

Azulen-unterstützte Substanzreinigung – eine Strategie für die parallele Ligandsynthese

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von

Ingo Aumüller

Kiel 2002

1. Gutachter: Prof. Dr. Th. K. Lindhorst
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Herges

Tag der Disputation: 31.10.2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom April 1999 bis März 2000 im Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, sowie anschließend in der Zeit bis Juni 2002 im Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt.

Meinen Eltern

Frau Prof. Dr. Th. K. Lindhorst danke ich für die gute Zusammenarbeit, die interessante Themenstellung und ihr stetes Interesse am Verlauf dieser Arbeit.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Synthese von unterschiedlichen Mannosederivaten, mit denen eine Inhibierung des Mannose-Makrophagen-Rezeptors (MMR) angestrebt wurde. In diesem Zusammenhang entstand zu Beginn der Arbeit eine Idee, die nicht unmittelbar nur auf das Ziel der Inhibition des MMRs hin ausgerichtet ist. Es handelte sich dabei um einen Ansatz zur Vereinfachung der Substanzisolierung nach chemischen Reaktionen. Diese Idee konnte zu einer neuartigen Methode zur Erleichterung des chemischen Arbeitens entwickelt werden.

Dementsprechend gliedert sich die Arbeit in zwei Teile. Im ersten Abschnitt werden die Grundlagen zur Anwendung dieses neuen Arbeitsprinzips geschaffen und die Methode in einen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Im zweiten Teil steht die Synthese von Substanzen mit bestimmten biologischen Eigenschaften im Vordergrund. Hier konnte gezeigt werden, wie die im ersten Abschnitt vorgeschlagene Arbeitsweise effizient angewendet werden kann.

Inhaltsübersicht

Vorwort	V
Teil I	1
1 Strategische Aspekte der Substanzreinigung	1
1.1 Moderne Methoden zur Gewinnung von Testsubstanzen	1
1.2 Verbesserung der Reinigungsmethoden als Voraussetzung zur Parallelsynthese	1
1.3 Synthesen an fester Phase	2
1.4 Andere Methoden zur schnellen Substanzreinigung	2
2 Idee einer neuen Reinigungsmethode	5
2.1 Erleichterung der Chromatographie	5
2.2 Farbige Markierung chemischer Substanzen	5
2.3 Wahl des Chromophores	5
2.4 Chemische Grundlagen zur Modifikation des Guajazulens	6
2.5 Vorteile bei der MALDI-TOF-Massenspektrometrie	7
2.6 Neue Schutzgruppen	7
3 Azulene zum Schutz von Alkoholen	8
3.1 Schutz von Alkoholen als Ester	8
3.2 Geeignete Azulencarbonsäurederivate	8
3.3 Synthese der Azulencarbonsäuren	9
3.4 Aktivierung der Carboxylgruppe	10
3.5 Einführungsmöglichkeiten der neuen Esterschutzgruppen	11
4 Azulene zum Schutz von 1,2- oder 1,3-Diolen	12
4.1 Grundlagen der Acetalchemie	12
4.2 Schutz von Diolen als Acetale	12
4.3 Azulene als Schutzgruppen für Diole	13
4.4 Synthese und Eigenschaften eines Azulens-4-carbaldehyds	13
4.5 Blockierung der reaktiven 3-Position	14
4.6 Azulensubstituierter Propionaldehyd	16
5 Azulene zum Schutz von Aminofunktionen	17
5.1 Häufig genutzte Schutzgruppen für Aminofunktionen	17
5.2 Analogie von Guajazulen zu Fluoren	17
5.3 Synthese von basenlabilen Schutzgruppen	18
5.4 Vergleich der beiden Carbonate 27 und 28	18
5.5 Abspaltung der Schutzgruppe	19
5.6 Erhöhung der Basensensitivität	19
5.7 Synthese des Boc-analogen Azulenderivates 39	21
5.8 Eigenschaften von 39 als Schutzgruppe	21
6 Azulene zum Schutz von Carbonsäuren	23
6.1 Schutz von Carbonsäuren als Ester	23
6.2 Azulenderivate zum Schutz von Carboxyfunktionen	23

Teil II	25
7 Der Mannose-Makrophagen-Rezeptor (MMR)	25
7.1 Tuberkulose	25
7.2 Klassifizierung des Proteins	25
7.3 Allgemeine Anmerkungen zu Man-bindenden C-Typ-Lektinen	26
7.4 Aufbau des MMR	26
7.5 Kohlenhydrat-erkennende Domänen des MMR	27
7.6 Die Ligandenspezifität des MMR	27
7.7 Mechanismus der Kohlenhydratbindung von CRD-4 im Vergleich	28
7.8 Tertiärstruktur des Rezeptors	30
8 Multivalente Mannosecluster	31
8.1 Das Multivalenzprinzip	31
8.2 Spacer für Glycocluster	31
8.3 Probleme von multivalenten Liganden	32
8.4 Multivalente Liganden für den MMR	32
8.5 Syntheschema	33
8.6 Synthesen mit L-Tyrosin	34
8.7 Synthesen mit Iminodiessigsäure	35
8.8 Synthesen mit L-Cystein	37
8.9 Synthesen mit L-Glutaminsäure	39
8.10 Bewertung der Ergebnisse	39
9 Kohlenhydrate im Blickpunkt der Arzneimittelentwicklung	41
9.1 Arzneistoffentwicklung mit Kohlenhydraten	41
9.2 Affinitätssteigerung durch kohlenhydratfremde Partialstrukturen	41
9.3 Selektivitätssteigerung durch nicht-Kohlenhydrat-Strukturen	43
10 Modifikationen am C-6 der Mannose	44
10.1 Einführung einer lipophilen Gruppe	44
10.2 Wahl der Position im Pyranosering	44
10.3 Charakterisierung der Substanzbibliothek	45
10.4 Synthese des Substrates für den parallelen Ansatz	46
10.5 Direkte Umwandlung von Aziden in Amide	47
10.6 Praktische Durchführung der Parallelsynthese und der parallelen Reinigung	50
10.7 Resultate der parallelen Synthese	50
10.8 Effizienz der finalen Entschützung	52
10.9 Bewertung der Ergebnisse	53
11 Erzeugung struktureller Diversität in der anomeren Position	55
11.1 Lipophile Ringe an C-1 gebunden	55
11.2 1,3-Dipolare Cycloaddition mit Kohlenhydrataziden	55
11.3 Synthese der Zuckerazide	56
11.4 Synthese der Alkine	56
11.5 Durchführung der Parallelsynthese	57
11.6 Ergebnis der parallelen Reaktionen	58
11.7 Entschützungsreaktionen	61
11.8 NMR-spektroskopische Auswertung	62
11.9 Bewertung der Ergebnisse	64

Zusammenfassung	65
English Summary	66
Experimenteller Teil	
12 Allgemeine Methoden	67
13 Durchgeführte Synthesen	68
Anhang	131
Abkürzungen und Sicherheitsdaten	131
Abkürzungen und Sicherheitsdaten der verwendeten Chemikalien	131
Verzeichnis der übrigen Abkürzungen	133
Graphische Symbole	134
Literaturverzeichnis	135
Erklärung	140
Danksagung	141
Lebenslauf	142

Teil I

Entwurf eines neuen Prinzips zur Substanzreinigung

1 Strategische Aspekte der Substanzreinigung

1.1 Moderne Methoden zur Gewinnung von Testsubstanzen

Da die gezielte Leitstrukturoptimierung zur Auffindung pharmazeutischer Wirkstoffe immer noch schwierig ist, muß im allgemeinen eine Vielzahl von Substanzen getestet werden. Es besteht also ein hoher Bedarf an neuen Substanzen, die in ausreichender Menge für biologische Tests bereitgestellt werden müssen. Die prozentuale Ausbeute bei der Herstellung ist dabei weniger entscheidend als die Geschwindigkeit mit der diese Stoffe produziert werden. Das hohe Interesse an der Parallelsynthese beziehungsweise der Kombinatorischen Chemie und an automatisierten Syntheseverfahren spiegelt diesen Trend wider.

Im Blickpunkt dieser Arbeit steht vor allem die Parallelsynthese. Diese dient dazu, eine große Anzahl benötigter Substanzen in kurzer Zeit verfügbar zu machen. Dabei wird normalerweise parallel gearbeitet, d.h. die gleichen Reaktionsschritte werden zeitgleich an mehreren Substraten durchgeführt. So erhält man Substanzbibliotheken überschaubarer Größe. Dabei fallen die einzelnen Verbindungen im Gegensatz zur Kombinatorischen Chemie als Reinsubstanzen an, so daß die eindeutige Identifizierung und Zuordnung von Testergebnissen möglich ist.

1.2 Verbesserung der Reinigungsmethoden als Voraussetzung zur Parallelsynthese

In vielen Fällen beinhalten die in einer Parallelsynthese angewendeten Methoden eine Vereinfachung der Produktreinigung, da diese oft die geschwindigkeitsbestimmende Prozedur einer chemischen Reaktion darstellt. Curran¹ bemängelt, daß dieser Aspekt der Synthese in den letzten Jahrzehnten nur recht wenig weiterentwickelt wurde. Auch wenn sich gerade Chromatographietechniken erheblich verbessert hätten, so sei doch die Art und Weise der Reinigung nicht grundsätzlich verändert worden. Es bestünden heute erhebliche Lücken unter den verfügbaren Reinigungsverfahren. Erst durch die zunehmende Bedeutung der Kombinatorischen Chemie und Parallelsynthese sei ein Prozeß des Umdenkens in Gang gesetzt worden. Die Reinigung werde nicht mehr nur als eine rein technische Angelegenheit verstanden, sondern als ein strategischer Aspekt begriffen¹. Ein Synthesepan beziehe die Reinigung schon im Entwurfsstadium mit ein.

Häufig läßt sich die Reinigung formal in zwei Abschnitte untergliedern. Während der Aufarbeitung kommen einfache Phasentrenntechniken (z. B. Extraktion, Filtration oder Destillation) zur Anwendung. Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit von Produkten, Nebenprodukten und Reagenzien kommt es hierbei meist nur zu einer groben Vortrennung. Reine Produkte kann man oft nur durch eine nachfolgende Chromatographie² erhalten. Diese chromatographische Trennung ist aber gerade der zeitintensive Schritt, der einer schnellen Bereitstellung von vielen Substanzen im Weg steht. Aus diesem Grund wurde schon immer versucht, die Chromatographie durch einfachere Verfahren wie Kristallisation zu umgehen

beziehungsweise zu vermeiden. In neuerer Zeit sind einige innovative Methoden zur Reinigung von Substanzgemischen eingeführt worden, die in den beiden folgenden Abschnitten kurz behandelt werden sollen. Diesen Methoden liegt weitestgehend die Verbesserung des Aufarbeitungsschrittes zugrunde, so daß auf eine Chromatographie verzichtet werden kann. Die Reinigung reduziert sich dabei häufig auf die Verteilung zwischen mehreren Phasen oder die physikalische Trennung verschiedener Phasen.

1.3 Synthesen an fester Phase

Eine entscheidende Innovation zur Beschleunigung der Testsubstanzgewinnung war die Entwicklung der Synthese an fester Phase. Nach erfolgreicher Reaktion spaltet man das Produkt von dem Harz ab und kann auf weitere Reinigung verzichten. Dieses Vorgehen birgt verschiedene Vorteile in sich³, auf die hier nicht in allen Einzelheiten eingegangen werden kann. Vielmehr soll gezeigt werden, daß diese Reinigungsstrategie auch mit vielen Nachteilen verbunden ist.

Das Arbeiten an fester Phase erfordert bezüglich der Auswahl des Harzes und der Verknüpfungsmethode ein gewisses Know-how, das ein in diesem Bereich ungeübter Wissenschaftler erst erlernen muß. Danach ergibt sich das Problem, daß jede neu durchzuführende Reaktion eine spezielle Optimierung erfordert. Dabei müssen die traditionell bekannten chemischen Methoden an die Besonderheiten der Synthese an fester Phase angepaßt werden. Schwierigkeiten ergeben sich bei der Wahl des Harzes, der Auswahl orthogonaler Anknüpfungs- und Abspaltungsmethoden sowie der Optimierung der Länge und Struktur des Spacers zwischen Harz und Substanz. Darüber hinaus sind nicht nur in der Kohlenhydratchemie oftmals viele Schritte notwendig, um erst einmal Derivate zu erhalten, die für den Einsatz an fester Phase geeignet sind.

Nur ein Bruchteil der bisher bekannten chemischen Reaktionen ist für die Festphasenchemie geeignet. Es können keine unlöslichen Reagenzien oder Katalysatoren benutzt werden, und man kann nur auf solche Reaktionen gut zurückgreifen, die nahezu quantitativ ablaufen. Besonders eine mehrstufige Synthese an fester Phase erfordert ungewöhnlich hohe Ausbeuten in jedem Schritt. Beispielsweise muß in einer Drei-Stufen-Synthese jeder Schritt mit 95 %iger Ausbeute erfolgen, wenn das Produkt eine Reinheit von 85 % besitzen soll⁴. Es ist also ein erheblicher Aufwand, die Reaktionsbedingungen derart zu optimieren, daß die Ausbeuten im akzeptablem Bereich liegen. Dabei ist die Reaktionsoptimierung im Vergleich zum Arbeiten in homogener Lösung deutlich erschwert, da die Reaktionsverfolgung kompliziert ist⁵. Einfache Dünnschichtchromatographie ist beispielsweise nicht möglich. Gleiche Probleme ergeben sich bei der Charakterisierung der Zwischenprodukte, die nicht vom Harz abgespalten werden sollen. Herkömmliche Methoden wie NMR- oder IR-Spektroskopie beziehungsweise Massenspektrometrie sind in der üblichen Form nicht durchführbar. Die Herstellung großer Stoffmengen wird durch die Lade-Kapazität des Harzes beschränkt. Diese liegt im allgemeinen bei wenigen Milligramm. Arbeitet man in homogener Lösung, so ist das *upscaling* bis in den Gramm-Bereich prinzipiell möglich.

1.4 Andere Methoden zur schnellen Substanzreinigung

Frühe Methoden der Kombinatorischen Chemie basierten nahezu ausschließlich auf Festphasentechniken. Die damit verbundenen Reaktions-, Identifizierungs- und Analyseprobleme wurden hauptsächlich aus Mangel an Alternativen in Kauf genommen. Heute werden

aufgrund der oben beschriebenen Nachteile wieder vermehrt Flüssigphasenmethoden genutzt¹. Es wurde verschiedentlich über die Synthese von Bibliotheken in Lösung berichtet. Einige Veröffentlichungen⁶ basieren auf konventioneller Kieselgelchromatographie, andere präsentierten jedoch neue Ideen der Produktreinigung. Ganesan et al.⁷ argumentieren, daß die Zeit, die für die Optimierung eines Syntheseproblems an fester Phase erforderlich ist, ebenso gut in die Entwicklung eines effizienten Protokolls für die Reaktion in Lösung investiert werden kann. Diese Arbeitsgruppe synthetisierte mit traditionellen Methoden mehr als 600 Thiohydantoine in Lösung, von denen sie etwa 10 % mittels HPLC, ¹H-NMR und MS charakterisierten. Die durch HPLC ermittelte Reinheit lag zwischen 45 und 98 %.

