

SYNTHESE VON CLICKBAREN SACCHARID-STRUKTUREN FÜR DIE TARGETIERUNG VON DENDRITISCHEN ZELLEN



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Dissertation zur Erlangung des Grades
„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“

Im Promotionsfach Chemie
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

von

Jens Langhanki

geboren in Mainz

Mainz, November 2017

Dekan:

████████████████████

1. Berichterstatter:

████████████████

2. Berichterstatter:

████████████████████

Datum der mündlichen Prüfung:

14.12.2017

„Der Fortgang der wissenschaftlichen Entwicklung ist im Endeffekt eine ständige Flucht vor dem Staunen.“

von Albert Einstein

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2013 bis November 2017 am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. [REDACTED] angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	v
Erklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Bemerkungen	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1. Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Entstehung von Krebs und Einteilung von Tumoren	2
1.3 Therapiemöglichkeiten gegen Tumoren	4
1.3.1 Zielgerichtete Krebstherapien	7
1.4 Zielsetzung des Sonderforschungsbereiches 1066	10
1.5 Dendritische Zellen und der DC-SIGN Rezeptor	12
2. Zielsetzung	16
3. Synthese der trisaccharidischen Strukturen und des GlcNAc 3→β1 Fuc-Disaccharids	19
3.1 Einleitung	19
3.2 Synthese der trisaccharidischen Strukturen	22
Ergebnisse und Diskussion	22
3.2.1 Synthese des Mannosylakzeptors	23
3.2.2 Synthese der Glykosydonoren	32
3.2.3 Glycosylierungsreaktionen	35
3.2.4 Aufbau und Installation des Diazid-Linkers	43
3.2.5 Deblockierung der trisaccharidischen Strukturen	47
3.2.6 Anbindung der trisaccharidischen Strukturen an HES-Partikel	49
3.2.7 Anbindung der trisaccharidischen Strukturen an <i>hbPG</i>	52
3.2.8 Aufbau von Acetylthiopropylmannose	56
3.2.9 Anbindung der trisaccharidischen Strukturen an Mizellen	59

3.3	Synthese der Trimannose-Einheit mit direkt angebundenem Linker	64
3.4	Synthese des GlcNAc 3→β1 Fuc-Disaccharids	69
	Ergebnisse und Diskussion	69
3.5	Zusammenfassung	75
4.	Synthese von Diglycosylindolen als Lewis^x-imitierende Struktur	79
4.1	Einleitung	79
4.2	Synthese der Diglycosylindole mit am Saccharid angebundenem Linker	81
	Ergebnisse und Diskussion	81
4.2.1	Synthese der <i>N</i> -Glycosylindole	83
4.2.2	Synthese der benötigten Glycosyldonoren	86
4.2.3	Synthese der Diglycosylindole	88
4.2.4	Synthese und Installation des Linkersystems	93
4.3	Synthese der Diglycosylindole mit angebundenem Linker am Indolsystem	99
	Ergebnisse und Diskussion	99
4.3.1	Synthese der 5-Brom- <i>N</i> -glycosylindole	100
4.3.2	Synthese der Diglycosyl-5-bromindole	102
4.3.3	Synthese und Installation des Linker-Systems	103
4.4	Zusammenfassung	110
5.	Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur	115
5.1	Einleitung	115
5.2	Ergebnisse und Diskussion	117
5.3	Zusammenfassung	125
6.	Aufbau einer galactofuranosidischen Struktur	127
6.1	Einleitung	127
6.2	Ergebnisse und Diskussion	128
6.3	Zusammenfassung	135
7.	Synthese von Monomeren für verschiedene Polymerisationen	137
	Synthese eines Monomers für Click-Polymere	137

Synthese von Mannose-Strukturen für die Funktionalisierung von Polymeren	140
8. Allgemeine Zusammenfassung und Ausblick	145
9. Experimenteller Teil	149
9.1 Allgemeines und Messgeräte	149
9.2 Synthese der trisaccharidischen Strukturen	153
9.2.1 Synthese des Mannosylakzeptors	153
9.2.2 Synthese der Glycosyldonoren	160
9.2.3 Glycosylierungsreaktionen	176
9.2.4 Aufbau und Installation des Diazid-Linkers	197
9.2.5 Deblockierung der trisaccharidischen Strukturen	211
9.2.6 Aufbau von Acetylthiopropylmannose	221
9.2.7 Synthese der Trimannose-Einheit mit direkt angebundenem Linker	223
9.3 Synthese des GlcNAc 3→β1 Fuc-Disaccharids	233
9.4 Synthese der Diglycosylindole mit am Saccharid angebundenem Linker	250
9.4.1 Synthese der <i>N</i> -Glycosylindole	250
9.4.2 Synthese der Glycosyldonoren	271
9.4.3 Synthese der Diglycosylindole	276
9.4.4 Synthese und Installation des Linkersystems	284
9.5 Synthese der Diglycosylindole mit angebundenem Linkersystem am Indol	301
9.5.1 Synthese der 5-Brom- <i>N</i> -glycosylindole	301
9.5.2 Synthese der Diglycosyl-5-bromindole	309
9.5.3 Synthese und Installation des Linker-Systems	312
9.6 Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur	333
9.7 Aufbau einer galactofuranosidischen Struktur	352
9.8 Synthese von Monomeren für verschiedene Polymerisationen	358
9.8.1 Synthese eines Monomers für Click-Polymere	358
9.8.2 Synthese von Mannose-Strukturen für die Funktionalisierung von Polymeren	366
9.9 Synthese der Saccharid-Dendrimere	373

10. Literaturverzeichnis	381
11. Spektrenanhang	391
11.1 Spektren zu Kapitel 3.2	392
11.2 Spektren zu Kapitel 3.3	403
11.3 Spektren zu Kapitel 3.4	406
11.4 Spektren zu Kapitel 4.2	410
11.5 Spektren zu Kapitel 4.3	420
11.6 Spektren zu Kapitel 5	428
11.7 Spektren zu Kapitel 6	432
11.8 Spektren zu Kapitel 7	435
11.9 Spektrum zu Kapitel 8	438
12. Lebenslauf	439

Bemerkungen

Beiträge anderer Personen:

■■■■■■■■■■ im Rahmen seiner Bachelorarbeit an den Synthesen der trisaccharidischen Strukturen mitgewirkt (Kapitel 3).

■■■■■■■■■■ arbeitete während seiner Bachelorarbeit an den Synthesen zu den Diglycosylindolen, welche über die 6-Position der Hexose an den Linker gebunden sind. (Kapitel 4.2).

■■■■■■■■■■ leistete während ihrer Bachelorarbeit einen großen Beitrag zu den Synthesen der Diglycosylindole, bei denen der Linker am Indol angebunden ist (Kapitel 4.3).

■■■■■■■■■■ wirkte bei einigen Synthesen der Diglycosylindolen mit und unterstützte die Bereitstellung einiger Zwischenstufen im größeren Maßstab.

Bereits veröffentlichte Inhalte:

B. Kang, P. Okwieka, S. Schöttler, S. Winzen, J. Langhanki, K. Mohr, T. Opatz, V. Mailänder, K. Landfester, F. R. Wurm: "Carbohydrate-Based Nanocarriers Exhibiting Specific Cell Targeting with Minimum Influence from the Protein Corona." *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7544–7548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7436–7440.

I. Hellmuth, I. Freund, J. Schlöder, S. Seidu-Larry, K. Thüning, K. Slama, J. Langhanki, S. Kaloyanova, T. Eigenbrod, M. Krumb, S. Röhm, K. Peneva, T. Opatz, H. Jonuleit, A. H. Dalpke, M. Helm: „Bioconjugation of small molecules to RNA impedes its recognition by Toll-like receptor 7 (TLR7).“ *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 312.

J. Herzberger, D. Leibig, J. Langhanki, C. Moers, T. Opatz, H. Frey: „Clickable PEG” via anionic copolymerization of ethylene oxide and glycidyl propargyl ether.“ *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 1882–1887.

Abkürzungsverzeichnis

α	Spezifischer Drehwert	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-
abs.	absolut		benzochinon
Ac	Acetyl-	DIPEA	Diisopropylethylamin
AG	Abgangsgruppe	DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
AIBN	Azobis(isobutyronitril)	DNA	Desoxyribonukleinsäure
AROP	anionische Ringöffnungspolymerisation	dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino) ferrocen
Asn	Asparagin	dt	Dublett von Triplett
Asp	Asparaginsäure	ECD	extracellular domain
atm.	Atmosphären	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethyl- aminopropyl)carbodiimid
Äq.	Äquivalente		
B	Base	EGF	Epidermal Growth Factor
ber.	berechnet	ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
Bn	Benzyl		
br	breit	ESI	Electronspray
Bz	Benzoyl	et al.	et alii
CD	Cluster of Differentiation	FACS	Fluorescent activated cell sorting
CMC	critical micelle concentration		
COSY	Correlated Spectroscopy	Fuc	L-Fucose
CRD	Carbohydrate recognition domain	Gal	D-Galactose
CSA	Camphersulfonsäure	gef.	gefunden
δ	chemische Verschiebung	Glc	D-Glucose
d, dd, ddd	Dublett, Dublett von Dublett, Dublett von Dublett von Dublett	GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin
dba	Dibenzylidenaceton	Glu	Glutaminsäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec- 7-en	Gly	Glycin
DC	Dünnschichtchromatographie	HCMA	Hymechromonmethacrylat
DC	dendritische Zelle	HES	Hydroxyethylstärke
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	HIV	Humanes Immundefizienz- Virus
		HLA-DR	humanes Leukozyten-Antigen
		HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HPLC	High Performance Liquid Chromatography	quant. quint	quantitativ Quintett
HPA	3-Hydroxypropylamin	R	Rest
HPV	humane Papillomviren	RAFT	Reversible addition- fragmentation chain transfer
HRP	horseradish peroxidase		
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence	Rhamn RP	L-Rhamnose reversed phase
IR	Infrarotspektroskopie	R _i	Retentionszeit
IL	Interleukin	R _f	ratio of fonts
J	Kopplungskonstante	RT	Raumtemperatur
kat.	katalytisch	s	Sigulett
konz.	konzentriert	Ser	Serin
LDA	Lithiumdiisopropylamid	SG	Schutzgruppe
Leu	Leucin	SIGN	specific Intercellular adhesion molecule-3-grabbing non- integrin
LMA	Laurylsäuremethacrylat		
LPS	Lipopolysaccharid		
Lsgm.	Lösungsmittel	t	Triplet
Lys	Lysin	TCAI	Trichloracetimidat
m	Multiplet	TDI	2,4-Toluylendiisocyanat
M	Molarität	TEM	Transmissionselektronen- mikroskop
Man	D-Mannose		
MeCN	Acetonitril	TBAF	Tertbutylammoniumfluorid
MS	Massenspektrum	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid	Tf	Triflat
NMR	Nuclear magnetic resonance	TFA	Trifluoressigsäure
NOESY	Nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy	TMS TNF- α TRIS	Trimethylsilyl- Tumornekrosefaktor- α Tris(hydroxymethyl)amino- methan
PEG	Polyethylenglycol		
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle	Trityl	Triphenylmethyl
PFMA	Pentafluorphenylmethacrylat	Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl-
Phe	Phenylalanin	UV	Ultraviolett
ppm	parts per million	Val	Valin
präp.	präparativ	WHO	Weltgesundheitsorganisation
q	Quartett		

1. Einleitung

Diese vorliegende Arbeit soll einen Beitrag für die Bekämpfung der Krankheit Krebs leisten. Sie ist Teil der Grundlagenforschung, die sich damit beschäftigt, synthetische Nanopartikel als Transportsysteme in lebenden Organismen zu nutzen, bzw. mit Nanopartikeln das körpereigene Immunsystem zu aktivieren.

1.1 ALLGEMEINES

Im Jahr 2015 führten die Krankheiten Krebs und ischämische Herzerkrankungen weltweit zu jeweils 8.8 Millionen Todesfällen. Neben Schlaganfällen, die zu 6.2 Millionen Todesfällen führen, ist Krebs somit eine der drei häufigsten Todesursachen und für ca. jeden sechsten Sterbefall verantwortlich.^[1]

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezeichnet Krebs als einen Überbegriff für eine große Gruppe an Krankheiten, bei denen veränderte Zellen unkontrolliert wachsen, sich verbreiten und jeden Teil des menschlichen Körpers betreffen können. Diese veränderten Zellen werden auch als Krebszellen, maligne Tumoren oder Neoplasien bezeichnet und sind in der Lage in umliegendes Gewebe einzudringen sowie sich auf andere Organe zu verbreiten. Dieser letzte Vorgang wird als Metastasierung bezeichnet und ist die Hauptursache für den tödlichen Ausgang der Krankheit.^[1]

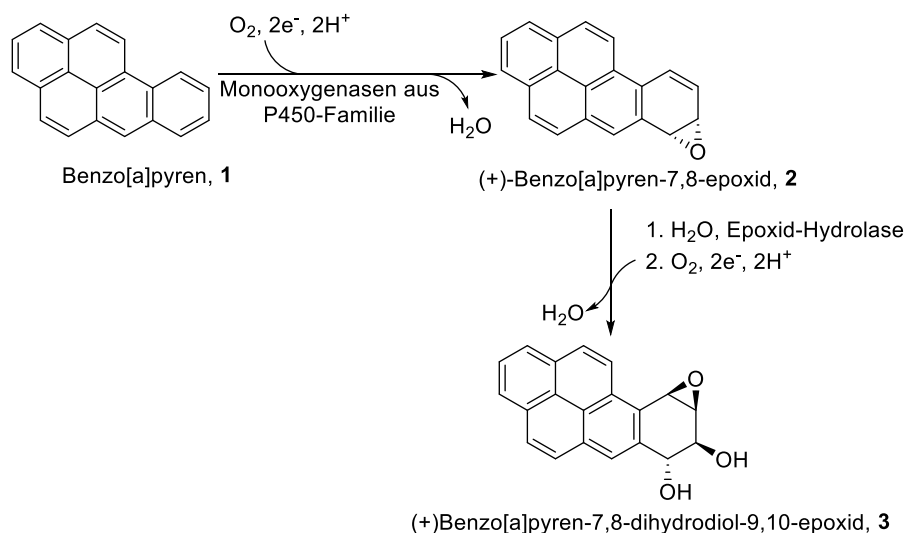
Weltweit kam es 2012 zu ca. 14 Millionen Neuerkrankungen,^[1] in Deutschland wurden im Jahr 2013 482.000 Neuerkrankungen gezählt.^[2] Das Robert-Koch-Institut gibt für 2020 eine Prognose von ca. 520.000 Neuerkrankung in Deutschland an, es kann also ein steigender Trend beobachtet werden.^[2] Die relativen 5-, bzw. 10-Jahres Überlebensraten der Krebspatienten variieren stark mit der jeweiligen Erkrankung. Ein malignes Melanom der Haut ist in frühen Stadien mit ca. 90% Überlebensrate gut therapierbar, sind jedoch Organe wie Leber, Lunge, oder Bauspeicheldrüse betroffen, sinkt die Überlebensrate jeweils auf ca. 10% (relatives 10-Jahres-Überleben).^[2]

Aufgrund der hohen Zahl an Neuerkrankungen und den teilweise sehr niedrigen Überlebenschancen, ist es Ziel von aktuellen Forschungen bessere Behandlungsmöglichkeiten und Diagnostiken für die Früherkennung zu entwickeln. Die Behandlungskosten von Krebs wird für das Jahr 2010 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit auf 1.16 Milliarden US-Dollar geschätzt.^[1] Eine bessere Früherkennung, bzw. Therapien würden die Aufenthaltsdauer in Krankenhäusern verringern und somit dazu beitragen, dass die Behandlungskosten sinken.

1.2 ENTSTEHUNG VON KREBS UND EINTEILUNG VON TUMOREN

Tumoren (Neoplasien) entstehen aus körpereigenen Zellen, wenn diese unkontrolliert wachsen. Das Wachstum erfolgt autonom und progressiv. Autonom bedeutet, dass das Wachstum unabhängig von übergeordneten Regulationsmechanismen abläuft, progressives Wachstum drückt aus, dass das Wachstum der Zellen auch nach der Beendigung des auslösenden Reizes nicht gestoppt wird.^[3]

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen die Entstehung von Krebszellen, bzw. lösen die Krankheit aus. Diese Risikofaktoren werden in endogene und exogene Faktoren eingeteilt. Endogene Faktoren sind etwa das Alter des Patienten, oder erblich bedingte Dispositionen.^[4] Exogene Faktoren können chemischer, physikalischer oder biologischer Natur sein. Einige Chemikalien wie z.B. Benzol, Dimethylsulfat oder 2-Naphthylamin werden als karzinogen eingestuft. Der Mensch begegnet im Alltag weiteren krebserzeugenden Stoffen, wie z.B. Dieselabgase, Asbestfasern, Nitrosamine, Aflatoxine oder Tabakrauch.^[1, 5] Die krebserzeugende Wirkung von Tabakrauch ist gut untersucht, darin sind eine Vielzahl von karzinogenen Stoffen enthalten, unter anderem das Benzo[a]pyren (1).^[6] Benzo[a]pyren selbst ist nicht karzinogen, es wird in der Leber allerdings von Monoxygenasen aus der P450-Familie in Benzo[a]pyren-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxid (3) verstoffwechselt (siehe Schema 1).^[7] Dieses kann an die DNA-Doppelhelix binden und somit Zellteilung verhindern oder Mutationen begünstigen. Die Substanz gehört bei Rauchern zum Hauptauslöser von Lungenkrebs.



Schema 1: Metabolismus von Benzo[a]pyren.

Physikalische Risikofaktoren sind vor allem UV-Strahlung, z.B. von der Sonne und ionisierende Strahlung, wie sie beim Röntgen, in der Atomkraft, bei nuklearen Waffentests oder bei Flügen in großer Höhe (kosmische (Teilchen-)Strahlung) entsteht und genutzt wird. Der größte Risikofaktor für das maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs) ist das extensive Sonnenbaden und der damit einhergehenden Aussetzung der Haut starker UV-Strahlung. Weiterhin können einige Bakterien und Viren Auslöser für Krebsleiden sein. Das Bakterium *Helicobacter pylori* ist beispielsweise Hauptrisikofaktor für Magen- und Zwölffingerdarmkrebs, humane Papillomviren (HPV) für Gebärmutterhalskrebs. Als erstes krebsauslösendes Virus wurde das Epstein-Barr-Virus entdeckt, welches Lymphdrüsenkrebs auslösen kann. Weitere Onkoviren sind Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren welche Leberkrebs auslösen können.^[8]

Tumoren werden in der Medizin in drei Gruppen eingeteilt:^[3]

- **benigne (gutartige) Tumoren:** Sie verdrängen das umliegende Gewebe, wenn sie wachsen, befallen es aber nicht. Außerdem wachsen sie häufig in einer abgegrenzten Kapsel und bilden keine Metastasen. Somit sind sie nur in Ausnahmefällen lebensbedrohlich und können in den meisten Fällen operativ entfernt werden.
- **maligne (bösartige) Tumoren:** Sie zeigen ein schnelles, invasives Wachstum auch in umliegendes Gewebe. Meist sind sie nicht abgegrenzt und können sich über das Blut oder die Lymphflüssigkeit im Körper verbreiten und somit Metastasen bilden. Weiterhin zeichnen sie sich durch einen Verlust der Differenzierung aus, so zeigen sie Abweichungen beim Zellbau (Zellatypie) oder eine Vielgestaltigkeit der Zellen (Zellpolymorphie).
- **semimaligne Tumoren:** Sie bilden eine Zwischenstufe zwischen den gut- und bösartigen Tumoren. Diese wachsen häufig invasiv und zerstören angrenzendes Gewebe, bilden aber keine Metastasen.

Tumoren können aus vielen unterschiedlichen Zelltypen entstehen. So bezeichnet man maligne Tumoren, die sich aus Epithelzellen bilden als Karzinome, wenn sie sich aus Bindegewebs- oder Muskelzellen bilden als Sarkome. Darüber hinaus gibt es weitere Möglichkeiten der Bildung wenn z.B. blutbildende Zellen betroffen sind (Leukämie). Den Ursprungsorten gemeinsam ist jeweils die Tumorinitiation.^[3] Diese beschreibt die Umwandlung einer oder mehrerer normaler Zellen in Tumorzellen, wobei die DNA mutiert. Diese Umwandlung von normalen Zellen tritt im menschlichen Körper sehr häufig auf, ist allerdings meist harmlos. DNA-Reparaturmechanismen können die Mutation der DNA erkennen und beheben. Außerdem ist das Immunsystem bis zu einem gewissen Grad in der Lage Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.^[9] Ein weiterer, mit in das Erbgut einer Zelle eingebauter Schutzmechanismus, sind die Tumorsuppressorgene. Diese

exprimieren Tumorsuppressoren (spezielle Proteine), welche den Zellzyklus kontrollieren und die unkontrollierte Zellvermehrung verhindern können. Bei einer Entartung der Zelle können sie z.B. den programmierten Zelltod (Apoptose) auslösen. Bis heute wurden etwa 50 Tumorsuppressoren entdeckt, dem Protein p53 kommt eine besondere Bedeutung zu. Das Protein unterbricht nach DNA-Schädigungen den Teilungszyklus der Zelle, indem es die Expression von Genen, die an der Kontrolle des Zellzyklus, an der Apoptose oder an der DNA-Reparatur beteiligt sind reguliert. Es wird deshalb auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet.^[10] Die besondere Bedeutung in der Medizin entsteht dadurch, dass bei 50% aller Tumoren das p53-Protein mutiert ist und ihm somit eine große Rolle bei der Entstehung von Krebs zukommt.

Nach der Tumorinitiation kommt es zur Tumorpromotion. Diese beschreibt die gezielte Anregung des Wachstums eines Tumors durch externe Faktoren. Solche Faktoren können etwa Sexualhormone (endogener Faktor) oder Tabakrauch (exogener Faktor) sein. Anschließend kommt es zur Tumorprogression. Dabei verliert Tumorgewebe die Differenzierung und breitet sich auch in umliegendes Gewebe aus.

1.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN GEGEN TUMOREN

1980 betragen in Deutschland die relativen 5-Jahres Überlebensraten für Krebs allgemein bei Männern ca. 40%, bei Frauen ca. 53%.^[11] Bis zum Jahr 2013 haben sich diese Zahlen auf 61% bei Männer, bzw. 66% bei Frauen verbessert.^[2] Anhand dieser Zahlen zeigen sich enorme Fortschritte in der Früherkennung und den Behandlungsmöglichkeiten von Krebs.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO schätzt, dass ca. 30–50% der Krebserkrankungen vermieden werden könnten, wenn Risikofaktoren konsequent gemieden werden würden. Zu diesen präventiven Maßnahmen gehört die Meidung der bereits weiter oben genannten Risikofaktoren, zusätzlich führt die WHO noch einige weitere Risiken auf:^[1]

- starkes Übergewicht
- ungesunde Nahrung und Konsum von wenig Obst und Gemüse
- Fehlende Körperbewegung
- Alkoholmissbrauch
- Raumluftverschmutzung durch innenliegende Öfen

Tabakrauch gehört weltweit zu dem größten Risikofaktor für Krebs, er ist für ca. 22% aller Sterbefälle in Verbindung mit Krebs verantwortlich.^[1] Außerdem sind einige Früherkennungsmaßnahmen wie z.B. Mammographie oder Koloskopie möglich. Generell gilt, dass ein früh erkanntest Krebsleiden bessere Heilungschancen bietet. Gegen einige der weiter oben genannten

onkogenen Viren sind Impfstoffe entwickelt worden, z.B. gegen die humanen Papillomviren, oder Hepatitis-B Viren.^[12] Das *Helicobacter pylori* Bakterium kann mit der Gabe von Antibiotika bekämpft werden.^[13]

Wenn die Krankheit Krebs diagnostiziert wurde, stehen heute einige Therapiemöglichkeiten zu Verfügung. Die Hauptbehandlungsart stellt ein invasiver Eingriff dar, bei dem das Tumorgewebe entfernt wird.^[14] Vor allem in frühen Stadien verspricht das Entfernen des Tumors gute Erfolgsquoten, dass dieser auch vollständig entfernt werden kann. Falls das Wachstum allerdings schon zu weit fortgeschritten ist oder sich bereits Metastasen an anderen Stellen im Körper gebildet haben, kann eine komplette Entfernung der Tumoren unmöglich werden. Metastasen können häufig nur schwer operativ entfernt werden. Einige Tumoren sind bei der Diagnose schon nicht operabel, dazu gehören z.B. einige Formen des Glioblastoms. Dieser im Gehirn lokalisierte besonders aggressive Tumor zeigt eine 3-Jahres-Überlebensrate von wenigen Prozent, in einigen Fällen beträgt sie 0%.^[15]

Neben der Entfernung des Tumorgewebes steht meist eine medikamentöse Behandlung zur Verfügung.^[14] Bei einer Chemotherapie werden Zytostatika verabreicht, welche Stoffwechselfvorgänge in einer Zelle stören, die Zellteilung verlangsamen oder komplett stoppen sollen. Tumorzellen unterliegen meist einer höheren Zellteilungsrate als körpereigene Zellen, sodass diese wesentlich stärker von den Zytostatika betroffen werden. Der Eingriff in den Zellzyklus von körpereigenen Zellen zieht allerdings häufig schwere Nebenwirkungen mit sich. So werden im Körper besonders stark Zellen mitbetroffen, die einer erhöhten Zellteilungsrate unterliegen. Dazu gehören z.B. Zellen der Magenschleimhaut und der Haarwurzeln sowie blutbildende Zellen des Knochenmarks.

Es werden heute ca. 50 verschiedene Zytostatika in der Krebstherapie eingesetzt.^[14] Häufig wird einem Patienten eine Kombination aus mehreren Zytostatika verabreicht, um die Wirksamkeit zu verbessern. Sie werden in fünf große Gruppen eingeteilt:

- Alkylantien: Diese Substanzen wirken alkylierend auf Proteine oder die DNA, außerdem können DNA-Stränge miteinander verknüpft werden. Die gestörten Proteine bzw. DNA-Stränge führen dazu, dass sich Zellen nicht mehr teilen können. Beispiele sind Stickstoff-Loste oder Platin-Derivate.
- Antimetabolite: Sie sind Gegenspieler von Stoffwechselbausteinen. Diese Substanzen können als „fehlerhafte“ Bausteine in die DNA mit eingebaut werden oder sie blockieren Enzyme, die für die Zellteilung wichtig sind. Beispiele sind Folsäureantagonisten oder Pyrimidin-Analoga.

- Mitosehemmer: Sie hemmen die Zellteilung, indem sie den Spindelapparat blockieren. Ein Beispiel ist die Gruppe der Taxane.
- Topoisomerase-Hemmer: Enzyme werden gehemmt, welche an der Reparatur von DNA-Brüchen beteiligt sind. Beispiele sind verschiedene Alkaloide.
- Zytostatisch wirkende Antibiotika: Allgemeine Gruppe von Substanzen, die das Wachstum von Zellen stören, bzw. sie abtöten. Beispiele sind Anthracycline (Interkalanin) oder Mitomycine.

Beispiele für Zytostatika sind in den folgenden Abbildungen gezeigt.

Doxorubicin (**4**) gehört zu der Klasse der Anthracycline und wirkt unter anderem als Inhibitor der Topoisomerase II. Da die Topoisomerase II ein wichtiges Enzym für die Zellteilung darstellt, wird diese beim Einsatz von Doxorubicin unterbunden. Außerdem kann das planare aromatische System in die DNA interkalieren und somit weitere Synthesen von Nucleinsäure verhindern. Es wird bei verschiedenen Arten von Krebs eingesetzt, hauptsächlich bei Brust- und Lungenkrebs.

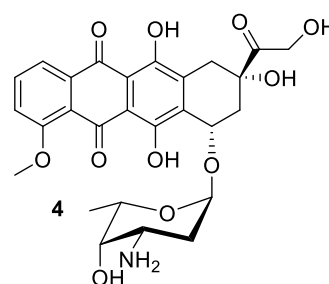


Abbildung 1: Doxorubicin.

5-Fluoruracil (**5**) ist ein Derivat der Nukleinbase Uracil und wird aufgrund der Strukturähnlichkeit zu Thymin, Cytosin, bzw. Uracil von Enzymen in 5-Fluoruridintriphosphat umgewandelt. Dieses wird mit in die RNA eingebaut wodurch diese fehlerhaft wird und die Protein-Biosynthese gehemmt wird. Weiterhin wird die Thymidylat-Synthase gehemmt, sodass Uracil nicht mehr zu Thymidin methyliert werden kann. Die Hemmung dieser Synthase führt letztlich dazu, dass die DNA-Synthese und die Zellteilung unterbunden werden. Es wird hauptsächlich bei Karzinomen in der weiblichen Brust oder im Darm angewendet.

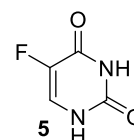


Abbildung 2: 5-Fluoruracil.

Cisplatin (**6**) und Oxaliplatin (**7**) gehören zu den metallorganischen Komplexverbindungen, welche ein Platin-Atom enthalten. Die Wirkung beruht auf der Fähigkeit des Platin-Atoms an Stickstoffatome von Guanin oder Adenin zu binden und somit Verknüpfungen innerhalb eines DNA-Strangs oder zwischen unterschiedlichen DNA-Strängen zu erzeugen. Die Struktur der DNA wird soweit verändert, dass sie funktionsunfähig wird und es zum Absterben der Zelle kommt. Der 1,2-Diaminocyclohexyl-Ligand (DACH) in Oxaliplatin verschlechtert die Toleranz

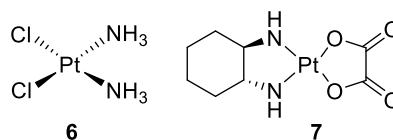


Abbildung 3: Cisplatin und Oxaliplatin.

der Zelle bezüglich der Platin-Addukte. Oxaliplatin hemmt die DNA-Synthese also stärker als es bei Cisplatin der Fall ist. Zusammen mit 5-Fluoruracil werden die Platin-Komplexe gegen Darmkrebs eingesetzt.

Neben dem Einsatz von Zytostatika kann auch ionisierende Strahlung eingesetzt werden, um in Tumoren DNA-Strangbrüche oder Mutationen herbeizuführen. Die DNA-Strangbrüche werden dabei weniger durch direkte Treffer von Biomolekülen verursacht, sondern eher durch die Erzeugung von Radikalen durch Ionisation von Wasser-Molekülen.^[16] Da mutierte Zellen, wie z.B. Krebszellen, keine Reparaturmechanismen zum Schutz der DNA haben, ist die schädigende Wirkung der Strahlung dort viel größer als bei körpereigenen, gesunden Zellen, welche funktionierende Reparaturmechanismen besitzen. Heute kommen elektromagnetische Strahlungen wie Gamma- und Röntgenstrahlung zum Einsatz, aber auch Teilchenstrahlungen, wie beschleunigte Elektronen, Protonen oder schwerere Ionen (z.B. Kohlenstoffionen). Je nach Strahlungsart können unterschiedliche Eindringtiefen in Geweben erreicht werden. Somit kann nach sorgfältiger Planung eine Strahlendosis sehr schädlich für den Tumor sein bei nur geringer schädlicher Wirkung für das gesunde, umliegende Gewebe. Neben Bestrahlungen von außen können auch Radionuklide, typischerweise β -Strahler, eingesetzt werden. Diese können direkt in Zielgewebe injiziert werden oder als Radiopharmakon über Stoffwechselprozesse an den Zielort gelangen. Die entstehende Strahlung kann dann in der Diagnostik oder in der Therapie eingesetzt werden. Die Strahlentherapie wird bei vielen unterschiedlichen Formen von Krebs und in allen Krebsstadien eingesetzt.

1.3.1 Zielgerichtete Krebstherapien

Neben den klassischen Therapiemethoden, die häufig auch gesunde, körpereigene Zellen mitbetreffen, gibt es heute auch zielgerichtete Therapieverfahren (engl. targeted therapies).^[17-18] Hierbei werden verschiedene Wirkstoffe eingesetzt, welche an Angriffspunkten (engl. targets) ansetzen, die z.B. für das Tumorstadium eine zentrale Rolle spielen. Die Medikamente sind speziell auf die biologischen Eigenschaften des Tumors ausgerichtet, d. h. es werden veränderte Eigenschaften im Vergleich zu gesunden Zellen (Biomarker) ausgenutzt. Während der Tumor geschädigt wird, sollen die körpereigenen Zellen nicht mit betroffen werden.

In Abbildung 4 sind verschiedene Angriffspunkte gezeigt, an die zielgerichtete Therapien ansetzen können. So können z.B. Wachstumssignale unterdrückt werden, indem entweder der Rezeptor von Wachstumsfaktoren blockiert wird oder die Signalübertragungskette (Kinasen) gestört wird. Der humanisierte monoklonale Antikörper Trastuzumab bindet z.B. an den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor

Rezeptor 2), der in manchen Brust- und Magenkrebskrankungen verstärkt auf den Krebszell-oberflächen gebildet wird. Dadurch wird die intrazelluläre Signalweiterleitung gestört.

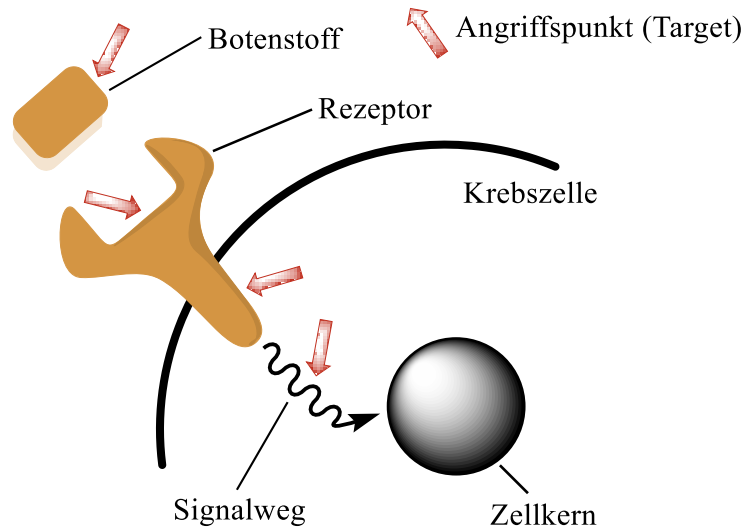


Abbildung 4: Schematische Darstellung der verschiedenen Angriffspunkte der zielgerichteten Krebstherapien.

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib (**8**) (siehe Abbildung 5 links) wird bei Lungenkrebs eingesetzt. Es handelt sich um ein kleines Molekül (engl.: small molecule) welches die Tyrosinkinasen aus der EGFR-Familie (Rezeptor für den Epidermiswachstumsfaktor) hemmt und somit zu einer Verlangsamung des Wachstums von Tumoren führen kann. Imatinib (**9**) (Abbildung 5 rechts) ist ebenfalls ein Tyrosinkinase-Hemmer und wird bei der Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie eingesetzt.^[19] Der Wirkstoff hemmt die Aktivität einer Tyrosinkinase in erkrankten Zellen und unterdrückt so die unkontrollierte Vermehrung von weißen Blutkörperchen.

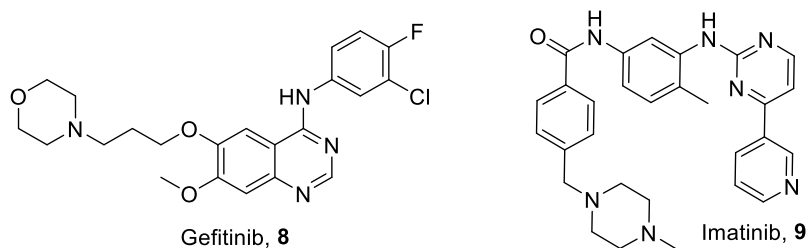


Abbildung 5: Tyrosinkinase-Hemmer Gefitinib und Imatinib.

Ein anderer Therapieansatz zielt auf die Unterbindung der Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff für den Tumor ab.^[20] Wenn Tumoren wachsen, wird ab einer Größe von ca. 1–2 mm die Neubildung von Blutgefäßen angeregt (Angiogenese).^[21] Angiogenese-Hemmer sind

Medikamente, die diesen Vorgang unterbinden oder stören. Ein zentraler Wachstumsfaktor für Blutgefäße von Tumoren ist der vaskuläre Endothelwachstumsfaktor (VEGF). Dieser kann durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab direkt gebunden und somit ausgeschaltet werden.^[22] Sorafenib (**10**) und Sunitinib (**11**) (Abbildung 6) inhibieren als Kinase-Hemmer die Signalweiterleitung vom VEGF-Rezeptor auf die Oberfläche von Blutgefäßzellen.

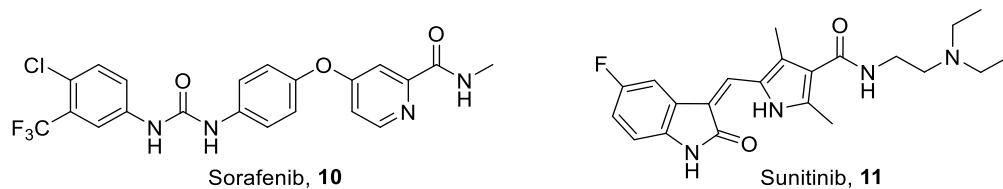


Abbildung 6: Angiogenese-Hemmer Sorafenib und Sunitinib.

Ein weiterer sehr vielversprechender Ansatz ist die Möglichkeit, das körpereigene Immunsystem bei der Bekämpfung von Tumoren mit einzubinden. Aktuell sind einige monoklonale Antikörper als Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen. Immun-Checkpoints sind Rezeptoren auf den Zellen des Immunsystems und können eine Immunantwort hoch- oder herunterregulieren. Dieser Mechanismus dient im gesunden Körper für die Regulierung des Immunsystems und schützt z.B. vor Autoimmunerkrankungen. Tumorzellen bedienen sich allerdings ebenfalls dieser Immun-Checkpoints, um vom Immunsystem toleriert zu werden und einer Abwehr zu entgehen (Immunevasion). Antikörper, die als Inhibitoren von solchen Rezeptoren wirken, können diese Regulationsmechanismen herunterfahren oder ausschalten und eine Immunantwort auf die Krebszellen induzieren. Der Antikörper Ipilimumab wurde von der Food and Drug Administration (FDA) 2011 als Medikament für Patienten mit malignen Melanomen in fortgeschrittenen Stadien zugelassen.^[23] Nivolumab wurde 2000 als Immun-Checkpoint entdeckt und Ende 2014 von der FDA zur Behandlung von malignen Melanomen zugelassen.^[24-25] Für den humanisierten Antikörper Pembrolizumab wurde Mitte 2017 von der FDA ein beschleunigtes Zulassungsverfahren für alle Krebsarten zugesichert, welche durch einen Defekt von DNA-Polymerase-Genen oder durch das Auftreten von Mikrosatelliteninstabilitäten auffallen.^[26-28] DNA-Polymerasen können normalerweise den Einbau einer falschen Base in den DNA-Strang (mismatch) erkennen und reparieren. Sind allerdings Gene der DNA-Polymerasen defekt, können sich bei der DNA-Replikation Mutationen anhäufen. Da die Zellteilung in Tumoren schneller abläuft, treten Mutationen häufiger als in körpereigenen, gesunden Zellen auf. Diese Mutationen können als sog. Mikrosatelliteninstabilitäten in der DNA von Tumoren nachgewiesen werden, wenn sie mit der DNA-Sequenz von gesunden Zellen verglichen wird. Wenn Mikrosatelliteninstabilitäten nachgewiesen werden können, kann davon ausgegangen werden,

dass dies der Grund für die Krebserkrankung ist. Als Nebenwirkungen ist bei den Immun-Checkpoint Inhibitoren allerdings mit Immun-Dysfunktionen zu rechnen.^[27]

Darüber hinaus kann das körpereigene Immunsystem z.B. durch Antigene von Tumorzellen aktiviert werden und die Tumorzellen bekämpfen. Dieser Ansatz ist Gegenstand aktueller Forschungen.^[29-33] Die Entwicklungen in den letzten Jahren zeigen, welches Potential die Krebstherapie mit der Einbeziehung des Immunsystems hat.

Die zielgerichteten Therapien können bei vielen unterschiedlichen Krebsformen eingesetzt werden, führen heute aber in der Regel noch nicht zur vollständigen Heilung. Es kann oft lediglich ein Fortschreiten der Krankheit aufgehalten werden oder es werden Beschwerden gelindert. Deshalb werden die zielgerichteten Therapien meist mit Chemo- und/oder Strahlentherapie kombiniert.

1.4 ZIELSETZUNG DES SONDERFORSCHUNGSBEREICHES 1066

Seit 2013 beschäftigt sich der Sonderforschungsbereich 1066 (SFB 1066) mit der Entwicklung von nanodimensionalen polymeren Therapeutika für die Tumorthherapie. In diesem institutsübergreifenden Projekt soll das maligne Melanom als Modelltumor durch die Einbindung des Immunsystems bekämpft werden. Es sollen nanodimensionale Trägersysteme zum Transport von Wirkstoffen eingesetzt werden, welche Erkennungsstrukturen auf der Partikeloberfläche tragen und somit eine zellspezifische Adressierung erlauben sollen.^[34]

Nanopartikel finden schon seit längerer Zeit Anwendung als Transportsysteme in der Medizin.^[35-36] Solche Transportsysteme haben den großen Vorteil, dass Wirkstoffe an einem bestimmten Wirkungsort frei gesetzt werden können und sich im Optimalfall nicht im ganzen Körper verbreiten. Gerade bei zelltoxischen Zytostatika ergeben sich die häufig schweren Nebenwirkungen durch die systemische Gabe. Außerdem könnten Metastasen auch in frühen Stadien mit bekämpft werden, auch wenn sie durch aktuelle Diagnostiken noch nicht erfasst werden können. In den vergangenen Jahren gab es einige Bestrebungen, Nanopartikel einzusetzen und damit selektiv Tumorzellen anzusteuern.^[37-38] Einige Fragen sind allerdings noch nicht vollständig geklärt und somit Gegenstand aktueller Forschungen, wobei auch der Sonderforschungsbereich 1066 an der Beantwortung dieser beteiligt ist. So sollen im Projekt SFB 1066 z.B. einige der folgenden Fragen behandelt werden:

- Welche Nanopartikelsysteme sind für die geplanten Transportsysteme geeignet?
- Wie können Wirkstoffe in Nanopartikel eingeschlossen werden, wie können sie am Zielort kontrolliert wieder freigesetzt werden?^[37, 39]

- Wie nützlich ist aktives Targeting?^[40]
- Wie ändert sich die Blutzirkulationszeit oder Körperverteilung mit der Oberflächenbeschaffenheit von Nanopartikeln, bzw. welche Proteinkorona bildet sich?
- Können empfindliche Wirkstoffe wie DNA oder RNA transportiert werden?^[41-42]

Im Sonderforschungsbereich 1066 sollen Tumorzellen des malignen Melanoms auf drei unterschiedlichen Ebenen gleichzeitig angegriffen und bekämpft werden.^[43-44] So soll das immunsuppressive Umfeld aufgehoben werden, mit dem sich der Tumor vor der Erkennung und einem Angriff durch das Immunsystem schützt. Dazu gehören vom Tumor exprimierte membrangebundene oder lösliche Inhibitoren und Suppressorzellen.^[45-46] Außerdem soll eine Entzündungsreaktion im Tumorgewebe erzeugt werden, damit eine Immunantwort darauf erfolgen kann.^[47-48] In letzter Ebene sollen dendritische Zellen aktiviert, bzw. mit Tumorantigenen beladen werden, sodass diese wiederum T-Zellen ansprechen. Die T-Zellen sollen dann den Tumor selbst angreifen. Diese drei Angriffspunkte sind schematisch in Abbildung 7 gezeigt.^a

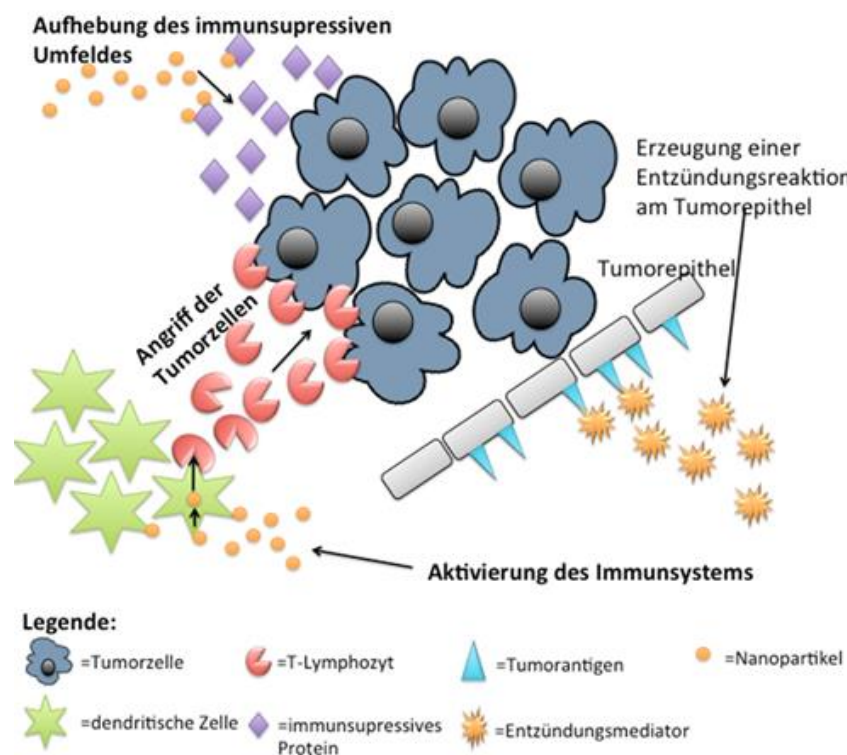


Abbildung 7: Konzept zur Tumorbekämpfung auf drei unterschiedlichen Wegen.

^a Abbildung 7 ist in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit entstanden.

1.5 DENDRITISCHE ZELLEN UND DER DC-SIGN REZEPTOR

Das Immunsystem stellt einen Schutzmechanismus gegen eindringende Pathogene dar. Eine der Schlüsselfunktionen der spezifischen Immunabwehr ist dabei die Antigenerzeugung und -präsentation. Wenn ein T-Lymphozyt durch die Präsentation von Antigenen aktiviert wird, kann sich dieser überwachend durch den Organismus bewegen.^[49] Als fremdartig oder krankhaft erkannte Zellen können dann abgetötet werden. Die Antigenerzeugung und -präsentation wird von unterschiedlichen Zellen geleistet, z.B. von Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Zellen.^[3] Die dendritischen Zellen sind davon am effektivsten.

Dendritische Zellen wurden erstmals in der Milz von Mäusen entdeckt und 1973 von Steinman und Cohen beschrieben.^[50] Der Name dieser Zellen leitet von den bäumchenartigen Ausläufern auf der Zelloberfläche ab (lat.: dendriticus: verzweigt). Sie werden im Knochenmark gebildet und bewegen sich anschließend durch den Organismus. Dort können sie Pathogene oder Antigene aus der Umgebung aufnehmen (Phagozytose), verarbeiten und einzelne Peptid-Fragmente als Antigene auf der Oberfläche präsentieren. Aufgrund dieser Fähigkeit werden die dendritischen Zellen auch „Wachposten des Immunsystems“ genannt. In Abbildung 8 ist eine unreife dendritische Zelle gezeigt.

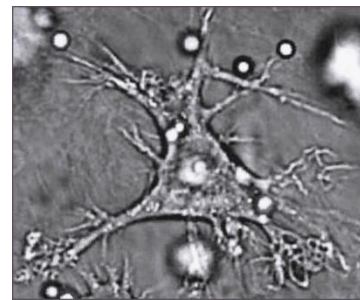


Abbildung 8: dendritische Zelle.

Zunächst zirkulieren sie im unreifen Zustand durch den ganzen Organismus, wenn sie allerdings in Kontakt mit einem Pathogen oder einer krankhaften Zelle treten und diese durch Phagozytose aufnehmen, wandern sie in lymphatisches Gewebe und reifen heran. Die reifen dendritischen Zellen zeigen keine bäumchenartigen Ausläufer mehr und sie verlieren die Fähigkeit der Phagozytose. Jetzt präsentieren sie vielmehr die hergestellten Antigene mit Hilfe von MHC-Klasse II-Komplexen^b. T-Lymphozyten, die sich ebenfalls im lymphatischen Gewebe befinden, können durch die Antigen-MHC-II-Komplexe aktiviert werden, wenn diese auf T-Zell-Rezeptoren treffen. Außerdem werden co-stimulierende Proteine und Zell-Zell-Adhäsionsmoleküle exprimiert. Co-stimulierende Proteine können die Affinität der T-Zellen zu den dendritischen Zellen erhöhen, Zell-Zell-Adhäsionsmoleküle sichern einen ausreichend langen

^b MHC-Komplex steht für Haupthistokompatibilitätskomplex (eng. Major Histocompatibility Complex). Es handelt sich um Proteine, die auf jeder kernhaltigen Zelle exprimiert sind und vor allem der Identifizierung von Zellen dienen, sie können also als eine Art Signatur der Zelle angesehen werden. Die durch Zerlegung von körperfremden Strukturen im Innern der dendritischen Zelle hergestellten Antigene werden mit den MHC-Komplexen verbunden und auf der Oberfläche präsentiert.

Kontakt zwischen dendritischen Zellen und B-Zellen bei der Präsentation von Antigenen.^[49] Dieser Mechanismus beschreibt den zentralen Vorgang für die sog. erworbene Immunabwehr im Organismus.

Da dendritischen Zellen eine zentrale Rolle im Immunsystem zukommt, sind sie für die Tumorthherapie von großer Bedeutung. Auf der Oberfläche von humanen dendritischen Zellen befinden sich unter anderen der DC-SIGN Rezeptor (**D**endritic **C**ell-**S**pecific **I**ntercellular **a**dhesion **m**olecule-3 (ICAM 3)-**G**rabbing **N**on-integrin, CD 209). Dieser Rezeptor gehört zu der Gruppe der C-Typ Lectine, welche wiederum in die Klasse der Kohlenhydrat-bindenden-Proteine gehören, wobei zusätzlich ein Calcium-Ion an der Bindung beteiligt ist. Im Namen des Rezeptors steckt die hohe Affinität zum interzellulären Adhäsionsmolekül ICAM-3. Dieses Zelladhäsionsmolekül kommt auf Leukozyten vor, z.B. auf den T-Zellen und bindet über Oligosaccharide, welche einen hohen Mannoseanteil haben, an den Rezeptor.^[51] Wenn diese mannosereichen Oligosaccharide enzymatisch von ICAM-3 entfernt werden, ist die Bindung aufgehoben.^[52] Die DC-SIGN-ICAM-3 Interaktion stellt die initiale Wechselwirkung zwischen dendritischen Zellen und T-Zellen dar. Weiterhin dient der DC-SIGN Rezeptor als Antigen-Rezeptor für verschiedene mannosereiche Glycoproteine (gehören zu den PAMPs: Pathogen-associated molecular pattern), wie sie z.B. auf Bakterien oder Pilzen gefunden werden können. Darüber hinaus bindet der Rezeptor an einige Viren, z.B. an den HI-Virus, an Hepatitis C, Ebola oder Dengue-Viren und ist für das Zell-Rollen an Endothelzellen zum Austritt aus dem Blutstrom mitverantwortlich.^[53-56] An den DC-SIGN Rezeptor angebundene Pathogene lösen die Phagozytose aus.^[57]

Der DC-SIGN Rezeptor besteht aus einer intrazellulären N-terminalen Domäne, welche für die Signalweiterleitung in das Cytoplasma verantwortlich ist und einer kugelförmigen C-terminalen Kohlenhydrat-erkennenden Domäne (CRD), welche für die Anbindung von verschiedenen saccharidischen Strukturen zuständig ist. Die Kohlenhydrat-erkennende Domäne ist von der transmembranen Region durch eine Hals-Region getrennt, die aus mehreren tandemartigen Wiederholungen besteht. In Abbildung 9 (siehe folgende Seite) ist der Aufbau des Rezeptors schematisch dargestellt.

Die Hals-Region besteht aus Doppelwendel die 4-Helix-Bündel formen und am Ende ein Tetramer der Kohlenhydrat-erkennenden Domäne bilden. Somit sind die Kohlenhydrat-erkennende Domänen in einem gewissen Abstand zur Zelloberfläche angeordnet und sie werden nicht in einer Position fixiert, sondern können sich zu einem gewissen Maße nach verschiedenen Liganden ausrichten. Kristallstrukturen zeigten, dass die Doppelwendel eine Sequenz aus sieben Wiederholungseinheiten enthalten, welche wiederum zum größten Teil aus der gleichen Abfolge von 23 Aminosäuren aufgebaut ist.^[58-60] Von der Kohlenhydrat-erkennenden Domäne wurden

mehrere Kristallstrukturen aufgeklärt, wobei diese unterschiedliche angebundene saccharidische Strukturen enthielten.^[61-63] Generell ist an der Bindung zu den Sacchariden ein Calcium-Ion beteiligt und es besteht eine hohe Affinität zu Mannose und Fucose.

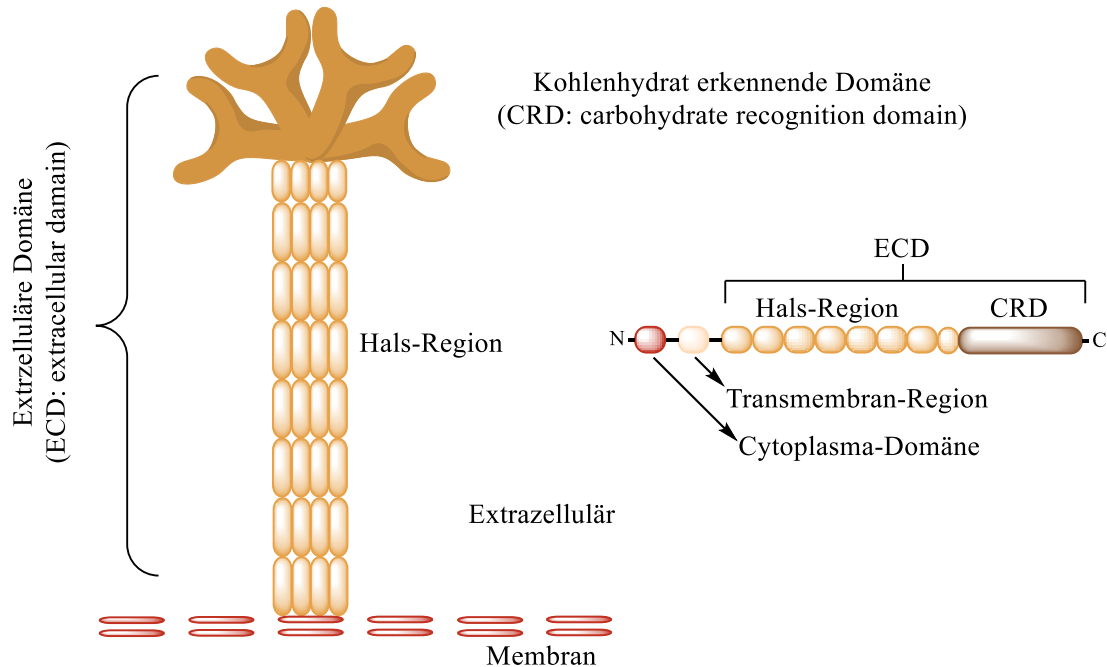


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Domänen-Struktur des DC-SIGN Rezeptors.

Die Arbeitsgruppe um Kurt Drickamer konnte zeigen, dass das mannosereiche Oligosaccharid $\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ (siehe Abbildung 10) 130 mal stärker an den DC-SIGN Rezeptor angebinden wird als eine einfache Mannose.^[63] Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass ein Glycopeptid, welches zwei dieser Oligosaccharide trägt, zusätzlich eine 5–25-fache Verstärkung der Bindung hervorruft.^[64]

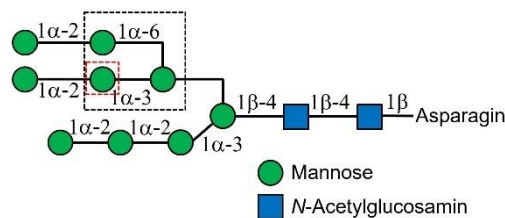


Abbildung 10: Mannosereiches Oligosaccharid $\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$.

Die mit einem schwarzen Kasten markierte Untereinheit ist für die Anbindung besonders wichtig. Die Struktur kann in zwei unterschiedlichen Orientierungen an die Kohlenhydrat-erkennende Domäne gebunden werden. In beiden Fällen binden die 3- und 4-Position der Mannose, welche

mit einem roten Kasten markiert wurde, an das Calcium-Ion, einmal allerdings um 180° invertiert. Diese Beobachtungen zeigen, dass stark verzweigte Oligomannose-Strukturen, die multivalent präsentiert werden, eine sehr gute Anbindung an das Protein zeigen und außerdem mehrere Orientierungen in der Rezeptor-Tasche möglich sind.

Auf einzelne Beispiele wird in folgenden Kapiteln eingegangen (Kapitel 3, ab Seite 19 und Kapitel 4, ab Seite 79).

2. Zielsetzung

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 1066 mit dem Titel: „Nanodimensionale Therapeutika auf Polymerbasis“ verschiedene Targetstrukturen herzustellen. Der SFB beschäftigt sich im Allgemeinen mit der Herstellung von nanodimensionalen Therapeutika, welche gegen das maligne Melanom wirken sollen. Das maligne Melanom eignet sich als Modell, da es ein besonders bösartiger, aber auch immunogener Tumor ist. Die Nanopartikel sollen auch als Transportsystem dienen können, um etwa Wirkstoffe oder mRNA transportieren zu können. Sie können aus unterschiedlichen Materialien aufgebaut sein, z.B. aus Kohlenhydraten, Methacrylaten oder Polysarkosinen und wurden von verschiedenen Arbeitskreisen an der Universität Mainz sowie am Max-Planck-Institut für Polymerforschung Mainz hergestellt. In einigen Projekten tragen die Partikel eine „Tarnkappe“ (engl.: stealth layer) aus Polyethylenglykol (PEG) oder Hydroxyethylstärke (HES), um die Blutzirkulationszeit zu verlängern.

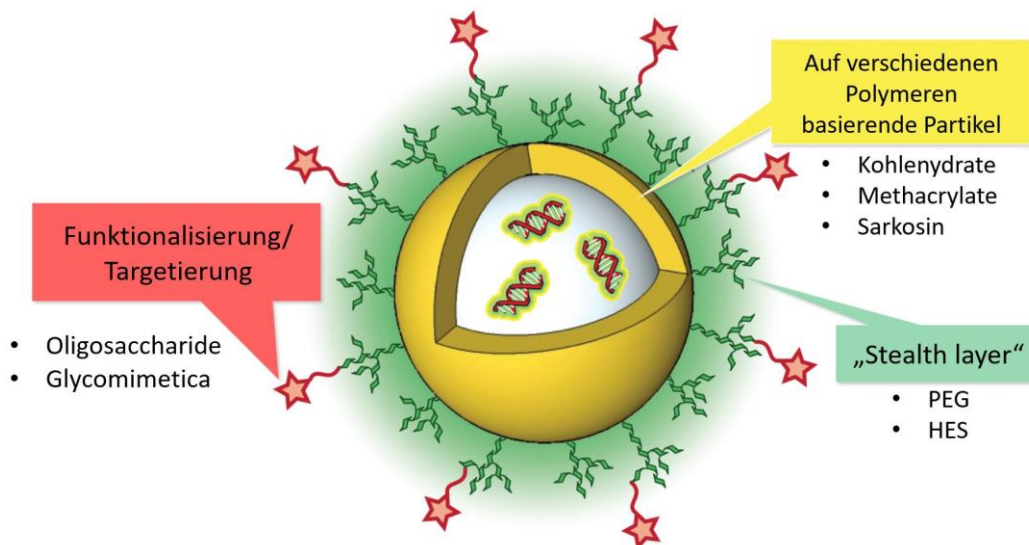


Abbildung 11: Schematische Darstellung eines Nanopartikels mit modifizierter Oberfläche.

Die Oberfläche der Polymerpartikel sollte zusätzlich mit verschiedenen Targetstrukturen funktionalisiert werden, z.B. Oligosacchariden oder Glycomimetika (siehe Abbildung 11). Saccharidische Strukturen sind häufig an Zell-Zell-Interaktionen beteiligt und eignen sich daher für die gezielte Ansteuerung von verschiedenen Zelltypen. Die in dieser Arbeit behandelten Strukturen sollen eine spezifische Zellaufnahme der Partikelsysteme durch eine gezielte Anbindung an den DC-SIGN Rezeptor bewirken. Dieser Rezeptor ist auf humanen dendritischen

Zellen zu finden und erfüllt mehrere Funktionen. Unter anderem ist er am Prozess der spezifischen Immunantwort beteiligt (siehe Kapitel 1.5, Seite 12). Der Rezeptor besitzt vier Kohlenhydrat-bindende Domänen, die vor allem D-Mannose und L-Fucose enthaltende Oligosaccharide anbinden können. Eine Targetierung von dendritischen Zellen kann eine entzündungsfördernde Immunantwort erzeugen und somit das körpereigene Immunsystem beim Kampf gegen die Krankheit Krebs mit aktivieren.

Die Entwicklung eines solchen nanodimensionalen Transportsystems hat viele Vorteile gegenüber den konventionellen Behandlungsmethoden gegen Krebs. So sollen Nebenwirkungen wesentlich reduziert werden, indem nicht alle Zellen des Körpers betroffen werden, wie es häufig bei zytostatisch wirkenden Medikamenten der Fall ist. Außerdem sollen sehr frühe Stadien von Metastasen, die noch aus wenigen Zellen bestehen und durch aktuelle Diagnostiken nicht erkennbar sind, mitbekämpft werden.

Die Targetstrukturen sollten einen Linker mit Azid-Gruppe tragen, um sie durch Kupfer-katalysierte oder Kupfer-freie Azid-Alkin-Cycloadditionen auf der Oberfläche von Nanopartikeln anzubinden zu können. Für die Kupfer-freie Variante der Azid-Alkin-Cycloaddition wurde neben der Azid-Gruppe eine Dibenzocyclooctin (DBCO)-Gruppe eingesetzt (siehe Abbildung 12). Diese enthält eine sehr gespannte Dreifachbindung, sodass die Cycloaddition bei Raumtemperatur auch ohne Katalysator abläuft.

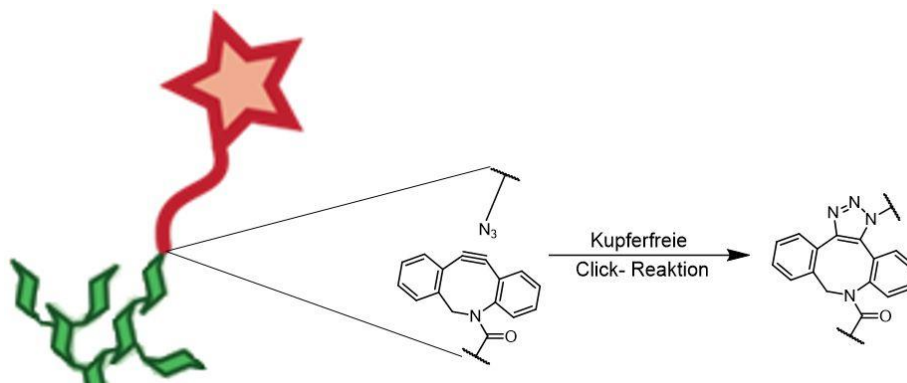


Abbildung 12: Kupfer-freie Azid-Alkin-Cycloaddition mit Dibenzocyclooctin (DBCO).

Die Anbindung der saccharidischen Strukturen erfolgte bei den Kooperationsprojekten im letzten Schritt. Dabei war es wichtig, eine Kupfer-freie Anbindungsvariante zu wählen, da Kupferionen, die als Verunreinigungen enthalten bleiben können, zelltoxisch wirken und biologische Tests beeinflussen.

In Abbildung 13 sind die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten saccharidischen Strukturen gezeigt. Sie sollten auf der Oberfläche von verschiedenen Partikelsystemen auf ihre Fähigkeit geprüft werden gezielt dendritische Zellen anzusteuern. Dabei werden sie jeweils mit nicht funktionalisierten Partikeln verglichen.

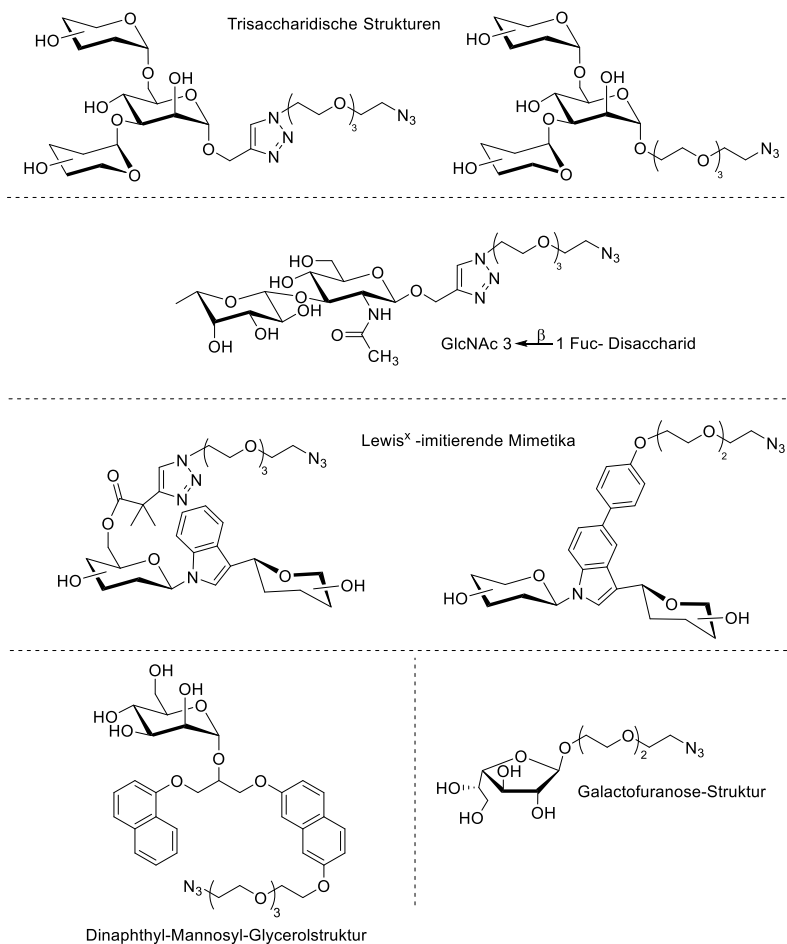


Abbildung 13: Verschiedene saccharidische Strukturen, die in dieser Arbeit synthetisiert wurden.

Im Folgenden werden die saccharidischen Strukturen vorgestellt, anschließend werden die Syntheseschritte, bzw. -strategien erläutert und diskutiert, wobei folgende Einteilung getroffen wird:

- Synthese der trisaccharidischen Strukturen und des GlcNAc 3 \rightarrow β 1 Fuc-Disaccharids (Kapitel 3, ab Seite 19)
- Synthese von Diglycosylindolen als Lewis^x-imitierende Struktur (Kapitel 4, ab Seite 79)
- Synthes der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur (Kapitel 5, ab Seite 115)
- Synthese einer galactofuranosidischen Struktur (Kapitel 6, ab Seite 127)
- Synthese von Monomeren für verschiedene Polymerisationen (Kapitel 7, ab Seite 137)

3. Synthese der trisaccharidischen Strukturen und des GlcNAc 3→β1 Fuc-Disaccharids

3.1 EINLEITUNG

Die Arbeitsgruppe um Arne Skerra beschäftigte sich 2011 an der Technischen Universität München mit der selektiven Erkennung und Anbindung von verschiedenen saccharidischen Strukturen durch die beiden Rezeptoren DC-SIGN und Langerin auf dendritischen Zellen.^[9] Der Langerin-Rezeptor befindet sich auf Langerhans-Zellen, welche eine Untergruppe zu den dendritischen Zellen darstellen. Er hat, so wie der DC-SIGN Rezeptor, eine Kohlenhydrat-erkennende Domäne (engl. carbohydrate recognition domain, CRD) und ist ebenfalls für die Erkennung von Sacchariden zuständig. Die Arbeitsgruppe nutzte die von Bakterien (*Escherichia coli*) produzierten, fluoreszenzmarkierten, monomeren Kohlenhydrat-erkennenden Domänen der beiden Rezeptoren DC-SIGN und Langerin. Die beiden Proteine konnten durch speziell entwickelte Methoden isoliert,^[65-66] und anschließend an freien Amin-Gruppen (z.B. Lysin-Seitenketten oder am *N*-Terminus des Polypeptids) fluoreszenzmarkiert werden.^c Die getesteten Mono-, Di- und größeren Oligosaccharide wurden mit kurzen Amin-Linkern durch ein spezielles Druckverfahren kovalent auf *N*-Hydroxysuccinimid-aktivierte Glasplatten gebunden und somit immobilisiert.^[67] Durch dieses Verfahren konnte in kurzer Zeit eine Saccharid-Matrix auf einer Glasoberfläche erstellt werden, welche 275 unterschiedliche saccharidische Strukturen enthält. Die Fluoreszenzintensität wurde nach den Anbindungsversuchen an die Saccharid-Matrix detektiert und für die unterschiedlichen saccharidischen Strukturen verglichen. In Abbildung 14 (siehe nächste Seite) sind die gemessenen Anbindungssignale für eine Auswahl an unterschiedlichen saccharidischen Strukturen gezeigt.^[9]

An den Bindungssignalen lässt sich erkennen, dass die Kohlenhydrat-erkennende Domäne von DC-SIGN Mannose-reiche Glycane gut erkennt und anbindet, vor allem stark verzweigte Oligomannoside (Eintrag **4–11**). Die Kohlenhydrat-erkennende Domäne von Langerin wiederum bindet eher lineare Mannose-Strukturen (Eintrag **2** und **3**). Monomannose (Eintrag **1**) zeigte in beiden Fällen keine relevante Affinität. Außerdem bindet DC-SIGN gut an terminal angebundene

^c DC-SIGN CRD wurde mit Fluorescein, Langerin CRD mit Promo Fluor 633 (CHROMIS 630N) fluoreszenzmarkiert. Bei Fluorescein markiertem Langerin CRD kam es zu Beeinträchtigungen der Anbindung von saccharidischen Strukturen.

Fucose-Moleküle, vor allem, wenn diese α -glycosidisch an die 3- oder 4-Position von *N*-Acetylglucosamin (Einträge 12, 13, 15–19) gebunden sind. Im linearen Lewis^d-Pentasaccharid kommt diese Verknüpfung nicht vor, die Anbindung für DC-SIGN ist aufgehoben (Eintrag 20). Das Disaccharid GlcNAc3→ β 1Fuc (Eintrag 14) zeigte ebenfalls eine gute Anbindung an DC-SIGN. Langerin weist in all diesen Fällen (Einträge 12–20) eine geringe Affinität auf.

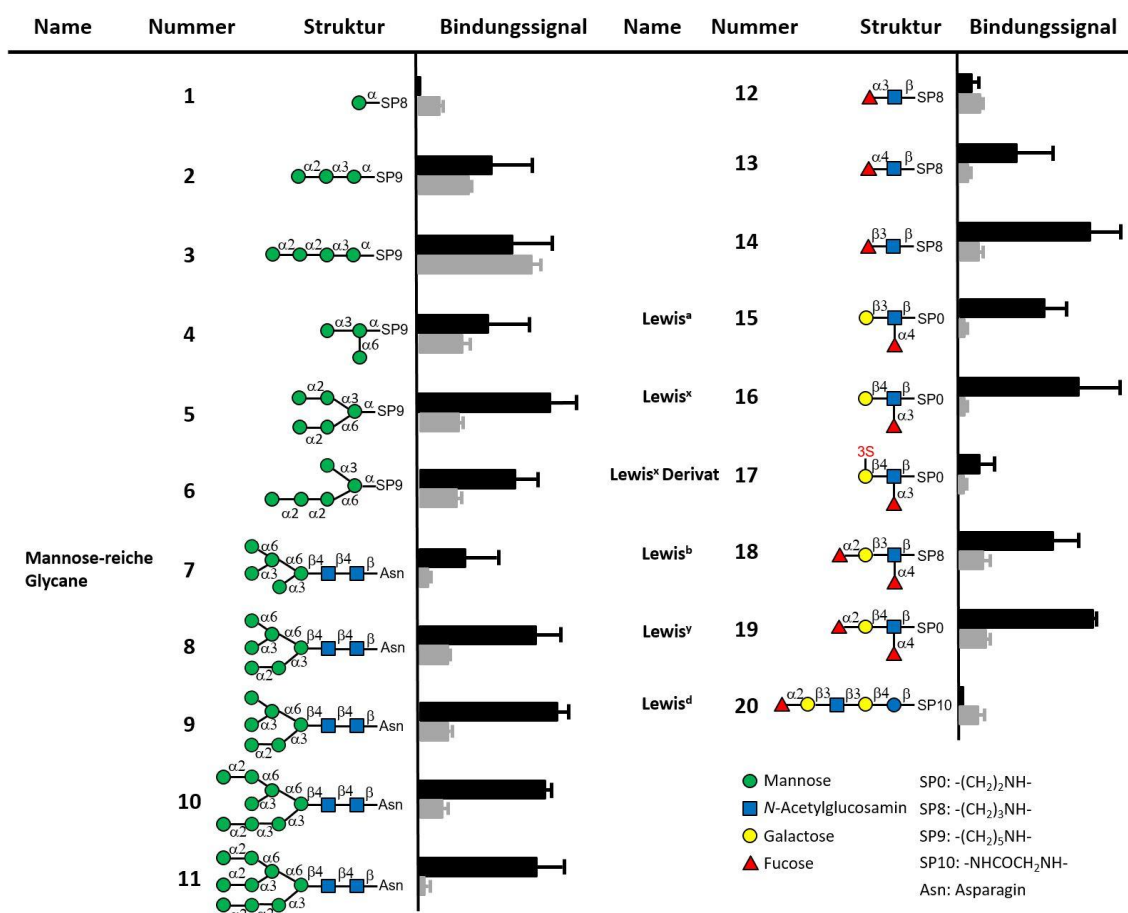


Abbildung 14: Auswahl der saccharidischen Strukturen, die von der Arbeitsgruppe von Prof. Arne Skerra getestet wurden. Dargestellt ist das Bindungssignal der CRDs von DC-SIGN (schwarze Balken) und Langerin (graue Balken). Die Saccharide sind durch Symbole wiedergegeben, wie sie in der Abbildung unten erläutert sind.^[9]

In allen Oligomannosiden (Einträge 5–11) kommt das gleiche Trimannosid (Eintrag 4) vor. Bei dieser Verzweigung sind zwei Mannose-Moleküle jeweils α -glycosidisch an die 3- bzw. 6-Position der zentralen Mannose angeknüpft. Dieses Strukturelement ist sehr wichtig für die Bindung an den DC-SIGN Rezeptor.^[62-63] Die Arbeitsgruppe um Kurt Drickamer konnte die Kohlenhydrat-erkennende Domäne von DC-SIGN mit verschiedenen angehenden Oligomannosiden kristallisieren.^[62] Die Struktur der Kristalle konnte anschließend mit harter

Röntgenstrahlung (Synchrotronstrahlung am Berkeley-Labor) mittels Kristallstrukturanalyse aufgeklärt werden. Eine der saccharidischen Strukturen, welche im Rezeptor kristallisiert werden konnte, war Tetramannosid **12**. Es enthält die gleiche Verknüpfung an der 3- und 6-Position der zentralen Mannose wie die von Arne Skerra getesteten Oligosaccharide. Durch die Kristallstrukturanalyse konnte gezeigt werden, dass die Hydroxygruppen in 3- und 4-Position von Mannose 3 an das Calcium(II)-Ion koordinieren, die Hydroxygruppe in der 6-Position bildet eine Wasserstoffbrücke zu Lysin 368 aus. Zusätzlich sind die Hydroxygruppen in 2- und 3-Position von Mannose 4 an der Bindung beteiligt. Phenylalanin 313 zeigt zwischen die beiden Mannose-Moleküle 3 und 4 und bildet Van-der-Waals-Wechselwirkungen mit dem Ringsauerstoff von Mannose 2 aus. In folgender Abbildung 15 ist Tetramannosid **12** und die kohlenhydratbindende Domäne von DC-SIGN mit den für die Anbindung wichtigen Aminosäureseitenketten schematisch gezeigt.

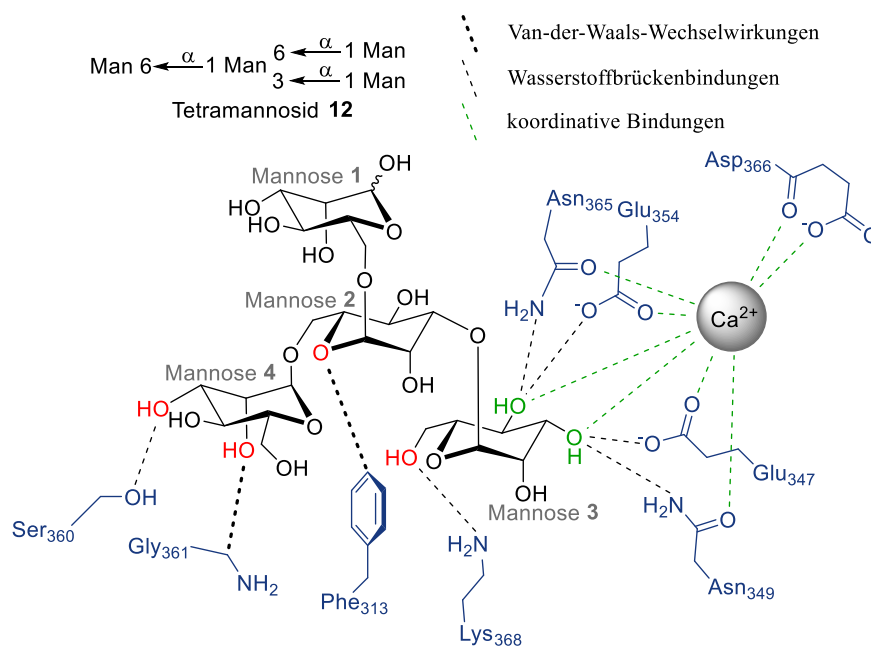


Abbildung 15: Schematische Darstellung des Tetramannosids **12** und der kohlenhydratbindenden Domäne (CRD) von DC-SIGN mit den für die Anbindung wichtigen Aminosäuren.

In dieser Arbeit sollte die trisaccharidische Struktur (Eintrag **4** in Abbildung 14) sowie das Disaccharid GlcNAc 3 \rightarrow β 1 Fuc (Eintrag **14**) synthetisiert werden. Die saccharidischen Strukturen mussten mit einem Linker modifiziert werden, welcher eine Azid-Gruppe für eine Anbindung an verschiedene Nanopartikel-Systeme trägt.

3.2 SYNTHESE DER TRISACCHARIDISCHEN STRUKTUREN

Ergebnisse und Diskussion

Die trisaccharidischen Strukturen, deren Synthese in folgendem Kapitel erläutert werden soll, enthalten alle den in Abbildung 16 in Rot dargestellten Mannose-Grundkörper. In 3- und 6-Position der zentralen Mannose sind jeweils *O*-glycosidische Bindungen zu weiteren Sacchariden geknüpft. Neben Mannose sollte auch Glucose und Galactose getestet werden. In der 1-Position sollte ein Tetraethylglykollinker installiert werden, welcher die Azid-Gruppe (in Blau dargestellt) für eine weitere Anbindung trägt.

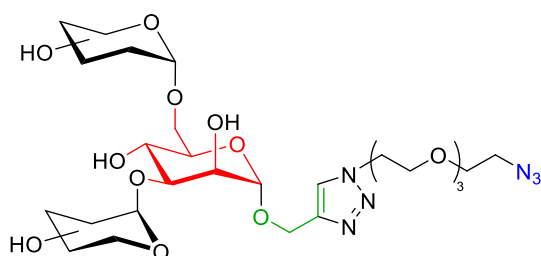
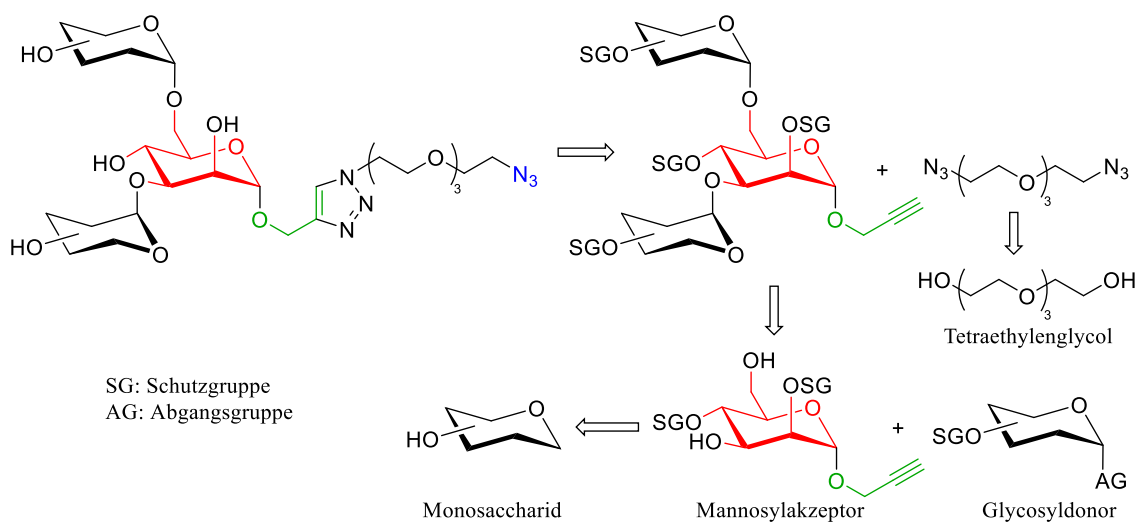


Abbildung 16: Grundstruktur der Trisaccharide.

In Schema 2 ist ein retrosynthetischer Überblick über die notwendigen Synthesebausteine dargestellt. Zuerst soll die Synthese des zentralen Glycosylakzeptors sowie der Glycosyldonoren gezeigt werden, anschließend wird auf die unterschiedlichen Glycosylierungsmethoden und die Installation des Linkers eingegangen.



Schema 2: Retrosynthetischer Ansatz für die trisaccharidischen Strukturen.

3.2.1 Synthese des Mannosylakzeptors

Die zentrale Mannose-Einheit wurde in 1-Position mit einer Propargylgruppe versehen, dies hat den Vorteil, dass das endständige Alkin selbst in eine Azid-Alkin-Cycloaddition eingesetzt werden kann, oder unterschiedliche Linker-Systeme über eine Azid-Alkin-Cycloaddition angebracht werden können. Zusätzlich wurden die 3- und 6-Position mit unterschiedlichen Sacchariden funktionalisiert, sodass die 2- und 4-Position selektiv blockiert werden mussten. In Abbildung 17 ist der benötigte in 2- und 4-Position blockierte Mannosylakzeptor gezeigt.

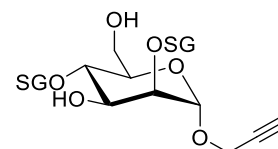
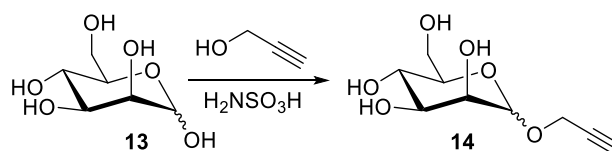


Abbildung 17: Zentraler Mannosylakzeptor.

Zunächst wurde versucht D-Mannose (**13**) in einer Glycosylierungsreaktion nach Guchhait et al., angelehnt an die Methode nach Fischer mit Propargylalkohol und Amidosulfonsäure umzusetzen (siehe Schema 3).^[68-69]



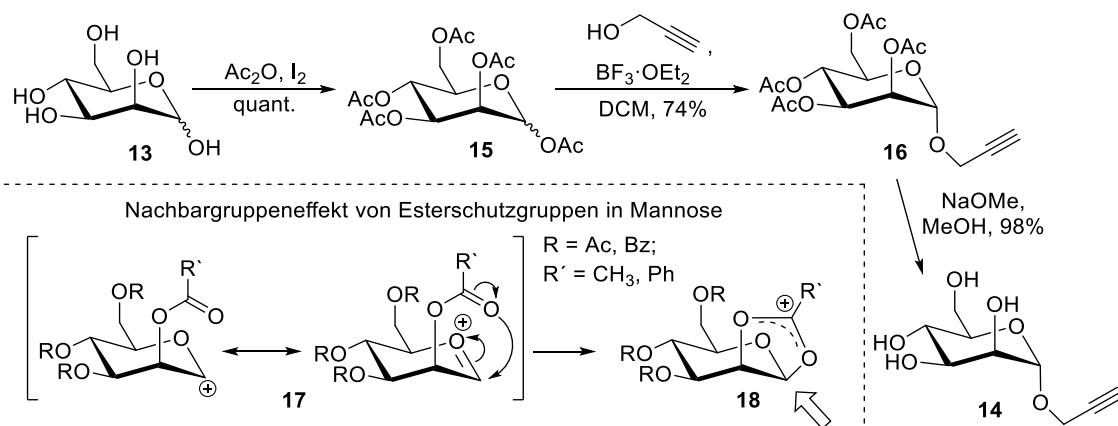
Schema 3: Glycosylierung nach Fischer mit Propargylalkohol.

Das Rohprodukt enthielt mind. fünf unterschiedliche Verbindungen, welche über säulen-chromatographische Reinigung nicht aufgetrennt werden konnten. Außerdem ist das Produkt aufgrund der Alkohol-Gruppen sehr polar, sodass eine Chromatographiesäule im größeren Maßstab unpraktikabel werden würde. Alternativ kann die Propargyl-Gruppe in die peracetylierte Mannose eingeführt werden.

Dazu wurde D-Mannose (**13**) in Acetanhydrid mit einer katalytischen Menge an Iod in quantitativer Ausbeute peracetyliert (siehe Schema 4).^[70] Die Reaktion liefert aufgrund des anomeren Effekts hauptsächlich das α -Anomer ($\alpha:\beta = 4.75:1$).

Die Mischung beider Anomere wurde in einer Glycosylierungsreaktion mit Propargylalkohol und Bortrifluorid-Diethyletherat als Promotor umgesetzt.^[71] Aufgrund des Nachbargruppeneffekts der Acetylgruppe in 2-Position der Mannose wurde ausschließlich das α -Anomer in hoher Ausbeute (74%) erhalten. Wenn Ester als Schutzgruppen verwendet werden, kann der Carbonylsauerstoff der Estergruppe in der 2-Position nukleophil am Carbokation **17** in der 1-Position angreifen (siehe Schema 4). Dadurch wird intramolekular das Dioxoleniumion **18** gebildet, welches die obere Seite des anomeren Zentrums abschirmt. Somit wird der Angriff von unten erfolgen (dargestellt durch

den weißen Pfeil in Schema 4). In einer Verseifungsreaktion nach Zemplén konnten die Acetylschutzgruppen entfernt werden, sodass Propargyl- α -D-mannose (**14**) in einer Ausbeute von 72% über drei Stufen erhalten werden konnte.^[71-72]



Schema 4: Synthese von Propargyl α -D-mannose und Erläuterungen zum Nachbargruppeneffekt.

Der anomere Effekt beschreibt, dass der Substituent an der 1-Position in Glycosiden bevorzugt axial steht (α -Konfiguration). Werden ausschließlich sterische Einflüsse betrachtet, würde allerdings erwartet werden, dass der Substituent an der 1-Position äquatorial angeordnet ist (β -Konfiguration). Die Stabilisierung wird durch eine Überlappung eines freien Elektronenpaares des Ringsauerstoffs mit dem antibindenden σ^* -Orbital der exocyclischen C–O-Bindung hervorgerufen (siehe Abbildung 18 links). Wenn der Substituent in 1-Position allerdings äquatorial steht, würde das freie Elektronenpaar des Ringsauerstoffs mit dem σ^* -Orbital der exocyclischen C–H-Bindung überlappen (rechts). Da das Sauerstoffatom eine größere Elektronegativität hat, liegt das σ^* -Orbital der C–O-Bindung energetischer tiefer als das der C–H-Bindung. Der Überlapp des freien Elektronenpaares vom Ringsauerstoff erbringt also einen größeren Energiegewinn, wenn die C–O-Bindung axial steht.^[73]

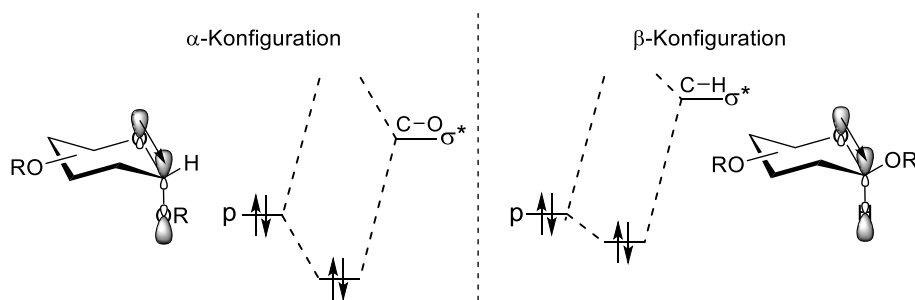


Abbildung 18: Erläuterung zum anomeren Effekt.

Ob in Pyranosen die α - oder β -Konfiguration vorliegt, kann mit Hilfe der NMR-Spektroskopie analysiert werden. Nach der Karplus-Beziehung hängt die 3J -Kopplungskonstante vom Diederwinkel der vicinalen Wasserstoffatome ab (siehe Abbildung 19).^[74] Für Diederwinkel von ca. 0° , bzw. 180° werden die größten Kopplungskonstanten beobachtet, für Diederwinkel von 90° ist der Wert minimal. Die exakte Größe der Kopplungskonstante hängt dann zusätzlich von der chemischen Umgebung ab.

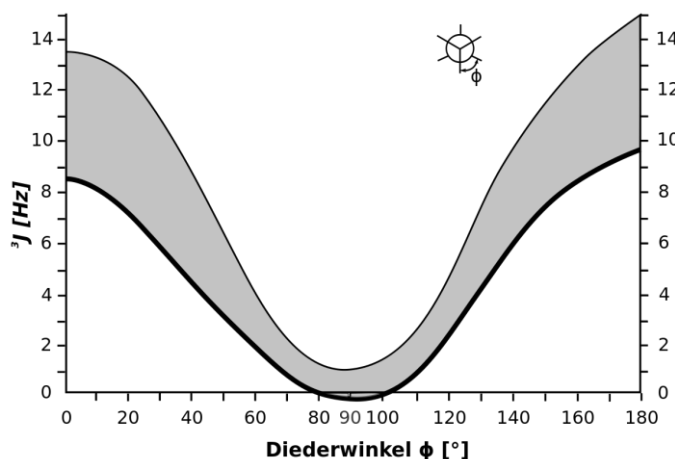


Abbildung 19: Karplus-Beziehung zwischen der 3J -Kopplungskonstante und dem Diederwinkel.

Bei Pyranosen, in denen die 2-Position äquatorial steht (z.B. in Glucose), kann der Diederwinkel zwischen dem 1- und 2-Substituenten ca. 60° (α -Konfiguration) oder 180° (β -Konfiguration) betragen. Eine Unterscheidung der beiden Anomere gelingt durch die Analyse der Kopplungskonstante zwischen H-1 und H-2. In Mannose steht der 2-Substituent allerdings axial, die Diederwinkel betragen in beiden Anomeren ca. 60° . Die $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante ist in beiden Fällen somit ungefähr gleich groß und gibt keinen Aufschluss über die Konfiguration. Die $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zwischen C-1 und H-1 beträgt in den α -Anomeren von *O*-Glycosiden ca. 170 Hz, in den β -Anomeren nur ca. 160 Hz.^[75] Durch die Aufnahme von HSQC-NMR-Spektren ohne Entkoppler kann diese Kopplung gemessen werden und somit die Konfiguration am anomeren Zentrum bestimmt werden.

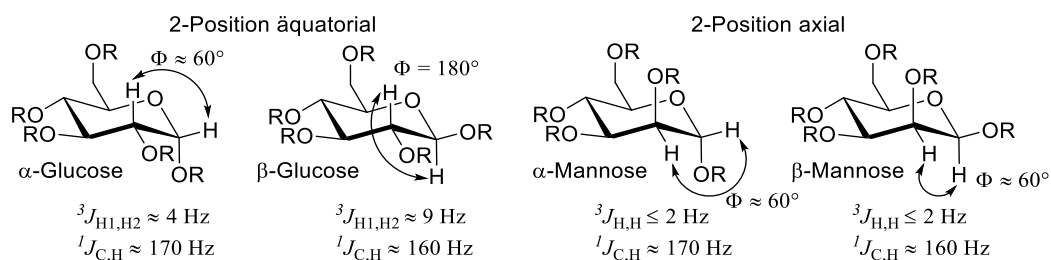
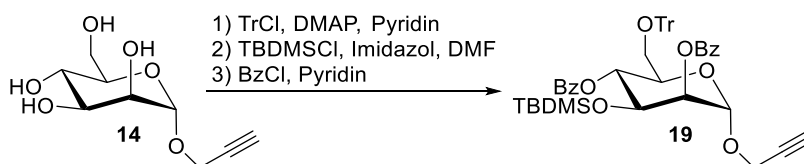


Abbildung 20: Kopplungskonstanten in Glucose und Mannose.

Da die trisaccharidischen Strukturen in 3- und 6-Position weiter verknüpft sind, mussten die 2- und 4-Position der Mannose-Einheit selektiv blockiert werden. Dazu wurde zunächst eine Methode nach Du et al. getestet, in der drei unterschiedliche Schutzgruppen zum Einsatz kommen (siehe Schema 5).^[76]

In der Eintopf-Reaktion wurde die Propargyl- α -D-mannose (**14**) zunächst mit Tritylchlorid und DMAP in Pyridin umgesetzt. Die Trityl-Gruppe blockiert selektiv die primäre 6-Position des Saccharids. Anschließend wurde TBDMSCl und Imidazol zur Reaktionsmischung zugesetzt, jetzt wird selektiv die 3-Position der Mannose blockiert. Zuletzt wird Benzoylchlorid zugegeben um die beiden freien 2- und 4-Position zu belegen.



Schema 5: Synthese der Mannose-Einheit mit drei unterschiedlichen Schutzgruppen.

Die Selektivität in dieser Eintopf-Reaktion lässt sich durch die unterschiedliche Reaktivität der einzelnen Hydroxygruppen der Mannose erklären.^[77-78] Die höchste Reaktivität in Sacchariden weist generell die primäre 6-Position auf. Zusätzlich ist die Trityl-Gruppe sterisch sehr anspruchsvoll, sodass dieser Schritt mit einer hohen Selektivität abläuft. Die TBDMS-Gruppe reagiert selektiv an der äquatorialen 3-Position, da diese in Mannose reaktiver ist als die axiale 2-Position. Die 4-Position ist am wenigsten reaktiv und wird zuletzt blockiert. Der Reaktivitätsunterschied zwischen 2- und 4-Position lässt sich durch folgende Überlegungen begründen. Die Hydroxygruppe in 2-Position könnte etwa durch die anomere Position aktiviert werden, bzw. sie erfährt weniger der ungünstigen *gauche*-Interaktionen als die Hydroxygruppe in 4-Position (siehe Abbildung 21).^[79]

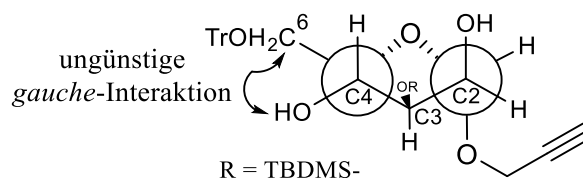
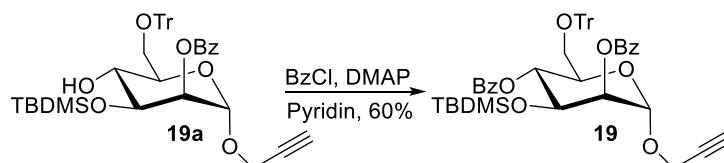


Abbildung 21: Schematische Darstellung der *gauche*-Interaktion zwischen der 4- und 6-Position in Mannose. In der Darstellung wird frontal auf die Bindungen C2–C1 und C4–C5 geschaut.

Tatsächlich erwies sich die Blockierung der 4-Position als am schwierigsten. In einigen Versuchen konnte ausschließlich das in 4-Position unblockierte Zwischenprodukt **19a** isoliert werden. Selbst

eine nachträgliche Benzoylierung mit Benzylchlorid und DMAP in Pyridin bei 50 °C führte nach zwei Stunden nicht zum gewünschten Produkt. Eine Erhöhung der Temperatur auf 70 °C und eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 Stunden bewirkte einen teilweisen Umsatz (siehe Schema 6).

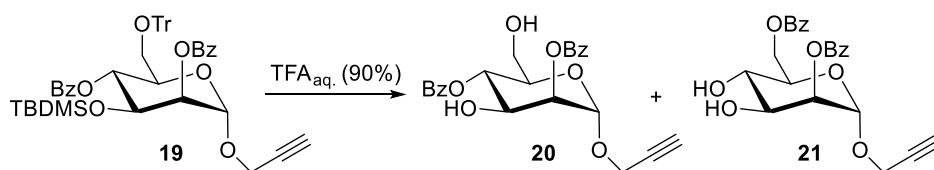


Schema 6: Nachträgliche Benzoylierung des Zwischenprodukts.

Ein erneuter Syntheseansatz ausgehend von Propargyl- α -D-mannose (**14**) nach der gleichen Vorschrift mit fünf Äquivalenten, statt wie zuvor nur 2.5 Äquivalenten Benzoylchlorid ergab die gewünschte komplett blockierte Mannose-Struktur **19** in 82% Ausbeute. Reproduziert werden konnte die Reaktion allerdings nicht.

Für die anschließenden Glycosylierungen sind in den 3- und 6-Positionen unblockierte Hydroxygruppen notwendig, sodass aus der komplett blockierten Mannose **19** die Schutzgruppen an diesen Positionen entfernt werden mussten. Die Tritylschutzgruppe kann unter sauren Bedingungen abgespalten werden, die TBDMS-Schutzgruppe lässt sich durch Fluorid-Ionen entfernen. Dazu wurde Verbindung **19** in 90%iger wässriger Trifluoressigsäure umgesetzt, um den zentralen Glycosylakzeptor-Baustein zu erhalten (siehe Schema 7).^[80]

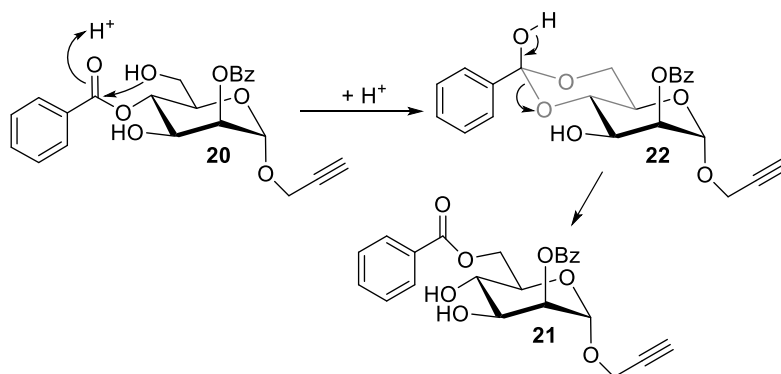
Nach der Aufarbeitung zeigte das NMR-Spektrum eine Mischung aus mindestens zwei Verbindungen. Es handelt sich um die beiden Strukturisomeren an der 4- bzw. 6-Position **20** und **21** (siehe Schema 7).



Schema 7: Selektive Deblockierung der 3- und 6-Position.

Die Entstehung des Nebenprodukts **21** kann durch die sauren Bedingungen in der Reaktion, bzw. während der Aufarbeitung erklärt werden. So ist davon auszugehen, dass Spuren an Trifluoressigsäure im Rohprodukt enthalten bleiben, welche am Rotationsverdampfer mit erwärmt werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen kann es zur Wanderung der Benzoylgruppe von der 4- auf die 6-Position kommen. Der Mechanismus über die intermediäre Orthosäure **22** ist in

Schema 8 gezeigt. Die Wanderung des Benzoylrests von der 4- auf die 6-Position wird durch die mögliche Ausbildung eines Sechsrings (in Grau dargestellt) sowie die Umlagerung auf die primäre Alkoholgruppe getrieben.

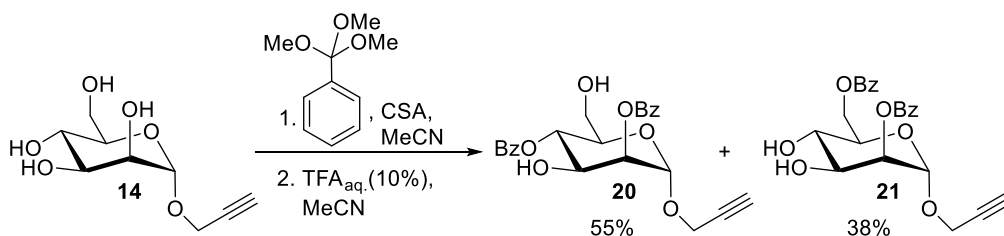


Schema 8: Mechanismus zur Wanderung der Benzoylgruppe.

Da die Deblockierung der beiden Positionen mit Trifluoressigsäure unbefriedigende Ergebnisse lieferte sowie die Herstellung der Mannose-Struktur mit den drei unterschiedlichen Schutzgruppen eine schlechte Reproduzierbarkeit zeigte, wurde ein neuer Syntheseweg eingeschlagen.

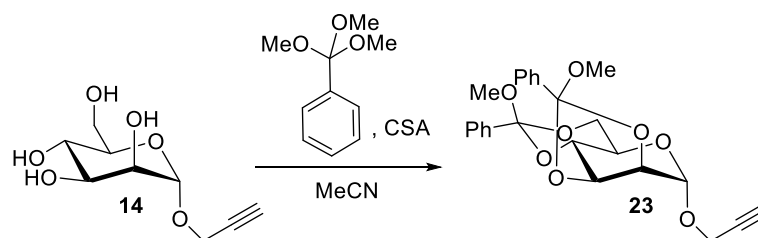
Oscarson et al. zeigte, dass die Reaktion eines unblockierten Saccharids mit Orthobenzoesäure-trimethylester und anschließender Reaktion mit 10%iger wässriger Trifluoressigsäure selektiv zu in 2- und 4- bzw. 6-Position blockierten Sacchariden führt.^[81]

Das Syntheseprotokoll von Oscarson et al. wurde auf die Propargyl- α -D-mannose (**14**) angewendet. Die beiden Strukturisomere **20** und **21** konnten nach der zweistufigen Reaktion durch Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden. Die gewünschte in 2- und 4-Position blockierte Mannose-Struktur **20** konnte in einer Ausbeute von 55% erhalten werden. Als weiteres Produkt wurde in 2- und 6-Position blockierte Mannose **21** in einer Ausbeute von 38% isoliert (siehe Schema 9).



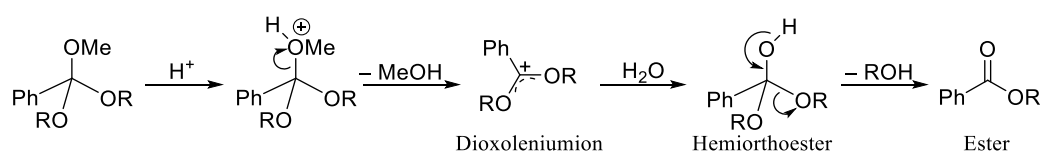
Schema 9: Synthese des Mannosylakzeptors **20**.

Die Reaktion verläuft über die Bildung des intermediären Diorthoesters **23** (siehe Schema 10). Anschließend wird dieser säurekatalysiert gespalten, sodass eine Ester- bzw. eine Hydroxygruppe erhalten werden.



Schema 10: Bildung des intermediären Diorthoesters.

Die sehr hohe Regioselektivität der Ringöffnungsreaktion zwischen der axialen 2- und der äquatorialen 3-Position soll anhand von zwei Überlegungen erläutert werden. Allgemein verläuft die säurekatalysierte Spaltung eines Orthoesters, wie in Schema 11, gezeigt ab.

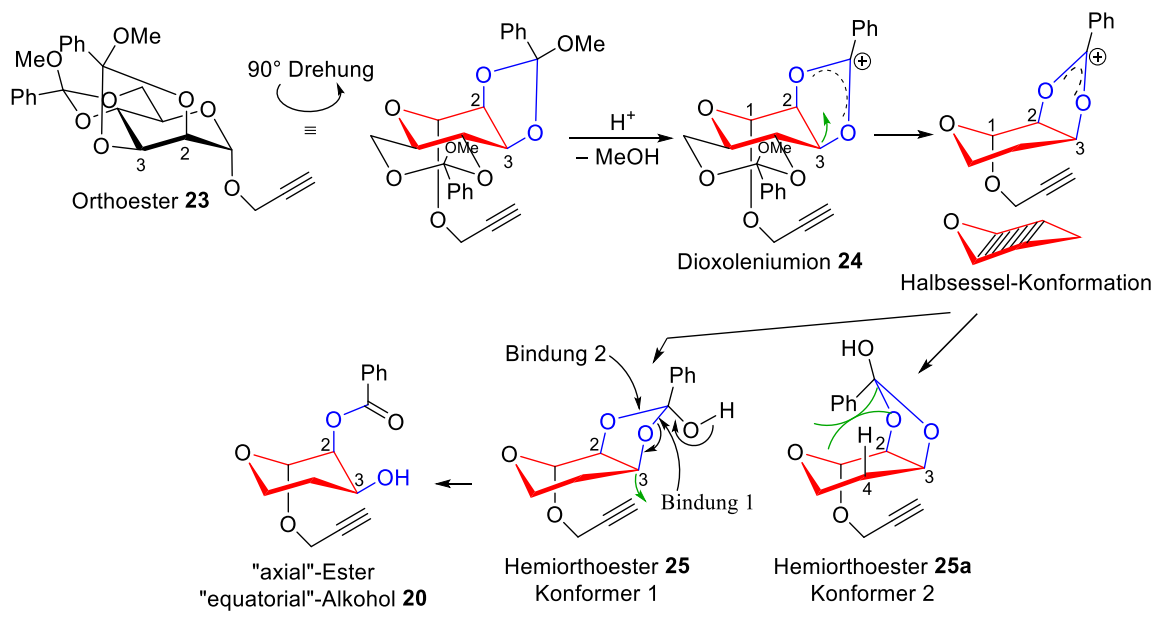


Schema 11: Allgemeiner Mechanismus der säurekatalysierten Spaltung eines Orthoesters.

Zuerst kommt es zur Bildung des planaren Dioxoleniums, welches durch Anlagerung von Wasser zum Hemiorthoester weiter reagieren kann. Der Hemiorthoester ist nicht stabil und zerfällt in eine Ester- und eine Alkoholgruppe.

Lemieux und Driguez haben beschrieben, dass sich unter Bildung des Dioxoleniums die Sessel-Konformation von saccharidischen Strukturen hin zur Halbsessel-Konformation verzerrt.^[82] Die Bildung des Dioxoleniums **24** aus dem Orthoester zwischen der 2- und 3-Position in Mannose **23** ist in Schema 12 gezeigt. Aus perspektivischen Gründen wird Orthoester **23** um 90° gedreht, sodass die 2- und 3-Position nach rechts zeigen. Da das Fünfring-Ion (in Schema 12 in blau gezeigt) sehr stark dazu neigt planar zu sein,^[83] verzerrt sich der Sechsring hin zu einem sehr gespannten Halbsessel (in Rot dargestellt, auf die Verknüpfungen an den Positionen 4 und 5 im Sechsring wird aufgrund der besseren Übersichtlichkeit verzichtet), indem dieser an 3-Position angehoben wird (durch den grünen Pfeil dargestellt).^[84] Durch Wasseranlagerung kommt es zur Ausbildung eines Hemiorthoesters. Dieser kann zwei Briefumschlag-Konformation einnehmen: Hemiorthoester **25** und **25a**. In Konformer 1 zeigt der Kohlenstoff zwischen den beiden

Sauerstoff-Atomen im Dioxolan-Ring vom Rest des Moleküls weg, in Konformer 2 hingegen zeigt dieser über den Sechsring.



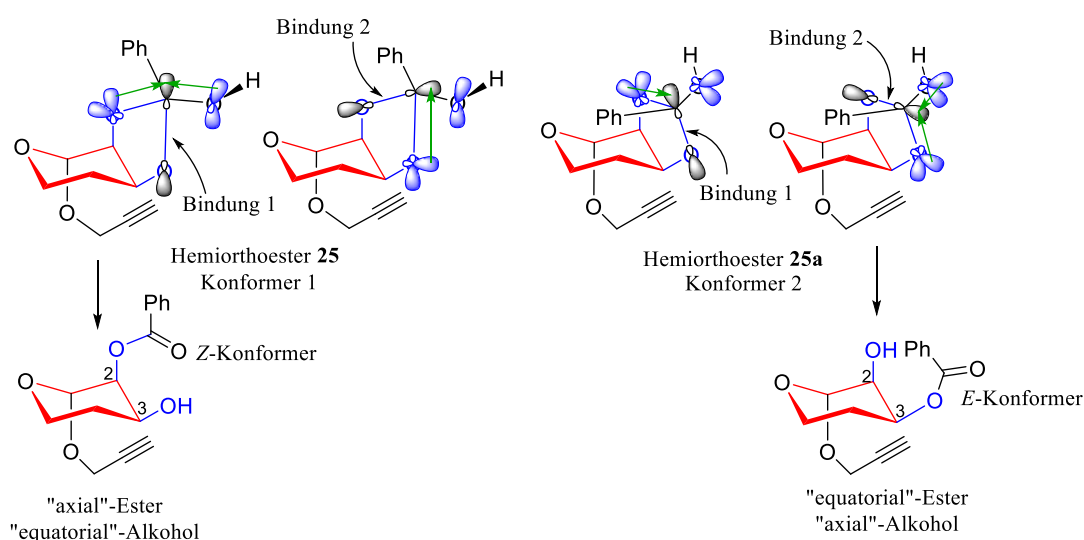
Schema 12: Erläuterungen zu der Spaltung des Orthoester zwischen der 2- und 3-Position in Diorthoester-Mannose **23**.

In Hemioorthoester **25a** kommt es zu sterischen Wechselwirkungen zwischen der Orthoester-Phenylgruppe und dem H-Atom in 4-Position (gekennzeichnet durch die grünen Bögen), sodass dieses Konformer nicht vorliegt. In Hemioorthoester **25** wird Bindung 1 stark gestreckt bis hin zu einem Bindungsbruch, sodass der Sechsring aus der energiereichen Halbsessel-Konformation zurück in die energieärmere Sessel-Konformation relaxiert. Bindung 1 bricht, der Kohlenstoff an 3-Position kann wieder abgesenkt werden und es bildet sich die Sessel-Konformation aus. Der gebildete Ester verbleibt an der axialen 2-Position, an der äquatorialen 3-Position steht die freie Hydroxygruppe.

King und Albutt beschreiben die regioselektive Ringöffnung zu Gunsten des axialen Esters mit Hilfe von stereoelektronischen Einflüssen.^[85] Überträgt man die Überlegungen auf das hier diskutierte Molekül, kommt man zu folgendem Bild (siehe Schema 13).

Zunächst soll auf die stereoelektronischen Einflüsse in Hemioorthoester **25** eingegangen werden. Betrachtet man das σ^* -Orbital der C–O-Bindung in Bindung 1 (Orbitale in schwarz dargestellt), so kann dieses sowohl mit einem freien Elektronenpaar (Orbitale in blau dargestellt) des axialen Sauerstoffatoms in 2-Position wechselwirken (mit einem grünen Pfeil dargestellt), als auch mit einem freien Elektronenpaar der exocyclischen Hydroxylgruppe. Somit wird eine starke

Destabilisierung der Bindung 1 verursacht. Letztendlich wird diese Bindung auch gespalten. Betrachtet man das σ^* -Orbital der C–O-Bindung in Bindung 2, so ist hier nur eine Wechselwirkung zwischen diesem und einem freien Elektronenpaar des äquatorialen Sauerstoffs in 3-Position möglich.



Schema 13: Stereoelektronische Betrachtung in den beiden Konformeren der Hemiorthoester. Freie Elektronenpaare sind mit blauen Orbitalen dargestellt, antibindende σ^* -Orbitale der C–O-Bindung mit schwarzen Orbitalen.

Überträgt man diese Betrachtung auf die stereoelektronischen Verhältnisse in Hemiorthoester **25a**, so würde man die Spaltung der Bindung 2 erwarten, da hier die Wechselwirkung mit zwei freien Elektronenpaaren möglich ist. Wie zuvor aber schon erwähnt, ist dieses Konformer aufgrund von sterischen Wechselwirkungen ungünstig.

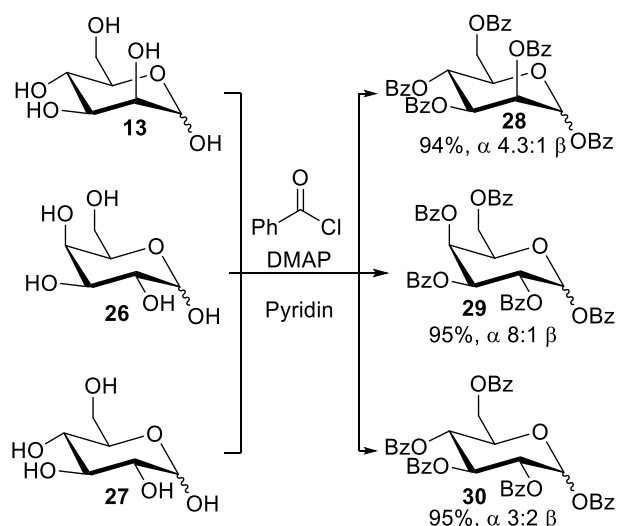
Zuletzt führt Deslongchamps et al. noch an, dass die Spaltung des Hemiorthoesters **25** das energieärmere Z-Konformer des gebildeten Esters ergibt, wohingegen die Spaltung des Hemiorthoesters **25a** die weniger stabile E-Konformation des gebildeten Esters erzeugen würde.^[86]

Zusammenfassend konnte der zentrale Mannosylakzeptor **20** über vier Stufen in einer Ausbeute von 40% synthetisiert werden.

3.2.2 Synthese der Glykoslydonoren

Für Glycosylierungsreaktionen sind in der Literatur eine große Anzahl an unterschiedlichen Glycosyldonoren beschrieben.^[87-88] In dieser Arbeit wurden für die Synthese der trisaccharidischen Strukturen Glycosylbromide und Glycosyltrichloracetimidate nach Schmitt eingesetzt.^[89] Beide Abgangsgruppen lassen sich leicht einführen, die entsprechenden Derivate sind unter Lichtausschluss bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ lange lagerbar und lassen sich durch unterschiedliche Lewis-Säuren für Glycosylierungsreaktionen aktivieren. Im folgenden Kapitel sollen die notwendigen Syntheseschritte kurz gezeigt werden.

Zunächst wurden D-Mannose **13**, D-Galactose **26** und D-Glucose **27** mit Benzoylchlorid und einer katalytischen Menge an DMAP in Pyridin perbenzoyliert.^[90] In allen drei Fällen wurde eine sehr hohe Ausbeute erhalten und jeweils aufgrund des anomeren Effekts ein Überschuss an α -Anomer (siehe Schema 14). Die Benzoylschutzgruppe wurde gewählt, da sie einfach aufzubringen und wieder zu entfernen ist und da aus den perbenzoylierten Sacchariden in einem Syntheseschritt Bromide, bzw. in zwei Syntheseschritten die Trichloracetimidate hergestellt werden können. Außerdem zeigen Saccharide mit Benzoylschutzgruppen eine gute UV-Aktivität, sodass die Detektion auch in späteren Syntheseschritten einfacher ist.

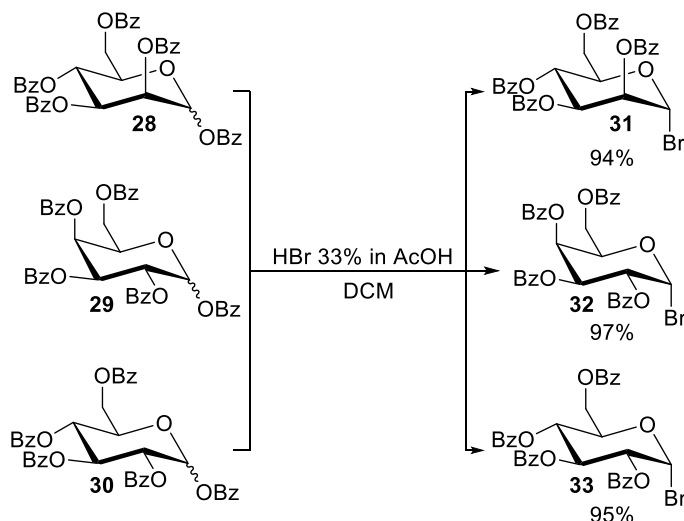


Schema 14: Synthese der perbenzoylierten Saccharide D-Mannose, D-Galactose und D-Glucose.

Synthese der Glycosylbromide

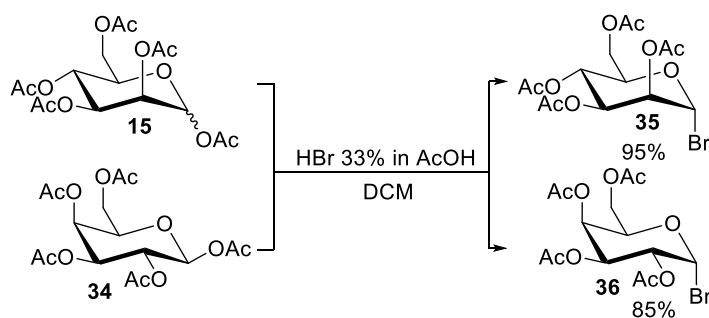
Die Synthese der Glycosylbromide erfolgte nach einem Standardprotokoll.^[91] Die perbenzoylierten Saccharide wurden in Dichlormethan mit HBr, gelöst in Essigsäure, versetzt und so lange gerührt, bis ein vollständiger Umsatz erreicht war. Die drei benzoylierten Saccharide

D-Mannose **28**, D-Galactose **29** und D-Glucose **30** konnten alle in sehr hohen Ausbeuten zu den jeweiligen α -Anomeren der Bromide umgesetzt werden (siehe Schema 15).



Schema 15: Synthese der Glycosylbromide von perbenzoylierter D-Mannose, D-Galactose und D-Glucose.

Im Falle der D-Mannose und D-Galactose wurden auch die peracetylierten Spezies **15** und **34** zu den jeweiligen Bromiden umgesetzt.^[92] Das reine β -Anomer der peracetylierten Galactose **34** wurde aus den Beständen des Arbeitskreises von Prof. Horst Kunz übernommen und nicht im Laufe dieser Arbeit hergestellt. Auch hier wurden in beiden Fällen die α -Anomere der Bromide in sehr hohen Ausbeuten erhalten (siehe Schema 16).

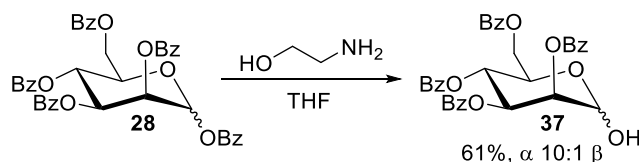


Schema 16: Synthese der Glycosylbromide von peracetylierter D-Mannose und D-Galactose.

Synthese der Glycosyltrichloracetimidate nach Schmitt

Für die Synthese der Trichloracetimidate ist es zunächst notwendig, die anomere 1-Position der Saccharide zu deblockieren. Diese Transformation ist mit Hilfe einer Base, z.B. Ethanolamin direkt aus dem voll blockierten Saccharid möglich und wurde bei der perbenzoylierten D-Mannose **28** eingesetzt.^[90] Die in der 1-Position deblockierte Mannose **37** konnte als Mischung beider

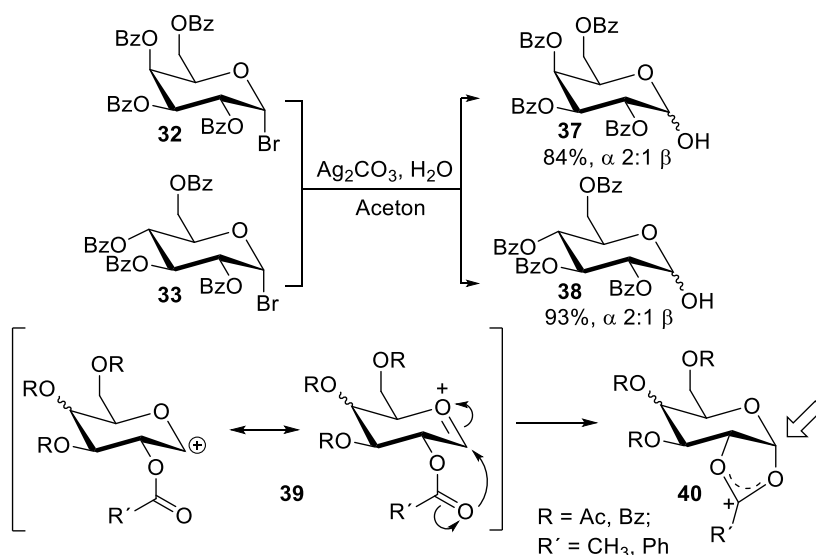
Anomere mit 61% Ausbeute erhalten werden (siehe Schema 17 oben). Wie erwartet, wurde aufgrund des anomeren Effekt und des Nachbargruppeneffekts ein großer Überschuss an α -Anomer erhalten.



Schema 17: Synthese der in 1-Position deblockierten benzoylierten Mannose.

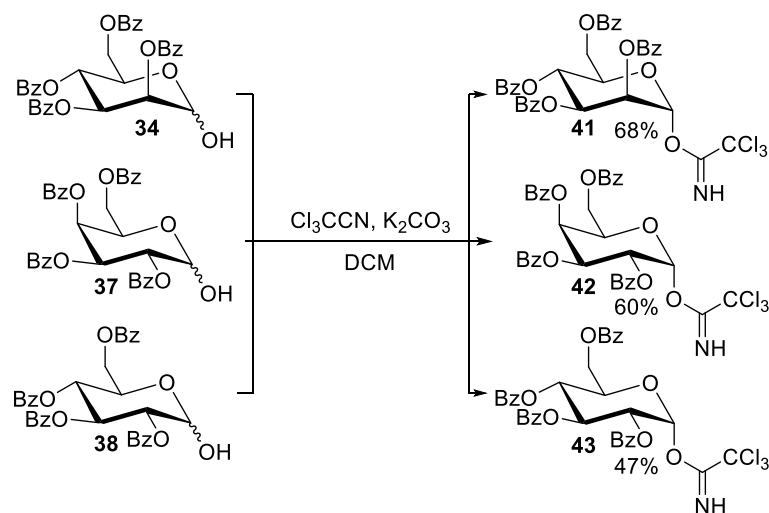
Um in der 1-Position eine Hydroxygruppe zu erzeugen, kann aber auch ein Glycosyldonor, z.B. ein Bromid in einer Glysoylierungsreaktion mit Wasser umgesetzt werden. Diese Methode wurde bei perbenzoylierter D-Galactose **32** und D-Glucose **33** eingesetzt (siehe Schema 18 oben).^[93] In beiden Fällen wurde eine hohe Ausbeute und aufgrund des anomeren Effekts ein 2:1 Überschuss des α -Anomers erhalten. Der Überschuss ist hier viel kleiner als bei der Mannose, da die Verknüpfung der 2-Position in Glucose äquatorial ist und der Nachbargruppeneffekt somit die untere des anomeren Zentrums abschirmt. Das β -Anomer wird hierdurch wahrscheinlicher (siehe Schema 18 unten).

Obwohl dieser Reaktionsweg zwei Stufen vom voll blockierten Saccharid aus einschließt, kann bei Galactose **37** eine Ausbeute von 82% erreicht werden, bei Glucose **38** sogar eine Ausbeute von 88%. Dieser Weg ist somit der Reaktion mit Ethanolamin überlegen.



Schema 18: Synthese der in 1-Position deblockierten, benzoylierten Galactose und Glucose (oben);
Nachbargruppeneffekt von Esterschutzgruppen in Galactose, bzw. Glucose (unten).

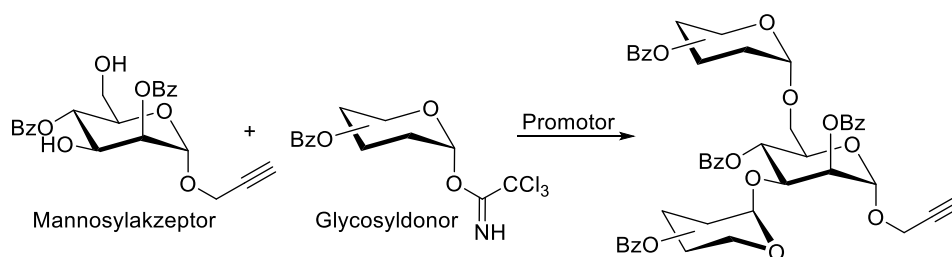
Die Trichloracetimide **41**, **42** und **43** konnten anschließend in einer basenkatalysierten Reaktion mit Trichloracetonitril in Ausbeuten zwischen 47% und 68% dargestellt werden (siehe Schema 19).^[90, 94] Es wurde jeweils das thermodynamisch stabilere α -Anomer erhalten.



Schema 19: Synthese der Trichloracetimide.

3.2.3 Glycosylierungsreaktionen

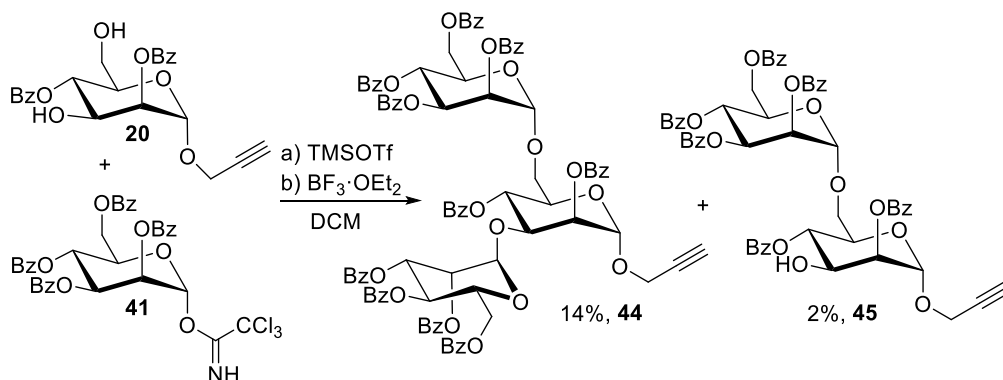
Zuerst wurden Versuche unternommen, den zentralen Mannosylakzeptor **20** mit der Glycosylierungsmethode nach Schmitt zu den trisaccharidischen Strukturen umzusetzen (siehe Schema 20).^[95]



Schema 20: Glycosylierungsreaktion nach Schmitt zu den trisaccharidischen Strukturen.

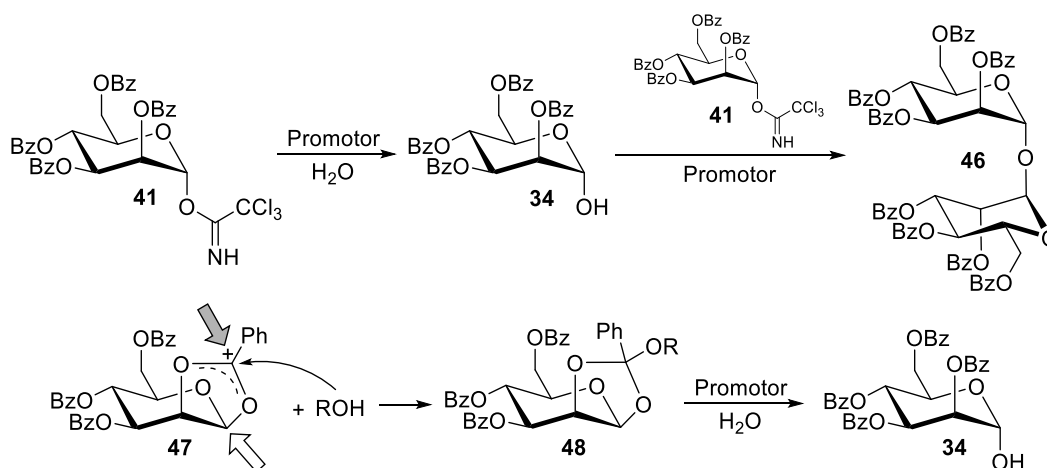
Für die Reaktion zwischen perbenzoyliertem Mannosyltrichloracetimidat **41** und dem Mannosylakzeptor **20** wurde zunächst Trimethylsilyltriflat (TMSOTf)^[80] als starke Lewisäure und Bortrifluorid-diethyletherat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)^[95] als etwas schwächere Lewisäure verwendet (siehe Schema 21). Die Reaktionen wurden jeweils bei 0°C in Dichlormethan durchgeführt. Nach einer säulenchromatographischen Trennung konnte in beiden Fällen ein Substanzgemisch erhalten werden, welches mittels HPLC-MS charakterisiert werden konnte. Es handelte sich um das

gewünschte Trisaccharid **44** und Disaccharid **45**, welches durch die einfache Glycosylierung an der sterisch ungehinderten primären 6-Position des Akzeptors **20** gebildet wurde.



Schema 21: Glycosylierungsreaktion mit Mannosyltrichloracetimidat **41**.

Außerdem kann Disaccharid **46** mit einer Masse von 1197.9 m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ nachgewiesen werden. Die Bildung dieses Nebenprodukts könnte durch Spuren von Wasser im Reaktionsgemisch erklärt werden, oder durch die Bildung eines Orthoesters **48** (siehe Schema 22). Die Reaktion eines Glycosyltrichloracetimidats mit Wasser würde am anomeren Zentrum eine Hydroxygruppe erzeugen, welche dann wiederum mit einer Glycosyltrichloracetimidat zu Disaccharid **46** reagieren kann.



Schema 22: Mögliche Bildung des Nebenprodukts **46**.

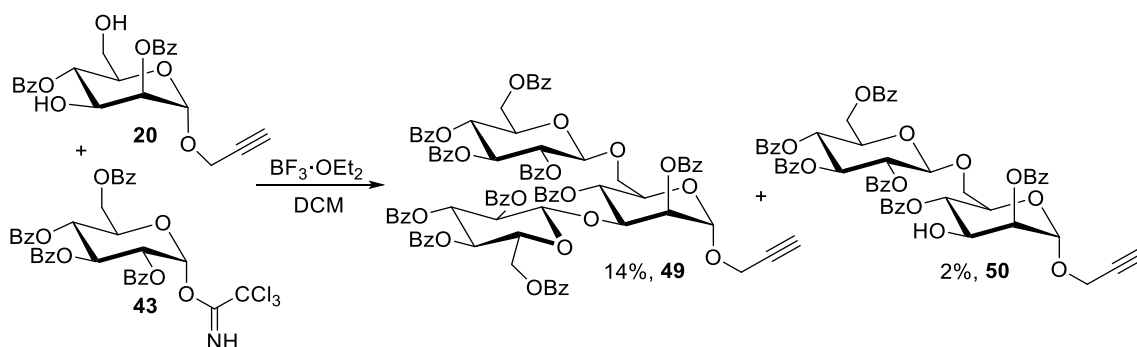
Bei allen glycosidischen Bindungen kann mittels NMR-Spektroskopie anhand der $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplungskonstanten (ca. 172 Hz) die α -Konfiguration der anomeren Zentren nachgewiesen werden. Dies lässt sich einerseits durch den anomeren Effekt erklären, zusätzlich aber auch durch den Nachbargruppeneffekt bei der Mannose. Da wie in Schema 17 unten (Seite 34) gezeigt in

Mannose die obere Seite des anomeren Zentrums abschirmt wird, erfolgt der Angriff von unten (dargestellt durch den weißen Pfeil in Schema 22). Die α -Konfiguration bei Glycosylierungsreaktionen mit acetyl- oder benzoylgeschützten Mannosendonoren ist so stark bevorzugt, dass sie ausschließlich erhalten wird.

Falls der Angriff eines Nucleophils allerdings direkt am Carbonylkohlenstoff des Acetylrestes am C-2 der Mannose erfolgt (dargestellt durch den grauen Pfeil in Schema 22), kann sich Orthoester **48** ausbilden. Durch Spuren von Wasser kann dieser in Edukt ROH und den hydrolysierten Mannose-Baustein zerfallen. Dieser kann wiederum, wie oben gezeigt zu Disaccharid **46** weiterreagieren.

Aus einem Reaktionsansatz in dem $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Promotor verwendet wurde, wurde mittels präparativer HPLC das gewünschte Trisaccharid **44** in einer Ausbeute von 13% isoliert.

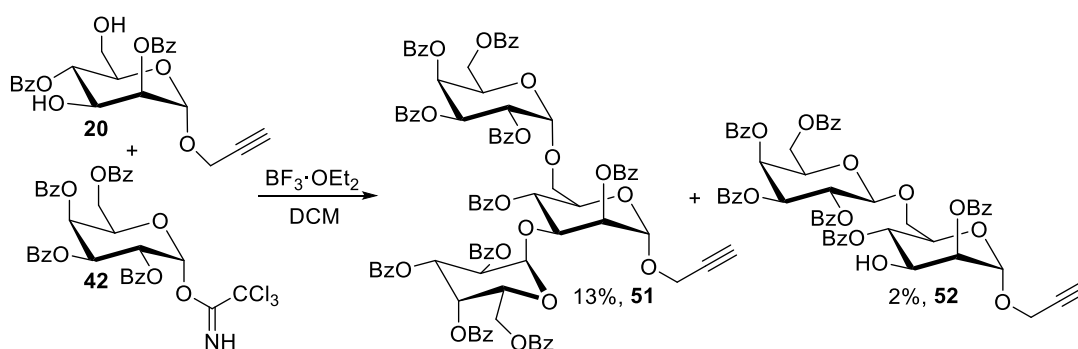
Weiterhin wurden die Trichloracetimide der perbenzoylierten Glucose **42** und Galactose **43** in die Glycosylierungsreaktion mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Promotor eingesetzt (siehe Schema 23 und Schema 24). In beiden Fällen konnte nach der säulenchromatographischen Trennung ein Substanzgemisch erhalten werden, welches mittels präparativer HPLC getrennt und durch NMR-Analytik charakterisiert werden konnte. Es wurde jeweils als Nebenprodukt das einfach glycosylierte Disaccharid **50** und **52** mit einer β -1,6-glycosidischen Verknüpfung erhalten.



Schema 23: Glycosylierungsreaktion mit Glucosyltrichloracetimidat **43**.

Bei der Reaktion mit dem Glucosyldonor **43** wurden aufgrund des Nachbargruppeneffekts (siehe Schema 18 unten, Seite 34) β -glycosidischen Bindungen erhalten, was sich an den $^3J_{\text{H1,H2}}$ -Kopplungskonstanten (7.9 Hz, bzw. 7.8 Hz) einfach ablesen lässt.

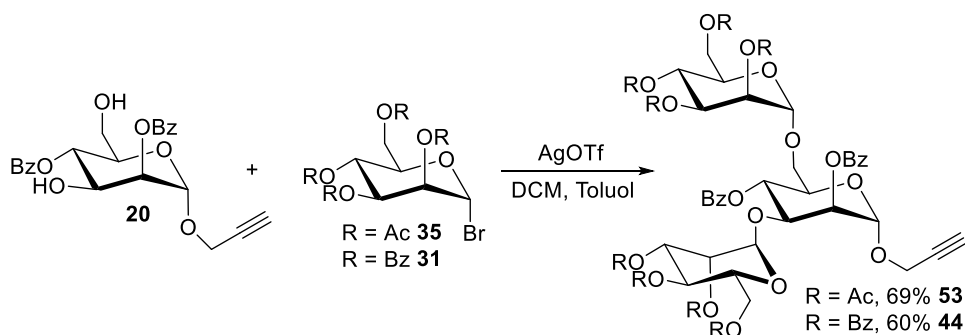
Bei der Reaktion mit dem Galactosyldonor **42** wurde unerwarteter Weise Trisaccharid **51** erhalten, welches in beiden glycosidischen Bindungen die α -Konfiguration aufwies. Die $^3J_{\text{H1,H2}}$ -Kopplungen betragen jeweils unter 1 Hz, die $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen 178 Hz und 176 Hz.



Schema 24: Glycosylierungsreaktion mit Galacosyltrichloracetimidat **42**.

Aufgrund des Nachbargruppeneffekts (wie in Glucose, siehe Schema 18 unten, Seite 34) wäre allerdings eine β -glycosidische Bindung erwartet worden. Durch eine nukleophile Substitution direkt am anomeren Kohlenstoff ist aber aufgrund des anomeren Effekts auch die Bildung der α -glycosidischen Bindung möglich.

Da sich die Trisaccharide **44**, **49** und **51** allerdings mittels Flashchromatographie nicht von den jeweiligen Nebenprodukten abtrennen ließen und eine Reinigung mittels präparativer HPLC bei größeren Ansätzen nicht praktikabel ist, wurden in folgenden Versuchen Bromide als Glycosyldonoren eingesetzt.^[96]



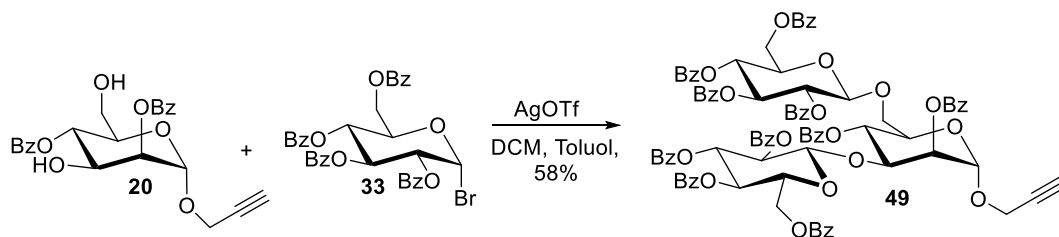
Schema 25: Glycosylierungsreaktion mit Mannosylbromiden **31**, bzw. **35**.

Die Glycosylierungsreaktion nach einer Methode von Hindsgaul et al. zwischen dem Glycosylakzeptor **20** und dem perbenzoylierten Mannosylbromid **31** und Silbertriflat als Promotor konnte Trisaccharid **44** in einer Ausbeute von 69% nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden (siehe Schema 25).^[96] Es konnten keine weiteren definierten Nebenprodukte isoliert werden.

Die Glycosylierungsreaktion mit peracetyliertem Mannosylbromid **35** lieferte unter den gleichen Bedingungen Trisaccharid **53** in einer Ausbeute von 60%. Aufgrund des anomeren Effekts sowie

des Nachbargruppeneffekts in Mannose wurde jeweils die α -glycosidische Verknüpfung erhalten. Die Reaktion mit dem peracetyliertem Mannosylbromid **35** wurde im Multigramm-Maßstab durchgeführt, es konnten ca. 5.00 g des Trimannosids **53** erhalten werden.

Die Reaktion zwischen Glycosylakzeptor **20** und dem perbenzoylierten Glucosylbromid **33** lieferte in 58% Ausbeute Trisaccharid **49**. Es wurden, wie aufgrund des Nachbargruppeneffekts erwartet, β -glycosidische Bindungen erhalten (siehe Schema 26).

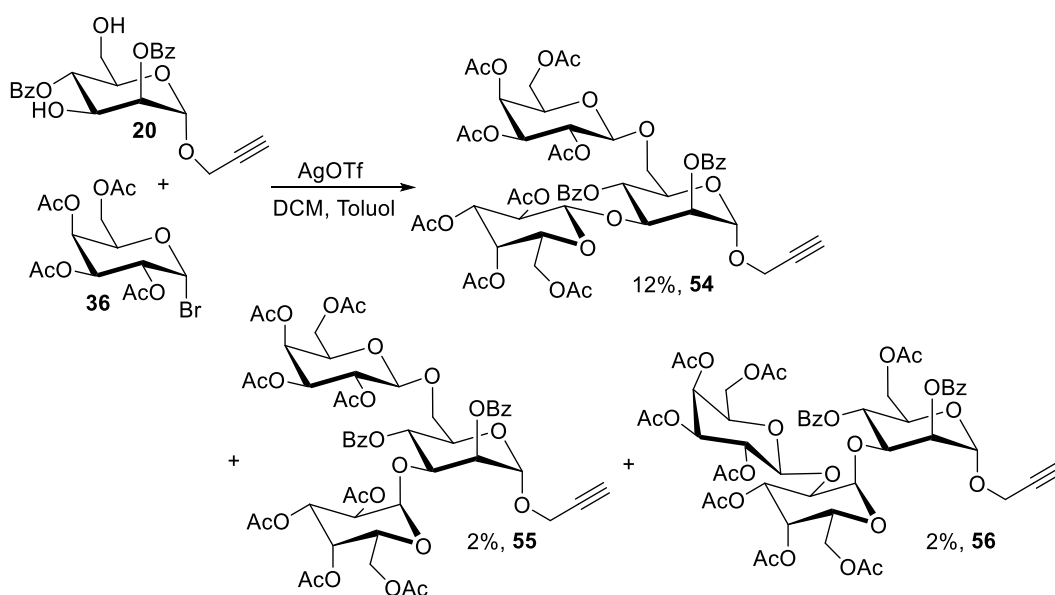


Schema 26: Glycosylierungsreaktion mit Glucosylbromid **33**.

Beim Versuch ein Trisaccharid aus dem Mannosylakzeptor **20** und peracetyliertem Galactosylbromid **36** als Donor aufzubauen konnten nach säulenchromatographischer Trennung zwei Substanzgemische mit den R_f -Werten^d von 0.46 und 0.23 erhalten werden. Beide Gemische konnten mittels präparativer HPLC in jeweils drei Hauptkomponenten getrennt werden, welche anschließend mit Hilfe von Massenspektrometrie sowie NMR-Spektroskopie charakterisiert werden konnten. Die drei Komponenten, welche aus dem Produktgemisch mit dem R_f -Wert von 0.23 isoliert werden konnten sind in Schema 27 (nächste Seite) gezeigt.

Es handelte sich einerseits um Trisaccharid **54**, in dem, wie durch den Nachbargruppeneffekt erwartet, beide glycosidischen Bindungen β -konfiguriert sind. Zusätzlich konnte Trisaccharid **55** isoliert und charakterisiert werden, in welchem die Verknüpfung an der 6-Position β -ständig, die an der 3-Position aber α -ständig ist. Beim Aufbau der gleichen trisaccharidischen Struktur mittels der Methode nach Schmidt, war das gleich Phänomen beobachtet worden. Weiterhin konnte Trisaccharid **56** in einer Ausbeute von 2% isoliert und charakterisiert werden. Die Struktur, welche in 6-Position eine Acetylschutzgruppe sowie eine Man 3- α 1 Gal 2 - β 1 Gal-Verknüpfung trägt, war zunächst unerwartet, konnte aber durch HMBC- und NOESY-Experimente verifiziert werden. Die Erklärung für die Bildung dieser Struktur soll etwas später erfolgen (siehe Schema 29 und Schema 30 auf Seite 42).

^d Die Dünnschichtchromatographie wurde mit dem Laufmittelgemisch Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1 durchgeführt.



Schema 27: Glycosylierungsreaktion mit Galactosylbromid **36**.

Das Produktgemisch mit einem R_f -Wert von 0.46 ließ sich per präparativer HPLC ebenfalls in drei Hauptkomponenten auftrennen. Die isolierten und charakterisierten Strukturen sind in Abbildung 22 gezeigt.

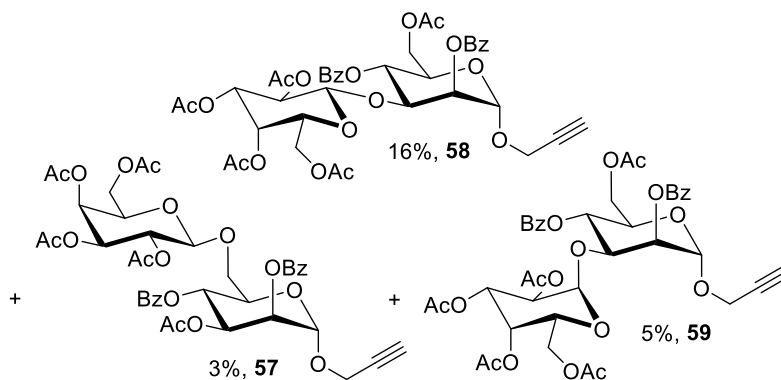
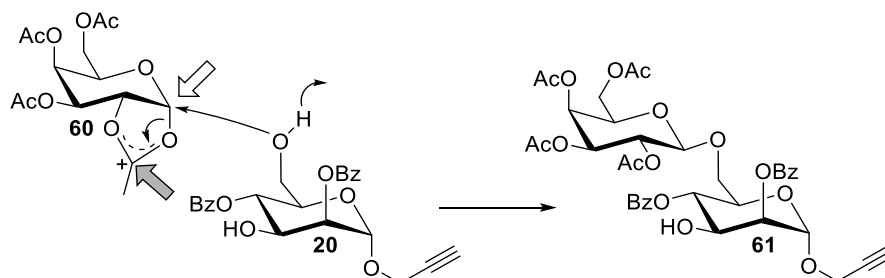


Abbildung 22: Weitere Nebenprodukte der Glycosylierungsreaktion mit Galactosylbromid **36**.

Es handelte sich jeweils um Disaccharide, wobei **57** eine Acetylgruppe in 3-Position trägt und die Verknüpfung in 6-Position β -ständig ist. In den beiden Disacchariden **58** und **59** ist jeweils die 6-Position mit einer Acetylgruppe belegt, die Verknüpfung in 3-Position ist entweder α - (**59**) oder β -ständig (**58**). Die Bildung dieser Strukturen lässt sich über die Bildung eines Orthoesters erklären.

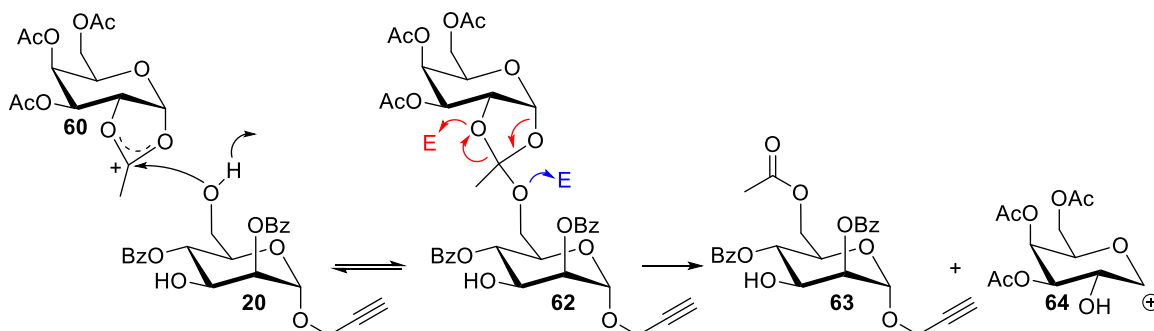
Wie bei der Erklärung des Nachbargruppeneffekts weiter oben, kann sich Dioxoleniumion **60** bilden. Dieses kann am anomeren Kohlenstoff direkt angegriffen werden (dargestellt durch den

weißen Pfeil in Schema 28), in diesem Fall würde sich der Acetylrest zurückbilden und es kommt zur Ausbildung einer glycosidischen Bindung.



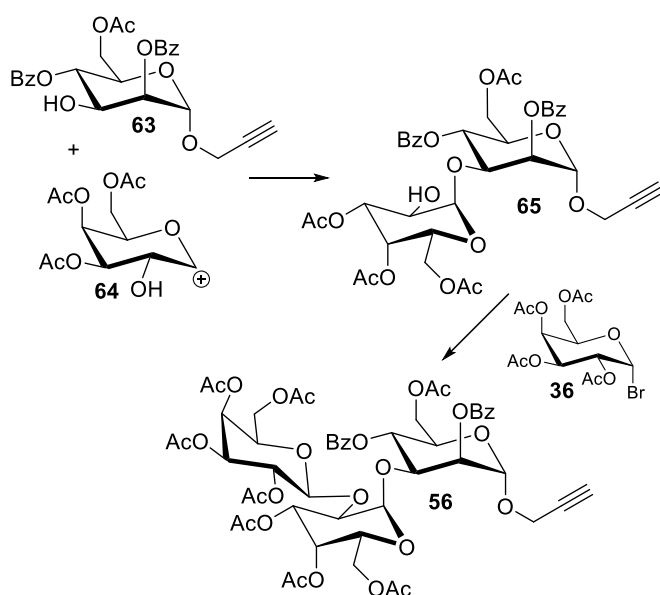
Schema 28: Bildung der glycosidischen Bindung aus dem Dioxoleniumion **60**.

Wenn aber der Angriff am Carbonylkohlenstoff des Acetylrests am C-2 der Galactose erfolgt (dargestellt durch den grauen Pfeil), kann sich Orthoester **62** ausbilden (siehe Schema 29, bevorzugt an der reaktiveren, primären 6-Position der Mannose). Die elektrophile Lewissäure E kann am exocyclischen Alkoxysauerstoffatom angreifen (dargestellt in Blau), es würde zur Rückreaktion und somit zur Rückbildung des Dioxoleniums **60** kommen.



Schema 29: Mechanismus der Bildungen von **63**.

Der elektrophile Promotor E kann aber auch am endocyclischen C-2-Sauerstoffatom angreifen (dargestellt in Rot). Wenn kein anderer Alkohol am anomeren Zentrum angreift, was wiederum eine Glycosylierungsreaktion nach sich ziehen würde, kann die Acylgruppe von der 2-Position der Galactose auf die 6-Position der Mannose übertragen werden. Zusätzlich entsteht Glycosylkation **64** welches in der 2-Position eine Hydroxygruppe trägt.



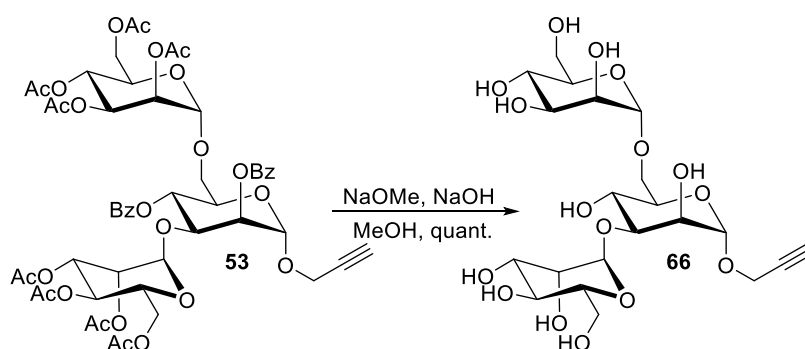
Schema 30: Erläuterung zur Bildung des Trisaccharids **56**.

An dieser Stelle soll auch die Bildung des Trisaccharid **56** erläutert werden. Das reaktive Intermediat **64** kann wiederum selbst Glycosylierungsreaktionen eingehen wie z.B. in Schema 30 gezeigt. Wenn Glycosylierung **64** mit Saccharid **63**, auf welches die Acetylgruppe in 6-Position übertragen wurde, reagiert, kommt es zur Bildung des Disaccharids **65**. Die glycosidische Bindung ist aufgrund des fehlenden Nachbargruppeneffekts α -konfiguriert. Disaccharid **65** kann wiederum mit einem Galactosylbromid **36** eine weitere Glycosylierungsreaktion eingehen, was zur Ausbildung des Trisaccharids **56** führt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass zum Aufbau der Trimannose-Bausteine **44** und **53** die Glycosylierungsreaktionen mit den Bromiden als Glycosyldonoren der Methode nach Schmidt et al. deutlich überlegen war.^[95-96] So konnte der perbenzoylierte trisaccharidische Baustein **44** in einer Ausbeute von 69% erhalten werden, der teils acetylierte Baustein **53** in einer Ausbeute von 60%. Das perbenzoylierte Trisaccharid **49** aus Mannose und Glucose wurde in einer Ausbeute von 58% erhalten. In allen Fällen konnten diese Ausbeuten mit flashchromatographischen Reinigungen erzielt werden.

Beim Aufbau der trisaccharidischen Struktur **51** bzw. **54**, welche zwei Galactosebausteine enthält, konnte sowohl bei der Methode nach Schmidt et al. sowie mit den Galactosylbromiden nur ein Substanzgemisch erhalten werden, welches sich mit Hilfe der Säulenchromatographie nicht auftrennen ließ.^[95-96] Erst durch präparative HPLC Trennung konnten die gewünschten Trisaccharide in niedrigen Ausbeuten erhalten werden.

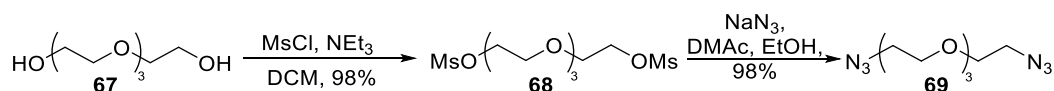
Um eine Anbindung an die Polymersysteme über Azid-Alkin-Cycloadditionen zu ermöglichen, war die komplette Deblockierung der trisaccharidischen Systeme notwendig. Dazu wurde der Trimannosebaustein **53** unter Zemplén-Bedingungen verseift (siehe Schema 31).^[72] Das entstandene Trisaccharid **66** zeigte allerdings keine UV-Absorption im Bereich zwischen 200 und 400 nm mehr, sodass eine Reinigung mittels des präparativen HPLC-Systems, welches während der Anfertigung dieser Arbeit im Arbeitskreis installiert war, nicht möglich war. Da nicht garantiert werden konnte, dass saubere Substanzen an Kooperationspartner weitergegeben werden können, wurde entschieden, dass zusätzlich ein Diazid-Linker installiert wird. Das durch die Azid-Alkin-Cycloaddition entstehende Triazol ist aromatisch und zeigt somit bei ca. 215 nm UV-Absorption. Außerdem ist die Bereitstellung eines Azids an den saccharidischen Strukturen von Vorteil, da eine kupferfreie Variante der Azid-Alkin-Cycloaddition mit DBCO-Strukturen getestet werden sollte. Die Anbindung der DBCO-Strukturen war bei den Kooperationspartnern in den Polymerarbeitskreisen bereits etabliert, somit wurde diese Variante gewählt.



Schema 31: Synthese des unblockierten Trimannosebausteins **66**.

3.2.4 Aufbau und Installation des Diazid-Linkers

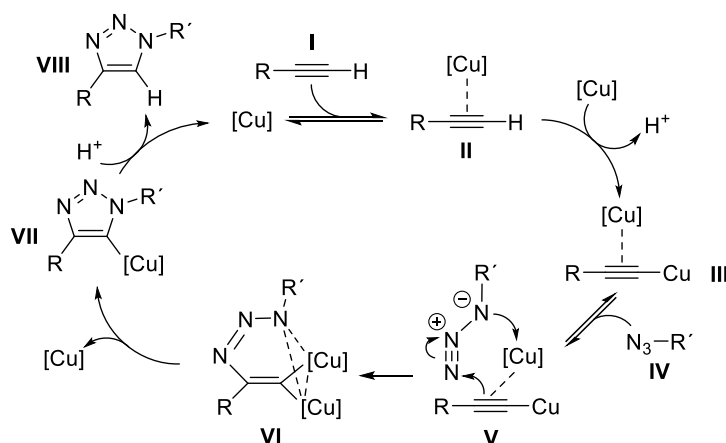
Der benötigte Diazid-Linker **69** lässt sich durch nukleophile Substitution an Tetraethylglycol **67** aufbauen. Da Hydroxygruppen eine sehr schlechte Abgangsgruppe darstellen, ist eine direkte Substitution nicht möglich.



Schema 32: Synthese des Diazid-Linkers **69**.

Beide Hydroxygruppen wurden somit zunächst mesyliert und dann in einer Substitutionsreaktion mit Natriumazid ersetzt (siehe Schema 32).

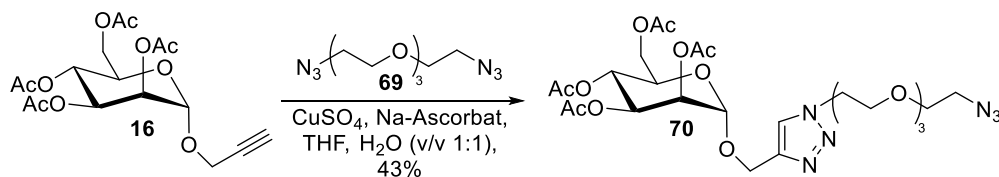
Die Anbringung des Diazid-Linkers **69** wurde zunächst nach einem Standardprotokoll für Azid-Alkin-Cycloadditionen durchgeführt.^[97-98] Der Linker wurde in einem Überschuss eingesetzt, als Lösungsmittel diente eine Mischung von Wasser und Tetrahydrofuran. Die Reaktion wird durch das Kupfer(I)-Kation katalysiert, dieses kann in situ aus einem Kupfer(II)-Salz z.B. mit Natriumascorbat als Reduktionsmittel erzeugt werden. In folgender Schema 33 ist der Katalyscyclus zur Bildung der 1,4-Triazole gezeigt.^[99]



Schema 33: Katalyscyclus der kupfer-katalysierten „Click“-Reaktion.

Zunächst kommt es durch Anlagerung eines Kupferions an das terminale Alkin zur Ausbildung eines π -Komplexes (**II**). Durch Anlagerung eines zweiten Kupferions wird ein σ -gebundenes Kupferacetylid mit π -koordiniertem Kupfer (**III**) gebildet. Mit dem Azid (**IV**) wird ein sechsgliedriger Kupfer-Metallacyclus (**VI**) gebildet, wobei sich das zweite Kupferatom als stabilisierender Donorligand verhält. Durch eine Ringverengung wird die Triazolyl-Kupfer-Verbindung (**VII**) gebildet, welche durch ein Proton das 1,4-Triazol (**VIII**) bzw. den Kupferkatalysator wieder freisetzt.

Zunächst wurde die Azid-Alkin-Cycloaddition am propargylierten Mannose-Baustein **16** getestet.^[97] In die Reaktion wurde der acetylgeschützte Baustein eingesetzt, um nach der Reaktion eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel anschließen zu können (siehe Schema 34). Der Diazid-Linker **69** wurde mit einem Überschuss von 2.5 Äquivalenten eingesetzt.



Schema 34: Installation des Linkers an den peracetylierten, propargylierten Mannose-Baustein **70**.

Die mit dem Linker versehene Mannose-Struktur **70** konnte in einer Ausbeute von 43% isoliert werden. Als Nebenprodukt konnte an Kieselgel die doppelt geklickte Dimannose-Struktur **71** in einer Ausbeute von 13% isoliert und charakterisiert werden (siehe Abbildung 23).

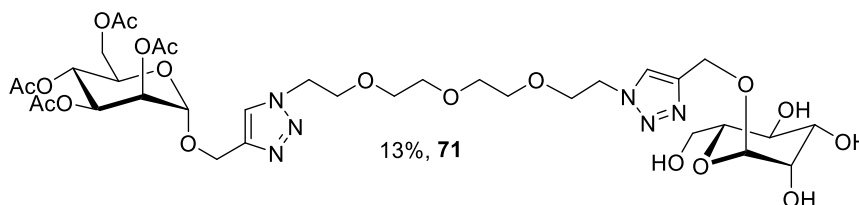
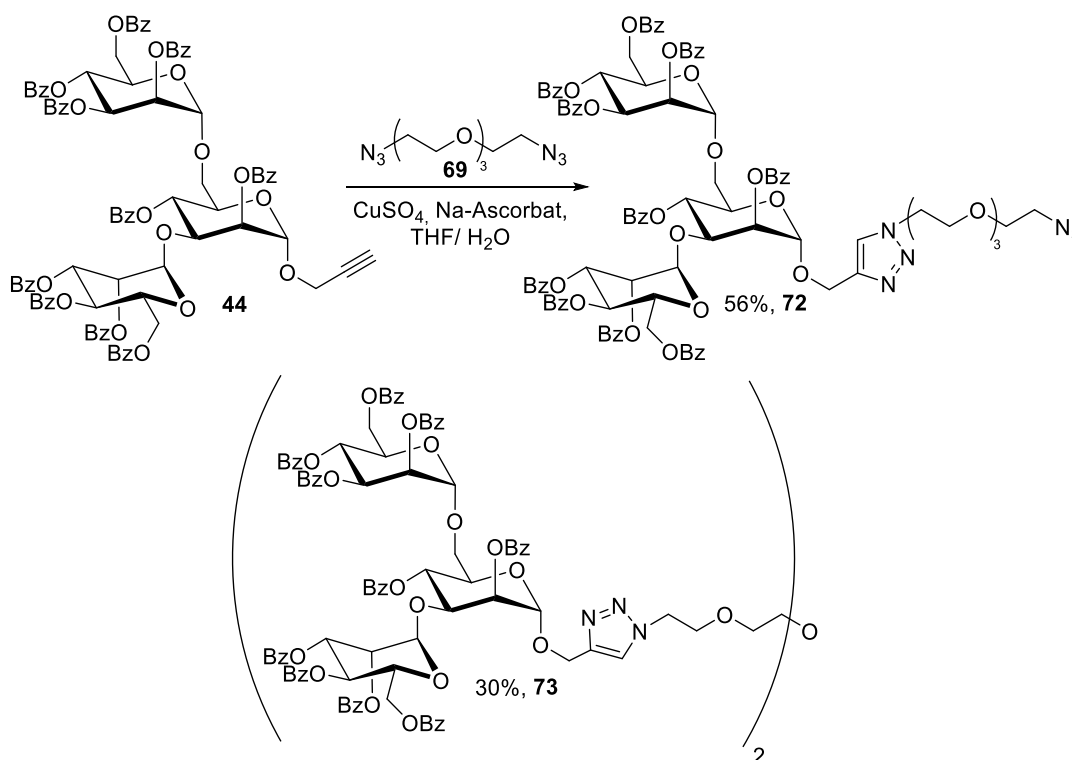


Abbildung 23: Doppelt geklicktes Nebenprodukt **71**.

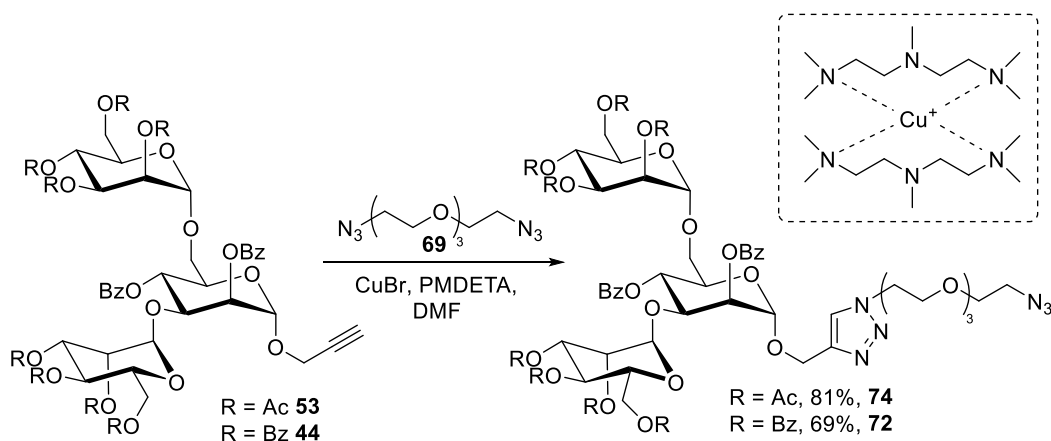
Anschließend wurden die gleichen Reaktionsbedingungen auf den perbenzoylierten Trimannose-Baustein **44** angewendet, allerdings wurde ein Überschuss des Linkers von 3 Äquivalenten eingesetzt. Die gewünschte Struktur mit Linker **72** konnte mit 56% Ausbeute isoliert werden, das doppelt geklickte Nebenprodukt **73** allerdings mit 30% (siehe Schema 35). Die Trennung der beiden Substanzen gelang mit Hilfe der präparativen HPLC, an Kieselgel konnte das Produkt nicht isoliert werden.



Schema 35: Installation des Diazid-Linker am Trimannose-Baustein **44**.

Weitere Versuche die Ausbeute des einfach geklickten Produkts zu erhöhen, indem der Überschuss des Linkers auf bis zu 15 Äquivalenten erhöht wurde scheiterten an der schlechten Reproduzierbarkeit der Reaktion. So schwankten die Ausbeuten stark bis hin zu keinem Umsatz, selbst nach sehr langen Reaktionszeiten. Es wurde vermutet, dass die in situ-Generierung der katalytisch aktiven Kupferspezies die Probleme bereiten könnte.

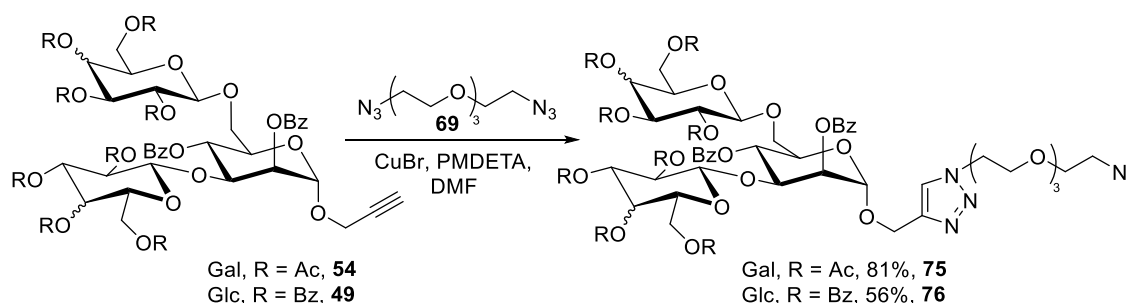
Eine weitere Möglichkeit, die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloadditionen durchzuführen besteht darin, dass direkt Kupfer(I)-Ionen eingesetzt werden.^[100] Da Kupfer(I)-Ionen im Wässrigen nicht stabil sind und schnell zu Kupfer(II) oxidiert werden, wurde ein Reaktionsvariante in Dimethylformamid gewählt. Zur zusätzlichen Stabilisierung wurde *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylentriamin (PMDTA) als Chelator hinzugefügt. Als Kupfer(I)-salz wurde Kupfer(I)bromid gewählt, der Linker wurde in einem Überschuss von 10 Äquivalenten eingesetzt. Die Azid-Alkin-Cycloaddition am perbenzoylierten Triamnose-Baustein **44** lieferte nach zwei Stunden Reaktionszeit eine Ausbeute von 81%, der teils acetylierte Triamnose-Baustein **53** 69% (siehe Schema 36). Die Reinigung des Produkts erfolgte jeweils an Kieselgel, dabei konnte der Diazid-Linker teils wieder reisoliert werden.



Schema 36: Azid-Alkin-Cycloaddition mit Cu(I) und PMDETA.

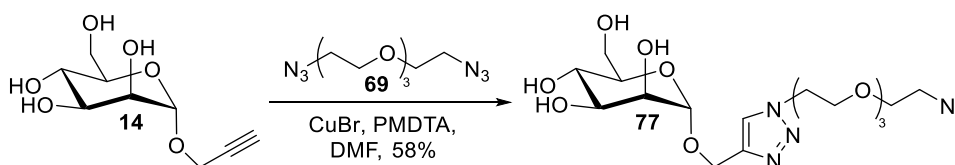
Während der Reaktion hatte die Reaktionsmischung eine blaugrüne Farbe. Bei der Aufarbeitung wurde wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzugegeben, selbst hier blieb die blaugrüne Farbe bestehen. Erst nach einigen Stunden hatte sich die Waschlösung komplett in das für Kupfer(II)-Ionen typische Blau verfärbt. Diese Beobachtung lässt deutlich werden, wie gut PMDETA die Kupfer(I)-Ionen komplexiert und damit stabilisiert (siehe Schema 36 rechts oben).

Das Galactose enthaltende Trisaccharid **54** sowie das Glucose enthaltende **49** konnten jeweils in einer ähnlich hohen Ausbeute umgesetzt werden (siehe Schema 37). Nebenprodukte konnten in keinem Fall identifiziert werden.



Schema 37: Azid-Alkin-Cycloaddition mit Cu(I) und PMDTA.

Zuletzt wurde versucht, den Propargyl-Mannose-Baustein **14** ohne Schutzgruppen in der Azid-Alkin-Cycloaddition einzusetzen (siehe Schema 38).^[101] Das gewünschte Produkt **77** konnte in einer Ausbeute von 58% durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel isoliert werden. Dieser Baustein soll dem Vergleich bei der Anbindung mit den trisaccharidischen Strukturen dienen.



Schema 38: Azid-Alkin-Cycloaddition mit Cu(I) und PMDTA.

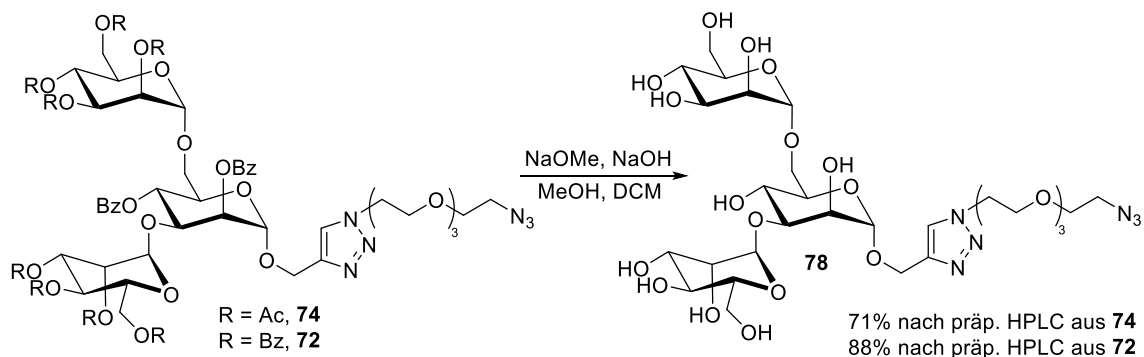
Es wurden zwei Methoden für die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition gezeigt, wobei die Variante in Dimethylformamid und mit Kupfer(I)bromid die höchsten Ausbeuten und die größte Zuverlässigkeit lieferte. So konnten ähnlich hohe Ausbeuten immer wieder reproduziert werden.

3.2.5 Deblockierung der trisaccharidischen Strukturen

Im letzten Syntheseschritt sollten die Schutzgruppen von den Trisacchariden entfernt werden. Da nur Esterverbindungen als Schutzgruppen zum Einsatz kamen, können diese mit Hilfe der Zemplén-Verseifung gespalten werden.^[72]

Die Trisaccharide **72** und **74** wurden jeweils in einer Mischung aus Methanol und Dichlormethan gelöst, da sich die Substanzen in reinem Methanol nicht in Lösung bringen ließen. Die mit NaOMe versetzten Reaktionsansätze zeigten bei DC-Kontrolle nach 24 Stunden Reaktionszeit noch

teilweise blockierte Nebenprodukte. Der Zusatz von NaOH und eine Erhöhung der Temperatur auf 35 °C lieferte das komplett deblockierte Trisaccharid **78** (siehe Schema 39).



Schema 39: Zemplén Verseifung der Trimannose-Strukturen.

Aus einem Reaktionsansatz konnte nachgewiesen werden, dass die 4-Position der zentralen Mannose die am schwersten zu verseifende Position ist. So konnte mittels präparativer HPLC Struktur **79** in einer Ausbeute von 5% isoliert werden (siehe Abbildung 24). Die niedrige Reaktivität dieser Position lässt sich durch die sterische Abschirmung durch die beiden Mannose-Strukturen an der 3- und 6-Position erklären.

