

Synthese einer Glycopeptidbibliothek und deren Anwendung in der Festphasensynthese

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard-Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat)

vorgelegt von
Kai Uwe Günther
aus Ulm / Donau

Tübingen
2012

Synthese einer Glycopeptidbibliothek und deren Anwendung in der Festphasensynthese

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard-Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat)

vorgelegt von
Kai Uwe Günther
aus Ulm / Donau

Tübingen
2012

Tag der mündlichen Qualifikation:

19.04.2012

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin Maier

für meinen Sohn

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ziegler für die Überlassung des interessanten Themas und für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Dr. G. Lemanski für die Unterstützung und das Korrekturlesen.

Den Mitarbeitern des Arbeitskreises Ziegler für ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit.

Frau C. Krause und Herrn R. Müller für die Aufnahme zahlreicher FAB-Massenspektren.

Frau D. Wistuba und Herrn G. Nicholson für die Aufnahme der FT-ICR-Massenspektren.

Frau P. Krüger für die Durchführung der Elementaranalysen.

Meiner Frau, meinen Eltern und meiner Schwester für ihre Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Aufgabenstellung.....	1
2. Allgemeiner Teil.....	5
2.1 Vorkommen und Funktion von Oligosacchariden auf Zellmembranen.....	5
2.2 Das PNA Rückgrat.....	6
2.3 Synthese der Glycopeptide.....	7
2.3.1 Darstellung der Kohlenhydratbausteine.....	7
2.3.1.1 Darstellung der Desoxy-azido Kohlenhydratbausteine mit weiteren Substituenten.....	8
2.3.1.2 Darstellung der Desoxy-azido Kohlenhydratbausteine.....	16
2.3.1.3 Darstellung der azidoethylderivatisierten Kohlenhydratbausteine.....	24
2.3.2 Triazolkupplung der Kohlenhydratbausteine.....	33
2.3.2.1 Kupplung zum 1,2,3-Triazol mit dem Isoasparagin-Rückgrat.....	34
2.3.2.2 Kupplung zum 1,2,3-Triazol mit dem PNA-Rückgrat.....	37
2.3.3 Aktivierung der Glycopeptidbausteine.....	44
2.3.3.1 Aktivierung der Glycopeptidbausteine mit Isoasparagin-Rückgrat.....	44
2.3.3.2 Aktivierung der Glycopeptidbausteine mit PNA-Rückgrat.....	46
2.4 Synthese der Glycopeptide auf verschiedenen Festphasen via Spotsynthese.....	53
2.4.1 Allgemeines zur Spotsynthese.....	53
2.4.2 Derivatisierung der Festphasen.....	54
2.4.3 Durchführung der Spotsynthese.....	64
2.5 Screening der Glycopeptidbibliotheken.....	69
2.5.1 Allgemeines zu Lektinen.....	69
2.5.1.1 Phytohaemagglutinin (PHA-E).....	70
2.5.2 Cholera Toxin.....	71
2.5.3 Labeling der Proteine.....	72
2.5.3.1 Labeling von PHA-E mit Marina Blue.....	72
2.5.3 Labeling der Proteine.....	72
2.5.3.1 Labeling von PHA-E mit Marina Blue.....	72
2.5.3.2 Labeling von Cholera Toxin mit Texas Red.....	74

Inhaltsverzeichnis

2.5.4 Durchführung des Screenings mit PHA-E.....	75
2.5.5 Durchführung des Screenings mit Cholera Toxin.....	81
3. Experimenteller Teil.....	85
3.1 Allgemeines.....	85
3.2 Darstellung der Verbindungen.....	87
Zu Kapitel 2.3.1.1.....	89
Zu Kapitel 2.3.1.2.....	95
Zu Kapitel 2.3.1.3.....	100
Zu Kapitel 2.3.2.1.....	106
Zu Kapitel 2.3.3.1.....	111
Zu Kapitel 2.3.2.2.....	115
Zu Kapitel 2.3.3.2.....	144
3.3 Durchführung der Spotsynthese.....	173
3.3.1.1 Derivatisierung der Zellulosemembran für die Spotsynthese:.....	173
3.3.1.2 Aufspotten der Glycopeptidbausteine und anschließende Entschützung.....	175
3.3.2.1 Derivatisierung der Polystyrol-Wellplates für die Spotsynthese:.....	177
3.3.2.2 Aufspotten der Glycopeptidbausteine und anschließende Entschützung.....	179
3.3.3.1 Derivatisierung der Glaswellplates für die Spotsynthese:.....	181
3.3.3.2. Aufspotten der Glycopeptidbausteine und anschließende Entschützung....	183
3.4 Labeling der Proteine.....	184
3.4.1 Protokoll zum Labeling von PHA-E mit Marina Blue.....	184
3.4.2 Protokoll zum Labeling von Cholera Toxin mit Texas Red.....	185
3.5 Durchführung der Screenings.....	185
4. Zusammenfassung.....	188
5. Abkürzungsverzeichnis.....	191
6. Substanzverzeichnis.....	193
7. Lebenslauf.....	203
8. Literaturverzeichnis.....	204
9. Spektrenanhang.....	208

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Die Substanzklasse der Kohlenhydrate gehört zusammen mit den Lipiden, den Proteinen und den Nukleinsäuren zu den wichtigsten Bausteinen der belebten Natur. Sie dienen hier als Energiespeicher, Gerüstsubstanz oder als Informationsträger.

Kohlenhydrate besitzen mehr Stereozentren als jede andere vergleichbare Substanzklasse. Sie können neben linearen Strukturen auch zu stark verzweigten Oligomeren verknüpft werden, außerdem ist eine Derivatisierung der Hydroxylgruppen möglich. Diese strukturelle Vielfalt ermöglicht es Oligosacchariden eine sehr hohe Informationsdichte auf geringem Raum zu kodieren.^[1] Nach theoretischen Berechnungen können mit nur vier verschiedenen Hexosen bereits 34560 verschiedene Oligosaccharide über glycosidische Bindungen synthetisiert werden.^[2] Im direkten Vergleich sind bei der DNA, die vier Bausteine besitzt, und bei den Proteinen, hier sind 20 Bausteine vorhanden, somit 4096, bzw. $6,4 \times 10^7$ Kombinationen möglich. Bei den Kohlenhydraten ist die mögliche Variationsbreite jedoch größer als $1,05 \times 10^{12}$.^[3] Diese Möglichkeit der Informationskodierung findet man z.B. auf den äußeren Zellmembranen, auf denen Oligosaccharide in Form von Glycoproteinen vorliegen.^[4] In diesen sind Informationen für molekulare Erkennungsprozesse kodiert, die z.B. für die zelluläre Erkennung des Immunsystems wichtig sind.^[5] Um verschiedene biochemische Prozesse einleiten zu können, müssen spezifische Wechselwirkungen zwischen den Oligosacchariden und bestimmten Proteinen, den sogenannten Lektinen, stattfinden.^[6-7] Des Weiteren kommen Oligosaccharide auch außerhalb der Zellen als sog. Muzine vor.

Die Entschlüsselung der Informationskodierung der extrazellulären Oligosaccharidstrukturen ist von großer medizinischer Bedeutung^[8], da gezeigt wurde, dass diese Strukturen bei Krebszellen verändert sein können^[9-10], und dass viele Immunerkennungsvorgänge^[5], bis hin zur Infektion mit HIV^[11-12], über die Erkennung dieser Strukturen ablaufen.

Diese Erkennungsprozesse sind jedoch auf molekularer Ebene noch nicht vollständig untersucht, obwohl von einigen Lektinen bereits Kristallstrukturen vorliegen. Das Problem effizienter Untersuchungen ist, dass die Glycoproteine nur in sehr geringen Mengen mit hinreichender Reinheit aus dem biologischem Ausgangsmaterial isoliert werden können. Die genaue Untersuchung der Konformation der Oligosaccharide stellt außerdem, trotz moderner

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Untersuchungsmethoden, neben der Instabilität der Substanzen, ein weiteres Hindernis dar. Die Sequenzierung der Monosaccharidabfolge ist mit massenspektroskopischen Methoden zwar möglich, allerdings ergibt sich daraus keine genaue räumliche Anordnung. Die Anfertigung von Röntgenstrukturen ist ebenfalls problematisch, da sich Glycoproteine nur sehr schlecht kristallisieren lassen. Zur Strukturaufklärung bleibt somit vor allem die NMR Spektroskopie, wobei hier reines Probenmaterial in hinreichender Menge der inhibierende Faktor ist.^[12]

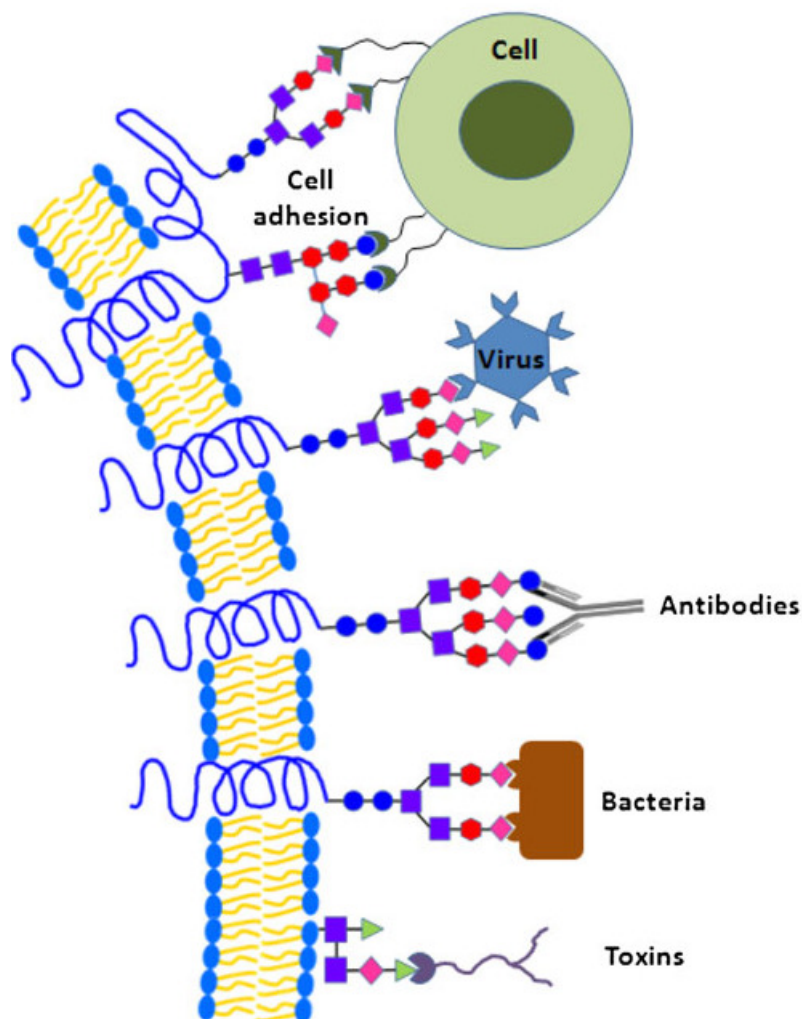


Abbildung 1: Multivalente Kohlenhydrat-Protein Wechselwirkungen auf der Zelloberfläche ^[13]

Somit ist es von großer Bedeutung, dass die Kohlenhydratchemie synthetische Glycoconjugate bereitstellen kann. Wie sich gezeigt hat, sind synthetisch hergestellte Oligosaccharide gut als Liganden für Lektine und die Erforschung der damit verbundenen molekularen Wechselwirkungen geeignet. Allerdings ist die Synthese von Oligosacchariden

1. Einleitung und Aufgabenstellung

nicht trivial und erfordert spezielle Glycosilierungsreaktionen und aufwändige Schutzgruppenstrategien. Daher wird seit einiger Zeit versucht, das Problem der Synthese von Oligosaccharidstrukturen dadurch zu umgehen, dass auf glycosidische Bindungen verzichtet wird und die Monosaccharide stattdessen an ein gemeinsames Rückgrat gebunden werden. An solche Oligosaccharidmimetika können Lektine oder andere Proteine gebunden werden, was bedeutet, dass sie als Ersatz für Oligosaccharidstrukturen geeignet sind.

In dieser Arbeit wird mittels der Technik der Spotsynthese aus wenigen Bausteinen eine große Zahl an Mimetika dargestellt. Hierbei sind die Monosaccharide Mannose, Galactose, Glucose und Sialinsäure nicht glycosidisch verknüpft, sondern über einen Triazol-Spacer mit einem Peptidrückgrat verbunden.

In vorausgegangenen Arbeiten wurden bereits eine Reihe von Glycopeptiden synthetisiert, die aus verschiedenen trifunktionellen Aminosäuren, verschiedenen Spacermolekülen und damit verknüpften Mono oder Disacchariden bestehen. Hierbei wurden neben den unterschiedlichen Rückgraten und Spacern auch unterschiedliche Glycosidtypen untersucht. Mit diesen Glycopeptiden wurden Spotsynthesen auf Cellulosefestphase und Lektinscreenings durchgeführt^[14-18].

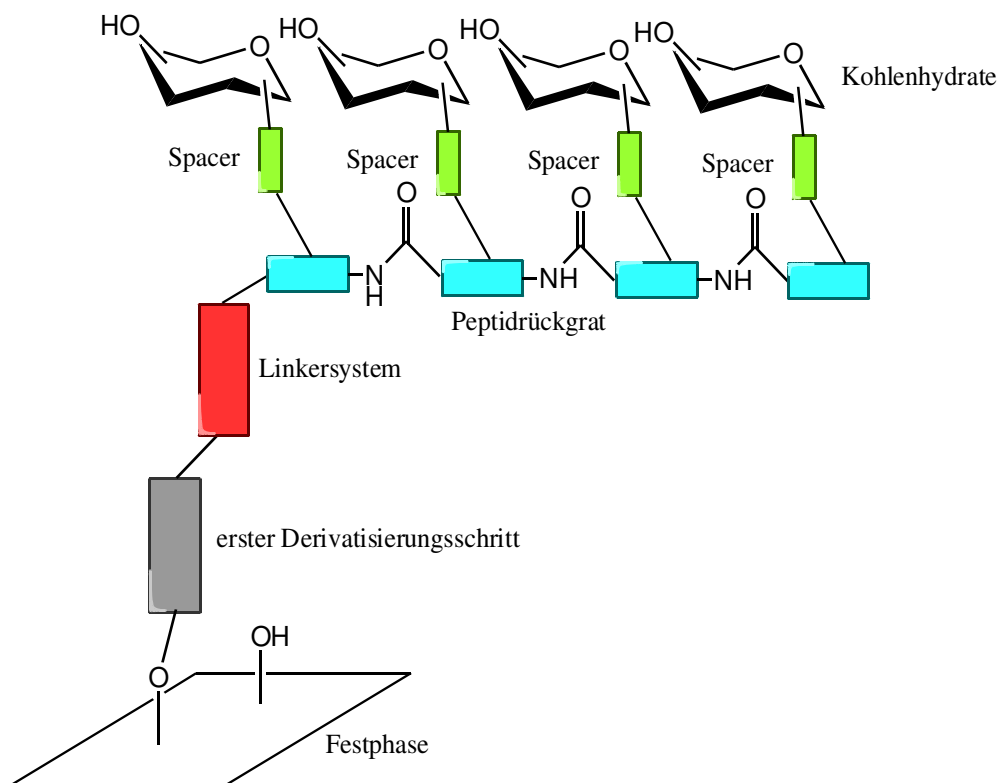


Abbildung 2: Synthesekonzept

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Neben der Erstellung einer Substanzbibliothek werden in dieser Arbeit verschiedene Festphasen bezüglich ihrer Eignung zur kombinatorischen Synthese evaluiert. Außerdem werden verschiedene Rückgratsysteme bezüglich ihrer Eignung für die Festphasensynthese untersucht. Abschließend werden Screenings mit Proteinen durchgeführt, um die Eignung der Methode hierfür zu beweisen.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Vorkommen und Funktion von Oligosacchariden auf Zellmembranen

Oligosaccharide sind in der belebten Natur in nahezu jedem Organismus vorhanden. Dort können sie aufgrund ihrer strukturellen Varianz vielfältige Aufgaben übernehmen. Man unterscheidet drei Substanzklassen von in und auf Zellen vorkommenden Oligosacchariden, je nachdem, an welche weitere Substanz sie gebunden sind. Diese Substanzklassen sind die Glycopeptide, die Glycolipide und die Glycophospholipide.^[19-20] Für die Biosynthese dieser Substanzen werden aus in die Zelle aufgenommenen Monosacchariden aktivierte Metabolite, die Nucleosiddiphosphat-Kohlenhydrate, synthetisiert. Anschließend werden intrazellulär schrittweise die Glycoconjugate aufgebaut. Die selektive Knüpfung der glycosidischen Bindungen bis zum fertigen Oligosaccharid erfolgt über eine Reihe von enzymatisch gesteuerten und katalysierten Reaktionen, die bis heute nur zu einem geringen Teil erforscht sind. Die Biosynthese dieser Strukturen erfolgt im rauhen endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat.^[21-22]

Nach der abgeschlossenen Biosynthese erfolgt der Transport der Glycoconjugate an die Zelloberfläche. Dort wird der Proteinteil in die Lipiddoppelschicht eingebettet und der Oligosaccharidteil steht als baumartige Struktur von der Zelloberfläche ab. Die komplexen Oligosaccharidstrukturen einer Zelle bezeichnet man in ihrer Gesamtheit als ihre Glycocalix. An diesen Strukturen können Wechselwirkungen mit kohlenhydratspezifischen Rezeptoren von Zellen, Proteinen und Hormonen stattfinden.

2. Allgemeiner Teil

2.2 Das PNA Rückgrat

Seit der Entdeckung der katalytischen Aktivität der RNA^[23] wird diskutiert ob die RNA mit dem Ribosephosphat als Rückgrat das erste genetische Material war.^[24] Es ist möglich, aber nicht bewiesen, dass es davor ein anderes Rückgrat gab, bei dem die Phosphorsäureester durch Amidbindungen ersetzt waren. Ein solcher möglicher Vorläufer der RNA ist die PNA (peptide nucleic acid).^[25] Das Rückgrat der PNA besteht aus einem Oligomer aus *N*-(2-Aminoethyl)-glycin (AEG), die über Amidbindungen miteinander verknüpft sind. Ein solches Rückgrat aus AEG wurde bereits als RNA Vorläufer diskutiert.^[26] Die PNA ist in der Lage, mit dem entsprechenden DNA Gegenstück eine Doppelhelix auszubilden, die eine hohe Stabilität aufweist.

In der vorliegenden Arbeit wurde das PNA Rückgrat verwendet, wobei die Nukleinsäuren durch Kohlenhydrate ersetzt wurden.

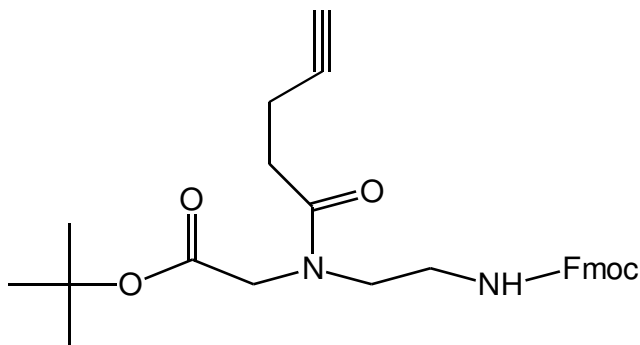


Abbildung 3: Das PNA-Rückgrat

Die Kohlenhydratbausteine wurden mittels einer 1,3 Cycloaddition eines Azides am Kohlenhydrat mit dem Alkin des PNA-Derivats verknüpft. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sich auf diese Weise die einzelnen Kohlenhydratderivate mit hohen Ausbeuten mit dem Rückgrat verknüpfen lassen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass aromatische Reste in oder an dem Spacer zum Rückgrat die Bindungsstärke zu einem Protein durch aromatische Wechselwirkungen erhöhen können.

Für die Festphasensynthese wurden die *tert*-Butylgruppen der Buildingblocks mit Trifluoressigsäure geschützt und die freie Säure als Pentafluorphenolester aktiviert. Durch

2. Allgemeiner Teil

iteratives Entschützen der Fmoc-Gruppe am PNA-Amin war somit eine kombinatorische Festphasensynthese möglich.

2.3 Synthese der Glycopeptide

2.3.1 Darstellung der Kohlenhydratbausteine

In dieser Arbeit wurden verschiedene Kohlenhydratbausteine aus verschiedenen Monosacchariden hergestellt. Hierfür wurden Glucose, Galactose, Mannose, Glucosamin, Galactosamin und Sialinsäure verwendet. Es wurde in jeden Baustein eine Azidfunktion zur späteren Kupplung mit einem Peptidrückgrat, das entweder aus einem Asparaginsäure- oder einem PNA-Derivat besteht, eingeführt. Somit konnte das flexible RNA ähnliche Rückgrat auf PNA Basis mit einem Aminosäurerückgrat verglichen werden.

Die verwendeten Kohlenhydrate wurden entweder direkt am Kohlenhydratring als Desoxyazid oder über einen Azidoethylspacer an einer OH Gruppe des Kohlenhydrats derivatisiert. Der Grund hierfür war den Einfluss des Rückgrates auf die Anbindung an ein Protein zu verändern, bzw. durch die Einführung von zwei CH₂ Gruppen die Anzahl der Freiheitsgrade zu erhöhen, was eine bessere Anpassung an eine Bindungstasche ermöglichen könnte. Außerdem wurden vor allem in Glucosebausteine am anomeren Zentrum verschiedene Reste wie Methyl-, Phenyl-, Allyl-, Thioethyl-, oder Thiophenylgruppen eingeführt, um deren Einfluss auf Anbindungen an Proteine untersuchen zu können.

Sowohl bei den Desoxyazidoderivaten, als auch bei den Verbindungen mit Azidoethylspacer, wurde die Derivatisierungsposition am Kohlenhydrat variiert. Dadurch war es möglich, die Rolle der räumlichen Ausrichtung des Kohlenhydrats bei der Anbindung zu untersuchen. Darüber hinaus sind bei einigen Anbindungen an Proteine einzelne Hydroxygruppen für gute Wechselwirkungen essentiell. Durch Variation der Derivatisierungsposition konnte somit ausgeschlossen werden, dass essentielle Hydroxygruppen durch Derivatisierung oder sterische Effekte blockiert waren.

Dargestellt wurden Desoxyazidoderivate der Glucose an den Positionen 1, 2, 3, und 6, der Galactose an den Positionen 1, 2, 3, 4 und 6. Außerdem wurden die anomeren Azide des

2. Allgemeiner Teil

Glucosamins und des Galactosamins und das 6-Desoxyazidoglucosamin verwendet. Darüber hinaus wurde ein Sialinsäurederivat, das an der Position 9 ein Azid trägt, und ein Azidoethylglycosid der Sialinsäure synthetisiert. Die Glucose und die Galactose wurden ebenso als Azidoethylglycoside eingesetzt. Des Weiteren wurden die Glucose und die Galactose jeweils an den Hydroxygruppen an den Positionen 2,4 und 6 mit Azidoethylethern derivatisiert.

2.3.1.1 Darstellung der Desoxy-azido Kohlenhydratbausteine mit weiteren Substituenten

Darstellung von Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranosid (**1b**)

Um die verschiedenen Monosaccharidbausteine für eine spätere 1,3-Cycloaddition einsetzen zu können, mussten zunächst die entsprechenden Azidoderivate synthetisiert werden. Ausgehend von der literaturbekannten 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranose (**1a**) wurde am anomeren C-Atom eine Thioethyl-Gruppe eingeführt.^[22] Hierfür wurde das Edukt in absolutem DCM gelöst und mit EtSH und BF_3OEt_2 versetzt. Die Reaktion lief stereoselektiv, allerdings mit schlechter Ausbeute (37%), ab. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung fiel das gewünschte Produkt (**1b**) als weißer Feststoff an. Es wurde eine Reaktionszeit von ca. 14 h, bei 0°C bis RT, für eine optimale Ausbeute bestimmt.

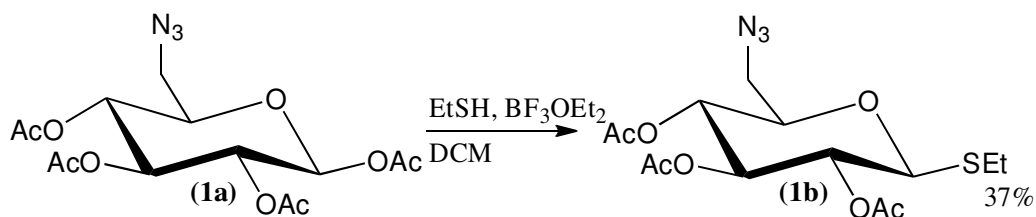


Abbildung 4: Einführen der Thioethylgruppe

2. Allgemeiner Teil

Darstellung von Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranosid (**2b**)

Auch für das entsprechende Galactosederivat wurde am anomeren C-Atom eine Thioethyl-Gruppe eingeführt.^[27] Hierfür wurde das Edukt in absolutem DCM gelöst und mit EtSH und BF_3OEt_2 versetzt. Die Reaktion lief stereoselektiv, allerdings mit schlechter Ausbeute (35%), ab. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung fiel das gewünschte Produkt (**2b**) als weißer Feststoff an. Teile des nicht abreagierten Edukts konnten zurückgewonnen werden. Nach einer Reaktionszeit von 14h bei 0°C wurde das gewünschte Produkt in maximaler Ausbeute erhalten.

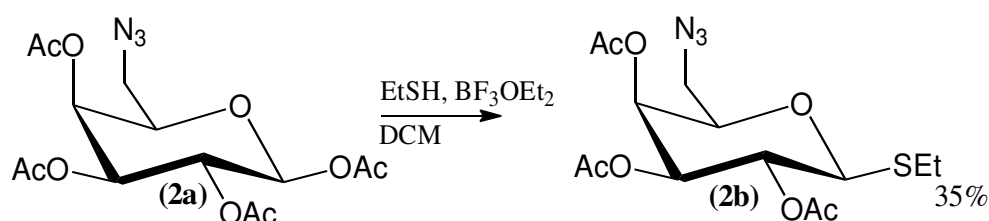


Abbildung 5: Einführen der Thioethylgruppe

Darstellung von Methyl-2,4,6-tri-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (**3b**)

Zur Einführung einer Azidogruppe in die Position 2 der Glucose wurde die Aminofunktion des Methylglucosamins durch einen Diazotransfer in ein Azid überführt.^[28] Hierfür wurde Triflylazid verwendet, welches aus Natriumazid und Triflatsäure in Pyridin durch Zutropfen bei 0°C hergestellt wurde. Da Triflylazid in der Trockene explosiv ist, musste mit besonderer Vorsicht gearbeitet werden. Die Reaktion wurde in Pyridin als Lösungsmittel durchgeführt. Zu der Eduktlösung wurde unter Kühlung die oben erwähnte TfN_3 -Lösung zugegeben. Verbindung (**3b**) wurde nach Säulenchromatographie als weißer Feststoff (46% Ausbeute) gewonnen.

2. Allgemeiner Teil

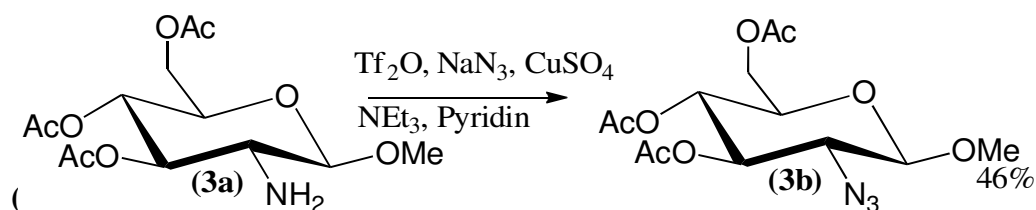


Abbildung 6: Einführen der Azidfunktion mittels Diazotransfer

Darstellung von Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-azido-6-desoxy- α -D-mannopyranosid (4b)

Die Einführung der Azidfunktion in die Position 6 der Methylmannose wurde über die nucleophile Substitution einer Tosylgruppe realisiert. Hierfür wurde das Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-*p*-toluolsulfonyl-mannopyranosid (4a) mit Natriumazid umgesetzt.^[29] Das anfallende Rohprodukt (4b) konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung als weißer Feststoff isoliert werden (81% Ausbeute).

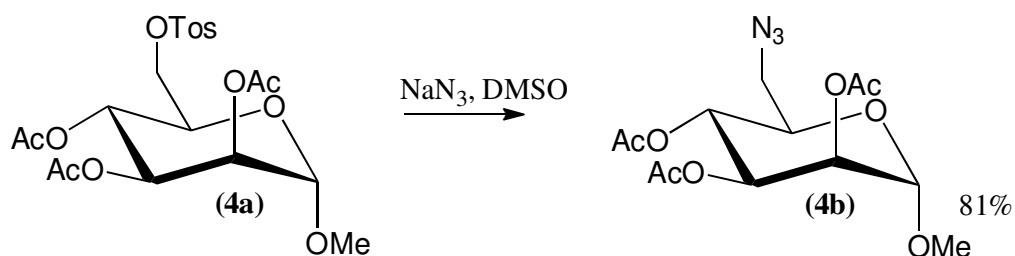


Abbildung 7: Einführen der Azidfunktion

Darstellung von Allyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid (6e)

Im ersten Syntheseschritt zur Darstellung von Allyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid wurde Acetobromglucose unter Helferichbedingungen mit Allylalkohol, Quecksilberbromid und einer katalytischen Menge Quecksilbercyanid in Acetonitril zum Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid umgesetzt. Das als weißer Feststoff

2. Allgemeiner Teil

anfallende Produkt **(6b)** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 71% isoliert werden.

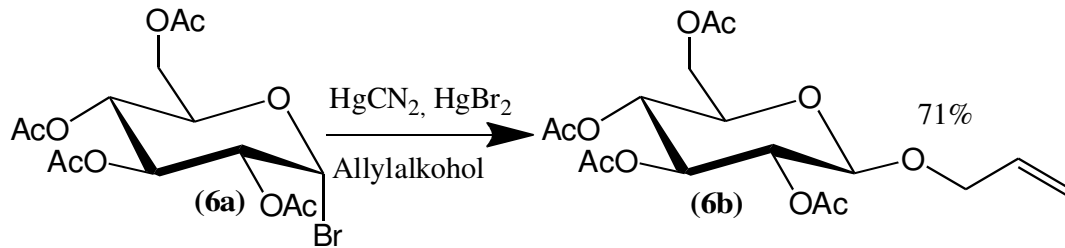
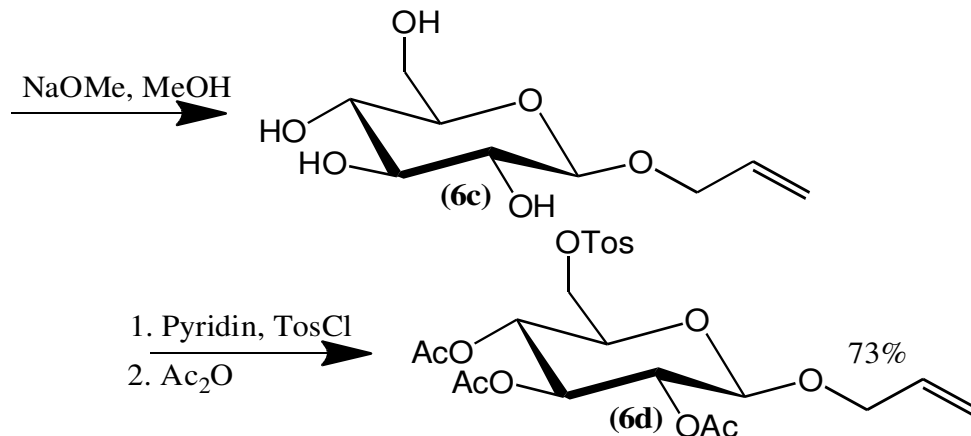


Abbildung 8: Glycosilierung von Acetobromoglucose mit Allylalkohol

Anschließend wurden unter Zemplén Bedingungen die Acetylgruppen verseift, das erhaltene Allyl- β -D-glucopyranosid in Pyridin mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt und nach Zugabe von Acetanhydrid das acetylgeschützte Tosylderivat **(6d)** erhalten.

Abbildung 9: Entschützung und anschließende Tosylierung



Dieses wurde mittels Natriumazid in DMSO in einer Ausbeute von 89% in die Azidoverbindung **(6e)** überführt.^[30]

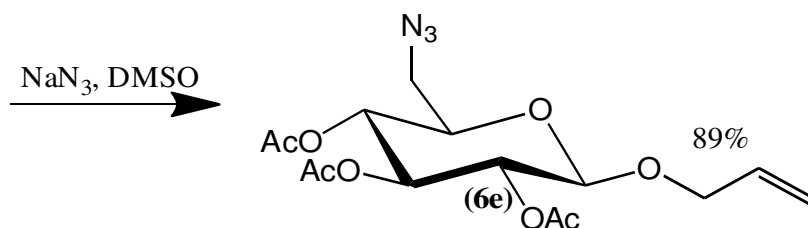


Abbildung 10: Einführen der Azidfunktion

2. Allgemeiner Teil

Darstellung von 9-Azido-9-desoxy-2,4,7,8-tetra-O-acetyl-N-acetylneuraminsäuremethylester (**8**)

Neben den synthetisierenden Hexosederivaten wurden auch Derivate der Sialinsäure dargestellt, da die natürlichen Liganden für Proteine oft Sialinsäurederivate enthalten. Um ein geeignetes Azidoderivat der Sialinsäure zu erhalten, wurde die Säurefunktion der *N*-Acetylneuraminsäure mit einer Ausbeute von 78% methyliert (**7b**).^[31]

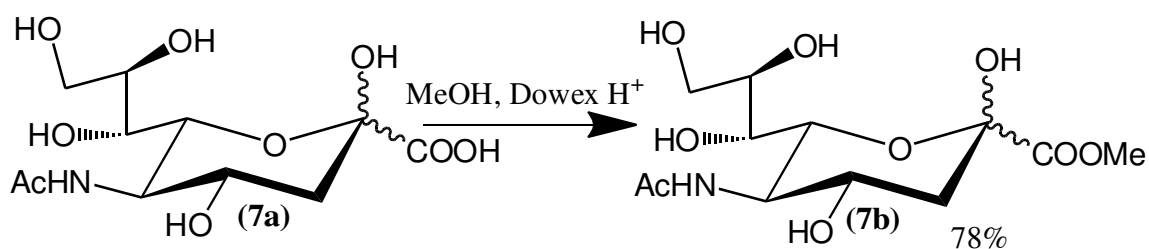


Abbildung 11: Methylierung der Sialinsäure

Anschließend wurde die OH Gruppe an der Position 9 in der Kälte selektiv tosyliert und die übrigen Alkoholfunktionen acetyliert. Das gewünschte Produkt (**7c**) fällt mit einer Ausbeute von 69% anomerenrein an.

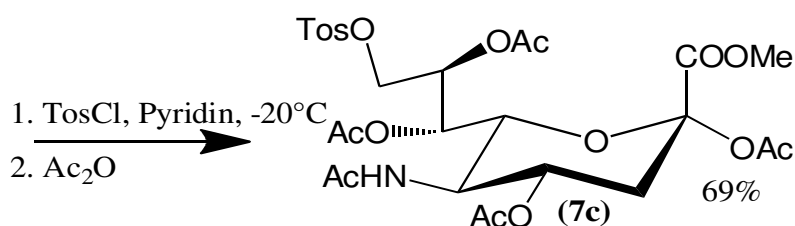


Abbildung 12: Tosylierung und anschließende Acetylierung

Im letzten Schritt der Synthesesequenz zur Darstellung des 9-Azido-9-desoxy-2,4,7,8-tetra-O-acetyl-*N*-acetylneuraminsäuremethylesters (**8**) wurde in einer nucleophilen Substitution das Tosylat an der Position 9 mit Natriumazid substituiert.^[32] Das Produkt (**8**) konnte so mit einer Ausbeute von 82 % isoliert werden.

2. Allgemeiner Teil

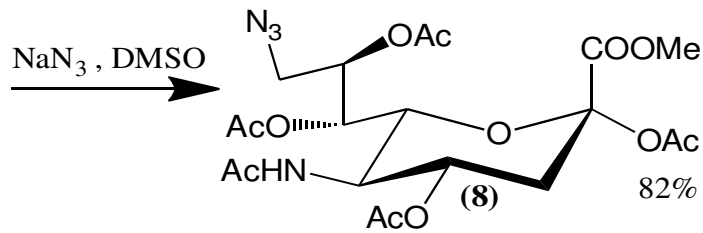


Abbildung 13: Einführen der Azidfunktion

Darstellung von Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranosid (9)

Zur Untersuchung des Einflusses von aromatischen Resten direkt am Kohlenhydratderivat wurden das Phenyl- und das Thiophenylglycosid der 6-Azido-glucose dargestellt. In einer Lewisäure-katalysierten Glycosilierungsreaktion wurde 6-Azido-tetra-*O*-acetyl-glucose mit Thiophenol umgesetzt. Das gewünschte Produkt (9) konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 67 % erhalten werden.^[33]

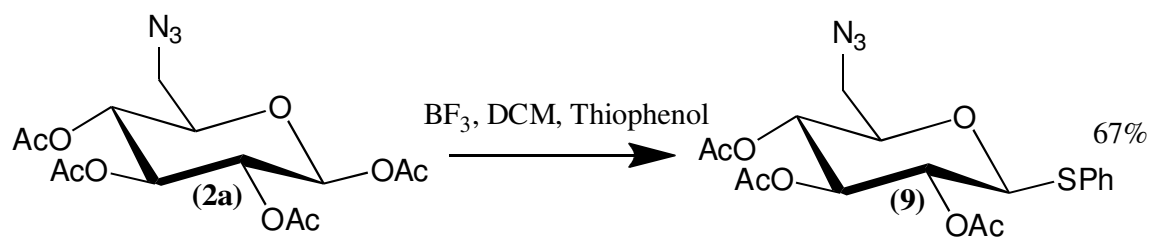


Abbildung 14: Glycosilierung mit Thiophenol

2. Allgemeiner Teil

Darstellung von Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid (10)

Zur Darstellung von Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid wurde 6-Azido-tetra-*O*-acetyl-glucose mit BF_3 Etherat und Phenol zur Reaktion gebracht. Das Phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid (10) wurde mit einer Ausbeute von 71 % isoliert.

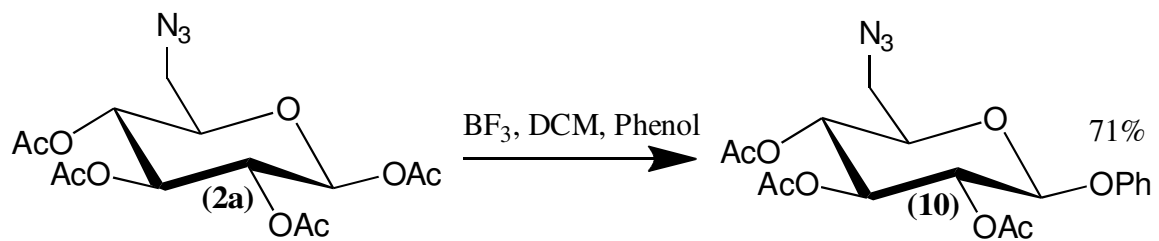
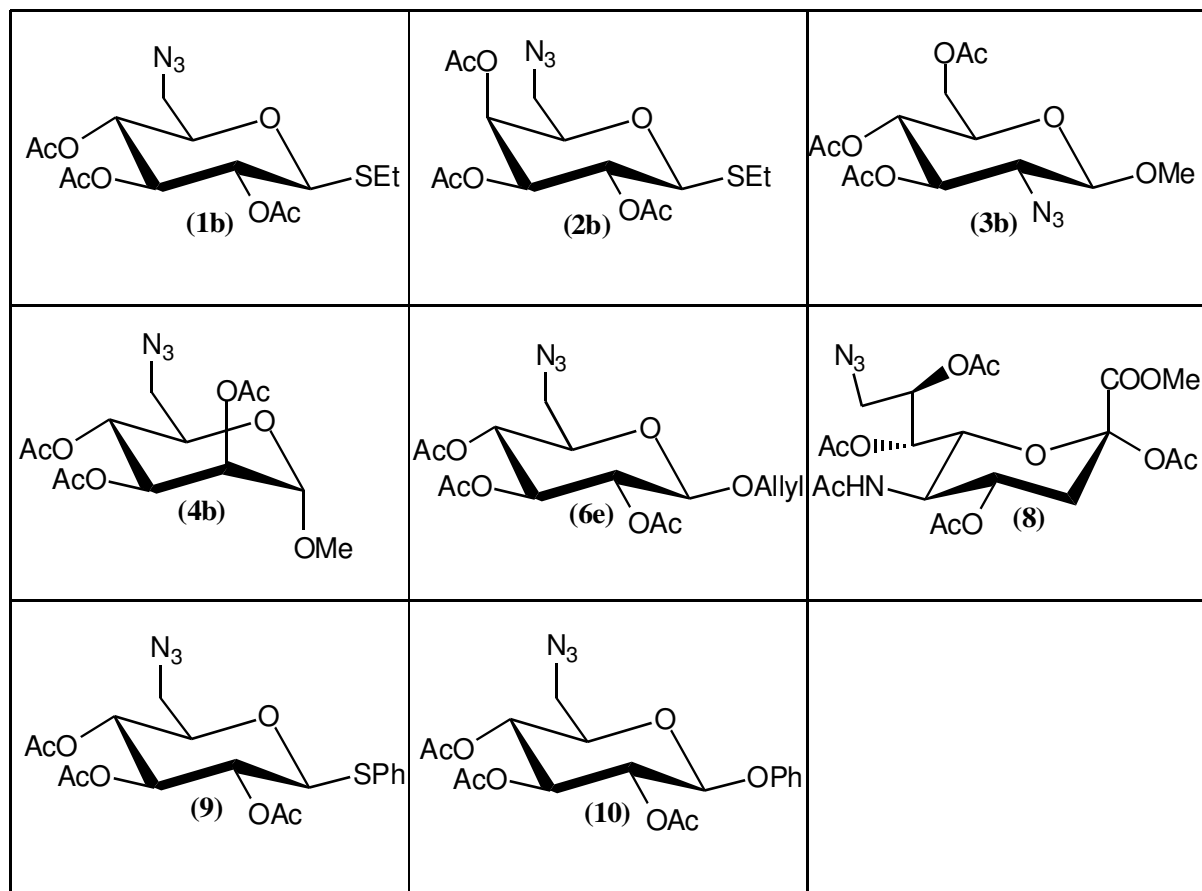


Abbildung 15: Glycosilierung mit Phenol

2. Allgemeiner Teil

Zusammenfassung der Desoxy-azidoderivate mit weiteren Substituenten

Zur Untersuchung von Einflüssen von Substituenten am Kohlenhydratbaustein auf Wechselwirkungen mit Proteinen wurden folgende Azidoderivate für eine spätere 1,3-Cycloaddition mit einem Rückgrat synthetisiert:



2. Allgemeiner Teil

2.3.1.2 Darstellung der Desoxy-azido Kohlenhydratbausteine

Um den Einfluss der Position der Azidogruppe am Kohlenhydratring beurteilen zu können, wurden die Desoxyazidoderivate der Glucose an den Positionen 1, 2, 3, und 6, und der Galactose an den Positionen 1, 2, 3, 4 und 6 synthetisiert. Außerdem wurden die anomeren Azide des Glucosamins und des Galactosamins und das 6-Desoxyazidoglucosamin dargestellt.

Darstellung von 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucosaminopyranose (**11c**)

Wie in der Literatur beschrieben wurde N-Acetyl-glucosamin tosyliert und anschließend acetyliert. In einer nucleophilen Substitutionsreaktion wurde anschließend das Tosylat durch ein Azid ersetzt.^[34] Die Umsetzung der Tosylats mit Natriumazid ergab 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucosaminopyranose (**11c**) mit einer Ausbeute von 95 %.

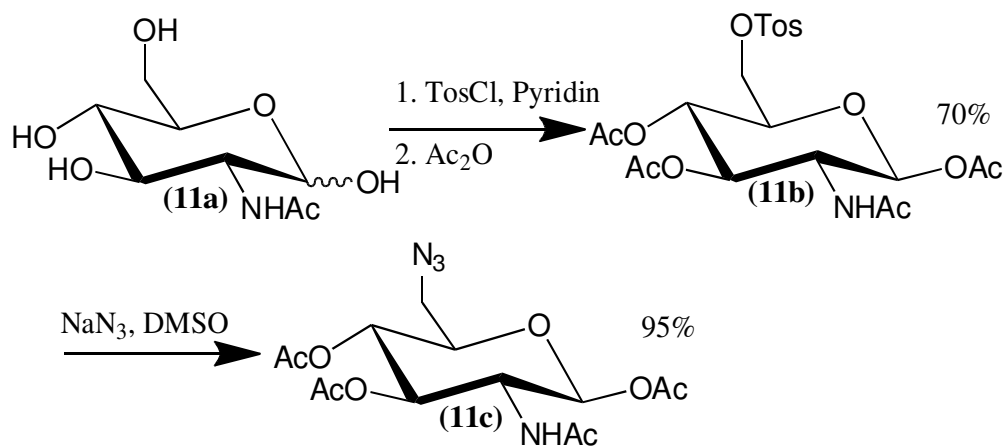


Abbildung 16: Darstellung von 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucosaminopyranose

2. Allgemeiner Teil

Darstellung der anomeren Azide von Glucose, Galactose, Glucosamin und Galactosamin

Die anomeren Azide (**12**, **13**, **14**, **15**) von Glucose, Galactose, Glucosamin und Galactosamin wurden durch Umsetzung der entsprechenden acetylierten Bromide^[35-36] oder Chloride^[37-38] mit Natriumazid in einem Aceton-Wasser Gemisch in guten Ausbeuten von 69% bis 77% synthetisiert.^[39]

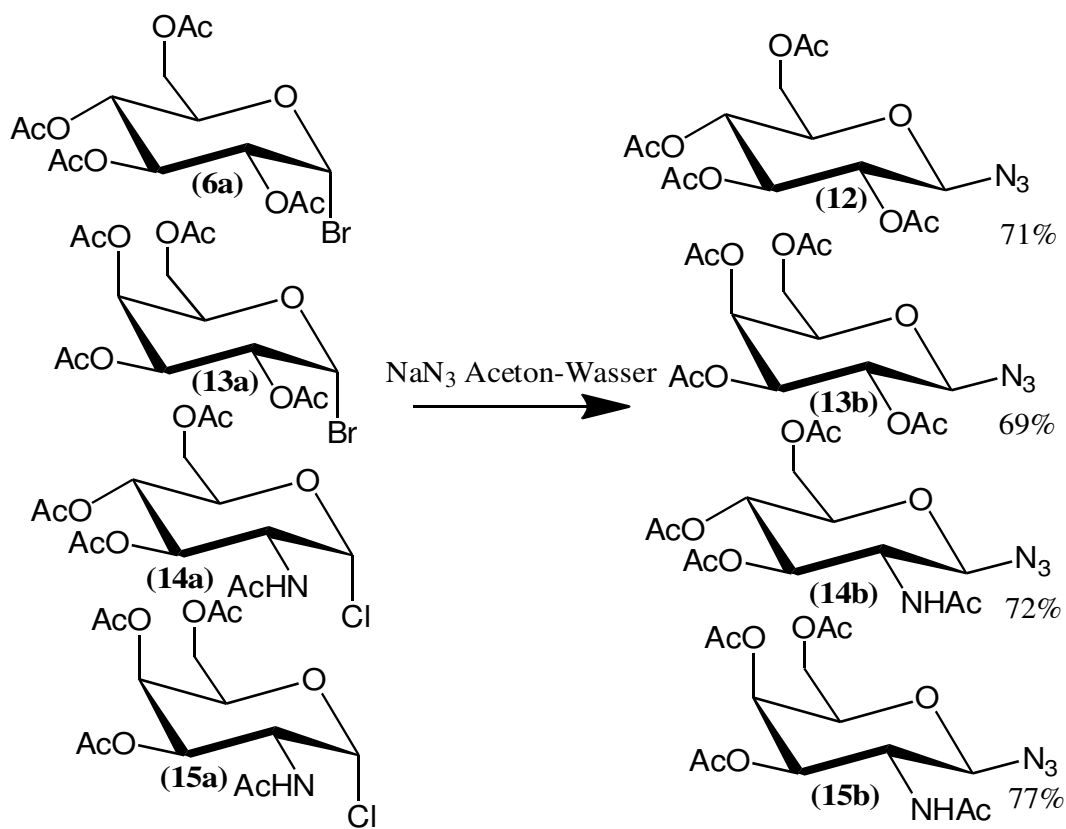


Abbildung 17: Darstellung der anomeren Azide von Glucose, Galactose, Glucosamin und Galactosamin

Die gewünschten β -Glycoside konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung oder Kristallisation anomerenrein erhalten werden.

2. Allgemeiner Teil

Darstellung der Azide an Position 2 von Glucose und Galactose

Die Darstellung von 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranose erfolgte über eine Diazotransferreaktion mittels Imidazol-1-sulfonylazid.^[40] Nach anschließender Acetylierung konnte das Produkt (**16**) mit einer Ausbeute von 82% isoliert werden.

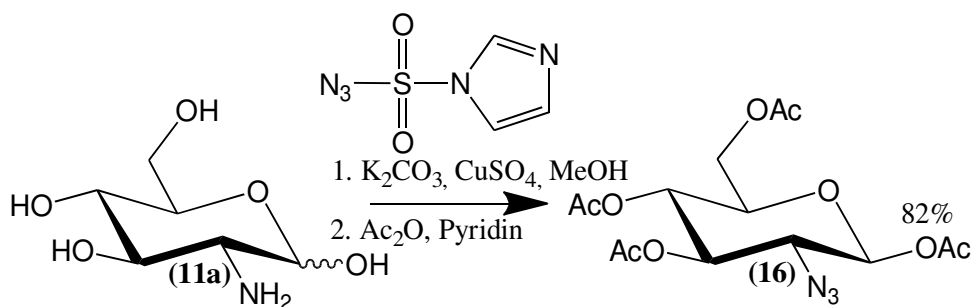


Abbildung 18: Darstellung von 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranose

Im Fall des entsprechenden Galactosederivats wurde ähnlich vorgegangen, der Diazotransfer wurde aber kupferkatalysiert mit Triflylazid durchgeführt. Nach Acetylierung wurde die 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-galactopyranose (**17c**) mit einer Ausbeute von 66% erhalten.^[41]

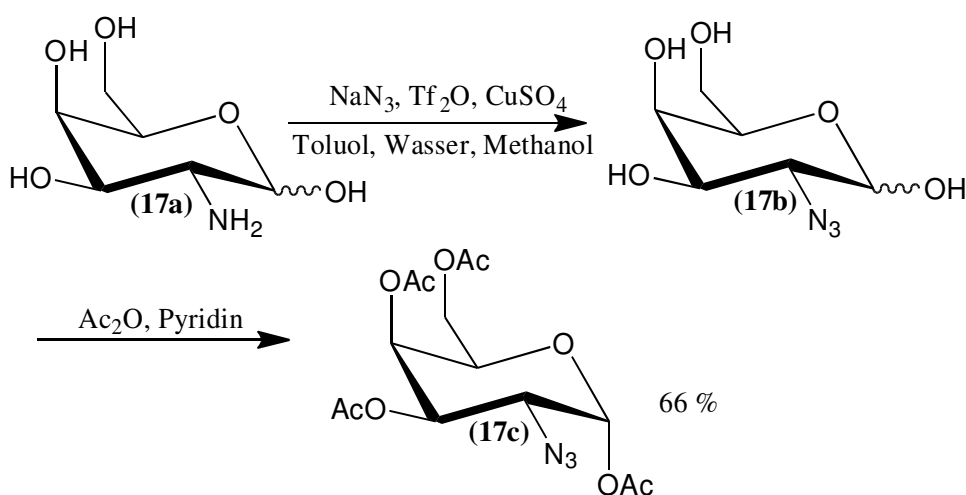


Abbildung 19: Darstellung von 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-galactopyranose

2. Allgemeiner Teil

Darstellung der Azide an Position 3 von Glucose und Galactose

Für die Darstellung von 1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-D-glucopyranose (**18e**) und 1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-D-galactopyranose (**19e**) wurde von der Diacetonglucose ausgegangen. Diese wurde mit dem Dess-Martin-Reagenz oxidiert (62%). Die entstehende Ulose (**18b**) steht dabei in einem Gleichgewicht mit der Doppelbindung des Enols zwischen C3 und C4. Bei der direkten Reduktion des Ketons entstand ein Alloserivat (**18c**) (70%), das C3 Epimer der ursprünglich eingesetzten Bisisopropylidenglucose.

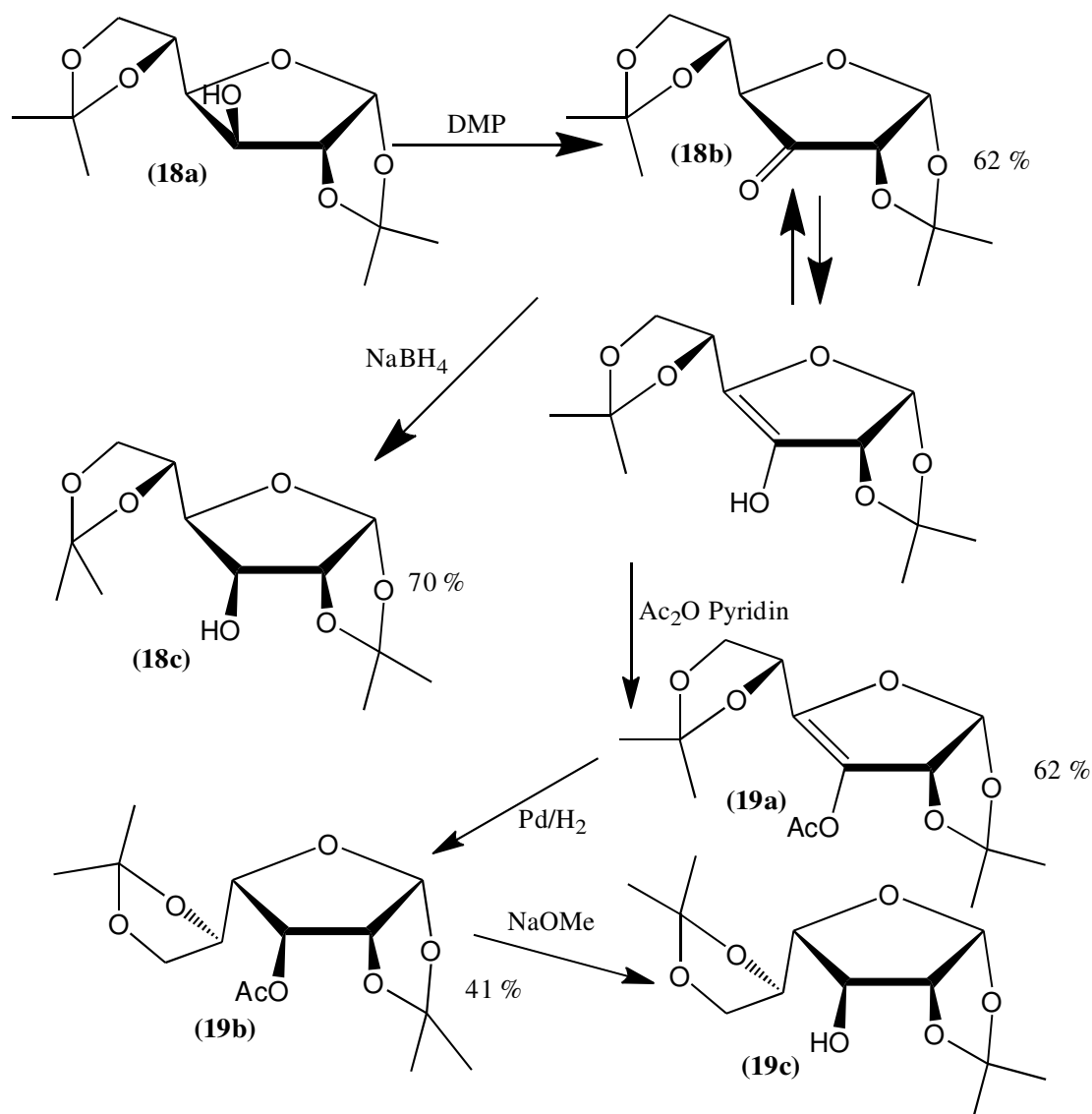


Abbildung 20: Darstellung von Bisisopropylidenglucose und -allose

2. Allgemeiner Teil

Die Enolform konnte problemlos mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert werden (**19a**) (62%). Nach Reduktion der Doppelbindung mit Pd/H₂ (**19b**) und anschließender Verseifung des Acetats mit Natriummethanolat wurde das Gulosederivat (**19c**) erhalten.

Im weiteren Syntheseverlauf wurden sowohl das Allosederivat, als auch das Gulosederivat über die Einführung eines Triflats als Abgangsgruppe mit anschließender nucleophiler Substitution mit Natriumazid in die entsprechenden Azidoderivate von Glucose und Galactose überführt (**18d**, **19d**). Nach saurer Entschützung mit Trifluoressigsäure und anschließender Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin wurden die gewünschten Produkte 1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-D-glucopyranose^[42-43] (**18e**) und 1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-D-galactopyranose^[44] (**19e**) in Ausbeuten von 67% und 77% erhalten.

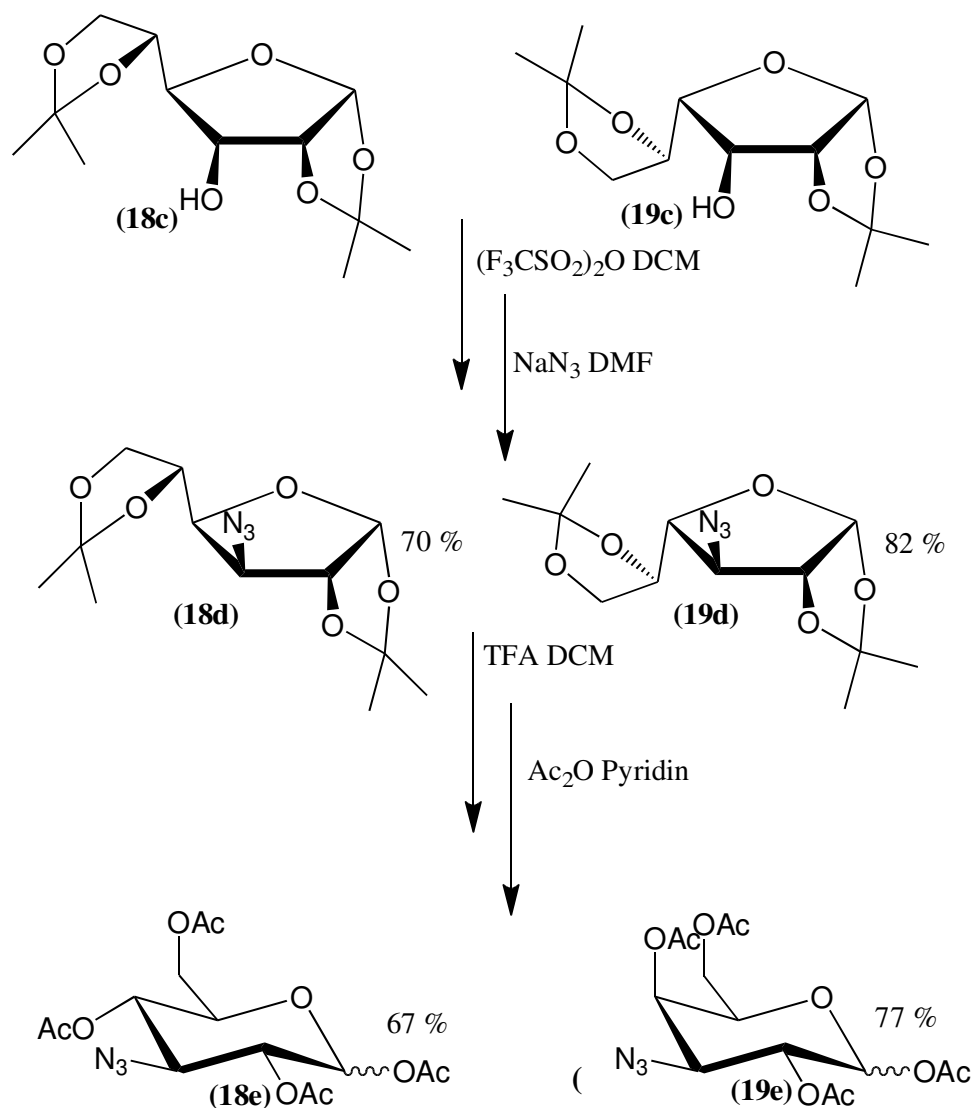


Abbildung 21: Darstellung von 1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-D-glucopyranose und 1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-D-galactopyranose

2. Allgemeiner Teil

Darstellung von 1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-azido-4-desoxy- β -D-galactopyranose (**20f**)

Die Synthesesequenz zur Darstellung von 1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-azido-4-desoxy- β -D-galactopyranose (**20f**) wurde mit dem Benzylidenacetal^[45] (**20a**) der Methylglucose begonnen. Dieses wurde mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert^[46] (**20b**) (75%). Anschließend wurde das Benzylidenacetal mit Triethylsilan und Trifluormethansulfonsäure selektiv zur entsprechenden 4-OH freien Verbindung (**20c**) geöffnet (89%)^[47].

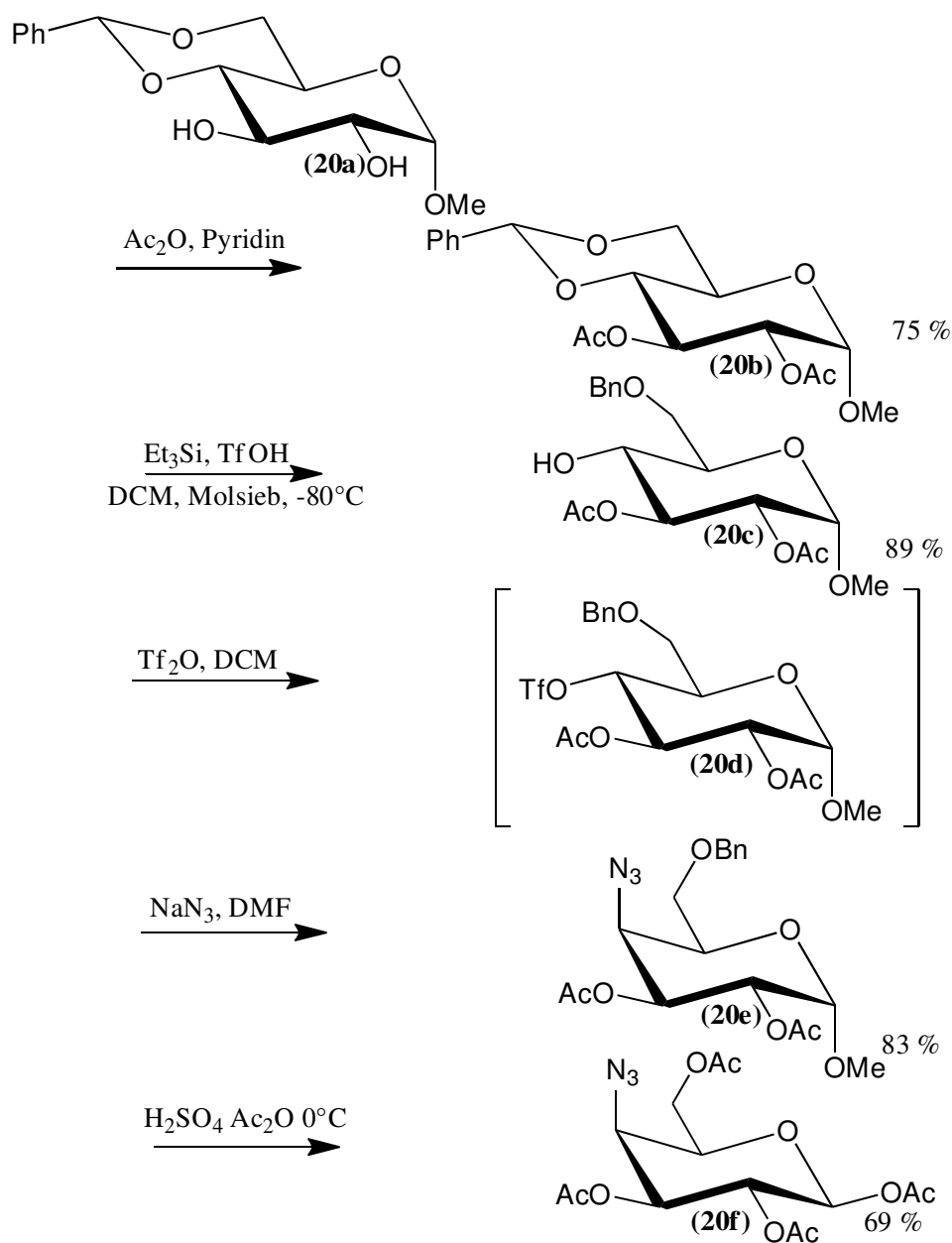


Abbildung 22: Darstellung von 1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-azido-4-desoxy- β -D-galactopyranose

2. Allgemeiner Teil

Mittels Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurde ein Triflat als Abgangsgruppe eingeführt (**20d**), welches anschließend in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit Natriumazid in das entsprechende Azid (**20e**) überführt wurde. Mittels Schwefelsäure in Essigsäureanhydrid wurden die Positionen 1 und 6 zu Acetylgruppen umgeschützt und so das 1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-azido-4-desoxy- β -D-galactopyranose (**20f**) mit einer Ausbeute von 69 % erhalten.^[48]

Darstellung der Azide an Position 6 von Glucose und Galactose

Zur Darstellung von 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-galactopyranose (**21b**) und 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranose (**22b**) wurden die entsprechenden Tosylderivate (**21a**) und (**22a**) als Edukte eingesetzt. Diese wurden in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit Natriumazid umgesetzt. Die 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-galactopyranose^[43-44] wurde so mit einer Ausbeute von 81% und die 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranose mit einer Ausbeute von 89% erhalten.^[29,49] erhalten.^[50-51]

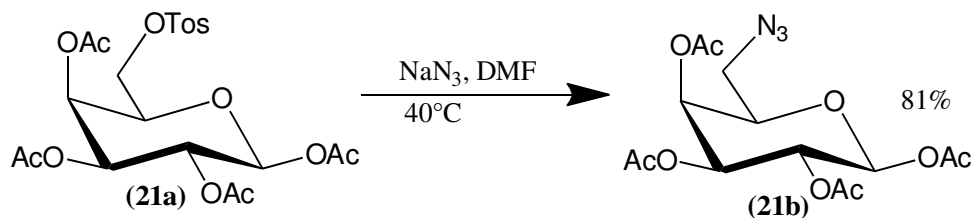


Abbildung 24: Darstellung von 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-galactopyranose

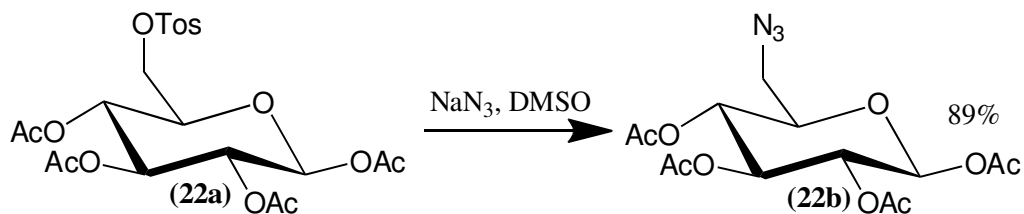
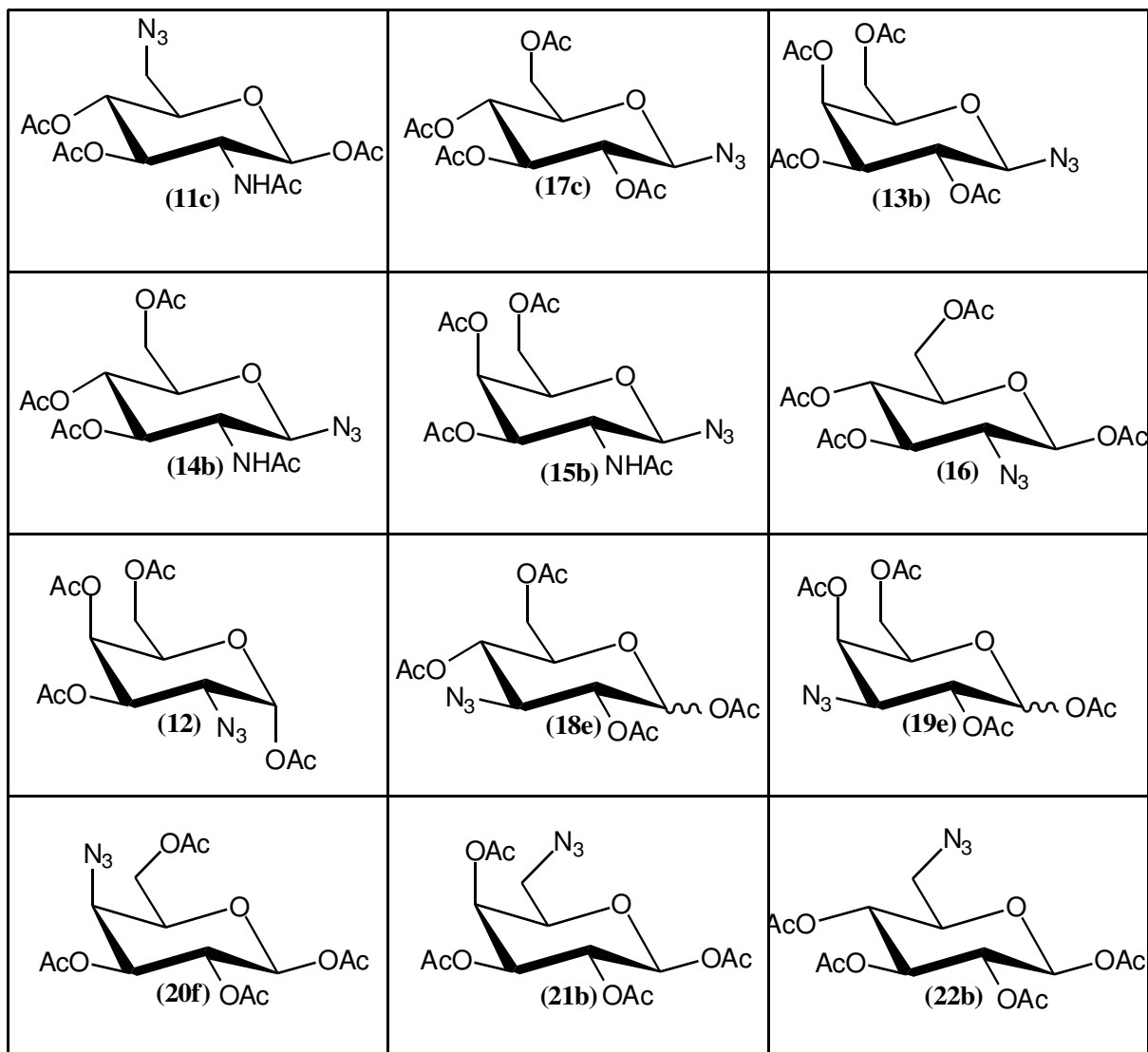


Abbildung 23: Darstellung von 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranose

2. Allgemeiner Teil

Zusammenfassung der Desoxy-azidoderivate

Um bei einem Proteinscreening Aufschluss über die Rolle der räumlichen Orientierung des Kohlenhydrats und die Funktion der einzelnen Hydroxygruppen zu erhalten, wurden für eine spätere 1,3 Cycloaddition mit einem Rückgrat folgende Desoxyazidoderivate der Glucose, der Galactose, des Glucosamins und des Galactosamins synthetisiert:



2. Allgemeiner Teil

2.3.1.3 Darstellung der azidoethylderivatisierten Kohlenhydratbausteine

Zur Untersuchung der Auswirkungen von mehr Freiheitsgraden im Spacer zwischen Kohlenhydrat und Rückgrat, des Einflusses der Abstandes zwischen Kohlenhydrat und dem Rückgrat, bzw. des Abstandes zwischen Kohlenhydrat und dem Triazol im Spacer wurden neben den Kohlenhydratbausteinen, die ein Azid direkt am Kohlenhydratring tragen, weitere Verbindungen synthetisiert, bei denen das Kohlenhydrat mit einem Azidoethylether derivatisiert, oder mit Azidoethanol glycosyliert ist.

Darstellung der Kohlenhydratbausteine mit anomer gebundenem Azidoethanol

Im Fall der Verbindungen, bei denen der Azidoethylrest an die anomere Position geknüpft wurde, wurden verschiedene Glycosylierungsmethoden eingesetzt, um zum gewünschten Produkt zu kommen. Synthetisiert wurden die Glycoside der Sialinsäure, der Glucose und der Galactose.

Darstellung von 2-Azidoethyl-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-*N*-acetyl-neuraminsäuremethylester (23b)

Im ersten Reaktionsschritt wurde der *N*-Acetylneuraminsäuremethylester (7b) mit Acetylchlorid in Eisessig zur entsprechenden acetylierten Chlorverbindung (23a) umgesetzt.

[31]

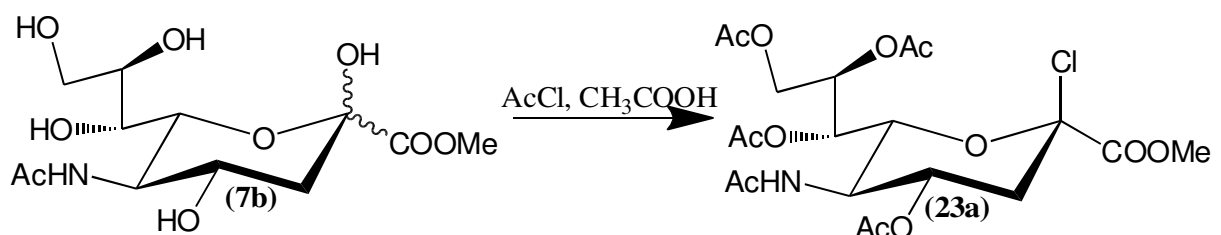


Abbildung 25: Umsetzung von Sialinsäure mit Acetylchlorid

2. Allgemeiner Teil

Im zweiten Reaktionsschritt wurde in das Chlorid in einer mit Silbersalicylat katalysierten Glycosilierung mit Azidoethanol zum 2-Azidoethyl-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-*N*-acetylneuraminsäuremethylester umgesetzt, der mit einer Ausbeute von 68% anomerenrein isoliert wurde.^[52]

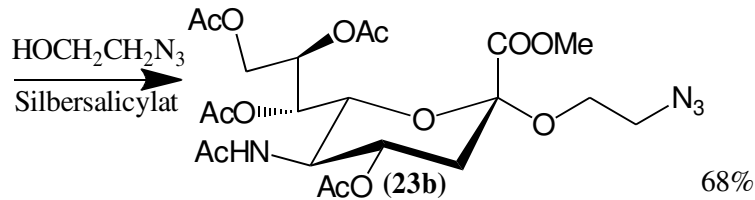


Abbildung 26: Glycosilierung mit Azidoethanol

Darstellung von Azidoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**24**)

Zur Darstellung von Azidoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose wurde Acetobromglucose (**6a**) mit Azidoethanol nach Helferich unter Katalyse von Quecksilberbromid und Quecksilbercyanid zum entsprechenden Glycosid (**24**) umgesetzt^[53] (63%).

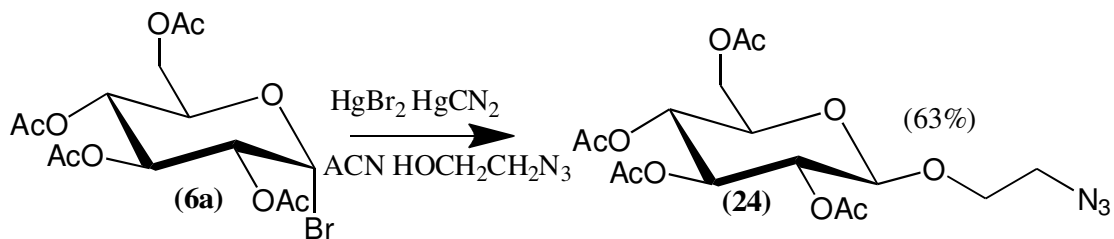


Abbildung 27: Glycosilierung mit Azidoethanol

2. Allgemeiner Teil

Darstellung von Azidoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose (**25b**)

In einer mit Bortrifluorid als Lewisäure katalysierten Reaktion wurde Pentaacetylgalactose (**25a**)^[54] mit Azidoethanol zur Reaktion gebracht^[55]. Das Azidoethylglycosid (**25b**) konnte in einer Ausbeute von 57% isoliert werden.

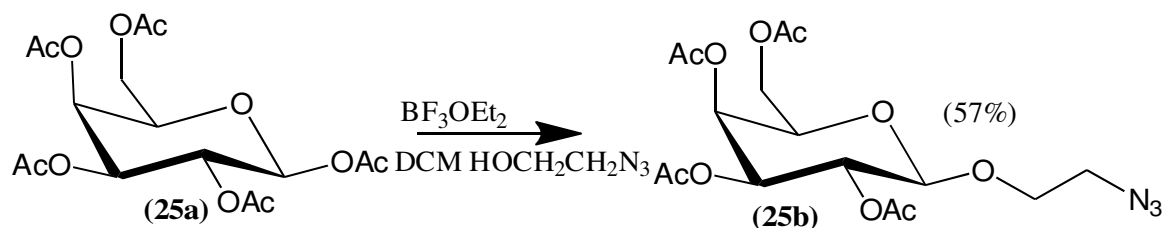


Abbildung 28: Glycosilierung mit Azidoethanol

Darstellung der Kohlenhydratbausteine mit Azidoethylsubstituent an Position 2,3,4 oder 6

Des Weiteren wurden Kohlenhydratbausteine synthetisiert, bei denen der Azidoethylrest über Ether mit der Hydroxygruppen 2,3,4 oder 6 des Kohlenhydrats verknüpft ist.

Als Kohlenhydrate wurden hier Glucose und Galactose eingesetzt. Die Glucose wurde an den Hydroxygruppen 2,3,4 und 6 und die Galactose an den Hydroxygruppen 2,4 und 6 mit Azidoethanol derivatisiert.

Hierfür wurden die an einer Position OH-freien Kohlenhydrate mit Natriumhydrid deprotoniert und somit als Nucleophile eingesetzt. Als Reaktionspartner wurden Azidoethyltosylat und Azidoethyltriflat verwendet, wobei die Reaktionen mit dem Triflat in besseren Ausbeuten verliefen, bzw. bei einigen Reaktionen mit dem Tosylat das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte, da statt der Reaktion mit dem Kohlenhydrat nur die Zersetzung des Kohlenhydrates detektiert werden konnte. (siehe *Abb. 30*)

2. Allgemeiner Teil

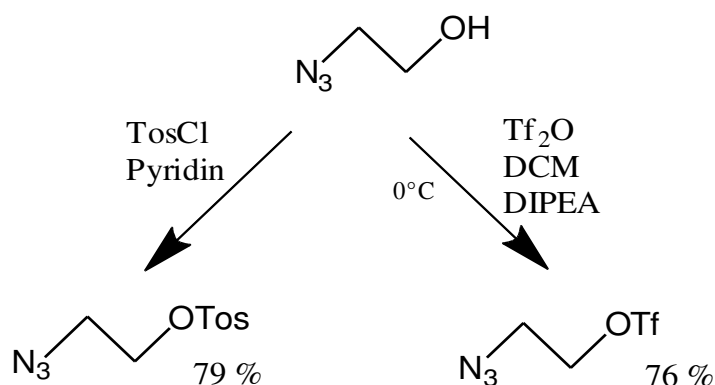


Abbildung 29: Darstellung der Reagenzien zur Einführung von Azidoethylethern

Als Edukt für die Synthesen der beiden oben erwähnten Reaktanden wurde in beiden Fällen 2-Azidoethanol^[56] eingesetzt. Dieses wurde entweder mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid mit Pyridin als Base^[57], oder mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid mit Diisopropylethylamin als Base^[58] umgesetzt.

Darstellung von 3-Azidoethyl-1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranosid (**26b**)

Zur Darstellung des 3-Azidoethyl-1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosids (**26b**) wurde die Bissopropylidenglucose^[27] in Tetrahydrofuran mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Azidoethyltriflat oder Azidoethyltosylat umgesetzt. Im Fall der Umsetzung mit dem Tosylat konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Bei Raumtemperatur wurde das Edukt reisoliert, bei 50°C konnte nur Zersetzung detektiert werden. Die Reaktion mit dem Triflat lieferte das Produkt (**26a**) in einer Ausbeute von 41%.

2. Allgemeiner Teil

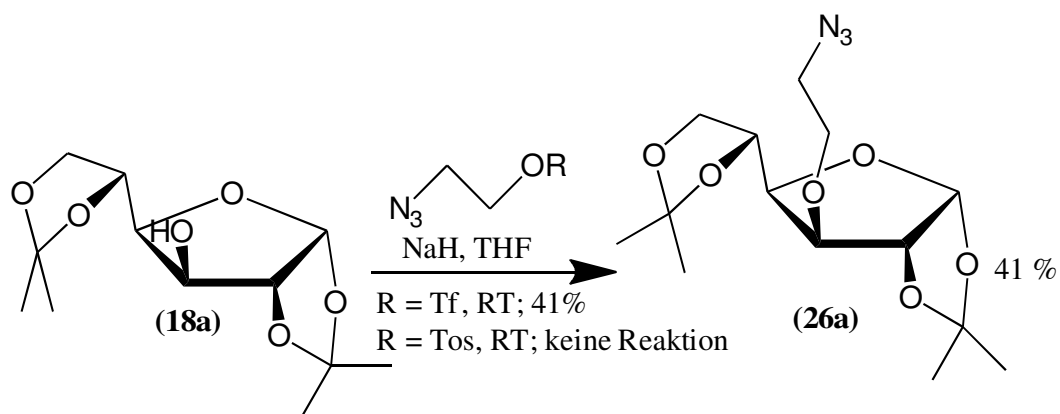


Abbildung 30: Umsetzung mit Azidoethyltosylat und -triflat

Anschließend wurden die Isopropylidenacetale mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan entfernt. Im darauffolgenden Reaktionsschritt wurden die OH Funktionen an den Positionen 1,2,4 und 6 mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Produkt **(26b)** mit einer Ausbeute von 63% als farbloses Öl isoliert werden.

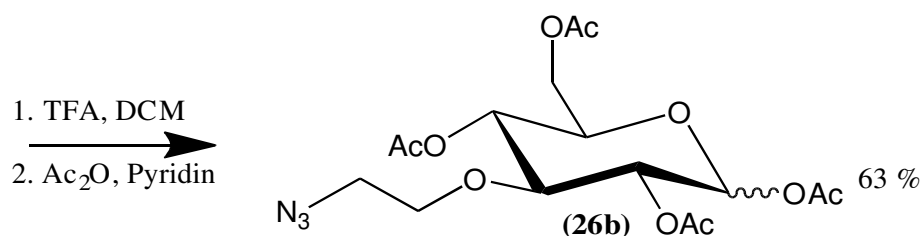


Abbildung 31: Umschüttung von Isopropylidengruppen zu Acetylgruppen

Darstellung von 2-Azidoethyl-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose (27b)

Im Fall der Derivatisierung an Position 2 der Glucose wurde von der entsprechenden 2-OH freien Tetraacetylglucose **(27a)**^[59] ausgegangen und diese sowohl mit Azidoethyltosylat als auch mit Azidoethyltriflat umgesetzt. Das gewünschte Produkt **(27b)** konnte in beiden Fällen isoliert werden, im Fall der Umsetzung mit dem Triflat in einer guten Ausbeute von 83%, bei

2. Allgemeiner Teil

der Umsetzung mit dem Tosylat dagegen nur in 66% Ausbeute. Daher wurden die weiteren Reaktionen zur Einführung von Azidoethylethern nur noch mit dem Triflat durchgeführt.

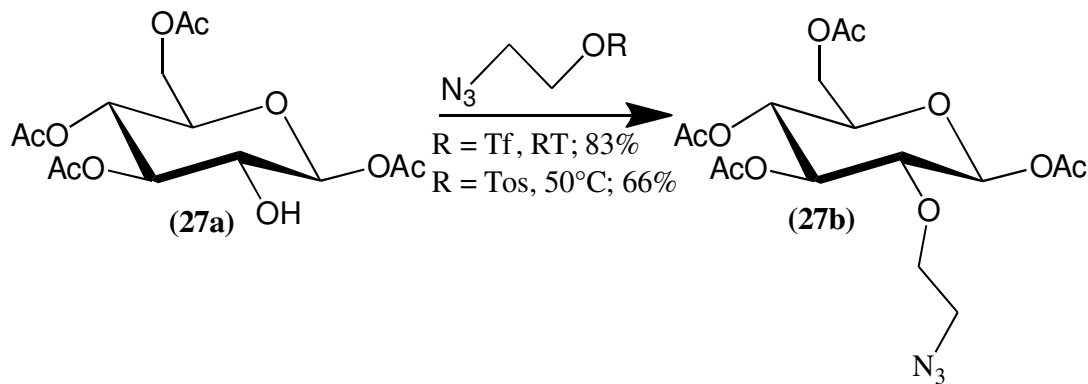


Abbildung 32: Umsetzung mit Azidoethyltosylat und -triflat

Darstellung von 2-Azidoethyl-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose (28b)

Zur Darstellung des entsprechenden Galactosederivats (28b) wurde analog zu dem oben beschriebenen Glucosederivat vorgegangen. Als Edukt wurde die 2 OH freien Tetraacetylgalactose (28a)^[60] eingesetzt. Diese wurde mit einer Ausbeute von 86% mit Azidoethanol derivatisiert.

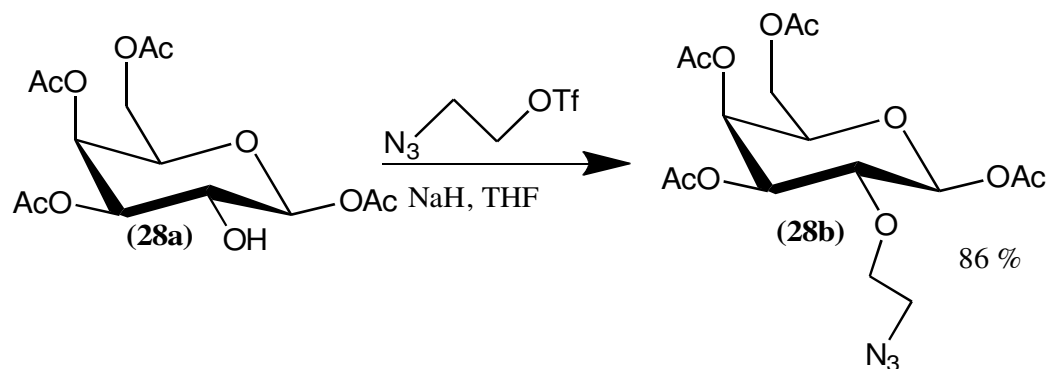


Abbildung 33: Umsetzung mit Azidoethyltriflat

2. Allgemeiner Teil

Darstellung von 6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**29b**)

Zur Darstellung der an der OH Gruppe an Position 6 mit Azidoethanol derivatisierten Glucose wurde von der 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**29a**) ausgegangen.^[61] Die Umsetzung mit Azidoethanol und Natriumhydrid lieferte nach Säulenchromatographie das gewünschte Produkt (**29b**) mit einer Ausbeute von 82%.

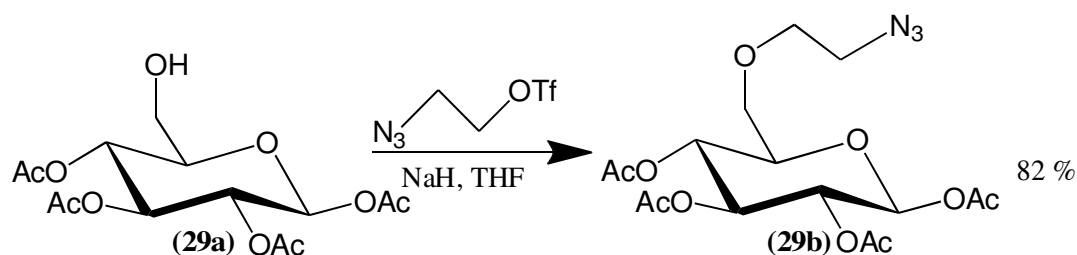


Abbildung 34: Darstellung von 6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose

Darstellung von 6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose (**30b**)

Analog zu dem oben beschriebenen Glucosederivat wurde bei dem entsprechenden Galactosederivat von der 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**30a**)^[43] ausgegangen, die dann mit einer Ausbeute von 72% mit Azidoethanol zur 6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose (**30b**) umgesetzt wurde.

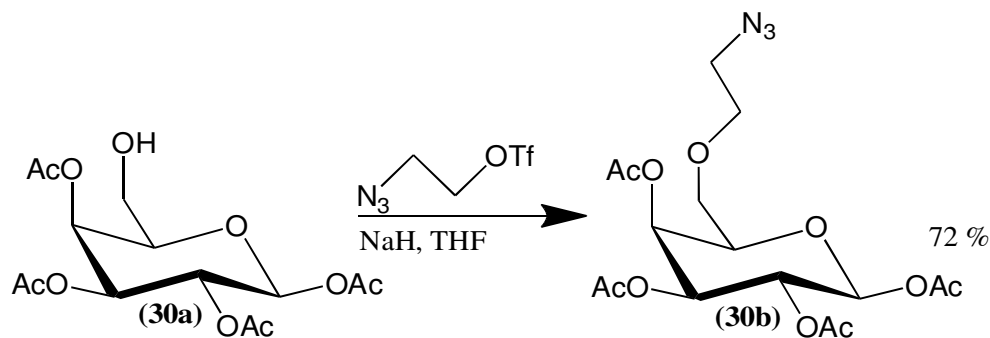


Abbildung 35: Darstellung von 6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose

2. Allgemeiner Teil

Darstellung von 4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose (**31b**)

Zur Darstellung der an der Hydroxygruppe an der Position 4 des Kohlenhydratrings über Ether mit Azidoethanol verknüpften Glucose- und Galactosederivaten wurden im Gegensatz zu den restlichen Kohlenhydratbausteinen nicht Acetylschutzgruppen, sondern Benzoylschutzgruppen gewählt. Dies geschah aufgrund der Möglichkeit, die entsprechenden Derivate durch selektive Benzoylierung in der Kälte in einer einstufigen Reaktion zu synthetisieren. Die Umsetzung der nach dieser Methode dargestellten 4 OH freien Tetrabenzoylglucose^[62] (**31a**) mit Natriumhydrid und Azidoethanol zur 4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose (**31b**) erfolgte mit einer Ausbeute von 69%.

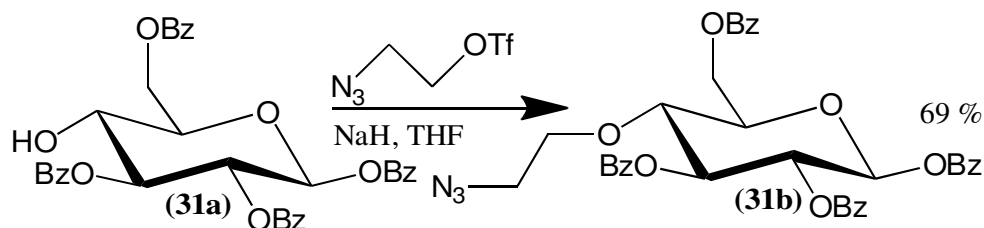


Abbildung 36: Darstellung von 4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose

Darstellung von 4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranose (**32b**)

Die Darstellung des Edukts (**32a**) erfolgte wie beim entsprechenden Glucosederivat durch selektive Benzoylierung^[63]. Nach Reaktion zum Azidoethylderivat konnte das Produkt (**32b**) mit einer Ausbeute von 62% isoliert werden.

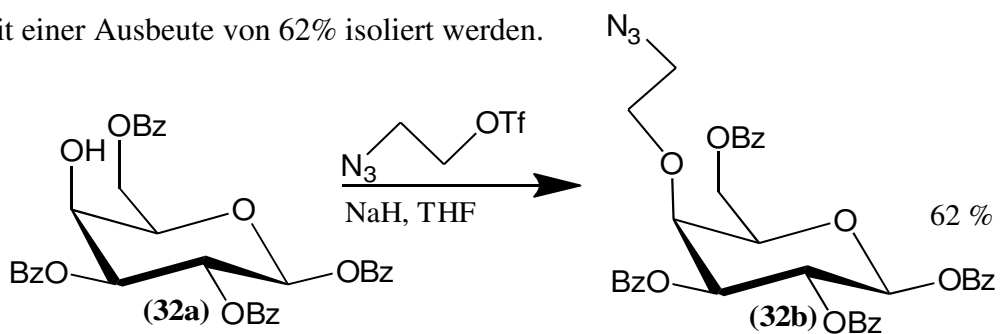
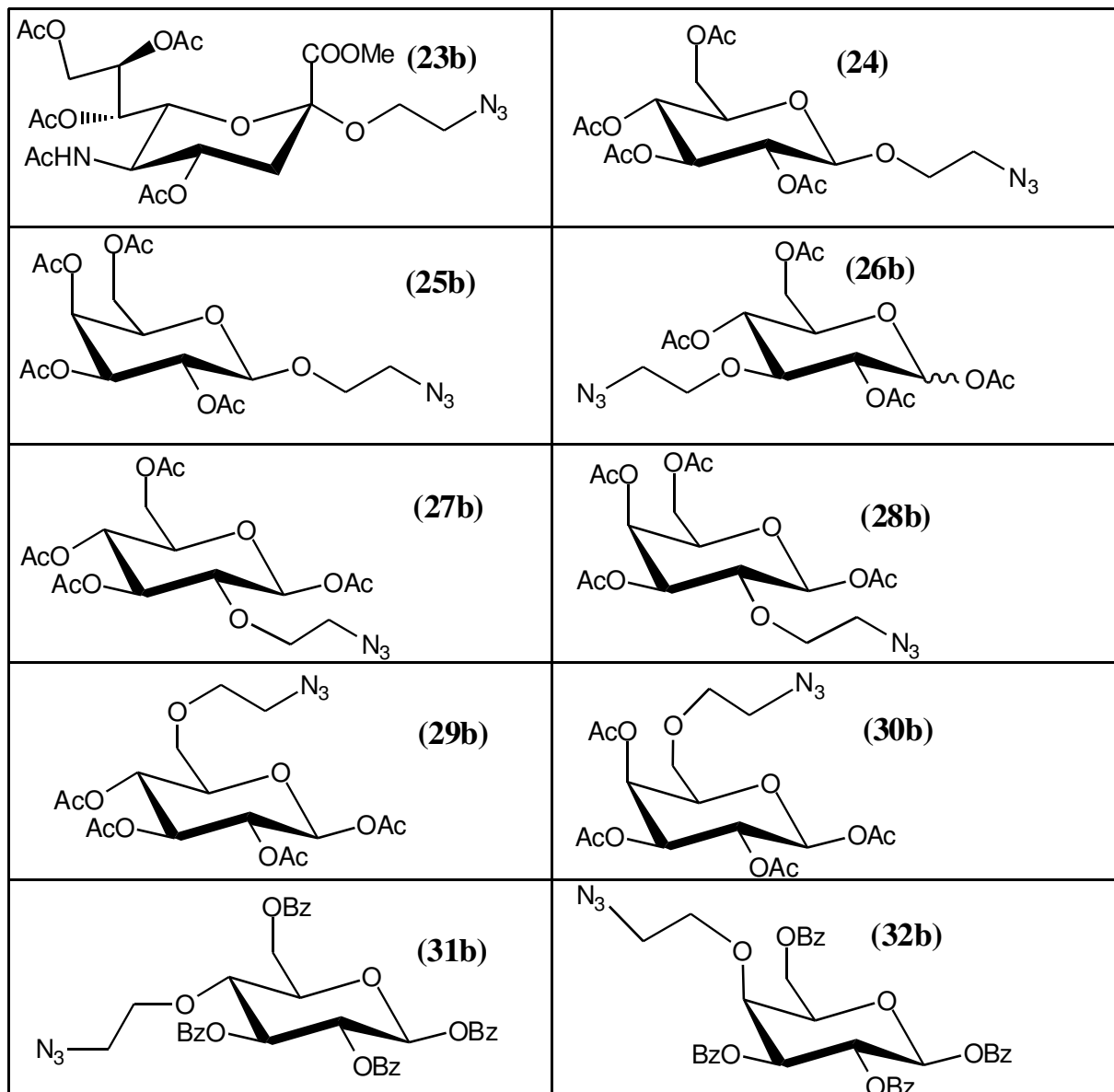


Abbildung 37: Darstellung von 4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranose

2. Allgemeiner Teil

Zusammenfassung der azidoethylderivatisierten Kohlenhydratbausteine:

Zur Variation des Einflusses des Rückgrates und zur Einführung zusätzlicher Freiheitsgrade wurden zusätzlich zu den desoxyazido-Kohlenhydratbausteinen auch Azidoethylderivate dargestellt. Wie auch bei den Desoxyazidoderivaten wurde die Position der Anbindung variiert. Es wurden die Azidoethylglycoside der Glucose, der Galactose und der Sialinsäure synthetisiert. Des Weiteren wurden die Azidoethylether der Glucose an den Hydroxygruppen 2, 3, 4 und 6, und die Azidoethylether der Galactose an den Hydroxygruppen 2, 4 und 6 dargestellt.



2. Allgemeiner Teil

2.3.2 Triazolkupplung der Kohlenhydratbausteine

Azide können mit Alkinen über eine 1,3-dipolare [3+2] Cycloaddition zu 1,2,3-Triazolen reagieren. Azide sind als dipolare Reagenzien gut geeignet und unter den gebräuchlichen Reaktionsbedingungen hinreichend stabil. Nachteilig wirken sich bei diesem Reaktionstyp die geringe Regioselektivität, hohe Reaktionstemperaturen und Reaktionszeiten aus. Das Regioisomerenverhältnis zwischen 1,4-Triazolen und 1,5-Triazolen kann aber durch die Zugabe von Cu(I) Salzen so verbessert werden, dass ausschließlich das 1,4-Regioisomer entsteht.^[64] Außerdem kann durch den Einsatz von Mikrowellenstrahlung die Reaktionszeit auf weniger als eine Stunde reduziert werden.^[65]

Somit sind 1,2,3-Triazole gut als Spacer geeignet, da sie eine effektive Methode für eine spezifische Verknüpfung des Zuckerbausteins mit einem Rückgrat darstellen.

Um eine Triazolkupplung mit den Azidfunktionen der Zuckerbausteine als dipolares Reagenz durchführen zu können, musste eine Alkinfunktion als Dipolarophil an das Rückgrat gebunden werden.

Es wurden zwei verschiedene Rückgrate verwendet. Im ersten Fall wurde eine L-Asparaginsäure eingesetzt, in die eine Alkinfunktion eingeführt wurde.

Hierfür wurde pentafluorphenolaktivierte, tert-Butyl- und Fmoc-geschützte L-Asparaginsäure in Ethylacetat mit einem äq. Propargylamin versetzt.

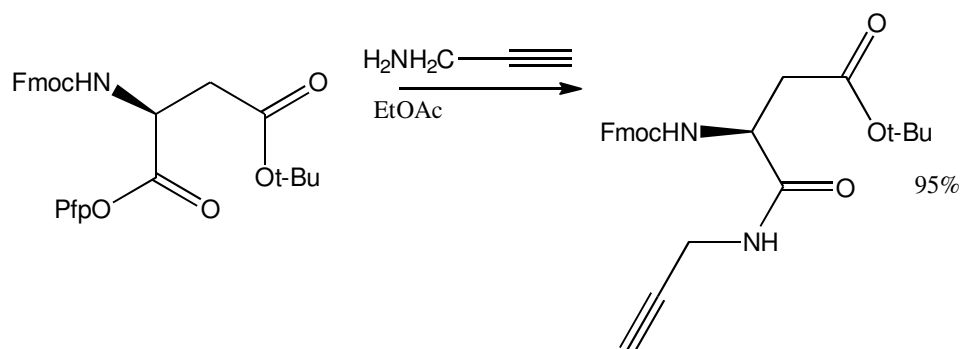


Abbildung 38: Darstellung von 3-N-Fluorenmethoxycarbonyl-4-N-propargyl-L-isoasparagin-tert-butylester

2. Allgemeiner Teil

Das gewünschte Produkt konnte nach 24 h bei RT und säulenchromatographischer Aufreinigung nahezu quantitativ (95%) erhalten werden.

Das zweite verwendete Rückgrat war ein Derivat der PNA. Zur Einführung einer Alkinfunktion wurde das Fmoc und *tert*-Butyl geschützte PNA Rückgrat mit DIC und Pentinsäure zum entsprechenden Alkin umgesetzt.

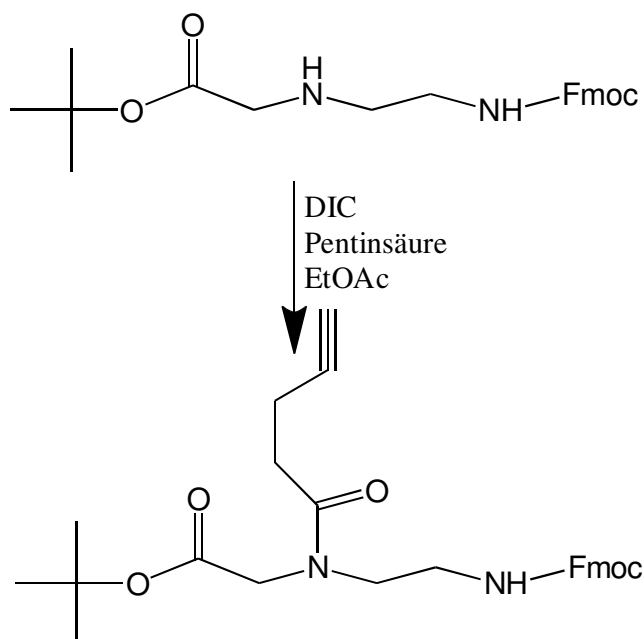


Abbildung 39: Einführen der Alkinfunktion

2.3.2.1 Kupplung zum 1,2,3-Triazol mit dem Isoasparagin-Rückgrat

Die Reaktion der Azide (**1b**), (**2b**), (**3b**) und (**4b**) mit dem Propargylrest an Isoasparagin wurde in einer Mikrowellenreaktion bei 30 W und 80°C durchgeführt. Als regiospezifischer Katalysator für die 1,4-Verknüpfung wurde ein in Toluol löslicher $(\text{EtO})_3\text{P-CuI}$ Komplex verwendet.^[66]

2. Allgemeiner Teil

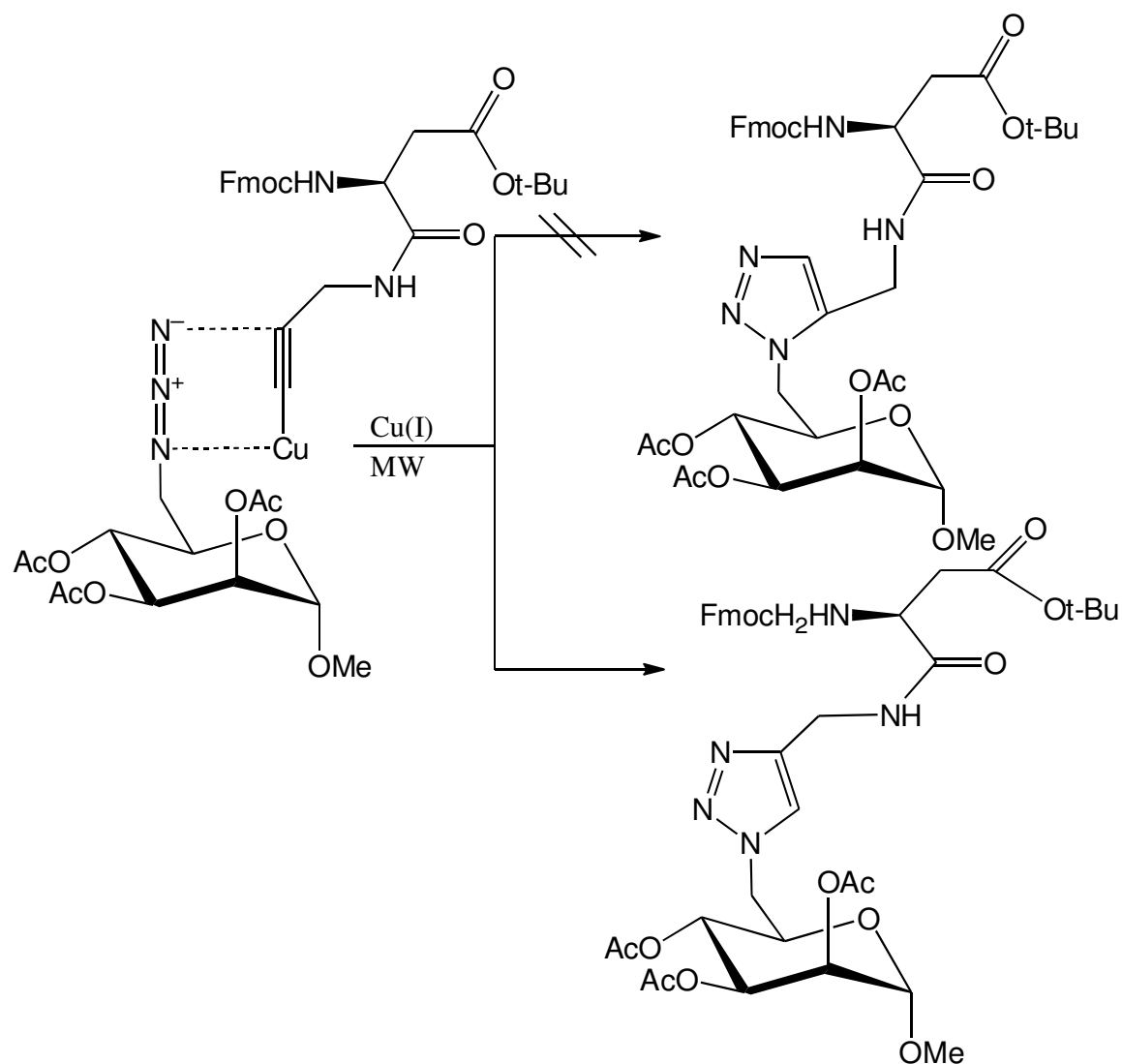


Abbildung 40: Triazolkupplung

Diese Synthese wurde unter gleichen Reaktionsbedingungen, allerdings mit unterschiedlichen Reaktionszeiten, mit den vier Bausteinen **(4b)**, **(2b)**, **(1b)** und **(3b)** durchgeführt. Nach Abschluss der Reaktion konnten die Produkte **(33)**, **(34)**, **(35)** und **(36)** durch Reinigung über eine kurze Kieselgelsäule als weiße Schäume erhalten werden.

Die Ausbeuten und Reaktionszeiten sind in *Abb. 41* wiedergegeben.

2. Allgemeiner Teil

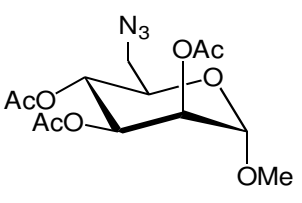
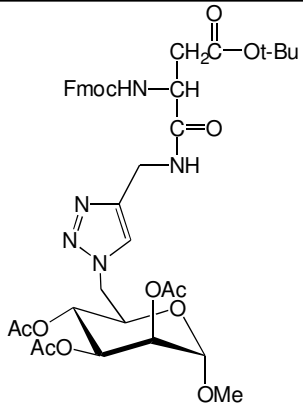
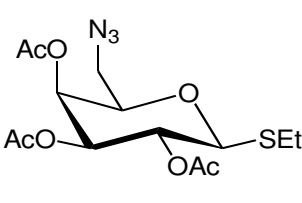
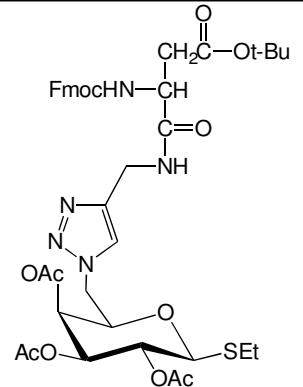
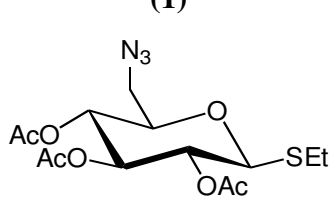
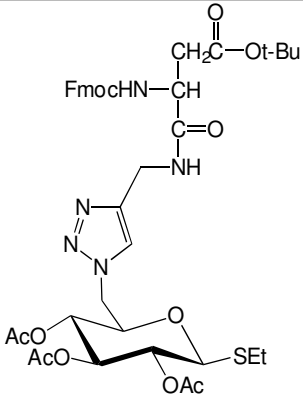
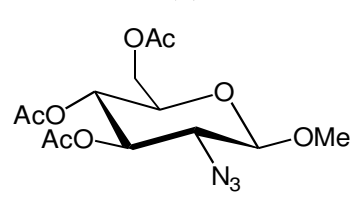
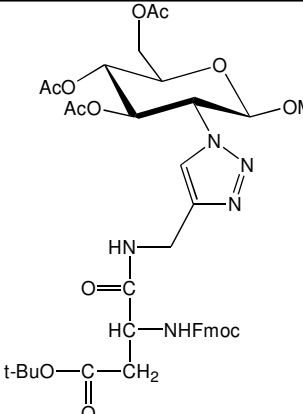
Edukt	Reaktionszeit	Produkt	Ausbeute
<p style="text-align: center;">(4)</p> 	30 min		95% (33)
<p style="text-align: center;">(2)</p> 	60 min		67% (35)
<p style="text-align: center;">(1)</p> 	30 min		91% (34)
<p style="text-align: center;">(3)</p> 	60 min		84% (36)

Abbildung 41: Reaktionszeiten und Ausbeuten der Click-Reaktion mit dem Asparaginsäurerückgrat

2. Allgemeiner Teil

2.3.2.2 Kupplung zum 1,2,3-Triazol mit dem PNA-Rückgrat

Die Kupplung der Azide (**1b**, **2b**, **3b**, **4b**, **6e**, **8**, **10**, **11c**, **12**, **13b**, **14b**, **15b**, **16**, **17c**, **18e**, **19e**, **20f**, **21b**, **22b**, **23b**, **24**, **25**, **27b**, **28b**, **29b**, **30b**, **31b**, **32b**) mit der Alkinfunktion im PNA Rückgrat erfolgte über eine Triazolkupplung in einem *tert*-Butanol – Wasser Gemisch und wurde mittels Kupfersulfat und Natriumascorbat katalysiert.^[67] Hierbei wird das Cu^{2+} in situ zu dem katalytisch wirksamen Cu^+ reduziert und das Endiol des Ascorbats zum entsprechenden Diketon oxidiert.