Heutzutage ist es nach wie vor kompliziert, eine strategische Lösung für die Reinigungsprobleme bei der Arbeit in homogener Lösung zu finden. Dennoch werden auch neue, innovative Reinigungsprozeduren entwickelt, die oft auf einer Markierung von organischen Substanzen (Produkten oder Reagenzien) beruhen. Diese Markierungen ermöglichen im allgemeinen eine effizientere Aufarbeitung. Mit der klassischen Festphasensynthese nahe verwandt ist die Möglichkeit, nicht die Substrate sondern die Reagenzien an ein Polymer zu binden oder überschüssig eingesetzte Reagenzien mit einem Scavenger-Harz abzufangen⁸. Auf diese Weise lassen sich die Verunreinigungen einfach durch Filtration aus dem Ansatz entfernen. Nach einer Methode, die der Festphasensynthese ebenfalls noch recht nahe steht, werden Substrate auf einem löslichen Polymer immobilisiert. Dieses Polymer kann man ausfällen und somit durch Filtration einfach entfernen⁹. In ähnlicher Weise wurden viele Reagenzien und Katalysatoren an PEG ($M_r \sim 2000 - 20000$) gebunden¹⁰. Diese Polymere sind in einigen organischen Lösungsmitteln löslich, können aber durch Zugabe von Diethylether ausgefällt, und somit leicht aus dem Reaktionsansatz entfernt werden.

In kleinerem Maßstab arbeiteten Kim et al.¹¹ bei der von ihnen eingeführten dendrimergestützten Synthese. Mehrere Substratmoleküle werden an ein Dendrimer geknüpft. Nach beendeter Reaktion werden diese großen Moleküle durch Gelpermeationschromatographie (GPC) von den wesentlich kleineren Reagenzien getrennt. Nach dieser Methode ist das bequeme Arbeiten in Lösung möglich und die spektroskopische Analyse der Produkte im Vergleich zur Festphasensynthese vereinfacht. Die relativ kostspieligen Geräte (Pumpe, Fraktionssammler) und die langen Chromatographiezeiten sind jedoch nachteilig zu bewerten und stehen einer schnellen Substanzgewinnung entgegen.

Klassische Säure-Base-Chemie wird in flüssig-flüssig-Extraktionen schon lange zur Aufarbeitung von chemischen Reaktionen angewendet. Bei guter Synthesepaltung kann solches Vorgehen auch zur schnellen Reinigung parallelsynthetisch gewonnener Bibliotheken herangezogen werden. So gelang es, ein Protokoll auszuarbeiten, in dem nach klassischen Synthesen in Lösung alle Verunreinigungen in entweder sauren oder alkalischen wäßrigen Phasen ausgeschüttelt werden konnten⁴. Die Bibliothek umfaßte 155 Substanzen, die mit einer Ausbeute zwischen 32 und 84 % in > 90 %iger Reinheit hergestellt wurden. Dieses Konzept des pH-abhängigen Ausschüttelns ist jedoch schon seit langer Zeit bekannt, und hat sich bisher für die Parallelsynthese nicht allgemein durchgesetzt. Die Synthesen, in denen eine solche Methode angewendet werden kann, sind zu selten um eine breite Anwendung zu gewährleisten. Neuere Ansätze nutzen die Säure-Base-Chemie für Festphasenextraktionen an Ionenaustauscher-Harzen, da diese einfacher nebeneinander durchzuführen sind als flüssig-flüssig-Extraktionen¹. Die Trennung von nicht ionisierbaren Substanzen kann hierbei nach chemischer Derivatisierung mit ionisierbaren Linkern erreicht werden. Auch wenn die Anwendbarkeit der Methode dadurch erheblich gesteigert wird, wird die Säure-Base-Chemie nicht zu einer universell einsetzbaren Methode. Im besonderen entstehen Probleme, wenn säure- oder basenlabile Funktionen in den Produkten enthalten sind.

Hindsgaul et al.⁵ schlugen vor, die Zielverbindungen sehr lipophil zu gestalten, um sie durch einfache Filtration durch RP-Kieselgel (C18) von den Reagenzien zu trennen⁵. Sie labelten alle Hydroxylfunktionen von Galactose mit lipophilen Lauroylresten und derivatisierten die anomere Position zu mehr als 30 Produkten. Mit Methanol konnte man alle Reagenzien und deren Folgeprodukte aus dem RP-Kieselgel herauswaschen, während die gewünschten Produkte durch Extraktion mittels Pentan erhalten werden konnten.

Ein eleganter Ansatz wurde von Curran et al.¹² beschrieben. Sie kombinierten wie Hindsgaul die gut bekannten Reaktions- und Charakterisierungsmöglichkeiten der traditionellen Chemie mit der Reinigungseffizienz des Arbeitens an fester Phase. Dabei erweiterten sie die Anzahl der zu chemischen Trennungen verwendeten Phasen (Gasphase, organisch-flüssige-, wäßrig-flüssige und die feste Phase) um eine fünfte, die „fluorige“ Phase. Vor oder nach der eigentlichen Reaktion wurden lange Fluoralkylsubstituenten an die Substanzen geknüpft. Diese konnten dann während der Aufreinigung durch Ausschütteln in perfluorierte Lösungsmittel mit akzeptabler Reinheit erhalten werden. Es mag vermutet werden, daß die häufigen Reinigungsschritte durch Ausschütteln eine zeitraubende Angelegenheit darstellen. Jedenfalls sind die Kosten für perfluorierte Substanzen (auch Lösungsmittel) hoch und auch aus Gründen des Umweltschutzes ist diese Methode eher als problematisch zu sehen. Dabei kann auf eine Reaktionsoptimierung nicht vollständig verzichtet werden, da die Reaktionen aus Gründen der Löslichkeit z.T. in fluorierten Lösungsmitteln durchgeführt werden müssen. Das größte Problem liegt jedoch vermutlich in der Größe des Fluor-*Tags*. Um eine Bibliothek mit verschiedenen Isoxazolinen herzustellen¹³, deren Molmassen zwischen 129.2 und 191.2 g/mol lagen, wurde ein Fluor-*Tag* mit 39 Fluor-Atomen benötigt. Um eine Ugi-Reaktion mit einem Produkt der Masse 432.60 zu verwirklichen, wurde schon ein *Tag* mit 63 Fluor-Atomen benötigt. Diese gelabelten Produkte haben Molmassen von ca. 2000. Je größer also die Masse des Produktmoleküles ist, desto größer muß auch der Fluor-*Tag* sein, um eine selektive Anreicherung in der fluorierten Phase zu ermöglichen. Die Methode scheint insofern auf die Synthese von kleinen Molekülen begrenzt zu sein. Obgleich Curran et al. behaupten, ihre Methode sei auch für nicht quantitativ ablaufende Reaktionen geeignet, ist die Anwendbarkeit doch insofern eingeschränkt, da Nebenreaktionen nur an den Edukten auftreten dürfen, die keinen Fluor-*Tag* besitzen. Dieser Nachteil ist bisher allen Methoden gemein, die eine Umgehung der chromatographischen Trennung beinhalten. Nebenreaktionen dürfen nicht an den wie auch immer gelabelten Substanzen auftreten. Hindsgauls Methode toleriert beispielsweise keine Nebenreaktionen am lipophilisierten Zucker, und auch in der Festphasensynthese dürfen Nebenreaktionen nicht am gebundenen Substrat auftreten. In allen diesen Arbeitsweisen können nur Reaktionen zur Anwendung kommen, die zumindest bezüglich eines Reaktionsproduktes ohne Nebenproduktbildung ablaufen.

Eine Reinigungsmethode, die schnell ist und die Bildung von Nebenprodukten toleriert, ist bisher nicht literaturbekannt. Es scheint, als sei dies bei vielen Reaktionen nicht ohne chromatographischen Schritt möglich. Einfache Flash-Chromatographie ist jedoch arbeitsaufwendig. Die technisch höher entwickelten HPLC-Systeme erlauben eine weitgehend automatisierte Reinigung, doch sind hierbei für die erfolgreiche Trennung eines Produktgemisches oft mehrere Testläufe notwendig. Die Reinigung eines ganzen Parallelansatzes bleibt somit eine Arbeit, die längere Zeit in Anspruch nimmt. Hinzu kommt das Problem, daß die Substanzmengen, die mit HPLC-Geräten getrennt werden können, typischerweise geringer sind als bei der Flash-Chromatographie.

2 Idee einer neuen Reinigungsmethode

2.1 Erleichterung der Chromatographie

Wie oben beschrieben, beruht die Praktikabilität einer Parallelsynthese häufig auf einer vereinfachten Produktreinigung. Meist wird dabei auf die Durchführung einer Chromatographie verzichtet und ein gewisser Verunreinigungsgrad der Produkte toleriert, sofern sich diese schnell und in hoher Diversität herstellen lassen. Da eine universell einsetzbare Reinigungsmethode, die auch für nicht-quantitativ ablaufende Reaktionen anwendbar ist, nicht ohne chromatographischen Schritt durchgeführt werden kann, wird hier versucht, gerade diese Reinigungsprozedur nicht zu umgehen, sondern zu vereinfachen. Dabei wird jedoch keine technische Verbesserung entwickelt, wie es bei allen bisherigen Versuchen zur Vereinfachung beziehungsweise Automatisierung der Chromatographie der Fall gewesen ist. Es wurde eine deutliche Erleichterung des chromatographischen Arbeitens erreicht, die auch mit technisch einfachen, kostengünstigen Apparaturen durchführbar ist. Diese liegt in einer fundamentalen Eigenschaft der zu trennenden Substanzen. Die hier etablierte Methode beruht auf der farbigen Markierung organischer Substanzen. So ist es möglich, den Verlauf einer Trennung auf einer üblichen Kieselgel-Chromatographie-Säule zu verfolgen. Im Idealfall läßt sich die Elutionszeit der fraglichen Substanz einfach visuell bestimmen. Dadurch ist es möglich, neben der Reaktion auch die Chromatographie kleiner Parallelansätze simultan durchzuführen. Es können dabei bequem bis zu zehn chromatographische Trennungen parallel erfolgen.

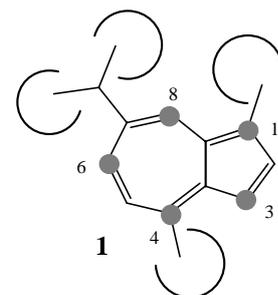
2.2 Farbige Markierung chemischer Substanzen

Ähnlich dem Anknüpfen von Substanzen an ein Polymer, wie es zur Festphasensynthese erforderlich ist, wird die farbige Markierung über eine geeignete, im Molekül vorhandene reaktive Funktion gebunden. Nach traditionellen chemischen Gesichtspunkten ist eine Einführung und Abspaltung, die mit hohen Ausbeuten durchführbar ist, wünschenswert. Viel entscheidender im Sinne einer schnellen Bereitstellung vieler Substanzen ist jedoch, daß eine einfache Möglichkeit zur Abspaltung besteht, die ohne Chromatographie zu sauberen Produkten führt. Bei jeglichem Arbeiten mit diesem Marker ist es wichtig, daß dieser so früh wie möglich in der Synthesesequenz eingeführt wird. So ist der Vorteil einer farbmarkierten Chromatographie in möglichst vielen Schritten gewährleistet. In der Festphasensynthese sind jeweils zwei Stufen (Anknüpfen und Abspalten von Harz) in jeder Synthesesequenz notwendig. Der farbige Marker ist jedoch so konzipiert, daß er als Schutzgruppe einsetzbar ist. Da eine Schutzgruppenanwendung in nahezu allen organisch-chemischen Synthesen indiziert ist, werden im Vergleich zur polymerunterstützten Chemie zwei Stufen eingespart. Der Farb-Marker impliziert also prinzipiell die Einführungs- und Abspaltungscharakteristika von gängigen Schutzgruppen und stellt somit eine farbige Schutzgruppe dar.

2.3 Wahl des Chromophores

Als Farb-Marker wurde ein stark farbiger Substituent mit möglichst dunkler Farbe gesucht, um eine deutliche Erkennung zu gewährleisten. Allerdings stellen nahezu alle farbigen Substanzen konjugierte Systeme mit polaren Endgruppen (Amine, Carbonsäuren, Sulfonsäuren) dar und sind aufgrund ihrer Reaktivität nicht für den Einsatz als Schutzgruppe geeignet. Hinzu kommt, daß ihre Polarität für den Gebrauch in chromatographischen Tren-

nungen an Kieselgel ungeeignet ist. Einer von wenigen sinnvoll einsetzbaren Chromophoren ohne reaktive, polare Gruppen ist der reine Kohlenwasserstoff Azulen. Azulene sind allerdings in der Anschaffung relativ kostspielig und durch Synthese nur in geringen Ausbeuten zu erhalten. Das Guajazulen (**1**), welches aus natürlichen Vorstufen partial-synthetisch¹⁴ hergestellt werden kann, ist jedoch verhältnismäßig preiswert. Guajazulen zeichnet sich gegenüber anderen Azulenen durch eine erhöhte Stabilität aus (**Abb. 2.1**). Azulene sind elektrophilen Substitutionen in den Positionen 1 und 3 des Fünfringes und nucleophilen Substitutionen in den Positionen 4, 6 und 8 des Siebenringes besonders gut zugänglich. Diese Zentren sind im Guajazulen zum Teil selbst substituiert, oder sie werden durch benachbarte Substituenten vor dem Angriff reaktiver Spezies sterisch geschützt.



● : Reaktive Position

⤷ : Sterische Abschirmung

Abb. 2.1: Darstellung der sterischen Abschirmung der reaktiven Zentren im Grundgerüst von Guajazulen (**1**).

2.4 Chemische Grundlagen zur Modifikation des Guajazulens

Das chemische Verhalten von Azulenen wird durch die Möglichkeit zur Ausbildung von „aromatischen“ Partialstrukturen in reaktiven Zwischenprodukten diktiert. Das Eintreten einer Reaktion und deren Regiochemie kann meist durch das intermediäre Auftreten von Cyclopentadienyl-Anion- oder Tropylium-Kation-Strukturen erklärt werden. **Abb. 2.2** zeigt den Mechanismus nach dem sich Azulene elektrophil substituieren lassen. Es ist hervorzuheben, daß diese Substitution in vielen Fällen reversibel ist. Auch Substituenten, die von anderen Aromaten fest gebunden werden, können in der 1- beziehungsweise 3-Position der Azulene durch Protonen oder andere Elektrophile ausgetauscht werden. Aus diesem Grunde eignet sich die elektrophile Derivatisierung von Guajazulen zur Herstellung einer Schutzgruppe nur bedingt. Anstatt der nucleophilen Reaktion an den Ringpositionen 4, 6 und 8 bietet sich beim Guajazulen (**1**) die basenkatalysierte Substitution der 4-Methylgruppe an. Diese verläuft mit starken Basen wie LDA¹⁵ oder Natrium-*N*-methylanilid¹⁶ in guten Ausbeuten und führt zu stabilen Produkten (**Abb. 2.2**). Ein Proton der Methylgruppe kann besonders leicht entfernt werden, da die entstehende negative Ladung in Form eines Cyclopentadienyl-Anions stabilisiert werden kann (Struktur **1a**). Dieses Zwischenprodukt stellt ein starkes Nucleophil dar, das mit einem elektrophilen Moleküle (El) umgesetzt werden kann. Austausch eines Halogenatoms oder Addition an eine Carbonylverbindung wären mögliche Reaktionswege.

