Synthesen funktionalisierbarer Buildingblocks für die Festphasen-Glycopeptidsynthese

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2009

vorgelegt von
Nikolas Pietrzik

Tag der mündlichen Prüfung:	13.07.2009
Dekan:	Prof. Dr. L. Wesemann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Th. Ziegler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. E. Maier

Marie und Paul,

Ruth und Sylvester,

Marie-Luise und Emanuel

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Nihil sufficienter sciri potest sine experimentil

(Opus Maius: De Scientia Experimentali, 1266 - 67)

Roger Bacon (* 1214, † 1292 in Oxford)

Doctor Mirabilis

Mein herzlicher Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Th. Ziegler sowohl für die Überlassung des interessanten Themas als auch für die hervorragende Betreuung und Förderung dieser Arbeit durch zahlreiche Anregungen und Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. M. E. Maier für seine Tätigkeit als Mitberichter.

Herrn Dr. G. Lemanski für stete Diskussionsbereitschaft und viele nützliche Anregungen im Labor.

Den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. M. Hanack und Prof. Dr. N. Kuhn für die Überlassung der Phthalo- und NHC-Komplexe.

Den Herren H. Bartholomä, R. Müller und G. Nicholson für die Aufnahme einer Vielzahl von Massenspektren.

Den Damen A. Just und P. Krüger für die Durchführung der Elementaranalysen.

Der NMR-Abteilung der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Albert für das Messen vieler Kernresonanzspektren.

Allen Mitarbeitern der Arbeitskreise *Ziegler* und *Hanack* für ihre Unterstützung und die tolle Zusammenarbeit, ganz besonders dem „Innovativ-Team 12M14“.

Meinen Freunden für Geduld, Verständnis und jede Menge Ruderkilometer auf dem Neckar.

Ganz besonders Amelie, meinen Eltern und meiner Familie für stete Unterstützung und Unmengen von Geduld.

Inhaltsverzeichnis

1 Bezifferung der Verbindungen ---- 1

2 Abkürzungen ---- 5

3 Einleitung und Aufgabenstellung ---- 8

4 Allgemeiner Teil ---- 11

4.1 Oligosaccharidmimetika ---- 11

4.2 Buildingblock-Synthesen ---- 13

4.2.1 *O*-Alkylspacer ---- 16
4.2.2 Alkylamidspacer ---- 33
4.2.3 Heterocyclischer Spacer ---- 42
4.2.4 Ausblick ---- 66

5 Experimenteller Teil ---- 70

5.1 Allgemeines ---- 70

5.2 Umsetzungen ---- 73

Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) ---- 73
5.2.1 Synthesen zum Kapitel 4.2.1 ---- 76
5.2.2 Synthesen zum Kapitel 4.2.2 ---- 89
5.2.3 Synthesen zum Kapitel 4.2.3 ---- 99
5.2.4 Synthesen zum Kapitel 4.2.4 ---- 118

6 Zusammenfassung ---- 122

7 Literaturverzeichnis ---- 128

Lebenslauf ---- 139

1 Bezifferung der Verbindungen

1 Einfache Glycoside

1a Ethylthio-β-D-Glucopyranose

1b Ethylthio-β-D-Galaktopyranose

1c Ethylthio-α-D-Mannopyranose

1d Methyl-α-D-Glucopyranosid

1e Methyl-α-D-Mannopyranosid

1f 2-Propinyl-β-D-Glucopyranose

1g Azido-β-D-Glucopyranose

1h Azido-β-D-Galaktopyranose

1i Azido-α-D-Mannopyranose

1k 2-Propinyl-1-thio-β-D-Glucopyranose

2 Geschützte und funktionalisierte Glycoside

2a Ethylthio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-Glucopyranosid

2b Ethylthio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-Galaktopyranosid

2c Ethylthio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-Mannopyranosid

2d Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-trityl-α-D-Glucopyranosid

2e Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-trityl-α-D-Mannopyranosid

2d' Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-trityl-α-D-Glucopyranosid

2e' Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-trityl-α-D-Mannopyranosid

2f Ethyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-trityl-1-thio-β-D-Glucopyranosid

2g Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-α-D-Glucopyranosid

2h Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-α-D-Mannopyranosid

2g' Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-α-D-Glucopyranosid

2h' Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-α-D-Mannopyranosid

2i Ethyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-1-thio-β-D-Glucopyranosid

2k Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-α-D-Glucopyranosid

2l Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-α-D-Mannopyranosid

2k' Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-α-D-Glucopyranosid

2l' Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-α-D-Mannopyranosid

2m Ethyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-1-thio-β-D-Glucopyranosid

2n Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-α-D-Glucopyranosid

2n' Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-α-D-Glucopyranosid

2o Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-β-D-Glucopyranosid

2o' Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-β-D-Galaktopyranosid
2o'' Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-α-D-Mannopyranosid
2o''' Ethyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-α-D-Mannopyranosid
2p Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-6-desoxy-6-iodo-α-D-Glucopyranosid
2q Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-α-D-Glucopyranosid
2r Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-β-D-Glucopyranosid
2r' Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-α-D-Glucopyranosid
2r'' Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-β-D-Galaktopyranosid
2r''' Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-α-D-Mannopyranosid
2r'''' Ethyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-α-D-Mannopyranosid
2s 2-Azidoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-Glucopyranosid
2t 2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-β-D-Glucopyranosid
2t' 2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-β-D-Glucopyranosid
2u 2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-β-D-Glucopyranosid
2u' 2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-6-azido-β-D-Glucopyranosid
2v 2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-β-D-Glucopyranosid
2w 2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-β-D-Glucopyranosid
2x 2-Propinyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-Glucopyranosid
2y 3-Bromprop-2-inyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-Glucopyranosid
2z 3-Bromprop-2-inyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-β-D-Glucopyranosid

3 Spacermoleküle

3a 1,5-Dibrompentan
3b 1,5-Diiodpentan
3c 1,4-Dibrombutan
3d 1,4-Diiodbutan
3e 5-Azidopentyliodid
3f 5-Amino-*N*-benzyloxycarbonylpentan-1-ol
3g 5-Amino-*N*-*tert*-butoxycarbonylpentan-1-ol
3h 5-Brompentan-1-ol
3i 5-Azidopentan-1-ol
3k 4-Toluolsulfonsäure-5-(*N*-benzyloxycarbonyl)-aminopentylester
3l 4-Toluolsulfonsäure-5-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)-aminopentylester
3m 4-Toluolsulfonsäure-5-Azidopentylester
3n Trifluormethansulfonsäure-5-Azidopentylester
3o 5-Chlorvaleriansäurechlorid

4 Derivate der L-Asparaginsäure

4a Fmoc-L-Asparaginsäure-*tert*.-butylester

4b Fmoc-O^{t}Bu-L-Asparaginsäurepentafluorphenylester

4c 5-L-[3-*tert*.-Butoxycarbonyl-2-(9H-fluoren-9-yl-methoxy-carbonylamino)-propionylamido]-valeriansäure

4d 5-L-[3-*tert*.-Butoxycarbonyl-2-(9H-fluoren-9-yl-methoxy-carbonylamino)-propionylamido]-valeriansäurepentafluorphenylester

4e Fmoc-O^{t}Bu-L-Asparaginsäurepropargylamid

5 Glycokonjugate

5a *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-N^3-amido-α-D-glucopyranosyl)-valero-5-yl]-L-α-asparaginat

5b *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-N^3-amido-α-D-glucopyranosyl)-valero-5-yl]-L-α-asparaginat

5b' *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-N^3-amido-β-D-galaktopyranosyl)-valero-5-yl]-L-α-asparaginat

5b'' *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-N^3-amido-α-D-mannopyranosyl)-valero-5-yl]-L-α-asparaginat

5c *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5c' *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-α-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5c'' *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-α-D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5d *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5d' *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5d'' *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5e *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1*N*-ethyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5f *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-(2-propinyl)-β-D-glucopyranos-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5f' *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-1-(2-propinyl)-β-D-glucopyranos-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

5g 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-*O*,6-*N*-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl-4-methyliden)-β-D-glucopyranoside

5g' 2,3,4-Tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-1-*O*,6-*N*-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl-4-methyliden)-β-D-glucopyranoside

5h Bis-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-*O*,6-*N*-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl-4-methyliden)-β-D-glucopyranoside

5h' Bis-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-1-*O*,6-*N*-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl-4-methyliden)-β-D-glucopyranoside

5i *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-buta-1,3-diinyl]-L-α-asparaginat

5k *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[1-(2,3,4,-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-β-D-glucopyranosyl)-buta-1,3-diinyl]-L-α-asparaginat

5l *tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-((3-Bromprop-2-inyl)-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat

2 Abkürzungen

A	Aceton
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschriften
abs.	absolut
Ac	Acetylgruppe
Ac_2O	Essigsäureanhydrid
ACN	Acetonitril
äq	Äquivalente
Ar	Aromat
Asp	L-Asparaginsäure
AV	Allgemeine Synthesevorschrift
Ber.	Berechnet
BF_3*Et_2O	Bortrifluorid-Diethyletherat-Komplex
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
Boc_2O	Di-tert.-butyldicarbonat
Bz	Benzoyl
COSY	correlated spectroscopy
d	Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatogramm bzw. Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCH	Dicyclohexylharnstoff
DCM	Dichlormethan
dd	Doppelt destilliert
DEPT	Distorsionsless enhancement by polarization transfer
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
eq.	Äquivalent
ESI	Electron spray ionisation
Eth	Ethyl
Et_2O	Diethylether
EtOH	Ethanol

FAB	Fast atom bombardement
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-Schutzgruppe
FmocCl	9-Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid
Gal	Galaktose
gef.	gefunden
gem.	gemessen
ges.	gesättigt
Glc	Glucose
h	Stunden
HAc	Essigsäure
HPLC	High performance liquid chromatography
IR	Infrarotspektrum
kat.	katalytisch
kon.	Konzentration
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
MALDI	Matrix assisted laser desorption ionization
max.	maximal
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min.	Minuten
MS	Massenspektrum
MW	Mikrowellenstrahlung
NHC	*N*-heterocyclischer Carbenligand
NMR	magnetische Kernresonanz bzw. Kernresonanzspektrum
org.	organisch
PE	Petrolether (60 - 95 °C)
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
perac	peracetylierte Verbindung
Pfp	Pentafluorphenol
Ph_3P	Triphenylphosphin
Pyr	Pyridin
quant.	quantitativ
R_f	Retentionsfaktor

RF	Rückfluß
RT	Raumtemperatur
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
Tol	Toluol
TBAA	Tetrabutylammoniumazid
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAHS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
*t*Bu	Tertiär-butyl-Schutzgruppe
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
TFA	Triflouressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TOF	Time of Flight
Trityl	Triphenylmethyl
Z	Zervas (= Benzyloxycarbonyl)
z.B.	zum Beispiel

3 Einleitung und Aufgabenstellung

Kohlenhydrate – das Janusgesicht einer Substanzklasse

Zu Beginn dieser Arbeit sei ein Rückblick auf das Verhältnis von menschlicher Gesellschaft zu der Substanzklasse der Kohlenhydrate gestattet. Dieses präsentiert sich schon seit jeher doppelgesichtig. Mit dem Beginn des Ackerbaus wurden die Kohlenhydrate in Form von Stärke zum wichtigsten Grundnahrungsmittel des Menschen und ihre Bedeutung als Nahrungsmittel ist seitdem unumstritten. Mit der Zucht ertragreicherer Nutzpflanzen und verbesserten Anbaumethoden wurde die Erzeugung von Stärke wirtschaftlicher, wodurch sie selbst armen Menschen ganzjährig erschwinglich wurde. Im krassen Gegensatz dazu stehen Kohlenhydrate in ihrer Anwendung als Süßungsmittel. Schon seit der Steinzeit wird Honig geschätzt und in geringen Mengen aufwendig gesammelt. Auch die verbesserten Sammeltechniken der mittelalterlichen Zeidlerei konnten Honig noch nicht in großen Mengen zur Verfügung stellen. Demzufolge war dieser lange Zeit teuer und als Luxusartikel einzustufen. Im Wert noch deutlich übertroffen wurde er allerdings von Saccharose, einem Disaccharid, welches uns auch heute als bedeutendstes Süßungsmittel dient. Gewonnen wurde Saccharose bereits im Altertum aus Zuckerrohr; die typische Kristallisationstechnik in Form von Zuckerhüten lässt sich zurück bis ins 6. Jahrhundert vor Christi Geburt nach Persien verfolgen. Im alten Rom findet sich erstmals die namensgebende Bezeichnung *Saccharum* für den Luxusartikel der reichen Oberschicht. Doch die Tatsache, dass der Verzehr von mit Zucker gesüßten Speisen ein Privileg der Begüterten war, bedeutet nicht, dass nicht auch ärmere Bevölkerungsschichten Süßes gegessen hätten. Im Gegensatz zu heute, wo aus diätetischen Gründen zu Zuckerersatzstoffen gegriffen wird, wichen die Menschen der Spätantike und des Mittelalters aus finanziellen Gründen auf alternative billigere Süßstoffe aus. So erfreute sich bis in das 19. Jahrhundert hinein der sogenannte *Bleizucker* großer Beliebtheit. Hierbei handelt es sich nicht um eine Verbindung aus der Substanzklasse der Kohlenhydrate, sondern schlichtweg um Blei(II)acetat, ein wasserlösliches Salz, welches durch Einwirken von Essigsäure auf elementares Blei gebildet wird. Wein und Essig wurden deshalb im antiken Rom in mit Blei ausgekleideten, irdene Vorratsgefäßen gelagert, um diese schmackhafter zu machen. Man kann also folgern, dass ein für Saccharose typisches Merkmal – die Süßkraft – mit einer alternativen erschwinglichen Substanz imitiert wurde. Infolge der Entdeckung der Saccharose in der Zuckerrübe 1747 durch Andreas Sigismund Markgraf und Carl Achards Arbeiten zu derer Gewinnung[1] wurde es seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts möglich, Saccharose billig und in

wachsender Menge aus der Zuckerrübe zu gewinnen, wodurch sie letztendlich ihren Status als Luxusartikel einbüßte. Die Erwähnung dieser Errungenschaft stellt in der modernen, naturwischenschaftlichen Ausbildung wenn überhaupt nicht mehr als eine historische Anekdote dar. Zu Unrecht, wenn man sich die enormen sozialen Konsequenzen dieser Entdeckungen vor Augen führt[1]. So läßt sich mit großer Gewißheit folgern, daß Markgrafs und Achards Arbeiten wesentlich zum Niedergang der Sklaverei in der Karibik beigetragen haben.

Dennoch bleiben die Kohlenhydrate eine Substanzklasse der Extreme: Nicht mehr der Süßkraft verdanken sie ihren exquisiten Charakter, sondern vielmehr der Schlüsselfunktion, die vielen Glycokonjugaten bei spezifischen Erkennungsprozessen im Organismus zukommt, gepaart mit deren allgemein schweren Zugänglichkeit – sei es durch Synthese oder Extraktion aus biologischem Material. Innerhalb der vergangenen 30 Jahre wurde die Forschung auf dem Gebiet der Kohlenhydrate erheblich intensiviert, nicht zuletzt auch aufgrund verbesserter analytischer Methoden. Dabei zeichnete sich deutlich ihre schon angedeutete immanent wichtige Funktion im Organismus ab: Neben ihrer Rolle als Energiespeicher (Stärke, Glycogen) oder Gerüstsubstanz (Chitin, Cellulose) fungieren sie als Träger biochemischer Information. Für diese Aufgabe sind die Kohlenhydrate quasi prädestiniert, bieten sie doch von allen Naturstoffklassen mit Abstand die größtmögliche strukturelle Diversität[2,3] bei vergleichsweise niedrigen Molekulargewichten. Sie treten zumeist in Form einer Oligosaccharideinheit auf, die glycosidisch an ein Protein (Glycoprotein) oder ein Lipid (Glycolipid) gebunden ist und die die relevante Information trägt. Eingebettet in die Oberfläche der Zellmembran können diese Strukturen mit anderen Proteinen, sogenannten Lectinen[4], wechselwirken. Diese Wechselwirkung ist hochspezifisch und stellt die eigentliche Dekodierung der Strukurinformation dar, auf die nachfolgend biochemische Prozesse eingeleitet werden. Neben der Zell-Zell-Kommunikation sind derartige Prozesse auch für viele Pathogene von entscheidender Bedeutung: So wurde z.B. erkannt, daß Krebszellen gegenüber der gesunden Zelle eine veränderte Kohlenhydratstruktur an ihrer Zelloberfläche aufweisen[5], oder Bakterien und Viren diese Zell-Adhäsionen zur Infizierung von Wirtszellen nutzen[6]. Welchen Wert die Entschlüsselung dieser Informationskodierung für die Medizin gerade im Hinblick auf ein effizientes Wirkstoffdesign darstellt, liegt auf der Hand. Aber gerade diese Glycokonjugate sind außerordentlich schwer in vernünftiger Menge aus biologischem Material zu isolieren, und eine Darstellung im Labor erweist sich zumeist als eine langwierige, kostenintensive Syntheseherausforderung, so daß eine schnelle Bereitstellung großer Substanzbibliotheken dieser Naturstoffe unwahrscheinlich ist. Es ist also keine Übertreibung, diese Substanzen als das „weiße Gold“ unserer Zeit zu bezeichnen. Eine Möglichkeit, diesen Engpaß zu umgehen,

wäre die Entdeckung von besser zugänglichen Substanzen, welche aber die gleiche strukturelle Information übertragen können, d.h. von dem passenden Lectin „gelesen“ werden könnten. Eine derartige Substanz, die ein spezifisches Merkmal einer anderen imitieren kann, nennt man ein Mimetikum. In diesem Fall soll die im Oligosaccharidanteil strukturell enthaltene Information von Glycokonjugaten durch alternative Moleküle bereitgestellt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, dazu beizutragen, derartige Oligosaccharid-mimetika zu entwickeln.

4 Allgemeiner Teil

4.1 Oligosaccharidmimetika

Die Bausteine aus welchen höhere Zucker in der Natur aufgebaut werden, sind die sogenannten Monosaccharide. Egal ob Hexosen oder Pentosen, Pyranoside oder Furanoside, auffallend ist das Vorhandensein meist mehrerer unterschiedlicher Hydroxylgruppen. Im filigranen Syntheseapparat der Natur – der Zelle und ihrer Organellen – ist ein äußerst gezielter Aufbau dieser Funktionalitäten möglich, mit einer Selektivität die der modernen organischen Synthesechemie bei weitem überlegen ist. Deshalb ist der Aufbau eines Oligosaccharids im Labor so schwierig und langwierig, bestimmte Positionen am Zucker müssen geschützt, aktiviert, umgeschützt, glycosyliert werden, bei gleichzeitiger Beachtung der nötigen Orthogonalität sämtlicher beteiligten Schutzgruppen. So entsteht mühsam, über einen langen Zeitraum, ein aus glycosidisch verknüpften Monosacchariden aufgebauter Oligozucker. Dieses Verfahren eignet sich also nicht, um schnell eine große Menge „potentieller struktureller Datenträger“ zur Verfügung zu stellen. Aus diesem Grund wurde in der Arbeitsgruppe von Professor Th. Ziegler ein System entwickelt, das ein schnelles Erstellen von Substanzbibliotheken durch automatisierbare Festphasensynthese von Glycopeptiden ermöglicht[7,8,9]. Dabei wird darauf verzichtet, Monosaccharide glycosidisch zu verknüpfen. Vielmehr handelt es sich um eine räumliche Voranordnung der Monosaccharide entlang eines Peptidrückgrats, man kann also von einem „pseudo-Oligosaccharid“ sprechen. Da es sich hierbei um neuartige, nicht in der Natur vorkommende Strukturen handelt, spricht man auch von *neo*-Oligoglycopeptide[7].

Der einzelne Zucker wird mit einer Aminosäure verknüpft, die dann für die Folgereaktionen – das Knüpfen von Peptidbindungen zu weiteren Bausteinen dieser Art – zur Verfügung steht. Entworfen wurde dieser Ansatz als Festphasensynthese an einer Membranoberfläche. Unter Anwendung von in der Peptidchemie standardisierten Arbeitstechniken kann für den Aufbau eines solchen Peptidstrangs ein Roboter eingesetzt werden. Mit einem derartigen Spottsynthesizer läßt sich dann in kurzer Zeit mit nur vier unterschiedlichen Bausteinen – im folgenden auch „Buildingblocks“ genannt – durch Kombination aller Verknüpfungsmöglichkeiten eine Substanzbibliothek von $4^4 = 256$ Einzelverbindungen generieren. Nach Beendigung sämtlicher erforderlicher Arbeitsschritte wird die derivatisierte Membran biologischen Testverfahren, sogenannten „sreenings“, mit entsprechenden Lectinen und dazugehörigen Markern unterzogen. Im Optimalfall kann so bei gegebener Quantifizierbarkeit das effektivste Mimetikum ermittelt werden[161]. Eine etablierte Methode

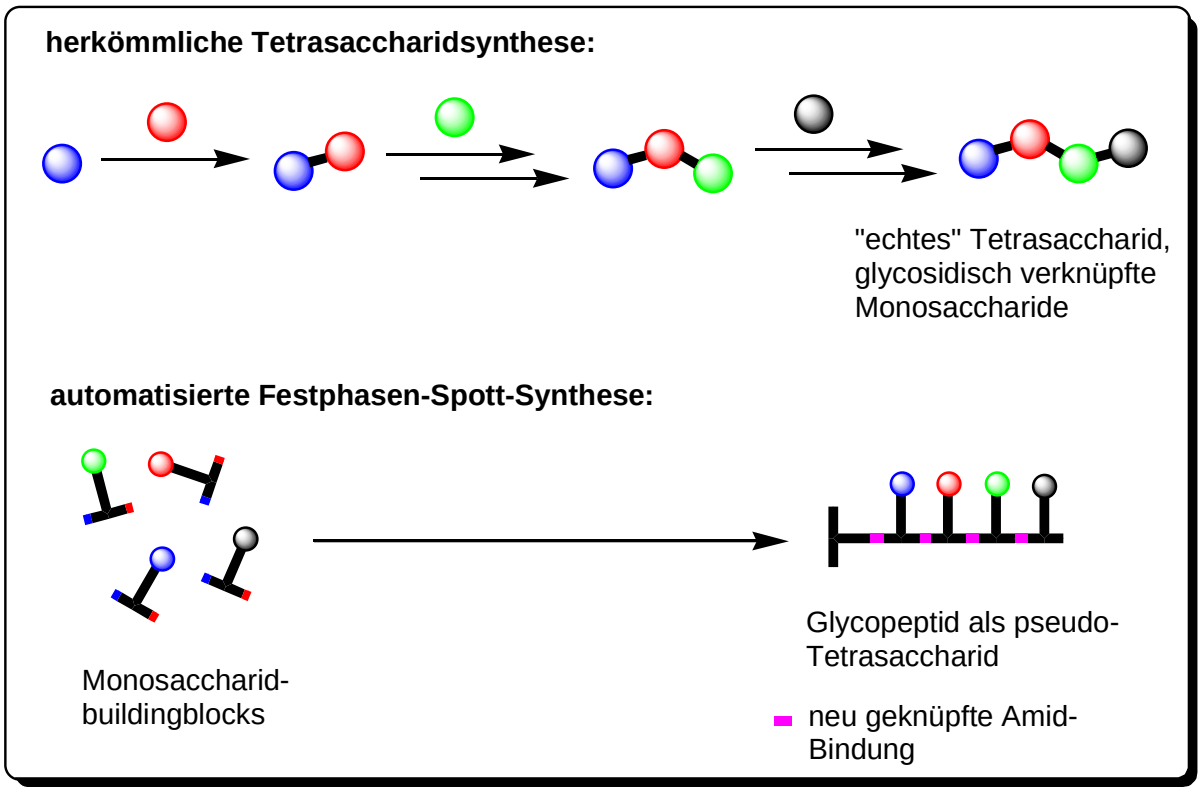


Abb. 1: Unterschied der Syntheseprinzipien und der Zielmoleküle

hierzu wäre beispielsweise die Anwendung von ELISA (enzyme linked immunosorbent assay). Ein großer Vorteil dieser Festphasensynthese ist der geringe Bedarf an Gesamtmenge der jeweiligen Buildingblocks, er bewegt sich im nanomolaren Bereich. Dadurch bleibt eine etwaige Analytik, beispielsweise zur Kontrolle des tatsächlich aufgebauten Molekulargewichts, auf die Massenspektrometrie, maßgeblich MALDI-TOF, beschränkt. Allerdings ist auf dieser Stufe eine genauere analytische Untersuchung nicht nötig, da die kombinatorische Festphasensynthese lediglich zum Auffinden der gesuchten Strukturen dient, welche dann gezielt im größeren Maßstab dargestellt und genauer untersucht werden können. Neben den präparativen Vorteilen, die der Aufbau eines Peptids mit sich bringt, gilt es auch darzustellen, daß diese dazu tendieren, definierte räumliche Strukturen auszubilden. Bedient man sich beispielsweise β-Aminosäuren als Monomere, so wird das resultierende Peptid mit hoher Wahrscheinlichkeit eine helikale Form annehmen[10,11]. Dies ist insofern relevant, als daß es die Anordnung der enthaltenen Monosaccharide entlang des Peptidrückgrats maßgeblich beeinflußt. Eine optimierte räumliche Vororientierung kann also dadurch erreicht werden, daß in definierten Abfolgen Aminosäurebausteine, die eine Saccharideinheit enthalten, verknüpft werden. Zwischen ihnen befinden sich eine Anzahl nicht-glycosylierter β-Aminosäuren. Ein ähnliches Modell wurde bislang auch benutzt, um Nucleobasen entlang eines Peptidstrangs definiert

anzuordnen[12]. Allerdings bleibt ungeklärt, inwieweit und ab welcher Größe das Anbringen von seitlichen Substituenten an den Peptidstrang diesen derart beansprucht, daß eine Helix-Konformation nicht mehr oder nur noch teilweise ausgebildet wird. Arbeiten zur Aufklärung dieser Fragestellung werden derzeit angefertigt[165]. So wie die Qualität eines „Dietrichs“ über die Anzahl seiner Schlüssel festgelegt ist, ebenso ist die Anzahl unterschiedlicher zur Verfügung stehender Buildingblocks für dieses Modell entscheidend, da diese den Umfang und somit die Effektivität der produzierbaren Substanzbibliotheken definiert.

Somit wird die Bereitstellung weiter differenzierbarer Bausteine und der damit verbundene Syntheseaufwand zur zentralen Aufgabenstellung dieser Arbeit.

4.2 Buildingblock-Synthesen

Allen Bausteinen liegt ein universelles Synthesekonzept zugrunde: Ein Saccharid wird über einen sogenannten „Spacer“ an eine Aminosäure gekuppelt. Als Spacer dient eine aliphatische, aromatische oder auch heterocyclische Struktur, als Aminosäure fungiert die L-Asparaginsäure, wobei amidisch an den α-Carboxylterminus angeknüpft wird und die β-ständige Carboxylfunktion – als *t*Butylester geschützt – unberührt bleibt. Die Aminogruppe der Asparaginsäure würde beim Kupplungsschritt stören und wird deshalb durch einen Fmoc-Substituenten blockiert. Nach erfolgter Buildingblocksynthese können dann sowohl *t*Butylester als auch Fmoc-Gruppe separat abgespalten werden, um das Peptidrückgrat aufzubauen. Wie schon erwähnt, definiert die β-peptidisch verknüpfbare Asparaginsäure die Raumorientierung des Rückgrats. Durch Wahl des entsprechenden Spacers lassen sich sowohl der Abstand vom Glycosid zum Peptidstrang als auch dessen Beweglichkeit beeinflussen. Das bis hierher ausgeführte Konzept von Aminosäure und Spacer soll allen Buildingblocks zugrunde liegen, die strukturelle Diversität wird über die Wahl der Saccharide erzielt. Abb. 2 zeigt noch einmal im Groben den Aufbau, der sämtlichen Glycopeptidbausteinen zu eigen ist.

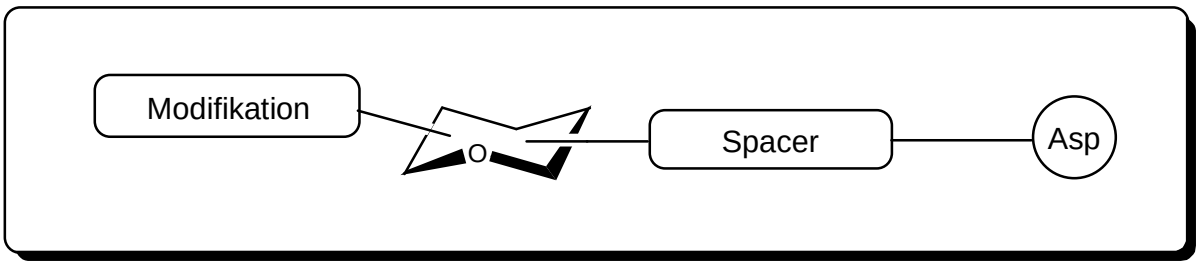


Abb. 2: Schematischer Aufbau eines Buildingblocks

Wie in vorherigen Arbeiten gezeigt wurde, ist es dabei zweckmäßig, den Spacer glycosidisch mit dem Saccharid zu verknüpfen, wodurch bislang Mono- und Disaccharid-Buildingblocks synthetisiert wurden[7,8]. Diese Vorgehensweise beschränkt sich jedoch auf unmodifizierte Zucker und schließt eine Verknüpfung von Spacer mit einem anderen Glycosid aus. Könnte der Spacer aber an einer anderen Position am Zucker verankert werden, so stünde das anomere Kohlenstoffatom einer nachfolgenden Glycosylierung zur Verfügung. Neben einer deutlichen Steigerung der strukturellen Diversität eröffnet sich dadurch auch die Möglichkeit, sowohl aus der Natur bekannte, als auch neuartige Glycoside im Rahmen der beschriebenen Festphasensynthese zu untersuchen.

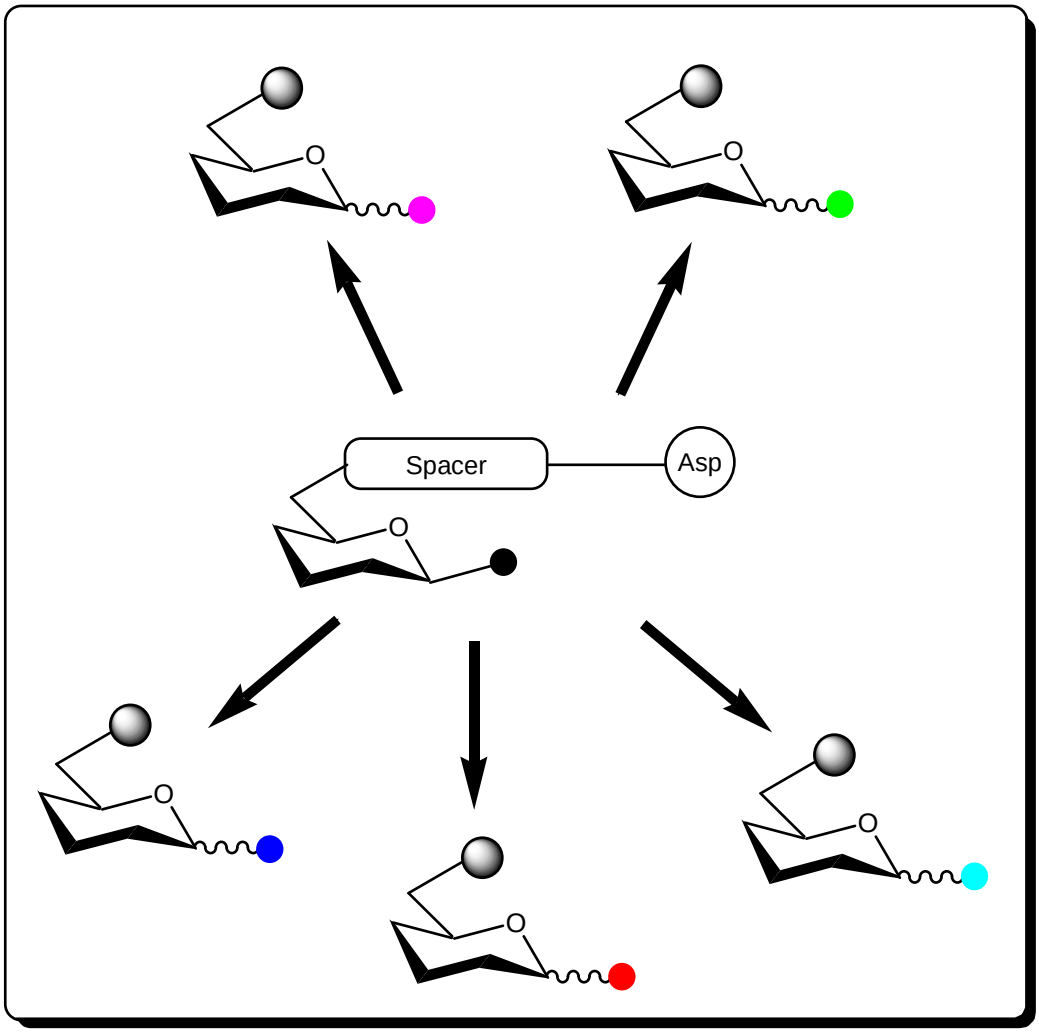


Abb. 3: Steigerung der Strukturvielfalt durch Glycosylierung

Zu beachten ist hier die notwendige Orthogonalität zur Schutzgruppenstrategie, sowohl was die Methode der Glycosylierung als auch die Art der Spaceranbindung betrifft. Vorgegeben ist dabei die für den Aufbau des Peptidrückgrats angewandte Fmoc-*t*Bu-Strategie. Der *tert*.-

Butylester soll mit Trifluoressigsäurelösung (50 %) abgespalten werden, anschließend wird die Carboxylgruppe durch Umsetzung mit Pentafluorphenol in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid für die Kupplung mit einer Aminogruppe aktiviert. Letztere wird dabei initial seitens des Ankersystems auf der Membran zur Verknüpfung angeboten. Durch Schwenken der Membran in Piperidin wird im Folgenden die gegenüber nucleophilen Basen labile Fmoc-Gruppe vom wachsenden Peptidstrang abgespalten, so daß mit einem weiteren Pfp-aktivierten Buildingblock aufgebaut werden kann. Alle folgend beschriebenen Arbeitsschritte berücksichtigen die Stabilitätsbedingungen der relevanten Aminosäureschutzgruppen, bzw. deren Manipulation stört die angewandte saccharidische Synthesestrategie nicht. Als Hydroxylschutzgruppen eignen sich demnach Acylsubstituenten wie Acetate oder Benzoate. Benachbart zur anomeren Position üben sie desweiteren einen wünschenswerten stereodirigierenden Einfluß auf viele Glycosylierungsreaktionen aus. Besonders Acetate lassen sich gut und in kurzer Zeit durch Behandlung mit methanolischer Ammoniaklösung wieder abspalten, welche das auf der Membran aufgebaute Glycopeptid unberührt läßt. Um den Buildingblock zu glycosylieren, empfiehlt sich der Einsatz von einfachen Thioglycosiden, wie beispielsweise eines Ethylthio- oder auch Phenylthiozuckers. Diese lassen sich aus den Acetaten der gewünschten Saccharide gewinnen und eignen sich für den Einsatz neben den oben genannten Schutzgruppen. Abbildung 4 stellt nochmals schematisch den Verlauf der Buildingblock-Synthese dar.

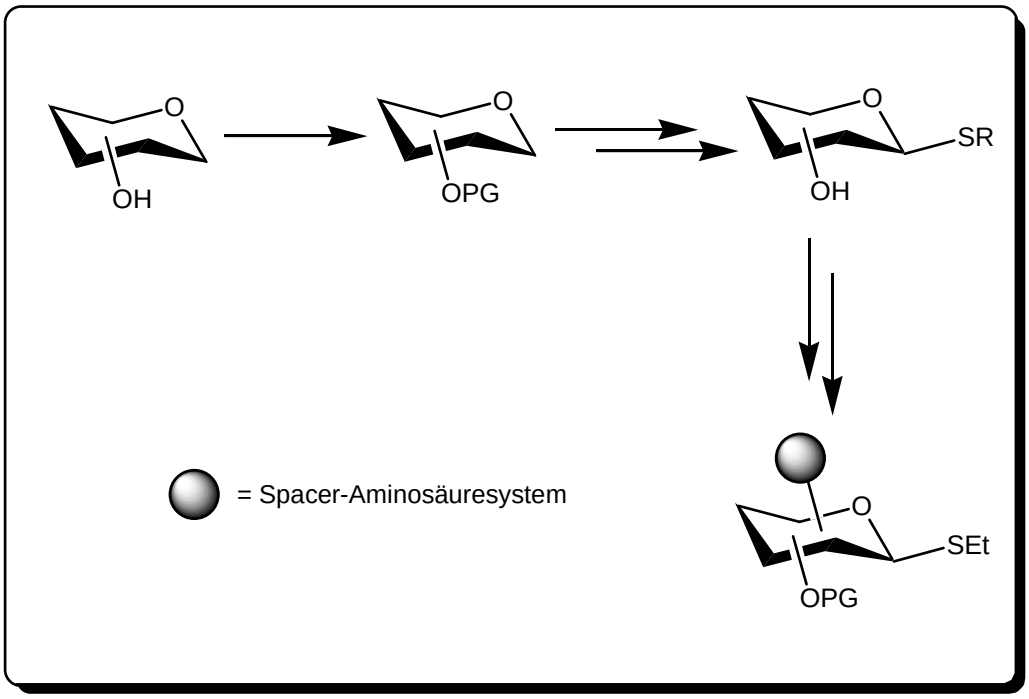


Abb. 4: Abfolge der Buildingblock-Synthesen

Zweckmäßig ist es, im weiteren Verlauf nach Art der Kohlenhydrat-Spacer-Anknüpfung zu unterscheiden. Optimal wäre eine Etherbindung zwischen Spacer und saccharidischer Hydroxylgruppe, aber auch eine Amidbindung oder die Kupplung über einen Heterocyclenaufbau bieten die erforderlichen Voraussetzungen.

4.2.1 *O*-Alkylspacer

Durch *O*-Alkylierung soll das Saccharid mit einem Aminopentyl-Rest versehen werden. Dessen endständige Aminogruppe ermöglicht dann eine weitere Amidierung mit einer aktivierten Asparaginsäure. Da es sich bei den nachfolgenden Ethersynthesen um nucleophile Substitutionsreaktionen handelt, muß jede freie Aminofunktion blockiert sein, oder sie darf erst nach beendeter Alkylierung eingeführt werden. Neben der anomeren Position, die in dieser Synthese nicht dem Spacer zur Verfügung stehen soll, läßt sich chemisch zwischen den sekundären Hydroxylgruppen des Pyranoseringes und der primären Hydroxymethylfunktion unterscheiden. Letztere ist sterisch exponierter und damit in den meisten Fällen auch reaktionsfreudiger, so daß sie selektiv manipuliert werden kann. Wie schon erwähnt, soll ein Aminopentyl-Rest als Spacer fungieren. Diesen kann man sowohl zuvor synthetisieren, was dann eine Schützung der Aminogruppe erforderlich macht, als auch Schritt für Schritt am Kohlenhydrat aufbauen. Im Folgenden gilt es, die optimalen Reaktionsbedingungen für eine *O*-Pentylierung zu ermitteln. Entscheidend ist hierbei die Manipulation der Hydroxylgruppe des Zuckers, entweder als *Nucleofug* oder als *Nucleophil*.

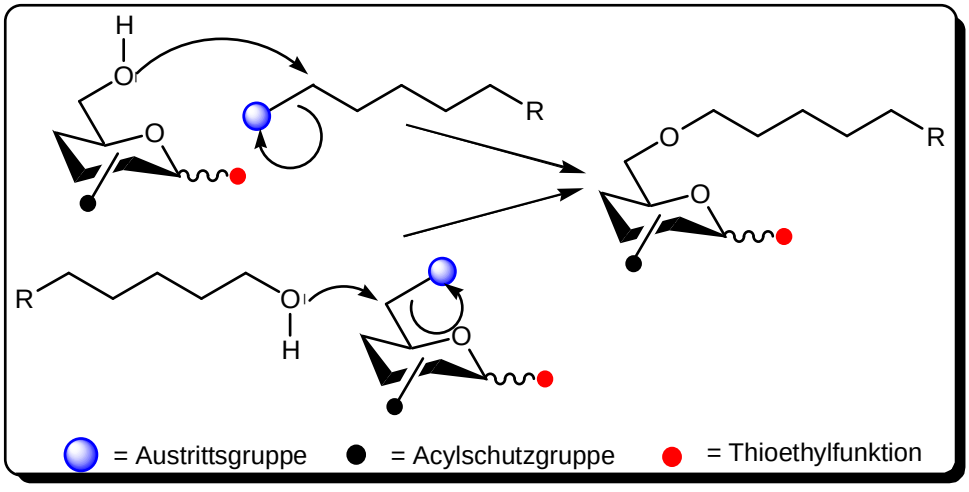


Abb. 5: Zwei Herangehensweisen für die 6-O-Pentylethersynthese

Dabei muß die Kompatibilität der angewandten Reaktionsführung sowohl mit den eingesetzten Schutzgruppen als auch mit der anomeren Thioethylfunktion gewährleistet sein. Geht man von der saccharidische Hydroxylgruppe als Nucleophil aus, so muß diese in ihrer

Nucleophilie gestärkt werden, was durch Deprotonierung oder entsprechender Substitution mit einem +I-Donor geschehen kann. Passend dazu muß die Wahl eines geeigneten Elektrophils erfolgen. Untersucht wurden im Folgenden Alkylhalogenide und –tosylate. Zur nucleophilen Aktivierung von Mono-, Di- und Polyalkoholen für die Synthese von Ethern und Estern sind in besonderem Maße die Methoden der Fluorodestannylierung von Alkylzinnethern und -acetalen sowie die Komplexierung mit Arylboronsäuren untersucht worden. Erstgenannte Technik war besonders in den Achziger Jahren des 20. Jahrhunderts Gegenstand intensiver Forschung[13,14,15], nicht nur auf dem Feld der Kohlenhydratchemie. Grundsätzlich macht man sich dabei die Affinität einer Organozinn-Spezies zu Fluorid zu Nutze, in etwa analog zur Fluorode*silylierung* als Möglichkeit der Entschützung silylierter Alkohole. Die Abstraktion des Organozinn-Bindungspartners des Sauerstoffs durch das Fluorid-Ion setzt ein Alkyloxid als starkes Nucleophil frei, welches in Gegenwart passender Elektrophile besser zur Substitution geeignet ist. Als Edukte sind besonders Tributylzinnether[16-20] (Monoalkohole) als auch Dibutylzinnacetale[21-28] (Di-oder Polyole) etabliert.

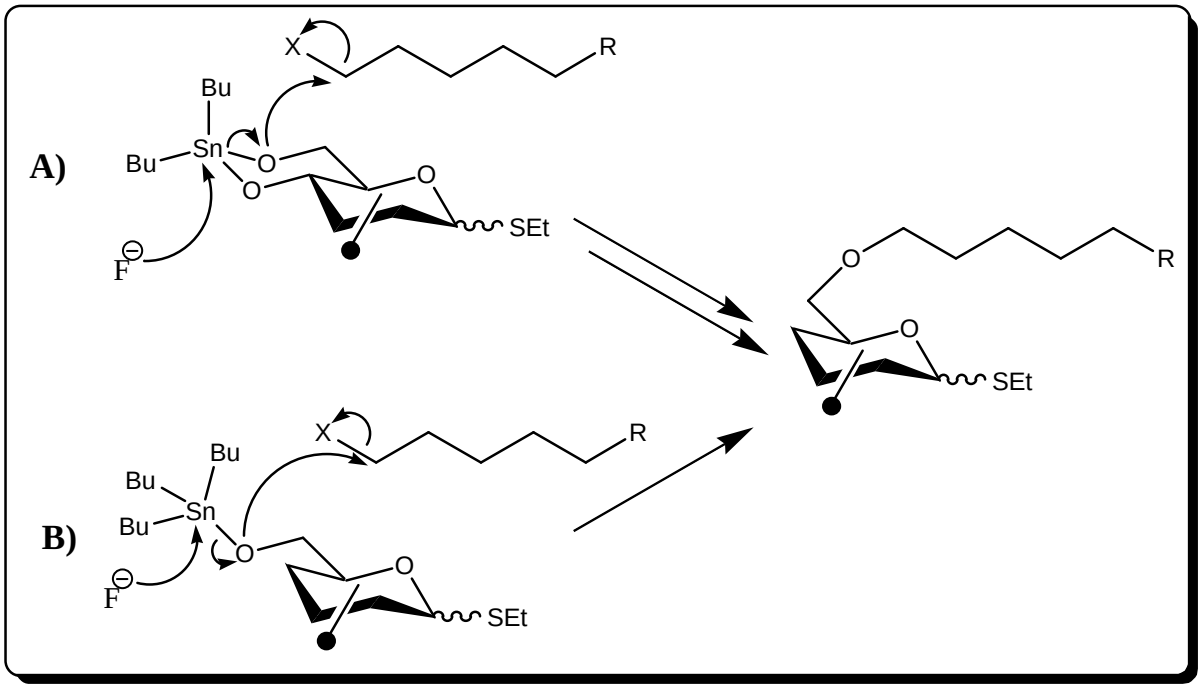


Abb. 6: Alkylierung mittels Fluorodestannylierung von n-Butylzinnacetalen (**A**) und n-Butylzinnethern (**B**)

Ein Vorteil dieser Methode ist auch, daß derart aktivierte Diole wie in Fall **A** ausschließlich monoalkyliert werden, da die Bindung zum zweiten Sauerstoff durch noch vorhandenes Fluorid nicht mehr aufgebrochen wird. Erst während des wässrigen Aufarbeitens der

Reaktionslösung und längerem Rühren über Kaliumfluorid werden die verbleibenden Zinnspezies dem Produkt entzogen. Nachteilig gestaltet sich besonders im Fall der Organozinnether die Aufarbeitung, da sich die als Nebenprodukte anfallenden Stannane chromatographisch nur sehr schlecht entfernen lassen. Hinzu kommt ihre hohe Toxizität. Des weiteren lassen sich beide Edukte, sowohl die Zinn-Ether als auch die –Acetale, schlecht isolieren und zersetzten sich bei der Chromatographie über Kieselgel.

Ungeachtet dessen stellt die Methode der Fluorodestannylierung zur *O*-Alkylethersynthese bei befriedigenden Ausbeuten eine attraktive Alternative zu herkömmlichen Ethersynthesen dar, kommt sie doch ohne den Einsatz starker Basen aus, die wiederum die Wahl der Schutzgruppen am Zucker beeinträchtigen würden.

Eine ähnlich elegante Methode der nicht-anomeren *O*-Alkylierung stellt die Komplexierung glycosidischer Hydroxylgruppen mittels Phenylboronsäuren und anschließender basischen Aktivierung dar[29]. Präparative Anwendung im Bereich der Kohlenhydratchemie finden Phenylboronsäuren als Schutzgruppe[30] für Diole, als Syntheseauxiliare zur regiospezifischen Alkylierung[31] und Glycosidierung[32], sowie als Polymer-gebundene Reaktanden für die Oligosaccharidsynthese[33] an der festen Phase. Dabei zeigten Boons et al.[34], daß sich auch Ethylthio-Glycoside einer 4,6-*O*- Komplexierung mit Phenylboronsäure unterwerfen lassen und so derivatisiert als Glycosyldonoren eingesetzt werden können[34].

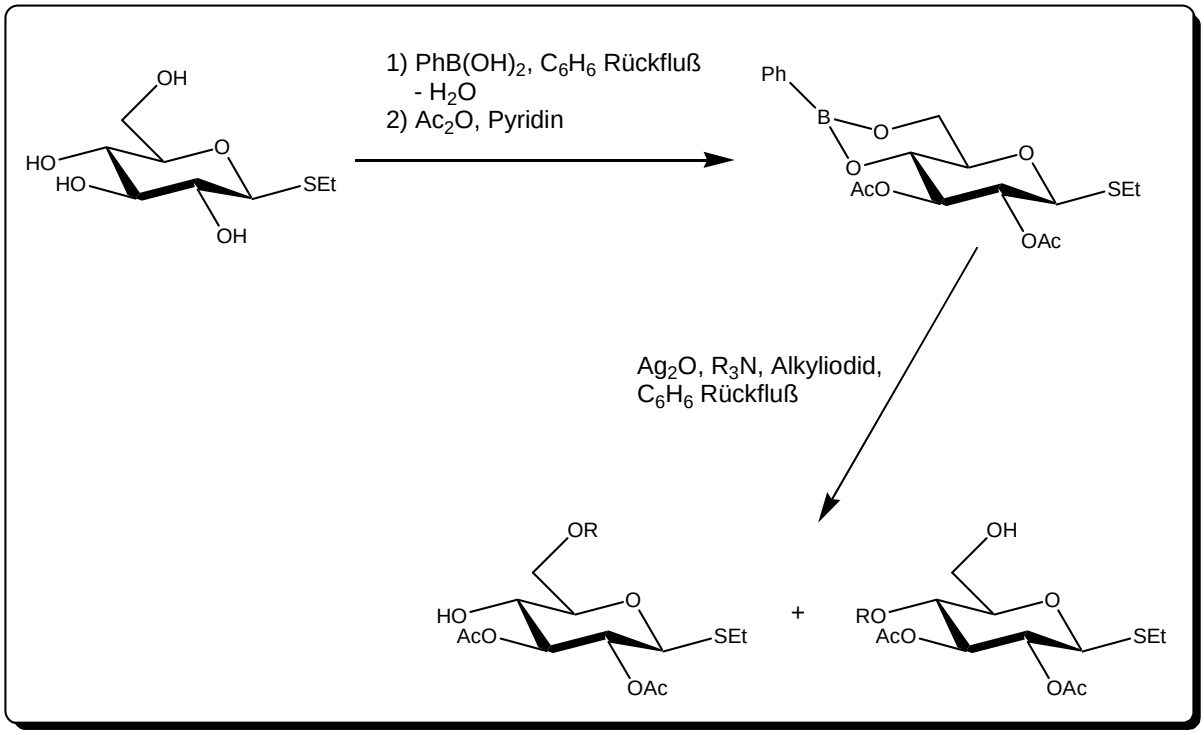


Abb. 7: Komplexierung mit Phenylboronsäure und anschließende Alkylierung

Eine Orthogonalität zu der bisher beschriebenen Schutzgruppen- und Glycosylierungsstrategie ist also gegeben.

Wie in Abbildung 7 dargestellt überführt man das Diol unter wasserentziehenden Bedingungen durch Behandlung mit Phenylboronsäure in sein Boronat. Dieses läßt sich durch den Einsatz einer nukleophilen Aminbase wieder öffnen, wobei ähnlich zur Fluorodestannylierung ein Alkyloxid freigestetzt wird. In Gegenwart eines geeigneten Elektrophils kann somit Substitution erfolgen. Ein schwerwiegender Nachteil dieser Methode ist jedoch die Hofmann-Alkylierung des Promotors R_3N durch den Alkylierer zum Ammoniumsalz. Im Fall der Butylierung des 3,4-*O*-Boronats der Methyl α-L-Fucopyranose geben Aoyama et al. eine maximale Ausbeute von 50 % aufgrund der unerwünschten Salzbildung an[31]. Die Verwendung sterisch gehinderter Amine wie Hünig-Base oder DBU, um dieser Nebenreaktion entgegenzuwirken, ist ebenso widersinnig, da eben diese Eigenschaft des Promotors für die Öffnung des Boronats erforderlich ist, wodurch erst das nucleophile Oxid für die Alkylierung freigesetzt wird. Aus diesem Grund wurde die Methode der Fluorodestannylierung vorgezogen.

Zuerst wurden die Ethylthio-Glycoside der Gluco-, Galakto- und Manno-Serie **1a-c** aus den entsprechenden Glycopyranosiden hergestellt. Die in trockenen Lösungsmitteln gelösten peracetylierten Monosaccharide können direkt durch Aktivierung mit einer Lewis-Säure wie Bortrifluorid-Etherat-Komplex in Gegenwart von Ethylmercaptan in das gewünschte Thioglycosid **2a-c** überführt werden[35,36,37]. Alternativ lassen sie sich auch durch klassische Glycosylierung von Ethylmercaptan durch ihre peracetylierten Glycosyl-Halogenide gewinnen[38,39]. Deacetylierung via Umesterung nach der Methode von Zemplén liefert die OH-ungeschützten Thioglycoside **1a-c**. Nach vielversprechenden Experimenten an Derivaten des Methyl-α-D-Glucopyranosids **1d**, auf die im Rahmen dieser thematisch differierenden Arbeit nicht näher eingegangen werden soll, wurde zuerst versucht, die Thioglycoside ohne weitere Derivatisierung sofort in ihre Stannylenacetale zu überführen und direkt zu alkylieren. Dazu wurden die Zucker in Toluol suspendiert und mit äquimolarer Menge Dibutlyzinnoxid versetzt. Erhitzen zum Rückfluß mit Abtrennung des anfallenden Azeotrops durch einen Wasserabscheider lieferte nach 8 bis 12 Stunden Reaktionszeit ein Gemisch unterschiedlich stannylierter Glycosen. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels anfallende Rohprodukt wurde im Argonstrom abgekühlt und ohne weitere Behandlung in trockenem DMF für die Alkylierung aufgenommen. Dabei ist die genaue Position des Stannylenacetals am Pyranosering unerheblich, da bei der Folgereaktion in jedem Fall ein Produktgemisch aus Regioisomeren entsteht, welches chromatographisch aufgearbeitet werden kann. Grundsätzlich sind sämtliche so gebildeten Mono-*O*-Alkylether für die

Buildingblock-Synthese interessant. Die unterschiedlichen Regioisomere erhöhen die strukturelle Vielfalt möglicher Substanzbibliotheken.