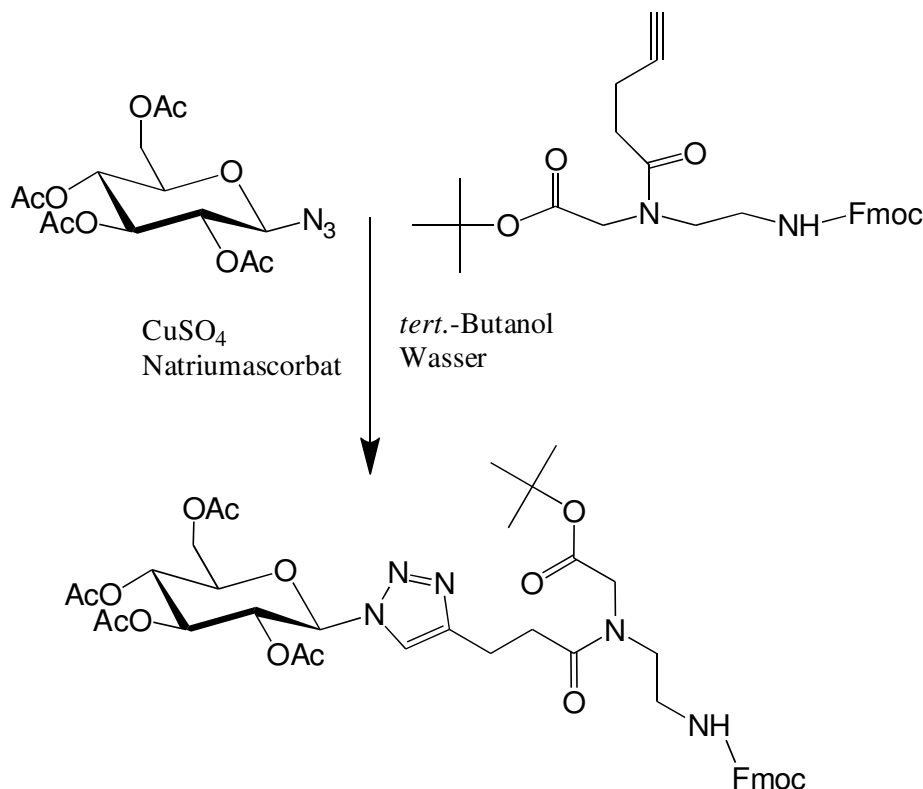
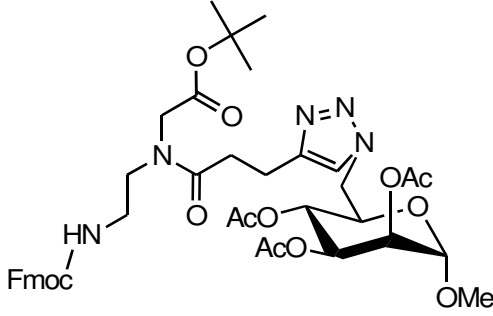
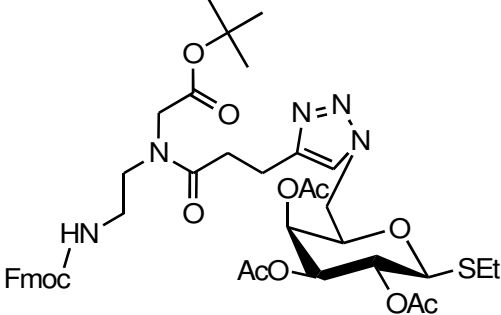
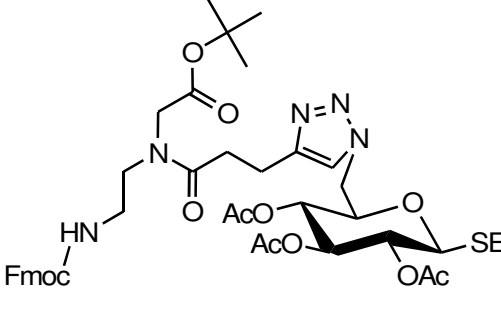
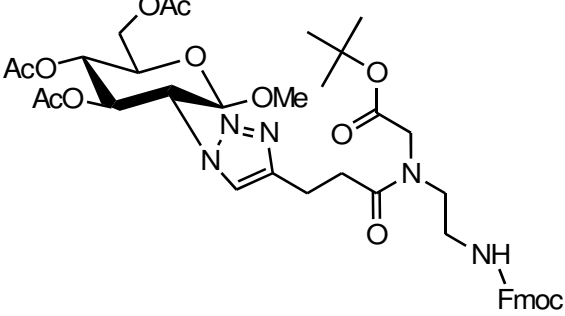


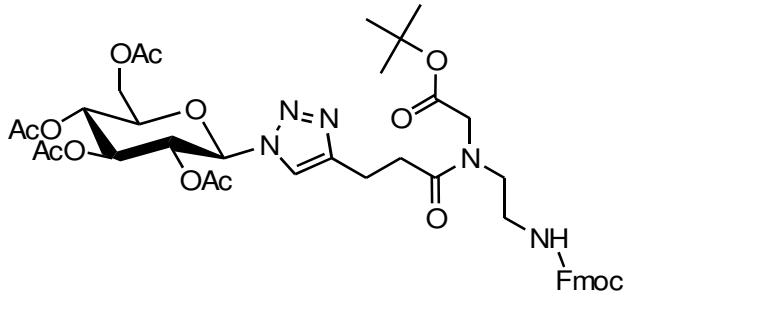
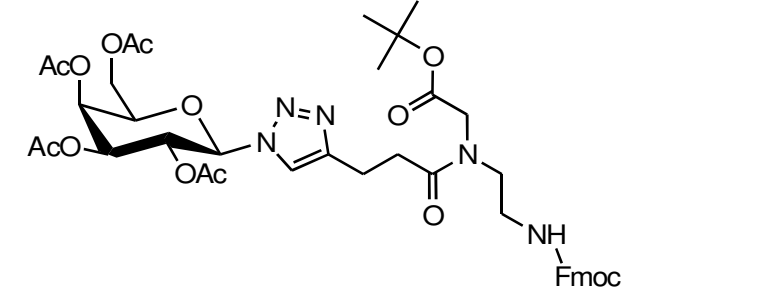
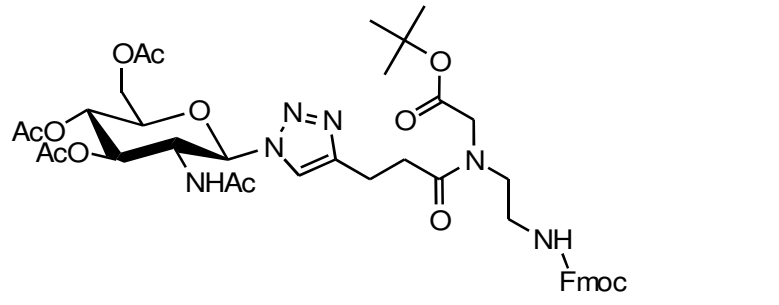
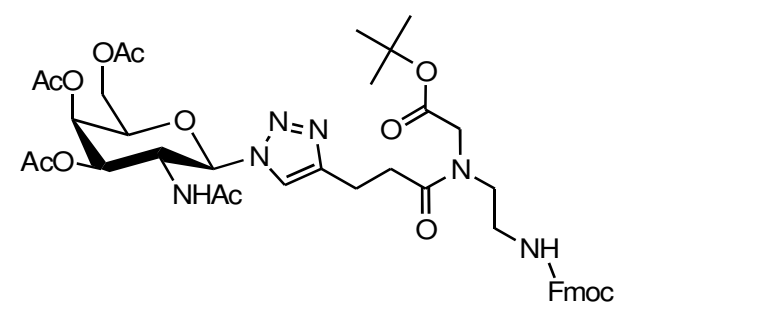
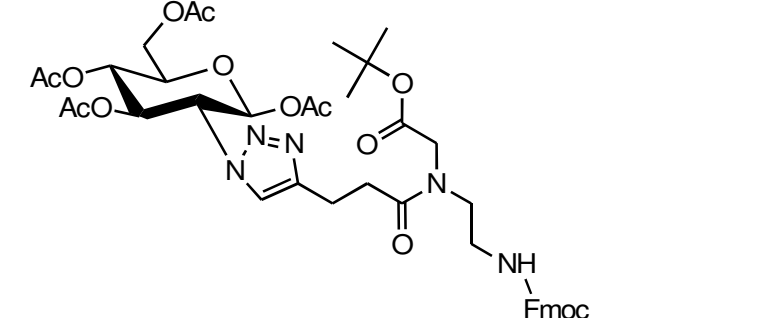
Abbildung 42: Click Reaktion mit dem PNA-Rückgrat

Die Ausbeuten der Reaktionen zu den *tert*-Butyl-geschützten Buildingblocks sind Abb. 43 zu entnehmen. Nach den Reaktionen zum entsprechenden Triazolderivat wurden die Verbindungen nach säulenchromatographischer Aufreinigung als weiße Schäume isoliert.

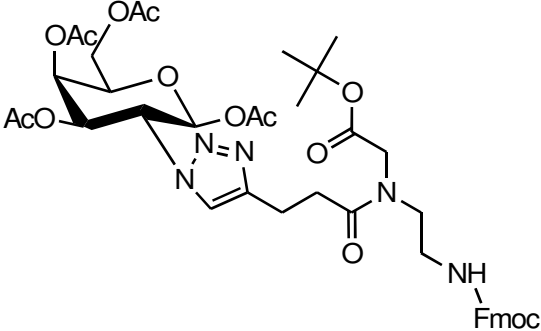
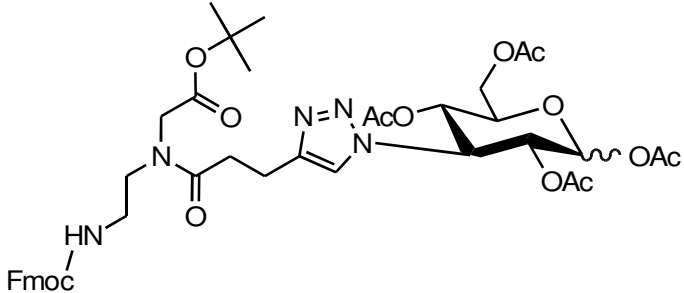
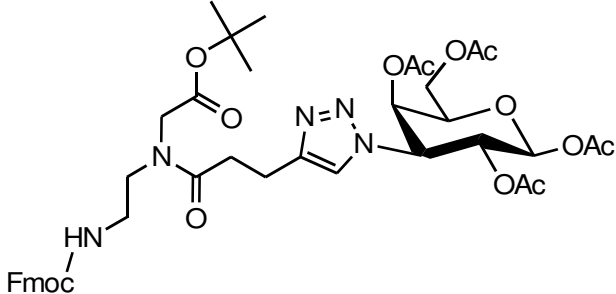
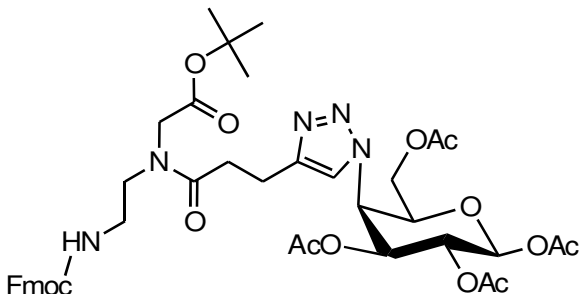
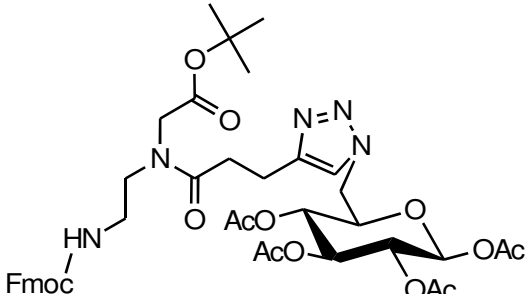
2. Allgemeiner Teil

Edukt	Produkt	Ausbeute
(4)		67% (42)
(2)		71% (44)
(1)		71% (43)
(3)		73% (41)

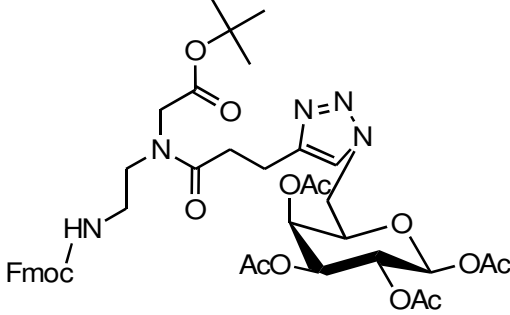
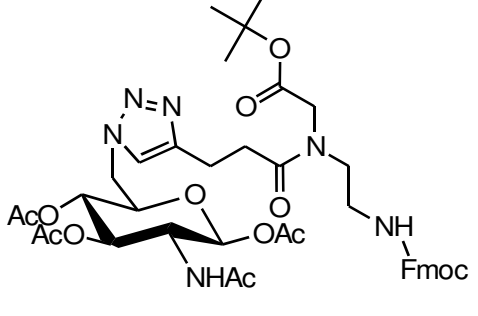
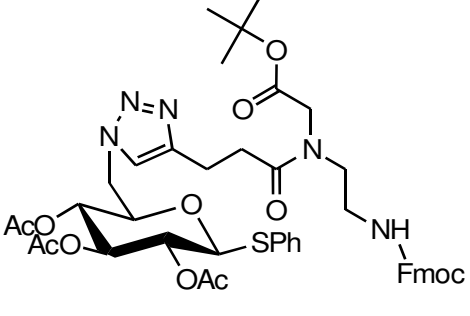
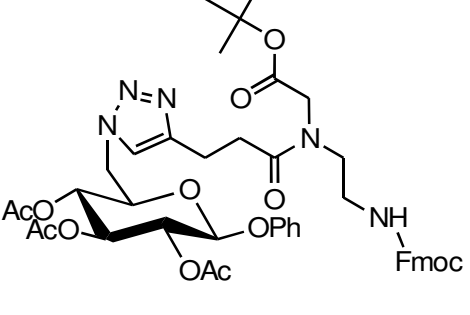
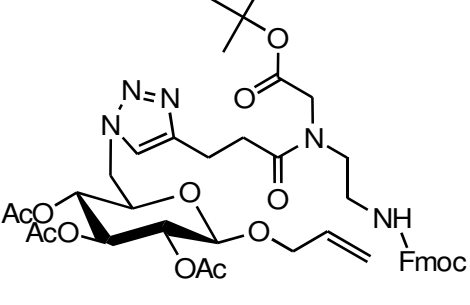
2. Allgemeiner Teil

(12)		83% (45)
(13)		81% (46)
(14)		65% (47)
(15)		67% (48)
(16)		90% (49)

2. Allgemeiner Teil

(17)		85% (50)
(18)		81% (51)
(19)		78% (52)
(20)		69% (53)
(21)		92% (54)

2. Allgemeiner Teil

(22)		93% (55)
(11)		72% (56)
(9)		69% (57)
(10)		81% (58)
(6)		75% (59)

2. Allgemeiner Teil

(8)		61% (60)
(23)		77% (61)
(24)		92% (62)
(25)		90% (63)
(27)		89% (64)

2. Allgemeiner Teil

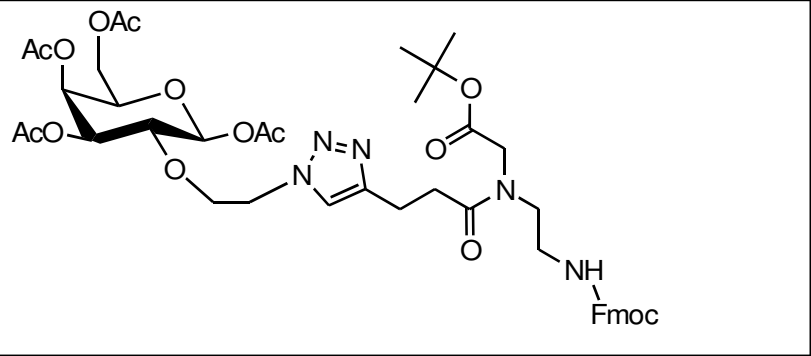
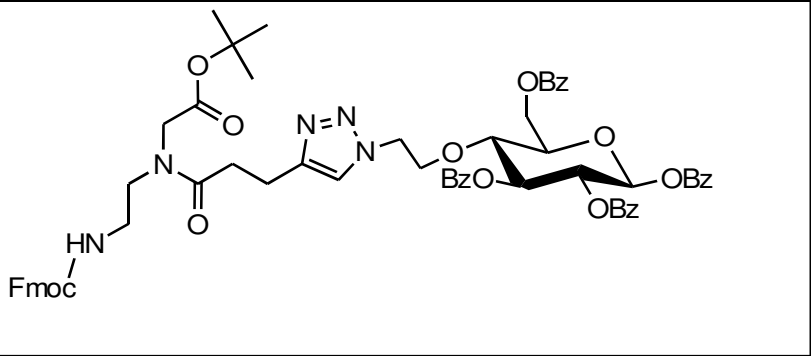
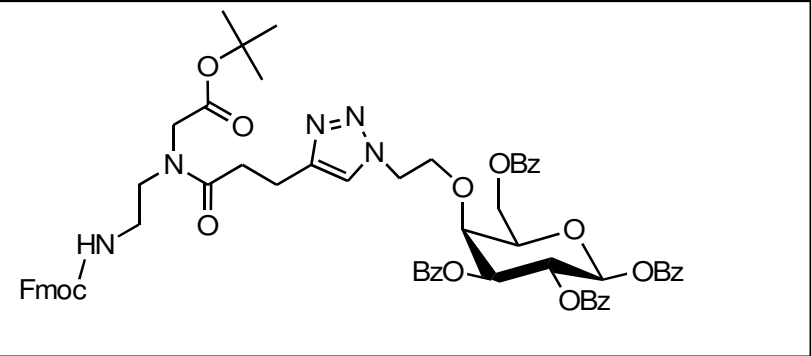
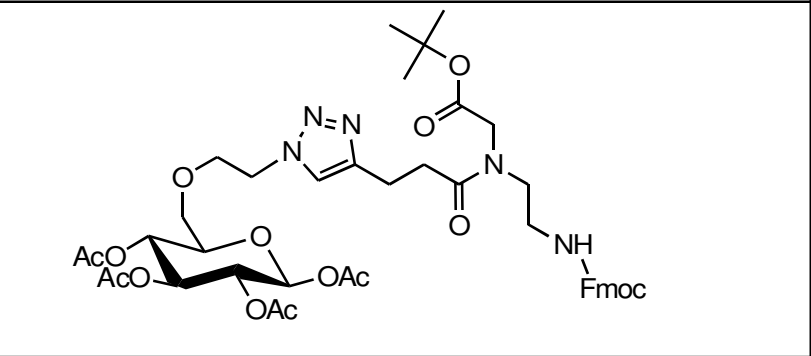
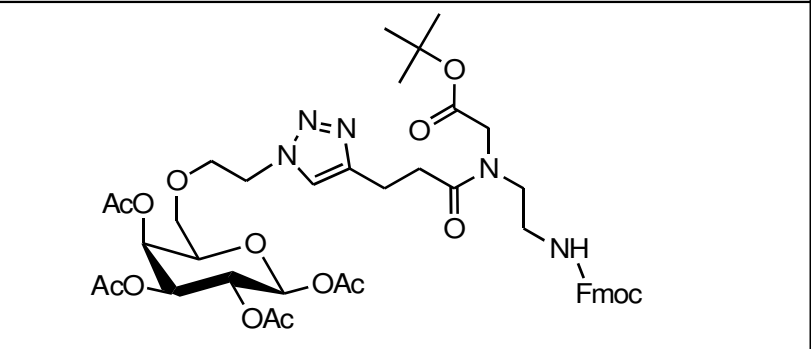
(28)		94% (65)
(31)		83% (66)
(32)		77% (67)
(29)		96% (68)
(30)		93% (69)

Abbildung 43: Ausbeuten der Click-Reaktion mit dem PNA-Rückgrat

2.3.3 Aktivierung der Glycopeptidbausteine

2.3.3.1 Aktivierung der Glycopeptidbausteine mit Isoasparagin-Rückgrat

Um die Glycopeptidbausteine zur Spotsynthese und damit zur Peptidkupplung verwenden zu können, musste die tertiär-Butylgruppe an der Rückgrataminosäure der Verbindungen **(33)**, **(34)**, **(35)** und **(36)** abgespalten und die entstehende Säure anschließend mit Pentafluorphenol aktiviert werden.

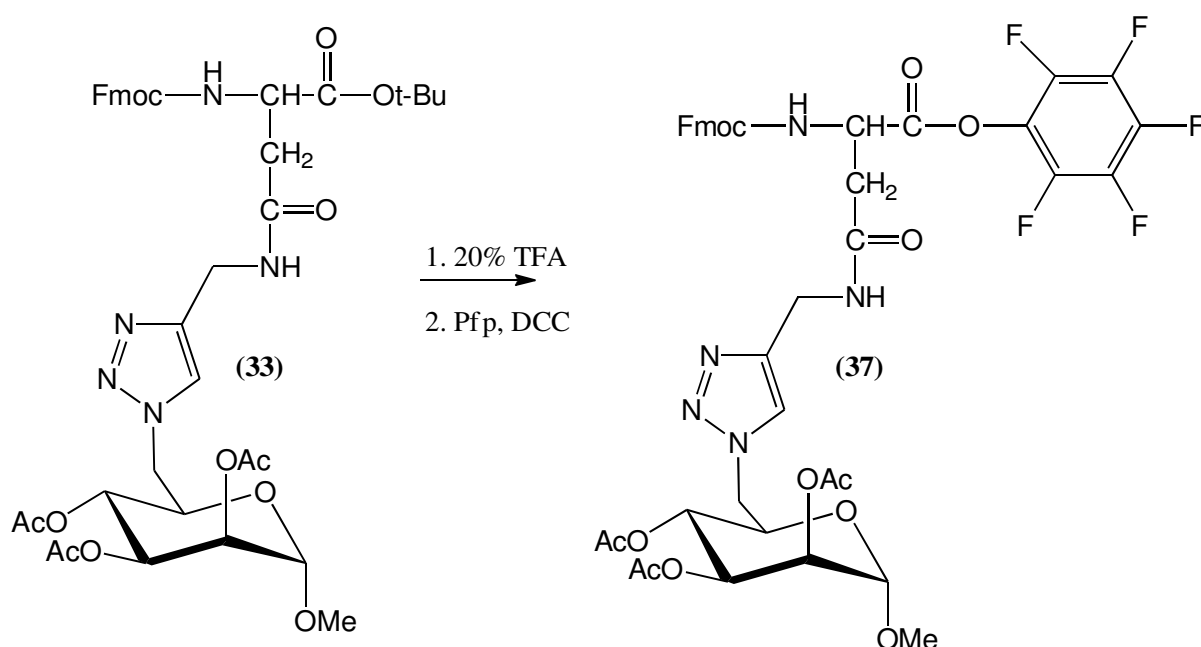


Abbildung 44: Aktivierung der Glycopeptidbausteine

Die Abspaltung erfolgte mit 25%iger TFA; für die anschließende Aktivierung mit Pentafluorphenol wurde DCC als Kupplungsreagenz zugesetzt. Nachdem ausgefallenes DCH abfiltriert wurde und die Bausteine **(37)**, **(38)**, **(39)** und **(40)** säulenchromatographisch aufgereinigt wurden, lagen die aktivierten Verbindungen als weiße Schäume vor.

Die Ausbeuten sind in *Abb.45* wiedergegeben.

2. Allgemeiner Teil

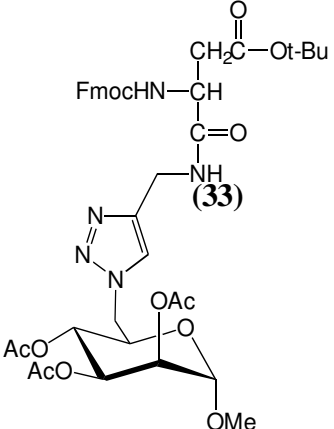
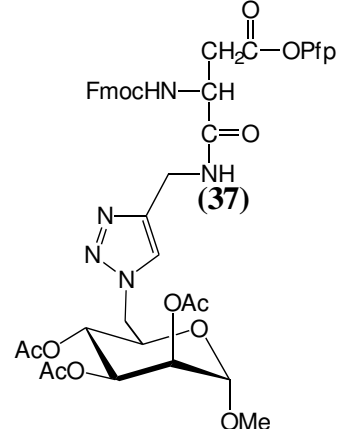
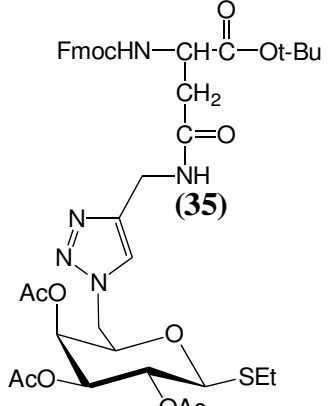
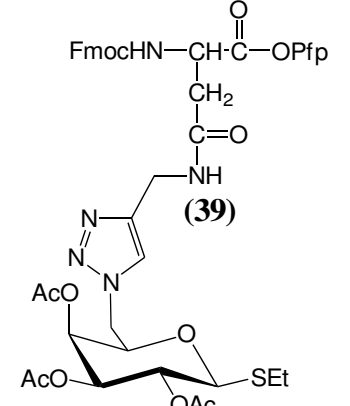
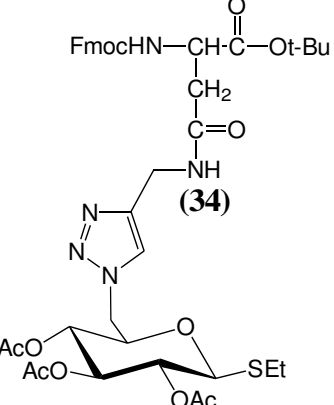
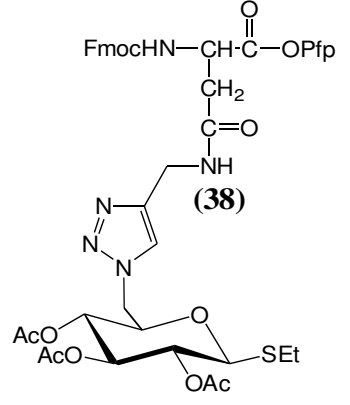
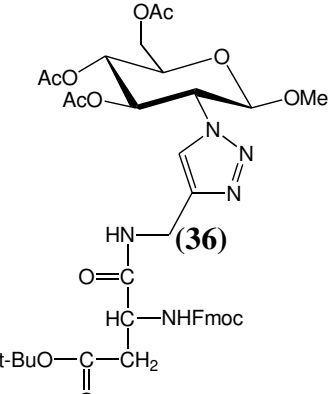
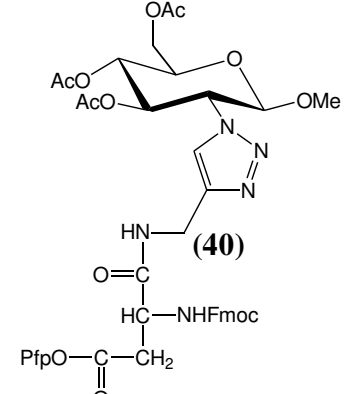
Edukt	Produkt	Ausbeute
 <p>(33)</p>	 <p>(37)</p>	66%
 <p>(35)</p>	 <p>(39)</p>	51%
 <p>(34)</p>	 <p>(38)</p>	72%
 <p>(36)</p>	 <p>(40)</p>	74%

Abbildung 45: Ausbeuten der Reaktionen zum Pfp-Ester mit Asparaginsäurerückgrat

2. Allgemeiner Teil

2.3.3.2 Aktivierung der Glycopeptidbausteine mit PNA-Rückgrat

Die Bausteine (**41-69**), die statt dem Isoaparaginerückgrat das PNA Rückgrat besitzen, wurden ebenso mit 25%iger TFA in DCM entschützt. Die Darstellung der entsprechenden Pentafluorphenolderivate wurde entweder mit Pentafluorphenol und Diisopropylcarbodiimid oder mit Pentafluorphenoltrifluoacetat^[68] durchgeführt, wobei letzteres bessere Ausbeuten ergab.

Aufgrund der schlechten Stabilität der Pentafluorphenolderivate der PNA wurde im Laufe dieser Arbeit dazu übergegangen, nach der *tert*-Butyl-Entschützung die freien Säuren zu isolieren und die entsprechen Pentafluorphenolester direkt vor der Festphasensynthese in situ darzustellen.

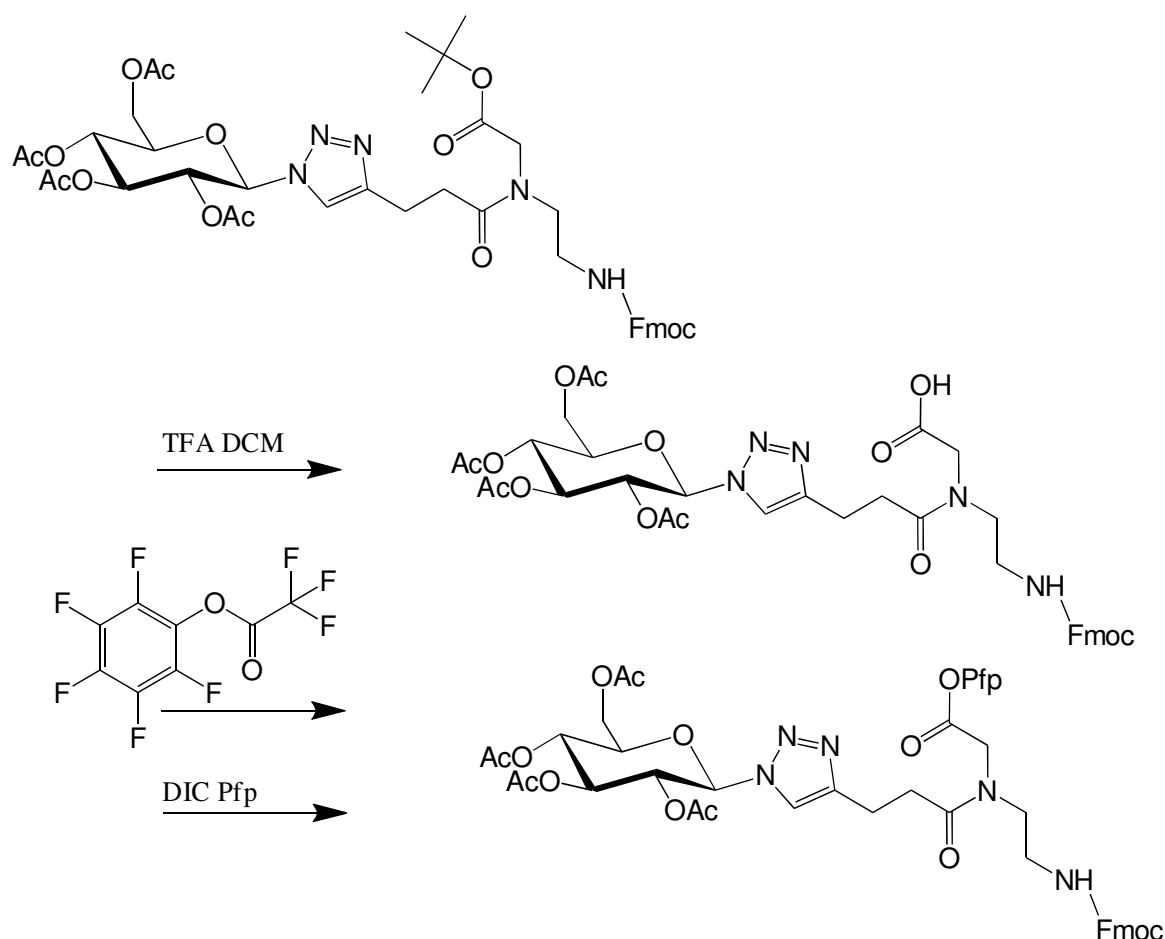
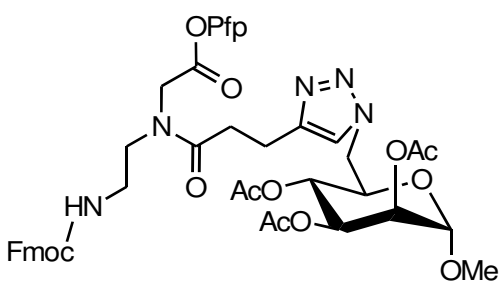
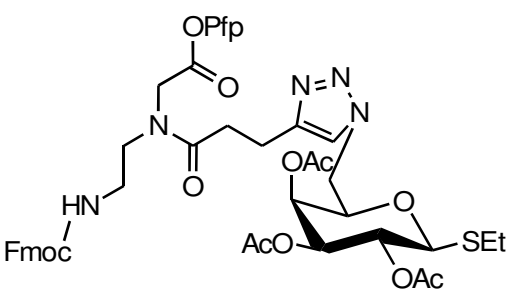
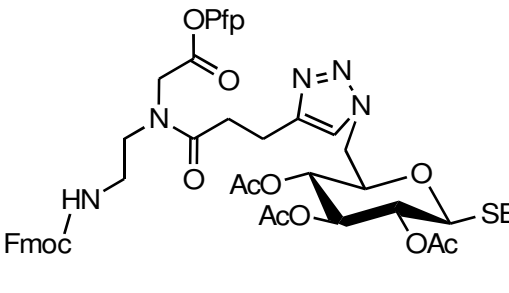
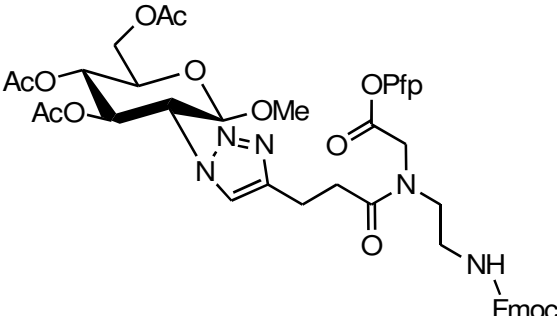


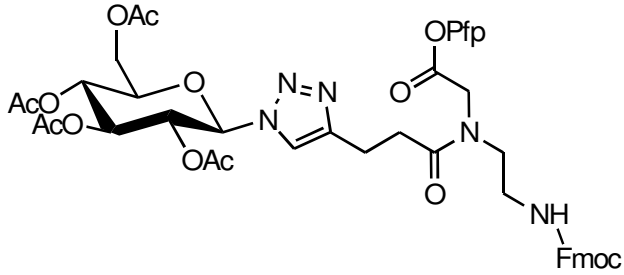
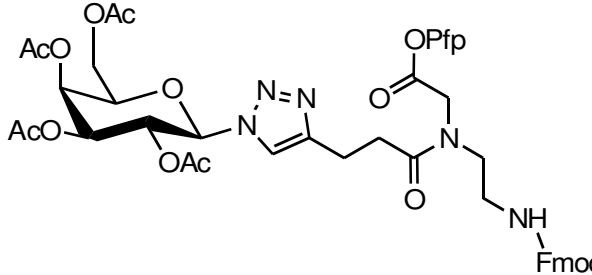
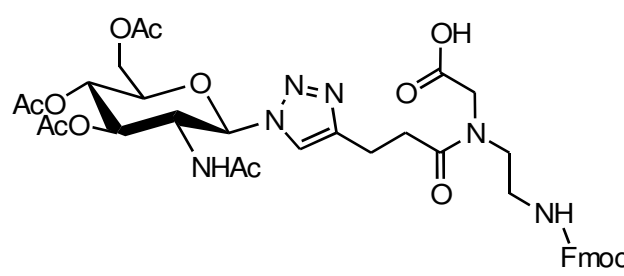
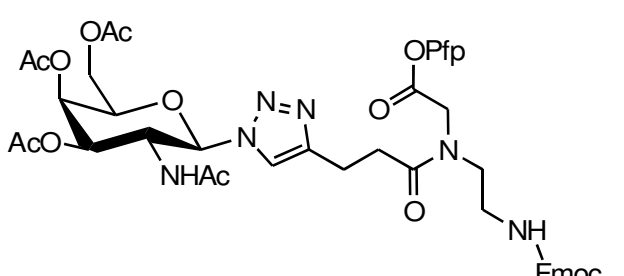
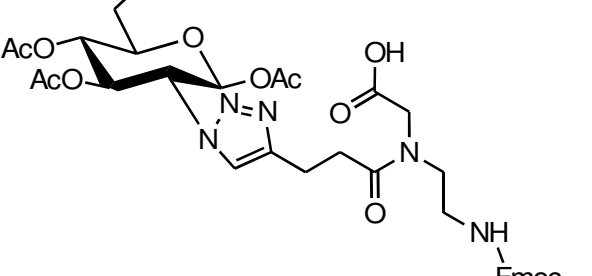
Abbildung 46: Entschützung und Darstellung der Pfp-Ester

Die Ausbeuten der jeweiligen Reaktionen sind in Abb. 47 angegeben.

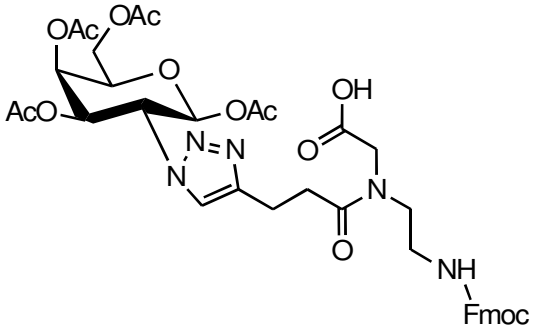
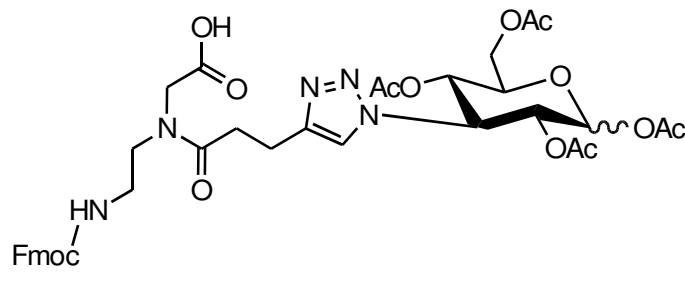
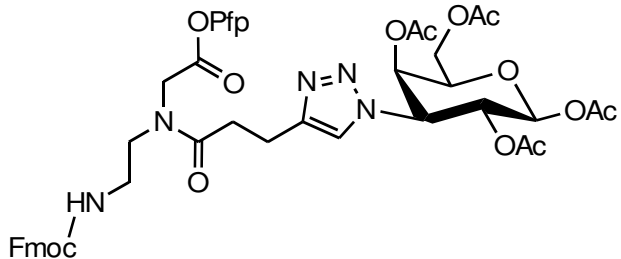
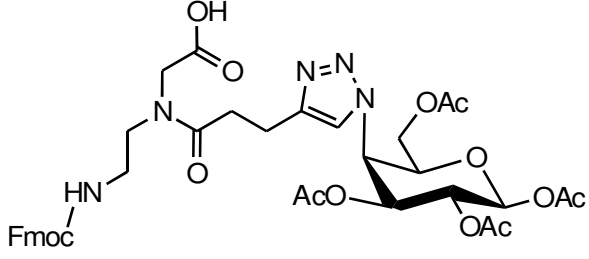
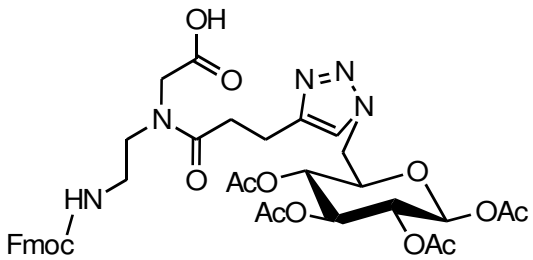
2. Allgemeiner Teil

Edukt	Produkt	Ausbeute
(42)		69% (71)
(44)		71% (73)
-43		59% (72)
(41)		58% (70)

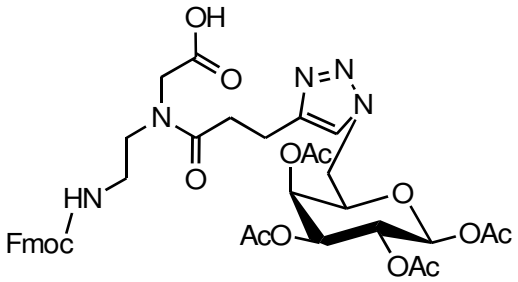
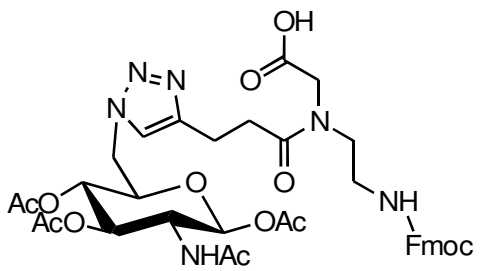
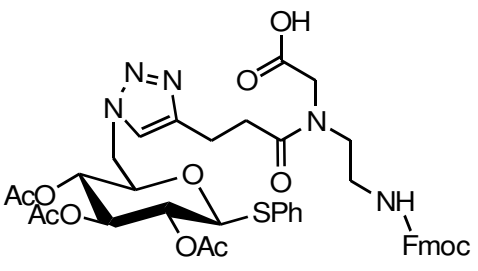
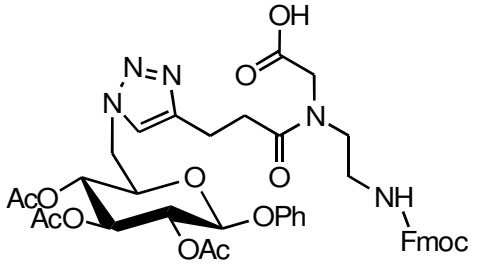
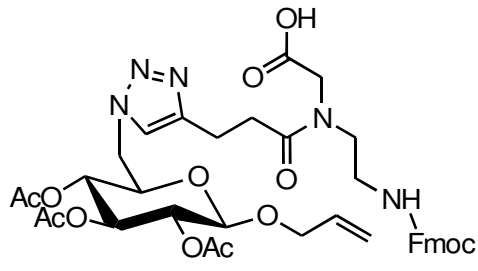
2. Allgemeiner Teil

(45)		62% (74)
(46)		65% (75)
(47)		82% (76)
(48)		77% (77)
(49)		80% (78)

2. Allgemeiner Teil

(50)		78% (79)
(51)		91% (80)
(52)		75% (81)
(53)		72% (82)
(54)		78% (83)

2. Allgemeiner Teil

(55)		74% (84)
(56)		81% (85)
(57)		82% (86)
(58)		80% (87)
(59)		91% (88)

2. Allgemeiner Teil

(60)		87% (89)
(61)		83% (90)
(62)		57% (91)
(63)		59% (92)
(64)		81% (93)

2. Allgemeiner Teil

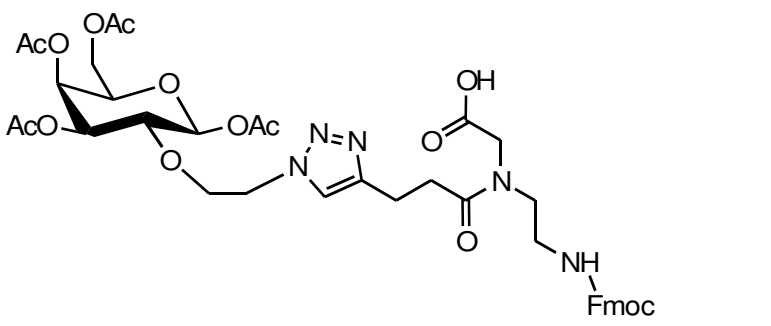
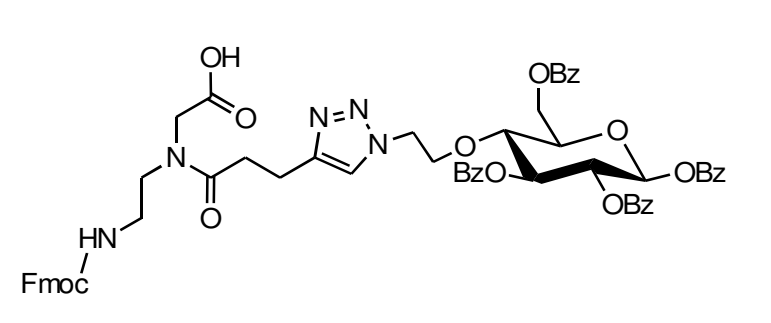
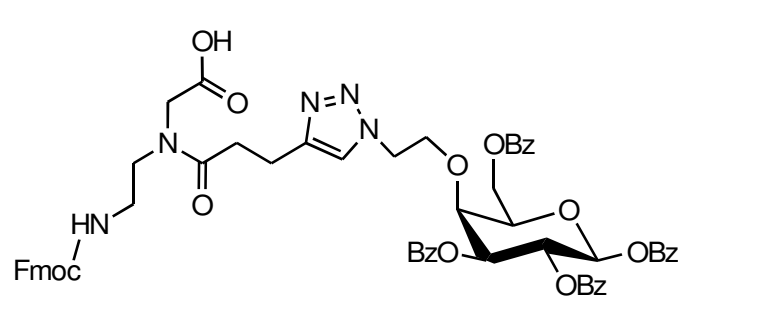
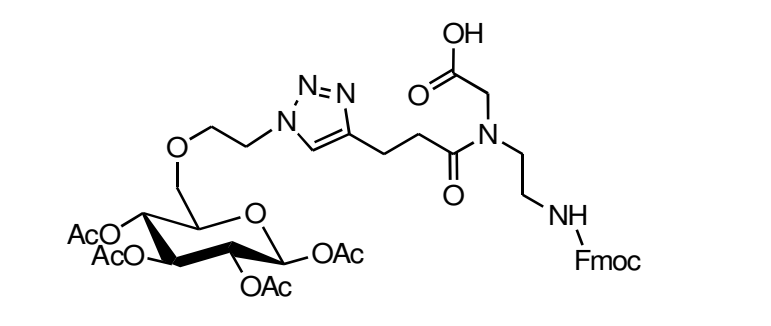
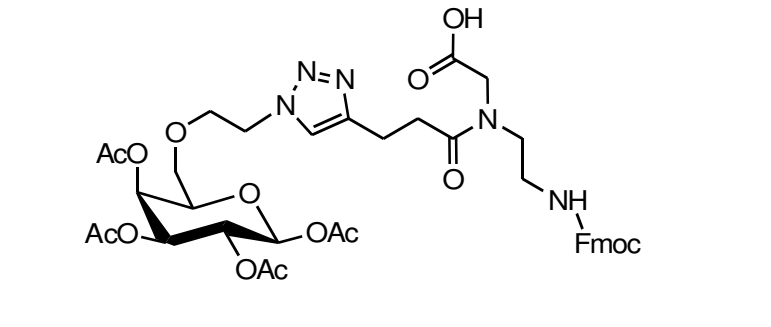
(65)		84% (94)
(66)		79% (95)
(67)		88% (96)
(68)		90% (97)
(69)		73% (98)

Abbildung 47: Ausbeuten Reaktionen zu den freien Säuren bzw. Pfp-Estern

2.4 Synthese der Glycopeptide auf verschiedenen Festphasen via Spotsynthese

2.4.1 Allgemeines zur Spotsynthese

Nach der Methode von R. Frank kann auf Zellulosemembranen kombinatorische Spotsynthese zur Erstellung von Glycopeptidbibliotheken durchgeführt werden.^[69-70] Hierbei wird entweder eine Zellulosemembran oder eine Wellplate aus Glas oder Polystyrol als Trägermaterial verwendet. Nach entsprechender Derivatisierung der Membran mittels Linker werden die Reagenzien auf die Zellulosemembran aufgetüpfelt oder in die Wells eingefüllt. Hierbei entstehen viele verschiedene Substanzen, wobei jede Substanz durch die Verwendung unterschiedlicher Reagenzien und die Variation der Sequenz eine Verbindung darstellt, die sich in ihrer Sequenzierung von allen anderen Substanzen unterscheidet. Somit kann eine kombinatorische Bibliothek aus verschiedenen sequenzierten Glycopeptiden hergestellt werden. Die Anzahl der pro Membran oder Wellplate herstellbaren Glycopeptide ist dabei durch die Membranfläche oder Anzahl der Wells beschränkt. Mittels eines Pipettierroboters lassen sich teilautomatisiert auf einer Membran oder Wellplate bis zu 1024 Substanzen darstellen. Durch die computergestützte Sequenzierung der Synthese kann jedem einzelnen Spot oder Well eindeutig eine einzigartige Peptidsequenz zugeordnet werden. Die hergestellte Substanzmenge variiert je nach Größe der Spots bzw. der Oberfläche der Wells, aufgetragenem Volumen und der Konzentration der Reagenzlösungen. Sie beträgt zwischen 1 und 100 nmol pro mm². Diese Substanzmengen sind hinreichend groß für ein Screening mit Lektinen, Antikörpern oder Proteinen wie dem Cholera-Toxin. Die großen Vorteile der Spotsynthese gegenüber sonstigen kombinatorischen Verfahren, wie der Harz-Synthese, sind der geringere Verbrauch an Reagenzien und die große Zahl an möglichen Verbindungen auf kleiner Fläche.

2.4.2 Derivatisierung der Festphasen

Zur Erstellung der Glycopeptidbibliotheken wurden drei verschiedene Festphasen getestet. Es wurden neben Cellulosemembranen Wellplates aus Glas und Polystyrol verwendet.

Die als Trägermaterial verwendete Zellulose besteht aus β -1,4-glycosidisch verknüpften Glucoseeinheiten. Dieses kettenförmige Polysaccharid bildet ein faseriges Netzwerk, das sich durch seine Porosität, und damit durch seine große Oberfläche, auszeichnet, was wiederum einen hohen Derivatisierungsgrad erlaubt. Weitere Vorteile der Zellulose als Trägermaterial sind ihre weite Verbreitung als Filtermaterial, der damit verbundene geringe Preis und zudem ihre hohe mechanische Stabilität. Außerdem ist Zellulose gegenüber den gängigen Lösungsmitteln der Festphasensynthese vollständig inert. Auch bei der Behandlung mit stark basischen Reagenzien, wie z.B. Natriummethanolat-Lösung oder methanolischer Ammoniaklösung, zeichnet sich die Zellulosemembran durch hohe Stabilität aus.

Die verwendeten Polystyrolwellplates haben den großen Vorteil, ebenso wie die Cellulosemembranen kostengünstig zu sein, außerdem zeichnet sich die Oberfläche der Wellplates dadurch aus, im Gegensatz zur Cellulose sehr regelmäßig zu sein, was eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bedingt. Außerdem ist die Durchführung der Waschschrte schneller und vollständiger als bei einem mehrschichtigen und quellbaren Material wie der Cellulose. Der Hauptnachteil bei der Verwendung von Wellplates aus Polystyrol ist die Vergleichsweise geringe Resistenz gegenüber in der Festphasensynthese gängigen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel NMP oder DMF. Die Festphasensynthesen konnten allerdings unter Verwendung von Acetonitril zum Lösen der Reagenzien und zum Waschen durchgeführt werden. Als weiteres zum Waschen geeignetes Lösungsmittel wurde Methanol verwendet.

Wellplates aus Glas vereinen die Vorteile von Cellulose und Polystyrol. Aufgrund der sehr regelmäßigen Oberfläche ist eine hervorragende Reproduzierbarkeit gegeben, die Waschschrte sind schnell und effizient durchführbar und die Stabilität gegenüber Lösungsmitteln ist sehr groß. Aufgrund der Wiederverwendbarkeit der Glaswellplates ist die Kosteneffizienz auch vergleichbar mit der der anderen Festphasen. Zur Wiederverwendung wurde die Wellplate mit $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ gereinigt.

2. Allgemeiner Teil

Vor Beginn der Spotsynthese mussten die Festphasen modifiziert werden.

Hierfür wurden die freien Alkoholfunktionen der Glucoseeinheiten mit einer Ankerbindung derivatisiert. Das verwendete Reagenz zur Derivatisierung der Oberfläche der Zellulosemembran war Epibromhydrin. Durch die Alkylierung mit dem sehr reaktiven Epibromhydrin kann ein Derivatisierungsgrad von bis zu 1500 nmol pro cm² erreicht werden.

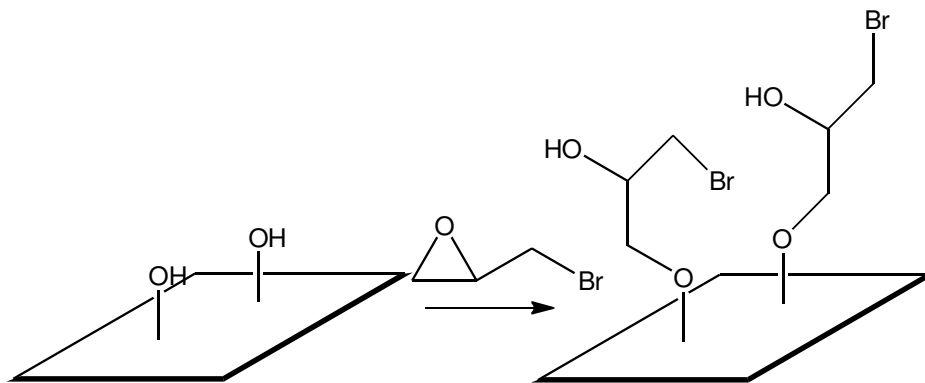


Abbildung 48: 17 Derivatisierung der Membran durch Epibromhydrin

Bei der Epoxidöffnung des Epibromhydrins bildete sich Brompropanol, welches mit einem Diamin wie dem verwendeten 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin umgesetzt werden konnte.^[71] Die Derivatisierung der Polystyrolwellplates erfolgte ähnlich. Vom Hersteller wurde das Polystyrol durch Beschuss mit Sauerstoffplasma sauerstoffderivatisiert.

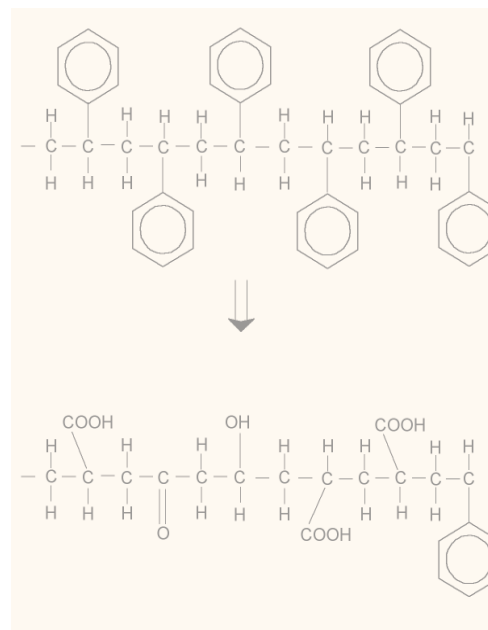


Abbildung 49: Polystyrol-Wellplates

2. Allgemeiner Teil

Da die Reaktion des 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin Linkers mit der derivatisierten Oberfläche nie vollständig abläuft, mussten überzählige Brompropanoleinheiten mit Natriummethanolatlösung verethert werden, da sie bei der späteren Peptidsynthese zu Nebenreaktionen führen würden.

Hierbei wurde gleichzeitig das Ammoniumsalz des Ankers zum freien Amin neutralisiert. Eine Derivatisierung der Oberfläche mit einem Linkersystem war notwendig, um einen hinreichenden Abstand der Peptidsynthese zur Festphase zu gewährleisten.

Die mögliche Nebenreaktion der Disubstitution von 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin mit zwei Brompropanoleinheiten wurde dadurch eingeschränkt, dass ein Überschuss an 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin eingesetzt wurde. Weiterhin wäre eine Cyclisierung von Epibromhydrin mit zwei Hydroxylgruppen der Membran möglich; dieses Gleichgewicht ließ sich allerdings durch Arbeiten in einem sauren Medium, wie Perchlorsäure, zugunsten des Brompropanols verschieben.

Die Derivatisierung der als dritte Festphase verwendeten Glaswellplates wurde damit begonnen, dass die Oberfläche mit $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ gereinigt wurde, was eine maximale Anzahl an Hydroxylgruppen an der Glasoberfläche ermöglicht.

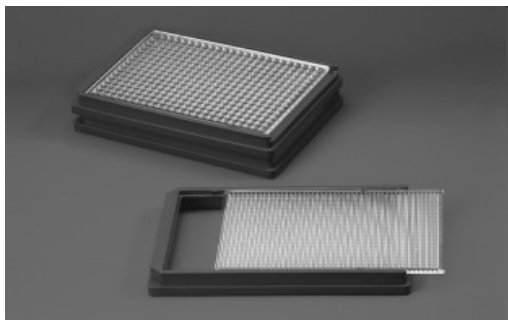


Abbildung 52: Glas-Wellplate

Im ersten Schritt der Festphasensynthese auf Glas wurde dieses mit GOPTS derivatisiert.

2. Allgemeiner Teil

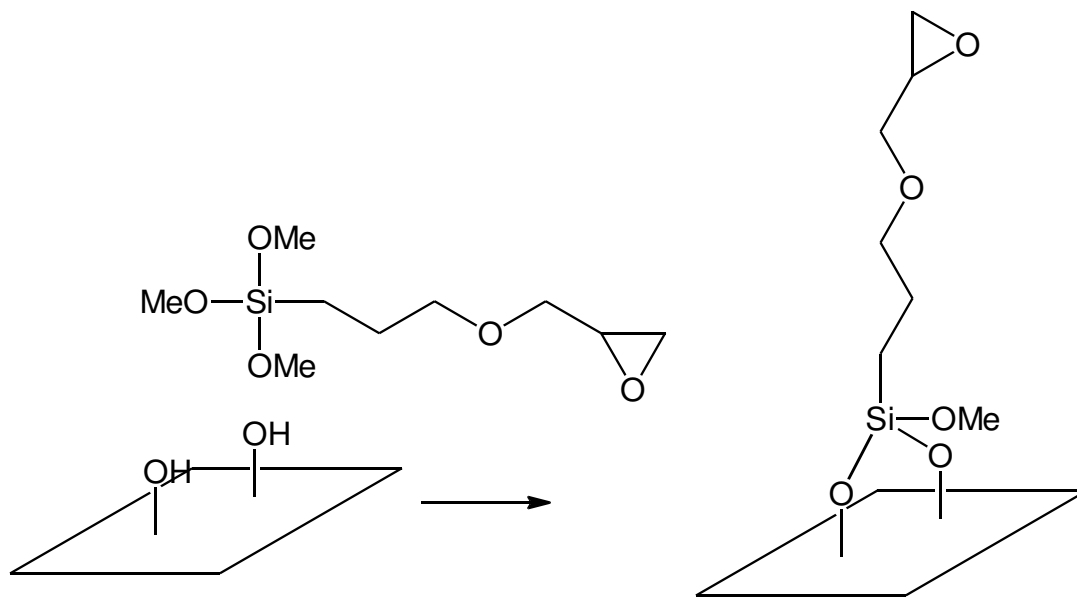


Abbildung 53: Epoxid-Derivatisierung der Glasoberfläche

Das hierbei entstehende Epoxid wurde mit 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin geöffnet, so dass ein Spacer zur Oberfläche eingeführt wurde.

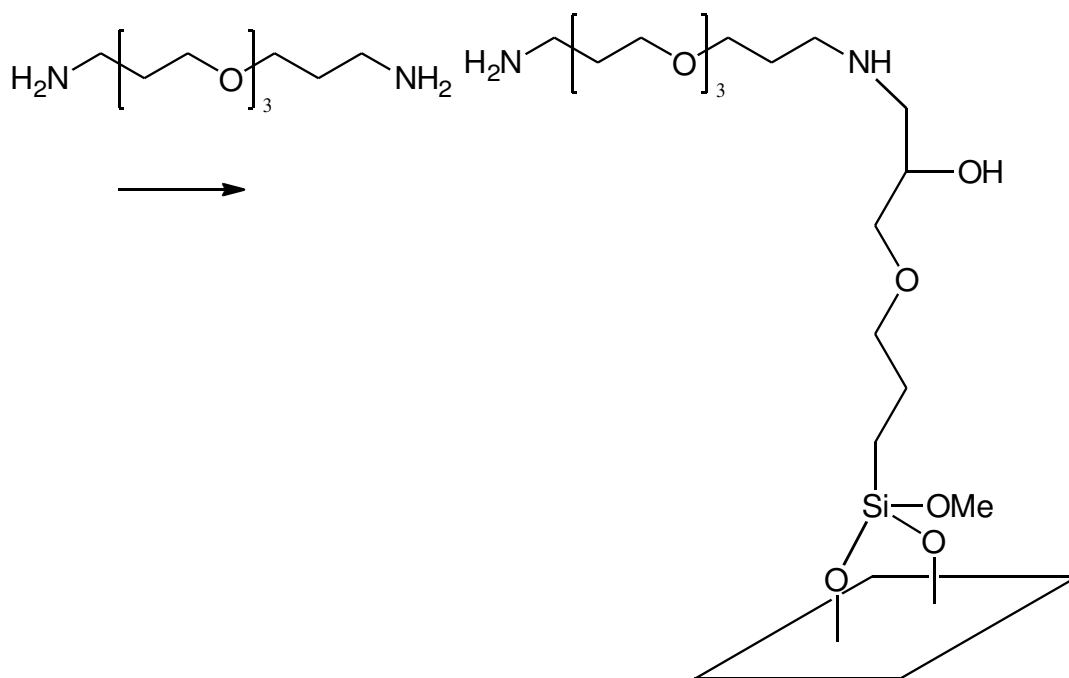


Abbildung 54: Amino-Derivatisierung der Glasoberfläche

Zur Optimierung des Anbindungsgrads an die Glasoberfläche wurden verschiedene Parameter wie Zeit, Temperatur und Konzentration der Reagenzien variiert. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

2. Allgemeiner Teil

GOPTS 1h	GOPTS 2h	GOPTS 4h	GOPTS 4h	GOPTS 4h
Trioxa-tridecandiamin 2h 20% in DMF	Trioxa-tridecandiamin 2h 20% in DMF	Trioxa-tridecandiamin 2h 20% in DMF	Trioxa-tridecandiamin 4h	Trioxa-tridecandiamin 4h 70°C
1,9 nmol / well 197 nmol / cm ²	2,4 nmol / well 249 nmol / cm	2,6 nmol / well 270 nmol / cm ²	3,1 nmol / well 326 nmol / cm ²	4,2 nmol / well 433 nmol / cm ²

Tabelle 1: Einstellen des Derivatisierungsgrads der Glasoberfläche

Wie in Tabelle 1 zu sehen ist, lässt sich der Derivatisierungsgrad der Glasswellplate durch die Wahl der Bedingungen gut steuern. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn die Reaktionszeit des GOPTS vier Stunden beträgt und das Trioxatridecandiamin bei 70°C zugegeben wird. Der Derivatisierungsgrad von bis zu 433 nmol/cm² liegt über dem Derivatisierungsgrad der Polystyrolwellplate, der bei bis zu 180 nmol/cm² liegt. Mit einer Cellulosefestphase können jedoch geringfügig höhere Derivatisierungsgrade von bis zu 500 nmol/cm² erreicht werden.

Mit dem Amin des 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin als terminale funktionelle Gruppe wurde die Festphasensynthese für alle drei Festphasen in den weiteren Schritten gleich durchgeführt.

2. Allgemeiner Teil

Um den Abstand zur Festphase weiter zu erhöhen und um eine eventuelle spätere Abspaltung des Glycopeptids zu ermöglichen, wurde ein weiterer Linker an die Aminogruppe des 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamins gebunden. Hierfür eignete sich der sauer abspaltbare Rink-Amid-Linker. Dieser Linker ist unter den in der Synthese verwendeten basischen Bedingungen stabil, und ließ sich mit gutem Umsatz (ca. 80%) mit dem bereits bestehenden Linker kuppeln.^[72-73]

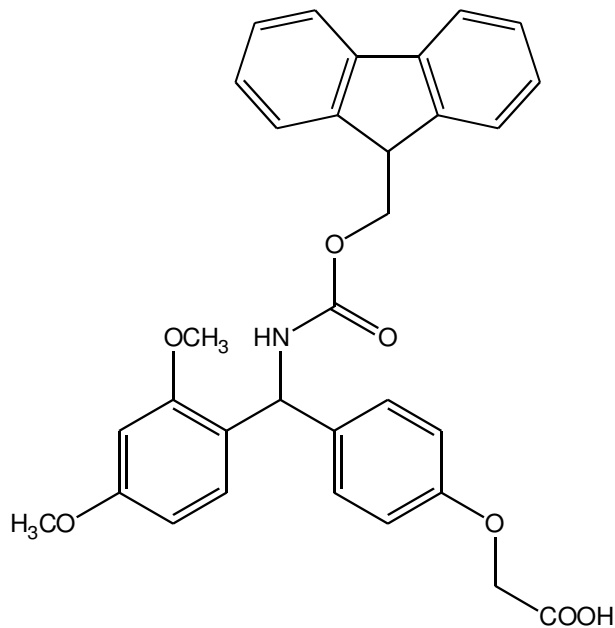


Abbildung 55: Rink-Amid-Linker

Für die Kupplung an das bestehende System wurde der Rink-Amid-Linker in NMP gelöst und mit DIC und Pentafluorphenol in situ aktiviert. Anschließend wurde der Linker mittels des Spotroboters auf die bereits derivatisierte Festphase aufgetragen.

2. Allgemeiner Teil

Fmoc-Pfp-Rink-Linker

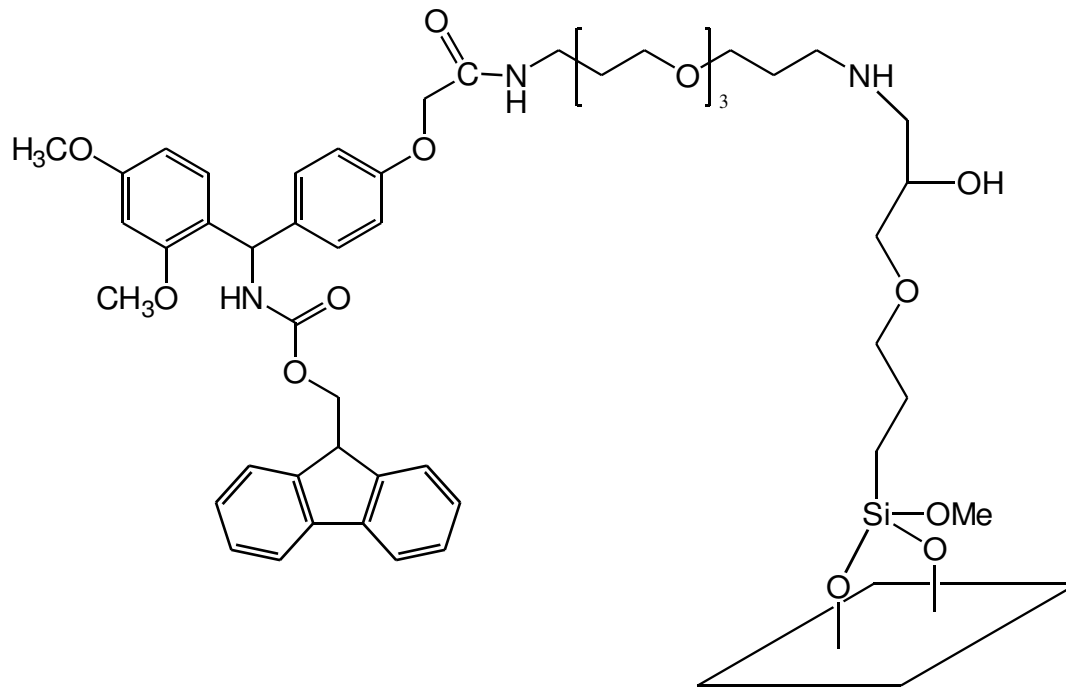
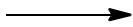


Abbildung 56: Kupplung mit Rink-Amid-Linker

Um bei dem Aufspalten des jeweiligen ersten Glycopeptidbausteins der Sequenz gleichbleibende Ausbeuten zu erhalten, war es aus sterischen Gründen sinnvoll, vor der Kupplung mit dem ersten Baustein eine Aminosäure aufzuspleißen. Hierfür wurde pentafluorphenolaktiviertes Glycin in NMP gelöst und mittels des Spotroboters auf die Rink-derivatisierte Festphase aufgetragen.

2. Allgemeiner Teil

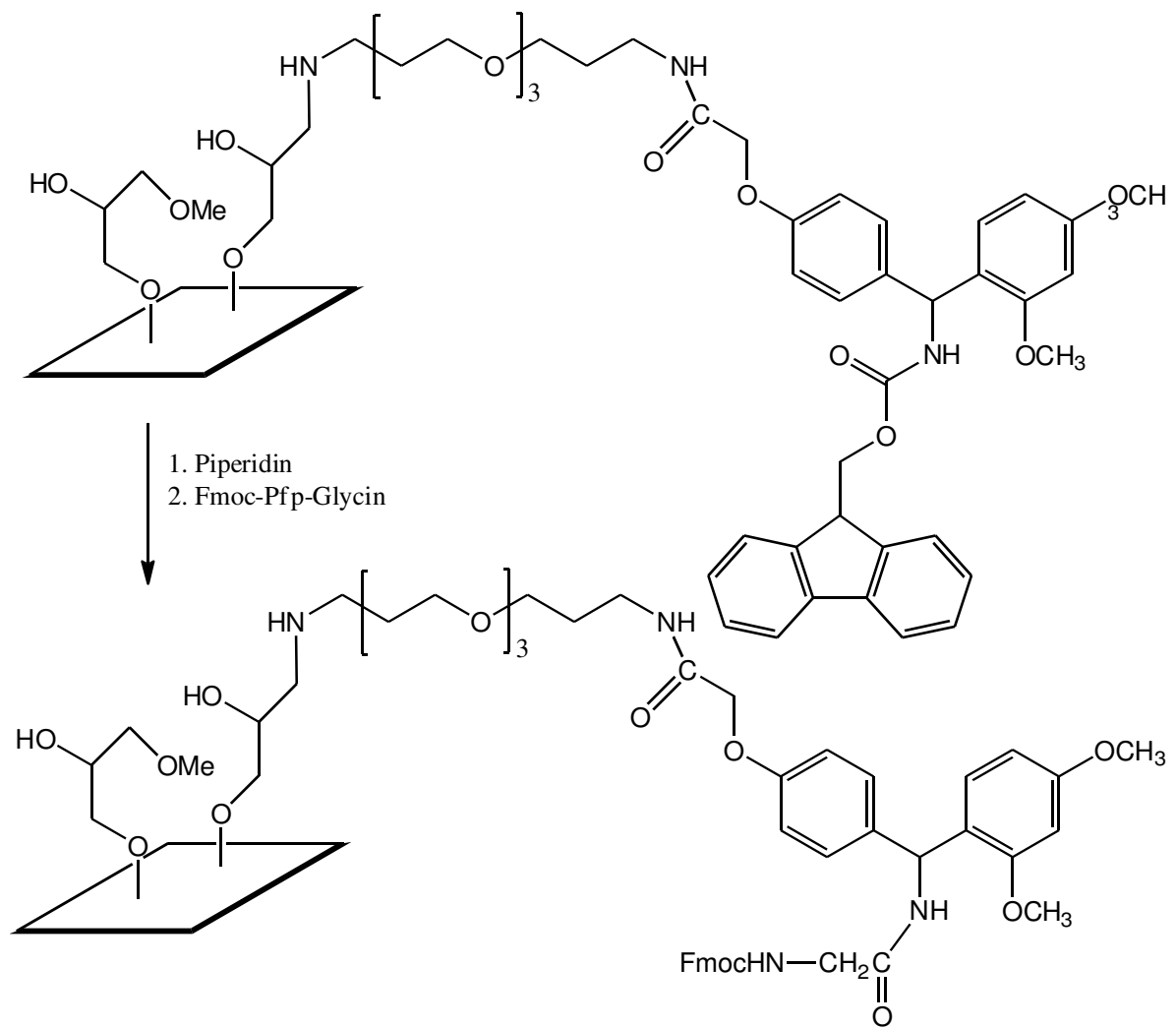


Abbildung 57: Kupplung der Cellulose/Polystyrolfestphase mit Glycin

2. Allgemeiner Teil

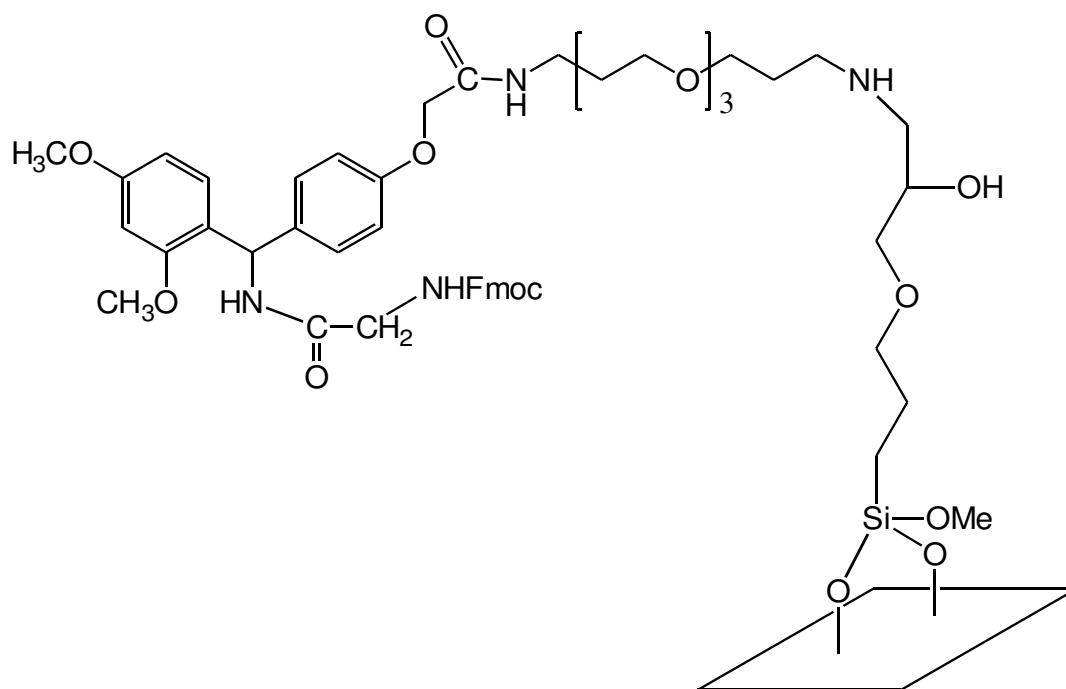
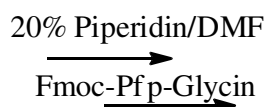


Abbildung 58: Kupplung der Glasfestphase mit Glycin

Für die Spotsynthese sind pentafluorphenol-aktivierte Bausteine besonders gut geeignet, da sie hinreichend stabil gegen äußere Einflüsse wie Luft und Wasser sind, und zudem mit den Aminogruppen auf der Festphase in sehr guten Ausbeuten reagieren. Für die Aktivierung wurde die tertiär-Butylgruppe der Bausteine mit TFA entschützt und anschließend mit Pfp und DCC, bzw. mit Pentafluorphenoltrifluoracetat umgesetzt.

Zusätzlich zur reinen Pfp-Aktivierung wurden den Lösungen der Bausteine in NMP vor der Spotsynthese noch 0,5 äq. HODhbt zugesetzt^[74], was das Verhältnis an gebildetem Tetramer zum Trimer deutlich verbesserte.

2. Allgemeiner Teil

2.4.3 Durchführung der Spotsynthese

Um eine große Zahl an Verbindungen in kombinatorischer Parallelsynthese mit konstantem Volumen der aufzutragenden Lösung zu ermöglichen, wurde die Synthese teilautomatisiert mittels eines Spotroboters durchgeführt.



1. Arbeitsfläche
2. Probenrack
3. Pumpe
4. DMF Vorratsgefäß
5. Pipettierspitze
6. Roboterarm

Abbildung 59: Spotroboter ASP 222

Der Roboter besteht im Wesentlichen aus einem Probenrack, einer Pipettierspitze, einer Pumpe, einer Arbeitsfläche, einem Roboterarm und einem Behälter für DMF als Spüllösung. Des Weiteren wird ein angeschlossener Computer zur Steuerung der Geräte benötigt.

Bei dem Aufbau einer Substanzbibliothek durch kombinatorische Parallelsynthese mit dem Spotroboter wurden folgende Schritte ausgeführt:

1. Definieren der zu spottenden Sequenz in der .seq- und der sonstigen Parameter in der .xyz-Datei.
2. Laden der .seq-Datei in die Steuersoftware (.xyz-Datei wird automatisch mitgeladen).
3. Einstellen der Spotparameter wie Volumen, etc.
4. Beladen des Probenracks mit den zu spottenden Lösungen.
5. Aufbringen der Membranen auf die Arbeitsfläche.
6. Starten der Synthese; der Roboter arbeitet die vorgegebene Sequenz ab.

2. Allgemeiner Teil

Zur Spotsynthese wurde ein Array mit Abständen die den jeweiligen Wells entsprechen definiert. Dies geschah in der .xyz-Datei. Weiterhin wurden dort die Werte für das Luftvolumen auf 0 μ l, die Geschwindigkeiten für die Aufnahme und Abgabe der Proben auf 1 und die Geschwindigkeit der Aufnahme der Spüllösung auf 10 gesetzt. Außerdem wurde hier die Anzahl der zu bearbeitenden Membranen festgelegt.

In der .seq Datei wurden dem Roboter die gewünschten Sequenzierungskombinationen eingegeben.

Dies geschieht, indem man jedem Baustein einen Buchstaben zuordnet (z.B. A, R, N, D) und sämtliche Kombinationen hintereinander aufgeführt. Die Abfolge muss im Fall von mehreren Membranen mehrmals wiederholt werden. Die Sequenzfolge der Festphasen muss aber nicht zwingend gleich sein; es ist also auch möglich, vier Festphasen unterschiedlich zu derivatisieren.

Der Ablauf der Spotsynthese gestaltete sich folgendermaßen: Dem Roboter wurden in der .xyz Datei genaue Positionen der Reagenzlösungen und der Spots bzw. Wells angegeben. Als Reagenzlösungen wurden hier 0,1 molare Lösungen der Bausteine in 1 ml NMP mit 0,05 mol HODhbt angefertigt.

Der Roboter entnahm aus den Probengefäßen das Volumen an Reagenzlösung, das für den anstehenden Arbeitsschritt notwendig war. Anschließend fuhr der Arm alle Positionen an, auf denen im jeweiligen Cyclus der entsprechende Baustein vorgesehen war, und tüpfelte dort ein festgelegtes Volumen der Lösung auf. Im Fall der Linker-Lösungen, bzw. der Glycin-Lösung, war das jeder definierte Spot bzw. Well, bei den Lösungen der Bausteine jeweils nur ein Teil der möglichen Spots bzw. Wells.

Der Spotcyclus wurde vier mal durchlaufen, immer von diversen Waschsritten zwischen den Cyclen unterbrochen. Um eine Reaktion mit möglichst hoher Ausbeute zu gewährleisten, wurde jeder Cyclus einmal wiederholt. Zwischen den Cyclen war eine Reaktionszeit einzuhalten, die auf 30 min festgelegt wurde. Während dieser Zeit kuppelten die pentafluoraktivierten Carboxylgruppen der Bausteine unter Ausbildung einer Amidbindung an die Oberfläche der Membran. Zwischen den einzelnen Cyclen mussten die Membranen von der Arbeitsfläche entfernt werden, damit nicht abreagierte Amine der Oberfläche acetyliert werden konnten, was wichtig ist, um Fehler in der Sequenzfolge zu verhindern. Anschließend mussten die Fmoc-geschützten Aminofunktionen des jeweiligen neuen Bausteins mit Piperidin abgespalten werden, um den nächsten Synthesecyclus zu

2. Allgemeiner Teil

ermöglichen. Im Fall der Polystyrolwellplates wurde die Entschützung alternativ mit 2% DBU in Acetonitril durchgeführt.

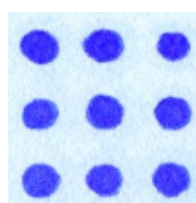
Die Steuersoftware erstellt während der Synthese die .pep Datei, in der sich die genaue Sequenzierung jedes einzelnen Spots befindet.

Folgende Parameter können hierbei definiert werden:

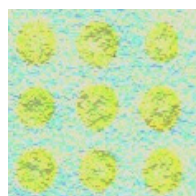
Parameter	Einstellung
Pipettiervolumen	0,1 µl – 10 µl
Konzentration der Bausteine	0,1 mmol / ml
Reaktionszeit	30 min
Menge an Bausteinen	20,48 µmol- 204,8 µmol
Luftvolumen	0 µl
Anzahl der Wiederholungen	2

Tabelle 2: Parameter für das Erstellen einer 256er Bibliothek

Der größte Zeit- und Arbeitsaufwand bei der Erstellung einer Bibliothek besteht in den Waschcyclen, die nach jedem Schritt durchgeführt werden müssen. Um die Vollständigkeit der Reinigung zu überprüfen und um eine Reaktionskontrolle durchzuführen, kann die Membran mit Bromphenolblau eingefärbt werden. Dabei werden die Spots mit freien Aminfunktionen als blaue Flecken sichtbar. Sollte sich die ganze Membran färben, wurde nicht ausreichend mit EtOH gewaschen. Sollte sich keine Färbung einstellen, hat die vorherige Kupplungsreaktion nicht funktioniert oder NMP/DMF waren nicht aminfrei.



vor der RKT



nach der RKT

Abbildung 60:

BPB Test

2. Allgemeiner Teil

Der schematische Arbeitsablauf ist in *Abb. 59* gezeigt.

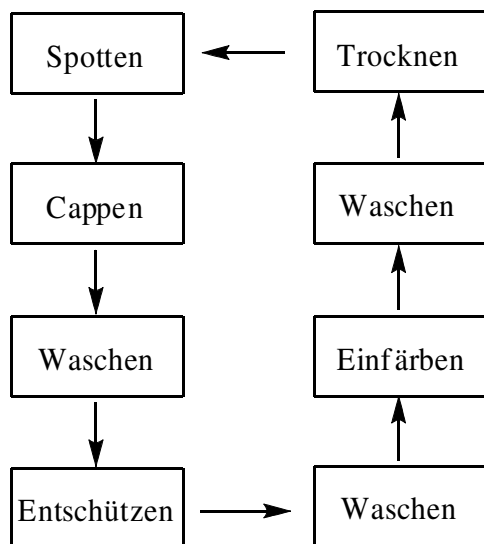


Abbildung 61: Schematischer Ablauf der Spotsynthese

Für die Spotsynthese wurden neben dem Spotroboter verschiedene Chemikalien und sonstige Gegenstände benötigt.

Chemikalie, Gegenstand	Verwendungszweck, Menge
Föhn, Exsikkator	Trocknen
Orbitalschüttler	Bewegen beim Waschen
Petrischalen	Waschen und Lagern
Zellulosemembranen	Whatman Filterpapier Chr 1 (1001917)
PS-Wellplates	Corning Tissue Culture Treatet assay plate
Glas-Wellplates	Mikroglas chemtch GmbH titerplates
NMP, ACN	Lösungsmittel, 100 ml
DMF, EtOH, Dioxan	Waschen, 2 l
Piperidin, DBU, Ac ₂ O	Entschützen und Cappen
Bromphenolblau	Reaktionskontrolle, 100 mg
DCI, HODhbt, Pfp	Aktivierung der Peptide

Tabelle 3: Chemikalien und sonstige Gegenstände zur Spotsynthese

2. Allgemeiner Teil

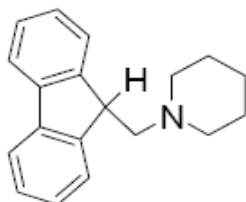
Für die Festphasensynthese mussten DMF und NMP frei von Aminen sein, da ansonsten eine frühzeitige Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe während des Waschens oder der Synthese möglich gewesen wäre.

Nach Beendigung der Spotsynthese konnten die Acetyl- bzw. Benzoylschutzgruppen am Zucker entfernt werden, indem 6 h mit Ammoniak in Methanol verseift wurde. Nach anschließendem Waschen und Trocknen war die Festphase dann präpariert für Affinitätstests, z.B. mit Lektinen.

Die Spotsynthese hat einige Vorteile gegenüber der Oligosaccharidsynthese:

1. Die Synthese über ein Peptidrückgrat vermeidet die komplexen Glycosilierungsreaktionen einer Oligosaccharidsynthese.
2. Durch den Einsatz einer Fmoc-Schutzgruppenstrategie sind milde Reaktionsbedingungen während der Synthese möglich.
3. Durch die Glycopeptidbausteine kann mittels kombinatorischer Parallelsynthese eine Vielzahl an Glycopeptiden hergestellt werden.
4. Die Aufreinigung der Glycopeptidbausteine vor Ausführung der Synthese ist relativ einfach durchzuführen.
5. Die Glycopeptidbausteine lassen sich im Vorfeld der Spotsynthese gut modifizieren.

Der Derivatisierungsgrad der Festphase lässt sich über UV-Spektrometrie nach der Abspaltung der Fmoc Schutzgruppe bestimmen. Hierbei wird die Konzentration des Entstehenden Dibenzofulvens bestimmt.



$$\epsilon_{301\text{nm}} = 7800 \text{ [mL/mmol cm]}$$

Abbildung 62: Dibenzofulven

2.5 Screening der Glycopeptidbibliotheken

2.5.1 Allgemeines zu Lektinen

Die Entdeckung der Lektine geht in das Jahr 1936 zurück; es wurde ein Protein aus der Jackbohne (*Canavalia ensiformis*) isoliert, das in der Lage war, einzelne Blutgruppen selektiv zu agglutinieren. Aufgrund dieser Spezifität wurde zum ersten Mal von Lektinen gesprochen. Der Name leitet sich von dem lateinischen „legere“ ab, was so viel wie „auswählen“ bedeutet. Heute versteht man unter Lektinen ein weites Feld von Proteinen, die in der Lage sind, Kohlenhydrate zu binden. Diese Definition wurde 1980 von Goldstein vorgeschlagen. Man kann Lektine in allen lebenden Organismen finden. Sie übernehmen dort vielfältige Aufgaben, z.B. bei der Erkennung von Zellen durch Zellen, Antikörper, Viren, etc.

Die Anbindung der Lektine an Kohlenhydrate beruht auf mehreren Faktoren^[75-76] :

1. Wasserstoffbrückenbindungen
2. durch Wassermoleküle vermittelte Wasserstoffbrückenbindungen
3. koordinative Wechselwirkungen mit Ionen wie Ca^{2+} oder Mn^{2+}
4. ionische Wechselwirkungen
5. nichtpolare Wechselwirkungen

Lektine bestehen oft aus di- bis tetrameren Proteinen, die jeweils mehrere kohlenhydratbindende Zentren aufweisen können.

Die stark heterogene Substanzklasse der Lektine lässt sich in mehrere Unterklassen aufteilen: Es wird zwischen tierischen und pflanzlichen Lektinen unterschieden.

Die pflanzlichen Lektine werden aufgrund ihrer verschiedenen Kohlenhydraterkennungsspezifitäten in fünf Unterklassen eingeteilt:

Lektine mit Affinität zu

1. Mannose
2. Galactose/*N*-Acetylgalactosamin
3. *N*-Acetylglucosamin

2. Allgemeiner Teil

4.L-Fucose

5.N-Acetylneuraminsäure

Die tierischen Lektine werden in drei Unterklassen eingeteilt:

1.S-Typ-Lektine (Galektine); Affinität zur Galactose

2.C-Typ-Lektine; benötigen Ca^{2+} für die Anbindung an Kohlenhydrate

3.P-Typ-Lektine; Mannose-6-phosphat-Rezeptor

Für die Screenings wurden die Proteine PHA-E und Cholera-Toxin gewählt. Sie verfügen im Gegensatz zu den meisten Lektinen über komplexe Bindungstaschen mit Oligosacchariden als natürliche Liganden.

2.5.1.1 Phytohaemagglutinin (PHA-E)

Phytohaemagglutinin wird vor allem aus der roten Kidneybohne (*Phaseolus vulgaris*) gewonnen. Es bindet an Oligomere, und zwar am stärksten an $\text{Gal}\beta 1,4\text{GlcNAc}\beta 1,2\text{Man}$. Das Phytohaemagglutinin unterteilt sich in zwei eng verwandte Proteine, das PHA-L und das PHA-E. Die Namensgebung resultiert daher, dass PHA-L Leukozyten und PHA-E Erythrozyten agglutiniert. ^[77]



Abbildung 63: Kristallstruktur des PHA-E

2. Allgemeiner Teil

2.5.2 Cholera Toxin

Es gab bisher sechs belegte Pandemien der Cholera, bei denen Millionen Krankheitsfälle und Hunderttausende Todesfälle beobachtet wurden. Im Verlauf einer Erkrankung kann extreme Dehydratisierung durch Diarrhoe oder Erbrechen auftreten.^[78]

Der Erreger der Cholera ist das Bakterium *Vibrio cholerae*, dessen Toxin für die Symptome der Erkrankung verantwortlich ist.

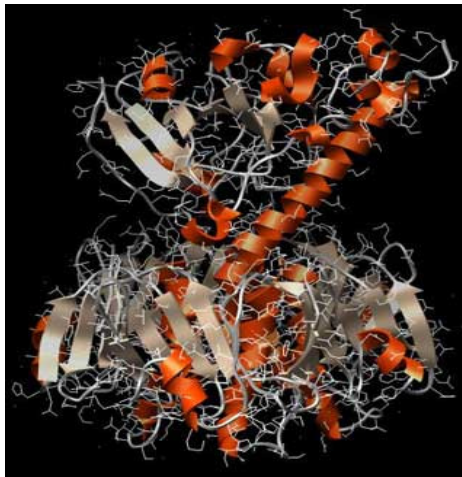


Abbildung 64: Cholera Toxin

Das Cholera Toxin ist ein AB₅ Toxin, das aus einer enzymatisch aktiven A-Untereinheit und 5 bindenden B-Untereinheiten aufgebaut ist.^[79] Dieser Komplex hat eine Masse von 85620 g/mol. Die Aktivierung der A-Untereinheit erfolgt durch proteolytische Spaltung zwischen den Resten 192 und 194, gefolgt von der Reduktion einer Disulfidbrücke (Cys187=Cys199). Das befreite A-Segment passiert die Zellmembran der Dünndarmmukosazelle und wird enzymatisch wirksam.^[73]

Die B-Untereinheit ist für die Bindung an die Oberflächensaccharide der Zelle verantwortlich. Jede der 5 B-Untereinheiten verfügt über eine äquivalente Bindungsstelle. Die Bindung erfolgt an das Gangliosid GM1. Die Bindung des Pentasaccharids an das kohlenhydraterkennende Zentrum ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

2. Allgemeiner Teil

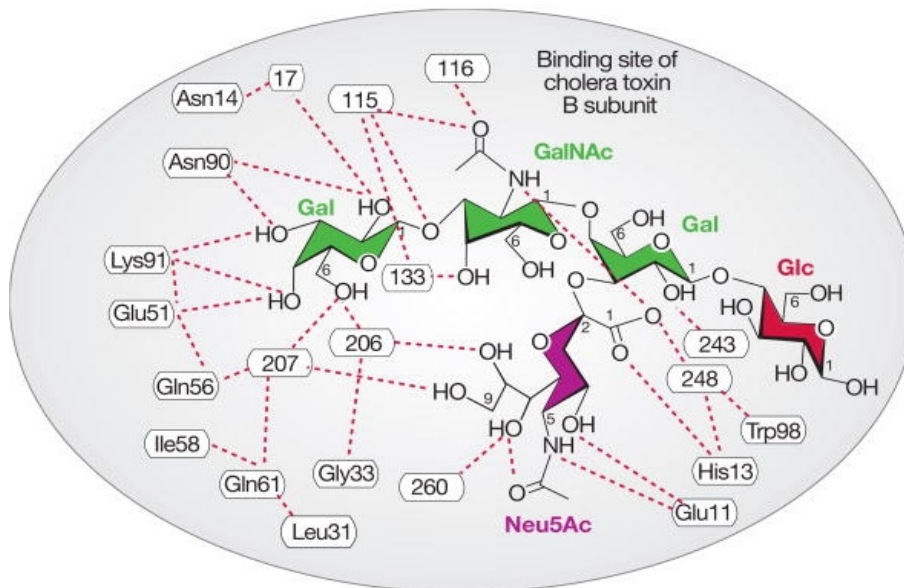


Abbildung 65: Bindung von GM1 an das Cholera Toxin

2.5.3 Labeling der Proteine

2.5.3.1 Labeling von PHA-E mit Marina Blue

Als Farbstoff für das Labeling des PHA-E wurde Marina Blue gewählt. Der Vorteil dieses Farbstoffes ist, dass das Absorptionmaximum im Bereich des Spektrums einer laborüblichen UV-Lampe zur Reaktionskontrolle liegt und somit eine visuelle Abschätzung des Anbindungsgrades vor der Messung von UV-Spektren möglich ist. Als reaktive Verbindung wurde der Succinimidylester des Farbstoffes gewählt. Das Labeling wurde in einem leicht basischen Phosphatpuffer durchgeführt, anschließend wurde der überschüssige Farbstoff durch Säulenchromatographie über Biogel entfernt. Nach Entsalzen mittels Dialyse und anschließendem Lyophilisieren wurde das Protein in einem Tris-Puffer zum Screening gelöst. Durch Messung eines UV Spektrums wurde der Labelinggrad (DOL) bestimmt.

2. Allgemeiner Teil

Labeling von PHA-E mit Marina-Blue

$$A_{\text{protein}} = A_{280} - A_{\text{max}} \text{ (CF)}$$

$$\text{CF} = A_{280 \text{ free dye}} / A_{\text{max free dye}}$$

Für $A_{\text{protein}} = 1$

$$\Rightarrow c = 1 \text{ mg/mL}$$

$$\text{DOL} = (A_{\text{max}} \times \text{MW}) / (c \times \epsilon_{\text{dye}})$$

$$\text{CF} = 0,3$$

$$\text{MW} = 32000$$

$$\epsilon_{\text{dye}} = 20000$$

$$\Rightarrow \text{DOL} = 1,8$$

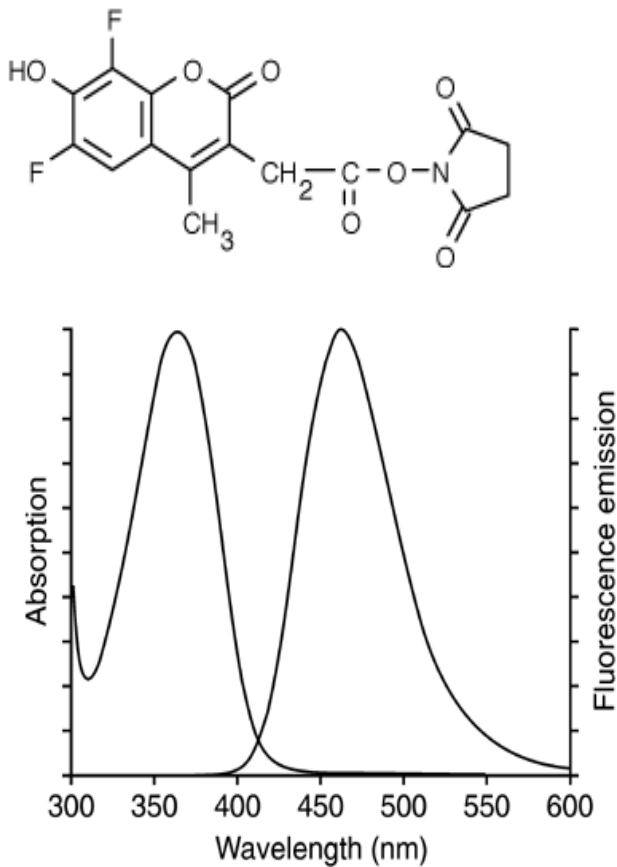


Abbildung 66: Marina-Blue

2. Allgemeiner Teil

2.5.3.2 Labeling von Cholera Toxin mit Texas Red

Für das Labeling des Cholera Toxins wurde der UV-Farbstoff Texas Red gewählt. Der Vorteil dieses Farbstoffes ist sein sehr hoher Extinktionskoeffizient, der ein Screening mit sehr geringen Substanzmengen möglich macht. Als reaktive Substanz wurde das Sulfonylchlorid des Farbstoffes in Lösung in Acetonitril eingesetzt. Das Labeling wurde in einem schwach basischen Phosphat-Puffer durchgeführt. Die Reinigung des gelabelten Proteins wurde durch Säulenchromatographie auf Biogel durchgeführt. Anschließend wurde die Lösung durch Dialyse entsalzt, lyophilisiert und anschließend in einem Phosphatpuffer zum Screening gelöst.

Labeling von Cholera Toxin mit Texas Red

$$A_{\text{protein}} = A_{280} - A_{\text{max}} (\text{CF})$$

$$\text{CF} = A_{280 \text{ free dye}} / A_{\text{max free dye}}$$

$$\text{Für } A_{\text{protein}} = 1$$

$$\Rightarrow c = 1 \text{ mg/mL}$$

$$\text{DOL} = (A_{\text{max}} \times \text{MW}) / (c \times \epsilon_{\text{dye}})$$

$$\text{CF} = 0,18$$

$$\text{MW} = 87000$$

$$\epsilon_{\text{dye}} = 80000$$

$$\Rightarrow \text{DOL} = 1,1$$

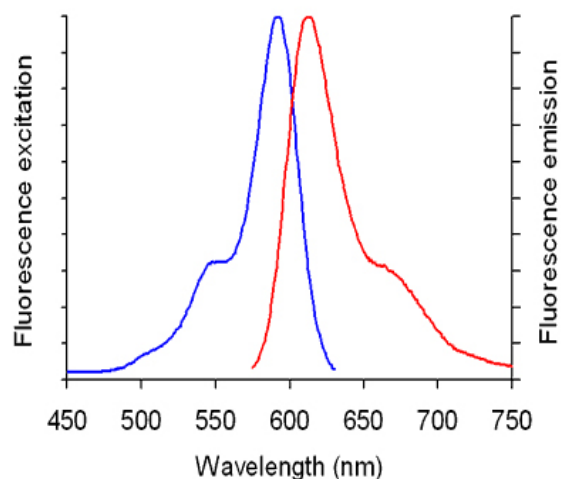
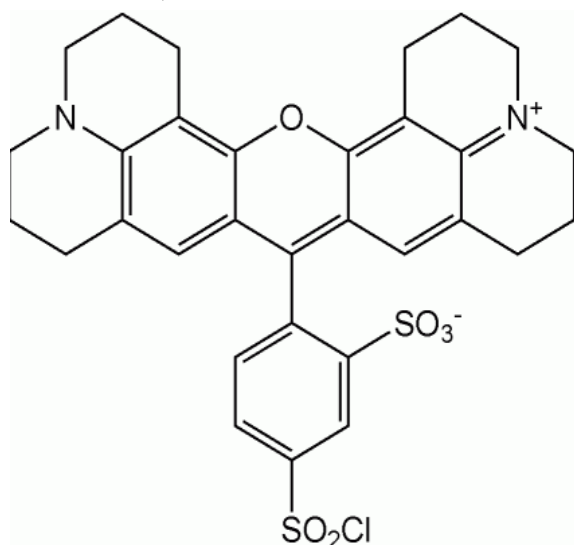


Abbildung 67: Texas-Red

2. Allgemeiner Teil

2.5.4 Durchführung des Screenings mit PHA-E

Der Hintergrund des Screenings mit PHA-E war einen Vergleich zwischen dem iso-Asparagin- und der PNA Rückgrat durchzuführen. Dabei sollten die Anbindungsstärke und die Selektivität der Anbindung untersucht werden.

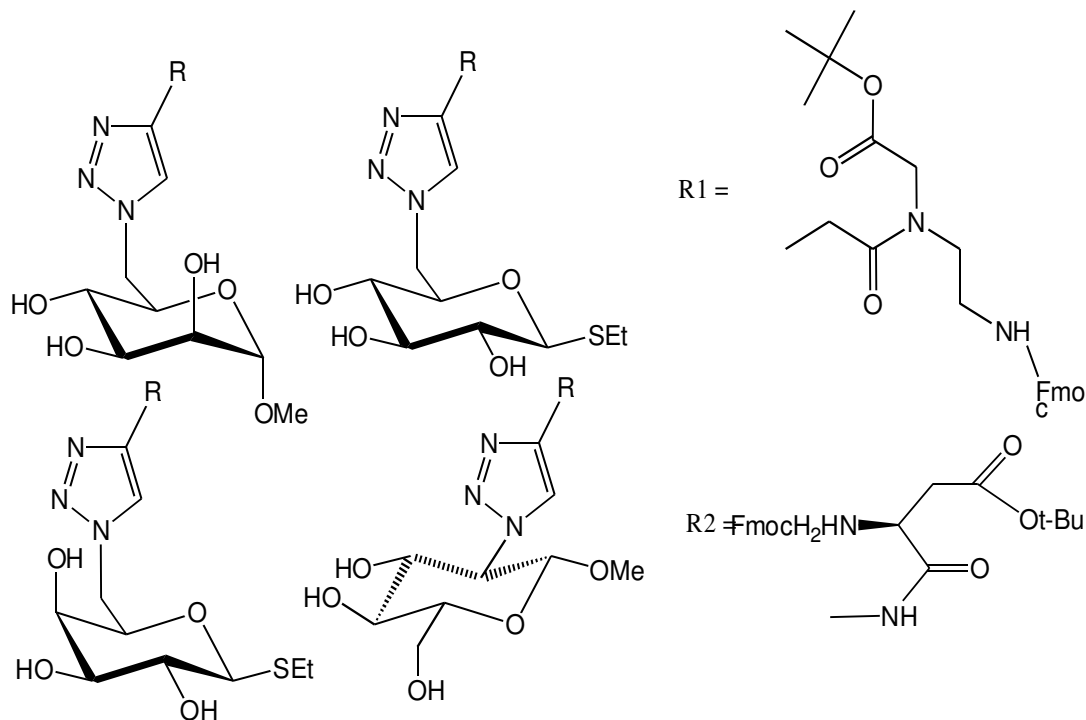


Abbildung 68: Building Blocks für das Screening mit PHA-E

Als monomere Building Blocks wurden **70**, **71**, **72** und **73** bzw. **37**, **38**, **39** und **40** eingesetzt.

Es wurden drei Tetramere dargestellt, deren Auswahl über ein Vorscreening einer Bibliothek aller 256 möglichen Verbindungen der Building Blocks mit iso-Asparagintrückgrat erfolgte. Bei diesem Screening wurde ein PHA-E Derivat eingesetzt, dass mit einer Peroxidase gelabelt war.^[16]

2. Allgemeiner Teil

Zur Sichtbarmachung der Anbindung wurde eine Farbreaktion mit AEC und H₂O₂ durchgeführt, bei der ein in Wasser unlöslicher, roter Farbstoff entsteht.



Für das Screening zum Vergleich der Rückgrate wurden somit 2 Tetramere mit guter Anbindung und eines mit schlechter Anbindung an das Protein gewählt. Diese drei Tetramere wurden jeweils mit dem Isoasparagin- und dem PNA-Rückgrat auf einer Glasfestphase synthetisiert.

2. Allgemeiner Teil

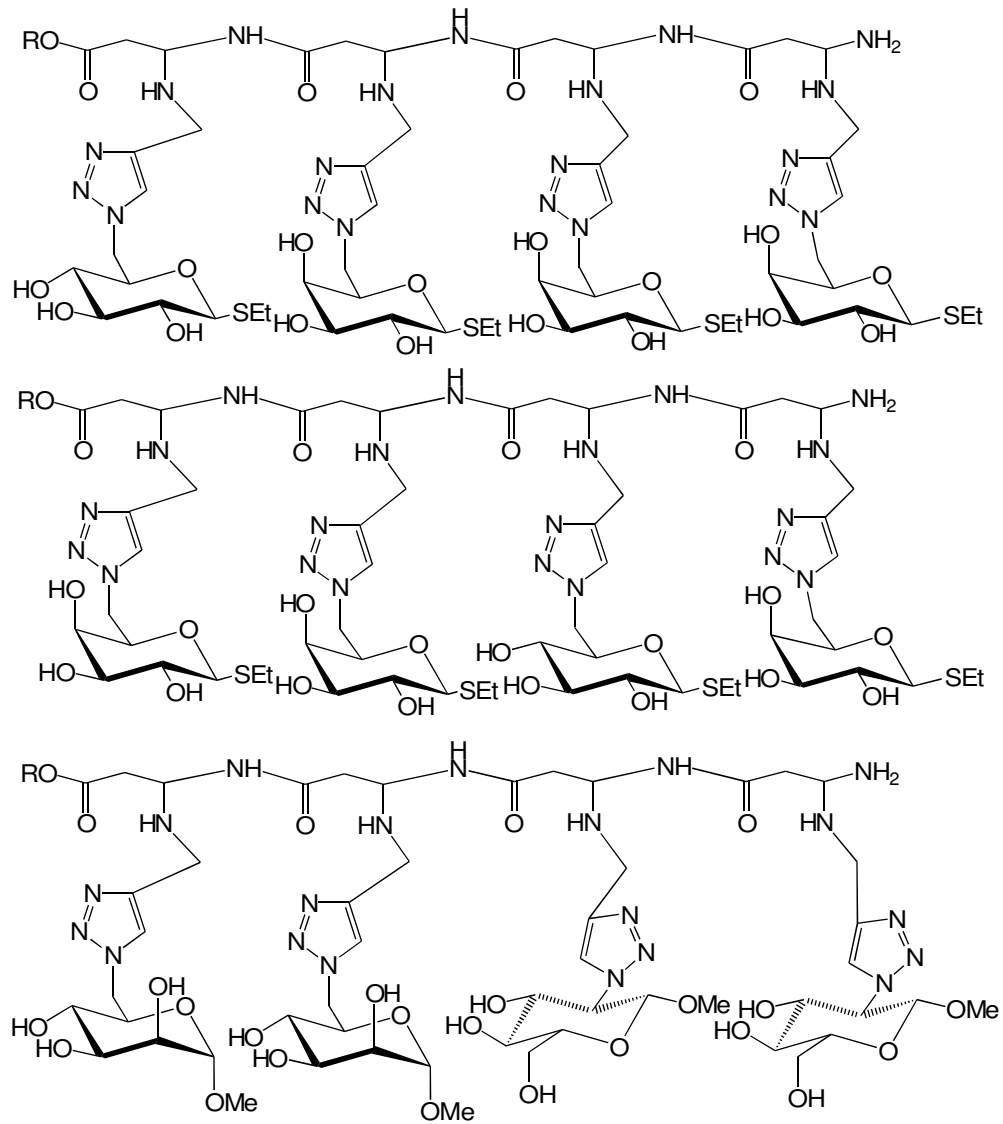


Abbildung 69: Tetramere mit Isoasparagin-Rückgrat

2. Allgemeiner Teil

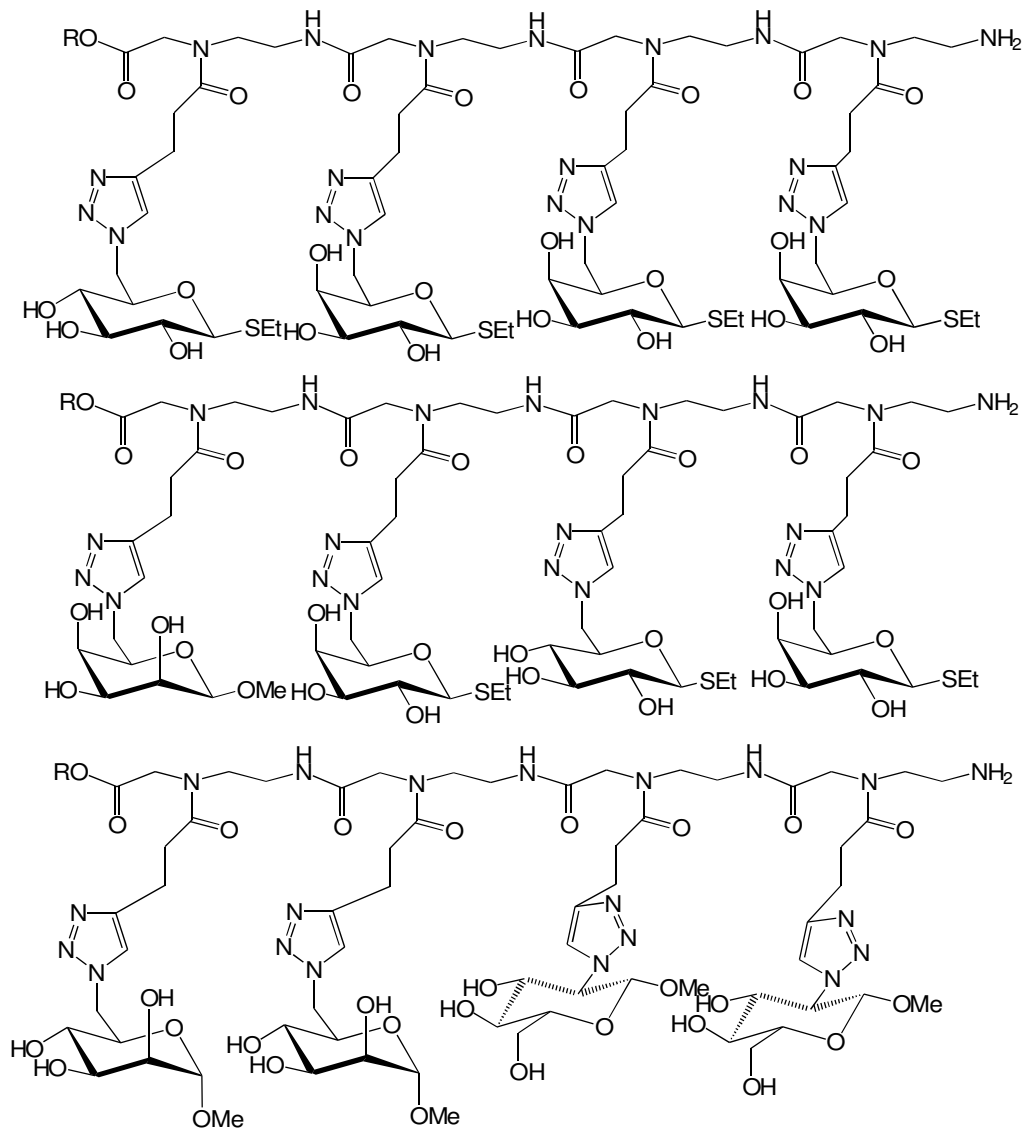


Abbildung 70: Tetramere mit PNA-Rückgrat

2. Allgemeiner Teil

Für das Screening wurde das nicht angebundene Lektin vermessen, und anschließend das angebundene Lektin mit einer Lösung aus Harnstoff und Natriumdodecylsulfat denaturiert, wobei die Bindungstasche deaktiviert wurde. Somit konnte das angebundene Lektin wieder von der Wellplate gewaschen werden. Anschließend wurde das angebundene Lektin ebenfalls vermessen. Die Summe aus angebundenem und nicht angebundenem Lektin ergab verlustlos den Wert der Blindprobe.