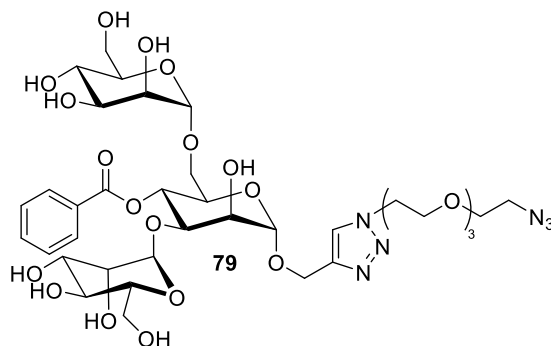
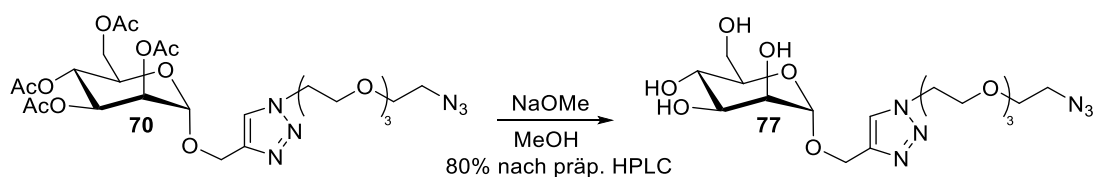


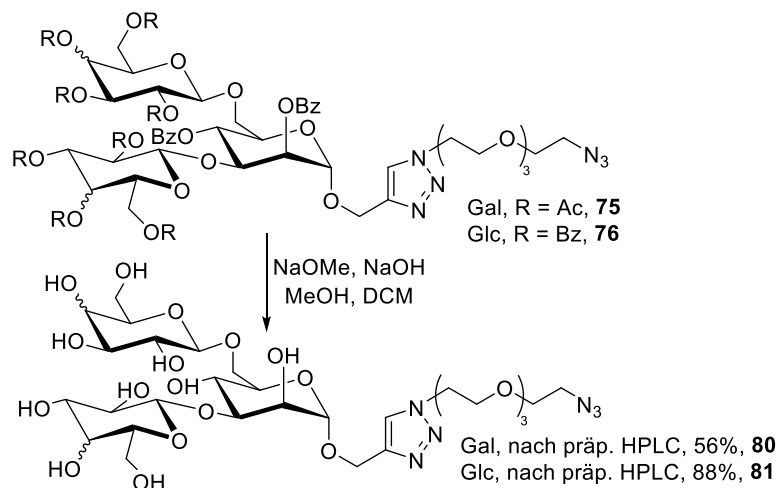
Abbildung 24: Nebenprodukt bei der Zemplén Verseifung.

Der Monomannose-Baustein **77** konnte durch die Verseifungsreaktion nach Zemplén in einer Ausbeute von 80% nach präparativer HPLC Reinigung erhalten werden (siehe Schema 40).^[72]



Schema 40: Zemplén Verseifung der Monomannose-Struktur **70**.

Die beiden Trisaccharide **75** und **76** konnten unter gleichen Reaktionsbedingungen vollständig deblockiert werden (siehe Schema 41).



Schema 41: Zemplén Verseifung der trisaccharidischen Strukturen **75** und **76**.

Alle deblockierten Trisaccharide wurden mittels präparativer HPLC gereinigt, um eine möglichst hohe Reinheit zu gewährleisten, bevor sie an Kooperationspartner weitergegeben wurden.

3.2.6 Anbindung der trisaccharidischen Strukturen an HES-Partikel

In diesem Abschnitt sollen einige Ergebnisse gezeigt werden, die in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Institut für physikalische Chemie von Polymeren, Max-Planck-Institut für Polymerforschung) entstanden sind. In diesem Projekt hat [REDACTED] Nanokapseln nach dem Miniemulsionsverfahren aus Hydroxyethylstärke (HES) hergestellt und deren Oberfläche mit verschiedenen Sacchariden via Kupfer-freier Alkin-Azid-Cycloaddition modifiziert. Zur Herstellung der HES-Nanokapseln wurde eine disperse, wässrige Phase aus Hydroxyethylstärke, einem Fluoreszenzfarbstoff (Cyanin-5) und Natriumchlorid mit einer kontinuierlichen Phase aus einem Tensid (Poly-(ethylen-*co*-butylen)-*b*-ethylenoxid, P(E/B-*b*-EO)) in Cyclohexan gemischt.^[102-105] Das Natriumchlorid dient als osmotisches Reagenz, um die Ostwald-Reifung^e,^[106] zu verhindern. Das Tensid wird zugegeben, um Koaleszenz, also das Zusammenwachsen der Kapseln zu unterbinden. Durch starkes Rühren und anschließender

^e Die Ostwald-Reifung beschreibt einen kolloidchemischen Prozess, bei dem ein Materiestrom von kleinen Kolloiden zu größeren hinfließt. Die kleinen Kolloide schrumpfen somit immer weiter, die großen wachsen. Sobald ein kritischer Radius der Kolloide unterschritten wird, werden sie ganz aufgelöst. Der Effekt beruht darauf, dass kleine Tröpfchen einen höheren Dampfdruck haben als größere, da die Oberfläche stärker gekrümmt ist (Gibbs-Thomson-Effekt).

Ultraschallbehandlung werden stabile wässrige Nanotröpfchen gebildet. Nach der Zugabe des Vernetzers (2,4-Tolylendiisocyanat (TDI)) entstehen durch Polyaddition an der Tröpfchengrenzfläche Nanokapseln mit einem wässrigen Kern. Anschließend wurden auf die Oberfläche der Nanokapseln Polyethylenglykol-Ketten (Molekulargewicht ca. 5000 g/mol) angebunden, um die Plasmahalbwertszeit durch die Adsorption bestimmter Proteine (Stealth-Effekt) zu verlängern (PEGylierung). Zusätzlich tragen die Polyethylenglykol-Ketten am äußeren Ende eine Isocyanat-Gruppe für weitere Modifikationen. Die fertigen Kapseln wurden dann in eine wässrige Lösung mit Natriumdodecylsulfat (0.1 Gew.% SDS (sodium dodecyl sulfate)) überführt. Dabei werden die Isocyanat-Gruppen an den Polyethylenglykol-Ketten zu Amin-Gruppen hydrolysiert.

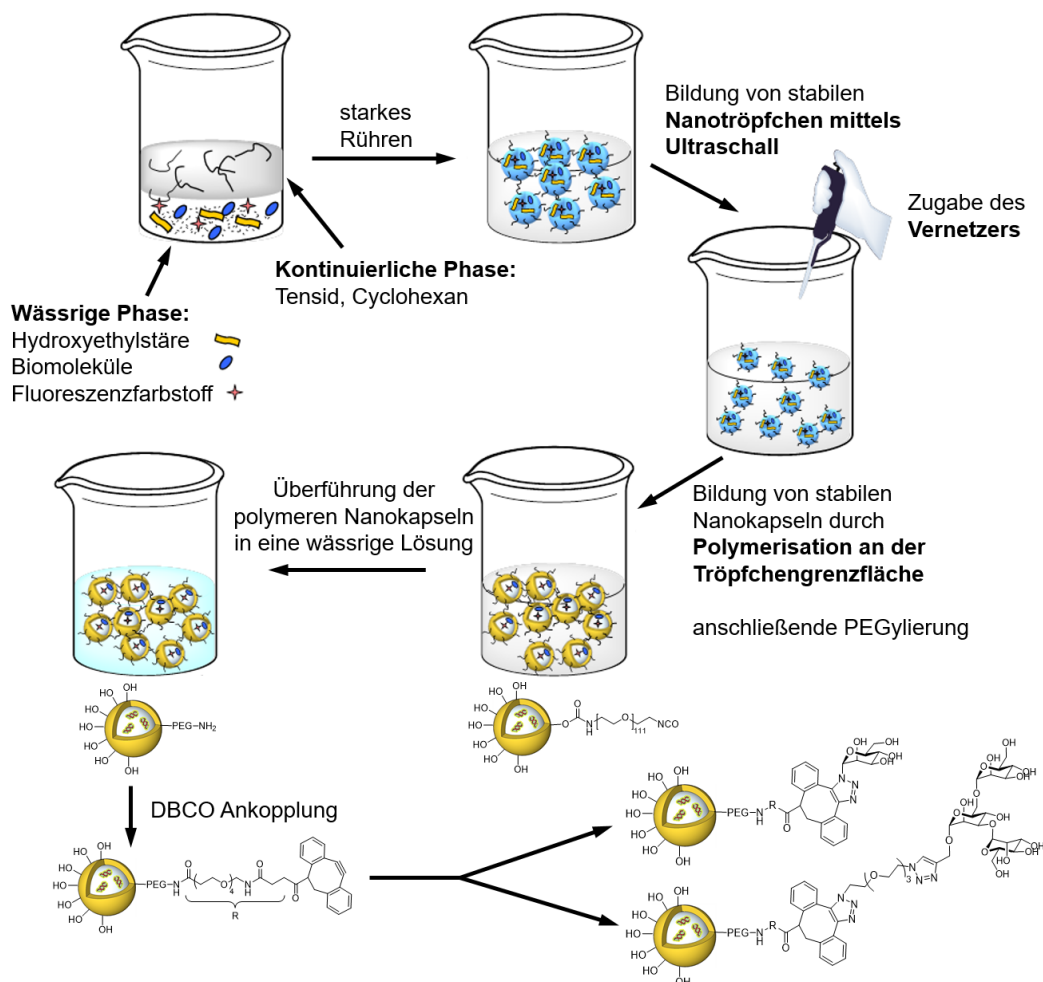


Abbildung 25: Schematische Darstellung der Herstellung von HES-Nanokapseln durch das Miniemulsions-Verfahren.^f

^f Abbildung 25 wurde von [REDACTED] übernommen und lediglich leicht modifiziert.

An die freien Amine können Dibenzocyclooctin-Moleküle über NHS-Ester angebunden werden. Die Dreifachbindung im Achtring ist sehr gespannt, dass die Azid-Alkin-Cycloaddition bereits ohne Zusatz von Kupfer abläuft. Die trisaccharidische Struktur **78** sowie eine Monomannose konnten somit auf der Oberfläche verankert werden. Die Synthese der „PEGylierten“ Nanokapseln mit den saccharidischen Strukturen ist schematisch in Abbildung 25 gezeigt.

Anschließend wurden die mit der Trimannose-Struktur, bzw. als Vergleich mit einer Monomannose-Struktur modifizierten Kapseln mit dendritischen Zellen (dendritische Zellen entwickelt aus Monozyten (moDC's), 37.5 µg/mL) zwei Stunden inkubiert. Die Aufnahme in die Zellen wurde anschließend bei unterschiedlichen Humanserenkonzentrationen (HS) mittels Durchflusszytometrie[§] detektiert. Dabei stellte sich heraus, dass die Aufnahme durch die saccharidischen Strukturen deutlich gesteigert wurde, allerdings ließ sich nur ein geringer Unterschied in der Aufnahme zwischen den Monomannose- bzw. Trimannose-Strukturen feststellen. Die Ergebnisse der Durchflusszytometrie sind in Abbildung 26 gezeigt, in Abbildung 27 ist ein TEM-Bild (A) sowie eine Konfokalmikroskopie-Aufnahme (B) der Nanopartikel in den Zellen gezeigt.

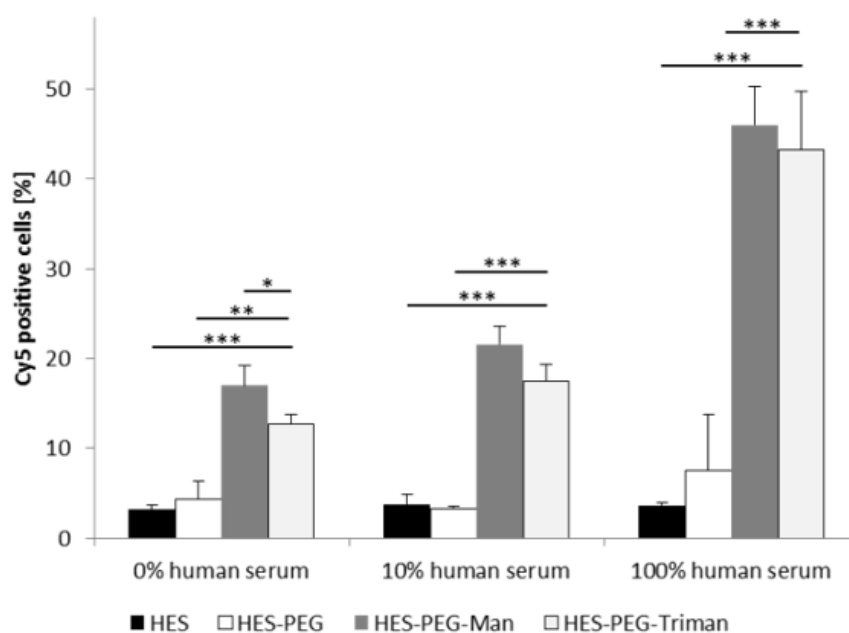


Abbildung 26: Zellaufnahme der Nanokapseln, gemessen mittels Durchflusszytometrie von Manuel Tonigold aus der Arbeitsgruppe von [REDACTED] am Max-Planck-Institut für Polymerforschung.

[§] Da in die Nanokapseln auch Fluoreszenzfarbstoffe mit eingebaut wurden konnte die Durchflusszytometrie an einem FACS (fluorescence-activated cell sorting)-Gerät durchgeführt werden.

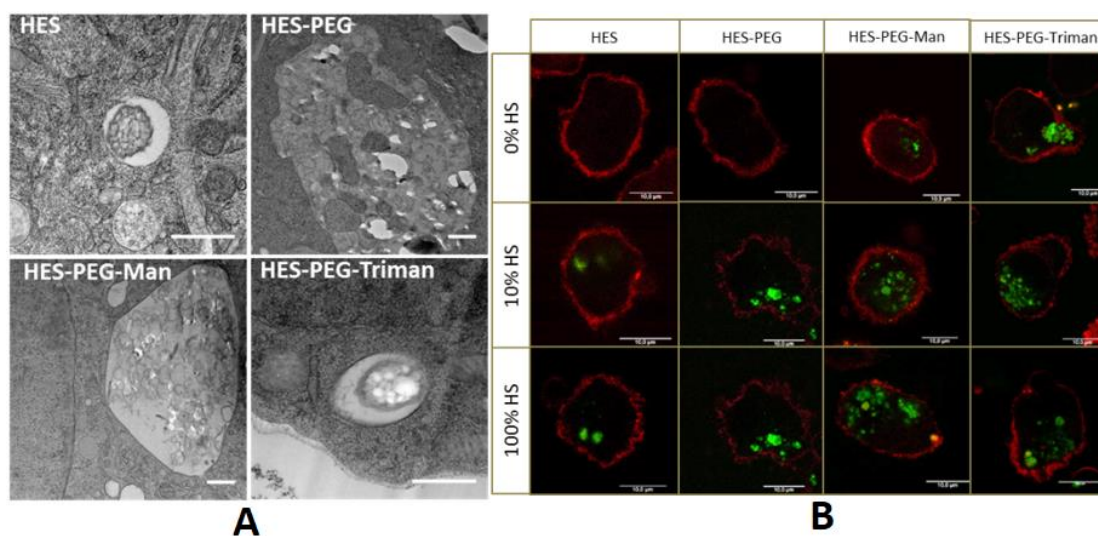


Abbildung 27: A: TEM-Aufnahme der Kapseln in moDC's; B: Konfokalmikroskopie-Aufnahme der Kapseln in moDC's. Die Zellwand ist rot eingefärbt, die Kapselsysteme grün; Beide Bilder wurden von Patrizia Renz aus der Arbeitsgruppe von [REDACTED] am Max-Planck-Institut für Polymerforschung aufgenommen.

Weitere aktuelle Experimente sollen klären, ob ausschließlich der DC-SIGN Rezeptor für die Aufnahme in die dendritischen Zellen verantwortlich ist, oder ob z.B. auch der Mannose Rezeptor (CD 206)^h mit beteiligt ist. In Blocking-Experimenten sollen einzelne Rezeptoren gezielt mit Antikörpern belegt werden, sodass eine Anbindung an die noch freien Rezeptoren untersucht werden kann.

Erste Ergebnisse für die Nanokapsel-Synthese mit modifizierter Oberfläche wurden bereits veröffentlicht.^[107]

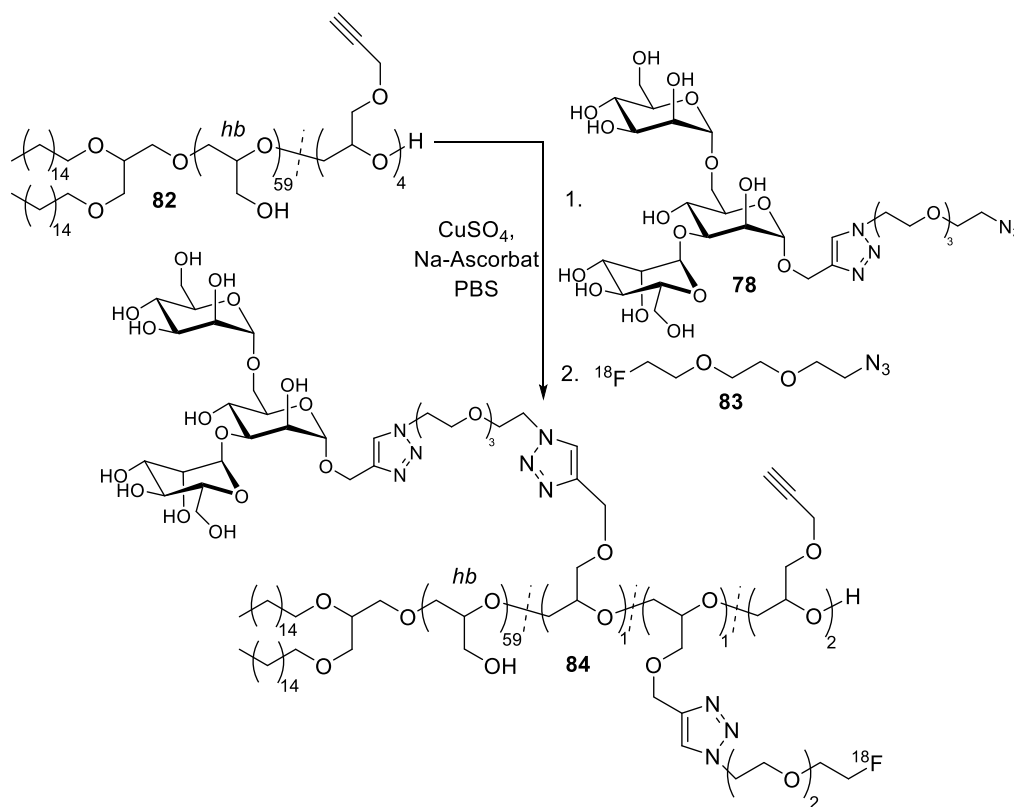
3.2.7 Anbindung der trisaccharidischen Strukturen an *hbPG*

In diesem Abschnitt soll eine kurze Übersicht über aktuelle Ergebnisse gegeben werden, die in Kooperation mit den Arbeitsgruppen von [REDACTED] (Institut für Kernchemie, Universität Mainz) und [REDACTED] (Institut für organische Chemie, Universität Mainz) entstanden sind. [REDACTED] aus dem Arbeitskreis von [REDACTED] hat hyperverzweigtes (*hb*: hyper branched) Polyglycerin (PG) **82** (Molmasse $M_n = 5350$ g/mol) mit einem Bishexadecylglycerin (BisHD)-Anker synthetisiert. Der unpolare BisHD-Anker ermöglicht eine Verankerung in der Lipid-Doppelschicht von Liposomen. An die *hbPG*-Struktur wurden über eine polymeranalogue

^h Der Mannose Rezeptor gehört ebenfalls zu den C-Typ Lectinen und kann terminale saccharidische Strukturen mit einer Kohlenhydrat-bindende Domäne (CRD) anbinden.

Umsetzung mit Propargylbromid ca. vier Propargyl-Einheiten pro Polymer geknüpft. Diese ermöglichen weitere Modifikationen über Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloadditionen.

Die Kopplung der Trimannose-Struktur **78** an das Polyetherlipid **82** sowie die Radiomarkierung mit dem Fluor-18-Synthion **83** wurden von [REDACTED] aus dem Arbeitskreis von [REDACTED] durchgeführt (siehe Schema 42).



Schema 42: Modifikation des hyperverzweigten Polyethylenglykols mit der Trimannose-Struktur **78** und dem Fluor-18-Synthion **83**.

Fluor-18 wird häufig als Radionuklid in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt, da es unter Aussendung eines Positrons (β^+ -Zerfall) mit einer Halbwertszeit von 109.7 min in das stabile Sauerstoff-18-Isotop zerfällt. Wenn das emittierte Positron mit einem Elektron aus der Umgebung wechselwirkt kommt es zu einer Annihilation (Paarvernichtung). Dabei entstehen zwei Photonen, die in entgegengesetzter Richtung (180° zueinander) ausgesendet werden und mit zwei gegenüberliegenden Detektoren eines Ringdetektors aufgezeichnet werden. Mittels kombinierter bildgebender Verfahren (z.B. PET/Computertomographie) kann zusätzlich ein anatomisches Bild erzeugt werden auf dem der Zerfall gut lokalisierbar ist.

Dieses Verfahren eignet sich gut, um die Verteilung von verschiedenen Substanzen (z.B. Polymere oder Liposomen) im Körper nachzuverfolgen.

Im Projekt von [REDACTED] sollte die *in vivo* Körperverteilung des Polyetherlipids **84**, bzw. daraus hergestellter Liposomen in Mäusen untersucht werden. Dazu wurde zunächst das Polyetherlipid (≤ 0.088 mg) mit und ohne angeknüpfter Trimannose in Mäuse appliziert (die *ex vivo* Biodistributions-Studien an Mäusen wurden von [REDACTED] und [REDACTED] (Klinik und Polyklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mainz) durchgeführt). Nach einer Stunde wurde die Organverteilung bestimmt, indem jedes Organ einzeln entnommen und in einem γ -Zähler gemessen wurde. Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl die nicht-mannosylierten als auch die trimannosylierten Polyetherlipide auch nach einer Stunde noch im Blut zirkulieren.

Die Aufnahme der trimannosylierten Struktur in Milz, Leber und Knochenmark ist im Gegensatz zum unfunctionalisierten Polyetherlipid gesteigert (siehe Abbildung 28). Da sich in Leber und vor allem in der Milz sehr viele dendritische Zellen befinden, lässt sich darauf schließen, dass die Trimannose-Struktur einen Vorteil bei der Targetierung von solchen Zellen bietet. Die Werte für die injizierte Dosis pro Gramm Gewebe im Urin ist ebenfalls hoch, da ein Großteil der Polyetherlipide über die Nieren ausgeschieden wird.

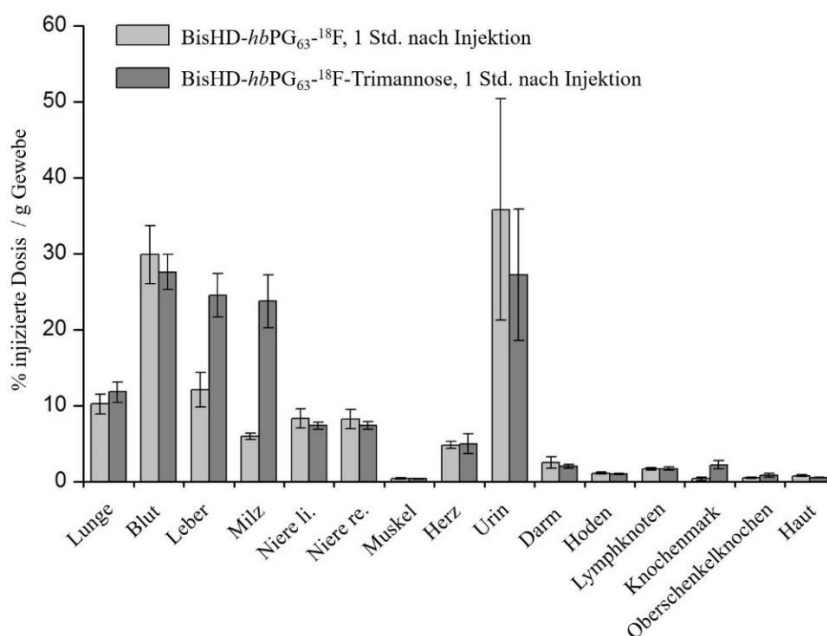


Abbildung 28: Zusammengefasste *ex vivo* Biodistributions-Daten der Polyetherlipide, n=5.

In weiteren Versuchen wurden sowohl aus den trimannosylierten als auch aus den unfunctionalisierten Polyetherlipiden zusammen mit Phosphatidylcholinen (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DOPC)) und Cholesterol Liposomen präpariert. Diese zirkulieren

aufgrund ihrer Größe länger im Blut und ermöglichen es mehrere Trimannose-Funktionalitäten gleichzeitig zu präsentieren. Zur Herstellung von Liposomen wird zunächst ein dünner Film der einzelnen Bestandteile erzeugt. Durch die Zugabe von PBS-Puffer bilden sich spontan Liposomen. Mittels Ultraschall und Anwendung eines speziellen Extrusionsverfahrens werden dann Liposomen erhalten, welche eine definierte Größe haben und unilamellar sind (siehe Abbildung 29).

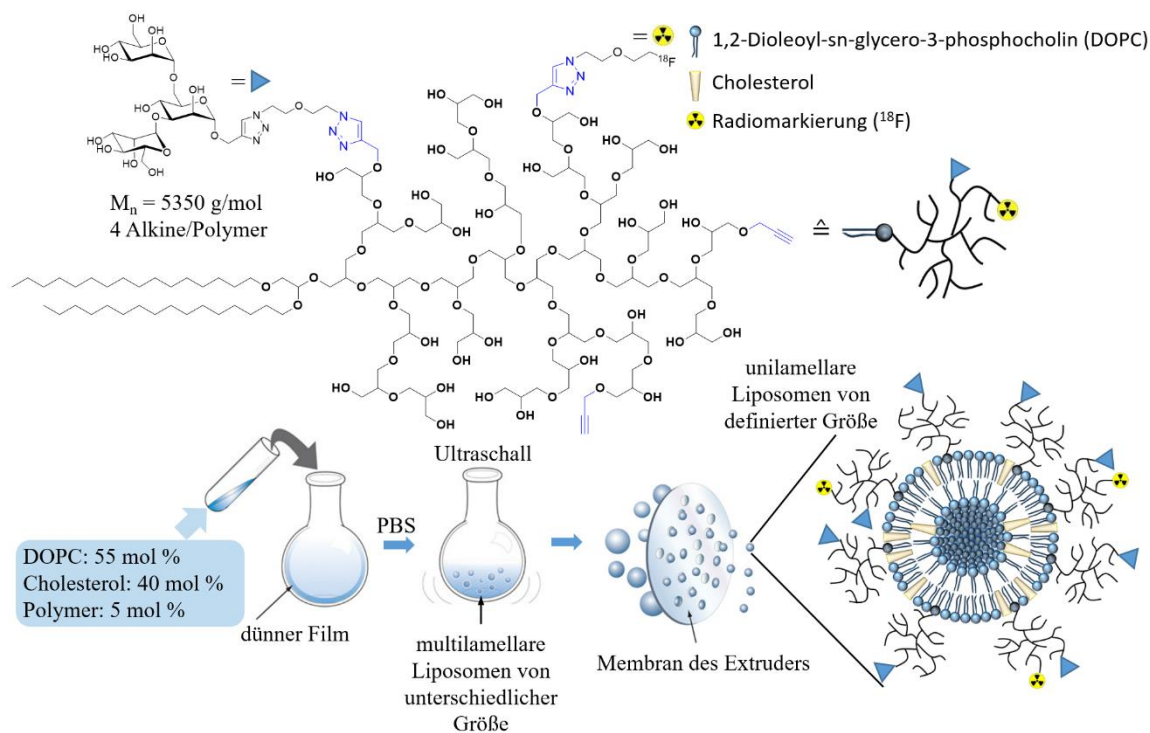


Abbildung 29: Schematische Darstellung der Präparation der Liposomen.^{[108],i}

Die Körperverteilung der Liposomen wurden ebenfalls mit und ohne die Trimannose-Struktur **78** untersucht. Die Organverteilung wurde *ex vivo* jeweils nach einer und nach vier Stunden bestimmt (siehe Abbildung 30). Die Aufnahme der trimannosylierten Liposomen erreichte nach einer Stunde den doppelten Wert in der Milz, in der Leber sogar den dreifachen, wenn sie mit den Liposomen ohne Mannose verglichen werden. Im Urin konnte kein Fluor-18 nachgewiesen werden. Diese Beobachtung zeigt, dass die Liposomen die Polyetherlipide aus der Lipid-Doppelschicht *in vivo* nicht verlieren.

ⁱ Die Abbildung 29 stammt von [REDACTED] und wurde lediglich leicht verändert.

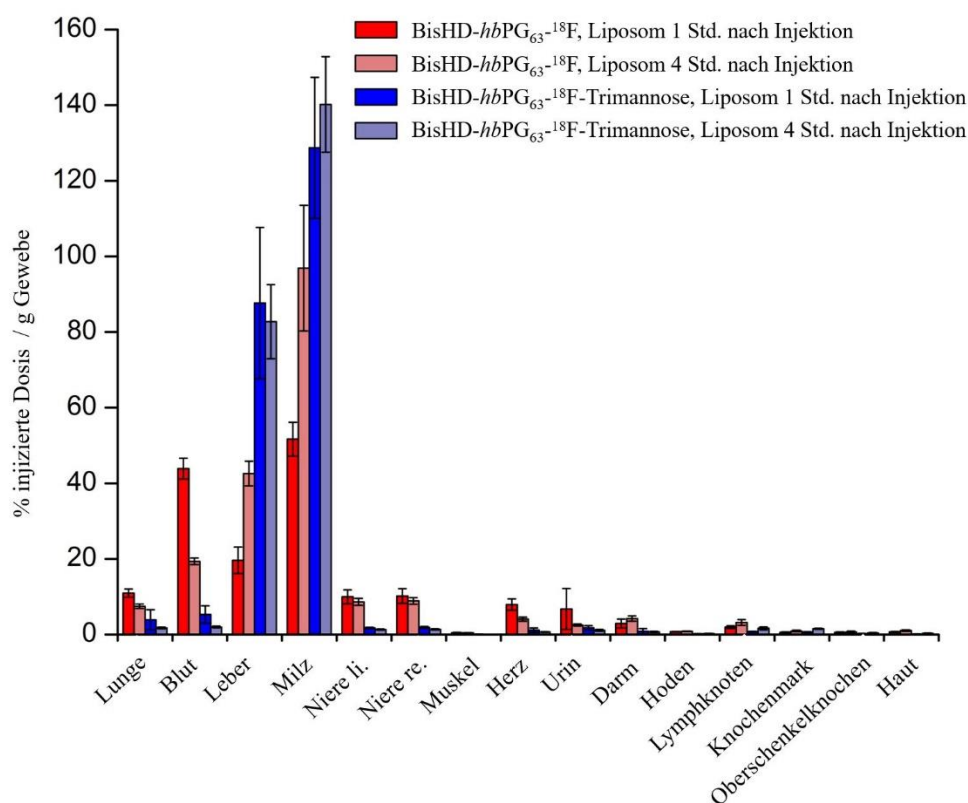


Abbildung 30: Zusammengefasste *ex vivo* Biodistributions-Daten der BisHD-hbPG-Liposomen, n=5.

In weiteren *in vitro* Versuchen an isolierten murinen dendritischen Zellen und Makrophagen soll geklärt werden, ob die gesteigerte Aufnahme in Leber und Milz tatsächlich durch eine Aufnahme in diese Zellen verursacht wird.

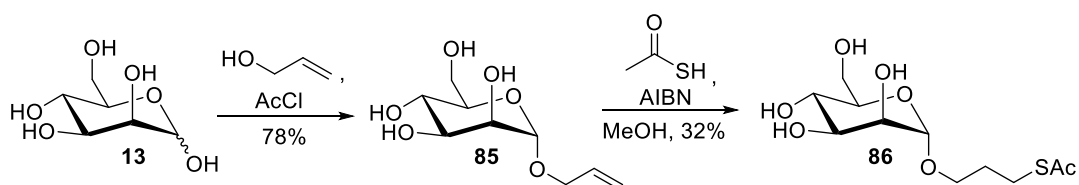
3.2.8 Aufbau von Acetylthiopropylmannose

Die Arbeitsgruppe um [REDACTED] (Institut für physikalische Chemie von Polymeren, Max-Planck-Institut für Polymerforschung Mainz) hat neben den Bestrebungen die Saccharid-Strukturen mittels Azid-Alkin-Cycloaddition kovalent an die Oberfläche des Nanopartikels anzubinden noch eine zweite Strategie verfolgt. Bei dieser sollten die saccharidischen Strukturen an Tensid-Moleküle angebunden werden, welche dann wiederum durch Adsorption an die Oberflächen von Nanopartikeln gebunden werden. Diese Tenside sollten eine lipophile Teilstruktur, etwa einen Fettsäureester und eine hydrophile Teilstruktur, z.B. Phosphorsäureester enthalten.

Zunächst sollte Mannose über eine Thiol-Michael-Click-Reaktion an die Tenside angebunden werden. Der Mannose-Baustein sollte dazu mit einem kurzen Linker und einem Thiol als funktionelle Gruppe ausgestattet werden. Da ein freies Thiol aber nur begrenzt lagerfähig ist und

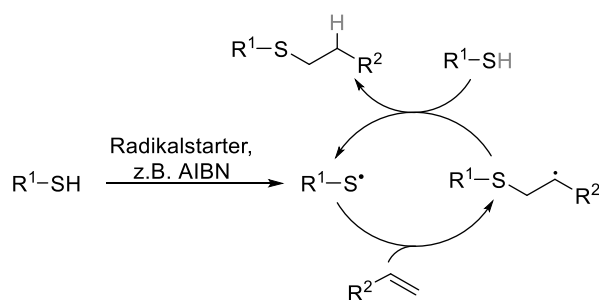
dazu neigt, untereinander Disulfidbrücken auszubilden, wurde das Thiol mit einer Acetyl-Schutzgruppe hergestellt. Diese *S*-Acetyl-Struktur ist lagerstabil und kann bei Bedarf durch Behandlung mit Natriummethanolat in Methanol einfach und in quantitativer Ausbeute in das freie Thiol umgewandelt werden.

Die Acetylthiopropyl- α -D-mannose-Struktur (**86**) konnte in zwei Stufen ausgehen von D-Mannose (**13**) synthetisiert werden (siehe Schema 43). Zunächst wurde eine Glycosylierung nach Fischer et al. durchgeführt, wobei Allylalkohol mit 78% Ausbeute an das anomere Zentrum angeknüpft wurde.^[68, 109] Aufgrund des anomeren Effekts wurde ausschließlich das α -Anomer erhalten. Anschließend wurde ein Thiol-En-Click mit Thioessigsäure durchgeführt, da diese die gewünschte Acetyl-Schutzgruppe bereits mitbringt.^[110] Die gewünschte Struktur **86** konnte in einer Ausbeute von 32% isoliert werden.



Schema 43: Synthese der Acetylthiopropyl- α -D-mannose-Struktur **86**.

Der Mechanismus der Thiol-En-Click-Reaktion verläuft radikalisch (siehe Schema 44).^[111] Durch einen Radikalstarter, z.B. Azobis(isobutyronitril) (AIBN) wird aus dem Thiol ein Schwefelradikal erzeugt. Dieses kann die unfunctionalisierte Doppelbindung angreifen, wobei ein Radikal am Kohlenstoffatom generiert wird. Ein Wasserstoffradikal wird von einem weiteren Thiol abgespalten, wobei der gewünschte Thioether und ein weiteres Schwefelradikal entsteht. Dieses kann die Radikalreaktion erneut eingehen.

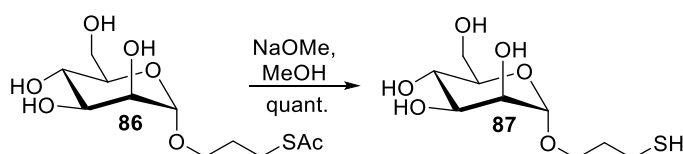


Schema 44: Mechanismus der Thiol-En-Click-Reaktion.

Die sehr langen Reaktionszeiten (ca. drei Tage) bei der Synthese der Acetylthiopropyl-Mannose **86** und die geringe Ausbeute könnten auf die Temperatur während der Reaktion zurückzuführen

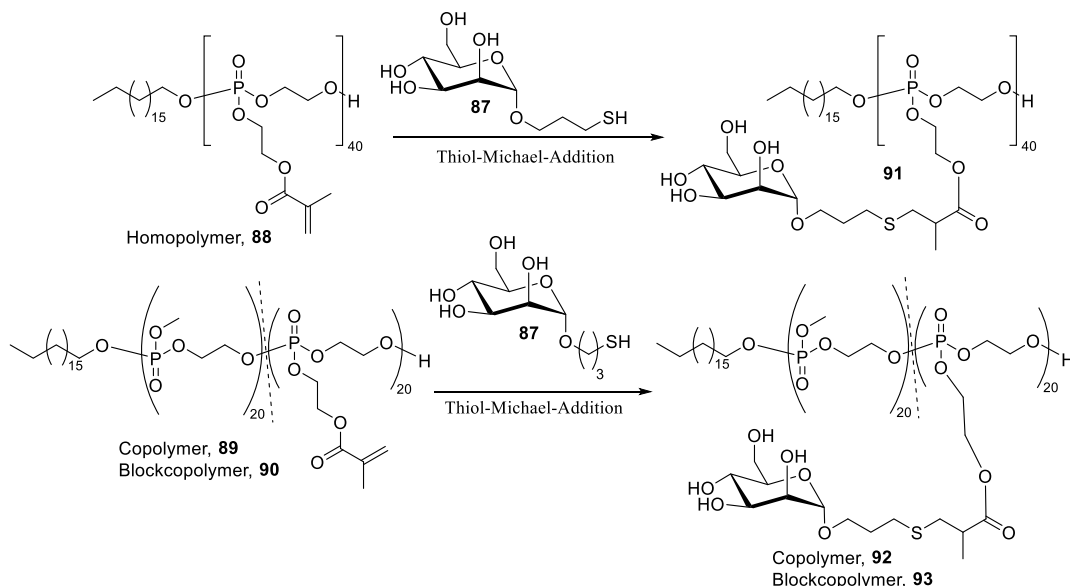
sein. Als Lösungsmittel wurde nach einer Methode von Rittenhouse-Olson et al. Methanol aufgrund der guten Lösungseigenschaften gewählt,^[110] der Siedepunkt von 56 °C reicht aber nicht aus, um die Reaktion hinreichend schnell ablaufen zu lassen. Eventuell könnte die Synthese des peracetylierten Acetylthiopropyl-Mannose Bausteins in 1,4-Dioxan zu besseren Ausbeuten führen.^[112]

In der Arbeitsgruppe XXXXXXXXXX wurden von XXXXXXXXXX verschiedene Tensid-Bausteine hergestellt und der Mannose-Baustein deblockiert. Dazu wurde dieser mit Natriummethanolat in Methanol umgesetzt (siehe Schema 45).



Schema 45: Deblockierung der Thiol-Gruppe.

Anschließend wurden Thiol-Michael-Click-Reaktionen durchgeführt, um das Saccharid an die Tenside zu binden (siehe Schema 46). Verbindung **91** besteht aus einem Homopolymer welches ca. 40 Einheiten des Phosphorsäureesters trägt sowie einen unpolaren C₁₅-Fettsäureanker. Der Polyphosphorsäureteil trägt in jedem Monomer eine Michael-Akzeptor-Seitenkette, sodass an alle Monomereinheiten ein Mannose-Baustein installiert werden konnte.



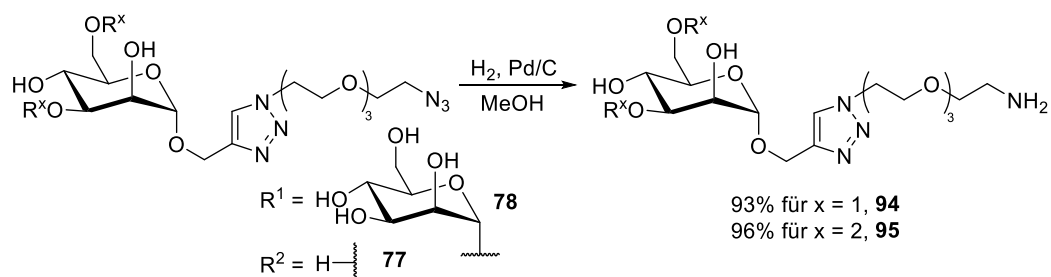
Schema 46: Überblick über die Synthesen mit dem Mannosyl-Thiol-Baustein.

In Copolymer **92** bilden zwei unterschiedliche Phosphorsäureester ein statistisch verteiltes Polymer. Knapp die Hälfte der Monomereinheiten trägt eine Seitenkette mit der akzeptor-substituierten Doppelbindung für die Anbindung des Mannose-Bausteins. Blockcopolymer **93** besteht aus den gleichen Phosphorsäureester-Monomeren wie in **91**, diese sind hier allerdings in zwei Blöcken hintereinander gesetzt.

Die Arbeitsgruppe [redacted] geht davon aus, dass der lipophile Fettsäure Teil des Polymers auf der Oberfläche der Kapseln adsorptiv angebunden wird. Der hydrophile Teil mit den angebundenen Mannose-Bausteinen würde dann von der Oberfläche weg zeigen und könnte als „Stealth-Layer“ fungieren. Die Anbindung der Kapselsysteme mit den Tensiden auf der Oberfläche an Makrophagen und unreife dendritische Zellen wurde bereits in ersten Experimenten getestet. Homopolymer **91** zeigt eine bessere Anbindung als die beiden Polymersysteme **92** und **93**, welche wiederum eine Ähnliche Anbindung zeigen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Annahme, dass eine größere Anzahl an Mannose-Strukturen eine bessere Anbindung erzeugt. In Zukunft sollen noch weitere Zellaufnahmeexperimente durchgeführt werden.

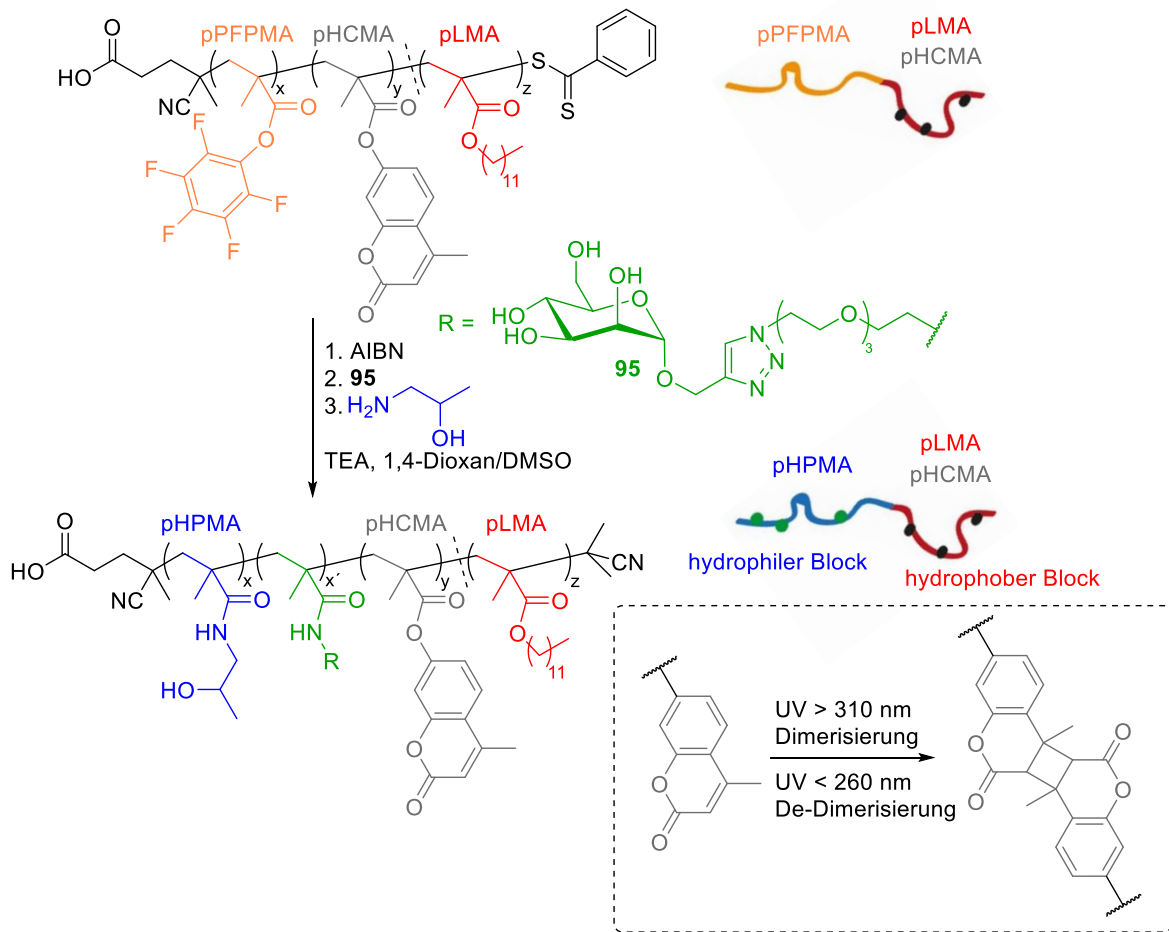
3.2.9 Anbindung der trisaccharidischen Strukturen an Mizellen

Da Kooperationspartner aus dem Arbeitskreis von [redacted] (Institut für organische Chemie, Universität Mainz) für die Anbindung der saccharidischen Strukturen eine Amidbindung nutzten, wurde das Azid bei der Trimannose-Struktur **78** sowie zum Vergleich der Anbindung bei der Monomannose-Struktur **77** hydrogenolytisch in ein Amin umgewandelt (siehe Schema 47).^[95] Die Reaktion wurde von Palladium auf Aktivkohle katalysiert und verlief in Methanol bereits bei einem geringen Wasserstoff-Überdruck, welcher durch eine Fußballblase erzeugt wurde, glatt.



Schema 47: Hydrogenolyse des Azids.

Im Projekt von [redacted] [redacted] wurde ein Polymer mittels „Reversibler Additions-Fragmentierungs Kettenübertragungs-Polymerisation“ (RAFT) aus einem hydrophilen und einem hydrophoben Block aufgebaut (siehe Schema 48).



Schema 48: Nachträglich vernetzbares Polymer mit angeknüpfter Mannose-Struktur aus dem Arbeitskreis von Prof. Rudolf Zentel.

Der erste Block (in Orange dargestellt) besteht aus dem Monomer Pentafluorphenylmethacrylat (PFPMA), der Zweite (in Grau und Rot dargestellt) aus statistisch verteiltem Hymechromonmethacrylat (HCMA) und Laurylmethacrylat (LMA). Pentafluorphenylmethacrylat stellt ein Reaktivester dar, welcher nachträglich z.B. mit der Mannose-Struktur **95** modifiziert werden kann, Laurylmethacrylat wurde als hydrophober Block mit in das Polymer eingebaut, Hymechromonmethacrylat kann nachträglich mit UV-Licht (siehe rechts unten in Schema 48) vernetzt werden. Die Reaktivester-Stellen, welche bei der Synthese nicht mit einem Saccharid belegt wurden, können anschließend mit 2-Hydroxypropylamin (HPA) in ein Amid umgewandelt werden, um in diesem Block eine möglichst hohe Hydrophilie zu erzeugen („Capping-Schritt“). Durch die sog. „Solvent-Switch“-Methode können aus den amphiphilen Block-co-Polymeren Mizellen erzeugt werden, welche anschließend durch UV-Licht Bestrahlung im Innern vernetzt

werden können, um so die Stabilität zu erhöhen. Diese Idee ist in Abbildung 31 schematisch dargestellt und wurde von [REDACTED] bereits veröffentlicht.^[113]

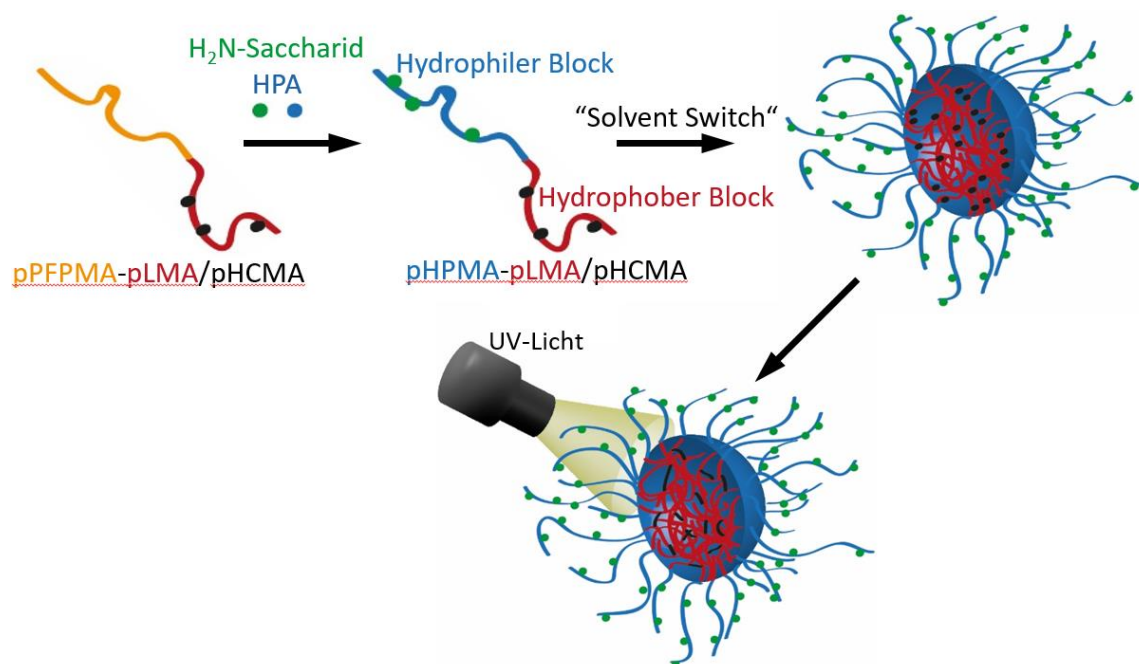


Abbildung 31: Schematische Darstellung der Mizellen-Synthese von [REDACTED] aus dem Arbeitskreis von [REDACTED].^j

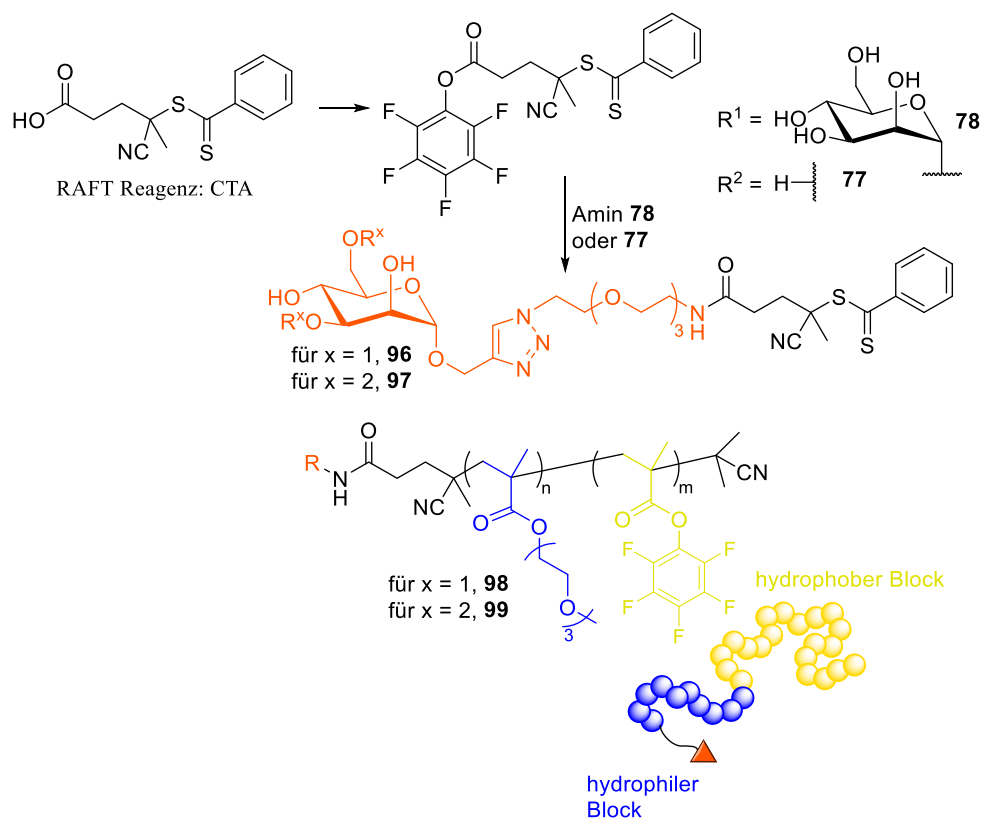
In die so erzeugten Mizellen könnten verschiedene Wirkstoffe, z.B. Doxorubicin, mit eingelagert werden, um diese in einem Lebewesen zu transportieren. Durch die Targetierung der Oberfläche mit saccharidischen Strukturen sollen Zellen mit Mannose-Rezeptoren angesprochen werden.

In einem Projekt von [REDACTED] aus der Arbeitsgruppe von [REDACTED] werden amphiphile Block-co-Polymere synthetisiert, welche durch Modifikation des Polymerisations-Initiators selektiv eine saccharidische Struktur am Ende des hydrophilen Blocks tragen. Dazu wird die Säurefunktion von 4-Cyano-4-(thiobenzoylthio)pentansäure, die als Kettentransfer-Reagenz (engl. chain-transfer-agent, CTA) eingesetzt wird, in einen Reaktivester umgewandelt, welcher dann wiederum mit den Amin-Gruppe der jeweiligen saccharidischen Strukturen **94** und **95** reagieren kann und diese somit über eine Amidbindung verknüpft (siehe Schema 49 oben).

Wenn RAFT-Polymerisationen von diesen CTA-Reagenzien **96** oder **97** aus gestartet werden, können damit Block-co-Polymere aufgebaut werden, wie sie in Schema 49 unten gezeigt sind. Der

^j Abbildung 31 stammt von [REDACTED] und wurden lediglich leicht modifiziert.

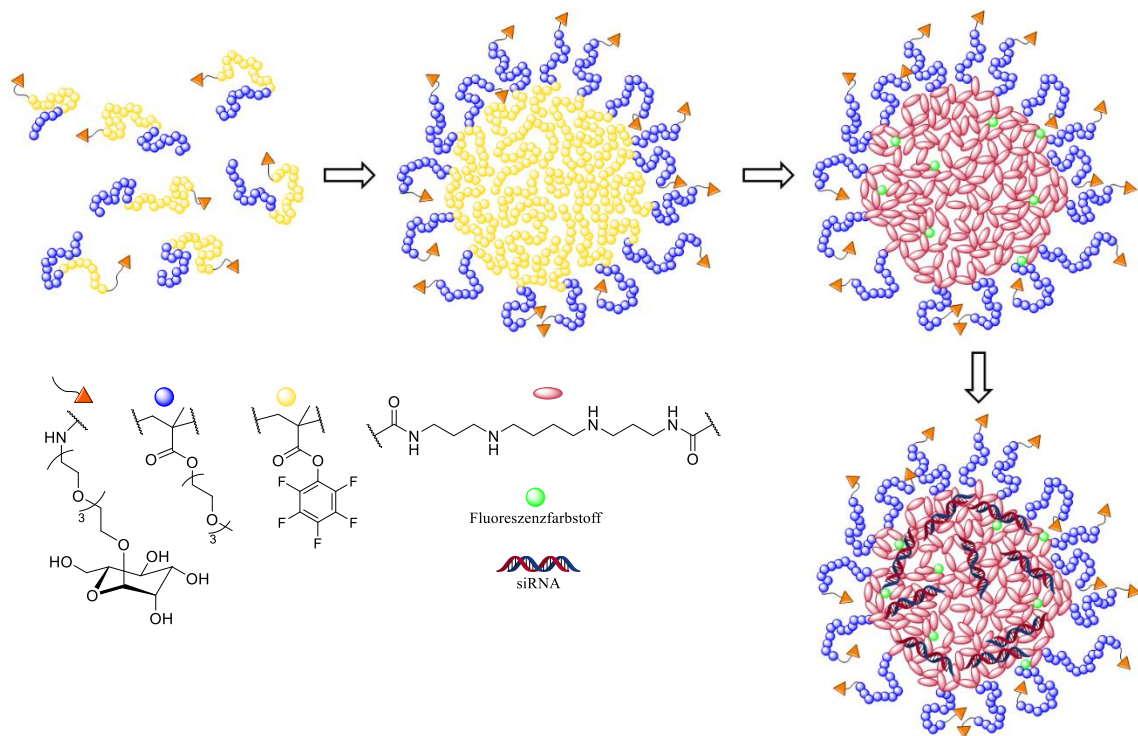
in Blau dargestellt Block ist hydrophil, der in Gelb dargestellte hydrophob, sodass aus diesen amphiphilen Strukturen ab einer bestimmten Konzentration (kritische Mizellenkonzentration (CMC)) leicht Mizellen gebildet werden können, die dann die entsprechenden saccharidischen Strukturen (in Orange dargestellt) auf der Oberfläche tragen.



Schema 49: RAFT-Polymer aus dem Arbeitskreis von [REDACTED], welches mit saccharidischen Strukturen versehen ist.

Der hydrophobe Teil der gebildeten Mizellen, welcher aus dem Aktivester Pentafluorphenol Methacrylat (PFMPMA) besteht, kann anschließend mit bifunktionellen Aminen, wie etwa Spermin kovalent vernetzt werden (schematisch in Schema 50 dargestellt). Zusätzlich werden Fluoreszenzfarbstoffe mit in das Partikel eingebaut, um es später z.B. die Zellaufnahme verfolgen zu können. Da die sekundären Amine der Spermin-Struktur bei einem neutralen, physiologischen pH-Wert bereits protoniert vorliegen, ist das Innere des Hydrogels kationischer Natur. Somit können anionische Verbindungen, wie z.B. siRNA leicht über elektrostatische Wechselwirkungen komplexiert werden.^[114-116] Mit diesem „Transportsystem“, welches saccharidische Strukturen auf der Oberfläche trägt, könnten gezielt dendritische Zellen mit Mannose- oder DC-SIGN Rezeptoren angesteuert werden. Die siRNA kann mit diesen Trägersystemen ins Zytosol der Zelle gelangen,

dort aus dem Partikel freigesetzt werden und anschließend eine Gen-Stillegung verursachen, was u.a. in der Krebstherapie Anwendung findet. [116-117]



Schema 50: Schematische Darstellung der Mizellen-Synthese von [REDACTED] aus dem Arbeitskreis von [REDACTED].^k

^k Schema 50 stammt von [REDACTED] und wurden lediglich leicht modifiziert.

3.3 SYNTHESE DER TRIMANNOSE-EINHEIT MIT DIREKT ANGEBUNDENEM LINKER

Der Aufbau der trisaccharidischen Strukturen ist, wie weiter oben schon erwähnt, so gestaltet worden, dass eine möglichst hohe Flexibilität gewährleistet ist, bzw. in der Endstruktur eine funktionelle Gruppe erhalten bleibt, die eine UV-Absorption zwischen 200 und 400 nm zeigt (siehe Seite Abbildung 32). Die Flexibilität wurde über den Einbau der Propargylgruppe erzeugt, so könnten hier über die Azid-Alkin-Cycloaddition auch Linker mit anderen Endgruppen installiert werden. Das aromatische Triazolsystem zeigt bei ca. 215 nm eine gute UV-Absorption, sodass eine Reinigung der Endstufen mittels präparativer HPLC mit einem UV-Detektor möglich war.

In folgendem Abschnitt wird die Synthese einer Trimannose-Struktur gezeigt, in der der Linker direkt am anomeren Zentrum angebunden sein sollte. Diese Struktur soll dann in den Vergleich mit der zuvor gezeigten Trimannose-Struktur **78** treten. Damit soll gezeigt werden, dass das Triazolsystem an der Anbindung an Rezeptoren nicht beteiligt ist und diese auch nicht stört.

In Abbildung 32 ist die zuvor diskutierte Trimannose-Struktur mit Triazol (in Rot dargestellt) gezeigt, rechts daneben das Saccharid in dem der Linker direkt am anomeren Zentrum angebunden ist.

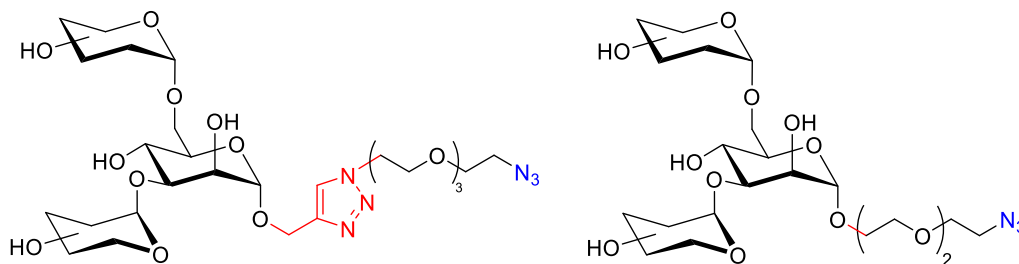
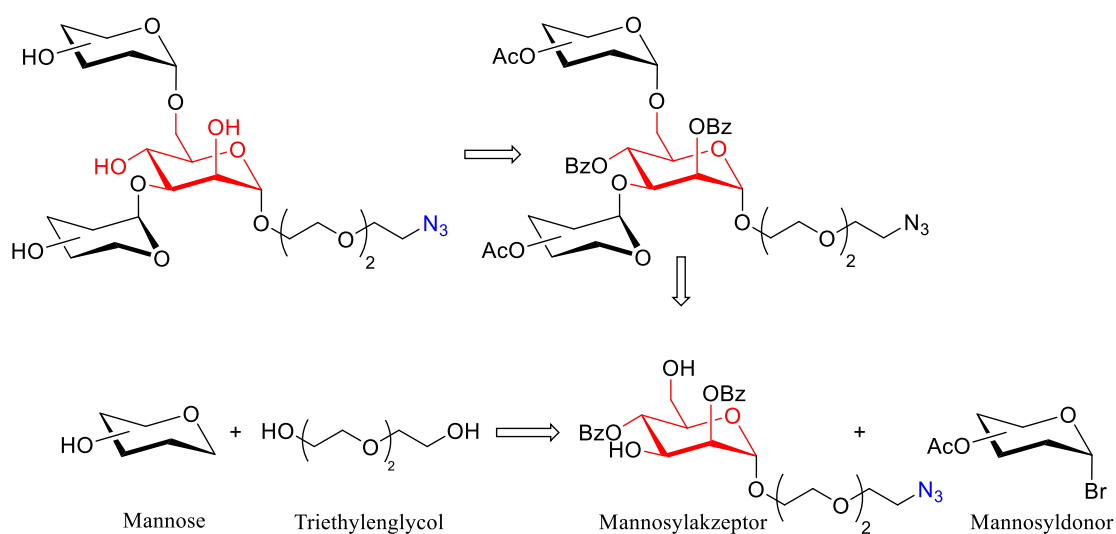


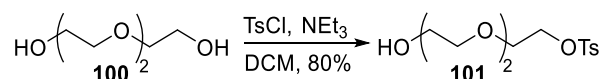
Abbildung 32: Vergleich der beiden Möglichkeiten der Installation des Linkers.

In Schema 51 ist ein retrosynthetischer Überblick dargestellt, aus welchen Bausteinen das Trisaccharid mit direkt angebundenem Linker aufgebaut werden sollte. Als Glycosyldonor wird das peracetylierte Mannosylbromid **35** eingesetzt, die Synthese des Mannosylakzeptors wird im Folgenden gezeigt.



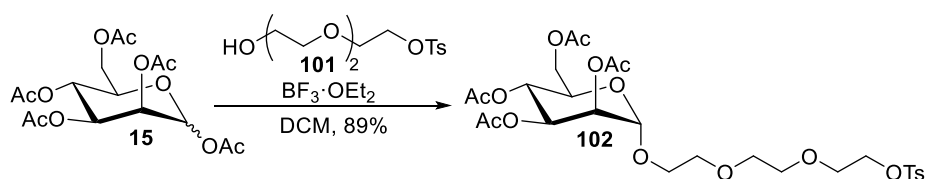
Schema 51: Retrosynthetischer Überblick zur Synthese der Trimannose-Struktur mit direkt angebundenem Linker.

Zunächst wurde in Triethylglykol **100** eine der beiden Hydroxygruppen mittels Tosylierung in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt (siehe Schema 52).^[118] Diese wird benötigt, am später eine Substitution gegen ein Azid-Ion zu ermöglichen. Die Reaktion wurde mit einem Überschuss von zehn Äquivalenten an Triethylglycol durchgeführt, um die Monosubstitution zur Hauptreaktion zu machen.



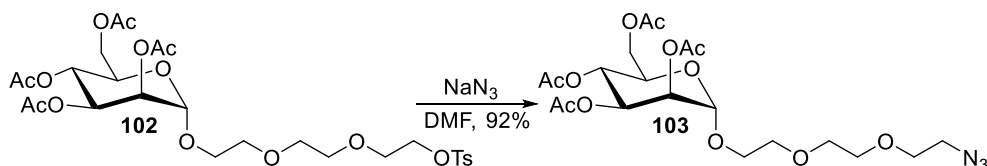
Schema 52: Synthese des monotosylierten Triethylglykols.

Als nächster Schritt stand entweder die Substitution des Tosylats mit einem Azid-Ion an, oder eine Glycosylierungsreaktion, um den Linker an die anomere Position der peracetylierten Mannose zu binden. Die zweite Variante erwies sich als die Bessere, da sich mit der Tosylgruppe ein aromatischer und somit UV-aktiver Teil im Molekül befindet. Die säulenchromatographische Reinigung wurde somit deutlich vereinfacht und beschleunigt. Die Glycosylierungsreaktion wurde in Dichlormethan mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Promotor durchgeführt (siehe Schema 53).^[119] Das gewünschte Saccharid **102** konnte in einer Ausbeute von 89% erhalten werden. Es wurde aufgrund des Nachbargruppeneffekts in Mannose und dem anomeren Effekt ausschließlich das α -Anomer erhalten.



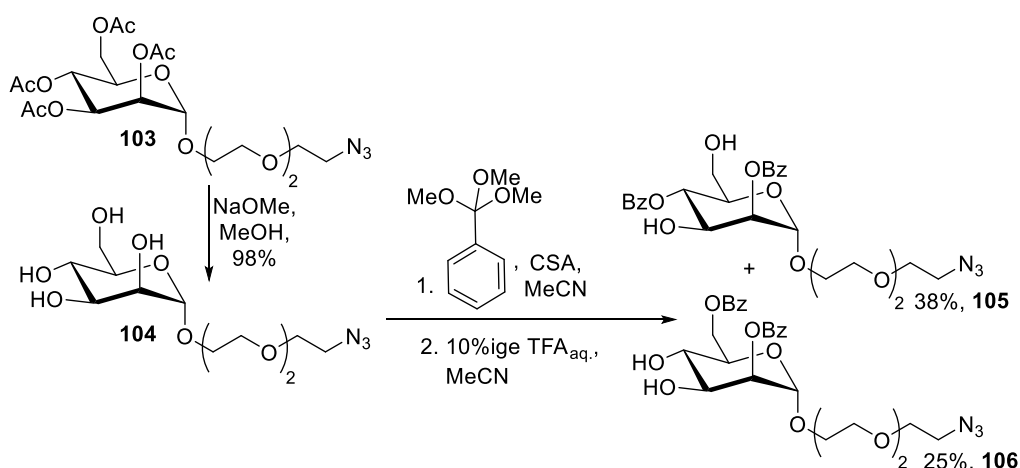
Schema 53: Glycosylierungsreaktion zur Anbindung des Linkers.

Die Substitution des Tosylats stand als nächster Schritt an, die Reaktion wurde in Dimethylformamid mit Natriumazid durchgeführt (siehe Schema 54).^[120] Eine säulenchromatographische Reinigung war nicht notwendig. Das gewünschte Azid **103** konnte in einer Ausbeute von 92% erhalten werden.

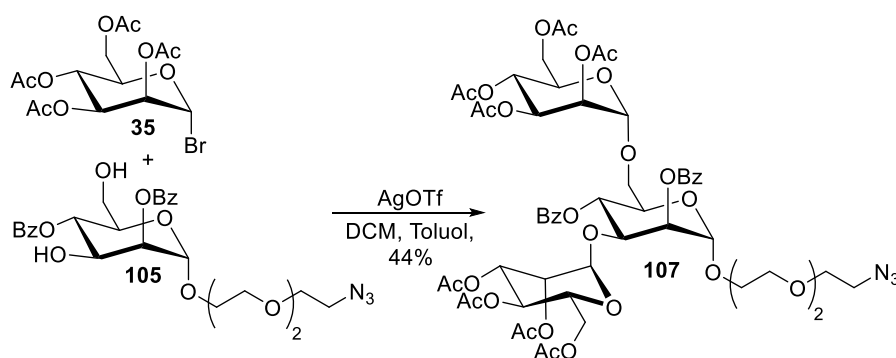


Schema 54: Synthese des Azids **103**.

Für die Synthese des Mannosylakzeptors **105** mussten zunächst noch die Acetylschutzgruppen entfernt werden. Dies konnte nach dem Standard-Zemplén-Protokoll in einer Ausbeute von 98% durchgeführt werden (siehe Schema 55).^[72] Anschließend wurde die gleiche Prozedur angewendet, die auch schon zur Erzeugung der in 2- und 4-Position blockierten Mannose **20** verwendet wurde (siehe Schema 9 auf Seite 28).^[81] Die Reaktion lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung das in 2- und 4-Position blockierte Saccharid **105** in einer Ausbeute von 38% und als Nebenprodukt das in 2- und 6-Position blockierte Saccharid **106** mit 25% Ausbeute (siehe Schema 55). Die Trennung der beiden Substanzen stellte sich hierbei als schwierig heraus, da beide Moleküle durch den Triethylenglykol-Linker verhältnismäßig polar werden und sich somit auf normalem Kieselgel kaum trennen ließen.

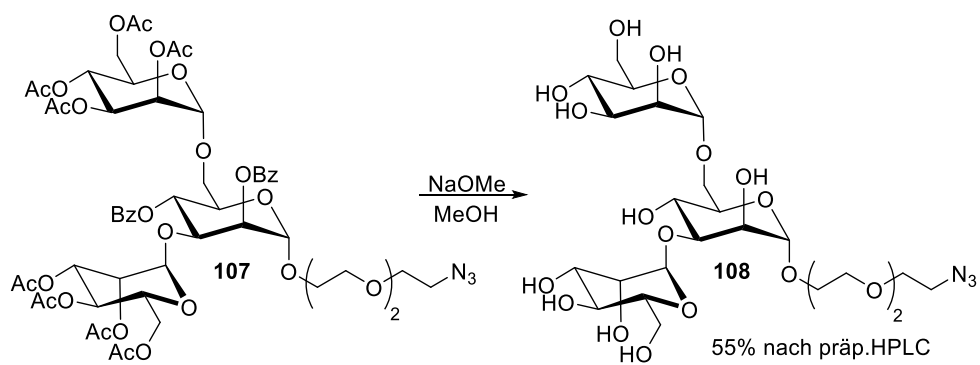
Schema 55: Synthese des Mannosylakzeptors **105**.

Der Mannosylakzeptor **105** wurde daraufhin in einer Glycosylierungsreaktion mit peracetyliertem Mannosylbromid **35** und Silbertriflat als Promotor umgesetzt (siehe 67).^[81] Die Reaktion lieferte Trisaccharid **107** in einer Ausbeute von 44%, wobei beide erzeugte glycosidischen Bindungen wie erwartet α -konfiguriert waren. Auch hier stellte sich die Reinigung an Kieselgel schwierig dar, da die Produktfraktion des Trisaccharids mit dem Triethylglykol-Linker sich über eine große Breite erstreckte.



Schema 56: Glycosylierungsreaktion zum Aufbau des Trisaccharids.

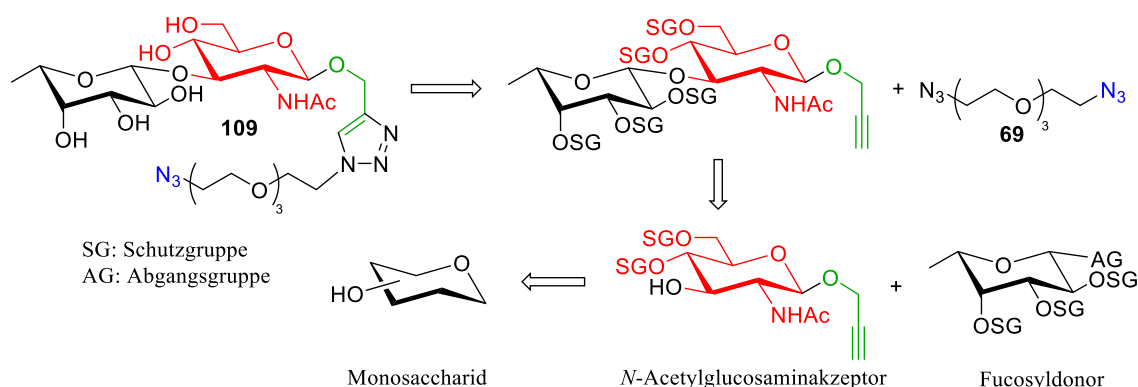
Im letzten Schritt wurden die Schutzgruppen entfernt. Da es sich nur um Esterschutzgruppen handelt können alle unten den Zemplén Bedingungen entfernt werden (siehe Schema 57).^[72] Das Rohprodukt wurde nach der Deblockierung mittels präparativer HPLC gereinigt. Das Azid zeigt als einzige funktionelle Gruppe im Molekül **108** eine leichte UV-Absorption bei ca. 216 nm.^[121] Die Absorption ist allerdings sehr schwach, sodass Verdünnungseffekte auf der HPLC-Säule eine große Rolle spielen und somit bei der Reinigung an der HPLC Substanz verloren ging, was die niedrige Ausbeute von 55% erklärt.



Schema 57: Entfernung der Schutzgruppen nach Zemplén.

3.4 SYNTHESE DES GLCNAC 3→β1 FUC-DISACCHARIDS

In folgendem Kapitel soll die Synthese des Disaccharids **109** gezeigt werden. Es besteht aus einem *N*-Acetylglucosamin Grundkörper, an den in 3-Position über eine β-konfigurierte glycosidische Bindung *L*-Fucose geknüpft ist. Am anomeren Zentrum des *N*-Acetylglucosamins wurde wie im Trimannose-Baustein eine Propargylgruppe eingeführt, um die gleichen Vorteile wie auf Seite 23 beschrieben nutzen zu können. In Schema 58 ist ein retrosynthetischer Überblick dargestellt, welche synthetischen Bausteine notwendig waren.

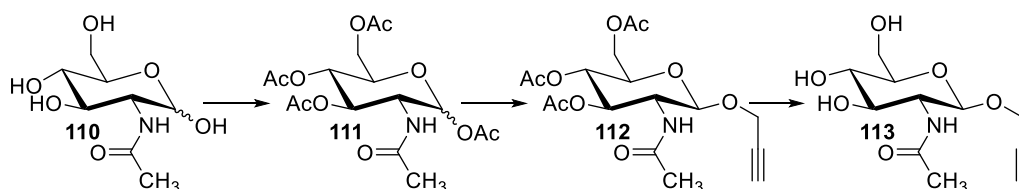


Schema 58: Retrosynthetischer Ansatz für Disaccharid **109**.

Zuerst wird die Synthese des *N*-Acetylglucosaminakzeptors, welcher in 3-Position eine freie Hydroxygruppe trägt und die Synthese des Fucosyldonors gezeigt.¹ Anschließend soll auf die Glycosylierungsmethode sowie die Installation des Diazid-Linkers **69** eingegangen werden.

Ergebnisse und Diskussion

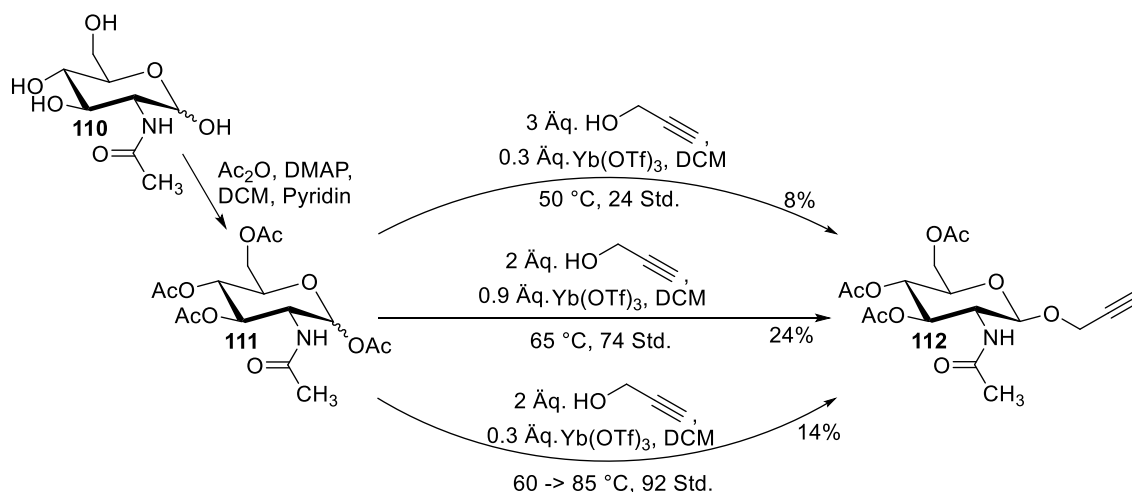
Wie in Schema 59 gezeigt, wurde zunächst versucht die gleiche Synthesestrategie wie im Falle der Propargyl- α -D-mannose **14** (siehe Schema 4, Seite 24) anzuwenden.



Schema 59: Synthesestrategie zum Propargyl- β -D-*N*-acetylglucosamin **113**.

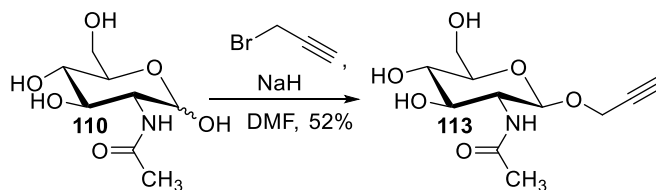
¹ An diesen Syntheseschritten hat [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.

Die Peracetylierung von *N*-Acetylglucosamin (**110**) mit Acetanhydrid, DMAP und Pyridin in Dichlormethan gelang mit quantitativer Ausbeute. Die β-selektive Einführung der Propargylgruppe mit Yb(OTf)₃ als Promotor nach einer Vorschrift von Davis et al. führte allerdings auch nach Variation der Reaktionsbedingungen nur zu niedrigen Ausbeuten (siehe Schema 60).^[122] Die in der Literatur angegebene Ausbeute von 87% konnte nicht reproduziert werden.



Schema 60: Synthese des peracetylierten Propargyl β-D-*N*-Acetylglucosamin-Bausteins **112**.

Alternativ kann nach einer Methode von Vauzeilles et al. *D*-*N*-Acetylglucosamin (**110**) direkt mit Natriumhydrid und Propargylbromid in Dimethylformamid umgesetzt werden (siehe Schema 61).^[123] Die Reaktion lieferte in 52% das β-Anomer **113** (siehe Schema 61).

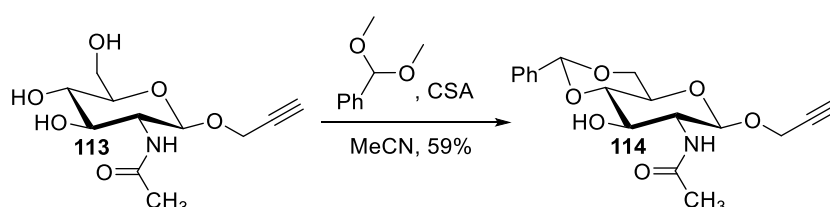


Schema 61: Synthese des Propargyl *D*-*N*-Acetylglucosamins **113**.

Zum Vergleich wurde das peracetylierte Propargyl *D*-*N*-Acetylglucosamin **112** unter Zemplén Bedingungen von den Acetylgruppen befreit (nicht gezeigt). Die Reaktion verlief quantitativ, trotzdem konnte mit dieser Methode nur eine Gesamtausbeute von 24% über drei Stufen erzielt werden, wohingegen die Methode nach Vauzeilles et al. 52% lieferte.

Als nächsten Schritt stand die Einführung einer Schutzgruppe an, welche selektiv die 4- und 6-Position des *N*-Acetylglucosamins belegt, sodass die 3-Position unblockiert bleibt und die Glycosylierungsreaktion eingehen kann. Da durch eine Acetal-Bildung zwischen den beiden

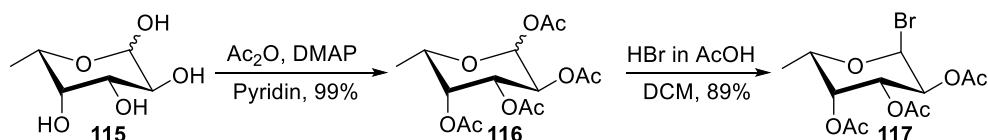
Hydroxygruppen ein Sechsring entstehen kann, ist dies eine einfache Methode die beiden Positionen in Sacchariden mit einer Reaktion zu blockieren. Beispielsweise kann ein 4,6-*O*-Benzylidenacetal gebildet werden. Die Einführung dieser Schutzgruppe gelang mit Benzaldehyddimethylacetal und Camphersulfonsäure (CSA) als Katalysator in Acetonitril (siehe Schema 62).^[124]



Schema 62: Selektive Blockierung der 4- und 6-Position in Porpargyl D-*N*-Acetylglucosamin.

Somit konnte der Glycosylakzeptor in einer Ausbeute von 31% über zwei Stufen synthetisiert werden.

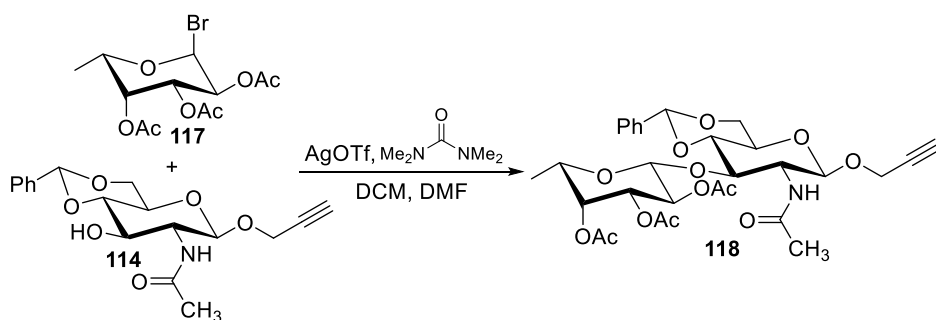
Der Fucosyldonor **117** wurde ausgehend von L-Fucose **115** durch Peracetylierung mit Acetanhydrid und DMAP in Pyridin sowie anschließender Bromierung mit Bromwasserstoffsäure in Essigsäure und Dichlormethan gewonnen (siehe Schema 63).



Schema 63: Synthese des Fucosyldonors **117**.

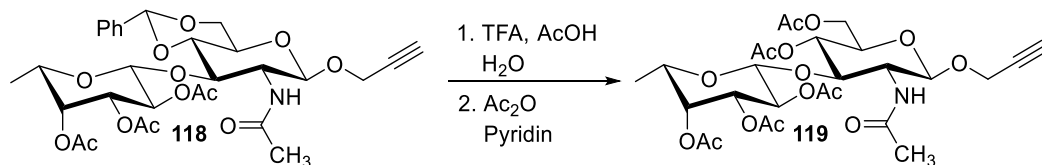
Die nachfolgende Glycosylierungsreaktion zu Disaccharid **118** wurde zunächst nach einer Methode von Mugunthan et al. mit AgOTf als Promotor in einer Mischung aus Dichlormethan und Dimethylformamid durchgeführt.^{m, [125]} Die Reaktionslösung wurde zusätzlich mit Tetramethylharnstoff versetzt und von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ über 18 Stunden auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt (siehe Schema 64).

^m An dieser Methode der Glycosylierung hat [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.



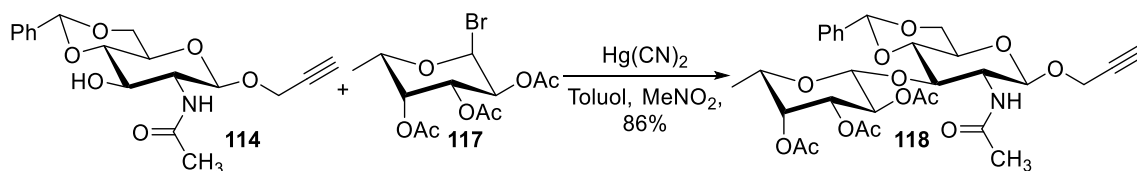
Schema 64: Glycosylierungsreaktion mit AgOTf als Promotor.

Die Reaktion ergab ein Substanzgemisch welches säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnte. Zu analytischen Zwecken wurde die 4,6-*O*-Benzyliden-Schutzgruppe durch Rühren in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure, Essigsäure und Wasser entfernt. Anschließend wurden die beiden unblockierten Hydroxygruppen mit Acetanhydrid in Pyridin verestert. Das so erhaltene Disaccharid **119** konnte in einer Ausbeute von 13% durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel isoliert werden (siehe Schema 65).



Schema 65: Austausch der Schutzgruppen in 4- und 6-Position zu analytischen Zwecken.

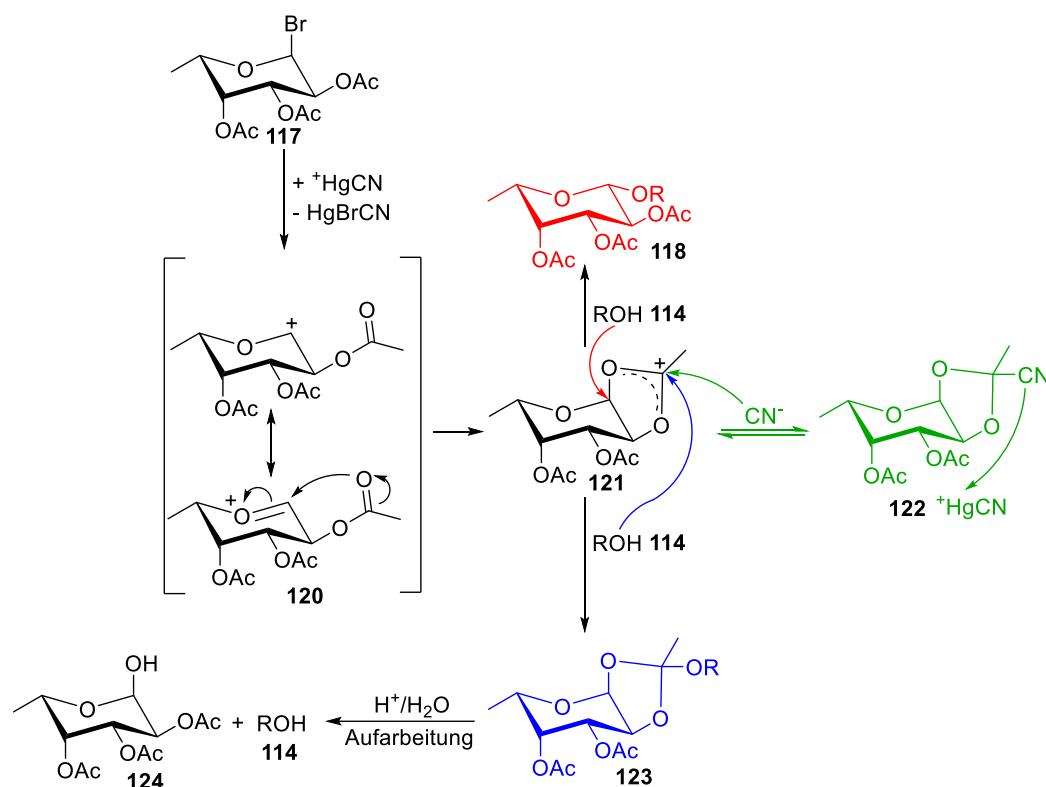
Da das Disaccharid **118** nicht direkt aus der Glycosylierungsreaktion isoliert werden konnte und somit eine geringe Ausbeute erzielt wurde, wurde eine alternative Methode nach Helferich et al. getestet.^[126] Bei dieser Methode wird Quecksilber(II)cyanid als Promotor in einer Mischung aus Toluol und Nitromethan verwendet. Die Reaktion führte mit 86% zum β -verknüpften Disaccharid **118**, da die Acetyl-Schutzgruppe des Fucosylbromids **117** nachbargruppenaktiv ist (siehe Schema 66).



Schema 66: Glycosylierungsreaktion nach der Methode von Helferich.

Die hohe Ausbeute sowie die Selektivität dieser Reaktion kann durch den Mechanismus erklärt werden (siehe Schema 67). Nach dem Promotor-vermittelten Austritt des Bromid-Ions entsteht

das Oxocarbeniumion **120**, welches sich durch die Beteiligung der benachbarten Acetyl-Schutzgruppe in Dixoleniumion **121** umwandeln kann. Der nukleophile Angriff des Glycosylakzeptors **112** kann somit am anomeren Zentrum nur von unten erfolgen, sodass das β-Glycosid erhalten wird (in Rot dargestellt).

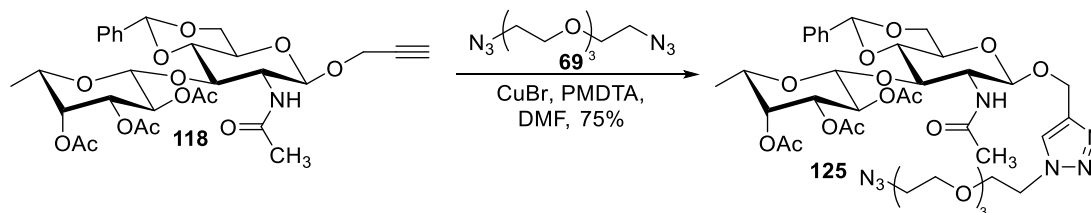


Schema 67: Mechanismus der Glycosylierungsreaktion mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$.

Erfolgt der Angriff aber am elektrophilen Carbonylkohlenstoff des Acetylrests am C-2 der Fucose, entsteht als Nebenprodukt der unerwünschte Orthoester **123** (in Blau dargestellt). Dieser kann bei wässriger Aufarbeitung in den Glycosylakzeptor sowie in den hydrolysierten Fucose-Baustein **124** zerfallen. Die Bildung des Orthoesters führt somit zu Ausbeuteverlusten. Der Erfolg dieser Methode und die damit verbundenen hohen Ausbeuten könnten an der Verwendung von Quecksilber(II)cyanid liegen. Die Cyanid-Ionen können durch einen konkurrierenden Angriff am positive Acetal-Kohlenstoff in **121** der Bildung des Orthoesters entgegenwirken (in Grün dargestellt). In **122** kann das Cyanid wiederum von Quecksilber-Ionen angegriffen werden was zurück zum Dixoleniumion **121** führt.

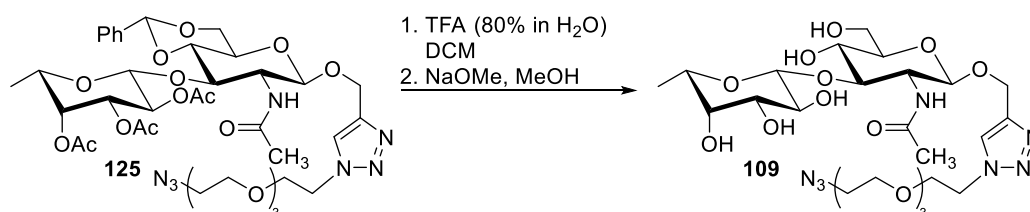
Als nächster Syntheseschritt stand die Installation des Diazid-Linkers **69** an. Die Azid-Alkin-Cycloaddition wurde nach der gleichen Methode wie in Schema 36 (Seite 46) durchgeführt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung konnte **125** in einer Ausbeute von 75% erhalten werden (siehe Schema 68).



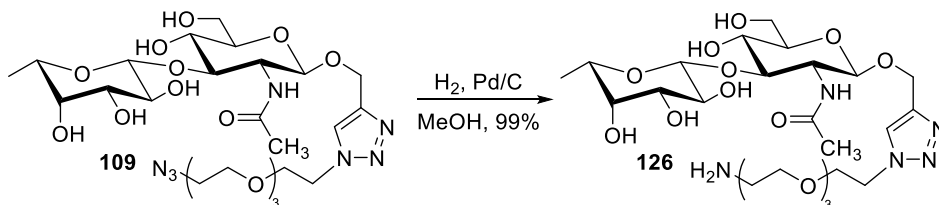
Schema 68: Azid-Alkin-Cycloaddition zur Installation des Linkers.

Der letzte Schritt beinhaltet die komplette Deblockierung des Disaccharids in zwei Stufen. Zunächst wurde die 4,6-*O*-Benzyliden-Schutzgruppe durch Reaktion mit Trifluoressigsäure entfernt, anschließend wurden die Acetylenschutzgruppen mittels Zemplén-Verseifung abgespalten (siehe Schema 69). Das deblockierte Saccharid **109** konnte über diese beiden Stufen in einer Ausbeute von 56% nach Reinigung über präparative HPLC erhalten werden.



Schema 69: Entfernung der Schutzgruppen.

Auch bei dieser Struktur wurde das Azid in ein Amin überführt, um es an Kooperationspartner weiter geben zu können, die für die Anbindung eine amidische Bindung nutzen wollen. Die Hydrogenolyse wurde unter den gleichen Bedingungen wie bei der Triamminose-Struktur durchgeführt, wobei Amin **126** in einer Ausbeute von 99% erhalten werden konnte (siehe Schema 70).



Schema 70: Hydrogenolyse des Azids, um Amin **126** zu erzeugen.

3.5 ZUSAMMENFASSUNG

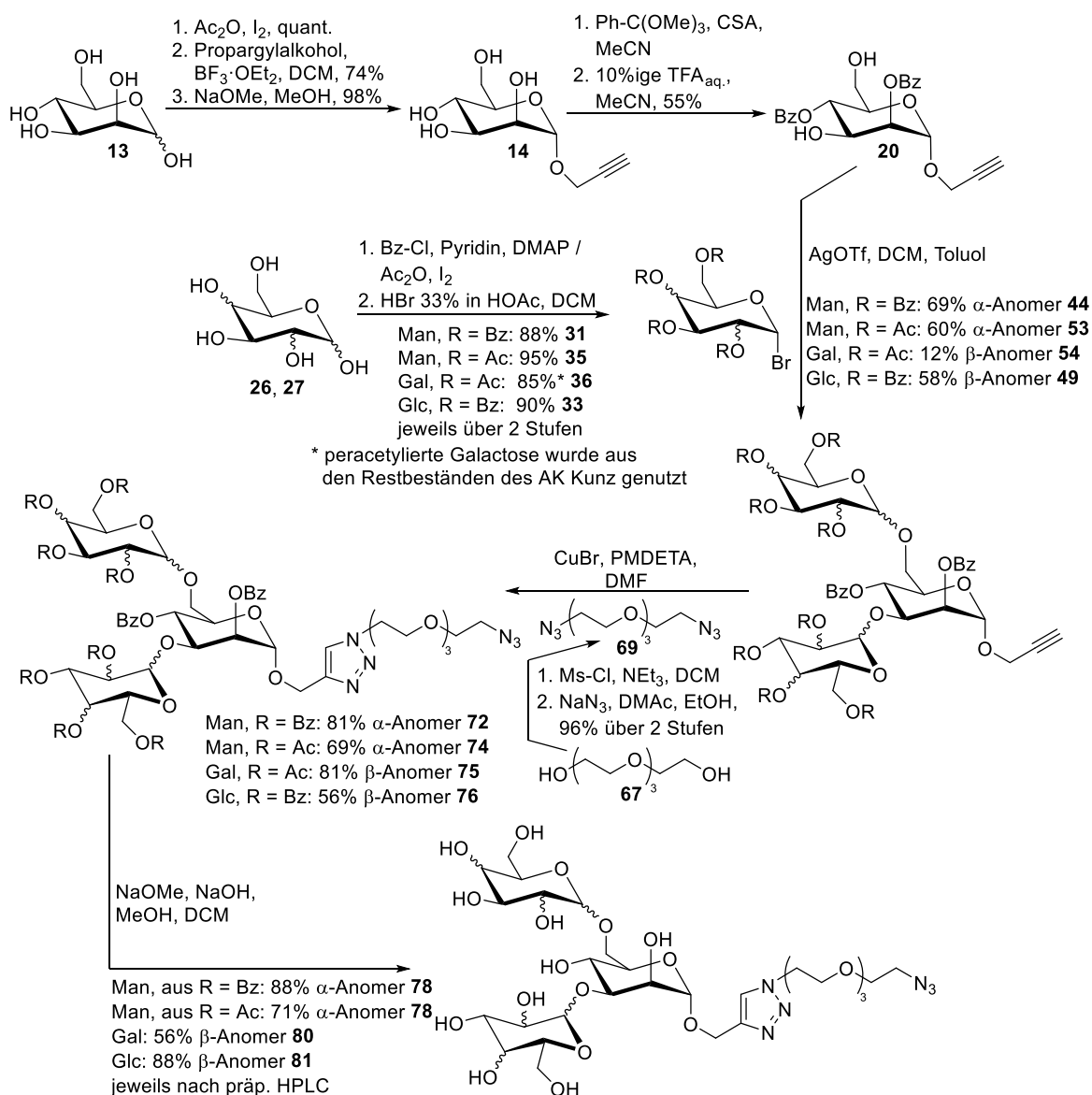
In diesem Kapitel wurde die Synthese von unterschiedlichen trisaccharidischen Strukturen vorgestellt sowie die Synthese des Disaccharids GlcNAc 3- β 1 Fuc **109**. Die Strukturen enthalten alle einen kurzen Linker mit einer Azid-Gruppe die eine nachträgliche Modifikation erlaubt. Die charakteristische 3,6-Verknüpfung der Trisaccharide sowie das Disaccharid wurden in unterschiedlichen Veröffentlichungen als potentielle Bindungspartner für den DC-SIGN Rezeptor vorgestellt. Diese Eigenschaft soll ausgenutzt werden, um verschiedene Kapselsysteme, die mit den saccharidischen Strukturen modifiziert sind selektiv an dendritische Zellen anbinden zu lassen. Somit wäre ein aktives Targeting möglich.

Die trisaccharidischen Strukturen konnten ausgehend von den jeweils benötigten Monosacchariden in 6 linearen Stufen aufgebaut werden. Die zentrale Mannose-Struktur stellte den Glycosylakzeptor dar und konnte über vier Syntheseschritte dargestellt werden. Dabei wurde eine spezielle Schutzgruppenstrategie nach Oscarson et al. angewendet,^[81] um die 2- und 4-Position selektiv zu blockieren. Die Trisaccharide wurden über Glycosylierungsreaktionen nach Koenigs und Knorr durchgeführt. Die Methode nach Schmidt über die Glycosyltrichloracetimidate erbrachte keine befriedigenden Ausbeuten. In den letzten beiden Syntheseschritten wurde der Diazid-Linker installiert und die Saccharide wurden vollständig deblockiert.

Somit konnte die Trimannose-Struktur **78** unter dem Einsatz von Acetylschutzgruppen in einer Ausbeute von 17% über 6 lineare Stufen, bzw. insgesamt 11 Stufen synthetisiert werden (siehe Schema 71). Sowohl die Glycosylierungsreaktion, die Installation des Diazid-Linkers **69** und die Deblockierung konnten im Milligramm-Maßstab durchgeführt werden, sodass knapp 1.90 g nach präparativer HPLC Reinigung aus einem Reaktionsansatz erhalten werden konnten. Die einzelnen Synthesestufen zeigten auch bei größeren Ansätzen eine gute Reproduzierbarkeit bei den Ausbeuten. Bei der Verwendung von Benzoylschutzgruppen konnten 15% über 6 lineare Stufen und nach präparativer HPLC-Reinigung erhalten werden.

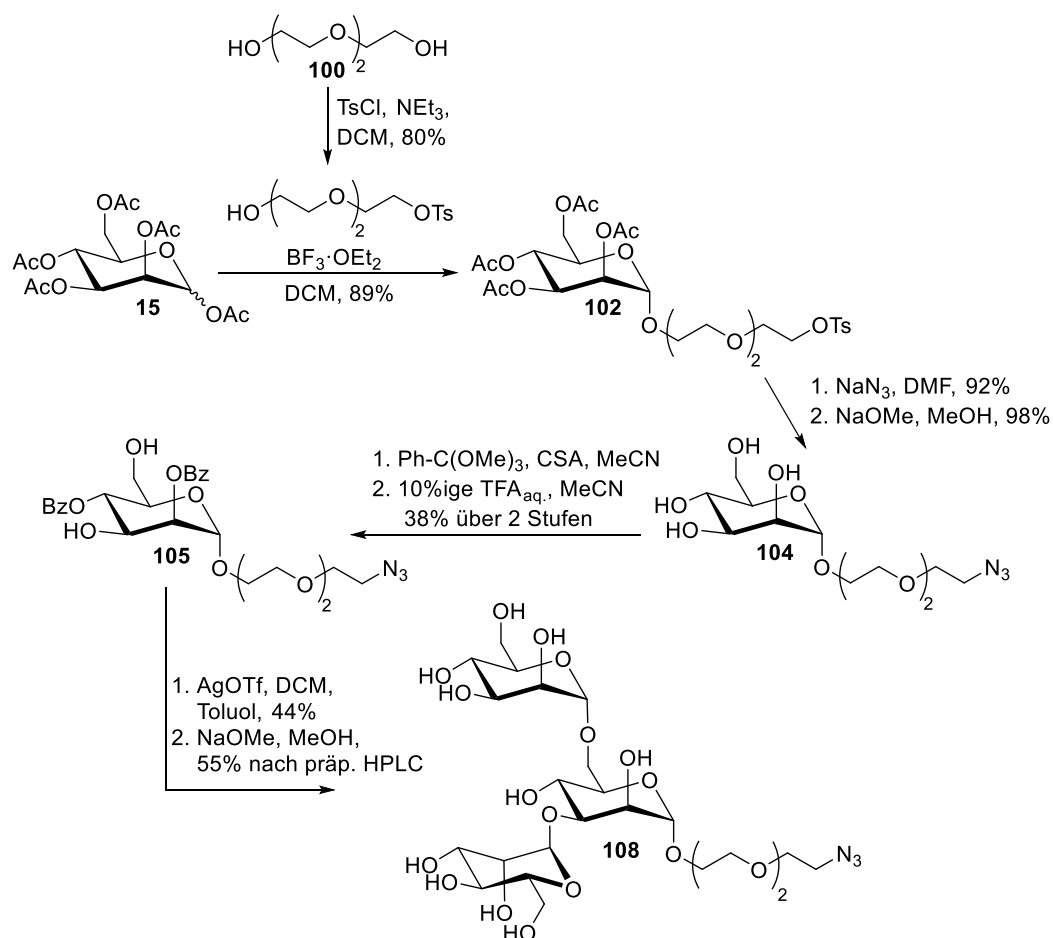
Das Trisaccharid **80**, welches zwei Galactose-Einheiten enthält konnte in einer Ausbeute von 2% nach 6 linearen, bzw. insgesamt 11 Stufen synthetisiert werden. Die niedrige Ausbeute lässt sich durch die Probleme bei der Glykosylierung erklären. Trisaccharid **81**, welches zwei Glucose-Einheiten enthält ließ sich in einer Ausbeute von 12% über die gleiche Anzahl an Stufen darstellen.

Die Trimannose-Einheit konnte in Kooperationen bereits an verschiedene Kapsel- oder Polymersysteme angebunden werden.



Schema 71: Synthese der trisaccharidischen Strukturen.

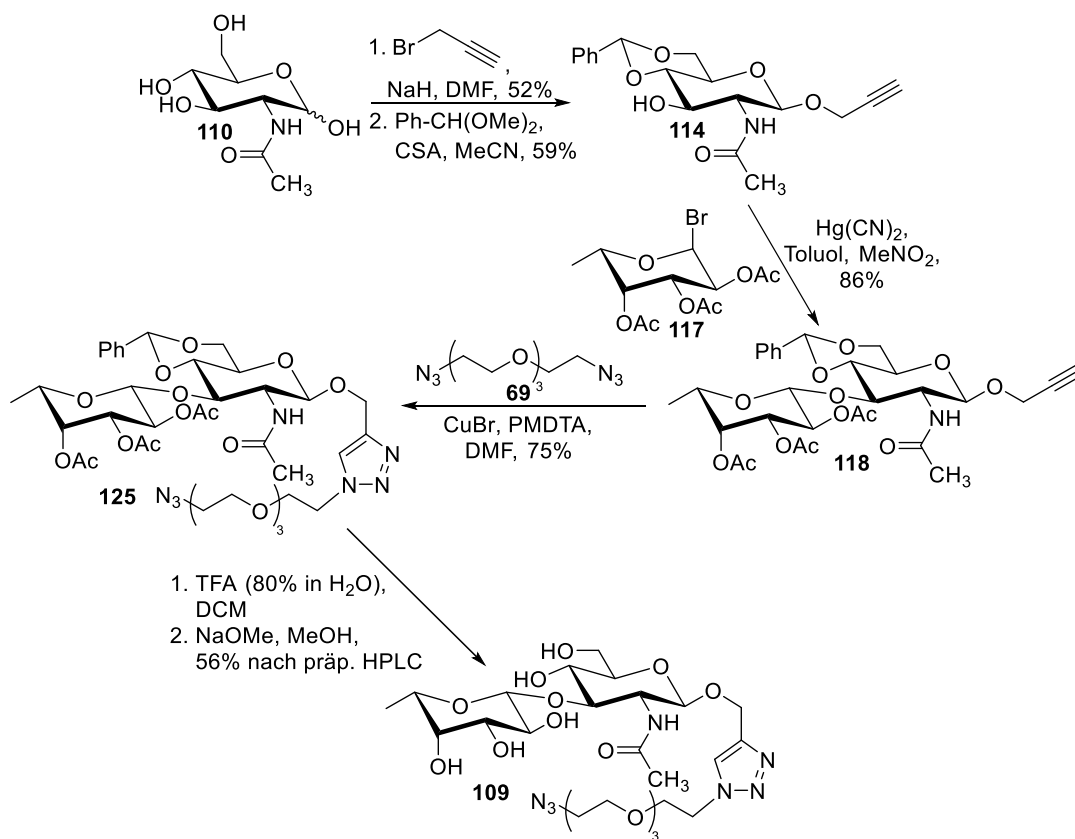
Trimannose-Struktur **108** mit dem direkt angebundenem Linker wurde in einer Ausbeute von 7% über sieben lineare Stufen, bzw. insgesamt neun Stufen dargestellt (siehe Schema 72). Das Linker-System wurde hier in einem der ersten Syntheseschritte in das Molekül eingeführt. Die selektive Blockierung der 2- und 4-Positionen gelang auch hier nach der Methode von Oscarson et al.,^[81] die anschließende Glycosylierungsreaktion baute das Trisaccharid auf. Im letzten Schritt wurde die Schutzgruppen nach Zemplén entfernt.^[72]



Schema 72: Synthese der Trimannose-Struktur mit direkt angebundenem Linker.

Das Disaccharid GlcNAc 3-β1 Fuc **109** konnte in einer Ausbeute von 43% über sechs lineare Stufen, bzw. insgesamt zehn Stufen synthetisiert werden (siehe Schema 73, nächste Seite). Zunächst wurde der Glycosylakzeptor **114** aufgebaut, die anschließende Glycosylierungsreaktion nach einem Protokoll von Helferich et al. konnte mit hohen Ausbeuten durchgeführt werden. Anschließend wurde der Diazid-Linker **69** installiert und alle Schutzgruppen wurden entfernt.

Auch diese Synthese konnte im Milligramm-Maßstab durchgeführt werden, sodass knapp 1.90 g nach präparativer HPLC Reinigung aus einem Reaktionsansatz erhalten werden konnten.

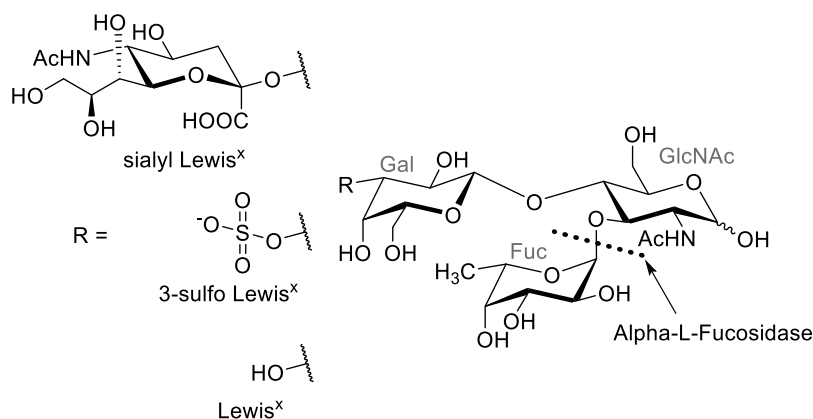


Schema 73: Synthese des GlcNAc 3→β1 Fuc-Disaccharids **109**.

4. Synthese von Diglycosylindolen als Lewis^x-imitierende Struktur

4.1 EINLEITUNG

In den Arbeiten von Arne Skerra hat das Trisaccharid Lewis^x neben den Oligomannosiden ebenfalls eine gute Anbindung an den DC-SIGN Rezeptor gezeigt (siehe Abbildung 33).^[9] Lewis^x ist ein um die Sialinsäure (*N*-Acetylneuraminsäure) verkürztes Derivat des Tetrasaccharids Sialyl-Lewis^x. Dieses wiederum ist für viele biologische Prozesse wichtig, so z.B. für Zell-Zell-Erkennungsprozesse, oder in der Funktion als Blutgruppenantigen. Das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis^x zeigt allerdings keine Anbindung an den DC-SIGN Rezeptor,^[127] ebenso wie das 3-Sulfo-Lewis^x-Derivat, in dem die 3-Position des Galactose-Moleküls sulfatiert ist, um die ionische Struktur der Sialinsäure zu imitieren (siehe Abbildung 33 unten).



Name	Nummer	Struktur	Bindungssignal
Lewis ^x	16		
3 sulfo Lewis ^x	17		

■ *N*-Acetylglucosamin
● Galactose
▲ Fucose
 SP0: $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$

Abbildung 33: oben: Tetrasaccharid sialyl Lewis^x sowie Trisaccharide 3-sulfo Lewis^x und Lewis^x; unten: Bindungssignale der beiden Trisaccharide.^[9]

Unterschiedliche Arbeitsgruppen konnten das Pentasaccharid Lacto-*N*-fucopentaose **127** (LNPF-III, kommt in menschlicher Milch vor), welches das Trisaccharid Lewis^x enthält, mit der

Kohlenhydrat-erkennenden Domäne von DC-SIGN kristallisieren und eine Kristallstrukturanalyse daran durchführen.^[62, 128-131] Das Pentasaccharid ist mit den für die Bindung wichtigen Aminosäureseitenketten in Abbildung 34 dargestellt.

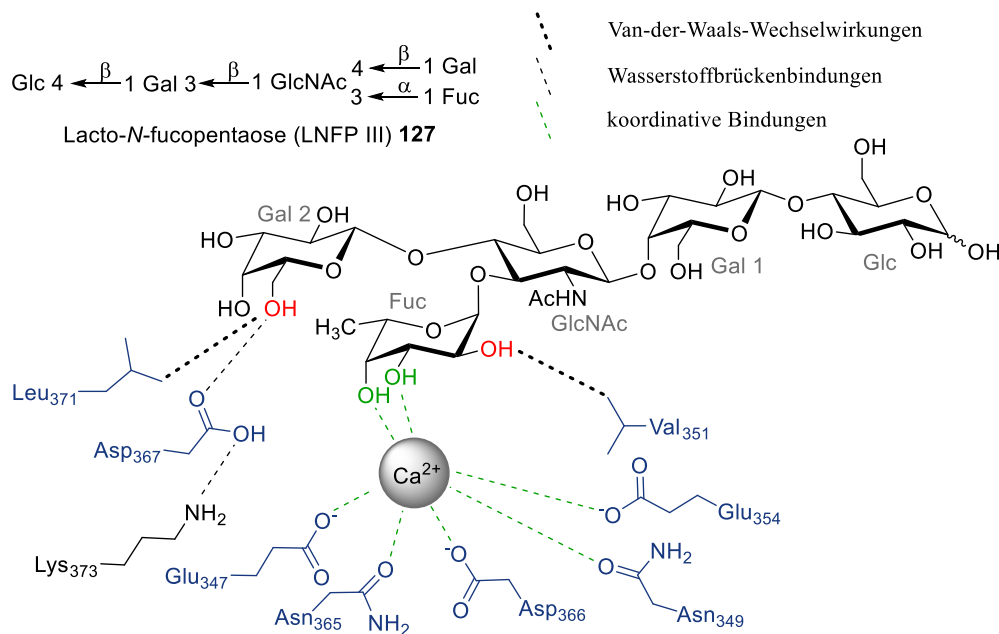


Abbildung 34: Schematische Darstellung des Pentasaccharids **127** und der kohlenhydratbindenden Domäne (CRD) von DC-SIGN mit den für die Anbindung wichtigen Aminosäuren.

Die Aufklärung der Kristallstruktur zeigt, dass lediglich die Hydroxygruppen des Galactose 2- sowie des Fucose-Moleküls an der Bindung in der Rezeptortasche beteiligt sind. Der *N*-Acetylglucosamin Baustein dient als Abstandshalter, Galactose 1 und Glucose sind an der Bindung gar nicht beteiligt.

Das Alpha-L-Fucosidase-Enzym, welches in jeder Zelle von Säugetieren vorkommt, ist für die Abspaltung von Fucose aus Fucose-tragenden Oligosacchariden verantwortlich.^[132] Das Enzym könnte demnach den Fucose-Baustein, welcher für die Anbindung am DC-SIGN Rezeptor wichtig ist, aus dem Trisaccharid entfernen (siehe Abbildung 33 oben). Eine Bindung zum Rezeptor wäre dann nicht mehr möglich.

Christine Wiebe konnte in früheren Arbeiten zeigen, dass der *N*-Acetylglucosamin-Baustein im Lewis^x-Molekül durch eine Indol-Struktur ersetzt werden kann. Die Anbindung dieser Lewis^x-Mimetika wurde an verschiedenen Selektinen getestet.^[133-136] Die Selektine gehören zu den membrangebundenen Glycoproteinen, welche an der entzündungsbedingten Leukozyten-Endothel-Wechselwirkung beteiligt sind. Sie binden spezifisch an verschiedene saccharidische Strukturen, unter anderem an das Sialyl-Lewis^x Tetrasaccharid.^[137] Bei den Bindungsstudien mit

den auf Diglycosylindolen basierenden Mimetika stellte sich heraus, dass der Indol-Baustein den richtigen Abstand zwischen dem Galactose- und Fucose-Baustein einstellt und somit im Falle der Selektine eine gute Anbindung zeigt.^[138-140] In Abbildung 35 ist links eine schematische Darstellung des Lewis^x-Mimetikums gezeigt, rechts die beiden Strukturen, die in dieser Arbeit aufgebaut wurden. In den Mimetika ist der Fucose-Baustein über eine C-glycosidische Bindung an das Indol angeknüpft, um eine Abspaltung durch das Alpha-L-Fucosidase-Enzym zu vermeiden. In der oberen Struktur **128** wurde der notwendige Linker mit der Azid-Gruppe an der primären Hydroxygruppe des Galactose-Bausteins angebunden, in der unteren Struktur **129** an das Indolsystem. Darüber hinaus sollten die beiden saccharidischen Strukturen im Mimetikum auch noch gegen weitere Saccharide getauscht werden, um auch deren Anbindung an den DC-SIGN Rezeptor zu testen.

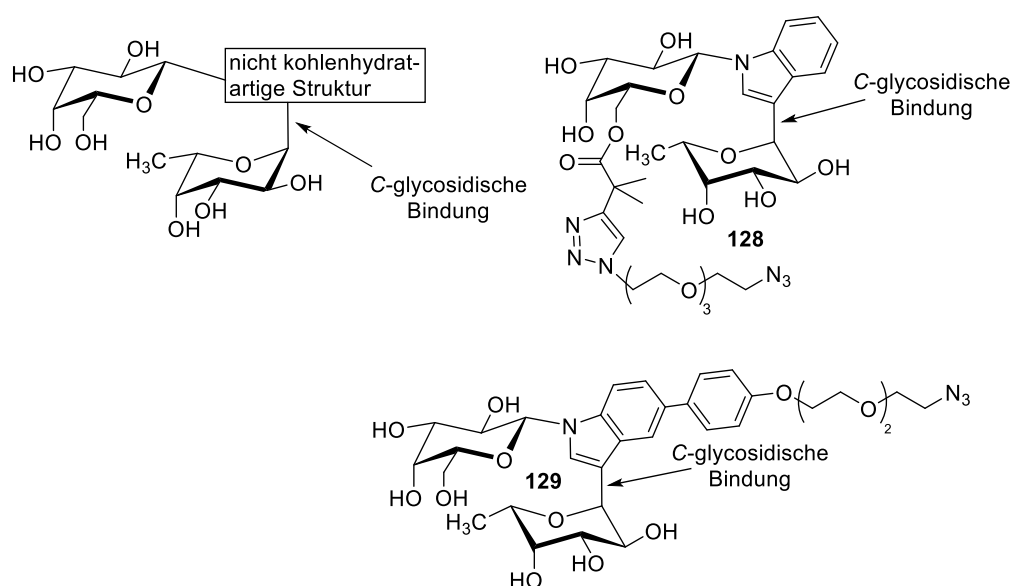


Abbildung 35: Schematische Darstellung des Diglycosyl-Mimetikums; Diglycosylindole **128** und **129**, welche in dieser Arbeit synthetisiert wurden.

4.2 SYNTHESE DER DIGLYCOSYLINDOLE MIT AM SACCHARID ANGEBUNDENEM LINKER

Ergebnisse und Diskussion

In folgendem Kapitel wird die Synthese der Diglycosylindol-Strukturen gezeigt und erläutert, bei denen der Linker an der primären 6-Position des einen Saccharids angebunden ist. Die Grundstruktur dieser Moleküle stellt ein *N*-Glycosylindol dar, es ist in Abbildung 36 in Rot dargestellt. An das *N*-Glycosylindol ist in 3-Position ein weiteres Saccharid C-glycosidisch

geknüpft, welchen in 6-Position keine Hydroxygruppe trägt. Bei diesen Monosacchariden handelt es sich um 6-Desoxyaldosen, wovon in der Natur am häufigsten L-Rhamnose (L-6-Desoxymannose, **130**) als Bestandteil von Pektin vorkommt. L-Fucose (L-6-Desoxygalactose, **115**) bildet einen elementaren Bestandteil der A- und B-Blutgruppenantigene. Weiterhin kommt z.B. D-Digitalose (D-6-Desoxy-3-O-methylgalactose) als monosaccharidischer Bestandteil in Herzglykosiden, z.B. Thevetin vor. In den heute noch eingesetzten Herzglykosiden (Digoxin und Digitoxin) ist D-Digitalose allerdings nicht mehr enthalten. An die 6-Position des einen Saccharids ist über eine Esterbindung (in Grün dargestellt) ein kurzer Linker angebunden, welcher eine Azid-Gruppe zur weiteren Anknüpfung trägt (in Blau dargestellt). Der Linker enthält am Kohlenstoffatom direkt neben der Carbonylgruppe zwei Methylgruppen, um den Linker sterisch möglichst anspruchsvoll zu machen. Dies sollte garantieren, dass der Linker nur an die primäre 6-Position des einen Saccharids geknüpft wird.

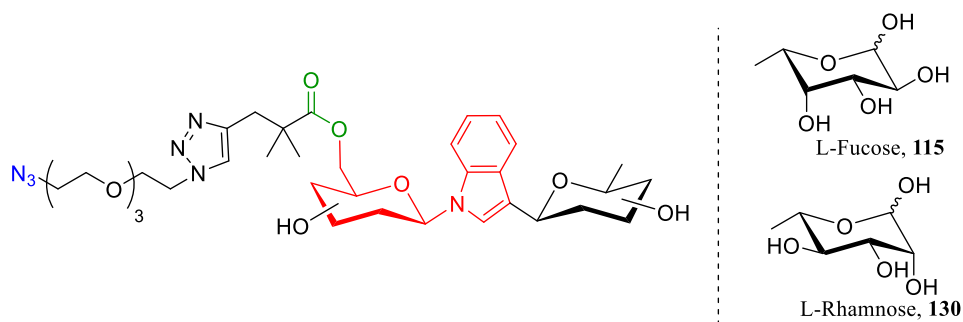
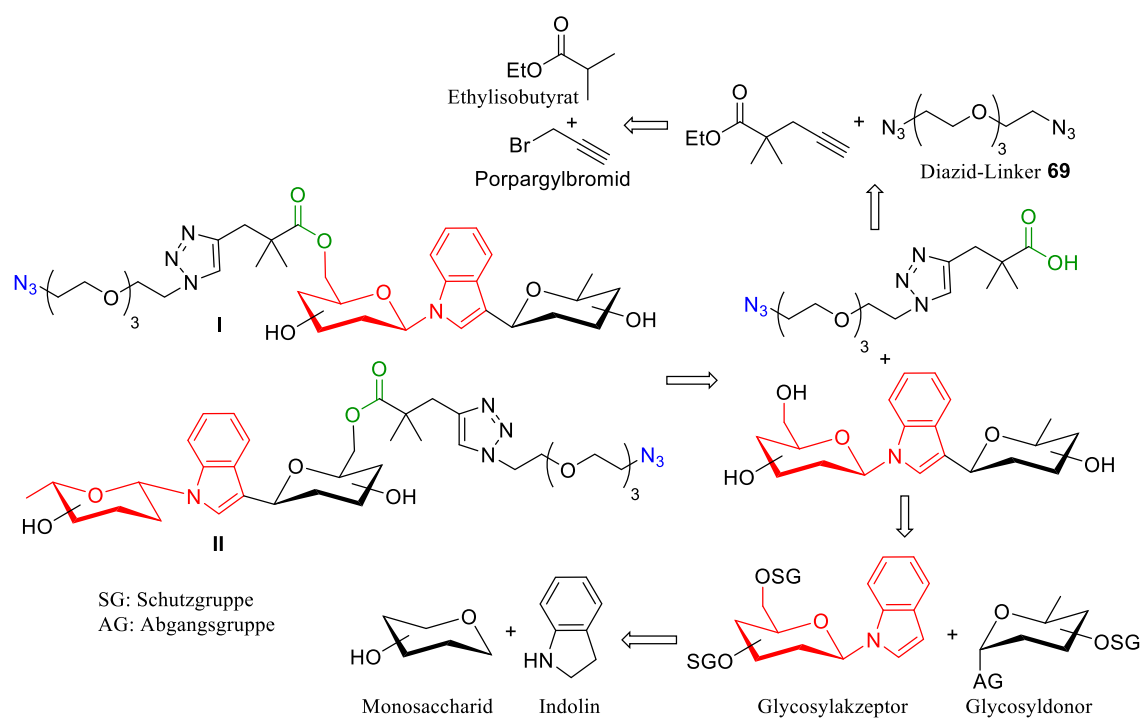


Abbildung 36: Grundstruktur der Diglycosylindole mit an der 6-Position angebundenem Linker.

In Schema 74 ist ein retrosynthetischer Überblick dargestellt, welche unterschiedlichen Synthesebausteine nötig waren. Das Monosaccharid mit 6-Hydroxyfunktion, an welches das Linker-System angebunden wird, kann *N*-glycosidisch an die 1-Position des Indols gebunden sein (**I** in Schema 74), oder aber an die 3-Position des Indols (**II**).

Zuerst soll die Synthese der zentralen *N*-Glycosylindole gezeigt und diskutiert werden. Sie können in drei Stufen von unterschiedlichen Monosacchariden und Indolin aus synthetisiert werden. Anschließend wird kurz auf die Synthese der Glycosyldonoren und des Linkersystems eingegangen. Das Linker-System ist aus 2,2-Dimethylpent-4-insäureethylester und dem bereits bekannten Diazid-Linker **69** zusammengesetzt. Zuletzt wird die Deblockierung und die Installation des Linker-Systems behandelt.



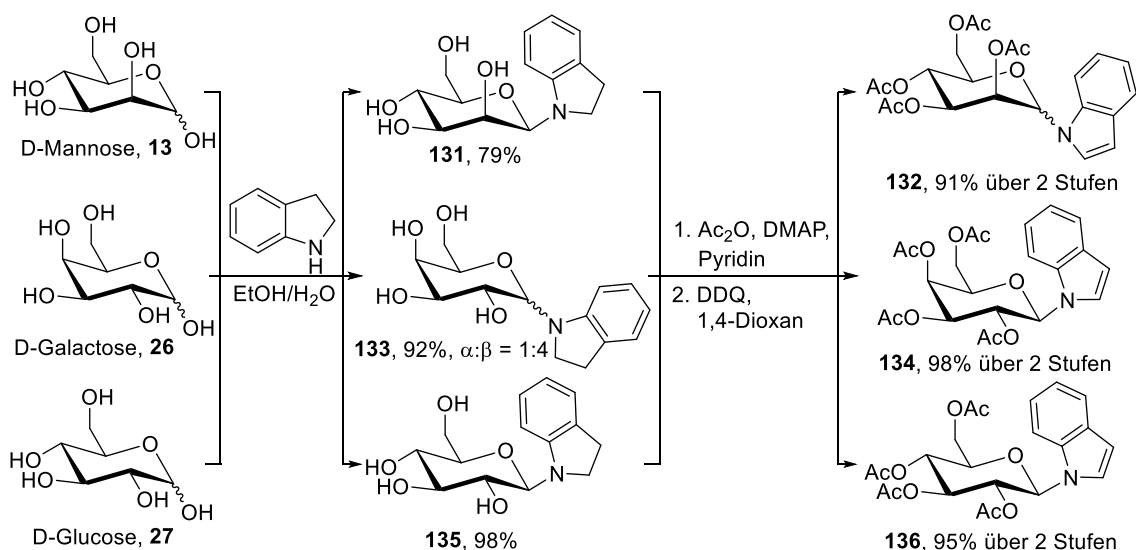
Schema 74: Retrosynthetischer Überblick zur Synthese der Diglycosylindole.

4.2.1 Synthese der *N*-Glycosylindole

Die acetylgeschützten *N*-Glycosylindole von Mannose **132**, Galactose **134** und Glucoseⁿ **136** können jeweils in drei Syntheseschritten ausgehend von den Monosacchariden nach einer Methode von Melnik et al. synthetisiert werden (siehe Schema 75).^[141]

Zunächst wurden die *N*-Glycosylindoline **131**, **133** und **135** synthetisiert indem die Monosaccharide D-Mannose **13**, D-Galactose **26** und D-Glucose **27** mit Indolin in einem siedenden Gemisch aus Ethanol und Wasser umgesetzt wurden. In allen drei Fällen konnte mit hohen bis sehr hohen Ausbeuten (79% – 98%) das gewünschte *N*-Glycosid erhalten werden. Bei Mannose und Glucose verlief die Reaktion β -selektiv, bei Galactose konnte ein Gemisch beider Anomere im Verhältnis α : β von 1:4 erhalten werden. Die beiden Anomere konnten anhand der $^3J_{1\text{H},2\text{H}}$ -Kopplungskonstanten im NMR eindeutig unterschieden werden, die $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplungskonstante betrug 151 Hz im β -Anomer und 158 Hz im α -Anomer. Da die $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplungskonstante im 1-(β -D-Mannopyranosyl)-indolin 147 Hz betrug, konnte auch hier die β -Konfiguration belegt werden.

ⁿ An der Synthese des peracetylierten *N*-Glucosylindol-Bausteins hat [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.



Schema 75: Synthese der *N*-Glycosylindole ausgehend von D-Mannose, D-Galactose und D-Glucose.

Die β -Selektivität, bzw. der große Überschuss an β -Anomer im Falle der Galactose kann mithilfe des exo-anomeren Effekts erklärt werden. Im β -Anomer kann sich das Indolgerüst so anordnen, dass eine optimale Überlappung des Elektronenpaares am Stickstoff und dem σ^* -Orbital der C–O-Bindung im Ring des Saccharids gegeben ist. In Abbildung 37 ist dieser Sachverhalt gezeigt. Christine Wiebe konnte in ihrer Promotionsarbeit einen Einkristall von 1-(β -D-Galactopyranosyl)-indolin erzeugen und mithilfe der Röntgenstrukturanalyse diese Anordnung eindeutig bestätigen.^[139]

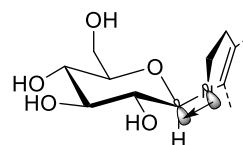
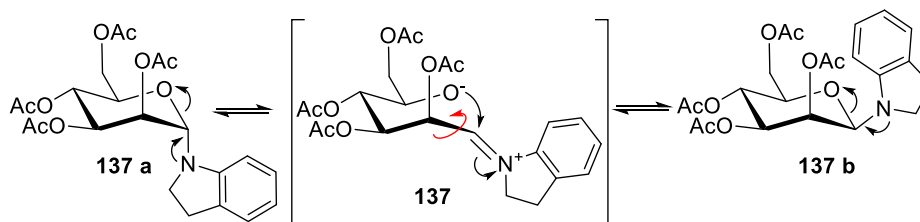


Abbildung 37: Anordnung des Indolsystems in *N*-Glycosylindolen

Im nächsten Syntheseschritt wurden die *N*-Glycosylindoline peracetyliert, indem sie in Pyridin mit Acetanhydrid und DMAP als Katalysator umgesetzt wurden. Bei den Galactose- und Glucose-Bausteinen konnte jeweils das reine β -Anomer erhalten werden. Im Falle des Mannose-Bausteins konnte eine Mischung beider Anomere erhalten werden, die sich an Kieselgel trennen ließen. NMR-spektrometrische Untersuchungen der beiden getrennten Substanzen in CDCl₃ lieferte jedoch das gleiche Spektrum. In beiden Fällen zeigte das Spektrum eine Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 4:1. In *d*₆-DMSO konnte bei sofortiger Messung nach Probenpräparation ein starker Überschuss an dem jeweiligen Anomer im NMR-Spektrum erhalten werden, nach einigen Stunden stellte sich aber auch hier eine Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 1:2 ein. Die Umwandlung der beiden Anomere ineinander könnte nach folgendem Mechanismus ablaufen (siehe Schema 76). Das *N*-*O*-Acetal könnte geöffnet werden, wobei Iminiumion **137** gebildet werden würde. In dieser offenkettigen Struktur kann die Bindung

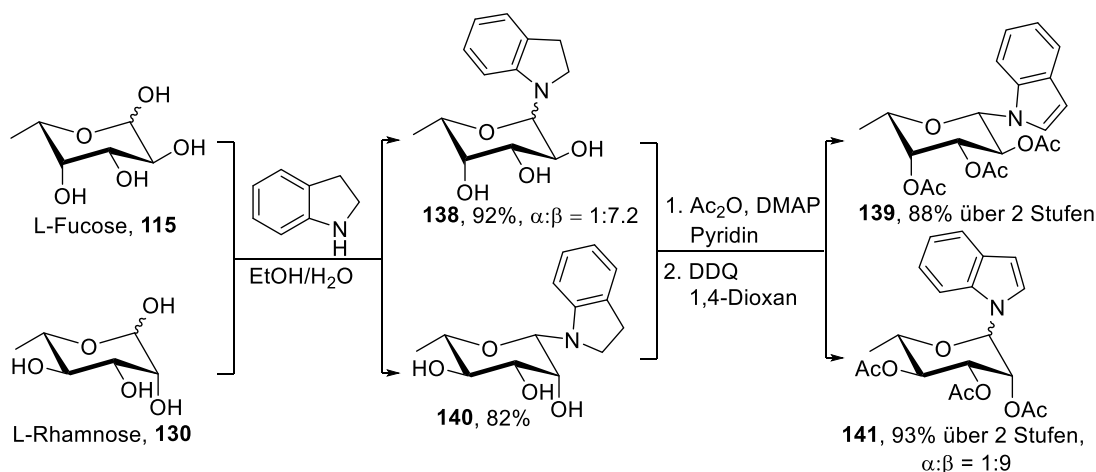
zwischen C1 und C2 frei rotieren (angedeutet durch den roten Pfeil) und bei einem erneuten Ringchluss würde jeweils das andere Anomere gebildet werden.



Schema 76: Möglicher Mechanismus für die Interkonversion der beiden Anomere.

Im letzten Syntheseschritt wurde das Indolinsystem mit DDQ zum Indolsystem oxidiert. Bei den Galactose- und Glucose-Bausteinen verlief die Reaktion glatt, in Falle des Mannose-Bausteins wurden für die an Kieselgel getrennten Anomere zwei Reaktionsansätze durchgeführt. Aus beiden Reaktionsansätzen konnte jedoch nur eine Mischung beider Anomere isoliert werden. Aus dem abgetrennten α -Anomer des peracetylierten Mannosylindolin-Bausteins konnte eine Mischung im Verhältnis α : β von 1:5 des jeweiligen Indols erhalten werden, aus dem β -Anomer des peracetylierten Mannosylindolin-Bausteins eine Mischung im Verhältnis α : β von 1:7.

Neben den drei Sacchariden mit Hydroxygruppe in der 6-Position wurden auch L-Fucose **115** und L-Rhamnose^o **130** als 6-Desoxyaldosen in dieser Synthese eingesetzt (siehe Schema 77).



Schema 77: Synthese der *N*-Glycosylindole ausgehend von L-Fucose und L-Rhamnose.

^o An der Synthese des peracetylierten *N*-Rhamnosylindol-Bausteins hat [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.

L-Fucose **115** lieferte bei der Reaktion mit Indolin ein Anomerengemisch mit einem starken Überschuss an β -Anomer. Die anschließende Peracetylierung führte zum reinen β -Anomer, bei der Oxidation mit DDQ wurde diese Konfiguration beibehalten. Bei der Synthese des *N*-Glycosylindolins der 6-Desoxyaldose L-Rhamnose **130** wurde zunächst das reine β -Anomer erhalten, bei der Peracetylierung ergab sich aber der gleiche Sachverhalt wie zuvor bei der D-Mannose. Die beiden Anomere konnten zwar nicht an Kieselgel getrennt werden, es stellten sich aber in CDCl_3 bzw. d_6 -DMSO unterschiedliche Verhältnisse der Anomere ein. Die Umwandlung könnte nach dem gleichen Mechanismus wie in Schema 76 gezeigt ablaufen.

Zusammenfassend konnte die peracetylierten *N*-Glycosylindole alle in sehr hohen Ausbeuten erhalten werden. In folgender Tabelle sind alle Ausbeuten und die erhaltenen Anomerenverhältnisse aufgeführt.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ausbeuten für die Synthese der peracetylierten *N*-Glycosylindole.

	Synthese des <i>N</i> -Glycosylindolins	Peracetylierung	DDQ-Oxidation des Indolins zum Indol
D-Mannose	79% nur β -Anomer	92% $\alpha:\beta = 4:1$ in CDCl_3	99% β -Überschuss
D-Galactose	92% $\alpha:\beta = 1:4$	96% nur β -Anomer	99% nur β -Anomer
D-Glucose	98% nur β -Anomer	96% nur β -Anomer	99% nur β -Anomer
L-Fucose	92% $\alpha:\beta = 1:7$	99% nur β -Anomer	88% nur β -Anomer
L-Rhamnose	82% nur β -Anomer	97% $\alpha:\beta = 2:1$ in CDCl_3	96% $\alpha:\beta = 1:9$ in CDCl_3

Für die weiteren Synthesen der Diglycosylindole wurden nur die *N*-Glycosylindole von D-Galactose **134**, D-Glucose **136** und L-Fucose **139** verwendet. Auf Synthesen mit den D-Mannose- und L-Rhamnose-Bausteinen **132** und **141** wurden aufgrund der Problematik mit der Einstellung der Anomere verzichtet.

4.2.2 Synthese der benötigten Glycosyldonoren

Für den Aufbau der *C*-glycosidischen Bindung wurden Glycosylbromide und -trichloracetimidate verwendet. Somit wurden ausgehend von D-Galactose, L-Fucose und L-Rhamnose Glycosyldonoren synthetisiert.

Die Synthese der beiden peracetylierten Glycosylbromide ausgehend von D-Galactose **36** und L-Fucose **117** (siehe Abbildung 38) ist bereits auf Seite 33 bzw. auf Seite 71 beschrieben.

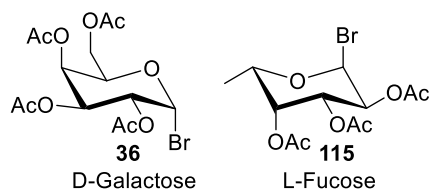
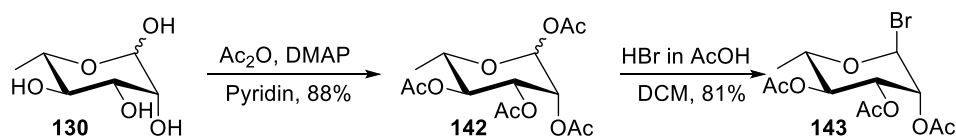


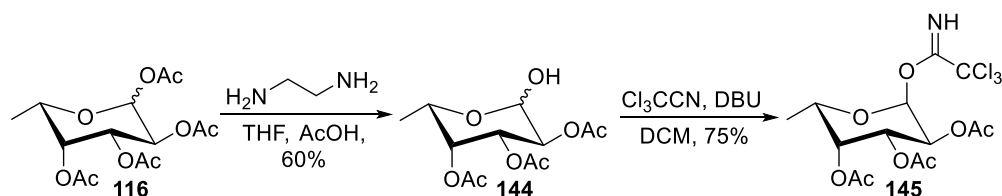
Abbildung 38: Zuvor bereits synthetisierte Glycosyldonoren.

In Schema 78 ist die Synthese des peracetylierten L-Rhamnosylbromids **143** dargestellt, sie gelang nach den beiden gleichen Syntheseschritten wie im Falle der L-Fucose (siehe Schema 63 , Seite 71).



Schema 78: Synthese des Rhamnosyldonors **143**.

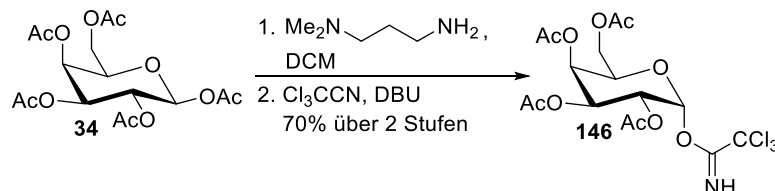
Neben den Glycosylbromiden wurden noch zwei Trichloracetimide von L-Fucose und D-Galactose hergestellt. Bei der peracetylierten L-Fucose **116** wurde zunächst die anomere Position mit Ethylendiamin deblockiert. Das gewünschte Produkt **144** konnte in einer Ausbeute von 60% als Anomerenmischung erhalten werden. Anschließend wurde das Trichloracetimidat **145** durch eine basenkatalysierte Reaktion mit Trichloracetonitril in 75% Ausbeute hergestellt (siehe Schema 79).



Schema 79: Synthese des Fucosyltrichloracetimidats **145**.

Die peracetylierte D-Galactose **34** wurde nach Jensen et al. in einem Eintopfverfahren umgesetzt (siehe Schema 80).^[142] Dazu wurde als Base zunächst *N,N*-Dimethyl-1,3-diaminopropan eingesetzt, um das anomere Zentrum zu deblockieren. Mittels DC-Kontrolle konnte einfach beurteilt werden, wann die Reaktion abgeschlossen war. Danach wurde Trichloracetonitril und DBU in die Reaktionsmischung zugegeben. Der Reaktionsfortschritt konnte wieder mittels DC-

Kontrolle beobachtet werden. Durch saure Extraktion und anschließender Säulenchromatographie konnte das gewünschte Trichloracetimidat in einer Ausbeute von 70% erhalten werden.

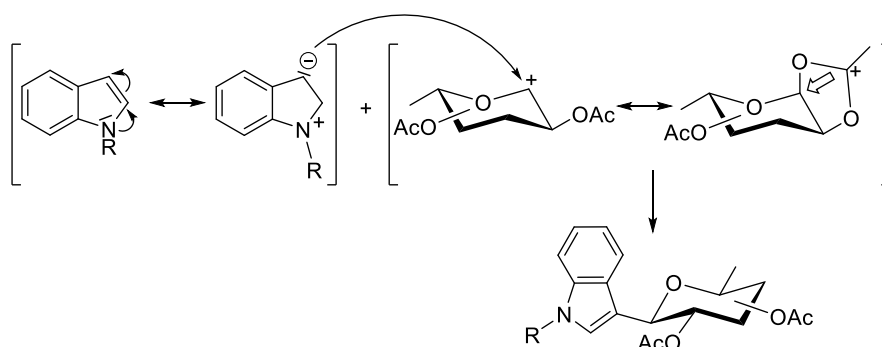


Schema 80: Synthese des Galactosyltrichloracetimidats **146** nach Jensen et al..

Dieses One-pot-Verfahren lieferte für das Trichloracetimidat der peracetylierten Galactose eine sehr hohe Ausbeute und es war nur eine Säulenchromatographie notwendig. Die klassische Methode, bei der zunächst das in 1-Position deblockierte Saccharid isoliert wird, liefert meist deutliche geringere Ausbeuten und es sind zwei Säulenchromatographien nötig.

4.2.3 Synthese der Diglycosylindole

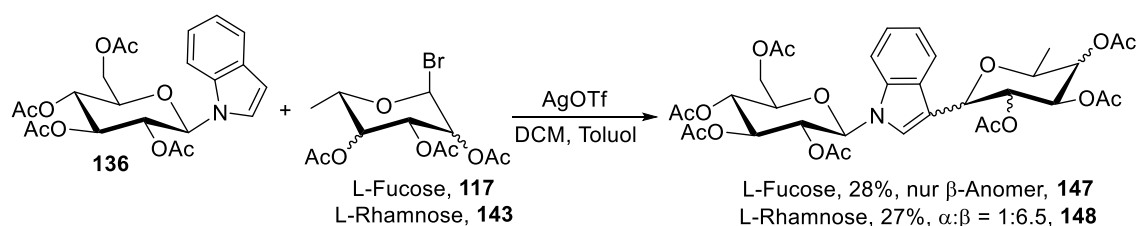
Im folgenden Abschnitt wird der Aufbau der Aryl-C-glycosidischen Bindung gezeigt. Da die 3-Position im Indol die elektronenreichste ist (siehe Resonanzstrukturen in Schema 81), findet die elektrophile Substitution durch das Glycosylierung an dieser Position statt. Die Acetylgruppe in 2-Position des Saccharids ist nachbargruppenaktiv, somit würde in diesem Fall, wie er in Schema 81 gezeigt ist, eine β -glycosidische Bindung erwartet werden.



Schema 81: Resonanzstrukturen von Indol und anschließende Glycosylierungsreaktion.

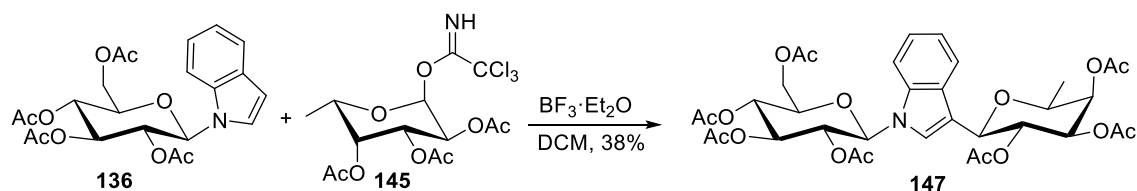
Zuerst wurden Versuche zur Glycosylierungsreaktion an peracetyliertem *N*-Glucosylindol **136** mit den Bromiden von L-Fucose **117** und L-Rhamnose **143** gemacht (siehe Schema 82). Als Promotor kam AgOTf zum Einsatz, in beiden Fällen konnte eine ähnliche Ausbeute von 28% bzw. 27% erreicht werden. Im Diglycosylindol **147** mit L-Fucose konnte das reine β -Anomer der C-glycosidischen Bindung anhand der $^3J_{\text{H1,H2}}$ -Kopplung von 9.8 Hz nachgewiesen werden. Dieses

Ergebnis wurde aufgrund des Nachbargruppeneffekts (siehe Schema 81) erwartet. Im Diglycosylindol **148** mit L-Rhamnose konnte allerdings nur eine Anomerenmischung im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 1:6.5 erhalten werden. Die Anomere können anhand der $^1J_{C,H}$ -Kopplungskonstante eindeutig voneinander unterschieden werden. Sie beträgt im β -Anomer der L-Rhamnose 138 Hz, im α -Anomer 148 Hz. Die Acetylgruppe in 2-Position sollte über die Nachbargruppenaktivität zu α -Anomeren führen, trotzdem scheint ein direkter Angriff am Glycosylkation zu einem starken Überschuss an β -Anomer zu führen.



Schema 82: Synthese der Diglycosylindole **146** und **147** über die Bromide als Donoren.

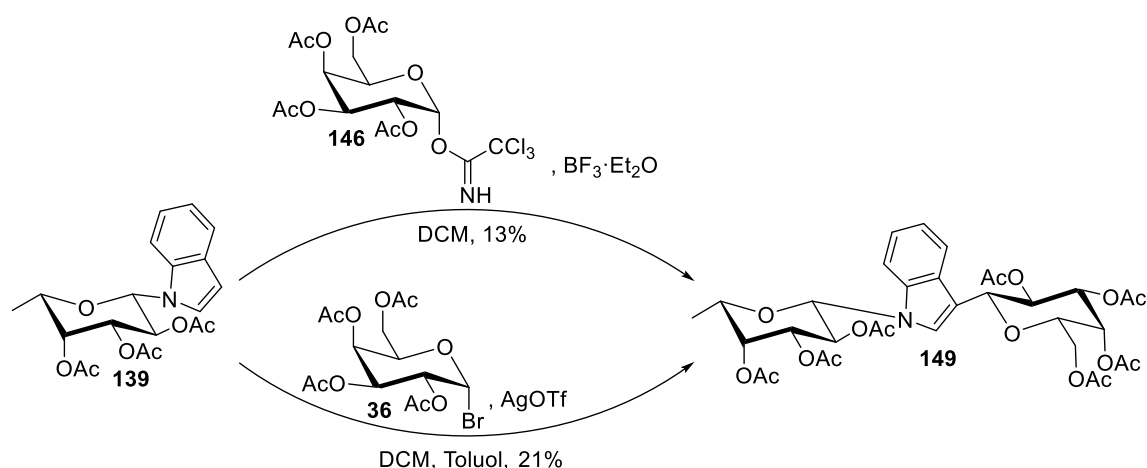
Die Glycosylierungsreaktion wurde auch mit dem Trichloracetimidat der L-Fucose **145** und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Promotor durchgeführt, dabei konnte Diglycosylindol **147** in einer Ausbeute von 38% isoliert werden (siehe Schema 83).



Schema 83: Synthese des Diglycosylindols **147** über das Trichloracetimidat als Donor.

Im Falle der L-Rhamnose wurde die Glycosylierungsreaktion nicht mehr mit dem Trichloracetimidat durchgeführt, da davon ausgegangen wurde, dass sich auch in diesem Fall eine Mischung beider Anomere bilden würde.

Anschließend wurde das *N*-Fucosylindol **139** mit Galactosyltrichloracetimidat **146**, bzw. -bromid **36** in die Glycosylierungsreaktion eingesetzt (siehe Schema 84). Beide Glycosyldonoren führten zum reinen β -Anomer der C-glycosidischen Bindung, mit Trichloracetimidat **146** konnten 13%, mit Bromid **36** 21% des gewünschten Diglycosylindols **149** isoliert werden.



Schema 84: Synthese des Diglycosylindols **149** über das Bromid, bzw. das Trichloracetimidat.

Dass in diesem Fall mit Trichloracetimidat **146** eine geringere Ausbeute erhalten wurde, könnte an der äquatorialen Acetylgruppe in 2-Position der Galactose liegen. Hier wird der Austritt der Abgangsgruppe nicht unterstützt (siehe Abbildung 39 links). Dies ist bei L-Fucose (L-6-Desoxygalactose) der gleiche Fall. Durch die fehlende Hydroxygruppe in der 6-Position ist diese allerdings so reaktiv, dass auch ohne Nachbargruppenbeteiligung die Abspaltung des Trichloracetamids stattfinden kann.^p In D-Mannose oder L-Rhamnose steht die 2-Position axial, hier würde der Austritt hingegen begünstigt werden (rechts).

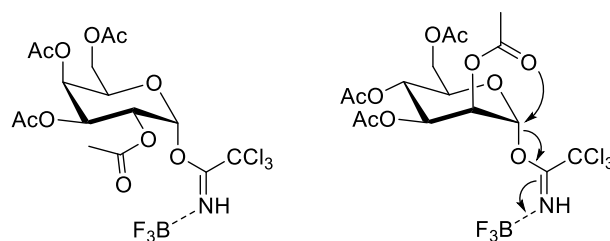
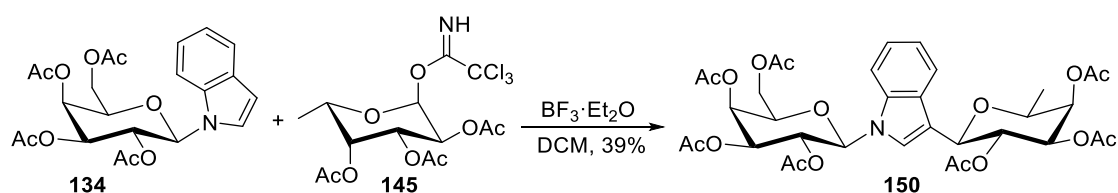


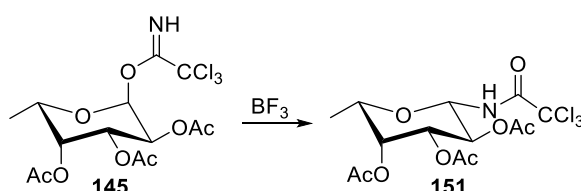
Abbildung 39: Nachbargruppenbeteiligung am Austritt des Trichloracetamids.

Zuletzt wurde *N*-Galactosylindol **134** mit dem Trichloracetimidat der L-Fucose **145** und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Promotor in die Glycosylierungsreaktion eingesetzt (siehe Schema 85). Die Reaktion ergab das reine β -Anomer der C-glycosidischen Bindung zur L-Fucose in einer Ausbeute von 39%.

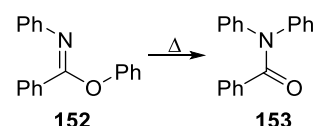
^p Christine Wiebe machte in ihrer Promotionsarbeit ähnliche Beobachtungen. In ihrem Fall wurde mit dem Trichloracetimidat der Galactose überhaupt keine Reaktion beobachtet.

Schema 85: Synthese des Diglycosylindols **150**.

Bei dieser Reaktion konnte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel *N*-Fucosyltrichloracetamid **151** isoliert und charakterisiert werden (siehe Schema 86). Die C–N-Bindung am anomeren Zentrum kann über die Verschiebung des C-1 im ^{13}C -NMR von 80.4 ppm verifiziert werden. Das H-1 am anomeren Zentrum zeigt außerdem eine Aufspaltung als *pseudo*-Triplet mit einer Kopplungskonstante von 8.9 Hz. Dies spricht für zwei Protonen im Abstand von drei Bindungen und für die β -Konfiguration.

Schema 86: Isoliertes Nebenprodukt Fucosyltrichloracetamid **151**.

Die Umlagerungsreaktion von einem Trichloracetimidat zum Trichloracetamid in Glycosyldonoren mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hat die Arbeitsgruppe um Richard Schmidt 1985 zum ersten Mal beschrieben.^[143] Die Imidat-*N*-Acylamid Umlagerung selbst ist aber schon seit 1915 bekannt,^[144] bzw. wird seit 1925 als Chapman-Umlagerung bezeichnet (siehe Schema 87).^[145]



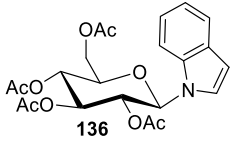
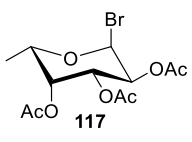
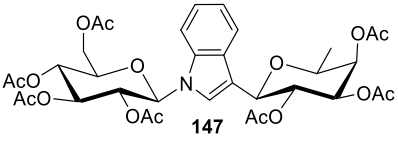
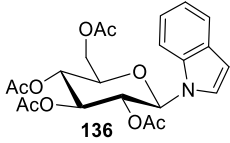
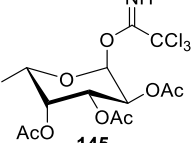
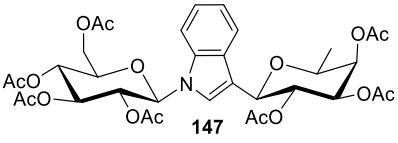
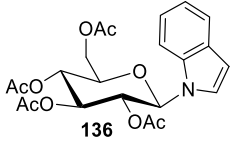
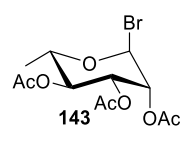
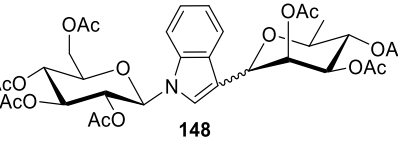
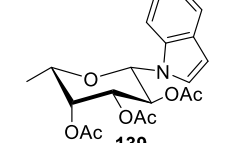
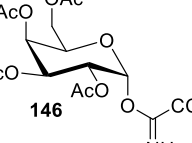
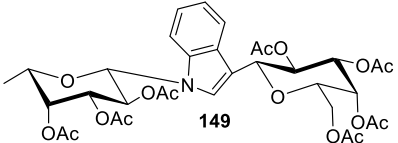
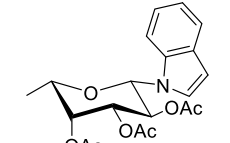
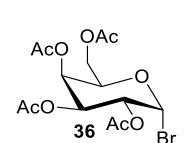
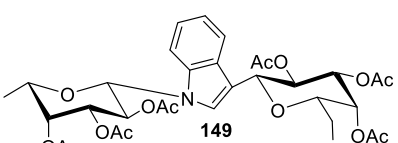
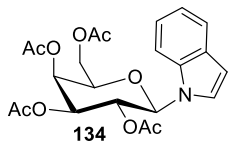
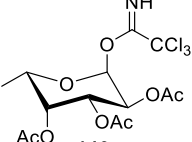
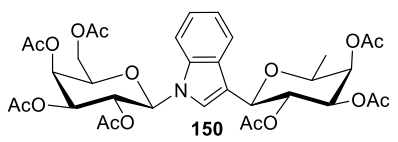
Schema 87: Original Chapman-Umlagerung von 1925.

Im Allgemeinen liefern die Glycosylierungsreaktionen zum Aufbau der *C*-glycosidischen Bindung Ausbeuten zwischen 20% und 40%. In fast allen Fällen stellte die Reinigung der Diglycosylindole ein Problem dar, da per Massenspektrometrie als Nebenprodukt das *N*-Glycosylindol, welches um eine Acetylgruppe schwerer ist, nachgewiesen werden kann. NMR-Analytik zeigte, dass es sich um in 3-Position acetyliertes Indol handelt. Dieses Nebenprodukt ließ sich an Kieselgel nur schwer vom gewünschten Produkt abtrennen. Als Reinsubstanz isoliert werden konnte das 3-Acetylindol nicht, es wurde stets in einer komplexen Mischung mit nicht identifizierbaren Substanzen erhalten. Die Bildung des 3-Acetylindols könnte wie in Schema 29

auf Seite 41 erfolgen. Wenn sich ein Acetal ausbildet, welches am endocyclischen Sauerstoffatom an der 2-Position angegriffen wird, kann die Acetylgruppe übertragen werden.

In folgender Tabelle 2 sind alle synthetisierten Diglycosylindole mit Ausbeute und Konfiguration am anomeren Zentrum der C-glycosidischen Bindung gezeigt.

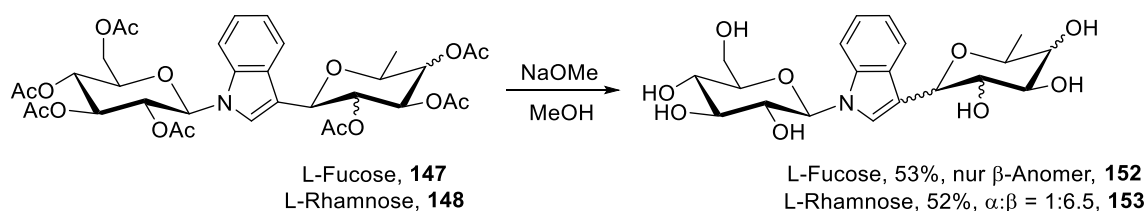
Tabelle 2: Synthetisierte Diglycosylindole mit Ausbeuten und Konfiguration am anomeren Zentrum.

<i>N</i> -Glycosylindol	Glycosyldonor	Diglycosylindol ^q	Ausbeute
			28% nur β
			38% nur β
			27% $\alpha:\beta = 1:6.5$
			13% nur β
			21% nur β
			39% nur β

^q An der Synthese der Diglycosylindol-Bausteine 147 und 148 hat [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.

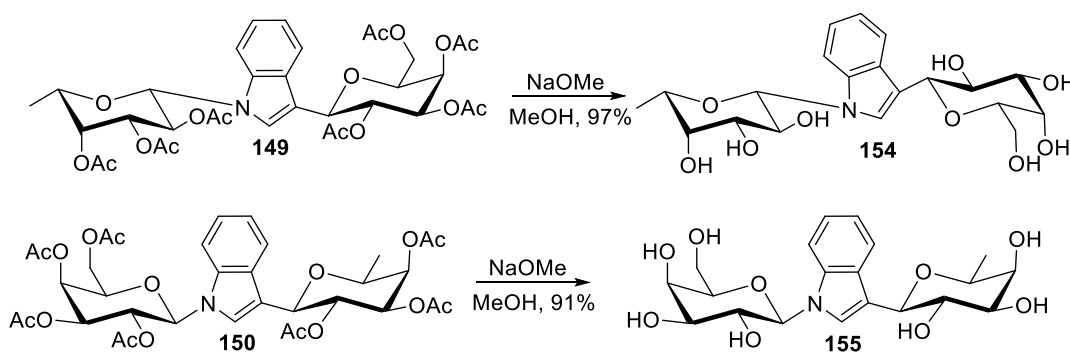
4.2.4 Synthese und Installation des Linkersystems

Zunächst wurden die Diglycosylindole nach Zemplén deblockiert. Die Diglycosylindole welche D-Glucose und L-Fucose **147**, bzw. L-Rhamnose **148** enthielten wurden nach der Reaktion mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkte wurden mit 53%, bzw. 52% Ausbeute als farblose Lyophilisate erhalten (siehe Schema 88). Bei Glycosylindol **147** mit L-Fucose wurde die β -Konfiguration beibehalten, in **148** mit L-Rhamnose änderte sich allerdings das Anomerenverhältnis $\alpha:\beta$ von 1:6.5 im peracetylierten Diglycosylindol zu $\alpha:\beta = 1:3$. Die beiden Anomere konnten vollständig charakterisiert werden. Die $^1J_{C,H}$ -Kopplungskonstante im β -Anomer der L-Rhamnose beträgt 153 Hz, im α -Anomer nur 142 Hz.



Schema 88: Deblockierung der Diglycosylindole **147** und **148**.

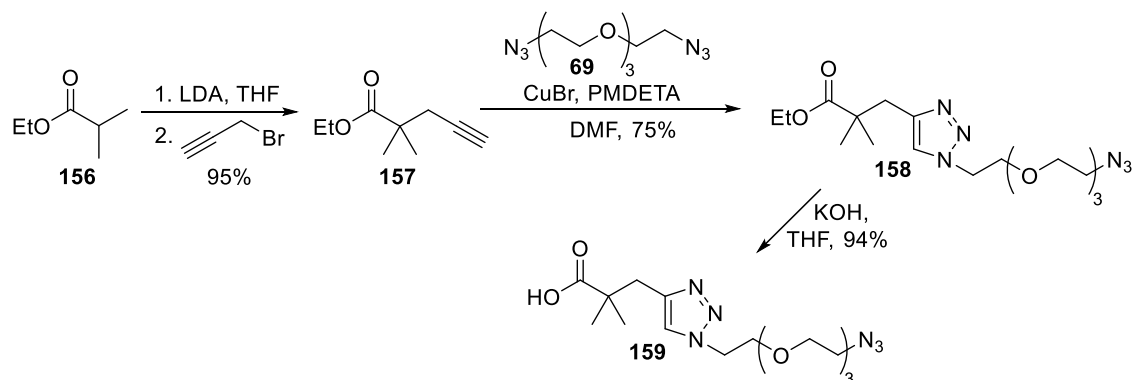
Die Zemplén-Verseifung der beiden Diglycosylindole **149** und **150** welche D-Galactose und L-Fucose enthalten verlief in Ausbeuten von 97%, bzw. 91% (siehe Schema 89). In beiden Fällen war keine weitere Reinigung der Substanzen nötig.



Schema 89: Deblockierung der Diglycosylindole **149** und **150**.

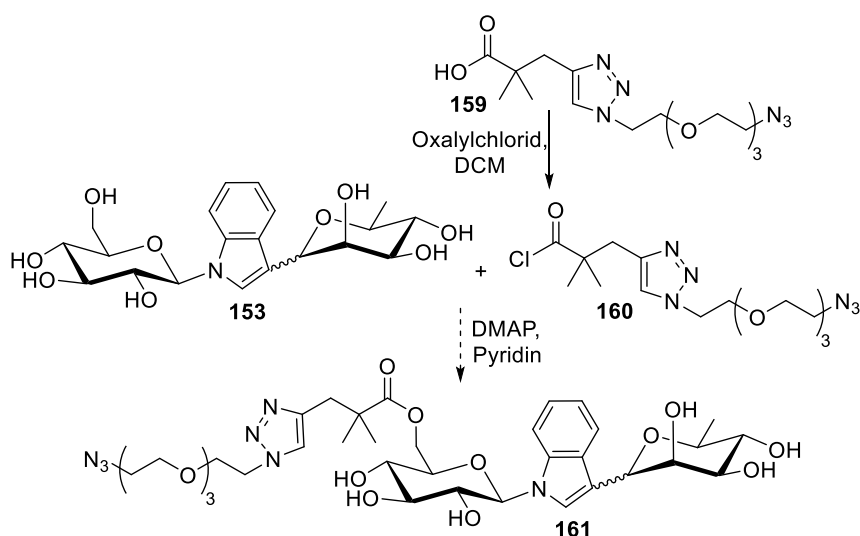
Die Synthese des Linker-Systems **159** beginnt mit der Darstellung des Alkins **157** (siehe Schema 90). Dazu wurde Isobuttersäureethylester **156** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert und anschließend mit Propargylbromid umgesetzt.^[146] Alkin **157** konnte in einer Ausbeute von 95% erhalten werden und wurde in die Azid-Alkin-Cycloaddition mit Diazid-Linker **69** eingesetzt. Mit Kuper(I)-bromid als Katalysator und PMDTA als Chelator konnte eine Ausbeute von 75%

erhalten werden. Zuletzt wurde eine Verseifung des Ethylesters **158** in einer Ausbeute von 76% durchgeführt. Somit konnte der Linker über drei lineare Stufen in einer Ausbeute von 54% erhalten werden.



Schema 90: Synthese des Linker-Systems **159**.

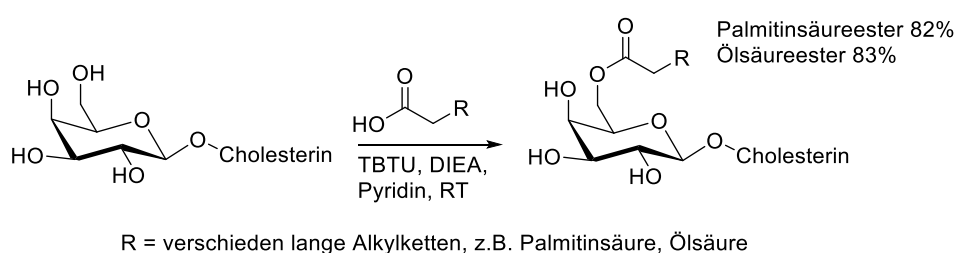
Die Anbindung des Linkers **159** wurde zunächst nach einer Methode von Kunz et al. über die vorgelagerte Synthese des Säurechlorids **160** aus der Säure **159** und anschließender Reaktion mit DMAP in Pyridin getestet (siehe Schema 91).^[147] Die Umwandlung der Säure **159** in ihr Säurechlorid wurde mit Oxalylchlorid in Dichlormethan durchgeführt. Anschließend wurde das Lösungsmittel Dichlormethan im Vakuum entfernt und Diglycosylindol **153** sowie DMAP in Pyridin zugesetzt.



Schema 91: Versuch zur Installation des Linker-Systems über die Bildung des Säurechlorids **160**.

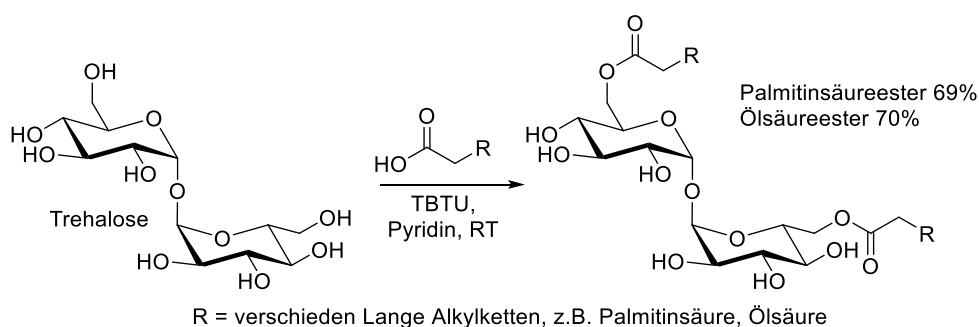
Der Reaktionsfortschritt wurde per Massenspektrometrie verfolgt, allerdings konnte auch nach 24 Stunden Reaktionszeit die Bildung des gewünschten Produkts **161** nicht nachgewiesen werden.

Daraufhin wurde eine Methode der Arbeitsgruppe Bruce et al. getestet. Sie beschreiben 2011 eine Veresterung mit 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborat (TBTU) unter sehr milden Bedingungen und einer hohen Selektivität für primäre Hydroxygruppen.^[148] Mitte 2012 konnte die Gruppe mit dieser Methode zum ersten Mal hohe Ausbeuten bei der Veresterung der 6-Position eines unblockierten Galactose-Bausteins mit verschiedenen Fettsäuren erzielen (siehe Schema 92).^[149] Die gleiche Verknüpfung in 6-Position wurde von einigen anderen Arbeitsgruppen enzymatisch oder nach Steglich mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) durchgeführt. In keinem Fall konnten aber die hohen Ausbeuten der Arbeitsgruppe Bruce übertroffen werden.^[150-151]



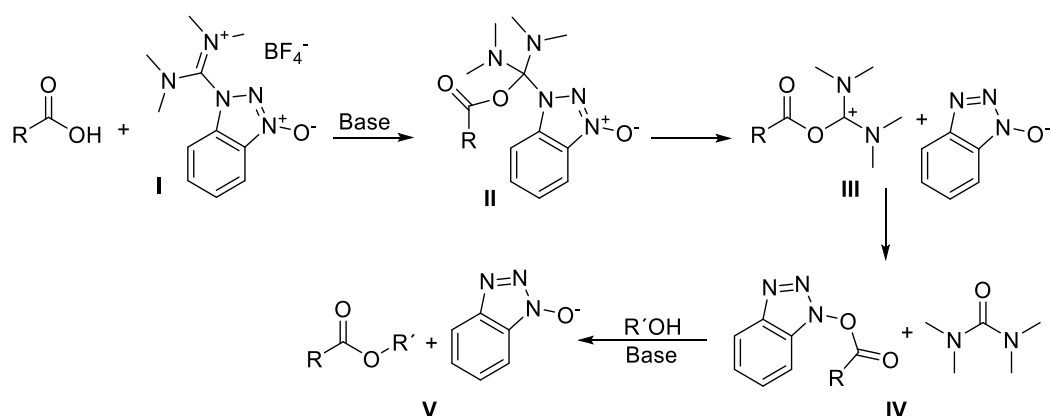
Schema 92: Selektive Veresterung der 6-Position nach einer Methode der Arbeitsgruppe Bruce.

2013 beschrieb Arbeitsgruppe Bruce die Veresterung der beiden 6-Positionen im Disaccharid Trehalose. Auch hier konnten andere Arbeitsgruppen unter Verwendung von unterschiedlichen Schutzgruppenstrategien oder Enzymen keine derart hohe Ausbeuten erzeugen (siehe Schema 93).^[152]



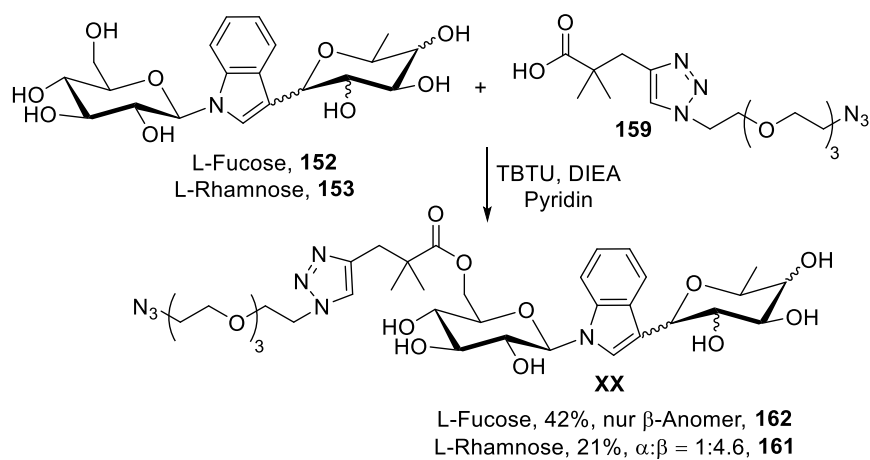
Schema 93: Selektive Veresterung der beiden primären Hydroxygruppen in Trehalose.

Die Arbeitsgruppe Bruce beschreibt den Mechanismus der Veresterung über folgende Schritte (siehe Schema 94). Zunächst addiert das Carboxylation der Carbonsäure an das Uroniumsalz (**I**), anschließend zerfällt das Intermediat (**II**) in die beiden unter **III** gezeigten Ionen. Das Anion addiert an die Carbonylgruppe unter Verlust von Tetramethylharnstoff (**IV**). Zuletzt reagiert die aktivierte Carbonylgruppe des Reaktivesters mit dem Alkohol zum gewünschten Ester (**V**).