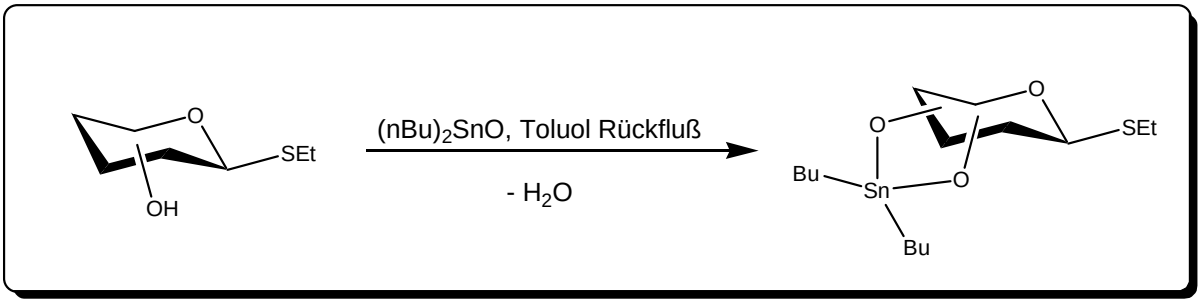


Abb. 8: Einführung des Stannylenacetals an beliebiger Position

Als Reaktionspartner für die Veretherung sind n-Pentylderivate vorgesehen, die späteren Spacer zum Aminosäurerückgrat. Als Elektrophile bieten sich die Alkyl-Halogenide **3a-e** oder die Sulfonsäureester **3k-m** von Pentanolen an. Zu berücksichtigen ist ebenso die Wahl der optimalen Schutzgruppe des endständigen Amins, welches für eine folgende Amidierung mit der Asparaginsäurespezies zur Verfügung stehen soll. Dazu bieten sich allgemein sowohl entsprechende Carbamate (**3k,l**) als auch Azide (**3m**) an. Ausgehend von 5-Aminopentanol kommt man durch Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid[40] bzw. Boc-anhydrid[41] zu den *N*-geschützten Pentanolen **3f** und **3g**. Die Reaktion mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin liefert dann die Aktivester **3k,l**[42]. Zu dem gewünschten Pentylazid **3m** gelangt man ausgehend von 1,5-Pentandiol durch Reaktion mit Bromwasserstoffsäure über das Monobromid **3h**[43], anschließender Substitution des Halogenids mittels Natriumazid oder Tetrabutylammoniumazid[44,45] zu **3i**[46] und Umsetzung zum Aktivester **3m**[47] mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin. Alternativ beschreiben Tale et al. eine Möglichkeit zur Gewinnung von **3i** durch 3,4,5-Trifluorphenylboronsäure katalysierte Reduktion von 5-Azidopentansäure durch Natriumborhydrid[48]. Ferner läßt sich **3i** auch durch Hydroxy-Halogen-Austausch zu 5-Azidopentyliodid **3e**[49,50,47] umsetzen, so daß man auch in diesem Beispiel nicht auf die Sulfonsäureester beschränkt bleibt. Alternativ besteht die Option, die Aminofunktion nach beendeter Alkylierung am *O*-pentylierten Glycosid quasi nachträglich einzuführen. Monoalkylierung an den Dihalogenalkylverbindungen **3a-d** würde das ermöglichen. Die dabei eingesetzten Dibromverbindungen **3a,c** lassen sich einfach und quantitativ durch eine Finkelstein-Reaktion in die entsprechenden Diiodide **3b,d** überführen. Da Alkyliodide gegenüber Alkylbromiden die labileren Abgangsgruppen sind, führen sie hier möglicherweise auch zu einem günstigeren Reaktionsverlauf. Nachteilig ist ihre geringere Stabilität. Bei Raumtemperatur tritt schon nach einem Tag Zersetzung ein, weshalb die

Verbindungen **3b** und **3d** vor jedem Alkyierungsansatz frisch hergestellt wurden. Zwar bietet die Literatur Synthesen der Iodide **3b** und **3d** direkt aus den entsprechenden Dihydroxyverbindungen[52] oder cyclischen Ether[53,54]; die Methode nach Finkelstein wurde aber aufgrund ihres schnellen und sauberen Verlaufs ohne aufwendige Aufarbeitung vorgezogen. Das hierbei verwandte 1,4-Dibrombutan **3c** gewinnt man einfach aus Tetrahydrofuran[51].

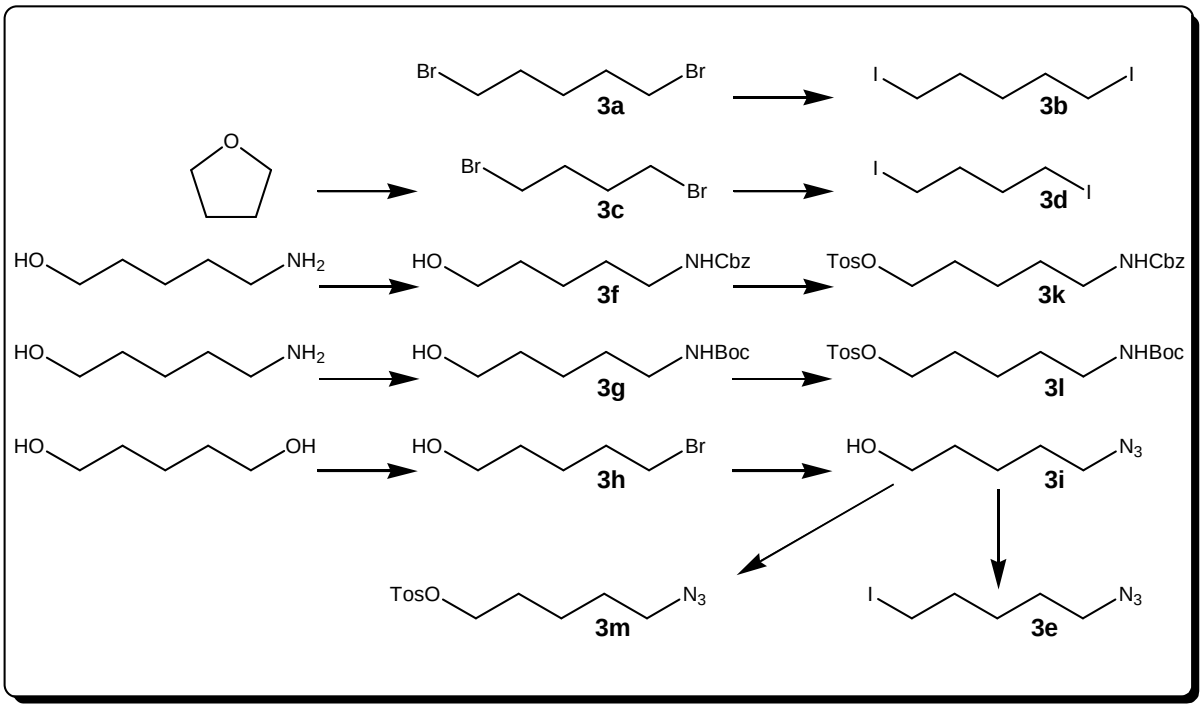


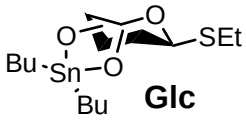
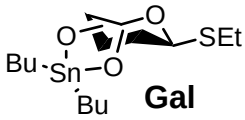
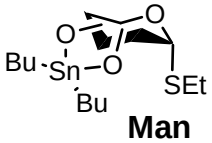
Abb. 9: Übersicht über die bei der Fluorodestannylierung angewandten Elektrophile

Sämtliche zur *O*-Akylierung mittels Fluorodestannylierung eingesetzten Elektrophile **3a-d**, **3k, 3l, 3m** und **3e** sind samt ihrer Gewinnung in Abbildung 9 nochmals zusammengefaßt.

Folgend wurden die oben genannten Lösungen der stannylierten Derivate der Thioglycoside **1a-c** bei 70 ^{0}C in Gegenwart von Caesiumfluorid mit den Alkylierern **3k**, **3l** und **3a-d** behandelt. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Methanol-Chloroform 1:3) zeigte keine Umsetzung zu unpolareren Produkten, und bei längerer Reaktionsdauer (ca. > 8 h) trat Zersetzung ein. Wiederholung der Experimente bei niedrigeren Temperaturen führte zwar nicht oder nur langsam zu Zersetzung, doch blieb auch hier die Alkylierung aus. Ebenso führte sowohl der Einsatz anderer Aktivatoren wie Tetrabutylammoniumfluorid und Tetrabutylammoniumbromid als auch der Wechsel des Lösungsmittels nicht zum gewünschten Produkt.

Einen groben Überblick über sämtliche durchgeführte Alkylierungsexperimente an Stannylenacetalen der Thioglycoside **1a-c** liefert Tabelle 1. Die Reaktionsdauer betrug für

gewöhnlich bis zu 24 h, in Ausnahmefällen (Alkylierer **3a**, **3b** und **3d**) auch bis zu 72 h. Wie schon erwähnt, führte keines der oben umrissenen Experimente zum gewünschten Produkt. Deshalb wurde das bisherige Vorgehen aufgeben und im Folgenden versucht, eine selektiv aktivierte Hydroxylgruppe bei gleichzeitiger Schützung der verbleibenden Funktionen zu alkylieren.

	 **Glc**	 **Gal**	 **Man**
3a	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAB, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-100 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-100 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-80 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-80 ^{0}C;
3b	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAB, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-100 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-100 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-80 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-100 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-80 ^{0}C;
3k	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-100 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C;
3l	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-100 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C;
3m	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-100 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C;
3e	DMF, CsF, RT-60 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-60 ^{0}C; THF, CsF, 60 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-60 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-60 ^{0}C; THF, CsF, 60 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-60 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-60 ^{0}C; THF, CsF, 60 ^{0}C;
3c	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-100 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-100 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-80 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-80 ^{0}C;
3d	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-100 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-100 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-80 ^{0}C;	DMF, CsF, RT-70 ^{0}C; DMF, TBAF, RT-70 ^{0}C; THF, CsF, Rückfluß; THF, TBAF, Rückfluß; Toluol, CsF, RT-80 ^{0}C; Toluol, TBAF, RT-80 ^{0}C;

Tab. 1: Sämtliche Alkylierungsversuche an Stannylenacetalen im Überblick

Wieder wurde dabei die Technik der Fluorodestannylierung gewählt; allerdings an Tributylstannylethern. Dieses Vorgehen setzt eine Monostannylierung voraus, um größere Mengen an dialkyliertem Nebenprodukt in der Folgereaktion zu vermeiden. Wie bereits angeführt, läßt sich die primäre Hydroxylfunktion in Gegenwart weiterer sekundärer OH-Gruppen mit diversen Reaktionspartnern selektiv manipulieren. Dazu zählen beispielsweise sterisch anspruchsvolle Silane, unterschiedlich substituierte Triphenylmethylsubstituenten und 4-Toluolsulfonate. Die Wahl fiel hierbei auf die Triphenylmethylgruppe (Trityl), da sie basischen Bedingungen weitestgehend Stand hält. Auf eine selektive Schützung der primären Position erfolgt dann die Einführung orthogonaler Schutzgruppen am restlichen Polyol, in den untersuchten Beispielen Acetate und Benzoate. Im Folgenden wird Position 6 wieder entschützt und anschließend stannyliert.

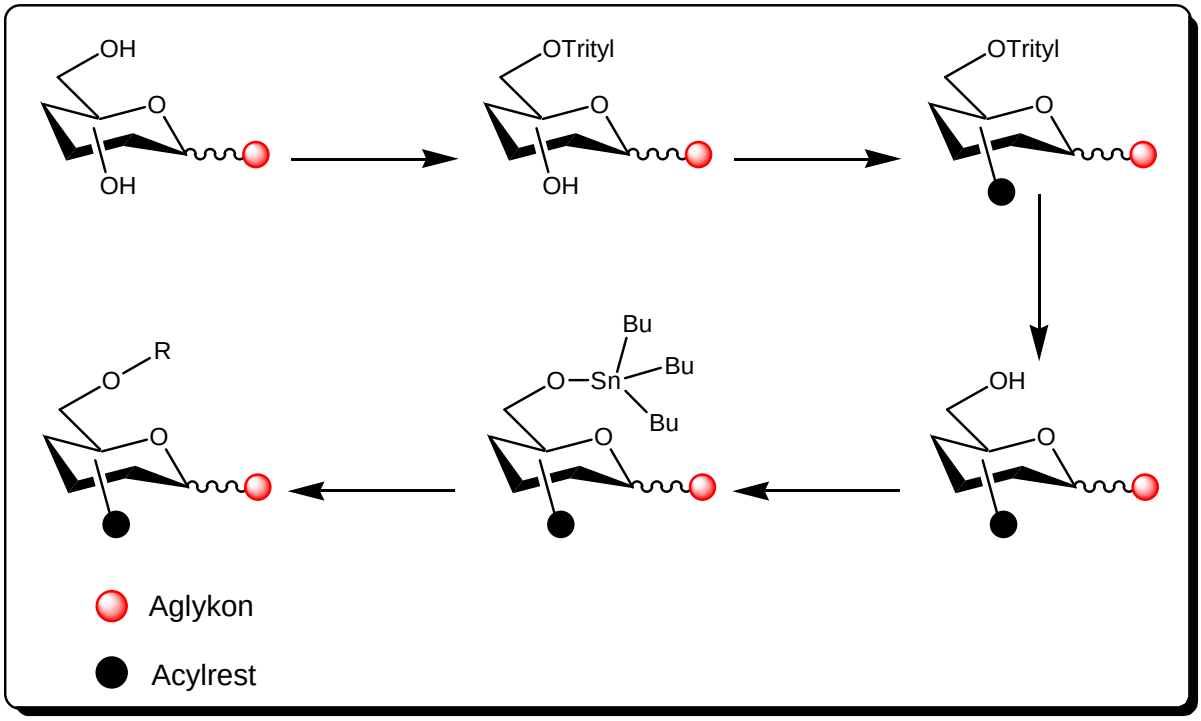


Abb.10: Selektive Derivatisierung der primären Hydroxylfunktion

Darauf können weitere Alkylierungsversuche unternommen werden. Abbildung 10 faßt diese Überlegung schematisch noch einmal zusammen. Die hierbei angewandte Triphenylmethyl-gruppe war schon früh Gegenstand intensiver Forschung[55,56,57] und erfreut sich dank ihres umfangreichen Anwendungsspektrums nach wie vor großer Beliebtheit. Ihre Einführung gelingt einfach durch Reaktion von Tritylchlorid mit dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart von Amin-Basen in einem wasserfreien Lösungsmittel[58,d9]. Die Verwendung von Pyridin macht eine zusätzliche Base obsolet[59] und erlaubt im vorliegenden Fall die folgende

Acylierung des verbleibenden Triols im gleichen Reaktionsansatz[60] („one pot“). Desweiteren beschreiben *Hanessian* et al. den Einsatz eines Triphenylmethylpyridinium-tetrafluoroborats mit höherer Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität bzgl. primärer Alkohole verglichen mit herkömmlichen Tritylchlorid[62]. Elegant ist der Einsatz von polymergebundenem Tritylhalogenid. *Fréchet* et al. stellen dazu einen Synthesezyklus an polymergebundener 6-*O*-tritylierter Methyl-α-D-Glucose vor, der durch seine Effizienz in der Aufarbeitung und hohe Ausbeute besticht[63]. Um Letztgenannte optimal zu erhalten, sollte generell bei Raumtemperatur gearbeitet werden, um Ditritylierung zu vermeiden. *Koto* et al. führten dazu aufschlußreiche Untersuchungen durch[61] und zeigten, daß schon bei Temperaturen von 50 ^{0}C ein erheblicher Anteil von disubstituierten Produkt gebildet wird. Anschließende Umsetzung des tritylierten Zuckers in der gleichen Reaktionslösung mit Acetanhydrid bzw. Benzoylchlorid lieferte das gewünschte, orthogonal geschützte Saccharid.

Damit die 6-OH-Funktion für die folgende Aktivierung wieder zur Verfügung steht, muß der Triphenylmethylsubstituent zuerst entfernt werden. Dazu sind grundsätzlich saure Bedingungen erforderlich[64]. Zugabe von Protonsäuren[65] in die Reaktionslösung und gegebenfalls Erwärmen sind ein schneller, aber wenig schonender Weg zum Ziel. *Das* et al. beschreiben eine wesentlich mildere und selektivere Entschützung mittels Natriumhydrogensulfat in Silikat an Furanosiden[66].

Die so gewonnenen Monosaccharide wurden mit Bis(tributylzinn)oxid in Toluol unter wasserabscheidenden Bedingungen zu den entsprechenden Zinnethern **2k-m** umgesetzt. Ähnlich wie die Zinnacetale sind auch die Stannylenether auf sauren Oberflächen nicht stabil, weshalb auch hier der Fortschritt der Stannylierung nur indirekt via DC (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) beobachtet werden konnte[17]. Jedoch gibt die abgeschiedene Menge Wasser einen groben Anhaltspunkt, ob und in wieweit die Zinnverbindung entstanden ist. Um überhaupt die Möglichkeiten der 6-*O*-Alkylierung mittels Fluorodestannylierung von Zinnethern auszuloten, wurde auf die kommerziell erhältlichen Methyl-α-D-Glycoside von Glucose (**1d**) und Mannose (**1e**) zurückgegriffen. Außerdem auf das in seiner Synthese einfacher zugängliche Ethylthio-β-D-Glucopyranosid **1a**. Sollte sich dabei die Alkylierung eines Methylglycosids als effiziente und ökonomische Alternative zur Ethersynthese an Ethylthioglycosiden erweisen, sei angemerkt, daß eine folgende Demethylierung[69] des *O*-Glycosids mit anschließender anomerer Derivatisierung ebenso möglich ist. Oben genannte Verbindungen und ihre Derivate **2d-i** sind zudem in der Literatur bekannt. Bei der Durchführung der Synthesen wurde während der Detritylierung der Acetate **2d**[67,64,68] und **2e**[69] Wanderung von Acetylgruppen beobachtet, ein Befund der auch in der Literatur diskutiert wird[56]. Um diese Nebenreaktion zu unterbinden, wurde mit geringerer Temperatur detrityliert bzw. auf den Einsatz der Benzoesäureestern **2d'**[70-72], **2e'**[64,68,71] und **2f**[72-77]

umgestellt. Die Tendenz zur Migration ist bei Benzoaten im allgemeinen geringer als bei entsprechenden Acetaten. Dazu kommt im Fall des eingesetzten Thioglycosids **1a** eine größere Stabilität der benzoylierten Verbindung **2i** gegenüber dem (nicht synthetisierten) Acetat, was bei der Umsetzung zum Stannylether **2m** in siedendem Toluol von Bedeutung ist. Sämtliche 6-OH-entschützten Saccharide wurden auf gleiche, oben genannte Weise, in ihre Stannylenderivate **2k-m** überführt. Die hierzu erforderlichen Reaktionszeiten waren mit bis zu 6 h deutlich geringer als bei den zuvor genannten Stannylenacetalen, die Aufarbeitung erfolgte analog. Für *O*-Alkylierungen an saccharidischen Zinnethern werden in der Literatur Beispiele angeführt, die sogar ohne einen additiven Aktivator auskommen[16,17], wobei hier nur vergleichsweise starke Alkylierer wie Allyl- und Benzylbromid eingesetzt wurden. Außerdem erhöht auch in diesen Fällen die Zugabe eines Tetrabutylammoniumhalogenids die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch[16]. Versuche, die n-Alkylhalogenide **3a** und **3b** ohne Zugabe eines Aktivators mit **2k'** zu verethern, scheiterten. Ebenso führten Experimente mit Zugabe von Fluoriden bei sämtlichen Pentylhalogeniden sowohl mit den eingesetzten *O*-Glycosiden **2k-l'** als auch mit dem Thioglucosid **2m** nicht zu den gewünschten Produkten. Im Fall der Acetate **2k** und **2l** trat auch bei höherer Temperatur schnell Zersetzung ein, was sich durch die Empfindlichkeit dieses Esters gegenüber Fluoridionen gut erklären läßt[78,79]. Der Versuch einer Mikrowellensynthese von **2k**, gelöst im Alkylierer **3a** in Gegenwart von CsF bei einer Leistung von 25 Watt über einen Zeitraum von 20 Minuten, führte zu keinem positiven

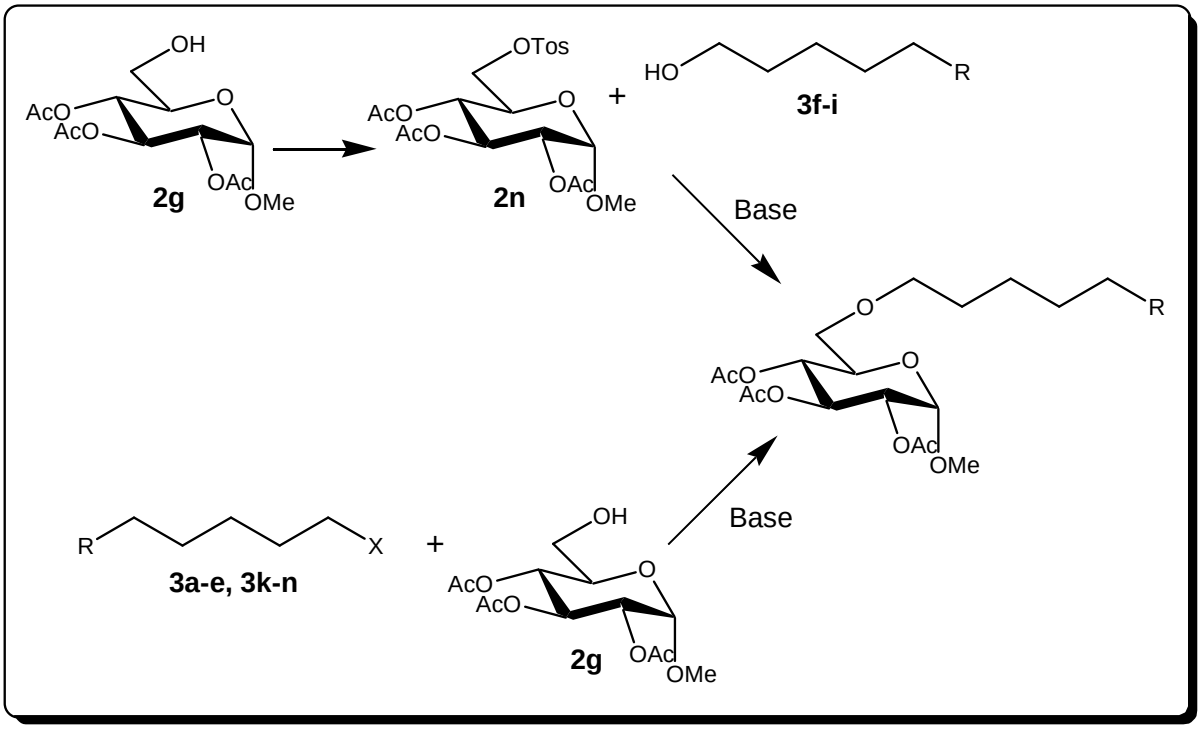
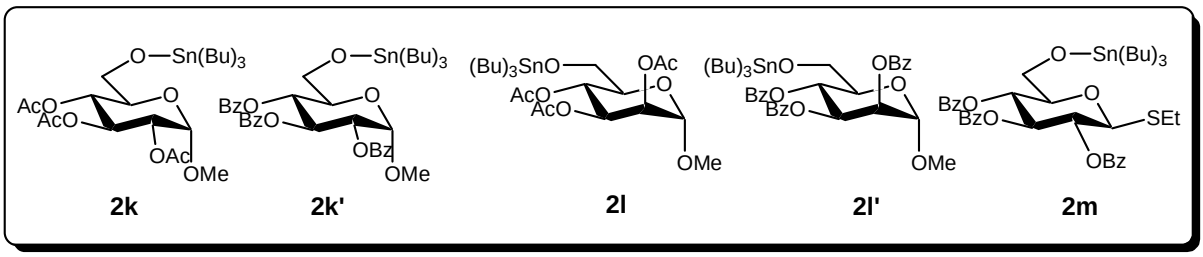


Abb. 11: Alternativen zur Fluorodestannylierung am Beispiel von Methylglucosid **2g**

Ergebnis. Auch gestaltete sich die Aufarbeitung der Reaktionslösungen als schwierig, sofern geringe Mengen Alkylierungsprodukt nach DC gebildet wurden. Es gelang nicht, wenigstens kleine Mengen an Ether chromatographisch von Verunreinigungen zu befreien. Dazu kommt die hohe Toxizität organischer Stannane, weshalb letztendlich von weiteren Versuchen mit Zinnorganylen Abstand genommen wurde. Nachdem sich in obigen Experimenten die Technik der Fluorodestannylierung zur Ethersynthese auch an diesen Substraten nicht bewährt hat, wurde versucht, über klassische Wege das Ziel zu erreichen. Es bot sich an, die 6-OH-entschützten Saccharide **2g-i** direkt in Gegenwart einer Base mit einem Pentylierer umzusetzen. *Hirschmann* et al. publizierten zudem eine Alkylierung mit explosivem Trifluormethansulfonsäure-5-azidopentylester (**3n**) mit guten Ausbeuten (> 80 %)[85]. Das Triflat **3n** ist einfach aus dem Alkohol **3i** zugänglich und ist in Lösung gefahrlos zu handhaben.

Ebenso wurde die primäre Hydroxylfunktion der Glucoside **2g**, **2g'** und **2i** durch Veresterung mit 4-Toluolsulfonsäure als Nucleofug aktiviert[80,81,82]. Die resultierenden Aktivester **2n-o** sollten dann durch die Alkohole **3f-i** unter basischen Bedingungen substituiert werden. Um auch hier nicht auf Sulfonate beschränkt zu bleiben, wurde das Methylglucosid **1a** in sein 6-Desoxy-6-iodo-Derivat **2p** überführt[83,84]. Beide Vorgehensweisen führen letztendlich zu den gleichen Ethern (Abbildung 11).

Bedauerlicherweise mißlangen auch diese Pentylierungsversuche. Tabellen 2 – 4 fassen oben beschriebene Alkylierungsexperimente nochmals zusammen.

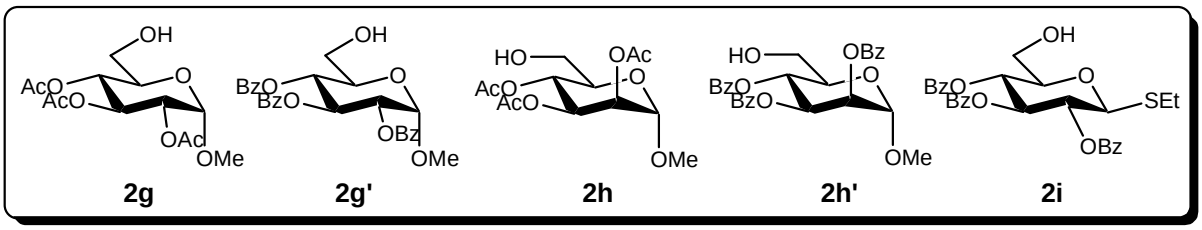


	2k	2k'	2l	2l'	2m
3a	THF, 60 ^{0}C, TBAB: keine Reaktion. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion. Toluol, CsF, 80 ^{0}C: Zersetzung. **3a**, MW (25 W), CsF, 60 ^{0}C, 0,5 h: keine Reaktion. Toluol, MW (25 W), TBAF, 60 ^{0}C, 0,5 h: Zersetzung.	Toluol, 80 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, 80 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC). THF, 60 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: Spuren (DC).	Toluol, CsF, 80 ^{0}C: Zersetzung. DMF, 70 ^{0}C, CsF: Zersetzung. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC). THF, 60 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: Spuren (DC).	Toluol, CsF, 80 ^{0}C: Zersetzung. DMF, 70 ^{0}C, CsF: Zersetzung. THF, 60 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion.

3b	THF, 60 ^{0}C, TBAB: keine Reaktion. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. Toluol, CsF, 80 ^{0}C: Zersetzung.	Toluol, 80 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, 80 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC).	Toluol, CsF, 80 ^{0}C: Zersetzung. DMF, 70 ^{0}C, CsF: Zersetzung. THF, 60 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC), langsame Zersetzung.	DMF, 70 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). Toluol, 80 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC). THF, 60 ^{0}C, CsF: keine Reaktion.	Toluol, CsF, 80 ^{0}C: Zersetzung. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. THF, 60 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion.
3k	DMF, 70 ^{0}C, CsF: langsame Zersetzung. THF, 60 ^{0}C, TBAB: keine Reaktion. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion. THF, Rückfluß, TBAF und CsF: keine Reaktion.	DMF, 70 ^{0}C, CsF: Zersetzung. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion.	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: langsame Zersetzung. Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, 70 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion.
3l	---	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion.	---	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion.	DMF, 70 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion. Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.
3m	---	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion.	---	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion.	DMF, 70 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.
3e	THF, 60 ^{0}C, TBAB: keine Reaktion. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion.	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC). THF, 60 ^{0}C, CsF: keine Reaktion. DMF, 70 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). DMF, 70 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC).	THF, 60 ^{0}C, TBAB: keine Reaktion. THF, 60 ^{0}C, TBAF: keine Reaktion.	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). Toluol, 80 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC). THF, 60 ^{0}C, CsF: Spuren (DC). DMF, 70 ^{0}C, CsF: Spuren (DC).	Toluol, 80 ^{0}C, CsF: Zersetzung. DMF, 70 ^{0}C, CsF: Spuren (DC), langsame Zersetzung. THF, 60 ^{0}C, CsF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, 70 ^{0}C, TBAF: Spuren (DC), langsame Zersetzung.

Tab. 2: Ethersynthesen via Fluorodestannylierung an Zinnethern

Soweit nicht anders angegeben, betrug die Reaktionsdauer für die in Tabelle 2 aufgeführten Versuche 8 bis 12 h, in manchen Fällen (**2k',l'** mit **3b,e**) auch bis zu 72 h, sofern nicht nach kurzer Zeit schon Zersetzung beobachtet wurde (**2k,l** bei T > 70 ^{0}C und Gegenwart von Fluorid).



2g **2g'** **2h** **2h'** **2i**

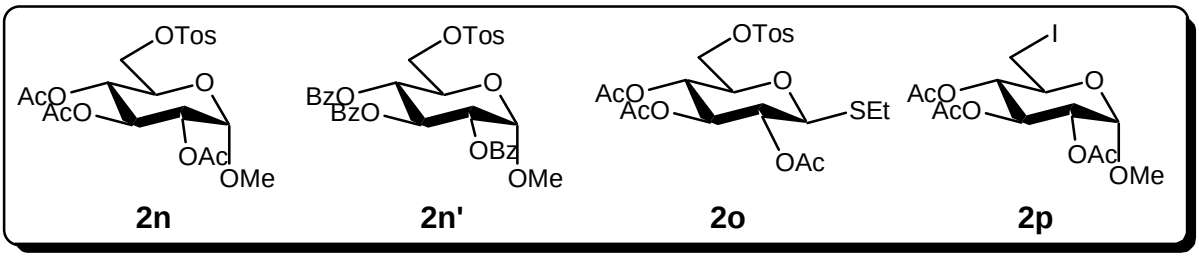
	2g	**2g'**	**2h**	**2h'**	**2i**
3a	THF, Na_2CO_3, RT – RF: keine Reaktion. THF, K_2CO_3, RT – RF: keine Reaktion. THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. THF, DBU, RT – RF: keine Reaktion. DMF, Na_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, Na_2CO_3, RT – RF: keine Reaktion. THF, K_2CO_3, RT – RF: keine Reaktion. THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. THF, DBU, RT – RF: keine Reaktion. THF, LDA, - 20 ^{0}C – RT: Keine Reaktion, Zersetzung. DMF, Na_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion.	THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. THF, LDA, - 20 ^{0}C – RT: Keine Reaktion, Zersetzung. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. THF, LDA, - 20 ^{0}C – RT: Keine Reaktion, Zersetzung. DMF, Na_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion, Zersetzung.
3b	THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion. THF, DBU, RT – RF: keine Reaktion. DMF, Na_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	THF, Na_2CO_3, RF: keine Reaktion. THF, NaH, RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. THF, DBU, RF: keine Reaktion. DMF, Na_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion.	THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reak-	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. THF, LDA, - 20 ^{0}C – RT: Keine Reaktion, Zersetzung. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. THF, LDA, - 20 ^{0}C – RT: Keine Reaktion, Zersetzung. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung.

	DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung.	Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion.	tion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung.	Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion.	DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion, Zersetzung.
3k	THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion,. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion,. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion.	THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion,. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion,. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung.
3l	THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion,. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion,. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion.	THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion,. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion,. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion.	THF, NaH, RT – RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung.

3m	DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion, Zersetzung.	DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion, Zersetzung.	DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion.	THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion, Zersetzung.
3n	THF, DBU, RT: keine Reaktion. THF, NAH*, 0 ^{0}C – RT: keine Reaktion. CH_2Cl_2, RT, evaporieren in vacuo, trocknen in vacuo bei RT für 3 Tage: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, DBU, RT: keine Reaktion. THF, NAH, 0 ^{0}C – RT: keine Reaktion. CH_2Cl_2, RT, evaporieren in vacuo, trocknen in vacuo bei RT für 3 Tage: keine Reaktion, Zersetzung.	---	---	---
3e	DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung.	DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion.	---	---	THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion, Zersetzung.
* Lösungsmittel und Reaktanden müssen weitgehend wasserfrei sein					

Tab. 3: Umsetzungen der 6-Hydroxy-pyranoside **2g-i** mit Alkylierern **3a-e**

Zu den in Tabelle 3 zusammengefaßten Resultaten sei noch gesagt, daß sämtliche Experimente über eine Reaktionsdauer von mindestens 8 h bis zu 3 d beobachtet wurden. Wo Zersetzung beschrieben ist, setzte sie in allen Fällen erst nach längerer Reaktionsdauer (> 24 h) und bei höheren Temperaturen ein. Besonders im Fall der Acetate **2g** und **2h** traten bei höheren Temperaturen Acylwanderungen ein, was ebenso zu einer höheren Zersetzungsrate geführt haben kann. Auch konnten die von *Hirschmann* et al. beschriebenen Ergebnisse[46,85,86] so nicht reproduziert werden.



2n **2n'** **2o** **2p**

	2n	**2n'**	**2o**	**2p**
3f	THF, Na_2CO_3, RF: keine Reaktion. THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion. Toluol, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	THF, Na_2CO_3, RF: keine Reaktion. THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion.	THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, Zersetzung. THF, DIPEA, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, Zersetzung.
3g	THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion.	THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion. THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. Toluol, DBU, RF: keine Reaktion.	THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. THF, DIPEA, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. Toluol, NaH, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung.	THF, DIPEA, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, Zersetzung.
3h	DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	---	THF, NaH*, RT – RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. THF, Na^0, 0 ^{0}C – RT: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, DIPEA, RF: keine Reaktion, Zersetzung.

3i	THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion.	THF, K_2CO_3, RF: keine Reaktion. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion.	THF, DIPEA, RF: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, K_2CO_3, 70 ^{0}C: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DMF, DIPEA, 70 ^{0}C: keine Reaktion. DMF, DBU, 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, NaH*, RT – 70 ^{0}C: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, K_2CO_3, RF: keine Reaktion, Zersetzung. Toluol, DIPEA, RT – RF: keine Reaktion, Zersetzung.
* Lösungsmittel und Reaktanden müssen weitgehend wasserfrei sein				

Tab. 4: Umsetzungen von 6-*O*-aktivierten Glucosiden **2n-p** mit den Alkoholen **3f-i**

Ähnlich wie bei den unter Tabelle 3 aufgeführten Versuchen betrugen die Reaktionszeiten bei den in Tabelle 4 wiedergegebenen Experimenten bis zu 8 h. Teilweise konnten bei der Prozeßkontrolle mittels Dünnschichtchromatographie Spuren von Reaktionsprodukten beobachtet werden, die aber nicht isoliert wurden, aufgrund ihres augenscheinlich geringen Anteils. Die Reaktionszeiten wurden dort bis auf 3 Tage verlängert, um die Ausbeute möglicherweise zu steigern. Im weiteren Reaktionsversauf trat dann teils – wie beschrieben – Zersetzung ein, besonders bei den oxidationsempfindlichen Glucosiden **2o** und **2p**. Hier mußte auch mit entgasten Lösungsmitteln gearbeitet werden. Alle folgend beschriebenen Experimente mit Thioglycosiden wurden grundsätzlich mit entgasten Lösungsmitteln und Reaktanden durchgeführt.

Auffällig ist, daß in der Literatur allgemein sehr wenig über nicht-anomere *O*-Alkylierung durch höhere (> n-butyl) n-Alkane beschrieben ist. Ähnliche Resultate erzielten auch Kollegen innerhalb der Arbeitsgruppe bei Versuchen zur 6-*O*-Alkylierung. Aktiviert man die primäre Hydroxlgruppe von Glucosiden als Nucleofug, in den vorliegenden Beispielen durch Tosylierung oder Iodierung, so besteht die Gefahr unerwünschter Eliminierung. Derart lassen sich auch 5,6-Anhydrosaccharide darstellen. Dazu sind schon schwache Basen in der Lage; so wurde eine 4-Toluolsulfonsäureeliminierung sogar bei der Substitution durch Azidionen beobachtet. Möglicherweise wird für eine effektive Substitution auch ein elektronisch weicherer Reaktionspartner benötigt, beispielsweise ein Sulfid. Ob Thioether wirklich einfacher zugänglich wären, müßte erst experimentell bewiesen werden. Die Oxidationsempfindlichkeit von Sulfiden sprach gegen ihren Einsatz, obwohl sich die 6-

desoxy-6-thio-Funktion gut durch Reaktion eines 6-*O*-Sulfonats oder –Iodids mit Thioacetat und anschließender Esterhydrolyse durchführen ließe[80].
Eine weitere gangbare Alternative für die 6-*O*-Ether bietet die Anbindung des Spacermoleküls durch Amidierung zwischen einem 6-Desoxy-6-amino-Saccharids und einem Valeriansäurederivat.

4.2.2 Alkylamidspacer

Wichtigstes Kriterium, welches ein alternatives Spacerkonzept erfüllen muß, ist neben seiner synthetischen Realisierbarkeit die Orthogonalität zur angewandten Schutzgruppenstrategie. Wie unter 4.2 aufgezeigt, soll für den Aufbau des Peptidrückgrats an der festen Phase eine *t*Bu-Fmoc-Strategie eingesetzt werden. Außerdem werden nach erfolgter Peptidsynthese mittels einer methanolischen Ammoniaklösung sämtliche Acetylgruppen von der Saccharideinheit abgespalten. Neben den in 4.2.1 diskutierten Ethern sind auch Amidbindungen unter diesen erforderlichen Reaktionsbedingungen stabil. Ihr Einsatz erfordert aber eine Änderung in der Wahl der Spacermoleküle und das Einführen einer Aminofunktion am Zucker. Dabei soll die anomere Position nach wie vor für eine weitere Glycosylierung zur Verfügung stehen. Am günstigsten erweist sich in der Regel an Hexopyranosiden die primäre Alkoholfunktion für einen Hydroxy-Amin-Austausch. Dazu muß auch hier Substitution einer 6-*O*-Abgangsgruppe durch eine Aminofunktion erfolgen. Azidionen eignen sich dabei besonders für die Reaktion mit 6-*O*-Sulfonaten bzw. 6-Desoxy-6-halogenderivaten[87,88,89]. Das dabei entstandene kovalent gebundene organische Azid kann folgend als geschützte Aminogruppe[90,91] verstanden werden. Einfache Reduktion durch Wasserstoff an einer Metalloberfläche, wie z.B. Palladium, liefert das entsprechende Amin in sehr kurzen Reaktionszeiten. Doch es stehen noch weitere, teils selektivere und mildere Möglichkeiten der Reduktion oder direkten Derivatisierung zur Verfügung; so die Umsetzung mit einem Dithiol in Gegenwart von Aminbasen[92], oder durch Bildung eines Aza-Ylids mit Phosphanen und anschließender Folgereaktion. Letzteres Beispiel wurde nach seinem Entdecker Hermann Staudinger benannt[93]. Dabei spricht man bei wässriger Hydrolyse des Aza-Ylids von einer Staudinger-*Reduktion*, Reaktion mit Carbonsäurederivaten führt direkt zu *N*-substituierten Amiden, genannt Staudinger-*Ligation*.
Allgemein sind derartige Desoxy-Amino-Saccharide von großem wissenschaftlichen Interesse, fällt doch ein großer Anteil der gängigsten Breitbandantibiotika[94] in diese Substanzklasse, wie beispielsweise das 1943 entdeckte Streptomycin[95]. Daß in jüngeren Arbeiten auch Substanzbibliotheken von Aminoglycosiden[96,97] erstellt wurden, um die Forschung auf dem Gebiet dieser Substanzklasse weiter zu intensivieren, unterstreicht ihre

Bedeutung. Aber auch auf anderen Gebieten kommen 6-Desoxy-6-amino-Saccharide zum Einsatz, z.B. als Zwillingssurfaktanden auf Trehalose-Basis[98].

Anhand der zitierten Literatur wurde am Beispiel der Methylglucoside **2n** und **2p** versucht, eine gangbare Synthese zu erabeiten. Anfangs wurden die genannten Zucker in unterschiedlichen Lösungsmitteln mit Natriumazid zum 6-Desoxy-6-azido-Glucosid **2q** umgesetzt. Dazu eignen sich besonders DMF und wässriges Aceton. Die Temperatur sollte 70 ^{0}C nicht übersteigen, die Reaktionsdauer kann bis zu 72 h betragen. Im Fall des Iodids **2p** tritt in DMF langsam Zersetzung ein. Die anschließende Reduktion von Azid **2q** in Ethanol durch Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle verlief erwartungsgemäß sehr schnell. Doch beim Versuch das anfallende Amin zu isolieren, setzte selbst bei Raumtemperatur schnell Acylwanderung auf die freie Aminfunktion ein. Arbeitet man nach Staudinger mit Triphenylphosphin umgeht man das Problem. Diese Art der Reduktion war auch in jüngerer Vergangenheit Gegenstand intensiver Forschung speziell auf dem Feld der Kohlenhydratchemie. Dabei waren jedoch in erster Linie anomere Azide[99] zur Gewinnung von *N*-Glycosiden untersucht worden[100,101,102], wobei als Ziel primär eine Synthese mit geringer Anomerisierungsrate im Vordergrund stand[103,104]. Nachteilig bei der Staudinger-Reduktion erweist sich die Aufarbeitung der Reaktionslösungen; phospho-organische Nebenprodukte müssen aufwendig durch Säulenchromatographie abgetrennt werden. Vergleichsweise muß man bei der Hydrierung an Palladium auf Aktivkohle lediglich den Katalysator über Celite abfiltrieren. Setzt man dem Ansatz der Hydrierung direkt den Acylierer zu, kann der problematische Effekt der Acylwanderung zurückgedrängt werden,

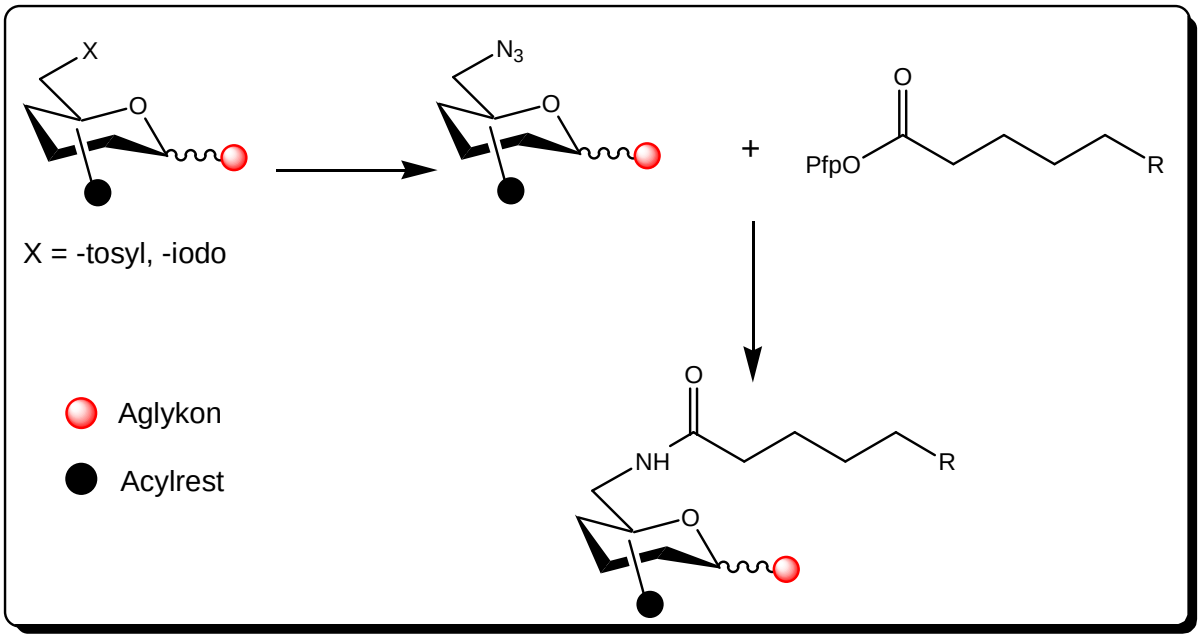


Abb. 12: Konvergente Synthese der 6-Desoxy-6-*N*-valeroylamido-Glycoside

das gebildete Amin reagiert sofort zum gewünschten Amid ab. Damit wurde dieses Vorgehen die im Folgenden bevorzugte Methode. Als Acylierer wurden Pentafluorphenylaktivester von Valeriansäurederivaten gewählt.

Als günstig erwies sich dabei eine konvergente Herangehensweise, wie sie in Abbildung 12 schematisch dargestellt ist, d.h., der Kupplungsschritt zwischen Zucker und Spacer-Aminosäure-System sollte die letzte Reaktion zum fertigen Buildingblock sein. Von Seiten des Saccharids stellt das betreffende 6-Desoxy-6-azido-Glycosid die dafür erforderliche Verbindung dar, als Acylierer der 5-[3-*tert*.-Butoxycarbonyl-2-(9H-fluoren-9-yl-methoxy-carbonylamino)-propionylamido]-valeriansäurepentafluor- phenylester **4d**. Letzteren erhält man durch Reaktion von 5-Aminovaleriansäure mit dem Pentafluorphenyl-Aktivester **4b**[105] der kommerziell erhältlichen Fmoc-O^{t}Bu-L-Asparaginsäure **4a**. Erneute Aktivierung der so gewonnenen 5-Amidovaleriansäure **4c** durch Veresterung mit Pentafluorphenol[106,108] liefert den nächsten Aktivester **4d**. Abbildung 13 stellt die beschriebene Spacersynthese kurz noch einmal schematisch dar. Die Pentafluorphenylester **4b** und **4d** wurden nahezu quantitativ und in befriedigender Reinheit gebildet, so daß sie als Rohprodukte direkt weiter umgesetzt werden konnten.

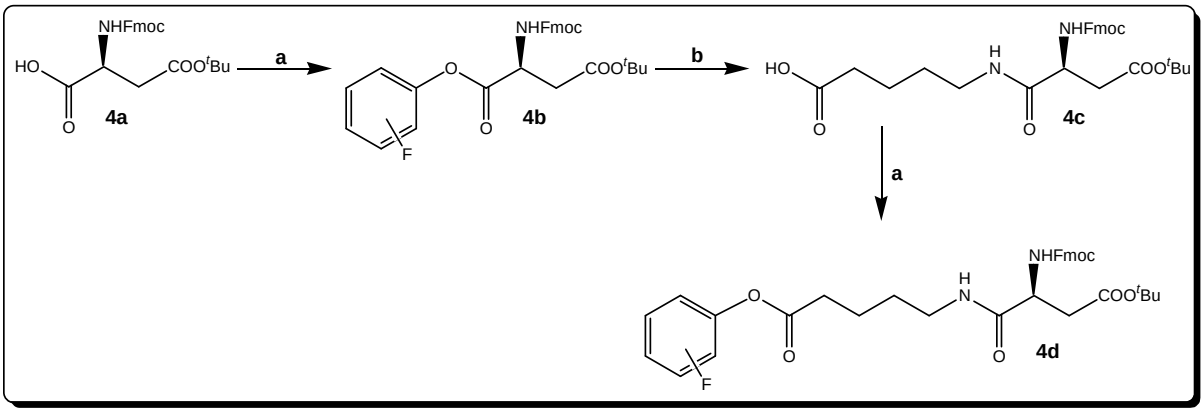


Abb. 13: Darstellung des Valeriansäureaktivesters; **a**) DCC/PfpOH, EE, 0 ^{0}C → RT, 1h; **b**) EE, RT, 5 h;

Der Aktivester **4d** kann dann wie oben beschrieben reduktiv mit einem Azid verknüpft werden. In allen folgenden Beispielen wird dazu Wasserstoff als Reduktionsmittel verwendet und Palladium auf Aktivkohle (Pd^0/C) als Katalysator. Zwar wurden auch Triphenylphosphin und das entsprechende Valeroylchlorid bzw. Valeriansäurederivat für eine Variante nach Staudinger am Methylglucosid **2q** untersucht, doch erreichte dieses Prozedere nicht die Effizienz der zuvor genannten Hydrierung.

Die Resultate der unterschiedlichen Reduktionsmethoden für die reduktive Amidierung sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

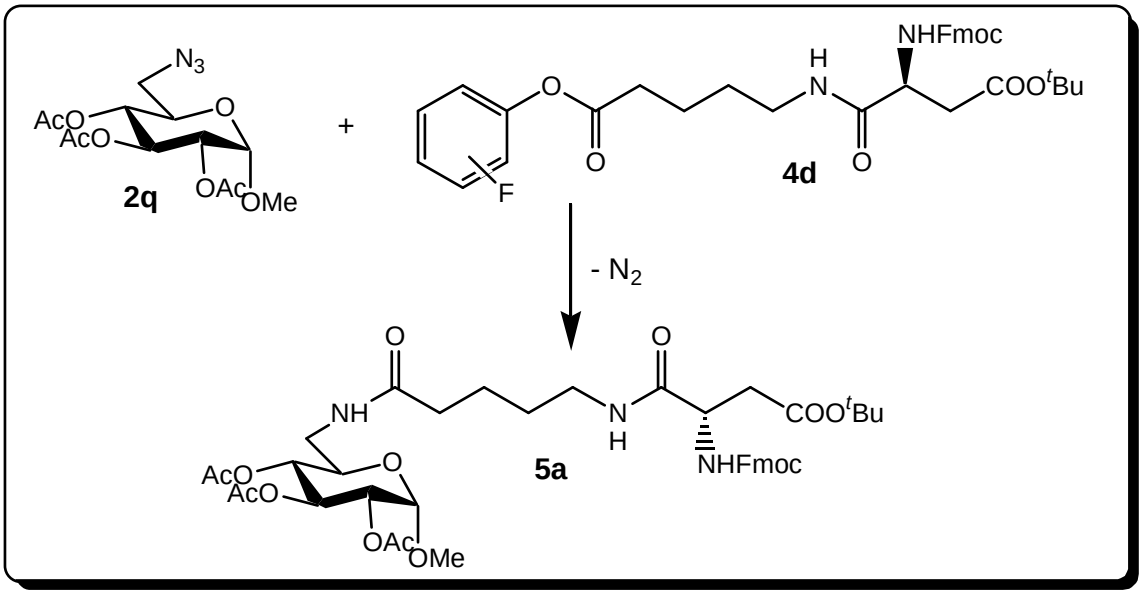
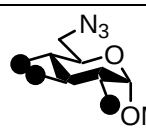
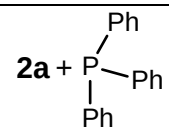
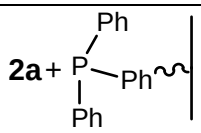
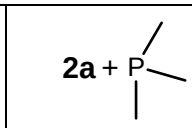


Abb. 14: Reduktive Amidierung des Azids **2q** durch den Aktivester **4d** zum fertigen Buildingblock **5a**

Deutlich zu erkennen ist, daß die Hydrierung mit Wasserstoff am Palladiumkatalysator bei gleichzeitiger Acylierung die effizienteste Synthese darstellt. Die Versuche mit dem kommerziell erhältlichen 5-Chlor-Valeriansäurechlorid **3o** sind der Vollständigkeit halber aufgeführt, da **3o** ein günstiges Edukt für die Staudinger-Ligation darstellen sollte und als Alternative und Vergleich gegenüber dem Pfp-Ester **4d** dient. Trotz guter Resultate wurde der Weg mit dem Säurechlorid nicht weiter verfolgt, da hier eine konvergente Synthese, wie oben beschrieben, nicht möglich ist. Was die Umsetzungen der Aza-Ylide angeht, erkennt man keinen drastischen Unterschied im Verhalten der Phosphor-Spezies. Daß das an sich reaktivere Trimethylphosphin gegenüber seinem Triphenylanalogon ein schlechteres Verhalten aufweist und auch mit der freien Säure **4c** nicht reagiert, mag erstaunen. Überhaupt reagierten die Aza-Ylide auffallend schlecht mit sämtlichen Acylierern. Möglicherweise ist dieser Umstand auf die Anfälligkeit der Fmoc-Gruppe (Substrate **4d** und **4c**) gegenüber Nucleophilen zurückzuführen, trat doch in den meisten Fällen bei längerer Reaktionsdauer Zersetzung ein. Buildingblock **5a** wird also am effizientesten über einen konvergenten Syntheseweg mit abschließender reduktiver Kupplung durch Wasserstoff am Palladiumkontakt gewonnen.

