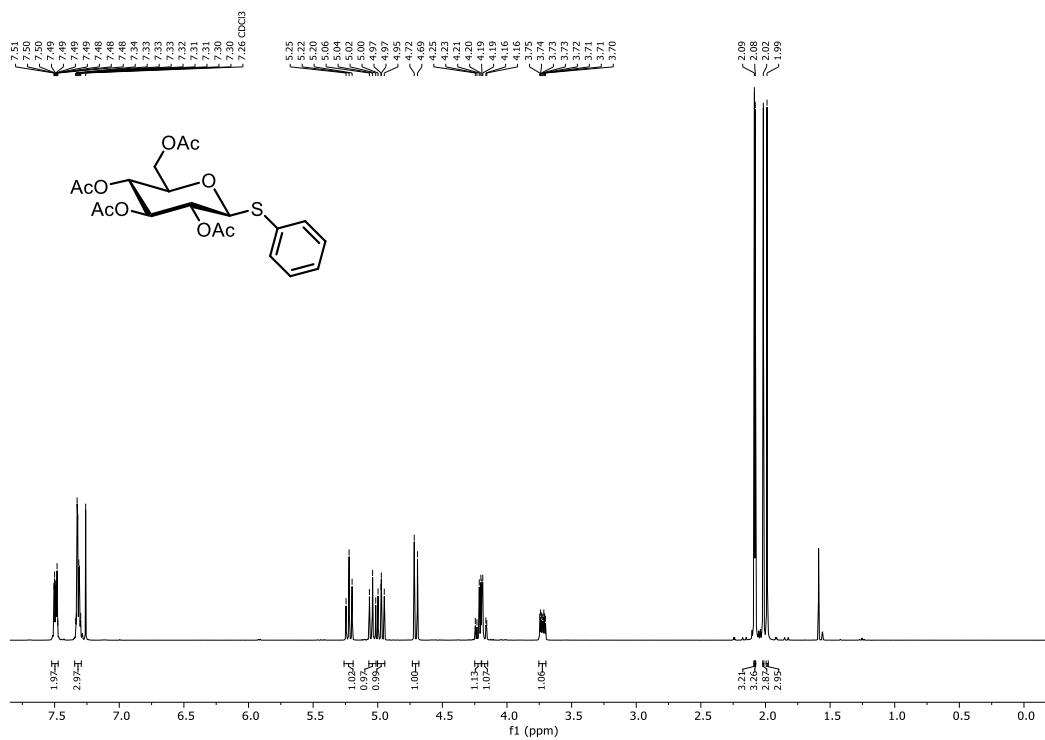


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) Spektrum von 4,5-Dihydroxy-7-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl-2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosid (**238β**).

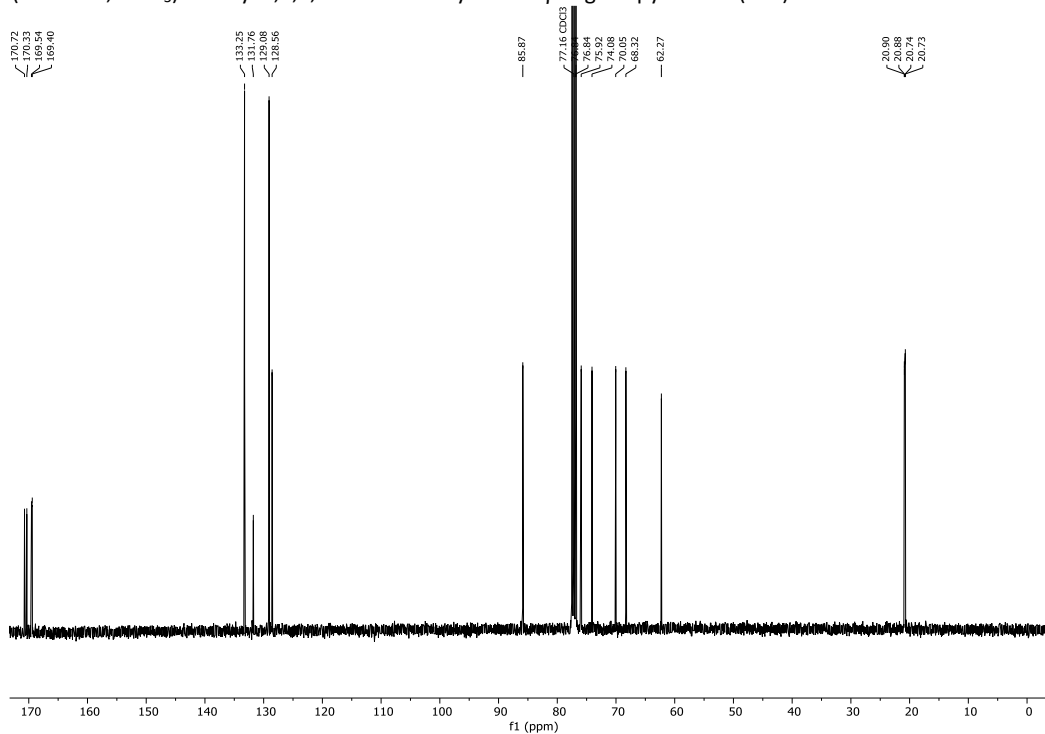
7.5. Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)

7.5.1. Spektren zur Synthese der Thioglycoside



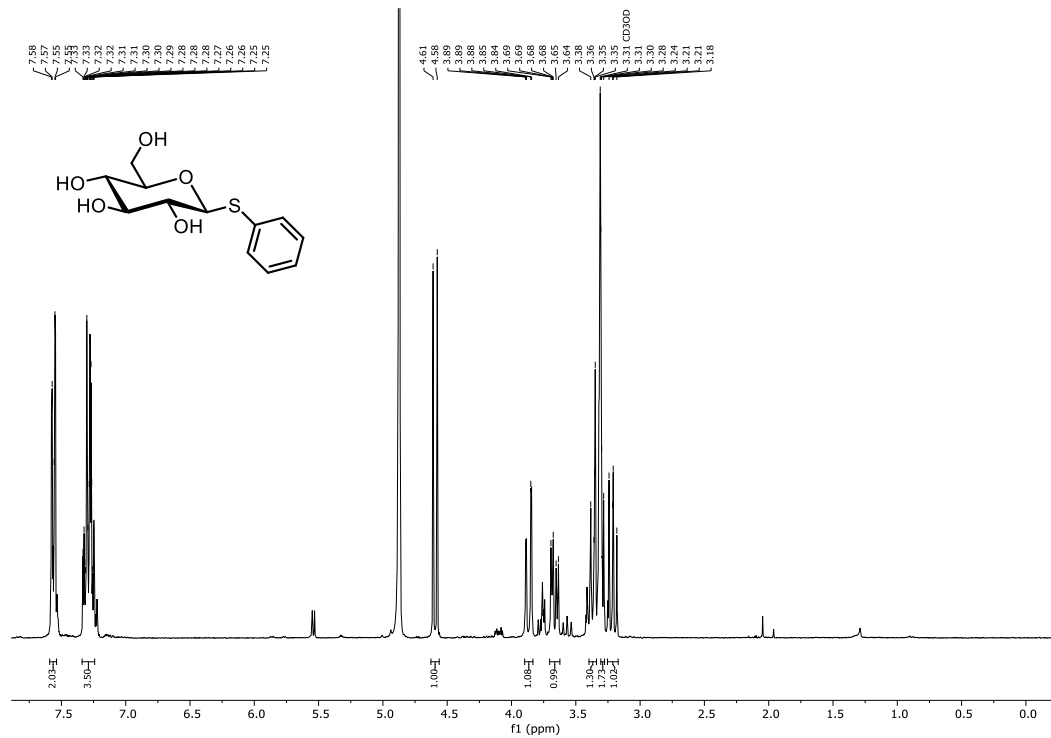


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Phenyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (254).

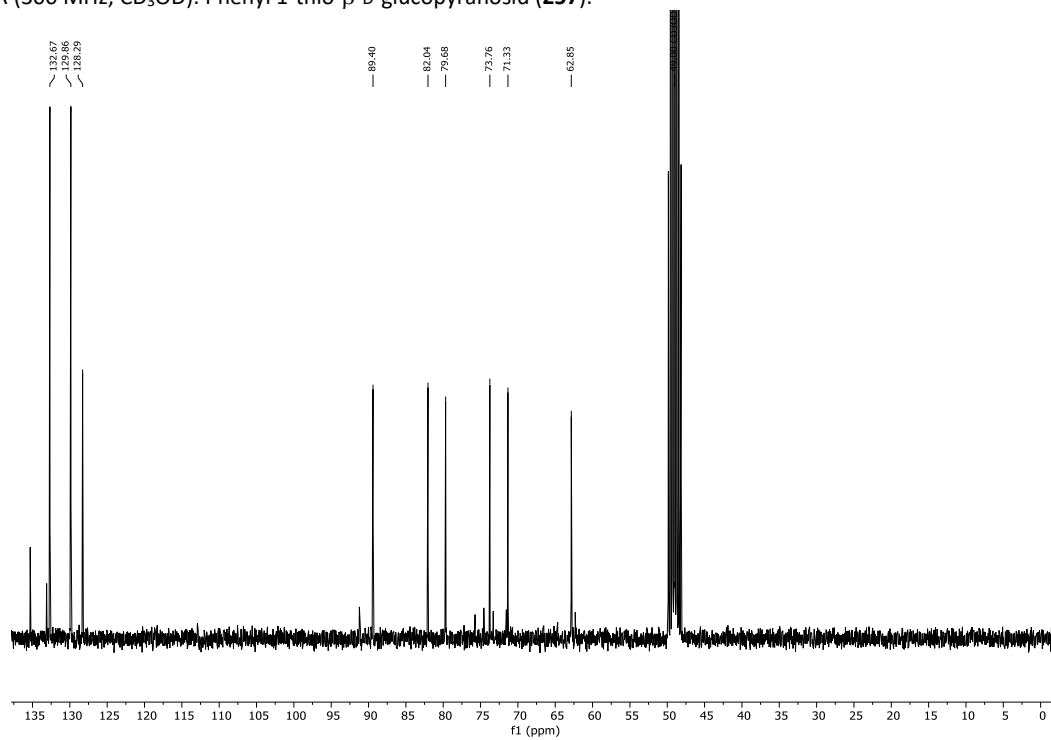


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Phenyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (254).

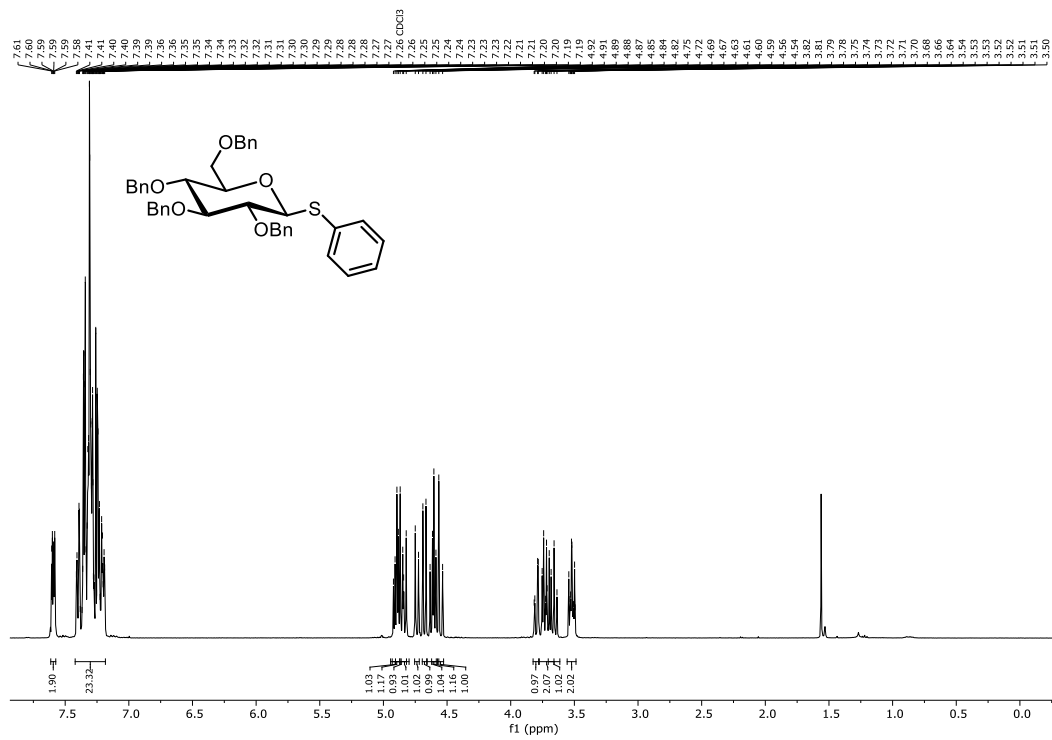
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



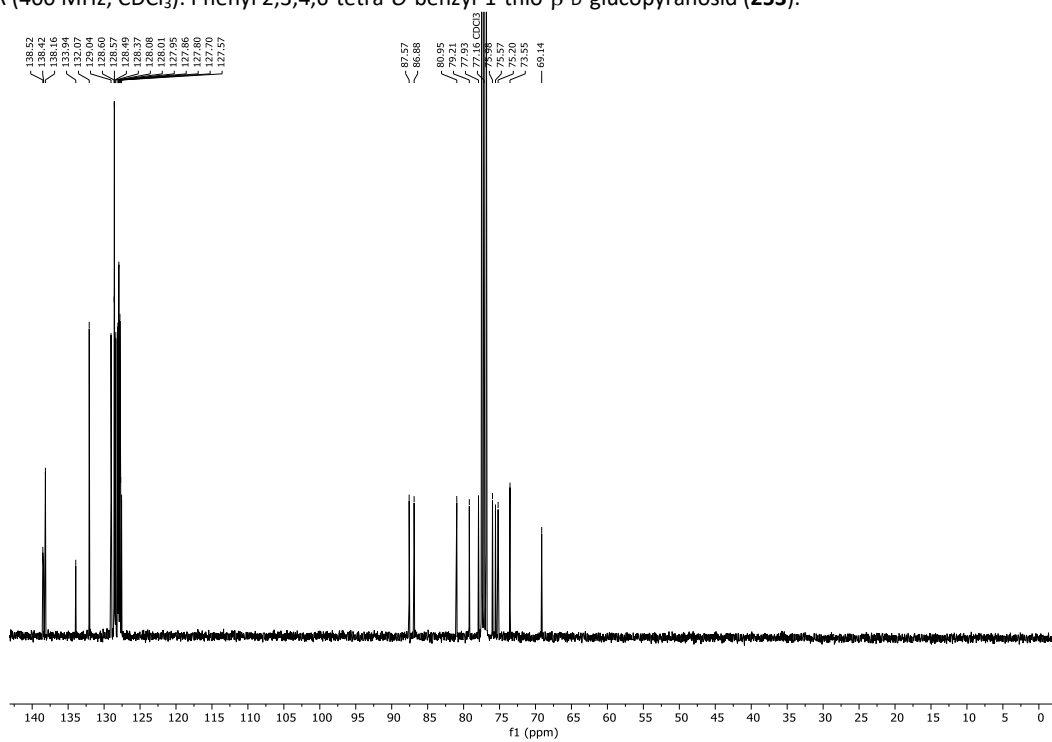
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): Phenyl 1-thio-β-D-glucopyranosid (257).



¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): Phenyl 1-thio-β-D-glucopyranosid (257).

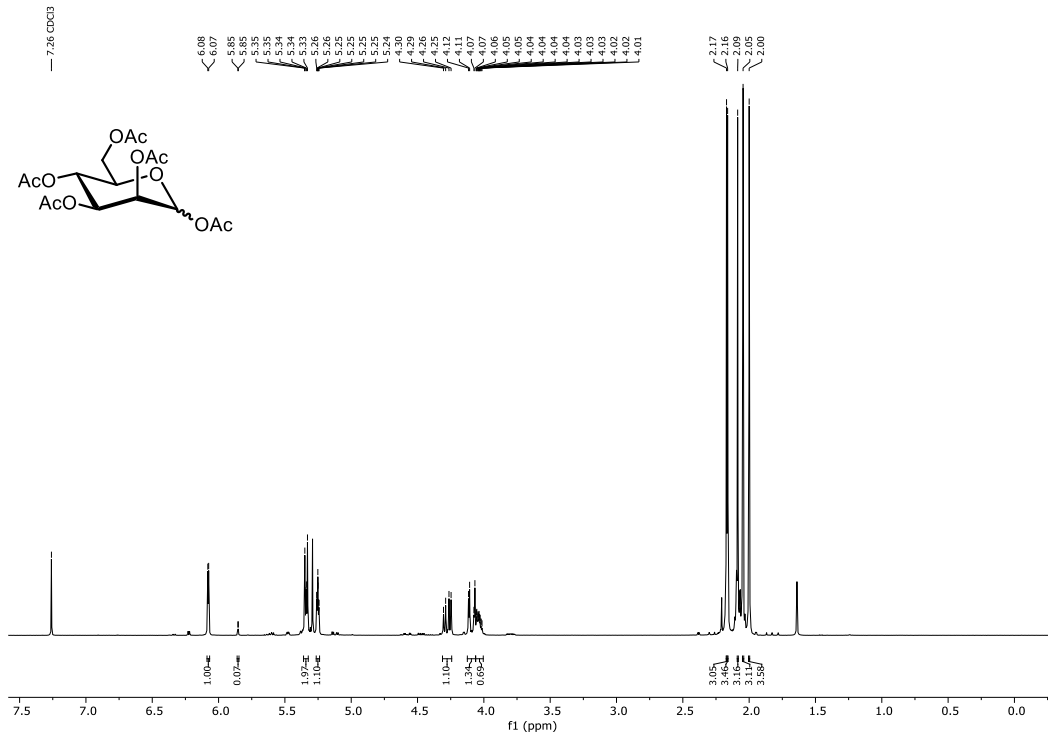


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (253**).**

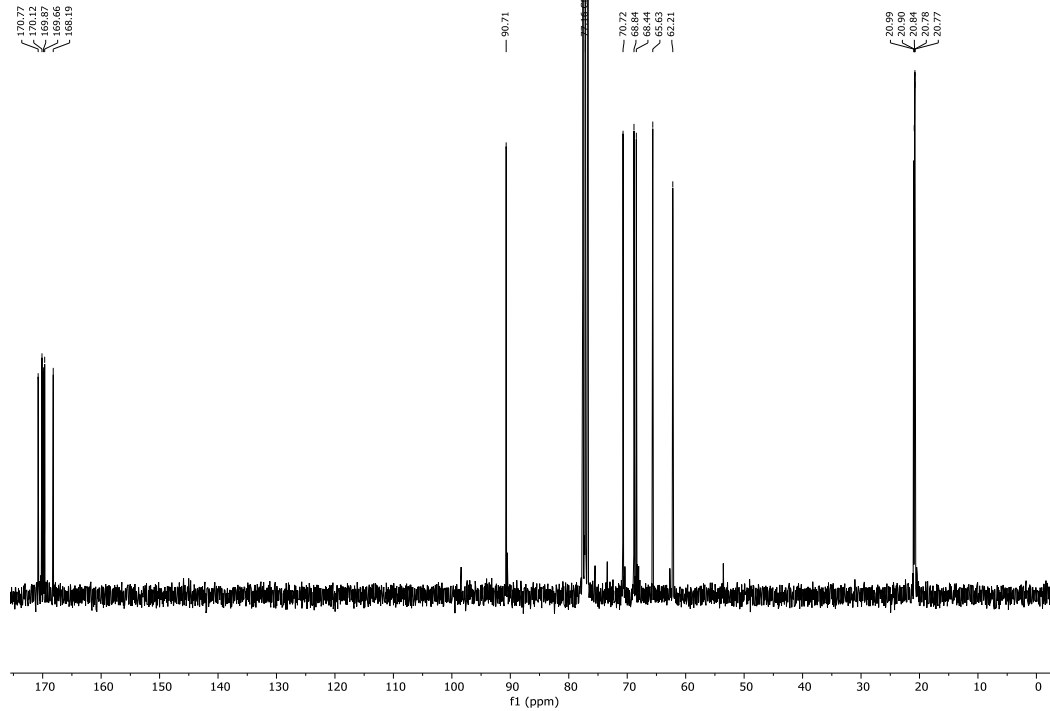


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (253**).**

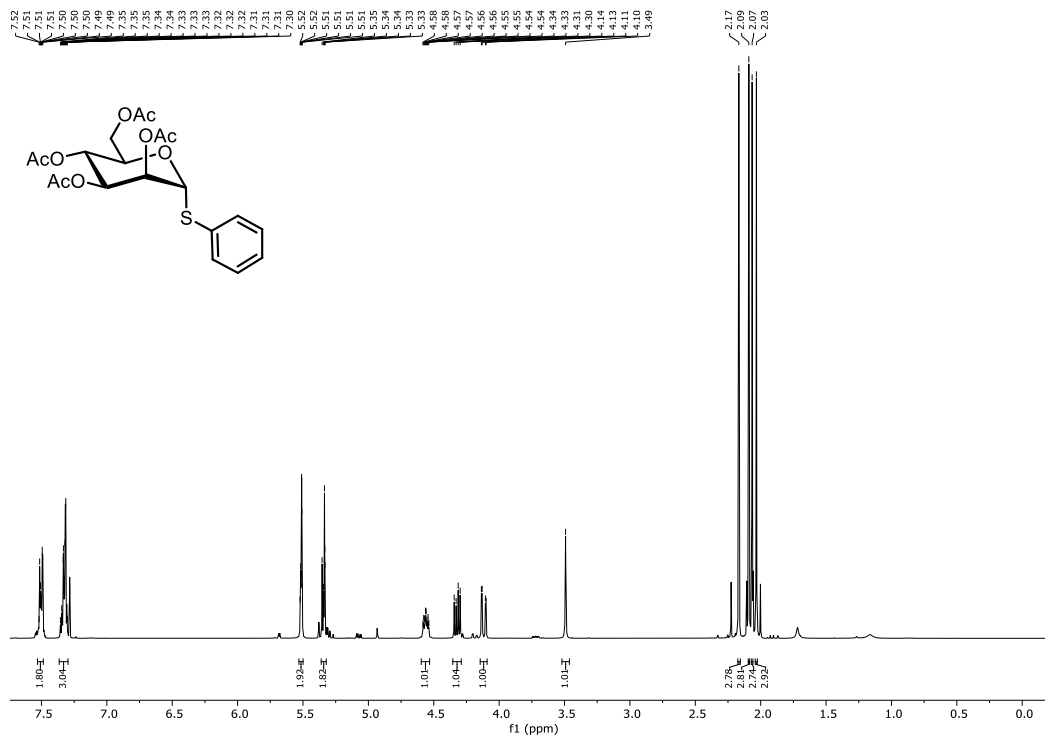
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



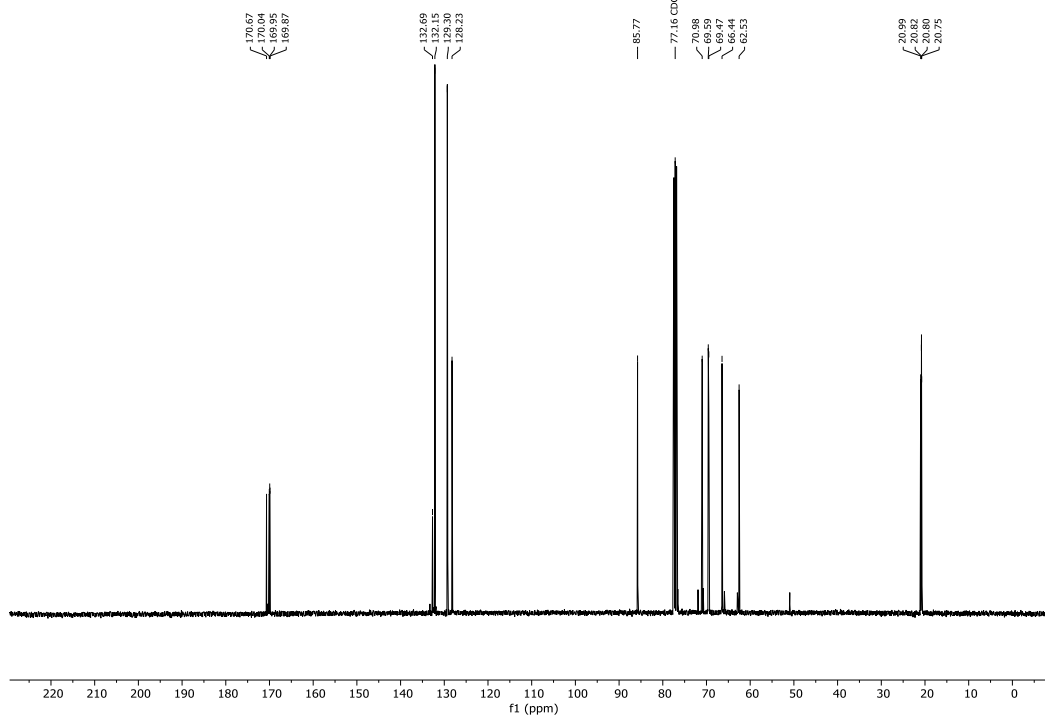
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- α,β -D-mannopyranose (259).



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- α,β -D-mannopyranose (259).

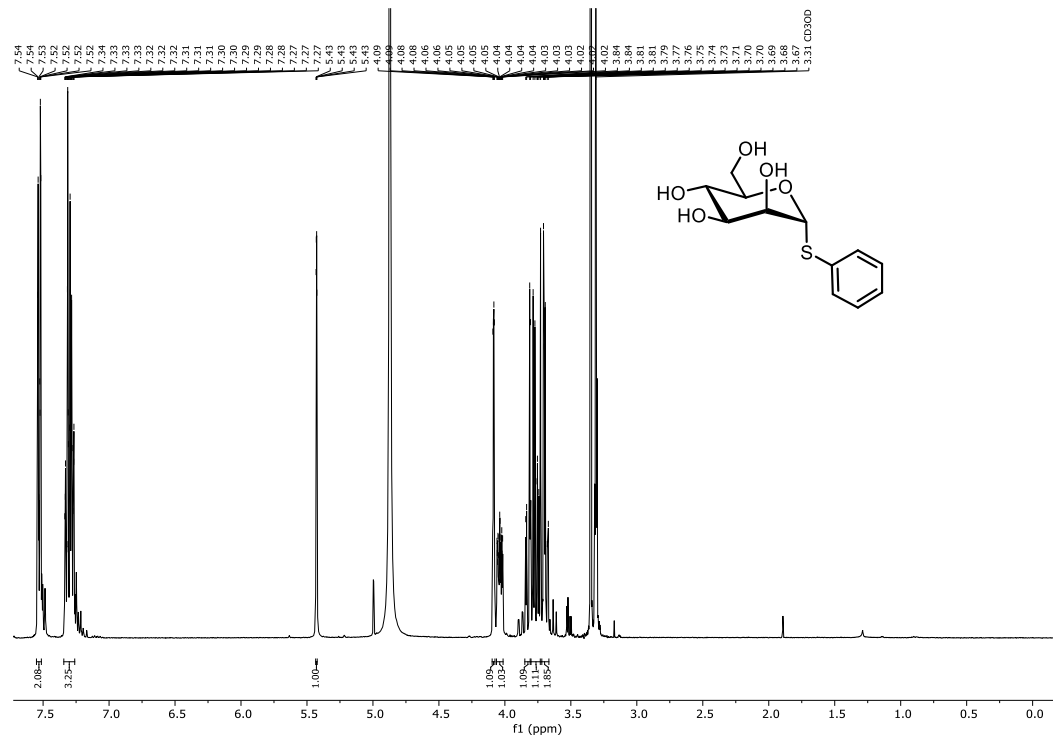


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (260).

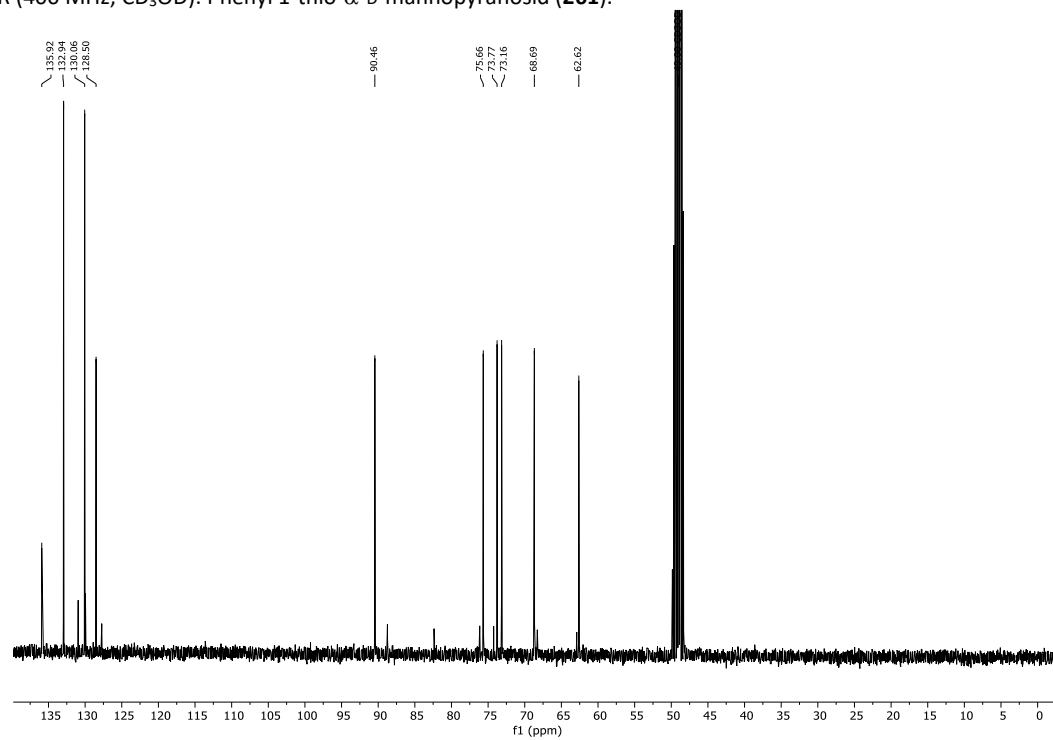


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (260).

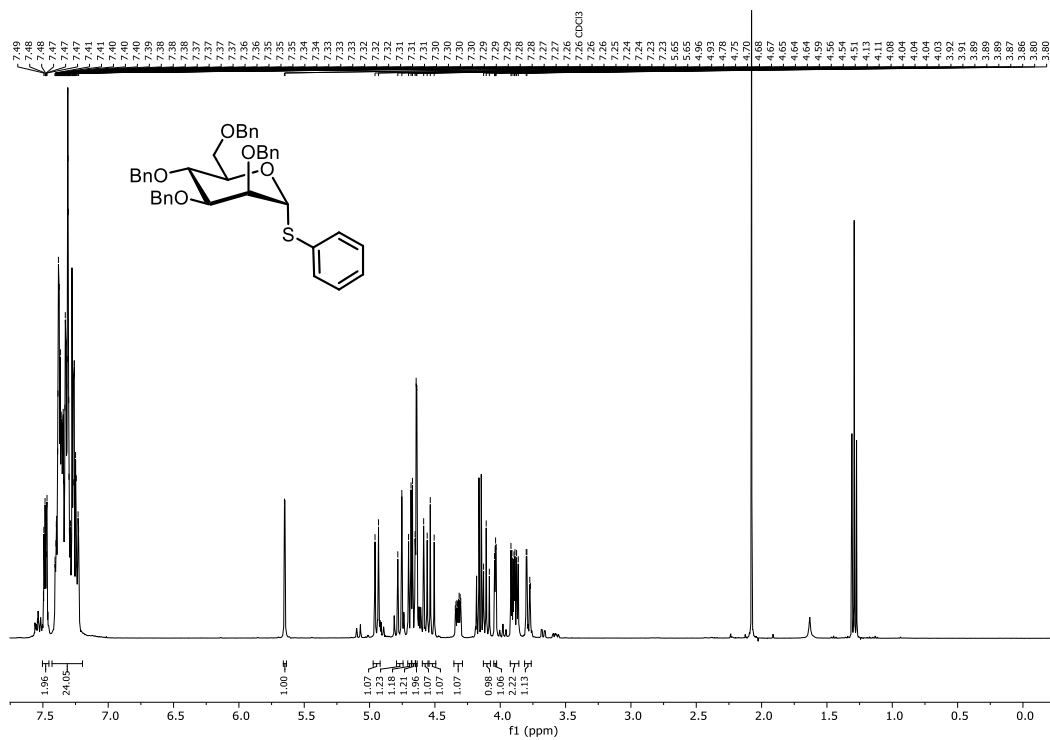
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



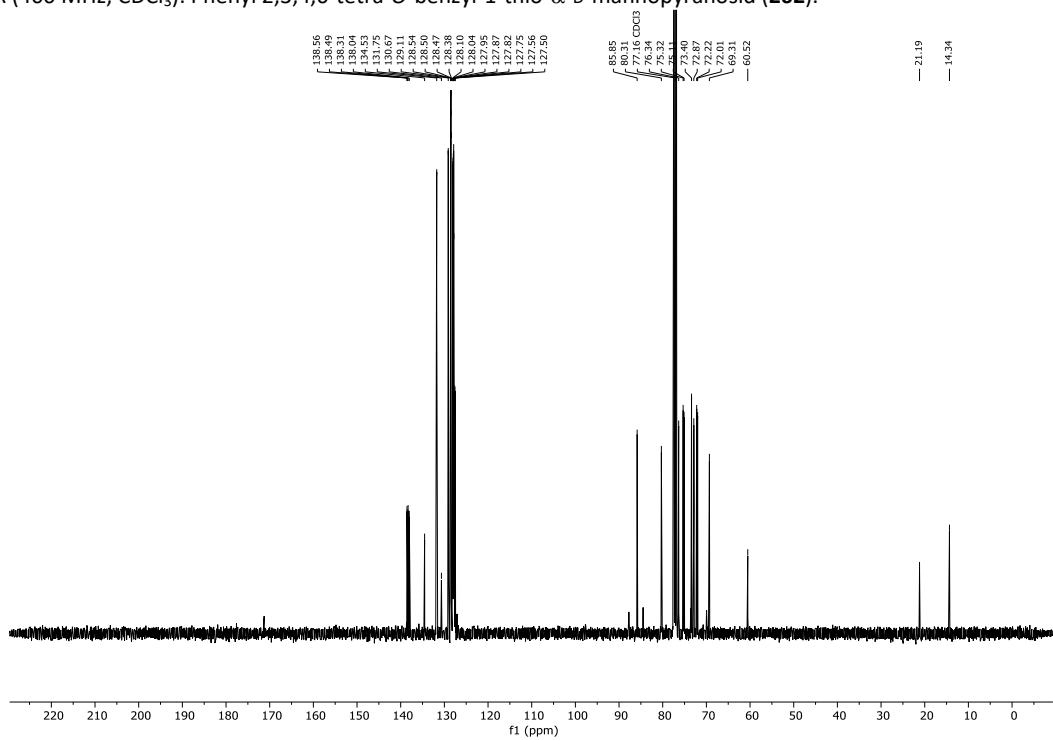
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): Phenyl 1-thio- α -D-mannopyranosid (261).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): Phenyl 1-thio- α -D-mannopyranosid (261).

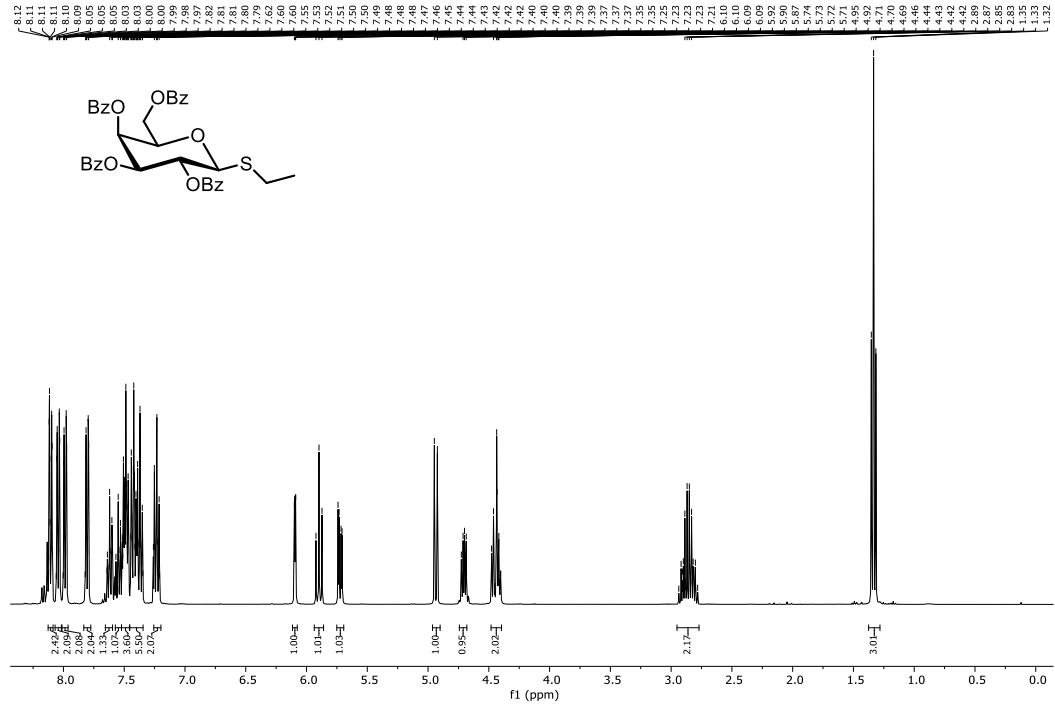


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (**262**).

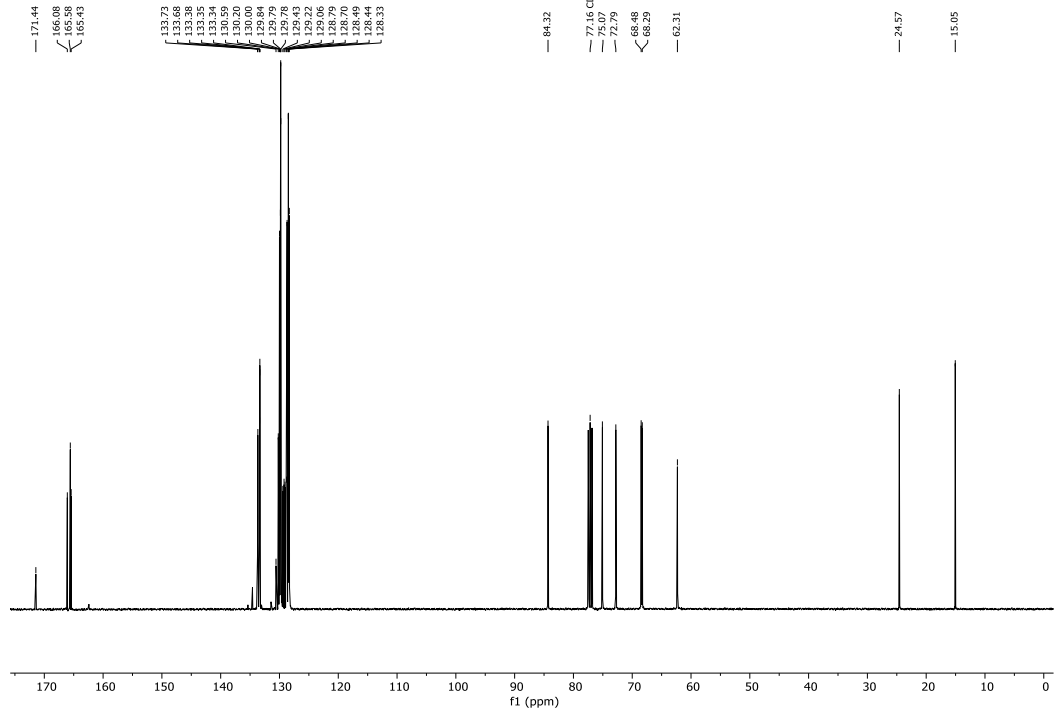


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (**262**).

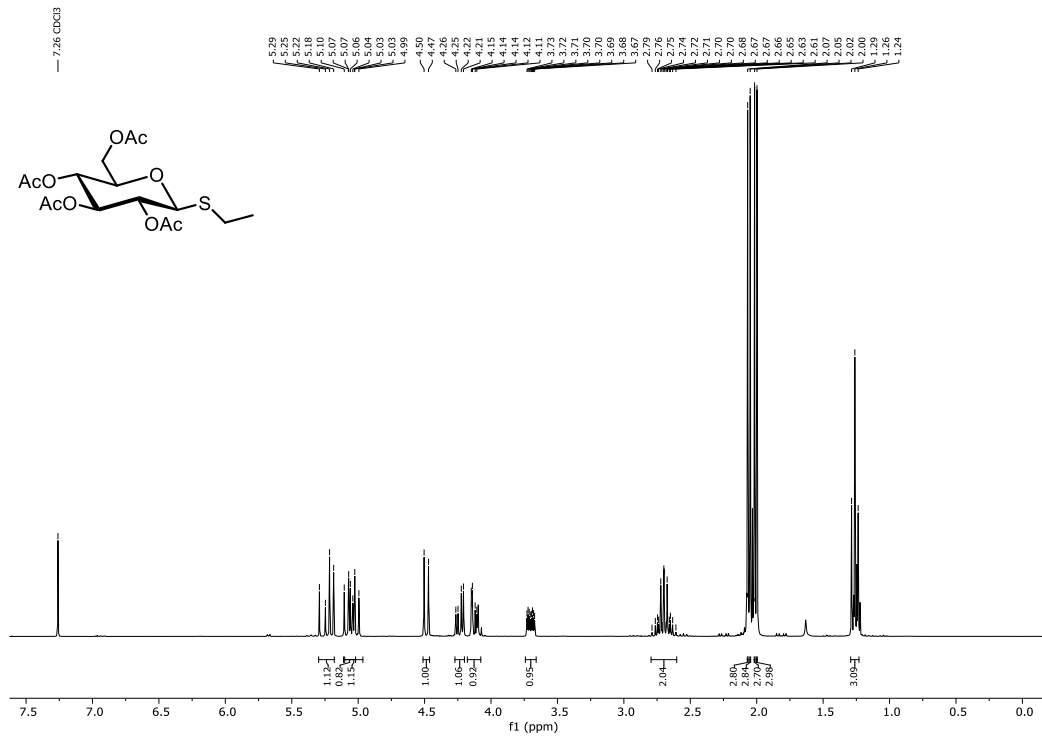
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



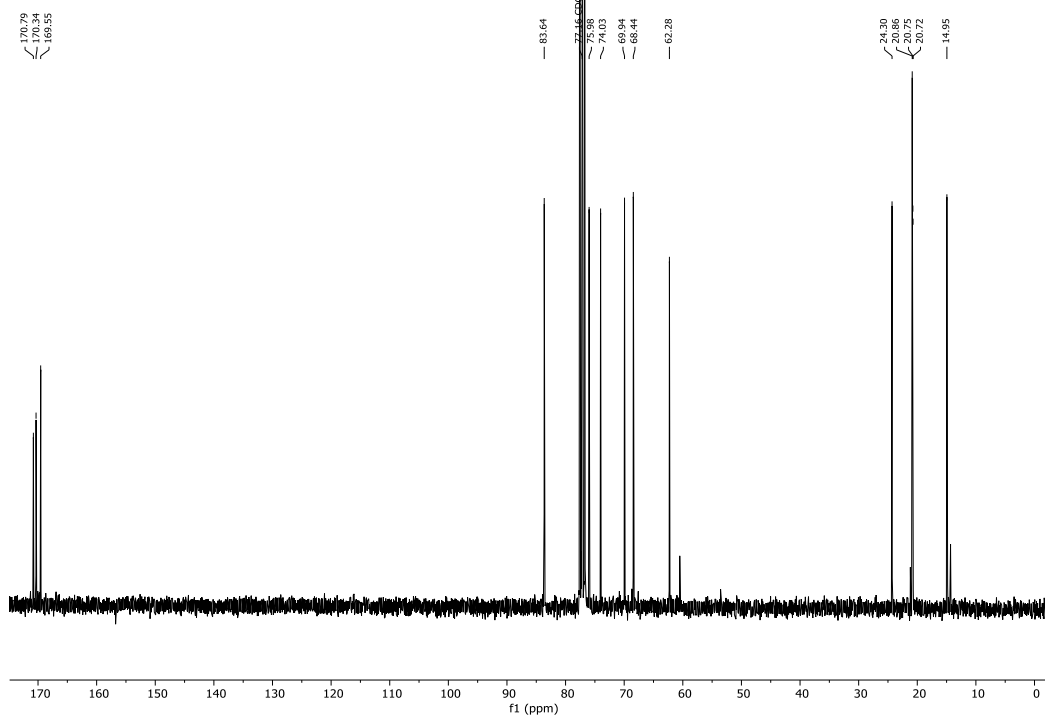
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Ethyl 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (**293**).



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Ethyl 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (**293**).

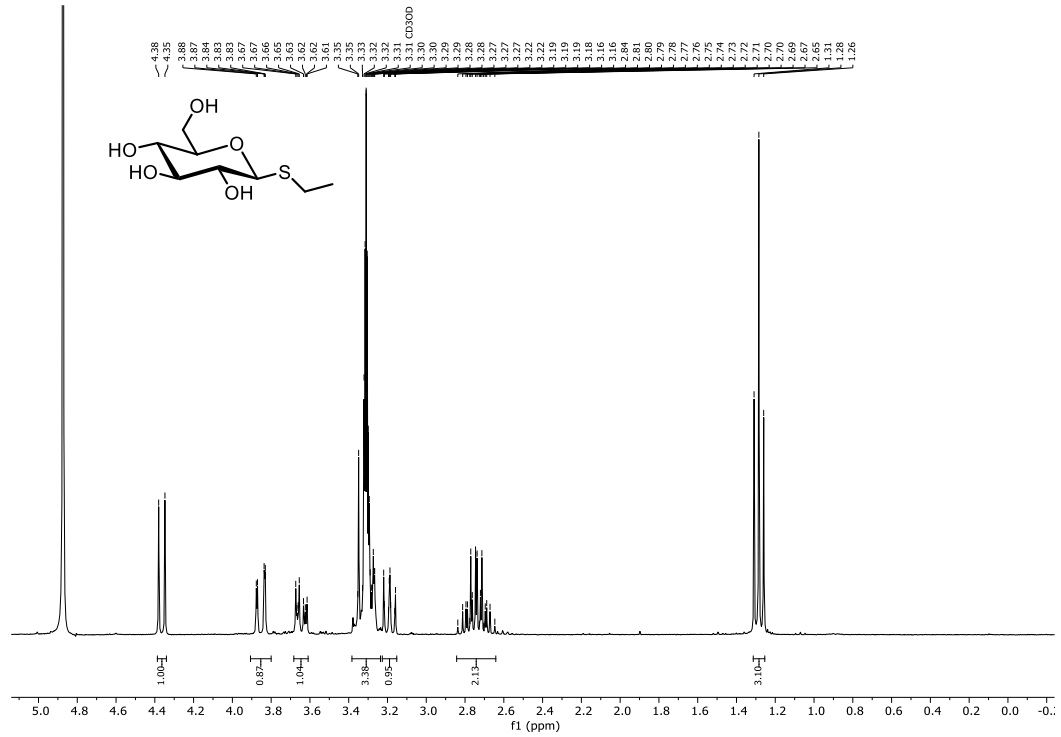


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): Ethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (269).

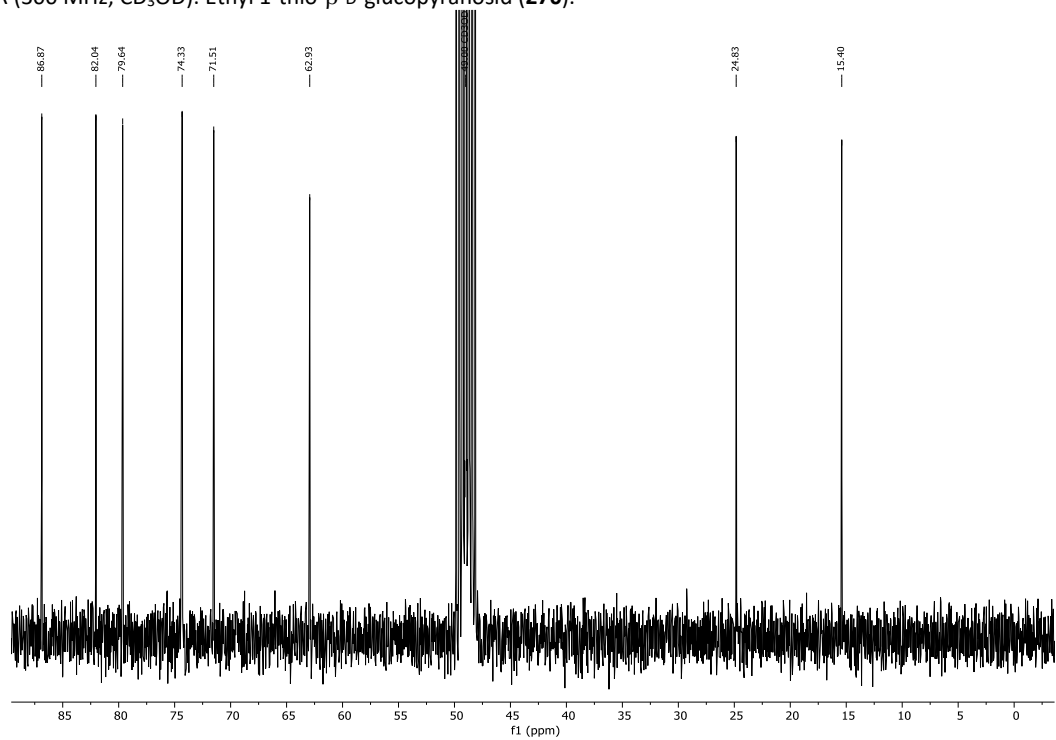


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): Ethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (269).

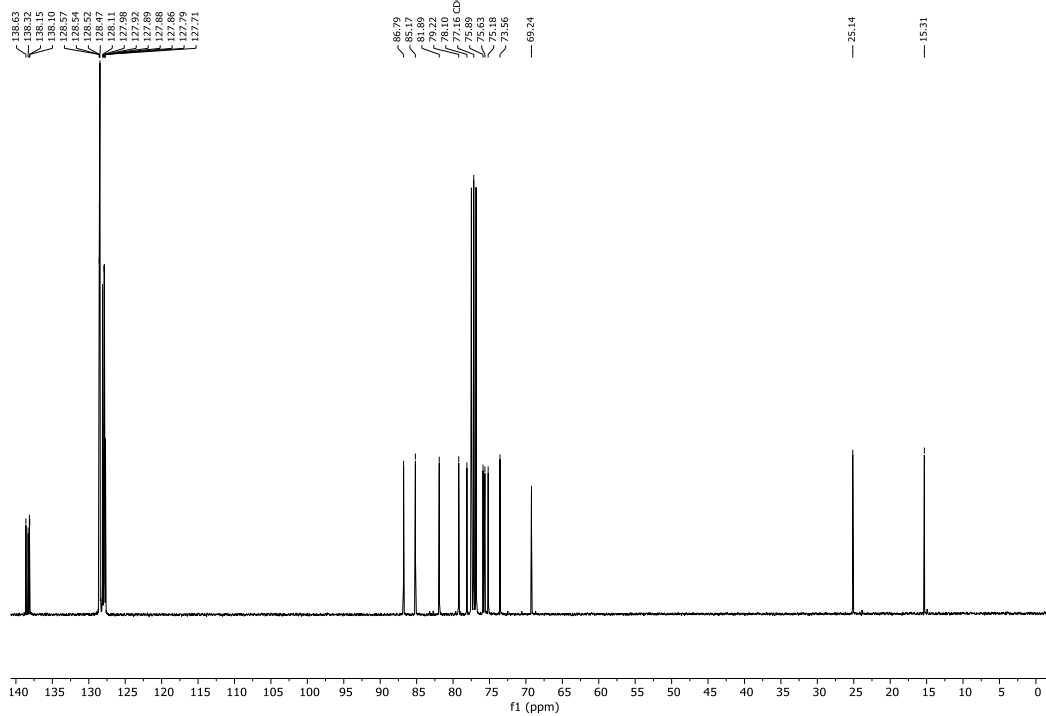
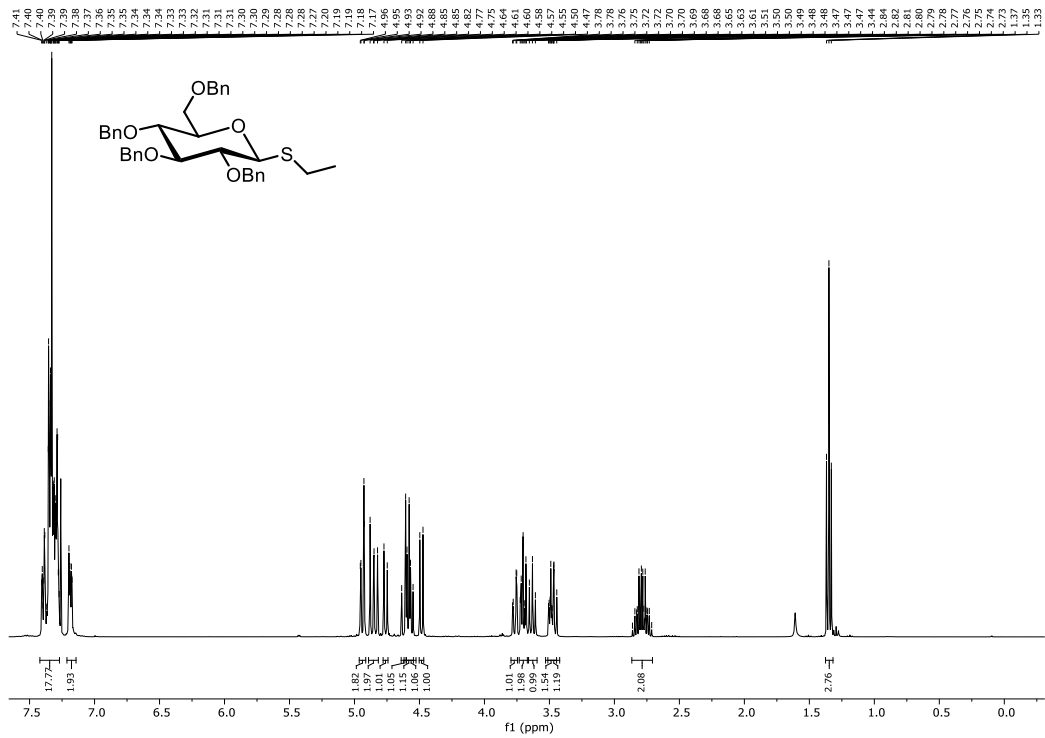
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)

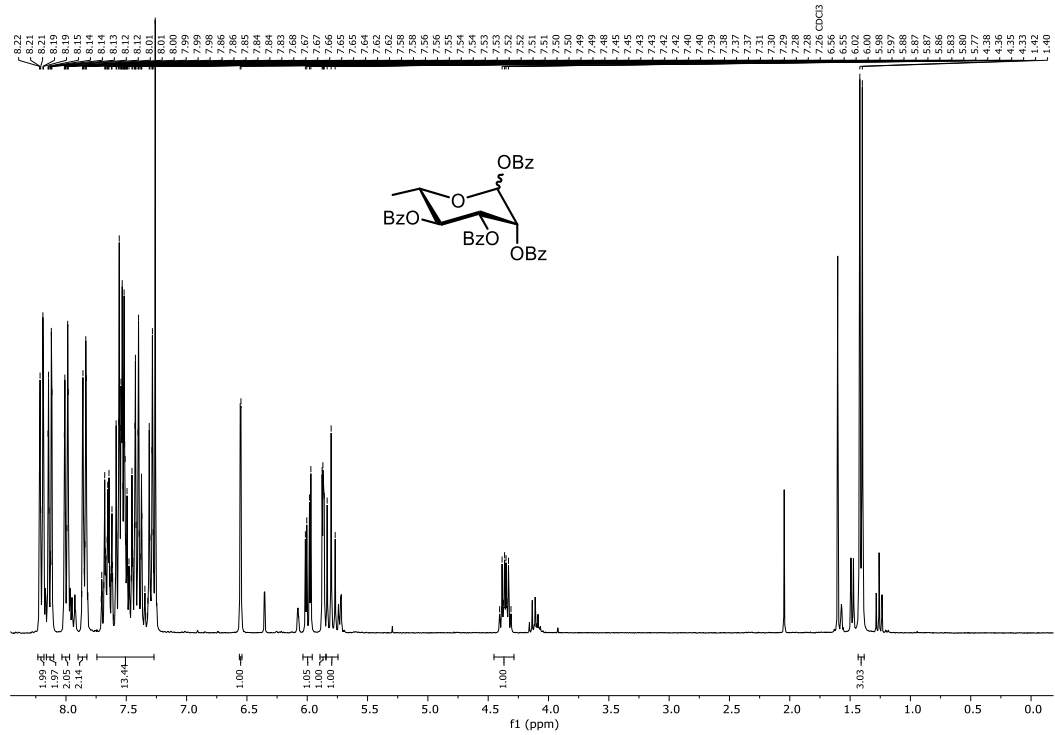


¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): Ethyl 1-thio-β-D-glucopyranosid (**270**).