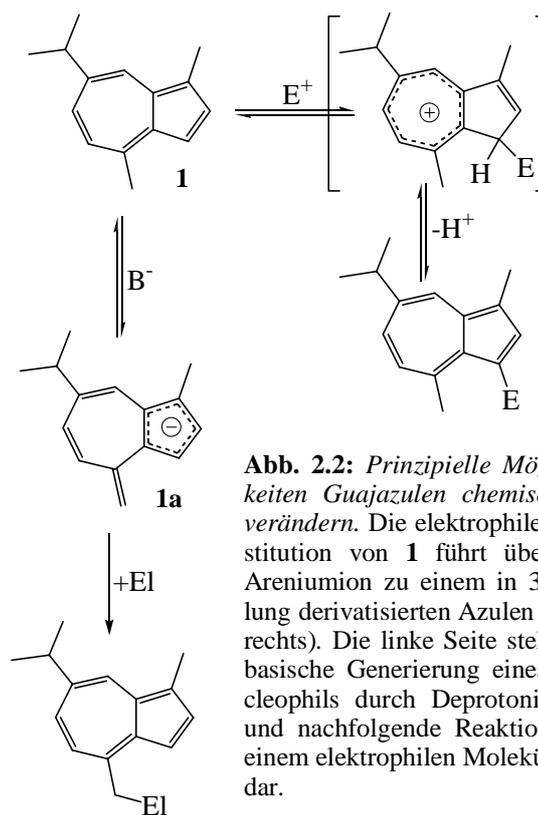


Abb. 2.2: Prinzipielle Möglichkeiten Guajazulen chemisch zu verändern. Die elektrophile Substitution von **1** führt über ein Areniumion zu einem in 3-Stellung derivatisierten Azulen (Weg rechts). Die linke Seite stellt die basische Generierung eines Nucleophils durch Deprotonierung und nachfolgende Reaktion mit einem elektrophilen Molekül (El) dar.

2.5 Vorteile bei der MALDI-TOF-Massenspektrometrie

Im Verlauf der Arbeit wurden die Produkte auch mittels MALDI-TOF-Spektrometrie untersucht. Hierbei fielen neben den erwarteten Signalen der Natrium- und Kaliumaddukte gelegentlich Peaks auf, die der Molekülmasse entsprachen. Dies war nur über eine Ionisierung der Azuleneinheit durch die Laserenergie zu erklären. Bei näherer Untersuchung dieses Phänomens zeigt sich, daß nahezu alle hergestellten Verbindungen mit Azulenstruktur einer Vermessung ohne Einsatz einer Matrix zugänglich waren. Die Substanzen wurden dabei in konzentrierter Lösung auf den Probenhalter aufgetragen und nach dem Antrocknen direkt vermessen. Addukte treten bei diesem Verfahren nur sehr selten auf. In der Regel erhält man nur das Signal des Molekülpeaks. Vorteile ergeben sich hierbei aus der vereinfachten Probenpräparation, da die Entscheidung für die richtige Matrix und ein geeignetes Präparationsverfahren entfällt. Die Auswertung wird ebenfalls erleichtert. Im allgemeinen erhält man ein Spektrum mit nur einem deutlichen Peak und minimalem Grundlinienrauschen. Bei der herkömmlichen MALDI-TOF-Spektrometrie verhält es sich gerade im unteren Massenbereich oftmals anders. Hier beobachtet man regelmäßig das Auftreten einer Anhäufung verschiedener Signale, die auf die Matrix und deren Verunreinigung zurückzuführen sind.

2.6 Neue Schutzgruppen

Um eine universelle Anwendbarkeit der Azulen-unterstützten Reinigung (Azulen Supported Purification (*ASP*)) zu ermöglichen, war es notwendig, eine ausreichende Anzahl verschiedener Schutzgruppen bereitzustellen. Zu diesem Zweck wurde Guajazulen in verschiedener Weise modifiziert. Dabei konnte für einige gängige Schutzprinzipien eine auf Azulen basierende Alternative gefunden werden. Für andere Schutzvarianten erwies sich das Azulen-derivat bisher als nicht geeignet. Auch diese Arbeiten, die nicht mit einer brauchbaren neuen Schutzgruppe abgeschlossen wurden, werden im folgenden beschrieben, da sie wichtige Erkenntnisse über die Azulenchemie und die Anwendungsbreite der *ASP*-Methode geliefert haben.

3 Azulene zum Schutz von Alkoholen

3.1 Schutz von Alkoholen als Ester

Der Schutz von alkoholischen Gruppen als Carbonsäureester ist in der Organischen Chemie weit verbreitet. Ester lassen sich im allgemeinen mit guten Ausbeuten synthetisieren und unter relativ milden Bedingungen spalten. Zur Einführung von Ester-Schutzgruppen werden im allgemeinen reaktive Carbonsäurederivate eingesetzt. Neben den klassischen Acylhalogeniden und Carbonsäureanhydriden kommen in der modernen Chemie vermehrt mildere Reagenzien wie beispielsweise Azolide zum Einsatz. Dies vor allem dann, wenn selektive Veresterung erreicht werden soll¹⁷. Zur Entfernung der Schutzgruppen eignet sich neben vielen anderen Methoden¹⁸ vor allem die basenkatalysierte Hydrolyse (Verseifung) wie auch die Umesterung zu Methylestern mittels Natriummethanolat in absolutem Methanol (Zemplén-Reaktion¹⁹).

Für den organischen Synthesechemiker ergibt sich oft das Problem, daß ein Molekül mehrere Hydroxylgruppen trägt, von denen nur eine oder wenige regioselektiv geschützt werden sollen. Vor allem bei der Synthese komplexer Oligosaccharide oder –saccharidmimetika im Rahmen der Kohlenhydrat-Chemie ist ein effizienter selektiver Schutz bestimmter hydroxyli-scher Funktionen oftmals unerlässlich¹⁷. Die Reaktivitätsunterschiede zwischen den einzelnen Hydroxylgruppen sind dabei jedoch typischerweise gering. Viele Arbeiten zur regioselektiven Acylierung von Zuckerderivaten berichten dementsprechend über begrenzte Erfolge. So führten die Versuche zur Acetylierung von Benzyl-4-*O*-methyl- β -D-xylopyranosid mit Acetanhydrid von P. J. Garegg²⁰ unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zu Produkt-verhältnissen von 2-Acetat zu 3-Acetat zwischen 1:3 und 2:1. Jeanloz²¹ et al. fanden, daß 4,6-*O*-Benzyliden- α -D-gluco-pyranosid mit Acetanhydrid bevorzugt in 3-Position reagiert, während der gleiche Zucker mit Acetylchlorid vorwiegend in 2-Position verestert wird.

Eine allgemeine Methode zur selektiven Veresterung einer einzelnen Hydroxylgruppe an einem sonst ungeschützten Pyranosering existiert bisher nicht. Thiem et al.²², J. M. Williams et al.²³ und Kim et al.²⁴ erreichten jedoch zumindest eine Diskriminierung bestimmter nicht-acylierter Hydroxylgruppen. All diese Arbeiten berichten dabei jeweils über Benzoylierungen. Im Falle der Benzoesäure scheint durch Anbindung der Carboxylgruppe direkt an den Arylrest aus sterischen oder elektronischen Gründen die Diskriminierung verschiedener OH-Gruppen begünstigt zu sein¹⁷.

3.2 Geeignete Azulencarbonsäurederivate

Azulene reagieren leicht mit Phosgen²⁵ oder Oxalylbromid²⁶ zu den 1- bzw. 3-Carbonsäurehalogeniden. Diese werden aufgrund ihrer Empfindlichkeit in der Regel *in situ* weiter zu Estern oder Amiden umgesetzt. Eine Hydrolyse zur Carbonsäure ist nicht sinnvoll, da diese im Fall des Guajazulens als sehr instabil beschrieben ist^{25,27}. Guajazulen-3-Carbonsäure decarboxyliert spontan. Ein Umstand, der zwar bei der späteren Entschützung vorteilhaft sein kann, während der Handhabung jedoch unangenehm ist. Hinzu kommt, daß Substituenten in den Positionen 1 und 3 im allgemeinen als austauschbar gelten und vermutlich nicht stabil genug wären, um das entsprechende Derivat in der Schutzgruppenchemie einzusetzen. Viele dieser Substituenten können durch starke Säuren auf protischem Weg wieder entfernt werden. Verschiedene Ester in 1-Position wurden bei 95 °C in Phosphorsäure nahezu quantitativ innerhalb von 15 – 20 min demethoxycarbonyliert^{28,29}.

Die Ergebnisse von Takase et al.²⁸ sind in **Abb. 3.1** zusammengefasst. Um eine auf Guajazulen basierende Schutzgruppe für Hydroxylfunktionen zu kreieren wurde deshalb die Methylgruppe in Position 4 modifiziert. Hierbei konnten stabile Derivate erhalten werden, die keine der für 3-substituierte Azulene bekannten Nachteile aufweisen. So gelang es sowohl einen Rest einzuführen, der eine Carboxylgruppe beinhaltet, als auch die Methylgruppe selbst zu einer Säurefunktion zu oxidieren.

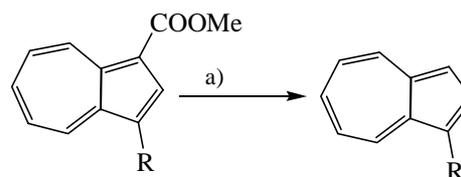


Abb. 3.1 Von Takase et al.²⁸ beschriebene Instabilität von Estern in den Positionen 1 und 3 von Azulenen. R: verschiedene Alkylreste. a) H₃PO₄ (100 %), 86 - 99 %

3.3 Synthese der Azulencarbonsäuren

Ausgehend von 4,6,8-Trimethylazulen konnten Neidlein et al.³⁰ die entsprechende 3-(6,8-Dimethyl-azulen-4-yl)-propionsäure in 75 %iger Ausbeute durch Deprotonierung und Reaktion mit Bromessigsäure gewinnen. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Methode auf Guajazulen übertragen werden (**Abb. 3.2**). Dieses wird mit LDA bei -30 °C deprotoniert und in der Folge in einer nucleophilen Substitution mit Bromessigsäure umgesetzt. Bei dieser Reaktion wird nur eine Ausbeute von maximal 50 % erwartet, da die Hälfte der Lithium-Organyle durch die Deprotonierung der Carboxyfunktion der Bromessigsäure verbraucht werden. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Ausbeute der Propionsäure **2** von 37 % annehmbar. Das nicht umgesetzte Guajazulen kann zu 39 % zurückgewonnen werden, so daß die Ausbeute bezogen auf umgesetztes Edukt 61 % beträgt.

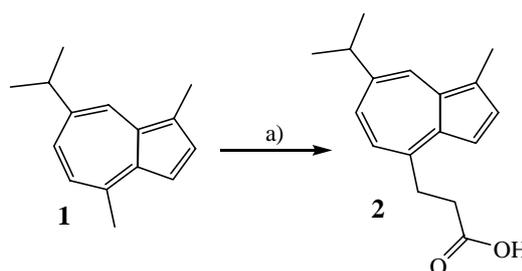


Abb. 3.2 Herstellung der azulensubstituierten Propionsäure. a) 1. LDA, Ether, -35 °C, 40 min; b) BrAcOH, -35 °C (10 min), Raumtemp. (1 h), 37 % (61 % bezogen auf Umsatz).

Die Synthese eines Aryl-Carbonsäurederivates von Guajazulen ist komplizierter. Die selektive Oxidation der Methylgruppe in 4-Position ist schwer, da die Methylgruppe am elektronenreichen 5-Ring bevorzugt oxidiert wird. Es besteht jedoch die Möglichkeit 4-Methyl- und 4,6,8-Trimethylazulen über deren Natriumsalze durch Reaktion mit Isoamylnitrit in die entsprechenden 4-Carboxime zu überführen. Diese konnten durch Erhitzen in Acetanhydrid/Eisessig mit 83 bzw. 75 %iger Ausbeute in die Nitrile umgewandelt werden³¹. Ein solches Nitril des Guajazulens wurde nach ähnlichem Schema hergestellt und zur Carbonsäure hydrolysiert (**Abb. 3.3**). Guajazulen wurde mit LDA deprotoniert und mit Isoamylnitrit zum Carboxim **3** umgesetzt. Unter Verwendung von CDI läßt sich dieses mit 96 %iger Ausbeute noch effizienter zum Nitril **4** eliminieren als die analogen Verbindungen der Literaturvorschrift³¹. Das Nitril **4** erwies sich zwar als relativ hydrolysebeständig, konnte jedoch durch intensives Kochen mit ethanolischer Kalilauge umgesetzt werden. Nach zehn Tagen betrug die Ausbeute der aromatischen Carbonsäure **5** 88 %.

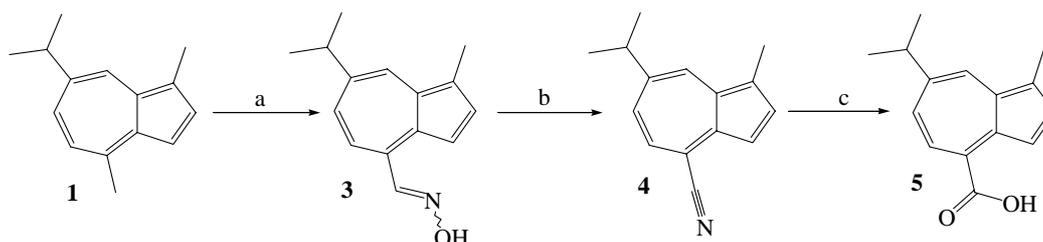


Abb. 3.3: Synthese der aromatischen Carbonsäure. a) 1. LDA, Ether, -35 °C, 2. Isoamylnitrit, Raumtemp., über Nacht, 28 %; b) CDI, THF, Raumtemp., über Nacht, 96 %; c) KOH, EtOH/Wasser; 90 °C, 10 d, 88 %.