Nachdem dieser Syntheseweg mit guten Ausbeuten an Methyl-α-D-Glucopyranosid **1d** erprobt worden ist, wurde dessen Übertragung auf die Thioglycoside **1a-c** versucht. Analog erfolgte erst Tosylierung der primären Hydroxylfunktion durch 4-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin und Acetylierung des verbleibenden Triols mittels Acetanhydrid. Doch die folgenden Azidierungen erwiesen sich an den Thioglycosiden **2o-o''** teilweise als relativ schwierig. Auch

 **2a**	**2a** + 	**2a** + 	**2a** + 	**2a** + H_2 Pd^0/C
Pfp-Aktivester **4d**	EtOH, RT, 0,5 -4 h: keine Reaktion. THF, RT, 0,5 - 4 h: max. 28 %. DMF, RT – 70 ^{0}C, 0,5 - 4 h: keine Reaktion, Zersetzung. DCM, RT, 0,5 – 4 h: < 8 %.	THF, RT, 0,5 - 4 h: 37 %. DMF, RT, 0,5 - 4 h: keine Reaktion. DCM, RT, 0,5 – 4 h: 8 %.	THF, 0 ^{0}C - RT, 0,5 - 2 h: 13 %. DMF, 0 ^{0}C - RT, 0,5 - 2 h: keine Reaktion, Zersetzung. DCM, 0 ^{0}C - RT, 0,5 – 2 h: keine Reaktion, Zersetzung.	EtOH, RT, 0,5 h: 83 %. EE, kat. AcOH, RT, 1 h: 67 %.
5-Chlorvalerolylchlorid **3o**	EtOH, RT - RF, 0,5 - 4 h: keine Reaktion. THF, RT, 0,5 - 4 h: 31 %. DMF, RT – 70 ^{0}C, 0,5 - 4 h: keine Reaktion, langsame Zersetzung. DCM, RT - RF, 0,5 – 4 h: keine Reaktion, langsame Zersetzung.	THF, RT, 0,5 - 4 h: 31 %. DMF, RT, 0,5 - 4 h: keine Reaktion. DCM, RT, 0,5 – 4 h: keine Reaktion. EtOH, RT, 0,5 – 4 h: 45 %.	---	EtOH, RT, 0,5 h: 91 %. EE, RT, 1 h: 82 %.
Valeriansäurederivat **4c**	THF, RT, 0,5 - 4 h: keine Reaktion. DMF, RT – 70 ^{0}C, 4 h: keine Reaktion. EtOH, RT – RF, 0,5 – 4 h: keine Reaktion. DCM, RT - RF, 0,5 – 4 h: keine Reaktion. DCM, DCC, RT, 0,5 – 4 h: keine Reaktion.	---	EtOH, RT – RF, 0,5 – 4 h: keine Reaktion. DMF, RT – 70 ^{0}C, 4 h: keine Reaktion. DCM, RT - RF, 0,5 – 4 h: keine Reaktion. THF, RT - RF, 0,5 - 4 h: keine Reaktion.	---

Tab. 5: Ergebnisse der Versuche zu verschiedenen reduktiven Kupplungen

in der Literatur sind Probleme bei der Überführung von Ethylthio-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-Glycosiden in ihre korrsepon-dierenden Azide beschrieben[109]. Warum sich die Azidierung in diesen Fällen so schwierig gestalten kann, ist jedoch nicht näher bekannt. Die hierzu erforderlichen Edukte **2o-o''** ließen sich in variierenden Ausbeuten (40 – 75 %) darstellen, beginnend von den ungeschützten Ethylthioglycosiden **1a-c** durch Eintopfreaktion. Säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte war dabei unerläßlich. Für die anschließenden Azidierungen wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen gewählt. In der Literatur begegnet häufig DMF als Lösungsmittel, teils mit einem Zusatz von bis zu 10 % Wasser, um die Löslichkeit des verwandten Natriumazids zu erhöhen. Als ein Vertreter der Klasse der aprotisch polaren Lösungsmittel eignet sich DMF besonders für Substitutionen nach bimolekularem Zeitgesetz (S_N2). Ferner findet man auch DMSO, Aceton, Aceton-Wasser-Mischungen und Dichlormethan. Als Reaktionspartner wird in erster Linie

Natriumazid (NaN_3), aber auch das in organischen Lösungsmitteln besser lösliche Tetrabutylammoniumazid ($(nBu)_4N^+N_3^-$), im folgenden als TBAA abgekürzt, eingesetzt. Selten wird dabei höher als bis 70 ^{0}C erhitzt. Die in der Literatur angegebenen Prozedere und Reaktionszeiten variieren stark und können nicht einfach von *O*-Glycosiden auf *S*-Glycoside übertragen werden. In den hier diskutierten Experimenten wurden sämtliche eingesetzten Lösungsmittel und Reaktanden im Vakuum entgast und mit inertem Argon versetzt um Oxidationen der Thioglycoside zum Sulfoxid – an sich eine Methode Thioglycoside als Glycosyl-donoren bereitzustellen – vorzubeugen. Ebenso wurden die im folgenden beschriebenen Versuche unter Inertgasatmosphäre (Ar) durchgeführt.

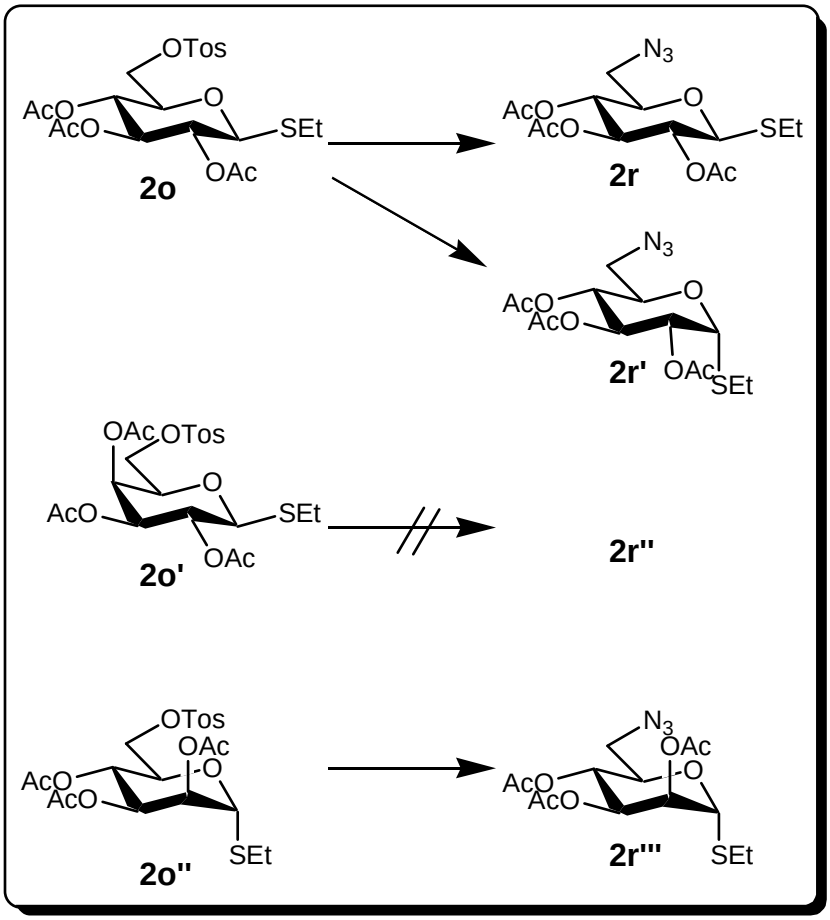


Abb. 15: Azidierung der Sulfonate **2o'-o'''**

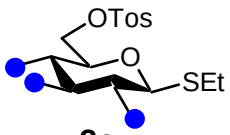
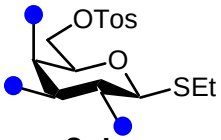
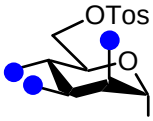
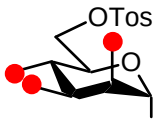
Bei der Umsetzung des Glucosids **2o** mit Natriumazid in Aceton/Wasser (4:1) konnte nach ca. einer Stunde bei 65 ^{0}C mittels DC die Bildung von Produkt beobachtet werden. Zur Steigerung der Ausbeute wurde unter gleichen Bedingungen drei Tage gerührt. Das nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung zu 56 % erhaltene Produkt wies jedoch ein anderes physikalisches Verhalten auf, als in der Literatur beschrieben[111]. Der

Drehwert unterschied sich deutlich in Betrag und Vorzeichen und die Kopplungskonstante zwischen anomerem H-Atom (H-1) und H-2 war mit 5,8 Hz niedriger als die beschriebenen 10,8 Hz. Die genaue Interpretation der Kernresonanzspektren machte deutlich, daß es sich bei diesem Produkt nicht mehr um ein Ethylthio-*β*-D-Glucopyranosid, sondern um das Diastereomere, das Ethylthio-*α*-D-Glucopyranosid **2r'**, handelte[112]. Eigentlich erwünschtes Produkt **2r** konnte aus der Reaktionslösung nicht isoliert werden, weshalb gefolgert werden kann, daß unter der angewandten Reaktionsführung vollständige Anomerisierung eintrat. Diesen Befund galt es durch weitere Experimente abzusichern. Dazu wurden sämtliche Edukte resynthetisiert, genauestens aufgereinigt und untersucht, so daß die Identitäten der zur Azidierung eingesetzten Tosylate **2o-o''** gesichert sind. Die folgenden Substitutionen wurden in kurzen Zeitintervallen mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet. Im Fall des Glucosids **2o** konnte nach ca. 18 h Reaktionszeit die Bildung eines weiteren Produkts beobachtet werden, das einen Retentionsfaktor (R_f) aufwies, der geringfügig höher war, als der des zuerst entstandenen Produkts. Läßt man das System für weitere 2 d reagieren, so nimmt die Fraktion des zuerst gebildeten Produkts komplett ab, während der Anteil der zweiten Komponente stetig größer wird. Eine erneute Wiederholung des Experiments am Glucosid **2o** wurde nach 20 h Reaktionszeit abgebrochen, der Ansatz aufgearbeitet und die beiden entstandenen Produkte durch sorgfältige Säulenchromatographie voneinander getrennt. Die Analyse mittels Kernresonanzspektroskopie und der Vergleich mit den in der Literatur angeführten physikalischen Daten konnte Folgendes belegen: Das Produkt (41 % Ausbeute) mit niedrigerem R_f-Wert ist das β-Anomer **2r**. Verlängert man die Reaktionszeit auf über 2 Tage, erhält man allein das α-Anomer **2r'** mit höherem R_f-Wert.

Im Fall des Galaktosids **2o'** konnte kein azidiertes Produkt isoliert werden, obwohl der Befund nach DC für eine Umsetzung sprach. Daß die Reaktion von 6-*O*-Sulfonaten mit Nucloephilen durch axiale 4-*O*-Substituenten (dazu zählt auch das Galaktosid **2o'**) stark beeinträchtigt werden kann, haben *Li* et al. publiziert[87]. Sie untersuchten die Substitution von 6-*O*-4-Toluolsulfonaten durch Natriumazid an unterschiedlich geschützten Methyl-*O*-Galaktosiden und beschrieben neben geringen Ausbeuten auch Nebenreaktionen wie Acylwanderungen oder die Bildung von Anhydrospezies[113].

Die Reaktionen des Mannosids **2o''** mit Natriumazid verliefen dagegen unauffällig und lieferten das gewünschte Produkt **2r'''** in 46 % Ausbeute. Um die relativ niedrigen Ausbeuten auf der Stufe der Azidierung zu steigern, wurde an Ethyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-α-D-Mannopyranosid **2o'''** untersucht, ob benzoylgeschützte Thioglycoside günstigere Resultate bei Substitution ergeben. **2o'''** kann analog dem acetylierten Mannosid **2o''** durch Eintopfsynthese aus Ethylthio-α-D-Mannopyranosid **1d** gewonnen werden. Zum Einsatz kam hierzu Benzoesäurechlorid anstelle von Acetanhydrid.

Das so erhaltene Tosylat **2o'''** wurde ebenfalls der Substitution unterworfen und das resultierende Azid **2r''''** auch in geringfügig höherer Ausbeute (59 %) gewonnen. Die erforderliche Umschützung zum Acetat niveliert diesen Vorteil jedoch wieder. So wurde nach Umesterung mit Natriummethylat und anschließender Acetylierung das gewünschte Azid **2r'''** in 41 % Ausbeute über beide Schritte erhalten. Daraufhin wurde von weiteren Experimenten mit Benzoaten abgesehen.

 **2o**	 **2o'**	 SEt **2o''**	 SEt **2o'''**
DMF, 70 ^{0}C, NaN_3, 4 h: langsame Zersetzung. DMF, RT - 70 ^{0}C, TBAA, 2 d: langsame Zersetzung. DMF, H_2O (10%), RT – 70 ^{0}C, 2 d: Zersetzung. Aceton/Wasser (20%), NaN_3, 65 ^{0}C, 3 d: 56 % α-Anomer **2r'**. Aceton/Wasser (20%), NaN_3, 65 ^{0}C, 20 h: 41 % β-Anomer **2r**, dazu 12 % α-Anomer **2r'**. Aceton/Wasser (20%), TBAA, 65 ^{0}C, 3 d: 52 % α-Anomer **2r'**. DCM, TBAA, RF, 3 d: Spuren von Produkt nach DC.	DMF, 70 ^{0}C, NaN_3, 4 h: keine Raktion, Zersetzung. DMF, RT - 70 ^{0}C, TBAA, 2 d: keine Reaktion, Zersetzung. DMF, H_2O (10%), RT – 70 ^{0}C, 2 d: Zersetzung. Aceton/Wasser (20%), NaN_3, 65 ^{0}C, 3 d: Spuren von Produkt nach DC. Aceton/Wasser (20%), TBAA, 65 ^{0}C, 3 d: Spuren von Produkt nach DC. DCM, TBAA, RF, 3 d: keine Reaktion.	DMF, 70 ^{0}C, NaN_3, 4 h: langsame Zersetzung. DMF, RT - 70 ^{0}C, TBAA, 2 d: langsame Zersetzung. DMF, H_2O (10%), RT – 70 ^{0}C, 2 d: langsame Zersetzung. Aceton/Wasser (20%), NaN_3, 65 ^{0}C, 20 h: 46 % Mannosid **2r'''**. Aceton/Wasser (20%), TBAA, 65 ^{0}C, 3 d: 34 % Mannosid **2r'''**. DCM, TBAA, RF, 3 d: keine Reaktion.	Aceton/Wasser (20%), NaN_3, 65 ^{0}C, 20 h: 59 % Mannosid **2r''''**.

Tab. 6: Azidierung an 6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-Thioglycosiden

In Tabelle 6 sind sämtliche erzielten Resultate der Umsetzung der Sulfonate **2o-o'''** mit Aziden nochmals zusammengefaßt. Neben der Tatsache, daß Galaktosid **2r''** auf diesem Weg nicht zugänglich war, erstaunt; ebenso die Tatsache, daß sich Tetrabutylammoniumazid eher schlechter für die Substitution in den vorgestellten Beispielen eignete als Natriumazid. Auch scheint die Benzoylschutzgruppe für Saccharide günstiger zu sein als Acetate, doch liegt die Ausbeute an azidiertem Benzoat nicht wesentlich höher, so daß ein Wechsel zu Benzoesäureestern nicht lohnt, falls noch Umschützung zu Acetaten erfolgt. Für die anschließende reduktive Amidierung mit Aktivester **4d** wurden sämtliche Azidozucker säulenchromatographisch aufgereinigt. Im Fall des nicht erhaltenen Galaktosids **2r''** wurde versucht, aus der Reaktionslösung gewonnenes Rohprodukt zu verwenden.

Als Prozedere wurde die Palladium-katalysierte Hydrierung mit direkter Acylierung, die sich in den oben beschriebenen Experimenten mit Methylglucosiden als effizienteste Methode erwiesen hat, gewählt. Auf die Untersuchung alternativer Kupplungsarten wie die Staudinger-Ligation wurde hier verzichtet. Sämtliche Synthesen verliefen glatt mit guten Ausbeuten (82 – 85 %) bei einer Reaktionsdauer von bis zu einer Stunde.

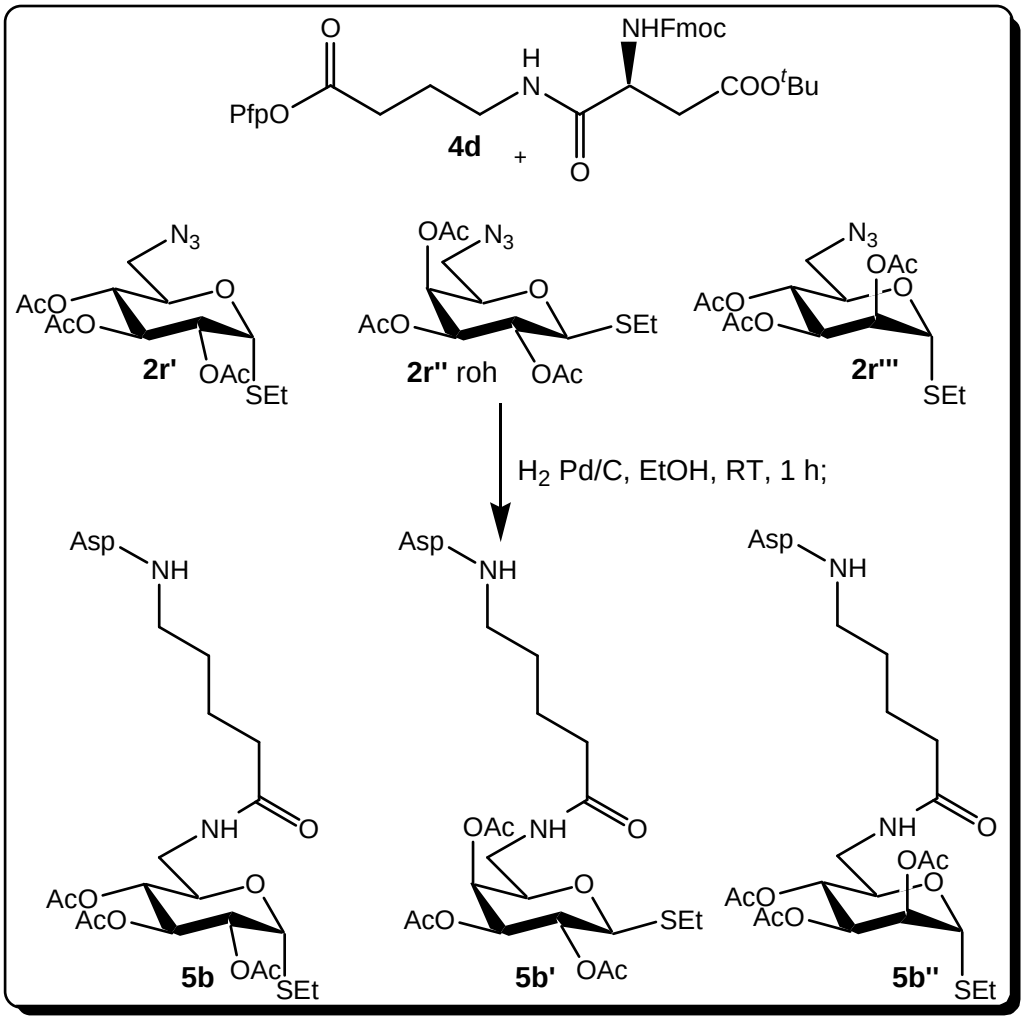


Abb. 16: Reduktive Amidkupplung an Thioglycosiden **2r'-r'''** mit Aktivester **4d**

Abbildung 16 zeigt noch einmal die Synthese mittels reduktiver Amidierung der thioglycosidischen Buildingblocks **5b-b''**. Im Fall der Acylierung des rohen Galaktosids **2r''** konnte das Konjugat **5b'** nur in unbefriedigender Reinheit säulenchromatographisch gewonnen werden. Zwar war eine Beschreibung mittels Kernresonanzspektroskopie möglich, doch die nähere physikalischer Untersuchung gelang nicht, aufgrund der großen Zersetzungstendenz schon bei Normalbedingungen. Dies erschwerte auch die präparative

Chromatographie, wie zuvor bereits erwähnt. Desweiteren nicht umgesetzt wurde das β-Anomer **2r**, welches nur zu Synthesen des nachfolgenden Kapitels herangezogen wurde.

4.2.3 Heterocyclischer Spacer

Die Synthese der Ethyl-6-desoxy-6-azido-Glycoside **2r,r'** und **2r'''** eröffneten neben der reduktiven Amidierung eine weitere ebenso schonende wie effiziente Methode, ein Thioglycosid an ein Asparaginsäurederivat zu kuppeln: Nämlich durch den Aufbau eines Heterozyklus. Dieser übernimmt die Funktion als Spacer und kann darüber hinaus auch die Wechselwirkung mit Proteinen beeinflussen. Besonders 1,2,3-Triazole weisen interessante biologische Aktivität auf und vermögen es, aufgrund ihres starren Ringgerüsts und ihrer elektronischen Beschaffenheit, die Funktion von Peptidbindungen zu übernehmen bzw. zu immitieren[114,115,116]. Ausgehend von den Aziden **2r,r'** und **2r'''** bietet sich hierzu der Aufbau eines 1,4-disubstituierten Triazols an.

1,2,3-Triazol – von den „no mechanism-reactions“ zur „click-chemistry“

Schon 1893 beschrieben *Michael* et al. die Gewinnung von Triazolderivaten durch Reaktion von Alkinen mit organischen Aziden[117]. Lange Zeit konnte man diese Art Reaktion ebenso wie viele andere keinem bekannten Mechanismus zuordnen, weshalb sie zu den sog. „no mechanism-reactions“ gezählt wurde. In den frühen sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts formulierte *Rolf Huisgen* den Mechanismus einer *1,3-dipolaren Cycloaddition* und ordnete oben genannte Heterozyklensynthese diesem zu[118,119]. Seinen Untersuchungen zufolge durchläuft die Mehrzahl dieser Cycloadditionen einen cyclischen Übergangszustand, und wird heute zur Kategorie der *pericyclischen Reaktionen* gezählt. Die Bildung eines 1,2,3-Triazols aus einem Alkin und einem organischen Azid gelingt durch einfaches Erhitzen, da ein zyklischer, Hückel-aromatischer Übergangszustand ohne Phasenumkehr des π-elektronischen Systems durchlaufen wird. Dies wird deutlich, wenn man sich die elektronische Struktur des Azids und des Dipolarophils detailliert vor Augen führt.

Im konzertiert durchlaufenen Übergangszustand sind 2 π-Elektronenpaare seitens des Dipols und eines des Dipolarophils beteiligt, was einen Hückel-aromatischen (6 π-Elektronen!) Charakter bedeutet. Dabei ergibt sich aus der räumlichen Orientierung der wechselwirkenden π-Elektronensysteme zueinander, wie in Abbildung 17 dargestellt, eine suprafaciale Anordnung der Reaktanden. Demnach muß man genauer von einer [$_{\pi}$4s + $_{\pi}$2s] Cycloaddition sprechen, um sowohl den elektronischen und als auch den stereochemischen Aspekt treffend zu beschreiben. Da, wie aufgezeigt, aufgrund der elektronischen Struktur des zyklischen Übergangszustandes keine Phasenumkehr erfolgen muß, können die Edukte

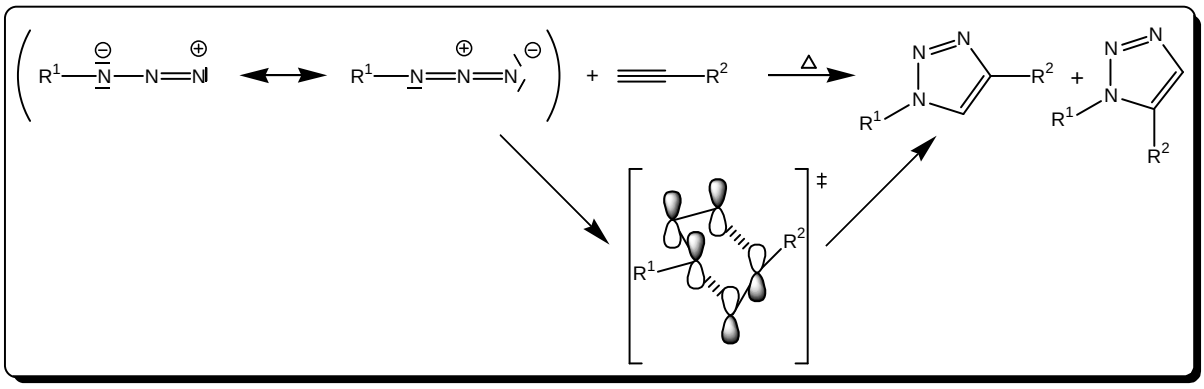


Abb. 17: Mechanismus der 1,3-dipolaren [3 + 2] Cycloaddition

allein durch Zufuhr von Wärme miteinander zur Reaktion gebracht werden. Dazu sind trotzallem hohe Temperaturen erforderlich und eine Selektivität zwischen den 1,4- und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen ist kaum gegeben, was die Anwendungsbreite dieser Reaktion stark einschränkt, besonders im Hinblick auf sensible saccharidische Edukte.

Dies sollte sich schlagartig ändern, als die Arbeitsgruppen von *Meldal*[120] und *Sharpless*[121] unabhängig voneinander berichteten, daß oben genannte Reaktion in Gegenwart von Kupferspezies stark beschleunigt werden kann und unter vergleichsweise milden Bedingungen mit nahezu perfekter Regiospezifität verläuft. Aufgrund dieses erstaunlichen, an vielen Beispielen reproduzierbaren Befundes, führten *Sharpless* et al. den Begriff „click-chemistry“ für die Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare [3 + 2] Cycloaddition ein[122]. Diese ist seitdem Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, und bislang nimmt man an, daß ihr ein schrittweiser Reaktionspfad mit Kupfer(I)-acetylid-Katalysatoren und einem Kupfer(I)-triazolid-Intermediat zugrunde liegt[123]. Darauf deuten Untersuchungen zur Kinetik und die theoretische Betrachtung dieser Reaktion[124,125,126]. Am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist offenbar ein intermediär gebildeter zweikerniger Kupfer(I)-Komplex beteiligt (Abbildung 18).

Auf der Basis dieser Ergebnisse und um diese zu untermauern, setzten *Nolte* et al. einen Kupfer(I)-acetylid-Komplex in stöchiometrischem Verhältnis mit einem sterisch anspruchsvollen Organoazid in einem aprotischen Lösungsmittel um[127]. Der eingesetzte Komplex gehört zur Klasse der *N*-heterocyclischen Carbenliganden[128] und wurde in der jüngeren Literatur als hochaktiv beschrieben[129]. Als Produkt der Reaktion ließ sich unter Ausschluß von Elektrophilen ein Kupfertriazolid-Komplex als Intermediat der Cycloaddition isolieren. Das legt die Vermutung nahe, daß nicht zwingend zweikernige Kupfer(I)-acetylid-Spezies für die Reaktion erforderlich sind sondern bei genügend großer sterischer Beanspruchung auch einkernige Komplexe reagieren.

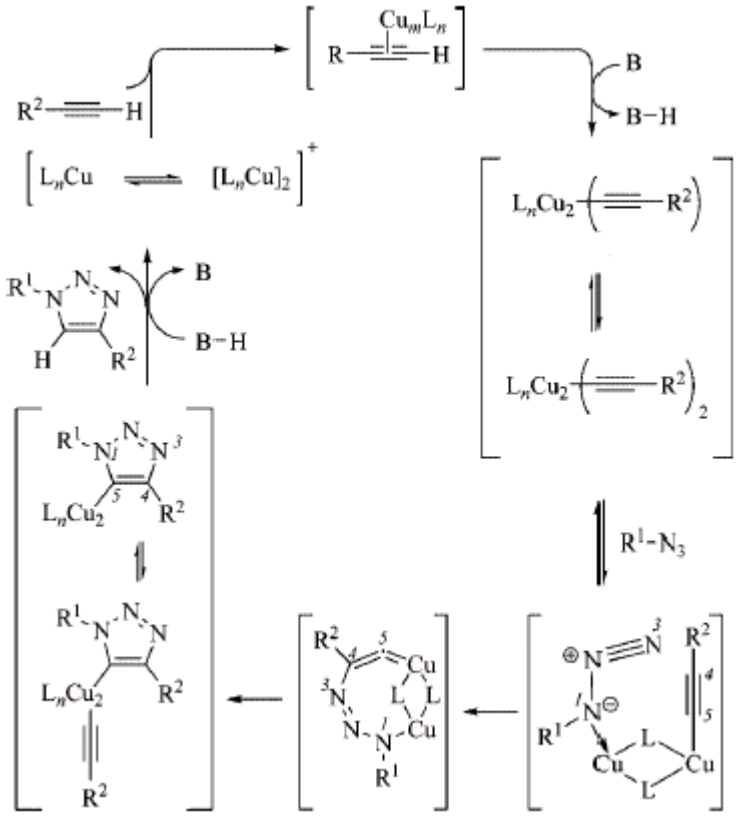


Abb. 18: Reaktionsablauf über die Bildung zweikerniger Cu-Spezies[123]

Neben den oben zitierten Arbeiten, die sich in erster Linie mit dem Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition beschäftigen, finden sich in der jüngeren Literatur auch viele Anwendungsbeispiele. So wurde die Bereitstellung und anschließende Umsetzung des benötigten Acetylids[130] bzw. Azids[131] in effektiven Eintopfreaktionen vorgestellt, der Aufbau von Glycoclustern[132] und –dendrimeren[133] beschrieben und ein 1,2,3-Triazol-Anker für das Anbinden von Flüssigkristallen an einer festen Phase verwendet[134]. Außerdem wurde die Reaktion mit Erfolg in wässrige Medien übertragen[135] und die Kupfer-Spezies in feste Systeme wie Zeolite[136] oder Kohlenstoffoberflächen[137] verbracht. Desweiteren sind die Untersuchungen zur Stabilität der intermediär gebildeten Kupfer(I)-Triazolide von *Fokin* und *Chang* zur Synthese von 1-(*N*-Sulfonyl)-1,2,3-Triazolen von großem präparativen Interesse[138]. Durch den elektronenziehenden Substituenten werden auch hier tautomere Diazoimide beobachtet, analog zu den von unserer Arbeitsgruppe untersuchten Derivaten des Benzotriazols[139,140,141]. Darüber hinaus kann anhand von durch Cycloaddition gewonnener glycosylierter Triazolid-Metallkomplexe die sensible Kohlenhydrat-Protein-Interaktion erforscht werden[142]. Gerade auf dem Gebiet der präparativen Kohlenhydratchemie hielt die 1,3-dipolare Cycloaddition Einzug[143]. Neben der Verknüpfung einzelner Monosaccharide zu Triazol-verbrückten pseudo-Di- und Oligosacchariden[144,145,146], läßt sich diese Methode zum Aufbau von Poly- und Macrocyclen

nutzen[147,148], welche als Cyclodextrin-Mimetika fungieren können. Der oben schon genannte Aufbau von Glycoclustern sowie die Synthese von Triazol-verknüpften neo-Glycopeptiden[149,150] und –konjugaten[151,152] ergänzen das Bild. Auch als gegenüber Hydrolyse stabile Glycosyldonoren – ähnlich der Thioglycoside – haben *Kunz* et al. *N*-glucosidische, 4,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole vorgestellt[153]. Dabei konnte zu diesem Zeitpunkt noch nicht von der Kupfer(I)-katalysierten Variante der 1,3-dipolaren Cycloaddition Gebrauch gemacht werden und *Kunz* et al. Mußten daher auf eine Synthese mit hoher Temperatur zurückgreifen, was die Wahl der saccharidischen Edukte stark einschränkte. Mittlerweile sind auch terminale Alkine, also ohne freie H-Valenz, der Reaktionsführung der „click-chemistry“ zugänglich[154]. Auch durch die Erprobung neuer Katalysatoren, die z.T. auf anderen Metallspezies als Kupfer basieren, wird das Anwendungsgebiet dieser Reaktion stetig erweitert. So ermöglichen beispielsweise Ruthenium-Katalysatoren die regioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Azid und Alkin zu 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen[155]. Der Einsatz eines Kupfer-Katalysators im selben Beispiel führt zum 1,4-disubstituierten Regioisomer.

Unabhängig vom Anwendungsbeispiel konnte außerdem gezeigt werden, daß in vielen Fällen die Reaktionszeiten der Cycloaddition durch den Einsatz von Microwellen-strahlung[156,112] bzw. Ultraschall[135] erheblich gesenkt werden konnten. Abschließend sei noch erwähnt, daß sowohl Tetrazole[157,158,159] als auch Oxazole und Isoxazole[124,160] mittels „click-chemistry“ analog aus organischen Aziden und Nitrilen, bzw. Kupfer(I)-acetyliden und organischen (Iso-)Cyanaten gewonnen werden können. Diese Reaktion bleibt also keineswegs auf die Substanzklasse der 1,2,3-Triazole beschränkt.

Konvergente Buildingblock-Synthese durch „click-chemistry“

Um die in Kapitel 4.2.2 vorgestellten Azide **2r**, **2r'** und **2r'''** für einen konvergenten Syntheseweg via „click-Chemistry“ einsetzen zu können, muß ein passender Reaktionspartner zur Verfügung gestellt werden. Der verknüpfende Heterocyclus soll ein 1,2,3-Triazol sein und das bisherige Buildingblock-Schema soll weiterhin zugrunde liegen. Also ist man auf eine entsprechend derivatisierte Asparaginsäure festgelegt. Die Wahl fiel daher auf das Fmoc-O^{t}Bu-L-Asparaginsäurepropargylamid **4e**. Es kann analog zum Valeriansäureabkömmling **4c** über den entsprechenden Pentafluorphenylester **4b** synthetisiert werden[112].

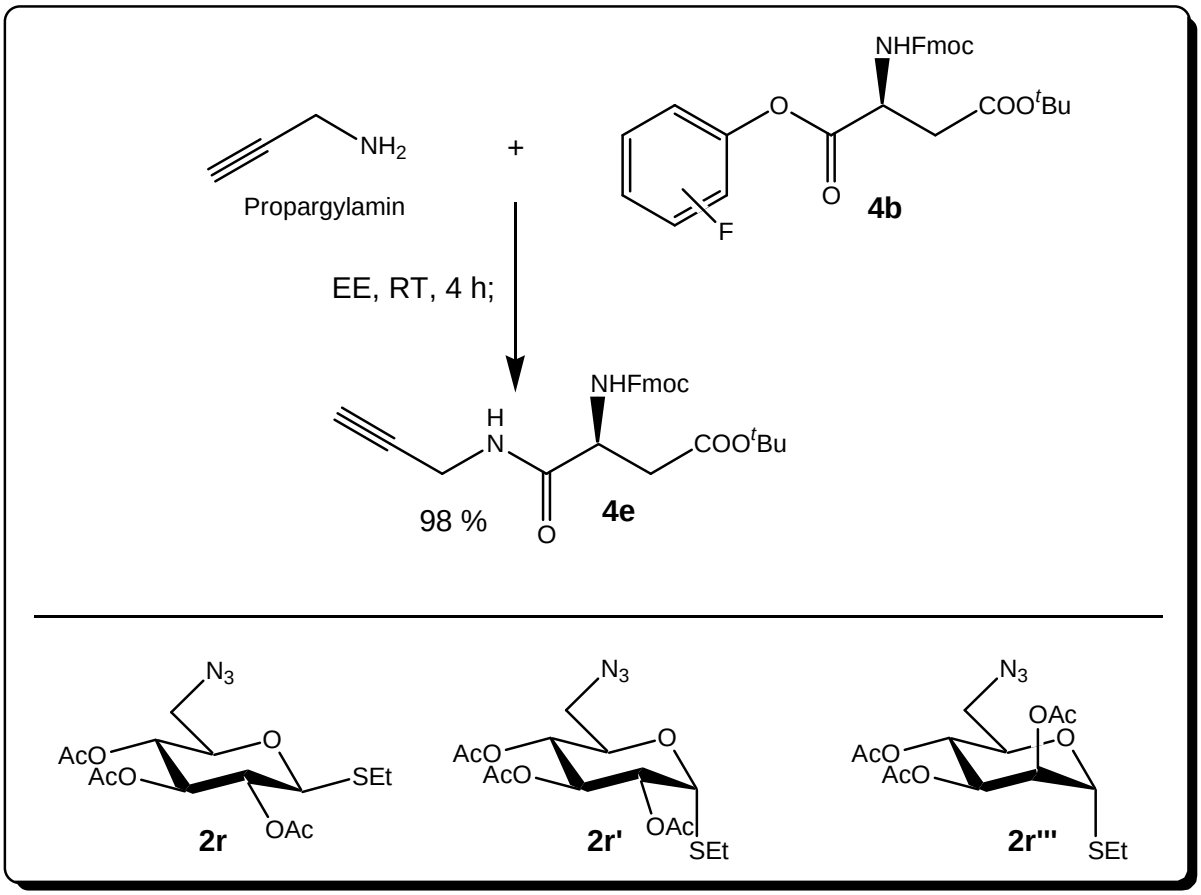


Abb. 19: Edukte für die 1,3-dipolaren Cycloadditionen an Thioglycosiden

Wie in Abbildung 19 verdeutlicht, ist auch das Vorgehen analog zur Synthese von **4c**, mit sehr guten Ausbeuten (> 95%) nach chromatographischer Reinigung möglich. Als Kupfer(I)-Katalysator fungiert das bewährte[161] und in Toluol gut lösliche Triethylphosphito-Kupfer(I)-Iodid (siehe Abbildung 20).

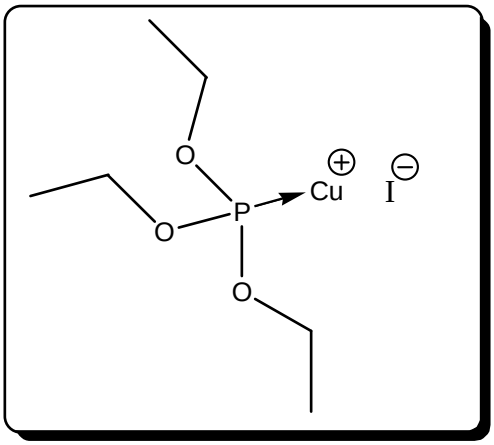


Abb. 20: Kupfer(I)-Katalysator-Komplex

Dazu wurde Hünig-Base als Promotor verwendet; diese ist erforderlich für die Bildung des Kupfer(I)-Acetylid-Komplexes. Ohne den Zusatz der Base schlug die Reaktion unter den milden Bedingungen der „click-chemistry“ fehl. Die Wahl fiel deshalb auf Diisopropylethylamin (DIPEA), da sie aufgrund ihrer Sterik wenig nucleophil ist und daher Aminolyse der Acetylester vermieden wird. Auch bei den folgend beschriebenen Experimenten wurde wie in Kapitel 4.2.2 die Oxidationsempfindlichkeit der Thioglycoside bedacht. Sämtliche Lösungsmittel wurden entgast und mit Inertgas (Ar) gesättigt. Allerdings stellte sich heraus, daß die unerwünschte Sulfoxidbildung aufgrund der sehr viel kürzeren Reaktionszeiten praktisch nicht beobachtet wurde.

Es wurde so vorgegangen, daß zuerst 1 Äquivalent (eq.) des Saccharids in Toluol gelöst wurde. Dann wurde 1 eq. des Propargylamins **4e**, anschließend 2 eq. der Base und abschließend noch 0,1 eq. des Katalysators in die Reaktionsmischung eingetragen. Erst nach Zugabe der Kupfer(I)-Spezies kann überhaupt Reaktion erfolgen, welche bei Durchführung unter Normalbedingungen (RT) mehrere Stunden bis zur quantitativen Umsetzung in Anspruch nahm. Zur Steigerung der Effizienz dieser Synthesemethode wurde versucht, die erforderliche Reaktionszeit durch den Einsatz von Microwellen-Bestrahlung (MW) zu verringern. Toluol und Dimethylformamid eignen sich gut als Lösungsmittel[163] für eine Mikrowellen-unterstütze Synthese, da beide einen hohen Strahlungseintrag erlauben. Für das versiegelte Reaktionssystem wurde als maximale Temperatur-Druck-Toleranz ein Profil von maximal 80 ^{0}C bei bis zu 2 bar Druck gewählt, dazu eine Betriebsleistung im Bereich von 15 – 45 Watt. Dabei erwies sich das Intervall zwischen 20 – 30 W als am effektivsten, wobei der Rahmen der Temperatur-Druck-Toleranz nicht voll ausgeschöpft wird. Erhöhte man die Leistung auf 40 W und höher wurde die Maximaltemperatur zu schnell erreicht und die Bildung von Nebenprodukten verstärkt; im Fall der Umsetzung von Mannosid **2r'''** trat nach wenigen Minuten sogar Zersetzung ein. Ansonsten gelang es, die Reaktionszeiten der Cycloadditionen auf 20 bis 30 Minuten Dauer zu optimieren und dabei sogar noch eine Steigerung der Ausbeute zu beobachten.

Unabhängig von der Reaktionsführung galt es, im Anschluß die Rohprodukte mittels präparativer Säulenchromatographie zu reinigen, wobei aufgrund der durch den sauren Heterocyclus deutlich gestiegenen Polarität der Verbindungen auf einen Gradienten EE/PE 1:3 → EE zurückgegriffen werden mußte. Die bei der DC (Eluent: EE/PE 1:3) beobachteten Unterschiede in den Retentionszeiten der Edukte und Produkte waren beträchtlich: R_f(**2**) ~ 0,5 gegenüber R_f(**5c-c''**) → 0. Für die gereinigten Produkte **5c-c''** konnte eine Reinheit von ~ 97 % nach HPLC (EE/Heptan 2:1) ermittelt werden. Für eine zweifelsfreie Charakterisierung wurden sie nochmals mittels präparativer HPLC (Normalphase, EE/Heptan 1:4 → EE) aufgereinigt.

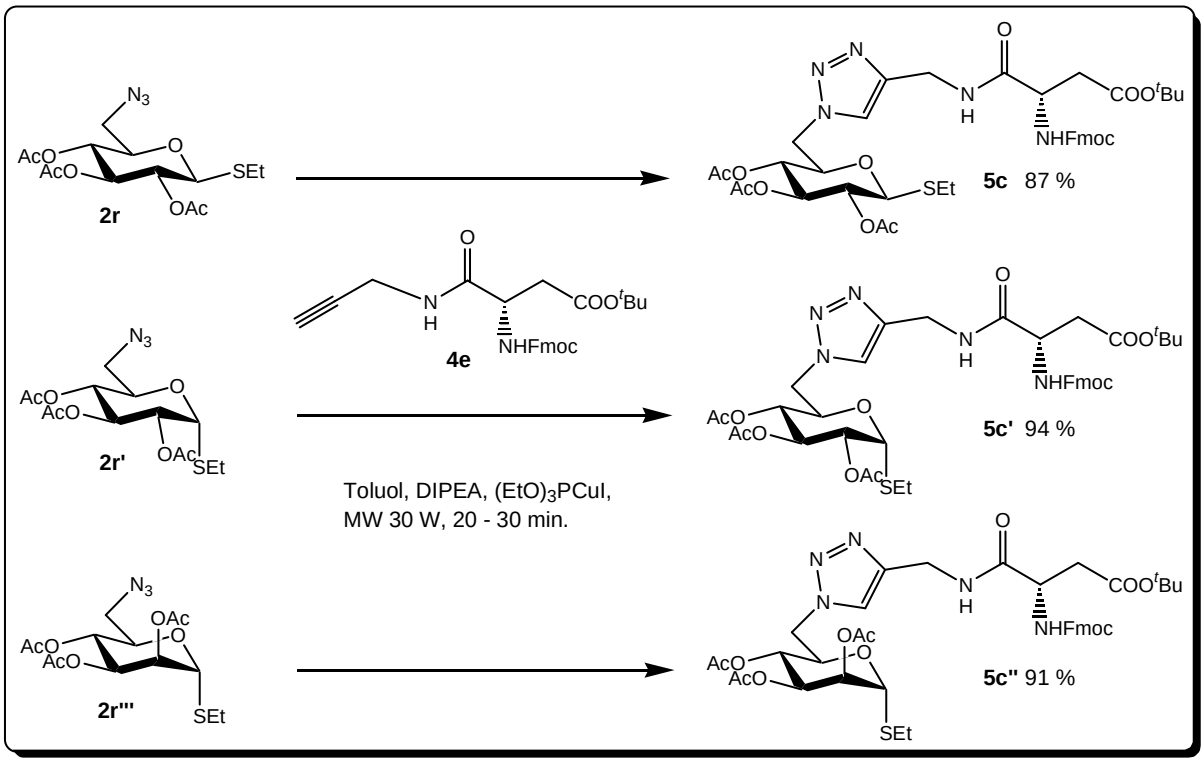


Abb. 21: Synthese der Ethylthio-Glycosyl-Buildingblocks via „click-chemistry“

Sämtliche in Abbildung 20 nochmals zusammengestellten Triazole sind als amorphe, farblose Feststoffe angefallen. Das Mannosid **5c''** neigte während der Trocknung bei höheren Temperaturen zu Zersetzung. Allen Triazolen **5c-c''** ist ein charakteristischer, angenehm fruchtiger Geruch zu eigen. In Tabelle 7 sind sämtliche Egebnisse der Versuche zur 1,3-dipolaren Cycloaddition an Ethylthio-Glycosiden im Überblick zusammen gefaßt.

5c	**5c'**	**5c''**
Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (20 W), 20 min.: 87 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (30 W), 20 min.: 84 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 6 h: 72 %.	Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 6 h: 76 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, 100 ^{0}C, 1 h: beginnende Zersetzung, 56 % an **5c'** isoliert. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (30 W), 20 min.: 94 %, wenig Nebenprodukte. Toluol, **4e**, Et_3N, $(EtO)_3PCuI$, MW (30 W), 20 min.: 69 %, beginnende Zersetzung. Toluol, **4e**, DIPEA, CuI_f, RT – 80 ^{0}C, 12 h: Spuren an **5c'**,	Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 6 h: 72 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, 100 ^{0}C, ab 0,5 h: Zersetzung. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (20 W), 30 min.: 91 %. Toluol, **4e**, DIPEA, CuI_f, MW (25 W), 1 h: keine Reaktion. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (40 W), 30 min.: Zersetzung.

	langsame Zersetzung. Toluol, **4e**, DIPEA, CuI_f, MW (30 W), 1 h: keine Reaktion. Toluol, **4e**, DIPEA, CuI_f, MW (45 W), 0,5 h: Zersetzung. Toluol, **4e**, DIPEA, CuI_f, 50 ^{0}C, Ultraschall, 1 h: keine Reaktion. THF, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT – RF, 6 h: Zwar erfolgte Bildung eines Produkts (DC), aber **5c'** konnte nicht isoliert werden. THF, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (30 W), 0,5 h: Resultat wie oben für Rückfluß beschrieben.	

Tab. 7: Reaktionsbedingungen und Resultate der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-di-polaren Cycloadditionen an Ethylthio-Glycosiden

Die meisten Versuche wurden zuerst an Glucosid **5c'** durchgeführt und dann – sofern sinnvoll – auf andere Saccharide übertragen. Auffällig war dabei der mit THF erreichte Befund: Sämtliche Reaktanden waren löslich, die Kupfer-Komponente wurde erst nach vollständiger Lösung in das System eingebracht und die Reaktion verlief komplett ähnlich der in Toluol durchgeführten Experimente; sowohl bei der klassischen als auch bei der Mikrowellen-unterstützten Synthese. Kontrolliert wurde auch hier mittels DC (Eluent: EE/PE 1:3). Einengen der Reaktionslösung am Vakuum und anschließende präparative Säulenchromatographie lieferte aber nicht das erwartete Triazol **5c'**, denn der eingesetzte Eluent (Gradient EE/PE 1:3 → EE) vermochte nicht das entstandene Produkt zu eluieren, was beim Vorliegen von **5c'** möglich gewesen wäre. Erst der Gradient EE → Methanol konnte eine – nach DC diskrete – Fraktion von der stationären Phase lösen. Die Analyse mittels Kernresonanzspektroskopie ließ jedoch keine eindeutige Aussage zur Struktur des unerwarteten Produkts zu, da das Protonenresonanzspektrum eine Linienverbreiterung aufwies wie sie durch die Gegenwart von Atomkernen mit Quadrupolmoment hervorgerufen wird. Auch das FAB-MS-Spektrum war ohne Aussagekraft. Allein auf die Gegenwart von Kupfer in der Substanz kann aus dem NMR-Spektrum geschlossen werden. Ob es sich dabei um gebundenes Kupfer wie in einem Kupfer-Triazolid-Komplex handelt oder schlicht um Verunreinigungen, bleibt ungeklärt. THF wurde im folgenden für diese Reaktionen nicht weiter verwendet, obwohl die Untersuchung seines Einflusses auf die Bildung dieses sehr polaren, unbekannten Produkts interessant wäre.

Dagegen wurde der Einsatz der „click-chemistry“ auf weitere saccharidische Beispiele ausgedehnt. Für die Erweiterung des in unserer Arbeitsgruppe bisher vorgestellten Spektrums an Buildingblocks[105,161,164,165], welches sich bislang auf *O*- und *S*-Glycoside beschränkt, wurden noch *N*-Glycokonjugate aus der Gluco-, Galakto- und Mannoserie

synthetisiert. Dabei stand weniger die weitere Funktionalisierbarkeit als eher die Vergleichbarkeit mit den bestehenden, anomer verknüpften Bausteinen im Vordergrund, weshalb die *N*-glycosidischen Azide **1g-i** für die Cycloadditionen mit der Alkinspezies **4e** herangezogen wurden (Abbildung 22). Die Monosaccharide **1g-i** können einfach aus ihren korrespondierenden Bromiden erhalten werden[166].

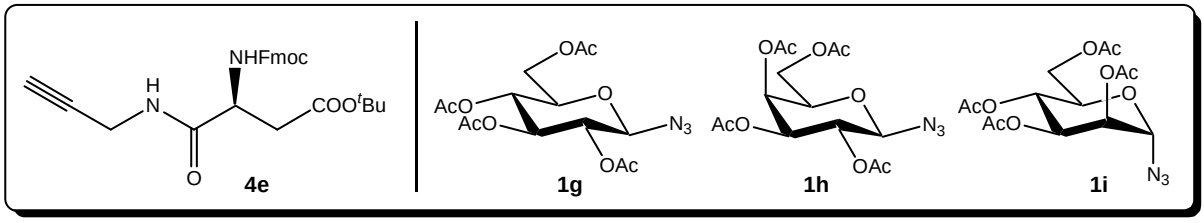


Abb. 22: *N*-glycosidische Azide als Edukte für die 1,3-dipolare Cycloaddition mit **4e**

Ausgegangen wird dabei analog zur Synthese der Ethylthio-Glycoside von den peracetylierten Monosacchariden, wobei hier eine direkte Umsetzung in Gegenwart der Lewis-Säure BF_3*Et_2O nicht erfolgen kann, da der Azid-Reaktand sofort spontan zersetzt würde. Daher verläuft die Eduktsynthese über die in situ erzeugten Bromide, die dann Phasentransfer-katalysierte (TBAHS) Substitution im Zwei-Phasen-System DCM/Wasser durch Natriumazid erlauben. Die Reaktionen verlaufen schnell und mit hoher Diastereoselektivität. Allein im Fall des Mannosids **1i** konnte die in der Literatur[166] beschriebene Ausbeute von 90 % nicht reproduziert werden. Hier wurden maximal 42 % erzielt.