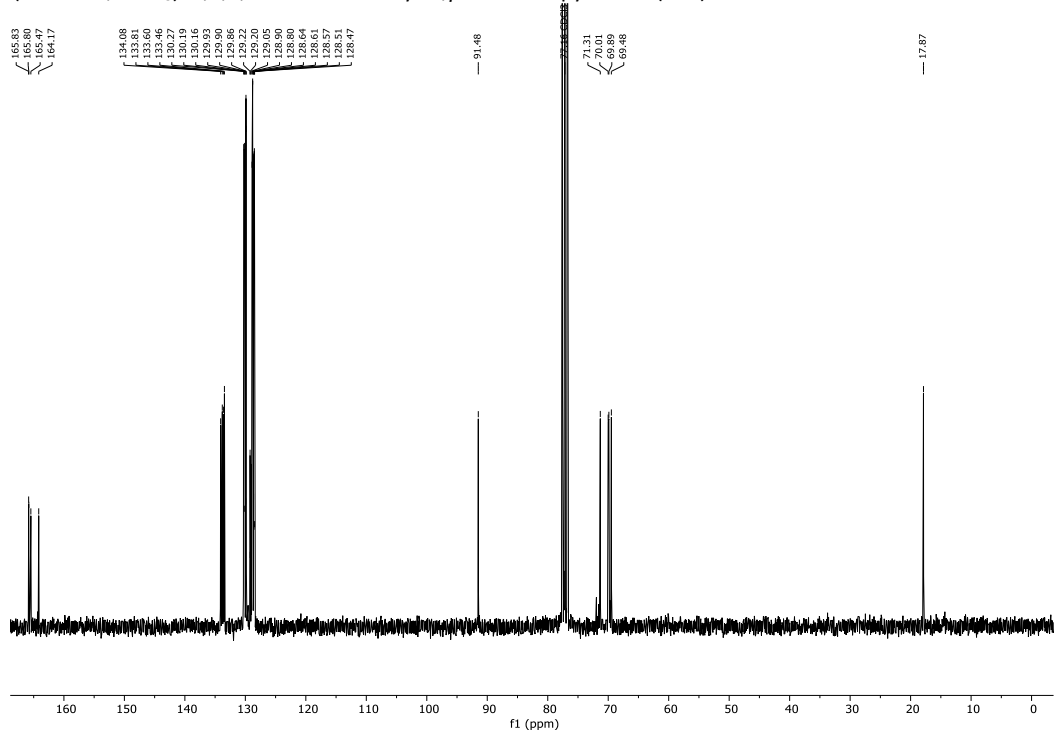


¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): Ethyl 1-thio-β-D-glucopyranosid (**270**).

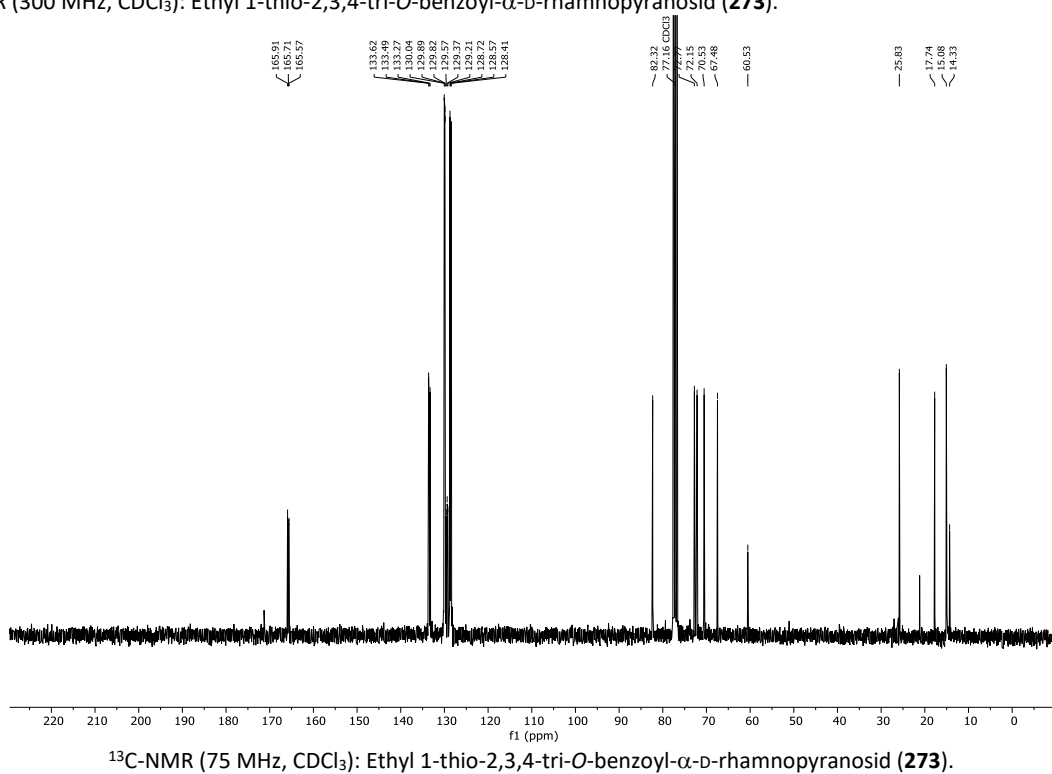
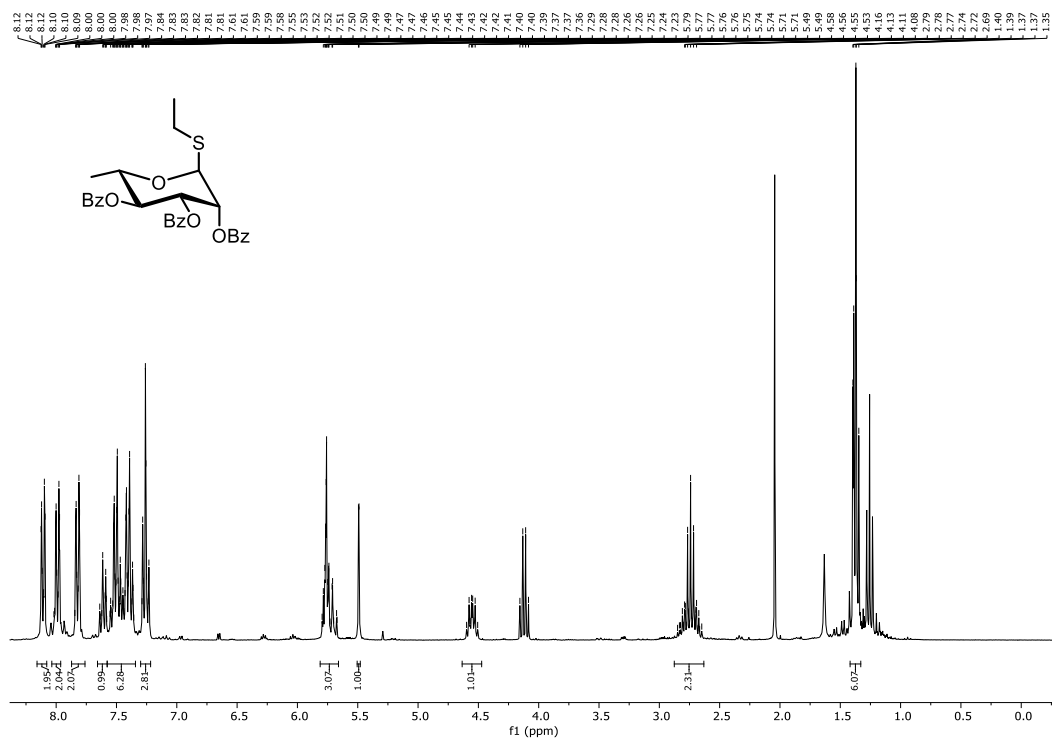




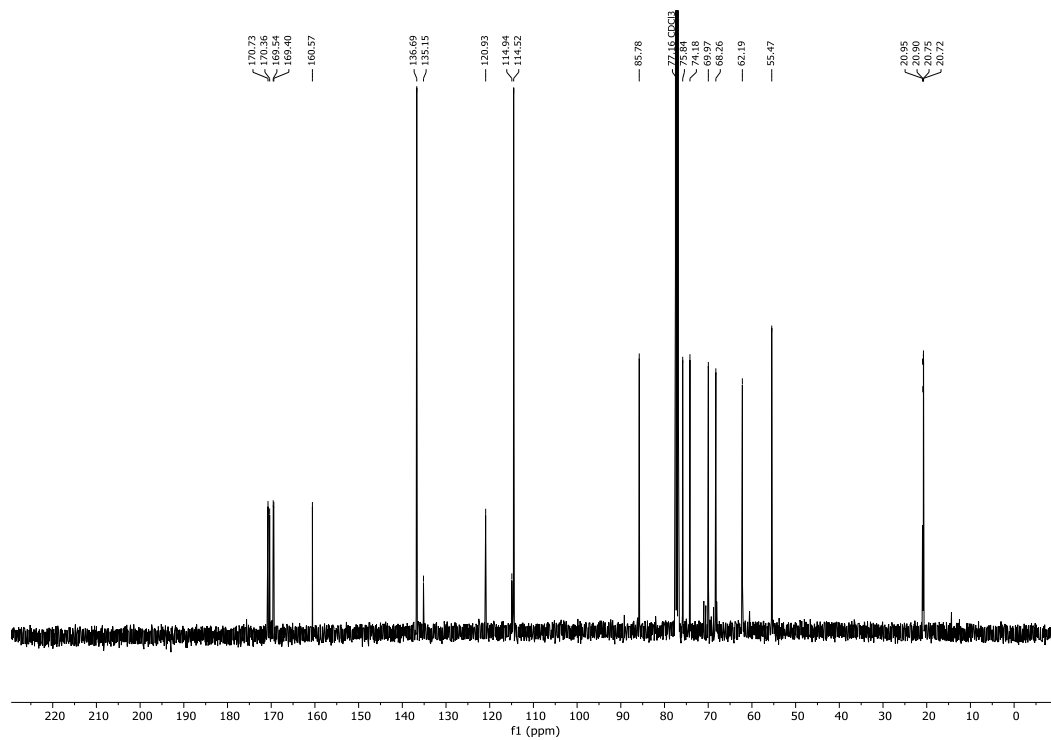
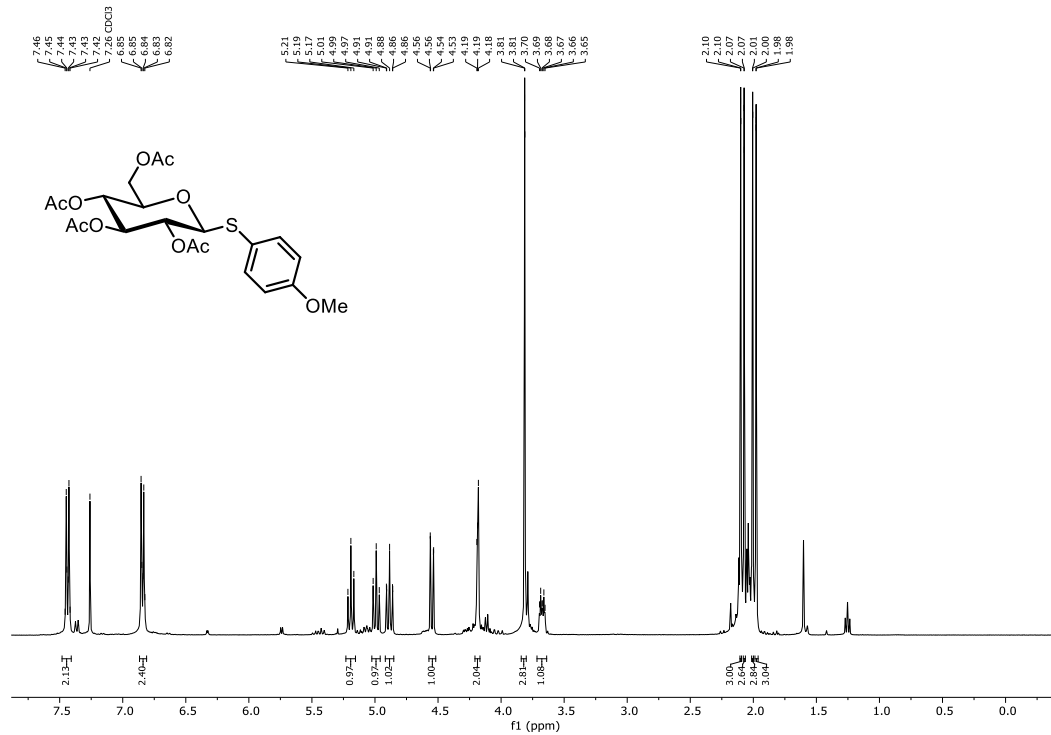
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,2,3,4-tetra-*O*-benzoyl- α,β -L-rhamnopyranose (**272**).

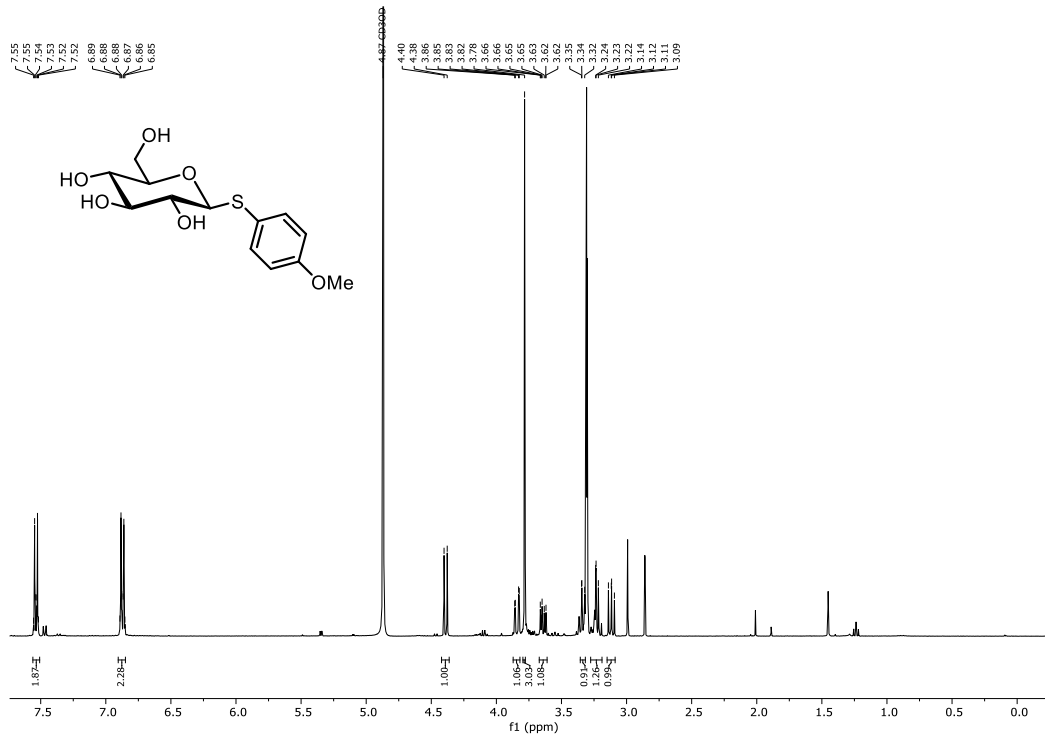


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 1,2,3,4-tetra-*O*-benzoyl- α,β -L-rhamnopyranose (**272**).

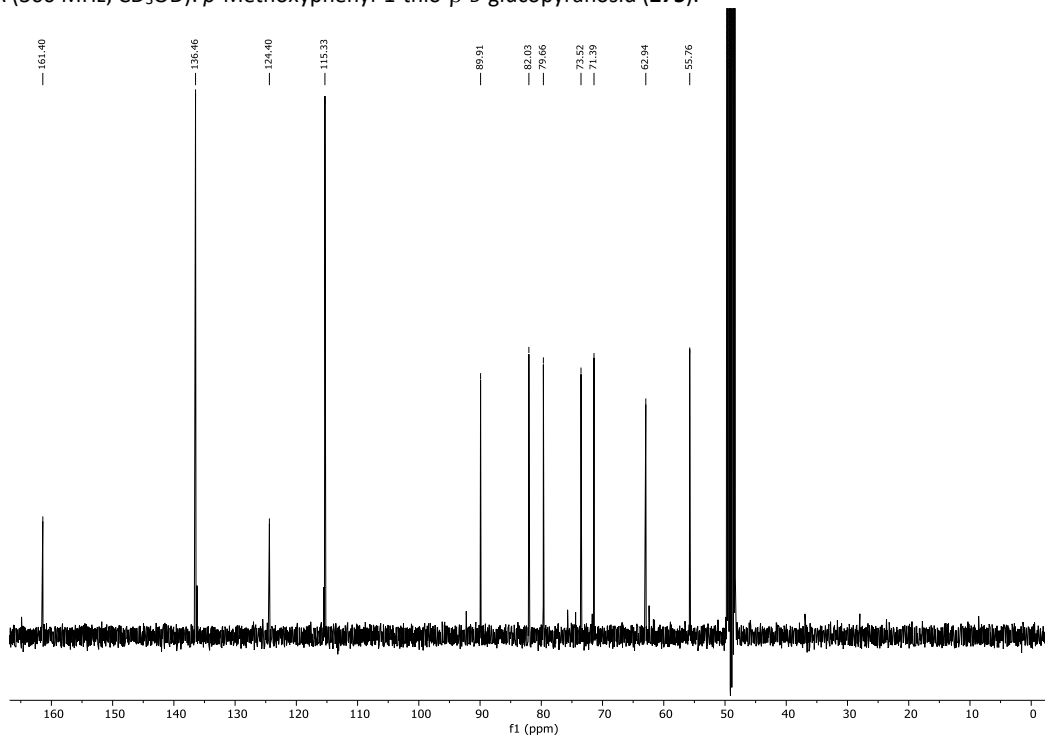


7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



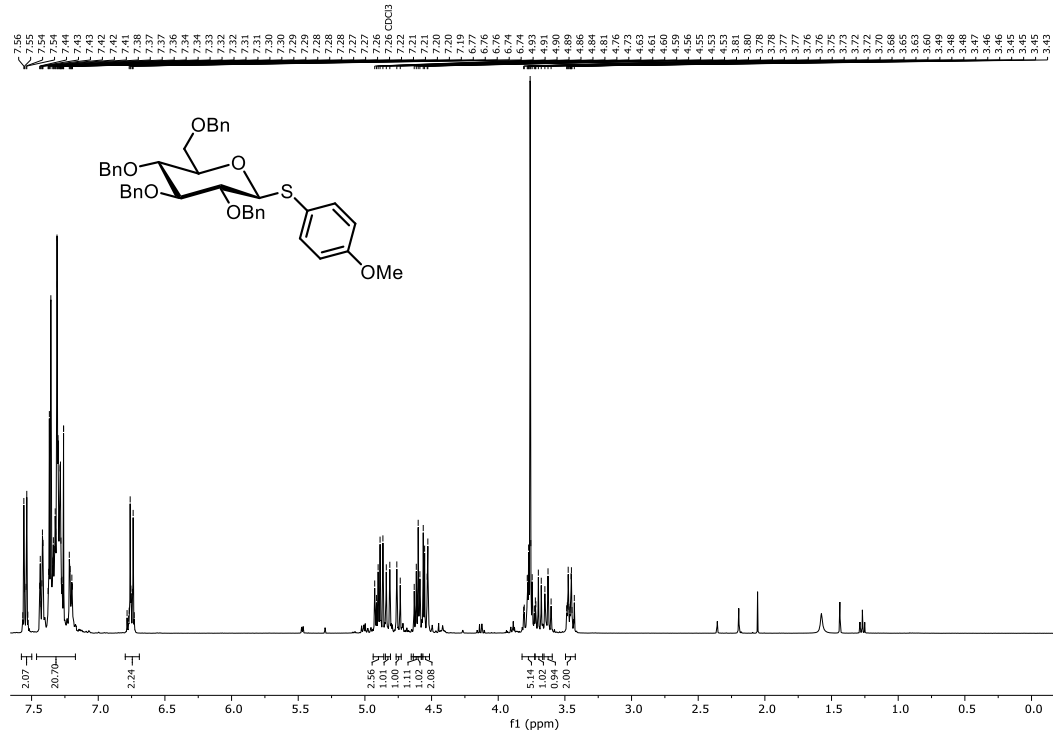


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): *p*-Methoxyphenyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (**275**).

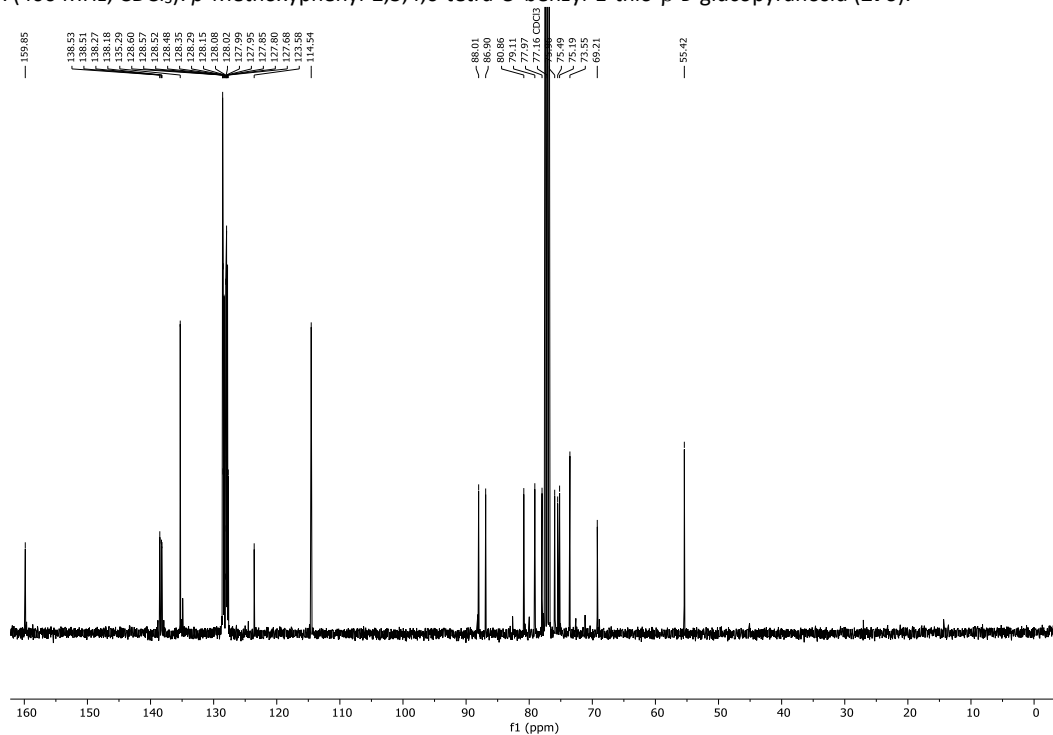


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): *p*-Methoxyphenyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (**275**).

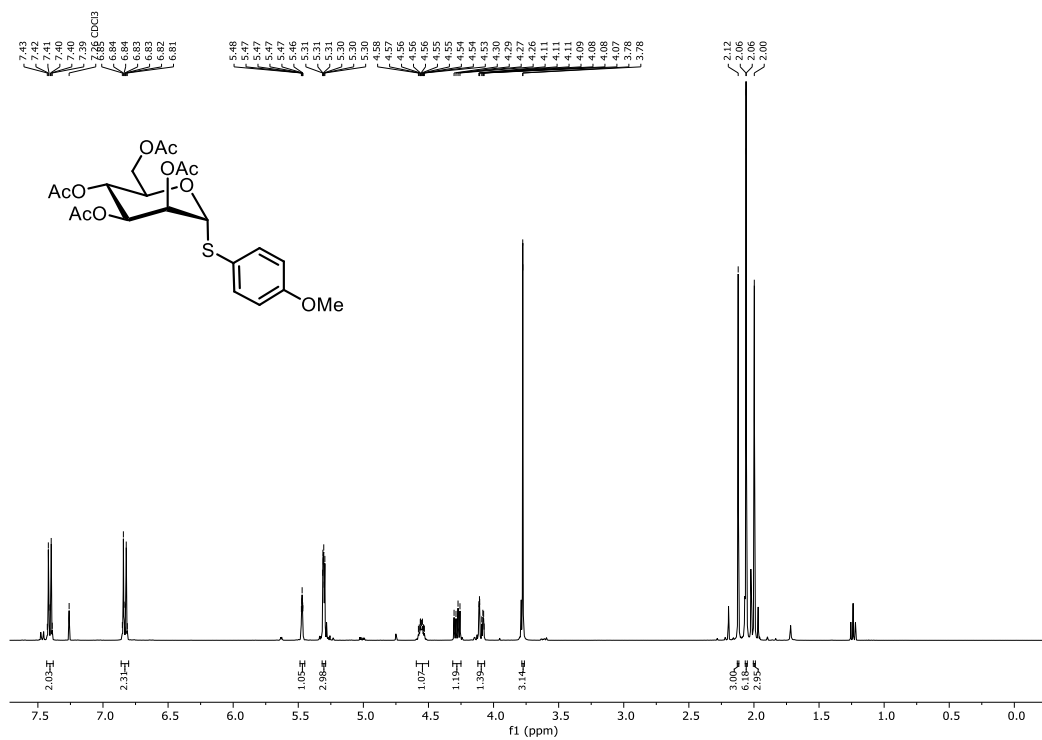
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



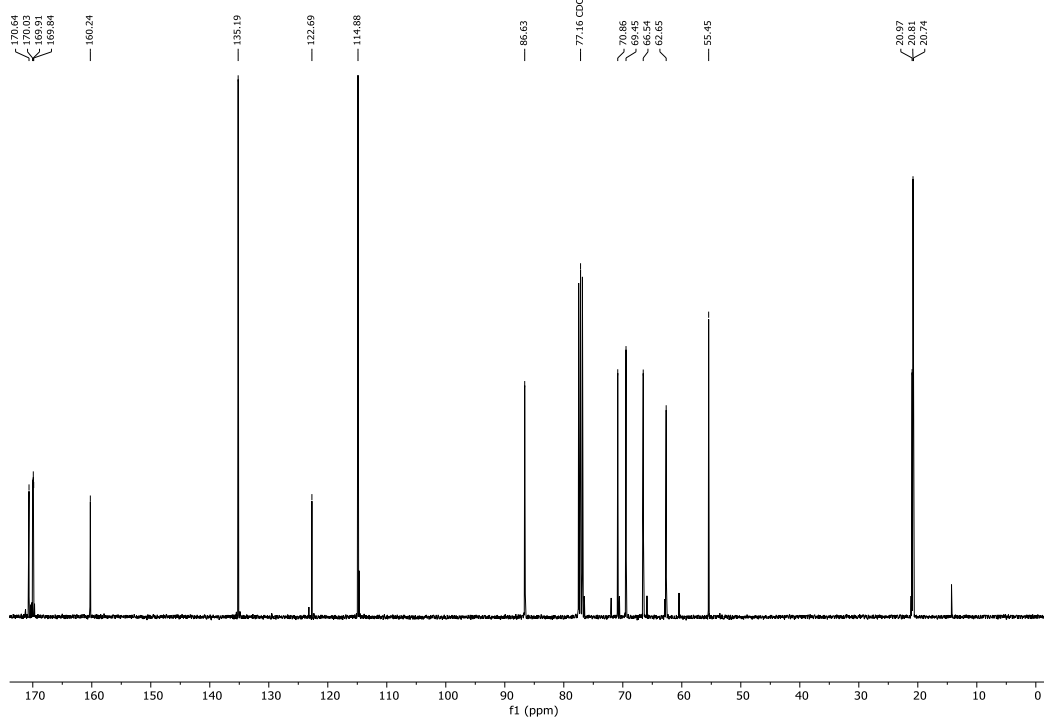
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): *p*-Methoxyphenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (**276**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): *p*-Methoxyphenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (**276**).

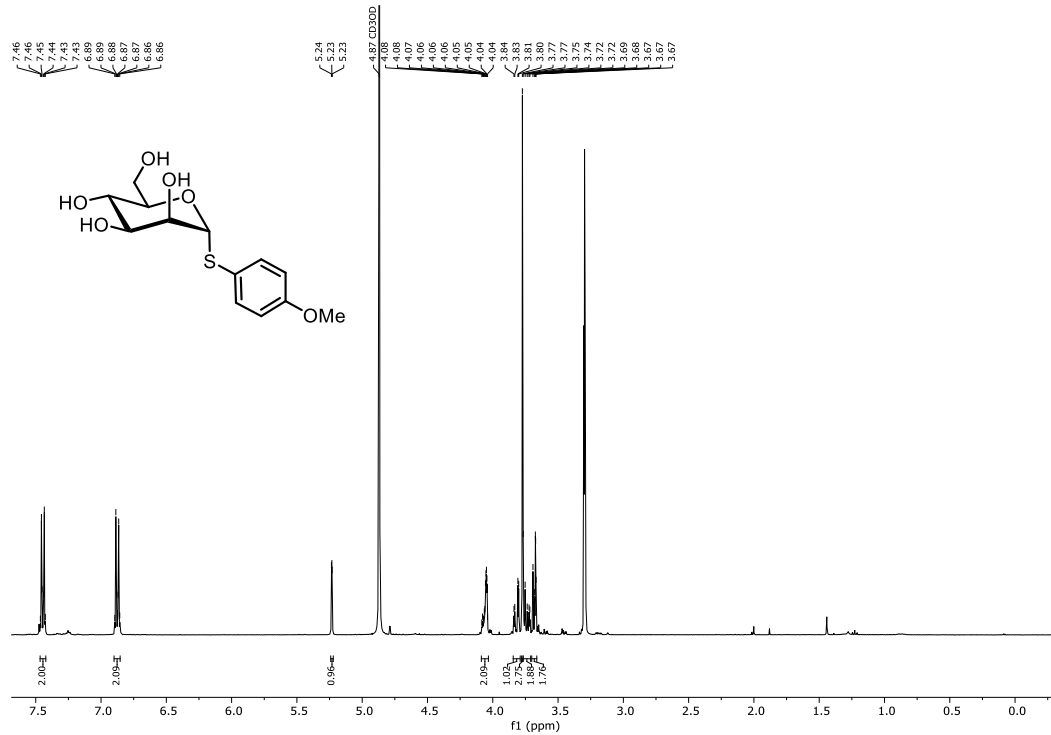


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): *p*-Methoxyphenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (**277**).

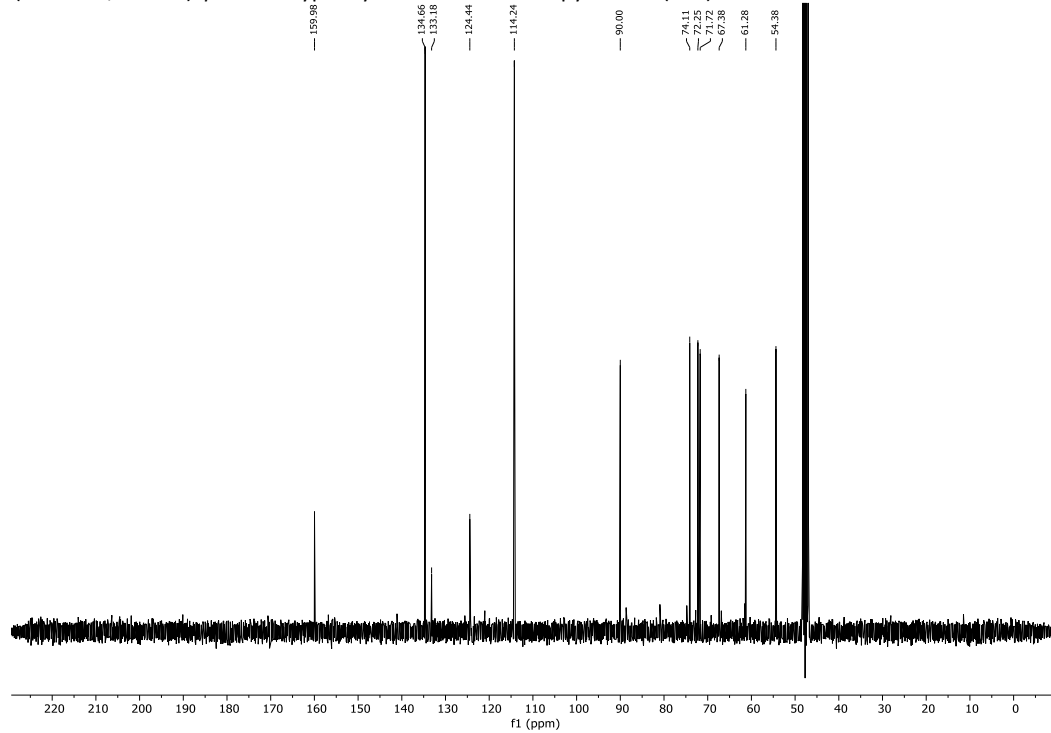


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): *p*-Methoxyphenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (**277**).

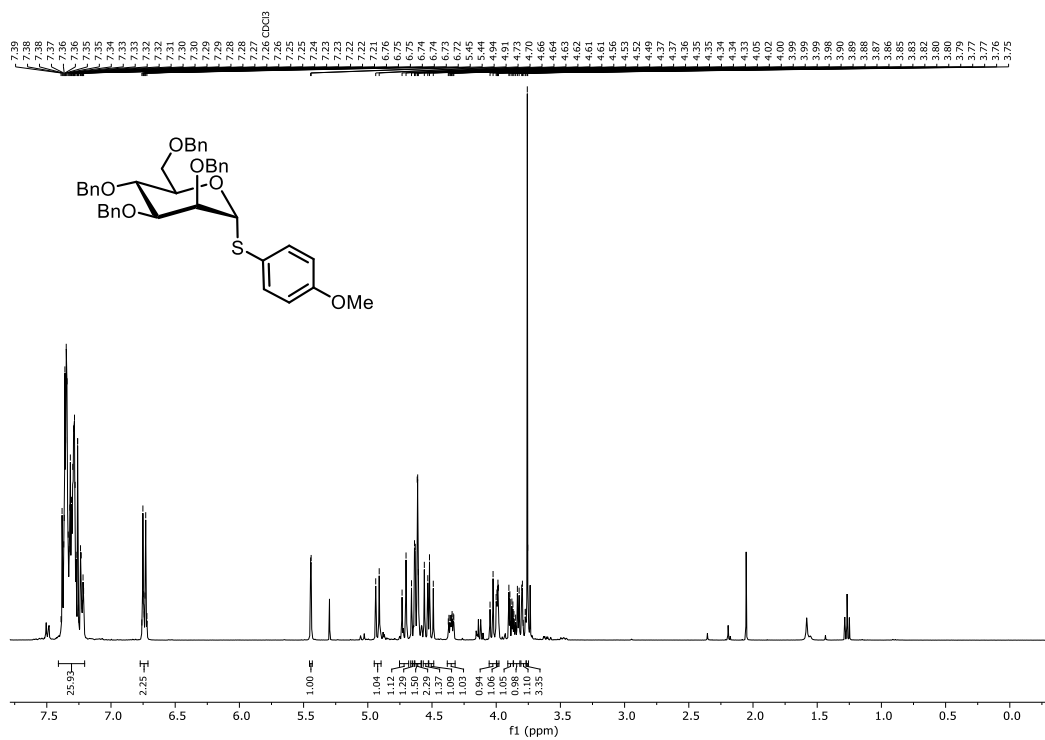
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



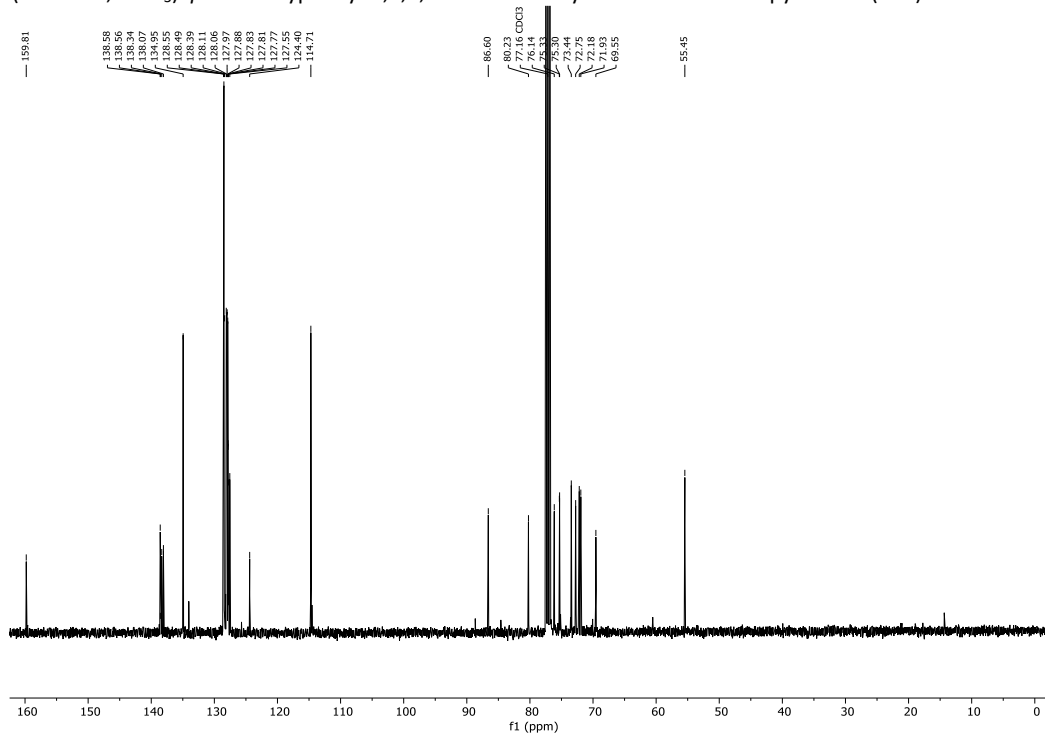
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): *p*-Methoxyphenyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (278).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): *p*-Methoxyphenyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (278).

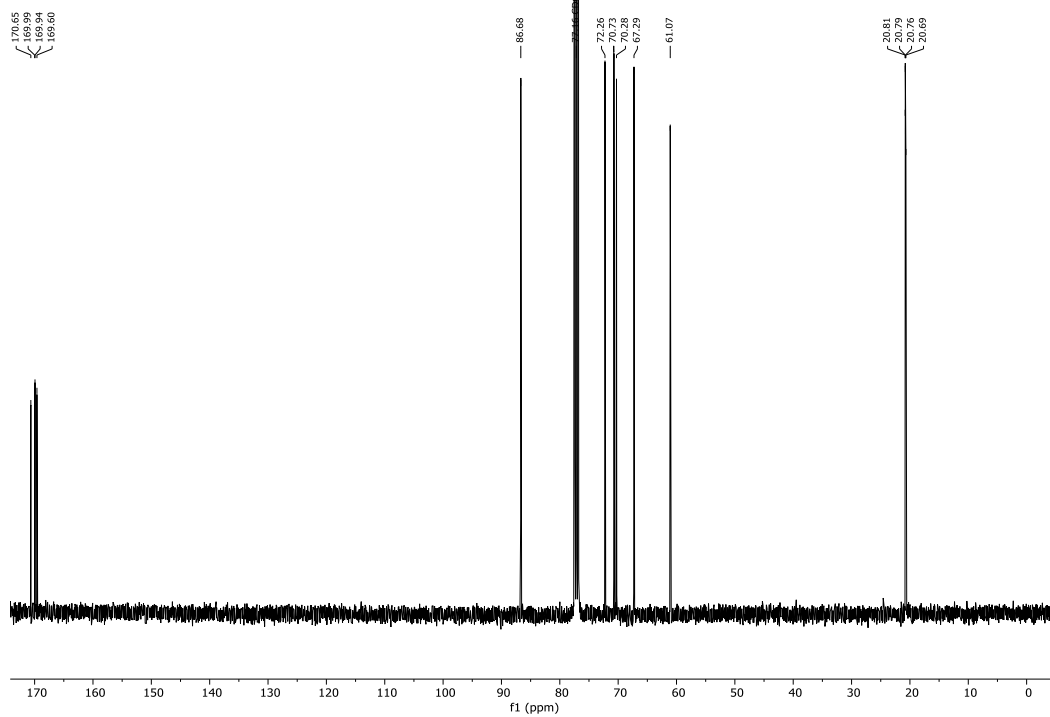
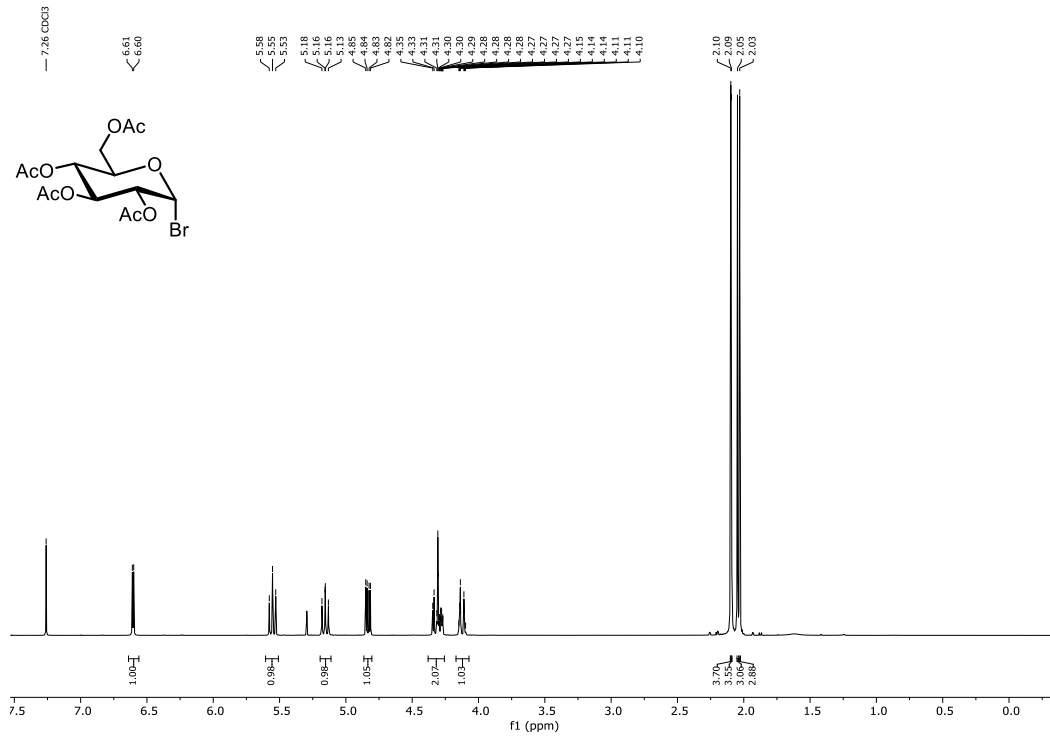


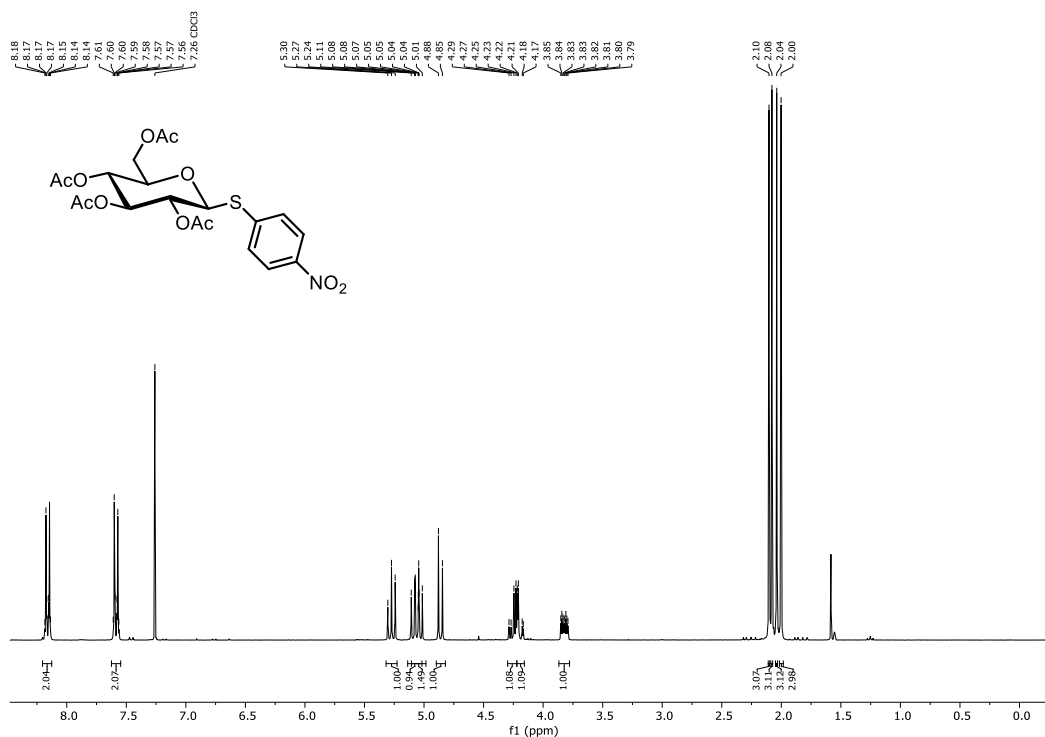
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *p*-Methoxyphenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (**279**).



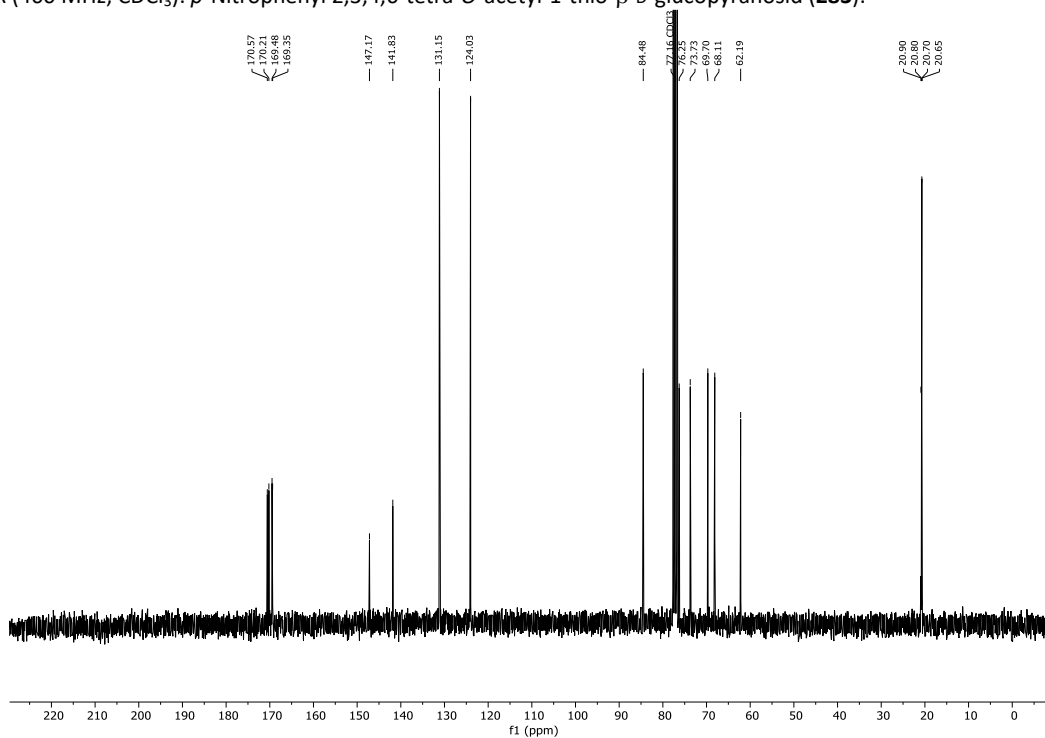
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): *p*-Methoxyphenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranosid (**279**).

7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



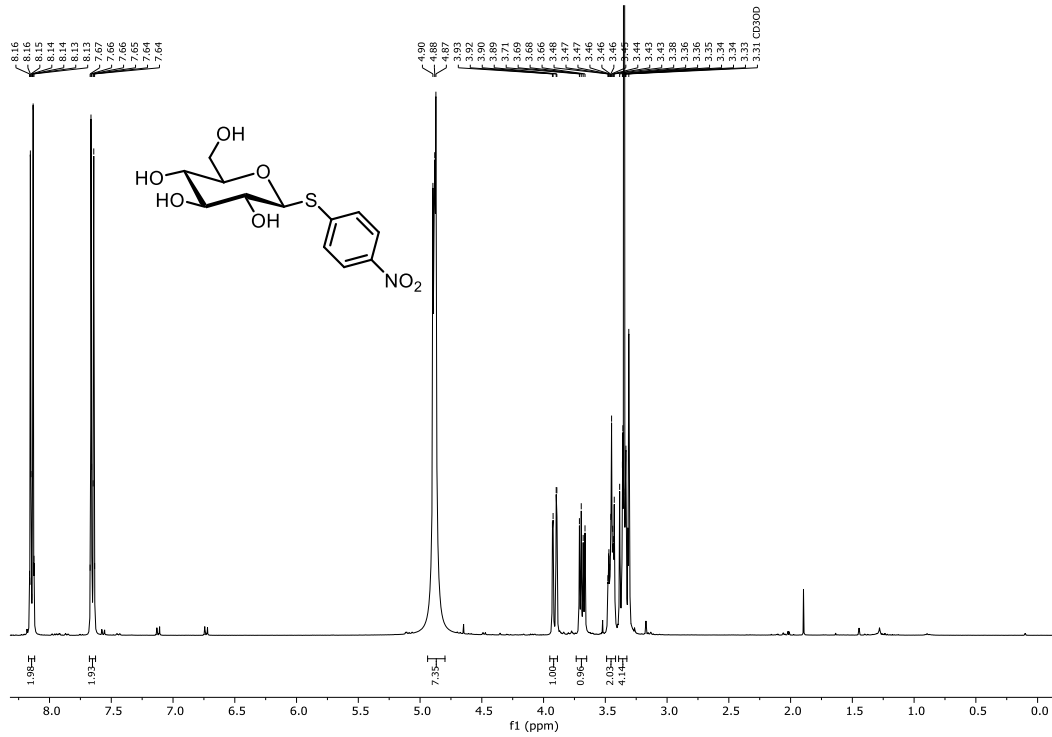


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *p*-Nitrophenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (**283**).

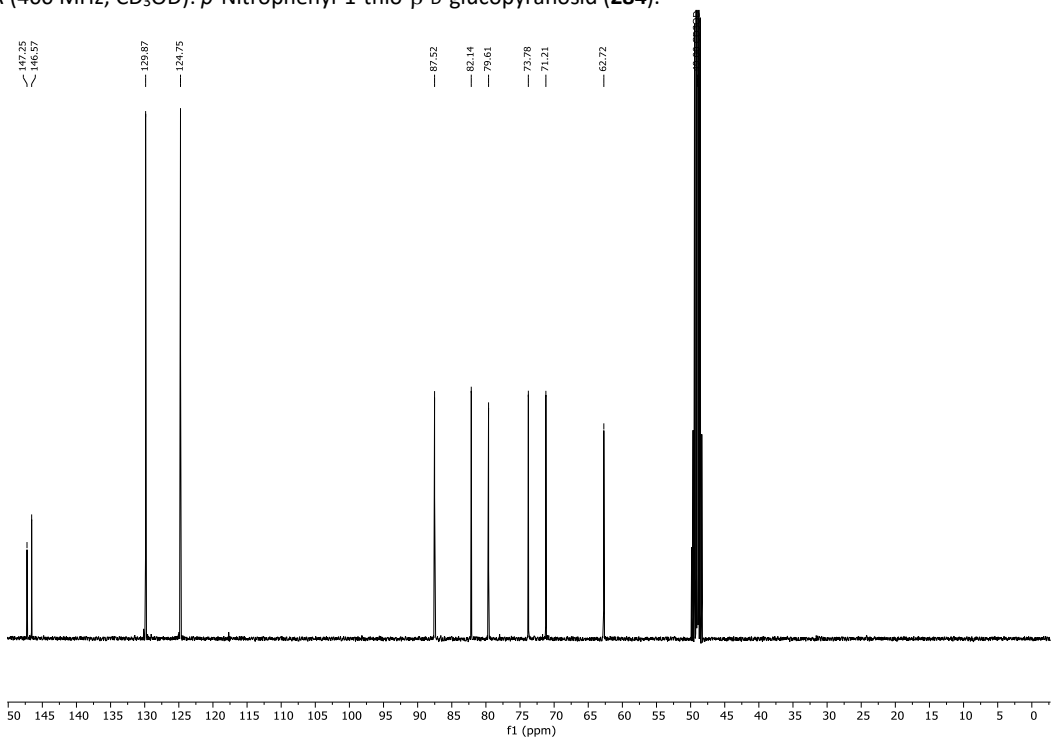


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): *p*-Nitrophenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (**283**).

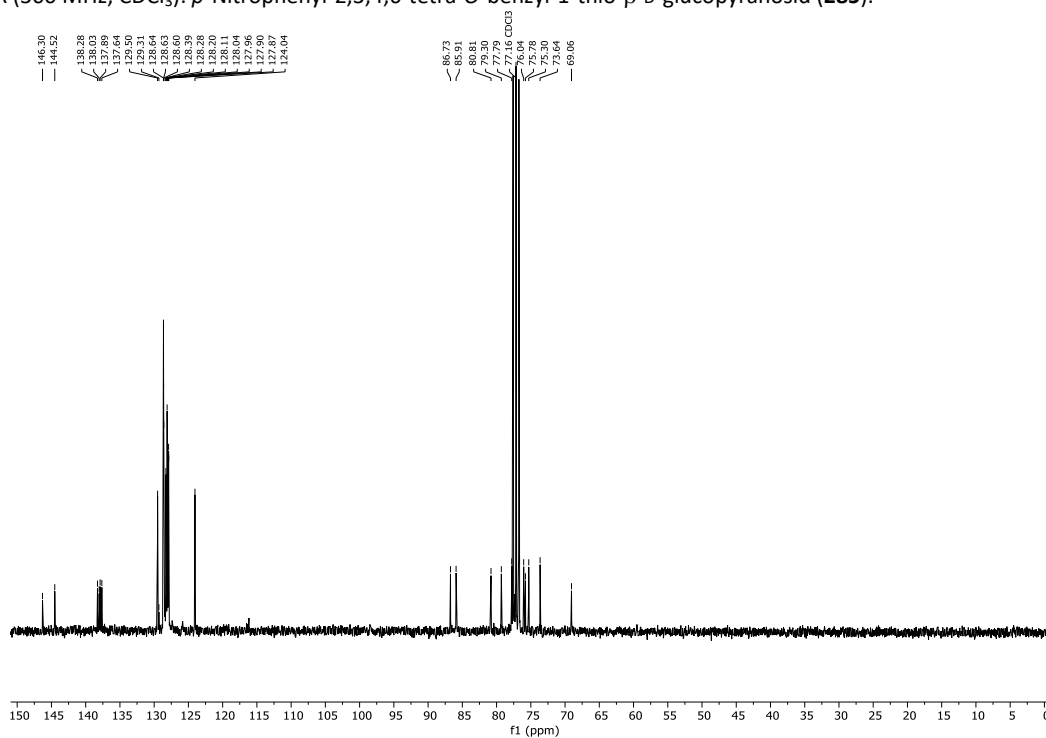
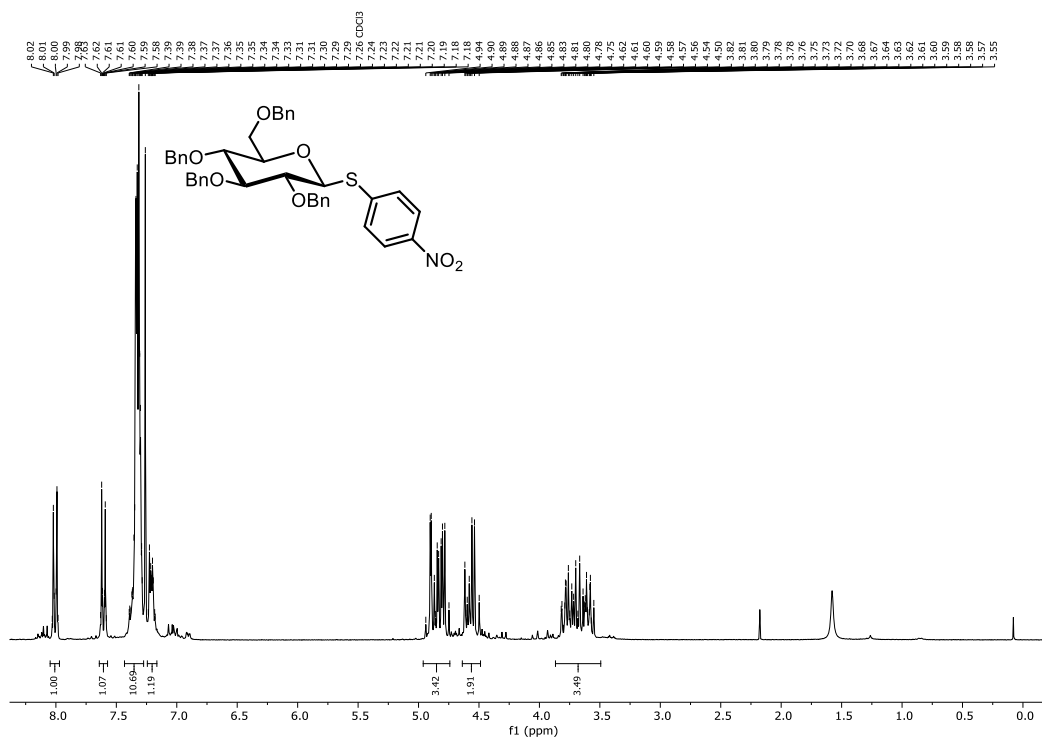
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



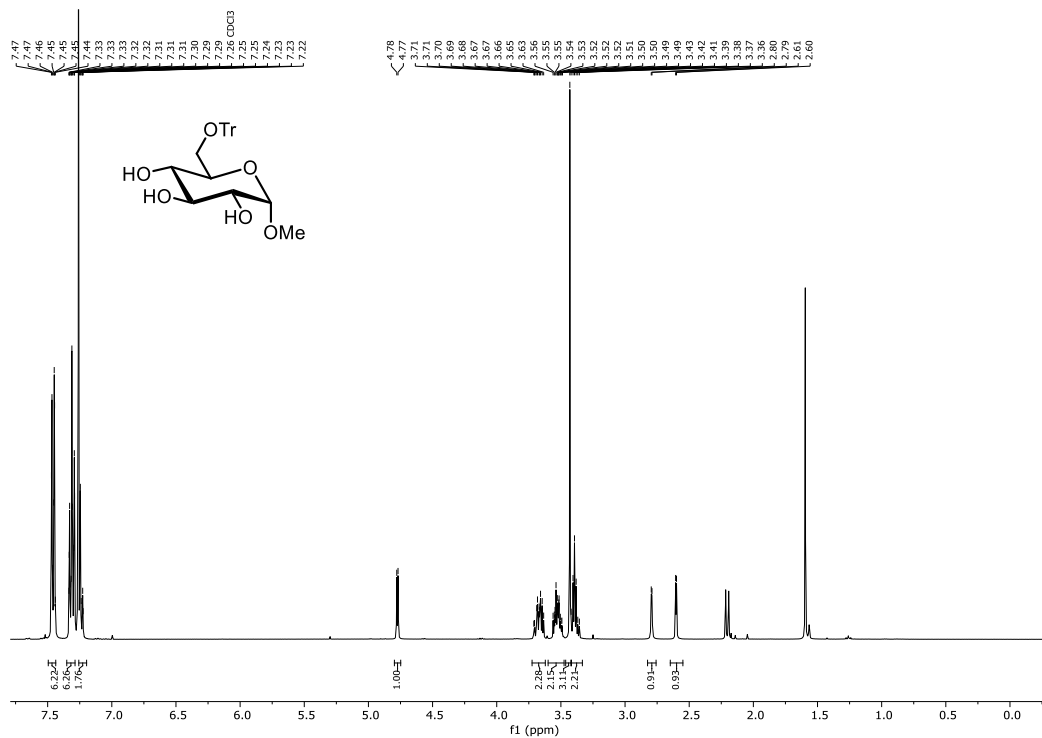
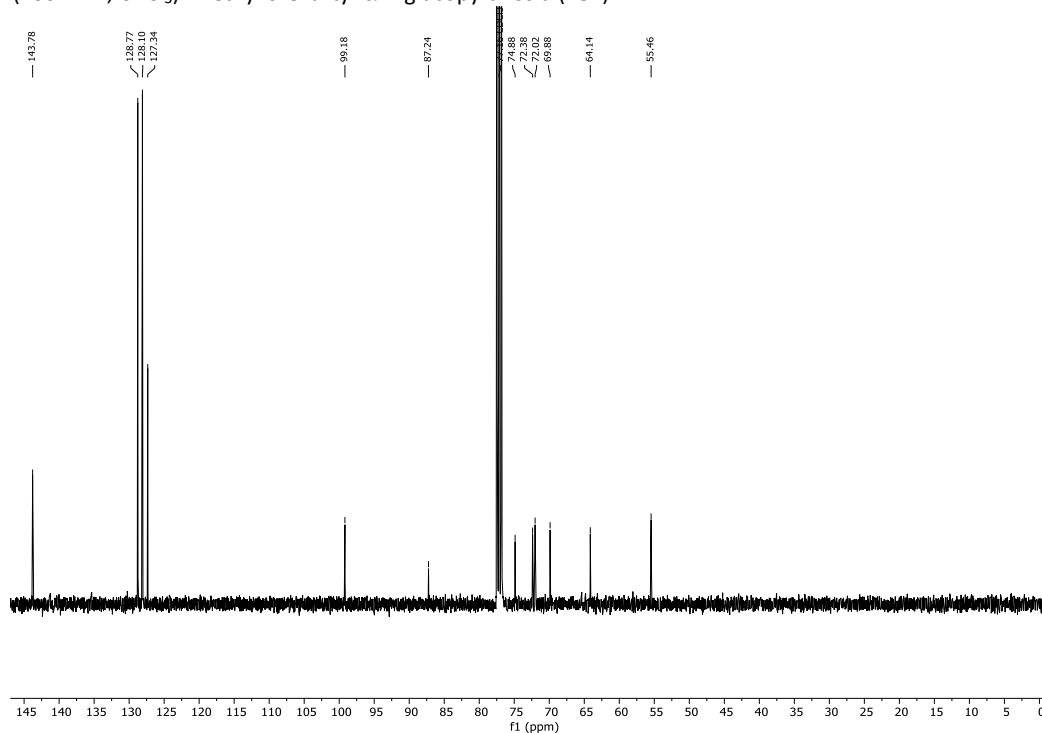
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): *p*-Nitrophenyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (**284**).