3.4 Aktivierung der Carboxylgruppe

Zum Schutz von alkoholischen Gruppen ist es notwendig, die Säurefunktion der Schutzgruppeneinheit in geeigneter Weise zu aktivieren. Die entsprechende Methode darf allerdings auch nicht zu reaktionsfreudige Derivate durchlaufen, da sonst eine intra- oder auch intermolekulare Reaktion zwischen aktivierter Carboxylgruppe und 3-Position des Azulengerüsts zu befürchten ist. Es ist beispielsweise bekannt, daß starke Acylierungsmittel wie Carbonsäurehalogenide^{32,33,34} oder Trifluoressigsäureanhydrid³⁵ mit Azulenen zum Teil ohne Katalysator im Sinne einer elektrophilen Reaktion reagieren. Aus diesem Grund kam eine Aktivierung als Acylchlorid, wie sie zur Benzoylierung von OH-Gruppen gängig ist²³, nicht in Frage.

Carbonsäureamide von stickstoffhaltigen 5-Ringen, sogenannte Carbonsäureazolide stellen ebenfalls aktivierte Carboxylderivate dar, denn das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms wird zur Aufrechterhaltung der Aromatizität des Heterocyclus benötigt und steht somit nicht zur tautomeren Stabilisierung der Amidfunktion zur Verfügung, wie es sonst bei Amiden der Fall ist. Die Reaktivität der Azolide nimmt mit ansteigender Anzahl der Stickstoffatome im Ring zu. Während *N*-Acetylpyrrol mehrstündiges Kochen in Wasser unzersetzt übersteht, zerfällt *N*-Acetyl-imidazol langsam bei Raumtemperatur ($\tau_{1/2} = 40$ min) und *N*-Acetyl-1,2,4-triazol mit einer Halbwertszeit $\tau_{1/2} = 6.5$ min³⁶. Besonders die Carbonsäureimidazole gelten deshalb als besonders milde Veresterungsreagenzien, die leicht aus der entsprechenden Säure und 1,1'-Carbonyldiimidazol zugänglich sind^{37,38} und regelmäßig zur Synthese von Carbonsäureestern angewendet werden^{39,40}. Sie sind ausreichend reaktionsträge, um stabile Zwischenstufen zu bilden, die das Azulengerüst nicht angreifen und gelten als sehr selektive Acylierungsreagenzien^{17,41}. Beide carboxylmodifizierten Guajazulenderivate **2** und **5** können mit der Imidazolid-Methode in guten Ausbeuten zur Acylierung von OH-Gruppen verwendet werden. Dabei wurde die Carbonsäure jeweils *in situ* zum Azolid umgesetzt und dann mit dem zu schützenden Alkohol sowie einer Base versetzt. Bei verschiedenen Experimenten dieser Art zeigte sich, daß das Imidazolid der aromatischen Carbonsäure **5** deutlich reaktionsträger ist als das von **2**.

Die höhere Stabilität von aromatischen und auch ungesättigten Carbonsäureazoliden wurde schon 1957 von H. A. Staab festgestellt⁴² und ist bei dem Azulenderivat **6** (Abb. 3.4) sogar ausreichend, um es durch Säulenchromatographie an Kieselgel zu reinigen. Da **6** bei -18 °C über Monate stabil ist, ist die Estersynthese mit Hilfe von **5** bedeutend einfacher als bei Verwendung von **2**. Das reaktive Imidazolid muß nicht mehr *in situ* hergestellt werden, sondern läßt sich lagern.

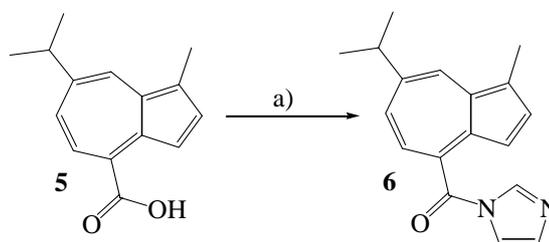


Abb. 3.4: Aktivierung der aromatischen Carbonsäure **5** zum stabilen Imidazolid. a) CDI, DMF, 0 °C, 2 h, 65 %

Da **6** bei -18 °C über Monate stabil ist, ist die Estersynthese mit Hilfe von **5** bedeutend einfacher als bei Verwendung von **2**. Das reaktive Imidazolid muß nicht mehr *in situ* hergestellt werden, sondern läßt sich lagern.

Besonders zur regioselektiven Schutzgruppeneinführung ist es teilweise erforderlich, verschiedene Reagenzien verfügbar zu haben, da unterschiedliche Methoden unterschiedliche Selektivitäten zur Folge haben können. **5** wurde deshalb auch zum ebenfalls stabilen 1-Hydroxybenzotriazolester **7** umgewandelt (Abb. 3.5). Hydroxybenzotriazolester stellen ebenfalls

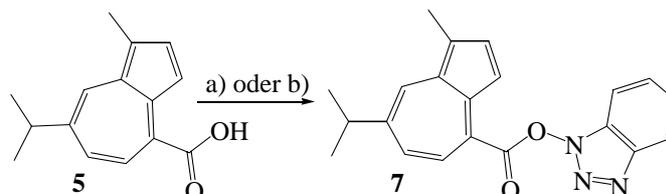


Abb. 3.5: Aktivierung der aromatischen Carbonsäure **5** zum stabilen 1-Hydroxybenzotriazolester. a) HBTU, DIPEA, DMF, 0 °C, 1 h, 33 %, b) DCC, HOBT, 0 °C (30 min), dann Raumtemp. (1 h), 85 %.

reaktive Carbonsäureintermediate dar^{22,24,43,44}. Die Herstellung kann zum einen durch Reaktion der Carbonsäure mit HBTU und zum anderen mit DCC und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat erfolgen. Das Derivat **7** erscheint besonders interessant, da es stabile Kristalle bildet. Dies läßt den Rückschluß auf gute Lagerungsfähigkeit zu.

3.5 Einführungsmöglichkeiten der neuen Esterschutzgruppen

Beide Schutzgruppen **2** und **5** konnten problemlos in verschiedene Kohlenhydratderivate eingeführt und mittels Verseifung oder Zemplén-Reaktion wieder entfernt werden. Dies wurde anhand zahlreicher Vorversuche deutlich und bildet die Grundlage der in den Kapiteln 10 und 11 beschriebenen Ergebnisse. Beispielhaft wird die Anwendung der Azulen-Esterschutzgruppen anhand der Methylestersynthesen in **Abb. 3.6** verdeutlicht. Die Ester **8** und **9** konnten sowohl durch nucleophile Substitution mit einem Alkylhalogenid als auch basenkatalysiert über das jeweilige aktivierte Säurederivat und Methanol gewonnen werden. Bei den Aktivierungen über die Imidazolide war DBU als Base erforderlich, während TEA ausreichend basisch ist, um die Reaktion von **7** zu katalysieren. Genaugenommen stellt die Synthese mittels nucleophiler Substitution keinen Schutz einer Hydroxylfunktion dar, da die alkoholische Funktion während der Synthese erst gebildet wird. Dies kann sich jedoch in manchen Synthesesequenzen auch als Vorteil erweisen.

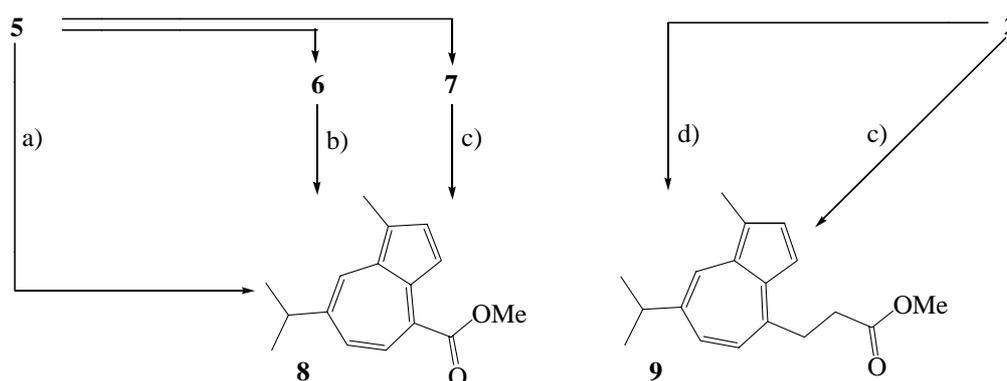


Abb. 3.6: Synthese der zwei Methylester von **5** und **2**. a) MeI, DIPEA, Aceton, Raumtemp., 2 d, 94 %; b) MeOH, DBU, DMF, Raumtemp., 3 d, 92 %; c) MeOH, TEA, DMF, Raumtemp., über Nacht, 86 %; d) MeI, DIPEA, Aceton, Raumtemp., 89 %; e) 1. CDI, DMF, 0 °C, 1 h, 2. MeOH, DBU, Raumtemp. über Nacht, 91 %.

4 Azulene zum Schutz von 1,2- oder 1,3-Diolen

4.1 Grundlagen der Acetalchemie

Acetale* werden in Gleichgewichtsreaktionen mit Hilfe saurer Katalysatoren gebildet, wobei der geschwindigkeitsbestimmende Schritt entgegen früherer Auffassung⁴⁵ in der Addition des Alkohols an die Carbonylverbindung besteht⁴⁶. Im allgemeinen werden Acetale aus Aldehyden einfacher gebildet als aus Ketonen. Konjugation sowie elektronenschiebende Substituenten deaktivieren die Carbonylgruppen, während elektronenziehende Gruppen die Acetalisierung erleichtern. Das bei der Reaktion entstehende Wasser muß in den meisten Fällen durch chemische oder physikalische Maßnahmen entfernt werden^{46,47}. Dies geschieht häufig durch azeotrope Destillation. Eine chemische Methode ist das Verfahren von L. Claisen^{48,49} bei dem zur Wasserbindung ein Orthoester wie Trimethylorthoformiat zugesetzt wird. Dieses Verfahren zeichnet sich durch thermisch milde Bedingungen aus.

Es sind jedoch noch weitere Synthesemethoden für Acetale bekannt. In sogenannten Trans-acetalisierungs-Reaktionen ist es möglich Acetale aus anderen Acetalen zu gewinnen^{46,47}. Diese können durch saure Katalyse sowohl über Reaktion eines Acetals mit einem anderen Alkohol, als auch mit einer anderen Carbonylverbindung oder einem anderen Acetal erhalten werden.

4.2 Schutz von Diolen als Acetale

Ein in der Schutzgruppenchemie häufig anzutreffendes Prinzip ist der simultane Schutz von 1,2- oder 1,3-Diolen in Form cyclischer Acetale⁵⁰. Besonders in der Kohlenhydratchemie wird oft so verfahren, da sich auf diese Weise leicht bestimmte Schutzgruppenmuster etablieren lassen.

Gemäß den chemischen Eigenschaften von Acetalen sind die resultierenden Schutzgruppen im Basischen stabil, während sie in saurem Medium gespalten werden. Das einfachste cyclische Acetal ist das Methylenacetal⁵¹, das sich durch sehr hohe Säurestabilität auszeichnet und vermutlich aus diesem Grund selten verwendet wird⁵⁰. Häufig werden cyclische Ketale des Acetons, sogenannte Acetonide verwendet. Diese eignen sich besonders gut zum regioselektiven Schutz von zwei bestimmten OH-Gruppen unter mehreren vorhandenen Hydroxylfunktionen⁵². Im Falle von konkurrierenden Reaktionsmöglichkeiten ist die Bildung von 1,2-Acetoniden oftmals gegenüber der 1,3-Cyclisierung bevorzugt. Dabei muß beachtet werden, daß sekundäre Alkohole eine größere Tendenz zur Acetonidbildung zeigen als primäre, solange eine *cis*-Anordnung der beiden beteiligten Hydroxylgruppen besteht⁵³. Eine weitere häufig anzutreffende Schutzgruppe stellt das Benzylidenacetal dar, das wie viele andere Aldehyde stabilere 1,3-Cyclisierungsprodukte bildet^{54,55}. Bei Verwendung dieser Schutzgruppe ist oft, wie bei anderen „aldehydischen“ Schutzgruppen auch, die Entstehung eines neuen Chiralitätszentrums problematisch. Das kann die Charakterisierung der Substanzen erschweren. Dennoch werden Aldehyde häufig genutzt, da üblicherweise ein Diastereomer bevorzugt oder gar selektiv gebildet wird⁵⁵.

* In diesem Text werden unter Acetalen auch Ketale verstanden.

4.3 Azulene als Schutzgruppen für Dirole

Bei diesem Teilprojekt mußte mit Problemen gerechnet werden. Die Acetalbildung erfolgt nahezu ausschließlich in saurer Lösung und durch Protonierung der Carbonylgruppe wird deren Elektrophilie in diesem Milieu noch gesteigert. Es war also prinzipiell eine konkurrierende elektrophile Substitution in Position 3 des Azulens zu erwarten (**Abb. 4.1**). Azulenaldehyde wie **10** würden dann in saurer Lösung intermolekular mit einem zweiten Azulenaldehyd zu dem hypothetischen Dimer **11** reagieren.

Durch weitere Reaktionen des gleichen Typs würde dies letztendlich zu oligomeren Produkten führen. Von anderen Arbeitsgruppen wurden solche Reaktionen schon zur gezielten Derivatisierung spezieller Azulene eingesetzt^{56,57,58}. Selbst Acetale wie das 1,1,3,3-Tetramethoxypropan wurden zur elektrophilen Azulensubstitution angewendet⁵⁹. Unklar war jedoch, ob die elektrophile Substitution gegenüber der Acetalbildung in Gegenwart von alkoholischen Gruppen bevorzugt ist. Denkbar war, daß unter geeigneten Reaktionsbedingungen hauptsächlich Acetalbildung ohne Reaktion an der reaktiven 3-Position möglich ist.

Andererseits mag der Gedanke nahe liegen diese reaktive 3-Stellung selbst zur aldehydtragenden Position zu machen und damit für Nebenreaktionen zu blockieren. Tatsächlich läßt sich eine Formylgruppe in Azulene leicht in 1- oder 3-Position über eine Vilsmeier-Formylierung einführen^{24,60}. Allerdings ist aus den entsprechenden Arbeiten auch bekannt, daß derartige Aldehyde wie **12** basische Eigenschaften besitzen und beispielsweise von wäßrigen Säuren protoniert werden.

Diese Protonierung findet am Carbonyl-Sauerstoff statt, da die entstehende positive Ladung am Carbonyl-Kohlenstoff mesomer unter Bildung einer Tropylium-Partialstruktur (**13**) stabilisiert werden kann (**Abb. 4.2**). Aus dem gleichen Grund wären die entsprechenden Acetale wie **14** vermutlich sehr instabil. Der Austritt eines Alkoxy- oder - nach Protonierung - Alkohol-Restes wäre durch die Stabilisierung des entstehenden Carbokations (**15**) stark begünstigt. So sind die bisher synthetisierten Acetale in 1 und 3-Position²⁶ als „unbeständige Öle“ bekannt, die sich an der Luft wieder in die entsprechenden Aldehyde zersetzen. Folglich läßt sich feststellen, daß die Modifizierung der 3-Position von Azulenen für die Herstellung einer Schutzgruppe für Dirole nicht als Ausweg für die Problematik mit einem in der 4-Position formylierten Derivat angesehen werden kann.