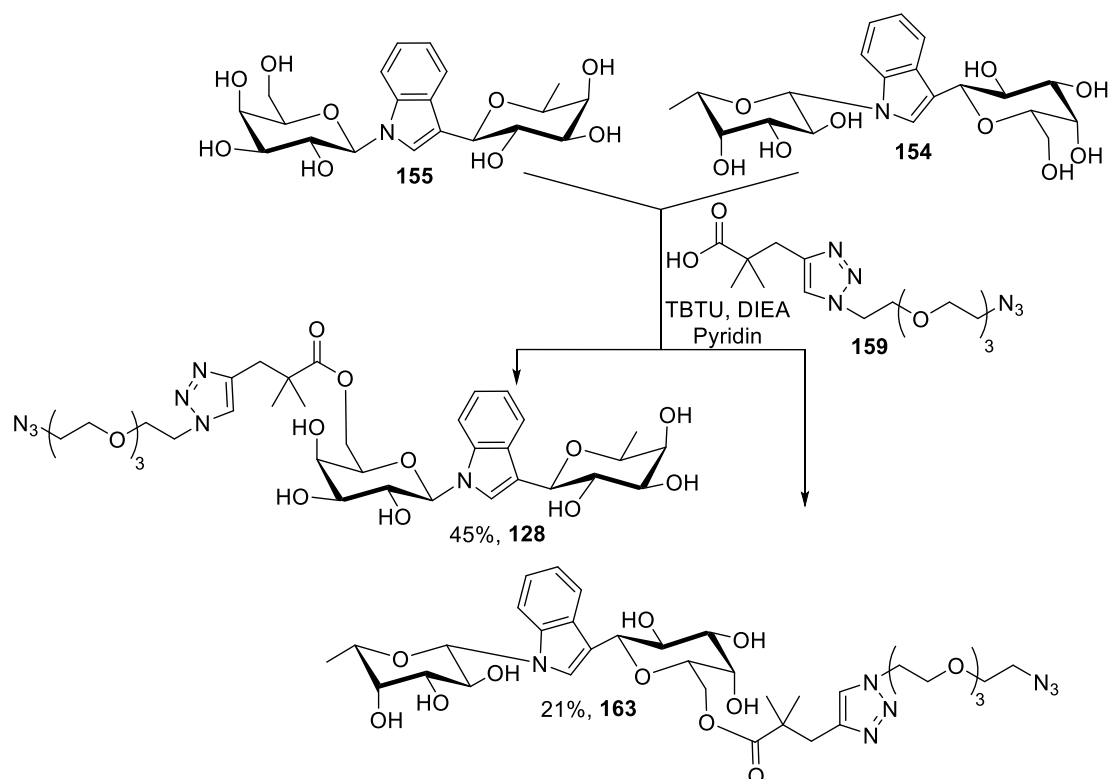
Schema 94: Mechanismus der Veresterung mit TBUT.

Die Reaktionsbedingungen lieferten am Diglycosylindol **152**, welches aus *N*-Glucosylindol und L-Fucose zusammengesetzt ist, 42% des gewünschten Produkts (siehe Schema 95). Die Reinigung mittels präparativer HPLC lieferte nur das in 6-Position veresterte Produkt, Nebenprodukte bei denen sekundäre Hydroxygruppen verestert wurden, konnten nicht nachgewiesen werden. Die Verknüpfung an der 6-Position konnte mithilfe des HMBC-NMR-Spektrums eindeutig nachgewiesen werden. Bei Diglycosylindol **153** mit L-Rhamnose konnte eine Ausbeute von 21% erreicht werden, außerdem wurde eine Mischung beider Anomere der L-Rhamnose im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 1:4.6 erhalten. Die erneute Änderung des Anomerenverhältnisses lässt darauf schließen, dass sich der L-Rhamnose-Ring leicht öffnen lässt und sich somit in unterschiedlichen Lösungsmitteln und unter unterschiedlichen Bedingungen immer neue Verhältnisse einstellen. Für eine spätere Anwendung ist dieser Umstand ein Ausschlusskriterium, sodass diese Verbindung nicht zu Testzwecken weitergegeben werden konnte.



Schema 95: Installation des Linkers **159** an die 6-Position der Diglycosylindole **152** und **153**.

Die Anknüpfung des Linkers **159** an die beiden Diglycosylindole **154** und **155** wurde ebenfalls nach der Methode von Bruce et al. durchgeführt (siehe Schema 96).



Schema 96: Installation des Linkers **159** an die 6-Position der Diglycosylindole **154** und **155**.

Die Diglycosylindole **128** und **163** konnten mit 45% bzw. 21% Ausbeute mittels präparativer HPLC isoliert werden. In allen vier Fällen konnten die eingesetzten Diglycosylindole, welche nicht umgesetzt wurden, zurückgewonnen werden.

4.3 SYNTHESE DER DIGLYCOSYLINDOLE MIT ANGEBUNDENEM LINKER AM INDOLSYSTEM

Ergebnisse und Diskussion

Im letzten Kapitel wurde die Synthese von Diglycosylindolen beschrieben, wobei das Linker-System an die primäre Hydroxygruppe des einen Saccharids angeknüpft wurde (**I** in Abbildung 40). In folgendem Kapitel soll der Aufbau von Diglycosyl-Strukturen gezeigt werden, bei denen das Indol einen Azid-funktionalisierten Linker trägt (in Blau, **II**). Dies könnte den Vorteil haben, dass alle saccharidischen Hydroxygruppen frei zugänglich sind und somit eine bessere Anbindung in der DC-SIGN Rezeptortasche stattfindet.

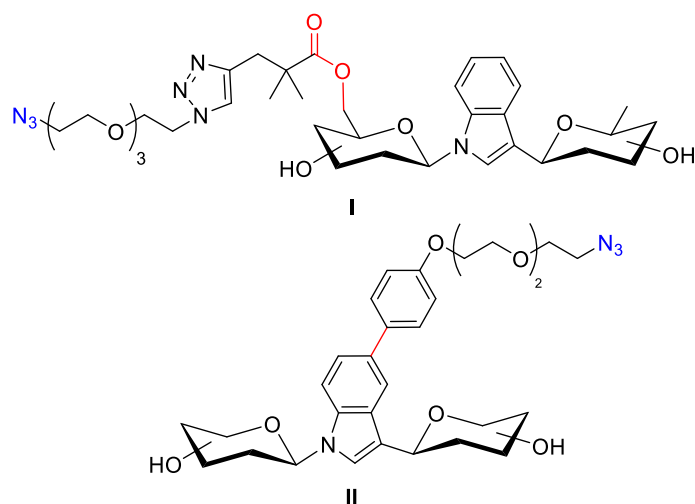
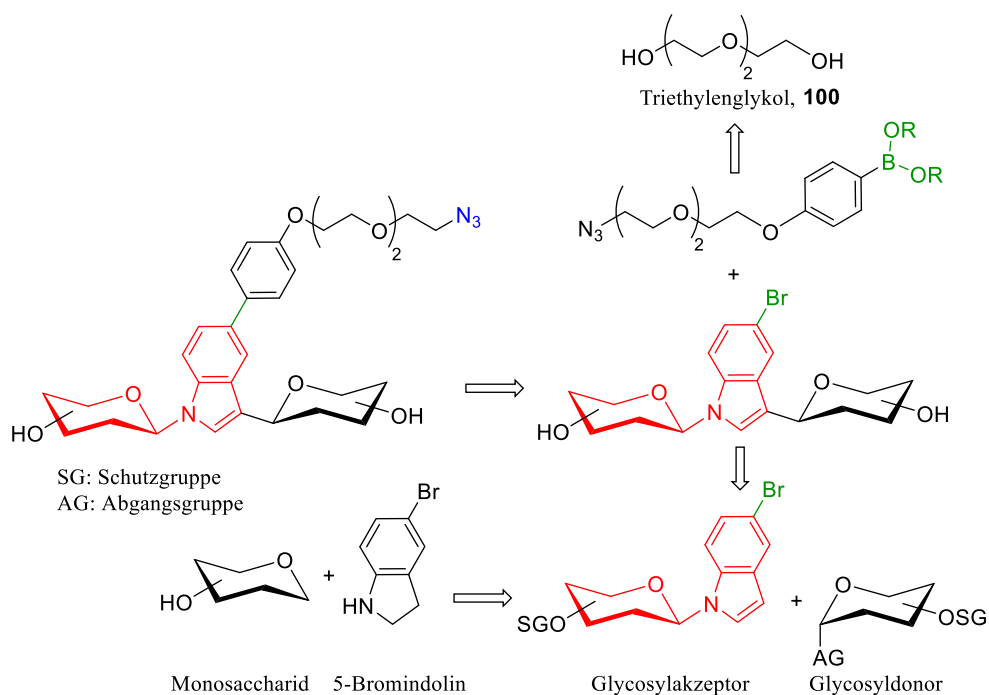


Abbildung 40: Möglichkeiten zur Anbringung des Linker-Systems.

Der Aufbau dieser Moleküle ist in Schema 97 retrosynthetisch dargestellt. Die Anknüpfung des Linkers sollte über eine Suzuki-Kopplung erfolgen. Für die Synthese der *N*-Glycosylindole sollte 5-Bromindolin verwendet werden, um einen Halogenaromaten für die Kupplung bereit zu stellen. Die Synthese der *C*-glycosidischen Bindung sollte wie im Kapitel zuvor bewerkstelligt werden. Auch hier sollen als Glycosyldonoren die Bromide, bzw. Trichloracetimidate getestet und verglichen werden.

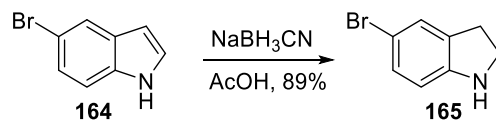
Der Linker trägt sowohl die Azid-Gruppe, als auch die Organoboran-Funktionalität. Für die Kupplung sollten Boronsäureester und die freie Boronsäure getestet werden. Die Synthese des Linkers geht auf Triethylenglykol **100** zurück.



Schema 97: Retrosynthetischer Überblick über die Synthese der Diglycosyl-Struktur mit angebundenem Linker am Indol.

4.3.1 Synthese der 5-Brom-*N*-glycosylindole^f

Die Synthese der peracetylierten 5-Brom-*N*-glycosylindole gelang nach den gleichen drei Schritten wie der Aufbau der *N*-Glycosylindole. Zunächst wurde 5-Bromindol **164** mit NaBH₃CN in Essigsäure zu 5-Bromindolin **165** umgewandelt (siehe Schema 98). Dieser Schritt war aus Kostengründen sinnvoll, da 5-Bromindolin ca. sechsmal so teuer ist wie 5-Bromindol.^s Sowohl 5-Bromindol, als auch das 5-Bromindolin sollten kühl und unter Lichtausschluss gelagert werden, da sich die Substanzen sonst unter Zersetzung schnell braun verfärben.

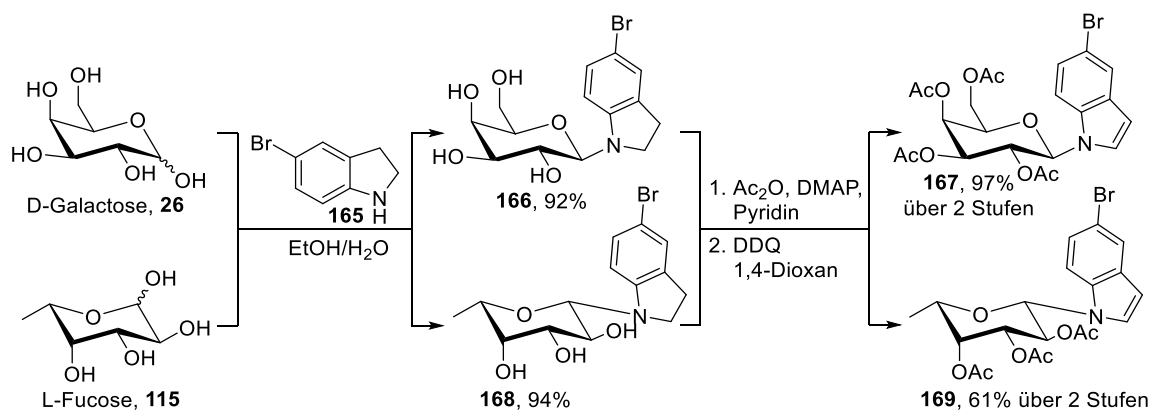


Schema 98: Synthese des 5-Bromindolins **165**.

^f An der Synthese des peracetylierten *N*-Fucosyl-5-bromindol-Bausteins hat [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit mitgewirkt.

^s Am 4.9.2107 kosteten 5 g 5-Bromindol 27 €, 5 g 5-Bromindolin 164 €. Die Preise wurde bei dem Chemikalienhändler Sigma-Aldrich (www.sigmaaldrich.com) erfragt.

Zunächst wurden die beiden Saccharide D-Galactose **26** sowie L-Fucose **115** mit 5-Bromindolin **165** umgesetzt (siehe Schema 99).^[153] Im Falle des 5-Brom-*N*-galactosylindolins **166** konnte das gewünschte Produkt aus der Reaktionslösung abfiltriert und durch waschen mit Dichlormethan von überschüssigem 5-Bromindolin gereinigt werden. 5-Brom-*N*-fucosylindolin **168** konnte an durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel isoliert werden. In beiden Fällen wurden die β -Anomere ($^3J_{\text{H1,H2}} = 9.0 \text{ Hz}$) in hohen Ausbeuten erhalten.



Schema 99: Synthese der peracetylierten 5-Brom-*N*-glycosylindole **167** und **169**.

Anschließend wurden die beiden 5-Brom-*N*-glycosylindoline **166** und **168** mit Acetanhydrid und DMAP in Pyridin in einer Ausbeute von jeweils 98% peracetyliert. Der dritte Syntheseschritt stellte wieder die Oxidation vom Indolin zum Indol dar, auch hier wurde DDQ verwendet. Bei der Synthese des 5-Brom-*N*-galactosylindols **167** konnte das aus DDQ entstehende Dihydroxybenzol als Feststoff abfiltriert werden und das Produkt wurde einer Ausbeute von 99% erhalten. Bei der Synthese von 5-Brom-*N*-fucosylindol **169** konnte das entstehende Dihydroxybenzol nicht zu Fällung gebracht werden. Das Produkt konnte lediglich in einer Ausbeute von 62% erhalten werden.

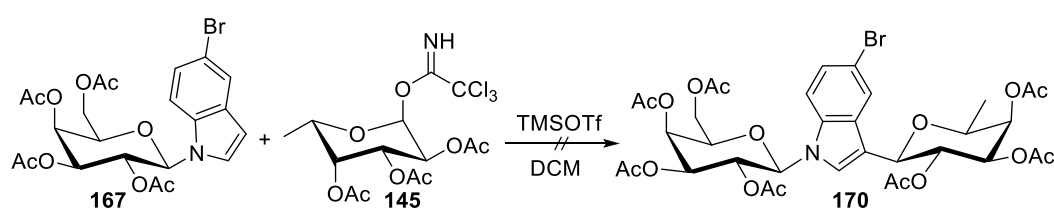
Somit konnte 5-Brom-*N*-galactosylindol **167** in einer Ausbeute von 89%, 5-Brom-*N*-fucosylindol **169** mit 57% über jeweils drei Stufen synthetisiert werden.

Die Synthesen der Glycosyldonoren, die im folgenden Abschnitt verwendet wurden sind alle bereits in vorherigen Kapiteln beschrieben worden:

- Peracetyliertes Fucosyltrichloracetimidat **145**, siehe Schema 79 auf Seite 87.
- Peracetyliertes Fucosylbromid **117**, siehe Schema 63 auf Seite 71.
- Peracetyliertes Galactosylbromid **36**, siehe Schema 16 auf Seite 33.

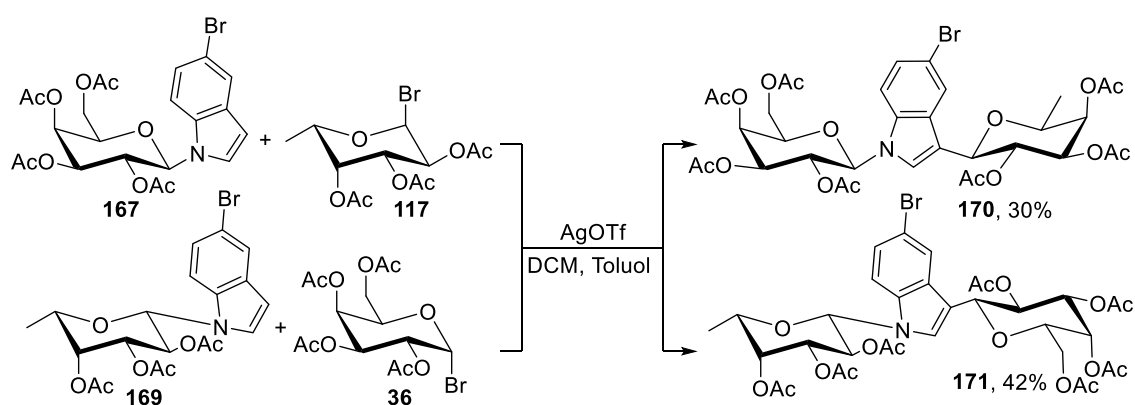
4.3.2 Synthese der Diglycosyl-5-bromindole^t

Da die Verwendung der Glycosyltrichloracetimidate zum Aufbau der C-glycosidischen Bindung in den meisten Fällen eine höhere Ausbeute lieferte, wurde zunächst peracetyliertes Fucosyltrichloracetimidat für die Glycosylierungsreaktion mit 5-Brom-N-galactosylindol **167** verwendet (siehe Schema 100). Das gewünschte Produkt konnte mithilfe der Massenspektrometrie in Spuren nachgewiesen, aber nicht isoliert werden. Ein Großteil des Reaktionsgemisches bestand aus dem nicht umgesetzten Edukt 5-Brom-N-galactosylindol **167** sowie einem komplexen, nicht charakterisierbaren Substanzgemisch.



Schema 100: Versuch zur Synthese des Diglycosyl-5-bromindols **170**.

Glycosylierungsversuche mit den Glycosylbromiden **117** und **36** lieferten nach säulenchromatographischer Reinigung die gewünschten Diglycosyl-5-bromindole (siehe Schema 101). Das Diglycosyl-5-bromindol **170** aus 5-Brom-N-galactosylindol **167** und Fucosylbromid **117** konnte in einer Ausbeute von 30% erhalten werden. Die C-glycosidische Bindung ist β -konfiguriert, was sich an der $^3J_{1H,2H}$ -Kopplungskonstante von 9.8 Hz, bzw. der $^1J_{C,H}$ -Kopplungskonstante von 141 Hz ablesen lässt.



Schema 101: Synthese der Diglycosyl-5-bromindole **170** und **171**.

^t An den Synthesen der Diglycosyl-5-bromindole hat [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit mitgewirkt.

Das Diglycosyl-5-bromindol **171** aus 5-Brom-*N*-fucosylindol **169** und Galactosylbromid **36** konnte säulenchromatographisch nur teilweise vom 3-Acetylindol **172** (siehe Abbildung 41) getrennt werden. Das Nebenprodukt konnte durch NMR-Spektroskopie eindeutig zugeordnet werden.

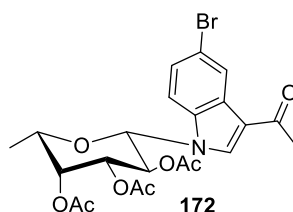
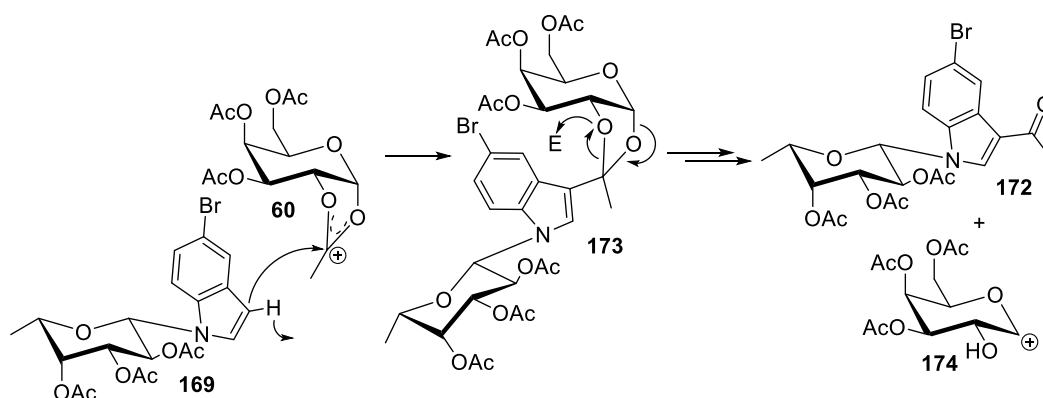


Abbildung 41: Nebenprodukt 3-Acetylindol **172**.

Die Bildung des 3-Acetylindols könnte auch hier wie in Schema 29 auf Seite 41 erfolgen. Wenn sich in diesem Fall ein Acetal ausbildet, welches am endocyclischen C-2-Sauerstoffatom angegriffen wird (dargestellt durch die Pfeile), kann die Acetylgruppe übertragen werden (siehe Schema 102).



Schema 102: Mechanismus zur Bildung des Nebenprodukts 3-Acetylindol **172**.

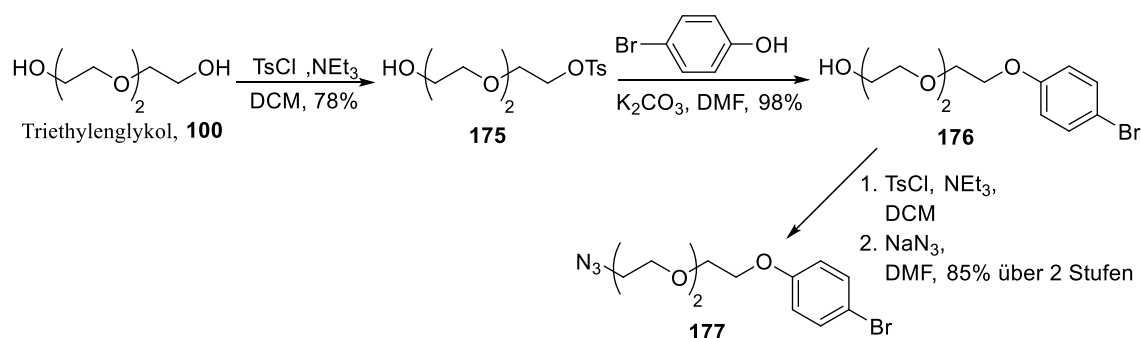
Die Ausbeute von 42% beinhaltet Produkt und Nebenprodukt im Verhältnis 1:0.4. Das Verhältnis konnte über NMR-Analytik bestimmt werden.

4.3.3 Synthese und Installation des Linker-Systems^u

Die Synthese des Linker-Systems startete mit der Tosylierung einer der beiden Hydroxygruppen in Triethylenglykol (siehe Schema 103).^[118] Die Reaktion lieferte das Produkt **175** in 78%

^u An der Synthese des Linkers sowie an dessen Installation über die Suzuki-Kupplung hat [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit mitgewirkt.

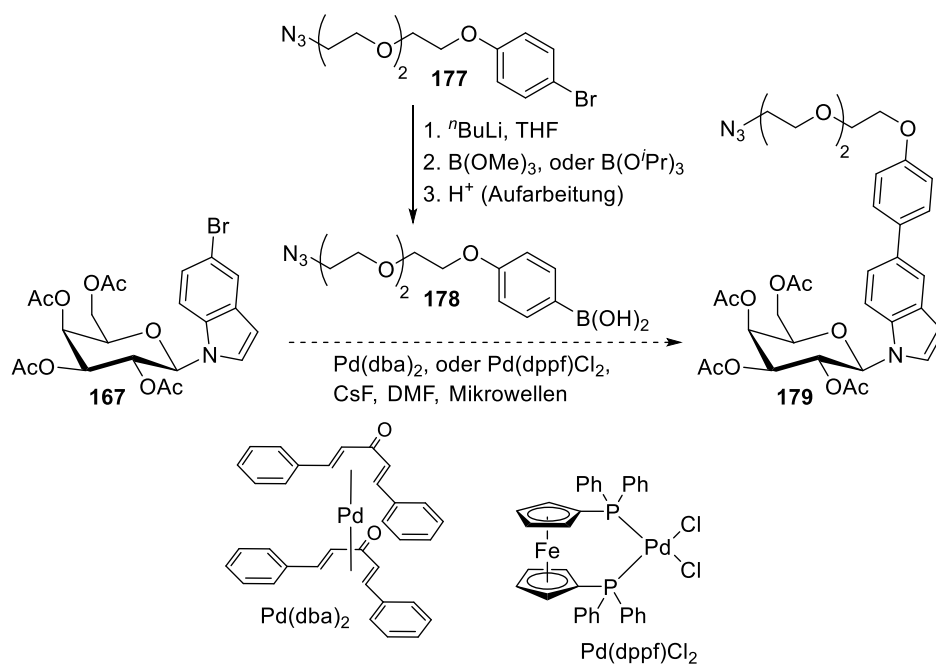
Ausbeute, als Nebenprodukt konnte mit 4% das ditosylierte Triethylenglykol abgetrennt werden. Die Abgangsgruppe konnte dann in einer Substitutionsreaktion durch *p*-Bromphenol ersetzt werden.^[154] Das gewünschte Produkt **176** konnte durch basische Extraktion von überschüssigem *p*-Bromphenol abgetrennt werden und wurde mit 98% Ausbeute erhalten. Anschließend wurde die Hydroxygruppe durch Tosylierung ebenfalls in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt^[155] und mit Natriumazid substituiert, um **177** zu erhalten.^[118]



Schema 103: Synthese des Azids **177**.

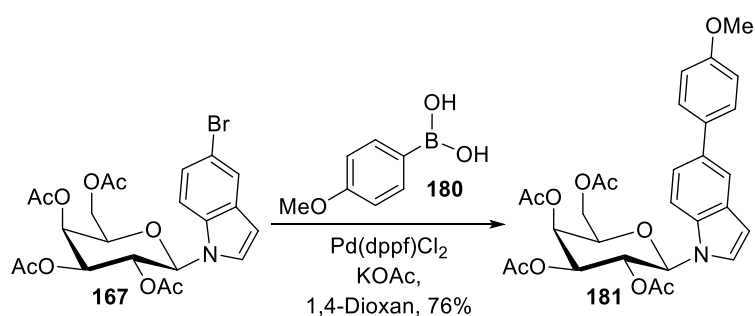
Der Linkervorläufer **177** konnte in einer Ausbeute von 72% über vier Stufen erhalten werden.

Im Folgenden sollte das Bromid **177** in eine Boronsäure umgewandelt werden, welche dann unter Suzuki-Bedingungen mit einem Diglycosyl-5-bromindol reagieren könnte. Zunächst wurden einige Testversuche an *N*-Galactosyl-5-bromindol **167** gemacht, da dies einfacher zugänglich war als die Diglycosylindole. Es wurde nach einer Methode von der Arbeitsgruppe Vonesch et al. verfahren.^[156] Hierbei wurde Bromid **177** in Tetrahydrofuran gelöst und mit *n*-Butyllithium versetzt, um am Aromaten zu lithieren. Anschließend wurde Borsäuretrimethylester bzw. Borsäuretriisopropylester zugesetzt. Durch saure Aufarbeitung wurde jeweils die freie Boronsäure **178** erhalten, welche ohne weitere Reinigung in die Suzuki-Reaktionen eingesetzt werden konnte (siehe Schema 104). Die Boronsäure wurde in Dimethylformamid mit *N*-Galactosyl-5-bromindol **167**, zwei verschiedenen Palladium-Katalysatoren (je 13 mol%) und Cäsiumfluorid (je 3 Äq.) als Base gemischt und zehn Minuten unter Mikrowellenbestrahlung auf 190 °C erhitzt. Als Palladiumkatalysatoren kamen Pd(dba)₂ sowie Pd(dppf)Cl₂ zum Einsatz, beide sind in Schema 104 gezeigt. Es konnte allerdings bei keiner der vier möglichen Konstellationen per Massenspektrometrie oder im NMR-Spektrum das gewünschte Produkt **179** nachgewiesen werden. NMR-Spektren der rohen Boronsäuren erlaubten zusätzlich keine eindeutige Aussage, ob die Boronsäure gebildet wurde.

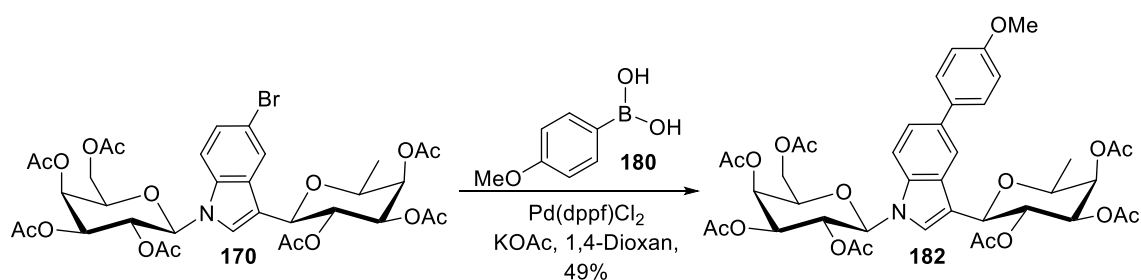


Schema 104: Versuche zur Suzuki-Kupplung.

Um zunächst zu klären, ob die Suzuki-Kupplung an den *N*-Glycosyl-5-bromindolen funktioniert, wurde *N*-Galactosyl-5-bromindol **167** mit der kommerziellen Methoxyphenylboronsäure **180** umgesetzt (siehe Schema 105). Dabei wurde nach einer Vorschrift von Prieto et al. gearbeitet.^[157] Die Reaktion wurde mit 1,4-Dioxan als Lösungsmittel, Kaliumacetat als Base und Pd(dppf)Cl₂ als Katalysator durchgeführt. Das gewünschte Produkt konnte in einer Ausbeute von 76% isoliert werden.

Schema 105: Modellversuch zur Suzuki-Kupplung an *N*-Galactosyl-5-bromindol **167**.

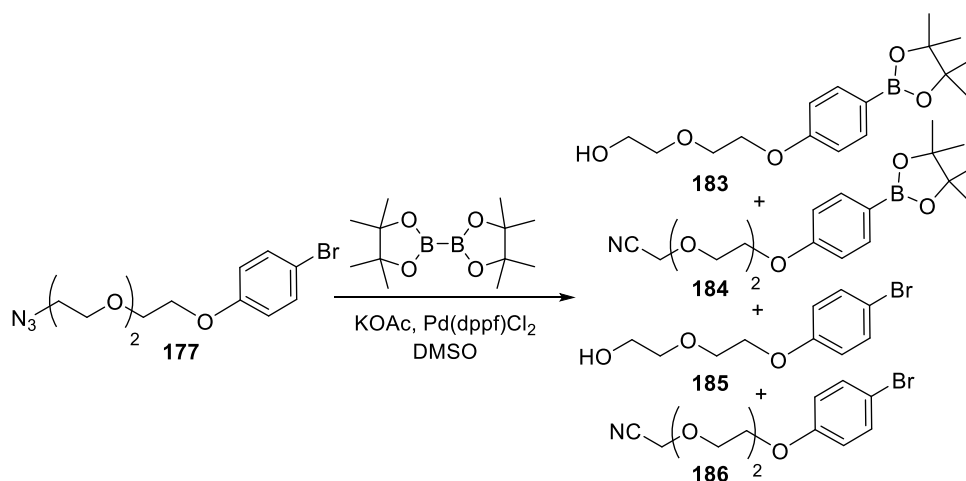
Zusätzlich wurden die gleichen Bedingungen an Diglycosyl-5-bromindolin **170** getestet (siehe Schema 106). Auch hier konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 49% isoliert werden.



Schema 106: Modellversuch zur Suzuki-Kupplung an Diglycosyl-5-bromindol **170**.

Mit diesen beiden Testsubstanzen konnte gezeigt werden, dass die Suzuki-Kupplung prinzipiell an 5-Bromindol-Systemen möglich ist.

Aufgrund der Unklarheit, ob die Boronsäuren in den anfänglichen Versuchen mit dem Linker **177** vorgelegen haben, wurde versucht einen isolierbaren Boronsäureester zu synthetisieren. Dazu wurde zunächst eine Methode nach Sookcharoenpinyo et al. getestet in der Bis(pinacolato)dibor mit einem aromatischen Bromid unter Suzuki-Bedingungen zur Reaktion gebracht wird.^[158] Als Produkt sollte eine 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-Gruppe anstatt des Bromids erhalten werden. Bei der Methode wurde DMSO als Lösungsmittel verwendet, Kaliumacetat als Base und Pd(dppf)Cl₂ als Katalysator (siehe Schema 107).

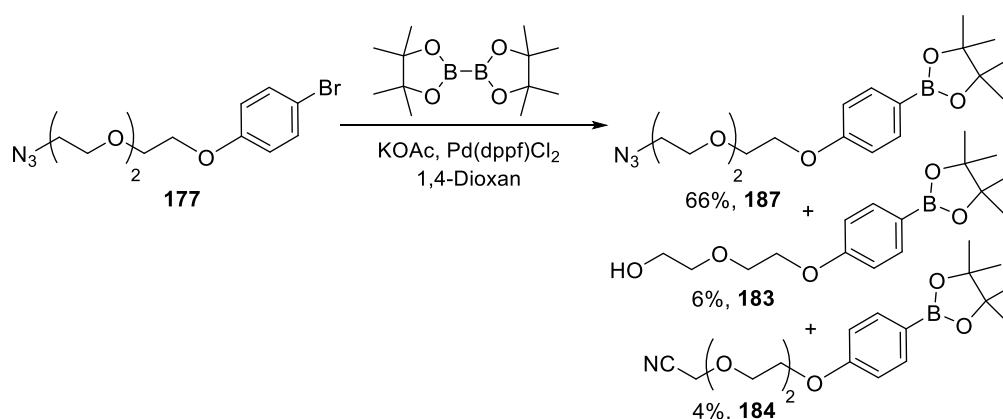


Schema 107: Versuch zur Synthese der Boronsäure.

Das gewünschte Produkt, welches die Azid- und die 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-Gruppe enthält, konnte allerdings nicht isoliert oder nachgewiesen werden. Es wurden lediglich die vier Nebenprodukte, welche in Schema 107 gezeigt sind, erhalten. Sowohl vom Edukt, als auch vom Reaktionsprodukt mit Bis(pinacolato)dibor konnten die Alkohole **183** und **185** welche um zwei CH₂-Gruppen verkürzt waren charakterisiert werden. Außerdem konnten die beiden

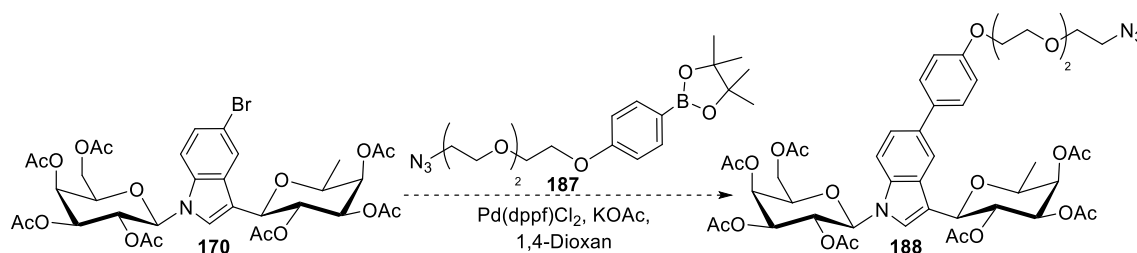
Nitrile **184** und **186** charakterisiert werden. Die Bildung dieser Nebenprodukte lässt sich eventuell auf die Bildung von Palladium-Nanopartikeln, oder auf die oxidierende Wirkung von DMSO zurückführen, eine genaue Erklärung konnte allerdings nicht gefunden werden.

In einem weiteren Versuch wurden die gleichen Reaktionsbedingungen beibehalten, allerdings wurde das Lösungsmittel gegen 1,4-Dioxan getauscht (siehe Schema 108). Das gewünschte Produkt **187** konnte in einer Ausbeute von 66% isoliert werden, allerdings auch die beiden Nebenprodukte **183** und **184** in 6%, bzw. 4%.



Schema 108: Synthese des Boronsäureesters **187**.

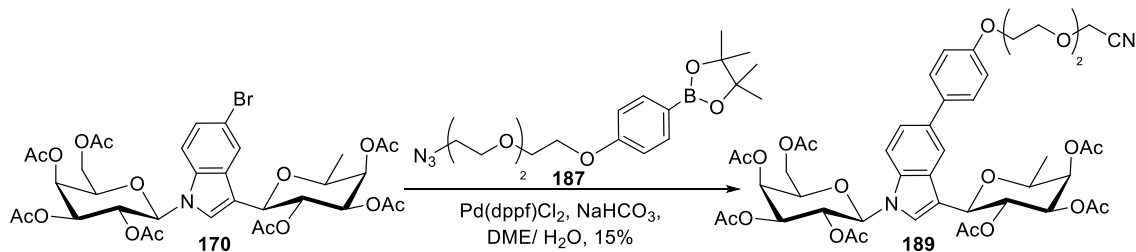
Da der Boronsäureester **187** erfolgreich dargestellt werden konnte, sollte nun die Suzuki-Kupplung zwischen den Diglycosylindolen und dem Linker untersucht werden. Zunächst wurden die gleichen Bedingungen wie bei der Synthese des Linkers selbst getestet (siehe Schema 109). Die Reaktion wurde bei 80 °C durchgeführt und lieferte nach 24 Stunden keinen Umsatz. Beide Edukte konnten reisoliert werden.



Schema 109: Versuch zur Suzuki-Kupplung.

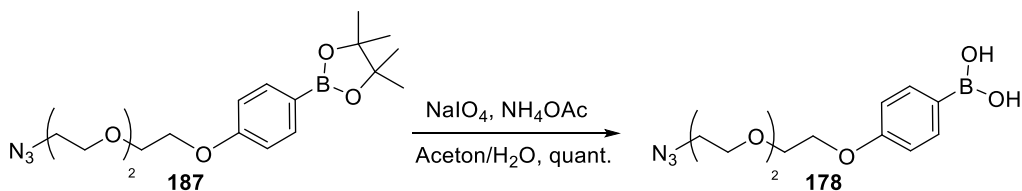
Anschließend wurde eine alternative Methode nach Hay et al. getestet.^[159] Bei dieser kommt Dimethoxyethan und Wasser als Lösungsmittel zum Einsatz sowie Natriumhydrogencarbonat als

Base. Die Reaktion lieferte allerdings nicht das gewünschte Azid, sondern Nitril **189** in einer Ausbeute von 15% (siehe Schema 110).



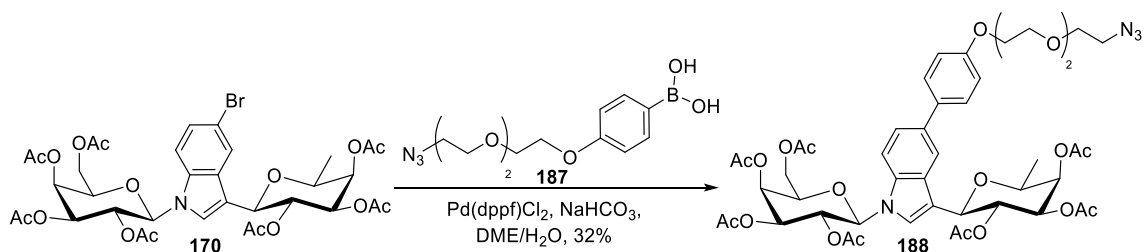
Schema 110: Versuch zur Suzuki-Kupplung.

Es wurde vermutet, dass der Boronsäureester eine zu geringe Reaktivität zeigt. Somit wurde die freie Boronsäure **178** synthetisiert. Dazu wurde **187** in einem Gemisch aus Aceton und Wasser mit Ammoniumacetat und Natriumperodat versetzt (siehe Schema 111).^[160] Der Boronsäureester konnte quantitativ gespalten werden und wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.



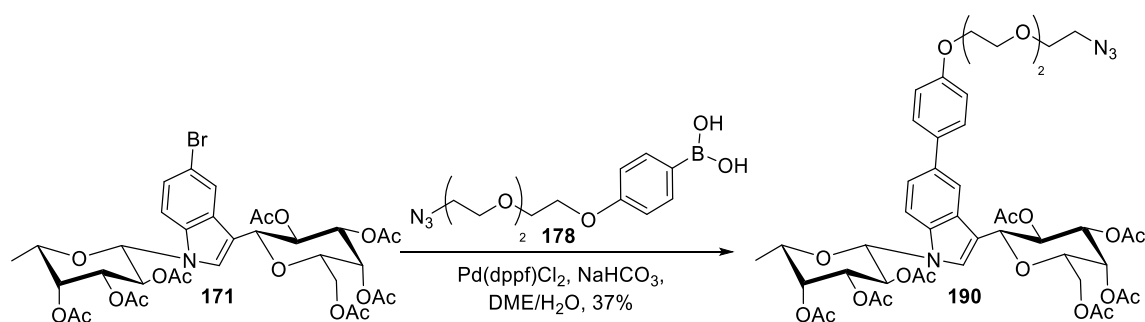
Schema 111: Synthese der freien Boronsäure aus Boronsäureester **187**.

Die freie Boronsäure **178** wurde anschließend unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie zuvor umgesetzt. Allerdings wurde die Reaktionsmischung nur viereinhalb Stunden bei 70 °C erhitzt. Aus diesem Reaktionsansatz konnte das gewünschte Azid **188** in einer Ausbeute von 32% mittels präparativer HPLC isoliert werden (siehe Schema 112).

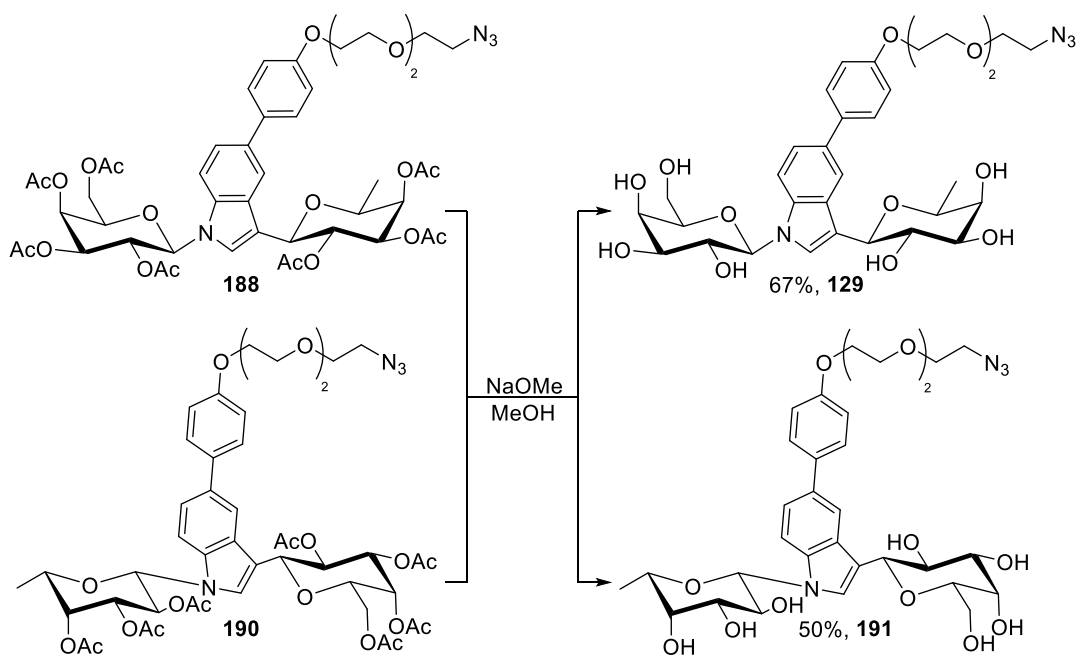


Schema 112: Synthese des Azids **188**.

Das Diglycosylindol **171** wurde ebenfalls in die Suzuki-Reaktion eingesetzt. Hier konnten unter gleichen Bedingungen 37% Ausbeute erzielt werden (siehe Schema 113).

Schema 113: Synthese des Azids **190**.

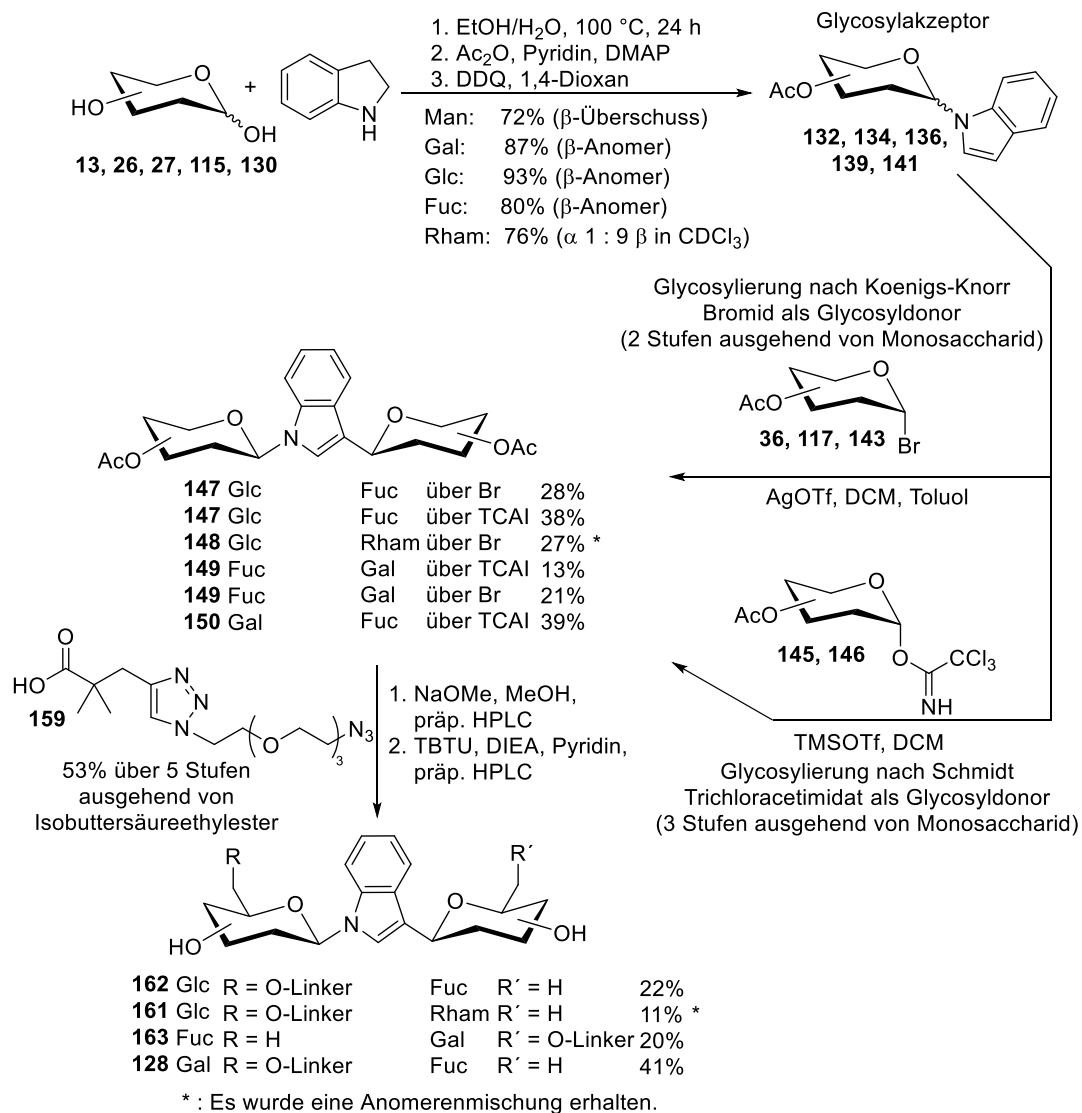
Zuletzt wurden beide Diglycosylindole mit angebundenem Linker **188** und **190** nach Zemplén von den Acetylschutzgruppen befreit (siehe Schema 114). In beiden Fällen wurde das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt und es konnte 67%, bzw. 50% Ausbeute erzielt werden.



Schema 114: Deblockierung der Diglycosylindole mit am Indolsystem angebundenem Linker.

4.4 ZUSAMMENFASSUNG

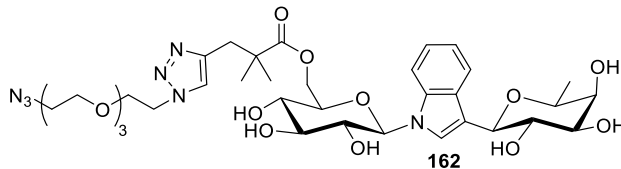
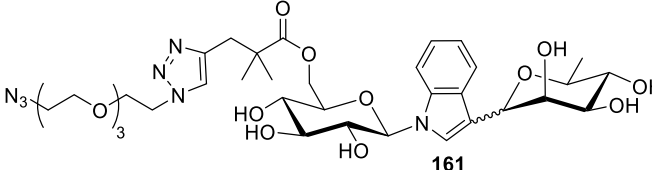
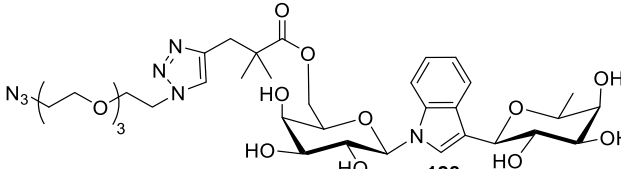
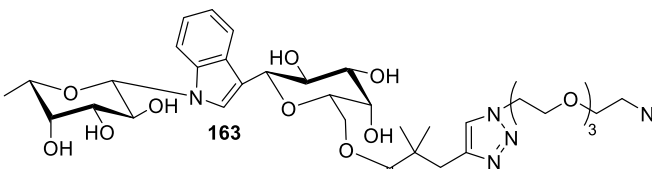
In diesem Kapitel wurde die Synthese von saccharidischen Strukturen vorgestellt, die das Trisaccharid Lewis^x imitieren sollen. In Vorarbeiten von Christine Wiebe konnte bereits gezeigt werden, dass die 1,3-Diglycosylindole eine gute Anbindung an die Kohlenhydrat-erkennende Domäne von Selectinen zeigen.^[138-139] In dieser Arbeit wurde zusätzlich ein kurzes Linker-System mit einer Azid-Gruppe mit in das Molekül eingefügt. Dazu wurden zwei unterschiedliche Anbindungsmethode vorgestellt. Zum einen wurde der Linker an die primäre 6-Position von einem Saccharid angeknüpft, bei der zweiten Möglichkeit wurde der Linker an das Indol-System angebunden. In Schema 115 ist die Synthese der 1,3-Diglycosylindole mit dem am Saccharid angebundenem Linker gezeigt.



Schema 115: Synthese der 1,3-Diglycosylindole mit am Saccharid angebundenem Linker.

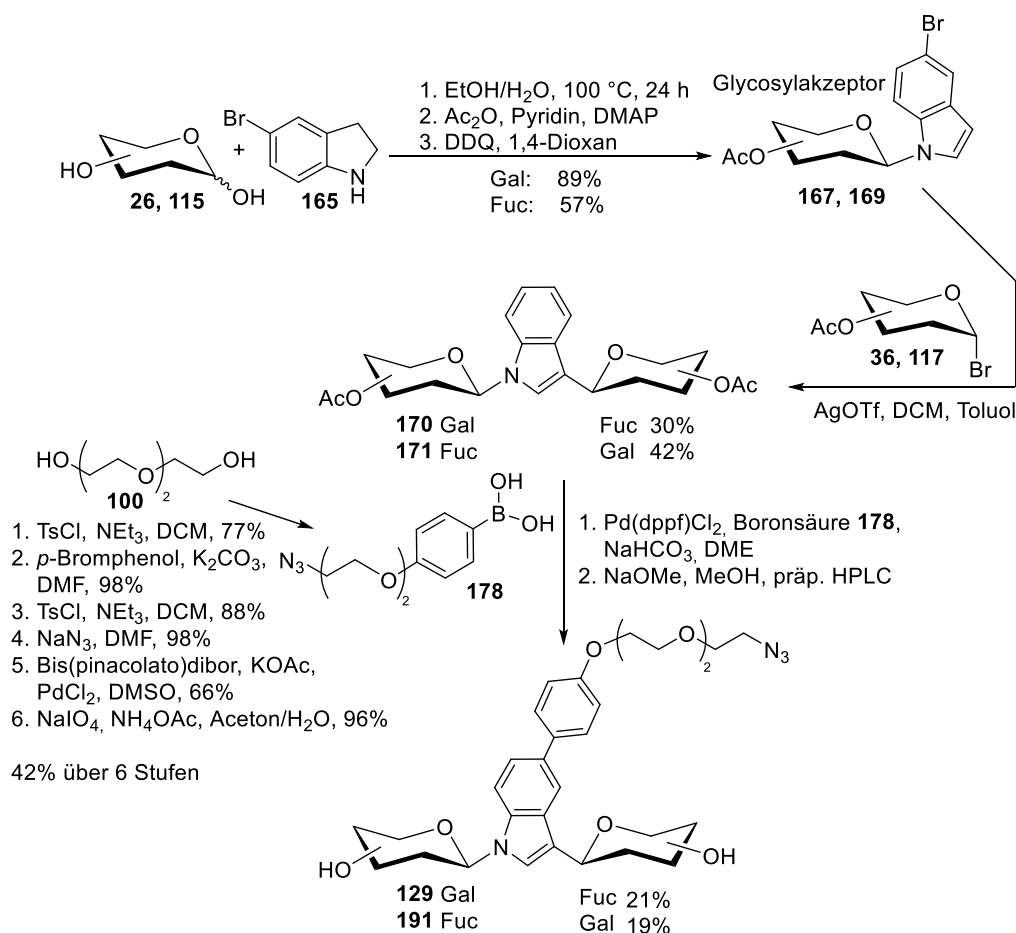
Die Synthese ging von den jeweiligen Sacchariden sowie von Indolin aus. In drei Syntheseschritten konnten in allen Fällen die als Glycosylakzeptoren benötigten peracetylierten *N*-Glycosylindole in sehr hohen Ausbeuten hergestellt werden. Die Glycosyldonoren wurden nach Standardprotokollen synthetisiert. Die nachfolgenden Glycosylierungsreaktionen dienten zum Aufbau der *C*-glycosidischen Bindung. Diese Reaktion bereitete Schwierigkeiten und es konnten keine hohen Ausbeuten erhalten werden. Das Linker-System wurde über fünf Stufen in einer Ausbeute von 53% aufgebaut, die Installation gelang über eine Methode nach Bruce et al.^[149] Somit waren sechs lineare Stufen, insgesamt aber 14 Stufen für die über die Trichloracetimidat-Methode aufgebauten Diglycosylindole, bzw. 13 Stufen für die über das Glycosylbromid aufgebauten Diglycosylindole notwendig (siehe Schema 115). In Tabelle 3 sind die Ausbeuten der vier synthetisierten 1,3-Diglycosylindole mit in 6-Position angeknüpftem Linker aufgelistet.

Tabelle 3: Ausbeute der 1,3-Diglycosylindole über sechs lineare Stufen.

1,3-Diglycosylindol mit installiertem Linker ^v	Ausbeute
 <p style="text-align: center;">162</p>	8%
 <p style="text-align: center;">161</p>	3%
 <p style="text-align: center;">128</p>	14%
 <p style="text-align: center;">163</p>	3%

^v An der Synthese der 1,3-Diglycosylindole mit dem am Saccharid angebundenem Linker hat ██████████ während seiner Bachelorarbeit mitgewirkt.

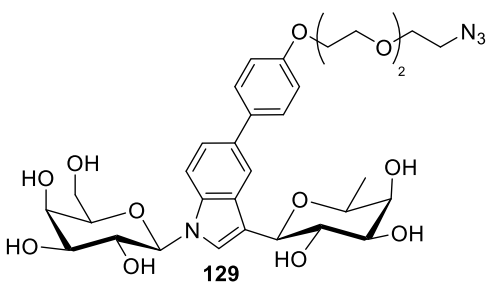
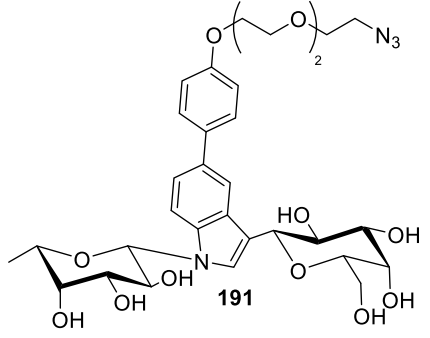
Die 1,3-Diglycosylindole mit angebundenem Linker am Indol-System konnten ausgehend von den Sacchariden sowie 5-Bromindolin synthetisiert werden. Die peracetylierten N-Glycosyl-5-bromindole konnten in hohen bis sehr hohen Ausbeuten erhalten werden. Die Glycosylierungsreaktion zum Aufbau der C-glycosidischen Bindung war nur mit den Glycosylbromiden erfolgreich. Das Linker-System wurde über sechs lineare Stufen in einer Ausbeute von 41% aufgebaut werden. Die Installation des Linkers erfolgte über eine Suzuki-Reaktion. Im letzten Syntheseschritt wurden die Schutzgruppen entfernt. Somit konnten die 1,3-Diglycosylindole mit angebundenem Linker am Indol-System über sechs lineare Stufen erhalten werden (siehe Schema 116). Insgesamt waren allerdings 14 Stufen für die Synthese notwendig. Die niedrigen Ausbeuten ergaben sich aus der geringeren Ausbeute für den Aufbau der C-glycosidischen Bindung und die Installation des Linkers per Suzuki-Kupplung.



Schema 116: Synthese der 1,3-Diglycosylindole mit am Indol-System angeknüpften Linker.

In Tabelle 4 sind die Ausbeuten der beiden synthetisierten 1,3-Diglycosylindole mit angebundenem Linker am Indol-System aufgelistet.

Tabelle 4: Ausbeute der 1,3-Diglycosylindole über sechs lineare Stufen.

1,3-Diglycosylindol mit installiertem Linker ^w	Ausbeute
 129	6%
 191	5%

^w An der Synthese der 1,3-Diglycosylindole, die am Indolssystem an den Linker angebunden sind, hat [REDACTED] während ihrer Bachelorarbeit mitgewirkt.

5. Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur

5.1 EINLEITUNG

Im Jahr 2014 hat die Arbeitsgruppe um Marko Anderluh eine Arbeit vorgestellt, in der sie verschiedene auf Mannose basierende Strukturen beschreibt, welche zusätzlich eine diaryl-substituierte Glycerol-Grundstruktur hat.^[161-162] Sie beschreiben Bindungsstudien, die mit Hilfe von *in vitro*-Analysen an der isolierten extrazellulären Domäne des DC-SIGN Rezeptors durchgeführt wurden.^[163] Die Bindungsstudien wurden mit den in der Veröffentlichung beschriebenen Mannosyl-Strukturen in Konkurrenz mit dem HIV-1-gp120-Protein durchgeführt (Competitive displacement assay). Die Arbeitsgruppe beschreibt Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstrukturen, die in dieser konkurrierenden Verdrängungs-Analyse einen IC₅₀-Wert (mittlere inhibitorische Konzentration) von ca. 40 µM haben, wohingegen L-Fucose (2950 µM) oder eine pseudo-Dimannosyl-Struktur (ähnlich zu Man α1-2 Man, 2760 µM) wesentlich geringere Affinitäten zeigen.

Das Glycoprotein gp120 ist auf der Oberfläche des HI-Virions lokalisiert und ist maßgeblich an der Anbindung an den DC-SIGN Rezeptor auf humanen dendritischen Zellen verantwortlich. Der DC-SIGN-HIV-1-Komplex wird im Folgenden schnell endozytiert und ein Großteil des Virions wird abgebaut. Ein kleiner Teil entgeht allerdings dem lytischen Abbau und somit dem Immunsystem.^[164-165] Das DC-SIGN-gebundene HI-Virion wird anschließend an CD4⁺-Zellen weitergegeben, was dann zu deren Infektion führt.^[166] Unter anderem ist es aufgrund dieses Mechanismus interessant, die Interaktion zwischen dem HI-Virion und dem DC-SIGN Rezeptor zu unterbinden und so die Aufnahme des Virions, bzw. die Infektion zu vermeiden.^[167]

Die Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstrukturen wurden von der Arbeitsgruppe so entworfen, dass der Mannose-Rest Wasserstoffbrückenbindungen mit den beiden Seitenketten von Glutaminsäure 347 und Glutaminsäure 354 in der Rezeptortasche des DC-SIGN Rezeptors eingeht.^[62] Diese beiden Seitenketten interagieren auch mit dem zentralen Calcium(II)-Ion. Zusätzlich wurden die Aryl-Reste eingeführt, um hydrophobe Wechselwirkungen, oder π-π-Interaktionen zu der Seitenkette von Phenylalanin 313 auszunutzen. Schematisch ist diese Idee in Abbildung 42 gezeigt. In Tabelle 5 sind einige von der Arbeitsgruppe Anderluh getestete Strukturen mit den ermittelten IC₅₀-Werten dargestellt.^[161]

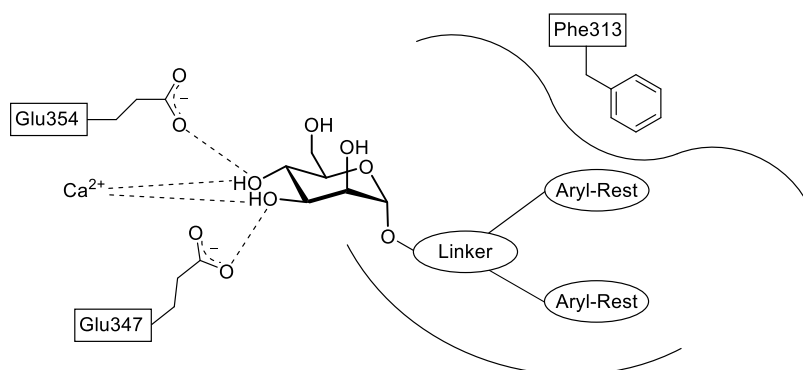
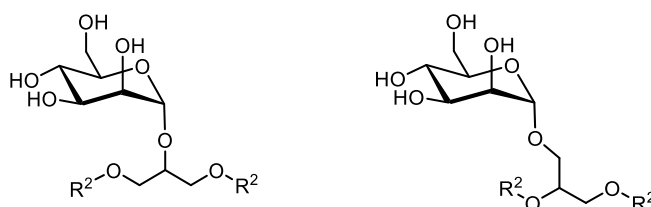


Abbildung 42: Schematische Darstellung einer Zielverbindung, welche in die Rezeptortasche des DC-SIGN Rezeptors passt.

Tabelle 5: Einige IC_{50} Werte der von der Arbeitsgruppe Anderluh getesteten Mannosyl-Strukturen.^[161]



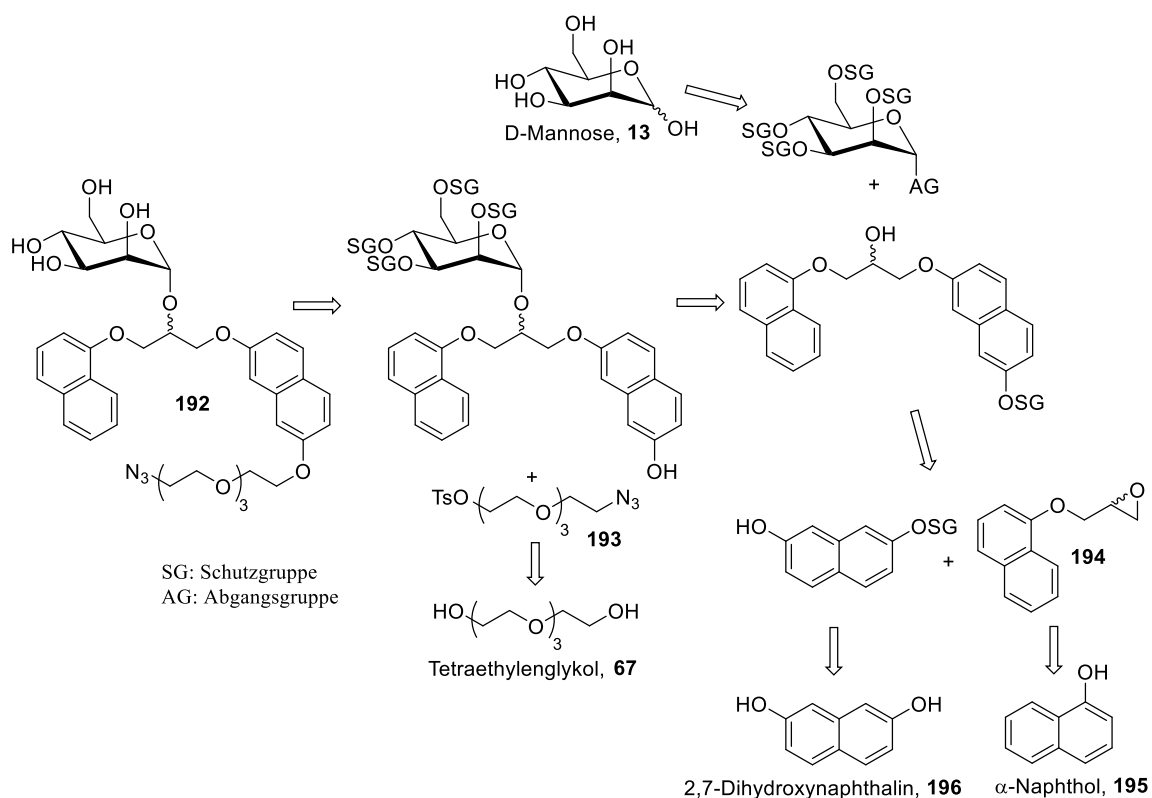
#	R ²	DC-SIGN IC ₅₀ [mM]	#	DC-SIGN IC ₅₀ [mM]
1		2.41 ± 0.15	6	8.64 ± 5.77
2		5.15 ± 1.72	7	1.01 ± 0.19
3		>0.5	8	5.73 ± 1.32
4		0.04 ± 0.03	9	>0.5
5		0.05 ± 0.01	10	>0.5
X		XX	11	0.395 ± 0.08

Die Strukturen 4 und 5 aus Tabelle 5 zeigten die höchsten Affinitäten zur isolierten extrazellulären Domäne des DC-SIGN Rezeptors. Aufgrund dieser Daten wurde beschlossen, eine ähnliche

Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur zu synthetisieren. Für die Anbindung an die verschiedenen Kapselsysteme musste zusätzlich ein Linker mit angehängt werden, welcher eine Azid-Gruppe trägt.

5.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In folgendem Kapitel soll die Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur **192** gezeigt werden. Den Grundkörper stellt eine Glycerol-Einheit dar, an welche in 2-Position über eine glycosidische Bindung Mannose angeknüpft ist. Zusätzlich sind zwei Naphthyl-Gruppen an das Glycerol angebunden, wobei an eine der beiden ein Tetraethylglykol-Linker mit einer Azid-Gruppe installiert wurde. In Schema 117 ist ein retrosynthetischer Überblick dargestellt, welche synthetischen Bausteine notwendig waren.

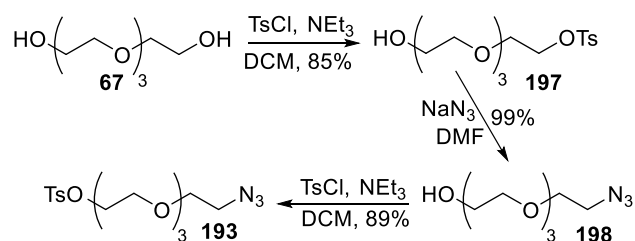


Schema 117: Retrosynthetischer Überblick zur Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur **192**.

Zunächst soll die Synthese des Linkers **193** und die des Epoxids **194** gezeigt werden. Anschließend wird auf die Einführung der Schutzgruppe in 2,7-Dihydroxynaphthalin **196** sowie auf die Verknüpfung der Strukturen zum Glycerol-Grundkörper eingegangen. Danach sollte der entstandene Alkohol mit einem Mannosyldonor glycosyliert werden, die Schutzgruppe am

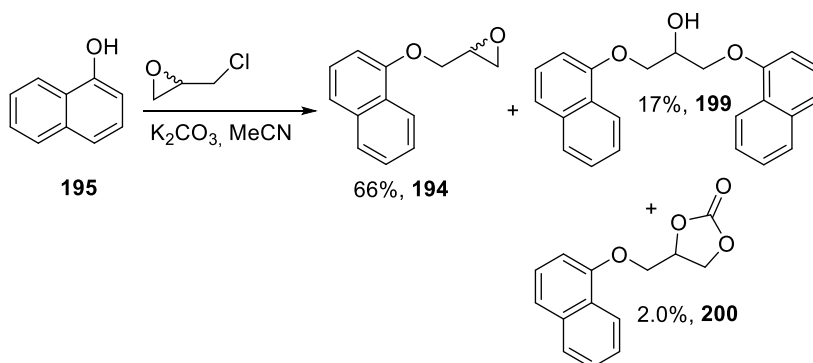
2,7-Dihydroxynaphthalin entfernt und der Linker installiert werden. Im letzten Schritt sollten die Schutzgruppen am Mannosid entfernt werden.

Der Aufbau des Linkers **193** gelang in drei Stufen. Zunächst wurde eine der beiden Hydroxygruppen in Tetraethylglykol **67** tosyliert, um eine gute Abgangsgruppe zu erzeugen (siehe Schema 118).^[168] Um das monotosylierte Produkt in hohen Ausbeuten zu erhalten, wurde ein Überschuss von 10 Äquivalenten Tetraethylglykol in Bezug auf Tosylchlorid gewählt. Die Substitutionsreaktion mit Natriumazid in Dimethylformamid lieferte Azid **198**.^[168] Im letzten Schritt wurde auch die zweite Hydroxygruppe am Tetraethylglykol durch Tosylierung in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt.^[168] Somit konnte Linker **193** in einer Gesamtausbeute von 75% über drei Stufen synthetisiert werden.



Schema 118: Synthese des Linkers **193**.

Die Synthese des Epoxids **194** geht von α -Naphthol **195** und (*R,S*)-Epichlorhydrin aus.^[169] Die Reaktion verlief in Acetonitril mit Kaliumcarbonat als Base. Nach säulenchromatographischer Trennung des Rohprodukts konnte das gewünschte Epoxid **194** in einer Ausbeute von 66% isoliert werden (siehe Schema 119). Weiterhin konnten die beiden Nebenprodukte **199** und **200** isoliert und charakterisiert werden.



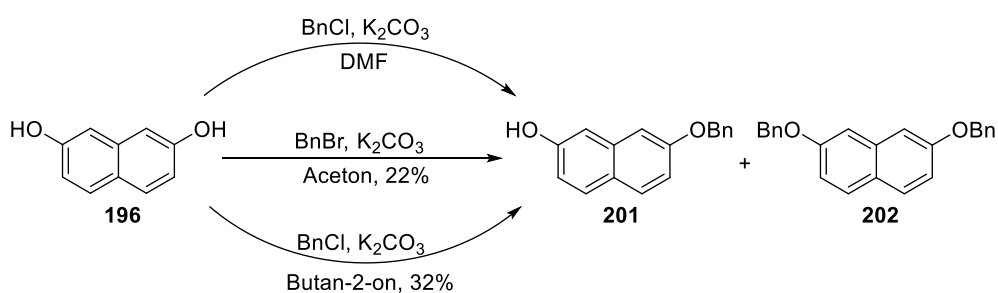
Schema 119: Synthese des Epoxids **194**.

Dinaphthylglycerol **199** kann entstehen indem Epoxid **194** erneut mit α -Naphthol **195** reagiert und dabei der Epoxidring geöffnet wird. Dioxolan-2-on **200** kann durch die Reaktion von Epoxid **194**

mit dem Carbonat-Anion der Base gebildet werden. Beide Nebenprodukte zeigen eine deutlich höhere Polarität und waren somit an Kieselgel einfach vom gewünschten Produkt **194** abzutrennen.

Als Schutzgruppe für 2,7-Dihydroxynaphthalin wurde ein Benzylether ausgewählt. Dieser lässt sich typischerweise einfach installieren sowie durch hydrogenolytische Spaltung problemlos entfernen. Eine Veresterung bot sich nicht an, da das Mannosid bereits mit Benzoylschutzgruppen ausgestattet werden sollte und zunächst eine selektive Schutzgruppenabspaltung nur des dem Naphthol-Gerüsts angestrebt war.

Die Einführung der Benzylgruppe an nur eine der beiden Hydroxygruppen stellte sich als schwierig heraus. Die Methode von Chu et al. nutzte Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid, um den Benzylether zu erzeugen.^[170] Als Rohprodukt konnte eine Mischung des Edukts **196**, des gewünschten monobenzylierten Produkts **201** und des dibenzylierten Produkts **202** erhalten werden (siehe Schema 120). Eine Trennung des Gemischs an Kieselgel war nicht erfolgreich, da es nicht gelang das Lösungsmittel Dimethylformamid komplett aus dem Rohprodukt zu entfernen. Dies hatte zur Folge, dass das Trennverhalten des Kieselgels stark beeinträchtigt wurde, da selbst Spuren an Dimethylformamid zu einer vorzeitigen Elution der Substanzen mit unbefriedigender Trennung führte. Somit wurde eine zweite Methode getestet, in der Aceton als Lösungsmittel eingesetzt wird.^[171] Auch hier wurde ein Gemisch aus Edukt **196** und den beiden Produkten erhalten, welches dieses Mal getrennt werden konnte. Es waren dazu allerdings mehrere aufeinanderfolgende chromatographische Trennungen sowie eine Kristallisation aus Toluol notwendig. Deswegen konnte nur eine geringe Ausbeute von 22% erzielt werden.

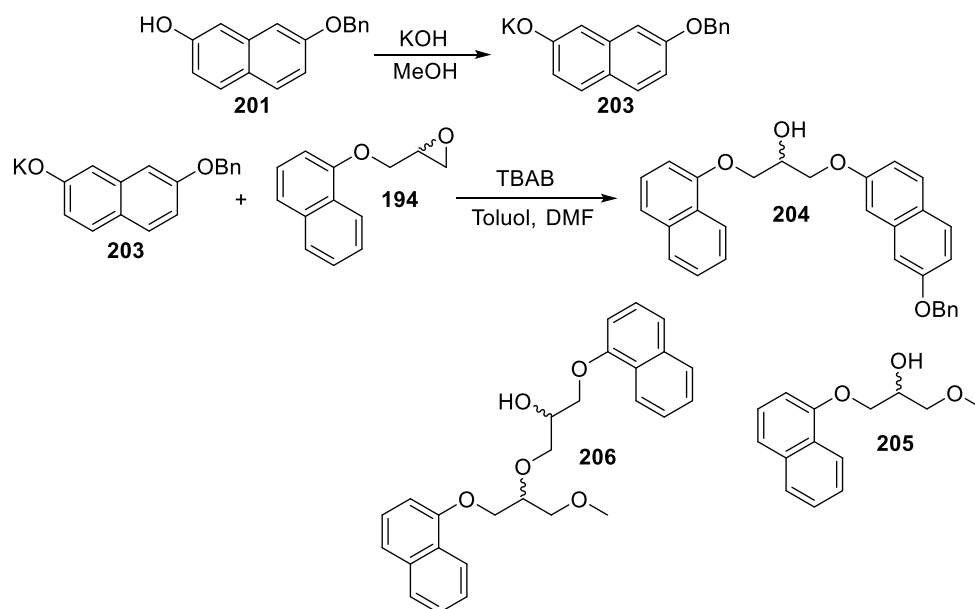


Schema 120: Synthese des monobenzylierten 2,7-Dihydroxynaphthalins **201**.

In einer dritten Methode nach Reddy et al. wurde Butan-2-on als Lösungsmittel eingesetzt.^[172] Das erhaltene Gemisch konnte nach der gleichen Vorgehensweise wie zuvor getrennt werden, um **201** in einer Ausbeute von 32% zu erhalten. Monobenzyliertes 2,7-Dinaphthol **201** zeigt in vielen

Lösungsmitteln eine sehr geringe Löslichkeit. Lediglich in Dimethylformamid und heißem Aceton sowie in Butan-2-on ist es mäßig löslich.

Im nächsten Syntheseschritt sollte das Epoxid in **194** und die verbliebene Hydroxygruppe in **201** zur Reaktion gebracht werden, sodass die Glycerol-Grundstruktur **204** entsteht. Dazu wurde das monobenzylierte 2,7-Dihydroxynaphthalin **201** nach einer Methode von Tomasic et al. zunächst in sein Kaliumsalz überführt (siehe Schema 121).^[162] Hierzu wurde **201** in Methanol mit KOH gerührt, bis eine klare Lösung entstand und alles in Lösung war. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, durch eine Mischung aus Toluol und Dimethylformamid ersetzt und mit dem Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) sowie dem Epoxid **194** versetzt. Nach der Reaktion wurde versucht das Rohprodukt an Kieselgel zu trennen. Das gewünschte Produkt **204** konnte allerdings auch nach mehrmaliger Säulenchromatographie nicht von eingesetzten Edukt **201** getrennt werden. Außerdem wurden die beiden Nebenprodukte **205** und **206** erhalten, die beide durch die Säulenchromatographien abgetrennt werden konnten. Alkohol **205** ist durch die Reaktion von Epoxid **194** mit Methanol entstanden. Evtl. konnte beim Wechsel des Lösungsmittels nicht alles an Methanol entfernt werden. Dinaphthylalkohol **206** muss durch die Reaktion von Alkohol **205** mit Epoxid **194** entstanden sein. Es handelt sich um ein Diastereomer, welches im NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz erzeugt.

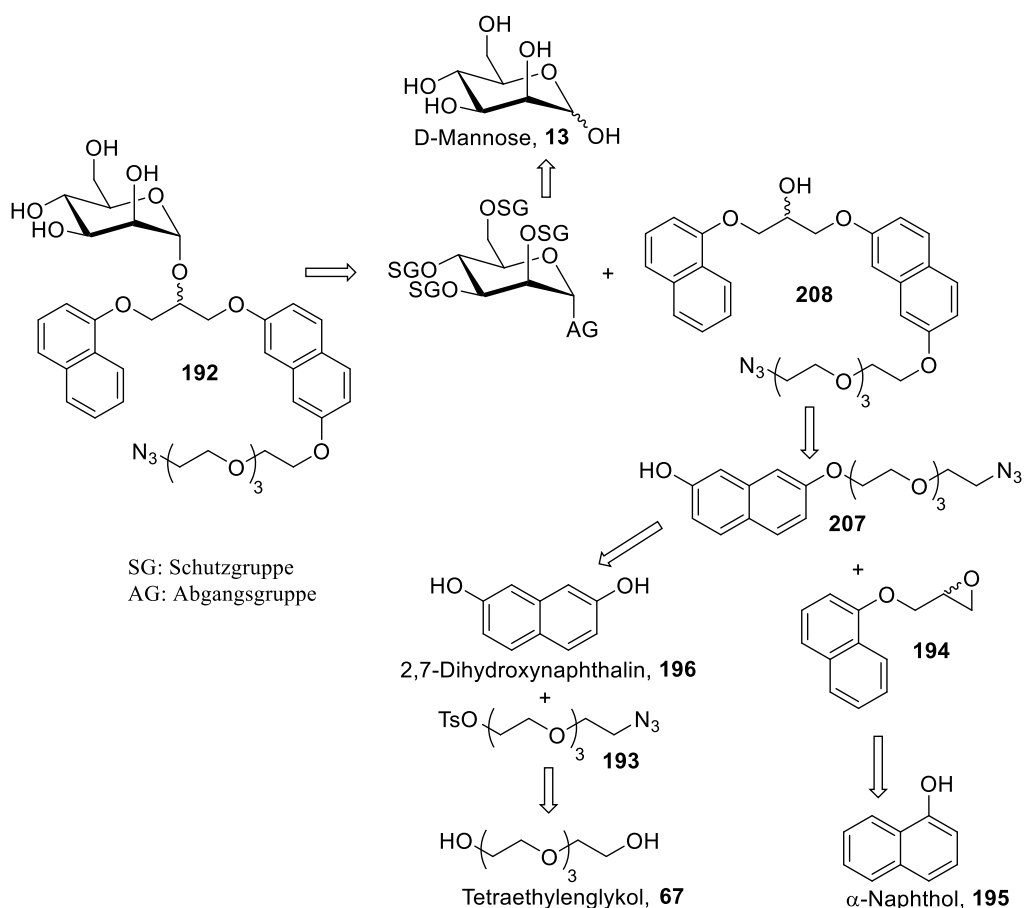


Schema 121: Synthese des Alkohols **204**.

Da sich sowohl die Einführung des Benzylethers in 2,7-Dihydroxynaphthalin als auch die anschließende Synthese des Glycerol-Grundkörpers als schwierig herausstellte und in beiden

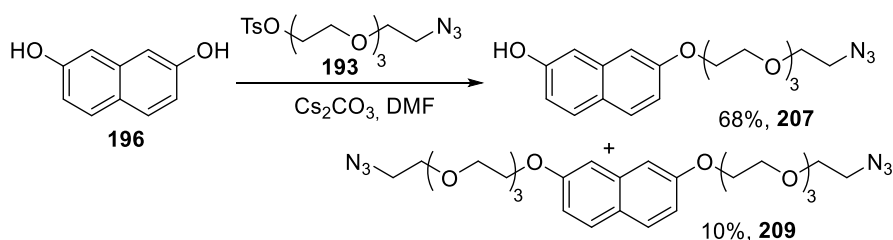
Syntheseschritten nur schwer abtrennbare Nebenprodukte entstanden sind, wurde die komplette Synthesestrategie überdacht.

In Schema 122 ist eine alternative Route gezeigt. In dieser wurde versucht, den Linker direkt an 2,7-Dihydroxynaphthalin zu knüpfen und den so entstehenden Alkohol **207** mit Epoxid **194** zum Glycosylakzeptor **208** umzusetzen.



Schema 122: Alternative Syntheseroute zur Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur **192**.

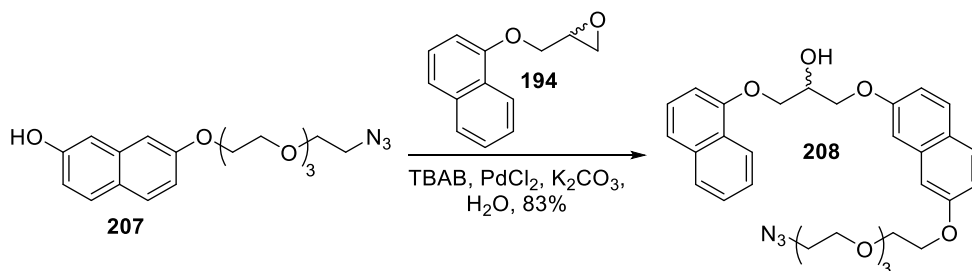
Die Verknüpfung zwischen 2,7-Dihydroxynaphthalin **196** und dem Linker **193** wurde nach einer Methode von Lipshutz et al. durchgeführt (siehe Schema 123).^[173] Dazu wurden beide Substanzen in Dimethylformamid vorgelegt und mit Cs_2CO_3 versetzt. 2,7-Dihydroxynaphthalin wurde dabei in einem dreifachen Überschuss eingesetzt.



Schema 123: Installation des Linkers an 2,7-Dihydroxynaphthalin **196**.

Nach der Reaktion wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch getrennt. Das gewünschte Produkt **207** konnte in einer Ausbeute von 68% ohne Probleme vom im Überschuss eingesetzten Edukt **196** und dem doppelt reagierten Nebenprodukt **209** isoliert werden.

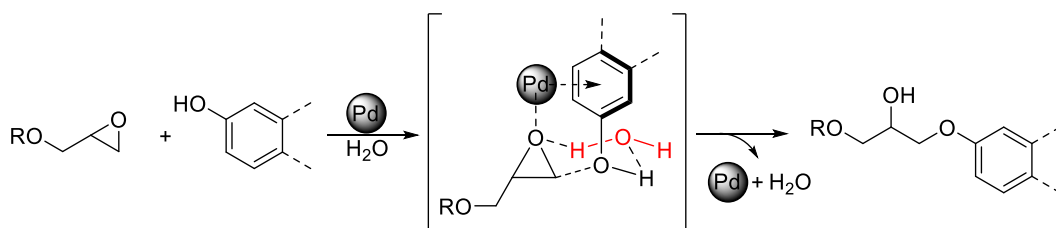
Der Glycerol-Grundkörper sollte jetzt durch Öffnung des Epoxids **194** mit Alkohol **207** aufgebaut werden (siehe Schema 124). Dazu wurde eine Palladium-katalysierte Variante nach Seth et al. eingesetzt.^[174]



Schema 124: Synthese des Glycerol-Grundkörpers **208**.

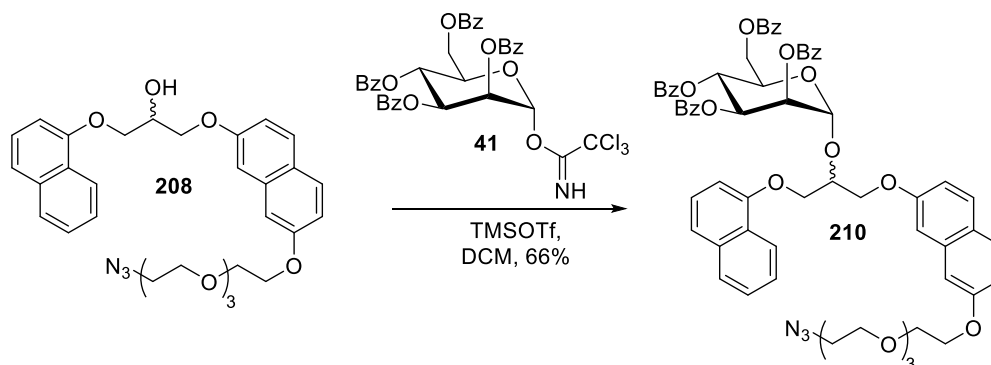
Die Arbeitsgruppe beschreibt, dass durch Mischung von K₂CO₃, Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) und PdCl₂ in Wasser sowie anschließendem 10-minütigem Heizen auf 60 °C Palladium-Nanopartikel (ca. 30 nm) erhalten werden können. Alle Komponenten einschließlich des Wassers als Lösungsmittel sind dabei unerlässlich. Tetrabutylammoniumbromid dient dazu, die Nanopartikel zu stabilisieren, K₂CO₃ kann als Reduktionsmittel angesehen werden^[175-176] und PdCl₂ ist die Palladiumquelle. Wasser ist am Übergangszustand der eigentlichen Reaktion beteiligt. Die Autoren schreiben, dass sobald eine Komponente ausgetauscht wird, die Reaktion entweder gar nicht mehr abläuft oder nur noch mit sehr geringen Ausbeuten. Nach der Synthese der Palladium-Nanopartikel wurden Epoxid **194** und Alkohol **207** zu der Reaktionsmischung zugegeben und 18 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach der Reaktion konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 83% isoliert werden. Darüber hinaus konnten keine weiteren Nebenprodukte gefunden werden.

Der von der Arbeitsgruppe Seth vorgeschlagene Mechanismus für die Öffnung des Epoxids ist in Schema 125 gezeigt, wobei die graue Kugel die Palladium-Nanopartikel darstellt. Die Autoren beschreiben den Übergangszustand wie folgt. Das Nanopartikel könnte an ein freies Elektronenpaar des Epoxidsauerstoffs koordinieren sowie über einen Charge-Transfer-Komplex an den aromatischen Ring. Ein Wassermolekül (in Rot dargestellt) könnte über Wasserstoffbrückenbindung an das zweite freie Elektronenpaar des Epoxidsauerstoffs binden sowie an das Wasserstoffatom der aromatische Hydroxygruppe. Somit würde ein 6-gliedriger Übergangszustand gebildet und das Epoxid selektiv geöffnet.



Schema 125: Vorgeschlagener Mechanismus der Arbeitsgruppe Seth zur selektiven Epoxidring-Öffnung.

Die Glycosylierungsreaktion wurde nach einem Standardprotokoll der Schmitt-Glykosylierung durchgeführt.^[161] Dazu wurden das perbenzoylierte Mannosyltrichloracetimidat **41** und TMSOTf als Promotor eingesetzt (siehe Schema 126). Nach säulenchromatographischer Trennung lieferte die Reaktion Glycosid **210** in einer Ausbeute von 66%. Da die Benzoylschutzgruppe nachbargruppenaktiv ist, wurde ausschließlich das α -Anomer erhalten.

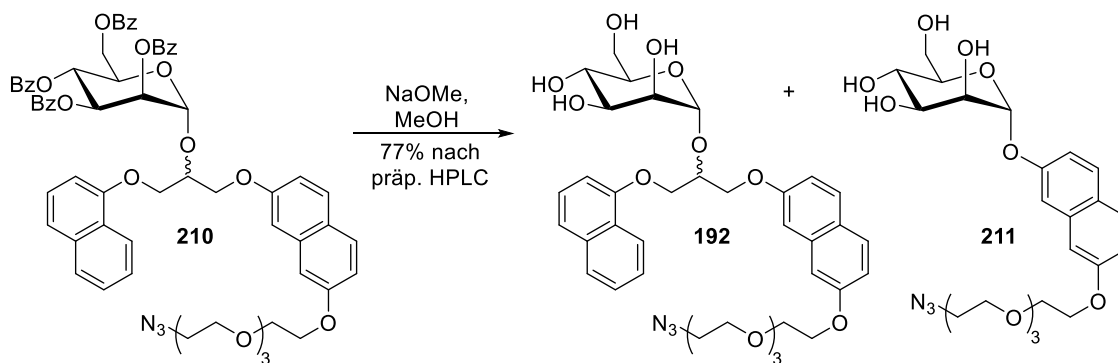


Schema 126: Glycosylierung nach Schmitt.

Das NMR-Spektrum zeigt einen doppelten Signalsatz, da zwei Epimere im Verhältnis 1:1 erhalten wurden. Diese konnten an Kieselgel jedoch nicht getrennt werden.

Im letzten Schritt wurden die Benzoylschutzgruppen der Mannose unter Zemplén-Bedingungen entfernt (siehe Schema 127).^[161] Das erhaltene Mannosid wurde mittels präparativer HPLC

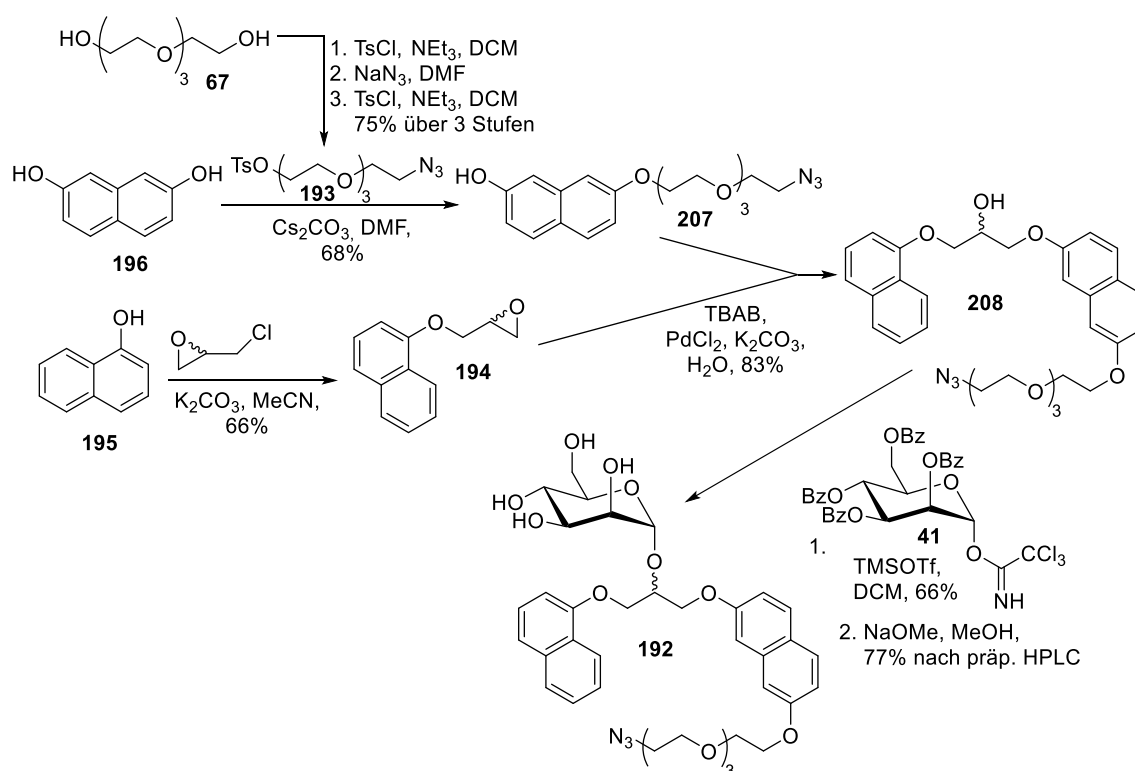
gereinigt. Hierbei konnte als Nebenprodukt **211** isoliert und charakterisiert werden. Es handelte sich dabei um das glycosylierte Edukt **207** aus der Palladium-katalysierten Epoxidöffnung. Die Verunreinigung war in Spuren, die im NMR-Spektrum nicht detektierbar waren, enthalten und konnte erst durch die präparative HPLC Reinigung abgetrennt werden.



Schema 127: Zemplén-Verseifung um Mannosid **192** zu erhalten.

5.3 ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Kapitel wurde die Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur **192** vorgestellt. So wie die zuvor vorgestellten saccharidischen Strukturen, enthält auch diese einen kurzen Linker mit einer Azid-Gruppe für eine spätere Anbindung auf der Oberfläche von unterschiedlichen Kapselsystemen. Zellanbindungs- und Aufnahmetests sollten zeigen, ob durch diese Oberflächenmodifizierung eine gesteigerte Affinität zum DC-SIGN Rezeptor beobachtet werden kann.



Schema 128: Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur **192**.

Die Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur **192** ging von α -Naphthol **195** und 2,7-Dihydroxynaphthol **196** aus (siehe Schema 128). α -Naphthol wurde mit Epichlorhydrin in den Glycidylether **194** umgewandelt, an 2,7-Dihydroxynaphthol wurde auf einer Seite das Linker-System **193** installiert. Mit Hilfe einer Palladium-katalysierten Epoxidringöffnung wurden **207** und **194** verknüpft. Anschließend wurde in einer Glycosylierungsreaktion mit Benzoylgruppen blockierte Mannose in das Molekül eingeführt. In einem letzten Schritt wurden die Schutzgruppen entfernt. Somit konnte die Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur **192** über eine siebenstufige Syntheseroute in einer Ausbeute von 29% aufgebaut werden. Insgesamt waren allerdings elf Stufen notwendig, um die einzelnen Bausteine zu synthetisieren.

6. Aufbau einer galactofuranosidischen Struktur

6.1 EINLEITUNG

Im Jahr 2013 wurde in den Arbeiten der Gruppe um Boris Tefsen vorgestellt, dass mit Galactofuranose-Molekülen beschichtete Gold-Nanopartikel über den DC-SIGN Rezeptor an humane dendritische Zellen binden können und so eine entzündungsfördernde Immunantwort erzeugen können.^[177] Die Arbeitsgruppe beschreibt, dass sie Galactofuranose-Moleküle mit einem Linker, welcher am Ende eine Thiol-Gruppe trägt, versehen haben und diese Struktur somit an die Gold-Oberfläche binden konnten.^x Diese modifizierten Gold-Nanopartikel konnten durch Wechselwirkung mit dem DC-SIGN Rezeptor an aus Monozyten entwickelte humane dendritische Zellen gebunden werden. Weiterhin beschreiben sie, dass durch die Anbindung von Galactofuranose-beschichteten Gold-Nanopartikeln verstärkt Reifungsmarker (CD86, CD80, HLA-DR) hochreguliert werden und proinflammatorische Zytokine (IL-6, TNF- α) ausgeschüttet werden. In Abbildung 43 ist dieser Zusammenhang schematisch dargestellt.

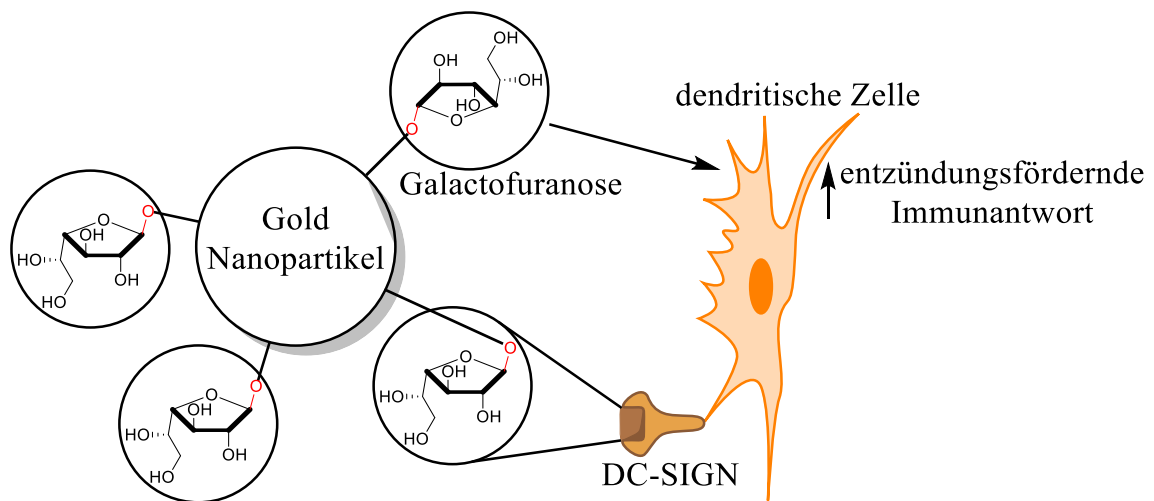


Abbildung 43: Schematische Darstellung der Anbindung von Gold-Nanopartikeln die mit Galactofuranose-Molekülen beladen sind.^[177]

Die Arbeitsgruppe Tefsen konnte zeigen, dass die Anbindung von Gold-Nanopartikeln mit Galactofuranose-Molekülen auf der Oberfläche besser ist als bei solchen, die mit Glucopyranose-

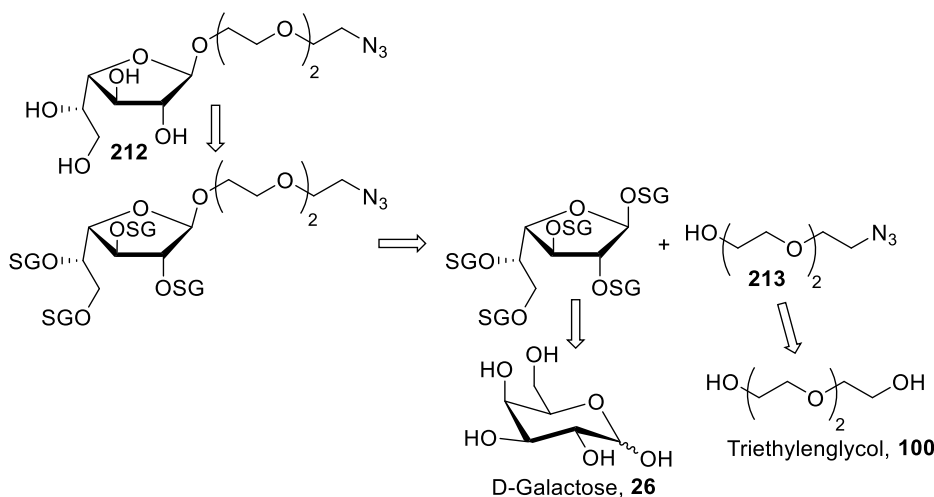
^x 10% der Gold-Nanopartikel-Oberfläche wurde mit Galactofuranose-Molekülen beladen, der Rest mit Glucose-Molekülen. Diese tragen ebenfalls einen Linker mit einer Thiolgruppe am Ende.

oder Galactopyranose-Molekülen beschichtet sind. Durch den Zusatz von EGTA^y, welches Calcium-Ionen sehr gut komplexiert, konnte die Arbeitsgruppe Tefsen nachweisen, dass keine Anbindung mehr stattfand und somit C-Typ Lectine^z an der Anbindung beteiligt sind. Durch Zusatz des anti-DC-SIGN Antikörpers AZN-D1 wurde die Anbindung ebenfalls aufgehoben, wodurch eine Beteiligung des DC-SIGN Rezeptors aufgeklärt wurde. Multivalent präsentierte Galactofuranoside erzeugten eine gesteigerte Anbindung in Abhängigkeit von der Anzahl der Galactofuranoside auf der Oberfläche der Gold-Nanopartikel.^[178-179] Die Anbindung ist signifikant gesteigert, wenn Gold-Nanopartikel mit einer größeren Anzahl an Galactofuranosiden verwendet werden.

Aufgrund dieser Daten wurde beschlossen, galactofuranosidische Strukturen auf den zur Verfügung stehenden Kapsel-Systemen zu testen. Dazu mussten sie mit einem Linker ausgestattet werden, welcher eine Azid-Gruppe am Ende trägt.

6.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Nachfolgend wird der Aufbau der galactofuranosidischen Struktur **212** gezeigt. An diese ist am anomeren Zentrum ein Triethylenglykol-Linker angeknüpft, welcher die Azid-Gruppe für die Anbindung an die Polymere beinhaltet. In Schema 129 ist ein retrosynthetischer Überblick dargestellt.



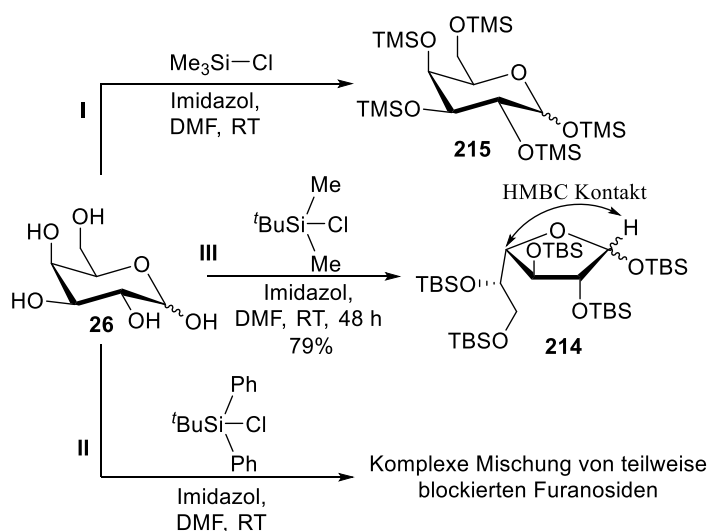
Schema 129: Retrosynthese der Galactofuranose-Struktur **212**.

^y EGTA: Ethylenglycol-bis(aminoethylether)-*N,N,N,N'*-tetraessigsäure; sehr guter Chelator für Ca²⁺-Ionen.

^z C-Typ Lectine: Kohlenhydrat-bindende Rezeptoren, bei denen Calcium-Ionen an der Bindung mit beteiligt sind.

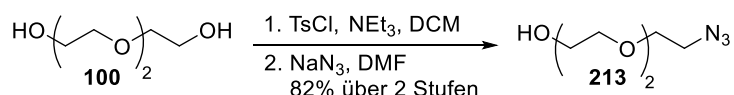
Zunächst soll die Synthese des Galactofuranose-Kerns vorgestellt werden, anschließend die Synthese und die Installation des Linkers **213**.

Für den Aufbau der Furanoseform von D-Galactose gibt es in der Literatur einige unterschiedliche Möglichkeiten. Eine ist die Methode nach Chittenden et al., wobei D-Galactose zunächst mit Schwefelsäure in Methanol erhitzt und anschließend sechs Tage bei 0 °C in Pyridin und Acetanhydrid umgesetzt wird.^[180] Anschließend kann die peracetylierte β -D-Galactofuranose durch langsame Kristallisation in einer Ausbeute von ca. 35% erhalten werden. Eine vielversprechendere Methode ist die von Baldoni et al..^[181] Diese nutzt sterisch anspruchsvolle Schutzgruppen aus, um die Cyclisierung in den Fünfring zu erzwingen. Die Arbeitsgruppe Dureau et al. hat sich intensiv mit dieser Methode für die Synthese der Galactofuranose beschäftigt und dabei unterschiedliche Silylschutzgruppen getestet (siehe Schema 130).^[182] Die Reaktionsbedingungen blieben konstant, während die verwendeten Silylchloride variiert wurden. Beim Einsatz von Trimethylsilylchlorid (**I**) konnte die Galactopyranoseform **215** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die Schutzgruppe hat einen zu geringen sterischen Anspruch, um die Fünfring-Cyclisierung zu erzwingen. Wenn eine sterisch sehr viel anspruchsvollere Silyl-Schutzgruppe, wie etwa *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (**II**) genutzt wird, kommt es zu einer komplexen Mischung von teilweise blockierten Furanosiden bzw. Pyranosiden. Diese Schutzgruppe zeigt einen zu hohen sterischen Anspruch und erlaubt die vollständige Blockierung nicht mehr. In weiteren Experimenten wurde *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (**III**) getestet. Dessen sterischer Anspruch ist geeignet, um das Saccharid in die Furanoseform **214** zu überführen und die Hydroxygruppen vollständig zu blockieren. In eigenen Experimenten konnte eine Ausbeute von 79% erreicht werden.



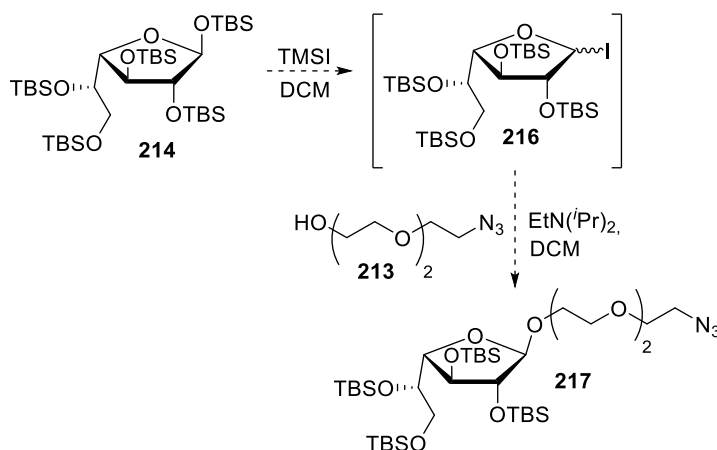
Schema 130: Synthese der Furanosidform durch unterschiedliche Silylschutzgruppen.

Der Aufbau des Linkers gelang ausgehend von Triethylglykol **100** wie auf Seite 118 beschrieben. Eine der beiden Hydroxygruppen wurde tosyliert, um diese in eine gute Abgangsgruppe umzuwandeln. Anschließend wurde eine Substitutionsreaktion mit Natriumazid durchgeführt.^[168] Der benötigte Linker **213** konnte über zwei Stufen in einer Ausbeute von 82% synthetisiert werden (siehe Schema 131).



Schema 131: Synthese des Triethylglykol-Linkers **213**.

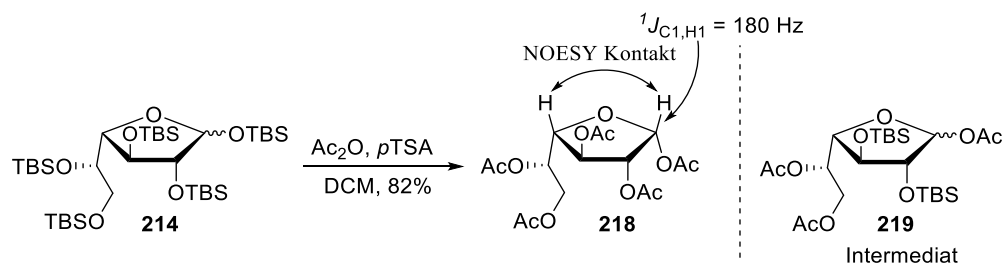
Die Glycosylierungsreaktion, mit der Linker **213** an das anomere Zentrum gebunden werden sollte, wurde zunächst nach einer Vorschrift von Baldioni et al. getestet.^[181] Dabei sollte die komplett silylierte Galactofuranose **214** mit Trimethylsilyliodid in Glycosyliodid **216** umgewandelt werden, welches dann als Glycosyldonor fungieren könnte (siehe Schema 132). Durch Zugabe des Alkohols **213** und Diisopropylethylamin (Hüngis-Base) sollte eine Glycosylierung eintreten. Diese Reaktion konnte in eigenen Experimenten nicht reproduziert werden. Es wurden stets komplexe, nicht näher identifizierbare Produktgemische erhalten.



Schema 132: Getestete Glycosylierungsreaktion mit einem Glycosyliodid als Donor.

Eine andere Möglichkeit, den Linker **213** an das anomere Zentrum zu knüpfen, ist die Glycosylierungsreaktion nach Chido et al.,^[177] welche von der peracetylierten Galactofuranoseform **218** ausgeht. Dazu mussten zunächst die *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppen gegen Acetylgruppen ausgetauscht werden. Dies gelang durch die Reaktion des komplett silylierten Galactofuranosids **214** mit Acetanhydrid und *para*-Toluolsulfonsäure in Dichlormethan

(siehe Schema 133).^[182] Das α -Anomer der peracetylierten Galactofuranose **218** konnte in 82% Ausbeute erhalten werden, ohne dass die Pyranoseform nachgewiesen werden konnte.



Schema 133: Synthese des peracetylierten Galactofuranosids **218**

Dureau et al. beschreiben, dass sie als Intermediat 1,5,6-Tri-*O*-acetyl-2,3-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-D-galactofuranose **219** isolieren und charakterisieren konnten. Die hohe Nucleophilie der TBS-Ether an den Positionen 1, 6 und vor allem 5 sorgt dort für einen schnellen Austausch gegen die Acetylgruppen und somit für die Verhinderung der Isomerisierung in die Pyranoseform.

Die α -Konfiguration des anomeren Zentrums kann durch NOESY-Experimente (Crosspeak zwischen H-1 und H-4; grüner Kreis) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 44).

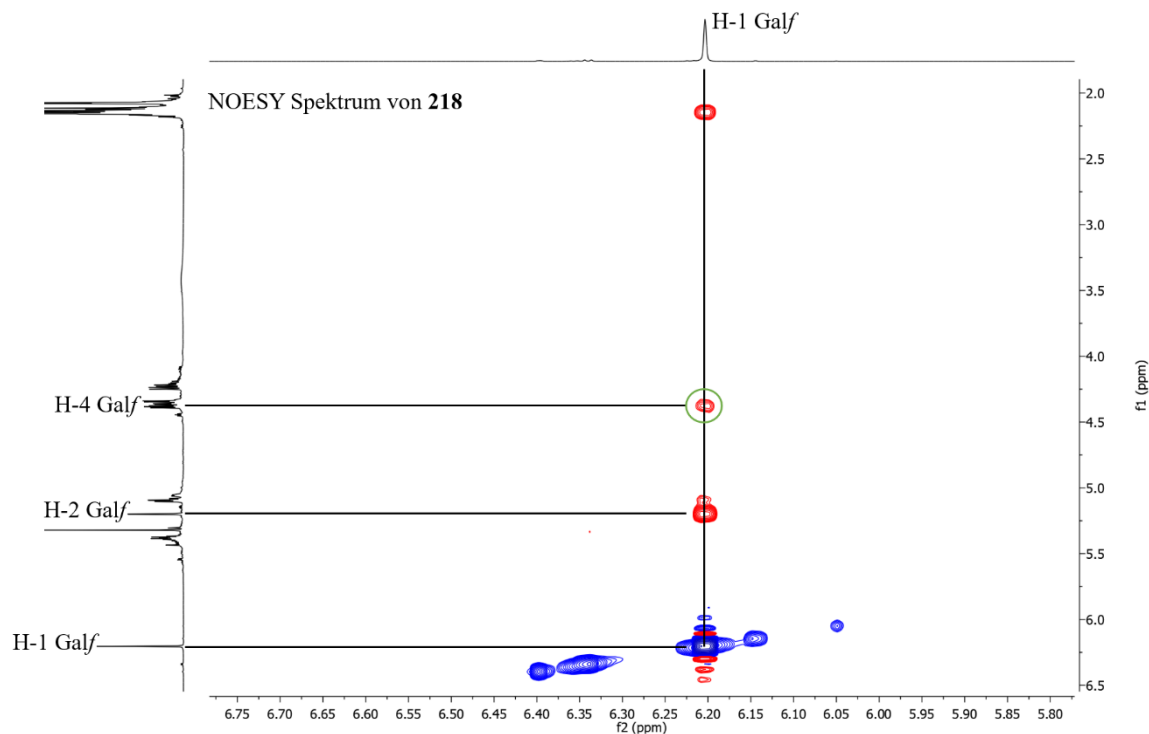
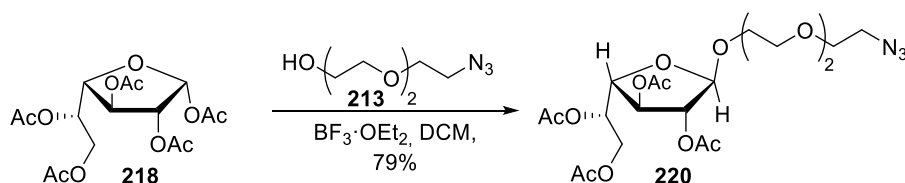


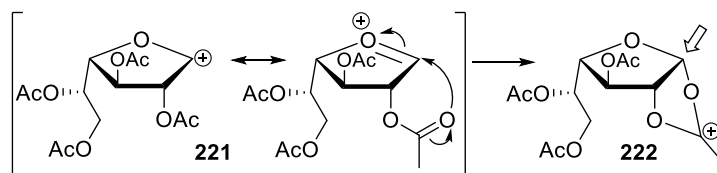
Abbildung 44: NOESY-Spektrum der Verbindung **218**.

Die anschließende Glycosylierungsreaktion nach einem Standardprotokoll von Tefsen et al. mit Bortrifluorid-diethyletherat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) als Promotor lieferte das gewünschte Saccharid **220** in einer Ausbeute von 79% (siehe Schema 134).^[177]



Schema 134: Glycosylierungsreaktion ausgehend vom peracetylierten Galactofuranosid **220**.

Da die Acetylschutzgruppe an der 2-Position nachbargruppenaktiv ist, wurde die β -Konfiguration am anomeren Zentrum erhalten (siehe Schema 135).



Schema 135: Ausbildung des Dioxoleniums **222** durch den Nachbargruppeneffekt.

Die β -Konfiguration eindeutig nachzuweisen, stellte Schwierigkeiten dar. In Abbildung 46 ist ein Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **220** in CDCl_3 gezeigt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Protonen an Position 1 und 2 fast gleiche Verschiebungen haben und das Proton an Position 3 nur um 0.1 ppm verschoben ist. Somit kann aus dem NOESY-NMR-Spektrum nicht entschieden werden, ob H-1 einen NOESY Kontakt zu H-4 oder zu H-3 hat, da H-2 in jedem Falle einen NOESY-Kontakt zu H-4 zeigt (siehe Abbildung 45). In den Lösungsmitteln d^6 -Benzol oder d^5 -Pyridin zeigen die Protonen H-1, H-2 und H-3 eine noch ähnliche Verschiebung.

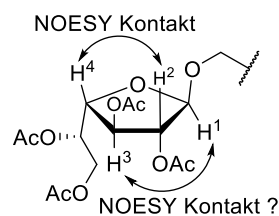


Abbildung 45:
Verbindung **220**.

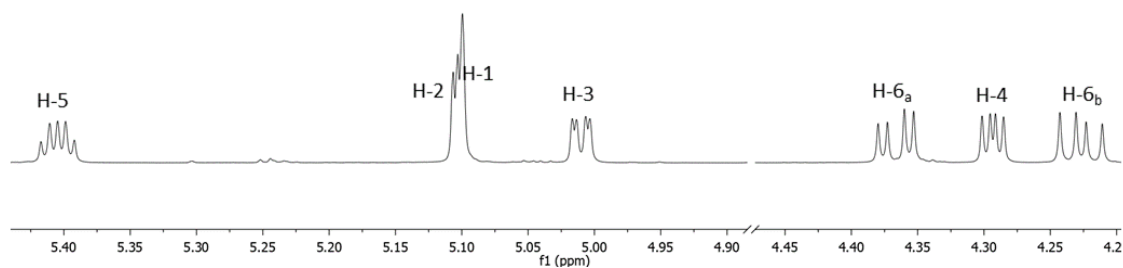


Abbildung 46: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **220** in CDCl_3 .

Daraufhin wurden eindimensionale selektive NOESY-Spektren (SelNOs) gemessen. Dabei kann selektiv auf ein Proton eingestrahlt werden und man erhält nur Signale für die Protonen, die einen NOESY-Kontakt zeigen. Das selektive NOESY-Spektrum für H-4 ist in Abbildung 47 gezeigt. Es ist zu erkennen, dass H-4 einen NOESY-Kontakt zu H-5 zeigt, was aufgrund der räumlichen Nähe zu erwarten gewesen war. In der Mitte der Abbildung ist der Bereich um H-1 und H-2 vergrößert. Dort ist zu sehen, dass H-4 einen stärkeren NOESY-Kontakt zu H-2 als zu H-1 aufweist.

Das selektive NOESY-Spektrum von H-3 (Abbildung 48) zeigt aufgrund der räumlichen Nähe einen guten Kontakt zu H-5. Die Kontakte zu H-2 und H-1 sind vergleichbar wenig intensiv ausgeprägt (Vergrößerung in der Mitte). Hier wäre eine stärkere Signalintensität erwartet worden.

Zusätzlich wurde für die $^1J_{\text{C1,H1}}$ -Kopplungskonstante ein Wert von 173 Hz gemessen. Wird dieser Wert mit der Kopplungskonstante von 180 Hz im α -Anomer der peracetylierten Galactofuranose verglichen, kann auf die β -Konfiguration geschlossen werden. Aufgrund dieser Daten und den Überlegungen, dass die Acetylgruppe in 2-Position nachbargruppenaktiv ist, ist davon auszugehen, dass das anomere Zentrum β -konfiguriert ist.

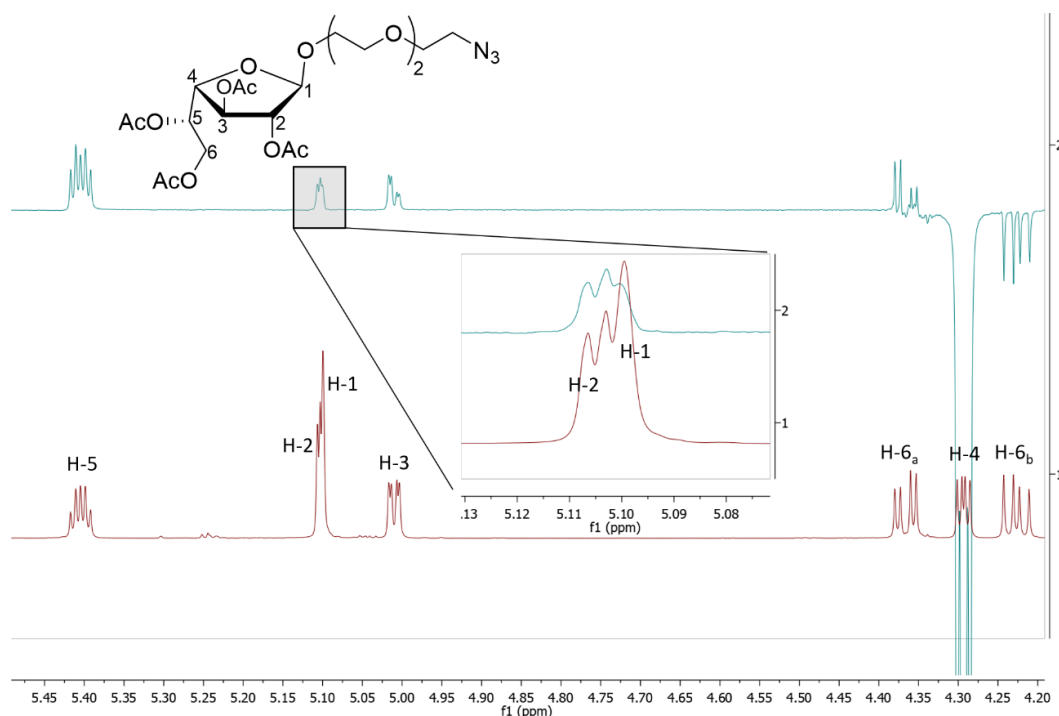


Abbildung 47: oben: Selektives NOESY-NMR-Spektrum für H-4 der Verbindung **220**; unten: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **220**, jeweils in CDCl_3 .

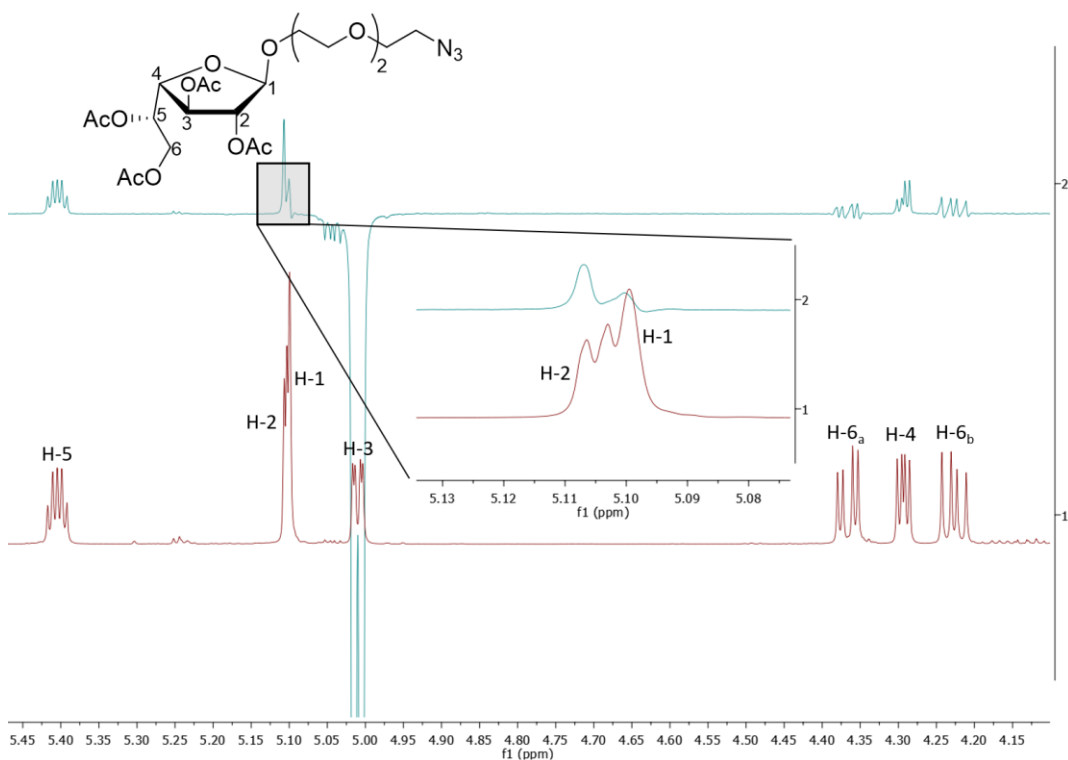
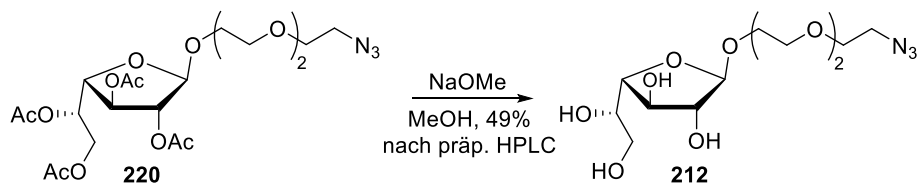


Abbildung 48: oben: Selektives NOESY-NMR-Spektrum für H-3 der Verbindung **220**; unten: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **220**, jeweils in CDCl_3 .

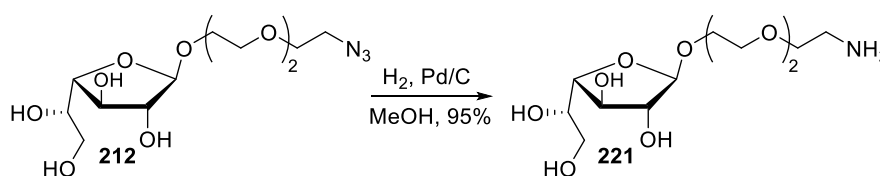
Im letzten Syntheseschritt wurden die Acetylschutzgruppen durch die Zemplén-Verseifung entfernt (siehe Schema 136).^[72]



Schema 136: Deblockierung unter Zemplén-Bedingungen.

Das Saccharid wurde nach der Reaktion mittels präparativer HPLC gereinigt. Da wie im Falle der Trimannose-Struktur **108** mit direkt angebundenem Linker (siehe Schema 57 auf Seite 68) das Azid die einzige funktionelle Gruppe im Molekül ist, welche eine leichte UV-Absorption bei ca. 216 nm zeigt,^[121] stellte sich die Reinigung mittels präparativer HPLC als schwierig heraus. Es ist auch hier davon auszugehen, dass geringe Produktkonzentrationen vom UV-Detektor nicht erkannt werden und es somit zu Substanzverlusten kommt, was die Ausbeute von 49% erklärt.

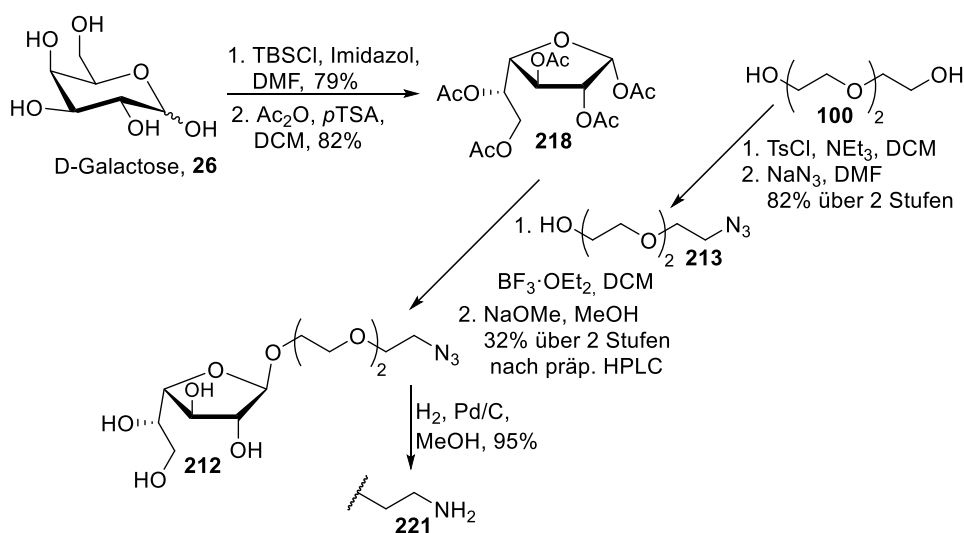
Da wie weiter oben erwähnt (siehe Seite 59) einige Kooperationspartner aus der Arbeitsgruppe um Prof. Rudolf Zentel für die Anbindung der saccharidischen Strukturen eine Amidindung nutzten, wurde auch in diesem Falle Azid **212** hydrogenolytisch in Amin **221** umgewandelt. Die Reaktion verlief Palladium-katalysiert in Methanol unter leichtem Wasserstoffüberdruck in einer Ausbeute von 95% (siehe Schema 137).



Schema 137: Hydrogenolyse des Azids **212**.

6.3 ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Kapitel wurde die Synthese der Galactofuranose-Struktur **212** gezeigt. Sie trägt einen Linker mit einer Azid-Gruppe, sodass dieses Molekül später auf die Oberfläche von Kapselsystemen angebinden werden kann, die im Rahmen dieser Arbeit zu Verfügung standen. Diese Kapselsysteme sollten dann in Anbindungs-, bzw. Zellaufnahmetests untersucht werden, ob auch hier eine Anbindung an den DC-SIGN Rezeptor nachgewiesen werden kann.



Schema 138: Synthese der Galactofuranose-Struktur mit angeknüpftem Linker.

Die Synthese der Galactofuranose-Struktur **212** ging von D-Galactose **26** aus (siehe Schema 138). Durch den Einsatz von *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppen konnte das Saccharid in die Furanoseform überführt werden. Anschließend wurden die Schutzgruppen gegen Acetyl-Gruppen

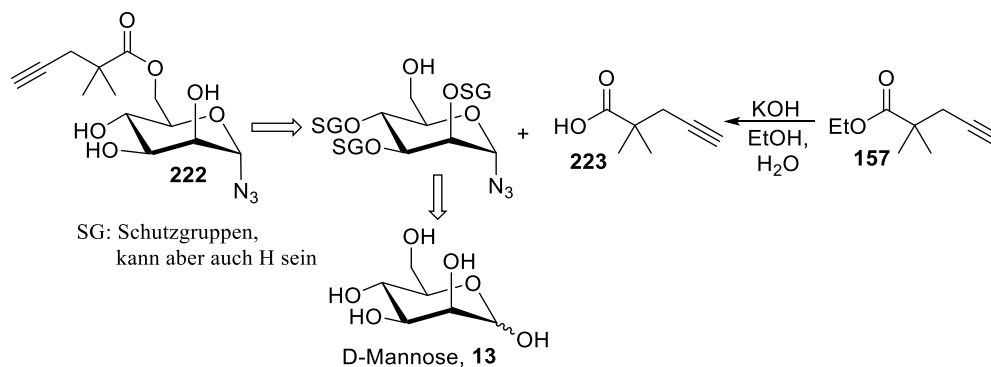
ausgetauscht und der Linker **213** an das anomere Zentrum gebunden. Im letzten Schritt wurden die Schutzgruppen entfernt. Somit konnte die Galactofuranose-Struktur **212** in einer Ausbeute von 22% über vier lineare Stufen bzw. insgesamt sechs Stufen synthetisiert werden.

7. Synthese von Monomeren für verschiedene Polymerisationen

Synthese eines Monomers für Click-Polymere

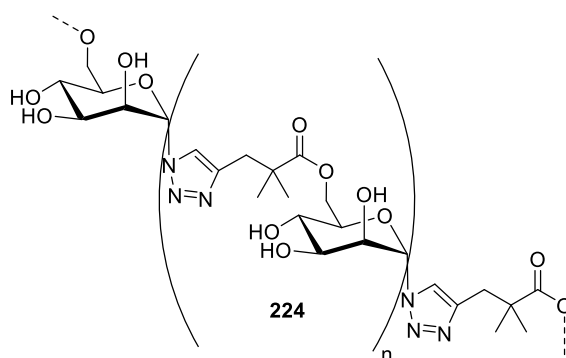
Im Arbeitskreis von [REDACTED] (Institut für physikalische Chemie von Polymeren, Max-Planck-Institut für Polymerforschung Mainz) wurde neben den auf Hydroxyethylstärke basierenden Nanokapseln auch die Synthese von Kapseln durch Azid-Alkin-Cycloadditionen in Betracht gezogen. Da die Kapseln als saccharidische Grundkomponente einen Mannose-Baustein enthalten sollten, wurde eine Struktur entworfen, welche sowohl ein Azid- als auch eine Alkin-Komponente trägt. Gut geeignet dafür war Alkin **157**, das lediglich verseift werden musste, um die freie Säure für eine weitere Modifikation zugänglich zu machen. Die Azid-Gruppe sollte am anomeren Zentrum der Mannose eingeführt werden.

In Schema 139 ist das geplante Mannose-Monomer **222** mit einem kurzen retrosynthetischen Plan gezeigt.

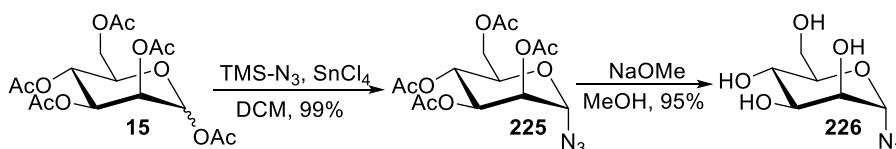


Schema 139: Retrosynthetischer Plan für die Synthese des Mannose-Monomers **222**.

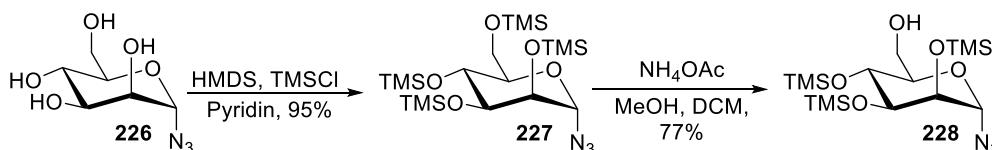
Mit diesem clickbaren Mannose-Monomer **222** könnte ein Click-Polymer aufgebaut werden, wie es in Abbildung 49 gezeigt ist. Mit geeigneten Methoden aus dem Arbeitskreis [REDACTED] könnten so Nanokapseln mit einem Mannose-Grundkörper synthetisiert werden.

Abbildung 49: Struktur des Click-Polymers **224**.

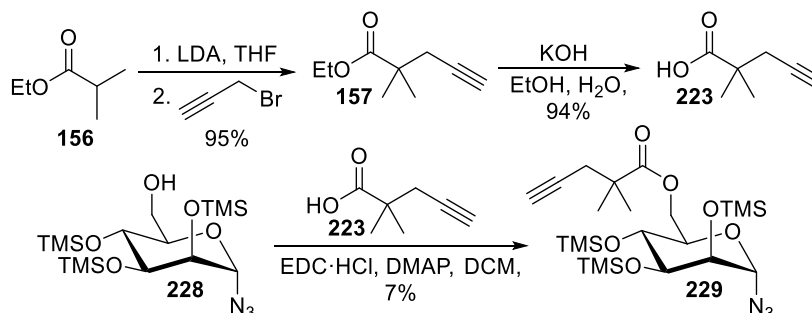
Die Synthese des α -D-Mannosylazids **226** gelang ausgehend von peracetylierter D-Mannose **15**. Die Einführung des Azids wurde mit Trimethylsilylazid und Zinn(IV)chlorid in Dichlormethan durchgeführt (siehe Schema 140).^[183] Anschließend wurden die Acetylschutzgruppen nach Zemplén entfernt. Azid **226** konnte in einer Ausbeute von 94% über zwei Stufen erhalten werden.

Schema 140: Synthese des α -D-Mannosylazids **226**.

Anschließend wurde zunächst eine Schutzgruppen-unterstützte Methode getestet. Dabei sollte ausgenutzt werden, dass sich eine Trimethylsilyl-Schutzgruppe selektiv von der 6-Position entfernen lässt, während die anderen Positionen weiterhin mit Trimethylsilylschutzgruppen belegt bleiben.^[184] Zunächst wurden alle vier Hydroxygruppen mit Trimethylsilylschutzgruppen blockiert. Die Synthese wurde mit Hexamethyldisilazan (HMDS) und Trimethylsilylchlorid durchgeführt und ergab das vollständig blockierte Mannosid **227** in einer Ausbeute von 95% (siehe Schema 141). In einem zweiten Syntheseschritt wurde nach einer Methode von Cui et al. die Trimethylsilyl-Schutzgruppe in der 6-Position mit Ammoniumacetat in einer Mischung aus Methanol und Dichlormethan selektiv entfernt.^[185] Der in 6-Position unblockierte Mannose-Baustein **228** konnte in einer Ausbeute von 73% über zwei Stufen erhalten werden.

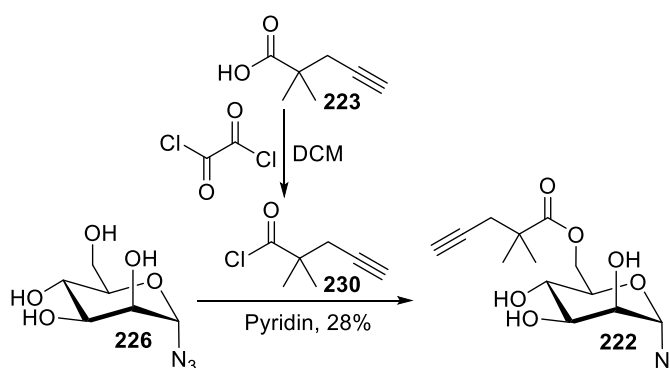
Schema 141: Synthese des in 6-Position unblockierten Mannosids **228**.

Um Alkin **223** an den Mannose-Baustein **228** anzukoppeln, wurde zunächst der Carbonsäureester verseift, um die freie Säure zu erhalten und anschließend eine Veresterung nach Steglich mit EDC·HCl angewendet (siehe Schema 142).^[186] Das gewünschte Produkt konnte allerdings nur in einer Ausbeute von ca. 7% isoliert werden, sodass dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt wurde.



Schema 142: Steglich-Veresterung am Mannose-Baustein **227**.

Eine alternative Anbindung stellte die direkte Veresterung dar, wobei auf den Einsatz von Schutzgruppen verzichtet wurde. Da Säure **223** durch die beiden Methylgruppen neben der Carbonyl-Gruppe sterisch anspruchsvoll ist, sollte diese nur mit der primären Hydroxygruppe in 6-Position des Saccharids **226** reagieren. Dazu wurde Carbonsäure **223** durch den Einsatz von Oxalylchlorid in das wesentlich reaktivere Carbonsäurechlorid **230** umgewandelt und dieses in Pyridin zur Veresterung genutzt (siehe Schema 143). Mittels Säulenchromatographie konnte das gewünschte Produkt **222** in einer Ausbeute von 28% isoliert werden.

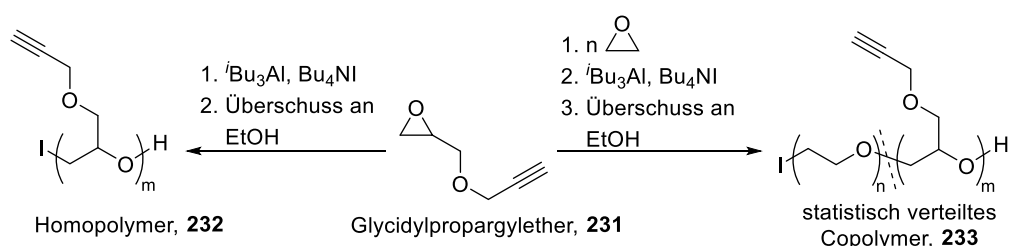


Schema 143: Direkte Veresterung in 6-Position mit Säurechlorid **230**.

Bis zum Verfassen der vorliegenden Arbeit wurden im Arbeitskreis XXXXXXXXXX noch keine Versuche unternommen, die geplanten Click-Polymere herzustellen. Falls das Mannose-Monomer **222** in größeren Mengen benötigt werden würden, müsste die Synthese weiter optimiert werden.

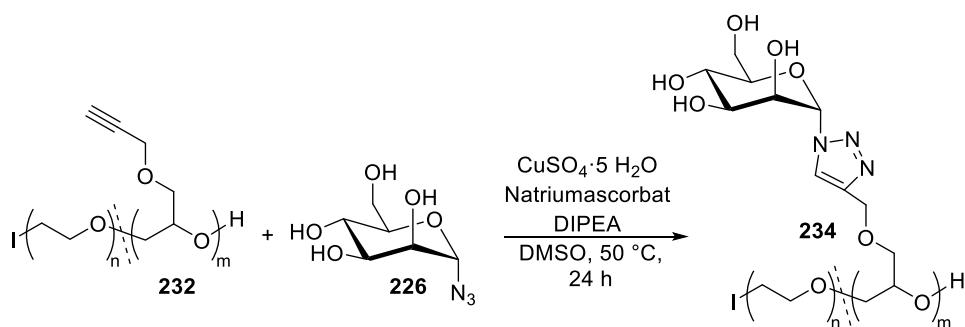
Synthese von Mannose-Strukturen für die Funktionalisierung von Polymeren

Im Arbeitskreis von [REDACTED] (Institut für organische Chemie, Universität Mainz) wurden von [REDACTED] statistisch verteilte Copolymere aus den beiden Monomeren Glycidylpropargylether **231** und Ethylenoxid bzw. Homopolymere aus **231** mittels anionischer ringöffnender Polymerisation (AROP) synthetisiert (siehe Schema 144). Dabei konnte auf Schutzgruppen am Alkin verzichtet werden, da zur Initiation der Polymerisationsreaktion sowie zur Aktivierung des Epoxid-Rings ein Initiator-Katalysator-System aus einem Ammonium-halogenid und einer Lewis-Säure verwendet wurde.^[187-188]



Schema 144: Polymerisationsreaktionen.

Diese Methode hält die Basizität der „lebenden“-Spezies gering. Erst dadurch wird die Polymerisation mit Monomeren, welche acide Protonen (wie z.B. das Alkin-Proton) tragen, möglich. In einem zweiten Syntheseschritt wurden die Polymere in einer Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition mit α -D-Mannosylazids **226** umgesetzt (siehe Schema 145). Die daraus entstehenden Mannose-tragenden Polymere könnten als bioaktive Moleküle für die Präparation von Liposomen oder für die „PEGylierung“ zur Verlängerung von Blutzirkulationszeiten von Nanokapseln Anwendung finden.

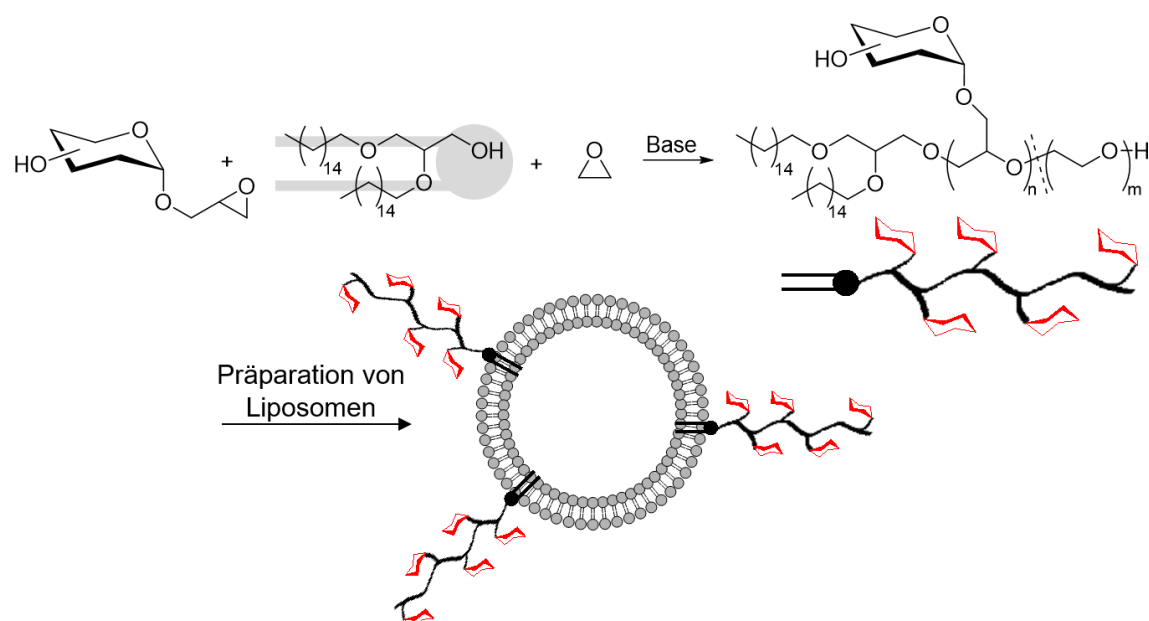


Schema 145: Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition mit α -D-Mannosylazid **225**.

Die Synthese der Polymere sowie die Funktionalisierung mit Mannosylazid **226** ist bereits veröffentlicht:

J. Herzberger, D. Leibig, J. Langhanki, C. Moers, T. Opatz, H. Frey: „Clickable PEG” via anionic copolymerization of ethylene oxide and glycidyl propargyl ether.“ *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 1882–1887.

Neben der soeben beschriebenen Methode, die saccharidischen Strukturen mittels Azid-Alkin-Cycloaddition an die Polymere anzubinden, wurde von [REDACTED] und [REDACTED] aus dem Arbeitskreis von [REDACTED] eine weitere Methode entwickelt. Diese beinhaltet, dass die saccharidischen Strukturen selbst eine Epoxid-Funktionalisierung enthalten und somit durch anionische ringöffnende Polymerisation (AROP) direkt ins Polymer eingebaut werden könnten. Ein solches Polymer sollte zusätzlich einen sehr unpolaren Alkyl-Anker haben, welcher dann anschließend bei der Präparation von Liposomen ebenfalls in diese eingebaut werden könnte. In Schema 146 ist die Polymerisationsreaktion ausgehend von einem unpolaren Alkyl-Linker (grau hinterlegt) und die anschließende Liposomen-Präparation schematisch dargestellt.

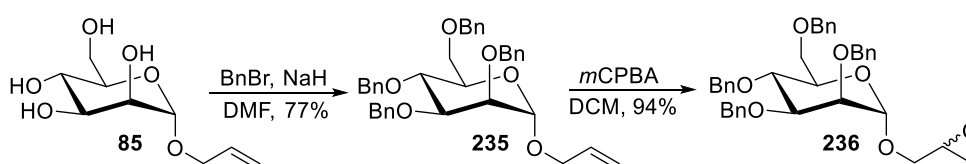


Schema 146: Schematische Darstellung der Idee saccharidische Strukturen als Monomere für Polymerisationen zu nutzen.

Als Monosaccharid wurde Mannose verwendet. Diese sollte am anomeren Zentrum die Epoxid-Funktionalisierung tragen, welche durch eine Methyleneinheit von diesem getrennt ist. Die Hydroxygruppen des Saccharids mussten mit Schutzgruppen belegt sein, da die angestrebte Polymerisationsreaktion von Alkoholen aus startete. Die Schutzgruppen durften allerdings nicht basenlabil sein, da für die Initiierung der Polymerisierung selbst eine Base eingesetzt wurde. Die

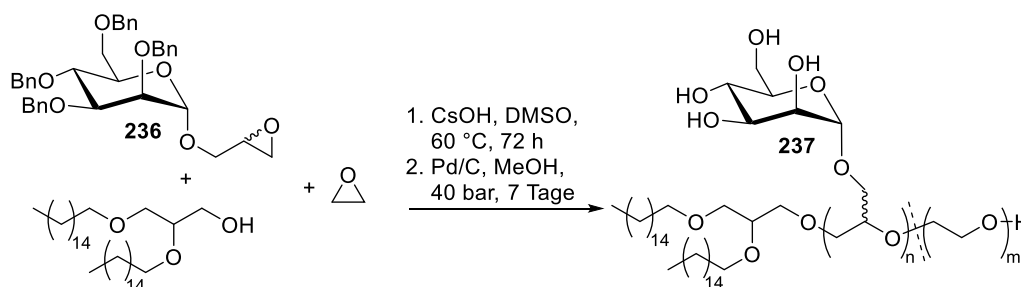
Benzylether-Gruppe eignete sich für diese Ansprüche gut, da sie durch Hydrogenolyse einfach wieder entfernt werden kann.

Somit wurde folgende kurze Reaktionssequenz erarbeitet (siehe Schema 147). Allyl- α -D-mannose **85** wurde in Dimethylformamid mit Natriumhydrid und anschließend mit Benzylbromid versetzt. Die perbenzylierte Allyl-mannose **235** konnte in einer Ausbeute von 77% erhalten werden. Um die Doppelbindung der Allylgruppe in ein Epoxid umzuwandeln, wurde diese nach Prileschajew mit *meta*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan umgesetzt.^[189] Die pericyclische Reaktion ist nicht enantioselektiv, sodass zwei Epimere **236** erhalten werden. Dies spiegelt sich in einem doppelten Signalsatz im NMR-Spektrum wieder.



Schema 147: Synthese der perbenzylierten Mannose-Epoxid-Struktur **236**.

Dieses Monomer wurde anschließend von [REDACTED] in mehreren Polymerisationsansätzen getestet. Exemplarisch ist einer der Ansätze in Schema 148 gezeigt.

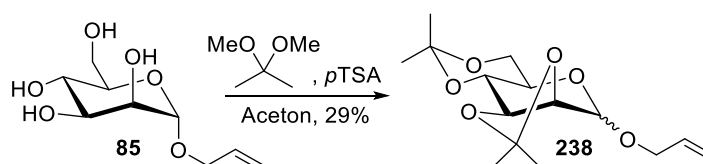


Schema 148: Synthese des Polymers, in welches Mannose direkt mit eingebaut ist.

Aus den Polymerisationsansätzen konnte Produkt **237** isoliert werden, allerdings betrug der Anteil des Mannose-Bausteins nur ca. 2–3%. Das gesamte Polymer hatte eine Kettenlänge von ca. 100 Einheiten, was einem Anteil von nur zwei Mannose-Bausteinen entsprechen würde. Angestrebt wurden allerdings mind. 5% des Mannose-Bausteins. Es wurde angenommen, dass die Benzylgruppen den Baustein sterisch zu anspruchsvoll machen und somit der Einbau der kleinen Ethylenoxidmoleküle sehr viel schneller abläuft.

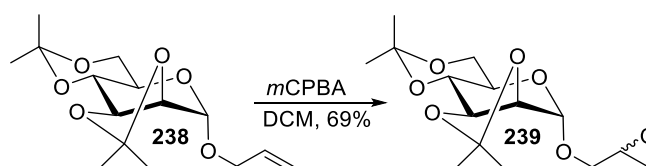
Die großen Benzylethergruppen wurden gegen sterisch weniger anspruchsvolle Schutzgruppen getauscht. Da die Schutzgruppen nicht basenlabil sein durften, wurden Isopropyliden-Gruppen

gewählt. Diese sind typischerweise einfach auf Hydroxygruppen aufzubringen und lassen sich sauer wieder abspalten. Zunächst wurde versucht, die Isopropylidenschutzgruppen mit 2-Methoxypropen in Aceton auf die 2- und 3-Position bzw. die 4- und 6-Position aufzubringen (nicht gezeigt). Diese Reaktion führte zu keinem Umsatz. Es wird vermutet, dass das 2-Methoxypropen-Gebinde sich aufgrund langer Lagerung bereits zersetzt hatte. Eine Alternative stellte die Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan und *para*-Toluolsulfonsäure dar. Die Reaktion verlief in Aceton und lieferte das gewünschte Produkt als Anomerengemisch in einer Ausbeute von 29% (siehe Schema 149). Durch den Zusatz der *para*-Toluolsulfonsäure kann es zur Isomerisierung kommen und somit zur Umwandlung in das β -Anomer. Aufgrund des anomeren Effekts ist das α -Anomer allerdings stark bevorzugt. Die beiden Anomere konnten an Kieselgel getrennt werden und somit das reine α -Anomer mit 27% Ausbeute isoliert werden. Die geringe Ausbeute könnte sich auf die Qualität des 2,2-Dimethoxypropan zurückführen lassen, da auch dieses Gebinde bereits einer langen Lagerung ausgesetzt war.



Schema 149: Synthese des Isopropyliden-geschützten Mannose-Bausteins **238**.

Die anschließende Epoxidierung des α -Anomers wurde nach dem auf vorheriger Seite bereits beschriebenen Verfahren durchgeführt. Epoxid **239** konnte mit 69% Ausbeute als Mischung beider Epimere erhalten werden (siehe Schema 150).



Schema 150: Synthese des Epoxids **239**.

Dieses sterisch weniger anspruchsvolle Epoxidmonomer konnte in Polymerisationsreaktionen (nicht gezeigt) mit den angestrebten 5–6% in das Polymer eingebaut werden. Analysen des Polymers mittels Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) ergaben allerdings eine bimodale Molekulargewichtsverteilung. In aktuellen Untersuchungen wird versucht zu klären, ob die Bimodalität tatsächlich von zwei unterschiedlichen Kettenlängen erzeugt wurde oder ob ein Teil der Isopropylidenschutzgruppen abgespalten wurde und dadurch zwei unterschiedliche Molmassen erhalten wurden.

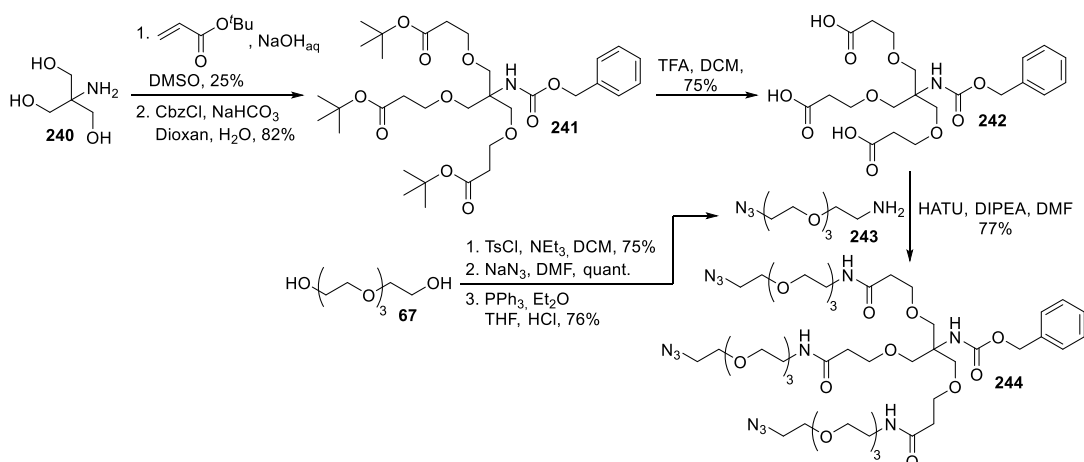
8. Allgemeine Zusammenfassung und Ausblick

Erste Zellaufnahmeexperimente an dendritischen Zellen im Arbeitskreis von [REDACTED] (Institut für physikalische Chemie von Polymeren, Max-Planck-Institut für Polymerforschung Mainz) und im Arbeitskreis von [REDACTED] (Institut für Kernchemie, Universität Mainz) zeigten, dass eine Oberflächenmodifikation von Nanopartikeln mit saccharidischen Strukturen zu einer verstärkten Zellaufnahme führen (siehe Kapitel 3.2.6, ab Seite 49 und Kapitel 3.2.9, ab Seite 59). In manchen Experimenten konnte allerdings nur ein geringer Unterschied zwischen Monomannose- und Trimannose-Einheiten festgestellt werden. Einer der Gründe dafür könnte sein, dass die Monomannose-Einheiten auf der Oberfläche der Nanokapselsysteme so nahe beieinanderliegen, dass sie für den DC-SIGN Rezeptor von den Trimannose-Einheiten nicht zu unterscheiden sind. Um diesen Sachverhalt zu klären, müssen weitere Anbindungsexperimente mit unterschiedlich stark beladenen Nanokapselsystemen durchgeführt werden.

In weiteren Experimenten sollen auch die Lewis^x-imitierenden Strukturen, die Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerolstruktur und das Galactofuranosid auf der Oberfläche von verschiedenen Nanopartikel verankert werden und auf ihre Fähigkeit an dendritische Zellen anbinden zu können untersucht werden.

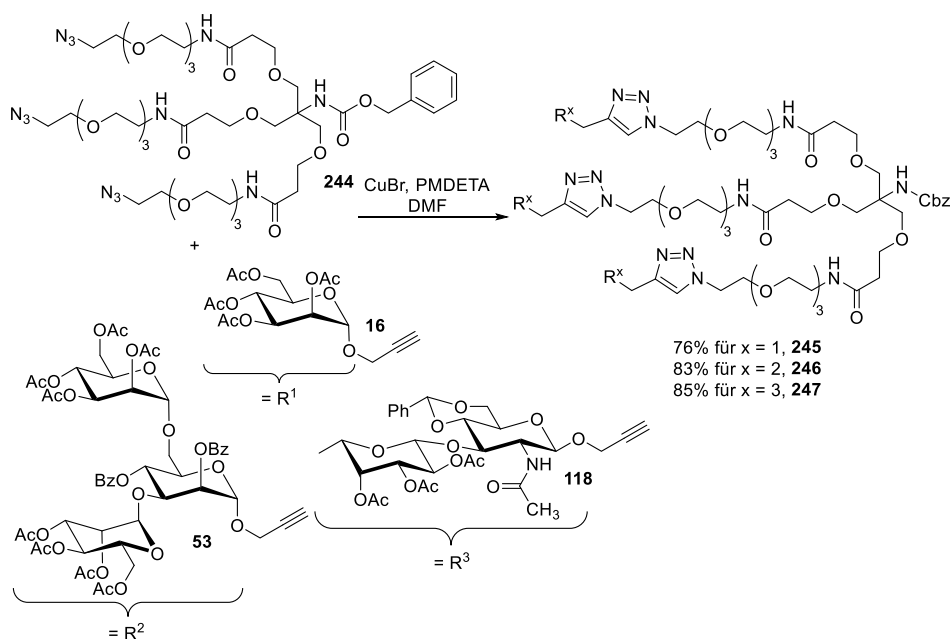
Generell sollte eine möglichst hohe Dichte der saccharidischen Strukturen auf der Oberfläche der Nanokapselsysteme erreicht werden. So könnte mit ausgenutzt werden, dass der DC-SIGN Rezeptor ein Tetramer der Kohlenhydrat-erkennenden Domäne bildet und somit eine multivalente Präsentation von Sacchariden die Anbindung verstärkt.

In zukünftigen Projekten soll versucht werden die Anzahl der saccharidischen Strukturen auf der Nanokapseloberfläche zu erhöhen, indem Saccharid-Dendrimere eingesetzt werden. An jedes Dendrimer sollen drei saccharidische Strukturen angebunden werden. [REDACTED] konnte ausgehend von Tris(hydroxymethyl)-aminoethan (TRIS, **240**) die Trisäure **242** über drei Stufen in einer Ausbeute von 16% synthetisieren. Anschließend wurde der Azid-Amin-Linker **243**, welcher über drei Syntheseschritte in einer Ausbeute von 57% dargestellt wurde, in einer Amid-Kupplung mit der Trisäure **242** zum Dendrimer-Kern **244** umgesetzt (siehe Schema 151).



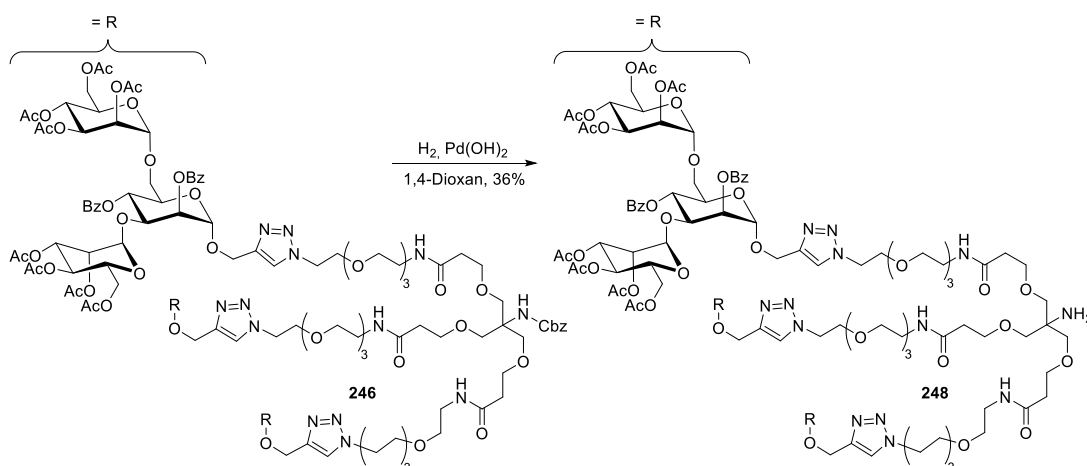
Schema 151: Synthese des Dendrimer-Kerns **244**. Die Synthese wurde von [REDACTED] durchgeführt.

Der Dendrimer-Kern **244** wurden dann in eigenen Experimenten über eine Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition mit den drei saccharidischen Strukturen **16**, **53** und **118** in hohen Ausbeuten verknüpft (siehe Schema 152).



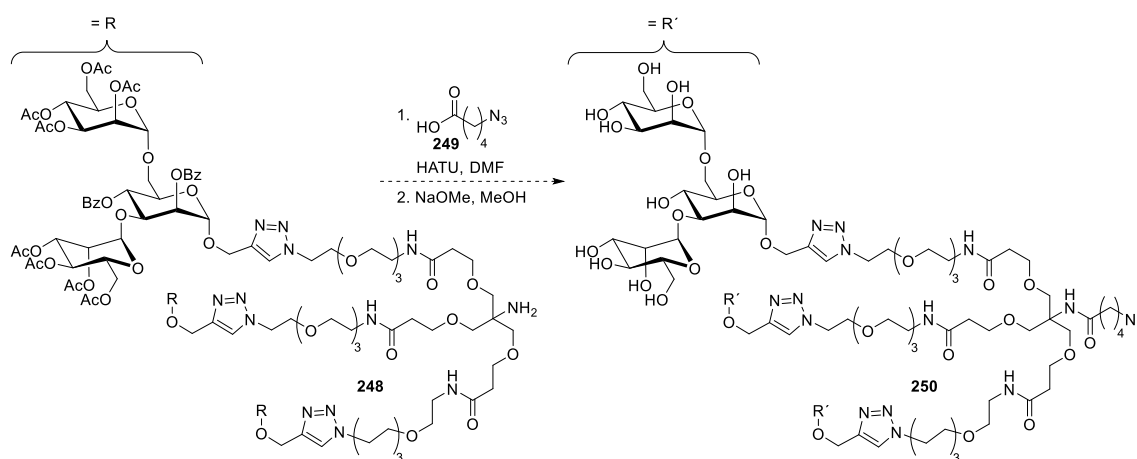
Schema 152: Synthese der Dendrimere mit drei unterschiedlichen saccharidischen Strukturen.

Im nächsten Syntheseschritt sollte die Benzyloxycarbonyl-(Cbz)-Schutzgruppe unter reduktiven Bedingungen entfernt werden (siehe Schema 153). In Methanol konnte lediglich eine Zersetzung des Startmaterials **246** beobachtet werden, mit Palladium auf Aktivkohle in 1,4-Dioxan wurde kein Umsatz erhalten.^[190] Erst Pd(OH)₂ lieferte unter 50 bar Wasserstoffdruck im Autoklaven bei 70 °C in 36% Ausbeute das freie Amin **248**.



Schema 153: Reduktive Entfernung der Cbz-Schutzgruppe.

In weiteren Experimenten soll die Ausbeute der Deblockierung gesteigert werden, anschließend soll über eine Amid-Kupplung am Amin ein Azid-Linker **249** installiert werden (siehe Schema 154). Der letzte Syntheseschritt stellt die vollständige Deblockierung der saccharidischen Strukturen dar. In weiteren Experimenten sollen die Saccharid-Dendriemere ebenfalls auf die Oberfläche von verschiedenen Nanokapselsystemen angebunden werden und auf ihre Anbindungseigenschaften an den DC-SIGN Rezeptor getestet werden. Weiterhin sollen sie mit den saccharidischen Strukturen, welche direkt auf der Partikeloberfläche angebunden sind, verglichen werden.



Schema 154: Geplante Installation des Azid-Linkers und Deblockierung der saccharidischen Strukturen.

9. Experimenteller Teil

9.1 ALLGEMEINES UND MESSGERÄTE

Reaktionen

Alle Reaktionen unter Inertgasbedingungen (N₂ oder Argon) wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung der Schlenk-Technik durchgeführt. Die Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie, LC/MS oder ¹H-NMR Spektroskopie durchgeführt.

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 getrocknet 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. 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 CDCl₃ über basischem Aluminiumoxid gelagert.

Sauerstofffreie Lösungsmittel wurden durch dreimaliges Einfrieren mit flüssigem Stickstoff, Anlegen eines Ölpumpenvakuums (ca. 10⁻³ mbar) und anschließendem Auftauen unter Vakuum („freeze-pump-thaw“) erhalten. Alternativ wurde mit Hilfe einer langen Kanüle ca. 30 Minuten Argon durch das Lösungsmittel geleitet, während es Ultraschall ausgesetzt wurde.

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.

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 ($\lambda = 254$ nm und $\lambda = 365$ 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.
- 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.

Flash-Chromatographie

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 μ m) verwendet. Die angegebenen Laufmittelverhältnisse sind in Volumenverhältnissen (v:v) angegeben. Die Lösungsmittel Ethylacetat und Cyclohexan und Petrolether wurden vor Gebrauch destilliert.

HPLC-Analyse

HPLC-Analysen wurden auf einem *Knauer* System mit Hochdruckgradientenmischung, DAD und ELSD, einem *Waters* Separationmodul 2695 mit DAD oder einem *Agilent* Infinity II 1260 System mit Hochdruckgradientenmischung und DAD gemessen. Als Eluenten wurden Acetonitril oder Methanol und Wasser bei einer Flussrate von 1 mL/min eingesetzt. Dabei kamen folgende Säule zum Einsatz: *ACE C18-PFP* (150 mm \times 4.6 mm, 3 μ m, 40 °C). Präparative HPLC Trennungen wurden an einem *Knauer* System mit Hochdruckgradientenmischung und DAD durchgeführt. Als Eluenten wurden Acetonitril und Wasser bei einer Flussrate von 37.5 mL/min oder Methanol und Wasser bei einer Flussrate von 30.0 mL/min eingesetzt. Als Trennsäulen kam eine *ACE C18-PFP* column (150 mm \times 30 mm, 5 μ m) zum Einsatz.

Massenspektrometrie

HPLC-MS- und ESI-MS-Analysen wurden an einer HPLC-Anlage der 1200er Serie der Firma *Agilent Technologies* mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor gemessen, an die ein LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Bruker* gekoppelt ist.

Als Eluent wurden Mischungen von Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) und Acetonitril mit einer Flussrate von 1 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 ESI-Massenspektren (ESI-HRMS) wurden auf einem *Waters QToF-Ultima 3*-Instrument mit Lockspray-Interface bei einer Kapillarspannung von 2900 V und einer Temperatur von 100 °C aufgenommen. Die Proben wurden in Acetonitril gelöst (0.01–0.1 mg/mL). Als externer Standard wurde für kleine Massen ($m/z = 160\text{--}380$) ein Trialkylamin-Standard verwendet, für größere Massen eine Mischung aus NaI und CsI.

Einige ESI-Massenspektren wurden an einem Agilent 6545 QTOF-MS Instrument mit vorgeschalteter 1260 Infinity II HPLC (Agilent) gemessen.

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).
- für 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).^[191]

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

Schmelzpunkte

Die Messung von Schmelzbereichen erfolgte an einem Schmelzpunktmessgerät KSP1N der Firma *A. Krüss Optronic*.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem FT-IR Spektrometer der Serie TENSOR 27 der Firma *Bruker* mit eingebauter Diamant-ATR-Einheit aufgenommen.

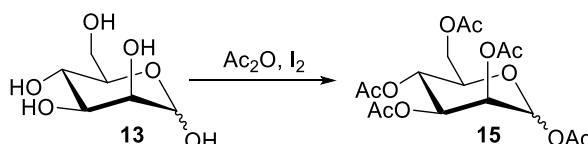
Mikrowellenreaktionen

Mikrowellenunterstützte Reaktionen wurden in einem Discover Monomode-Mikrowellenreaktor der Firma *CEM* durchgeführt. Dazu wurden die Substanzen unter Argon in einem Mikrowellenvial (10 mL) vorgelegt und mit einem druckbeständigen teflonbeschichteten Septum verschlossen. Der Druck wurde mit einem Piezo-Drucksensor gemessen und die Kontrolle der Temperatur erfolgte über eine Infrarotmessung am Gefäßboden.

9.2 SYNTHESE DER TRISACCHARIDISCHEN STRUKTUREN

9.2.1 Synthese des Mannosylakzeptors

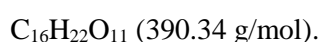
1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- α,β -D-mannopyranose **15**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Perec et al.^[183]

Eine Lösung von Iod (560 mg, 2.2 mmol, 4 mol%) in Acetanhydrid (50 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre portionsweise mit D-Mannose (**13**, 10.0 g, 55.5 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur (DC zeigte kompletten Umsatz). Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und anschließend mit auf 0 °C gekühlter gesättigter Na₂SO₃-Lösung (2 × 80 mL) sowie mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (4 × 50 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Peracetylierte D-Mannose **15** (21.5 g, 99%, Mischung beider Anomere im Verhältnis α/β 4.75:1) wurde in Form eines viskosen gelben Öls erhalten.

Ausbeute: 21.5 g (55.1 mmol, 99%), viskoses gelbes Öl.



R_f = 0.30 (Cyclohexan/Toluol/Ethylacetat 3:3:1).

NMR-NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.09 (d, ³ J = 1.9 Hz, 1H, H-1), 5.34–5.36 (m, 2H, H-3, H-4), 5.25–5.27 (m, 1H, H-2), 4.28 (dd, ² J = 12.4 Hz, ³ J = 4.9 Hz, 1H, H-6_a), 4.10 (dd, ² J = 12.4 Hz, ³ J = 2.5 Hz, 1H, H-6_b), 4.03–4.07 (m, 1H, H-5), 2.18, 2.17, 2.10, 2.05, 2.01 (5 × s, je 3H, 5 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.8, 170.2, 169.9, 169.7, 168.2 (5 × COCH₃), 90.7 (C-1), 70.7 (C-5), 68.8 (C-3), 68.4 (C-2), 65.6 (C-4), 62.2 (C-6), 21.0, 20.9, 20.9, 20.8, 20.8 (5 × COCH₃).

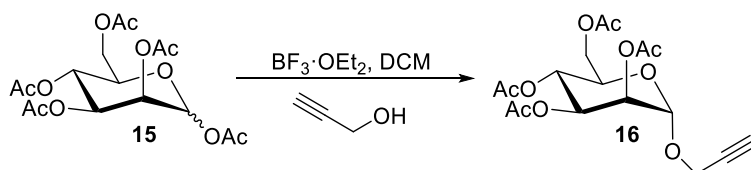
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1741, 1433, 1368, 1207, 1146, 1086, 1049, 1025, 971, 890, 786.

$[\alpha]_D^{26} = +38.1^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 413.3 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 414.1 (10) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[183]

Propargyl 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose **16**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Daly et al.^[71]

Eine Lösung von peracetylierter Mannose **15** (10.0 g, 25.6 mmol, 1.0 Äq.) und Propargylalkohol (7.18 g, 7.48 mL, 128 mmol, 5.0 Äq.) in Dichlormethan (100 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (16.2 mL, 128 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei dieser Temperatur und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde sie mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (25 mL) versetzt und mit Dichlormethan (2×50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt und das Produkt **16** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (7.23 g, 73%) erhalten.

Ausbeute: 7.23 g (18.7 mmol, 73%), viskoses farbloses Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ (386.35 g/mol).

$R_f = 0.43$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.36 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 5.02 (d, 1H, $^3J = 1.7$ Hz, H-1), 4.31–4.25 (m, 3H, H-6a, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$), 4.10 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1H, H-6b), 4.01 (ddd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 2.47 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{C-CH}$), 2.15, 2.09, 2.03, 1.98 ($4 \times$ s, je 3H, COCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.8, 170.1, 170.0, 169.8 ($4 \times \text{COCH}_3$), 96.4 (C-1), 86.0 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 69.5 (C-2), 69.1 (C-5), 69.1 (C-3), 66.1 (C-4), 62.4 (C-6), 55.1 (CH_2), 21.0, 20.9, 20.8, 20.8 ($4 \times \text{COCH}_3$).

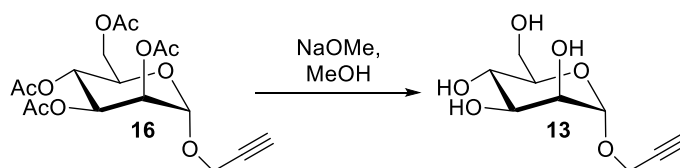
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2934, 2875, 2107, 1741, 1437, 1368, 1218, 1130, 1076, 1044, 977, 933, 918.

$[\alpha]_D^{24} = +57.5^\circ$ (c = 1.00, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 409.3 (100) [M + Na]⁺, 410.1 (14) [M(¹³C₁) + Na]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[71]

Propargyl α -D-Mannopyranose **14**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Daly et al..^[71]

Eine Lösung von Propargyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose (**16**, 25.0 g, 64.8 mmol) in Methanol (200 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 9–10 erreicht wurde (ca. 100 mg). Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert, über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **14** wurde als farbloser amorpher Feststoff (13.8 g, 98%) erhalten.

Ausbeute: 13.8 g (63.0 mmol, 98%), farbloser amorpher Feststoff.

C₉H₁₄O₆ (218.21 g/mol).