Die nachfolgend beschriebenen Versuche zur 1,3-dipolare Cycloaddition wurden im wesentlichen analog zu den Experimenten an den Ethylthio-Glycosiden durchgeführt. Die Azide **1g-i** erwiesen sich zu keiner Zeit als empfindlich gegenüber Luftsauerstoff, noch neigten sie anderweitig zu Zersetzung. Als Kupfer(I)-Katalysator wurde wieder der Triethylphosphito-Kupfer(I)-Iodid-Komplex verwendet.

Die Umsetzungen der Glycoside **1g** und **1h** mit Alkin **4e** verliefen schnell und sauber. Wie sich herausstellte, betrug die Reaktionszeit bis zur quantitativen Umsetzung der Edukte weniger als 10 min. nach Zugabe des Katalysators. Auf den Einsatz unterstützender Mikrowellenbestrahlung kann und sollte hier verzichtet werden, da weder für die Ausbeuten noch für die Reaktionsgeschwindigkeit Optimierungsbedarf besteht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt über eine kurze Kieselgel-Säule aufgereinigt (Eluent: Gradient EE/PE 1:3 → EE). Nach gründlicher Trocknung am Ölpumpenvakuum (RT, 10^{-3} mbar) erwiesen sich die Produkte in der Elementaranalyse schon als zufriedenstellend sauber, so daß auf weitere Reinigung mittels

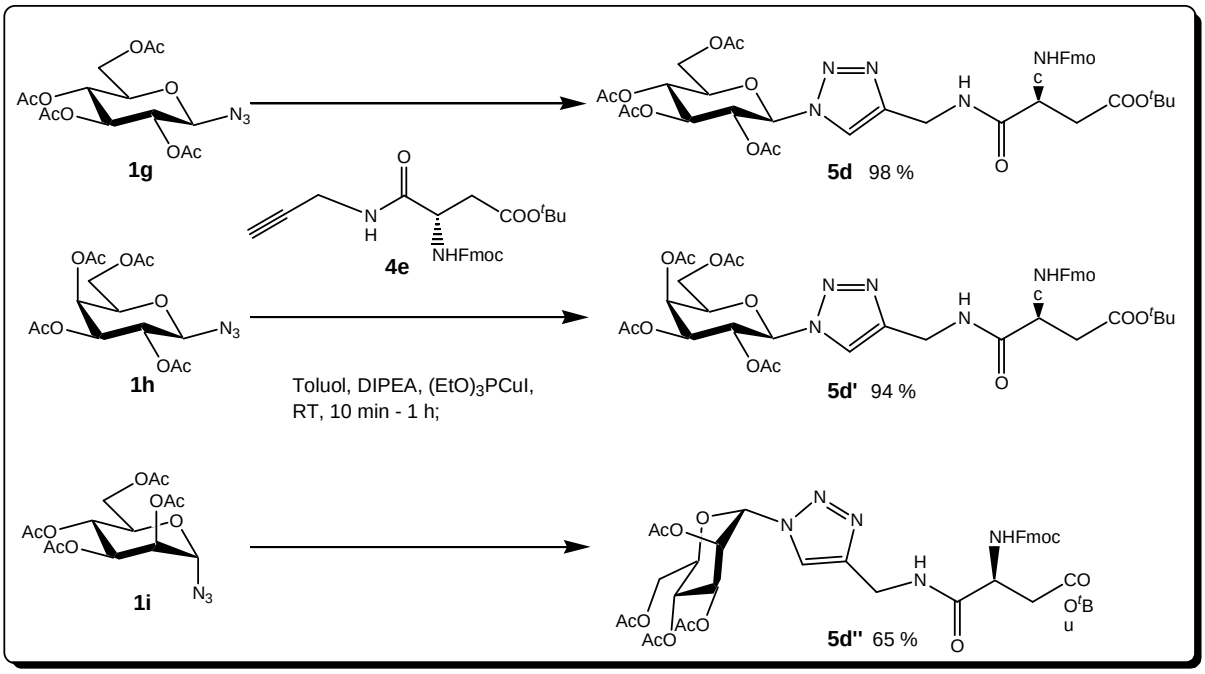
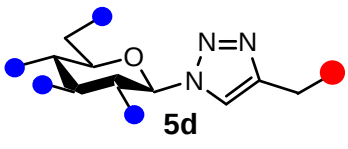
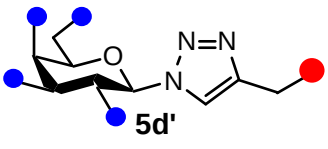
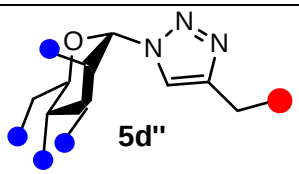


Abb. 23: Synthese der *N*-Glycosyl-Buildingblocks via „click-chemistry“

präparativer HPLC verzichtet werden konnte. Das Mannosid **1i** reagierte weit weniger glatt mit Alkin **4e** und lieferte beträchtlich niedrigere Ausbeuten. Auch hier führte die Bestrahlung des Reaktionssystems mit Mikrowellen weder zu einem nennenswerten Zeitgewinn noch zu einer Steigerung der Ausbeute.

 **5d**	 **5d'**	 **5d''**
Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 1 h: 96 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 0,5 h: 95 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 5 min.: 98 %. Toluol, **4e**, Et_3N, $(EtO)_3PCuI$, RT, 0,5 h: 88 %, kaum Nebenproduktbildung. Toluol, **4e**, DIPEA, CuI_f, RT – 80 ^{0}C, 4 h: Spuren von Produkt (DC).	Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 5 min.: 94 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 0,5 h: 93 %.	Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 1 h: 65 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, 80 ^{0}C, 2 h: 41 % isoliert. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (30 W), 0,5 h: 62 %. Toluol, **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (45 W), 0,5 h: Zersetzung.

Tab. 8: Reaktionsbedingungen und Resultate der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-di-polaren Cycloadditionen an Azido-Glycosiden

Bemerkenswert ist auch hier die Tatsache, daß die direkte Verwendung von schwer löslichem Kupfer(I)iodid als Katalysator in vernünftiger Zeit nicht zu befriedigenden Ausbeuten führt. Bei Umsetzungen saccharidischer Azide scheint man also mit einer homogenen Reaktionsführung bessere Erfolge zu erzielen. Desweiteren läßt sich auch ein Unterschied im Einsatz der Basen DIPEA und Triethylamin erkennen. Erstgenannte ist durch sterische Abschirmung wesentlich weniger nucleophil als Et_3N, wobei eine potentielle Aminolyse von Acetaten durch Triethylamin bei den in Tabelle 8 genannten, milden Bedingungen und kurzen Reaktionszeiten kaum Gewicht haben sollte. Trotzdem wurden bei Umsetzungen mit DIPEA durchweg höhere Ausbeuten erzielt.
Obwohl mit $(EtO)_3PCu(I)$-I-Komplex absolut befriedigende Ergebnisse für Cycloadditionen an den oben genannten Substraten erzielt wurden, sind noch weitere Katalysatoren am System Azido-Glucosid **1g** und Alkin **4e** untersucht worden. Im Vergleich mit dem bewährten Kupfer(I)-Phosphito-Komplex wurden ein sogenannter NHC-Kupfer-Komplex, ein Phthalocyanin-Kupfer(I)-Komplex und ein Phthalocyanin-Ruthenium-Komplex erprobt.

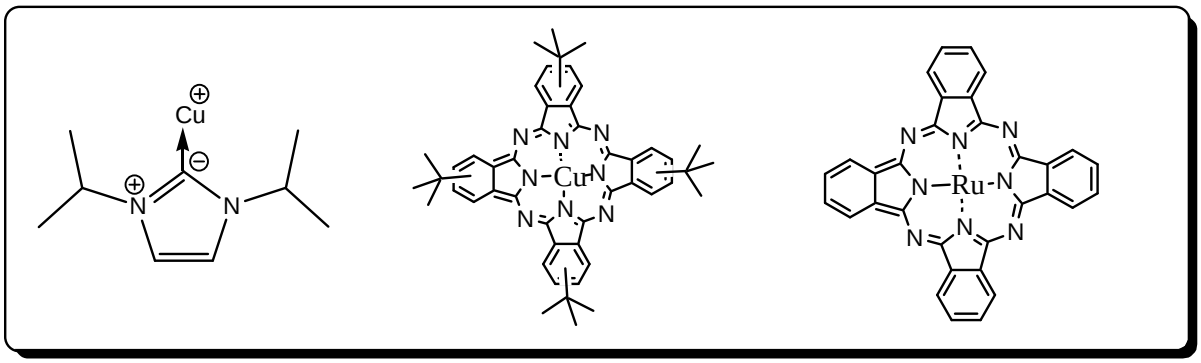
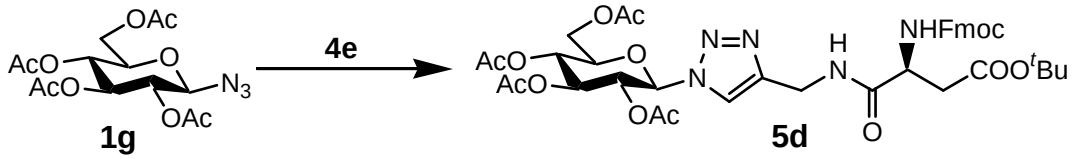
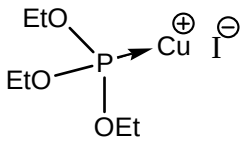
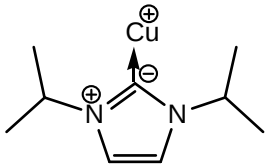
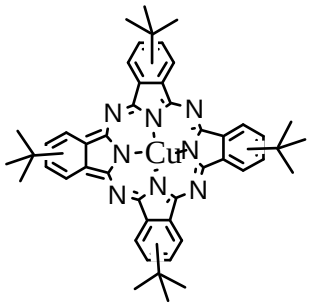
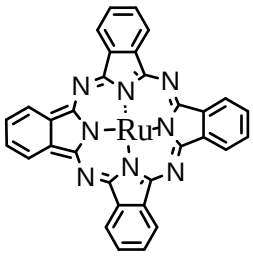


Abb. 24: Weitere Katalysatoren für die „click-chemistry“

Dabei wurden sämtliche Umsetzungen zuerst vollständig analog zur Synthese von Buildingblock **5d** durchgeführt: Bei Raumtemperatur, in Gegenwart von DIPEA und ohne den Einsatz von Microwellenbestrahlung für die gleiche Reaktionsdauer. Dadurch sollte eine objektive Vergleichbarkeit der Eignung obiger Katalysatoren für diese Anwendung der „click-chemistry“ gewährleistet sein. Die beiden Vertreter der Phthalocyanin-Spezies wurden aufgrund ihrer starken sterischen Beanspruchung des Ligandenfelds um das Metallzentrum ausgewählt. Die Ausbildung eines zweikernigen Kupfer(I)-Komplexes im Übergangszustand sollte demnach stark erschwert sein. Wie erwartet wurde kein Cycloadditionsprodukt gebildet, was für die These eines derartigen Übergangszustandes von *Fokin* und *Finn* spricht[125,126]. Dabei mußte aber die Basenlabilität dieser Phthalocyanin-Komplexe beachtet werden, so daß die genauen Reaktionsbedingungen nicht vollständig auf diese Beispiele

übertragen werden konnten. Im Fall des NHC-Komplexes wurde zwar das gewünschte Produkt gebildet, aber in weit niedrigerer Ausbeute und nach beträchtlich längerer Reaktionszeit. Außerdem trat in manchen Fällen Zersetzung des Katalysators ein. In Tabelle 9 sind die Resultate der Experimente mit unterschiedlichen Katalysatoren zusammengefaßt. Die Menge an zugesetztem Katalysator betrug in allen Fällen 0,1 eq. bezogen auf das Glucosid **1g**, wurde aber in manchen Fällen aufgrund des schleppenden Reaktionsverlaufs gesteigert (siehe Tabelle 9).



			
Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 1 h: 96 %. Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 0,5 h: 95 %. Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 5 min.: 98 %.	Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 1 h: kaum Edukt umgesetzt, Ausbeute an **5d** < 10 %. Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 4 h: kaum Änderung zu 1 h Dauer. Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 8 h: Ausbeute an **5d** ~ 18 %. Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 16 h: Ausbeute an **5d** ~ 21 %. Nach DC scheint der Katalysator zersetzt. → Zugabe weiterer 0,5 eq., nach 6 h: 38 % **5d**.	Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 1 h: Zersetzung des Katalysators.	Toluol, **1g**, **4e**, DIPEA, RT, 1 h: Zersetzung des Katalysators.

Tab. 9: Umsetzungen von Glucosid **1g** mit Alkin **4e** mittels variierender Katalysatoren

Erstaunlich war, daß der NHC-Komplex entgegen des in der Literatur geschilderten Befundes[127,129] unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht stabil war und anscheinend zersetzt wurde. Auch erwies er sich keinesfalls als sehr effizient. Eine Erklärung könnte das dem Katalysator zugrunde liegende carbenoide Ylid liefern. Möglicherweise könnten hier Nebenreaktionen durch Interaktion mit Zentren erhöhter

Elektronendichte wie Carbonyle oder geeigneter Acetylide erfolgen, was aber im Rahmen dieser Arbeit nicht näher untersucht wurde. Doch kann als Fazit geschlossen werden, daß für die bis dato vorgestellten Cycloadditionsreaktionen der Triethylphosphito-Kupfer(I)-Iodid-Komplex als am effektivsten und geeignetsten gelten darf. Demzufolge wurde nicht mehr versucht, einen anderen Katalysator für die folgenden Versuche zu etablieren.

Zur Steigerung der strukturellen Vielfalt und um Rückschlüsse auf einen möglichen Einfluß des Abstands von Saccharid zu saurem 1,2,3-Triazolspacer im späteren Screening ziehen zu können, wurde *O*-glycosidisch zwischen Hexopyranosid und Triazolring eine Ethyl-Funktion eingeführt. Als Edukt für die Synthese des Zielmoleküls wurde das literaturbekannte 2-Azidoethyl-Glucosid **2s**[167] verwendet. Saccharide dieses Typs sind besonders in der jüngeren Literatur Gegenstand vielseitiger Untersuchungen, beispielsweise als Komplexbildner[142] oder als Bausteine für Glycodendrimere[167]. **2s** ist einfach entweder durch direkte Umsetzung des peracetylierten Zuckers mit 2-Azidoethanol in Gegenwart von Bortrifluorid[168] oder durch *O*-Glycosylierung von Ethylenglykol durch Glycosylbromid[169,170] zugänglich (Abbildung 25).

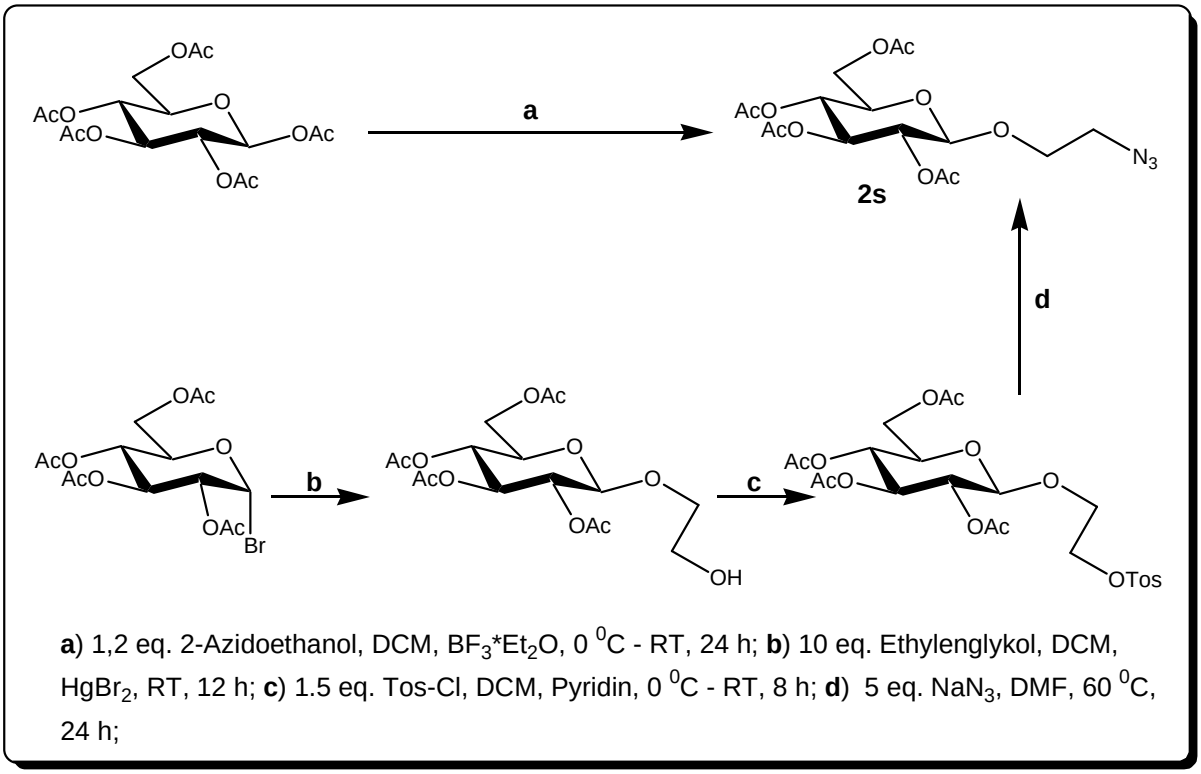


Abb. 25: Synthesewege zu Glycosid **2s**

Anschließend wurde das Azid **2s** der Kupfer-katalysierten Cycloaddition an Acetylen **4e** unterworfen, wodurch der *O*-glycosidisch verknüpfte Buildingblock **5e** gebildet wird. Diese

Reaktion verlief unter milden Bedingungen mit guten Ausbeuten (86 %) bei einer Reaktionsdauer von 1,5 h. Auf Microwellenbestrahlung konnte daher verzichtet werden.

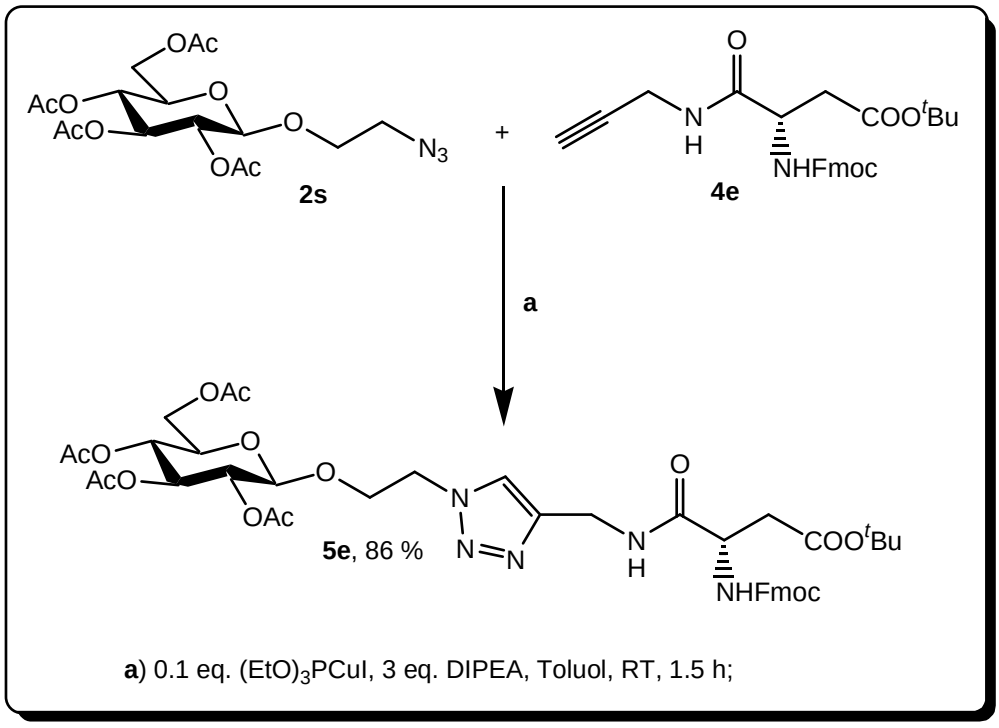


Abb. 26: Darstellung des Glycokonjugats **5e** durch 1,3-dipolare Cycloaddition

Einengen des Lösungsmittels und anschließende präparative Säulenchromatogra-phie lieferte **5e** in befriedigender Reinheit.

Nach Abschluß der Buildingblock-Synthesen wurde erstmals ein derartiger Ethylthio-Glycosyldonor für Glycosylierungsreaktionen herangezogen, um die erwünschte, weitergehende Funktionalisierbarkeit der Bausteine unter Beweis zu stellen. Ziel dieser Synthese war die Gewinnung eines komplexen *O*-Glycosids durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol. Zur Gewinnung von *O*-Glycosiden aus thioglycosidischen Donoren sind allgemein saure Aktivatoren unerlässlich, und viele von ihnen sind schon länger in der Literatur etabliert[171]. In erster Linie kommen dabei Lewis-Säuren wie Trifluormethansulfonate (Triflate)[172-175] oder Iodonium-Ionen aus unterschiedlichen Iodonium-Quellen[176] zum Einsatz. Letztere teilweise in Kombination mit Brönsted-Säuren[177,178], wie beispielsweise Trifluormethansulfonsäure. Entscheidend ist dabei die Thiophilie des angreifenden Elektrophils. Durch die elektro-donative Wechselwirkung mit diesem wird das Thioaglykon als Austrittsgruppe aktiviert, wobei nach dessen Ablösung ein durch den Ringsauerstoff anomer stabilisiertes Glycosylium-Kation zur Reaktion mit dem einzuführende Aglykon zur Verfügung steht. Zur Gewinnung von *O*-Glycosiden würde

demnach ein entsprechender Alkohol als Glycosylakzeptor verwendet. Entscheidend für den stereochemischen Ablauf von Glycosylierungen ist die viccinale Umgebung des anomeren Kohlenstoffatoms. Befindet sich beispielsweise am sog. C-2-Atom eine *O*-Carbonyl-Spezies, so tritt diese als π-Donor mit dem positivierten anomeren Zentrum C-1 in Wechselwirkung, was den kationischen Charakter dieser Reaktion stabilisiert und wodurch Substitutionsprozesse konformativ dirigiert werden. Dem Reaktionspartner bleibt vorzugsweise die entgegengesetzte Postion für eine Annäherung. Abbildung 27 verdeutlicht diesen Sachverhalt: In der gewählten Darstellung würde man bei einer Glycosylierung eine hohe β-Selektivität erwarten.

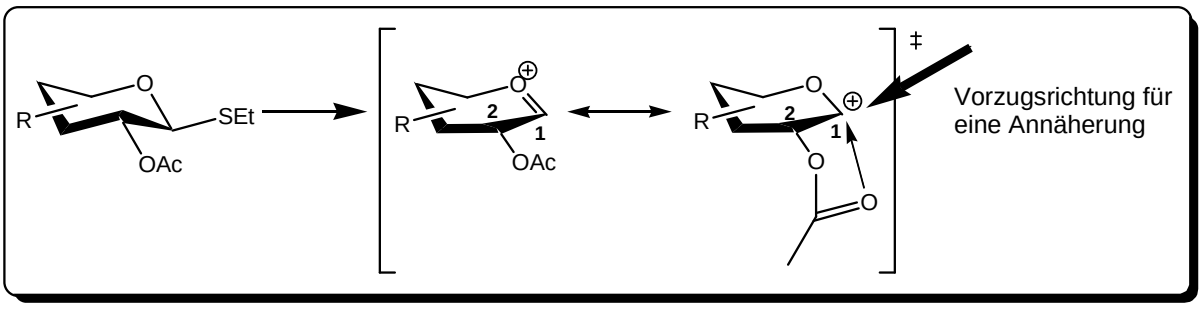


Abb. 27: Ausbildung eines Glycosylium-Ions mit Nachbargruppenbeteiligung

In dem hier diskutierten Fall sollte Cholesterin als sterisch anspruchsvoller Vertreter aus der Klasse der Steroid-Moleküle glycosyliert werden. Dabei war beabsichtigt, die Ethylthio-Glycoside **5b** und **5c'** in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat unter NIS-Aktivierung mit dem Alkohol zur Reaktion zu bringen. Doch sowohl die Umsetzungen mit dem amidisch verknüpfte Baustein **5b** als auch mit dem Triazol **5c'** lieferten nicht das gewünschte Glycosid. Daraufhin wurde versucht, das sterisch weniger anspruchsvolle Saccharid **2r'** auf gleiche Weise umzusetzen und im Anschluß den konvergenten Kupplungsschritt mit der Aminosäurespezies zu vollziehen. Auch diese Experimente lieferten nicht das beabsichtigte Resultat. Dabei wurden sämtliche Versuche in inerten, getrockneten Systemen durchgeführt, wobei frisch ausgeglühtes und inertisiertes 4 Å Molsieb zum Abstrahieren protischer Kleinmoleküle zugesetzt war.

Die in Abbildung 28 noch einmal aufgezeigte Reaktion lieferte in allen Fällen nach DC-Befund eine große Menge an Nebenprodukten, deren komplizierte Aufreinigung bei erwartungsgemäß unbefriedigender Ausbeute wenig praktikabel schien. In diesem Zusammenhang sei auf die Arbeiten von *Kunz* et al. hingewiesen, die 1990 eine zu Thioglycosiden alternative Glycosylierungsstrategie für Steroide vorstellten, wobei 4,5-disubstituierte, ^{1}*N*-glycosidische 1,2,3-Triazole als Glycosyldonoren eingesetzt wurden[153].

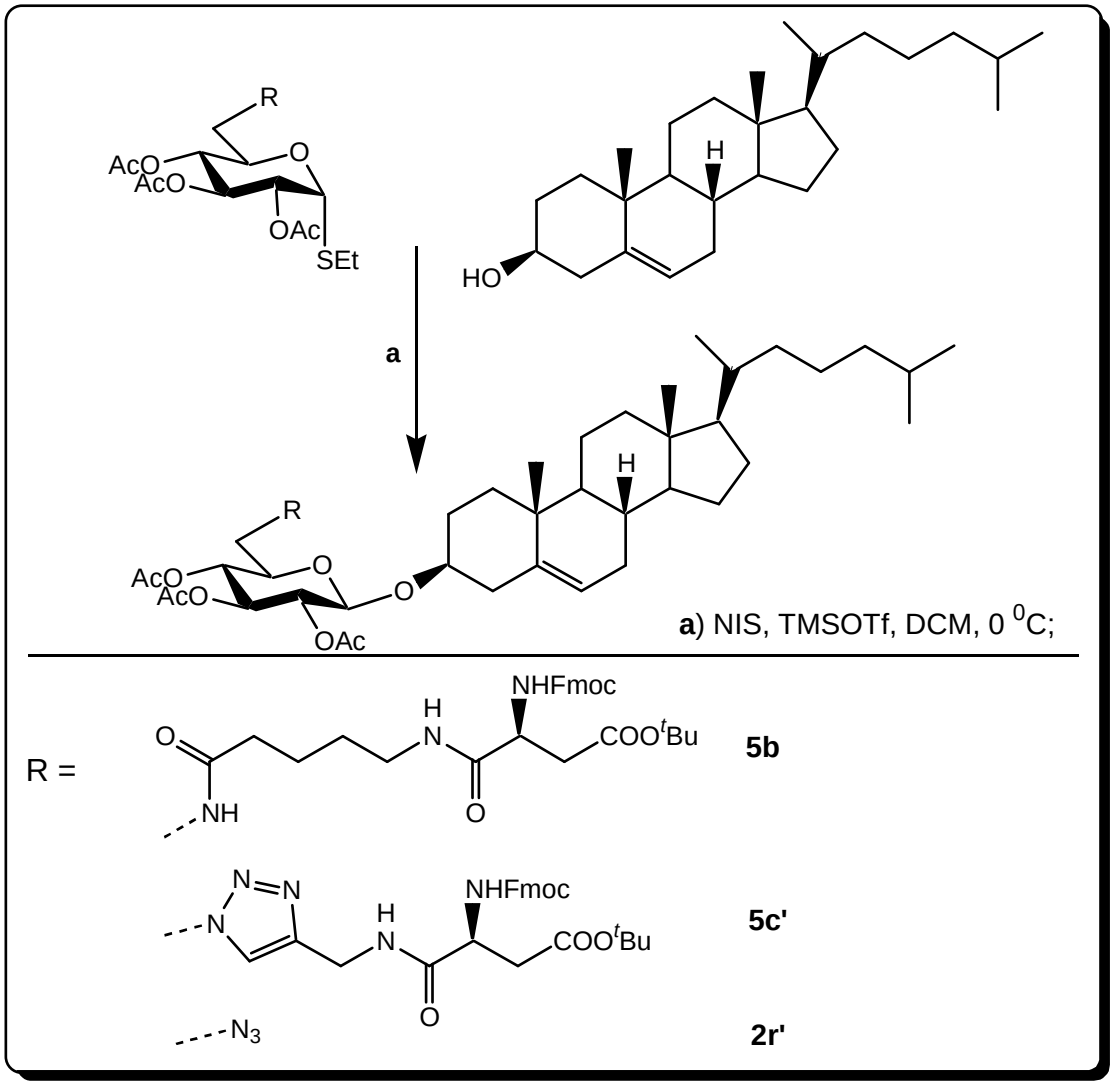


Abb. 28: Glycosylierung von Cholesterin

Damals – eine Dekade vor der Zeit von „click-chemistry“ – war man noch auf drastische Reaktionsbedingungen für die Durchführung der Cycloaddition angewiesen, weshalb in den genannten Arbeiten fast ausschließlich die sehr stabile aber auch sehr schwer wieder abspaltbare Pivaloylschutzgruppe für saccharidische Hydroxylfunktionen angewandt wird. Dieser ansich interessante Glycosylierungsweg ließe sich heute aufgrund der milden Reaktionsbedingungen der „click-chemistry“ mit großer Wahrscheinlichkeit auf attraktivere Glycosyldonoren ausweiten, die von empfindlicheren und vielseitigeren Schutzgruppen Gebrauch machen könnten.

Zumindest könnte in der beschriebenen Strategie die Antwort auf das Mißlingen der im Rahmen dieser Arbeit gemachten Versuche liegen, da sich 1,2,3-Triazole unter ähnlichen Bedingungen auch als Glycosyldonoren einsetzen lassen. Allerdings erklärt auch dies nicht das schlechte Abschneiden des Amids **5b** oder Azids **2r'**.

Zur Steigerung von Funktionalität und struktureller Vielfalt und als echte Alternative zur direkten Glycosylierung könnte auch ein entsprechend reaktives Aglykon dienen. Dieses soll Folgereaktionen ermöglichen, die nicht wie bei Thioglycosiden am anomeren Zentrum des Saccharids stattfinden, sondern wie in Abbildung 29 aufgezeigt, am Aglykon selbst.

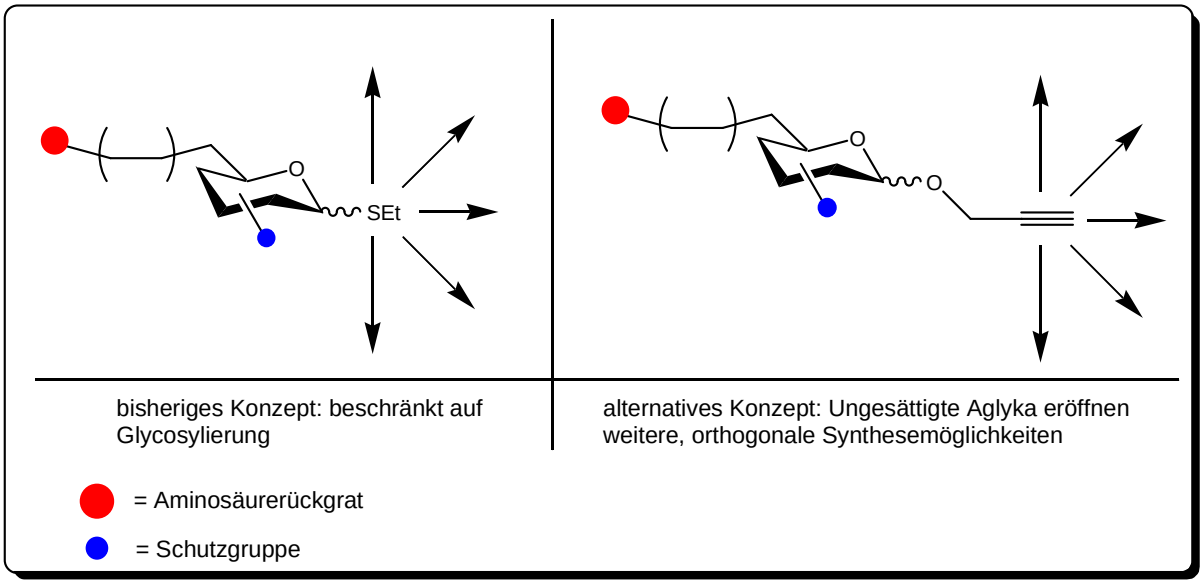


Abb. 29: Einsatz eines vielseitig manipulierbaren *O*-Aglykons

Somit würde man die eher unberechenbare Glycosylierung umgehen und schon mit einem stereochemisch definierten Edukt sämtliche Folgereaktionen durchführen. Dabei eignen sich für das dieser Arbeit zugrunde liegende Synthesekonzept insbesondere ungesättigte Spezies, denn diese lassen sich einer Vielzahl orthogonaler Reaktionen unterwerfen. Als geeigentes Modell für die folgenden Experimente hierzu wurde Propargyl-β-D-Glucose **1f**[179,180] ausgewählt. Diese wurde in Analogie zum bisher beschriebenen Verfahren in ihr 6-desoxy-6-azido-Derivat **2u** überführt, um so an ihrer primären Position mit dem Asparaginat verknüpft werden zu können.

Die Synthese von **2u** ist in Abbildung 30 kurz skizziert. Die Glycosylierung mit Propargylalkohol ist der Literatur bekannt[179], ebenso das Freisetzen sämtlicher Hydroxyle durch Umesterung mit Methylat. Für die anschließende Sulfonierung[181] muß das Edukt von Wasser und protischen Lösungsmittel frei sein; die Reaktion wurde in Pyridin unter initialer Kühlung und anschließender Erwärmung auf Raumtemperatur durchgeführt. Ähnlich wie bei den Ethylthio-Glycosiden setzt auch hier die Bildung von Nebenprodukt frühzeitig ein, so daß es nach DC-Befund abzuwägen gilt, wann genügend große Mengen von Edukts abreagiert haben, ohne zu große Mengen an Nebenprodukt zu bilden. Nach ca. 4 bis 6 h Reaktionsdauer wird wieder auf 0 ^{0}C abgekühlt und Essigsäureanhydrid zugetropft.

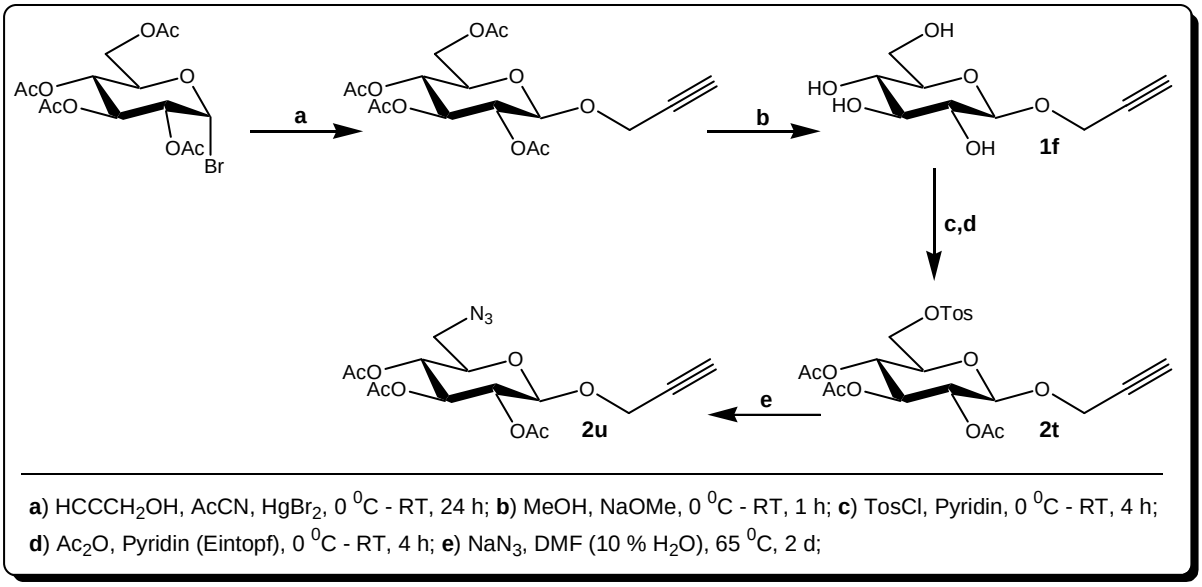


Abb. 30: Synthese des Propargyl-β-D-Glucopyranosids **2u**

So entstandenes Tosylat **2t** läßt sich nach wässriger Aufarbeitung nur schlecht chromatographisch von dem ebenso aus dem Edukt gebildeten 2-Propinyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-Glucopyranosid trennen, da die Retentionsfaktoren beider Komponenten nahezu identisch sind. Es gelang lediglich, **2t** als Reinfraktion der präparativen Säulenchromatographie aufzukonzentrieren, wodurch sich 12 % Ausbeute an reinem Sulfonat **2t** gewinnen ließen. Es empfiehlt sich daher, das Rohprodukt ohne Aufreiningung direkt weiter zum Azid **2u** umzusetzen, welches sich besser von Nebenprodukten befreien läßt und mit einer Ausbeute von 38 % über zwei Schritte gewonnen wird. Dazu wird roh anfallendes Glucosid **2t** in DMF gelöst, 12 Äquivalente Natriumazid in das System eingetragen und für 48 h bei 65 ^{0}C gerührt. Als vorteilhaft stellte sich die Zugabe von 10 % Wasser in die Reaktionslösung heraus. Wässriges Aufarbeiten und anschließende säulenchromatographische Reiningung lieferte Azid **2u** in zufriedenstellender Reinheit. Unbefriedigend ist die Ausbeute, die für diesen einzelnen Reaktionsschritt aufgrund der geschilderten Problematik seitens des Edukts ohnehin nicht exakt bestimmt werden kann. Um das zu ändern, wurde die Acetylschutzgruppe in der Synthese gegen Benzoesäureester ausgetauscht. Dabei konnte praktisch gleich verfahren werden wie im Fall von Acetaten, und – wie erwünscht – verliefen die einzelnen Reaktionsschritte glatter und mit besseren Ausbeuten. So ließ sich das entsprechende 2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-β-D-Glucopyranosid **2t'** problemlos isolieren und konnte mit einer Ausbeute von 89 % gewonnen werden. Die Azidierung zum Tribenzoat **2u'** gelang mit Ausbeuten von 84 %, so daß sich sogar eine anschließende Umschützung zum Acetat **2u** als effektivere Darstellungsmethode erwiesen hat als der oben beschriebene direkte Weg.

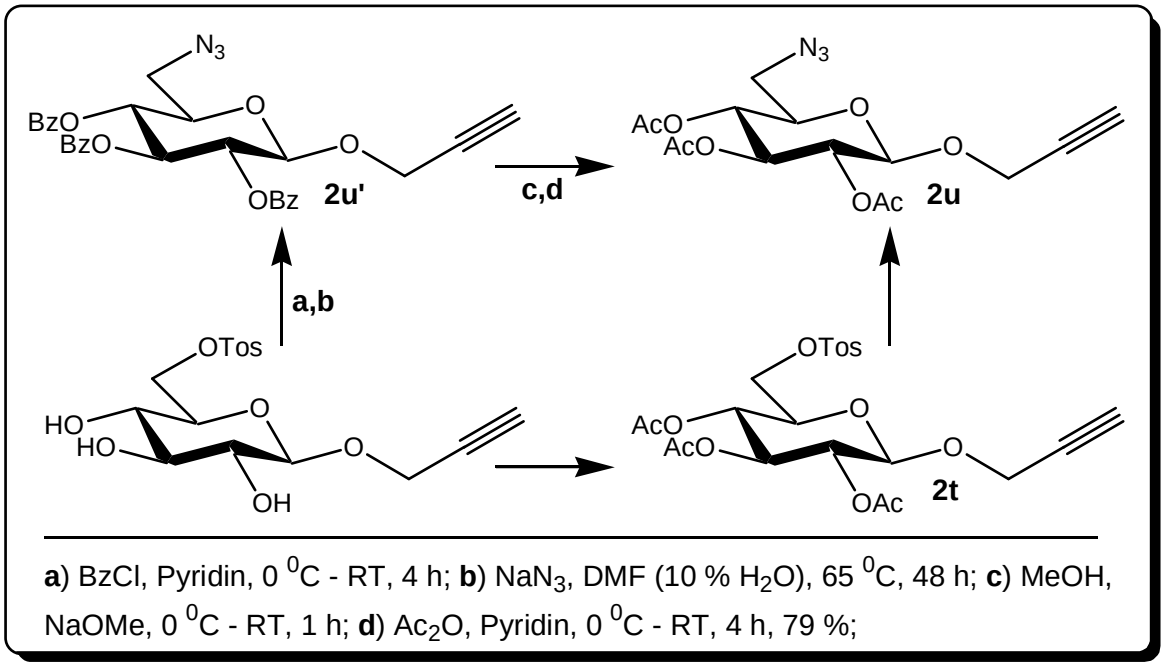


Abb. 31: Darstellung des Azids **2u** durch Umschützen von Azid **2u'**

Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 31 im Überblick wiedergegeben. Grundsätzlich eignen sich Benzoylschutzgruppen für das Synthesekonzept genauso wie Acetate, weshalb das Glucosid **2u'** neben **2u** auch für die folgenden Versuche eingesetzt wurde. Untersucht wurden Reaktionen der Azide **2u** und **2u'** mit Alkin **4e**, die in analoger Weise zu den bisher angeführten Cycloadditionen unternommen wurden. Unklar war bis dato, inwieweit die Edukte intramolekular umgesetzt würden – schließlich handelt es sich bezogen auf die 1,3-dipolare Cycloaddition im Fall der Glucoside **2u** und **2u'** um bidente Reaktanden. Um die intermolekulare Reaktion zu begünstigen, wurde mit einem Überschuß an Asparaginat **4e** von mindestens zwei Äquivalenten bezogen auf das Azid, gearbeitet (Abbildung 32).

Während sich das Triacetat **2u** mit befriedigender Ausbeute der Cycloaddition unterwerfen ließ, gelang es nicht, das Additionsprodukt **5f'** des Tribenzoats **2u'** zu isolieren. Zwar konnte mittels präparativer Säulenchromatographie und HPLC eine scheinbare Reinfraktion erhalten werden; genauere Untersuchung durch analytische HPLC und ESI-MS zeigte aber, daß es sich auch hier um ein Gemisch nahezu untrennbarer Einzelkomponenten handelte. Aufgenommene Kernresonanzspektren wiesen ein für **5f'** zutreffendes Verschiebungs- und teilweise sogar Kopplungsmuster auf, doch die Signalintensitäten saccharidischer Protonen zu Kernen des Aminosäurerest – der ja nur durch erfolgreiche Additionsreaktion eingeführt worden sein kann – differierten erheblichen. Stets waren die Wasserstoffsignale des Zuckers um den Faktor 10 bis 15 intensiver als die des Asparaginats. Die das Ergebnis verzerrenden

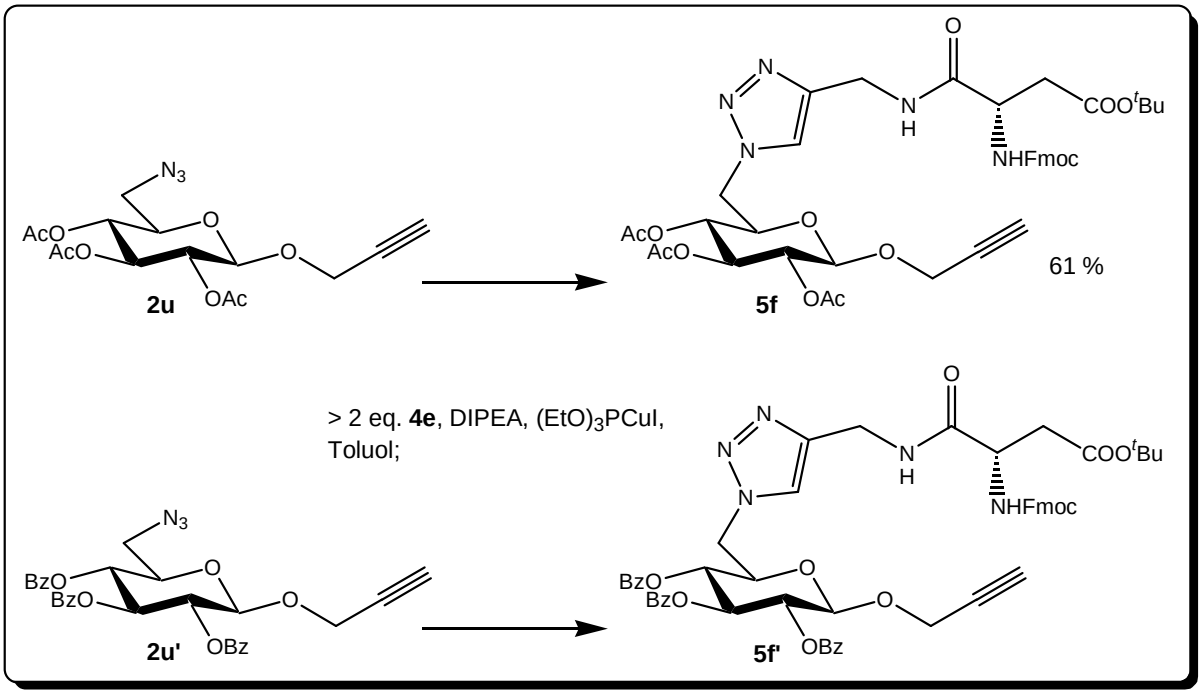


Abb. 32: Darstellung der Buildingblocks **5f** und **5f'**

Nebenprodukte mußten aber ähnlich aufgebaut sein und ebenso über mindestens ein heterocyclisches Proton verfügen, welches die exakte chemische Verschiebung aufweist wie das Wasserstoffatom im Triazol-Spacer. Also muß im Fall des Tribenzoats **2u'** beträchtliche intramolekulare Addition erfolgt sein. Massenspektroskopische Analysen der Produktgemische wiesen fast ausschließlich Signale von oligomeren Produkten auf. Dieser Befund unterstrich die Notwendigkeit einer Umschützung auf Acetylester nach erfolgreicher Azidierung, wie oben beschrieben.

Aufgrund dieser Resultate rückte die intramolekulare Bildung von Nebenprodukten vermehrt ins Interesse und wurde zusätzlich zum Gegenstand der Untersuchung. So galt es, die Frage zu klären, wie die bidenten Edukte **2u** und **2u'** sich verhalten würden, wenn sie ohne die Gegenwart von **4e** den gleichen Reaktionsbedingungen unterworfen werden (Abbildung 33).

Besonders die Bildung eines monomeren, den saccharidischen Ring überspannenden inneren Zyklus wie in den Substraten **5g** und **5g'** wäre von großem Interesse, da der 1,6-verbrückende Heterozyklus die Konformation des Zuckers fixiert. Derartige konformell fixierte Biomoleküle erweisen sich oft gegenüber enzymatischem Abbau als außerordentlich resistent[182]. Eine in der Nucleosidchemie etablierte Technik ist beispielsweise das konformelle Blockieren der Ribose-Ringe durch *O,O*-Verbrückung, um ihr Verhalten zu beeinflussen[183]. Eine so modifizierte Hexose, wie Glucosid **5g** oder **5g'**, bzw. ihre identischen, deacylierten Derivate, könnten eine Glycosidase inhibierende Wirkung in Organismen aufweisen und somit für die Medizin als potentielle Antidiabetika interessant

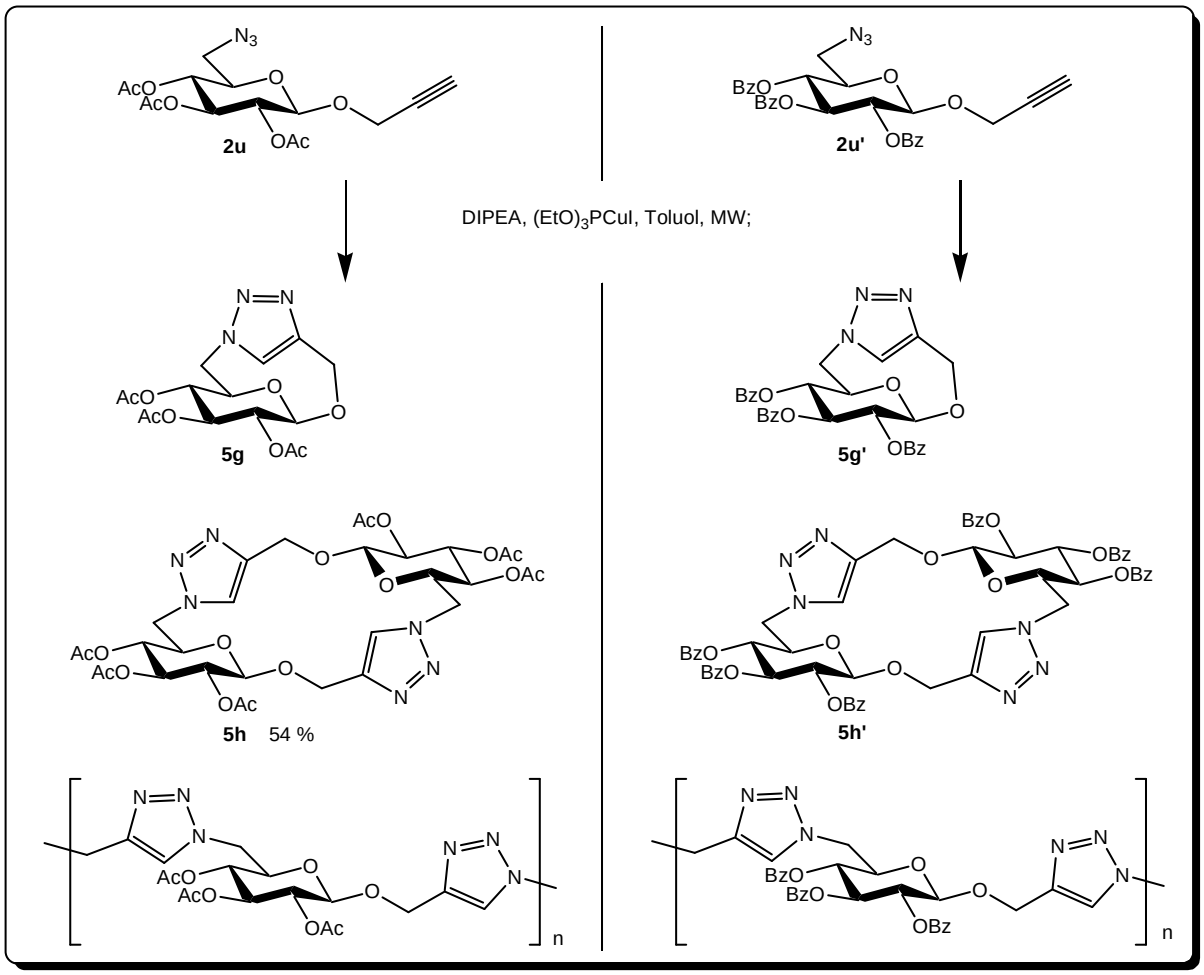


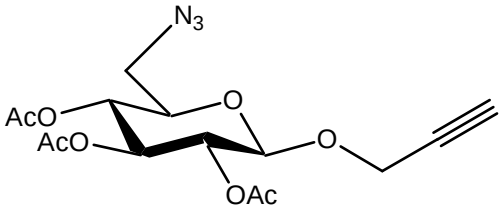
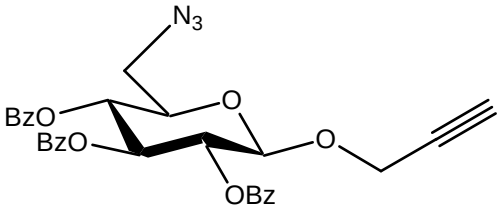
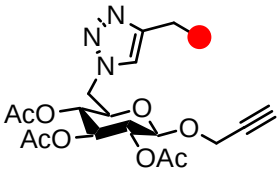
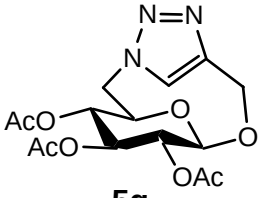
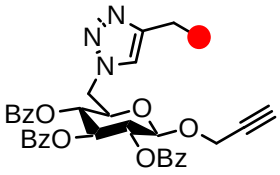
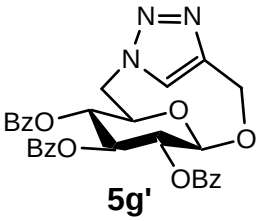
Abb. 33: Mögliche Produkte der Umsetzung der Glucoside **2u** und **2u'** ohne Alkin **4e**

werden[184]. Entsprechend wurde die intramolekulare Cycloaddition gezielt untersucht, und diese Thematik in unserer Arbeitsgruppe ausgebaut[185]. Um einen zum Monomer führenden Reaktionsverlauf zu begünstigen, wurde mit unterschiedlichen Verdünnungen und variierenden Temperaturprofilen gearbeitet. Dabei wurde das Acetat **2u** nur langsam bei Raumtemperatur umgesetzt, und erst der Einsatz von Microwellenbestrahlung verringerte die Reaktionsdauer auf eine Stunde. Das dabei isolierte Produkt erwies sich aber als dimeres Additionsprodukt **5h**, nachdem der Befund nach FAB-MS und NMR zuerst auf das monomere **5g** hindeutete. Die starke Fragmentierung der FAB-Messung wies zwar auf die monomere Masse der Zielverbindung hin, doch konnte dieser Befund eindeutig durch ESI- und FD-MS widerlegt und korrigiert werden. Trotz zahlreicher Experimente ist es bis dato nicht gelungen, das Monosaccharid **5g** zu synthetisieren; stets wurde **5h** isoliert. Wechselte man das Lösungsmittel der Reaktion von Toluol auf Tetrahydrofuran erhielt man nach Säulenchromatographie ein sehr polares, heterozyklisches Produkt, bei dem es sich möglicherweise um einen Kupferkomplex des eigentlichen Produkts handelt: Auch hier ist im

Wassertoffkernresonanzspektrum eine auf Kupferatome hinweisende charakteristische Signalverbreiterung zu erkennen. Leider kann aus derartigen Spektren wenig detaillierte Information gewonnen werden, und eine Kristallisation des Produkts gelang nicht, weshalb obige Vermutung eine These bleiben muß. Wählt man sehr drastische Bedingungen zur Synthese von **5g** so begünstigt das die Bildung oligomerer Nebenprodukte (siehe Abbildung 33).