Als Ergebnis dieses Screenings lässt sich sagen, dass die Anbindung der Sequenz AADD in beiden Fällen gering war, die Anbindung an das Tetramer mit Asparagin-Rückgrat (grün) war allerdings höher.

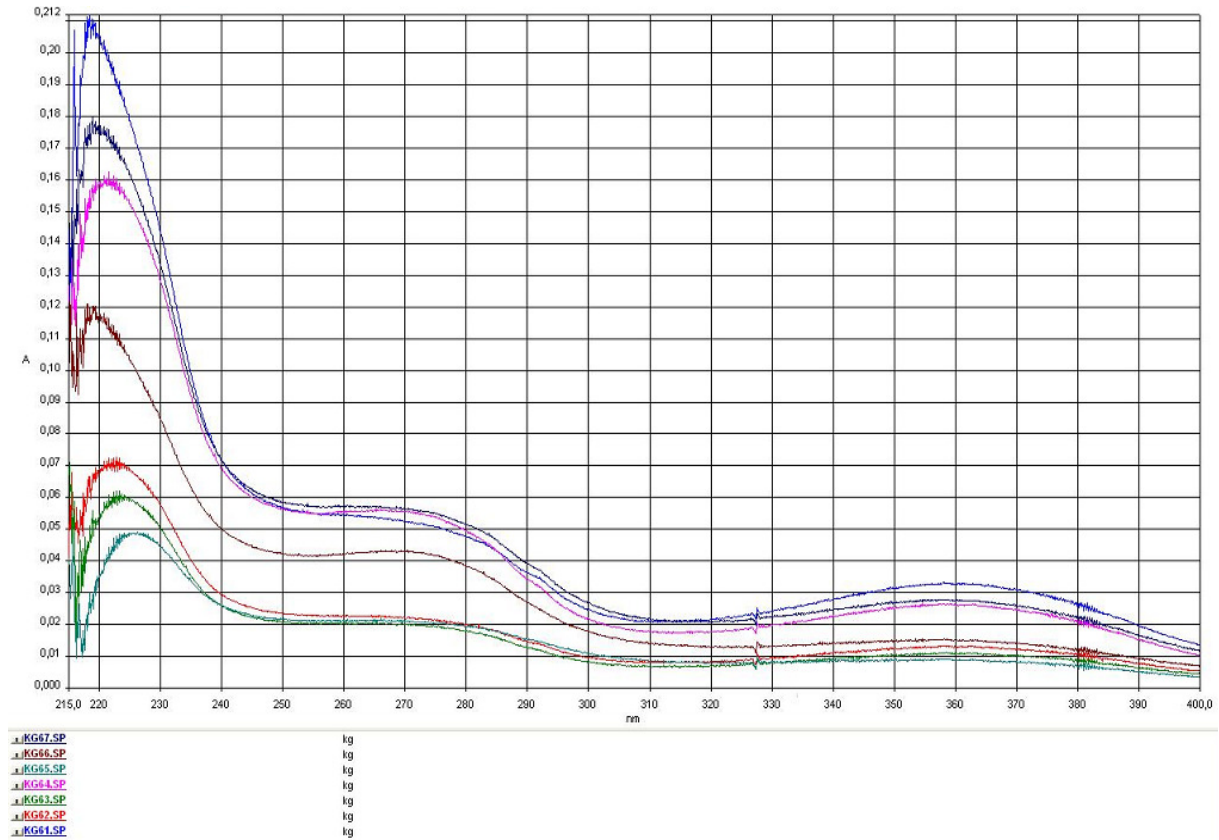
Der interessanteste Unterschied ist, dass die Sequenz NRNN mit PNA-Rückgrat (dunkelblau) die höchste Anbindung zeigt, wobei die gleiche Sequenz mit Asparagin-Rückgrat nur eine mittlere Anbindung (braun) zeigt.

Die Sequenz RNNN zeigte mit Asparagin-Rückgrat (rosa) eine hohe Anbindung, mit dem PNA-Rückgrat (rot) war die Anbindung allerdings nur sehr gering.

Man kann somit sagen, dass die Selektivitäten für beide Rückgrate unterschiedlich sind, allerdings scheint das PNA-Rückgrat insgesamt eine bessere Selektivität aufzuweisen.

2. Allgemeiner Teil

Auch die Anbindungsstärke scheint im Fall des PNA-Rückgrats höher zu sein. Allerdings muss erwähnt werden, dass um endgültige Aussagen zu diesem Thema zu treffen, die Anzahl der verglichenen Sequenzen größer sein müsste, und dass verschiedene Testsysteme mit verschiedenen Proteinen zur Evaluation der Rückgrate sinnvoll wären.



2. Allgemeiner Teil

2.5.5 Durchführung des Screenings mit Cholera Toxin

Für das Screening mit dem Toxin des Cholera Bakteriums wurden 25 momomere Building Blocks der Saccharide Glucose, Galactose, Glucosamin, Galactosamin und Sialinsäure synthetisiert. Da GM1 ein Pentasaccharid ist, wurden die Building Blocks zu Pentameren verknüpft. Die vollständige Bibliothek aus 25 Monomeren bestünde aus 9765625 Pentameren. Da diese Bibliothek einen zu großen Syntheseaufwand bedeuten würde, wurden 96 Verbindungen exemplarisch ausgewählt und gescreent. Diese Menge reicht einerseits aus, um Aussagen darüber zu machen, ob mit der entwickelten Methode eine Besetzung einer komplexen Bindungstasche wie der des Cholera Toxins möglich ist, und andererseits, um Aussagen über erste Tendenzen des Effekts von einzelnen Monomeren an bestimmten Stellen der Sequenz zu treffen.

Folgende Monomere wurden verwendet:

Monomere mit anomeren Verknüpfungen an das Rückgrat

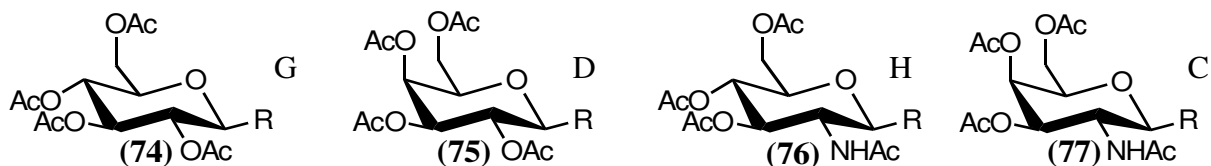


Abbildung 71: Monomere mit anomeren Verknüpfungen an das Rückgrat

Monomere mit aromatischen Gruppen

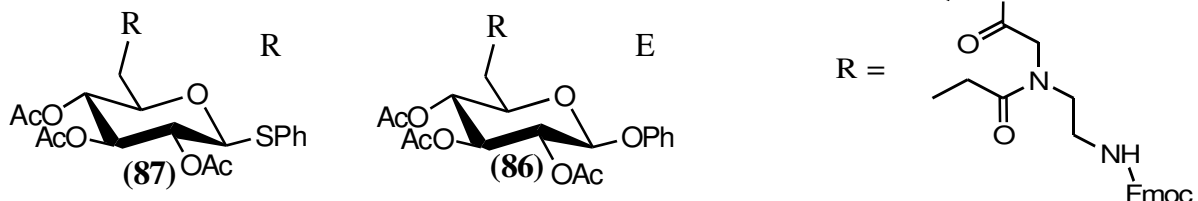


Abbildung 72: Monomere mit aromatischen Gruppen

2. Allgemeiner Teil

Monomere der Sialinsäure

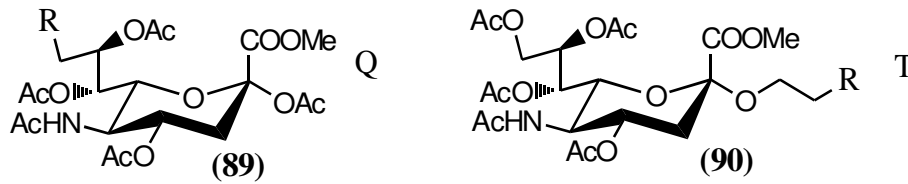


Abbildung 73: Monomere der Sialinsäure

Monomere mit Verknüpfung direkt am Kohlenhydratring

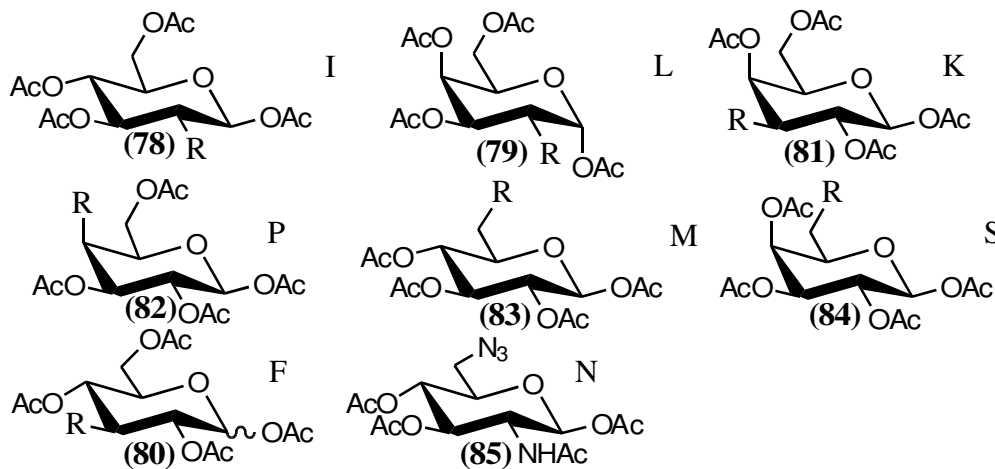


Abbildung 74: Monomere mit Verknüpfung direkt am Kohlenhydratring

Monomere mit Ethylether-Spacer zwischen Rückgrat und Kohlenhydratring

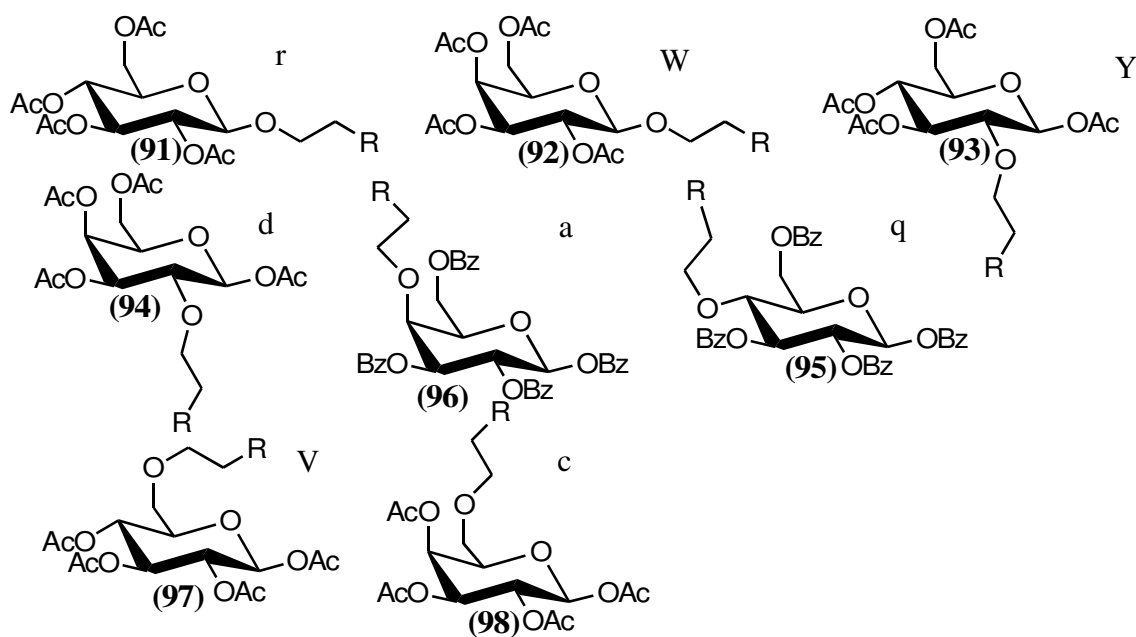


Abbildung 75: Monomere mit Ethylether-Spacer zwischen Rückgrat und Kohlenhydratring

2. Allgemeiner Teil

Ziel des Screenings war es, das Bindungsverhalten des Pentasaccharids GM1 zu imitieren.

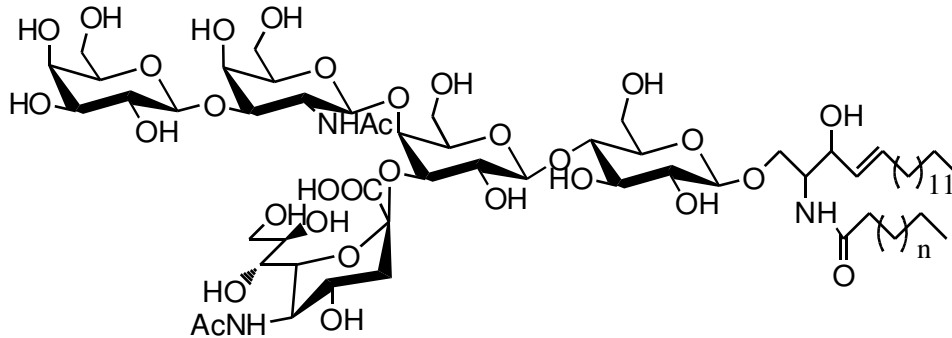


Abbildung 76: GM1

Hierfür wurde aufgrund der Struktur des GM1 eine Vorauswahl getroffen, um die Zahl der zu synthetisierenden Pentamere einzugrenzen. Die Monomere wurden somit nur an Stellen der Sequenz eingesetzt, an denen sie jeweils den Kohlenhydraten des GM1 ähnlich sind. Das Ergebnis dieser Vorauswahl ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

1	2	3	4	5
G	D	Q	N	W
I	K	T	H	d
M	P	N	C	a
r	S	H	D	c
Y	W	C	S	D
V	a		W	L
R	c		c	P
E				S

Tabelle 4: Sequenzstellen der verwendeten Monomere

Aufgrund dieser Vorsequenzierung wurde die Größe der vollständigen Bibliothek auf 15680 Pentamere eingegrenzt. Hiervon wurden 96 Pentamere zufällig ausgewählt, so dass jedes Monomer an der jeweiligen Stelle mindestens 12 mal vorkommt.

GDQNW	IKTHd	MPNCa	rSHDc	YWCSd	VaQcL
RcTWP	EDCNS	GKNHW	IPHCd	MSQDa	rWTSc
YcNWD	VaHcL	RDCNP	EKQHS	GPTCW	ISNDd
MWHSa	raCWc	YDQcD	VcTNL	RKNHP	EPHCS
GSCDW	IWQSD	MaNWa	rcTNc	YDHcD	VKCHL
RPQCP	ESTDS	GWNSW	IaHWd	McCca	rDQNc

2. Allgemeiner Teil

YKTHD	VPNCL	RSHDP	EWCWS	GaQSW	IcTNd
MDNca	rKHHc	YPQCD	VSCDL	RWTSP	EaNWS
GcHcW	IDCNd	MKQHa	rPTDc	YSNSD	VWHCL
RaCWP	EcQcS	GDTNW	IKNHd	MPHCa	rSCDc
YWQSD	VaTWL	RcNcP	EDHNS	GDHNC	IKNDP
MSCcL	rPQHd	YcHSD	VKNWa	RWTCW	EaHWS
GKHcD	ISNWS	MaCNL	rWQCW	YSHDc	VDNSa
RPTHd	EcNSP	GcHNC	IKNDP	McCcL	raQHd
YKHSD	VSNWa	RWTCW	EPNSD	GSHcD	IcNWS
MKCNL	rWQHW	YDHDc	VPNSa	RaTHd	EcNcP

Als erstes Ergebnis dieses Grobscreenings lassen sich Tendenzen bezüglich der Eignung einzelner Monomere an den jeweiligen Stellen der Sequenz feststellen. So zeigen die mit Aromaten derivatisierten Monomere E und R einen deutlichen negativen Einfluss auf das Anbindungsverhalten und sind somit ungeeignet. Zwischen den einzelnen Glucosederivaten an der Position der Sequenz konnte kein relevanter Unterschied bezüglich der Anbindungsstelle am Kohlenhydrat gefunden werden, allerdings scheinen die Ethylspacer eine Anbindung zu begünstigen. An der zweiten Stelle der Sequenz wurden verschiedene Galactosederivate eingesetzt. Hierbei zeigten die über Position 1 am Kohlenhydrat gebundenen Monomere D und W die besten Anbindungen. Auch an dieser Position scheinen die Monomere mit Ethylspacer tendenziell besser zu binden. An der Position 3 der Sequenz scheinen die Monomere T und N die beste Anbindung zu zeigen. Für die Anbindung an der 4. Stelle der Sequenz scheint das acetylierte Amin essentiell zu sein, Kohlenhydratderivate ohne Aminogruppen zeigten verhältnismäßig schlechte Anbindungen. Die Verbindungen, die an der 5. Stelle der Sequenz eingesetzt wurden, konnten nicht eindeutig positiven oder negativen Einflüssen zugeordnet werden, allerdings scheint sich auch hier der Ethylspacer positiv auszuwirken.

Um eindeutige Aussagen über das beste Mimetikum für GM1 zu treffen, müsste die Bibliothek allerdings deutlich vergrößert werden. Außerdem zeigten sich aufgrund der geringen Proteinmengen Probleme bei der UV-spektrometrischen Vermessung des Proteins bzw. des Labelings. Um diese Probleme zu umgehen müsste entweder die gescreente Substanzmenge erhöht, oder das Messverfahren verbessert werden.

Das Screening hat somit gezeigt, dass die Methode dafür geeignet ist, an komplexen Bindungstaschen von Proteinen Bindungstests durchzuführen.

3. Experimenteller Teil

3.1 Allgemeines

Polarimeter

Die Drehwerte wurden bei 20°C in einer 10 cm Glasküvette mittels eines Perkin-Elmer Polarimeters 341 gemessen.

Massenspektroskopie

Für die Massenspektroskopie wurden die Massenspektrometer Finnigan TSQ 70 (FAB) und Bruker Apex II FT-ICR-MS (ESI, FT-ICR-MS) verwendet.

NMR Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mittels eines Bruker Avance 400 (400 MHz) aufgenommen. Als interner Standard wurden deuterierte Lösungsmittel, v.a. CDCl₃, verwendet. Chemische Verschiebungen wurden in ppm und Kopplungskonstanten in Hz angegeben.

Die Multipletts wurden mit den folgenden Abkürzungen bezeichnet:

s	Singulett
d	Dublett
t	Triplett
q	Quartett
m	Multiplett
dd	Dublett von Dublett
bs	breites Singulett

Analytische Dünnschichtchromatographie (DC)

Zur Dünnschichtchromatographie wurden POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ Fertigfolien der Firma Machery und Nagel verwendet. Die Detektion der Verbindungen wurde durch Verkohlen mittels 5%iger, ethanolischer Schwefelsäure durchgeführt.

3. Experimenteller Teil

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mittels eines Büchi B-540 bestimmt. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Präparative Säulenchromatographie

Es wurden Glassäulen verschiedener Größe mit Kieselgel (0,032-0,063 mm) der Firma Machery-Nagel gepackt. Die verwendeten Laufmittel werden in den jeweiligen Arbeitsvorschriften angegeben.

Spotroboter

Für die kombinatorische Spotsynthese wurde ein AutoSpot Robot ASP 222 der Firma Intavis AG Bioanalysis Instruments verwendet.

Mikrowellengerät

Für die Synthesen mit Mikrowellenstrahlung wurde ein CEM Fokussierte Mikrowellen™ Synthese System, Typ Discover, verwendet.

UV Spektren

Zur Messung der UV-Spektren wurde ein Shimadzu UV2102 PC verwendet.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden mittels einer Euro EA 3000 der Firma HEKAtech GmbH angefertigt.

3. Experimenteller Teil

3.2 Darstellung der Verbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1

Darstellung der anomeren Azide^[39]

1 äq des Glycosylhalogenids wird in 3,6 ml Aceton pro mmol gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 1,2 äq Natriumazid in 0,75 ml Wasser pro mmol zugegeben und bei RT gerührt bis das Halogenid vollständig umgesetzt ist. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der entstandene Feststoff mit Wasser gewaschen und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

AAV 2

Einführung der Azidoethylgruppen

1 äq der geschützten Kohlenhydratkomponente und 1,1 äq Trifluormethansulfonylazidoethanol werden in THF abs. gelöst. Die Lösung wird unter Schutzgasatmosphäre auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 1,1 äq einer 60% Natriumhydridemulsion zugegeben. Nach 10 min wird die Kühlung entfernt und die Reaktionslösung für weitere 2 h gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von Methanol gequenchet. Nach Zugabe von 100 ml DCM wird 2 mal mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung und weitere 2 mal mit Wasser gewaschen. Nach trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

3. Experimenteller Teil

AAV 3

Substitution von Triflaten oder Tosylaten mit Natriumazid

1äq der Tosyl- oder Triflylkomponente und 5äq Natriumazid werden in 50 ml trockenem DMSO gelöst und für 4 h bei 50°C und anschließend weitere 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und 3 mal mit je 50 ml DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden 2 mal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV4

Knüpfung zum Triazol mit Kupfersulfat / Natriumascorbat

1äq der azidderivatisierten Kohlenhydratkomponente und 1äq *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat werden in einem *tert*-Butanol / Wasser (2:1 v:v) Gemisch gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 0,1 äq Kupfersulfat und 0,1 äq Natriumascorbat in 5 ml Wasser zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 12-48 h werden 100 ml DCM zugegeben. Anschließend wird die Lösung 3 mal mit Wasser gewaschen. Dann wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie.

AAV5

Entschützung der *tert*-Butylester des Rückgrats

Das geschützte Glycopeptid wird in 100 ml DCM abs. gelöst. Anschließend werden 20 ml (0,26 mol) Trifluoressigsäure zugegeben und für 12 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird 4 mal mit Toluol koevaporiert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

3. Experimenteller Teil

AAV6

Einführung der Pentafluorphenolester mit Pentafluorphenol und DIC

1äq der freien Säure des Glycopeptids und 1äq Pentafluorphenol werden in 25 ml Ethylacetat gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 1,4äq DIC gegeben und 12 h gerührt. Die Lösung wird dabei auf RT aufgetaut. Anschließend wird die Lösung 3 mal mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

AAV7

Einführung der Pentafluorphenolester mit Pentafluorphenoltrifluoracetat

1äq der freien Säure des Glycopeptids und 1,1äq Pentafluorphenoltrifluoracetat werden in 25 ml Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird für 6 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung 3 mal mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Zu Kapitel 2.3.1.1

Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio-β-D-glucoopyranosid (1b)

Vorschrift analog nach Literatur^[22].

2 g (5,36 mmol) 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy-β-D-glucoopyranose werden in 100 ml CH₂Cl₂ abs. gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt, anschließend werden 0,79 ml (9,4 mmol) Ethanthiol und 1,08 ml BF₃OEt₂ zugegeben und für 2 h gerührt. Nach 2 h wird die Kühlung entfernt und weitere 8 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des

3. Experimenteller Teil

Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Toluol : Ethylacetat / 3 : 1).

Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 744 mg (1,98 mmol, 37% d. Th.)

$[\alpha]_D -15.4$ (c = 1.00, CHCl₃)

m/z (FAB) [M+H] = 376.1 (ber.:376.11)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.22 (t, 1 H, J_{1,2} = 9.4 Hz, H-1), 5.04 (t, 1 H, J_{3,4} = 9.7 Hz, H-3), 5.01 (t, 1 H, J_{2,3} = 9.7 Hz, H-2), 4.53 (d, 1 H, J_{4,5} = 10.2 Hz, H-4), 3.66-3.71 (m, 1 H, H-5), 3.27-3.38 (m, 2H, H-6a,b), 2.66-2.81 (m, 2 H, S-CH₂), 2.06, 2.03, 2.01 (3s, 9 H, Acetyl CH₃), 1.27 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.1, 169.4, 169.3 (C=O), 83.1 (C-1), 77.3 (C-5), 73.6 (C-3), 69.7 (C-2), 69.4 (C-4), 51.1 (C-6), 23.7 (S-CH₂), 20.6, 20.5, 20.5, (Acetyl-CH₃), 14.6 (S-CH₂-CH₃).

Ethyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranosid (2b)

Vorschrift analog nach Literatur^[22].

2 g (5,36 mmol) 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-galactopyranose werden in in 100 ml CH₂Cl₂ abs. gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0,79 ml (9,4 mmol) Ethanthiol und 1,08 ml BF₃OEt₂ zugegeben und für 2 h gerührt. Nach 2 h wird die Kühlung entfernt und für weitere 8 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Toluol : Ethylacetat / 3 : 1).

Das Produkt fällt als weißer, amorpher Feststoff an.

Ausbeute: 704 mg (1,88 mmol, 35% d. Th.)

$[\alpha]_D -13.8$ (c = 1.00, CHCl₃)

3. Experimenteller Teil

m/z (FAB) [M+H] = 376.0 (ber.: 376.11)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.39 (d, 1 H, J_{1,2} = 3.5 Hz, H-1), 5.25 (t, 1 H, J_{3,4} = 9.9 Hz, H-3), 5.08 (dd, 1 H, J_{2,3} = 3.3 Hz, H-2), 4.56 (d, 1 H, J_{4,5} = 10.2 Hz, H-4), 3.84 (dd, 1 H, J_{5,6} = 3.8 Hz, H-5), 3.53 (m, 1 H, H-6a), 3.14-3.19 (m, 1H, H-6b), 2.71-2.82 (m, 2 H, S-CH₂), 2.18, 2.08, 1.99 (3s, 9 H, Acetyl CH₃), 1.30 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.2, 169.9, 169.5 (C=O), 83.8 (C-1), 76.2 (C-5), 71.8 (C-3), 68.1 (C-2), 67.2 (C-4), 50.7 (C-6), 24.3 (S-CH₂), 20.7, 20.6, 20.5, (Acetyl CH₃), 14.7 (S-CH₂-CH₃).

Methyl-2,4,6-tri-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy-β-D-glucopyranosid (3b)

Vorschrift analog nach Literatur^[28].

Vorbereiten der Triflylazidlösung:

Eine Suspension aus 0,59 g (9,06 mmol) Natriumazid in 10 ml Pyridin wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren werden mittels eines Tropftrichters 1,24 ml (7,2 mmol) Tf₂O über 5 min zugetropft. Nach 2 h Rühren im Eisbad werden anfallende Salze abfiltriert und die Lösung sofort für die Diazotransferreaktion eingesetzt.

Reaktionsvorschrift:

2 g (6,26 mmol) Methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosid werden in 10 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden unter Rühren 2 Äquivalente (12,52 mmol, 1,75 ml) Triethylamin und 1% Äquivalent (0,0626 mmol, 16 mg) CuSO₄ x 5H₂O zugegeben. Die Lösung wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und anschließend wird die TfN₃-Lösung tropfenweise zugegeben (1,2 äq. pro Aminogruppe, basierend auf der eingesetzten Tf₂O-Menge). Die Reaktionslösung wird langsam aufgetaut und bei RT weitere 16 h gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Toluol : Ethylacetat / 3 : 1).

Ausbeute: 1,0 g (2,90 mmol, 46% d. Th.)

3. Experimenteller Teil

$[\alpha]_D +5.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

m/z (FAB) $[M+H] = 346.0$ (ber.: 346.31)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4.90-4.97 (m, 2 H, H-1,5), 4.18-4.25 (m, 2 H, H-3,4), 4.02-4.05 (m, 1 H, H-6a), 3.59-3.62 (m, 1 H, H-6b), 3.56 (s, 3 H, O- CH_3), 3.38-3.42 (m, 1H, H-2), 2.00, 2.00, 1.93 (3s, 9 H, Acetyl CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 170.6, 170.0, 169.5 (C=O), 102.9 (C-1), 72.5 (C-3), 71.7 (C-5), 68.4 (C-4), 63.7 (C-6), 61.8 (O- CH_3), 57.4 (C-2), 21.2, 21.1, 20.9, (Acetyl CH_3).

Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- α -D-mannopyranosid (4b)

Vorschrift analog nach Literatur^[29].

7 g (20,09 mmol) Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-*p*-toluolsulfonyl- α -D-mannopyranosid und 10 g (154 mmol) Natriumazid werden in 100 ml trockenem DMSO gelöst und für 4 h bei 50°C und anschließend weitere 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und 4 mal mit je 50 ml DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden 2 mal mit Wasser gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether : Ethylacetat / 5 : 1). Das Produkt fällt als weißer Feststoff an.

Ausbeute: 5,62 g (16,27 mmol, 81% d. Th.)

$[\alpha]_D +65.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Smp. = 100°C (Lit: Smp. = 99-100°C)

m/z (FAB) $[M+H] = 346.0$ (ber.: 346.31)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.07-5.29 (m, 3 H, H-1,2,3), 4.62 (s, 1 H, H-5), 3.81-3.85 (m, 1 H, H-4), 3.34 (s, 3 H, O- CH_3), 3.16-3.31 (m, 2 H, H-6a,b), 2.03, 1.93, 1.86 (3s, 9 H, Acetyl CH_3).

3. Experimenteller Teil

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 169.3, 169.3, 169.2 (C=O), 97.9 (C-1), 69.4 (C-2), 68.9 (C-4), 68.3 (C-3), 66.5 (C-5), 54.7 (O-CH₃), 50.5 (C-6), 20.1, 20.0, 19.9, (Acetyl CH₃).

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[40] überein.

3-N-Fluorenmethoxycarbonyl-4-N-propargyl-L-isoasparagin-*tert*-butylester (5)

1,5 g (2,6 mmol) *N*- α -Fluorenylmethoxycarbonyl-L-asparaginsäure- β -*tert*-butylester werden in 5 ml Ethylacetat gelöst und mit 0,166 ml (2,6 mmol) Propargylamin 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch gereinigt.

(Eluent: erst Petrolether : Ethylacetat / 5 : 1, bis mittels DC-Kontrolle kein Pentafluorphenol mehr detektierbar ist, dann Ethylacetat). Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1,11 g (2,47 mmol, 95% d. Th.)

$[\alpha]_{\text{D}} +19.2$ (c = 1.00, CHCl_3)

m/z (FT-ICR-MS) $[\text{M}+\text{Na}] = 471.18904$ (ber.: 471.18904) Abweichung: 0,0 ppm

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, Ar CH), 7.54 (d, 2 H, J = 6.6 Hz, Ar CH), 7.37 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, Ar CH), 7.28 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, Ar CH), 6.73 (s, 1 H, NH-Propargylamin), 5.95 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, NH-Fmoc), 4.49 (s, 1-H, H-3), 4.41 (s, 2 H, CH-O Fmoc), 4.18 (t, 1 H, J = 6.4 Hz, CH Fmoc), 3.94-4.04 (m, 2 H, CH₂ Propargylamin), 2.86 (dd, 1 H, J = 4.3 Hz, H-2a), 2.59 (dd, 1 H, J = 6.1 Hz, H-2b), 2.17 (t, 1 H, J = 2.6 Hz, CH Propargylamin), 1.41 (s, 9 H, CH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 171.0 (t-Bu C=O), 170.2 (Propargylamin C=O), 156.1 (Fmoc C=O), 143.6, 141.3 (Fmoc-Ar C), 127.7, 127.1, 124.9, 120.0 (Fmoc-Ar CH), 82.0 (t-Bu C), 79.0 (Propargylamin C), 71.7 (Propargylamin CH), 67.1 (Fmoc CH₂), 51.0 (Asp CH), 47.1 (Fmoc CH), 37.3 (Asp CH₂), 29.3 (Propargylamin CH₂), 28.0 (CH₃).

3. Experimenteller Teil

Allyl-2,3,4,-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucoopyranosid (6e)

Vorschrift nach AAV 3. Es werden 5 g (9,9 mmol) Allyl-2,3,4,tri-*O*-acetyl-6-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucoopyranosid (**6d**) eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 3,3 g (8,9 mmol, 89% d. Th.)

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[30] überein.

2,4,5,7,8-Penta-*O*-acetyl-9-*p*-toluolsulfonyl- β -neuraminsäuremethylester (7c)

Vorschrift analog Literatur^[75]. Es werden 2g (6,2 mmol) des *N*-Acetylneuraminsäuremethylester (**7b**) eingesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 1:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 2,7 g (4,3 mmol, 69% d. Th.)

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur überein.^[80]

2,4,5,7,8-Penta-*O*-acetyl-9-desoxy-9-azido- β -neuraminsäuremethylester (8)

Vorschrift analog Literatur^[26]. Es werden 2,5 g (3,9 mmol) **7c** eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 1:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 1,6 g (3,2 mmol, 82% d. Th.)

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur überein.^[32]

3. Experimenteller Teil

Phenyl-2,3,4,-tri-O-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio-β-D-glucopyranosid (9)

Vorschrift analog Literatur.^[33] Es werden 3 g (8 mmol) 6-Azido-tetra-acetyl-D-glucose eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 2,3 g (5,4 mmol, 67% d. Th.)

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur überein.^[33]

Phenyl-2,3,4,-tri-O-acetyl-6-azido-6-desoxy-β-D-glucopyranosid (10)

Vorschrift analog Literatur.^[81] Es werden 3 g (8 mmol) 6-Azido-tetra-acetyl-D-glucose eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 1:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 2,3 g (5,7 mmol, 71% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[81]

Zu Kapitel 2.3.1.2

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-azido-6-desoxy-β-D-glucosaminopyranose (11c)

Vorschrift analog Literatur^[34] nach AAV 3. Es werden 5 g (9,9 mmol) 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-p-toluolsulfonyl-β-D-glucosaminopyranose (**11b**) eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Kristallisation aus Ethanol gereinigt. Das Produkt fällt als farblose Kristalle an.

3. Experimenteller Teil

Ausbeute: 3,5 g (9,5 mmol, 95% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[34]

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-desoxy- β -D-glucofuranose (12)

5 g (12 mmol) Tetraacetylglucofuranosylbromid werden nach AAV1 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Kristallisation aus Ethanol gereinigt. Das Produkt fällt als farblose Kristalle an.

Ausbeute: 3,2 g (8,5 mmol, 71% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[82]

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-desoxy- β -D-galactofuranose (13b)

5 g (12 mmol) Tetraacetylgalactofuranosylbromid werden nach AAV 1 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Kristallisation aus Ethanol gereinigt. Das Produkt fällt als farblose Kristalle an.

Ausbeute: (8,3 mmol, 69% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[83]

3. Experimenteller Teil

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-desoxy- β -D-glucosaminopyranose (14b)

5 g (13,7 mmol) Tetraacetylglucosaminopyranosylchlorid werden nach AAV1 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Kristallisation aus Ethanol gereinigt. Das Produkt fällt als farblose Kristalle an.

Ausbeute: 3,6 g (9,8 mmol, 72% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[34]

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-desoxy- β -D-galactaminopyranose (15b)

5 g (13,7 mmol) Tetraacetylgalactosaminopyranosylchlorid werden nach AAV1 umgesetzt.

Vorschrift analog Literatur.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Kristallisation aus Ethanol gereinigt. Das Produkt fällt als farblose Kristalle an.

Ausbeute: 3,9 g (10,5 mmol, 77% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[84]

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucoopyranose (16)

Vorschrift analog Literatur.^[40] Es werden 3 g (13,9 mmol) Glucosaminhydrochlorid eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 4,2 g (11,4 mmol, 82% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[40,85]

3. Experimenteller Teil

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-galactopyranose (17c)

Vorschrift analog Literatur.^[41] Es werden 3 g (13,9 mmol) Galactosaminhydrochlorid eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 3,4 g (9,2 mmol, 66% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[86]

1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-D-glucofuranose (18e)

Vorschrift analog Literatur.^[43] Es werden 2 g (7 mmol) 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-3-azido-3-desoxy- α -D-glucofuranose (**18d**) eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 1,7 g (4,7 mmol, 67% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[42]

1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-D-galactopyranose (19e)

Vorschrift analog Literatur.^[44] Es werden 1,2 g (4,2 mmol) 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-3-azido-3-desoxy- α -D-galactofuranose (**19d**) eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 1,2 g (3,2 mmol, 77% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[44]

3. Experimenteller Teil

1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-azido-4-desoxy- β -D-galactopyranose (20f)

Vorschrift analog Literatur.^[48] Es werden 2,5 g (6,4 mmol) Methyl-2,3-di-*O*-acetyl-4-azido-4-desoxy-6-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosid (**20e**) eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 2,1 g (5,6 mmol, 89% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[48]

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucoopyranose (21b)

Vorschrift analog Literatur^[29,48] nach AAV 3. Es werden 5 g (10 mmol) 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucoopyranose (**21a**) eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 3,0 g (8 mmol, 81% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[29]

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-galactopyranose (22b)

Vorschrift analog Literatur^[51] nach AAV 3. Es werden 3 g (6 mmol) 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucoopyranose (**22a**) eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 2:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 1,98 g (5,3 mmol, 89% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[51]

3. Experimenteller Teil

Zu Kapitel 2.3.1.3

2-Azidoethyl-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-*N*-acetyl-neuraminsäuremethylester (23b)

Vorschrift analog Literatur^[52]. Es werden 1,5 g (2,9 mmol) 2-Chloro-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-*N*-acetyl-neuraminsäuremethylester (**23a**) eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 1:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 1,1 g (2 mmol, 68% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[87]

Azidoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucoopyranosid (24)

Vorschrift analog Literatur.^[53] Es werden 3 g (7,3 mmol) 1,2,3,4-Tetra-*O*- α -D-glucoopyranosylbromid eingesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 1,74 g (4,2 mmol, 57% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[88]

Azidoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosid (25b)

Vorschrift analog Literatur.^[55] Es werden 4 g (10,3 mmol) Pentaacetylgalactose (**25a**) eingesetzt.

3. Experimenteller Teil

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 2,2 g (5,3 mmol, 52% d. Th.)

Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.^[89]

3-Azidoethyl-1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranose (26b)

1,5 g (4,6 mmol) 3-Azidoethyl-,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**26a**) werden in 20 ml abs. DCM gelöst und mit 5 ml TFA versetzt. Nach 4 h wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 20 ml Pyridin aufgenommen. Anschließend werden 16 ml Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

Ausbeute: 1,2 g (2,9 mmol, 63% d. Th.)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.26 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1- α), 5.61 (d, 1 H, $J_{1,2} = 8.3$ Hz, H-1- β), 5.14-5.04 (m, 3 H, H-2- β , H-4), 4.98-4.95 (m, 1 H, H-2- α), 4.20-3.62 (m, 12 H, O-CH₂, H-3, H-5, H-6) 3.31-3.27 (m, 4 H, CH₂-N₃), 2.13, 2.08, 2.07, 2.06, 2.04, 2.04, 2.02 (7s, 24 H, Acetyl CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.8, 170.7, 169.7, 169.4, 169.3, 169.2, 169.2, 168.8 (C=O), 92.0 (C1- β), 89.4 (C1- α), 77.4 (C2- α), 73.0 (C2- β), 71.1, 71.1(C-4), 70.2, 70.2 (O-CH₂), 68.9, 68.6 (C-5) 61.8,(CH₂-N₃), 51.1, 51.1 (C6), 20.9, 20.9, 20.8, 20.8, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

2-Azidoethyl-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (27b)

5g (14,4 mmol) 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**27a**) werden nach AAV2 mit 3,46 g (15,8 mmol) Trifluormethansulfonylazidoethanol und 0,63 g (15,8 mmol) Natriumhydrid umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als farblose Kristalle an.

Ausbeute: 4,98 g (11,9 mmol 83% d. Th.)

Smp. (EtOH) 104,2°C

$[\alpha]_D$ -23.5 (c = 1.00 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.19 (t, 1 H, $J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3), 5.07 (t, 1 H, $J_{4,3} = 9.7$ Hz, H-4), 5.00 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$ Hz, $J_{2,1} = 8.1$ Hz, H-2), 4.58 (d, 1 H, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, H-1), 4.23 (dd, $J = 12.3$, $J = 4.7$ Hz, 1 H, O-CH₂), 4.14 (dd, 1H, $J = 12.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, O-CH₂), 3.99-4.03 (m, 1 H, CH₂-N₃), 3.64-3.73 (m, 2 H, CH₂-N₃, H-5), 3.47 (ddd, 1 H, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, H-6a), 3.27 (ddd, 1 H, $J = 13.4$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 3.3$ Hz, H-6b), 2.06, 2.03, 2.00, 1.98 (4s, 12 H, Acetyl CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.7, 170.3, 169.5 (C=O), 100.7 (C-1), 73.6 (C-3), 72.0 (C-5), 71.2 (C-2), 68.6 (O-CH₂), 68.4 (C-4), 61.9 (CH₂-N₃), 50.6 (C-6), 20.8, 20.8, 20.7 (Acetyl-CH₃).

EA ber.: N 10,07% C 46,04% H 5,55%

gef.: N 9,72% C 45,64% H 5,76%

2-Azidoethyl-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose (28b)

5g (14,4 mmol) 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose (**28a**) werden nach AAV2 mit 3,46 g (15,8 mmol) Trifluormethansulfonylazidoethanol und 0,63 g (15,8 mmol) Natriumhydrid umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt

3. Experimenteller Teil

säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 5.2 g (12.4 mmol, 86% d. Th.)

$[\alpha]_D +1.5$ (c = 1.00 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.29 (d, 1 H, J_{3,4} = 3.3 Hz, H-4), 5.13 (dd, 1 H, J_{2,3} = 10.4 Hz, J_{2,1} = 7.8 Hz H-2), 4.92 (dd, 1 H, J_{2,3} = 10.4 Hz, J_{2,1} = 3.3 Hz, H-3), 4.45 (d, 1 H, J_{1,2} = 7.8 Hz, H-1), 4.10-3.91 (m, 3 H, CH₂), 3.82 (t, 1 H, J_{5,6} = 6.6 Hz, H-5), 3.59 (ddd, 1 H, J = 10.9 Hz, J = 8.3 Hz, J = 3.3 Hz, CH₂), 4.42-3.37 (m, 1H, H-6a) 3.22-3.18 (m 1 H, H-6b), 2.05, 1.96, 1.94, 1.88 (4s, 12 H, Acetyl CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.5, 170.4, 170.3, 169.6 (C=O), 101.3 (C-1), 71.0 (C-3), 70.9 (C-5), 68.7 (C-2), 68.5 (O-CH₂), 67.1 (C-4), 61.4 (CH₂-N₃), 50.7 (C-6), 20.9, 20.8, 20.7 (Acetyl-CH₃).

EA ber.: C 46,04% H 5,55%

gef.: C 46,58% H 5,71%

6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glucofuranose (29b)

5g (14,4 mmol) 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucofuranose (**29a**) werden nach AAV2 mit 3,46 g (15,8 mmol) Trifluormethansulfonylazidoethanol und 0,63 g (15,8 mmol) Natriumhydrid umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als farblose Kristalle an.

Ausbeute: 4,9 g (11.8 mmol, 82% d. Th.)

Smp.(EtOH) 80,1°C

$[\alpha]_D -26.2$ (c = 1.00 CHCl₃)

3. Experimenteller Teil

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5.19 (t, 1 H, $J_{3,2} = 3.3$ Hz, H-3), 5.07 (t, 1 H, $J_{4,3} = 10.4$ Hz, $J_{4,5} = 7.8$ Hz H-4), 5.00 (t, 1 H, $J_{2,1} = 10.4$ Hz, $J_{2,3} = 3.3$ Hz, H-2), 4.58 (d, 1 H, $J_{1,2} = 8.1$ Hz, H-1), 4.23 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 12.4$ Hz, $J_{2,1} = 4.5$ Hz, CH_2), 4.15 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 12.1$ Hz, $J_{5,6} = 1.8$ Hz, CH_2), 4.01 (dt, 1 H, $J = 10.6$ Hz, $J = 4.2$ Hz, CH_2), 3.72-3.65 (m, 2H, H-5, CH_2) 3.50-3.44 (m 1 H, H-6a), 3.27 (dt, 1 H, $J = 13.5$ Hz, $J = 3.9$ Hz, H-6b), 2.07, 2.03, 2.00, 1.98 (4s, 12 H, Acetyl CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 170.7, 170.4, 169.5 (C=O), 100.8 (C-1), 72.9 (C-3), 72.0 (C-5), 71.2 (C-2), 68.6 (O- CH_2), 68.4 (C-4), 61.9 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 50.6 (C-6), 20.8, 20.7 (Acetyl- CH_3).

6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose (30b)

5g (14,4 mmol) 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose (**30a**) werden nach AAV2 mit 3,46 g (15,8 mmol) Trifluormethansulfonylazidoethanol und 0,63 g (15,8 mmol) Natriumhydrid umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 3,4 g (8,2 mmol, 72% d. Th.)

$[\alpha]_D -16.3$ (c = 1.00 CHCl_3)

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5.38 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, $J_{3,2} = 0.9$ Hz, H-3), 5.23 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, $J_{2,1} = 8.0$ Hz H-2), 5.01 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.5$ Hz, $J_{4,3} = 3.4$ Hz, H-4), 4.55 (d, 1 H, $J_{1,2} = 8.1$ Hz, H-1), 4.20-4.09 (m, 2 H, CH_2), 4.05-4.02 (m, 1 H, CH_2), 3.93-3.90 (m, 1 H, H-5), 3.71-3.65 (m, 1 H, CH_2), 3.49 (ddd, 1 H, $J = 13.3$ Hz, $J = 8.6$, $J = 3.4$, H-6a), 3.32-3.26 (m, 1 H, H-6b), 2.14, 2.05, 2.04, 1.97 (4s, 12 H, Acetyl CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 170.5, 170.3, 169.6 (C=O), 101.3 (C-1), 71.0 (C-4), 70.9 (C-5), 68.7 (C-2), 68.5 (O- CH_2), 67.1 (C-3), 61.4 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 50.7 (C-6), 20.8, 20.7 (Acetyl- CH_3).

3. Experimenteller Teil

4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose (31b)

5g (8,4 mmol) 1,2,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose (**31a**) werden nach AAV2 mit 2,02 g (9,2 mmol) Trifluormethansulfonylazidoethanol und 0,37 g (9,2 mmol) Natriumhydrid umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 3,86 g (5,8 mmol, 69% d. Th.)

$[\alpha]_D +40.4$ (c = 1.00 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.96-7.73 (m, 8 H, Bz), 7.48-7.14 (m, 12 H, Bz), 5.83 (t, 1 H, J_{3,2} = 9.6 Hz, H-3), 5.61 (t, 1 H, J = 9.6 Hz, H-4), 5.48 (dd, 1 H, J_{2,3} = 9.6 Hz, J_{2,1} = 7.8 Hz, H-2), 4.86 (d, 1 H, J_{1,2} = 7.8 Hz, H-1), 4.59 (dd, 1 H, J = 12.1 Hz, J = 3.0 Hz, CH₂), 4.43 (dd, 1 H, J = 12.1 Hz, J = 5.3 Hz, CH₂), 4.13-4.08 (m, 1 H, H-5), 3.98-3.94 (m, 1 H, CH₂), 3.69 (m, 1 H, CH₂), 3.40-3.31 (m, 1 H, H-6a), 3.23-3.18 (m, 1 H, H-6b).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.2, 165.9, 165.3, 165.2 (C=O), 133.6, 133.4, 133.2, 133.3, 129.9, 129.9, 129.8, 129.8, 129.6, 129.4, 129.1, 128.8, 128.5, 128.4, 128.4 (Bz), 101.29 (C-1), 72.9 (C-3), 72.5 (C-5), 71.8 (C-2), 69.7 (C-4), 68.5 (CH₂), 63.1 (CH₂), 50.7 (C-6).

EA ber.: N 6,31% C 64,96% H 4,69%

gef.: N 6,84% C 64,30% H 4,95%

4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranose (32b)

5g (8,4 mmol) 1,2,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose (**32a**) werden nach AAV2 mit 2,02 g (9,2 mmol) Trifluormethansulfonylazidoethanol und 0,37 g (9,2 mmol) Natriumhydrid umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether:Ethylacetat 5:2). Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

3. Experimenteller Teil

Ausbeute: 3,47 g (5,2 mmol, 62% d. Th.)

$[\alpha]_D +95.6$ (c = 1.00 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.84-7.81 (m, 8 H, Bz), 7.66-7.18 (m, 12 H, Bz), 6.05-6.04 (m, 1 H, H-4), 5.87 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, $J_{2,1} = 7.8$ Hz, H-2), 5.66 (dd, 1 H, $J_{3,2} = 10.4$ Hz, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-3), 4.96 (d, 1 H, $J_{1,2} = 8.1$ Hz, H-1), 4.73 (dd, 1 H, $J = 11.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz, CH₂), 4.49-4.45 (m, 1 H, CH₂), 4.41-4.37 (m, 1 H, H-5), 4.16-4.11 (m, 1 H, CH₂), 3.85-3.79 (m, 1 H, CH₂), 3.55-3.48 (m, 1 H, H-6a), 3.39-3.34 (m, 1 H, H-6b).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.15, 165.7, 165.6, 165.4, (C=O), 133.7, 133.4, 133.4, 133.3, 130.1, 129.9, 129.8, 129.5, 129.1, 129.1, 128.8, 128.8, 128.6, 12.4, 128.4, 128.3 (Bz), 101.7 (C-1), 71.8 (C-3), 71.6 (C-5), 69.7 (C-2), 68.7 (CH₂), 68.2 (C-4), 62.1 (CH₂), 50.8 (C-6).

EA ber.: N 6,31% C 64,96% H 4,69%

gef.: N 6,10% C 65,089% H 4,86%

Zu Kapitel 2.3.2.1

3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-*{4-N-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -D-mannopyranos-6-yl)]}*-L-isoasparagin-*tert*-butylester (33)^[16]

207 mg (0,6 mmol) von Verbindung (**4b**) werden in 5 ml Toluol in einem Mikrowellengefäß gelöst und mit 261 mg (0,6 mmol) 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-4-*N*-propargyl-*L*-isoasparagin-*tert*-butylester, 310 μ l (1,8 mmol) DIPEA und 24 mg (0,06 mmol) (EtO)₃P-CuI versetzt. Das Mikrowellengefäß wird verschlossen und in die Mikrowellenhalterung gestellt. Die Reaktion wird unter Rühren und Druckluftkühlung bei 80°C und 30 W für 30 min durchgeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 462 mg (0,58 mmol, 95% d. Th.)

3. Experimenteller Teil

$[\alpha]_D +24.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

m/z (FT-ICR-MS) $[M+Na] = 816.622$ (ber.: 816.30626) Abweichung: 0,05 ppm

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.75 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, Ar CH), 7.66 (s, 1 H, Triazol-H), 7.39 (d, 2 H, $J = 7.4$ Hz, Ar CH), 7.39 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz, Ar CH), 7.30 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz, Ar CH), 7.04 (s, 1 H, NH-Propargylamin), 5.89 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, NH-Fmoc), 5.30 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 5.20 (s, 1 H, H-3), 5.15 (t, 1 H, $J = 9.9$ Hz, H-3'), 4.60 (s, 1 H, H-2), 4.41-4.55 (m, 6 H, CH-O Fmoc, CH Fmoc, H-4, CH_2 Propargylamin), 4.32 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 8.9$ Hz, H-5), 4.18 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-6a), 4.07-4.13 (m, 1 H, H-6b), 3.05 (s, 3 H, O- CH_3), 2.88 (dd, 1 H, $J = 3.8$ Hz, H-2'a), 2.59 (dd, 1 H, $J = 5.3$ Hz, H-2'b), 2.13, 2.09, 1.86 (3s, 9 H, Acetyl- CH_3), 1.42 (s, 9 H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 170.9 (t.-Bu C=O), 170.5 (Propargylamin C=O), 170.1, 169.8, 169.7 (Acetyl C=O), 156.0 (Fmoc C=O), 144.6 (Triazol C-4), 143.6, 141.3 (Fmoc-Ar C), 127.7, 127.1, 124.9, 120.0 (Fmoc-Ar CH), 123.9 (Triazol C-5), (98.3 (C-1), 81.8 (t-Bu C), 69.3(C-2), 69.0 (C-4), 68.6 (C-3), 67.3 (C-5), 67.1 (Fmoc CH_2), 55.4 (O- CH_3), 51.2 (Asp CH), 50.5 (C-6), 47.1 (Fmoc CH), 37.2 (Asp CH_2), 35.1 (Propargylamin CH_2), 28.0 (CH_3), 20.8, 20.7, 20.6 (Acetyl- CH_3).

3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-{4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -*D*-glucopyranos-6-yl)]}-*L*-isoasparagin-*tert*-butylester (34)^[16]

225 mg (0,6 mmol) von Verbindung (**1b**) werden in 5 ml Toluol in einem Mikrowellengefäß gelöst und mit 261 mg (0,6 mmol) 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-4-*N*-propargyl-*L*-isoasparagin-*tert*-butylester, 310 μl (1,8 mmol) DIPEA und 24 mg (0,06 mmol) $(\text{EtO})_3\text{P-CuI}$ versetzt. Das Mikrowellengefäß wird verschlossen und in die Mikrowellenhalterung gestellt. Die Reaktion wird unter Rühren und Druckluftkühlung bei 80°C und 30 W für 30 min durchgeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt

3. Experimenteller Teil

säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 450 mg (0,55 mmol, 91% d. Th.)

$[\alpha]_D^{+10.0}$ (c = 1.00, CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 846.29859 (ber.: 846.29906) Abweichung: 0,56 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, Ar CH), 7.60 (s, 1 H, Triazol-H), 7.37 (d, 2 H, J = 7.1 Hz, Ar CH), 7.38 (t, 2 H, J = 7.0 Hz, Ar CH), 7.29 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, Ar CH), 7.10 (s, 1 H, NH-Propargylamin), 5.94 (s, 1 H, NH-Fmoc), 5.19 (t, 1 H, J_{1,2} = 8.8 Hz, H-1), 4.96 (t, 1 H, J_{3,4} = 9.3 Hz, H-3), 4.85 (t, 1 H, J = 9.2 Hz, H-3'), 4.36-4.56 (m, 7 H, CH-O Fmoc, CH Fmoc, H-2, H-4, CH₂ Propargylamin), 4.07-4.27 (m, 2 H, H-6a,5), 3.83 (s, 1 H, H-6b), 2.88 (d, 1 H, J = 15.8 Hz, H-2'a), 2.61 (dd, 1 H, J = 5.3, H-2'b), 2.51 (d, 2 H, J = 7.05 Hz, S-CH₂), 2.06, 2.02, 1.99 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.42 (s, 9 H, CH₃), 1.10-1.13 (m, 3 H, S-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.9 (t.-Bu C=O), 170.5 (Propargylamin C=O), 170.0, 169.6, 169.3 (Acetyl C=O), 156.0 (Fmoc C=O), 144.6 (Triazol C-4), 143.6, 141.3 (Fmoc-Ar C), 127.8, 127.1, 125.0, 120.0 (Fmoc-Ar CH), 123.9 (Triazol C-5), 83.5 (C-1), 81.8 (t-Bu C), 76.1 (C-3), 73.4 (C-2), 69.7 (C-4), 69.7 (C-5), 67.2 (Fmoc CH₂), 51.2 (Asp CH), 51.0 (C-6), 47.1 (Fmoc CH), 37.2 (Asp CH₂), 35.1 (Propargylamin CH₂), 28.0 (CH₃), 24.4 (S-CH₂), 21.0, 20.6, 20.5 (Acetyl-CH₃), 14.8 (S-CH₂-CH₃).

3-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-{4-N-methyl-[(1H-1,2,3-triazoyl)-1-N-(ethyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-tert-butylester (35)^[16]

225 mg (0,6 mmol) von Verbindung (**2b**) werden in 5 ml Toluol in einem Mikrowellengefäß gelöst und mit 261 mg (0,6 mmol) 3-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-4-N-propargyl-L-isoasparagin-tert-butylester, 310 μ l (1,8 mmol) DIPEA und 24 mg (0,06 mmol) (EtO)₃P-CuI versetzt. Das Mikrowellengefäß wird verschlossen und in die Mikrowellenhalterung gestellt.

3. Experimenteller Teil

Die Reaktion wird unter Rühren und Druckluftkühlung bei 80°C und 30 W für 1 h durchgeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 331 mg (0,40 mmol, 67% d.Th.)

$[\alpha]_D +23.4$ (c = 1.00, CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 846.29917 (ber.: 846.29906) Abweichung: 0,13 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 7.58 (s, 1 H, Triazol- H), 7.50 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 7.42 (s, 1 H, NH-Propargylamin), 7.33 (t, 2 H, J = 5.8 Hz, Ar CH), 7.22 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 6.16 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, NH-Fmoc), 5.38 (s, 1 H, H-1), 5.16 (t, 1 H, J_{3,4} = 9.7 Hz, H-3), 5.03 (s, 1 H, H-3'), 4.25-4.52 (m, 8 H, CH-O Fmoc, CH Fmoc, H-2, H-4, H-5, CH₂ Propargylamin), 3.97-4.11 (m, 2 H, H-6a,b), 2.80 (d, 1 H, J = 15.5 Hz, H-2'a), 2.63 (dd, 1 H, J = 6.1, H-2'b), 2.50 (t, 2 H, J = 6.1 Hz, S-CH₂) 2.13, 1.98, 1.92 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.38 (s, 9 H, CH₃), 1.08 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.9 (t.-Bu C=O), 170.6 (Propargylamin C=O), 170.0, 169.7, 169.3 (Acetyl C=O), 155.9 (Fmoc C=O), 144.5 (Triazol C-4), 143.4, 141.1 (Fmoc-Ar C), 127.5, 126.9, 124.9, 119.8 (Fmoc-Ar CH), 123.6 (Triazol C-5), (83.7 (C-1), 81.4 (t-Bu C), 76.7 (C-3), 75.0 (C-2), 71.5 (C-4), 67.9 (C-5), 67.0 (Fmoc CH₂), 51.2 (Asp CH), 51.1 (C-6), 46.9 (Fmoc CH), 37.4 (Asp CH₂), 34.8 (Propargylamin CH₂), 27.8 (CH₃), 24.4 (SEt CH₂), 20.5, 20.5, 20.3 (Acetyl-CH₃), 14.7 (S-CH₂-CH₃).

3-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-{4-N-methyl-[(1H-1,2,3-triazoyl)-1-N-(methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)]}-L-isoasparagin-tert-butylester (36)^[16]

207 mg (0,6 mmol) von Verbindung (**3b**) werden in 5 ml Toluol in einem Mikrowellengefäß gelöst und mit 261 mg (0,6 mmol) 3-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-4-N-propargyl-L-isoasparagin-tert-butylester, 310 μ l (1,8 mmol) DIPEA und 24 mg (0,06 mmol) (EtO)₃P-CuI

3. Experimenteller Teil

versetzt. Das Mikrowellengefäß wird verschlossen und in die Mikrowellenhalterung gestellt. Die Reaktion wird unter Rühren und Druckluftkühlung bei 80°C und 30 W für 1 h durchgeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 400 mg (0,50 mmol, 84% d.Th.)

$[\alpha]_D +38.7$ (c = 1.00, CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 816.30618 (ber.: 816.30626) Abweichung: 0,1 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 (d, 2 H, J = 7.6 Hz, Ar CH), 7.50-7.53 (m, 3 H, Triazol-H, Ar CH), 7.33 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 7.21-7.26 (m, 3 H, Ar CH, NH-Propargylamin), 6.07 (d, 1 H, J = 6.9 Hz, NH-Fmoc), 5.72 (t, 1 H, J = 9.9 Hz, H-3'), 5.09 (t, 1 H, J_{1,2} = 9.7 Hz, H-1), 4.92 (d, 1 H, J_{2,3} = 8.4 Hz, H-2), 4.36-4.51 (m, 4 H, CH-O Fmoc, CH Fmoc, H-5.), 4.42-4.36 (m, 4 H, CH₂ Propargylamin, H-3), 4.10-4.17 (m, 2 H, H-4,6a), 3.83-3.86 (m, 1 H, H-6b), 3.32 (s, 3 H, O-CH₃), 2.81 (d, 1 H, J = 12.2 Hz, H-2'a), 2.62 (dd, 1 H, J = 5.3 Hz, H-2'b), 2.04, 1.98, 1.95 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.39 (s, 9 H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.9 (t.-Bu C=O), 170.6 (Propargylamin C=O), 170.3, 169.4, 168.9 (Acetyl C=O), 155.9 (Fmoc C=O), 144.2 (Triazol C-4), 143.5, 141.1 (Fmoc-Ar C), 127.6, 126.9, 124.8, 119.8 (Fmoc-Ar CH), 123.7 (Triazol C-5), 101.1 (C-1), 81.5 (t-Bu C), 72.0 (C-3), 71.6 (C-5), 68.5 (C-4), 66.9 (Fmoc CH₂), 63.8 (C-6), 61.6 (O-CH₃), 57.2 (C-2), 51.2 (Asp CH), 46.9 (Fmoc CH), 37.4 (Asp CH₂), 34.9 (Propargylamin CH₂), 27.8 (CH₃), 20.5, 20.3, 20.0 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

Zu Kapitel 2.3.3.1

3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-{4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -D-mannopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-pentafluorphenolester (37)

[16]

397 mg (0,5 mmol) von Verbindung (33) werden in 3 ml DCM gelöst und mit 1 ml TFA versetzt. Es wird für 3 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel durch Koevaporieren mit 5 x 10 ml Toluol entfernt. TFA-Reste werden am Hochvakuum entfernt.

Der Rückstand und 92 mg (0,5 mmol) Pentafluorphenol werden in 5 ml Ethylacetat gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 103 mg (0,7 mmol) DCC gegeben und 14 h gerührt. Die Lösung wird dabei auf RT aufgetaut. Das ausfallende DCH wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat : Petrolether / 5 : 1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 298 mg (0,33 mmol, 66% d.Th.)

$[\alpha]_D +15.5$ (c = 1.00, CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 926.22785 (ber.: 926.22785) Abweichung: 0,44 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71-7.74 (m, 3 H, J = 7.6 Hz, Ar CH, Triazol- H), 7.53 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 7.26-7.38 (m, 5 H, Ar CH, NH-Propargylamin), 6.07-6.12 (m, 1 H, NH-Fmoc), 5.29 (d, 1 H, J_{1,2} = 3.6, H-1), 5.21 (s, 1 H, H-3), 5.10 (t, 1 H, J = 9.9 Hz, H-3'), 4.72 (s, 1 H, H-2), 4.30-4.60 (m, 7 H, CH-O Fmoc, CH Fmoc, H-4, H-5, CH₂ Propargylamin), 4.08-4.15 (m, 2 H, H-6a,b), 3.13-2.27 (m, 2 H, H-2'a,b), 3.06 (s, 3 H, O-CH₃), 2.08, 2.03, 1.98 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.3 (Propargylamin C=O), 170.0, 169.8, 169.7 (Acetyl C=O), 167.3 (Pfp C=O), 156.1 (Fmoc C=O), 144.0 (Triazol C-4), 143.4, 141.2 (Fmoc-Ar C), 136.6-139.5 (Pfp), 128.6, 127.7, 124.8, 119.9 (Fmoc-Ar CH), 124.0 (Triazol C-5), (98.3 (C-1), 70.8 (C-2), 69.2 (C-4), 68.9 (C-3), 68.6 (C-5), 67.3 (Fmoc CH₂), 55.1 (O-CH₃), 50.9 (C-6), 49.1 (Asp CH), 46.9 (Fmoc CH), 35.3 (Asp CH₂), 34.9 (Propargylamin CH₂), 20.6, 20.5, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

3-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-{4-N-methyl-[(1H-1,2,3-triazoyl)-1-N-(ethyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-1-thio-β-D-glucopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-pentafluorphenolester (38)^[16]

397 mg (0,5 mmol) von Verbindung (34) werden in 3 ml DCM gelöst und mit 1 ml TFA versetzt. Es wird für 3 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel durch Koevaporieren mit 5 x 10 ml Toluol entfernt. TFA-Reste werden am Hochvakuum entfernt.

Der Rückstand und 92 mg (0,5 mmol) Pentafluorphenol werden in 5 ml Ethylacetat gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 103 mg (0,7 mmol) DCC gegeben und 14 h gerührt. Die Lösung wird dabei auf RT aufgetaut. Das ausfallende DCH wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat : Petrolether / 5 : 1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 337 mg (0,36 mmol 72% d.Th.)

$[\alpha]_D +2.5$ (c = 1.00, CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 956.22218 (ber.: 956.22065) Abweichung: 1,6 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 (d, 2 H, J = 7.6 Hz, Ar CH), 7.60 (s, 1 H, Triazol- H), 7.49 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 7.35 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, Ar CH), 7.18-7.26 (m, 3 H, Ar CH, NH-Propargylamin), 5.87 (s, 1 H, NH-Fmoc), 5.15 (t, 1 H, J_{1,2} = 9.4 Hz, H-1), 4.92 (t, 1 H, J_{3,4} = 9.9 Hz, H-3), 4.77 (t, 1 H, J_{2,3} = 9.7 Hz, H-2), 4.69 (s, 1 H, 3') 4.36-4.56 (m, 9 H, CH-O Fmoc, CH Fmoc, H-2, H-4, H-6a, H-5, CH₂ Propargylamin), 3.79 (s, 1 H, H-6b), 3.08-3.26 (m, 2 H, H-2'a,b), 2.48 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, S-CH₂) 2.00, 1.99, 1.95 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.18 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, S-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.0 (Propargylamin C=O), 169.8, 169.7, 169.3 (Acetyl C=O), 167.5 (Pfp C=O), 156.1 (Fmoc C=O), 144.2 (Triazol C-4), 143.4, 141.3 (Fmoc-Ar C), 136.6-139.5 (Pfp), 127.8, 127.0 124.9, 120.0 (Fmoc-Ar CH), 124.2 (Triazol C-5), 83.5 (C-1), 76.0 (C-3), 73.4 (C-2), 69.6 (C-4), 69.5 (C-5), 67.4 (Fmoc CH₂), 51.0 (C-6), 49.3 (Asp CH), 47.0 (Fmoc CH), 35.3 (Asp CH₂), 35.0 (Propargylamin CH₂), 24.3 (SEt CH₂), 20.6, 20.5, 20.5 (Acetyl-CH₃), 14.8 (S-CH₂-CH₃).

3. Experimenteller Teil

3-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-{4-N-methyl-[(1H-1,2,3-triazoyl)-1-N-(ethyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-1-thio-β-D-galactopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-pentafluorphenolester (39)^[16]

397 mg (0,5 mmol) von Verbindung (35) werden in 3 ml DCM gelöst und mit 1 ml TFA versetzt. Es wird für 3 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel durch Koevaprieren mit 5 x 10 ml Toluol entfernt. TFA-Reste werden am Hochvakuum entfernt.

Der Rückstand und 92 mg (0,5 mmol) Pentafluorphenol werden in 5 ml Ethylacetat gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 103 mg (0,7 mmol) DCC gegeben und 14 h gerührt. Die Lösung wird dabei auf RT aufgetaut. Das ausfallende DCH wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat : Petrolether / 5 : 1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 238 mg (0,26 mmol, 51% d.Th.)

$[\alpha]_D +14.6$ (c = 1.00, CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 956.21171 (ber.: 956.22065) Abweichung: 1,1 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 7.59 (s, 2 H, Triazol-H, NH-Propargylamin), 7.50 (d, 2 H, J = 7.6 Hz, Ar CH), 7.35 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, Ar CH), 7.23 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 6.22 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, NH-Fmoc), 5.36 (s, 1 H, H-1), 5.16 (t, 1 H, J_{3,4} = 9.9 Hz, H-3), 5.00 (dd, 1 H, J = 2.8 Hz, H-3'), 4.25-4.56 (m, 9 H, CH-O Fmoc, CH Fmoc, H-2, H-4, H-6a, H-5, CH₂ Propargylamin), 4.07-4.13 (m, 1 H, H-6b), 3.13-3.26 (m, 2 H, H-2'a,b), 2.53 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, S-CH₂) 2.00, 2.00, 1.93 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.11 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.3 (Propargylamin C=O), 169.7, 169.6, 169.5 (Acetyl C=O), 167.2 (Pfp C=O), 156.1 (Fmoc C=O), 144.2 (Triazol C-4), 143.4, 141.1 (Fmoc-Ar C), 135.8-139.5 (Pfp), 127.7, 127.0 124.9, 119.9 (Fmoc-Ar CH), 123.8 (Triazol C-5), 83.9 (C-1), 75.1 (C-3), 71.6 (C-2), 67.9 (C-4), 67.3 (C-5), 66.9 (Fmoc CH₂), 50.2 (C-6), 49.5 (Asp CH), 46.9 (Fmoc CH), 35.6 (Asp CH₂), 34.9 (Propargylamin CH₂), 24.4 (SEt CH₂), 20.6, 20.5, 20.4 (Acetyl-CH₃), 14.7 (S-CH₂-CH₃).

3. Experimenteller Teil

3-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-{4-N-methyl-[(1H-1,2,3-triazoyl)-1-N-(methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-β-D-glucopyranos-2-yl)]}-L-isoasparagin-pentafluorphenolester (40)

[16]

397 mg (0,5 mmol) von Verbindung (36) werden in 3 ml DCM gelöst und mit 1 ml TFA versetzt. Es wird für 3 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel durch Koevaprieren mit 5 x 10 ml Toluol entfernt. TFA-Reste werden am Hochvakuum entfernt.

Der Rückstand und 92 mg (0,5 mmol) Pentafluorphenol werden in 5 ml Ethylacetat gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 103 mg (0,7 mmol) DCC gegeben und 14 h gerührt. Die Lösung wird dabei auf RT aufgetaut. Das ausfallende DCH wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat : Petrolether / 5 : 1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 336 mg (0,37 mmol, 74% d.Th.)

$[\alpha]_D +19.2$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 926.22858 (ber.: 926.22785) Abweichung: 0,79 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 7.57-7.61 (m, 2 H, Triazol-H, NH-Propargylamin), 7.50 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, Ar CH), 7.33 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 7.21 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, Ar CH), 6.26 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, NH-Fmoc), 5.70 (t, 1 H, J = 9.9 Hz, H-3'), 5.10 (t, 1 H, J_{1,2} = 9.7 Hz, H-1), 4.90 (d, 1 H, J_{2,3} = 8.1 Hz, H-2), 4.76 (d, 1 H, J_{3,4} = 6.6 Hz, H-3), 4.27-4.47 (m, 6 H, CH-O Fmoc, CH Fmoc, H-5, CH₂ Propargylamin), 4.04-4.16 (m, 2 H, H-4,6a), 3.82 (d, 1 H, J_{5,6b} = 8.4 Hz, H-6b), 3.28 (s, 3 H, O-CH₃), 2.19 (s, 2 H, H-2'a,b), 2.01, 1.99, 1.95 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.5 (Propargylamin C=O), 169.8, 164.6, 169.1 (Acetyl C=O), 167.1 (Pfp C=O), 156.0 (Fmoc C=O), 144.1 (Triazol C-4), 143.8, 141.1 (Fmoc-Ar C), 136.4-139.5 (Pfp), 127.6, 126.9, 124.8, 119.8 (Fmoc-Ar CH), 124.0 (Triazol C-5), 101.0 (C-1), 72.0 (C-3), 71.6 (C-5), 68.4 (C-4), 67.1 (Fmoc CH₂), 63.9 (C-6), 61.6 (O-CH₃), 57.0 (C-2), 51.0 (Asp CH), 46.9 (Fmoc CH), 35.5 (Asp CH₂), 34.8 (Propargylamin CH₂), 20.4, 20.2, 19.8 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

Zu Kapitel 2.3.2.2

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat (41)**

345 mg (1 mmol) (**3**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels fällt das Produkt als weißer Schaum an. Die Verbindung wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 600 mg (0,73 mmol, 73% d. Th.)

$[\alpha]_D +20.8$ (c = 0.50 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 844.33775 (ber.: 844.33756) Abweichung: 0,23 ppm

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -D-mannopyranos-6-yl)]}-glycinat (42)**

345 mg (1 mmol) (**4b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 551 mg (0,67 mmol, 67% d. Th.)

$[\alpha]_D +10.8$ (c = 0.50 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 844.33790 (ber.: 844.33756) Abweichung: 0,41 ppm

3. Experimenteller Teil

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.70-7.68 (m, 2 H, arom. H), 7.55-7.47 (m, 3 H, arom. H), 7.35-7.31 (m, 2 H, arom. H), 7.29-7.20 (m, 2 H, arom. H), 5.97 (bs, NH), 5.53 (bs, NH), 5.23-5.00 (m, 3 H, H-1, H-2, H-3), 4.54-3.91 (m, 9 H, H-4, H-5, H-6a,b, CH Fmoc, Fmoc CH_2 , N- CH_2 -C=O), 3.82-3.30 (m, 4 H, CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc, CH_2 -NH-Fmoc), 3.01-2.95 (m, 5 H, O- CH_3 , Triazol- CH_2), 2.74-2.59 (m, 2 H, Triazol- CH_2 - CH_2), 12.08- 1.92 (m, 9 H, Acetyl- CH_3), 1.42, 1.39 (2s, 9 H, C(CH_3) $_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 170.0, 169.9, 167.8 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 144.1, 144.0, 144.0, 141.4, 141.4 132.4, 132.4, 131.0, 128.9, 127.8, 127.8, 127.2, 127.2, 120.1 (arom. C), 98.5, 98.5 (C-1 Rotamer a,b), 83.1, 82.3 (C(CH_3) $_3$ Rotamer a,b), 69.5, 69.3 (C-3), 69.2 68.9 (C-2 Rotamer a,b), 67.5 (C-4), 67.0, 66.8 (C-5 Rotamer a,b), 66.3, 66.0 (Fmoc CH_2 Rotamer a,b), 55.3 (O- CH_3), 51.7, 51.0 (N- CH_2 -C=O Rotamer a,b), 50.9, 49.9 (C-6 Rotamer a,b), 49.4, 48.4 (CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.4, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.7, 39.6 (CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.4, 32.1 (Triazol- CH_2 - CH_2 Rotamer a,b), 28.2, 28.1 (C(CH_3) $_3$ Rotamer a,b), 21.0 (Triazol- CH_2), 21.0, 20.9, 20.7 (Acetyl- CH_3).

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranos-6-yl)]-glycinat (43)**

375 mg (1 mmol) (**1b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 70:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 605 mg (0,71 mmol, 71% d. Th.)

$[\alpha]_{\text{D}} +17.3$ (c = 0.50 CHCl_3)

m/z (FT-ICR-MS) $[\text{M}+\text{Na}] = 874.33054$ (ber.: 874.33037) Abweichung: 0,19 ppm

3. Experimenteller Teil

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.71-7.69 (d, 2 H, $J = 7.63$ Hz. arom. H), 7.54 (t, 2 H, $J = 7.12$ Hz, arom. H), 7.37-7.22 (m, 5 H, arom. H), 6.07 (bs, NH), 5.70 (bs, NH), 5.34-5.27 (m, 1 H, H-1), 5.19-5.12 (m, 1 H, H-3), 5.00-4.94 (m, 1 H, H-2), 4.39-4.16 (m, 6 H, CH Fmoc, Fmoc CH_2 , H-4, H-5, H-6a), 3.92-3.78 (m, 3 H, N- CH_2 -C=O, H-6b), 3.48-3.43 (m, 2 H, CH_2 -NH-Fmoc), 3.31-3.28 (m, 2 H, CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc), 3.01-2.96 (m, 2 H, Triazol- CH_2), 2.74-2.58 (m, 2 H, Triazol- CH_2 - CH_2), 2.54-2.57 (S- CH_2), 1.99-1.91 (m, 12 H, CH_3), 1.44, 1.41 (2s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 173.1, 172.4, 170.2, 169.9, 169.6, 169.5, 168.8 (C=O), 156.6, 156.5 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 144.0, 144.9, 143.9, 141.2, 141.2, 127.7, 127.7, 127.1, 127.0, 125.2, 123.0 119.9 (arom. C), 84.1, 84.0 (C-1 Rotamer a,b), 83.0, 82.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Rotamer a,b), 75.3, 75.2 (C-3 Rotamer a,b), 71.7 (C-2), 68.0, 68.0 (C-4 Rotamer a,b), 67.1 (C-5), 66.8, 66.7 (Fmoc CH_2 Rotamer a,b), 51.6, 50.2 (N- CH_2 -C=O Rotamer a,b), 50.0, 49.7 (C-6 Rotamer a,b), 49.1, 48.2 (CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5, 39.4 (CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 32.0 (Triazol- CH_2 - CH_2 Rotamer a,b), 28.1, 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Rotamer a,b), 24.7, 24.6 (S- CH_2 Rotamer a,b), 23.5, 21.0 (Triazol- CH_2 Rotamer a,b), 21.0, 20.8, 20.7, 20.5 (Acetyl- CH_3), 14.9, 14.9 (S- CH_2 - CH_3 Rotamer a,b).

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat (44)**

375 mg (1 mmol) (**2b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 70:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 604 mg (0,71 mmol, 71% d. Th.)

m/z (FT-ICR-MS) $[\text{M}+\text{Na}] = 874.33064$ (ber.: 874.33037) Abweichung: 0,31 ppm

3. Experimenteller Teil

$[\alpha]_D +42.0$ (c = 0.50 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.69-7.67 (m, 2 H, arom. H), 7.54-7.50 (m, 2 H, arom. H), 7.31-7.21 (m, 5 H, arom. H), 6.18-6.15 (m, 1 H, H-1), 6.01 (bs, NH), 5.60 (bs, NH), 5.39-5.32 (m, 1 H, H-3), 4.95-4.89 (m, 1 H, H-2), 4.73-4.66 (m, 1 H, H-4), 4.02-4.08 (m, 7 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-5, H-6a, S-CH₂), 3.94-3.78 (bs, 3 H, N-CH₂-C=O, H-6b), 3.43 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.29 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 2.98-2.94 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.69-2.57 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.02-1.93 (m, 12 H, CH₃), 1.37, 1.33 (2s, 9 H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 172.5, 171.2, 170.1, 170.1, 169.6, 169.6, 169.6, 168.9, 168.7, 168.7 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 144.1, 144.1, 143.9, 141.3, 141.3, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 120.0 (arom. C), 88.7, 88.7 (C-1 Rotamer a,b), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 70.3, (C-3), 69.7, 69.6 (C-2 Rotamer a,b), 69.3, 69.2 (C-4 Rotamer a,b), 69.1 (C-5), 66.9, 66.8 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.6, 50.3 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 50.3, 49.9 (C-6 Rotamer a,b), 49.3, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.6 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.8 (S-CH₂), 21.3 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.7, 20.5 (Acetyl-CH₃), 14.3 (S-CH₂-CH₃).

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -*D*-glucopyranosyl)]}-glycinat (45)**

373 mg (1 mmol) (**12**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 705 mg (0,83 mmol, 83% d. Th.)

$[\alpha]_D -21.5$ (c = 1.00 CHCl₃)

3. Experimenteller Teil

EA ber.: N 8,24% C 59,36% H 6,05%

gef.: N 8,22% C 59,41% H 6,19%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.65-7.62 (m, 2 H, arom. H), 7.48-7.40 (m, 3 H, arom. H), 7.27-7.24 (m, 2 H, arom. H), 7.19-7.15 (m, 2 H, arom. H), 5.95 (t, $J = 6.10$ Hz, NH), 5.67-5.62 (m, 1 H, H-1), 5.30-5.25 (m, 2 H, H-2, H-3), 5.12-5.07 (m, 1 H, H-4), 4.25-3.91 (m, 6 H, CH Fmoc, Fmoc CH_2 , H-5, H6a,b), 3.80 (bs, 2 H, N- CH_2 -C=O), 3.41-3.17 (m, 4 H, CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc, CH_2 -NH-Fmoc), 2.92 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, Triazol- CH_2), 2.61-2.47 (m, 2 H, Triazol- CH_2 - CH_2), 1.92- 1.86 (m, 9 H, Acetyl- CH_3), 1.69 (d, 3 H, $J = 10.9$ Hz, Acetyl- CH_3), 1.37, 1.33 (2s, 9 H, C(CH_3) $_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 172.9, 172.3, 170.4, 169.9, 169.2, 168.8, 168.7, 168.7 (C=O), 156.6, 156.5 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 147.4, 147.3, 143.9, 143.9, 143.8, 141.2, 127.7, 127.6, 127.1, 127.0, 125.1, 120.1, 119.9 (arom. C), 85.4 (C-1), 82.8, 82.1 (C(CH_3) $_3$ Rotamer a,b), 74.8, 74.8, (C-3 Rotamer a,b) 72.7, 72.6 (C-2 Rotamer a,b), 70.3, 70.2 (C-4 Rotamer a,b), 67.7, 67.6 (C-5 Rotamer a,b), 66.8, 66.5 (Fmoc CH_2 Rotamer a,b), 61.6, 61.4 (C-6 Rotamer a,b), 51.5, 49.8 (N- CH_2 -C=O Rotamer a,b), 49.1, 48.1 (CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.0 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5, 39.3 (CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.1, 31.8 (Triazol- CH_2 - CH_2 Rotamer a,b), 28.0, 27.9 (C(CH_3) $_3$ Rotamer a,b), 21.0, 20.6 (Triazol- CH_2 Rotamer a,b), 20.5, 20.4, 20.1 (Acetyl- CH_3).

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -*D*-galactopyranosyl)]}-glycinat (46)**

373 mg (1 mmol) (**13b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

3. Experimenteller Teil

Ausbeute: 688 mg (0,81 mmol, 81% d. Th.)

$[\alpha]_D -1.9$ (c = 1.00 CHCl₃)

EA ber.: N 8,24% C 59,36% H 6,05%

gef.: N 8,06% C 58,87% H 6,20%

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.65-7.58 (m, 3 H, arom. H), 7.38 (t, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.31-7.27 (m, 2 H, arom. H), 6.01 (t, J = 5.56 Hz, NH), 5.73-5.70 (m, 1 H, H-1), 5.64 (t, J = 5.31 Hz, NH), 5.54-5.49 (m, 2 H, H-2, H-3), 5.23-5.19 (m, 1 H, H-4), 4.37-4.35 (m, 2 H, Fmoc CH₂), 4.21-4.04 (m, 4 H, CH Fmoc, H-5. H-6a,b), 3.96-3.84 (m, 2 H, N-CH₂-C=O), 3.58-3.46 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.34 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc,), 3.06 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.78-2.62 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.19- 1.82 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.47, 1.45 (2s, 9 H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.1, 172.4, 170.3, 170.1, 170.1, 169.9, 169.6, 169.1, 169.1, 168.8, (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 147.4, 144.1, 144.0, 144.0, 144.0, 141.3, 127.8, 127.7, 127.1, 127.1, 125.2, 120.0 (arom. C), 86.2 (C-1), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 73.9 (C-5), 70.9, 70.9 (C-4 Rotamer a,b), 67.9 (C-2), 67.9 (C-3), 66.9, 66.6 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.2 (C-6), 51.8, 50.0 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.4, 48.4 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.5 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.0, 21.0 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.7, 20.6, 20.3 (Acetyl-CH₃).

***tert*-Butyl-{N-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-glucosaminopyranosyl)]}-glycinat (47)**

372 mg (1 mmol) (**14b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-{N-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

3. Experimenteller Teil

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 552 mg (0,65 mmol, 65% d. Th.)

$[\alpha]_D -14.3$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 871.348212 (ber.: 871.348457) Abweichung: 0,28 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70-7.65 (m, 3 H, arom. H), 7.56-7.50 (m, 2 H, arom. H), 7.34-7.30 (m, 2 H, arom. H), 7.26-7.20 (m, 2 H, arom. H), 6.45-6.42 (m, NH), 6.14-6.06 (m, 1 H, H-1), 5.60-5.60 (m, 1 H, H-3), 5.22-5.10 (m, 1 H, H-4), 4.55-4.39 (m, 1 H, H-2), 4.31-3.84 (m, 8 H, Fmoc CH₂, H-5, H-6a,b, CH Fmoc. N-CH₂-C=O), 3.51-3.42 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.31-3.27 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.05-3.00 (m, 2 H, (Triazol-CH₂), 2.70-2.57 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 1.98, 1.95 (2s, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.67, 1.66 (2s, 3 H, N-Acetyl-CH₃), 1.43-1.39 (m, 9 H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 172.9, 172.2, 171.1, 170.8, 170.7, 170.5, 170.3, 169.3, 168.6 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 147.1, 147.0, 143.9, 143.9, 143.8, 143.8, 141.1, 127.7, 127.6, 127.0, 127.0, 125.1, 125.0, 120.7, 119.9, 119.9 (arom. C), 85.5, 85.2 (C-1 Rotamer a,b), 82.8, 82.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 74.4 (C-5), 72.3, 72.2 (C-4 Rotamer a,b), 68.3, 68.2 (C-3 Rotamer a,b), 66.8, 66.5 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.8, 60.3 (C-6), 53.6, 53.2 (C-2 Rotamer a,b), 51.6, 49.8 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 48.9, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.1, 47.0 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5, 39.2 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.1, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.0, 27.9 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 22.7 (N-Acetyl-CH₃), 21.0, 20.9 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.6, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -*D*-galactosaminopyranosyl)]}-glycinat (48)**

372 mg (1 mmol) (**15b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 569 mg (0,67 mmol, 67% d. Th.)

$[\alpha]_D -9.3$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 871.348577 (ber.: 871.348457) Abweichung: 0,14 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71-7.66 (m, 3 H, arom. H), 7.57-7.52 (m, 2 H, arom. H), 7.35-7.31 (m, 2 H, arom. H), 7.26-7.21 (m, 2 H, arom. H), 6.36 (bs, NH), 6.07-5.92 (m, 1 H, H-1), 5.55-5.41 (m, 2 H, H-3, H-4), 4.64-4.43 (m, 1 H, H-2), 4.35-3.74 (m, 8 H, Fmoc CH₂, H-5, H-6a,b, CH Fmoc. N-CH₂-C=O), 3.60-3.38 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.34-3.27 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.08-2.96 (m, 2 H, (Triazol-CH₂), 2.73-2.55 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.14-1.93 (m, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.67, 1.67 (2s, 3 H, N-Acetyl-CH₃), 1.42-1.41 (m, 9 H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.0, 172.2, 170.9, 170.8, 170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 169.5, 168.7 (C=O), 156.7, 156.7 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 147.0, 147.0, 144.0, 143.9, 143.8, 141.2, 127.7, 127.0, 125.1, 125.1, 120.7, 119.9, (arom. C), 86.2, 85.8 (C-1 Rotamer a,b), 82.8, 82.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 73.5, 73.5 (C-5 Rotamer a,b), 70.1, 69.9 (C-4 Rotamer a,b), 66.8 (C-3), 66.7, 66.6 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.5, 61.5 (C-6 Rotamer a,b), 51.8, 50.2 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.2 (C-2), 49.9 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.1, 48.4 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.4 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.3, 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.0, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 22.8 (N-Acetyl-CH₃), 21.0, 21.0 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -*D*-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat (49)**

373 mg (1 mmol) (**16**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 765 mg (0,90 mmol, 90% d. Th.)

$[\alpha]_D +42.6$ (c = 0.50 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 872.332174 (ber.: 872.332472) Abweichung: 0,37 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.76 (t, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.61-7.59 (m, 2 H, arom. H), 7.41-7.18 (m, 5 H, arom. H), 6.15-6.07 (m, 1 H, H-1), 6.02 (t, J = 6.06 Hz, NH), 5.75-5.64 (m, 1 H, H-3), 5.18-5.10 (m, 1 H, H-4), 4.60-3.84 (m, 9 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-2, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.50-3.46 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.34-3.31 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.04-2.95 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.72-2.58 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.09-1.82 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.46 (d, 9 H, J = 15.66 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.1, 172.4, 170.6, 169.7, 169.2, 168.9, 168.2 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.9, 144.1, 144.0, 144.0, 144.0, 141.4, 141.3, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 123.1, 123.0, 120.0 (arom. C), 91.7 (C-1), 83.1, 82.3 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 72.9 (C-5), 72.1 (C-3), 68.1 (C-4), 67.1, 66.8 (Fmoc CH₂), 62.6, 62.5 (C-2 Rotamer a,b), 61.3, (C-6), 51.7 (N-CH₂-C=O), 49.2, 48.4 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6 (CH₂-NH-Fmoc), 32.2, 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.0 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.6, 20.3 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*{N*-[2-*(N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-*(1H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-galactopyranos-2-yl)]}-glycinat (50)**

373 mg (1 mmol) (**17c**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*{N*-[2-*(N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 722 mg (0,85 mmol, 85% d. Th.)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 872.333234 (ber.: 872.332472) Abweichung: 0,87 ppm

$[\alpha]_D^{20} +20.7$ (c = 1.00 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, 2 H, J = 7.26 Hz, arom. H), 7.64-7.56 (m, 2 H, arom. H), 7.44-7.35 (m, 3 H, arom. H), 7.28 (t, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 6.13-6.05 (m, 1 H, H-1), 5.72-5.63 (m, 1 H, H-4), 5.49 (bs, 1 H, H-3), 4.73-4.65 (m, 1 H, H-2), 4.34-4.33 (m, 2 H, Fmoc CH₂), 4.20-4.10 (m, 4 H, H-5, H-6a,b, CH Fmoc), 3.92-3.87 (m, 2 H, N-CH₂-C=O), 3.49-3.40 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.31 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.03-2.97 (m, 2 H, (Triazol-CH₂), 2.74-2.58 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.16-1.80 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.45 (d, 9 H, J = 13.64 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.1, 172.4, 170.4, 169.9, 169.6, 169.2, 168.8, 168.1, (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.8, 144.0, 143.9, 141.3, 140.7, 130.1, 130.0, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 126.7, 126.6, 125.2, 122.6, 122.5, 120.0, (arom. C), 92.1 (C-1), 83.1, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 71.9 (C-5), 70.1 (C-4), 67.0, 66.8 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 66.2 (C-3), 61.0 (C-6), 59.4 (C-2), 51.6, 49.9 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.2, 48.3 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.5 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.0, 20.9 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.5, 20.5, 20.3 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-3-desoxy-*D*-glucopyranos-3-yl)]-glycinat (51)**

373 mg (1 mmol) (**18e**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 688 mg (0,81 mmol, 81% d. Th.)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 872.332728 (ber.: 872.332472) Abweichung: 0,29 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (t, 2 H, J = 6.82 Hz, arom. H), 7.59-7.57 (m, 2 H, arom. H), 7.53-7.26 (m, 5 H, arom. H), 6.37 (t, J = 3.03 Hz, NH), 6.03-5.71 (m, 1 H, H-1), 5.61-5.30 (m, 2 H, H-2, H-3), 5.04-4.69 (m, 1 H, H-4), 4.56-3.72 (m, 8 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-5, H-6_{a,b}, N-CH₂-C=O), 3.49-3.44 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.32-3.30 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.03-2.96 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.71-2.55 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.00-1.80 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.46 (d, 9 H, J = 11.87 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.0, 172.4, 172.3, 169.5, 169.2, 169.1, 168.9, 168.8, 168.8, 168.7, 168.6, 168.5 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 144.0, 144.0, 143.9, 141.3, 141.3, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.2, 120.8 120.0 (arom. C), 92.2 (C-1β), 88.7 (C-1α), 83.0, 82.9, 82.2, 82.2 (C(CH₃)₃ α,β Rotamer a,b), 73.9, 70.3 (C-5α,β), 69.3, 69.2 (C-2 α,β), 68.4, 68.3, 67.4, 67.3 (C-3α,β Rotamer a,b), 67.3, 67.2 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 64.0, 63.9 (C-4α Rotamer a,b), 61.6, 61.5, 61.5, 61.4, (C-6α,β Rotamer a,b), 60.5, 60.5 (C-4 β Rotamer a,b), 51.8, 51.7, 49.9, 49.9 (N-CH₂-C=O α,β Rotamer a,b), 49.2, 48.5, 48.4 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc α,β Rotamer a,b), 47.3, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.4 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.3, 32.2, 32.1, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ α,β Rotamer a,b), 28.1, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.1, 21.0 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 20.4, 20.2, 20.1 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-3-desoxy- β -*D*-galactopyranos-3-yl)]}-glycinat (52)**

373 mg (1 mmol) (**19e**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels fällt das Produkt als weißer Schaum an. Die Verbindung wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 663 mg (0,78 mmol, 78% d. Th.)

$[\alpha]_D +31.0$ (c = 1.00 CHCl₃)

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,6-tetra-*O*-acetyl-4-desoxy- β -*D*-galactopyranos-4-yl)]}-glycinat (53)**

373 mg (1 mmol) (**20f**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 586 mg (0,69 mmol, 69% d. Th.)

$[\alpha]_D +52.6$ (c = 1.00 CHCl₃)

EA ber.: N 8,24% C 59,36% H 6,05%

gef.: N 8,002% C 59,183% H 6,269%

3. Experimenteller Teil

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.67-7.57 (m, 3 H, arom. H), 7.37 (t, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.28 (t, 2 H, J = 8.08 Hz, arom. H), 6.54-6.50 (m, 1 H, H-1), 5.98 (t, J = 5.05 Hz, NH), 5.46-5.30 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.64-4.60 (m, 1 H, H-5), 4.34 (t, 2 H, J = 8.59 Hz, Fmoc CH_2), 4.20-4.18 (m, 1 H, CH Fmoc), 4.01-3.87 (m, 3 H, N- CH_2 -C=O, H-6a), 3.71-3.64 (m, 1 H, H-6b), 3.52-3.30 (m, 4 H, CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc, CH_2 -NH-Fmoc), 3.09 (d, 2 H, J = 5.31 Hz, Triazol- CH_2), 2.77-2.58 (m, 2 H, Triazol- CH_2 - CH_2), 2.16, 2.01, 1.94, 1.80 (4 d, Acetyl- CH_3), 1.45 (d, 9 H, J = 13.64 Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 173.0, 172.4, 170.3, 170.3, 170.2, 170.1, 169.5, 169.5, 168.9, 168.7 (C=O), 156.7, 156.7 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 147.6, 147.5, 144.1, 144.0, 141.3, 127.7, 127.1, 127.1, 125.2, 125.2, 122.4, 122.3, 120.0, (arom. C), 89.5 (C-1), 83.0, 82.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Rotamer a,b), 67.9 (C-5), 67.2, 67.1 (C-3 Rotamer a,b), 66.9, 66.8, (Fmoc CH_2 Rotamer a,b), 66.3, 66.2 (C-2 Rotamer a,b), 61.5, 61.4 (C-6 Rotamer a,b), 58.4 (C-4), 51.7, 50.0 (N- CH_2 -C=O Rotamer a,b), 49.1, 48.4 (CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.7, 39.6 (CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 31.3 (Triazol- CH_2 - CH_2 Rotamer a,b), 28.1, 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Rotamer a,b), 21.1, 21.1 (Triazol- CH_2 Rotamer a,b), 20.9, 20.6, 20.6, 20.5 (Acetyl- CH_3).

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (54)**

373 mg (1 mmol) (**21b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 782 mg (0,92 mmol, 92% d. Th.)

$[\alpha]_{\text{D}} +5.6$ ($c = 0.50 \text{CHCl}_3$)

m/z (FT-ICR-MS) $[\text{M}+\text{Na}] = 872.332869$ (ber.: 872.332472) Abweichung: 0,49 ppm

3. Experimenteller Teil

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.73-7.70 (m, 2 H, arom. H), 7.56-7.51 (m, 2 H, arom. H), 7.41-7.30 (m, 3 H, arom. H), 7.27-7.22 (m, 2 H, arom. H), 5.98 (t, $J = 6.06$ Hz, NH), 5.75 (t, $J = 5.56$ Hz, NH) 5.55-5.54 (m, 1 H, H-1), 5.20-5.11 (m, 1 H, H-3), 5.05-4.98 (m, 1 H, H-2), 4.74 (t, 1 H, $J = 9.6$ Hz, H-4), 4.50-4.39 (m, 1 H, H-6a), 4.33-4.27 (m, 2 H, Fmoc CH_2), 4.20-4.06 (m, 2 H, CH Fmoc, H-6b), 3.96-3.89 (m, 2 H, N- CH_2 -C=O), 3.82-3.78 (m, 1 H, H-5), 3.50-3.47 (m, 2 H, CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc), 3.33-3.32 (m, 2 H, CH_2 -NH-Fmoc), 3.02-2.98 (m, 2 H, Triazol- CH_2), 2.84-2.64 (m, 2 H, Triazol- CH_2 - CH_2), 2.05-1.94 (m, 12 H, Acetyl- CH_3), 1.43 (d, 9 H, $J = 8.59$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 169.9, 169.9, 169.5, 169.5, 169.4, 169.1, 168.9, 168.8 (C=O), 156.6, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 147.0, 144.1, 144.0, 143.9, 143.9, 141.2, 141.2, 127.7, 127.6, 127.1, 127.0, 125.2, 125.2, 122.8, 122.7, 120.0, 119.0 (arom. C), 91.6, 91.6 (C-1 Rotamer a,b), 82.9, 82.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Rotamer a,b), 73.1 (C-5), 72.4, 72.4 (C-3 Rotamer a,b), 69.9 (C-2), 68.9, 69.9 (C-4), 66.9, 66.7, (Fmoc CH_2 Rotamer a,b), 51.5 (N- CH_2 -C=O Rotamer a), 50.2 (C-6), 49.7 (N- CH_2 -C=O Rotamer b), 49.2, 48.1 (CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5, 39.4 (CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.1, 31.9 (Triazol- CH_2 - CH_2 Rotamer a,b), 28.0, 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Rotamer a,b), 21.0, 20.9 (Triazol- CH_2 Rotamer a,b), 20.7, 20.5, 20.5, 20.5 (Acetyl- CH_3).

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy- β -*D*-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat (55)**

373 mg (1 mmol) (**22b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 790 mg (0,93 mmol, 93% d. Th.)

$[\alpha]_D +53.2$ ($c = 0.50 \text{CHCl}_3$)

3. Experimenteller Teil

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 872.332069 (ber.: 872.332472) Abweichung: 0,46 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.65 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.51-7.48 (m, 2 H, arom. H), 7.31-7.15 (m, 5 H, arom. H), 6.23 (bs, 1 H, H-1), 5.99 (t, J = 5.81 Hz, NH), 5.66 (t, J = 5.56 Hz, NH) 5.31-5.54 (d, 1 H, J = 19.7 Hz, H-4), 5.23-5.20 (m, 2 H, H-3, H-2), 4.43-3.96 (m, 6 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-5, H-6a,b), 3.88-3.82 (m, 2 H, N-CH₂-C=O), 3.46-3.36 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.26-3.23 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.96-2.89 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.70-2.52 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.06-1.88 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.38 (d, 9 H, J = 9.85 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.2, 172.5, 170.0, 169.9, 169.9, 169.5, 168.9, 168.9, 168.8 (C=O), 156.6, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.8, 144.0, 143.9, 143.9, 143.9, 141.2, 141.2, 127.7, 127.7, 127.1, 127.0, 125.2, 125.1, 122.9, 122.9, 119.9 (arom. C), 89.4, 89.4 (C-1 Rotamer a,b), 82.9, 82.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 69.8, 69.7 (C-5 Rotamer a,b), 68.0, 67.8 (C-3 Rotamer a,b), 67.2 (C-2), 66.8, 66.7, (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 66.2 (C-4), 51.6 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 49.8 (C-6), 49.6, (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.1, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5, (CH₂-NH-Fmoc), 32.2, 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.0, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 20.9, 20.9 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (Acetyl-CH₃).

***tert*-Butyl-{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy-β-D-glucosaminopyranos-6-yl)]}-glycinat (56)**

372 mg (1 mmol) (**11**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 611 mg (0,72 mmol, 72% d. Th.)

3. Experimenteller Teil

$[\alpha]_D +30.9$ ($c = 1.00$ CHCl_3)

m/z (FT-ICR-MS) $[M+Na] = 871.347945$ (ber.: 871.348457) Abweichung: 0,59 ppm

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.73-7.71 (d, 2 H, $J = 7.07$ Hz, arom. H), 7.55 (t, 2 H, $J = 6.82$ Hz, arom. H), 7.37-7.24 (m, 5 H, arom. H), 6.16 (t, $J = 6.82$ Hz, NH), 6.03-5.96 (m, 1 H, H-1), 5.81 (t, $J = 5.31$ Hz, NH), 5.21-5.14 (d, 1 H, $J = 19.7$ Hz, H-3), 4.81 (t, 1 H, $J = 9.60$ Hz, H-4), 4.45-3.89 (m, 9 H, Fmoc CH_2 , CH Fmoc, H-2, H-5, H-6a,b, N- CH_2 -C=O), 3.54-3.47 (m, 2 H, CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc), 3.32-3.31 (m, 2 H, CH_2 -NH-Fmoc), 2.99-2.94 (m, 2 H, Triazol- CH_2), 2.74-2.53 (m, 2 H, Triazol- CH_2 - CH_2), 2.03, 2.00, 1.87 (3s, 9 H, Acetyl- CH_3), 1.87 (s, 3 H, N-Acetyl- CH_3), 1.43 (d, 9 H, $J = 7.83$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 171.5, 170.3, 169.9, 169.5, 169.4, 169.4, 168.8, 168.6 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.8, 144.0, 143.9, 143.9, 141.3, 141.2, 127.8, 127.7, 127.1, 127.1, 125.2, 123.2, 120.0, 120.0 (arom. C), 90.2, 90.2 (C-1 Rotamer a,b), 82.9, 82.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Rotamer a,b), 70.5, 70.5 (C-3 Rotamer a,b), 70.2 (C-5 Rotamer a,b), 69.2 (C-4), 69.0, 68.9 (C-6 Rotamer a,b), 66.8, 66.7, (Fmoc CH_2 Rotamer a,b), 51.5 (N- CH_2 -C=O Rotamer a), 50.8 (C-2), 50.3, (N- CH_2 -C=O Rotamer b), 49.2, 48.1 (CH_2 - CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5, 39.3 (CH_2 -NH-Fmoc Rotamer a,b), 31.6, 31.5 (Triazol- CH_2 - CH_2 Rotamer a,b), 28.1, 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ Rotamer a,b), 22.9 (N-Acetyl- CH_3), 20.9, 20.8 (Triazol- CH_2 Rotamer a,b), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (Acetyl- CH_3).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-{N-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (57)**

423 mg (1 mmol) **(9)** werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-{N-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 621 mg (0,69 mmol, 69% d. Th.)

$[\alpha]_D -10.1$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 922.330344 (ber.: 922.330364) Abweichung: 0,02 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.81-7.76 (m, 2 H, arom. H), 7.72-7.56 (m, 2 H, arom. H), 7.43-7.38 (m, 2 H, arom. H), 7.33-7.10 (m, 8 H, arom. H), 6.13 (t, J = 5.56 Hz, NH), 5.70 (t, J = 5.31 Hz, NH), 5.25-5.16 (m, 1 H, H-3), 4.98 (q, 1 H, J = 9.60 Hz, H-2), 4.86-4.80 m, 1 H, H-4), 4.68-4.56 (m, 1 H, H-1), 4.53-3.74 (m, 8 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.56-3.44 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.40-3.33 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.02-2.94 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.77-2.61 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.09, 2.05, 2.01 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.50 (d, 9 H, J = 12.88 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 171.2, 170.0, 169.7, 169.4, 168.9 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.8, 146.7, 144.0, 144.0, 143.9, 141.3, 141.3, 132.4, 132.3, 131.6, 129.3, 129.2, 128.5, 128.5, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 123.1, 120.1, 120.0 (arom. C), 85.8 (C-1), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 76.4, 76.3 (C-5 Rotamer a,b), 73.6 (C-3), 69.9 (C-2), 69.5, 69.5 (C-4 Rotamer a,b), 66.9, 66.8 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.6 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.8, 50.7 (C-6 Rotamer a,b), 49.8 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.2, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.5 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.1, 21.0 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.9, 20.8, 20.6, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (58)**

407 mg (1 mmol) **(10)** werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 716 mg (0,81 mmol, 81% d. Th.)

$[\alpha]_D$ -8.8 (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 906.353113 (ber.: 906.353208) Abweichung: 0,10 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.75-7.72 (m, 2 H, arom. H), 7.57-7.52 (m, 2 H, arom. H), 7.37-6.99 (m, 8 H, arom. H), 6.65-6.58 (m, 2 H, arom. H), 6.12 (t, J = 5.56 Hz, NH), 5.70 (t, J = 5.31 Hz, NH), 5.26-5.16 (m, 2 H, H-2, H-3), 4.94-4.83 (m, 2 H, H-2, H-1, H-4), 4.54-4.39 (m, 1 H, H-5), 4.32-3.80 (m, 7 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.50-3.23 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 2.98-2.86 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.71-2.55 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.03-2.00 (m, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.45 (d, 9 H, J = 10.86 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.2, 172.4, 170.0, 169.7, 169.6, 169.3 168.8 (C=O), 156.7, 156.3 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.7, 146.6, 144.0, 143.9, 141.3, 141.2, 129.6, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.2, 123.5, 123.5, 120.1, 120.0, 116.5 (arom. C), 98.5, 98.4 (C-1 Rotamer a,b), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 72.6 (C-5), 72.4 (C-3), 71.0 (C-2), 69.7 (C-4), 66.9, 66.7 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.5 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.6, 50.2 (C-6 Rotamer a,b), 49.7 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.0 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4 (CH₂-NH-Fmoc), 32.0, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.0, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 20.9, 20.7 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(allyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -*D*-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (59)**

375 mg (1 mmol) (**6e**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 639 mg (0,75 mmol, 75% d. Th.)

$[\alpha]_D -9.0$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 870.352731 (ber.: 870.353208) Abweichung: 0,55 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (t, 2 H, J = 6.61 Hz, arom. H), 7.55 (t, 2 H, J = 7.63 Hz, arom. H), 7.43-7.21 (m, 5 H, arom. H), 6.12 (t, J = 6.10 Hz, NH), 5.73-5.64 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.16-5.06 (m, 3 H, C=CH₂ H-3), 4.96-4.89 (m, 1 H, H-2), 4.80-4.74 (m, 1 H, H-4), 4.48-3.66 (m, 11 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, Allyl-CH₂), 3.50-3.29 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 3.02-2.84 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.77-2.59 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.00-1.95 (m, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.44 (d, 9 H, J = 11.70 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.2, 172.4, 170.1, 169.7, 169.6, 169.5, 169.3, 168.8 (C=O), 156.6, 156.5 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.7, 146.6, 144.0, 143.9, 143.8, 141.2, 141.2 (arom. C), 132.9 (C=CH₂), 127.8, 127.7, 127.1, 127.0, 125.2, 123.2, 120.0, 119.9 (arom. C), 118.0, 117.9 (C=CH₂ Rotamer a,b), 99.3, 99.3 (C-1 Rotamer a,b), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 72.5 (C-3), 72.3, 72.2 (C-5 Rotamer a,b), 71.0 (C-2), 70.1, 70.0 (Allyl-CH₂ Rotamer a,b), 69.9, 69.8 (C-4 Rotamer a,b), 66.9, 66.7 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.5 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.6, 50.6 (C-6 Rotamer a,b), 49.7 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.1 48.0 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4 (CH₂-NH-Fmoc), 32.0, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.0, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 20.9, 20.8 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.6, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,4,5,7,8-penta-*O*-acetyl-9-desoxy- β -methoxyneuraminsäure-9-yl)]-glycinat (60)**

516 mg (1 mmol) (8) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 606 mg (0,61 mmol, 61% d. Th.)

$[\alpha]_D -5.8$ (c = 0.50 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 1015.390089 (ber.: 1015.390716) Abweichung: 0,62 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (d, 2 H, J = 7.63 Hz, arom. H), 7.62-7.53 (m, 3 H, arom. H), 7.33 (t, 2 H, J = 7.63 Hz, arom. H), 7.26-7.22 (m, 2 H, arom. H), 6.14-6.09 (m, 1 H, H-6), 5.83 (t, J = 5.59 Hz, NH), 5.41-5.40 (m, 1 H, AcNH), 5.29-5.22 (m, 1 H, H-4), 5.03-4.92 (m, 2 H, H-8, H-9a), 4.54-4.44 (m, 1 H, H-9b), 4.32-4.30 (m, 1 H, CH Fmoc), 4.23-4.12 (m, 3 H, Fmoc CH₂, H-5), 3.94-3.86 (m, 2 H, N-CH₂-C=O), 3.73 (s, 3 H, CO₂Me), 3.47-3.44 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.40 (s, 1 H, H-7), 3.32-3.30 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.99 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.78-2.60 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.48 (dd, 1 H, J_{3ax,3eq} 13.22 Hz, J_{3eq,4} = 4.83 Hz, H-3eq), 2.12-1.98 (m, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.96-1.90 (m, 1 H, H-3ax), 1.88-1.82 (m, 6 H, Acetyl-CH₃), 1.42 (d, 9 H, J = 6.87 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.5, 172.6, 170.8, 170.5, 170.2, 169.4, 168.9, 168.8, 168.8, 166.6 (C=O), 156.7, 156.5 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.6, 146.6, 143.9, 143.9, 141.2, 127.7, 127.0, 125.2, 125.1, 122.4, 119.9 (arom. C), 96.9 (C-2), 82.9, 82.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 73.7 (C-4), 73.5 (C-5), 68.5, (C-6), 68.2 (C-8) 66.8, 66.7 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 53.3, 53.3 (CH₃ Rotamer a,b), 51.6 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.4 (C-7), 49.9 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.4 (C-9), 48.7 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a), 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.3 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 36.5 (C-3), 32.2, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.0, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 23.0 (N-Acetyl-CH₃), 21.2, 21.1 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.8, 20.7, 20.7 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,4,5,7,8,9-hexa-*O*-acetyl- α -methoxyneuraminsäure-2-yl)]}-glycinat (61)**

561 mg (1 mmol) (**23b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl- $\{N$ -[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 757 mg (0,73 mmol, 73% d. Th.)

$[\alpha]_D -9.4$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 1059.416713 (ber.: 1059.416930) Abweichung: 0,21 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.73 Hz, arom. H), 7.58-7.25 (m, 7 H, arom. H), 6.10 (bs, NH), 5.74 (bs, NH), 5.57-5.54 (m, 1 H, AcNH), 5.34-5.27 (m, 2 H, H-6, H-7), 4.83 (bs, 1 H, H-4), 4.46-3.75 (m, 13 H, H-5, H-8, H-9a, H-9b, CH Fmoc, Fmoc CH₂, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.73 (d, 3 H, J = 8.84 Hz, CO₂Me), 3.49 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.34-3.32 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.02-3.32 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.80-2.62 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.53-2.49 (m, H-3eq), 2.11-1.84 (m, 16 H, Acetyl-CH₃, H-3ax), 1.44 (d, 9 H, J = 9.35 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.4, 172.6, 170.9, 170.7, 170.5, 170.2, 170.2, 170.1, 170.1, 169.6, 168.0, 168.0 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.4, 146.3, 144.0, 144.0, 143.9, 141.3, 141.3, 127.8, 127.7, 127.1, 127.1, 125.2, 122.8, 122.7, 120.0 (arom. C), 98.9, 98.8 (C-2 Rotamer a,b), 83.0, 82.2 ((CH₃)₃ Rotamer a,b), 72.6, 72.6 (C-8 Rotamer a,b), 68.9, 68.9 (C-4 Rotamer a,b), 68.2, 68.2 (C-6 Rotamer a,b), 67.3, 67.2 (C-7 Rotamer a,b), 67.0, 66.7 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 63.5, 63.5 (O-CH₂ Rotamer a,b), 62.5 (C-9), 52.9 (CH₃), 51.6, 50.1 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 50.0, 49.8 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 49.3, 47.3 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2 (C-5), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.4 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 37.9, 37.9 (C-3 Rotamer a,b), 32.3, 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 23.2 (N-Acetyl-CH₃), 21.1 (Triazol-CH₂), 21.0, 20.9, 20.8 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)]}-glycinat (62)**

417 mg (1 mmol) (**24**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 822 mg (0,92 mmol, 92% d. Th.)