$R_f = 0.85$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 1:9).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 4.96 (d, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.27 (d, 1H, ⁴*J* = 2.4 Hz, CH₂), 3.84 (dd, ²*J* = 11.8 Hz, ³*J* = 2.3 Hz, 1H, H-6_a), 3.79 (dd, 1H, ³*J* = 3.1 Hz, ³*J* = 1.7 Hz, H-2), 3.74–3.58 (m, 3H, H-3, H-4, H-6_b), 3.54–3.47 (m, 1H, H-5), 2.86 (t, ⁴*J* = 2.4 Hz, CH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 99.8 (C-1), 80.0 (C≡CH), 76.0 (C≡CH), 75.1 (C-5), 72.5 (C-3), 72.0 (C-2), 68.5 (C-4), 62.8 (C-6), 54.8 (CH₂-C≡CH).

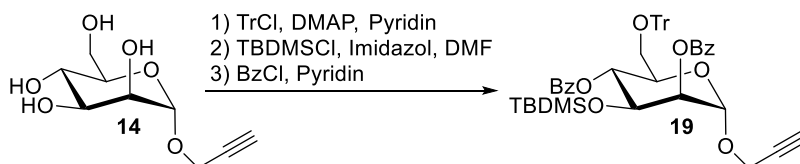
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3363, 2922, 2878, 2101, 1347, 1285, 1128, 1055, 1023, 975, 849.

$[\alpha]_D^{24} = +112.4^\circ$ (c = 1.00, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 241.1 (100) [M + Na]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[71]

Propargyl-2,4-O-di-benzoyl-3-O-tert-butyldimethylsilyl-6-O-trityl- α -D-mannopyranose 19



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Du et al..^[76]

Eine Lösung von 1-Propargyl- α -D-mannopyranose (**14**, 1.00 g, 4.60 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (10 mL) wurde mit DMAP (katalytisch, 35 mg) und Tritylchlorid (1.60 g, 5.75 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und 18 Stunden auf 80 °C geheizt. Anschließend wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt, Imidazol (626 mg, 9.2 mmol, 2.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (769 mg, 5.1 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in Dimethylformamid (1.0 mL) verteilt auf drei Portionen hinzugegeben. Es wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin Benzoylchlorid (3.24 g, 22.5 mmol, 5.0 Äq.) gelöst in Pyridin (1.5 mL) hinzugegeben wurde und für weitere 18 Stunden auf 50 °C geheizt wurde. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Eis (100 g) versetzt und anschließend mit Ethylacetat (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 20% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **19** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (2.94 g, 82%) erhalten.

Ausbeute: 2.94 g (3.76 mmol, 82%), farbloses viskoses Öl.

C₄₈H₅₀O₈Si (783.01 g/mol).

R_f = 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 30:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.16–8.12 (m, 2H, H-2–Ar²), 7.85–7.81 (m, 2H, H-2–Ar⁴), 7.62–7.52 (m, 2H, H–Ar), 7.50–7.45 (m, 3H, H–Ar), 7.43–7.36 (m, 6H, H–Ar), 7.34–7.25 (m, 4H, H–Ar), 7.17–7.11 (m, 4H, H–Ar), 7.10–7.05 (m, 2H, H–Ar), 5.65 (*pseudo t*, ³*J* = 9.9 Hz, 1H, H-4), 5.41 (dd, ³*J* = 3.5 Hz, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.22 (d, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.41–4.39 (m, 2H, Man–O–CH₂), 4.30 (dd, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.01 (*pseudo dt*,

$^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, H-5), 3.27 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 2H, $2 \times$ H-6), 2.50 (t, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, $C \equiv CH$), 0.60 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.18, 0.03 ($2 \times$ s, je 3H, $Si(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.1 ($CO-Ar^2$), 165.1 ($CO-Ar^4$), 143.9 ($C(C_q)_3$), 133.3, 133.0 ($2 \times C-4-Ar(CO)$), 130.1, 130.0, 130.0, 129.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.4, 126.9 ($C-Ar$), 96.5 ($C-1$, $^1J_{C,H} = 171$ Hz), 86.7 ($C_q(Ph)_3$), 78.7 ($C \equiv CH$), 75.4 ($C \equiv CH$), 72.7 ($C-2$), 71.1 ($C-5$), 70.0 ($C-4$), 69.3 ($C-3$), 62.8 ($C-6$), 54.6 ($CH_2-C \equiv CH$), 25.4 ($C(CH_3)_3$), 17.7 ($C(CH_3)_3$), -4.63, -4.98 ($2 \times Si(CH_3)_2$).

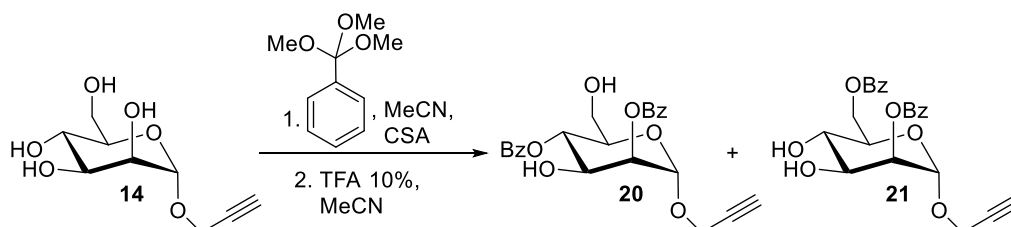
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928, 2856, 1726, 1600, 1490, 1463, 1260, 1095, 1060, 1012, 1002, 878, 836, 775, 762, 700, 632.

$[\alpha]_D^{24} = -5.1^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 805.5 (100) $[M + Na]^+$, 806.4 (55) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$, 807.4 (21) $[M(^{13}C_2) + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{48}H_{50}O_8Si + Na]^+$: 805.3173, gefunden: 805.3155.

Propargyl-2,4-*O*-di-benzoyl- α -D-mannopyranose **20** und Propargyl-2,6-*O*-di-benzoyl- α -D-mannopyranose **21**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al.^[81]

Eine Lösung von 1-Propargyl- α -D-mannopyranose (**14**, 1.50 g, 6.87 mmol, 1.0 Äq.), Camphersulfonsäure (katalytisch, 75 mg) und Trifluoressigsäure (45 μ L) in Acetonitril (60 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Trimethylorthobenzoat (3.1 mL, 18.1 mmol, 2.6 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde für zwei Stunden gerührt, es konnte eine klare Lösung erhalten werden. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Acetonitril (45 mL) aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 10%iger wässriger Trifluoressigsäure (2.6 mL) versetzt. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol codestilliert (4×50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an

Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und die beiden Produkte **20** und **21** wurden in Form von farblosen Schäumen (1.61 g, 55%, 1-Propargyl-2,4-*O*-di-benzoyl- α -D-mannopyranose; 1.11 g, 2.60 mmol, 38%, 1-Propargyl-2,6-*O*-di-benzoyl- α -D-mannopyranose) erhalten.

Propargyl-2,4-di-Benzoyl- α -D-mannopyranose **20**

Ausbeute: 1.61 g (3.78 mmol, 55%), farbloser Schaum.

$C_{23}H_{22}O_8$ (426.42 g/mol).

$R_f = 0.48$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.12–8.05 (m, 4H, H-2–Ar), 7.64–7.58 (m, 2H, H-4–Ar), 7.51–7.44 (m, 4H, H-3–Ar), 5.52 (*pseudo-t*, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 5.45 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 5.25 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.45 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.33 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.00 (ddd, $^3J = 10.0$, $^3J = 4.1$, $^3J = 2.3$ Hz, 1H, H-5), 3.82 (dd, $^2J = 12.6$, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-6_a), 3.74 (dd, $^2J = 12.6$, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, H-6_b), 2.51 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $C\equiv CH$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 167.4, 166.1 ($2 \times CO$ -Ar), 133.9, 133.8 ($2 \times C$ -Ar), 130.1 ($2 \times C$ -2–Ar, $2 \times C$ -2'–Ar), 129.3, 129.1 ($2 \times C_q$), 128.8, 128.7 (C-3–Ar), 96.7 (C-1, $^1J_{C,H} = 173$ Hz), 78.4 ($C\equiv CH$), 75.6 ($C\equiv CH$), 72.8 (C-2), 71.2 (C-5), 70.3 (C-4), 68.7 (C-3), 61.5 (C-6), 55.4 (CH_2 - $C\equiv CH$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3465, 3292, 2927, 1715, 1601, 1451, 1317, 1261, 1111, 1059, 1011, 884, 708.

$[\alpha]_D^{22} = -11.9^\circ$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 449.1 (88) $[M + Na]^+$, 450.1 (23) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$, 409.1 (68) $[M - OH]^+$, 410.1 (16) $[M(^{13}C_1) - OH]^+$, 371.1 (100) $[M - O-CH_2-C\equiv CH]^+$, 372.1 (23) $[M(^{13}C_1) - O-CH_2-C\equiv CH]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{23}H_{22}O_8 + Na]^+$: 449.1212, gefunden: 449.1225.

Propargyl-2,6-di-O-Benzoyl- α -D-mannopyranose 21

Ausbeute: 1.11 g (2.60 mmol, 38%), farbloser Schaum.

$C_{23}H_{22}O_8$ (426.42 g/mol).

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.14–8.09 (m, 2H, H-2–Ar⁶), 7.93–7.88 (m, 2H, H-2–Ar²), 7.65–7.59 (m, 1H, H-4–Ar²), 7.53–7.48 (m, 1H, H-4–Ar⁶), 7.48–7.42 (m, 2H, H-3–Ar⁶), 7.26–7.21 (m, 2H, H-3–Ar²), 5.41 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 5.15 (d, $^3J = 1.7$, 1H, H-1), 4.93–4.87 (m, 1H, H-6_a), 4.51 (dd, $^2J = 12.2$, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-6_b), 4.31 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, CH₂), 4.20 (dd, $^3J = 8.7$, $^3J = 3.3$, 1H, H-3), 4.22–3.89 (m, 2H, H-4, H-5), 2.47 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, C \equiv CH).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 167.5 (CO–Ar⁶), 166.1 (CO–Ar²), 133.5, 133.5 (2 \times C-4–Ar), 130.0, 129.9 (2 \times C-2–Ar), 129.7, 129.4 (2 \times C_q), 128.8, 128.7 (2 \times C-3–Ar), 96.9 (C-1, $^1J_{C,H} = 173$ Hz), 78.5 (C \equiv CH), 75.5 (C \equiv CH), 72.1 (C-2), 72.1 (C-4), 71.5 (C-5), 70.0 (C-3), 67.8 (C-4), 63.5 (C-6), 55.1 (CH₂–C \equiv CH).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3458, 3345, 3236, 2957, 1717, 1703, 1451, 1317, 1262, 1109, 1053, 977, 706, 648.

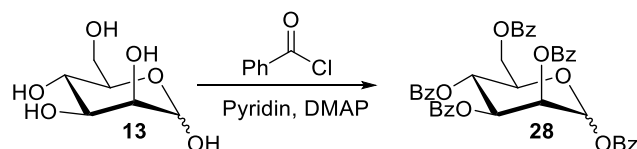
$[\alpha]_D^{22} = -17.7^\circ$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 449.1 (88) [M + Na]⁺, 450.1 (23) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 409.1 (68) [M – OH]⁺, 410.1 (16) [M(¹³C₁) – OH]⁺, 371.1 (100) [M – O–CH₂–C \equiv CH]⁺, 372.1 (23) [M(¹³C₁) – O–CH₂–C \equiv CH]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₃H₂₂O₈ + H]⁺: 427.1393, gefunden: 427.1404.

9.2.2 Synthese der Glycosyldonoren

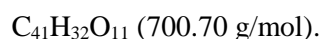
1,2,3,4,6-Penta-*O*-benzoyl- α,β -D-mannopyranose **28**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Krueger et al.^[90]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von D-Mannose (**13**, 10.0 g, 55.6 mmol, 1.0 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (katalytisch, 30 mg) in Pyridin (120 mL) wurde tropfenweise unter Argon-Atmosphäre mit Benzoylchlorid (70 mL, 380 mmol, 6.8 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 40 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 36 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde in einer Mischung aus Dichlormethan (400 mL) und Wasser (100 mL) aufgenommen. Die separierte organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (200 mL), mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 200 mL) und erneut mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in 100 mL siedendem Ethanol aufgenommen und langsam zunächst auf Raumtemperatur, dann im Kühlschrank auf 10 °C abgekühlt. Zunächst fällt reines β -Anomer aus der Lösung aus, beim Abkühlen auf 10 °C fällt auch das α -Anomer. Auf diese Weise konnte ein analytischer Teil der beiden Anomere getrennt werden. Das insgesamt erhaltene farblose Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet, um perbenzoylierte Mannose **28** (36.6 g, 94%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 4.3:1) zu erhalten.

Ausbeute: 36.6 g (52.3 mmol, 94%), farbloses Pulver.



Analytische Daten des α -Anomers:

R_f = 0.48 (Toluol/Ethylacetat 19:1), α -Anomer.

Schmelzbereich: 151.1–152.6 °C, α -Anomer (Ethanol).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.23–7.84 (m, 10H, H–Ar), 7.71–7.27 (m, 15H, H–Ar), 6.64 (d, ³*J* = 2.0 Hz, 1H, H-1), 6.29 (*pseudo t*, ³*J* = 10.2 Hz, 1H, H-4), 6.08 (dd,

$^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 5.92 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 4.70 (dd, $^3J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-6_a), 4.51 (*pseudo* dt, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, H-5), 4.51 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-6_b).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.2, 165.8, 165.4, 165.3, 163.7 ($5 \times \text{C=O}$), 134.2, 133.8, 133.7, 133.5, 133.2 ($5 \times \text{C}_q$), 130.3, 130.1, 130.0, 129.9, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.6, 128.5 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 25 C–Ar), 91.5 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 180$ Hz), 71.3 (C-5), 70.1 (C-3), 69.6 (C-2), 66.3 (C-4), 62.5 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1725, 1601, 1584, 1451, 1315, 1256, 1176, 1161, 1061, 1025, 1002, 754, 707, 686.

$[\alpha]_D^{24} = -19.7^\circ$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

Analytische Daten des β -Anomers:

$R_f = 0.36$ (Toluol/Ethylacetat 19:1), β -Anomer.

Schmelzbereich: 160.5–161.1 $^\circ\text{C}$, β -Anomer (Ethanol).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.18–7.84 (m, 10H, H–Ar), 7.67–7.27 (m, 15H, H–Ar), 6.44 (d, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 6.18 (*pseudo* t, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, H-4), 6.11 (dd, $^3J = 3.2$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H-2), 5.81 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 4.76 (dd, $^3J = 12.4$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, H-6_a), 4.56 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, H-6_b), 4.38 (ddd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.2, 165.7, 165.6, 165.4, 164.3 ($5 \times \text{C=O}$), 133.9, 133.7, 133.7, 133.6, 133.2 ($5 \times \text{C}_q$), 130.3, 130.2, 130.0, 130.0, 129.5, 128.9, 128.8, 128.8, 128.6, 128.6, 128.6, 128.5 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 25 C–Ar), 91.4 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 163$ Hz), 73.5 (C-5), 71.7 (C-3), 69.5 (C-2), 66.5 (C-4), 62.8 (C-6).

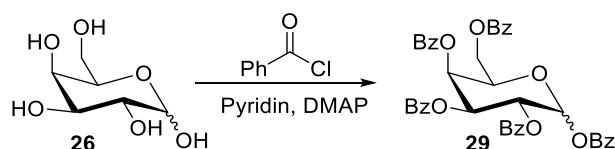
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1728, 1601, 1584, 1451, 1340, 1315, 1161, 1068, 1026, 1000, 707, 686.

$[\alpha]_D^{24} = -77.0^\circ$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.4 (100) $[\text{M} - \text{OBz}]^+$, 580.5 (6) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{OBz}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[90]

1,2,3,4,6-Penta-*O*-benzoyl- α,β -D-galactopyranose **29**^{aa}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Chung et al..^[192]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von D-Galactose (**26**, 10.0 g, 55.6 mmol, 1.0 Äq.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (katalytisch, 30 mg) in Pyridin (120 mL) wurde tropfenweise unter Argon-Atmosphäre mit Benzoylchlorid (47.6 g, 39 mL, 339 mmol, 6.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, anschließend 17 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde in einer Mischung aus Dichlormethan (500 mL) und Wasser (50 mL) aufgenommen. Die separierte organische Phase wurde mit 1N HCl (3 × 30 mL), mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 × 200 mL) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **29** wird als gelblicher Schaum (36.8 g, 95%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 8:1) erhalten.

Ausbeute: 36.8 g (52.5 mmol, 95%), gelblicher Schaum.

C₄₁H₃₂O₁₁ (700.70 g/mol).

R_f = 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

NMR-NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.19–7.80 (m, 10H, H–Ar), 7.72–7.29 (m, 15H, H–Ar), 6.98 (d, ³ J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 6.22 (dd, ³ J = 3.2 Hz, ³ J = 1.3 Hz, 1H, H-4), 6.16 (dd, ³ J = 10.6 Hz, ³ J = 3.2 Hz, 1H, H-3), 6.06 (dd, ³ J = 10.6 Hz, ³ J = 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.93–4.82 (m, 1H, H-5), 4.66 (dd, ² J = 11.3 Hz, ³ J = 6.4 Hz, 1H, H-6_a), 4.45 (dd, ² J = 11.3 Hz, ³ J = 6.4 Hz, 1H, H-6_b).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 165.9, 165.7, 165.6, 165.5, 164.5 (5 × C=O), 133.9, 133.7, 133.5, 133.4, 133.3 (5 × C_q), 130.0, 129.8, 128.8, 128.7, 128.4, 128.4

^{aa} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

(Signale zeigen starken Überlapp, insg. 25 C–Ar), 90.7 (C-1), 69.4 (C-5), 68.5 (C-3), 68.5 (C-2), 67.7 (C-4), 61.8 (C-6).

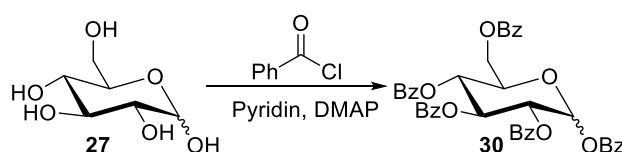
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1727, 1601, 1584, 1450, 1310, 1258, 1173, 1065, 1020, 754, 707, 686.

$[\alpha]_D^{23} = +185.4^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 579.4 (100) [M – OBz]⁺, 580.3 (11) [M(¹³C₁) – OBz]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[192]

1,2,3,4,6-Penta-*O*-benzoyl- α,β -D-glucopyranose **30**^{bb}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Chung et al.^[192]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von D-Glucose (**27**, 10.0 g, 55.6 mmol, 1.0 Äq.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (katalytisch, 30 mg) in Pyridin (120 mL) wurde tropfenweise unter Argon-Atmosphäre mit Benzoylchlorid (47.6 g, 39 mL, 339 mmol, 6.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde in einer Mischung aus Dichlormethan (500 mL) und Wasser (50 mL) aufgenommen. Die separierte organische Phase wurde mit 1N HCl (2 × 100 mL), mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 × 200 mL) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in 250 mL siedendem Ethanol aufgenommen und langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das erhaltene farblose Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet, um perbenzoylierte Glucose **30** (36.9 g, 95%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 3:2) zu erhalten.

Ausbeute: 36.9 g (52.7 mmol, 95%), farbloses Pulver.

C₄₁H₃₂O₁₁ (700.70 g/mol).

^{bb} Diese Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

$R_f = 0.45$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Schmelzbereich: 185.1–188.3 °C (Ethanol).

NMR-NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.21–7.85 (m, 10H, H-Ar), 7.71–7.27 (m, 15H, H-Ar), 6.86 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 6.33 (t, $^3J = 10.3$ Hz, 1H, H-3), 5.85 (t, $^3J = 10.3$ Hz, 1H, H-4), 5.69 (dd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, H-2), 4.66–4.59 (m, 2H, H-5, H-6_a), 4.53–4.45 (m, 1H, H-6_b).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.1, 165.9, 165.4, 165.1, 164.4 ($5 \times \text{C=O}$), 133.9, 133.6, 133.5, 133.4, 133.2 ($5 \times \text{C}_q$), 130.0, 129.9, 129.9, 129.8, 129.8, 128.8, 128.5, 128.4, 128.4 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 25 C-Ar), 90.0 (C-1), 70.5 (C-5), 70.5 (C-3), 70.4 (C-2), 68.8 (C-4), 62.5 (C-6).

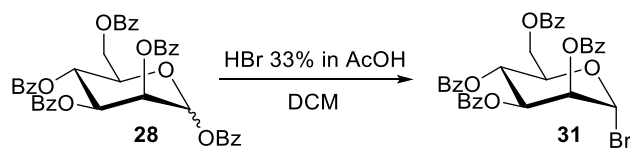
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1723, 1601, 1584, 1451, 1321, 1262, 1170, 1165, 1026, 758, 707, 686.

$[\alpha]_D^{23} = +60.3^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.4 (100) $[\text{M} - \text{OBz}]^+$, 580.4 (8) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{OBz}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[192]

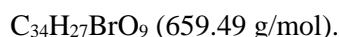
2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosylbromid **31**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Bock et al..^[91]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von perbenzoylierter Mannose **28** (5.00 g, 7.14 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (25 mL) wurde mit HBr (33% in Essigsäure, 12.3 mL, 71.4 mmol, 10 Äq.) versetzt. Nach vier Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (25 mL) verdünnt und mit Wasser (25 mL), mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (4×25 mL) sowie mit gesättigter NaCl -Lösung (25 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Mannopyranosylbromid **31** wurde als gelbliches viskoses Öl (4.51 g, 94%) erhalten.

Ausbeute: 4.51 g (6.85 mmol, 94%), gelbliches Öl.



$R_f = 0.60$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.13–7.82 (m, 8H, H–Ar), 7.64–7.27 (m, 12H, H–Ar), 6.59 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H-1), 6.32–6.22 (m, 2H, H-3, H-4), 5.91 (dd, $^3J = 2.9$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 4.75 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-6_a), 4.66 (*pseudo* dt, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H-5), 4.51 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-6_b).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.1, 165.5, 165.4, 165.1 ($4 \times \text{C=O}$), 133.9, 133.8, 133.5, 133.3 ($4 \times \text{C}_q$), 130.0, 129.9, 129.9, 129.8, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C–Ar), 83.4 (C-1), 73.3 (C-5), 73.1 (C-2), 69.2 (C-3), 66.1 (C-4), 61.9 (C-6).

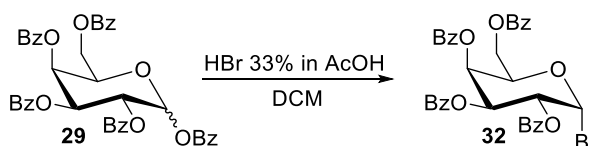
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1727, 1601, 1584, 1451, 1337, 1315, 1261, 1162, 1068, 1026, 1001, 975, 756, 707, 686.

$[\alpha]_D^{24} = +11.6^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.2 (100) $[\text{M} - \text{Br}]^+$, 580.3 (45) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{Br}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[91]

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranosylbromid **32**^{cc}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Menger et al..^[193]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von perbenzoylierter Galactose **29** (8.13 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurde mit HBr (33% in Essigsäure, 4.04 mL, 16.5 mmol, 1.4 Äq.) versetzt. Nach zwei Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (30 mL) verdünnt und anschließend mit Wasser (30 mL), mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2×30 mL) sowie mit gesättigter NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen. Die

^{cc} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

separierte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Galactopyranosylbromid **32** wurde als gelbliches viskoses Öl (7.43 g, 97%) erhalten.

Ausbeute: 7.43 g (11.3 mmol, 97%), gelbliches Öl.

$\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{BrO}_9$ (659.49 g/mol).

$R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.14–7.99 (m, 1H, 8H, H–Ar), 7.86–7.24 (m, 12H, H–Ar), 7.00 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 6.15 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 6.08 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 5.69 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.95 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.67 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-6_a), 4.49 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-6_b).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165.9, 165.6, 165.4, 165.3 ($4 \times \text{C=O}$), 133.8, 133.4, 133.3, 133.2 ($4 \times \text{C}_q$), 130.0, 129.95, 129.8, 129.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C–Ar), 88.3 (C-1), 71.8 (C-2), 68.9 (C-3), 68.6 (C-4), 68.1 (C-5), 61.7 (C-6).

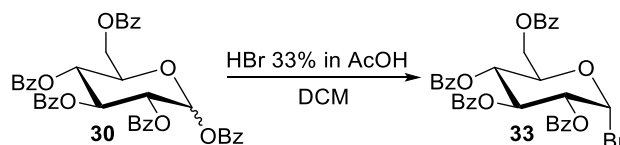
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1725, 1601, 1584, 1451, 1346, 1316, 1256, 1177, 1094, 1069, 1025, 1003, 755, 708, 685.

$[\alpha]_D^{24} = +181.1^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.2 (100) $[\text{M} - \text{Br}]^+$, 580.3 (45) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{Br}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranosylbromid **33**^{dd}

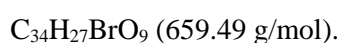


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Meger et al..^[193]

^{dd} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von perbenzoylierter Glucose **30** (5.00 g, 7.14 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (17 mL) wurde mit HBr (33% in Essigsäure, 3.33 mL, 15.0 mmol, 15 Äq.) versetzt. Nach drei Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (30 mL) verdünnt und anschließend mit Wasser (20 mL), mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 20 mL) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Glucopyranosylbromid **33** wurde als gelbliches viskoses Öl (4.63 g, 99%) erhalten.

Ausbeute: 4.63 g (7.04 mmol, 99%), gelbliches Öl.



$R_f = 0.48$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.10–7.84 (m, 8H, H–Ar), 7.62–7.27 (m, 12H, H–Ar), 6.87 (d, ³ J = 4.0 Hz, 1H, H-1), 6.27 (t, ³ J = 10.0 Hz, 1H, H-3), 5.83 (t, ³ J = 10.0 Hz, 1H, H-4), 5.33 (dd, ³ J = 10.0 Hz, ³ J = 4.0 Hz, 1H, H-2), 4.77–4.69 (m, 1H, H-5), 4.67 (dd, ² J = 12.5 Hz, ³ J = 4.5 Hz, 1H, H-6_a), 4.51 (dd, ² J = 12.5 Hz, ³ J = 4.5 Hz, 1H, H-6_b).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.0, 165.6, 165.3, 165.1 (4 × C=O), 133.8, 133.7, 133.4, 133.3 (4 × C_q), 130.1, 129.9, 129.8, 129.8, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C–Ar), 86.9 (C-1), 72.7 (C-2), 71.5 (C-3), 70.6 (C-4), 68.0 (C-5), 61.9 (C-6).

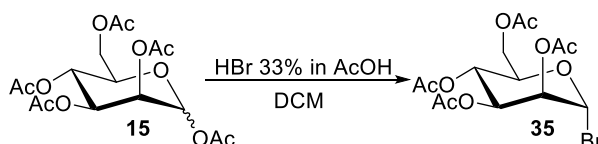
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1728, 1601, 1584, 1451, 1353, 1266, 1105, 1095, 1069, 1026, 753, 707, 686.

$[\alpha]_D^{24} = +102.8^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 579.2 (100) [M – Br]⁺, 580.3 (45) [M(¹³C₁) – Br]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosylbromid **35**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Wang et al..^[92]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von peracetylierter Mannose **15** (10.6 g, 27.2 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) wurde mit HBr (33% in Essigsäure, 22.1 mL, 128 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Nach drei Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und anschließend mit Wasser (3 × 50 mL), mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Mannopyranosylbromid **35** wurde als gelbliches viskoses Öl (10.6 g, 95%) erhalten.

Ausbeute: 10.6 g (25.8 mmol, 95%), gelbliches Öl.

C₁₄H₁₉BrO₉ (411.20 g/mol).

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.29 (d, ³*J* = 1.1 Hz, 1H, H-1), 5.71 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 1H, H-3), 5.44 (dd, ³*J* = 3.4 Hz, ³*J* = 1.6 Hz, 1H, H-2), 5.37 (*pseudo t*, ³*J* = 10.2 Hz, 1H, H-4), 4.33 (dd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, H-6_a), 4.22 (dddd, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H, H-5), 4.13 (dd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1H, H-6_b), 2.17, 2.10, 2.07, 2.00 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.7, 169.8, 169.7, 169.7 (4 × COCH₃), 83.2 (C-1), 73.0 (C-5), 72.3 (C-2), 68.1 (C-3), 65.4 (C-4), 61.6 (C-6), 20.9, 20.8, 20.8, 20.7 (4 × COCH₃).

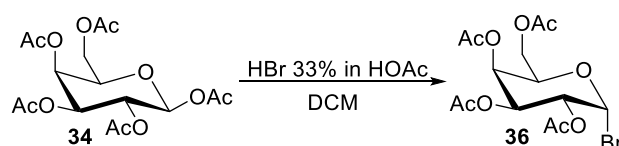
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1740, 1440, 1336, 1210, 1125, 1070, 1058, 1011, 970, 943, 682.

$[\alpha]_D^{23} = +123.4^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 433.4 (100) [M(⁷⁹Br) + Na]⁺, 434.9 (98) [M(⁸¹Br) + Na]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[92]

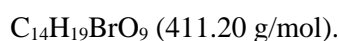
2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid **36**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Menger et al..^[193]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von peracetylierter Galactose **34** (3.00 g, 7.69 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde mit HBr (33% in Essigsäure, 11.0 mL, 64.0 mmol, 8.3 Äq.) versetzt. Nach vier Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und anschließend mit Wasser (3 × 50 mL), mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) sowie mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Galactopyranosylbromid **36** wurde als farbloses viskoses Öl (3.22 g, 85%) erhalten.

Ausbeute: 3.22 g (6.57 mmol, 85%), farbloses Öl.



$R_f = 0.39$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.69 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 5.51 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 5.40 (dd, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 5.04 (dd, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.48 (*pseudo br t*, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, H-5), 4.18 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, H-6_a), 4.10 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, H-6_b), 2.15, 2.11, 2.06, 2.01 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.5, 170.2, 170.0, 169.9 (4 × COCH₃), 88.3 (C-1), 71.2 (C-5), 68.1 (C-2), 67.9 (C-3), 67.1 (C-4), 61.0 (C-6), 20.9, 20.8, 20.7, 20.7 (4 × COCH₃).

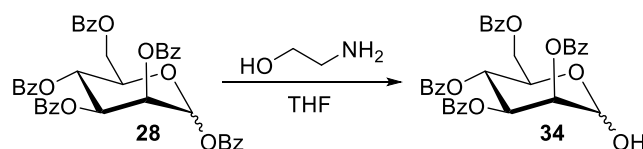
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1743, 1447, 1335, 1208, 1135, 1065, 1010, 970, 941, 680.

$[\alpha]_D^{23} = +212.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 433.4 (100) [M(⁷⁹Br) + Na]⁺, 434.9 (98) [M(⁸¹Br) + Na]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

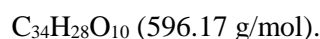
2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α,β -D-mannopyranose **34**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Krueger et al..^[90]

Eine Lösung von perbenzoylierter Mannose **28** (20.0 g, 28.6 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (100 mL) wurde mit Ethanolamin (1.83 g, 30.0 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt und das Produkt **34** wurde in Form eines farblosen viskosen Schaums (10.4 g, 61%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 10:1) erhalten.

Ausbeute: 10.4 g (17.5 mmol, 61%), farbloser viskoser Schaum.



$R_f = 0.30$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.15–7.83 (m, 8H, H–Ar), 7.60–7.24 (m, 12H, H–Ar), 6.12 (*pseudo* t, $^3J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 6.01 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 5.75 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-2), 5.54 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 4.77 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H-6_a), 4.68 (*pseudo*-dt, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-5), 4.45 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-6_b).

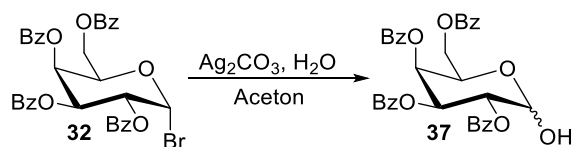
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.5, 165.7, 165.6, 165.6 ($4 \times \text{CO-Ar}$), 133.6, 133.6, 133.3, 133.2 ($4 \times \text{C}_q$), 130.0, 130.0, 130.0, 129.9, 129.9, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C–Ar), 92.5 ($^1J_{\text{C,H}} = 171$ Hz, C-1), 71.0 (C-2), 69.9 (C-3), 69.0 (C-5), 67.0 (C-4), 62.9 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3404, 1727, 1601, 1584, 1451, 1315, 1266, 1108, 1097, 1069, 708, 686.

$[\alpha]_D^{23} = -73.4^\circ$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.5 (100) $[\text{M} - \text{OH}]^+$, 580.3 (13) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{OH}]^+$, 619.3 (24) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 615.3 (5) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

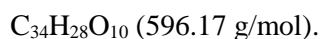
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[90]

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α,β -D-galactopyranose **37^{ee}**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Menger et al..^[193]

Eine Lösung von Galactosylbromid **32** (8.13 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Aceton (36.0 mL) und Wasser (1.62 mL) wurde mit Ag_2CO_3 (1.63 g, 5.90 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×40 mL) codestilliert. Das Produkt **37** wurde als gelber Schaum (5.82 g, 84%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 2:1).

Ausbeute: 5.82 g (9.80 mmol, 84%), gelber Schaum.



$R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.10–7.83 (m, 8H, H–Ar), 7.60–7.27 (m, 12H, H–Ar), 6.25 (t, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, H-4), 5.80–5.68 (m, 2H, H-1, H-3), 5.33 (m, 1H, H-2), 4.72–4.63 (m, 2H, H-6_a, H-6_b), 4.49–4.43 (m, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.3, 165.8, 165.8, 165.3 ($4 \times \text{CO-Ar}$), 133.5, 133.4, 133.2, 130.0 ($4 \times \text{C}_q$), 123.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.1, 128.9, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C–Ar), 90.5 (C-1), 72.2 (C-2), 70.0 (C-3), 69.4 (C-4), 67.9 (C-5), 62.8 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3410, 1724, 1602, 1584, 1451, 1315, 1264, 1151, 1106, 1094, 1068, 755, 707, 686.

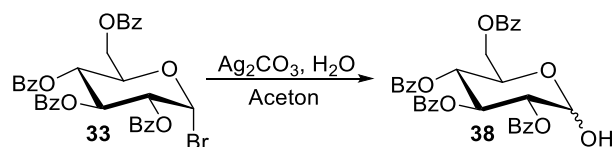
$[\alpha]_D^{23} = +95.3^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.5 (100) $[\text{M} - \text{OH}]^+$, 580.3 (12) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{OH}]^+$, 619.3 (26) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 615.3 (7) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

^{ee} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α,β -D-glucopyranose **38**^{ff}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Menger et al..^[193]

Eine Lösung von Glucosylbromid **33** (5.00 g, 7.58 mmol) in einer Mischung aus Aceton (13.3 mL) und Wasser (0.66 mL) wurde mit Ag_2CO_3 (1.01 g, 3.65 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3 \times 30 mL) codestilliert. Das Produkt **38** wurde als gelber Schaum (4.19 g, 93%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 2:1).

Ausbeute: 4.19 g (7.02 mmol, 93%), gelber Schaum.

$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ (596.17 g/mol).

$R_f = 0.49$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.08–7.86 (m, 8H, H–Ar), 7.59–7.28 (m, 12H, H–Ar), 6.26 (t, $^3J = 10.1$ Hz, 1H, H-3), 5.79–5.70 (m, 2H, H-1, H-4), 5.32 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-2), 4.72–4.62 (m, 2H, H-5, H-6_a), 4.44 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, H-6_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.3, 165.9, 165.8, 165.3 (4 \times CO–Ar), 133.5, 133.4, 133.2, 133.1 (4 \times C_q), 129.9, 129.9, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 128.3 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C–Ar), 90.5 (C-1), 72.2 (C-2), 70.1 (C-3), 69.4 (C-4), 67.8 (C-5), 62.8 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1729, 1602, 1451, 1351, 1267, 1117, 1107, 1094, 1069, 707, 686.

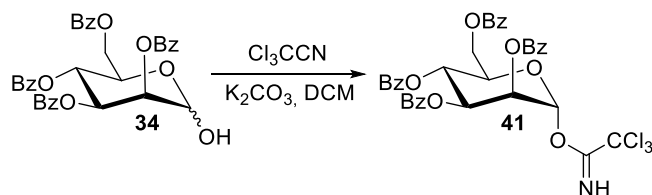
$[\alpha]_D^{23} = +65.4^\circ$ (c = 0.50, CHCl_3).

^{ff} Diese Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

ESI-MS: m/z (%) = 579.5 (100) $[M - OH]^+$, 580.3 (12) $[M(^{13}C_1) - OH]^+$, 619.3 (25) $[M + Na]^+$, 615.3 (4) $[M + NH_4]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl-trichloracetimidat **41**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Krueger et al..^[90]

Eine Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α,β -D-mannose (**34**, 10.3 g, 17.4 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (110 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit K_2CO_3 (6.61 g, 47.9 mmol, 2.8 Äq.) und anschließend mit Trichloracetonitril (6.90 mL, 69.6 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt und das Produkt **41** wurde in Form eines farblosen Schaums (8.69 g, 68%) erhalten.

Ausbeute: 8.69 g (11.8 mmol, 68%), farbloser Schaum.

$C_{36}H_{28}Cl_3O_{10}$ (739.08 g/mol).

R_f = 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.87 (s, 1H, NH), 8.12–7.82 (m, 8H, H–Ar), 7.64–7.24 (m, 12H, H–Ar), 6.58 (d, 3J = 1.9 Hz, 1H, H-1), 6.24 (*pseudo t*, 3J = 10.1 Hz, 1H, H-4), 6.00–5.94 (m, 2H, H-2, H-3), 4.73 (dd, 2J = 12.2 Hz, 3J = 2.5 Hz, 1H, H-6_a), 4.64 (ddd, 3J = 10.1 Hz, 3J = 4.1 Hz, 3J = 2.4 Hz, 1H, H-5), 4.51 (dd, 2J = 12.2 Hz, 3J = 4.2 Hz, 1H, H-6_b).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.2, 165.6, 165.5, 165.2 (4 \times CO–Ar), 160.0 (C=NH), 133.8, 133.7, 133.5, 133.2 (4 \times C_q), 130.1, 130.0, 129.9, 129.9, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 128.6, 128.5 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C–Ar), 94.8 (C-1), 90.8 (–CCl₃), 71.7 (C-5), 69.9 (C-3), 69.0 (C-2), 66.1 (C-4), 62.5 (C-6).

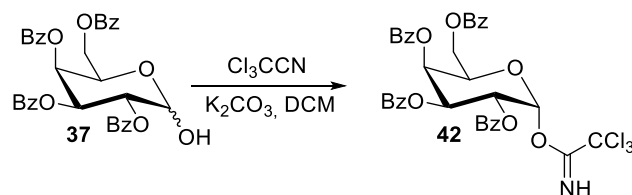
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1727, 1679, 1601, 1584, 1451, 1315, 1262, 1104, 1093, 1068, 991, 976, 707, 686.

$[\alpha]_D^{24} = -52.2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.4 (100) $[\text{M} - \text{NHCCl}_3]^+$, 580.3 (9) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{NHCCl}_3]^+$, 457.7 (9) $[\text{M} - \text{N}(\text{H})\text{CCl}_3 - \text{HOBz}]^+$, 335.7 (3) $[\text{M} - \text{N}(\text{H})\text{CCl}_3 - 2 \times \text{HOBz}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[90]

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranosyl-trichloracetimidat **42**^{§§}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Menger et al..^[193]

Eine Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α,β -D-galactose (**37**, 5.82 g, 9.80 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (98 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit K_2CO_3 (5.72 g, 20.7 mmol, 2.0 Äq.) und anschließend mit Trichloracetonitril (5.90 mL, 58.8 mmol, 6.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 64 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt und das Produkt **42** wurde in Form gelblichen Schaums (3.19 g, 60%) erhalten.

Ausbeute: 3.19 g (4.31 mmol, 60%), gelblicher Schaum.

$\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{O}_{10}$ (739.08 g/mol).

$R_f = 0.32$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.67 (s, 1H, NH), 8.19–7.78 (m, 8H, H-Ar), 7.61–7.24 (m, 12H, H-Ar), 6.95 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 6.19 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 6.11 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 5.99 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.90 (m, 1H, H-5), 4.65 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H-6_a), 4.47 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H-6_b).

^{§§} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 165.9, 165.6, 165.5, 165.4 ($4 \times \text{CO-Ar}$), 160.6 (C=NH), 133.7, 133.6, 133.4, 133.3 ($4 \times \text{C}_q$), 130.0, 123.0, 129.9, 129.8, 128.7, 128.5, 128.3 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C-Ar), 93.8 (C-1), 90.8 ($-\text{CCl}_3$), 69.7 (C-5), 68.5 (C-3), 68.4 (C-4), 67.9 (C-2), 62.2 (C-6).

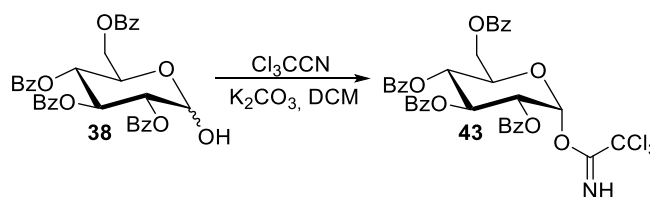
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1724, 1676, 1602, 1584, 1451, 1315, 1264, 1151, 1106, 1094, 1068, 969, 937, 795, 755, 707, 686.

$[\alpha]_D^{24} = +99.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.4 (100) $[\text{M} - \text{NHCCl}_3]^+$, 580.3 (8) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{NHCCl}_3]^+$, 457.7 (7) $[\text{M} - \text{NHCCl}_3 - \text{HOBz}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-trichloracetimidat **43**^{hh}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Menger et al..^[193]

Eine Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α,β -D-glucose (**38**, 4.26 g, 7.14 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (72 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit K_2CO_3 (4.16 g, 15.1 mmol, 2.0 Äq.) und anschließend mit Trichloracetonitril (4.30 mL, 42.8 mmol, 6.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 64 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über HyFloTM filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt und das Produkt **43** wurde in Form eines farblosen Schaums (3.41 g, 47%) erhalten.

Ausbeute: 3.41 g (4.62 mmol, 47%), farbloser Schaum.

$\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{O}_{10}$ (739.08 g/mol).

$R_f = 0.32$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

^{hh} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.63 (s, 1H, NH), 8.10–7.80 (m, 8H, H-Ar), 7.61–7.23 (m, 12H, H-Ar), 6.84 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-1), 6.28 (t, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-3), 5.82 (t, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 5.62 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-2), 4.72–4.58 (m, 2H, H-5, H6_a), 4.49 (dd, $^2J = 12.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H-6_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.1, 165.6, 165.4, 165.2 ($4 \times \text{CO-Ar}$), 160.5 (C=NH), 133.6, 133.6, 133.3, 133.2 ($4 \times \text{C}_q$), 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 128.8, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C-Ar), 93.1 (C-1), 90.7 ($-\text{CCl}_3$), 70.7 (C-2), 70.6 (C-5), 70.18 (C-3), 68.64 (C-4), 62.48 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1729, 1677, 1602, 1451, 1351, 1267, 1117, 1107, 1094, 1069, 969, 918, 795, 754, 707, 686.

$[\alpha]_D^{24} = +69.7^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

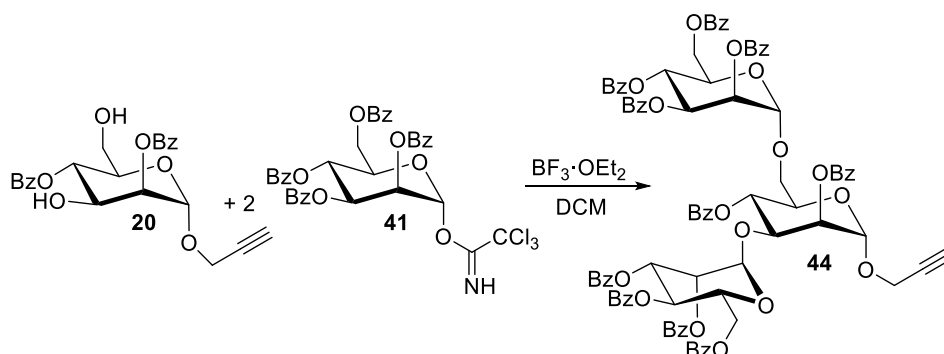
ESI-MS: m/z (%) = 579.4 (100) $[\text{M} - \text{NHCCl}_3]^+$, 580.3 (6) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{NHCCl}_3]^+$, 457.7 (8) $[\text{M} - \text{NHCCl}_3 - \text{HOBz}]^+$, 335.7 (2) $[\text{M} - \text{NHCCl}_3 - 2 \times \text{HOBz}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

9.2.3 Glycosylierungsreaktionen

2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose 44

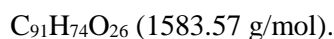
Methode A:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Lindhorst et al..^[95]

Eine Lösung von Mannosyltrichloracetimidat **41** (519 mg, 0.70 mmol, 3.0 Äq) und 1-Propargyl-2,4-*O*-di-benzoyl- α -D-mannopyranose (**20**, 100 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (8 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde die auf 0 °C gekühlten Reaktionsmischung mit BF₃·OEt₂ (80 μ L, 0.63 μ mol, 0.3 mol%) versetzt, weitere drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, danach 15 Stunden bei Raumtemperatur. Daraufhin wurde der Reaktionsmischung Wasser (500 μ L) zugesetzt, über HyFlo™ filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 50% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, 80:20 für 20 min, R_t 16.1 min) gereinigt. Das Produkt **44** konnte als farbloses Lyophilisat (49 mg, 14%) erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte 2,4-Di-*O*-benzoyl-6-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranose)-1-propargyl- α -D-mannopyranose (5.0 mg, 2%, R_t 8.2 min) isoliert werden.

Ausbeute: 49 mg (0.032 mmol, 14%), farbloses Lyophilisat.



R_f = 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.33–8.30 (m, 2H, H–Ar), 8.14–8.10 (m, 4H, H–Ar), 8.09–8.01 (m, 6H, H–Ar), 7.88–7.80 (m, 6H, H–Ar), 7.74–7.70 (m, 2H, H–Ar), 7.64–7.47 (m, 8H, H–Ar), 7.46–7.27 (m, 20H, H–Ar), 7.22–7.19 (m, 2H, H–Ar), 6.14 (t, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, H-4''), 6.02–5.96 (m, 2H, H-3'', H-4'), 5.93 (*pseudo t*, ³*J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 5.79–5.76 (m, 2H, H-2'', H-2), 5.71 (dd, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 2.8 Hz, 1H, H-3'), 5.37–5.35 (m, 3H, H-1, H-1', H-2'), 5.15 (d, ³*J* = 1.8 Hz, 1H, H-1''), 4.68 (dd, ³*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.65–4.52 (m, 4H, H-6_a'', H-5'', H-5', H-6_a'), 4.47 (dd, ²*J* = 16.0 Hz, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, O-CH_{2,a}-C≡C), 4.43–4.36 (m, 3H, H-6_b'', H-6_b', O-CH_{2,b}-C≡C), 4.33 (ddd, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 6.1 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, H-5), 4.17 (dd, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, H-6_a), 3.81 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, 1H, H-6_b), 2.60 (t, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.7, 166.3, 166.2, 165.7, 165.6, 165.4, 165.4, 165.4, 164.8, 164.7 (10 × CO), 133.8, 133.6, 133.6, 133.5, 133.4, 133.4, 133.2, 133.1, 133.1, 133.0 (10 × C-4-Ar), 130.4, 130.1, 130.1, 130.0, 130.0, 129.8, 129.8, 129.8, 129.7 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C-Ar), 129.4, 129.3, 129.3, 129.3, 129.3, 129.1, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0 (10 × C_q-Ar), 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3 (Signale zeigen starken

Überlapp, insg. 20 C–Ar), 99.6 (C-1', $^1J_{C,H} = 171$ Hz), 97.6 (C-1'', $^1J_{C,H} = 173$ Hz), 96.4 (C-1, $^1J_{C,H} = 171$ Hz), 78.3 (C≡CH), 76.1 (C≡CH), 76.0 (C-3), 71.7 (C-2''), 70.4 (C-3''), 70.4 (C-2), 70.3 (C-5), 70.3 (C-2'), 69.7 (C-3'), 69.4 (C-5'), 69.0 (C-5''), 68.6 (C-4), 67.1 (C-6), 66.7 (C-4'), 66.7 (C-4''), 62.8 (C-6''), 55.2 (CH₂–C≡C).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3064, 2955, 2926, 1778, 1722, 1642, 1451, 1257, 1066, 1026, 1001, 705, 686, 648.

$[\alpha]_D^{22} = -50.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 579.3 (100) [Bz-Man]⁺, 580.2 (30) [Bz-Man(¹³C₁)]⁺.

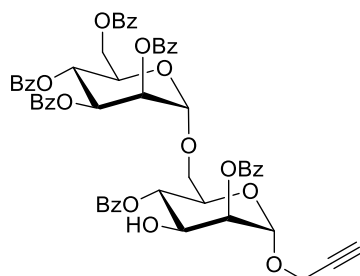
HRMS (ESI): Berechnet für [C₉₁H₇₄O₂₆ + Na]⁺: 1605.4366, gefunden: 1605.4390.

Nebenprodukt: **2,4-Di-O-benzoyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose 45**

Ausbeute: 5.0 mg (4.9 μ mol, 2%), farbloses Lyophilisat.

C₅₇H₄₈O₁₇ (1004.99 g/mol).

$R_f = 0.40$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

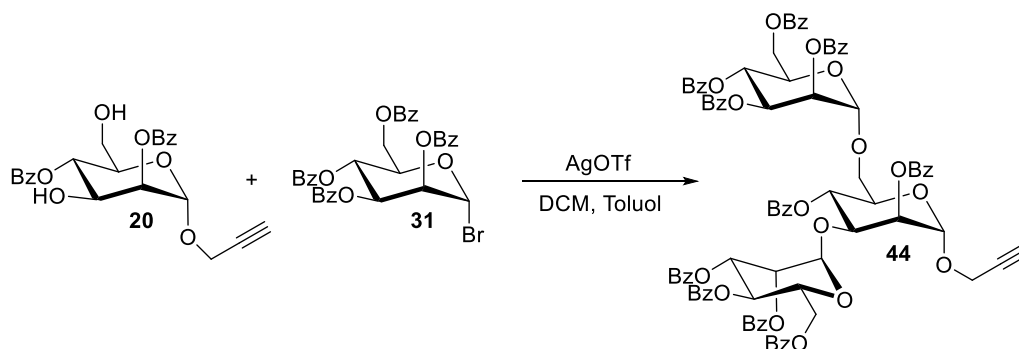


¹H-NMR, COSY, TOCSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.21–8.17 (m, 2H, H–Ar), 8.10–8.06 (m, 2H, H–Ar), 8.04–7.97 (m, 6H, H–Ar), 7.87–7.82 (m, 2H, H–Ar), 7.59–7.26 (m, 18H, H–Ar), 6.08 (*pseudo t*, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-4'), 5.99 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-3'), 5.82–5.75 (m, 2H, H-4, H-2'), 5.52 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 5.29 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 5.13 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.46–4.38 (m, 4H, H-3, H-6_a', Man–O–CH₂), 4.35–4.25 (m, 2H, H-5, H-5'), 4.19–4.09 (m, 2H, H-6_a, H-6_b'), 3.78 (dd, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-6_b), 2.57 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, C≡CH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.9, 166.2, 166.1, 165.6, 165.4, 165.4, (6 × CO), 133.9, 133.7, 133.6, 133.6, 133.3, 133.2 (6 × C-4–Ar), 130.2, 130.1, 130.0, 130.0,

129.9, 129.8, 129.3, 129.2, 129.2, 129.2, 129.0, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 30 C–Ar), 97.7 (C-1'), 96.8 (C-1), 78.5 (C≡CH), 75.8 (C≡CH), 72.8 (C-2), 70.4 (C-2'), 70.1, 70.1 (C-4, C-3'), 69.8 (C-5), 69.3 (C-3), 69.1 (C-5'), 66.6, 66.6 (C-6, C-4'), 62.5 (C-6'), 55.6 (Man–O–CH₂).

Methode B:



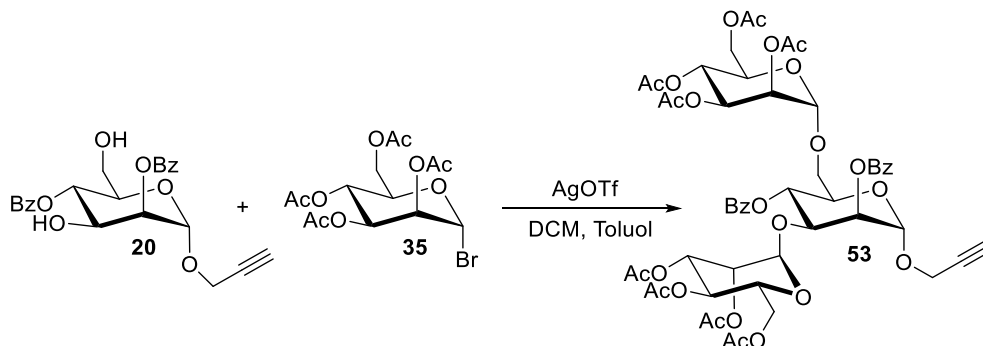
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al..^[81]

Eine Lösung von 1-Propargyl-2,4-*O*-di-benzoyl- α -D-mannopyranose (**20**, 415 mg, 0.97 mmol, 1.0 Äq.) und Mannosylbromid **31** (1.27 g, 1.94 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (11 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Eine erwärmte Lösung von AgOTf (543 mg, 2.11 mmol, 2.4 Äq.) in Toluol (3.0 mL) wurde mit Hilfe einer vorgewärmten Glasspritze tropfenweise zugegeben. Es bildete sich sofort ein gelblicher Niederschlag, nach 1.5 Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde Triethylamin (500 μ L) zur Reaktionsmischung zugesetzt und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 50% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **44** wurden in Form von einem farblosen Schaum (1.06 g, 69%) erhalten.

Ausbeute: 1.06 g (0.67 mmol, 69%), farbloser Schaum.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose **53**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al..^[81]

Eine Lösung von 1-Propargyl-2,4-*O*-di-benzoyl- α -D-mannopyranose (**20**, 3.25 g, 7.63 mmol, 1.0 Äq.) und Mannosylbromid **35** (6.88 g, 16.8 mmol, 2.2 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine erwärmte Lösung von AgOTf (4.31 g, 16.8 mmol, 2.2 Äq.) in Toluol (20 mL) zur Reaktionslösung kanüliert. Es bildete sich sofort ein gelblicher Niederschlag, nach 1.5 Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde Triethylamin (2.0 mL) zur Reaktionsmischung zugesetzt und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt, um das Produkt **53** in Form von einem farblosen Schaum (4.99 g, 60%) zu erhalten.

Ausbeute: 4.99 g (4.60 mmol, 60%), farbloser Schaum.

$C_{51}H_{58}O_{26}$ (1087.00 g/mol).

$R_f = 0.14$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

1H -NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.15–8.13 (m, 2H, $2 \times H-2-Ar^2$), 8.03–8.00 (m, 2H, $2 \times H-2-Ar^4$), 7.63–7.60 (m, 1H, $H-4-Ar^2$), 7.60–7.56 (m, 1H, $H-4-Ar^4$), 7.56–7.52 (m, 2H, $2 \times H-3-Ar^2$), 7.46–7.42 (m, 2H, $2 \times H-3-Ar^4$), 5.63 (*pseudo t*, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 5.54 (dd, 1H, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, H-2), 5.32 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3''), 5.26–5.21 (m, 3H, H-4'', H-2'', H-1), 5.08–5.06 (m, 1H, H-3', H-4'), 4.96 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.87–4.85 (m, 1H, H-2'), 4.79 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-1''), 4.48 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-3), 4.36 (dd, $^4J = 2.4$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 2H, O- $CH_2-C\equiv CH$), 4.20–4.14 (m, 3H, H-5, H-6_a', H-6_a''), 4.12–4.08 (m, 1H, H-5'), 4.06 (ddd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, H-5''), 4.02–3.98

(m, 2H, H-6_b', H-6_b"), 3.90 (dd, ³J = 10.8 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, H-6_a), 3.61 (dd, ³J = 10.8 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1H, H-6_b), 2.54 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.13, 2.11, 2.04, 1.97, 1.93, 1.93, 1.84, 1.82 (8 × s, je 3H, 8 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.8, 170.7, 170.1, 169.9, 169.9, 169.8, 169.2, 169.2, (8 × COCH₃), 166.0 (CO-Ar²), 165.3 (CO-Ar⁴), 133.8, 133.7 (2 × C-4-Ar), 130.1 (C-2-Ar²), 130.0 (C-2-Ar⁴), 129.2 (C_q-Ar²), 128.9 (2 × C-3-Ar²), 128.8 (C_q-Ar⁴), 128.7 (2 × C-3-Ar⁴), 99.6 (C-1'), 97.3 (C-1"), 96.2 (C-1), 78.1 (C≡CH), 75.9 (C≡CH), 75.0 (C-3), 71.6 (C-2), 70.2 (C-5), 69.4 (C-2', C-5'), 69.3 (C-2"), 69.1 (C-3"), 68.9 (C-5"), 68.8 (C-4), 68.7 (C-4'), 68.3 (C-3'), 66.8 (C-6), 66.1 (C-4'), 65.9 (C-4"), 62.5, 62.4 (C-6', C-6"), 55.1 (O-CH₂-C≡C), 21.0, 20.9, 20.8, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6 (8 × COCH₃).

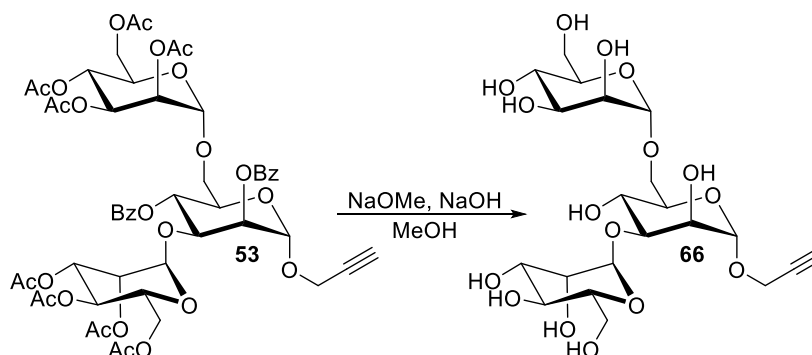
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2984, 2955, 1732, 1722, 1451, 1434, 1216, 1137, 1084, 1040, 978, 937, 713, 687.

$[\alpha]_D^{23} = +27.2^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 1109.5 (100) [M + Na]⁺, 1110.2 (48) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 1105.6 (27) [M + NH₄]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₅₁H₅₈O₂₆ + Na]⁺: 1109.3114, gefunden: 1109.3098.

Propargyl-3,6-di-O- α -D-mannopyranosyl- α -D-mannopyranose **66**

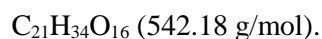


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Strnad et al.^[194]

Eine Lösung von Trisaccharid **53** (100 mg, 92.0 μ mol) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NaOMe (10 mg, 0.19 mmol, 2.0 Äq.) und NaOH (5.0 mg, 0.25 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (RP-DC zeigte kompletten Umsatz) und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher

neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol codestilliert (3×50 mL). Das Produkt **66** konnte als farbloses Öl (63 mg, quant.) erhalten werden. Eine Reinigung mittels präparativer HPLC war aufgrund der fehlenden UV-Absorption während der Erstellung dieser Arbeit nicht möglich.

Ausbeute: 63 mg (quant.), farbloses Öl.



$R_f = 0.76$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 0.5:9.5).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, D_2O) δ (ppm) = 4.99 (br s, 1H, H-1'), 4.87 (br s, 1H, H-1), 4.79 (br s, 1H, H-1''), 4.21 (br s, 2H, O-CH₂-C≡CH), 3.99 (br s, 1H, H-2), 3.95 (br s, 1H, H-2'), 3.93–3.50 (m, 16H, H-3, H-4, H-5, 2 × H-6, H-3', H-4', H-5', 2 × H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', 2 × H-6''), 2.80 (br s, 1H, C≡CH).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D_2O) δ (ppm) = 102.4 (C-1'), 99.3 (C-1''), 99.0 (C-1), 78.7 (C≡CH), 78.4 (C-3), 76.1 (C≡CH), 73.3 (C-5'), 72.6 (C-5''), 71.4 (C-5), 70.5 (C-3''), 70.3 (C-3'), 70.0, 69.9 (C-2', C-2''), 69.5 (C-2), 66.7 (C-4', C-4''), 65.5 (C-4), 65.0 (C-6), 60.9 (C-6', C-6''), 54.8 (O-CH₂-C≡CH).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3281, 2930, 1409, 1362, 1261, 1128, 1044, 1024, 974, 916, 881, 678.

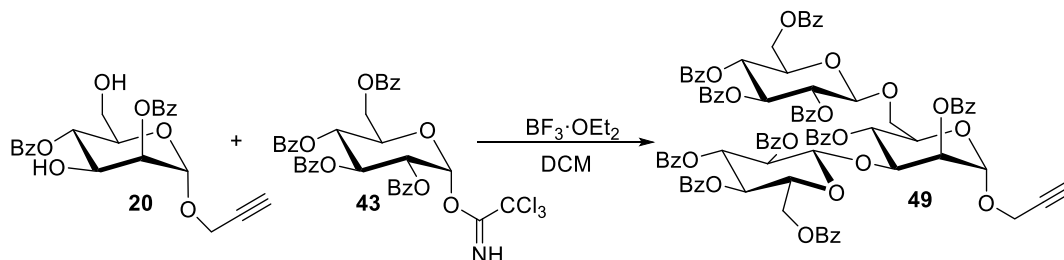
$[\alpha]_D^{23} = +71.6^\circ$ (c = 0.50, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 565.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 566.1 (24) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_{16} + \text{Na}]^+$: 565.1745, gefunden: 565.1746.

2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose)-1-propargyl- α -D-mannopyranose **49**

Methode A:ⁱⁱ



Nach einer modifizierten Vorschrift von Lindhorst et al.^[95]

Zu einer Lösung aus 2,4-Di-*O*-benzoyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose (**20**, 100 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) und Galactosyltrichloracetimidat **43** (519 mg, 0.70 mmol, 3.0 Äq.) in Dichlormethan (8.0 mL) wurden aktivierte Molekularsiebe (3 Å) gegeben und diese Mischung unter Argon-Atmosphäre und Rühren bei 0 °C mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (80 μL , 0.63 μmol , 0.3 mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wurde drei Stunden bei 0 °C und anschließend 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser (500 μL) hinzugegeben und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 40% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) und in einem zweiten Schritt mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, 80:20) gereinigt. Das Produkt **49** konnte als farbloses Lyophilisat (51 mg, 14%, R_t 11.2 min) erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte 2,4-Di-*O*-benzoyl-6-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose)-1-propargyl- α -D-mannopyranose (4.0 mg, 2%, R_t 4.2 min) isoliert werden.

Ausbeute: 51 mg (0.032 mmol, 14%), farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{91}\text{H}_{74}\text{O}_{26}$ (1582.45 g/mol).

$R_f = 0.18$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.04–8.02 (m, 2H, H–Ar), 7.98 (m, 2H, H–Ar), 7.94 (m, 4H, H–Ar), 7.88 (m, 2H, H–Ar), 7.83 (m, 4H, H–Ar), 7.68 (m, 2H, H–Ar), 7.62 (m, 2H, H–Ar), 7.58–7.54 (m, 1H, H–Ar), 7.51–7.47 (m, 3H, H–Ar), 7.48–7.23 (m, 22H, H–Ar),

ⁱⁱ Die Verbindung wurde von [REDACTED] nach der beschriebenen Methode im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

7.20 (m, 2H, H-Ar), 7.08 (m, 2H, H-Ar), 5.88 (t, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, H-3''), 5.78 (t, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H-3'), 5.65 (t, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, H-4''), 5.54 (dd, $^3J = 9.9$ Hz, 7.9 Hz, 1H, H-2''), 5.42 (m, 2H, H-4, H-4'), 5.36 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-2'), 5.28 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 4.99 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.90 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H-1''), 4.79 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 4.58 (dd, $^3J = 12.1$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, H-6_a''), 4.52 (dd, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.42 (dd, $^3J = 12.1$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, H-6_b''), 4.28 (dd, $^3J = 12.0$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, H-6_a'), 4.25 (dd, $^3J = 12.0$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, H-6_b'), 4.14–4.04 (m, 4H, H-5'', H-6_a, H-5, H-5'), 3.96 (dd, $^2J = 15.8$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{2,a}-C≡C), 3.84 (dd, $^2J = 15.8$, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{2,b}-C≡C), 3.76 (dd, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-6_b), 2.40 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, C≡CH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.1, 166.0, 165.7, 165.6, 165.6, 165.2, 165.2, 165.1, 165.1, 164.3 (10 × C=O), 133.4, 133.2, 133.2, 133.1, 133.0, 132.7, 129.8, 129.8, 129.8, 129.7, 129.7, 129.6, 129.5, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 128.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 50 C-Ar), 101.8 (C-1'', $^1J_{C,H} = 162$ Hz), 99.2 (C-1', $^1J_{C,H} = 161$ Hz), 95.1 (C-1, $^1J_{C,H} = 175$ Hz), 78.2 (C≡CH), 75.3 (C≡CH), 74.4 (C-3), 72.9 (C-3'), 72.7 (C-5''), 72.2 (C-4''), 72.1 (C-5'), 71.9 (C-2''), 71.4 (C-2'), 70.4 (C-5), 69.8 (C-6), 69.6 (C-4'), 69.5 (C-4''), 69.5 (C-2), 67.4 (C-4), 63.3 (C-6'), 62.9 (C-6''), 54.4 (CH₂-C≡C).

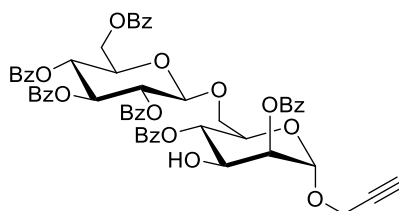
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3064, 2959, 2944, 1722, 1601, 1432, 1258, 1091, 1067, 1026, 1002, 706.

$[\alpha]_D^{24} = -35.0^\circ$ (c = 0.50, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 579.2 (100) [Bz-Glc]⁺, 580.3 (30) [Bz-Glc(¹³C₁)]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₉₁H₇₄O₂₆+Na]⁺: 1605.4366, gefunden: 1605.4363.

Nebenprodukt: **2,4-Di-O-benzoyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranose)-1-propargyl- α -D-mannopyranose 50**



Ausbeute: 4.0 mg (4.0 μ mol, 2%), farbloses Lyophilisat.

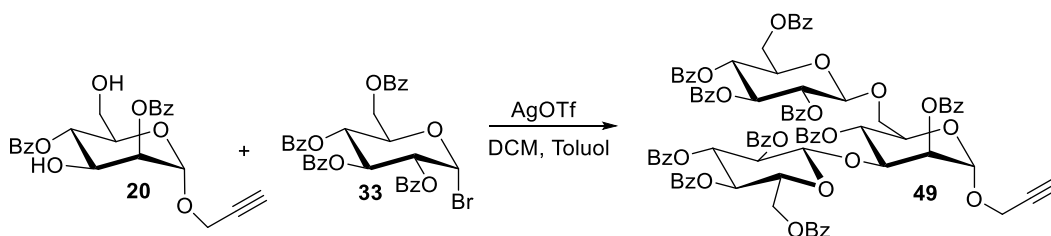
C₅₇H₄₈O₁₇ (1004.99 g/mol).

$R_f = 0.18$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, TOCSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.14–7.80 (m, 15H, H-Ar), 7.67–7.16 (m, 27H, H-Ar), 5.91 (t, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H-3'), 5.66 (t, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H-4'), 5.59 (dd, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.39–5.30 (m, 2H, H-2, H-4), 4.99 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.93 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.62 (dd, $^3J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-6_a'), 4.46 (dd, $^3J = 12.2$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, H-6_b'), 4.30 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.22–4.14 (m, 3H, H-6_b, H-5'), 4.12 (dd, $^3J = 15.7$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2,a}\text{-C}\equiv\text{C}$), 4.02 (dd, $^3J = 15.7$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2,b}\text{-C}\equiv\text{C}$), 3.83 (dd, $^3J = 11.1$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-6_b), 2.43 (t, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.7, 166.1, 165.8, 165.8, 165.2, 165.1 (6 \times C=O), 133.6, 133.6, 133.5, 133.3, 133.2, 133.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.8, 129.7, 129.7, 129.5, 129.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 125.3 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 30 C-Ar), 101.7 (C-1'), 95.6 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 173$ Hz), 78.3 (C \equiv CH), 75.27 (C \equiv CH), 72.8 (C-3'), 72.6 (C-2), 72.3 (C-5'), 71.78 (C-2'), 70.5 (C-4), 69.9 (C-5), 69.7 (C-4'), 69.2 (C-6), 68.9 (C-3), 63.1 (C-6'), 54.6 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$).

Methode B:



Nach einer modifizierten Vorschrift von Oscarson et al.^[81]

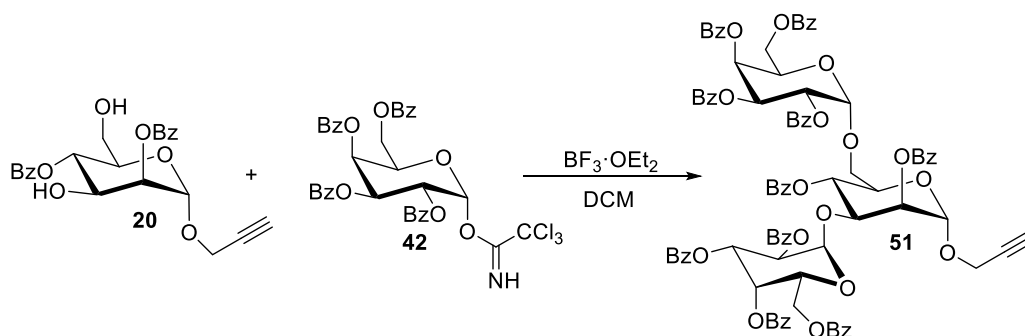
Zu einer Lösung aus 2,4-Di-*O*-benzoyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose (**20**, 340 mg, 0.80 mmol, 1.0 Äq.) und Galactosylbromid **33** (1.13 g, 1.72 mmol, 2.2 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkcolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine erwärmte Lösung von AgOTf (493 mg, 1.92 mmol, 2.4 Äq.) in Toluol (2.0 mL) mit Hilfe einer vorgewärmten Glasspritze tropfenweise zugegeben. Es bildete sich sofort ein gelblicher Niederschlag, nach 1.5 Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde Triethylamin (0.5 mL) zur Reaktionsmischung zugesetzt und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 50%

Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt, um das Produkt **49** in Form von einem farblosen Schaum (736 mg, 58%) zu erhalten.

Ausbeute: 736 mg (0.46 mmol, 58%), farbloser Schaum.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose **51^{jj}**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Lindhorst et al..^[95]

Zu einer Lösung aus 2,4-Di-*O*-benzoyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose (**20**, 100 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) und Galactosyltrichloroacetimidat **42** (865 mg, 1.17 mmol, 5.0 Äq.) in Dichlormethan (8.0 mL) wurden aktivierte Molekularsieve (3 Å) gegeben und diese Mischung unter Argon-Atmosphäre und Rühren bei 0 °C mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (80 μL , 0.63 μmol , 0.3 mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wurde drei Stunden bei 0°C und anschließend 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser (500 μL) hinzugegeben und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 40% Ethylacetat, Isolera™ Flash Purification System) und in einem zweiten Schritt mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Isokratisch 80% Acetonitril R_t 33.0 min) gereinigt. Das Produkt **51** wurde in Form von einem farblosen Lyophilisat (43.0 mg, 13%) erhalten. Als Nebenprodukt konnte das einfach glycosylierte Disaccharid **52** (5.0 mg, 2%, R_t 14.3 min) isoliert werden.

Ausbeute: 43.0 mg (0.03 mmol, 13%), farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{91}\text{H}_{74}\text{O}_{26}$ (1582.45 g/mol).

^{jj} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

$R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.14 (m, 2H, H-Ar), 8.07 (m, 2H, H-Ar), 8.01 (m, 2H, H-Ar), 7.98 (m, 3H, H-Ar), 7.95 (m, 2H, H-Ar), 7.91 (m, 2H, H-Ar), 7.84 (m, 2H, H-Ar), 7.79–7.76 (m, 4H, H-Ar), 7.57–7.43 (m, 11H, H-Ar), 7.39–7.15 (m, 21H, H-Ar), 6.06 (ddd, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-5''}}$), 5.86 (dt, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-5'}}$), 5.76 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-2}}$), 5.71 (t, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-4}}$), 5.66–5.63 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-3''}}$, $\text{H}_{\text{Gal-1'}}$), 5.58 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-2''}}$), 5.52 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-1''}}$), 5.39 (d, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-3'}}$), 5.31 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-1}}$), 5.30 (d, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-2'}}$), 4.76–4.70 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-6a''}}$, $\text{H}_{\text{Gal-6b''}}$), 4.69 (dd, $^3J = 5.3$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-4''}}$), 4.65 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-3}}$), 4.60 (dd, $^3J = 12.0$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-6a'}}$), 4.54 (dd, $^3J = 12.0$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-6b'}}$), 4.43 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, Man-O-CH_2), 4.26 (ddd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-5}}$), 4.16 (dd, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-4'}}$), 3.98–3.91 (m, 2H, $2 \times \text{H}_{\text{Man-6}}$), 2.47 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.1, 166.1, 165.7, 165.7, 165.7, 165.5, 165.3, 165.3, 165.0, 164.8 ($10 \times \text{CO}$), 133.5, 133.5, 133.4, 133.4, 133.3, 133.3, 133.2, 133.2, 133.1, 133.1 ($10 \times \text{C-4-Ar}$), 130.1, 130.0, 129.9, 129.9, 129.8, 129.8, 129.6, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.0, 128.9, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.2 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 50 C-Ar), 106.5 ($\text{C}_{\text{Gal-1''}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 176$ Hz), 102.9 ($\text{C}_{\text{Gal-1'}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 178$ Hz), 96.0 ($\text{C}_{\text{Man-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 173$ Hz), 82.8 ($\text{C}_{\text{Gal-4'}}$), 82.0 ($\text{C}_{\text{Gal-2''}}$), 81.6 ($\text{C}_{\text{Gal-4''}}$), 81.5 ($\text{C}_{\text{Gal-2'}}$), 78.3 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, 77.7 ($\text{C}_{\text{Gal-3''}}$), 77.5 ($\text{C}_{\text{Gal-3'}}$), 75.6 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 71.4 ($\text{C}_{\text{Man-3}}$), 71.2 ($\text{C}_{\text{Man-5}}$), 70.3 ($\text{C}_{\text{Gal-5''}}$), 69.9 ($\text{C}_{\text{Gal-5'}}$), 68.0 ($\text{C}_{\text{Man-2}}$), 67.5 ($\text{C}_{\text{Man-4}}$), 66.5 ($\text{C}_{\text{Man-6}}$), 64.0 ($\text{C}_{\text{Gal-6'}}$), 63.6 ($\text{C}_{\text{Gal-6''}}$), 54.8 (Man-O-CH_2).

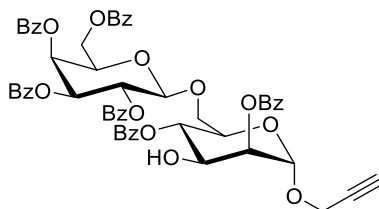
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3030, 3006, 1721, 1601, 1451, 1315, 1261, 1107, 1069, 1026, 731, 707.

$[\alpha]_D^{24} = -25.6^\circ$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 579.4 (100) [Bz-Gal] $^+$, 580.3 (30) [$\text{Bz-Gal}^{(13}\text{C}_1)$] $^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für [$\text{C}_{91}\text{H}_{74}\text{O}_{26}+\text{Na}$] $^+$: 1605.4366, gefunden: 1605.4331.

Nebenprodukt: **2,4-Di-O-benzoyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose 52**



Ausbeute: 5.0 mg (5.0 μ mol, 2%), farbloses Lyophilisat.

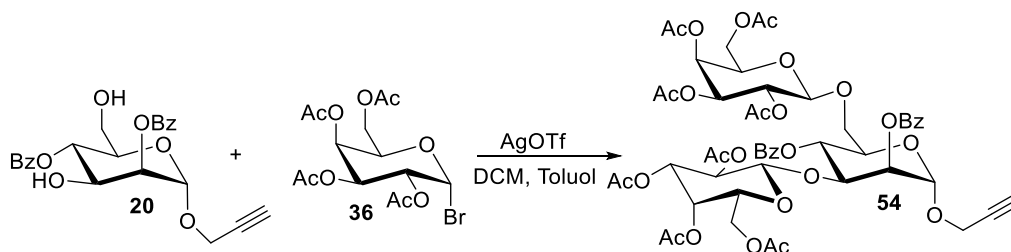
$C_{57}H_{48}O_{17}$ (1004.99 g/mol).

$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

1H -NMR, COSY, TOCSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.11–8.07 (m, 2H, H-Ar), 8.00–7.91 (m, 6H, H-Ar), 7.89–7.85 (m, 2H, H-Ar), 7.82–7.78 (m, 2H, H-Ar), 7.63–7.23 (m, 18H, H-Ar), 5.98 (*pseudo t*, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H_{Gal-3}), 5.64 (*pseudo t*, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H_{Gal-4}), 5.57 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Gal-2}), 5.36–5.29 (m, 2H, H_{Man-2} , H_{Man-4}), 4.97 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H_{Man-1}), 4.91 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Gal-1}), 4.60 (dd, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H_{Gal-6a}), 4.44 (dd, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, H_{Gal-6b}), 4.28 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H_{Man-3}), 4.20–4.12 (m, 3H, H_{Man-5} , H_{Gal-5} , H_{Man-6a}), 4.09 (dd, $^2J = 15.7$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Man-O- $CH_{2,a}$), 4.00 (dd, $^2J = 15.7$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Man-O- $CH_{2,b}$), 3.81 (dd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Man-6b}), 2.41 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $C\equiv CH$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.2, 166.2, 166.0, 165.9, 165.3, 165.3, (6 \times CO), 133.7, 133.7, 133.6, 133.4, 133.3, 133.4 (6 \times C-4-Ar), 130.1, 130.0, 129.9, 129.9, 129.9, 129.8, 129.6, 129.3, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 30 C-Ar), 101.8 (C_{Gal-1}), 95.7 (C_{Man-1} , $^1J_{C,H} = 173$ Hz), 78.4 ($C\equiv CH$), 75.4 ($C\equiv CH$), 72.9 (C_{Gal-3}), 72.7 (C_{Man-2}), 72.4 (C_{Gal-5}), 71.9 (C_{Gal-2}), 70.6 (C_{Man-4}), 70.0 (C_{Man-5}), 69.8 (C_{Gal-4}), 69.3 (C_{Man-6}), 69.0 (C_{Man-3}), 63.2 (C_{Gal-6}), 54.7 (Man-O- CH_2).

2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose **54**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Oscarson et al.^[81]

Eine Lösung von 1-Propargyl-2,4-*O*-di-benzoyl- α -D-mannopyranose (**20**, 1.00 g, 2.35 mmol, 1.0 Äq.) und Galactosylbromid **36** (2.12 g, 5.16 mmol, 2.2 Äq.) in Dichlormethan (25 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine erwärmte Lösung von AgOTf (1.33 g, 5.16 mmol, 2.2 Äq.) in Toluol (10 mL) zur Reaktionslösung kanüliert. Es bildete sich sofort ein gelblicher Niederschlag, nach 1.5 Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde Triethylamin (1.2 mL) zur Reaktionsmischung zugesetzt und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 70% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Es konnten zwei Substanzgemische mit $R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, farbloser Schaum, 600 mg) und $R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, farbloser Schaum, 795 mg) isoliert werden. Das Substanzgemisch mit $R_f = 0.23$ wurde anschließend mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 50% auf 60% in 20 min) getrennt. Das Produkt **54** konnte als farbloses Lyophilisat (300 mg, 12%, R_t 15.9 min) erhalten werden. Als Nebenprodukte konnte 2,4-Di-*O*-benzoyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-6-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose **55** (50 mg, 2%, R_t 17.5 min) sowie 2,4-Di-*O*-benzoyl-3-*O*-(2-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-6-*O*-acetyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose **56** (40 mg, 2%, R_t 14.8 min) isoliert werden.

Von dem Substanzgemisch mit $R_f = 0.46$ wurden anschließend 50 mg mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 50% auf 60% in 20 min) getrennt. Es konnte 2,4-Di-*O*-benzoyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-6-*O*-acetyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose (**58**, 24 mg, 16%, R_t 14.2 min), 2,4-Di-*O*-benzoyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-6-*O*-acetyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose (**59**, 8.0 mg, 5%, R_t 16.0 min) sowie 2,4-

Di-*O*-benzoyl-3-*O*-acetyl-6-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose (**57**, 5.0 mg, 3%, R_t 18.8 min) als Nebenprodukte isoliert werden.

Ausbeute: 300 mg (0.27 mmol, 12%), farbloses Lyophilisat.

$C_{51}H_{58}O_{26}$ (1087.00 g/mol).

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

1H -NMR, COSY, NOESY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.09–8.04 (m, 4H, $2 \times H-2-Ar^2$, $2 \times H-2-Ar^4$), 7.63–7.57 (m, 2H, $H-4-Ar^2$, $H-4-Ar^4$), 7.53–7.50 (m, 2H, H-Ar), 7.49–7.40 (m, 2H, H-Ar), 5.49–5.45 (m, 2H, H_{Man-2} , H_{Man-4}), 5.36 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, $H_{Gal-4''}$), 5.24 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, $H_{Gal-2''}$), 5.20 (dd, 1H, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 0.9$ Hz, $H_{Gal-4'}$), 5.19 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H_{Man-1}), 4.99 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $H_{Gal-3''}$), 4.92 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, $H_{Gal-2'}$), 4.85 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, $H_{Gal-3'}$), 4.58 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, $H_{Gal-1'}$), 4.47 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, $H_{Gal-1''}$), 4.47–4.45 (m, 1H, H_{Man-3}), 4.36 (dd, $^2J = 15.8$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, Man–O– $CH_{2,a}$), 4.26 (dd, $^2J = 15.8$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, Man–O– $CH_{2,b}$), 4.13–4.03 (m, 4H, H_{Man-5} , H_{Man-6a} , $2 \times H_{Gal-6''}$), 3.86 (*pseudo* td, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, $H_{Gal-5''}$), 3.80–3.74 (m, 2H, $H_{Gal-5'}$, $H_{Gal-6a'}$), 3.70–3.63 (m, 2H, $H_{Gal-6b'}$, H_{Man-6b}), 2.52 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $C\equiv CH$), 2.10 (s, 6H, $2 \times COCH_3$), 2.03, 1.97, 1.95, 1.85, 1.83, 1.47 (6 \times s, je 3H, 6 $\times COCH_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 170.5, 170.4, 170.4, 170.3, 170.2, 170.2, 169.9, 169.0, (8 $\times COCH_3$), 166.0 (CO– Ar^2), 165.4 (CO– Ar^4), 133.8, 133.5 (2 \times C–4–Ar), 130.2 (C–2– Ar^2), 130.0 (C–2– Ar^4), 129.8 (C_q– Ar^2), 128.2 (C_q– Ar^4), 128.8 (2 \times C–3– Ar^2), 128.5 (2 \times C–3– Ar^4), 101.8 (C_{Gal-1''}, $^1J_{C,H} = 161$ Hz), 99.0 (C_{Gal-1'}, $^1J_{C,H} = 161$ Hz), 95.7 (C_{Man-1}, $^1J_{C,H} = 172$ Hz), 78.3 (C \equiv CH), 75.8 (C \equiv CH), 74.0 (C_{Man-3}), 71.1 (C_{Gal-3'}), 70.9 (C_{Gal-3''}), 70.7 (C_{Gal-5''}), 70.5 (C_{Gal-5'}), 70.2 (C_{Man-5}), 69.5 (C_{Man-2}), 69.0 (C_{Man-6}), 68.8 (C_{Gal-2'}), 68.6 (C_{Gal-2''}), 67.3 (C_{Man-4}), 67.0 (C_{Gal-4''}), 66.6 (C_{Gal-4'}), 61.2 (C_{Gal-6''}), 60.7 (C_{Gal-6'}), 54.6 (Man–O– CH_2), 20.9, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.1, (8 $\times COCH_3$).

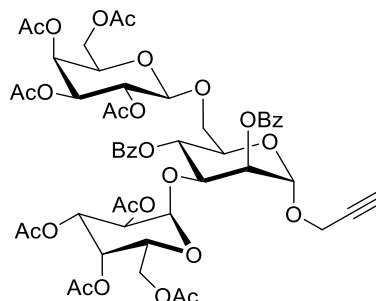
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2939, 1743, 1451, 1432, 1368, 1249, 1215, 1176, 1046, 910, 713.

$[\alpha]_D^{26} = -13.8^\circ$ (c = 0.33, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 1105.3 (100) $[M + NH_4]^+$, 1106.3 (25) $[M(^{13}C_1) + NH_4]^+$, 1109.7 (86) $[M + Na]^+$, 1110.5 (12) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{51}H_{58}O_{26}+Na]^+$: 1109.3109, gefunden: 1109.3105.

Nebenprodukt: **2,4-Di-O-benzoyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1-propargyl- α -D-mannopyranose 55**



Ausbeute: 50 mg (46 μ mol, 2%), farbloses Lyophilisat.

$C_{51}H_{58}O_{26}$ (1087.00 g/mol).

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

1H -NMR, COSY, NOESY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.19–8.16 (m, 2H, $2 \times H-2-Ar^2$), 7.99–7.96 (m, 2H, $2 \times H-2-Ar^4$), 7.65–7.60 (m, 2H, $H-4-Ar^2$, $H-4-Ar^4$), 7.57–7.53 (m, 2H, $2 \times H-3-Ar^2$), 7.49–7.45 (m, 2H, $2 \times H-3-Ar^4$), 5.57 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H_{Man-2}), 5.53 (*pseudo t*, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H_{Man-4}), 5.38 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, $H_{Gal-4'}$), 5.35 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, $H_{Gal-4''}$), 5.26–5.20 (m, 3H, H_{Man-1} , $H_{Gal-1'}$, $H_{Gal-2''}$), 5.08 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, $H_{Gal-3'}$), 5.01–4.96 (m, 2H, $H_{Gal-2'}$, $H_{Gal-3''}$), 4.56–4.53 (m, 1H, $H_{Gal-5'}$), 4.48 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H_{Man-3}), 4.45 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, $H_{Gal-1''}$), 4.32 (dd, $^2J = 16.0$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, $Man-O-CH_{2,a}$), 4.27 (dd, $^2J = 16.0$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, $Man-O-CH_{2,b}$), 4.12–3.98 (m, 6H, H_{Man-5} , H_{Man-6_a} , $2 \times H_{Gal-6'}$, $2 \times H_{Gal-6''}$), 3.85 (*pseudo td*, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, $H_{Gal-5''}$), 3.60 (dd, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, H_{Man-6_b}), 2.48 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $C\equiv CH$), 2.09, 2.08, 2.08, 2.06, 1.97, 1.95, 1.85, 1.41 ($8 \times s$, je 3H, $8 \times COCH_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 170.8, 170.5, 170.3, 170.3, 170.2, 170.1, 169.8, 169.6, ($8 \times COCH_3$), 166.0 ($CO-Ar^2$), 165.3 ($CO-Ar^4$), 134.0 ($C-4-Ar^4$), 133.8 ($C-4-Ar^2$), 130.3 ($C-2-Ar^2$), 129.9 ($C-2-Ar^4$), 129.2 (C_q-Ar^2), 128.9 (C_q-Ar^4), 128.8, 128.8 ($4 \times C-3-Ar$), 101.7 ($C_{Gal-1''}$, $^1J_{C,H} = 164$ Hz), 98.1 ($C_{Gal-1'}$, $^1J_{C,H} = 174$ Hz), 95.4 (C_{Man-1} , $^1J_{C,H} = 173$ Hz), 78.2 ($C\equiv CH$), 75.8 ($C\equiv CH$), 74.8 (C_{Man-3}), 71.6 (C_{Man-2}), 70.8 ($C_{Gal-3''}$), 70.7 ($C_{Gal-5''}$), 70.2 (C_{Man-5}), 68.8 (C_{Man-6}), 68.6 (C_{Man-4} , $C_{Gal-2''}$), 68.4 ($C_{Gal-4'}$), 67.5 ($C_{Gal-5'}$), 67.2 ($C_{Gal-3'}$), 67.1 ($C_{Gal-2'}$), 67.0 ($C_{Gal-4''}$), 62.6 ($C_{Gal-6''}$), 61.2 ($C_{Gal-6'}$), 54.3 ($Man-O-CH_2$), 20.9, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.7, 20.7, 20.0, ($8 \times COCH_3$).

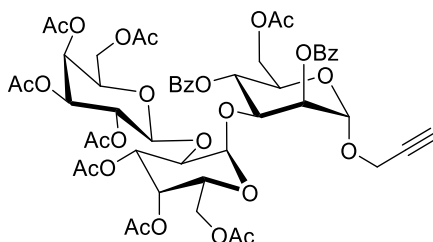
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2939, 1745, 1451, 1433, 1369, 1250, 1217, 1177, 1095, 1062, 911, 713.

$[\alpha]_D^{26} = -23.1^\circ$ ($c = 0.33$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 1105.2 (100) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 1106.2 (23) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{NH}_4]^+$, 1109.3 (83) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 1110.5 (13) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{51}\text{H}_{58}\text{O}_{26} + \text{Na}]^+$: 1109.3109, gefunden: 1109.3110.

Nebenprodukt: **2,4-Di-O-benzoyl-3-O-(2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-6-O-acetyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose 56**



Ausbeute: 40 mg (37 μmol , 2%), farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{51}\text{H}_{58}\text{O}_{26}$ (1087.00 g/mol).

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.17–8.15 (m, 2H, $2 \times \text{H-2-Ar}^2$), 8.09–8.06 (m, 2H, $2 \times \text{H-2-Ar}^4$), 7.62–7.58 (m, 2H, H-4-Ar^2 , H-4-Ar^4), 7.53–7.49 (m, 2H, $2 \times \text{H-3-Ar}^2$), 7.48–7.45 (m, 2H, $2 \times \text{H-3-Ar}^4$), 5.73 (*pseudo t*, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-4}}$), 5.54 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-2}}$), 5.34–5.31 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-1'}}$, $\text{H}_{\text{Gal-4'}}$), 5.26 (*pseudo d*, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-4''}}$), 5.25 (d, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-1}}$), 5.05 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-3'}}$), 4.91–4.84 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-2''}}$, $\text{H}_{\text{Gal-3''}}$), 4.58 (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-3}}$), 4.47 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-1''}}$), 4.47–4.44 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-5'}}$), 4.33 (*pseudo t*, $^2J = 2.4$ Hz, 2H, Man-O-CH_2), 4.32–4.28 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Man-6a}}$), 4.24 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-6b}}$), 4.11 (*pseudo dq*, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-5}}$), 3.94 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-6a'}}$), 3.82 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-2'}}$), 3.77–3.67 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Gal-5''}}$, $\text{H}_{\text{Gal-6b'}}$, $2 \times \text{H}_{\text{Gal-6''}}$), 2.49 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.24, 2.08, 2.06, 2.04, 1.94, 1.93, 1.87, 1.52 ($8 \times \text{s}$, je 3H, $8 \times \text{COCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.8, 170.7, 170.5, 170.4, 170.3, 170.1, 169.3, 169.4, ($8 \times \text{COCH}_3$), 165.7 (CO-Ar^2), 165.1 (CO-Ar^4), 133.6 (C-4-Ar^4), 133.4 (C-4-Ar^2), 130.2 (C-2-Ar^2), 130.0 (C-2-Ar^4), 129.8 ($\text{C}_q\text{-Ar}^2$), 129.2 ($\text{C}_q\text{-Ar}^4$), 128.8 ($2 \times \text{C-3-Ar}^2$), 128.5 ($2 \times \text{C-3-Ar}^4$), 101.8 ($\text{C}_{\text{Gal-1''}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 164$ Hz), 98.0 ($\text{C}_{\text{Gal-1'}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 174$ Hz),

96.2 ($C_{\text{Man-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 173$ Hz), 78.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 73.8 ($C_{\text{Gal-3'}}$), 73.1 ($C_{\text{Man-3}}$), 71.0 ($C_{\text{Gal-3''}}$), 70.7 ($C_{\text{Gal-5''}}$), 70.5 ($C_{\text{Man-2}}$), 69.5 ($C_{\text{Man-5}}$), 69.1 ($C_{\text{Gal-3'}}$), 68.8 ($C_{\text{Man-4}}$), 68.7 ($C_{\text{Gal-2''}}$), 68.4 ($C_{\text{Gal-4'}}$), 67.2 ($C_{\text{Gal-5'}}$), 66.9 ($C_{\text{Gal-4''}}$), 63.0 ($C_{\text{Man-6}}$), 61.7 ($C_{\text{Gal-6'}}$), 60.9 ($C_{\text{Gal-6''}}$), 55.1 (Man-O-CH_2), 21.0, 20.9, 20.9, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.1, ($8 \times \text{COCH}_3$).

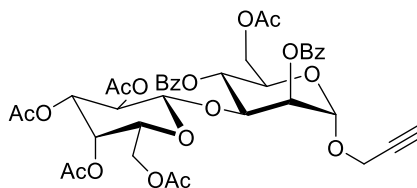
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2970, 1744, 1451, 1434, 1369, 1218, 1177, 1061, 1049, 910, 713.

$[\alpha]_D^{26} = +11.1^\circ$ ($c = 0.33$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 1105.2 (100) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 1106.3 (21) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{NH}_4]^+$, 1109.2 (81) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 1110.6 (10) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{51}\text{H}_{58}\text{O}_{26} + \text{Na}]^+$: 1109.3109, gefunden: 1109.3098.

Nebenprodukt: **2,4-Di-O-benzoyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-6-O-acetyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose 58**



Ausbeute: 24 mg (16%, hochgerechnet auf die zuvor isolierten 600 mg), farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$ (798.75 g/mol).

$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.09–8.06 (m, 4H, $2 \times \text{H-2-Ar}^2$, $2 \times \text{H-2-Ar}^4$), 7.63–7.59 (m, 1H, H-4-Ar^2), 7.59–7.56 (m, 1H, H-4-Ar^4), 7.50–7.47 (m, 2H, $2 \times \text{H-3-Ar}^2$), 7.47–7.44 (m, 2H, $2 \times \text{H-3-Ar}^4$), 5.67 (*pseudo t*, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-4}}$), 5.47 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-2}}$), 5.21 (*pseudo d*, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-4}}$), 5.20 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-1}}$), 4.94 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-2}}$), 4.87 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-3}}$), 4.60 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-1}}$), 4.49 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-3}}$), 4.36 (dd, $^2J = 15.8$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{Man-O-CH}_{2,a}$), 4.32 (dd, $^2J = 15.8$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{Man-O-CH}_{2,b}$), 4.30–4.25 (m, 2H, $2 \times \text{H}_{\text{Man-6}}$), 4.18 (ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-5}}$), 3.80–3.74 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-5}}$, $\text{H}_{\text{Gal-6a}}$), 3.67 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-6b}}$), 2.53 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.07 (s, 3H, $\text{Man-O}^6\text{COCH}_3$), 2.02 (s, 3H, $\text{Gal-O}^6\text{COCH}_3$), 1.86 (s, 3H, $\text{Gal-O}^3\text{COCH}_3$), 1.85 (s, 3H, $\text{Gal-O}^4\text{COCH}_3$), 1.54 (s, 3H, $\text{Gal-O}^2\text{COCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.8, 170.4, 170.3, 170.2, 169.0, ($5 \times \text{COCH}_3$), 165.8 (Man- $\text{O}^2\text{CO-Ar}$), 165.4 (Man- $\text{O}^4\text{CO-Ar}$), 133.9 (C-4- Ar^4), 133.4 (C-4- Ar^2), 130.1, 130.1 (C-2- Ar^2 , C-2- Ar^4), 129.9 (C_q- Ar^4), 129.2 (C_q- Ar^2), 128.8 ($2 \times$ C-3- Ar^2), 128.4 ($2 \times$ C-3- Ar^4), 99.2 (C_{Gal-1}, $^1J_{\text{C,H}} = 165$ Hz), 96.5 (C_{Man-1}, $^1J_{\text{C,H}} = 176$ Hz), 78.2 (C \equiv CH), 75.8 (C \equiv CH), 74.0 (C_{Man-3}), 71.2 (C_{Gal-3}), 70.5 (C_{Gal-5}), 69.5 (C_{Man-2}), 69.4 (C_{Man-5}), 68.8 (C_{Gal-2}), 67.4 (C_{Man-4}), 66.6 (C_{Gal-4}), 62.9 (C_{Man-6}), 60.6 (C_{Gal-6}), 55.3 (Man-O- CH_2), 20.9 (Man- O^6COCH_3), 20.8 (Gal- O^6COCH_3), 20.6 (Gal- O^3COCH_3), 20.5 (Gal- O^4COCH_3), 20.2 (Gal- O^2COCH_3).

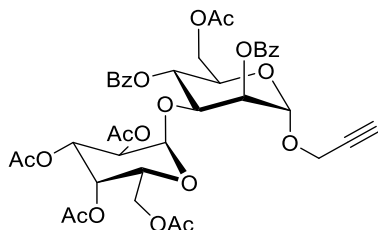
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925, 1743, 1602, 1452, 1368, 1321, 1218, 1176, 1109, 753, 712.

$[\alpha]_D^{28} = -28.5^\circ$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 821.4 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 816.6 (75) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_{18} + \text{Na}]^+$: 821.2263, gefunden: 821.2242.

Nebenprodukt: **2,4-Di-*O*-benzoyl-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-6-*O*-acetyl-1-propargyl- α -D-mannopyranose 59**



Ausbeute: 8.0 mg (5%, hochgerechnet auf die zuvor isolierten 600 mg), farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$ (798.75 g/mol).

$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.19–8.16 (m, 2H, $2 \times$ H-2- Ar^2) 8.01–7.98 (m, 2H, $2 \times$ H-2- Ar^4), 7.65–7.62 (m, 1H, H-4- Ar^2), 7.62–7.59 (m, 1H, H-4- Ar^4), 7.54–7.50 (m, 2H, $2 \times$ H-3- Ar^2), 7.48–7.44 (m, 2H, $2 \times$ H-3- Ar^4), 5.57 (*pseudo t*, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, H_{Man-4}), 5.57 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H_{Man-2}), 5.40 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 1H, H_{Gal-4}), 5.26 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H_{Man-1}), 5.24 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, H_{Gal-1}), 5.12 (dd, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H_{Gal-3}), 5.00 (dd, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, H_{Gal-2}), 4.56–4.53 (m, 1H, H_{Gal-5}), 4.51 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H_{Man-3}), 4.37–4.30 (m, 2H, Man-O- CH_2), 4.25 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, H_{Man-6a}), 4.19 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H_{Man-6b}), 4.10

(ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H_{Man-5}), 4.07 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Gal-6a}), 4.04 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, H_{Gal-6b}), 2.50 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, C≡CH), 2.08 (s, 3H, Gal-O⁶COCH₃), 2.07 (s, 3H, Gal-O⁴COCH₃), 2.05 (s, 3H, Man-O⁶COCH₃), 1.86 (s, 3H, Gal-O³COCH₃), 1.42 (s, 3H, Gal-O²COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.7, 170.7, 170.3, 170.2, 169.7, (5 × COCH₃), 165.9 (Man-O²CO-Ar), 165.2 (Man-O⁴CO-Ar), 133.9 (C-4-Ar⁴), 133.8 (C-4-Ar²), 130.2 (C-2-Ar²), 129.9 (C-2-Ar⁴), 129.9 (C_q-Ar⁴), 129.1 (C_q-Ar²), 128.8 (2 × C-3-Ar², 2 × C-3-Ar⁴), 98.2 (C_{Gal-1}, $^1J_{C,H} = 175$ Hz), 96.2 (C_{Man-1}, $^1J_{C,H} = 175$ Hz), 78.0 (C≡CH), 75.9 (C≡CH), 73.9 (C_{Man-3}), 71.5 (C_{Man-2}), 69.3 (C_{Man-5}), 68.6 (C_{Man-4}), 68.4 (C_{Gal-4}), 67.6 (C_{Gal-5}), 67.3 (C_{Gal-3}), 67.2 (C_{Gal-2}), 62.8 (C_{Man-6}), 62.5 (C_{Gal-6}), 55.0 (Man-O-CH₂), 20.9 (Gal-O⁶COCH₃), 20.8 (Man-O⁶COCH₃), 20.8 (Gal-O⁴COCH₃), 20.7 (Gal-O³COCH₃), 20.0 (Gal-O²COCH₃).

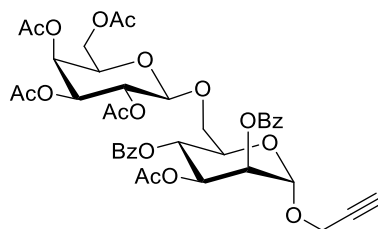
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1745, 1728, 1602, 1370, 1320, 1251, 1223, 1110, 1068, 755, 713.

$[\alpha]_D^{28} = +23.0^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 821.4 (100) [M + Na]⁺, 816.6 (84) [M + NH₄]⁺, 743.3 (6) [M - O-CH₂-C≡CH]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₉H₄₂O₁₈+Na]⁺: 821.2263, gefunden: 821.2237.

Nebenprodukt: **2,4-Di-O-benzoyl-3-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1-propargyl-α-D-mannopyranose 57**



Ausbeute: 5.0 mg (3%, hochgerechnet auf die zuvor isolierten 600 mg), farbloses Lyophilisat.

C₃₉H₄₂O₁₈ (798.75 g/mol).

$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.15–8.12 (m, 2H, 2 × H-2-Ar²), 8.00–7.97 (m, 2H, 2 × H-2-Ar⁴), 7.65–7.62 (m, 1H, H-4-Ar²), 7.62–7.58 (m, 1H, H-4-Ar⁴), 7.55–7.52

(m, 2H, $2 \times \text{H-3-Ar}^2$), 7.48–7.44 (m, 2H, $2 \times \text{H-3-Ar}^4$), 5.64 (dd, $^3J = 10.0 \text{ Hz}$, $^3J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Man-3}}$), 5.58 (dd, $^3J = 3.4 \text{ Hz}$, $^3J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Man-2}}$), 5.54 (*pseudo t*, $^3J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Man-4}}$), 5.36 (dd, $^3J = 3.5 \text{ Hz}$, $^3J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-4}}$), 5.27 (dd, $^3J = 10.5 \text{ Hz}$, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-2}}$), 5.23 (d, $^3J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Man-1}}$), 5.00 (dd, $^3J = 10.5 \text{ Hz}$, $^3J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-3}}$), 4.48 (d, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-1}}$), 4.36 (dd, $^2J = 15.9 \text{ Hz}$, $^4J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{Man-O-CH}_{2,a}$), 4.30 (dd, $^2J = 15.9 \text{ Hz}$, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{Man-O-CH}_{2,b}$), 4.19 (ddd, $^3J = 9.7 \text{ Hz}$, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, $^3J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Man-5}}$), 4.11 (dd, $^3J = 11.3 \text{ Hz}$, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-6a}}$), 4.09–4.03 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-6b}}$, $\text{H}_{\text{Man-6a}}$), 3.87 (*pseudo td*, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, $^3J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-5}}$), 3.67 (dd, $^3J = 10.8 \text{ Hz}$, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{Man-6b}}$), 2.49 (t, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.11 (s, 3H, $\text{Gal-O}^4\text{COCH}_3$), 2.10 (s, 3H, $\text{Gal-O}^2\text{COCH}_3$), 1.98 (s, 3H, $\text{Gal-O}^3\text{COCH}_3$), 1.97 (s, 3H, $\text{Gal-O}^6\text{COCH}_3$), 1.85 (s, 3H, $\text{Man-O}^3\text{COCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.5, 170.4, 170.3, 170.1, 169.8, ($5 \times \text{COCH}_3$), 165.7 ($\text{Man-O}^2\text{CO-Ar}$), 165.9 ($\text{Man-O}^4\text{CO-Ar}$), 133.9 (C-4-Ar^4), 133.7 (C-4-Ar^2), 130.2 (C-2-Ar^2), 129.9 (C-2-Ar^4), 129.3 ($\text{C}_q\text{-Ar}^2$), 128.9 ($\text{C}_q\text{-Ar}^4$), 128.8 ($2 \times \text{C-3-Ar}^2$, $2 \times \text{C-3-Ar}^4$), 101.7 ($\text{C}_{\text{Gal-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 163 \text{ Hz}$), 95.6 ($\text{C}_{\text{Man-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 173 \text{ Hz}$), 78.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.8 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 70.9 ($\text{C}_{\text{Gal-3}}$), 70.8 ($\text{C}_{\text{Gal-5}}$), 70.2 ($\text{C}_{\text{Man-2}}$), 70.2 ($\text{C}_{\text{Man-5}}$), 69.3 ($\text{C}_{\text{Man-3}}$), 68.8 ($\text{C}_{\text{Man-6}}$), 68.6 ($\text{C}_{\text{Gal-2}}$), 67.0 ($\text{C}_{\text{Gal-4}}$), 67.0 ($\text{C}_{\text{Man-4}}$), 61.3 ($\text{C}_{\text{Gal-6}}$), 54.5 (Man-O-CH_2), 20.9 ($\text{Gal-O}^2\text{COCH}_3$), 20.8 ($\text{Gal-O}^4\text{COCH}_3$), 20.8 ($\text{Man-O}^3\text{COCH}_3$), 20.8 ($\text{Gal-O}^3\text{COCH}_3$), 20.7 ($\text{Gal-O}^6\text{COCH}_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1749, 1451, 1369, 1253, 1222, 1178, 1110, 1056, 714.

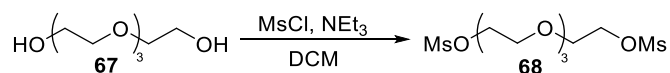
$[\alpha]_D^{28} = -21.0^\circ$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 821.4 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 816.6 (57) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_{18} + \text{Na}]^+$: 821.2263, gefunden: 821.2235.

9.2.4 Aufbau und Installation des Diazid-Linkers

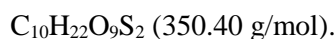
1-Methanesulfonyl-2-(2-(2-(2-methansulfonylethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan **68**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Stark et al.^[195]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von Tetraethylglycol (**67**, 5.00 g, 25.7 mmol, 1.0 Äq.) und Methansulfonylchlorid (4.48 mL, 56.6 mmol, 2.2 Äq.) in Dichlormethan (125 mL) wurde mit Triethylamin (10.7 mL, 77.2 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser (125 mL) hinzugegeben und die separierte organische Phase mit eiskalter 2N HCl (125 mL) sowie mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (125 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (125 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über NaSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt, das Produkt **68** wurde als gelbes Öl (8.78 g, 98%) erhalten.

Ausbeute: 8.78 g (25.1 mmol, 98%), gelbes Öl.



$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

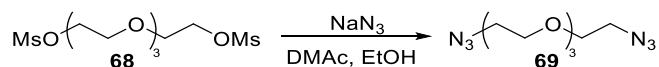
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.40–3.35 (m, 4H, 2 × MsO–CH₂), 3.79–3.74 (m, 4H, MsO–CH₂–CH₂), 3.70–3.61 (m, 8H, MsO–Et–O[(CH₂)₂–O]₂–Et–OMs), 3.07 (m, 6H, 2 × CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 70.8 (2 × CH₂–CH₂–O), 70.7 (2 × CH₂–CH₂–O), 69.3 (2 × MsO–CH₂), 69.2 (2 × MsO–CH₂–CH₂), 37.8 (2 × –CH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2938, 2875, 1454, 1342, 1249, 1168, 1132, 1105, 1013, 971, 911, 797, 731.

ESI-MS: m/z (%) = 373.2 (100) [M + Na]⁺, 374.1 (12) [M + Na]⁺, 375.0 (10) [M + Na]⁺, 368.6 (96) [M + NH₄]⁺, 369.5 (18) [M + NH₄]⁺, 370.2 (10) [M + NH₄]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

1-Azido-2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan 69

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Krausz et al.^[196]

Eine Lösung von Dimethylsulfonylether-Linker **68** (2.00 g, 5.71 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (12 mL) und Dimethylacetamid (3.0 mL) wurde mit NaN_3 (1.15 g, 17.7 mmol, 3.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für sechs Stunden refluxiert und nach Abkühlen in eine Mischung aus Wasser (20 mL) Dichlormethan (20 mL) gegeben. Die separierte organische Phase wurde erneut mit Wasser (50 mL), anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol codestilliert (4×50 mL) und das Produkt **69** wurde als farbloses Öl (1.36 g, 5.57 mmol, 98%) erhalten.

Ausbeute: 1.36 g (5.57 mmol, 98%), farbloses Öl.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_6$ (244.26 g/mol).

$R_f = 0.60$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

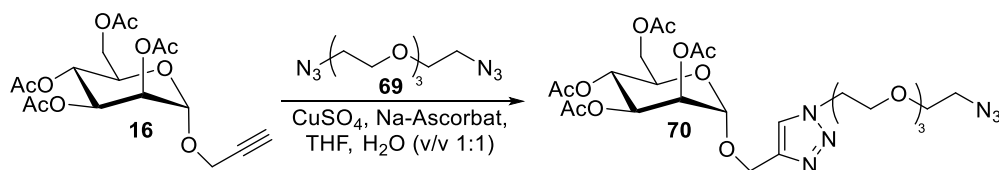
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.72–3.62 (m, 12H, $2 \times \text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $2 \times \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.39 (t, $^3J = 5.1$ Hz 4H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 70.9 ($2 \times \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 70.2 ($2 \times \text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 50.8 ($2 \times \text{N}_3\text{-CH}_2$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2868, 2094, 1644, 1443, 1395, 1283, 1175, 1115, 925, 851, 831.

ESI-MS: m/z (%) = 267.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 262.7 (54) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

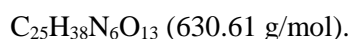
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[196]

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranose 70

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Gabius et al.^[97]

Eine Lösung von 1-Propargyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose (**16**, 250 mg, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) und Diazid-Linker **69** (400 mg, 1.55 mmol, 2.4 Äq.) in einer Mischung aus Tetrahydrofuran (5.0 mL) und Wasser (5.0 mL) wurde mit CuSO₄ (21 mg, 0.13 mmol, 20 mol%) und Natriumascorbat (40 mg, 0.20 mmol, 30 mol%) versetzt und vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (30 mL) verdünnt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 × 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol Gradient 1% auf 10% Methanol, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **70** wurden in Form von einem farblosen Öl (175 mg, 43%) erhalten. Als Nebenprodukt kann das di-geclickte Produkt 1,1'-[Oxybis(ethan-2,1-diyloxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methoxy-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose)-1*H*-1,2,3-triazol **71** (85 mg, 13%) erhalten werden.

Ausbeute: 175 mg (0.28 mmol, 43%), farbloses Öl.



R_f = 0.42 (Dichlormethan/Methanol 95:5).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.79 (s, 1H, H_{Triazol}), 5.33–5.28 (m, 2H, H-3, H-4), 5.23 (dd, ³*J* = 3.1, ³*J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 4.97 (d, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.84 (d, ²*J* = 12.2 Hz, 1H, O-CH_{2a}-C=C), 4.68 (d, ²*J* = 12.2 Hz, 1H, O-CH_{2b}-C=C), 4.56 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 2H, Triazol-CH₂), 4.30 (dd, ²*J* = 12.3, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, H-6_a), 4.14–4.05 (m, 2H, H-6_b, H-5), 3.89 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.70 – 3.61 (m, 10H, Alkyl CH₂), 3.38 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 2H, N₃-CH₂), 2.15, 2.12, 2.03, 1.97 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.7, 170.0, 169.9, 169.7 (4 × COCH₃), 143.3 (C_q im Triazol), 124.3 (CH-Triazol), 96.8 (C-1), 70.7, 70.6, 70.6, 70.1 (Alkyl CH₂), 69.4, 69.5 (C-2, Triazol-CH₂-CH₂), 69.1 (C-3), 68.7 (C-5), 66.1 (C-4), 62.4 (C-6), 61.0 (CH₂-C=CH), 50.7 (N₃-CH₂), 50.3 (Triazol-CH₂), 20.9, 20.8, 20.7, 20.7 (4 × COCH₃).

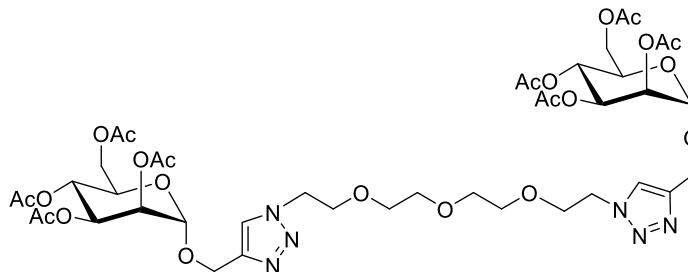
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2935, 2875, 2108, 1741, 1437, 1215, 1169, 1081, 1043, 935, 852.

$[\alpha]_D^{22} = +24.3^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 631.6 (100) [M + H]⁺, 653.2 (7) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): calculated for [C₂₅H₃₈N₆O₁₃ + Na]⁺: 653.2395, found: 653.2402.

Nebenprodukt: **1,1'-[Oxybis(ethan-2,1-diyloxyethane-2,1-diyl)]bis(4-methoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranose)-1H-1,2,3-triazol 71**



Ausbeute: 85 mg (84 μ mol, 13%), farbloses Öl.

$C_{42}H_{60}N_6O_{23}$ (1016.96 g/mol).

$R_f = 0.27$ (Dichlormethan/Methanol 95:5).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.76 (s, 2H, H_{Triazol} , H'_{Triazol}), 5.34–5.26 (m, 4H, H-3, H-3', H-4, H-4'), 5.23 (d, $^3J = 2.1$ Hz, 2H, H-2, H-2'), 4.96 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 2H, H-1, H-1'), 4.83 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 2H, O- CH_{2a} -C=C, O- CH'_{2a} -C=C), 4.66 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 2H, O- CH_{2b} -C=C, O- CH'_{2b} -C=C), 4.55 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 4H, Triazol- CH_2 , Triazol'- CH_2), 4.30 (dd, $^2J = 12.2$, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, H-6_a, H-6'_a), 4.14–4.05 (m, 4H, H-5, H-6_b, H-5', H-6'_b), 3.89 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H, Triazol- CH_2 - CH_2 , Triazol'- CH_2 - CH_2), 3.70–3.57 (m, 8H, Alkyl CH_2), 2.14, 2.11, 2.03, 1.97 (4 \times s, je 6H, 8 \times $COCH_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 170.7, 170.1, 169.9, 169.7 (8 \times $COCH_3$), 143.3 (C_q im Triazol, C'_q im Triazol), 124.2 (CH-Triazol, $C'H$ -Triazol), 96.8 (C-1, C-1'), 70.5, 70.5 (Alkyl CH_2), 69.4, 69.4 (C-2, Triazol- CH_2 - CH_2 , C-2', Triazol'- CH_2 - $C'H_2$), 69.1 (C-3, C-3'), 68.7 (C-5, C-5'), 66.3 (C-4, C-4'), 62.4 (C-6, C-6'), 60.9 (CH_2 -C=CH, $C'H_2$ -C=CH), 50.7 (N_3 - CH_2 , N_3 - $C'H_2$), 50.3 (Triazol- CH_2 , Triazol- $C'H_2$), 20.9, 20.8, 20.7, 20.7 (8 \times $COCH_3$).

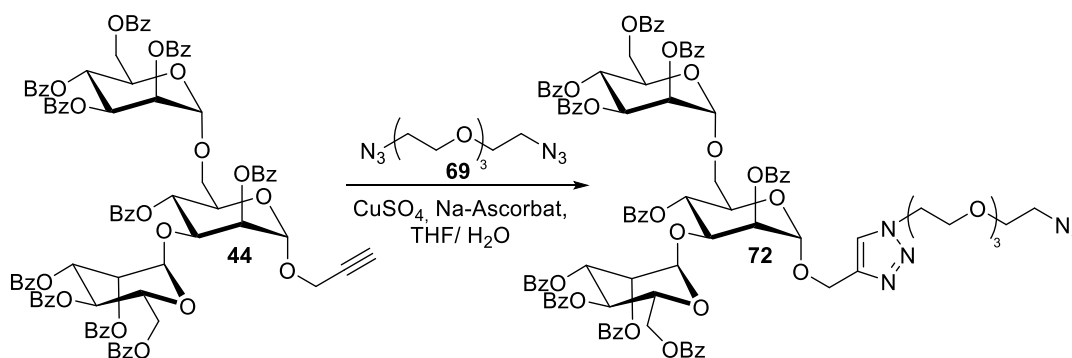
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2922, 2874, 2106, 1740, 1435, 1368, 1218, 1131, 1075, 1043, 977, 916, 832, 796.

$[\alpha]_D^{23} = +28.1^\circ$ (c = 0.16, $CHCl_3$).

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{42}H_{60}N_6O_{23} + Na]^+$: 1039.3608, gefunden: 1039.3608.

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranose **72**

Methode A:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Gabius et al.^[97]

Eine Lösung von Trisaccharid **44** (100 mg, 63 μ mol, 1.0 Äq.), Diazid-Linker **69** (47 mg, 190 μ mol, 3.0 Äq.) und Natriumascorbat (3.8 mg, 18 μ mol, 30 mol%) wurde in einer Mischung aus Wasser (3 mL) und Tetrahydrofuran (3 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur mit CuSO_4 (2.1 mg, 13 μ mol, 20 mol%) versetzt und 48 Stunden gerührt. Anschließend wurde Ethylacetat (40 mL) zur Reaktionsmischung hinzugefügt, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (2×40 mL) und mit gesättigter NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol Gradient 1% auf 2% Methanol, Isolera Flash Purification System) gereinigt, das erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, 80:20 für 10 min, dann Gradient von 80:20 auf 95:5 in 20 min., R_t 14.8 min) gereinigt. Das Produkt **72** konnte als farbloses Lyophilisat (64 mg, 56%) erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte 1,1'-[Oxybis(ethan-2,1-diyloxyethane-2,1-diy)]bis(2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-manno pyranosyl)- α -D-mannopyranose)-1*H*-1,2,3-triazol (**73**, 65 mg, 30%, R_t 17.8 min) isoliert werden.

Ausbeute: 64 mg (35 μ mol, 56%), farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{99}\text{H}_{90}\text{N}_6\text{O}_{29}$ (1827.82 g/mol).

R_f = 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2), 0.19 (Dichlormethan/Methanol 99:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.33–8.29 (m, 2H, H-Ar), 8.14–8.00 (m, 10H, H-Ar), 7.89 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Triazol}}$), 7.86–7.82 (m, 4H, H-Ar), 7.78–7.75 (m, 2H, H-Ar), 7.72–

7.69 (m, 2H, H-Ar), 7.61–7.35 (m, 20H, H-Ar), 7.31–7.27 (m, 8H, H-Ar), 7.22–7.18 (m, 2H, H-Ar), 6.14 (*pseudo t*, $^3J = 10.1$ Hz, 1H, H-4''), 6.06–5.99 (m, 3H, H-3'', H-4', H-4), 5.82–5.81 (m, 1H, H-2''), 5.76–5.74 (m, 1H, H-2), 5.70 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, H-3'), 5.34–5.32 (m, 2H, H-1', H-2'), 5.27 (s, 1H, H-1), 5.19 (s, 1H, H-1''), 5.00 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, Man-O-CH_{2a}), 4.84 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, Man-O-CH_{2b}), 4.64 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-3), 4.61 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1H, H-6_a'), 4.58–4.53 (m, 4H, Triazol-CH₂, H-6_a'', H-5''), 4.47 (*pseudo dt*, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, H-5'), 4.42–4.39 (m, 1H, H-5), 4.34 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, H-6_b''), 4.29 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H-6_b'), 4.18 (dd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, H-6_a), 3.89 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.80 (dd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, H-6_b), 3.63–3.57 (m, 10H, Alkyl CH₂), 3.33 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, N₃-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.3, 166.2, 166.2, 165.7, 165.6, 165.3, 165.3, 165.3, 164.8, 164.7 (10 \times CO), 143.3 (C_q-im Triazol), 133.7, 133.5, 133.5, 133.5, 133.4, 133.4, 133.2, 133.1, 133.1, 133.0 (10 \times C-4-Ar), 130.3, 130.1, 130.1, 130.0, 130.0, 129.9, 129.9, 129.9, 129.8, 129.7, 129.7 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C-Ar), 129.4, 129.4, 129.3, 129.3, 129.3, 129.1, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0 (10 \times C_q-Ar), 128.6, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4 128.2 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 20 C-Ar), 124.6 (Triazol-CH), 99.7 (C-1'), 97.8 (C-1''), 97.0 (C-1), 76.9 (C-3), 71.8 (C-2), 70.7 (3 Signale, jeweils Alkyl CH₂), 70.4 (C-2'), 70.3 (C-3''), 70.3 (C-2''), 70.1 (Alkyl CH₂), 69.9 (C-5), 69.6 (C-5'), 69.5 (Triazol-CH₂-CH₂), 69.5 (C-3'), 69.0 (C-5''), 68.4 (C-4), 66.9 (C-6), 66.6 (C-4'), 66.5 (C-4''), 62.8 (C-6''), 62.5 (C-6'), 61.0 (O-CH₂-C=C), 50.7 (N₃-CH₂), 50.3 (Triazol-CH₂).

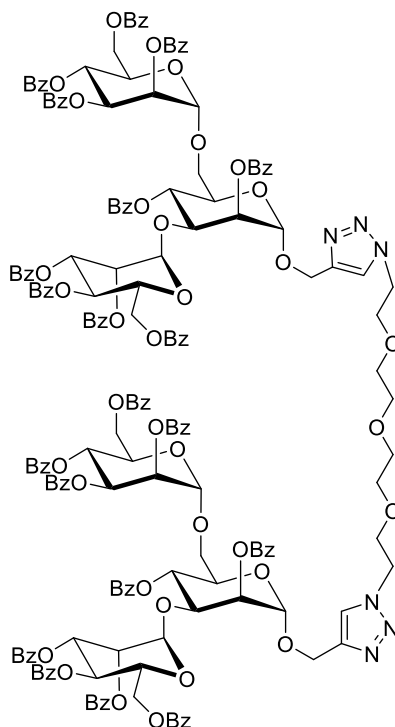
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2954, 2927, 2876, 2106, 1727, 1602, 1452, 1264, 1108, 1097, 1028, 710.

$[\alpha]_D^{22}$ = -33.7° (c = 1, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 1850.2 (6) [M + Na]⁺, 938.8 (100) [M + 2Na]²⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₉₉H₉₀N₆O₂₉ + Na]⁺: 1849.5650, gefunden: 1849.5684.

Nebenprodukt: **1,1'-[Oxybis(ethan-2,1-diyloxyethane-2,1-diyl)]bis(2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-manno pyranosyl)- α -D-mannopyranose)-1*H*-1,2,3-triazol 73**



Ausbeute: 65 mg (19 μ mol, 30%), farbloses Lyophilisat.

$C_{190}H_{164}N_6O_{55}$ (3411.39 g/mol).

R_f = 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2), 0.15 (Dichlormethan/Methanol 99:1).

1H -NMR, COSY, TOCSY, NOESY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.35–8.31 (m, 4H, H-Ar), 8.16–8.01 (m, 20H, H-Ar), 7.88–7.83 (m, 10H, $2 \times H_{\text{Triazol}}$, H-Ar), 7.80–7.76 (m, 4H, H-Ar), 7.74–7.70 (m, 4H, H-Ar), 7.73–7.35 (m, 38H, H-Ar), 7.33–7.26 (m, 16H, H-Ar), 7.24–7.20 (m, 4H, H-Ar), 6.16 (*pseudo t*, $^3J = 10.1$ Hz, 2H, $2 \times H-4''$), 6.08–6.01 (m, 6H, $2 \times H-3''$, $2 \times H-4'$, $2 \times H-4$), 5.84 (dd, $^3J = 3.2$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 2H, $2 \times H-2''$), 5.77 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 2H, $2 \times H-2$), 5.72 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 2H, $2 \times H-3'$), 5.36–5.33 (m, 4H, $2 \times H-1'$, $2 \times H-2'$), 5.29 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 2H, $2 \times H-1$), 5.21 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 2H, $2 \times H-1''$), 5.00 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 2H, $2 \times \text{Man-O-CH}_{2a}$), 4.83 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 2H, $2 \times \text{Man-O-CH}_{2b}$), 4.66 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 2H, $2 \times H-3$), 4.61 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 2H, $2 \times H-6_a'$), 4.59–4.53 (m, 8H, $2 \times \text{Triazol-CH}_2$, $2 \times H-6_a''$, $2 \times H-5''$), 4.49 (*pseudo dt*, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 2H, $2 \times H-5'$), 4.42 (ddd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 2H, $2 \times H-5$), 4.36 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 2H, $2 \times H-6_b''$), 4.30 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 2H, $2 \times H-6_b'$), 4.20

(dd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, $2 \times$ H-6_a), 3.87 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 4H, $2 \times$ Triazol-CH₂-CH₂), 3.82 (dd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 2H, $2 \times$ H-6_b), 3.58–3.55 (m, 4H, Triazol-CH₂-CH₂-O-CH₂), 3.54–3.51 (m, 4H, Triazol-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.2, 166.1, 166.1, 165.6, 165.6, 165.2, 165.2, 165.2, 164.7, 164.6 ($20 \times$ CO), 143.1 ($2 \times$ C_q-im Triazol), 133.6, 133.4, 133.4, 133.4, 133.3, 133.3, 133.1, 133.0, 133.0, 132.9 ($20 \times$ C-4-Ar), 130.2, 130.0, 130.0, 129.9, 129.8, 129.8, 129.8, 129.7, 129.7, 129.6 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 40 C-Ar), 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 129.2, 129.0, 129.0, 129.0, 129.0, 128.9 ($20 \times$ C_q-Ar), 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 40 C-Ar), 124.4 (Triazol-CH), 99.6 ($2 \times$ C-1'), 97.7 ($2 \times$ C-1''), 96.9 ($2 \times$ C-1), 76.9 ($2 \times$ C-3), 71.7 ($2 \times$ C-2), 70.5 ($2 \times$ Triazol-CH₂-CH₂-O-CH₂), 70.4 ($2 \times$ Triazol-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂), 70.3 ($2 \times$ C-2'), 70.3 ($2 \times$ C-3''), 70.2 ($2 \times$ C-2''), 69.8 ($2 \times$ C-5), 69.6 ($2 \times$ C-5'), 69.4 ($2 \times$ Triazol-CH₂-CH₂, $2 \times$ C-3'), 68.9 ($2 \times$ C-5''), 68.2 ($2 \times$ C-4), 66.8 ($2 \times$ C-6), 66.5 ($2 \times$ C-4''), 66.4 ($2 \times$ C-4'), 62.6 ($2 \times$ C-6''), 62.3 ($2 \times$ C-6'), 60.8 ($2 \times$ Man-O-CH₂), 50.2 ($2 \times$ Triazol-CH₂).

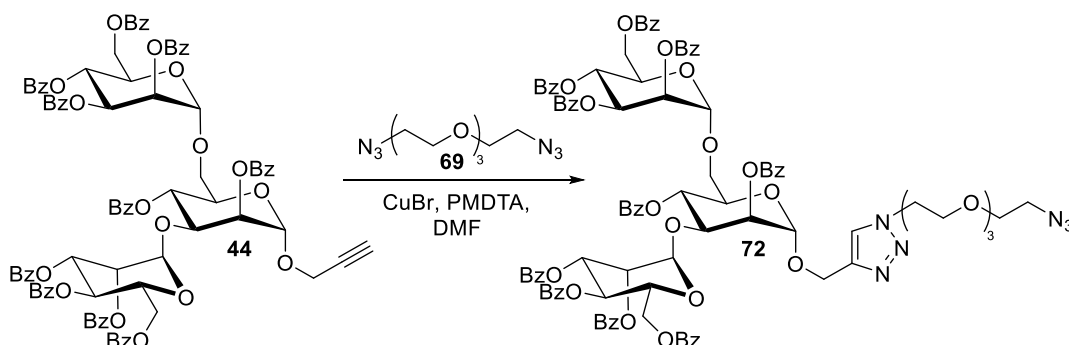
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1727, 1601, 1584, 1451, 1315, 1262, 1107, 1095, 1069, 1001, 756, 708.

$[\alpha]_D^{28}$ = -41.0° (c = 0.50, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 1727.6 (100) [M + 2Na]²⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₉₀H₁₆₄N₆O₅₅ + 2Na]²⁺: 1727.5008, gefunden: 1727.5007.

Methode B:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al.^[197]

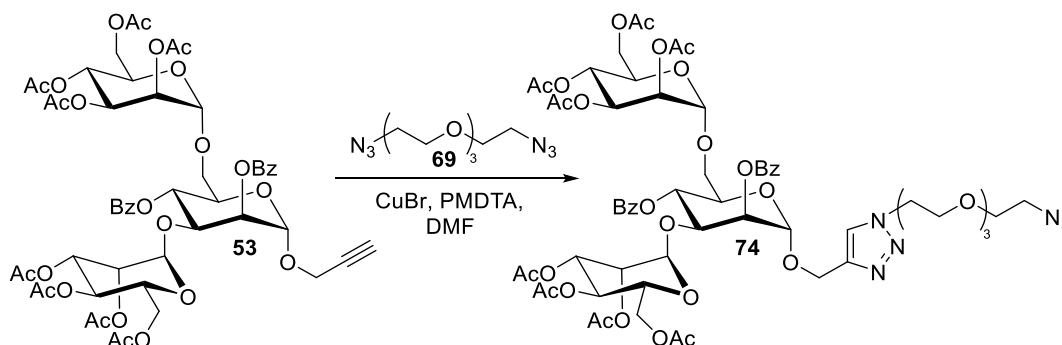
Eine Lösung von Trisaccharid **44** (325 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Diazid-Linker **69** (725 mg, 3.08 mmol, 15 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (50 μ l, 0.24 mmol, 0.9 Äq.) wurde in entgastem Dimethylformamid (50 mL) erneut drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen

unterzogen. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (15 mg, 0.10 mmol, 50 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung 1.5 Stunden bei 45 °C gerührt, mit Ethylacetat (40 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 × 40 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 90% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **72** wurde in Form eines farblosen Öls (302 mg, 81%) erhalten.

Ausbeute: 302 mg (0.40 mmol, 81%), farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranose **74**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al.^[197]

Eine Lösung von Trisaccharid **53** (4.45 g, 4.10 mmol, 1.0 Äq.), Diazid-Linker **69** (7.43 g, 30.4 mmol, 7.5 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (200 μ l, 0.96 mmol, 25 mol%) wurde in entgastem Dimethylformamid (50 mL) erneut drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen unterzogen. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (20 mg, 0.14 mmol, 3.5 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung 1.5 Stunden bei 45 °C gerührt, mit Ethylacetat (100 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 × 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat

Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **74** wurde in Form von einem farblosen Öl (3.78 g, 69%) erhalten.

Ausbeute: 3.78 g (2.84 mmol, 69%), farbloses Öl.

$C_{59}H_{74}N_6O_{29}$ (1331.25 g/mol).

$R_f = 0.35$ (Ethylacetat).

1H -NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.14–8.11 (m, 2H, $2 \times H-2-Ar^2$), 8.02–7.99 (m, 2H, $2 \times H-2-Ar^4$), 7.84 (s, 1H, $H_{Triazol}$), 7.62–7.58 (m, 1H, $H-4-Ar^2$), 7.58–7.51 (m, 3H, $H-4-Ar^4$, $2 \times H-3-Ar^2$), 7.45–7.41 (m, 2H, $2 \times H-3-Ar^4$), 5.68 (*pseudo t*, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H-4), 5.51–5.49 (m, 1H, H-2), 5.33 (dd, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-3''), 5.28–5.26 (m, 1H, H-2''), 5.23 (*pseudo t*, $^3J = 10.1$ Hz, 1H, H-4''), 5.16–5.15 (m, 1H, H-1), 5.08–5.03 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.94–4.93 (m, 1H, H-1'), 4.87 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, O- CH_{2a} -C=C), 4.85–4.82 (m, 2H, H-1'', H-2''), 4.71 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, O- CH_{2b} -C=C), 4.56 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol- CH_2), 4.44 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 4.26–4.22 (m, 1H, H-5), 4.16–4.10 (m, 2H, H-6a', H-6a''), 4.07–4.01 (m, 2H, H-5', H-5''), 3.97–3.88 (m, 5H, H6b', H-6b'', H-6a, Triazol- CH_2-CH_2), 3.67–3.59 (m, 11H, H-6b, $5 \times$ Alkyl CH_2), 3.38–3.34 (m, 2H, N_3-CH_2), 2.09 (s, 3H, $COCH_3$), 2.02 (s, 6H, $2 \times COCH_3$), 1.94, 1.91, 1.90, 1.82, 1.79 ($5 \times$ s, je 3H, $5 \times COCH_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 170.9, 170.8, 170.1, 170.0, 169.9, 169.7, 169.3, 169.2 ($8 \times COCH_3$), 166.1 ($CO-Ar^2$), 166.4 ($CO-Ar^4$), 143.1 (C_q -im Triazol), 133.8, 133.7 ($2 \times C-4-Ar$), 130.2 ($C-2-Ar^2$), 130.1 ($C-2-Ar^4$), 129.2 (C_q-Ar^2), 128.8 ($C-3-Ar^2$), 128.7 (C_q-Ar^4), 128.7 ($C-3-Ar^4$), 124.7 (Triazol- CH), 99.6 ($C-1'$), 97.5 ($C-1''$), 96.8 ($C-1$), 75.6 ($C-3$), 71.7 ($C-2$), 70.8, 70.7, 70.7, 70.7, 70.2 ($5 \times$ Alkyl CH_2), 69.6 ($C-5$), 69.6 (Triazol- CH_2-CH_2), 69.4 ($C-2''$), 69.4 ($C-2'$), 69.3 ($C-5'$), 69.3 ($C-3''$), 68.7 ($C-4$, $C-4'$), 68.4 ($C-3'$), 66.6 ($C-6$), 66.1 ($C-4'$), 65.9 ($C-4''$), 62.5, 62.3 ($C-6'$, $C-6''$), 60.6 (O- CH_2 -C=C), 50.8 (N_3-CH_2), 50.4 (Triazol- CH_2), 21.0, 20.9, 20.9 ($3 \times COCH_3$), 20.8 ($2 \times COCH_3$), 20.8, 20.6, 20.6 ($3 \times COCH_3$).

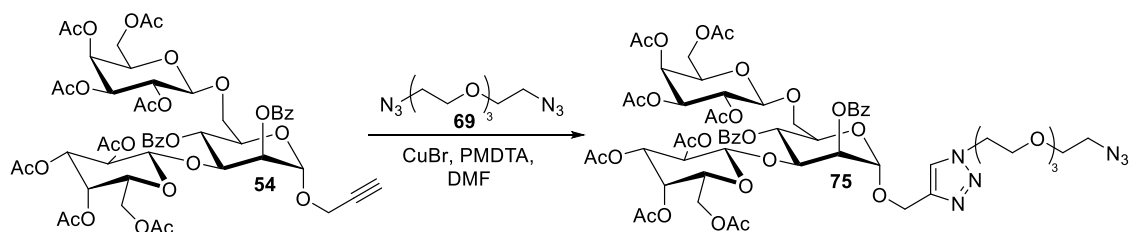
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2941, 2107, 1743, 1451, 1368, 1216, 1137, 1067, 1039, 977, 714.

$[\alpha]_D^{24} = +14.6^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 1331.8 (100) $[M + H]^+$, 1353.5 (50) $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{59}H_{74}N_6O_{29} + H]^+$: 1331.4578, gefunden: 1331.4561.

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)- α -D-mannopyranose **75**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al..^[197]

Eine Lösung von Trisaccharid **54** (200 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.), Diazid-Linker **69** (449 mg, 1.80 mmol, 10 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (50 μ l, 0.24 mmol, 1.3 Äq.) wurde in Dimethylformamid (20 mL) gelöst. Mit Hilfe einer Kanüle wurde 30 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet während diese mit Ultraschall behandelt wurde. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (10.0 mg, 0.07 mmol, 35 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung 16 Stunden bei 45 °C gerührt, mit Ethylacetat (100 mL) versetzt und mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (2×100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **75** wurde in Form von einem farblosen Öl (195 mg, 81%) erhalten.

Ausbeute: 195 mg (0.15 mmol, 81%), farbloses Öl.

$\text{C}_{59}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{O}_{29}$ (1331.25 g/mol).

$R_f = 0.44$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.07–8.06 (m, 2H, $2 \times \text{H-2-Ar}^2$), 8.06–8.05 (m, 2H, $2 \times \text{H-2-Ar}^4$), 7.85 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Triazol}}$), 7.61–7.56 (m, 2H, H-4-Ar^2 , H-4-Ar^4), 7.53–7.49 (m, 2H, $2 \times \text{H-3-Ar}^2$), 7.48–7.44 (m, 2H, $2 \times \text{H-3-Ar}^4$), 5.51 (*pseudo t*, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-4}}$), 5.44 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-2}}$), 5.36 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{H-4}_{\text{Gal}''}$), 5.27 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H-2}_{\text{Gal}''}$), 5.17 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{H-4}_{\text{Gal}'}$), 5.10 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Man-1}}$), 5.00 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{H-3}_{\text{Gal}''}$), 4.89 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H-2}_{\text{Gal}'}$), 4.86–4.81 (m, 2H, $\text{H-3}_{\text{Gal}'}$, Man-O-CH_{2a}), 4.67 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1H, Man-O-CH_{2b}), 4.57 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol-CH_2), 4.54 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H,

H-1_{Gal'}), 4.49 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-1_{Gal''}), 4.44 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3_{Man}), 4.20 (ddd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H_{Man-5}), 4.13–4.04 (m, 3H, H_{Man-6a}, 2 × H-6_{Gal''}), 3.91 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.87 (*pseudo* td, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-5_{Gal''}), 3.75 (ddd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-5_{Gal'}), 3.71–3.59 (m, 13H, H_{Man-6b}, 2 × H-6_{Gal'}, 5 × Alkyl CH₂), 3.37 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, N₃-CH₂), 2.10, 2.09, 1.98, 1.97, 1.96, 1.83, 1.81, 1.46 (8 × s, je 3H, 8 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.5, 170.3, 170.3, 170.3, 170.2, 170.1, 170.0, 168.9 (8 × COCH₃), 166.0 (CO-Ar²), 165.3 (CO-Ar⁴), 143.1 (C_q-im Triazol), 133.7, 133.4 (2 × C-4-Ar), 130.2, 130.0 (2 × C-2-Ar), 129.9, 129.2 (2 × C_q-Ar), 128.8 (C-3-Ar²), 128.4 (C-3-Ar⁴), 124.7 (Triazol-CH), 101.7 (C_{Gal-1''}, $^1J_{C,H} = 156$ Hz), 99.0 (C_{Gal-1'}, $^1J_{C,H} = 160$ Hz), 96.7 (C_{Man-1}, $^1J_{C,H} = 173$ Hz), 74.2 (C_{Man-3}), 71.1 (C_{Gal-3'}), 71.0 (C_{Gal-3''}), 70.8 (Alkyl CH₂), 70.8 (C_{Gal-5'}), 70.7, 70.7, 70.7 (3 × Alkyl CH₂), 70.4 (C_{Gal-5''}), 70.2 (Alkyl CH₂), 69.8 (C_{Man-5}), 69.6 (C_{Man-2}), 69.5 (Triazol-CH₂-CH₂), 68.8 (C_{Gal-2'}), 68.7 (C_{Man-6}), 68.6 (C_{Gal-2''}), 67.2 (C_{Man-4}), 67.1 (C_{Gal-4''}), 66.6 (C_{Gal-4'}), 61.3 (C_{Gal-6''}), 60.5 (C_{Gal-6'}), 60.4 (Man-O-CH₂), 50.7 (N₃-CH₂), 50.4 (Triazol-CH₂), 21.0, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.1 (8 × COCH₃).

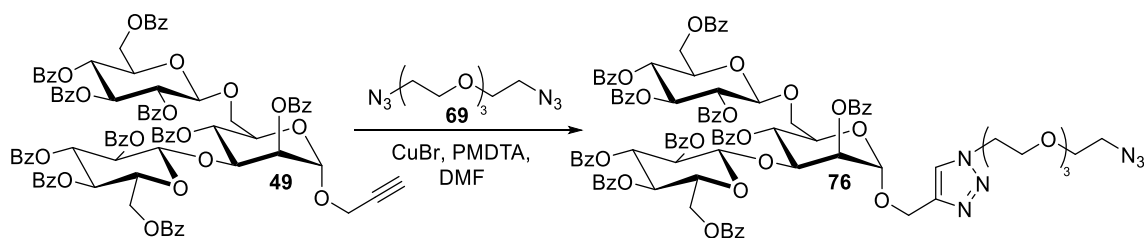
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2877, 2108, 1743, 1451, 1434, 1368, 1249, 1217, 1111, 1044, 980, 714.

$[\alpha]_D^{31} = -22.0^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 1332.1 (100) [M + H]⁺, 1353.7 (31) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₅₉H₇₄N₆O₂₉ + Na]⁺: 1353.4392, gefunden: 1353.4380.

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2,4-di-O-benzoyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-mannopyranose **76**

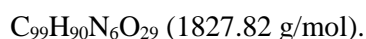


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al.^[197]

Eine Lösung von Trisaccharid **49** (400 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.), Diazid-Linker **69** (617 mg, 2.50 mmol, 10 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (50 μ l, 0.24 mmol, 1.0 Äq.)

wurde in entgastem Dimethylformamid (20 mL) erneut drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen unterzogen. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (15 mg, 0.10 mmol, 40 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung 1.5 Stunden bei 45 °C gerührt, mit Ethylacetat (40 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 × 40 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 80% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **76** wurden in Form von einem farblosen Öl (255 mg, 56%) erhalten.

Ausbeute: 255 mg (0.14 mmol, 56%), farbloses Öl.



$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

¹H-NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.99–7.92 (m, 4H, H-Ar), 7.88–7.83 (m, 4H, H-Ar), 7.82–7.75 (m, 6H, H-Ar), 7.76–7.62 (m, 3H, H_{Triazol}, H-Ar), 7.61–7.56 (m, 2H, H-Ar), 7.55–7.13 (m, 30H, H-Ar), 7.08–7.02 (m, 2H, H-Ar), 5.86 (*pseudo t*, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H_{Glc-3}), 5.72 (*pseudo t*, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H_{Glc-3}), 5.63 (*pseudo t*, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H_{Glc-4}), 5.54 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Glc-2}), 5.43 (*pseudo t*, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H_{Glc-4}), 5.41 (*pseudo t*, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H_{Man-4}), 5.33 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Glc-2}), 5.21 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H_{Man-2}), 4.94 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Glc-1}), 4.90 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Glc-1}), 4.69 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H_{Man-1}), 4.59–4.36 (m, 6H, Triazol-CH₂, O-CH_{2a}-C=C, H_{Glc-6a}, H_{Glc-6a}, H_{Man-3}), 4.24–4.15 (m, 3H, O-CH_{2b}-C=C, H_{Glc-6b}, H_{Glc-6b}), 4.15–4.02 (m, 4H, H_{Man-5}, H_{Glc-5}, H_{Glc-5}, H_{Man-6b}), 3.94–3.87 (m, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.74 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, H_{Man-6b}), 3.68–3.56 (m, 10H, Alkyl CH₂), 3.36–3.32 (m, 2H, N₃-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.2, 166.0, 165.8, 165.7, 165.6, 165.3, 165.2, 165.2, 165.1, 164.4 (10 × CO), 143.0 (C_q-im Triazol), 133.5, 133.4, 133.4, 133.3, 133.3, 133.2, 133.2, 133.2, 133.1, 132.8 (10 × C-4-Ar), 129.9, 129.9, 129.9, 129.8, 129.8, 129.7, 129.9, 129.6, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 128.9, 128.9, 128.8, 128.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0 (Signale zeigen starken Überlapp, insg. 40 C-Ar), 124.5 (Triazol-CH), 102.0 (C_{Glc-1}), 99.6 (C_{Glc-1}), 96.0 (C_{Man-1}), 74.9 (C_{Man-3}), 73.1 (C_{Glc-3}), 72.9 (C_{Glc-3}), 72.3, 72.1 (C_{Glc-5}, C_{Glc-5}), 72.0 (C_{Glc-2}), 71.5 (C_{Glc-2}), 70.7 (5 Signale, jeweils Alkyl CH₂), 70.2, 70.1, 70.1 (C_{Man-5}, C_{Man-6}, C-Alkyl), 69.9 (C_{Man-2}), 69.7, 69.6 (C_{Glc-4}, C_{Glc-4}), 69.5

(Triazol-CH₂-CH₂), 67.7 (C_{Man}-4), 63.2, 63.1 (C_{Glc}-6, C_{Glc}'-6), 60.1 (O-CH₂-C=C), 50.7 (N₃-CH₂), 50.3 (Triazol-CH₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2873, 2104, 1722, 1601, 1451, 1315, 1176, 1106, 1067, 1025, 706, 686.

$[\alpha]_D^{23} = -15.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

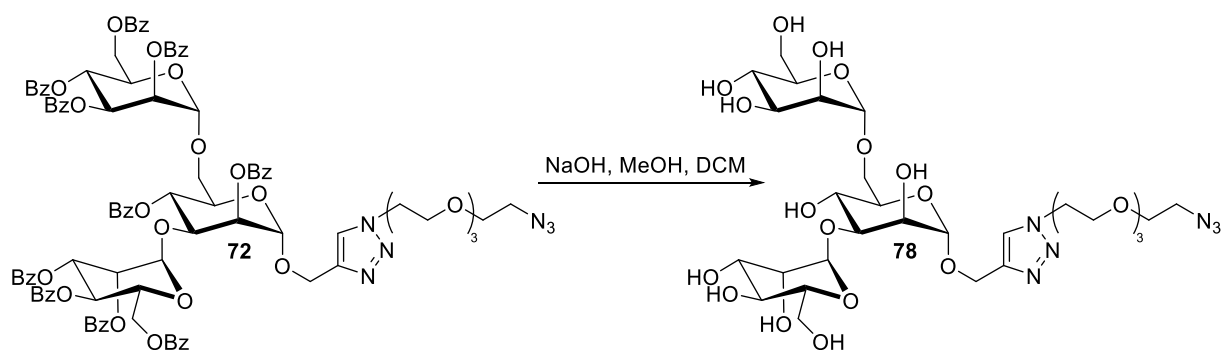
ESI-MS: m/z (%) = 1850.1 (7) [M + Na]⁺, 938.6 (100) [M + 2Na]²⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₉₉H₉₀N₆O₂₉ + Na]⁺: 1849.5650, gefunden: 1849.5647.

9.2.5 Deblockierung der trisaccharidischen Strukturen

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-3,6-di-*O*- α -*D*-mannopyranosyl- α -*D*-mannopyranose **78**

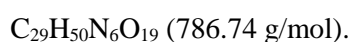
Methode A:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Strnad et al..^[194]

Eine Lösung von Trisaccharid **72** (500 mg, 0.27 mmol) in einer Mischung aus Dichlormethan (4.0 mL) und Methanol (4.0 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NaOMe (15.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden gerührt (RP-DC zeigte kompletten Umsatz) und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol codestilliert (3 × 50 mL). Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methanol/Wasser, 80:20 für 10 min, dann 50:50 für 10 min, R_t 14.7 min) gereinigt. Das Produkt **78** konnte als farbloses Lyophilisat (150 mg, 71%) erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte (1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-3,6-di-*O*- α -*D*-mannopyranosyl-4-*O*-benzoyl- α -*D*-mannopyranose (**79**, 4.0 mg, 2%, R_t 22.0 min) isoliert werden.

Ausbeute: 150 mg (0.19 mmol, 71%), farbloses Lyophilisat.



R_f = 0.57 (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 1:4).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, D₂O) δ (ppm) = 8.07 (s, 1H, H-Ar), 5.03 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1'), 4.89 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.85 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1''), 4.79–4.78 (m, 1H, O-CH_{2a}-C=C),

4.69 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 1H, O-CH_{2b}-C=C), 4.60 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol-CH₂), 4.55 (dd, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-2'), 3.90–3.56 (m, 26H, alle anderen Protonen), 3.45–3.42 (m, 2H, N₃-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D₂O) δ (ppm) = 143.4 (C_q-Triazol), 125.4 (CH im Triazol), 102.3 (C-1'), 99.6 (C-1), 99.3 (C-1''), 78.5 (C-3), 73.2, 72.6, 71.2, 70.5, 70.3, 69.9 (C-2'), 69.8, 69.6 (C-2), 69.5, 69.4, 69.1, 68.7 (Triazol-CH₂-CH₂), 66.6, 65.4, 64.9 (C-6), 60.9, 59.9, 50.0, 50.0 (N₃-CH₂, Triazol-CH₂).

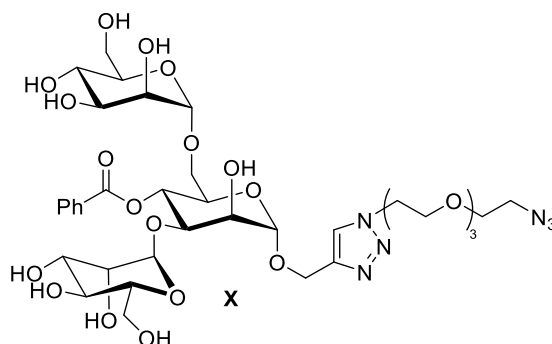
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3355, 2929, 2114, 1642, 1454, 1350, 1302, 1256, 1130, 1048, 1026, 980.

$[\alpha]_D^{22} = -63.2^\circ$ (c = 0.75, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 809.4 (100) [M + Na]⁺, 810.4 (15) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 787.5 (66) [M + H]⁺, 625.4 (12) [M - Man + H]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₉H₅₀N₆O₁₉ + Na]⁺: 809.3028, gefunden: 809.3030.

Nebenprodukt: **(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-3,6-di-O- α -D-mannopyranosyl-4-O-benzoyl- α -D-mannopyranose 79**



Ausbeute: 4.0 mg (4.5 μ mol, 2%), farbloses Lyophilisat.

C₃₆H₅₄N₆O₂₀ (890.85 g/mol).

$R_f = 0.19$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 1:4).

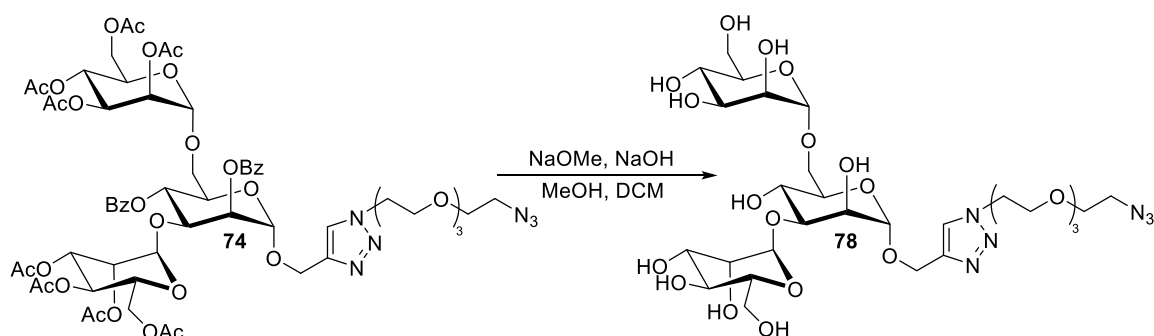
¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 8.14 (s, 1H, Triazol-CH), 8.06–8.03 (m, 2H, H-2-Ar⁴), 7.65–7.61 (m, 1H, H-4-Ar⁴), 7.52–7.48 (m, 2H, H-3-Ar⁴), 5.57 (t, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, H-4), 4.92–4.90 (m, 1H, H-1), 4.87 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.85 (d, $^2J = 12.3$ Hz, O-CH_{2a}-C=C), 4.77 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-1''), 4.70 (d, $^2J = 12.3$ Hz, O-CH_{2b}-C=C), 4.61 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, Triazol-CH₂), 4.18–4.14 (m, 2H, H-2, H-3), 4.11 (ddd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 3.92 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.85 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H,

H-6_a), 3.83–3.80 (m, 1H, H-6_a', H-3', H-2''), 3.72–3.69 (m, 2H, H-3'', H-5'), 3.68–3.58 (m, 14H, H-6_b', 2 × H-6'', H-4'', 5 × Alkyl CH₂), 3.58–3.49 (m, 4H, H-6_b, H-4', H-2', H-5''), 3.39–3.35 (m, 2H, N₃-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 167.1 (C=O), 144.8 (C_q-Triazol), 134.6 (C-4-Ar⁴), 131.0 (C_q-Ar⁴), 130.7 (C-2-Ar⁴), 129.8 (C-3-Ar⁴), 126.4 (CH im Triazol), 104.0 (C-1'), 101.7 (C-1''), 101.0 (C-1), 79.5 (C-3), 75.1 (C-3'), 74.4 (C-5''), 72.5 (C-3''), 72.3 (C-2', C-5'), 72.0 (C-2''), 71.6, 71.6, 71.6, 71.4 (4 × Alkyl CH₂), 71.3 (C-5), 71.2 (C-2), 71.1 (Alkyl CH₂), 70.4 (Triazol-CH₂-CH₂), 70.1 (C-4), 68.5, 68.4 (C-4', C-4''), 67.4 (C-6), 62.8, 62.7 (C-6', C-6''), 61.0 (O-CH₂-C=C), 51.8 (N₃-CH₂), 51.5 (Triazol-CH₂).

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₆H₅₄N₆O₂₀ + Na]⁺: 913.3291, gefunden: 913.3270.

Methode B:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Strnad et al..^[194]

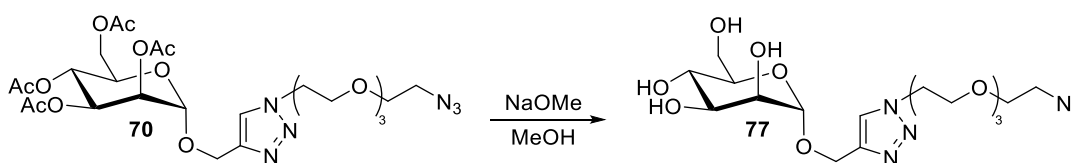
Eine Lösung von Trisaccharid **74** (3.50 g, 2.63 mmol) in Methanol (50 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NaOMe (40 mg, 0.74 mmol, 30 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden gerührt, eine RP-DC zeigte allerdings noch teilweise blockiertes Trisaccharid. Daraufhin wurde NaOH (10 mg) zugefügt und im Wasserbad auf 35 °C geheizt. Nach zwei Stunden zeigte die RP-DC kompletten Umsatz und es wurde mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol codestilliert (3 × 50 mL). Es konnte ein blass gelbes Öl (2.20 g 2.80 mmol) als leicht verunreinigtes Rohprodukt erhalten werden. Davon wurden 1.83 g mittels präparativer HPLC (Methanol/Wasser, 20:80 für 5 min, dann 50:50 für 5 min, dann 90:10 für 4 min, R_f 7.6 min) gereinigt. Das Produkt **78** konnte als farbloses Lyophilisat (1.59 g, 88%) erhalten werden.

Ausbeute: 2.20 g (2.80 mmol, quant.) Rohprodukt, 1.59 g (2.02 mmol, 88%) mittels präparativer HPLC gereinigtes farbloses Lyophilisat.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy- α -D-mannopyranose **77**

Methode A:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Strnad et al.^[194]

Eine Lösung von Azid **70** (100 mg, 0.16 mmol) in Methanol (4.0 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 9–10 erreicht wurde (ca. 60 mg). Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 5% auf 60% Acetonitril in 20 min, R_t 7.5 min) gereinigt. Das Produkt **77** konnte als farbloses Lyophilisat (54 mg, 80%) erhalten werden.

Ausbeute: 54 mg (0.12 mmol, 80%), farbloses Lyophilisat.

C₁₇H₃₀N₆O₉ (462.46 g/mol).

R_f = 0.24 (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 4:1), 0.21 (Ethylacetat/Methanol 10:3)

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 8.07 (s, 1H, H-Ar), 4.86 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.80 (d, 1H, ²J = 12.4 Hz, O-CH_{2a}-C=C), 4.65 (d, 1H, ²J = 12.4 Hz, O-CH_{2b}-C=C), 4.59 (t, ³J = 5.0 Hz, Triazol-CH₂), 3.90 (t, ³J = 5.0 Hz, Triazol-CH₂-CH₂), 3.85 (dd, ²J = 11.8 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-6_a), 3.78 (dd, 1H, ³J = 3.2 Hz, ³J = 1.7 Hz, H-2), 3.74–3.55 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-6_b, 5 × Alkyl CH₂), 3.37 (t, ³J = 5.0 Hz, 2H, N₃-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 145.1 (C_q im Triazol), 126.2 (CH im Triazol), 100.8 (C-1), 75.0 (C-5), 72.5 (C-3), 72.0 (C-2), 71.6, 71.6, 71.5, 71.4, 71.1 (5 × Alkyl

CH₂), 70.3 (Triazol-CH₂-CH₂), 68.6 (C-4), 63.0 (C-6), 60.7 (O-CH₂-C=C), 51.8 (N₃-CH₂), 51.5 (Triazol-CH₂).

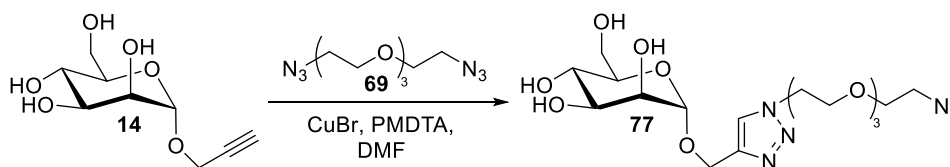
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3346, 2719, 2875, 2104, 1450, 1349, 1281, 1121, 1056, 1024, 814.

$[\alpha]_D^{22} = +49.5^\circ$ (c = 1.00, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 485.3 (100) [M + Na]⁺, 463.7 (54) [M + H]⁺.

HRMS (ESI): calculated for [C₂₅H₃₈N₆O₁₃ + Na]⁺: 485.1972, found: 458.1950.

Methode B:



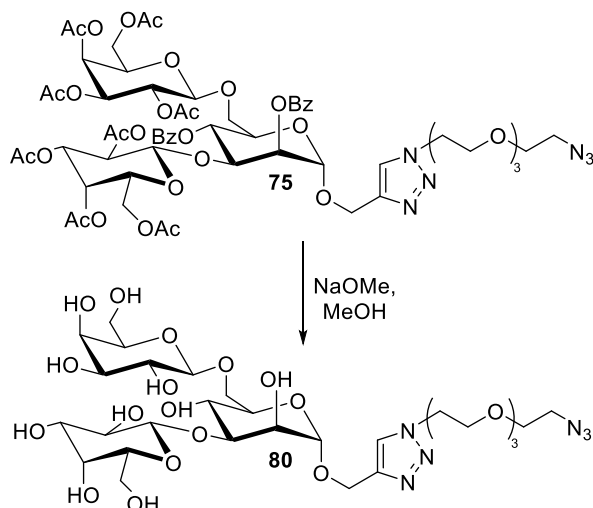
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Lin et al.^[101]

Eine Lösung von Propargyl- α -D-Mannopyranose (**14**, 713 mg, 3.27 mmol, 1.0 Äq.), Diazid-Linker **69** (400 mg, 16.4 mmol, 5.0 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (210 μ l, 0.10 mmol, 3 mol%) wurde in entgastem Dimethylformamid (56 mL) erneut drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen unterzogen. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (15.0 mg, 0.10 mmol, 3 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung 15 Stunden bei 40 °C gerührt, mit Ethylacetat (40 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 \times 40 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol Stufengradient 0% auf 10% Methanol) gereinigt und das Produkt **77** wurden in Form von einem farblosen Öl (819 mg, 58%) erhalten.

Ausbeute: 819 mg (1.92 mmol, 58%), farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-3,6-di-O- β -D-galactopyranosyl- α -D-mannopyranose **80**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Strnad. et al..^[194]

Eine Lösung von Trisaccharid **75** (130 mg, 97.6 μ mol) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NaOMe (15.0 mg, 0.27 mmol, 2.7 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden gerührt (RP-DC zeigte kompletten Umsatz) und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol codestilliert (3 \times 50 mL). Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methanol/Wasser, 20:80 für 5 min, dann 50:50 für 5 min, R_t 8.1 min) gereinigt. Das Produkt **80** konnte als farbloses Lyophilisat (43 mg, 56%) erhalten werden.

Ausbeute: 43 mg (54.6 μ mol, 56%), farbloses Lyophilisat.

C₂₉H₅₀N₆O₁₉ (786.74 g/mol).

R_f = 0.76 (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 1:4).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, D₂O) δ (ppm) = 8.08 (s, 1H, H-Ar), 4.96 (br s, 1H, H_{Man-1}), 4.82 (d, ²J = 12.5 Hz, 1H, Man-O-CH_{2a}), 4.69 (d, ²J = 12.5 Hz, 1H, Man-O-CH_{2b}), 4.60 (t, ²J = 5.1 Hz, 2H, Triazol-CH₂), 4.43 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H_{Gal-1'}), 4.41 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H_{Gal-1''}), 4.11 (dd, ²J = 11.6 Hz, ³J = 1.9 Hz, 1H, H_{Man-6a}), 4.09–4.07 (m, 1H, H_{Man-2}), 3.97 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, H_{Man-3}), 3.93 (t, ³J = 5.0 Hz, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.90–3.85 (m, 4H, H_{Man-6b}, H_{Man-4}, H_{Gal-3'}, H_{Gal-3''}), 3.81–3.77 (m, 1H, H_{Man-5}), 3.77–3.66 (m, 5H, 2 \times H-6_{Gal'}, 2 \times H-6_{Gal''}),

H-5_{Gal}), 3.66–3.55 (m, 13H, H-5_{Gal}, H-4_{Gal'}, H-4_{Gal''}, 5 × Alkyl CH₂), 3.55–3.50 (m, 2H, H-2_{Gal'}, H-2_{Gal''}), 3.44–3.42 (m, 2H, N₃-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D₂O) δ (ppm) = 143.2 (C_q-Triazol), 125.4 (CH im Triazol), 103.5 (C_{Gal-1''}), 100.9 (C_{Gal-1'}), 99.1 (C_{Man-1}), 78.0 (C_{Man-3}), 75.2, 75.1 (2 × C_{Gal-5}), 72.5 (2 × C_{Gal-4}), 71.8 (C_{Man-5}), 70.7, 70.6 (2 × C_{Gal-2}), 69.6, 69.5, 69.4, 69.1 (5 × Alkyl CH₂), 68.7 (Triazol-CH₂-CH₂), 68.5 (2 × C_{Gal-3}), 68.4 (C_{Man-6}), 67.6 C_{Man-2}, 64.7 (C_{Man-4}), 61.0, 60.9 (2 × C_{Gal-6}), 59.9 (Man-O-CH₂), 50.0 (Triazol-CH₂), 50.0 (N₃-CH₂).

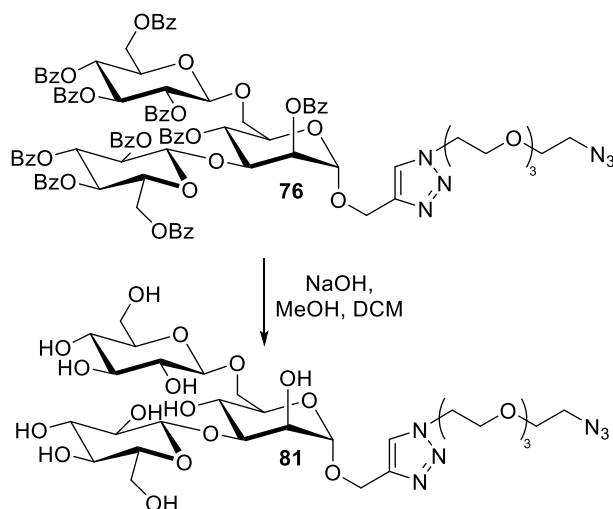
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3352, 2879, 2108, 1641, 1438, 1350, 1301, 1261, 1116, 1038, 982, 780.

$[\alpha]_D^{31} = -20.6^\circ$ (c = 0.50, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 809.4 (100) [M + Na]⁺, 787.5 (68) [M + H]⁺, 625.4 (5) [M - Man + H]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₉H₅₀N₆O₁₉ + Na]⁺: 809.3023, gefunden: 809.3045.

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-3,6-di-O- α -D-glucopyranosyl- α -D-mannopyranose **81**

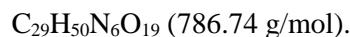


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Strnad et al.^[194]

Eine Lösung von Trisaccharid **76** (100 mg, 55 μ mol) in einer Mischung aus Dichlormethan (3.0 mL) und Methanol (3.0 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NaOH (15 mg, 0.38 mmol, 6.8 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden gerührt (RP-DC zeigte kompletten Umsatz) und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend

wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol codestilliert (3×50 mL). Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, 10:90 für 15 min, R_t 6.3 min) gereinigt. Das Produkt **81** konnte als farbloses Lyophilisat (38 mg, 88%) erhalten werden.

Ausbeute: 38 mg (48 μ mol, 88%), farbloses Lyophilisat.



$R_f = 0.64$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 1:4).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, D_2O) δ (ppm) = 8.10 (s, 1H, H-Ar), 4.99 (br s, 1H, $\text{H}_{\text{Man-1}}$), 4.84 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_{2a}\text{-C=C}$), 4.71 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_{2b}\text{-C=C}$), 4.60 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol- CH_2), 4.52 (d, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-1}}$), 4.50 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-1}}$), 4.14–4.08 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Man-2}}$, $\text{H}_{\text{Man-6a}}$), 4.00–3.28 (m, 30H, alle anderen Protonen).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D_2O) δ (ppm) = 143.3 ($\text{C}_q\text{-Triazol}$), 125.6 (CH im Triazol), 102.8 ($\text{C}_{\text{Glc-1}}$), 100.3 ($\text{C}_{\text{Glc-1}}$), 99.2 ($\text{C}_{\text{Man-1}}$), 78.1 ($\text{C}_{\text{Man-3}}$), 75.9, 75.9, 75.5, 73.1, 72.8, 71.9, 69.8, 69.6, 69.6, 69.5, 69.4, 69.2, 68.7, 68.5 ($\text{C}_{\text{Man-6}}$), 67.5 ($\text{C}_{\text{Man-2}}$), 64.6, 60.7, 60.6, 60.0 ($\text{O-CH}_2\text{-C=C}$), 50.1 (Triazol- CH_2), 50.0 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$).

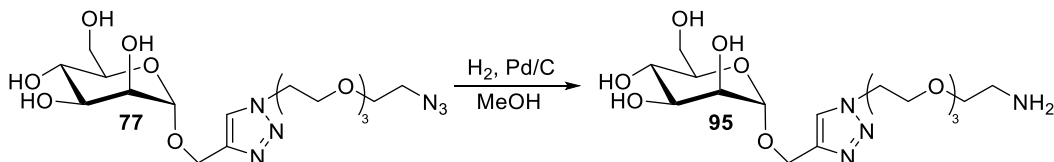
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3356, 2911, 2880, 2106, 1450, 1352, 1303, 1067, 1028.

$[\alpha]_D^{23} = +11.3^\circ$ ($c = 1.00$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 787.6 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 788.5 (9) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$, 809.3 (8) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_{19} + \text{H}]^+$: 787.3209, gefunden: 787.3213.

(1-(2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy- α -D-mannopyranose **95**

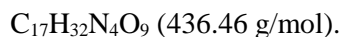


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Lindhorst et al.^[95]

Eine Lösung von Azid **77** (100 mg, 0.22 mmol) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Palladium auf Aktivkohle (10 gew.% Palladium, 10 mg, 9.43 μ mol, kat.) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über

HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um Amin **95** (92 mg, 96%) in Form eines farblosen Öls zu erhalten.

Ausbeute: 92 mg (0.21 mmol, 96%), farbloses Öl.



$R_f = 0.34$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 1:9).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 8.07 (s, 1H, H-Ar), 4.87–4.85 (m, 1H, H-1), 4.80 (d, 1H, $^2J = 12.3$ Hz, O- CH_{2a} -C=C), 4.65 (d, 1H, $^2J = 12.3$ Hz, O- CH_{2b} -C=C), 4.59 (t, $^3J = 5.0$ Hz, Triazol- CH_2), 3.90 (t, $^3J = 5.0$ Hz, Triazol- CH_2 - CH_2), 3.85 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H-6_a), 3.79 (dd, 1H, $^3J = 3.2$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, H-2), 3.75–3.58 (m, 2H, H-3, H-6_b), 3.68–3.54 (m, 10H, H-4, H-5, 4 × Alkyl CH_2), 3.50 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2H, NH_2 - CH_2 - CH_2), 2.76 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2H, NH_2 - CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 145.1 (C_q im Triazol), 126.1 (CH im Triazol), 100.8 (C-1), 75.0 (C-5), 73.6 (NH_2 - CH_2 - CH_2), 72.5 (C-3), 72.0 (C-2), 71.5, 71.5, 71.4, 71.3 (4 × Alkyl CH_2), 70.3 (Triazol- CH_2 - CH_2), 68.6 (C-4), 62.9 (C-6), 60.7 (O- CH_2 -C=C), 51.4 (Triazol- CH_2), 42.1 (NH_2 - CH_2).

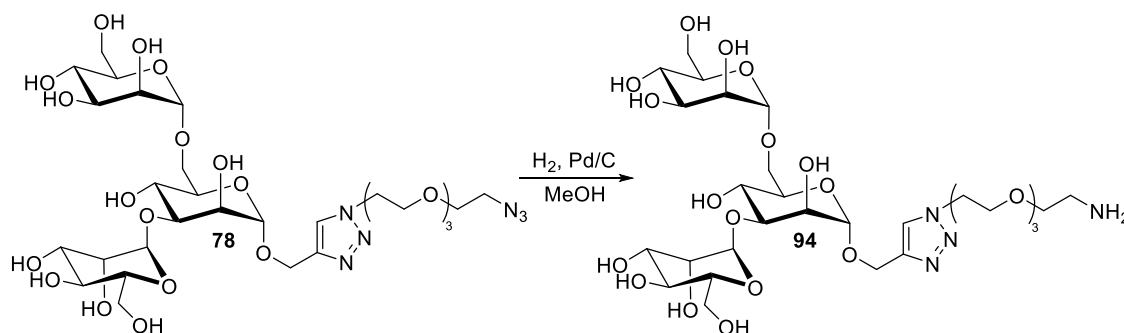
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3349, 2913, 2875, 2501, 1455, 1351, 1248, 1225, 1100, 1053, 976, 876, 810.

$[\alpha]_D^{28} = +41.8^\circ$ (c = 0.50, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 437.3 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 438.3 (25) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$, 459.2 (54) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 460.3 (14) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_9 + \text{H}]^+$: 459.2061, gefunden: 459.2067.

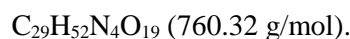
(1-(2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-3,6-di-O- α -D-mannopyranosyl- α -D-mannopyranose **94**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Lindhorst et al.^[95]

Eine Lösung von Azid **78** (147 mg, 0.19 mmol) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Palladium auf Aktivkohle (10 gew.% Palladium, 10 mg, 9.43 μmol , kat.) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Amin **94** (132 mg, 93%) wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 132 mg (0.17 mmol, 93%), farbloses Öl.