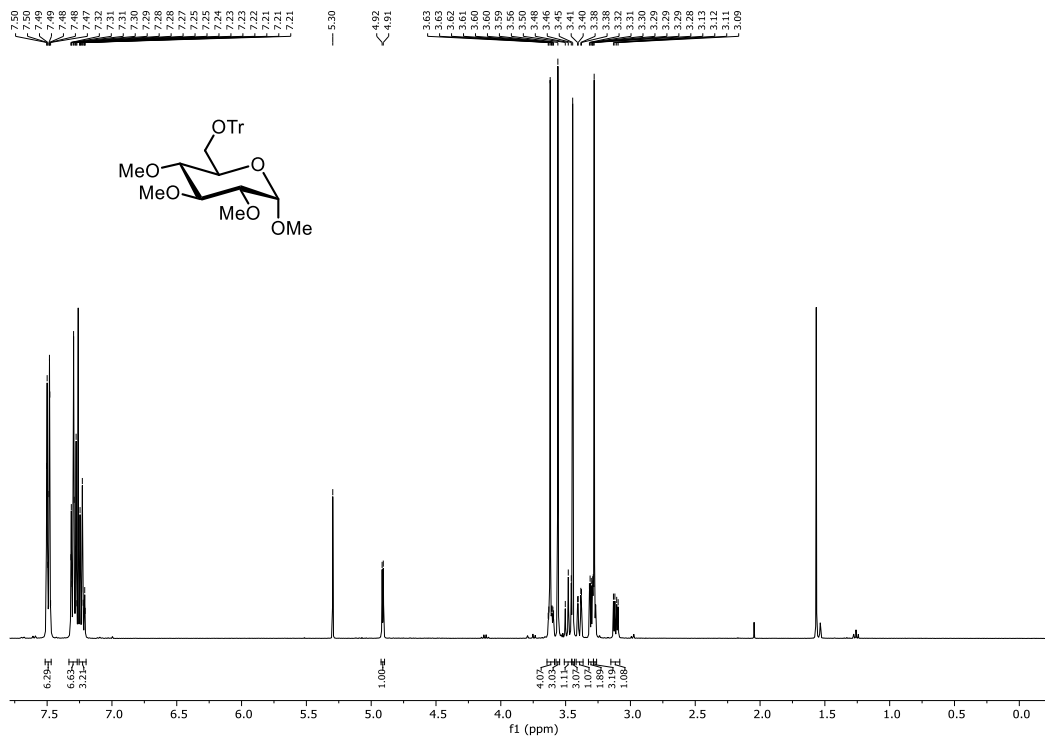


¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): *p*-Nitrophenyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (**284**).

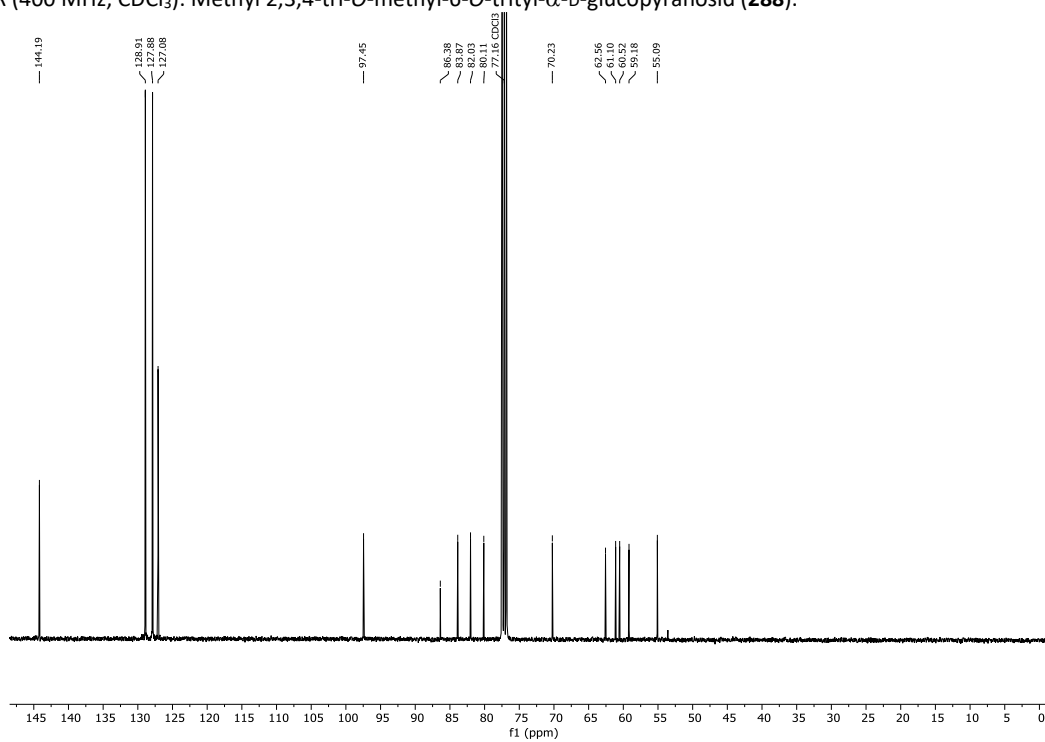


7.5.2. Spektren zur Synthese der Glycosylakzeptoren

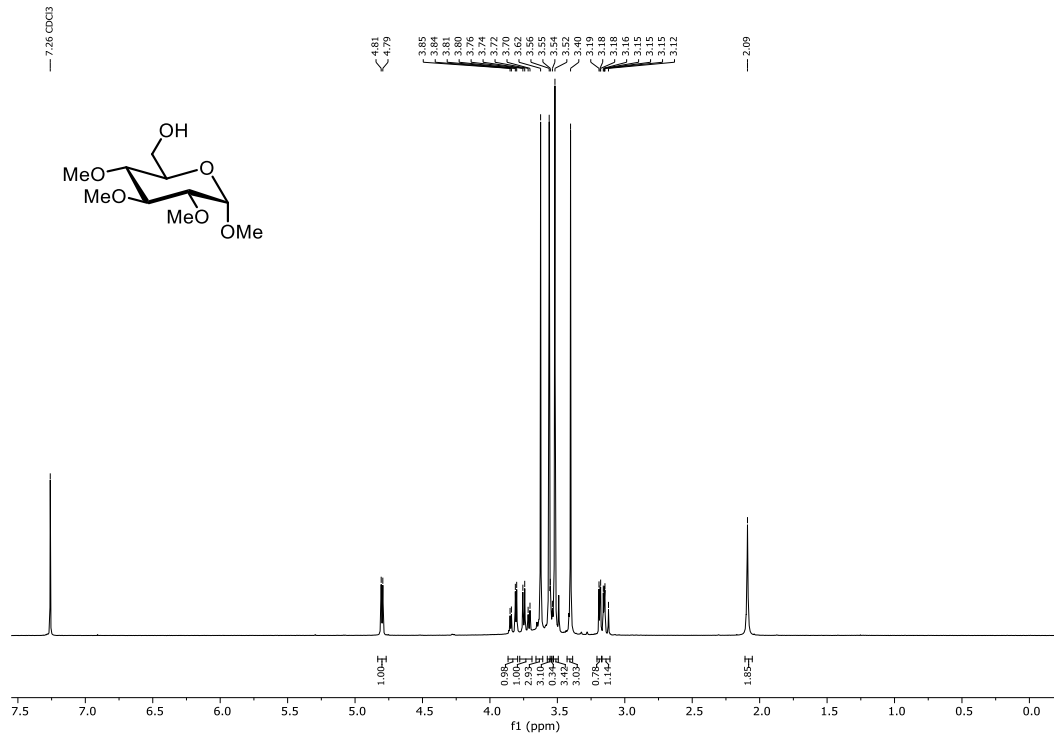
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Methyl 6-O-trityl- α -D-glucopyranosid (**287**). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): Methyl 6-O-trityl- α -D-glucopyranosid (**287**).



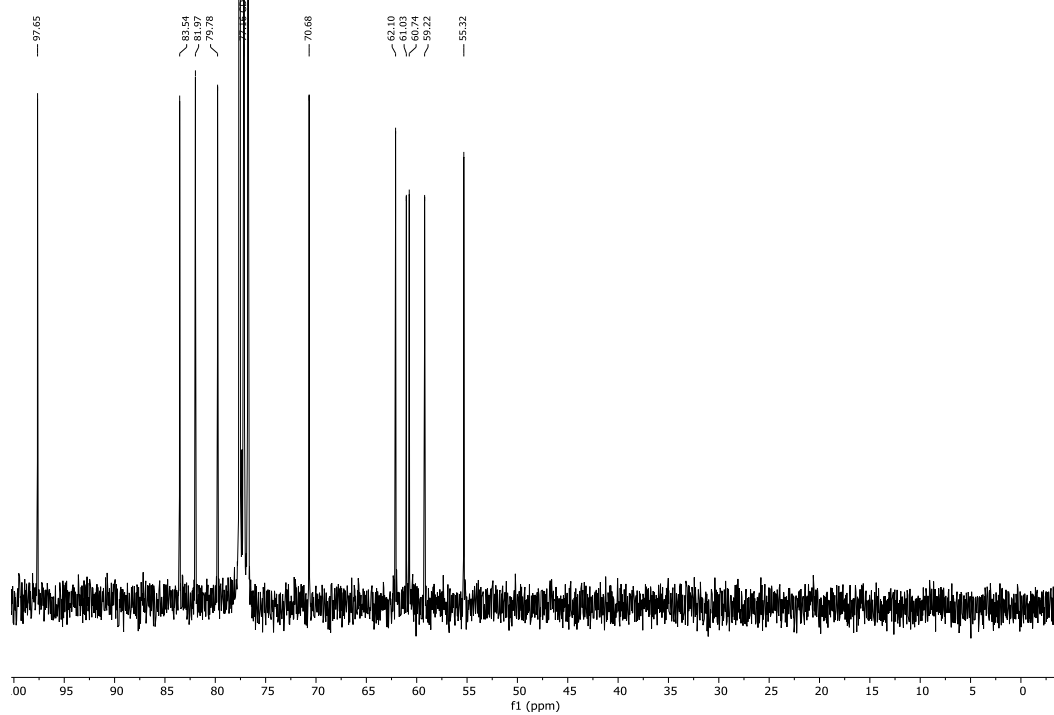
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Methyl 2,3,4-tri-O-methyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid (**288**).



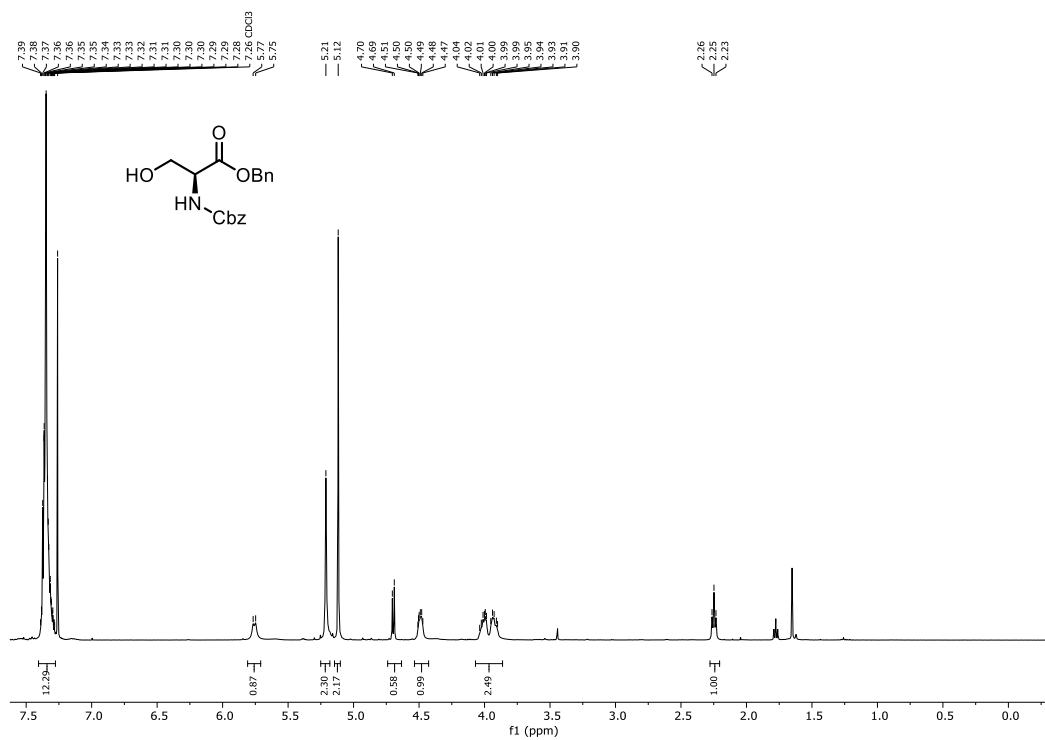
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): Methyl 2,3,4-tri-O-methyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranosid (**288**).



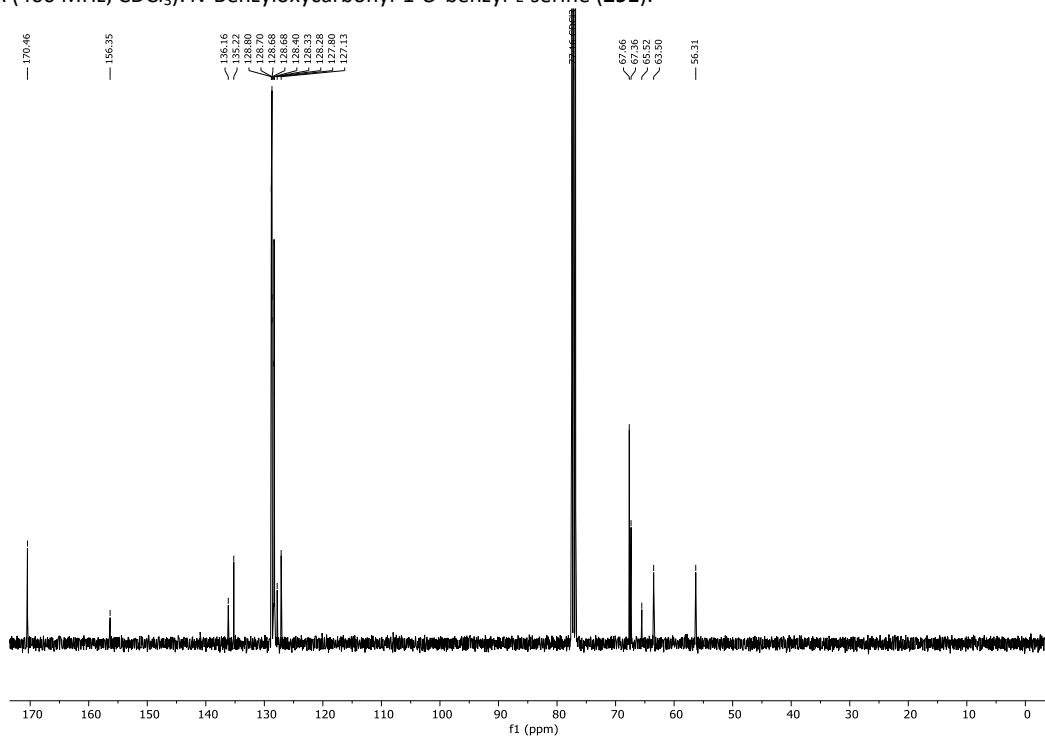
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Methyl 2,3,4-tri-O-methyl- α -D-glucopyranosid (**289**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): Methyl 2,3,4-tri-O-methyl- α -D-glucopyranosid (**289**).

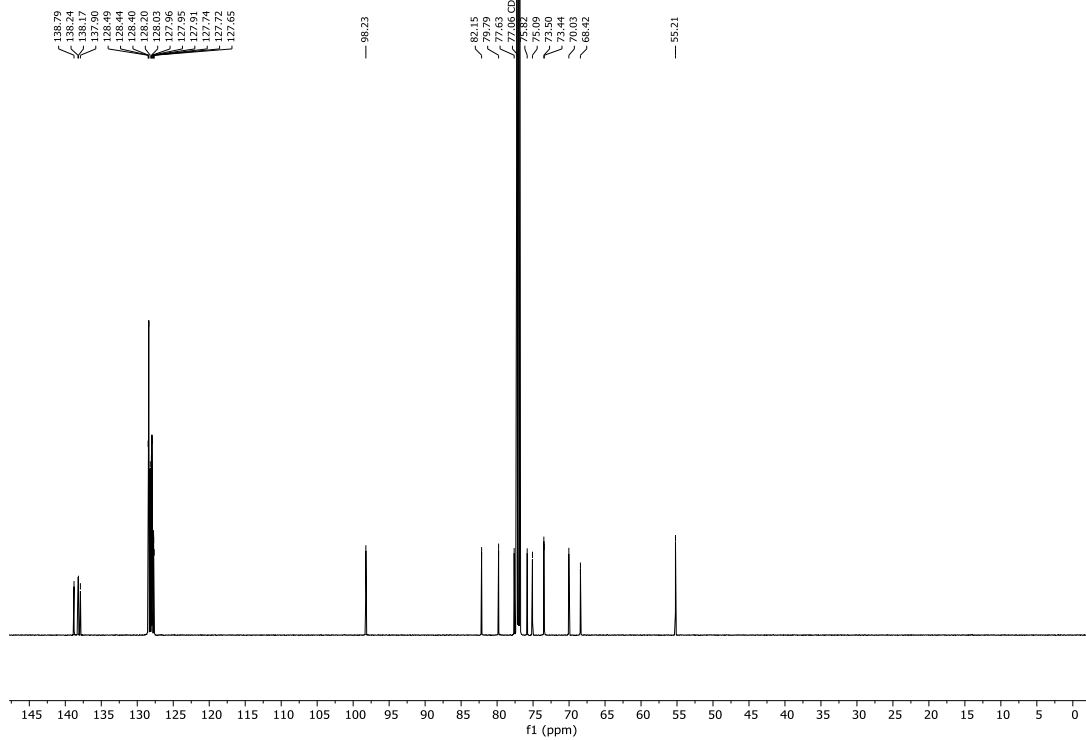
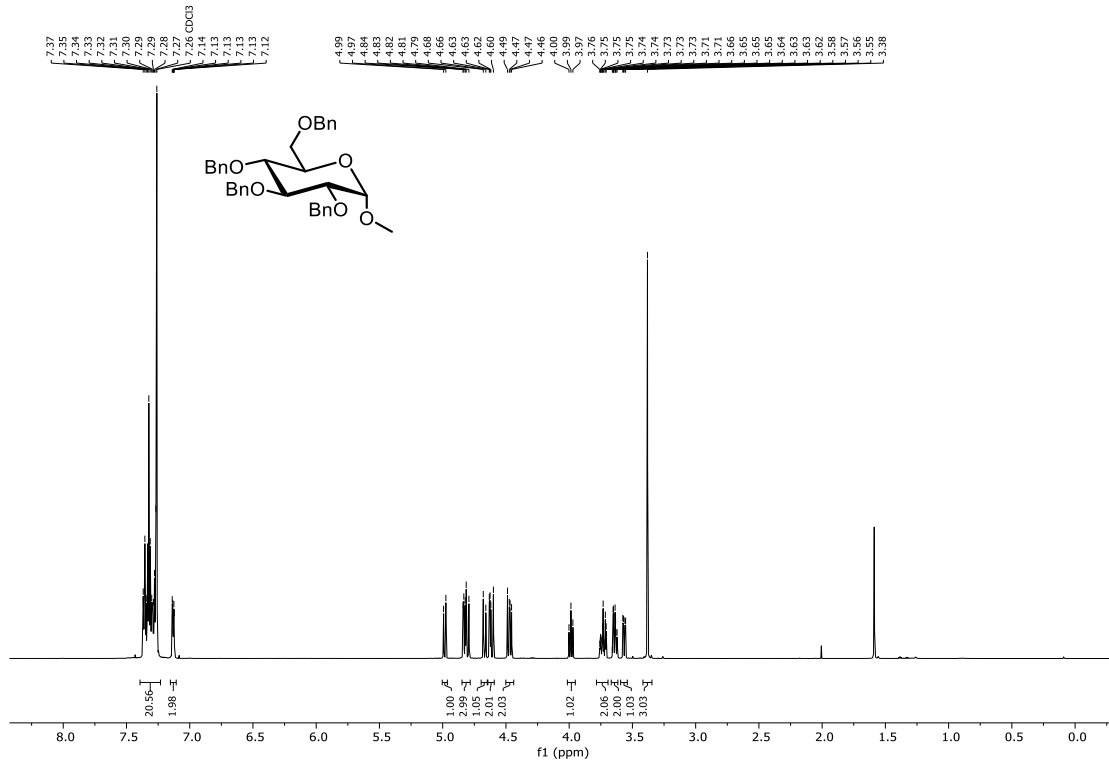


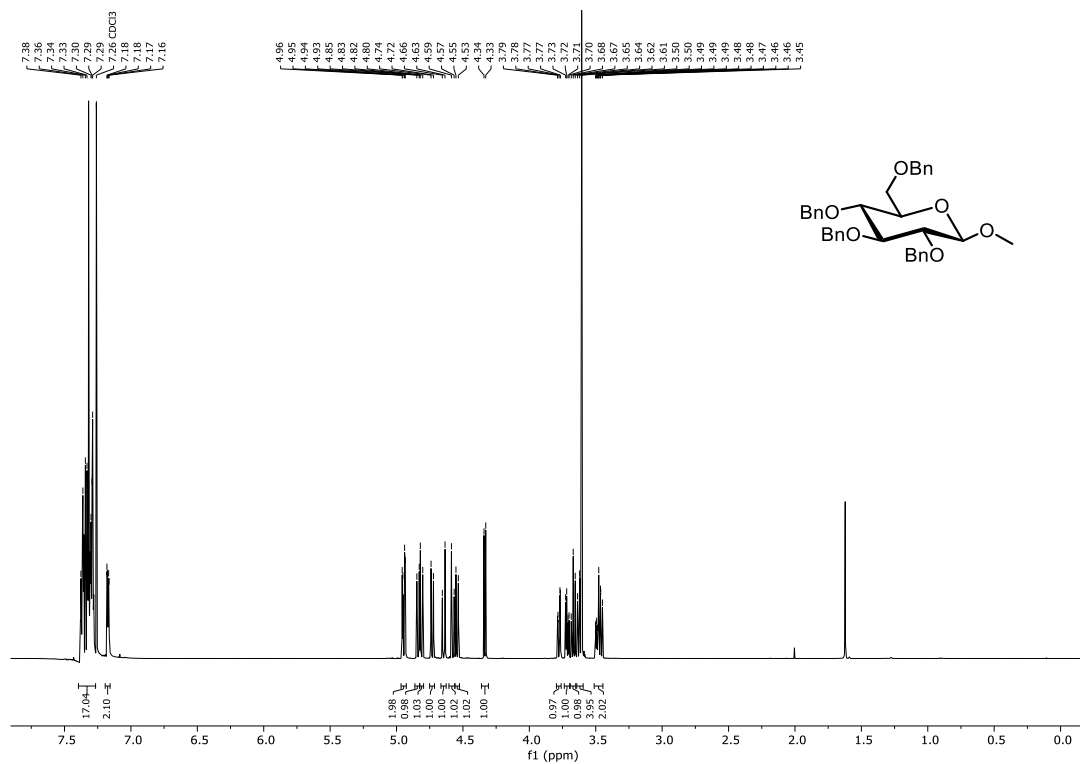
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *N*-Benzyloxycarbonyl-1-*O*-benzyl-L-serine (**291**).



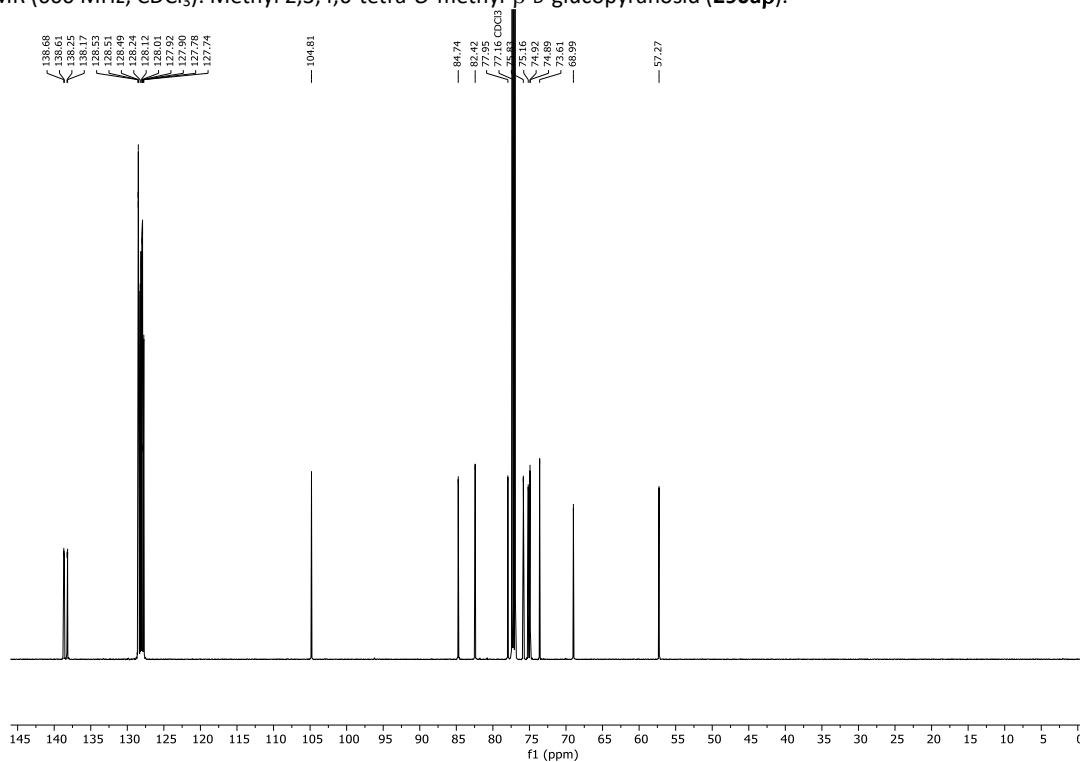
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): *N*-Benzyloxycarbonyl-1-*O*-benzyl-L-serine (**291**).

7.5.3. Spektren zur Iod-katalysierten Glycosylierung

 $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (290 $\alpha\alpha$).

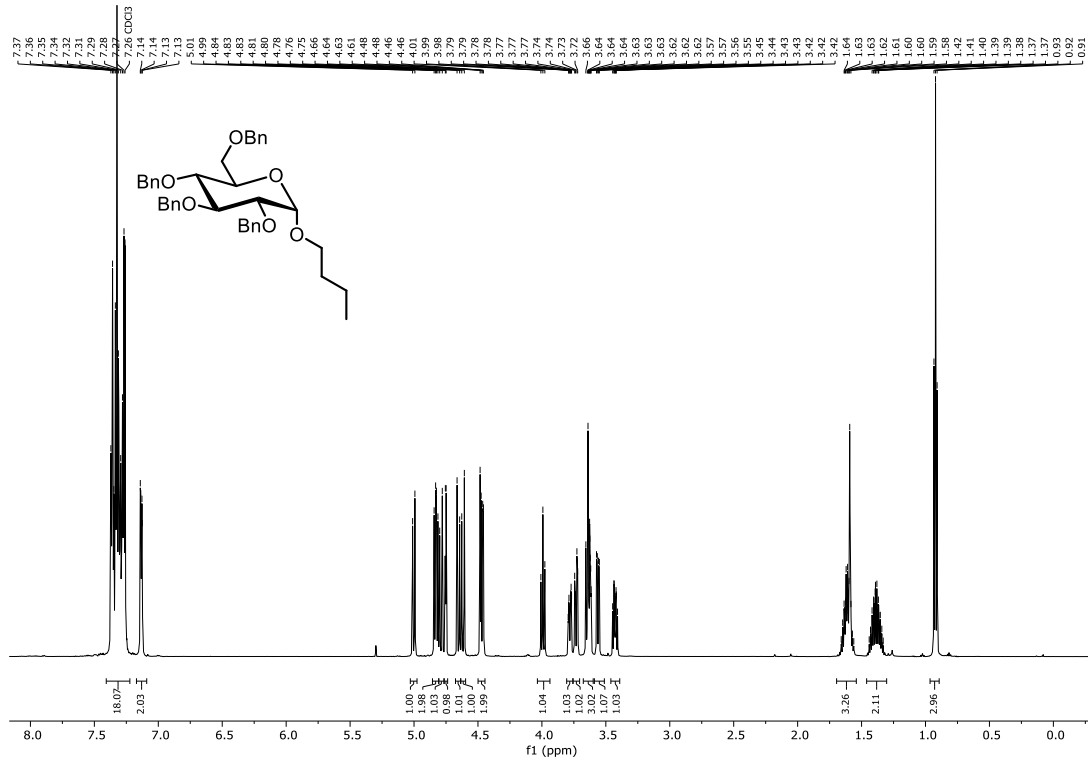


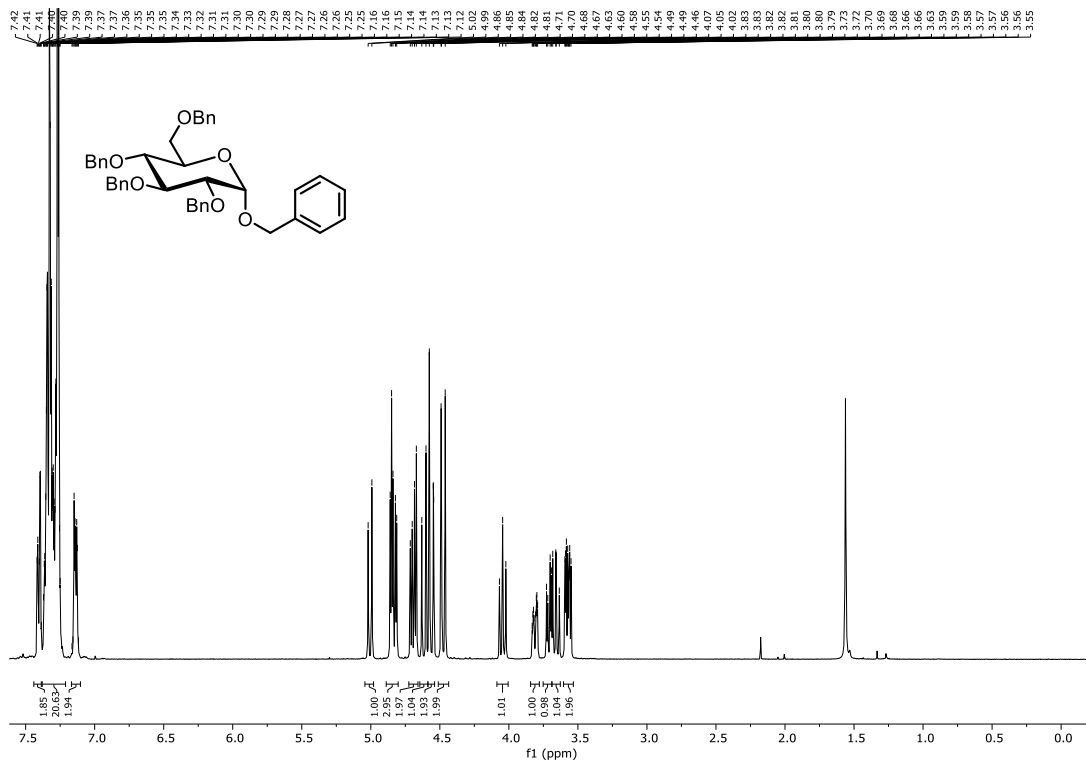
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): Methyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl-β-D-glucopyranosid (290aβ).



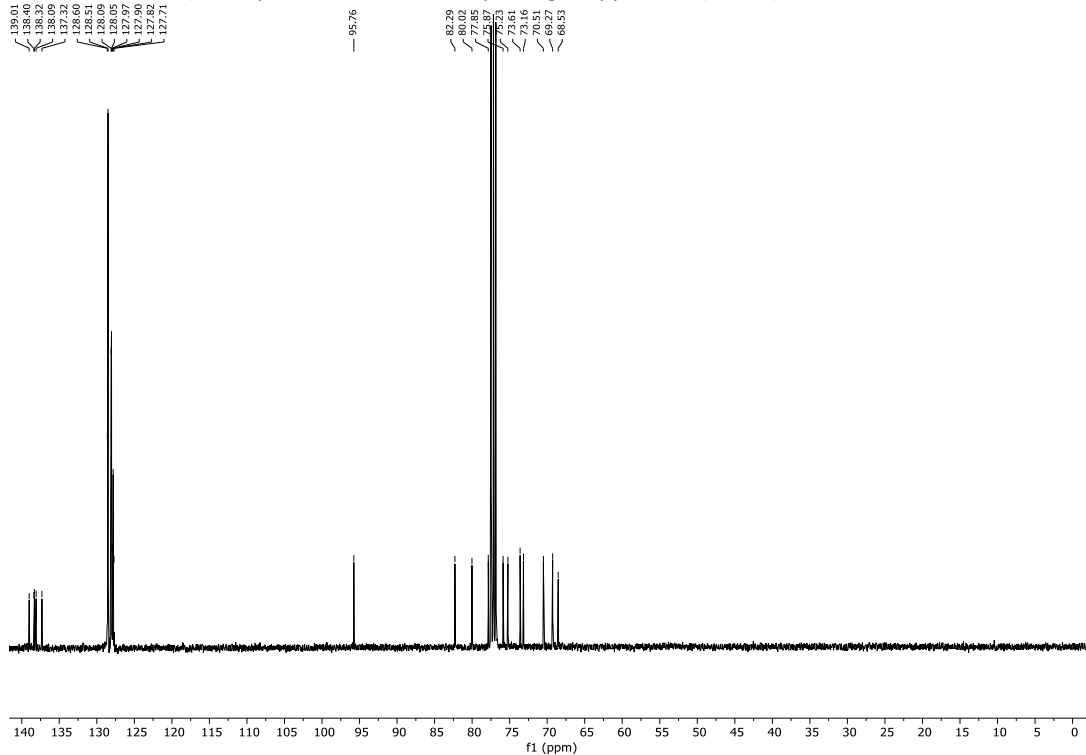
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): Methyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl-β-D-glucopyranosid (290aβ).

7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



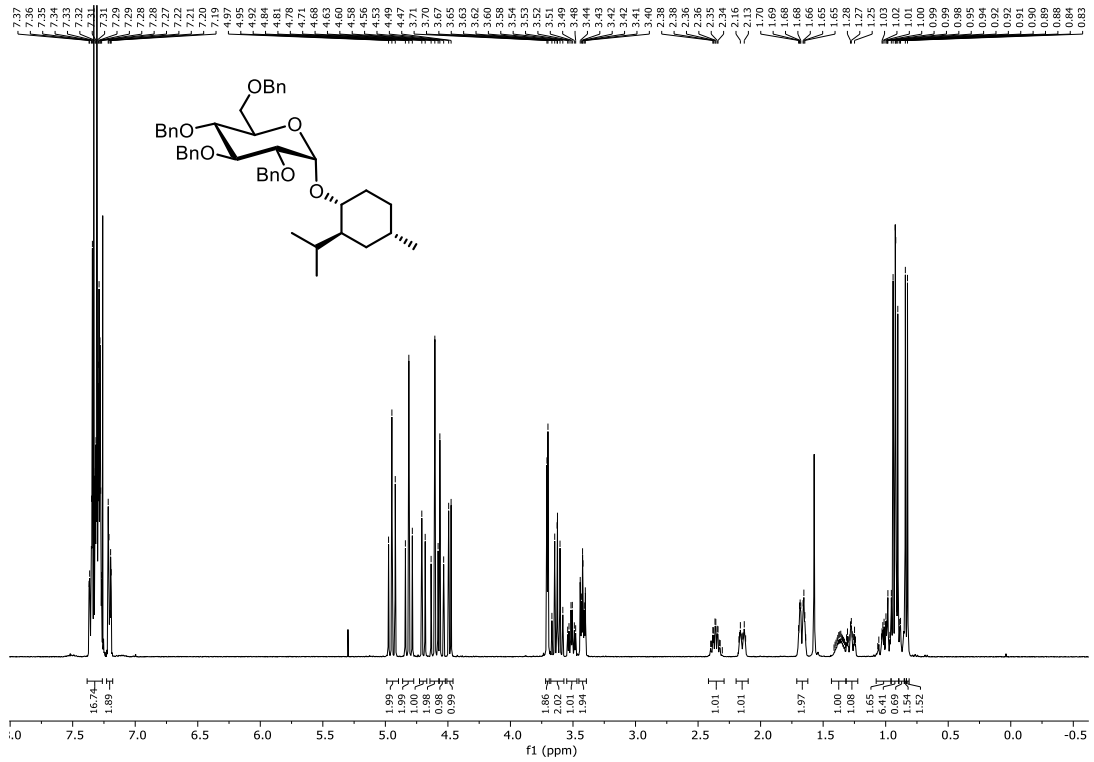


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): Benzyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosid (290b α**).**

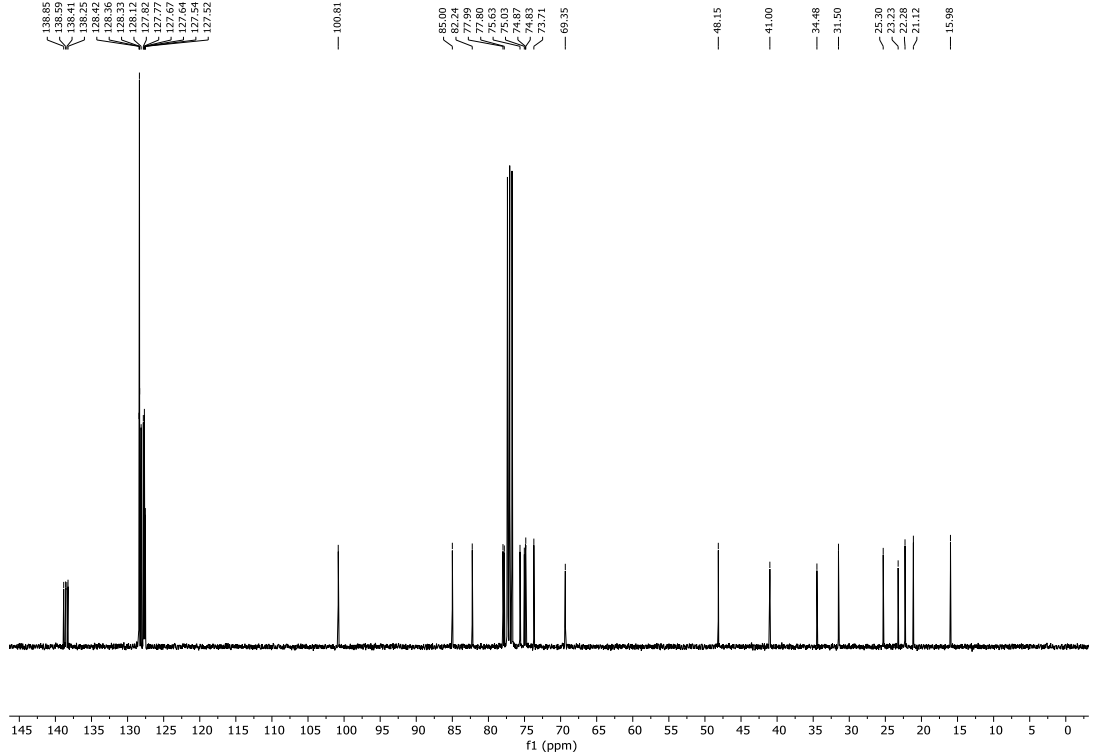


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): Benzyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosid (290b α**).**

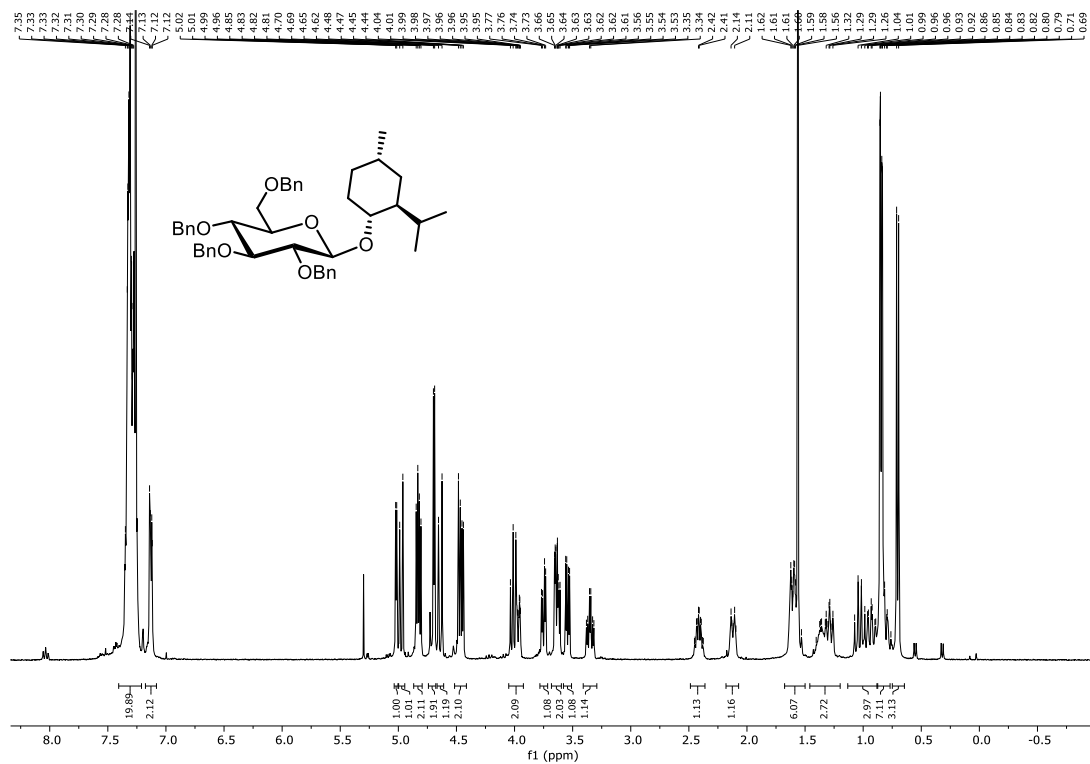
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



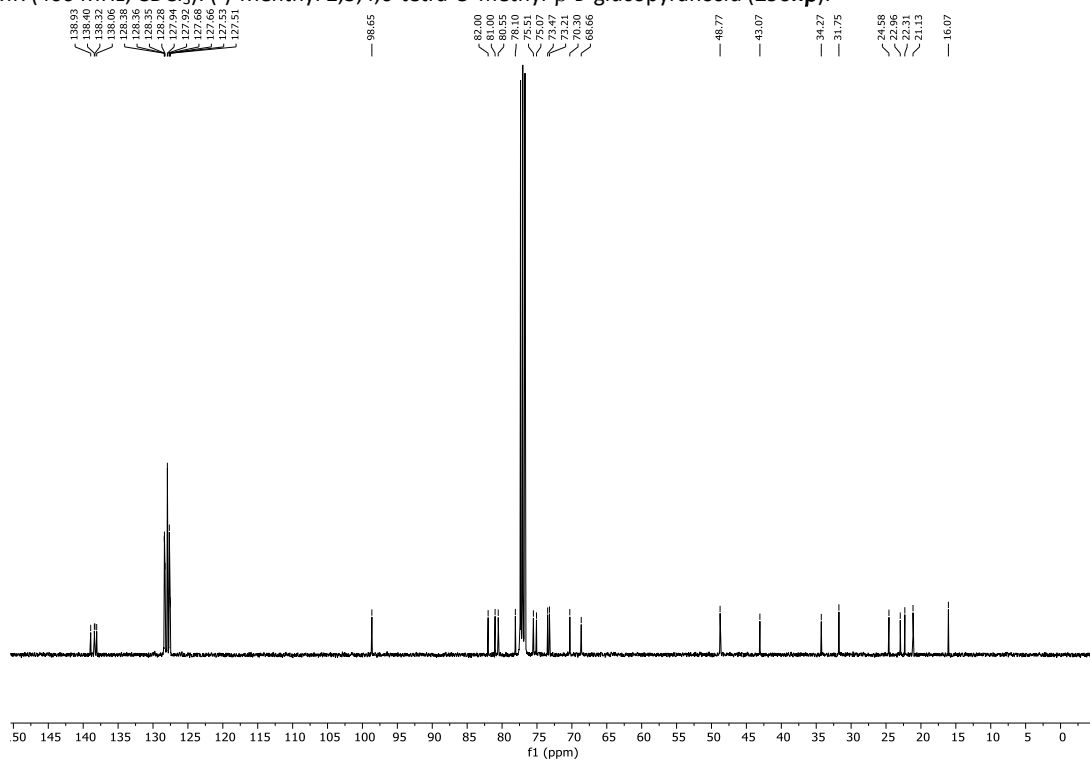
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): (-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosid (290h α).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): (-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosid (290h α).

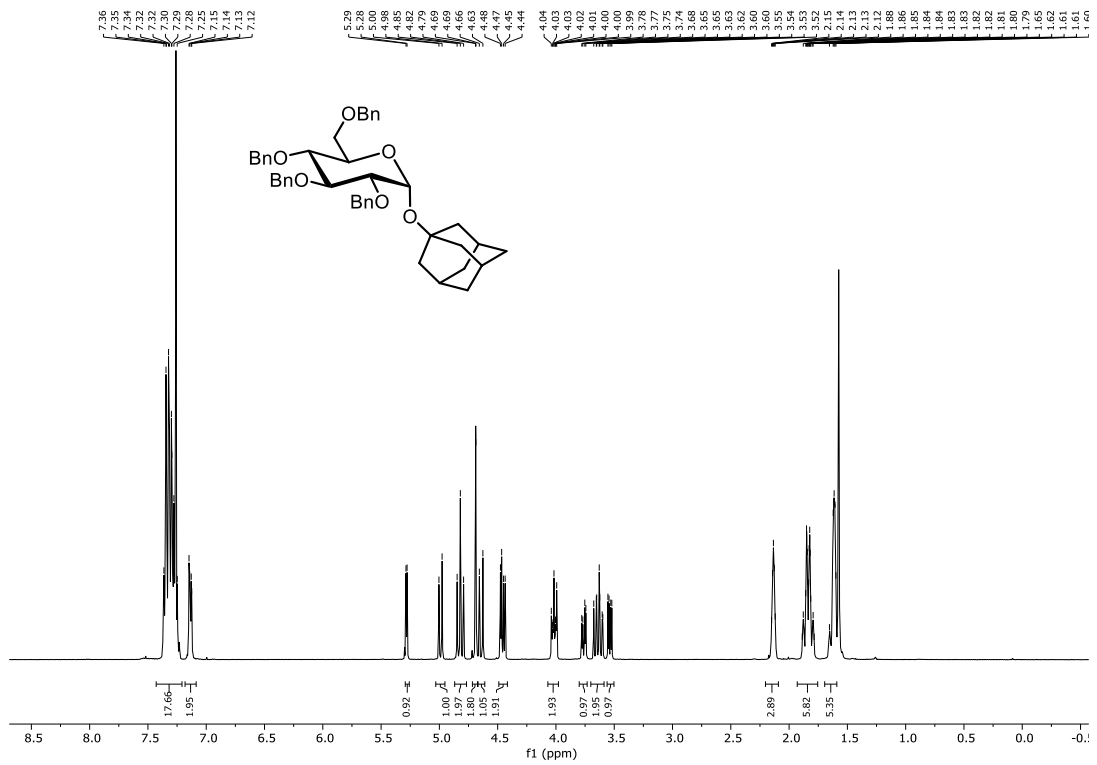


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl-β-D-glucopyranosid (290hβ).

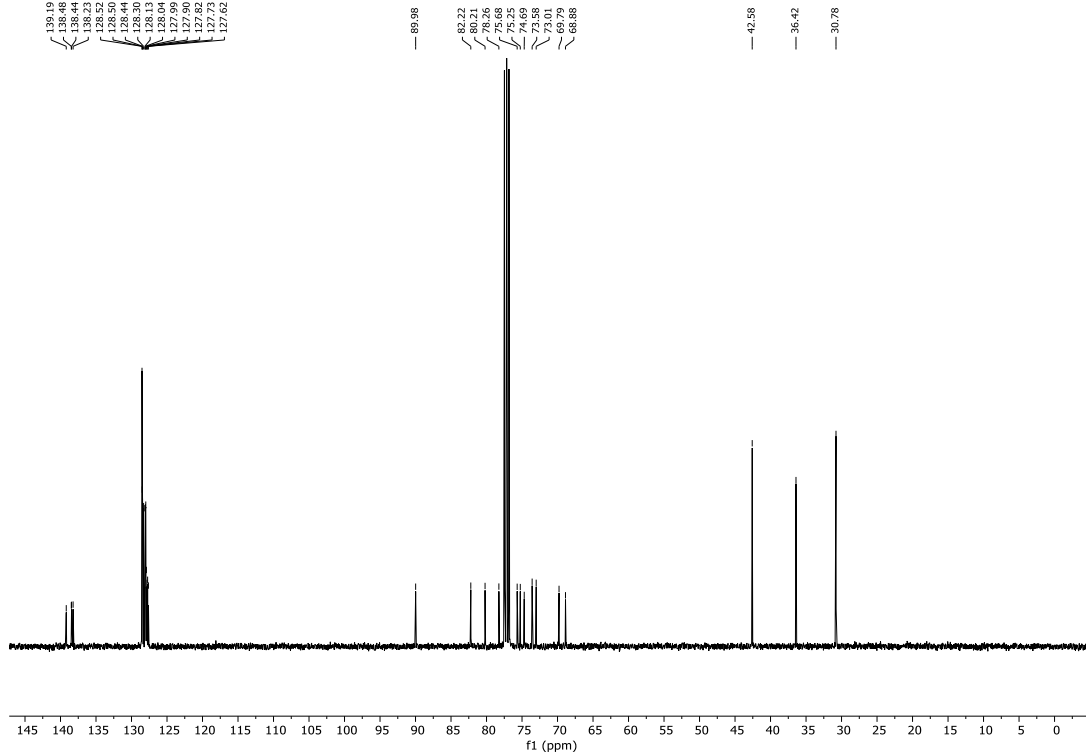


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): (-)-Menthyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl-β-D-glucopyranosid (290hβ).