$[\alpha]_D$ -6.9 (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 916.358424 (ber.: 916.358687) Abweichung: 0,29 ppm

EA ber.: N 7.83% C 59,12% H 6,20%

gef.: N 7,23% C 59,35% H 6,33%

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.68 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.54-7.20 (m, 2 H, arom. H), 7.33-7.20 (m, 5 H, arom. H), 6.15 (t, J = 6.06 Hz, NH), 5.77 (t, J = 5.56 Hz, NH), 5.11-5.05 (m, 1 H, H-3), 5.00-4.95 (m, 1 H, H-4), 4.91-4.85 (m, 1 H, H-2), 4.40-3.72 (m, 12 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.63-3.56 (m, 1 H, H-5), 3.46-3.44 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.29-3.28 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.99-2.92 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.75-2.57 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 1.99, 1.94, 1.91 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.88 (d, 3 H, J = 6.32 Hz, Acetyl-CH₃), 1.40 (d, 9 H, J = 8.59 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.1, 172.3, 170.5, 170.0, 169.4, 169.3, 169.2, 169.2, 168.7 (C=O), 156.5, 156.5 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.4, 146.3, 143.9, 143.8, 143.8, 141.1, 141.1, 127.6, 127.6, 127.0, 127.0, 125.1, 122.7, 122.6, 119.8 (arom. C), 100.4 (C-1), 82.8, 82.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 72.4 (C-3), 71.7 (C-5), 70.8, 70.8 (C-2 Rotamer a,b), 68.1 (C-4), 67.7, 67.6 (O-CH₂ Rotamer a,b), 66.7, 66.6 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.6 (C-6), 51.4 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 49.7 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 49.6 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.6 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.0, 48.0 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.1, 47.0 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.3 (CH₂-NH-Fmoc), 32.0, 31.7 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 27.9, 27.9 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 20.9, 20.8 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.6, 20.4 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galactopyranosyl)]}-glycinat (63)**

417 mg (1 mmol) (**25b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 805 mg (0,9 mmol, 90% d. Th.)

$[\alpha]_D -4.9$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 916.358482 (ber.: 916.358687) Abweichung: 0,22 ppm

EA ber.: N 7.83% C 59,12% H 6,20%

gef.: N 7,48% C 59,06% H 6,29%

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.59-7.55 (m, 2 H, arom. H), 7.41-7.26 (m, 5 H, arom. H), 6.13 (t, J = 5.81 Hz, NH), 5.69 (t, J = 5.05 Hz, NH), 5.11-5.35 (bs, 1 H, H-4), 5.17-5.11 (m, 1 H, H-2), 4.97-4.91 (m, 1 H, H-3), 4.55-3.77 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.51 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.35 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.06-2.99 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.85-2.60 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.13-1.92 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.46 (d, 9 H, J = 8.84 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 170.4, 170.2, 170.1, 169.6, 169.5, 168.9 (C=O), 156.7, 156.7 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.4, 146.3, 144.1, 144.0, 144.0, 141.3, 141.3, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 123.1, 123.0, 120.0 (arom. C), 101.0 (C-1), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 70.9 (C-5), 70.7 (C-3), 68.5, 68.5 (C-2 Rotamer a,b), 67.6 (O-CH₂), 67.0 (C-4), 66.8 (Fmoc CH₂), 61.3, (C-6), 51.7 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.0 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 49.9 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.8 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.3, 48.3 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5 (CH₂-NH-Fmoc), 32.1, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.0, 20.9 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat (64)**

417 mg (1 mmol) (**27b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 796 mg (0,89 mmol, 89% d. Th.)

$[\alpha]_D -1.0$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 916.358472 (ber.: 916.358687) Abweichung: 0,23 ppm

EA ber.: N 7,83% C 59,12% H 6,20%

gef.: N 7,64% C 58,51% H 6,34%

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.58-7.54 (m, 2 H, arom. H), 7.38-7.24 (m, 5 H, arom. H), 6.13 (t, J = 6.06 Hz, NH), 5.71-5.70 (m, NH), 5.16-5.09 (m, 1 H, H-3), 5.06-4.99 (m, 1 H, H-4), 4.95-4.90 (m, 1 H, H-2), 4.58-3.57 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.49 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.34-3.33 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.07-2.97 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.80-2.62 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.04-1.91 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.44 (d, 9 H, J = 8.34 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 170.6, 170.1, 169.6, 169.4, 169.4, 168.8 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.5, 146.4, 144.0, 143.9, 143.9, 141.3, 141.2, 127.8, 127.7, 127.1, 127.1, 125.2, 122.9, 122.8, 120.0 (arom. C), 100.5 (C-1), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 72.5 (C-3), 71.9 (C-5), 71.0, 70.9 (C-2 Rotamer a,b), 68.2 (C-4), 67.7 (O-CH₂), 66.9, 66.8 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.8 (C-6), 51.6 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 49.9 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 49.8 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.8 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.2, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5 (CH₂-NH-Fmoc), 32.1, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.0, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.0, 20.9 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galactopyranos-2-yl)]]-glycinat (65)**

417 mg (1 mmol) (**28b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 840 mg (0,94 mmol, 94% d. Th.)

$[\alpha]_D +2.2$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 916.358395 (ber.: 916.358687) Abweichung: 0,32 ppm

EA ber.: N 7,83% C 59,12% H 6,20%

gef.: N 7,68% C 58,74% H 6,46%

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.57-7.52 (m, 2 H, arom. H), 7.38-7.24 (m, 5 H, arom. H), 6.13 (t, J = 6.06 Hz, NH), 5.71 (t, J = 5.31 Hz, NH), 5.33 (t, 1 H, J = 2.78 Hz, H-4), 5.15-5.09 (m, 1 H, H-2), 4.95-4.89 (m, 1 H, H-3), 4.51-3.74 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.49 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.33-3.32 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.04-2.97 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.80-2.62 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.12-1.90 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.44 (d, 9 H, J = 8.59 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 170.4, 170.2, 170.0, 169.5, 169.5, 168.8 (C=O), 156.6, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.4, 146.3, 144.0, 143.9, 143.9, 141.3, 141.2, 127.7, 127.7, 127.1, 127.1, 125.2, 122.9, 122.8, 119.9 (arom. C), 100.9 (C-1), 82.9, 82.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 70.8 (C-5), 70.6 (C-3), 68.5, 68.4 (C-2 Rotamer a,b), 67.6 (O-CH₂), 66.9 (C-4), 66.7 (Fmoc CH₂), 61.2 (C-6), 51.6 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 49.9 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 49.8 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.7 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.2, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4 (CH₂-NH-Fmoc), 32.1, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.0, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.0, 20.9 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.6, 20.6, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranos-4-yl)]}-glycinat (66)**

666 mg (1 mmol) (**31b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 948 mg (0,83 mmol, 83% d. Th.)

$[\alpha]_D +24.8$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 1164.421695 (ber.: 1164.421287) Abweichung: 0,35 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.01 (d, 2 H, J = 7.83 Hz, arom. H), 7.92-7.89 (m, 4 H, arom. H), 7.81-7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.74 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.60-7.47 (m, 5 H, arom. H), 7.43-7.17 (m, 14 H, arom. H), 6.17 (t, J = 5.81 Hz, NH), 5.91-5.81 (m, 1 H, H-3), 5.77 (t, J = 5.31 Hz, NH), 5.70-5.63 (m, 1 H, H-4), 5.55-5.49 (m, 1 H, H-2), 4.79-3.75 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.55-3.47 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.37-3.35 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.74-2.47 (m, 4 H, Triazol-CH₂ Triazol-CH₂-CH₂), 1.48 (d, 9 H, J = 11.12 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 172.4, 169.6, 168.9, 166.1, 165.8, 165.8, 165.2, 165.2 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.4, 146.3, 144.1, 144.0, 143.9, 141.3, 141.2, 133.8, 133.7, 133.6, 133.3, 129.9, 129.8, 129.5, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 122.7, 122.7, 120.0 (arom. C), 101.0, 101.0 (C-1 Rotamer a,b), 83.0, 82.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 72.6 (C-3), 72.5, 72.4 (C-5 Rotamer a,b), 71.7 (C-2), 68.2 (C-4), 67.9, 67.8 (O-CH₂ Rotamer a,b), 67.0, 66.8 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 62.9 (C-6), 51.7 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.3 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 49.9 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.8 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.3, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.5 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.0, 31.7 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 20.7, 20.6 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-galactopyranos-4-yl)]}-glycinat (67)**

666 mg (1 mmol) (**32b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 80:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 880 mg (0,77 mmol, 77% d. Th.)

$[\alpha]_D +43.6$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 1164.421530 (ber.: 1164.421287) Abweichung: 0,21 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.08 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 8.00 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.92-7.89 (m, 2 H, arom. H), 7.77-7.75 (m, 5 H, arom. H), 7.64-7.19 (m, 18 H, arom. H), 6.16 (t, J = 5.04 Hz, NH), 5.99-5.96 (m, 1 H, H-4), 5.81-5.74 (m, 1 H, H-2), 5.62-5.54 (m, 1 H, H-3), 4.77-3.78 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.55-3.48 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.36 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.74-2.43 (m, 4 H, Triazol-CH₂, Triazol-CH₂-CH₂), 1.47 (d, 9 H, J = 12.38 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 172.4, 171.7, 169.6, 168.9, 168.7, 166.0, 165.6, 165.5, 165.4 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.4, 146.3, 144.1, 144.0, 143.9, 141.4, 141.3, 133.8, 133.7, 133.5, 133.4, 130.0, 129.8, 129.7, 129.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 122.7, 122.7, 120.0 (arom. C), 101.3, 101.2 (C-1 Rotamer a,b), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 71.6, 71.4 (C-5 Rotamer a,b), 69.6 (C-3), 68.0, 68.9 (C-2 Rotamer a,b), 68.1 (C-4), 67.8, 67.7 (O-CH₂ Rotamer a,b), 67.0, 66.8 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 62.0 (C-6), 51.7 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.1 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 50.0 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.7 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.3, 48.3 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.3 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5, 39.5 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.0, 31.7 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 20.6, 20.5 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (68)**

417 mg (1 mmol) (**29b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 858 mg (0,96 mmol, 96% d. Th.)

$[\alpha]_D -7.4$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 916.358122 (ber.: 916.358687) Abweichung: 0,62 ppm

EA ber.: N 7.83% C 59,12% H 6,20%

gef.: N 7,64% C 59,19% H 6,30%

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.58-7.54 (m, 2 H, arom. H), 7.38-7.24 (m, 5 H, arom. H), 6.12 (t, J = 6.06 Hz, NH), 5.71 (t, J = 5.56 Hz, NH), 5.15-5.09 (m, 1 H, H-3), 5.04-4.99 (m, 1 H, H-4), 4.95-4.90 (m, 1 H, H-2), 4.45-3.61 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.50-3.49 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.35-3.33 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.04-2.96 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.80-2.62 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.04-1.91 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.44 (d, 9 H, J = 8.84 Hz C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 170.6, 170.1, 169.6, 169.4, 169.4, 168.8 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.5, 146.4, 144.0, 143.9, 143.9, 141.3, 141.2, 127.8, 127.7, 127.1, 127.1, 125.2, 122.9, 122.8, 120.0 (arom. C), 100.5 (C-1), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 72.5 (C-3), 71.9 (C-5), 71.0, 70.9 (C-2 Rotamer a,b), 68.2 (C-4), 67.7 (O-CH₂), 66.9, 66.8 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.8 (C-6), 51.6 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 49.9 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 49.8 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.8 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.2, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5 (CH₂-NH-Fmoc), 32.1, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.0 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.0, 20.9 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

***tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat (69)**

417 mg (1 mmol) (**30b**) werden mit 477 mg (1 mmol) *tert*-Butyl-*{N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl](pentylamido-4-in)-glycinat, 25 mg (0,1 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 20 mg (0,1 mmol) Natriumascorbat nach AAV4 umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform:Methanol 60:1). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 831 mg (0,93 mmol, 93% d. Th.)

$[\alpha]_D +33.9$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 916.35870 (ber.: 916.358687) Abweichung: 0,3 ppm

EA ber.: N 7,83% C 59,12% H 6,20%

gef.: N 8,30% C 58,88% H 6,13%

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.59-7.55 (m, 2 H, arom. H), 7.40-7.26 (m, 5 H, arom. H), 6.12 (t, J = 6.06 Hz, NH), 5.69 (t, J = 5.31, NH), 5.35 (bs, 1 H, H-4), 5.17-5.11 (m, 1 H, H-2), 4.96-4.91 (m, 1 H, H-3) 4.52-3.77 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.51 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.35 (d, 2 H, J = 4.80 Hz CH₂-NH-Fmoc), 3.05-2.98 (m, 2 H, (Triazol-CH₂), 2.82-2.65 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.12, 2.01, 1.94, 1.92 (4 s, Acetyl-CH₃), 1.45 (d, 9 H, J = 8.84 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 172.5, 170.4, 170.2, 170.1, 169.6, 169.5, 168.9, (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.5, 146.5 144.0, 144.4, 141.3, 143.9, 141.3, 141.3 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 123.0, 122.9, 120.0, (arom. C), 101.0 (C-1), 83.0, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 70.9 (C-5), 70.7 (C-3), 68.5, 68.5 (C-2 Rotamer a,b), 67.7 (O-CH₂), 67.0 (C-4), 66.8 (Fmoc CH₂), 61.3 (C-6), 51.7 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.0 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 49.9 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.8 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.3, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5 (CH₂-NH-Fmoc), 32.1, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 28.1, 28.1 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 21.0, 21.0 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

Zu Kapitel 2.3.3.2

Pentafluorphenyl-{*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -*D*-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat (70)

411 mg (0,5 mmol) (41) werden nach AAV5 entschützt und anschließend nach AAV 6 mit 92 mg Pentafluorphenol und 108 μ L DIC umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 270 mg (0,29 mmol, 58% d. Th.)

$[\alpha]_D +11.9$ (c = 0.50 CHCl₃)

Bei der Vermessung des Pfp-Esters via FT-ICR-MS konnte nur das Hydrolyseprodukt detektiert werden.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.60-7.56 (m, 2 H, arom. H), 7.39-7.19 (m, 5 H, arom. H), 6.10 (bs, NH), 5.79-5.55 (m, 2 H, H-1, H-3), 5.10 (t, 1 H, J_{1,2} = 8.59 Hz, H-2), 4.91-4.81 (m, 1 H, H-4), 4.52-4.02 (m, 8 H, H-4, H-5, H-6a,b, CH Fmoc, Fmoc CH₂, N-CH₂-C=O), 3.88-3.61 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.51-3.30 (m, 5 H, CH₂-NH-Fmoc, O-CH₃), 3.03 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.86-2.69 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.10-1.91 (m, 9 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.2, 173.0, 170.8, 169.9, 169.4, 166.5 (C=O), 156.8 (C=O Fmoc), 143.9, 143.9, 141.3, 127.9, 127.8, 127.2, 125.3, 125.2, 120.1 (arom. C), 101.3 (C-1), 72.4.5, 72.4 (C-3 Rotamer a,b) 71.9 (C-2), 68.8, 68.7 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 67.0 (C-4), 64.0 (C-5), 61.9, 61.9 (C-6 Rotamer a,b), 57.4 (O-CH₃), 49.5, 49.1 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 48.4 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.7 (CH₂-NH-Fmoc), 31.6 (Triazol-CH₂-CH₂), 23.4 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.6, 20.3 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

Pentafluorphenyl- $\{N$ -[2-(N -fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -*D*-mannopyranos-6-yl)]}-glycinat (71)

411 mg (0,5 mmol) (**42**) werden nach AAV5 entschützt und anschließend nach AAV 6 mit 92 mg Pentafluorphenol und 108 μ L DIC umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 322 mg (0,35 mmol, 69% d. Th.)

$[\alpha]_D +4.9$ (c = 0.50 CHCl₃)

Bei der Vermessung des Pfp-Esters via FT-ICR-MS konnte nur das Hydrolyseprodukt detektiert werden.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.38 Hz, arom. H), 7.56-7.47 (m, 3 H, arom. H), 7.36 (t, 2 H, J = 7.12 Hz, arom. H), 7.28-7.26 (m, 2 H, arom. H), 6.13 (bs, NH), 5.97 (bs, NH), 5.28-5.26 (m, 1 H, H-1), 5.19 (bs, 1 H, H-3), 5.05-5.02 (m, 1 H, H-2), 4.59-4.08 (m, 9 H, H-4, H-5, H-6a,b, CH Fmoc, Fmoc CH₂, N-CH₂-C=O), 3.76-3.37 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 3.05-2.73 (m, 7 H, O-CH₃, Triazol-CH₂), 2.13, 2.05, 1.97 (3s, 9 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.3, 170.2, 170.1, 170.0, 169.9 (C=O), 157.8 (C=O Fmoc), 143.9, 143.9, 143.8, 143.8, 141.3, 127.9, 127.2, 125.1, 120.1 (arom. C), 98.5, 98.5 (C-1 Rotamer a,b), 69.4 (C-3) 69.1, 69.0 (C-2 Rotamer a,b), 67.4 (C-4), 67.1, 67.1 (C-5 Rotamer a,b), 67.0, 67.0 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 55.3 (O-CH₃), 49.1, 49.1 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.1 (C-6), 48.3, 48.3 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4, 39.4 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 31.9, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.9 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.8, 20.8, 20.7 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

Pentafluorphenyl- $\{N$ -[2-(N -fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (72)

426 mg (0,5 mmol) (**43**) werden nach AAV5 entschützt und anschließend nach AAV 6 mit 92 mg Pentafluorphenol und 108 μ L DIC umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 284 mg (0,30 mmol, 59% d. Th.)

$[\alpha]_D +10.0$ (c = 0.50 CHCl₃)

Bei der Vermessung des Pfp-Esters via FT-ICR-MS konnte nur das Hydrolyseprodukt detektiert werden.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.63 Hz. arom. H), 7.58-7.53 (m, 2 H, arom. H), 7.37 (t, 2 H, J = 7.38 Hz, arom. H), 7.31-7.26 (m, 3 H, arom. H), 6.11 (bs, NH), 5.80-5.78 (bs, NH), 5.33-5.15 (m, 2 H, H-1, H-3), 5.01-4.85 (m, 1 H, H-2), 4.47-4.02 (m, 9 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-4, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.56-3.35 (m, 4 H, CH₂-NH-Fmoc, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.03-2.99 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.77-2.50 (m, 4 H, Triazol-CH₂-CH₂, S-CH₂), 2.15-1.87 (m, 12 H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 172.9, 170.4, 170.2, 169.8, 169.7 (C=O), 157.6 (C=O Fmoc), 143.9, 143.9, 141.3, 141.3, 127.9, 127.8, 127.2, 127.2, 125.3, 125.1, 120.0 (arom. C), 84.2, 84.1 (C-1 Rotamer a,b), 75.2 (C-3 Rotamer a,b), 71.8 (C-2), 68.0 (C-4), 67.2 (C-5), 67.0 (Fmoc CH₂), 50.1 (N-CH₂-C=O), 49.3 (C-6), 48.9 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 47.3, 47.3 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4 (CH₂-NH-Fmoc), 32.0, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 24.7, 24.7 (S-CH₂ Rotamer a,b), 20.8, 20.8 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.8, 20.7, 20.6, 20.6 (Acetyl-CH₃), 14.9, 14.9 (SEt CH₃ Rotamer a,b).

3. Experimenteller Teil

Pentafluorphenyl- $\{N$ -[2-(N -fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat (73)

426 mg (0,5 mmol) (**44**) werden nach AAV5 entschützt und anschließend nach AAV 6 mit 92 mg Pentafluorphenol und 108 μ L DIC umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 342 mg (0,36 mmol, 71% d. Th.)

$[\alpha]_D +17.1$ (c = 0.50 CHCl₃)

Bei der Vermessung des Pfp-Esters via FT-ICR-MS konnte nur das Hydrolyseprodukt detektiert werden.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, 2 H, J = 6.8 Hz, arom. H), 7.58-7.53 (m, 2 H, arom. H), 7.37-7.26 (m, 5 H, arom. H), 6.23-6.19 (m, 1 H, H-1), 5.75 (bs, NH), 5.43-5.39 (m, 1 H, H-3), 5.04-4.94 (m, 1 H, H-2), 4.72-4.68 (m, 1 H, H-4), 4.50-4.09 (m, 10 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-5, H-6a,b, S-CH₂, N-CH₂-C=O), 3.59-3.38 (m, 4 H, CH₂-NH-Fmoc, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.04-2.54 (m, 4 H, Triazol-CH₂, Triazol-CH₂-CH₂), 2.06-1.98 (m, 12 H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.1, 170.3, 170.3, 170.3, 169.8, 169.8 (C=O), 157.4 (C=O Fmoc), 143.9, 143.9, 141.4, 141.3, 127.9, 127.9, 127.2, 125.0, 120.1 (arom. C), 88.7, 88.7 (C-1 Rotamer a,b), 70.1, (C-3), 69.7 (C-2), 69.4 (C-4), 69.2 (C-5), 66.9, 66.9 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.1, 51.1 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 48.9 (C-6), 48.4 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.3 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.2, 39.2 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.0, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 22.6 (S-CH₂), 20.8 (Triazol-CH₂), 20.7, 20.7, 20.5, 20.5 (Acetyl-CH₃), 14.3 (SEt CH₃).

3. Experimenteller Teil

Pentafluorphenyl- $\{N$ -[2-(N -fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-gluco-pyranosyl)]}-glycinat (74)

425 mg (0,5 mmol) (**45**) werden nach AAV5 entschützt und anschließend nach AAV 7 mit 154 mg (0,55 mmol) Pentafluorphenoltrifluoracetat umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 298 mg (0,31 mmol, 62% d. Th.)

$[\alpha]_D -12.5$ ($c = 1.00$ CHCl₃)

Bei der Vermessung des Pfp-Esters via FT-ICR-MS konnte nur das Hydrolyseprodukt detektiert werden.

m/z (FT-ICR-MS) $[M+Na] = 982.254063$ (ber.: 982,254063) Abweichung: 0,99ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.76 (d, 2 H, $J = 7.58$ Hz, arom. H), 7.65-7.55 (m, 3 H, arom. H), 7.39 (t, 2 H, $J = 7.33$ Hz, arom. H), 7.32-7.27 (m, 2 H, arom. H), 5.95- 5.68 (m, 2 H, H-1, NH), 5.51-5.13 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.48-3.91 (m, 8 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-5, H6a,b, N-CH₂-C=O), 3.78-3.47 (m, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.37-3.30 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.12-2.98 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.09-2.49 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.07-1.83 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 171.0, 170.4, 169.8, 169.8, 169.4 (C=O), 157.1 (C=O Fmoc), 145.8, 144.2, 144.1, 141.7, 141.6, 141.2, 140.0, 139.9, 139.6, 139.5, 137.5, 137.1, 136.2, 128.2, 127.5, 125.4, 125.4, 120.4 (arom. C), 86.1 (C-1), 75.5, 75.4, (C-3 Rotamer a,b), 73.0, 72.9 (C-2 Rotamer a,b), 70.7, 70.6 (C-4 Rotamer a,b), 68.1, 68.0 (C-5 Rotamer a,b), 67.3 (Fmoc CH₂), 61.9, 61.9 (C-6 Rotamer a,b), 49.4 (N-CH₂-C=O), 48.7 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 47.5 (CH Fmoc), 40.0 (CH₂-NH-Fmoc), 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂), 21.4, 21.1 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 21.0, 20.9, 20.8, 20.8, 20.4 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

Pentafluorphenyl-*{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-galactopyranosyl)]}*-glycinat (75)

425 mg (0,5 mmol) (**46**) werden nach AAV5 entschützt und anschließend nach AAV 7 mit 154 mg (0,55 mmol) Pentafluorphenoltrifluoracetat umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 312 mg (0,33 mmol, 65% d. Th.)

$[\alpha]_D -0.8$ ($c = 1.00$ CHCl₃)

Bei der Vermessung des Pfp-Esters via FT-ICR-MS konnte nur das Hydrolyseprodukt detektiert werden.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73-7.65- (m, 3 H, arom. H), 7.55-7.52 (m, 2 H, arom. H), 7.36 (t, 2 H, $J = 7.07$ Hz, arom. H), 7.27-7.25 (m, 2 H, arom. H), 6.03 (t, $J = 5.31$ Hz, NH), 5.79-5.69 (m, 1 H, H-1), 5.53-5.45 (m, 2 H, H-3), 5.23-5.07 (m, 1 H, H-3), 4.62-3.51 (m, 11 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-4, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, CH₂-NH-Fmoc), 3.35 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc,), 3.05 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.88-2.42 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.19-1.82 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 175.4, 172.1, 170.8, 170.8, 170.7, 170.4, 170.0, 169.4, 169.3, 168.1, (C=O), 157.1, 156.9 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 147.0, 143.9, 143.8, 141.3, 139.8, 139.7, 139.2, 139.2, 133.5, 132.4, 133.2, 132.2, 127.8, 127.2, 125.2, 125.1, 120.0 (arom. C), 86.3 (C-1), 74.0 (C-5), 70.8, 70.8 (C-4 Rotamer a,b), 68.4 (C-2), 68.0 (C-3), 67.1, 66.9 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.4, 61.3 (C-6 Rotamer a,b), 50.9, 49.4 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.2, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4, 39.2 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 22.1 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.6, 20.5, 20.2 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-desoxy-β-D-glucosaminopyranosyl)]}-glycinat (76)

425 mg (0,5 mmol) (**47**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 6% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 325 mg (0,41 mmol, 82% d. Th.)

$[\alpha]_D -10.2$ (c = 0.50 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 815.286077 (ber.: 815.285857) Abweichung: 0,27 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, 2 H, J = 7.63 Hz, arom. H), 7.62-7.56 (m, 2 H, arom. H), 7.44-7.35 (m, 3 H, arom. H), 7.30-7.26 (m, 2 H, arom. H), 6.12-6.05 (m, 1 H, H-1), 5.98 (t, J = 5.85 Hz, NH), 5.72-5.63 (m, 1 H, H-3), 5.49 (bs, 1 H, H-4), 4.74-4.65 (m, 1 H, H-2), 4.35-3.73 (m, 8 H, Fmoc CH₂, H-5, H-6a,b, CH Fmoc. N-CH₂-C=O), 3.49-3.44 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.33-3.30 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.04-2.98 (m, 2 H, (Triazol-CH₂), 2.75-2.46 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.16-1.93 (m, 9 H, Acetyl-CH₃), 1.81-1.79 (m, 3 H, N-Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.1, 172.4, 171.2, 169.9, 169.6, 169.2, 168.8, 168.1 (C=O), 156.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.8, 144.0, 143.9, 141.3, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.2, 122.6, 122.5, 120.0 (arom. C), 92.1 (C-1) 71.9 (C-5), 70.1 (C-4 Rotamer a,b), 67.0, 66.8 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 66.2 (C-3), 61.1 (C-6), 51.6 (C-2), 49.8 (N-CH₂-C=O), 49.2, 48.3 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6, 39.5 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 21.0 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 21.0, 20.9 (N-Acetyl-CH₃), 20.7, 20.6, 20.5, 20.3 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-desoxy-β-D-galactosaminopyranosyl)]}-glycinat (77)

425 mg (0,5 mmol) (**48**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 6% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 301 mg (0,38 mmol, 77% d. Th.)

$[\alpha]_D -2.9$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 815.286354 (ber.: 815.285857) Abweichung: 0,61 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.78-7.71 (m, 3 H, arom. H), 7.57-7.51 (m, 2 H, arom. H), 7.37-7.24 (m, 4 H, arom. H), 6.12-5.78 (m, 2 H, H-1, H3), 5.48-5.27 (m, 2 H, H-2, H-4), 4.76-3.50 (m, 10 H, Fmoc CH₂, H-5, H-6a,b, CH Fmoc. N-CH₂-C=O, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.45-3.37 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.11-2.98 (m, 2 H, (Triazol-CH₂), 2.83-2.62 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.10-1.69 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.0, 173.0, 172.2, 170.7, 170.7 170.6, 170.4, 170.4, 163.1 (C=O), 156.9 (C=O Fmoc), 147.1, 146.3 144.0, 143.9, 141.6, 141.3, 127.8, 127.3, 127.2, 127.1, 125.1, 125.1, 124.5 120.0, (arom. C), 86.7 (C-1), 73.6 (C-5), 70.2, 70.2 (C-4 Rotamer a,b), 67.0 (C-3), 66.4, 66.1 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.6, 60.6 (C-6), 52.8 (N-CH₂-C=O a), 51.2 (C-2), 50.3 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 47.4, 47.3 (CH Fmoc, Rotamer), 39.4 (CH₂-NH-Fmoc), 32.4, 31.7(Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b) 22.6 (N-Acetyl-CH₃), 21.1 (Triazol-CH₂), 20.6, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-desoxy-β-D-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat (78)

425 mg (0,5 mmol) (**49**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 317 mg (0,40 mmol, 80% d. Th.)

$[\alpha]_D -3.8$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 816.270208 (ber.: 816.269872) Abweichung: 0,41 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.76-7.73 (m, 2 H, arom. H), 7.64-7.47 (m, 3 H, arom. H), 7.39-7.36 (m, 2 H, arom. H), 3.28 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 6.30-6.21 (m, NH), 6.18-6.07 (m, 1 H, H-1), 5.78-5.66 (m, 1 H, H-3), 5.17-5.10 (m, 1 H, H-4), 4.63-4.03 (m, 9 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-2, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.77-3.49 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.35-3.34 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.04-2.88 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.78-2.41 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.08-1.80 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.4, 171.9, 171.4, 170.7, 169.7, 169.5, 168.4, 168.4 (C=O), 157.0, 156.8 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.7, 144.0, 144.0, 141.3, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2, 125.3, 121.3, 120.1 (arom. C), 91.6, 91.6 (C-1 Rotamer a,b), 72.7 (C-5), 72.1, 70.0 (C-3 Rotamer a,b), 68.1 (C-4), 67.1, 67.0 (Fmoc CH₂), 62.9, 62.7 (C-2 Rotamer a,b), 61.5, (C-6), 51.7, 49.3 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.2, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5 (CH₂-NH-Fmoc), 32.2, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 21.1 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.8, 20.6, 20.6, 20.3 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -*D*-galactopyranos-2-yl)]}-glycinat (**79**)

425 mg (0,5 mmol) (**50**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 310 mg (0,39 mmol, 78% d. Th.)

$[\alpha]_D +13.3$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 816.269761 (ber.: 816.269872) Abweichung: 0,14 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.76-7.73 (m, 2 H, arom. H), 7.66-7.54 (m, 2 H, arom. H), 7.39-7.15 (m, 5 H, arom. H), 6.28-6.09 (m, 1 H, H-1), 5.95-5.88 (m, 1 H, NH), 5.70-5.60 (m, 1 H, H-4), 5.51-5.50 (m, 1 H, H-3), 4.92-3.74 (m, 9 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-2, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.48 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.33 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.06-2.89 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.83-2.45 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.18-1.82 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.6, 171.8, 170.7, 170.7, 170.2, 169.7, 169.6, 168.6 (C=O), 157.2, 157.0 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.1, 146.1, 143.8, 143.8, 141.3, 127.8, 127.3, 127.2, 125.2, 125.1, 124.5, 123.4, 120.1 (arom. C), 91.8 (C-1), 71.9 (C-5), 70.0 (C-3), 67.2, 67.2 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 66.3, 66.2 (C-4 Rotamer a,b), 61.2, 61.1 (C-6 Rotamer a,b), 60.3 (C-2), 50.6 (N-CH₂-C=O), 49.3, 49.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4, 39.3 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.1, 31.6 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 21.5 (Triazol-CH₂), 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 10.5, 10.2 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,4,6-tetra-O-acetyl-3-desoxy-D-glucopyranos-3-yl)]}-glycinat (80)

425 mg (0,5 mmol) (**51**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 357 mg (0,45 mmol, 91% d. Th.)

m/z (FT-ICR-MS) [M+H] = 794.287898 (ber.: 794.287928) Abweichung: 0,02 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73-7.72 (m, 2 H, arom. H), 7.56 (bs, 3 H, arom. H), 7.35 (bs, 2 H, arom. H), 7.26 (bs, 2 H, arom. H), 6.38-6.10 (m, 1 H, H-1), 5.84-5.37 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.71-3.78 (m, 8 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.74-3.48 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.33 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.98 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.74-2.41 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.18-1.81 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.7, 170.9, 169.5, 165.5, 169.2, 169.1, 169.0, 168.7, 168.7 (C=O), 157.0, 157.0 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.6, 146.5, 143.9, 143.8, 143.8, 141.4, 141.3, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2, 125.2, 124.6, 122.4, 120.1 (arom. C), 92.2 (C-1β), 88.6 (C-1α), 73.7, 70.3, 70.3 (C-5 α,β Rotamer a,b), 69.2, 69.2 (C-2 α,β), 68.3, 67.3, 67.3 (C-3 α,β Rotamer a,b), 67.2, 67.1 (Fmoc CH₂), 64.7 (C-4), 61.6, 61.6, 61.5, 61.4, (C-6 α,β Rotamer a,b), 50.6, 49.3 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.2, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4, 39.1 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.3, 32.2, 32.2, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ α,β Rotamer a,b), 20.9, 20.8 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.8, 20.7, 20.7, 20.7, 20.4, 20.3, 20.1 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,4,6-tetra-O-acetyl-3-desoxy-β-D-galactopyranos-3-yl)]}-glycinat (81)

425 mg (0,5 mmol) (**52**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 298 mg (0,38 mmol, 75% d. Th.)

$[\alpha]_D +16.4$ (c = 0.25 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 816.270345 (ber.: 816.269872) Abweichung: 0,58 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.59-7.57 (m, 2 H, arom. H), 7.39-7.35 (m, 3 H, arom. H), 7.30-7.26 (m, 2 H, arom. H), 6.46-6.45 (m, NH), 6.03 (t, J = 6.06 Hz, NH), 5.83-5.68 (m, 2 H, H-1, H-2), 5.49-5.42 (m, 1 H, H-4), 5.06-5.01 (m, 1 H, H-3), 4.42-3.31 (m, 12 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 3.04-2.93 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.79-2.50 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.10-1.99-1.82 (m, 12 H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.0, 172.2, 170.4, 169.5, 169.2, 169.1, 168.9, 168.8 (C=O), 1556.7, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 147.2, 147.1, 144.1, 144.0, 144.0, 141.3, 127.8, 127.7, 127.1, 127.1, 125.2, 121.2, 120.0 (arom. C), 92.7 (C-1), 72.9 (C-5), 68.3, 68.2 (C-4 Rotamer a,b), 66.9 (C-2), 67.6 (Fmoc CH₂), 61.7 (C-2 Rotamer a,b), 61.2, (C-6), 51.6, 49.9 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.2, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.8, 39.4 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.9 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.7, 20.5, 20.4 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,6-tetra-O-acetyl-4-desoxy-β-D-galactopyranos-4-yl)]}-glycinat (82)

425 mg (0,5 mmol) (**53**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 286 mg (0,36 mmol, 72% d. Th.)

$[\alpha]_D +64.8$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+H] = 794.288243 (ber.: 794.287928) Abweichung: 0,40 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.79-7.71 (m, 3 H, arom. H), 7.55-7.54 (m, 2 H, arom. H), 7.37-7.26 (m, 4 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 6.53-6.43 (m, 1 H, NH), 5.99-5.79 (m, 1 H, H-1), 5.64-5.07 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.73-3.69 (m, 8 H, H-5, H-6a,b, Fmoc CH₂, CH Fmoc, N-CH₂-C=O), 3.51-3.30 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 3.09 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.87-2.48 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.17-1.80 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.6, 171.8, 170.3, 170.5, 170.4, 170.4, 170.2, 169.9, 168.9, 168.6 (C=O), 156.9 (C=O Fmoc), 146.9, 143.9, 143.9, 141.3, 127.9, 127.8, 127.1, 125.2, 125.1, 123.3, 120.0, (arom. C), 89.5 (C-1), 67.7 (C-5), 67.1 (C-3 Rotamer a,b), 67.0, (Fmoc CH₂) 66.3 (C-2), 61.4 (C-6), 58.9, 58.9 (C-4 Rotamer a,b), 49.1 (N-CH₂-C=O), 48.1, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.1, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5 (CH₂-NH-Fmoc), 32.0, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.8 ((Acetyl-CH₃)), 20.8, 20.7 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.6, 20.5, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (83)

425 mg (0,5 mmol) (**54**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 310 mg (0,39 mmol, 78% d. Th.)

$[\alpha]_D +11.7$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 794.288451 (ber.: 794.287928) Abweichung: 0,66 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74-7.73 (m, 3 H, arom. H), 7.55-7.51 (m, 2 H, arom. H), 7.36-7.26 (m, 4 H, arom. H), 6.22-5.85 (m, 1 H, NH), 5.51-5.44 (m, 1 H, H-1), 5.30-5.17 (m, 1 H, H-3), 5.11-5.01 (m, 1 H, H-2), 4.78 (t, 1 H, J = 9.09 Hz, H-4), 4.62-3.90-4.27 (m, 8 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-6a,b, N-CH₂-C=O, H-5), 3.49-3.32 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 3.08-2.81 (m, 4 H, Triazol-CH₂, Triazol-CH₂-CH₂), 2.06-1.97 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.1, 172.0, 170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 170.0, 169.7, 169.6, 169.5 (C=O), 156.4, 156.3 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 145.1, 143.8, 143.7, 142.4, 141.3, 128.1, 127.9, 125.5, 125.1, 120.1, 120.1 (arom. C), 91.8 (C-1), 72.4 (C-5), 72.4 (C-3), 69.9, 69.8 (C-2 Rotamer a,b), 68.8 (C-4), 67.3, 67.2, (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.8 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 51.6 (C-6), 50.4 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.2, 48.9 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.1 (CH Fmoc), 39.3, 39.3 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 31.6, 31.3 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.7 (Triazol-CH₂), 20.6, 20.5, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat (84)

425 mg (0,5 mmol) (**55**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 294 mg (0,37 mmol, 74% d. Th.)

$[\alpha]_D +42.6$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+H] = 794.288559 (ber.: 794.287928) Abweichung: 0,80 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.65 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.51-7.48 (m, 2 H, arom. H), 7.31-7.15 (m, 5 H, arom. H), 6.23 (bs, 1 H, H-1), 5.99 (t, J = 5.81 Hz, NH), 5.66 (t, J = 5.56 Hz, NH) 5.31-5.54 (d, 1 H, J = 19.7 Hz, H-4), 5.23-5.20 (m, 2 H, H-3, H-2), 4.43-3.96 (m, 6 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-5, H-6a,b), 3.88-3.82 (m, 2 H, N-CH₂-C=O), 3.46-3.36 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.26-3.23 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.96-2.89 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.70-2.52 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.06-1.88 (m, 12 H, Acetyl-CH₃), 1.38 (d, 9 H, J = 9.85 Hz, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.4, 171.9, 170.4, 170.4, 170.2, 170.2, 169.4 (C=O), 157.2, 157.1 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 145.4, 143.9, 143.8, 143.7, 141.5, 141.3, 128.0, 127.9, 127.2, 125.1, 125.0, 124.5, 120.1 (arom. C), 89.5 (C-1), 69.3, 69.3 (C-5 Rotamer a,b), 68.4 (C-3), 68.0, 67.4 (C-2 Rotamer a,b), 67.4, 67.1, (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 66.3 (C-4), 51.8, 50.5 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.2 (C-6), 49.0 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 47.1 (CH Fmoc), 39.3, 39.1 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 29.5, 29.4 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.8 (Triazol-CH₂), 20.6, 20.6, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-O-acetyl-6-desoxy-β-D-glucosaminopyranos-6-yl)]}-glycinat (85)

425 mg (0,5 mmol) (**56**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 6% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 320 mg (0,4 mmol, 81% d- Th.)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 815.285578 (ber.: 815.285857) Abweichung: 0,34 ppm

$[\alpha]_D +25.7$ (c = 1.00 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.64 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.47 (bs, 2 H, arom. H), 7.27-7.16 (m, 5 H, arom. H), 6.08 (bs, NH), 5.93-5.90 (m, 1 H, H-1), 5.73 (bs, NH), 5.09-5.06 (m, 1 H, H-3), 4.73 (t, 1 H, J = 9.60 Hz, H-4), 4.43-3.81 (m, 9 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-2, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.38 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.24 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.91-2.88 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.71-2.51 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 1.95-1.79 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.2, 172.5, 171.5, 170.3, 170.3, 169.5, 169.4, 169.3, 168.8, 168.6, 168.6 (C=O), 156.6, 156.6 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 144.0, 144.0, 143.9, 143.8, 141.2, 141.2, 127.7, 127.7, 127.1, 127.0, 125.2, 125.1, 123.2, 120.3, 120.0, 119.9 (arom. C), 90.2, 90.1 (C-1 Rotamer a,b), 82.9, 82.2 (C(CH₃)₃ Rotamer a,b), 70.5, 70.4 (C-3 Rotamer a,b), 70.2, 70.2 (C-5 Rotamer a,b), 69.1 (C-4), 69.0 (C-6), 66.9, 66.7, (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.5 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.8 (C-2 Rotamer a), 50.3, (N-CH₂-C=O Rotamer b) 49.7 (C-2 Rotamer b), 49.2, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4, 39.3 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.2, 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 22.9 (N-Acetyl-CH₃), 20.9, 20.9 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.7, 20.6, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-1-thio-β-D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (86)

450 mg (0,5 mmol) (**57**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 346 mg (0,41 mmol, 82% d. Th.)

$[\alpha]_D -13.2$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 866.267980 (ber.: 866.267764) Abweichung: 0,25 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (t, 2 H, J = 6.82 Hz, arom. H), 7.58-7.49 (m, 2 H, arom. H), 7.37-7.33 (m, 2 H, arom. H), 7.28-7.09 (m, 8 H, arom. H), 6.13 bs, (NH), 5.82 (bs, NH), 5.20-5.11 (m, 1 H, H-3), 4.94 (q, 1 H, J = 9.85 Hz, H-2), 4.81-4.72 (m, 1 H, H-4), 4.60-4.50 (m, 1 H, H-1), 4.46-3.68 (m, 8 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.55-3.40 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.35-3.31 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.93-2.92 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.75-2.45 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.07-1.96 (m, 9 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.4, 173.3, 172.0, 171.5, 170.0, 170.0, 169.8, 169.7, 169.5, 169.4 (C=O), 156.9, 156.7 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.4, 146.3, 144.0, 143.9, 141.2, 141.2, 132.3, 132.2, 131.6, 131.5, 129.3, 129.2, 128.5, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 123.2, 120.1, 120.0 (arom. C), 85.7, 85.7 (C-1 Rotamer a,b), 76.1 (C-5), 73.5, 73.5 (C-3 Rotamer a,b), 69.8 (C-2), 69.5 (C-4), 67.0, 66.9 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.0 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 51.0, 50.8 (C-6 Rotamer a,b), 49.2 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.1, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.1, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4 (CH₂-NH-Fmoc), 31.9, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.9, 20.8 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.6, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)- (phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (87)

442 mg (0,5 mmol) (**58**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 331 mg (0,40 mmol, 80% d. Th.)

$[\alpha]_D -6.3$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 850-289957 (ber.: 850.290608) Abweichung: 0,77 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.74-7.71 (m, 2 H, arom. H), 7.55-7.49 (m, 2 H, arom. H), 7.35-6.96 (m, 8 H, arom. H), 6.61-6.56 (m, 2 H, arom. H), 6.14 (bs, NH), 5.84 (bs, NH), 5.24-5.16 (m, 2 H, H-2, H-3), 4.94-4.81 (m, 2 H, H-2, H-1, H-4), 4.51-4.37 (m, 1 H, H-5), 4.26-3.82 (m, 7 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-6a,b, N-CH₂-C=O), 3.53-3.30 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 2.92-2.90 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.71-2.63 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.02-2.00 (m, 9 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.4, 173.2, 172.1, 171.5, 170.1, 169.8 169.8, 169.5, 169.4 (C=O), 156.9 156.7 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 156.3, 156.2, 146.3, 146.2, 144.0, 143.9, 143.8, 141.2, 141.2, 129.7, 129.6, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 125.3, 125.2, 123.9, 123.6, 123.5, 120.1, 120.0, 116.5 (arom. C), 98.4 (C-1), 72.4, (C-5) 72.4 (C-3), 71.0 (C-2), 69.7, 69.6 (C-4 Rotamer a,b), 66.9 (Fmoc CH), 50.9 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.6, 50.6 (C-6 Rotamer a,b), 49.2 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.0 48.0 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.1, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.3 (CH₂-NH-Fmoc), 32.1, 31.7 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 21.1 (Triazol-CH₂), 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-allyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranos-6-yl]}-glycinat (88)

426 mg (0,5 mmol) (**59**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 362 mg (0,46 mmol, 91% d. Th.)

$[\alpha]_D -8.5$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 814.290612 (ber.: 814.290612) Abweichung: 0,01 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.75-7.72 (m, 2 H, arom. H), 7.55 (t, 2 H, J = 8.59 Hz, arom. H), 7.38-7.25 (m, 5 H, arom. H), 6.07 (t, J = 5.56 Hz, NH), 5.77-5.65 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.18-5.08 (m, 3 H, C=CH₂ H-3), 4.98-4.93 (m, 1 H, H-2), 4.82-4.73 (m, 1 H, H-4), 4.55-3.69 (m, 11 H, Fmoc CH₂, CH Fmoc, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, Allyl-CH₂), 3.55-3.33 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 3.03-2.71 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.82-2.49 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.04-1.96 (m, 9 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.4, 173.4, 172.0, 171.5 170.3, 170.2, 169.8, 169.8, 169.6, 169.5 (C=O), 156.9, 156.8 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.5, 146.4, 144.0, 144.0 143.9, 141.2, 141.2 (arom. C), 133.1, 133.0 (C=CH₂ Rotamer a,b), 127.9, 127.8, 127.2, 127.2, 125.3, 125.3, 123.7, 120.1, 120.1 (arom. C), 118.0, 117.9 (C=CH₂ Rotamer a,b), 99.5, 99.4 (C-1 Rotamer a,b), 72.5, 72.5 (C-3 Rotamer a,b) 72.2, 72.1 (C-5 Rotamer a,b), 71.2, 71.1 (C-2 Rotamer a,b), 70.3, 70.2 (Allyl-CH₂ Rotamer a,b), 69.8, 69.8 (C-4 Rotamer a,b), 67.0, 66.9 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 51.0 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.8, 50.7 (C-6 Rotamer a,b), 49.3 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.1 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5, 39.4 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32.0, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.8 (Triazol-CH₂), 20.7, 20.7, 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,4,5,7,8-penta-O-acetyl-9-desoxy-β-methoxyneuraminsäure-9-yl)]}-glycinat (89)

497 mg (0,5 mmol) (**60**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 6% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 405 mg (0,44 mmol, 87% d. Th.)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 942.325792 (ber.: 942.325376) Abweichung: 0,44 ppm

$[\alpha]_D -2.9$ (c = 1.00 CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.75-7.69 (m, 2 H, arom. H), 7.63-7.50 (m, 3 H, arom. H), 7.33 (t, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.26-7.23 (m, 2 H, arom. H), 6.44-6.42 (m, 1 H, H-6), 5.97-5.87 (m, NH), 5.43 (bs, 1 H, AcNH), 5.34-5.29 (m, 1 H, H-4), 5.10-4.96 (m, 2 H, H-8, H-9a), 4.54-3.92 (m, 7 H, H-5, H-7, H-9b, CH Fmoc), Fmoc CH₂, N-CH₂-C=O), 3.74 (s, 3 H, CO₂Me), 3.55-3.29 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 3.01 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.84-2.69 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.51-2.48 (m, 1 H, H-3eq), 2.14-1.86 (m, 16 H, Acetyl-CH₃, H-3ax).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.8, 173.4, 172.0, 171.8, 171.7, 171.0, 170.6, 170.4, 169.5, 169.3, 166.7, 166.3 (C=O), 156.1, 156.9 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.6, 146.0, 143.9, 143.8, 141.5, 141.3, 127.8, 127.1, 125.2, 125.1, 123.6, 120.0 (arom. C), 96.9 (C-2), 73.6, (C-4), 72.8 (C-5), 68.5, (C-6), 68.2, 68.0 (C-8 Rotamer a,b) 67.0 (Fmoc CH₂), 53.4 (CH₃), 49.9 (N-CH₂-C=O), 49.2 (C-7), 49.1 (C-9), 48.9 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 47.1, (CH Fmoc), 39.5, 39.4 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 36.6 (C-3), 32.1, 31.8 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 22.8 (N-Acetyl-CH₃), 20.9 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-N-ethyl-2-(2,4,5,7,8,9-hexa-O-acetyl- α -methoxyneuraminsäure-2-yl)]}-glycinat (90)

519 mg (0,5 mmol) (**61**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 6% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 408 mg (0,42 mmol, 83% d. Th.)

$[\alpha]_D -16.8$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 1003.354203 (ber.: 1003.354330) Abweichung: 0,13 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73-7.74 (m, 2 H, arom. H), 7.55-7.23 (m, 7 H, arom. H), 6.71 (bs, NH), 6.49-6.32 (m, 1 H, AcNH), 6.16-5.82 (m, 2 H, H-6), 5.50-5.20 (bs, 1 H, H-4, H-7), 5.10-3.84 (m, 13 H, H-5, H-8, H-9a, H-9b, CH Fmoc, Fmoc CH₂, N-CH₂-C=O, O-CH₂-CH₂-CH₂), 3.81-3.51 (m, 5 H, CO₂Me, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.45-3.30 (m, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.10 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.83-2.43 (m, 3 H, Triazol-CH₂-CH₂, H-3eq), 2.11-1.91 (m, 16 H, Acetyl-CH₃, H-3ax).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.2, 173.1, 171.8, 171.5, 171.4, 171.4, 171.3, 171.0, 170.7, 170.6, 168.4 (C=O), 157.4, 157.2 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 144.2, 144.1, 141.6, 128.2, 127.5, 125.5, 125.4, 120.4 (arom. C), 99.2, 99.2 (C-2 Rotamer a,b), 72.7 (C-8), 69.7 (C-4), 69.2 (C-6), 68.4 (C-7), 67.4 (Fmoc CH₂), 63.3 (O-CH₂), 62.9 (C-9 Roamer a,b), 53.4 (CH₃), 49.6 (N-CH₂-C=O), 49.4 (O-CH₂-CH₂), 49.5, 47.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2 (C-5), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.6 (CH₂-NH-Fmoc), 37.9 (C-3), 32.0, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 23.1 (N-Acetyl-CH₃), 21.8 (Triazol-CH₂), 21.4, 21.2, 21.0, 21.0 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

Pentafluorphenyl- $\{N$ -[2-(N -fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)- N -ethyl-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)]}-glycinat (91)

447 mg (0,5 mmol) (**62**) werden nach AAV5 entschützt und anschließend nach AAV 7 mit 154 mg (0,55 mmol) Pentafluorphenoltrifluoracetat umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 287 mg (0,28 mmol, 57% d. Th.)

$[\alpha]_D -4.6$ ($c = 0.50$ CHCl_3)

Bei der Vermessung des Pfp-Esters via FT-ICR-MS konnte nur das Hydrolyseprodukt detektiert werden.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.75-7.63 (m, 2 H, arom. H), 7.53-7.24 (m, 7 H, arom. H), 5.14-5.08 (m, 1 H, H-3), 5.03-4.99 (m, 1 H, H-4), 4.91-4.90 (m, 1 H, H-2), 4.35-3.11 (m, 17 H, CH Fmoc, Fmoc CH_2 , H-1, H-5, H-6a,b, $\text{N-CH}_2\text{-C=O}$, $\text{O-CH}_2\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Fmoc}$, $\text{CH}_2\text{-NH-Fmoc}$), 2.95 (bs, 2 H, Triazol- CH_2), 2.75-2.66 (m, 2 H, Triazol- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.08-1.88 (m, 12 H, Acetyl- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 173.2, 170.8, 170.7, 170.2, 169.6, 169.5 (C=O), 156.9 (C=O Fmoc), 144.1, 144.0, 141.2, 134.8, 129.2, 128.5, 128.4, 127.8, 127.2, 125.4, 125.3, 124.4, 120.4, 120.0 (arom. C), 100.5 (C-1), 72.6 (C-3), 71.9 (C-5), 71.0 (C-2), 68.3 (C-4), 67.7, 67.8 (O-CH_2 Rotamer a,b), 67.0, 67.0 (Fmoc CH_2 Rotamer a,b), 61.8, (C-6), 51.0 ($\text{N-CH}_2\text{-C=O}$), 49.9 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 49.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Fmoc}$ Rotamer a,b), 47.1, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.3 ($\text{CH}_2\text{-NH-Fmoc}$), 32.0, 32.0 (Triazol- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ Rotamer a,b), 20.9 (Triazol- CH_2), 20.8, 20.6 (Acetyl- CH_3).

3. Experimenteller Teil

Pentafluorphenyl-*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galactopyranosyl)]}-glycinat (92)

447 mg (0,5 mmol) (**63**) werden nach AAV5 entschützt und anschließend nach AAV 7 mit 154 mg (0,55 mmol) Pentafluorphenoltrifluoracetat umgesetzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 295 mg (0,29 mmol, 59% d. Th.)

$[\alpha]_D -1.8$ (c = 1.00 CHCl₃)

Bei der Vermessung des Pfp-Esters via FT-ICR-MS konnte nur das Hydrolyseprodukt detektiert werden.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.67 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.55-7.51 (m, 2 H, arom. H), 7.38-7.28 (m, 5 H, arom. H), 6.41-6.02 (m, 1 H, NH), 5.32 (bs, 1 H, H-4), 5.17-5.11 (m, 1 H, H-2), 4.94-4.89 (m, 1 H, H-3), 4.41-3.67 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.44 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.26 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 2.94 (bs, 2 H, Triazol-CH₂), 2.85-2.65 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.09-1.86 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.2, 170.5, 170.3, 170.3, 170.1, 169.8, 169.8 (C=O), 157.0 (C=O), 146.5, 144.0, 144.0, 141.2, 141.2, 127.8, 127.8, 127.2, 125.3, 123.0, 120.0 (arom. C), 100.9 (C-1), 70.8 (C-5), 70.6 (C-3), 68.6 (C-2), 67.5 (O-CH₂), 67.0 (C-4), 66.7, 66.7 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.2, (C-6), 51.4 (N-CH₂-C=O), 49.9 (O-CH₂-CH₂), 49.5 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.3, 39.2 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 32., 32.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 21.1, 20.7 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.6, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-N-ethyl-2-(1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat (93)

447 mg (0,5 mmol) (**64**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 344 mg (0,41 mmol, 81% d. Th.)

$[\alpha]_D -10.8$ (c = 0.50 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 860.296188 (ber.: 860.296087) Abweichung: 0,12 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.58-7.53 (m, 2 H, arom. H), 7.42-7.24 (m, 5 H, arom. H), 6.10 (bs, NH), 5.79 (t, J = 5.56, NH), 5.16-5.10 (m, 1 H, H-3), 5.07-4.92 (m, 1 H, H-4), 4.95-4.90 (m, 1 H, H-2), 4.56-3.31 (m, 15 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.35 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.03-2.96 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.82-2.72 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.05-1.93 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.4, 170.8, 170.8, 170.3, 169.6, 169.5 (C=O), 156.9, 156.8 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.3, 144.0, 144.1, 144.0, 141.3, 127.8, 127.8, 127.2, 125.4, 125.3, 123.5, 123.1, 120.0 (arom. C), 100.6, 100.5 (C-1 Rotamer a,b), 72.6 (C-3), 72.0, 71.9 (C-5 Rotamer a,b), 71.1 (C-2), 68.3 (C-4), 67.8, 67.6 (O-CH₂ Rotamer a,b), 67.0, 67.0 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.8, (C-6), 50.8 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.3 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 50.0 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.4 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.3, 48.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.3, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.5 (CH₂-NH-Fmoc), 32.1, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.9 (Triazol-CH₂), 20.8, 20.7 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-N-ethyl-2-(1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranos-2-yl)]}-glycinat (94)

447 mg (0,5 mmol) (**65**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 352 mg (0,42 mmol, 84% d. Th.)

$[\alpha]_D -3.2$ (c = 0.50 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 860.296285 (ber.: 860.296087) Abweichung: 0,23 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.57-7.52 (m, 2 H, arom. H), 7.42-7.23 (m, 5 H, arom. H), 6.19 (bs, NH), 5.84 (bs, NH), 5.34 (bs, H-4), 5.15-5.09 (m, 1 H, H-2), 4.96-4.91 (m, 1 H, H-3), 4.53-3.77 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.54-3.50 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.34 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.01-3.00 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.80-2.72 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.11-1.91 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.5, 173.3, 170.5, 170.5, 170.3, 170.2, 169.7, 169.6 (C=O), 156.8, 156.8 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 146.3, 144.1, 143.9, 143.9, 141.2, 127.8, 127.7, 127.2, 125.3, 125.3, 123.5, 123.0, 120.0 (arom. C), 101.0, 100.9 (C-1 Rotamer a,b), 70.9, 70.8 (C-5 Rotamer a,b), 70.6 (C-3), 68.6, 68.5 (C-2 Rotamer a,b), 67.6, 67.5 (O-CH₂ Rotamer a,b), 66.9 (C-4), 66.9 (Fmoc CH₂), 61.2, (C-6), 50.2, 49.9 (N-CH₂-C=O Rotamer a,b), 49.3 (O-CH₂-CH₂), 49.3, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.2 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.4 (CH₂-NH-Fmoc), 32.2, 31.9 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.9, 20.8 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-N-ethyl-2-(1,2,3,6-tetra-O-benzoyl-β-D-glucopyranos-4-yl)]}-glycinat (95)

571 mg (0,5 mmol) (**66**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 477 mg (1 mmol) (0,44 mmol, 88% d. Th.)

$[\alpha]_D +24.0$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+H] = 1086.376743 (ber.: 1086-376743) Abweichung: 0,80 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.01 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.92-7.89 (m, 4 H, arom. H), 7.81 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.73 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.60-7.25 (m, 19 H, arom. H), 6.08 (bs, NH), 5.93-5.86 (m, 1 H, H-3), 5.72 (t, J = 9.60 Hz, H-4), 5.52 (t, 1 H, J = 8.59 Hz, H-2), 4.82-3.78 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.56-3.11 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 2.90-2.51 (m, 4 H, Triazol-CH₂, Triazol-CH₂-CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.3, 173.0, 171.8, 166.3, 166.2, 165.8, 165.3, 165.3, 165.2 (C=O), 157.0, 156.9 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 145.2, 145.0, 143.9, 143.8, 141.2, 133.8, 133.6, 133.4, 129.9, 129.7, 129.4, 129.3, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.2, 125.2, 124.7, 120.0 (arom. C), 101.0, 100.9 (C-1 Rotamer a,b), 72.6 (C-3), 72.4 (C-5), 71.7 (C-2), 69.5 (C-4), 67.2 (O-CH₂), 67.1, 67.0 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 62.8, 62.8 (C-6 Rotamer a,b), 51.0, 50.5 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 49.1 (O-CH₂-CH₂), 48.9, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.3, 39.2 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 31.7, 31.5 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 19.8, 19.7 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-N-ethyl-2-(1,2,3,6-tetra-O-benzoyl-β-D-galactopyranos-4-yl)]}-glycinat (96)

571 mg (0,5 mmol) (**67**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 489 mg (0,45 mmol, 90% d. Th.)

$[\alpha]_D +58.5$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+H] = 1086.376986 (ber.: 1086-376743) Abweichung: 0,22 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.08 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 8.00 (d, 2 H, J = 7.58 Hz, arom. H), 7.89 (d, 2 H, J = 7.33 Hz, arom. H), 7.75 (t, 4 H, J = 8.84 Hz arom. H), 7.61-7.17 (m, 21 H, arom. H), 6.07 (bs, NH), 5.99 (bs, 1 H, H-4), 5.84-5.74 (m, 1 H, H-2), 5.63-5.59 (m, 1 H, H-3), 4.77-3.79 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.55-3.00 (m, 4 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc, CH₂-NH-Fmoc), 2.92-2.44 (m, 4 H, Triazol-CH₂, Triazol-CH₂-CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.0, 171.9, 166.2, 166.1, 165.6, 165.4 (C=O), 157.0, 156.8 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 145.3, 143.9, 143.9, 143.8, 141.2, 133.8, 133.5, 133.5, 130.0, 129.8, 129.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.8, 127.8, 127.2, 125.4, 125.3, 125.2, 124.1, 120.0 (arom. C), 101.1, 101.1 (C-1 Rotamer a,b), 71.4 (C-5), 71.4 (C-3), 69.6 (C-2), 68.1 (C-4), 67.2 (O-CH₂), 67.1, 67.0 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 62.0, (C-6), 50.8 (N-CH₂-C=O), 49.2 (O-CH₂-CH₂), 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.3 (CH₂-NH-Fmoc), 31.9, 31.5 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.0, 19.8 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-N-ethyl-2-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat (97)

447 mg (0,5 mmol) (**68**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 377 mg (0,45 mmol, 90% d. Th.)

$[\alpha]_D -4.8$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 860.295513 (ber.: 860.296087) Abweichung: 0,67 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 2 H, J = 7.07 Hz, arom. H), 7.61-7.52 (m, 2 H, arom. H), 7.36 (t, 2 H, J = 7.07 Hz, arom. H), 7.88-7.15 (m, 3 H, arom. H), 6.20-3.80 (m, 1 H, NH), 5.17-5.12 (m, 1 H, H-3), 5.07-5.01 (m, 1 H, H-4), 4.95-4.91 (m, 1 H, H-2), 4.60-3.63 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.53-3.48 (m, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.32 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.07-2.98 (m, 2 H, Triazol-CH₂), 2.83-2.66 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.04, 2.00, 1.96, 1.94, 1.91 (4s 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.1, 171.8, 170.9, 170.9, 170.3, 169.8, 169.7, 169.7, 169.6 (C=O), 157.1, 156.9 (C=O Fmoc Rotamer a,b), 145.2, 143.9, 143.8, 141.3, 129.1, 128.3, 127.8, 127.2, 125.4, 125.3, 125.2, 124.9, 120.1 (arom. C), 100.6, 100.5 (C-1 Rotamer a,b), 72.5 (C-3), 72.0 (C-5), 71.0 (C-2), 68.3 (C-4), 67.3, 67.3 (O-CH₂ Rotamer a,b), 67.1, 67.0 (Fmoc CH₂ Rotamer a,b), 61.8, (C-6), 51.1 (N-CH₂-C=O Rotamer a), 50.5 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a), 49.2 (N-CH₂-C=O Rotamer b), 49.0 (O-CH₂-CH₂ Rotamer b), 49.0, 48.1 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.3 (CH₂-NH-Fmoc), 31.6, 31.6 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 21.5 (Triazol-CH₂), 20.7, 20.6, 20.5 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

{N-[2-(N-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1H-1,2,3-triazo-4-yl)-N-ethyl-2-(1,2,3,4-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat (98)

447 mg (0,5 mmol) (**69**) werden nach AAV5 entschützt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Ethylacetat, 4% Ameisensäure). Das Produkt fällt als weißer Schaum an.

Ausbeute: 306 mg (0,37 mmol, 73% d. Th.)

$[\alpha]_D -5.6$ (c = 1.00 CHCl₃)

m/z (FT-ICR-MS) [M+Na] = 860.296474 (ber.: 860.296087) Abweichung: 0,45 ppm

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.67 (t, 2 H, J = 6.32 Hz, arom. H), 7.59-7.46 (m, 3 H, arom. H), 7.33-7.29 (m, 2 H, arom. H), 6.16-5.68 (bs, 2 H, arom. H), 6.16-5.68 (bs, 1 H, NH), 5.30 (bs, 1 H, H-4), 5.14-5.00 (m, 1 H, H-2), 4.91-4.79 (m, 1 H, H-3) 4.55-3.63 (m, 13 H, CH Fmoc, Fmoc CH₂, H-1, H-5, H-6a,b, N-CH₂-C=O, O-CH₂O-CH₂-CH₂), 3.42 (bs, 2 H, CH₂-CH₂-NH-Fmoc), 3.26 (bs, 2 H, CH₂-NH-Fmoc), 3.02 (bs, 2 H, (Triazol-CH₂), 2.80-2.64 (m, 2 H, Triazol-CH₂-CH₂), 2.10-1.89 (m, 12 H, Acetyl-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.8, 170.8, 170.7, 170.6, 170.4, 170.4, 170.3, 170.0, 170.0 (C=O), 157.0 (C=O Fmoc), 143.9, 143.8, 143.8, 141.3, 127.9, 127.2, 125.1, 125.2, 120.1 (arom. C), 101.0, 100.9 (C-1 Rotamer a,b), 71.0 (C-5), 70.6 (C-3), 68.6 (C-2), 67.1 (O-CH₂), 67.0 (C-4), 66.8 (Fmoc CH₂), 61.3, 61.3 (C-6 Rotamer a,b), 51.3 (N-CH₂-C=O), 50.5, 50.5 (O-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 49.2, 49.2 (CH₂-CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 47.2, 47.1 (CH Fmoc, Rotamer a,b), 39.3, 39.3 (CH₂-NH-Fmoc Rotamer a,b), 31.8, 31.0 (Triazol-CH₂-CH₂ Rotamer a,b), 20.9, 20.8 (Triazol-CH₂ Rotamer a,b), 20.7, 20.6 (Acetyl-CH₃).

3. Experimenteller Teil

3.3 Durchführung der Spotsynthese

3.3.1.1 Derivatisierung der Zellulosemembran für die Spotsynthese:

A Reinigung des Papiers:

Aus dem Whatman CH 1 (Nr. 1001 917) Zellulosepapier werden 10 x 14 cm große Stücke geschnitten. Anschließend wird

- a) 3 mal unter leichtem Schütteln 10 min mit 20 ml Dioxan
- b) 3 mal unter leichtem Schütteln 10 min mit 20 ml Methanol

gewaschen und im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

B Derivatisierung mit einem safety-catch Linker:

Die Membranen werden zuerst mit Epibromhydrin derivatisiert und das entstehende Bromid mit 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin umgesetzt.

- a) Die Membranen werden mit einer Lösung aus 10% Epibromhydrin und 1% Perchlorsäure (60%) in Dioxan bedeckt.

→ 300 µl Epibromhydrin, 30 µl Perchlorsäure und 3 ml Dioxan pro Membran.

Die Membranen reagieren 2 h mit der Lösung.

- b) Wie in A beschrieben waschen.
- c) Die derivatisierten Membranen werden mit einer 20%igen Lösung von 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin in DMF umgesetzt.

→ 4 ml 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin in 20 ml DMF pro Membran.

Die Membranen reagieren 2 h mit der Lösung.

- d) Die Membranen werden 30 min mit 20 ml einer 5 M, methanolischen Natriummethanolatlösung gewaschen.
- e) 7 mal 2 min mit 20 ml Methanol waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

3. Experimenteller Teil

C Derivatisierung mit Rink-Amid-Linker

Die freien Aminogruppen des safety-catch Linkers werden mit dem sauer spaltbaren Rink-Amid-Linker derivatisiert. Dies geschieht via Spotsynthese.

- a) Vorbereiten der Reaktionslösung:
→ Für 4 Membranen: Lösen von 46 mg (0,25 mmol) Pentafluorphenol in 1 ml NMP anschließend 40 μ l (0,26 mmol) DIC zugeben und durch kurzes Aufschütteln lösen. Nach 30 min ist die Reaktionslösung vorbereitet.
- b) Aufspotten von 256 Spots pro Membran mit einer Reaktionszeit von 30 min.
- c) Wiederholen von b).
- d) Die Membranen werden 3 mal 2 min mit einer Acetylierungslösung gewaschen.
→ 2 ml Ac₂O und 4 ml DIPEA in 20 ml DMF abs..
- e) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF pro Membran waschen.
oder: 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH dest. pro Membran waschen und trocknen (Zum Einlagern der Membranen).

D Fmoc-Abspaltung

Für weitere Reaktionen werden mit einer 20%igen Piperidinlösung die Aminogruppen des Rink-Amid-Linkers entschützt (Abspaltung der Fluorenylmethoxycarbonylschutzgruppen).

- a) Membranen 30 min mit einer 20%igen Piperidinlösung in DMF ziehen lassen.
→ 5 ml Piperidin in 20 ml DMF.
- b) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF waschen.
- c) 4 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.
- d) Bei Bedarf Spots zur Reaktionskontrolle anfärben.
→ 200 μ L Bromphenolblau (1%ige Lösung in EtOH) in 20 ml DMF pro Membran.
- e) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

E Derivatisierung mit Pfp-Fmoc-Glycin

Aus sterischen Gründen wird eine Aminosäure als weiterer Spacer angebunden. Dies geschieht via Spotsynthese.

3. Experimenteller Teil

- a) Vorbereiten der Reaktionslösung:
→ für 4 Membranen: 116 mg (0,25 mmol) Pfp-Fmoc-Glycin in 1 ml NMP geben und durch kurzes Aufschütteln lösen.
- b) Aufspotten von 256 Spots pro Membran mit einer Reaktionszeit von 20 min.
- c) Wiederholen von b).
- d) Die Membranen werden 3 mal 2 min mit einer 4%igen Lösung von Ac₂O in DMF abs. gewaschen.
→ 0,8 ml Ac₂O in 20 ml DMF abs.
- e) Übergehen zu *D*
oder: mit 20 ml EtOH dest. waschen und trocknen (Zum Einlagern der Membranen).
Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

3.3.1.2 Aufspotten der Glycopeptidbausteine und anschließende Entschützung

A Aufspotten der Glycopeptidbausteine

Die Pfp-aktivierten Glycopeptidbausteine werden mittels des Spotroboters zu einer Bibliothek gespottet.

- a) Die Bausteine werden in NMP gelöst und mit DIC, Pfp und dem Kupplungsreagenz HODhbt versetzt.
→ 0,1 mmol Baustein in 1 ml NMP lösen und mit 0,06 mmol HODhbt versetzen.
- b) Ersten Spotcyclus durchführen (0,1 µl pro Spot, 30 min Reaktionszeit).
- c) b) wiederholen.
- d) Die Membranen werden 3 mal 2 min mit einer 4%igen Ac₂O-Lösung in DMF abs. gewaschen.
→ 0,8 ml Ac₂O in 20 ml DMF abs.
- e) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF waschen.
- f) Membranen 30 min mit einer 20% Piperidinlösung in DMF ziehen lassen.
→ 5 ml Piperidin in 20 ml DMF.
- g) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF waschen.
- h) 4 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

3. Experimenteller Teil

- i) Bei Bedarf Spots zur Reaktionskontrolle anfärben.
→ 200 µL Bromphenolblau (1%ige Lösung in EtOH) in 20 ml DMF pro Membran.
- j) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.
- k) Zyklus erneut mit a) beginnen (insgesamt 4 mal).

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

B Entschützung der Bibliothek

Die Esterschutzgruppen werden nach folgendem Verfahren entfernt, damit die Festphase für Affinitätstests eingesetzt werden kann:

- a) 6 h mit 50 ml 7 M NH₃ / MeOH in einem luftdichten Gefäß schwenken.
- b) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

Die Festphase ist jetzt für ein Lectinscreening vorbereitet.

3. Experimenteller Teil

3.3.2.1 Derivatisierung der Polystyrol-Wellplates für die Spotsynthese:

A Reinigung der Wellplates:

Die Wellplate

- a) 3 mal unter leichtem Schütteln 10 min mit 20 ml Acetonitril
- b) 3 mal unter leichtem Schütteln 10 min mit 20 ml Methanol

gewaschen und im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

B Derivatisierung mit einem safety-catch Linker:

Die sauerstoffderivatisierte Oberfläche der Wellplates wird zu Beginn mit einer Lösung von Natriumborhydrid in Wasser zu einer alkoholderivatisierten Oberfläche reduziert. Anschließend werden die Wellplates mit Epibromhydrin derivatisiert und das entstehende Bromid mit 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin umgesetzt.

- a) Die Oberfläche der Wells wird mit einer Lösung aus 0,5 g NaBH_4 in 2 ml Wasser reduziert
- b) Die Wellplates werden mit 20 ml Wasser und anschließend mit 20 ml Methanol gewaschen.
- c) Die Wells werden mit einer Lösung aus 10% Epibromhydrin und 1% Perchlorsäure (60%) in Acetonitril gefüllt.

→ 200 μl Epibromhydrin, 20 μl Perchlorsäure und 2 ml Acetonitril pro Wellplate.

Die Wellplates reagieren 2 h mit der Lösung.

- d) Wie in A beschrieben waschen.
- e) Die derivatisierten Membranen werden mit einer 20%igen Lösung von 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin in Acetonitril umgesetzt.

→ 0,5 ml 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin in 2 ml Acetonitril pro Membran.

Die Membranen reagieren 2 h mit der Lösung.

- f) Die Membranen werden 30 min mit 20 ml einer 5 M, methanolischen Natriummethanolatlösung gewaschen.

- g) 7 mal 2 min mit 20 ml Methanol waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

3. Experimenteller Teil

C Derivatisierung mit Rink-Amid-Linker

Die freien Aminogruppen des safety-catch Linkers werden mit dem sauer spaltbaren Rink-Amid-Linker derivatisiert. Dies geschieht via Spotsynthese.

- a) Vorbereiten der Reaktionslösung:
→ Lösen von 46 mg (0,25 mmol) Pentafluorphenol in 1 ml Acetonitril anschließend 40 μ l (0,26 mmol) DIC zugeben und durch kurzes Aufschütteln lösen. Nach 30 min ist die Reaktionslösung vorbereitet.
- b) Füllen der Wells mit der Reaktionslösung mit einer Reaktionszeit von 30 min.
- c) Wiederholen von b).
- d) Die Membranen werden 3 mal 2 min mit einer Acetylierungslösung gewaschen.
→ 2 ml Ac_2O und 4 ml DIPEA in 20 ml Acetonitril abs..
- e) 4 mal 2 min mit 20 ml Acetonitril pro Membran waschen.
oder: 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH dest. pro Membran waschen und trocknen (Zum Einlagern der Wellplates).

D Fmoc-Abspaltung

Für weitere Reaktionen werden mit einer 5%igen DBU-Lösung die Aminogruppen des Rink-Amid-Linkers entschützt (Abspaltung der Fluorenylmethoxycarbonylschutzgruppen).

- a) Wellplates 30 min mit einer 5%igen DBU-Lösung in Acetonitril ziehen lassen.
→ 0,1 ml Piperidin in 2 ml Acetonitril.
- b) 4 mal 2 min mit 20 ml Acetonitril waschen.
- c) 4 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.
- d) Bei Bedarf Wells zur Reaktionskontrolle anfärben.
→ 20 μ L Bromphenolblau (1%ige Lösung in EtOH) in 2 ml Acetonitril pro Wellplate.
- e) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

E Derivatisierung mit Pfp-Fmoc-Glycin

Aus sterischen Gründen wird eine Aminosäure als weiterer Spacer angebunden. Dies geschieht via Spotsynthese.

3. Experimenteller Teil

- a) Vorbereiten der Reaktionslösung:
→ 116 mg (0,25 mmol) Pfp-Fmoc-Glycin in 1 ml NMP geben und durch kurzes Aufschütteln lösen.
- b) Füllen der Wells mit der Reaktionslösung mit einer Reaktionszeit von 20 min.
- c) Wiederholen von b).
- d) Die Wellplates werden 3 mal 2 min mit einer 4%igen Lösung von Ac₂O in Acetonitril abs. gewaschen.
→ 0,08 ml Ac₂O in 2 ml Acetonitril abs.
- e) Übergehen zu *D*
oder: mit 20 ml EtOH dest. waschen und Trocknen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

3.3.2.2 Aufspotten der Glycopeptidbausteine und anschließende Entschützung

A Aufspotten der Glycopeptidbausteine

Die Pfp-aktivierten Glycopeptidbausteine werden mittels des Spotroboters zu einer Bibliothek gespottet.

- a) Die Bausteine werden in NMP gelöst und mit DIC, Pfp und dem Kupplungsreagenz HODhbt versetzt.
→ 0,1 mmol Baustein in 1 ml NMP lösen und mit 0,06 mmol HODhbt versetzen.
- b) Ersten Spotcyclus durchführen (0,1 µl pro Spot, 30 min Reaktionszeit).
- c) b) wiederholen.
- d) Die Membranen werden 3 mal 2 min mit einer 4%igen Ac₂O-Lösung in DMF abs. gewaschen.
→ 0,8 ml Ac₂O in 20 ml DMF abs.
- e) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF waschen.
- f) Membranen 30 min mit einer 20% Piperidinlösung in DMF ziehen lassen.
→ 5 ml Piperidin in 20 ml DMF.
- g) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF waschen.
- h) 4 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

3. Experimenteller Teil

- i) Bei Bedarf Spots zur Reaktionskontrolle anfärben.
→ 200 µL Bromphenolblau (1%ige Lösung in EtOH) in 20 ml DMF pro Membran.
- j) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.
- k) Zyklus erneut mit a) beginnen (insgesamt 4 mal).

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

B Entschützung der Bibliothek

Die Esterschutzgruppen werden nach folgendem Verfahren entfernt, damit die Festphase für Affinitätstests eingesetzt werden kann:

- a) 6 h mit 50 ml 7 M NH₃ / MeOH in einem luftdichten Gefäß schwenken.
- b) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

Die Festphase ist jetzt für ein Lectinscreening vorbereitet.

3. Experimenteller Teil

3.3.3.1 Derivatisierung der Glaswellplates für die Spotsynthese:

A Reinigung der Wellplates:

Die Wellplate wird

- a) 1 mal mit 1 ml H₂O₂ und 1 ml H₂SO₄ für 2 h
- b) 3 mal unter leichtem Schütteln 10 min mit 20 ml Dioxan
- c) 3 mal unter leichtem Schütteln 10 min mit 20 ml Methanol

gewaschen und im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

B Derivatisierung mit einem safety-catch Linker:

Die Wellplates werden zuerst mit GOPTS und das entstehende Epoxid mit 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin umgesetzt.

- a) Die Wells werden mit je 12 µl GOPTS gefüllt und eine Reaktionszeit von 4 h abgewartet.
- b) Waschen mit 20 ml DMF
- c) Die derivatisierten Wellplates werden mit 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin in DMF umgesetzt.

→ 4 ml 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin (70°C) in pro Wellplate.

Die Membranen reagieren 4 h mit der Lösung.

- d) Die Wellplates werden 30 min mit 20 ml einer 5 M, methanolischen Natriummethanolatlösung gewaschen.
- e) 7 mal 2 min mit 20 ml Methanol waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

C Derivatisierung mit Rink-Amid-Linker

Die freien Aminogruppen des safety-catch Linkers werden mit dem sauer spaltbaren Rink-Amid-Linker derivatisiert. Dies geschieht via Spotsynthese.

- a) Vorbereiten der Reaktionslösung:

→ Lösen von 46 mg (0,25 mmol) Pentafluorphenol in 1 ml NMP anschließend 40 µl (0,26 mmol) DIC zugeben und durch kurzes Aufschütteln lösen. Nach 30 min ist die Reaktionslösung vorbereitet.

3. Experimenteller Teil

- b) Aufspotten von 256 Spots pro Wellplate mit einer Reaktionszeit von 30 min.
- c) Wiederholen von b).
- d) Die Wellplates werden 3 mal 2 min mit einer Acetylierlösung gewaschen.
→ 2 ml Ac₂O und 4 ml DIPEA in 20 ml DMF abs..
- e) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF pro Wellplate waschen.
oder: 2 mal 2 min mit 20 ml pro Wellplate EtOH dest. waschen und trocknen.

D Fmoc-Abspaltung

Für weitere Reaktionen werden mit einer 20%igen Piperidinlösung die Aminogruppen des Rink-Amid-Linkers entschützt (Abspaltung der Fluorenylmethoxycarbonylschutzgruppen).

- a) Wellplates 30 min mit einer 20%igen Piperidinlösung in DMF ziehen lassen.
→ 1 ml Piperidin in 5 ml DMF.
- b) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF waschen.
- c) 4 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.
- d) Bei Bedarf Wells zur Reaktionskontrolle anfärben.
→ 20 µL Bromphenolblau (1%ige Lösung in EtOH) in 2 ml DMF pro Membran.
- e) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

E Derivatisieren mit Pfp-Fmoc-Glycin

Aus sterischen Gründen wird eine Aminosäure als weiterer Spacer angebunden. Dies geschieht via Spotsynthese.

- a) Vorbereiten der Reaktionslösung:
→ 116 mg (0,25 mmol) Pfp-Fmoc-Glycin in 1 ml NMP geben und durch kurzes Aufschütteln lösen.
- b) Aufspotten von 256 Spots pro Wellplate mit einer Reaktionszeit von 20 min.
- c) Wiederholen von b).
- d) Die Wellplates werden 3 mal 2 min mit einer 4%igen Lösung von Ac₂O in DMF abs. gewaschen.
→ 0,8 ml Ac₂O in 20 ml DMF abs.

3. Experimenteller Teil

e) Übergehen zu *D*

oder: mit 20 ml EtOH dest. waschen und Trocknen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

3.3.3.2. Aufspotten der Glycopeptidbausteine und anschließende Entschützung

A Aufspotten der Glycopeptidbausteine

Die Pfp-aktivierten Glycopeptidbausteine werden mittels des Spotroboters zu einer Bibliothek gespottet.

a) Die Bausteine werden in NMP gelöst und mit DIC, Pfp und dem Kupplungsreagenz HODhbt versetzt.

→ 0,1 mmol Baustein in 1 ml NMP lösen und mit 0,06 mmol HODhbt versetzen.

b) Ersten Spotcyclus durchführen (0,1 µl pro Spot, 30 min Reaktionszeit).

c) b) wiederholen.

d) Die Wellplates werden 3 mal 2 min mit einer 4%igen Ac₂O-Lösung in DMF abs. gewaschen.

→ 0,8 ml Ac₂O in 20 ml DMF abs.

e) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF waschen.

f) Membranen 30 min mit einer 20% Piperidinlösung in DMF ziehen lassen.

→ 5 ml Piperidin in 20 ml DMF.

g) 4 mal 2 min mit 20 ml DMF waschen.

h) 4 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

i) Bei Bedarf Wells zur Reaktionskontrolle anfärben.

→ 200 µL Bromphenolblau (1%ige Lösung in EtOH) in 20 ml DMF pro Membran.

j) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

k) Zyklus erneut mit a) beginnen (insgesamt 4 mal).

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

3. Experimenteller Teil

B Entschützung der Bibliothek

Die Esterschutzgruppen werden nach folgendem Verfahren entfernt, damit die Festphase für Affinitätstests eingesetzt werden kann:

- a) 6 h mit 50 ml 7 M NH_3 / MeOH in einem luftdichten Gefäß schwenken.
- b) 2 mal 2 min mit 20 ml EtOH waschen.

Anschließend wird im Exsikkator am Hochvakuum getrocknet.

Die Festphase ist jetzt für ein Lectinscreening vorbereitet.

3.4 Labeling der Proteine

3.4.1 Protokoll zum Labeling von PHA-E mit Marina Blue

Labeling des Proteins

- a) Lösen von 0,5 mg Marina Blue Succinimidylester in 0,5 ml DMF abs.
- b) Lösen von 1 mg PHA-E in 0,5 ml 0,2 M PBS (pH 8,3).
- c) Unter Rühren den Succinimidylester zu der PHA-E Lösung zugeben.
- d) Inkubieren für 1 h bei RT.
- e) Säulenchromatographische Reinigung des gelabelten Proteins über Biogel (Eluent: PBS (pH 8,3)).
- f) Entsalzen der Lösung des gelabelten Proteins mittels Dialyse.
- g) Lyophilisieren der entsalzten Lösung.

Vorbereiten des Proteins für das Screening

- a) 5 nmol Lektin werden in 10 ml TBS Puffer (pH 7,5) gelöst.
- b) 10 μl einer Lösung von 0,1 M CaCl_2 und 0,1 M MnCl_2 zugeben.

3. Experimenteller Teil

3.4.2 Protokoll zum Labeling von Cholera Toxin mit Texas Red

Labeling des Proteins

- a) Lösen von 1 mg Marina Texas Red Sulfonylchlorid in 0,2 ml Acetonitril abs.
- b) Lösen von 0,5 mg Cholera Toxin in 0,5 ml 0,2 M PBS (pH 8,3).
- c) Unter Rühren das Sulfonylchlorid zu der Cholera Toxin Lösung zugeben.
- d) Inkubieren für 1 h bei 4°C.
- e) Säulenchromatographische Reinigung des gelabelten Proteins über Biogel (Eluent: PBS (pH 8,3)).
- f) Entsalzen der Lösung des gelabelten Proteins mittels Dialyse.
- g) Lyophilisieren der entsalzten Lösung.

Vorbereiten des Proteins für das Screening

- a) 5 nmol Protein werden in 10 ml PBS (pH 7,2) gelöst.

3.5 Durchführung der Screenings

Durchführung des Screenings mit Peroxidase-gelabeltem PHA-E

Die Membranen / Wellplates werden mit Peroxidase gelabelten Lektin inkubiert. Anschließend wird mit AEC eine Farbreaktion durchgeführt.

- a) 1 mal 30 s und 2 mal 5 min mit 25 ml TBS Puffer pH 7.5 spülen.
- b) 1 mal 5 min mit 25 ml TBS/Tween Puffer spülen.
- c) Die Membranen für 1 h mit 25 ml der POD-Lektin Lösung inkubieren (Lösung ist wiederverwertbar).
- d) 1 mal 30 s und 2 mal 5 min mit 25 ml TBS Puffer pH 7.5 spülen.
- e) 1 mal 5 min mit 25 ml TBS/Tween Puffer spülen.
- f) 5 – 15 min Membran in 50 ml H₂O₂/AEC/Acetatpuffer-Lösung schwenken.

3. Experimenteller Teil

→ Färbelösung frisch ansetzen: 20 mg AEC in 2,5 ml DMF lösen, dazu 47,5 ml Acetatpuffer geben. Anschließend werden 25 µL H₂O₂ zugegeben und die Lösung sofort eingesetzt.

Die Farbreaktion kann beim Erreichen der gewünschten Farbintensität durch Zugabe von 20 ml Wasser abgebrochen werden. Anschließend wird die Festphase zur Dokumentation fotografiert.

Durchführung des Screenings mit Marina Blue-gelabeltem PHA-E

Die Wellplates werden mit Marina Blue gelabelten Lektin inkubiert.

- a) 1 mal 30 s und 2 mal 5 min mit 25 ml TBS Puffer pH 7.5 spülen.
- b) 1 mal 5 min mit 25 ml TBS/Tween Puffer spülen.
- c) Die Wellplates für 1 h mit der Lektinlösung inkubieren.
- d) Überführen der Lösung aus den Wells in Eppendorf-Caps. (mit 10 µl TBS Puffer pro Well nachwaschen).
- e) UV-Spektroskopische Vermessung der Lösungen.
- f) Die Wells für 2 h mit einer 2M SDS Lösung inkubieren.
- g) Überführen der Lösung aus den Wells in Eppendorf-Caps. (mit 10 µl SDS-Lösung pro Well nachwaschen).
- h) UV-Spektroskopische Vermessung der Lösungen.

Durchführung des Screenings mit Texas Red-gelabeltem Cholera Toxin

Die Wellplates werden mit Texas Red gelabelten Protein inkubiert.

- a) 1 mal 30 s und 2 mal 5 min mit 25 ml PBS Puffer pH 7.2 spülen.
- b) Die Wellplates für 1 h mit der Proteinlösung inkubieren.
- c) Überführen der Lösung aus den Wells in Eppendorf-Caps. (mit 10 µl PBS pro Well nachwaschen).
- d) UV-Spektroskopische Vermessung der Lösungen.
- e) Die Wells für 2 h mit einer 2M SDS Lösung inkubieren.

3. Experimenteller Teil

- f) Überführen der Lösung aus den Wells in Eppendorf-Caps. (mit 10 μ l SDS-Lösung pro Well nachwaschen).
- g) UV-Spektroskopische Vermessung der Lösungen.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode zur Festphasensynthese von Oligosaccharidmimetika erarbeitet und die Eignung der Methode in Bezug auf die Möglichkeit der Bindung der Oligosaccharidmimetika an die kohlenhydraterkennenden Zentren von Proteinen getestet und verifiziert.

Hierfür wurden drei verschiedene Festphasen auf der Basis von Zellulose, sauerstoffderivatisiertem Polystyrol und Glas bezüglich ihrer Eignung für die Oberflächensynthese von Glycopeptiden als Oligosaccharidmimetika getestet. Als Ergebnis lässt sich hierbei feststellen, dass alle drei gewählten Festphasen sich prinzipiell für die Synthese eignen, dass Glas allerdings die besten Ergebnisse bezüglich Resistenz gegenüber den verwendeten Lösungsmitteln und der Reproduzierbarkeit der Derivatisierung zeigt. Die Lösungsmittelstabilität von Polystyrol erwies sich trotz der Umstellung des Lösungsmittelsystems als problematisch. Cellulose zeigt zwar prinzipiell den höchsten Derivatisierungsgrad, jedoch ist die Reproduzierbarkeit gering. Darüber hinaus ist Aufgrund des quellens der Festphase bei den Waschvorgängen die Vollständigkeit der Waschvorgänge schwer zu gewährleisten. Außerdem sind die Waschvorgänge wesentlich zeitaufwendiger und verbrauchen mehr Lösungsmittel als bei einer Glasfestphase.

Schließlich wurde eine umfassende Bibliothek von Glycopeptidbuildingblocks für die Synthese von Oligosaccharidmimetika dargestellt. Hierfür wurden Desoxyazidoderivate der Glucose an den Positionen 1, 2, 3, und 6, der Galactose an den Positionen 1, 2, 3, 4 und 6 synthetisiert. Außerdem wurden die anomeren Azide des Glucosamins und des Galactosamins und das 6-Desoxyazidoglucosamin dargestellt. Darüber hinaus wurde ein Sialinsäurederivat, dass an der Position 9 ein Azid trägt, und ein Azidoethylglycosid der Sialinsäure synthetisiert. Die Glucose und die Galactose wurden ebenso als Azidoethylglycoside eingesetzt. Des Weiteren wurden die Glucose und die Galactose jeweils an den Hydroxygruppen an den Positionen 2,4 und 6 mit Azidoethylethern derivatisiert. Außerdem wurden in 6-Desoxyazidoglucosebausteine am anomeren Zentrum verschiedene Reste wie Methyl-, Phenyl-, Allyl-, Thioethyl-, oder Thiophenylgruppen eingeführt, um deren Einfluss auf Anbindungen an Proteine untersuchen zu können.

4. Zusammenfassung

Diese Azidoderivate wurden in einer 1,3-Dipolaren Cyloaddition mit einem Alkin im Rückgrat zum Triazol gekuppelt. Die Buildingblocks der Glycopeptidbibliothek ließen sich so in Ausbeuten von 62% bis 96% synthetisieren.

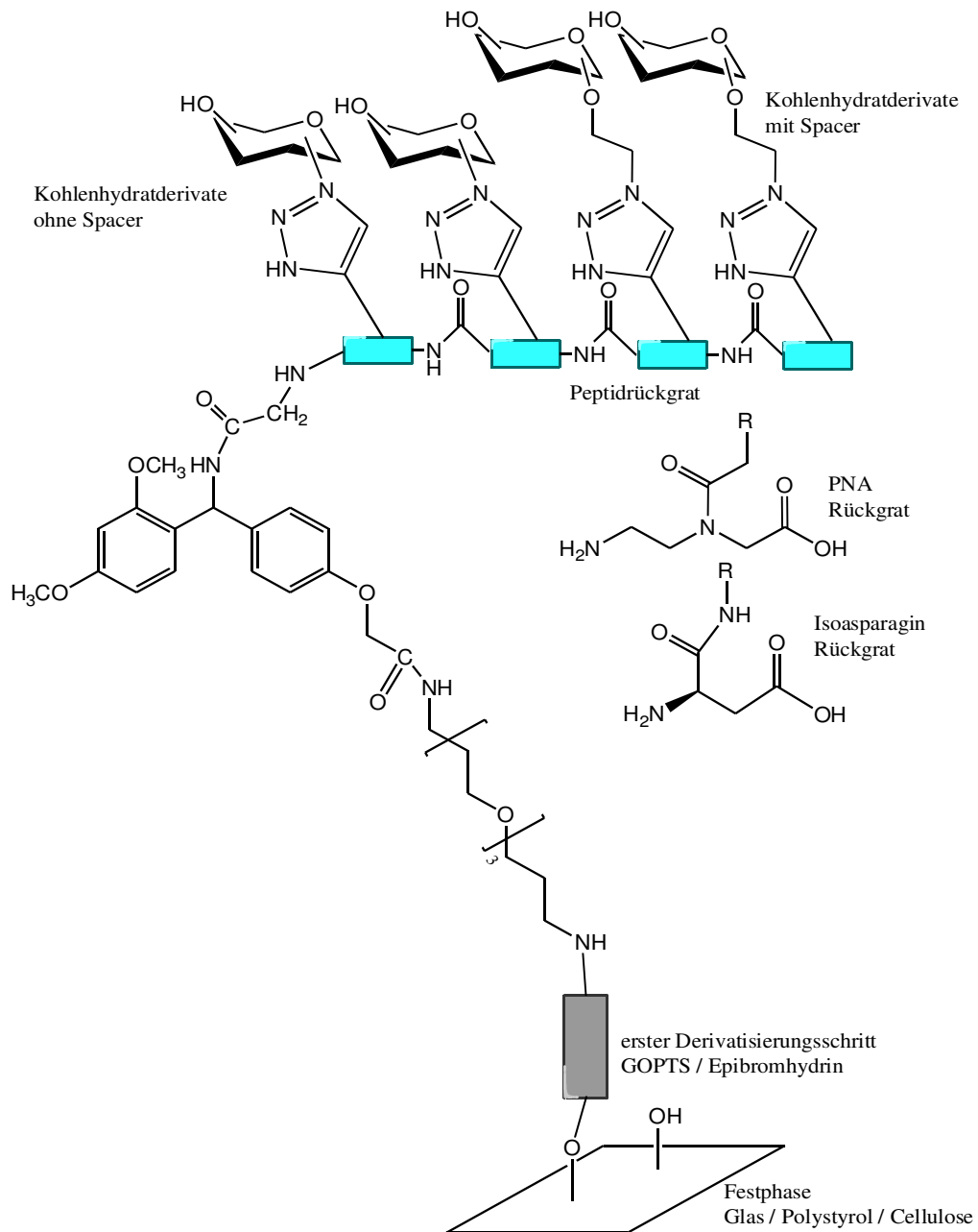


Abbildung 77: Synthesekonzept

Des Weiteren wurden, mit ausgewählten Tetrameren Glycopeptiden, Rückgrate auf der Basis von L-Asparaginsäure und PNA, die Selektivität und die Bindungsstärke der Rückgrate am Beispiel eines Screenings mit Marina Blue gelabeltem PHA-E getestet. Es hat sich dabei gezeigt, dass im Rahmen der getesteten Verbindungen das PNA Rückgrat höhere

4. Zusammenfassung

Anbindungsraten und Selektivitäten zeigte. Zur Bestimmung des Anbindungsgrades wurde sowohl das nicht angebundene gelabelte Protein, als auch das gebundene Protein nach Denaturierung und Entfernen von der Festphase UV-Spektroskopisch vermessen.

Mit einigen Monomeren der Glycopeptidbibliothek wurde dann ein Glycopeptidmicroarray mit 96 Pentameren erstellt. Mit diesem Synthesekonzept konnte bewiesen werden, dass ein komplexes kohlenhydraterkennendes Zentrum das Mimetikum erkennt und somit die Methode als solche verifiziert werden. Hierfür wurde mit Texas Red gelabeltes Cholera Toxin als Protein eingesetzt. Als Ergebnis lässt sich sagen, dass die entwickelte Methode zur Synthese von Oligosaccharidmimetika und zum Screening mit entsprechenden Proteinen geeignet ist, darüber hinaus konnten erste Aussagen bezüglich der Eignung von einzelnen Buildingblocks für das Screening mit Cholera Toxin getroffen werden.

5. Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetylgruppe
ACN	Acetonitril
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AEC	3-Amino-9-ethylcarbazol
AEG	<i>N</i> -(2-Aminoethyl)-glycin
äq.	Äquivalent
Asp	L-Asparaginsäure
ber.	berechnet
BF ₃ OEt ₂	Bortrifluoriddiethyletherat
BPB	Bromphenolblau
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCH	Dicyclohexylharnstoff
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
EtSH	Ethanthiol
FAB	fast atom bombardment
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
GOPTS	Glycidylxypropyltrimethoxysilan
h	Stunde

5. Abkürzungsverzeichnis

HODhbt	3-Hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4-(3 <i>H</i>)-on
Lit.	Literatur
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute
MS	Massenspektrum
MW	Mikrowellenstrahlung
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektrum
Pfp	Pentafluorphenol
PNA	Peptide Nucleic Acid
PS	Polystyrol
RKT	Reaktion
RT	Raumtemperatur
SDS	Sodium dodecyl sulfate
TBS	Tris Buffer Saline
THF	Tetrahydrofuran
TRT	Trityl
t-Bu	tertiär-Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
Tween	Polyoxyethylensorbitanmonopalmitat

6. Substanzverzeichnis

6. Substanzverzeichnis

- 1a 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranose
- 1b Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranosid
- 2a 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-galactopyranose
- 2b Ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranosid
- 3a Methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-glucosaminopyranosid
- 3b Methyl-2,4,6-tri-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranosid
- 4a Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*p*-toluolsulfonyl-mannopyranosid
- 4b Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- α -D-mannopyranosid
- 5 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-4-*N*-propargyl-L-isoasparagin-*tert*-butylester
- 6a 1,2,3,4-Tetra-*O*- α -D-glucopyranosylbromid
- 6b Allyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid
- 6c Allyl- β -D-glucopyranosid
- 6d Allyl-2,3,4,tri-*O*-acetyl-6-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucopyranosid
- 6e Allyl-2,3,4,-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid
- 7a *N*-Acetyl-neuraminsäure
- 7b *N*-Acetyl-neuraminsäuremethylester
- 7c 2,4,5,7,8-Penta-*O*-acetyl-9-*p*-toluolsulfonyl- β -neuraminsäuremethylester
- 8 2,4,5,7,8-Penta-*O*-acetyl-9-desoxy-9-azido- β -neuraminsäuremethylester
- 9 Phenyl-2,3,4,-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranosid
- 10 Phenyl-2,3,4,-tri-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid
- 11a *N*-Acetyl-D-glucosamin
- 11b 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucosaminopyranose
- 11c 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucosaminopyranose
- 12 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-desoxy- β -D-glucopyranosid
- 13a 1,2,3,4-Tetra-*O*- α -D-galactopyranosylbromid
- 13b 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-desoxy- β -D-galactopyranose
- 14a 1,2,3,4-Tetra-*O*- α -D-glucosaminopyranosylbromid

6. Substanzverzeichnis

14b	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-1-azido-1-desoxy- β -D-glucosaminopyranose
15a	1,2,3,4-Tetra- <i>O</i> - α -D-galactosaminopyranosylbromid
15b	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-1-azido-1-desoxy- β -D-galactaminopyranose
16	1,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranose
17a	D-Galactosamin
17b	2-Azido-2-desoxy- α -D-galactopyranose
17c	1,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-galactopyranose
18a	1,2:5,6-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-glucofuranose
18b	1,2:5,6-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-glucofuranosyl-3-ulose
18c	1,2:5,6-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-allofuranose
18d	1,2:5,6-Di- <i>O</i> -isopropyliden-3-azido-3-desoxy- α -D-glucofuranose
18e	1,2,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-3-azido-3-desoxy- β -D-glucopyranose
19a	3- <i>O</i> -Acetyl-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-erythro-hex-e-enofuranose
19b	3- <i>O</i> -Acetyl-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-gulofuranose
19c	1,2:5,6-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-gulofuranose
19d	1,2:5,6-Di- <i>O</i> -isopropyliden-3-azido-3-desoxy- α -D-galactofuranose
19e	1,2,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-3-azido-3-desoxy- β -D-galactopyranose
20a	Methyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid
20b	Methyl-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-4,6- <i>O</i> -benzyliden- β -D-glucopyranosid
20c	Methyl-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl- β -D-glucopyranosid
20d	Methyl-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-4-trifluormethansulfonyl- β -D-glucopyranosid
20e	Methyl-2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -benzyl-4-azido-4-desoxy- β -D-galactopyranosid
20f	1,2,3,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-4-azido-4-desoxy- β -D-galactopyranose
21a	1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetyl-6- <i>p</i> -toluolsulfonyl- β -D-galactopyranose
21b	1,2,3,4-Tetra- <i>O</i> -acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranose
22a	1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetyl-6- <i>p</i> -toluolsulfonyl- β -D-glucopyranose
22b	1,2,3,4-Tetra- <i>O</i> -acetyl-6-azido-6-desoxy- β -D-galactopyranose
23a	2-Chloro-4,7,8,9-tetra- <i>O</i> -acetyl- <i>N</i> -acetyl-neuraminsäuremethylester
23b	2-Azidoethyl-4,7,8,9-tetra- <i>O</i> -acetyl- <i>N</i> -acetyl-neuraminsäuremethylester
24	Azidoethyl-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosid

6. Substanzverzeichnis

- 25a** 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose
- 25b** Azidoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosid
- 26a** 3-Azidoethyl-,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose
- 26b** 3-Azidoethyl-1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranose
- 27a** 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose
- 27b** 2-Azidoethyl-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose
- 28a** 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose
- 28b** 2-Azidoethyl-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose
- 29a** 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose
- 29b** 6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranos
- 30a** 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose
- 30b** 6-Azidoethyl-1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose
- 31a** 1,2,3,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose
- 31b** 4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose
- 32a** 1,2,3,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranose
- 32b** 4-Azidoethyl-1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranose
- 33** 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl- {4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -D-mannopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-*tert*.butylester
- 34** 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl- {4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-*tert*-butylester
- 35** 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl- {4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-*tert*-butylester
- 36** 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl- {4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)]}-L-isoasparagin-*tert*-butylester
- 37** 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl- {4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -D-mannopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-pentafluorphenolester

6. Substanzverzeichnis

- 38** 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl- {4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-pentafluorphenolester
- 39** 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl- {4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-L-isoasparagin-pentafluorphenolester
- 40** 3-*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl- {4-*N*-methyl-[(1*H*-1,2,3-triazoyl)-1-*N*-(methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)]}-L-isoasparagin-pentafluorphenolester
- 41** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 42** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -D-mannopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 43** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 44** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 45** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-glucopyranosyl)]}-glycinat
- 46** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-galactopyranosyl)]}-glycinat
- 47** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-glucosaminopyranosyl)]}-glycinat

6. Substanzverzeichnis

- 48** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-galactosaminopyranosyl)]}-glycinat
- 49** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 50** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-galactopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 51** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-3-desoxy-D-glucopyranos-3-yl)]}-glycinat
- 52** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-3-desoxy- β -D-galactopyranos-3-yl)]}-glycinat
- 53** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,6-tetra-*O*-acetyl-4-desoxy- β -D-galactopyranos-4-yl)]}-glycinat
- 54** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 55** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 56** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucosaminopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 57** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat

6. Substanzverzeichnis

- 58** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 59** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(allyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-β-D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 60** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,4,5,7,8-penta-*O*-acetyl-9-desoxy-β-methoxyneuraminsäure-9-yl)]}-glycinat
- 61** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,4,5,7,8,9-hexa-*O*-acetyl-α-methoxyneuraminsäure-2-yl)]}-glycinat
- 62** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)]}-glycinat
- 63** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,3,4,6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)]}-glycinat
- 64** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 65** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 66** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranos-4-yl)]}-glycinat
- 67** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-galactopyranos-4-yl)]}-glycinat

6. Substanzverzeichnis

- 68** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 69** *tert*-Butyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 70** Pentafluorphenyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 71** Pentafluorphenyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- α -D-mannopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 72** Pentafluorphenyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 73** Pentafluorphenyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(ethyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 74** Pentafluorphenyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-glucopyranosyl)]}-glycinat
- 75** Pentafluorphenyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-galactopyranosyl)]}-glycinat
- 76** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-glucosaminopyranosyl)]}-glycinat
- 77** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-desoxy- β -D-galactosaminopyranosyl)]}-glycinat

6. Substanzverzeichnis

- 78** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-β-*D*-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 79** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-β-*D*-galactopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 80** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-3-desoxy-β-*D*-glucopyranos-3-yl)]}-glycinat
- 81** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-3-desoxy-β-*D*-galactopyranos-3-yl)]}-glycinat
- 82** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,6-tetra-*O*-acetyl-4-desoxy-β-*D*-galactopyranos-4-yl)]}-glycinat
- 83** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy-β-*D*-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 84** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy-β-*D*-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 85** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-6-desoxy-β-*D*-glucosaminopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 86** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-1-thio-β-*D*-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 87** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(phenyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-β-*D*-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat

6. Substanzverzeichnis

- 88** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(allyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat
- 89** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-(2,4,5,7,8-penta-*O*-acetyl-9-desoxy- β -methoxyneuraminsäure-9-yl)]}-glycinat
- 90** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,4,5,7,8,9-hexa-*O*-acetyl-9-desoxy- α -methoxyneuraminsäure-2-yl)]}-glycinat
- 91** Pentafluorphenyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)]}-glycinat
- 92** Pentafluorphenyl- {*N*-[2-(*N*-fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(2,3,4,6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)]}-glycinat
- 93** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 94** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranos-2-yl)]}-glycinat
- 95** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranos-4-yl)]}-glycinat
- 96** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranos-4-yl)]}- glycinat
- 97** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranos-6-yl)]}-glycinat

6. Substanzverzeichnis

- 98** {*N*-[2-(*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminoethyl][propylamido-3-(1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)-*N*-ethyl-2-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranos-6-yl)]}-glycinat

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Kai Uwe Günther
Geburt:	07.04.1982 in Ulm
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Eltern

Dagmar Günther, geb. Karle
Dr. Uwe Günther

Schulbildung

1988-1989	Sägefeldschule, Ulm Wiblingen
1989-1992	Gemeinschaftsgrundschule Vorst, Tönisvorst
1992-1995	Städtisches Gymnasium Tönisvorst, St. Tönis
1995-2001	Andrae Gymnasium Herrenberg, Herrenberg

Studium

WS 01/02	Beginn des Chemiestudiums an der Eberhard Karls Universität Tübingen
18.09.2003	Vordiplom Chemie
12.2007	Diplom Chemie

8. Literaturverzeichnis

- [1] H.-J. Gabius, H.-C. Siebert, S. André, J. Jiménez-Barbero, H. Rüdiger, *ChemBioChem*, **2000**, *5*, 759.
- [2] T. K. Lindhorst “*Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*“; Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [3] R. A. Laine, *Glycobiology*, **1994**, *4*, 759.
- [4] R. C. Bertozzi, *PNAS*, **2001**, *98*, 12870-12871.
- [5] P. M. Rudd, T. Elliot, P. Cresswell, I. A. Willson, R. A. Dwek, *Science*, **2001**, *291*, 2370-2376.
- [6] N. Sharon, H. Lis, *Science*, **1989**, *246*, 227-233.
- [7] N. Sharon, H. Lis, *Sci. Am.*, **1993**, 74-81.
- [8] T. K. Lindhorst, *Chem. Unserer Zeit*, **2000**, *34*, 38-52.
- [9] J. S. Danishefski, J. R. Allen, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 882-911.
- [10] J. S. Danishefski, J. R. Allen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 836-863.
- [11] C.-C. Tsai, P. Emau, Y. Jiang, M. B. Agy, R. J. Shattock, A. Schmidt, W. R. Morton, K. R. Gustavson, M. R. Boyd, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **2004**, *20*, 11-18.
- [12] N. Aboitiz, M. Villa-Perelló, P. Groves, J. L. Asensio, D. Andreu, F. J. Canada, J. J.-. Barbero, *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 1245-1255.
- [13] X. Zeng, C. Andrade, M. Oliveira, X.-L. Sun, *Anal. Bioanal. Chem.*, 1-16.
- [14] T. Ziegler, D. Röseling, L. R. Subramanian, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 911-914.
- [15] C. Schips, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.*, **2005**, *24*, 773-788.
- [16] K. Gunther, C. Schips, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.*, **2008**, *27*, 446-463.
- [17] N. Pietrzik, C. Schips, T. Ziegler, *Synthesis*, **2008**, *2008*, 519,526.
- [18] T. Ziegler, C. Schips, *Nat. Protocols*, **2006**, *1*, 1987-1994.
- [19] S. E. Cervigni, P. Dumy, M. Mutter, *Angew. Chem.*, **1996**, *108*, 1325-1328.
- [20] S. E. Cervigni, P. Dumy, M. Mutter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1230-1232.
- [21] A. Helenius, M. Aebi, *Science*, **2001**, *291*, 2364-2369.
- [22] R. S. McGavin, R. A. Gagne, M. C. Chervenak, D. R. Bundle, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2723-2732.