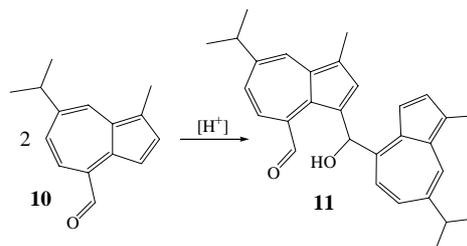


Abb. 4.1: Die mögliche intermolekulare Reaktion von Azulenaldehyden in saurem Medium.

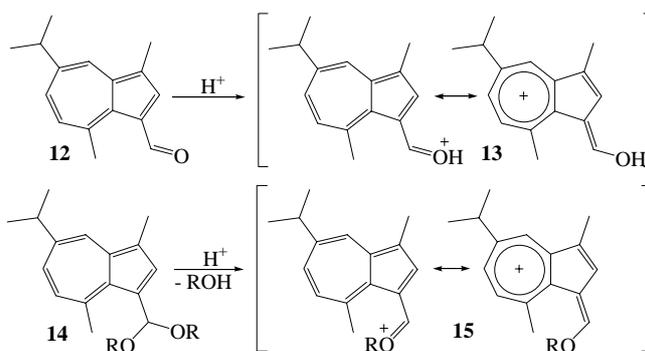


Abb. 4.2: Basizität des Guajazulen-3-carbaldehyds und die analoge Instabilität eines entsprechenden Acetals.

4.4 Synthese und Eigenschaften eines Azulene-4-carbaldehyds

Aus diesen genannten Gründen wurden verschiedene Aldehyde durch Modifikation der 4-Position hergestellt. Um ihre Einsatzfähigkeit als Schutzgruppen zu testen, war eine Überführung der Aldehyde in die entsprechenden Dimethylacetale sinnvoll. Bei der späteren Schutzgruppeneinführung in Form einer Umacetalisierung ist bei Verwendung der Acetale eine höhere Selektivität zu erwarten⁶¹, wenn mehrere Produkte möglich sind. Die Methode der Umacetalisierung bietet weiterhin den Vorteil, daß die Schutzgruppe in äquimolaren

Verhältnissen eingesetzt werden kann. Bei der Einführung der Benzyliden-Schutzgruppe aus Benzaldehyd wird regelmäßig ein großer Überschuß des Schutzgruppenreagenzes verwendet.

Dieses Vorgehen ist für die Insertion einer Schutzgruppe, die erst über mehrere Stufen synthetisiert werden muß, nicht annehmbar. Die Synthesen zu den Aldehyden und deren Dimethylacetalen sind in **Abb. 4.3** dargestellt. Die Erzeugung einer Carbonylfunktion in Position 4 eines Azulens ist im Prinzip schon bekannt. Es konnte eine Reduktion des 6,8-Dimethylazulen-4-carbonitrils mittels DIBAL in Toluol durchgeführt werden, die den 6,8-Dimethylazulen-4-carbaldehyd in 51 %iger Ausbeute lieferte³⁰. In gleicher Weise konnte das Nitril **4** mit 74 %iger Ausbeute zum Aldehyd **10** umgewandelt werden.

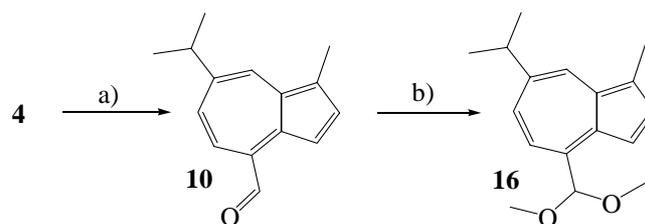


Abb. 4.3: Synthese des aromatischen Aldehyds **16** und dessen Dimethylacetal. a) DIBAL, Toluol, -50 °C, 40 min 74 %; b) NH₄Cl, HC(OMe)₃, MeOH, Raumtemp., 6 h, 41 %.

Dieser Aldehyd konnte jedoch mit bewährten Katalysatoren⁴⁷ wie Ammoniumchlorid, *p*-Toluolsulfonsäure oder Tetrafluoroborsäure nicht mit Methyl- α -D-mannosid umgesetzt werden. Es kann nur vermutet werden, daß die oben beschriebene Konkurrenzreaktion den Grund für die Instabilität des Azulens unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen darstellt. Eine Isolierung und Charakterisierung der vermutlich polymeren Produkte mit der Grundstruktur von **11** wurde nicht vorgenommen. Der Aldehyd ließ sich nach dem Standardverfahren von Claisen⁴⁷ mit Methanol und Trimethylorthoformiat unter Ammoniumchlorid-Katalyse in 41 %iger Ausbeute zu dem Dimethylacetal **16** umsetzen. Dies zeigte, daß die Acetalbildung mit **10** im Prinzip möglich ist. Die Bildung von Nebenprodukten konnte jedoch auch hierbei nicht verhindert werden, obwohl eines der Edukte (Methanol) in großem Überschuß eingesetzt wurde.

Wie dieser Befund schon andeutet, zeigte sich, daß die Verwendung von **16** zum Schutz von Diolen nicht möglich war. Es wurden verschiedene Versuche unternommen, das Acetal mit Methyl- α -D-mannopyranosid (**17**) unter üblichen Reaktionsbedingungen⁶¹ zur Reaktion zu bringen (**Abb. 4.4**). Kein Erfolg zeigte sich bei Katalyse mit Ammoniumchlorid oder Essigsäure, während mit *p*-Toluolsulfonsäure⁶² und Tetrafluoroborsäure⁶³ nur eine große Menge Zersetzungsprodukte erhalten wurde. Die gewünschten Verbindungen, in denen zwei der Hydroxylgruppen des Zuckers in einem cyclischen Acetal fixiert sind, konnten nicht gewonnen werden. Da es nicht möglich war, die Zersetzungsprodukte sauber zu isolieren, kann nur vermutet werden, daß es sich um Oligomere handelte, die aus der oben beschriebenen elektrophilen Substitution hervorgingen (**Abb. 4.1**).

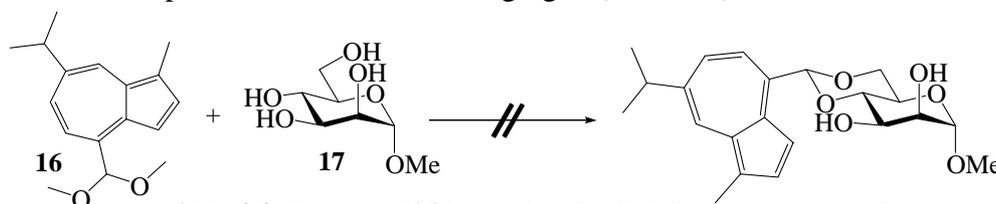


Abb. 4.4: Das Acetal **16** läßt sich nicht als Schutzgruppe verwenden.

4.5 Blockierung der reaktiven 3-Position

Erfolgversprechender erschien es deshalb, Azulenaldehyde zu synthetisieren, in denen die 3-Position durch Substitution vor elektrophilen Angriffen geschützt ist. Hierzu wurde eine Nitrogruppe in die 3-Position von **10** eingeführt. Diese Gruppe wurde gewählt, da die

Herstellung mit Tetranitromethan (TNM) im Basischen durchführbar ist. Unter sauren Bedingungen, wie sie für elektrophile Substitutionen an Aromaten üblich sind, wäre das Molekül aller Wahrscheinlichkeit nach nicht stabil, da schon Bedingungen der Acetalbildung Zersetzung einleiten.

Die Umsetzung von 7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-carbaldehyddimethylacetal **16** in Pyridin bei 0 ° C mit Tetranitromethan lieferte unter Spaltung des Acetals den Azulen-4-carbaldehyd **18** in 58 %iger Ausbeute (**Abb. 4.5**). Dieser erwies sich im Vergleich mit **10** als deutlich stabiler. Während der in 3-Position unsubstituierte Aldehyd **10** schon bei der Überführung zum Dimethylacetal unter Ammoniumchlorid-Katalyse Nebenproduktbildung zeigte, konnte bei **18** unter diesen Bedingungen überhaupt keine Reaktion festgestellt werden. Das Dimethylacetal **19** konnte erst mit Tetrafluoroborsäure als Katalysator gewonnen werden. Dabei wurde wie auch schon bei der Synthese des in 3-Position unsubstituierten Acetals in einer 1:1 Mischung von Methanol und Trimethylorthoformiat gearbeitet. Demnach ging die Nitrierung auch mit einer Verminderung der Carbonylaktivität einher. Dies ist auf den ersten Blick hin ungewöhnlich und kann nur durch sterische Gründe erklärt werden. Für Benzaldehyd ist bekannt, dass die Acetalbildung durch Substitution mit elektronenziehenden Substituenten erleichtert wird⁴⁴.

Legt man die mesomeren Grenzformeln in **Abb. 4.6-A** zugrunde, so sollte die positive Ladung in 4-Position über einen stärkeren Elektronenzug auf die σ -Elektronen der CC-Bindung eine Erhöhung der positiven Partialladung des Carbonyl-Kohlenstoffes bewirken. Dieses wäre gleichbedeutend mit einer Erhöhung der Carbonylaktivität. Auch ein Herausdrängen der Carbonylgruppe aus der Coplanarität mit dem Aromaten durch den sterischen Anspruch des neuen Substituenten (**Abb. 4.6-B**) sollte eher zu einer gesteigerten Reaktivität führen. In diesem Fall wäre die Stabilisierung der CO-Doppelbindung durch Konjugation mit dem aromatischen Elektronensystem vermindert. Möglich ist, daß die Carbonylgruppe durch den Nitrosubstituenten sterisch abgeschirmt wird und deshalb von einem Alkohol schlechter angegriffen werden kann. Eine andere Überlegung, bei der nicht die Carbonylaktivität im Vordergrund steht, geht davon aus, daß beim Übergang vom Aldehyd zum Acetal der räumliche Anspruch dieses Substituenten steigt. Dies führt zu einer Verdrängung der Nitrogruppe aus der energetisch günstigen Coplanarität mit dem Aromaten (**Abb. 4.6-C**). Inwiefern beide genannten Annahmen zur erschwerten Acetalbildung beitragen ist unklar und wurde nicht näher untersucht.

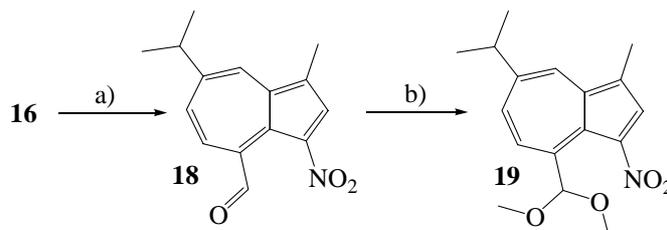


Abb. 4.5: Synthese der nitrierten Azulene **18** und **19**. a) TNM, Pyridin/*i*-PropOH, 15 min, 0 °C, 58 %; b) H[BF₄]-Ether, HC(OMe)₃, MeOH, Raumtemp., 2 h, 53 %;

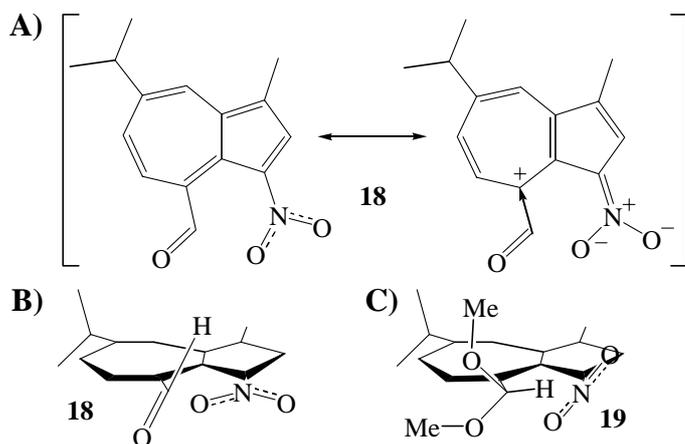


Abb. 4.6: Versuch einer Erklärung der verringerten Carbonylaktivität von **18**. **A:** Mesomere Grenzformeln lassen eine erhöhte Aktivität erwarten. **B:** Durch den Platzanspruch der Nitrogruppe ist die Konjugation der Carbonylgruppe mit dem Aromaten behindert. **C:** Bei der Bildung des Acetal muß Energie aufgebracht werden, um den Torsionswinkel der Nitrogruppe zum Aromaten zu erhöhen.

Obwohl sich **19** in saurem Medium als deutlich stabiler erwies als die unsubstituierte Verbindung **16**, konnte es nicht mit dem Mannosid **17** zur Reaktion gebracht werden. Hierbei wirkte sich vermutlich die schwere Acetalisierbarkeit des Carbonyl-Kohlenstoffes zum tetraedrischen Kohlenstoff negativ aus. Während **16** mit **17** und 0.05 Äquivalenten Tetrafluoroborsäure bei 0 °C schon nach 20 min deutliche Zersetzung zeigte, konnte **19** unter sonst gleichen Bedingungen bei Raumtemperatur ohne deutliche Reaktion einen Tag lang gerührt werden. Erhöhung der Säuremenge auf 0.8 Äquivalente führte nur zu schnellerer Zersetzung des Eduktes.

4.6 Azulensubstituierter Propionaldehyd

Zur Umgehung der in **Abb. 4.6-C** gezeigten Interaktion wurde die Aldehydfunktion über einen C₂-Spacer mit dem 3-Nitroazulen verbunden. Der Übergang der Carbonylfunktion zum Acetal wird dann nicht mehr von einer benachbarten Nitrofunktion behindert. Ausgehend vom Methyl ester **9** konnte der entsprechende Aldehyd durch Reduktion mit DIBAL synthetisiert werden (**Abb. 4.7**). Dieser wurde ohne Charakterisierung mit TNM nitriert. Aus dem Produktgemisch, in dem nitrierter Ester, Alkohol sowie Aldolkondensationsprodukte enthalten sind, konnte der gewünschte nitrierte Propionaldehyd **20** in 35 %iger Ausbeute isoliert werden.

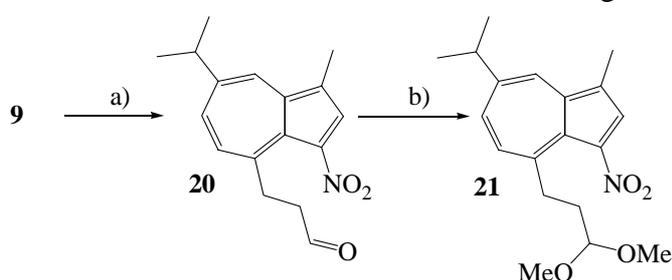


Abb. 4.7: Synthese der nitrierten Propionaldehydderivate. a) 1. DIBAL, Toluol, -50 °C, 1 h, 2. TNM, Pyr, DMF, -50 °C, 15 min, 35 %; b) H[BF₄], HC(OMe)₃, MeOH, Raumtemp., 45 min, 66 %.