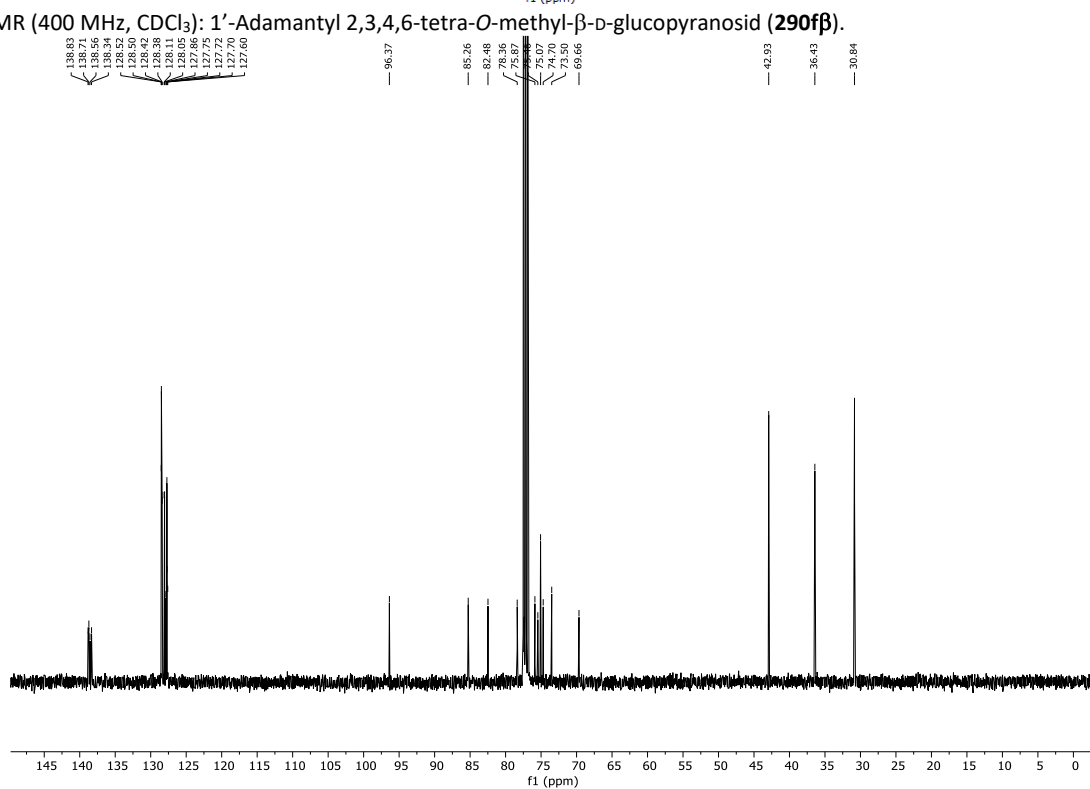
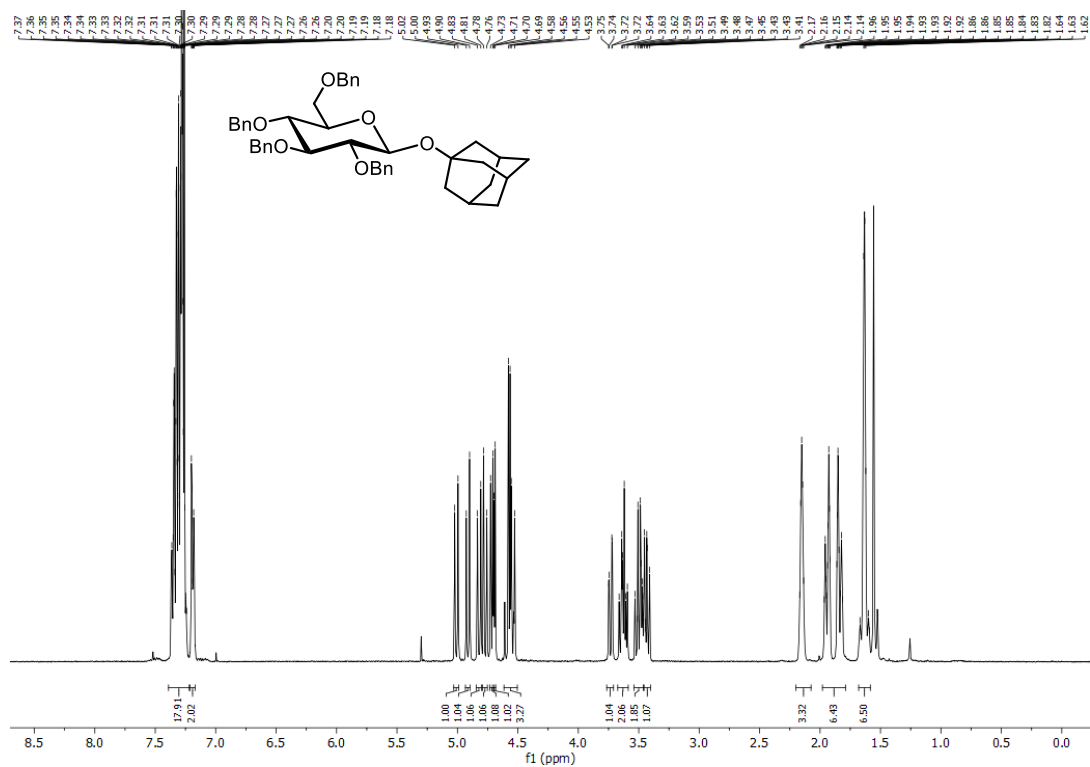
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)

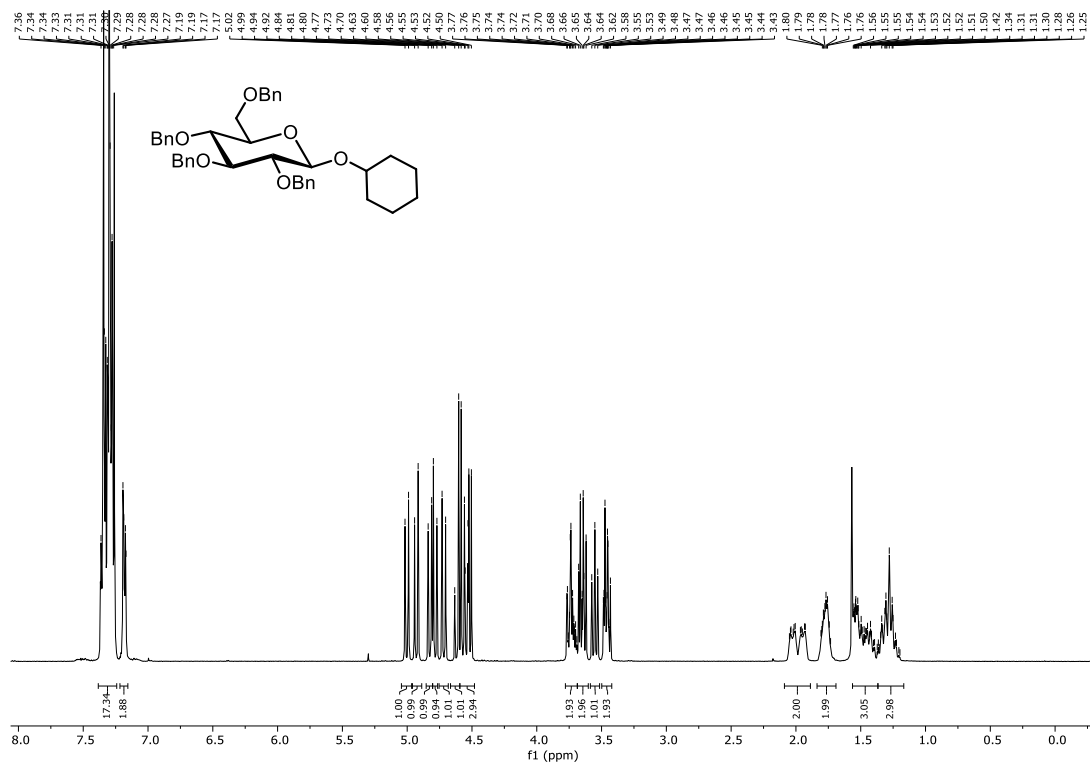


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 1'-Adamantyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosid (290f α**).**

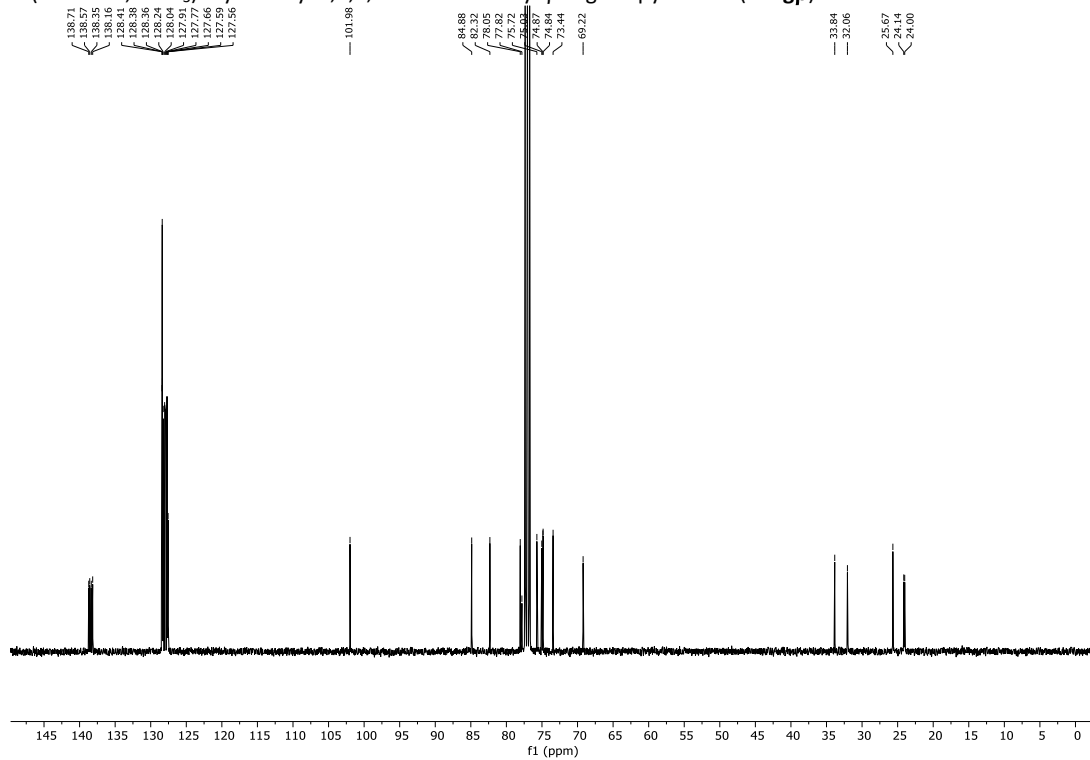


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 1'-Adamantyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosid (290f α**).**



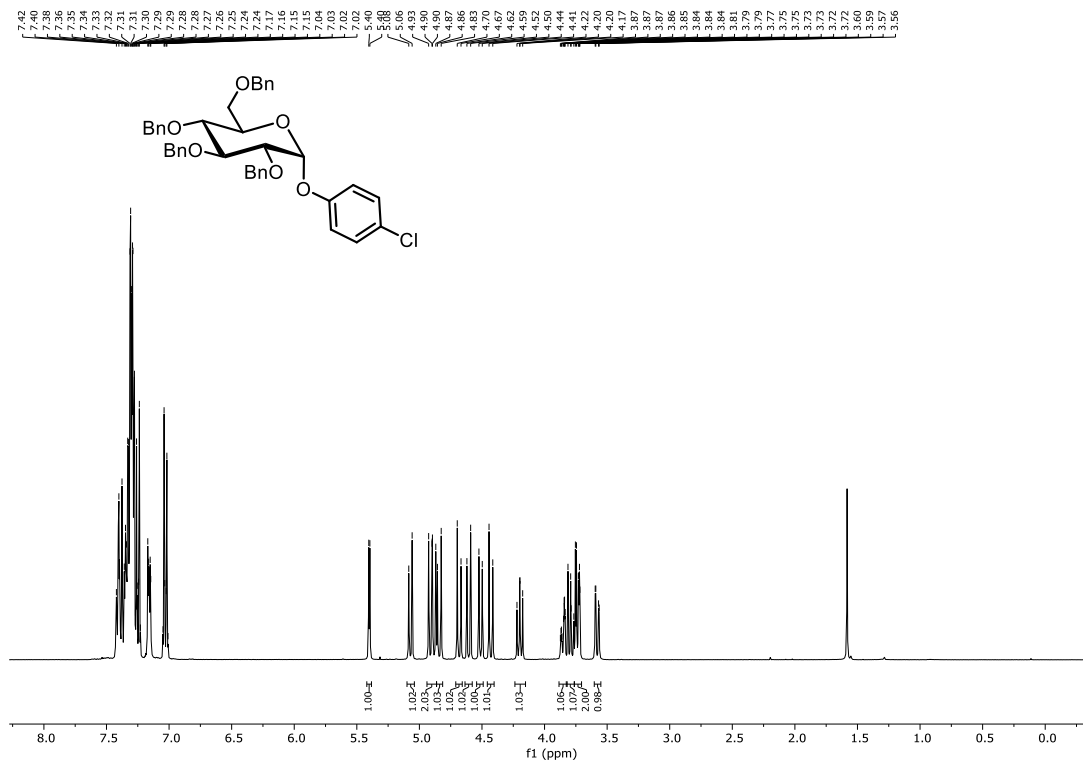


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Cyclohexyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- β -D-glucopyranosid (290g β).

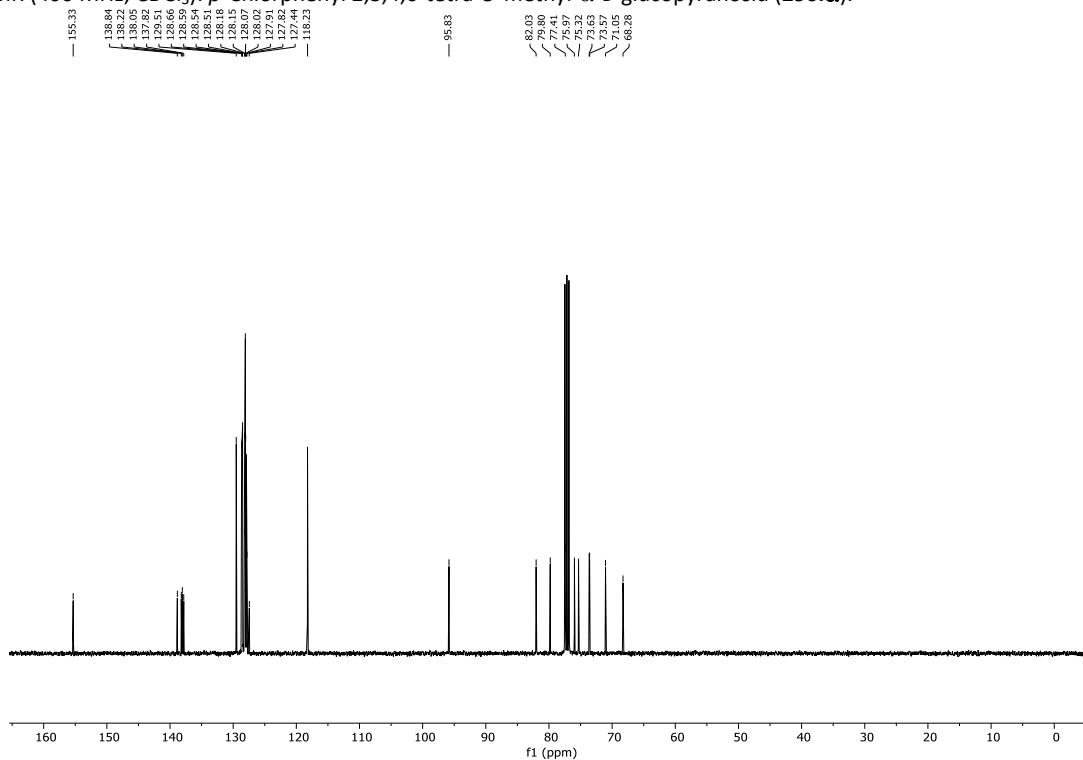


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): Cyclohexyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- β -D-glucopyranosid (290g β).

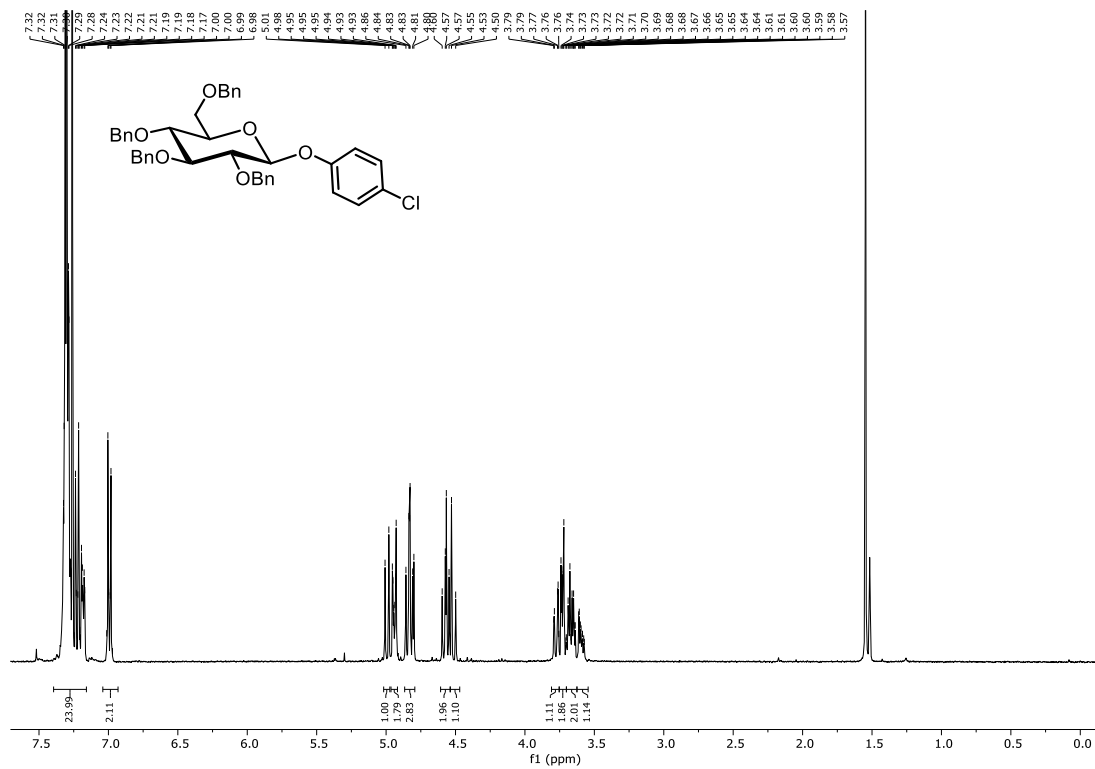
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



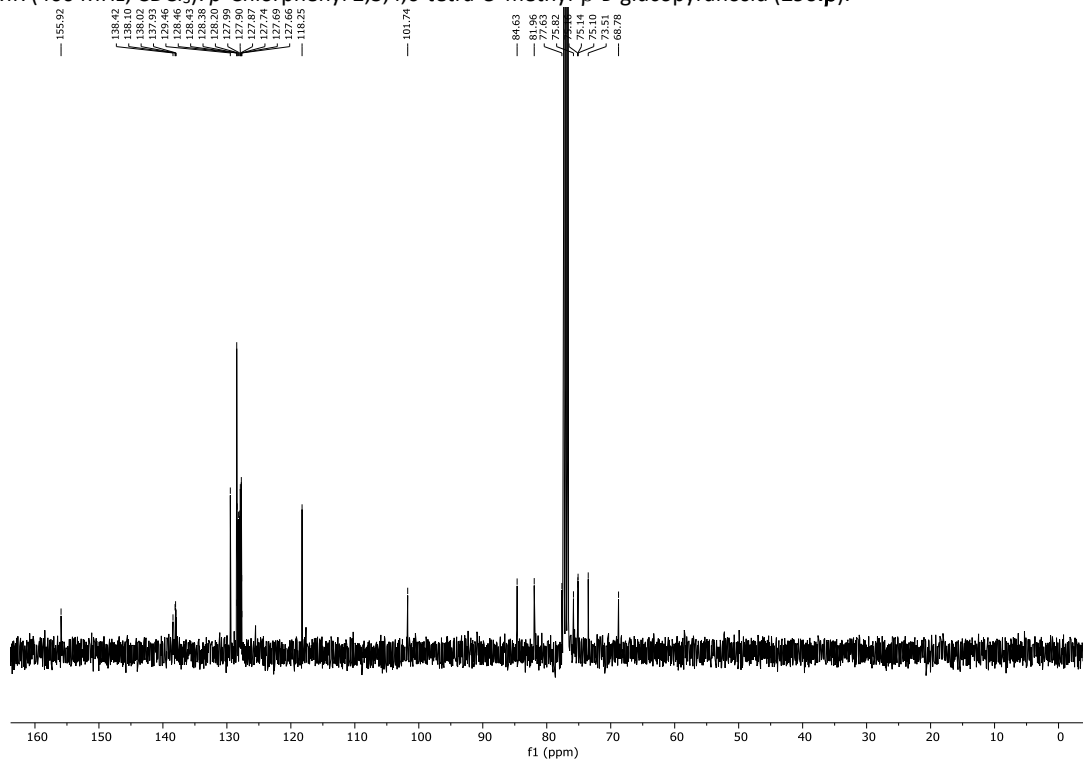
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): *p*-Chlorophenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (290i α).



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): *p*-Chlorophenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (290i α).

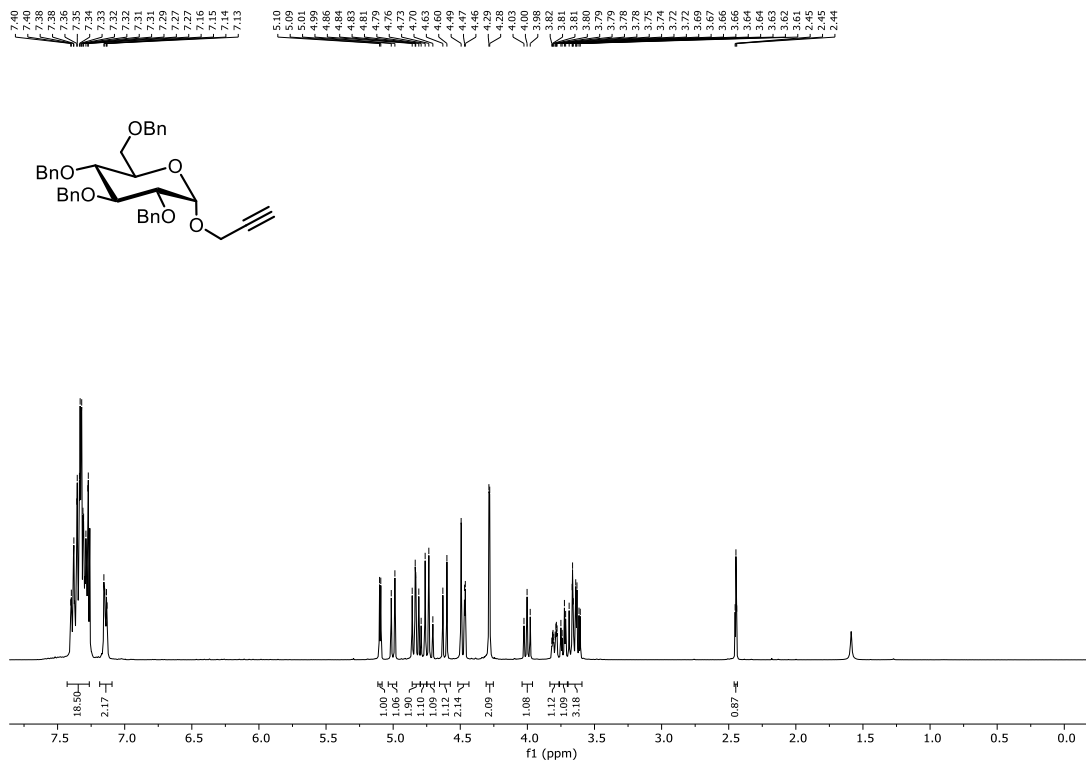


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): *p*-Chlorophenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid (**290i** β).

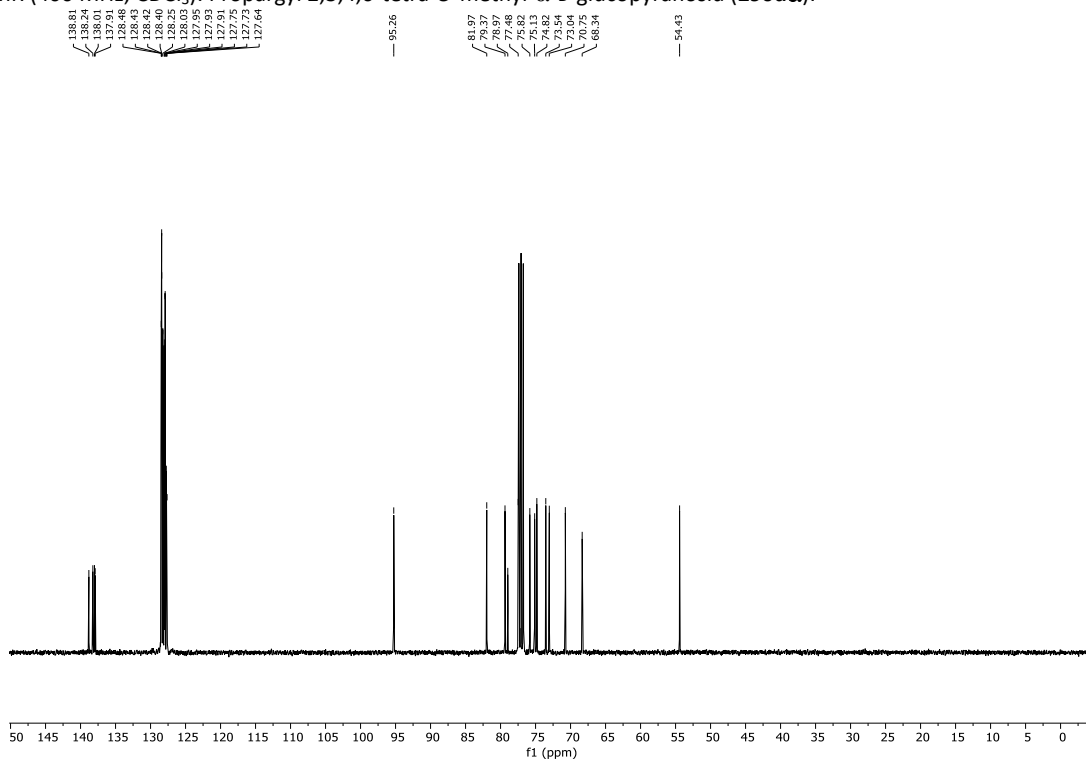


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): *p*-Chlorophenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid (**290i** β).

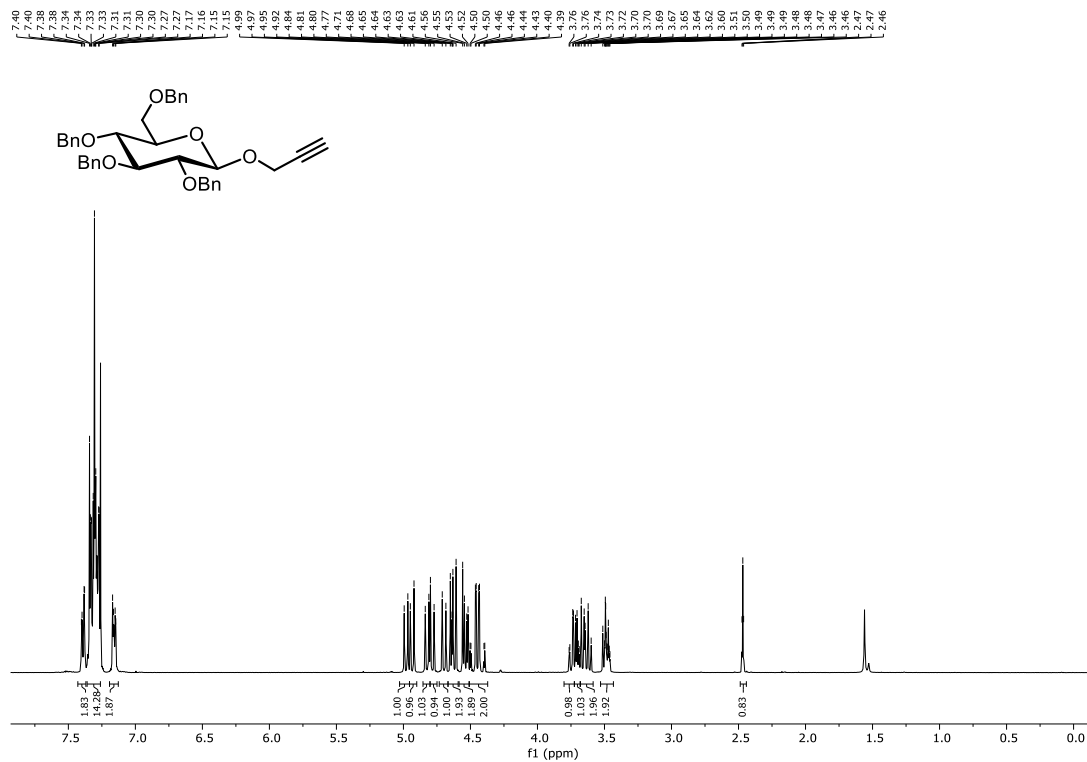
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



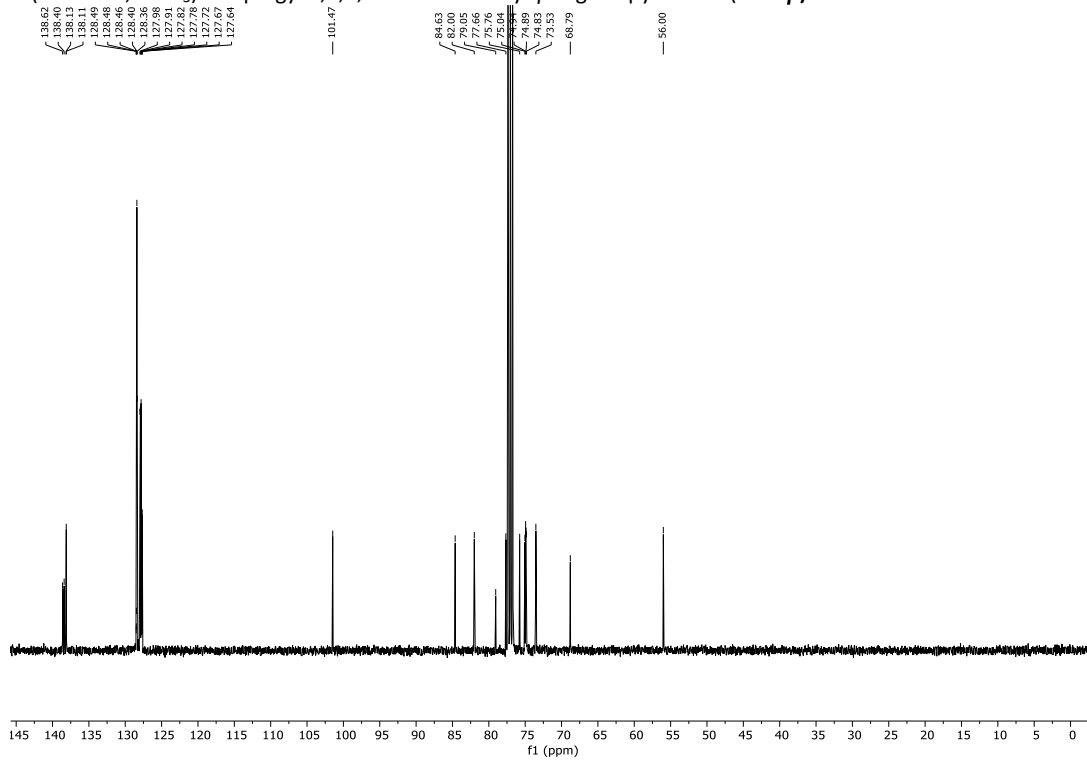
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Propargyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosid (290 α**).**



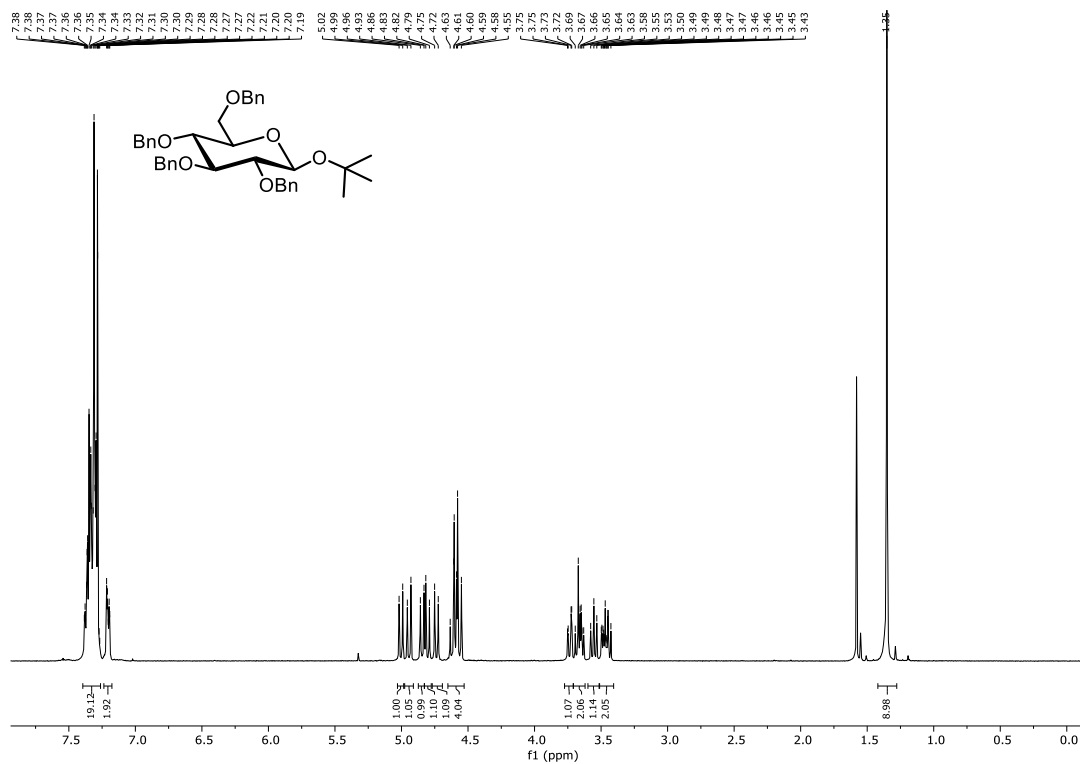
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Propargyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosid (290 α**).**



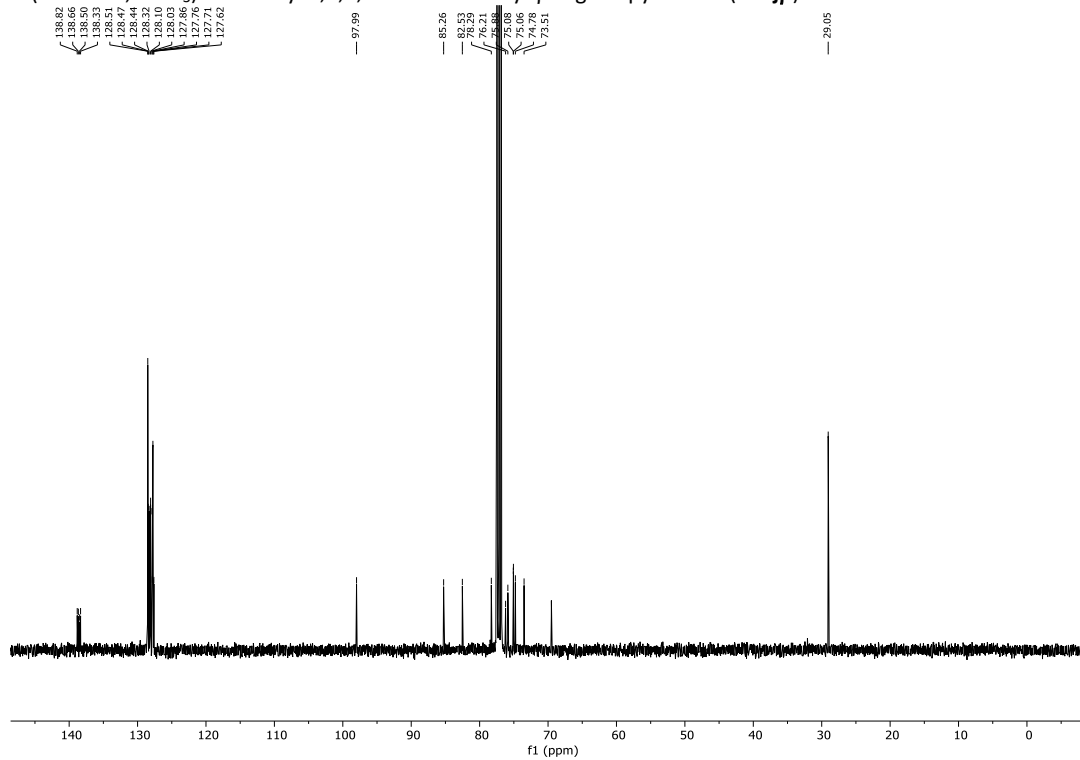
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Propargyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-β-D-glucopyranosid (290dβ).



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Propargyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-β-D-glucopyranosid (290dβ).

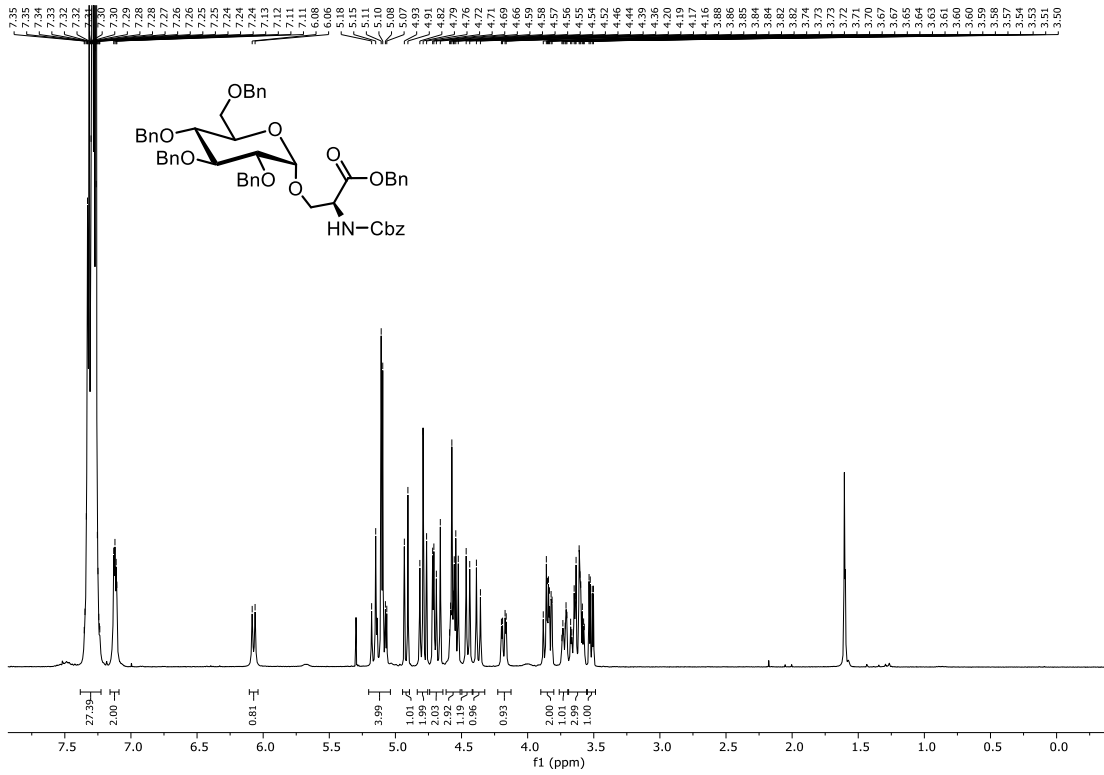


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): tert-Butyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl-β-D-glucopyranosid (290jβ).

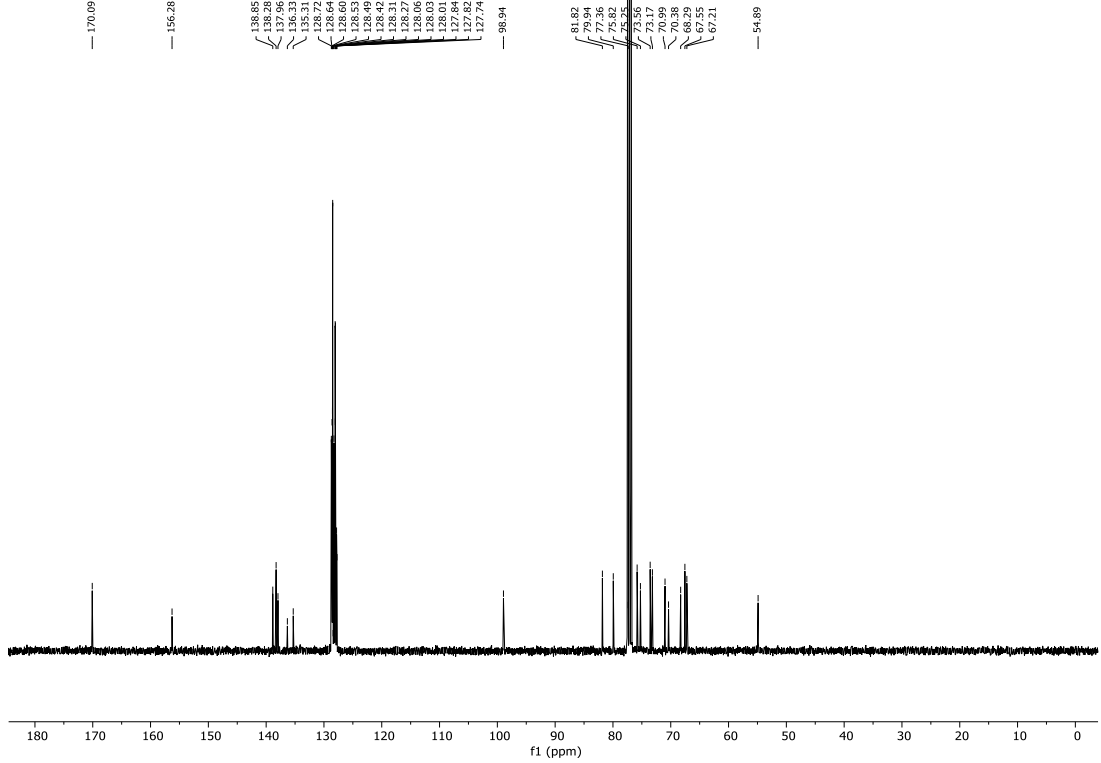


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): tert-Butyl 2,3,4,6-tetra-O-methyl-β-D-glucopyranosid (290jβ).

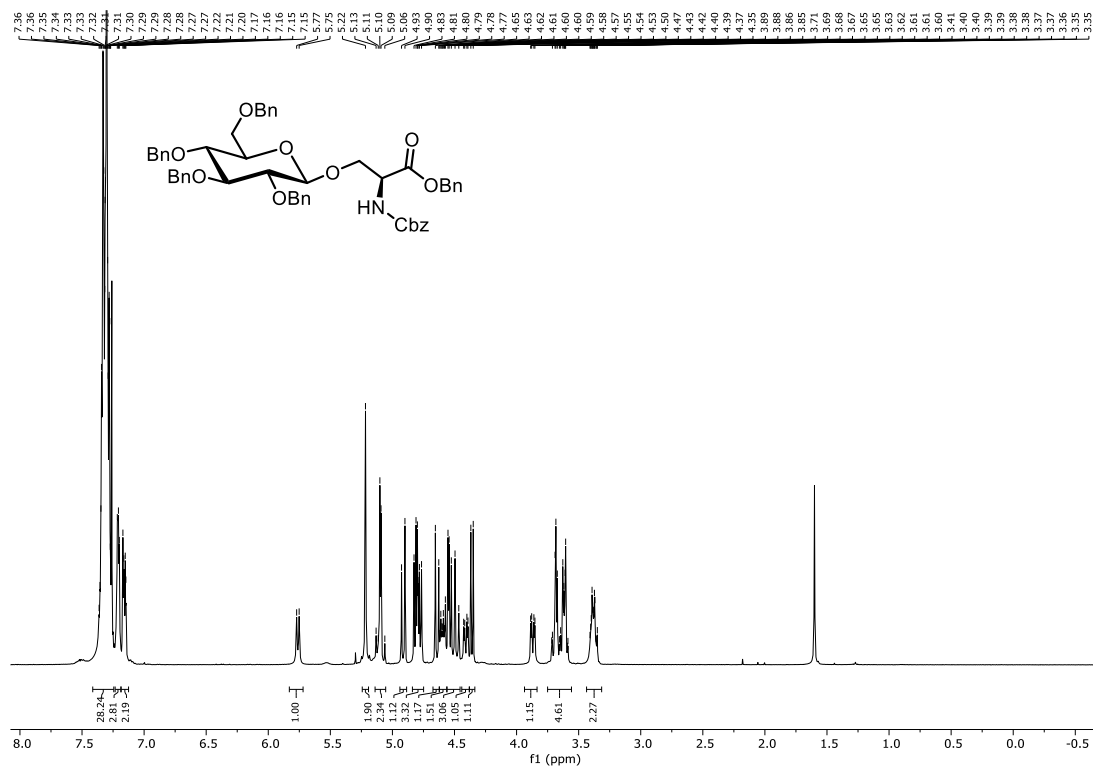
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



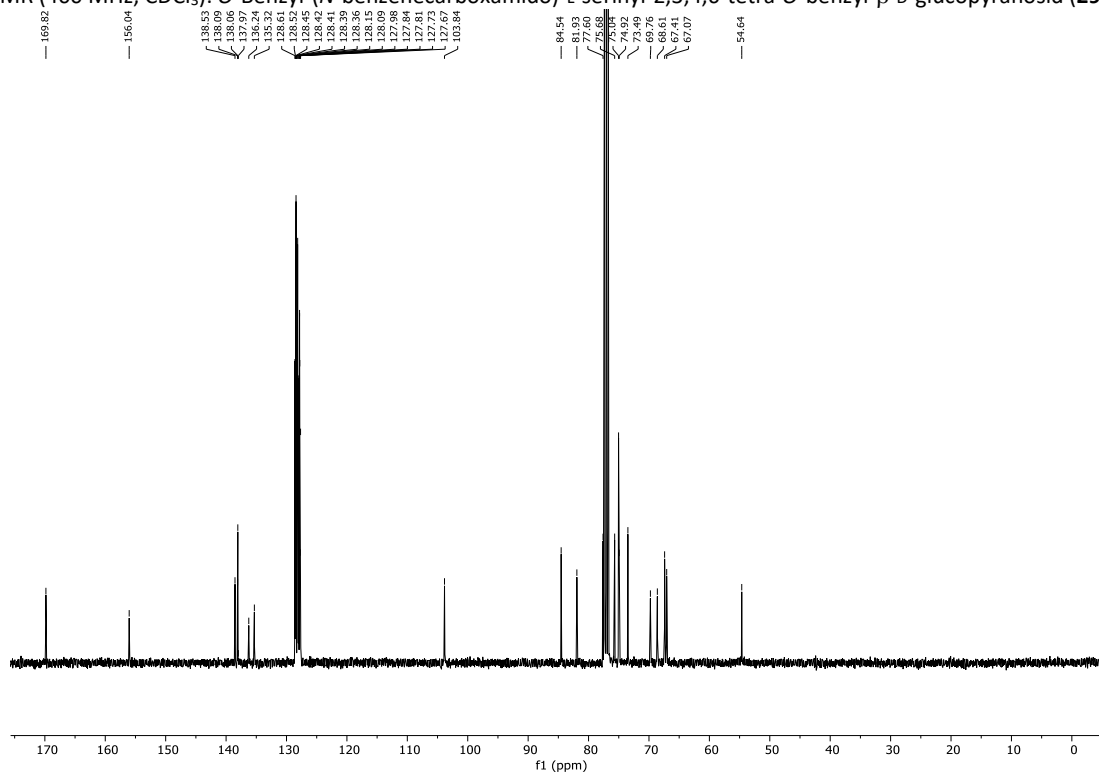
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): *O*-Benzyl-(*N*-benzenecarboxamido)-*L*-serinyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**290e α**).



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): *O*-Benzyl-(*N*-benzenecarboxamido)-*L*-serinyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**290e α**).

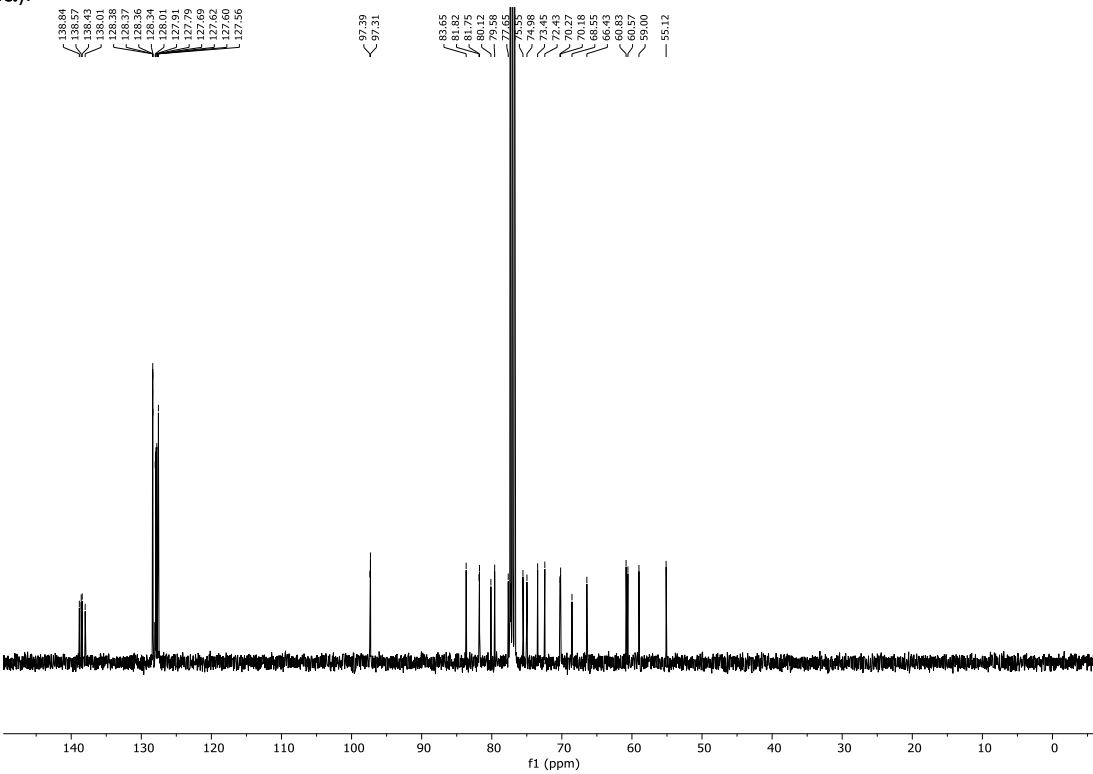
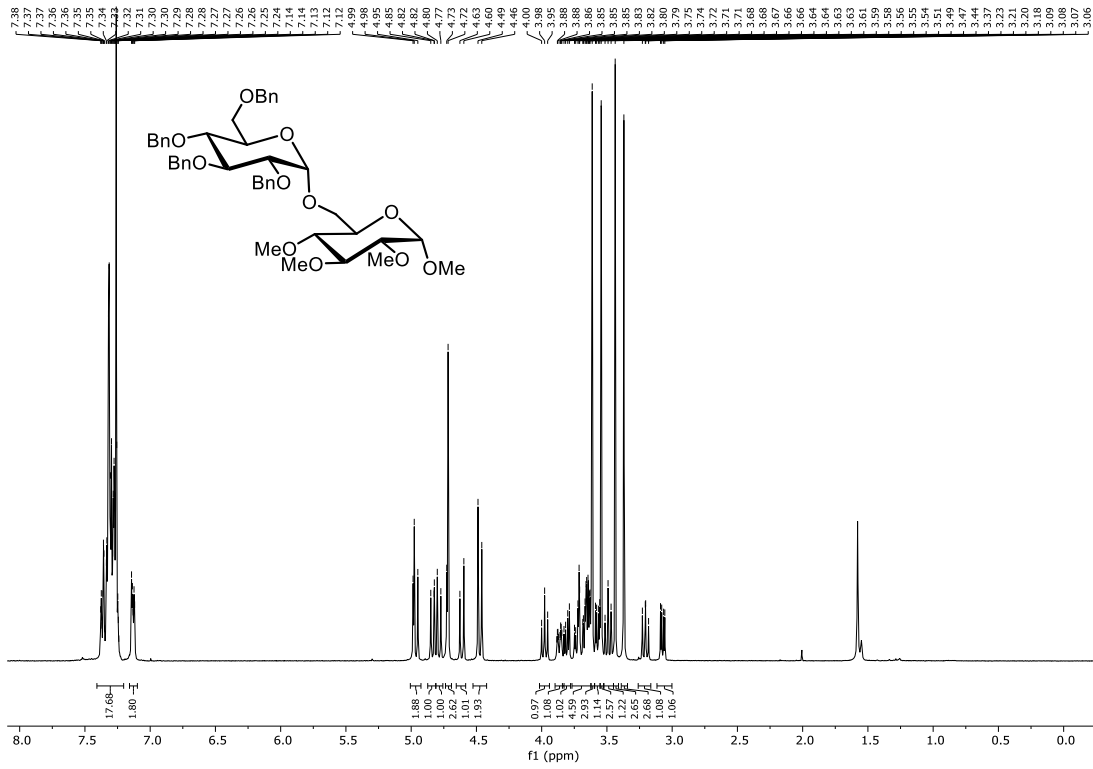


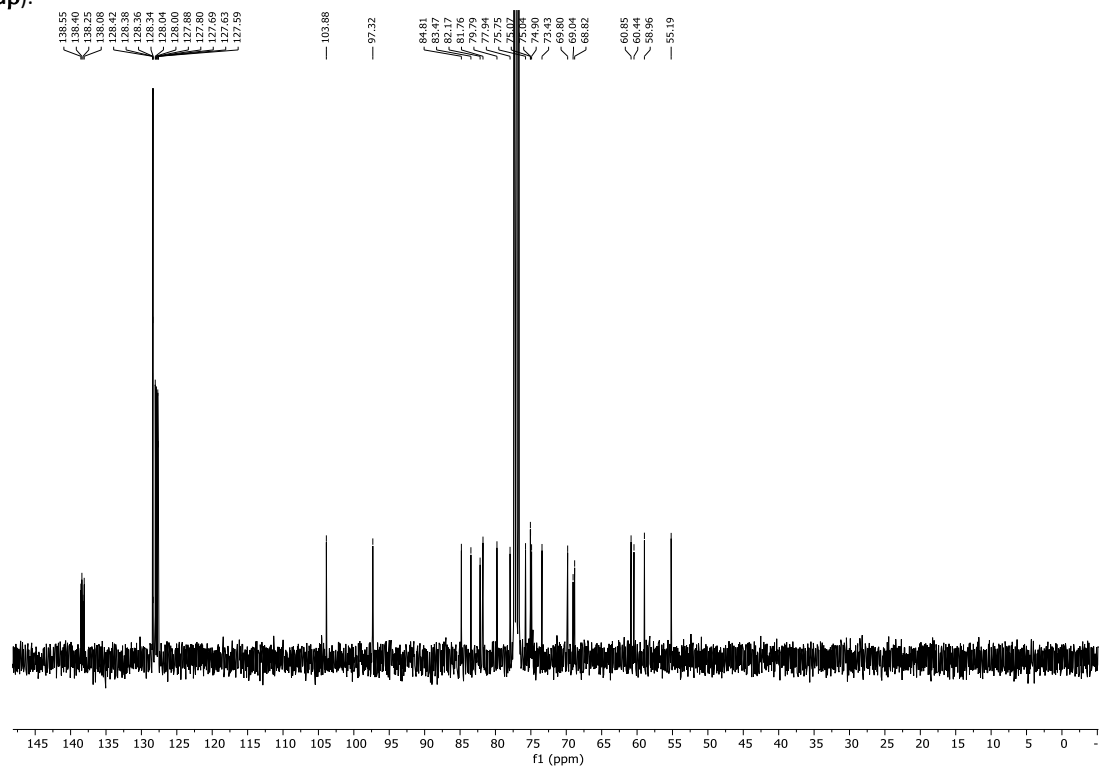
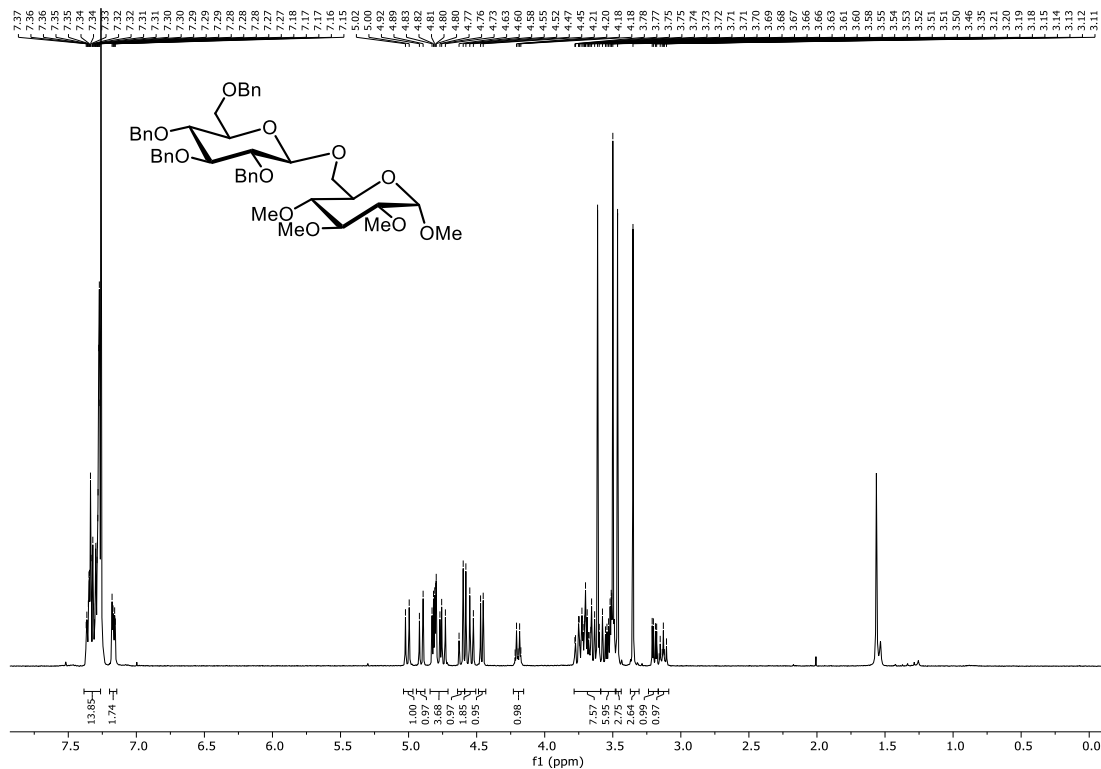
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *O*-Benzyl-(*N*-benzenecarboxamido)-L-serinyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosid (**290eβ**).

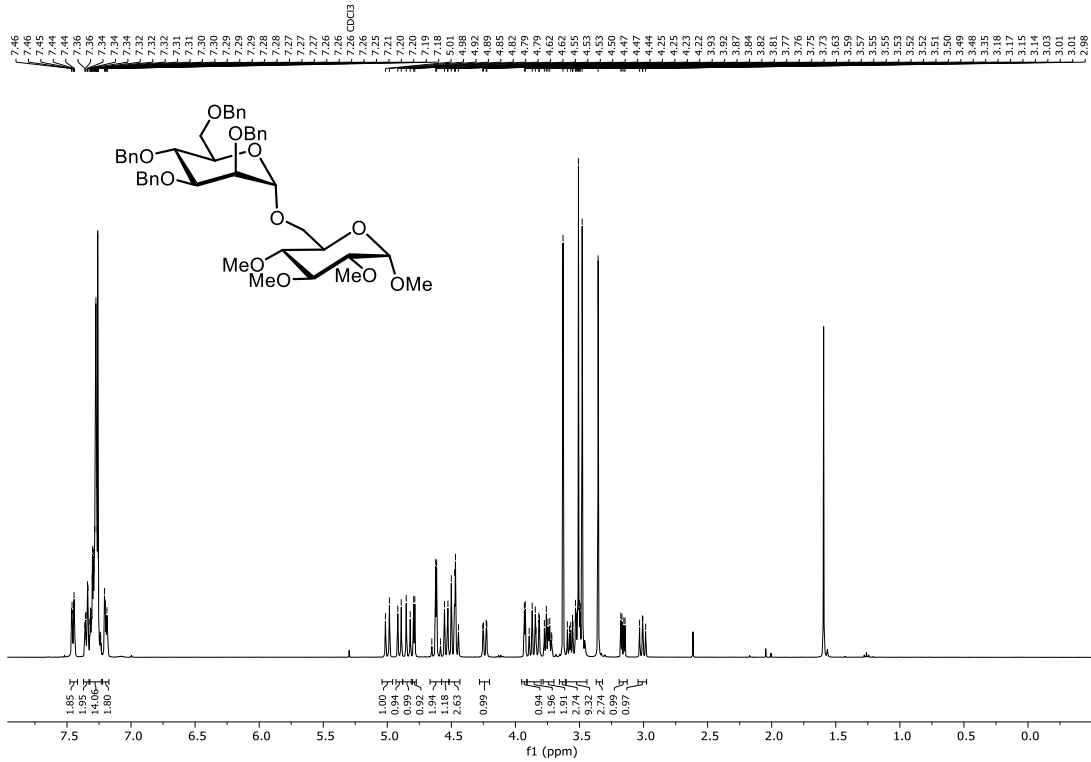


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): *O*-Benzyl-(*N*-benzenecarboxamido)-L-serinyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosid (**290eβ**).