8. Literaturverzeichnis

- [23] K. Kruger, P. J. Grabowski, A. J. Zaugg, J. Sands, D. E. Gottschling, T. R. Cech, *Cell*, **1982**, *31*, 147-157.
- [24] S. L. Miller, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **1997**, *4*, 167-169.
- [25] C. Bohler, P. E. Nielsen, L. E. Orgel, *Nature*, **1995**, *376*, 578-581.
- [26] F. H. Westheimer, *Science*, **1987**, *235*, 1173-1178.
- [27] K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3415-3416.
- [28] R.-B. Yan, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8993-8995.
- [29] V. Maunier, *Carbohydr. Res.*, **1997**, *299*, 49-57.
- [30] S. Dorner, B. Westermann, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, **2005**, 2852-2854.
- [31] H. Ogura, K. Furuhashi, M. Itoh, Y. Shitori, *Carbohydr. Res.*, **1986**, *158*, 37-51.
- [32] K. Ikeda, F. Kimura, K. Sano, Y. Suzuki, K. Achiwa, *Carbohydr. Res.*, **1998**, *312*, 183-189.
- [33] S. Mehta, M. Meldal, V. Ferro, J. O. Duus, K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1365-1374.
- [34] E. Saxon, S. J. Luchansky, H. C. Hang, C. Yu, S. C. Lee, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14893-14902.
- [35] R. K. Ness, H. G. Fletcher, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 296-300.
- [36] A. Fernez, P. J. Stoffyn, *Tetrahedron*, **1959**, *6*, 139-142.
- [37] N. Pravdic, I. Franjic-Mihalic, B. Danilov, *Carbohydr. Res.*, **1975**, *45*, 302-306.
- [38] R. T. Lee, T. C. Wong, Y. C. Lee, *J. Carbohydr. Chem.*, **1986**, *5*, 343-357.
- [39] F. M. Ibatullin, K. A. Shabalin, *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 2819-2823.
- [40] E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3797-3800.
- [41] A. Titz, Z. Radic, O. Schwardt, B. Ernst, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 2383-2385.
- [42] M. Hainrichson, V. Pokrovskaya, D. Shallom-Shezifi, M. Fridman, V. Belakhov, D. Shachar, S. Yaron, T. Baasov, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 5797-5807.
- [43] R. Danac, L. Ball, S. J. Gurr, A. J. Fairbanks, *Carbohydr. Res.*, **2008**, *343*, 1012-1022.
- [44] L. L. Todd, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.*, **1994**, *251*, 33-67.
- [45] M. E. Evans, *Carbohydr. Res.*, **1972**, *21*, 473-475.
- [46] D. Ellis, S. E. Norman, H. M. I. Osborn, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2832-2854.
- [47] C.-S. Chao, C.-W. Li, M.-C. Chen, S.-S. Chang, K.-K. T. Mong, *Chem.--Eur. J.*, **2009**, *15*, 10972-10982.
- [48] B. Elchert, J. Li, J. Wang, Y. Hui, R. Rai, R. Ptak, P. Ward, J. Y. Takemoto, M. Bensaci, C.-W. T. Chang, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1513-1523.
- [49] M.-O. Contour-Galceran, *Carbohydr. Res.*, **1996**, *281*, 99-118.

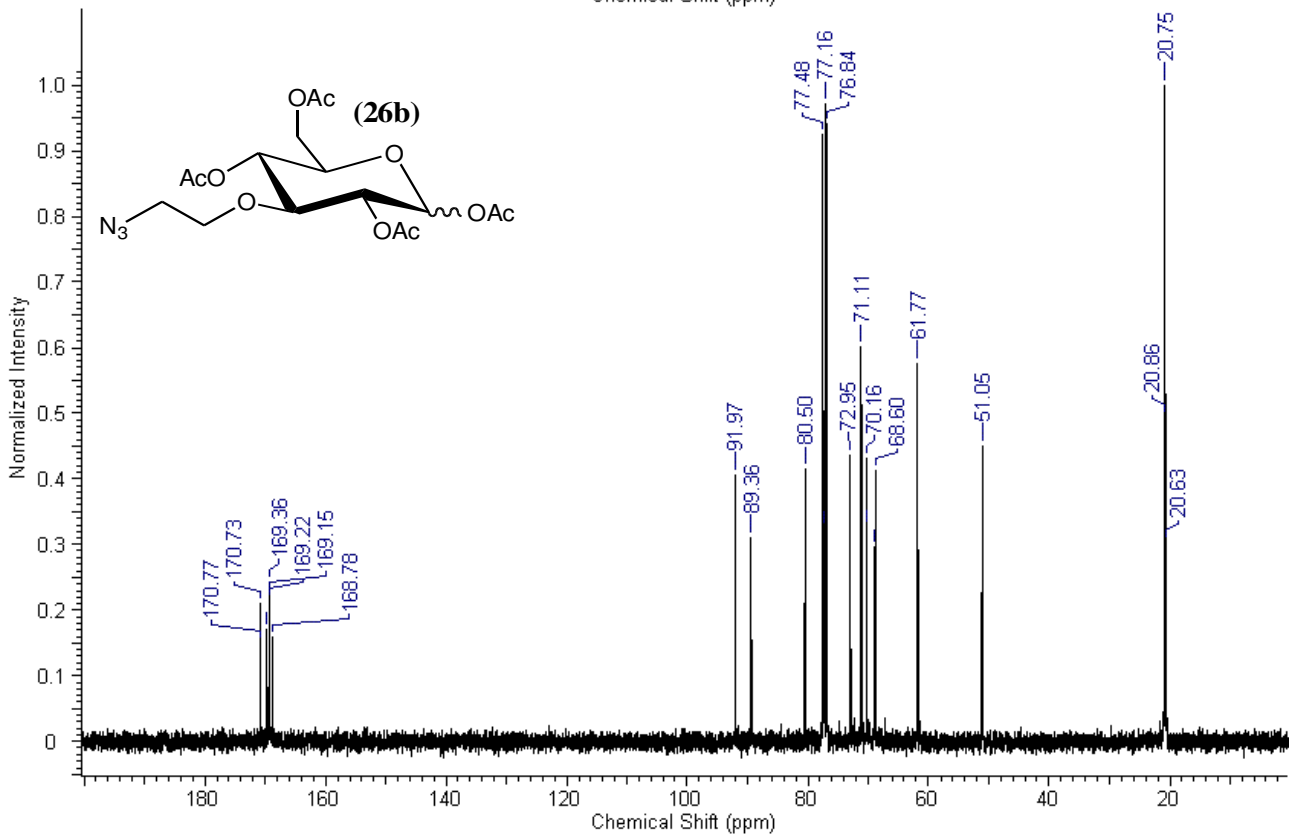
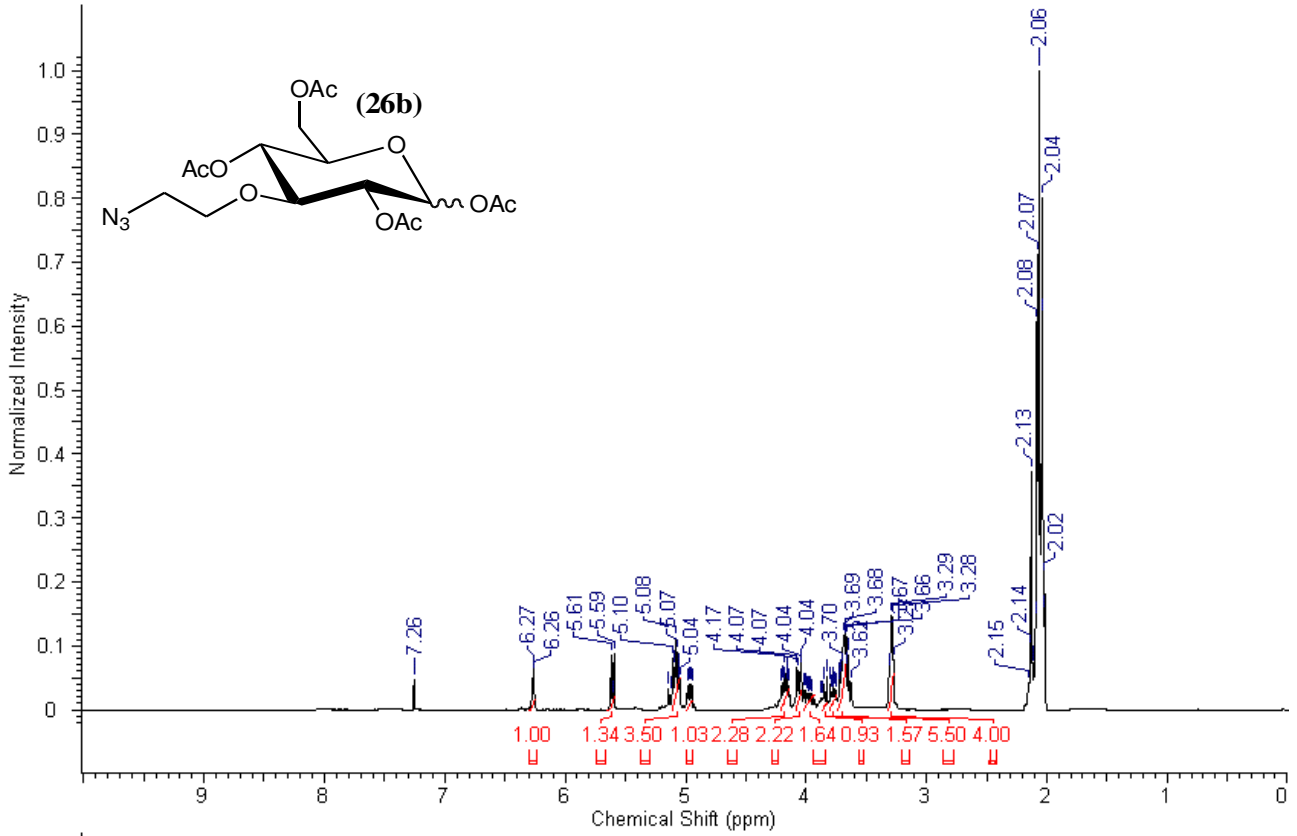
8. Literaturverzeichnis

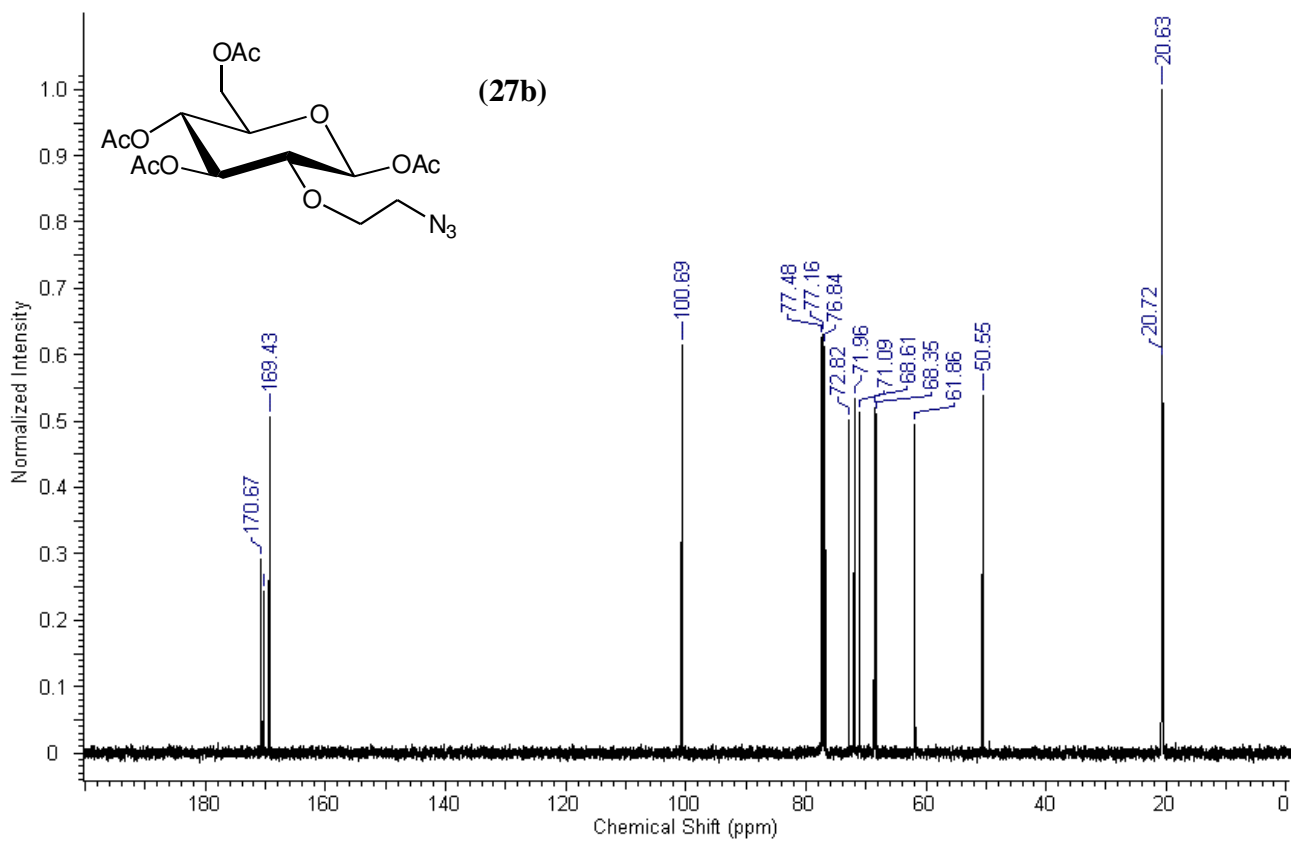
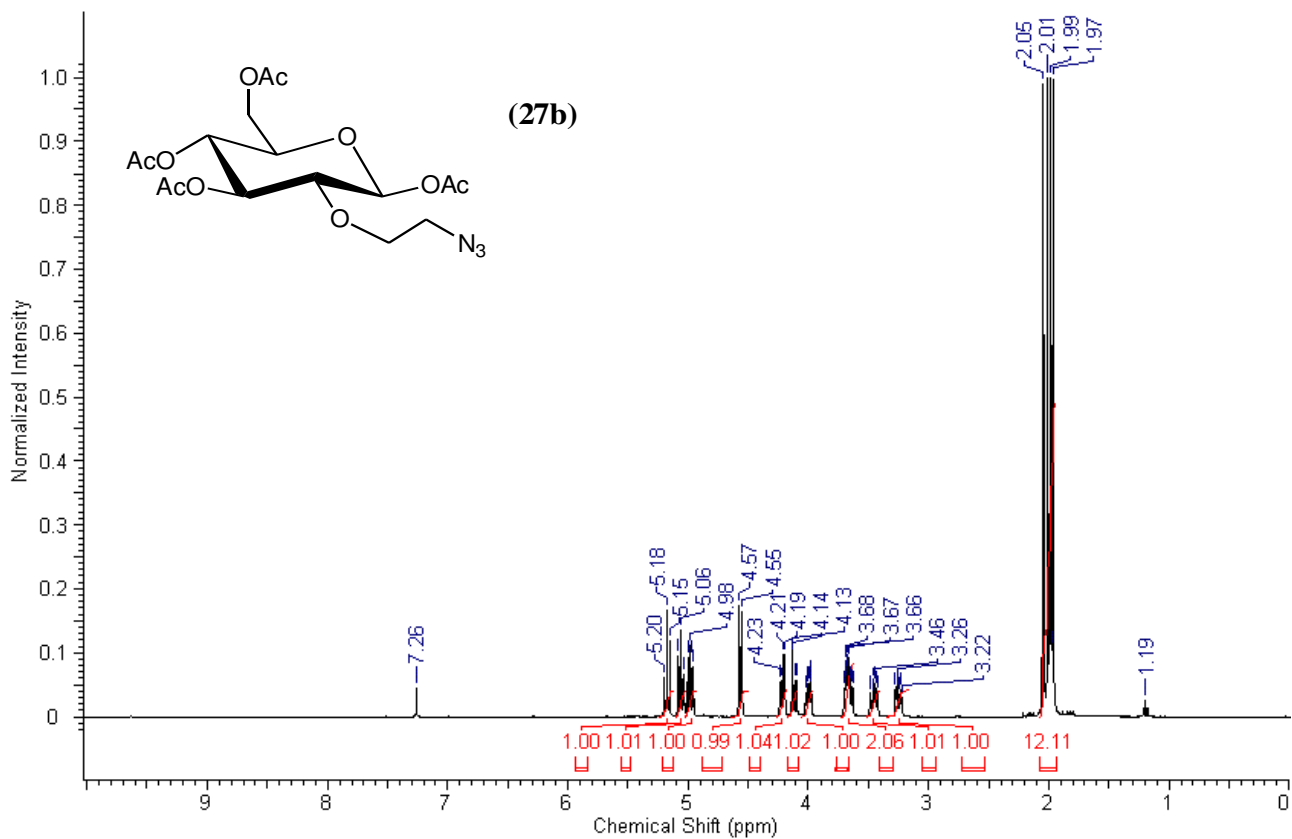
- [50] A. K. Bhattacharjee, E. Zissis, C. P. J. Glaudemans, *Carbohydr. Res.*, **1981**, 89, 249-254.
- [51] J. A. F. Joosten, B. Evers, S. R. P. van, J. P. Kamerling, J. F. G. Vliegthart, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3569-3586.
- [52] N. M. Allanson, A. H. Davidson, C. D. Floyd, F. M. Martin, *Tetrahedron:Asymm.*, **1994**, 5, 2061-2076.
- [53] A. Y. Chernyak, G. V. M. Sharma, L. O. Kononov, P. R. Krishna, A. B. Levinskii, N. K. Kochetkov, A. V. R. Rao, *Carbohydr. Res.*, **1992**, 223, 303-309.
- [54] L. V. Bakinovskii, S. A. Nepogod'ev, A. S. Shashkov, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, **1985**, 138, 41-54.
- [55] F. Fazio, M. C. Bryan, O. Blixt, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14397-14402.
- [56] R. H. Smith, Jr., A. F. Mehl, D. L. Shantz, Jr., G. N. Chmurny, C. J. Michejda, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1467-1471.
- [57] B. Carboni, M. Vaultier, R. Carrie, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1799-1810.
- [58] D. Vourloumis, G. C. Winters, K. B. Simonsen, M. Takahashi, B. K. Ayida, S. Shandrick, Q. Zhao, Q. Han, T. Hermann, *ChemBioChem*, **2005**, 6, 58-65.
- [59] A. Popelova, K. Kefurt, M. Hlavackova, J. Moravcova, *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340, 161-166.
- [60] C. Gordon J.F, *Carbohydr. Res.*, **1988**, 183, 140-143.
- [61] F. Hollfelder, M. Golicnik, L. F. Olguin, G. Q. Feng, N. J. Baxter, J. P. Waltho, N. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 1575-1588.
- [62] J. F. Batey, C. Bullock, E. O'Brien, J. M. Williams, *Carbohydr. Res.*, **1975**, 43, 43-50.
- [63] B. R. Griffith, C. Krepel, X. Fu, S. Blanchard, A. Ahmed, C. E. Edmiston, J. S. Thorson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 8150-8155.
- [64] C. W. Tornóe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064.
- [65] F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Munoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernández-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asin, J. Isac-Garcia, F. Santoyo-González, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1951-1954.
- [66] F. E. Ziegler, K. W. Fowler, W. B. Rodgers, R. T. Wester, „*Organic Synthesis*“ *Wiley: New York*, **1993**, 586.
- [67] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.-Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599.
- [68] M. Green, J. Berman, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5851-5852.

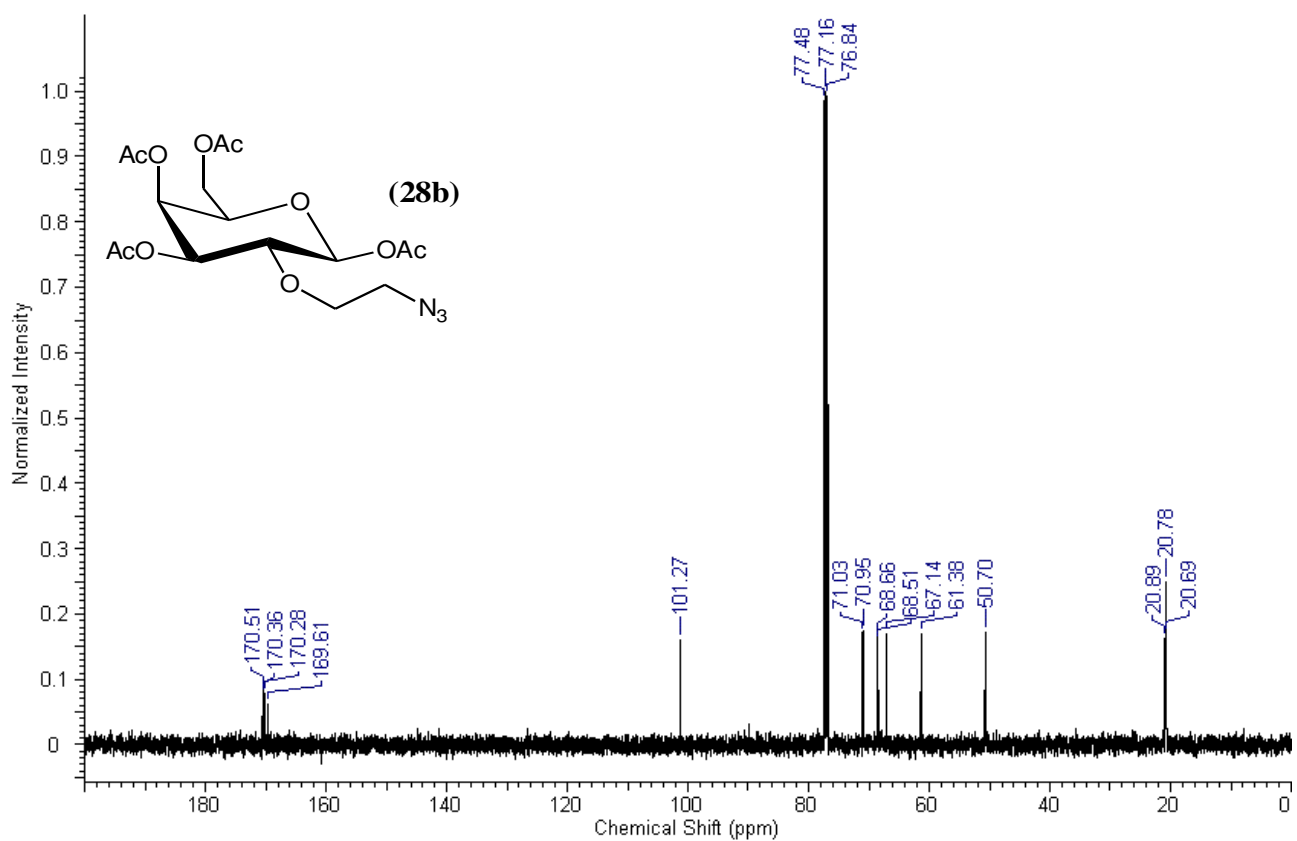
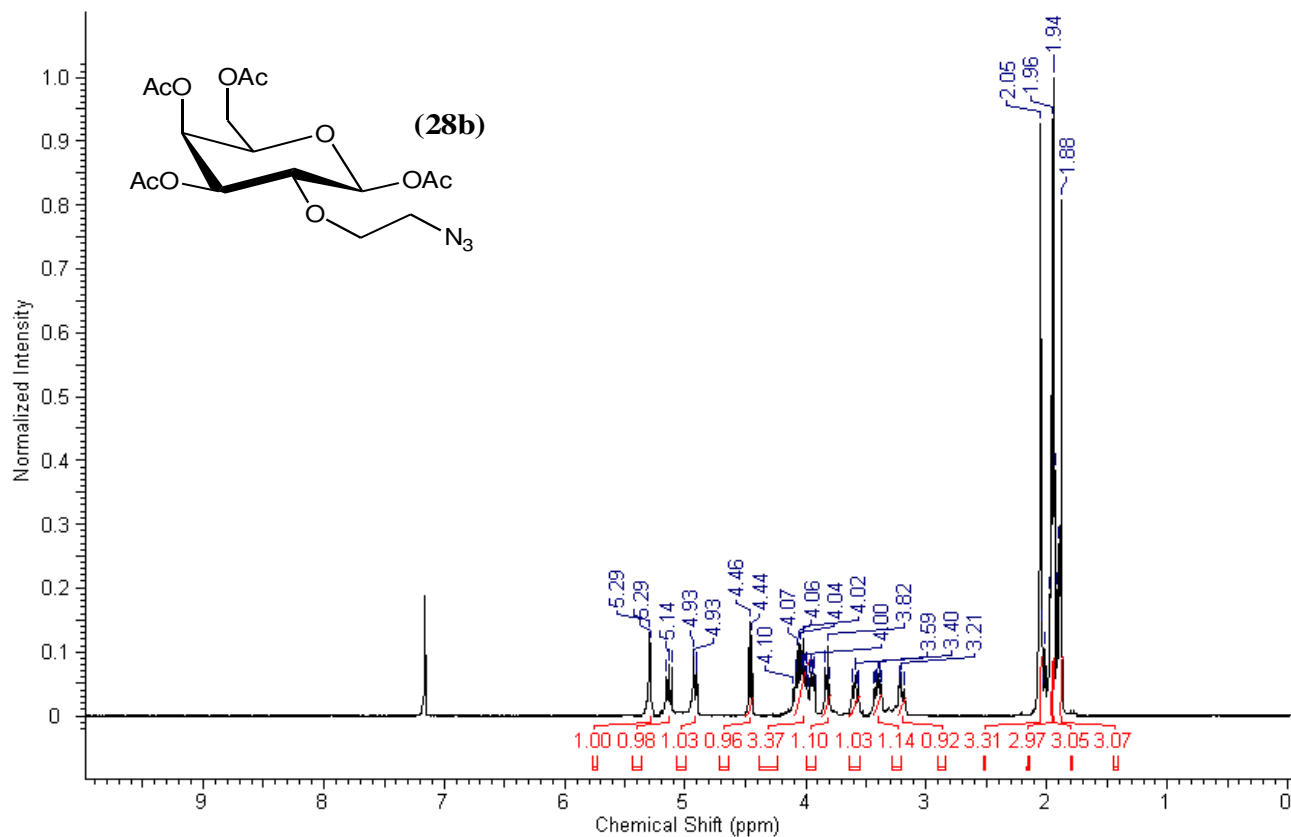
8. Literaturverzeichnis

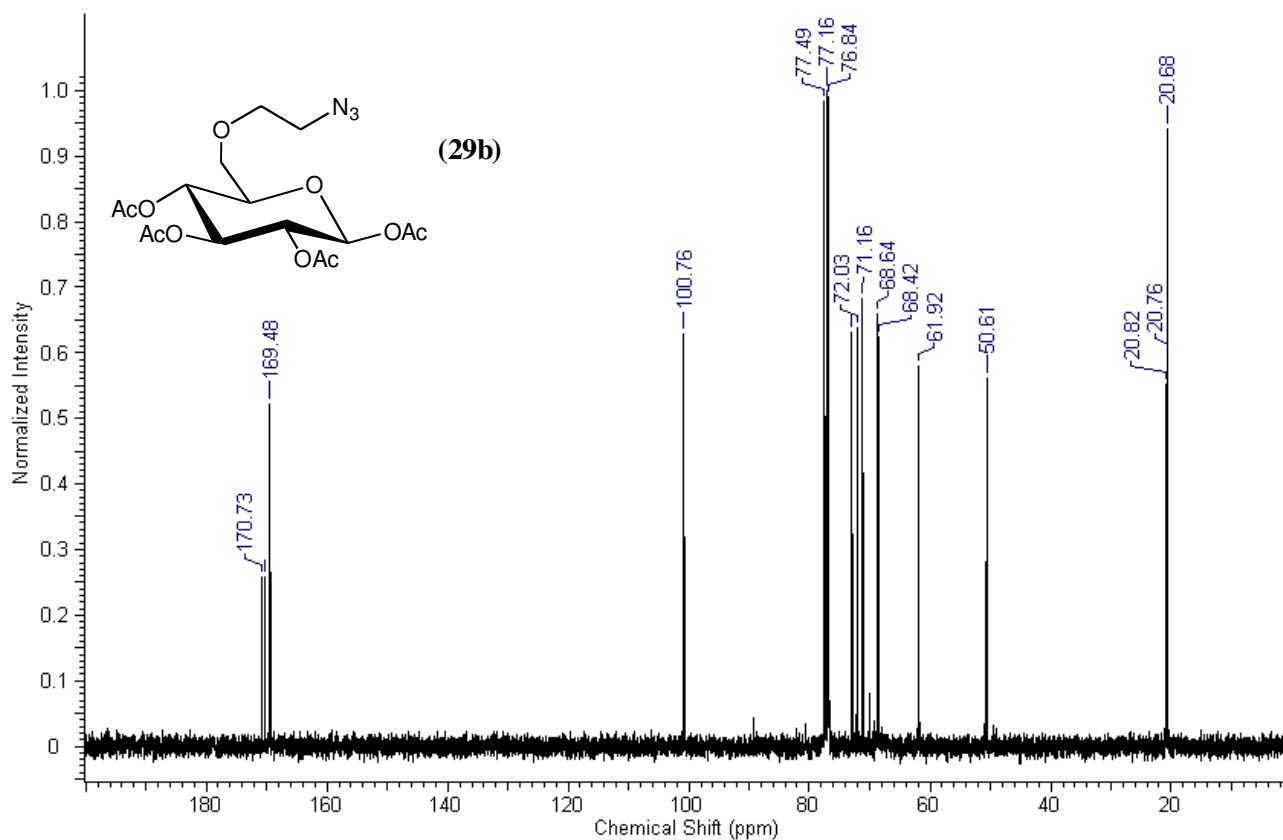
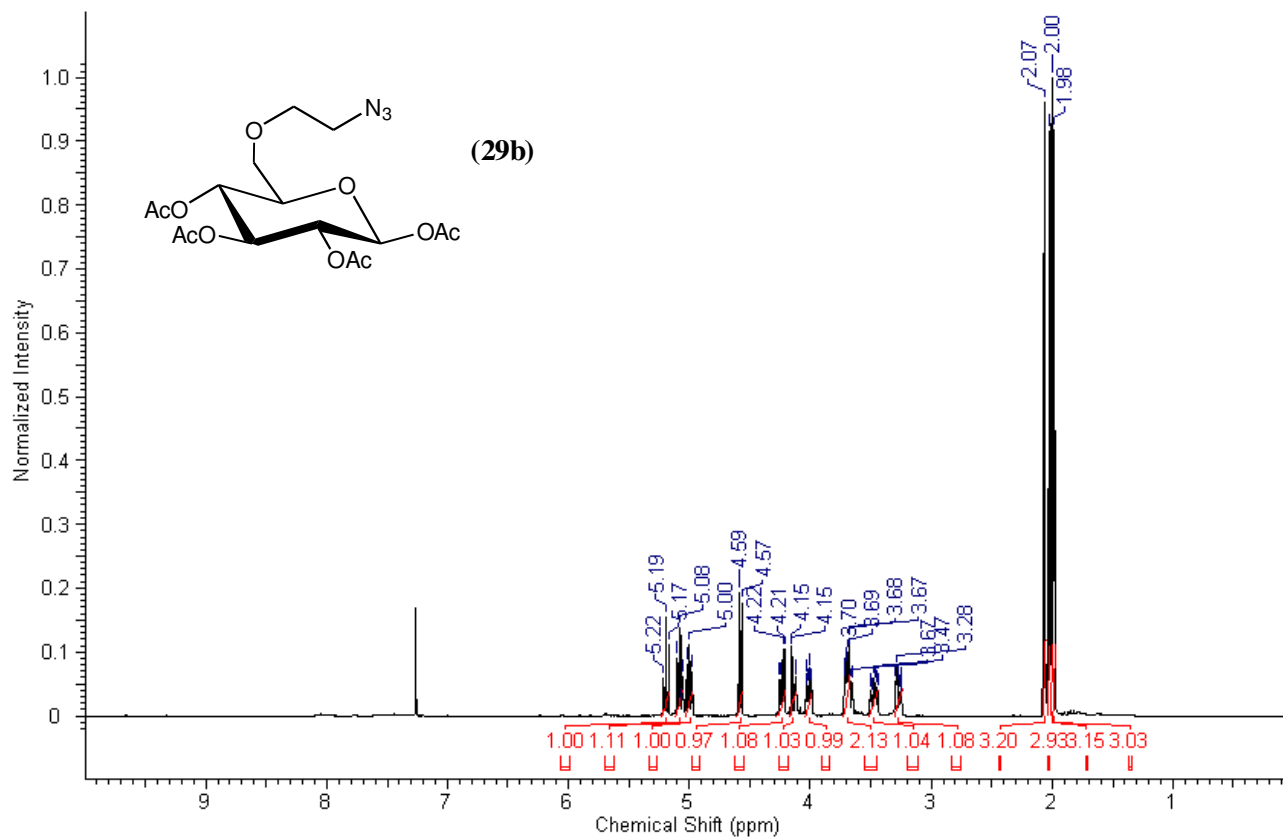
- [69] R. Frank, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 9217-9232.
- [70] R. Frank, *J. Immun. Med.*, **2002**, 267, 13-26.
- [71] N. H. T. Ast, L. Germeroth, J. Schneider-Mergener, H. Wenschuh, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4317-4318.
- [72] M. S. Bernatowicz, S. B. Daniels, H. Köster, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4645-4648.
- [73] H. Rink, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 28, 3787-3790.
- [74] T. Ast, N. Heine, L. Germeroth, J. Schneider-Mergener, H. Wenschuh, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9919-9930.
- [75] W. I. Weis, *Annu.Rev.Biochem*, **1996**, 65, 441-473.
- [76] J. E. Gestwicki, C. C. W, L. E. Strong, K. A. Oetjen, L. L. Kissling, *J.Am.Chem.Soc.*, **2002**, 124, 14922-14933.
- [77] T. Hamelryck, M. Dao-Thi, F. Poortmans, M. Chrispeels, L. W. R.Loris, *J. Biol Chem.*, **1996**, 271, 20479-20485.
- [78] G. Zhang, *Expert Opin. Drug Discovery*, **2009**, 4, 923-938.
- [79] R.-G. Zhang, D. L. Scott, M. L. Westbrook, S. Nance, B. D. Spangler, G. G. Shipley, E. M. Westbrook, *J. Mol. Biol.*, **1995**, 251, 563-573.
- [80] T. Ercégovic, G. Magnusson, *The Journal of Organic Chemistry*, **1996**, 61, 179-184.
- [81] P. V. Murphy, J. L. O'Brien, L. J. Gorey-Feret, A. B. Smith, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2259-2271.
- [82] J. Neumann, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 900-908.
- [83] D. J. Lee, K. Mandal, P. W. R. Harris, M. A. Brimble, S. B. H. Kent, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5270-5273.
- [84] H. C. Hang, C. Yu, D. L. Kato, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2003**, 100, 14846-14851.
- [85] A. Vasella, C. Witzig, J.-L. Chiara, M. Martin-Lomas, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 2073-2077.
- [86] A. Marra, F. Gauffeny, P. Sinay, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5149-5160.
- [87] K. M. Halkes, H. P. M. St, A. M. Jansson, C. H. Gotfredsen, M. Meldal, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2000**, 2127-2133.
- [88] H. Cheng, X. Cao, M. Xian, L. Fang, T. B. Cai, J. J. Ji, J. B. Tunac, D. Sun, P. G. Wang, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 645-652.
- [89] L. Gu, P. G. Luo, H. Wang, M. J. Meziani, Y. Lin, L. M. Veca, L. Cao, F. Lu, X. Wang, R. A. Quinn, W. Wang, P. Zhang, S. Lacher, Y.-P. Sun, *Biomacromolecules*, **2008**, 9, 2408-2418.

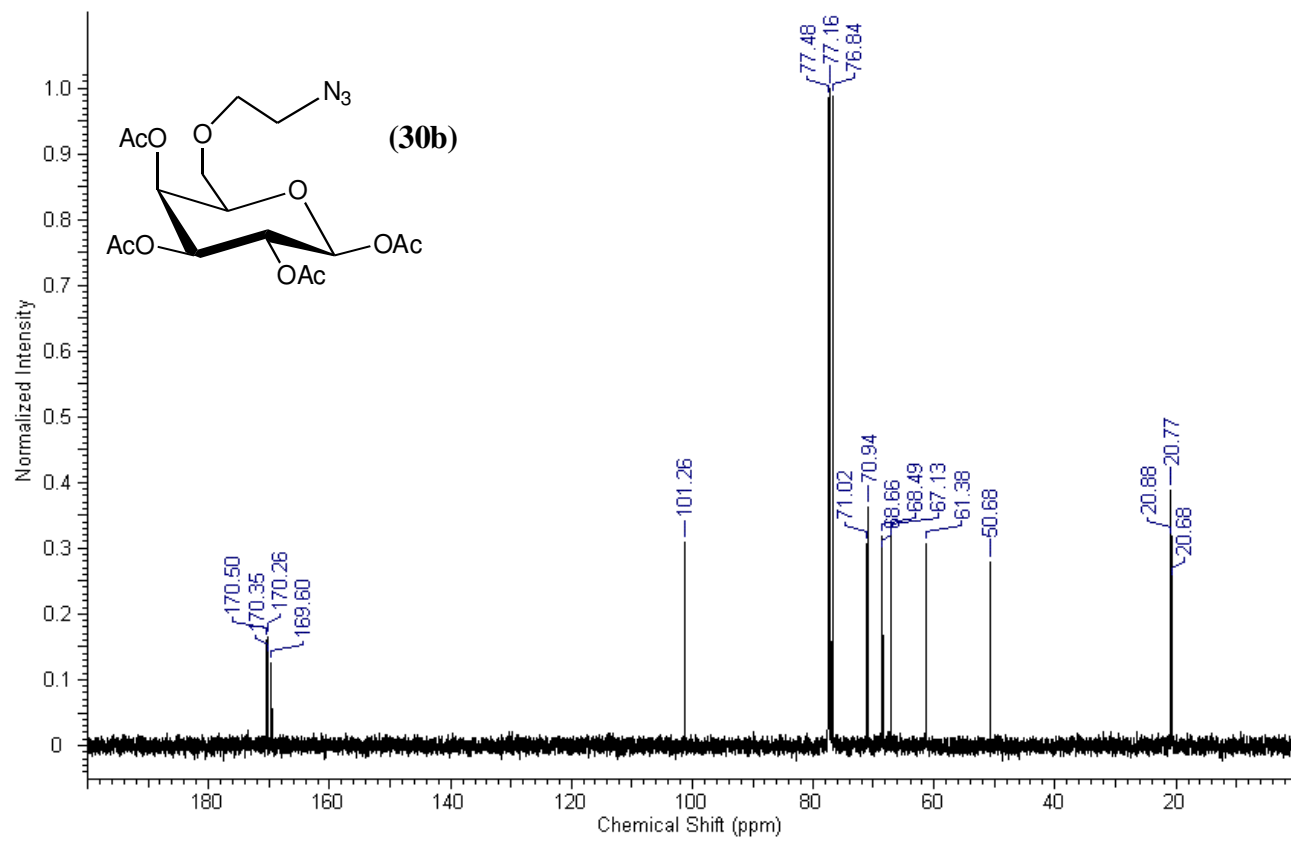
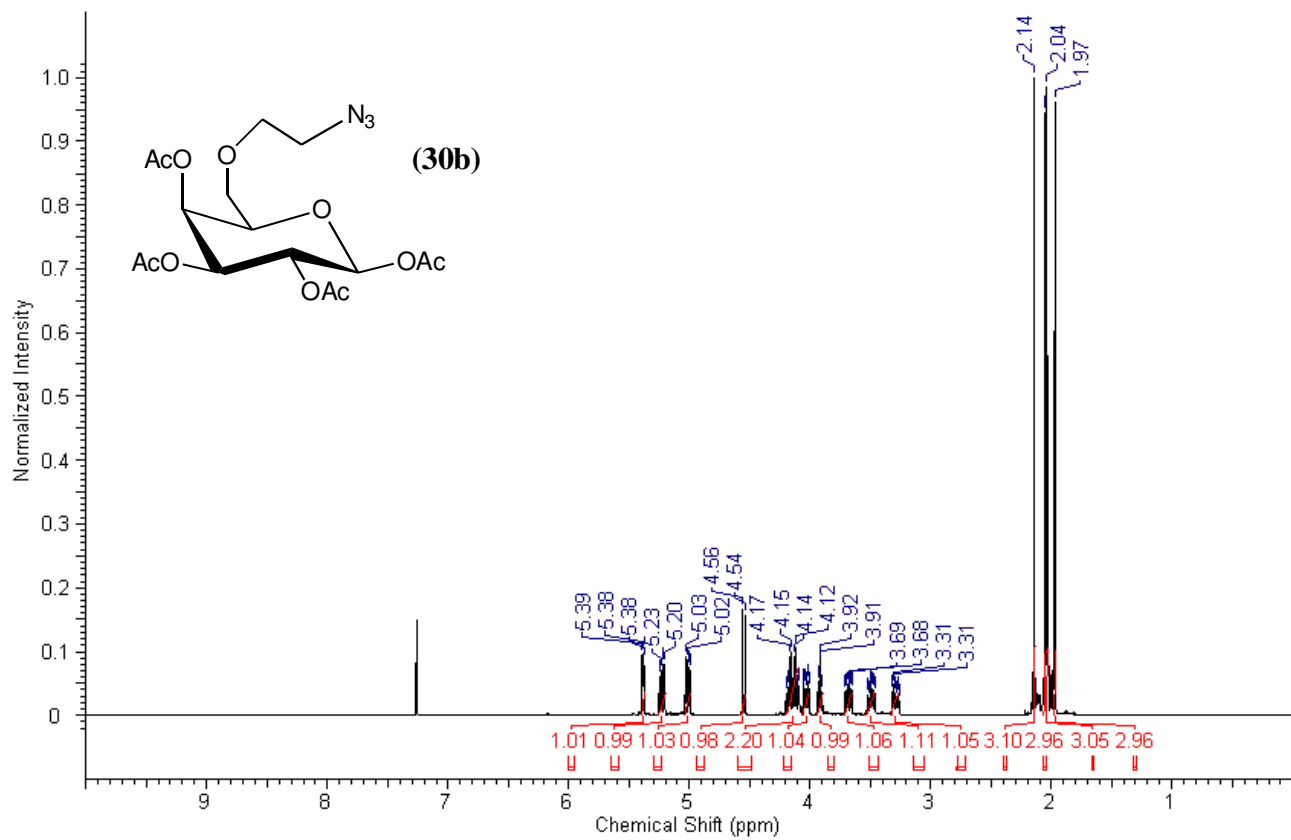
9. Spektrenanhang

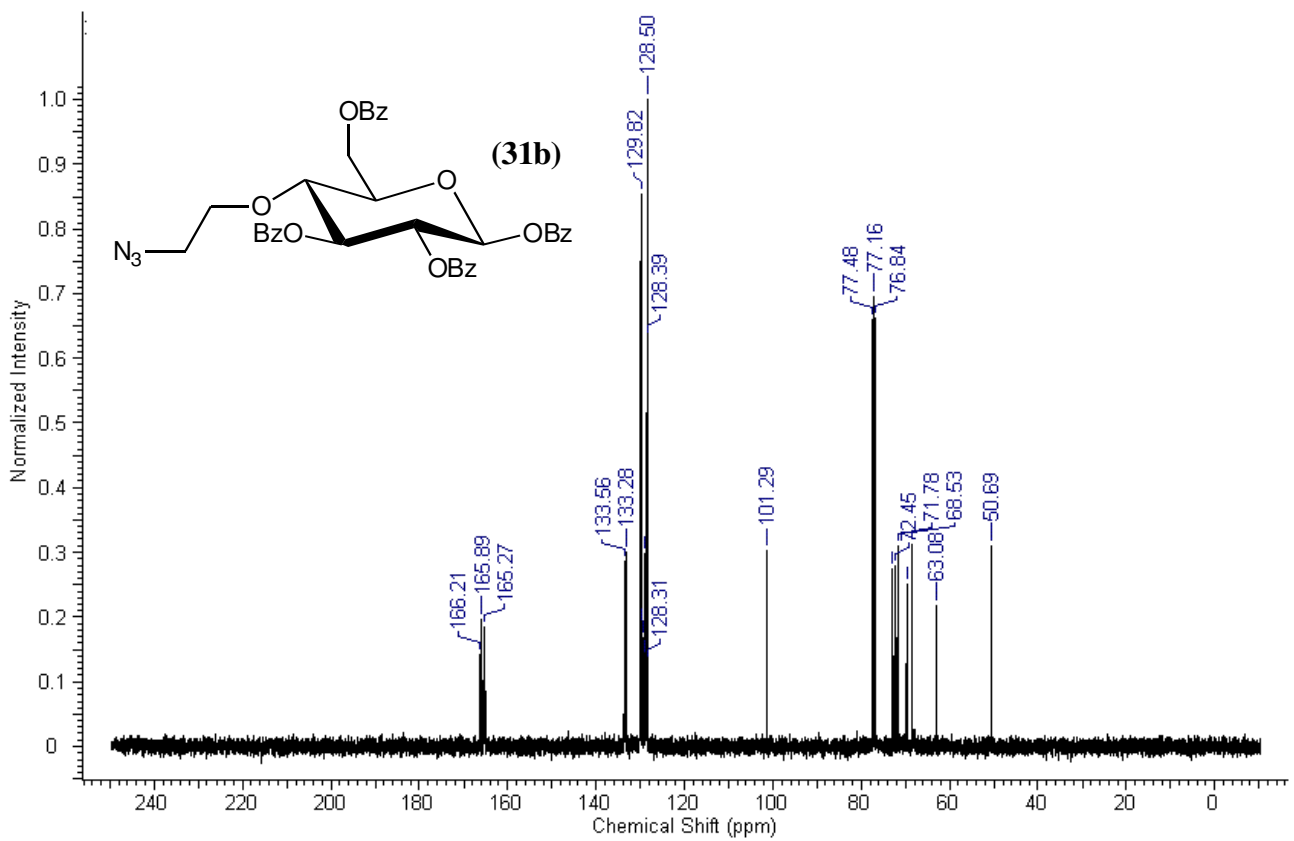
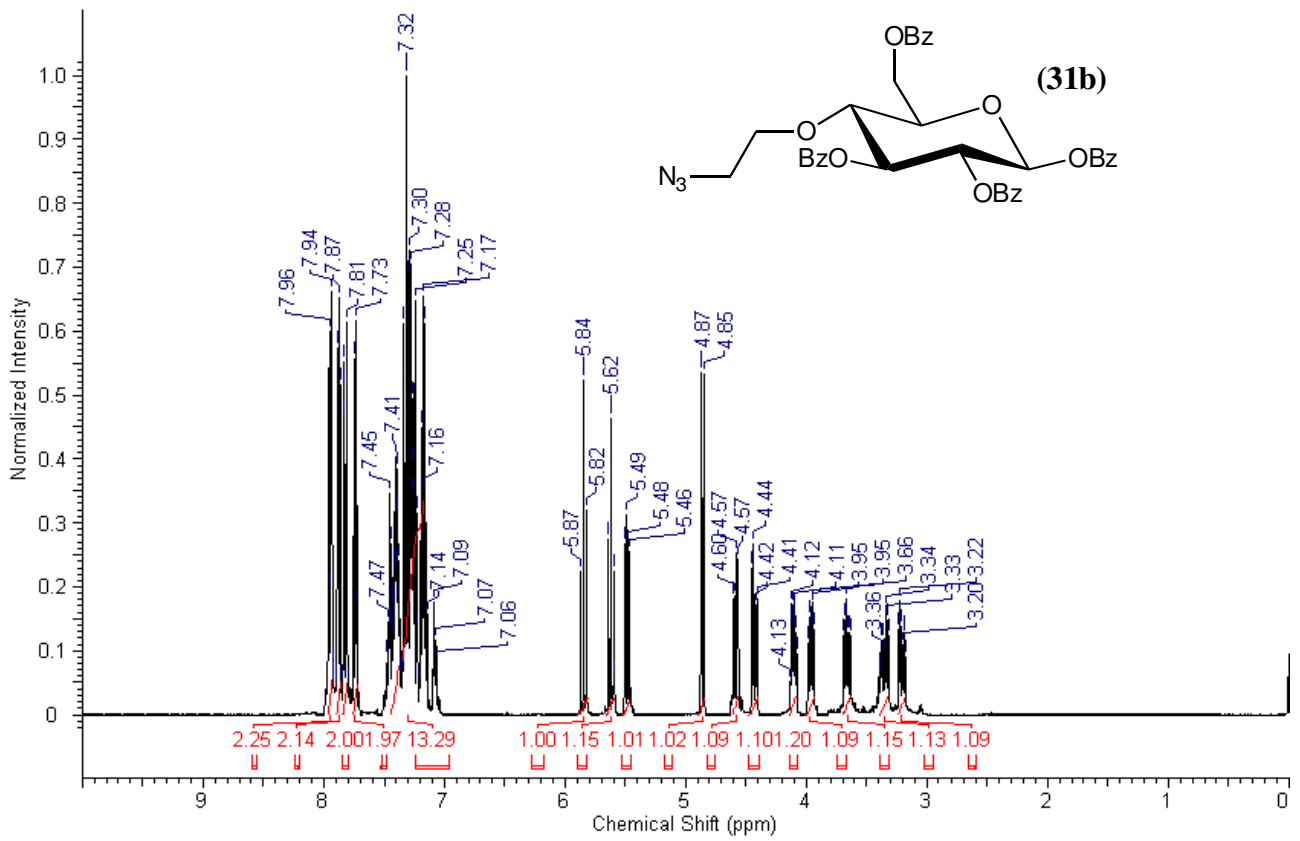


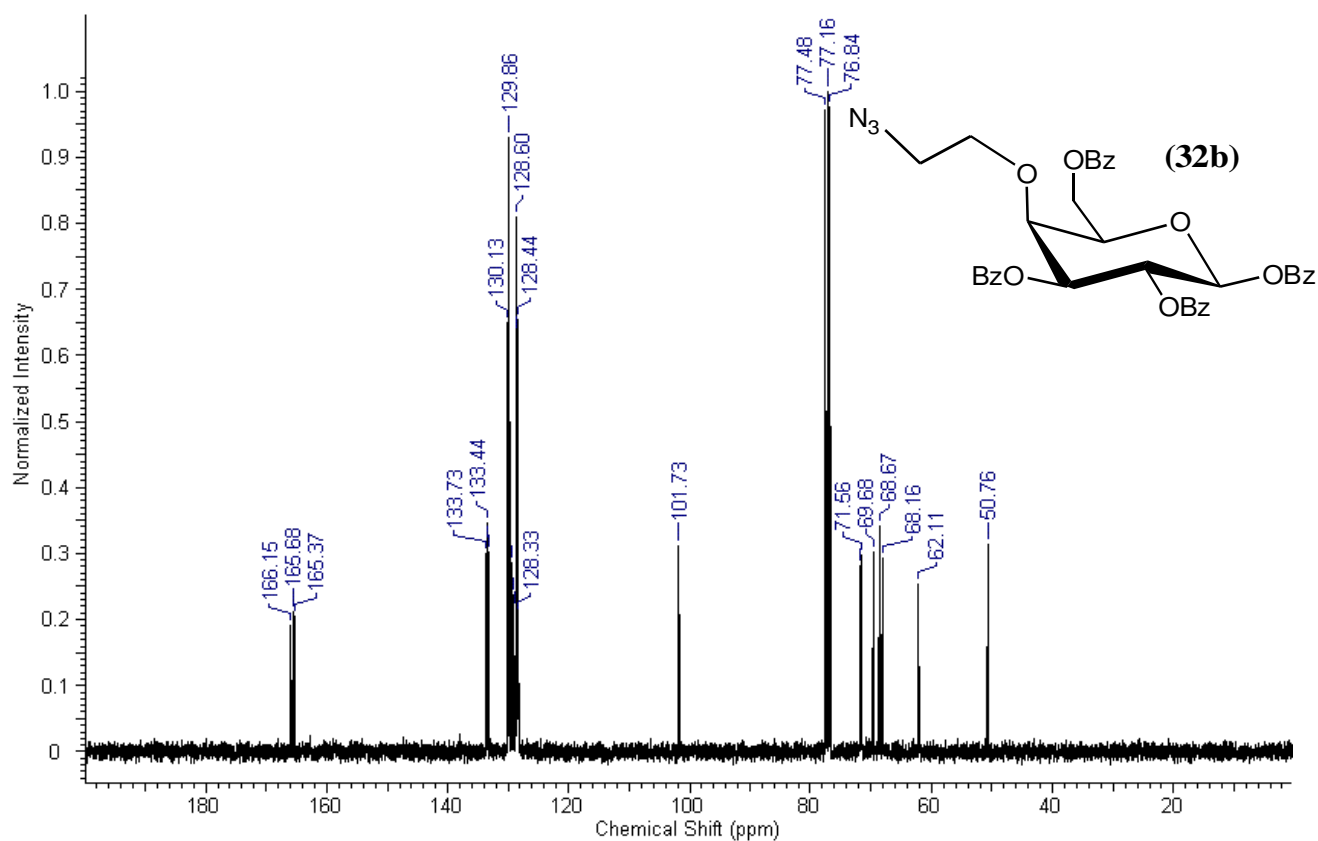
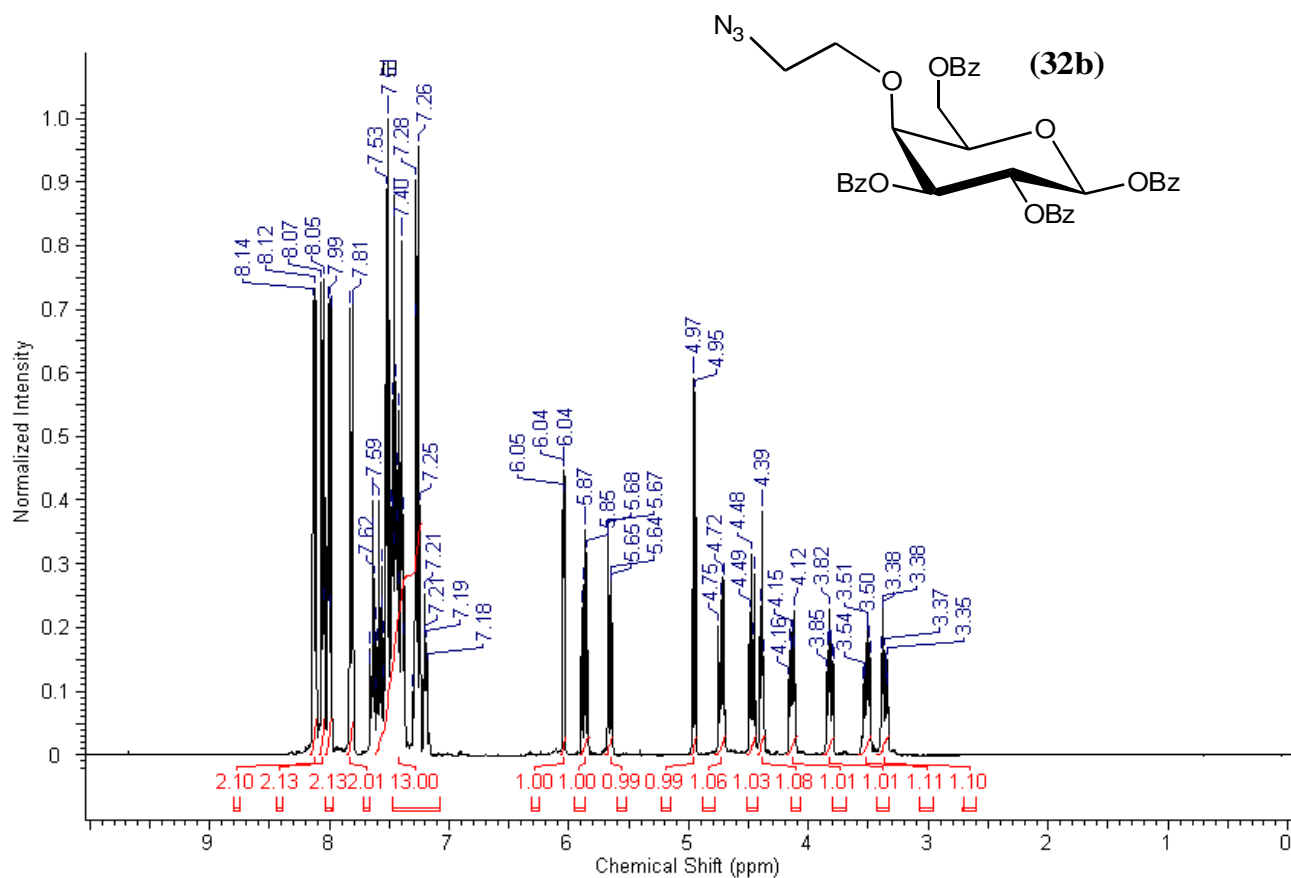


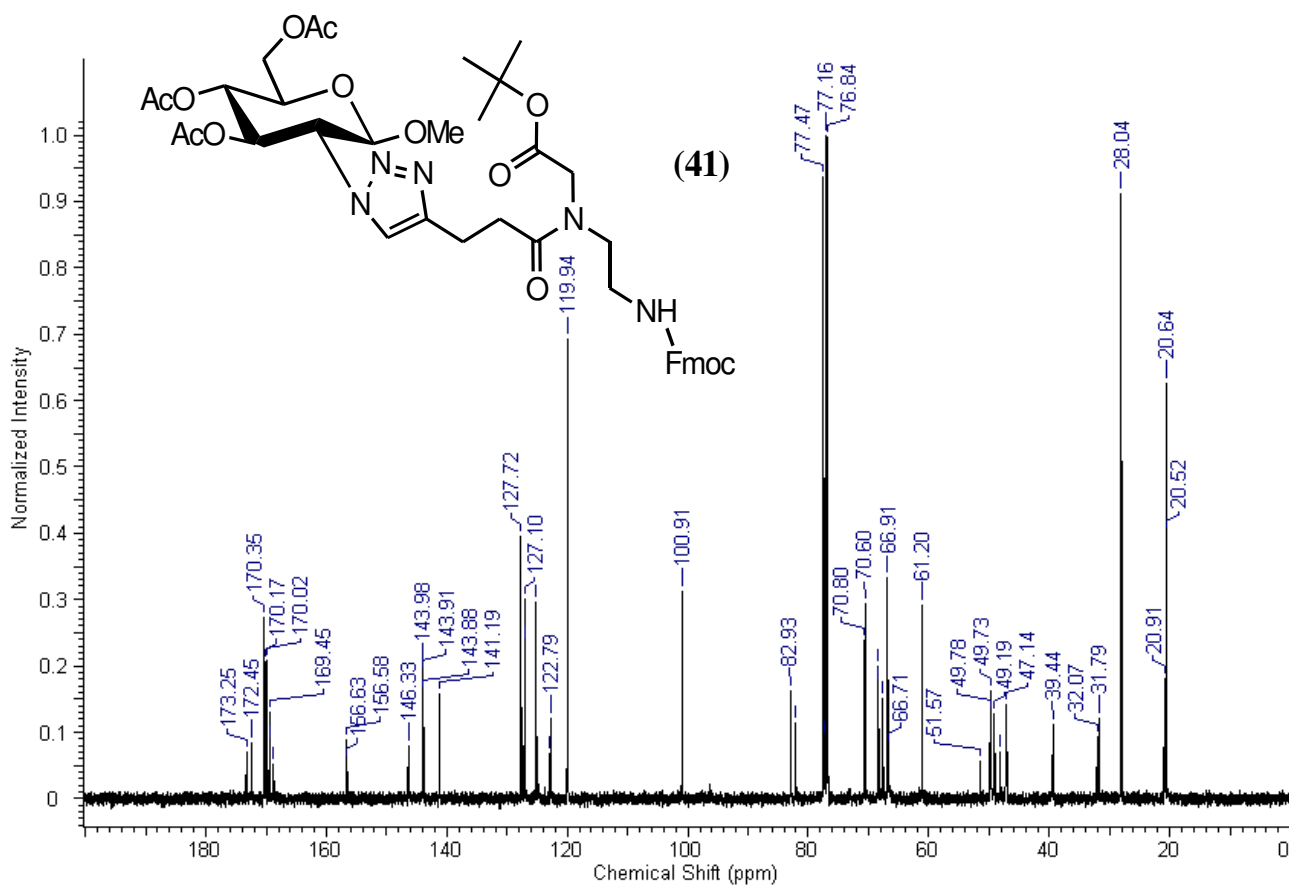
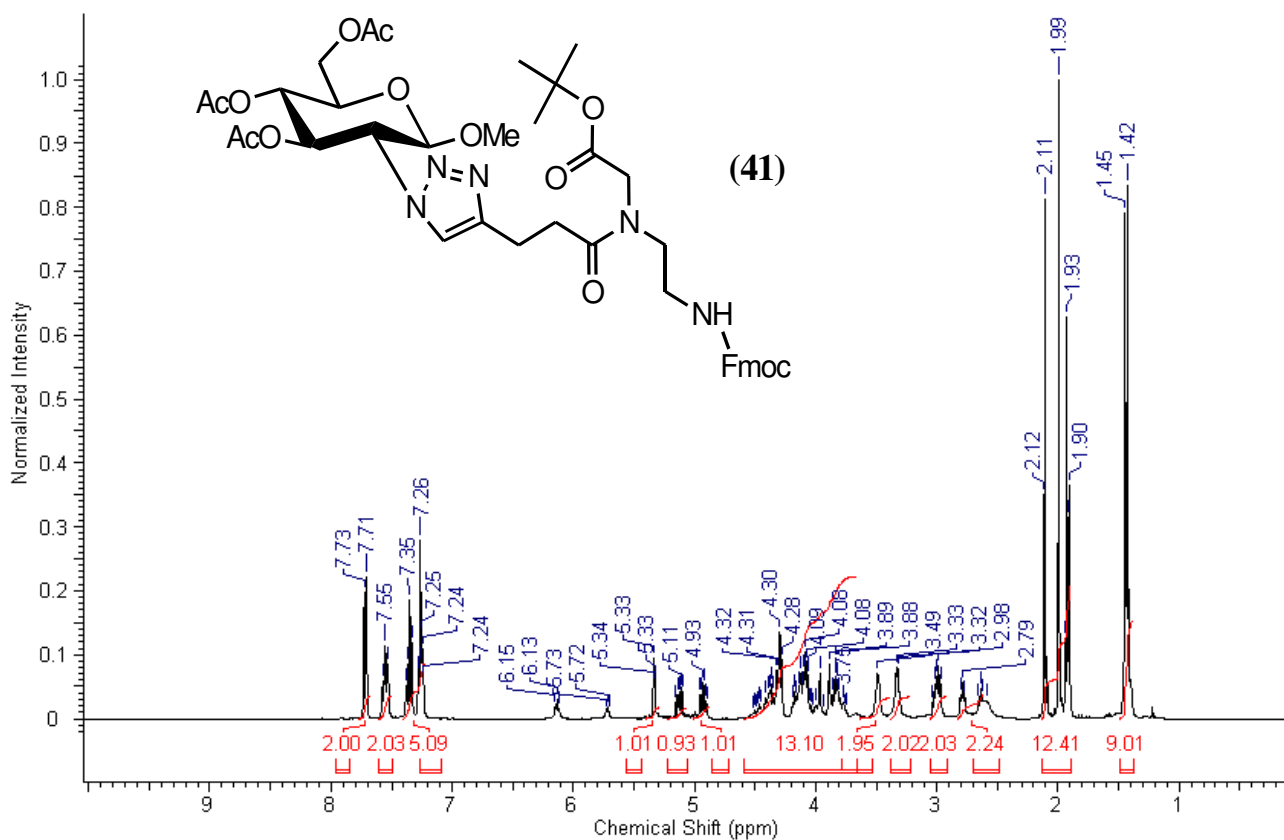


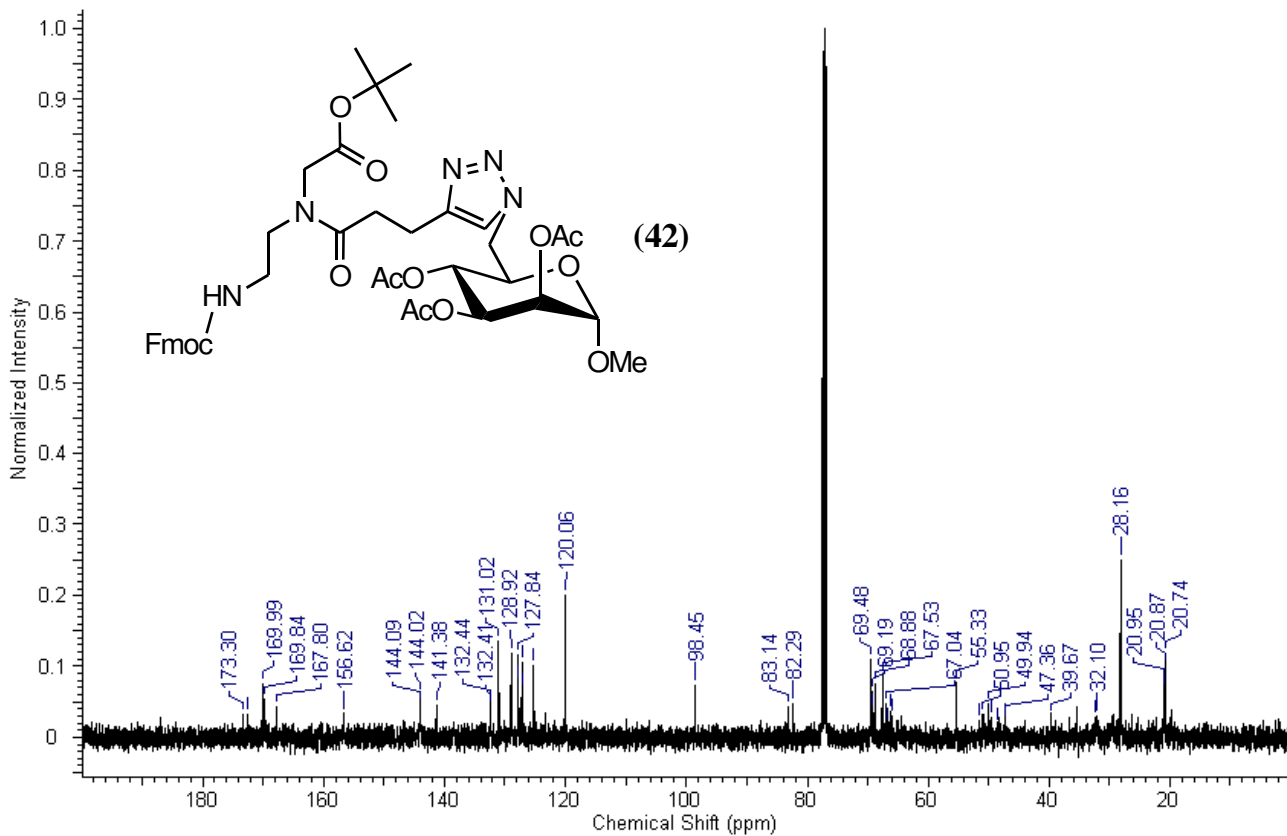
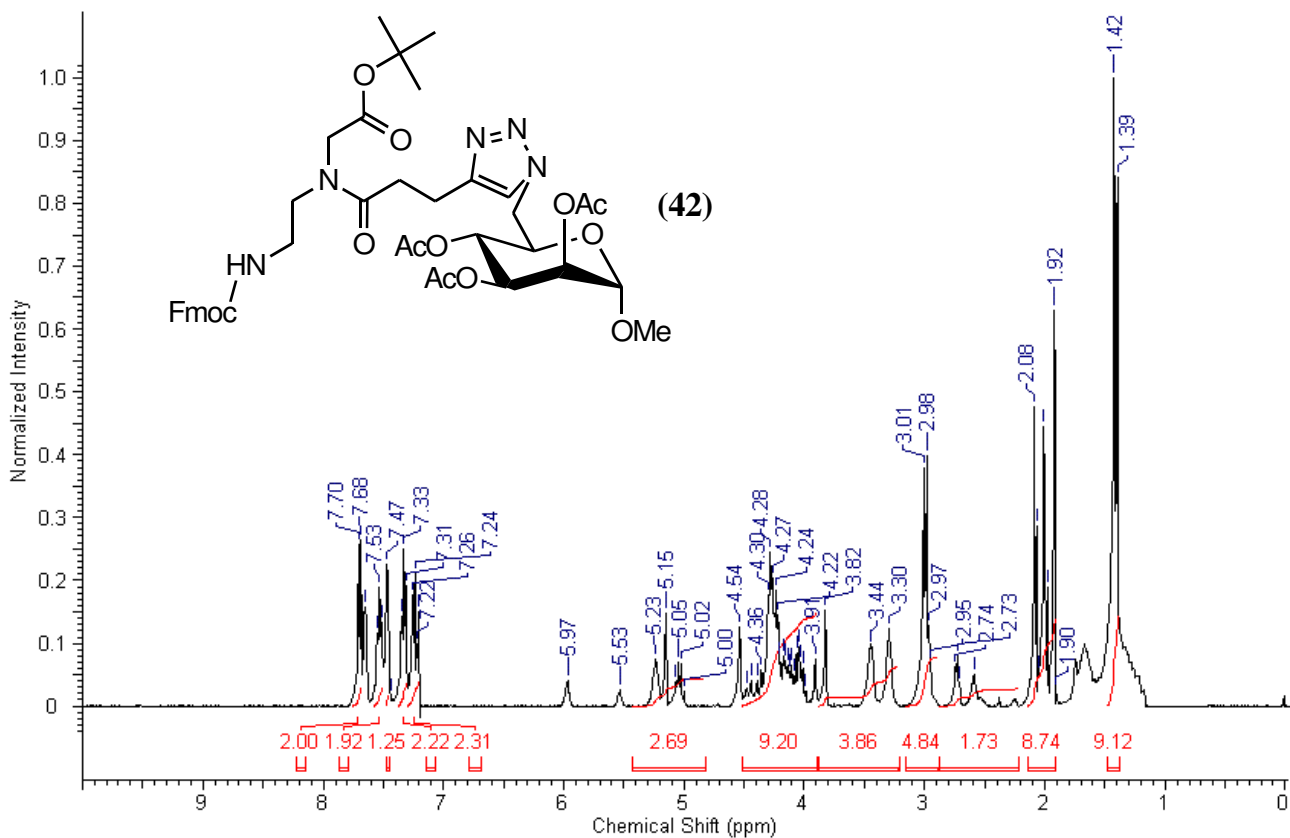


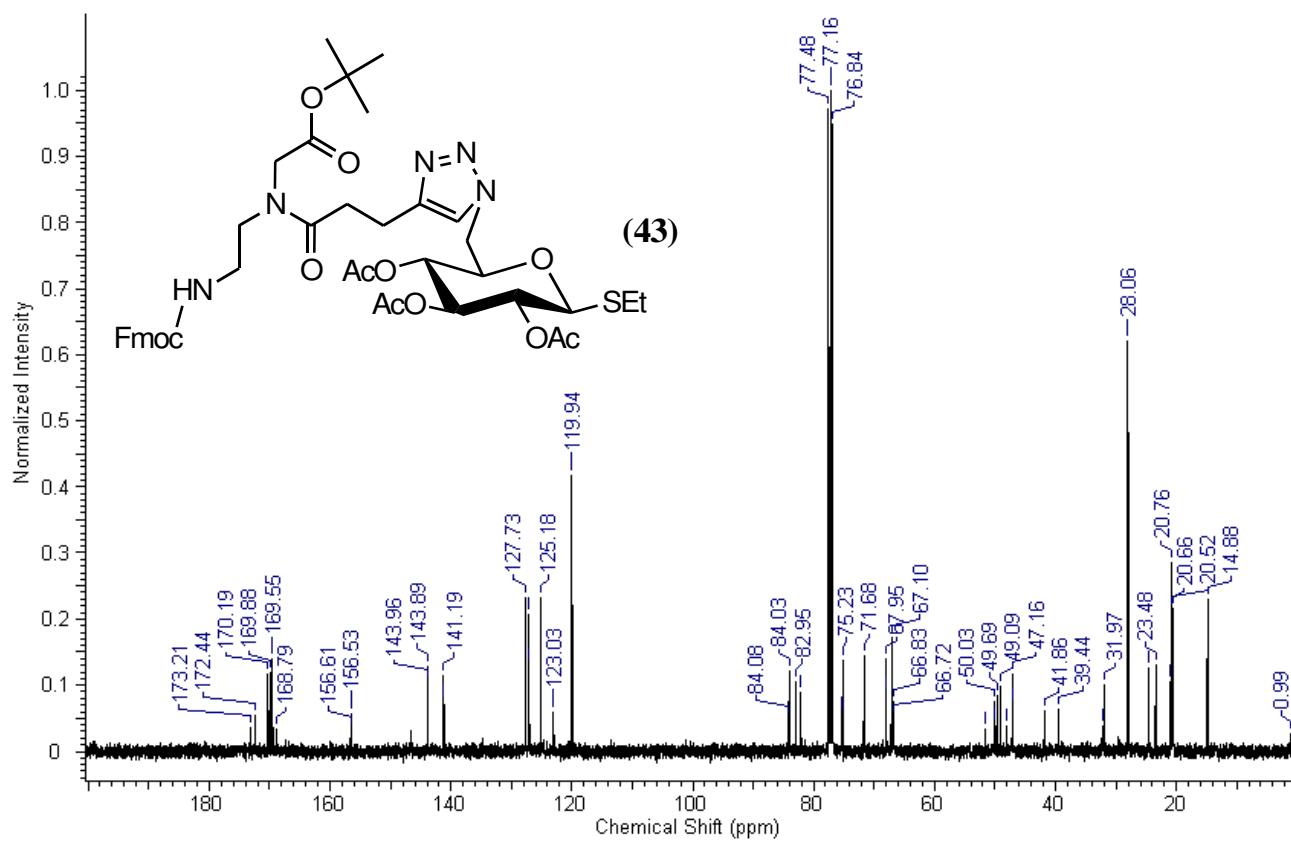
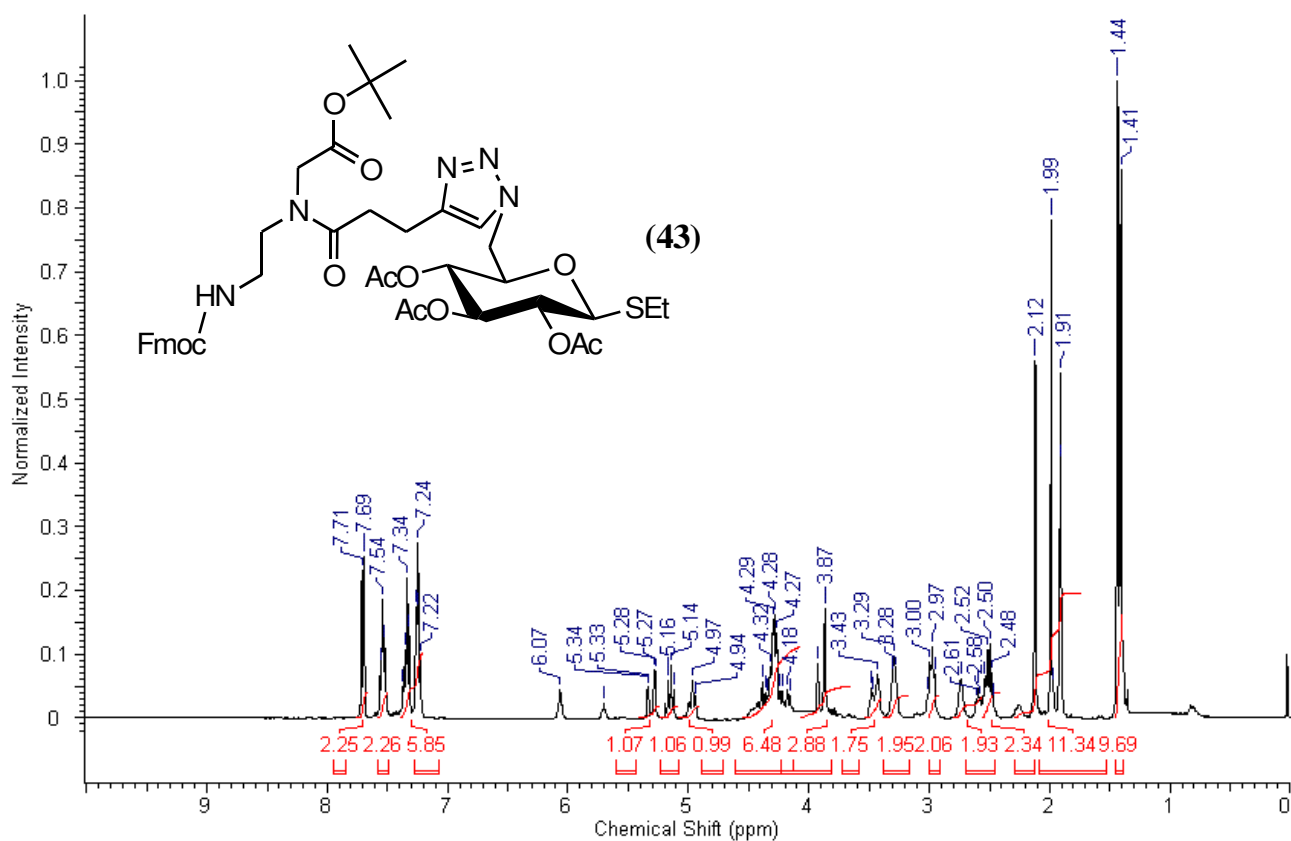


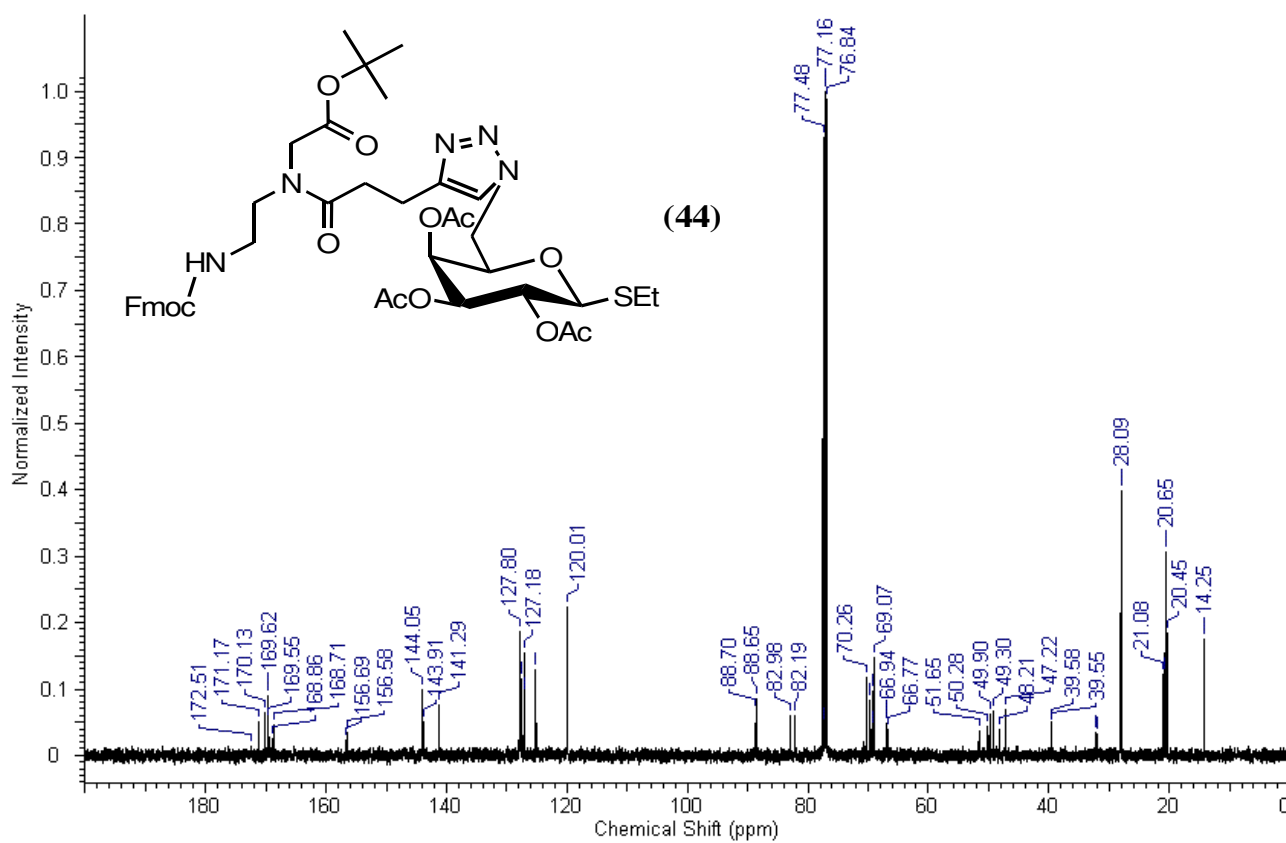
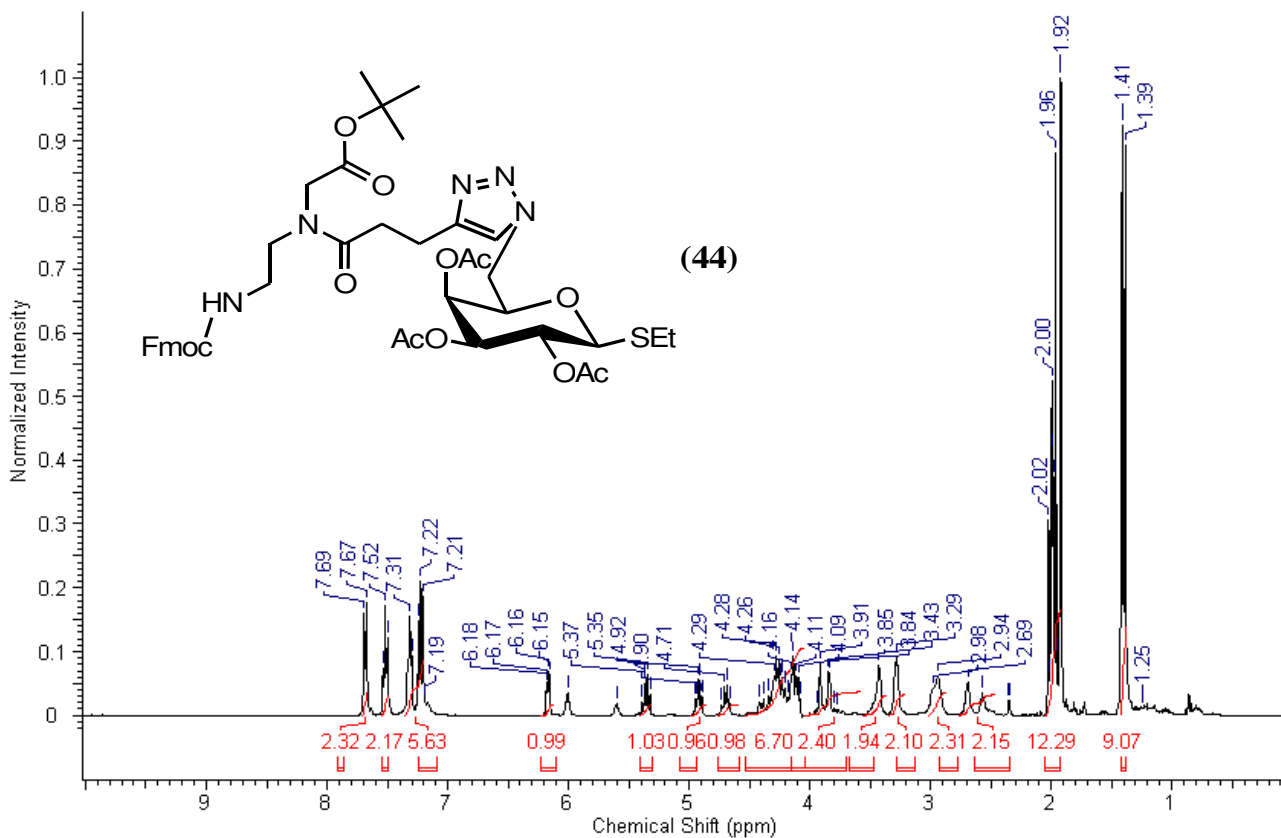


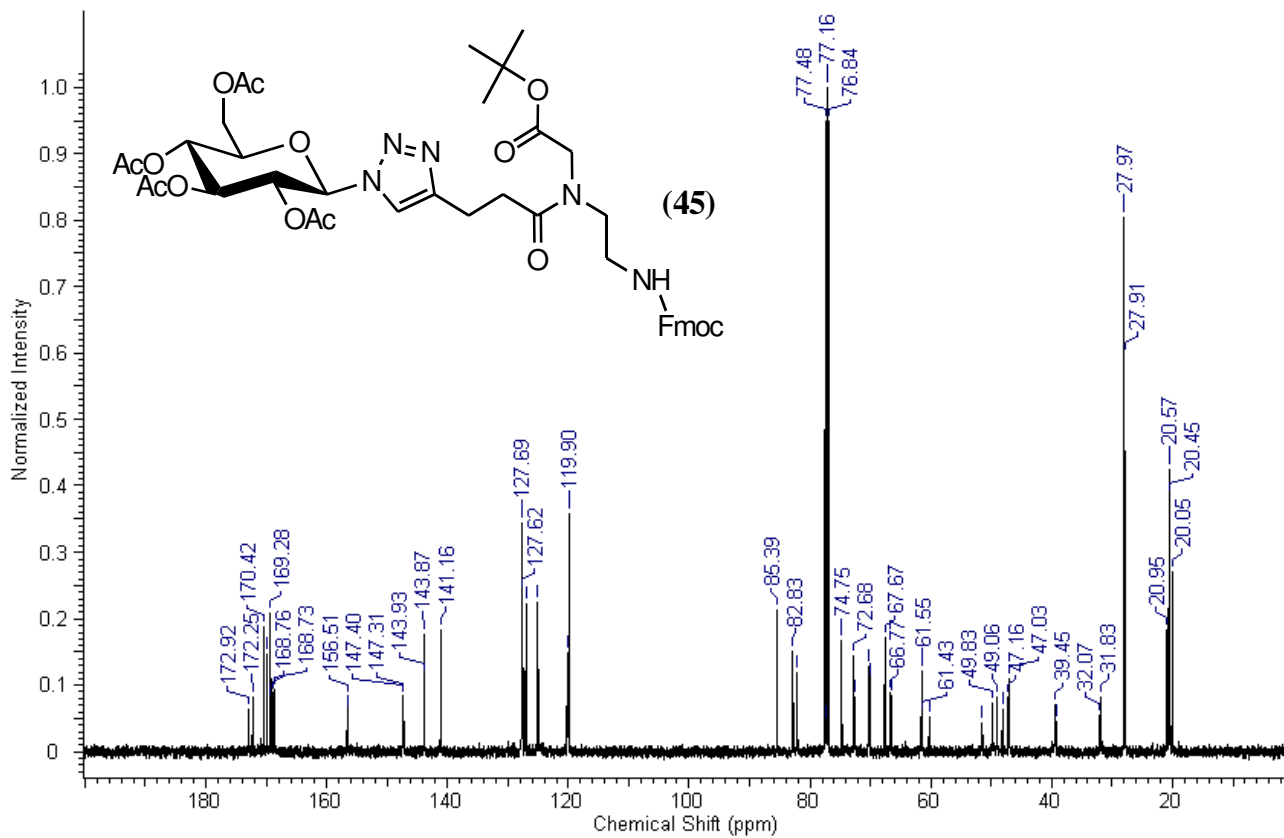
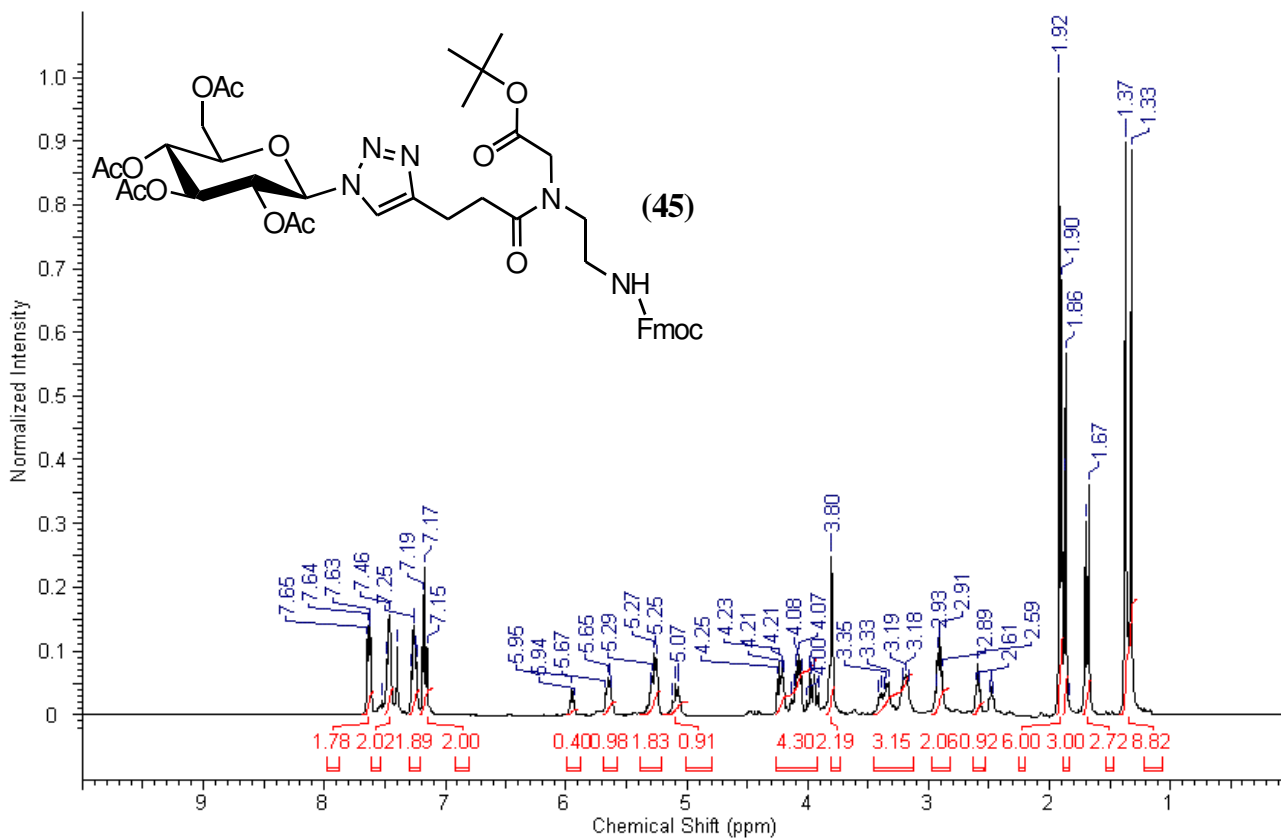


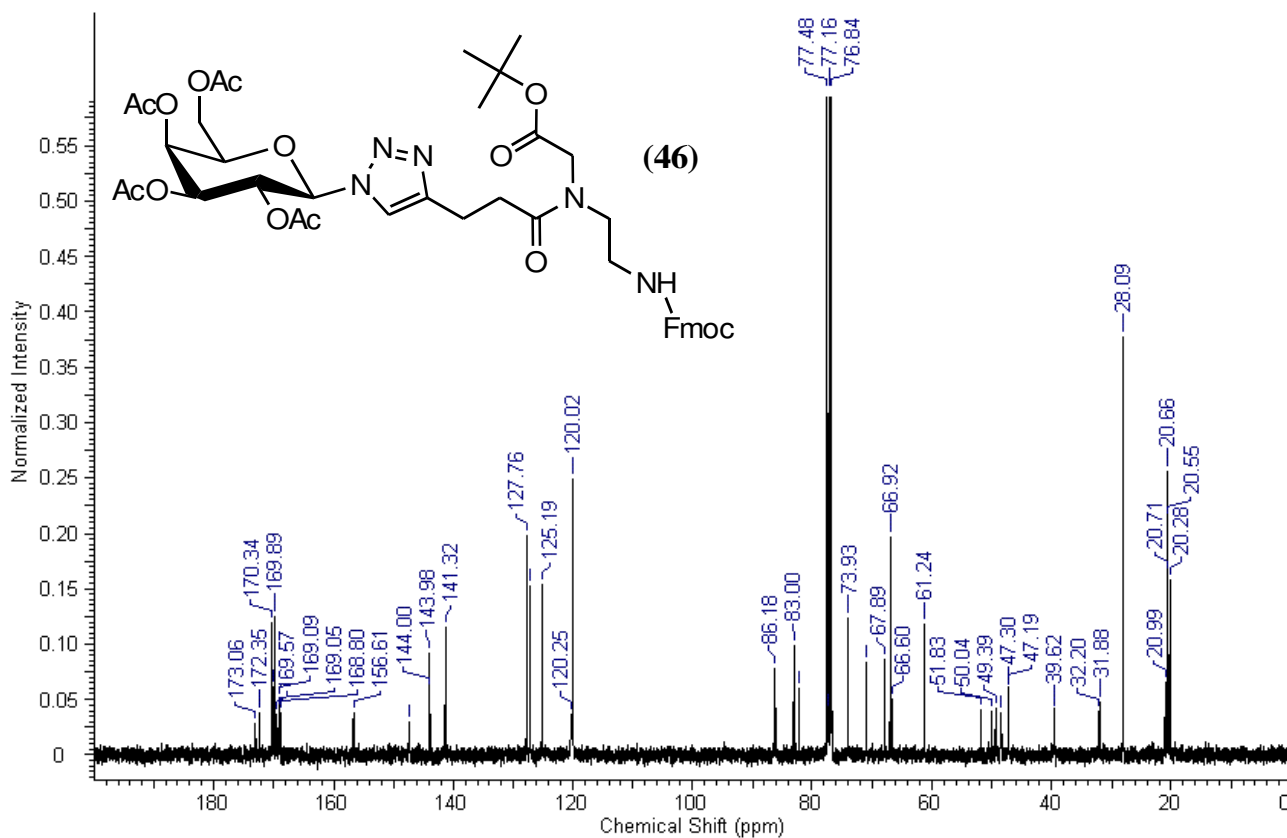
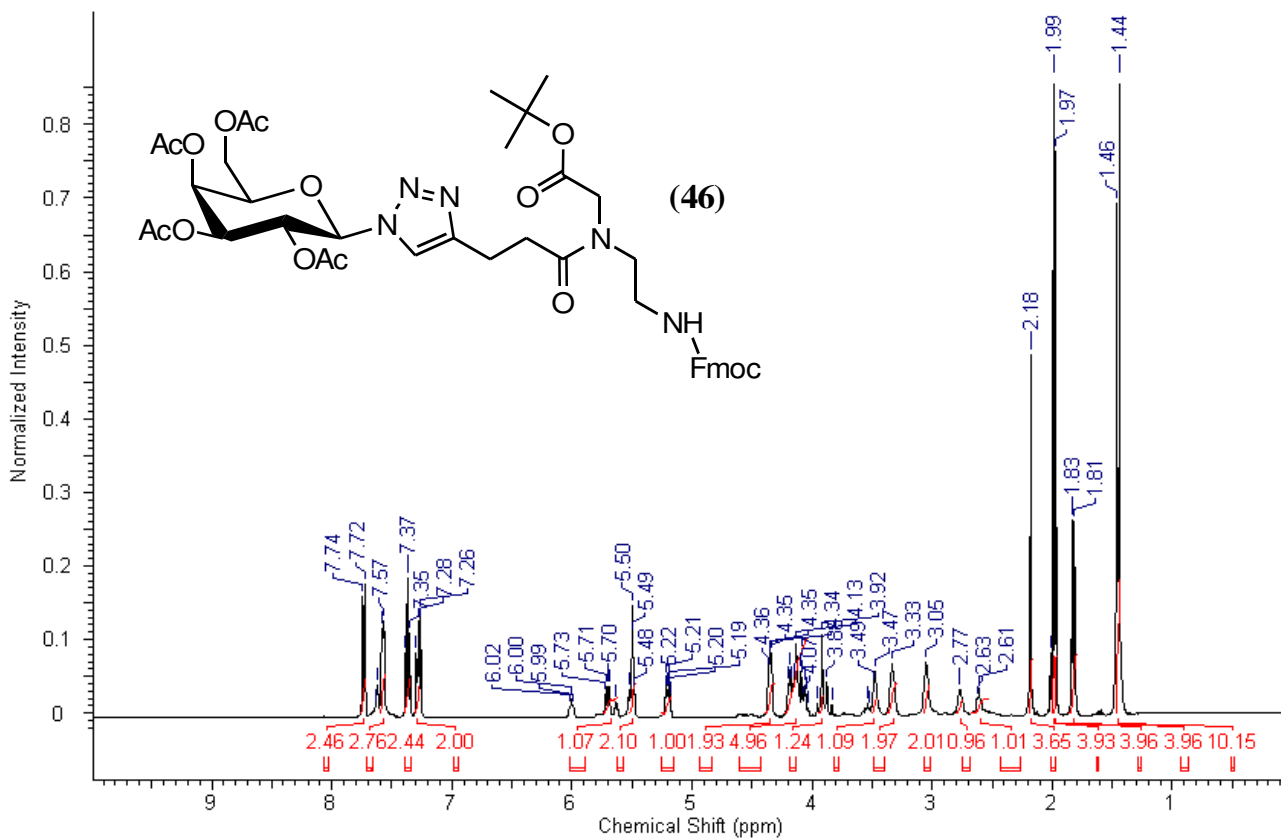


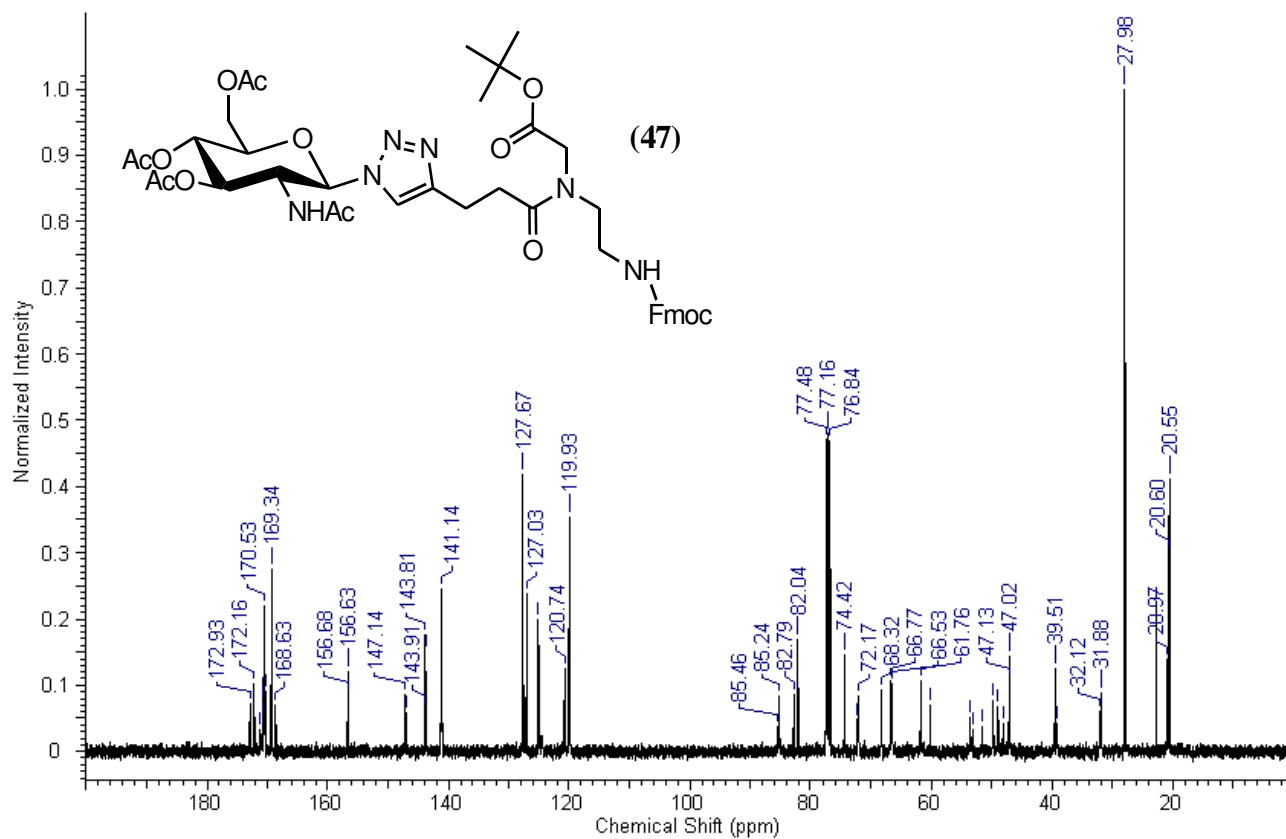
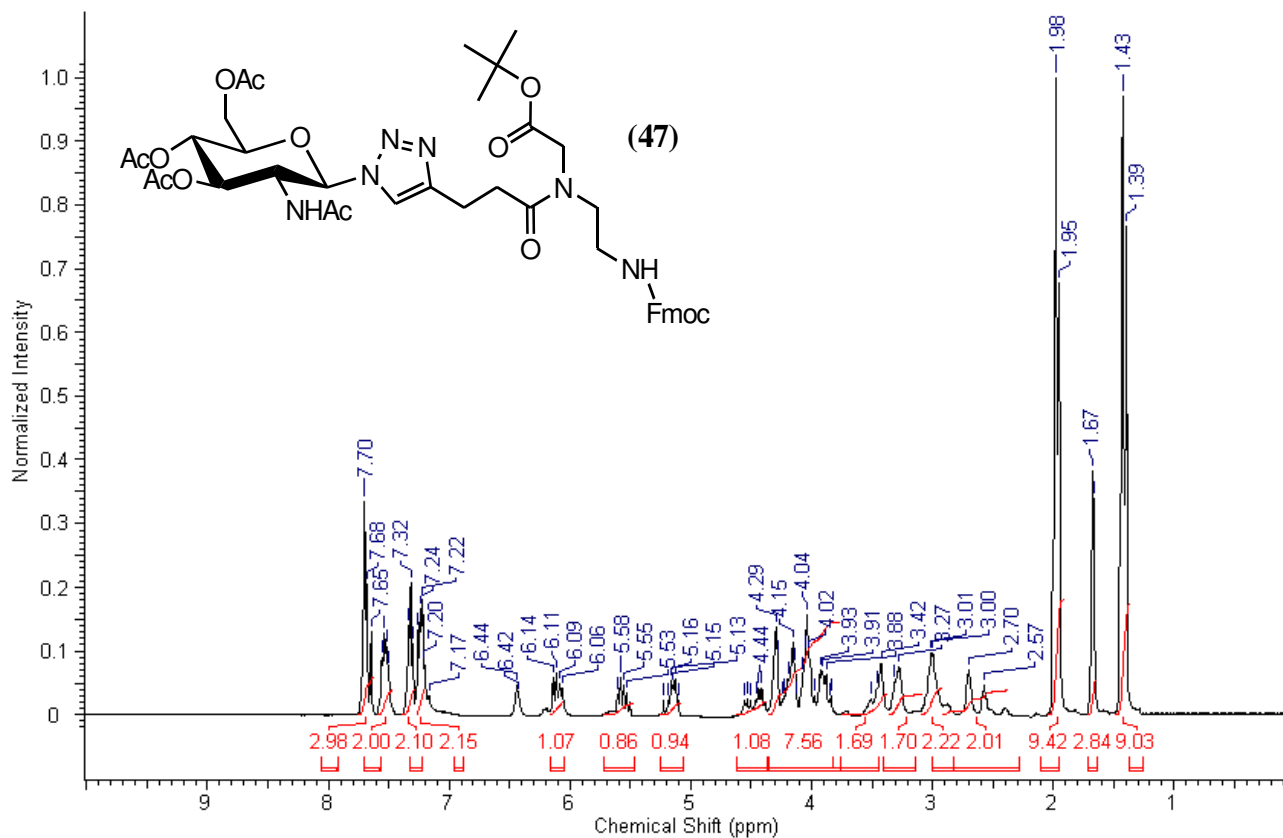


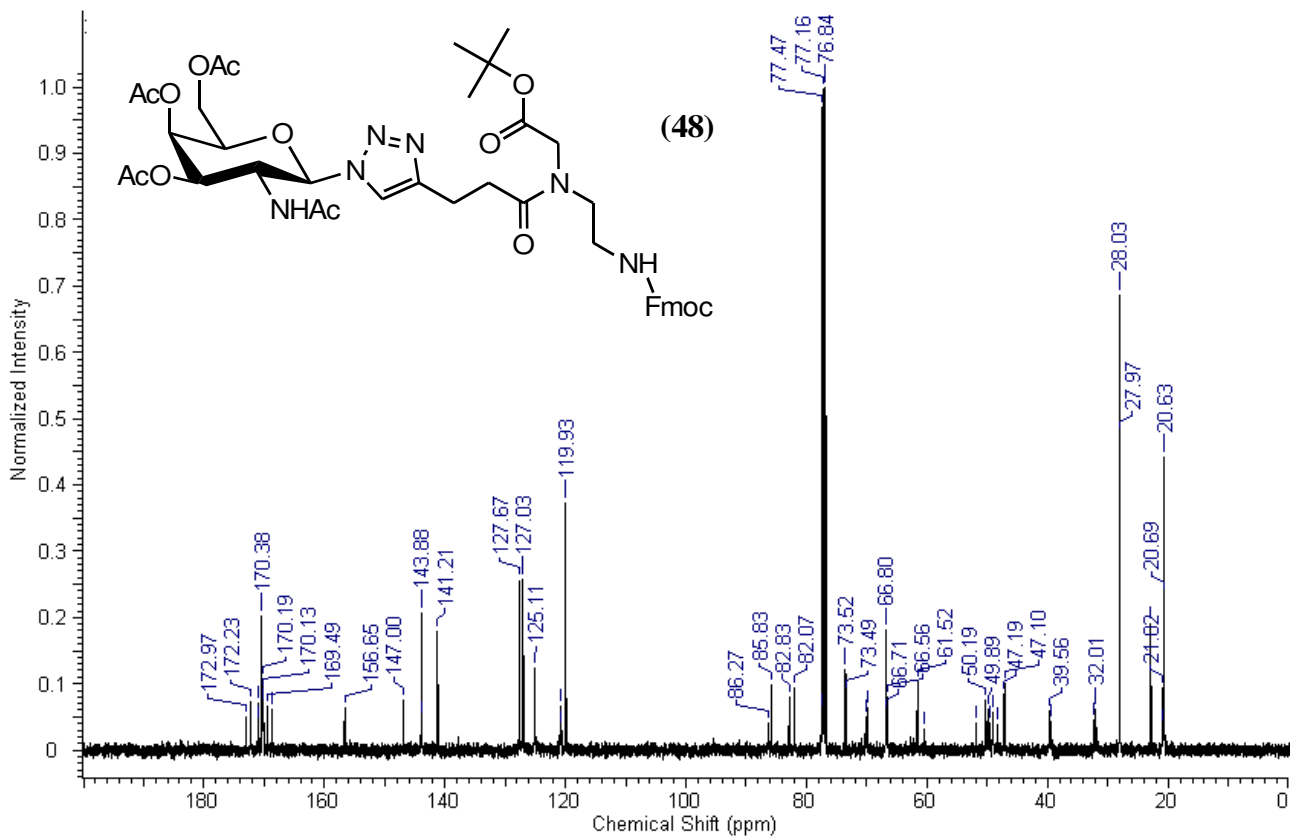
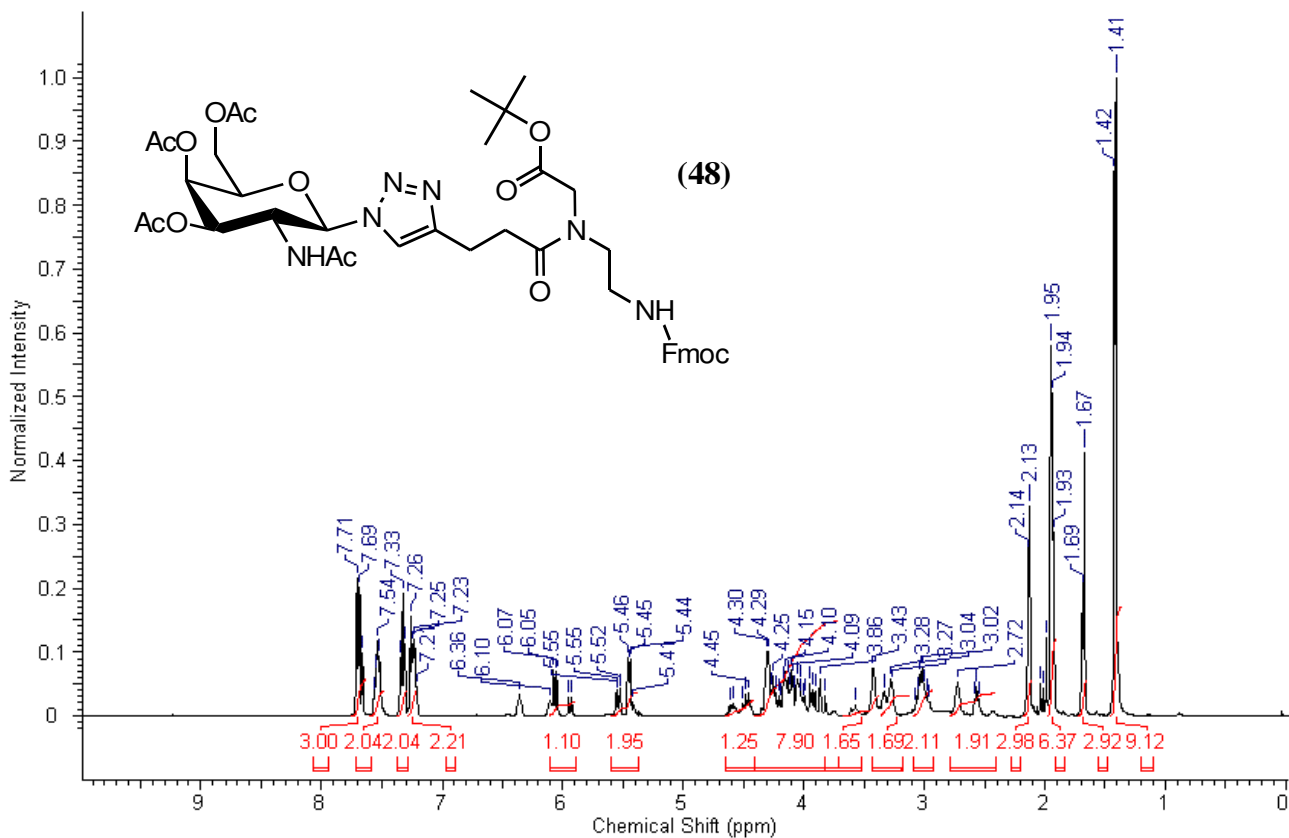