$R_f = 0.14$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 0.5:9.5).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, D_2O) δ (ppm) = 8.06 (s, 1H, H-Ar), 5.03 (br s, 1H, H-1'), 4.89 (br s, 1H, H-1), 4.85 (br s, 1H, H-1''), 4.79–4.76 (m, 1H, O- CH_{2a} -C=C), 4.69 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 1H, O- CH_{2b} -C=C), 4.60 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol- CH_2), 4.05 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 4.00 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-2'), 3.99–3.91 (m, 4H, H-6_a, H-2'', Triazol- CH_2 - CH_2), 3.90–3.54 (m, 22H, H-3, H-4, H-5, H-6_b, H-3', H-4', H-5', 2 \times H-6', H-3'', H-4'', H-5'', 2 \times H-6'', 4 \times Alkyl CH_2), 3.52 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, N_3 - CH_2 - CH_2), 2.78 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 2H, N_3 - CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D_2O) δ (ppm) = 143.5 (C_q -Triazol), 125.5 (CH im Triazol), 102.4 (C-1'), 99.7 (C-1), 99.4 (C-1''), 78.6 (C-3), 73.3 (H-5'), 72.7 (H-5''), 71.4 (NH_2 - CH_2 - CH_2), 71.3 (H-5), 70.6 (H-3''), 70.3 (H-3'), 70.0 (C-2'), 69.9 (C-2''), 69.6, 69.6 (2 \times Alkyl CH_2), 69.5 (C-2), 69.5, 69.3 (2 \times Alkyl CH_2), 68.7 (Triazol- CH_2 - CH_2), 66.7 (C-4', C-4''), 65.5 (C-4), 65.0 (C-6), 60.9 (C-6', C-6''), 60.0 (O- CH_2 -C=C), 50.0 (Triazol- CH_2), 39.7 (NH_2 - CH_2).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3349, 2924, 1750, 1645, 1572, 1435, 1352, 1229, 1129, 1045, 1022, 979, 822, 765.

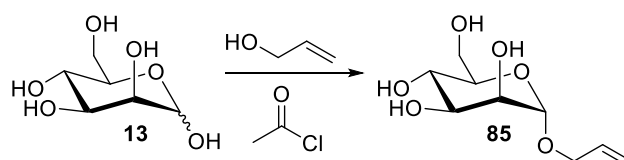
$[\alpha]_D^{24} = +59.8^\circ$ (c = 0.50, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 761.4 (<10) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 599.4 (68) $[\text{M} - \text{Man} + \text{H}]^+$, 600.2 (17) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{Man} + \text{H}]^+$, 437.4 (100) $[\text{M} - 2 \times \text{Man} + \text{H}]^+$, 438.2 (21) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - 2 \times \text{Man} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{19} + \text{H}]^+$: 761.3304, gefunden: 761.3318.

9.2.6 Aufbau von Acetylthiopropylmannose

Allyl- α -D-mannopyranose **85**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Lindhorst et al.^[198]

Eine Lösung von D-Mannose (**13**, 5.00 g, 27.8 mmol, 1 Äq.) in Allylalkohol (48.4 g, 56.9 mL, 833 mmol, 30 Äq.) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren mit Acetylchlorid (5.41 g, 4.92 mL, 69.4 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 100 °C geheizt und bei dieser Temperatur 16 Stunden gerührt. Anschließend wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung mit NaHCO₃ versetzt, bis ein pH-Wert von 7 erreicht wurde. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Toluol nachgewaschen, anschließend wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol 10:1) gereinigt, um das Produkt **85** in Form eines farblosen viskosen Öls (4.75 g, 78%) zu erhalten.

Ausbeute: 4.75 g (21.6 mmol, 78%), farbloses viskoses Öl.

C₉H₁₆O₆ (220.22 g/mol).

R_f = 0.32 (Ethylacetat/Methanol 10:2).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 5.94 (dddd, ³J = 17.3 Hz, ³J = 10.7 Hz, ³J = 6.0 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H, Man-O-CH₂-CH), 5.30 (pseudo dq, ²J = 17.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH_{2,a}), 5.17 (pseudo dq, ²J = 10.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH_{2,b}), 4.97 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.22 (pseudo ddt, ²J = 13.1 Hz, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, O-CH_{2,a}-CH=CH₂), 4.00 (pseudo ddt, ²J = 13.1 Hz, ³J = 5.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, O-CH_{2,b}-CH=CH₂), 3.86–3.78 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.72–3.67 (m, 2H, H-3, H-6_b), 3.61 (pseudo t, ³J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.53 (ddd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 5.8 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 135.5 (Man–O–CH₂–CH), 117.3 (O–CH₂–CH=CH₂), 100.7 (C-1), 74.7 (C-5), 72.6 (C-3), 72.2 (C-2), 68.8 (Man–O–CH₂–CH), 68.6 (C-4), 62.9 (C-6).

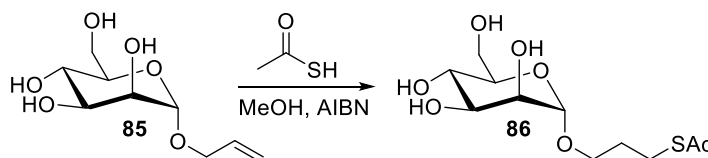
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3344, 2923, 1453, 1422, 1412, 1261, 1129, 1096, 1053, 1024, 975, 925, 879, 810.

$[\alpha]_D^{24} = +62.5^\circ$ ($c = 1.00$, H_2O).

ESI-MS: m/z (%) = 243.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 244.2 (11) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[198]

Acetylthiopropyl- α -D-mannopyranose **86**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Rittenhouse-Olson et al..^[110]

Eine Lösung von Allyl- α -D-mannopyranose (**85**, 4.24 g, 19.3 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Methanol (100 mL, vier freeze-pump-thaw Zyklen) wurde unter Rühren mit Thioessigsäure (8.30 g, 7.83 mL, 109 mmol, 6.0 Äq.) und AIBN (40 mg, kat.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde drei Tage unter Reflux geheizt, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol codestilliert (3×60 mL) und säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 10:1.5) gereinigt. Das Produkt **86** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (1.83 g, 32%) erhalten, ein Teil des Edukts konnte zurückgewonnen werden (2.75 g, 65%).

Ausbeute: 1.83 g (6.18 mmol, 32%), farbloses viskoses Öl.

Rückgewonnenes Edukt: 2.75 g, (12.5 mmol, 65%).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ (220.22 g/mol).

$R_f = 0.40$ (Dichlormethan/Methanol 10:1.5).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 4.73 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 3.86–3.76 (m, 3H, H-2, H-6_a, Man–O–CH_{2,a}), 3.74–3.67 (m, 2H, H-3, H-6_b), 3.60 (*pseudo t*, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.54–3.43 (m, 2H, H-5, Man–O–CH_{2,b}), 3.03–2.90 (m, 2H, CH₂–SAc), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.89–1.81 (m, 2H, Man–O–CH₂–CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 197.4 (C=O), 101.6 (C-1), 74.7 (C-5), 72.6 (C-3), 72.2 (C-2), 68.6 (C-4), 66.9 (Man–O–CH₂), 62.9 (C-6), 30.7 (Man–O–CH₂–CH₂), 30.5 (CH₃), 26.9 (CH₂–SAc).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3354, 2920, 1688, 1414, 1354, 1321, 1129, 1086, 1051, 1022, 958, 915, 810.

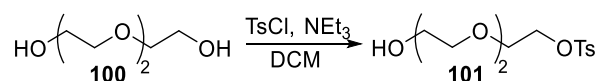
$[\alpha]_D^{24} = +51.5^\circ$ (c = 1.00, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 319.1 (100) [M + Na]⁺, 320.2 (9) [M(¹³C₁) + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₁H₂₀O₇S + Na]⁺: 319.0827 gefunden: 319.0830.

9.2.7 Synthese der Trimannose-Einheit mit direkt angebundenem Linker

4-Methylphenylsulfonyl-2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethan **101**

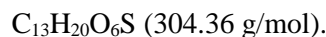


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Jierry et al.^[120]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von *para*-Toluolsulfonylchlorid (13.3 g, 70.0 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylglycol (**100**, 106 g, 700 mmol, 10 Äq.) in Dichlormethan (250 mL) wurde mit Triethylamin (14.6 mL, 105 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (200 mL) aufgenommen und mit Wasser (3 × 200 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit 2%iger Essigsäure in Wasser (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100%

Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **101** konnte in Form eines farblosen Öls (17.0 g, 80%) erhalten werden.

Ausbeute: 17.0 g (55.9 mmol, 80%), farbloses Öl.



$R_f = 0.36$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.82–7.77 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems, $\text{H}^{\text{Ar-2}}$, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 7.37–7.31 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems, $\text{H}^{\text{Ar-3}}$, $\text{H}^{\text{Ar-5}}$), 4.19–4.13 (m, 2H, HO– CH_2), 3.73–3.67 (m, 4H, HO– CH_2 – CH_2 , O_2SO – CH_2), 3.62–3.54 (m, 6H, 3× Alkyl– CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.17 (br s, 1H, OH).

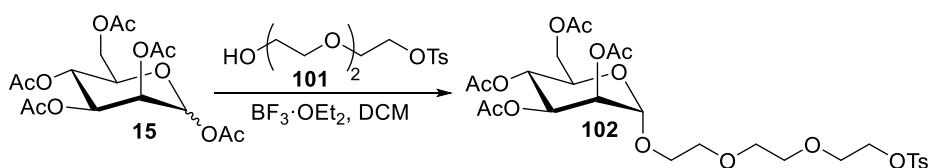
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 145.0 ($\text{C}_{\text{Ar-4}}$), 133.0 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar-3}}$, $\text{C}_{\text{Ar-5}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-2}}$, $\text{C}_{\text{Ar-6}}$), 72.6, 70.9, 70.4 (3× Alkyl– CH_2), 69.3 (HO– CH_2), 68.8 (HO– CH_2 – CH_2), 61.9 (O_2SO – CH_2), 21.8 (CH_3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3443, 3429, 2873, 1356, 1174, 1121, 1096, 1011, 916, 662.

ESI-MS: m/z (%) = 327.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 328.1 (18) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$, 305.2 (73) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

2-[2-(2-(4-Methylphenylsulfonyl)ethoxy)ethoxy]ethyl-2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose **102**

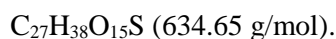


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Wang et al.^[119]

Zu einer auf 0 °C gekühlte Lösung von peracetylierter Mannose **15** (4.27 g, 10.9 mmol, 1.0 Äq.) und Alkohol **101** (4.00 g, 13.1 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurden unter Argon-Atmosphäre aktivierte Molekularsieve (3 Å) gegeben. Diese Mischung wurde unter Rühren mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10.1 g, 71.4 mmol, 3.5 Äq.) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen, anschließend wurde Wasser (50 mL) zugesetzt. Die separierte organische Phase wurde mit Wasser (2 × 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über

Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt, um das Produkt **102** in Form eines farblosen Öls (6.15 g, 89%) zu erhalten.

Ausbeute: 6.15 g (9.69 mmol, 89%), farbloses Öl.



$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.81–7.77 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems, H^{Ar}-2, H^{Ar}-6), 7.35–7.32 (m, 2H, Teil eines AA'XX'-Systems, H^{Ar}-3, H^{Ar}-5), 5.36–5.24 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.85 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.28 (dd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H, H-6_a), 4.18–4.14 (m, 2H, O₂SO–CH₂), 4.09 (dd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1H, H-6_b), 4.04 (ddd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.83–3.75 (m, 1H, Man–O–CH_{2a}), 3.71–3.67 (m, 2H, O₂SO–CH₂–CH₂), 3.67–3.61 (m, 3H, Man–O–CH_{2b}, Man–O–CH₂–CH₂), 3.60–3.55 (m, 4H, CH₂–O–CH₂–CH₂–O–CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.15, 2.09, 2.03, 1.98 (4 × s, je 3H, COCH₃).

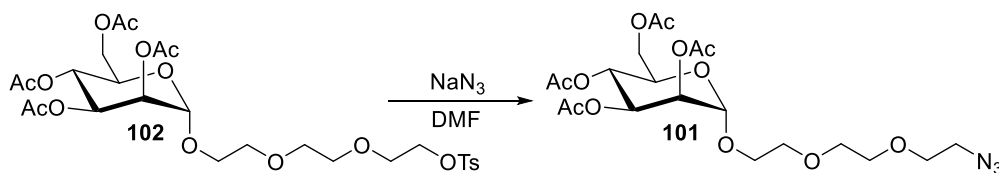
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.9, 170.3, 170.2, 170.0 (4 × COCH₃), 145.0 (C_{Ar}-4), 133.3 (C_{Ar}-1), 130.1 (C_{Ar}-3, C_{Ar}-5), 128.2 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6), 98.0 (C-1), 71.0, 71.0 (CH₂–O–CH₂–CH₂–O–CH₂), 70.3 (Man–O–CH₂–CH₂), 69.8 (C-2), 69.5 (O₂SO–CH₂), 69.3 (C-3), 69.0 (O₂SO–CH₂–CH₂), 68.7 (C-5), 67.6 (Man–O–CH₂), 66.4 (C-4), 62.7 (C-6), 21.3 (CH₃), 21.2, 21.0, 21.0, 21.0 (4 × COCH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 1742, 1448, 1437, 1217, 1175, 1135, 1082, 1043, 1016, 978, 817, 775, 663.

$[\alpha]_D^{23} = +34.1^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 657.2 (32) [M + Na]⁺, 652.3 (15) [M + NH₄]⁺, 331.1 (100) [M – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–OTs]⁺, 332.0 (16) [M(¹³C₁) – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–OTs]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₇H₃₈O₁₅S + Na]⁺: 657.1829, gefunden: 657.1808.

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl-2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose **103**


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Jierry et al.^[120]

Eine Lösung von Mannopyranose **102** (6.05 g, 9.53 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (30 mL) wurde mit Natriumazid (3.10 g, 47.7 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Diese Mischung wurde unter Rühren vier Stunden auf 80 °C geheizt. Anschließend wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit Toluol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde mit Toluol codestilliert (3 × 50 mL), anschließend in Dichlormethan (150 mL) aufgenommen und mit Wasser (2 × 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **103** wurde in Form eines gelblichen Öls (4.45 g, 92%) erhalten.

Ausbeute: 4.45 g (8.80 mmol, 92%), gelbliches Öl.

C₂₀H₃₁N₃O₁₂ (505.48 g/mol).

R_f = 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.36 (dd, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 1H, H-3), 5.32–5.25 (m, 2H, H-2, H-4), 4.87 (d, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.29 (dd, ²*J* = 12.0 Hz, ³*J* = 4.8 Hz, 1H, H-6_a), 4.12–4.03 (m, 2H, H-6_b, H-5), 3.85–3.78 (m, 1H, Man–O–CH_{2a}), 3.72–3.63 (m, 9H, Man–O–CH_{2a}, Alkyl CH₂), 3.40 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 2H, N₃–CH₂), 2.15, 2.10, 2.04, 1.99 (4 × s, je 3H, COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.8, 170.2, 170.0, 169.9 (4 × COCH₃), 97.9 (C-1), 70.9, 70.9, 70.3, 70.2 (4 × Alkyl CH₂), 69.7 (C-2), 69.2 (C-3), 68.6 (C-5), 67.6 (Man–O–CH₂), 66.3 (C-4), 62.6 (C-6), 50.8 (N₃–CH₂), 21.1, 20.9, 20.9, 20.9 (4 × COCH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2943, 2875, 2107, 1741, 1437, 1215, 1081, 1043, 977, 935, 852.

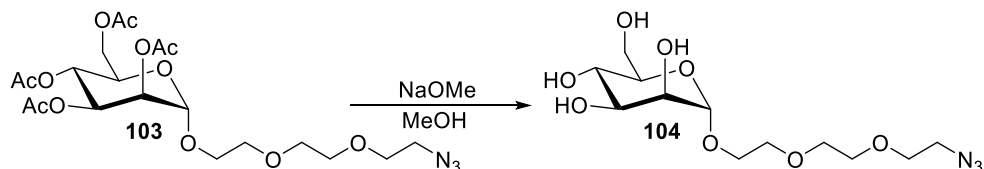
$[\alpha]_D^{23}$ = +38.8° (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 523.8 (100) [M + NH₄]⁺, 528.3 (64) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{20}H_{31}N_3O_{12} + Na]^+$: 528.1805, gefunden: 528.1798.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[199]

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl- α -D-mannopyranose **104**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Hamaide et al..^[200]

Eine Lösung von Azid **103** (4.30 g, 8.51 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (25 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 9–10 erreicht wurde (ca. 60 mg). Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **104** konnte als gelbliches Öl (2.81 g, 8.33 mmol, 98%) erhalten werden.

Ausbeute: 2.81 g (8.33 mmol, 98%), gelbliches Öl.

$C_{12}H_{23}N_3O_8$ (337.33 g/mol).

R_f = 0.62 (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 4:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 4.80 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 3.88–3.80 (m, 3H, H-2, H-6_a, Man–O–CH_{2a}), 3.73–3.54 (m, 15H, H-3, H-4, H-5, 2 × H-6, Man–O–CH_{2b}, 4 × Alkyl CH₂), 3.38 (t, ³J = 5.0 Hz, 2H, N₃–CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 101.8 (C-1), 74.6 (C-5), 72.6 (C-3), 72.1 (C-2), 71.7, 71.6, 71.4, 71.2 (4 × Alkyl CH₂), 68.6 (C-4), 67.8 (Man–O–CH₂), 62.9 (C-6), 51.8 (N₃–CH₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3363, 2922, 2878, 2101, 1347, 1299, 1249, 1128, 1055, 1023, 975, 881, 809, 678.

$[\alpha]_D^{23}$ = 49.5° (c = 1.00, Methanol).

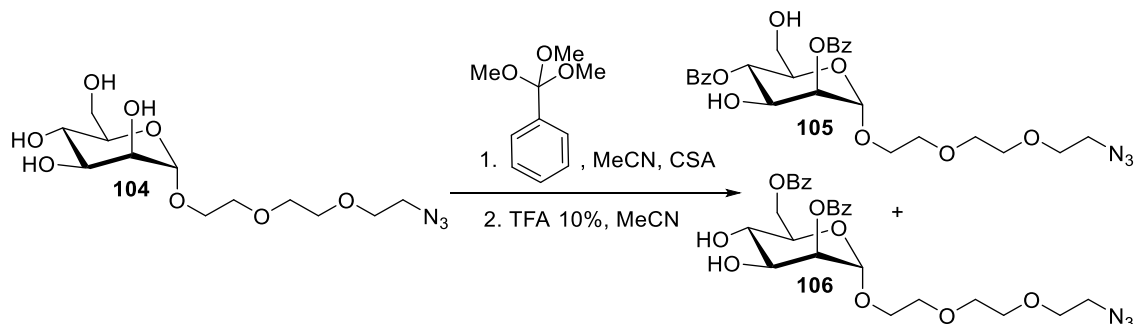
ESI-MS: m/z (%) = 360.3 (100) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{12}H_{23}N_3O_8 + Na]^+$: 360.1383, gefunden: 360.1375.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[200]

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl-2,4-di-benzoyl- α -D-mannopyranose **105** und

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl-2,6-di-benzoyl- α -D-mannopyranose **106**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al.^[81]

Eine Lösung von Azid **104** (2.70 g, 8.00 mmol, 1.0 Äq.), Camphersulfonsäure (katalytisch, 120 mg) und Trifluoressigsäure (90 μL) in Acetonitril (80 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Trimethylorthobenzoat (3.6 mL, 20.8 mmol, 2.6 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde für zwei Stunden gerührt, es konnte eine klare Lösung erhalten werden. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde erneut in Acetonitril (70 mL) aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 10%iger wässriger Trifluoressigsäure (4.8 mL) versetzt. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol codestilliert (4 \times 50 mL). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und die beiden Produkte **105** und **106** wurden in Form von farblosen Ölen (1.66 g, 38%, 2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl-2,4-di-Benzoyl- α -D-mannopyranose; 1.08 g, 25%, 2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl 2,6-di-Benzoyl- α -D-mannopyranose) erhalten.

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl-2,4-di-benzoyl- α -D-mannopyranose **105**

Ausbeute: 1.66 g (3.04 mmol, 38%), farbloses Öl.

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (545.55 g/mol).

$R_f = 0.52$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.12–8.05 (m, 4H, H-2-Ar), 7.63–7.57 (m, 2H, H-4-Ar), 7.51–7.43 (m, 4H, H-3-Ar), 5.49 (*pseudo-t*, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 5.44 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 5.11 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.46 (dd, $^3J = 9.9$ Hz,

$^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.04 (ddd, $^3J = 10.0$, $^3J = 4.4$, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 3.91–3.85 (Man–O–CH_{2a}), 3.80 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-6_a), 3.78–3.65 (m, 10H, Man–O–CH_{2b}, H-6_b, 4 × Alkyl CH₂), 3.37 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, N₃–CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.6, 166.3 (2 × CO–Ar), 134.0, 133.9 (2 × C-4–Ar), 130.2 (2 × C-2–Ar, 2 × C-2'–Ar), 129.5, 129.4 (2 × C_q), 128.9, 128.8 (C-3–Ar), 97.9 (C-1, $^1J_{C,H} = 172$ Hz), 73.2 (C-2), 71.0, 71.0 (2 × Alkyl CH₂), 70.9 (C-5), 70.7 (C-4), 70.5 (Alkyl CH₂), 70.4 (Alkyl CH₂), 68.9 (C-3), 67.7 (Man–O–CH₂), 61.8 (C-6), 50.9 (N₃–CH₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3441, 2924, 2876, 2104, 1718, 1451, 1263, 1110, 1099, 1068, 999, 710, 687.

$[\alpha]_D^{23} = -15.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 568.3 (100) [M + Na]⁺, 569.1 (25) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 528.3 (8) [M – OH]⁺, 371.3 (61) [M – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃]⁺, 372.2 (13) [M(¹³C₁) – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃]⁺, 353.4 (68) [M – H₂O, – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃]⁺, 354.2 (22) [M(¹³C₁) – H₂O, – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₆H₃₁N₃O₁₀ + Na]⁺: 568.1907, gefunden: 568.1906.

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl-2,6-di-benzoyl- α -D-mannopyranose 106

Ausbeute: 1.08 g (1.98 mmol, 25%), farbloses Öl.

C₂₆H₃₁N₃O₁₀ (545.55 g/mol).

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.16–8.12 (m, 2H, H-2–Ar⁶), 7.96–7.90 (m, 2H, H-2–Ar²), 7.67–7.61 (m, 1H, H-4–Ar²), 7.55–7.50 (m, 1H, H-4–Ar⁶), 7.50–7.44 (m, 2H, H-3–Ar⁶), 7.29–7.23 (m, 2H, H-3–Ar²), 5.44 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (d, $^3J = 1.8$, 1H, H-1), 4.93 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-6_a), 4.53 (dd, $^2J = 12.2$, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H-6_b), 4.24 (d, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 4.04 (ddd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.97–3.87 (m, 2H, H-4, Man–O–CH_{2a}), 3.75–3.65 (m, 9H, Man–O–CH_{2b}, 4 × Alkyl CH₂), 3.42 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, N₃–CH₂). "

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.4 (CO–Ar⁶), 166.1 (CO–Ar²), 133.5, 133.4 (2 × C-4–Ar), 130.0, 129.9 (2 × C-2–Ar), 129.8, 129.6 (2 × C_q), 128.7, 128.5

(2 × C-3–Ar), 97.8 (C-1, $^1J_{C,H} = 172$ Hz), 72.3 (C-2), 71.1 (C-5), 70.9, 70.9, 70.3, 70.2 (4 × Alkyl CH₂), 70.1 (C-3), 68.0 (C-4), 67.3 (Man–O–CH₂), 63.6 (C-6), 50.8 (N₃–CH₂).

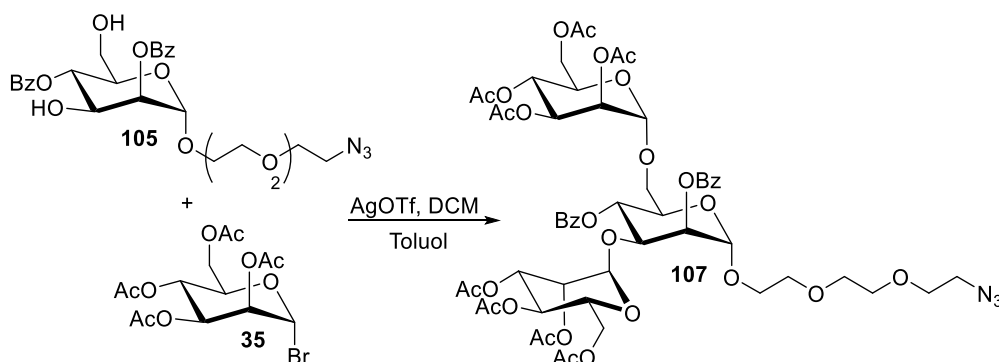
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3441, 2922, 2871, 2104, 1717, 1451, 1374, 1267, 1111, 1067, 1226, 710, 687.

$[\alpha]_D^{23} = +8.0^\circ$ (c = 0.50, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 568.3 (66) [M + Na]⁺, 569.1 (17) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 528.3 (24) [M – OH]⁺, 371.3 (100) [M – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃]⁺, 372.1 (22) [M(¹³C₁) – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃]⁺, 353.4 (16) [M – H₂O, – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₆H₃₁N₃O₁₀ + Na]⁺: 568.1907, gefunden: 568.1911.

2,4-Di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid)-2-[2-(2-azidoethoxy) ethoxy]ethyl- α -D-mannopyranose **107**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al.^[81]

Eine Lösung von 2,4-Di-benzoyl- α -D-mannopyranose **105** (1.00 g, 1.83 mmol, 1.0 Äq.) und Mannosylbromid **35** (1.66 g, 4.03 mmol, 2.2 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkcolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Eine erwärmte Lösung von AgOTf (1.04 g, 4.03 mmol, 2.2 Äq.) in Toluol (7.0 mL) wurde mit Hilfe einer vorgewärmten Glasspritze tropfenweise zugegeben. Es bildete sich sofort ein gelblicher Niederschlag, nach 1.5 Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde NEt₃ (500 μ L) zur Reaktionsmischung zugesetzt und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System)

gereinigt und das Produkt **107** wurden in Form von einem farblosen Schaum (960 mg, 44%) erhalten.

Ausbeute: 960 mg (0.89 mmol, 44%), farbloser Schaum.

$C_{54}H_{67}N_3O_{28}$ (1206.12 g/mol).

$R_f = 0.46$ (Dichlormethan/Methanol 99:1).

1H -NMR, COSY, TOCSY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.16–8.11 (m, 2H, H-2–Ar²), 8.05–8.02 (m, 2H, H-2–Ar²), 7.64–7.60 (m, 1H, H-4–Ar²), 7.60–7.56 (m, 1H, H-4–Ar⁴), 7.56–7.52 (m, 2H, H-3–Ar²), 7.47–7.43 (m, 2H, H-3–Ar⁴), 5.62 (*pseudo t*, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 5.53 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 5.32 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-3''), 5.26–5.21 (m, 2H, H-2'', H-4''), 5.12–5.05 (m, 3H, H-1, H-3', H-4'), 5.00 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.86 (dd, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 4.80 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-1''), 4.49 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.21–4.11 (m, 3H, H-5, H-6a', H-6a''), 4.06–3.87 (m, 6H, H-6a, Man–O–CH_{2a}, H-5', H-6b', H-5'', H-6b''), 3.87–3.67 (m, 9H, Man–O–CH_{2b}, 4 \times Alkyl CH₂), 3.57 (dd, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H-6b), 3.38 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, N₃–CH₂), 2.11 (s, 6H, 2 \times COCH₃), 2.05, 1.97, 1.93, 1.91, 1.87, 1.82 (6 \times s, je 3H, COCH₃).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 170.9, 170.8, 170.1, 170.0, 169.9, 169.7, 169.4, 169.2 (8 \times COCH₃), 166.1 (CO–Ar²), 165.4 (CO–Ar⁴), 133.8, 133.7 (2 \times C-4–Ar), 130.1, 130.0 (2 \times C-2–Ar), 129.2 (C_q–Ar), 128.9 (C-3–Ar²), 128.9 (C_q–Ar), 128.7 (C-3–Ar⁴), 99.6 (C-1'), 97.5 (C-1), 97.3 (C-1''), 75.9 (C-3), 71.9 (C-2), 70.8, 70.7, 70.3 (4 \times Alkyl CH₂), 69.4, 69.4 (C-2', C-2''), 69.3, 69.3 (C-5, C-5''), 69.1 (C-3''), 68.8 (C-4), 68.6 (C-5'), 68.4 (C-3'), 67.2 (Man–O–CH₂), 66.7 (C-6), 66.0, 65.9 (C-4', C-4''), 62.4, 62.2 (C-6', C-6''), 50.7 (N₃–CH₂), 21.0, 20.9, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7 (6 \times COCH₃), 20.6 (2 \times COCH₃).

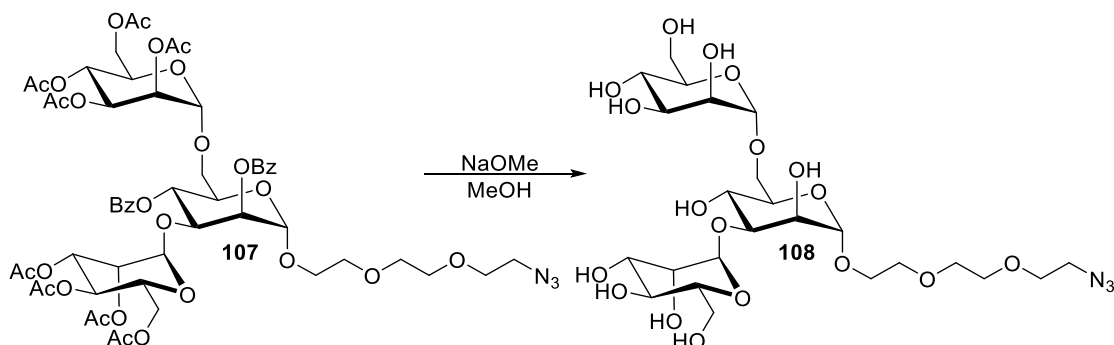
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3021, 2955, 2938, 2876, 2109, 1744, 1451, 1368, 1219, 1134, 1043, 978, 937, 752, 713, 667.

$[\alpha]_D^{23} = +15.5^\circ$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 1228.4 (<10) [M + Na]⁺, 1223.4 (<10) [M + NH₄]⁺, 1031.5 (20) [M – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃]⁺, 898.4 (12) [M – O–Man–Ac]⁺, 701.3 (20) [M – O–(CH₂O)₂–(CH₂)₂–N₃–O–Man–Ac]⁺, 331.9 (100) [Ac–Man – O–R]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₅₄H₆₇N₃O₂₈ + Na]⁺: 1228.3809, gefunden: 1228.3776.

3,6-Di-O- α -D-mannopyranosyl-2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl- α -D-mannopyranose **108**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Strnad et al.^[194]

Eine Lösung von Trisaccharid **107** (300 mg, 0.25 mmol) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NaOMe (15 mg, 0.27 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 48 Stunden gerührt (RP-DC zeigte kompletten Umsatz) und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol codestilliert (3 × 50 mL). Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 5% auf 20% Acetonitril in 20 min, R_t 6.2 min) gereinigt. Das Produkt **108** konnte als farbloses Lyophilisat (90 mg, 55%) erhalten werden.

Ausbeute: 90 mg (0.14 mmol, 55%), farbloses Lyophilisat.

C₂₄H₄₃N₃O₁₈ (661.25 g/mol).

R_f = 0.50 (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 0.5:9.5).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 5.06 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1'), 4.83 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1''), 4.76 (d, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.07–4.05 (m, 1H, H-2), 3.98 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-2'), 3.93 (dd, ³J = 10.9 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, H-6_a), 3.86 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1H, H-2''), 3.85–3.59 (m, 24H, H-3, H-4, H-5, H-6_b, H-3', H-4', H-5', 2 × H-6', H-3'', H-4'', H-5'', 2 × H-6'', Man–O–CH₂, 4 × Alkyl CH₂), 3.39 (t, ³J = 5.0 Hz, 2H, N₃–CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 104.0 (C-1'), 101.9 (C-1), 101.3 (C-1''), 80.8 (C-3), 74.9 (C-5'), 74.3 (C-5''), f (C-5), 72.6 (C-3''), 72.4 (C-3'), 72.1 (C-2'), 72.1 (C-2''), 71.7, 71.5, 71.4 (3 × Alkyl CH₂), 71.3 (C-2), 71.2 (N₃–CH₂–CH₂), 68.7 (C-4'), 68.5 (C-4''), 67.8 (Man–O–CH₂), 67.4 (C-4), 67.2 (C-6), 62.9, 62.8 (C-6', C-6''), 51.7 (N₃–CH₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3369, 2923, 2885, 2107, 1440, 1383, 1299, 1127, 1043, 1020, 975, 921, 803.

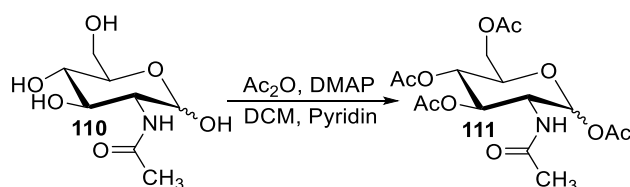
$[\alpha]_D^{24} = +73.8^\circ$ ($c = 0.50$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 684.3 (9) $[M + Na]^+$, 522.4 (100) $[M - Man + Na]^+$, 523.2 (16) $[M(^{13}C_1) - Man + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{24}H_{43}N_3O_{18} + Na]^+$: 684.2439, gefunden: 684.2413.

9.3 SYNTHESE DES GLCNAC 3 \rightarrow β 1 FUC-DISACCHARIDS

2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- α,β -D-glucopyranose **111**^{kk}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Itzstein et al.^[201]

Eine Lösung von *N*-Acetyl-D-glucosamin (**110**, 6.05 g, 33.8 mmol, 1.0 Äq.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (katalytisch, 20 mg) in einer Mischung aus Dichlormethan (25 mL) und Pyridin (11 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C mit Essigsäureanhydrid (13 mL, 137 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei 0 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser (30 mL) zugesetzt und die Phasen getrennt, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurde mit Toluol (2 × 10 mL) codestilliert, um das Produkt **111** als farblosen Feststoff (14.2 g, 100%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 4:1) zu erhalten.

Ausbeute: 14.2 g (33.8 mmol, 100%), farbloser Feststoff.

$C_{16}H_{23}NO_{10}$ (389.36 g/mol).

$R_f = 0.83$ (Dichlormethan/Methanol 10:1).

Schmelzbereich: 87.5–90.1 °C.

^{kk} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.11 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 5.86 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 5.24–5.14 (m, 2H, H-4, H-3), 4.43 (ddd, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.19 (dd, $^3J = 12.4$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 4.04–3.93 (m, 2H, $2 \times$ H-6), 2.14, 2.03, 2.00, 1.99 ($4 \times$ s, je 3H, OCOCH_3), 1.88 (s, 3H, NHCOCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.6, 170.7, 170.1, 169.1 ($4 \times$ OCOCH_3), 168.7 (NHCOCH_3), 90.6 (C-1), 70.6 (C-3), 69.7 (C-5), 67.5 (C-4), 61.5 (C-6), 50.9 (C-2), 22.9 ($-\text{NHCOCH}_3$), 20.9, 20.9, 20.7, 20.5 ($4 \times$ OCOCH_3).

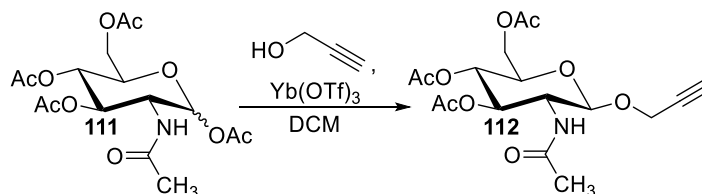
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3304, 1744, 1663, 1564, 1535, 1368, 1212, 1129, 1037, 1012, 942, 922, 754.

$[\alpha]_D^{29} = +67.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 412.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 413.0 (18) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$, 330.2 (62) $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CCH}]^+$, 331.1 (17) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{OCH}_2\text{CCH}]^+$.

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

Propargyl-2-acetamido-3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose **112**^{II}



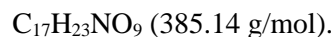
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Davis et al..^[122]

Eine Lösung von peracetyliertem Glucosamin **111** (477 mg, 1.14 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit Propargylalkohol (145 μL , 2.45 mmol, 2.1 Äq.) und $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (227 mg, 0.367 mmol, 0.3 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 26 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach 26 Stunden Reaktionszeit wurde erneut $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (391 mg, 0.63 mmol, 0.6 Äq.) zugegeben und weitere 48 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (2×20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde

^{II} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt und das Produkt **112** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (99 mg, 24%) erhalten.

Ausbeute: 99 mg (0.27 mmol, 24%), farbloser Feststoff.



$R_f = 0.38$ (Ethylacetat).

Schmelzbereich: 251.1–252.0 °C.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.53 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, NH), 5.34–5.26 (m, 1H, H-3), 5.11 (t, $^3J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 4.87 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, H-1), 4.40 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, GlcNAc–O– CH_2), 4.29 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-6_a), 4.16 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-6_b), 3.97 (m, 1H, H-2), 3.74 (ddd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 2.49 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.11, 2.06, 2.05, 1.99 (4 \times s, je 3H, 4 \times COCH_3).

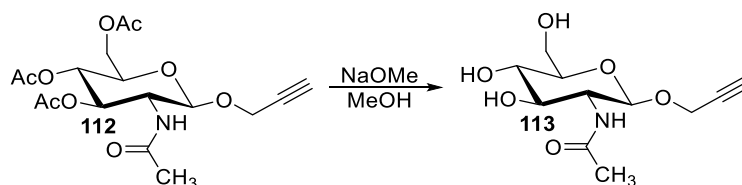
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.0, 170.7, 170.3 (3 \times OCOCH_3), 169.4 (NCOCH_3), 98.3 (C-1), 78.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.4 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 72.4 (C-3), 72.0 (C-5), 68.4 (C-4), 61.9 (C-6), 55.9 (GlcNAc–O– CH_2), 54.3 (C-2), 23.4 (NH– COCH_3), 20.8, 20.7, 20.6 (3 \times COCH_3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3275, 1777, 1660, 1564, 1549, 1369, 1228, 1119, 1045, 901, 754.

$[\alpha]_D^{29} = -36.2^\circ$ (c = 0.50, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 408.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 408.9 (20) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$, 386.3 (34) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 387.0 (12) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$, 330.2 (35) $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CCH}]^+$, 331.0 (11) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{OCH}_2\text{CCH}]^+$,

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[122]

1-Propargyl-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose 113^{mm}**Methode A:**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Daly et al..^[71]

Eine Lösung von Glucosamin **122** (150 mg, 0.40 mmol) in Methanol (3.0 mL) wurde mit NaOMe (5.0 mg, 0.09 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **113** konnte als gelblicher Schaum (119 mg, quant.) erhalten werden.

Ausbeute: 119 mg (0.40 mmol, quant.), gelblicher Schaum.

C₁₁H₁₇NO₆ (259.26 g/mol).

R_f = 0.35 (Dichlormethan/Methanol 4:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 4.56 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, H-1), 4.33 (*pseudo* dd, ⁴J = 2.5 Hz, J = 1.4 Hz, 2H, -CH₂-C \equiv C-), 3.85 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H-6_a), 3.69–3.60 (m, 2H, H-2, H-6_b), 3.45 (dd, ³J = 10.3 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-3), 3.29–3.24 (m, 2H, H-4, H-5), 2.82 (t, ³J = 2.4 Hz, 1H, C \equiv CH), 1.95 (s, 3H, COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 172.50 (C=O), 99.1 (C-1, ¹J_{C,H} = 157 Hz), 78.6 (C \equiv CH), 76.6 (C-5), 74.8 (C \equiv CH), 74.5 (C-3), 70.6 (C-4), 61.3 (C-6), 55.6 (C-2), 55.1 (CH₂-C \equiv C), 21.6 (COCH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3378, 3320, 3286, 3258, 2933, 2872, 1741, 1667, 1620, 1548, 1528, 1376, 1312, 1276, 1093, 1057, 1018, 912, 682, 646, 619.

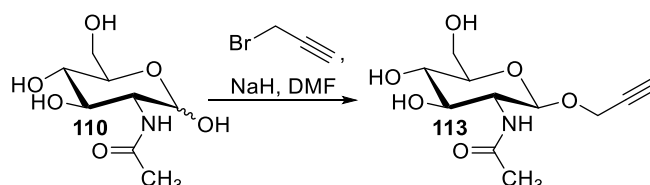
$[\alpha]_D^{23} = -39.3^\circ$ (c = 1.00, Methanol).

^{mm} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

ESI-MS: m/z (%) = 282.2 (100) $[M + Na]^+$, 283.1 (5) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[71]

Methode B:



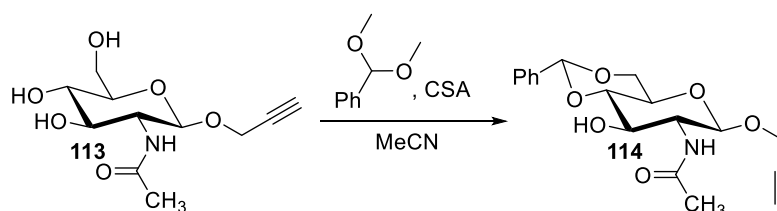
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Beau et al..^[123]

Eine Lösung von *N*-Acetylglucosamin (**110**, 3.00 g, 13.6 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (14 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit NaH (60% in Mineralöl, 700 mg, 17.7 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Propargylbromid (80% in Toluol, 3.88 mL, 40.8 mmol, 2.3 Äq.) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Nach vier Stunden wurde vorsichtig Wasser (2.0 mL) hinzugegeben und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 4:1) gereinigt und das Produkt **113** wurde in Form eines gelblichen Schaums (1.83 g, 52%) erhalten.

Ausbeute: 1.83 g (7.04 mmol, 52%), gelblicher Schaum.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

1-Propargyl-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden-β-D-glucopyranose **114**ⁿⁿ



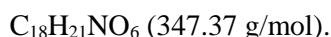
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von McGuigan et al..^[124]

Eine Suspension aus 1-Propargyl-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosid (**113**, 1.00 g, 3.86 mmol, 1.0 Äq.) und Camphersulfonsäure (63 mg, 0.27 mmol, 7 mol%) in Acetonitril (11 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit Benzaldehyddimethylacetal (2.04 mL, 13.6 mmol,

ⁿⁿ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

3.5 Äq.) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Triethylamin (100 μ L) hinzugegeben und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in siedendem 90%igem wässrigen Ethanol gelöst und langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit kaltem Ethanol (2×40 mL) nachgewaschen. Das Produkt **114** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (788 mg, 59%) erhalten.

Ausbeute: 788 mg (2.27 mmol, 59%), farbloser Feststoff.



$R_f = 0.40$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 7.85 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 7.49–7.41 (m, 2H, H-2–Ar, H-6–Ar), 7.41–7.35 (m, 3H, H-4–Ar, H-3–Ar, H-5–Ar), 5.60 (s, 1H, Ph–CH–O), 5.32 (s, 1H, HO–C-3), 4.61 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, H-1), 4.34 (dd, $^3J = 15.9$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH_{2a} –C \equiv C), 4.26–4.17 (m, 2H, H-6_a, CH_{2b} –C \equiv C), 3.78–3.63 (m, 2H, H-3, H-6_b), 3.57–3.40 (m, 3H, H-2, H-4, C \equiv CH), 3.34–3.29 (m, 1H, H-5), 1.82 (s, 3H, COCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 169.2 (COCH₃), 137.7 (C–CH–O), 128.9 (C-4–Ar), 128.0 (C-3–Ar, C-5–Ar), 126.4 (C-2–Ar, C-6–Ar), 100.7 (Ph–CH–O), 99.9 (C-1), 81.1 (C-4), 79.6 (C \equiv CH), 77.6 (C \equiv CH), 70.2 (C-3), 67.8 (C-6), 66.0 (C-5), 56.0 (C-2), 55.5 (CH₂–C \equiv C), 23.1 (COCH₃).

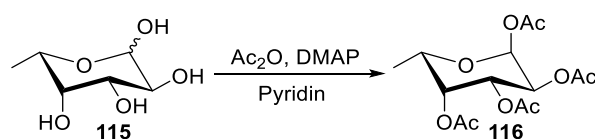
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3280, 2877, 1656, 1556, 1374, 1315, 1085, 1046, 1012, 748, 698.

$[\alpha]_D^{23} = -86.5^\circ$ (c = 0.26, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 370.5 (100) [M + Na]⁺, 349.3 (45) [M + H]⁺, 293.0 (10) [M – O–CH₂–C \equiv CH]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[124]

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- α -L-fucopyranose **116**^{oo}



^{oo} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Singh et al.^[202]

Eine Lösung von L-Fucose (**115**, 1.31 g, 8 mmol, 1.0 Äq.), DMAP (katalytisch, 40 mg) und Acetanhydrid (19.7 mL, 209 mmol, 24 Äq.) in Pyridin (20 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Ethylacetat (100 mL) versetzt und mit 1N HCl (4 × 50 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **116** wurde in Form eines gelben Öls (2.63 g, 99%) erhalten.

Ausbeute: 2.63 g (7.91 mmol, 99%), gelbes Öl.

C₁₄H₂₀O₉ (332.31 g/mol).

R_f = 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.34 (d, ³J = 3.1 Hz, 1H, H-1), 5.35–5.30 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.27 (q, ³J = 6.5 Hz 1H, H-5), 2.17, 2.14, 2.01, 1.99 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃), 1.15 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, 3 × H-6)

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.7, 170.3, 170.1, 169.3 (4 × COCH₃), 90.1 (C-1, ¹J_{C,H} = 178 Hz), 70.7 (C-2), 68.0 (C-3), 67.4 (C-4), 66.6 (C-5), 21.1, 20.8, 20.8, 20.7 (4 × COCH₃), 16.1 (C-6).

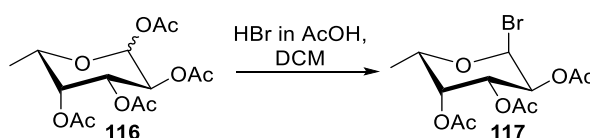
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2988, 1746, 1434, 1371, 1252, 1217, 1138, 1074, 1045, 1013, 971, 935, 819, 749.

[α]_D²³ = -100.5° (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 355.5 (100) [M + Na]⁺, 356.3 (4) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 273.5 (23) [M - OAc]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[202]

1,2,3-Tri-*O*-acetyl- α -L-fucopyranosylbromid **117**^{PP}

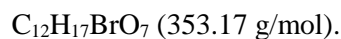


^{PP} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Singh et al.^[202]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von peracetylierter Fucose **116** (1.15 g, 3.45 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (5.0 mL) wurde mit HBr (33% in Essigsäure, 4.58 mL, 26.5 mmol, 7.7 Äq.) versetzt. Nach vier Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (25 mL) verdünnt und mit Wasser (25 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (4 × 25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **117** wurde in Form eines gelblichen Öls (1.08 g, 89%) erhalten.

Ausbeute: 1.08 g (3.07 mmol, 89%), gelbliches Öl.



$R_f = 0.44$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.69 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, H-1), 5.41 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 5.36 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-4), 5.02 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, H-2), 4.40 (qt, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-5), 2.17, 2.11, 2.01 (3 × s, je 3H, 3 × COCH₃), 1.21 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.4, 170.3, 170.0 (3 × COCH₃), 89.4 (C-1, $^1J_{C,H} = 189$ Hz), 70.1 (C-4), 70.0 (C-5), 68.6 (C-3), 68.0 (C-2), 20.9, 20.8, 20.7 (3 × COCH₃), 15.7 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2988, 1744, 1432, 1371, 1239, 1218, 1165, 1132, 1104, 1077, 1020, 914, 876, 825.

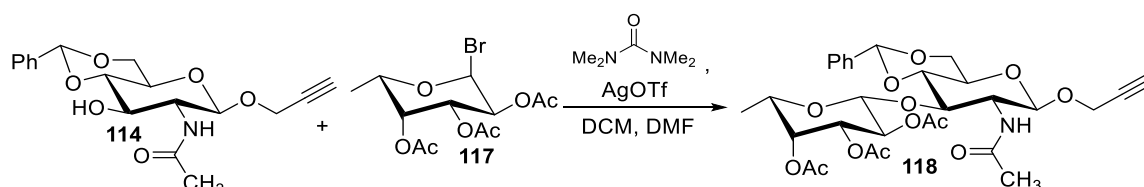
$[\alpha]_D^{23} = -212.8^\circ$ (c = 2.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 313.4 (100) [M – Br + OH + Na]⁺, 314.3 (7) [M(¹³C₁) – Br + OH + Na]⁺, 274.0 (18) [M – Br]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[202]

Propargyl-(2,3,4-tri-*O*-Acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranose **118**

Methode A:⁹⁹



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kartha et al..^[125]

Eine Lösung von 1-Propargyl 2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranose (**114**, 150 mg, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Dichlormethan (2.0 mL) und Dimethylformamid (0.2 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit AgOTf (222 mg, 0.86 mmol, 2.0 Äq.) und *N,N,N',N'*-Tetramethylharnstoff (497 mg, 4.29 mmol, 10 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, tropfenweise mit Fucosylbromid **117** (304 mg, 0.86 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und über 18 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde über HyFlo™ filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt und es wurde versucht den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1) zu reinigen. Dies gelang allerdings nicht und es konnte lediglich ein weiterhin verunreinigtes Produkt (109 mg) erhalten werden.

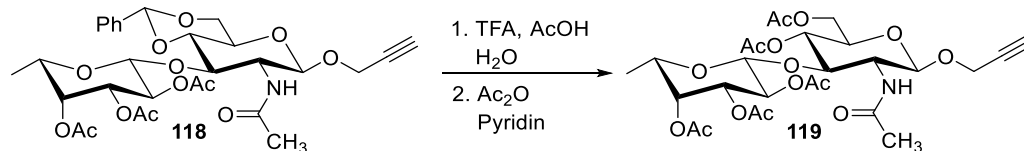
Ausbeute: 109 mg Rohprodukt, gelbbrauner Feststoff.

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_{13}$ (619.62 g/mol).

$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

⁹⁹ Die Verbindung wurde von [REDACTED] nach der beschriebenen Methode im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Zu analytischen Zwecken wurde die 4,6-*O*-Benzyliden-Schutzgruppe entfernt und durch zwei Acetylschutzgruppen ersetzt.



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kartha et al.^[125]

Eine Lösung des verunreinigten Disaccharids **118** (69 mg, 0.11 mmol) in einer Mischung aus Essigsäure (1.3 mL) und Wasser (0.1 mL) wurde bei Raumtemperatur langsam mit Trifluoressigsäure (20 μ L, 0.26 μ mol, 0.2 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×10 mL) codestilliert, anschließend unter Argon-Atmosphäre in Pyridin (0.7 mL) aufgenommen und mit Essigsäureanhydrid (0.27 mL, 0.29 mmol, 2.9 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend erneut vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×10 mL) codestilliert und säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt. Das Produkt **119** wurde in Form eines farblosen Feststoffs (8.4 mg, 13%) erhalten.

Ausbeute: 8.4 mg (0.014 mmol, 13%), farbloser Feststoff.

$C_{27}H_{37}NO_{15}$ (615.22 g/mol).

R_f = 0.42 (Ethylacetat).

Schmelzbereich: 135.1–135.8 °C.

1H -NMR, COSY, NOESY (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.82 (d, 3J = 6.8 Hz, 1H, NH), 5.34 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, $H_{GlcNAc-1}$), 5.22 (dd, 3J = 3.5 Hz, 3J = 1.2 Hz, 1H, H_{Fuc-4}), 5.14 (dd, 3J = 10.5 Hz, 3J = 8.1 Hz, 1H, H_{Fuc-2}), 5.02–4.91 (m, 2H, $H_{GlcNAc-4}$, H_{Fuc-3}), 4.57–4.50 (m, 2H, $H_{GlcNAc-3}$, H_{Fuc-1}), 4.42 (dd, 2J = 15.7 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1H, $CH_{2a}-C\equiv C$), 4.36 (dd, 2J = 15.7 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1H, $CH_{2b}-C\equiv C$), 4.20 (dd, 3J = 12.3 Hz, 3J = 4.3 Hz, 1H, $H_{GlcNAc-6a}$), 4.09 (dd, 3J = 12.3 Hz, 3J = 4.3 Hz, 1H, $H_{GlcNAc-6b}$), 3.82–3.76 (m, 1H, H_{Fuc-5}), 3.65 (ddd, 3J = 12.3 Hz, 3J = 5.0 Hz, 4J = 2.7 Hz, 1H, H_{Fuc-5}), 3.12 (ddd, 3J = 10.4 Hz, 3J = 8.3 Hz, 3J = 6.8 Hz, 1H, $H_{GlcNAc-2}$), 2.47 (t, 4J = 2.4 Hz, 1H, $C\equiv CH$), 2.18, 2.12, 2.10, 2.06, 1.99 (5 \times s, je 3H, 5 \times $COCH_3$), 1.22 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, 3 \times H_{Fuc-6}).

$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC, **HMBC** (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.0 (NHCOCH_3), 170.8, 170.5, 170.3, 169.8, 169.3 ($5 \times \text{COCH}_3$), 101.4 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$), 97.6 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-1}}$), 78.6 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$), 77.3, 75.8 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-3}}$), 75.1 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 71.7 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-5}}$), 71.4 ($\text{C}_{\text{Fuc-3}}$), 71.2 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-4}}$), 70.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 69.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 68.5 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 62.1 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-6}}$), 57.2 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-2}}$), 56.2 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$), 23.8 ($-\text{NHCOCH}_3$), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6 ($5 \times \text{COCH}_3$), 16.1 ($\text{C}_{\text{Fuc-6}}$).**

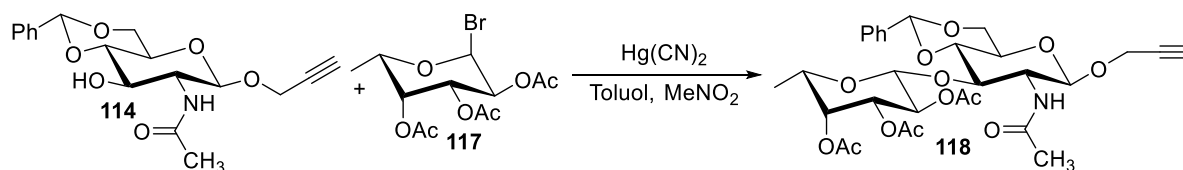
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3286, 2986, 2940, 1744, 1662, 1553, 1433, 1371, 1250, 1224, 1171, 1116.

$[\alpha]_D^{23} = -25.6^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 638.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 639.2 (25) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_{15} + \text{Na}]^+$: 638.2048, gefunden: 638.2048.

Method B:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Hindsgaul et al.^[96]

Eine Suspension aus Fucosylbromid **117** (2.43 g, 6.91 mmol, 1.6 Äq.) und 1-Propargyl 2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranose (**114**, 1.50 g, 4.32 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Toluol (62 mL) und Nitromethan (47 mL) wurde mit Molekularsieben (4 Å) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (1.31 g, 5.18 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und 21 Stunden auf 70 °C geheizt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Die separierte organische Phase wurde mit Wasser (2×150 mL), 2M KI-Lösung (3×150 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2×100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt und das Produkt **118** wurde in Form eines gelblichen amorphen Feststoffs (2.29 g, 86%) erhalten.

Ausbeute: 2.29 g (3.69 mmol, 86%), gelblicher amorpher Feststoff.

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_{13}$ (619.62 g/mol).

$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.51–7.46 (m, 2H, H-Ar), 7.43–7.36 (m, 3H, H-Ar), 5.90–5.84 (m, 1H, NH), 5.48 (s, 1H, Ph-CH-O), 5.35 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H_{GlcNAc-1}), 5.20 (dd, ³J = 3.5 Hz, ³J = 1.1 Hz, 1H, H_{Fuc-4}), 5.13 (dd, ³J = 10.4 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1H, H_{Fuc-2}), 4.97 (dd, ³J = 10.4 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1H, H_{Fuc-3}), 4.67 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H_{Fuc-1}), 4.59 (dd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1H, H_{GlcNAc-3}), 4.39 (dd, ²J = 15.8 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, CH_{2a}-C≡C), 4.37–4.33 (m, 1H, H_{GlcNAc-6a}), 4.33 (dd, ²J = 15.7 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, CH_{2b}-C≡C), 3.79–3.71 (m, 2H, H_{Fuc-5}, H_{GlcNAc-6b}), 3.58–3.48 (m, 2H, H_{GlcNAc-4}, H_{GlcNAc-5}), 3.11 (ddd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 8.2 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, H_{GlcNAc-2}), 2.46 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.16, 1.98, 1.96, 1.81 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃), 1.18 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, 3 × H_{Fuc-6}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.1 (NHCOCH₃), 170.7, 170.3, 169.8 (3 × COCH₃), 137.2 (C_q-Ar), 129.3 (C-4-Ar), 128.5 (C-3-Ar, C-5-Ar), 126.0 (C-2-Ar, C-6-Ar), 101.9 (Ph-CH-O), 101.4 (C_{Fuc-1}, ¹J_{C,H} = 161 Hz), 98.5 (C_{GlcNAc-1}, ¹J_{C,H} = 165 Hz), 81.8 (C_{GlcNAc-4}), 78.8 (C≡CH), 76.0 (C_{GlcNAc-3}), 75.3 (C≡CH), 71.4 (C_{Fuc-3}), 70.3 (C_{Fuc-4}), 69.2 (C_{Fuc-5}), 69.1 (C_{Fuc-2}), 68.8 (C_{GlcNAc-6}), 65.8 (C_{GlcNAc-5}), 57.8 (C_{GlcNAc-2}), 56.5 (CH₂-C≡CH), 23.9, 20.8, 20.8, 20.7 (4 × COCH₃), 16.3 (C_{Fuc-6}).

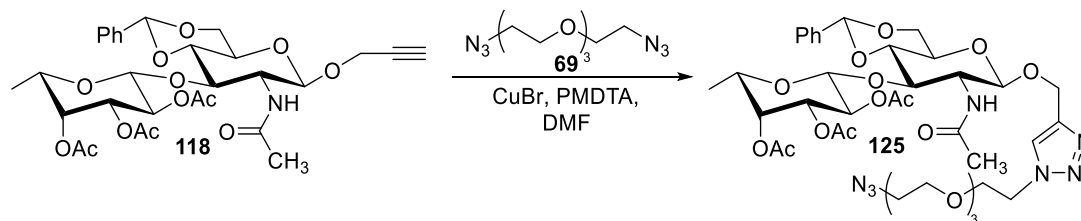
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3288, 2983, 2871, 1746, 1661, 1557, 1369, 1181, 1035, 1013, 912, 731, 698.

[α]_D²² = -29.4° (c 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 642.3 (100) [M + Na]⁺, 623.2 (30) [M + Na]⁺, 620.2 (17) [M + H]⁺, 564.3 (16) [M - O-CH₂-C≡CH]⁺, 348.3 (26) [M - Fuc + H]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₀H₃₇NO₁₃ + Na]⁺: 642.2163, gefunden: 642.2180.

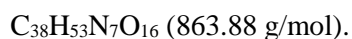
(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1→3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranose
125



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al.^[197]

Eine Lösung von Disaccharid **118** (500 mg, 0.81 mmol, 1.0 Äq.), Diazid-Linker **69** (1.97 g, 8.03 mmol, 9.9 Äq.) und PMDETA (50 μ l, 0.24 mmol, 30 mol%) in Dimethylformamid (20 mL) wurde erneut drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen unterzogen und anschließend unter Argon-Atmosphäre auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (14.0 mg, 0.1 mmol, 12 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung 1.5 Stunden bei 45 °C gerührt, mit Ethylacetat (40 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 \times 40 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol Gradient 0% auf 50% Methanol, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **125** wurden in Form von einem gelblichen Öl (523 mg, 75%) erhalten.

Ausbeute: 523 mg (0.60 mmol, 75%), gelbliches Öl.



$R_f = 0.28$ (Dichlormethan/Methanol 9:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.73 (s, 1H, H_{Triazol}), 7.52–7.45 (m, 2H, H–Ar), 7.43–7.35 (m, 3H, H–Ar), 5.94 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, NH), 5.49 (s, 1H, Ph–CH–O), 5.23 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H_{GlcNAc-1}), 5.19 (d, ³J = 2.9 Hz, 1H, H_{Fuc-4}), 5.11 (dd, ³J = 10.5 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1H, H_{Fuc-2}), 5.01–4.91 (m, 2H, O–CH_{2a}–C=C, H_{Fuc-3}), 4.77 (d, ²J = 12.4 Hz, 1H, O–CH_{2b}–C=C), 4.66 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H_{Fuc-1}), 4.57–4.50 (m, 2H, Triazol–CH₂), 4.47 (*pseudo t*, ³J = 8.9 Hz, 1H, H_{GluNAc-3}), 4.38 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1H, H_{GlcNAc-6a}), 3.87 (t, ³J = 5.1 Hz, 2H, Triazol–CH₂–CH₂), 3.81–3.70 (m, 2H, H_{GlcNAc-6b}, H_{Fuc-5}), 3.71–3.60 (m, 10H, Alkyl–H), 3.57–3.49 (m, 2H, H_{GlcNAc-5}, H_{GlcNAc-4}), 3.44–3.36 (m, 2H, N₃–CH₂), 3.19 (q, ³J = 8.2 Hz, 1H, H_{GlcNAc-2}), 2.15, 1.96, 1.91, 1.81 (4 \times s, je 3H, 4 \times COCH₃), 1.17 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, 3 \times H_{Fuc-6}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.0, 170.7, 170.3, 169.7 (4 \times COCH₃), 144.3 (C_q–Triazol), 137.2 (C_q–Ar), 129.3 (C–4–Ar), 128.5 (C–3–Ar, C–5–Ar), 126.0 (C–2–Ar, C–6–Ar), 124.2 (CH–Triazol), 101.8 (C_{Fuc-1}), 101.4 (Ph–CH–O), 99.9 (C_{GlcNAc-1}), 81.8 (C_{GlcNAc-4}), 76.3 (C_{GlcNAc-3}), 71.5 (C_{Fuc-3}), 70.9 (Alkyl CH₂), 70.7, 70.7, 70.7 (3x Alkyl CH₂), 70.3 (Alkyl CH₂), 70.3 (C_{Fuc-4}), 69.5 (Triazol–CH₂–CH₂), 69.2 (C_{Fuc-5}), 69.1 (C_{Fuc-2}), 68.9 (C_{GlcNAc-6}), 65.9 (C_{GlcNAc-5}), 63.0 (CH₂–C=CH), 57.7 (C_{GlcNAc-2}), 50.8 (N₃–CH₂), 50.4 (Triazol–CH₂), 23.8, 20.8, 20.8, 20.7 (4 \times COCH₃), 16.3 (C_{Fuc-6}).

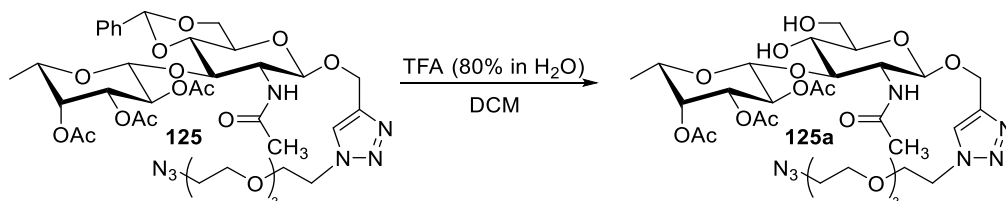
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3012, 2938, 2873, 2105, 1747, 1666, 1549, 1369, 1179, 1070, 747, 700, 666.

$[\alpha]_D^{22} = -25.9^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 592.6 (100) $[M - \text{Fuc} + \text{H}]^+$, 565.4 (13) $[M - \text{O}-\text{CH}_2\text{-Triazol}-(\text{CH}_2\text{-O})_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3]^+$, 864.4 (3) $[M + \text{H}]^+$, 886.3 (2) $[M + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_{16} + \text{Na}]^+$: 886.3446, gefunden: 886.3441.

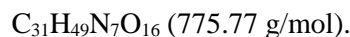
(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose **125a**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Chaikof et al.^[203]

Eine Lösung von Disaccharid **125** (400 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurde mit einer Mischung aus Trifluoressigsäure (2.1 mL, 27 mmol, 52 Äq.) und Wasser (0.9 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol codestilliert (3×40 mL) und unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (435 mg) wurde ohne weitere Reinigungsschritte weiter umgesetzt.

Eine analytische Probe (40 mg, 0.05 mmol) wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt und das Produkt **125a** wurden in Form eines farblosen Öls (31 mg, 0.04 mmol, 77%) erhalten.



R_f = 0.12 (Dichlormethan/Methanol 95:5).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.77 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Triazol}}$), 6.21 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, NH), 5.19 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-4}}$), 5.15–5.06 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Fuc-2}}$, $\text{H}_{\text{GlcNAc-1}}$), 4.99 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-3}}$), 4.93 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_{2a}-\text{C}=\text{C}$), 4.79–4.71 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Fuc-1}}$, $\text{O}-\text{CH}_{2b}-\text{C}=\text{C}$), 4.53 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, $\text{Triazol}-\text{CH}_2$), 4.17 (pseudo t, $^3J = 9.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-3}}$), 3.91–3.75 (m, 5H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-6a,b}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-5}}$, $\text{Triazol}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.70–3.56 (m, 11H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-4}}$, 10x Alkyl-H), 3.46–3.41 (m, 1H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-5}}$), 3.39 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, N_3-CH_2), 3.22–3.13 (m, 1H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-2}}$), 2.16, 1.96, 1.95, 1.92 (4 x s, je 3H, 4 x COCH_3), 1.18 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, 3 x $\text{H}_{\text{Fuc-6}}$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.2, 170.7, 170.3, 170.2 ($4 \times \text{COCH}_3$), 144.3 (C_q -Triazol), 124.5 (CH -Triazol), 101.8 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$), 99.9 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-1}}$), 80.5 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-3}}$), 75.3 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-5}}$), 71.8 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-4}}$), 71.4 ($\text{C}_{\text{Fuc-3}}$), 70.8 (Alkyl CH_2), 70.7, 70.6 (2x Alkyl CH_2), 70.3 ($\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 70.2 (Alkyl CH_2), 69.6 (Triazol- CH_2 - CH_2), 69.5 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 69.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 62.5 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-6}}$), 62.5 (CH_2 - $\text{C}=\text{CH}$), 56.7 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-2}}$), 50.8 (N_3 - CH_2), 50.4 (Triazol- CH_2), 23.8, 20.9, 20.8, 20.7 ($4 \times \text{COCH}_3$), 16.3 (CH_3).

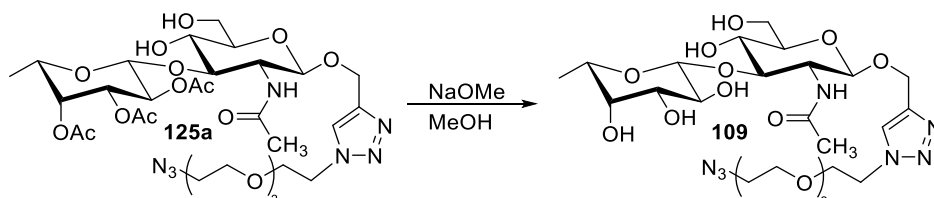
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3319, 2921, 2870, 2105, 1744, 1657, 1554, 1369, 1222, 1058, 932, 908.

$[\alpha]_D^{22} = -6.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 504.8 (100) $[\text{M} - \text{Fuc} + \text{H}]^+$, 505.6 (37) $[\text{M} (^{13}\text{C}_1) - \text{Fuc} + \text{H}]^+$, 477.8 (63) $[\text{M} - \text{O}-\text{CH}_2\text{-Triazol}-(\text{CH}_2\text{-O})_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3]^+$, 478.7 (24) $[\text{M} (^{13}\text{C}_1) - \text{O}-\text{CH}_2\text{-Triazol}-(\text{CH}_2\text{-O})_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3]$, 798.3 (3) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 776.2 (2) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_{16} + \text{Na}]^+$: 798.3133, found: 798.3115.

(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-(β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose **109**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Zemplén et al..^[72]

Eine Lösung von Disaccharid **125a** (90 mg, 0.12 mmol) in Methanol (4.0 mL) wurde mit NaOMe versetzt, bis ein pH-Wert von 9–10 erreicht war (ca. 10 mg). Die Reaktionsmischung wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Amberlite 120 H^+ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFloTM filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 10% auf 90% Acetonitril in 30 min, R_t 6.06 min) gereinigt. Das Produkt **109** konnte als farbloses Lyophilisat (56 mg, 72%) erhalten werden.

Ausbeute: 56 mg (0.08 mmol, 72%), farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_{13}$ (649.66 g/mol).

$R_f = 0.24$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 4:1), 0.34 (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 5:1.5:0.1)

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 8.01 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Triazol}}$), 4.93–4.91 (m, 1H, $\text{O-CH}_{2a}\text{-C=C}$), 4.74 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_{2b}\text{-C=C}$), 4.63 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-1}}$), 4.60–4.55 (m, 2H, $\text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 4.39 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-1}}$), 3.93–3.87 (m, 3H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-6a}}$, $\text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.73–3.41 (m, 19H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-2}}$, NH , $\text{H}_{\text{GlcNAc-3}}$, $\text{H}_{\text{GlcNAc-4}}$, $\text{H}_{\text{GlcNAc-6b}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-2}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-3}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-4}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-5}}$, 10x Alkyl-H), 3.38–3.32 (m, 3H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$, $\text{H}_{\text{GlcNAc-5}}$), 1.92 (s, 3H, COCH_3), 1.26 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 173.8 (COCH_3), 145.3 ($\text{C}_q\text{-Triazol}$), 126.2 (CH-Triazol), 106.6 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 154$ Hz), 101.5 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 160$ Hz), 85.3 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-3}}$), 77.6 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-5}}$), 75.2, 73.1, 73.1, 72.1, 72.1, 71.6, 71.6, 71.6, 71.4, 71.1 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-4}}$, $\text{C}_{\text{Fuc-2}}$, $\text{C}_{\text{Fuc-3}}$, $\text{C}_{\text{Fuc-4}}$, $\text{C}_{\text{Fuc-5}}$, $5 \times \text{Alkyl CH}_2$), 70.4 ($\text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 62.7, 62.6 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-6}}$, $\text{CH}_2\text{-C=CH}$), 56.0 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-2}}$), 51.8 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$), 51.4 (Triazol-CH_2), 23.4 (COCH_3), 17.1 (CH_3).

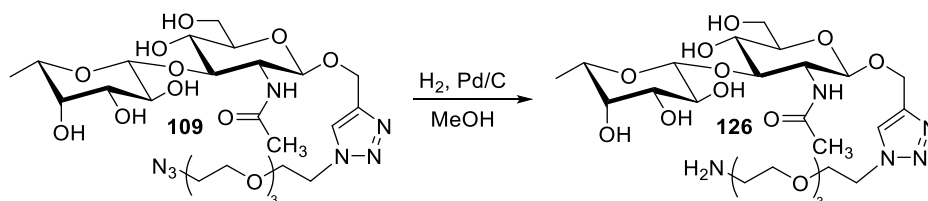
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3274, 2932, 2872, 2107, 1652, 1564, 1459, 1373, 1308, 1160, 1071, 941.

$[\alpha]_D^{22} = -28.8^\circ$ (c 1.00, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 650.8 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 651.8 (23) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$, 672.4 (80) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 673.3 (6) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_{13} + \text{Na}]^+$: 672.2817, gefunden: 672.2828.

(1-(2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl (β -L-Fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose 126

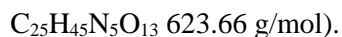


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Lindhorst et al.^[95]

Eine Lösung von Azid **109** (100 mg, 0.15 mmol) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Palladium auf Aktivkohle (10 gew.% Palladium, 10 mg, 9.43 μmol , kat.) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre 16 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über

HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um Amin **126** (92 mg, 99%) in Form eines farblosen Öls zu erhalten.

Ausbeute: 92 mg (0.15 mmol, 99%), farbloses Öl.



$R_f = 0.20$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 4:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 8.01 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Triazol}}$), 4.93–4.91 (m, 1H, $\text{O-CH}_{2a}\text{-C=C}$), 4.74 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_{2b}\text{-C=C}$), 4.63 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-1}}$), 4.58 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, Triazol-CH_2), 4.39 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-1}}$), 3.92–3.87 (m, 3H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-6a}}$, $\text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.72–3.66 (m, 2H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-6b}}$, $\text{H}_{\text{GlcNAc-3}}$), 3.64–3.57 (11H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-2}}$, NH , $\text{H}_{\text{Fuc-5}}$, $4 \times \text{Alkyl CH}_2$), 3.57–3.52 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Fuc-3}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-4}}$), 3.50 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 2H, $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.48–3.43 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Fuc-2}}$, $\text{H}_{\text{GlcNAc-4}}$), 3.35–3.32 (m, 1H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-5}}$), 2.76 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2H, $\text{NH}_2\text{-CH}_2$), 1.92 (s, 3H, COCH_3), 1.26 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 173.8 (COCH_3), 145.4 ($\text{C}_q\text{-Triazol}$), 126.2 (CH-Triazol), 106.6 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 157$ Hz), 101.5 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 162$ Hz), 85.3 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-3}}$), 77.6 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-5}}$), 75.2 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-4}}$), 73.5 ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 73.1, 73.1 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$, $\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 72.1, 72.1 ($\text{C}_{\text{Fuc-3}}$, $\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 71.5, 71.4, 71.4, 71.3 ($4 \times \text{Alkyl CH}_2$), 70.4 ($\text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 62.7 (GlcNAc-O-CH_2), 62.6 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-6}}$), 56.0 ($\text{C}_{\text{GlcNAc-2}}$), 51.4 (Triazol-CH_2), 42.1 ($\text{NH}_2\text{-CH}_2$), 23.4 (COCH_3), 17.1 (CH_3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3373, 3309, 2915, 2879, 1649, 1570, 1449, 1376, 1314, 1073, 998.

$[\alpha]_D^{25} = -31.5^\circ$ ($c = 1.00$, Methanol).

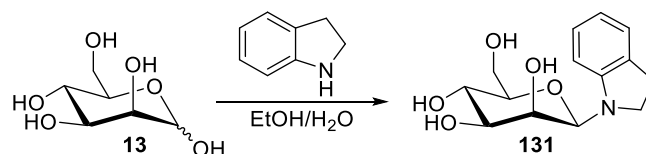
ESI-MS: m/z (%) = 478.3 (100) $[\text{M} - \text{Fuc} + \text{H}]^+$, 479.2 (21) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{Fuc} + \text{H}]^+$, 624.3 (34) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 625.3 (9) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{13} + \text{H}]^+$: 624.3087, gefunden: 624.3079.

9.4 SYNTHESE DER DIGLYCOSYLINDOLE MIT AM SACCHARID ANGEBUNDENEM LINKER

9.4.1 Synthese der *N*-Glycosylindole

1-(β -D-Mannopyranosyl)-indolin **131**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von D-Mannose (**13**, 5.00 g, 27.8 mmol, 1.0 Äq.) und Indolin (7.13 g, 6.67 mL, 59.6 mmol, 2.0 Äq.) in einer Mischung aus Ethanol (355 mL) und Wasser (14 mL) wurde unter Rühren 24 Stunden auf 100 °C geheizt. Die zunächst farblose Reaktionslösung verfärbte sich gelb, nach dem Abkühlen grünlich. Die Reaktionsmischung wurde für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein farbloser Feststoff bildete, welcher abfiltriert und mit Cyclohexan nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit, es konnte ein brauner Feststoff erhalten werden. Der Feststoff wurde mit Cyclohexan (50 mL) versetzt und auf 50 °C geheizt, anschließend wurde erneut filtriert. Das Filtrat enthielt Indolin und Oxidationsprodukte von Indolin, der Feststoff wurde in Ethanol aufgenommen (50 mL) und in der Siedehitze in Lösung gebracht. Die Lösung wurde über 14 Stunden langsam abgekühlt, der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, dann Ethylacetat/Methanol Gradient 0% auf 20% Methanol, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Mannopyranosyl-indolin **131** (6.15 g, 79%) konnte in Form eines bräunlichen Feststoffs erhalten werden.

Ausbeute: 6.15 g (21.9 mmol, 79%), bräunlicher Feststoff.

$C_{14}H_{19}NO_5$ (281.13 g/mol).

R_f = 0.39 (Ethylacetat/Methanol 9:1).

Schmelzbereich: 149.0–151.3 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.01 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H^{Indolin-4}), 6.96 (*pseudo t*, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H^{Indolin-6}), 6.64–6.56 (m, 2H, H^{Indolin-5}, H^{Indolin-7}), 4.78 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, C-4–OH), 4.76 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, C-3–OH), 4.73 (br s, 1H, H-1), 4.60 (d, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, C-2–OH), 4.37 (dd, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, C-6–OH), 3.83 (dd, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H-2), 3.76–3.62 (m, 3H, CH₂^{Indolin-2}, H-6_a), 3.46–3.41 (m, 2H, H-6_b, H-3), 3.37–3.33 (m, 1H, H-4), 3.19 (ddd, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, H-5), 2.91–2.79 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 151.5 (C^{Indolin-7a}), 129.3 (C^{Indolin-3a}), 127.0 (C^{Indolin-6}), 124.2 (C^{Indolin-4}), 117.9 (C^{Indolin-5}), 108.3 (C^{Indolin-7}), 84.3 (C-1, $^1J_{C,H} = 147$ Hz), 79.3 (C-5), 74.6 (C-3), 71.5 (C-2), 67.2 (C-4), 61.3 (C-6), 48.2 (C^{Indolin-2}), 28.2 (C^{Indolin-3}).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3492, 3301, 2975, 2835, 1603, 1486, 1441, 1428, 1328, 1313, 1258, 1096, 1085, 1034, 1004, 928, 873, 769, 745.

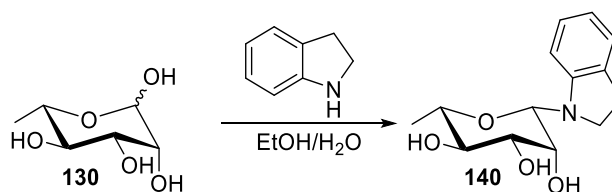
$[\alpha]_D^{24} = -43.6^\circ$ (c = 0.50, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 282.4 (100) [M + H]⁺, 283.3 (7) [M(¹³C₁) + H]⁺, 304.2 (46) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₄H₁₉NO₅ + H]⁺: 282.1341 gefunden: 282.1335.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

1-(β -D-Rhamnopyranosyl)-indolin 140



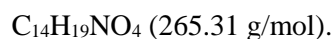
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von L-Rhamnose (**130**, 5.00 g, 30.5 mmol, 1.0 Äq.) und Indolin (7.46 mL, 67.0 mmol, 2.2 Äq.) in einer Mischung aus Ethanol (470 mL) und Wasser (11 mL) wurde unter Rühren 24 Stunden auf 100 °C geheizt, wobei sich die zunächst farblose Reaktionslösung gelb verfärbte. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat (20 mL) versetzt, wobei sich ein Feststoff bildete. Das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt, der zurückgebliebene Feststoff mit Cyclohexan versetzt, anschließend filtriert

und mit Cyclohexan gewaschen. Das Produkt **140** wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet und konnte als bräunlicher Feststoff (6.63 g, 82%) erhalten werden.

Das Filtrat wurde unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit und einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen. Es konnte allerdings kein weiteres Produkt mehr erhalten werden.

Ausbeute: 6.63 g (25.0 mmol, 82%), bräunlicher Feststoff.



$R_f = 0.15$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.03–6.99 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-4}}$), 6.96 (*pseudo* td, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-6}}$), 6.62–6.56 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indolin-5}}$, $\text{H}^{\text{Indolin-7}}$), 4.80 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, C-4-OH), 4.76–4.73 (m, 2H, H-1, C-3-OH), 4.65 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, C-2-OH), 3.84 (dd, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-2), 3.75 (td, 1H, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $\text{CH}_{2a}^{\text{Indolin-2}}$), 3.59 (*pseudo* q, $J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2b}^{\text{Indolin-2}}$), 3.40 (ddd, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 3.29–3.21 (m, 1H, H-5), 3.20–3.13 (m, 1H, H-4), 3.92–3.76 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Indolin-3}}$), 1.12 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 151.4 ($\text{C}^{\text{Indolin-7a}}$), 129.3 ($\text{C}^{\text{Indolin-3a}}$), 126.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-6}}$), 124.2 ($\text{C}^{\text{Indolin-4}}$), 117.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-5}}$), 108.1 ($\text{C}^{\text{Indolin-7}}$), 83.8 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 146$ Hz), 74.3 (C-3), 73.9 (C-5), 72.1 (C-4), 71.7 (C-2), 48.2 ($\text{C}^{\text{Indolin-2}}$), 28.2 ($\text{C}^{\text{Indolin-3}}$), 18.1 (C-6).

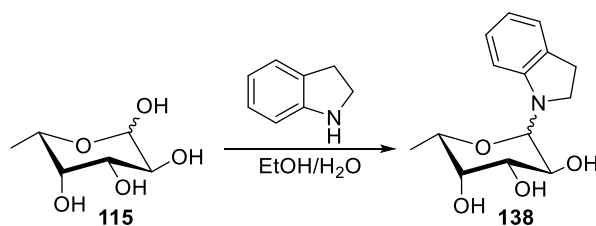
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3416, 3382, 3333, 2976, 2856, 1605, 1486, 1441, 1410, 1318, 1169, 1162, 1066, 1049, 1022, 920, 900, 872, 746, 713, 668.

$[\alpha]_D^{24} = +1238^\circ$ ($c = 1.00$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 266.3 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 288.4 (15) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$: 266.1392, gefunden: 266.1398.

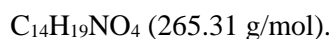
1-(α,β -D-Fucopyranosyl)-indolin **138**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von L-Fucose (**115**, 5.00 g, 30.5 mmol, 1.0 Äq.) und Indolin (7.46 mL, 67.0 mmol, 2.2 Äq.) in einer Mischung aus Ethanol (470 mL) und Wasser (11 mL) wurde unter Rühren 24 Stunden auf 100 °C geheizt, wobei sich die zunächst farblose Reaktionslösung gelb verfärbte. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat (20 mL) versetzt, wobei sich keine Fällung erzeugen ließ. Das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, dann Ethylacetat/Methanol Gradient 0% auf 20% Methanol, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **138** wurde in Form von bräunlichem Schaum (7.36 g, 92%, Mischung beider Anomere im Verhältnis α : β von 1:7.4) erhalten.

Ausbeute: 7.36 g (27.8 mmol, 92%), bräunlicher Schaum.



$R_f = 0.52$ (Ethylacetat/Methanol 9:1).

NMR-Signale, die dem β -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.01 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H^{Indolin-4}), 6.97 (*pseudo t*, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H^{Indolin-6}), 6.60–6.54 (m, 2H, H^{Indolin-5}, H^{Indolin-7}), 4.84 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, C-2–OH), 4.77 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, C-3–OH), 4.56 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 4.41 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, C-4–OH), 3.68–3.56 (m, 3H, H-2, H-5, CH_{2a}^{Indolin-2}), 3.51–3.39 (m, 3H, H-3, H-4, CH_{2b}^{Indolin-2}), 2.99–2.82 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}), 1.06 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 150.8 (C^{Indolin-7a}), 129.7 (C^{Indolin-3a}), 126.9 (C^{Indolin-6}), 124.3 (C^{Indolin-4}), 117.5 (C^{Indolin-5}), 107.5 (C^{Indolin-7}), 85.5 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 150$ Hz), 74.6 (C-3), 71.4 (C-4), 71.3 (C-2), 67.8 (C-5), 45.4 (C^{Indolin-2}), 27.6 (C^{Indolin-3}), 16.9 (C-6).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.06–7.03 (m, 1H, H^{Indolin-4}), 7.07–6.94 (m, 1H, H^{Indolin-6}), 6.66–6.61 (m, 2H, H^{Indolin-5}, H^{Indolin-7}), 5.41 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, C-2–OH), 5.22 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, C-3–OH), 5.17 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 4.48 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, C-4–OH), 4.04 (*pseudo td*, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, H-2), 3.93 (*pseudo td*, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, H-3), 3.68–3.56 (m, 1H, CH_{2a}^{Indolin-2}), 3.51–3.39 (m, 3H, H-4, H-5, CH_{2b}^{Indolin-2}), 2.99–2.82 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}), 1.08–1.06 (m, 3H, CH₃).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 150.8 (C^{Indolin-7a}), 129.9 (C^{Indolin-3a}), 127.0 (C^{Indolin-6}), 124.4 (C^{Indolin-4}), 118.1 (C^{Indolin-5}), 108.1 (C^{Indolin-7}), 88.6 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 158$ Hz), 85.0 (C-4), 76.7 (C-2), 75.5 (C-3), 66.4 (C-5), 45.2 (C^{Indolin-2}), 27.6 (C^{Indolin-3}), 19.8 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3376, 2978, 2892, 1606, 1487, 1460, 1439, 1410, 1263, 1168, 1100, 1022, 995, 941, 898, 859, 778, 746, 717.

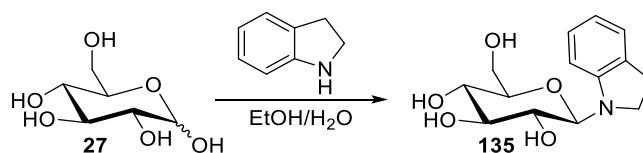
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +10.0^\circ$ ($c = 1.00$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 266.4 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 288.4 (12) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$: 266.1392, gefunden: 266.1398.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

1-(β -D-Glucofuranosyl)-indolin **135**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von D-Glucose (**27**, 5.00 g, 27.8 mmol, 1.0 Äq.) und Indolin (6.80 mL, 61.1 mmol, 2.2 Äq.) in einer Mischung aus Ethanol (360 mL) und Wasser (14 mL) wurde unter Rühren 24 Stunden auf 100 °C geheizt, wobei sich die zunächst farblose Reaktionslösung gelb verfärbte. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat (20 mL) versetzt, wobei sich keine Fällung erzeugen ließ. Das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, dann Ethylacetat/Methanol Gradient 0% auf 20% Methanol, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **135** wurde in Form von gelblichem Schaum (7.63 g, 98%) erhalten.

Ausbeute: 7.63 g (27.1 mmol, 98%), gelblicher Schaum.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (281.31 g/mol).

$R_f = 0.37$ (Ethylacetat/Methanol 9:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.04–6.93 (m, 2H, H^{Indolin-4}, H^{Indolin-6}), 6.61–6.52 (m, 2H, H^{Indolin-5}, H^{Indolin-7}), 5.14–4.82 (m, 3H, C-2-OH, C-4-OH, C-6-OH), 4.64 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, H-1), 4.44–4.25 (br s, 1H, C-3-OH), 3.69–3.53 (m, 2H, H-6_a, CH_{2a}^{Indolin-2}), 3.52–3.37 (m, 2H, H-6_b, CH_{2b}^{Indolin-2}), 3.37–3.04 (m, 4H, H-2, H-3, H-4- H-5), 2.98–2.84 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 150.7 (C^{Indolin-7a}), 129.6 (C^{Indolin-3a}), 126.9 (C^{Indolin-6}), 124.3 (C^{Indolin-4}), 117.6 (C^{Indolin-5}), 107.4 (C^{Indolin-7}), 85.0 (C-1, ¹*J*_{C,H} = 148 Hz), 78.0 (C-5), 77.7 (C-2), 70.7 (C-3), 70.0 (C-4), 60.8 (C-6), 45.0 (C^{Indolin-2}), 27.6 (C^{Indolin-3}).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3343, 2912, 2883, 1606, 1487, 1460, 1414, 1260, 1102, 1053, 1009, 748.

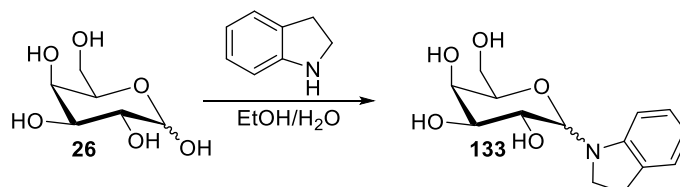
[α]_D²⁴ = –10.6° (c = 1.00, Methanol).

ESI-MS: *m/z* (%) = 282.4 (100) [M + H]⁺, 282.9 (25) [M(¹³C₁) + H]⁺, 304.4 (64) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₄H₁₉NO₅ + H]⁺: 282.1341, gefunden: 282.1348.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

1-(α,β -D-Galacopyranosyl)-indolin 133



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von D-Galactose (**26**, 5.00 g, 27.8 mmol, 1.0 Äq.) und Indolin (6.80 mL, 61.1 mmol, 2.2 Äq.) in einer Mischung aus Ethanol (360 mL) und Wasser (14 mL) wurde unter Rühren 24 Stunden auf 100 °C geheizt, wobei sich die zunächst farblose Reaktionslösung gelb verfärbte. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat (20 mL) versetzt, wobei sich ein Feststoff bildete. Das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt, der zurückgebliebene Feststoff mit Cyclohexan versetzt, anschließend filtriert und mit Cyclohexan gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, dann Ethylacetat/Methanol Gradient 0% auf 20% Methanol, Isolera Flash Purification

System) gereinigt. Das vereinte Produkt **133** wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet und konnte als sandfarbener Feststoff (7.18 g, 92%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 1:4) erhalten werden.

Ausbeute: 7.18 g (25.5 mmol, 92%), sandfarbener Feststoff.

$C_{14}H_{19}NO_5$ (281.31 g/mol).

$R_f = 0.37$ (Ethylacetat/Methanol 9:1).

NMR-Signale, die dem β -Anomer zugeordnet werden können:

1H -NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.02–6.93 (m, 1H, H^{Indolin-4}), 6.95 (*pseudo t*, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H^{Indolin-6}), 6.62–6.53 (m, 2H, H^{Indolin-5}, H^{Indolin-7}), 4.86 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, C-2–OH), 4.80 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, C-3–OH), 4.58 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H-1), 4.55–4.50 (m, 1H, C-6–OH), 4.37 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, C-4–OH), 3.72–3.58 (m, 3H, H-2, H-4, CH_{2a}^{Indolin-2}), 3.51–3.30 (m, 5H, H-3, H-5, 2 \times H-6, CH_{2b}^{Indolin-2}), 2.99–2.83 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 150.7 (C^{Indolin-7a}), 129.6 (C^{Indolin-3a}), 126.9 (C^{Indolin-6}), 124.3 (C^{Indolin-4}), 117.5 (C^{Indolin-5}), 107.5 (C^{Indolin-7}), 85.7 (C-1, $^1J_{C,H} = 151$ Hz), 76.4 (C-5), 74.4 (C-3), 68.4 (C-4), 67.7 (C-2), 60.4 (C-6), 45.4 (C^{Indolin-2}), 27.6 (C^{Indolin-3}).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

1H -NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.04–7.02 (m, 1H, H^{Indolin-4}), 6.98–6.93 (m, 1H, H^{Indolin-6}), 6.63–6.53 (m, 2H, H^{Indolin-5}, H^{Indolin-7}), 5.39 (d, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, C-2–OH), 5.22 (d, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, C-3–OH), 5.17 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H-1), 4.60–4.50 (m, 2H, C-4–OH, C-6–OH), 4.09–3.99 (m, 2H, H-2, H-3), 3.72–3.28 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, H-5, 2 \times H-6, CH₂^{Indolin-2}), 2.99–2.83 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 150.8 (C^{Indolin-7a}), 129.9 (C^{Indolin-3a}), 127.0 (C^{Indolin-6}), 124.4 (C^{Indolin-4}), 118.0 (C^{Indolin-5}), 108.0 (C^{Indolin-7}), 88.9 (C-1, $^1J_{C,H} = 158$ Hz), 80.5 (C-4), 76.4 (C-2), 74.9 (C-3), 70.7 (C-5), 62.5 (C-6), 45.1 (C^{Indolin-2}), 27.5 (C^{Indolin-3}).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3359, 2940, 2911, 2851, 1649, 1605, 1487, 1459, 1408, 1369, 1203, 1077, 1022, 997, 746.

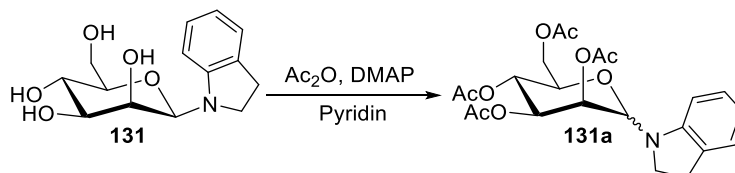
$[\alpha]_D^{24} = +2.8^\circ$ (c = 1.00, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 282.4 (100) [M + H]⁺, 283.2 (27) [M(¹³C₁) + H]⁺, 304.4 (58) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{14}H_{19}NO_5 + H]^+$: 282.1341 gefunden: 282.1335.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

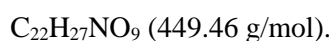
1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α,β -D-mannopyranosyl)-indolin **131a**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von 1-(β -D-Mannopyranosyl)-indolin (**131**, 4.15 g, 14.8 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (50 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (16.8 mL, 178 mmol, 12 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (50 mL) versetzt und mit gesättigter NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 \times 50 mL) und erneut mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die Phasengrenzen bildeten sich jeweils nur schlecht aus. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 40% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **131a** wurde als Mischung beider Anomere in Form eines gelblichen viskosen Öls (6.11 g, 92%) erhalten. Die beiden Anomere ließen sich per Säulenchromatographie trennen, wandelten sich allerdings in Lösungsmitteln schnell wieder ineinander, um. In CDCl₃ wurde stets ein Verhältnis $\alpha:\beta$ von 4:1 beobachtet, in DMSO-*d*₆ stellte sich nach einigen Stunden ein Verhältnis $\alpha:\beta$ von 1:2 ein.

Ausbeute: 6.11 g (13.6 mmol, 92%), gelbliches Öl.



$R_f = 0.34$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1), β -Anomer.

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1), α -Anomer.

NMR-Signale, die dem β -Anomer zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.08–7.00 (m, 2H, H^{Indolin-4}, H^{Indolin-6}), 6.79–6.73 (m, 1H, H^{Indolin-7}), 6.67 (*pseudo* td, ³*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz, 1H, H^{Indolin-5}), 5.52 (br s, 1H, H-1), 5.46 (d, ³*J* = 3.3 Hz, 1H, H-2), 5.36 (dd, ³*J* = 10.0 Hz, ³*J* = 3.3 Hz, 1H, H-3), 5.06 (*pseudo* t,

$^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, H-4), 4.14–3.98 (m, 3H, H-5, 2 × H-6), 3.54 (*pseudo* q, $J = 9.7$ Hz, 1H, $CH_{2a}^{\text{Indolin-2}}$), 3.33–3.24 (m, 1H, $CH_{2b}^{\text{Indolin-2}}$), 3.03–2.85 (m, 2H, $CH_2^{\text{Indolin-3}}$), 2.18, 2.04, 1.94, 1.93 (4 × s, je 3H, 4 × $COCH_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 170.1, 170.0, 169.7, 169.6 (4 × $COCH_3$), 150.2 ($C^{\text{Indolin-7a}}$), 129.1 ($C^{\text{Indolin-3a}}$), 127.0 ($C^{\text{Indolin-6}}$), 124.5 ($C^{\text{Indolin-4}}$), 119.0 ($C^{\text{Indolin-5}}$), 108.7 ($C^{\text{Indolin-7}}$), 81.9 (C-1, $^1J_{C,H} = 152$ Hz), 72.9 (C-5), 71.5 (C-3), 70.0 (C-2), 65.9 (C-4), 62.3 (C-6), 47.0 ($C^{\text{Indolin-2}}$), 28.2 ($C^{\text{Indolin-3}}$), 21.0, 20.6, 20.5, 20.4 (4 × $COCH_3$).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

1H -NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.11 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, $H^{\text{Indolin-4}}$), 7.08–7.01 (m, 1H, $H^{\text{Indolin-6}}$), 6.94 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, $H^{\text{Indolin-7}}$), 6.79–6.73 (m, 1H, $H^{\text{Indolin-5}}$), 5.44 (*pseudo* t, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-2), 5.26 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 5.12–5.07 (m, 1H, H-4), 4.88 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-1), 4.29 (dd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-6_a), 4.14–3.98 (m, 2H, H-5, H-6_b), 3.66 (*pseudo* td, $^2J = 8.0$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, $CH_{2a}^{\text{Indolin-2}}$), 3.33–3.24 (m, 1H, $CH_{2b}^{\text{Indolin-2}}$), 3.03–2.85 (m, 2H, $CH_2^{\text{Indolin-3}}$), 2.11, 2.06, 2.03, 2.00 (4 × s, je 3H, 4 × $COCH_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 170.0, 170.0, 169.8, 169.6 (4 × $COCH_3$), 150.3 ($C^{\text{Indolin-7a}}$), 130.3 ($C^{\text{Indolin-3a}}$), 127.2 ($C^{\text{Indolin-6}}$), 124.2 ($C^{\text{Indolin-4}}$), 119.8 ($C^{\text{Indolin-5}}$), 110.3 ($C^{\text{Indolin-7}}$), 84.4 (C-1, $^1J_{C,H} = 162$ Hz), 69.3 (C-5), 69.1 (C-3), 67.5 (C-2), 66.1 (C-4), 61.8 (C-6), 48.8 ($C^{\text{Indolin-2}}$), 28.1 ($C^{\text{Indolin-3}}$), 20.7, 20.6, 20.6, 20.5 (4 × $COCH_3$).

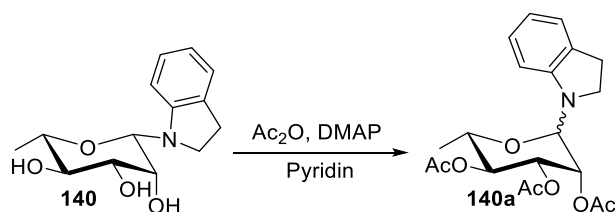
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3025, 2887, 1741, 1606, 1487, 1460, 1427, 1367, 1217, 1102, 1046, 958, 912, 747, 667.

$[\alpha]_D^{24} = +39.6^\circ$ (c = 0.50, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 450.4 (100) $[M + H]^+$, 472.2 (21) $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{22}H_{27}NO_9 + Na]^+$: 472.1584 gefunden: 472.1571.

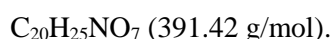
1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α,β -D-rhamnopyranosyl)-indolin 140a



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von 1-(β -D-Rhamnopyranosyl)-indolin (**140**, 6.13 g, 23.1 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (80 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (19.7 mL, 208 mmol, 9.0 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Toluol (3×100 mL) und Chloroform (100 mL) codestilliert. Das Produkt **140a** wurde als Mischung beider Anomere in Form von einem hellbraunen Feststoff (8.80 g, 97%) erhalten. Die beiden Anomere liegen in CDCl_3 in einem Verhältnis $\alpha:\beta$ von 2:1 vor.

Ausbeute: 8.80 g (22.5 mmol, 97%), hellbrauner Feststoff.



$R_f = 0.44$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Schmelzbereich: 152.1–156.3 °C unter Zersetzung.

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.13 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-4}}$), 7.10–7.03 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indolin-6}}$, $\text{H}^{\text{Indolin-7}}$), 6.82 (*pseudo* td, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-5}}$), 5.56 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-2), 5.32 (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 5.14 (*pseudo* t, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, H-4), 4.74 (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 4.12 (dq, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 3.79 (*pseudo* td, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2a}^{\text{Indolin-2}}$), 3.39–3.26 (m, 1H, $\text{CH}_{2b}^{\text{Indolin-2}}$), 3.12–2.94 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Indolin-3}}$), 2.17, 2.06, 2.05 ($3 \times$ s, je 3H, $3 \times \text{COCH}_3$), 1.28 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3 -6).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.7, 170.4, 170.1 ($3 \times \text{COCH}_3$), 151.0 ($\text{C}^{\text{Indolin-7a}}$), 130.5 ($\text{C}^{\text{Indolin-3a}}$), 127.7 ($\text{C}^{\text{Indolin-6}}$), 124.5 ($\text{C}^{\text{Indolin-4}}$), 120.3 ($\text{C}^{\text{Indolin-5}}$), 110.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-7}}$), 86.5 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 161$ Hz), 71.1 (C-4), 70.3 (C-3), 68.9 (C-2), 67.2 (C-5), 50.1 ($\text{C}^{\text{Indolin-2}}$), 29.0 ($\text{C}^{\text{Indolin-3}}$), 21.1, 21.0, 21.0 ($3 \times \text{COCH}_3$), 17.5 (C-6).

NMR-Signale, die dem β -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.09–7.03 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indolin-4}}$, $\text{H}^{\text{Indolin-6}}$), 6.74 (*pseudo* td, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-5}}$), 6.59 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-7}}$), 5.65–5.63 (m, 1H, H-2), 5.13–5.08 (m, 2H, H-3, H-4), 4.91 (br s, 1H, H-1), 3.70–3.61 (m, 2H, H-5, $\text{CH}_{2a}^{\text{Indolin-2}}$), 3.39–3.27 (m, 1H, $\text{CH}_{2b}^{\text{Indolin-2}}$), 3.12–2.94 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Indolin-3}}$), 2.20, 2.07, 1.94, 2.00 ($3 \times$ s, je 3H, $3 \times \text{COCH}_3$), 1.27 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3 -6).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.5, 170.4, 170.1 ($3 \times \text{COCH}_3$), 150.2 ($\text{C}^{\text{Indolin-7a}}$), 129.8 ($\text{C}^{\text{Indolin-3a}}$), 127.4 ($\text{C}^{\text{Indolin-6}}$), 124.8 ($\text{C}^{\text{Indolin-4}}$), 119.6 ($\text{C}^{\text{Indolin-5}}$), 108.6

(C^{Indolin-7}), 84.4 (C-1, ¹J_{C,H} = 146 Hz), 72.6, 72.5 (C-3, C-5), 70.9 (C-4), 70.2 (C-2), 48.2 (C^{Indolin-2}), 28.9 (C^{Indolin-3}), 21.4, 21.0, 20.8 (3 × COCH₃), 17.8 (C-6).

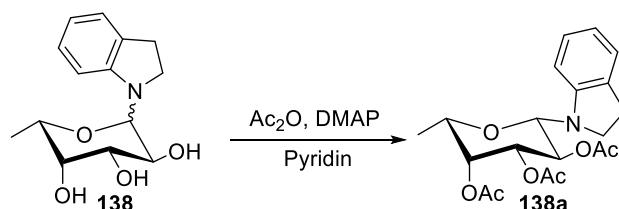
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3026, 2983, 1742, 1606, 1487, 1461, 1425, 1368, 1242, 1218, 1095, 1048, 948, 923, 751, 667.

$[\alpha]_D^{24} = +28.5^\circ$ (c = 0.50, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 392.3 (100) [M + H]⁺, 414.2 (5) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₀H₂₅NO₇ + Na]⁺: 414.1529 gefunden: 414.1526.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-fucopyranosyl)-indolin **138a**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von 1-(α,β-D-Fucopyranosyl)-indolin (**138**, 6.78 g, 25.6 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (90 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (21.8 mL, 230 mmol, 9.0 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Toluol (3 × 100 mL) und Chloroform (100 mL) codestilliert. Das Produkt **138a** wurde in Form von einem braunen amorphen Feststoff (10.0 g, 100%) erhalten.

Ausbeute: 10.0 g (25.5 mmol, 100%), brauner amorpher Feststoff.

C₂₀H₂₅NO₇ (391.42 g/mol).

R_f = 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Schmelzbereich: 140.2–143.6 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.10–7.04 (m, 2H, H^{Indolin-4}, H^{Indolin-6}), 6.74–6.70 (m, 1H, H^{Indolin-5}), 6.57 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H^{Indolin-7}), 5.43 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-2), 5.28 (dd, ³J = 3.5 Hz, ³J = 1.1 Hz, 1H, H-4), 5.15 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.92 (d, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-1), 3.86 (qd, ³J = 6.4 Hz, ³J = 1.1 Hz, 1H, H-5), 3.72–3.61 (m, 2H, CH₂^{Indolin-2}), 3.06–2.93 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}), 2.19, 2.01, 1.97 (3 × s, je 3H, 3 × COCH₃), 1.13 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CH₃₋₆).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.8, 170.4, 170.1 ($3 \times \text{COCH}_3$), 149.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-7a}}$), 130.8 ($\text{C}^{\text{Indolin-3a}}$), 127.2 ($\text{C}^{\text{Indolin-6}}$), 125.1 ($\text{C}^{\text{Indolin-4}}$), 119.3 ($\text{C}^{\text{Indolin-5}}$), 107.8 ($\text{C}^{\text{Indolin-7}}$), 84.5 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 153$ Hz), 72.6 (C-3), 70.8 (C-4), 70.6 (C-5), 66.7 (C-2), 45.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-2}}$), 28.3 ($\text{C}^{\text{Indolin-3}}$), 21.0, 20.9, 20.8 ($3 \times \text{COCH}_3$), 16.3 (C-6).

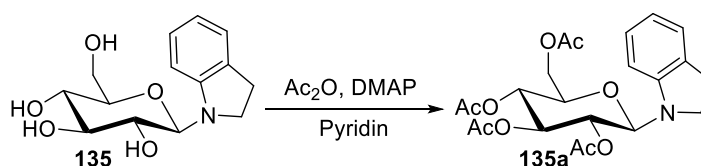
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2987, 2940, 1746, 1606, 1488, 1462, 1423, 1369, 1243, 1223, 1093, 1078, 1026, 920, 903, 751.

$[\alpha]_D^{24} = -35.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 392.3 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 414.2 (9) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_7 + \text{Na}]^+$: 414.1529 gefunden: 414.1527.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-indoli **135a**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von 1-(β -D-Glucopyranosyl)-indolin (**135**, 5.63 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (65 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (22.7 mL, 240 mmol, 12.0 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Toluol (3×100 mL) und Chloroform (100 mL) codestilliert. Das Produkt **135a** wurde in Form von einem hellbraunen amorphen Feststoff (8.61 g, 96%) erhalten.

Ausbeute: 8.61 g (19.2 mmol, 96%), hellbrauner amorpher Feststoff.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_9$ (449.46 g/mol).

$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Schmelzbereich: 107.5–108.9 °C unter Zersetzung.

^1H -NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.10–7.05 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indolin-4}}$, $\text{H}^{\text{Indolin-6}}$), 6.74 (*pseudo* td, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 0.9$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-5}}$), 6.55 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-7}}$), 5.34 (*pseudo* t, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 5.30 (*pseudo* t, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-2), 5.09 (*pseudo* t, $^3J = 9.6$ Hz, 1H, H-4), 5.01 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-1), 4.25 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, H-6_a), 4.03 (dd,

$^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-6_b), 3.76 (ddd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 3.65–3.53 (m, 2H, CH₂^{Indolin-2}), 3.03–2.89 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}), 2.04, 2.03, 2.00, 1.99 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8, 170.3, 169.8, 169.7 (4 × COCH₃), 149.5 (C^{Indolin-7a}), 130.7 (C^{Indolin-3a}), 127.2 (C^{Indolin-6}), 125.1 (C^{Indolin-4}), 119.6 (C^{Indolin-5}), 107.8 (C^{Indolin-7}), 84.4 (C-1, $^1J_{C,H} = 153$ Hz), 74.1 (C-3), 73.4 (C-5), 68.9 (C-2), 68.6 (C-4), 62.2 (C-6), 45.9 (C^{Indolin-2}), 28.3 (C^{Indolin-3}), 20.9, 20.8, 20.8, 20.8 (4 × COCH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3026, 2958, 1745, 1607, 1488, 1461, 1426, 1367, 1329, 1218, 1140, 1096, 1061, 909, 748, 720, 667.

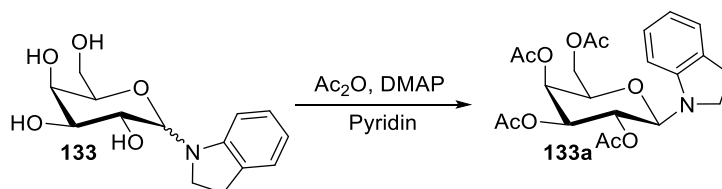
$[\alpha]_D^{24} = +8.8^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 450.4 (100) [M + H]⁺, 472.2 (42) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₂H₂₇NO₉ + Na]⁺: 472.1584 gefunden: 472.1588.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-indolin 133a



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von 1-(α,β-D-Galactopyranosyl)-indolin (**133**, 5.08 g, 18.1 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (65 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (20.5 mL, 217 mmol, 12.0 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Toluol (3 × 100 mL) und Chloroform (100 mL) codestilliert. Das Produkt **133a** wurde in Form von einem schwarzen Schaum (7.78 g, 96%) erhalten.

Ausbeute: 7.78 g (17.3 mmol, 96%), schwarzer Schaum.

C₂₂H₂₇NO₉ (449.46 g/mol).

$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.12–7.05 (m, 2H, H^{Indolin-4}, H^{Indolin-6}), 6.74 (*pseudo* td, ³*J* = 7.4 Hz, ³*J* = 1.0 Hz, 1H, H^{Indolin-5}), 6.58(d, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, H^{Indolin-7}), 5.49–5.42 (m, 2H, H-2, H-4), 5.16 (dd, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.96 (d, ³*J* = 9.2 Hz, 1H, H-1), 4.08–4.04 (m, 2H, 2 × H-6), 3.98 (ddd, ³*J* = 7.5 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, ³*J* = 1.2 Hz, 1H, H-5), 3.72–3.59 (m, 2H, CH₂^{Indolin-2}), 3.01–2.92 (m, 2H, CH₂^{Indolin-3}), 2.17, 2.01, 1.99, 1.98 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.6, 170.4, 170.3, 170.0 (4 × COCH₃), 149.6 (C^{Indolin-7a}), 130.8 (C^{Indolin-3a}), 127.2 (C^{Indolin-6}), 125.1 (C^{Indolin-4}), 119.6 (C^{Indolin-5}), 107.9 (C^{Indolin-7}), 84.8 (C-1, ¹*J*_{C,H} = 153 Hz), 72.2 (C-3), 72.0 (C-5), 67.4 (C-4), 66.6 (C-2), 61.3 (C-6), 46.0 (C^{Indolin-2}), 28.3 (C^{Indolin-3}), 21.0, 20.9, 20.8, 20.8 (4 × COCH₃).

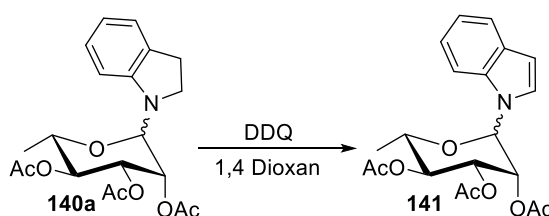
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3026, 2962, 1743, 1667, 1606, 1488, 1462, 1425, 1368, 1169, 1121, 1048, 1023, 919, 866, 747, 667.

[α]_D²⁴ = +20.2° (c = 0.50, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 450.4 (100) [M + H]⁺, 472.3 (22) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₂H₂₇NO₉ + Na]⁺: 472.1584 gefunden: 472.1572.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α,β -D-rhamnopyranosyl)-indol **141**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von peracetyliertem Rhamnopyranosyl-indolin **140a** (8.30 g, 21.2 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (530 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit DDQ (5.78 g, 25.5 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 24 Stunden wurde die schwarze Reaktionsmischung mit Ethylacetat (500 mL) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (250 mL) versetzt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Es konnte ein schwarzer Schaum erhalten werden, dieser wurde erneut in Ethylacetat (200 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (200 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **141**

konnte als dunkelgrüner Schaum (7.90 g, 96%, Mischung beider Anomere im Verhältnis α : β von 1:9) erhalten werden.

Ausbeute: 7.90 g (20.3 mmol, 96%), dunkelgrüner Schaum.

$C_{22}H_{25}NO_9$ (447.44 g/mol).

$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

NMR-Signale, die dem β -Anomer zugeordnet werden können:

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.59 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, $H^{Indol-4}$), 7.40 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, 1H, $H^{Indol-7}$), 7.28 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $H^{Indol-2}$), 7.22 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, $H^{Indol-6}$), 7.12 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $H^{Indol-5}$), 6.52 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, $H^{Indol-3}$), 5.83 (d, $^3J = 1.4$ Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd, $^3J = 2.8$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 1H, H-2), 5.28–5.21 (m, 2H, H-3, H-4), 3.85–3.77 (m, 1H, H-5), 2.11, 2.03, 1.99 (3 \times s, je 3H, 3 \times $COCH_3$), 1.37 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3-6).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.3, 170.0, 169.6 (3 \times $COCH_3$), 135.3 ($C^{Indol-7a}$), 128.8 ($C^{Indol-3a}$), 125.3 ($C^{Indol-2}$), 122.2 ($C^{Indol-6}$), 121.2 ($C^{Indol-4}$), 120.5 ($C^{Indol-5}$), 109.9 ($C^{Indol-7}$), 103.3 ($C^{Indol-3}$), 82.2 (C-1, $^1J_{C,H} = 152$ Hz), 73.9 (C-5), 71.5 (C-3), 70.3 (C-4), 70.0 (C-2), 21.0, 20.9, 20.7 (3 \times $COCH_3$), 17.8 (C-6).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.66–7.61 (m, 2H, $H^{Indol-4}$, $H^{Indol-7}$), 7.50 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $H^{Indol-2}$), 7.27–7.16 (m, 2H, $H^{Indol-5}$, $H^{Indol-6}$), 6.63 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, $H^{Indol-3}$), 6.05 (*pseudo t*, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 5.91 (d, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H-1), 5.45 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 5.31–5.20 (m, 1H, H-4), 3.58 (dq, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 2.17, 2.11, 2.05 (3 \times s, je 3H, 3 \times $COCH_3$), 1.26 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3-6).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.7, 170.0, 169.9 (3 \times $COCH_3$), 136.8 ($C^{Indol-7a}$), 129.2 ($C^{Indol-3a}$), 125.1 ($C^{Indol-2}$), 122.7 ($C^{Indol-6}$), 121.1 ($C^{Indol-4}$), 121.0 ($C^{Indol-5}$), 111.7 ($C^{Indol-7}$), 104.2 ($C^{Indol-3}$), 81.9 (C-1, $^1J_{C,H} = 152$ Hz), 70.6 (C-3), 70.4 (C-4), 68.7 (C-5), 68.1 (C-2), 21.0, 20.9, 20.8 (3 \times $COCH_3$), 17.2 (C-6).

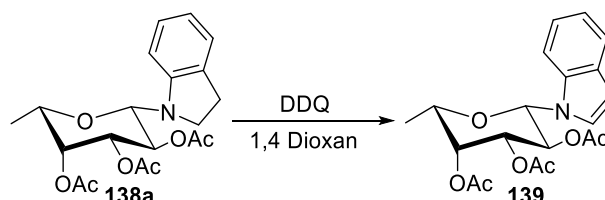
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3026, 2986, 1742, 1664, 1478, 1369, 1313, 1243, 1213, 1095, 1053, 980, 950, 916, 891, 742, 667.

$[\alpha]_D^{24} = -25.6^\circ$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 390.6 (100) $[M + H]^+$, 412.3 (57) $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{20}H_{23}NO_7 + Na]^+$: 412.1372 gefunden: 412.1363.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-fucopyranosyl)-indol **139**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von peracetyliertem Fucopyranosyl-indolin **139a** (9.62 g, 24.6 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (615 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit DDQ (6.70 g, 29.5 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die schwarze Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und mit einer Mischung aus Cyclohexan und Ethylacetat (2:1) so lange nachgewaschen, bis per Dünnschichtchromatographie kein Produkt mehr vom Kieselgel eluierte. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (250 mL) aufgenommen und mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (2×250 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt konnte als rötlicher Schaum (8.47 g, 88%) erhalten werden.

Ausbeute: 8.47 g (21.8 mmol, 88%), rötlicher Schaum.

$C_{20}H_{23}NO_7$ (389.40 g/mol).

$R_f = 0.44$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.60 (dt, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, $H^{Indol-4}$), 7.49–7.46 (m, 1H, $H^{Indol-7}$), 7.28 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $H^{Indol-2}$), 7.26–7.21 (m, 1H, $H^{Indol-6}$), 7.13 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $H^{Indol-5}$), 6.56 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, $H^{Indol-3}$), 5.71 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-2), 5.54 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 5.40 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H-4), 5.27 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-3), 4.08 (qd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-5), 2.28, 2.01, 1.66 ($3 \times s$, je 3H, $3 \times COCH_3$), 1.26 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3-6).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.7, 170.3, 169.0 ($3 \times COCH_3$), 136.2 ($C^{Indol-7a}$), 129.3 ($C^{Indol-3a}$), 125.0 ($C^{Indol-2}$), 122.3 ($C^{Indol-6}$), 121.4 ($C^{Indol-4}$), 120.6 ($C^{Indol-5}$), 110.0 ($C^{Indol-7}$), 104.0 ($C^{Indol-3}$), 84.0 (C-1, $^1J_{C,H} = 148$ Hz), 72.1 (C-5), 72.0 (C-3), 70.5 (C-4), 68.3 (C-2), 20.9, 20.8, 20.4 ($3 \times COCH_3$), 16.4 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3024, 2988, 1746, 1628, 1475, 1461, 1368, 1315, 1164, 1131, 1085, 1058, 1016, 931, 920, 903, 743, 722, 667.

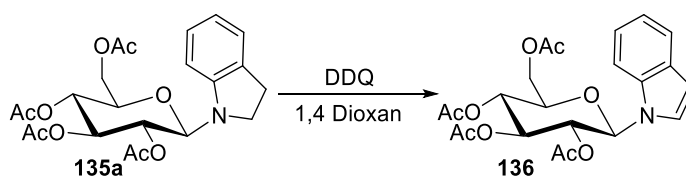
$[\alpha]_D^{24} = -43.2^\circ$ (c = 0.50, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 390.7 (100) [M + H]⁺, 412.4 (64) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₀H₂₃NO₇ + Na]⁺: 412.1372 gefunden: 412.1379.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-indol **136**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von peracetyliertem Glucopyranosyl-indolin **135a** (8.11 g, 18.1 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (450 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit DDQ (4.92 g, 21.7 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die schwarze Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit 1,4-Dioxan (200 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (250 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 250 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **136** konnte als bräunlicher Feststoff (8.14 g, 99%) erhalten werden.

Ausbeute: 8.14 g (18.1 mmol, 99%), bräunlicher Feststoff.

C₂₂H₂₅NO₉ (447.44 g/mol).

$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Schmelzbereich: 148.6–149.6 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.60 (*pseudo* dt, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol}-4), 7.41 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol}-7), 7.26–7.22 (m, 2H, H^{Indol}-2, H^{Indol}-6), 7.14 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol}-5), 6.57 (dd, ³*J* = 3.4 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H, H^{Indol}-3), 5.64 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, H-1), 5.55 (*pseudo* t, ³*J* = 9.2 Hz,

¹H, H-2), 5.45 (*pseudo* t, ³J = 9.4 Hz, 1H, H-3), 5.29 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H, H-6_a), 4.16 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1H, H-6_b), 4.00 (ddd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1H, H-5), 2.08, 2.07, 2.03, 1.67 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.6, 170.2, 169.4, 168.8 (4 × COCH₃), 136.1 (C^{Indol}-7a), 129.1 (C^{Indol}-3a), 124.4 (C^{Indol}-2), 122.4 (C^{Indol}-6), 121.3 (C^{Indol}-4), 120.7 (C^{Indol}-5), 109.5 (C^{Indol}-7), 104.4 (C^{Indol}-3), 83.1 (C-1, ¹J_{C,H} = 153 Hz), 74.6 (C-5), 73.4 (C-3), 70.4 (C-2), 68.2 (C-4), 61.9 (C-6), 20.7, 20.6, 20.6, 20.1 (4 × COCH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3021, 2940, 1743, 1641, 1478, 1461, 1367, 1314, 1212, 1091, 1062, 1034, 960, 920, 744, 667.

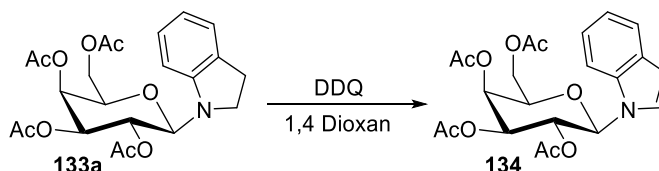
$[\alpha]_D^{24} = -1.8^\circ$ (c = 0.33, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 470.3 (100) [M + Na]⁺, 449.0 (44) [M + H]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₂H₂₅NO₉ + Na]⁺: 470.1427 gefunden: 470.1415.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-galacopyranosyl)-indol **134**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von peracetyliertem Galactopyranosyl-indolin (**133a**, 7.26 g, 16.2 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (405 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit DDQ (4.41 g, 19.4 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die schwarze Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit 1,4-Dioxan (200 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (250 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 250 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **134** konnte als rötlicher Schaum (7.30 g, 99%) erhalten werden.

Ausbeute: 7.30 g (16.2 mmol, 99%), rötlicher Schaum.

C₂₂H₂₅NO₉ (447.44 g/mol).

$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.60 (*pseudo* dt, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-4}}$), 7.48–7.45 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-7}}$), 7.28–7.22 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indol-2}}$, $\text{H}^{\text{Indol-6}}$), 7.14 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-5}}$), 6.57 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-3}}$), 5.74 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, H-2), 5.59–5.54 (m, 2H, H-1, H-4), 5.28 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 4.24–4.13 (m, 3H, H-5, $2 \times$ H-6), 2.26, 2.03, 2.01, 1.67 ($4 \times$ s, je 3H, $4 \times \text{COCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.6, 170.3, 170.2, 168.9 ($4 \times \text{COCH}_3$), 136.2 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 129.2 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 125.0 ($\text{C}^{\text{Indol-2}}$), 122.4 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 121.4 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 120.8 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 109.9 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 104.2 ($\text{C}^{\text{Indol-3}}$), 84.0 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 153$ Hz), 73.4 (C-5), 71.6 (C-3), 68.1 (C-2), 67.4 (C-4), 61.6 (C-6), 20.9, 20.8, 20.7, 20.3 ($4 \times \text{COCH}_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3024, 2983, 1747, 1477, 1461, 1368, 1316, 1218, 1159, 1086, 1055, 953, 921, 746, 667.

$[\alpha]_D^{24} = -9.7^\circ$ ($c = 0.33$, CHCl_3).

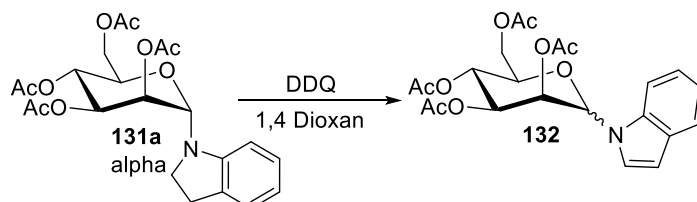
ESI-MS: m/z (%) = 470.9 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_9 + \text{Na}]^+$: 470.1427 gefunden: 470.1447.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α,β -D-mannopyranosyl)-indol 132

Methode A:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von 1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl)-indolin (**131a**, 3.02 g, 6.72 mmol, 1.0 Äq., isoliert per Säulenchromatographie in der Stufe zuvor) in 1,4-Dioxan (170 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit DDQ (1.83 g, 8.06 mmol, 1.2 Äq.)

versetzt. Nach 16 Stunden wurde die schwarze Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit 1,4-Dioxan (200 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (250 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 250 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **132** konnte als bräunlicher Schaum (3.02 g, 99%, Mischung beider Anomere im Verhältnis α : β von 1:5) erhalten werden.

Ausbeute: 3.02 g (6.72 mmol, 99%), bräunlicher Schaum.

R_f = 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1), β -Anomer.

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1), α -Anomer.

NMR-Signale, die dem β -Anomer zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.59 (*pseudo* dt, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol-4}), 7.40 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, H^{Indol-7}), 7.25 (d, 3J = 3.4 Hz, 1H, H^{Indol-2}), 7.24–7.20 (m, 1H, H^{Indol-6}), 7.13 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 3J = 7.1 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol-5}), 6.52 (dd, 3J = 3.4 Hz, 4J = 0.8 Hz, 1H, H^{Indol-3}), 5.85 (d, 3J = 1.4 Hz, 1H, H-1), 5.58 (dd, 3J = 3.2 Hz, 3J = 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.42 (*pseudo* t, 3J = 10.0 Hz, 1H, H-4), 5.32 (dd, 3J = 10.1 Hz, 3J = 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.34 (dd, 2J = 12.3 Hz, 3J = 5.9 Hz, 1H, H-6_a), 4.24 (dd, 2J = 12.3 Hz, 3J = 2.4 Hz, 1H, H-6_b), 3.97 (ddd, 3J = 9.9 Hz, 3J = 5.9 Hz, 3J = 2.4 Hz, 1H, H-5), 2.11, 2.10, 2.03, 2.00 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8, 170.2, 169.8, 169.6 (4 × COCH₃), 135.3 (C^{Indol-7a}), 128.8 (C^{Indol-3a}), 125.2 (C^{Indol-2}), 122.3 (C^{Indol-6}), 121.3 (C^{Indol-4}), 120.7 (C^{Indol-5}), 109.9 (C^{Indol-7}), 103.5 (C^{Indol-3}), 82.4 (C-1, $^1J_{C,H}$ = 147 Hz), 75.5 (C-5), 71.5 (C-3), 69.6 (C-2), 65.7 (C-4), 62.7 (C-6), 20.9, 20.8, 20.8, 20.7 (4 × COCH₃).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.65–7.61 (m, 2H, H^{Indol-4}, H^{Indol-7}), 7.48 (d, 3J = 3.4 Hz, 1H, H^{Indol-2}), 7.26–7.15 (m, 2H, H^{Indol-5}, H^{Indol-6}), 6.64 (dd, 3J = 3.5 Hz, 4J = 0.7 Hz, 1H, H^{Indol-3}), 6.06 (*pseudo* t, 3J = 3.0 Hz, 1H, H-2), 5.97 (d, 3J = 2.7 Hz, 1H, H-1), 5.50 (dd, 3J = 9.0 Hz, 3J = 3.3 Hz, 1H, H-3), 5.40 (*pseudo* t, 3J = 8.8 Hz, 1H, H-4), 4.39 (dd, 2J = 12.3 Hz, 3J = 6.2 Hz, 1H, H-6_a), 4.05 (dd, 2J = 12.3 Hz, 3J = 2.7 Hz, 1H, H-6_b), 3.68 (ddd, 3J = 8.7 Hz, 3J = 6.2 Hz, 3J = 2.6 Hz, 1H, H-5), 2.18, 2.11, 2.05, 2.03 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.7, 170.6, 170.0, 169.7 (4 × COCH₃), 136.7 (C^{Indol-7a}), 129.3 (C^{Indol-3a}), 125.1 (C^{Indol-2}), 122.8 (C^{Indol-6}), 121.2, 121.2

(C^{Indol-4}, C^{Indol-5}), 111.9 (C^{Indol-7}), 104.7 (C^{Indol-3}), 82.2 (C-1, $^1J_{C,H} = 165$ Hz), 70.8 (C-5), 70.3 (C-3), 67.7 (C-2), 66.0 (C-4), 61.7 (C-6), 20.9, 20.9, 20.8, 20.8 ($4 \times \text{COCH}_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3026, 1742, 1477, 1460, 1367, 1330, 1212, 1115, 1047, 980, 939, 913, 744, 667.

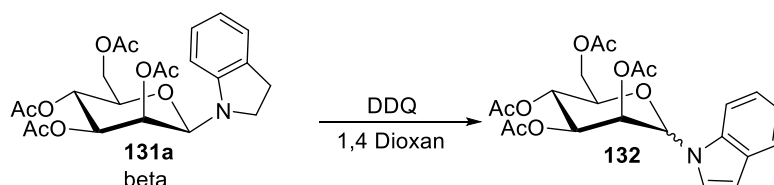
$[\alpha]_D^{24} = +28.8^\circ$ (c = 0.25, CHCl₃) Methode A.

ESI-MS: m/z (%) = 448.8 (100) [M + H]⁺, 470.3 (92) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₂H₂₅NO₉ + Na]⁺: 470.1427 gefunden: 470.1431.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

Methode B:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von 1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)-indolin (**131a**, 2.24 g, 4.99 mmol, 1.0 Äq., isoliert per Säulenchromatographie in der Stufe zuvor) in 1,4-Dioxan (125 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit DDQ (1.36 g, 5.98 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 16 Stunden wurde die schwarze Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit 1,4-Dioxan (200 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (250 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2×250 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **132** konnte als bräunlicher Schaum (2.21 g, 99%, Mischung beider Anomere im Verhältnis α : β von 1.7:1) erhalten werden.

Ausbeute: 2.21 g (4.94 mmol, 99%), bräunlicher Schaum.

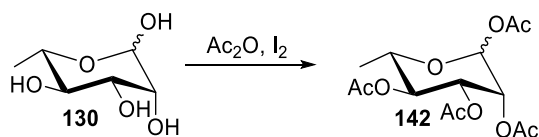
C₂₂H₂₅NO₉ (447.44 g/mol).

$[\alpha]_D^{24} = -11.3^\circ$ (c = 0.25, CHCl₃) Methode B.

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

9.4.2 Synthese der Glycosyldonoren

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- α,β -L-rhamnopyranose **142**^{rr}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Singh et al.^[202]

Eine Lösung von Iod (120 mg, 0.95 mmol, 8 mol%) in Acetanhydrid (9.20 mL, 97.6 mmol, 8.0 Äq.) wurde unter Argon-Atmosphäre portionsweise mit L-Rhamnose (**130**, 2.00 g, 12.2 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, anschließend 22 Stunden bei Raumtemperatur (DC zeigte kompletten Umsatz). Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (30 mL) verdünnt und mit auf 0 °C gekühlter gesättigter Na₂SO₃-Lösung (4 × 50 mL), anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Peracetylierte L-Rhamnose **142** (3.56 g, 88%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 10:1) wurde in Form eines viskosen gelben Öls erhalten.

Ausbeute: 3.56 g (10.7 mmol, 88%), viskoses gelbes Öl.

C₁₄H₂₀O₉ (332.31 g/mol).

R_f = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.02 (d, ³ J = 1.86 Hz, 1H, H_{Rham-1}), 5.32–5.29 (m, 1H, H_{Rham-3}), 5.26–5.24 (m, 1H, H_{Rha-2}), 5.13 (*pseudo t*, ³ J = 10.0 Hz, 1H, H_{Rha-4}), 3.97–3.90 (qd, ³ J = 9.8 Hz, ³ J = 6.2 Hz, 1H, H_{Rha-5}), 2.17, 2.16, 2.06, 2.00 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃), 1.24 (d, ³ J = 6.4 Hz, 3H, H_{Rha-6}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.1, 169.8, 169.8, 168.4 (4 × C=O), 90.6 (C_{Rha-1}, ¹ $J_{C,H}$ = 177 Hz), 70.5 (C_{Rha-5}), 68.8 (C_{Rha-3}), 68.7 (C_{Rha-2}), 68.6 (C_{Rha-4}), 20.9, 20.8, 20.8, 20.7 (4 × COCH₃), 17.5 (C_{Rha-6}).

^{rr} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

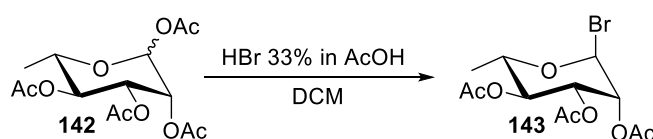
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1743, 1433, 1369, 1210, 1181, 1147, 1086, 1051, 1025, 970, 945, 910, 888, 783, 732.

$[\alpha]_D^{24} = -57.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 355.1 (100) [M + Na]⁺, 356.2 (14) [M(¹³C₁) + Na]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[204]

1,2,3-Tri-*O*-acetyl- α -L-rhamnopyranosylbromid **143**^{ss}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Martin et al..^[205]

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von peracetylierter Rhamnose **142** (3.45 g, 10.4 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde mit HBr (33% in Essigsäure, 11.0 mL, 62.8 mmol, 6.0 Äq.) versetzt. Nach zweieinhalb Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (40 mL) verdünnt und mit Wasser (4 × 30 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **143** wurde in Form eines farblosen Öls (2.99 g, 81%) erhalten.

Ausbeute: 2.99 g (8.47 mmol, 81%), farbloses Öl.

C₁₂H₁₇BrO₇ (353.17 g/mol).

$R_f = 0.52$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.25 (d, ³J = 1.0 Hz, 1H, H_{Rha}-1), 5.67 (dd, ³J = 10.2 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H_{Rha}-3), 5.44 (dd, ³J = 3.5 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1H, H_{Rha}-2), 5.15 (*pseudo t*, ³J = 10.2 Hz, 1H, H_{Rha}-4), 4.17–4.06 (m, 1H, H_{Rha}-5), 2.17, 2.08, 2.00 (3 × s, je 3H, 3 × COCH₃), 1.28 (d, ³J = 6.2 Hz, 3H, H_{Rha}-6).

^{ss} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.0, 169.9, 169.8 ($3 \times \text{C}=\text{O}$), 93.8 ($\text{C}_{\text{Rha-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 177$ Hz), 72.6 ($\text{C}_{\text{Rha-2}}$), 71.3 ($\text{C}_{\text{Rha-5}}$), 70.4 ($\text{C}_{\text{Rha-4}}$), 67.9 ($\text{C}_{\text{Rha-3}}$), 21.0, 20.9, 20.8 ($3 \times \text{COCH}_3$), 17.1 ($\text{C}_{\text{Rha-6}}$).

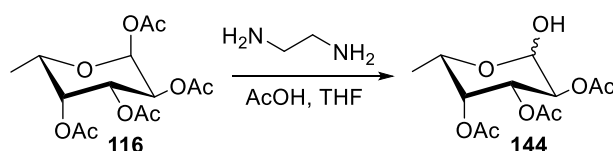
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1743, 1433, 1369, 1210, 1181, 1147, 1086, 1051, 1025, 970, 945, 910, 888, 783, 732.

$[\alpha]_D^{24} = -172.3^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 313.3 (100) $[\text{M} - \text{Br} + \text{OH} + \text{Na}]^+$, 314.3 (8) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{Br} + \text{OH} + \text{Na}]^+$, 274.1 (17) $[\text{M} - \text{Br}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[205]

2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α,β -L-fucopyranose **144**^{tt}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Xiao et al..^[206]

Eine Lösung von Ethylendiamin (765 mg, 0.85 mL, 12.7 mmol, 1.7 Äq.) in Tetrahydrofuran (13 mL) wurde tropfenweise mit Essigsäure (842 mg, 0.84 mL, 14.0 mmol, 1.8 Äq.) versetzt. Anschließend wurde peracetylierte Fucose **116** (2.55 g, 7.67 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Tetrahydrofuran (8.0 mL) zugegeben und 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, das Filtrat mit Dichlormethan (50 mL) versetzt und mit Wasser (50 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **144** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (1.33 g, 60%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 6:4) erhalten.

Ausbeute: 1.33 g (4.58 mmol, 60%), viskoses farbloses Öl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (290.27 g/mol).

$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

^{tt} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.47 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 5.40 (dd, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 5.31 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 5.15 (d, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-2), 4.39–4.43 (m, 1H, H-5), 2.17, 2.09, 1.99 (3 \times s, je 3H, 3 \times COCH_3), 1.14 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, 3 \times H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.7, 170.4, 170.2 (3 \times C=O), 90.6 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 176$ Hz), 71.2 (C-4), 68.3 (C-2), 67.7 (C-3), 66.4 (C-5), 20.9, 20.7, 20.7 (3 \times COCH_3), 15.9 (C-6).

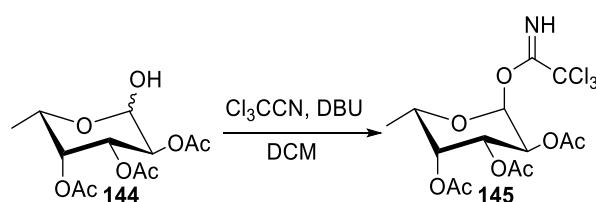
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424, 2986, 1739, 1369, 1216, 1052, 1019.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -104.5^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 313.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 314.0 (15) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[206]

O-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -L-fucopyranose)-trichloracetimidat **145**^{uu}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Guo et al..^[207]

Eine Lösung von 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α,β -L-fucopyranose (**144**, 1.39 g, 3.20 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (30 mL) wurde mit Trichloracetonitril (1.67 g, 1.16 mL, 11.6 mmol, 2.7 Äq.) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (kat., 3 Tropfen) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 50 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt und das Produkt **145** wurde in Form eines farblosen Öls (1.39 g, 75%) erhalten.

Ausbeute: 1.39 g (3.20 mmol, 75%), viskoses farbloses Öl.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_8$ (434.65 g/mol).

$R_f = 0.19$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

^{uu} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.61 (s, 1H, NH), 6.55 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, H-1), 5.32–5.45 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.34–4.40 (m, 1H, H-5) 2.19, 2.02, 2.01 (3 × s, je 3H, 3 × COCH₃), 1.19 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, 3 × H-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.7, 170.3, 170.2 (3 × C=O), 161.2 (C=N), 94.1 (C-1), 77.4 (NHCCl₃), 70.5 (C-4), 67.9 (C-3), 67.5 (C-5), 66.9 (C-2), 20.9, 20.8, 20.7 (3 × COCH₃), 16.0 (C-6).

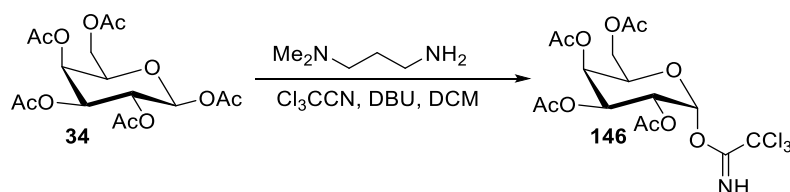
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3365, 3331, 2989, 1740, 1676, 1373, 1214, 1068, 1018, 792.

$[\alpha]_D^{26} = -102.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 456.1 (84) [M + Na]⁺, 374.1 (100) [M – OAc]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[207]

O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranose)-trichloracetimidat **146*



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Jensen et al.^[142]

Eine Lösung von peracetylierter Galactose **34** (10.0 g, 25.6 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (130 mL) wurde mit Dimethylaminopropylamin (13.1 g, 16.2 mL, 128 mmol, 5.0 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. DC-Kontrolle zeigte, dass nach fünf Stunden das Startmaterial verbraucht war. Daraufhin wurde Trichloracetonitril (37.0 g, 25.7 mL, 256 mmol, 10 Äq.) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (3.12 g, 3.06 mL, 20.5 mmol, 0.8 Äq.) zugegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1M HCl-Lösung (100 mL), mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt und das Produkt **146** wurde in Form eines gelblichen Öls (8.80 g, 70%) erhalten.

Ausbeute: 8.80 g (17.9 mmol, 70%), viskoses gelbliches Öl.

C₁₆H₂₀Cl₃NO₁₀ (492.68 g/mol).

$R_f = 0.63$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.66 (s, 1H, NH), 6.58 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-1), 5.54 (dd, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 5.40 (dd, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H-3), 5.33 (dd, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-2), 4.42 (*pseudo* td, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 1H, H-5), 4.15 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H-6_a), 4.06 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, H-6_b), 2.15, 2.01, 2.00, 1.99 ($4 \times$ s, je 3H, $4 \times \text{COCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170.4, 170.2, 170.2, 170.1 ($4 \times \text{C=O}$), 161.0 (C=N), 93.6 (C-1), 90.8 (NHCCl_3), 69.1 (C-5), 67.6 (C-4), 67.5 (C-3), 67.0 (C-2), 61.4 (C-6), 20.8, 20.7, 20.7, 20.7 ($4 \times \text{COCH}_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1749, 1676, 1637, 1371, 1221, 1149, 1071, 1035, 971, 903, 836, 797.

$[\alpha]_D^{26} = +68.5^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

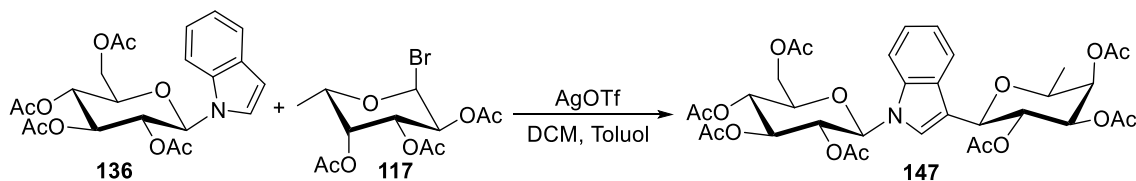
ESI-MS: m/z (%) = 516.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 514.2 (90) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 518.1 (30) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 517.2 (12) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 331.2 (40) $[\text{M} - \text{OCNHCCl}_3]$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[142]

9.4.3 Synthese der Diglycosylindole

3-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-indol 147

Methode A:^{vv}

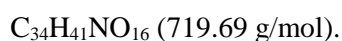


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al.^[81]

^{vv} Die Verbindung wurde von [REDACTED] nach der beschriebenen im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Eine Lösung von Glucopyranosylindol **136** (750 mg, 1.68 mmol, 1.0 Äq.) und Fucosylbromid **117** (709 mg, 2.01 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Eine erwärmte Lösung von AgOTf (517 mg, 2.01 mmol, 1.2 Äq.) in Toluol (5.0 mL) wurde mit Hilfe einer vorgewärmten Glasspritze tropfenweise zu der auf 0 °C gekühlten gegeben. Die Reaktionsmischung trübte sich sofort, nach 1.5 Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde NEt₃ (150 µL) zur Reaktionsmischung zugesetzt und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **147** wurden in Form von einem gelblichen Schaum (337 mg, 28%) erhalten.

Ausbeute: 337 mg (470 mmol, 28%), gelblicher Schaum.



R_f = 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 (*pseudo* dt, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol}-4), 7.35 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, H^{Indol}-7), 7.28 (s, 1H, H^{Indol}-2), 7.26–7.22 (m, 1H, H^{Indol}-6), 7.16 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol}-5), 5.60 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 1H, 1-H_{Glc}), 5.51 (*pseudo* t, 1H, H_{Fuc}-2), 5.45–5.42 (m, 2H, H_{Glc}-2, H_{Glc}-3), 5.38 (dd, ³*J* = 3.4 Hz, ³*J* = 1.0 Hz, 1H, H_{Fuc}-4), 5.26 (*pseudo* t, ³*J* = 9.8 Hz, 1H, H_{Glc}-4), 5.20 (dd, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 1H, H_{Fuc}-3), 4.70 (d, ³*J* = 9.8 Hz, 1H, H_{Fuc}-1), 4.28 (dd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, H_{Glc}-6_a), 4.12 (dd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1H, H_{Glc}-6_b), 4.02–3.94 (m, 2H, H_{Fuc}-5, H_{Glc}-5), 2.26, 2.07, 2.06, 2.02, 1.99, 1.76, 1.69 (7 × s, je 3H, COCH₃), 1.24 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3H, H_{Fuc}-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8, 170.6, 170.4, 170.2, 169.4, 169.3, 168.7 (7 × COCH₃), 136.7 (C^{Indol}-7a), 127.4 (C^{Indol}-3a), 122.9 (C^{Indol}-6), 122.6 (C^{Indol}-2), 120.9 (C^{Indol}-5), 119.9 (C^{Indol}-4), 114.2 (C^{Indol}-3), 109.6 (C^{Indol}-7), 82.8 (C_{Glc}-1), 74.6 (C_{Glc}-5), 74.3 (C_{Fuc}-1, ¹*J*_{C,H} = 142 Hz), 73.3 (C_{Glc}-3), 73.1 (C_{Fuc}-5), 72.9 (C_{Fuc}-3), 71.1 (C_{Fuc}-4), 70.4 (C_{Glc}-2), 69.3 (C_{Fuc}-2), 68.1 (C_{Glc}-4), 61.9 (C_{Glc}-6), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.5, 20.1 (7 × COCH₃), 16.7 (C_{Fuc}-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2984, 2942, 1745, 1463, 1371, 1220, 1035, 916, 745.

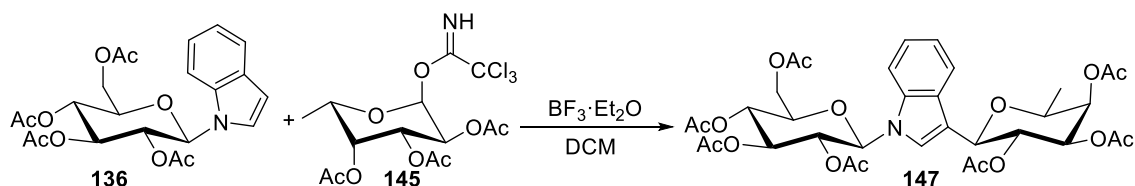
[α]_D²⁴ = -13.0° (c = 0.5, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 742.4 (100) [M + Na]⁺, 739.0 (72) [M + NH₄]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{34}H_{41}NO_{16} + H]^+$: 720.2504 gefunden: 720.2508.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

Methode B:



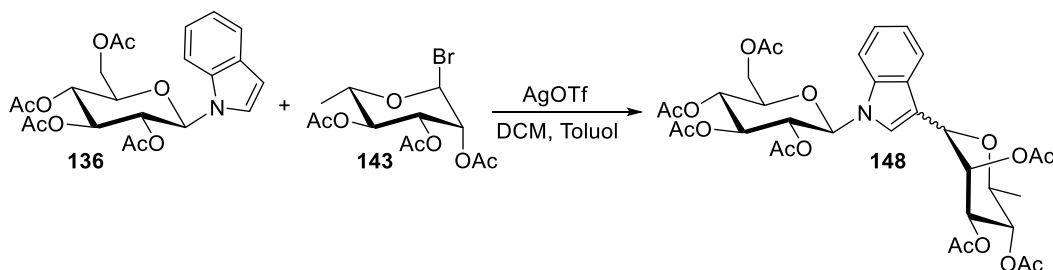
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von Glucopyranosylindol **136** (500 mg, 1.12 mmol, 1.0 Äq.) und Fucosyltrichloracetimidat **145** (730 mg, 1.68 mmol, 1.5 Äq.) in Dichlormethan (16 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkcolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde $BF_3 \cdot Et_2O$ (109 mg, 0.77 mmol, 0.7 Äq.) zu der auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Reaktionsmischung getropft und innerhalb von vier Stunden auf $8\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach 4.5 Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert. Die organische Phase wurde mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung ($2 \times 50\text{ mL}$) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 50% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **147** wurden in Form von einem gelblichen Schaum (308 g, 38%) erhalten.

Ausbeute: 308 g (0.43 mmol, 38%), gelblicher Schaum.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

3-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α,β -L-rhamnopyranosyl)-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-indol **148**^{ww}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al.^[81]

Eine Lösung von Glucopyranosylindol **136** (1.00 g, 2.23 mmol, 1.0 Äq.) und Rhamnosylbromid **143** (946 mg, 2.68 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkcolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Eine erwärmte Lösung von AgOTf (688 mg, 2.68 mmol, 1.2 Äq.) in Toluol (5.0 mL) wurde mit Hilfe einer vorgewärmten Glasspritze tropfenweise zu der auf 0 °C gekühlten gegeben. Die Reaktionsmischung trübte sich sofort, nach 1.5 Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde NEt₃ (150 µL) zur Reaktionsmischung zugesetzt und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **148** wurden als Mischung beider Anomere α 1:6.5 β in Form von einem gelblichen Schaum (428 mg, 27%) erhalten.

Ausbeute: 428 mg (0.60 mmol, 27%, Mischung beider Anomere α 1:6.5 β), gelblicher Schaum.

C₃₄H₄₁NO₁₆ (719.69 g/mol).

R_f = 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

NMR-Signale, die dem β -Anomer der L-Rhamnose zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (*pseudo* dt, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol-4}), 7.35 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, H^{Indol-7}), 7.22 (ddd, ³*J* = 8.3 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, H^{Indol-6}), 7.16 (s, 1H, H^{Indol-2}), 7.14 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H^{Indol-5}), 5.58–5.55 (m, 2H, H_{Glc-1}, H_{Rham-2}), 5.46–5.39 (m, 2H, H_{Glc-2}, H_{Glc-3}), 5.30–5.25 (m, 1H, H_{Glc-4}), 5.22–5.19 (m, 2H, H_{Rham-3}, H_{Rham-4}), 5.00 (br s, 1H, H_{Rham-1}), 4.28 (dd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 4.8 Hz, 1H, H_{Glc-6a}), 4.13 (dd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1H, H_{Glc-6b}), 3.95 (ddd, ³*J* = 10.1 Hz,

^{ww} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

$^3J = 4.8$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, H_{Glc-5}), 3.74–3.69 (m, 1H, H_{Rham-5}), 2.09, 2.08, 2.07, 2.01, 1.98, 1.95, 1.64 (7 × s, je 3H, COCH₃), 1.34 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3H, H_{Rham-6}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8, 170.6, 170.5, 170.3, 170.2, 169.5, 168.7 (7 × COCH₃), 136.4 (C^{Indol-7a}), 127.0 (C^{Indol-3a}), 122.9 (C^{Indol-6}), 122.4 (C^{Indol-2}), 120.9 (C^{Indol-4}), 113.7 (C^{Indol-3}), 109.8 (C^{Indol-7}), 83.3 (C_{Glc-1}, $^1J_{C,H} = 159$ Hz), 75.1 (C_{Rham-5}), 74.8 (C_{Glc-5}), 74.1 (C_{Rham-1}, $^1J_{C,H} = 138$ Hz), 73.4 (C_{Glc-3}), 72.8 (C_{Rham-3}), 71.1, 71.0 (C_{Rham-2}, C_{Rham-4}), 70.7 (C_{Glc-2}), 68.1 (C_{Glc-4}), 62.0 (C_{Glc-6}), 21.1, 21.0, 20.9, 20.9, 20.7, 20.7, 20.2 (7 × COCH₃), 18.1 (C_{Rha-6}).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1742, 1463, 1431, 1369, 1215, 1096, 1036, 979, 745.

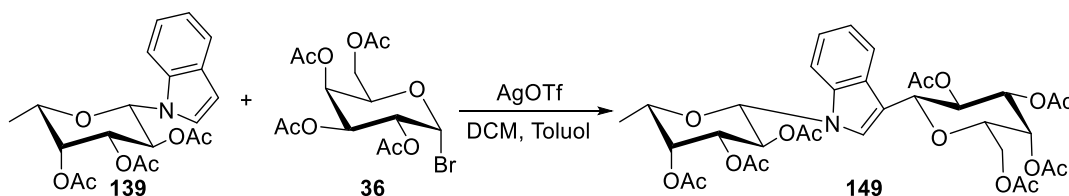
$[\alpha]_D^{24} = +4.6^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 742.3 (100) [M + Na]⁺, 738.7 (91) [M + NH₄]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₄H₄₁NO₁₆ + H]⁺: 720.2504 gefunden: 720.2531.

3-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-β-L-galactopyranosyl)-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-fucopyranosyl)-indol 149

Methode A:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al.^[81]

Eine Lösung von Fucopyranosylindol **139** (2.00 g, 5.14 mmol, 1.0 Äq.) und Galactosylbromid **36** (2.53 g, 6.17 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenk Kolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Eine erwärmte Lösung von AgOTf (1.58 g, 6.17 mmol, 1.2 Äq.) in Toluol (15 mL) wurde mit Hilfe einer vorgewärmten Glasspritze tropfenweise zu der auf 0 °C gekühlten gegeben. Die Reaktionsmischung trübte sich sofort, nach zwei Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde Triethylamin (500 µL) zur Reaktionsmischung zugesetzt und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch

an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt, das erhaltene Rohprodukt wurde erneut an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 10:0.1) gereinigt und das Produkt **149** wurden in Form von einem gelblichen Schaum (777 mg, 21%) erhalten.

Ausbeute: 777 mg (1.08 mmol, 21%), gelblicher Schaum.

$C_{34}H_{41}NO_{16}$ (719.69 g/mol).

R_f = 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1), 0.13 (Dichlormethan/Methanol 10:0.1).

1H -NMR, COSY, NOESY (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.67 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, $H^{Indol-4}$), 7.42 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, $H^{Indol-7}$), 7.33 (s, 1H, $H^{Indol-2}$), 7.26–7.21 (m, 1H, $H^{Indol-6}$), 7.18–7.12 (m, 1H, $H^{Indol-5}$), 5.60–5.52 (m, 3H, H_{Fuc-2} , H_{Gal-2} , H_{Gal-4}), 5.50 (d, 3J = 9.0 Hz, 1H, H_{Fuc-1}), 5.39 (dd, 3J = 3.3 Hz, 3J = 1.0 Hz, 1H, H_{Fuc-4}), 5.27–5.19 (m, 2H, H_{Fuc-3} , H_{Gal-3}), 4.77 (d, 3J = 9.8 Hz, 1H, H_{Gal-1}), 4.22–4.04 (m, 4H, H_{Fuc-5} , H_{Gal-5} , H_{Gal-5} , $2 \times H_{Gal-6}$), 2.30, 2.23, 2.04, 2.00, 2.00, 1.80, 1.66 ($7 \times s$, je 3H, $COCH_3$), 1.25 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, H_{Fuc-6}).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.7, 170.7, 170.5, 170.5, 170.3, 169.4, 168.8 ($7 \times COCH_3$), 136.6 ($C^{Indol-7a}$), 127.6 ($C^{Indol-3a}$), 123.4 ($C^{Indol-2}$), 122.9 ($C^{Indol-6}$), 120.9 ($C^{Indol-5}$), 119.9 ($C^{Indol-4}$), 113.6 ($C^{Indol-3}$), 110.1 ($C^{Indol-7}$), 83.8 (C_{Glc-1} , $^1J_{C,H}$ = 153 Hz), 74.8 (C_{Fuc-1} , $^1J_{C,H}$ = 142 Hz), 74.6 (C_{Gal-5}), 72.7 (C_{Gal-3}), 72.2 (C_{Fuc-5}), 72.0 (C_{Fuc-3}), 71.5 (C_{Fuc-4}), 69.4 (C_{Gal-2}), 68.4 (C_{Fuc-2}), 68.1 (C_{Gal-4}), 62.1 (C_{Gal-6}), 62.0 (C_{Glc-6}), 21.0, 20.9, 20.9, 20.9, 20.8, 20.7, 20.3 ($7 \times COCH_3$), 16.4 (C_{Fuc-6}).

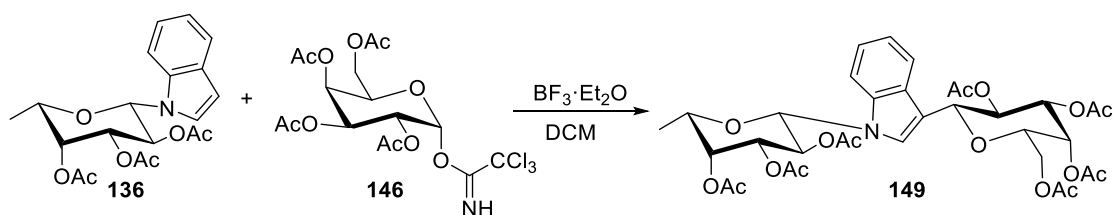
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1742, 1463, 1431, 1368, 1214, 1160, 1085, 1052, 917, 902, 745.

$[\alpha]_D^{25} = +8.7^\circ$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 742.4 (100) $[M + Na]^+$, 737.6 (80) $[M + NH_4]^+$, 720.6 (36) $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{34}H_{41}NO_{16} + Na]^+$: 742.2318 gefunden: 742.2313.

Methode B:



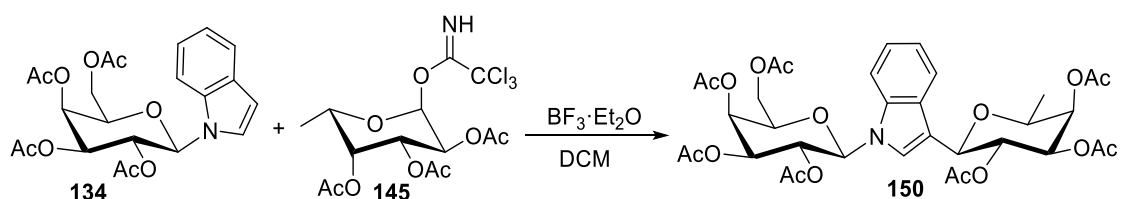
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von Fucopyranosylindol **136** (1.00 g, 2.57 mmol, 1.0 Äq.) und Galactosyltrichloracetimidat **146** (1.64 g, 3.34 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (142 mg, 1.00 mmol, 0.3 Äq. bez. auf TCAl) zu der auf -15°C gekühlten Reaktionsmischung getropft und innerhalb von fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde erneut Galactosyltrichloracetimidat **146** (480 mg, 0.97 mmol, 0.4 Äq.) zugesetzt und weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert, die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2×50 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **149** wurden in Form von einem gelblichen Schaum (396 mg) erhalten. Das NMR-Spektrum zeigt, dass Produkt **149** in einer Mischung im Verhältnis 1:0.4 mit dem Nebenprodukt 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-fucopyranosyl)-3-acetyl-indol vorliegt.

Ausbeute: 396 mg (1:0.4 Mischung mit Nebenprodukt 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-fucopyranosyl)-3-acetyl-indol, 0.33 mmol, 13%), gelblicher Schaum.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode A überein.

3-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-indol **150**

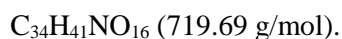


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von Galactopyranosylindol **134** (1.00 g, 2.23 mmol, 1.0 Äq.) und Fucosyltrichloracetimidat **145** (1.27 g, 2.92 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (316 mg, 2.23 mmol, 1.0 Äq.) zu der auf -15°C gekühlten Reaktionsmischung getropft, innerhalb von sechs Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert, die organische Phase wurde mit gesättigter

NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **150** wurden in Form von einem gelblichen Schaum (630 mg, 39%) erhalten. Zusätzlich konnte Indol als Edukt zusammen mit dem Nebenprodukt 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -L-fucosyltrichloracetamid **151** isoliert und charakterisiert werden.

Ausbeute: 630 mg (0.87 mmol, 39%), gelblicher Schaum.



$R_f = 0.27$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 (*pseudo* dt, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H^{Indol-4}), 7.39 (*pseudo* dt, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, H^{Indol-7}), 7.33 (s, 1H, H^{Indol-2}), 7.23 (ddd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H^{Indol-6}), 7.15 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H^{Indol-5}), 5.62–5.51 (m, 4H, H_{Glc-1}, H_{Glc-3}, H_{Glc-4}, H_{Fuc-2}), 5.38 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H_{Fuc-4}), 5.24 (dd, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H_{Glc-2}), 5.21 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H_{Fuc-3}), 4.74 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, H_{Fuc-1}), 4.22–4.09 (m, 3H, H_{Glc-5}, 2 × H_{Glc-6}), 4.00 (qd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H_{Fuc-5}), 2.27, 2.25, 2.03, 1.99, 1.99, 1.79, 1.66 (7 × s, je 3H, COCH₃), 1.24 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, H_{Rham-6}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.9, 170.5, 170.5, 170.3, 170.2, 169.5, 168.7 (7 × COCH₃), 136.7 (C^{Indol-7a}), 127.8 (C^{Indol-3a}), 123.3 (C^{Indol-2}), 123.0 (C^{Indol-6}), 121.0 (C^{Indol-5}), 120.0 (C^{Indol-4}), 114.2 (C^{Indol-3}), 110.0 (C^{Indol-7}), 83.8 (C_{Glc-1}, $^1J_{C,H} = 157$ Hz), 74.4 (C_{Fuc-1}, $^1J_{C,H} = 141$ Hz), 73.6 (C_{Glc-5}), 73.3 (C_{Fuc-5}), 73.2 (C_{Fuc-3}), 71.7 (C_{Glc-2}), 71.4 (C_{Fuc-4}), 69.5 (C_{Fuc-2}), 68.4 (C_{Glc-3}), 67.5 (C_{Glc-4}), 61.7 (C_{Glc-6}), 21.0, 20.9, 20.8, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7, 20.3 (7 × COCH₃), 16.9 (C_{Rha-6}).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1745, 1463, 1431, 1369, 1246, 1220, 1087, 1055, 920, 748.

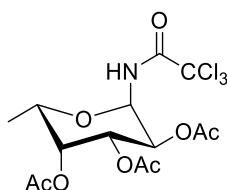
$[\alpha]_D^{26} = \pm 0.0^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 460.1 (100), 331.1 (62) [Ac-Gal]⁺, 660.2 (7) [M – OAc]⁺, 602.2 (10) [M – OAc – HOAc]⁺, 540.2 (8) [M – OAc – 2HOAc]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₄H₄₁NO₁₆ + Na]⁺: 742.2323 gefunden: 742.2312.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

Nebenprodukt: **2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -L-fucosyltrichloracetamid 151**



$C_{14}H_{18}Cl_3NO_8$ (434.65 g/mol).

$R_f = 0.48$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

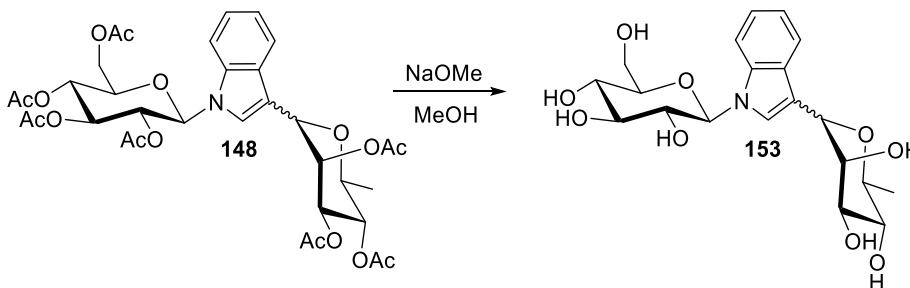
1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.46 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 5.31 (dd, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H-2), 5.23–5.14 (m, 2H, H-2, H-3), 5.10 (pseudo td, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, H-1), 3.97 (qd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H, H-5), 2.19, 2.06, 2.01 ($3 \times s$, je 3H, $COCH_3$), 1.22 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, H-6).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 171.6, 170.5, 169.9 ($3 \times COCH_3$), 162.2 (NHCO), 80.4 (C-1, $^1J_{C,H} = 155$ Hz), 71.6 (C-5), 71.0 (C-4), 70.3 (C-3), 68.3 (C-2), 20.8, 20.8, 20.7 ($3 \times COCH_3$), 16.0 (C-6), Signal für CCl_3 fehlt.

ESI-MS: m/z (%) = 456.1 (100) [M + Na], 458.0 (88) [M + Na], 460.0 (29) [M + Na], 455.1 (28) [M + Na], 454.1 (28) [M + Na], 453.1 (24) [M + Na], 457.0 (18) [M + Na].

9.4.4 Synthese und Installation des Linkersystems

3-(α,β -L-Rhamnopyranosyl)-1-(β -D-glucopyranosyl)-indol 153^{xx}

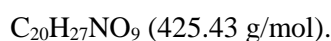


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[140]

^{xx} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

Eine Lösung von Indol **148** (350 mg, 0.49 mmol) in Methanol (15 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 10–11 erreicht wurde (ca. 40 mg). Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 5% auf 15% Acetonitril in 30 min, R_t 6.4 min) gereinigt. Das Produkt **153** konnte als Mischung beider Anomere im Verhältnis α : β von 1:3 in Form eines farblosen Lyophilisats (104 mg, 52%) erhalten werden.

Ausbeute: 104 mg (0.25 mmol, 52%, Mischung beider Anomere α 1:3 β), farbloses Lyophilisat.



R_f = 0.60 (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 3:7).

NMR-Signale, die dem β -Anomer der Rhamnose zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.60 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H^{Indol}-4), 7.49 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, H^{Indol}-7), 7.44 (s, 1H, H^{Indol}-2), 7.23–7.20 (m, 1H, H^{Indol}-6), 7.13–7.10 (m, 1H, H^{Indol}-5), 5.52 (d, ³J = 9.1 Hz, 1H, H_{Glc}-1), 4.92 (br s, 1H, H_{Rham}-1), 4.03 (*pseudo* d, ³J = 3.4 Hz, 1H, H_{Rham}-2), 3.93 (*pseudo* t, ³J = 9.1 Hz, 1H, H_{Glc}-2), 3.77–3.73 (m, 1H, H_{Glc}-6_a), 3.70 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H_{Rham}-3), 3.67–3.65 (m, 1H, H_{Glc}-6_b), 3.65–3.59 (m, 2H, H_{Glc}-3, H_{Glc}-5), 3.54–3.50 (m, 1H, H_{Glc}-4), 3.50–3.46 (m, 1H, H_{Rha}-5), 3.40 (*pseudo* t, ³J = 9.5 Hz, 1H, H_{Rha}-4), 1.32 (d, ³J = 6.1 Hz, 3H, H_{Rha}-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D₂O): δ (ppm) = 136.2 (C^{Indol}-7_a), 126.6 (C^{Indol}-3_a), 123.5 (C^{Indol}-2), 122.8 (C^{Indol}-6), 120.6 (C^{Indol}-5), 119.3 (C^{Indol}-4), 113.7 (C^{Indol}-3), 110.3 (C^{Indol}-7), 84.3 (C_{Glc}-1, ¹J_{C,H} = 153 Hz), 78.2 (C_{Glc}-5), 76.4, 76.4 (C_{Glc}-3, C_{Rha}-5), 74.2 (C_{Rha}-1, ¹J_{C,H} = 142 Hz), 73.8 (C_{Rha}-3), 72.3 (C_{Rha}-4), 71.7 (C_{Glc}-2), 71.5 (C_{Rha}-2), 69.1 (C_{Glc}-4), 60.4 (C_{Glc}-6), 17.0 (C_{Rha}-6).

NMR-Signale, die dem α -Anomer der Rhamnose zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.71 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H^{Indol}-4), 7.51 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, H^{Indol}-7), 7.39 (s, 1H, H^{Indol}-2), 7.25–7.22 (m, 1H, H^{Indol}-6), 7.16–7.13 (m, 1H, H^{Indol}-5), 5.51 (d, ³J = 9.1 Hz, 1H, H_{Glc}-1), 5.21 (br s, 1H, H_{Rham}-1), 4.46 (dd, ³J = 3.6 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H, H_{Rham}-2), 3.94 (*pseudo* t, ³J = 9.1 Hz, 1H, H_{Glc}-2), 3.85 (dd, ³J = 9.3 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1H, H_{Rham}-3), 3.77–3.73 (m, 1H, H_{Glc}-6_a), 3.67–3.65 (m, 1H, H_{Glc}-6_b), 3.65–3.59 (m,

2H, H_{Glc-3}, H_{Glc-5}), 3.54–3.50 (m, 1H, H_{Glc-4}), 3.42 (*pseudo t*, ³*J* = 9.2 Hz, 1H, H_{Rham-4}), 3.21 (dq, ³*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, H_{Rham-5}), 1.11 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 3H, H_{Rham-6}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D₂O): δ (ppm) = 136.4 (C^{Indol-7a}), 127.1 (C^{Indol-3a}), 123.9 (C^{Indol-2}), 123.2 (C^{Indol-6}), 121.0 (C^{Indol-5}), 120.1 (C^{Indol-4}), 112.2 (C^{Indol-3}), 110.6 (C^{Indol-7}), 84.5 (C_{Glc-1}, ¹*J*_{C,H} = 153 Hz), 78.2 (C_{Glc-5}), 76.5 (C_{Glc-3}), 74.5 (C_{Rham-1}, ¹*J*_{C,H} = 154 Hz), 72.3 (C_{Rham-4}), 71.6 (C_{Glc-2}), 71.3 (C_{Rham-3}), 70.2 (C_{Rham-2}, C_{Rham-5}), 69.1 (C_{Glc-4}), 60.4 (C_{Glc-6}), 16.7 (C_{Rham-6}).

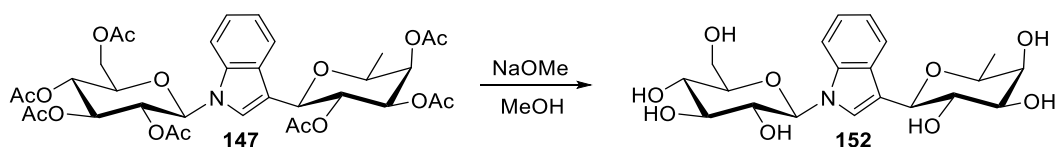
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3348, 2971, 2920, 2854, 1627, 1463, 1377, 1252, 1219, 1070, 1046, 1021, 990, 899, 825, 778, 744.

$[\alpha]_D^{24} = -5.6^\circ$ (c = 0.37, Methanol).

ESI-MS: *m/z* (%) = 426.2 (100) [M + H]⁺, 427.1 (23) [M(¹³C₁) + H]⁺, 448.1 (88) [M + Na]⁺, 449.1 (21) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 408.2 (75) [M – OH]⁺, 409.2 (16) [M(¹³C₁) – OH]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₀H₂₇NO₉ + H]⁺: 426.1764 gefunden: 426.1777.

3-(β-L-Fucopyranosyl)-1-(β-D-glucopyranosyl)-indol **152**^{yy}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[140]

Eine Lösung von Indol **147** (244 mg, 0.34 mmol) in Methanol (15 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 10–11 erreicht wurde (ca. 40 mg). Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 5% auf 15% Acetonitril in 30 min, R_t 13.5 min) gereinigt. Das Produkt **152** konnte als farbloses Lyophilisat (76 mg, 53%) erhalten werden.

Ausbeute: 76 mg (0.18 mmol, 53%), farbloses Lyophilisat.

^{yy} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

$C_{20}H_{27}NO_9$ (425.43 g/mol).

$R_f = 0.60$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 3:7).

1H -NMR, COSY, NOESY (600 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.80 (*pseudo* dt, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $H^{Indol-4}$), 7.61–7.59 (m, 2H, $H^{Indol-2}$, $H^{Indol-7}$), 7.31 (ddd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, $H^{Indol-6}$), 7.22 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, 1H, $H^{Indol-5}$), 5.60 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, H_{Glc-1}), 4.53 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, H_{Fuc-1}), 4.08–4.03 (m, 1H, H_{Glc-2} , H_{Fuc-2}), 3.92–3.88 (m, 1H, H_{Fuc-5}), 3.85–3.82 (m, 2H, H_{Fuc-4} , H_{Glc-6a}), 3.74–3.69 (m, 4H, H_{Fuc-3} , H_{Glc-3} , H_{Glc-5} , H_{Glc-6b}), 3.63–3.58 (m, 1H, H_{Glc-4}), 1.21 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, H_{Fuc-6}).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D_2O): δ (ppm) = 136.7 ($C^{Indol-7a}$), 127.3 ($C^{Indol-3a}$), 125.0 ($C^{Indol-2}$), 123.0 ($C^{Indol-6}$), 120.9 ($C^{Indol-5}$), 119.8 ($C^{Indol-4}$), 113.8 ($C^{Indol-3}$), 110.6 ($C^{Indol-7}$), 84.6 (1- C_{Glc-1} , $^1J_{C,H} = 154$ Hz), 78.3 (C_{Glc-5}), 76.4 (C_{Glc-3}), 75.6 (C_{Fuc-1} , $^1J_{C,H} = 140$ Hz), 74.7 (C_{Fuc-5}), 74.3 (C_{Fuc-3}), 72.0 (C_{Fuc-4}), 71.7 (C_{Glc-2}), 70.2 (C_{Fuc-2}), 69.2 (C_{Glc-4}), 16.0 (C_{Fuc-6}).

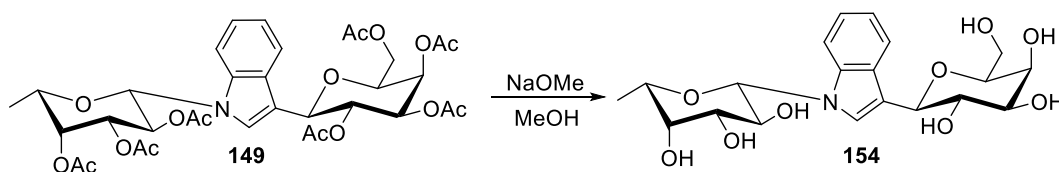
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3369, 1749, 1613, 1462, 1377, 1367, 1298, 1224, 1056, 1023, 878, 862, 744, 668, 610.