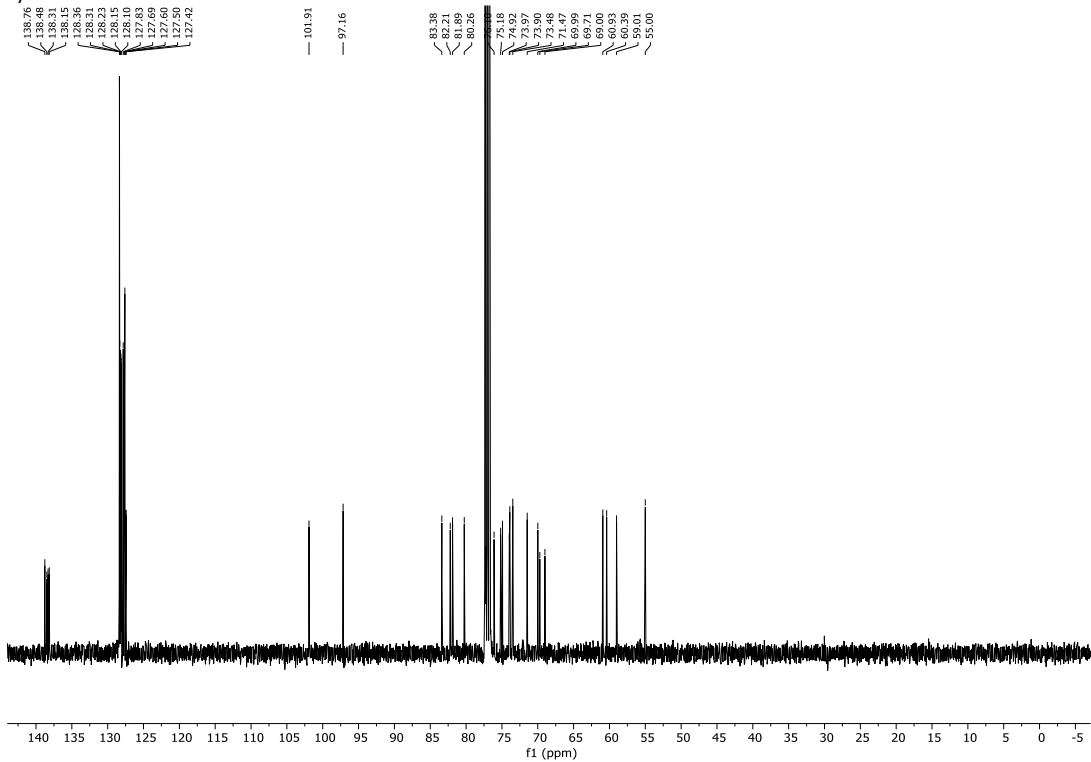
7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)





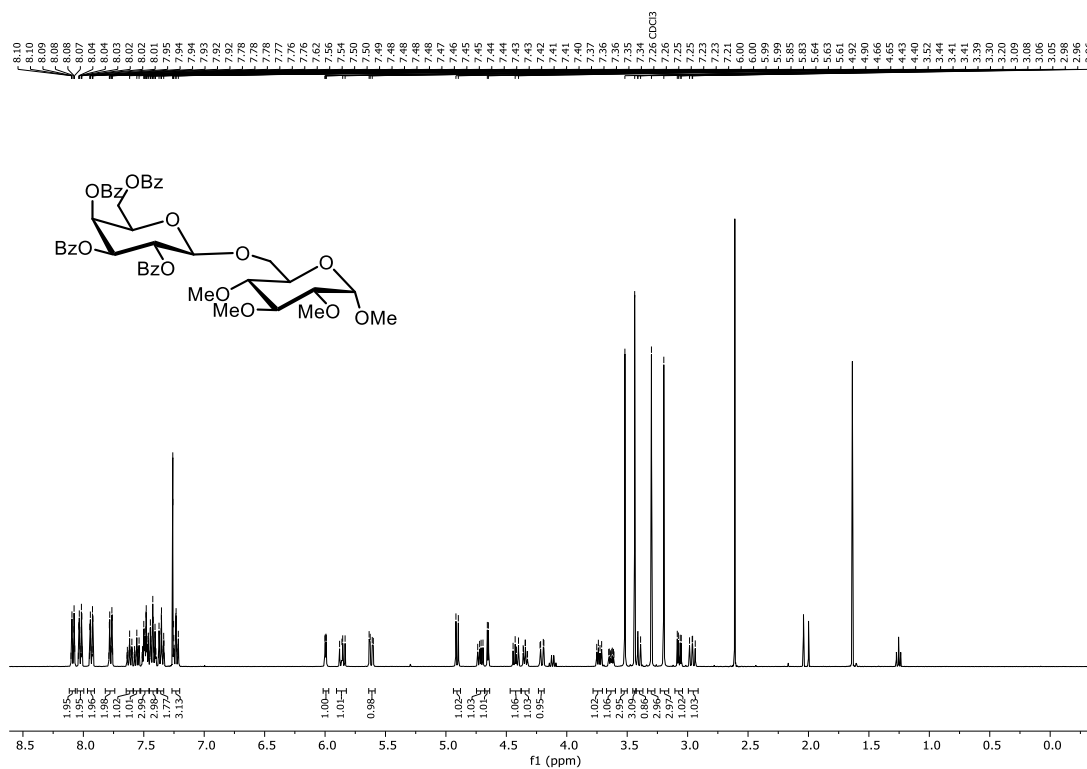


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-glucopyranosid (**291ba**).

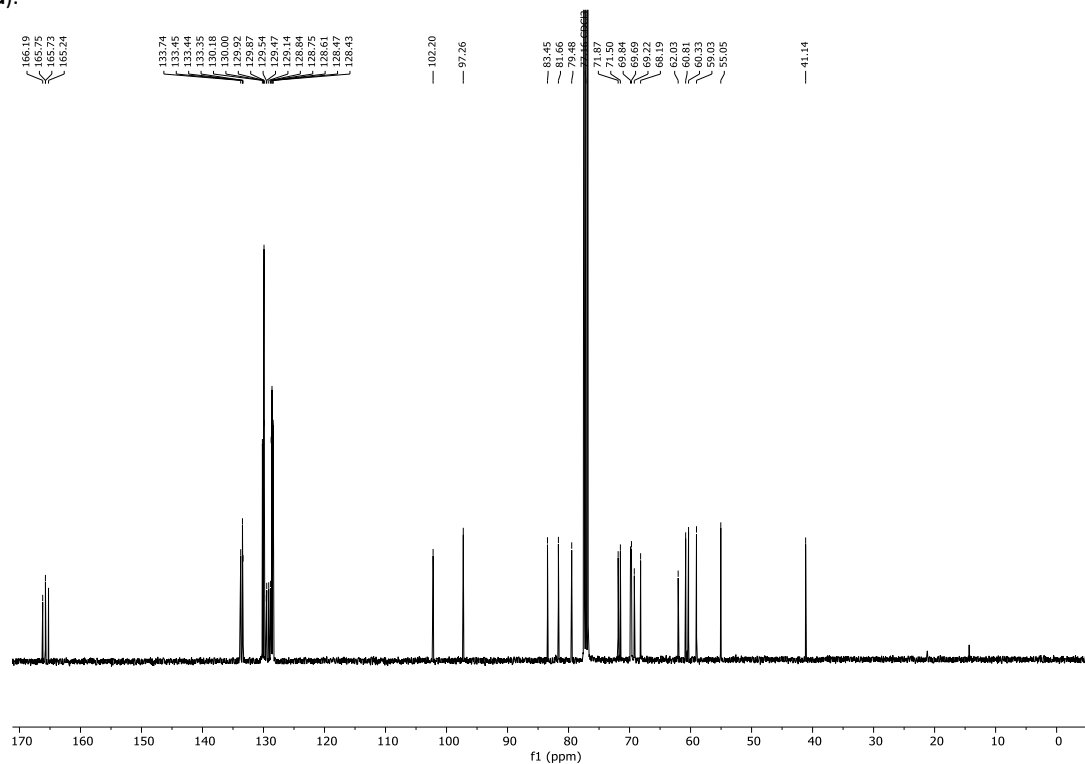


¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-glucopyranosid (**291ba**).

7.5 Spektren zur Iod-katalysierten Aktivierung von Thioglycosiden (Kapitel 3.4)



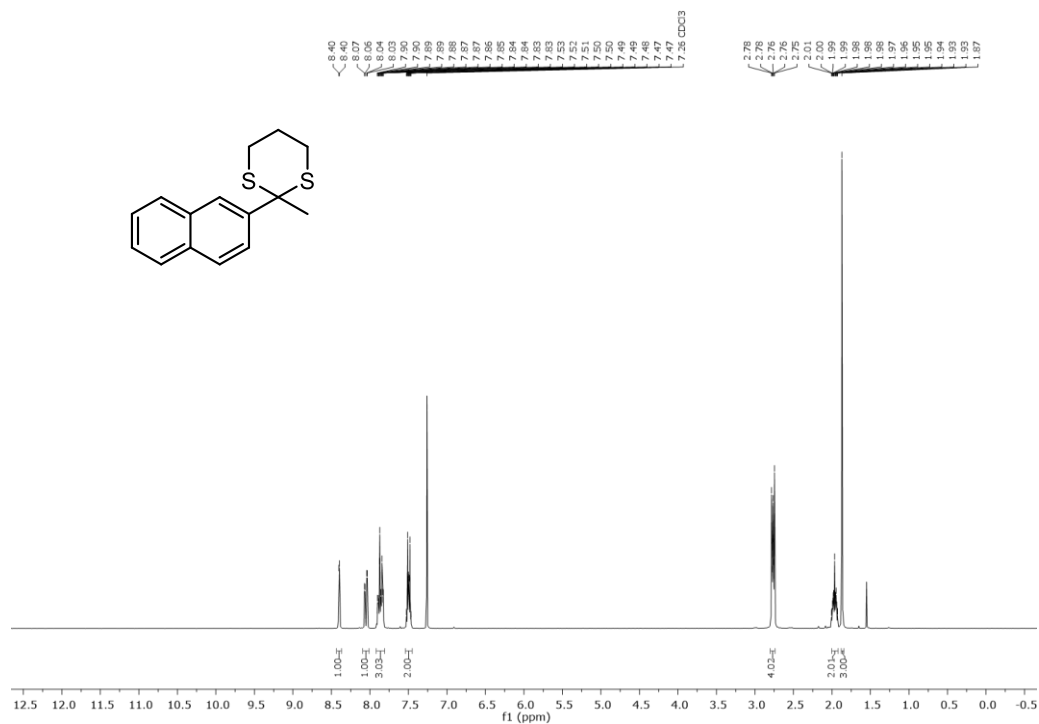
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosid (**291d**).



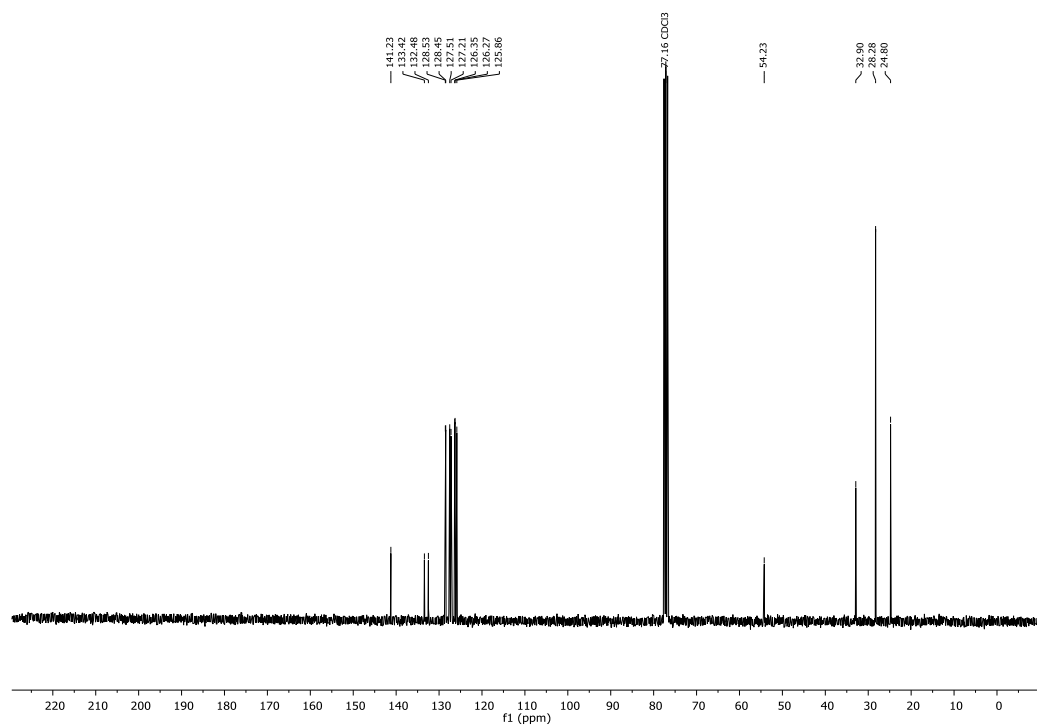
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 1,2,3,4-Tetra-O-methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosid (**291d**).

7.6. Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)

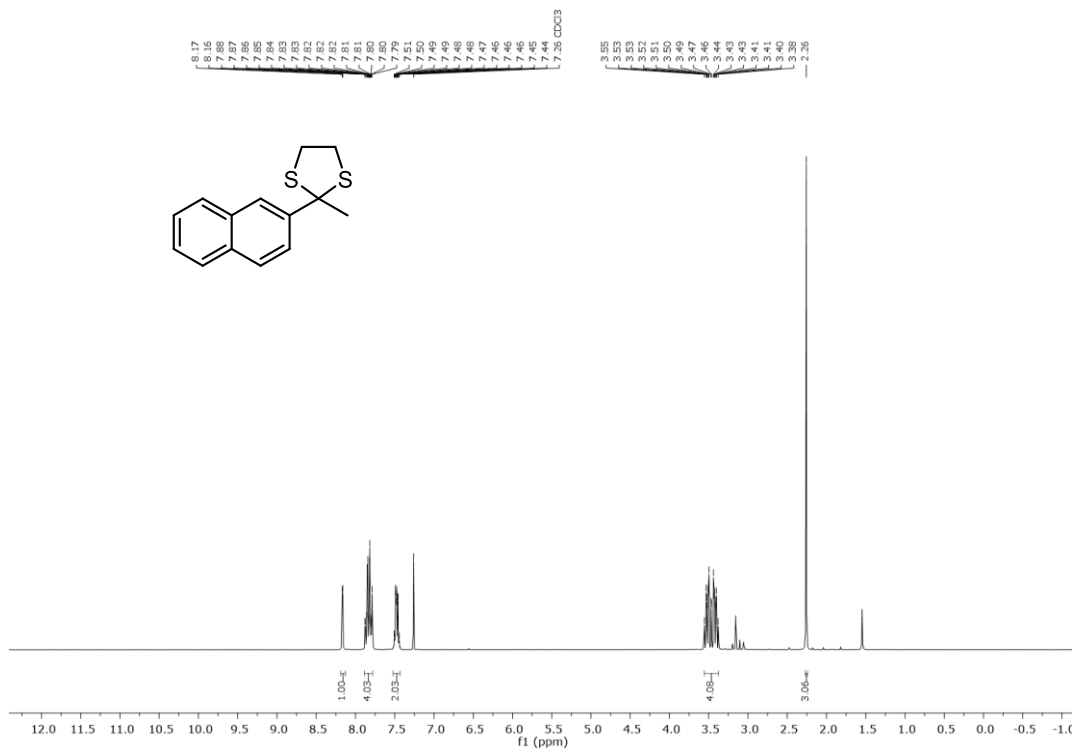
7.6.1. Spektren zur Synthese der Thioacetale und -ketale



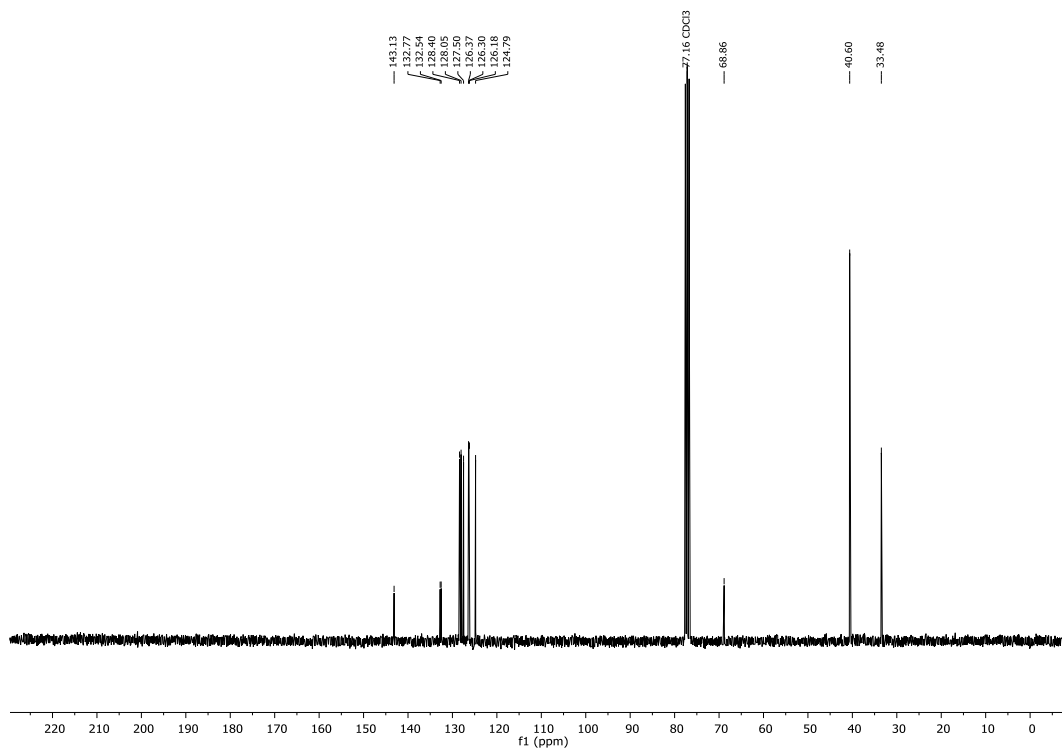
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von 2-Methyl-2(naphthalen-2-yl)-1,3-dithian (**301a**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von 2-Methyl-2(naphthalen-2-yl)-1,3-dithian (**301a**).

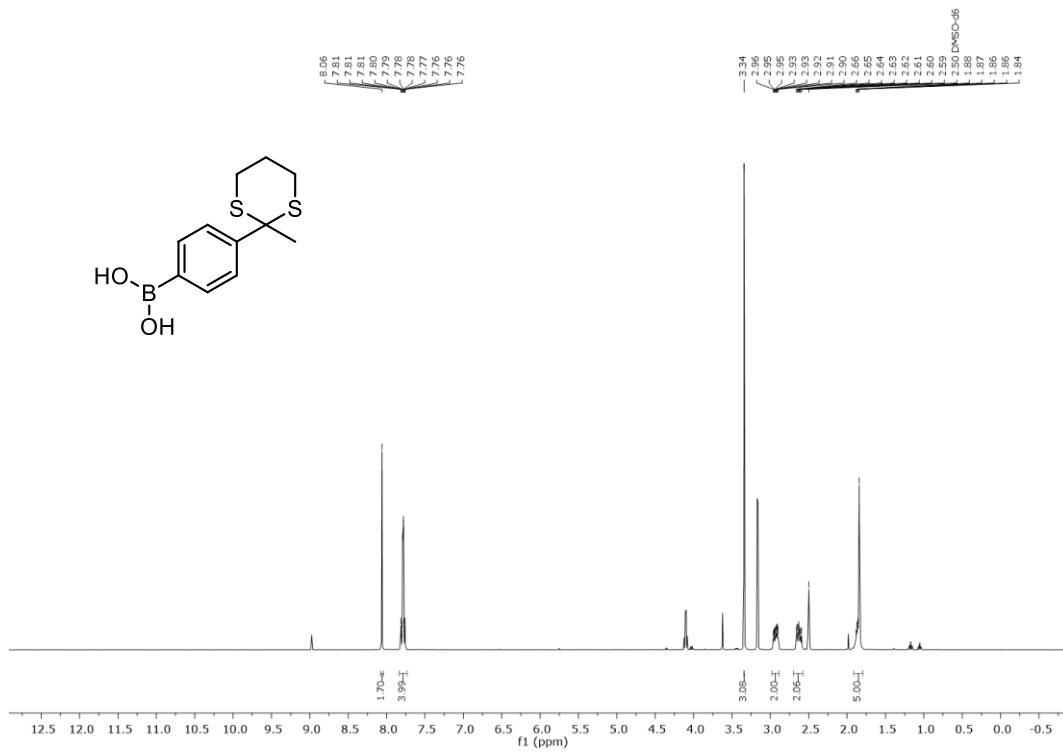


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-Methyl-2-(naphthalen-2-yl)-1,3-dithiolan (**301j**).

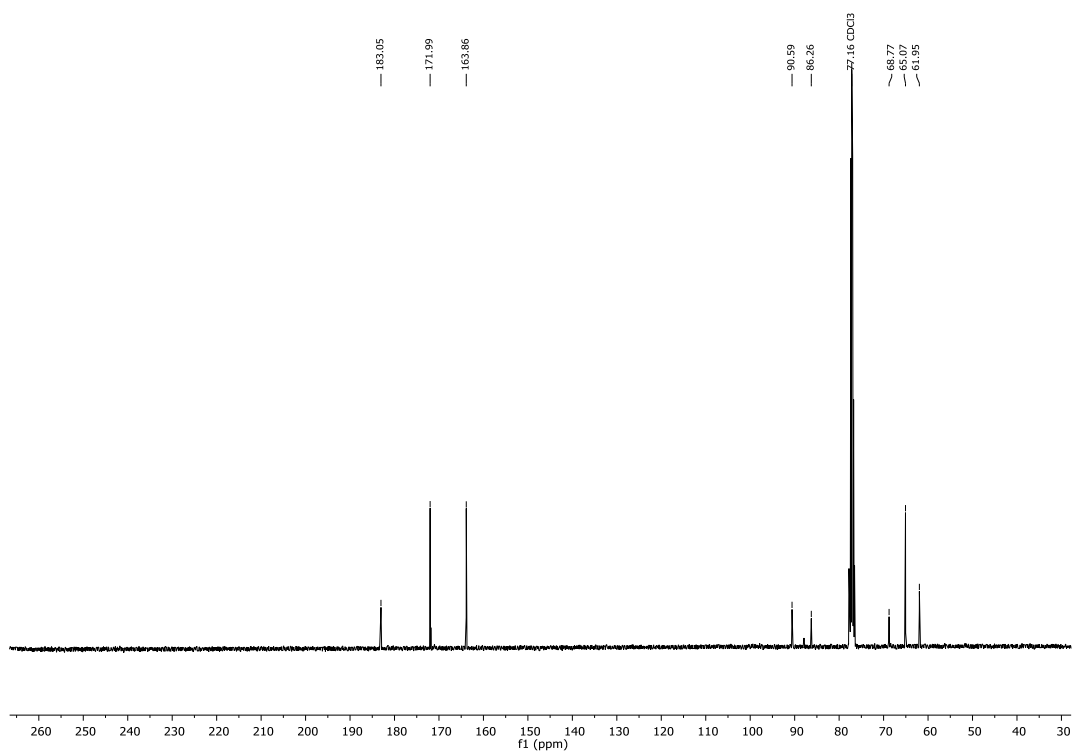


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-Methyl-2-(naphthalen-2-yl)-1,3-dithiolan (**301j**).

7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)

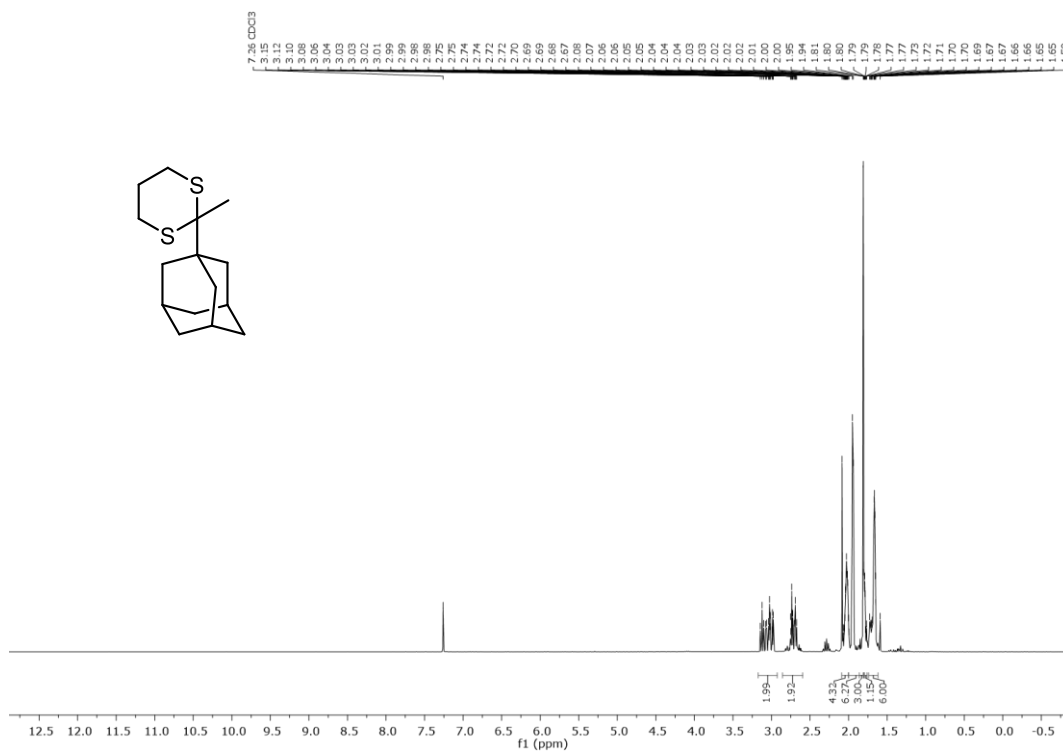


¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) Spektrum von (4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)boronsäure (301c).

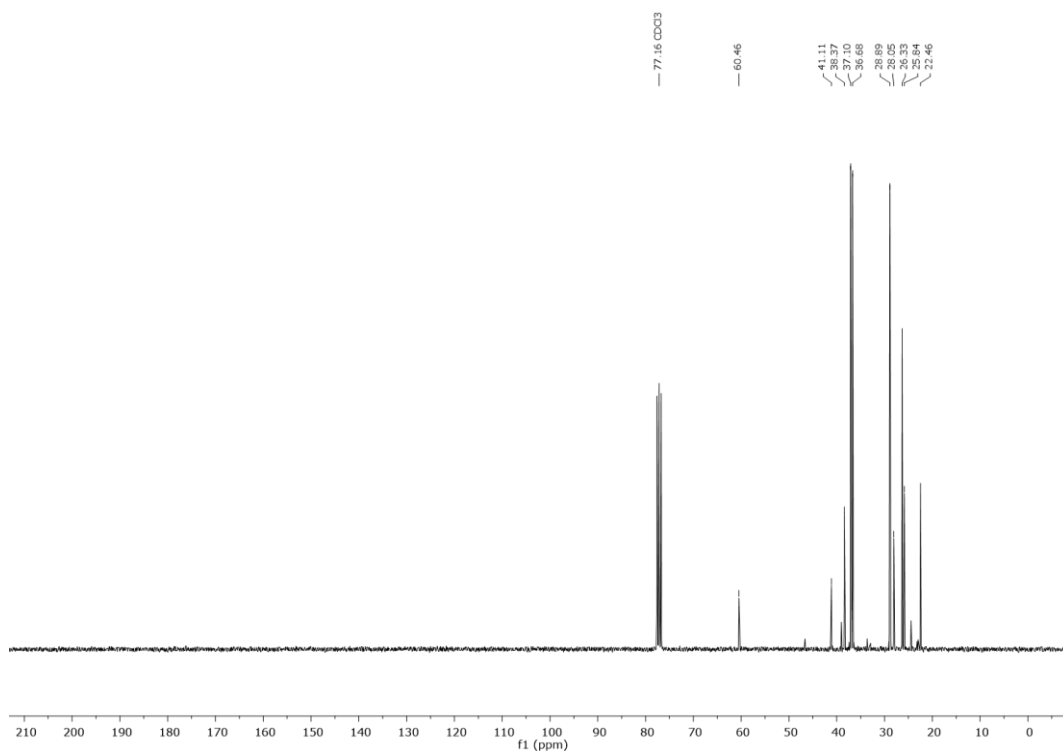


¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) Spektrum von (4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)boronsäure (301c).

7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)



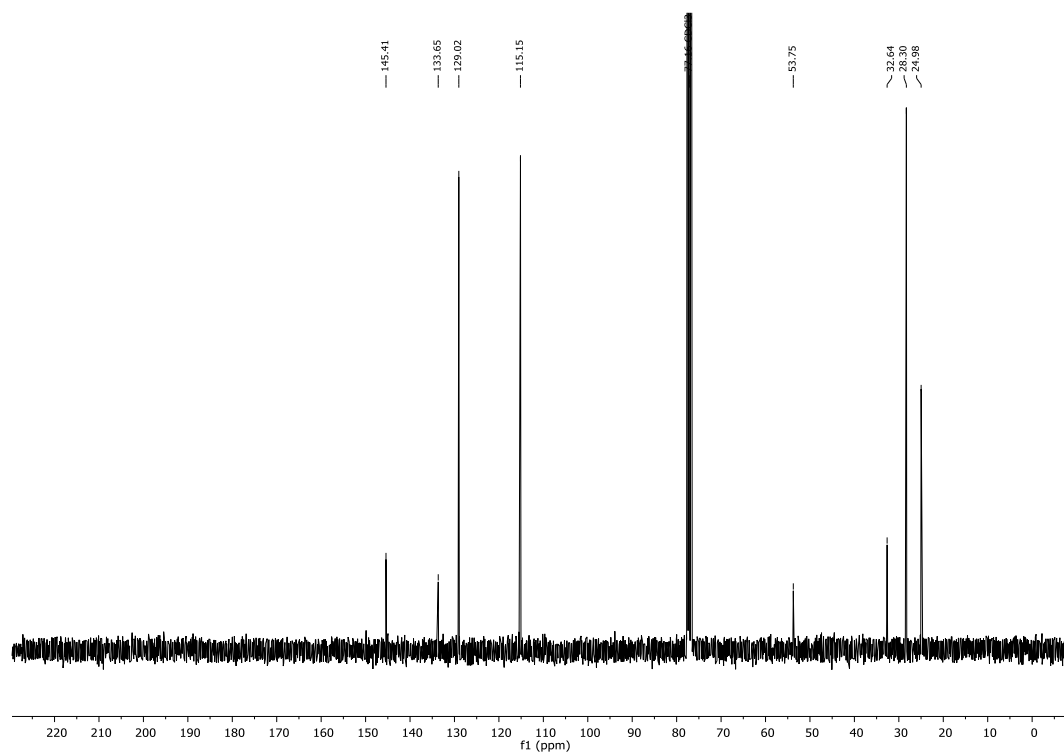
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-((3R,5R,7R)-Adamantan-1-yl)-2-methyl-1,3-dithian (**301e**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-((3R,5R,7R)-Adamantan-1-yl)-2-methyl-1,3-dithian (**301e**).



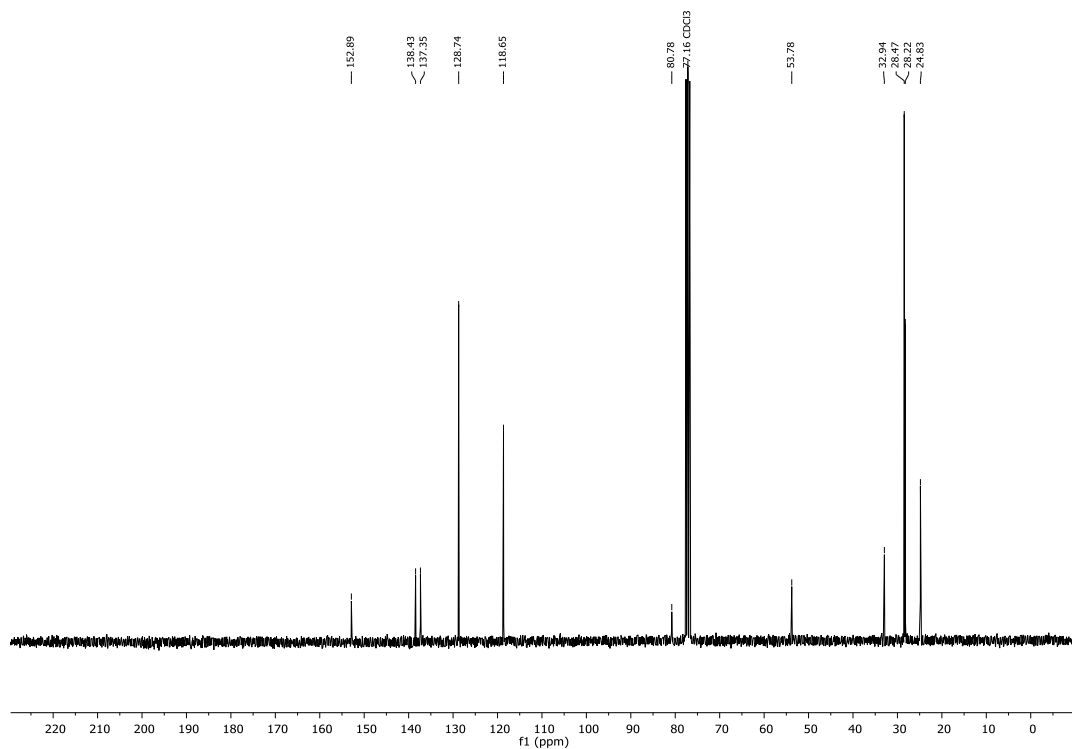
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)anilin (**301f**).



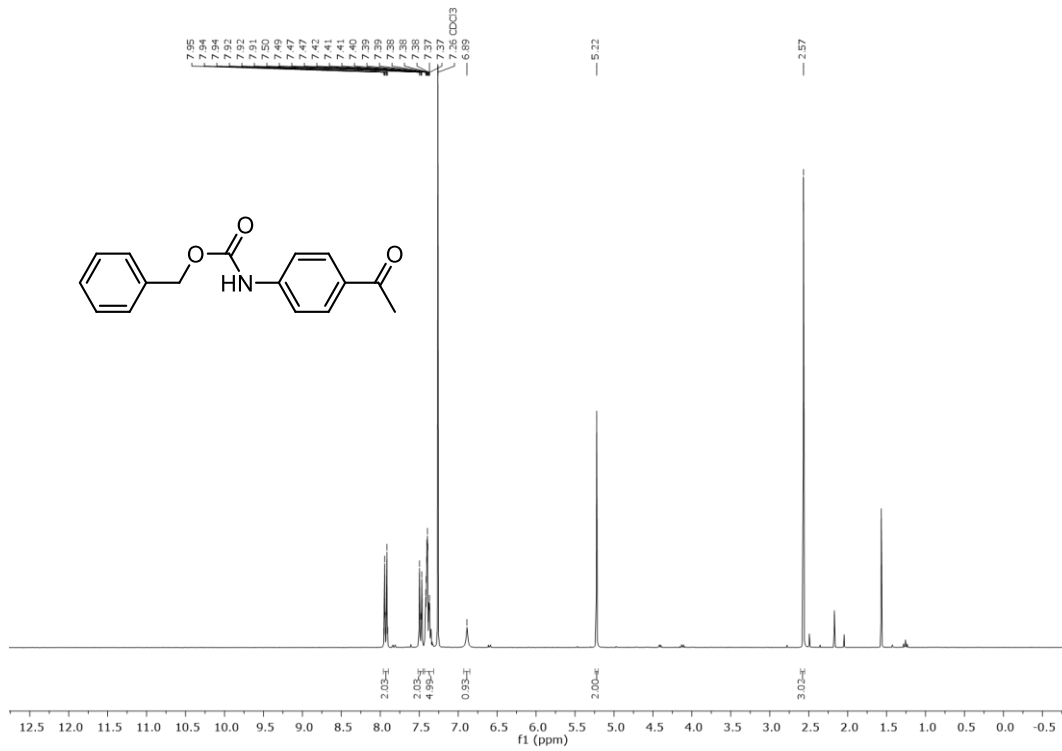
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)anilin (**301f**).



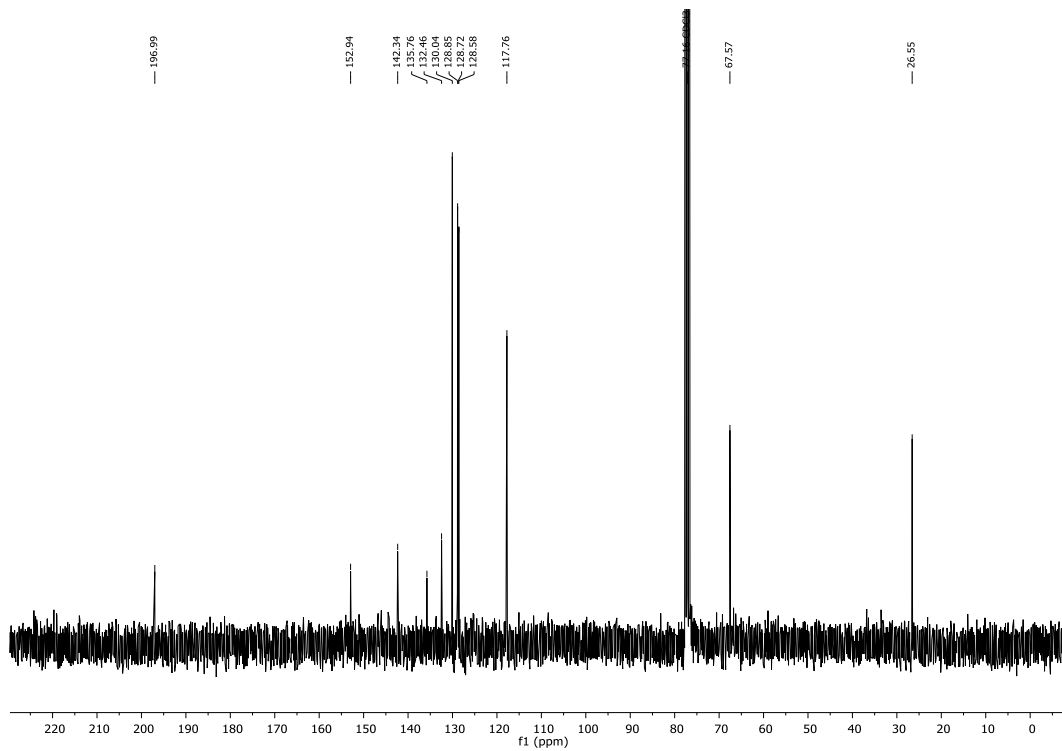
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von *tert*-Butyl(4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)carbamat (**301I**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von *tert*-Butyl(4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)carbamat (**301I**).

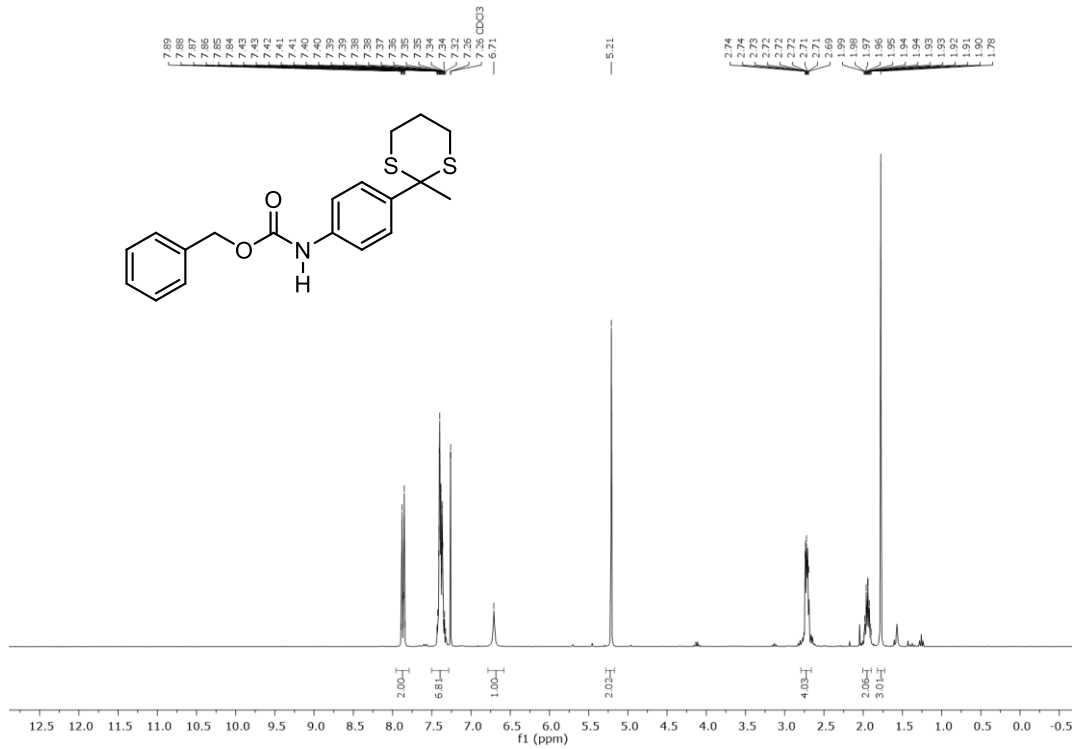


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von Benzyl(4-acetylphenyl)carbamate (**302b**).

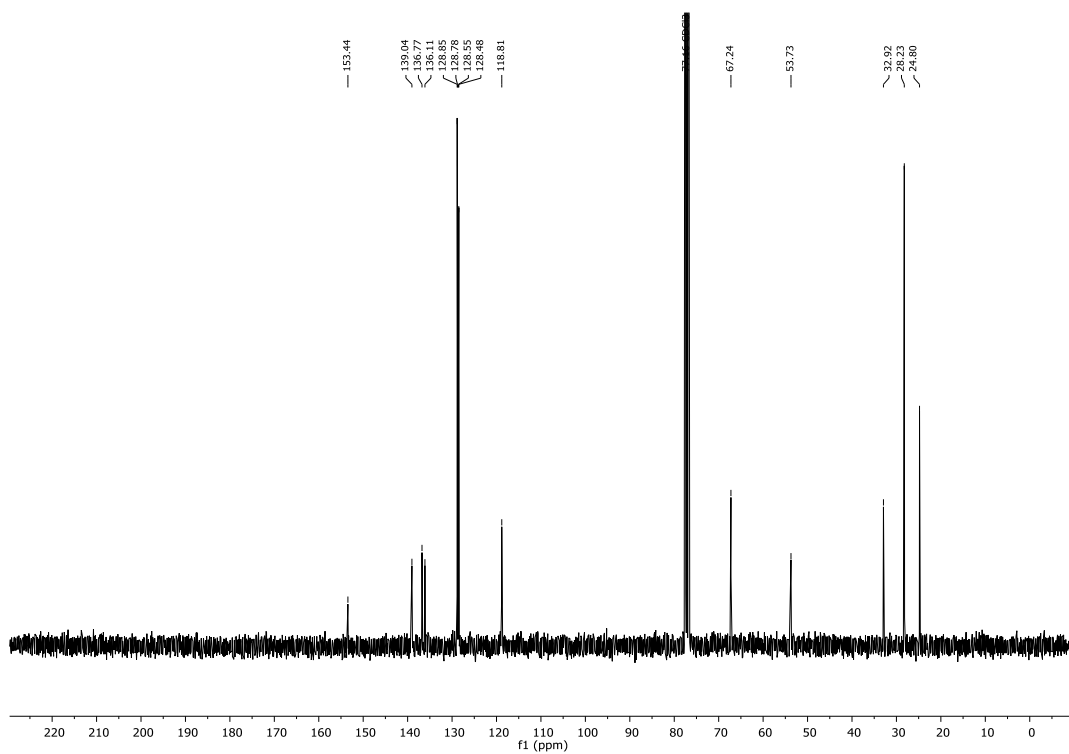


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von Benzyl(4-acetylphenyl)carbamate (**302b**).

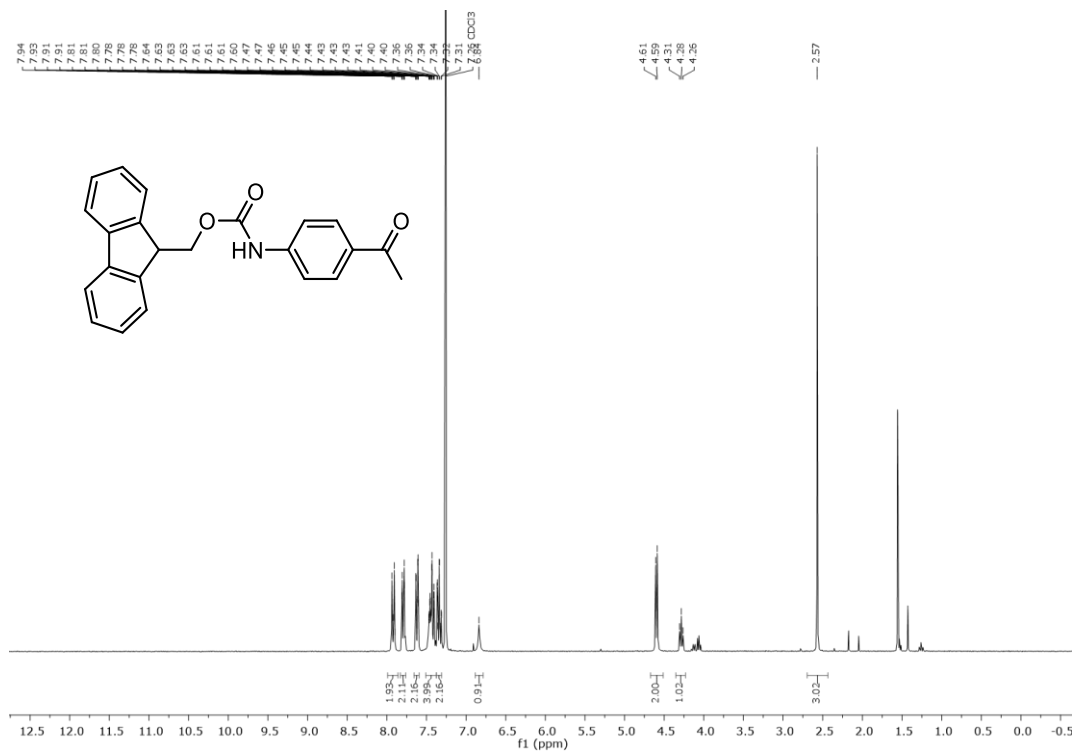
7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)



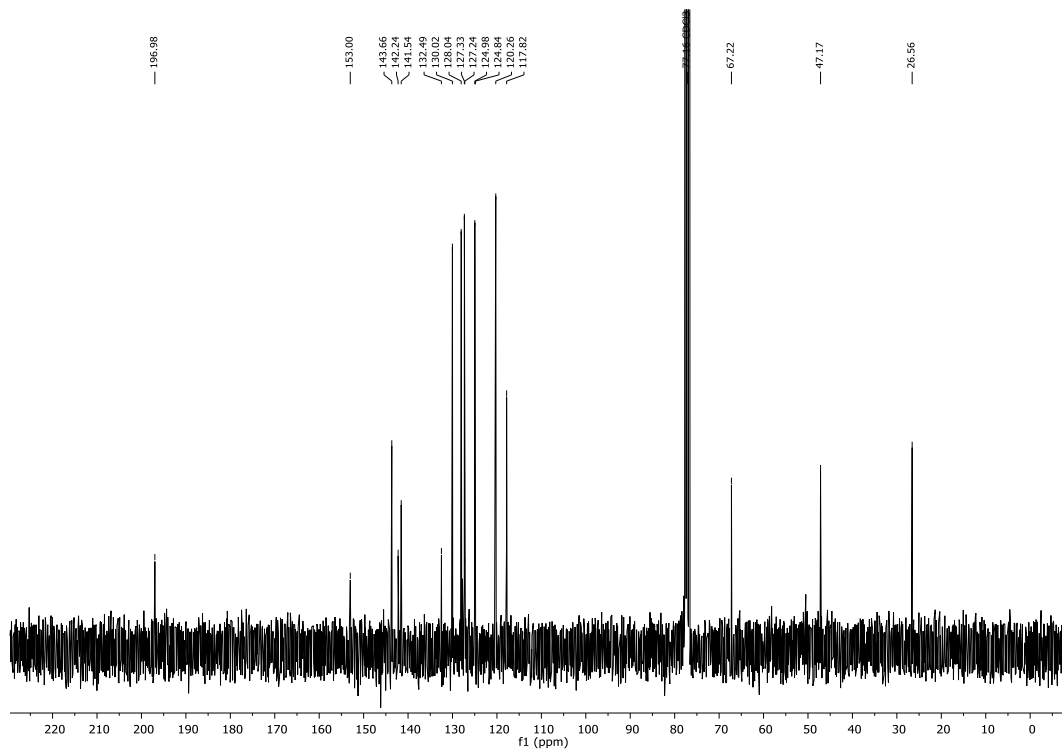
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von Benzyl(4-acetylphenyl)carbamat (**301g**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von Benzyl(4-acetylphenyl)carbamat (**301g**).

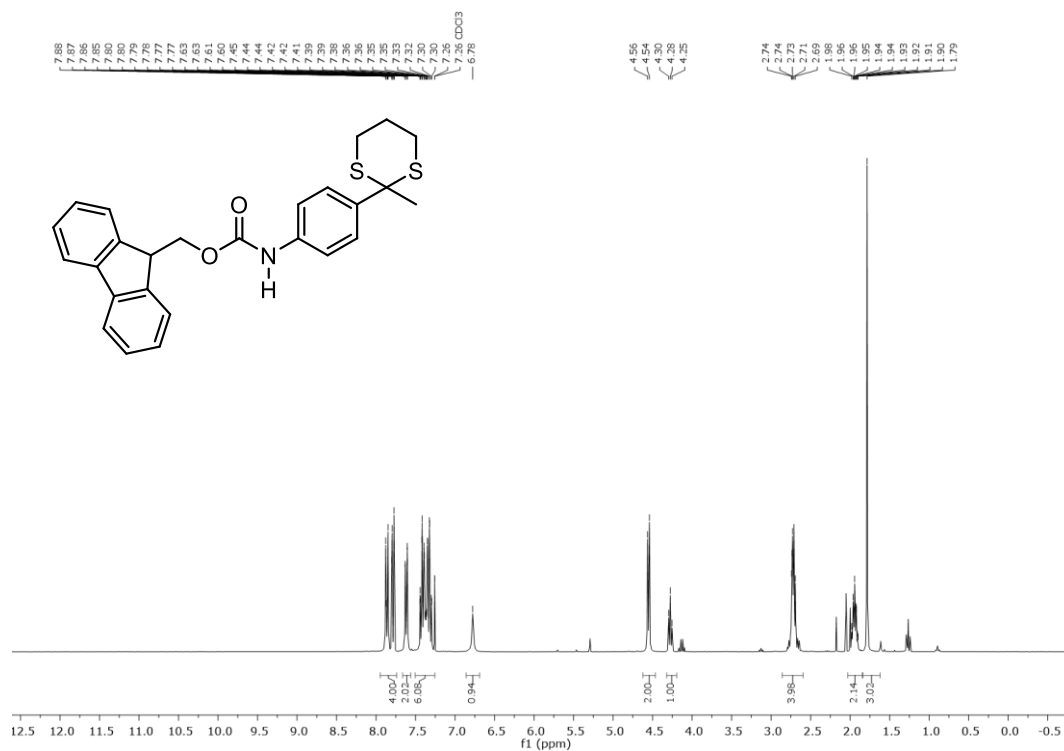


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(4-acetylphenyl)carbamate (**302c**).

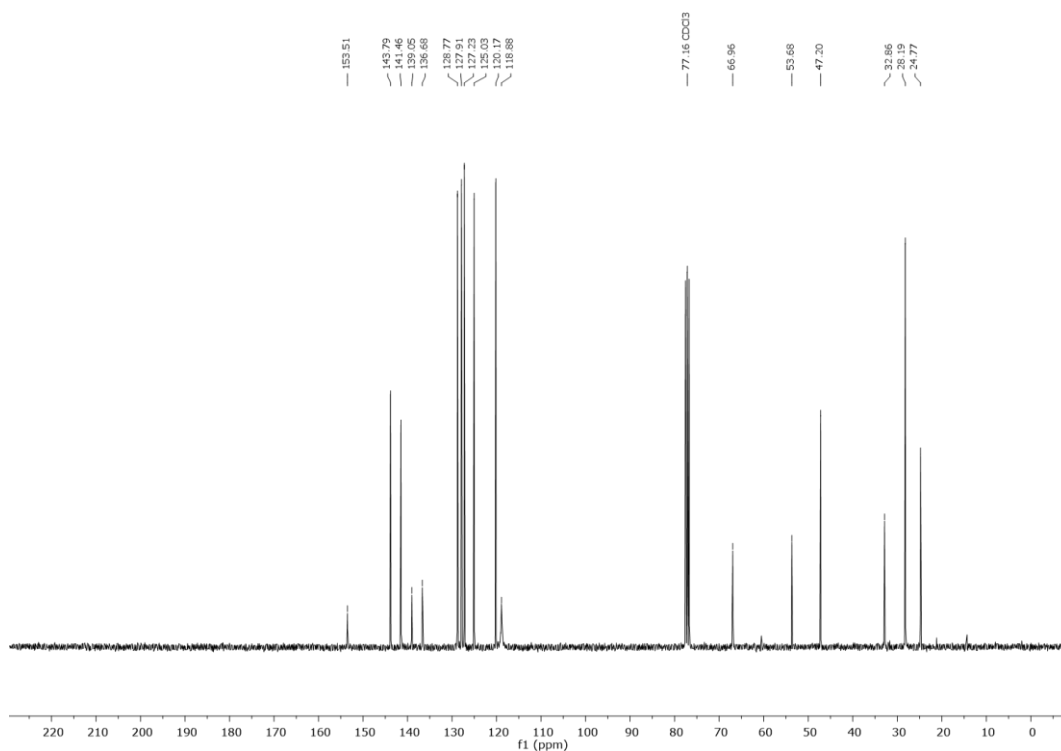


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(4-acetylphenyl)carbamate (**302c**).

7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)



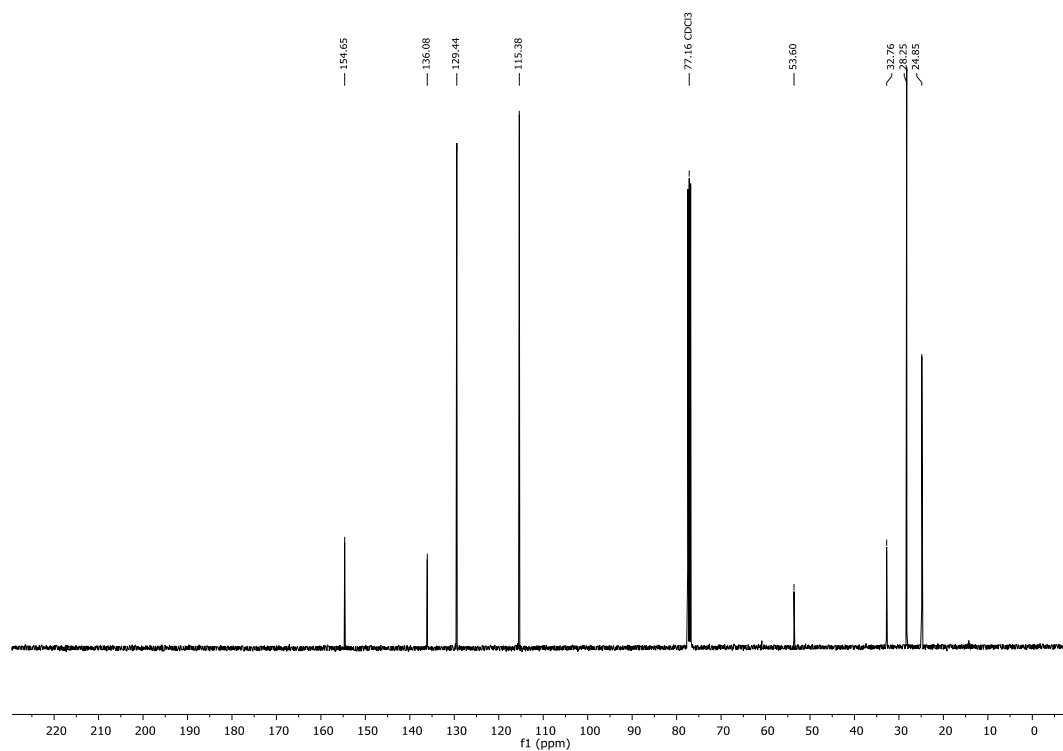
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)carbamat (301k).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl)carbamat (301k).