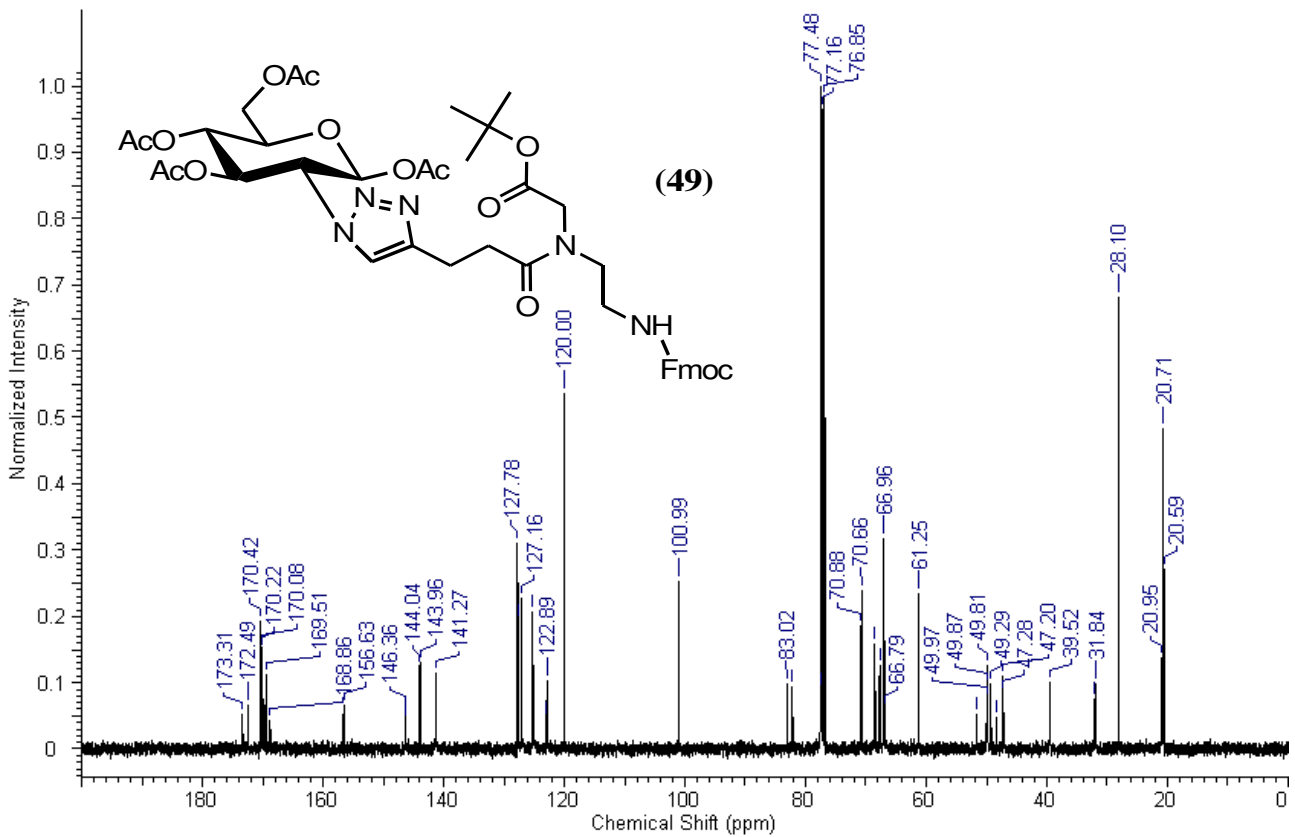
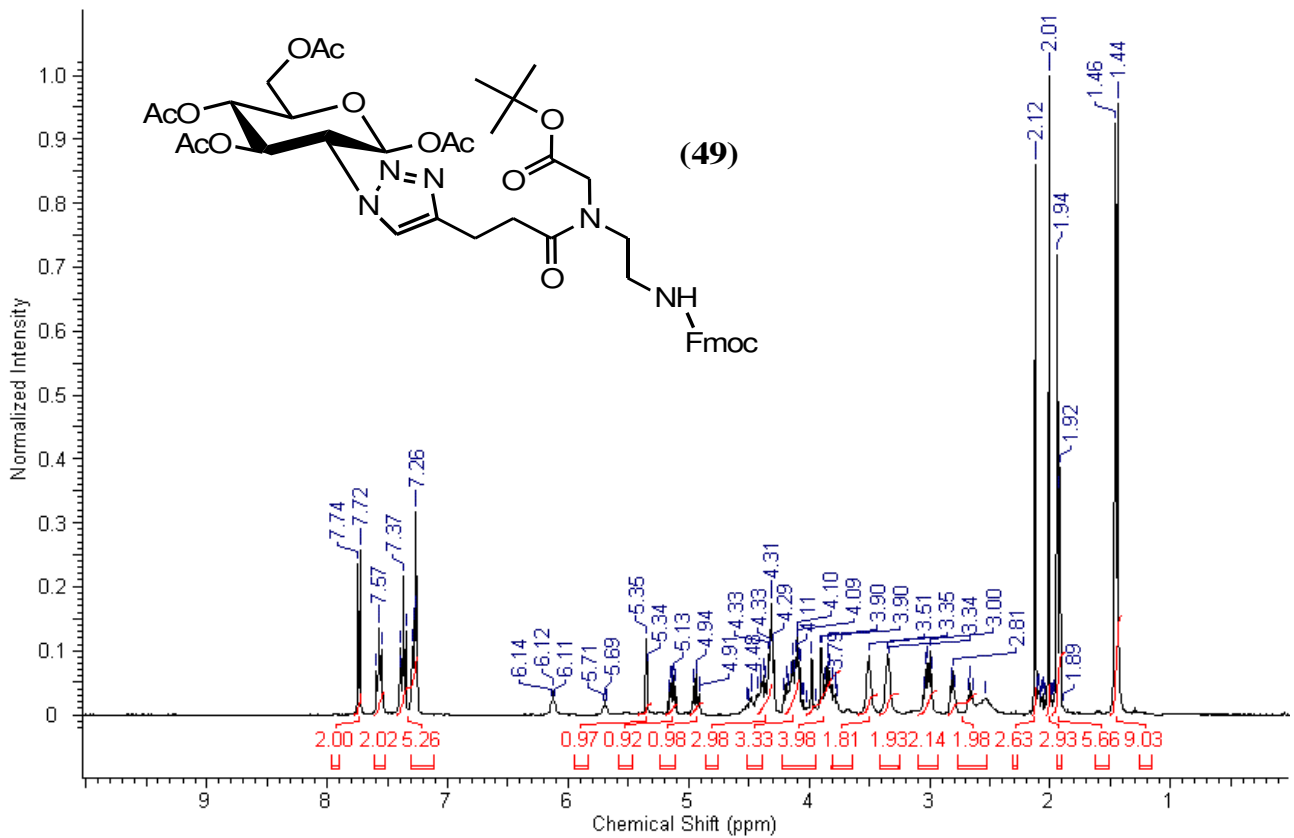


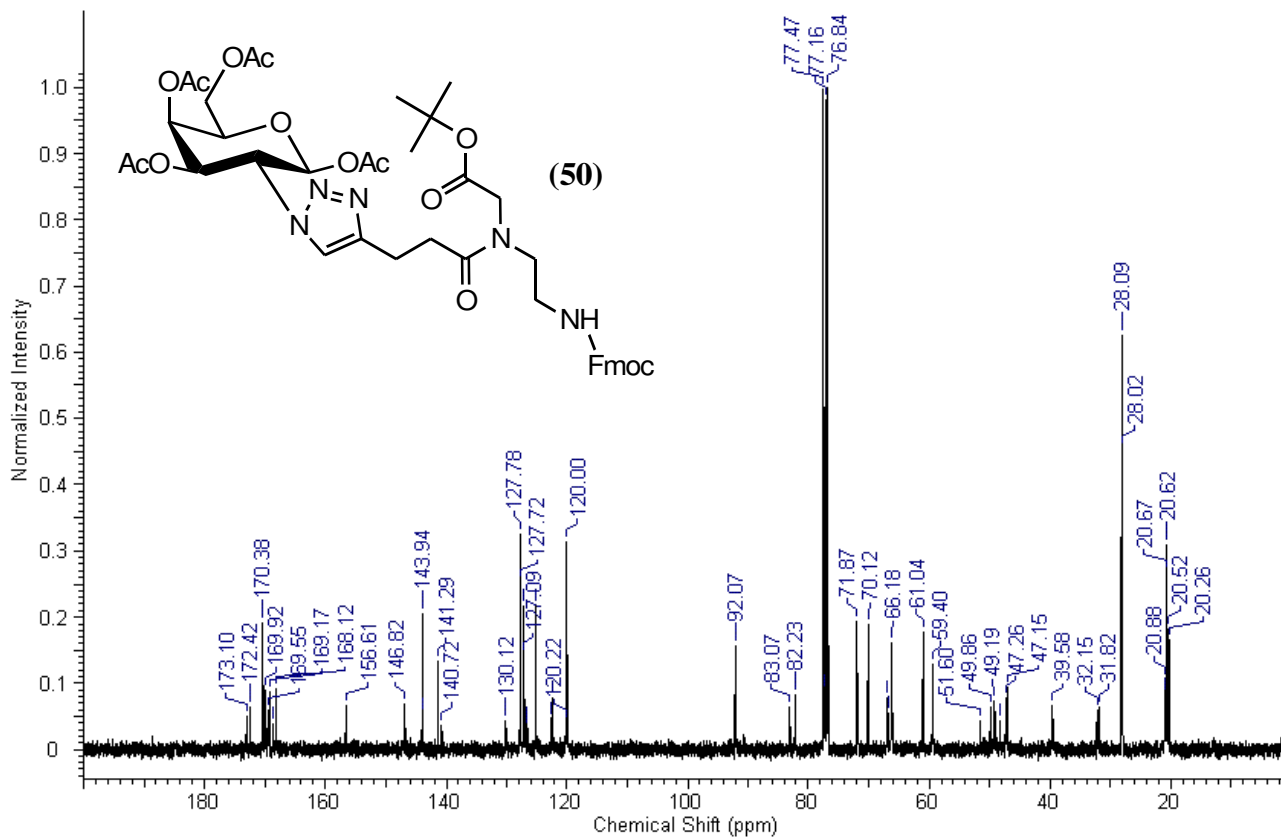
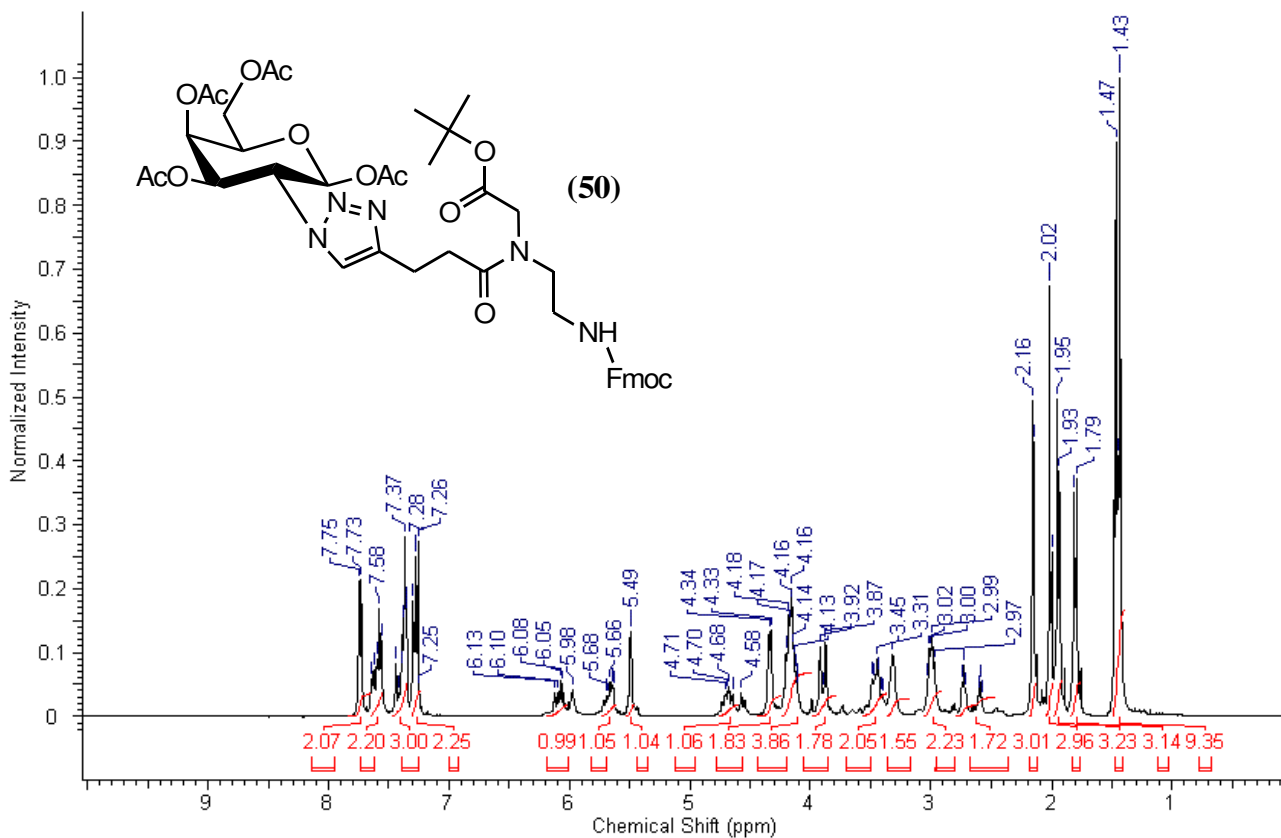


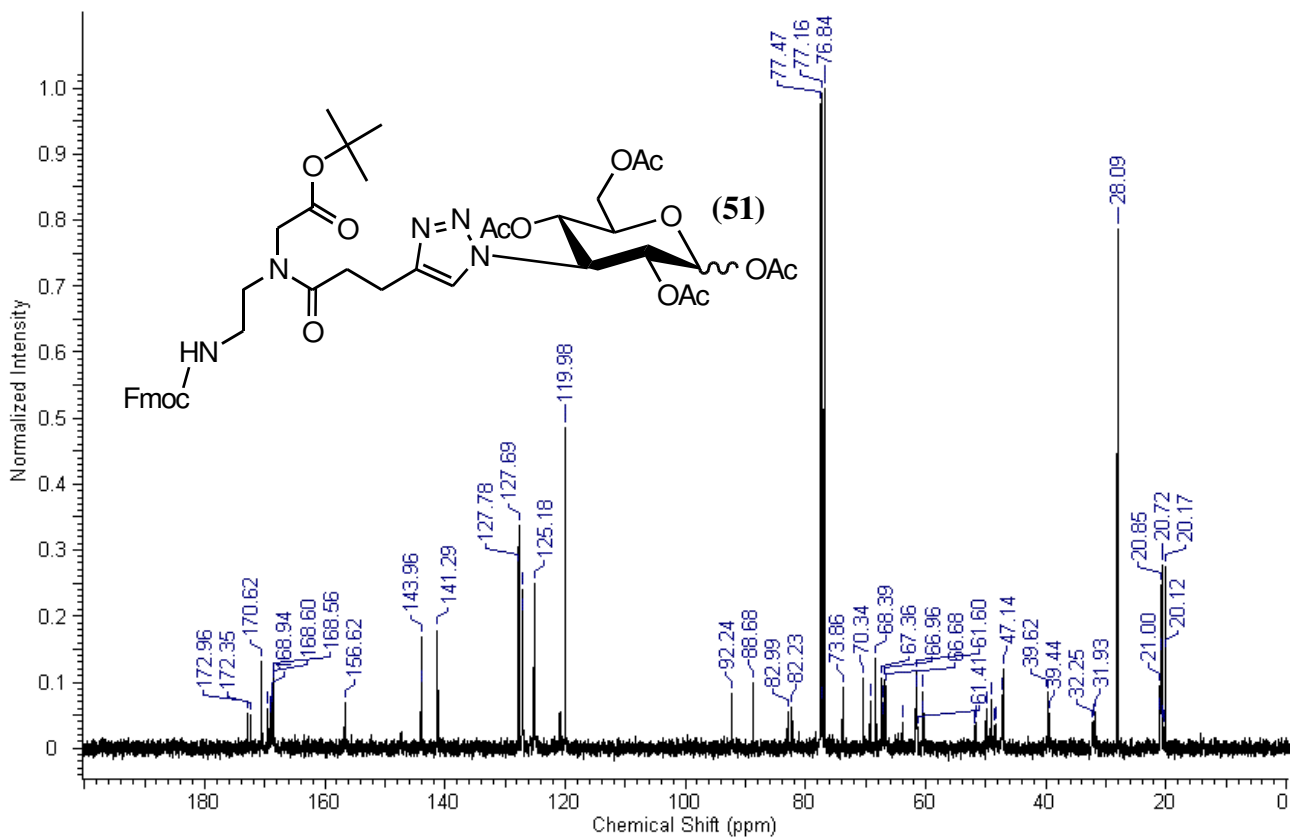
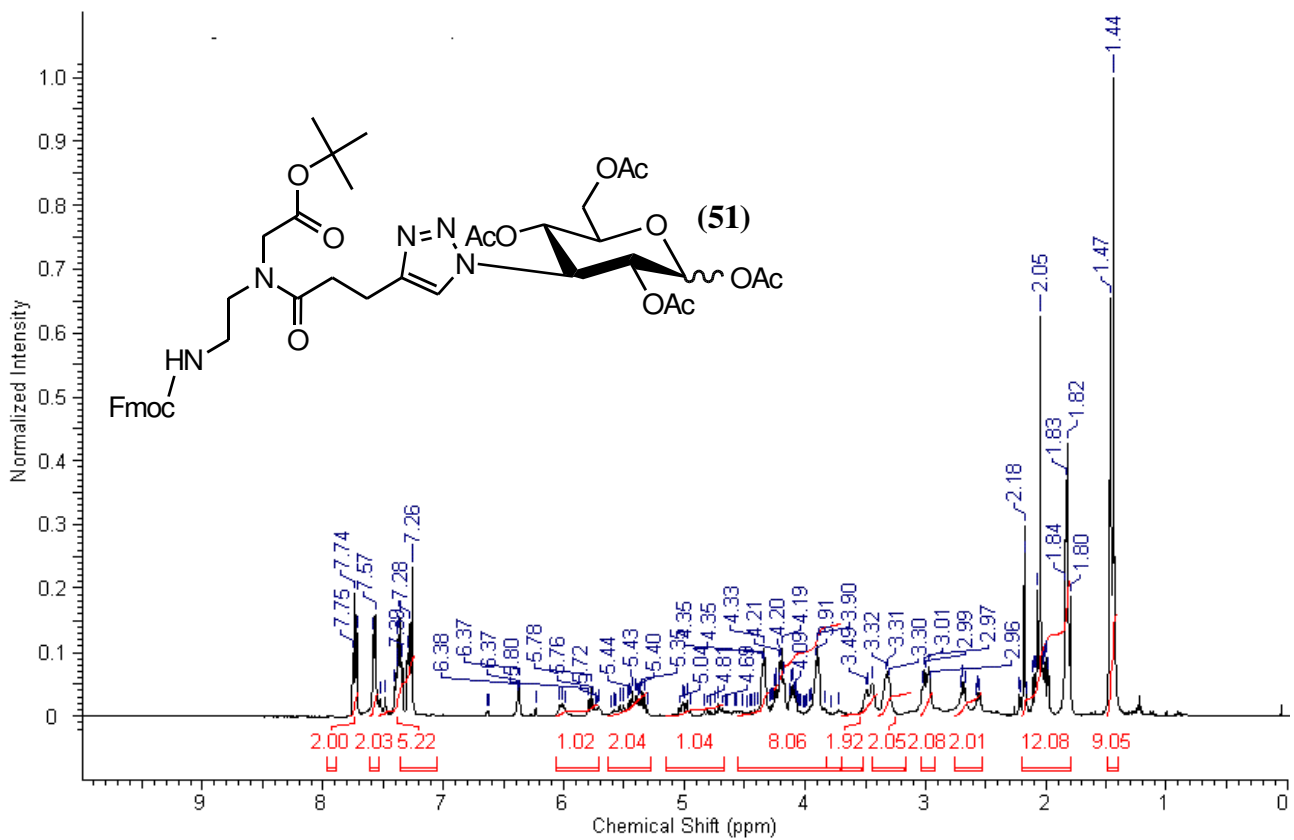


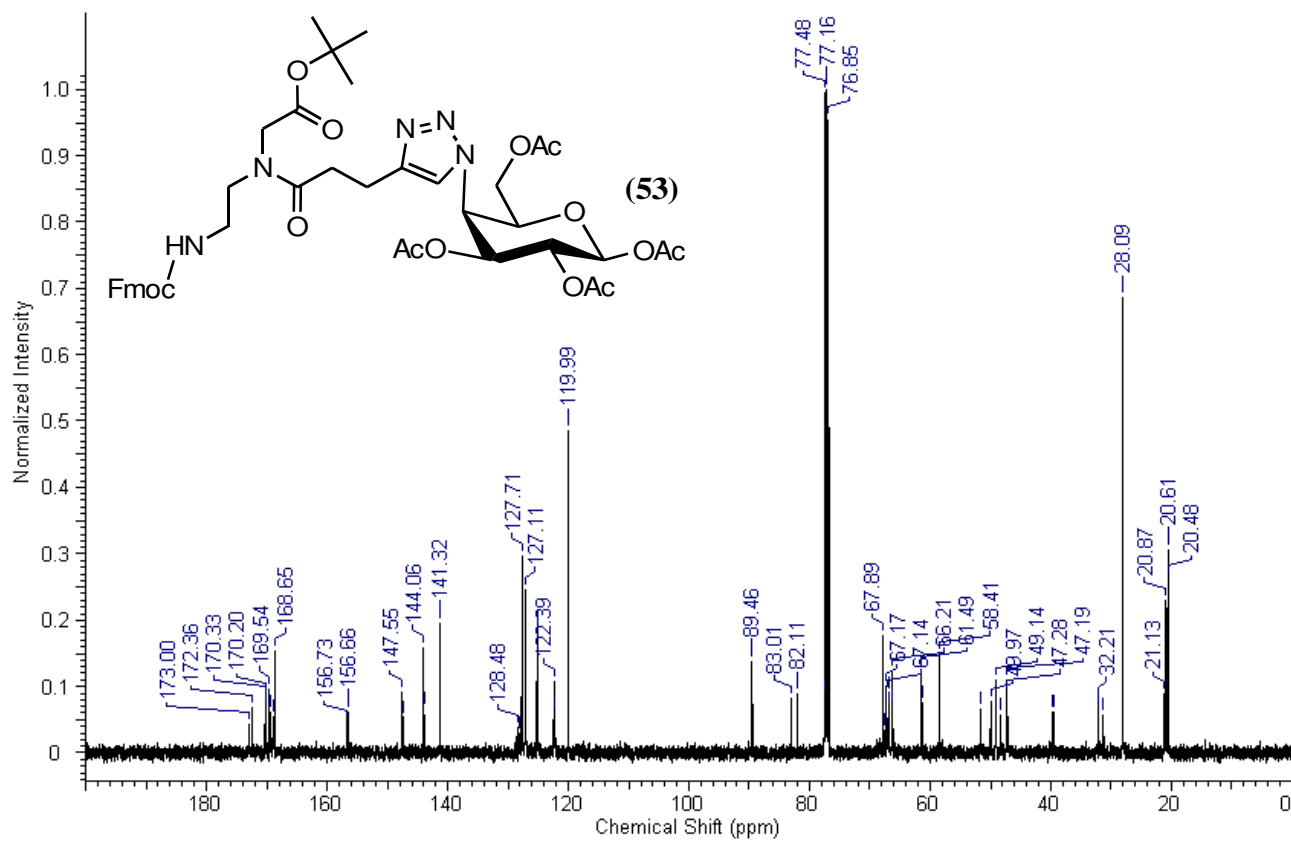
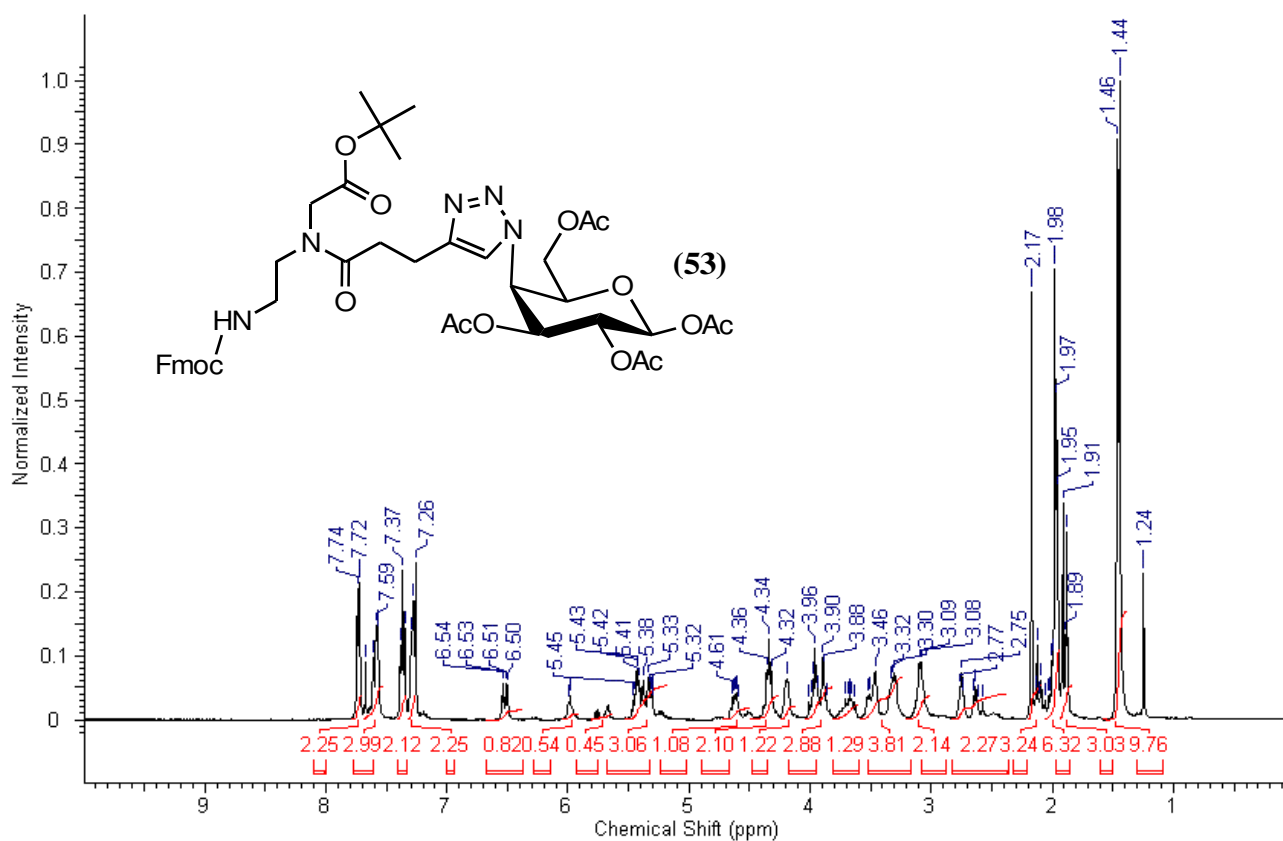


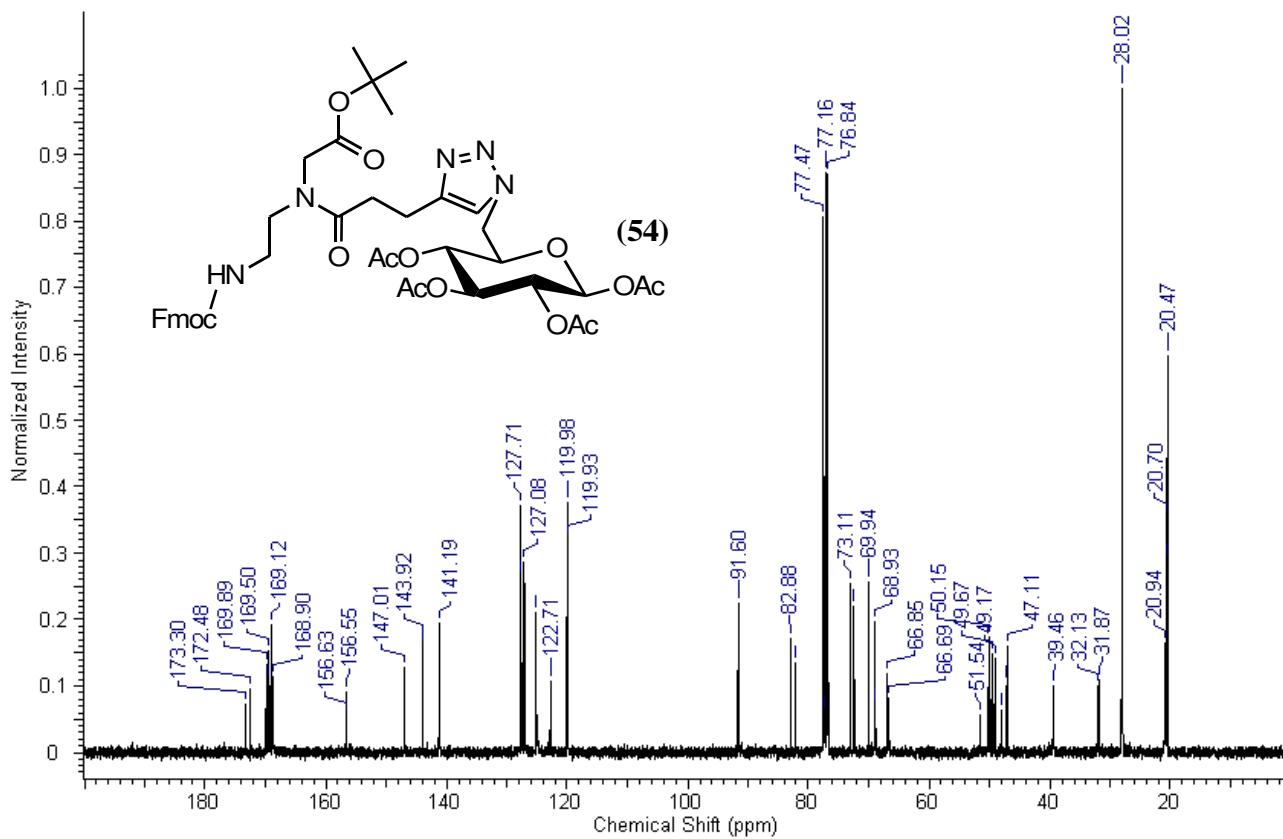
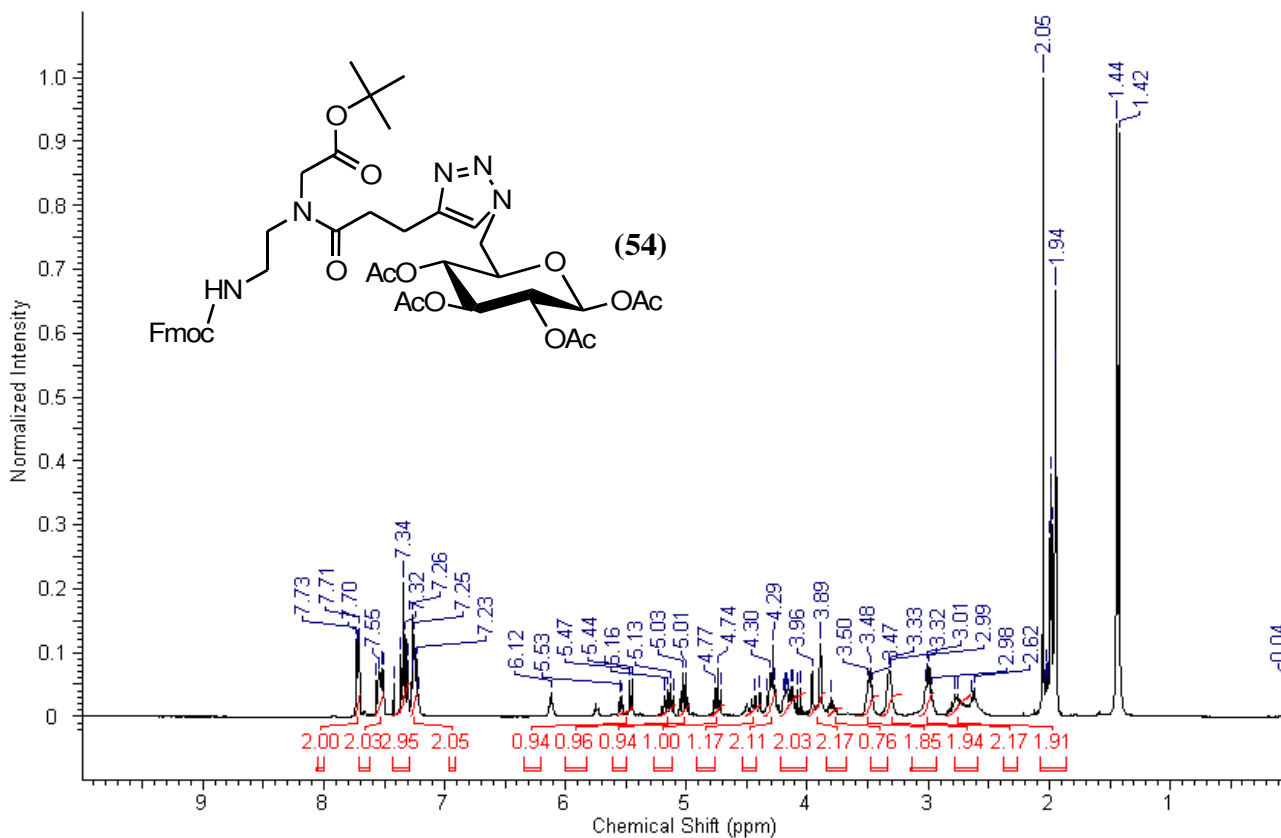


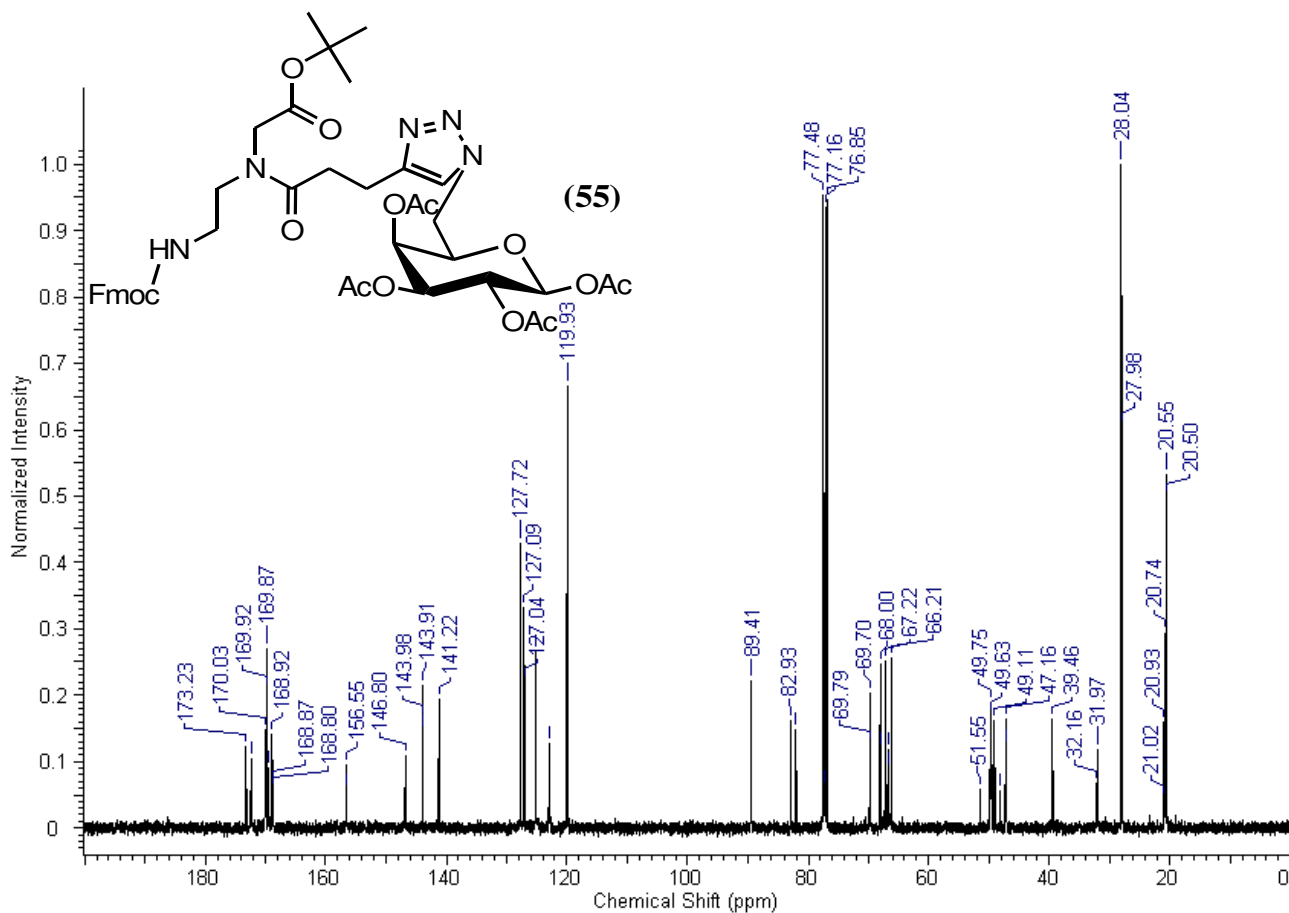
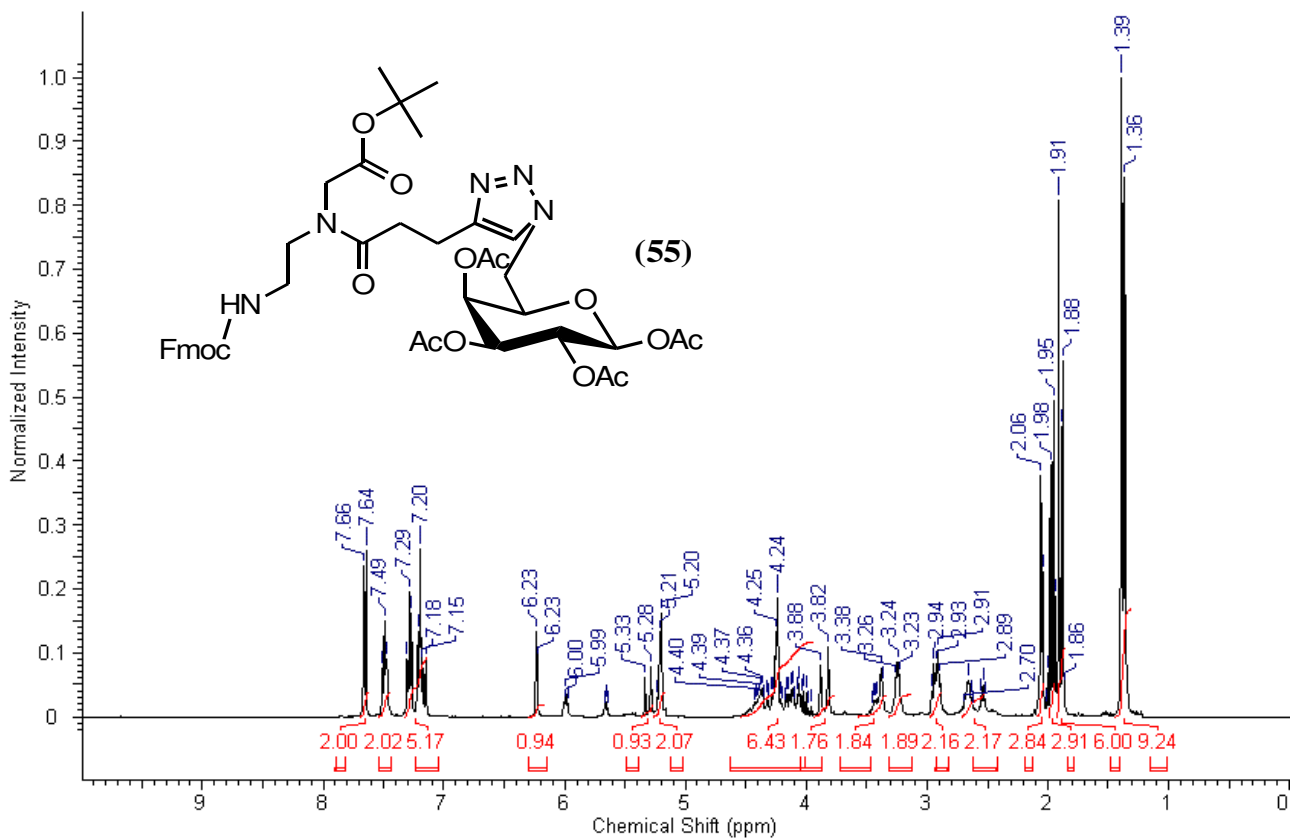


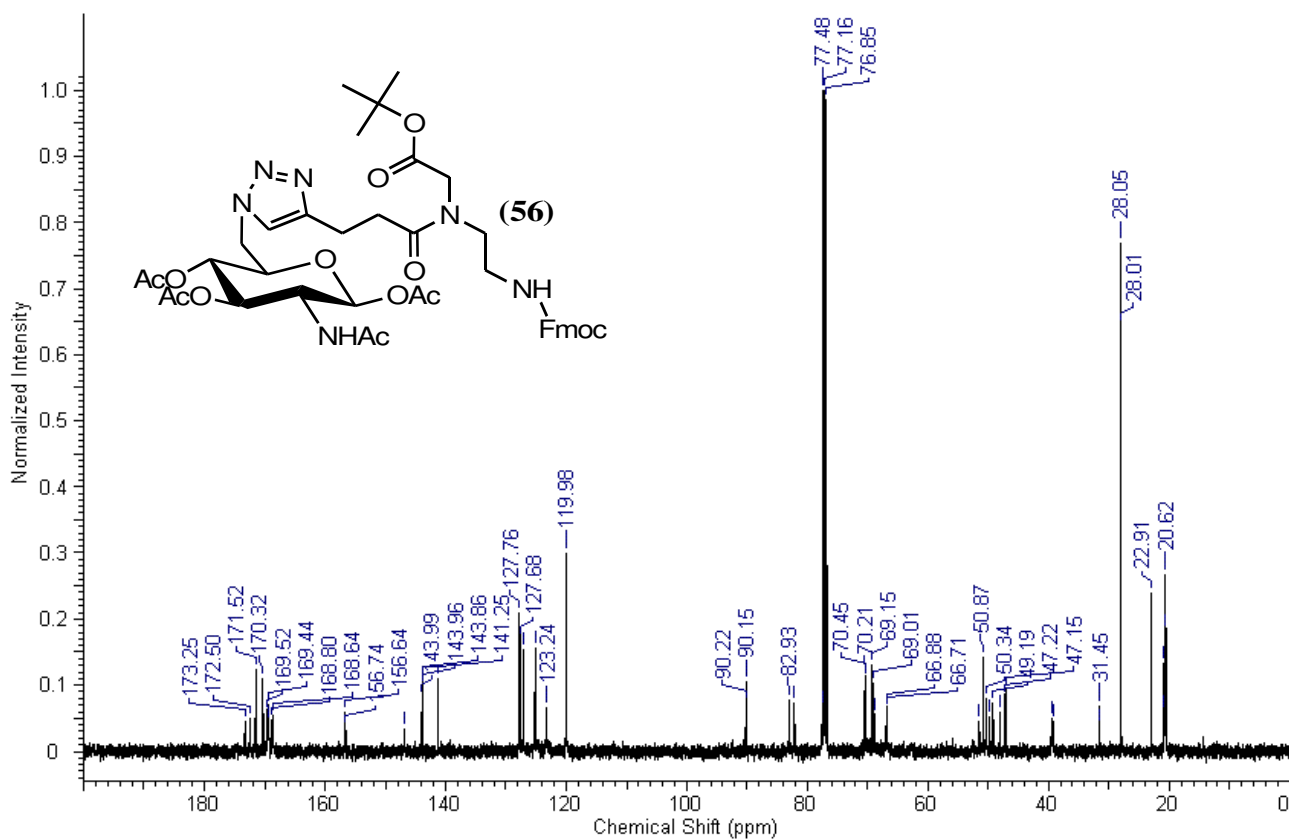
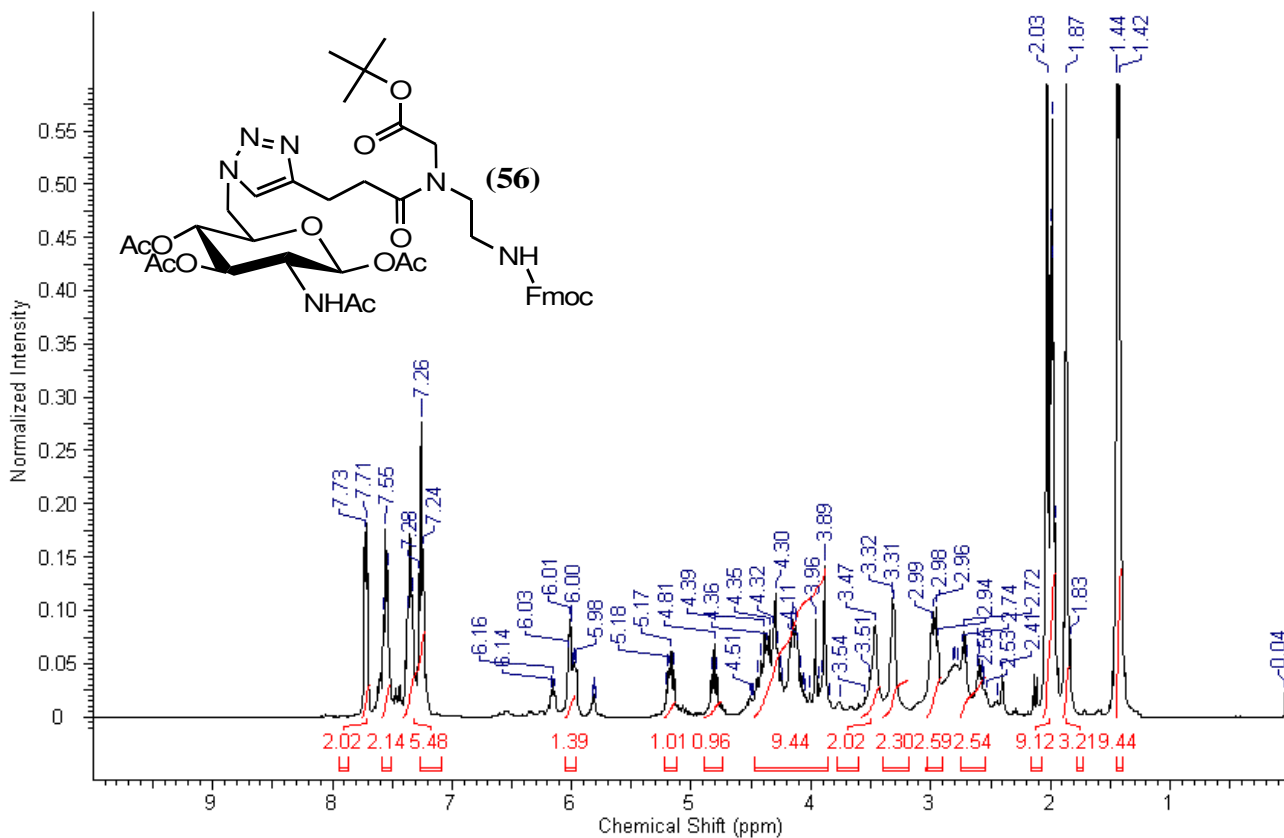


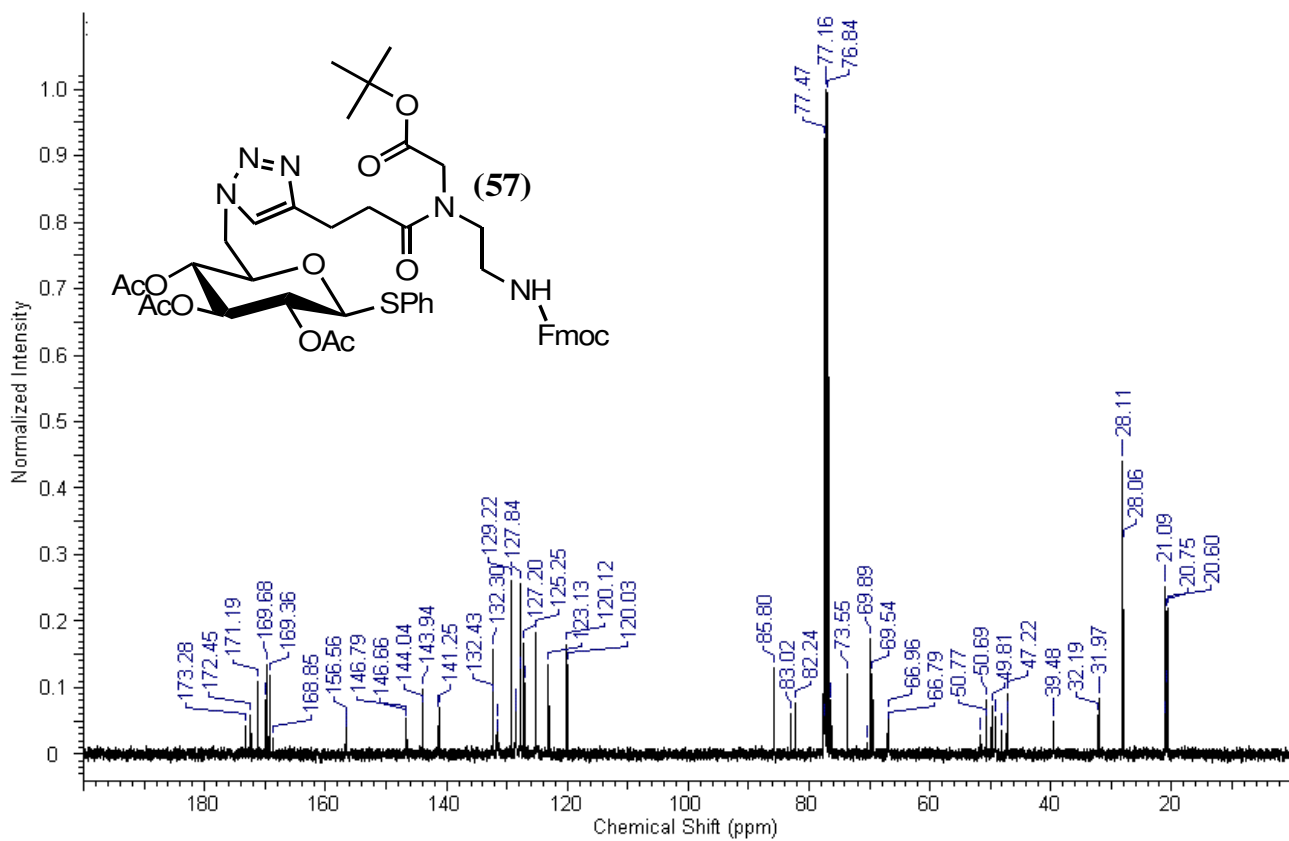
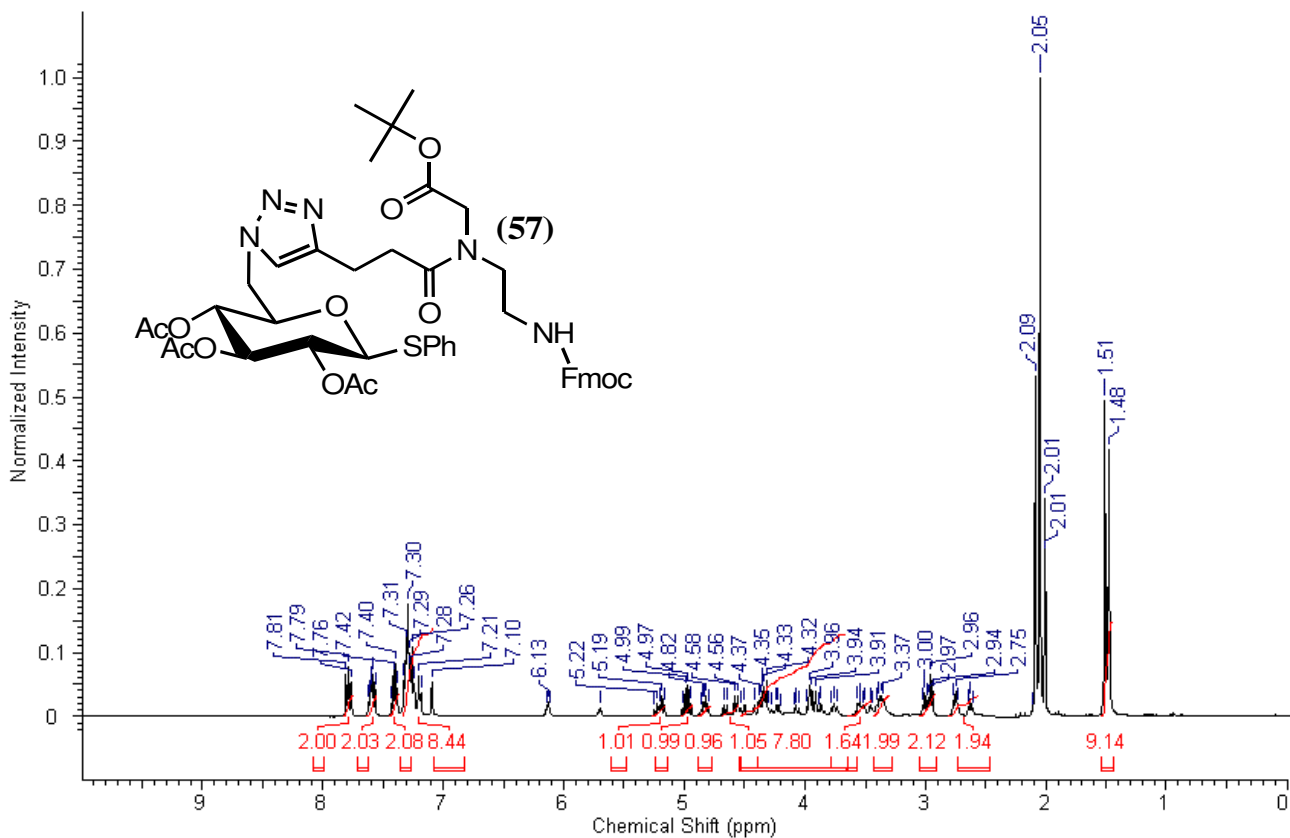


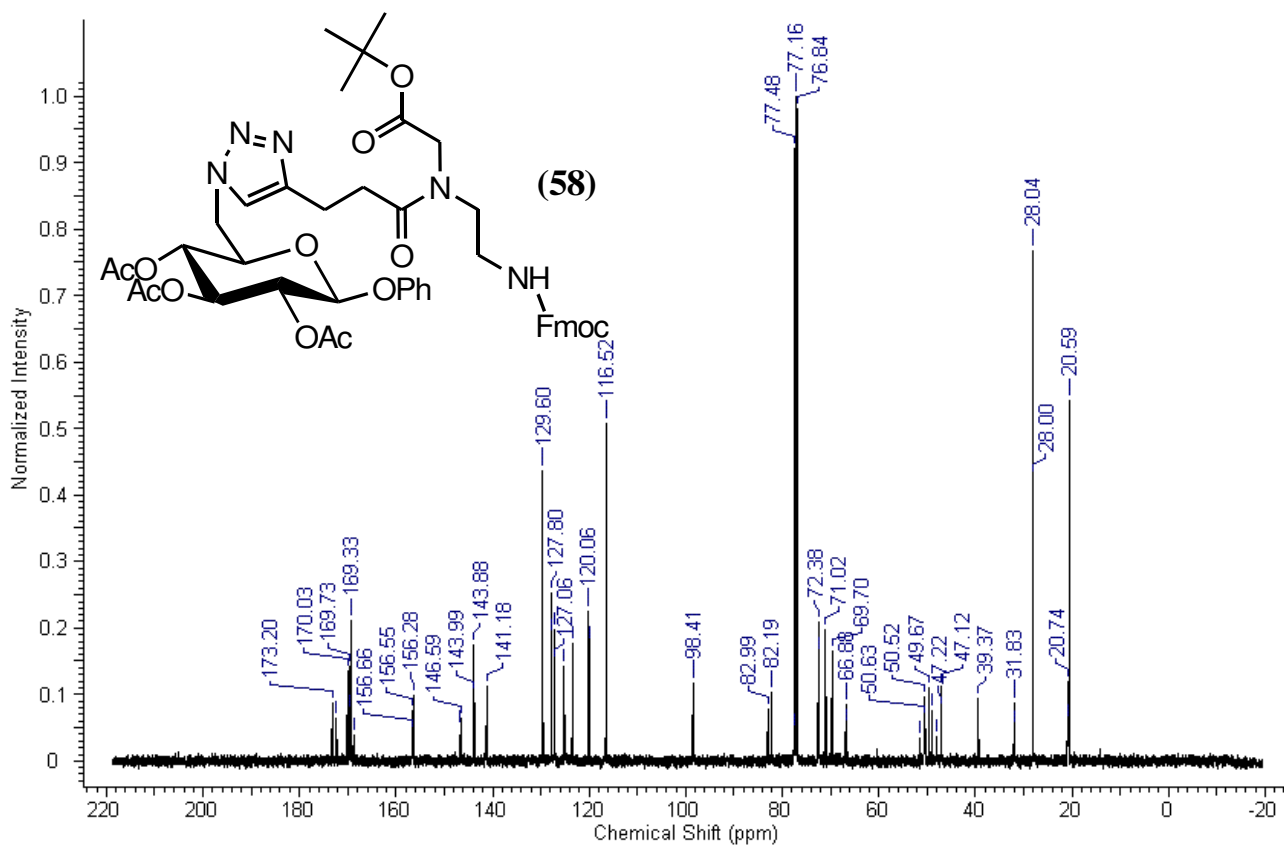
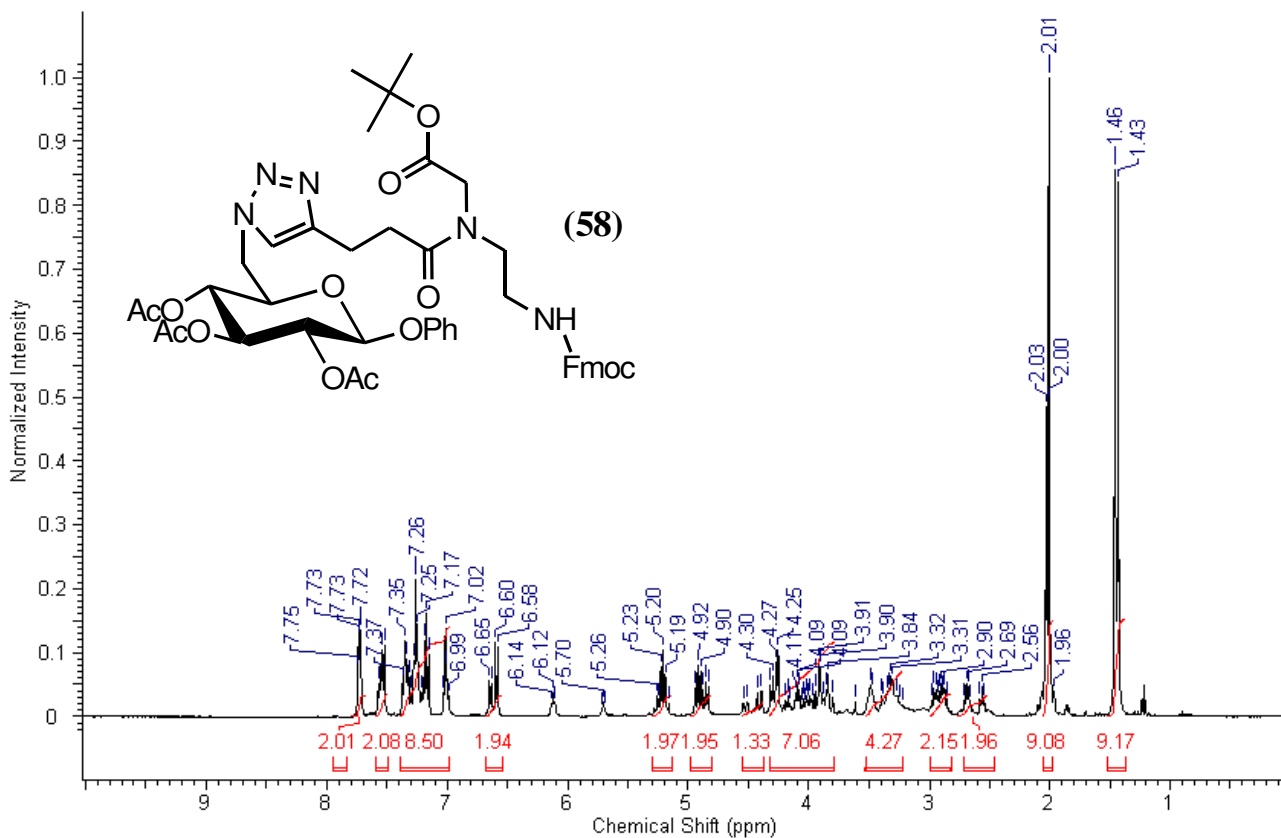


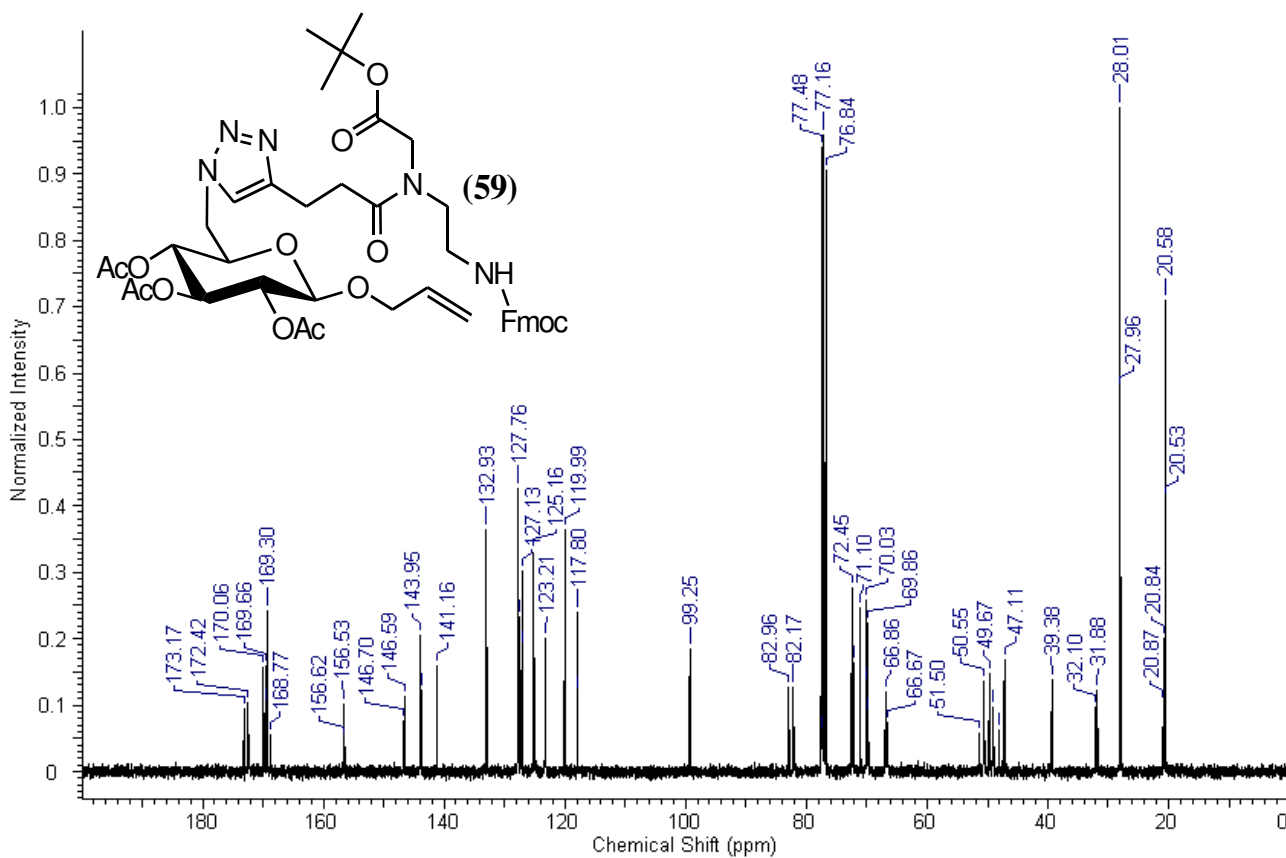
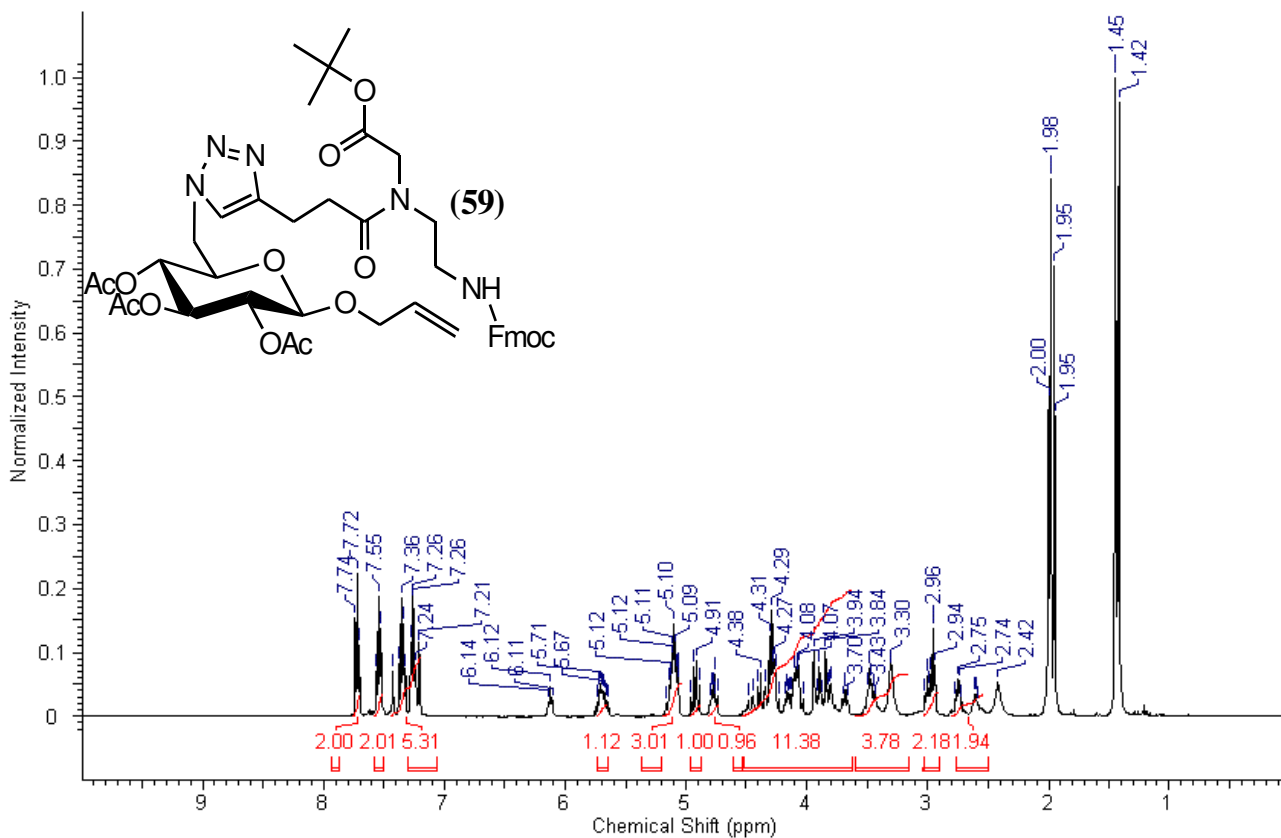


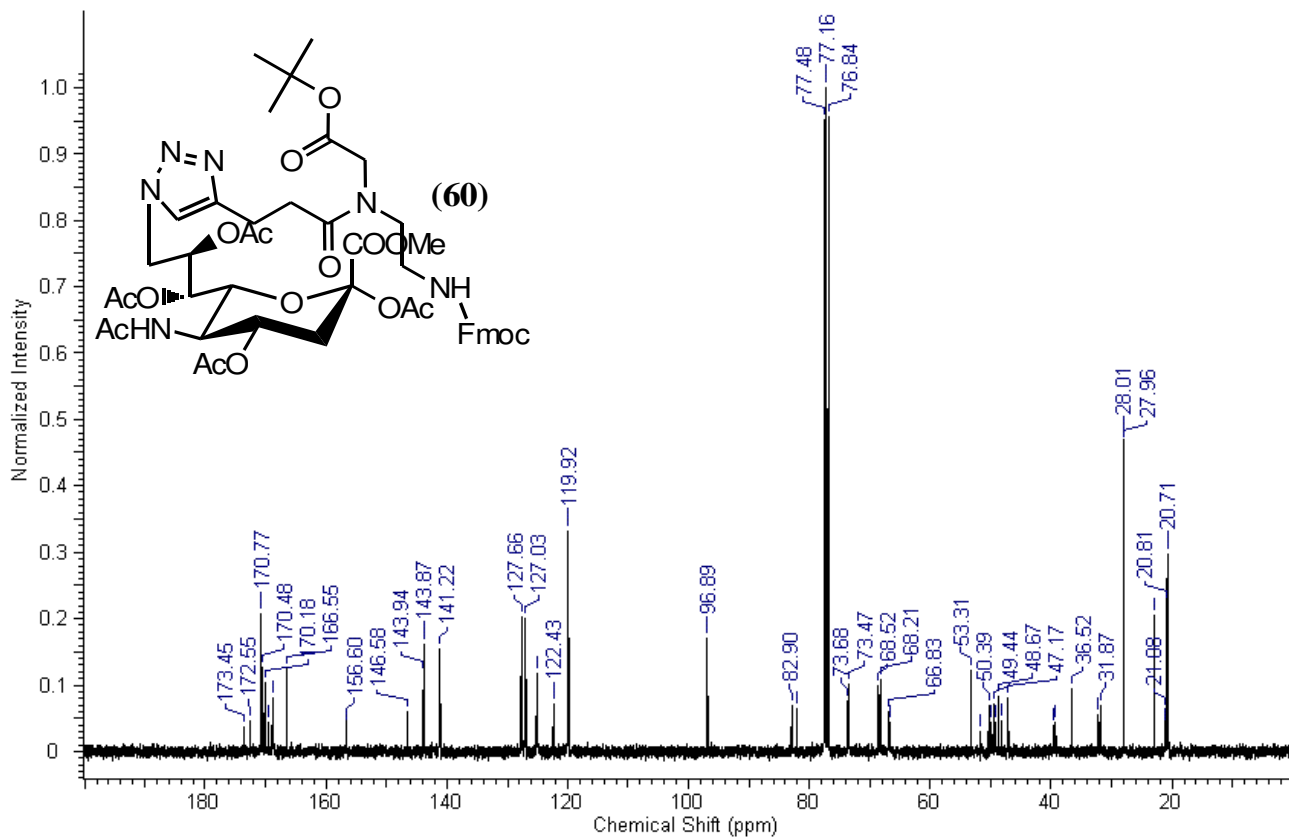
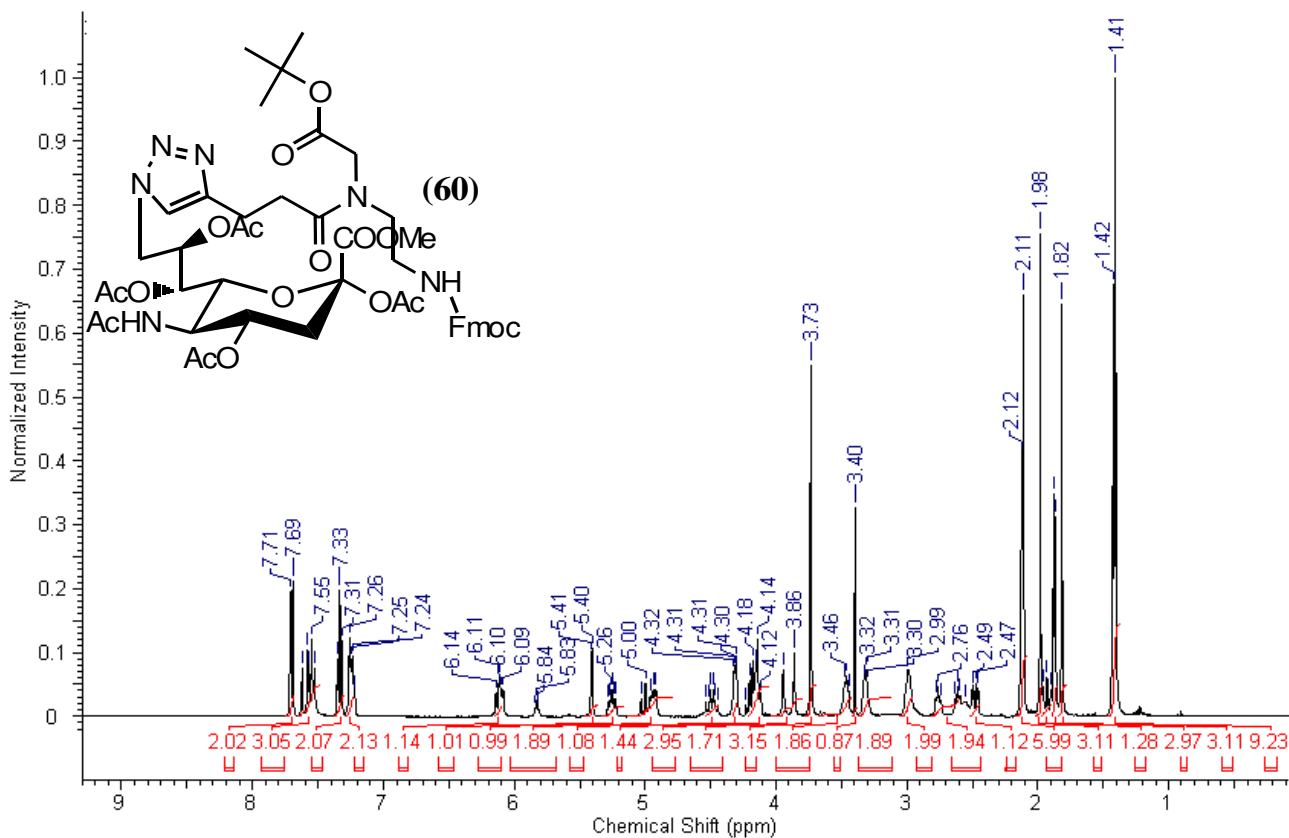


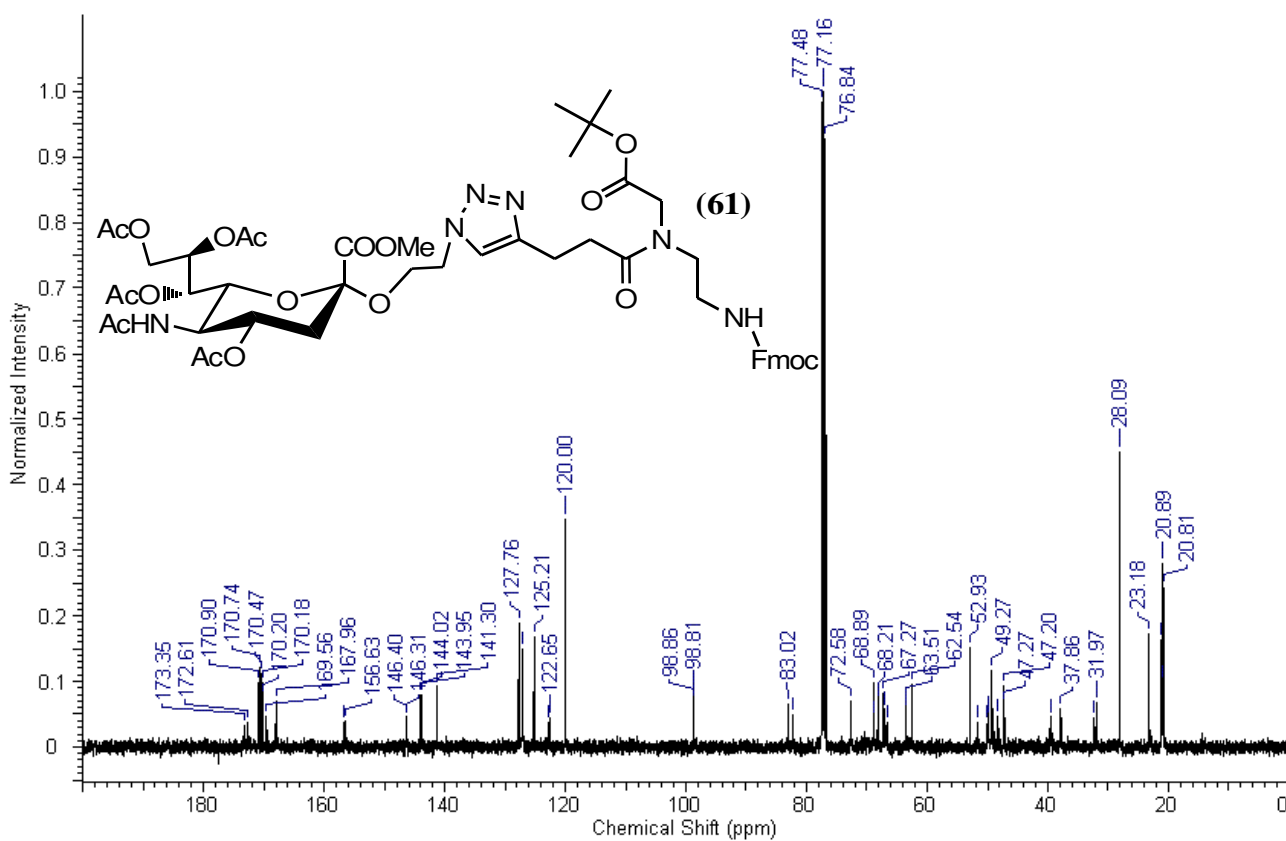
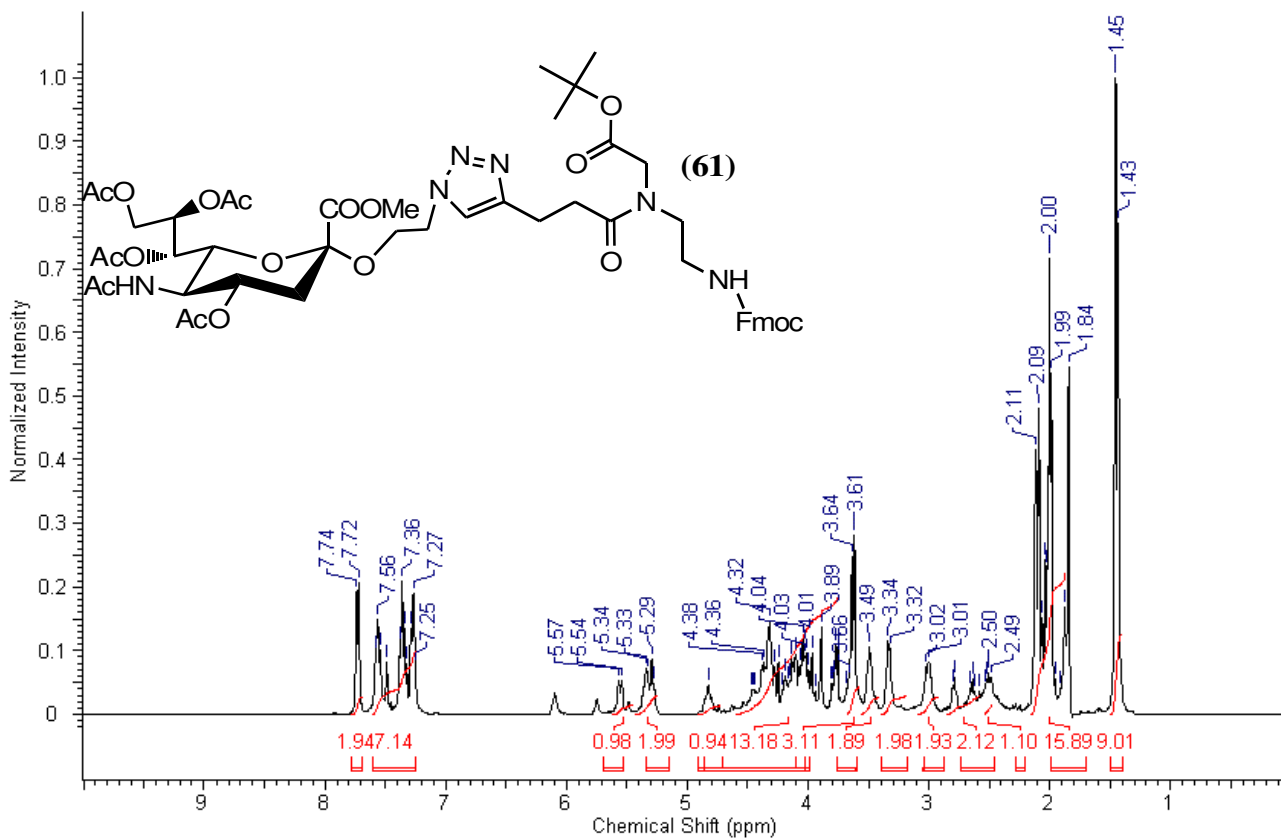


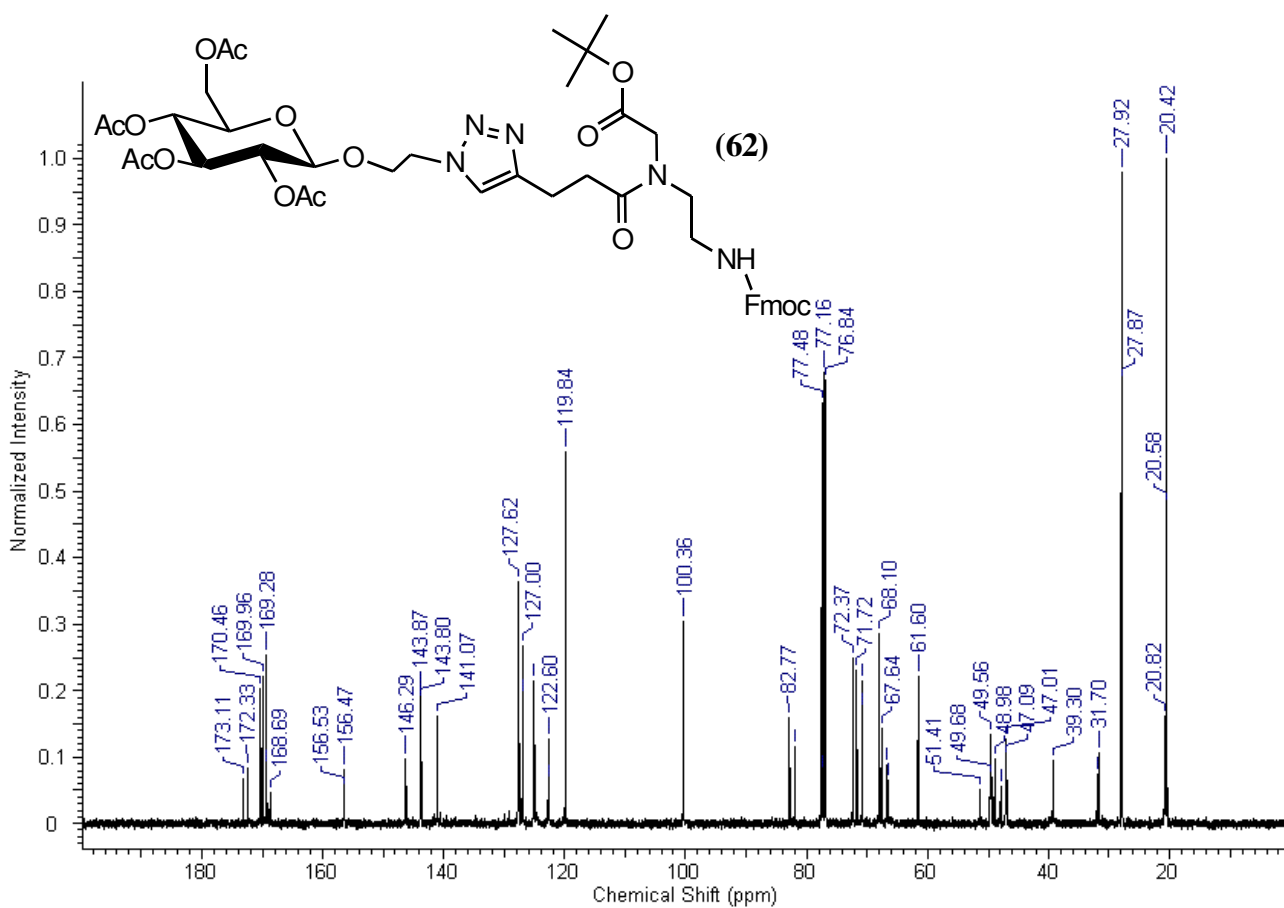
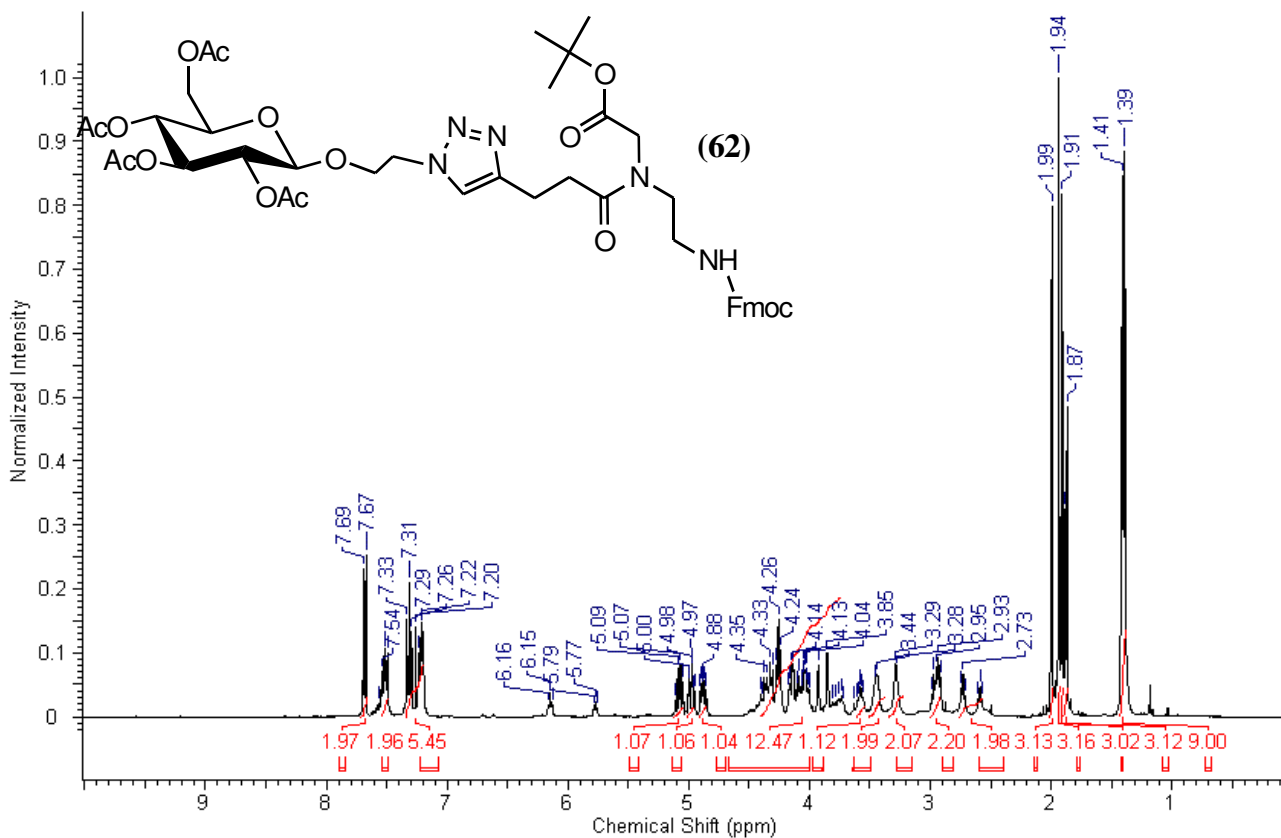


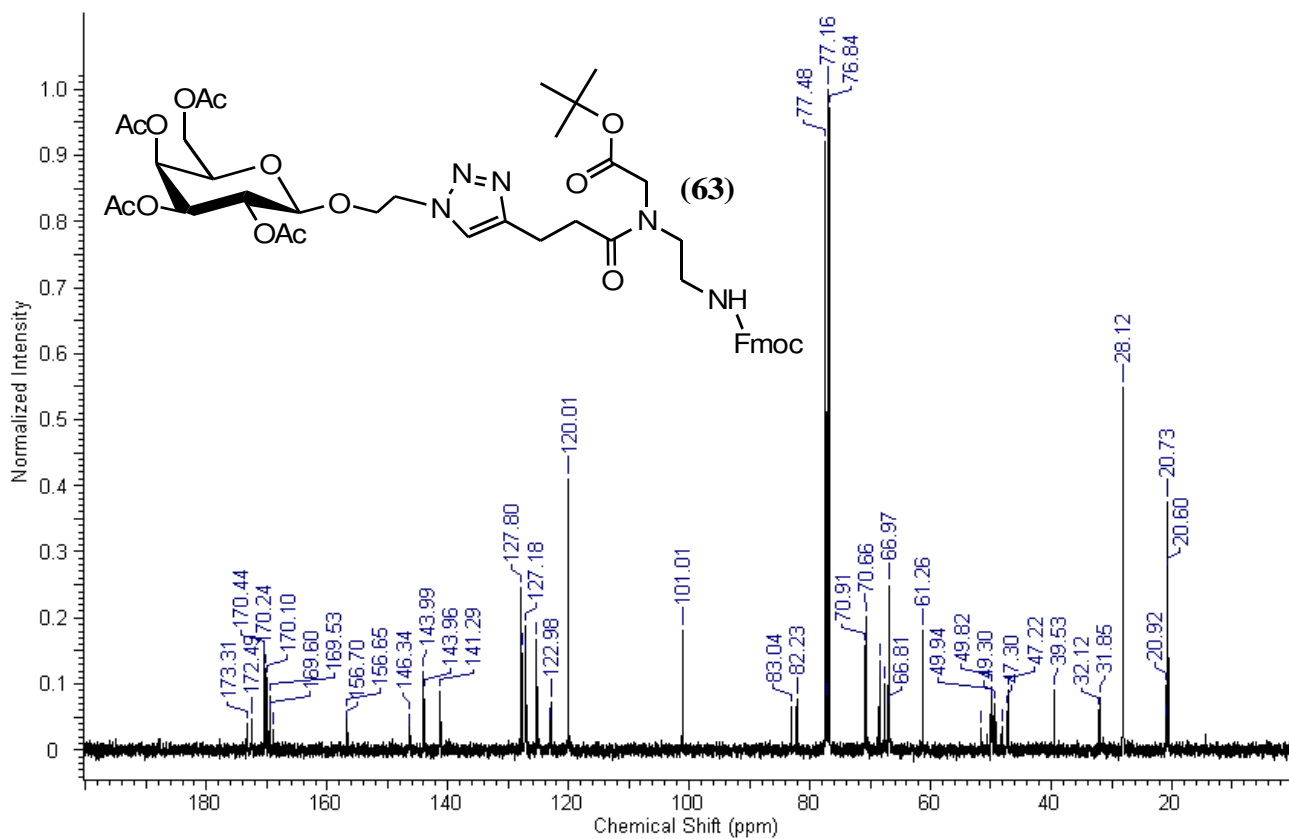
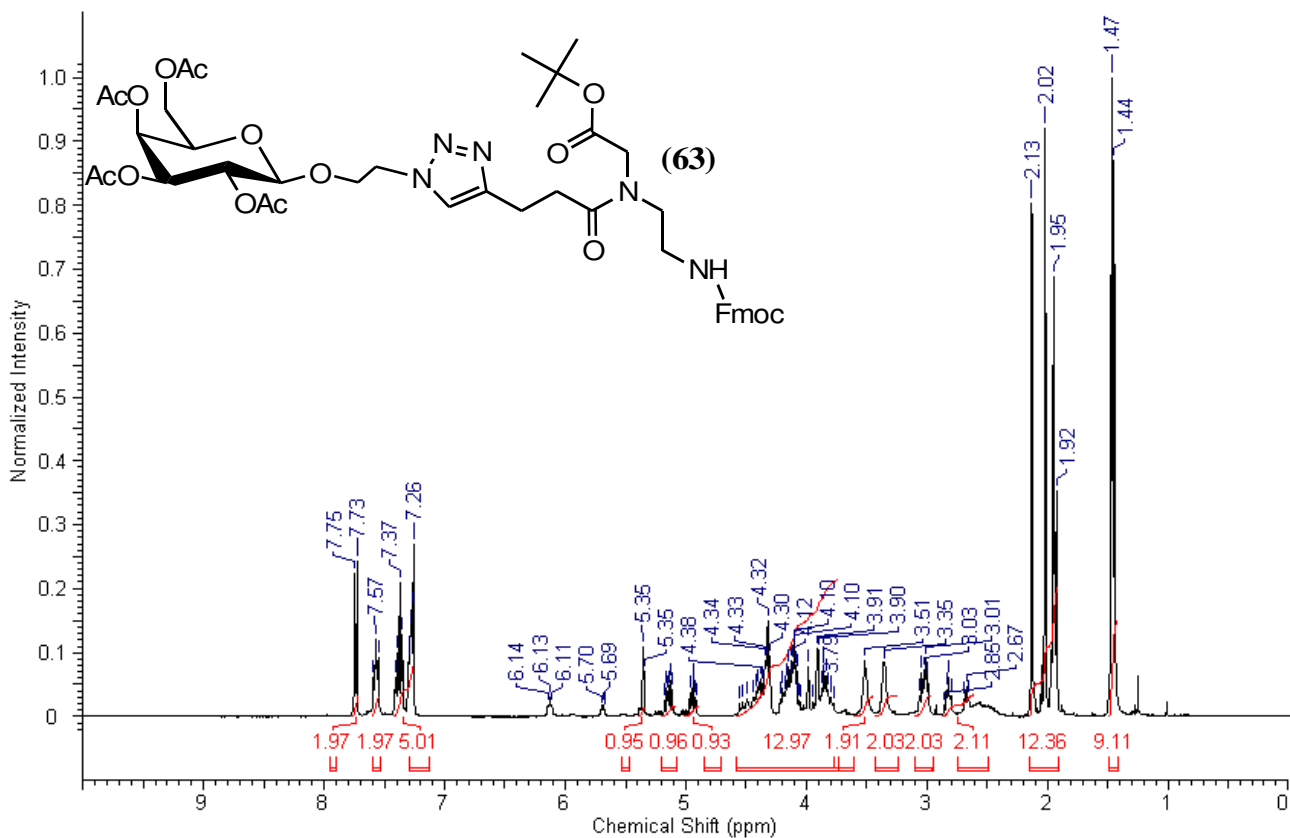


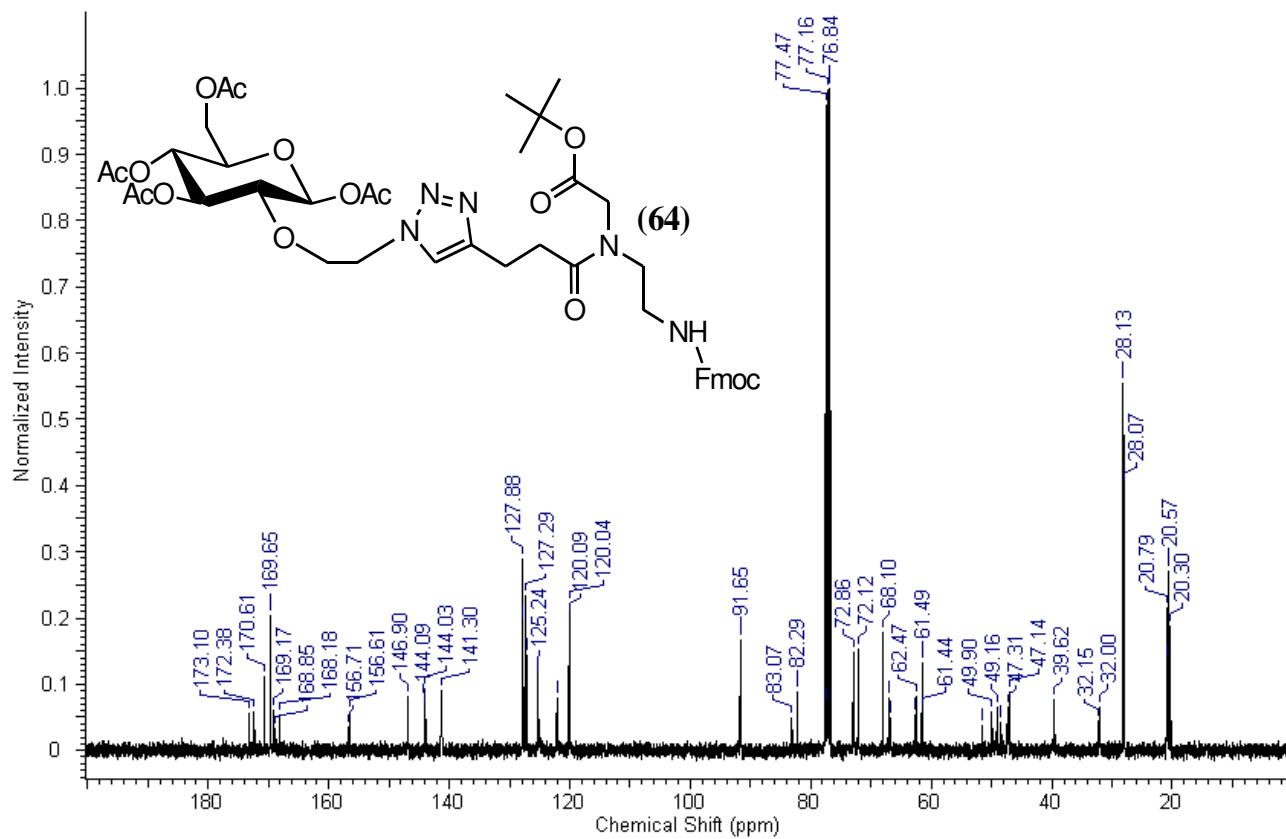
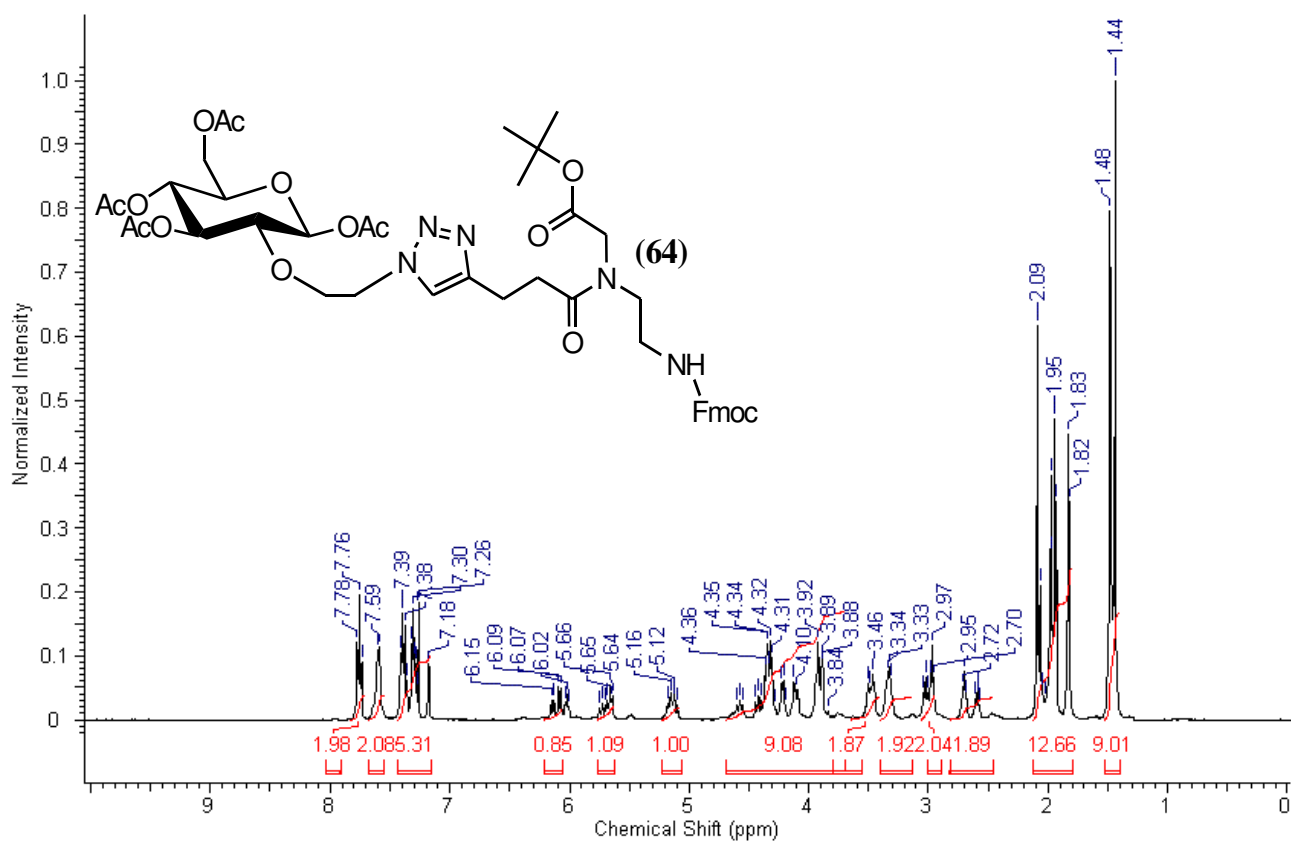


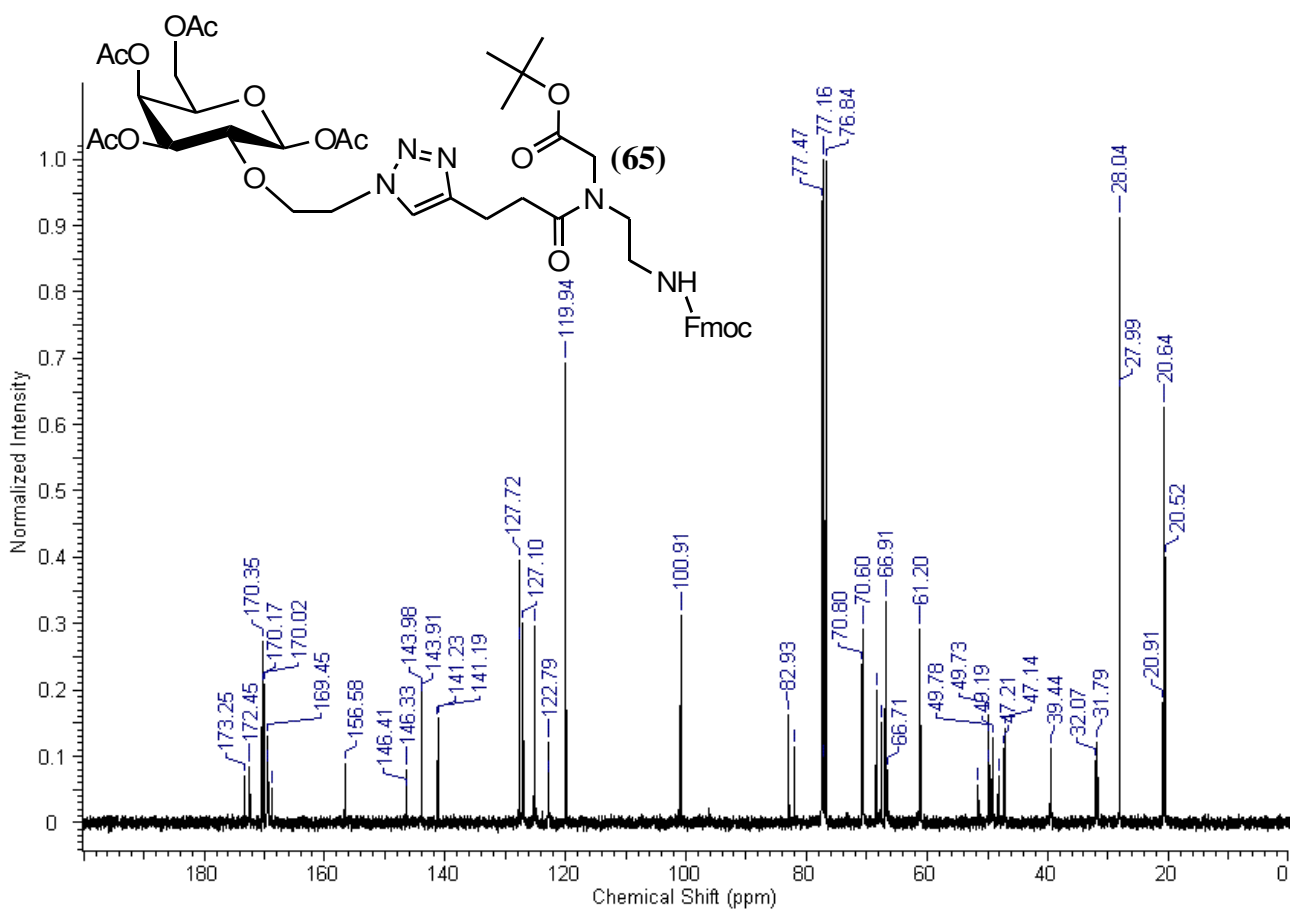
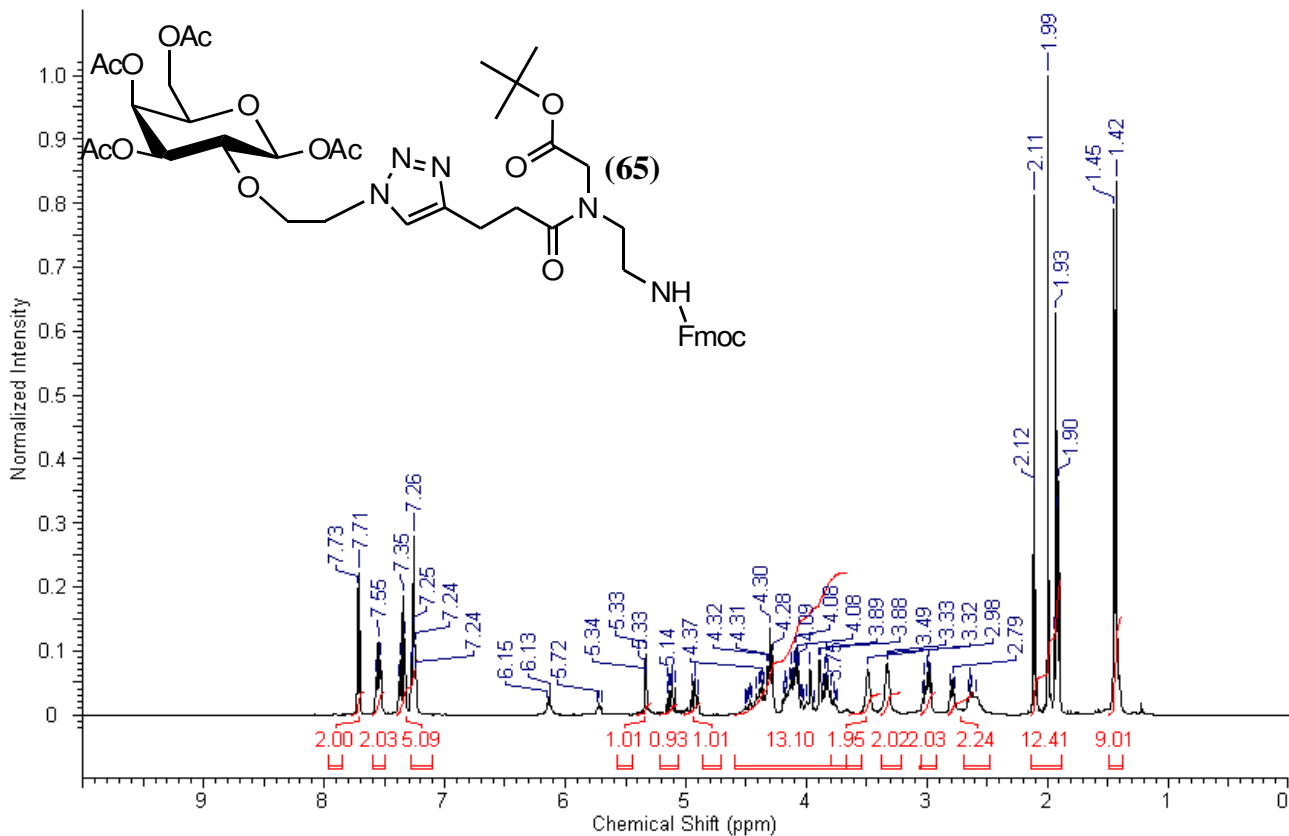