$[\alpha]_D^{24} = -8.0^\circ$ (c = 0.2, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 426.2 (100) $[M + H]^+$, 427.0 (22) $[M(^{13}C_1) + H]^+$, 448.2 (85) $[M + Na]^+$, 449.2 (20) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$, 408.3 (71) $[M - OH]^+$, 409.1 (14) $[M(^{13}C_1) - OH]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{20}H_{27}NO_9 + H]^+$: 426.1764 gefunden: 426.1754.

3-(β -D-Galactopyranosyl)-1-(β -L-fucopyranosyl)-indol 154



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[140]

Eine Lösung von Indol **149** (643 mg, 0.89 mmol) in Methanol (30 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 10–11 erreicht wurde (ca. 60 mg). Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H^+ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit

Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **154** konnte als farbloses Öl (370 mg, 97%) erhalten werden.

Ausbeute: 370 mg (0.87 mmol, 97%), farbloses Öl.

$C_{20}H_{27}NO_9$ (425.43 g/mol).

$R_f = 0.60$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 3:7).

1H -NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.82 (*pseudo* dt, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $H^{Indol-4}$), 7.60 (*pseudo* dt, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, $H^{Indol-7}$), 7.53 (s, 1H, $H^{Indol-2}$), 7.16 (ddd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, $H^{Indol-5}$), 7.07 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $H^{Indol-6}$), 5.33 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H_{Fuc-1}), 4.41 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, H_{Gal-1}), 4.22 (*pseudo* t, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, H_{Fuc-2}), 4.11 (*pseudo* t, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H_{Gal-2}), 4.00 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, 1H, H_{Gal-4}), 3.92 (qd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H_{Fuc-5}), 3.81–3.65 (m, 5H, H_{Fuc-3} , H_{Fuc-4} , H_{Gal-5} , $2 \times H_{Gal-6}$), 3.62 (dd, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H_{Gal-3}), 1.28 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, H_{Fuc-6}).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 138.4 ($C^{Indol-7a}$), 129.2 ($C^{Indol-3a}$), 126.2 ($C^{Indol-2}$), 123.0 ($C^{Indol-5}$), 121.3 ($C^{Indol-4}$), 120.9 ($C^{Indol-6}$), 115.3 ($C^{Indol-3}$), 111.8 ($C^{Indol-7}$), 87.4 (C_{Fuc-1} , $^1J_{C,H} = 153$ Hz), 80.5 (C_{Gal-5}), 78.4 (C_{Gal-1} , $^1J_{C,H} = 140$ Hz), 76.5 (C_{Gal-3}), 75.8 (C_{Fuc-3}), 74.5 (C_{Fuc-5}), 73.2 (C_{Fuc-4}), 72.4 (C_{Gal-2}), 71.0 (C_{Gal-4}), 70.7 (C_{Fuc-2}), 63.0 (C_{Gal-6}), 16.9 (C_{Fuc-6}).

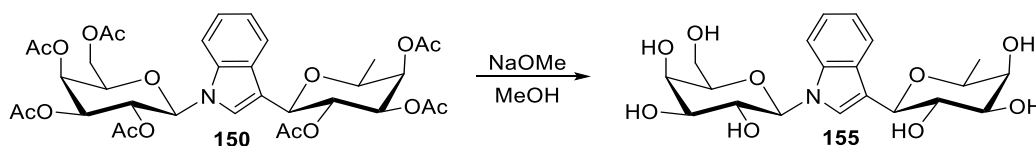
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3340, 2991, 1637, 1463, 1382, 1366, 1303, 1215, 1147, 1091, 1058, 1000, 884, 748.

$[\alpha]_D^{25} = +23.6^\circ$ ($c = 1.0$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 426.2 (100) $[M + H]^+$, 427.1 (24) $[M(^{13}C_1) + H]^+$, 448.2 (21) $[M + Na]^+$, 408.2 (50) $[M - OH]^+$, 409.2 (11) $[M(^{13}C_1) - OH]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{20}H_{27}NO_9 + Na]^+$: 448.1578 gefunden: 448.1586.

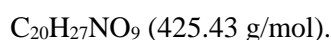
3-(β -L-Fucopyranosyl)-1-(β -D-galactopyranosyl)-indol **155**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[140]

Eine Lösung von Indol **150** (550 mg, 0.76 mmol) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 10–11 erreicht wurde (ca. 40 mg). Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **155** konnte als rötliches Öl (294 mg, 91%) erhalten werden.

Ausbeute: 294 mg (0.69 mmol, 91%), rötliches Öl.



$R_f = 0.58$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 3:7).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.80 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H^{Indol-4}), 7.64–7.61 (m, 2H, H^{Indol-2}, H^{Indol-7}), 7.31 (*pseudo t*, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H^{Indol-6}), 7.22 (*pseudo t*, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H^{Indol-5}), 5.55 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, H_{Gal-1}), 4.56 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H_{Fuc-1}), 4.27 (*pseudo t*, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H_{Gal-2}), 4.10–4.05 (m, 2H, H_{Gal-4}, H_{Fuc-2}), 3.98–3.92 (m, 2H, H_{Gal-5}, H_{Fuc-5}), 3.88–3.85 (m, 2H, H_{Gal-3}, H_{Fuc-4}), 3.67 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H_{Fuc-3}), 3.73–3.71 (m, 2H, 2 × H_{Gal-6}), 1.22 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, H_{Fuc-6}).

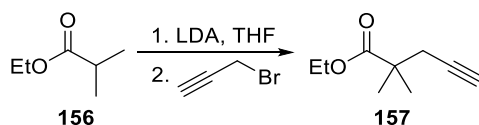
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D₂O): δ (ppm) = 136.8 (C^{Indol-7a}), 127.2 (C^{Indol-3a}), 124.9 (C^{Indol-2}), 123.0 (C^{Indol-6}), 120.9 (C^{Indol-5}), 119.8 (C^{Indol-4}), 113.7 (C^{Indol-3}), 110.5 (C^{Indol-7}), 84.9 (C_{Gal-1}, $^1J_{\text{C,H}} = 156$ Hz), 77.5 (C_{Gal-5}), 75.6 (C_{Fuc-1}, $^1J_{\text{C,H}} = 142$ Hz), 74.8 (C_{Fuc-5}), 74.3 (C_{Fuc-3}), 73.4 (C_{Gal-3}), 72.1 (C_{Fuc-4}), 70.2 (C_{Fuc-2}), 69.3 (C_{Gal-2}), 68.8 (C_{Gal-4}), 60.8 (C_{Gal-6}), 16.0 (C_{Fuc-6}).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3345, 2980, 2891, 1613, 1462, 1367, 1299, 1213, 1162, 1086, 1054, 1020, 993, 893, 746.

$[\alpha]_D^{26} = -1.0^\circ$ (c = 0.33, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 448.2 (100) [M + Na]⁺, 449.2 (17) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 426.2 (55) [M + H]⁺, 427.3 (9) [M(¹³C₁) + H]⁺, 408.2 (48) [M – OH]⁺, 409.3 (8) [M(¹³C₁) – OH]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₀H₂₇NO₉ + Na]⁺: 448.1578 gefunden: 448.1585.

2,2-Dimethylpent-4-insäureethylester 157

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Witulski et al..^[146]

Eine Lösung von Diisopropylamin (14.5 mL, 104 mmol, 1.2 Äq.) in Tetrahydrofuran (50 mL) wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit $^t\text{BuLi}$ (36.0 mL, 89.9 mmol, 2.5M in *n*-Hexan, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, anschließend weitere 25 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Danach wurde die Reaktionsmischung erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von Isobuttersäureethylester (**156**, 11.5 mL, 86.1 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (20 mL) versetzt. Nach der Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 20 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, woraufhin diese erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit Propargylbromid (10.2 mL, 94.4 mmol, 1.1 Äq.) versetzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde fünf Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) versetzt und mit Diethylether ($3 \times 40\text{ mL}$) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Vakuum fraktioniert destilliert und das Produkt **157** wurde bei 40 mbar/ $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Form einer farblosen Flüssigkeit (12.7 g, 95%) erhalten.

Ausbeute: 12.7 g (82.2 mmol, 95%), farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154.21 g/mol).

$R_f = 0.56$ (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

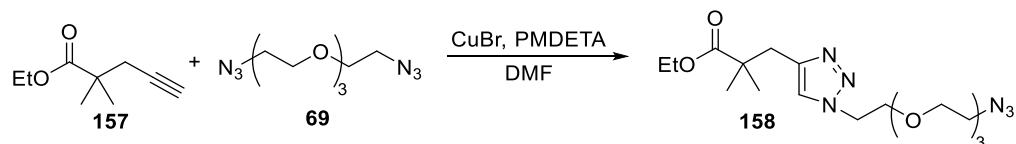
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.14 (q, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.43 (d, 2H, $^4J = 2.7\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 1.99 (t, $^4J = 2.7\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.28–1.22 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 176.7 (CO), 81.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 70.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 60.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 41.1 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 29.7 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 24.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3294, 2979, 1726, 1472, 1386, 1366, 1302, 1254, 1132, 861, 769, 635.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[146]

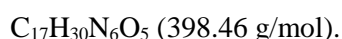
3-(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,2-dimethylpropansäureethylester **158**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al..^[197]

Eine Lösung von 2,2-Dimethyl-4-pentinsäureethylester (**157**, 1.06 g, 6.92 mmol, 1.0 Äq.), Diazid-Linker **69** (8.40 g, 34.4 mmol, 5.0 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (340 µl, 1.60 mmol, 23 mol%) wurde in entgastem Dimethylformamid (100 mL) erneut drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen unterzogen. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 40 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (20.0 mg, 0.14 mmol, 2 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung 18 Stunden bei 40 °C gerührt, mit Ethylacetat (100 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, separiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **158** wurde in Form von einem farblosen Öl (2.07 g, 75%) erhalten.

Ausbeute: 2.07 g (5.20 mmol, 75%), farbloses Öl.



$R_f = 0.42$ (Ethylacetat).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 (s, 1H, H_{Triazol}), 4.43 (t, ³J = 5.5 Hz, 2H, Triazol-CH₂), 4.06 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 3.78 (t, ³J = 5.5 Hz, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.62–3.51 (m, 10H, Alkyl CH₂), 3.32 (t, ³J = 5.6 Hz, 2H, CH₂-N₃), 2.90 (s, 2H, CO-C(CH₃)₂-CH₂), 1.18 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.14 (s, 6H, CO-C(CH₃)₂-CH₂).

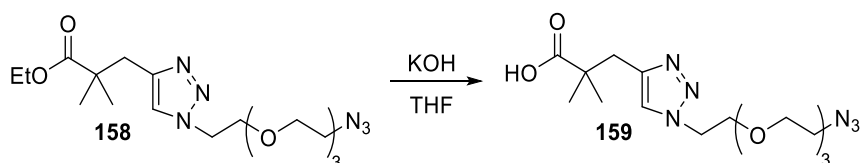
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.3 (C=O), 144.0 (C_q im Triazol), 123.3 (Triazol-CH), 70.6, 70.6, 70.5, 70.0 (4 × Alkyl CH₂), 69.6 (Triazol-CH₂-CH₂), 60.4 (O-CH₂-CH₃), 50.6 (CH₂-N₃), 50.1 (Triazol-CH₂), 42.8 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 35.9 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 24.9 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 14.2 (CH₂-CH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2976, 2928, 2872, 2102, 1724, 1473, 1365, 1290, 1180, 1117, 1050, 939, 861, 829.

ESI-MS: m/z (%) = 399.4 (100) [M + H]⁺, 421.2 (21) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₇H₃₀N₆O₅ + H]⁺: 399.2356 gefunden: 399.2356.

3-(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,2-dimethylpropansäure **159**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Witulski et al.^[146]

Eine Lösung von Ester **158** (449 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (20 mL) wurde bei 0 °C unter Rühren tropfenweise mit einer 0.35M KOH-Lösung (20 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt, anschließend für 40 Stunde bei Raumtemperatur. Danach wurde die Lösung mit 2M HCl-Lösung versetzt, bis ein pH-Wert von 5 erreicht wurde. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat/Acetonitril/Essigsäure 45:5:0.1, anschließend Acetonitril/Essigsäure 50:1) gereinigt und das Produkt **159** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (332 mg, 76%) erhalten.

Ausbeute: 322 mg (0.90 mmol, 76%), farbloses Öl.

C₁₅H₂₆N₆O₅ (370.41 g/mol).

R_f = 0.24 (Ethylacetat/Acetonitril/Essigsäure 45:5:0.1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 7.76 (s, 1H, H_{Triazol}), 4.54 (t, ³J = 5.5 Hz, 2H, Triazol-CH₂), 3.87 (m, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.60–3.67 (m, 10H, Alkyl CH₂), 3.35–3.38 (m, 2H, N₃-CH₂), 2.94 (s, 2H, CO-C(CH₃)₂-CH₂), 1.19 (s, 6H, CO-C(CH₃)₂-CH₂).

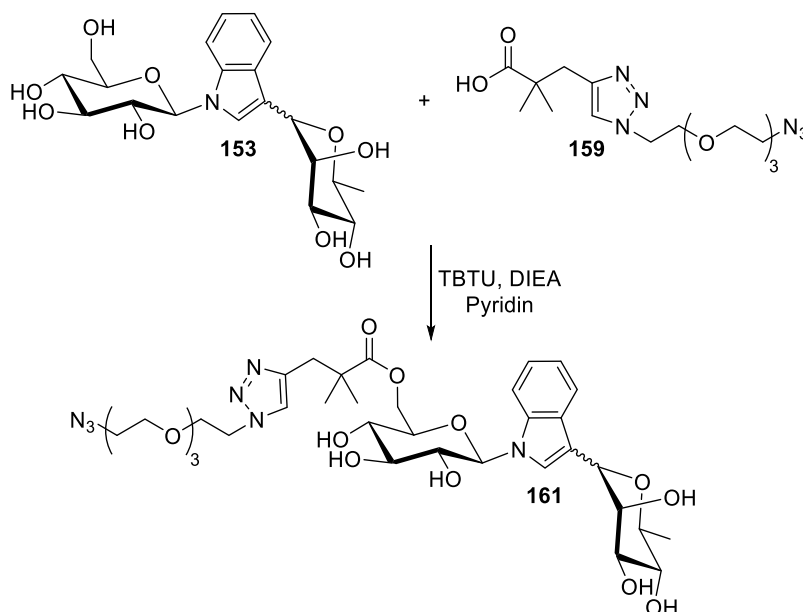
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 180.7 (C=O), 145.2 (C_q im Triazol), 125.5 (Triazol-CH), 71.6, 71.6, 71.5, 71.5, 71.1 (5 × Alkyl CH₂), 70.5 (Triazol-CH₂-CH₂), 51.7 (CH₂-N₃), 51.4 (Triazol-CH₂), 43.7 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 36.7 (-CO-C(CH₃)₂-CH₂), 25.5 (CO-C(CH₃)₂-CH₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922, 2872, 2102, 1715, 1473, 1285, 1117, 935, 825.

ESI-MS: m/z (%) = 371.2 (100) [M + H]⁺, 372.2 (18) [M(¹³C₁) + H]⁺, 393.2 (5) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{15}H_{26}N_6O_5 + Na]^+$: 371.2032 gefunden: 371.2045.

1-(6-O-(3-(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,2-dimethylpropansäure)-β-D-glucopyranosyl)-3-(α,β-L-rhamnopyranosyl)-indol 161^{zz}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Grindley et al.^[152]

Eine Lösung von Säure **159** (22 mg, 56 μ mol, 1.2 Äq.) in Pyridin (0.8 mL) in einem Schlenkrohr wurde mit TBTU (18 mg, 56 μ mol, 1.2 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (12 mg, 14 μ mol, 0.2 Äq.) unter Argon-Atmosphäre versetzt. Nachdem diese Mischung 50 Minuten bei Raumtemperatur rührte wurde sie mit Indol **153** (19 mg, 24 μ mol, 1.0 Äq.) in Pyridin (0.23 mL) gelöst versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt, nach 40 Stunden wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 5% auf 40% Acetonitril in 30 min, R_t 22.2 min) gereinigt. Das Produkt **161** konnte als farbloses Lyophilisat (4.0 mg, 21% Mischung beider Anomere der Rhamnose im Verhältnis α : β von 1:4.6) erhalten werden.

Ausbeute: 4.0 mg (5.1 μ mol, 21%), farbloses Lyophilisat.

$C_{35}H_{51}N_7O_{13}$ (777.83 g/mol).

$R_f = 0.63$ (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 5:2:0.1).

^{zz} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

NMR-Signale, die dem β -Anomer der Rhamnose zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.63 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-4}}$), 7.54 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-7}}$), 7.48 (s, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-2}}$), 7.32 (s, 1H, $\text{H}^{\text{Triazol-1}}$), 7.20 (*pseudo t*, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-6}}$), 7.17–7.12 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-5}}$), 5.66 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-1}}$), 4.94 (br s, 1H, $\text{H}_{\text{Rham-1}}$), 4.37–4.34 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-6a}}$), 4.23 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-6b}}$), 4.14–4.11 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Glc-2}}$, $\text{H}_{\text{Rham-2}}$), 4.07 (ddd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 7.01$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, $\text{Triazol-CH}_{2,a}$), 3.99–3.96 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-5}}$), 3.90–3.86 (m, 1H, $\text{Triazol-CH}_{2,b}$), 3.79 (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Rham-3}}$), 3.76–3.74 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Glc-3}}$, $\text{H}_{\text{Glc-4}}$), 3.60–3.59 (m, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.56–3.54 (m, 2H, Alkyl CH_2), 3.51–3.34 (m, 10H, $\text{H}_{\text{Rham-4}}$, $\text{H}_{\text{Rham-5}}$, $3 \times$ Alkyl CH_2 , $\text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.25–3.23 (m, 2H, Alkyl CH_2), 2.97 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, $\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_{2,a}$), 2.86 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, $\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_{2,b}$), 1.24 (d, $^3J = 5.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Rham-6}}$), 1.19, 1.12 ($2 \times$ s, je 3H, $\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D_2O): δ (ppm) = 179.0 (C=O), 144.1 (C_q im Triazol) 136.3 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 126.5 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 124.3 (CH im Triazol), 123.7 ($\text{C}^{\text{Indol-2}}$), 122.9 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 120.9 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 119.1 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 113.9 ($\text{C}^{\text{Indol-3}}$), 110.5 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 84.4 ($\text{C}_{\text{Glc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 152$ Hz), 76.4 ($\text{C}_{\text{Glc-3}}$), 76.4 ($\text{C}_{\text{Rham-5}}$), 75.4 ($\text{C}_{\text{Glc-5}}$), 74.3 ($\text{C}_{\text{Rham-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 144$ Hz), 73.9 ($\text{C}_{\text{Rham-3}}$), 72.4 ($\text{C}_{\text{Rham-4}}$), 71.5 ($\text{C}_{\text{Rham-2}}$), 71.3 ($\text{C}_{\text{Glc-2}}$), 69.5, 69.5, 69.4, 69.4, 69.2 ($5 \times$ Alkyl CH_2), 69.2 ($\text{C}_{\text{Glc-4}}$), 68.3 ($\text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 63.4 ($\text{C}_{\text{Glc-6}}$), 50.1 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$), 49.4 (Triazol-CH_2), 43.5 ($\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 35.4 ($\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 24.5, 23.8 ($2 \times$ $\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 17.1 ($\text{C}_{\text{Rham-6}}$).

NMR-Signale, die dem α -Anomer der Rhamnose zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.76 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-4}}$), 7.57–7.54 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-7}}$), 7.41 (s, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-2}}$), 7.26 (s, 1H, $\text{H}^{\text{Triazol-1}}$), 7.23–7.19 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-6}}$), 7.18–7.15 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-5}}$), 5.63 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-1}}$), 5.40 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Rham-1}}$), 4.42 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Rham-2}}$), 4.35 (dd, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-6a}}$), 4.25–4.21 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-6b}}$), 4.17–4.10 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Glc-2}}$, $\text{H}_{\text{Rham-2}}$), 4.10–4.07 (m, 1H, $\text{Triazol-CH}_{2,a}$), 3.99–3.96 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-5}}$), 3.90–3.86 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Rham-3}}$, $\text{Triazol-CH}_{2,b}$), 3.77–3.71 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Glc-3}}$, $\text{H}_{\text{Glc-4}}$), 3.61–3.58 (m, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.56–3.53 (m, 2H, Alkyl CH_2), 3.51–3.34 (m, 9H, $\text{H}_{\text{Rham-4}}$, $3 \times$ Alkyl CH_2 , $\text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.28–3.25 (m, 2H, Alkyl CH_2), 3.20–3.14 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Rham-5}}$), 2.94–2.88 (m, 2H, $\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 1.18 (s, 3H, $\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 1.16 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $\text{H}_{\text{Rham-6}}$), 1.13 (s, 3H, $\text{CO-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D_2O): δ (ppm) = 179.0 (C=O), 144.1 (C_q im Triazol) 136.4 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 127.4 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 124.1 (CH im Triazol), 123.7 ($\text{C}^{\text{Indol-2}}$), 123.3 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 121.2 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 120.2 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 111.3 ($\text{C}^{\text{Indol-3}}$), 110.9 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 84.4 ($\text{C}_{\text{Glc-1}}$), 76.5 ($\text{C}_{\text{Glc-3}}$), 74.7 ($\text{C}_{\text{Rham-}}$

1), 72.7 (C_{Rham}-5), 71.4 (C_{Rham}-3), 71.0 (C_{Glc}-2), 70.3 (C_{Rham}-2), 70.2 (C_{Rham}-4), 69.5, 69.5, 69.4, 69.4, 69.2 (5 × Alkyl CH₂), 69.4 (C_{Glc}-4), 68.3 (Triazol-CH₂-CH₂), 63.4 (C_{Glc}-6), 50.1 (N₃-CH₂), 49.3 (Triazol-CH₂), 43.6 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 35.5 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 24.1, 24.1 (2 × CO-C(CH₃)₂-CH₂), 16.8 (C_{Rha}-6).

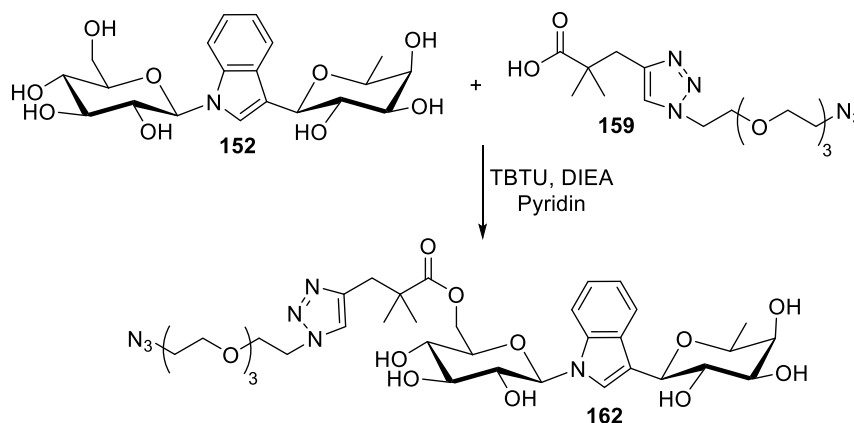
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3360, 2915, 2870, 2110, 1723, 1461, 1395, 1363, 1292, 1223, 1189, 1077, 1056, 745.

$[\alpha]_D^{24} = -15.0^\circ$ (c = 0.33, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 371.3 (100) [Säure + H]⁺, 372.1 (35) [Säure(¹³C₁) + H]⁺, 778.4 (55) [M + H]⁺, 779.3 (21) [M(¹³C₁) + H]⁺, 408.7 (5) [M - Säure]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₅H₅₁N₇O₁₃ + H]⁺: 778.3623 gefunden: 778.3642.

1-(6-O-(3-(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,2-dimethylpropansäure)-β-D-glucopyranosyl)-3-(β-L-fucopyranosyl)-indol 162^{aaa}



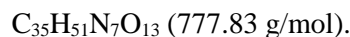
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Grindley et al..^[152]

Eine Lösung von Säure **159** (35.0 mg, 113 μmol, 1.2 Äq.) in Pyridin (1.6 mL) in einem Schlenkrohr wurde mit TBTU (36.1 mg, 113 μmol, 1.2 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (23.1 mg, 28 μmol, 0.2 Äq.) unter Argon-Atmosphäre versetzt. Nachdem diese Mischung 50 Minuten bei Raumtemperatur rührte wurde sie mit Indol **152** (40.0 mg, 94 μmol, 1.0 Äq.), in Pyridin (0.5 mL) gelöst, versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt, nach 40 Stunden wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels

^{aaa} Diese Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 5% auf 40% Acetonitril in 30 min, R_t 21.8 min) gereinigt. Das Produkt **162** konnte als farbloses Lyophilisat (104 mg, 42%) erhalten werden.

Ausbeute: 104 mg (0.25 mmol, 42%), farbloses Lyophilisat.



$R_f = 0.65$ (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 5:2:0.1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.76–7.74 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-4}}$), 7.55 (s, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-2}}$), 7.52–7.50 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-7}}$), 7.44 (s, 1H, $\text{H}^{\text{Triazol-1}}$), 7.16–7.12 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indol-5}}$, $\text{H}^{\text{Indol-6}}$), 5.60 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-1}}$), 4.52 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-1}}$), 4.35 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-6a}}$), 4.23 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-6b}}$), 4.17–4.14 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-2}}$), 4.10 (ddd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, Triazol- $\text{CH}_{2,a}$), 4.04–3.99 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Fuc-2}}$, Triazol- $\text{CH}_{2,b}$), 3.97–3.95 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Glc-5}}$), 3.90 (q, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-5}}$), 3.85 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-4}}$), 3.76–3.71 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Fuc-3}}$, $\text{H}_{\text{Glc-3}}$, $\text{H}_{\text{Glc-4}}$), 3.60–3.58 (m, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.57–3.53 (m, 3H, Alkyl CH_2), 3.50–3.47 (m, 3H, Alkyl CH_2), 3.45–3.43 (m, 2H, Alkyl CH_2), 3.40–3.38 (m, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$), 3.35–3.33 (m, 2H, Alkyl CH_2), 2.94–2.86 (m, 2H, $\text{CO-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 1.18 (d, $^3J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{\text{Fuc-6}}$), 1.16, 1.15 ($2 \times$ s, je 3H, $\text{CO-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D_2O): δ (ppm) = 179.0 (C=O), 144.1 (C_q im Triazol), 136.2 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 127.8 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 124.5 (CH im Triazol), 122.8 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 121.0 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 119.8 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 113.9 ($\text{C}^{\text{Indol-3}}$), 111.0 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 85.2 ($\text{C}_{\text{Glc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 157$ Hz), 76.4 ($\text{C}_{\text{Glc-3}}$), 75.6 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 139$ Hz), 74.7 ($\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 74.4 ($\text{C}_{\text{Fuc-3}}$), 72.1 ($\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 71.0 ($\text{C}_{\text{Glc-2}}$), 70.5 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 69.5, 69.5, 69.4 ($4 \times$ Alkyl CH_2), 69.3 ($\text{C}_{\text{Glc-4}}$), 69.2 ($\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 63.4 ($\text{C}_{\text{Glc-6}}$), 49.6 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$), 43.3 ($\text{CO-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 35.3 ($\text{CO-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 24.2, 24.1 ($2 \times$ $\text{CO-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2$), 16.1 ($\text{C}_{\text{Fuc-6}}$).

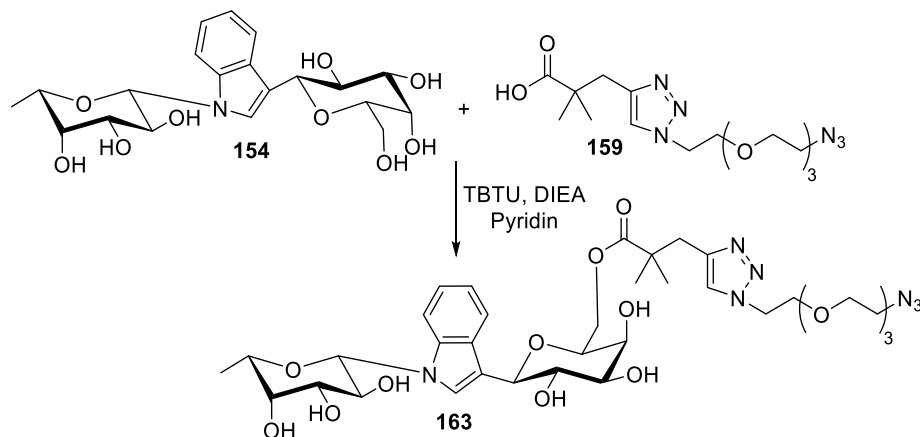
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3358, 2916, 2872, 2107, 1725, 1462, 1390, 1365, 1294, 1223, 1188, 1080, 1057, 744.

$[\alpha]_D^{24} = -5.4^\circ$ ($c = 0.33$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 778.4 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 779.3 (37) $[\text{M}^{(13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$, 800.3 (10) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 371.5 (75) $[\text{Säure} + \text{H}]^+$, 408.8 (40) $[\text{M} - \text{Säure}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_{13} + \text{Na}]^+$: 800.3443 gefunden: 800.3458.

1-β-L-Fucopyranosyl)-3-(6-O-(3-(1-(2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,2-dimethylpropansäure-β-D-galactopyranosyl)-indol 163^{bbb}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Grindley et al..^[152]

Eine Lösung von Säure **159** (104 mg, 0.28 mmol, 1.2 Äq.) in Pyridin (4.0 mL) wurde mit TBTU (113 mg, 0.35 mmol, 1.5 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (6.1 mg, 10 µL, 47 µmol, 0.2 Äq.) unter Argon-Atmosphäre versetzt. Nachdem diese Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur rührte wurde sie mit Indol **154** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (1.7 mL) gelöst versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt, nach 40 Stunden wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 5% auf 40% Acetonitril in 20 min, R_t 17.0 min) gereinigt. Das Produkt **163** konnte als farbloses Lyophilisat (38 mg, 21%) erhalten werden.

Ausbeute: 38 mg (48.8 µmol, 21%), farbloses Lyophilisat.

$C_{35}H_{51}N_7O_{13}$ (777.83 g/mol).

R_f = 0.66 (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 5:2:0.1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 7.81 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H^{Indol-4}), 7.61 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, H^{Indol-7}), 7.59 (s, 1H, H^{Triazol-1}), 7.56 (s, 1H, H^{Indol-2}), 7.16 (ddd, 3J = 8.2 Hz, 3J = 7.0 Hz, 3J = 1.1 Hz, 1H, H^{Indol-6}), 7.03 (ddd, 3J = 7.9 Hz, 3J = 7.0 Hz, 3J = 0.9 Hz, 1H, H^{Indol-5}), 5.34 (d, 3J = 9.0 Hz, 1H, H_{Fuc-1}, 1J = 153 Hz), 4.51 (d, 3J = 9.5 Hz, 1H, H_{Gal-1}), 4.37 (dd, 2J = 11.7 Hz, 3J = 8.1 Hz, 1H, H_{Gal-6a}), 4.24 (*pseudo t*, 3J = 9.2 Hz, 1H, H_{Fuc-2}), 4.18 (*pseudo t*, 3J = 9.4 Hz, 1H, H_{Gal-2}), 4.16 (dd, 2J = 11.7 Hz, 3J = 3.5 Hz, 1H, H_{Gal-6b}), 4.04 (ddd, 3J = 8.1 Hz, 3J = 3.6 Hz, 3J = 1.1 Hz, 1H, H_{Gal-5}), 4.02–3.97 (m, 2H, H_{Gal-4}, Triazol-CH_{2,a}),

^{bbb} Diese Verbindung wurde von ██████████ hergestellt.

3.94 (*pseudo* q, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H_{Fuc-5}), 3.77 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, 1H, H_{Fuc-4}), 3.72 (dd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H_{Fuc-3}), 3.69 (dd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H_{Gal-3}), 3.65–3.61 (m, 1H, Triazol-CH_{2,b}), 3.61–3.59 (m, 2H, N₃-CH₂-CH₂), 3.58–3.55 (m, 2H, Alkyl CH₂), 3.54–3.52 (m, 2H, Alkyl CH₂), 3.50–3.45 (m, 3H, Triazol-CH₂-CH_{2,a}, Alkyl CH₂), 3.43–3.40 (m, 1H, Triazol-CH₂-CH_{2,b}), 3.39–3.37 (m, 2H, Alkyl CH₂), 3.34–3.32 (m, 2H, N₃-CH₂), 3.04 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1H, CO-C(CH₃)₂-CH_{2,a}), 2.78 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1H, CO-C(CH₃)₂-CH_{2,b}), 1.29 (d, $^3J = 6.4$ Hz, H_{Fuc-6}), 1.26, 1.14 (2 × s, je 3H, CO-C(CH₃)₂-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 178.2 (C=O), 145.0 (C_q im Triazol), 138.3 (C^{Indol-7a}), 129.3 (C^{Indol-3a}), 126.2 (C^{Indol-2}), 125.3 (CH im Triazol), 123.2 (C^{Indol-6}), 121.3 (C^{Indol-5}), 121.1 (C^{Indol-4}), 115.1 (C^{Indol-3}), 112.0 (C^{Indol-7}), 87.8 (C_{Fuc-1}, $^1J_{C,H} = 153$ Hz), 77.8 (C_{Gal-1}, $^1J_{C,H} = 141$ Hz), 77.6 (C_{Gal-5}), 76.2 (C_{Gal-3}), 75.8 (C_{Fuc-3}), 74.5 (C_{Fuc-5}), 73.2 (C_{Fuc-4}), 71.8 (C_{Gal-2}), 71.5, 71.4, 71.4, 71.3 (4 × Alkyl CH₂), 71.3 (C_{Gal-4}), 71.1 (N₃-CH₂-CH₂), 70.6 (C_{Fuc-2}), 70.0 (Triazol-CH₂-CH₂), 66.9 (C_{Gal-6}), 51.7 (N₃-CH₂), 50.9 (Triazol-CH₂), 44.6 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 36.8 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 26.6, 24.7 (2 × CO-C(CH₃)₂-CH₂), 17.1 (C_{Fuc-6}).

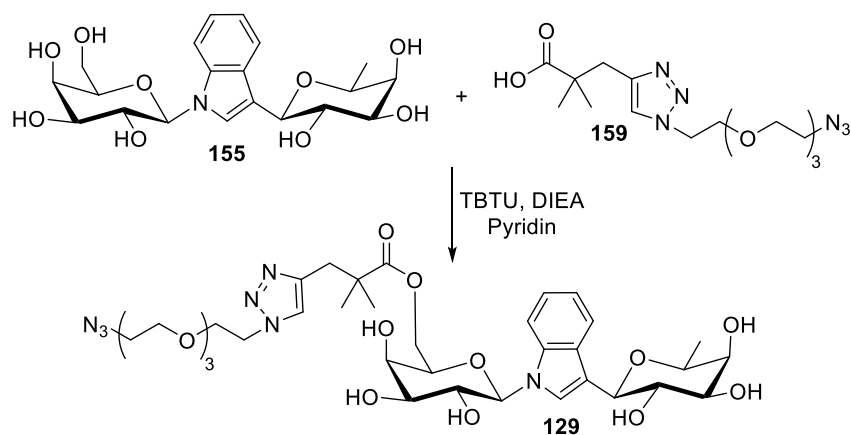
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3378, 2921, 2874, 2105, 1722, 1642, 1464, 1387, 1299, 1222, 1097, 1059, 1026, 899, 746.

$[\alpha]_D^{24} = +8.1^\circ$ (c = 0.29, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 778.4 (100) [M + H]⁺, 779.3 (37) [M(¹³C₁) + H]⁺, 800.3 (10) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₅H₅₁N₇O₁₃ + H]⁺: 800.3437 gefunden: 800.3445.

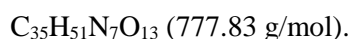
1-(6-O-(3-(1-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,2-dimethylpropansäure)-β-D-galactopyranosyl)-3-(β-L-fucopyranosyl)-indol 129



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Grindley et al.^[152]

Eine Lösung von Säure **159** (235 mg, 0.63 mmol, 1.2 Äq.) in Pyridin (8.0 mL) wurde mit TBTU (204 mg, 0.64 mmol, 1.2 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (14 mg, 18 µL, 0.11 mmol, 0.2 Äq.) unter Argon-Atmosphäre versetzt. Nachdem diese Mischung 50 Minuten bei Raumtemperatur rührte wurde sie mit Indol **155** (225 mg, 0.53 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (1.0 mL) gelöst versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt, nach 40 Stunden wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an RP-Kieselgel (C₁₈-SiO₂, Wasser/Acetonitril Gradient 0% auf 80% Acetonitril, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wurde anschließend mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 5% auf 50% Acetonitril in 20 min, R_t 14.3 min) gereinigt. Das Produkt **129** konnte als farbloses Lyophilisat (186 mg, 45%) erhalten werden.

Ausbeute: 186 mg (0.24 mmol, 45%), farbloses Lyophilisat.



R_f = 0.64 (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 5:2:0.1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.73 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H^{Indol-4}), 7.63 (s, 1H, H^{Indol-2}), 7.49 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H^{Indol-7}), 7.45 (s, 1H, H^{Triazol-1}), 7.16 (*pseudo t*, ³J = 7.6 Hz, 1H, H^{Indol-6}), 7.12 (*pseudo t*, ³J = 7.2 Hz, 1H, H^{Indol-5}), 5.57 (d, ³J = 9.2 Hz, 1H, H^{Gal-1}), 4.55 (d, ³J = 9.7 Hz, 1H, H^{Fuc-1}), 4.35 (*pseudo t*, ³J = 9.4 Hz, 1H, H^{Gal-2}), 4.29 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 2.9 Hz, 1H, H^{Gal-6a}), 4.26–4.21 (m, 2H, H^{Gal-5}, Triazol-CH_{2,a}), 4.18 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 8.3 Hz, 1H, H^{Gal-6b}), 4.13–4.18 (m, 1H, Triazol-CH_{2,b}), 4.08 (*pseudo d*, ³J = 3.3 Hz, 1H, H^{Gal-4}), 4.03 (*pseudo t*, ³J = 9.7 Hz, 1H, H^{Fuc-2}), 3.94 (*pseudo q*, ³J = 6.6 Hz, 1H, H^{Fuc-5}), 3.89 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H^{Gal-3}), 3.86 (*pseudo d*, ³J = 3.5 Hz, 1H, H^{Fuc-4}), 3.76 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1H, H^{Fuc-3}), 3.71–3.65 (m, 2H, Triazol-CH₂-CH₂), 3.59–3.56 (m, 2H, N₃-CH₂-CH₂), 3.55–3.52 (m, 2H, Alkyl CH₂), 3.50–3.43 (m, 6H, 3 × Alkyl CH₂), 3.38 (t, ³J = 4.8 Hz, 2H, N₃-CH₂), 2.89 (d, ²J = 14.4 Hz, 1H, CO-C(CH₃)₂-CH_{2,a}), 2.78 (d, ²J = 14.4 Hz, 1H, CO-C(CH₃)₂-CH_{2,b}), 1.22 (d, ³J = 6.5 Hz, H^{Fuc-6}), 1.14, 1.02 (2 × s, je 3H, CO-C(CH₃)₂-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, D₂O): δ (ppm) = 179.1 (C=O), 143.9 (C_q im Triazol), 136.8 (C^{Indol-7a}), 127.3 (C^{Indol-3a}), 124.5 (CH im Triazol), 124.2 (C^{Indol-2}), 122.9 (C^{Indol-6}), 120.8 (C^{Indol-5}), 119.5 (C^{Indol-4}), 113.9 (C^{Indol-3}), 110.3 (C^{Indol-7}), 84.3 (C^{Gal-1}, ¹J_{C,H} = 154 Hz), 75.4 (C^{Fuc-1}, ¹J_{C,H} = 141 Hz), 74.8 (C^{Gal-5}), 74.7 (C^{Fuc-5}), 74.3 (C^{Fuc-3}), 73.4 (C^{Gal-3}), 72.0 (C^{Fuc-4}), 70.4 (C^{Fuc-2}), 69.5, 69.4, 69.4, 69.4 (4 × Alkyl CH₂), 69.1 (N₃-CH₂-CH₂), 68.8 (C^{Gal-4}), 68.6

(Triazol-CH₂-CH₂), 68.4 (C_{Gal}-2), 64.5 (C_{Gal}-6), 50.0 (N₃-CH₂), 49.6 (Triazol-CH₂), 42.9 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 35.1 (CO-C(CH₃)₂-CH₂), 24.4, 23.3 (2 × CO-C(CH₃)₂-CH₂), 16.0 (C_{Fuc}-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3368, 2872, 2103, 1725, 1463, 1389, 1365, 1295, 1222, 1094, 1058, 992, 897, 745.

$[\alpha]_D^{26} = -1.0^\circ$ (c = 0.33, Methanol).

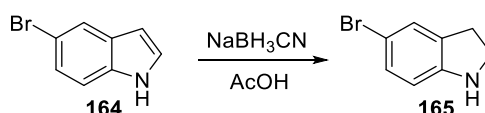
ESI-MS: m/z (%) = 778.6 (100) [M + H]⁺, 779.5 (24) [M(¹³C₁) + H]⁺, 800.5 (100) [M + Na]⁺, 801.4 (20) [M(¹³C₁) + Na]⁺,

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₅H₅₁N₇O₁₃ + Na]⁺: 800.3437 gefunden: 800.3424.

9.5 SYNTHESE DER DIGLYCOSYLINDOLE MIT ANGEBUNDENEM LINKERSYSTEM AM INDOL

9.5.1 Synthese der 5-Brom-*N*-glycosylindole

5-Bromindolin **165**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Stanley et al..^[208]

Eine Lösung von 5-Bromindol **164** (25.0 g, 126 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (250 mL) wurde unter Rühren bei 0 °C portionsweise mit NaBH₃CN (20.1 g, 319 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einer NaOH-Lösung (180 g in 1 L Wasser) auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Die Mischung wurde in zwei Fraktionen geteilt und mit Ethylacetat (je Fraktion 3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (150 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Das Produkt **165** konnte in Form eines hellgelben Öls (22.6 g, 89%) erhalten werden.

Ausbeute: 22.6 g (114 mmol, 89%), hellgelbes Öl.

C₈H₈BrN (198.06 g/mol).

R_f = 0.22 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.20–7.19 (m, 1H, H-4), 7.11–7.08 (m, 1H, H-6), 6.50 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 3.56 (t, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-2), 3.51 (s, 1H, NH), 3.02 (t, ³J = 8.5 Hz, 2H, H-3).

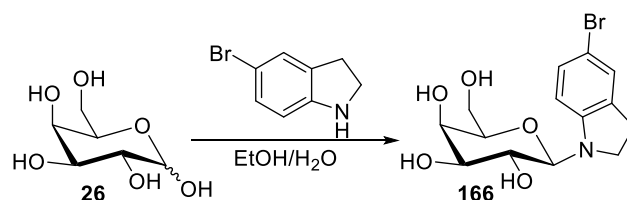
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.5 (C-7a), 131.8 (C-3a), 129.8 (C-6), 127.6 (C-4), 110.6 (C-5), 110.2 (C-7), 47.6 (C-2), 29.7 (C-3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3377, 2936, 2867, 1599, 1474, 1418, 1249, 1173, 1162, 806.

ESI-MS: m/z (%) = 199.9 (100) $[M(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 198.0 (100) $[M(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 198.9 (10) $[M(^{81}\text{Br}, ^{13}\text{C}) + \text{H}]^+$, 200.9 (10) $[M(^{79}\text{Br}, ^{13}\text{C}) + \text{H}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[208]

1-(β -D-Galactopyranosyl)-5-bromindolin **166**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von D-Galactose (**26**, 3.00 g, 16.7 mmol, 1.0 Äq.) und 5-Bromindolin (**165**, 7.10 g, 35.8 mmol, 2.2 Äq.) in einer Mischung aus Ethanol (120 mL) und Wasser (4 mL) wurde unter Rühren 24 Stunden auf 105 °C geheizt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der orangene Rückstand, welcher Feststoff enthielt wurde über eine Fritte filtriert und mit Dichlormethan (150 mL) nachgewaschen. Das Produkt **166** wurde als gelber Feststoff (6.46 g, 92%) erhalten. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingengt, bei dem Rückstand handelte es sich, um 5-Bromindolin (3.21 g).

Ausbeute: 6.46 g (18.0 mmol, 92%), gelber Feststoff.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5$ (360.20 g/mol).

R_f = 0.50 (Ethylacetat/Acetonitril 1:1).

Schmelzbereich: 147.2–148.8 °C.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.16–7.05 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indolin-4}}$, $\text{H}^{\text{Indolin-6}}$), 6.56 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-7}}$), 4.68 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 3.91–3.83 (m, 2H, H-2, H-4), 3.74–3.64 (m, 4H, $\text{H}^{\text{Indolin-2}}$, H-6), 3.61–3.55 (m, 2H, H-3, H-5), 3.03–2.95 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indolin-3}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 151.2 ($\text{C}^{\text{Indolin-7a}}$), 134.3 ($\text{C}^{\text{Indolin-3a}}$), 130.7 ($\text{C}^{\text{Indolin-4}}$), 128.4 ($\text{C}^{\text{Indolin-6}}$), 110.8 ($\text{C}^{\text{Indolin-5}}$), 110.5 ($\text{C}^{\text{Indolin-7}}$), 87.5 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 154$ Hz), 78.0 (C-5), 76.1 (C-3), 70.6 (C-4), 69.5 (C-2), 62.5 (C-6), 47.2 (C-2^{Indolin}), 28.9 (C-3^{Indolin}).

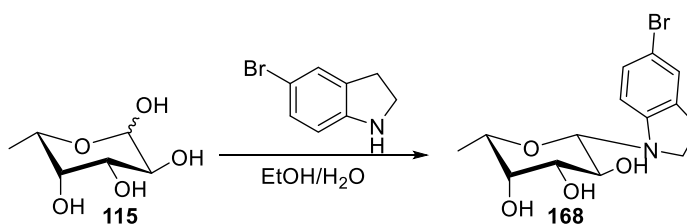
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3514, 3392, 2925, 2894, 2874, 1481, 1469, 1236, 1072, 1030.

$[\alpha]_D^{22} = +1.5^\circ$ ($c = 1.00$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 362.0 (100) $[M(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 360.1 (99) $[M(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 361.1 (25) $[M(^{79}\text{Br}, ^{13}\text{C}) + \text{H}]^+$, 363.0 (16) $[M(^{81}\text{Br}, ^{13}\text{C}) + \text{H}]^+$, 382.0 (10) $[M(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$, 384.0 (9) $[M(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5 + \text{Na}]^+$: 382.0266, gefunden: 382.0273.

1-(β -D-Fucopyranosyl)-5-bromindolin **168**^{ccc}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von L-Fucose (**115**, 3.00 g, 18.3 mmol, 1.0 Äq.) und 5-Bromindolin (**165**, 7.97 g, 40.2 mmol, 2.2 Äq.) in einer Mischung aus Ethanol (300 mL) und Wasser (7.2 mL) wurde unter Rühren 18 Stunden auf 100 °C geheizt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der gelbe Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **168** wurde in Form von einem hellgrünen Schaum (5.83 g, 94%) erhalten.

Ausbeute: 5.83 g (16.9 mmol, 94%), hellgrüner Schaum.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$ (344.21 g/mol).

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.16–7.07 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indolin-4}}$, $\text{H}^{\text{Indolin-6}}$), 6.52 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indolin-7}}$), 4.64 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 3.81 (*pseudo t*, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-2), 3.73–3.61 (m, 4H, $\text{H}^{\text{Indolin-2}}$, H-4, H-5), 3.61–3.54 (m, 1H, H-3), 3.05–2.93 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}^{\text{Indolin-3}}$), 1.20 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 149.8 ($\text{C}^{\text{Indolin-7a}}$), 132.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-3a}}$), 129.2 ($\text{C}^{\text{Indolin-6}}$), 127.0 ($\text{C}^{\text{Indolin-4}}$), 109.3 ($\text{C}^{\text{Indolin-5}}$), 108.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-7}}$), 85.9 (C-1), 74.9 (C-3), 72.0, 71.9 (C-4, C-5), 67.8 (C-2), 45.7 ($\text{C}^{\text{Indolin-2}}$), 27.5 ($\text{C}^{\text{Indolin-3}}$), 15.4 (C-6).

^{ccc} Diese Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

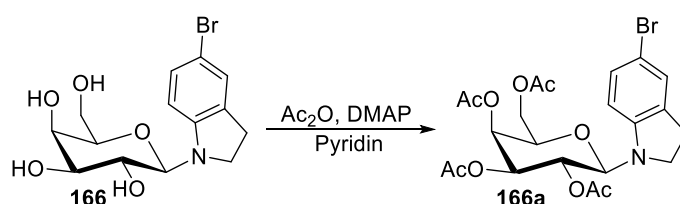
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3391, 2885, 2879, 1598, 1255, 1099, 1059, 1038, 897, 866.

$[\alpha]_D^{22} = +8.5^\circ$ (c = 1.00, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 346.0 (100) [M(⁸¹Br) + H]⁺, 344.5 (72) [M(⁷⁹Br) + H]⁺, 346.8 (21) [M(⁸¹Br, ¹³C) + H]⁺, 366.4 (31) [M + Na]⁺, 367.9 (35) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₄H₁₈BrNO₄ + Na]⁺: 366.0317, gefunden: 366.0313.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-5-bromindolin **166a**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von Galactosyl-5-bromindolin **166** (5.39 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (50 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (17.0 mL, 180 mmol, 12.0 Äq.) versetzt. Nach 48 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Toluol (3 × 50 mL) und Chloroform (50 mL) codestilliert. Das Produkt **166a** wurde in Form von einem braunen Feststoff (7.68 g, 98%) erhalten.

Ausbeute: 7.68 g (14.6 mmol, 98%), brauner Feststoff.

C₂₂H₂₆BrNO₉ (528.35 g/mol).

$R_f = 0.30$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Schmelzbereich: 169.5–174.1 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19–7.14 (m, 2H, H^{Indolin-4}, H^{Indolin-6}), 6.46–6.41 (m, 1H, H^{Indolin-7}), 5.48–5.38 (m, 2H, H-2, H-4), 5.14 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.88 (d, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-1), 4.09–4.03 (m, 2H, 2 × H-6), 4.01–3.93 (m, 1H, H-5), 3.74–3.58 (m, 2H, H^{Indolin-2}), 3.00–2.89 (m, 2H, H^{Indolin-3}), 2.17, 2.01, 1.99, 1.99 (s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.6, 170.3, 170.2, 169.9 (4 × C=O), 148.8 (C^{Indolin-7a}), 133.2 (C^{Indolin-3a}), 129.8, 128.1 (C^{Indolin-4}, C^{Indolin-6}), 111.2 (C^{Indolin-5}), 109.2 (C^{Indolin-7}), 84.8 (C-1, ¹J_{C,H} = 151 Hz), 72.1 (C-3), 72.1 (C-5), 67.3 (C-4), 66.5 (C-2), 61.3 (C-6), 46.3 (C^{Indolin-2}), 28.1 (C^{Indolin-3}), 21.0, 20.9, 20.8, 20.8 (4 × COCH₃).

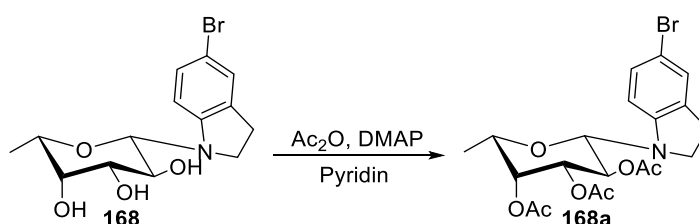
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2991, 2903, 1738, 1488, 1478, 1367, 1254, 1236, 1099, 1014.

$[\alpha]_D^{22} = +26.8^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 529.2 (100) [M + H]⁺, 529.9 (73) [M + H]⁺, 530.7 (14) [M + H]⁺, 552.0 (29) [M + Na]⁺, 550.3 (27) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₂H₂₆BrNO₉ + Na]⁺: 550.0689, gefunden: 550.0682.

1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-β-L-fucopyranosyl)-5-bromindolin **168a**^{ddd}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von Fucosyl-5-bromindolin **168** (5.63 g, 16.4 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (50 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (10.2 mL, 108 mmol, 9.0 Äq.) versetzt. Nach 20 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Toluol (3 × 50 mL) und Chloroform (50 mL) codestilliert. Das Produkt **168a** wurde in Form von einem hellgelben Feststoff (7.56 g, 98%) erhalten.

Ausbeute: 7.56 g (16.1 mmol, 98%), hellgelber Feststoff.

C₂₀H₂₄BrNO₇ (470.32 g/mol).

$R_f = 0.17$ (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

Schmelzbereich: 161.4–163.6 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H, H^{Indolin}-4, H^{Indolin}-6), 6.46–6.41 (m, 1H, H^{Indolin}-7), 5.40 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, H-2), 5.27 (dd, ³*J* = 3.4 Hz, ³*J* = 1.1 Hz, 1H, H-4), 5.13 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.84 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, H-1), 3.85 (dq, ³*J* = 6.5 Hz, ³*J* = 1.1 Hz, 1H, H-5), 3.73–3.59 (m, 2H, H^{Indolin}-2), 3.02–2.90 (m, 2H, H^{Indolin}-3), 2.19, 2.00, 1.98 (3 × s, je 3H, 3 × COCH₃), 1.14 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3H, 3 × H₆).

^{ddd} Diese Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.6, 170.2, 169.9 ($3 \times \text{C}=\text{O}$), 148.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-7a}}$), 133.0 ($\text{C}^{\text{Indolin-3a}}$), 129.7 ($\text{C}^{\text{Indolin-6}}$), 127.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-4}}$), 110.9 ($\text{C}^{\text{Indolin-5}}$), 109.0 ($\text{C}^{\text{Indolin-7}}$), 84.3 (C-1), 72.6 (C-3), 70.9 (C-5), 70.8 (C-4), 66.7 (C-2), 46.4 ($\text{C}^{\text{Indolin-2}}$), 28.2 ($\text{C}^{\text{Indolin-3}}$), 21.1, 21.0, 21.0 ($3 \times \text{COCH}_3$), 16.5 (C-6).

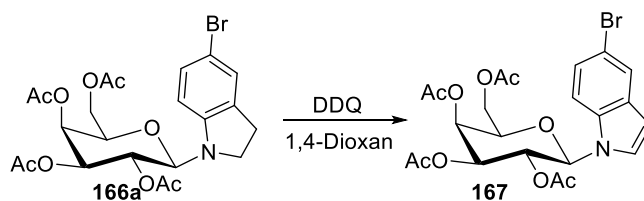
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2992, 2954, 2899, 1740, 1727, 1487, 1475, 1370, 1220, 1053, 1030.

$[\alpha]_D^{22} = -36.7^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 470.9 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 471.9 (68) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 494.0 (20) $[\text{M}(\text{}^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$, 492.2 (20) $[\text{M}(\text{}^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_7 + \text{Na}]^+$: 492.0634, gefunden: 492.0617.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-5-bromindol **167**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al..^[139]

Eine Lösung von peracetyliertem Galactosyl-5-bromindolin **166a** (7.48 g, 14.2 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (350 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit DDQ (3.89 g, 17.1 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 20 Stunden wurde die schwarze Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit 1,4-Dioxan (200 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt **167** wurde als bräunlicher Feststoff (7.37 g, 99%) erhalten.

Ausbeute: 7.37 g (14.0 mmol, 99%), bräunlicher Feststoff.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrNO}_9$ (526.34 g/mol).

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Schmelzbereich: 125.2–127.3 °C.

^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.74–7.72 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-4}}$), 7.36–7.31 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indol-2}}$, $\text{H}^{\text{Indol-6}}$), 7.25 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-7}}$), 6.50 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-3}}$), 5.69 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, H-2), 5.56 (pseudo d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-4), 5.49 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, H-1), 5.25

(dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 4.26–4.11 (m, 3H, H-5, $2 \times$ H-6), 2.25, 2.04, 2.01, 1.70 ($4 \times$ s, je 3H, $4 \times$ COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.6, 170.2, 170.2, 168.8 ($4 \times$ C=O), 134.7 (C^{Indol-7a}), 131.0 (C^{Indol-3a}), 126.3 (C^{Indol-7}), 125.3 (C^{Indol-2}), 124.0 (C^{Indol-4}), 114.0 (C^{Indol-5}), 111.5 (C^{Indol-6}), 103.6 (C^{Indol-3}), 84.4 (C-1, $^1J_{C,H} = 162$ Hz), 73.6 (C-5), 71.4 (C-3), 68.0 (C-2), 67.3 (C-4), 61.5 (C-6), 20.9, 20.8, 20.7, 20.3 ($4 \times$ COCH₃).

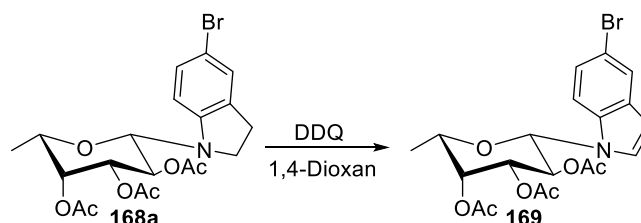
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3148, 2980, 2966, 2895, 1746, 1736, 1458, 1367, 1212, 1049.

$[\alpha]_D^{22}$ = aufgrund der starken Färbung nicht messbar.

ESI-MS: m/z (%) = 331.3 (100) [Ac-Gal]⁺, 548.1 (57) [M(⁷⁹Br) + Na]⁺, 550.0 (56) [M(⁸¹Br) + Na]⁺, 526.1 (32) [M(⁷⁹Br) + H]⁺, 528.1 (29) [M(⁸¹Br) + H]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₂H₂₄BrNO₉ + Na]⁺: 548.0532, gefunden: 548.0530.

1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-5-bromindol **169**^{eee}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[139]

Eine Lösung von peracetyliertem Fucosyl-5-bromindolin **168a** (7.26 g, 15.7 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (400 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit DDQ (4.27 g, 18.8 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 21 Stunden wurde die schwarze Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit 1,4-Dioxan (200 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (250 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung ($6 \times$ 200 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **169** konnte als dunkelbrauner Schaum (4.51 g, 62%) erhalten werden.

Ausbeute: 4.51 g (9.66 mmol, 62%), dunkelbrauner Schaum.

^{eee} Diese Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

$C_{20}H_{22}BrNO_7$ (468.30 g/mol).

$R_f = 0.41$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.75–7.70 (m, 1H, $H^{Indol-4}$), 7.40–7.35 (m, 1H, $H^{Indol-7}$), 7.34–7.29 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, $H^{Indol-6}$), 7.28–7.26 (m, 1H, $H^{Indol-2}$), 6.49 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1H, $H^{Indol-3}$), 5.71–5.61 (m, 1H, H-2), 5.46 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, H-1), 5.40 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H-4), 5.25 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-3), 4.08 (dq, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J = 1.1$ Hz, 1H, H-5), 2.28, 2.00, 1.69 (3 \times s, je 3H, 3 \times $COCH_3$), 1.27 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, 3 \times H_6).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.4, 170.1, 168.8 (3 \times $C=O$), 135.5 ($C^{Indol-7a}$), 130.8 ($C^{Indol-3a}$), 126.2 ($C^{Indol-2}$), 125.1 ($C^{Indol-6}$), 123.8 ($C^{Indol-4}$), 113.7 ($C^{Indol-5}$), 111.4 ($C^{Indol-7}$), 103.2 ($C^{Indol-3}$), 84.2 (C-1, $^1J_{C,H} = 152$ Hz), 72.2 (C-5), 71.7 (C-3), 70.3 (C-4), 68.1 (C-2), 20.8, 20.6, 20.2 (3 \times $COCH_3$), 16.3 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2987, 2940, 1744, 1459, 1368, 1214, 1085, 1055, 1018, 918.

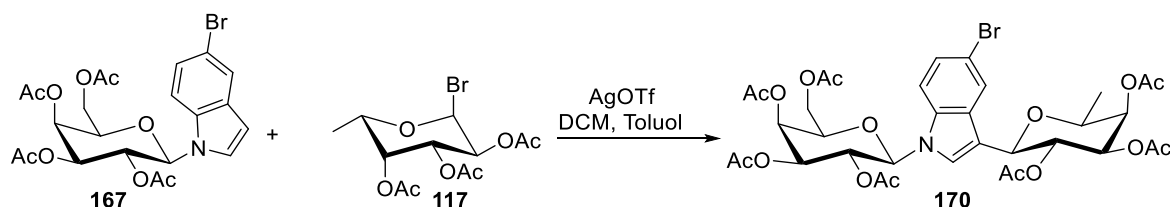
$[\alpha]_D^{22}$ = aufgrund der starken Färbung nicht messbar.

ESI-MS: m/z (%) = 491.9 (100) $[M + Na]^+$, 490.9 (96) $[M + Na]^+$, 471.6 (55) $[M(^{79}Br) + H]^+$, 473.7 (12) $[M(^{81}Br) + H]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{20}H_{22}BrNO_7 + Na]^+$: 490.0477, gefunden: 490.0459.

9.5.2 Synthese der Diglycosyl-5-bromindole

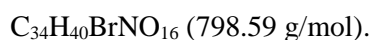
1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-3-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-5-bromindol



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al.^[81]

Eine Lösung von peracetyliertem Galactosyl-5-bromindol **167** (2.50 g, 4.78 mmol, 1.0 Äq.) und Fucosylbromid **117** (2.02 g, 5.74 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit aktivierten Molekularsieben (3 Å) versetzt. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung mit einer erwärmten Lösung von AgOTf (1.47 g, 5.74 mmol, 1.2 Äq.) in Toluol (15 mL) versetzt. Es bildete sich sofort ein Niederschlag, die Reaktionsmischung war violett gefärbt. Nach zwei Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde NEt₃ (1.0 mL) zur Reaktionsmischung zugesetzt, diese verfärbte sich grün und über HyFlo™ filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 50% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **170** wurden in Form von einem gelben Schaum (1.12 g, 30%) erhalten.

Ausbeute: 1.12 g (1.41 mmol, 30%), gelber Schaum.



$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.86 (d, ³*J* = 1.8 Hz, 1H, H^{Indol}-6), 7.33–7.28 (m, 3H, H^{Indol}-2, H^{Indol}-4, H^{Indol}-7), 5.57–5.46 (m, 4H, H_{Gal}-1, H_{Gal}-2, H_{Gal}-4, H_{Fuc}-2), 5.38 (dd, ³*J* = 3.4 Hz, ³*J* = 1.0 Hz, 1H, H_{Fuc}-4), 5.23 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 3.3 Hz, 1H, H_{Gal}-3), 5.19 (dd, ³*J* = 10.0 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 1H, H_{Fuc}-3), 4.66 (d, ³*J* = 9.8 Hz, 1H, H_{Fuc}-1), 4.20–4.17 (m, 2H, H_{Gal}-6_a, H_{Gal}-5), 4.14–4.10 (m, 1H, H_{Gal}-6_b), 3.98 (dd, ³*J* = 6.4 Hz, ³*J* = 1.0 Hz, 1H, H_{Fuc}-5), 2.27 (s, 3H, COCH₃, Fuc-4), 2.26 (s, 3H, COCH₃, Gal-4), 2.03 (s, 3H, COCH₃, Gal-6), 2.00–1.99 (s, 6H, 2 × COCH₃, Gal-3, COCH₃, Fuc-3), 1.82 (s, 3H, COCH₃, Fuc-2), 1.68 (s, 3H, COCH₃, Gal-2), 1.25 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3H, 3 × H_{Fuc}-6).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.8 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Fuc-4}}$), 170.4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Gal-6}}$), 170.4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Fuc-3}}$), 170.1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Gal-3}}$), 170.0 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Gal-4}}$), 169.4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Fuc-2}}$), 168.5 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Gal-2}}$), 135.1 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 129.0 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 125.7 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 124.1 ($\text{C}^{\text{Indol-2}}$), 122.8 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 114.1 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 113.7 ($\text{C}^{\text{Indol-3}}$), 111.4 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 83.7 ($\text{C}_{\text{Gal-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 153$ Hz), 74.0 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 141$ Hz), 73.5 ($\text{C}_{\text{Gal-5}}$), 73.0 ($\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 72.8 ($\text{C}_{\text{Fuc-3}}$), 71.3 ($\text{C}_{\text{Gal-3}}$), 71.0 ($\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 69.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 68.2 ($\text{C}_{\text{Gal-2}}$), 67.1 ($\text{C}_{\text{Gal-4}}$), 61.4 ($\text{C}_{\text{Gal-6}}$), 20.9 (COCH_3 , Fuc-4), 20.8 (COCH_3 , Gal-3), 20.7 (COCH_3 , Gal-4), 20.7 (COCH_3 , Gal-6), 20.6 (COCH_3 , Fuc-3), 20.6 (COCH_3 , Fuc-2), 20.2 (COCH_3 , Gal-2), 16.7 ($\text{C}_{\text{Fuc-6}}$).

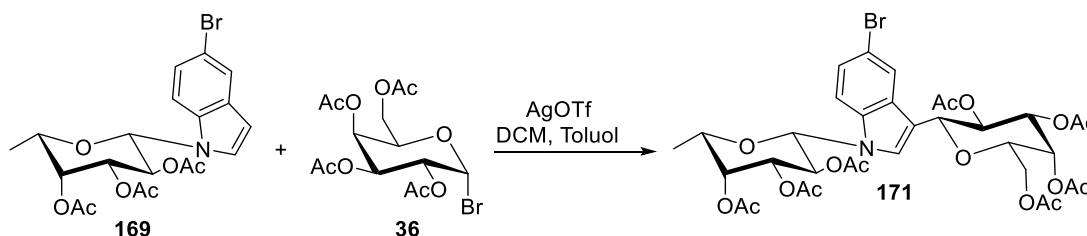
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2939, 2836, 1742, 1515, 1463, 1367, 1217, 1087, 1016, 943.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -11.2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 331.3 (75) $[\text{Ac-Gal}]^+$, 618.2 (53) $[\text{M}^{(79)\text{Br}} - 3 \times \text{OAc}]^+$, 620.1 (53) $[\text{M}^{(81)\text{Br}} - 3 \times \text{OAc}]^+$, 822.1 (20) $[\text{M}^{(81)\text{Br}} + \text{Na}]^+$, 820.0 (19) $[\text{M}^{(79)\text{Br}} + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{BrNO}_{16} + \text{Na}]^+$: 820.1428, gefunden: 820.1417.

1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-5-bromindol **171**^{fff}



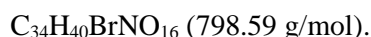
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Oscarson et al..^[81]

Eine Lösung von peracetyliertem Fucopyranosyl-5-bromindol **169** (2.50 g, 5.33 mmol, 1.0 Äq.) und Galactosylbromid **36** (2.62 g, 6.40 mmol, 1.2 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit aktivierten Molekularsieben (3 Å) versetzt. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung mit einer erwärmten Lösung von AgOTf (1.64 g, 6.40 mmol, 1.2 Äq.) in Toluol (15 mL) versetzt. Es bildete sich sofort ein Niederschlag, die Reaktionsmischung war violett gefärbt. Nach zwei Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde NEt_3 (1.0 mL) zur Reaktionsmischung zugesetzt, diese verfärbte sich grün und über HyFloTM filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch

^{fff} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 50% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Auch nach wiederholter Säulenchromatographie konnte lediglich ein Gemisch aus Produkt **171** und der monosaccharidischen Komponente **172** im Verhältnis von 1:0.4 (NMR) in Form von orangemem Schaum (1.79 g, 42%) erhalten werden.

Ausbeute: 1.79 g (2.24 mmol, 42%), orangener Schaum, Mischung von **171** und **172** im Verhältnis 1:0.4.



$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.83–7.81 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-6}}$), 7.32–7.29 (m, 3H, $\text{H}^{\text{Indol-2}}$, $\text{H}^{\text{Indol-4}}$, $\text{H}^{\text{Indol-7}}$), 5.53–5.48 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-2}}$, $\text{H}_{\text{Gal-4}}$), 5.45–5.35 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Fuc-1}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-2}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-4}}$), 5.24–5.15 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Fuc-3}}$, $\text{H}_{\text{Gal-3}}$), 4.69 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Gal-1}}$), 4.14–4.04 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Gal-5}}$, $\text{H}_{\text{Gal-6}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-5}}$), 2.27, 2.23, 2.04, 1.99, 1.98, 1.83, 1.67 (7 \times s, je 3H, 7 \times COCH_3), 1.25–1.20 (d, $^3J = 6.4$ Hz 3H, 3 \times $\text{H}_{\text{Fuc-6}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.6, 170.5, 170.4, 170.3, 170.2, 169.4, 168.7 (7 \times C=O), 135.2 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 129.1 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 125.7 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 125.7 ($\text{C}^{\text{Indol-2}}$), 122.7 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 114.1 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 113.1 ($\text{C}^{\text{Indol-3}}$), 111.6 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 83.8 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$), 74.6 ($\text{C}_{\text{Gal-1}}$), 74.4 ($\text{C}_{\text{Gal-5}}$), 72.5 ($\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 72.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-3}}$), 71.7 ($\text{C}_{\text{Gal-3}}$), 70.3 ($\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 69.3 ($\text{C}_{\text{Gal-2}}$), 68.4 ($\text{C}_{\text{Gal-4}}$), 68.0 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 62.1 ($\text{C}_{\text{Gal-6}}$), 20.9, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.3 (7 \times COCH_3), 16.3 ($\text{C}_{\text{Fuc-6}}$).

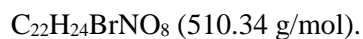
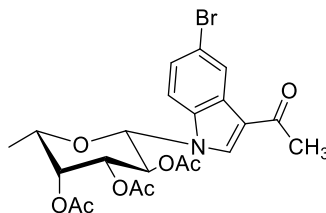
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2985, 2941, 1738, 1660, 1461, 1369, 1212, 1162, 1085, 1044, 952.

$[\alpha]_D^{22} = +5.5$ (c = 1.00, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 618.2 (100) [$\text{M}^{(79}\text{Br}) - 3 \times \text{OAc}$] $^+$, 620.1 (90) [$\text{M}^{(81}\text{Br}) - 3 \times \text{OAc}$] $^+$, 822.1 (20) [$\text{M}^{(81}\text{Br}) + \text{Na}$] $^+$, 820.0 (19) [$\text{M}^{(79}\text{Br}) + \text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für [$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{BrNO}_{16} + \text{Na}$] $^+$: 820.1428, gefunden: 820.1439.

Nebenprodukt: **1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-3-acetyl-5-bromindol **172****



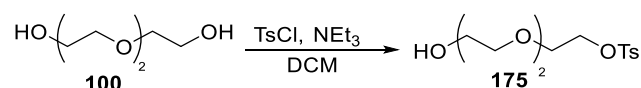
¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.55 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, H^{Indol}-4), 7.89 (s, 1H, H^{Indol}-2), 7.42 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, H^{Indol}-6), 7.36 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, H^{Indol}-7), 5.64 (dd, ³J = 10.2 Hz, ³J = 9.1 Hz, 1H, H_{Fuc}-2), 5.55–5.51 (m, 1H, H_{Fuc}-1), 5.43–5.42 (m, 1H, H_{Fuc}-4), 5.28 (dd, ³J = 10.2 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H_{Fuc}-3), 4.20 (dd, ³J = 11.2 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, H_{Fuc}-5), 2.54 (s, 3H, C^{Indol}-3–COCH₃), 2.30, 2.01, 1.70 (3 × s, je 3H, 3 × COCH₃), 1.30 (d, ³J = 6.4 Hz, 1H, H_{Fuc}-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 193.2 (C^{Indol}-3–C=O), 171.3, 170.2, 168.9 (3 × C=O), 132.5 (C^{Indol}-7a), 127.9 (C^{Indol}-3a), 127.0 (C^{Indol}-6), 125.8 (C^{Indol}-4), 118.4 (C^{Indol}-3), 116.9 (C^{Indol}-5), 111.6 (C^{Indol}-7), 84.2 (C_{Fuc}-1), 72.9 (C_{Fuc}-5), 71.5 (C_{Fuc}-3), 70.1 (C_{Fuc}-4), 68.3 (C_{Fuc}-2), 27.8 (C^{Indol}-3–COCH₃), 21.2, 21.0, 20.7 (3 × COCH₃), 16.4 (C_{Fuc}-6).

ESI-MS: m/z (%) = 532.1 (100) [M(⁷⁹Br) + Na]⁺, 534.1 (7) [M(⁸¹Br) + Na]⁺.

9.5.3 Synthese und Installation des Linker-Systems

2-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl-4-methylbenzosulfonat **175**^{egg}



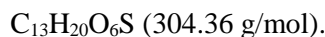
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Déléris et al..^[118]

Eine Lösung von Triethylenglycol (**100**, 52.8 g, 47.2 mL, 350 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (5.31 g, 7.30 mL, 52.5 mmol, 0.2 Äq.) in Dichlormethan (140 mL) wurde unter Rühren und Argon-Atmosphäre bei 0 °C (Eisbad) mit Tosylchlorid (6.65 g, 35.0 mmol, 0.1 Äq.) versetzt. Es wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan (100 mL) versetzt und mit Wasser (3 × 150 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Essigsäure (2% in Wasser 200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt, um das Produkt **175** als farbloses Öl (8.26 g, 78%) zu erhalten. Als Nebenprodukt konnte Ethan-1,2-diylbis(oxyethane-

^{egg} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

2,1-diyl)-bis(4-methylbenzensulfonat) **175a** als ebenfalls farbloses Öl (629 mg, 4%) identifiziert werden.

Ausbeute: 8.26 g (27.2 mmol, 78%), farbloses Öl.



$R_f = 0.36$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.82–7.77 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2}}$, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 7.37–7.31 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3}}$, $\text{H}^{\text{Ar-5}}$), 4.19–4.13 (m, 2H, $\text{O}_2\text{SO-CH}_2$), 3.73–3.67 (m, 4H, HO-CH_2 , $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.62–3.54 (m, 6H, $3 \times \text{Alkyl-CH}_2$), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.17 (br s, 1H, OH).

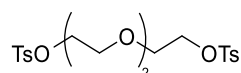
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145.0 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 133.0 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 130.0 ($\text{C}^{\text{Ar-3}}$, $\text{C}^{\text{Ar-5}}$), 128.1 ($\text{C}^{\text{Ar-2}}$, $\text{C}^{\text{Ar-6}}$), 72.6, 70.9, 70.4 ($3 \times \text{Alkyl-CH}_2$), 69.3 ($\text{O}_2\text{SO-CH}_2$), 68.8 ($\text{O}_2\text{SO-CH}_2\text{-CH}_2$), 61.9 (HO-CH_2), 21.8 (CH_3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3443, 3429, 2873, 1356, 1174, 1121, 1096, 1011, 916, 662.

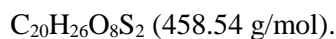
ESI-MS: m/z (%) = 327.3 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 328.1 (14) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$, 306.4 (15) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[118]

Nebenprodukt: **Ethan-1,2-diylbis(oxyethane-2,1-diyl)-bis(4-methylbenzensulfonat) 175a**



Ausbeute: 629 mg (1.37 mmol, 4%), farbloses Öl.



$R_f = 0.69$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.82–7.76 (Teil eines AA'XX'-Systems, 4H, $\text{H}^{\text{Ar-2}}$, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$, $\text{H}^{\text{Ar-2}'}$, $\text{H}^{\text{Ar-6}'}$), 7.36–7.32 (Teil eines AA'XX'-Systems, 4H, $\text{H}^{\text{Ar-3}}$, $\text{H}^{\text{Ar-5}}$, $\text{H}^{\text{Ar-3}'}$, $\text{H}^{\text{Ar-5}'}$), 4.18–4.11 (m, 4H, TsO-CH_2 , $\text{TsO-CH}_2'$), 3.68–3.37 (m, 4H, $\text{TsO-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{TsO-CH}_2\text{-CH}_2'$), 3.61–3.51 (m, 4H, Alkyl-CH_2 , $\text{Alkyl-CH}_2'$), 2.44 (s, 6H, CH_3 , CH_3').

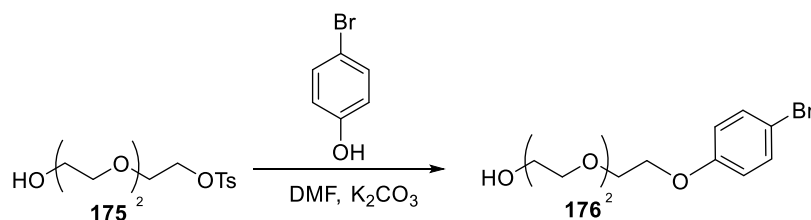
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145.0 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$, $\text{C}^{\text{Ar-4}'}$), 133.1 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$, $\text{C}^{\text{Ar-1}'}$), 130.0 ($\text{C}^{\text{Ar-3}}$, $\text{C}^{\text{Ar-5}}$, $\text{C}^{\text{Ar-3}'}$, $\text{C}^{\text{Ar-5}'}$), 128.1, 128.1 ($\text{C}^{\text{Ar-2}}$, $\text{C}^{\text{Ar-6}}$, $\text{C}^{\text{Ar-2}'}$, $\text{C}^{\text{Ar-6}'}$), 70.8 (Alkyl

CH₂, Alkyl CH₂'), 69.3 (TsO–CH₂, TsO–CH₂'), 68.9 (TsO–CH₂–CH₂, TsO–CH₂–CH₂'), 21.8 (CH₃, CH₃').

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2956, 2928, 2897, 2871, 1735, 1440, 1189, 1131, 909, 663.

ESI-MS: m/z (%) = 459.1 (100) [M + H]⁺, 460.0 (24) [M(¹³C₁) + H]⁺, 481.1 (68) [M + Na]⁺, 482.1 (16) [M(¹³C₁) + Na]⁺.

2-(2-[2-(4-Bromphenoxy)ethoxy]ethoxy)ethanol **176**^{hhh}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kaneko et al.^[154]

Eine Lösung von Triethylglycol **175** (8.00 g, 26.3 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (100 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit 4-Bromphenol (9.10 g, 52.6 mmol, 2.0 Äq.) sowie Kaliumcarbonat (10.9 g, 78.9 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 °C geheizt und 32 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde Wasser (300 mL) zugegeben und Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaOH-Lösung (10% in Wasser, 200 mL) und Wasser (2 × 200 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Toluol (3 × 100 mL) codestilliert, das Produkt **176** konnte als orangefarbenes Öl (7.91 g, 98%) erhalten werden.

Ausbeute: 7.91 g (26.0 mmol, 98%), orangefarbenes Öl.

C₁₂H₁₇BrO₄ (305.17 g/mol).

R_f = 0.29 (Ethylacetat/Acetonitril 4:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40–7.33 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar}-3, H^{Ar}-5), 6.84–6.77 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar}-2, H^{Ar}-6), 4.13–4.07 (m, 2H, BrArO–CH₂), 3.88–3.83 (m, 2H, BrArOCH₂–CH₂), 3.76–3.67 (m, 6H, 3 × Alkyl CH₂), 3.64–3.59 (HO–CH₂).

^{hhh} Diese Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

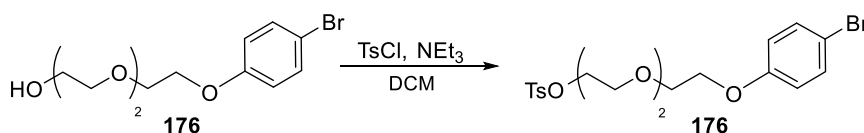
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 157.9 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 132.4 ($\text{C}^{\text{Ar-3}}$, $\text{C}^{\text{Ar-5}}$), 116.6 ($\text{C}^{\text{Ar-2}}$, $\text{C}^{\text{Ar-6}}$), 113.1 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 72.6 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 71.0, 70.5, 61.9 ($3 \times \text{Alkyl CH}_2$), 69.8 ($\text{BrArOCH}_2\text{-CH}_2$), 67.7 (BrArO-CH_2).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3429, 2921, 2872, 1668, 1591, 1488, 1242, 1118, 1060, 822.

ESI-MS: m/z (%) = 307.0 (100) [$\text{M}^{(81}\text{Br}) + \text{H}$] $^+$, 305.1 (98) [$\text{M}^{(79}\text{Br}) + \text{H}$] $^+$, 327.1 (38) [$\text{M}^{(79}\text{Br}) + \text{Na}$] $^+$, 329.0 (37) [$\text{M}^{(81}\text{Br}) + \text{Na}$] $^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[154]

2-(2-[2-(4-Bromphenoxy)ethoxy]ethoxy)ethyl-4-methylbenzosulfonat **176a**ⁱⁱⁱ



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Déléris et al..^[118]

Eine Lösung von Alkohol **176** (7.70 g, 25.3 mmol, 1.0  q.) und Triethylamin (7.69 g, 75.9 mmol, 3.0  q.) in Dichlormethan (50 mL) wurde bei 0  C (Eisbad) unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit Tosylchlorid (15.3 g, 80.0 mmol, 3.0  q.) versetzt. Diese Temperatur wurde für 30 Minuten gehalten, anschließend wurde die Reaktionslösung 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde über Silicagel filtriert (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, dann 2:1), um das Produkt **176a** als orangefarbenes Öl (10.2 g, 88%) zu erhalten.

Ausbeute: 10.2 g (22.4 mmol, 88%), orangefarbenes Öl.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrO}_6\text{S}$ (459.35 g/mol).

$R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1).

^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.81–7.71 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{Br-Ar-2}}$, $\text{H}^{\text{Br-Ar-6}}$), 7.38–7.29 (m, 4H, $\text{H}^{\text{Br-Ar-3}}$, $\text{H}^{\text{Br-Ar-5}}$, $\text{H}^{\text{Me-Ar-3}}$, $\text{H}^{\text{Me-Ar-5}}$), 6.82–6.75 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{Me-Ar-2}}$, $\text{H}^{\text{Me-Ar-6}}$), 4.17–4.13 (m, 2H, $\text{O}_2\text{SO-CH}_2$), 4.09–4.04 (m, 2H, BrArO-CH_2), 3.83–3.78 (m, 2H, $\text{BrArOCH}_2\text{-CH}_2$), 3.71–3.66 (m, 2H, $\text{O}_2\text{SO-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.66–3.58 (m, 4H, $2 \times \text{Alkyl CH}_2$), 2.43 (s, 3H, CH_3).

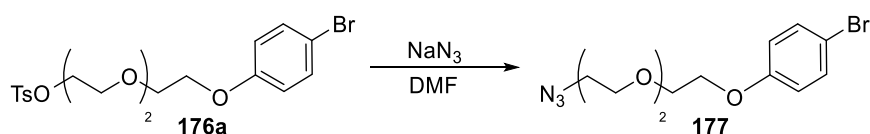
ⁱⁱⁱ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 157.9 ($\text{C}^{\text{Br-Ar-1}}$), 144.8 ($\text{C}^{\text{Me-Ar-4}}$), 132.9 ($\text{C}^{\text{Me-Ar-1}}$), 132.2 ($\text{C}^{\text{Br-Ar-3}}$, $\text{C}^{\text{Br-Ar-5}}$), 129.8 ($\text{C}^{\text{Me-Ar-3}}$, $\text{C}^{\text{Me-Ar-5}}$), 127.9 ($\text{C}^{\text{Me-Ar-2}}$, $\text{C}^{\text{Me-Ar-6}}$), 116.4 ($\text{C}^{\text{Br-Ar-2}}$, $\text{C}^{\text{Br-Ar-6}}$), 113.0 ($\text{C}^{\text{Br-Ar-4}}$), 70.8, 70.8 ($2 \times \text{Alkyl CH}_2$), 69.7 ($\text{BrAr-CH}_2\text{-CH}_2$), 69.2 ($\text{O}_2\text{SO-CH}_2$), 68.7 ($\text{O}_2\text{SO-CH}_2\text{-CH}_2$), 67.6 (BrAr-CH_2), 21.6 (CH_3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2921, 2874, 1593, 1488, 1353, 1287, 1189, 1122, 918, 817.

ESI-MS: m/z (%) = 477.3 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 478.3 (92) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

1-(2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethoxy)-4-brombenzo**177**ⁱⁱⁱ



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Jierry et al.^[120]

Eine Lösung von Triethylglycol **176a** (10.0 g, 21.9 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (50 mL) wurde mit Natriumazid (7.13 g, 109 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 75 °C geheizt und bei dieser Temperatur 14 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3×50 mL) codestilliert und in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Es wurde mit Wasser (50 mL) gewaschen, die wässrige Phase wurde wiederum mit Dichlormethan (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das Produkt **177** in Form von einem gelben Öl (6.97 g, 97%) zu erhalten.

Ausbeute: 6.97 g (21.2 mmol, 97%), gelbes Öl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$ (330.18 g/mol).

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.39–7.32 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-3}}$, $\text{H}^{\text{Ar-5}}$), 6.84–6.76 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{Ar-2}}$, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 4.13–4.06 (m, 2H, ArO-CH_2), 3.89–3.82 (m, 2H, $\text{ArO-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.77–3.64 (m, 6H, $3 \times \text{Alkyl CH}_2$), 3.41–3.34 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$).

ⁱⁱⁱ Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

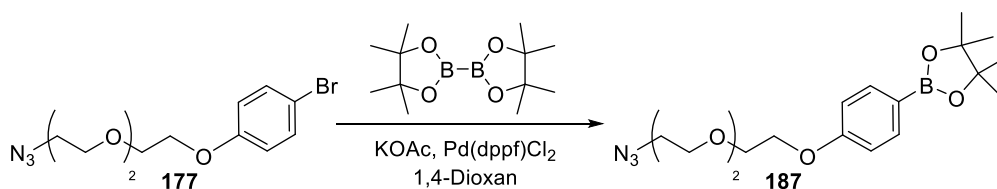
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.1 ($\text{C}^{\text{Ar-1}}$), 132.4 ($\text{C}^{\text{Ar-3}}$, $\text{C}^{\text{Ar-5}}$), 116.6 ($\text{C}^{\text{Ar-2}}$, $\text{C}^{\text{Ar-6}}$), 113.2 ($\text{C}^{\text{Ar-4}}$), 71.0, 70.9, 70.3 ($3 \times \text{Alkyl CH}_2$), 69.9 ($\text{ArO-CH}_2\text{-CH}_2$), 67.8 (BrArO-CH_2), 50.8 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923, 2871, 2098, 1591, 1487, 1285, 1242, 1115, 1062, 822.

ESI-MS: m/z (%) = 302.1 (100) $[\text{M}(^{79}\text{Br}) - \text{N}_3]^+$, 304.0 (99) $[\text{M}(^{81}\text{Br}) - \text{N}_3]^+$, 352.0 (35) $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$, 354.0 (35) $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 352.0273, gefunden: 352.0267.

2-(4-(2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan **187**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Davis et al.^[158]

Eine Lösung von Brombenzol **177** (2.00 g, 6.08 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem 1,4-Dioxan (40 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit Bis(pinacolato)dibor (3.09 g, 12.2 mmol, 2.0 Äq.), Kaliumacetat (3.58 g, 36.5 mmol, 6.0 Äq.) sowie $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (88 mg, 0.122 mmol, 2 mol%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 80 °C geheizt und bei dieser Temperatur 24 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung färbte sich schwarz, und es bildete sich grauer Schaum. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen. Es wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 mL) gewaschen, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (50 mL) sowie gesättigter NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 40% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt **187** konnte als farbloses Öl (1.51 g, 66%) erhalten werden. Als Nebenprodukte konnten Nitril **184** als farbloses Öl (93 mg, 4%) und Alkohol **183** als farbloser Schaum (116 mg, 6%) isoliert werden.

Ausbeute: 1.51 g (4.00 mmol, 66%), farbloses Öl.

$C_{18}H_{28}BN_3O_5$ (377.25 g/mol).

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.76–7.70 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar-3} , H^{Ar-5}), 6.92–6.89 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar-2} , H^{Ar-6}), 4.17–4.14 (m, 2H, ArO– CH_2), 3.89–3.85 (m, 2H, ArOCH₂– CH_2), 3.77–3.65 (m, 6H, 3 × Alkyl CH_2), 3.40–3.36 (m, 2H, N_3 – CH_2), 1.33 (s, 12H, CH_3).

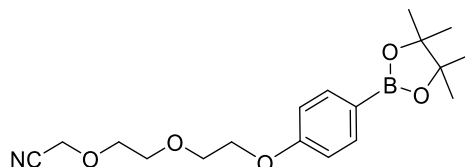
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161.5 (C^{Ar-1}), 136.6 (C^{Ar-3} , C^{Ar-5}), 121.0 (C^{Ar-4}), 114.1 (C^{Ar-2} , C^{Ar-6}), 83.7 (2 × BO–C), 71.1, 70.9, 70.2 (3 × Alkyl CH_2), 69.9 (ArOCH₂– CH_2), 67.3 (ArO– CH_2), 50.8 (N_3 – CH_2), 25.2, 25.0 (6 × CH_3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2978, 2929, 2872, 2101, 1604, 1307, 1245, 1123, 1107, 655.

ESI-MS: m/z (%) = 400.2 (100) [$M(^{11}B) + Na$]⁺, 399.3 (26) [$M(^{10}B) + Na$]⁺, 401.1 (22) [$M(^{11}B, ^{13}C) + Na$]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [$C_{18}H_{28}BN_3O_5 + Na$]⁺: 399.2056, gefunden: 399.2061.

Nebenprodukt: **2-(2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]ethoxy)ethoxyacetonitril 184**



Ausbeute: 93 mg (0.27 mmol, 4%), farbloses Öl.

$C_{18}H_{26}BNO_5$ (347.22 g/mol).

$R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.76–7.70 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar-3} , H^{Ar-5}), 6.92–6.87 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar-2} , H^{Ar-6}), 4.33–4.31 (m, 2H, CN– CH_2), 4.18–4.13 (m, 2H, ArO– CH_2), 3.88–3.83 (m, 2H, ArOCH₂– CH_2), 3.79–3.75 (m, 4H, 2 × Alkyl CH_2), 1.32 (m, 12H, CH_3).

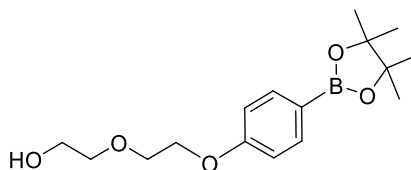
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161.3 (C^{Ar-1}), 136.6 (C^{Ar-3} , C^{Ar-5}), 121.1 (C^{Ar-4}), 116.1 (CN), 114.0 (C^{Ar-2} , C^{Ar-6}), 83.7 (2 × BO–C), 70.8, 70.6 (2 × Alkyl CH_2), 69.9 (ArOCH₂– CH_2), 67.2 (ArO– CH_2), 56.82 (CN– CH_2), 25.1, 25.0 (6 × CH_3).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2978, 2930, 2876, 2104, 1605, 1359, 1215, 1141, 1107, 888.

ESI-MS: m/z (%) = 370.2 (100) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₈H₂₆BNO₅ + Na]⁺: 370.1802, gefunden: 370.1811.

Nebenprodukt: **2-(2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]ethoxy)-ethanol 183**



Ausbeute: 116 mg (0.38 mmol, 6%), farbloser Schaum.

C₁₆H₂₅BO₅ (308.18 g/mol).

R_f = 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

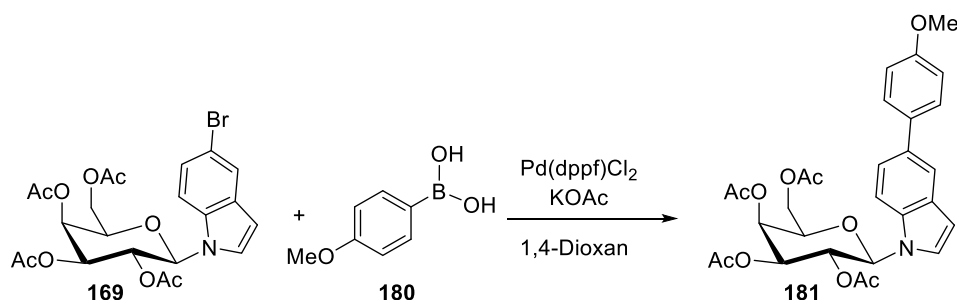
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.76–7.70 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar}-3, H^{Ar}-5), 6.94–6.86 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar}-2, H^{Ar}-6), 4.18–4.14 (m, 2H, ArO–CH₂), 3.89–3.84 (m, 2H, ArO–CH₂–CH₂), 3.78–3.73 (m, 2H, HO–CH₂), 3.69–3.65 (m, 2H, HO–CH₂–CH₂), 1.33 (m, 12H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.3 (C^{Ar}-1), 136.7 (C^{Ar}-3, C^{Ar}-5), 120.8 (C^{Ar}-4), 114.0 (C^{Ar}-2, C^{Ar}-6), 83.7 (2 × BO–C), 72.7 (HO–CH₂–CH₂), 69.8 (ArO–CH₂–CH₂), 67.3 (ArO–CH₂), 25.0 (6 × CH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500, 3485, 3451, 2978, 2932, 1876, 1605, 1397, 1248, 1177.

ESI-MS: m/z (%) = 331.2 (100) [M + Na]⁺, 332.2 (17) [M(¹³C) + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₆H₂₅BO₅ + Na]⁺: 331.1693, gefunden: 331.1691.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-5-(4-methoxyphenyl)indol **181^{kkk}**


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Giralt et al.^[157]

Eine Lösung von peracetyliertem Galactosyl-5-bromindol **169** (50 mg, 96.0 μ mol, 1.0 Äq.) und (4-Methoxyphenyl)-boronsäure (**180**, 44 mg, 0.29 mmol, 3.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (3 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit Kaliumacetat (28 mg, 0.29 mmol, 3.0 Äq.) sowie Pd(dppf)Cl₂ (7.0 mg, 9.6 μ mol, 10 mol%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 80 °C geheizt und sechs Stunden gerührt, der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über HyFlo[®] filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 50% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **181** wurde in Form von einem gelben Öl (41 mg, 76%) erhalten.

Ausbeute: 41 mg (73.3 μ mol, 76%), gelbes Öl.

C₂₉H₃₁NO₁₀ (553.56 g/mol).

R_f = 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77–7.75 (m, 1H, H^{Indol}-6), 7.58–7.54 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOMe}-3, H^{ArOMe}-5), 7.51–7.43 (m, 2H, H^{Indol}-4, H^{Indol}-7), 7.29 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H, H^{Indol}-2), 7.01–6.96 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOMe}-2, H^{ArOMe}-6), 6.61–6.56 (m, 1H, H^{Indol}-3), 5.79–5.73 (m, 1H, H^{Gal}-2), 5.58–5.55 (m, 2H, H^{Gal}-1, H^{Gal}-4), 5.29 (dd, ³J = 10.2 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, H^{Gal}-3), 4.25–4.12 (m, 3H, H^{Gal}-5, H^{Gal}-6), 3.86 (s, 3H, ArOCH₃), 2.27, 2.04, 2.02, 1.72 (4 \times s, je 3H, 4 \times COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.6, 170.3, 170.2, 170.0 (4 \times C=O), 158.7 (C^{ArOMe}-4), 135.4 (C^{Indol}-7a), 134.9 (C^{Indol}-5), 134.0 (C^{ArOMe}-1), 129.8 (C^{Indol}-3a), 128.4 (C^{ArOMe}-3, C^{ArOMe}-5), 125.6 (C^{Indol}-2), 122.1 (C^{Indol}-4), 119.4 (C^{Indol}-6), 114.3 (C^{ArOMe}-2,

^{kkk} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

$C^{\text{ArOMe-6}}$, 110.1 ($C^{\text{Indol-7}}$), 104.5 ($C^{\text{Indol-3}}$), 84.2 ($C_{\text{Gal-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 153 \text{ Hz}$), 73.5 ($C_{\text{Gal-5}}$), 71.7 ($C_{\text{Gal-3}}$), 68.1 ($C_{\text{Gal-2}}$), 67.4 ($C_{\text{Gal-4}}$), 61.6 ($C_{\text{Gal-6}}$), 55.5 (ArOCH_3), 20.9, 20.8, 20.7, 20.4 ($4 \times \text{COCH}_3$).

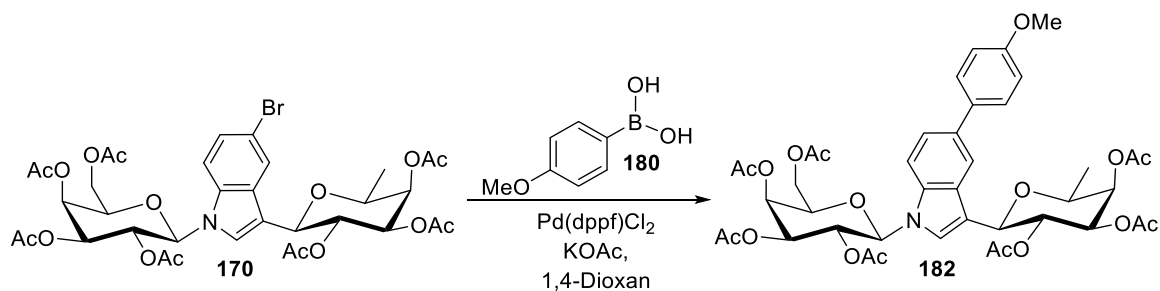
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2970, 2938, 2841, 1748, 1474, 1367, 1242, 1212, 1119, 1036.

$[\alpha]_D^{24} = -4.8$ ($c = 0.37$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 554.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 555.1 (28) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$, 576.2 (48) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 577.1 (14) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_{10} + \text{Na}]^+$: 554.2026, gefunden: 554.2025.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-3-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-5-(4-methoxyphenyl)indol **182**^{III}



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Giralt et al.^[157]

Eine Lösung von Disaccharid **170** (50 mg, 63.0 μmol , 1.0 Äq.) und (4-Methoxyphenyl)boronsäure (**180**, 29 mg, 0.19 mmol, 3.0 Äq.) in entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit Kaliumacetat (18 mg, 0.19 mmol, 3.0 Äq.) und $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.6 mg, 6.30 μmol , 10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C geheizt und 24 Stunden gerührt, der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über HyFlo[®] filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 50% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **182** wurde in Form von einem farblosen Öl (26 mg, 49%) erhalten.

Ausbeute: 26 mg (31.1 μmol , 49%), farbloses Öl.

$\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{NO}_{17}$ (825.82 g/mol).

^{III} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.87–7.86 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-6}}$), 7.58–7.56 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{ArOMe-3}}$, $\text{H}^{\text{ArOMe-5}}$), 7.46–7.40 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indol-4}}$, $\text{H}^{\text{Indol-7}}$), 7.35–7.31 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-2}}$), 7.01–6.95 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{ArOMe-2}}$, $\text{H}^{\text{ArOMe-6}}$), 5.66–5.52 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Gal-1}}$, $\text{H}_{\text{Gal-2}}$, $\text{H}_{\text{Gal-4}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-2}}$), 5.41–5.36 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-4}}$), 5.29–5.20 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-3}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-3}}$), 4.77 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-1}}$), 4.22–4.13 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Gal-5}}$, $\text{H}_{\text{Gal-6}}$), 4.06–3.97 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-5}}$), 3.86 (s, 3H, ArOCH_3), 2.28, 2.23, 2.04 ($3 \times$ s, je 3H, $3 \times \text{COCH}_3$), 2.02–1.99 (m, 6H, $2 \times \text{COCH}_3$), 1.79, 1.71 ($2 \times$ s, je 3H, $2 \times \text{COCH}_3$), 1.27–1.22 (m, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Fuc-6}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.8, 170.5, 170.4, 170.2, 170.1, 169.4, 168.7 ($7 \times \text{C=O}$), 158.6 ($\text{C}^{\text{ArOMe-4}}$), 135.8 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 134.8 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 133.9 ($\text{C}^{\text{ArOMe-1}}$), 128.3 ($\text{C}^{\text{ArOMe-3}}$), 128.0 ($\text{C}^{\text{ArOMe-5}}$), 123.6 ($\text{C}^{\text{Indol-2}}$), 122.4 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 117.9 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 114.2 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 114.1 ($\text{C}^{\text{ArOMe-2}}$, $\text{C}^{\text{ArOMe-6}}$), 110.0 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 83.7 ($\text{C}_{\text{Gal-1}}$), 74.3 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$), 73.4 ($\text{C}_{\text{Gal-5}}$), 73.0 ($\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 71.5 ($\text{C}_{\text{Gal-3}}$), 71.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 69.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 68.2 ($\text{C}_{\text{Gal-2}}$), 67.2 ($\text{C}_{\text{Gal-4}}$), 61.5 ($\text{C}_{\text{Gal-6}}$), 55.4 (ArOCH_3), 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.2 ($7 \times \text{COCH}_3$), 16.7 ($\text{C}_{\text{Fuc-6}}$).

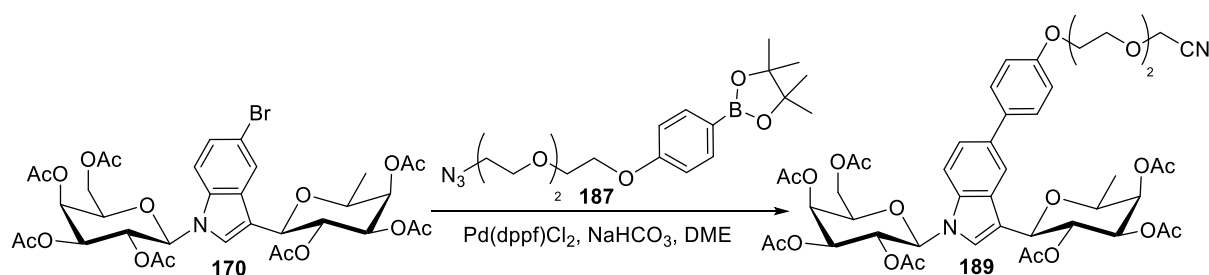
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2985, 2961, 2854, 1749, 1518, 1474, 1443, 1223, 1130, 1087.

$[\alpha]_D^{22} = -6.8$ ($c = 0.40$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 331.2 (100) $[\text{Ac-Gal}]^+$, 848.3 (9) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{NO}_{17} + \text{Na}]^+$: 848.2742, gefunden: 848.2730.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-3-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-5-(4-(2-(2-[2-ethoxy]ethoxy)ciano)phenyl)indol 189^{mmm}

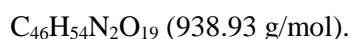


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Rogers et al.^[159]

^{mmm} Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Eine Lösung von Disaccharid **170** (50 mg, 63.0 μmol , 1.0 Äq.) und 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan **187** (70 mg, 0.19 mmol, 3.0 Äq.) in frisch destilliertem, entgastem 1,2-Dimethoxyethan (1.0 mL) wurde unter Rühren und Argon-Atmosphäre mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.2 mL) sowie Pd(dppf)Cl₂ (4.6 mg, 6.30 μmol , 10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C geheizt und acht Stunden gerührt, der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über HyFlo[®] filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 50% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt, es wurde ein farbloses Öl (8.7 mg, 15%) erhalten. Es handelte sich, um Nitril **189**. Weiterhin konnte als Nebenprodukt das Zerfallsprodukt des Edukts (2-(2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]ethoxy)ethoxy)acetonitril **184** (15 mg, 23%) isoliert werden.

Ausbeute: 8.7 mg (9.27 μmol , 15%), farbloses Öl.



R_f = 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.87–7.85 (m, 1H, H^{Indol}-6), 7.59–7.54 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR}-3, H^{ArOR}-5), 7.45–7.42 (m, 2H, H^{Indol}-4, H^{Indol}-7), 7.34 (s, 1H, H^{Indol}-2), 7.02–6.97 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR}-2, H^{ArOR}-6), 5.66–5.52 (m, 4H, H_{Gal}-1, H_{Gal}-2, H_{Gal}-4, H_{Fuc}-2), 5.40–5.38 (m, 1H, H_{Fuc}-4), 5.29–5.20 (m, 2H, H_{Gal}-3, H_{Fuc}-3), 4.77 (d, ³J = 9.8 Hz, 1H, H_{Fuc}-1), 4.37–4.32 (m, 2H, NC-CH₂), 4.22–4.17 (m, 3H, H_{Gal}-5, H_{Gal}-6), 4.04–3.98 (m, 1H, H_{Fuc}-5), 3.92–3.88 (m, 2H, NC-CH₂-CH₂-CH₂), 3.82–3.80 (m, 2H, NC-CH₂-CH₂), 3.76–3.72 (m, 4H, 2 × Alkyl CH₂), 2.28, 2.24, 2.04, 2.01, 2.00, 1.79, 1.71 (m, je 3H, 7 × COCH₃), 1.27–1.22 (m, 3H, 3 × H_{Fuc}-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.9, 170.6, 170.5, 170.3, 170.2, 169.6, 168.8 (7 × C=O), 157.9 (C^{ArOR}-4), 136.7 (C^{Indol}-7a), 135.9 (C^{Indol}-5), 135.2 (C^{ArOR}-1), 128.4 (C^{ArOR}-3, C^{ArOR}-5), 128.1 (C^{Indol}-3a), 123.8 (C^{Indol}-2), 122.5 (C^{Indol}-4), 118.0 (C^{Indol}-6), 116.5 (CN), 115.0 (C^{ArOR}-2, C^{ArOR}-6), 114.3 (C^{Indol}-3), 110.2 (C^{Indol}-7), 83.9 (C_{Gal}-1), 74.4 (C_{Fuc}-1), 73.5 (C_{Gal}-5), 73.2 (C_{Fuc}-3), 73.1 (C_{Fuc}-5), 71.6 (C_{Gal}-3), 71.3 (C_{Fuc}-4), 70.9 (Alkyl CH₂), 70.7 (NC-CH₂-CH₂), 70.1 (NC-CH₂-CH₂-CH₂), 69.3 (C_{Fuc}-2), 68.3 (Alkyl CH₂), 68.1 (C_{Gal}-2), 67.4 (C_{Gal}-4), 61.6 (C_{Gal}-6), 56.9 (NC-CH₂), 21.0, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.4 (7 × COCH₃), 16.9 (C_{Fuc}-6).

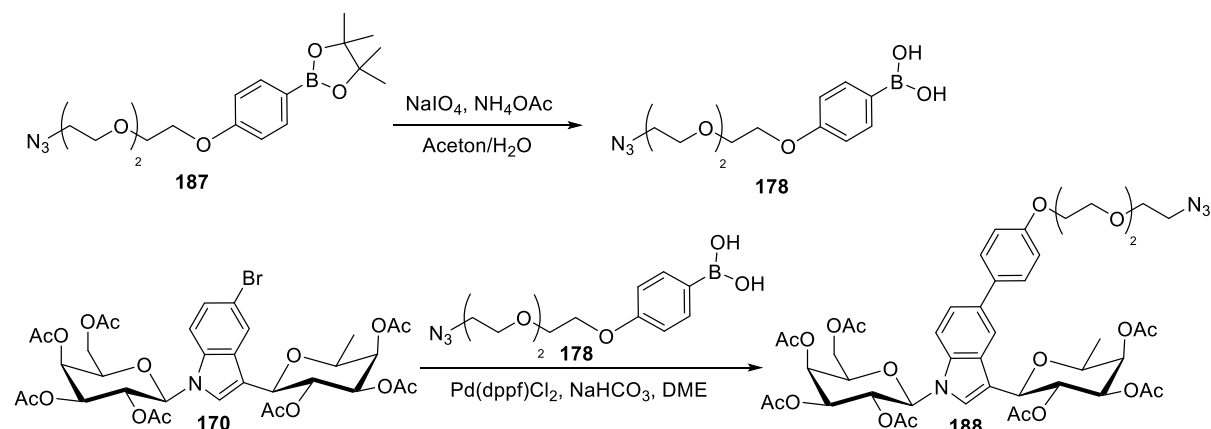
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2979, 2928, 2874, 1749, 1607, 1517, 1370, 1225, 1142, 1057.

[α]_D²⁴ = +0.6 (c = 0.50, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 606.2 (56) $[M - \text{Ac-Gal}]^+$, 961.4 (25) $[M + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{19} + \text{Na}]^+$: 961.3218, gefunden: 961.3211.

1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-3-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-5-(4-(2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy))phenylindol **188ⁿⁿⁿ**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Hoveyda et al.^[160]

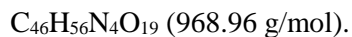
Zunächst wurde die [4-(2-(2-[2-Azidoethoxy]ethoxy)ethoxy)phenyl]boronsäure **178** dargestellt. Hierfür wurde eine Lösung von 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan **187** (800 mg, 2.12 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Aceton (40 mL) und Wasser (40 mL) unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit Natriumperodat (1.36 g, 6.36 mmol, 3.0 Äq.) sowie Ammoniumacetat (489 mg, 6.36 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Aceton unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Mit Hilfe von NMR-Spektroskopie wurde [4-(2-(2-[2-Azidoethoxy]ethoxy)ethoxy)phenyl]boronsäure **178** (628 mg, 100%) charakterisiert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Eine Lösung von Disaccharid **170** (424 mg, 0.53 mmol, 1.0 Äq.) und Boronsäure **178** (628 mg, 2.12 mmol, 4.0 Äq.) in frisch destilliertem Dimethoxyetan (10 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2.0 mL) sowie $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (39 mg, 53 μmol 10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C geheizt und viereinhalb Stunden gerührt, der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt. Anschließend wurde

ⁿⁿⁿ Diese Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 50% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt **188** konnte als farbloses Öl (164 mg, 32%) erhalten werden.

Ausbeute: 164 mg (0.17 μmol , 32%), farbloses Öl.



$R_f = 0.48$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.87–7.85 (m, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-6}}$), 7.58–7.54 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{ArOR-3}}$, $\text{H}^{\text{ArOR-5}}$), 7.45–7.42 (m, 2H, $\text{H}^{\text{Indol-4}}$, $\text{H}^{\text{Indol-7}}$), 7.34 (s, 1H, $\text{H}^{\text{Indol-2}}$), 7.02–6.97 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $\text{H}^{\text{ArOR-2}}$, $\text{H}^{\text{ArOR-6}}$), 5.66–5.58 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-2}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-2}}$), 5.57–5.52 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-1}}$, $\text{H}_{\text{Gal-4}}$), 5.40 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-4}}$), 5.28–5.20 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Gal-3}}$, $\text{H}_{\text{Fuc-3}}$), 4.77 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-1}}$), 4.22–4.12 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Gal-5}}$, $\text{H}_{\text{Gal-6}}$, ArO-CH_2), 4.04–3.98 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Fuc-5}}$), 3.92–3.88 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.79–3.75 (m, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.76–3.68 (m, 4H, $2 \times \text{Alkyl CH}_2$), 3.40 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$), 2.28, 2.23, 2.04, 2.01, 2.00, 1.79, 1.71 (m, je 3H, $7 \times \text{COCH}_3$), 1.27–1.23 (m, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Fuc-6}}$).

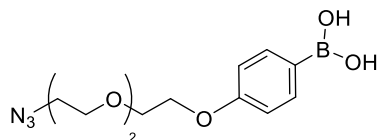
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.9, 170.6, 170.5, 170.3, 170.2, 169.5, 168.8 ($7 \times \text{C=O}$), 158.0 ($\text{C}^{\text{ArOR-1}}$), 135.9 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 135.1 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 134.0 ($\text{C}^{\text{ArOR-4}}$), 128.4 ($\text{C}^{\text{ArOR-3}}$, $\text{C}^{\text{ArOR-5}}$), 128.1 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 123.8 ($\text{C}^{\text{Indol-2}}$), 122.5 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 118.0 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 115.0 ($\text{C}^{\text{ArOR-2}}$, $\text{C}^{\text{ArOR-6}}$), 114.3 ($\text{C}^{\text{Indol-3}}$), 110.2 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 83.8 ($\text{C}_{\text{Gal-1}}$), 74.4 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 142$ Hz), 73.5 ($\text{C}_{\text{Gal-5}}$), 73.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-3}}$), 73.1 ($\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 71.6 ($\text{C}_{\text{Gal-3}}$), 71.3 ($\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 71.1, 70.9 ($2 \times \text{Alkyl CH}_2$), 70.3 ($\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 70.0 ($\text{ArO-CH}_2\text{-CH}_2$), 69.3 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 68.3 ($\text{C}_{\text{Gal-2}}$), 67.7 (ArO-CH_2), 67.4 ($\text{C}_{\text{Gal-4}}$), 61.6 ($\text{C}_{\text{Gal-6}}$), 50.8 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$), 21.0, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.4 ($7 \times \text{COCH}_3$), 16.9 ($\text{C}_{\text{Fuc-6}}$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2980, 2967, 2935, 2874, 2106, 1749, 1517, 1370, 1224, 1089.

$[\alpha]_D^{22} = +0.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 523.3 (100) $[\text{M} - \text{Ac-Gal} - (\text{CH}_2)_2\text{O} - (\text{CH}_2)_2\text{N}_3]^+$, 636.2 (6) $[\text{M} - \text{Ac-Gal}]^+$, 991.3 (4) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{19} + \text{Na}]^+$: 991.3436, gefunden: 991.3402.

[4-(2-(2-[2-Azidoethoxy]ethoxy)ethoxy)phenyl]boronsäure 178

Ausbeute: 628 mg (2.12 mmol, 100%), farbloses Öl.

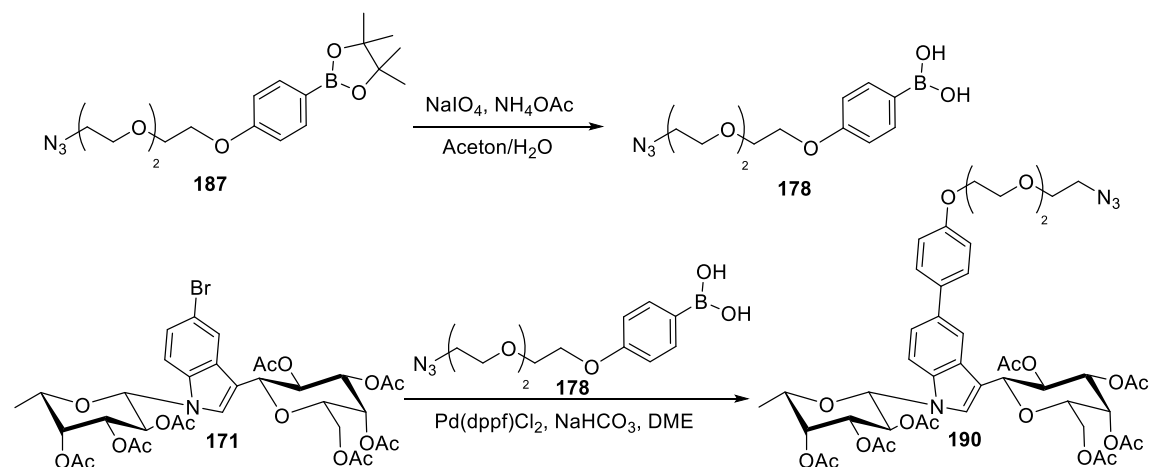
$C_{12}H_{18}BN_3O_5$ (295.10 g/mol).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.18–8.12 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar-3} , H^{Ar-5}), 7.04–6.99 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar-2} , H^{Ar-6}), 4.25–4.19 (m, 2H, $ArO-CH_2$), 3.95–3.89 (m, 2H, $Ar-CH_2-CH_2$), 3.79–3.75 (m, 2H, Alkyl CH_2), 3.72–3.66 (m, 4H, Alkyl CH_2 , $N_3-CH_2-CH_2$), 3.42–3.37 (N_3-CH_2).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.5 (C^{Ar-1}), 137.6 (C^{Ar-3} , C^{Ar-5}), 122.5 (C^{Ar-4}), 114.2 (C^{Ar-2} , C^{Ar-6}), 71.1 (Alkyl CH_2), 70.9 (Alkyl CH_2), 70.2 ($N_3-CH_2-CH_2$), 69.9 ($ArO-CH_2-CH_2$), 67.4 ($ArO-CH_2$), 50.8 (N_3-CH_2).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3433, 3405, 3395, 2926, 2874, 2106, 1603, 1347, 1247, 1122.

ESI-MS: m/z (%) = 318.2 (100) [$M(^{11}B) + Na$] $^+$, 317.3 (24) [$M(^{10}B) + Na$] $^+$, 319.2 (16) [$M(^{13}C) + Na$] $^+$.

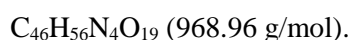
1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-5-(4-(2-(2-[2-azidoethoxy]ethoxy)ethoxy)phenyl)indol 190

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Hoveyda et al.^[160]

Die Boronsäure **178** wurde wie in der vorherigen Reaktionsvorschrift mit der gleichen Ausbeute dargestellt. Sie wurden ebenfalls ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Eine Lösung von Disaccharid **171** (92 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) und Boronsäure **178** (129 mg, 0.44 mmol, 3.6 Äq.) in frisch destilliertem, entgastem Dimethoxyetan (2.0 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (0.37 mL) sowie Pd(dppf)Cl₂ (8.4 mg, 11 µmol 10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C geheizt und viereinhalb Stunden gerührt, der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Das Produkt **190** war allerdings weiterhin verunreinigt und wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 50% auf 55% Acetonitril in 20 min, R_t 14.0 min) erneut gereinigt. Dabei konnte das Nebenprodukt 1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl-β-L-fucopyranosyl)-3-acetyl-5-(4-(2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy))phenylindol (**190a**, 20 mg, 25%, R_t 11.1 min) abgetrennt werden und das gewünschte Produkt als farbloses Lyophilisat (43 mg, 37%) erhalten werden.

Ausbeute: 43 mg (44.4 µmol, 37%), farbloses Lyophilisat.



R_f = 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85–7.83 (m, 1H, H^{Indol}-6), 7.57–7.53 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR}-3, H^{ArOR}-5), 7.47–7.43 (m, 2H, H^{Indol}-4, H^{Indol}-7), 7.34 (s, 1H, H^{Indol}-2), 7.01–6.97 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR}-2, H^{ArOR}-6), 5.63–5.57 (m, 2H, H_{Gal}-2, H_{Fuc}-2), 5.55 (*pseudo* d, ³J = 3.3 Hz, 1H, H_{Gal}-4), 5.50 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, H_{Fuc}-1), 5.39 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 1.1 Hz, 1H, H_{Fuc}-4), 5.28–5.20 (m, 2H, H_{Fuc}-3, H_{Gal}-3), 4.79 (d, ³J = 9.8 Hz, 1H, H_{Gal}-1), 4.22–4.11 (m, 5H, H_{Gal}-5, H_{Gal}-6, ArO-CH₂), 4.10–4.04 (m, 1H, H_{Fuc}-5), 3.92–3.88 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂), 3.79–3.75 (m, 2H, Alkyl CH₂), 3.73–3.68 (m, 4H, 2 × Alkyl CH₂), 3.40 (t, ³J = 5.1 Hz, 2H, N₃-CH₂), 2.30, 2.20, 2.01, 2.00, 2.00, 1.80, 1.70 (m, je 3H, 7 × COCH₃), 1.26 (d, ³J = 5.1 Hz, 3H, 3 × H_{Fuc}-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.5, 170.5, 170.4, 170.3, 170.1, 169.3, 168.8 (7 × C=O), 157.8 (C^{ArOR}-1), 135.8 (C^{Indol}-7a), 134.9 (C^{Indol}-5), 133.8 (C^{ArOR}-4), 128.2 (C^{ArOR}-3, C^{ArOR}-5), 127.8 (C^{Indol}-3a), 123.8 (C^{Indol}-2), 122.3 (C^{Indol}-4), 117.8 (C^{Indol}-6), 114.8 (C^{ArOR}-2, C^{ArOR}-6), 113.5 (C^{Indol}-3), 110.2 (C^{Indol}-7), 83.7 (C_{Gal}-1, ¹J_{C,H} = 154 Hz), 74.6 (C_{Fuc}-1, ¹J_{C,H} = 142 Hz), 74.5 (C_{Gal}-5), 72.5 (C_{Gal}-3), 72.1 (C_{Fuc}-5), 71.8 (C_{Fuc}-3), 70.9, 70.8 (2 × Alkyl CH₂), 70.3 (C_{Fuc}-4), 71.1 (Alkyl CH₂), 69.9 (ArO-CH₂-CH₂), 69.1 (C_{Gal}-2), 68.2 (C_{Fuc}-2), 68.0

(C_{Gal-4}), 67.5 (ArO-CH₂), 62.0 (C_{Gal-6}), 50.7 (N₃-CH₂), 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 20.6, 20.3 (7 × COCH₃), 16.3 (C_{Fuc-6}).

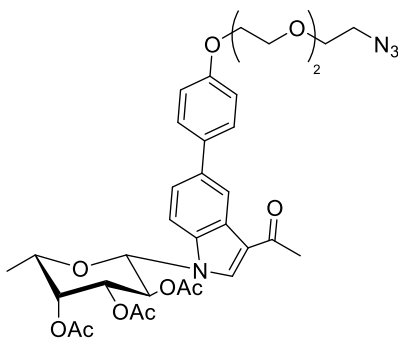
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2203, 1745, 1560, 1369, 1239, 1217, 1113, 1089, 916, 731, 702.

$[\alpha]_D^{25} = +1.3$ (c = 1.0, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 991.5 (26) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₄₆H₅₆N₄O₁₉ + Na]⁺: 991.3431, gefunden: 991.3415.

Nebenprodukt: **1-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-3-acetyl-5-(4-(2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy))phenylindol 190a**



Ausbeute: 20 mg (29.4 μ mol, 25%), farbloses Lyophilisat.

C₃₄H₄₀N₄O₁₁ (680.71 g/mol).

$R_f = 0.45$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.57–8.55 (m, 1H, H^{Indol-4}), 7.93 (s, 1H, H^{Indol-2}), 7.62–7.57 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR-3}, H^{ArOR-5}), 7.55–7.49 (m, 2H, H^{Indol-4}, H^{Indol-7}), 7.02–6.97 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR-2}, H^{ArOR-6}), 5.70 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 9.1 Hz, 1H, H_{Fuc-2}), 5.57 (d, ³J = 9.2 Hz, 1H, H_{Fuc-1}), 5.44 (d, ³J = 3.3 Hz, 1H, H_{Fuc-4}), 5.30 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.3 Hz, 1H, H_{Fuc-3}), 4.21–4.16 (m, 2H, ArO-CH₂), 4.16–4.10 (m, 1H, H_{Fuc-5}), 3.92–3.87 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂), 3.78–3.74 (m, 2H, Alkyl CH₂), 3.73–3.67 (m, 4H, 2 × Alkyl CH₂), 3.39 (t, ³J = 5.0 Hz, 2H, N₃-CH₂), 2.57 (s, 3H, C^{Indol-3}-COCH₃), 2.31, 2.02, 1.71 (3 × s, je 3H, 3 × COCH₃), 1.30 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, H_{Fuc-6}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 193.4 (C^{Indol-3}-C=O), 170.4, 170.0, 168.9 (3 × C=O), 158.0 (C^{ArOR-1}), 136.3 (C^{Indol-7a}), 135.7 (C^{ArOR-4}), 134.3 (C^{Indol-3a}), 132.2 (C^{Indol-3}), 128.4 (C^{ArOR-3}, C^{ArOR-5}), 126.9 (C^{Indol-3a}), 123.2 (C^{Indol-4}), 120.8 (C^{Indol-6}), 119.0

(C^{Indol-3}), 114.9 (C^{ArOR-2}, C^{ArOR-6}), 110.2 (C^{Indol-7}), 84.0 (C_{Fuc-1}, ¹J_{C,H} = 154 Hz), 72.6 (C_{Fuc-5}), 71.6 (C_{Fuc-3}), 70.9, 70.8 (2 × Alkyl CH₂), 70.1 (C_{Fuc-4}), 70.1 (Alkyl CH₂), 69.9 (ArO–CH₂–CH₂), 68.2 (C_{Fuc-2}), 67.5 (ArO–CH₂), 50.7 (N₃–CH₂), 27.8 (C^{Indol-3}–COCH₃), 20.8, 20.6, 20.2 (3 × COCH₃), 16.2 (C_{Fuc-6}).

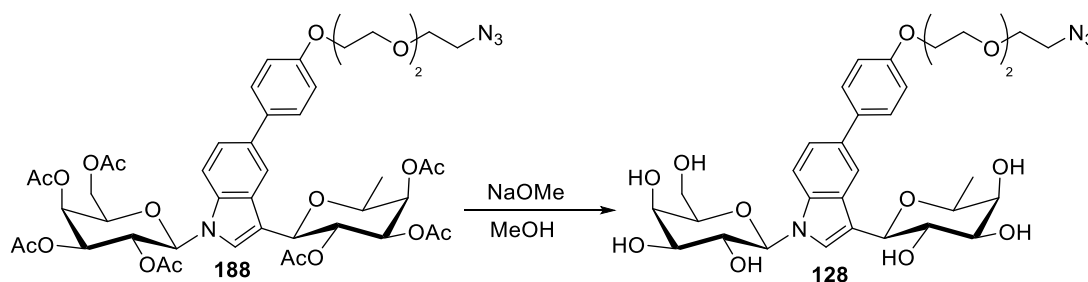
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2936, 2873, 2104, 1748, 1653, 1609, 1532, 1517, 1470, 1368, 1241, 1218, 1061, 1022, 917, 839, 810, 733.

$[\alpha]_D^{25} = +23.5$ (c = 1.0, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 681.5 (100) [M + H]⁺, 682.3 (29) [M(¹³C₁) + H]⁺, 703.4 (28) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₄H₄₀N₄O₁₁ + Na]⁺: 703.2586, gefunden: 703.2575.

1-(β-D-Galactopyranosyl)-3-(β-L-fucopyranosyl)-5-(4-(2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy)phenyl)indol 128



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[140]

Eine Lösung von Disaccharid **188** (150 mg, 0.16 mmol) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NaOMe (15 mg, 0.27 mmol, 1.7 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden gerührt (RP-DC zeigte kompletten Umsatz) und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Gradient Acetonitril/Wasser, 90 auf 10% Wasser in 20 min, R_t 8.8 min) gereinigt. Das Produkt **128** konnte als farbloses Lyophilisat (70 mg, 67%) erhalten werden.

Ausbeute: 70 mg (104 μmol, 67%), farbloses Lyophilisat.

C₃₂H₄₂N₄O₁₂ (674.70 g/mol).

R_f = 0.51 (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 1:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.90 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H^{Indol}-4), 7.61 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H^{Indol}-7), 7.58–7.55 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR}-3, H^{ArOR}-5), 7.39 (s, 1H, H^{Indol}-2), 7.36 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H^{Indol}-6), 7.04–7.00 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR}-2, H^{ArOR}-6), 5.31 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, H_{Gal}-1), 4.99–4.96 (m, 2H, C_{Gal}-2-OH, C_{Gal}-3-OH), 4.73–4.69 (m, 3H, C_{Gal}-4-OH, C_{Gal}-6-OH, C_{Fuc}-3-OH), 4.51 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, C_{Fuc}-4-OH), 4.48 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, C_{Fuc}-2-OH), 4.29 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H_{Fuc}-1), 4.14–4.11 (m, 2H, ArO-CH₂), 4.07 (*pseudo* td, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, H_{Gal}-2), 3.85 (*pseudo* td, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H_{Fuc}-2), 3.81–3.79 (m, 1H, H_{Gal}-4), 3.79–3.76 (m, 2H, ArO-CH₂-CH₂), 3.71–3.66 (m, 2H, H_{Gal}-5, H_{Fuc}-5), 3.64–3.59 (m, 6H, 3 × Alkyl CH₂), 3.59–3.53 (m, 3H, H_{Gal}-3, H_{Gal}-6_a, H_{Fuc}-4), 3.52–3.48 (m, 1H, H_{Gal}-6_b), 3.48–3.44 (m, 1H, H_{Fuc}-3), 3.42–3.36 (m, 2H, N₃-CH₂), 1.14 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, 3 × H_{Fuc}-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 157.3 (C^{ArOR}-1), 135.6 (C^{Indol}-7a), 134.5 (C^{ArOR}-4), 131.3 (C^{Indol}-5), 128.3 (C^{Indol}-3a), 127.7 (C^{ArOR}-3, C^{ArOR}-5), 125.7 (C^{Indol}-2), 120.1 (C^{Indol}-6), 117.7 (C^{Indol}-4), 114.9 (C^{Indol}-3), 114.9 (C^{ArOR}-2, C^{ArOR}-6), 111.4 (C^{Indol}-7), 85.9 (C_{Gal}-1, $^1J_{C,H} = 153$ Hz), 77.7 (C_{Gal}-5), 76.1 (C_{Fuc}-1, $^1J_{C,H} = 135$ Hz), 75.3 (C_{Fuc}-3), 74.2 (C_{Gal}-3), 73.7 (C_{Fuc}-5), 71.9 (C_{Fuc}-4), 70.5 (C_{Fuc}-2), 70.0, 69.8, 69.1 (3 × Alkyl CH₂), 69.2 (C_{Gal}-2), 69.1 (ArO-CH₂-CH₂), 68.6 (C_{Gal}-4), 67.3 (ArO-CH₂), 60.7 (C_{Gal}-6), 50.1 (N₃-CH₂), 17.4 (C_{Fuc}-6).

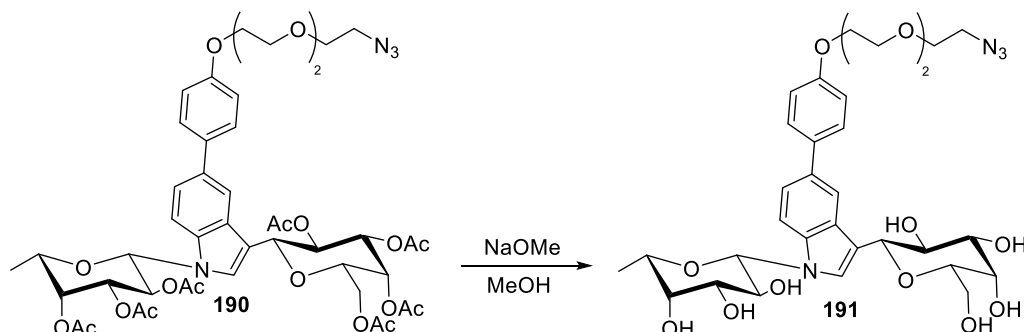
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3384, 2925, 2875, 2111, 1608, 1516, 1474, 1455, 1366, 1300, 1244, 1094, 1059, 1026, 896, 837, 802.

$[\alpha]_D^{22} = +4.2$ (c = 0.3, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 697.9 (100) [M + Na]⁺, 699.3 (11) [M(¹³C₁) + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₃₂H₄₂N₄O₁₂ + Na]⁺: 697.2697, gefunden: 697.2690.

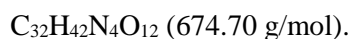
1-(β-L-Fucopyranosyl)-3-(β-D-galactopyranosyl)-5-(4-(2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy))phenylindol 191⁰⁰⁰



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Opatz et al.^[140]

Eine Lösung von Disaccharid **190** (41 mg, 42.3 μmol) in Methanol (6.0 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NaOMe (10 mg, 0.19 mmol, 4.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden gerührt (RP-DC zeigte kompletten Umsatz) und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Gradient Acetonitril/Wasser, 95 auf 60% Wasser in 20 min, R_t 16.1 min) gereinigt. Das Produkt **191** konnte als farbloses Lyophilisat (14 mg, 50%) erhalten werden.

Ausbeute: 14 mg (21.0 μmol , 50%), farbloses Lyophilisat.



R_f = 0.52 (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 1:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 8.03 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H^{Indol}-4), 7.63 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, H^{Indol}-7), 7.61–7.56 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR}-3, H^{ArOR}-5), 7.55 (s, 1H, H^{Indol}-2), 7.41 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, H^{Indol}-6), 7.02–6.97 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{ArOR}-2, H^{ArOR}-6), 5.33 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, H^{Fuc}-1), 4.46 (d, ³J = 9.5 Hz, 1H, H^{Gal}-1), 4.23 (*pseudo t*, ³J = 9.2 Hz, 1H, H^{Fuc}-2), 4.19–4.12 (m, 3H, H^{Gal}-2, ArO–CH₂), 4.01 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 0.9 Hz, 1H, H^{Gal}-4), 3.95–3.89 (m, 1H, H^{Fuc}-5), 3.89–3.85 (m, 2H, ArO–CH₂–CH₂), 3.80 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, H^{Gal}-6_a), 3.77–3.66 (m, 10H, 3 × Alkyl CH₂, H^{Gal}-6_b, H^{Gal}-5, H^{Fuc}-4, H^{Fuc}-3), 3.64 (dd, ³J = 9.4 Hz, ³J = 3.3 Hz, 1H, H^{Gal}-3), 3.38–3.34 (m, 2H, N₃–CH₂), 1.29 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, 3 × H^{Fuc}-6).

⁰⁰⁰ Diese Verbindung wurde von ██████████ hergestellt.

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 157.7 ($\text{C}^{\text{ArOR-1}}$), 135.2 ($\text{C}^{\text{Indol-7a}}$), 135.1 ($\text{C}^{\text{ArOR-4}}$), 132.8 ($\text{C}^{\text{Indol-5}}$), 128.3 ($\text{C}^{\text{Indol-3a}}$), 127.7 ($\text{C}^{\text{ArOR-3}}$, $\text{C}^{\text{ArOR-5}}$), 125.3 ($\text{C}^{\text{Indol-2}}$), 120.9 ($\text{C}^{\text{Indol-6}}$), 117.7 ($\text{C}^{\text{Indol-4}}$), 114.4 ($\text{C}^{\text{ArOR-2}}$, $\text{C}^{\text{ArOR-6}}$), 114.3 ($\text{C}^{\text{Indol-3}}$), 110.7 ($\text{C}^{\text{Indol-7}}$), 86.2 ($\text{C}_{\text{Fuc-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 152 \text{ Hz}$), 79.1 ($\text{C}_{\text{Gal-5}}$), 76.9 ($\text{C}_{\text{Gal-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 140 \text{ Hz}$), 75.1 ($\text{C}_{\text{Gal-3}}$), 74.4 ($\text{C}_{\text{Fuc-3}}$), 73.1 ($\text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 71.8 ($\text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 71.1 ($\text{C}_{\text{Gal-2}}$), 70.4, 70.2, 69.8 ($3 \times \text{Alkyl CH}_2$), 69.6 ($\text{C}_{\text{Gal-4}}$), 69.6 ($\text{ArO-CH}_2\text{-CH}_2$), 69.4 ($\text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 67.2 (ArO-CH_2), 61.7 ($\text{C}_{\text{Gal-6}}$), 50.3 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$), 15.6 ($\text{C}_{\text{Fuc-6}}$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3386, 2873, 2108, 1608, 1517, 1473, 1244, 1096, 1061, 897, 803.

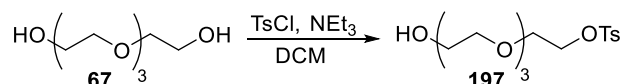
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.3$ ($c = 0.67$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 675.5 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 676.3 (29) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{12} + \text{Na}]^+$: 697.2691, gefunden: 697.2687.

9.6 SYNTHESE DER DINAPHTHYL-MANNOSYL- GLYCEROLSTRUKTUR

2-[2-(2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy]ethyl-4-methylbenzensulfonat **197**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Déléris et al.^[118]

Eine Lösung von Tetraethylenglycol (**67**, 60.8 g, 54.2 mL, 313 mmol, 1.0  q.) und Triethylamin (4.75 g, 6.51 mL, 47.0 mmol, 1.5  q.) in Dichlormethan (140 mL) wurde unter Rühren und Argon-Atmosphäre bei 0  C (Eisbad) mit Tosylchlorid (5.91 g, 31.3 mmol, 0.1  q.) versetzt. Es wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan (100 mL) versetzt und mit Wasser (3   150 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3   100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Essigsäure (2% in Wasser 200 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 100% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt, um das Produkt **197** als farbloses Öl (9.20 g, 85%) zu erhalten.

Ausbeute: 9.20 g (26.4 mmol, 85%), farbloses Öl.

C₁₅H₂₄O₇S (348.41 g/mol).

R_f = 0.25 (Ethylacetat).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.83–7.77 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar}-2, H^{Ar}-6), 7.37–7.31 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar}-3, H^{Ar}-5), 4.19–4.13 (m, 2H, O₂SO–CH₂), 3.73–3.56 (m, 14H, 7   Alkyl CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃).

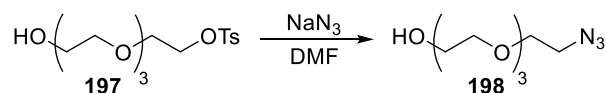
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.1 (C^{Ar}-4), 133.2 (C^{Ar}-1), 130.1 (C^{Ar}-3, C^{Ar}-5), 128.3 (C^{Ar}-2, C^{Ar}-6), 72.6, 70.9, 70.8, 70.6, 70.5 (5   Alkyl CH₂), 69.4 (O₂SO–CH₂), 68.9 (O₂SO–CH₂–CH₂), 61.9 (HO–CH₂), 21.8 (CH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3442, 2872, 1722, 1597, 1452, 1174, 1120, 1095, 1033, 916, 816, 774, 662.

ESI-MS: m/z (%) = 349.2 (100) $[M + H]^+$, 350.2 (18) $[M(^{13}C_1) + H]^+$, 371.2 (80) $[M + Na]^+$, 372.1 (14) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[118]

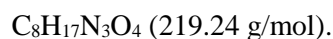
2-[2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy]ethanol **198**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von König et al..^[209]

Eine Lösung von Alkohol **197** (9.00 g, 25.9 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (80 mL) wurde mit Natriumazid (8.40 g, 129 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C geheizt und bei dieser Temperatur fünf Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol (2 × 50 mL) codestilliert und in Wasser (150 mL) aufgenommen. Es wurde mit Dichlormethan (4 × 120 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das Produkt **198** in Form von einem gelblichen Öl (5.65 g, 99%) zu erhalten.

Ausbeute: 5.65 g (25.8 mmol, 99%), gelbliches Öl.



R_f = 0.50 (Ethylacetat).

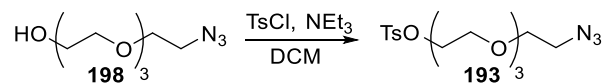
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.74–3.70 (m, 2H, HO–CH₂), 3.69–3.64 (m, 12H, 6 × Alkyl CH₂), 3.62–3.59 (m, 2H, Alkyl CH₂), 3.39 (t, ³J = 5.0 Hz, 2H, N₃–CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 72.7, 71.0, 70.9, 70.8, 70.6, 70.3 (6 × Alkyl CH₂), 62.0 (HO–CH₂), 50.9 (N₃–CH₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3439, 2868, 2098, 1667, 1451, 1386, 1284, 1117, 1066, 935, 885, 851, 832.

ESI-MS: m/z (%) = 242.1 (100) $[M + Na]^+$, 243.0 (11) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$, 220.1 (34) $[M + H]^+$.

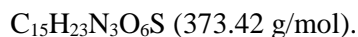
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[209]

2-[2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy]ethyl-4-methylbenzensulfonat **193**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Barbas et al..^[210]

Eine Lösung von Azid **198** (5.45 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (7.60 g, 75.0 mmol, 3.0 Äq.) in Dichlormethan (60 mL) wurde bei 0 °C (Eisbad) unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit Tosylchlorid (14.3 g, 75.0 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Diese Temperatur wurde für 30 Minuten gehalten, anschließend wurde die Reaktionslösung 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde über Silicagel filtriert (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, dann Ethylacetat), um das Produkt **193** als gelbliches Öl (8.26 g, 89%) zu erhalten.

Ausbeute: 8.26 g (27.9 mmol, 89%), gelbliches Öl.



$R_f = 0.25$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

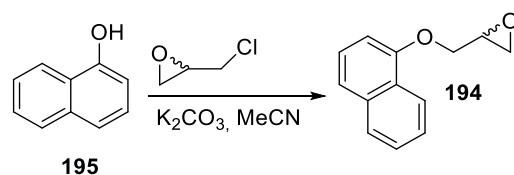
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.83–7.77 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar}-2, H^{Ar}-6), 7.36–7.31 (Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, H^{Ar}-3, H^{Ar}-5), 4.18–4.13 (m, 2H, O₂SO–CH₂), 3.70–3.56 (m, 12H, 6 × Alkyl CH₂), 3.38 (t, ³J = 5.0 Hz, 2H, N₃–CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.1 (C^{Ar}-4), 133.2 (C^{Ar}-1), 130.1 (C^{Ar}-3, C^{Ar}-5), 128.2 (C^{Ar}-2, C^{Ar}-6), 71.0, 70.9, 70.9, 70.9, 70.3 (5 × Alkyl CH₂), 69.5 (O₂SO–CH₂), 68.9 (O₂SO–CH₂–CH₂), 50.9 (N₃–CH₂), 21.9 (CH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2871, 2101, 1724, 1598, 1399, 1352, 1290, 1174, 1120, 1095, 1010, 917, 816, 774, 662.

ESI-MS: m/z (%) = 396.2 (100) [M + Na]⁺, 397.1 (11) [M(¹³C₁) + Na]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[210]

2-[(Naphthalin-2-yloxy)methyl]oxiran **194**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Chakraborti et al.^[169]

Eine Lösung von α -Naphthol (**195**, 3.00 g, 20.8 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (85 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre und Rühren mit K_2CO_3 (5.75 g, 41.6 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde (*R,S*)-Epichlorhydrin (2.89 g, 2.45 mL, 31.2 mmol, 1.5 Äq.) dazugegeben und 20 Stunden unter Reflux erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 50% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt **194** konnte als farbloses Öl (2.76 g, 66%) erhalten werden. Als Nebenprodukte konnte 1,3-Bis(naphthalin-1-yloxy)propan-2-ol (**199**, 1.25 g, 17%) sowie 4-(Naphthalin-1-yloxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-on (**200**, 100 mg, 2%) in Form von farblosen Ölen isoliert werden.

Ausbeute: 2.76 g (13.8 mmol, 66%), farbloses Öl.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (200.24 g/mol).

$R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.33–8.28 (m, 1H, H-8), 7.84–7.78 (m, 1H, H-5), 7.53–7.43 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 7.37 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-3), 6.82 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, H-2), 4.41 (dd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, Ar–O– $\text{CH}_{2,a}$), 4.16 (dd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, Ar–O– $\text{CH}_{2,b}$), 3.51 (*pseudo* ddt, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, Ar–O– CH_2 –CH(O)), 2.98 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, O– CH_2 –CH(O)– $\text{CH}_{2,a}$), 2.87 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, O– CH_2 –CH(O)– $\text{CH}_{2,b}$).

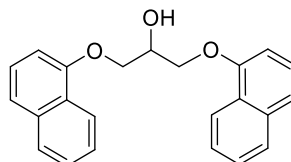
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.4 (C-1), 134.7 (C-4a), 127.6 (C-5), 126.7 (C-6), 125.8 (C-3), 125.7 (C-8a), 125.5 (C-7), 122.2 (C-8), 121.0 (C-4), 105.1 (C-2), 69.1 (Ar–O– CH_2), 50.4 (Ar–O– CH_2 –CH(O)), 44.9 (Ar–O– CH_2 –CH(O)– CH_2).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3053, 2999, 2925, 1594, 1578, 1508, 1395, 1239, 1214, 1098, 1068, 1019, 914, 861, 791, 767, 728.

ESI-MS: m/z (%) = Messung nicht möglich.^{PPP}

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[169]

Nebenprodukt: **1,3-Bis(naphthalin-1-yloxy)propan-2-ol 199**



Ausbeute: 1.25 g (3.63 mmol, 17%), farbloses Öl.

$C_{23}H_{20}O_3$ (344.41 g/mol).

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

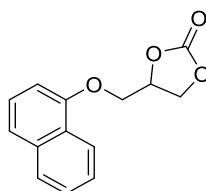
1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.30–8.25 (m, 2H, 2 \times H-8), 7.84–7.80 (m, 2H, 2 \times H-5), 7.54–7.45 (m, 6H, 2 \times H-4, 2 \times H-6, 2 \times H-7), 7.39 (dd, 3J = 8.3 Hz, 3J = 7.6 Hz, 2H, 2 \times H-3), 6.90 (dd, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, 2 \times H-2), 4.77–4.69 (m, 1H, Ar–O–CH₂–CH(O)), 4.53–4.45 (m, 4H, 2 \times Ar–O–CH₂), 2.78 (d, 3J = 5.1 Hz, 1H, OH).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 154.2 (2 \times C-1), 134.7 (2 \times C-4a), 127.8 (2 \times C-5), 126.7 (2 \times C-6), 125.9 (2 \times C-3), 125.6 (2 \times C-8a), 125.6 (2 \times C-7), 121.8 (2 \times C-8), 121.1 (2 \times C-4), 105.2 (2 \times C-2), 69.4 (2 \times Ar–O–CH₂), 69.3 (Ar–O–CH₂–CH(O)).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3409, 3052, 2935, 1728, 1596, 1578, 1508, 1395, 1266, 1237, 1099, 1068, 1019, 789, 765.

ESI-MS: m/z (%) = 367.2 (100) [M + Na]⁺, 368.1 (25) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 345.2 (91) [M + H]⁺, 346.2 (23) [M(¹³C₁) + H]⁺.

Nebenprodukt: **4-[(Naphthalin-1-yloxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-on 200**



^{PPP} Substanz zersetzt sich aufgrund der sauren Bedingungen auf der HPLC-Säule.

Ausbeute: 100 mg (0.41 mmol, 2%), farbloses Öl.

$C_{14}H_{12}O_4$ (244.25 g/mol).

$R_f = 0.19$ (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.10–8.06 (m, 1H, H-8), 7.91–7.87 (m, 1H, H-5), 7.57–7.50 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 7.44 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-3), 7.00 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H-2), 5.31 (dddd, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1H, Ar–O–CH₂–CH(O)CH₂), 4.73 (*pseudo t*, $^3J = 8.6$ Hz, Ar–O–CH₂–CH(O)–CH_{2,a}), 4.58 (dd, $^2J = 8.5$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, Ar–O–CH₂–CH(O)–CH_{2,b}), 4.58 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, Ar–O–CH_{2,a}), 4.39 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, Ar–O–CH_{2,b}).

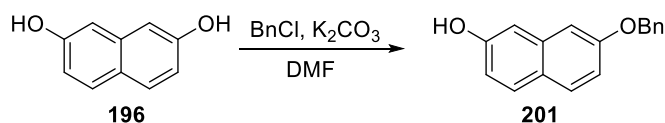
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 155.1 (C^{Dioxolan-2}), 153.3 (C^{Naph-1}), 134.0 (C^{Naph-4a}), 127.6 (C^{Naph-5}), 126.6 (C^{Naph-6}), 126.1 (C^{Naph-3}), 125.6 (C^{Naph-7}), 124.7 (C^{Naph-8a}), 121.1 (C^{Naph-8}), 120.7 (C^{Naph-4}), 105.5 (C^{Naph-2}), 74.8 (C^{Dioxolan-4}), 67.9 (Ar–O–CH₂), 66.5 (C^{Dioxolan-5}).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424, 1782, 1595, 1580, 1395, 1368, 1268, 1241, 1154, 1111, 1097, 1026, 1006, 793, 765, 731, 713.

ESI-MS: m/z (%) = 267.0 (100) [M + Na]⁺, 268.0 (16) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 245.0 (34) [M + H]⁺.

7-(Benzyloxy)-naphthalin-2-ol **201**

Methode A:

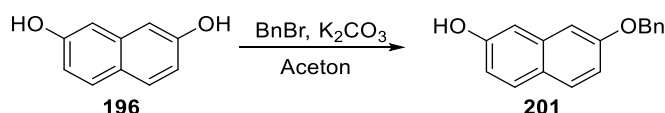


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Itoh et al.^[170]

Eine Suspension von 2,7-Dihydroxynaphthalin (**196**, 6.96 g, 45.0 mmol, 1.0 Äq.) und K₂CO₃ (9.40 g, 68.0 mmol, 1.5 Äq.) in Dimethylformamid (45 mL) wurde unter Rühren mit Benzylchlorid (6.27 g, 5.70 mL, 49.5 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 60 °C geheizt und bei dieser Temperatur 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde die abgekühlte Reaktionslösung über HyFlo[®] filtriert und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt, es konnte allerdings kein

sauberes Produkt isoliert werden, da sich das Edukt (2,7-Dihydroxynaphthalin) und doppelt benzyliertes Produkt 2,7-Bis(benzyloxy)naphthalin nicht vom gewünschten Produkt abtrennen ließen.

Methode B:



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Li et al.^[171]

Eine Suspension von 2,7-Dihydroxynaphthalin (**196**, 8.33 g, 52.0 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (7.19 g, 52.0 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (60 mL) wurde unter Rühren mit Benzylbromid (7.56 g, 5.25 mL, 44.2 mmol, 0.9 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zum Sieden erhitzt und bei dieser Temperatur vier Stunden gerührt. Anschließend wurde die abgekühlte Reaktionslösung über HyFlo[®] filtriert und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Nach einer erneuten säulenchromatographischen Trennung (Chloroform/Aceton Gradient 0% auf 2% Aceton, Isolera Flash Purification System) wurde das erhaltene weiterhin verunreinigte Produkt **201** aus Toluol umkristallisiert. Es konnte ein farbloser Feststoff (2.92 g, 22%) erhalten werden.

Ausbeute: 2.92 g (11.7 mmol, 22%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (250.30 g/mol).

$R_f = 0.42$ (Chloroform/Aceton 98:2).

Schmelzbereich: 151.3–152.2 °C unter Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 9.64 (s, 1H, OH), 7.69–7.63 (m, 2H, H-4, H-5), 7.52–7.48 (m, 2H, H'-2, H'-6), 7.43–7.38 (m, 2H, H'-3, H'-5), 7.36–7.32 (m, 1H, H'-4), 7.19 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, H-8), 7.01 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 6.96 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, H-6), 6.89 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 5.18 (s, 2H, CH_2).

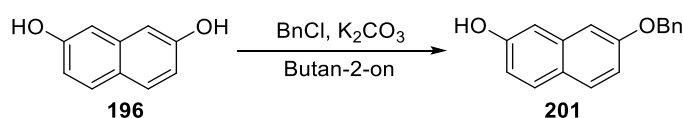
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 156.7 (C-7), 155.8 (C-2), 137.1 (C'-1), 135.9 (C-8a), 129.1, 129.1 (C-4, C-5), 128.4 (C'-2, C'-6), 127.8, 127.8 (C'-3, C'-5, C'-4), 123.1 (C-4a), 116.0 (C-3), 115.3 (C-6), 108.1 (C-1), 105.8 (C-8), 69.2 (CH_2).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3182, 1627, 1609, 1592, 1448, 1387, 1354, 1201, 1159, 1000, 833, 751.

ESI-MS: m/z (%) = 251.2 (100) $[M + H]^+$, 252.2 (21) $[M(^{13}C_1) + H]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[171]

Methode C:



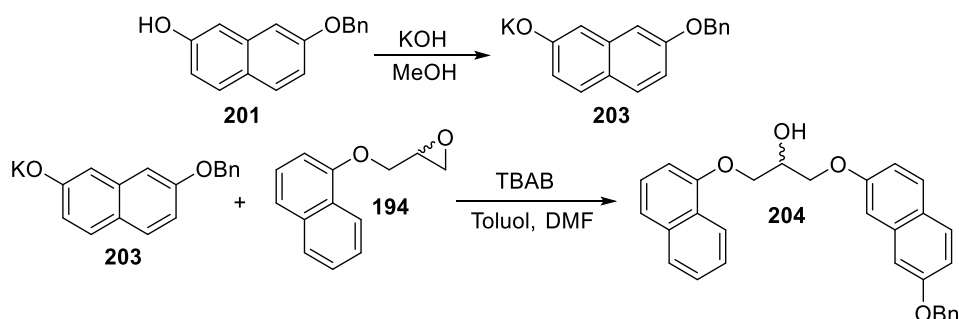
Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Baumeister et al..^[172]

Eine Suspension von 2,7-Dihydroxynaphthalin (**196**, 5.00 g, 31.3 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (13.0 g, 93.8 mmol, 3.0 Äq.) in Butan-2-on (100 mL) wurde unter Rühren mit Benzylchlorid (4.00 g, 31.3 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zum Sieden erhitzt und bei dieser Temperatur 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde die abgekühlte Reaktionslösung mit eiskaltem Wasser (100 mL) versetzt und mit Diethylether (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Chloroform/Aceton Gradient 0% auf 2% Aceton, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das erhaltene weiterhin verunreinigte Produkt **201** wurde aus Toluol umkristallisiert, es konnte ein farbloser Feststoff (2.53 g, 32%) erhalten werden.

Ausbeute: 2.53 g (10.1 mmol, 32%), farbloser Feststoff.

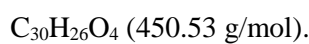
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Methode B überein.

1-([7-(Benzyloxy)naphthalin-2-yl]oxy)-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-ol **204**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Anderluh et al..^[162]

Eine Lösung von 7-(Benzyloxy)-naphthalin-2-ol (**201**, 2.08 g, 8.33 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (20 mL) wurde mit Kaliumhydroxid (550 mg, 8.33 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in einer Mischung aus Toluol (20 mL) und DMF (5 mL) aufgenommen und mit Epoxid **194** (2.00 g, 10.0 mmol, 1.2 Äq.) sowie TBAB (1.61 g, 5.00 mmol, 0.6 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 120 °C geheizt und 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (150 mL) aufgenommen, mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 50% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Auch nach zweimaliger Säulenchromatographie konnte das Produkt **204** nicht vom Edukt **201** abgetrennt werden. Außerdem konnte 1-Methoxy-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-ol (**205**) sowie 1-([1-Methoxy-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-yl]oxy)-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-ol (**206**, Mischung beider Diastereomere im Verhältnis 1:1) als Nebenprodukte charakterisiert werden.



$R_f = 0.22$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.32–8.27 (m, 1H, H^{1-Naph.}-8), 7.86–7.81 (m, 1H, H^{1-Naph.}-5), 7.72–7.64 (m, 2H, H^{2,7-Naph.}-3, H^{2,7-Naph.}-4), 7.55–7.46 (m, 5H, H^{1-Naph.}-4, H^{1-Naph.}-6, H^{1-Naph.}-7, H^{Ph}-2, H^{Ph}-6), 7.45–7.33 (m, 4H, H^{1-Naph.}-3, H^{Ph}-3, H^{Ph}-5, H^{Ph}-4), 7.14–7.04 (m, 4H, H^{2,7-Naph.}-1, H^{2,7-Naph.}-3, H^{2,7-Naph.}-6, H^{2,7-Naph.}-8), 6.89 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H^{1-Naph.}-2), 5.15 (s, 2H, CH₂-C^{Ph}), 4.63 (p, ³*J* = 5.3 Hz, 1H, CH-OH), 4.44–4.33 (m, 4H, CH(OH)-(CH₂)₂).

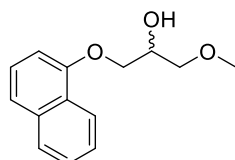
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.7 (C^{2,7-Naph.}-7), 157.1 (C^{2,7-Naph.}-2), 154.2 (C^{1-Naph.}-1), 137.0 (C^{Ph}-1), 135.9 (C^{2,7-Naph.}-8a), 134.6 (C^{1-Naph.}-8a), 129.4, 129.3 (C^{2,7-Naph.}-4, C^{2,7-Naph.}-5), 128.8 (C^{Ph}-3, C^{Ph}-5), 128.1 (C^{1-Naph.}-5), 127.7 (C^{Ph}-4), 127.7 (C^{Ph}-2, C^{Ph}-6), 126.7 (C^{1-Naph.}-6), 126.0 (C^{1-Naph.}-3), 125.6 (C^{1-Naph.}-4a), 125.5 (C^{1-Naph.}-7), 124.8 (C^{2,7-Naph.}-4a), 121.8 (C^{1-Naph.}-8), 121.1 (C^{1-Naph.}-4), 116.9, 116.3 (C^{2,7-Naph.}-3, C^{2,7-Naph.}-6), 106.7, 106.6 (C^{2,7-Naph.}-1, C^{2,7-Naph.}-8), 105.2 (C^{1-Naph.}-2), 70.1 (CH₂-C^{Ph}), 69.2, 69.1, 69.1 (CH-OH, CH(OH)-(CH₂)₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2940, 1624, 1576, 1513, 1453, 1393, 1376, 1289, 1266, 1236, 1132, 1101, 1075, 892, 856, 835, 810, 793, 772, 754, 733, 697.

ESI-MS: m/z (%) = 451.2 (100) $[M + H]^+$, 452.1 (33) $[M(^{13}C_1) + H]^+$, 473.1 (31) $[M + Na]^+$, 474.1 (10) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{30}H_{26}O_4 + Na]^+$: 473.1723, gefunden: 473.1730.

Nebenprodukt: **1-Methoxy-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-ol 205**



$C_{14}H_{16}O_3$ (232.28 g/mol).

R_f = 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.28–8.23 (m, 1H, H-8), 7.84–7.79 (m, 1H, H-5), 7.53–7.44 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 7.38 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-3), 6.84 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H-2), 4.37–4.30 (m, 1H, $CH-OH$), 4.25–4.18 (m, 2H, $Ar-O-CH_2$), 3.71 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1H, $CH_3-O-CH_{2,a}$), 3.66 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, $CH_3-O-CH_{2,b}$), 3.45 (s, 3H, $O-CH_3$), 2.70 (br s, 1H, OH).

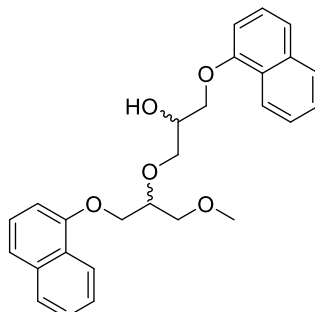
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 154.4 (C-1), 134.7 (C-8a), 127.8 (C-5), 126.7 (C-6), 126.1 (C-3), 125.8 (C-4a), 125.5 (C-7), 122.0 (C-8), 121.0 (C-4), 105.2 (C-2), 73.9 (CH_3-O-CH_2), 69.4, 69.3 ($Ar-O-CH_2$, $HO-CH$), 59.6 ($O-CH_3$).

IR (cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3419, 2927, 2890, 2821, 1595, 1579, 1508, 1458, 1396, 1268, 1239, 1099, 1086, 1019, 965, 790, 768, 735.

ESI-MS: m/z (%) = 233.1 (100) $[M + H]^+$, 234.0 (15) $[M(^{13}C_1) + H]^+$, 255.0 (81) $[M + Na]^+$, 256.0 (12) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{14}H_{16}O_3 + Na]^+$: 255.0992, gefunden: 255.0992.

Nebenprodukt: **1-([1-Methoxy-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-yl]oxy)-3-(naphthalin-1-yloxy) propan-2-ol 206** (Mischung beider Diastereomere im Verhältnis 1:1)^{qqq}



$C_{27}H_{28}O_5$ (432.52 g/mol).

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.28–8.20 (m, 2H, $2 \times H^{Naph.-8}$), 7.83–7.77 (m, 2H, $2 \times H^{Naph.-5}$), 7.51–7.39 (m, 6H, $2 \times H^{Naph.-4}$, $2 \times H^{Naph.-6}$, $2 \times H^{Naph.-7}$), 7.38–7.31 (m, 2H, $2 \times H^{Naph.-3}$), 6.83–6.78 (m, 2H, $2 \times H^{Naph.-2}$), 4.42–4.31 (m, 1H, $CH-OH$), 4.29–4.15 (m, 5.5H, $CH_2^{Propan-3}$, $CH_2^{Propan'-3}$, $CH^{Propan'-2}$, $CH_{2,a}^{Propan-1A}$), 4.11–4.05 (m, 1H, $CH_2^{Propan-1B}$), 3.97 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 0.5H, $CH_{2,b}^{Propan-1A}$), 3.77–3.67 (m, 2H, $CH_2^{Propan'-1}$), 3.45, 3.44 (s, je 3H, OCH_3A , OCH_3B), 3.43–3.38 (m, 1H, OH).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 154.5/154.5 ($2 \times C^{Naph.-1}$), 137.8/134.7 ($2 \times C^{Naph.-8a}$), 127.8/127.7 ($2 \times C^{Naph.-5}$), 126.7/126.7 ($2 \times C^{Naph.-6}$), 126.1/126.0 ($2 \times C^{Naph.-3}$), 125.8/125.7, 125.5/125.5 ($2 \times C^{Naph.-4a}$, $2 \times C^{Naph.-7}$), 122.1/122.0, 122.0/122.0 ($2 \times C^{Naph.-8A}$, $2 \times C^{Naph.-8B}$), 121.0/121.0, 120.9/120.8 ($2 \times C^{Naph.-4A}$, $2 \times C^{Naph.-4B}$), 105.1/105.1 ($2 \times C^{Naph.-1}$), 79.2/78.7 ($C^{Propan'-2A}$, $C^{Propan'-2B}$), 73.2/42.4 ($C^{Propan-1A}$, $C^{Propan-1B}$), 73.1/73.1 ($C^{Propan'-1A}$, $C^{Propan'-1B}$), 70.0/69.5 ($C^{Propan-2A}$, $C^{Propan-2B}$), 69.1/69.0, 68.5/68.4 ($C^{Propan-3A}$, $C^{Propan-3B}$, $C^{Propan'-3A}$, $C^{Propan'-3B}$), 59.7 (OCH_3A , OCH_3B).

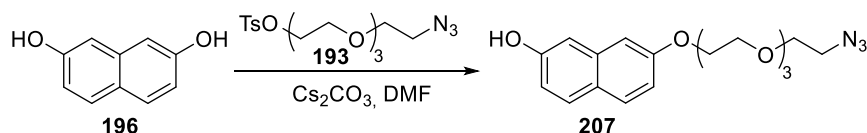
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421, 3052, 2927, 2877, 1594, 1579, 1508, 1458, 1395, 1267, 1239, 1098, 790, 767, 734.

^{qqq} Die beiden Diastereomere sind mit A und B gekennzeichnet, wenn sich die Signale im NMR-Spektrum eindeutig zuordnen ließen. Andernfalls wird keine Kennzeichnung vorgenommen. Die Naphthylsysteme sind nicht getrennt gekennzeichnet, da alle Signale isochron auftreten. Im ^{13}C -Spektrum sind die zur gleichen Position gehörenden Signale durch einen Schrägstrich (/) getrennt.

ESI-MS: m/z (%) = 433.2 (100) $[M + H]^+$, 434.1 (27) $[M(^{13}C_1) + H]^+$, 455.2 (81) $[M + Na]^+$, 456.1 (23) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{27}H_{28}O_5 + Na]^+$: 455.1829, gefunden: 455.1836.

7-[2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy]naphthalin-2-ol **207**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Noson et al.^[173]

Eine Lösung von Azid **193** (2.00 g, 5.36 mmol, 1.0 Äq.), 2,7-Dihydroxynaphthalin (**196**, 2.57 g, 16.1 mmol, 3.0 Äq.) und Cs_2CO_3 (2.27 g, 6.96 mmol, 1.3 Äq.) in Dimethylformamid (20 mL) wurde auf 65 °C geheizt und bei dieser Temperatur 18 Stunden gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS verfolgt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde über HyFlo® filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und mit Toluol (3 × 60 mL) codestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 60% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt konnte als farbloses Öl (1.31 g, 68%) erhalten werden, das Edukt 2,7-Dihydroxynaphthalin (**207**, 1.20 g, 47%) konnte teilweise reisoliert werden. Als Nebenprodukt konnte 2,7-Bis[2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy]naphthalin (**209**, 310 mg, 10%) in Form eines farblosen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 1.31 g (3.62 mmol, 68%), farbloses Öl.

$C_{18}H_{23}N_3O_5$ (361.40 g/mol).

R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.62–7.56 (m, 2H, H-4, H-5), 6.98 (d, 4J = 2.5 Hz, 1H, H-1), 6.95 (dd, 3J = 3.8 Hz, 4J = 2.5 Hz, 1H, H-3), 6.93 (dd, 3J = 3.5 Hz, 4J = 2.5 Hz, 1H, H-6), 6.86 (d, 4J = 2.5 Hz, 1H, H-8), 6.10 (br s, 1H, OH), 4.15–4.10 (m, 2H, Ar–O– CH_2), 3.89–3.85 (m, 2H, Ar–O– CH_2 – CH_2), 3.79–3.61 (m, 10H, 5 × Alkyl CH_2), 3.34 (t, 3J = 5.0 Hz, 2H, N_3 – CH_2).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 157.4 (C-7), 154.5 (C-2), 136.0 (C-8a), 129.5, 129.3 (C-4, C-5), 124.4 (C-4a), 116.4 (C-6), 115.7 (C-3), 109.0 (C-1), 105.6 (C-8),

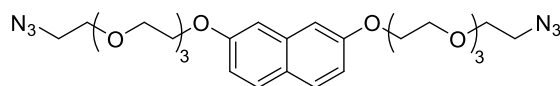
70.9, 70.9, 70.8, 70.7 ($4 \times$ Alkyl CH_2), 70.1 ($\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 69.9 ($\text{Ar-O-CH}_2\text{-CH}_2$), 67.3 (Ar-O-CH_2), 50.8 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3330, 2916, 2872, 2099, 1738, 1627, 1514, 1448, 1381, 1353, 1280, 1206, 1060, 955, 865, 831, 802.

ESI-MS: m/z (%) = 384.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 385.1 (21) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$, 379.3 (36) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 334.3 (56) $[\text{M} - \text{N}_2 + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} + \text{Na}]^+$: 384.1535, gefunden: 384.1541.

Nebenprodukt: **2,7-Bis[2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy]ethoxynaphthalin 209**



Ausbeute: 310 mg (0.55 mmol, 10%), farbloses Öl.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8$ (562.62 g/mol).

R_f = 0.11 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.66–7.62 (m, 2H, H-4, H-5), 7.05–6.99 (m, 4H, H-1, H-3, H-6, H-8), 4.26–4.20 (m, 4H, $2 \times \text{Ar-O-CH}_2$), 3.94–3.90 (m, 4H, $2 \times \text{Ar-O-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.79–3.62 (m, 20H, $10 \times$ Alkyl CH_2), 3.36 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 4H, $2 \times \text{N}_3\text{-CH}_2$).

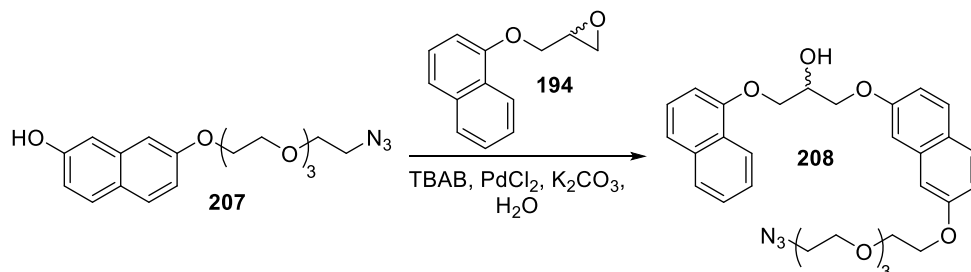
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 157.5 (C-2, C-7), 135.9 (C-8a), 129.2 (C-4, C-5), 124.6 (C-4a), 116.6 (C-3, C-6), 106.4 (C-1, C-8), 71.0, 70.9, 70.9, 70.9 ($8 \times$ Alkyl CH_2), 70.2 ($2 \times \text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 69.9 ($2 \times \text{Ar-O-CH}_2\text{-CH}_2$), 67.5 ($2 \times \text{Ar-O-CH}_2$), 50.8 ($2 \times \text{N}_3\text{-CH}_2$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2913, 2869, 2098, 1739, 1627, 1514, 1387, 1351, 1254, 1210, 1106, 1060, 957, 941, 861, 833.

ESI-MS: m/z (%) = 585.3 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 586.2 (30) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$, 580.5 (67) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 581.3 (20) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{NH}_4]^+$, 535.4 (63) $[\text{M} - \text{N}_2 + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8 + \text{Na}]^+$: 585.2649, gefunden: 585.2631.

1-([7-(2-(2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethoxy)ethoxy)naphthalin-2-yl]oxy)-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-ol **208**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Chakraborti et al..^[174]

Eine Suspension von K_2CO_3 (156 mg, 1.13 mmol, 0.3 Äq.) und Tertbutylammoniumbromid (365 mg, 1.13 mmol, 0.3 Äq.) in Wasser (18 mL) wurde mit $PdCl_2$ (8.0 mg, 0.45 mmol, 2 mol%) versetzt und unter Rühren auf 60 °C geheizt.

Zusätzlich wurde eine Suspension von Azid **207** (1.64 g, 4.54 mmol, 1.0 Äq.) und Epoxid **196** (909 mg, 4.54 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (5 mL) unter Rühren auf 60 °C geheizt. Nach 10 Minuten wurden beide Suspensionen vereint und 18 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat versetzt (50 mL), extrahiert, die separierte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 55% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt **208** konnte als farbloses Öl (2.12 g, 83%) erhalten werden.

Ausbeute: 2.12 g (3.77 mmol, 83%), farbloses Öl.

$C_{31}H_{35}N_3O_7$ (561.64 g/mol).

$R_f = 0.58$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.30–8.25 (m, 1H, $H^{1-Naph.-8}$), 7.84–7.79 (m, 1H, $H^{1-Naph.-5}$), 7.69–7.63 (m, 2H, $H^{2,7-Naph.-3}$, $H^{2,7-Naph.-4}$), 7.53–7.45 (m, 3H, $H^{1-Naph.-4}$, $H^{1-Naph.-6}$, $H^{1-Naph.-7}$), 7.41–7.36 (m, 1H, $H^{1-Naph.-3}$), 7.11 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, $H^{2,7-Naph.-1}$), 7.07–6.99 (m, 3H, $H^{2,7-Naph.-3}$, $H^{2,7-Naph.-6}$, $H^{2,7-Naph.-8}$), 6.89 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, $H^{1-Naph.-2}$), 4.63 (pent., $^3J = 5.3$ Hz, 1H, CH–OH), 4.44–4.33 (m, 4H, CH(OH)–(CH_2)₂), 4.23–4.18 (m, 2H, Ar–O– CH_2 – CH_2), 3.93–3.89 (m, 2H, Ar–O– CH_2 – CH_2), 3.78–3.63 (m, 10H, 5 × Alkyl CH_2), 3.38–3.34 (m, 2H, N_3 – CH_2).

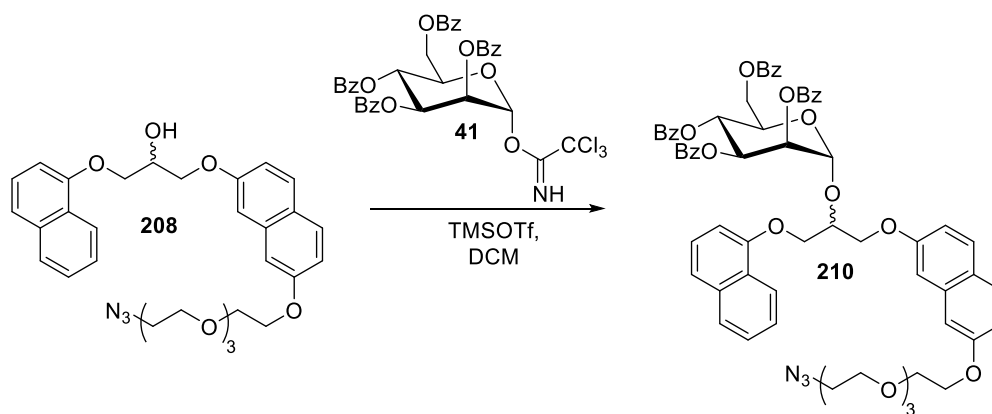
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 157.7 ($\text{C}^{2,7}\text{-Naph.-7}$), 157.3 ($\text{C}^{2,7}\text{-Naph.-2}$), 154.3 ($\text{C}^1\text{-Naph.-1}$), 135.9 ($\text{C}^{2,7}\text{-Naph.-8a}$), 134.8 ($\text{C}^1\text{-Naph.-8a}$), 129.6, 129.4 ($\text{C}^{2,7}\text{-Naph.-4, C}^{2,7}\text{-Naph.-5}$), 127.9 ($\text{C}^1\text{-Naph.-5}$), 126.8 ($\text{C}^1\text{-Naph.-6}$), 126.1 ($\text{C}^1\text{-Naph.-3}$), 125.7 ($\text{C}^1\text{-Naph.-4a}$), 125.7 ($\text{C}^1\text{-Naph.-7}$), 124.9 ($\text{C}^{2,7}\text{-Naph.-4a}$), 122.0 ($\text{C}^1\text{-Naph.-8}$), 121.2 ($\text{C}^1\text{-Naph.-4}$), 116.9, 116.3 ($\text{C}^{2,7}\text{-Naph.-3, C}^{2,7}\text{-Naph.-6}$), 106.7 ($\text{C}^{2,7}\text{-Naph.-1}$), 106.5 ($\text{C}^{2,7}\text{-Naph.-8}$), 105.3 ($\text{C}^1\text{-Naph.-2}$), 71.1, 71.0, 71.0, 71.0 ($4 \times \text{Alkyl CH}_2$), 70.3 ($\text{Ar-O-CH}_2\text{-CH}_2$), 70.0 ($\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 69.3 (CH-OH), 69.2 (CH(OH)-CH_2), 67.6 (Ar-O-CH_2), 50.9 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3423, 2925, 2872, 2099, 1727, 1628, 1579, 1513, 1389, 1209, 1100, 1021, 1000, 911, 832, 792, 771.