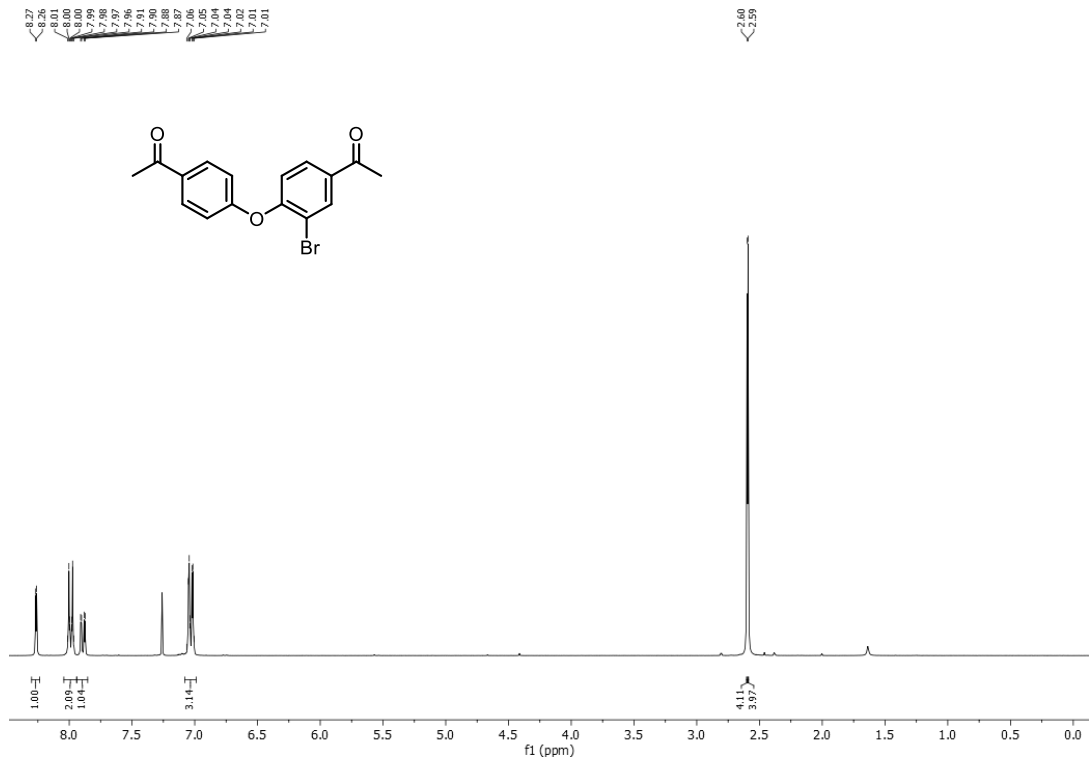


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)phenol (**301h**).

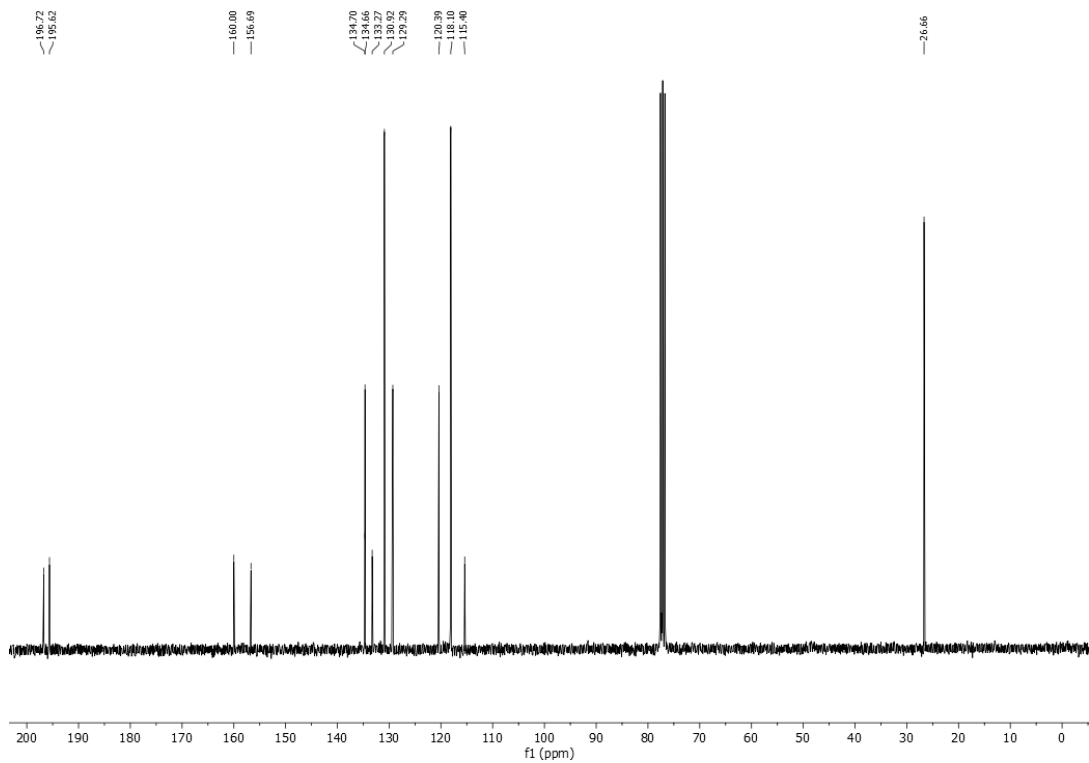


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)phenol (**301h**).

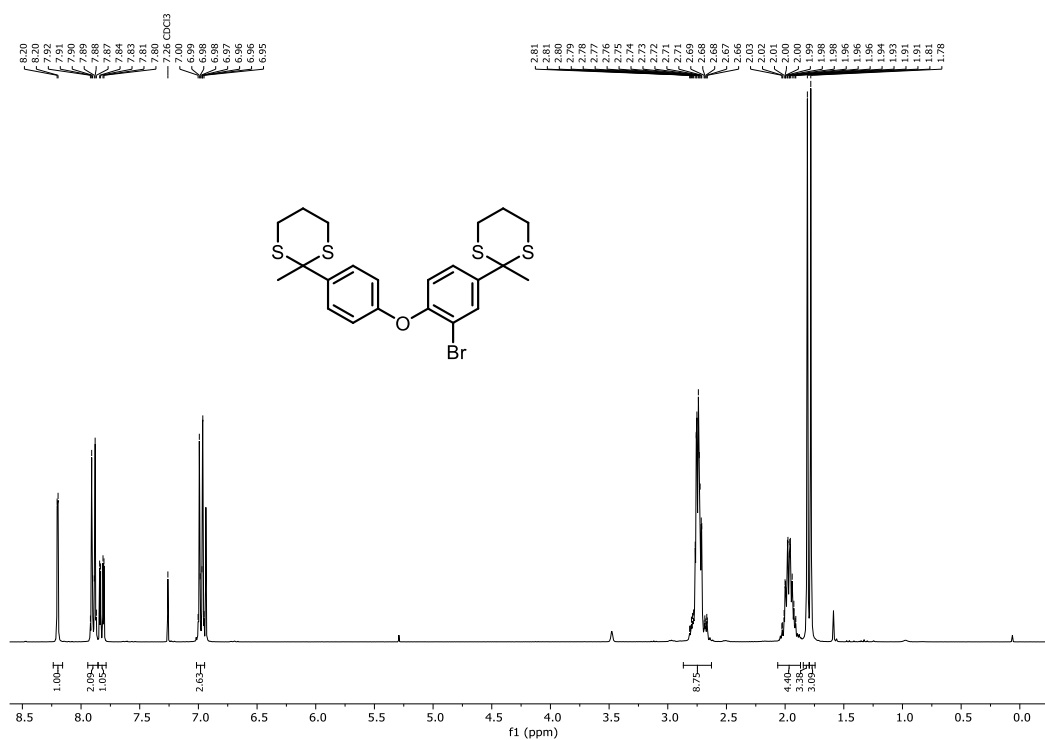
7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)



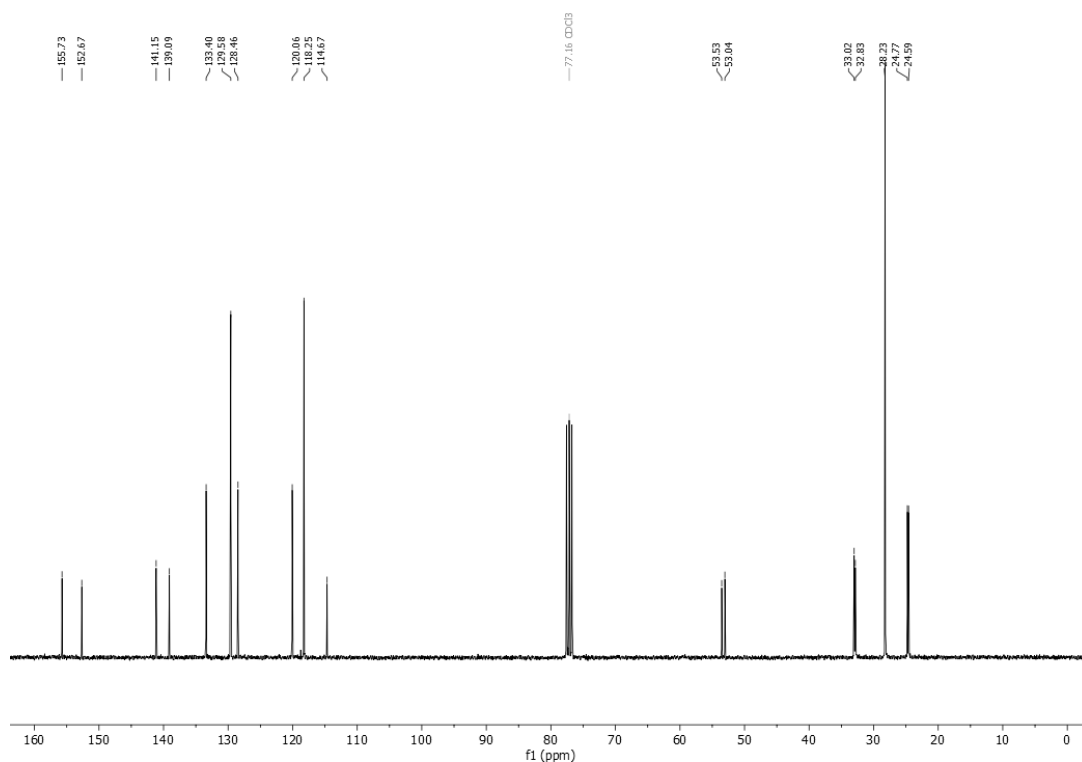
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1-(4-(4-Acetyl-2-bromophenoxy)phenyl)ethan-1-on (302d).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1-(4-(4-Acetyl-2-bromophenoxy)phenyl)ethan-1-on (302d).

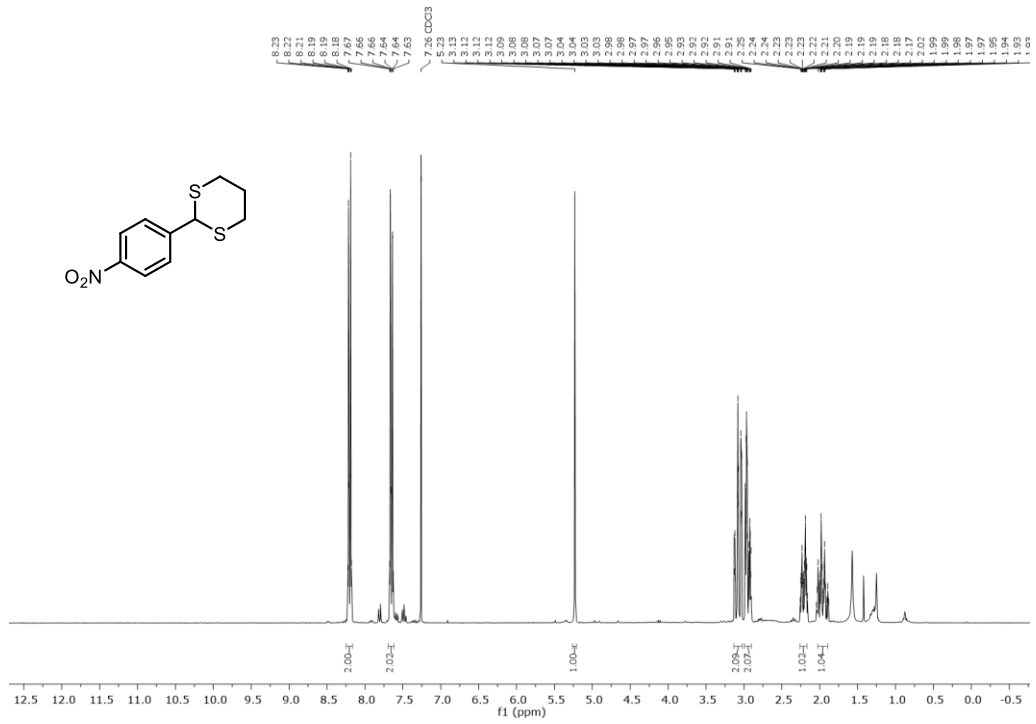


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-Bromo-4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl 4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl ether-2-(3-bromo-4-[4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenoxy]phenyl)-2-methyl-1,3-dithian (**301i**).

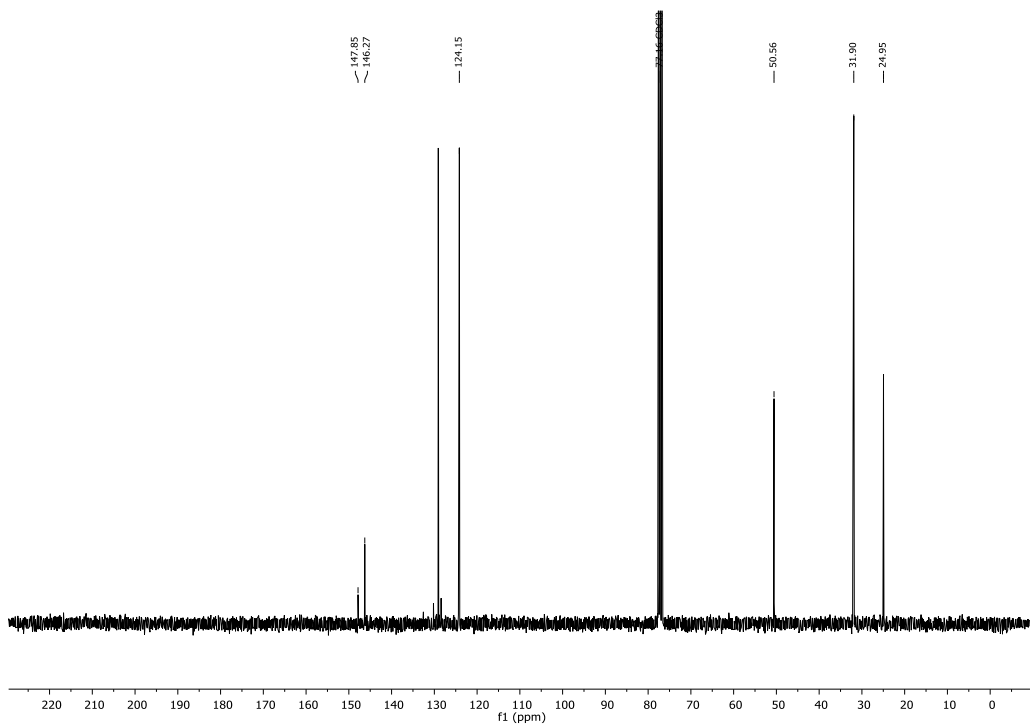


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-Bromo-4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl 4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenyl ether-2-(3-bromo-4-[4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenoxy]phenyl)-2-methyl-1,3-dithian (**301i**).

7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)

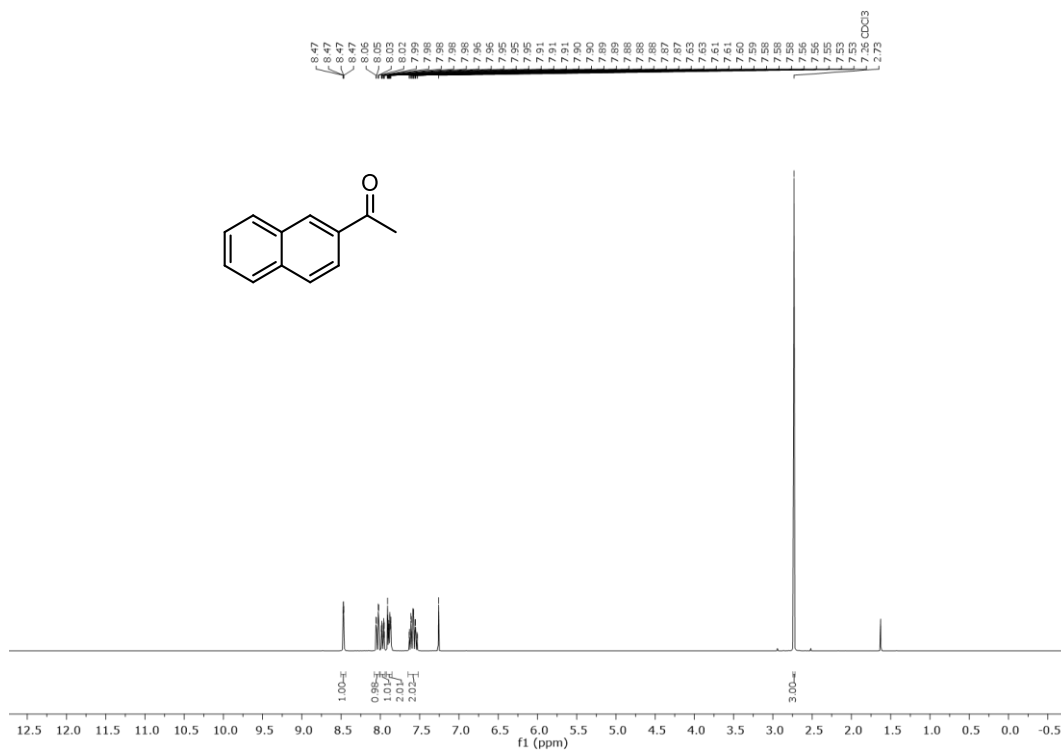
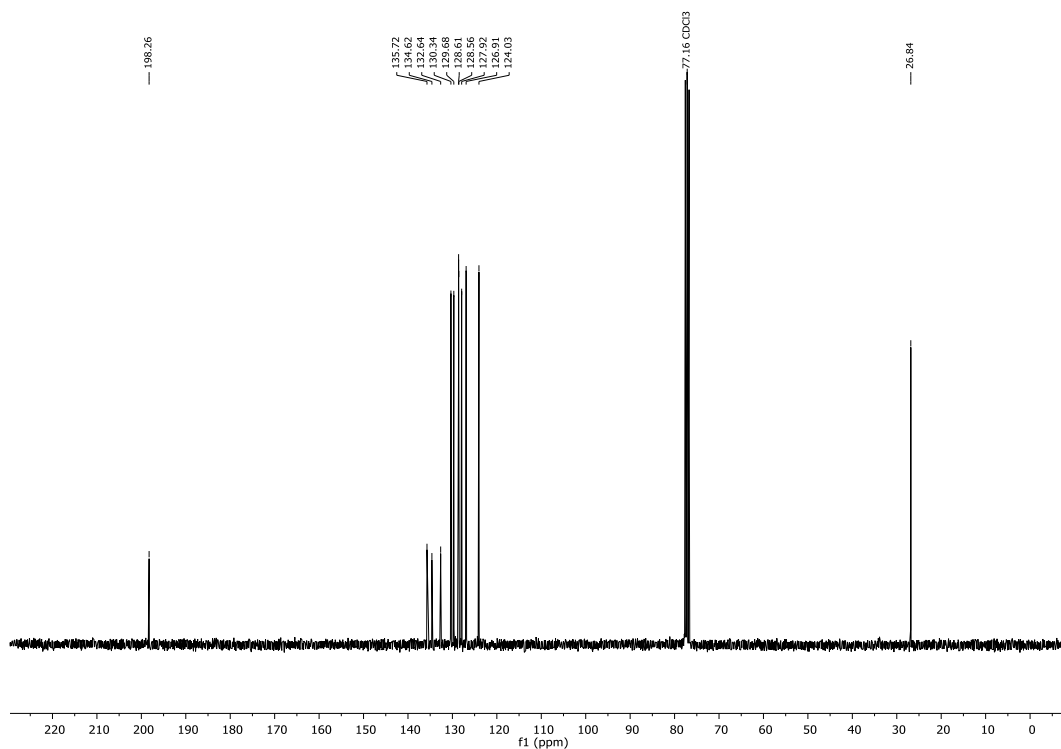


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von (4-Nitrophenyl)-1,3-dithian (**301b**).

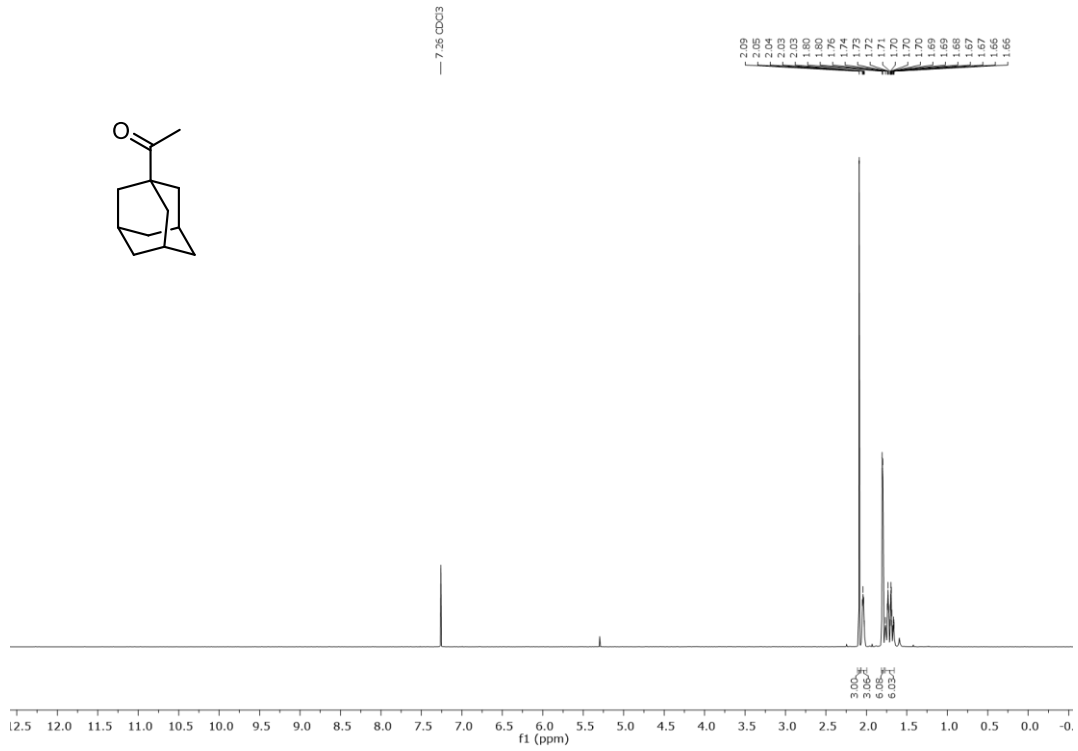


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von (4-Nitrophenyl)-1,3-dithian (**301b**).

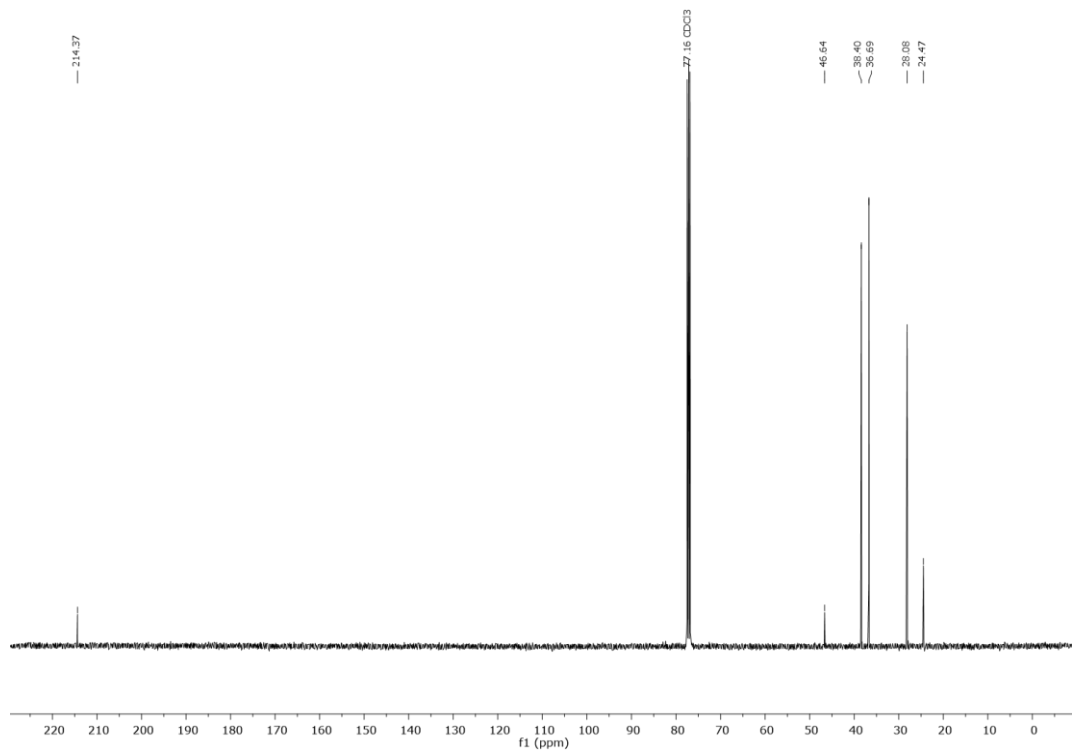
7.6.2. Spektren zur Spaltung der Thioacetale und -ketale

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von 1-(Naphthalen-2-yl)ethan-1-one (**302f**). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von 1-(Naphthalen-2-yl)ethan-1-one (**302f**).

7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)



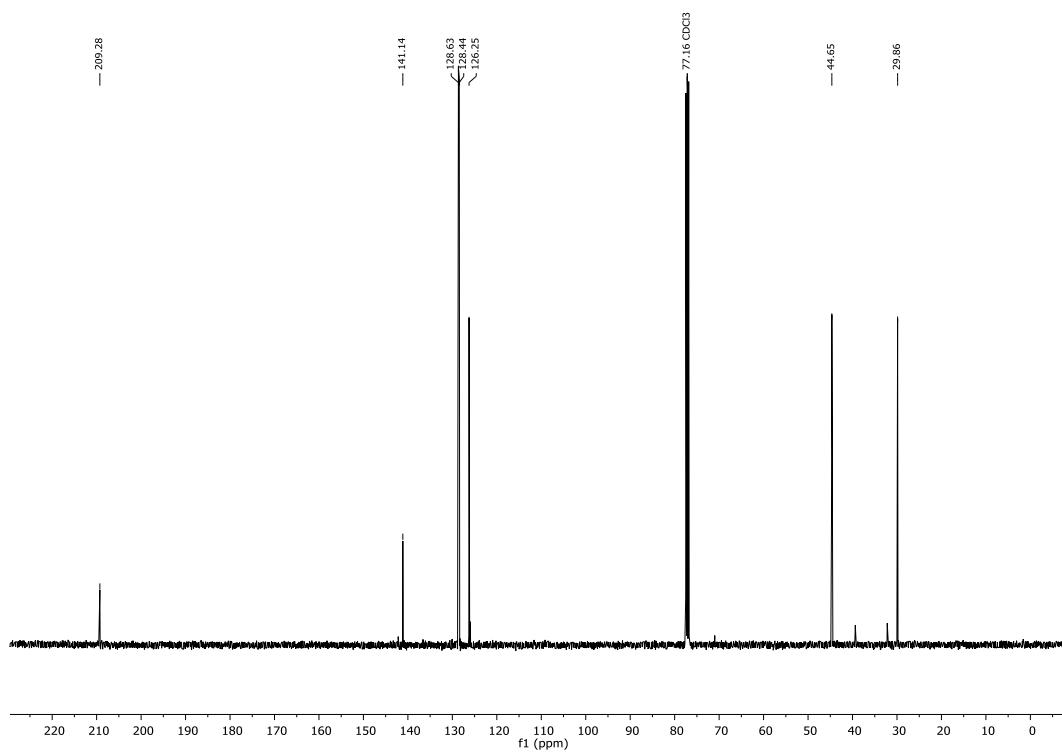
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von 1-((3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-yl)ethan-1-one (**302o**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von 1-((3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-yl)ethan-1-one (**302o**).



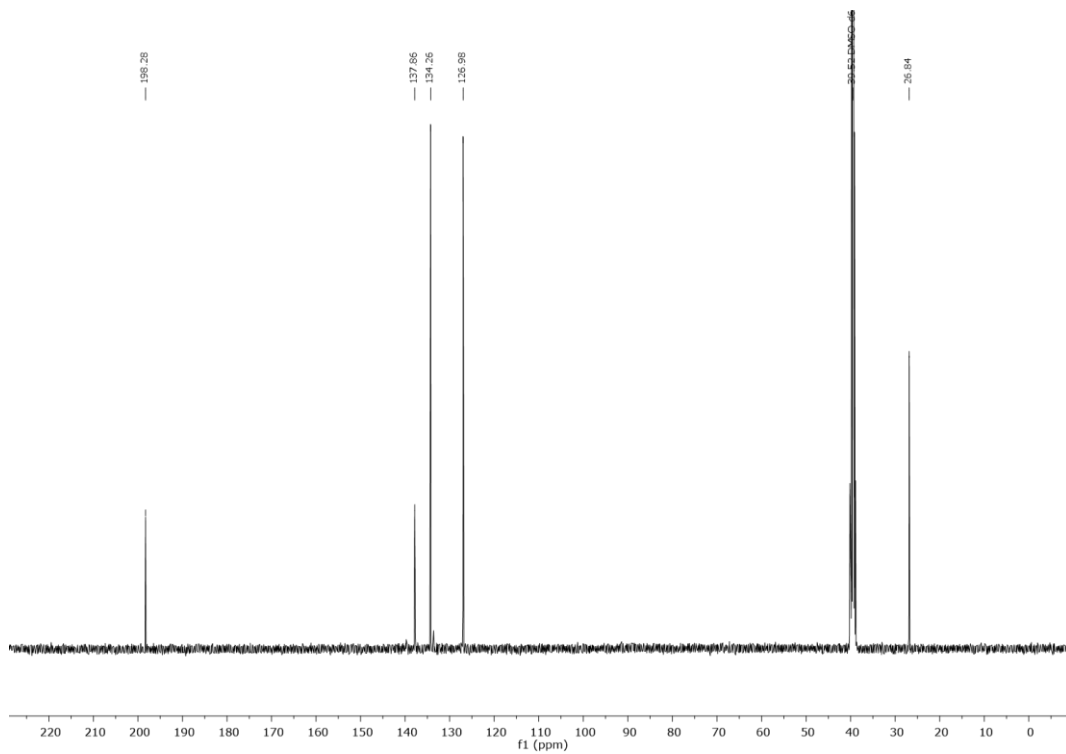
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1,5-Diphenylpentan-3-on (**302n**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 1,5-Diphenylpentan-3-on (**302n**).



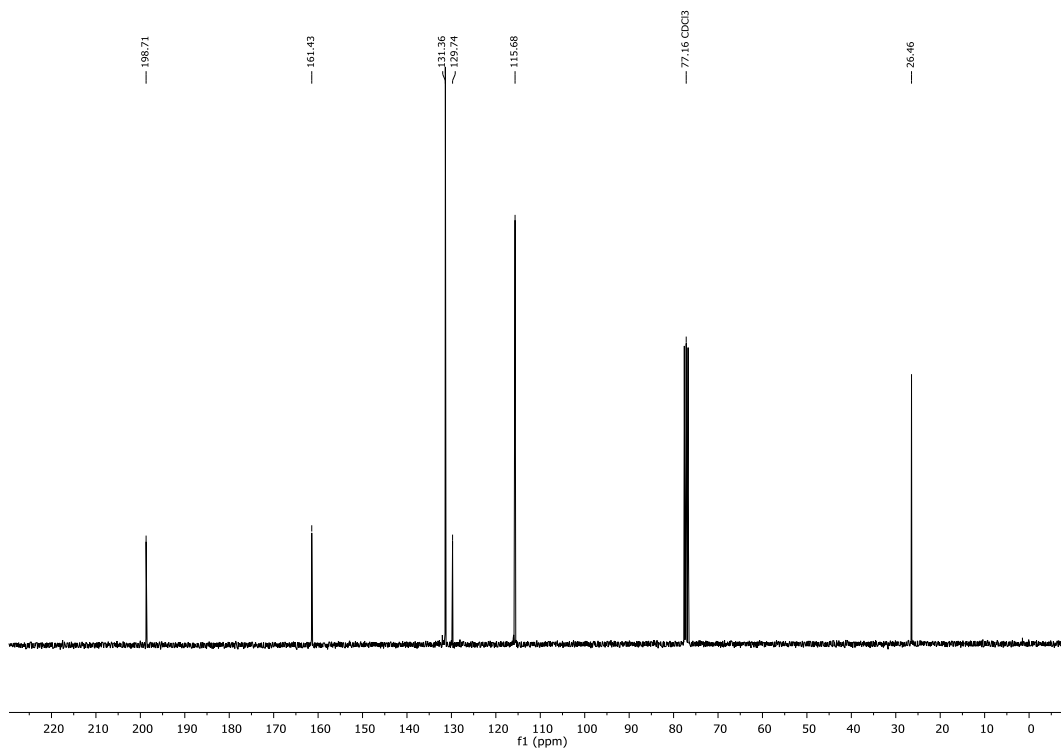
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) Spektrum von (4-Acetylphenyl)boronsäure (302p).



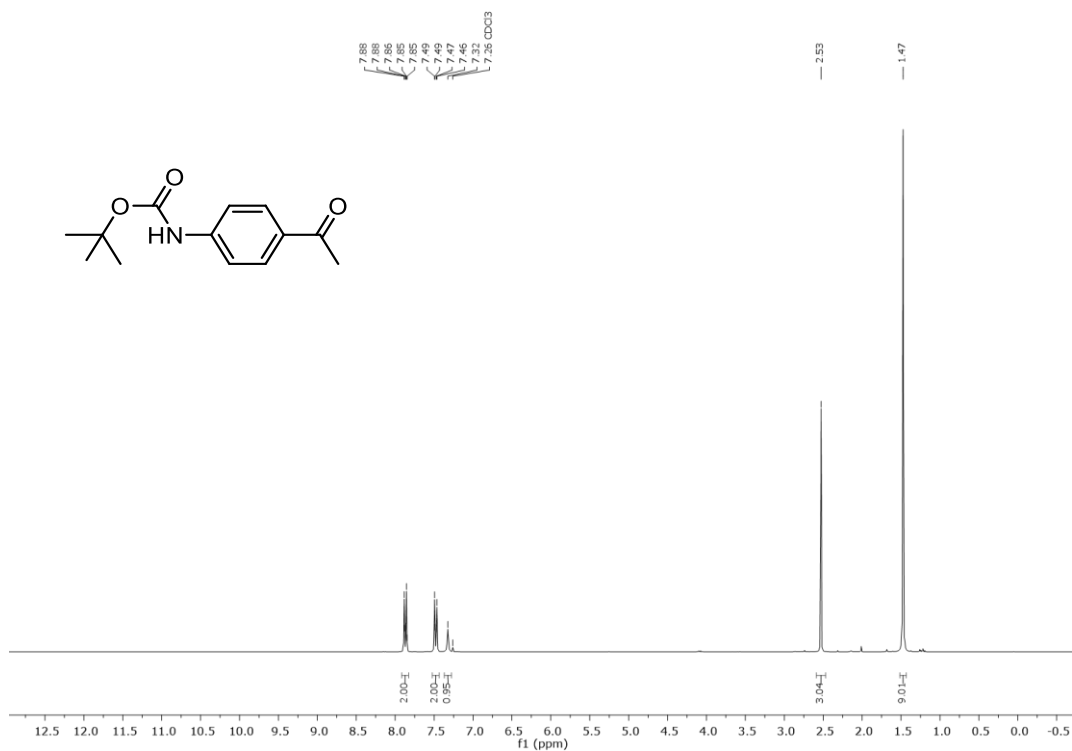
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) Spektrum von (4-Acetylphenyl)boronsäure (302p).



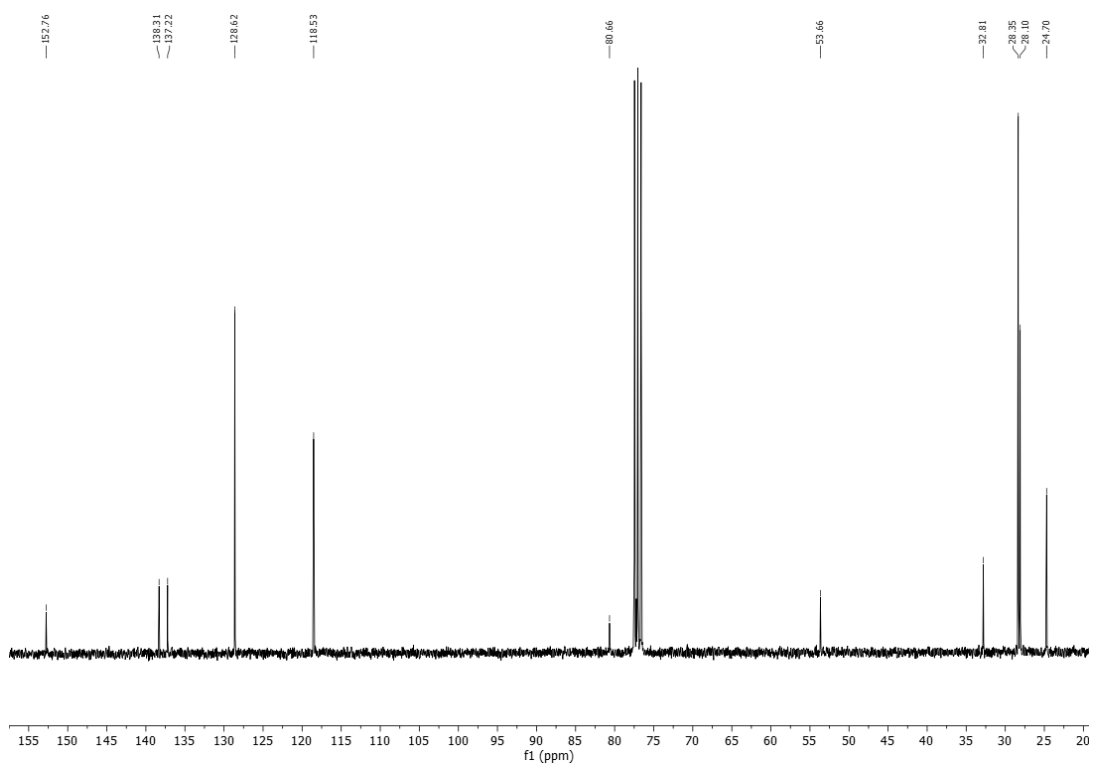
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4-(2-Methyl-1,3-dithian-2yl)phenol (**302m**).



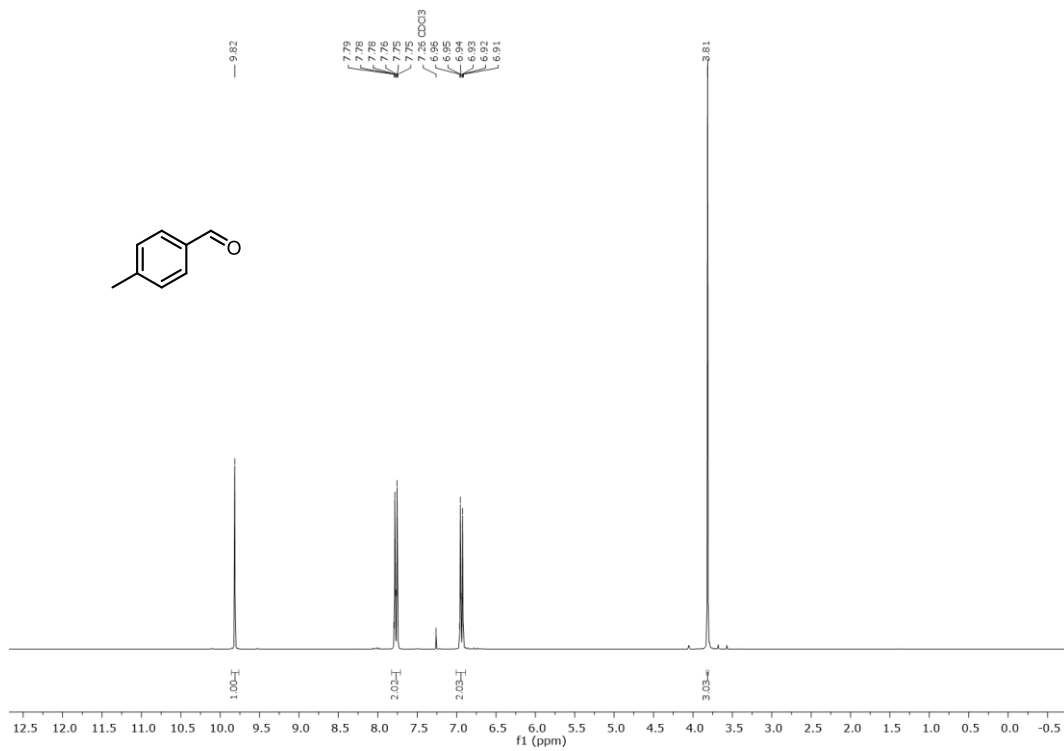
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4-(2-Methyl-1,3-dithian-2yl)phenol (**302m**).



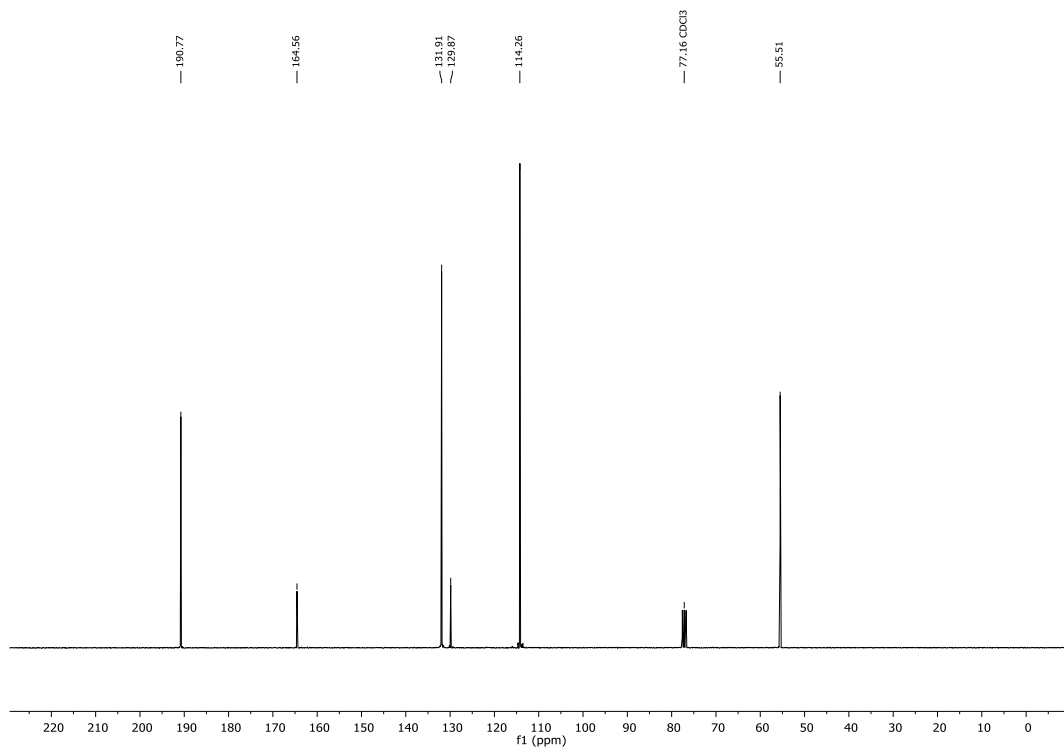
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von *tert*-Butyl-(4-acetylphenyl)carbammat (**302v**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von *tert*-Butyl-(4-acetylphenyl)carbammat (**302v**).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von *p*-Methylbenzaldehyd (**302g**).

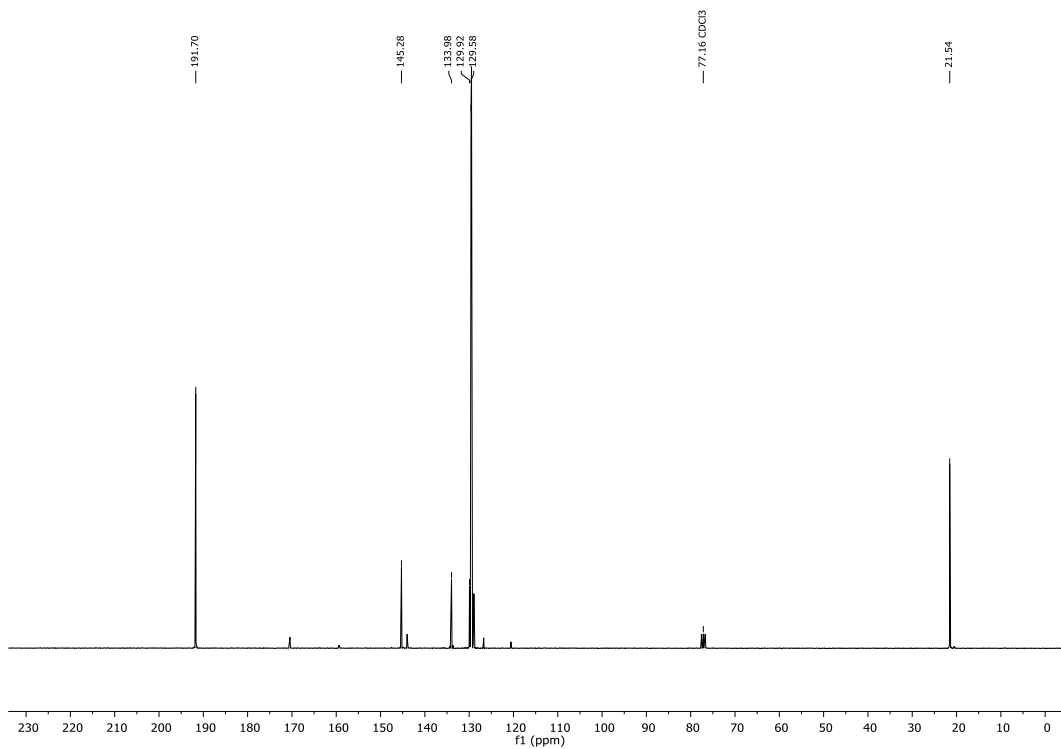


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von *p*-Methylbenzaldehyd (**302g**).

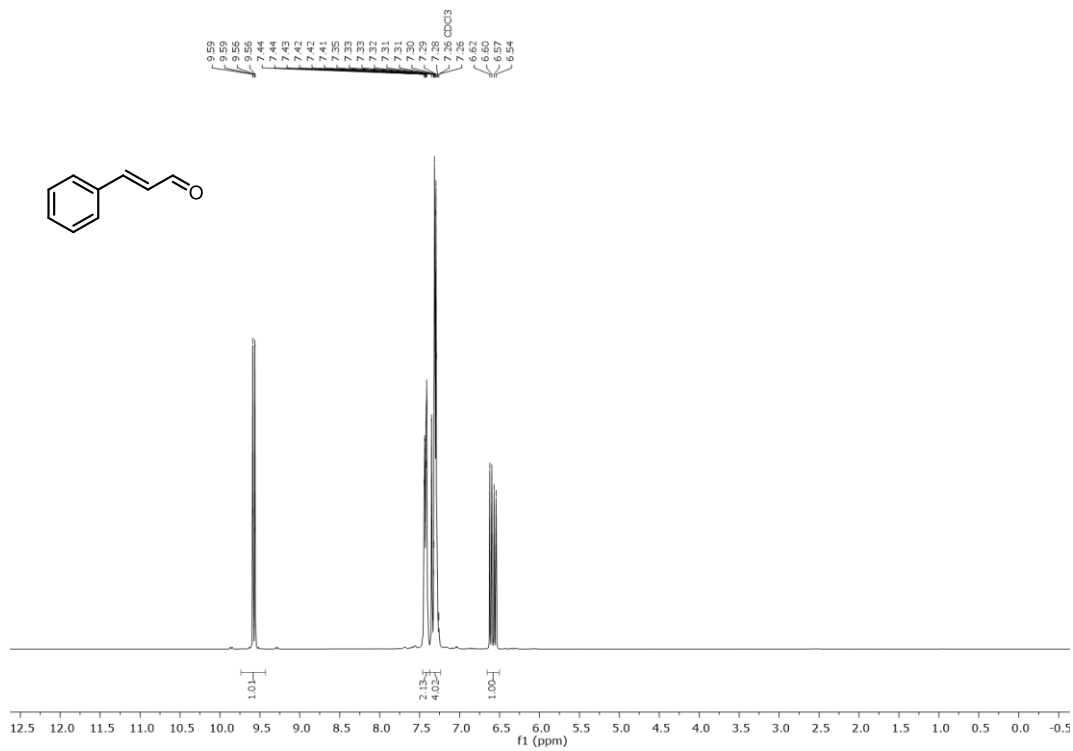
7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)



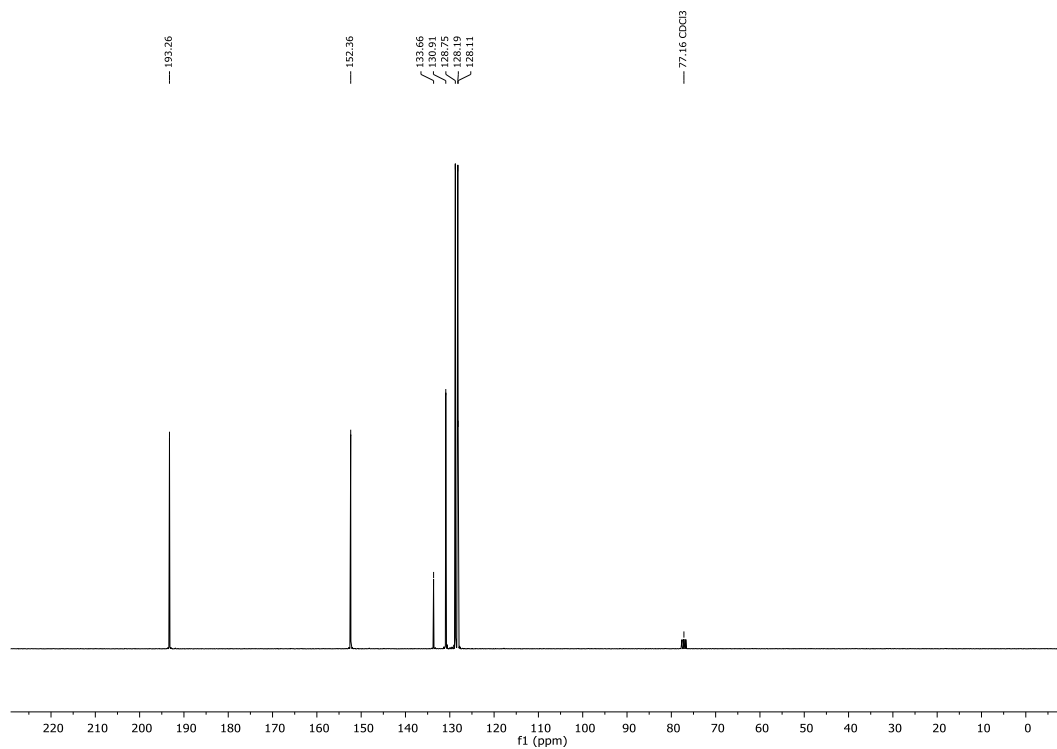
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von *p*-Methoxybenzaldehyd (302h).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von *p*-Methoxybenzaldehyd (302h).

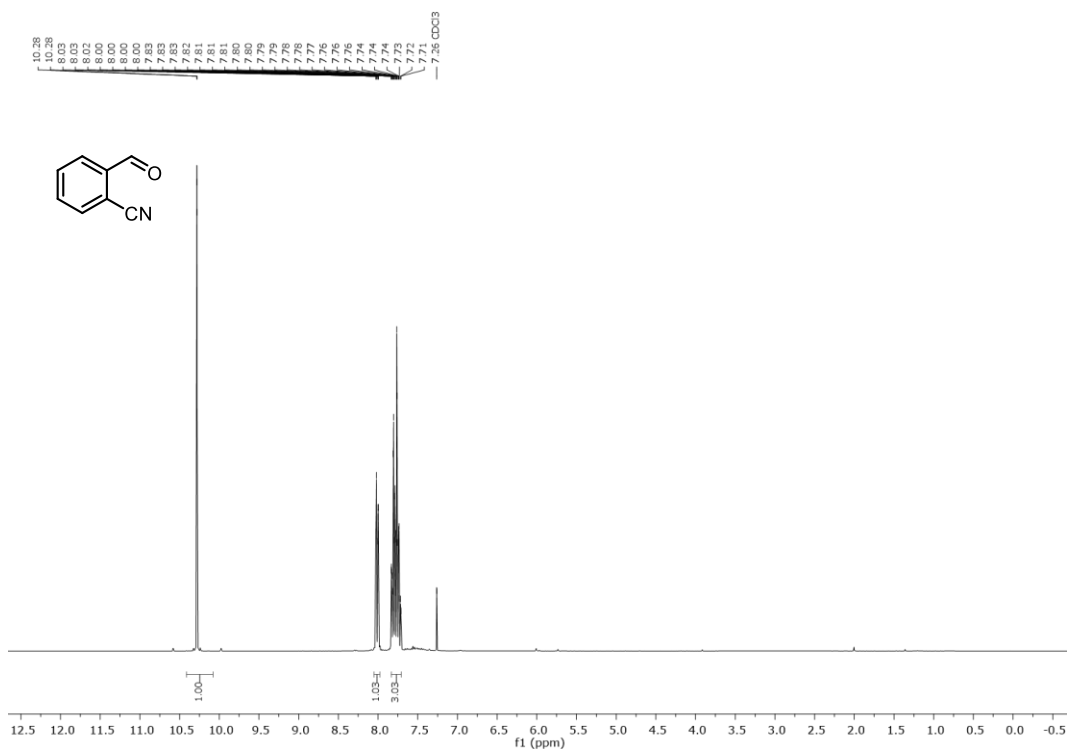


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von Zimtaldehyd (**302I**).

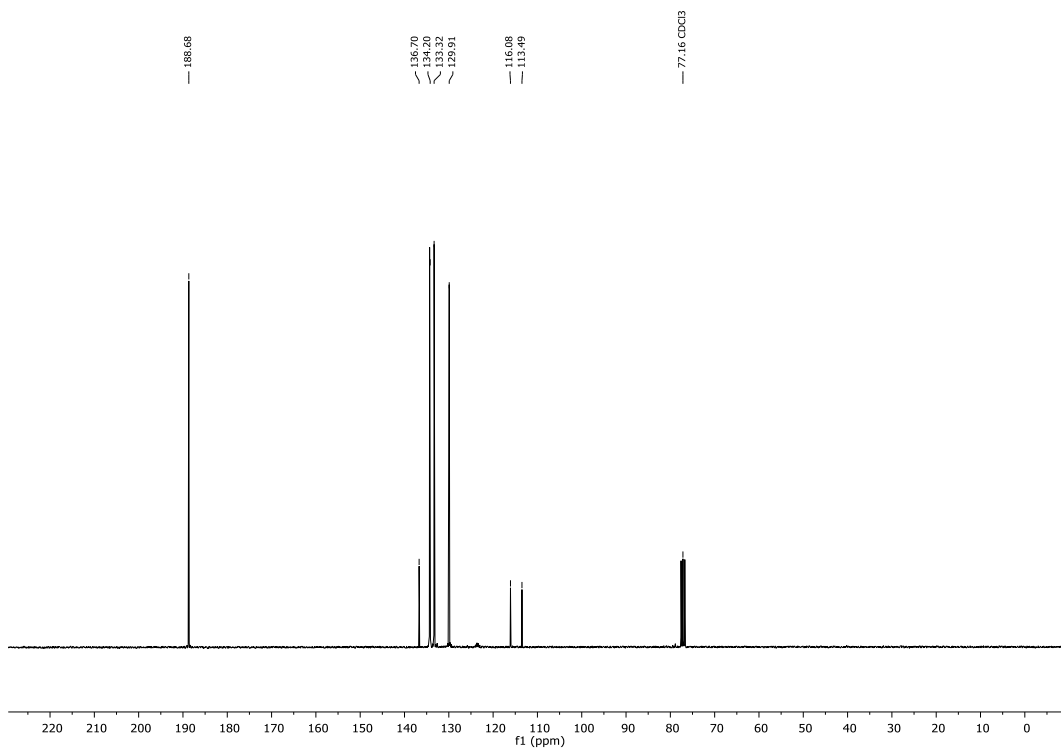


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von Spektrum von Zimtaldehyd (**302I**).