Mit der bekannten Methode wurde **20** in das Dimethylacetal **21** überführt. Hierbei zeigt sich, daß auch dieses Derivat durch Blockierung der 3-Position erhöhte Stabilität gegenüber Tetrafluoroborsäure besaß.

Die Einführung von **21** in Methyl- α -D-glucopyranosid **22** kann nur als Teilerfolg gewertet werden (**Abb. 4.8**). Die Umacetalisierung zu **23** wurde mit Tetrafluoroborsäure nach der Methode von Evans⁶⁴ bei 60 °C und 50 mbar durchgeführt. Da auch hierbei Zersetzungsprodukte in deutlichem Umfang entstanden, wurden die Versuche zur Synthese einer Schutzgruppe für Dirole an dieser Stelle abgebrochen. Es wurde deutlich, daß eine Acetalschutzgruppe auf Azulenenbasis nicht mit einfachen Mitteln erhältlich ist. Die Nitrogruppe war geeignet, um

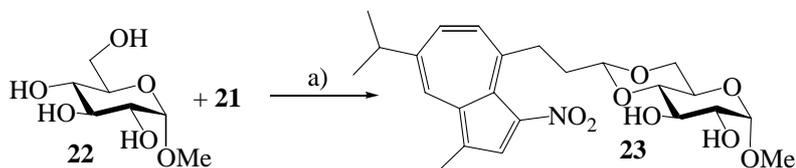


Abb. 4.8: Reaktion von **21** mit einer 1,3-Diolstruktur. a) H[BF₄], DMF, 60 °C, 50 mbar, 3 h, 31 %.

zu zeigen, daß die Substitution der 3-Position Azulenaldehyde in saurem Medium zumindest teilweise stabilisieren kann. Die resultierenden Derivate sind jedoch nicht stabil genug, um sie als Schutzgruppen in guten Ausbeuten zu verwenden. Das Ziel einer Schutzgruppe für Dirole kann vermutlich nur durch umfangreiche Untersuchungen mit unterschiedlichen Substituenten in 3-Position erreicht werden. In dieser Arbeit lag das Schwergewicht jedoch darin, zu zeigen, daß die Azulenschutzgruppen erfolgreich in organischen Synthesen angewendet werden können. Dies war auch mit anderen Derivaten möglich.

5 Azulene zum Schutz von Aminofunktionen

5.1 Häufig genutzte Schutzgruppen für Aminofunktionen

Zum Schutz von Aminogruppen sind einfache Carbonsäuren nicht so sehr geeignet wie zum Schutz von Alkoholen, da deren Abspaltung drastische Bedingungen erfordert. Im allgemeinen werden hierzu nur Carbonsäuren mit stark elektronenziehenden Resten wie zum Beispiel Trifluoressigsäure verwendet. Verbreiteter ist der Gebrauch von Kohlensäurederivaten, welche Aminofunktionen als Urethane blockieren. Zur Hydrolyse von Urethanen werden ebenfalls Reaktionsbedingungen benötigt, unter denen einige Strukturelemente wichtiger organischer Stoffklassen nicht stabil sind. So kann Racemisierung von α -Aminosäuren nicht ausgeschlossen werden. Dennoch ist die Peptidchemie eines der wichtigsten Einsatzgebiete einiger Schutzgruppen mit Urethanstruktur⁶⁵. Zur Anwendung kommen hier diejenigen Vertreter, die sich nach einem besonderen Mechanismus entfernen lassen. Die Boc-Gruppe läßt sich beispielsweise im wasserfreien Medium säurekatalysiert entfernen und die Cbz-Gruppe durch Hydrogenolyse. Eine weitere wichtige Rolle spielen 9-Fluorenylmethylcarbamate^{66,67}, die gute Säurestabilität besitzen und somit orthogonal zu Boc-Gruppen verwendet werden können. Die basenkatalysierte Abspaltung geschieht durch β -Eliminierung. Die Schutzgruppenabspaltung in saurem Medium (Boc-Gruppe) bietet den Vorzug, daß die Amine in der protonierten Form anfallen. Dies hat den Vorteil, daß selten Nebenreaktionen mit anderen Funktionalitäten des Moleküls auftreten. Bei der Entschützung einer Fmoc-geschützten Verbindung besteht beispielsweise die Gefahr, daß die freigesetzte Aminofunktion mit vorhandenen Estern zum Amid reagiert. Diese Probleme können bei der Entfernung einer Boc-Gruppe außer Acht gelassen werden. Neben den genannten gibt es noch eine Vielzahl anderer Schutzgruppen die Stickstoffatome in Form von Urethanen schützen. Für jede dieser Schutzgruppen stehen bestimmte aktive Carbonate zur Verfügung, mit denen sich die jeweilige Schutzgruppe besonders gut einführen läßt. Fluorenylmethylloxycarbonyl-Gruppen (Fmoc-Gruppen) werden im allgemeinen in Form von aktivierten Kohlensäurederivaten wie den Carbonaten des *N*-Hydroxybenzotriazols⁶⁸ und *N*-Hydroxysuccimids⁶⁹ oder aber als Chlorameisensäureester⁶⁷ eingeführt. Zur Boc-Einführung eignen sich unter anderem das Carbamoylazid und das Anhydrid. Carbonate des *N*-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarbonsäureimids gelten als Reagenzien, die zur Einführung vieler verschiedener Schutzgruppen geeignet sind⁷⁰ und regelmäßig gut kristallisierende Verbindungen ergeben.

5.2 Analogie von Guajazulenen zu Fluoren

Ebenso wie Fluoren stellen 4-alkylsubstituierte Azulene Aromaten mit deutlicher CH-Acidität dar. Dementsprechend wurde eine analoge Schutzgruppe hergestellt, die einen Oxycarbonylrest in C_2 -Abstand zur Position 4 des Azulens trägt. Das Sauerstoffatom ist also wie in der Fmoc-Gruppe über einen Methylen-Spacer mit der Position der aziden Protonen verbunden. Der Abspaltungsmechanismus ist in **Abb. 5.1** wiedergegeben. Die bekannte Acidität der Methylenprotonen in Position 4 wird ausgenutzt, um das schematisierte Molekül **24** mit einer geeigneten Base in das Carbanion **24a** zu überführen. Dieses stabilisiert sich durch β -Elimi-

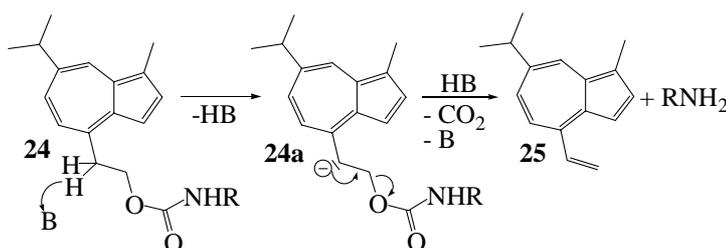


Abb. 5.1: Mechanismus zur Schutzgruppenabspaltung von 2-(Azulen-4-yl)-ethoxycarbonyl-geschützten Aminen.

nierung unter Austritt der Urethangruppierung zu dem Alken **25**. Durch spontane Decarboxylierung wird das Amin aus der Carbamidsäure freigesetzt. Das Auftreten eines Carbanions ist hier nur zur Verdeutlichung des Mechanismus formuliert. Ob diese Intermediate tatsächlich gebildet werden, oder ob die Protonenabspaltung und der Urethan-Austritt zeitgleich erfolgen, wurde nicht weiter untersucht.

5.3 Synthese von basenlabilen Schutzgruppen

Zur Synthese der Schutzgruppe mußte zuerst die Methylgruppe in Position 4 von Guajazulen (**1**) hydroxymethyliert werden. Hierzu wird, wie **Abb. 5.2** verdeutlicht, mit LDA zum Carbanion deprotoniert. Die Reaktion mit Paraformaldehyd liefert den 2-substituierten Alkohol **26** in 32 %iger Ausbeute. *N*-Oxy-succinimidyl-aktivierte Carbonate lassen sich einfach durch Reaktion eines Alkohols mit *N,N'*-Disuccinimidylcarbonat (DSC) herstellen^{71,72,73,75}. Über diesen Syntheseweg wurden auch schon andere neuartige Schutzgruppen für Aminofunktionen entwickelt^{75,76}. Die entsprechende Reaktion mit **26** führte zum Carbonat **27** in nahezu quantitativer Ausbeute. Mit deutlich schlechterer Ausbeute verlief die Reaktion mit Phosgen^{77,78,79}, die über das Carbamoylchlorid durch Umsetzung mit der späteren Abgangsgruppe *N*-Hydroxysuccinimid zu **27** führt. Das *N*-5-Norbornen-2,3-dicarboximidyl-aktivierte Carbonat **28** wurde durch Umsetzung mit dem aus Phosgen und *N*-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarbonsäureimid zugänglichen⁷⁰ *N*-5-Norbornen-2,3-dicarboximido-chlorformiat **29** in 51 %iger Ausbeute erhalten.

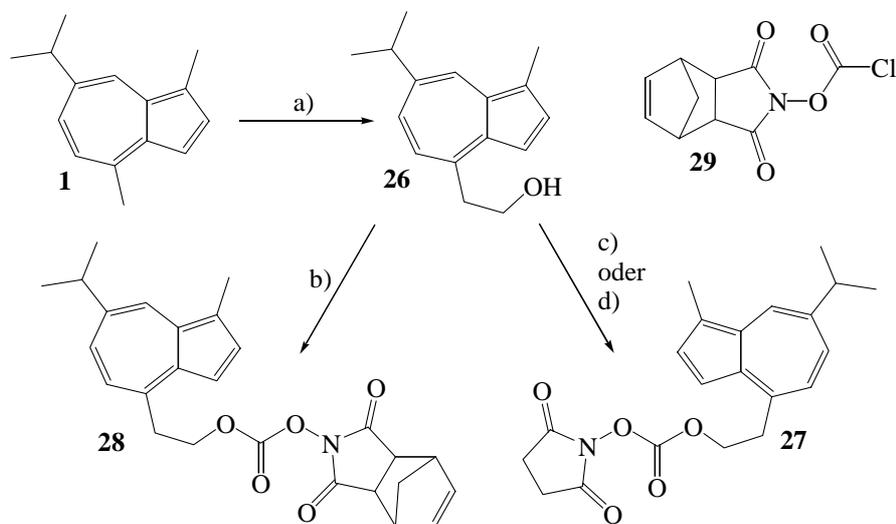


Abb. 5.2: Synthese der "Oxycarbonyl"-Schutzgruppen. a) 1. LDA, Ether, -30 °C, 40 min, 2. (CH₂O)_n, -35 °C (10 min) dann Raumtemp. (über Nacht), 32 %; b) **29**, PhN(Me)₂, THF, 10-15 °C dann Raumtemp. (1 h) dann 35 °C (3 h), 51 %; c) 1. COCl₂, DIPEA, Ether/Toluol, -20 °C (40 min) dann Raumtemp (4 h); 2. HOSu, DIPEA, THF, 0 °C (10 min) dann Raumtemp. (über Nacht), 54 %; d) DSC, TEA, MeCN, 0 °C (30 min) dann Raumtemp., 1.5 h, 99 %.

5.4 Vergleich der beiden Carbonate **27** und **28**

Das komplizierter herzustellende Zielmolekül **28** zeigte gegenüber **27** keine Vorteile. Beide Substanzen sind kristalline Feststoffe und lassen sich über Monate bei Raumtemperatur ohne Zersetzung lagern. Die größere Lipophilie von **28** gegenüber **27** wirkte sich jedoch bei der Schutzgruppeneinführung unter *Schotten-Baumann*-Bedingungen teilweise negativ aus. In

Testreaktionen war es schwieriger das Aceton/Wasser- bzw. THF/Wasser-Verhältnis zu finden, in dem beide Reaktionspartner (**28** und die zu schützende Aminosäure) löslich sind. Für weitere Synthesen wurde deshalb die Substanz **27** verwendet, die im allgemeinen nach der Disuccinimidylcarbonat-Methode synthetisiert wurde. Die höheren Ausbeuten, die einfachere Herstellungsvorschrift und die geringere Toxizität der verwendeten Reagenzien gaben hierbei den Ausschlag gegenüber der kostengünstigeren Phosgen-Methode. Als Beispiel für den Schutz einer Aminogruppe mit **27** soll hier die Umsetzung mit 2-Aminoethyl- α -D-mannopyranosid (**30**) dienen (**Abb. 5.3**). Das nach literaturbekannter Vorschrift⁸⁰ hergestellte Mannosid **30** und das Carbonat **27** wurden in DMF mit 85 %iger Ausbeute zum Urethan **31** umgesetzt. Als Katalysator der Reaktion war DIPEA ausreichend.

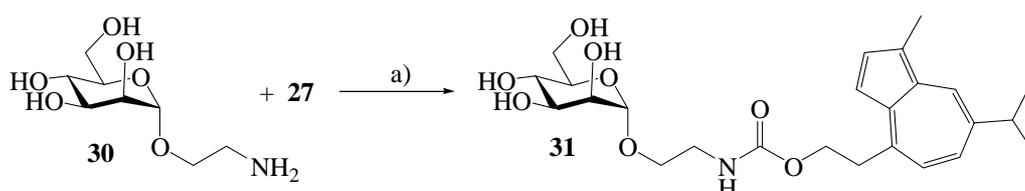


Abb. 5.3. Beispiel des Schutzes einer Aminofunktion mit **27**. a) DIPEA, DMF, Raumtemp., über Nacht, 85 %.

5.5 Abspaltung der Schutzgruppe

Zur basenkatalysierten Abspaltung der Schutzgruppe vom Typ **27** via β -Eliminierung sind erheblich drastischere Bedingungen nötig, als zur Entfernung der Fmoc-Gruppe. Diese läßt sich mild durch Katalyse mit Morpholin^{81,82}, Piperidin⁸³ oder TBAF^{84,85} entfernen. Bei der TBAF-Methode muß ein Thiol zugesetzt werden, um das entstehende Fulven abzufangen. Dieses würde ansonsten mit der freien Aminofunktion reagieren. Unter diesen Bedingungen war keine Abspaltung von **27** möglich. Entfernt werden konnte die Schutzgruppe aber durch Erhitzen mit Lithiumthioethanolat in THF unter Rückfluß (**Abb. 5.4**). Durch die Isolierung des Sulfides **32** ist der Mechanismus einer β -Eliminierung gesichert. Eine einfache Thiolyse der Urethanfunktion hätte den Alkohol **26** als Produkt ergeben.