ESI-MS: m/z (%) = 584.3 (57) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 585.2 (18) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$, 579.5 (24) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 534.5 (100) $[\text{M} - \text{N}_2 + \text{H}]^+$, 535.3 (30) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) - \text{N}_2 + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{Na}]^+$: 584.2373, gefunden: 584.2375.

(R,S)-1-([7-(2-(2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethoxy)ethoxy)naphthalin-2-yl]oxy)-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-yl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosid 210

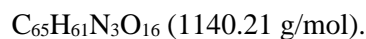


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Anderluh et al.^[161]

Eine Lösung von Alkohol **208** (500 mg, 0.89 mmol, 1.0 Äq.) und Mannosyltrichloracetimidat **41** (660 mg, 0.89 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (18 mL) wurde mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt, mit TMSOTf (218 mg, 177 μL , 0.98 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde die Lösung weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Triethylamin (200 μL) versetzt und über HyFloTM filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch

an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 50% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt **210** wurde in Form von einem farblosen Öl (667 mg, 66%, Mischung beider Epimere im Verhältnis 1:1)^{†††} erhalten.

Ausbeute: 667 mg (0.58 mmol, 66%), farbloses Öl.



$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.39–8.36/8.26–8.23 (2 × m, je 1H, H^{1-Naph.}-8A,B), 8.10–8.01 (m, 8H, H-Ar), 7.88–7.78 (m, 10H, H^{1-Naph.}-5A,B, H-Ar), 7.69–7.64 (m, 4H, H^{2,7-Naph.}-3A,B, H^{2,7-Naph.}-4A,B), 7.62–7.56 (m, 2H, H-Ar), 7.55–7.24 (m, 30H, H^{1-Naph.}-3 A,B, H^{1-Naph.}-4 A,B, H^{1-Naph.}-6 A,B, H^{1-Naph.}-7 A,B, H-Ar), 7.20/7.15 (2 × d, ⁴J = 2.5 Hz, je 1H, H^{2,7-Naph.}-1A,B), 7.12–7.02 (m, 6H, H^{2,7-Naph.}-3A,B, H^{2,7-Naph.}-6A,B, H^{2,7-Naph.}-8A,B), 6.99–6.96/6.92–6.90 (2 × m, je 1H, H^{1-Naph.}-2A,B), 6.17/6.13 (2 × *pseudo t*, ³J = 10.2 Hz, je 1H, H_{Man}-4A,B), 5.99–5.94 (m, 2H H_{Man}-3A,B), 5.85–5.82 (m, 2H, H_{Man}-2A,B), 5.59 (d, ³J = 1.8 Hz, 1H, H_{Man}-1B), 5.56 (d, ³J = 1.8 Hz, 1H, H_{Man}-1A), 4.88–4.83 (m, 2H, H_{Man}-5A, H^{Propan}-2B), 4.82 (p, ³J = 5.3 Hz, 1H, H^{Propan}-2A), 4.71 (dd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 2.8 Hz, 1H, H_{Man}-6_aA), 4.66 (*pseudo dt*, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, H_{Man}-5B), 4.63–4.60/4.57–4.54 (2 × m, je 2H, H^{Propan}-1A,B), 4.51–4.45 (m, 5H, H_{Man}-6_bA, H^{Propan}-3A,B), 4.41 (dd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1H, H_{Man}-6_bB), 4.24–4.19 (m, 4H, Ar–O–CH₂–CH₂A,B), 4.14 (dd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H_{Man}-6_bB), 3.93–3.89 (m, 4H, Ar–O–CH₂–CH₂A,B), 3.78–3.64 (m, 20H, 5 × Alkyl CH₂A,B), 3.38–3.34 (m, 4H, N₃–CH₂A,B).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166.2/166.1, 165.6/165.6, 165.4/165.4, 165.3/165.3 (4 × C=O), 157.5/157.4 (C^{2,7-Naph.}-7A,B), 157.0/156.9 (C^{2,7-Naph.}-2A,B), 154.0/153.9 (C^{1-Naph.}-1A,B), 135.8/135.7 (C^{2,7-Naph.}-8aA,B), 134.6/134.6 (C^{1-Naph.}-8aA,B), 133.5/133.5, 133.4/133.4, 133.2, 133.1/133.0 (4 × C^{Bz_q}), 129.9, 129.9, 129., 129.8, 129.8, 129.7, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4 (C^{2,7-Naph.}-4A,B, C^{2,7-Naph.}-5A,B, C-Ar), 127.7/127.6 (C^{1-Naph.}-5A,B), 126.6/126.6 (C^{1-Naph.}-6A,B), 126.0/125.8 (C^{1-Naph.}-7A,B), 125.6/125.6 (C^{1-Naph.}-3A,B), 125.5/125.5 (C^{1-Naph.}-4aA,B), 124.7/124.7 (C^{2,7-Naph.}-4aA,B), 121.9/121.7 (C^{1-Naph.}-8A,B), 121.1/121.1 (C^{1-Naph.}-4A,B), 116.9/166.8, 116.3/116.0 (C^{2,7-Naph.}-3A,B, C^{2,7-Naph.}-6A,B), 106.6/106.5 (C^{2,7-Naph.}-1A,B), 106.2/106.2 (C^{2,7-Naph.}-8A,B), 105.2/105.0 (C^{1-Naph.}-2A,B), 97.5 (C_{Man}-1A), 97.1 (C_{Man}-1B), 75.2

^{†††} Die beiden Epimere sind durch A und B gekennzeichnet. Im ¹³C-Spektrum sind die zur gleichen Position gehörenden Signale durch einen Schrägstrich (/) getrennt.

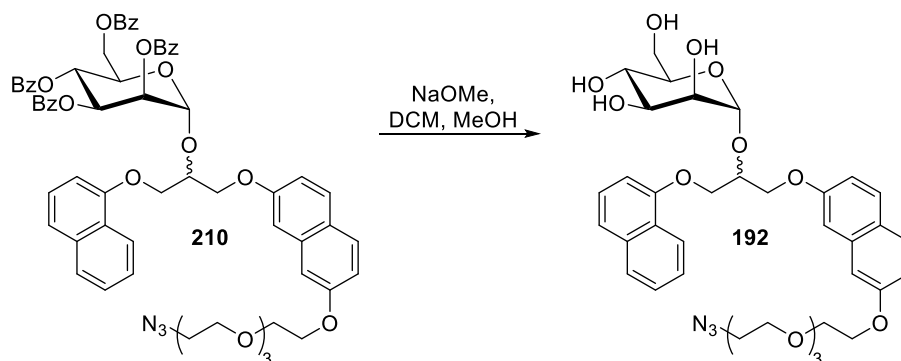
(C^{Propan-2A}), 74.8 (C^{Propan-2B}), 70.9, 70.9, 70.8, 70.7 (4 × Alkyl CH₂), 70.6/70.5 (C_{Man-2A,B}), 70.2/70.1 (C_{Man-3A,B}), 70.1 (N₃-CH₂-CH₂A,B), 69.8/69.7 (Ar-O-CH₂-CH₂A,B), 69.3/69.2 (C_{Man-5A,B}), 68.3/68.0 (C^{Propan-1A,B}), 67.4 (Ar-O-CH₂-CH₂A,B), 67.2/67.2 (C^{Propan-3A,B}), 66.8/66.5 (C^{Propan-4A,B}), 62.8/62.3 (C_{Man-6A,B}), 50.7 (N₃-CH₂A,B).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2873, 2109, 1723, 1629, 1601, 1581, 1451, 1257, 1094, 1066, 1025, 707, 686.

ESI-MS: m/z (%) = 1158.7 (700) [M + NH₄]⁺, 1159.5 (27) [M(¹³C₁) + NH₄]⁺, 1162.4 (54) [M + Na]⁺, 1163.3 (28) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 580.2 (93) [M - Bz-Man]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₆₅H₆₁N₃O₁₆ + Na]⁺: 1162.3950, gefunden: 1162.3928.

(R,S)-1-([7-(2-(2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethoxy)ethoxy)naphthalin-2-yl]oxy)-3-(naphthalin-1-yloxy)propan-2-yl- α -D-mannopyranosid **192**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Anderluh et al.^[161]

Eine Lösung von Mannosid **210** (310 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Methanol (8.0 mL) und Dichlormethan (4.0 mL) wurde mit NaOMe versetzt, bis ein pH-Wert von 9–10 erreicht war (ca. 15 mg). Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Methanol (25 mL) aufgenommen und mit Amberlite 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 30% auf 90% Acetonitril in 15 min, R_t 10.0 min) gereinigt. Das Produkt **192** konnte als farbloses Lyophilisat (151 mg, 77%) erhalten werden, als Nebenprodukt konnte eine Verunreinigung aus der Vorstufe, 1-[7-(2-(2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethoxy)ethoxy)naphthalin-2-yl]- α -D-mannopyranosid (**211**, 10 mg, 8%) isoliert werden.

Ausbeute: 151 mg (0.21 mmol, 77%), farbloses Öl.

$C_{37}H_{45}N_3O_{12}$ (723.78 g/mol).

$R_f = 0.49$ (Dichlormethan/Methanol 10:1).

1H -NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.25/8.19 (2 \times br d, $^3J = 8.2$ Hz, je 1H, $H^{1-Naph.}$ -8A,B), 7.90–7.86 (m, 2H, $H^{1-Naph.}$ -5A,B), 7.75–7.71 (m, 4H, $H^{2,7-Naph.}$ -4A,B, $H^{2,7-Naph.}$ -5A,B), 7.56–7.47 (m, 6H, $H^{1-Naph.}$ -4A,B, $H^{1-Naph.}$ -6A,B, $H^{1-Naph.}$ -7A,B), 7.45–7.41 (m, 2H, $H^{1-Naph.}$ -3A,B), 7.31–7.29 (m, 2H, $H^{2,7-Naph.}$ -1A,B), 7.20/7.16 (2 \times d, $^4J = 2.5$ Hz, je 1H, $H^{2,7-Naph.}$ -8A,B), 7.07–6.99 (m, 6H, $H^{2,7-Naph.}$ -3A,B, $H^{2,7-Naph.}$ -6A,B, $H^{1-Naph.}$ -2A,B), 5.12/5.08 (2 \times d, $^3J = 1.7$ Hz, je 1H, H_{Man} -1A,B), 4.84 (d, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 4.82 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, OH), 4.81 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, OH), 4.76 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 4.64 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 1H, OH), 4.84 (d, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 4.63 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 4.60–4.55 (m, 4H, H^{Propan} -2A,B, 2 \times OH), 4.50–4.37 (m, 8H, H^{Propan} -1A,B, H^{Propan} -3A,B), 4.17–4.13 (m, 4H, Ar–O– CH_2 – CH_2 A,B), 3.82–3.79 (m, 4H, Ar–O– CH_2 – CH_2 A,B), 3.72–3.66 (m, 4H, H_{Man} -2A,B, H_{Man} -5A, H_{Man} -6aA), 3.66–3.60 (m, 6H, H_{Man} -5B, H_{Man} -6aB, Alkyl CH_2 A,B), 3.60–3.50 (m, 23H, H_{Man} -3A,B, H_{Man} -6bA, Alkyl CH_2 A,B), 3.50–3.42 (m, 3H, H_{Man} -4A,B, H_{Man} -6bB), 3.38–3.36 (m, 4H, N_3 – CH_2 A,B).

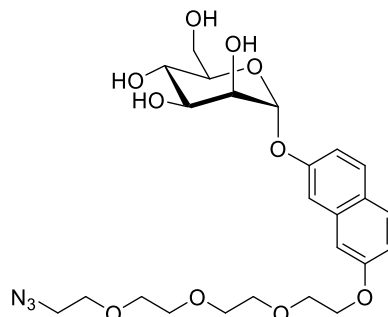
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 157.4/157.4 ($C^{2,7-Naph.}$ -7A,B), 157.3/157.2 ($C^{2,7-Naph.}$ -2A,B), 154.3/154.2 ($C^{1-Naph.}$ -1A,B), 136.1/136.1 ($C^{2,7-Naph.}$ -8aA,B), 134.5/134.5 ($C^{1-Naph.}$ -8aA,B), 129.6, 129.5, 129.5, 129.5 ($C^{2,7-Naph.}$ -4A,B, $C^{2,7-Naph.}$ -5A,B), 128.0/127.7 ($C^{1-Naph.}$ -5A,B), 127.0/126.9 ($C^{1-Naph.}$ -6A,B), 126.7 ($C^{1-Naph.}$ -3A,B), 126.0/125.8 ($C^{1-Naph.}$ -7A,B), 125.3 ($C^{1-Naph.}$ -4aA,B), 124.4/124.3 ($C^{2,7-Naph.}$ -4aA,B), 122.2/121.9 ($C^{1-Naph.}$ -8A,B), 120.7/120.6 ($C^{1-Naph.}$ -4A,B), 116.6, 166.5, 116.5, 116.5 ($C^{2,7-Naph.}$ -3A,B, $C^{2,7-Naph.}$ -6A,B), 106.9/106.7 ($C^{2,7-Naph.}$ -1A,B), 106.6/106.5 ($C^{2,7-Naph.}$ -8A,B), 105.9/105.7 ($C^{1-Naph.}$ -2A,B), 100.5/100.4 (C_{Man} -1A,B), 74.9 (C_{Man} -5A,B), 73.3/73.3 (C^{Propan} -2A,B), 71.3/71.2 (C_{Man} -3A,B), 71.0/71.0 (C_{Man} -2A,B), 70.4, 70.3, 70.3, 70.1, 69.7 (5 \times Alkyl CH_2), 69.4/69.3 (Ar–O– CH_2 – CH_2 A,B), 67.9, 67.8 (C^{Propan} -1A,B, C^{Propan} -3A,B), 67.5 (Ar–O– CH_2 – CH_2 A,B), 67.2/67.2 (C_{Man} -4A,B), 61.7/61.6 (C_{Man} -6A,B), 50.4 (N_3 – CH_2 A,B).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3377, 2924, 2874, 2101, 1627, 1579, 1514, 1459, 1437, 1390, 1266, 1255, 1210, 1129, 1101, 1050, 1020, 832, 793, 722.

ESI-MS: m/z (%) = 534.3 (100) [$M - Man - N_2 + 2H$] $^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für [$C_{37}H_{45}N_3O_{12} + Na$] $^+$: 746.2901, gefunden: 746.2887.

Nebenprodukt: **1-[7-(2-(2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethoxy)ethoxy)naphthalin-2-yl]- α -D-mannopyranosid 211**



Ausbeute: 10 mg (19.1 μ mol, 8%), farbloses Öl.

$C_{24}H_{33}N_3O_{10}$ (523.54 g/mol).

R_f = 0.38 (Dichlormethan/Methanol 10:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.69 (d, 4J = 6.0 Hz, 1H, H^{Naph-1}), 7.67 (d, 4J = 6.0 Hz, 1H, H^{Naph-8}), 7.48 (d, 3J = 2.5 Hz, 1H, H^{Naph-4}), 7.17 (d, 3J = 2.5 Hz, 1H, H^{Naph-5}), 7.09 (dd, 4J = 8.9 Hz, 3J = 2.5 Hz, 1H, H^{Naph-3}), 7.03 (dd, 4J = 8.9 Hz, 3J = 2.5 Hz, 1H, H^{Naph-6}), 5.61 (d, 3J = 1.8 Hz, 1H, H_{Man-1}), 4.25–4.21 (m, 2H, Ar–O–CH₂), 4.06 (dd, 3J = 3.4 Hz, 3J = 1.8 Hz, 1H, H_{Man-2}), 3.96 (dd, 3J = 9.4 Hz, 3J = 3.4 Hz, 1H, H_{Man-3}), 3.92–3.88 (m, 2H, Ar–O–CH₂–CH₂), 3.80–3.60 (m, 14H, H_{Man-4} , H_{Man-5} , $2 \times H_{Man-6}$, $5 \times$ Alkyl CH₂), 3.35–3.31 (m, 2H, N₃–CH₂).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 158.7 (C^{Naph-7}), 156.3 (C^{Naph-2}), 137.3 ($C^{Naph-8a}$), 130.1, 130.1 (C^{Naph-1} , C^{Naph-8}), 126.7 ($C^{Naph-4a}$), 118.1 (C^{Naph-6}), 117.4 (C^{Naph-3}), 111.4 (C^{Naph-4}), 107.4 (C^{Naph-5}), 100.2 (C_{Man-1}), 75.4 (C_{Man-5}), 72.5 (C_{Man-3}), 72.1 (C_{Man-2}), 71.8, 71.7, 71.7, 71.5 ($4 \times$ Alkyl CH₂), 71.1 (N₃–CH₂–CH₂), 70.8 (Ar–O–CH₂–CH₂), 68.5 (Ar–O–CH₂), 68.4 (C_{Man-4}), 62.7 (C_{Man-6}), 51.7 (N₃–CH₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3379, 2928, 2880, 2108, 1629, 1514, 1462, 1352, 1254, 1211, 1113, 1067, 1013, 977, 834.

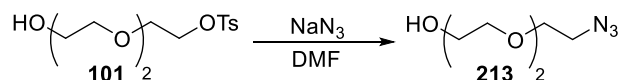
$[\alpha]_D^{28}$ = +86.8° (c = 1.00, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 546.4 (100) [M + Na]⁺, 547.3 (26) [M(¹³C₁) + Na]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₂₄H₃₃N₃O₁₀ + Na]⁺: 546.2058, gefunden: 546.2048.

9.7 AUFBAU EINER GALACTOFURANOSIDISCHEN STRUKTUR

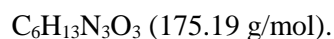
2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethanol **213**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von König et al.^[209]

Eine Lösung von Triethylglycol **101** (8.68 g, 28.5 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (80 mL) wurde mit Natriumazid (7.14 g, 110 mmol, 3.9 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 75 °C geheizt und bei dieser Temperatur 14 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3 × 60 mL) codestilliert und in Dichlormethan (150 mL) aufgenommen. Es wurde mit Wasser (80 mL) gewaschen, die wässrige Phase wurde wiederum mit Dichlormethan (2 × 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (120 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um das Produkt **213** in Form von einem gelblichen Öl (4.51 g, 91%) zu erhalten.

Ausbeute: 4.51 g (25.7 mmol, 91%), gelbliches Öl.



$R_f = 0.50$ (Ethylacetat).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.76–3.72 (m, 2H, HO–CH₂), 3.71–3.66 (m, 6H, 3 × Alkyl CH₂), 3.63–3.60 (m, 2H, HO–CH₂–CH₂), 3.40 (t, ³ $J = 5.0$ Hz, 2H, N₃–CH₂).

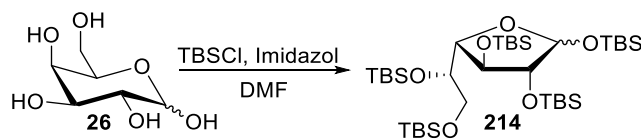
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 72.6 (HO–CH₂–CH₂), 70.8, 70.6, 70.2 (3 × Alkyl CH₂), 61.9 (HO–CH₂), 50.8 (N₃–CH₂).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3417, 2917, 2869, 2097, 1665, 1442, 1387, 1346, 1284, 1117, 1097, 1064, 932, 886, 851, 826, 661.

ESI-MS: m/z (%) = 198.0 (100) [M + Na]⁺, 176.0 (30) [M + H]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[209]

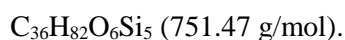
1,2,3,5,6-Penta-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- α,β -D-galactofuranose **214**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Marino et al.^[181]

Eine Lösung von D-Galactose (**26**, 5.00 g, 27.8 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (260 mL) wurde mit Imidazol (27.2 g, 180 mmol, 6.5 Äq.) und TBSCl (30.0 g, 201 mmol, 7.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 72 Stunden gerührt und anschließend 16 Stunden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Der ausgefallene Feststoff wurde über eine Fritte abgesaugt und mit eiskaltem Dimethylformamid (50 mL) nachgewaschen. Der erhaltene farblose Feststoff wurde 12 Stunden bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt **214** konnte als farbloser pulveriger Feststoff (17.4 g, 84%, Mischung beider Anomere im Verhältnis $\alpha:\beta$ von 1:7) erhalten werden.

Ausbeute: 17.4 g (23.2 mmol, 84%), farbloser pulveriger Feststoff.



$R_f = 0.33$ (*n*-Hexan).

Schmelzbereich: 102.5–104.6 $^{\circ}\text{C}$.

NMR-Signale, die dem β -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.15 (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 4.09 (dd, $^3J = 4.8$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (dd, $^3J = 4.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-4), 3.92 (*pseudo t*, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H-2), 3.77–3.71 (m, 1H, H-5), 3.69–3.64 (m, 1H, H-6_a), 3.55 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, H-6_b), 0.92–0.85 (m, 45H, $5 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.13–0.03 (m, 30H, $5 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 103.1 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 171$ Hz), 86.2 (C-2), 84.7 (C-4), 79.8 (C-3), 74.4 (C-5), 65.0 (C-6), 26.3, 26.3, 26.1, 26.1, 26.0 ($5 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.6, 18.6, 18.3, 18.2, 18.1 ($5 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$), -3.5 , -3.8 , -3.9 , -4.0 , -4.0 , -4.3 , -4.4 , -4.8 , -5.0 , -5.1 ($5 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.27 (d, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, H-1), 4.03–4.01 (m, 1H, H-3), 3.85 (ddd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1H, H-5), 3.72–3.70 (m, 1H,

H-6_a), 3.62–3.60 (m, 2H, H-2, H-4), 3.58–3.55 (m, 1H, H-6_b), 0.93–0.85 (m, 45H, 5 × C(CH₃)₃), 0.11–0.04 (m, 30H, 5 × Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 98.3 (C-1, ¹J_{C,H} = 160 Hz), 86.1 (C-2), 78.6 (C-4), 77.1 (C-3), 74.5 (C-5), 66.3 (C-6), 26.3, 26.3, 26.2, 26.1, 25.9 (5 × C(CH₃)₃), 18.7, 18.6, 18.4, 18.4, 17.9 (5 × C(CH₃)₃), -3.4, -4.0, -4.2, -4.2, -4.2, -4.3, -4.7, -5.0, -5.0, -5.1 (5 × Si(CH₃)₂).

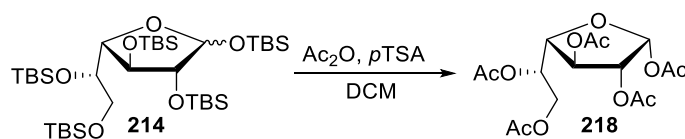
[α]_D²⁴ = -17.5° (c = 1.00, CHCl₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 2928, 2885, 2857, 1471, 1249, 1088, 1045, 831, 813, 773, 669.

ESI-MS: *m/z* (%) = 545.5 (100) [M - 2 × TBS + 2 × H + Na]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[181]

1,2,3,5,6-Penta-*O*-acetyl- α -D-galactofuranose **218**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Ferrières et al..^[182]

Eine Lösung von Galactofuranose **214** (6.00 g, 8.00 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (330 mL) wurde mit frisch kristallisierter *para*-Toluolsulfonsäure (27.5 g, 160 mmol, 20 Äq.) und Acetanhydrid (24.5 g, 240 mmol, 30 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt, anschließend mit Dichlormethan (600 mL) verdünnt und mit Triethylamin (21 mL) versetzt, bis ein pH-Wert von 7 eingestellt war. Es wurde mit wässriger, gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 × 150 mL) und mit wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 70% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **218** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (2.56 g, 82%) erhalten.

Ausbeute: 2.56 g (6.56 mmol, 82%), farbloses viskoses Öl.

C₁₆H₂₂O₁₁ (390.34 g/mol).

R_f = 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:3).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.18 (br s, 1H, H-1), 5.35 (*pseudo* dt, ³*J* = 6.9 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1H, H-5), 5.17 (dd, ³*J* = 2.1 Hz, ³*J* = 0.8 Hz, 1H, H-2), 5.08 (dd, ³*J* = 5.4 Hz, ³*J* = 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.36 (dd, ³*J* = 5.3 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H, H-4), 4.33 (dd, ²*J* = 12.0 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1H, H-6_a), 4.20 (dd, ²*J* = 12.0 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, H-6_b), 2.12, 2.12, 2.11, 2.10, 2.04 (5 × s, je 3H, 5 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.7, 170.2, 169.9, 169.6, 169.2 (5 × COCH₃), 99.2 (C-1, ¹*J*_{C,H} = 182 Hz), 82.3 (C-4), 80.7 (C-2), 76.5 (C-3), 69.4 (C-5), 62.7 (C-6), 21.1, 21.0, 20.8, 20.8, 20.8 (5 × COCH₃).

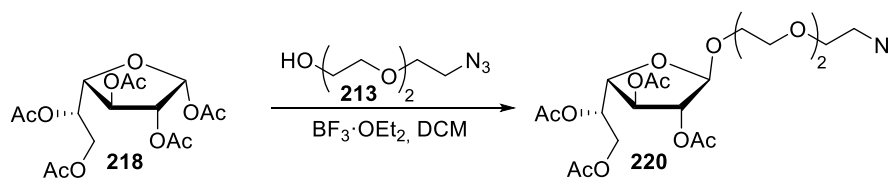
$[\alpha]_D^{24} = -21.6^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1739, 1433, 1370, 1210, 1122, 1041, 962, 882, 735.

ESI-MS: *m/z* (%) = 413.1 (100) [M + Na]⁺, 414.1 (17) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 331.1 (20) [M – OAc]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[182]

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl-2,3,5,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactofuranose **220**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Tefsen et al..^[177]

Eine Lösung von peracetylierter Galactofuranose **214** (750 mg, 1.92 mmol, 1.0 Äq.) und Alkohol **213** (1.01 g, 5.77 mmol, 3.0 Äq.) in Dichlormethan (8.0 mL) wurde in einem ausgeheizten Schlenkcolben mit aktivierten Molekularsieben (4Å) unter Argon-Atmosphäre 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde die auf 0 °C gekühlten Lösung mit BF₃·OEt₂ (1.09 g, 974 μ L, 7.69 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 50% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **220** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (766 mg, 79%) erhalten.

Ausbeute: 766 mg (1.51 mmol, 79%), farbloses viskoses Öl.

$C_{20}H_{31}N_3O_{12}$ (505.48 g/mol).

$R_f = 0.33$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

1H -NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.38 (*pseudo* dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 5.09–5.06 (m, 2H, H-1, H-2), 4.99 (dd, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, H-3), 4.34 (dd, $^2J = 11.9$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, H-6_a), 4.27 (dd, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-4), 4.20 (dd, $^2J = 11.9$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, H-6_b), 3.82–3.79 (m, 1H, Galf-O-CH_{2,a}), 3.70–3.62 (m, 9H, Galf-O-CH_{2,b}, 4 × Alkyl CH₂), 3.39 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, N₃-CH₂), 2.13, 2.10, 2.08, 2.06 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.4, 170.2, 170.2, 169.8, (4 × COCH₃), 105.7 (C-1, $^1J_{C,H} = 176$ Hz), 81.5 (C-2), 79.9 (C-4), 76.7 (C-3), 70.9, 70.9, 70.3, 70.2 (4 × Alkyl CH₂), 69.3 (C-5), 67.0 (Galf-O-CH₂), 62.8 (C-6), 50.8 (N₃-CH₂), 21.0, 21.0, 20.9, 20.9 (4 × COCH₃).

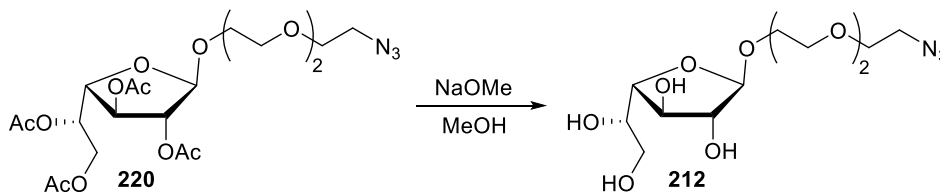
$[\alpha]_D^{24} = -33.6^\circ$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2937, 2874, 2105, 1739, 1438, 1370, 1215, 1100, 1039, 969, 874, 827.

ESI-MS: m/z (%) = 528.2 (100) $[M + Na]^+$, 529.1 (22) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$, 523.3 (54) $[M + NH_4]^+$, 524.2 (12) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$, 331.1 (29) $[M - OAc]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{20}H_{31}N_3O_{12} + Na]^+$: 528.1805, gefunden: 528.1797.

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl- β -D-galactofuranose **212**

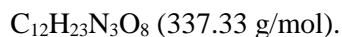


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Zemplén et al.^[72]

Eine Lösung von Azid **220** (555 mg, 1.10 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 9–10 erreicht wurde (ca. 40 mg). Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™ filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, Gradient 95% auf 85% Wasser in 20 min,

$R_t = 8.8$ min) gereinigt. Das Produkt **212** konnte als farbloses Lyophilisat (181 mg, 49%) erhalten werden.

Ausbeute: 181 mg (0.54 mmol, 49%), farbloses Lyophilisat.



$R_f = 0.60$ (RP-Silica Gel, Wasser/Acetonitril 4:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.91 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.00 (dd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-3), 3.97 (dd, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 3.95 (dd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 3.84 (dt, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, Galf-O- $\text{CH}_{2,a}$), 3.72 (ddd, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-5), 3.69–3.64 (m, 8H, $4 \times$ Alkyl CH_2), 3.63–3.58 (m, 3H, Galf-O- $\text{CH}_{2,b}$, $2 \times$ H-6), 3.38 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 109.5 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 171$ Hz), 84.4 (C-4), 83.2 (C-2), 78.8 (C-3), 72.4 (C-5), 71.6, 71.5, 71.5, 71.2 ($4 \times$ Alkyl CH_2), 67.8 (Galf-O- CH_2), 64.5 (C-6), 51.7 ($\text{N}_3\text{-CH}_2$).

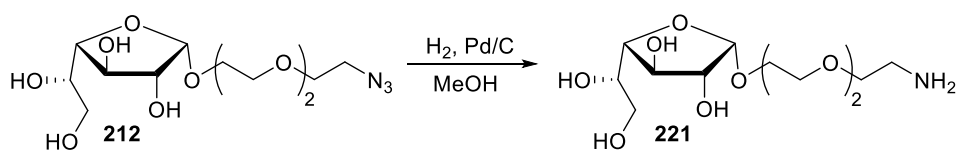
$[\alpha]_D^{24} = -57.2^\circ$ ($c = 0.50$, Methanol).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3363, 2921, 2876, 2102, 1443, 1347, 1300, 1287, 1092, 1023, 984, 875.

ESI-MS: m/z (%) = 360.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 361.2 (23) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8 + \text{Na}]^+$: 360.1383, gefunden: 360.1390.

2-[2-(2-Aminoethoxy)ethoxy]ethyl- α -D-galactofuranose **221**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Lindhorst et al.^[95]

Eine Lösung von Azid **212** (25 mg, 74.0 μmol) in Methanol (5.0 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Palladium auf Aktivkohle (10 gew.% Palladium, 10 mg, 9.43 μmol , kat.) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über HyFlo™ filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um Amin **221** (22 mg, 95%) in Form eines farblosen Öls zu erhalten.

Ausbeute: 22 mg (71 μmol , 95%), farbloses Öl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ (311.33 g/mol).

$R_f = 0.60$ (RP-Silica Gel, Wasser/Acetonitril 4:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.94–4.91 (m, 1H, H-1), 4.04–3.95 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 3.89–3.82 (m, 1H, Galf-O- $\text{CH}_{2,a}$), 3.74–3.55 (m, 10H, H-5, 2 \times H-6, Galf-O- $\text{CH}_{2,b}$, 3 \times Alkyl CH_2), 3.52 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 2H, $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.78 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 2H, $\text{NH}_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 109.9 (C-1, $^1J_{\text{C,H}} = 172$ Hz), 85.2 (C-4), 82.9 (C-2), 79.1 (C-3), 73.5 ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 72.5 (C-5), 71.4, 71.4, 71.1 (3 \times Alkyl CH_2), 67.8 (Galf-O- CH_2), 64.5 (C-6), 42.1 ($\text{NH}_2\text{-CH}_2$).

$[\alpha]_D^{28} = -50.5^\circ$ (c = 1.00, Methanol).

IR (cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3354, 3307, 2998, 2880, 1641, 1573, 1450, 1352, 1084, 1043, 973$.

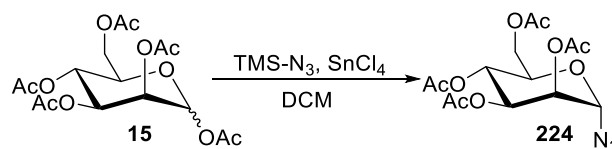
ESI-MS: m/z (%) = 334.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 335.1 (16) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{Na}]^+$, 312.2 (64) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 313.1 (14) $[\text{M}(^{13}\text{C}_1) + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_8 + \text{Na}]^+$: 334.1472, gefunden: 334.1471.

9.8 SYNTHESE VON MONOMEREN FÜR VERSCHIEDENE POLYMERISATIONEN

9.8.1 Synthese eines Monomers für Click-Polymere

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl-azid **224**

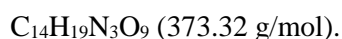


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Heiney et al.^[183]

Eine Lösung von peracetylierter Mannose **15** (13.6 g, 34.9 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan wurde unter Argon-Atmosphäre mit Trimethylsilyl-azid (16.1 g, 18.5 mL, 139 mmol, 4.0 Äq.)

und Zinn(IV)chlorid (2.37 g, 1.06 mL, 9.1 mmol, 0.3 Äq.) versetzt. Nach vier Stunden (DC zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (100 mL), mit Wasser (100 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die separierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1) gereinigt und das Produkt **224** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (12.9 g, 99%) erhalten.

Ausbeute: 12.9 g (34.4 mmol, 99%), farbloses Öl.



$R_f = 0.49$ (Cyclohexan/Toluol/Ethylacetat 3:3:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 5.38 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 5.14 (dd, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-2), 5.30–5.21 (m, 2H, H-3, H-4), 4.32–4.27 (m, 1H, H-6_a), 4.17–4.11 (m, 2H, H-5, H-6_b), 2.16, 2.10, 2.04, 1.98 (4 × s, je 3H, 4 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 170.7, 170.0, 169.9, 169.7 (4 × COCH₃), 87.6 (C-1), 70.7 (C-5), 69.3 (C-2), 68.3 (C-3), 65.7 (C-4), 62.2 (C-6), 21.0, 20.8, 20.8, 20.7 (4 × COCH₃).

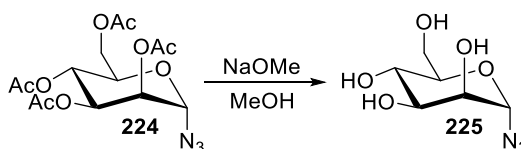
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2119, 1742, 1433, 1369, 1209, 1122, 1083, 1048, 987, 787, 754.

$[\alpha]_D^{23} = +102.2^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 396.2 (100) [M + Na]⁺, 397.1 (12) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 331.7 (10) [M – N₃]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[183]

α -D-Mannopyranosyl-azid **225**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Heiney et al..^[183]

Eine Lösung von peracetyliertem Mannosylazid **224** (10.0 g, 26.8 mmol) in Methanol (100 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Natriummethanolat versetzt, bis ein pH-Wert von 9–10 erreicht wurde (ca. 60 mg). Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und anschließend mit Amberlite IR 120 H⁺ Ionentauscher neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde über HyFlo™

filtriert und mit Methanol nachgewaschen, anschließend wurde Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **225** konnte als farbloses viskoses Öl (5.23 g, 95%) erhalten werden.

Ausbeute: 5.23 g (25.5 mmol, 95%), farbloses Öl.

$C_9H_{11}N_3O_5$ (205.17 g/mol).

$R_f = 0.71$ (RP-Silica Gel, Acetonitril/Wasser 0.5:9.5).

1H -NMR, COSY (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 5.43 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 3.91–3.87 (m, 1H, H-6_a), 3.85 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-2), 3.79–3.69 (m, 3H, H-3, H-5, H-6_b), 3.65–3.59 (m, 1H, H-4).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 89.7 (C-1), 74.6 (C-5), 69.8, 69.7 (C-2, C-3), 66.3 (C-4), 60.7 (C-6).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3328, 2932, 2111, 1589, 1350, 1238, 1094, 1063, 1039, 935, 804, 668.

$[\alpha]_D^{23} = +207.0^\circ$ ($c = 0.50$, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 228.2 (100) $[M + Na]^+$, 229.0 (13) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[183]

2,3,4,6-Tetra-*O*-trimethylsilyl--D-mannopyranosyl-azid **226**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Besra et al.^[211]

Eine Lösung von α -D-Mannopyranosyl-azid (**225**, 758 mg, 3.70 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (34 mL) wurde mit Hexamethyldisilazan (5.17 g, 32.0 mmol, 8.0 Äq.) sowie mit Trimethylsilylchlorid (2.83 g, 26.0 mmol, 7.0 Äq.) versetzt und anschließend eine Stunde auf 75 °C erhitzt. Danach wurde die abgekühlte Reaktionsmischung in Eiswasser (80 mL) gegeben und mit Cyclohexan (3 \times 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 \times 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **226** konnte als farbloses viskoses Öl (1.74 g, 95%) erhalten werden.

Ausbeute: 1.74 g (3.53 mmol, 95%), farbloses Öl.

$C_{18}H_{43}N_3O_5Si_4$ (493.90 g/mol).

$R_f = 0.76$ (Cyclohexan/Ethylacetat, 50:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.12 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 3.88–3.83 (m, 1H, H-4), 3.81 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-6_a), 3.76 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, H-6_b), 3.67–3.63 (m, 2H, H-2, H-3), 3.59 (ddd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H-5), 0.15, 0.13, 0.12, 0.12 ($4 \times s$, je 9H, $4 \times Si(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 90.8 (C-1), 77.4 (C-5), 73.1, 72.3 (C-2, C-3), 68.0 (C-4), 62.3 (C-6), 0.8, 0.7, 0.5, 0.0 ($4 \times Si(CH_3)_3$).

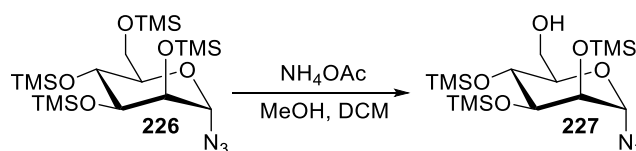
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2957, 2927, 2112, 1294, 1149, 1097, 1054, 1029, 1001, 953, 930, 887, 837, 751.

$[\alpha]_D^{31} = +103.6^\circ$ ($c = 0.50$, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 516.2 (41) $[M + Na]^+$, 517.2 (17) $[M + Na]^+$, 518.2 (9) $[M + Na]^+$, 361.2 (100) $[M - HO-TMS, - N_3]^+$, 362.2 (31) $[M - HO-TMS, - N_3]^+$, 363.2 (15) $[M - HO-TMS, - N_3]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{18}H_{43}N_3O_5Si_4 + Na]^+$: 516.2172, gefunden: 516.2153.

2,3,4-Tri-*O*-trimethylsilyl- α -D-mannopyranosyl-azid **227**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Yu et al.^[185]

Eine Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-trimethylsilyl- α -D-mannopyranosyl-azid (**226**, 1.55 g, 3.14 mmol, 1.0 Äq.) in einer Mischung aus Methanol (13 mL) und Dichlormethan (13 mL) wurde mit Ammoniumacetat (480 mg, 6.28 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in *n*-Hexan (60 mL) aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit Wasser (3×50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum eingengt. Das Produkt **227** konnte als farbloses viskoses Öl (1.02 g, 77%) erhalten werden.

Ausbeute: 1.02 g (2.42 mmol, 77%), farbloses Öl.

$C_{15}H_{35}N_3O_5Si_3$ (421.72 g/mol).

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.15 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 3.92–3.86 (m, 1H, H-4), 3.83–3.71 (m, 2H, $2 \times$ H-6), 3.69–3.64 (m, 3H, H-2, H-3, H-5), 1.95 (br s, 1H, OH), 0.16, 0.14, 0.14 ($3 \times$ s, je 9H, $3 \times Si(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 91.1 (C-1), 76.5 (C-5), 73.3, 72.0 (C-2, C-3), 67.6 (C-4), 62.0 (C-6), 0.8, 0.7, 0.4 ($3 \times Si(CH_3)_3$).

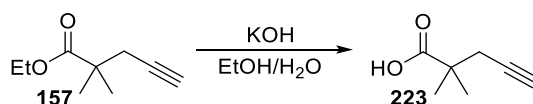
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3546, 2957, 2112, 1249, 1149, 1097, 1054, 1029, 1001, 953, 930, 887, 837, 751.

$[\alpha]_D^{31} = +110.1^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

ESI-MS: m/z (%) = 444.2 (100) $[M + Na]^+$, 445.1 (31) $[M + Na]^+$, 446.1 (11) $[M + Na]^+$, 394.2 (65) $[M - N_2 + H]^+$, 395.2 (20) $[M - N_2 + H]^+$, 396.2 (9) $[M - N_2 + H]^+$, 379.1 (19) $[M - N_3]^+$, 361.2 (52) $[M - N_3 - H_2O]^+$, 362.2 (16) $[M - N_3 - H_2O]^+$, 289.1 (49) $[M - N_3 - HO-TMS]^+$, 290.1 (11) $[M - N_3 - HO-TMS]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{15}H_{35}N_3O_5Si_3 + Na]^+$: 444.1777, gefunden: 444.1758.

2,2-Dimethylpent-4-insäure 223



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Witulski et al.^[146]

Eine Lösung von 2,2-Dimethylpent-4-insäureethylester (**157**, 12.0 g, 77.9 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (68 mL) wurde bei 0 °C mit 4N KOH-Lösung (24 mL, 93.5 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da eine DC den Ester noch anzeigte, wurde erneut 4N KOH-Lösung (10 mL) zugesetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Wasser (30 mL) versetzt, mit HCl (1N) auf pH = 1 eingestellt (ca. 90 mL waren nötig) und mit Diethylether (4×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt **223** konnte als leicht gelbliche, klare Flüssigkeit (9.22 g, 94%) erhalten werden.

Ausbeute: 9.22 g (73.2 mmol, 94%), gelbliche, klare Flüssigkeit.

$C_7H_{10}O_2$ (126.16 g/mol).

$R_f = 0.10$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure 10:1:0.1).

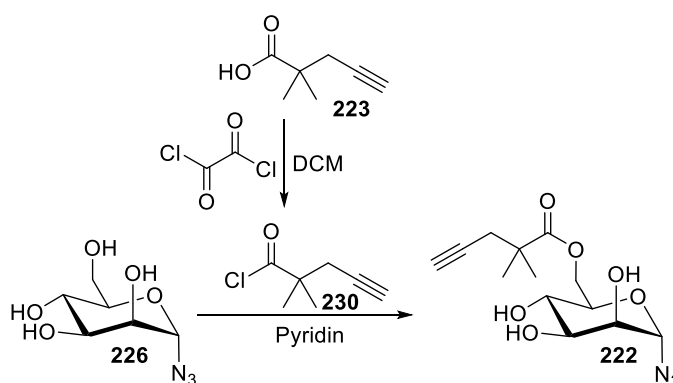
1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 2.47 (d, 2H, $^4J = 2.7$ Hz, $CH_2-C\equiv CH$), 2.03 (t, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, $C\equiv CH$), 1.32 (s, 9H, $3 \times CH_3$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 80.8 ($C(CH_3)_2$), 70.9 ($C\equiv CH$), 42.1 ($C\equiv CH$), 29.4 ($CH_2-C\equiv CH$), 24.4 ($C(CH_3)_2$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3302, 2977, 1697, 1474, 1410, 1316, 1283, 1227, 942, 861, 634.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[146]

6-O-(2,2-Dimethyl-pent-4-in)- α -D-mannopyranosyl-azid **222**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kunz et al..^[212]

Eine Lösung aus 2,2-Dimethylpent-4-ensäure (**223**, 919 mg, 7.29 mmol, 3.0 Äq.) in Dichlormethan (30 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre mit Oxalylchlorid (1.33 g, 10.9 mmol, 4.5 Äq.) versetzt und gerührt, bis mittels Blasenähler keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden konnte (sieben Stunden). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das rohe Säurechlorid wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Anschließend wurde das Säurechlorid in Pyridin (5.0 mL) aufgenommen, tropfenweise zu einer Lösung von α -D-Mannopyranosyl-azid (**226**, 500 mg, 2.43 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (12 mL) gegeben und 14 Stunden auf 70 °C geheizt. Danach wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rückstand mit Toluol (3×20 mL) codestilliert und säulenchromatographisch an

Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1) gereinigt. Das Produkt **222** wurde in Form eines gelblichen viskosen Öls (210 mg, 28%) erhalten.

Ausbeute: 210 mg (0.67 mmol, 28%), gelbliches viskoses Öl.

$C_{13}H_{19}N_3O_6$ (313.31 g/mol).

$R_f = 0.61$ (Ethylacetat/Methanol 50:1).

1H -NMR, COSY (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 5.34 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 4.49 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, H-6a), 4.23 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, H-6b), 3.88–3.79 (m, 1H, H-2), 3.71 (dd, $^3J = 2.9$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-3), 3.68–3.57 (m, 2H, H-5, H-4), 2.46 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 2H, $CH_2-C\equiv C$), 2.31 (t, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 1.29 (s, 6H, 2x CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 178.0 (C=O), 91.8 (C-1), 81.6 (C \equiv CH), 74.6 (C-5), 71.8 (C \equiv CH), 71.7 (C-3), 71.5 (C-2), 68.2 (C-4), 65.1 (C-6), 43.3 (C(CH_3) $_2$), 30.2 ($CH_2-C\equiv C$), 24.8, 24.8 (2 x CH_3).

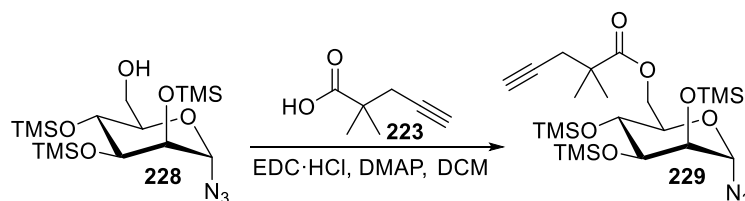
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3378, 3301, 2923, 2853, 2113, 1719, 1471, 1238, 1199, 1113, 1053, 935, 802, 670.

$[\alpha]_D^{23} = +122.4^\circ$ (c = 0.50, Methanol).

ESI-MS: m/z (%) = 336.1 (100) $[M + Na]^+$, 337.1 (15) $[M(^{13}C_1) + Na]^+$, 271.1 (25) $[M - N_3]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[C_{13}H_{19}N_3O_6 + Na]^+$: 336.1172, gefunden: 336.1171.

2,3,4-Tri-*O*-trimethylsilyl-6-*O*-(2,2-dimethyl-pent-4-in)- α -D-mannopyranosyl-azid **229**

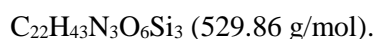


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Steglich et al.^[186]

Eine Lösung aus 2,3,4-Tri-*O*-trimethylsilyl- α -D-mannopyranosyl-azid (**228**, 200 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C mit Säure **223** (60 mg, 0.71 mmol, 1.5 Äq.), EDC·HCl (182 mg, 0.95 mmol, 2 Äq.) und DMAP (140 mg, 0.97 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde die

Reaktionsmischung 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. DC-Kontrolle zeigte noch keinen kompletten Umsatz, es wurde erneut Säure **223** (100 mg, 0.80 mmol, 1.7 Äq.), EDC·HCl (100 mg, 0.52 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (45 mg, 0.37 mmol, 0.8 Äq.) zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Das Produkt **229** wurde in Form eines farblosen Öls (17 mg, 7%) erhalten.

Ausbeute: 17 mg (32 μ mol, 7%), farbloses Öl.



$R_f = 0.70$ (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.12 (d, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (dd, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, H-6_a), 4.07 (dd, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, H-6_b), 3.90 (*pseudo* t, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-4), 3.83–3.78 (m, 1H, H-5), 3.69–3.63 (m, 2H, H-2, H-3), 2.48 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$), 2.00 (t, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 1.31 (s, 6H, 2x CH_3), 0.16, 0.15, 0.13 (3 \times s, je 9H, 3 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 176.5 (C=O), 90.5 (C-1), 81.1 (C \equiv CH), 74.6 (C-5), 73.0 (C-2), 72.1 (C-3), 70.7 (C \equiv CH), 68.0 (C-4), 63.0 (C-6), 42.3 (C(CH₃)₂), 29.5 (CH₂-C \equiv C), 24.6, 24.5 (2 \times CH₃), 0.8, 0.7, 0.4 (3 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958, 2907, 2112, 1737, 1249, 1148, 1119, 1095, 947, 927, 836, 720, 688, 639.

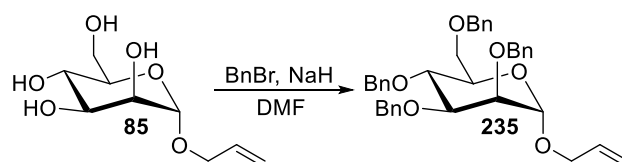
$[\alpha]_D^{28} = +108.6^\circ$ (c = 1.00, CHCl_3).

ESI-MS: m/z (%) = 552.4 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 553.3 (22) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 554.3 (14) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 502.4 (23) $[\text{M} - \text{N}_2, + \text{H}]^+$, 487.4 (75) $[\text{M} - \text{N}_3]^+$, 488.4 (16) $[\text{M} - \text{N}_3]^+$, 487.4 (75) $[\text{M} - \text{N}_3]^+$, 397.3 (29) $[\text{M} - \text{N}_3, \text{-HOTMS}]^+$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}_3 + \text{Na}]^+$: 552.2352, gefunden: 552.2367.

9.8.2 Synthese von Mannose-Strukturen für die Funktionalisierung von Polymeren

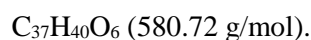
Allyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranose **235**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Liu et al.^[213]

Eine Suspension von NaH (3.18 g, 79.5 mmol, 7.0 Äq., 60% in Mineralöl) in Dimethylformamid (32 mL) wurde bei 0 °C mit einer Lösung von Allyl- α -D-mannopyranose (**85**, 2.50 g, 11.3 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (32 mL) versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Benzylbromid (13.6 g, 9.45 mL, 79.5 mmol, 7.0 Äq.) tropfenweise bei 0 °C hinzugegeben und 18 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung wieder auf 0 °C gekühlt und mit Wasser (50 mL) sowie mit Diethylether (50 mL) versetzt. Die separierte organische Phase wurde mit Wasser (3 \times 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 15% Ethylacetat, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **235** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (5.07 g, 77%) erhalten.

Ausbeute: 5.07 g (8.73 mmol, 77%), farbloses viskoses Öl.



$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41–7.14 (m, 20H, H-Ar), 5.85 (dddd, ³ $J = 16.8$ Hz, ³ $J = 10.7$ Hz, ³ $J = 6.1$ Hz, ³ $J = 5.0$ Hz, 1H, Man-O-CH₂-CH), 5.22 (*pseudo* dq, ² $J = 17.2$ Hz, ⁴ $J = 1.7$ Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH_{2,a}), 5.15 (*pseudo* dq, ² $J = 10.4$ Hz, ⁴ $J = 1.5$ Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH_{2,b}), 4.93 (d, ³ $J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 4.89 (d, ² $J = 10.7$ Hz, 1H, C-4-O-CH_{2,a}-Ph), 4.76 (d, ² $J = 12.5$ Hz, 1H, C-2-O-CH_{2,a}-Ph), 4.72 (d, ² $J = 12.5$ Hz, 1H, C-2-O-CH_{2,b}-Ph), 4.68 (d, ² $J = 12.1$ Hz, 1H, C-6-O-CH_{2,a}-Ph), 4.63 (s, 2H, C-3-O-CH₂-Ph), 4.55 (d, ² $J = 12.1$ Hz, 1H, C-6-O-CH_{2,b}-Ph), 4.51 (d, ² $J = 10.7$ Hz, 1H, C-4-O-CH_{2,b}-Ph), 4.17 (*pseudo* ddt, ² $J = 13.0$ Hz,

$^3J = 5.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, O-CH_{2,a}-CH=CH₂), 4.04–3.91 (m, 3H, O-CH_{2,b}-CH=CH₂, H-3, H-5), 3.82 (dd, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 2H, H-2), 3.81–3.71 (m, 3H, H-4, 2 × H-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.8, 138.7, 138.7, 138.6 (4 × C_q), 134.1 (Man-O-CH₂-CH), 128.6, 128.6, 128.6, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (C-Ar), 117.5 (O-CH₂-CH=CH₂), 97.3 (C-1), 80.5 (C-5), 75.4 (C-4-O-CH₂-Ph), 75.2 (C-3), 74.9 (C-2), 73.6 (C-6-O-CH₂-Ph), 72.8 (C-2-O-CH₂-Ph), 72.4 (C-3-O-CH₂-Ph), 72.1 (C-4), 69.5 (C-6), 68.1 (Man-O-CH₂-CH).

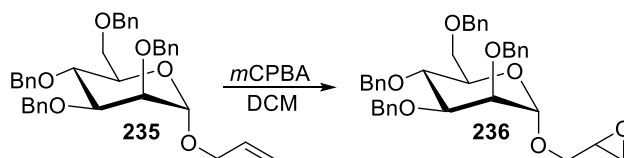
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3063, 3030, 2908, 2864, 1496, 1453, 1395, 1207, 1092, 1058, 1027, 914, 734, 696.

$[\alpha]_D^{24} = +33.2^\circ$ (c = 0.50, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 598.4 (100) [M + H]⁺, 599.2 (36) [M(¹³C₁) + H]⁺, 523.3 (4) [M - O-CH₂-CH=CH₂]⁺, 431.3 (15) [M - O-CH₂-CH=CH₂ - Bn]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[213]

1-(Oxiran-2-ylmethyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranose **236**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Fraser-Reid et al..^[214]

Eine Lösung von Mannopyranose **235** (4.96 g, 8.55 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (220 mL) wurde bei 0 °C unter Rühren mit *m*CPBA (2.21 g, 12.8 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eine DC Kontrolle zeigte noch Edukt. Es wurde erneut *m*CPBA (500 mg, 2.90 mmol, 0.3 Äq.) zugesetzt und weiter 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend (DC Kontrolle zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (200 mL) verdünnt, in einen 2 L Erlenmeyer Kolben überführt, mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (300 mL) versetzt und 20 Minuten stark gerührt. Die separierte organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel filtriert (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, dann 1:1), um das Produkt **236** als farbloses viskoses Öl (4.79 g, 94%, Mischung beider Epimere (A,B) im Verhältnis 1:0.6) zu erhalten.

Ausbeute: 4.79 g (8.03 mmol, 94%), farbloses viskoses Öl.

$C_{37}H_{40}O_7$ (596.72 g/mol).

$R_f = 0.27$ (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

NMR-Signale, die dem Epimer A zugeordnet werden können:

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.41–7.15 (m, 20H, H-Ar), 4.92 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 4.89 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, C-4-O- $CH_{2,a}$ -Ph), 4.79–4.70 (m, 2H, C-2-O- CH_2 -Ph), 4.69–4.62 (m, 3H, C-6-O- $CH_{2,a}$ -Ph, C-3-O- CH_2 -Ph), 4.57–4.49 (m, 2H, C-6-O- $CH_{2,b}$ -Ph, C-4-O- $CH_{2,b}$ -Ph), 4.03–3.96 (m, 1H, H-4), 3.96–3.91 (m, 1H, H-5), 3.83 (dd, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, H-2), 3.81–3.71 (m, 3H, H-3, 2 \times H-6), 3.67 (dd, $^2J = 4.1$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 2H, Man-O- CH_2), 3.16–3.10 (m, 1H, Man-O- CH_2 -CH), 2.79–2.74 (m, 1H, Man-O- CH_2 -CH(O) $CH_{2,a}$), 2.59 (dd, $^2J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, Man-O- CH_2 -CH(O) $CH_{2,b}$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.6, 138.5, 138.5, 138.4 (4 \times C_q), 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7 (C-Ar), 98.2 (C-1), 80.2 (C-5), 75.3 (C-4-O- CH_2 -Ph), 75.0 (C-4), 74.7 (C-2), 73.5 (C-6-O- CH_2 -Ph), 72.8 (C-2-O- CH_2 -Ph), 72.3 (C-3-O- CH_2 -Ph), 72.1 (C-3), 69.3 (C-6), 67.2 (Man-O- CH_2), 50.2 (Man-O- CH_2 -CH), 44.5 (Man-O- CH_2 -CH(O) CH_2).

NMR-Signale, die dem Epimer B zugeordnet werden können:

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.41–7.15 (m, 20H, H-Ar), 4.94 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 4.90 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, C-4-O- $CH_{2,a}$ -Ph), 4.79–4.70 (m, 2H, C-2-O- CH_2 -Ph), 4.69–4.62 (m, 3H, C-6-O- $CH_{2,a}$ -Ph, C-3-O- CH_2 -Ph), 4.57–4.49 (m, 2H, C-6-O- $CH_{2,b}$ -Ph, C-4-O- $CH_{2,b}$ -Ph), 4.03–3.96 (m, 1H, H-4), 3.96–3.91 (m, 1H, H-5), 3.90 (dd, $^2J = 3.0$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, Man-O- $CH_{2,a}$), 3.87 (dd, $^3J = 2.9$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, H-2), 3.81–3.71 (m, 3H, H-3, 2 \times H-6), 3.33 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, Man-O- $CH_{2,b}$), 3.16–3.10 (m, 1H, Man-O- CH_2 -CH), 2.79–2.74 (m, 1H, Man-O- CH_2 -CH(O) $CH_{2,a}$), 2.53 (dd, $^2J = 4.9$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, Man-O- CH_2 -CH(O) $CH_{2,b}$).

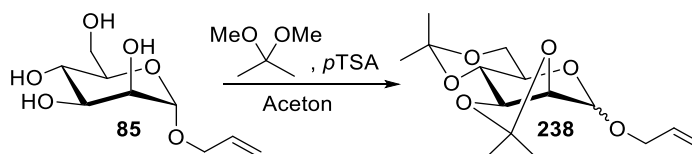
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.6, 138.5, 138.5, 138.4 (4 \times C_q), 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7 (C-Ar), 98.4 (C-1), 80.2 (C-5), 75.3 (C-4-O- CH_2 -Ph), 75.0 (C-4), 74.6 (C-2), 73.5 (C-6-O- CH_2 -Ph), 72.8 (C-2-O- CH_2 -Ph), 72.3 (C-3-O- CH_2 -Ph), 72.2 (C-3), 69.4 (C-6), 68.9 (Man-O- CH_2), 50.7 (Man-O- CH_2 -CH), 44.7 (Man-O- CH_2 -CH(O) CH_2).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030, 2912, 2868, 1496, 1453, 1363, 1280, 1207, 1092, 1052, 1027, 909, 843, 735, 696.

$[\alpha]_D^{24} = +29.6^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 619.6 (100) [M + Na]⁺, 620.3 (15) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 615.3 (98) [M + NH₄]⁺, 616.2 (15) [M(¹³C₁) + NH₄]⁺.

Allyl-2,3:4,6-di-O-isopropyliden- α,β -D-mannopyranose **238**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kochetkov et al..^[215]

Eine Suspension von Allyl- α -D-mannopyranose (**85**, 5.68 g, 25.5 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (72 mL) wurde bei Raumtemperatur mit *para*-Toluolsulfonsäure (480 mg, 2.52 mmol, 0.1 Äq.) und 2,2-Dimethoxypropan (24.0 mmol, 196 mmol, 7.5 Äq.) versetzt und bei dieser Temperatur 16 Stunden gerührt. Anschließend wurde Triethylamin (1.5 mL) zugegeben und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Diethylether (200 mL) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (200 mL) aufgenommen und extrahiert. Die separierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 20% Ethylacetat mit einem Zusatz von 3% Triethylamin, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt **238** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (2.08 g, 27%, reines α -Anomer) erhalten. Weiterhin konnte eine Mischung (154 mg, 2%) beider Anomere im Verhältnis α : β von 1:2.2 erhalten werden.

Ausbeute: 2.08 g (6.93 mmol, 27%), farbloses viskoses Öl.

C₁₅H₂₄O₆ (300.35 g/mol).

$R_f = 0.47$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1), α -Anomer.

$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1), β -Anomer.

NMR-Signale, die dem α -Anomer zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY 600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.90 (dddd, ³J = 16.9 Hz, ³J = 10.4 Hz, ³J = 6.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, Man-O-CH₂-CH), 5.30 (*pseudo* dq, ²J = 17.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH_{2,a}), 5.22 (*pseudo* dq, ²J = 10.4 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH_{2,b}), 5.07 (br s, 1H, H-1), 4.21–4.15 (m, 3H, H-2, H-3, Man-O-CH_{2,a}), 3.99 (ddt, ²J = 12.7 Hz, ³J = 6.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, Man-O-CH_{2,b}), 3.88 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H, H-6_a), 3.79–3.72 (m, 2H, H-4, H-6_b), 3.61 (*pseudo* dt, ³J = 10.3 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H, H-5), 1.56 (s, 3H, C-2,C-3-C_q-CH₃), 1.52 (s, 3H, C-4,C-6-C_q-CH₃), 1.43 (s, 3H, C-4,C-6-C_q-CH₃), 1.38 (s, 3H, C-2,C-3-C_q-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 133.6 (Man-O-CH₂-CH), 118.2 (Man-O-CH₂-CH=CH₂), 109.6 (C-2,C-3-C_q), 99.8 (C-4,C-6-C_q), 97.1 (C-1), 76.2 (C-2), 75.0 (C-3), 72.9 (C-4), 68.3 (Man-O-CH₂), 62.2 (C-6), 61.5 (C-5), 29.2 (C-4,C-6-C_q-CH₃), 28.3 (C-2,C-3-C_q-CH₃), 26.3 (C-2,C-3-C_q-CH₃), 18.9 (C-4,C-6-C_q-CH₃).

NMR-Signale, die dem β -Anomer zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY 600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.97–5.86 (m, 1H, Man-O-CH₂-CH), 5.34–5.30 (m, 1H, O-CH₂-CH=CH_{2,a}), 5.25–5.22 (m, 1H, O-CH₂-CH=CH_{2,b}), 4.84 (d, ³J = 2.5 Hz 1H, H-1), 4.40 (*pseudo* ddt, ²J = 13.1 Hz, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, Man-O-CH_{2,a}), 4.29 (dd, ³J = 5.9 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1H, H-2), 4.18–4.13 (m, 2H, H-3, Man-O-CH_{2,b}), 4.02 (dd, ³J = 10.3 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1H, H-4), 3.93 (dd, ²J = 10.9 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, H-6_a), 3.81–3.75 (m, 1H, H-6_b), 3.23 (*pseudo* dt, ³J = 10.3 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, H-5), 1.55 (s, 3H, C-2:C-3-C_q-CH₃), 1.52 (s, 3H, C-4:C-6-C_q-CH₃), 1.42 (s, 3H, C-4:C-6-C_q-CH₃), 1.35 (s, 3H, C-2:C-3-C_q-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 133.7 (Man-O-CH₂-CH), 118.4 (Man-O-CH₂-CH=CH₂), 111.2 (C-2:C-3-C_q), 99.8 (C-4:C-6-C_q), 97.4 (C-1), 76.6 (C-3), 74.7 (C-2), 72.3 (C-4), 70.2 (Man-O-CH₂), 66.0 (C-5), 62.6 (C-6), 29.1 (C-4:C-6-C_q-CH₃), 28.0 (C-2:C-3-C_q-CH₃), 26.3 (C-2:C-3-C_q-CH₃), 19.0 (C-4:C-6-C_q-CH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2989, 2937, 2915, 2876, 1571, 1458, 1381, 1370, 1242, 1218, 1198, 1166, 1114, 1073, 1041, 923, 852, 809, 785.

$[\alpha]_D^{28} = +12.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

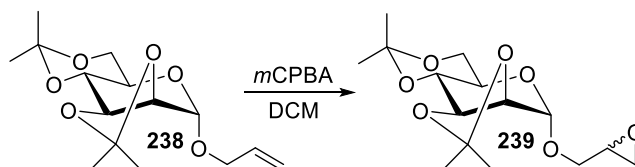
ESI-MS: m/z (%) = Messung nicht möglich.^{sss}

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₅H₂₄O₆ + Na]⁺: 323.1465 gefunden: 323.1464.

^{sss} Die Substanz zersetzt sich aufgrund der sauren Bedingungen auf der der HPLC-Säule.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[215]

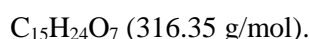
1-(Oxiran-2-ylmethyl)-2,3:4,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannopyranose **239**



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Fraser-Reid et al..^[214]

Eine Lösung von Mannopyranose **238** (1.20 g, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (100 mL) wurde bei 0 °C unter Rühren mit *m*CPBA (1.04 g, 6.00 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eine DC Kontrolle zeigt noch Edukt. Es wurde erneut *m*CPBA (300 mg, 1.74 mmol, 0.4 Äq.) zugesetzt und weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend (DC Kontrolle zeigte kompletten Umsatz) wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (200 mL) verdünnt, in einen 2 L Erlenmeyer Kolben überführt, mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (300 mL) versetzt und 20 Minuten stark gerührt. Die separierte organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat Gradient 0% auf 40% Ethylacetat mit einem Zusatz von 2% Triethylamin, Isolera Flash Purification System) gereinigt. Das Produkt **239** wurde in Form eines farblosen viskosen Öls (875 g, 69%, Mischung beider Epimere im Verhältnis 1:0.9) erhalten.

Ausbeute: 875 g (2.77 mmol, 69%), farbloses viskoses Öl.



$R_f = 0.24$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

NMR-Signale, die Epimer A zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.08 (br s, 1H, H-1), 4.24 (*pseudo* d, ³ J = 5.6 Hz, 1H, H-2), 4.18–4.13 (m, 1H, H-3), 3.92 (dd, ² J = 11.6 Hz, ³ J = 3.0 Hz, 1H, Man–O–CH_{2,a}), 3.90–3.84 (m, 1H, H-6_a), 3.79–3.71 (m, 2H, H-4, H-6_b), 3.65–3.58 (m, 1H, H-5), 3.39 (dd, ² J = 11.6 Hz, ³ J = 6.6 Hz, Man–O–CH_{2,b}), 3.19–3.14 (m, 1H, Man–O–CH₂–CH), 2.85–2.80 (m, 1H, Man–O–CH₂–CH(O)CH_{2,a}), 2.59 (dd, ² J = 4.9 Hz, ³ J = 2.6 Hz, 1H, Man–O–CH₂–CH(O)CH_{2,b}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 109.5 (C-2:C-3–C_q), 99.7 (C-4:C-6–C_q), 98.1 (C-1), 75.9 (C-2), 74.8 (C-3), 72.6 (C-4), 68.8 (Man–O–CH₂), 62.0 (C-6), 61.5 (C-5),

50.5 (Man-O-CH₂-CH), 44.5 (Man-O-CH₂-CH(O)CH₂), 29.1 (C-4:C-6-C_q-CH₃), 28.2 (C-2:C-3-C_q-CH₃), 26.1 (C-2:C-3-C_q-CH₃), 18.8 (C-4:C-6-C_q-CH₃).

NMR-Signale, die Epimer B zugeordnet werden können:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.08 (br s, 1H, H-1), 4.21 (*pseudo* d, ³*J* = 5.7 Hz, 1H, H-2), 4.18–4.13 (m, 1H, H-3), 3.90–3.84 (m, 1H, H-6_a),), 3.79–3.71 (m, 3H, H-4, H-6_b, Man-O-CH_{2,a}), 3.68–3.65 (m, 1H, Man-O-CH_{2,b}), 3.65–3.58 (m, 1H, H-5), 3.19–3.14 (m, 1H, Man-O-CH₂-CH), 2.85–2.80 (m, 1H, Man-O-CH₂-CH(O)CH_{2,a}), 2.66 (dd, ²*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 2.6 Hz, 1H, Man-O-CH₂-CH(O)CH_{2,b}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 109.5 (C-2:C-3-C_q), 99.7 (C-4:C-6-C_q), 98.1 (C-1), 75.9 (C-2), 74.8 (C-3), 72.6 (C-4), 67.8 (Man-O-CH₂), 62.0 (C-6), 61.5 (C-5), 50.1 (Man-O-CH₂-CH), 29.1 (C-4:C-6-C_q-CH₃), 28.2 (C-2:C-3-C_q-CH₃), 26.1 (C-2:C-3-C_q-CH₃), 18.8 (C-4:C-6-C_q-CH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2990, 2938, 2917, 1381, 1371, 1219, 1198, 1166, 1137, 1114, 1081, 1042, 1021, 906, 850, 809, 784, 758.

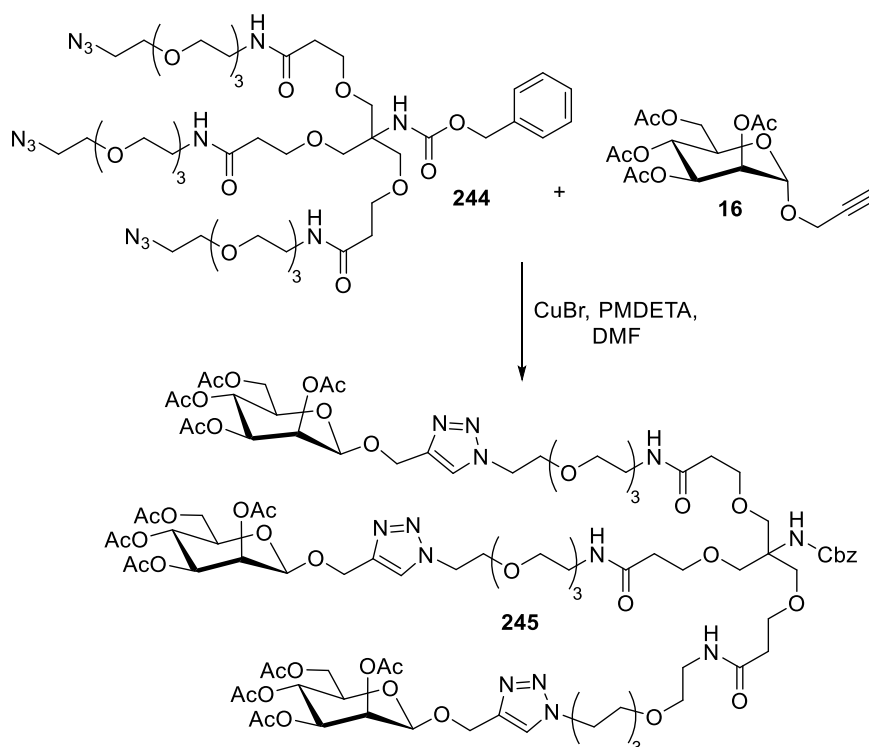
$[\alpha]_D^{28} = +10.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: *m/z* (%) = 339.1 (100) [M + Na]⁺, 340.2 (8) [M(¹³C₁) + Na]⁺, 317.2 (6) [M + H]⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₅H₂₄O₇ + Na]⁺: 339.1414 gefunden: 339.1414.

9.9 SYNTHESE DER SACCHARID-DENDRIMERE

Benzyl-(1,35-bis(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose))-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)-carbamat **245**

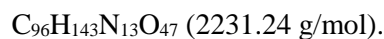


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al..^[197]

Eine Lösung von Dendrimerkern **244** (300 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.), Propargylmannose **16** (336 mg, 0.87 mmol, 3.1 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (100 μ l, 0.48 mmol, 1.7 Äq.) in Dimethylformamid (20 mL) wurde entgast, indem mit Hilfe einer langen Kanüle ca. 30 Minuten Argon durchgeleitet wurde. Dabei wurde die Lösung Ultraschall ausgesetzt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (10 mg, 0.07 mmol, 25 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung zwei Stunden bei 45 °C gerührt, mit Ethylacetat (100 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 \times 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Der

Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol Gradient 0% auf 10% Methanol, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **245** wurde in Form von einem farblosen Öl (475 mg, 76%) erhalten.

Ausbeute: 475 mg (0.21 mmol, 76%), farbloses viskoses Öl.



$R_f = 0.33$ (Dichlormethan/Methanol 20:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.79 (s, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Triazol}}$), 7.37–7.34 (m, 4H, H–Ar), 7.34–7.30 (m, 1H, $\text{H}^4\text{-Ar}$), 6.74 (t, $^3J = 5.7$ Hz, 3H, $3 \times \text{NHCO-CH}_2\text{-CH}_2$), 5.51 (br s, 1H, $\text{C}_q\text{-NHCO}$), 5.35–5.30 (m, 6H, $3 \times \text{H}_{\text{Man-3}}$, $3 \times \text{H}_{\text{Man-4}}$), 5.25 (*pseudo* t, $^3J = 2.0$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Man-2}}$), 5.04 (br s, 2H, Ph– CH_2), 4.99 (d, $^3J = 1.7$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Man-1}}$), 4.85 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 3H, $3 \times \text{O-CH}_{2a}\text{-Triazol}$), 4.69 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 3H, $3 \times \text{O-CH}_{2b}\text{-Triazol}$), 4.57 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 6H, $3 \times \text{Triazol-CH}_2$), 4.33 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Man-6a}}$), 4.13 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Man-6b}}$), 4.12–4.03 (m, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Man-5}}$), 3.90 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 6H, $3 \times \text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.70 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHCO}$), 3.66 (s, 6H, $3 \times \text{CONH-C}_q\text{-CH}_2$), 3.65–3.59 (m, 24H, Alkyl CH_2), 3.54 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 6H, $3 \times \text{NHCO-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.43 (*pseudo* q, 6H, $\text{NHCO-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.41 ($\text{CH}_2\text{-NHCO}$), 2.17 (s, 9H, $3 \times \text{Man-O}^2\text{COCH}_3$), 2.14 (s, 9H, $3 \times \text{Man-O}^6\text{COCH}_3$), 2.06 (s, 9H, $3 \times \text{Man-O}^4\text{COCH}_3$), 2.00 (s, 9H, $3 \times \text{Man-O}^3\text{COCH}_3$).

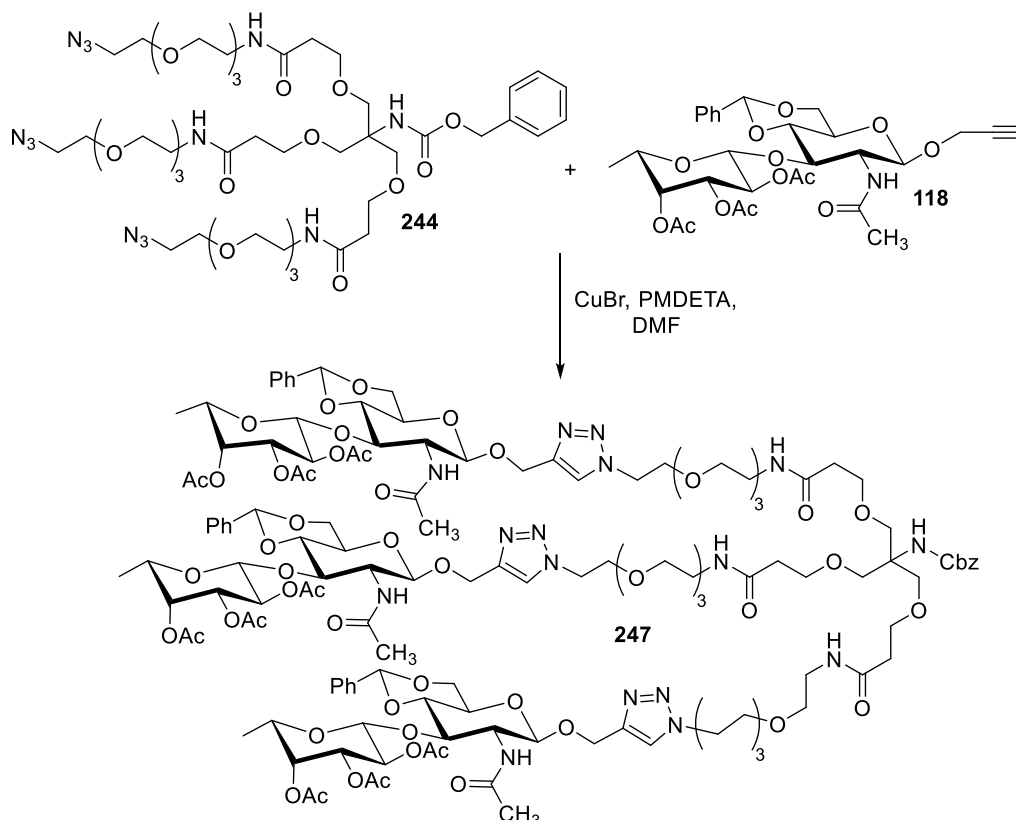
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.2 ($3 \times \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}$), 170.8 ($3 \times \text{Man-O}^6\text{COCH}_3$), 170.1 ($3 \times \text{Man-O}^2\text{COCH}_3$), 170.0 ($3 \times \text{Man-O}^3\text{COCH}_3$), 169.7 ($3 \times \text{Man-O}^4\text{COCH}_3$), 155.2 (CONH-C_q), 143.3 ($3 \times \text{C}_q\text{-Triazol}$), 136.6 ($\text{CH}_2\text{-C}_1\text{-Ar}$), 128.5 ($\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-Ar}$, $\text{CH}_2\text{-C}_5\text{-Ar}$), 128.1 ($\text{CH}_2\text{-C}_4\text{-Ar}$), 128.0 ($\text{CH}_2\text{-C}_2\text{-Ar}$, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{-Ar}$), 124.2 ($3 \times \text{CH-Triazol}$), 96.8 ($3 \times \text{C}_{\text{Man-1}}$, $^1J_{\text{C,H}} = 173$ Hz), 70.5, 70.5, 70.4, 70.1 ($12 \times \text{Alkyl CH}_2$), 69.8 ($3 \times \text{NHCO-CH}_2$), 69.4 ($3 \times \text{CONH-C}_q\text{-CH}_2$, $3 \times \text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$, $3 \times \text{C}_{\text{Man-2}}$), 69.1 ($3 \times \text{C}_{\text{Man-3}}$), 68.7 ($3 \times \text{C}_{\text{Man-5}}$), 67.4 ($3 \times \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHCO}$), 66.2 (Ph– CH_2), 66.0 ($3 \times \text{C}_{\text{Man-4}}$), 62.4 ($3 \times \text{C}_{\text{Man-6}}$), 60.9 ($3 \times \text{O-CH}_2\text{-Triazol}$), 58.5 ($\text{C}_q\text{-NHCO}$), 50.3 ($3 \times \text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 39.2 ($3 \times \text{NHCO-CH}_2\text{-CH}_2$), 36.7 ($3 \times \text{CH}_2\text{-NHCO}$), 20.9 ($3 \times \text{Man-O}^2\text{COCH}_3$), 20.8 ($3 \times \text{Man-O}^6\text{COCH}_3$), 20.7, 20.7 ($6 \times \text{COCH}_3$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2876, 1746, 1656, 1540, 1455, 1433, 1369, 1224, 1132, 1085, 728.

ESI-MS: m/z (%) = 1116.6 (100) $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$.

HRMS (ESI): Berechnet für $[\text{C}_{96}\text{H}_{143}\text{N}_{13}\text{O}_{47} + \text{Na}]^+$: 2252.9091 gefunden: 2252.9071.

Benzyl-(1,35-bis(4-(methyl-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranose)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(methyl-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranose))-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 **247**

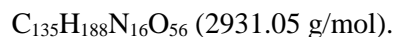


Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al.^[197]

Eine Lösung von Dendrimerkern **244** (300 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.), Disaccharid **118** (537 mg, 0.87 mmol, 3.1 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (100 μ l, 0.48 mmol, 1.7 Äq.) in Dimethylformamid (25 mL) wurde entgast, indem mit Hilfe einer langen Kanüle ca. 30 Minuten Argon durchgeleitet wurde. Dabei wurde die Lösung Ultraschall ausgesetzt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (10 mg, 0.07 mmol, 25 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung zwei Stunden bei 45 °C gerührt, mit Ethylacetat (100 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 \times 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol Gradient 0% auf 10% Methanol, Isolera Flash Purification

System) gereinigt und das Produkt **247** wurde in Form von einem farblosen Öl (691 mg, 85%) erhalten.

Ausbeute: 691 mg (0.24 mmol, 85%), farbloses viskoses Öl.



$R_f = 0.40$ (Dichlormethan/Methanol 20:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.75 (s, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Triazol}}$), 7.51–7.48 (m, 6H, H–Ar), 7.43–7.36 (m, 9H, H–Ar), 7.36–7.33 (m, 4H, H–Ar), 7.33–7.29 (m, 1H, H–Ar), 6.89 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, $3 \times \text{NHCO-CH}_2\text{-CH}_2$), 6.22–6.18 (m, 3H, $3 \times \text{NHCO-CH}_3$), 5.56 (br s, 1H, $\text{C}_q\text{-NHCO}$), 5.49 (s, 3H, $3 \times \text{Ph-CH-O}$), 5.21 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Fuc-4}}$), 5.19 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{GlcNAc-1}}$), 5.11 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Fuc-2}}$), 5.03 (br s, 2H, Ph-CH_2), 5.00–4.97 (m, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Fuc-3}}$), 4.96 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 3H, $3 \times \text{O-CH}_{2a}\text{-Triazol}$), 4.76 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 3H, $3 \times \text{O-CH}_{2b}\text{-Triazol}$), 4.67 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{Fuc-1}}$), 4.57–4.49 (m, 6H, $3 \times \text{Triazol-CH}_2$), 4.46–4.42 (m, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{GlcNAc-3}}$), 4.38 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 3H, $3 \times \text{H}_{\text{GlcNAc-6a}}$), 3.90–3.84 (m, 6H, $3 \times \text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.81–3.75 (m, 6H, $3 \times \text{H}_{\text{GlcNAc-6b}}$, $3 \times \text{H}_{\text{Fuc-5}}$), 3.69 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHCO}$), 3.65 (s, 6H, $3 \times \text{CONH-C}_q\text{-CH}_2$), 3.63–3.56 (m, 24H, Alkyl CH_2), 3.56–3.51 (m, 12H, $3 \times \text{NHCO-CH}_2\text{-CH}_2$, $3 \times \text{H}_{\text{GlcNAc-3}}$, $3 \times \text{H}_{\text{GlcNAc-4}}$), 3.42 (m, 6H, $\text{NHCO-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.27 (*pseudo* dt, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 3H, $\text{H}_{\text{GlcNAc-2}}$), 2.41 ($\text{CH}_2\text{-NHCO}$), 2.16 (s, 9H, $3 \times \text{NHCO-CH}_3$), 1.98, 1.92, 1.82 ($3 \times$ s, je 9H, $9 \times \text{COCH}_3$), 1.18 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 9H, $9 \times \text{H}_{\text{Fuc-6}}$).

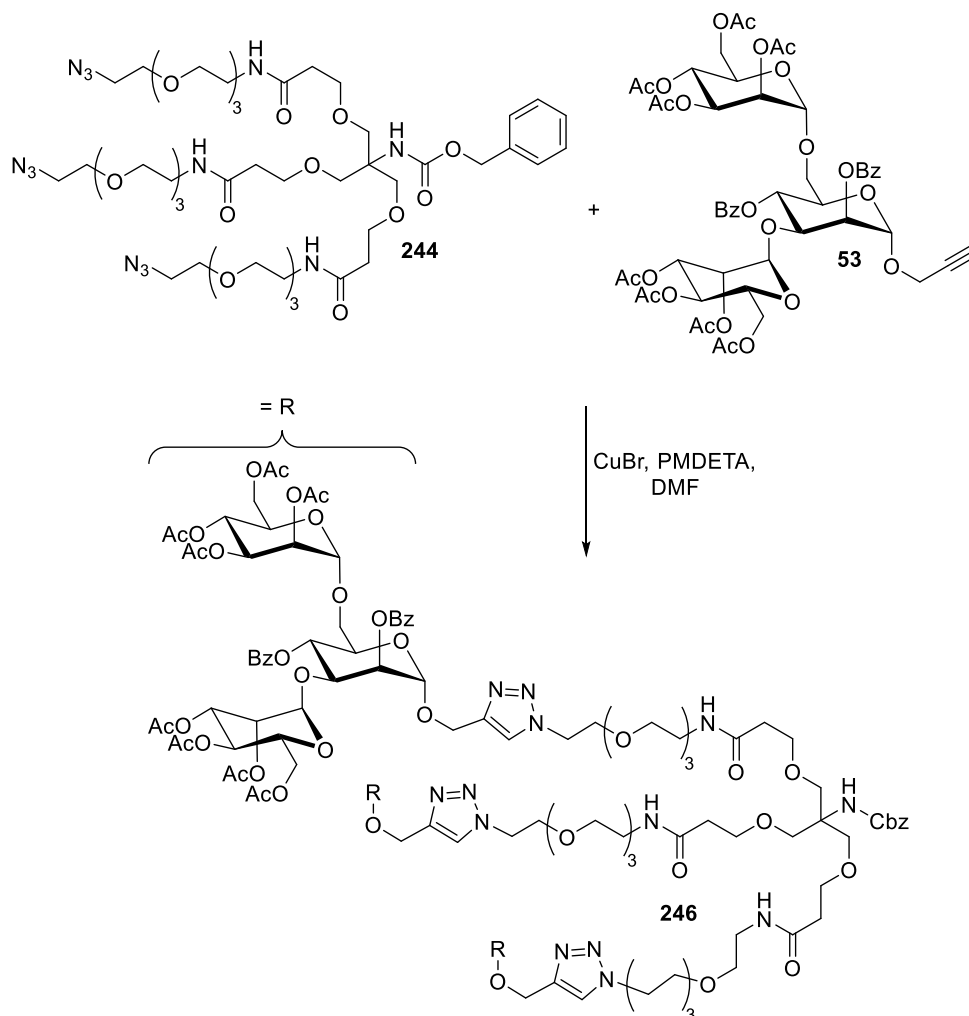
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.4 ($3 \times \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}$), 171.0 ($3 \times \text{CONH-CH}_3$), 170.6 ($3 \times \text{Fuc-O}^4\text{CO-CH}_3$), 170.2 ($3 \times \text{Fuc-O}^3\text{CO-CH}_3$), 169.6 ($3 \times \text{Fuc-O}^2\text{CO-CH}_3$), 155.2 (CONH-C_q), 144.1 ($3 \times \text{C}_q\text{-Triazol}$), 137.0 ($3 \times \text{CH(O)}_2\text{-C}_1\text{-Ar}$), 136.6 ($\text{CH}_2\text{-C}_1\text{-Ar}$), 129.1 ($\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-Ar}$, $\text{CH}_2\text{-C}_5\text{-Ar}$), 128.5 ($3 \times \text{CH(O)}_2\text{-C}_4\text{-Ar}$), 128.4 ($3 \times \text{CH(O)}_2\text{-C}_3\text{-Ar}$, $3 \times \text{CH(O)}_2\text{-C}_5\text{-Ar}$), 128.1 ($\text{CH}_2\text{-C}_4\text{-Ar}$), 128.0 ($\text{CH}_2\text{-C}_2\text{-Ar}$, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{-Ar}$), 125.8 ($3 \times \text{CH(O)}_2\text{-C}_2\text{-Ar}$, $3 \times \text{CH(O)}_2\text{-C}_6\text{-Ar}$), 124.1 ($3 \times \text{CH-Triazol}$), 101.7 ($3 \times \text{C}_{\text{Fuc-1}}$), 101.1 ($3 \times \text{CH(O)}_2\text{-Ph}$), 99.9 ($3 \times \text{C}_{\text{GlcNAc-1}}$), 81.5 ($3 \times \text{C}_{\text{GlcNAc-4}}$), 76.4 ($3 \times \text{C}_{\text{GlcNAc-3}}$), 71.3 ($3 \times \text{C}_{\text{Fuc-3}}$), 70.5, 70.4, 70.3, 70.2 ($12 \times \text{Alkyl CH}_2$), 70.1 ($3 \times \text{C}_{\text{Fuc-2}}$), 69.7 ($3 \times \text{NHCO-CH}_2$), 69.4 ($3 \times \text{CONH-C}_q\text{-CH}_2$, $3 \times \text{Triazol-CH}_2\text{-CH}_2$), 69.0 ($3 \times \text{C}_{\text{Fuc-4}}$), 68.9 ($3 \times \text{C}_{\text{Fuc-5}}$), 68.7 ($3 \times \text{C}_{\text{GlcNAc-6}}$), 67.4 ($3 \times \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHCO}$), 66.2 (Ph-CH_2), 65.8 ($3 \times \text{C}_{\text{GlcNAc-5}}$), 62.8 ($3 \times \text{O-CH}_2\text{-Triazol}$), 58.9 ($\text{C}_q\text{-NHCO}$), 57.2 ($3 \times \text{C}_{\text{GlcNAc-2}}$), 50.2 ($3 \times \text{Triazol-CH}_2$), 39.2 ($3 \times \text{NHCO-CH}_2\text{-CH}_2$), 36.6 ($3 \times \text{CH}_2\text{-NHCO}$), 23.6 ($3 \times \text{NHCO-CH}_3$), 20.7, 20.7, 20.6 ($9 \times \text{COCH}_3$), 16.2 ($3 \times \text{C}_{\text{Fuc-6}}$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2873, 1745, 1659, 1541, 1454, 1433, 1368, 1219, 1179, 1069, 1008, 842, 753, 700.

ESI-MS: m/z (%) = 1466.5 (100) [M + 2H]²⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₃₅H₁₈₈N₁₆O₅₆ + Na]⁺: 2952.2247 gefunden: 2952.2273.

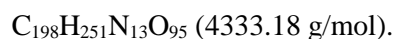
Benzyl-(1,35-bis(4-(methyl)-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranose)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-18-(17-(4-(methoxy)-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-di-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranose))-5-oxo-2,9,12,15-tetraoxo-6-azaheptadec-1-yl)-13,23-dioxo-3,6,9,16,20,27,30,33-octaoxa-12,24-diazapentatriacontan-18-yl)-carbammat 246



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kazuo et al.^[197]

Eine Lösung von Dendrimerkern **244** (500 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äq.), Trisaccharid **53** (1.62 g, 1.49 mmol, 3.2 Äq.) und *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (100 µl, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (30 mL) wurde entgast, indem mit Hilfe einer langen Kanüle ca. 30 Minuten Argon durchgeleitet wurde. Dabei wurde die Lösung Ultraschall ausgesetzt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre im Wasserbad auf 45 °C geheizt. Nach der Zugabe von CuBr (10 mg, 0.07 mmol, 15 mol%) wurde die blaugrüne Reaktionslösung zwei Stunden bei 45 °C gerührt, mit Ethylacetat (100 mL) versetzt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 × 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde soweit mit Wasser verdünnt, sodass alle Salze gelöst wurden und erneut mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol Gradient 0% auf 10% Methanol, Isolera Flash Purification System) gereinigt und das Produkt **246** wurde in Form von einem farblosen Öl (1.54 g, 76%) erhalten.

Ausbeute: 1.54 g (0.36 mmol, 76%), farbloses viskoses Öl.



$R_f = 0.38$ (Dichlormethan/Methanol 20:1).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.13–8.07 (m, 6H, 6 × H-2–Ar²), 8.07–7.96 (m, 6H, 6 × H-2–Ar⁴), 7.80 (s, 3H, 3 × H_{Triazol}), 7.61–7.55 (m, 3H, 3 × H-4–Ar²), 7.55–7.49 (m, 7H, H–Ar–CO), 7.44–7.38 (m, 8H, H–Ar–CO), 7.33–7.27 (m, 5H, H–Ar–CH₂), 6.71–6.65 (m, 3H, 3 × NHCO–CH₂–CH₂), 5.67 (*pseudo t*, ³*J* = 10.0 Hz, 3H, 3 × H-4), 5.48–5.43 (m, 4H, 3 × H-2, C_q–NHCO), 5.31 (dd, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 3H, 3 × H-3''), 5.26–5.24 (m, 3H, 3 × H-2''), 5.21 (*pseudo t*, ³*J* = 10.1 Hz, 3H, 3 × H-4''), 5.13 (d, ³*J* = 1.7 Hz, 3H, 3 × H-1), 5.06–5.01 (m, 6H, 3 × H-3', 3 × H-4'), 4.99 (br s, 2H, Ph–CH₂), 4.91 (d, ³*J* = 1.9 Hz, 3H, 3 × H-1'), 4.85 (d, ²*J* = 12.2 Hz, 3H, 3 × O–CH_{2a}–Triazol), 4.83–4.79 (m, 6H, 3 × H-1'', 3 × H-2'), 4.68 (d, ²*J* = 12.2 Hz, 3H, 3 × O–CH_{2b}–Triazol), 4.53 (t, ³*J* = 5.2 Hz, 6H, 3 × Triazol–CH₂), 4.42 (dd, ³*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 3H, 3 × H-3), 4.21 (ddd, ³*J* = 10.4 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 3H, 3 × H-5), 4.14–4.07 (m, 6H, 3 × H-6a', 3 × H-6a''), 4.04–3.98 (m, 6H, 3 × H-5', 3 × H-5''), 3.95–3.83 (m, 15H, 3 × H-6a, 3 × H-6b', 3 × H-6b'', 3 × Triazol–CH₂–CH₂), 3.67–3.62 (m, 6H, 3 × NHCO–CH₂–CH₂), 3.62–3.51 (m, 30H, 3 × CONH–C_q–CH₂, AlkylCH₂), 3.50–3.44 (m, 6H, 3 × NHCO–CH₂–CH₂), 3.40–3.33 (m, 6H, 3 × NHCO–CH₂–CH₂), 2.38–2.32 (m, 2H, NHCO–CH₂), 2.07, 2.00, 1.99, 1.92, 1.88, 1.88, 1.80, 1.77 (8 × s, je 9H, 24 × COCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.2 (3 × CH₂–CH₂–CONH), 170.7, 170.6, 169.9, 169.9, 169.8, 169.6, 169.2, 169.1 (24 × COCH₃), 165.9 (3 × CO–Ar²), 165.2

(3 × CO–Ar⁴), 155.2 (CONH–C_q), 142.9 (3 × C_q–Triazol), 136.6 (CH₂–C₁–Ar), 133.7, 133.6 (6 × C–4–Ar), 130.0, 129.9, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.5 (CO–C–Ar, insg. 90C), 128.1, 128.0 (CH₂–C–Ar, insg. 5C), 124.4 (3 × CH–Triazol), 99.4 (3 × C–1'), 97.3 (3 × C–1''), 96.6 (3 × C–1), 75.5 (3 × C–3), 71.6 (3 × C–2), 70.5, 70.5, 70.4, 70.1 (12 × Alkyl CH₂), 69.8 (3 × NHCO–CH₂–CH₂), 69.5 (3 × C–5), 69.4 (3 × CONH–C_q–CH₂, 3 × Triazol–CH₂–CH₂), 69.3, 69.2, 69.2, 69.2 (3 × C–2', 3 × C–5', 3 × C–2'', 3 × C–3''), 68.6 (3 × C–5''), 68.5 (3 × C–4), 68.2 (C–3'), 67.4 (3 × NHCO–CH₂–CH₂), 66.4 (3 × CONH–C_q–CH₂), 66.2 (Ph–CH₂), 65.9 (3 × C–4'), 65.7 (3 × C–4''), 62.3, 62.2 (3 × C–6', 3 × C–6''), 60.4 (3 × O–CH₂–Triazol), 58.9 (C_q–NHCO), 50.2 (3 × Triazol–CH₂–CH₂), 39.2 (3 × CH₂–NHCO), 36.6 (NHCO–CH₂), 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5 (24 × COCH₃).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2877, 1744, 1660, 1567, 1452, 1368, 1317, 1218, 1084, 1069, 1041, 977, 713.

$[\alpha]_D^{28} = +12.4^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

ESI-MS: m/z (%) = 1445.6 (100) [M + 3H]³⁺.

HRMS (ESI): Berechnet für [C₁₉₈H₂₅₁N₁₃O₉₅ + 2Na]²⁺: 2188.2497 gefunden: 2188.2430.

10. Literaturverzeichnis

- [1] World Health Organization. "Cancer" Besucht am: 25.09.2017, Webseite: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>
- [2] Robert-Koch-Institut. "Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016" Besucht am: 25.09.2017, Webseite: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html
- [3] P. V. E. Mutschler, H.-G. Schaible, G. Thews, *Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*, 6. ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, **2007**.
- [4] D. B. B. Alberts, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, P. Walter, L. Nover, P. von Koskull-Döring, *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*, Wiley, **2005**.
- [5] P. Vaupel, E. Mutschler, H. G. Schaible, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, **2015**.
- [6] A. Winterstein, H. Vetter, K. Schön, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, *68*, 1079-1085.
- [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] B. G. A. M. A. Epstein, Y. M. Barr, *Lancet* **1964**, *283*, 702-703.
- [9] A. Holla, A. Skerra, *Protein Eng., Des. Sel.* **2011**, *24*, 659-669.
- [10] D. P. Lane, *Nature* **1992**, *358*, 15-16.
- [11] Robert-Koch-Institut. "Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeit und Trends" Besucht am: 26.09.2017, Webseite: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJODYnmXV0I.pdf
- [12] M. L. Gillison, A. K. Chaturvedi, D. R. Lowy, *Cancer* **2008**, *113*, 3036-3046.
- [13] J. Torres, G. Pérez-Pérez, K. J. Goodman, J. C. Atherton, B. D. Gold, P. R. Harris, A. Madrazo-de la Garza, J. Guarner, O. Muñoz, *Arch. Med. Res.* **2000**, *31*, 431-469.
- [14] Deutsches Krebsforschungszentrum. "Behandlungsverfahren bei Krebs: Tumorthherapie heute" Besucht am: 05.10.2017, Webseite: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/>
- [15] O. Gallego, *Curr. Oncol.* **2015**, *22*, 9.
- [16] Deutsches Krebsforschungszentrum. "Strahlentherapie und Nuklearmedizin: Mit Energie gegen Krebs" Besucht am: 05.10.2017, Webseite: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/strahlentherapie.php>
- [17] Deutsches Krebsforschungszentrum. "Zielgerichtete Krebstherapien" Besucht am: 27.09.2017, Webseite: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/>
- [18] M. R. Green, *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 2191-2193.
- [19] M. Deininger, E. Buchdunger, B. J. Druker, *Blood* **2005**, *105*, 2640-2653.
- [20] N. Almog, *Cancer Lett.* **2010**, *294*, 139-146.

- [21] G. B. Bergers, Laura E., *Nat. Rev. Cancer* **2003**, 401-410.
- [22] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Vol. 10*, Elsevier, **2009**.
- [23] Food and Drug Administration. "FDA approves new treatment for a type of late-stage skin cancer" Besucht am: 28.09.2017, Webseite: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112024035/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm1193237.htm>
- [24] D. B. Johnson, C. Peng, J. A. Sosman, *Ther. Adv. Med. Oncol.* **2015**, 7, 97-106.
- [25] Food and Drug Administration. "FDA approves Opdivo for advanced melanoma" Besucht am: 28.09.2017, Webseite: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111160834/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>
- [26] Food and Drug Administration. "FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication" Besucht am: 28.09.2017, Webseite: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm>
- [27] A. Buqué, N. Bloy, F. Aranda, F. Castoldi, A. Eggermont, I. Cremer, W. H. Fridman, J. Fucikova, J. Galon, A. Marabelle, R. Spisek, E. Tartour, L. Zitvogel, G. Kroemer, L. Galluzzi, *OncImmunology* **2015**, 4, e1008814.
- [28] L. M. Francisco, P. T. Sage, A. H. Sharpe, *Immunol. Rev.* **2010**, 236, 219-242.
- [29] S. T. Reddy, M. A. Swartz, J. A. Hubbell, *Trends Immunol.* **2006**, 27, 573-579.
- [30] M. D. Joshi, W. J. Unger, G. Storm, Y. van Kooyk, E. Mastrobattista, *J. Controlled Release* **2012**, 161, 25-37.
- [31] R. H. Vonderheide, *Oncogene* **2002**, 21, 674-679.
- [32] B. J. Van den Eynde, P. Van der Bruggen, *Curr. Opin. Immunol.* **2002**, 5, 684-693.
- [33] L. M. Weiner, M. V. Dhodapkar, S. Ferrone, *Lancet* **2009**, 373, 1033-1040.
- [34] Johannes Gutenberg Universität Mainz, *Nanodimensionale polymere Therapeutika für die Tumorthherapie*, **2013**
- [35] R. Duncan, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 347-360.
- [36] H. Ringsdorf, in *Journal of Polymer Science: Polymer Symposia, Vol. 51*, Wiley Online Library, **1975**, pp. 135-153.
- [37] R. Duncan, M. Vicent, F. Greco, R. Nicholson, *Endocr. Relat. Cancer* **2005**, 12, S189-S199.
- [38] T. Lammers, F. Kiessling, W. E. Hennink, G. Storm, *J. Controlled Release* **2012**, 161, 175-187.
- [39] R. K. Jain, T. Stylianopoulos, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2010**, 7, 653-664.
- [40] J. Fang, H. Nakamura, H. Maeda, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2011**, 63, 136-151.
- [41] K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2562-2574.
- [42] Y. Matsumura, K. Kataoka, *Cancer Sci.* **2009**, 100, 572-579.

- [43] C. G. Figdor, I. J. M. de Vries, W. J. Lesterhuis, C. J. Melief, *Nat. Med. (N. Y., NY, U. S.)* **2004**, *10*.
- [44] H. Jonuleit, E. Schmitt, K. Steinbrink, A. H. Enk, *Trends Immunol.* **2001**, *22*, 394-400.
- [45] C. Blank, A. Mackensen, *Cancer Immunol Immunother.* **2007**, *56*, 739-745.
- [46] S. A. Rosenberg, *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 1461.
- [47] A. Shanker, F. M. Marincola, *Cancer Immunol Immunother.* **2011**, *60*, 1061-1074.
- [48] J. F. Jacobs, S. Nierkens, C. G. Figdor, I. J. M. de Vries, G. J. Adema, *Lancet Oncol.* **2012**, *13*, e32-e42.
- [49] M. Schnurr, P. Galambos, C. Scholz, M. Dauer, A. Krug, G. Hartmann, A. Eigler, S. Endres, *Dtsch Arztebl* **2002**, *99*, 2408-2416.
- [50] R. M. Steinman, Z. A. Cohn, *J. Exp. Med.* **1973**, *137*, 1142-1162.
- [51] O. Funatsu, T. Sato, P. Kotovuori, C. G. Gahmberg, M. Ikekita, K. Furukawa, *FEBS J.* **2001**, *268*, 1020-1029.
- [52] 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.
- [53] L. Tailleux, O. Schwartz, J.-L. Herrmann, E. Pivert, M. Jackson, A. Amara, L. Legres, D. Dreher, L. P. Nicod, J. C. Gluckman, *J. Exp. Med.* **2003**, *197*, 121-127.
- [54] G. Simmons, J. D. Reeves, C. C. Grogan, L. H. Vandenberghe, F. Baribaud, J. C. Whitbeck, E. Burke, M. J. Buchmeier, E. J. Soilleux, J. L. Riley, *Virology* **2003**, *305*, 115-123.
- [55] B. Tassaneeritthep, T. H. Burgess, A. Granelli-Piperno, C. Trumpfheller, J. Finke, W. Sun, M. A. Eller, K. Pattanapanyasat, S. Sarasombath, D. L. Birx, *J. Exp. Med.* **2003**, *197*, 823-829.
- [56] Y. van Kooyk, T. B. H. Geijtenbeek, *Nat. Rev. Immunol.* **2003**, *3*, 697-709.
- [57] E. P. McGreal, J. L. Miller, S. Gordon, *Curr. Opin. Immunol.* **2005**, *17*, 18-24.
- [58] H. Feinberg, C. K. W. Tso, M. E. Taylor, K. Drickamer, W. I. Weis, *J. Mol. Biol.* **2009**, *394*, 613-620.
- [59] G. A. Snyder, M. Colonna, P. D. Sun, *J. Mol. Biol.* **2005**, *347*, 979-989.
- [60] H. Feinberg, C. K. Tso, M. E. Taylor, K. Drickamer, W. I. Weis, *J. Mol. Biol.* **2009**, *394*, 613-620.
- [61] H. Feinberg, D. A. Mitchell, K. Drickamer, W. I. Weis, *Science* **2001**, *294*, 2163-2166.
- [62] 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.
- [63] H. Feinberg, R. Castelli, K. Drickamer, P. H. Seeberger, W. I. Weis, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 4202-4209.
- [64] D. A. Mitchell, A. J. Fadden, K. Drickamer, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 28939-28945.
- [65] T. G. Schmidt, A. Skerra, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 1528.
- [66] A. Skerra, *Gene* **1994**, *151*, 131-135.

- [67] O. Blixt, S. Head, T. Mondala, C. Scanlan, M. E. Hufflejt, R. Alvarez, M. C. Bryan, F. Fazio, D. Calarese, J. Stevens, N. Razi, D. J. Stevens, J. J. Skehel, I. van Die, D. R. Burton, I. A. Wilson, R. Cummings, N. Bovin, C.-H. Wong, J. C. Paulson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 17033-17038.
- [68] E. Fischer, L. Beensch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2478-2486.
- [69] G. Guchhait, A. K. Misra, *Catal. Commun.* **2011**, *14*, 52-57.
- [70] V. Percec, P. Leowanawat, H.-J. Sun, O. Kulikov, C. D. Nusbaum, T. M. Tran, A. Bertin, D. A. Wilson, M. Peterca, S. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9055-9077.
- [71] R. Daly, G. Vaz, A. M. Davies, M. O. Senge, E. M. Scanlan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14671-14679.
- [72] G. Zemplén, A. Gerecs, I. Hadácsy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 1827-1829.
- [73] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, 1. ed., VCH, **1990**.
- [74] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.
- [75] E. Pretsch, M. Badertscher, P. Bühlmann, *Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, 5. ed., Springer, **2010**.
- [76] Y. Du, M. Zhang, F. Kong, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3797-3800.
- [77] T. Lieser, R. Schweizer, *Naturwissenschaften* **1935**, *23*, 131-131.
- [78] T. Lieser, R. Schweizer, *Liebigs Ann.* **1935**, *519*, 271-278.
- [79] A. H. Haines, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Vol. 33 (Eds.: R. S. Tipson, D. Horton), Academic Press, **1976**, pp. 11-109.
- [80] Y. Du, M. Zhang, F. Kong, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1757-1763.
- [81] S. Oscarson, A.-K. Tidén, *Carbohydr. Res.* **1993**, *247*, 323-328.
- [82] R. U. Lemieux, H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4069-4075.
- [83] H. Paulsen, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *41*, 69-92.
- [84] C. Foces-Foces, F. H. Cano, S. Garcia-Blanco, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1976**, *32*, 3029-3033.
- [85] J. F. King, A. D. Allbutt, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1754-1769.
- [86] P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, **1983**.
- [87] T. C. Ana, J. M.-V. Antonio, R. Inmaculada, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 81-116.
- [88] R. Inmaculada, T. C. Ana, J. M.-V. Antonio, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 33-60.
- [89] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763-764.
- [90] M. Hartmann, P. Betz, Y. Sun, S. N. Gorb, T. K. Lindhorst, A. Krueger, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6485-6492.
- [91] H. Franzyk, M. Meldal, H. Paulsen, K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2883-2898.
- [92] J.-R. Ella-Menye, X. Nie, G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1743-1753.

- [93] B. N. A. Mbadugha, F. M. Menger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4041-4044.
- [94] G. Mugunthan, D. Sriram, P. Yogeewari, K. P. R. Kartha, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2401-2405.
- [95] T. K. Lindhorst, K. Bruegge, A. Fuchs, O. Sperling, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 801-809.
- [96] M. Dowlut, D. G. Hall, O. Hindsgaul, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9809-9813.
- [97] S. André, F. J. Cañada, T. C. Shiao, L. Largartera, T. Diercks, M. Bergeron-Brlek, K. el Biari, A. Papadopoulos, J. P. Ribeiro, M. Touaibia, D. Solís, M. Menéndez, J. Jiménez-Barbero, R. Roy, H.-J. Gabius, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4354-4364.
- [98] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.
- [99] B. Worrell, J. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457-460.
- [100] M. J. Clemente, P. Romero, J. L. Serrano, J. Fitremann, L. Oriol, *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 3847-3858.
- [101] W.-Y. Lu, X.-W. Sun, C. Zhu, J.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 750-757.
- [102] K. Landfester, A. Musyanovych, V. Mailänder, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 493-515.
- [103] G. Baier, A. Musyanovych, M. Dass, S. Theisinger, K. Landfester, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 960-968.
- [104] G. Baier, D. Baumann, J. r. M. Siebert, A. Musyanovych, V. Mailänder, K. Landfester, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 2704-2715.
- [105] H. Freichels, M. Wagner, P. Okwieka, R. G. Meyer, V. Mailänder, K. Landfester, A. Musyanovych, *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1*, 4338-4348.
- [106] W. Ostwald, in *Z. Phys. Chem. (Muenchen, Ger.), Vol. 34U*, **1900**, p. 495.
- [107] B. Kang, P. Okwieka, S. Schöttler, S. Winzen, J. Langhanki, K. Mohr, T. Opatz, V. Mailänder, K. Landfester, F. R. Wurm, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7436-7440.
- [108] S. Y. An, M.-P. N. Bui, Y. J. Nam, K. N. Han, C. A. Li, J. Choo, E. K. Lee, S. Katoh, Y. Kumada, G. H. Seong, *J. Colloid Interface Sci.* **2009**, *331*, 98-103.
- [109] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400-2412.
- [110] R. Roy, M.-G. Baek, K. Rittenhouse-Olson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1809-1816.
- [111] C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1584-1617.
- [112] H. Oka, T. Onaga, T. Koyama, C.-T. Guo, Y. Suzuki, Y. Esumi, K. Hatano, D. Terunuma, K. Matsuoka, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5465-5475.
- [113] S. Kramer, K. O. Kim, R. Zentel, *Macromol. Chem. Phys.*, 1700113-n/a.
- [114] L. Nuhn, L. Braun, I. Overhoff, A. Kelsch, D. Schaeffel, K. Koynov, R. Zentel, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 2057-2064.
- [115] N. Leber, L. Kaps, M. Aslam, J. Schupp, A. Brose, D. Schäffel, K. Fischer, M. Diken, D. Strand, K. Koynov, *J. Controlled Release* **2017**, *248*, 10-23.
- [116] N. Leber, L. Nuhn, R. Zentel, *Macromol. Biosci.* **2017**.

- [117] R. Kanasty, J. R. Dorkin, A. Vegas, D. Anderson, *Nat. Mater.* **2013**, *12*, 967-977.
- [118] M. Gonçalves, K. Estieu-Gionnet, T. Berthelot, G. Lãin, M. Bayle, X. Canron, N. Betz, A. Bikfalvi, G. Déléris, *Pharm. Res.* **2005**, *22*, 1411-1421.
- [119] M. Huang, Z. Shen, Y. Zhang, X. Zeng, P. G. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5379-5383.
- [120] 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. Lavalle, P. Schaaf, L. Jierry, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 83-86.
- [121] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
- [122] S. I. van Kasteren, H. B. Kramer, H. H. Jensen, S. J. Campbell, J. Kirkpatrick, N. J. Oldham, D. C. Anthony, B. G. Davis, *Nature* **2007**, *446*, 1105-1109.
- [123] B. Vauzeilles, B. Dausse, S. Palmier, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7567-7570.
- [124] M. Serpi, R. Bibbo, S. Rat, H. Roberts, C. Hughes, B. Caterson, M. a. J. Alcaraz, A. T. Gibert, C. R. A. Verson, C. McGuigan, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4629-4639.
- [125] G. Mugunthan, D. Sriram, P. Yogeewari, K. R. Kartha, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2401-2405.
- [126] B. Helferich, W. Ost, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1962**, *95*, 2612-2615.
- [127] B. J. Appelmek, I. van Die, S. J. van Vliet, C. M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, T. B. H. Geijtenbeek, Y. van Kooyk, *J. Immunol.* **2003**, *170*, 1635-1639.
- [128] L. Chatwell, A. Holla, B. B. Kaufer, A. Skerra, *Mol. Immunol.* **2008**, *45*, 1981-1994.
- [129] K. Pederson, D. A. Mitchell, J. H. Prestegard, *Biochemistry* **2014**, *53*, 5700-5709.
- [130] H. Feinberg, M. E. Taylor, W. I. Weis, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 17250-17258.
- [131] E. Van Liempt, A. Imberty, C. M. C. Bank, S. J. Van Vliet, Y. Van Kooyk, T. B. H. Geijtenbeek, I. Van Die, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 33161-33167.
- [132] M. G. Giardina, M. Matarazzo, A. Varriale, R. Morante, A. Napoli, R. Martino, *Cancer* **1992**, *70*, 1044-1048.
- [133] M. P. Bevilacqua, S. Stengelin, M. A. Gimbrone, B. Seed, *Science* **1989**, 1160-1165.
- [134] G. I. Johnston, R. G. Cook, R. P. McEver, *Cell* **1989**, *56*, 1033-1044.
- [135] L. A. Lasky, M. S. Singer, T. A. Yednock, D. Dowbenko, C. Fennie, H. Rodriguez, T. Nguyen, S. Stachel, S. D. Rosen, *Cell* **1989**, *56*, 1045-1055.
- [136] M. H. Siegelman, M. Van De Rijn, I. L. Weissman, *Science* **1989**, *243*, 1165.
- [137] E. E. Simanek, G. J. McGarvey, J. A. Jablonowski, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833-862.
- [138] C. Wiebe, C. Schlemmer, S. Weck, T. Opatz, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2011**, *47*, 9212-9214.
- [139] C. Wiebe, S. Fusté de la Sotilla, T. Opatz, *Synthesis* **2012**, *44*, 1385-1397.

- [140] C. Schlemmer, C. Wiebe, D. Ferenc, D. Kowalczyk, S. Wedepohl, P. Ziegel Müller, J. Dervede, T. Opatz, *Chem. - Asian J.* **2014**, *9*, 2119-2125.
- [141] L. D. Garaeva, A. A. Bakhmedova, I. V. Yartseva, S. Y. Melnik, V. M. Adanin, *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2003**, *29*, 160-167.
- [142] S. M. Andersen, M. Heuckendorff, H. H. Jensen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 944-947.
- [143] M. G. Hoffmann, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *1985*, 2403-2419.
- [144] O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379-391.
- [145] A. W. Chapman, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1925**, *127*, 1992-1998.
- [146] T. Welsch, H.-A. Tran, B. Witulski, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5644-5647.
- [147] G. Zech, H. Kunz, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4136-4149.
- [148] J.-d. A. K. Twibanire, T. B. Grindley, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2988-2991.
- [149] J.-d. A. K. Twibanire, R. P. Omran, T. B. Grindley, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3909-3911.
- [150] G. Stübs, B. Rupp, R. R. Schumann, N. W. Schröder, J. Rademann, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3536-3544.
- [151] S. S. Kulkarni, J. Gervay-Hague, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4739-4742.
- [152] N. K. Paul, J.-d. A. K. Twibanire, T. B. Grindley, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 363-369.
- [153] S. Mel'nik, A. A. Bakhmedova, L. D. Garaeva, O. V. Goriunova, T. D. Miniker, I. L. Plikhtiak, L. V. Ektova, I. V. Iartseva, *Bioorg. Khim.* **1996**, *22*, 458-467.
- [154] H. Maeda, Y. Ito, Y. Haketa, N. Eifuku, E. Lee, M. Lee, T. Hashishin, K. Kaneko, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3706-3719.
- [155] K. Brunner, J. Harder, T. Halbach, J. Willibald, F. Spada, F. Gnerlich, K. Sparrer, A. Beil, L. Möckl, C. Bräuchle, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1946-1949.
- [156] D. Warther, F. Bolze, J. Léonard, S. Gug, A. Specht, D. Puliti, X.-H. Sun, P. Kessler, Y. Lutz, J.-L. Vonesch, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2585-2590.
- [157] M. Prieto, E. Zurita, E. Rosa, L. Munoz, P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812-6820.
- [158] B. Sookcharoenpinyo, E. Klein, Y. Ferrand, D. B. Walker, P. R. Brotherhood, C. Ke, M. P. Crump, A. P. Davis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4586-4590.
- [159] D. A. Hay, O. Fedorov, S. Martin, D. C. Singleton, C. Tallant, C. Wells, S. Picaud, M. Philpott, O. P. Monteiro, C. M. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9308-9319.
- [160] H. Deng, J.-K. Jung, T. Liu, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9032-9034.
- [161] T. Tomašić, D. Hajšek, U. Švajger, J. Luzar, N. Obermajer, I. Petit-Haertlein, F. Fieschi, M. Anderluh, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 308-326.
- [162] T. Tomasic, S. Rabbani, M. Gobec, I. M. Rascan, C. Podlipnik, B. Ernst, M. Anderluh, *MedChemComm* **2014**, *5*, 1247-1253.
- [163] N. Obermajer, U. Švajger, M. Jeras, S. Sattin, A. Bernardi, M. Anderluh, *Anal. Biochem.* **2010**, *406*, 222-229.

- [164] Y. van Kooyk, B. Appelmeik, T. B. Geijtenbeek, *Trends Mol. Med.* **2003**, *9*, 153-159.
- [165] Y. van Kooyk, T. B. Geijtenbeek, *Nat. Rev. Immunol.* **2003**, *3*, 697.
- [166] 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.
- [167] S. Sattin, A. Daggetti, M. Thépaut, A. Berzi, M. Sánchez-Navarro, G. Tabarani, J. Rojo, F. Fieschi, M. Clerici, A. Bernardi, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 301-312.
- [168] P. Gobbo, W. Luo, S. J. Cho, X. Wang, M. C. Biesinger, R. H. E. Hudson, M. S. Workentin, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4605-4612.
- [169] Shivani, B. Pujala, A. K. Chakraborti, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3713-3722.
- [170] T. Taniguchi, T.-a. Fukuba, S. Nakatsuka, S. Hayase, M. Kawatsura, H. Uno, T. Itoh, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3875-3884.
- [171] G.-H. Chu, P. A. Witt-Enderby, M. Jones, P.-K. Li, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 272-275.
- [172] R. A. Reddy, B. K. Sadashiva, U. Baumeister, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 3303-3316.
- [173] B. H. Lipshutz, D. J. Buzard, C. Olsson, K. Noson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4443-4449.
- [174] K. Seth, S. R. Roy, B. V. Pipaliya, A. K. Chakraborti, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2013**, *49*, 5886-5888.
- [175] B. Ershov, E. Janata, M. Michaelis, A. Henglein, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 8996-8999.
- [176] R. E. Huie, C. L. Clifton, P. Neta, *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. C Radiat. Phys. Chem.* **1991**, *38*, 477-481.
- [177] F. Chiodo, M. Marradi, J. Park, A. F. J. Ram, S. Penadés, I. van Die, B. Tefsen, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 383-389.
- [178] M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754-2794.
- [179] L. L. Kiessling, R. A. Splain, *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 619-653.
- [180] G. J. F. Chittenden, *Carbohydr. Res.* **1972**, *25*, 35-41.
- [181] L. Baldoni, C. Marino, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1994-2003.
- [182] R. Dureau, L. Legentil, R. Daniellou, V. Ferrières, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1301-1307.
- [183] 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. Mook, 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.
- [184] R. Toubiana, B. C. Das, J. Defaye, B. Mompon, M.-J. Toubiana, *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 308-312.
- [185] Y. Cui, Z. Cheng, J. Mao, Y. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3831-3833.
- [186] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.
- [187] A. Labbé, S. Carlotti, C. Billouard, P. Desbois, A. Deffieux, *Macromolecules* **2007**, *40*, 7842-7847.

- [188] A.-L. Brocas, C. Mantzaridis, D. Tunc, S. Carlotti, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 845-873.
- [189] N. Prileschajew, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811-4815.
- [190] M. Murata, T. Hara, K. Mori, M. Ooe, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4981-4984.
- [191] 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.
- [192] W. S. Lee, W. Kim, K.-T. Kim, S.-K. Chung, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 2286-2300.
- [193] B. N. Mbadugha, F. M. Menger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4041-4044.
- [194] P. Cmoch, Z. Pakulski, J. Swaczynová, M. Strnad, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 995-1003.
- [195] A. Lill, K. Scholich, H. Stark, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6682-6686.
- [196] M. E. Bakleh, V. Sol, K. Estieu-Gionnet, R. Granet, G. Déléris, P. Krausz, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7385-7392.
- [197] Y. Shota, N. Seiichi, Y. Kazuo, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 791-793.
- [198] M. Hartmann, A. K. Horst, P. Klemm, T. K. Lindhorst, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2010**, *46*, 330-332.
- [199] T. K. Lindhorst, S. Kotter, U. Krallmann-Wenzel, S. Ehlers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 823-831.
- [200] O. Otman, P. Boullanger, E. Drockenmuller, T. Hamaide, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 58.
- [201] 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.
- [202] H. Vankayalapati, G. Singh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2187-2193.
- [203] S. S. Iyer, S. M. Rele, S. Baskaran, E. L. Chaikof, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 631-638.
- [204] T. Tanikawa, M. Fridman, W. Zhu, B. Faulk, I. C. Joseph, D. Kahne, B. K. Wagner, P. A. Clemons, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5075-5083.
- [205] M. Morillo, V. Lequart, E. Grand, G. Goethals, A. Usubillaga, P. Villa, P. Martin, *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 281-287.
- [206] Q. Sun, Q. Yang, S. Gong, Q. Fu, Q. Xiao, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6778-6787.
- [207] X. Yang, Y. Sun, Q. Xu, Z. Guo, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2483-2491.
- [208] K. F. Johnson, R. Van Zeeland, L. M. Stanley, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2798-2801.
- [209] F. Schmidt, I. C. Rosnizeck, M. Spoerner, H. R. Kalbitzer, B. König, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *365*, 38-48.
- [210] J. I. Gavriilyuk, U. Wuellner, C. F. Barbas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1421-1424.
- [211] P. J. Jervis, L. R. Cox, G. S. Besra, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 320.
- [212] G. Zech, H. Kunz, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4136-4149.

- [213] J. Zeng, S. Vedachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 42-45.
- [214] R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7663-7678.
- [215] A. Y. Chernyak, A. B. Levinsky, B. A. Dmitriev, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 269-282.

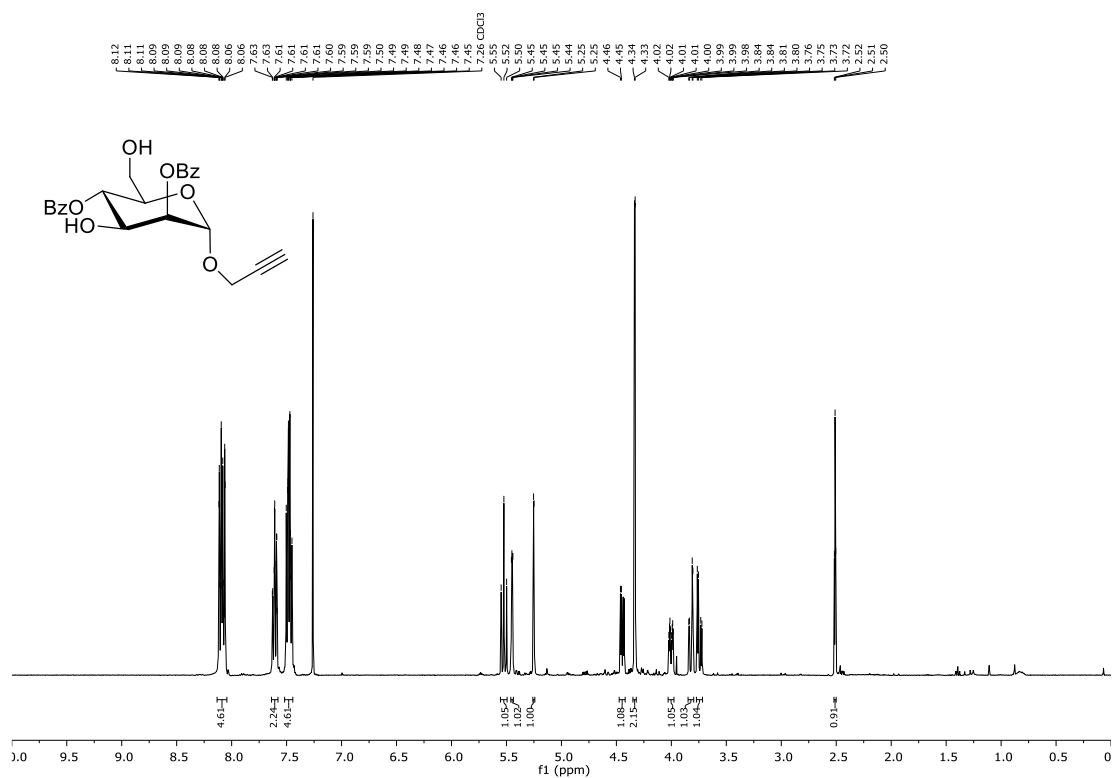
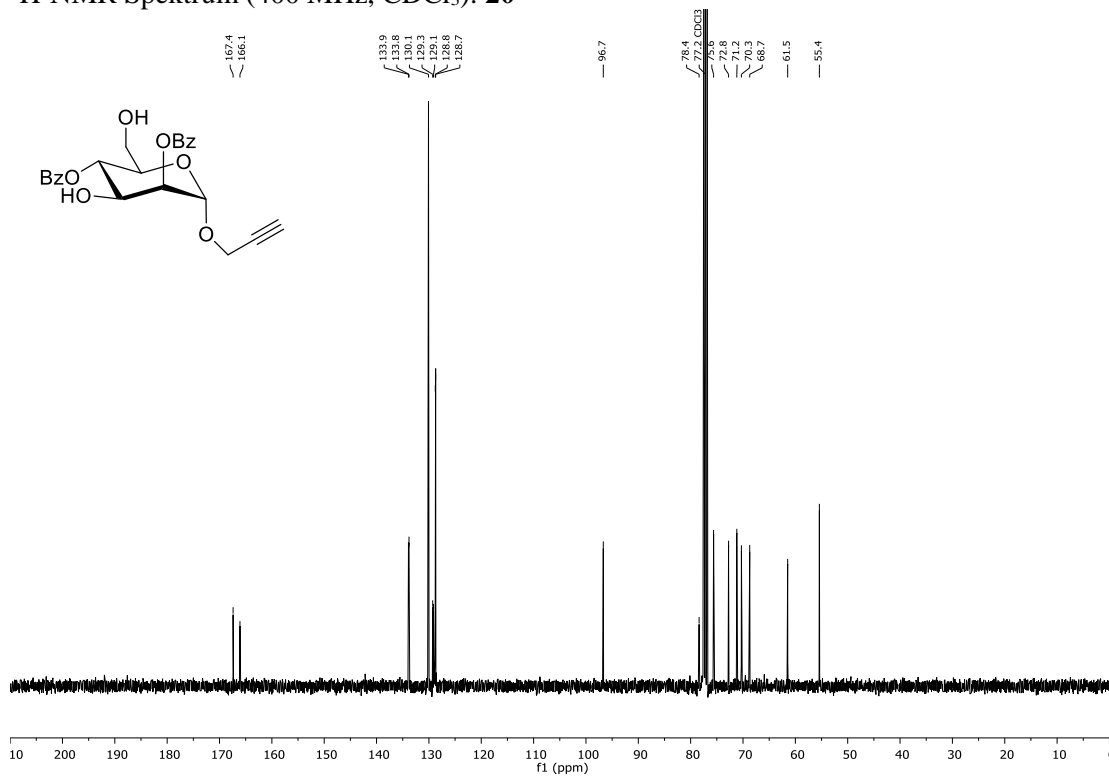
11. Spektrenanhang

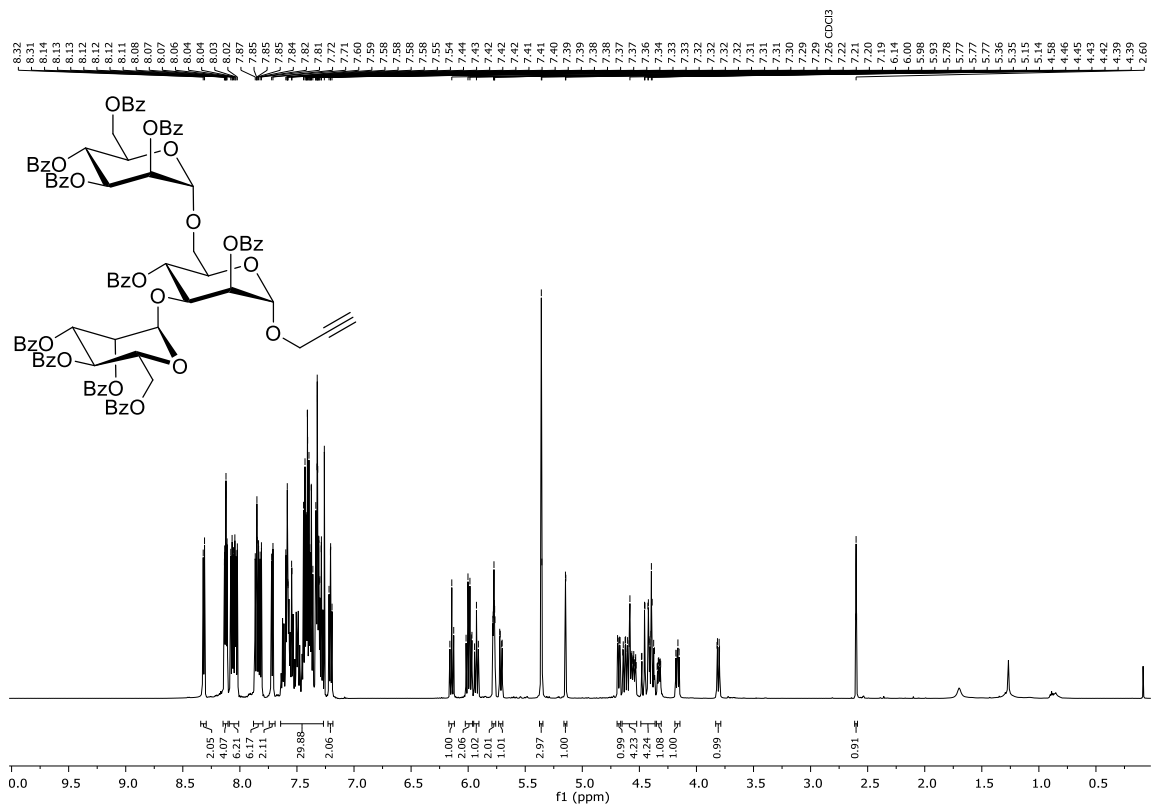
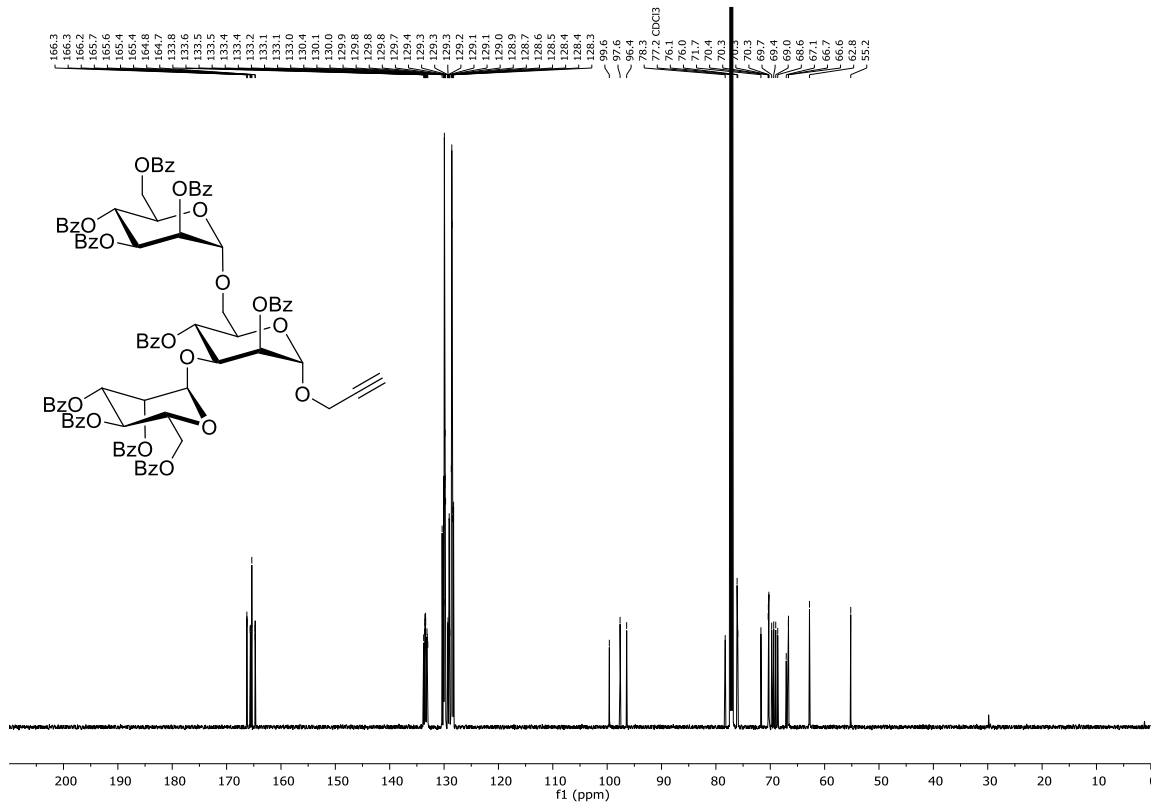
Im Folgenden sind ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von ausgewählten Verbindungen dargestellt.

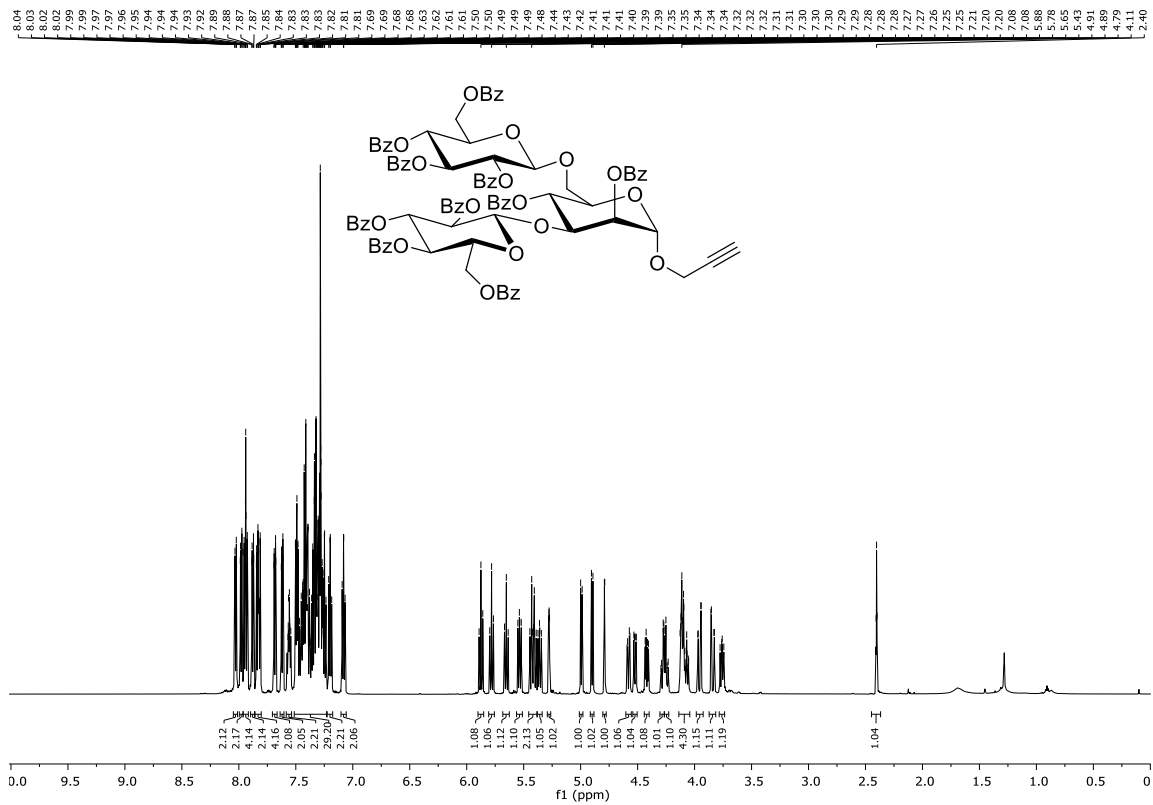
Die Spektren sind in die einzelnen Kapitel der Arbeit eingeteilt:

- 11.1 Spektren zu Kapitel 3.2: Synthese der trisaccharidischen Strukturen
ab Seite 392
- 11.2 Spektren zu Kapitel 3.3: Synthese der Trimannose-Einheit mit direkt
angebundenem Linker
ab Seite 403
- 11.3 Spektren zu Kapitel 3.4: Synthese des GlcNAc 3- β 1 Fuc-Disaccharids
ab Seite 406
- 11.4 Spektren zu Kapitel 4.2: Synthese der Diglycosylindole mit am Saccharid
angebundenem Linker
ab Seite 410
- 11.5 Spektren zu Kapitel 4.3: Synthese der Diglycosylindole mit angebundenem
Linker am Indol
ab Seite 420
- 11.6 Spektren zu Kapitel 5: Synthese der Dinaphthyl-Mannosyl-Glycerol-Einheit
ab Seite 428
- 11.7 Spektren zu Kapitel 6: Aufbau der Galactofuranose-Einheit
ab Seite 432
- 11.8 Spektren zu Kapitel 7: Synthese von Monomeren für verschiedene
Polymerisationen
ab Seite 435
- 11.9 Spektren zu Kapitel 8: Synthese von Saccharid-Dendrimere
ab Seite 438

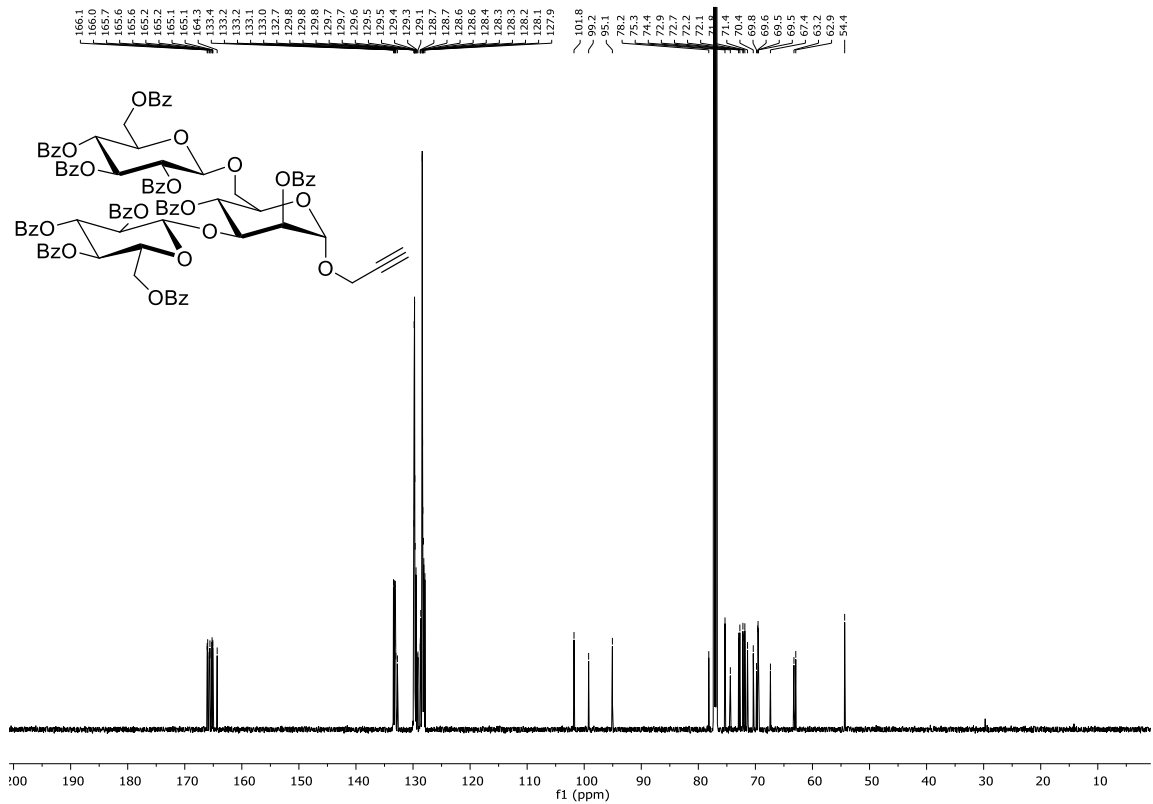
11.1 SPEKTREN ZU KAPITEL 3.2

 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (400 MHz, CDCl_3): **20** $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3): **20**

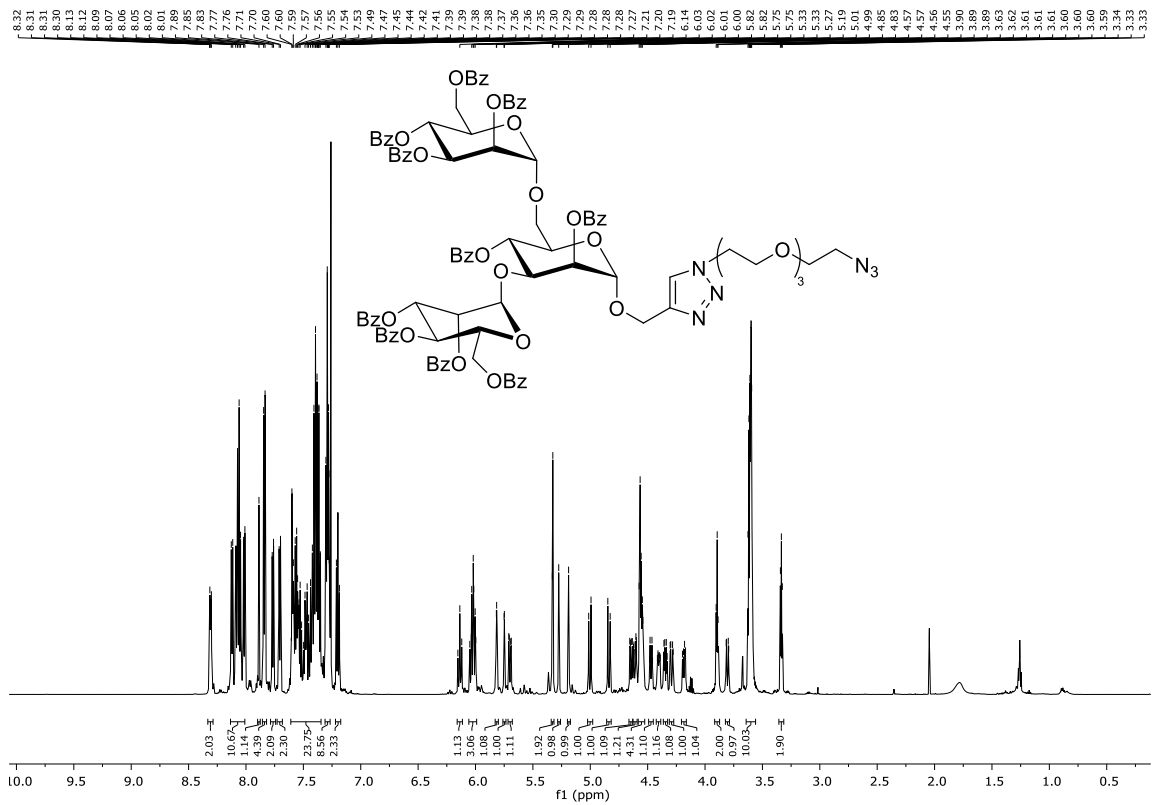
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃): **44**¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃): **44**



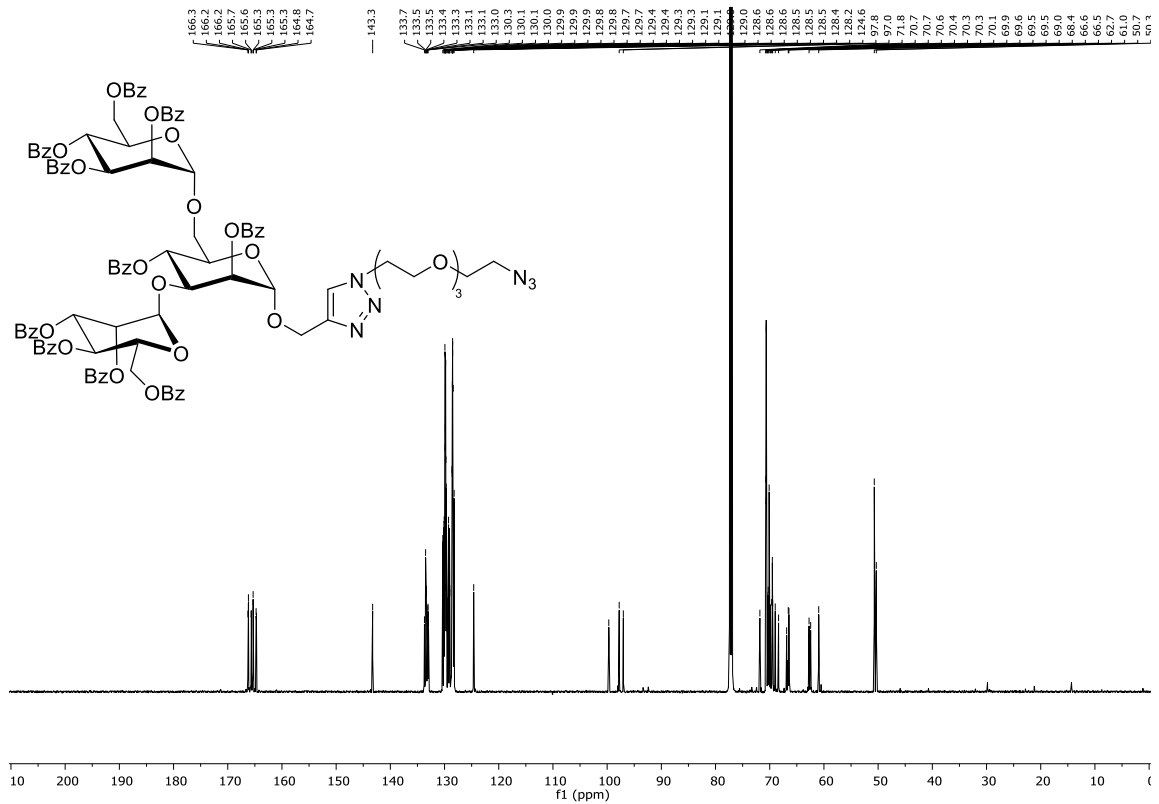
¹H-NMR Spectrum (600 MHz, CDCl₃): 49



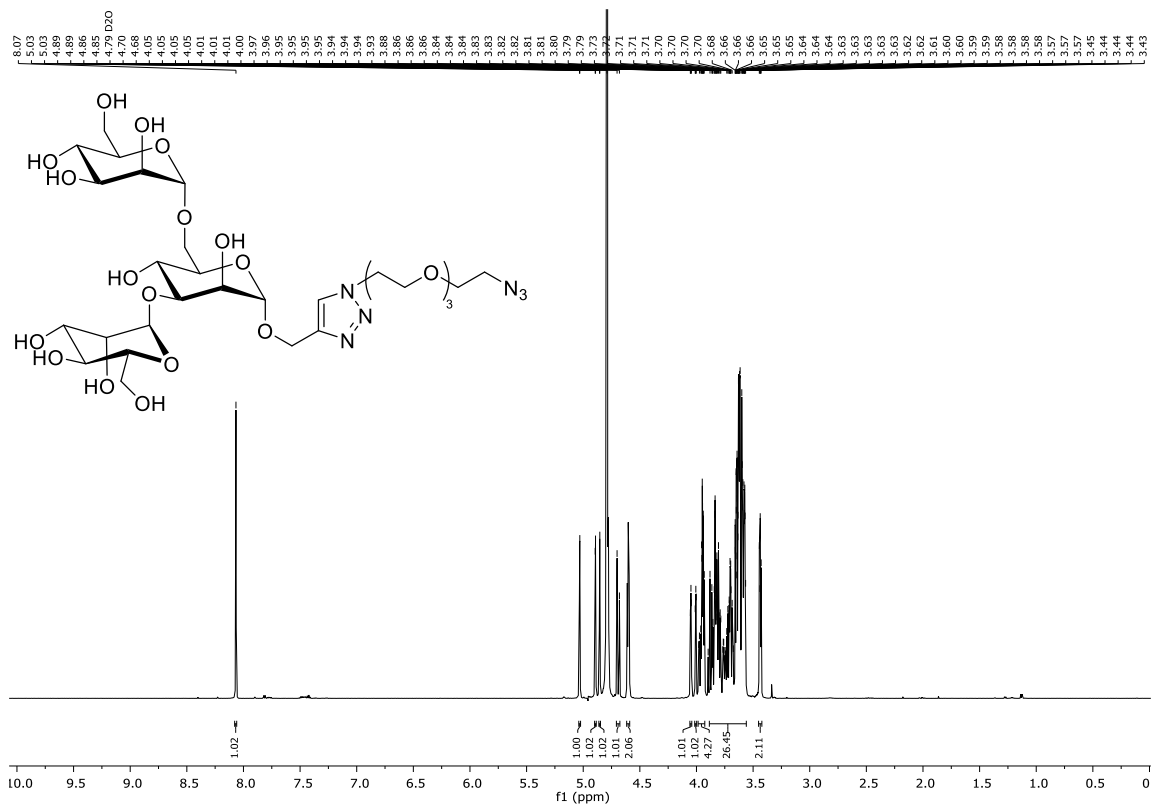
¹³C-NMR Spectrum (151 MHz, CDCl₃): 49



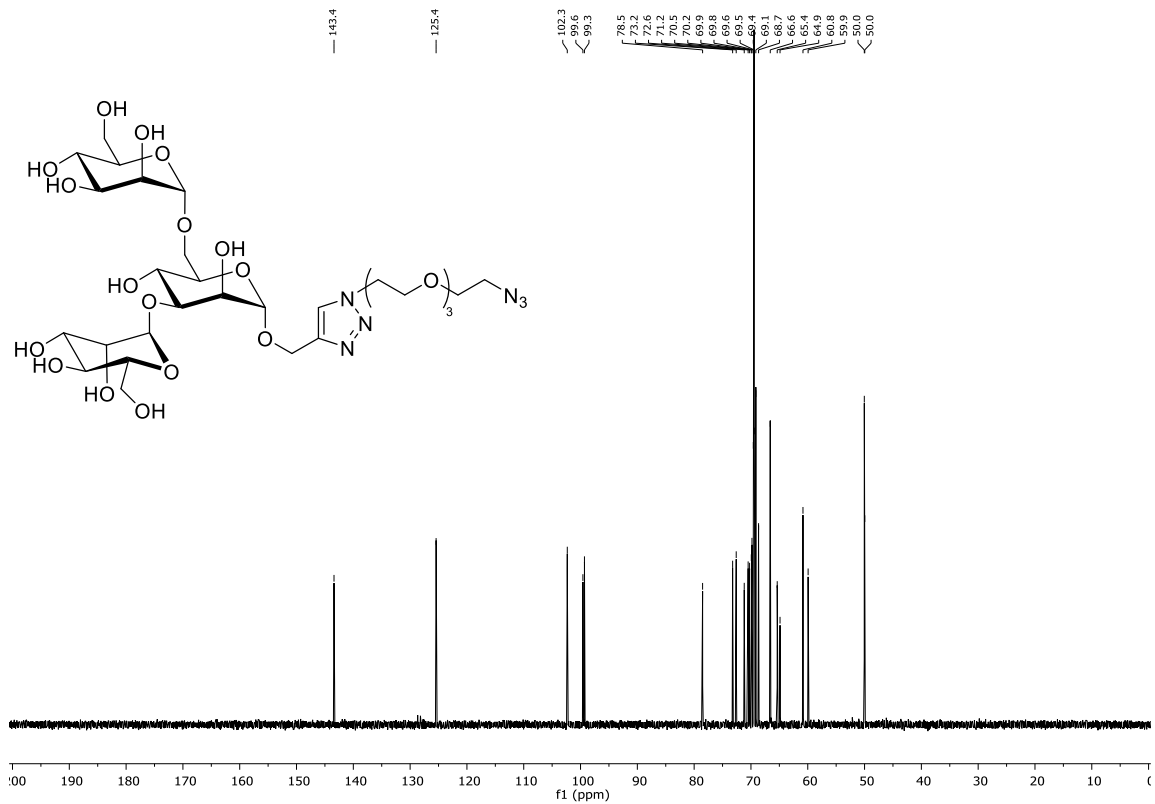
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃): 72



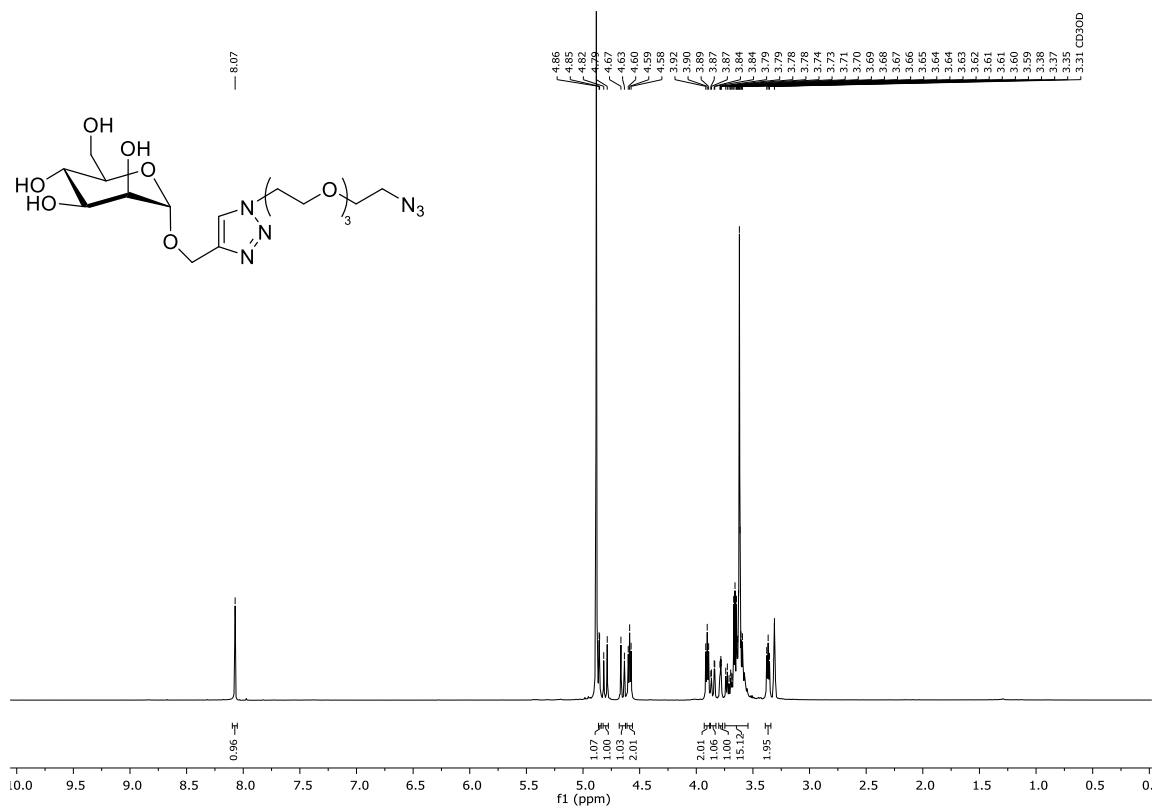
¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃): 72



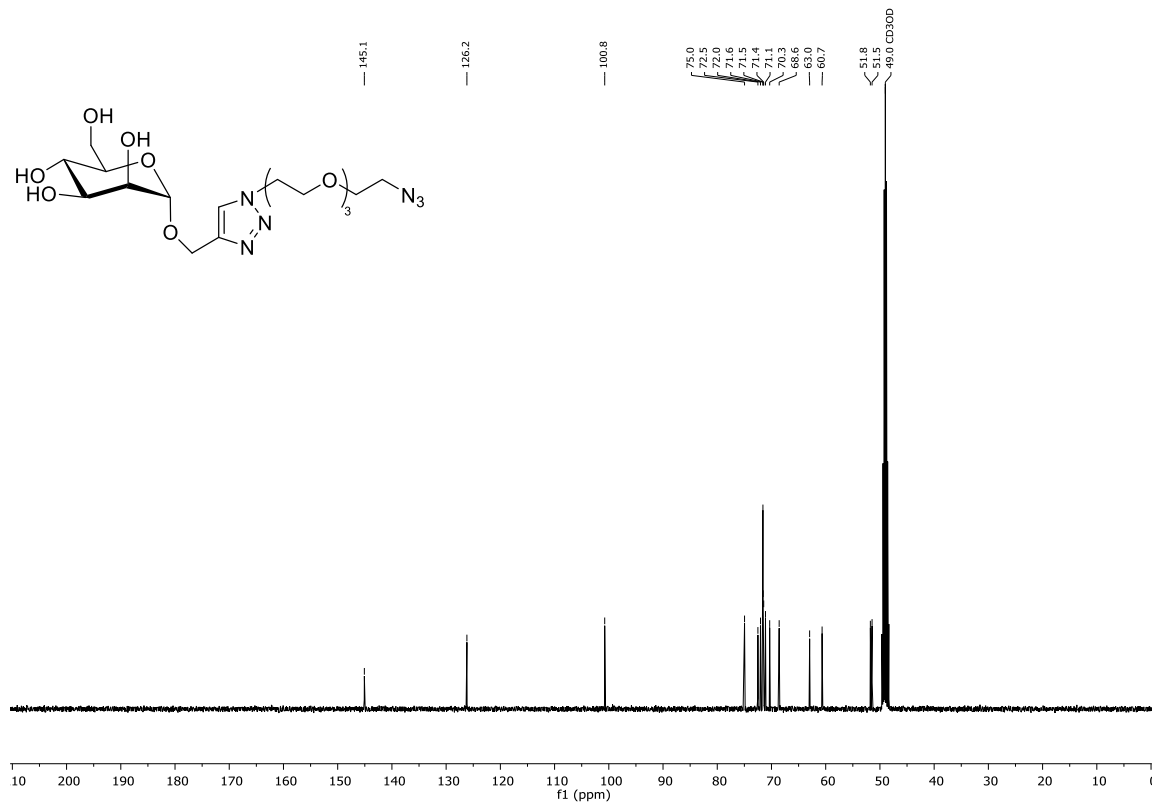
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, D₂O): 78



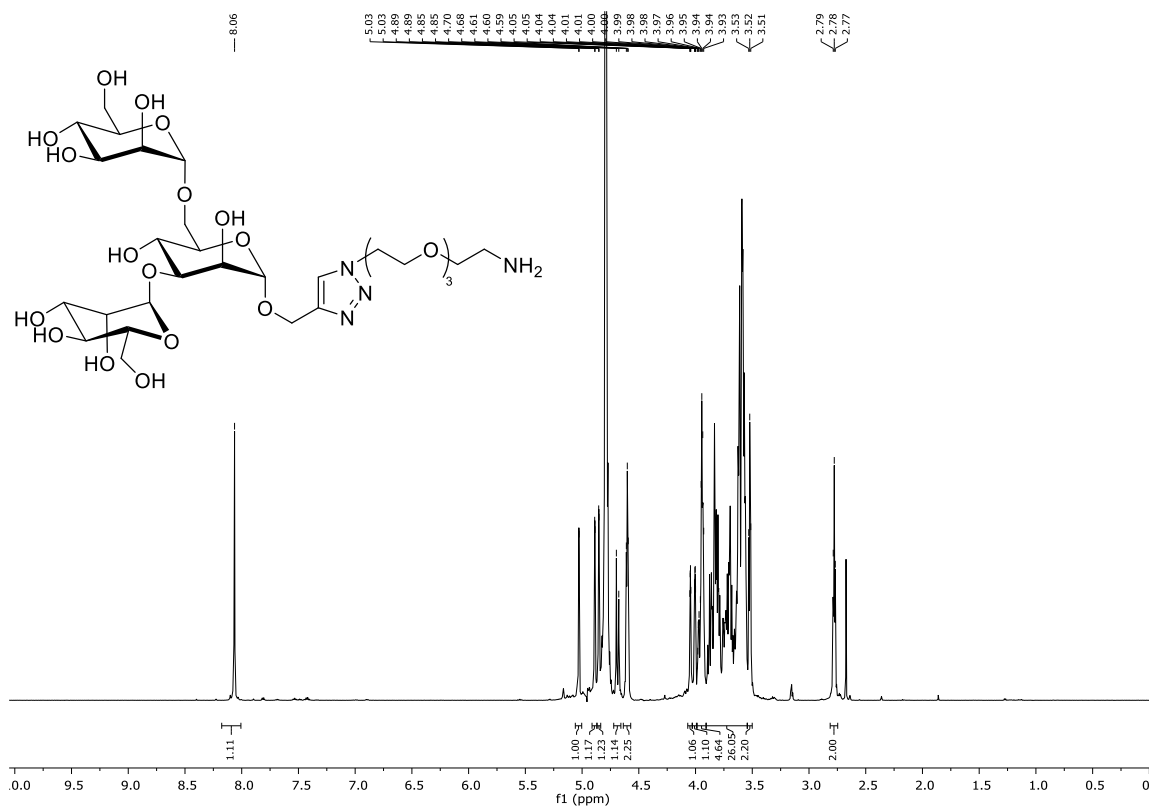
¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, D₂O): 78



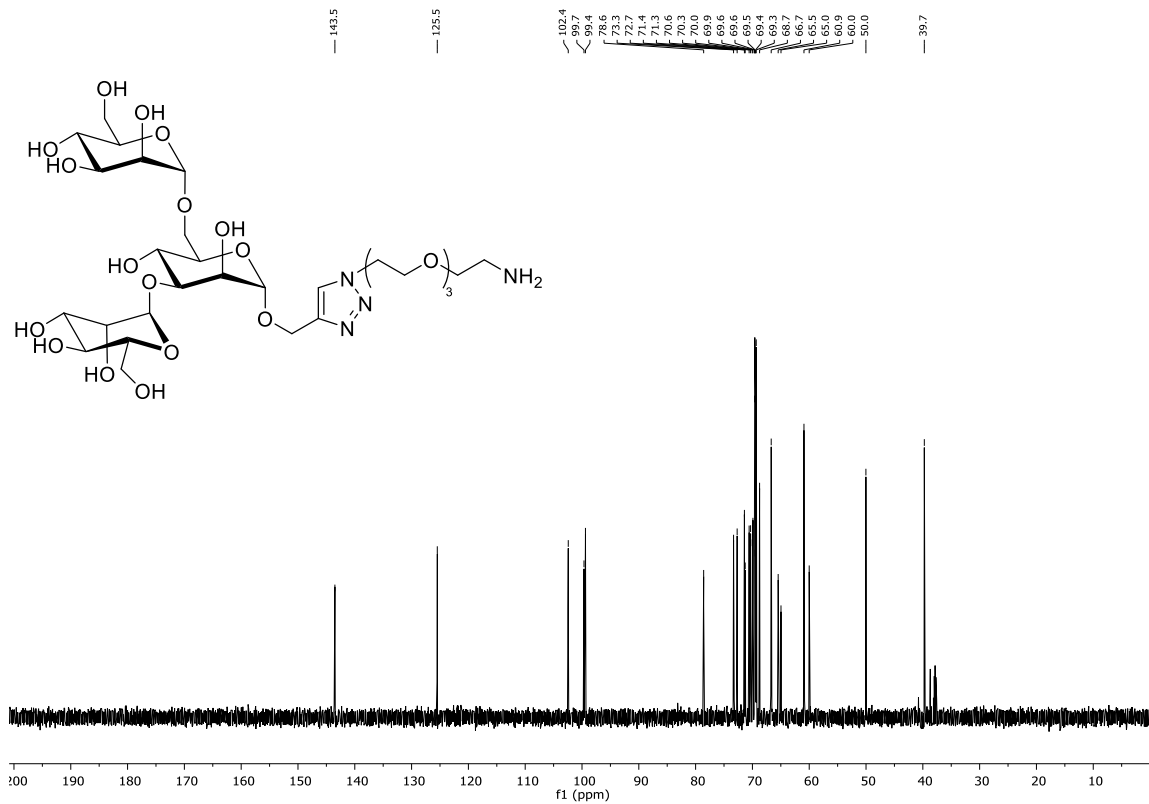
¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CD₃OD): 77



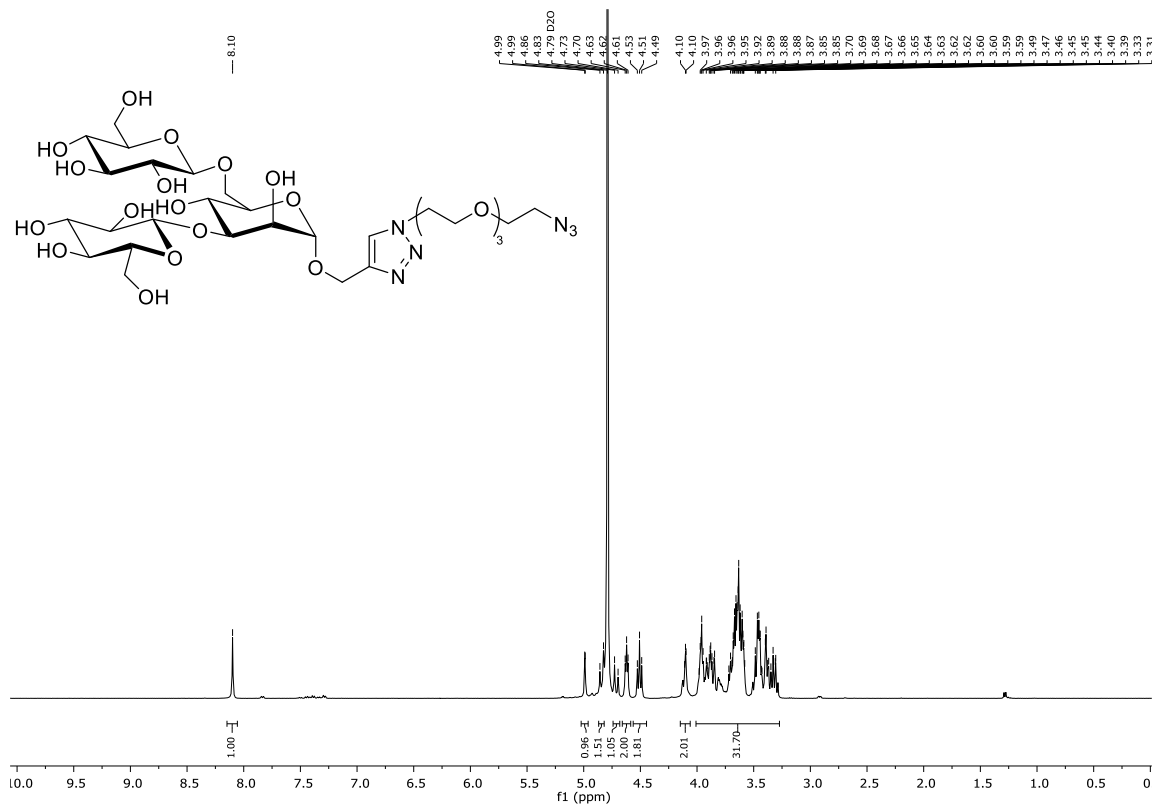
¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CD₃OD): 77



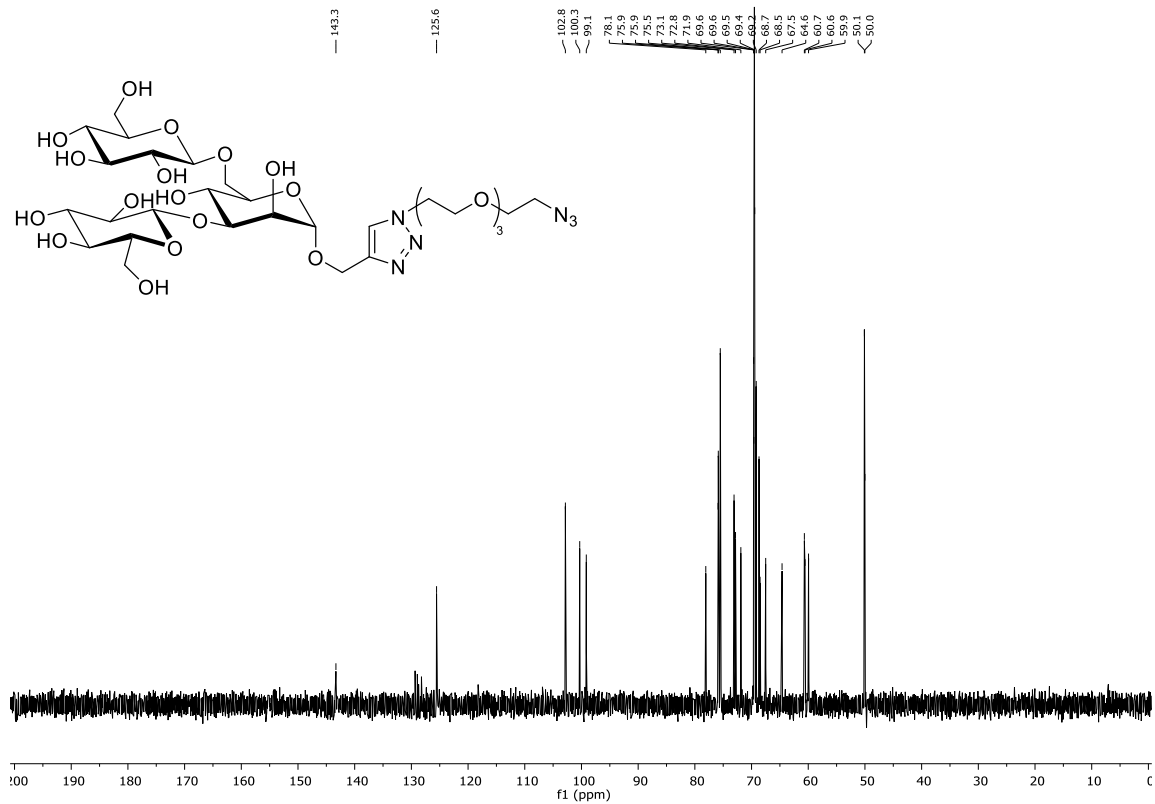
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, D₂O): **94**