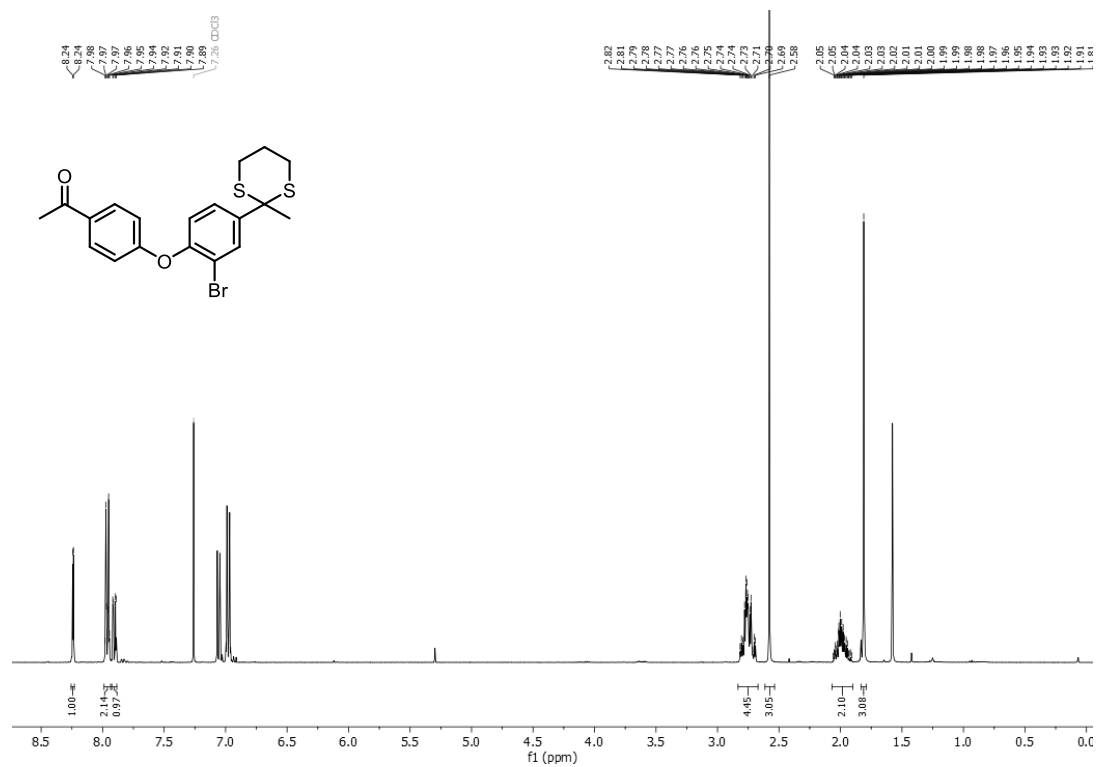
7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)



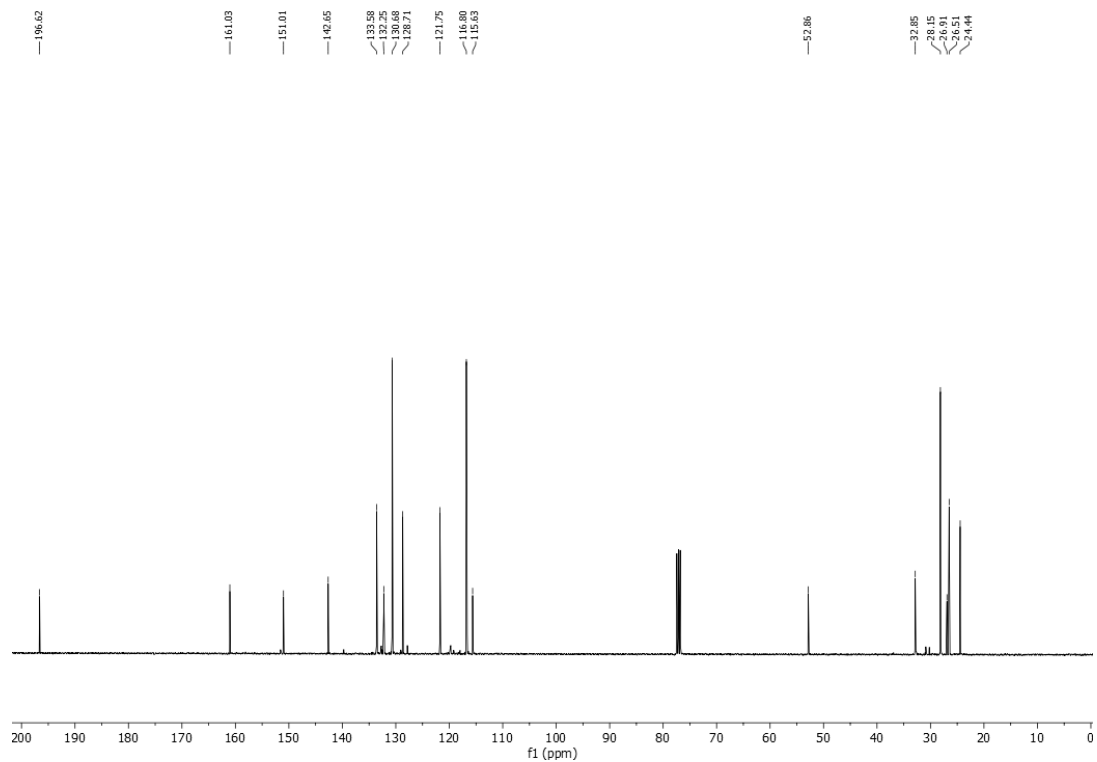
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von *o*-Cyanobenzaldehyd (**302r**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von *o*-Cyanobenzaldehyd (**302r**).

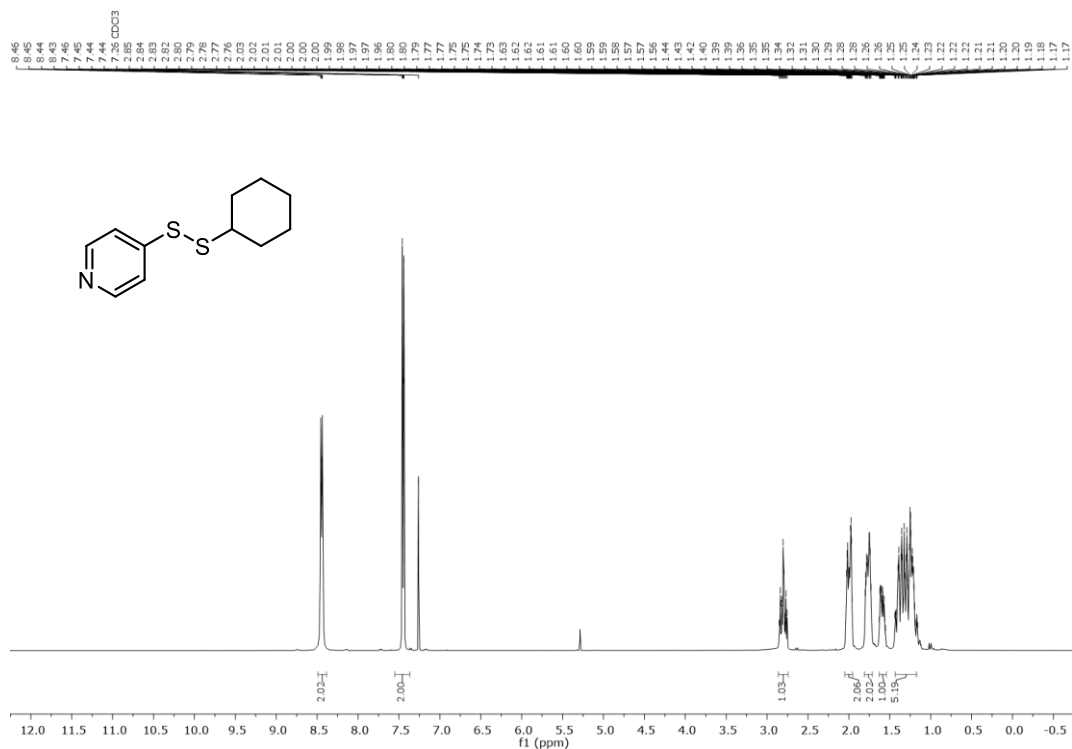
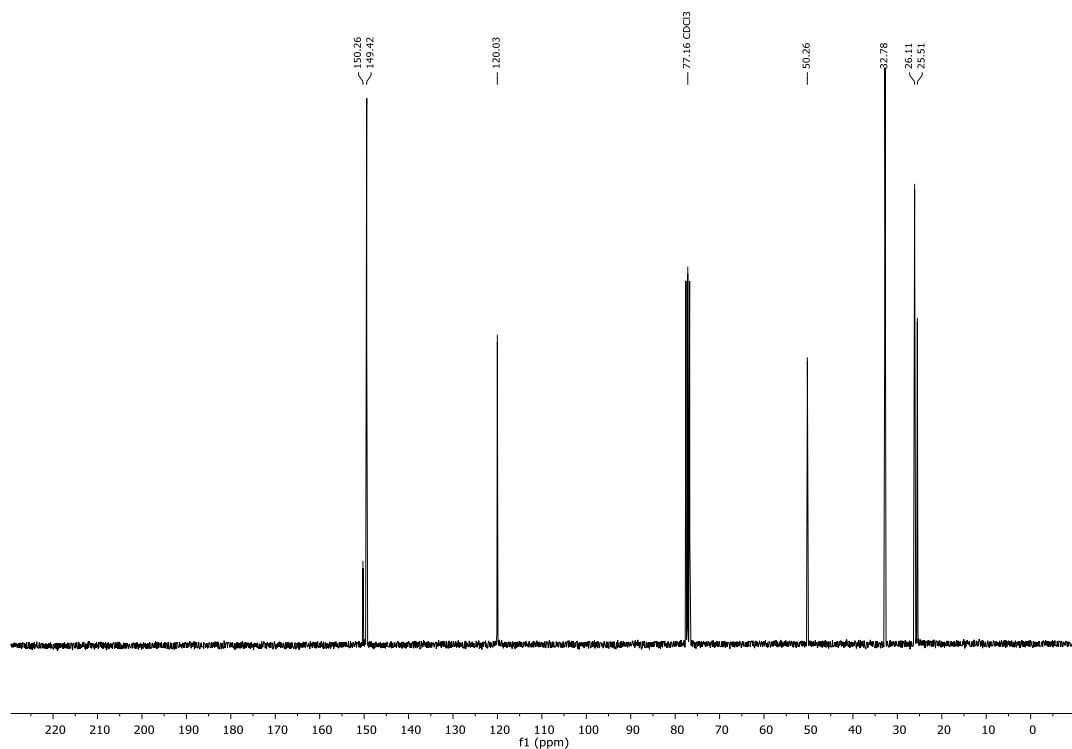


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-Bromo-4-acetyl-phenyl-4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenylether-2-(3-bromo-4-[4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenoxy]phenyl)-2-methyl-1,3-dithian (302u).

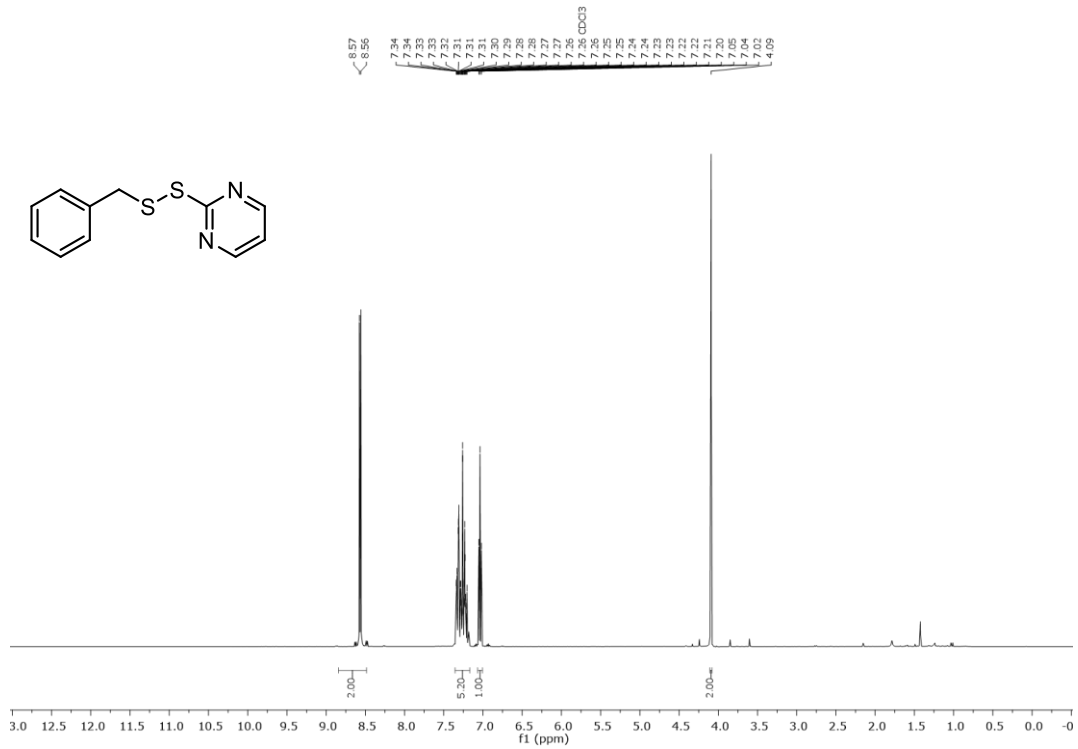


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) 2-Bromo-4-acetyl-phenyl-4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenylether-2-(3-bromo-4-[4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)phenoxy]phenyl)-2-methyl-1,3-dithian (302u).

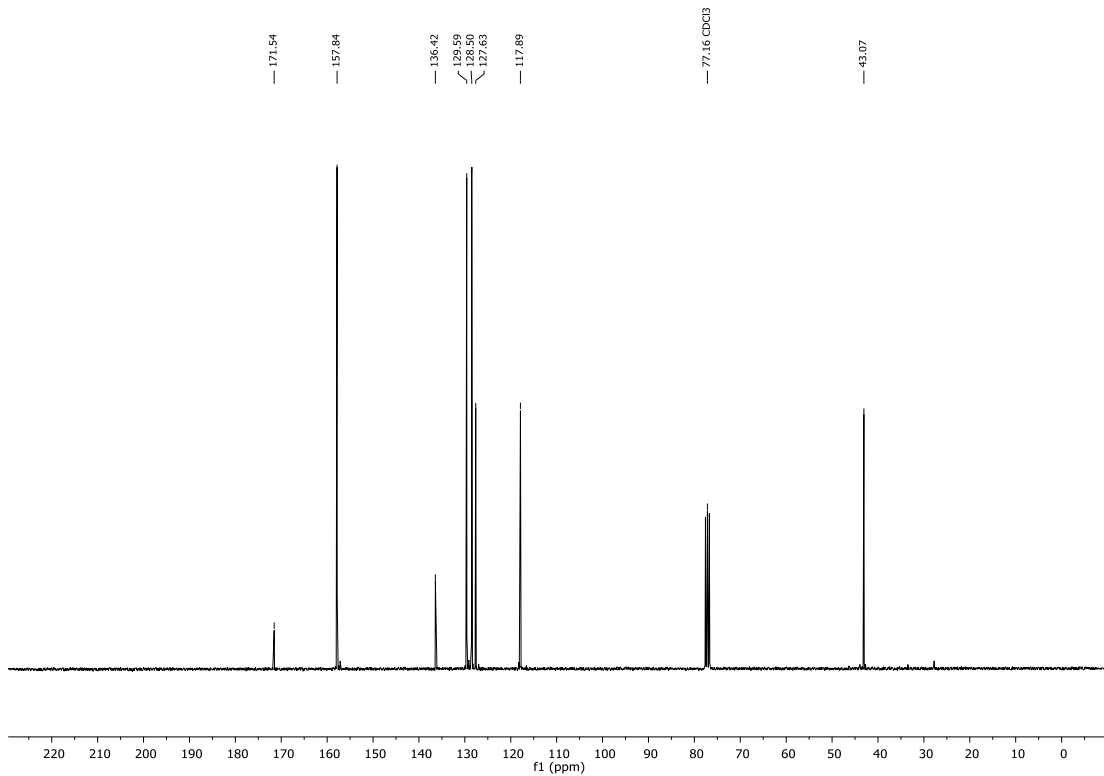
7.6.3. Spektren zur Synthese unsymmetrischer Disulfide

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4-(Cyclohexyldisulfanyl)pyridin (**321e**). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von 4-(Cyclohexyldisulfanyl)pyridin (**321e**).

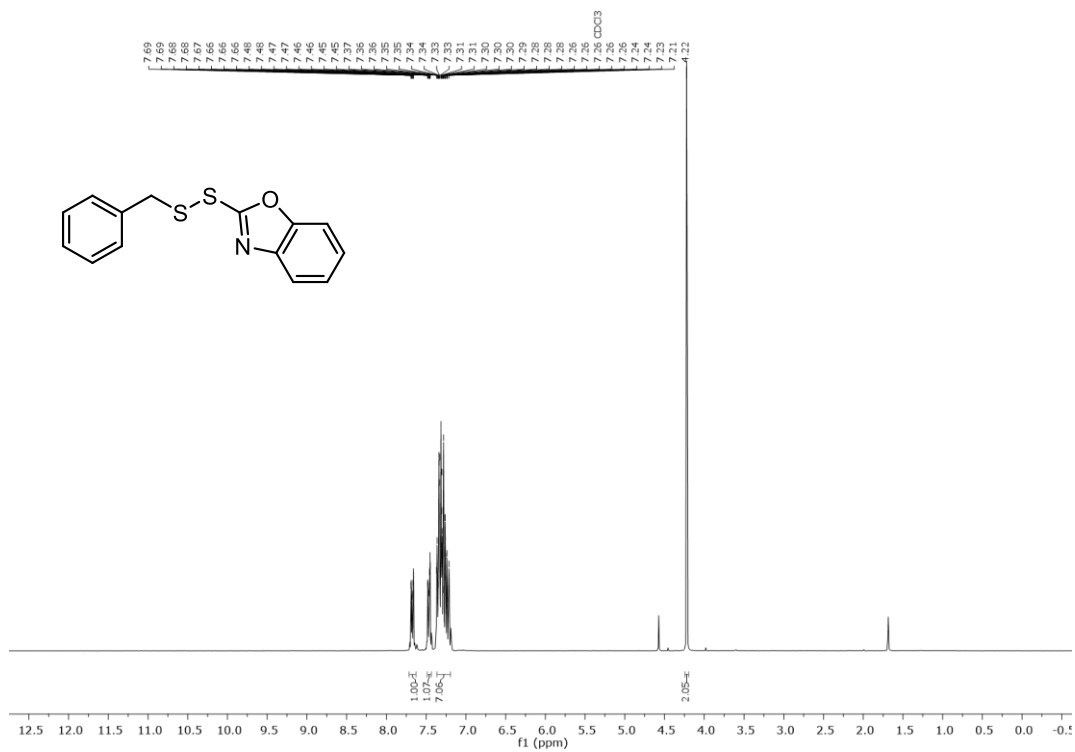
7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)



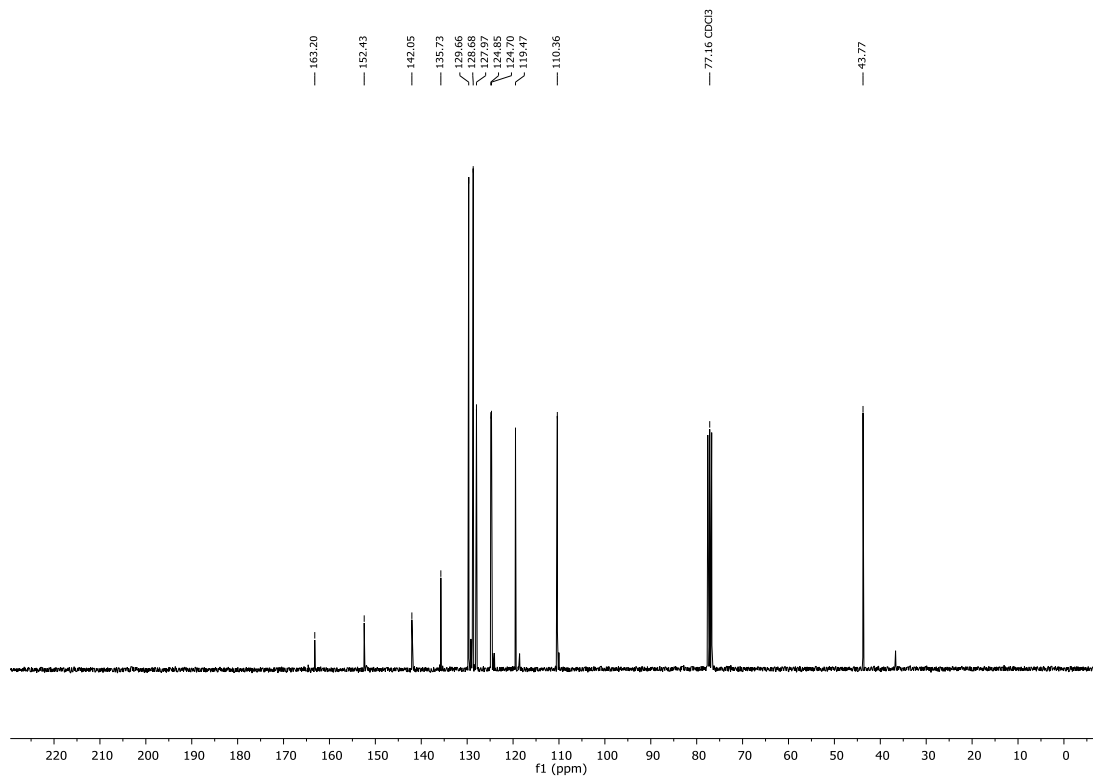
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-(Benzylsulfanyl)pyrimidin (**321a**).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-(Benzylsulfanyl)pyrimidin (**321a**).

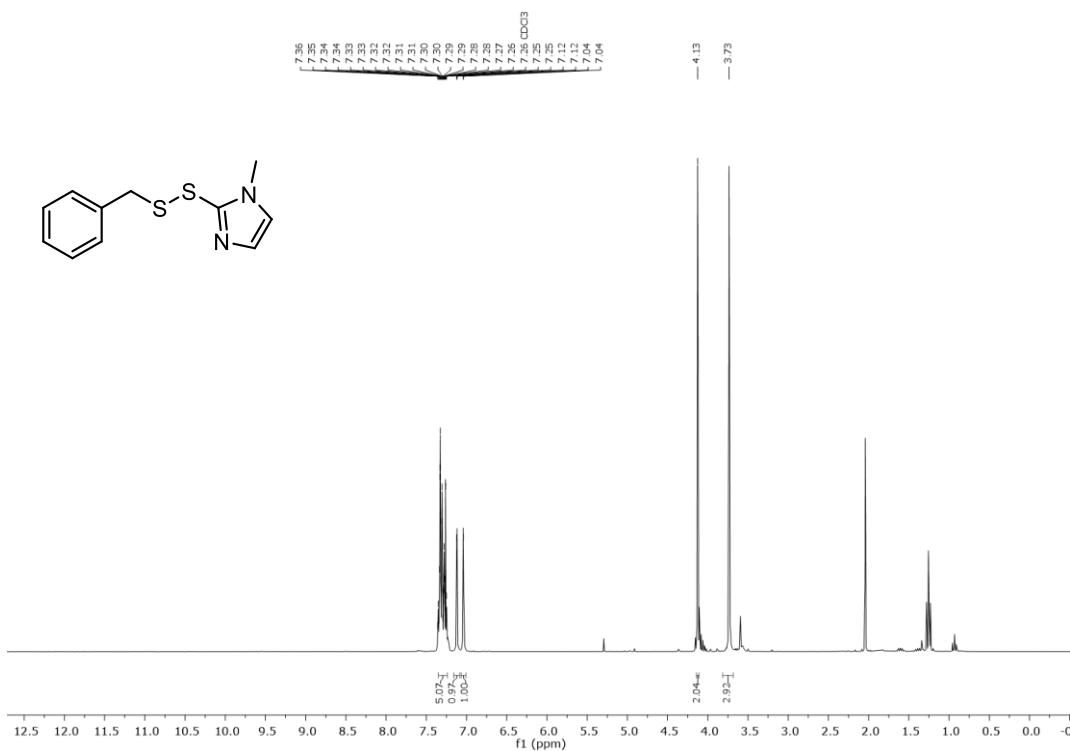


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von 2-(Benzylsulfanyl)benzo[d]oxazol (**321c**).

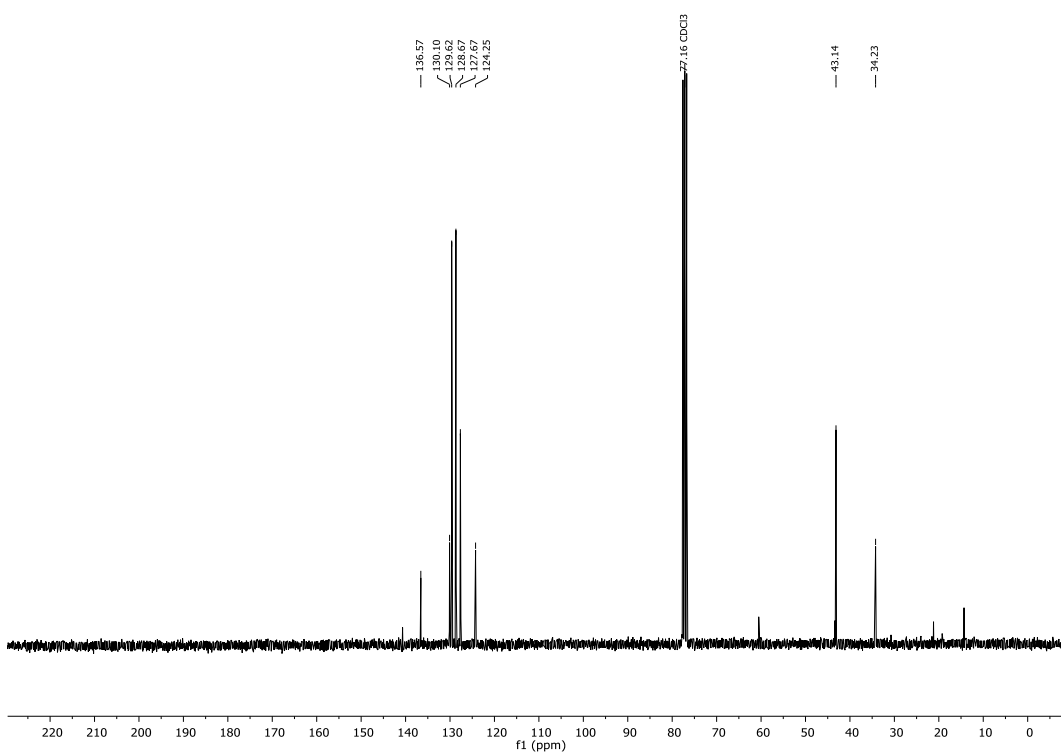


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von 2-(Benzylsulfanyl)benzo[d]oxazol (**321c**).

7.6 Spektren zur Iod-katalysierten Spaltung von Thioacetalen und -ketalen (Kapitel 3.5)

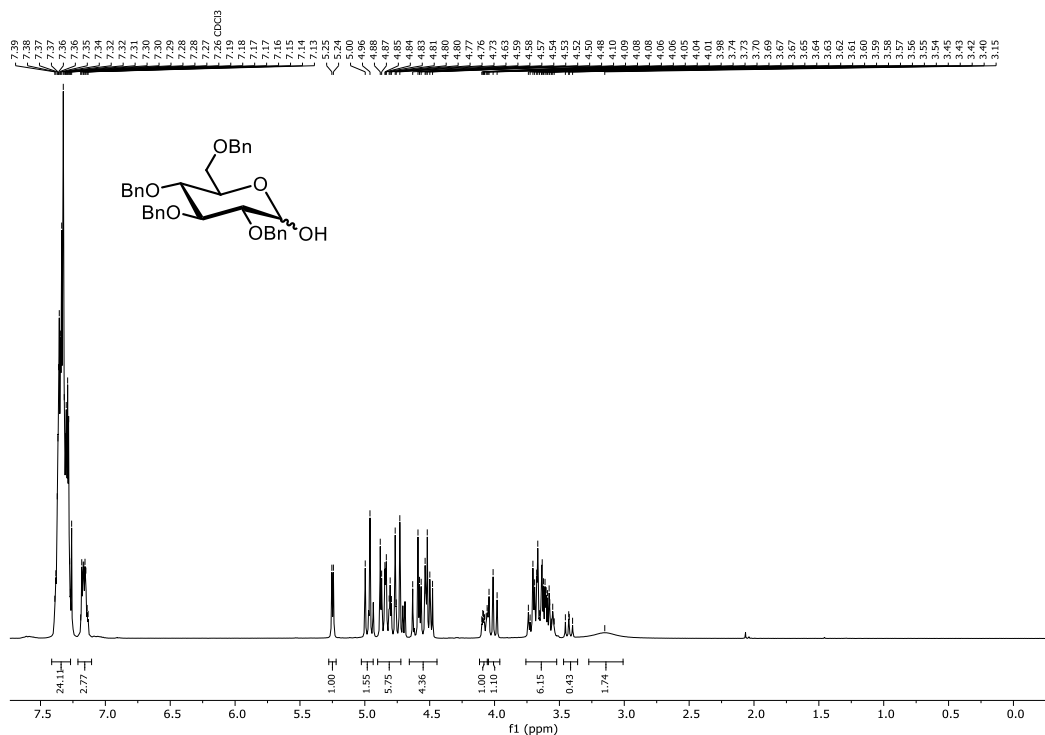


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-(Benzyldisulfanyl)-1-methyl-1H-imidazol (**321b**).

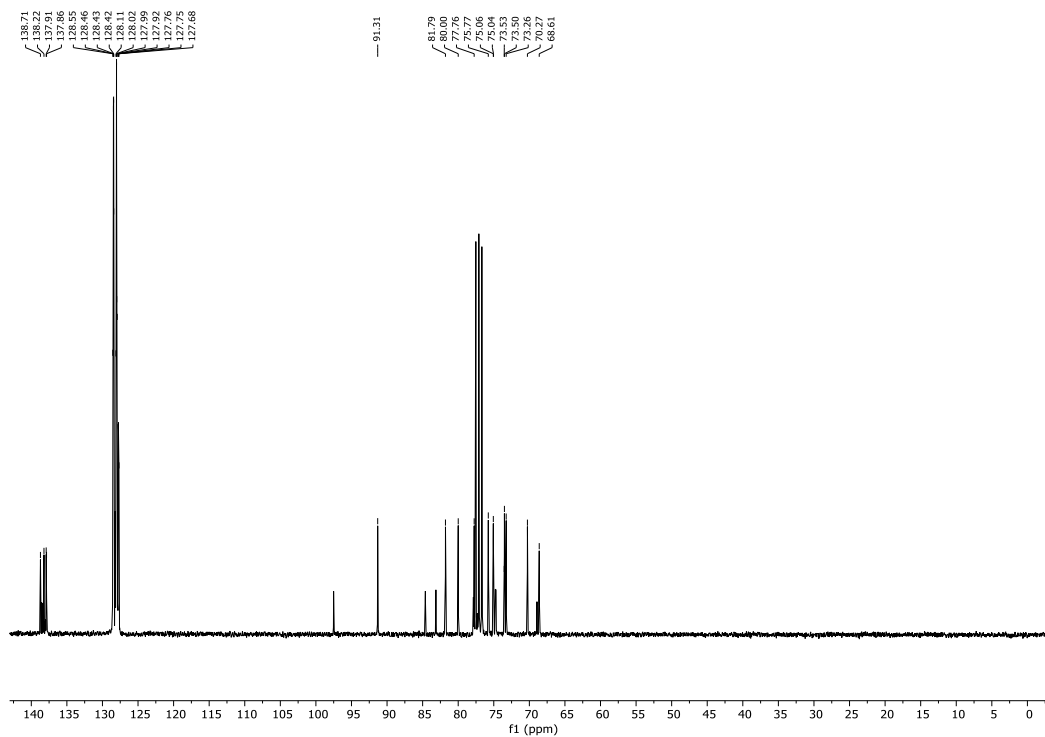


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von 2-(Benzyldisulfanyl)-1-methyl-1H-imidazol (**321b**).

7.7. Spektren zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern (Kapitel 3.6)

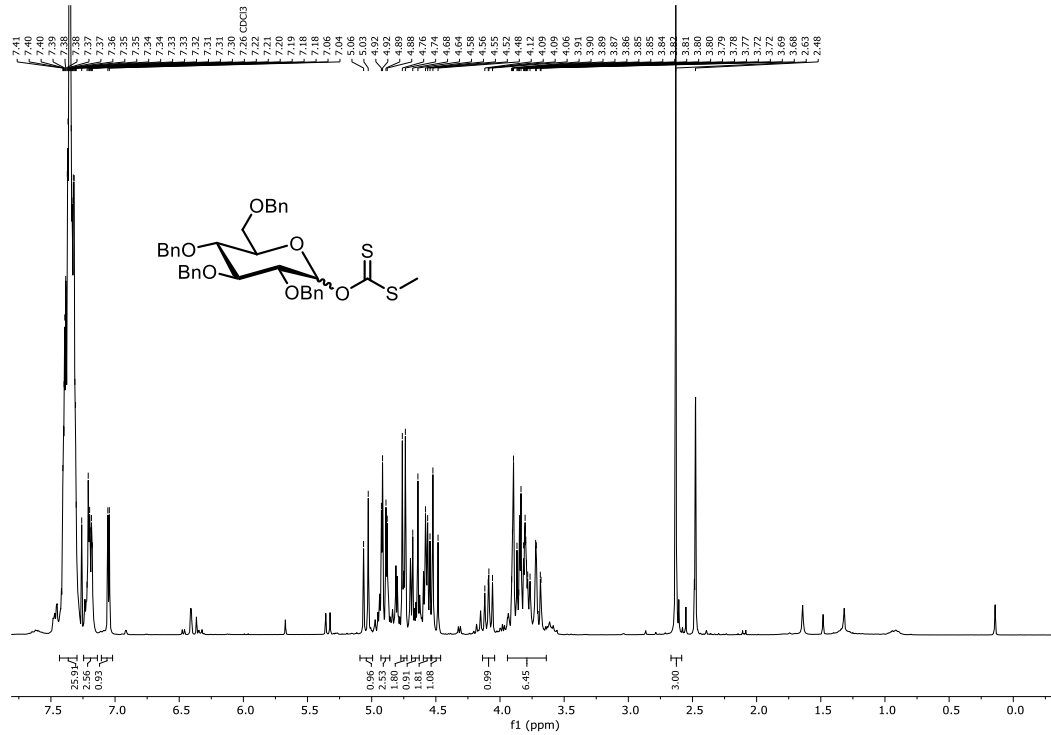


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Spektrum von 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α , β -D-glucopyranose (**354**), Signale integriert für das α -Anomer.

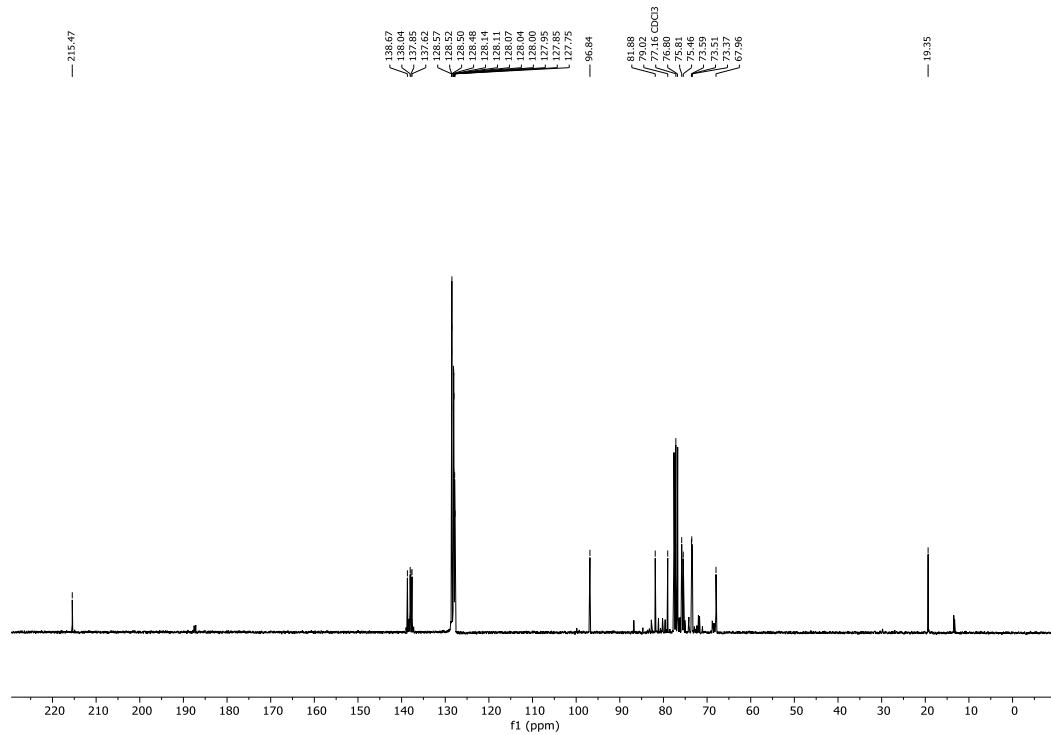


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Spektrum von 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α , β -D-glucopyranose (**354**), Signale integriert für das α -Anomer.

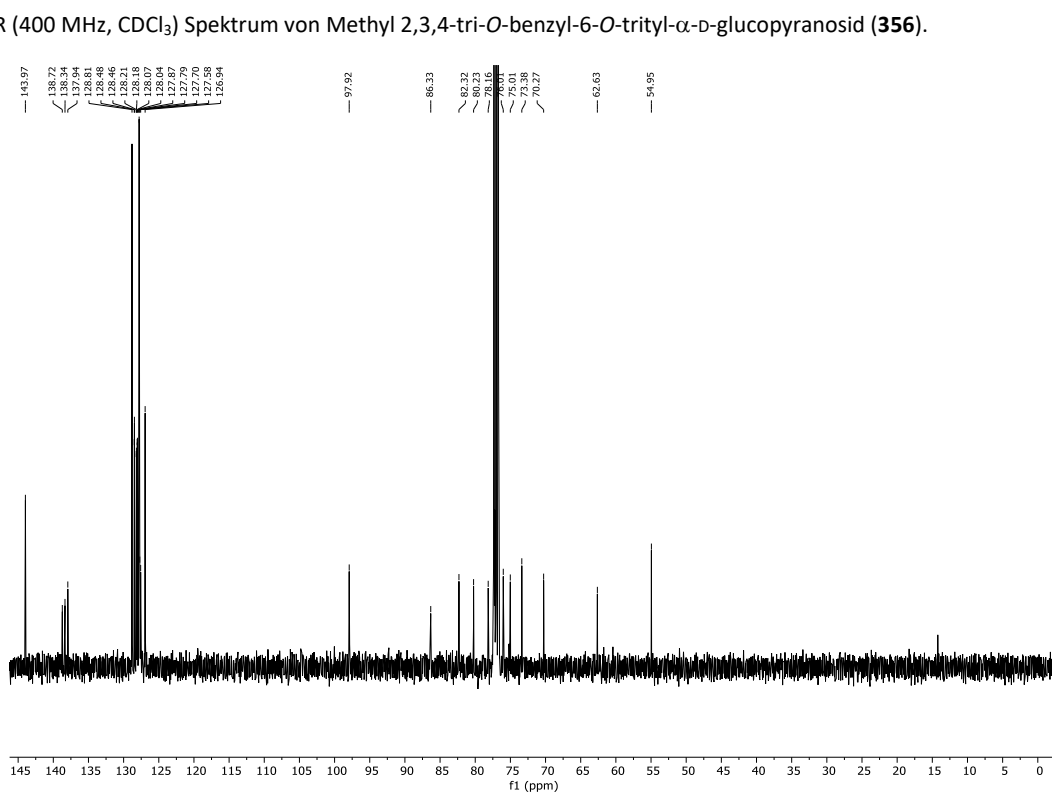
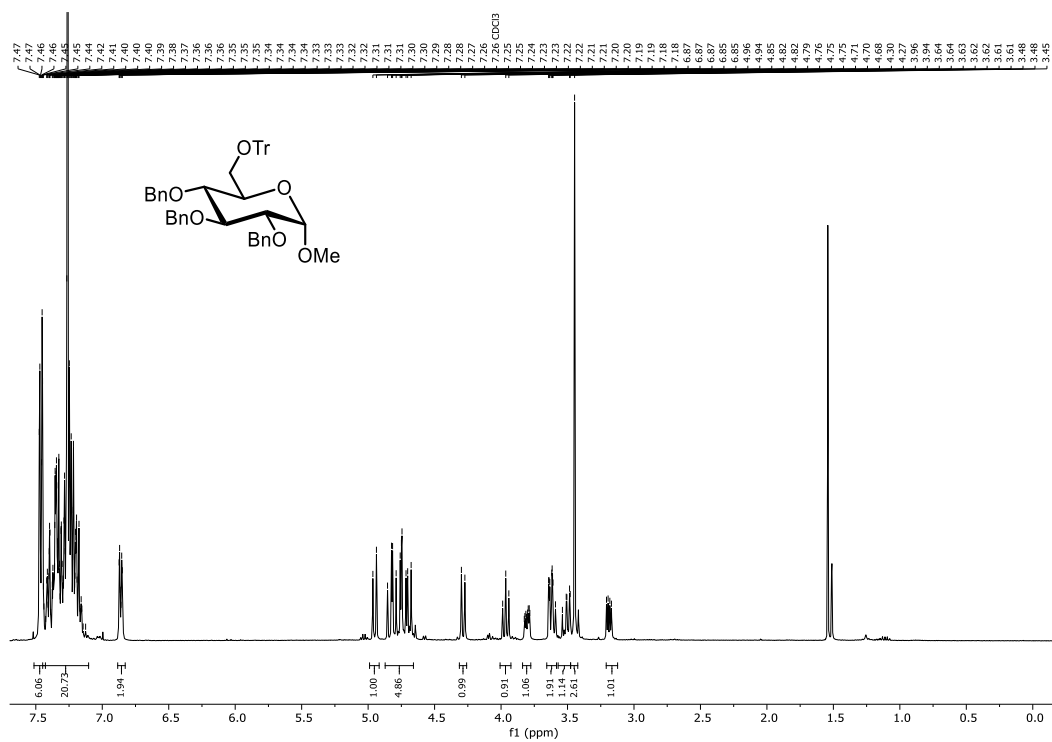
7.7 Spektren zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern (Kapitel 3.6)



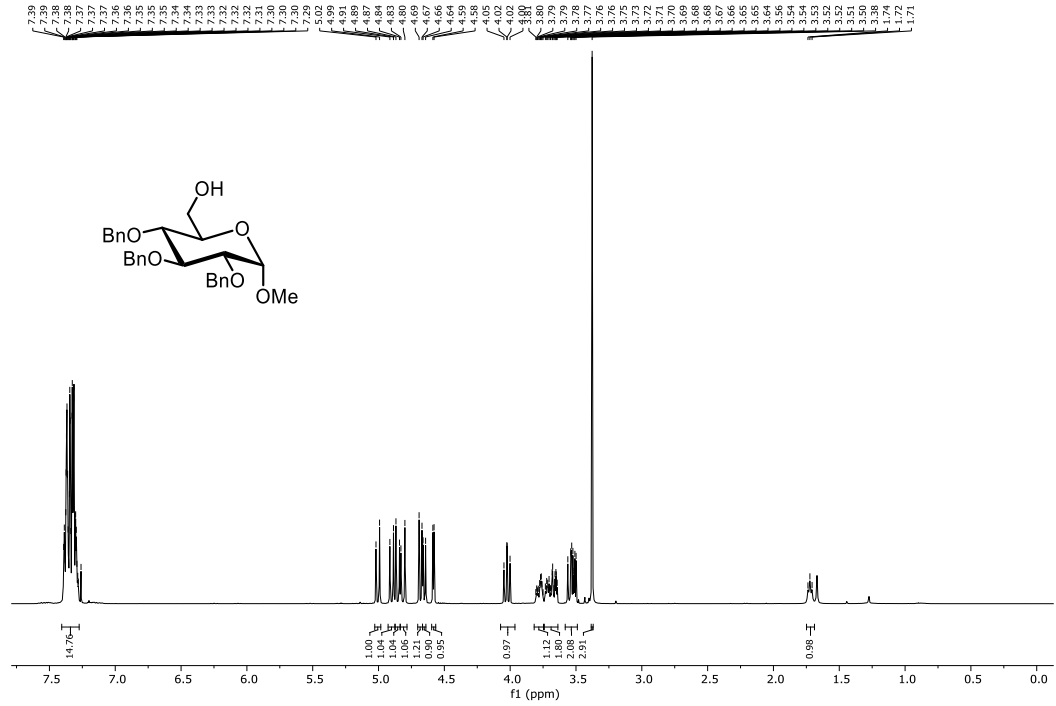
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Spektrum von Methanylsulfanylthiocarbonyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-glucopyranose (**355**), Signale integriert für das α -Anomer.



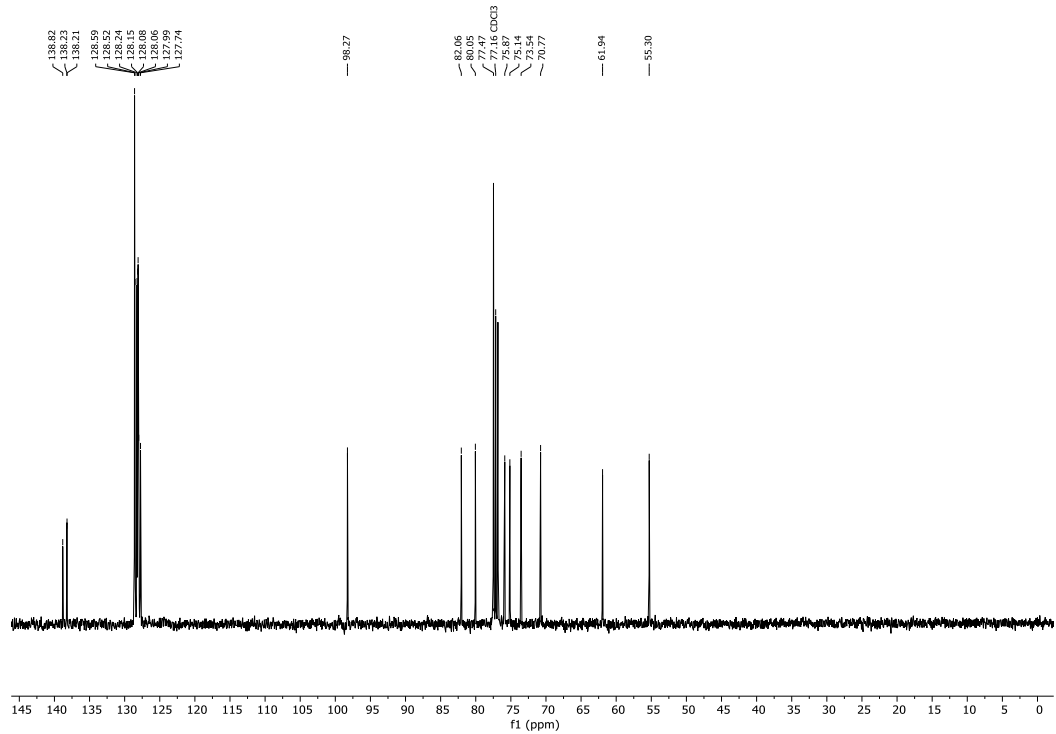
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Spektrum von Methanylsulfanylthiocarbonyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-glucopyranose (**355**), Signale integriert für das α -Anomer.



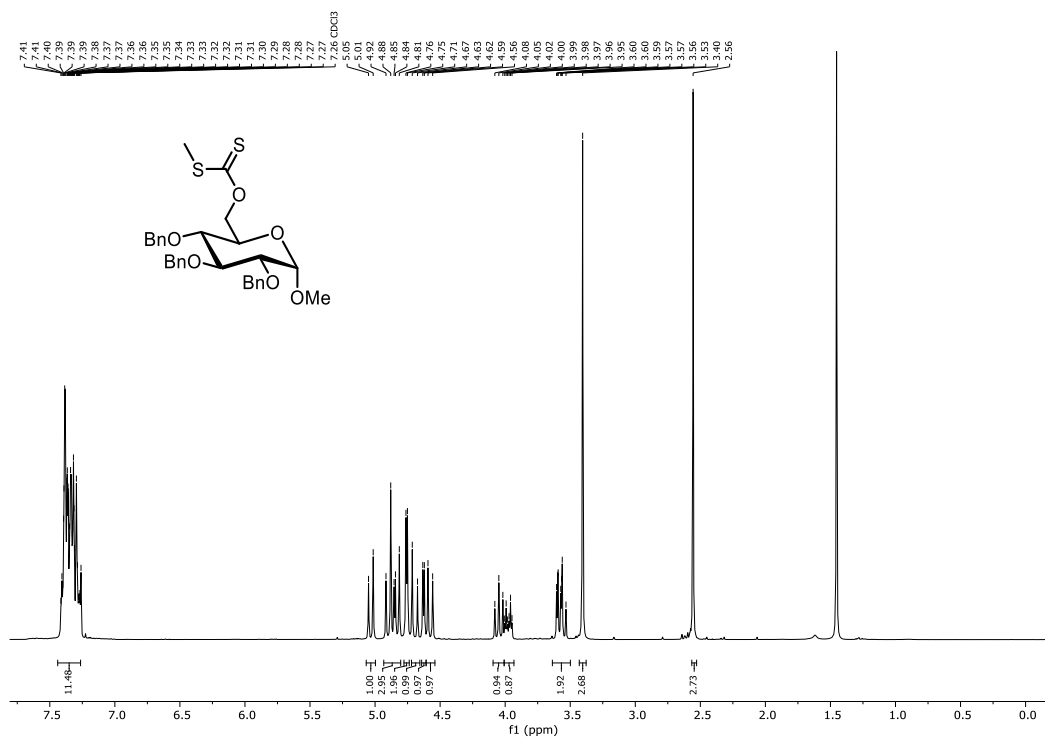
7.7 Spektren zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern (Kapitel 3.6)



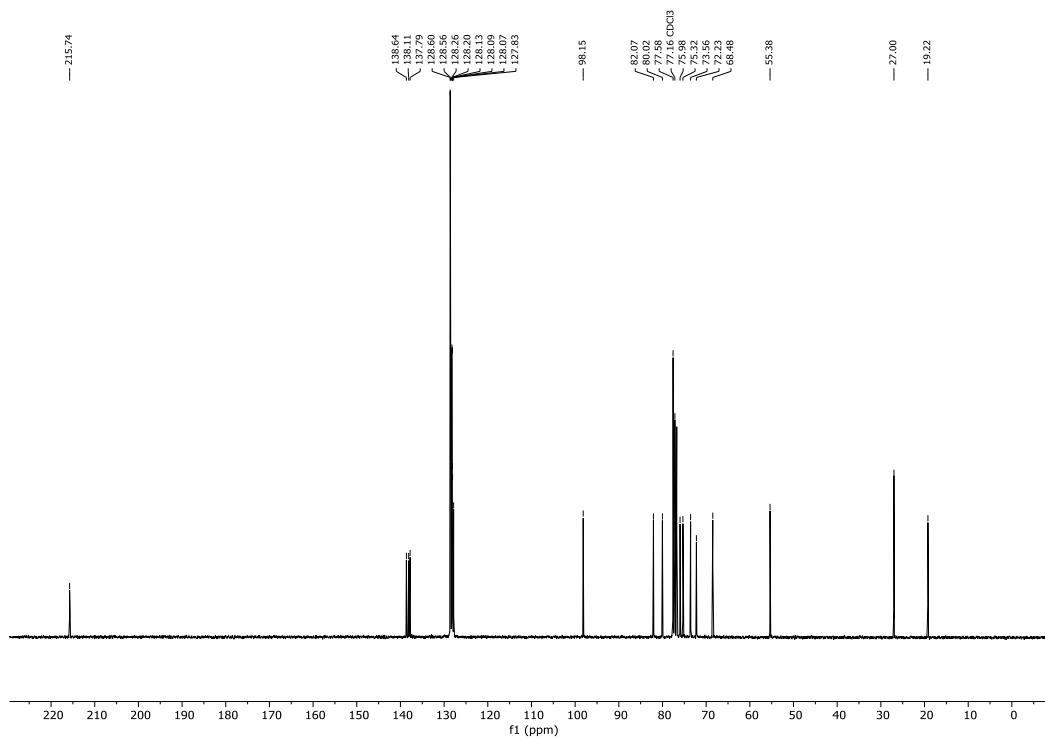
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Spektrum von Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (357).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Spektrum von Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (357).

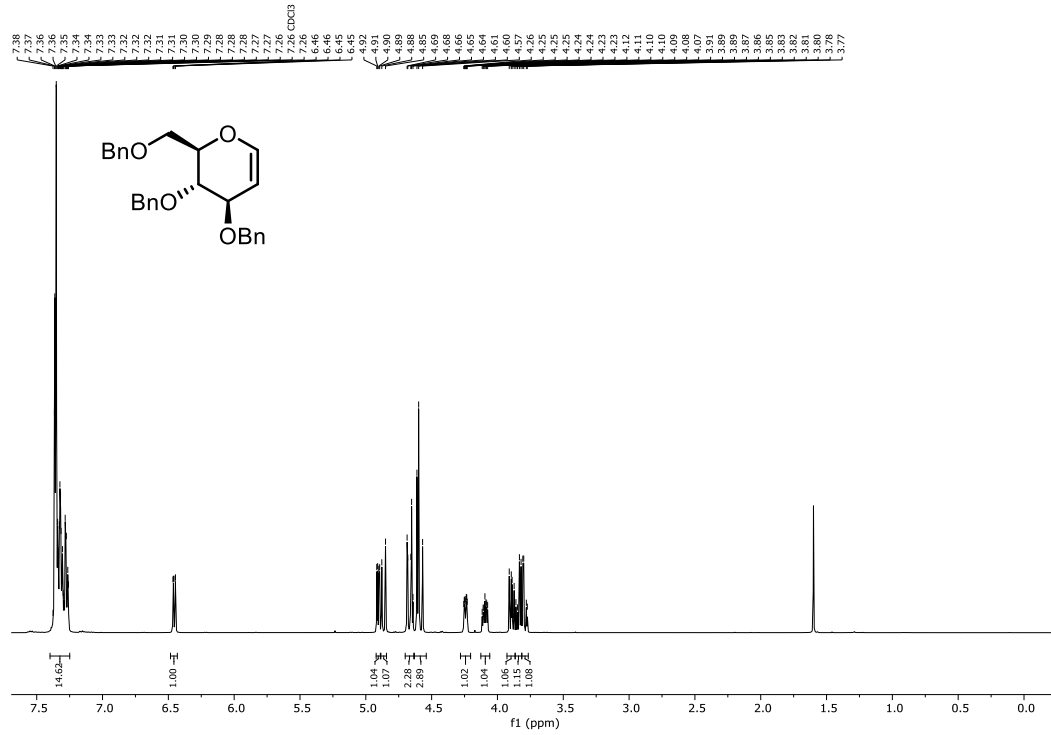


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-methylsulfonylthiocarbonyl- α -D-glucopyranosid (358).

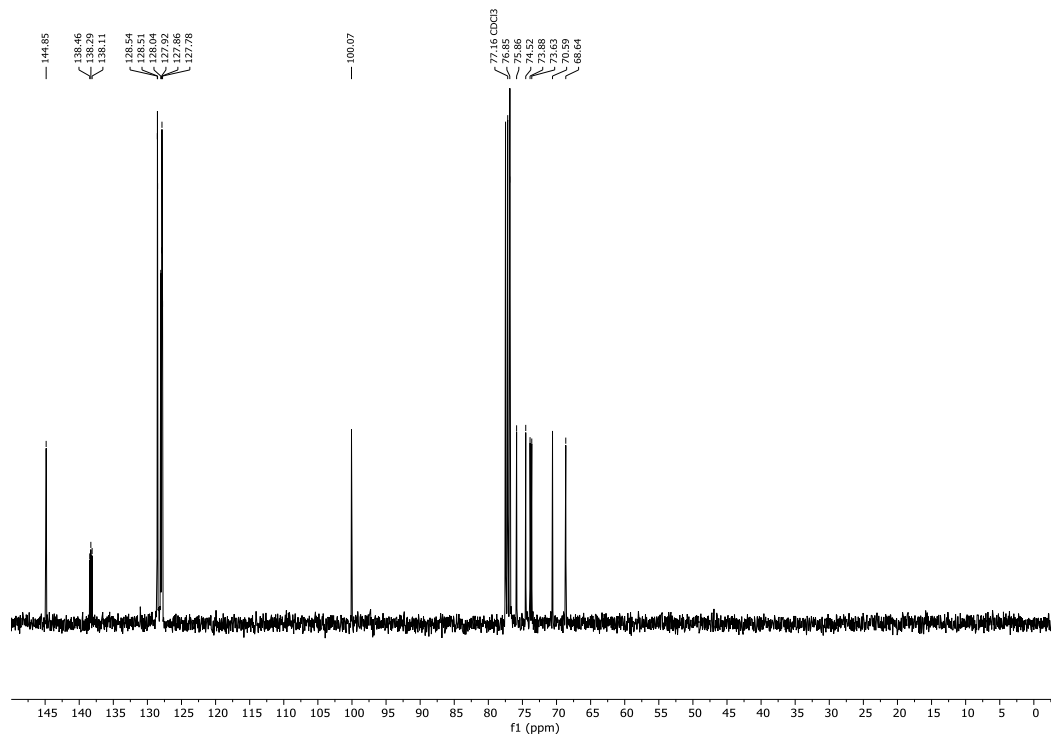


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-methylsulfonylthiocarbonyl- α -D-glucopyranosid (358).

7.7 Spektren zur Synthese von C-Glycosiden aus Xanthogenat-Estern (Kapitel 3.6)



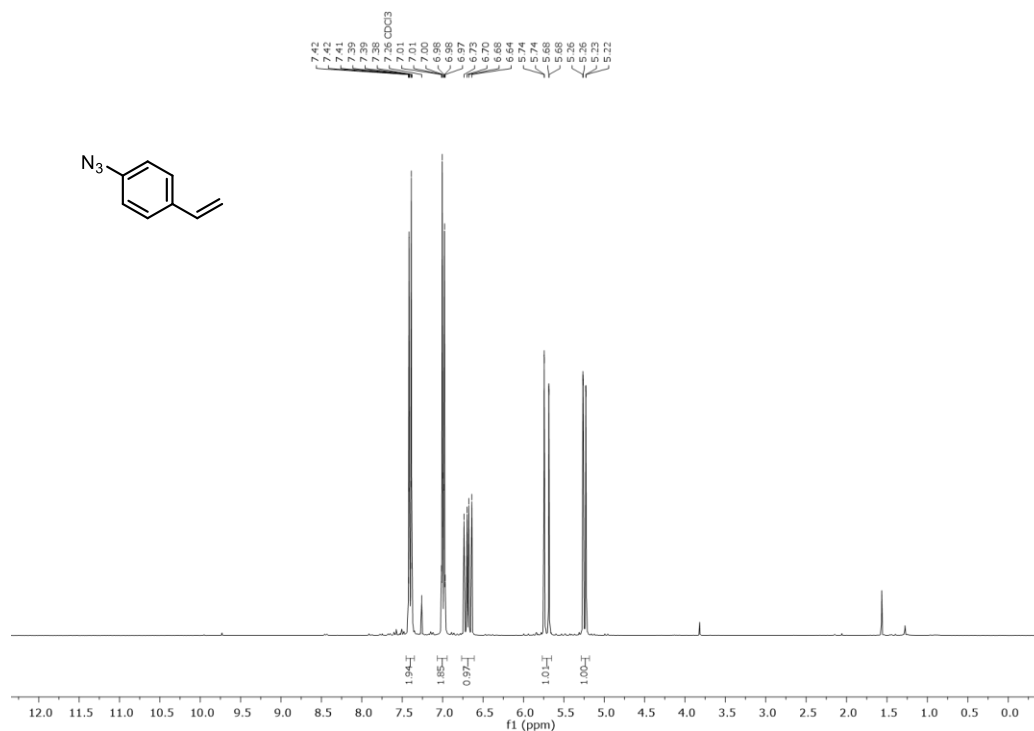
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Spektrum von 3,4,6-tri-O-benzyl-D-glucal (360).