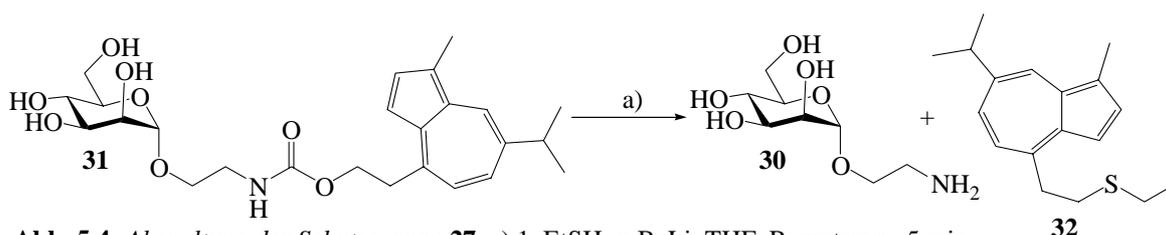


Abb. 5.4: Abspaltung der Schutzgruppe **27**. a) 1. EtSH, *n*-BuLi, THF, Raumtemp., 5 min; 2. **31**, THF, Rückfluß, 5 h, **30**: 72 %; **32**: 76 %.

Mit dieser Methode ist ein Einsatz in der Peptidchemie nicht möglich, da unter solchen Bedingungen Racemisierung der α -Aminofunktion befürchtet werden muß. Dennoch scheint die Substanz zum Schutz von weniger empfindlichen Molekülen geeignet zu sein, da sie unter schwach sauren und schwach basischen Bedingungen stabil ist und selektiv in wasserfreiem Milieu entfernt werden kann. Die 2-(4-Nitrophenyl)-ethylsulfonyl-Gruppe, die erfolgreich zum Schutz von Hydroxylfunktionen in der Nucleosid-Chemie angewendet wird, läßt sich mit einem ähnlichen Mechanismus ebenfalls nur durch starke Basen wie DBU entfernen⁸⁶.

5.6 Erhöhung der Basensensitivität

Die Substitution von Protonen in aromatischen Systemen beeinflusst durch induktive und mesomere Effekte die Elektronendichte anderer Positionen. Es war deshalb zu erwarten, daß die Substitution der 3-Position des Guajazulens mit elektronenziehenden Gruppen (wie in **33**) gemäß **Abb. 5.5** zu einer Erhöhung der Acidität der Methylenprotonen in Position 4 führen würde. So würde sich das mit **24a** (**Abb. 5.1**) vergleichbare Carbanion **33a** mit milderen Basen bilden lassen.

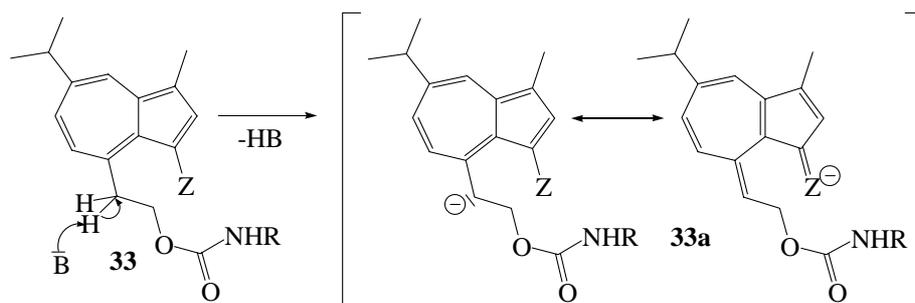


Abb. 5.5: Darstellung einer vermuteten CH-Aciditätserhöhung, wenn eine elektronenziehende Gruppe (**Z**) die negative Ladung in **33a** mesomer stabilisieren kann.

Ramage et al.⁸⁷ konnten mit ähnlicher Zielsetzung schon Nitrogruppen erfolgreich zur Aciditätserhöhung einer Schutzgruppe auf Diphenylmethanbasis verwenden. Nitrogruppen erscheinen relativ inert, vergleicht man sie mit anderen elektronenziehenden Gruppen wie Acyl- oder Alkoxy-carbonyl-Resten. Eine Eigenschaft, die eine Grundvoraussetzung für den Einsatz als Schutzgruppe ist. Zur Nitrierung von Azulenen lassen sich Nitriersäure-Gemische aufgrund der zerstörenden Wirkung auf das π -Elektronensystem nicht heranziehen. Nitrogruppen können durch Substitution mit Kupfer(II)-nitrat in Acetanhydrid⁸⁸ oder in Pyridin durch Zugabe von Tetranitromethan⁸⁹ eingeführt werden. Diese zweite, besonders schonende Reaktion zeichnet sich dadurch aus, daß sie in basischem Milieu durchgeführt wird. Ein für elektrophile Substitutionen ungewöhnliches Reaktionsmedium. Es ist jedoch nicht geklärt, ob ein ionischer Mechanismus mit elektrophilem Angriff zugrunde liegt. Das Auftreten von Radikalen muß ebenfalls in Betracht gezogen werden. 3-Nitroguajazulen **34** konnte nach der Kupfer(II)-nitrat-Methode nur in geringer Ausbeute erhalten werden (**Abb. 5.6**). Die Reaktion mit Tetranitromethan (TNM) verläuft bedeutend besser. Hierbei zeigte sich, daß nicht nur in Pyridin, sondern auch in einigen anderen Lösungsmitteln (DMF, DMPU, MeCN) erfolgreich gearbeitet werden kann. Ein Basenzusatz ist dabei nicht erforderlich. Die Durchführung in DMF bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ lieferte das Produkt **34** in 92 %iger Ausbeute nach 15 min. Alle Versuche **34** nach dem bewährten Schema zu depro-

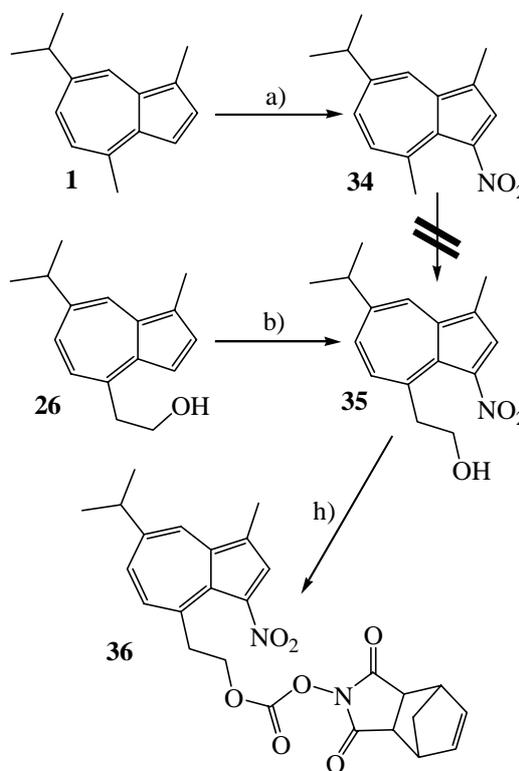


Abb. 5.6: Nitrierung der 3-Position von Guajazulen
a) 1. TNM, DMF, $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, 92 % oder $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, Ac_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 14 %; b) 1.TNM, Pyr, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 18 min, 77 %; h) **29**, Pyr, THF, $10\text{-}15\text{ }^\circ\text{C}$ (1 h) dann Raumtemp. (6 h), 88 %.

tonieren und mit Paraformaldehyd zum Alkohol **35** umzusetzen scheiterten. Als Base wurde sowohl LDA als auch Kalium-*tert*-butylat verwendet. Die Reaktionen lieferten nur komplexe Produktgemische, die nicht weiter untersucht wurden. Die Nitrogruppe läßt sich jedoch auch auf der Stufe des Alkohols **26** einführen. Die Reaktion von **26** mit TNM führt in 77 %iger Ausbeute zum nitrierten Alkohol **35**. Dieser kann analog der Herstellung von **28** zum 5-Norbornen-2,3-dicarboximidylcarbonat **36** umgesetzt werden. Dieses Nitroderivat eignet sich jedoch nicht als Schutzgruppe. Sowohl bei der pyridinkatalysierten Schutzgruppensynthese (**Abb. 5.6**), als auch bei Versuchen zur Schutzgruppeneinführung unter K_2CO_3 -Katalyse entstanden Nebenprodukte, die vermutlich schon unter diesen milden Bedingungen auf eine β -Eliminierung (Mechanismus: **Abb. 5.1**) zurückzuführen sind. Im ersten Schritt würde sich dabei das mit **25** verwandte Alken **37** bilden (Struktur: **Abb. 5.7**). Der Einfluß der Nitrogruppe erhöht die Acidität der Protonen also so sehr, daß die notwendige Stabilität der Schutzgruppe unter leicht basischen Bedingungen nicht mehr gegeben ist. Eine Reinigung der Produkte für NMR-spektroskopische Untersuchungen gelang nicht. Polymerisierungsreaktionen könnten der Grund für die schlechte Isolierbarkeit sein.

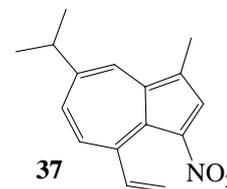


Abb. 5.7: Vermutete Struktur des Zersetzungsproduktes

5.7 Synthese des Boc-analogen Azulenderivates **39**

Eine Guajazulen-Schutzgruppe, von der sich Säurelabilität erwarten ließ, wurde nach dem Vorbild der Boc-Gruppe entworfen. Ein Carbamoylderivat des tertiären Alkohols **38** sollte ein Amin schützen können und sich unter Bedingungen der Boc-Entschützung genauso freisetzen lassen wie die Boc-Gruppe selbst. Der tertiäre Alkohol **38** war gut über die deprotonierte Form des Guajazulens durch Reaktion mit Aceton zugänglich (**Abb. 5.8**). Dieser konnte vermutlich aufgrund des sterischen Anspruchs der Methylgruppen nicht mit Disuccinimidylcarbonat umgesetzt werden. Die Reaktion zu dem aktivierten Carbonat **39** wurde nur mit dem reaktiveren Chlorformiat **29** erreicht.

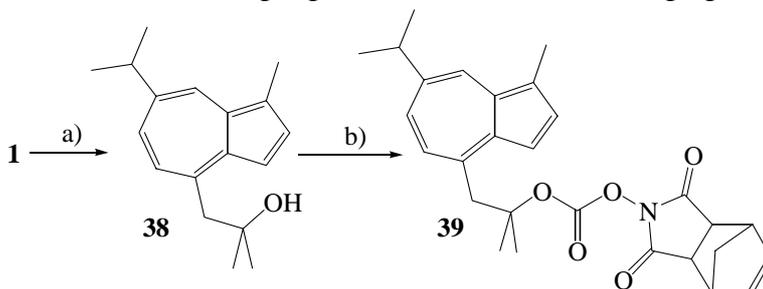


Abb. 5.8: Synthese des Boc-analogen Azulens. a) 1. LDA, Ether, -30 °C, 40 min, 2. Aceton, -30 °C (10 min) dann Raumtemp. (über Nacht), 77 %; b) **29**, Pyr, THF, 10-15 °C dann Raumtemp. (1 h) dann 35 °C (3 h), 51 %.

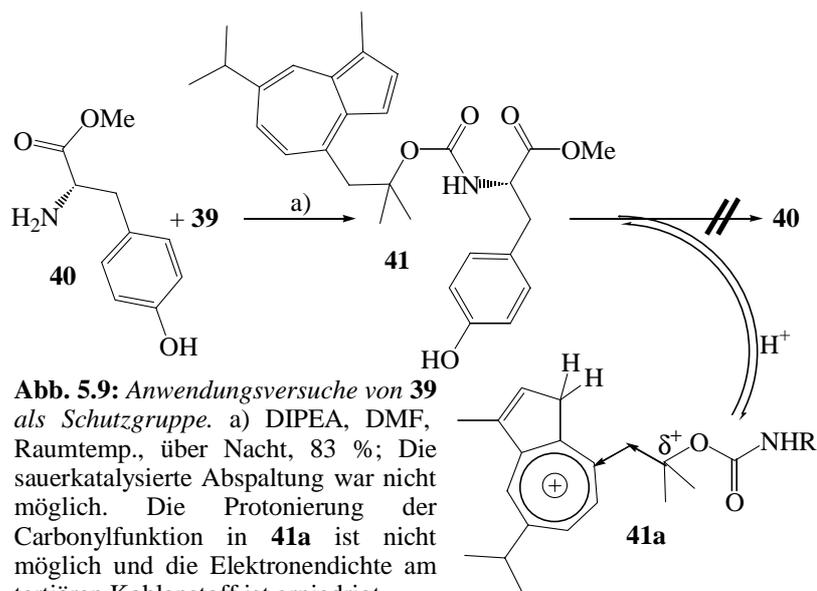
5.8 Eigenschaften von **39** als Schutzgruppe

Das neue Guajazulenderivat **39** ließ sich bisher nicht sinnvoll als Schutzgruppe anwenden. Zwar konnte es, wie **Abb. 5.9** zeigt, mit der Aminogruppe von L-Tyrosin (**40**) zu **41** umgesetzt werden, doch steht bisher keine Methode zur erfolgreichen Abspaltung zur Verfügung. Die Boc-Gruppe wird in einer Standardprozedur mit TFA/DMS in 3 h oftmals mit sehr guter Ausbeute abgespalten⁹⁰. Das Tyrosinderivat **41** wurde 24 h in einer 1:1-Mischung von TFA und DMS gerührt, ohne daß es auch nur teilweise zur Reaktion kam. Der Grund dafür ist vermutlich in der Protonierung^{91,92} des Azulens in stark saurem Milieu zu suchen. Die Positionen 1 oder 3 werden protoniert und es bildet sich eine Tropylium-Partialstruktur aus. Durch induktiven Elektronenzug des Tropylium-Kations wird die Elektronendichte am tertiären Kohlenstoff erniedrigt. Die für den Abspaltungsmechanismus wichtige Stabilisie-

rung eines tertiären Carbokations ist dann nicht mehr gegeben. Somit findet der Austritt des Carbaminatrestes nicht statt (Formel **41a** in **Abb. 5.9**).

Auch eine Reaktion von **40** mit dem lewissauren Trimethylsilyliodid zeigte keine Abspaltung des Azulenrestes nach 24-stündigem Rühren. Unter diesen Bedingungen konnte die Boc-Gruppe in mehreren Fällen^{93,94} innerhalb von 10 min entfernt werden. Insofern ist es wahrscheinlich, daß **39** nicht als

Schutzgruppe genutzt werden kann. Es konnte jedoch eine Anwendung für **39** als ein einfacher Farblabel gefunden werden, bei der der Azulenrest im Molekül verbleiben kann (vergleiche Kapitel 8.6).



6 Azulene zum Schutz von Carbonsäuren

6.1 Schutz von Carbonsäuren als Ester

Der Schutz von Carbonsäuren¹⁸ ist oftmals wichtig. Hierbei geht es, nicht alleine darum, Nebenreaktionen direkt an dieser Funktion zu verhindern, in vielen Fällen ist eine Carbonsäure-Schutzgruppe schon deshalb notwendig, damit der Einsatz basischer Katalysatoren bei einer Reaktion ermöglicht wird. Diese wären bei freier Säurefunktion unwirksam. Weiterhin vereinfacht sich oftmals die Aufarbeitung, wenn die Carboxylgruppen einer Verbindung geschützt vorliegen und die Substanzen somit besser in organischen Solvenzien löslich sind.