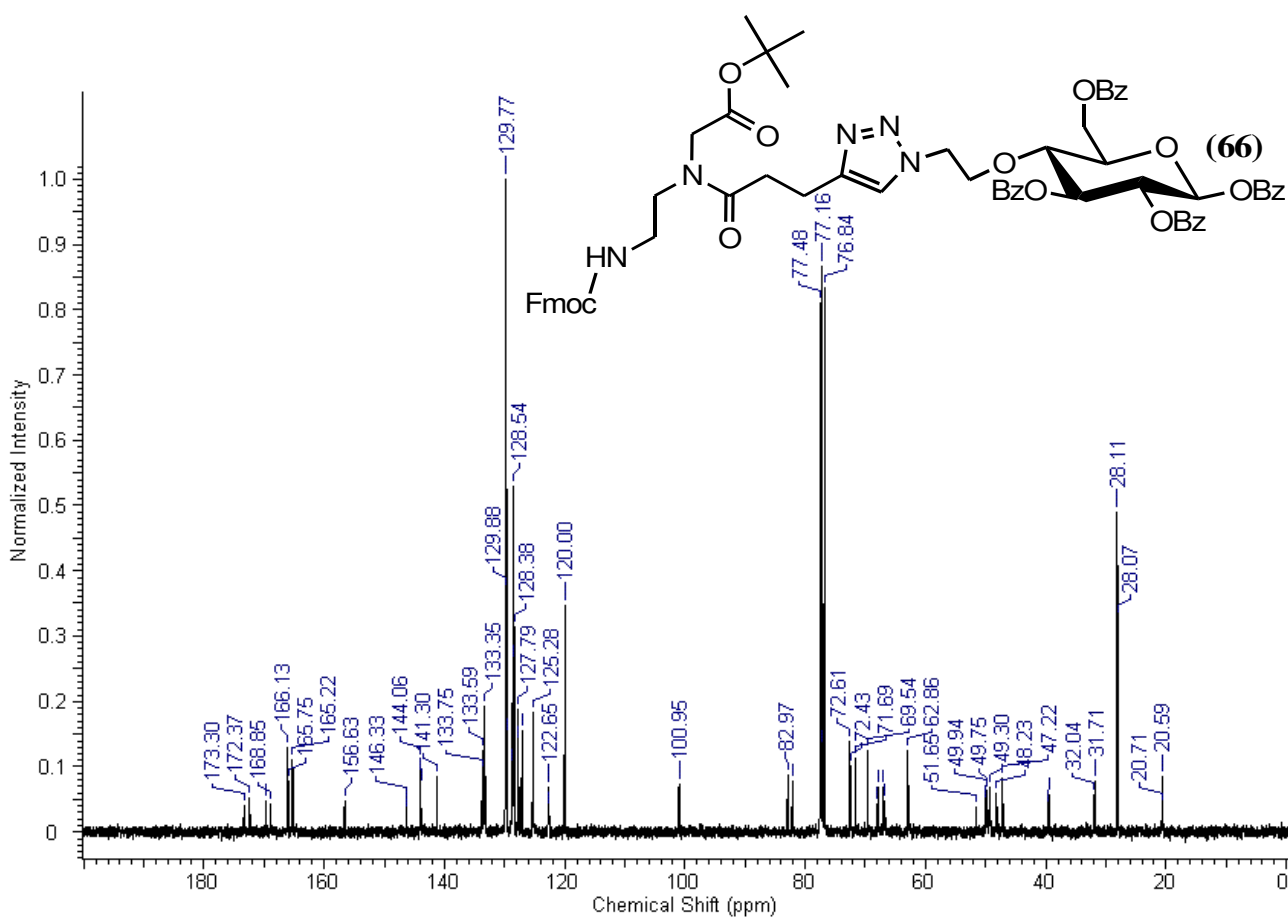
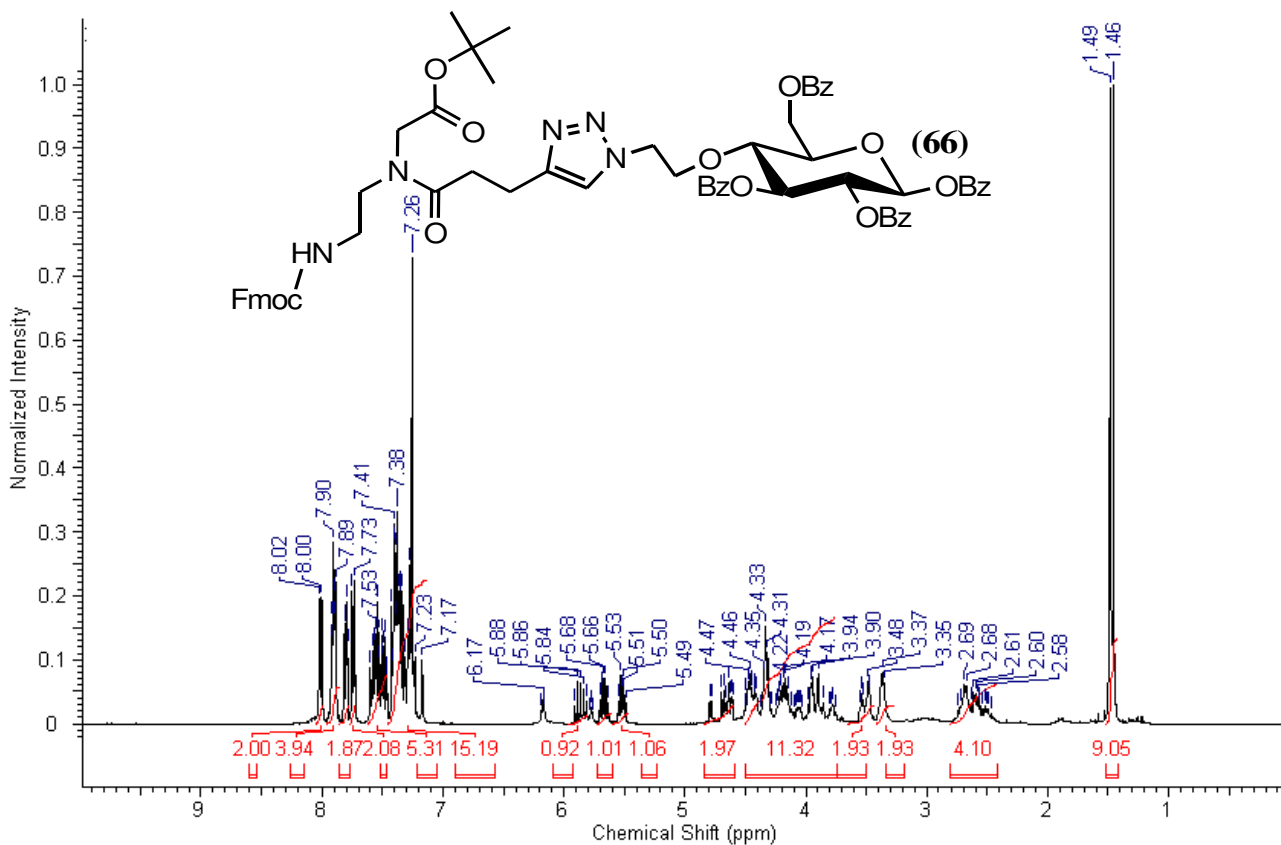


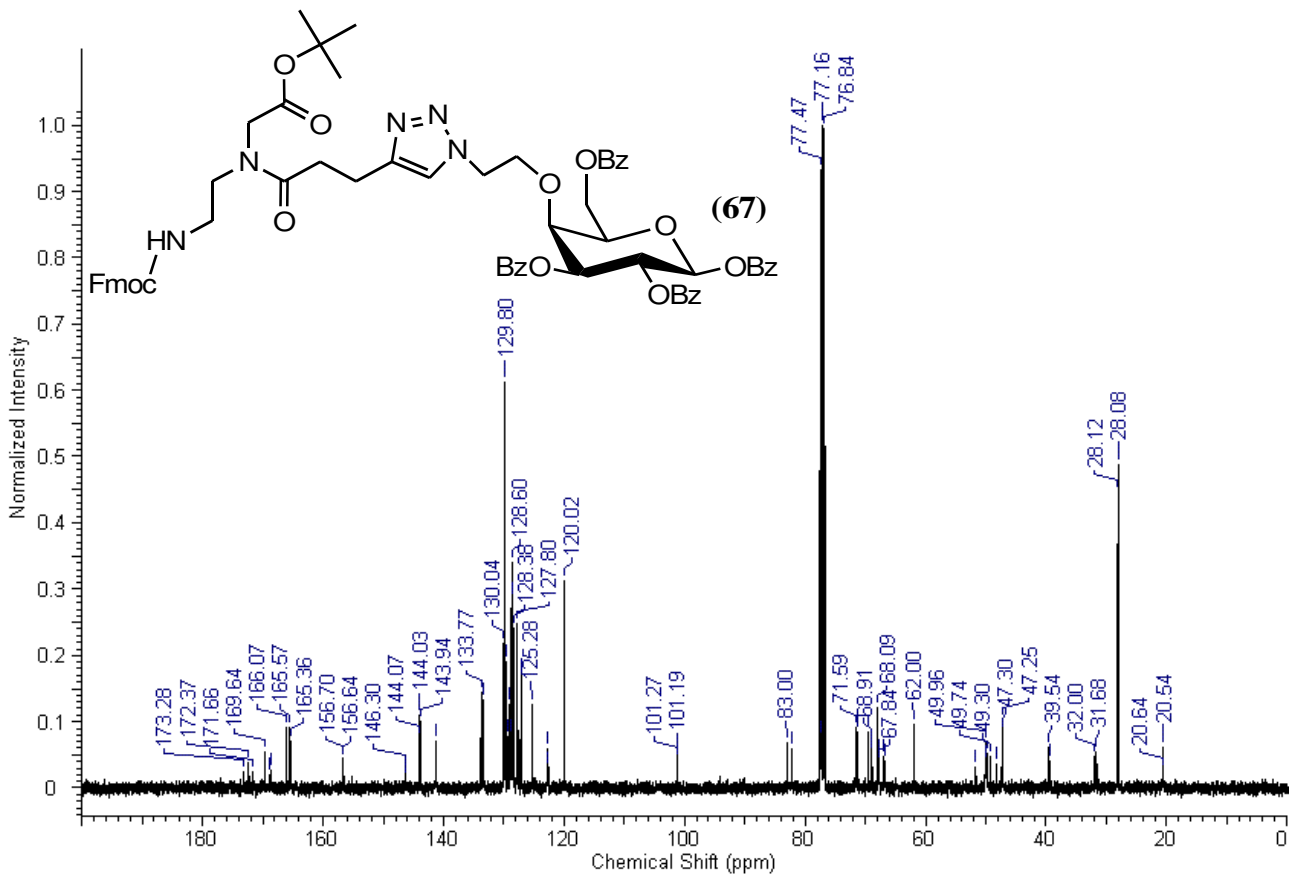
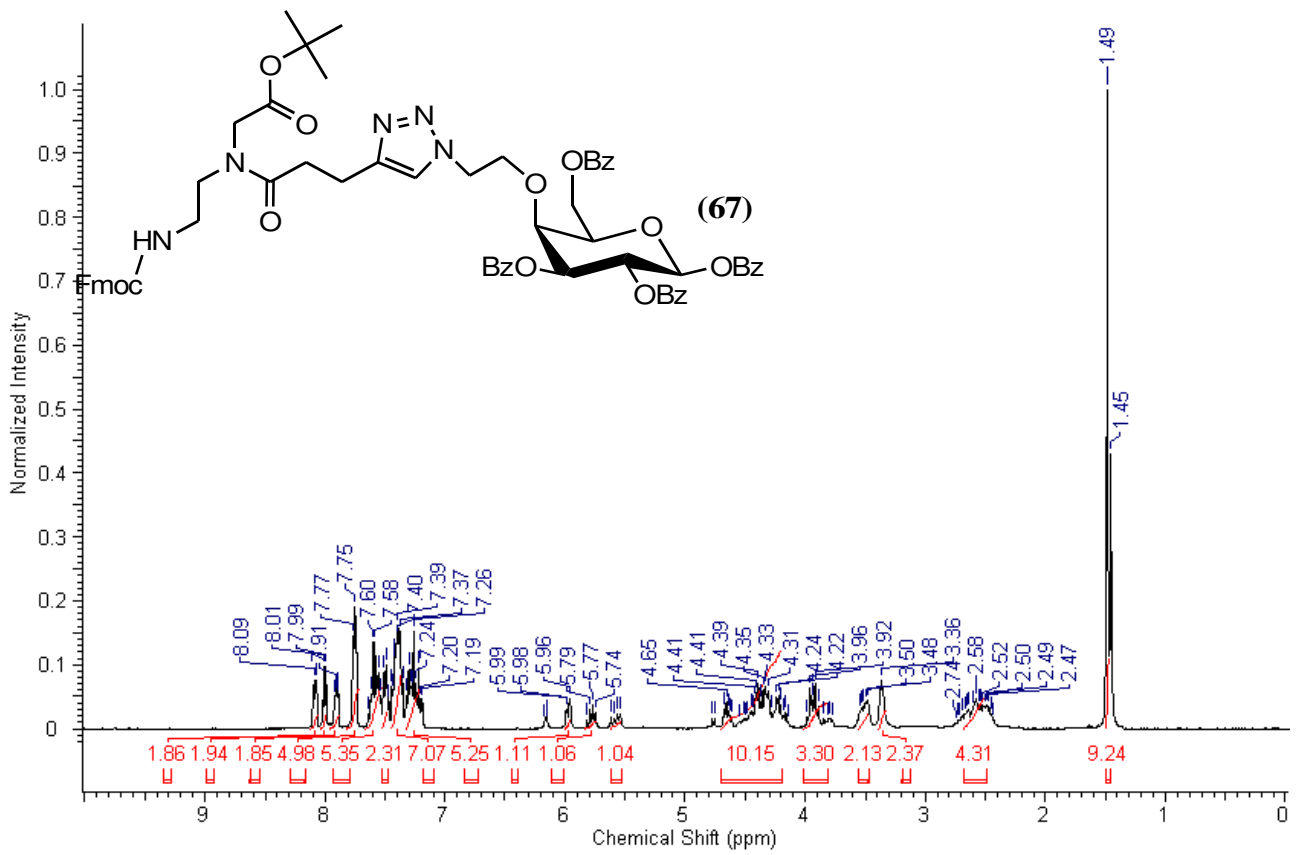


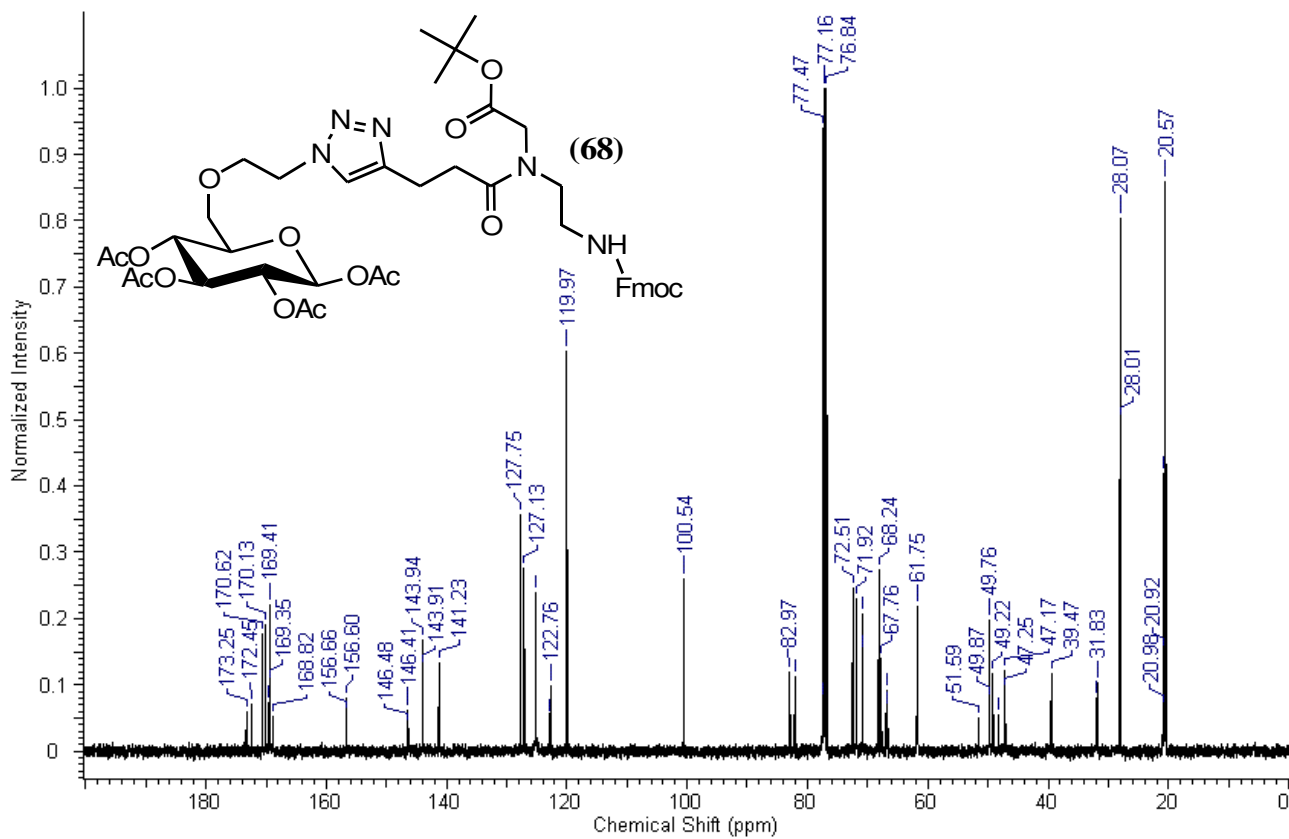
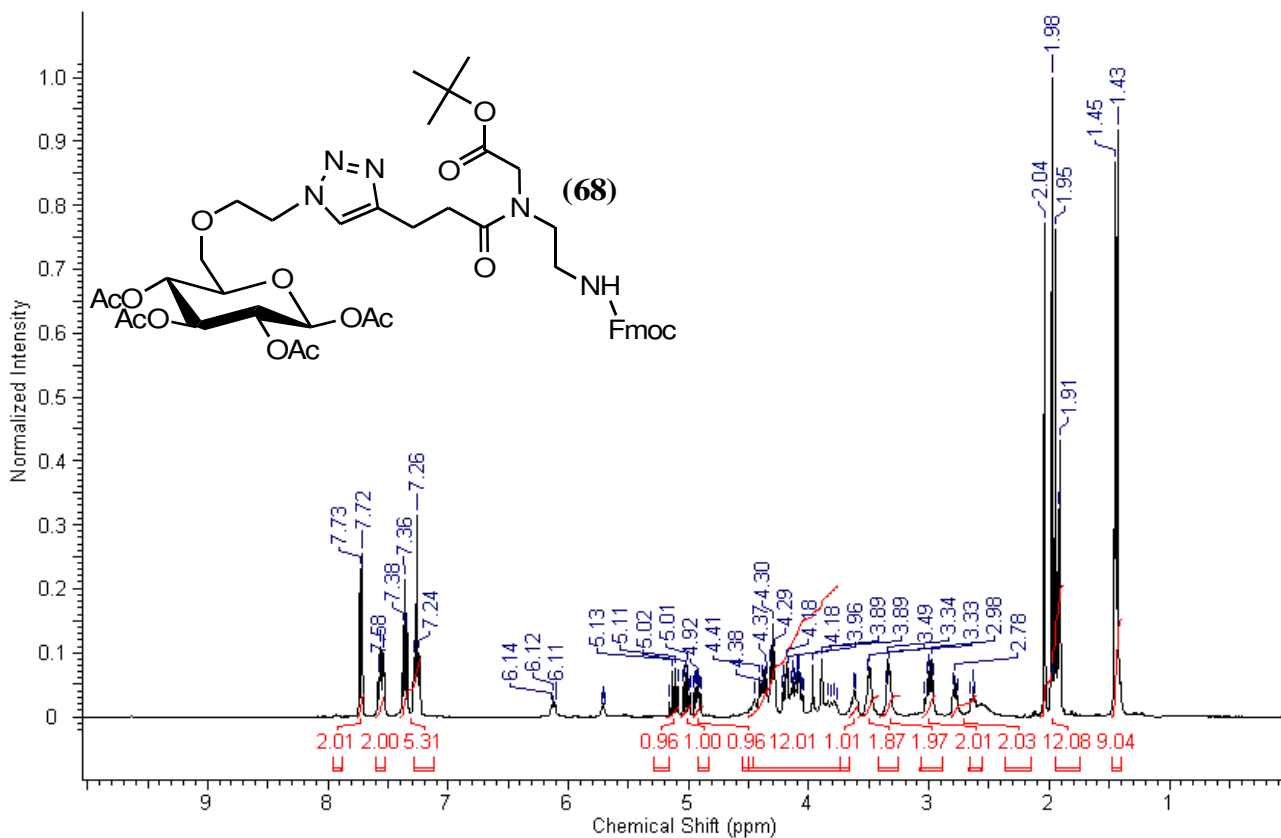


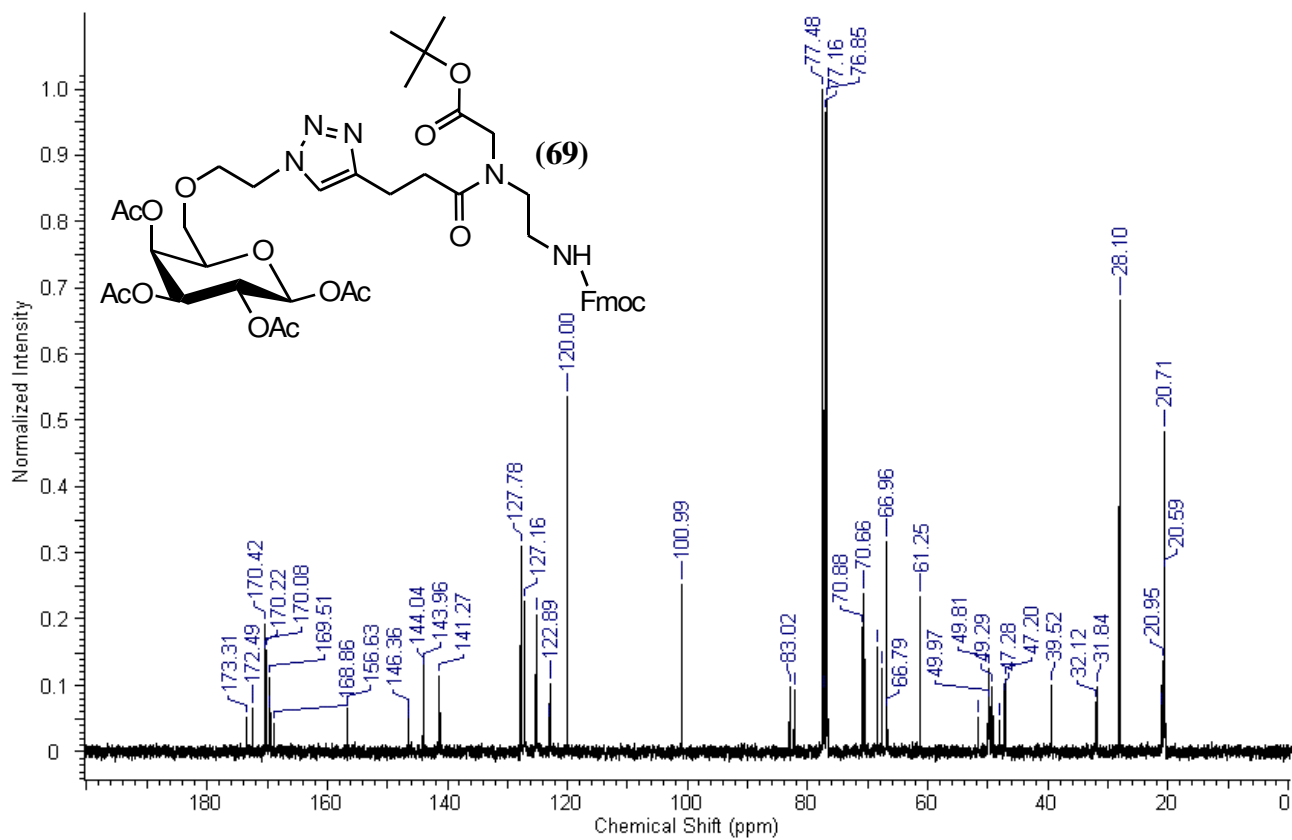
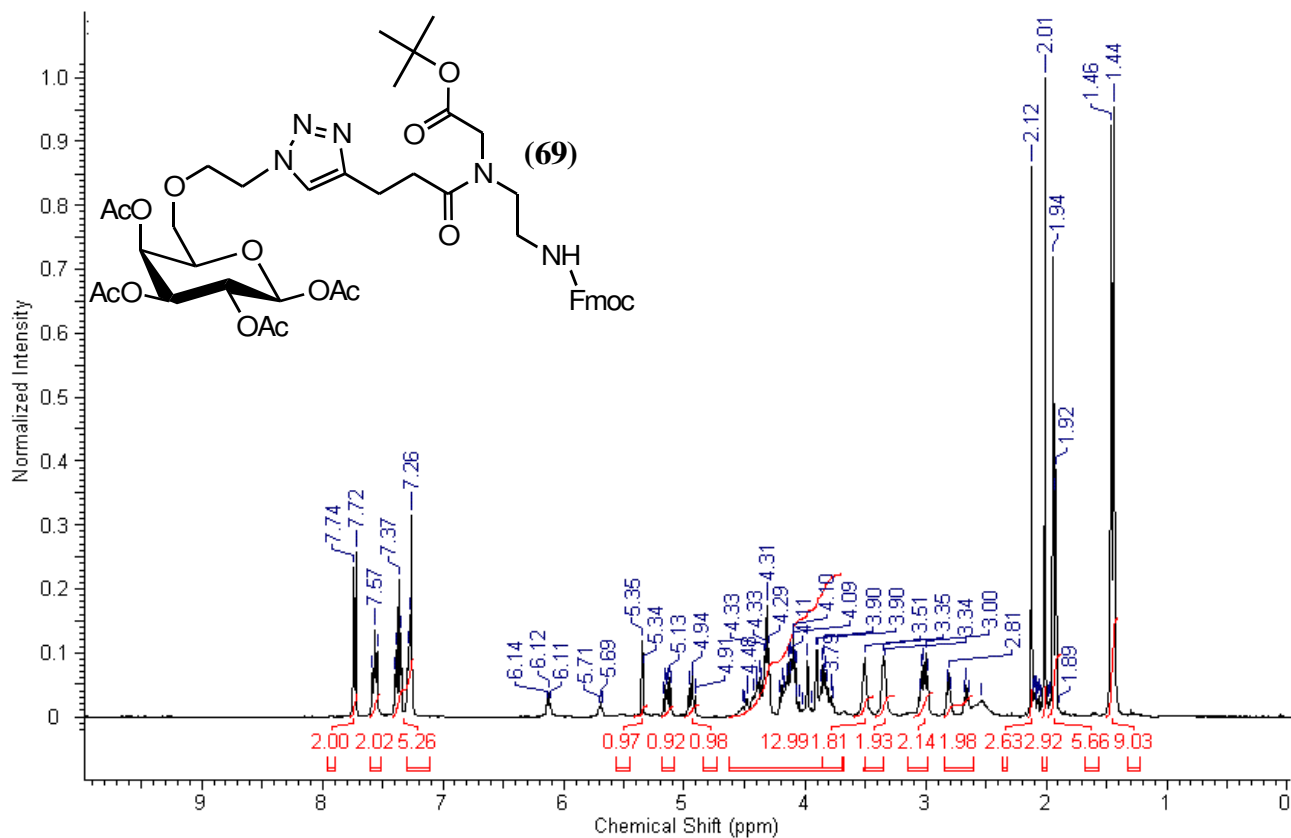


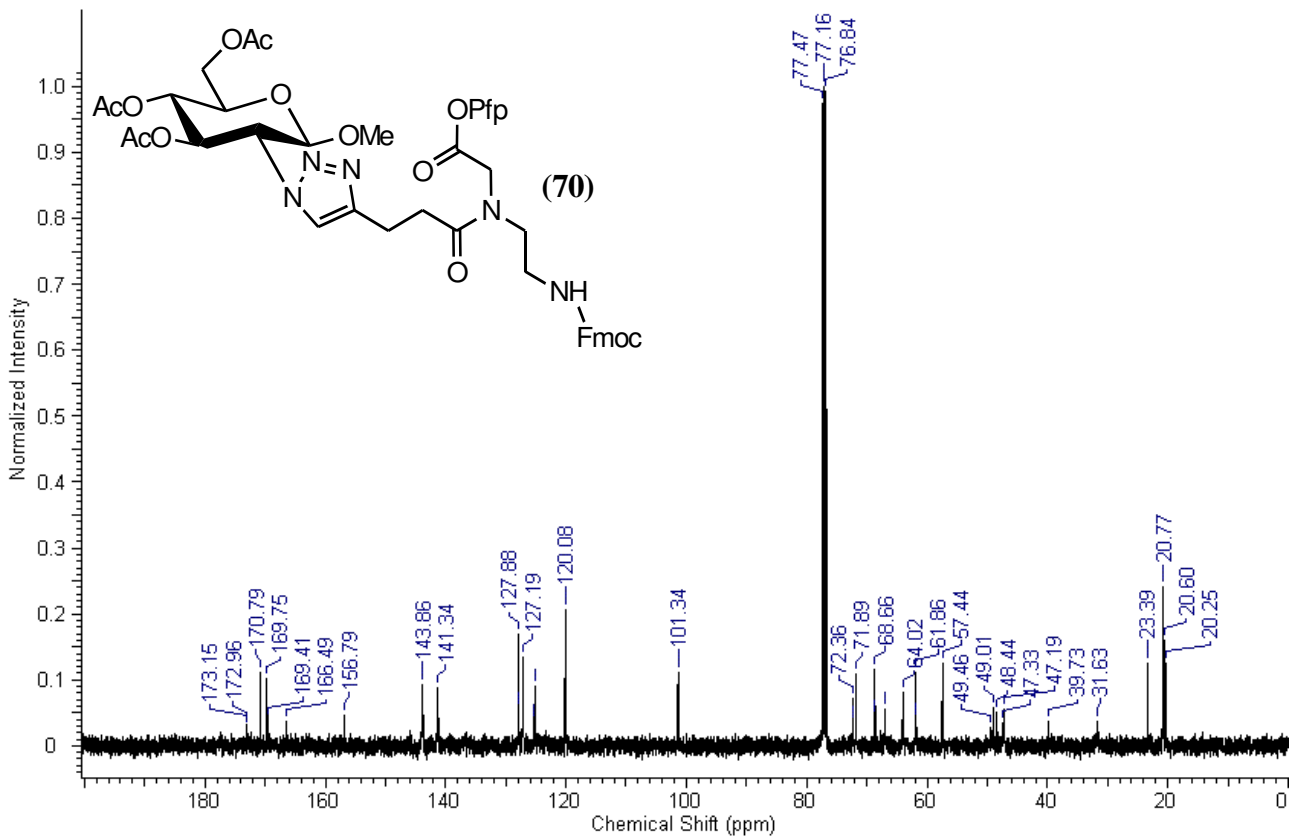
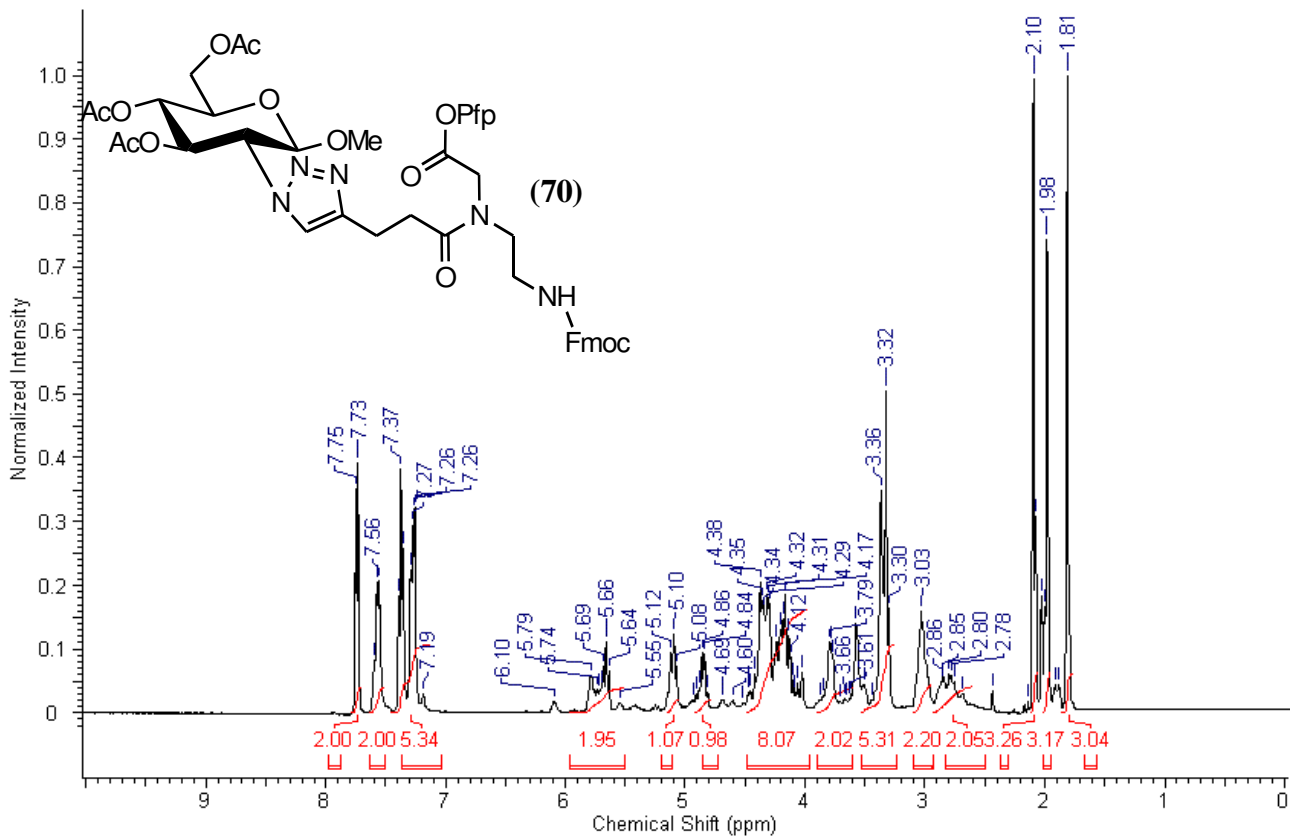


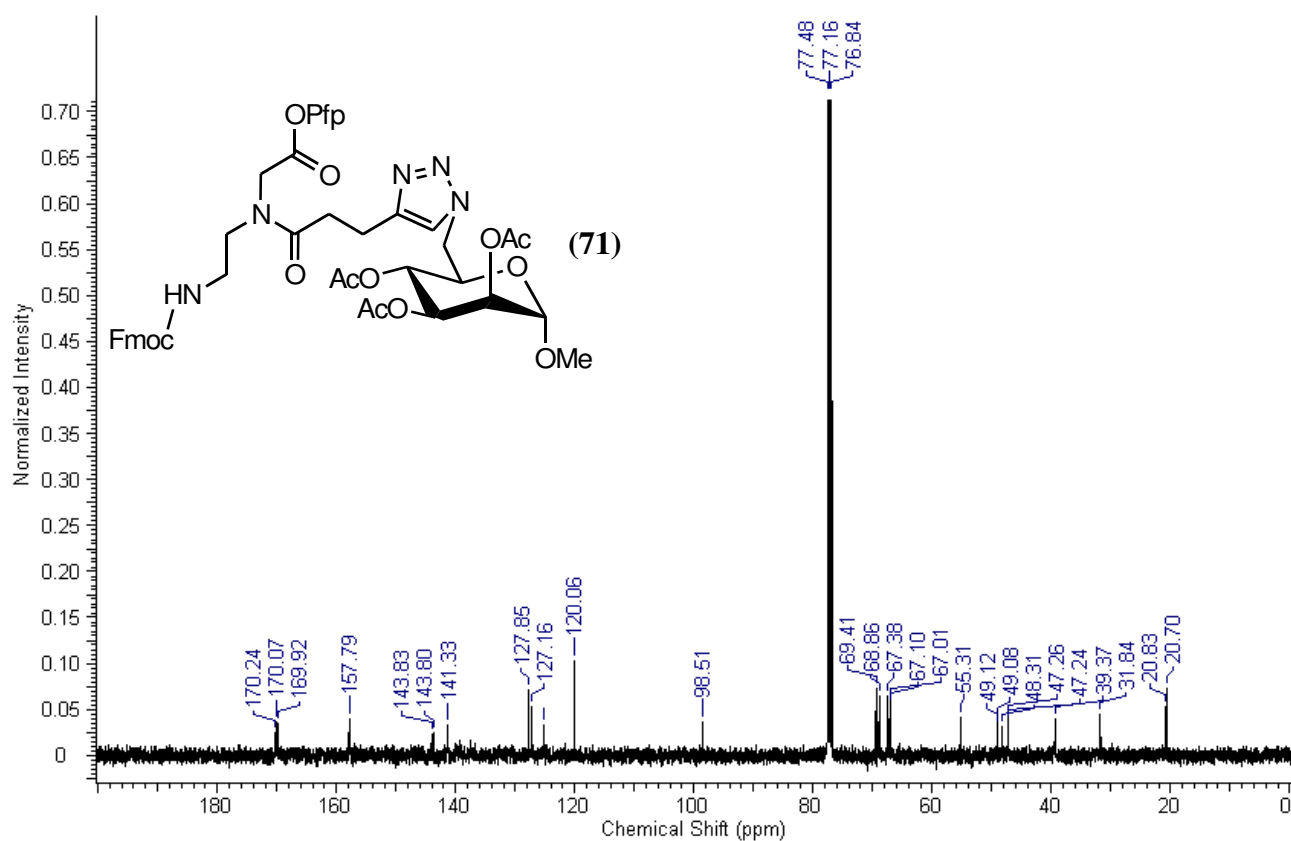
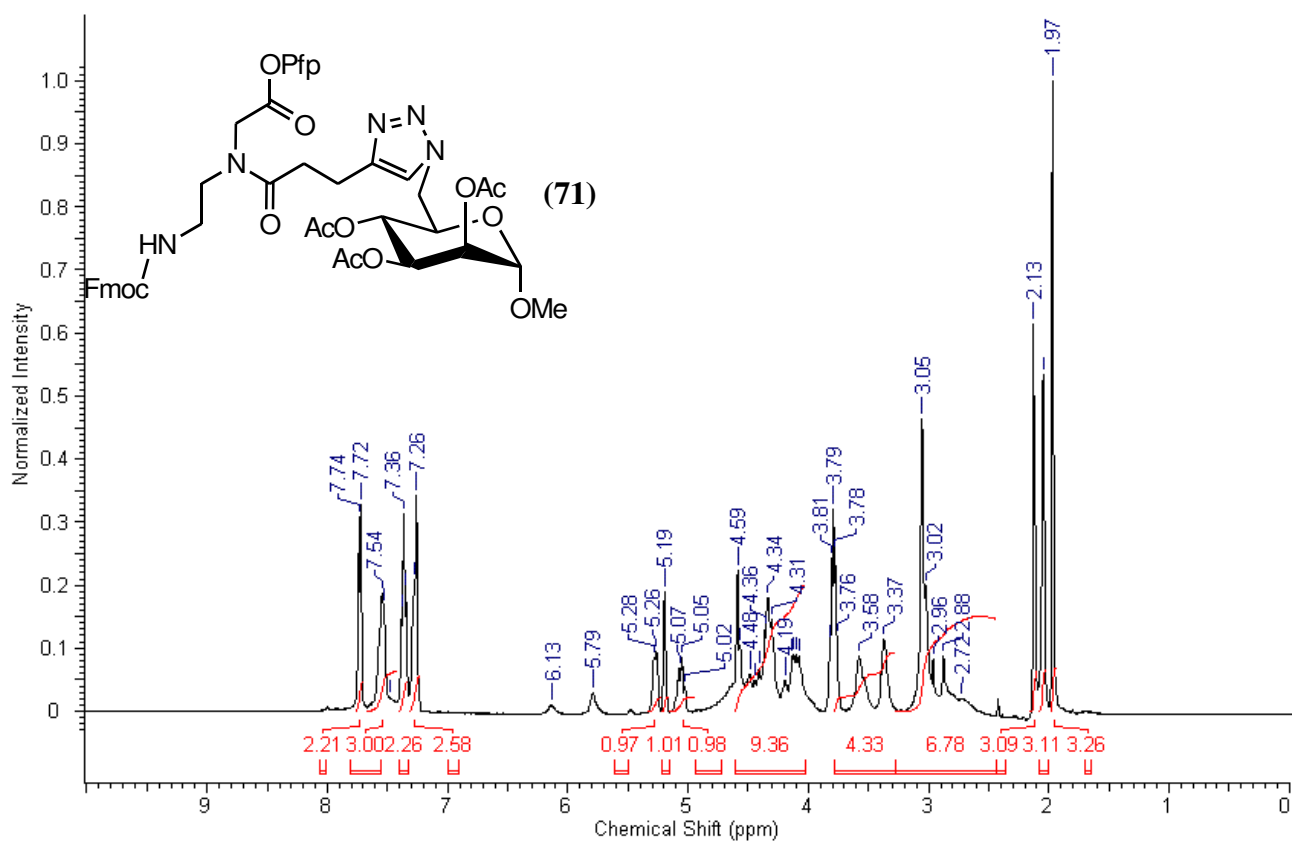


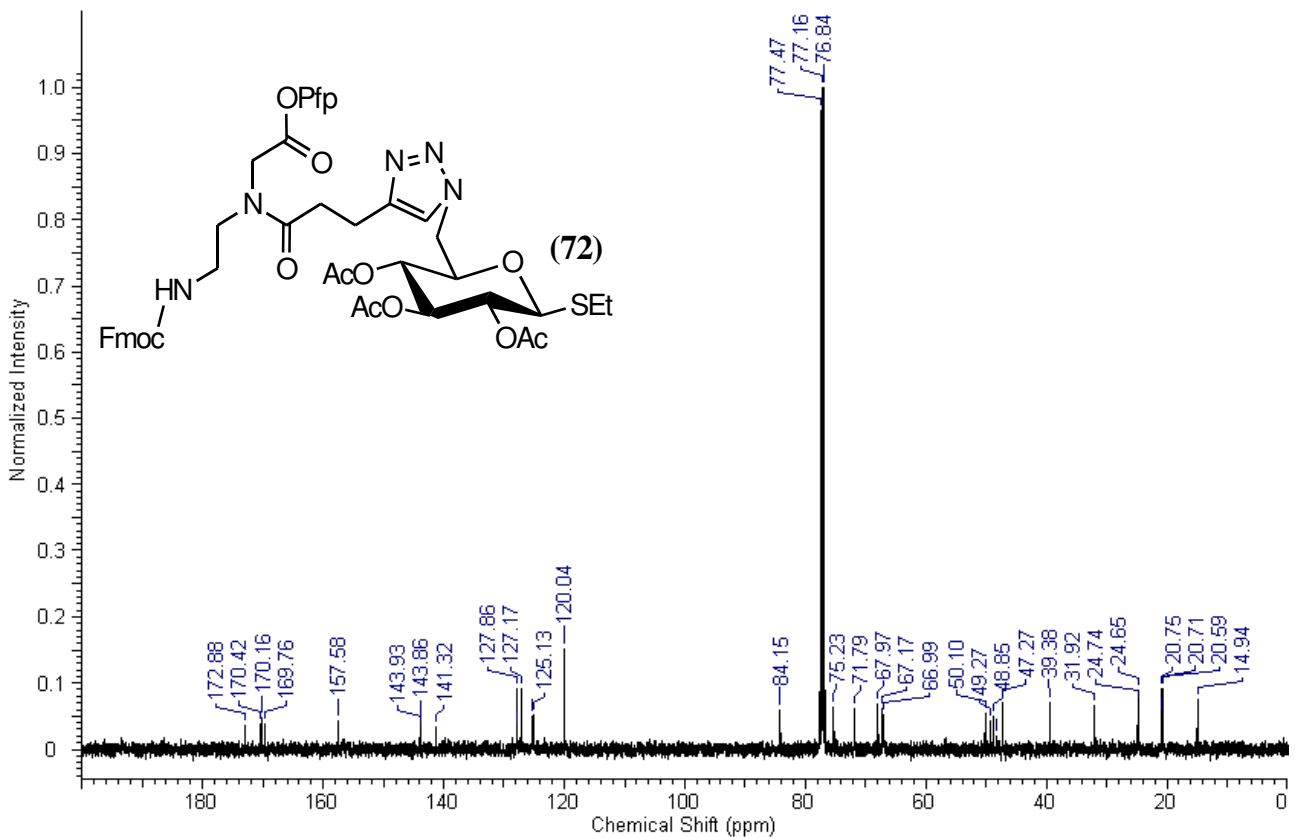
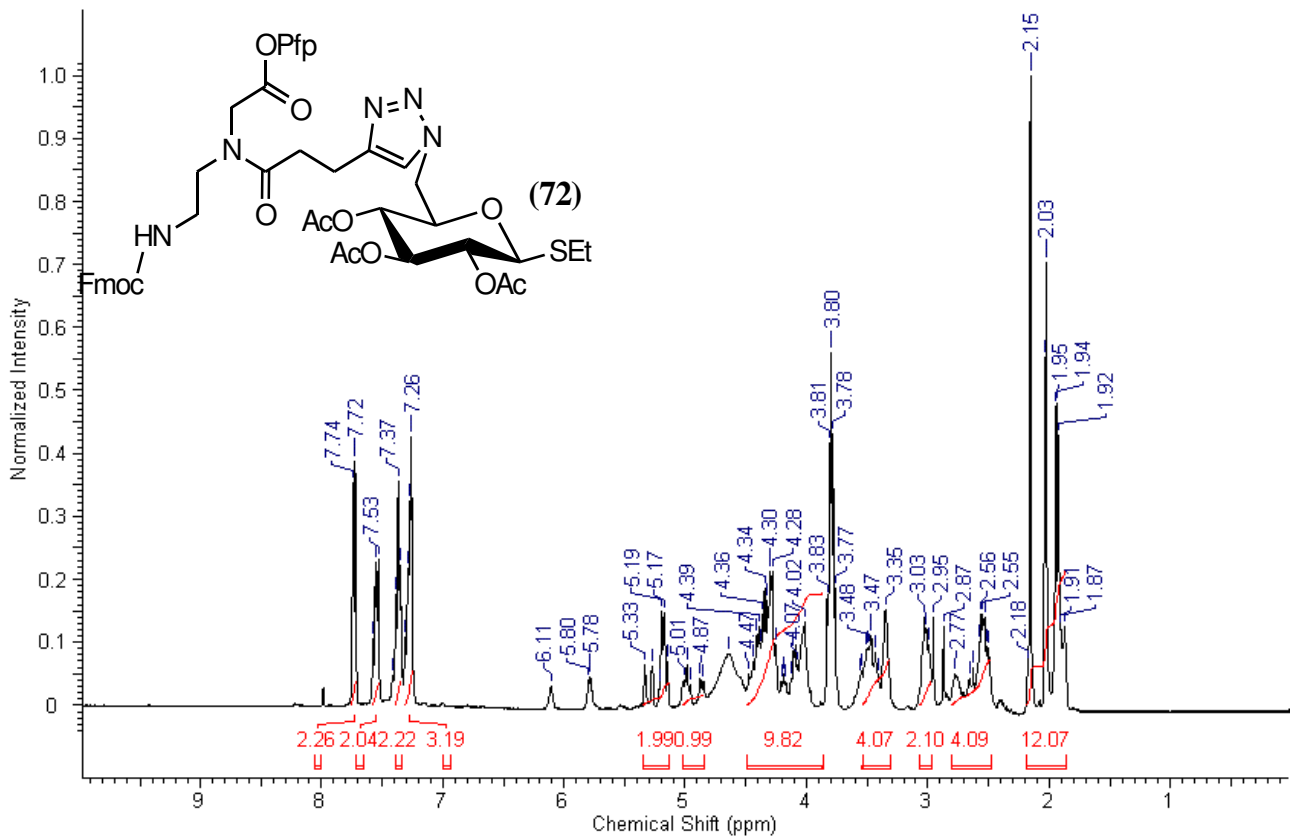


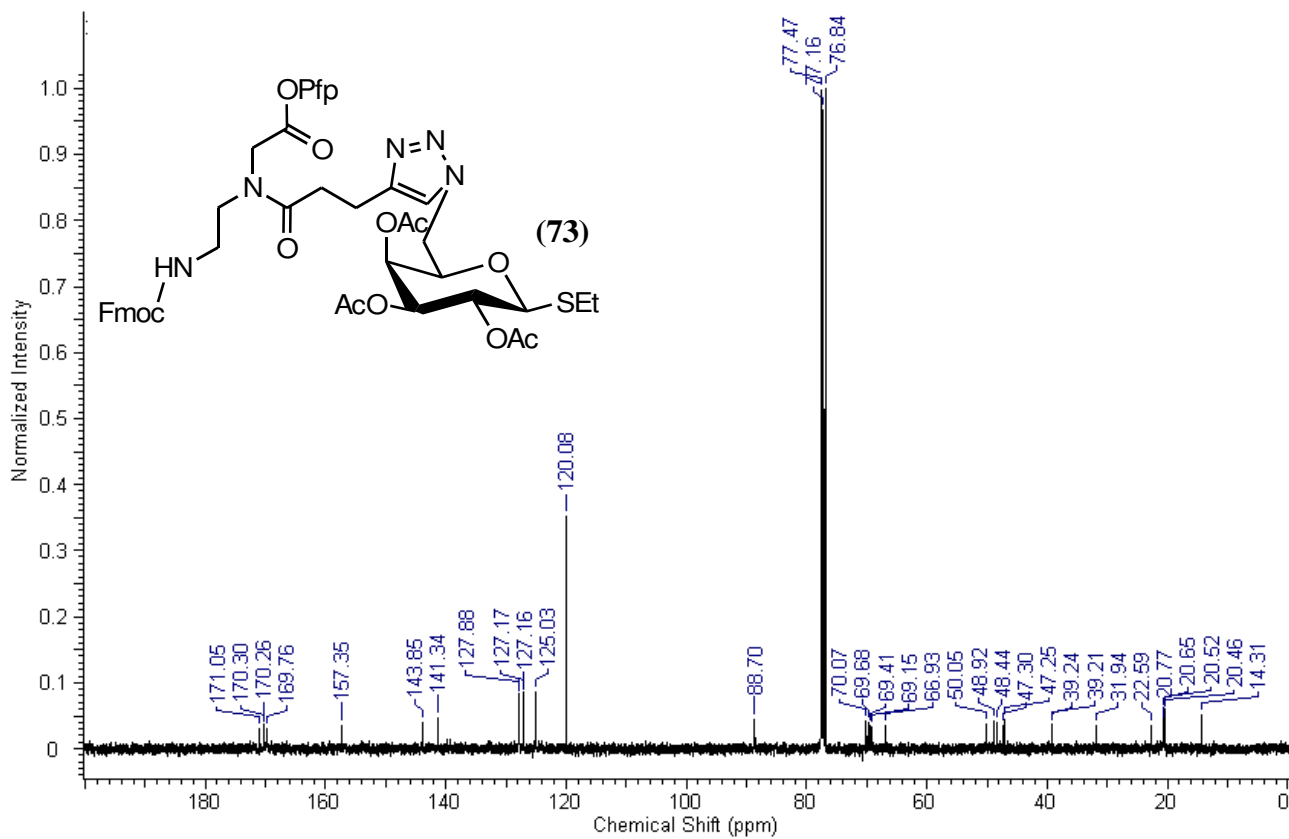
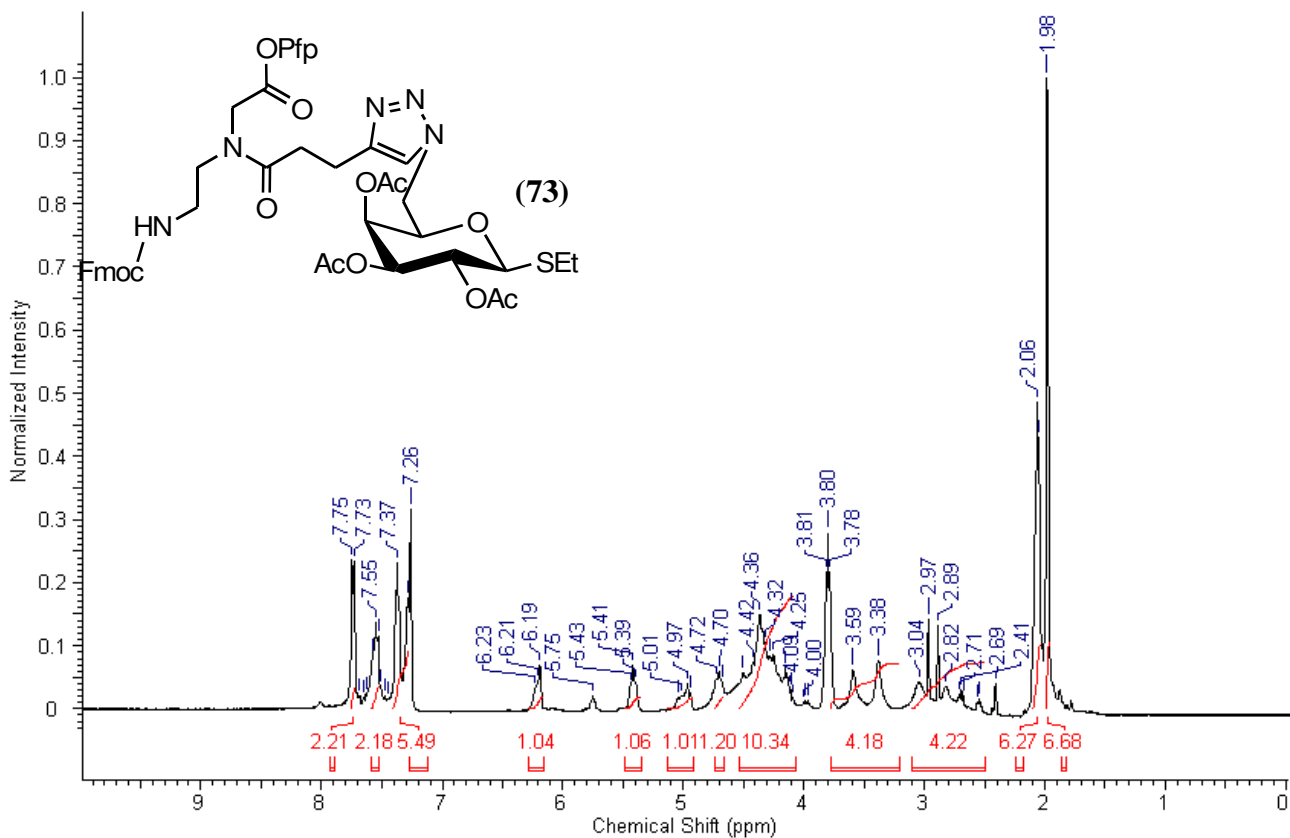


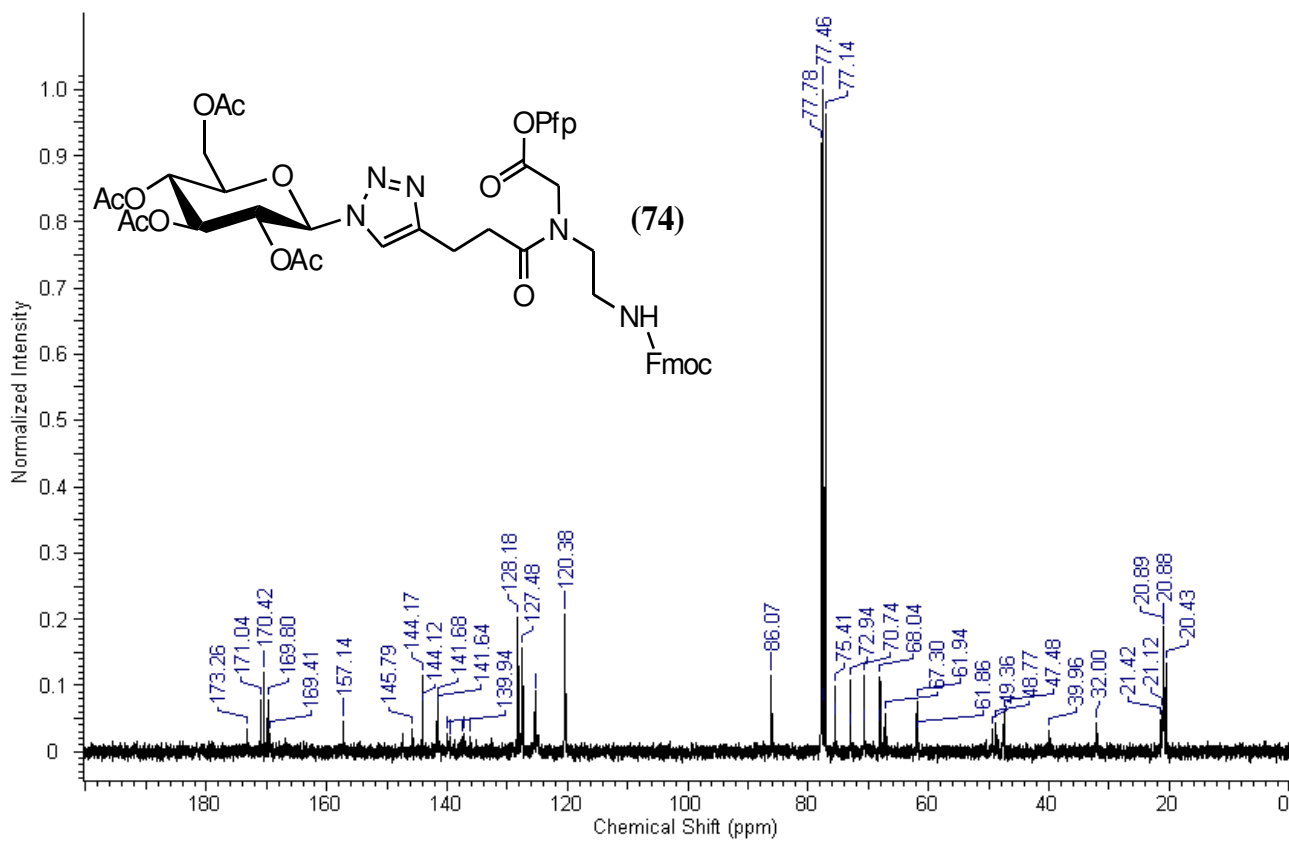
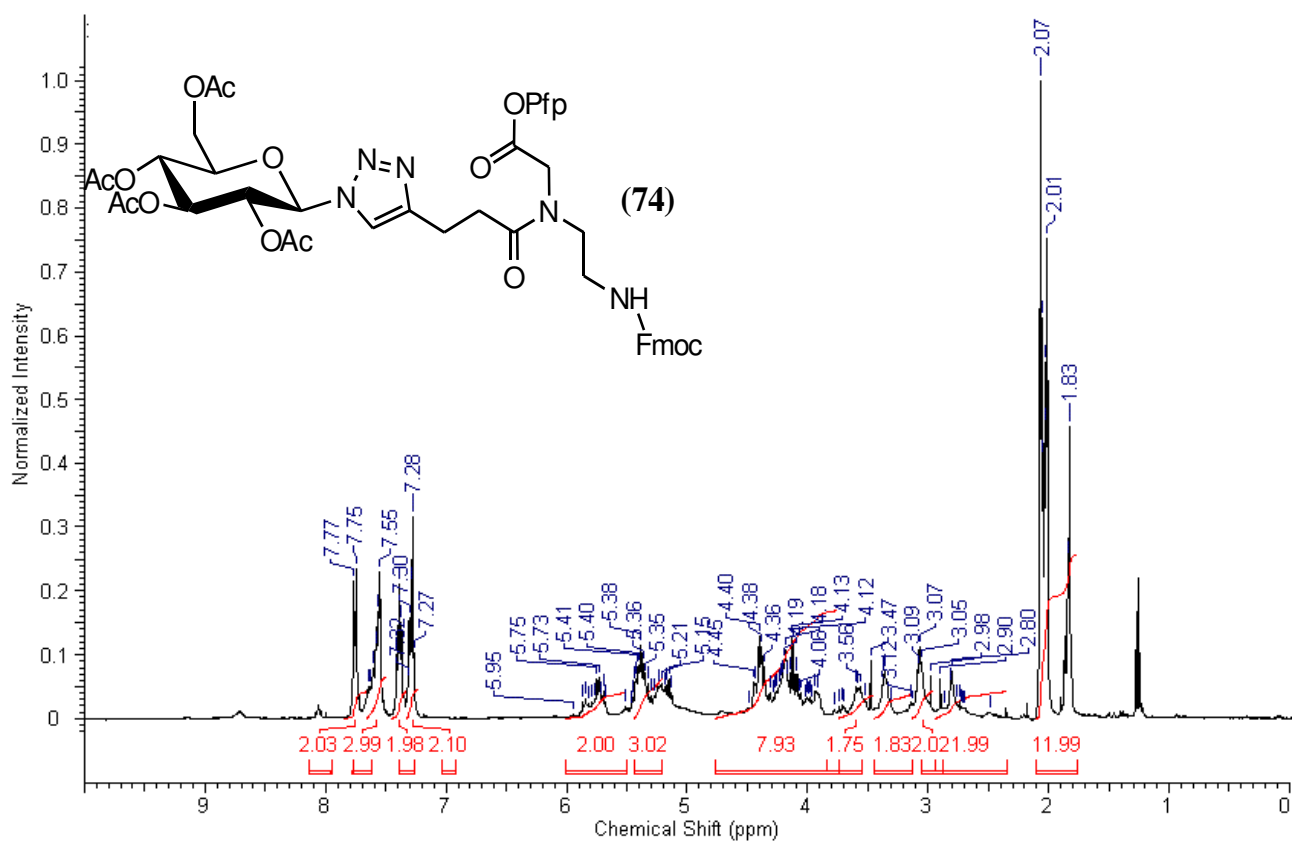


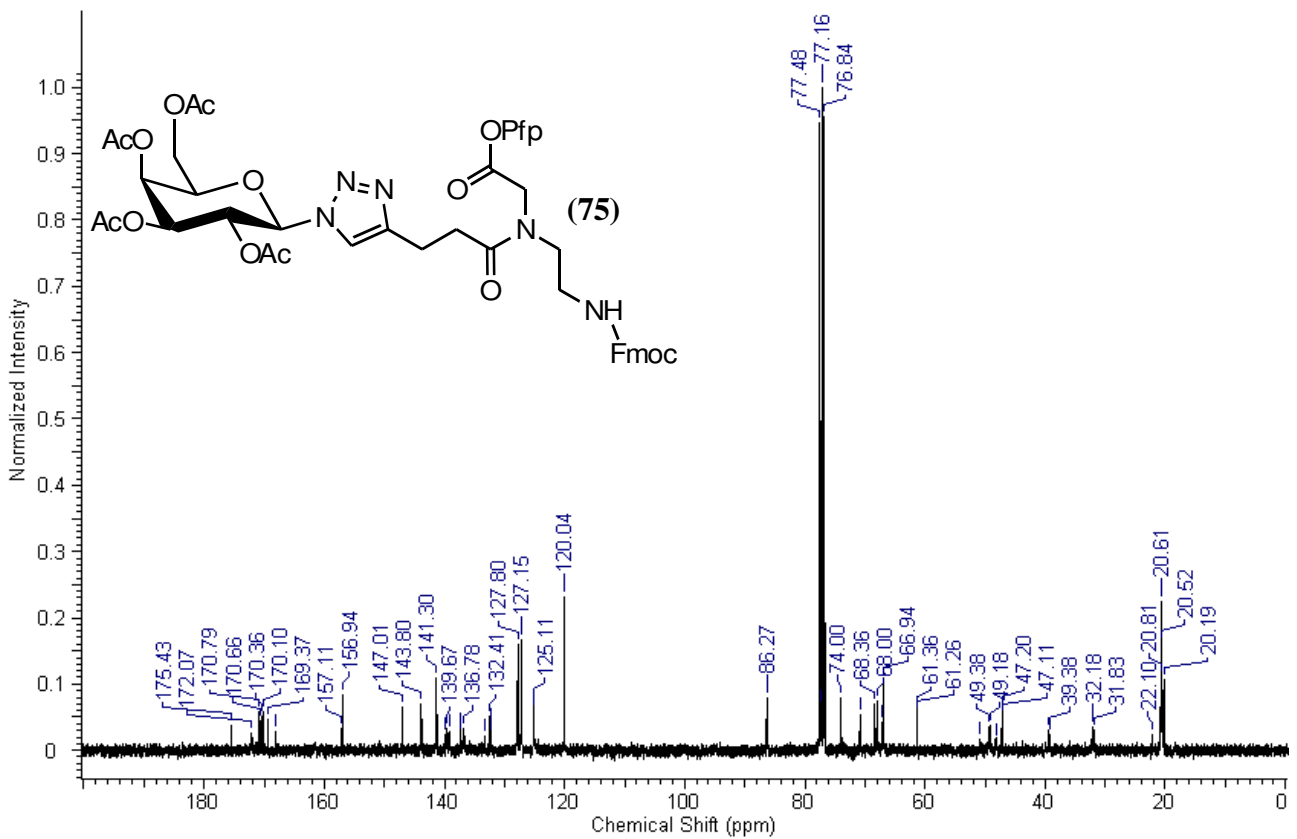
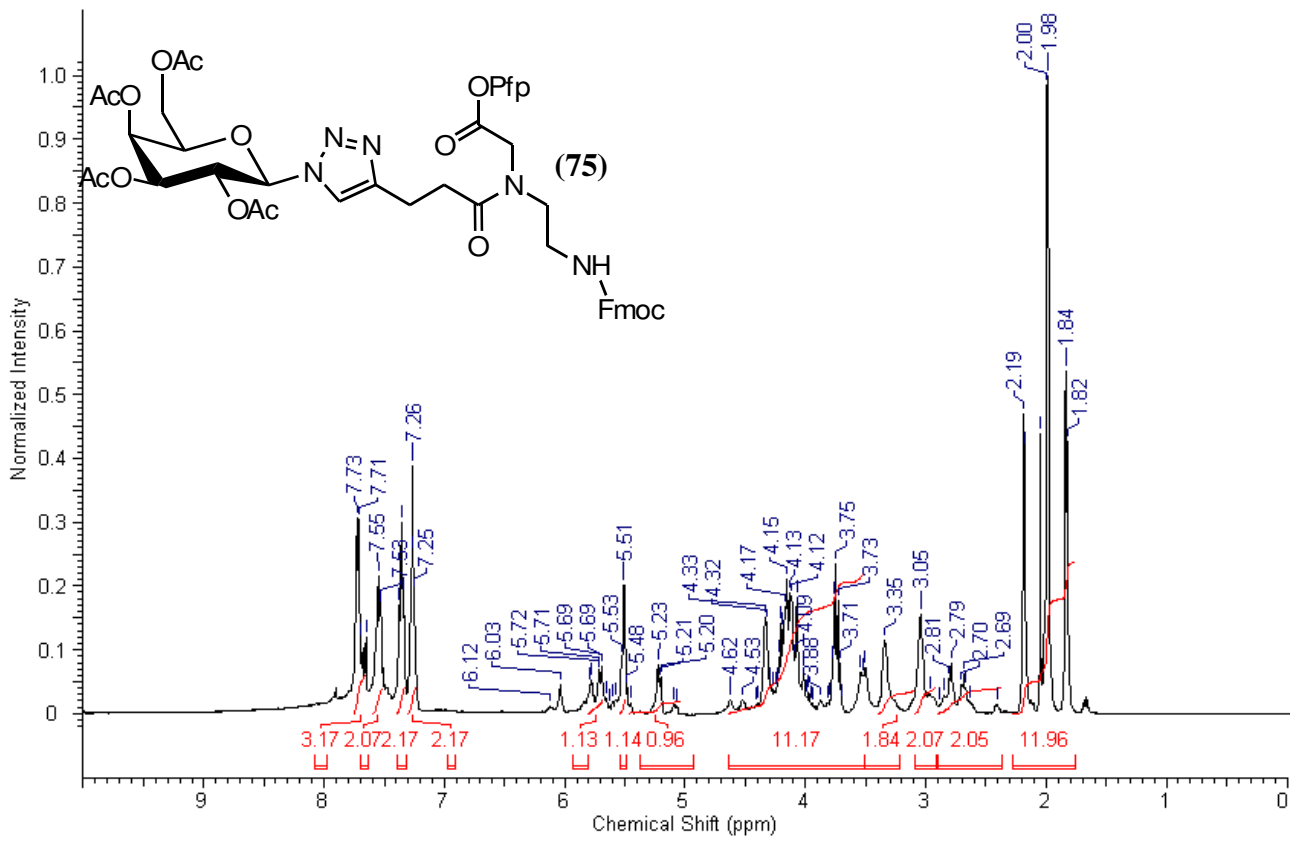


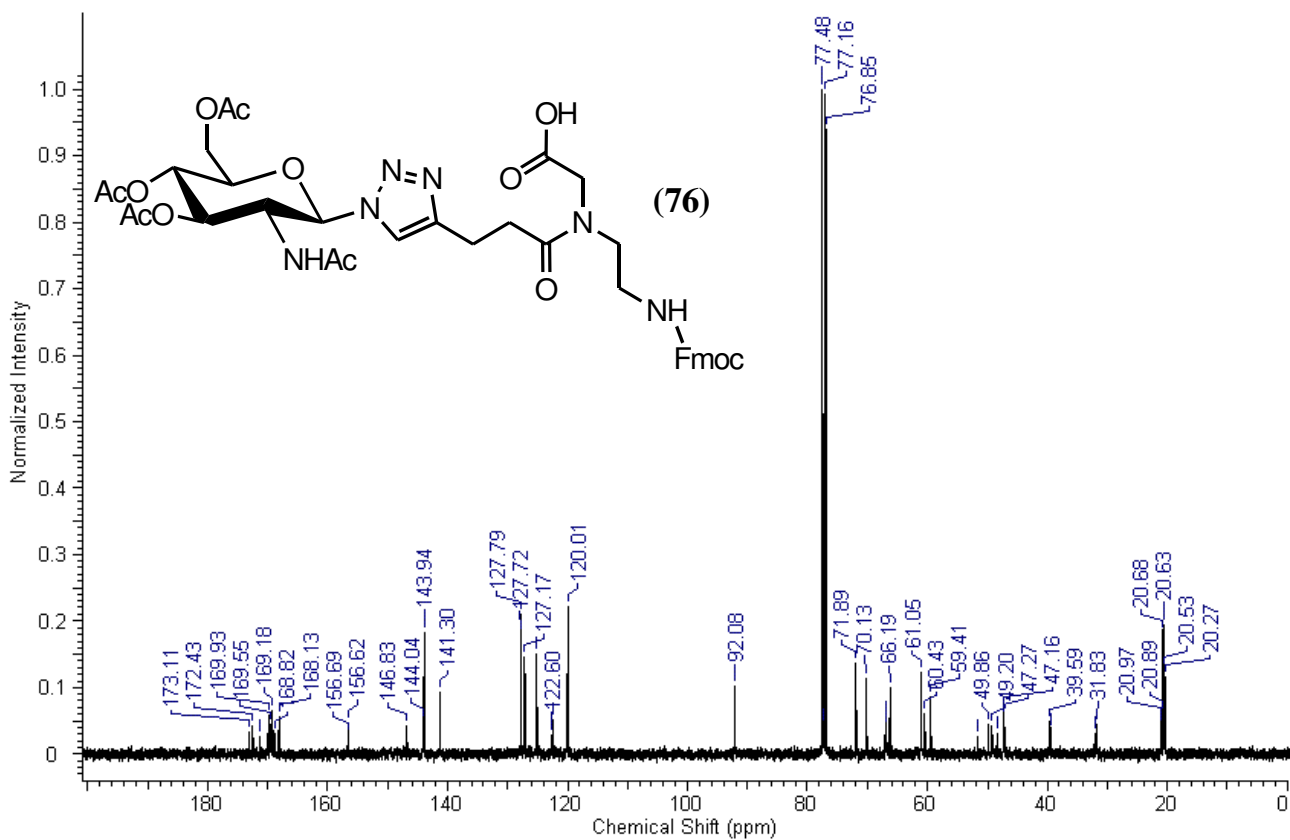
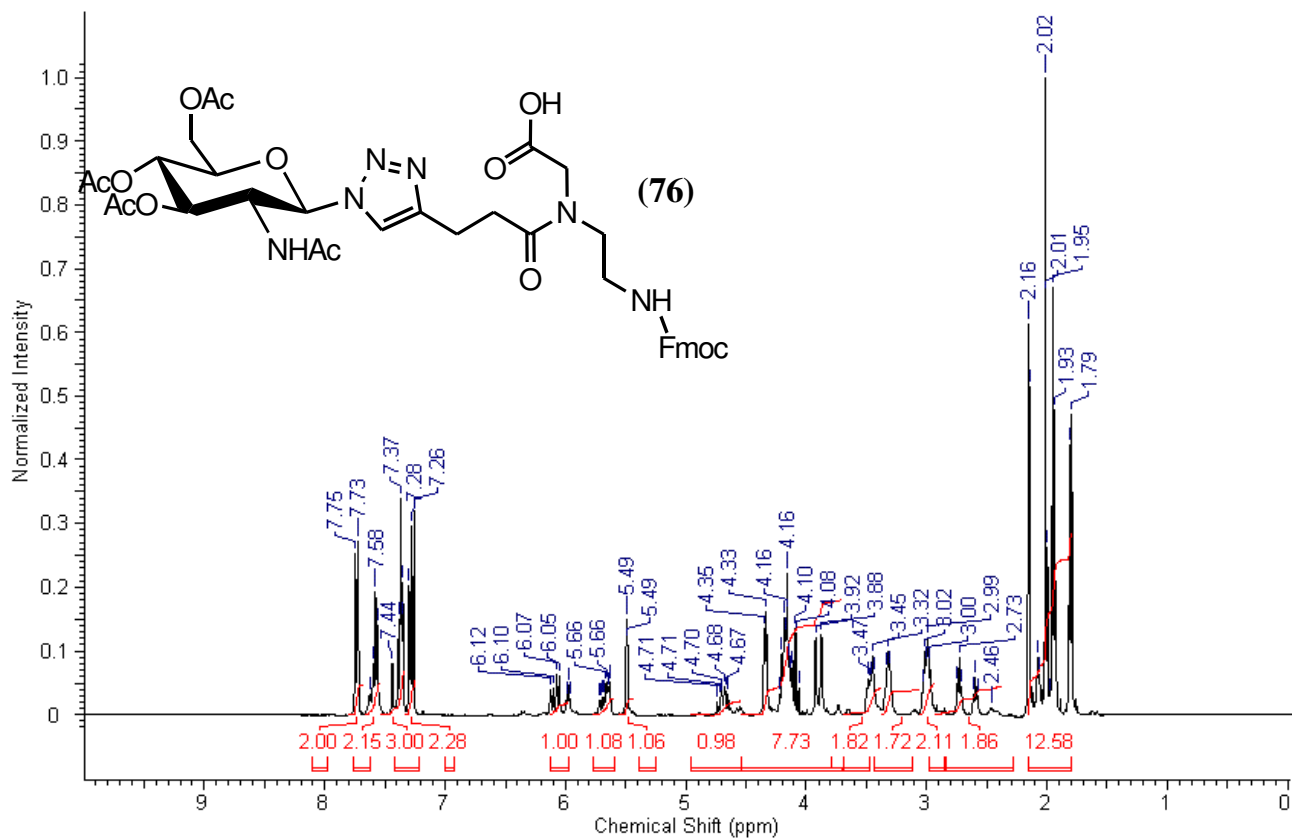


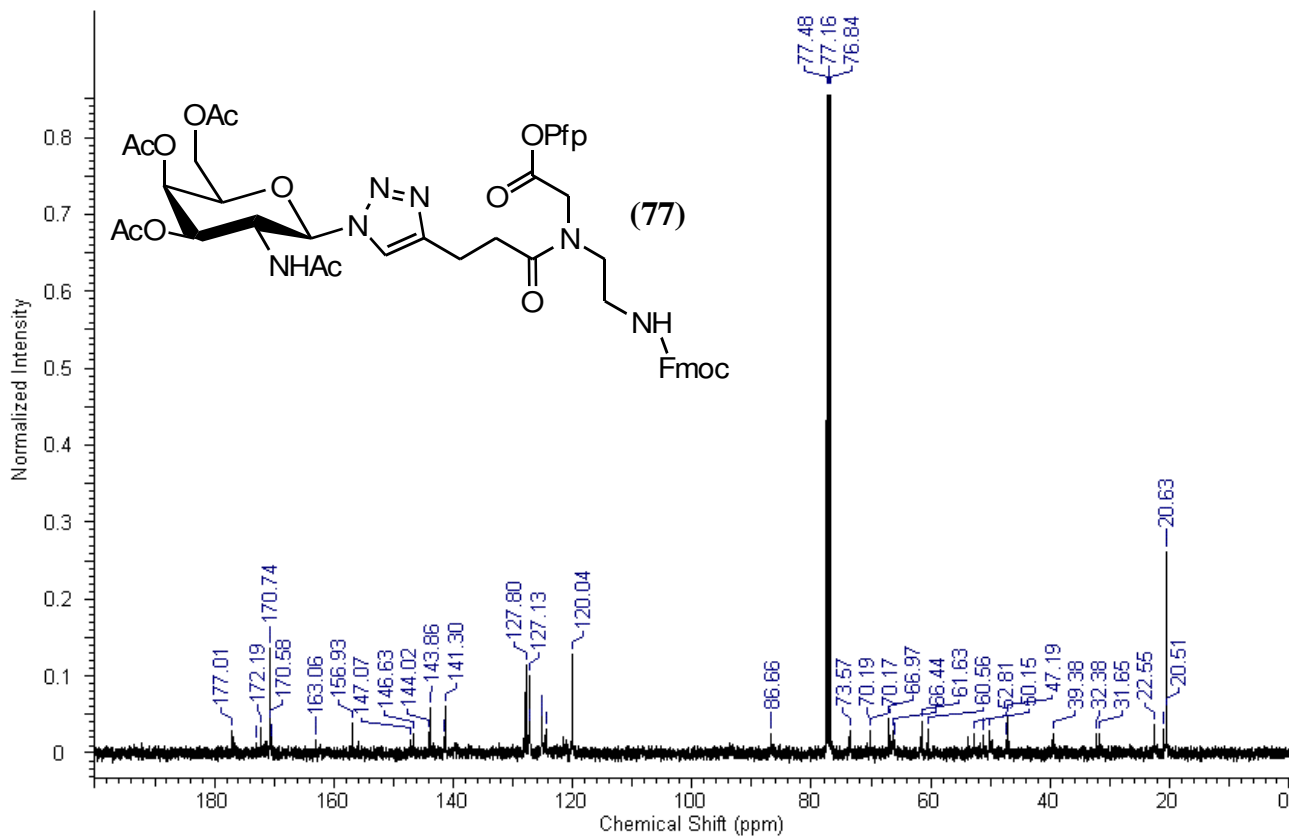
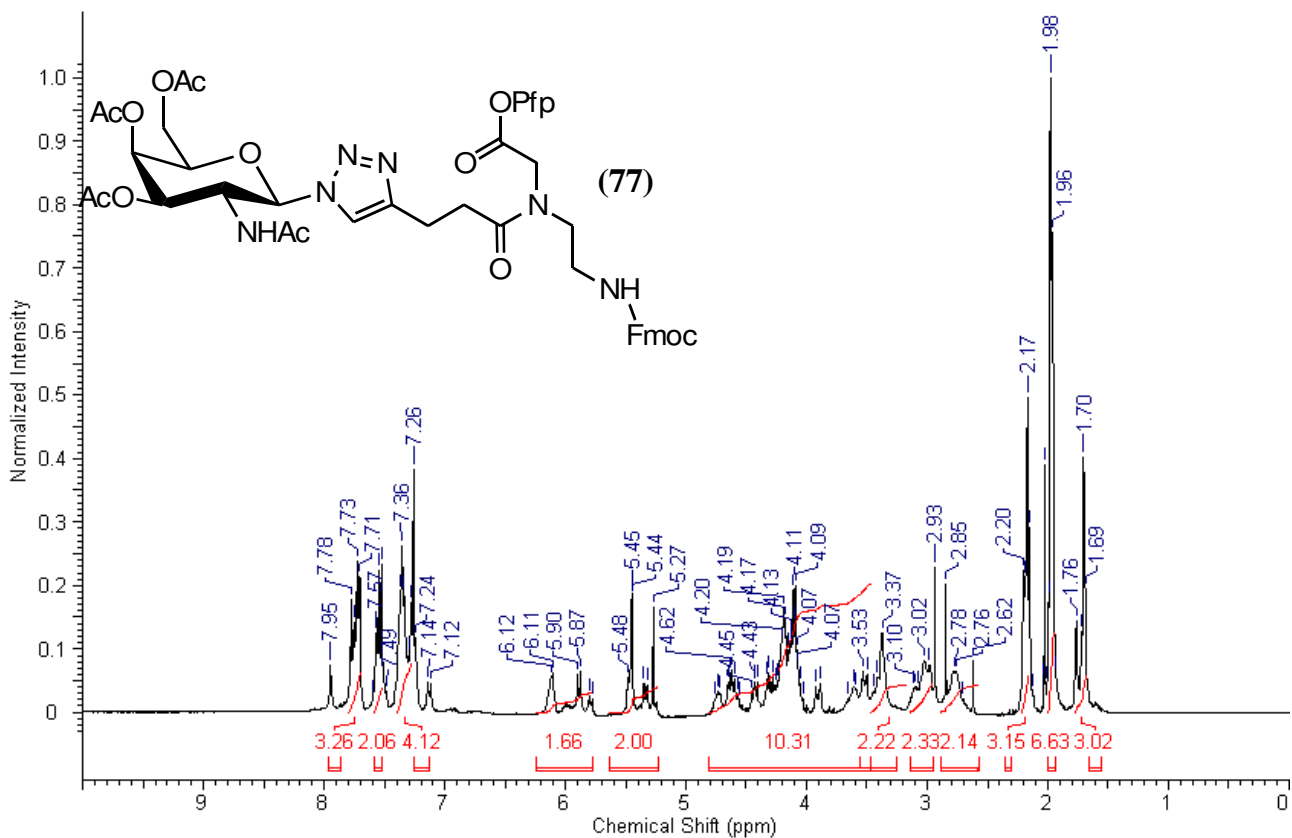


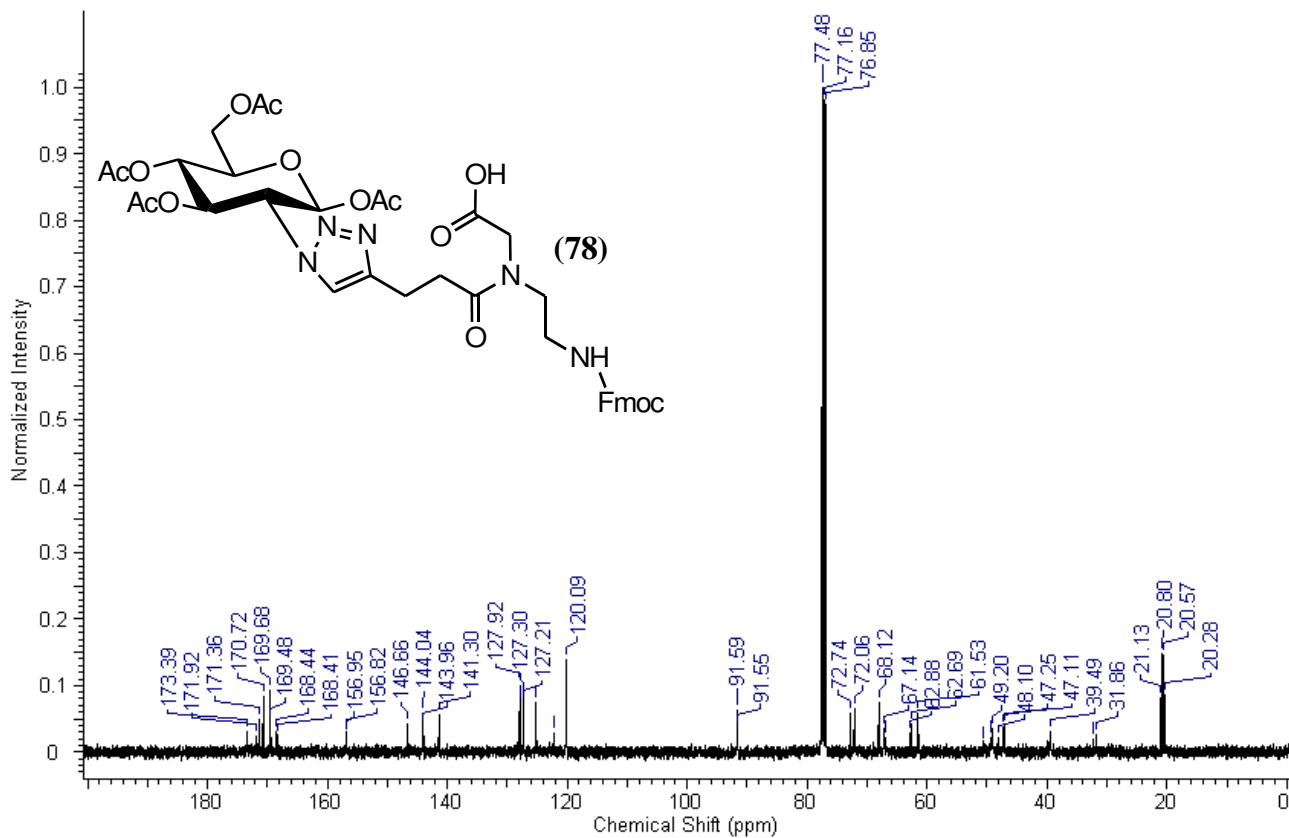
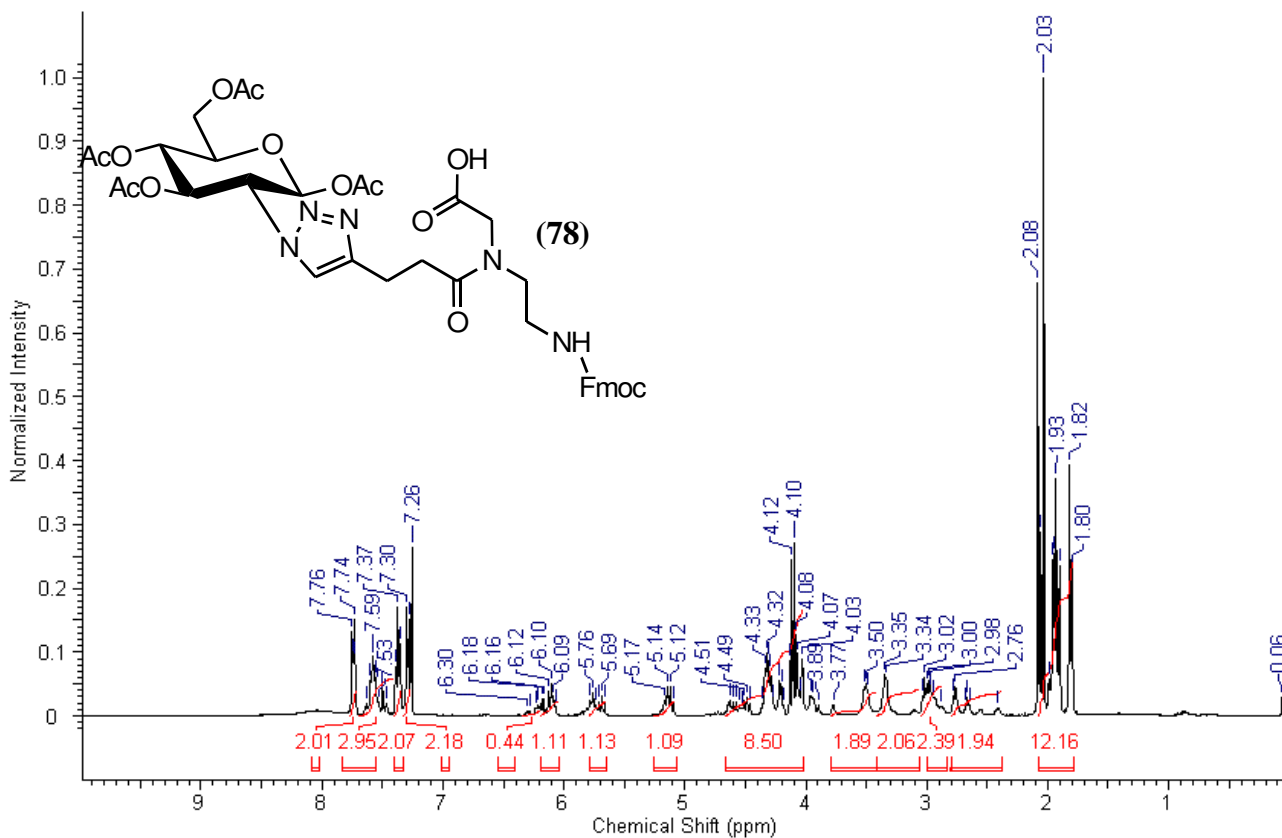


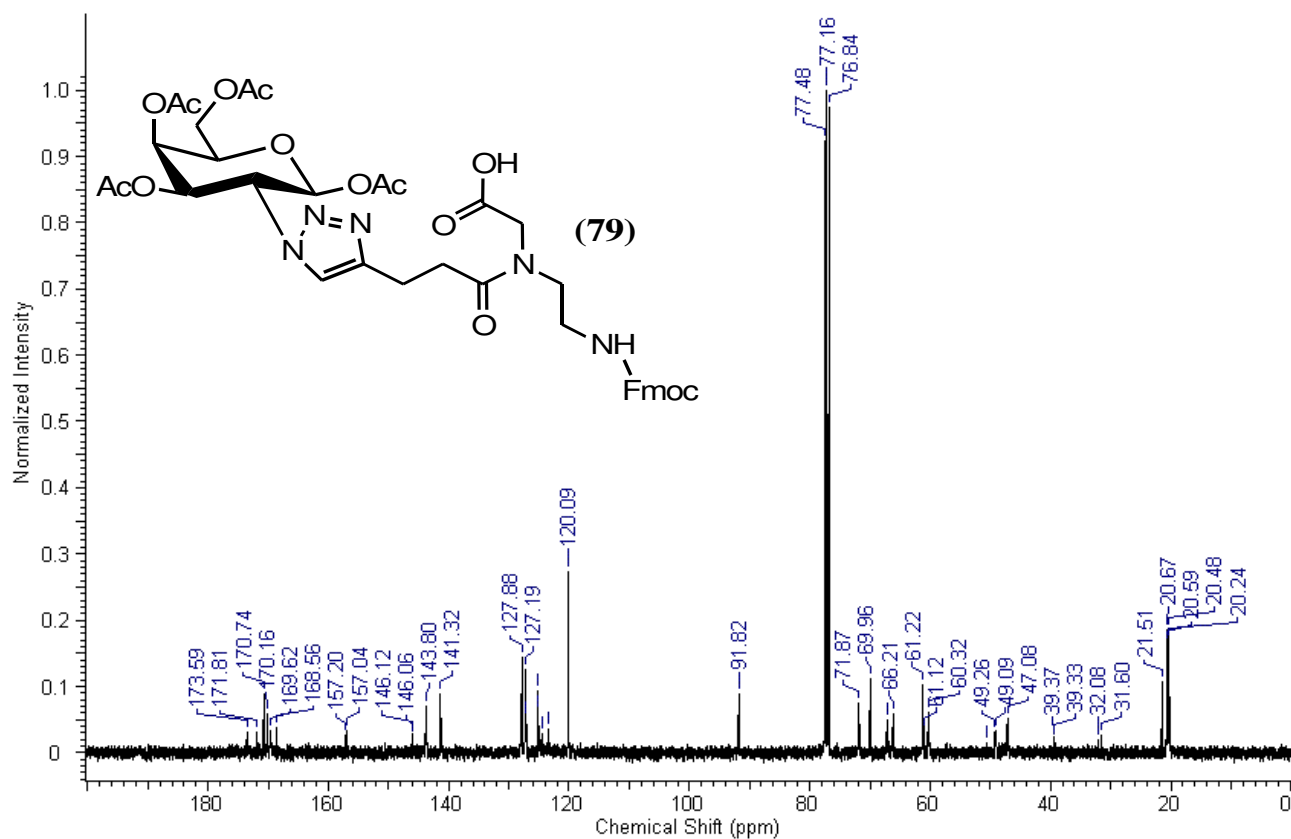
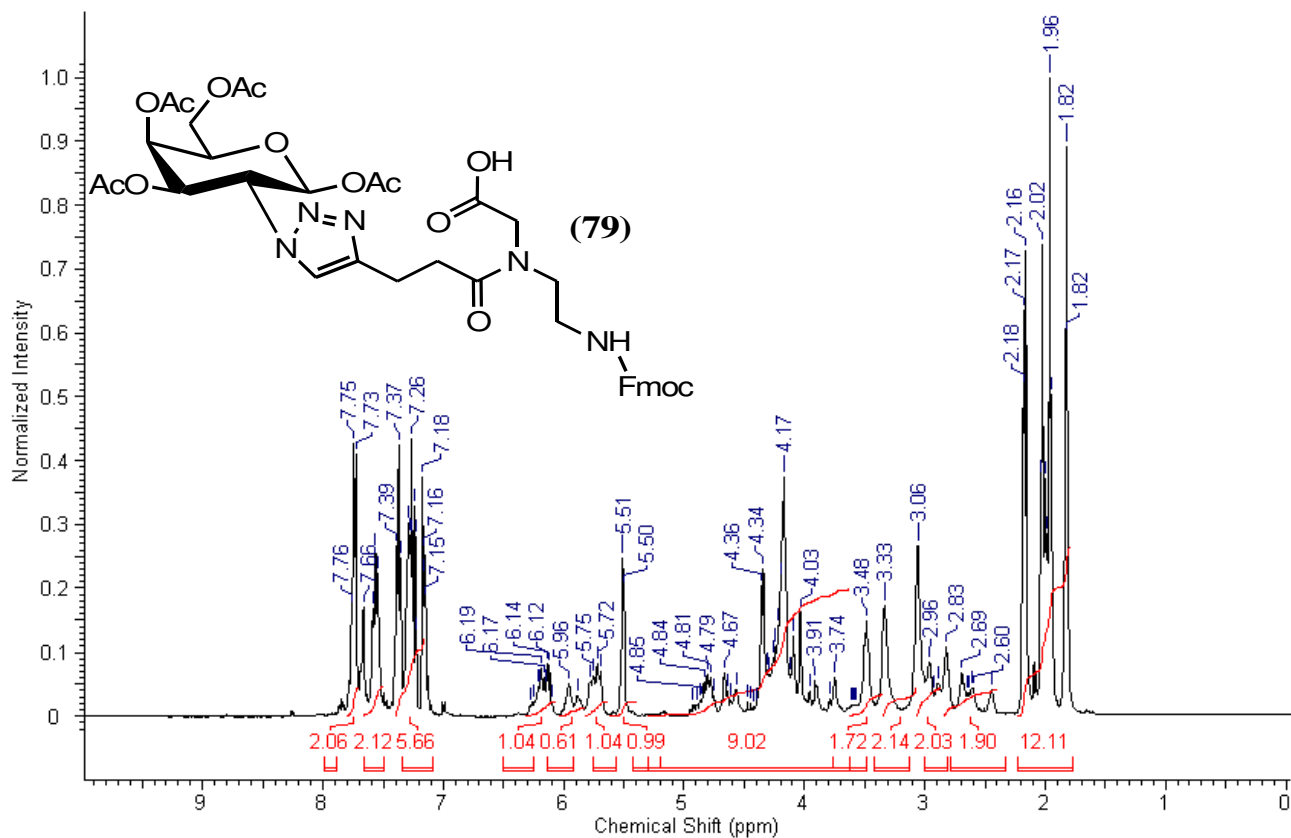


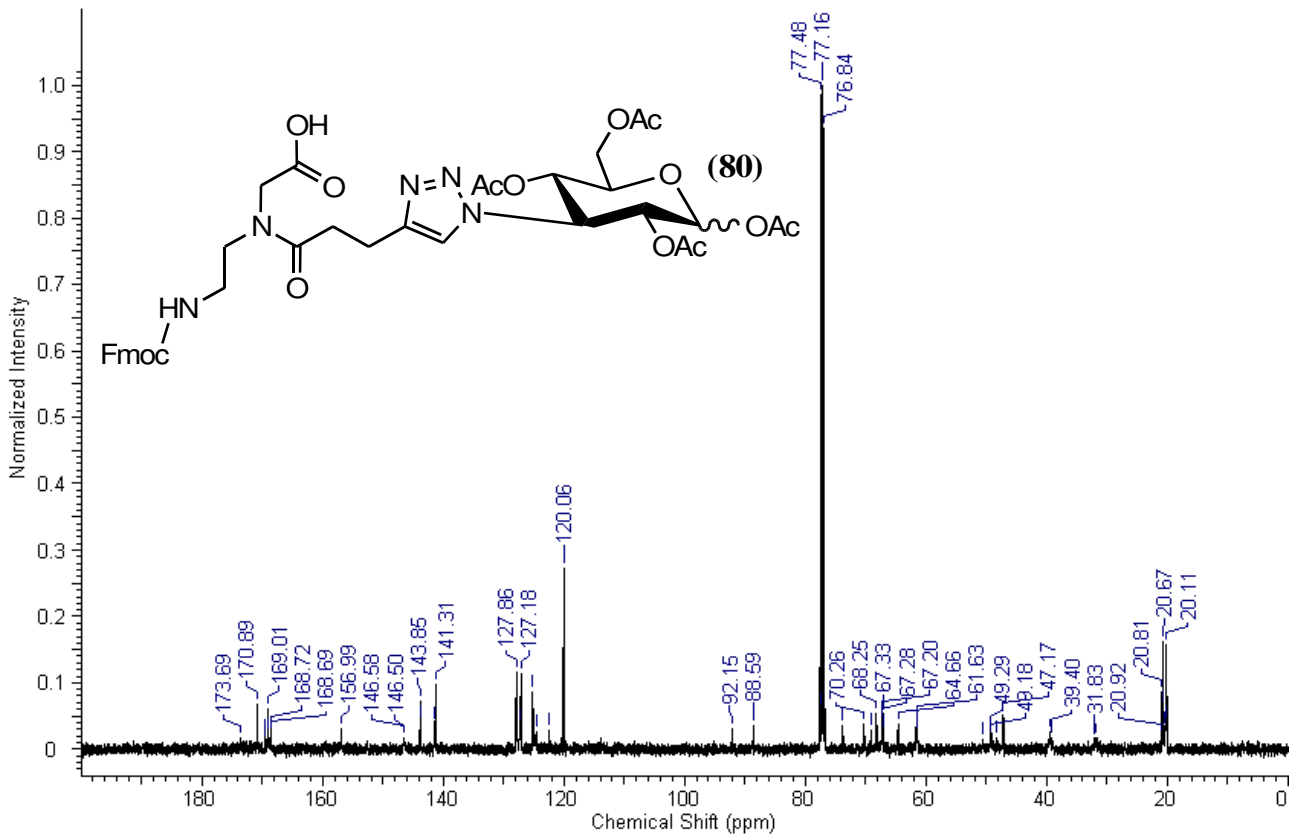
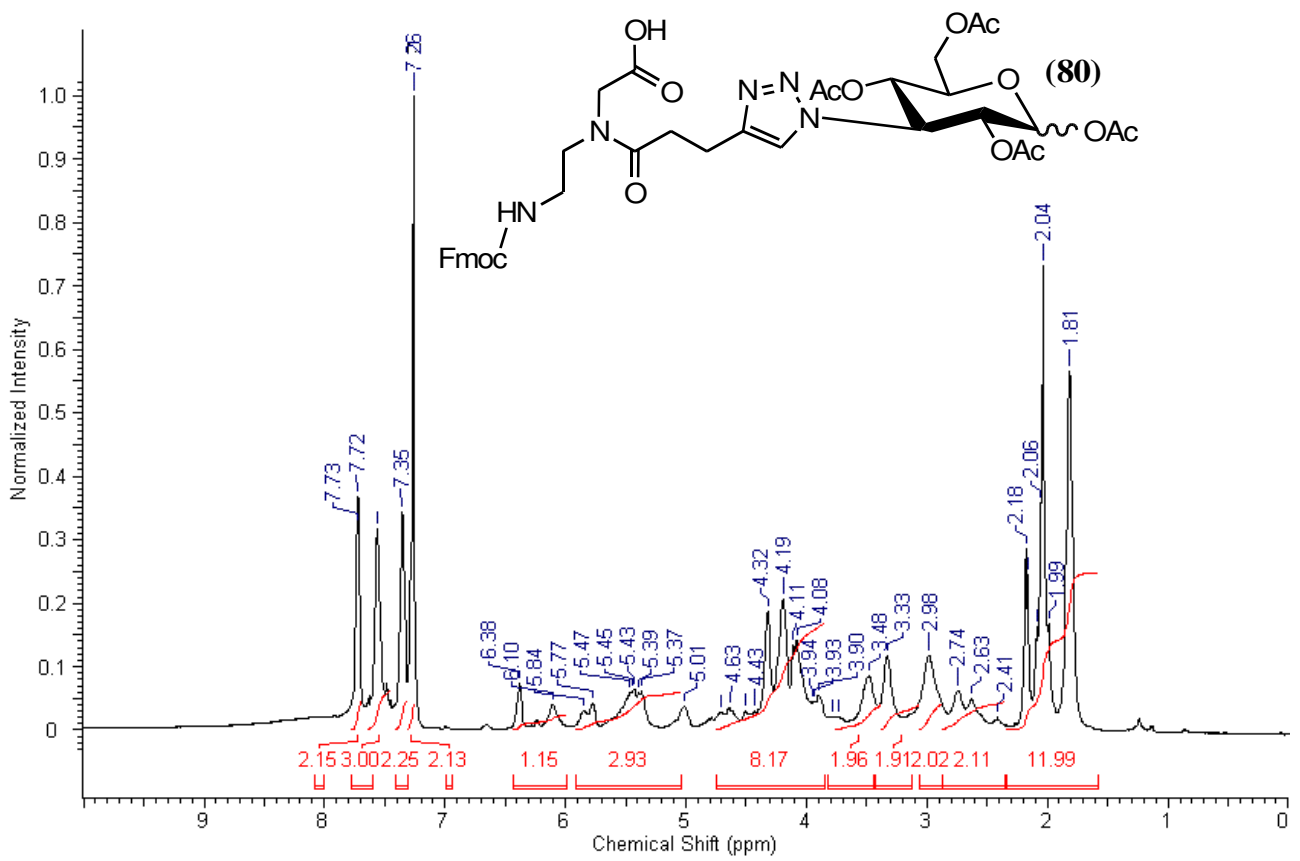


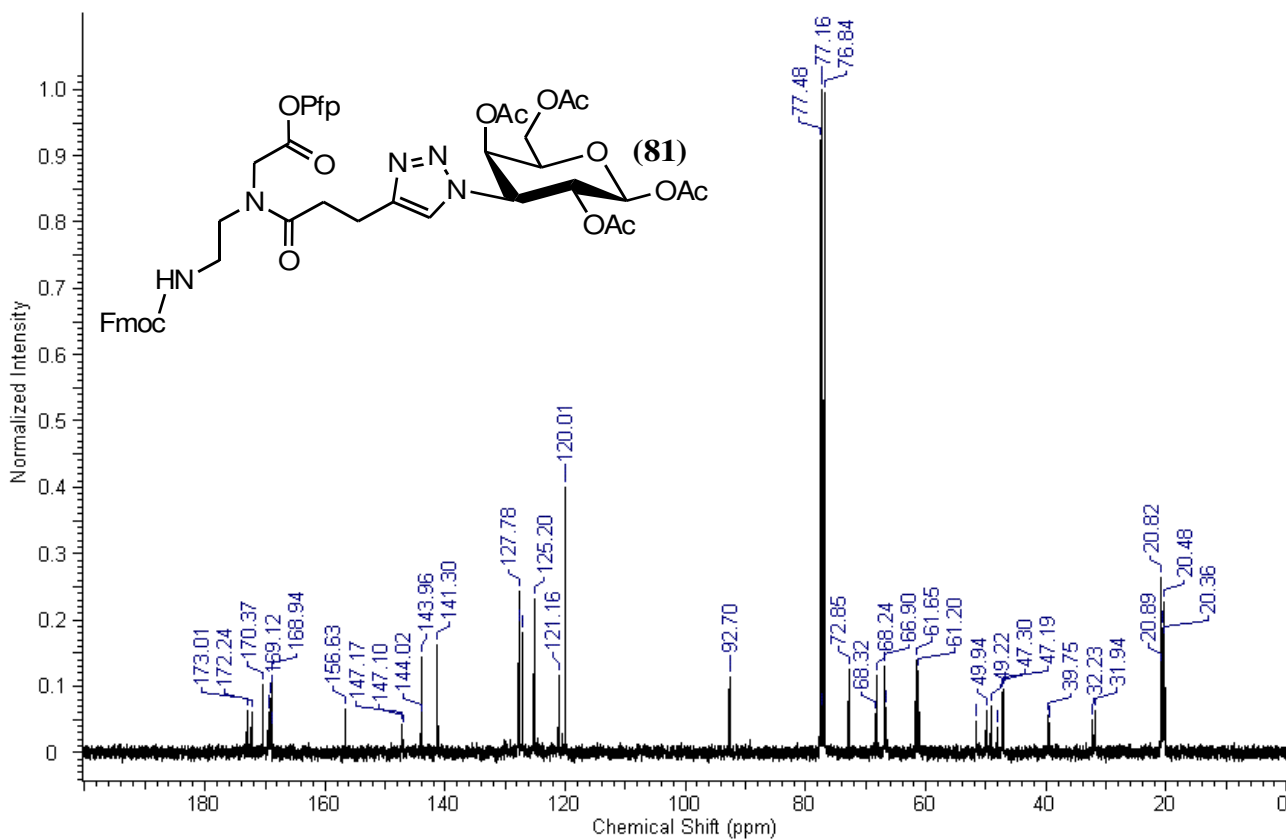
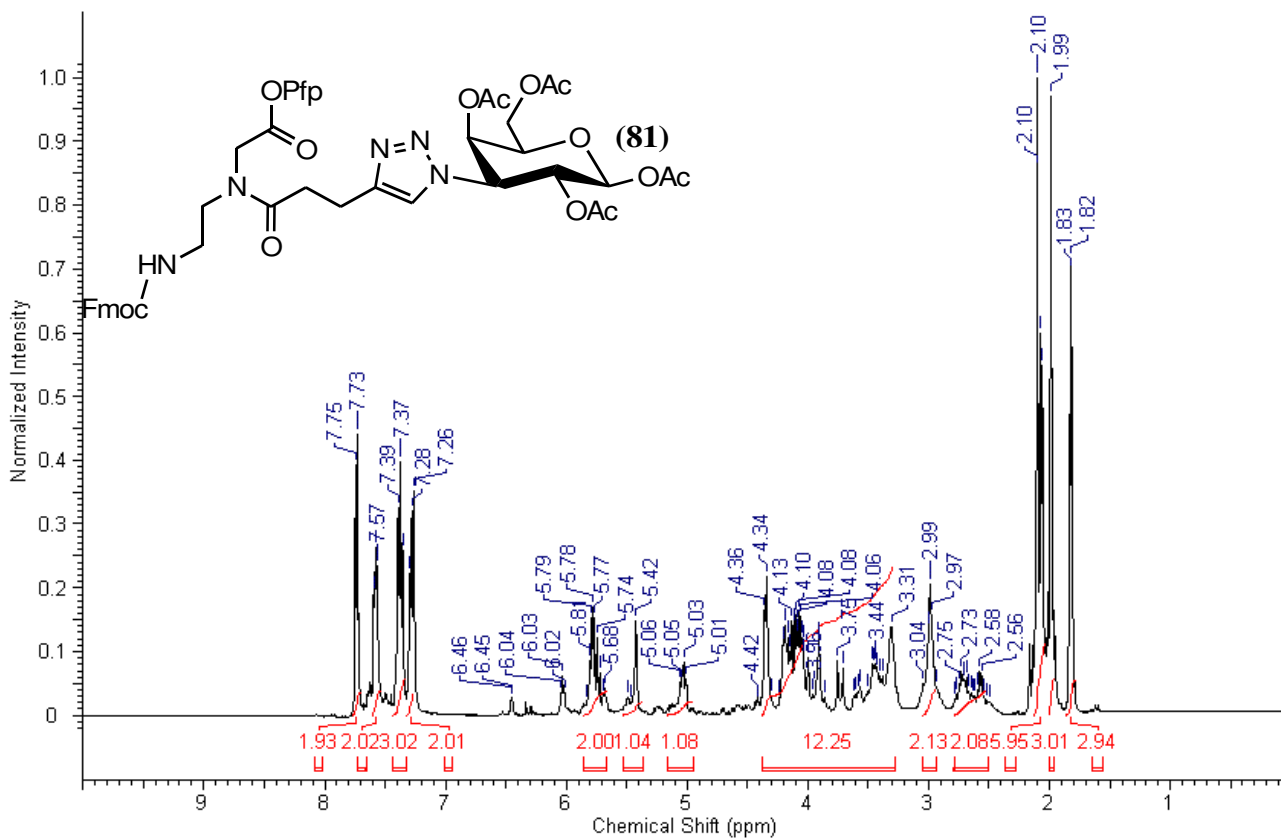


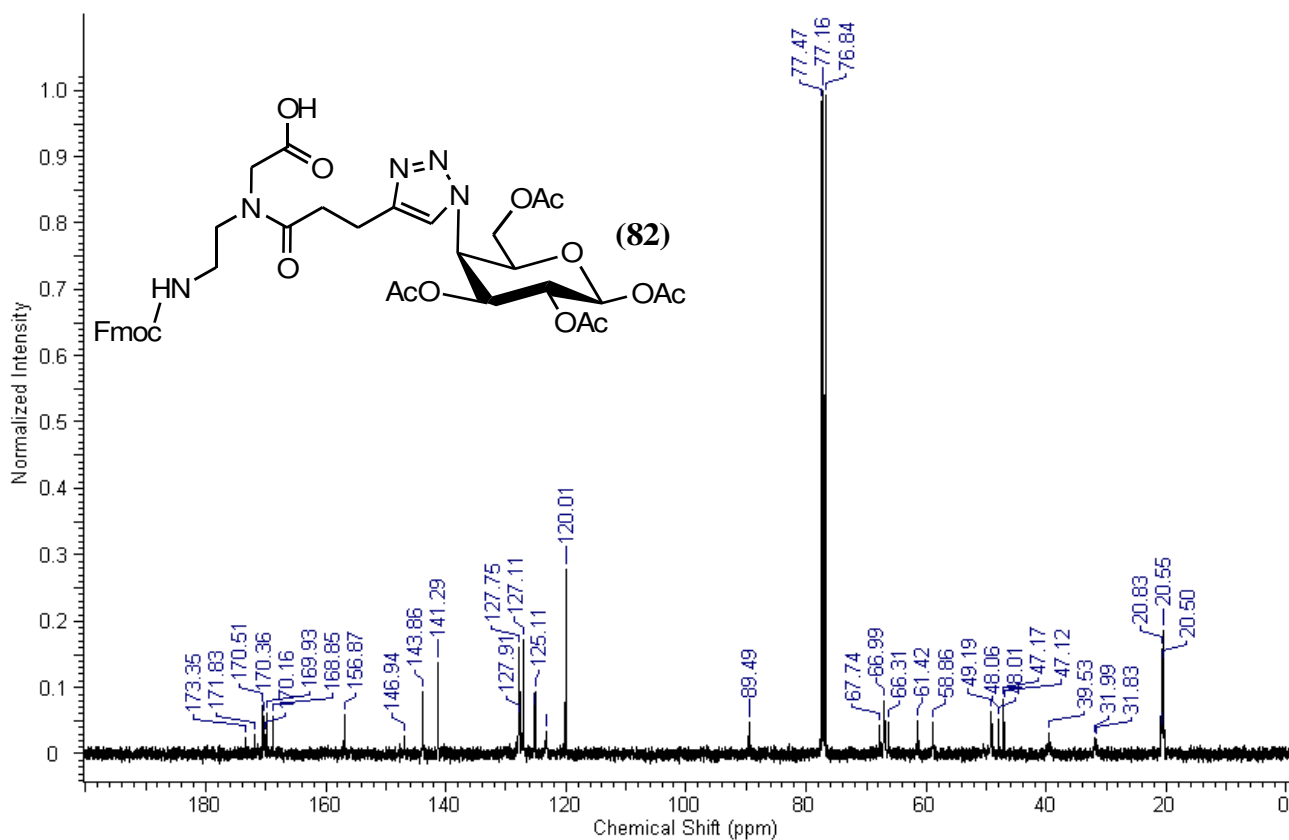
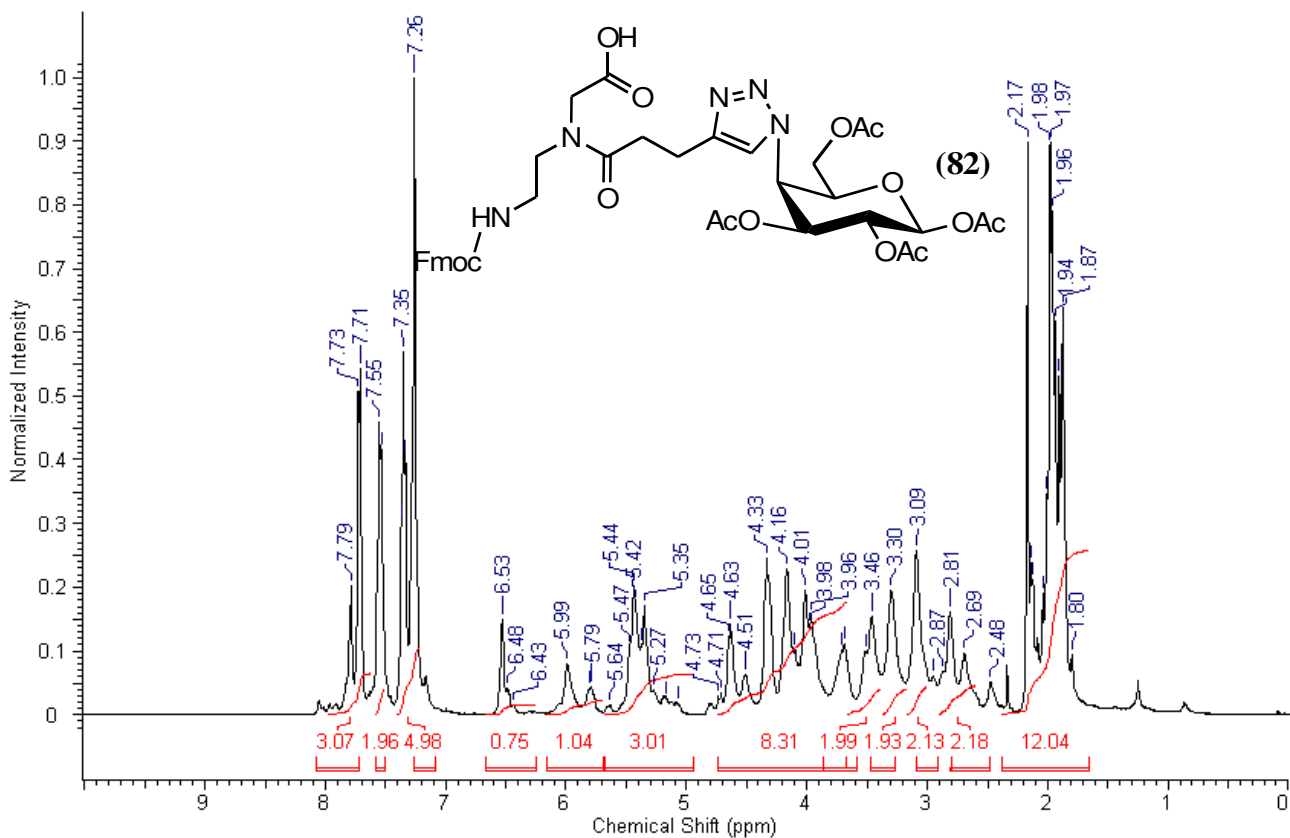