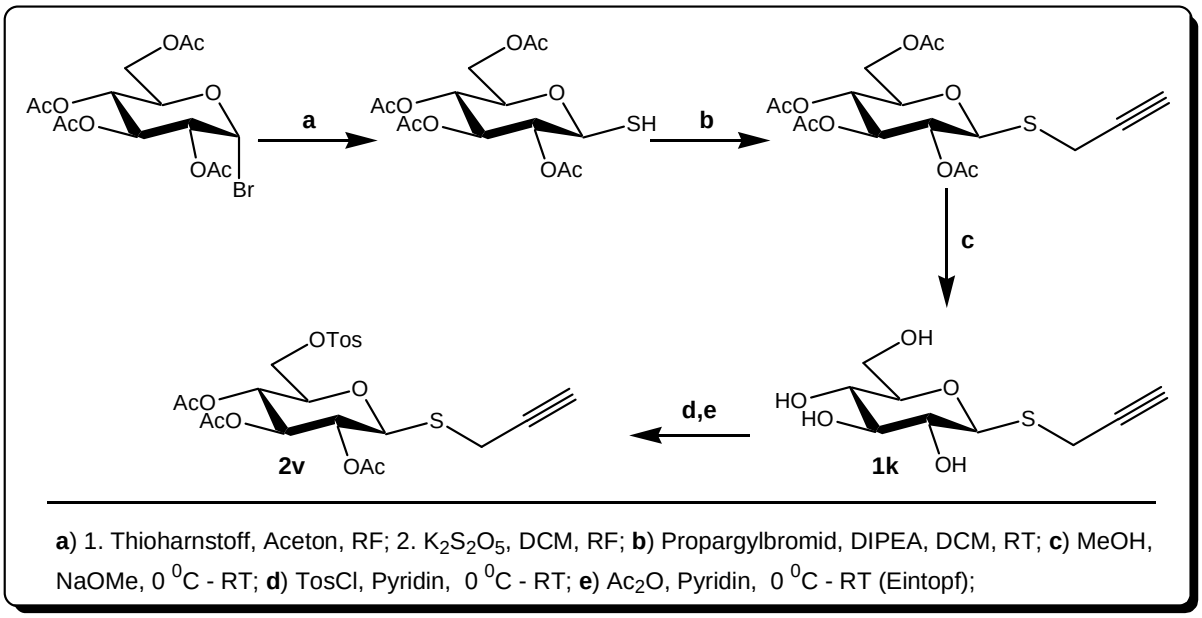
Das benzoylierte Edukt **2u'** neigte ähnlich der oben beschriebenen Resultate bei Umsetzung mit **4e** zu einem viel schnelleren und vollkommen unselektiven Reaktionsverlauf. Selbst bei Temperaturen von – 30 ^{0}C reagierte es noch zu oligomeren Gemischen ab. Die Reingewinnung eines Monomers **5g'** gelang ebenso wenig wie die Isolierung des Dimers **5h'**. Bei Untersuchungen der Rohprodukte mittels ESI-MS dominierten Tri-, Tetra- und Pentamere, wobei allein über die Signalintensitäten nur sehr vage Aussagen über die Zusammensetzung von Rohproduktgemischen gemacht werden können, zumal der Analysator höhere Massen wie die der Hexa- oder Heptamere nicht mehr erfaßt. Die bei den mit **2u'** durchgeführten Versuchen angefallenen Produktgemische konnten auch hier nicht in saubere Einzelsubstanzen getrennt werden, ähnlich dem Resultat der Umsetzung mit **4e**. In Tabelle 10 sind die Versuchsdurchführungen und Resultate der 1,3-dipolaren Cycloadditionen an den bidenten Sacchariden **2u** und **2u'** im Überblick nochmal zusammengefaßt.

Die Tatsache, daß kein monomeres Reaktionsprodukt im Fall der intramolekularen Reaktionsführung gefunden wurde, könnte durch den von *Fokin* und *Finn*[125,126] angenommenen zweikernigen Kupferkomplex im Übergangszustand der Reaktion erklärt werden. Dieser sollte bevorzugt durch zwei unterschiedliche Liganden gebildet werden, als durch ein quasi verbrückendes bidentes Hexopyranosid, welches möglicherweise eine das Ligandenfeld überstrapazierende Vororientierung der reaktiven Zentren mit sich bringt. In diesem Fall wäre es sicher auch von Interesse, diese Reaktion in einer protisch polaren Umgebung oder gleich in Wasser zu untersuchen. Auffallend ist auch die erstaunlich niedrigere Reaktionszeit im Fall des Benzoats **2u'** verglichen mit dem Acetat **2u**. Hier kann es sich nicht um ein reines Problem der Löslichkeit handeln: Beide Spezies lösen sich gleichermaßen in den angeführten Lösungsmitteln, so daß in beiden Fällen eine homogene Reaktion durchlaufen wird. Ob die aromatischen Benzoylschutzgruppen eine Annäherung in das Ligandenfeld der Kupferkomplexe begünstigen, möglicherweise im Fall des Triethylphosphito-Kupferkomplexes eine begünstigende Orientierung bewirken, bleibt unklar und müßte durch weitere Experimente untersucht werden. Allein das beobachtete unterschiedliche Verhalten von Acetaten gegenüber Benzoaten kann als Fazit dieser Experimente stehen bleiben.

saccharidische Edukte			
 **2u**		 **2u'**	
eigentliche Zielverbindungen			
 **5f**	 **5g**	 **5f'**	 **5g'**
Reaktionsbedingungen und Resultate			
Toluol, 2,5 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 4 h: 61 %; Toluol, 2,5 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, MW (20 W), 0,5 h: 21 %; Toluol, 5 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 4 h: 57 %; Toluol, 2,5 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 12 h: 62 %;	Toluol, $(EtO)_3PCuI$, DIPEA, RT, 4 h: 38 % an Dimer **5h**; Toluol, $(EtO)_3PCuI$, DIPEA, MW (30 W), 0.5 h: 54 % an Dimer **5h**; Toluol, $(EtO)_3PCuI$, DIPEA, MW (30 W), 1 h: 51 % an Dimer **5h**; Toluol, $(EtO)_3PCuI$, DIPEA, MW (45 W), 0.5 h: 28 % an Dimer **5h**, Zersetzungsprodukte; THF, $(EtO)_3PCuI$, DIPEA, RT, 2 h: 48 % an unbekanntem Produkt, möglicherweise ein Cu-Komplex;	Toluol, 2,5 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 1 h: geringer Anteil von **5f'**, dazu Oligomerenmischung; Toluol, 2,5 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 10 min.: Ergebnis wie nach einer Stunde; Toluol, 10 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 0.5 h: geringer Anteil von **5f'**, dazu Oligomerenmischung; Toluol, 2,5 eq. **4e**, Et_3N, $(EtO)_3PCuI$, RT, 0.5 h: geringer Anteil an **5f'**, dazu Oligomerenmischung; Toluol, 2,5 eq. **4e**, DBU, $(EtO)_3PCuI$, RT, 0.5 h: geringer Anteil von **5f'**, dazu Oligomerenmischung; 10fache Verdünnung in Toluol, 10 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 1 h: langsamerer Reaktionsverlauf, gleiches Resultat; Toluol, 2,5 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, -30 ^{0}C - RT, 1 h: erst sehr langsame Reaktion, gleiches Resultat;	Toluol, $(EtO)_3PCuI$, DIPEA, RT, 4 h: Oligomerenmischung, kein Monomer **5g'**, Spuren an Dimer **5h'**; 10fache Verdünnung in Toluol, 4 eq. DIPEA, 1 eq. $(EtO)_3PCuI$, RT, 1 h: Oligomerenmischung, kein Monomer **5g'**, Spuren an Dimer **5h'**; 10fache Verdünnung in Toluol, 4 eq. DIPEA, 1 eq. $(EtO)_3PCuI$, RT, MW (30 W), 1 h: Oligomerenmischung, kein Monomer **5g'**, Spuren an Dimer **5h'**; Toluol, $(EtO)_3PCuI$, DIPEA, 0 ^{0}C, 0.5 h: Oligomerenmischung, kein Monomer **5g'**, Spuren an Dimer **5h'**;

Tab. 10: Durchführung und Resultate der Cycloadditionen mit bidenten Reaktanden

Die so vorgestellte Buildingblock-Synthese sollte aber nicht *O*-Glycosiden vorbehalten bleiben, sondern auch auf *S*-Glycoside ausgeweitet werden. Daher wurde angestrebt, das zu **2u** äquivalente 2-Propinyl-1-thio-Glucosid **2w** darzustellen, um es analogen Umsetzungen zu unterwerfen und die Ergebnisse mit denen des *O*-Glucosids **2u** zu vergleichen. Die Synthese von Azid **2w** erfolgt ausgehend vom Propargylthio-Glucosid **1k** analog der Darstellung von **2u**. Edukt **1k** kann durch Reaktion von Thioglucose mit Propargylbromid gewonnen werden. Abbildung 34 zeigt den Syntheseweg schematisch auf.



a) 1. Thioharnstoff, Aceton, RF; 2. $K_2S_2O_5$, DCM, RF; **b**) Propargylbromid, DIPEA, DCM, RT; **c**) MeOH, NaOMe, 0 ^{0}C - RT; **d**) TosCl, Pyridin, 0 ^{0}C - RT; **e**) Ac_2O, Pyridin, 0 ^{0}C - RT (Eintopf);

Abb. 34: Darstellung des Tosylats **2v**

Sulfonat **2v** wurde in mäßiger Ausbeute von 42 % erhalten und direkt weiter umgesetzt. Dabei wurde ähnlich verfahren, wie bei der Azidierung des *O*-glucosidischen Sulfonats **2t**. Die Reaktion zeigte nach DC-Analyse auch ein sehr ähnliches Verhalten wie bei den Umsetzungen mit **2t** und **2t'**. Die Bildung eines Produkts mit einem etwas höheren Retentionsfaktor war deutlich erkennbar. Dieses ließ sich als einzigste saubere Fraktion mittels Säulenchromatographie aus der Mischung von Produkten isolieren. Dabei handelte es sich aber nicht um das erwünschte Thioglucosid **2w**, sondern die spektroskopische Untersuchung ergab, daß es sich um ein 1,6-didesoxy-1,6-epithio-Glucosid handeln mußte. Sowohl die Signale des Sulfonsäurerestes als auch die des Aglykons waren im Kohlenstoffkernresonanzspektrum nicht zu finden, die chemische Verschiebung des primären C-Atoms des Zuckers wich von der eines 6-Azids ab, und das Protonenresonanzspektrum glich dem in der Literatur für das Epithioderivat beschriebenen[186].

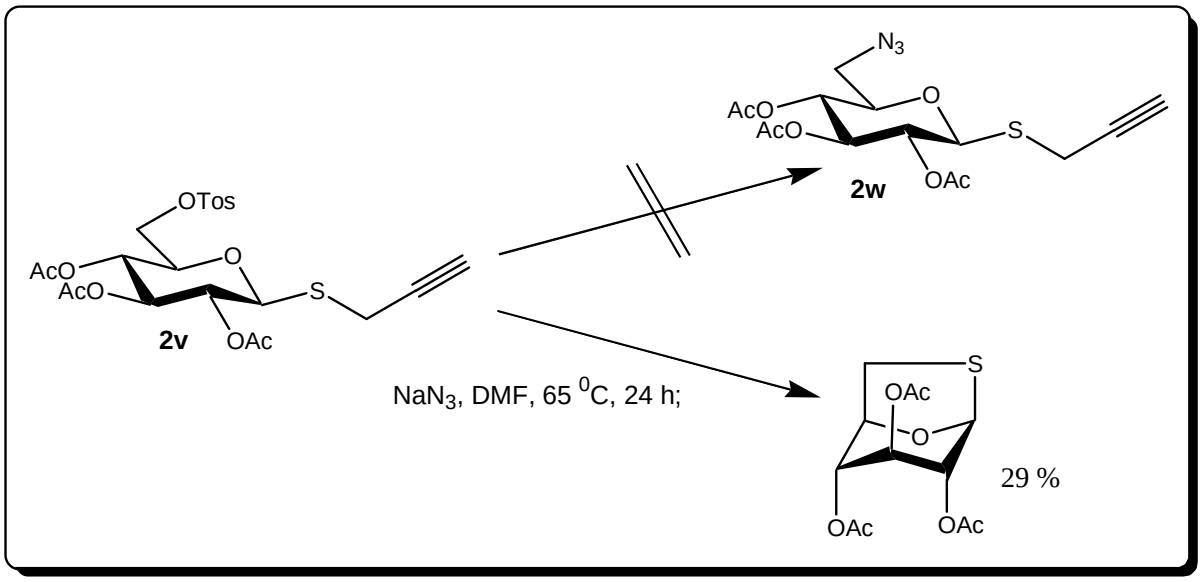


Abb. 35: Versuch der Azidierung von Sulfonat **2v**

Diese Art der Nebenreaktion erinnert stark an die Beobachtungen bei der Azidierung der Ethylthio-Glycoside **2o** - **2o''**, wo während der Substitution des 6-*O*-Sulfonats durch Natriumazid Anomerisierung eintrat. Im Beispiel der Synthese von **2w** findet anstelle der Azidierung nur intramolekulare Substitution statt, so daß kein Azid **2w** isoliert werden konnte. Trotz geringer Ausbeuten (29 %) ist dieser Befund gleich dem der Anomerisierung bemerkenswert und sicherlich Gegenstand zukünftiger Untersuchungen. Alternative Routen zum Azid **2w**, beispielsweise über 6-desoxy-6-halo-Saccharide oder via einer vor der Thiopropargylierung erfolgenden 6-desoxy-6-Azidierung, wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr untersucht. Aufgrund ihrer Fähigkeit als Reduktionsmittel zu agieren, ist die Manipulation von azidierten Zuckern durch Thiole nicht trivial und damit Gegenstand fortführender Arbeiten. Interessant ist noch die Überlegung, daß nicht nur die Azidfunktion des Propargyl-Glucosids **2u** für eine konvergente Buildingblock-Synthese herangezogen werden kann, sondern auch das anomere Alkin. So liefert die asymmetrische Variante der Glaser-Kupplung von Alkinen, die sogenannte Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung, eine Möglichkeit, einen anomeren, 1,3-Butadiin-verknüpften Buildingblock aufzubauen. Dazu wurden schon einleitende Arbeiten durchgeführt, die im folgenden Kapitel abschließend näher umrissen werden.

4.2.4 Ausblick

Wenn es, wie oben beschrieben, gelingt, im Rahmen einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung Alkin **4e** mit Saccharid **2u** zu verknüpfen (siehe Abbildung 36), wäre ein weiteres Spacerkonzept für die Glycopeptid-Buildingblock-Synthese zugänglich. Im Vergleich zu den

schon vorgestellten alkylischen Konzepten stellt diese Variante einen eher rigiden und wenig flexiblen Spacer vor, welcher desweiteren für stereospezifische Reduktionen herangezogen werden könnte, um so zu weiteren interessanten Strukturen zu gelangen.

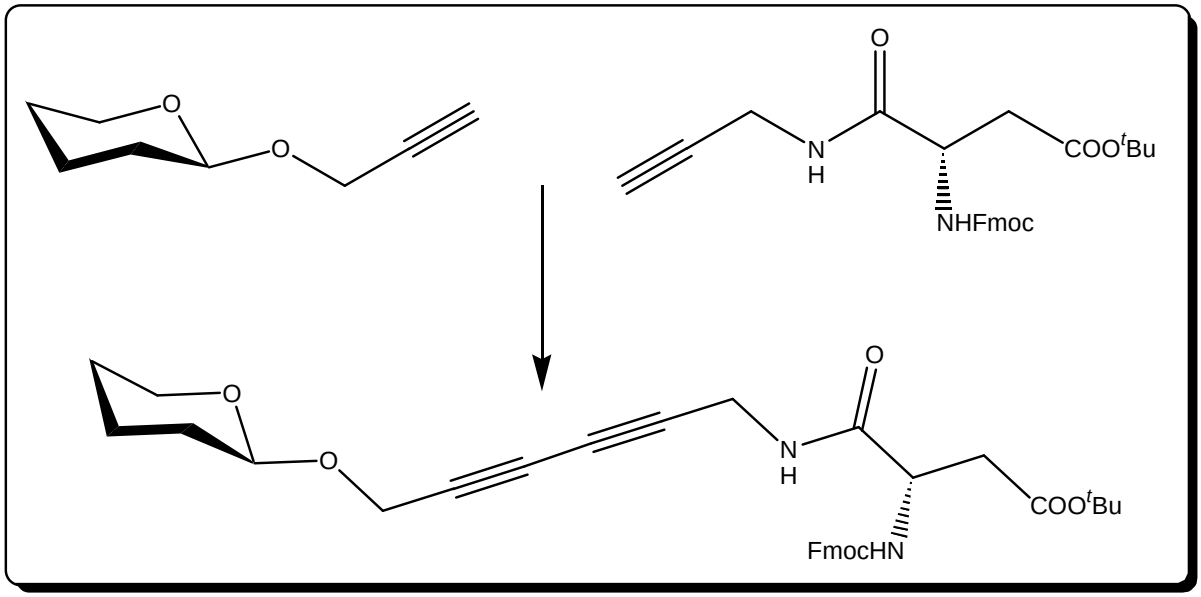


Abb. 36: Schematische Buildingblock-Synthese via Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung

Beachtlich ist auch das räumliche Verhalten derartiger Diacetylene. So weiß man beispielsweise, daß Polydiacetylene – sogenannte PDAs – eine große Tendenz haben, sich untereinander auszurichten und strukturiert anzuordnen[187], ein Effekt der durchaus interessant ist für eine Vororientierung in einem „Pseudo"-Oligosaccharid. Dazu wurde zuerst versucht, die terminalen Alkine **2x** und **4e** in ihre endständigen Bromide zu überführen, ohne die die asymmetrische Kupplung nicht durchführbar wäre[188]. Dazu wurden sie der Reaktion mit *N*-Bromsuccinimid in Gegenwart von Silbernitrat als Oxidationsmittel in Aceton unterworfen. Das Glucosid **2x** ließ sich in befriedigender Ausbeute bromieren, aber im Fall des Asparaginats **4e** versagte die Umsetzung. Demnach schied die Aminosäurespezies für diese Reaktion aus, die Übertragung des Befundes auf das Azid **2u** ließ sich gut umsetzen, wie in Abbildung 37 nochmals aufgezeigt.

Die Bromide **2y** und besonders Azid **2z** sind nicht besonders stabil und sollten zeitnah zu ihrer Herstellung weiter umgesetzt werde. Sie stellen die eigentlichen Edukte für die Kupplung mit einem terminalen Alkin dar. Die Reaktion von **2y** mit Alkin **4e** in Gegenwart von Hünig-Base, den Promotoren Kupfer(I)bromid und Hydroxylaminhydrochlorid in trockenem Methanol als Lösungsmittel verlief glatt und konnte nach 3 h abgebrochen werden. Säulenchromatographie lieferte Diin **5i** als ein amorphes, weißes Pulver, welches sich bei Trocknung durch schon mäßiges Erwärmen am Vakuum schnell zersetzte. Noch extremer

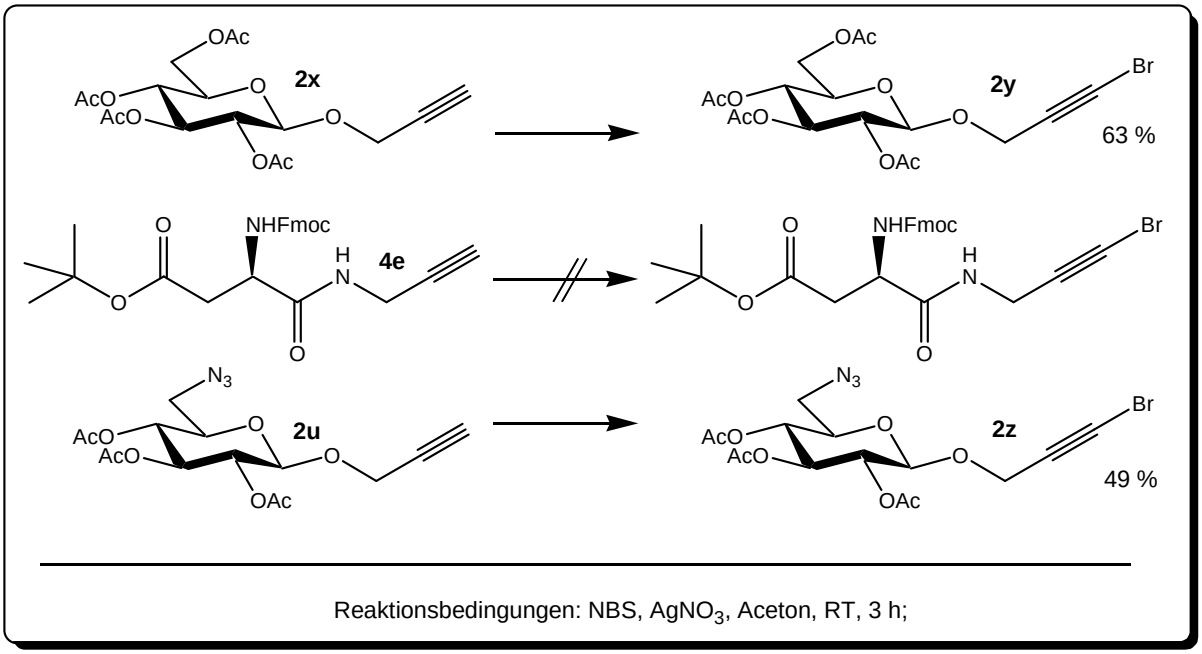


Abb. 37: Bildung terminaler Bromide als Edukte für die C-C-Knüpfung

war dieser Befund im Falle der Reaktion von Azid **2z** mit Alkin **4e**. Hier war ein Ziel der Untersuchung, zu ermitteln, in welchem Umfang die C-C-Knüpfung gegenüber der unter den angeführten Bedingungen ebenso denkbaren Cycloaddition stattfindet und welche der beiden Reaktionen die bevorzugte ist (Abbildung 38).

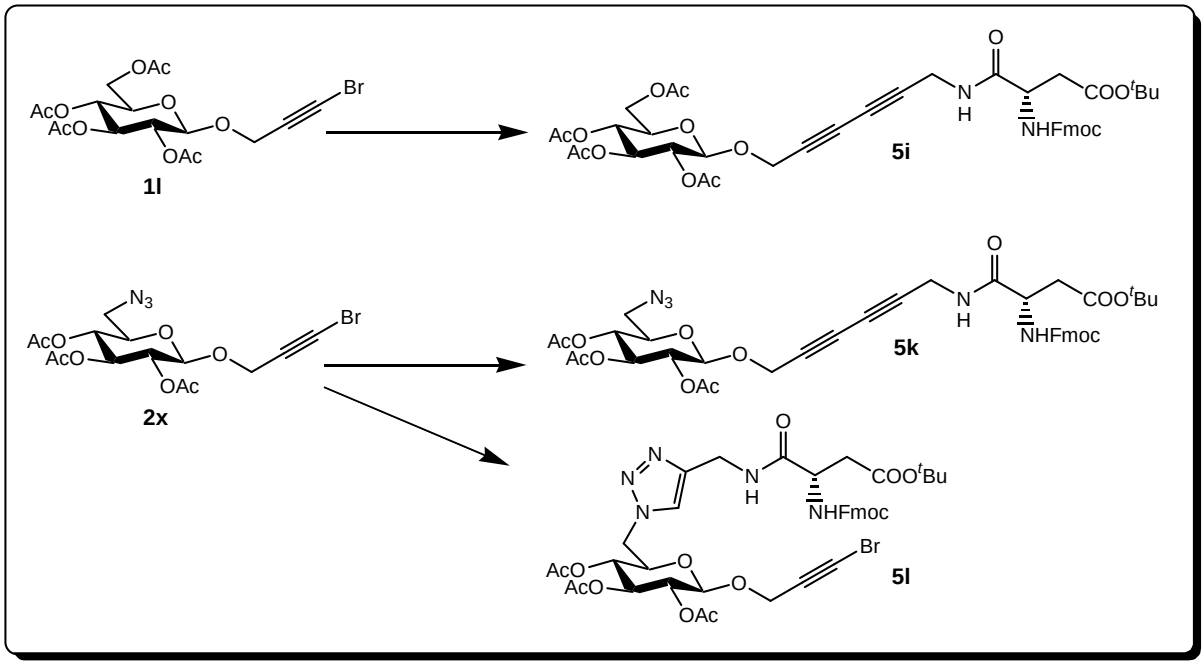


Abb. 38: Durchgeführte C-C-Kupplungen und Konkurenzreaktion

Qualitativ läßt sich die Bildung beider Spezies **5k** und **5l** gut mit DC verfolgen; eine quantitative Aussage kann nach DC aber nur näherungsweise abgeschätzt werden. In den beobachteten Fällen traten ähnlich intensiv erscheinende Fraktionen im DC-Befund auf, die nach ihrem Eluationsverhalten auf die zu erwartenden Produkte zutreffen könnten. Eine saubere Trennung von **5k** und **5l** konnte mittels präparativer Säulenchromatographie erreicht werden. Während der Trocknung am Vakuum setzte aber bald Dekomposition ein, weshalb eine quantitative, sichere Analyse der Verbindung bis dato nicht gelang. Das Potential der Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung für diese Applikation gilt es zukünftig auszuloten und die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Auch stellt sie eine weitere, wenn auch „exotische" Möglichkeit dar, das Aglykon von **5l** zu modifizieren und somit die strukturelle Vielfalt zu erhöhen. Die Arbeiten von *Vasella* et al. auf dem Gebiet saccharidischer Alkine[189,190,191] unterstreichen dies zusätzlich und bescheinigen diesem Reaktionstyp eine bemerkenswerte Aktualität. Grundsätzlich gilt dies für sämtliche C-C-Knüpfungen durch Acetylene auf dem Gebiet der Kohlenhydratchemie, gerade jetzt, da sich auch noch durch die „click-chemistry" das Anwendungsspektrum derartiger Moleküle signifikant erhöht hat.

Desweiteren sind die Möglichkeiten der Glycosylierung an den vorgestellten Thioglycosiden bei weitem nicht erschöpfend untersucht. Hier sollte in nachfolgenden Arbeiten – wie beabsichtigt – ein guter Zugang zu einer großen Bandbreite von Glycosylakzeptoren eröffnet werden, was im Rahmen dieser Arbeit noch nicht gelang. Ob die Glycosylierungen auf der Stufe des 6-desoxy-6-Azids oder des funktionalisierten fertigen Buildingblocks erfolgen, ändert im Grunde nichts an der konvergenten Synthesestrategie. **Gerade die hier angewandte Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition ermöglicht aufgrund ihrer milden Reaktionsbedingungen die Kupplung einer Vielzahl von Sacchariden an das hier vorgestellte Alkin 4e.** Dabei wurde sie in Bezug auf Ausbeuten und Regioselektivität ihrem Namen mehr als gerecht: „Click-chemistry".

Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Resultate im Fall von Sulfonat-Substitutionen an Thioglycosiden verdienen ebenfalls zukünftiges Augenmerk. Noch bleibt viel Raum für Spekulationen, warum bei Ethylthio-Glycosiden Anomerisierung eintreten kann, bzw., warum die Reaktion von Tosylat **2v** mit Natriumazid zu einem 1,6-Epithiozucker führt. Die Ursache für diesen bislang noch nicht zu interpretierenden Sachverhalt gilt es in Zukunft zu finden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Für die Durchführung der Experimente und zur Isolierung und Charakterisierung sämtlicher Produkte wurden nachfolgend aufgeführte Geräte verwendet:

Kernresonanzspektroskopie:

- Bruker AC 250 (5.9 T; 1H: 250.13 MHz, 13C: 62.86 MHz),
- Bruker Avance Ultrashield (9.4 T; 1H: 400.13 MHz, 13C: 100.58 MHz).

Interner Standard: Tetramethylsilan (TMS), bzw. $CDCl_3$ (^{13}C: 77.16, ^{1}H: 7.26 ppm).

Als Lösungsmittel wurde – falls nicht anders angegen – deuteriertes Chloroform $CDCl_3$ verwendet. Sämtliche chemischen Verschiebungen sind in „parts per million“ (ppm), bezogen auf den internen Standart, angegeben. Alle Protonenresonanzspektren wurden nach Näherungsverfahren 1. Ordnung prozessiert und ausgewertet, alle Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. ^{13}C-Signale sind ^{1}H-breitbandentkoppelt, die Signalzuordnung erfolgte durch Analyse mittels DEPT- und Korrelationsspektren (^{1}H-^{1}H- und ^{13}C-^{1}H-COSY). Folgende Abkürzungen beschreiben die Multiplizität beobachteter Signale:

s: Singulett
d: Duplett
dd: Duplett vom Duplett
t: Triplett
dt: Duplett vom Triplett
q: Quartett
m: Multiplett
b: breites Signal.

Massenspektrometrie:

- Massenspektrometer Finnigan TSQ 70 (EI),
- Massenspektrometer Bruker Apex II FT-ICR-MS (FAB), Massenfeinbestimmungen erfolgten nach der Peak-Matching-Methode und der Ionisierungsmethode FAB.
- Finnigan LC Q Duo Thermo Quest.

Schmelzpunktbestimmung:

Büchi 510 Melting Point Apparat mit Siliconölbad. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Drehwertbestimmung:

Perkin-Elmer Polarimeter, Modell 341, Quarzglasküvette (l = 1 dm), Na-Lampe (λ = 589 nm); alle Messungen erfolgten bei 20℃.

HPLC:

Präparative HPLC S1122 der Firma Sykam mit einer Normalphasensäule (Saphir 65 Si, 5µm 250 × 20 mm) der Firma Grom.

Elementaranalyse:

C-H-N-S-Analysator Euro EA der Firma HEKAtech GmbH.

Analytische Dünnschichtchromatographie:

Kieselgel-Polygram SIL G/UV254 Fertigfolien der Firma Macherey & Nagel. Die Detektion des Analyten erfolgte durch Fluoreszenslöschung und/oder Verkohlung nach Besprühen der Plättchen mit einer Lösung von 5 % Schwefelsäure in Ethanol. Im Fall von Aminen wurden durch Besprühen mit einer Lösung von 5 % Ninhydrin in n-Butanol entwickelt. In beiden Fällen wurde die Folie kurz erhitzt.

Präparative Säulenchromatographie:

Verschiedene Größen an Glassäulen, gepackt mit Kieselgel S (Korngröße = 0.04 - 0.063 mm) der Firma Macherey & Nagel. Alle Säulen wurden im trockenen Zustand mit Kieselgel befüllt, nach Flash-Chromatographietechnik verdichtet und unter Druck mit Eluent überspühlt. Dabei wurde darauf geachtet, daß zum Packen der Säule alle später in Gradienten verwandten polaren Komponenten des Eluenten vorhanden waren. Im Anschluß wurde das System auf unpolare Fließmittel vor der Analyse umgespühlt. Die Eluenten werden in den einzelnen Arbeitsschritten angegeben.

High Performance Liquid Chromatographie (HPLC):

Präparative HPLC wurde mit dem Gerät HPLC S1122 der Firma Sykam auf einer Normalphasensäule (Saphir 65 Si, 5 µm 250 x 20 mm) der Firma Grom durchgeführt. Für Untersuchungen mit analytischer HPLC wurde mit dem gleichen System der Firma Sykam

auf der Normalphasensäule (Saphir Si, 5 µm 250 x 6 mm) der Firma Grom gearbeitet. Als Eluenten diente in beiden Fällen Gradienten aus Essigester und n-Heptan.

Arbeitsweise:

Alle Lösungsmittel wurden nach zeitgemäßer Technik gereinigt und gegebenenfalls getrocknet. Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Inertgas (Ar) in ausgeheizten, im Argonstrom abgekühlten Apparaturen durchgeführt. Organische Extrakte wurden vor dem Einengen am Vakuum über wasserfreiem Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet. Lösungsmittel wurden am Vakuum (20 mbar) im Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C (leicht flüchtige Spezies) bzw. 45 ^{0}C (Pyridin, Toluol) entfernt. Zur vollständigen Reinigung der synthetisierten Produkte wurden diese am Ölpumpenvakuum (10^{-3} mbar) bei Raumtemperatur für die Dauer von 1 bis 7 Tage getrocknet.

Reagenzien & Materialien:

Acetonitril puriss (Fluka), 5-Aminopentanol (Fluka), Fmoc-L-Asparaginsäure-*tert*.-butylester (Novabiochem), Bis-(tributylzinn)oxid (Aldrich), Benzoylchlorid (Fluka), Benzyloxycarbonylchlorid (Aldrich), Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33 %ige Lösung, Fluka), Caesiumfluorid (Fluka), Celite® 503 (Fluka), tert.-Dibutyldicarbonat (Acros), Diazabicycloundecen (Aldrich), Dibutylzinnoxid (Aldrich), 1,5-Dibrompentan (Fluka), Dicyclohexylcarbodiimid (Fluka), Diisopropylethylamin (Fluka), D-Galaktose (Glycon Biochemicals), D-Glucose (Fluka), 4-Dimethylaminopyridin (Fluka), 9*H*Fluorenyl-methoxycarbonylsuccinimid (Fluka), D-Mannose (Glycon Biochemicals), Ethylmercaptan (Aldrich), Molekularsieb 3Å und 4Å (Roth), Natriumazid (Fluka), Natriumhydrogencarbonat (trocken, Fluka), Natriummethylat-Lösung 7N in Methanol (Fluka), Palladium auf Aktivkohle (10%, trocken, Fluka), Pentafluorphenol (Fluka), Piperidin (Riedel de Häen), Pyridin (Riedel de Häen), Sicapent® (Merck), Tetrabutylammoniumbromid (Fluka), Tetrabutylammoniumfluorid (Fluka), Tetrabutylammoniumhydroxid (Fluka), p-Toluolsulfonsäure (Fluka), p-Toluolsulfonsäurechlorid (Fluka), Triethylamin (Fluka), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Fluka), Triphenylchlormethan (Fluka), Triphenylphosphin (Fluka).

5.2 Umsetzungen

Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Peracetylierung reduzierender Monosaccharide

Zu einer Suspension der jeweiligen Hexopyranose (55 mmol) in Acetanhydrid (80 ml) wird bei RT Natriumacetat (60 mmol) gegeben. Nach erhitzen auf 100 ^{0}C wird solange gerührt, bis eine klare Lösung eingetreten ist. Bei gleicher Temperatur wird für eine weitere Stunde gerührt, dann gießt man die Reaktionslösung auf Eis. Um verbliebenes Acetanhydrid vollständig zu hydrolysieren wird für mindestens eine Stunde gerührt, anschließend eventuell ausgefallenes Rohprodukt abfiltriert, bzw. die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Auszüge am Vakuum eingeengt. Alle derart erhaltenen Rohprodukte wurden sämtlich in wenig Ethanol umkristallisiert und am Vakuum getrocknet.

AAV 2: OH-Acylierung

Zu einer Lösung der Alkoholspezies (1 mmol) in Pyridin (20 ml) werden unter initialer Kühlung im Eisbad für jede zu acylierende Hydroxylgruppe des Edukts entweder 1,2 mmol Acetanhydrid oder 2 mmol Benzoylchlorid zugetropft, je nachdem welcher Ester aufgebaut werden soll. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für weitere 4 (Acetate) bzw. 8 (Benzoate) Stunden. Nach beendeter Reaktion wird mit Essigsäureethylester (50 ml) aufgenommen und im Fall von säurestabilen Produkten dreimal mit je 30 ml 1N wässriger HCl oder wässriger Ammoniumchloridlösung ausgeschüttelt; ansonsten wird mit gleichen Mengen neutralen Wassers extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wird am Vakuum eingeengt und Reste von Pyridin durch Toluol coevaporiert.

AAV 3: Deacylierung via Umesterung nach Zemplèn

Eine Lösung der Esterkomponente (1 mmol) in Methanol (10 ml) wird bis zur alkalischen Reaktion tropfweise mit 1M methanolischer Natriummethylatlösung versetzt und bis zur vollständigen Entschützung bei RT gerührt. Kontrolle der Reaktion erfolgt mittels DC. Anschließend wird vorsichtig mit 2N wässriger HCl neutralisiert und flüchtige organische Komponenten am Vakuum entfernt. Reste von Wasser werden durch mehrfaches Coevaporieren mit Toluol entfernt.

AAV 4: Glycosylierung von Ethylmercaptan

Zur Lösung eines peracetylierten Glycosids (50 mmol) und Ethylmercaptan (55 mmol) in trockenem DCM (175 ml) über Molsieb 4Å (2 g) wird unter Kühlung im Eisbad eine Lösung von BF_3*Et_2O-Komplex (175 mmol) in DCM (35 ml) über die Dauer von 30 min. zugetropft. Nach weiteren 30 min. bei 0 ^{0}C wird die Kühlung entfernt und über einen Zeitraum von 3 h bei RT weiterbehandelt. Anschließend wird wieder unter Eiskühlung vorsichtig mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (150 ml) überschichtet und im Folgenden bis zur neutralen Reaktion mit festem $NaHCO_3$ versetzt. Die organische Phase wird noch zweimal mit Wasser (50 ml) gewaschen und nach Trocknung über Na_2SO_4 am Vakuum eingeengt.

AAV 5: Einführung von Stannylenacetalen

Eine Suspension von Glycosid (15 mmol) und Dibutylzinnoxid (15 mmol) in Toluol (300 ml) wird unter Wasserabscheidung am Rückfluß erhitzt bis eine klare Lösung eintritt. Anschließend wird für weitere 8 h behandelt und danach das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. In gewissen Grenzen läßt die Menge an abgeschiedenem Wasser einen Rückschluß auf den Reaktionsverlauf zu.

AAV 6: 6-*O*-Tritylierung an Glycosiden

Die Lösung eines OH-ungeschützten Glycosids (2,5 mmol) in Pyridin (15 ml) wird mit Triphenylmethylchlorid (3,5 mmol) versetzt und für die Dauer von 6 h auf 90 ^{0}C erhitzt; Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Methanol-Chloroform 1:3). Nach nahezu quantitativer Umsetzung läßt man das System auf Raumtemperatur erkalten und acyliert die verbleibenden sekundären Hydroxylgruppen analog zur AAV 2 im gleichen Reaktionsgefäß.

AAV 7: Spaltung saccharidischer 6-*O*-Tritylether

Eine Lösung von 6-*O*-Triphenylmethyl-Glycosid (2,5 mmol) in einem Gemisch von Methanol und Chloroform (1:2, 90 ml) wird bei RT über die Dauer von 30 min. mit 4-Toluolsulfonsäure (2,1 mmol) gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wird am Vakuum eingeengt.

AAV 8: Einführung von 6-*O*-Tributylstannylethern

Ein 6-OH-ungeschütztes Glycosid (10 mmol) wird in Toluol (150 ml) gelöst, mit Bis(tributylzinn)oxid (10 mmol) versetzt und unter Wasserabscheidung für 8 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt.

AAV 9: 6-*O*-Tosylierung an Glycosiden

Eine Lösung von 6-OH-ungeschütztem Glycosid (10 mmol) in Pyridin (40 ml) wird unter Eiskühlung portionsweise mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid (13 mmol) versetzt. Man läßt das System auf RT erwärmen und rührt für weitere 6 h, bis die Kontrolle mittels DC nahezu quantitative Umsetzung anzeigt. Wieder wird im Eisbad abgekühlt und verbleibende sekundäre OH-Gruppen in Analogie zur AAV 2 im gleichen Reaktionsgefäß acyliert.

AAV 10: Azidierung glycosidischer 6-*O*-Tosylate

AAV 10a:

Eine Lösung des Sulfonats (5 mmol) in Aceton (50 ml) wird mit Natriumazid (60 mmol) versetzt und auf 65 ^{0}C erwärmt. Die resultierende Suspension wird zur Erhöhung der Löslichkeit des Azids mit Wasser (10 ml) versetzt. Anschließend wird bei gleicher Temperatur solange erhitzt, bis die Kontrolle mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) den Abbruch der Reaktion indiziert. Man verdünnt mit Wasser (100 ml) und extrahiert 3 mal mit DCM (jeweils 50 ml). Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird am Vakuum eingeengt.

AAV 10b:

Einer Lösung von Sulfonat (5 mmol) und Natriumazid (60 mmol) in DMF (50 ml) wird etwas Wasser (5 ml, 10 vol%) zugesetzt und anschließend für 48 h auf 70 ^{0}C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wird abgekühlt und das System in DCM (150 ml) aufgenommen. Nach Extraktion mit Wasser (3x 70 ml) und Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wird am Vakuum eingeengt.

AAV 11: Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition zu 1,2,3-Triazolen

Eine Lösung der Alkinspezies (0,6 mmol) in Toluol (5 ml) wird schrittweise mit dem gewünschten Azid (0,6 mmol), Hünigbase (310 µL, 1,8 mmol) und abschließend mit dem entsprechenden Katalysator (0.06 mmol) versetzt. Dann wird solange gerührt, bis die Kontrolle mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) komplette Umsetzung der Edukte anzeigt.

Im Fall einer mikrowellenunterstützten Synthese bringt man das System in einem versiegelten Mirowellengefäß durch Bestrahlung ($T_{max.}$= 80 ^{0}C, 20 – 30 W) für die im Einzelfall genannte Dauer zur Reaktion.

5.2.1 Synthesen zum Kapitel 4.2.1

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosid

Nach AAV 1 wurde D-Glucose (10 g, 55,5 mmol) vollständig acetyliert. Das so gewonnene Rohprodukt wurde aus Ethanol kristallisiert, noch einmal aus Ethanol umkristallisiert und nach Filtration am Vakuum getrocknet. Man erhielt weiße Kristalle.

Ausbeute: 18 g (83 %, 46,1 mmol)

Smp.: 131 ^{0}C (Lit.: 131 ^{0}C)[105]

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosid

Wie in AAV 1 beschrieben wurde D-Galaktose (10 g, 55,5 mmol) peracetyliert. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Die weißen Kristalle wurden am Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 13,6 g (63 %, 35 mmol)

Smp.: 144 ^{0}C (Lit.: 142 – 144 ^{0}C)[105]

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-α-D-mannopyranosid

Nach AAV 1 wurde D-Mannose (10 g, 55,5 mmol) vollständig acetyliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt und am Vakuum getrocknet. Man erhielt ein schwach gelbes Öl.

Ausbeute: 19,7 g (91 %, 50,5 mmol)

Ethylthio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosid (2a)

Entsprechend AAV 4 wurde 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosid (10 g, 25,6 mmol) in das Thioglucosid **2a** überführt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereiningt und anschließend aus Ethanol kristallisiert. Die weißen Kristalle wurden am Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 8,7 g, (87 %, 22,2 mmol)

Smp.: 79 - 82 ^{0}C (Lit.: 80 – 82 ^{0}C)[d8]

Ethylthio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosid (2b)

Wie in AAV 4 beschrieben wurde 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranose (10 g, 25,6 mmol) zum Thiogalaktosid **2b** umgesetzt. Angefallenes Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereiningt und anschließend aus Ethanol kristallisiert. Die weißen Kristalle wurden am Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 8,4 g, (84 %, 21,5 mmol)
Smp.: 74 - 76 ^{0}C (Lit.: 73 – 75 ^{0}C)[d8]

Ethylthio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-mannopyranosid (2c)

Entsprechend AAV 4 wurde 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-α-D-mannopyranosid (10 g, 25,6 mmol) zum Thiomannosid **2c** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereiningt und aus Ethanol kristallisiert. Die weißen Kristalle wurden folgend noch zweimal aus Diethylether umkristallisiert und abschließend am Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 8,8 g, (88 %, 22,5 mmol)
Smp.: 105 - 108 ^{0}C (Lit.: 106 – 108 ^{0}C)[d8]

Ethylthio-β-D-glucopyranose (1a)

Das Glucosid **2a** (5 g, 12,7 mmol) wurde, wie in der AAV 3 beschrieben, der Umesterung nach Zemplèn unterworfen. Das durch azeotrope Destillation getrocknete, ölige Rohprodukt wurde durch Filtration von Salzresten befreit, am Vakuum getrocknet und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.
Rohausbeute: 2,7 g, (97 %, 12,3 mmol)

Ethylthio-β-D-galaktopyranose (1b)

Galaktosid **2b** (5 g, 12,7 mmol) wurde analog zur AAV 3 nach Zemplèn deacetyliert. Das ölige Rohprodukt wurde durch mehrfaches, azeotropes coevaporieren mit Toluol von Wasser befreit, Salzreste wurden abfiltriert, anschließend wurde am Vakuum getrocknet und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.
Rohausbeute: 2,8 g, (98 %, 12,4 mmol)

Ethylthio-α-D-mannopyranosid (1c)

Das Mannosid **2c** (5 g, 12,7 mmol) wurde entsprechend AAV 3 nach Zemplèn durch Umesterung mit Natriummethylat entschützt. Das Rohprodukt wurde durch azeotrope Destillation von Wasser befreit, von Salzresten abfiltriert, am Vakuum getrocknet und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.
Rohausbeute: 2,7 g, (97 %, 12,3 mmol)

Umsetzung von Thioglucosid 1a zum Dibutylzinnacetal

Wie in AAV 5 beschrieben wurde Ethylthio-β-D-glucopyranose **1a** (2 g, 9 mmol) in ein Zinnacetal unbekannter Stöchiometrie und Konstitution überführt. Die nachfolgende

Alkylierung und Charakterisierung der Folgeprodukte sollte eine grobe Aussage über die beiden Unbekannten dieser Reaktion zulassen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde mit Argon „belüftet“ und im Argonstrom abgekühlt. Das farblose Öl wird ohne Aufreinigung weiterverwendet.
Rohausbeute: 4 g, (99 %, 8,9 mmol)

Umsetzung von Thiogalaktosid 1b zum Dibutylzinnacetal

Analog zur AAV 5 wurde Ethylthio-β-D-galaktopyranose **1b** (2 g, 9 mmol) in ein Zinnacetal unbekannter Stöchiometrie und Konstitution überführt. Die Produkte einer nachfolgenden Alkylierung sollten eine grobe Aussage über diese Reaktion zulassen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum wurde mit Argon „belüftet“ und im Argonstrom abgekühlt. Das farblose Öl wurde ohne Reinigung weiterverwendet.
Rohausbeute: 3,8 g, (92 %, 8,3 mmol)

Umsetzung von Thiomannosid (1c) zum Dibutylzinnacetal

Analog zur AAV 5 wird Ethylthio-α-D-mannopyranosid **1c** (2 g, 9 mmol) in ein Zinnacetal unbekannter Stöchiometrie und Konstitution überführt. Die nachfolgende Derivatisierung zu einem definierten Produkt sollte rückwirkend eine grobe Aussage über die beiden Unbekannten zulassen. Nachdem das Lösungsmittel am Vakuum entfernt wurde, ließ man im Argonstrom abkühlen. Das farblose Öl wurde ohne Reinigung weiter verwendet.
Rohausbeute: 4 g (98 %, 8,8 mmol)

1,5-Diiodpentan (3b) [53,54] nach Finkelstein

Zu einer Lösung von Natriumiodid (33 g, 0,22 mol) in Aceton (300 ml) wurde eine Lösung von 1,5-Dibrompentan (11,5 g, 50 mmol) in Aceton (20 ml) bei RT über einen Zeitraum von 30 min. zugetropft. Nach ca. 5 min. trat eine Trübung der Lösung durch ausfallendes Natriumbromid ein. Man rührte für weitere 2 h, engte anschließend am Vakuum ein, nahm mit DCM (200 ml) auf, extrahierte mit Wasser (3x 70 ml), trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernte das Lösungsmittel wieder am Vakuum. Beim Versuch den Rückstand einer fraktionierten Vakuumdestillation zu unterwerfen trat aufgrund der hohen erforderlichen Ölbadtemperatur Zersetzung ein. Das Produkt wurde bei 4 mbar und 146 ^{0}C als farbloses Öl gewonnen. Die Wiederholung des Experiments zeigte außerdem, daß eine fraktionierte Destillation bei ausreichender vorheriger Reaktionszeit (2 h) und deutlichen Überschüssen an Natriumiodid (4,5 eq.) nicht erforderlich ist.
Ausbeute: 12 g (74 %, 37 mmol)

n_D^{20} = 1,6028 (Lit.: n_D^{20} = 1,6021)[54]

^{1}H-NMR stimmt mit den Angaben der Literatur[53] überein.

1,4-Dibrombutan (3c)[51]

Zu einem System von THF (113,6 ml, 1,4 mol) und Natriumbromid (318 g, 3,1 mol) in Wasser (100 ml) wurde über die Dauer von 30 min. konzentrierte H_2SO_4 (96 %, 221 ml, 4,5 mol) zugetropft. Nachdem für die Dauer von 3,5 h am Rückfluß erhitzt wurde, ließ man erkalten und extrahierte mit Diethylether (2x 150 ml). Die vereinten organischen Auszüge wurden ihrerseits mit Wasser (150 ml), wässriger Natriumbicarbonatlösung (10 %, 2x 50 ml) und nochmals Wasser (2x 50 ml) gewaschen. Nach Trocknung der Etherphase über Na_2SO_4 wurde am Vakuum eingeengt. Fraktionierte Destillation (67 – 74 ^{0}C, 8 mbar) lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 231,2 g (77 %, 1 mol)

1,4-Diiodbutan (3d) nach Finkelstein

Zu einer Lösung von Natriumiodid (33 g, 0,22 mol) in Aceton (300 ml) wurde eine Lösung von 1,4-Dibrombutan (10,8 g, 50 mmol) in Aceton (20 ml) bei RT über einen Zeitraum von 30 min. zugetropft. Es wurde für weitere 2 h gerührt und anschließend am Vakuum eingeengt. Dann wurde mit DCM (200 ml) aufgenommen, mit Wasser (3x 70 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum erhielt man Produkt **3d** als farbloses Öl, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

Rohausbeute: 14,9 g (96 %, 48 mmol)

5-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-aminopentanol (3f)[40]

5-Aminopentanol (1 g, 10 mmol) und Natriumcarbonat (2,1 g, 20 mmol) wurden in Wasser (200 ml) gelöst und bei 0 ^{0}C mit einer Lösung von Benzyloxycarbonylchlorid (1,7 g, 10 mmol) in DCM (150 ml) versetzt. Man rührte für 1 h, trennte die Phasen und extrahierte die wässrige noch zweimal mit DCM (2x 100 ml). Die vereinigten organischen Auszüge wurden ihrerseits noch zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (2x 100 ml) und einmal mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Das Produkt kristallisierte in Form weißer Nadeln aus trockenem Diethylether.