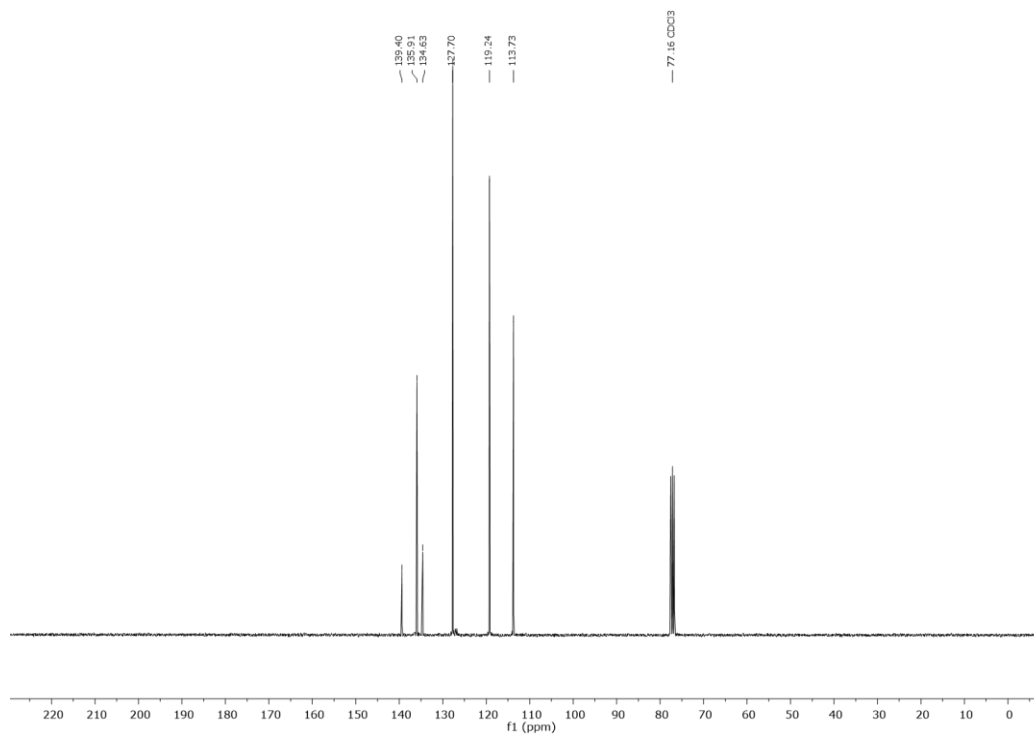
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) Spektrum von 3,4,6-tri-O-benzyl-D-glucal (360).

7.8. Spektren zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion (Kapitel 3.7)

7.8.1. Spektren der Edukte der 4-CR

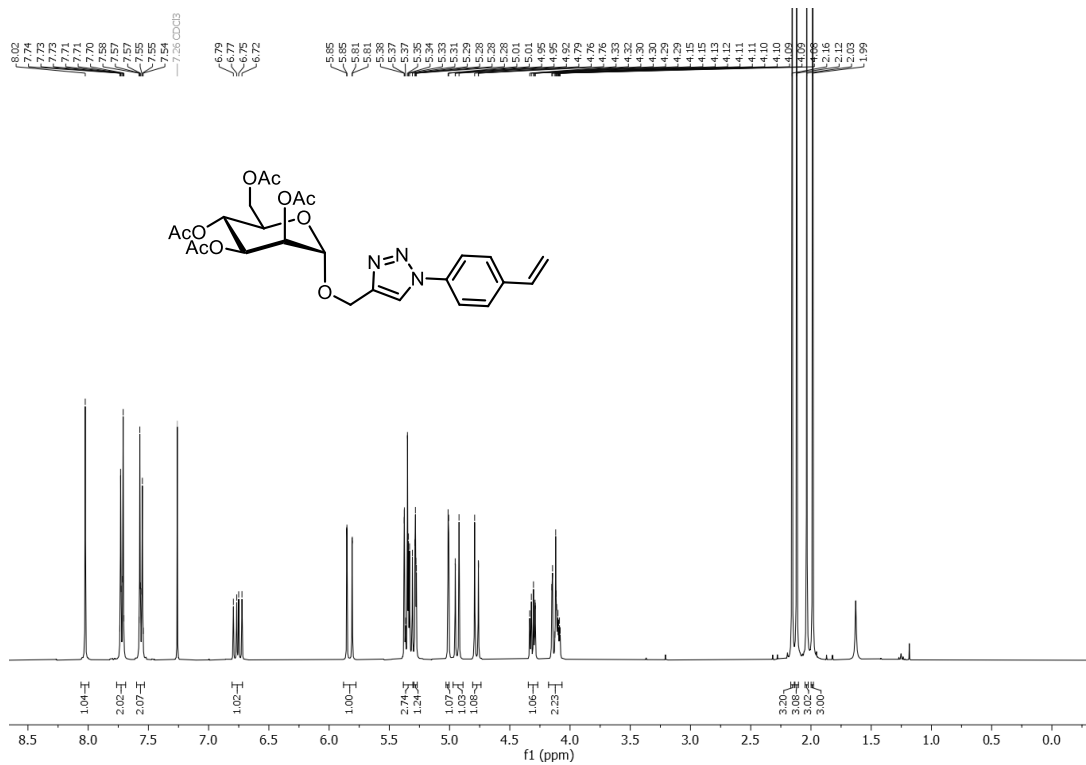


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Spektrum von *p*-Azidostyrol (**401**).

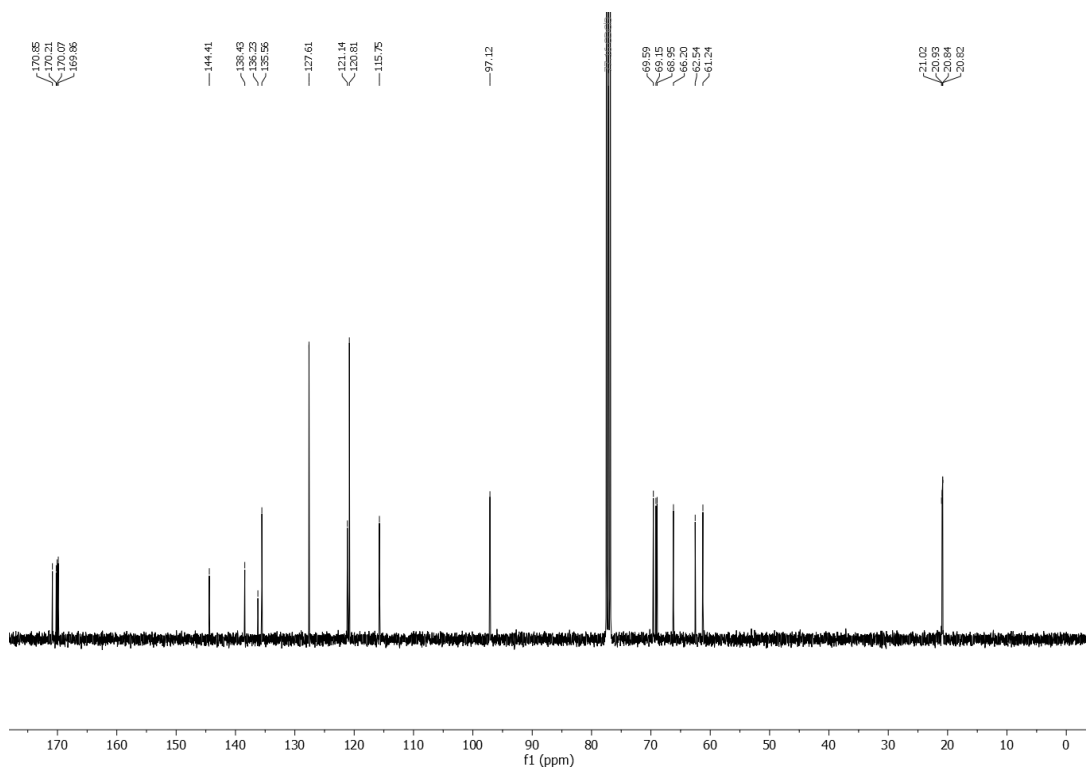


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Spektrum von *p*-Azidostyrol (**401**).

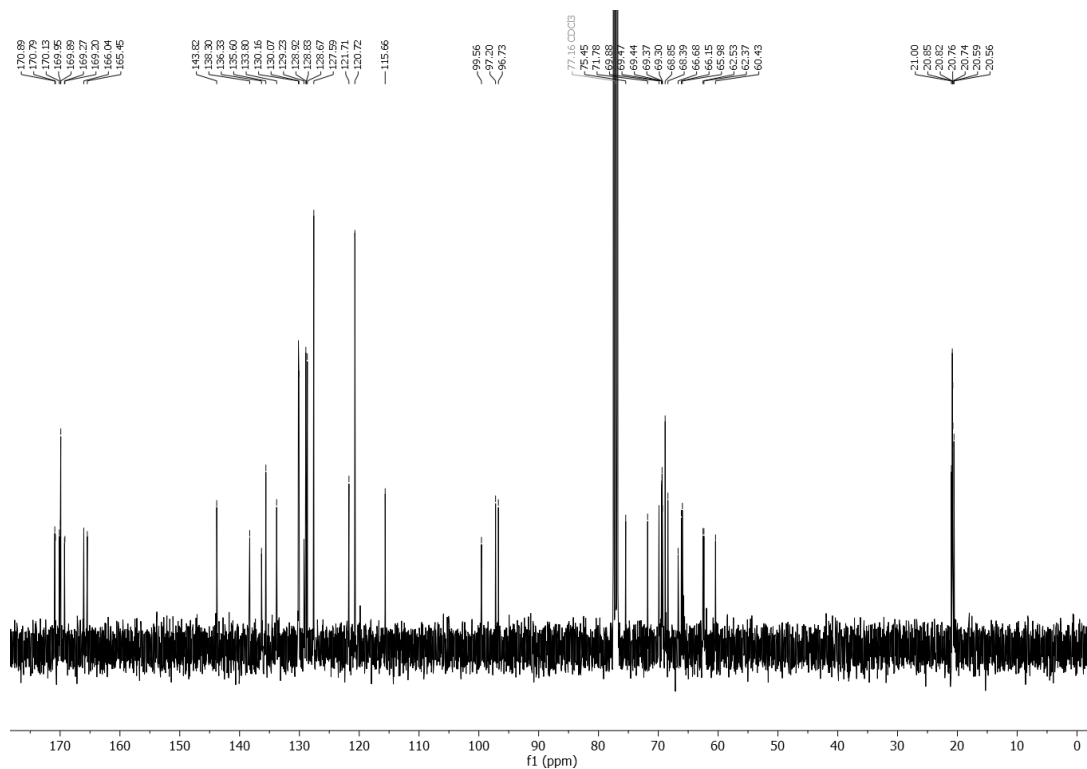
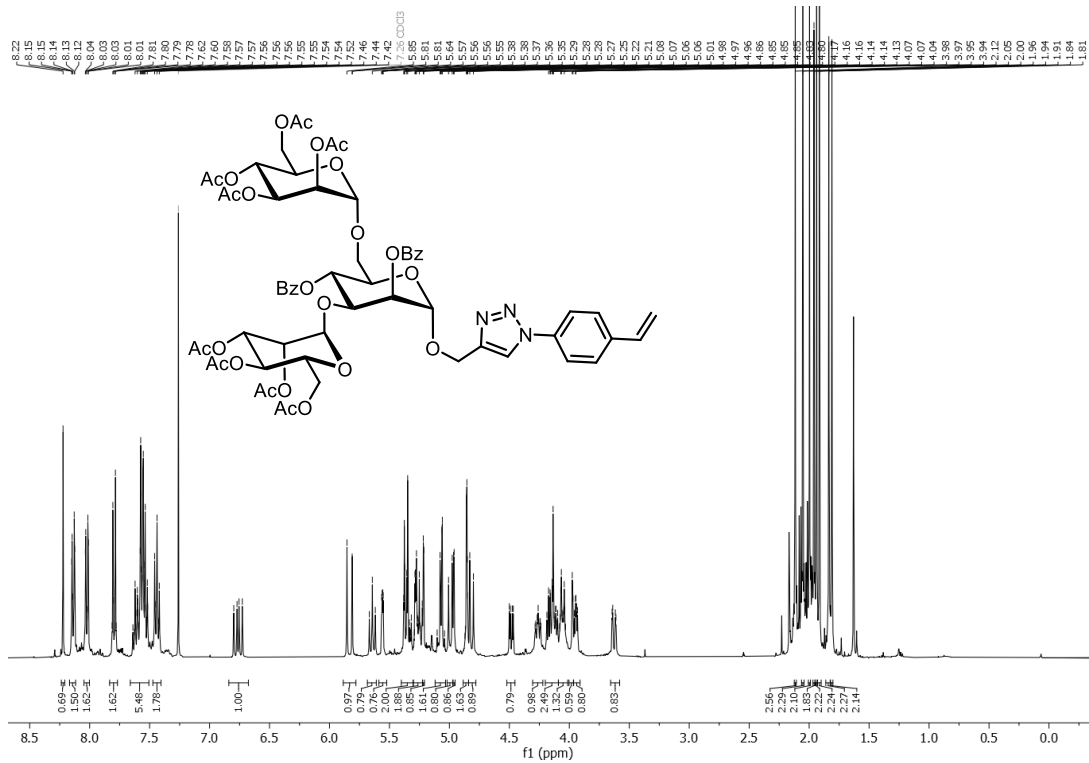
7.8 Spektren zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion
(Kapitel 3.7)



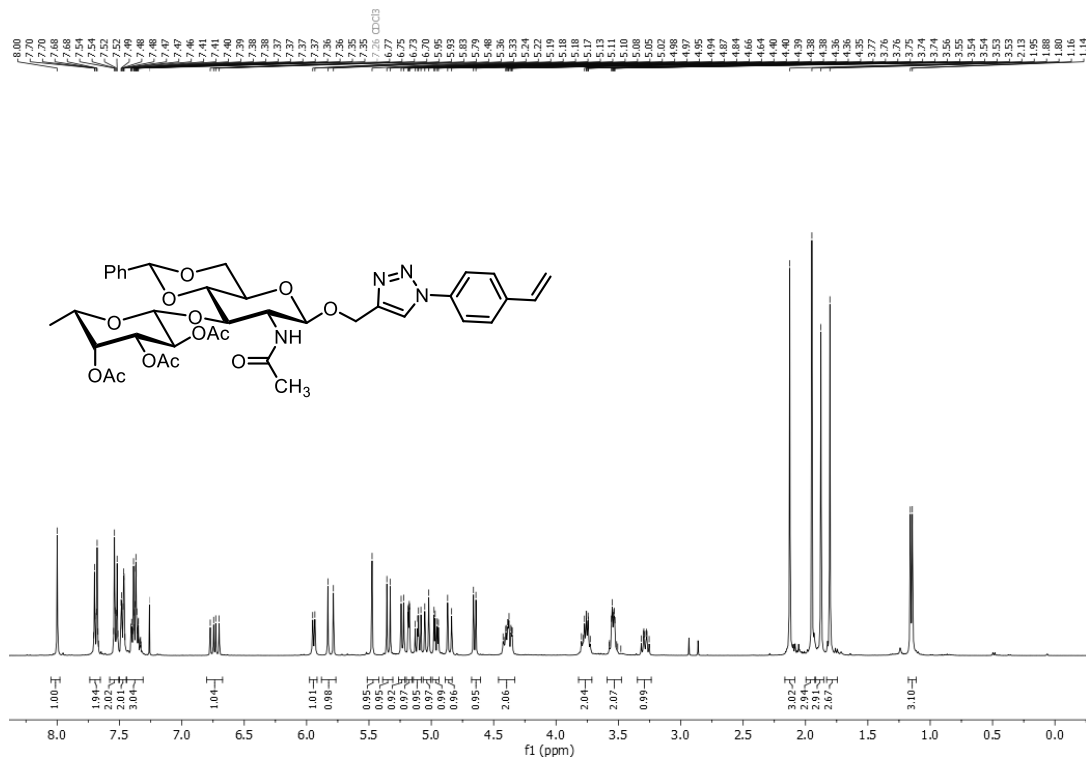
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von (1-(4-Vinylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (402a).



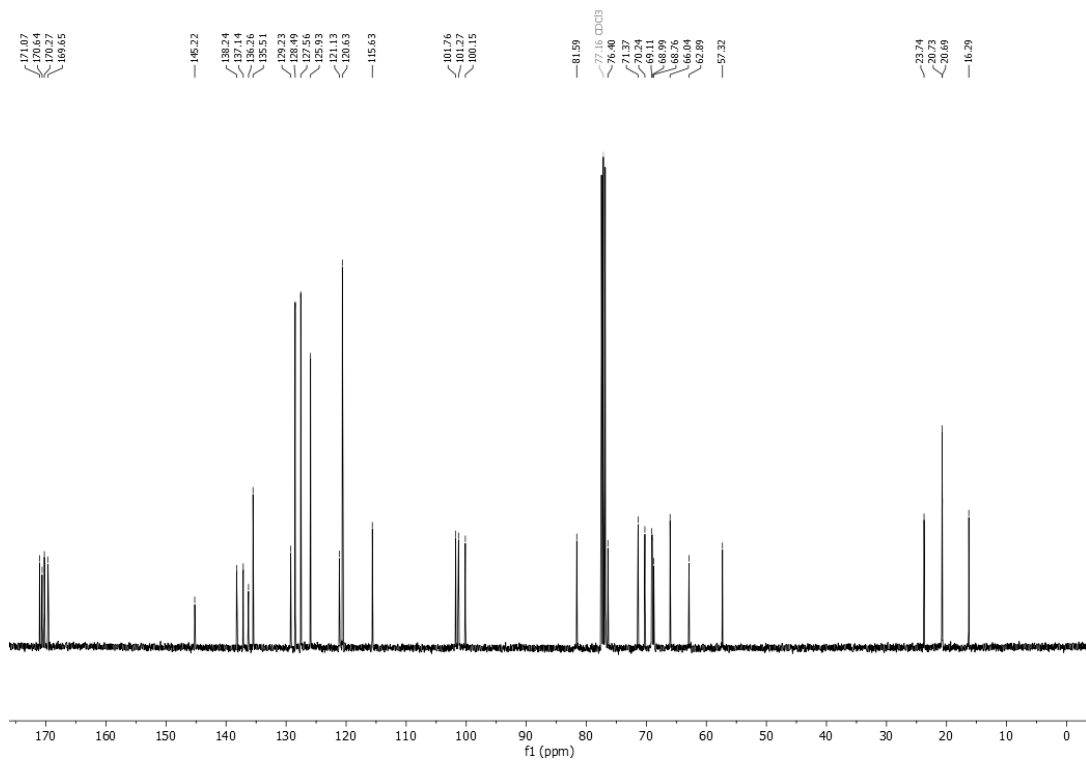
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von (1-(4-Vinylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (402a).



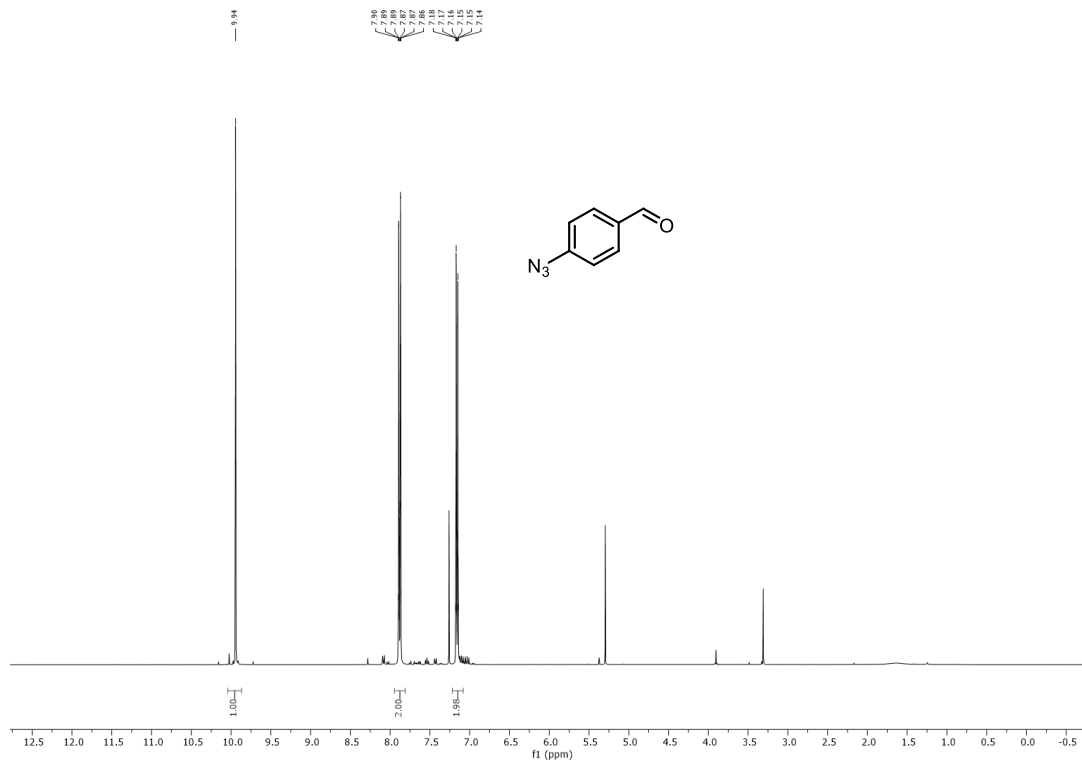
7.8 Spektren zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion (Kapitel 3.7)



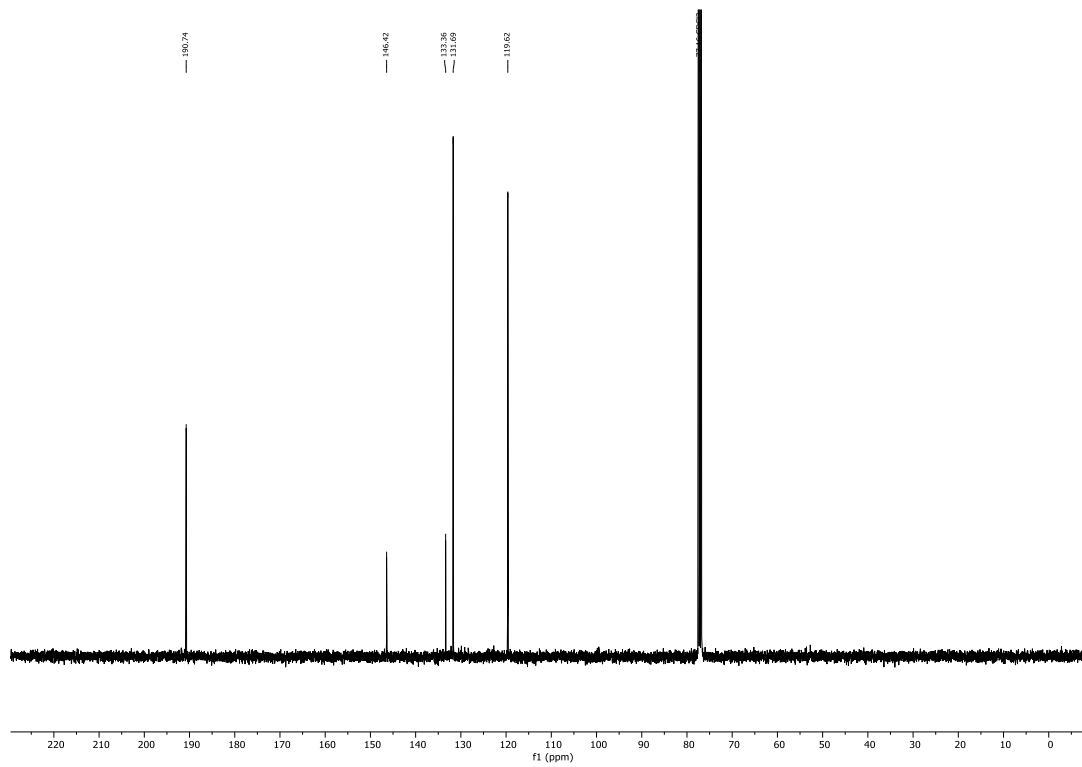
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von (1-(4-Vinylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl-β-L-fucopyranosyl)-(1→3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**402c**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von (1-(4-Vinylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl-β-L-fucopyranosyl)-(1→3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**402c**).

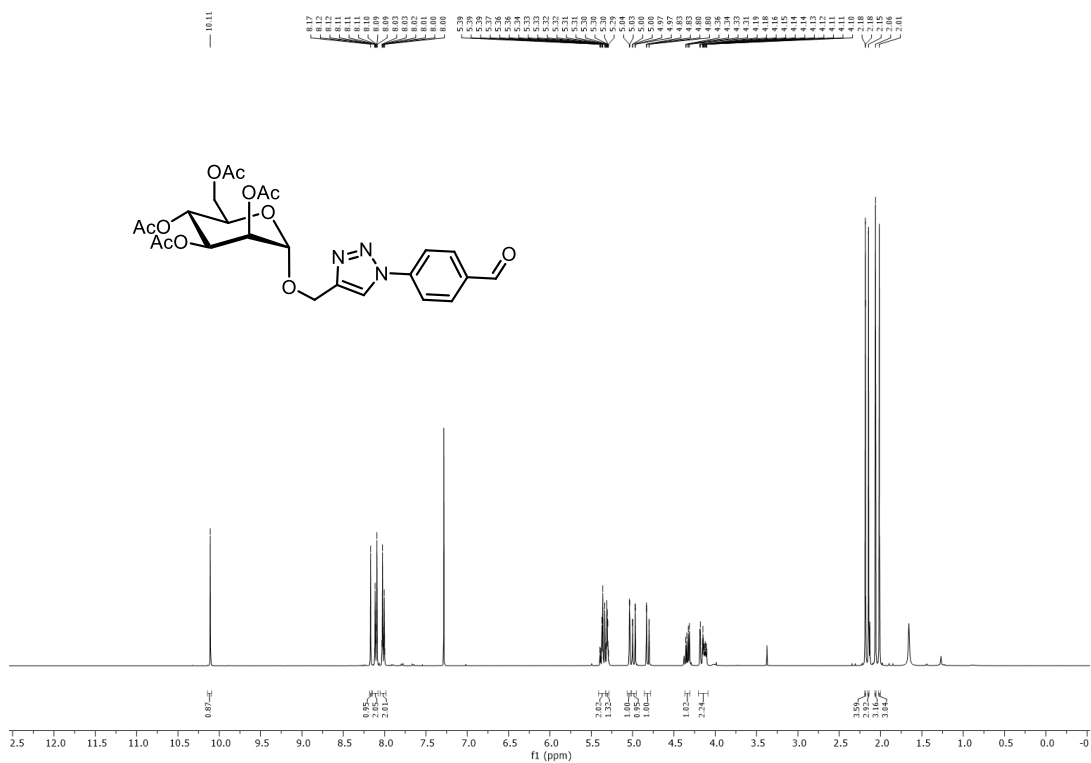


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Spektrum von *p*-Azidobenzaldehyd (**404**).

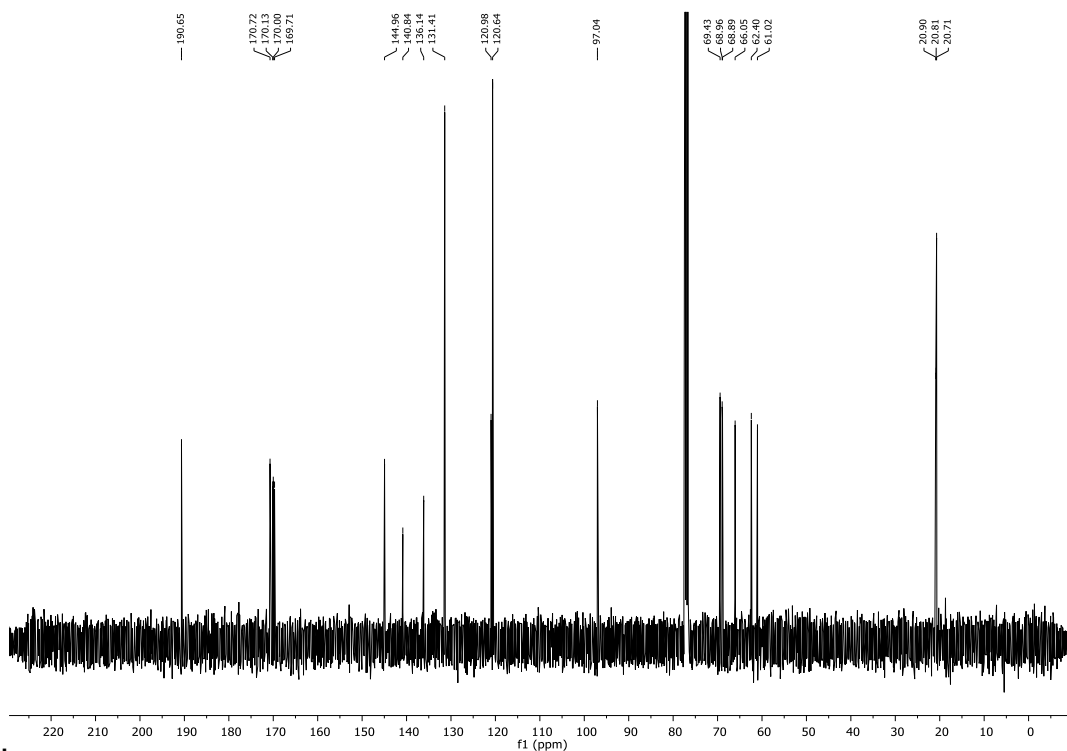


$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) Spektrum von *p*-Azidobenzaldehyd (**404**).

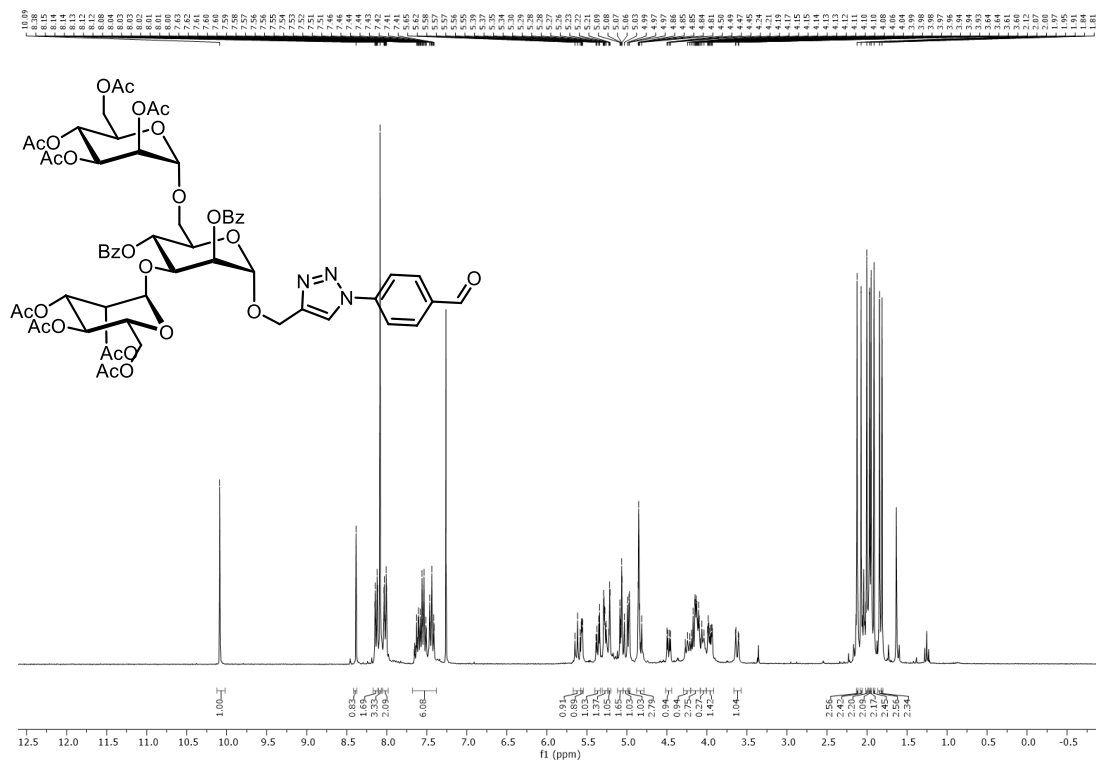
7.8 Spektren zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion
(Kapitel 3.7)



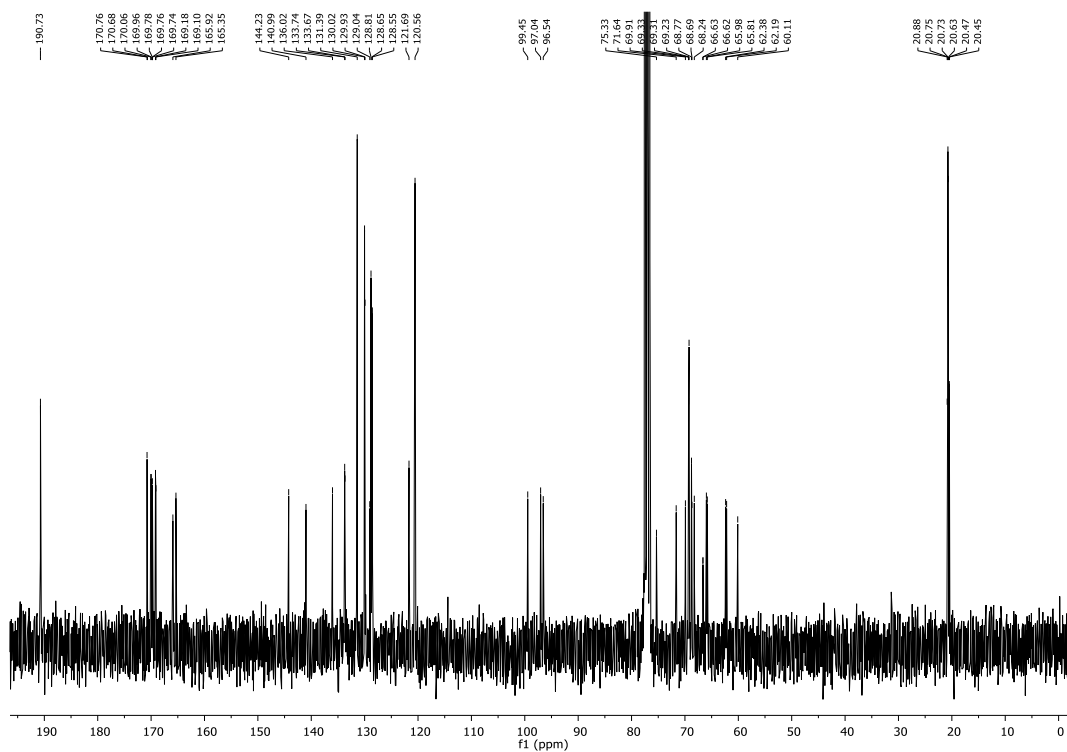
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von (1-(4-Formylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (**405a**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von (1-(4-Formylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid (**405a**).

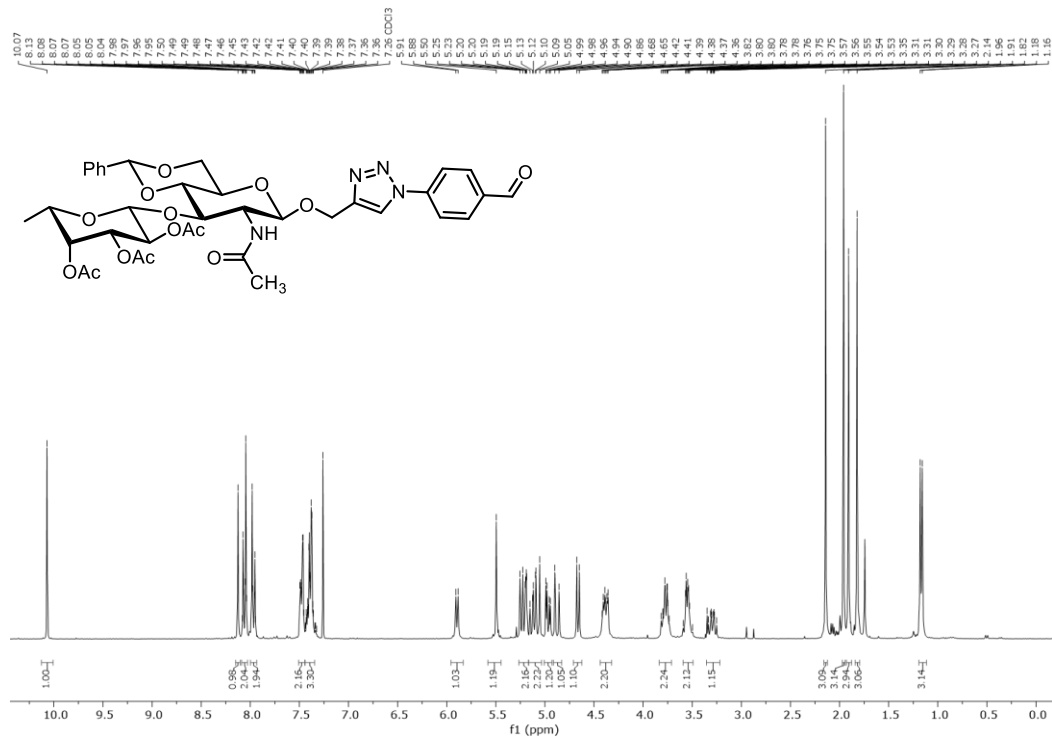


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) Spektrum von (1-(4-Formylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (**405b**).

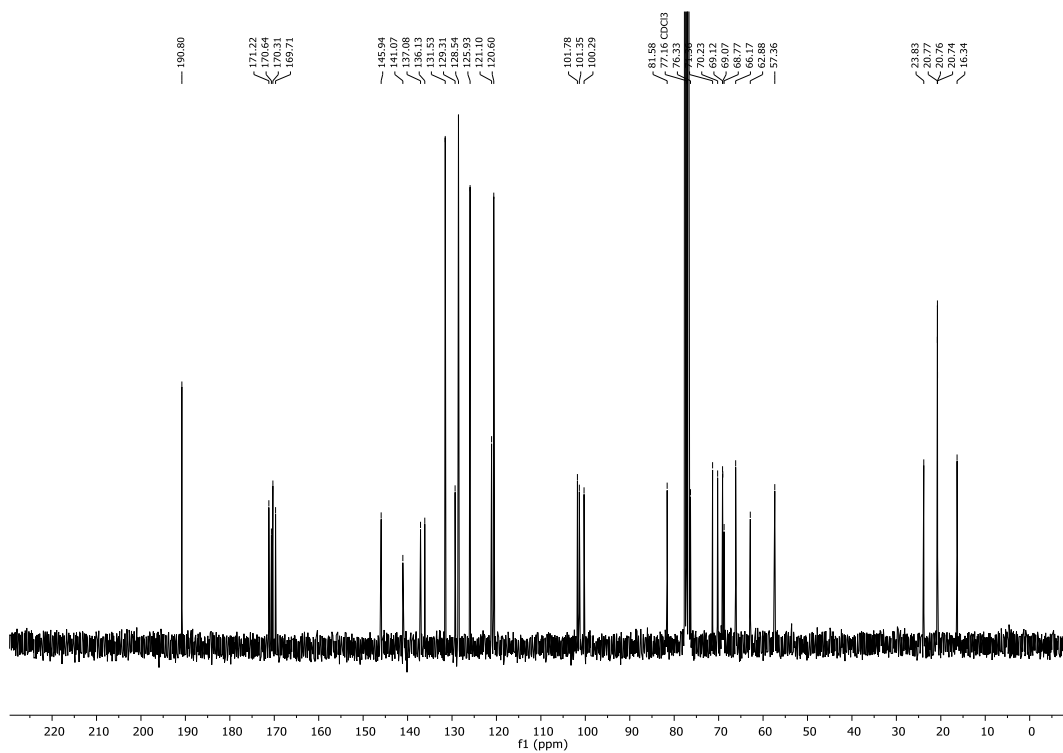


$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) Spektrum von (1-(4-Formylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (**405b**).

7.8 Spektren zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion
(Kapitel 3.7)

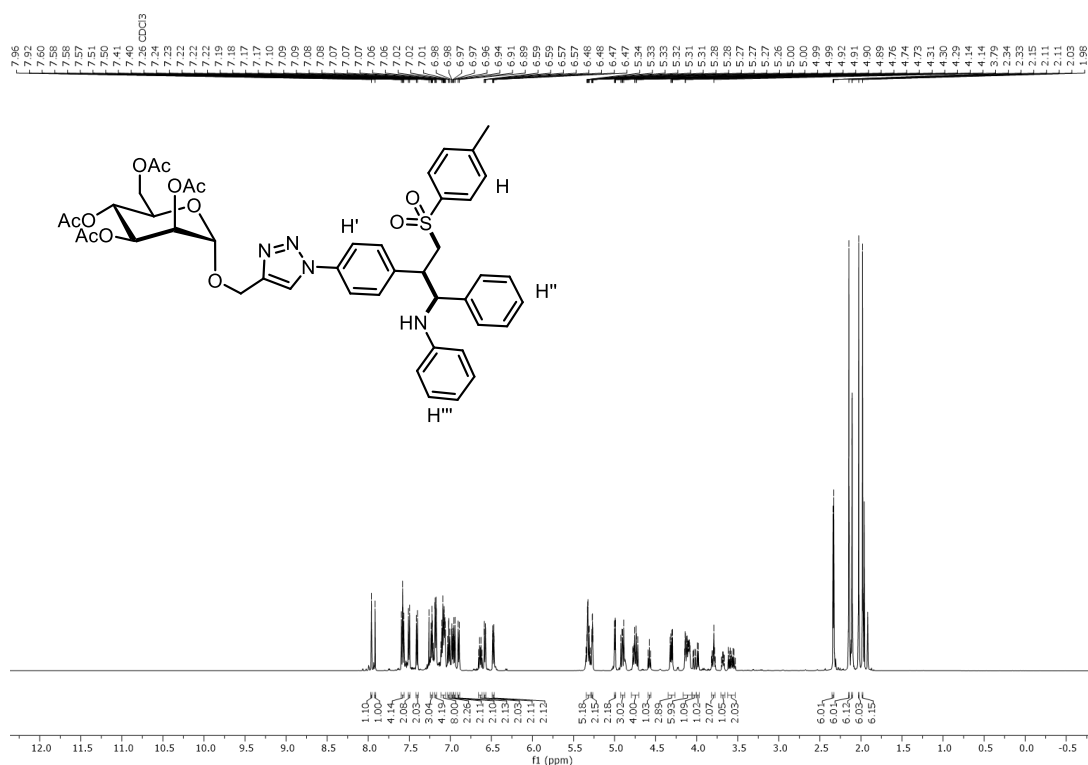


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von (1-(4-Formylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl-β-L-fucopyranosyl)-(1→3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**405c**).

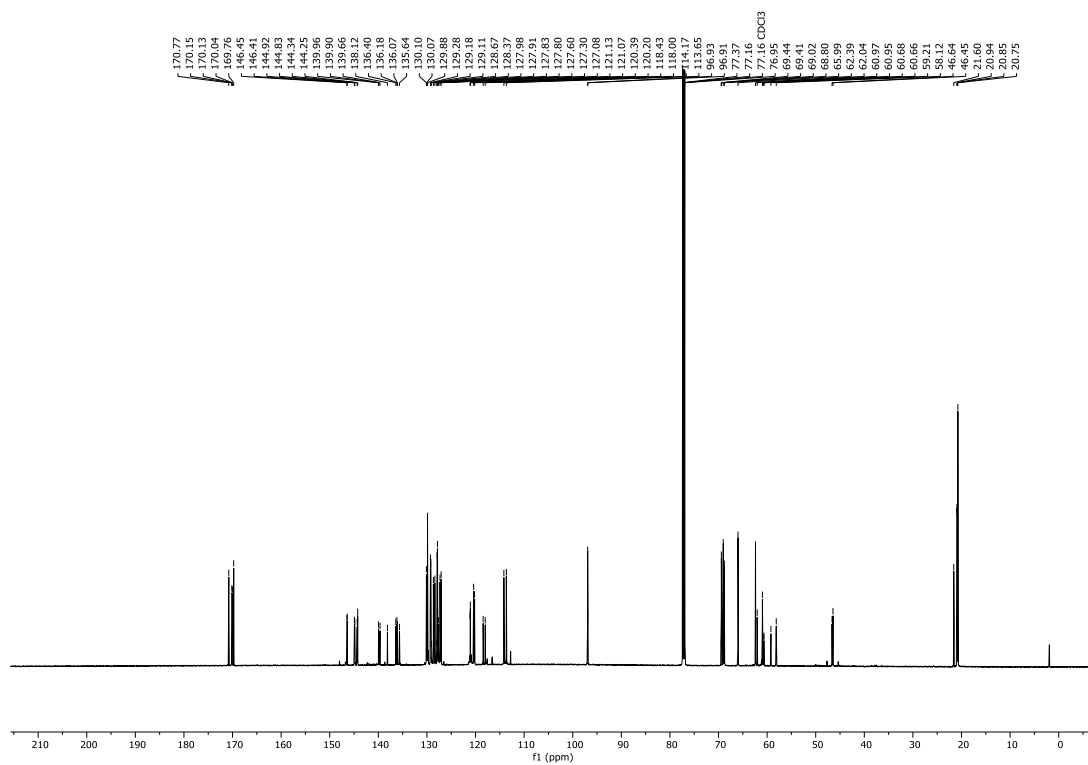


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von (1-(4-Formylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl-β-L-fucopyranosyl)-(1→3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-benzyliden-β-D-glucopyranosid (**405c**).

7.8.2. Spektren der Produkte der 4-CR

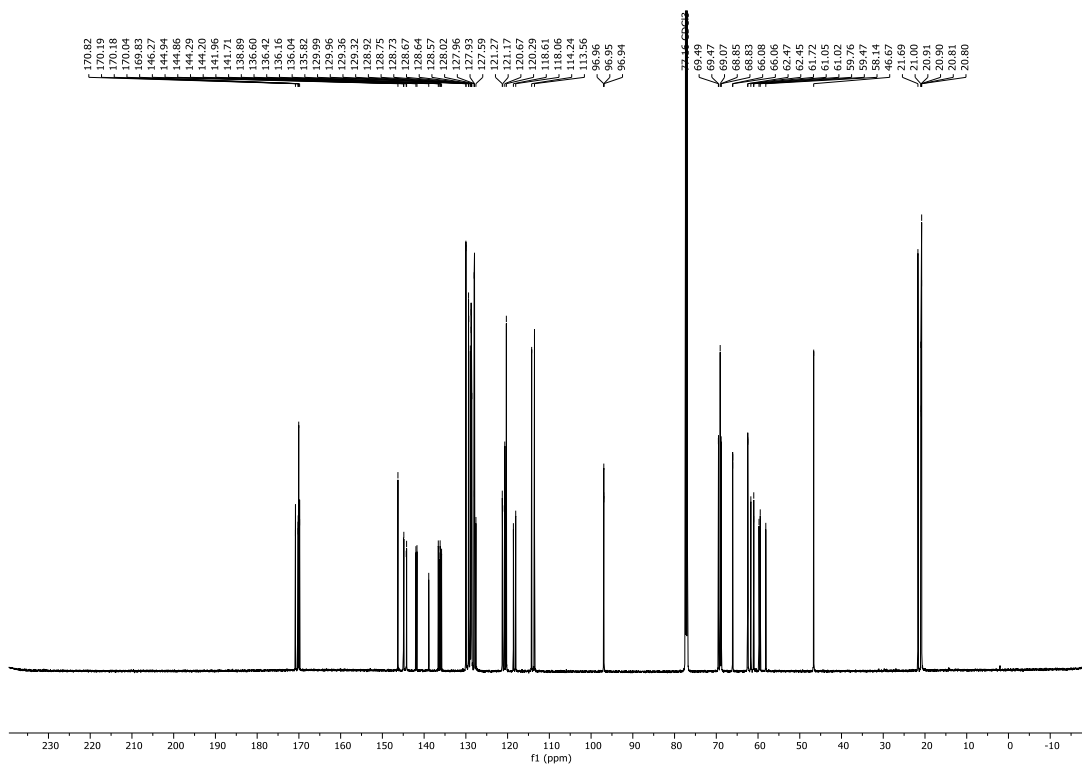
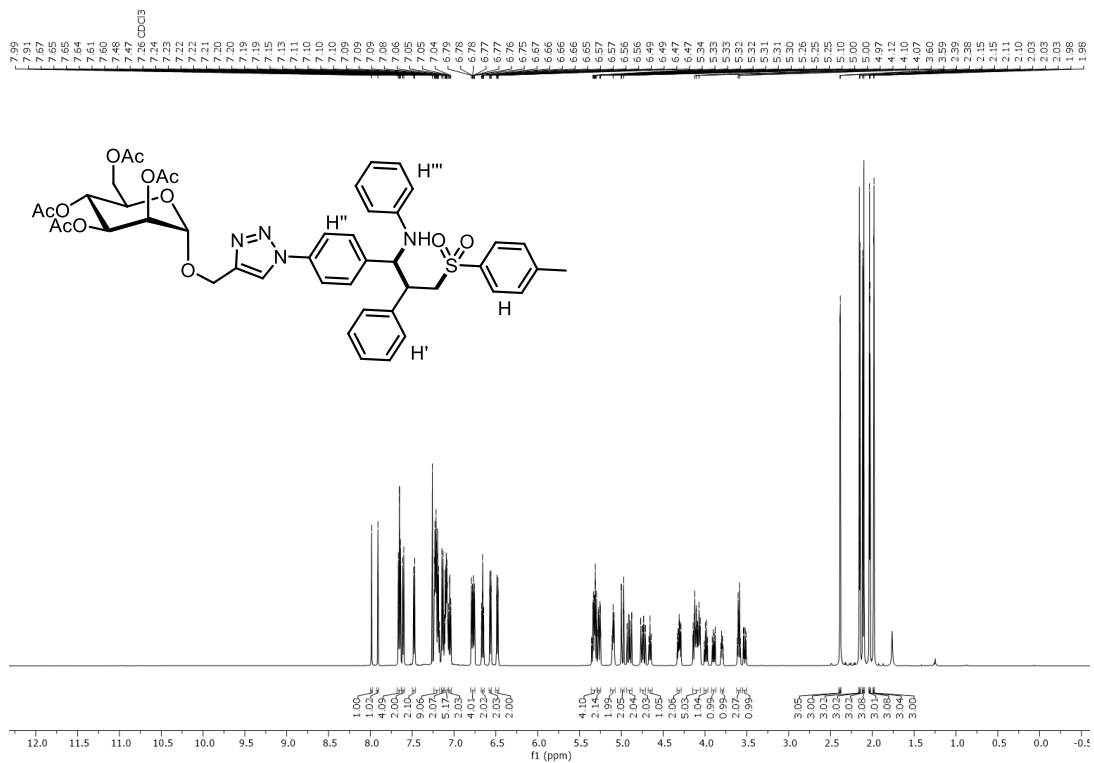


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von (2-(4-1-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid (**399b**).

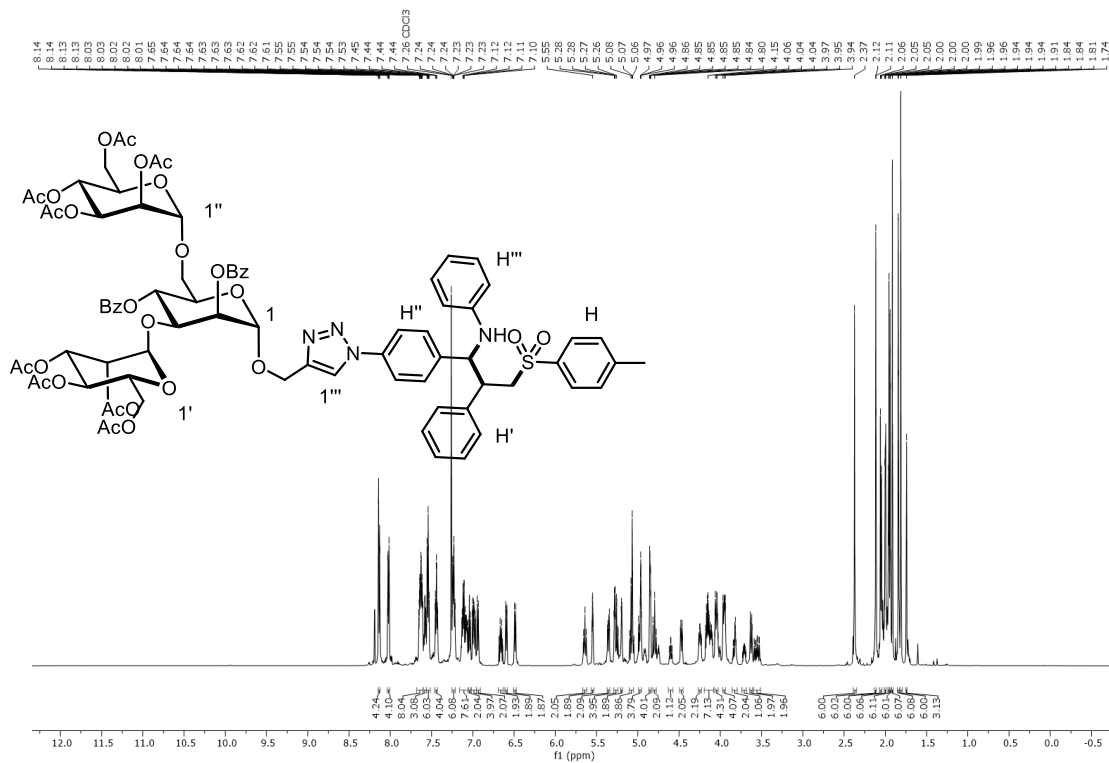


¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von (2-(4-1-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid (**399b**).

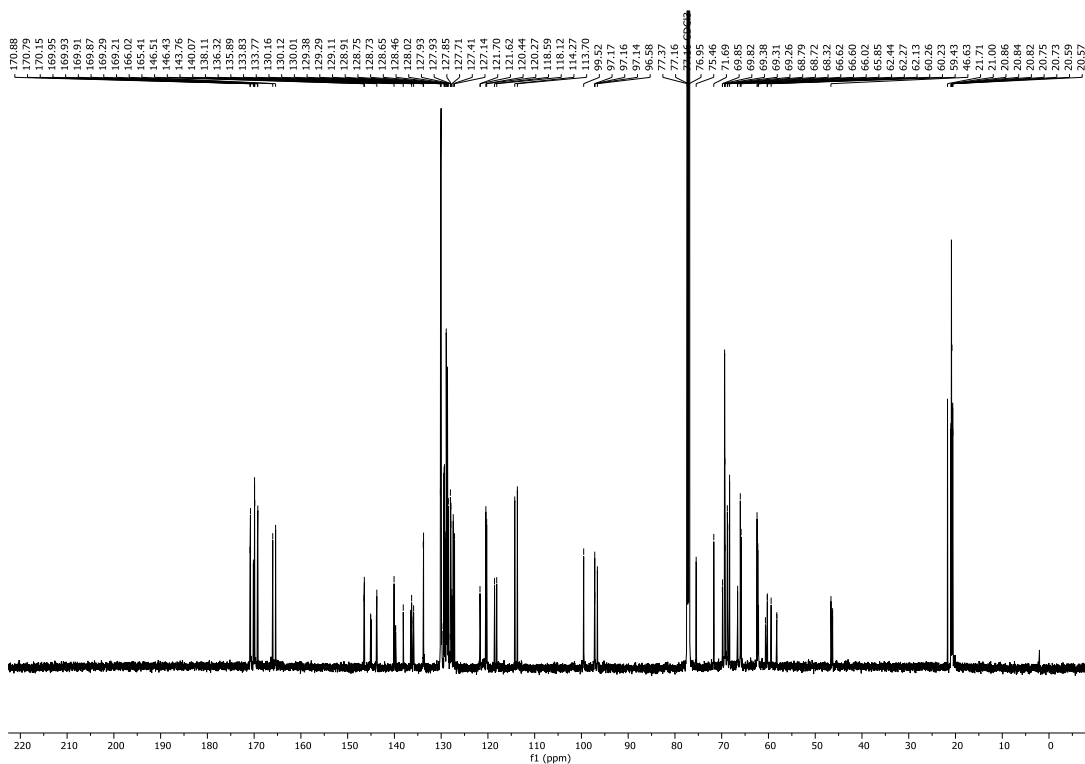
7.8 Spektren zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion (Kapitel 3.7)



7.8 Spektren zur Synthese von komplexen sekundären Aminen durch eine Vierkomponentenreaktion
(Kapitel 3.7)



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) Spektrum von (2-(4-1-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (**399e**).



¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) Spektrum von (2-(4-1-Phenyl-1-(phenylamino)-3-(4-toluenesulfonyl)propyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (**399e**).