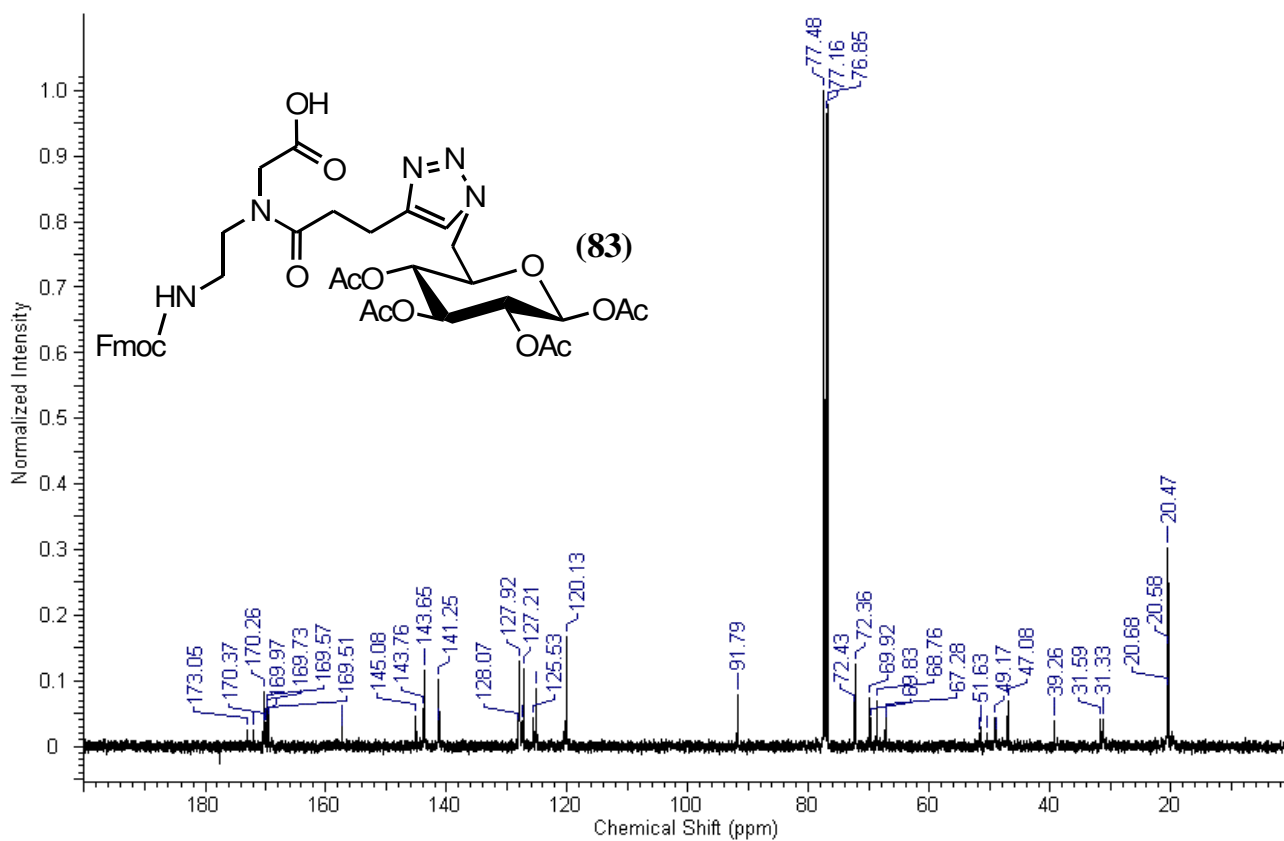
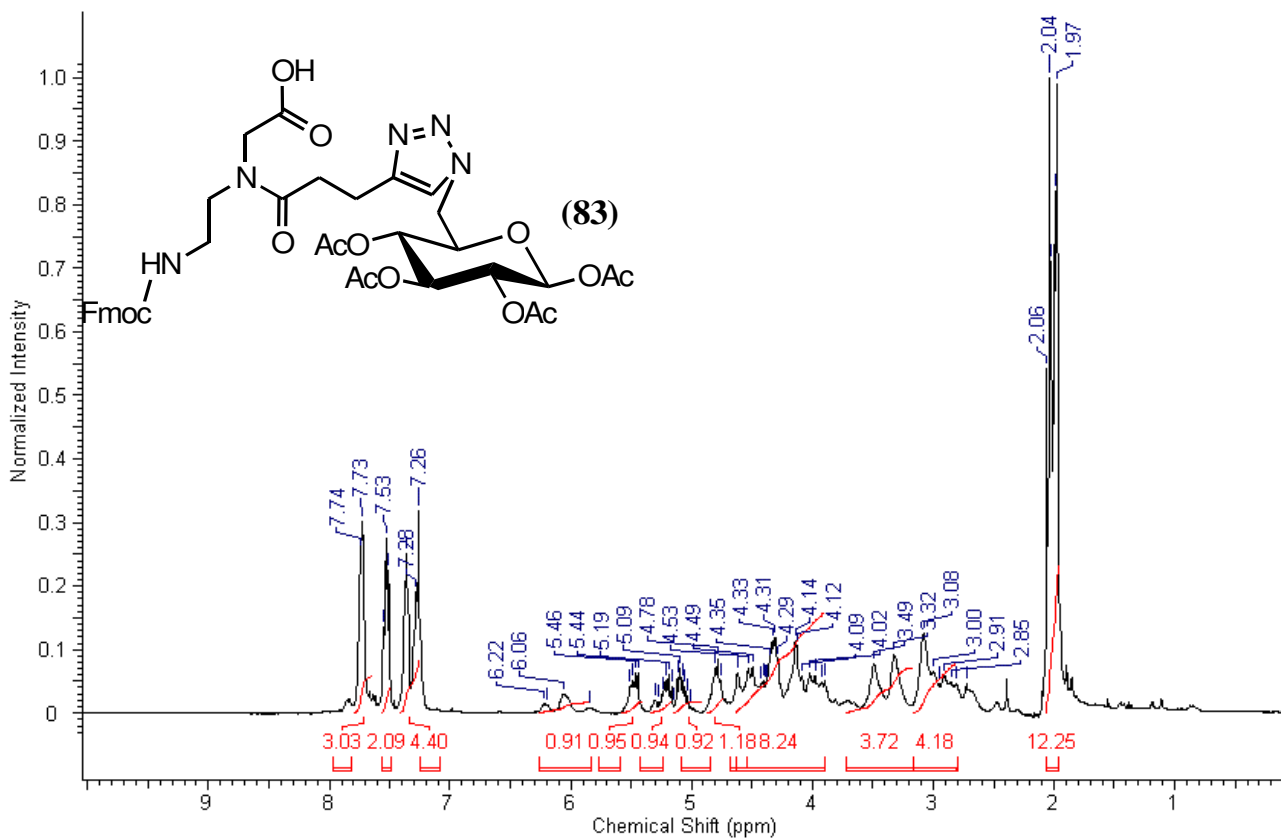


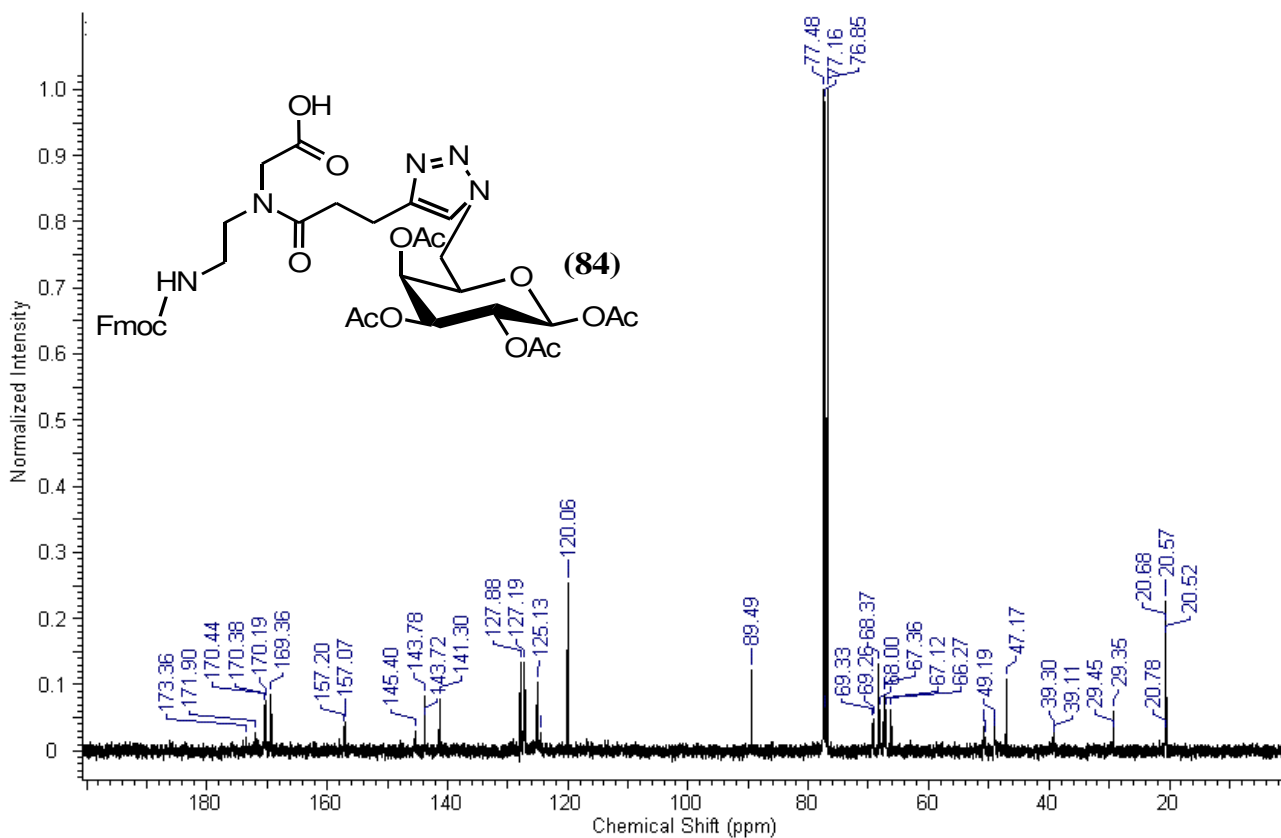
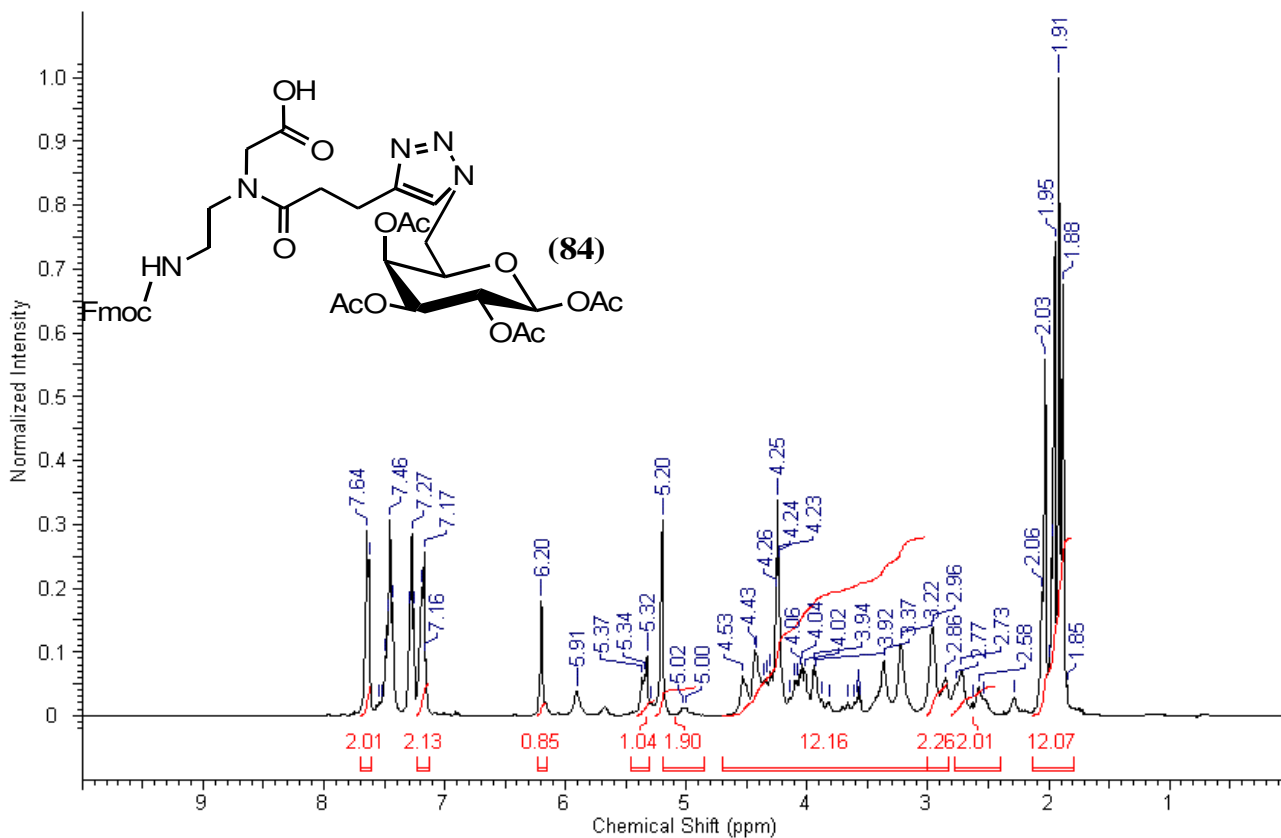


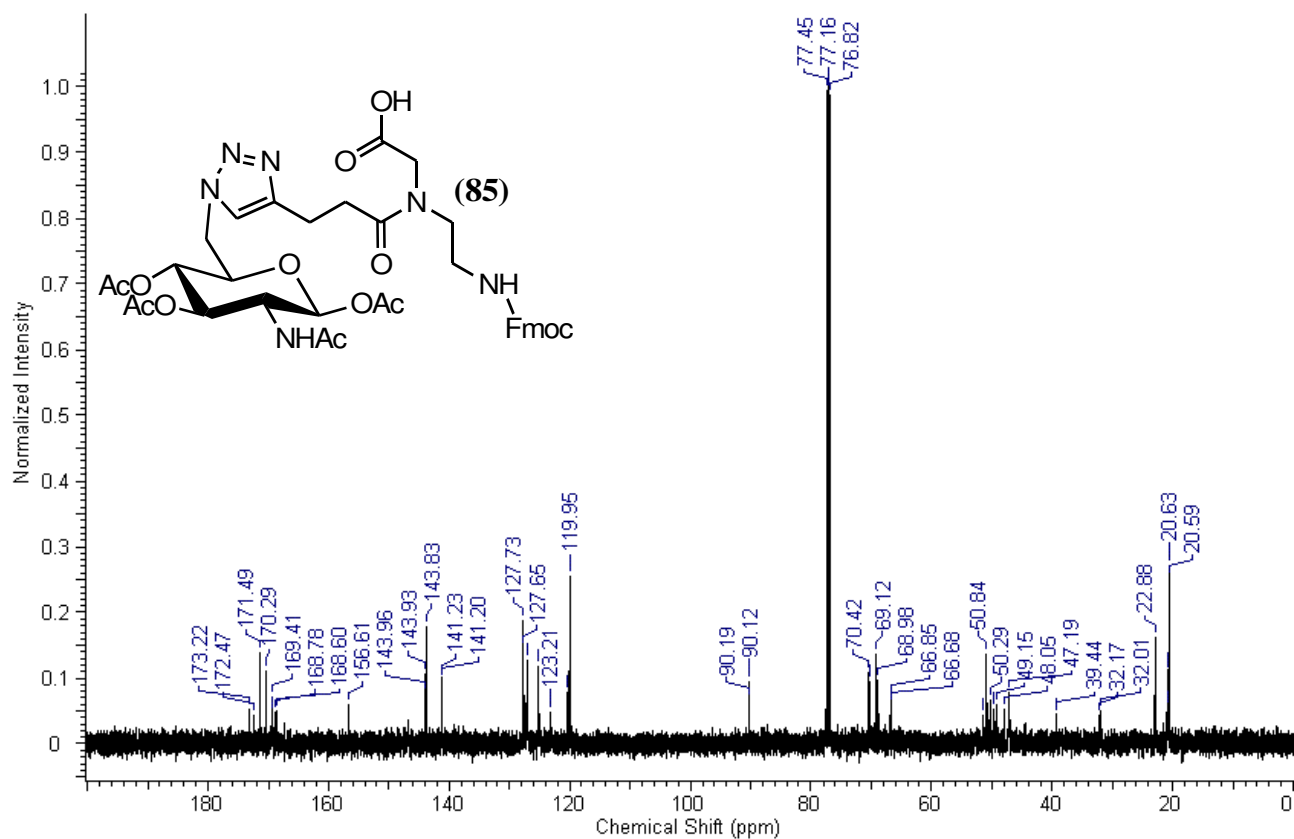
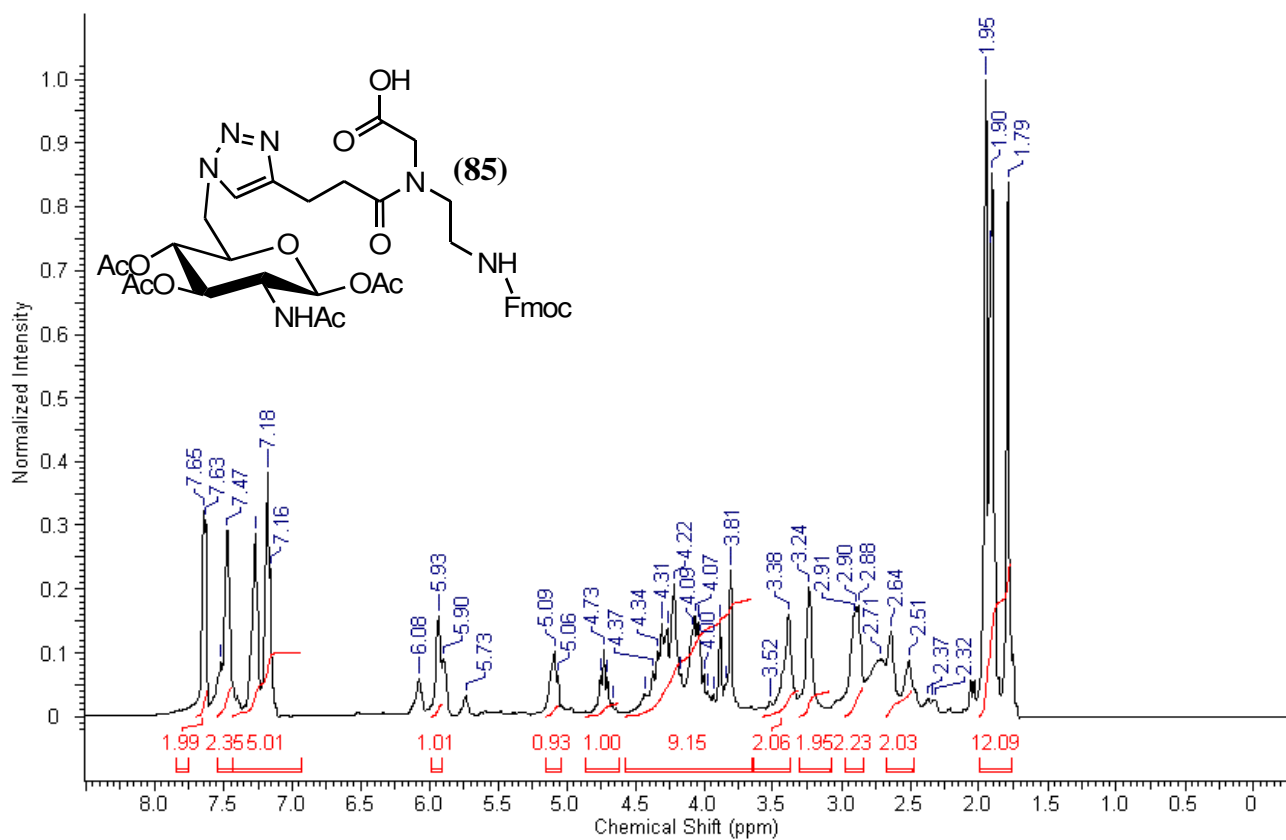


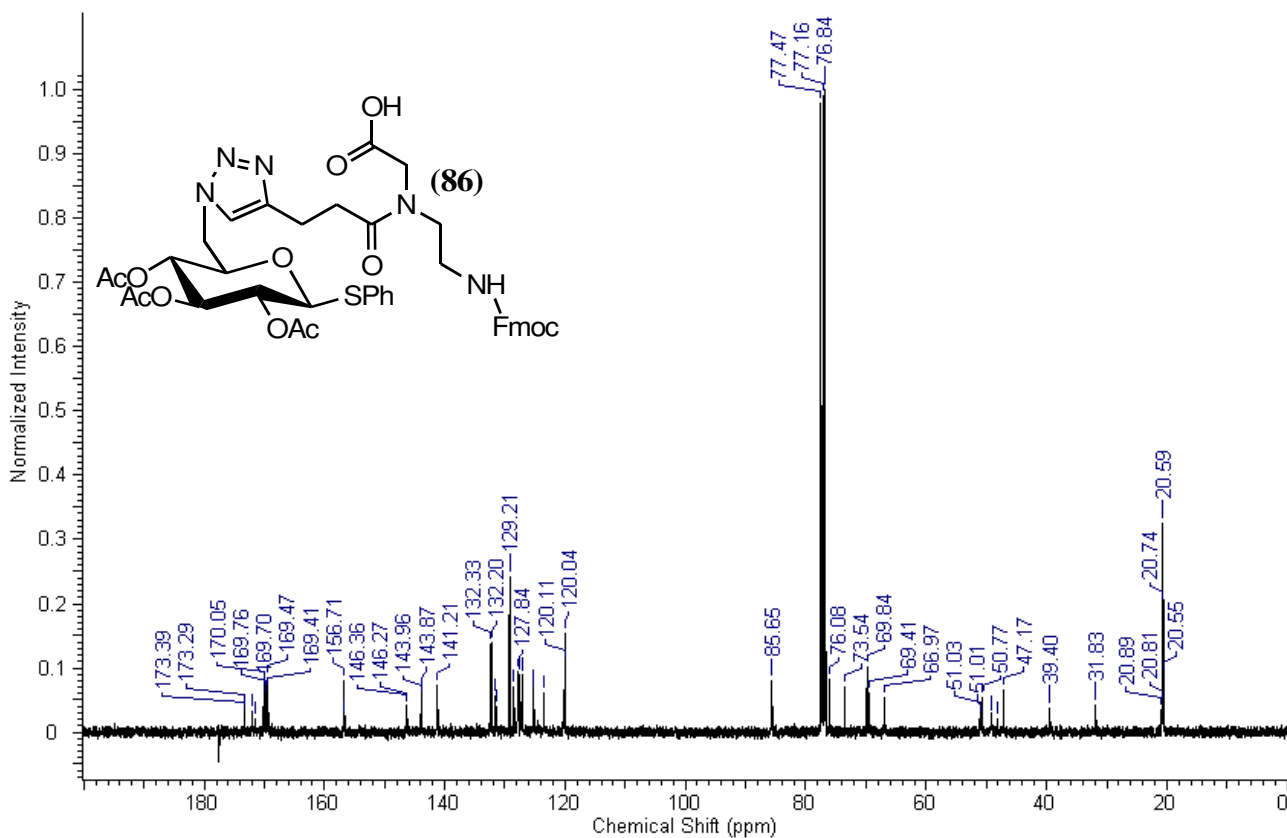
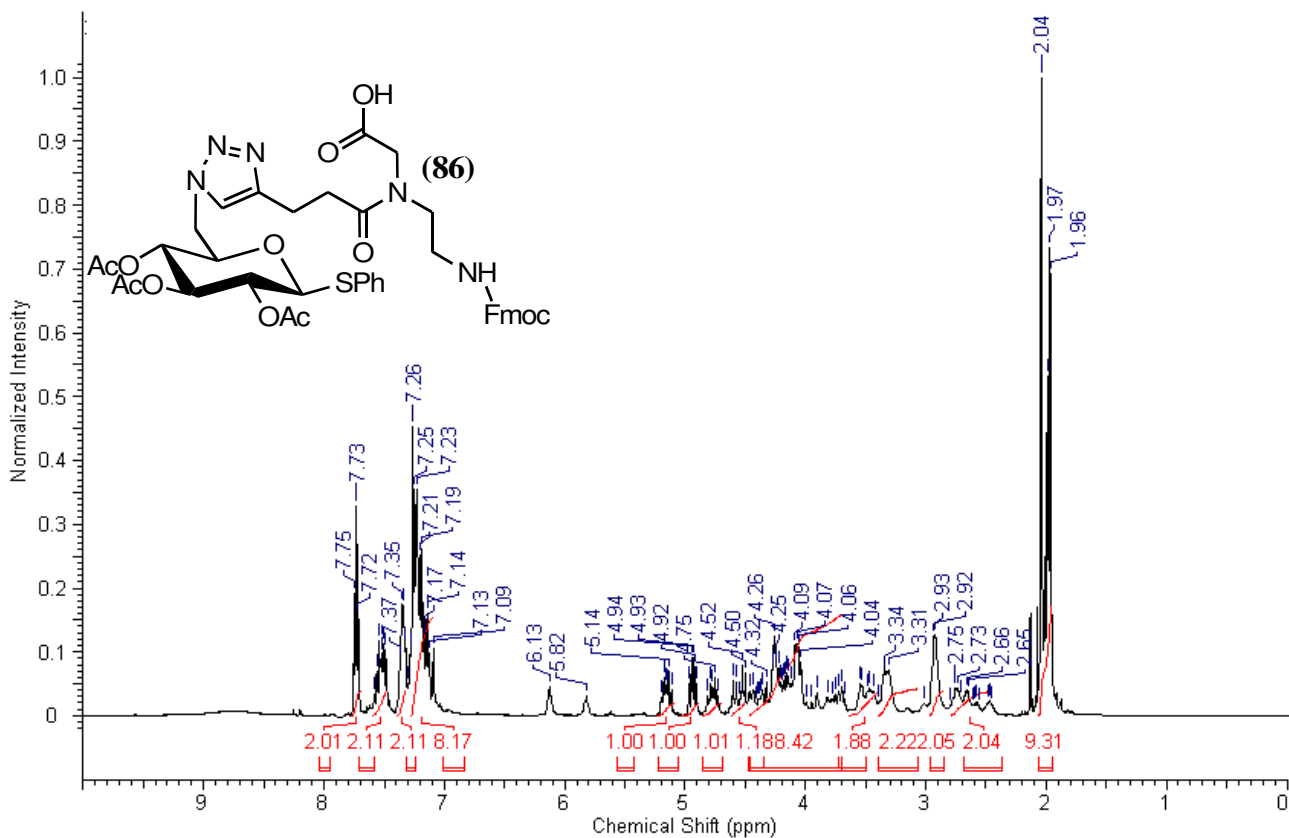


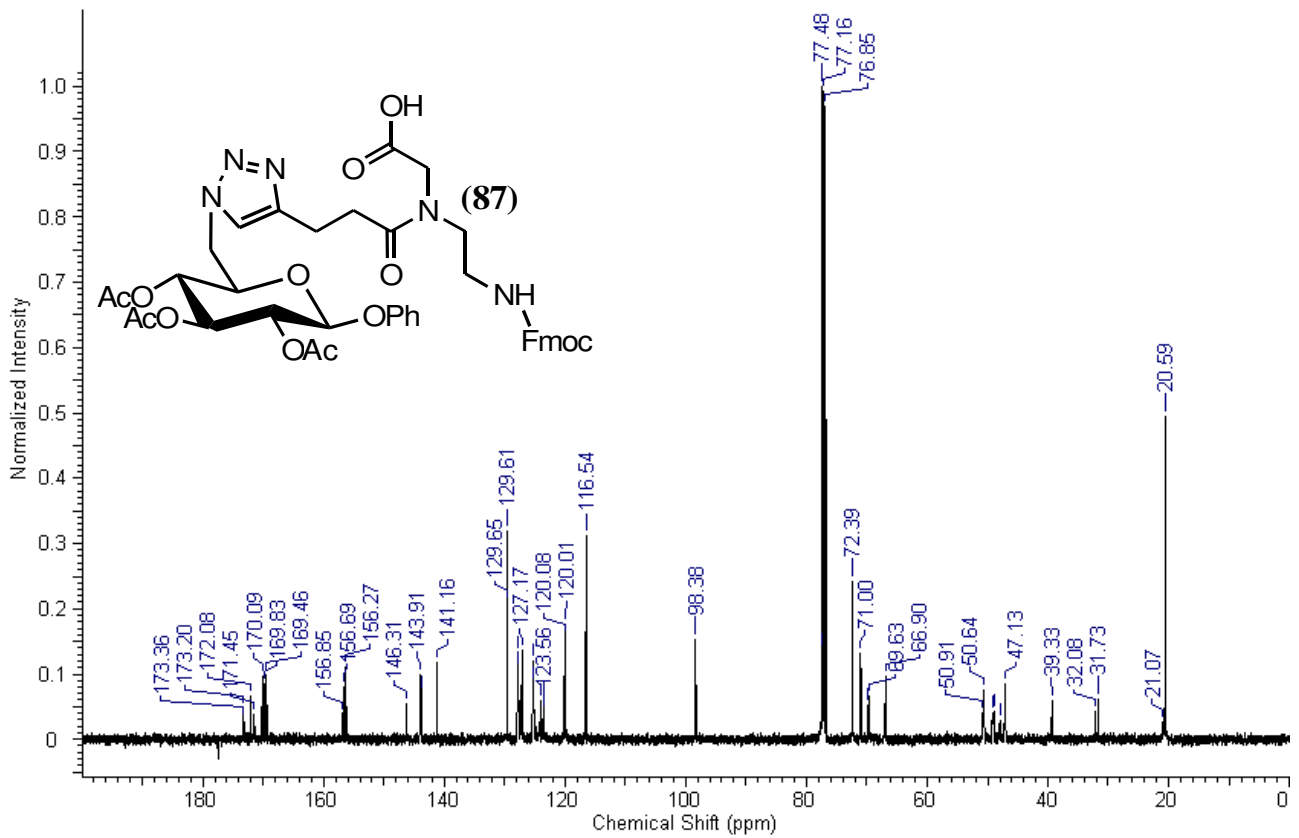
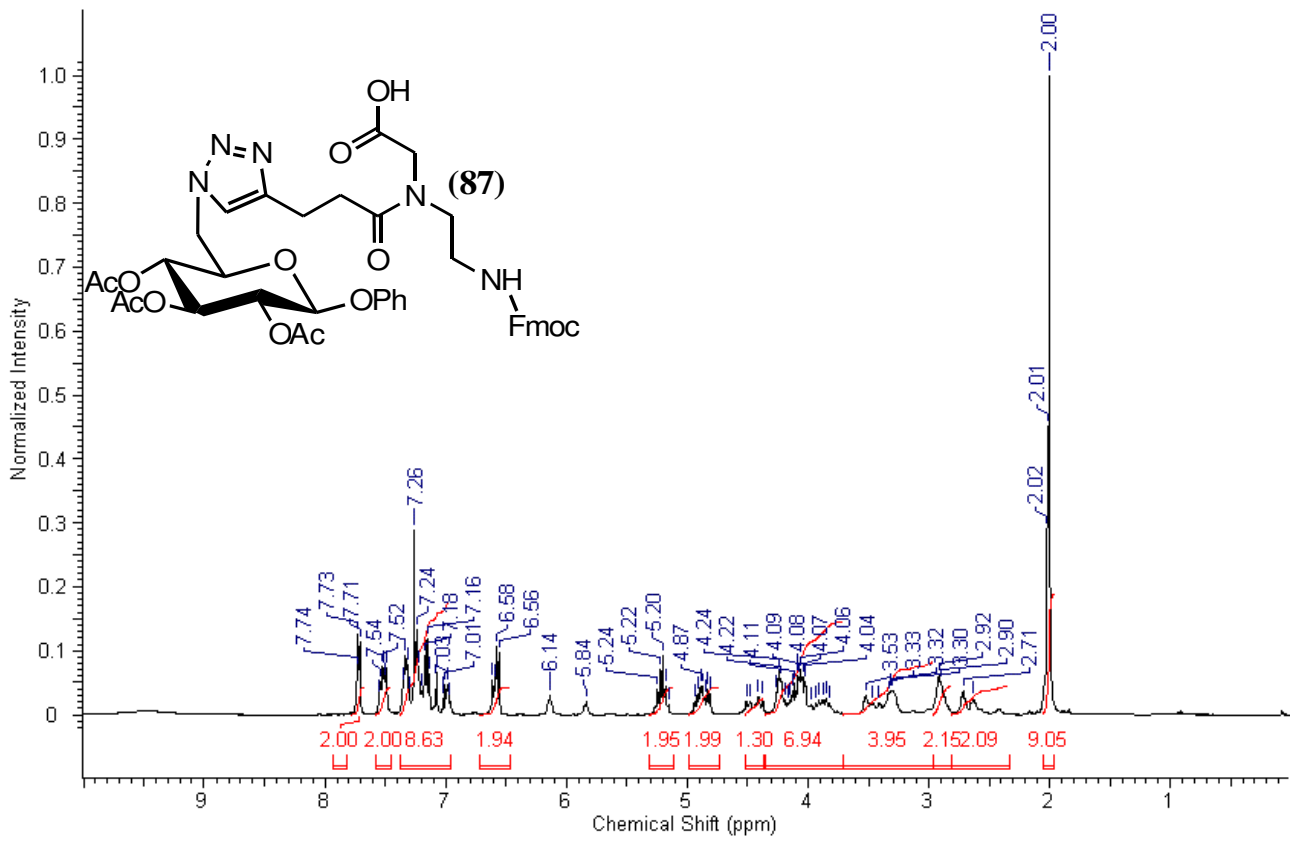


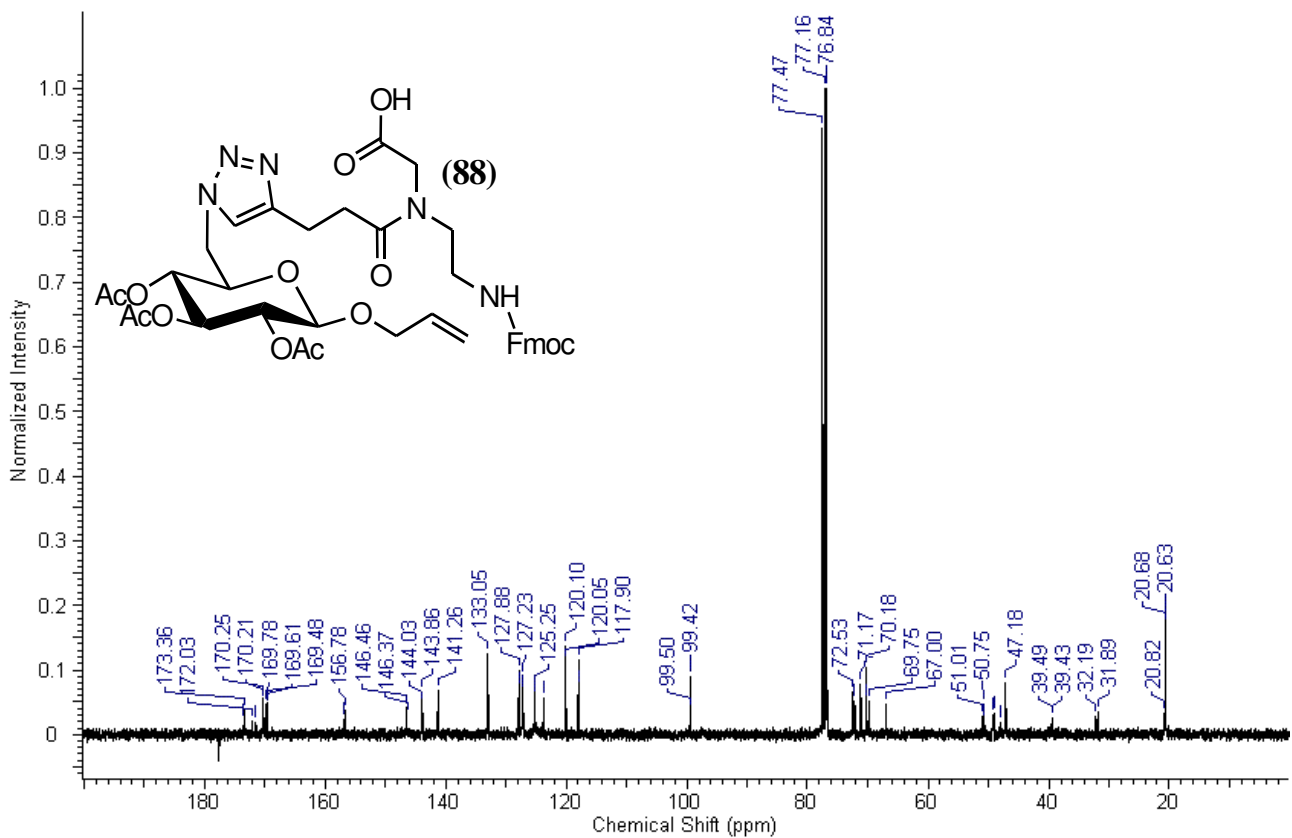
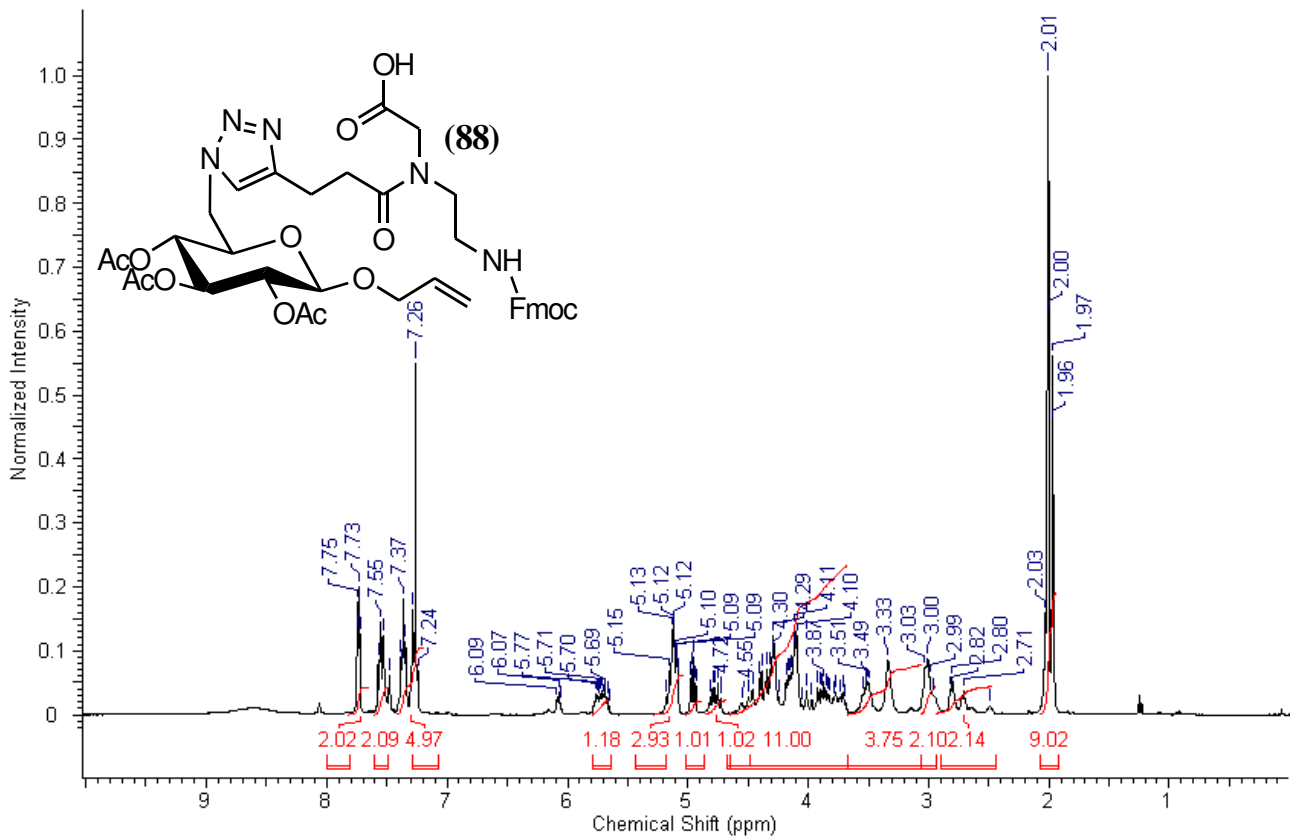


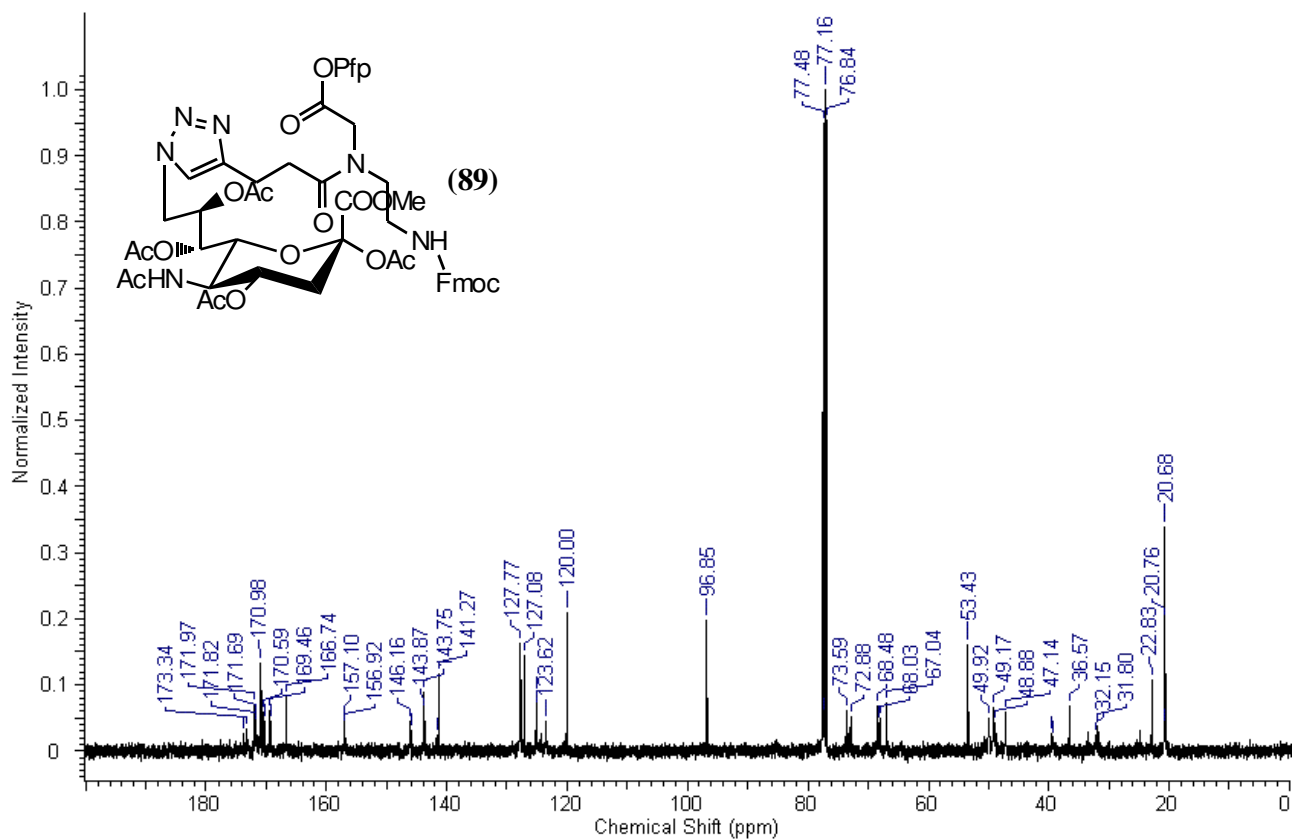
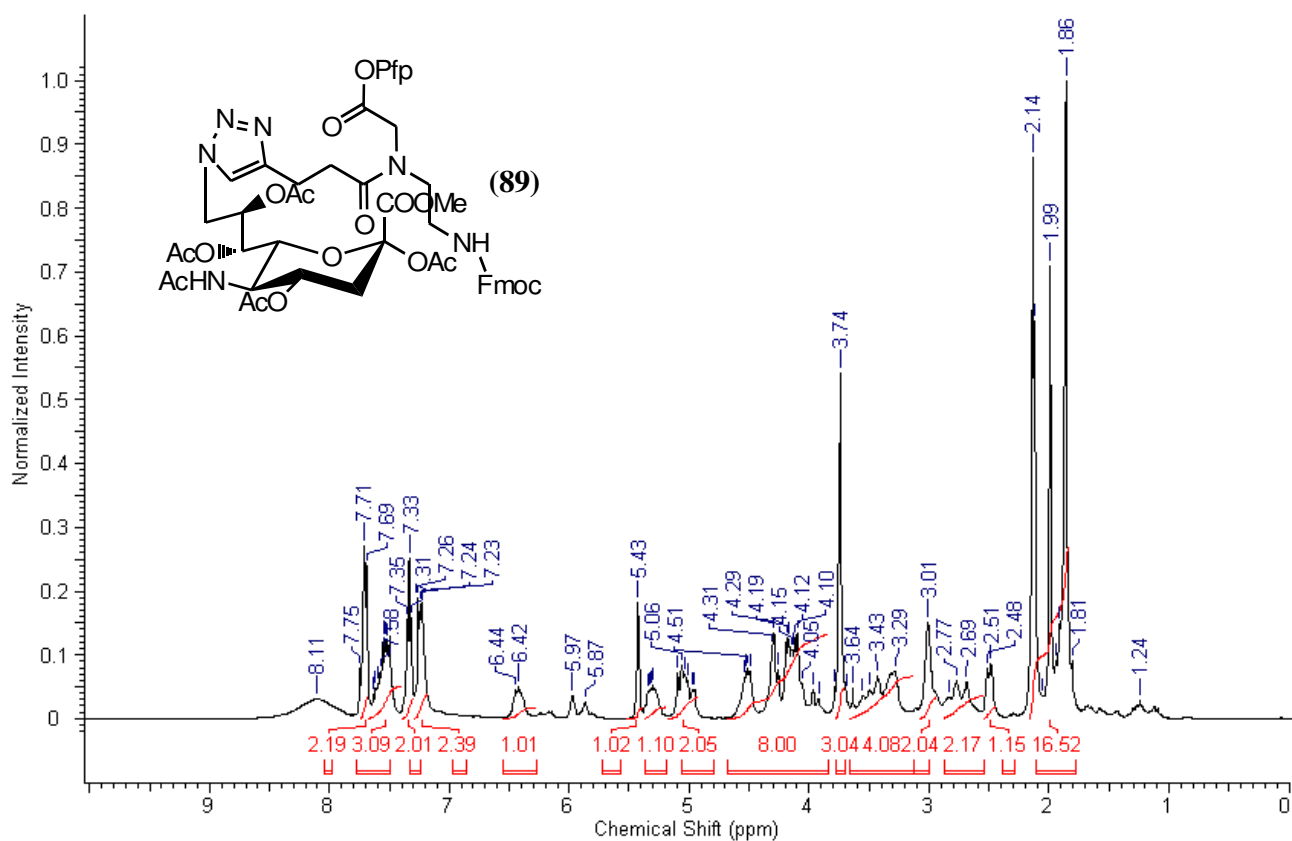


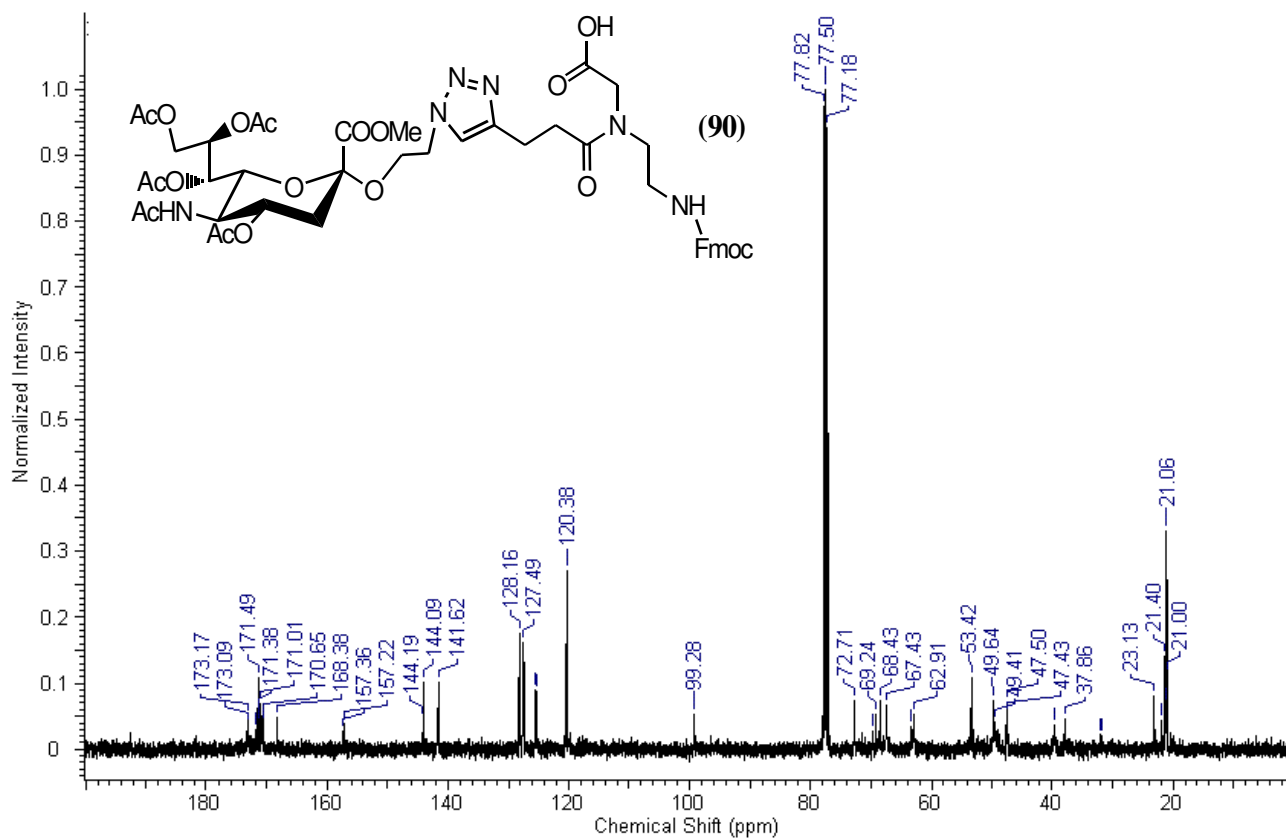
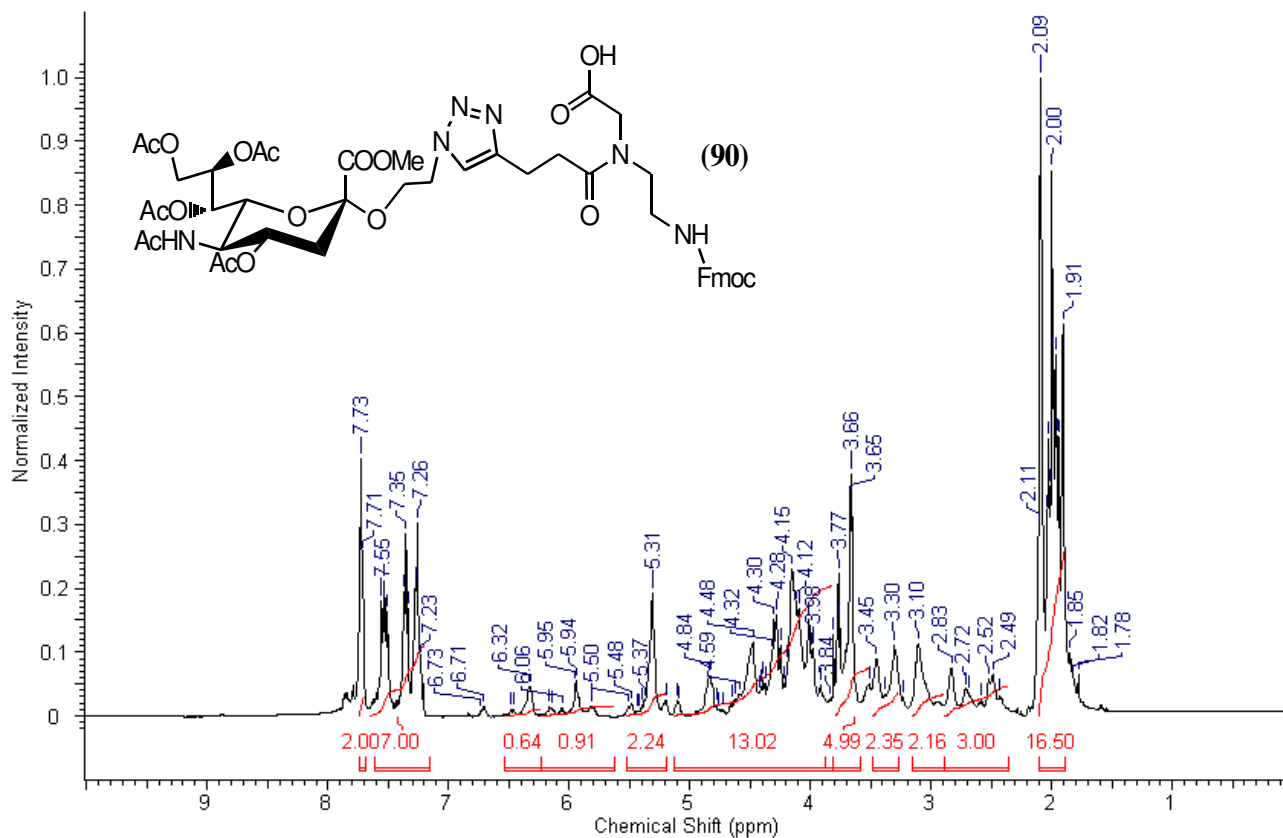


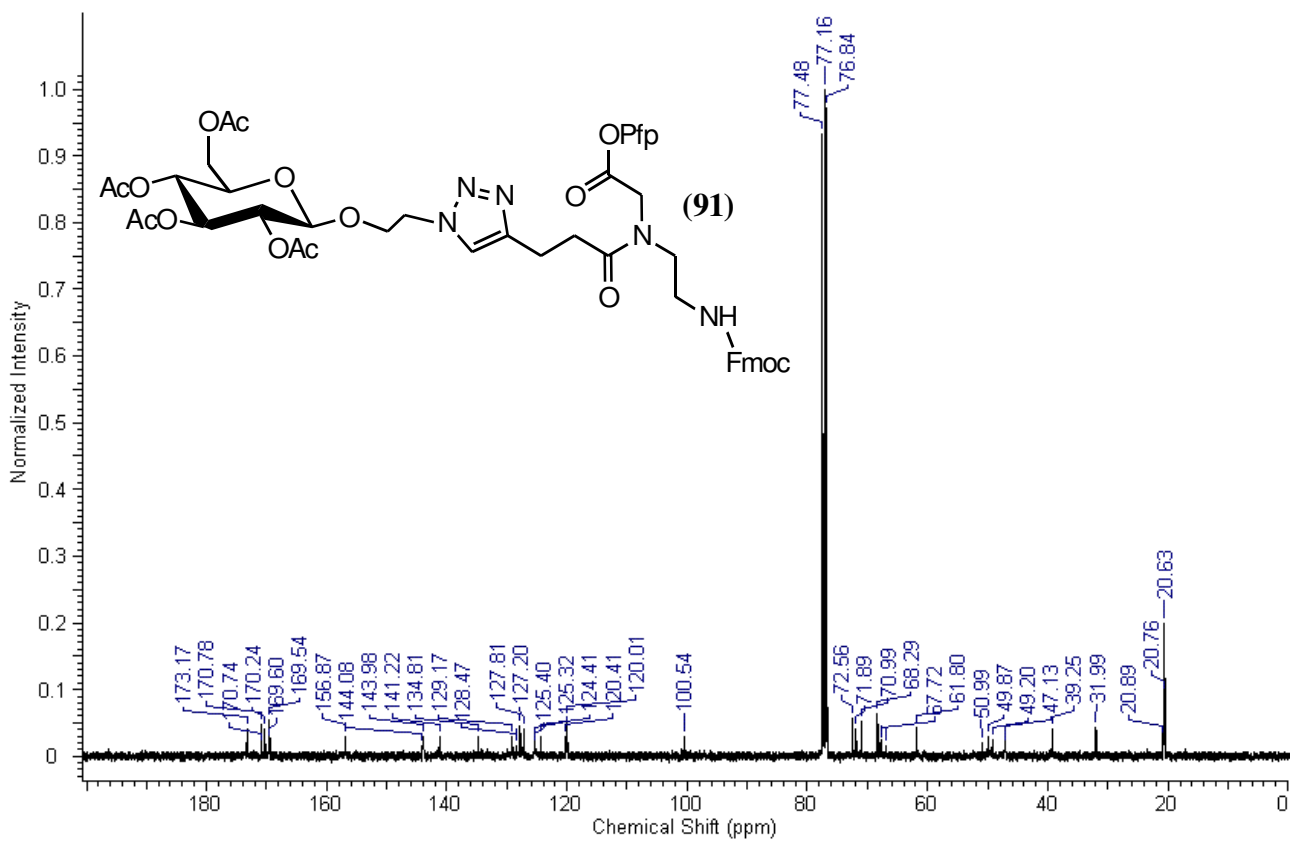
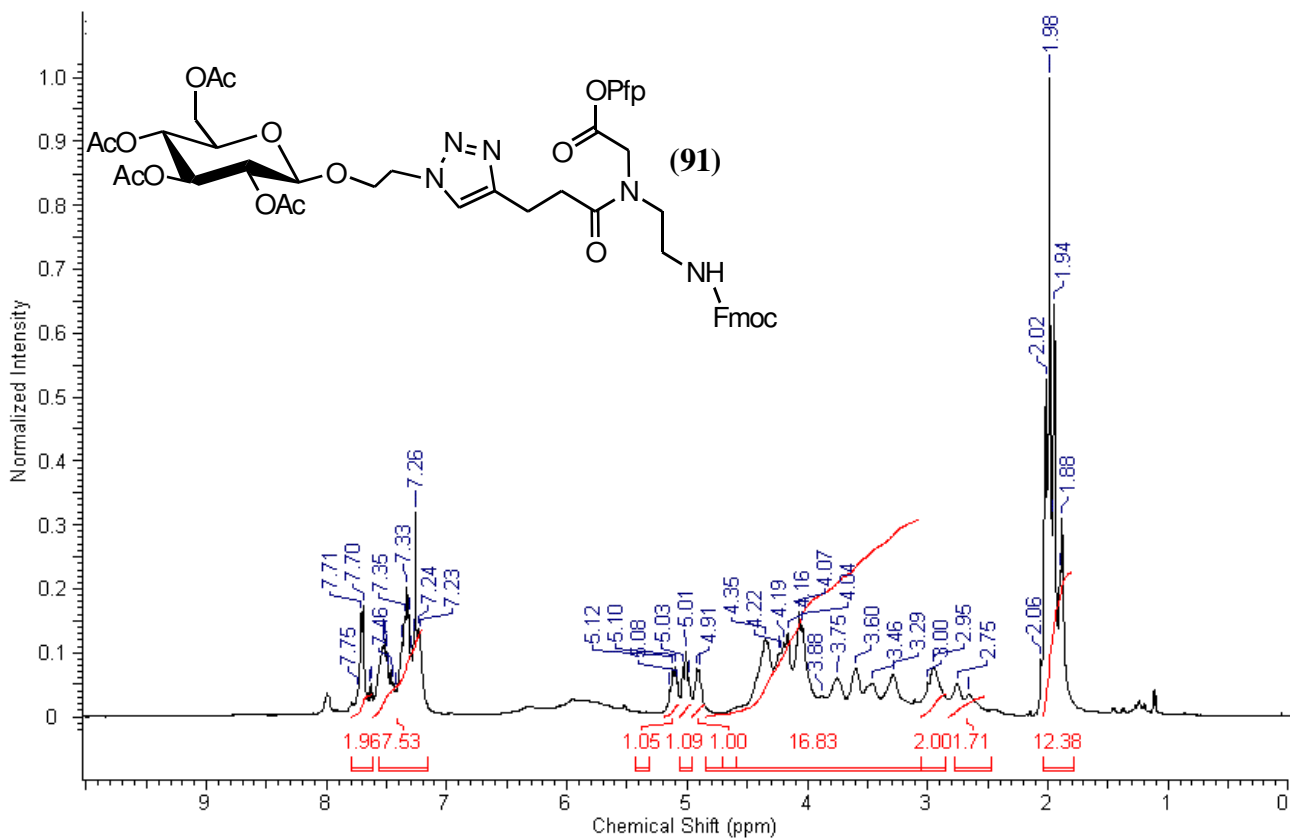


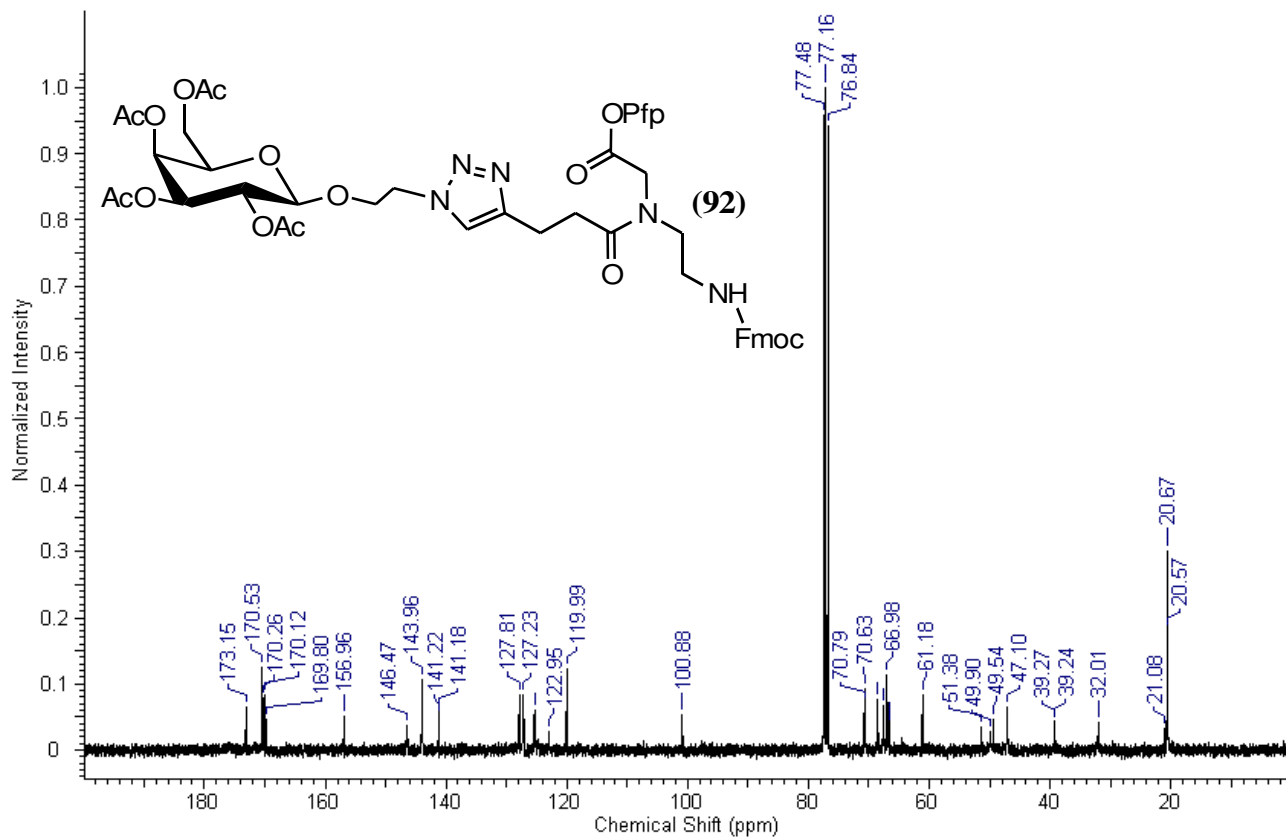
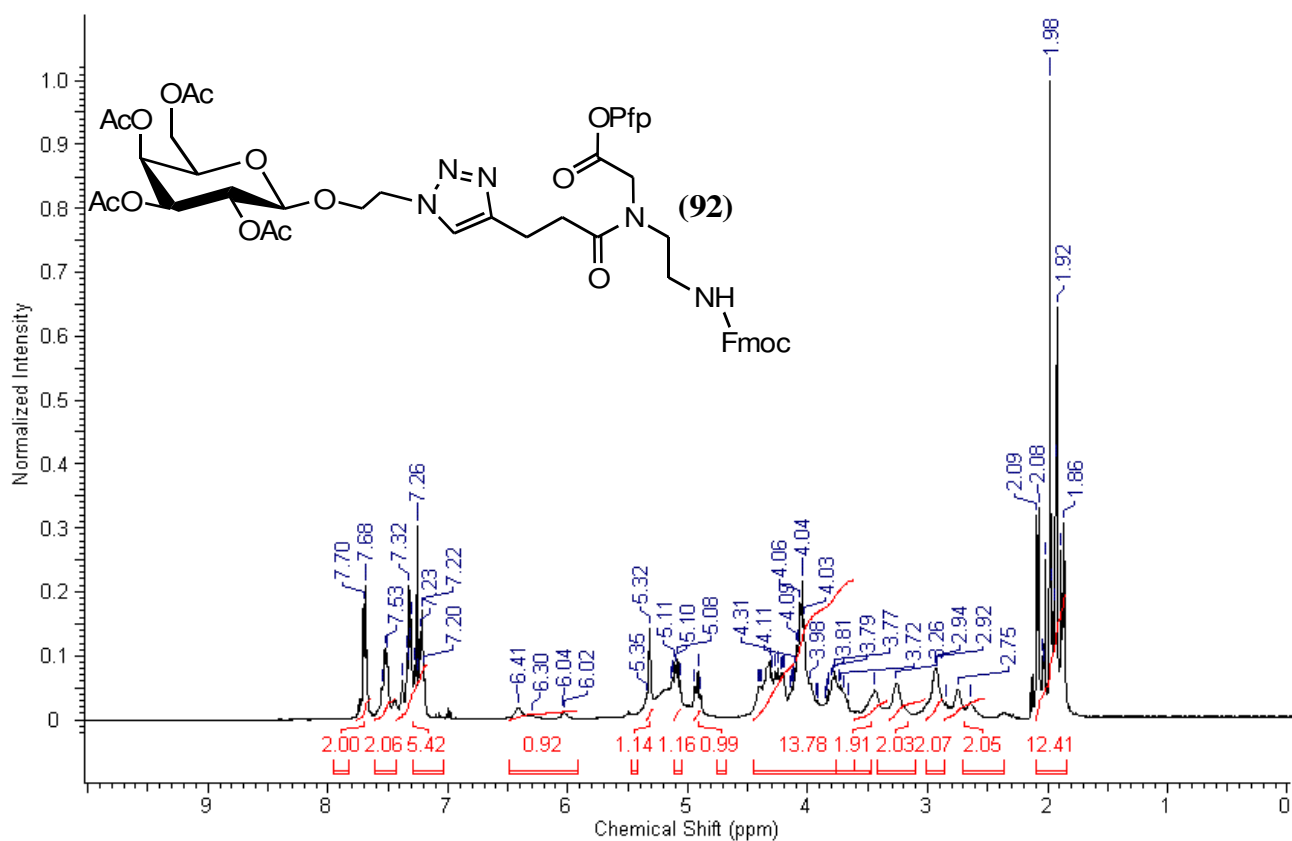


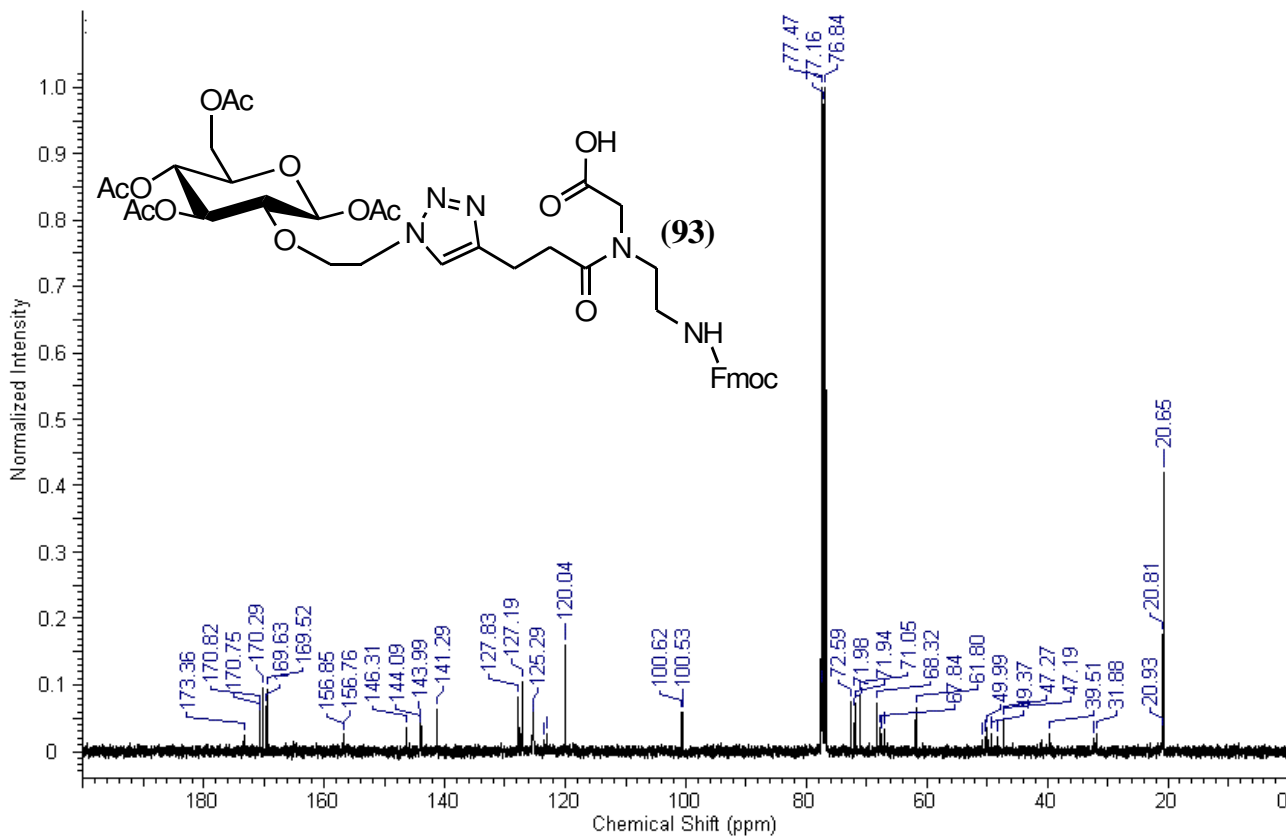
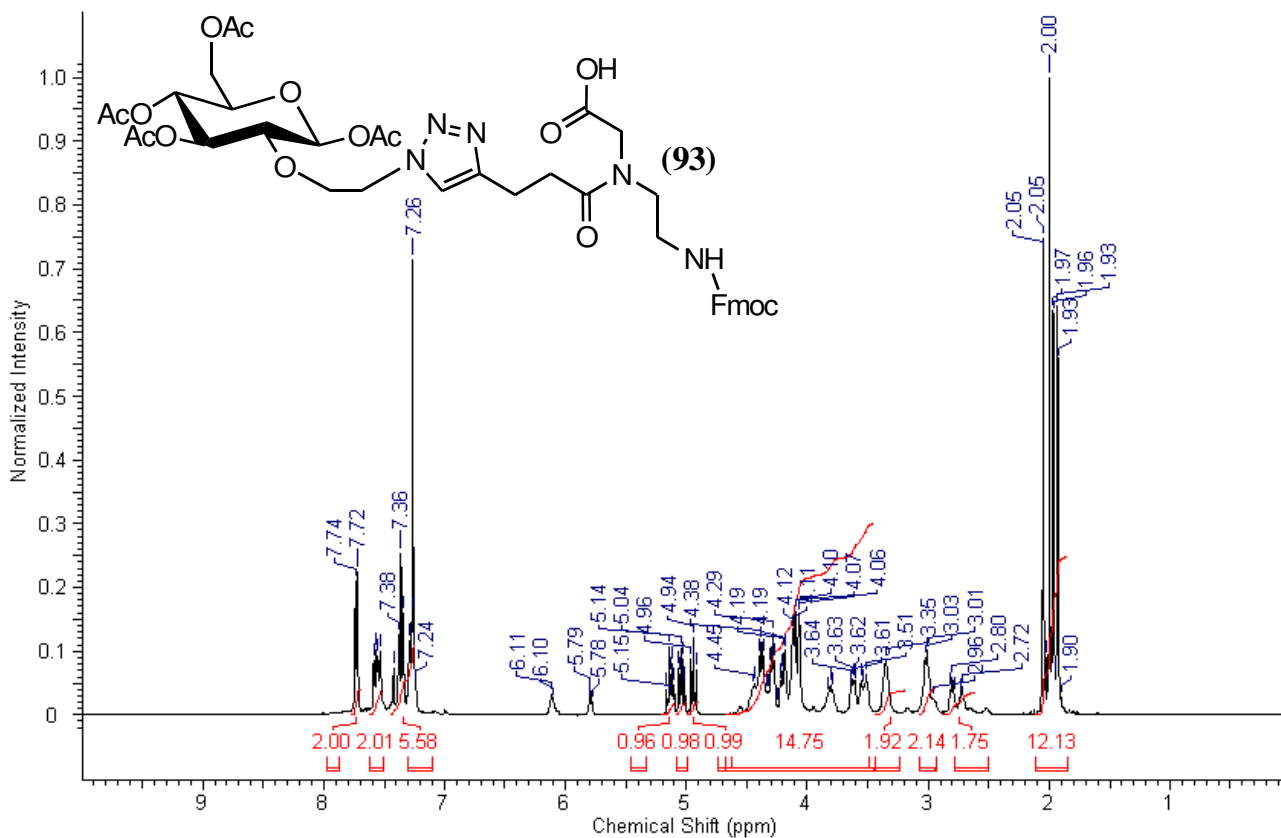


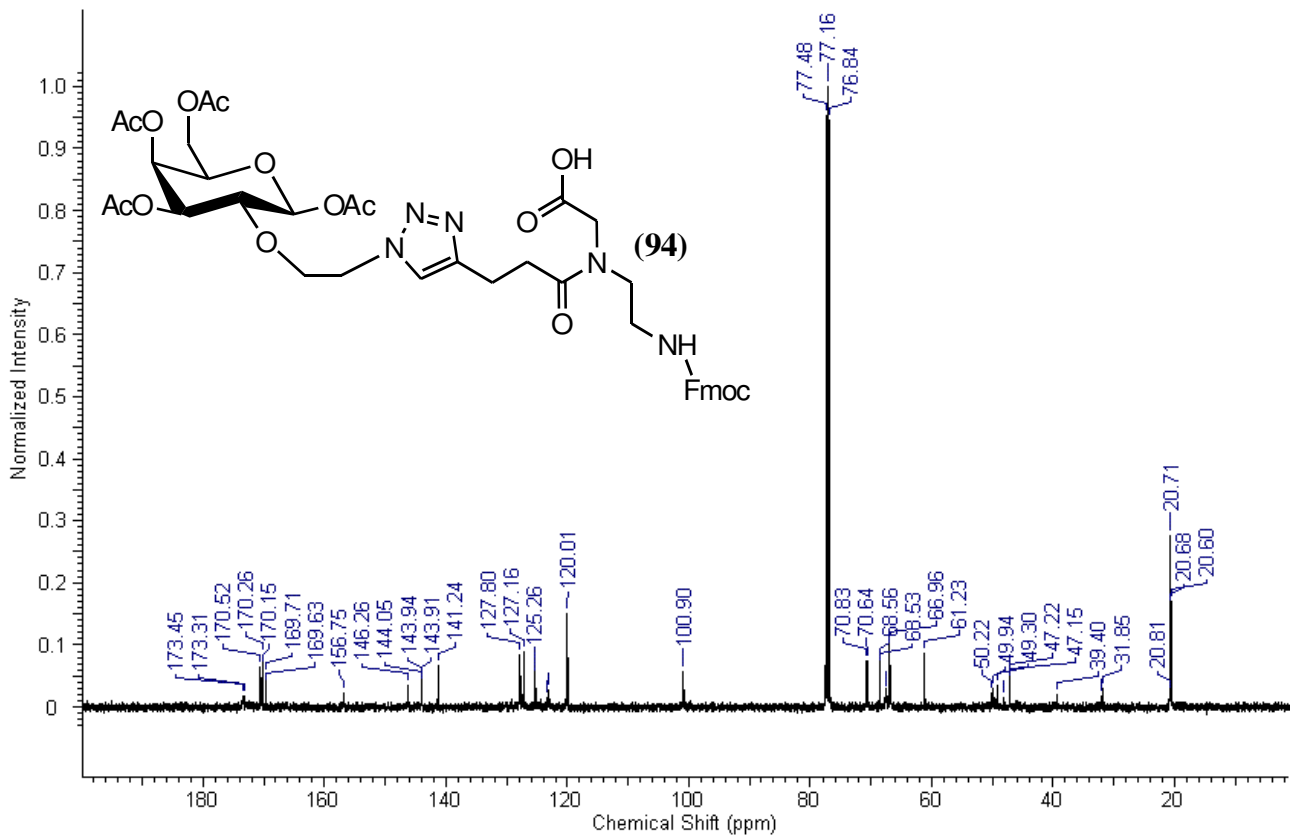
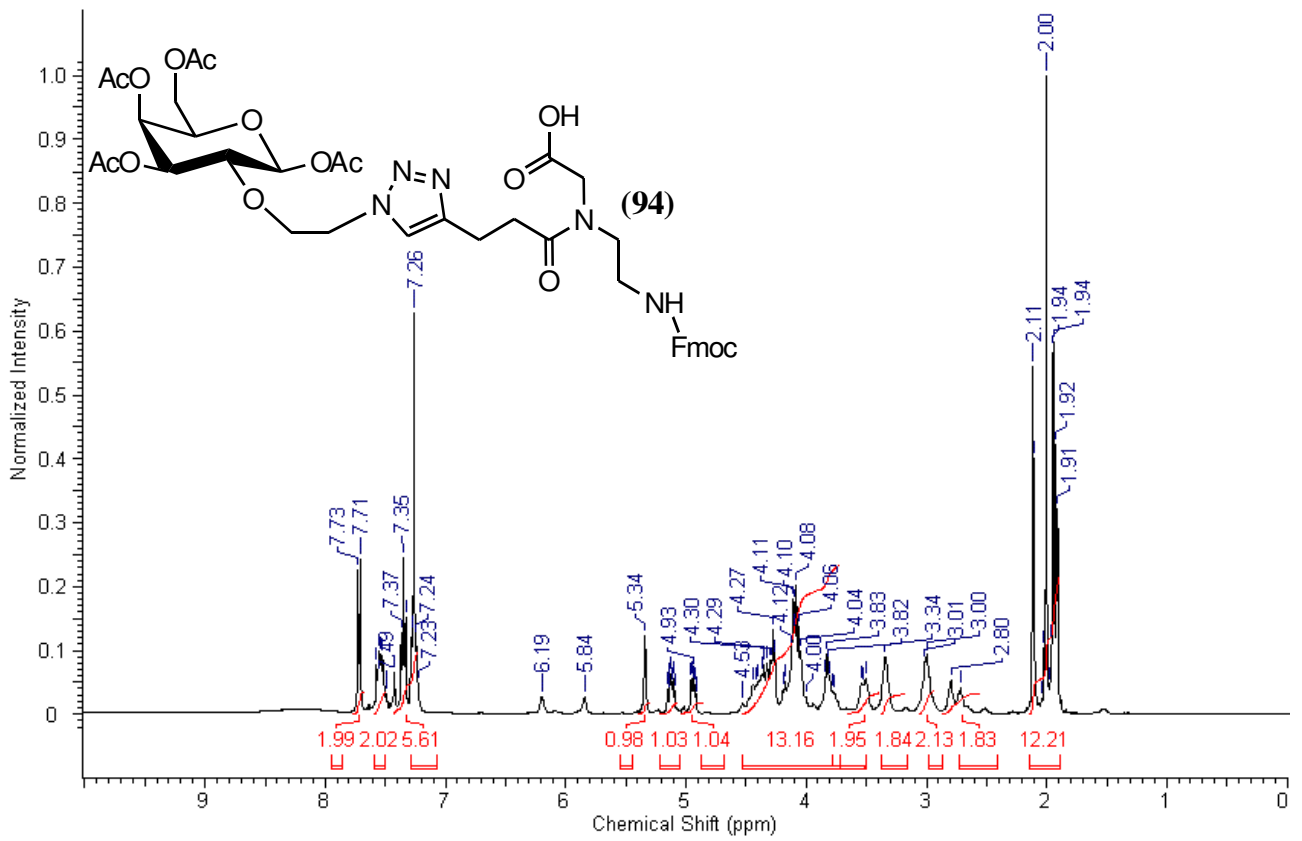


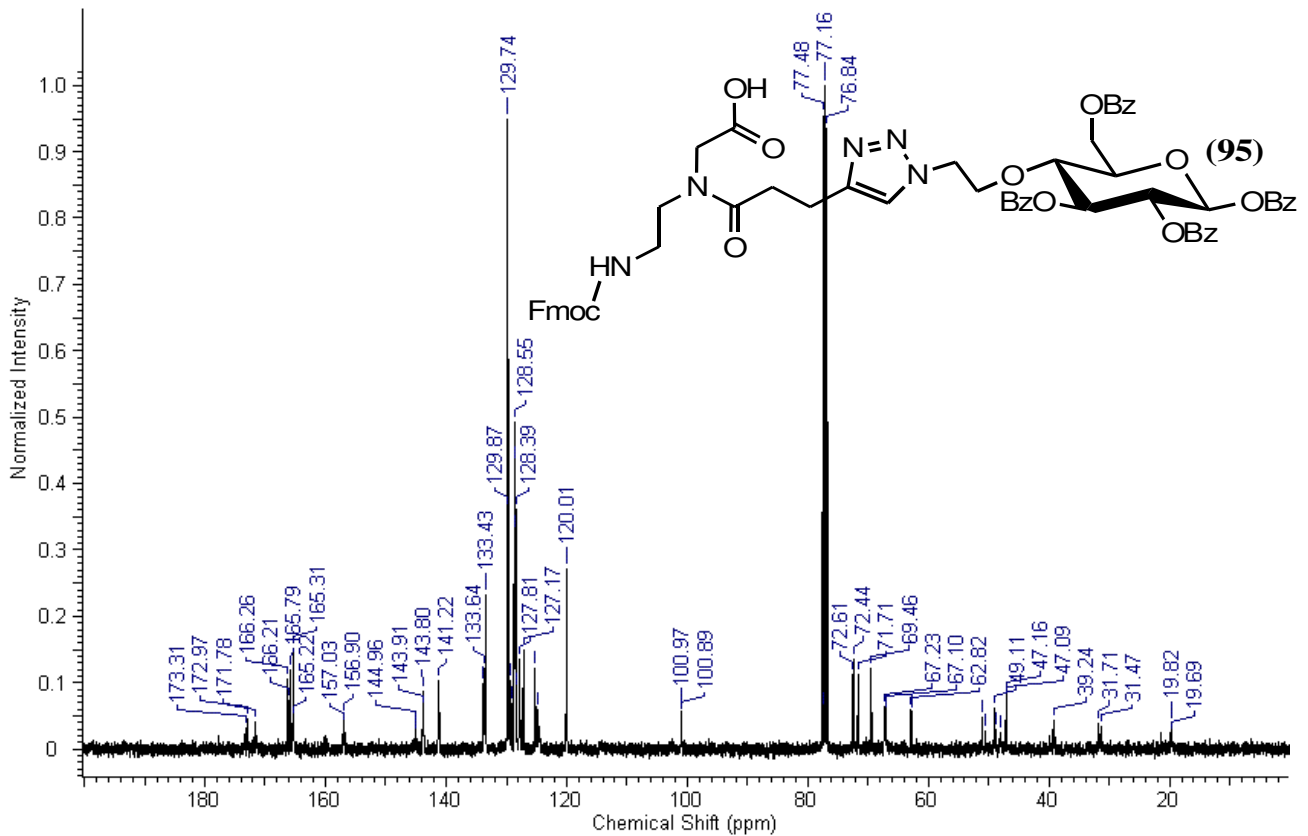
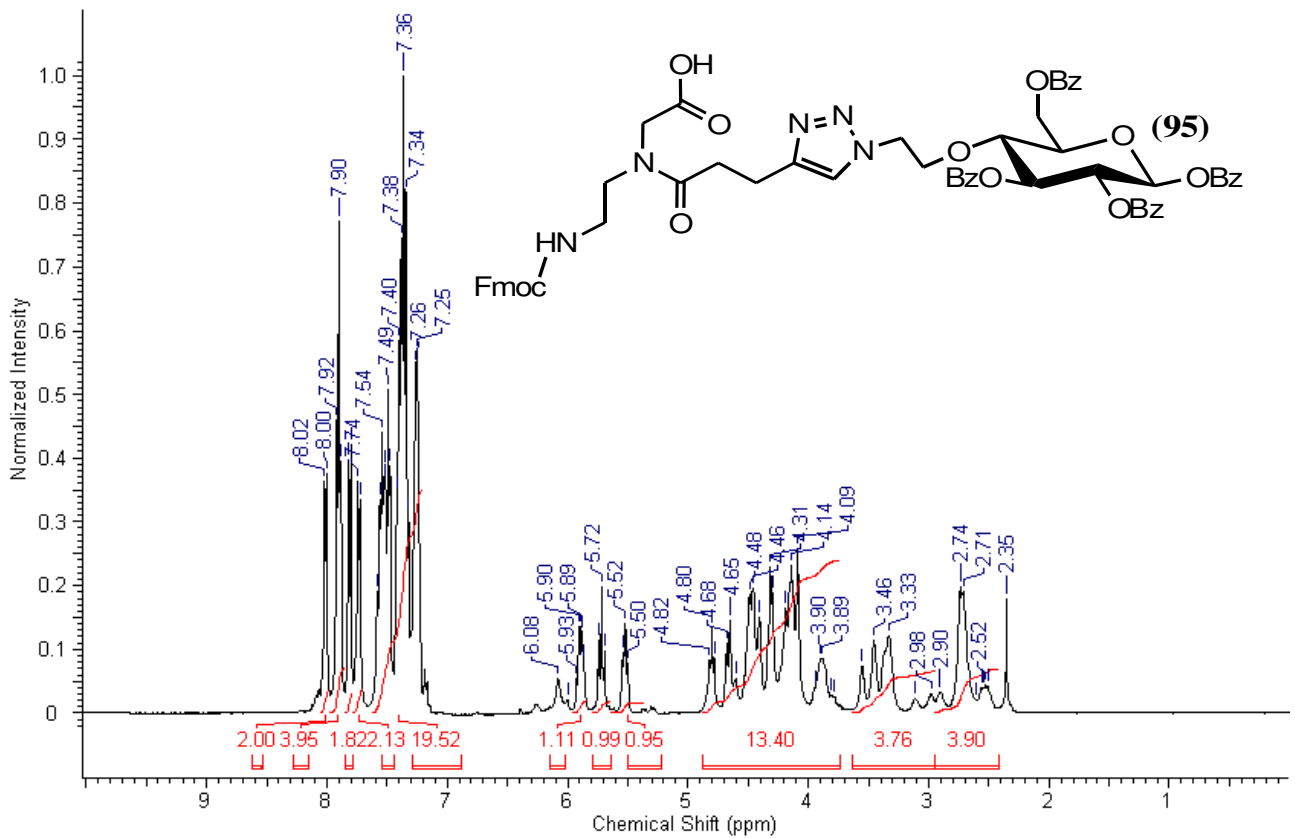


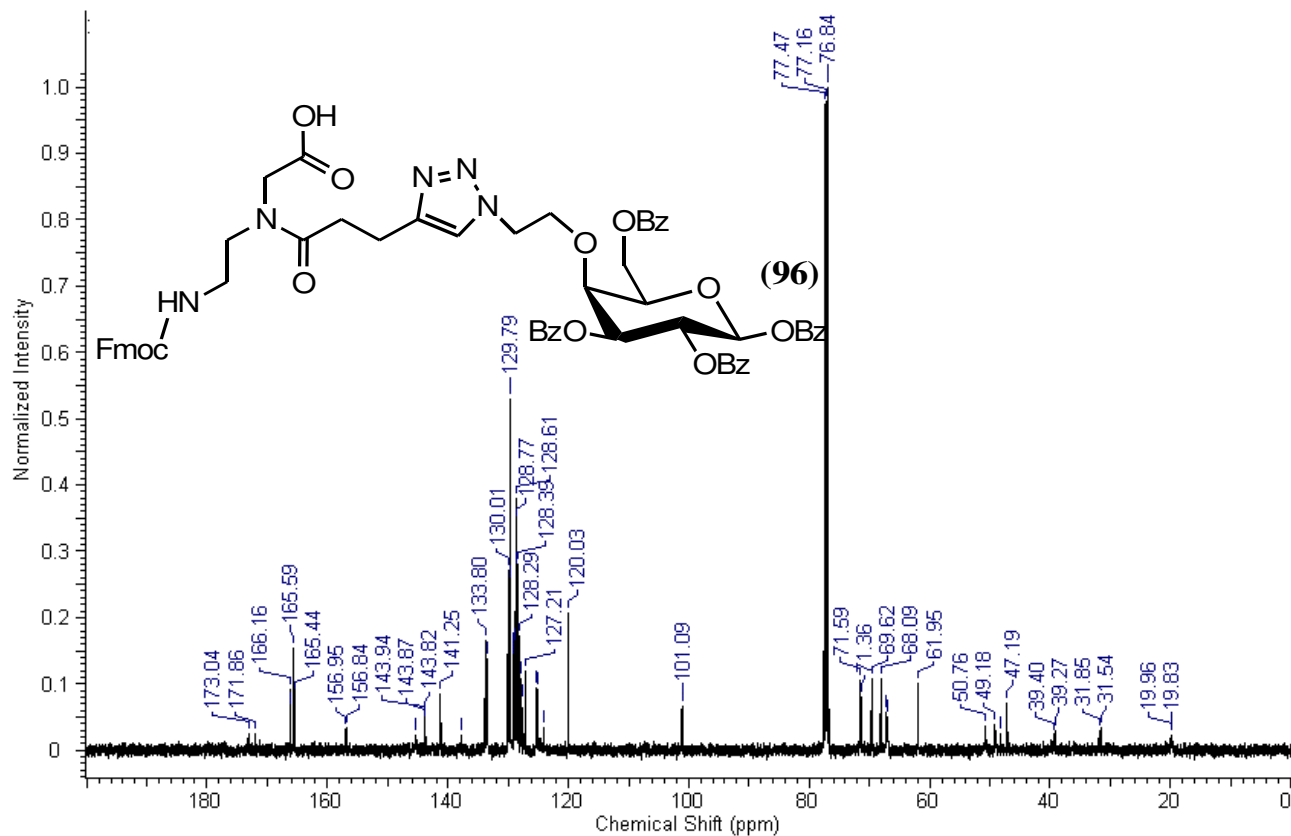
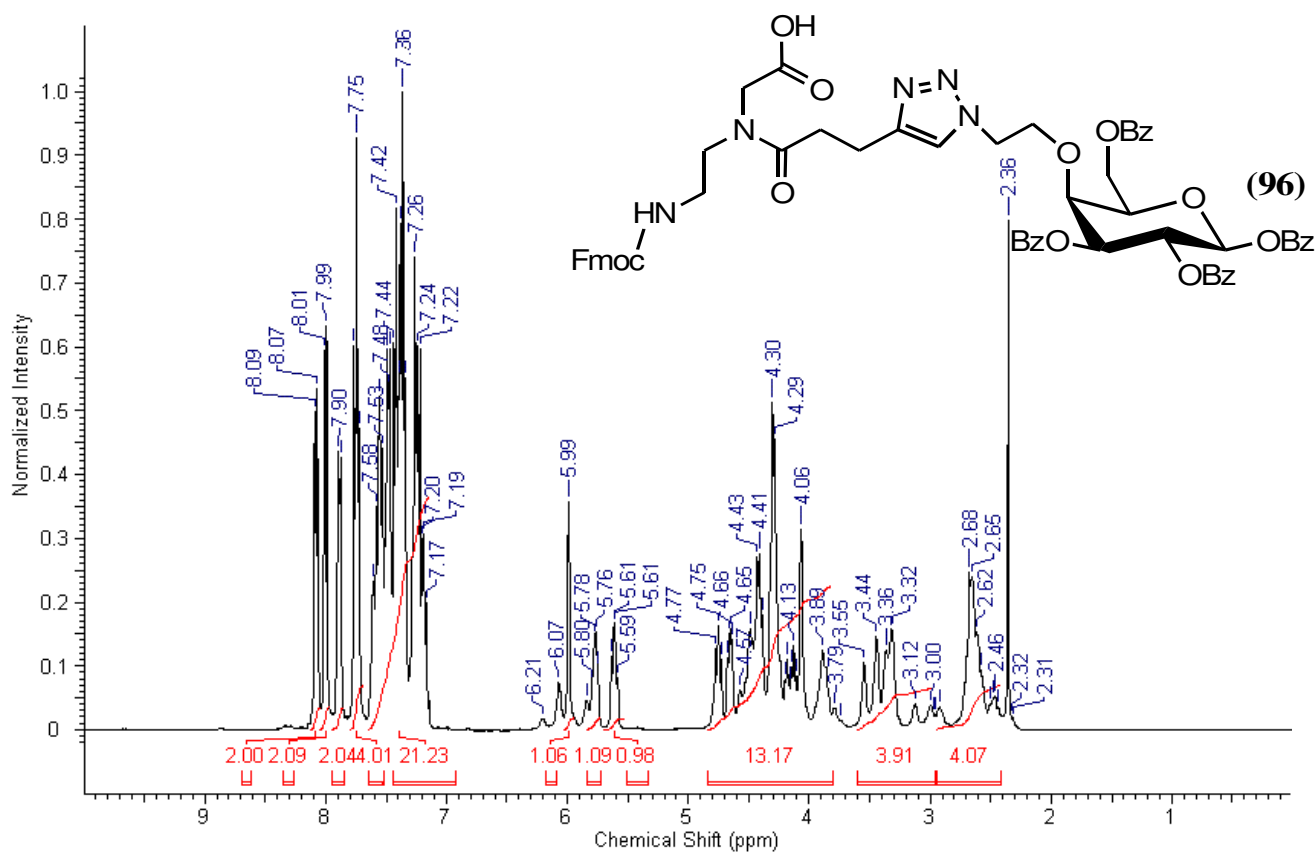


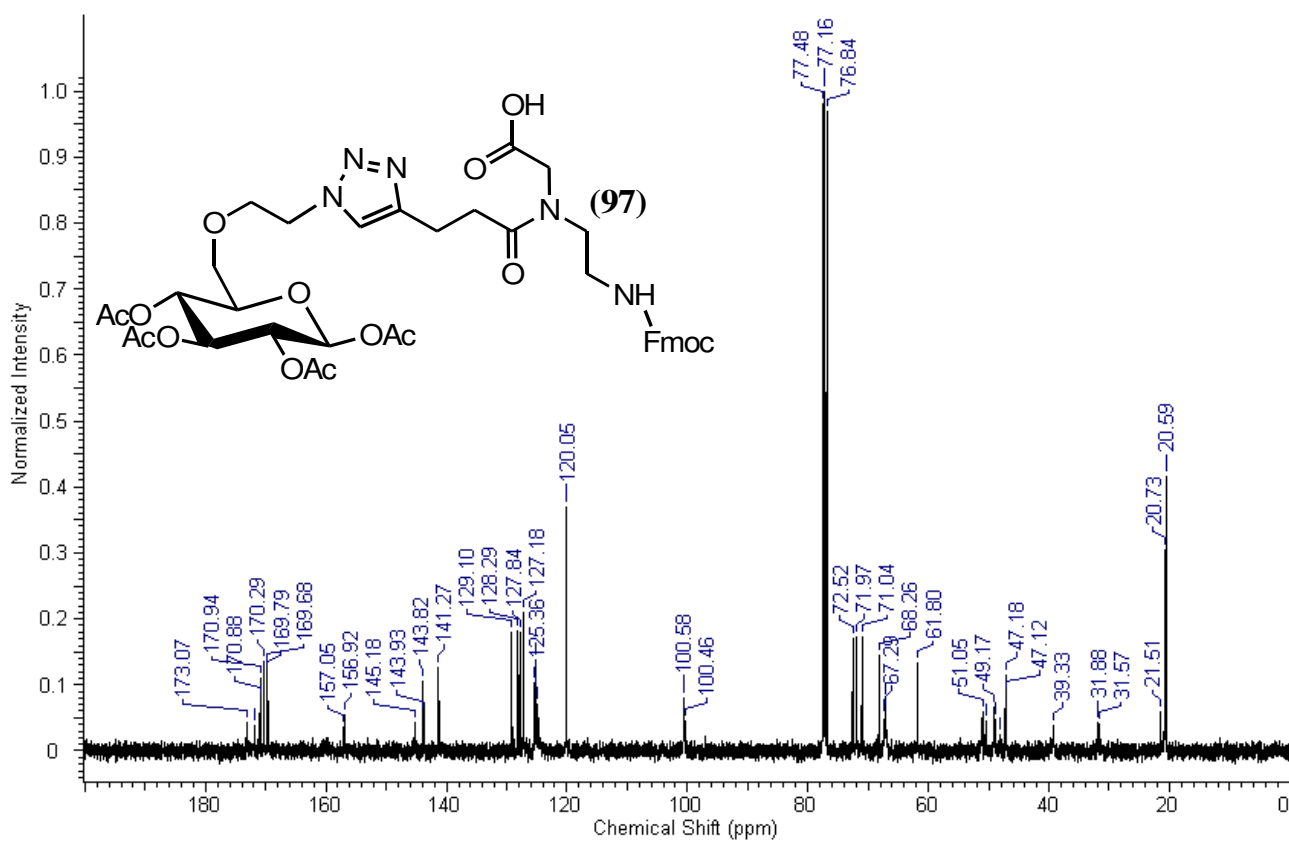
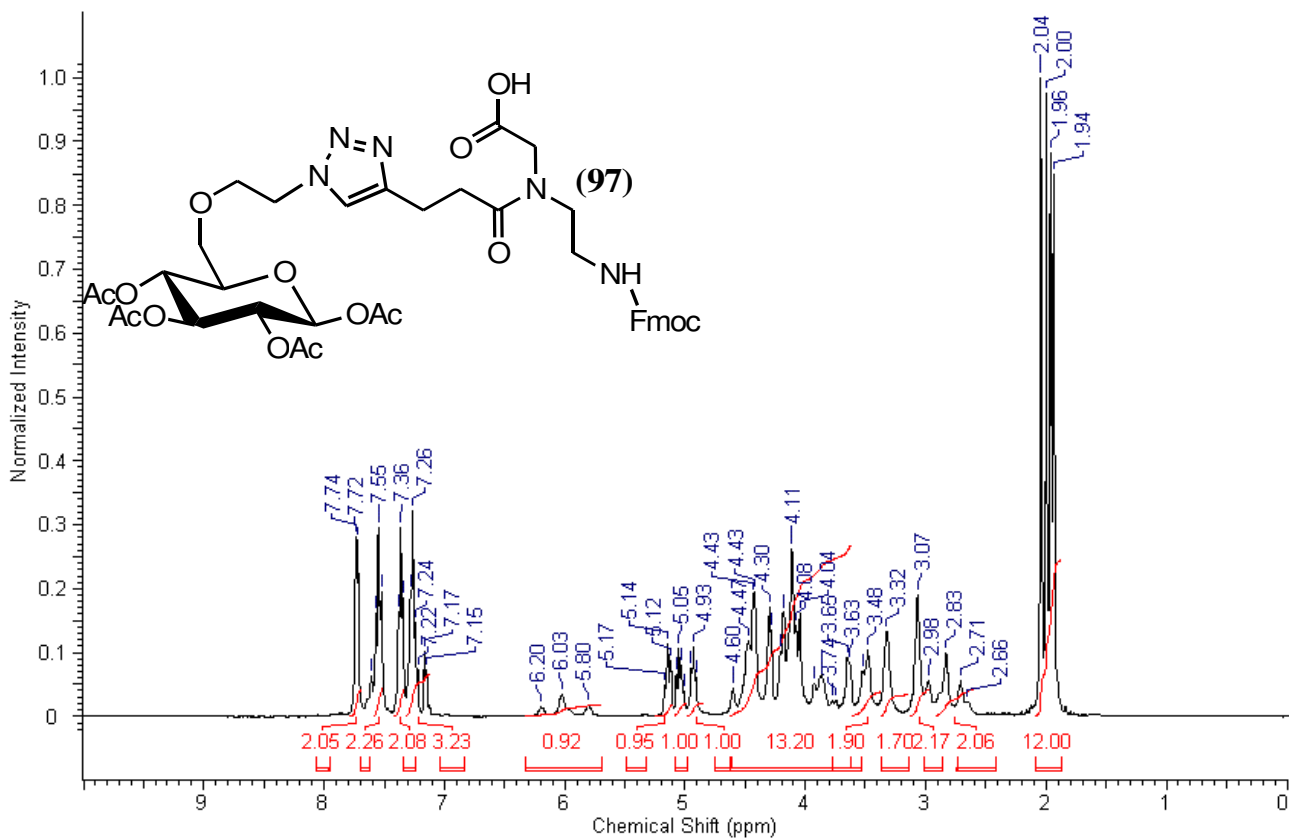


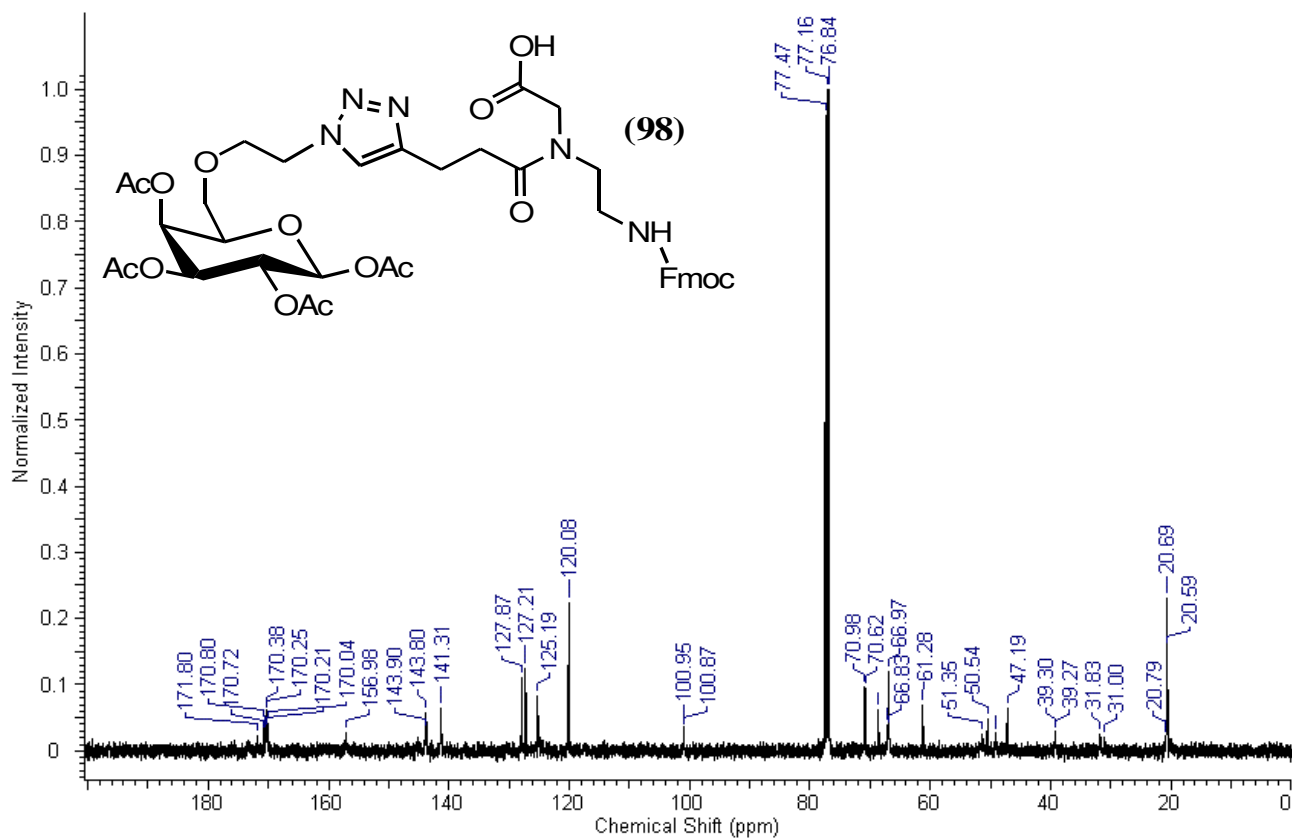
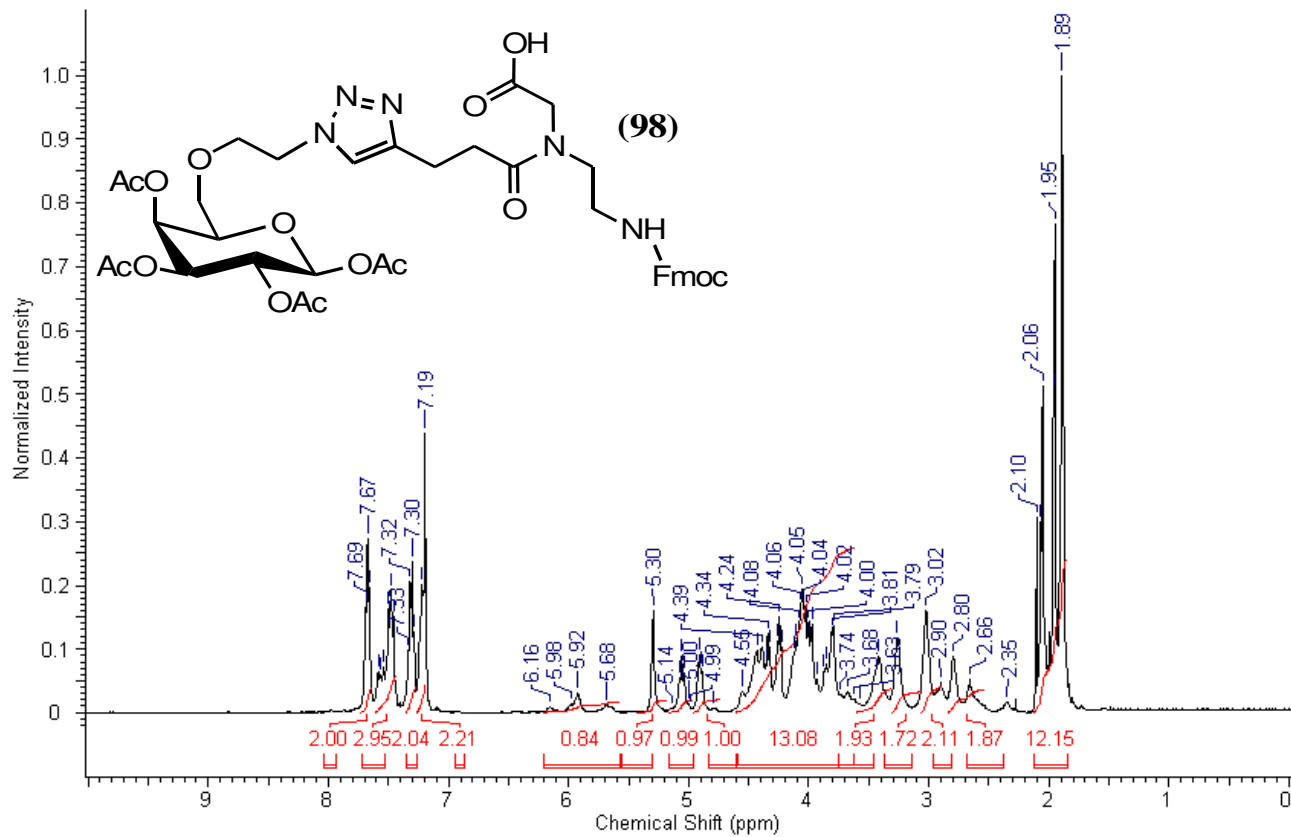












Erklärung:

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit -einschließlich Tabellen und Abbildungen-, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluß des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde.

Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von **Prof. Dr. Thomas Ziegler** betreut worden.