Ausbeute: 2 g (85 %, 8,5 mmol)

Smp.: 40 - 42 ^{0}C (Lit.: 42 ^{0}C)[40]

^{1}H- und ^{13}C-NMR stimmen mit den Angaben der Literatur[40] überein.

5-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-aminopentanol (3g)[41]

Zu einer Lösung von 5-Amino-1-pentanol (5 g, 50 mmol) in DCM (50 ml) wurde über einen Zeitraum von 30 min. Di-*tert*-Butyldicarbonat (11,7 g, 54 mmol), gelöst in Methylenchlorid (50 ml), zugetropft. Man rührt für weitere 12 h, verdünnt mit Diethylether (100 ml), wäscht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (2x 50 ml), gesättigter Kochsalzlösung (50 ml), trocknet über Natriumsulfat und engt abschließend am Vakuum ein. Das ölige Rohprodukt erstarrt in der Kälte (4 ^{0}C) und wird aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 9 g, (89 %, 44,5 mmol)

^{1}H-NMR stimmt mit den Angaben der Literatur[41] überein.

5-Brom-1-pentanol (3h)[43]

Eine Mischung von 1,5-Pentandiol (10,5 g, 0,1 mol) und Bromwassertoffsäure (48 %, 12,5 ml) in Toluol (200 ml) wurde unter wasserabscheidenden Bedingungen für die Dauer von 24 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit 6N Natronlauge (2x 30 ml), 5 % HCl (2x 30 ml), Wasser (2x 30 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (2x 30 ml) gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird am Vakuum eingeengt. Man erhält **3h** als leicht gelbes Öl in zufriedenstellender Reinheit nach DC.

Ausbeute: 10,1 g, (61 %, 60,7 mmol)

^{1}H-NMR stimmt mit den Angaben der Literatur[43] überein.

5-Azido-1-pentanol (3i)[48]

In eine Lösung von 5-Brom-1-pentanol **3h** (3,3 g, 20 mmol) in Dimethylsulfoxid (30 ml) wurde ein deutlicher Überschuß an Natriumazid (6,5 g, 0,1 mol) eingetragen. Man rührte für 24 h bei 100 ^{0}C, ließ abkühlen, nahm mit Essigester (100 ml) auf und extrahierte mit Wasser (3x 50 ml). Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde der Essigester am Vakuum entfernt, und man erhielt **3i** als farbloses öliges Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung für nachfolgende Umsetzungen verwendet wurde.

Ausbeute: 2,1 g, (83 %, 16,6 mmol)

^{1}H-NMR stimmt mit den Angaben der Literatur[48] überein.

4-Toluolsulfonsäure-5-(*N*-benzyloxycarbonyl)-aminopentylester (3k)[161]

Eine Lösung von 5-*N*-Z-Amino-1-pentanol **3f** (2,4 g, 10 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) wurde mit trockenem Pyridin (780 µL, 15 mmol) versetzt und anschließend unter Eiskühlung bei 0 ^{0}C portionsweise mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid (3x 763 mg, 12 mmol) behandelt. Man ließ auftauen auf RT und rührte weiter, bis die Kontrolle durch

DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) vollständige Umsetzung der Edukte anzeigte. Das System wurde in Methylenchlorid (50 ml) aufgenommen und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (3x 30 ml) extrahiert, um restliches Pyridin zu entfernen. Anschließend wurde noch mit Wasser (2x 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) lieferte **3k** als farbloses Öl.

Ausbeute: 2,86 g, (73 %, 7,3 mmol)

^{1}H- und ^{13}C-NMR stimmen mit den Angaben der Literatur[161] überein.

4-Toluolsulfonsäure-5-(*N-tert*-butoxycarbonyl)-aminopentylester (3l)[42]

Eine Lösung von 5-*N*-Boc-Amino-1-pentanol **3g** (2 g, 10 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) wurde mit trockenem Pyridin (780 µL, 15 mmol) versetzt und anschließend unter Eiskühlung bei 0 ^{0}C portionsweise mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid (3x 763 mg, 12 mmol) behandelt. Man ließ zur RT auftauen und rührte weiter bei RT, bis die Kontrolle durch DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) vollständige Umsetzung der Edukte anzeigte. Folgend wurde das System mit Methylenchlorid (50 ml) verdünnt und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (3x 30 ml) extrahiert, um restliches Pyridin zu entfernen. Anschließend wurde noch mit Wasser (2x 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 → 1:1) lieferte **3l** als amorphen, farblosen Schaum.

Ausbeute: 2,43 g, (68 %, 6,8 mmol)

FAB-MS (m/z = 357,16): 358 $[M+H]^+$.

4-Toluolsulfonsäure-5-azidopentylester (3m)

Zu einer Lösung von 5-Azido-1-pentanol **3i** (1,3 g, 10 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) wurde trockenes Pyridin (780 µL, 15 mmol) und anschließend unter Eiskühlung bei 0 ^{0}C portionsweise 4-Toluolsulfonsäurechlorid (3x 763 mg, 12 mmol) gegeben. Man ließ zur RT auftauen und rührte weiter, bis die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) vollständige Umsetzung des Edukts **3i** anzeigte. Nachfolgend wurde das System mit Methylenchlorid (50 ml) verdünnt und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (3x 30 ml) extrahiert, um restliches Pyridin zu entfernen. Anschließend wurde noch mit Wasser (2x 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) lieferte **3m** als farbloses Öl.

Ausbeute: 2,38 g, (84 %, 8,4 mmol)

FAB-MS (m/z = 283,10): 284 $[M+H]^+$.

Trifluormethansulfonsäure-5-Azidopentylester (3n)[85]

Eine Lösung von 5-Azidopentanol **3i** (107 mg, 0,83 mmol) und 2,6-Di-*t*butyl-4-methylpyridin (170 mg, 0,83 mmol) in trockenem Dichlormethan (5 ml) wurde unter Eiskühlung bei 0 ^{0}C mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (140 µL, 0,83 mmol) versetzt. Dann wurde die Kühlung entfernt und für weitere 15 min. bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser (50 ml) gegossen und nach Auftauen auf Raumtemperatur mit DCM (3x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Auszüge wurden über $MgSO_4$ getrocknet und am Vakuum auf das Volumen von 100 ml eingeengt. Die so erhaltene, ungefähr 8 mM Lösung von Triflat **3n** wurde direkt für weitere Umsetzungen verwendet. In der Literatur[85] wird das trockenen Produkt **3n** als außerordentlich explosiv beschrieben, weshalb auch hier der Literatur folgend in Lösung weitergearbeitet wurde.

5-Azido-pentyliodid (3e)[47]

Zu einer Lösung von 5-Azido-1-pentanol 3i (1,1 g, 8,3 mmol) in einer Mischung aus Acetonitril und Tetrahydrofuran (1:1, 20 ml) gibt man nacheinander unter Eiskühlung Imidazol (1,9 g, 10 mmol), Triphenylphosphin (2,83 g, 10,8 mmol) und Iod (2,9 g, 11,6 mmol). Nach 20 min. Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung (15 ml) beendet. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige mit Essigester (3x 10 ml). Die vereinten organischen Extrakte wurden nochmals mit Wasser (2x 10 ml) nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:4) und lieferte 3e als klares, farbloses Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde.
Ausbeute: 1,8 g, (91 %, 7,7 mmol)

Umsetzungen der thioglycosidischen Zinnacetale mit den Alkylierern 3a-d, 3e, 3k-m

Die in Tabelle 1 zusammengefaßten Experimente sind im Folgenden nochmals näher dargegestellt.

Das in sein Dibutylzinnacetal überführte Thioglycosid (455 mg, 1 mmol) wurde im angegebenen trockenen Lösungsmittel (20 ml) gelöst, mit Alkylierer (1,2 mmol) versetzt und nach Zugabe der Halogenidkomponente (1,2 mmol) auf die in Tabelle 1 aufgeführte Temperatur erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels DC (Methanol-Chlorofrom 1:3) überwacht. Anschließend wurde mit Lösungsmittel verdünnt, wässrig extrahiert (3x 30 ml),

die organische Phase durch Rühren für 1 h über Kaliumfluorid von verbleibenden Zinnspezies befreit, getrocknet über Na_2SO_4 und anschließend am Vakuum eingeengt.
Die Resultate der Reaktionen im Einzelnen wurden bereits in Tabelle 1 präsentiert.

Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-6-*O*-trityl-α-D-Glucopyranosid (2d)[60]

Das Glucosid **1d** (3,9 g, 20 mmol) wurde nach AAV 6 in Pyridin mit Tritylchlorid umgesetzt. Wässriges Aufarbeiten und anschließende Kristallisation aus Ethanol lieferten das Produkt **2d** als weißen, kristallinen Feststoff in zufriedenstellender Reinheit.
Ausbeute: 9,4 g, (84 %, 16,8 mmol)
Smp: 132 – 136 ^{0}C (Lit.: 134 – 136 ^{0}C)
NMR-Daten stimmen mit den Angaben der Literatur[60] überein.

Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-6-*O*-trityl-α-D-Mannopyranosid (2e)[69,60]

Methyl-α-D-Mannopyranosid **1e** (3,9 g, 20 mmol) wurde mit Triphenylmethylchlorid in Pyridin analog AAV 6 in seinen 6-*O*-Tritylether überführt. Nach beendeter Reaktion wurde in Eiswasser gegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Umkristallisation lieferte **2e** in befriedigender Reinheit als leicht beige Kristalle.
Ausbeute: 9,1 g (81 %, 16,2 mmol)
Smp: 100 – 101 ^{0}C (Lit.: 99 – 101 ^{0}C)[60]

Methyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-6-*O*-trityl-α-D-Glucopyranosid (2d')[70,72]

Glucosid **1d** (3,9 g, 20 mmol) wurde nach AAV 6 in Pyridin mit Tritylchlorid umgesetzt. Als Acylierer wurde Benzoylchlorid (AAV 2) eingesetzt. Wässriges Aufarbeiten und anschließende Kristallisation aus Ethanol lieferten das Produkt **2d'** als weißen Feststoff der direkt weiter umgesetzt werden konnte.
Ausbeute: 11,5 g (77 %, 15,4 mmol)

Methyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-6-*O*-trityl-α-D-Mannopyranosid (2e')[64]

Methyl-α-D-Mannopyranosid **1e** (3,9 g, 20 mmol) wurde mit Triphenylmethylchlorid in Pyridin analog AAV 6 in seinen 6-*O*-Tritylether überführt und mit Benzoylchlorid vollständig acyliert. Nach beendeter Reaktion wurde in Eiswasser gegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Umkristallisation lieferte das Produkt **2e'** welches direkt weiter umgesetzt wurde.
Ausbeute: 11,8 g (79 %, 15,8 mmol)

Ethyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-6-*O*-trityl-1-thio-β-D-Glucopyranosid (2f)[72]

Ethylthio-β-D-glucopyranosid **1a** (4,5 g, 20 mmol) wurde entsprechend AAV 6 in Pyridin mit Tritylchlorid umgesetzt und nachfolgend durch Benzoylchlorid acyliert. Wässriges Aufarbeiten und anschließende Kristallisation aus Ethanol lieferten das Produkt **2f** als weißen Feststoff, der direkt weiter umgesetzt werden konnte.

Ausbeute: 12,5 g (80 %, 16 mmol)

Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-α-D-Glucopyranosid (2g)[68]

Tritylether **2d** (2,8 g, 5 mmol) wurde analog AAV 7 umgesetzt. Kristallisation des angefallenen Rohprodukts aus Ethanol lieferte das gewünschte Glucosid **2g** in befriedigender Reinheit (eine Fraktion nach DC) als weiße Kristalle.

Ausbeute: 1,5 g, (91 %, 4,6 mmol)

Smp.: 110 – 112 ^{0}C (Lit.: 110 – 111 ^{0}C)[68]

^{1}H- und ^{13}C-NMR stimmen mit der Literatur[68] überein.

Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-α-D-Mannopyranosid (2h)[69]

Der 6-*O*-Tritylether an Mannosid **2e** (2,8 g, 5 mmol) wurde wie in AAV 7 beschrieben sauer gespalten. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) des Rohprodukts und anschließende Kristallisation aus Ethanol lieferte das gewünschte Mannosid **2h** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 1,5 g, (93 %, 4,7 mmol)

Smp.: 97 – 99 ^{0}C (Lit.: 97 – 98 ^{0}C)[69]

Methyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-α-D-Glucopyranosid (2g')[71]

Tritylether **2d'** (3,7 g, 5 mmol) wurde wie in AAV 7 beschrieben sauer gespalten. Wässriges Aufarbeiten und Reinigung durch präparative Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:2) lieferte das Produkt als weißen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 2,2 g (87 %, 4,3 mmol)

Smp: 147 – 148 ^{0}C (Lit.: 149 ^{0}C)[71]

Methyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-α-D-Mannopyranosid (2h')[68]

Mannosid **2e'** (3,7 g, 5 mmol) wurde analog AAV 7 sauer detrityliert. Wässriges Aufarbeiten und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:2) lieferte das Produkt **2h'** als farbloses Öl.

Ausbeute: x g, (82 %, x mmol)

α_D^{20} = - 82,3 (*c* 1, CH_3Cl) (Lit.: α_D^{29} = - 83,3 (*c* 1, CH_3Cl))[68]

^1H- und ^{13}C-NMR-Spektren stimmen mit der Literatur[68] überein.

Ethyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-1-thio-β-D-Glucopyranosid (2i)[72,70,74,122]

Das Thioglucosid **2f** (3,9 g, 5 mmol) wurde wie in AAV 7 beschrieben mit 4-Toluolsulfonsäure detrityliert. Wässriges Aufarbeiten und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:2) lieferten Produkt **2i** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 2 g, (74 %, 3,7 mmol)

NMR Daten stimmen mit den in der Literatur[122] angegeben überein.

Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-α-D-Glucopyranosid (2k)

Wie in AAV 8 beschrieben wurde das Glucosid **2g** (640 mg, 2 mmol) mit Bis(tributylzinn)oxid in Toluol behandelt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das als gelbes Öl angefallene Rohprodukt **2k** wird ohne Aufreinigung weiterverwendet.

Rohausbeute: 1,2 g, (97 %, 1,9 mmol)

Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-α-D-Mannopyranosid (2l)

Mannosid **2h** (640 mg, 2 mmol) wurde analog AAV 8 mit Bis(tributylzinn)oxid in Toluol umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter verwendet.

Rohausbeute: 1,2 g (99 %, 2 mmol)

Methyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-α-D-Glucopyranosid (2k')

Entsprechend AAV 8 wurde das Glucosid **2g'** (1 g, 2 mmol) mit Bis(tributylzinn)oxid in Toluol umgesetzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf RT wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt fiel als gelber Schaum an, der bei andauernder Trocknung am Vakuum erhärtete. Ohne Aufreinigung wurde **2k'** weiter verwendet.

Rohausbeute: 1,5 g, (96 %, 1,9 mmol)

Methyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-α-D-Mannopyranosid (2l')

Wie in AAV 8 beschrieben, wurde das Mannosid **2h'** (1 g, 2 mmol) mit Bis(tributylzinn)oxid in Toluol behandelt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das als gelbes Öl anfallende Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiterverwendet.

Rohausbeute: 1,6 g, (98 %, 1,9 mmol)

Ethyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-6-*O*-(tributyl)stannyl-1-thio-β-D-Glucopyranosid (2m)

Das Thioglucosid **2i** (1,1 g, 2 mmol) wurde analog AAV 8 mit Bis(tributylzinn)oxid in Toluol zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt ist ein tief gelbes Öl und wurde ohne Aufreinigung weiterverwendet.
Rohausbeute: 1,5 g, (91 %, 1,8 mmol)

Umsetzungen der glycosidischen Tributylzinnether mit den Alkylierern 3a,b, 3e, 3k-m

Die in Tabelle 2 zusammengefaßten Experimente sind im Folgenden nochmals näher dargegestellt.

Genannter Organozinnether (1 mmol) wurde im aufgeführten trockenen Lösungsmittel (20 ml) gelöst, mit Alkylierer (1,2 mmol) versetzt und nach Zugabe des Halogenidaktivators (1,2 mmol) auf die jeweils in Tabelle 2 aufgeführte Temperatur erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) überwacht. Anschließend wurde mit Lösungsmittel verdünnt, wässrig extrahiert (3x 30 ml), der organischen Phase durch Rühren für 1 h über Kaliumfluorid die verbleibenden Organozinnreste soweit wie möglich entzogen, getrocknet über Na_2SO_4 und anschließend am Vakuum eingeengt. Erhaltene Rohprodukte wurden durch präparative Säulen-chromatografie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) aufgereinigt. Diese von verbleibenden Zinnverunreinigungen weitestgehend zu befreien erwies sich als außerordentlich schwierig, was durch den höheren Alkylierungsgrad des Zinns im Vergleich zu den oben genannten Reaktionen mit Acetalen erklärt werden kann.

Die Resultate der Reaktionen im Einzelnen wurden bereits in Tabelle 2 präsentiert.

Klassische Versuche der *O*-Alkylierung an 6-Hydroxy-Glycopyranosiden

Wie in Tabelle 3 beschrieben wurden die Glycoside **2g-i** der direkten basenkatalysierten Reaktion mit den geeigneten Pentylderivaten **3a,b,e,k-n** unterworfen.

Eine Lösung des entsprechenden Saccharids (1 mmol) und des Alkylierers (1,2 mmol) im jeweils in Tabelle 3 angegebenen Lösungsmittel (20 ml) wurde bei Raumtemperatur mit der genannten Base (1,2 mmol) versetzt. Anschließend wurde das System für die Dauer von 8 h mit der angegebenen Temperatur behandelt, in einzelnen Fällen wurde die Reaktionsdauern

auf 3 Tage angehoben. Die Kontrolle der Reaktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3).

Die Resultate der einzelnen Experimente wurden bereits in Tabelle 3 dargestellt.

Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-α-D-Glucopyranosid (2n)[81]

Methylglucosid **1d** (3,9 g, 20 mmol) wurde analog AAV 9 in Pyridin mit Tosylchlorid umgesetzt. Acyliert wurde anschließend mit Essigsäureanhydrid. Kontrolliert wurde die Reaktion dabei mittels DC (Methanol-Chloroform 1:3 für die Tosylierung, Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 für die Acetylierung). Nach Umsetzung der Edukte wurde am Vakuum eingeengt, der Rückstand mit DCM (100 ml) aufgenommen und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde wieder am Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt. Man erhält die Substanz als weißen Feststoff. Dieser wurde direkt weiter umgesetzt.
Ausbeute: 8,9 g (94 %, 18,8 mmol)
Smp.: 111 – 112 ^{0}C (Lit.: 113 ^{0}C)[81]

Methyl-2,3,4-*O*-tribenzoyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-α-D-Glucopyranosid (2n')[88]

Methylglucosid **1d** (3,9 g, 20 mmol) wurde wie in AAV 9 beschrieben mit Tosylchlorid umgesetzt. Acyliert wurde anschließend mit Benzoesäurechlorid. Kontrolliert wurde die Reaktion mittels DC (Methanol-Chloroform 1:3 für die Tosylierung, Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 für die Benzoylierung). Nach Umsetzung der Edukte wurde am Vakuum eingeengt, der Rückstand mit DCM (100 ml) aufgenommen und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wurde wieder am Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Man erhält das Produkt als weißen, kristallinen Feststoff, welcher direkt weiter umgesetzt wurde.
Ausbeute: 12,8 g (97 %, 19,4 mmol)

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-β-D-Glucopyranosid (2o)[82]

Ethylthioglucosid **1a** (4,5 g, 20 mmol) wurde analog AAV 9 in Pyridin mit Tosylchlorid umgesetzt. Acyliert wurde anschließend mit Essigsäureanhydrid. Kontrolliert wurde die Reaktion mittels DC (Methanol-Chloroform 1:3 für die Tosylierung, Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 für die Acetylierung). Nach Umsetzung der Edukte wurde am Vakuum eingeengt, der Rückstand mit DCM (100 ml) aufgenommen und mit gesättigter Ammoniumchlorid-

Lösung (3x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde wiederholt am Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt. Man erhält die Substanz als weißen Feststoff.
Ausbeute: 8,6 g (86%, 17,2 mmol)
Smp: 116 – 118 ^{0}C (Lit.: 116 – 117 ^{0}C)[82]
α_D^{20} = - 6,7 (*c* 1, CH_3Cl) (Lit.: α_D^{20} = - 5,9 (*c* 1, CH_3Cl))[82]
^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur[82] angegebenen überein.

Methyl-2,3,4-*O*-triacetyl-6-desoxy-6-iodo-α-D-Glucopyranosid (2p)[83,84]

Zu einer Suspension von Methylglucosid **1a** (3,9 g, 20 mmol), Triphenylphosphin (7,8 g, 30 mmol) und Imidazol (2,7 g, 40 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) wurde eine Lösung von Iod (7,6 g, 30 mmol) in THF (20 ml) langsam zugetropft. Anschließend wurde das System für 2 h zum Rückfluß erhitzt, danach ließ man abkühlen, filtrierte teilweise ausgefallenes Imidazoliumiodid ab, und entfernte das Lösungsmittel am Vakuum. Das dunkelorange Rohprodukt wurde in Pyridin (50 ml) aufgenommen und wie in AAV 2 beschrieben mit Acetanhydrid acetyliert. Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) lieferte das Produkt **2p** als weißen Feststoff.
Ausbeute: 6,4 g (75 %, 15 mmol)

Substitution an 6-Sulfonato- und 6-Iodo-Glucosiden 2n-p durch Pentylalkohole 3f-i

Wie in Tabelle 4 beschrieben wurden die Glucoside **2n-p** der basenkatalysierten Reaktion mit den Pentylderivaten **3f-i** unterworfen.

Eine Lösung des entsprechenden Glucosids (2 mmol) und des Alkylierers (3 mmol) im in Tabelle 4 angegebenen Lösungsmittel (15 ml) wurde bei Raumtemperatur mit der genannten Base (3 mmol) versetzt. Anschließend wurde das System für die Dauer von 8 h mit der angegebenen Temperatur behandelt, in einzelnen Fällen wurde die Reaktionsdauern auf 3 Tage angehoben. Die Kontrolle der Reaktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3).

Die Resultate der einzelnen Versuche wurden bereits in Tabelle 4 vorgestellt.

5.2.2 Synthesen zum Kapitel 4.2.2

Fmoc-O^{t}Bu-L-Asparaginsäurepentafluorphenylester (4b)[105]

Eine Lösung von Asparaginat **4a** (4 g, 9,6 mmol) und Pentafluorphenol (1,8 g, 9,6 mmol) in Essigsäureethylester (50 ml) wurde im Eisbad auf 0 ^{0}C abgekühlt und anschließend portionsweise mit Dicyclohexylcarbodiimid (3x 662 mg, 9,6 mmol) versetzt. Bei 0 ^{0}C wurde für 1 h gerührt, dann läßt man auf RT auftauen und rührt für eine weitere Stunde. Man filtriert den teilweise ausgefallenen *N,N*-Dicyclohexylharnstoff ab und engt am Vakuum ein. Produkt **4b** ließ sich in sehr guter Ausbeute aus Petrolether 60-95 ^{0}C kristallisieren. Das Rohprodukt kann aber auch direkt ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 5,2 g (94 %, 9 mmol)

Smp: 98 - 99 ^{0}C (Lit.: 98 – 100 ^{0}C)[107]

α_D^{20} = - 2,4 ^{0} (*c* 1, CH_3Cl) (Lit.: α_D^{20} = - 2,1 ^{0} (*c* 1, CH_3Cl))[105]

5-L-[3-*tert*.-Butoxycarbonyl-2-(9H-fluoren-9-yl-methoxy-carbonylamino)-propionyl-amido]-valeriansäure (4c)

Eine Lösung des Aktivesters **4b** (2,9 g, 5 mmol) in Essigester (30 ml) wurde über die Dauer von 4 h mit 5-Aminovaleriansäure (644 mg, 5,5 mmol) bei Raumtemperatur behandelt. Anschließend wurde mit Ethylacetat verdünnt (150 ml) und mit gesättigter, wässriger Natriumcarbonatlösung extrahiert (3x 50 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden bis zur deutlich sauren Reaktion mit HCl versetzt und dann mit DCM (3x 50 ml) extrahiert. Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Einengen am Vakuum lieferte das Produkt **4c** in befriedigender Reinheit als amorphen, weißen Feststoff. Dieser wurde ohne zusätzliche Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2,1 g (83 %, 4,1 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 12,3 (c 1, CH_3Cl)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,43 (s, 9 H, CH_3 tBu); 1,51 – 1,55 (m, 2 H, CH_2 valeroyl); 1,61 – 1,65 (m, 2 H, CH_2 valeroyl); 2,32 – 2,36 (t, 2 H, CH_2 valeroyl); 2,59 – 2,65 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_A); 2,83 – 2,88 (dd, 1H, H_{Asp}-2_B); 3,24 – 3,26 (m, 2 H, CH_2N valeroyl); 4,18 – 4,21 (t, 1 H, Fmoc-CH); 4,39 – 4,41 (d, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,51 – 4,52 (m, 1 H, H_{Asp}-1); 6,14 – 6,16 (d, 1 H, Fmoc-NH); 6,70 (s, 1 H, NH valeroyl); 7,27 – 7,31 (dd, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,37 – 7,41 (dd, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,56 – 7,58 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,74 – 7,76 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 21,9 (1 C, CH_2 valeroyl); 28,1 (3 C, CH_3 tBu); 28,8 (1 C, CH_2 valeroyl); 33,4 (1 C, CH_2 valeroyl); 37,7 (1 C, Asp-CH_2); 39,3 (1 C, CH_2N valeroyl); 47,1 (1 C,

Fmoc-CH); 51,3 (1 C, Asp-CH); 67,3 (1 C, Fmoc-CH_2); 82,1 (1 C, C tBu); 120,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 125,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,8 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,4 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,7 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 156,2 (1 C, Fmoc-CO); 170,8 (1 C, Asp-COOtBu); 171,2 (1 C, Asp-CONH); 177,9 (1 C, COOH).

ESI-MS (m/z = 510,5): 532,1 $[M+Na]^+$,
ESI-MS (m/z = 509,6): 509,7 $[M]^-$.

Elementaranalyse $C_{28}H_{34}N_2O_7$ (510,58):

berechnet:	C 65,87; H 6,71; N 5,49; O 21,94;
gefunden:	C 65,71; H 7,21; N 5,37.

5-L-[3-*tert*.-Butoxycarbonyl-2-(9H-fluoren-9-yl-methoxy-carbonylamino)-propionyl-amido]-valeriansäurepentafluorphenylester (4d)

Eine Lösung der Säure **4c** (1 g, 2 mmol) und Pentafluorphenol (375 mg, 2 mmol) in Essigsäureethylester (15 ml) wurde im Eisbad auf 0 ^{0}C abgekühlt und anschließend portionsweise mit Dicyclohexylcarbodiimid (2x 207 mg, 2 mmol) versetzt. Bei 0 ^{0}C wurde für 1 h gerührt, dann läßt man auf RT auftauen und rührt für eine weitere Stunde. Anschließend filtriert man den ausgefallenen *N,N*-Dicyclohexylharnstoff ab und engt am Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.
Ausbeute: 1,3 g (96 %, 1,9 mmol)
$[\alpha]_D^{20}$ = + 90,2 (c 1, CH_3Cl)
ESI-MS (m/z = 676,6): 699,2 $[M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{34}H_{33}F_5N_2O_7$ (676,63):

berechnet:	C 60,35; H 4,92; F 14,04; N 4,14; O 16,55;
gefunden:	C 60,33; H 5,38; N 4,31.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-α-D-Glucopyranosid (2q)[88]

A) Ausgehend vom 6-*O*-Sulfonat **2n**
Das Glucosid **2n** (2,4 g, 5 mmol) wurde in DMF (30 ml) gelöst, mit Natriumazid (4 g, 60 mmol) versetzt und auf 70 ^{0}C erhitzt. Man rührte für 48 h, dann ließ man abkühlen auf RT und nimmt mit DCM (100 ml) auf. Anschließend wurde erst mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3x 30 ml) und dann mit Wasser (2x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde am Vakuum eingeengt und das Produkt **2q** aus Diethylether kristallisiert. **2q** fiel dabei als weißer Feststoff an.

Ausbeute: 1,2 g (69 %, 3,4 mmol)

^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur[88] angegebenen überein.

Smp.: 103 ^{0}C (Lit.: 103 ^{0}C)[81]

B) Ausgehend vom 6-Desoxy-6-iodo-glucosid **2p**

Glucosid **2p** (2,1 g, 5 mmol) wird in DMF (30 ml) gelöst, mit Natriumazid (4 g, 60 mmol) versetzt und auf 70 ^{0}C erhitzt. Man behandelte für weitere 48 h, dann ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, nimmt mit DCM (100 ml) auf und extrahiert erst mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3x 30 ml), dann mit Wasser (2x 50 ml). Die organische Phase wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt mittels präparativer Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt und aus Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 1 g (61 %, 3 mmol)

Analog zum obigen Befund stimmen die ^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten mit den in der Literatur[88] angegebenen überein.

Smp.: 103 ^{0}C (Lit.: 103 ^{0}C)[81]

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-β-D-Galaktopyranosid (2o')

Das Ethylthiogalaktosid **1b** (4,5 g, 20 mmol) wurde analog AAV 9 in Pyridin mit Tosylchlorid umgesetzt. Acyliert wurde anschließend mit Acetanhydrid. Kontrolliert wurde die Reaktion mittels DC (Methanol-Chloroform 1:3 für die Tosylierung, Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 für die Acetylierung). Nach Umsetzung der Edukte wurde am Vakuum eingeengt, der Rückstand mit DCM (100 ml) aufgenommen und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde wieder am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt durch präparative Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt. Man erhielt die Substanz als amorphen, weißen Feststoff.

Ausbeute: 6,6 g (65 %, 13 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,18 - 1,24 (t, 3 H, CH_3 SEt); 1,92 (s, 3 H, CH_3 Acetyl); 1,99 (s, 3 H, CH_3 Acetyl); 2,00 (s, 3 H, CH_3 Acetyl); 2,41 (s, 3 H, CH_3 Tosyl); 2,54 – 2,71 (m, 2 H, CH_2 SEt); 3,93 – 3,98 (m, 1 H, H-6_a); 4,02 – 4,11 (m, 2 H, H-5, H-6_b); 4,43 – 4,47 (s, 1 H, H-1, J = 9,84 Hz); 4,95 – 5,01 (dd, 1 H, H-4); 5,10 – 5,18 (t, 1 H, H-2); 5,36 – 5,37 (d, 1 H, H-3); 7,29 – 7,32 (d, 2 H, H_{Ar} Tosyl); 7.70 – 7,73 (d, 2 H, H_{Ar} Tosyl).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,7 (1 C, CH_3 SEt); 20,3 – 20,6 (3 C, CH_3 Acetyl); 21,4 (1 C, CH_3 Tosyl); 24,2 (1 C, CH_2 SEt); 60,1 (1 C, C-6); 66,2 (1 C, C-4); 67,0 (1 C, C-5); 71,5 (1 C,

C-3); 74,0 (1 C, C-2); 83,9 (1 C, C-1); 127,8 (2 C, CH_{Ar} Tosyl); 129,8 (2 C, CH_{Ar} Tosyl); 132,1 (1 C, C_{Ar} Tosyl); 145,0 (1 C, C_{Ar} Tosyl); 169,3 – 169,7 (3 C, COOR).

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-α-D-Mannopyranosid (2o'')

Entsprechend AAV 9 wurde Mannosid **1c** (4,5 g, 20 mmol) in einer Eintopfreaktion in Pyridin erst tosyliert und dann acetyliert. Kontrolliert wurde die Reaktion mittels DC (Methanol-Chloroform 1:3 für die Tosylierung, Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 für die Acetylierung). Nach Umsetzung der Edukte wurde am Vakuum eingeengt, der Rückstand mit DCM (100 ml) aufgenommen und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde die organische Phase am Vakuum eingeengt. Es wurde versucht, den Rückstand mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) zu reinigen. Dabei fiel das Produkt **2o''** allerdings immer in Mischung mit dem Nebenprodukt Ethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-α-D-mannopyranosid **2c** an, welches praktisch gleich eluiert wurde. Folglich wurde **2o''** als Rohprodukt weiter umgesetzt.

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-α-D-Mannopyranosid (2o''')

In Analogie zur Darstellung von **2o''** wurde Mannosid **1c** (4,5 g, 20 mmol) nach AAV 9 in Pyridin tosyliert und folgend benzoyliert. Das System wurde mittels DC (Methanol-Chloroform 1:3 für die Tosylierung, Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 für die Benzoylierung) verfolgt und nach Beendigung der Reaktion am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit DCM (100 ml) aufgenommen und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde die organische Phase am Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt, **2o'''** fällt dabei als amorpher, weißer Feststoff an.

Ausbeute: 11,4 g (83 %, 16,6 mmol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,31 - 1,34 (t, 3 H, CH_3 SEt); 2,30 (s, 3 H, CH_3 Tosyl); 2,61 – 2,76 (m, 2 H, CH_2 EtS); 4,25 – 4,31 (m, 2 H, H-6_{a+b}); 4,68 – 4,73 (m, 1 H, H-5); 5,47 (s, 1 H, H-1); 5,73 – 5,76 (m, 2 H, H-2, H-3); 5,81 – 5,86 (t, 1 H, H-4); 7,15 – 7,17 (d, 2 H, H_{Ar} Tosyl); 7.22 – 7,26 (t, 2 H, H_{Ar}); 7,35 – 7,42 (m, 3 H, H_{Ar}); 7,46 – 7,53 (m, 3 H, H_{Ar}); 7,58 – 7,62 (t, 1 H, H_{Ar}); 7,71 – 7,73 (d, 2 H, H_{Ar}); 7,79 – 7,81 (d, 2 H, H_{Ar} Tosyl); 7,88 – 7,90 (d, 2 H, H_{Ar}); 8,07 – 8,08 (d, 2 H, H_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,7 (1 C, CH_3 SEt); 21,6 (1 C, CH_3 Tosyl); 25,5 (1 C, CH_2 EtS); 66,8 (1 C, C-4); 68,1 (1 C, C-6); 69,0 (1 C, C-2); 70,3 (1 C, C-5); 72,0 (1 C, C-3); 82,1 (1 C, C-1); 128,0 – 144,8 (24 C, C_{Ar}); 165,3 – 165,4 (3 C, COOR).

ESI-MS (m/z = 690,7): 713,2 $[M+Na]^+$.

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-β-D-Glucopyranosid (2r)[111]

Sulfonat **2o** (2,5 g, 5 mmol) wurde analog AAV 10a mit Natriumazid (4 g, 60 mmol) in wässrigem Aceton (50 ml) umgesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 22 h. Wässriges Aufarbeiten, säulenchromatographische Aufreinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) und anschließende Trocknung am Vakuum lieferte das Produkt als weißen Feststoff.
Ausbeute: 770 mg, (41 %, 2 mmol)
^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit der Literatur[111] überein.

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-α-D-Glucopyranosid (2r')[112]

Entsprechend der Darstellung von **2r** wurde das Sulfonat **2o** (2,5 g, 5 mmol) der AAV 10a folgend über die Dauer von drei Tagen in wässrigem Aceton mit Natriumazid (4 g, 60 mmol) behandelt. Mittels DC (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) wurde der Fortschritt der Reaktion verfolgt, und nach Umsetzung des Sulfonats wurde sie abgebrochen. Aufreinigung durch präparative Säulenchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) lieferte das Produkt **2r'** als amorphes, weißes Pulver.
Ausbeute: 1,05 g, (56 %, 2,8 mmol)
$[\alpha]_D^{20}$ = + 196,2 (c 1, CH_3Cl)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,26 – 1,29 (t, 3 H, CH_3 SEth); 2,00 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,03 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,05 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,52 – 2,66 (m, 2 H, CH_2 SEth); 3,26 – 3,30 (dd, 1 H, H-6b); 3,33 – 3,38 (dd, 1 H, H-6a); 4,36 – 4,41 (m, 1 H, H-5); 4,93 – 4,98 (t, 1 H, H-4); 4,97 – 5,01 (dd, 1 H, H-2); 5,32 – 5,37 (t, 1 H, H-3); 5,68 – 5,69 (d, 1 H, H-1, J = 5,8 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,6 (1 C, CH_3 SEth); 20,7 – 20,8 (3 C, Acetyl-CH_3); 24,2 (1 C, CH_2 SEth); 51,1 (1 C, C-6); 68,9 (1 C, C-4); 69,9 (1 C, C-2); 70,4 (1 C, C-3); 70,8 (1 C, C-5); 81,4 (1 C, C-1); 169,8 – 170,0 (3 C, Acetyl-COOR).

ESI-MS (m/z = 375,4): 376,4 $[M+H]^+$.

Elementaranalyse $C_{14}H_{21}N_3O_7S$ (375,40):

berechnet: C 44,79; H 5,64; N 11,19; O 29,83; S 8,54;
gefunden: C 44,58; H 5,99; N 10,72; S 8,43.

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-β-D-Galaktopyranosid (2r'')

Sulfonat **2o'** (2,5 g, 5 mmol) wurde nach AAV 10a der Reaktion mit Natriumazid (4 g, 60 mmol) in wässrigem Aceton (50 ml) unterzogen. Die Reaktionsdauer betrug 48 h, dann wurde die Reaktionsmischung wässrig aufgearbeitet. Es gelang nicht, das Produkt säulenchromatographisch zu reinigen (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3); daher wurde das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-α-D-Mannopyranosid (2r''')

Methode A)

Direkte Azidierung des Rohprodukts **2o''** (2,5 g, 5 mmol) entsprechend AAV 10a für die Dauer von 48 h durch Natriumazid (4 g, 60 mmol) in wässrigem Aceton (50 ml). Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 863 mg, (46 %, 2,3 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 94,6 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,26 – 1,32 (t, 3 H, CH_3 SEth); 1,95 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,02 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,13 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,57 – 2,73 (m, 2 H, CH_2 SEth); 3,22 – 3,29 (dd, 1 H, H-6b); 3,33 – 3,41 (dd, 1 H, H-6a); 4,28 – 4,35 (m, 1 H, H-5); 5,21 – 5,23 (m, 2 H, H-4, H-2); 5,26 (s, 1 H, H-1); 5,29 – 5,31 (m, 1 H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,6 (1 C, CH_3 SEth); 20,6 – 20,9 (3 C, Acetyl-CH_3); 25,4 (1 C, CH_2 SEth); 51,1 (1 C, C-6); 67,4 (1 C, C-4); 69,3 (1 C, C-2); 70,4 (1 C, C-5); 71,1 (1 C, C-3); 81,9 (1 C, C-1); 169,7 – 170,0 (3 C, Acetyl-COOR).

ESI-MS (m/z = 375,4): 376,7 $[M+H]^+$.

Methode B)

Umschützung des Mannosids **2r''''** (2,19 g, 4 mmol) den AAV 3 und 2 folgend zur Verbindung **2r'''**. Nach erfolgter Acetylierung und chromatographischer Reinigung wie unter Methode A) beschrieben, erhielt man das Produkt **2r'''** in gleicher Form als farbloses Öl..

Ausbeute über beide Schritte: 931 mg (62 %, 2,5 mmol)

^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit den für Methode A ermittelten überein.

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-α-D-Mannopyranosid (2r''')

Mannosid **2o'''** (3,45 g, 5 mmol) wurde AAV 10a folgend für die Dauer von 40 h in wässrigem Aceton (50 ml) mit Natriumazid (4 g, 60 mmol) behandelt. Wässriges Aufarbeiten und säulenchromatographische Reiningung (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) lieferten das Produkt **2r''''** als amorphen, weißen Feststoff.

Ausbeute: 2,19 g (78 %, 4 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 61,4 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,29 - 1,32 (t, 3 H, CH_3 EtS); 2,62 – 2,77 (m, 2 H, CH_2 EtS); 3,35 – 3,39 (dd, 1 H, H-6_a); 3,45 – 3,50 (dd, 1 H, H-6_b); 4,56 – 4,60 (dt, 1 H, H-5); 5,49 (s, 1 H, H-1); 5,71 – 5,74 (m, 2 H, H-2, H-3); 5,78 – 5,83 (t, 1 H, H-4); 7,15 – 7,19 (t, 2 H, H_{Ar}); 7.28 – 7,36 (m, 3 H, H_{Ar}); 7,40 – 7,46 (q, 3 H, H_{Ar}); 7,52 – 7,55 (t, 1 H, H_{Ar}); 7,72 – 7,74 (d, 2 H, H_{Ar}); 7,88 – 7,90 (d, 2 H, H_{Ar}); 8,03 – 8,04 (d, 2 H, H_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,8 (1 C, CH_3 EtS); 25,7 (1 C, CH_2 EtS); 51,3 (1 C, C-6); 68,0 (1 C, C-4); 70,2 (1 C, C-2); 70,7 (1 C, C-5); 72,1 (1 C, C-3); 82,2 (1 C, C-1); 128,4 – 133 (18 C, C_{Ar}); 165,4 – 165,6 (3 C, COOR).

ESI-MS (m/z = 561,16): 562,4 $[M+H]^+$, 583,8 $[M+Na]^+$.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-N^3-amido-α-D-glucopyranosyl)-valero-5-yl]-L-α-asparaginat (5a)

Eine Lösung des Glucosids **2q** (691 mg, 2 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde mit einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator versetzt und für die Dauer von 0,5 h unter heftigem Rühren mit Wasserstoffgas beaufschlagt. Mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) wurde die Reaktion verfolgt und nach Verbrauch der Edukte abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde durch Filtration über Celite vom Katalysator befreit und am Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt und fiel als weißer, amorpher Feststoff an.

Ausbeute: 1,3 g (83 %, 1,7 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 59,8 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,43 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,48 – 1,55 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 1,58 – 1,67 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 1,98 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,03 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,05 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,16 – 2,21 (dt, 2 H, valeroyl-CH_2); 2,59 – 2,65 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 2,82 – 2,88 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_a); 3,22 – 3,29 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 3,32 – 3,39 (m, 1 H, H-6a); 3,35 (s, 3 H, OCH_3); 3,43 – 3,53 (m, 1 H, H-6b); 3,80 – 3,87 (m, 1 H, H-5); 4,19 – 4,22 (t, 1 H, Fmoc-

CH); 4,40 – 4,42 (d, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,44 – 4,48 (m, 1 H, Asp-CH); 4,82 – 4,85 (t, 1 H, H-4); 4,86 – 4,89 (m, 2 H, H-1, H-2); 5,41 – 5,46 (t, 1 H, H-3); 5,96 (s, 2 H, 6-Desoxy-6-N*H*, Asp-α-N*H*); 6,61 (s, 1 H, Fmoc-N*H*); 7,28 – 7,31 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,37 – 7,41 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,56 – 7,58 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,74 – 7,76 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,6 (3 C, Acetyl-CH_3); 22,4 (1 C, valeroyl-CH_2); 27,9 (3 C, CH_3 *t*Bu); 28,6 (1 C, valeroyl-CH_2); 35,6 (1 C, valeroyl-CH_2); 37,5 (1 C, Asp-CH_2); 38,6 (1 C, valeroyl-CH_2); 38,9 (1 C, C-6); 47,0 (1 C, Fmoc-CH); 51,2 (1 C, Asp-CH); 55,3 (1 C, OCH_3); 67,0 (1 C, Fmoc-CH_2); 67,7 (1 C, C-4); 69,1 (1 C, C-5); 69,8 (1 C, C-3); 70,8 (1 C, C-2); 81,7 (1 C, C *t*Bu); 96,6 (1 C, C-1); 119,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 124,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,0 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,7 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,2 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,6 (1 C, Fmoc-CO); 169,9 - 170,0 (3 C, Acetyl-COOR); 170,1 (1 C, Asp-COO*t*Bu); 170,4 (valeroyl-CONH); 172,7 (1 C, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 811,35): 812,6 $[M+H]^+$, 834,1 $[M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{41}H_{53}N_3O_{14}\cdot H_2O$ (829,89):

berechnet: C 59,34; H 6,68; N 5,06; O 28,92;

gefunden: C 59,12; H 6,89; N 4,91.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-N^3-amido-α-D-glucopyranosyl)-valero-5-yl]-L-α-asparaginat (5b)

Eine Lösung des Glucosids **2r'** (751 mg, 2 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde mit einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator versetzt und für die Dauer von 1 h unter heftigem Rühren mit elementarem Wasserstoff behandelt. Anhand DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) wurde der Reaktionsverlauf beobachtet. Nach Verbrauch der Edukte wurde die Hydrierung abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde mittels Filtration über Celite vom Katalysator befreit und nachfolgend am Vakuum eingeengt. Das Produkt **5b** wurde säulenchromatographisch (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt und fiel als weißer, amorpher Schaum an.

Ausbeute: 1,4 g (85 %, 1,7 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 86,5 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,21 – 1,24 (t, 3 H, CH_3 SEt); 1,42 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,47 – 1,54 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 1,58 – 1,66 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 1,98 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,02 (s,

3 H, Acetyl-CH_3); 2,03 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,13 – 2,21 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 2,34 – 2,57 (m, 2 H, CH_2 SEt); 2,60 – 2,66 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 2,81 – 2,86 (d, 1 H, H_{Asp}-2_a); 3,21 – 3,31 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 3,38 – 3,49 (m, 2 H, H-6a, H-6b); 4,18 – 4,22 (t, 1 H, Fmoc-CH); 4,25 – 4,29 (m, 1 H, H-5); 4,39 – 4,41 (d, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,44 – 4,50 (m, 1 H, Asp-CH); 4,83 – 4,88 (t, 1 H, H-4); 4,94 – 4,98 (dd, 1 H, H-2); 5,29 – 5,34 (t, 1 H, H-3); 5,60 – 5,61 (d, 1 H, H-1, J = 5,79 Hz); 5,92 – 5,95 (t, 1 H, 6-Desoxy-6-N*H*); 5,99 – 6,01 (d, 1 H, Asp-α-N*H*); 6,63 (s, 1 H, Fmoc-N*H*); 7,27 – 7,31 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,36 – 7,40 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,56 – 7,58 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,73 – 7,75 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,6 (1 C, CH_3 SEt); 20,6 – 20,7 (3 C, Acetyl-CH_3); 22,3 (1 C, CH_2 SEt); 24,2 (1 C, valeroyl-CH_2); 27,9 (3 C, CH_3 *t*Bu); 28,6 (1 C, valeroyl-CH_2); 35,6 (1 C, valeroyl-CH_2); 37,4 (1 C, Asp-CH_2); 38,6 (1 C, valeroyl-CH_2); 38,9 (1 C, C-6); 47,0 (1 C, Fmoc-CH); 51,1 (1 C, Asp-CH); 67,0 (1 C, Fmoc-CH_2); 68,1 (1 C, C-4); 69,1 (1 C, C-5); 70,3 (1 C, C-3); 70,7 (1 C, C-2); 81,6 (1 C, C-1); 81,7 (1 C, C *t*Bu); 119,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 124,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,0 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,7 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,2 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,6 (1 C, Fmoc-CO); 169,8 - 170,0 (3 C, Acetyl-COOR); 170,3 (1 C, Asp-COO*t*Bu); 170,9 (valeroyl-CONH); 172,5 (1 C, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 841,35): 842,4 $[M+H]^+$, 864,2 $[M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{42}H_{55}N_3O_{13}S$ (841,96):

berechnet:	C 59,91; H 6,58; N 4,99; O 24,70; S 3,81;
gefunden:	C 60,00; H 7,28; N 4,69; S 3,89.

*tert.*Butyl-*N*^{2}-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-*N*^{3}-amido-β-D-galaktopyranosyl)-valero-5-yl]-L-α-asparaginat (5b')

Eine Lösung des rohen Galaktosids **2r''** (751 mg, 2 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde mit einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator versetzt und für die Dauer von 0,5 h unter heftigem Rühren mit Wasserstoff beaufschlagt. Mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) wurde die Reaktion verfolgt und nach Verbrauch der Edukte abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde durch Filtration über Celite vom Katalysator befreit und anschließend am Vakuum eingeengt. Die Isolierung von Galaktokonjugat **5b'** aus dem Rohprodukt mittels präparativer Säulenchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) mißlang. Wie schon zuvor die Reindarstellung des Azids **2r''** gelang auch die nachfolgende reduktive Kupplung zum Amid nicht. Es konnte zwar eine Hauptfraktion isoliert werden, welche nach DC (Ethylacetat-

Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) ein zu erwartendes Eluationsverhalten aufwies, doch ließen die angefertigten NMR-Spektren keine sichere Interpretation zu. Charakteristische, für das Glycokonjugat **5b'** zu erwartende Signale (*t*Bu, CH_3, Fmoc-Aryl, N*H*) waren zu erkennen, eine umfassende Interpretation gerade der Glycoeinheit war jedoch nicht möglich.

*tert.*Butyl-*N*^{2}-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-*N*^{3}-amido-α-D-mannopyranosyl)-valero-5-yl]-L-α-asparaginat (5b'')

Die Lösung des Mannosids **2r'''** (751 mg, 2 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde mit einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator versetzt und für die Dauer von 0,5 h unter heftigem Rühren mit elementarem Wasserstoff behandelt. Mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) wurde die Reaktion verfolgt und nach Verbrauch der Edukte abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde durch Filtration über Celite vom Katalysator befreit und nachfolgend am Vakuum eingeengt. Das Produkt **5b''** wurde mittel präparativer Säulenchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt und konnte als farbloses Öl gewonnen werden.

Ausbeute: 1,38 g (82 %, 1,6 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 49,2 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,26 – 1,29 (t, 3 H, CH_3 SEt); 1,43 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,49 – 1,56 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 1,59 – 1,69 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 1,97 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,05 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,14 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,16 – 2,20 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 2,51 – 2,67 (m, 3 H, CH_2 SEt, H_{Asp}-2_B); 2,84 – 2,89 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_a); 3,21 – 3,28 (m, 2 H, valeroyl-CH_2); 3,29 – 3,36 (m, 1 H, H-6a); 3,56 – 3,62 (m, 1 H, H-6a); 4,19 – 4,23 (t, 1 H, Fmoc-CH); 4,41 – 4,43 (d, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,46 – 4,47 (m, 1 H, Asp-CH); 5,10 – 5,12 (m, 1 H, H-5); 5,13 (s, 1 H, H-1); 5,20 – 5,21 (dd, 1 H, H-4); 5,22 – 5,25 (dd, 1 H, H-2); 5,32 – 5,33 (dd, 1 H, H-3); 5,86 – 5,89 (t, 1 H, 6-Desoxy-6-N*H*); 5,93 – 5,96 (d, 1 H, Asp-α-N*H*); 6,59 (s, 1 H, Fmoc-N*H*); 7,28 – 7,34 (m, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,38 – 7,41 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,57 – 7,59 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,75 – 7,77 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,7 (1 C, CH_3 SEt); 20,5 – 20,8 (3 C, Acetyl-CH_3); 22,3 (1 C, CH_2 SEt); 25,4 (1 C, valeroyl-CH_2); 28,0 (3 C, CH_3 *t*Bu); 28,7 (1 C, valeroyl-CH_2); 35,6 (1 C, valeroyl-CH_2); 37,5 (1 C, Asp-CH_2); 38,9 (1 C, valeroyl-CH_2); 39,1 (1 C, C-6); 47,1 (1 C, Fmoc-CH); 51,1 (1 C, Asp-CH); 67,0 (1 C, C-4); 67,0 (1 C, Fmoc-CH_2); 69,3 (1 C, C-3); 69,6 (1 C, C-5); 71,3 (1 C, C-2); 81,7 (1 C, C *t*Bu); 82,1 (1 C, C-1); 120,0 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 124,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,0 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,7 – 129,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,2 (2 C,

Fmoc-C_{Ar}); 143,6 (1 C, Fmoc-CO); 169,7 - 170,1 (3 C, Acetyl-COOR); 170,3 (1 C, Asp-COO*t*Bu); 170,4 (valeroyl-CONH); 172,4 (1 C, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 841,35): 842,5 $[M+H]^+$, 863,9 $[M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{42}H_{55}N_3O_{13}S \cdot H_2O$ (859,98):

berechnet: C 58,66; H 6,68; N 4,89; O 26,05; S 3,73;

gefunden: C 60,00; H 7,28; N 4,69; S 3,81.

5.2.3 Synthesen zum Kapitel 4.2.3

2-Propinyl-β-D-Glucopyranose (1f)[179]

Pentaacetylglucose (7,8 g, 20 mmol) und Propargylalkohol (1,4 g, 25 mmol) wurden in trockenem DCM (50 ml) vorgelegt und auf 0 ^{0}C im Eisbad abgekühlt. Dann wurde eine Lösung von BF_3 in Diethylether (25 mmol) zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt für weitere 2 h und überwacht den Fortschritt mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1). Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Eis gegossen, mit Natriumbicarbonat neutralisiert und das System mit DCM (3x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Das ölige Rohprodukt wird der Kristallisation aus Ethanol unterworfen; dabei fällt das Tetraacetat **2x** als weißer Feststoff aus.