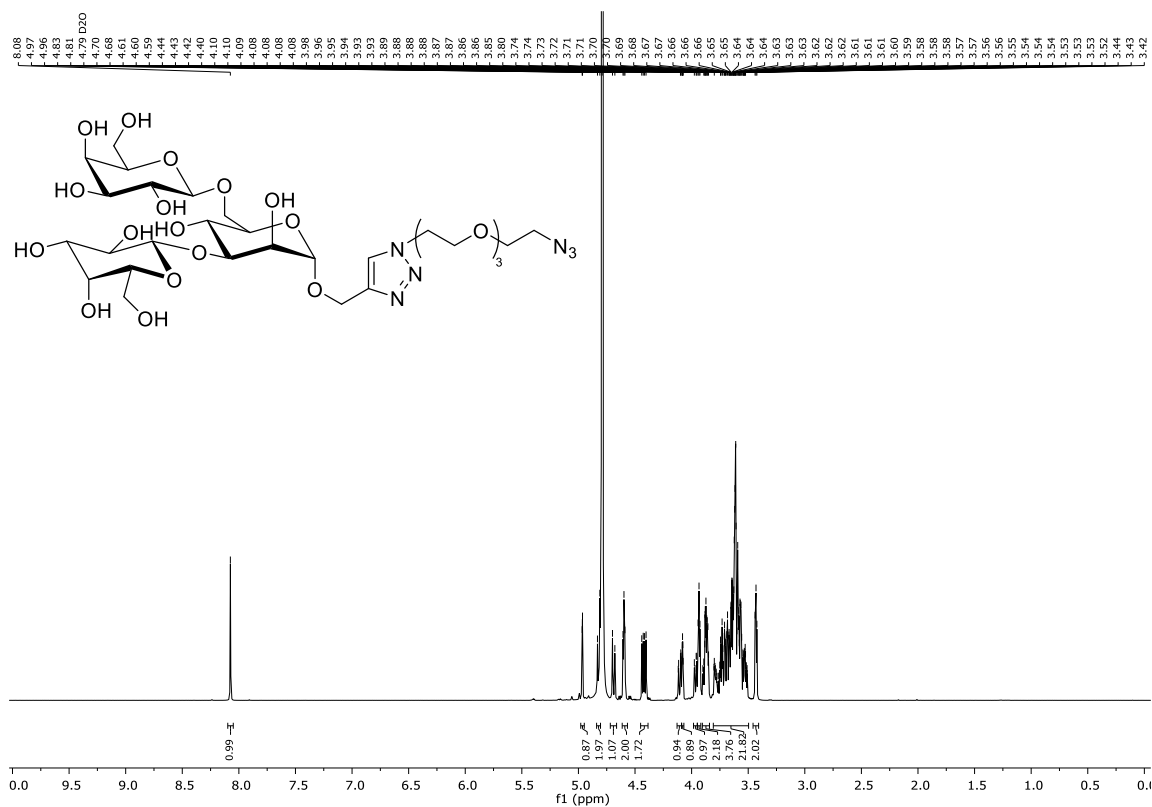
¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, D₂O): **94**



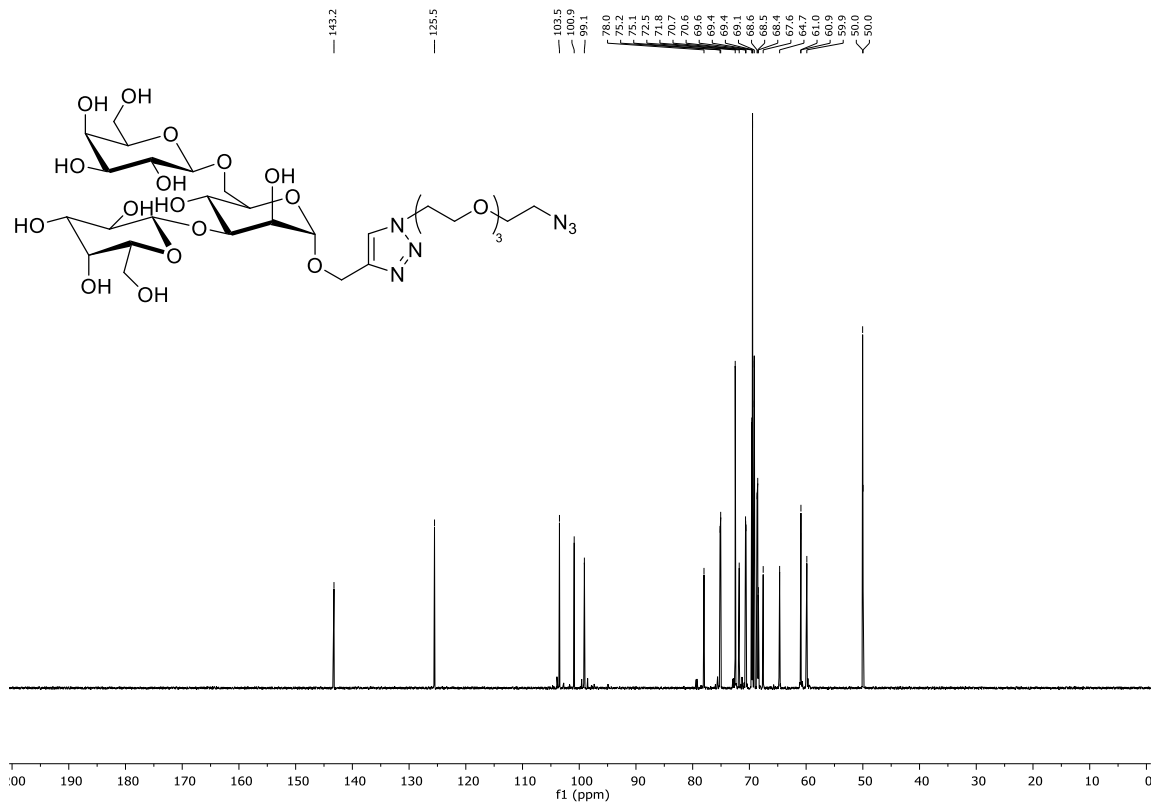
¹H-NMR Spektrum (400 MHz, D₂O): 81



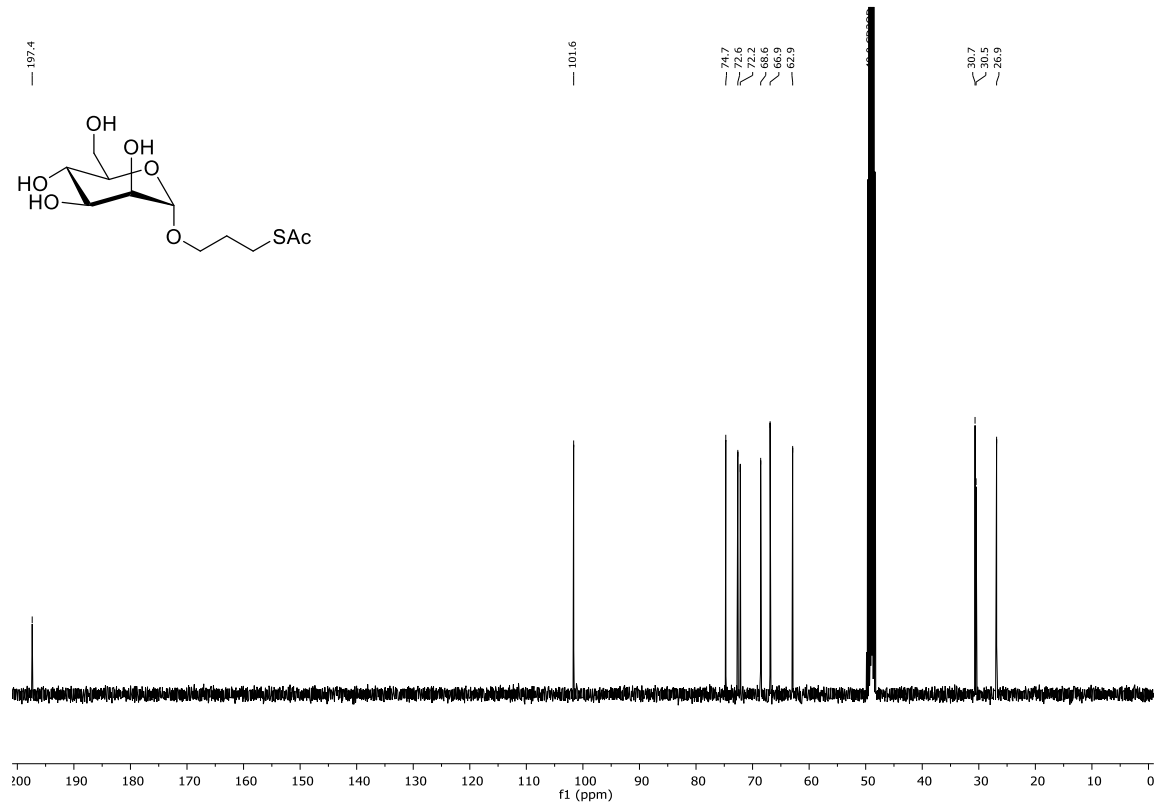
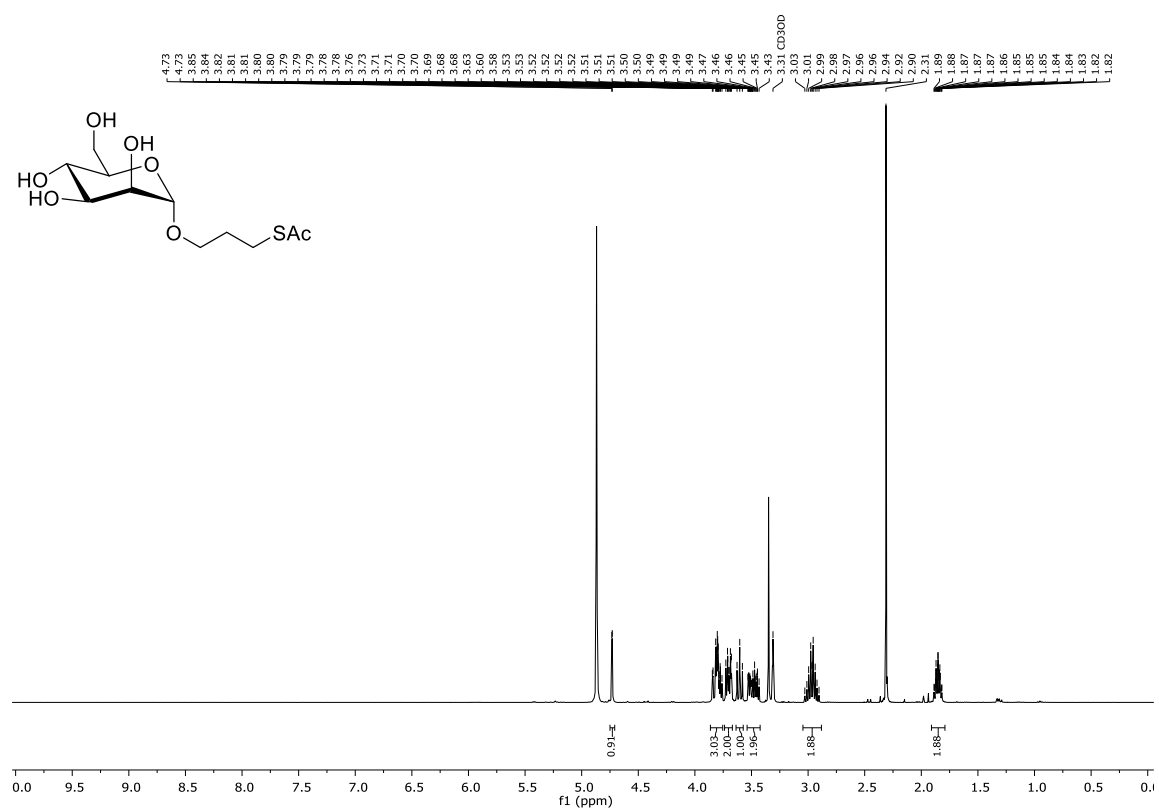
¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, D₂O): 81



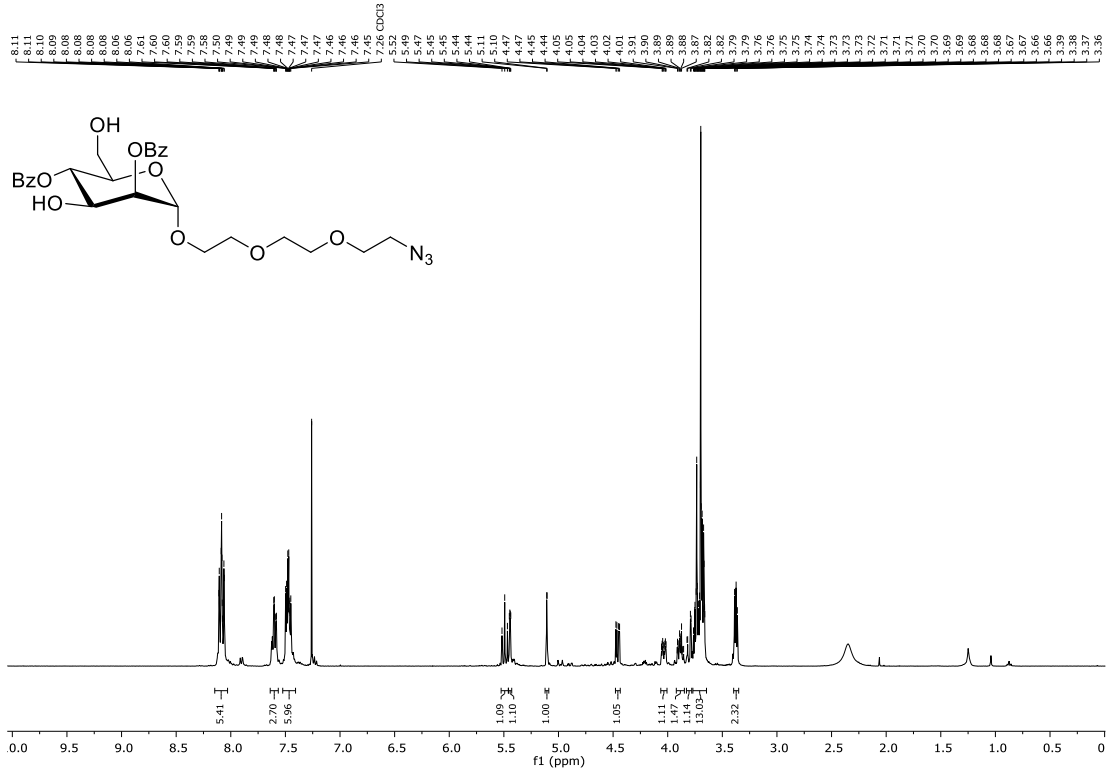
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, D₂O): **80**



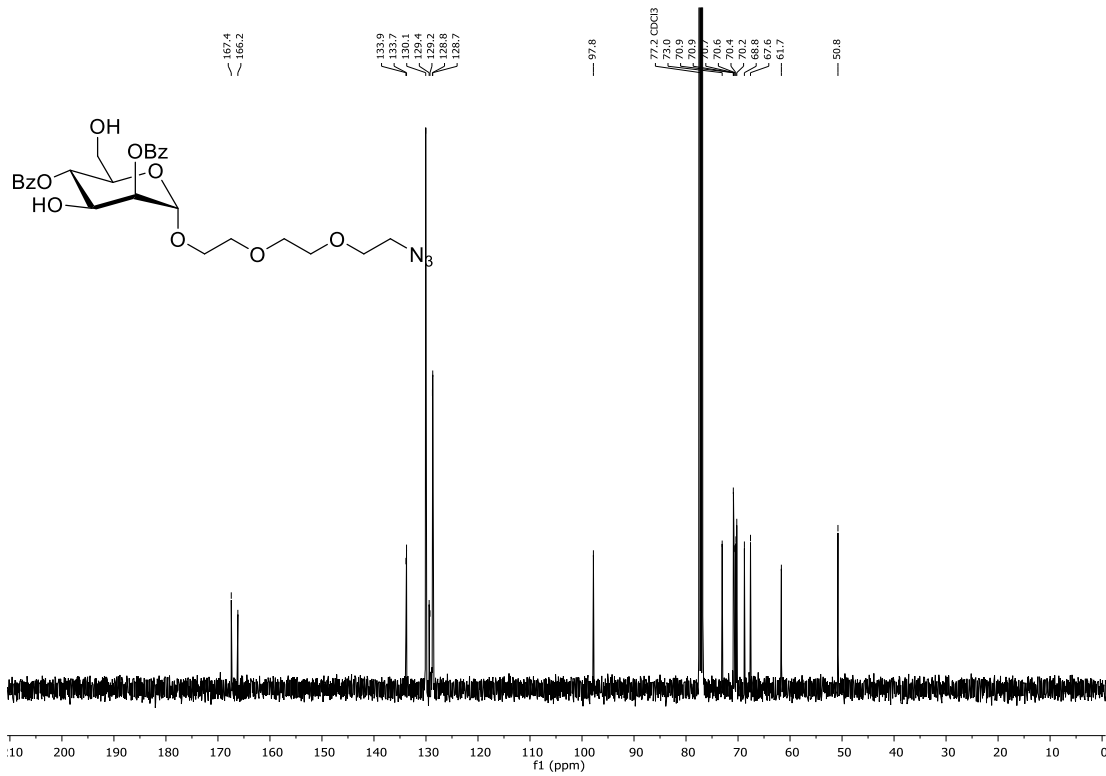
¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, D₂O): **80**



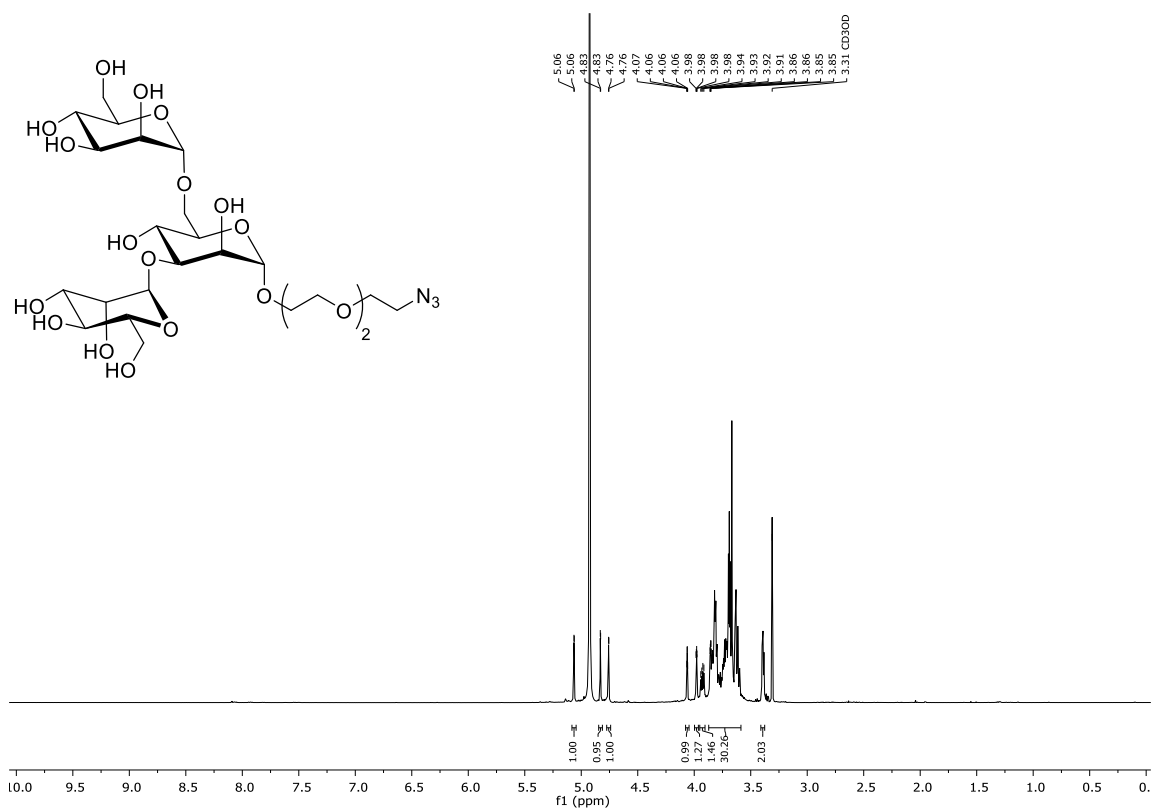
11.2 SPEKTREN ZU KAPITEL 3.3



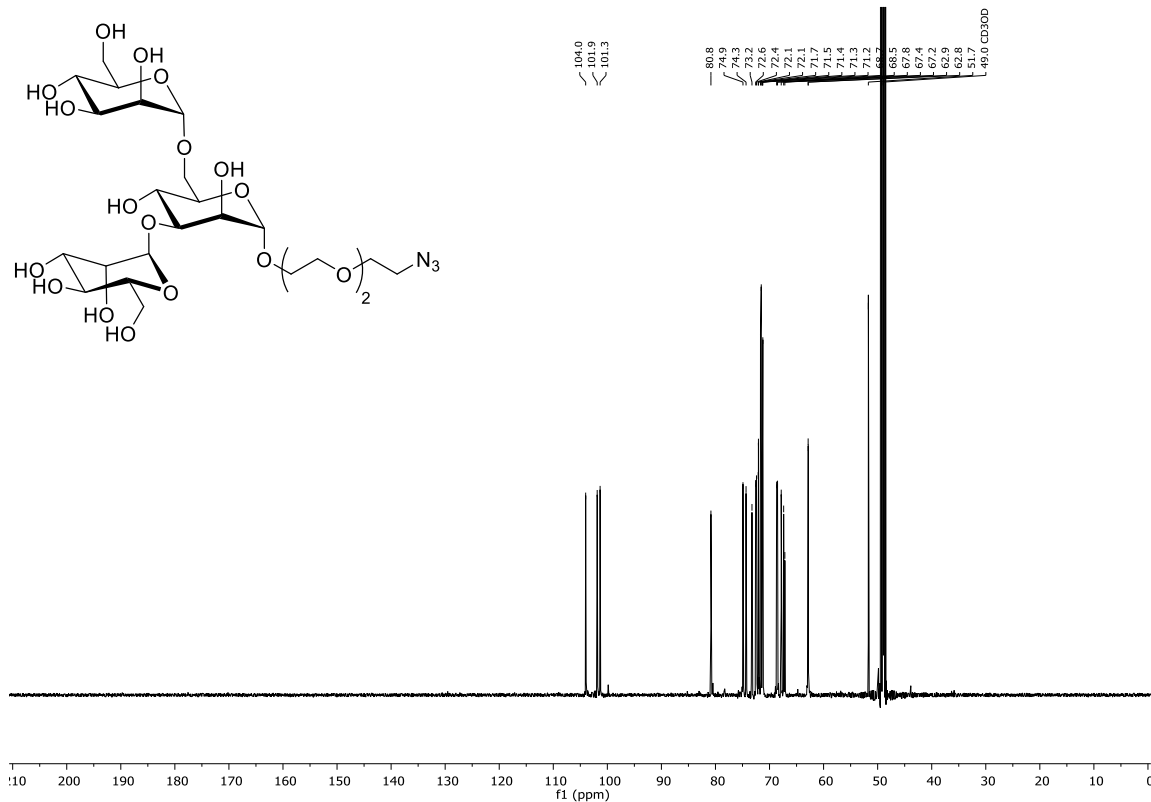
¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 105



¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 105

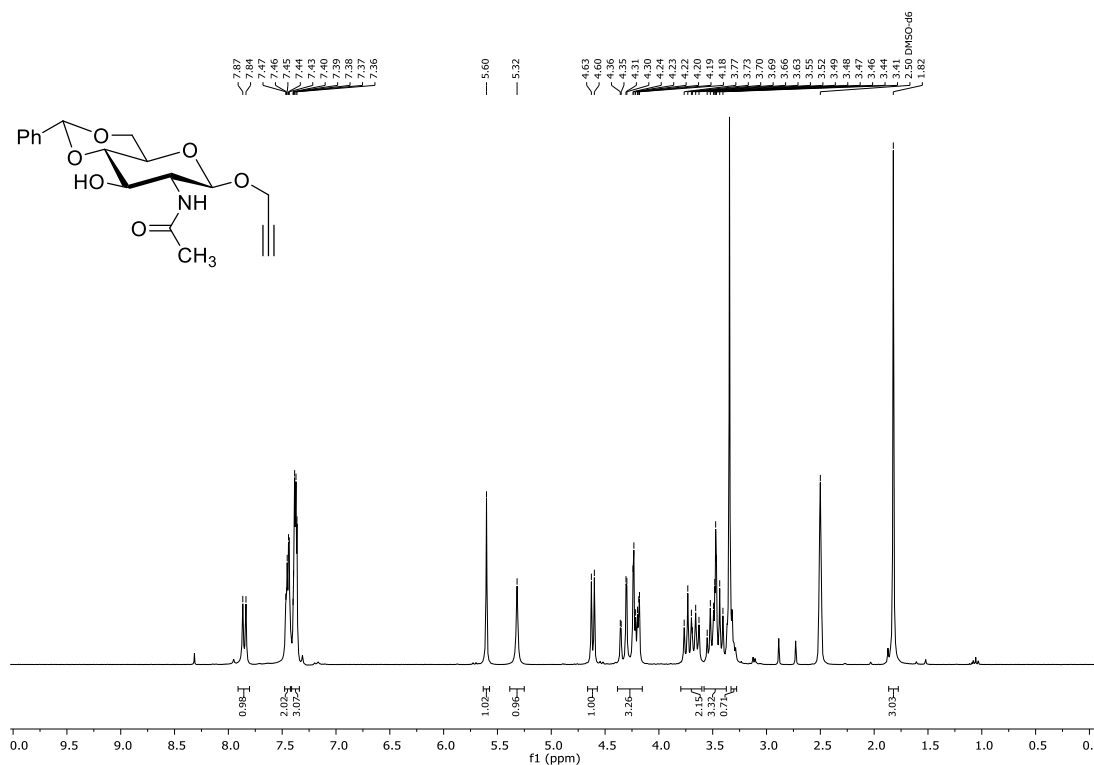
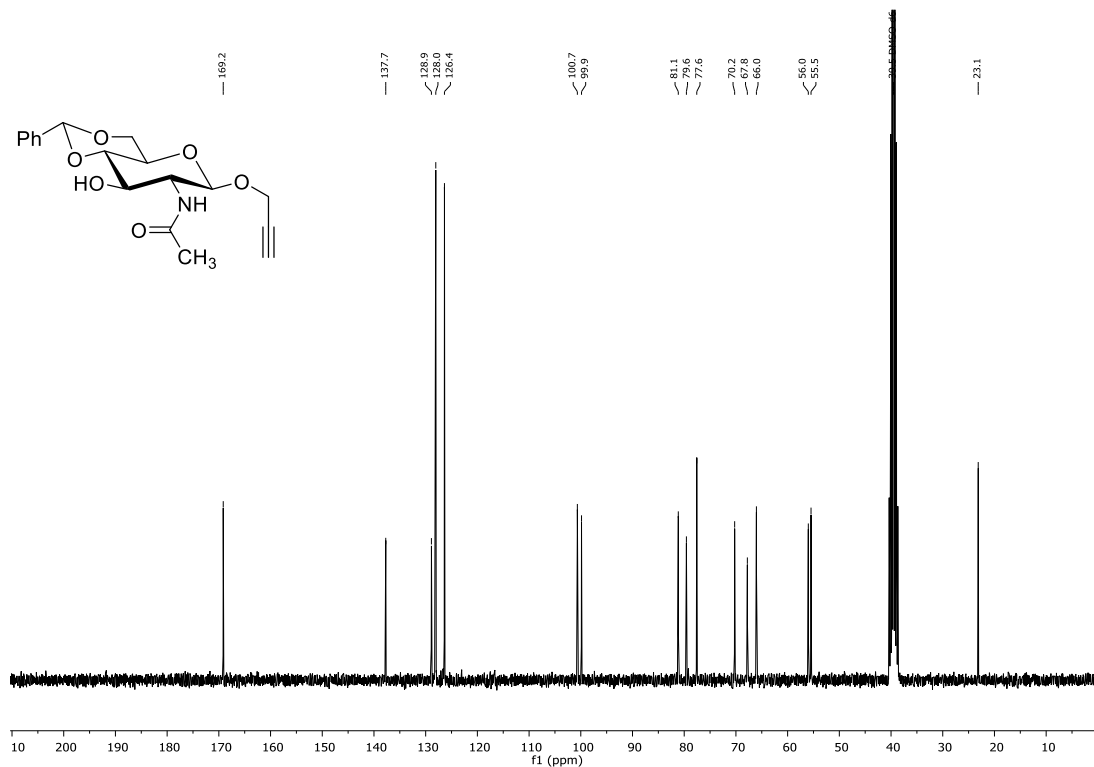


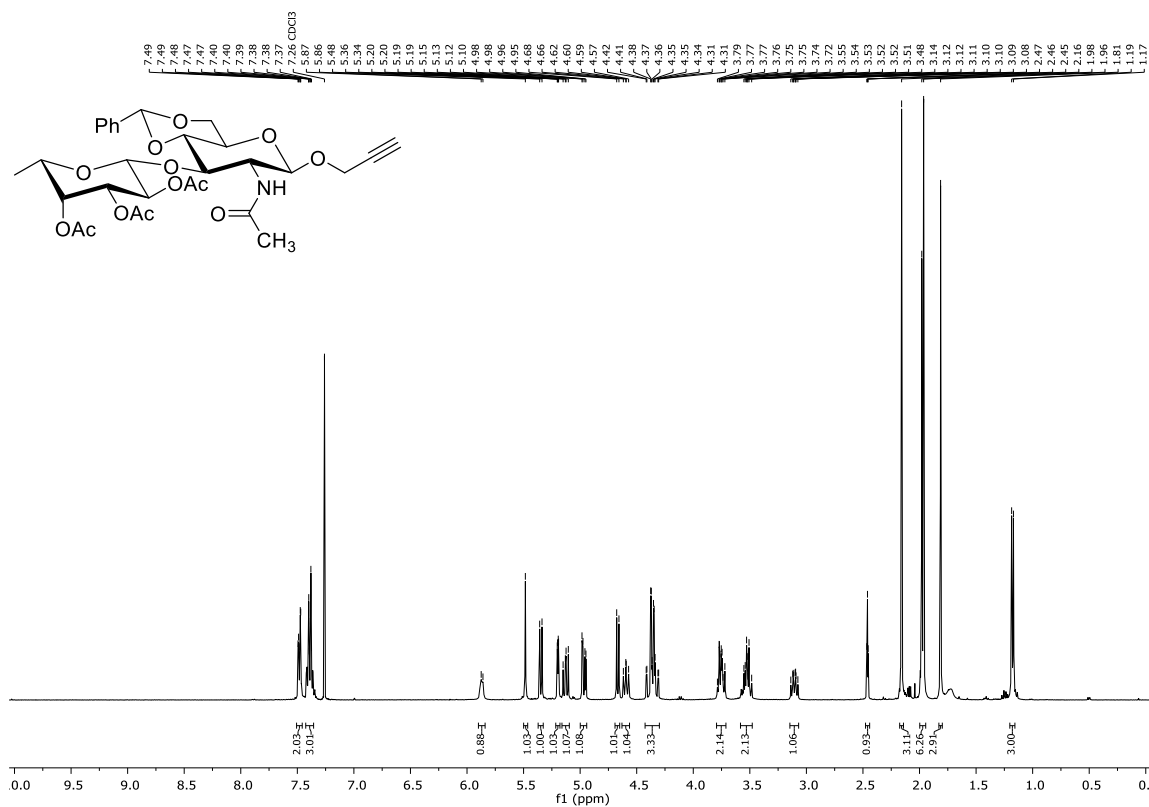
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CD₃OD): 108



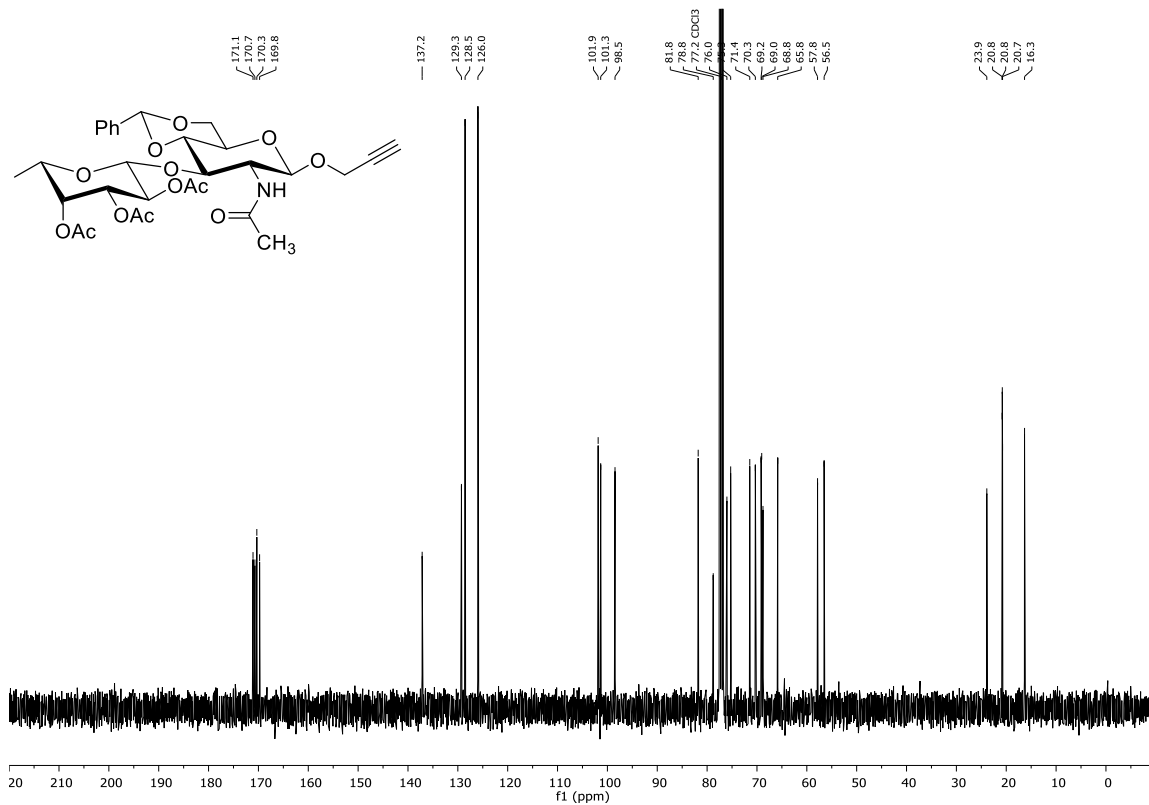
¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CD₃OD): 108

11.3 SPEKTREN ZU KAPITEL 3.4

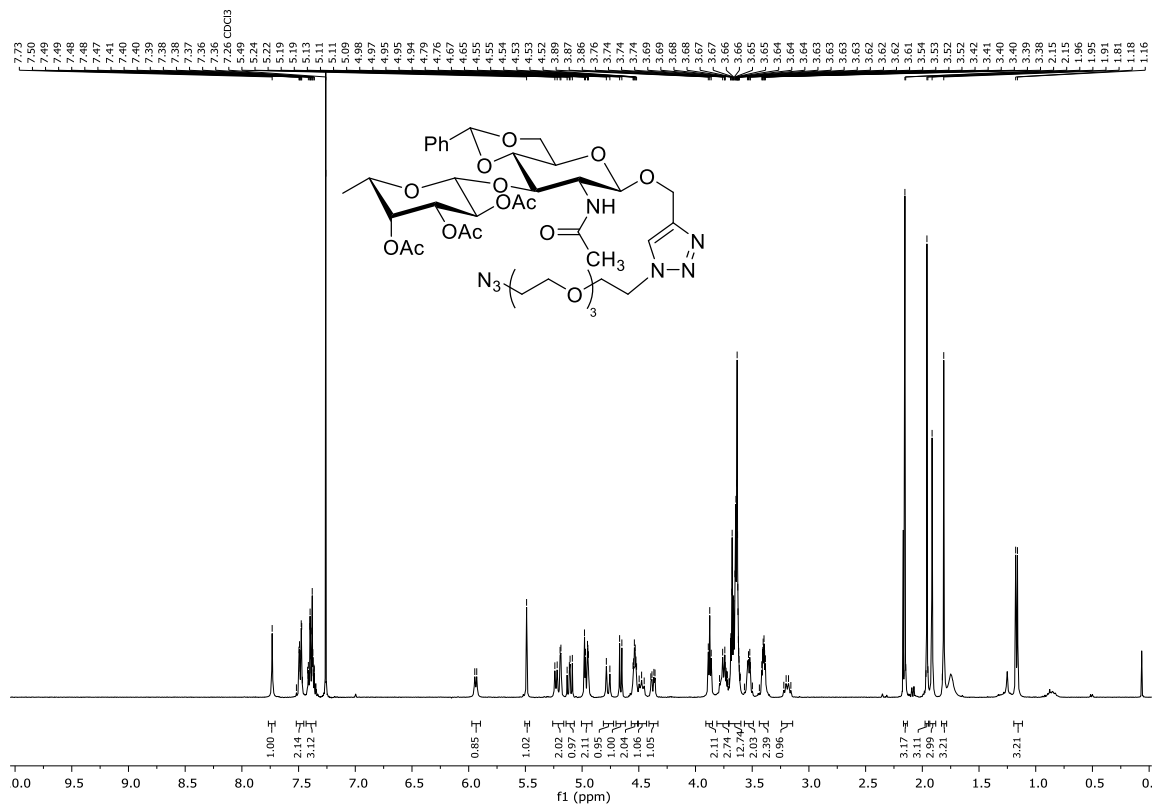
¹H-NMR Spektrum (300 MHz, d⁶-DMSO): 114¹³C-NMR Spektrum (75.5 MHz, d⁶-DMSO): 114



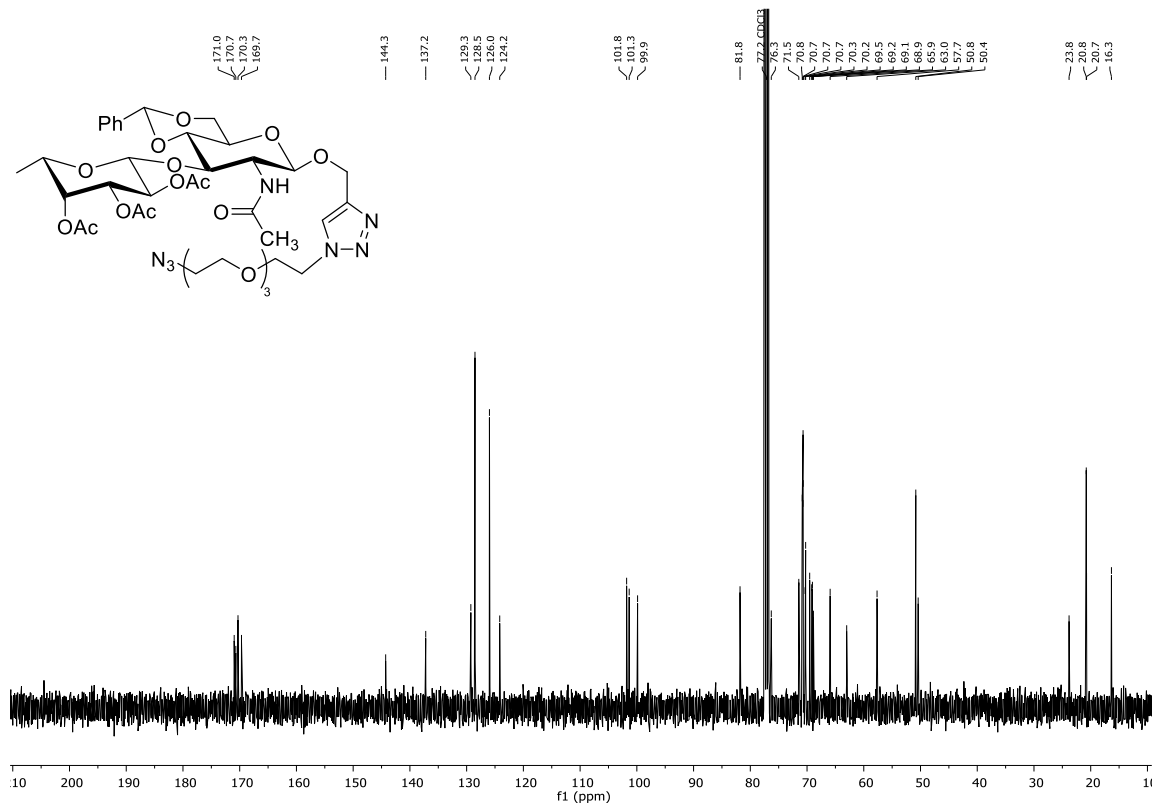
¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 118



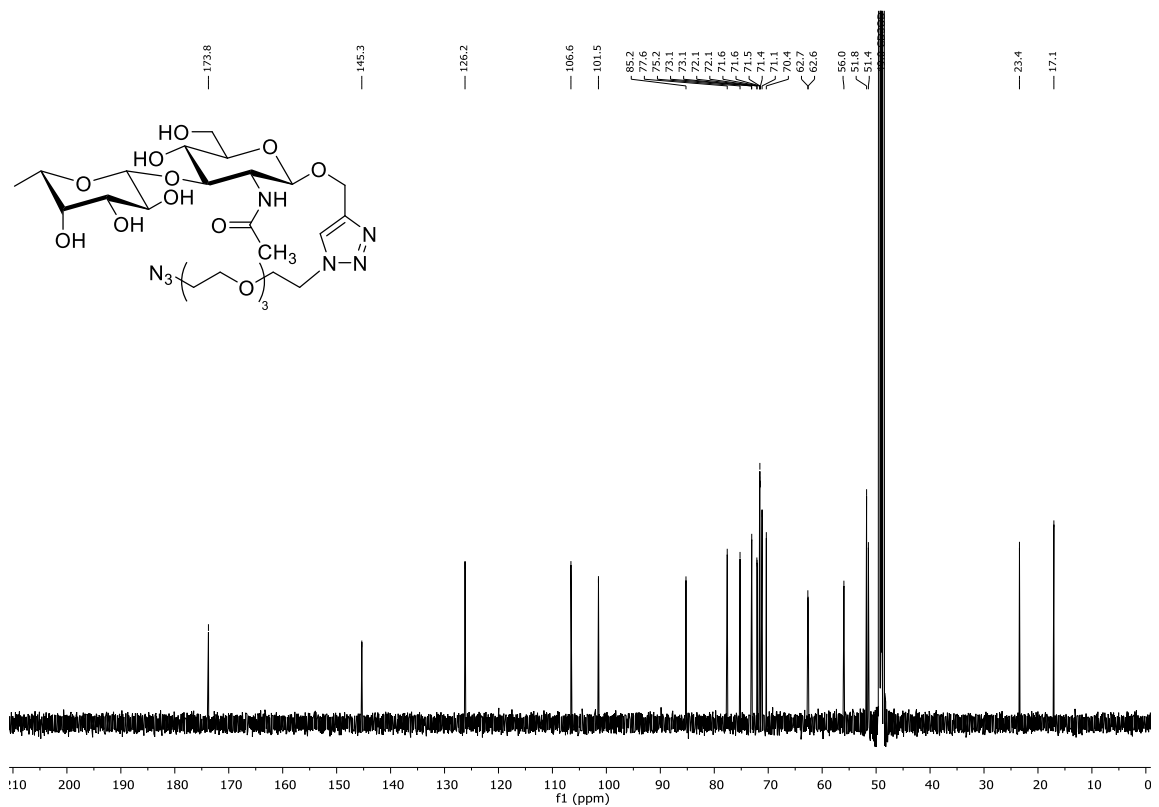
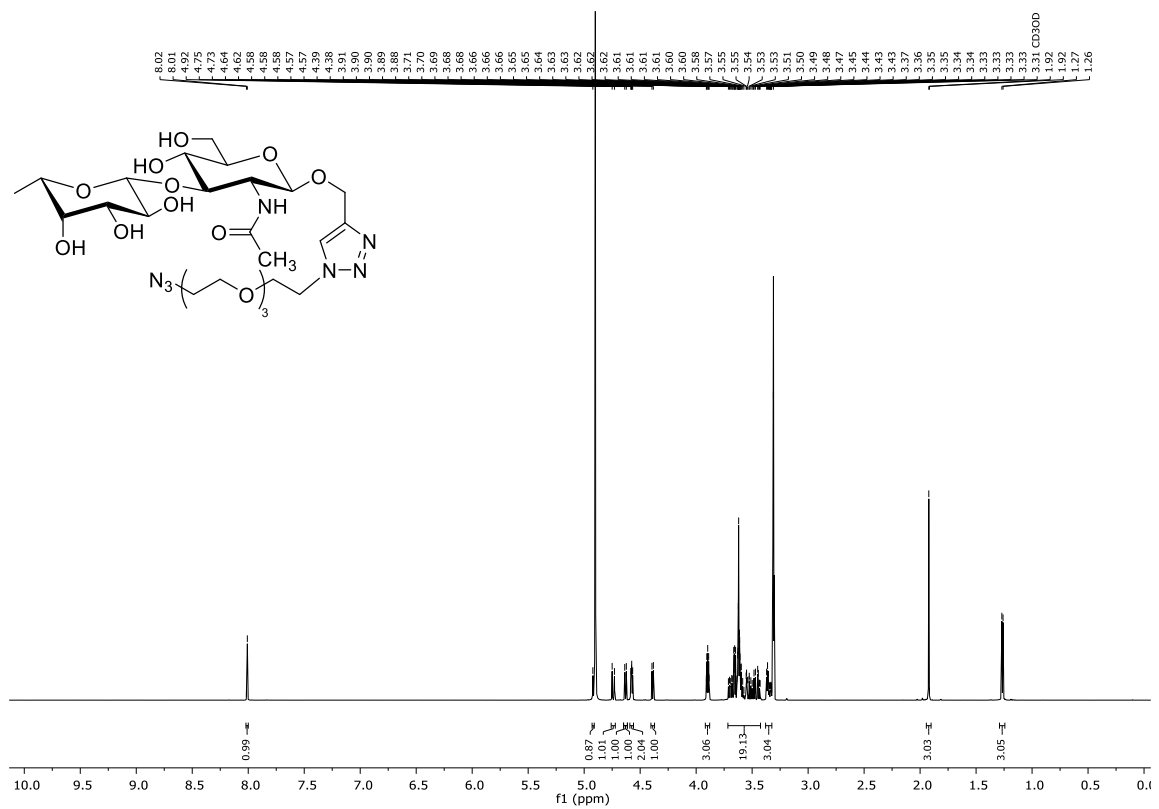
¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 118

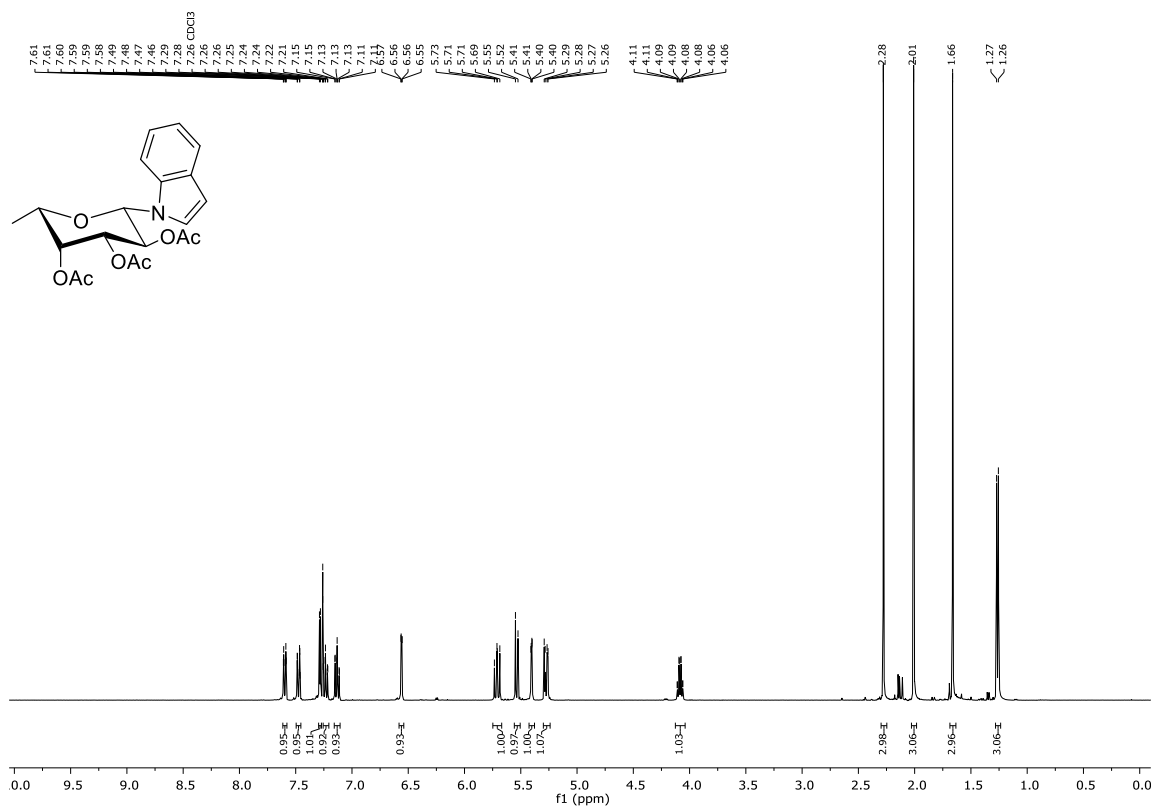


¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 125

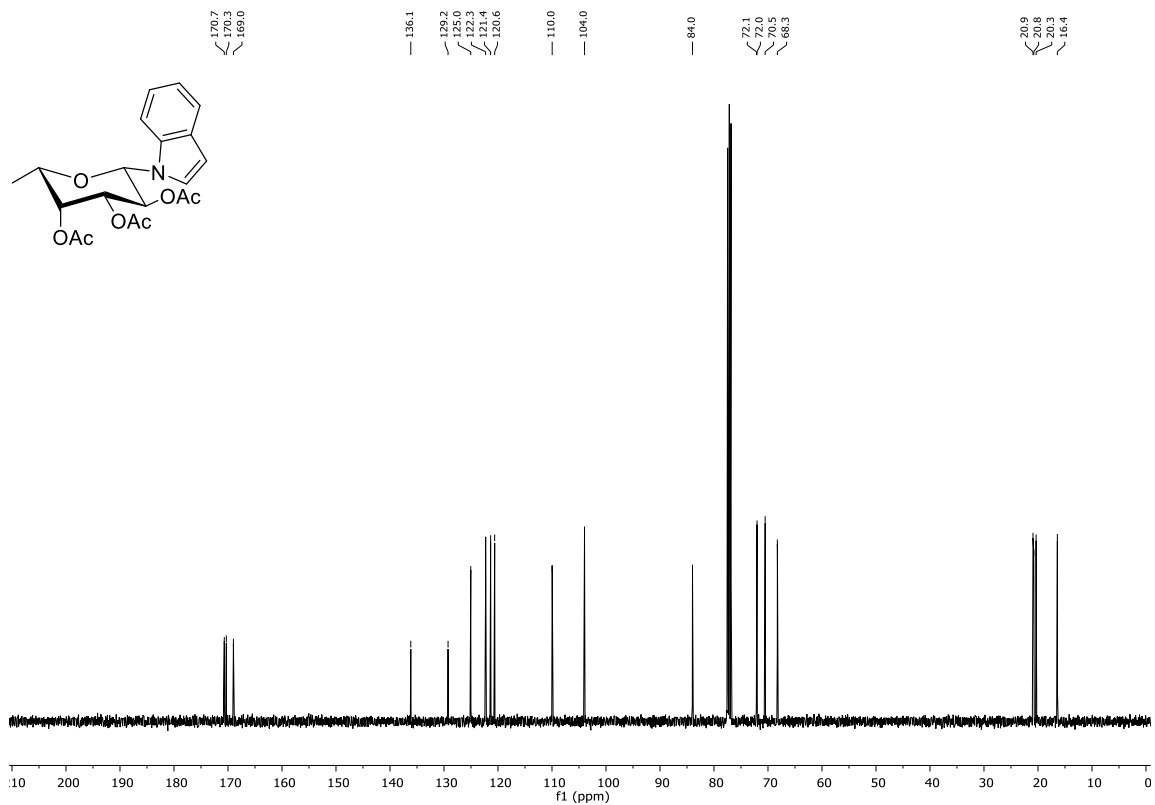


¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 125

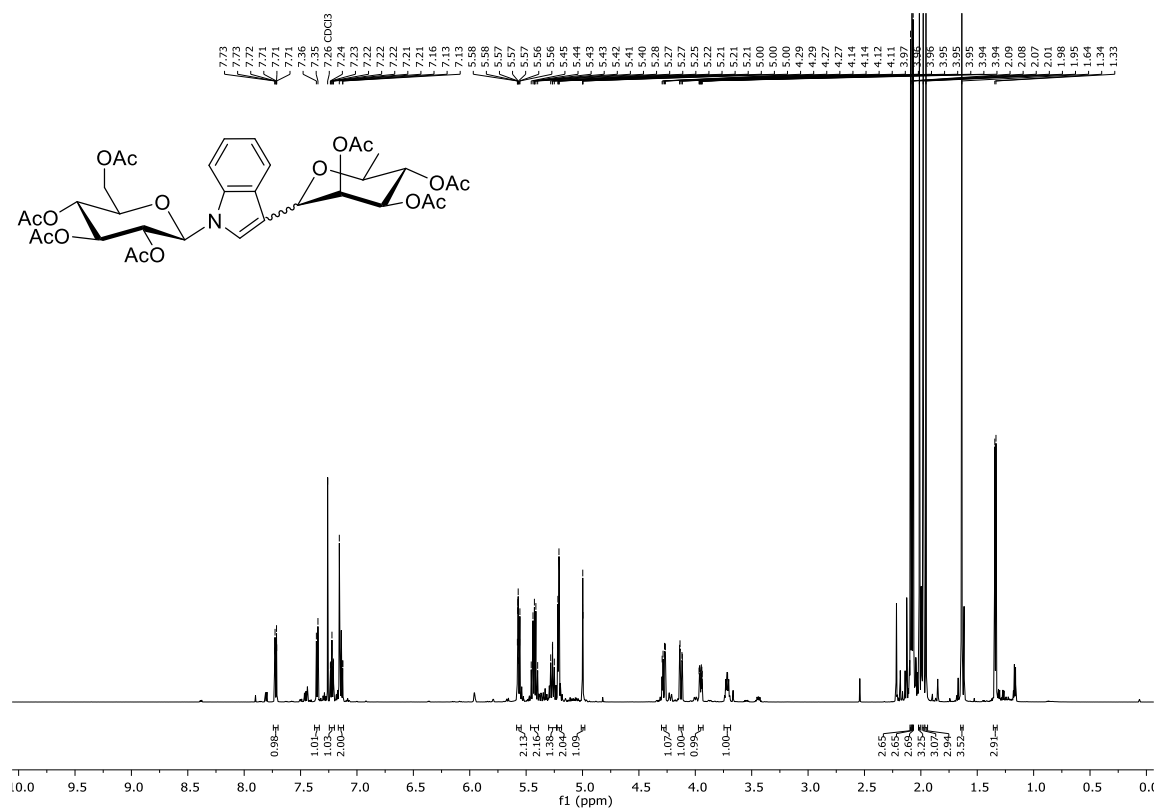




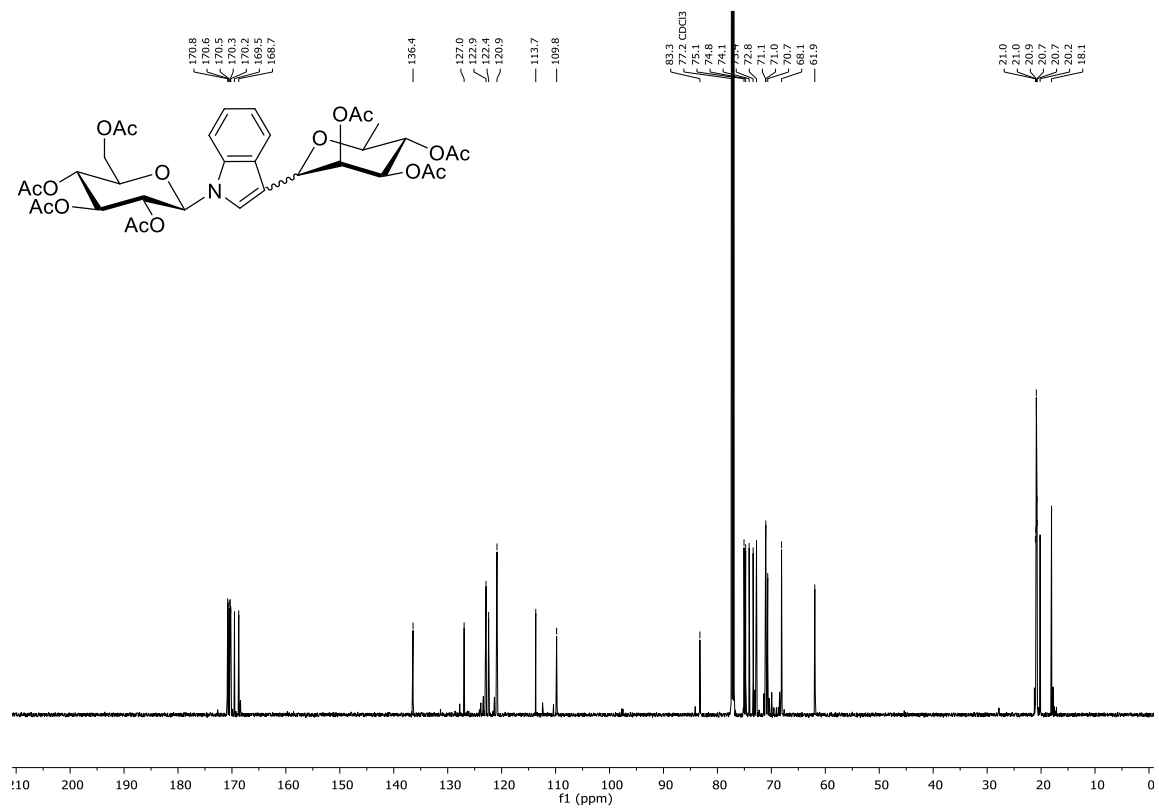
¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 139



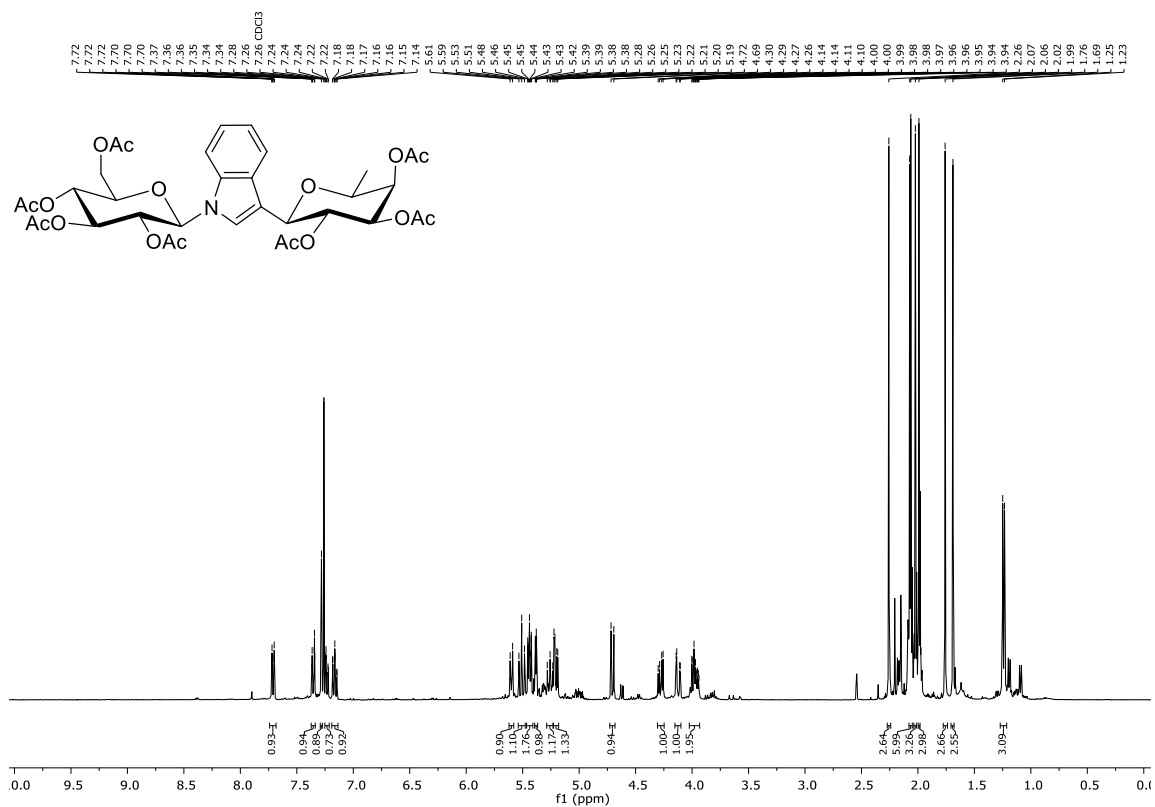
¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 139



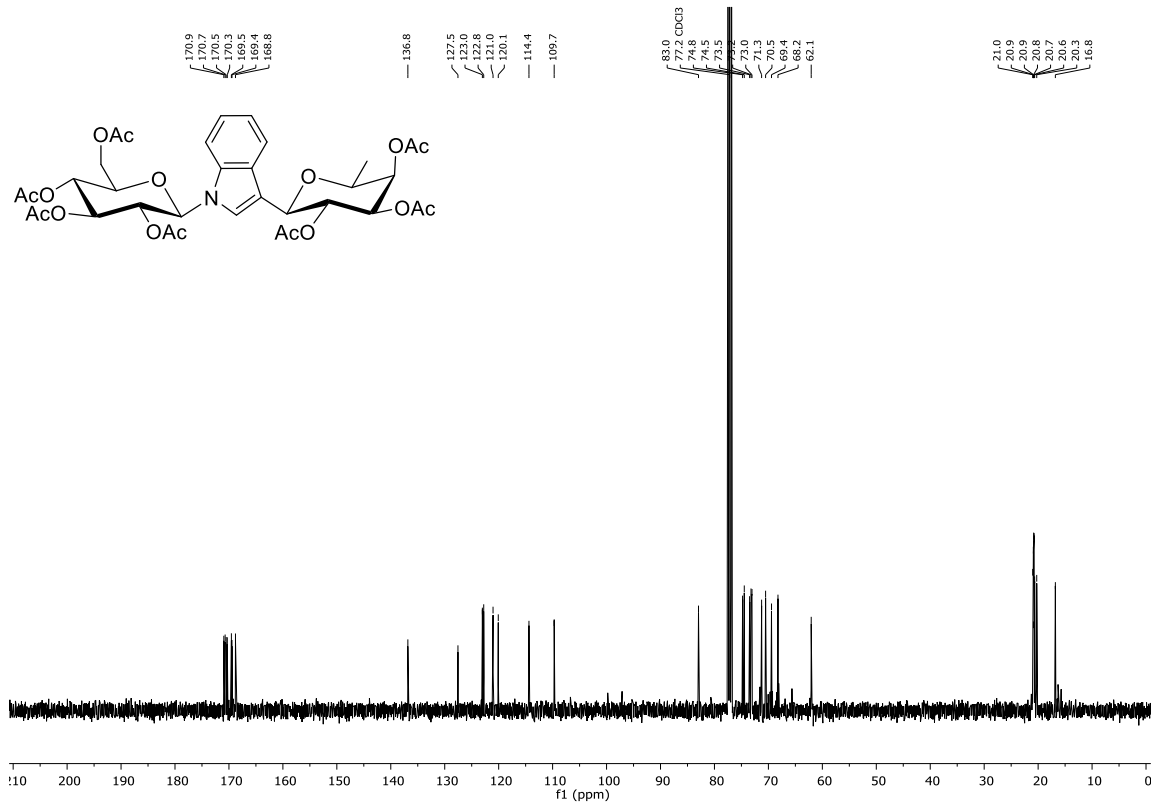
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃): 148



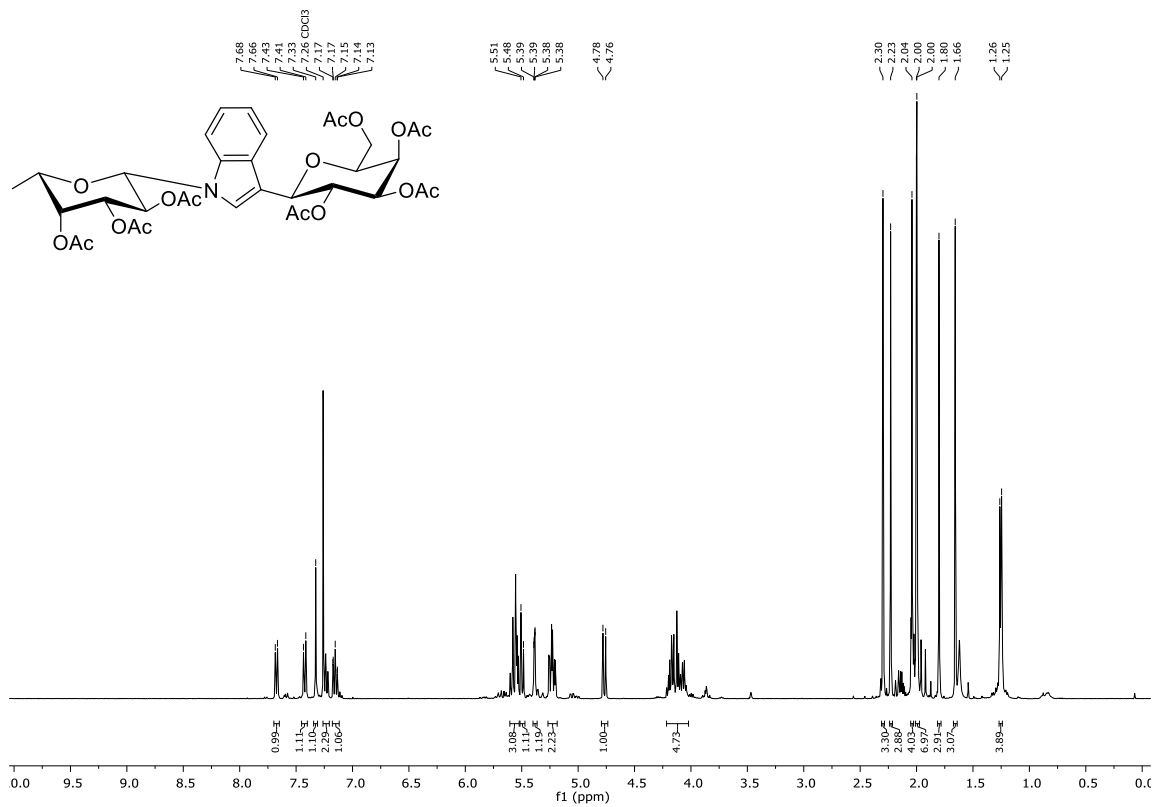
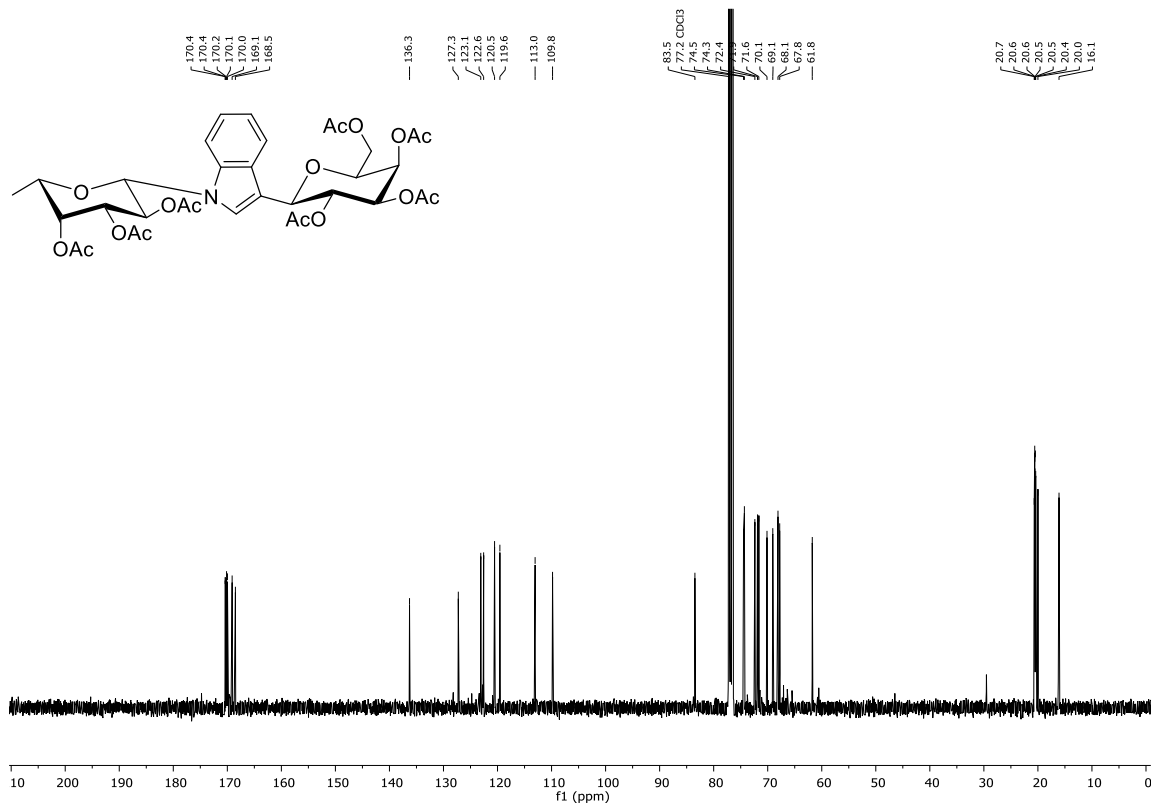
¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃): 148

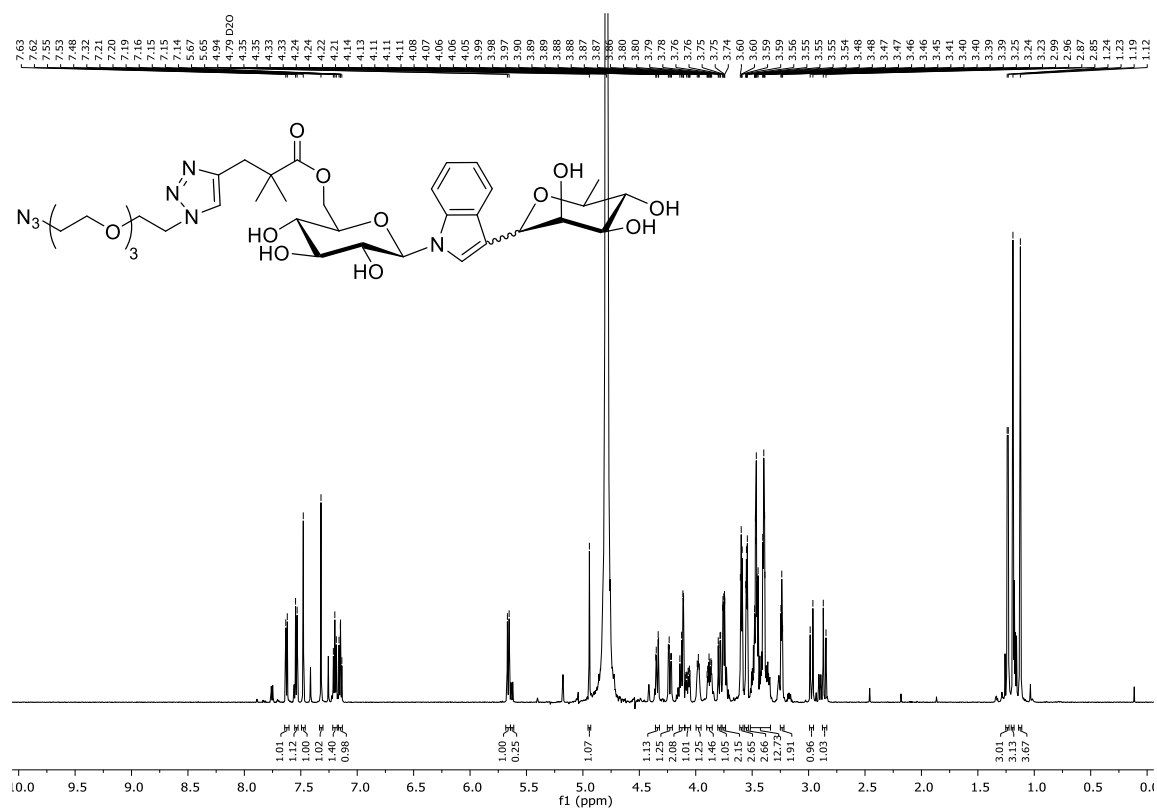


¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 147

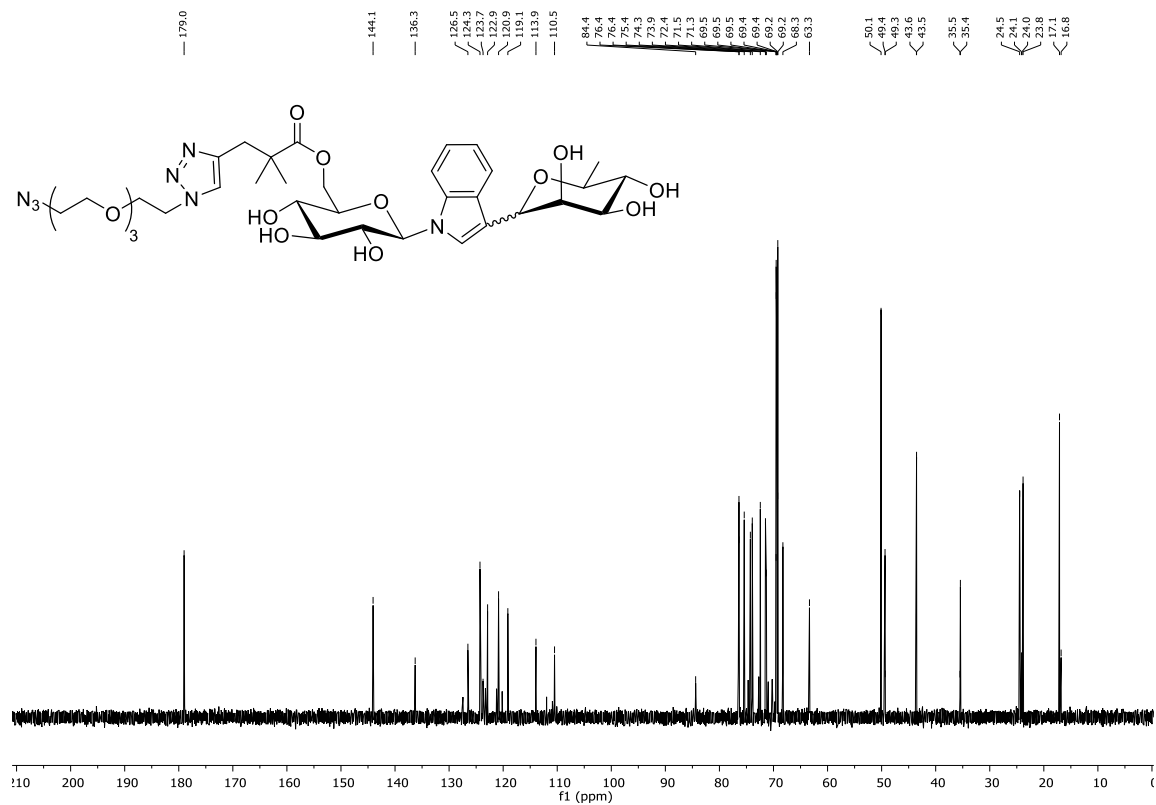


¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 147

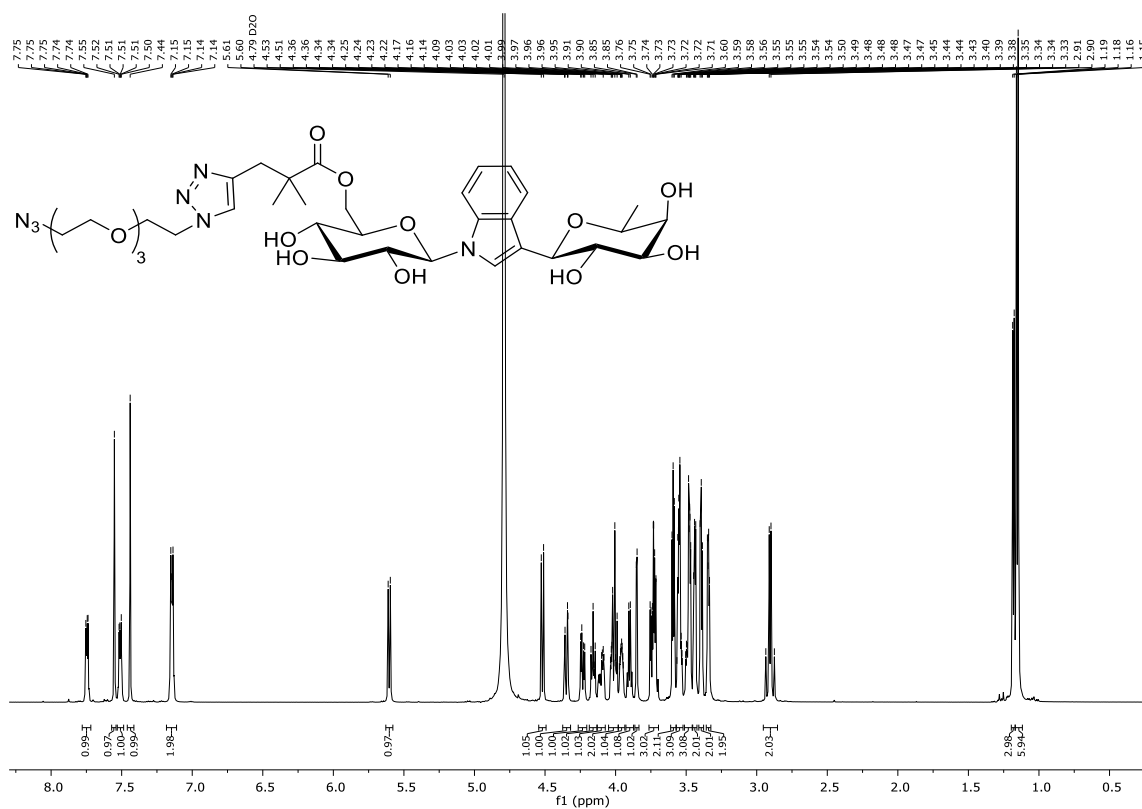
**¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 149****¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 149**



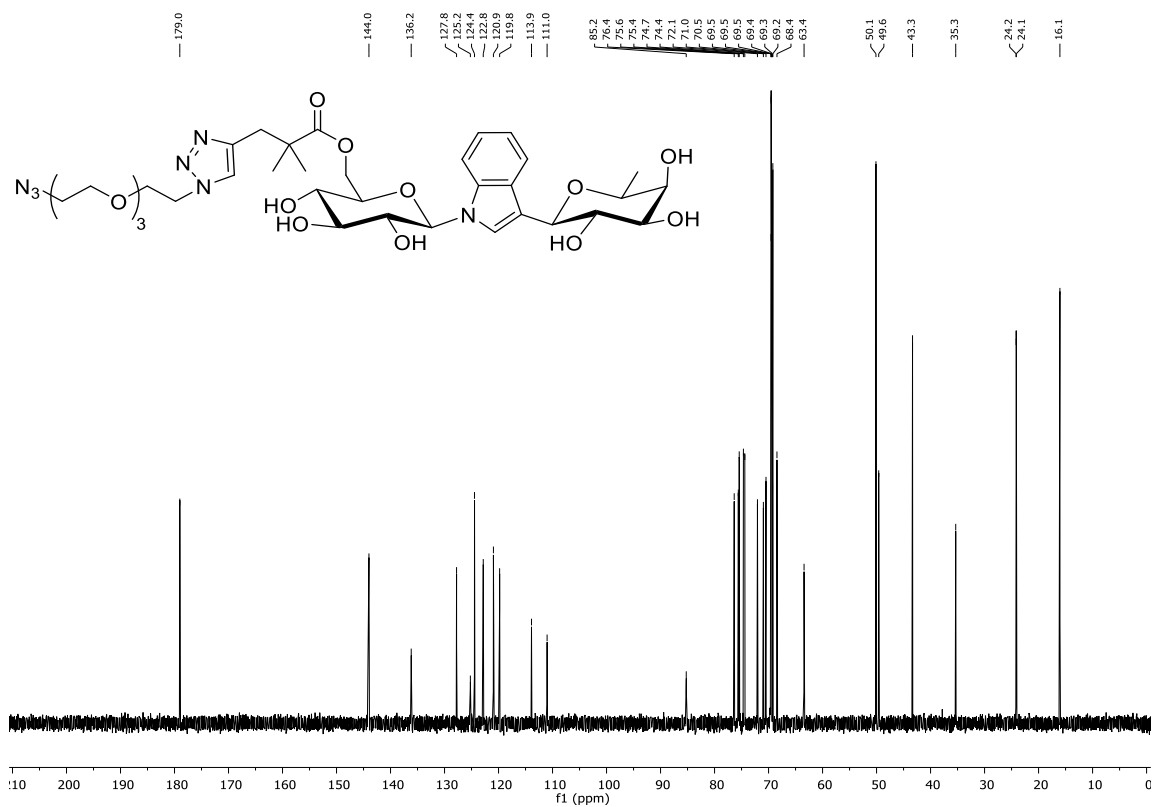
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, D₂O): 161



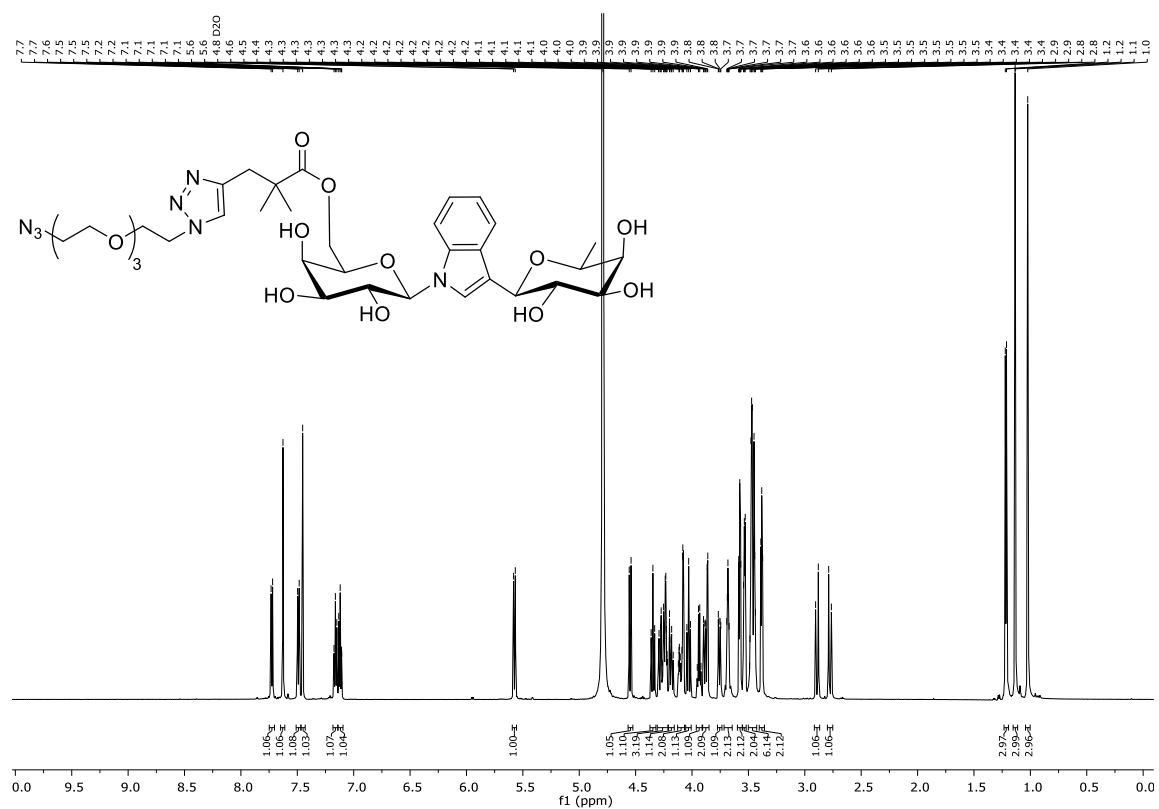
¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, D₂O): 161



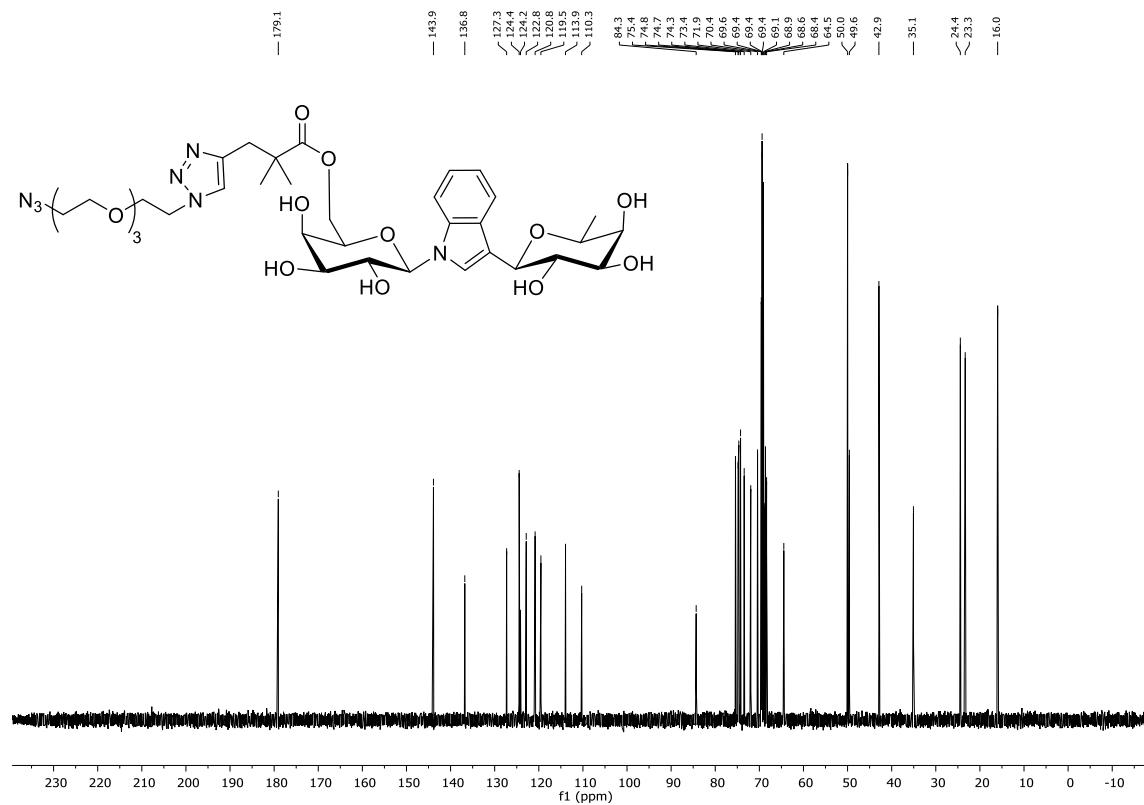
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, D₂O): 162



¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, D₂O): 162

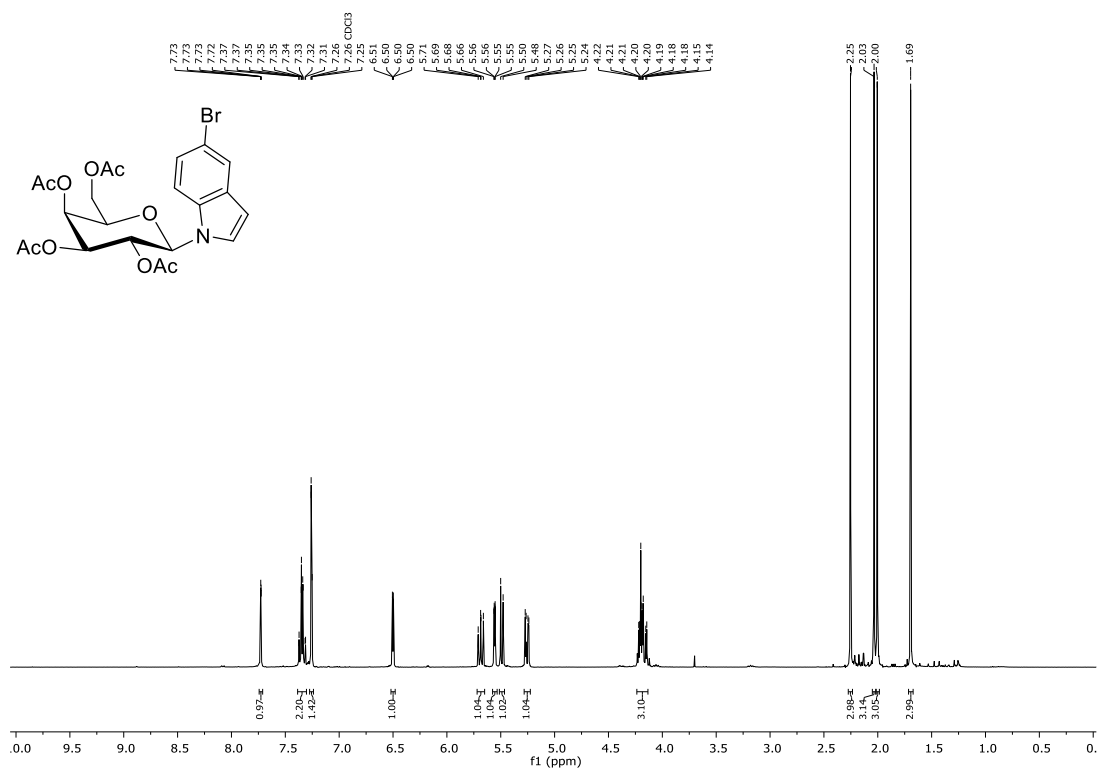
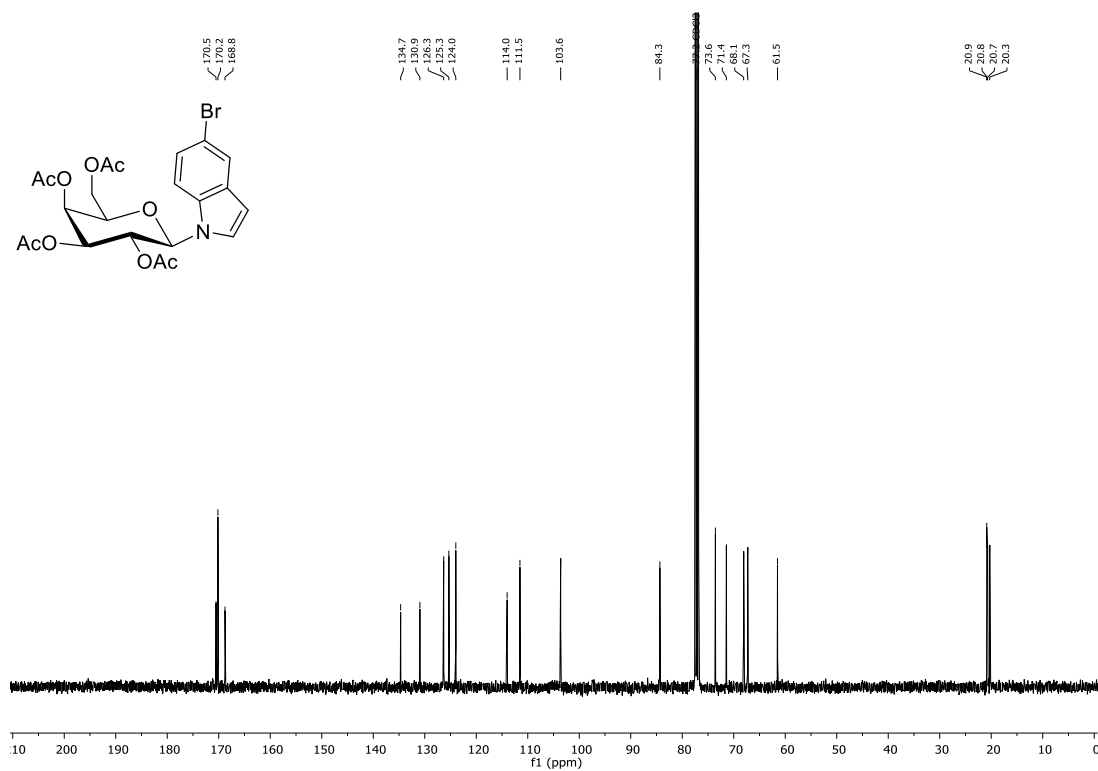


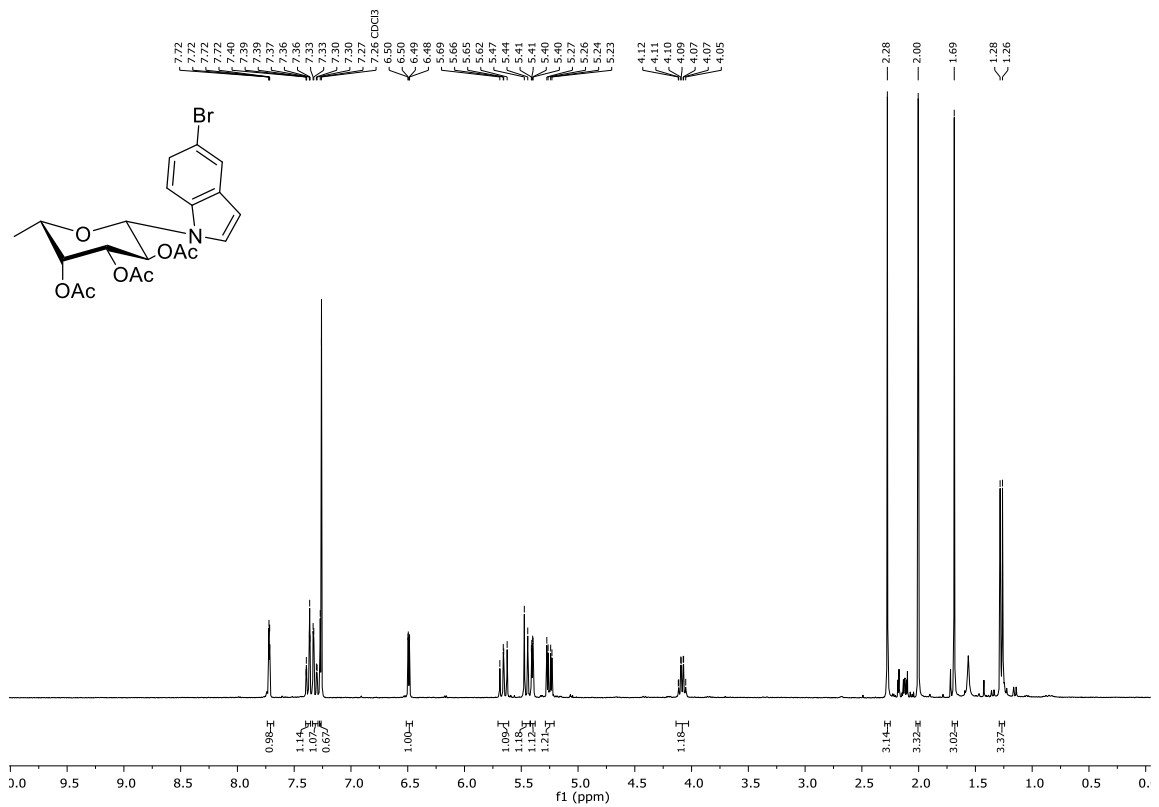
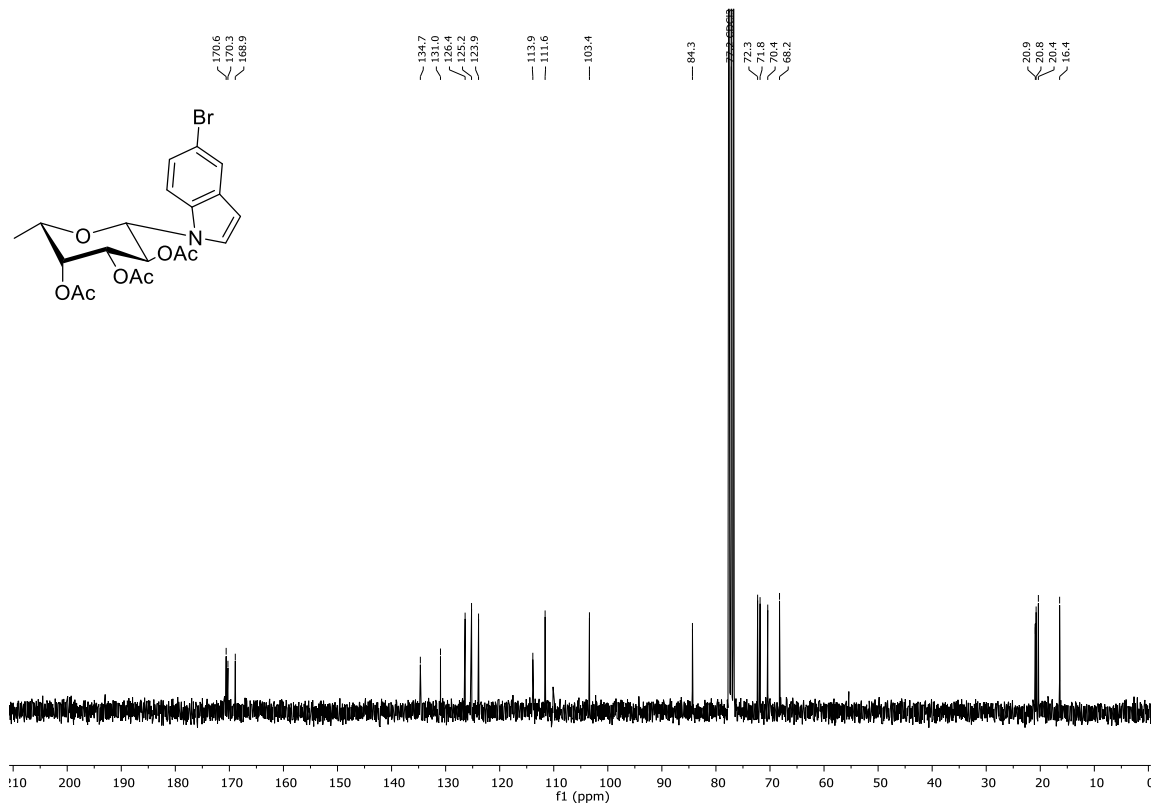
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, D₂O): 128

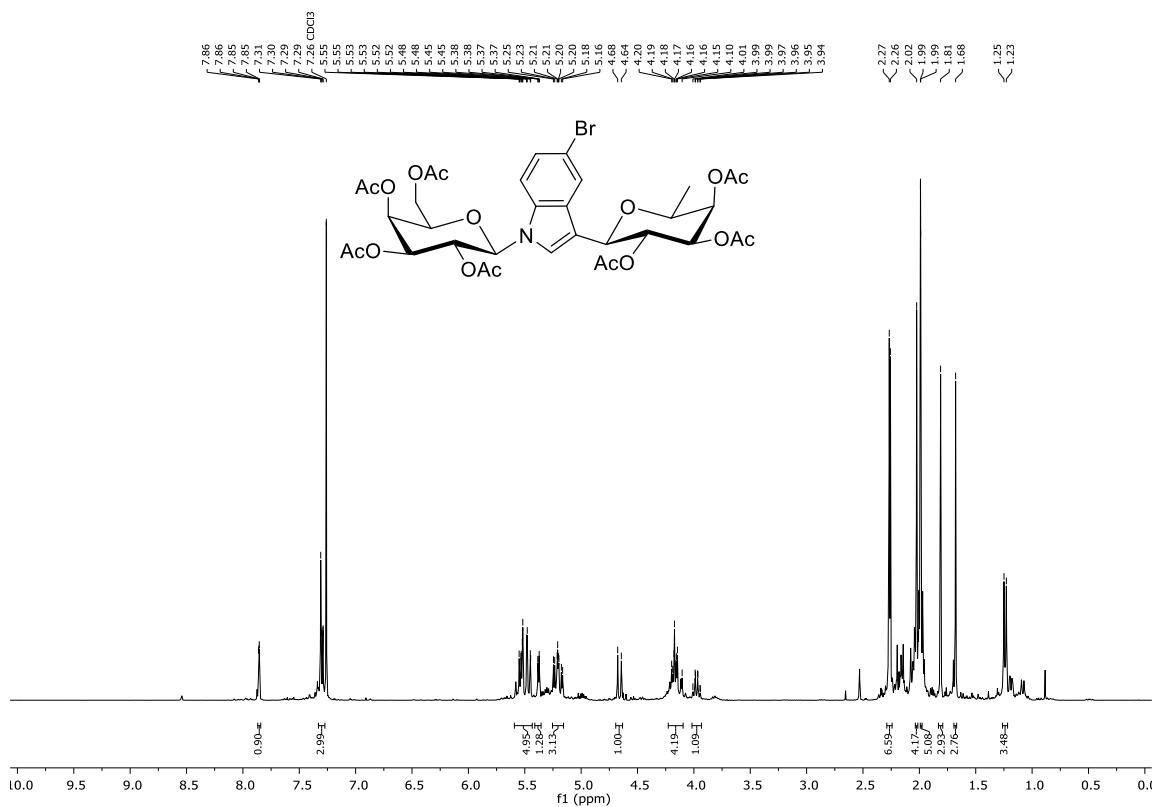


¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, D₂O): 128

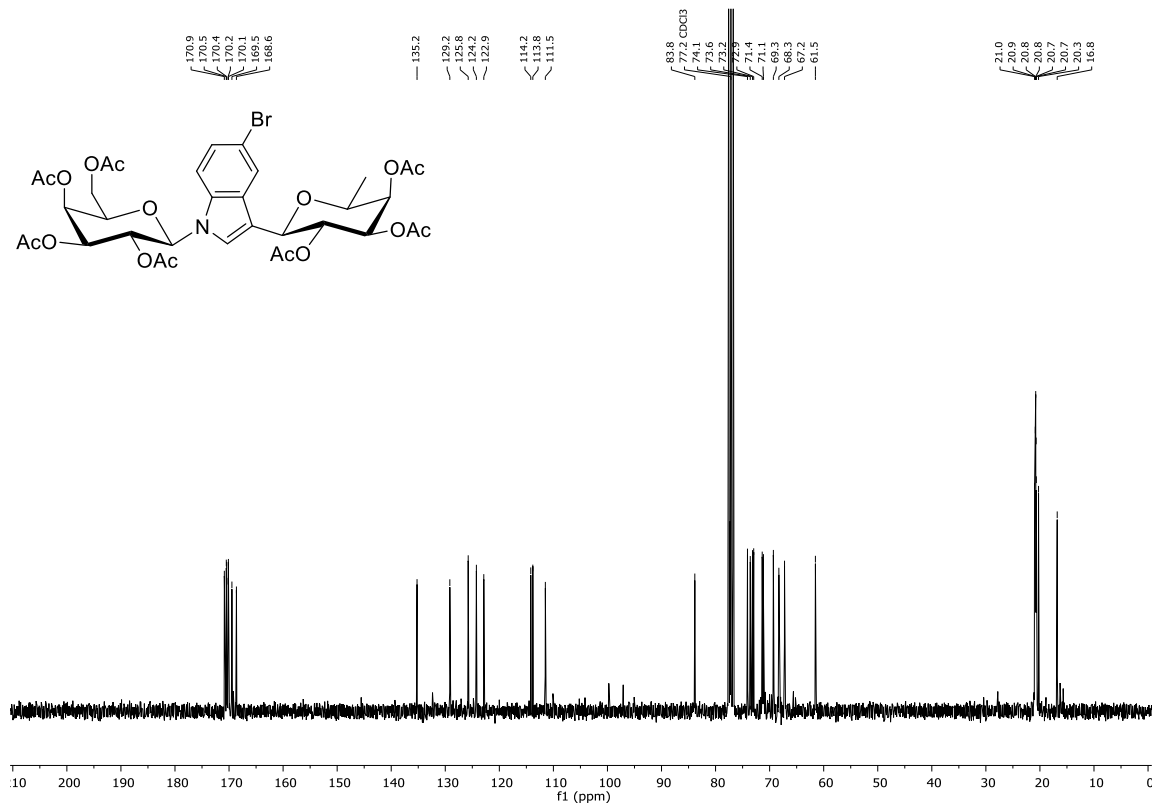
11.5 SPEKTREN ZU KAPITEL 4.3

¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 167¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 167

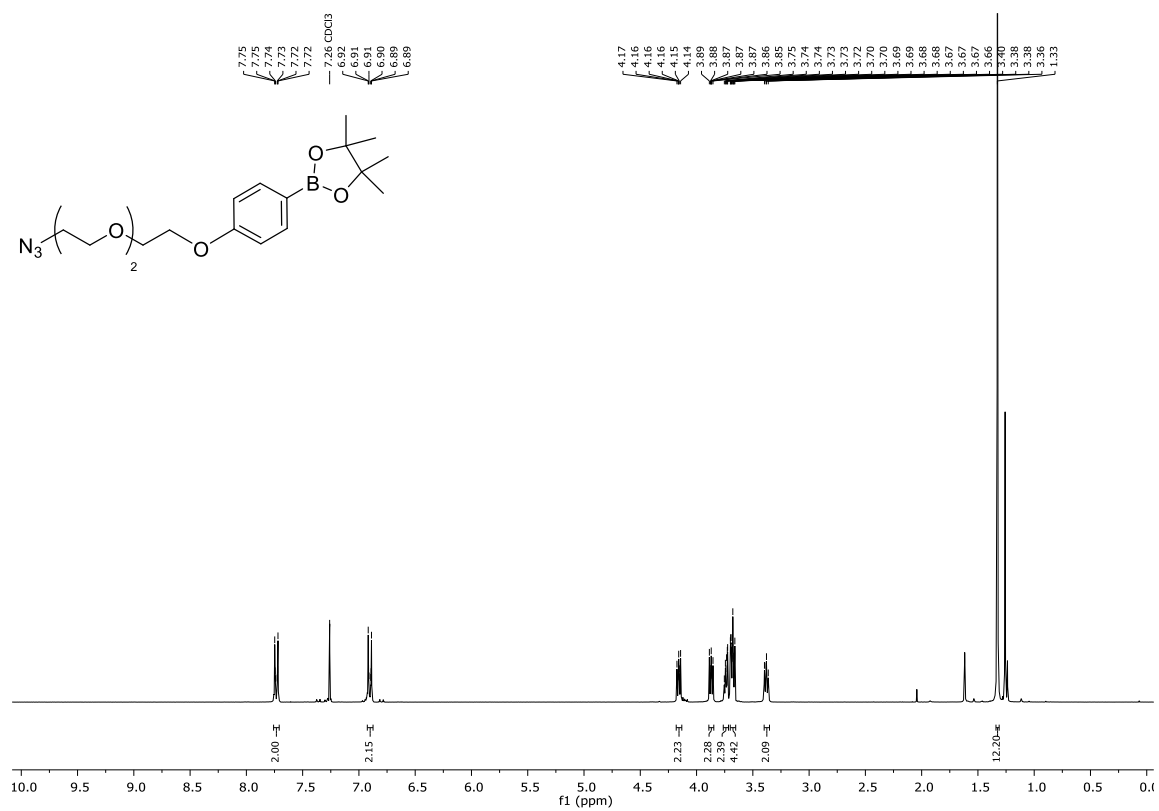
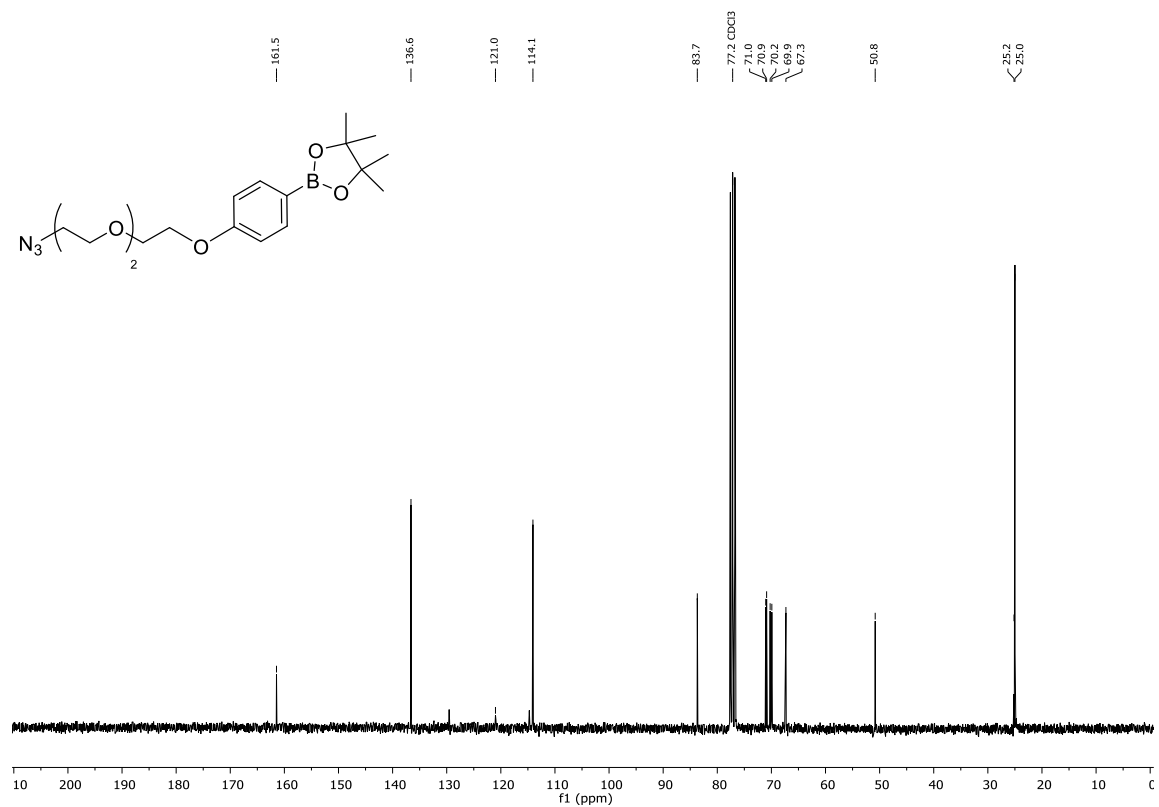
**¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 169****¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 169**

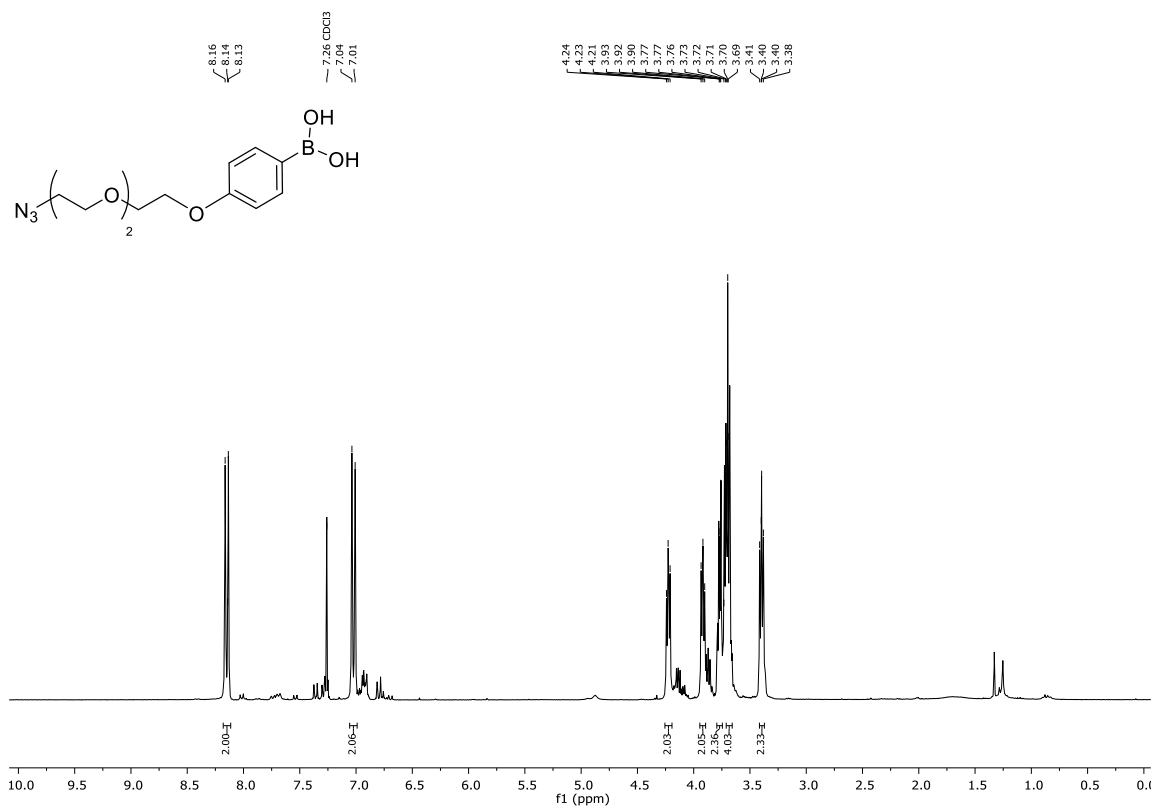


¹H-NMR Spektrum (300 MHz, CDCl₃): 170

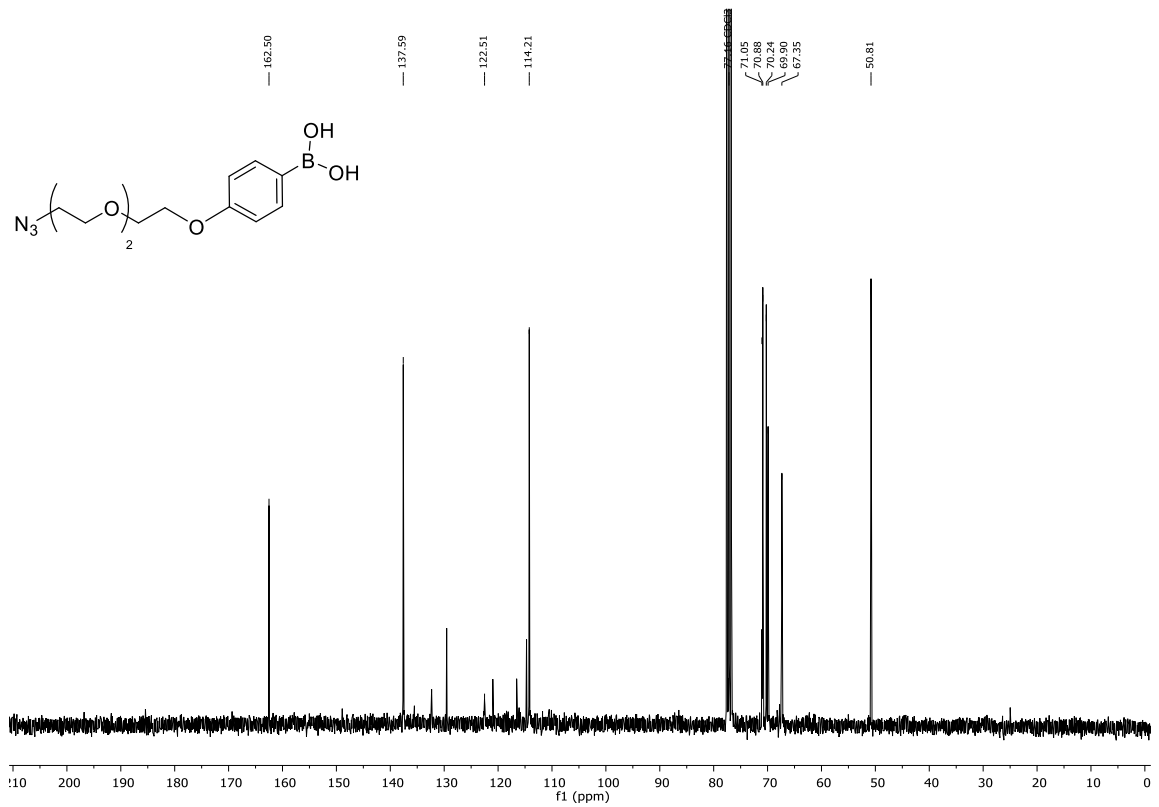


¹³C-NMR Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃): 170

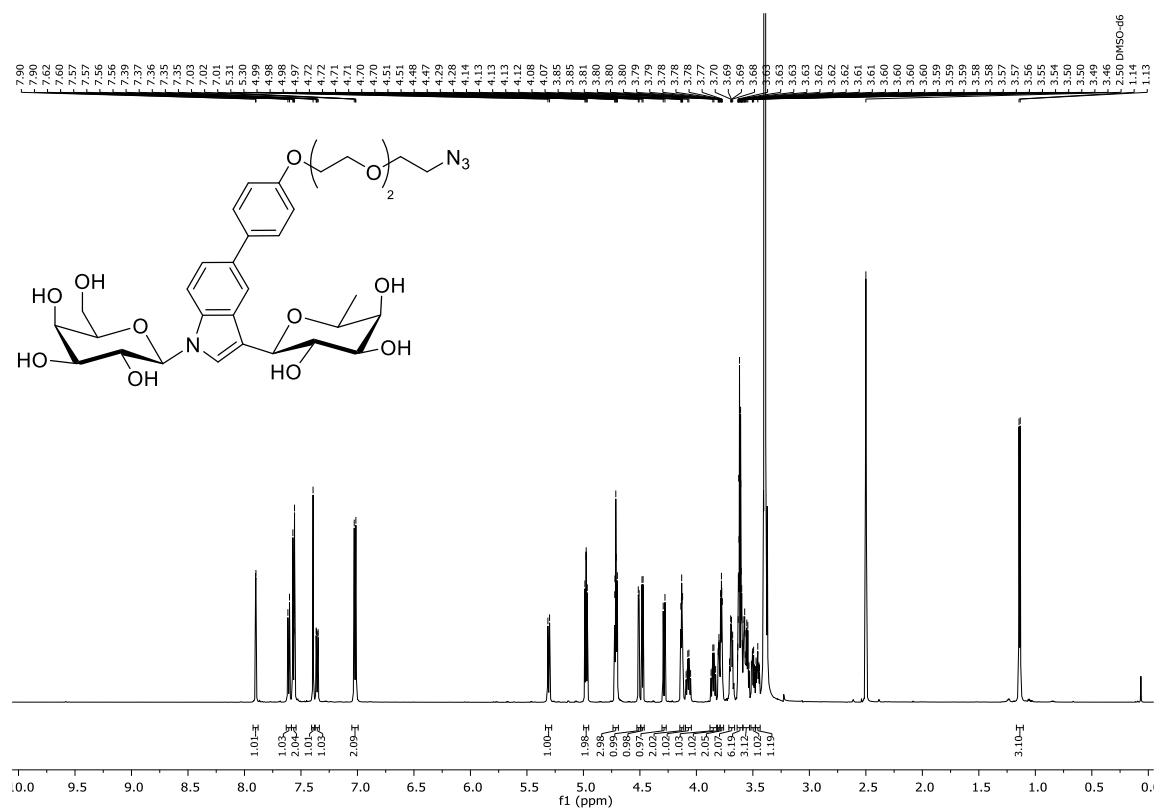
¹H-NMR Spektrum (300 MHz, CDCl₃): 187¹³C-NMR Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃): 187



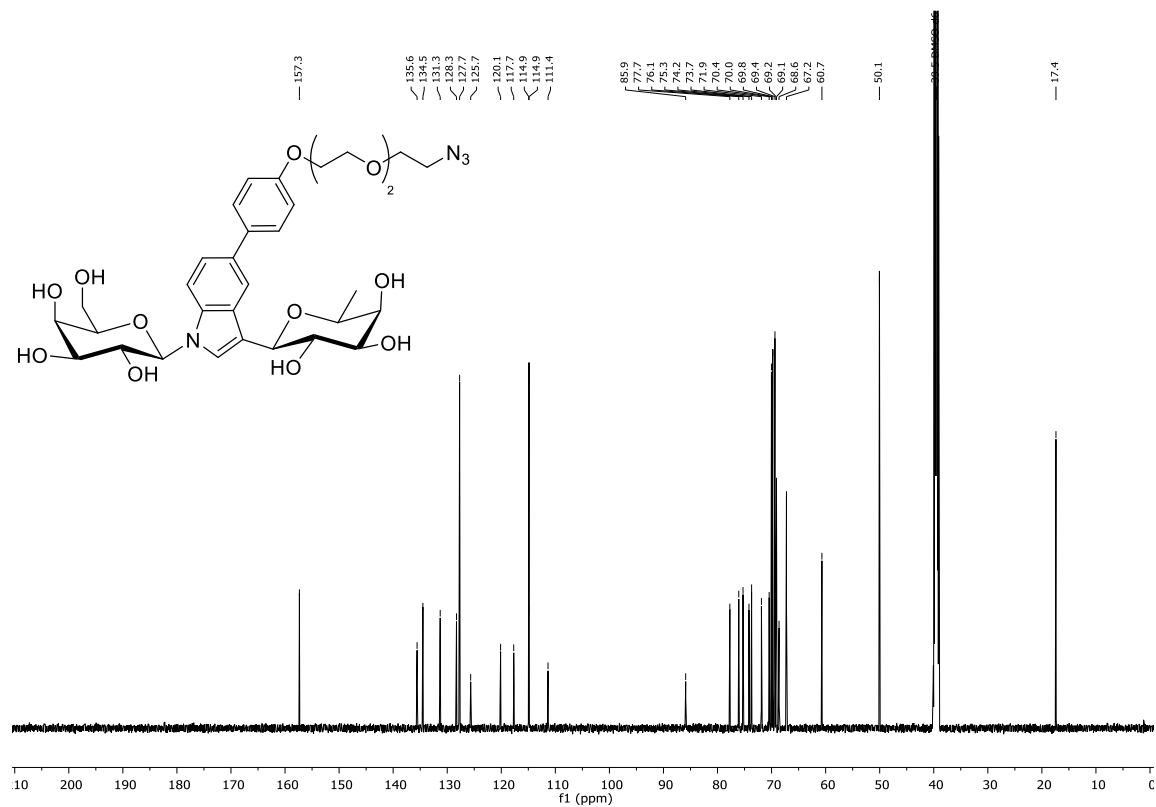
$^1\text{H-NMR}$ Spektrum (300 MHz, CDCl_3): 178



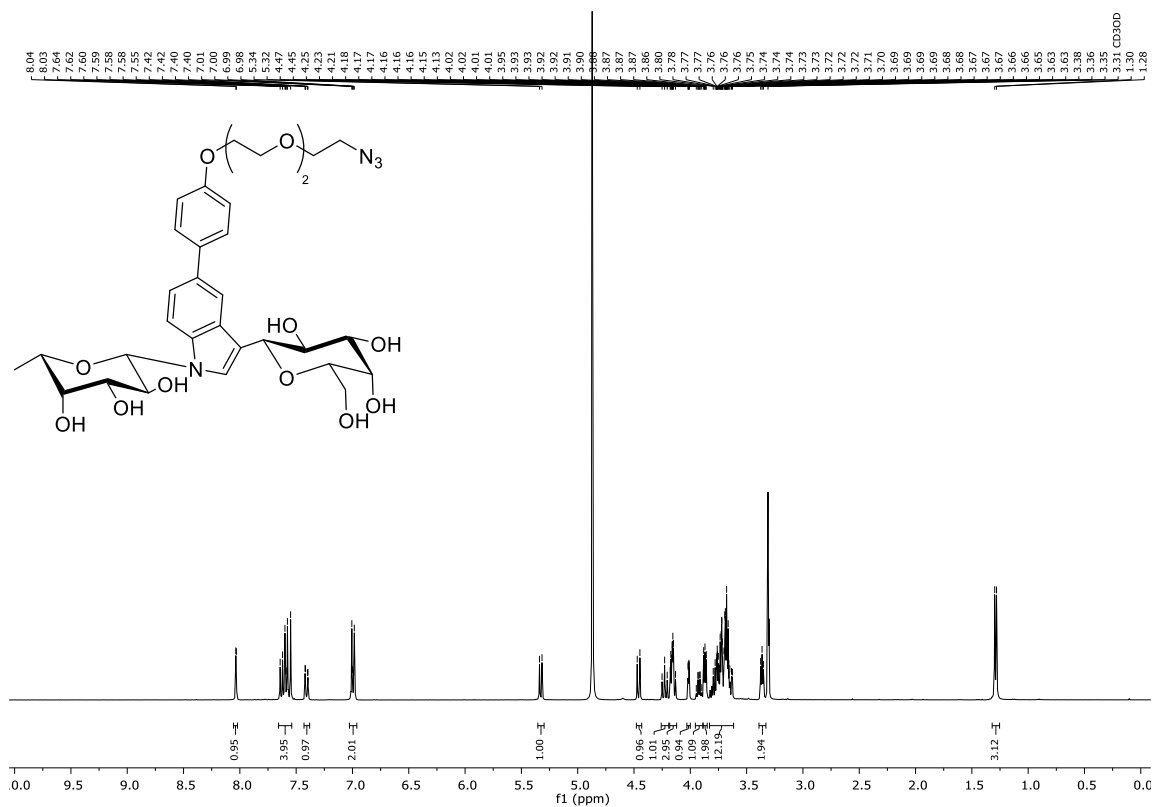
$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3): 178



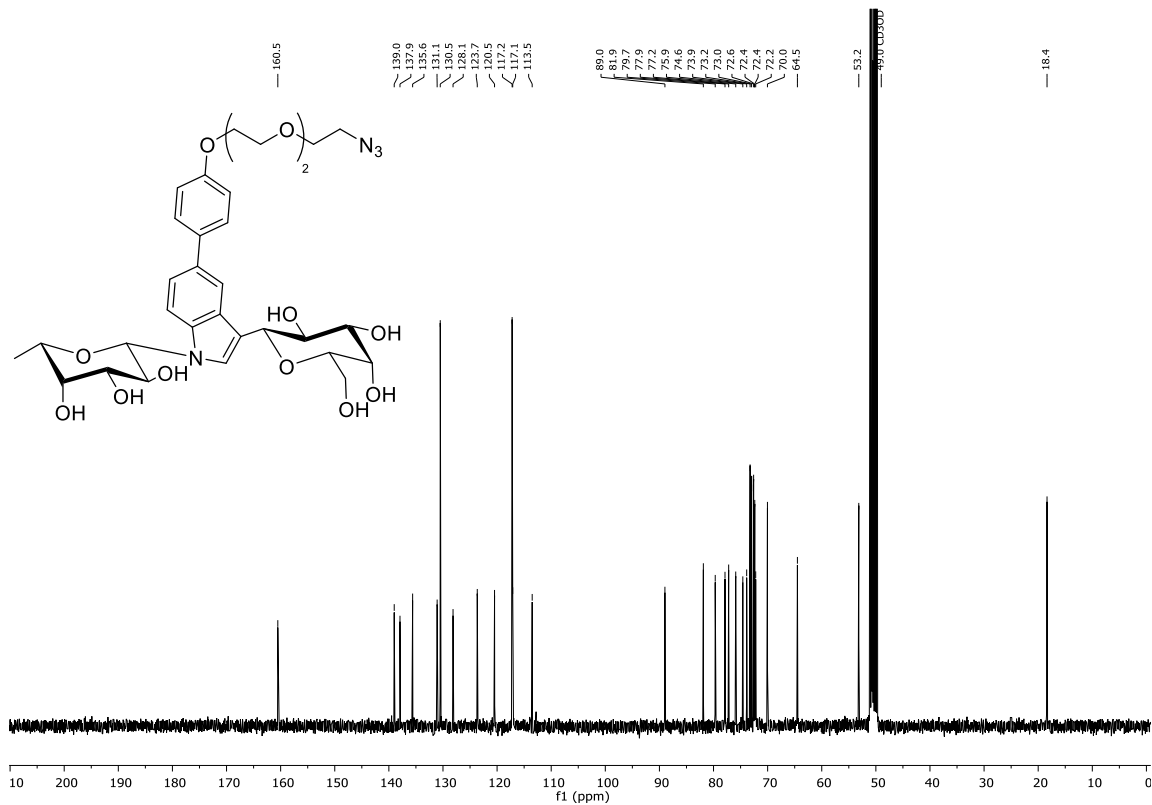
$^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, d^6 -DMSO): 129



$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, d^6 -DMSO): 129

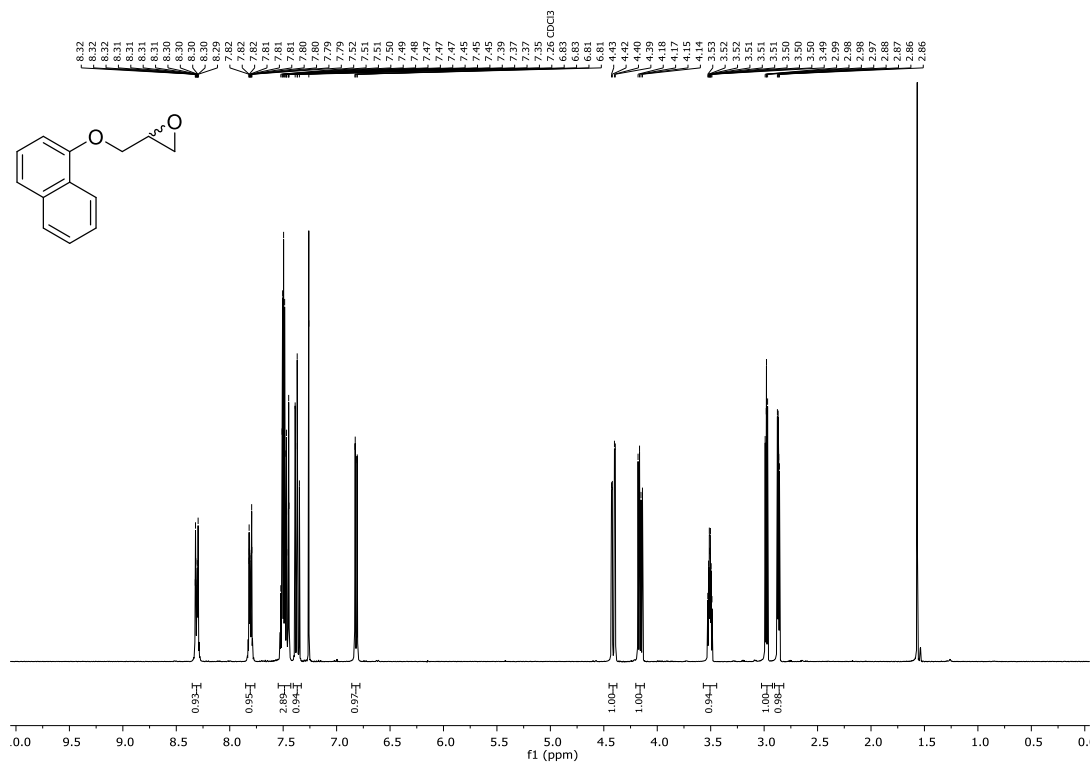
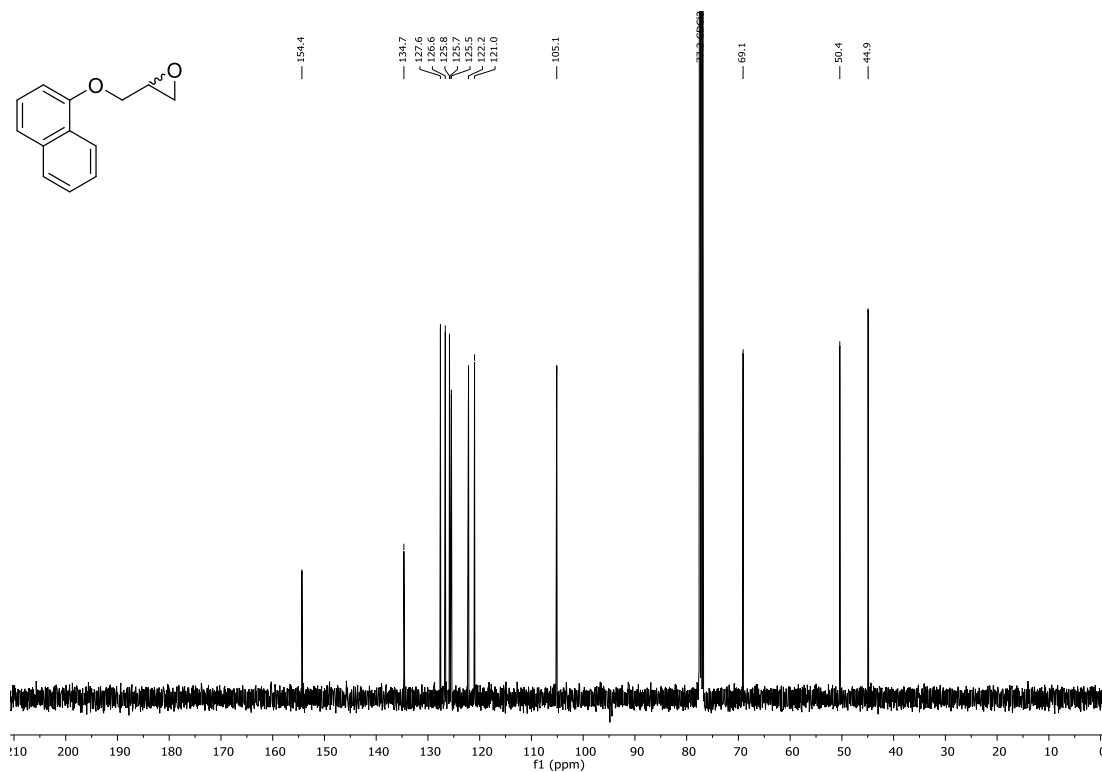


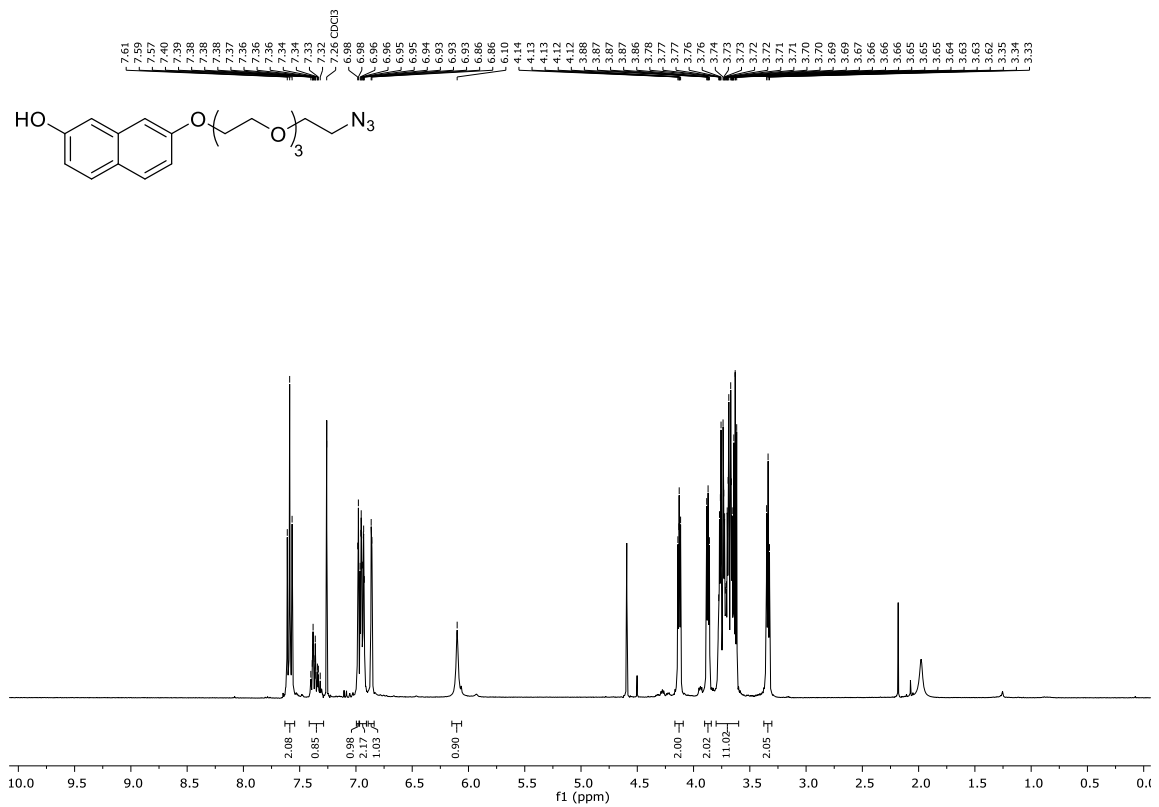
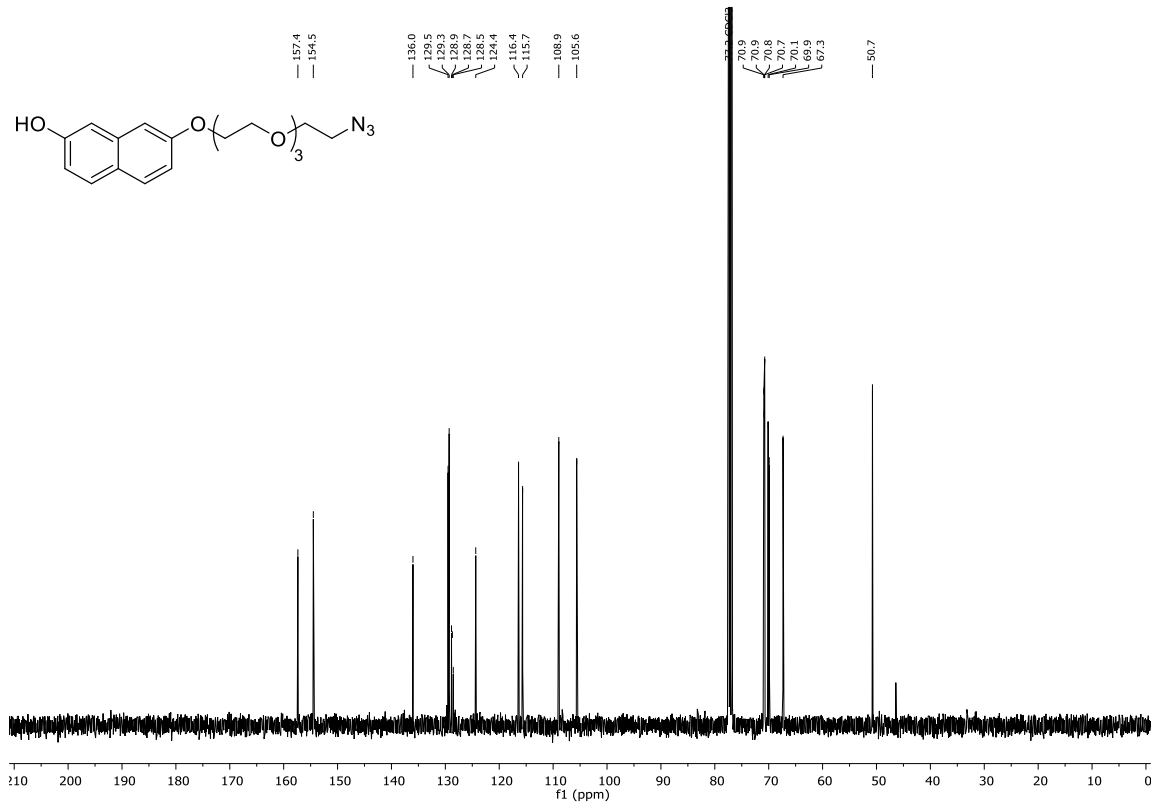
¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CD₃OD): 191

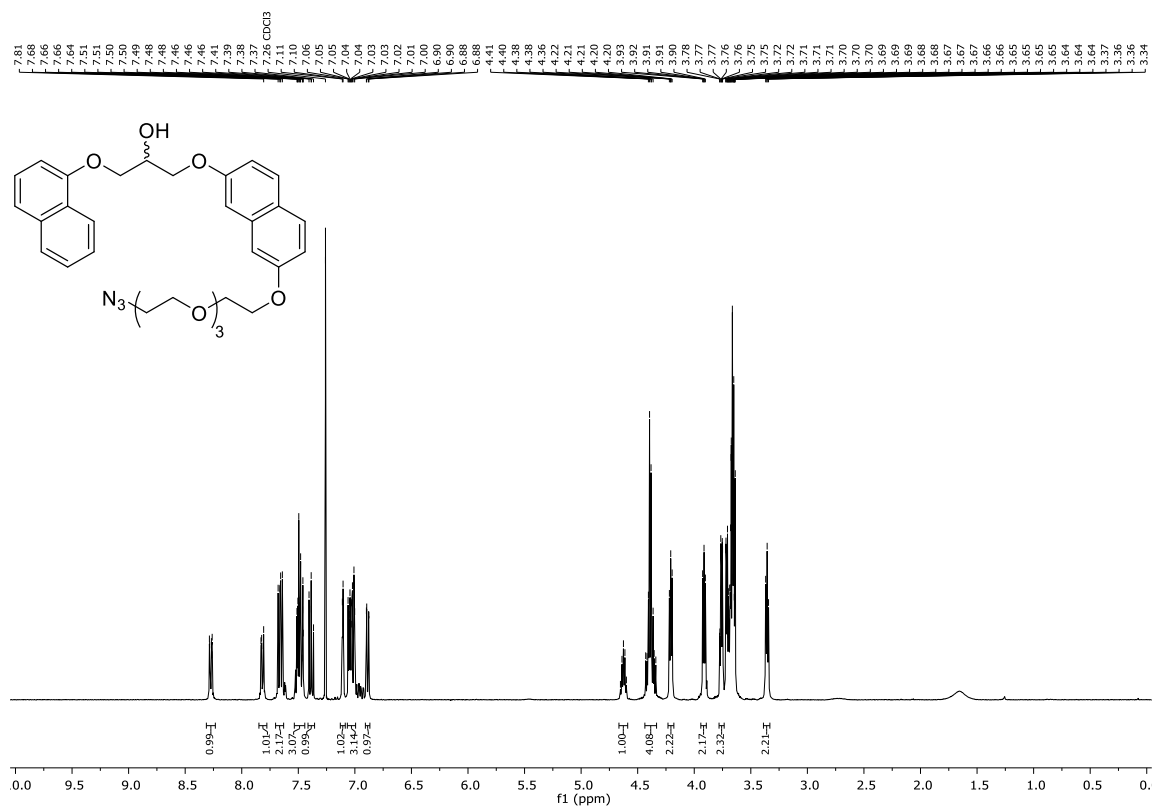


¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CD₃OD): 191

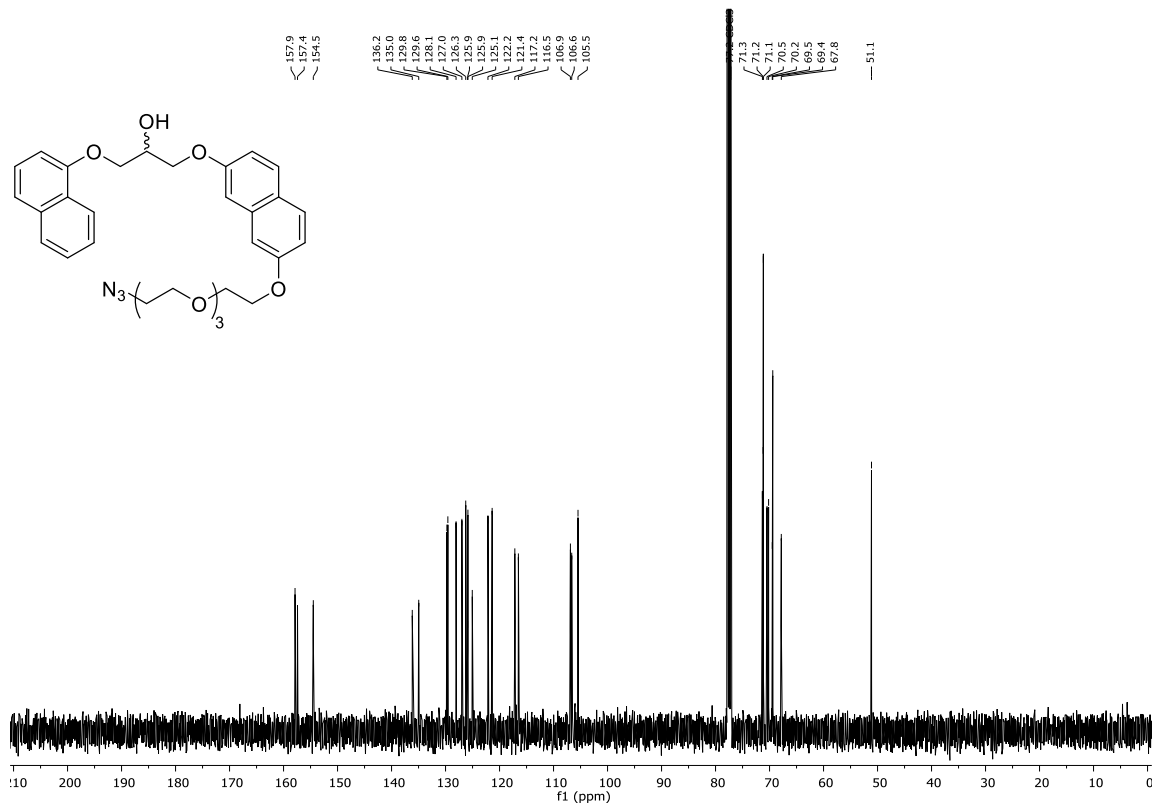
11.6 SPEKTREN ZU KAPITEL 5

¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 194¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 194

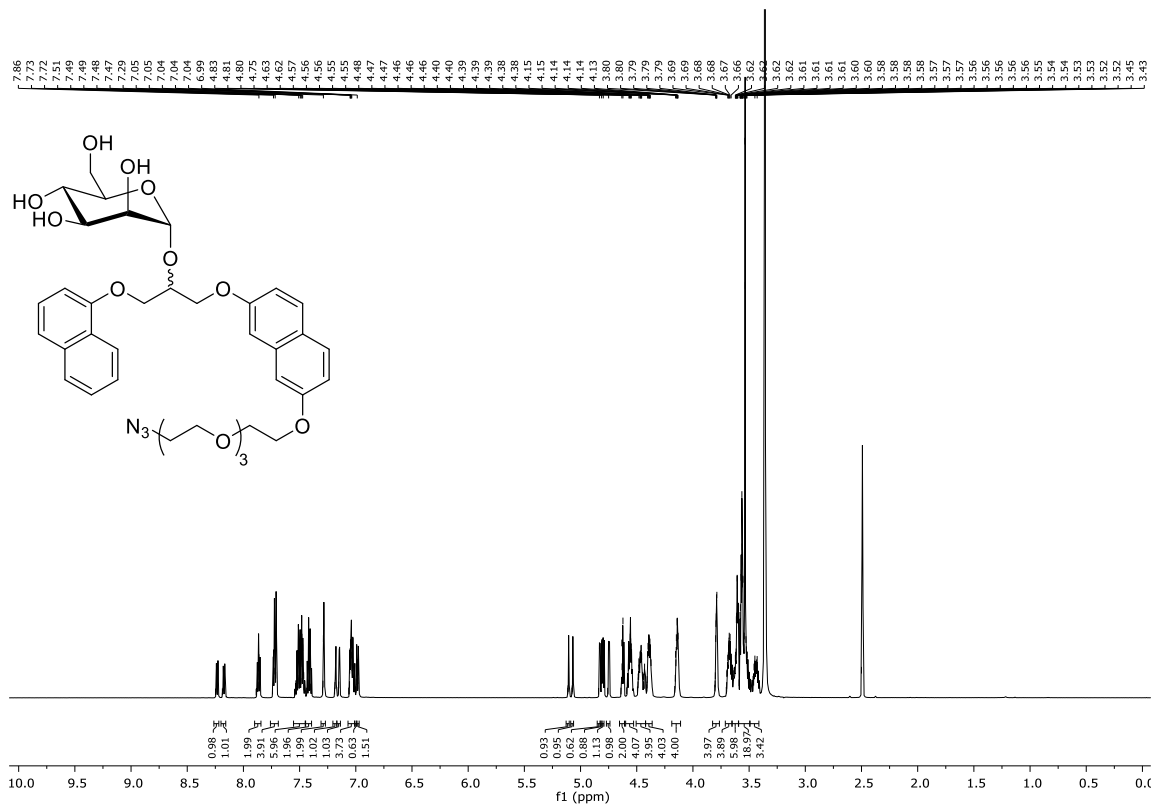
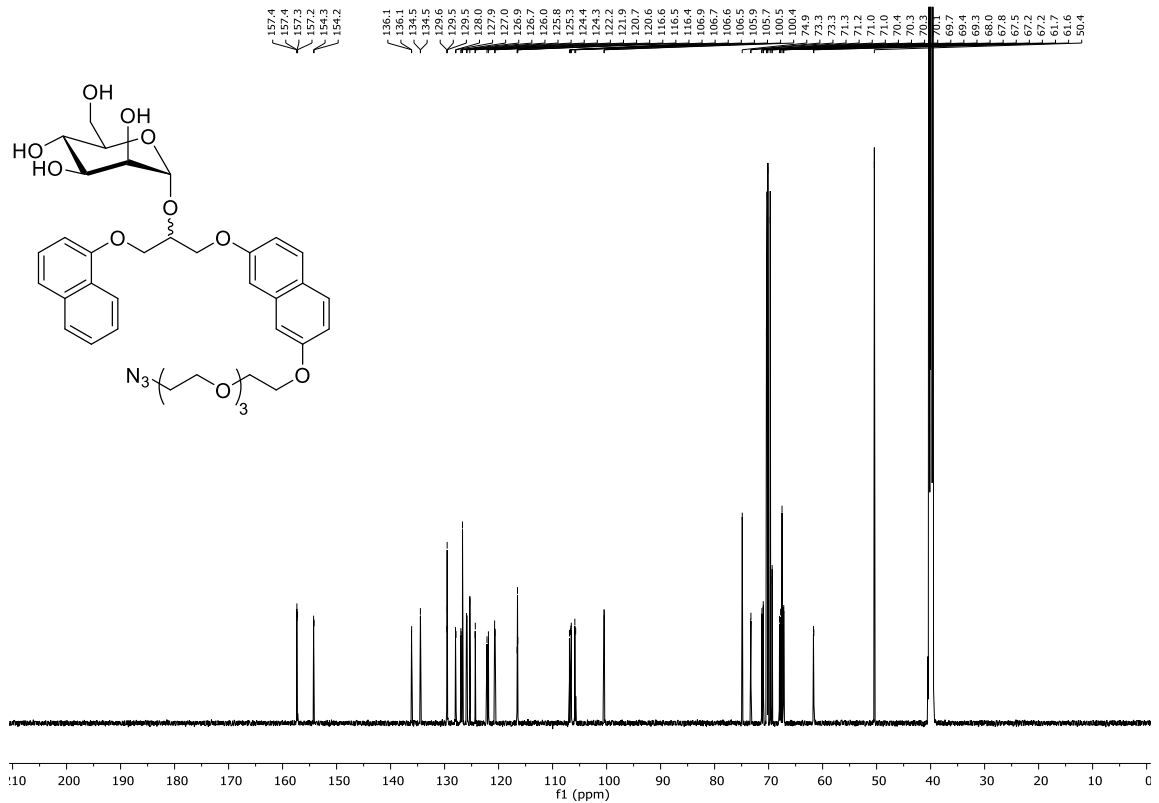
 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (400 MHz, CDCl_3): **207** $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3): **207**



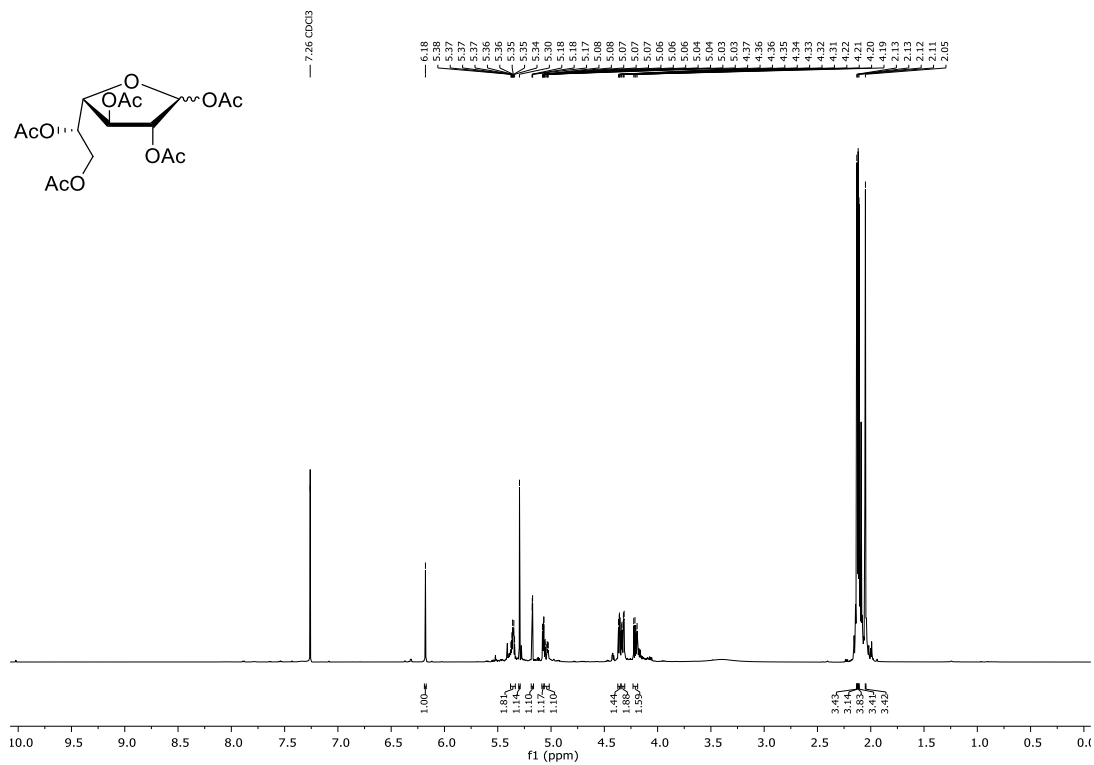
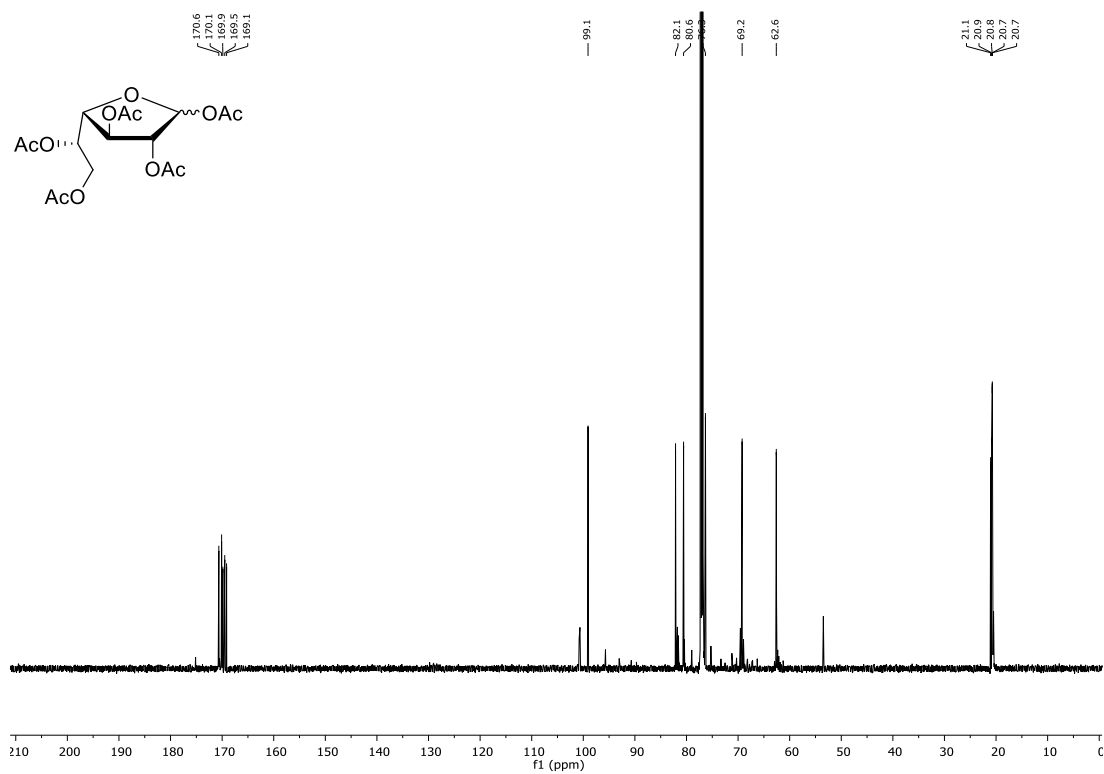
¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): 208



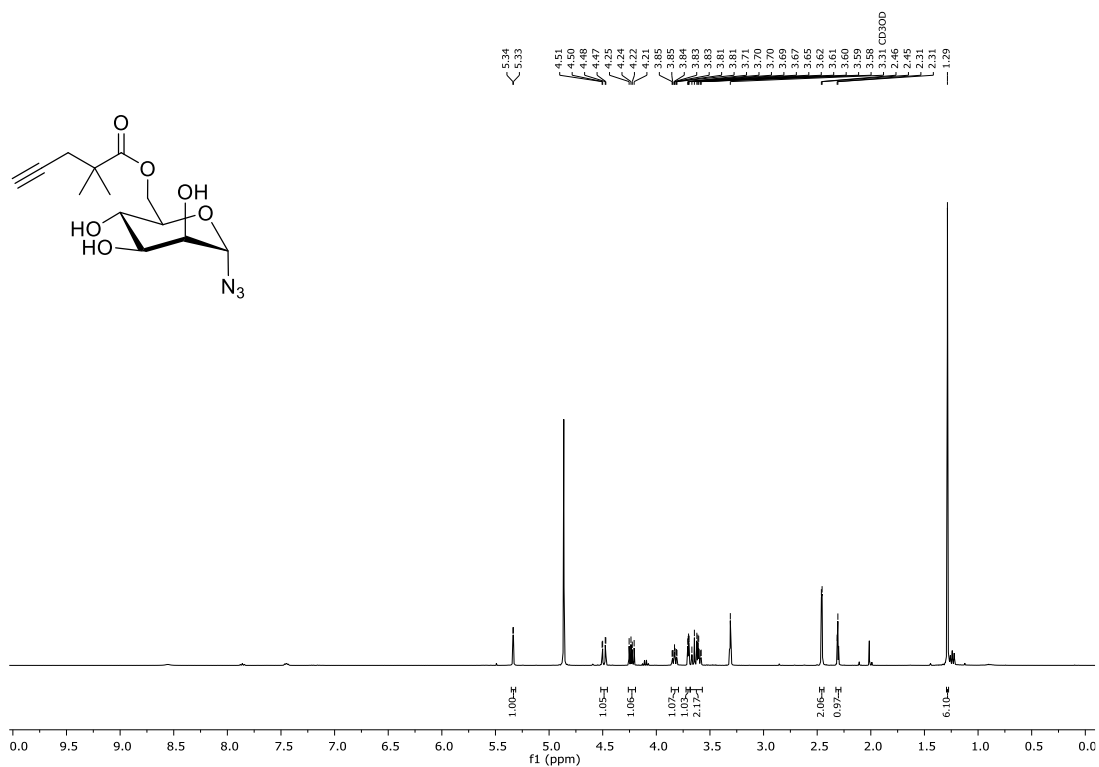
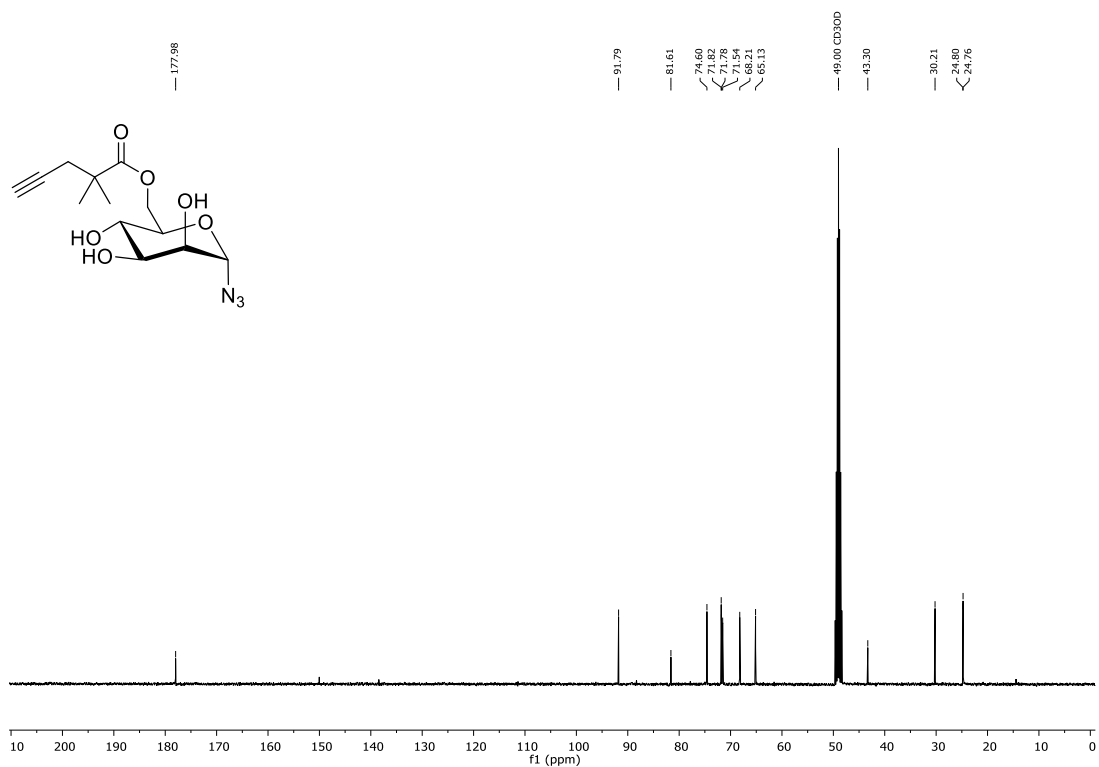
¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): 208

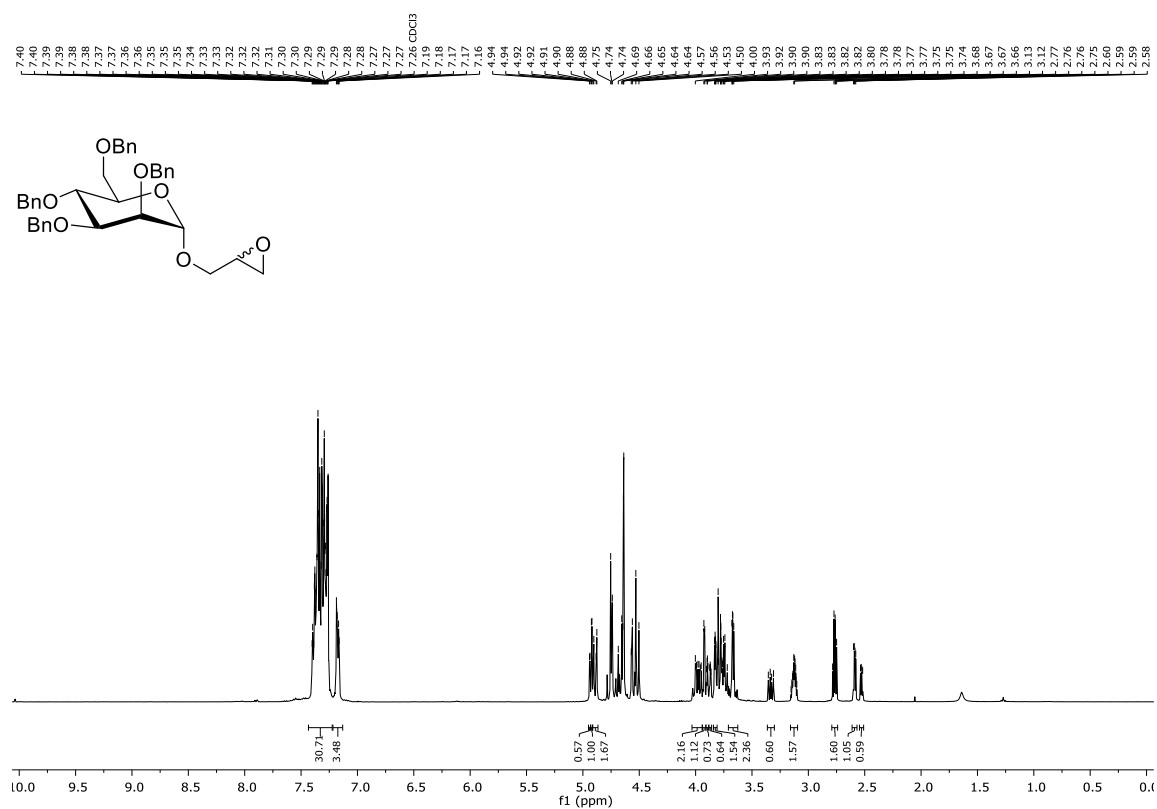
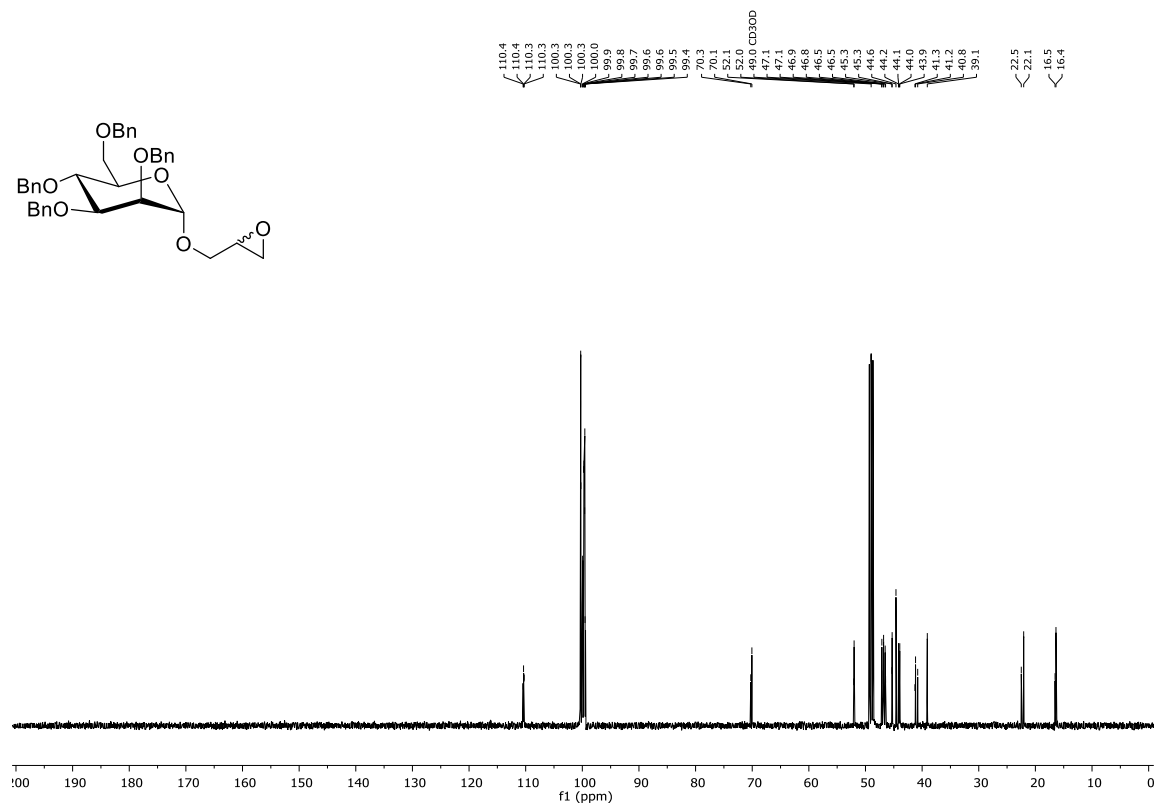
**¹H-NMR Spektrum (600 MHz, *d*⁶-DMSO): 192****¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, *d*⁶-DMSO): 192**

11.7 SPEKTREN ZU KAPITEL 6

 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, CDCl_3): 218 $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, CDCl_3): 218

11.8 SPEKTREN ZU KAPITEL 7

¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CD₃OD): 222¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CD₃OD): 222

¹H-NMR Spektrum (400 MHz, CDCl₃): **236**¹³C-NMR Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃): **236**

12. Lebenslauf

Jens Langhanki

Geburtsdatum 11. Dezember 1986
Geburtsort Mainz, Deutschland

Akademischer Werdegang

Seit 08/2013 **Promotion, Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
Institut für Organische Chemie, Betreuung von Prof. Dr. Till Opatz

04/2007 – 07/2013 **Studium der Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
Abschluss: Diplom-Chemiker, Gesamturteil (Diplom/Vordiplom): sehr gut
Diplomarbeit: „*Versuche zur Synthese von Cyclonerodiol*“ (Note: 1,0)
Institut für Organische Chemie, Betreuung: Prof. Dr. Till Opatz

06/2006 – 03/2007 Zivildienst, Universitätsmedizin Mainz, Institut für Krankenhaushygiene

09/1997 – 04/2006 Bischöfliches Willigis Gymnasiums, Mainz
Abschluss: Abitur

Nationale, internationale Konferenzen und Fortbildungen

08/2017 Fortbildung über GMP Grundlagen von Prof. Dr. Michael Hildebrand
(Dr. Klinkner & Partner GmbH)

09/2016 7th Baltic Meeting on Microbial Carbohydrates (7th BMMC)
Güstrow, Deutschland
Vortrag mit anschließender Posterpräsentation: „*Clickable Saccharides for Targeting Dendritic Cells*“

07/2016 28th International Carbohydrate Symposium (28th ICS)
New Orleans, USA
Posterpräsentation: „*Clickable Saccharides for Targeting Dendritic Cells*“

08/2015 18th European Carbohydrate Symposium (EUROCARB 18)
Moskau, Russland
Posterpräsentation: „*Synthesis of Carbohydrate-Based Motifs for Cellular Targeting of Therapeutic Nanoparticles*“

09/2014 19. Lecture Conference ORCHEM
Weimar, Deutschland
Posterpräsentation: „*Total Synthesis of (-)-Cyclonerodiol*“

Publikationen

4 „*Clickable PEG*“ via anionic copolymerization of ethylene oxide and glycidyl propargyl ether“
J. Herzberger, D. Leibig, J. Langhanki, C. Moers, T. Opatz, H. Frey, *Polym. Chem.* **2017**, 8, 1882–1887.

-
- 3 “*Bioconjugation of small molecules to RNA impedes its recognition by Toll-like receptor 7 (TLR7)*“
I. Hellmuth, I. Freund, J. Schlöder, S. Seidu-Larry, K. Thüring, K. Slama, J. Langhanki, S. Kaloyanova, T. Eigenbrod, M. Krumb, S. Röhm, K. Peneva, T. Opatz, H. Jonuleit, A. H. Dalpke, M. Helm, *Front. Immunol.* **2017**, 8, 312.
- 2 “*Carbohydrate-Based Nanocarriers Exhibiting Specific Cell Targeting with Minimum Influence from the Protein Corona*“
B. Kang, P. Okwieka, S. Schöttler, S. Winzen, J. Langhanki, K. Mohr, T. Opatz, V. Mailänder, K. Landfester, F. R. Wurm, *Angew. Chem.* **2015**, 127, 7544–7548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7436–7440.
- 1 “*Total Synthesis and Biological Evaluation of the Natural Product (-)-Cyclonerodiol, a New Inhibitor of IL-4 Signaling*“
J. Langhanki, K. Rudolph, G. Erkel, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 12, 9707–9715.