Ausbeute: 4,9 g (63 %, 12,6 mmol)

Smp: 117-119 ^{0}C (Lit.: 118 – 119 ^{0}C)[179]

$[\alpha]_D^{20}$ = - 21 (*c* 1, CH_3Cl) (Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = - 50 (*c* ~2, CH_3Cl))[179]

Entschützung nach AAV 3 lieferte das Rohprodukt von Glucosid **1f** als farbloses Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

Azido-β-D-Glucopyranose (1g)[166]

Eine Suspension von D-Glucose (1,8 g, 10 mmol) in Acetanhydrid (4,8 ml, 51 mmol) wird im Eisbad auf 0 ^{0}C abgekühlt und mit einer Lösung von HBr in Eisessig (30 %, 2,7 ml, 10 mmol) versetzt. Bei Raumtemperatur wurde gerührt bis eine klare Lösung eingetreten ist. Dann wurde wieder im Eisbad abgekühlt und das System langsam mit mehr HBr-Lösung (30 %, 5,4 ml, 20 mmol) behandelt. Anschließend wurde für weitere 2 h gerührt und der Fortschritt der Reaktion mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) kontrolliert. Nach Umsetzung

der Edukte wurde zur Hydrolyse auf Eis gegossen, für weitere 2 h gerührt, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung vorsichtig neutralisiert und anschließend mit DCM (3x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, am Vakuum eingeengt und noch zweimal mit Toluol coevaporiert. Das rohe Glucosylbromid wurde nachfolgend wieder in DCM (50 ml) aufgenommen und sukzesive mit Natriumazid (1,3 g, 20 mmol), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (510 mg, 1,5 mmol) und einer wässrigen Lösung von Natriumcarbonat (1 M, 70 ml) versetzt. Das Zwei-Phasen-System wurde für 1,5 h heftig gerührt, danach mit mehr Methylenchlorid (50 ml) verdünnt und anschließend wurde die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) gereinigt. Man erhält **1g** als weißen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 3,4 g (91 %, 9,1 mmol)

^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur[166] angegebenen überein.

Azido-β-D-Galaktopyranose (1h)[166]

Eine Suspension von D-Galaktose (1,8 g, 10 mmol) in Acetanhydrid (4,8 ml, 51 mmol) wird im Eisbad auf 0 ^{0}C abgekühlt und mit einer Lösung von HBr in Eisessig (30 %, 2,7 ml, 10 mmol) versetzt. Bei Raumtemperatur wurde gerührt bis eine klare Lösung eingetreten ist. Dann wurde wieder im Eisbad abgekühlt und das System langsam mit mehr HBr-Lösung (30 %, 5,4 ml, 20 mmol) behandelt. Anschließend wurde für weitere 2 h gerührt und der Fortschritt der Reaktion mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) kontrolliert. Nach Umsetzung der Edukte wurde zur Hydrolyse auf Eis gegossen, für weitere 2 h gerührt, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung vorsichtig neutralisiert und anschließend mit DCM (3x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, am Vakuum eingeengt und noch zweimal mit Toluol coevaporiert. Das rohe Galaktosylbromid wurde wieder in DCM (50 ml) aufgenommen und sukzesive mit Natriumazid (1,3 g, 20 mmol), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (510 mg, 1,5 mmol) und einer wässrigen Lösung von Natriumcarbonat (1 M, 70 ml) versetzt. Das Zwei-Phasen-System wurde für 1,5 h heftig gerührt, danach mit mehr Methylenchlorid (50 ml) verdünnt und anschließend wurde die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) gereinigt. Man erhält **1h** als weißen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 3,2 g (86 %, 8,6 mmol)

^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur[166] angegebenen überein.

Azido-α-D-Mannopyranose (1i)[166]

Eine Suspension von D-Mannose (1,8 g, 10 mmol) in Acetanhydrid (4,8 ml, 51 mmol) wird im Eisbad auf 0 ^{0}C abgekühlt und mit einer Lösung von HBr in Eisessig (30 %, 2,7 ml, 10 mmol) versetzt. Bei Raumtemperatur wurde gerührt bis eine klare Lösung eingetreten ist. Dann wurde wieder im Eisbad abgekühlt und das System langsam mit mehr HBr-Lösung (30 %, 5,4 ml, 20 mmol) behandelt. Anschließend wurde für weitere 2 h gerührt und der Fortschritt der Reaktion mittels DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) kontrolliert. Nach Umsetzung der Edukte wurde zur Hydrolyse auf Eis gegossen, für weitere 2 h gerührt, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung vorsichtig neutralisiert und anschließend mit DCM (3x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, am Vakuum eingeengt und noch zweimal mit Toluol coevaporiert. Das rohe Mannosylbromid wurde wieder in DCM (50 ml) aufgenommen und nachfolgend mit Natriumazid (1,3 g, 20 mmol), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (510 mg, 1,5 mmol) und einer wässrigen Lösung von Natriumcarbonat (1 M, 70 ml) versetzt. Das Zwei-Phasen-System wurde für 1,5 h heftig gerührt, danach mit mehr Methylenchlorid (50 ml) verdünnt und anschließend wurde die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) gereinigt. Man erhält **1g** als farbloses Öl welches bei kühler Lagerung (<0 ^{0}C) langsam erstarrt.

Ausbeute: 1,9 g (51 %, 5,1 mmol)

^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur[166] angegebenen überein.

2-Propinyl-1-thio-β-D-Glucopyranose (1k)[112]

Zu einer Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranose[161] (1,5 g, 4 mmol) und DIPEA (683 µL, 4 mmol) in entgastem DCM (25 ml) wurde Propargylbromid (80 % in Toluol, 431 µL, 4 mmol) zugetropft und anschließend für 1 h bei RT gerührt. Dann wurde mit Essigester (60 ml) verdünnt und mit Wasser gewaschen (3x 30 ml). Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde am Vakuum eingeengt. Das tetraacetylierte Rohprodukt wurde einer kurzen chromatographischen (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) Reinigung über Kieselgel von geringer Säulenhöhe unterzogen und fiel als weißes, amorphes Pulver an.

Ausbeute: 1,42 g (88 %, 3,5 mmol)

^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur[112] angegebenen überein.

Entschützung nach AAV 3 lieferte das Rohprodukt von Thioglucosid **1k** als farbloses Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

Fmoc-O^{t}Bu-L-Asparaginsäurepropargylamid (4e)

Pentafluorphenylaktivester **4b**[105] (2,9 g, 5 mmol) wurde in Essigsäureethylester (30 ml) gelöst und bei Raumtemperatur für die Dauer von 4 h mit Propargylamin (0,4 g, 7 mmol) behandelt. Nach beendeter Reaktion wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, mit Wasser (3x 50 ml) gewaschen, nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) aufgereiningt. Das Produkt fiel als amorphes, weißes Pulver an.

Ausbeute: 2,2 g (98 %, 4,9 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 16,5 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,45 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 2,20 (s, 1 H, CH propargyl); 2,58 – 2,64 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_A); 2,88 – 2,93 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 3,97 – 4,09 (dt, 2 H, CH_2 propargyl); 4,19 – 4,23 (t, 1 H, Fmoc-CH); 4,18 – 4,48 (m, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,52 (s, 1 H, H_{Asp}-1); 5,95 – 5,97 (d, 1 H, Fmoc-NH); 6,73 (s, 1 H, NH propargyl); 7,29 – 7,33 (dd, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,38 – 7,42 (dd, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,57 – 7,59 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,75 – 7,77 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 28,1 (3 C, CH_3 tBu); 29,4 (1 C, CH_2 propargyl); 37,4 (1 C, Asp-CH_2); 47,2 (1 C, Fmoc-CH); 51,1 (1 C, Asp-CH); 67,2 (1 C, Fmoc-CH_2); 71,8 (1 C, CH propargyl); 79,1 (1 C, C propargyl); 82,1 (1 C, C *t*Bu); 120,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 125,0 – 125,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,1 – 127,2 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,8 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,4 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,7 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 156,1 (1 C, Fmoc-CO); 170.2 (1 C, Asp-COOtBu); 171,1 (1 C, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 448,20): 449,4 $[M+H]^+$.

Elementaranalyse $C_{26}H_{28}N_2O_5$ (448,20):

berechnet:	C 69.63; H 6.29; N 6.25;
gefunden:	C 69.56; H 6.49; N 6.13.

2-Azidoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-Glucopyranosid (2s)[168]

Zu einer Lösung von Pentaacetylglucose (781 mg, 2 mmol) und 2-Azidoethanol[168] (209 mg, 2,4 mmol) in trockenem DCM (20 ml) wurde unter Kühlung im Eisbad eine Lösung von BF_3*Et_2O (8 mmol) zugetropft und das System anschließend für 1 h bei 0 ^{0}C gerührt. Dann ließ man auftauen auf Raumtemperatur und rührte für einer weitere Stunde. Der Fortschritt der Reaktion wurde via DC (Ethylacetat-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach Umsatz der Edukte wurde mit DCM (60 ml) verdünnt, mit Wasser (2x 30 ml) und gesättiger Natriumhydrogencarbonatlösung (2x 30 ml) extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat

wurde die organischen Phase am Vakuum eingeengt. Kristallisation des öligen Rohprodukts aus Essigester lieferte das Produkt **2s** als weißen Feststoff in zufriedenstellender Reinheit nach DC.

Ausbeute: 517 mg (62 %, 1,2 mmol)

Smp.: 114 – 116 ^{0}C (Lit.: 115 – 116 ^{0}C)[170]

^{1}H- und ^{13}C-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur[168,170] angegebenen überein.

2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-β-D-Glucopyranosid (2t)

Entsprechend AAV 9 wurde Glucosid **1f** (2,2 g, 10 mmol) in Pyridin tosyliert und anschließend acetyliert. Das nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung am Vakuum gewonnene Rohprodukt konnte direkt weiter umgesetzt werden. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 → 1:1) erwies sich als außerordentlich langwierig, was an der Bildung von tetraacetyliertem Nebenprodukt von Glucosid **1f** liegen kann. Dessen Retentionsverhalten gleicht nahezu dem des gewünschten Produkts **2t**.

Ausbeute: 0,6 g (12 %, 1,2 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 40.3 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,98 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 1,99 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,03 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,44 (s, 3 H, tosyl CH_3); 2,45 – 2,46 (t, 1 H, CC*H*); 3,73 – 3,78 (m, 1 H, H-5); 4,04 – 4,14 (m, 2 H, H-6a, H-6b); 4,21 – 4,30 (m, 2 H, CH_2CC); 4,68 – 4,70 (d, 1 H, H-1, J = 8,0 Hz); 4,88 – 4,94 (m, 2 H, H-2, H-4); 5,16 – 5,21 (t, 1 H, H-3); 7,33 – 7,35 (d, 2 H, tosyl ar-H); 7,76 – 7,78 (d, 2 H, tosyl ar-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,6 – 20,7 (3 C, Acetyl-CH_3); 21,8 (1 C, tosyl CH_3); 56,0 (1 C, O*C*H_2CC); 67,6 (1 C, C-6); 68,6 (1 C, C-4); 70,8 (1 C, C-2); 71,7 (1 C, C-5); 72,5 (1 C, C-3); 75,7 (1 C, C*C*H); 78,0 (1 C, CH_2*C*CH); 98,0 (1 C, C-1); 128,1 – 130,0 (4 C, tosyl CH); 132,5 – 145,3 (2 C, tosyl C); 169,4 – 170,3 (3 C, Acetyl-COOR).

FAB-MS (m/z = 498,12): 443,0 $[M\text{-}2\text{-propynyl}]^+$;

ESI-MS (m/z = 498,12): 499,3 $[M+H]^+$.

Elementaranalyse $C_{22}H_{26}O_{11}S$ (498,50):

berechnet: C 53,01; H 5,26; O 35,30; S 6,43;

gefunden: C 53,05; H 5,26; S 5,88.

2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-β-D-Glucopyranosid (2t')

Analog AAV 9 wurde Glucosid **1f** (2,2 g, 10 mmol) in Pyridin tosyliert und anschließend benzoyliert. Das nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung am Vakuum gewonnene Rohprodukt konnte ebenfalls direkt weiter umgesetzt werden. Reinigung mittels präparativer Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) lieferte das Produkt als weißen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 6,1 g (89 %, 8,9 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 13.5 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,37 (s, 3 H, tosyl CH_3); 2,42 – 2,44 (t, 1 H, CC*H*); 4,06 – 4,09 (m, 1 H, H-5); 4,17 – 4,21 (dd, 1 H, H-6a); 4,24 – 4,27 (dd, 1 H, H-6b); 4,30 – 4,39 (m, 2 H, C*H*$_2$CC); 5,04 – 5,06 (d, 1 H, H-1, J = 8,0 Hz); 5,36 – 5,41 (t, 1 H, H-4); 5,42 – 5,46 (t, 1 H, H-2); 5,82 – 5,87 (t, 1 H, H-3); 7,22 – 7,54 (m, 11 H, aryl-H); 7,72 – 7,74 (d, 2 H, tosyl ar-H); 7,78 – 7,80 (d, 2 H, aryl-H); 7,84 – 7,86 (d, 2 H, aryl-H); 7,93 – 7,95 (d, 2 H, aryl-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 21,7 (1 C, tosyl CH_3); 56,1 (1 C, O*C*H$_2$CC); 68,1 (1 C, C-6); 69,2 (1 C, C-4); 71,3 (1 C, C-2); 72,3 (1 C, C-5); 72,7 (1 C, C-3); 75,8 (1 C, C*C*H); 78,0 (1 C, CH$_2$*C*CH); 98,3 (1 C, C-1); 128,0 – 145,1 (12 C, aryl); 165,1 – 165,7 (3 C, phenyl-COOR).

FAB-MS (m/z = 684,7): 629,2 $[M\text{-}2\text{-propinyl}]^+$;

ESI-MS (m/z = 684,17): 685,2 $[M+H]^+$.

Elementaranalyse $C_{37}H_{32}O_{11}S$ (684,71):

berechnet:	C 64,90; H 4,71; O 25,70; S 4,68;
gefunden:	C 64,94; H 4,83; S 3,86.

2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-β-D-Glucopyranosid (2u)

Entsprechend AAV 10b wurde Glucosid **2t** (2,5 g, 5 mmol) mit einem Überschuß von Natriumazid (3,9 g, 60 mmol) in wässrigem DMF (55 ml) für die Dauer von 48 h bei 70 ^{0}C umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 → 1:1) erhält man das Produkt **2u** als weißen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 753 mg (38 %, 1,9 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 21.7 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,01 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,04 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,06 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,50 – 2,51 (t, 1 H, CC*H*); 3,19 – 3,23 (dd, 1 H, H-6a); 3,39 – 3,44 (dd, 1 H, H-

6b); 3,71 – 3,76 (m, 1 H, H-5); 4,39 – 4,40 (d, 2 H, C*H*$_2$CC); 4,82 – 4,84 (d, 1 H, H-1, J = 8,0 Hz); 4,95 – 4,99 (t, 1 H, H-4); 5,00 – 5,04 (m, 1 H, H-2); 5,22 – 5,27 (t, 1 H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,5 – 20,6 (3 C, Acetyl-*C*H$_3$); 51,1 (1 C, C-6); 55,9 (1 C, O*C*H$_2$CC); 69,6 (1 C, C-4); 70,9(1 C, C-2); 72,4 (1 C, C-3); 73,8 (1 C, C-5); 75,7 (1 C, C*C*H); 77,9 (1 C, CH$_2$*C*CH); 97,8 (1 C, C-1); 169,4 – 170,2 (3 C, Acetyl-COOR).

FAB-MS (m/z = 369,12): 314,0 $[M\text{-}2\text{-propinyl}]^+$;

ESI-MS (m/z = 369,12): 762,1 $[2M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{15}H_{19}N_3O_8$ (369,33):

berechnet: C 48,78; H 5,19; N 11,38; O 34,66;

Gefunden: C 49,25; H 5,19; N 10,77.

2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-6-azido-β-D-Glucopyranosid (2u')

Wie in AAV 10b beschrieben, wurde Glucosid **2t'** (3,4 g, 5 mmol) mit einem Überschuß von Natriumazid (3,9 g, 60 mmol) in wässrigem DMF (55 ml) für die Dauer von 48 h bei 70 ^{0}C zur Reaktion gebracht. Nach der wässrigen Aufarbeitung und der Reinigung durch Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3 → 1:1) erhält man das Produkt **2u'** als weißen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 2,3 g (84 %, 4,2 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 6.2 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,45 – 2,46 (t, 1 H, CC*H*); 3,31 – 3,35 (dd, 1 H, H-6a); 3,55 – 3,60 (dd, 1 H, H-6b); 4,01 – 4,06 (m, 1 H, H-5); 4,39 – 4,52 (m, 2 H, C*H*$_2$CC); 5,16 – 5,18 (d, 1 H, H-1, J = 7,8 Hz); 5,45 – 5,50 (t, 1 H, H-4); 5,52 – 5,57 (m, 1 H, H-2); 5,90 – 5,95 (t, 1 H, H-3); 7,24 – 7,55 (m, 9 H, aryl-H); 7,79 – 7,84 (d, 2 H, aryl-H); 7,88 – 7,94 (d, 2 H, aryl-H); 7,94 – 8,00 (d, 2 H, aryl-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 51,4 (1 C, C-6); 56,0 (1 C, O*C*H$_2$CC); 70,3 (1 C, C-4); 71,5 (1 C, C-2); 72,7 (1 C, C-3); 74,5 (1 C, C-5); 75,9 (1 C, C*C*H); 78,0 (1 C, CH$_2$*C*CH); 98,2 (1 C, C-1); 128,4 – 133,7 (11 C, aryl); 165,2 – 165,8 (3 C, Phenyl-*C*OOR).

FAB-MS (m/z = 555,5): 577,5 $[M+Na]^+$, 555,0 $[M]^+$.

Elementaranalyse $C_{30}H_{25}N_3O_8$ (555,53):

berechnet: C 64,86; H 4,54; N 7,56; O 23,04;
gefunden: C 65,21; H 4,80; N 6,98.

2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(4-toluolsulfonyl)-1-thio-β-D-Glucopyranosid (2v)

Propargylthioglucosid **1k** (1,2 g, 5 mmol) wurde wie beschrieben nach Entschützung analog AAV 3 in Methanol durch mehrfaches Coevaporieren mit Toluol von Wasser befreit. Das ölige Rohprodukt wurde in Pyridin aufgenommen und analog AAV 9 tosyliert und acetyliert. Nach kurzer säulenchromatographischer Filtration (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) über Kieselgel von geringer Säulenhöhe erhielt man **2v** zunächst als gelbes Öl, welches bei der Trocknung am Vakuum als weißer Schaum erstarrte. Aufgrund seiner Tendenz zu schneller Zersetzung wurde **2v** ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 1,46 g (57 %, 2,8 mmol)

2-Propinyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-1-thio-β-D-Glucopyranosid (2w)

Das Sulfonat **2v** (1 g, 2 mmol) wurde im System Aceton/Wasser analog AAV 10a mit Natriumazid umgesetzt. Kontrolle durch DC (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) zeigte nach ca. 14 h Reaktionsdauer eine starke Zunahme von Nebenprodukten an, so daß die Reaktion abgebrochen wurde. Das nach wässrigem Aufarbeiten angefallene ölige Rohprodukt wurde der Reiningung mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) unterzogen. Dabei konnte eine Hauptfraktion sauber isoliert werden. Die anschließenden spektroskopischen Untersuchungen zeigten jedoch, daß es sich hierbei nicht um das gewünschte Produkt **2w** handelte. Vielmehr fielen das Fehlen des thioglycosidischen Propinylrests und die ungewöhnliche chemische Verschiebung der außerhalb des Pyranoserings liegenden Methylengruppe von C-6 sofort auf. Näherer Vergleich mit Daten der Literatur[186] legten den Schluß nahe, daß es sich hier um das entsprechende Epithio-1,6-anhydro-Derivat handeln muß. Das eigentlich erwünschte Glucosid **2w** konnte nicht isoliert werden.
Ausbeute bezogen auf das Nebenprodukt: 176 mg (29 %, 0,6 mmol)

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5c)

Entsprechend der AAV 11 wurden das Glucosid **2r** (225 mg, 0,6 mmol) und das Asparaginsäurederivat **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol)

der Kupfer(I)-katalysierten Cycloaddition (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) unterworfen. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach Verbrauch der Edukte (ca. 6 h bei RT) wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt einer kurzen säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Das Glycokonjugat **5c** wurde dabei als amorpher, weißer Feststoff gewonnen. Eine wie in AAV 11 beschriebene Unterstützung der Reaktion durch Mikrowellenbestrahlung ($T_{max.}$= 80 ^{0}C, 20 W) führt zu einer Steigerung sowohl der Ausbeute als auch der Reaktionsgeschwindigkeit (20 min.).

Ausbeute: 356 mg (72 %, 0,43 mmol) bei Reaktionsführung an RT

Ausbeute: 430 mg (87 %, 0,52 mmol) bei Mikrowellenunterstützung

$[\alpha]_D^{20}$ = + 1,1 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,11 – 1,14 (t, 3 H, CH_3 SEt); 1,42 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,99 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,02 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,07 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,52 – 2,54 (m, 2 H, CH_2 SEt); 2,60 – 2,64 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 2,89 – 2,93 (d, 1 H, H_{Asp}-2_a); 3.85 (s, 1 H, H-5); 4,18 (s, 1 H, Fmoc-CH); 4,28 (m, 1 H, H-6a); 4,37 – 4,46 (m, 4 H, Fmoc-CH_2, Asp-CH, H-1); 4,51 (s, 3 H, H-6b, Triazol-CH_2); 4,83 – 4,87 (t, 1 H, H-4); 4,94 – 4,99 (t, 1 H, H-2); 5,17 – 5,22 (t, 1 H, H-3); 5,92 (s, 1 H, Fmoc-NH); 7,11 (s, 1 H, Triazol-CH_2N*H*); 7,28 – 7,32 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,37 – 7,41 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,55 – 7,57 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,74 – 7,76 (d, 3 H, Fmoc-CH_{Ar}, Triazol-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,9 (1 C, CH_3 SEt); 20,6 – 20,7 (3 C, Acetyl-CH_3); 24,5 (1 C, CH_2 SEt); 28,1 (3 C, CH_3 *t*Bu); 29,8 (1 C, Triazol-CH_2); 37,3 (1 C, Asp-CH_2); 47,2 (1 C, Fmoc-CH); 51,4 (1 C, Asp-CH); 53,5 (1 C, C-6); 67,3 (1 C, Fmoc-CH_2); 69,8 (2 C, C-4, C-2); 73,5 (1 C, C-3); 76,2 (1 C, C-5); 82,0 (1 C, C tBu); 83,6 (1 C, C-1); 120,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 125,1 – 125,2 (3 C, Fmoc-CH_{Ar}, $CH_{triazol}$); 127,2 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,4 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,7 (1 C, $C_{triazol}$); 156,2 (1 C, Fmoc-CO); 169,4 – 171,3 (5 C, Acetyl-COOR, Asp-COO*t*Bu, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 823,3): 824,1 $[M+H]^+$.

Elementaranalyse $C_{40}H_{49}N_5O_{12}S \cdot H_2O$ (841,3):

berechnet:	C 58,31; H 5,99; N 8,50; S 3,89;
gefunden:	C 58,08; H 5,92; N 8,33; S 3,73.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-α-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5c')

Wie in AAV 11 beschrieben wurden das Glucosid **2r'** (225 mg, 0,6 mmol) und das Asparaginsäurederivat **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) der Kupfer(I)-katalysierten Cycloaddition (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) unterworfen. Der Fortschritt der Reaktion wurde anhand DC (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach Verbrauch der Edukte (ca. 6 h bei RT) wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt einer kurzen säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Das Glycokonjugat **5c'** wurde dabei als amorpher, weißer Feststoff gewonnen. Eine wie in AAV 11 beschriebene Unterstützung der Reaktion durch Mikrowellenbestrahlung ($T_{max.}$= 80 ^{0}C, 30 W) führte zu einer Steigerung sowohl der Ausbeute, als auch der Reaktionsgeschwindigkeit (20 min.).

Ausbeute: 376 mg (76 %, 0,46 mmol) bei Reaktionsführung an RT

Ausbeute: 464 mg (94 %, 0,57 mmol) bei Mikrowellenunterstützung

$[\alpha]_D^{20}$ = + 89 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,00 – 1,04 (t, 3 H, CH_3 SEth); 1,42 (s, 9 H, CH_3 tBu); 1,99 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,03 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,08 (s, 6 H, Acetyl-CH_3); 2,13 – 2,15 (m, 2 H, CH_2 SEth); 2,58 – 2,63 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 2,89 – 2,93 (d, 1 H, H_{Asp}-2_a); 4,17 – 4,20 (t, 1 H, Fmoc-CH); 4,28 – 4,34 (m, 1 H, H-6a); 4,40 – 4,43 (m, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,48 – 4,51 (m, 4 H, H-6b, Asp-CH, Triazol-CH_2); 4,55 – 4,69 (m, 1 H, H-5); 4,74 – 4,79 (t, 1 H, H-4); 4,91 – 4,95 (dd, 1 H, H-2); 5,31 – 5,36 (t, 1 H, H-3); 5,58 – 5,59 (d, 1 H, H-1, J = 5,31 Hz); 5,89 – 5,91 (d, 1 H, Fmoc-NH); 7,03 (s, 1 H, Triazol-CH_2N*H*); 7,27 – 7,31 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,37 – 7,41 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,55 – 7,56 (d, 3 H, Fmoc-CH_{Ar}, Triazol-H); 7,74 – 7,76 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,6 (1 C, CH_3 SEt); 21,0 – 21,1 (3 C, Acetyl-CH_3); 24,1 (1 C, CH_2 SEth); 28,4 (3 C, CH_3 tBu); 35,5 (1 C, Triazol-CH_2); 37,6 (1 C, Asp-CH_2); 47,5 (1 C, Fmoc-CH); 51,0 (1 C, C-6); 51,5 (1 C, Asp-CH); 67,5 (1 C, Fmoc-CH_2); 68,4 (1 C, C-5); 70,4 (1 C, C-4); 70,5 (1 C, C-3); 70,9 (1 C, C-2); 81,7 (1 C, C-1); 82,3 (1 C, C tBu); 120,4 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 124,2 (1 C, $CH_{triazol}$); 125,3 – 125,4 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,4 – 127,5 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 128,2 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,6 – 141,7 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 145,1 (1 C, $C_{triazol}$); 156,4 (1 C, Fmoc-CO); 170,2 (3 C, Acetyl-COOR); 171,0 (1 C, Asp-COOtBu); 171,4 (1 C, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 823,3): 824,3 $[M+H]^+$.

Elementaranalyse $C_{40}H_{49}N_5O_{12}S$ (823,3):

berechnet: C 58,31; H 5,99; N 8,50; S 3,89;

gefunden: C 58,32; H 6,18; N 7,94; S 3,68.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(ethylthio-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-α-D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5c'')

Analog AAV 11 wurden das Mannosid **2r''** (225 mg, 0,6 mmol) und das Asparaginsäurederivat **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) der Kupfer(I)-katalysierten Cycloaddition (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) unterworfen. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach Verbrauch der Edukte (ca. 6 h bei RT) wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt einer kurzen säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Das Glycokonjugat **5c** wurde dabei als amorpher, weißer Feststoff gewonnen. Eine wie in AAV 11 beschriebene Unterstützung der Reaktion durch Mikrowellenbestrahlung ($T_{max.}$= 80 ^{0}C, 20 W) führt zu einer Steigerung sowohl der Ausbeute als auch der Reaktionsgeschwindigkeit (30 min.).

Ausbeute: 356 mg (72 %, 0,43 mmol) bei Reaktionsführung an RT

Ausbeute: 450 mg (91 %, 0,55 mmol) bei Mikrowellenunterstützung

$[\alpha]_D^{20}$ = + 32,2 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,02 (t, 3 H, CH_3 SEt); 1,41 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,97 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,09 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,13 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,16 – 2,23 (m, 2 H, CH_2 SEt); 2,59 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 2,88 (d, 1 H, H_{Asp}-2_a); 4,18 (t, 1 H, Fmoc-CH); 4,29 – 4,36 (m, 1 H, H-6b); 4,40 – 4,52 (m, 7 H, Fmoc-CH_2, H-6a, Asp-CH, Triazol-CH_2, H-5); 5,05 – 5,06 (m, 1 H, H-4); 5,09 – 5,30 (m, 3 H, H-3, H-2, H-1); 5,90 (d, 1 H, Fmoc-NH); 7,06 (s, 1 H, Triazol-CH_2N*H*); 7,29 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,34 – 7,40 (m, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,54 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,61 (s, 1 H, Triazol-H); 7,74 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,4 (1 C, CH_3 SEt); 20,6 – 20,9 (3 C, Acetyl-CH_3); 25,0 (1 C, CH_2 SEt); 28,1 (3 C, CH_3 tBu); 35,1 (1 C, Triazol-CH_2); 37,3 (1 C, Asp-CH_2); 47,2 (1 C, Fmoc-CH); 51,0 (1 C, C-6); 51,3 (1 C, Asp-CH); 67,2 (1 C, Fmoc-CH_2); 67,7 (1 C, C-4); 69,2 (1 C, C-2); 69,5 (1 C, C-5); 71,0 (1 C, C-3); 81,9 (2 C, C-1, C *t*Bu); 120,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 125,0 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,8 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127.9 (1 C, $CH_{triazol}$); 141,3 – 143,7 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 145,5 (1 C, $C_{triazol}$); 156,1 (1 C, Fmoc-CO); 169,7 – 170,1 (3 C, Acetyl-COOR); 170,6 (1 C, Asp-COOtBu); 171,0 (1 C, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 823,3): 824,0 $[M+H]^+$.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5d)

Entsprechend der AAV 11 wurden das Glucosid **1g** (224 mg, 0,6 mmol) und das Asparaginsäurederivat **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) der Kupfer(I)-katalysierten Cycloaddition (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) unterworfen. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Schon nach 5 Minuten war Edukt **1g** aufgebraucht, dann wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt einer kurzen säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Das Glycokonjugat **5d** wurde dabei als amorpher, weißer Feststoff gewonnen.

Ausbeute: 482 mg (98 %, 0,59 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = - 13,6 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,42 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,83 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 1,99 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,05 (s, 6 H, Acetyl-CH_3); 2,60 – 2,65 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_A); 2,89 – 2,93 (d, 1 H, H_{Asp}-2_B); 3,96 – 3,97 (d, 1 H, H-5), 4,10 – 4,13 (d, 1 H, H-6a); 4,18 – 4,21 (t, Fmoc-CH); 4,24 – 4,28 (dd, 1 H, H-6b); 4,42 (s, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,53 (s, 3 H, Asp-CH, Triazol-CH_2); 5,21 – 5,23 (d, 1 H, H-4); 5,39 – 5,40 (d, 2 H, H-3, H-2); 5,80 – 5,82 (d, 1 H, H-1, J = 5,8 Hz); 5,92 – 5,94 (d, 1 H, Fmoc-NH); 7,04 (s, 1 H, Triazol-CH_2N*H*); 7,29 – 7,32 (m, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,37 – 7,41 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,56 – 7,58 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,74 – 7,76 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,79 (s, 1 H, Triazol-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,2 – 20,7 (4 C, Acetyl-CH_3); 28,1 (3 C, CH_3 tBu); 35,2 (1 C, Triazol-CH_2); 37,4 (1 C, Asp-CH_2); 47,2 (1 C, Fmoc-CH); 51,2 (1 C, Asp-CH); 61,6 (1 C, C-6); 67,2 (1 C, Fmoc-CH_2); 67,7 (1 C, C-4); 70,4 (1 C, C-2); 72,6 (1 C, C-3); 75,2 (1 C, C-5); 82,0 (1 C, C tBu); 85,8 (1 C, C-1); 120,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 125,1 (1 C, $CH_{triazol}$); 125,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,1 – 127,8 (4 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,4 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 141,4 (1 C, $C_{triazol}$); 143,7 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 156,1 (1 C, Fmoc-CO); 168,9 – 170,6 (4 C, Acetyl-COOR); 170,7 (1 C, Asp-COOtBu); 171,1 (1 C, Asp-CONH).

FAB-MS (m/z = 821,1): 822,3 $[M+H]^+$;

ESI-MS (m/z = 821,1): 822,6 $[M+H]^+$, 843,8 $[M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{40}H_{47}N_5O_{14}$ (821,1):

berechnet: C 58,46; H 5,76; N 8,52;
gefunden: C 58,54; H 5,73; N 8,34.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5d')

Eine Lösung des Galaktosids **1h** (224 mg, 0,6 mmol) und des Asparaginsäurederivats **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) wurde analog der AAV 11 der Kupfer(I)-katalysierten Cycloaddition (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) unterzogen. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) beobachtet. Nach Verbrauch des Galaktosids **1h** (nach ca. 5 min. bei RT) wurde am Vakuum eingeengt, wobei das Produkt als farbloser Niederschlag ausfällt. Das Glycokonjugat **5d'** konnte dann als amorpher, weißer Feststoff abfiltriert werden. Eine chromatographische Reinigung des Rohprodukts war nicht erforderlich. Nach Trocknung am Vakuum bestätigte die elementaranalytische Untersuchung die befriedigende Reinheit des Produkts **5d'**.

Ausbeute: 463 mg (94 %, 0,56 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 21 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,42 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,84 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 1,99 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,02 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,21 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,61 – 2,66 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_A); 2,89 – 2,94 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 4,08 – 4,12 (m, 1 H, H-6_a); 4,16 – 4,22 (m, 3 H, H-6_b, H-5, Fmoc-CH); 4,41 – 4,43 (d, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,53 – 4,55 (d, 3 H, Asp-CH, Triazol-CH_2); 5,22 – 5,26 (dd, 1 H, H-3); 5,50 – 5,54 (m, 2 H, H-4, H-2); 5,78 – 5,80 (d, 1 H, H-1, J = 9,0 Hz); 5,96 – 5,98 (d, 1 H, Fmoc-NH); 7,11 (s, 1 H, Triazol-CH_2N*H*); 7,27 – 7,31 (m, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,38 – 7,41 (dd, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,57 – 7,58 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,74 – 7,76 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,83 (s, 1 H, Triazol-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,2 – 20,7 (4 C, Acetyl-CH_3); 28,0 (3 C, CH_3 *t*Bu); 35,1 (1 C, Triazol-CH_2); 37,4 (1 C, Asp-CH_2); 47,2 (1 C, Fmoc-CH); 51,2 (1 C, Asp-CH); 61,2 (1 C, C-6); 66,8 (1 C, C-2); 67,2 (1 C, Fmoc-CH_2); 67,9 (1 C, C-4); 70,8 (1 C, C-3); 74,0 (1 C, C-5); 81,9 (1 C, C *t*Bu); 86,3 (1 C, C-1); 120,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 121,1 (1 C, $CH_{triazol}$); 125,0 – 125,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,1 – 127,8 (4 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,3 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,7 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 145,2 (1 C, $C_{triazol}$); 156,1 (1 C, Fmoc-CO); 169,0 – 170,3 (4 C, Acetyl-COOR); 170,6 (1 C, Asp-COOtBu); 171,0 (1 C, Asp-CONH).

FAB-MS (m/z = 821,1): 822,6 $[M+H]^+$;

ESI-MS (m/z = 821,1): 822,5 $[M+H]^+$, 843,7 $[M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{40}H_{47}N_5O_{14}$ (821,1):

berechnet: C 58,46; H 5,76; N 8,52;

gefunden: C 58,29; H 5,59; N 8,84.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-mannopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5d'')

In Analogie zur AAV 11 wurden das Glucosid **1i** (224 mg, 0,6 mmol) und das Asparaginsäurederivat **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) der Kupfer(I)-katalysierten Cycloaddition (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) unterworfen. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach Verbrauch des Edukts **1i** (nach ca. 1 h bei RT) wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt einer kurzen säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Das Mannosid **5d''** wurde nach anschließender Trocknung am Vakuum als amorpher, weißer Schaum gewonnen.

Ausbeute: 320 mg (65 %, 0,39 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = - 9,1 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,41 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,98 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,07 (s, 6 H, Acetyl-CH_3); 2,09 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,59 – 2,65 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_A); 2,83 – 2,88 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 3,97 (s, 1 H, H-5); 4,16 – 4,19 (m, 2 H, H-6_a, Fmoc-CH); 4,25 – 4,30 (dd, 1 H, H-6_b,); 4,40 – 4,41 (d, 2 H, Fmoc-CH_2); 4,50 – 4,51 (d, 3 H, Asp-CH, Triazol-CH_2); 5,232 – 5,33 (m, 2 H, H-3, H-4); 5,68 (s, 1 H, H-2); 5,97 – 5,99 (d, 1 H, Fmoc-NH); 6,19 (s, 1 H, H-1); 7,26 – 7,29 (t, 3 H, Triazol-CH_2N*H*, Fmoc-CH_{Ar}); 7,36 – 7,39 (dd, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,55 – 7,56 (m, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,73 – 7,74 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,81 (s, 1 H, Triazol-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,5 – 21,0 (4 C, Acetyl-CH_3); 28,0 (3 C, CH_3 *t*Bu); 35,0 (1 C, Triazol-CH_2); 37,4 (1 C, Asp-CH_2); 47,1 (1 C, Fmoc-CH); 51,3 (1 C, Asp-CH); 62,2 (1 C, C-6); 65,0 (1 C, C-4); 67,1 (1 C, Fmoc-CH_2); 68,8 (1 C, C-2); 70,7 (1 C, C-3); 75,5 (1 C, C-5); 81,8 (1 C, C *t*Bu); 84,7 (1 C, C-1); 120,0 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 121,8 (1 C, $CH_{triazol}$); 125,0 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,1 – 127,7 (4 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,3 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,6 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 144,7 (1 C, $C_{triazol}$); 156,0 (1 C, Fmoc-CO); 169,3 – 170,6 (4 C, Acetyl-COOR); 170,7 (1 C, Asp-COOtBu); 170,8 (1 C, Asp-CONH).

FAB-MS (m/z = 821,1): 822,2 $[M+H]^+$;

ESI-MS (m/z = 821,1): 822,5 $[M+H]^+$, 843,9 $[M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{40}H_{47}N_5O_{14}$ (821,1):

berechnet: C 58,46; H 5,76; N 8,52;

gefunden: C 58,55; H 5,69; N 8,46.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1*N*-ethyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5e)

Entsprechend der AAV 11 wurden das Glucosid **2s** (250 mg, 0,6 mmol) und das Asparaginsäurederivat **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) der Kupfer(I)-katalysierten (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$), 1,3-dipolaren Cycloaddition unterworfen. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach Verbrauch der Edukte (ca. 1,5 h bei RT) wurde am Vakuum eingeengt und das Rohprodukt einer kurzen säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Das Glycokonjugat **5e** wurde dabei als amorpher, weißer Schaum gewonnen. Eine wie in AAV 11 beschriebene Unterstützung der Reaktion durch Mikrowellenbestrahlung führte zu keiner Steigerung der Ausbeute und erwies sich als nicht erforderlich.

Ausbeute: 447 mg (86 %, 0,52 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = - 0,9 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,41 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,96 (s, 6 H, Acetyl-CH_3); 2,00 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,06 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,67 – 2,72 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_A); 2,85 – 2,92 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 3,66 – 3,68 (d, 1 H, H-5); 3,84 – 3,90 (t, 1 H, OC$H_a$$CH_2$N); 4,06 – 4,24 (m, 4 H, H-6a, OC$H_b$$CH_2$N, H-6b, Fmoc-CH); 4,37 – 4,43 (m, 4 H, Fmoc-CH_2, H-1, OCH_2CH_aN); 4,49 – 4,55 (m, 4 H, OCH_2CH_bN, Asp-CH, Triazol-CH_2); 4,92 – 4,97 (t, 1 H, H-2); 5,01 – 5,06 (t, 1 H, H-4); 5,13 – 5,17 (t, 1 H, H-3); 6,09 – 6,10 (d, 1 H, Fmoc-NH); 7,29 – 7,30 (m, 4 H, Triazol-CH_2N*H*, Fmoc-CH_{Ar}, Triazol-H); 7,36 – 7,40 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,56 – 7,58 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,73 – 7,75 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,3 (2 C, Acetyl-CH_3); 20,4 (1 C, Acetyl-CH_3); 20,5 (1 C, Acetyl-CH_3); 27,8 (3 C, CH_3 *t*Bu); 35,0 (1 C, Triazol-CH_2); 37,3 (1 C, Asp-CH_2); 47,0 (1 C, Fmoc-CH); 50,0 (1 C, OCH_2CH_2N); 51,2 (1 C, Asp-CH); 61,6 (1 C, C-6); 67,0 (1 C, OCH_2CH_2N); 67,4 (1 C, Fmoc-CH_2); 68,1 (1 C, C-5); 70,8 (1 C, C-4); 71,7 (1 C, C-3); 72,2 (1 C, C-2); 81,5 (1 C, C *t*Bu); 100,3 (1 C, C-1); 119,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 125,1 (1 C, $CH_{triazol}$); 125,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,1 – 127,7 (4 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,2 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,5 (1 C, $C_{triazol}$); 143,6 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 155,9 (1 C, Fmoc-CO); 169,2 – 170,4 (4 C, Acetyl-COOR); 170,5 (1 C, Asp-COO*t*Bu); 170,9 (1 C, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 865,34): 866,5 $[M+H]^+$, 887,8 $[M+Na]^+$.

Elementaranalyse $C_{42}H_{51}N_5O_{15}\cdot 4H_2O$ (937,94):

berechnet: C 53,78; H 6,34; N 7,47; O 32,41;

gefunden: C 54,20; H 6,11; N 7,30.

Versuche zur Glycosylierung von Cholesterin

Eine Lösung von Glucosid (1 mmol) und Cholesterin (1,2 mmol, 0,46 g) in trockenem, entgastem Methylenchlorid (10 ml) über Molsieb 4 Å (1,0 g) wurde unter Eiskühlung auf 0 ^{0}C mit *N*-Iodsuccinimid (5 mmol, 1,13 g) und Trimethylsilyltriflat (1,6 mmol, 281 µl) versetzt. Nach ca. 5 Minuten zeigte eine Rotfärbung die Bildung von I_2 an. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach 30 Minuten rühren unter Eiskühlung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und rührte für eine weitere Stunde. Nach Umsetzung der Edukte wurde mit weiterem Dichlormethan (50 ml) verdünnt und mit Wasser (30 ml) versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde diese mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (3x 50 ml) extrahiert und anschließend noch mit Wasser (3x 50 ml) gewaschen.

Wie bereits in Kapitel 4.2.3 (Abbildung 28) ausgeführt wurde, führten die Umsetzungen sowohl fertiger Buildingblocks **5b**, **5c'** als auch des 6-Azido-6-desoxy-glucosids **2r'** mit Cholesterin nicht zu den gewünschten Glycokonjugaten.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-(2-propinyl)-β-D-glucopyranos-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5f)

Eine Lösung des Glucosid **2u** (221 mg, 0,6 mmol) und des Asparaginsäurederivats **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (7 ml) wurde anaolg AAV 11 bei 0 ^{0}C mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) und Kupfer(I)katalysator (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) behandelt. Dann ließ man auf Raumtemperatur erwärmen. Der Fortschritt der Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) überwacht. Nach 0.5 h rühren an RT war Edukt **2u** verbraucht und das Reaktionsgemisch wurde am Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde einer kurzen säulenchromatographischen Reiningung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Das Glycokonjugat **5f** konnte dabei als amorpher, weißer Feststoff isoliert werden. Als Nebenprodukt dieser Reaktion fiel auch Dimer **5h** an, doch ließ es sich hierbei nicht sauber isolieren.

Ausbeute: 0,3 g (61 %, 0,37 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = - 9.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,42 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 1,99 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,02 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,03 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,48 (s, 1 H, CC*H*); 2,57 – 2,62 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_A); 2,88 – 2,93 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 3,80 – 3,95 (t, 1 H, H-5); 4,18 – 4,27 (m, 4 H, H-6a, Fmoc-CH, CH_2CC); 4,36 – 4,63 (m, 7 H, H-6b, Fmoc-CH_2, Asp-CH, Triazol-CH_2, H-1); 4,81 – 4,88 (t, 1 H, H-4); 4,94 – 4,98 (t, 1 H, H-2); 5,18 – 5,24 (t, 1 H, H-3); 5,89 – 5,91 (d, 1 H, Fmoc-NH); 7,07 (s, 1 H, Triazol-CH_2N*H*); 7,28 – 7,31 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,37 – 7,41 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,55 – 7,57 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,66 (s, 1 H, Triazol-H); 7,74 – 7,76 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,6 – 20,7 (3 C, Acetyl-CH_3); 28,1 (3 C, CH_3 *t*Bu); 35,2 (1 C, Triazol-CH_2); 37,2 (1 C, Asp-CH_2); 47,2 (1 C, Fmoc-CH); 51,0 (1 C, Asp-CH); 56,6 (1 C, O*C*H_2CC); 60,4 (1 C, C-6); 67,3 (1 C, Fmoc-CH_2); 69,9 (1 C, C-4); 70,9 (1 C, C-2); 72,4 (1 C, C-3); 72,6 (1 C, C-5); 76,2 (1 C, C*C*H); 78,0 (1 C, CH_2*C*CH); 82,0 (1 C, C *t*Bu); 98,4 (1 C, C-1); 120,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 125,1 (1 C, $CH_{triazol}$); 125,1 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,2 – 127,9 (4 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,4 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 141,4 (1 C, $C_{triazol}$); 143,7 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 156,9 (1 C, Fmoc-CO); 169,4 – 170,1 (3 C, Acetyl-COOR); 170,7 (1 C, Asp-COOtBu); 171,2 (1 C, Asp-CONH).

ESI-MS (m/z = 817,8): 840 $[M+Na]^+$, 817 $[M]^+$.

Elementaranalyse $C_{41}H_{47}N_5O_{13}\cdot 5H_2O$ (907,8):

berechnet: C 54,24; H 6,33; N 7,71; O 31,72;

gefunden: C 54,25; H 5,89; N 7,21.

*tert.*Butyl-*N*^{2}-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-{[1-(2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-1-(2-propinyl)-β-D-glucopyranos-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-L-α-asparaginat (5f')

Entsprechend der AAV 11 wurden das Glucosid **2u'** (333 mg, 0,6 mmol) und das Asparaginsäurederivat **4e** (269 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) gelöst und bei 0 ^{0}C mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) und der Kupfer(I)-Spezies (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3$PCuI) versetzt. Man rührte weiter unter Eiskühlung, wobei der Fortschritt der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt wurde. Schon nach kurzer Zeit (< 20 min.) war Edukt **2u'** verbraucht. Dann wurde am Vakuum eingeengt

und das Rohprodukt der säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Dabei konnte eine Hauptfraktion eluiert werden die sich nicht weiter chromatographisch auftrennen ließ und nach DC sauber war. Die Untersuchung dieser Fraktion mittels Kernresonanzspektroskopie und ESI Massenspektrometrie machte jedoch deutlich, daß es sich bei ihr um eine komplexe Mischung aus Produkt **5f'** und höherer, cyclischer Oligomere aus Nebenreaktionen handelte. Dabei ähnelte das Protonenresonanzspektrum dem zu erwartenden Befund so sehr, daß nur das Verhältnis charakteristischer Signale (z.B. H-1:H triazol) drastisch auffiel. Demnach traten 10 bis 15 mal mehr heterocylische Protonen auf als zu erwarten war! Eine Isolierung des sauberen Glucosids **5f'** gelang nicht.

Ausbeute: 312 mg Rohprodukt

ESI-MS (m/z = 1003,36 für **5f'**): 1111,6 $[Dimer+H]^+$, 1667,4 $[Trimer+H]^+$.

Versuche zur Cyclisierung der bidenten Glucoside 2u und 2u'

Einen Überblick über die dazu unternommen Experimente sowie die dabei erzielten Resultate wurde bereits unter Kapitel 4.2.3 in Tabelle 10 geliefert. Die Darstellung der monomeren Glucoside **5g** und **5g'** gelang nicht, daher wird im Folgenden lediglich die Synthese der Dimere **5h** und **5h'** beschrieben.

Bis-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-*O*,6-*N*-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl-4-methyliden)-β-D-glucopyranoside (5h)

Wie unter AAV 11 beschrieben wurde das Glucosid **2u** (221 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) gelöst, mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) und Kupferspezies (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) versetzt und für die Dauer von 0.5 h durch Mikrowellenbestrahlung ($T_{max.}$= 80 ^{0}C, 30 W) zur Reaktion gebracht. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach Verbrauch der Edukte wurde filtriert und das Filtrat am Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde einer kurzen säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) unterzogen. Das Glycokonjugat **5h** wurde als amorpher weißer Feststoff in moderaten Ausbeuten gewonnen. Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur führte zu einem vergleichbaren Ergebnis, jedoch erhöhte sich die Reaktionsdauer bis zum vollständigen Verbrauch der Edukte auf 12 h. Eine Verlängerung der Bestrahlungsdauer (> 1 h) führte ebenso wie eine Erhöhung der Reaktionstemperatur bzw. der Strahlungsleistung (> 30 W) zu Zersetzung und drastischen Ausbeuteeinbußen.

Ausbeute: 120 mg (54 %, 0,32 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = + 14.4 (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,00 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,05 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,11 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 4,07 – 4,14 (m, 1 H, H-5); 4,29 – 4,38 (dd, 1 H, H-6a); 4,47 – 4,56 (m, 2 H, OCH_aH_b, H-1); 4,59 (s, 1 H, H-6b); 4,82 – 4,90 (t, 1 H, H-4); 4,96 – 5,06 (m, 2 H, H-2, OCH_aH_b); 5,20 – 5,27 (t, 1 H, H-3); 7,34 (s, 1 H, triazol H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,5 – 20,6 (3 C, Acetyl-CH_3); 50,7 (1 C, C-6); 65,0 (1 C, OCH_2); 69,8 (1 C, C-4); 71,1 (1 C, C-2); 72,1 (1 C, C-5); 72,3 (1 C, C-3); 101,4 (1 C, C-1); 125,0 (1 C, triazol *C*); 144,9 (1 C, triazol *C*H); 169,3 – 170,0 (3 C, Acetyl-*C*OOR).

ESI-MS (m/z = 738,6): 740 $[M+H]^+$, 762 $[M+Na]^+$;
HRFD-MS: berechnet m/z = 739,24171 $[M+H]^+$;
gefunden m/z = 739,24161.

Elementaranalyse $C_{30}H_{38}N_6O_{16}\cdot H_2O$ (756,6):
berechnet: C 47,62; H 5,33; N 11,11;
gefunden: C 48,01; H 5,60; N 10,98.

Bis-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-desoxy-1-*O*,6-*N*-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl-4-methyliden)-β-D-glucopyranoside (5h')

Entsprechend AAV 11 wurde Glucosid **2u'** (333 mg, 0,6 mmol) in Toluol (5 ml) gelöst, mit DIPEA (310 µl, 1,8 mmol) und Kupferkatalysator (24 mg, 0,06 mmol $(EtO)_3PCuI$) versetzt und für die Dauer von 12 h ohne Mikrowellenbestrahlung zur Reaktion gebracht. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) verfolgt. Nach Verbrauch der Edukte wurde filtriert und das Filtrat am Vakuum eingeengt. Eine säulenchromatographische Reiningung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1 → Essigester 100 %) des Rohprodukts lieferte keine brauchbaren Reinfraktionen von Reaktionsprodukten die näher analysiert hätten werden können. Das Glycokonjugat **5h'** konnte nicht isoliert werden. Eine Untersuchung des Rohprodukts mittels FAB Massenspektrometrie zeigte das Vorhandensein höherer Polymerisationsprodukte. Weder die Durchführung der Reaktion bei 0 ^{0}C noch die Zugabe des Katalysators in äquivalenten Mengen führte zum gewünschten Produkt **5h'**.
Ausbeute: 271 mg Rohprodukt
FAB-MS: m/z = 1111.6 $[Dimer+H]^+$, 1667.4 $[Trimer+H]^+$, 2223.7 $[Tetramer+H]^+$.

5.2.4 Synthesen zum Kapitel 4.2.4

3-Bromprop-2-inyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-Glucopyranosid (2y)

Zu einer Lösung des Glucosids **2x** (2,0 g, 5,3 mmol) in Aceton (50 ml) wurden aufeinanderfolgend unter initialer Kühlung im Eisbad *N*-Bromsuccinimid (6,6 g, 37,3 mmol) und Silbernitrat (720 mg, 4,3 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach weiteren 3 h rühren zeigte die Reaktionskontrolle mittels DC (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) die vollständige Umsetzung des Edukts **2x** an. Folgend wurde mit Essigester (100 ml) verdünnt und mehrfach mit Wasser (3x 50 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das gelbe, ölige Rohprodukt der säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) unterzogen. Produkt **2y** fiel dabei als amorpher, weißer Festsoff an.

Ausbeute: 1,55 g (63 %, 3,3 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = - 11 (*c* 1, CH_3Cl)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,99 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,01 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,05 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,07 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 3,70 – 3,74 (m, 1 H, H-5); 4,11 – 4,14 (dd, 1 H, H-6a); 4,23 – 4,27 (dd, 1 H, H-6b); 4,37 (s, 2 H, CH_2CC); 4,71 – 4,73 (d, 1 H, H-1, J = 7,7 Hz); 4,96 – 5,00 (t, 1 H, H-4); 5,05 – 5,10 (t, 1 H, H-2); 5,20 – 5,25 (t, 1 H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,5 – 20,6 (4 C, Acetyl-CH_3); 47,2 (1 C, C*C*Br); 56,9 (1 C, OCH_2CC); 61,6 (1 C, C-6); 68,1 (1 C, C-4); 70,8 (1 C, C-2); 71,8 (1 C, C-3); 72,6 (1 C, C-5); 74,6 (1 C, OCH_2*C*CBr); 98,2 (1 C, C-1); 169,4 – 173,0 (4 C, Acetyl-COOR).

ESI MS (m/z = 465,3): 488,1 $[M+Na]^+$.

3-Bromprop-2-inyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-β-D-Glucopyranosid (2z)

Eine Lösung des Glucosids **2u** (1,9 g, 5,3 mmol) in Aceton (50 ml) wurde aufeinanderfolgend unter initialer Kühlung im Eisbad mit *N*-Bromsuccinimid (6,6 g, 37,3 mmol) und Silbernitrat (720 mg, 4,3 mmol) versetzt. Dann wurde die Kühlung entfernt und bei Raumtemperatur für weitere 3 h gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels DC (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) verfolgt bis die vollständige Umsetzung des Edukts **2u** erreicht war. Anschließend wurde mit Essigester (100 ml) verdünnt und mehrfach mit Wasser (3x 50 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das ölige Rohprodukt der

säulenchromatographischen Reinigung (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) unterzogen. Produkt **2z** fiel dabei als amorpher, weißer Schaum an.

Ausbeute: 1,16 g (49 %, 2,6 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = - 6,4 (*c* 0,25, CH_3Cl)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,00 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,02 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,05 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 3,71 – 3,73 (m, 1 H, H-5); 4,10 – 4,13 (dd, 1 H, H-6a); 4,15 – 4,20 (d, 1 H, H-6b); 4,36 (s, 2 H, C*H*$_2$CC); 4,71 – 4,73 (d, 1 H, H-1, J = 7,8 Hz); 4,96 – 5,01 (t, 1 H, H-4); 5,04 – 5,11 (t, 1 H, H-2); 5,19 – 5,23 (t, 1 H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,6 – 20,7 (3 C, Acetyl-CH_3); 47,1 (1 C, C*C*Br); 51,3 (1 C, C-6); 56,8 (1 C, OC*H*$_2$CC); 69,0 (1 C, C-4); 70,8 (1 C, C-2); 72,1 (1 C, C-3); 73,6 (1 C, C-5); 74,7 (1 C, OCH$_2$*C*CBr); 98,1 (1 C, C-1); 169,4 – 170,9 (3 C, Acetyl-COOR).

ESI MS (m/z = 448,2): 470,8 $[M+Na]^+$, 449,4 $[M+H]^+$.

*tert.*Butyl-*N*^{2}-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-buta-1,3-diinyl]-L-α-asparaginat (5i)

Eine Lösung des Asparaginats **4e** (897 mg, 2 mmol) in trockenem, entgastem Methanol (80 ml) wurde unter rühren bei Raumtemperatur mit DIPEA (5 mmol), Kupfer(I)bromid (29 mg, 0,2 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (28 mg, 0,4 mmol) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung des Alkinylbromids **2y** (930 mg, 2 mmol) in trockenem, entgastem Methanol (10 ml) langsam zugetropft. Das System wurde für weitere 3 h gerührt, der Fortschritt der Reaktion wurde mittels DC (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) beobachtet. Nachdem Edukt **2y** verbraucht war wurde am Vakuum eingeengt, das verbleibende Öl in Essigester (100 ml) aufgenommen und mehrfach mit Wasser (3x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das ölige Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3) gereinigt. Glucosid **5i** wurde als weißer, amorpher Schaum isoliert. Das Produkt neigt bei Erwärmung zu schneller Zersetzung, alle Versuche einer profunden Trocknung um es elementaranalytischer Untersuchung zugänglich zu machen misslangen. Darüber hinaus verhält es sich in Lösung wenig stabil. So konnten nach ca. 24 h Aufbewahrung in deuteriertem Chloroform Zersetzungsprodukte in anschließend angefertigten Kernresonanzspektren gefunden werden.

Ausbeute: 1,18 g (71 %, 1,4 mmol)

$[\alpha]_D^{20}$ = - 7,5 (*c* 1, CH_3Cl)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,45 (s, 9 H, CH_3 *t*Bu); 2,00 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,01 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,06 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,08 (s, 3 H, Acetyl-CH_3); 2,57 – 2,62 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_A); 2,89 – 2,94 (dd, 1 H, H_{Asp}-2_B); 3,69 – 3,73 (m, 1 H, H-5); 4,07 – 4,28 (m, 6 H, CCH_2N, H-6a, Fmoc-CH, OCH_2CC); 4,40 – 4,49 (m, 4 H, H-6b, Fmoc-CH_2, Asp-CH); 4,70 – 4,72 (d, 1 H, H-1, J = 7,9 Hz); 4,98 – 5,02 (t, 1 H, H-4); 5,07 – 5,11 (t, 1 H, H-2); 5,20 – 5,25 (t, 1 H, H-3); 5,91 – 5,92 (d, 1 H, Fmoc-NH); 6,71 (s, 1 H, Asp-CONH); 7,31 – 7,34 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,39 – 7,43 (t, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,57 – 7,59 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}); 7,76 – 7,78 (d, 2 H, Fmoc-CH_{Ar}).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,4 – 20,7 (4 C, Acetyl-CH_3); 28,0 (3 C, CH_3 *t*Bu); 29,6 (1 C, CCH_2N); 37,1 (1 C, Asp-CH_2); 47,1 (1 C, Fmoc-CH); 51,0 (1 C, Asp-CH); 56,3 (1 C, OCH_2CC); 61,6 (1 C, C-6); 67,1 (1 C, Fmoc-CH_2); 68,1 (1 C, C-4); 68,6 (1 C, Alkin-C); 70,0 (1 C, Alkin-C); 70,8 (1 C, C-2); 71,3 (1 C, Alkin-C); 71,8 (1 C, Alkin-C); 71,9 (1 C, C-3); 72,6 (1 C, C-5); 82,1 (1 C, C *t*Bu); 98,2 (1 C, C-1); 120,0 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 124,9 (2 C, Fmoc-CH_{Ar}); 127,0 – 127,7 (4 C, Fmoc-CH_{Ar}); 141,3 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 143,6 (2 C, Fmoc-C_{Ar}); 156,7 (1 C, Fmoc-CO); 169,4 – 170,1 (3 C, Acetyl-COOR); 171,1 (1 C, Asp-COOtBu); 172,9 (1 C, Asp-CONH).

ESI MS (m/z = 832,9): 833,7 $[M+H]^+$, 855,2 $[M+Na]^+$.

*tert.*Butyl-N^2-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-[1-(2,3,4,-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-azido-β-D-glucopyranosyl)-buta-1,3-diinyl]-L-α-asparaginat (5k)

Zu einer Lösung des Asparaginats **4e** (897 mg, 2 mmol) in trockenem, entgastem Methanol (80 ml) wurde unter rühren bei Raumtemperatur DIPEA (5 mmol), Kupfer(I)bromid (29 mg, 0,2 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (28 mg, 0,4 mmol) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung des Alkinylbromids **2z** (896 mg, 2 mmol) in trockenem, entgastem Methanol (10 ml) langsam zugetropft. Das System wurde für weitere 3 h gerührt, der Fortschritt der Reaktion mittels DC (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:1) beobachtet. Dabei fiel die Bildung zweier neuer DC-Fraktionen auf. Beide liesen sich mittels UV-Licht sichtbar machen, die erste wurde im angegebenen Fliesmittel mit einem Retentionsfaktor von 0,5 eluiert, die zweite verblieb auf der Basislinie. Demnach lag die Vermutung nahe, daß es sich um die beiden potentiell zu erwartenden Produkte **5k** und **5l** handeln sollte. Nachdem Edukt **2z** vollständig verbraucht war, wurde am Vakuum eingeengt, das verbleibende Öl in Essigester (100 ml) aufgenommen und mehrfach mit Wasser (3x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und die öligen Rohprodukte mittels Säulenchromatographie (Essigester-Petrolether 60-95 ^{0}C 1:3)

getrennt. Glucosid **5k** wurde als beiger, amorpher Schaum isoliert, eine saubere Fraktion die mit Sicherheit Verbindung **5l** zugeordnet werden konnte, lies sich nicht isolieren. Das Produkt **5k** neigte zu schneller Zersetzung, sowohl in Lösung als auch trocken bei Raumtemperatur, weshalb eine vollständige analytische Untersuchung und spektroskopische Aufklärung von Konstitution und Konformation bis dato nicht gelangen.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Weiterentwicklung des in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Typs von Glycopeptid-Buildingblocks. Dabei handelt es sich im Groben um eine Saccharideinheit die mittels eines Spacers amidisch an den α-Carboxylterminus von orthogonal geschützter Asparaginsäure gekuppelt ist (Abb.39). Nach erfolgter Entschützung lassen sich diese zum Aufbau helikaler β-Peptide einsetzen, wodurch sich mittels Spotsynthese auf einer Membran ganze Substanzbibliotheken sog. „pseudo“-Polysaccharide generieren lassen. „Pseudo“ deshalb, da keine echte saccharidische Verknüpfung der einzelnen Glycoside vorliegt. Derart erstellte Substanzbibliotheken sollen folgend biologischen Essays unterworfen werden, um eventuelle Wechselwirkung mit Antikörpern zu entdecken bzw. zu studieren.

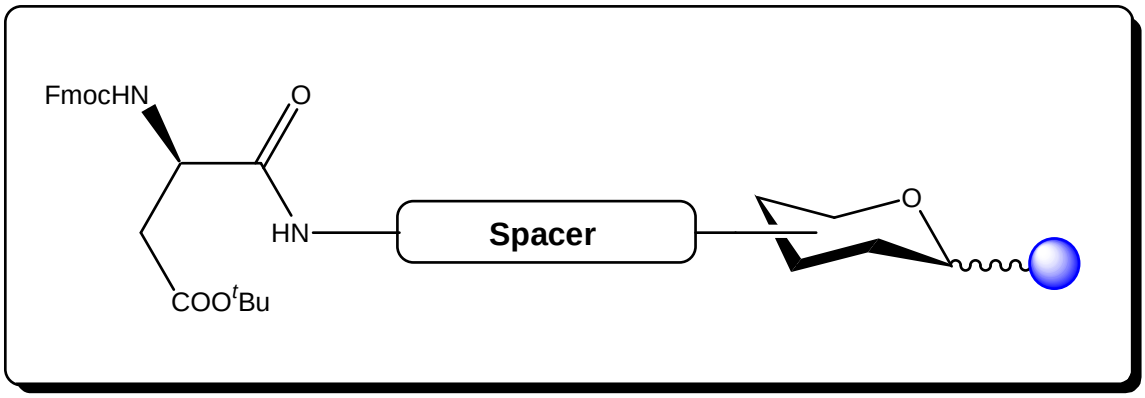


Abb.39: Buildingblock zur Glycopeptidsynthese

Um die Flexibilität dieses Konzepts und damit auch die Diversität möglicher Bibliotheken zu steigern, sollten Buildingblocks entwickelt werden, die an ihrer Saccharideinheit noch weiter funktionalisiert werden können. Naheliegend war hierzu der Ansatz einer späteren Glycosylierung durch den Buildingblock, bzw. Glycosylierung vor der Kupplung mit der Asparaginsäureeinheit. Um dies zu gewährleisten mußte der Spacer an anderer Position am Glycosid angebracht werden. Eine nachfolgende Glycosylierung sollte durch den Einsatz eines Ethylthio-Aglykons ermöglicht werden.

In der vorliegenden Arbeit ist die Umsetzung eines Buildingblocks zum komplexen Glycosid mit Cholesterin als Glycosylakzeptor nicht gelungen. Auch die Versuche, n-Pentylspacer mittels Alkylierung an der primären Hydroxylgruppe von Hexothiopyranosiden einzuführen, schlugen fehl (Abb.40). Dabei war es bedeutungslos, von welchem Reaktionspartner aus der nukleophile Angriff erfolgte. Eine mögliche Erklärung dieses Befundes wäre, daß das

Ethylthio-Aglykon unter den angewandten Bedingungen (Fluorodestannylierung) nicht stabil ist. Im Fall der Substitution einer 6-*O*-Austrittsgruppe durch ein Nucleophil wurden erhebliche Nebenreaktionen beobachtet, was auf die Tendenz zur Eliminierung solcher Spezies zurückgeführt werden könnte.

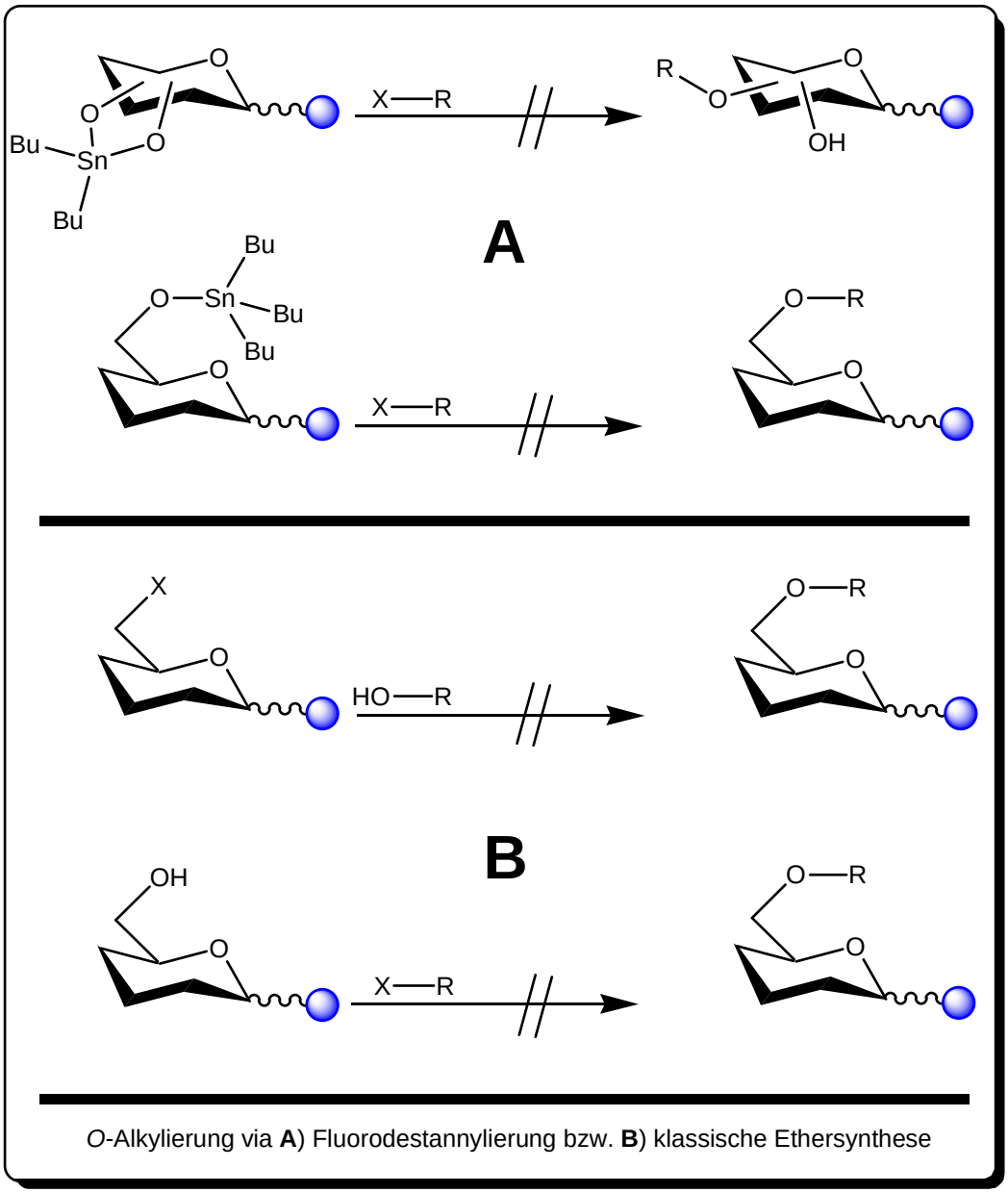


Abb.40: Versuche zur *O*-Alkylierung

Da sich genannte Hydroxylgruppe aber in eine 6-Desoxy-6-azido-Funktion überführen läßt, wurde versucht, den Spacer über eine Amidbindung an genannter Position am Kohlenhydrat einzuführen. Diese verhält sich wie die Ether-Bindung orthogonal zu allen folgenden Syntheseschritten. Ebenso ließ sich das neu gewonnene sacharidische Azid der 1,3-

dipolaren Cycloaddition mit Alkinen unterwerfen, **was zum Einsatz eines neuartigen, heterocyclischen Spacers auf 1,2,3-Triazolbasis führte** (Abb.41). Die dazu erforderlichen Asparaginsäurederivate **4d** und **4e** ließen sich in guten Ausbeuten vom Asparaginat **4a** ableiten.

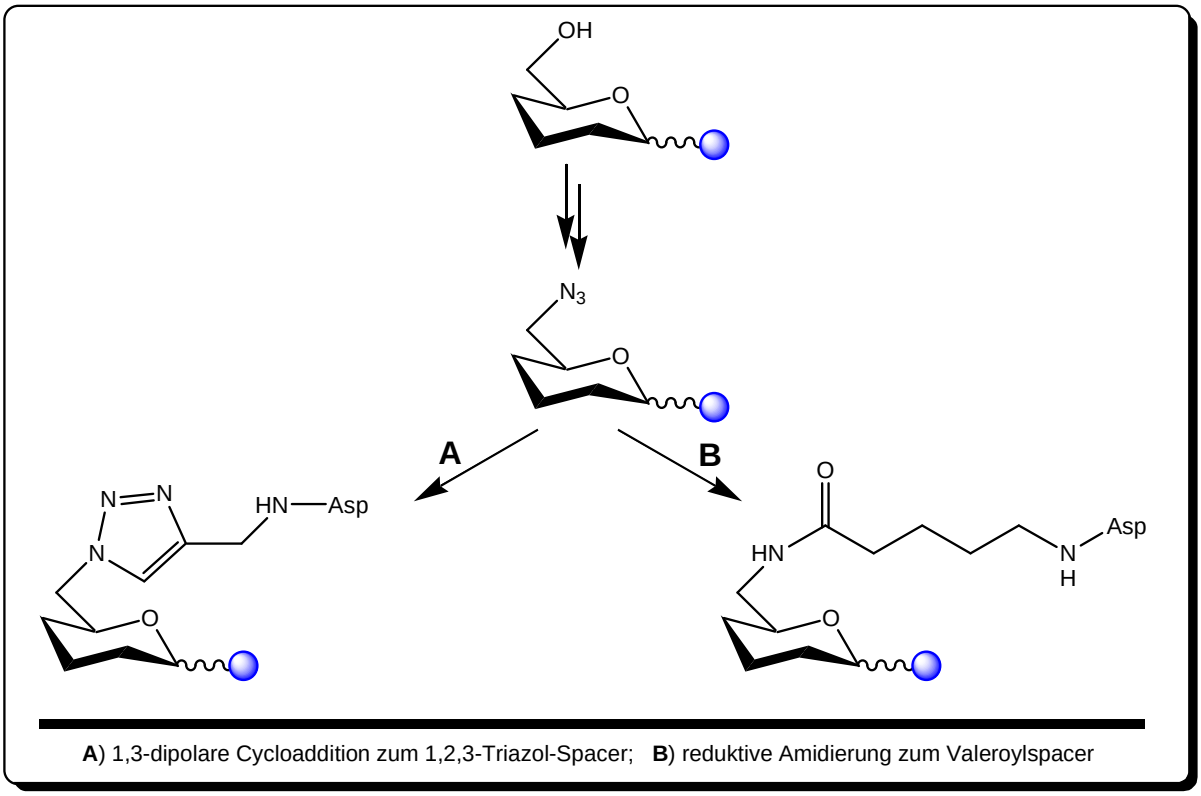


Abb.41: Amidisches und heterocyclisches Spacerkonzept

Die Buildingblock-Synthese wurde konvergent durchgeführt, d.h. seitens der Aminosäure wurde das Spacersystem aufgebaut und erst nach abgeschlossener Derivatisierung am Zucker wurde in einem abschließenden Syntheseschritt der Buildingblock aufgebaut. Tabelle 11 gibt einen groben Überblick über Bedingungen und erzielte Ausbeuten.

Verb.Nr.	Spacersystem	Aglykon	Synthese
5a	6-desoxy-6-valeroylamido-	Me-α-D-Glc	Pd/C-katalysierte, reduktive Amidierung, 0,5 h Dauer, 83 %;
5b	6-desoxy-6-valeroylamido-	EtS-α-D-Glc	Pd/C-katalysierte, reduktive Amidierung, 1 h Dauer, 85 %;
5b'	6-desoxy-6-valeroylamido-	EtS-β-D-Gal	Pd/C-katalysierte, reduktive Amidierung, 1 h Dauer, schnelle Zersetzung des Produkts;
5b''	6-desoxy-6-valeroylamido-	EtS-α-D-Man	Pd/C-katalysierte, reduktive Amidierung, 1 h Dauer, 82 %;
5c	6-desoxy-6-1*N*-triazolyl-	EtS-β-D-Glc	Cu(I)-katalysierte, Mikrowellen-unterstützte 1,3-dipolare Cycloaddition, Dauer 20 min., 87 %;

5c'	6-desoxy-6-1*N*-triazolyl-	EtS-α-D-Glc	Cu(I)-katalysierte, Mikrowellen-unterstützte 1,3-dipolare Cycloaddition, Dauer 20 min., 94 %;
5c''	6-desoxy-6-1*N*-triazolyl-	EtS-α-D-Man	Cu(I)-katalysierte, Mikrowellen-unterstützte 1,3-dipolare Cycloaddition, Dauer 30 min., 91 %;
5d	1-desoxy-1-1*N*-triazolyl-	Spacer-β-D-Glc	Cu(I)-katalysierte, 1,3-dipolare Cycloaddition, Dauer < 10 min., 98 %;
5d'	1-desoxy-1-1*N*-triazolyl-	Spacer-β-D-Gal	Cu(I)-katalysierte, 1,3-dipolare Cycloaddition, Dauer < 10 min., 94 %;
5d''	1-desoxy-1-1*N*-triazolyl-	Spacer-α-D-Man	Cu(I)-katalysierte, 1,3-dipolare Cycloaddition, Dauer 1 h, 65 %;
5e	1-*N*-(2-oxyethyl)-triazolyl-	Spacer-β-D-Glc	Cu(I)-katalysierte, 1,3-dipolare Cycloaddition, Dauer 1,5 h, 86 %;

Tab.11: Buildingblock-Synthesen

Nachdem erste Versuche zur *O*-Glycosylierung mit obigen Substraten erfolglos waren, wurde versucht, eine Alternative zum Thioglycosyldonor zu entwickeln. **In diesem Fall gelang es, eine ungesättigte Funktion im Aglykon während des Aufbaus zum Buildingblock zur Verfügung zu stellen. Diese kann orthogonal zur angewandten Schutzgruppenstrategie auf unterschiedliche Art weiter derivatisiert werden.** Dazu wurde Propargyl-β-D-glucopyranosid in analoger Weise zu den zuvor genannten Thioglycosiden derivatisiert (Abb.42). So wurde als Aglycon eine Alkinfunktion erhalten, die sich einer Vielzahl nachfolgender Reaktionen unterziehen läßt, insbesondere der in jüngerer Zeit viel diskutierten 1,3-dipolaren Cycloaddition.

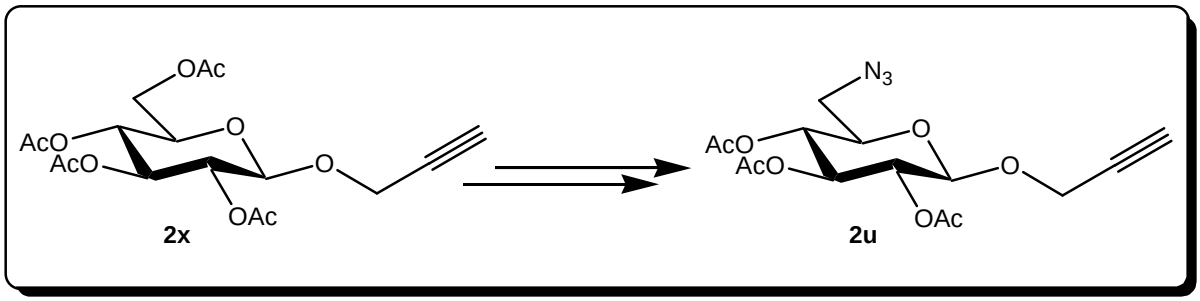


Abb.42: Bidentes Propargyl-β-D-glucopyranosid **2u**

Dabei wurde festgestellt, daß Glucosid **2u** in Gegenwart des Asparaginats **4e** fast ausschließlich zum gewünschten Buildingblock **5f** umgesetzt wird. Ein geringer Anteil reagierte aber mit sich selber, weshalb auch diese Reaktion näher untersucht wurde. Unterwarf man **2u** der microwellenunterstützten 1,3-dipolaren Cycloaddition in Abwesenheit eines weiteren Reaktionspartners, so **ließen sich cyclische Dimere des Typs 5h darstellen** (Abb.43). Derartige Moleküle sind durchaus von Interesse, stellen sie doch eine Art von „pseudo"-Cyclodextrinen dar. Auch ist es möglich, daß sie sich bei

Stoffwechselprozessen wie z.B. enzymatischem Abbau anders verhalten als herkömmliche Saccharide, was sie für medizinische Anwendungen interessant macht. **Auffallend bei ihrer Synthese war die klar bevorzugte Bildung dimerer Moleküle, sofern die Edukte peracetyliert waren. Wurden Benzoesäureester als Schutzgruppen eingesetzt, entstanden fast ausschließlich Oligomerengemische.**

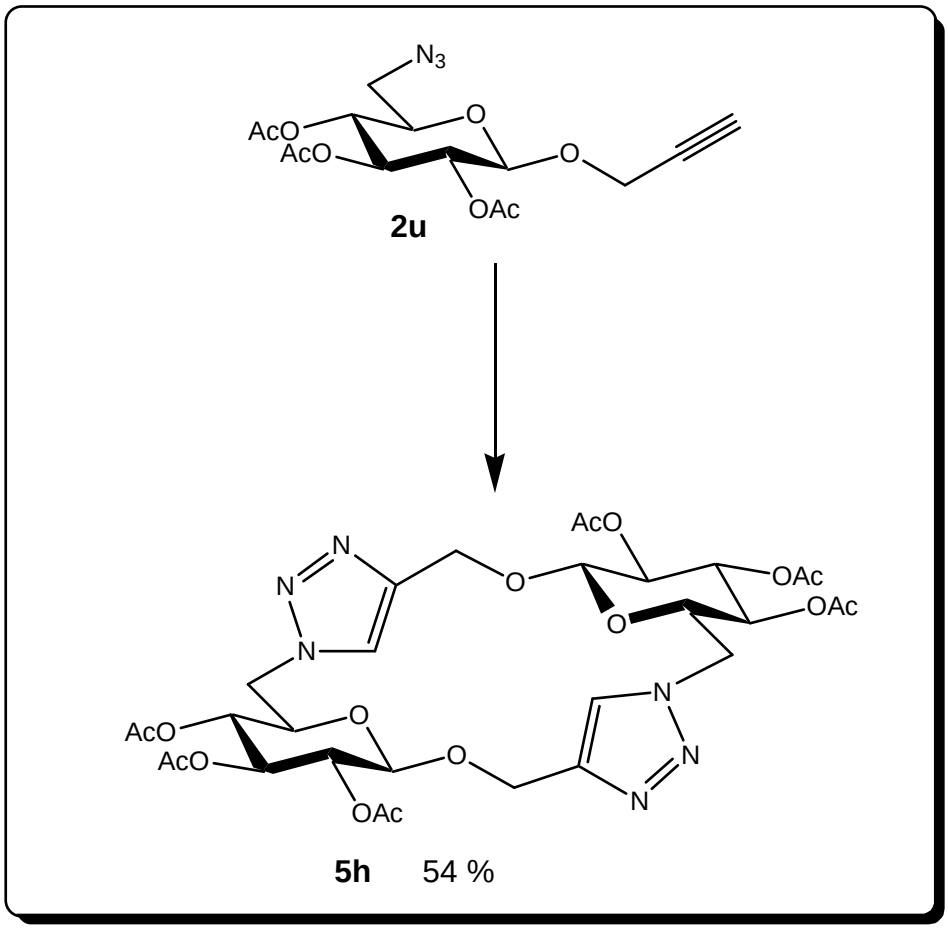


Abb.43: Dimer **5h** ausgehend vom Glucosid **2u**

Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Cycloadditionen ausgehend von Glucosid **2u** sind in Tabelle 12 nochmal zusammengefaßt.

Verb.Nr.	Synthesekonzept	Reaktionsdurchführung
5f	Cycloaddition mit Asparaginat **4e**	Cu(I)-katalysierte, 1,3-dipolare Cycloaddition in Toluol, 2,5 eq. **4e**, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT, 12 h, 62 %;
5f'	Cycloaddition mit Asparaginat **4e**	Cu(I)-katalysierte, 1,3-dipolare Cycloaddition in Toluol, 2,5 bis 10 eq. **4e**, diverse Basen (DIPEA, TEA, DBU), $(EtO)_3PCuI$, -30 ^{0}C - RT, 10 min. bis 1 h, Produkt **5f'** konnte nicht isoliert werden;

5g	Intramolekulare Cycloaddition	Cu(I)-katalysierte, Mikrowellen-unterstützte 1,3-dipolare Cycloaddition in Toluol bzw. THF, DIPEA, $(EtO)_3PCuI$, RT bzw. MW (30 – 45 W), Dauer 0,5 – 4 h, Produkt **5g** konnte nicht isoliert werden;
5g'	Intramolekulare Cycloaddition	Cu(I)-katalysierte, Mikrowellen-unterstützte 1,3-dipolare Cycloaddition in Toluol, DIPEA (bis 4 eq.), bis zu 1 eq. $(EtO)_3PCuI$, RT bzw. MW (30 W), 0,5 – 4 h Reaktionsdauer, Produkt **5g'** lies sich nicht isolieren;
5h	Inter/intramolekulare Cycloaddition	Cu(I)-katalysierte, Mikrowellen-unterstützte 1,3-dipolare Cycloaddition in Toluol, $(EtO)_3PCuI$, DIPEA, MW (30 W), 0.5 h Reaktionsdauer, 54 % an Dimer **5h**;
5h'	Inter/intramolekulare Cycloaddition	Cu(I)-katalysierte, Mikrowellen-unterstützte 1,3-dipolare Cycloaddition in Toluol, DIPEA (bis 4 eq.), bis zu 1 eq. $(EtO)_3PCuI$, RT bzw. MW (30 W), 0,5 – 4 h Reaktionsdauer, anstelle des Dimers **5h'** konnte nur das Auftreten höherer Oligomere beobachtet werden, welche nicht isoliert werden konnten;

Tab.12: Untersuchung der 1,3-dipolaren Cycloaddition an Glucosid **2u**

Fazit:

Im Rahmen dieser experimentellen Arbeit ist es gelungen, mehrere neue, zuvor nicht beschriebene Glykopeptid-Buildingblocks zu synthetisieren, die physikalisch und strukturell eindeutig charakterisiert wurden. Sie erweitern die Palette bereits vorhandener Bausteine und damit auch die Vielseitigkeit der synthetisierbaren Substanzbibliothek deutlich. Die dazu durchgeführten Synthesen führten auch zu einem Erkenntnisgewinn um die Möglichkeiten der 1,3-diploaren Cycloaddition auf dem Gebiet der präparativen Kohlenhydratchemie, besonders in Bezug auf den Einsatz von Katalysatoren, die Wahl optimaler Reaktionsbedingungen oder die Beschaffenheit saccharidischer Edukte.

7 Literaturverzeichnis

[1] B. Unterhalt, *Pharm. Ztg.* **1999**, 32, 59.

[2] T. K. Lindhorst *„Essentials of Carbohydrate Chemistry an Biochemistry“* Wiley-VCH: Weinheim, Deutschland **2000**, *Kap. 6.1*.

[3] R. A. Laine, *Glycobiology* **1994**, 4, 759.

[4] N. Sharon, H. Lis, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 637 – 674.

[5] J. S. Danishefsky, J. R. Allen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 882 – 911.

[6] P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem*. **1999**, 111, 2446-2471.

[7] T. Ziegler, D. Röseling, L. R. Subramanian, *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, 13, 911 – 914.

[8] C. Schips, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, 24, 773 – 788.

[9] T. Ziegler, C. Schips, *Nature: Protocols* **2006**, 1, 1987.

[10] R. P. Cheng, S. H. Gellmann, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3219 – 3232.

[11] D. Seebach, S. Abele, J. Schreiber, B. Martinoni, A. K. Nussbaum, H. Schild, H. Schulz, H. Hennecke, R. Woessner, F. Bitsch, *Chimia* **1998**, 52, 734 – 739.

[12] P. Chakraborty, U. Diederichsen, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3207 – 3216.

[13] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, 41, 643 – 663.

[14] S. J. Blunden, P. A. Cusack, P. S. Smith, *J. Organometallic Chem.* **1987**, 325, 141 – 152.

[15] D. N. Harpp, M. Gingras, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7737 – 7745.

[16] A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1626 – 1629.

[17] J. Alais, A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 377 – 381.

[18] F. Sugawara, H. Nakayama, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1982**, 108, C5 – C9.

[19] T. Ogawa, T. Nukada, M. Matsui, *Carbohydr. Res.* **1982**, 101, 263 – 270.

[20] A. J. Crowe, P. J. Smith, *J. Organometallic Chem.* **1976**, 110, C57 – C59.

[21] T. B. Grindley, R. Thangarasa, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1007 – 1018.

[22] T. B. Grindley, R. D. Curtis, R. Thangarasa, R. E. Wasylishen, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 2102 – 2110.

[23] D. Wagner, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 24 – 30.

[24] S. David, A. Thieffry, A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1796 – 1801.

[25] J. Alais, A. Maranduba, A. Veyrières, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2383 – 2386.

[26] D. J. Jenkins, B. V. L. Potter, *Carbohydr. Res.* **1994**, 265, 145 – 149.

[27] Z. Zhang, C.-H. Wong, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6513 – 6519.

[28] G.-J. Boons, G. H. Castle, J. A. Clase, P. Grice, S. V. Ley, C. Pinel, *Synlett* **1993**, 913 – 914.

[29] P. J. Duggan, E. M. Tyndall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **2002**, 1325 – 1339.

[30] G. G. Cross, D. M. Whitfield, *Synlett* **1998**, 487 – 488.

[31] K. Oshima, E. Kitazono, Y. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5001 – 5004.

[32] K. Oshima, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2315 – 2316.

[33] G. Belogi, T. Zhu, G.-J. Boons, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6969 – 6972.

[34] G. Belogi, T. Zhu, G.-J. Boons, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6965 – 6968.

[35] G. Agnihotri, P. Tiwari, A. K. Misra, *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 1393 – 1396.

[36] S. K. Das, N. Roy, *Carbohydr. Res.* **1996**, 296, 275 – 277.

[37] S. Kramer, B. Nolting, A.-J. Ott, C. Vogel, *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, 19, 891 – 921.

[38] K. P. R. Kartha, H. J. Jennings, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 9, 777 – 781.

[39] H. N. Yu, C.-C. Ling, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 8, 832 – 837.

[40] O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 809 – 823.

[41] P. G. Mattingly, *Synthesis* **1990**, 366 – 368.

[42] W. Tingmin, A. Haoyun, H. D. Becky, P. D. Cook, *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 687 – 696.

[43] A. Tortajada, R. Mestres, M. A. Iglesias-Arteaga, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1809 – 1814.

[44] R. Imhof, D. W. Ladner, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3709 – 3713.

[45] A. Brändström, B. Lamm, I. Palmertz, *Acta Chem. Scand. B 28*, **1974**, 6, 699 – 701.

[46] R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, E. M. Leahy, J. Salvino, B. Arison, M. A. Cichy, P. G. Spoors et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12550 – 12568.

[47] B. P. Mowery, V. Prasad, C. S. Kenesky, A. R. Angeles, L. L. Taylor, J.-J. Feng, W.-L. Chen, A. Lin, F.-C. Cheng, A. B. Smith, R. Hirschmann, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4397 – 4400.

[48] R. H. Tale, K. M. Patil, S. E. Dapurkar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3427 – 3428.

[49] S. Kim, G. H. Joe, J. Y. Do, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5521 – 5522.

[50] S. Hanessian, A. Benalil, C. Laferrière, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4786 – 4797.

[51] R. F. Brown, G. H. Schmid, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1288 – 1294.

[52] M. Lauwers, B. Regnier, M. Van Eenoo, J. N. Denis, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1801 – 1804.

[53] J. Ohshita, A. Iwata, F. Kanetani, A. Kunai, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8024 – 8026.

[54] A. R. Katrizky, N. F. Eweiss, P.-L. Nie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **1979**, 433 – 435.

[55] B. Helferich, *Advances in Carbohydr. Chem.* **1948**, 3, 79 – 111.

[56] B. Helferich, F. Strauß, *J. prakt. Chem.* **1935**, 142, 13 – 22.

[57] J. W. Van Cleve, W. C. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 5341 – 5343.

[58] D. A. MacManus, E. N. Vulfson, *Carbohydr. Res.* **1995**, 279, 281 – 291.

[59] W. N. Haworth, E. L. Hirst, F. Isherwood, J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1878 – 1880.

[60] D. Komiotis, G. Agelis, S. Manta, N. Tzioumaki, E. Tsoukala, *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, 25, 441 – 450.

[61] S. Koto, N. Mrishima, T. Yoshida, M. Uchino, S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 1171 – 1175.

[62] S. Hanessian, A. P. A. Staub, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 37, 3555 – 3558.

[63] J. M. J. Fréchet, K. E. Haque, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 35, 3055 – 3056.

[64] M.-C. Yan, Y.-N. Chen, H.-T. Wu, C.-C. Lin, C.-T. Chen, C.-C. Lin, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 299 – 302.

[65] H. Ottosson, *Carbohydr. Res.* **1990**, 197, 101 – 107.

[66] B. Das, G. Mahender, V. S. Kumar, N. Chowdhury, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6709 – 6711.

[67] R. Dalpozzo, A. De Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, G. Sindona, A. Tagarelli, *Synth. Comm.* **2004**, 34, 4207 – 4217.

[68] G. D. K. Kumar, S. Baskaran, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4520 – 4523.

[69] E. G. Gross, E. M. Gruneiro, *Carbohydr. Res.* **1970**, 14, 409 – 411.

[70] M. N. Kamat, C. De Meo, A. V. Demchenko, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6947 – 6955.

[71] T. Ziegler, P. Kovác, C. P. J. Glaudemans, *Carbohydr. Res.* **1989**, 194, 185 – 198.

[72] G.-J. Boons, S. Bowers, D. M. Coe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3773 – 3776.

[73] A. K. Ray, N. Roy, *Carbohydr. Res.* **1990**, 196, 95 – 100.

[74] C. Uriel, A. M. Gómez, J. C. López, B. Fraser-Reid, *Synlett* **2003**, 14, 2203 – 2207.

[75] T. Hashihayata, H. Mandai, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 169 – 178.

[76] G. H. Veenemann, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1331 – 1334.

[77] P. Pornsuriyasak, A. V. Demchenko, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6630 – 6646.

[78] M. K. Nayak, A. K. Chakraborti, *Chemistry Lett.* **1998**, 297 – 298.

[79] A. K. Chakraborti, L. Sharma, M. K. Nayak, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2541 – 2547.

[80] S. J. Bradley, A. Fazli, M. J. Kiefel, M. von Itzstein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1587 – 1590.

[81] F. Cramer, H. Otterbach, H. Springmann, *Chem. Ber.* **1959**, 384 – 391.

[82] B. W. Skelton, R. V. Stick, D. M. G. Tilbrook, A. H. White, S. J. Williams, *Austral. J. Chem.* **2000**, 53, 389 – 397.

[83] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. C. S. Chem. Comm.* **1979**, 978 – 980.

[84] P. R. Skaanderup, C. S. Poulsen, L. Hyldtoft, M. R. Jørgensen, R. Madsen, *Synthesis* **2002**, 12, 1721 – 1727.

[85] R. Hirschmann, J. Hynes, M. A. Cichy-Knight, R. D. van Rijn, P. A. Sprengeler, G. P. Spoors, W. C. Shakespeare et al., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1382 – 1391.

[86] V. Prasad, E. T. Birzin, C. T. McVaugh, R. D. van Rijn, S. P. Rohrer, G. Chicchi, D. J. Underwood, E. R. Thornton, A. B. Smith, R. Hirschmann, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1858 – 1869.

[87] S.-C. Li, X.-B. Meng, M.-S. Cai, Z.-J. Li, *Synth. Comm.* **2006**, 36, 637 – 643.

[88] V. Maunier, P. Boullanger, D. Lafont, Y. Chevalier, *Carbohydr. Res.* **1997**, 299, 49 – 57.

[89] K. Matsuda, T. Tsuciya, T. Torii, S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1397 – 1401.

[90] S. Carrington, J. Renault, S. Tomasi, J.-C. Corbel, P. Uriac, I. S. Blagbrough, *Chem. Comm.* **1999**, 1341 – 1342.

[91] J. W. Lee, S. I. Jun, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2709 – 2711.

[92] A. Brik, S. Ficht, Y.-Y. Yang, C. S. Bennett, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15026 – 15033.

[93] M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3168 – 3178.

[94] F. Gao, X. Yan, O. M. Baettig, A. M. Berghuis, K. Auclair, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7019 – 7022.

[95] F. Corzana, I. Cuesta, A. Bastida, A. Hidalgo, M. Latorre, C. Gonzáles, E. García-Junceda, J. Jiménez-Barbero, J. L. Asensio, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5102 – 5113.

[96] B. Clique, A. Ironmonger, B. Whittaker, J. Colley, J. Titchmarsh, P. Stockley, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2776 – 2785.

[97] A. Le Chevalier, R. Pierre, R. Kanso, S. Chambert, A. Doutheau, Y. Queneau, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2431 – 2434.

[98] F. M. Menger, B. N. A. Mbadugha, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 875 – 885.

[99] J. D`Onofrio, M. de Champdoré, L. de Napoli, D. Montesarchio, G. di Fabio, *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16, 1299 – 1309.

[100] P. Boullanger, V. Maunier, D. Lafont, *Carbohydr. Res.* **2000**, 324, 97 – 106.

[101] L. Kovács, E. Ösz, V. Domokos, W. Holzer, Z. Györgydeák, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4609 – 4621.

[102] J. van Ameijde, H. B. Albada, R. M. J. Liskamp, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1042 – 1049.

[103] A. Bianchi, A. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4565 – 4577.

[104] D. P. Temelkoff, C. R. Smith, D. A. Kibler, S. McKee, S. J. Duncan, M. Zeller, M. Hunsen, P. Norris, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1645 – 1656.

[105] D. Röseling, *Dissertation* **2001**, 40ff.

[106] L. Kisfaludy, I. Schön, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 325 – 327.

[107] L. Kisfaludy, I. Schön, *Synthesis* **1986**, 4, 303 – 305.

[108] I. Schön, T. Szirtes, A. Rill, G. Balogh, Z. Vadász, J. Seprödi, I. Teplán, N. Chino, K. Y. Kumogaye, S. Sakakibara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 3213 – 3223.

[109] C. L. Romero Zaliz, O. Valera, *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, 20, 689 – 701.

[110] A. Patel, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 79 – 86.

[111] J. Jiang, J. B. Biggins, J. S. Thorson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1502.

[112] N. Pietrzik, C. Schips, T. Ziegler, *Synthesis* **2008**, 4, 519 – 526.

[113] H. C. Hansen, G. Magnusson, *Carbohydr. Res.* **1999**, 322, 166 – 180.

[114] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128 – 1137.

[115] W. S. Horne, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9372 – 9376.

[116] W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15366 – 15367.

[117] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.

[118] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.

[119] R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 4014.

[120] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

[121] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2708 – 2711.

[122] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004 – 2021.

[123] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51 – 68.

[124] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210 – 216.

[125] J. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4543 – 4546.

[126] V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210.

[127] C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2147 – 2149.

[128] A. J. Arduengo, R. Krafzyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523.

[129] S. D. Díez-Gonzáles, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7558.

[130] V. Aucagne, D. A. Leigh, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4505 – 4507.

[131] H. S. G. Beckmann, V. Wittmann, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1 – 4.

[132] A. Dondoni, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7546 – 7557.

[133] R. N. de Oliveira, D. Sinou, *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, 25, 407 – 425.

[134] G. Conte, R. Cristiano, F. Ely, H. Gallardo, *Synth. Comm.* **2006**, 36, 951 – 958.

[135] B. Sreedhar, P. S. Reddy, *Synth. Comm.* **2007**, 37, 805 – 812.

[136] S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 883 – 886.

[137] B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8415 – 8418.

[138] E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Chang, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1760 – 1763.

[139] X. Àlvarez Micó, T. Ziegler, L. R. Subramanian, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1424 – 1427.

[140] M. U. Anwar, S. Tragl, T. Ziegler, L. R. Subramanian, *Synlett* **2006**, 4, 627 – 629.

[141] M. Uhde, M. U. Anwar, T. Ziegler, *Synth. Comm.* **2008**, 38, 881 – 888.

[142] T. Ziegler, C. Hermann, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2166 – 2169.

[143] S. Dedola, S. A. Nepogodiev, R. A. Field, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1006 – 1017.

[144] S. G. Gouin, L. Bultel, C. Falentin, J. Kovensky, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 8.

[145] R. A. Akula, D. P. Temelkoff, N. D. Artis, P. Norris, *Heterocycles* **2004**, 63, 2719 – 2725.

[146] P. L. Miner, T. R. Wagner, P. Norris, *Heterocycles* **2005**, 65, 1035 – 1049.

[147] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1638 – 1639.

[148] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4479 – 4482.

[149] B. H. M. Kuijpers, S. Groothuys, A. R. Keereweer, P. J. L. M. Quaedflieg, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3123 – 3126.

[150] A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2929 – 2932.

[151] M. Yamaguchi, K. Kojima, N. Hayashi, I. Kakizaki, A. Kon, K. Takagaki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7455 – 7458.

[152] J. K. Lee, Y. S. Chi, I. S. Choi, *Langmuir* **2004**, 20, 3844 – 3847.

[153] W. Bröder, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 251 – 252.

[154] I. Pérez-Castro, O. Caamaño, F. Fernández, M. D. García, C. López, E. De Clercq, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3805 – 3813.

[155] D. Imperio, T. Pirali, U. Galli, F. Pagliai, L. Cafici, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, G. C. Tron, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 6748 – 6757.

[156] D. T. S. Rijkers, G. W. van Esse, R. Merkx, A. J. Brouwer, H. J. F. Jacobs, R. J. Pieters, R. M. J. Liskamp, *Chem. Comm.* **2005**, 4581 – 4583.

[157] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2110 – 2113.

[158] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2113 – 2116.

[159] M. F. Martinez, M. L. Fascio, N. B. D`Accorso, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 221 – 224.

[160] S. Béha, D. Giguère, R. Patnam, R. Roy, *Synlett* **2006**, 11, 1739 – 1743.

[161] C. Schips, *Dissertation* **2005**

[162] F. Perez-Balderas, M. Ortega-Munoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernandez-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asin, J. Isac-Garcia, F. Santoyo-Gonzales, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1951.

[163] I. Dijkgraaf, A. Y. Rijnders, A. Soede, A. C. Dechesne, G. W. van Esse, A. J. Brouwer, F. H. M. Corstens, O. C. Boerman, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 935 – 944.

[164] J. Hörzer, *Dissertation* **2007**

[165] R. Daiber, *Dissertation* **2008**

[166] R. Kumar, P. Tiwari, P. R. Maulik, A. K. Misra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 74 – 79.

[167] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51 – 68.

[168] A. Y. Chernyak, G. V. M. Sharma, L. O. Kononov, P. R. Krishna, A. B. Levinsky, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1992**, 223, 303 – 309.

[169] J. Petrig, R. Schibli, C. Dumas, R. Alberto, P. A. Schubiger, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1868 – 1873.

[170] T. M. Tagmose, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 453 – 462.

[171] H. Tsukamoto, Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5247 – 5249.

[172] H. J. Löhn, *Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 301 – 306.

[173] P. Fugedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, 149, C9 – C12.

[174] F. Dasgupta, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1988**, 177, C13 – C17.

[175] V. Martichonok, G. M. J. Whitesides, *Org. Chem.* **1996**, 61, 1702 – 1706.

[176] G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 275 – 278.

[177] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1331 – 1334.

[178] P. Konradson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Terahedron Lett.* **1990**, 31, 4313 – 4316.

[179] R. Mestres, A. Gonzalez, C. Santamaria, *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 457 – 459.

[180] H. B. Mereyala, S. R. Gurrala, *Carbohydr. Res.* **1998**, 307, 351 – 354.

[181] F. Cramer, H. Otterbach, H. Springmann, *Chem. Ber.* **1952**, 92, 384 – 391.

[182] D. C. Horwell, P. D. Nichols, E. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 939 – 940.

[183] V. E. Marquez, P. Russ, R. Alonso, M. A. Siddiqui, S. Hernandez, C. George, M. C. Nicklaus, F. Dai, H. Ford, *Helvet. Chim. Acta* **1999**, 82, 2119 – 2129.

[184] S. Horii, H. Fukase, T. Matsuo, Y. Kameda, N. Asano, K. Matsui, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1038 – 1046.

[185] N. Pietrzik, D. Schmollinger, T. Ziegler, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4, No. 30.

[186] H. Driguez, J. C. McAuliffe, R. V. Stick, D. Matthew, G. Tilbrook, S. J. Williams, *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 343 – 348.

[187] X. Nie, G. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4734 – 4741.

[188] A. Bandyopadhyay, B. Varghese, S. Sankararaman, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4544 – 4548.

[189] J. Alzeer, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 177 – 193.

[190] J. Xu, A. Egger, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 2004 – 2011.

[191] K. V. S. N. Murty, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 939 – 963.

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, D. Christen, H. Eckstein, H.-J. Egelhaaf, G. Gauglitz, F. Gönnenwein, G. Häfelinger, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, G. Jung, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, M. E. Maier, H. Mayer, H.-J. Meyer, U. Nagel, H. Oberhammer, C. Ochsenfeld, D. Oelkrug, H. Pauschmann, H. Pommer, G. Reinhardt, V. Schurig, E. Schweda, F.F. Seelig, B. Speiser, G. Staudt, J. Strähle, U. Weimar, K.-P. Zeller, T. Ziegler.

Lebenslauf

Name:	Nikolas Pietrzik	
Geboren:	04.05.1975 in Tübingen	
Familienstand:	ledig	
Staatsangehörigkeit:	deutsch	
Eltern:	Marie-Luise Pietrzik, geb. Rempfer	
	Emanuel Pietrzik	
Schulen:	1981-1985	Grundschule Illertissen
	1985-1994	Kolleg der Schulbrüder, Illertissen
	01.07.1994	Abitur
Wehrdienst:	1994-1995	Gebirgsjägerbataillon 233, Mittenwald
Studium:	1995-2002	Chemiestudium mit Ziel Diplom an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
	06.10.1997	Vordiplom
	06.02.2002	Diplom und Diplomarbeit mit dem Thema: *Untersuchungen zur regioselektiven 2-O-Alkylierung an Methyl-α-D-(+)-Glucopyranosid mittels Phasentransfer-Katalyse*
Promotion:	01.03.2002	Doktorarbeit mit dem Titel: *Synthesen funktionalisierbarer Buildingblocks für die Festphasen-Glycopeptidsynthese*
Berufliche Tätigkeit:	01.02.2007	Anstellung bei der Synovo GmbH in Tübingen als Synthesechemiker.