Am weitesten verbreitet ist der Schutz von Carbonsäuren als Ester. Diese sind in vielen organischen Reaktionen stabil und können in guten Ausbeuten gebildet sowie gespalten werden. Zur Estersynthese kommen prinzipiell zwei Möglichkeiten in Betracht. Zum einen kann die Säurefunktion aktiviert werden, um mit einem Alkohol zu reagieren. Der einfachste Fall einer derartigen Aktivierung besteht in der Protonierung der Carbonylfunktion durch saure Katalyse. Diese altbekannte Methode hat sich aber in der Schutzgruppenchemie nicht allgemein behaupten können. Hier wird einer Aktivierung durch eine gute Abgangsgruppe im allgemeinen der Vorzug gegeben. Solche aktivierten Carbonsäurederivate werden meistens *in situ* hergestellt, und beinhalten beispielsweise Strukturen, wie die in **Abb. 6.1** dargestellten. Häufig werden 5-gliedrige Stickstoffheterocyclen^{38,39} (**42a**), (gemischte) Anhydride⁹⁵ (**42b**) oder Isoharnstoffe⁹⁶ (**42c**) verwendet. Demgegenüber steht die Möglichkeit, Ester durch nucleophile Substitution herzustellen. Diese bietet sich vor allem dann an, wenn das Alkoholäquivalent sterisch gut zugänglich ist. Alkohole können eingesetzt werden, wenn unter Mitsunobu-Bedingungen⁹⁷ gearbeitet wird. Im allgemeinen werden bei dieser Synthesemethode jedoch Alkylhalogenide oder -tosylate verwendet.

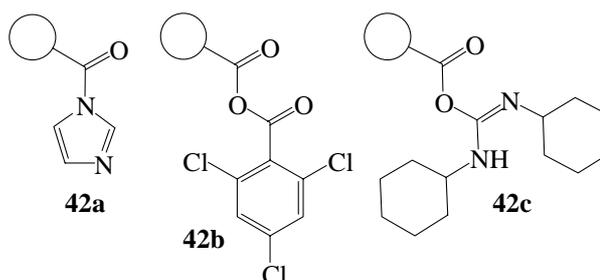


Abb. 6.1: Beispiele für Möglichkeiten zur Aktivierung für Carboxylgruppen. **42a:** Azolid; **42b:** Gemischte Anhydride in denen nur eine Säurefunktion bevorzugt versertert wird; **42c:** *O*-Acylisoharnstoffe, aus denen in Alkoholysereaktionen Harnstoffe austreten.

Gewöhnlich werden Ester durch basische Hydrolyse z.B. mit Lithiumhydroxid⁹⁸ gespalten. Es wurden aber auch Methoden¹⁸ entwickelt, mit denen eine Spaltung in nicht-wässrigem Milieu erreicht werden kann. 9-Fluorenylmethylester können aufgrund der chemischen Eigenschaften der Alkoholkomponente ähnlich den Fmoc-Schutzgruppen für Amine durch eine basenkatalysierte β -Eliminierung entfernt werden.

6.2 Azulenderivate zum Schutz von Carboxyfunktionen

Es war nicht erforderlich eine neue Synthese für ein Azulenderivat mit einer alkoholischen Funktion zu entwickeln, da mit der Verbindung **26** schon eine geeignete Verbindung vorlag. Aus den Ergebnissen mit den Schutzgruppen **2** und **5** in (Kapitel 3) ging weiterhin bereits hervor, daß Azulene unter den Bedingungen milder Estersynthesen stabil sind. Eine Aktivierung der Carbonsäure kann z.B. durch DCC erfolgen, wie es auch schon für die Synthese von 9-Fluorenylmethylestern praktiziert wurde⁹⁹. Eine Estersynthese nach der

Imidazolid-Methode eignet sich in diesem Fall nicht, da die dafür erforderliche Base DBU auch eine für **26** spezifische Abspaltungsreaktion katalysiert (**Abb. 6.2**). Nachdem der Ester **43** aus Essigsäureanhydrid und dem Alkohol **26** gebildet wurde, erlaubt die Reaktion mit DBU in wasserfreiem DMF die Esterspaltung via β -Eliminierung zum Kohlenwasserstoff **25**. Auf diese nicht-hydrolytische Methode zur Abspaltung der Schutzgruppe **26** wird noch gesondert in Kapitel 11.7 eingegangen. Im übrigen kann die Schutzgruppe **26** mit bekannten Methoden wie basischer Verseifung oder nach Zemplén¹⁹ im Sinne einer Umesterung entfernt werden.

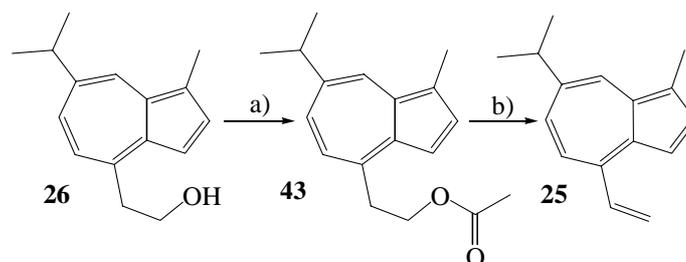


Abb. 6.2: Veresterung von Essigsäure und Abspaltung des Azulens.
a) $(\text{AcO})_2\text{O}$, Pyr, Raumtemp. über Nacht, 90 %; b) DBU, DMF, Raumtemp. 24 h, 85 %.

Teil II

Synthese von biologisch relevanten Mannosederivaten

7 Der Mannose-Makrophagen-Rezeptor (MMR)

7.1 Tuberkulose

Die Tuberkulose ist eine der häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten, die jährlich etwa 3 Millionen Leben fordert. Ausgelöst wird sie durch den Erreger *Mycobacterium tuberculosis*, der in einer frühen Phase der Infektion von Makrophagen phagozytiert wird. Makrophagen, die als Freßzellen der menschlichen Immunabwehr bekannt sind, haben die Aufgabe, Mikroorganismen durch Endozytose in sich aufzunehmen und in der Folge zu zerstören. Dieser Mechanismus versagt bei Aufnahme von Tuberkulosebakterien. Die aufgenommenen Erreger können nicht abgetötet werden und vermehren sich innerhalb der Zelle¹⁰⁰. Daraus ergibt sich ein besonderes Problem. Da sich die Bakterien gewissermaßen in einem geschützten Kompartiment befinden, ist es schwer, sie mit üblichen Antibiotika zu bekämpfen. Diese gelangen nicht in optimaler Konzentration an den Wirkort, der innerhalb der Phagosomen in den Makrophagen liegt. Infolgedessen beanspruchen komplikationslose Therapien eine Behandlungszeit von mindestens sechs Monaten.

Die Phagozytose von *M. tuberculosis* erfolgt in einem Zusammenwirken mehrerer Rezeptoren, von denen der Mannose-Makrophagen-Rezeptor (MMR) eine zentrale Rolle einnimmt¹⁰¹. Dieser Rezeptor erkennt Kohlenhydratbestandteile in der Bakterienhülle. Dies führt zur Annäherung der beiden Zellen worauf auch weitere Rezeptoren des Makrophagen an bakterielle Strukturen binden können. Das so fixierte Bakterium wird dann von dem Makrophagen in einem Vesikel umhüllt aufgenommen.

Teil II dieser Arbeit war dem Ziel gewidmet, Inhibitoren der bakteriellen Bindung zum MMR zu entwickeln. Diese könnten die Tuberkulosetherapie in zweifacher Hinsicht verbessern. Durch die Blockade des Rezeptors könnte die Phagozytose der Erreger verhindert werden. Die Bakterien wären dann leichter der körpereigenen Abwehr zugänglich und könnten auch besser mit Antibiotika behandelt werden. Denkbar wäre auch, diese inhibitorischen Strukturen auf der Oberfläche von Liposomen zu verankern, die Antibiotika enthalten. So würde ein System zum *drug targeting* entstehen. Diese Liposomen könnten die Antibiotika über den Weg der Endozytose durch den MMR direkt an den Wirkort im Zellinneren des Makrophagen transportieren.

7.2 Klassifizierung des Proteins

Der Mannose-Makrophagen-Rezeptor (MMR) ist das am besten untersuchte Protein der Mannose-Rezeptor-Familie. Die anderen drei bekannten Rezeptoren dieser Familie sind der *Phospholipase A₂ Receptor* (PLA₂), der *Dendritic Cell Receptor* (DEC-205) und der *Endothelial Cell Receptor* (ECR)¹⁰². Alle diese Rezeptoren vermitteln Endozytose, wobei der MMR und der ECR diese über die Bindung von Kohlenhydraten erreichen. Da diese Bindung Ca²⁺-abhängig erfolgt, sind die Proteine zu den C-Typ-Lektinen zu zählen¹⁰³.

7.3 Allgemeine Anmerkungen zu Man-bindenden C-Typ-Lektinen

C-Typ-Lektine sind Proteine die Kohlenhydrate Ca^{2+} -abhängig binden und dafür bekannt sind, daß sie sowohl Zelladhäsion als auch *Clearance* (Klärung) von Serum-Glycoproteinen vermitteln¹⁰⁴. Typische C-Typ-Lektine sind die Mannose-bindenden-Proteine (MBPs), der Asialoglycoprotein Rezeptor sowie die Selektine¹⁰⁵. Viele Vertreter dieser Klasse von Proteinen (z.B. MBP und andere Leber-Lektine) erkennen hauptsächlich terminale Mono-saccharid-Strukturen und tolerieren dabei eine große Strukturvielfalt an den Positionen 1 und 6¹⁰⁶. Die in natürlichen Oligosacchariden vorkommenden Substituenten in den Positionen 2 und 6 sind eher unwichtig, wodurch eine hohe Substrattoleranz hervorgerufen wird. Beispielsweise bindet MBP sowohl Man, ManNAc, GlcNAc, Glc als auch Fuc¹⁰⁶. Im Gegensatz dazu sind die vicinalen OH-Gruppen an den Positionen 3 und 4 oftmals für die Bindung zum Lektin hauptsächlich verantwortlich¹⁰⁷. **Abb. 7.1** zeigt, wie α -Me-Man (**17**) typischerweise von einem C-Typ-Lektin gebunden wird. Die Sauerstoffatome in den Positionen 3 und 4 komplexieren direkt ein ebenfalls vom Protein gebundenes Ca^{2+} -Ion. Wie sich an der Bindungsselektivität der MBP erkennen läßt, werden dabei viele verschiedene Liganden mit der geeigneten diäquatorialen Konfiguration der Hydroxyl-funktionen gebunden. Glycoside mit *galacto*-Konfiguration werden jedoch nicht erkannt, ein deutlicher Hinweis darauf, daß die Bindungsstärke und Selektivität der C-Typ-Lektine hauptsächlich durch diese beiden Hydroxylfunktionen zustande kommt.

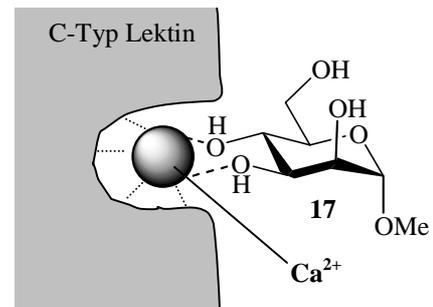


Abb. 7.1: Mechanismus der Substratfixierung bei Man-bindenden C-Typ Lektinen.

7.4 Aufbau des MMR

Der MMR ist ein Typ-I-Transmembran-Protein, dies bedeutet, das C-terminale Ende liegt innerhalb der Zelle. Vom N-terminalen Ende aus gesehen ist das Protein der Reihe nach durch die Abfolge folgender Regionen gekennzeichnet (**Abb. 7.2**): Signalsequenz – Cys-reiche Domäne – Fibronectin-Typ-II-Abschnitt – 8 Kohlenhydrat-erkennende Domänen (CRDs) – Transmembransequenz – COOH¹⁰⁸. Entscheidend für die Phagozytose der Mikroorganismen sind hierbei die acht CRDs. In dieser Kernregion des Rezeptors binden die Glycostrukturen der Bakterienhülle. Der MMR und der ECR sind die einzigen Proteine von denen bekannt ist,

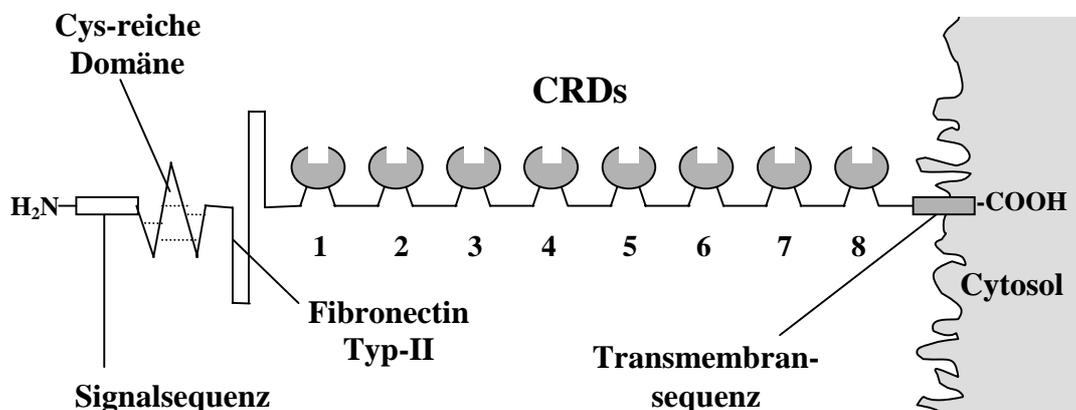


Abb. 7.2: Schematische Darstellung der Struktur des Mannose-Makrophagen-Rezeptors nach Drickamer et al.¹⁰⁸ Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden Glycosylierungsstellen nicht dargestellt.

daß sie mehr als eine CRD pro Molekül enthalten¹⁰⁹. Dabei erscheinen C-Typ-CRDs evolutionsgesteuert besonders sinnvoll, da die Ca^{2+} -Bindung pH-abhängig erfolgt und somit die Metallionen und in Folge dessen die gebundenen Liganden im sauren Milieu der Lysosomen dissoziieren¹⁰⁵.

7.5 Kohlenhydrat-erkennende Domänen des MMR

Die einzelnen CRDs bestehen jeweils aus etwa 130 Aminosäuren und zeichnen sich durch die Konservierung von 14 gleichen Aminosäuren aus. Weitere 18 Aminosäurebausteine sind im Charakter konserviert¹¹⁰. Die Fähigkeit zur Kohlenhydratbindung ist nicht für alle acht CRDs gleichermaßen belegt. CRD 4 ist die einzige Domäne, die auch Bindungsaktivität besitzt, wenn sie alleine exprimiert wird. Die CRDs 1-3 scheinen für die Kohlenhydratbindung nicht benötigt zu werden, denn ein modifizierter Rezeptor, der nur die CRDs 4–8 besitzt, erzielt die volle biologische Effektivität, verglichen mit dem intakten Protein¹¹⁰. Ein Rezeptor, der nur die CRDs 4 und 5 besitzt, hat deutlich höhere Affinität gegenüber Hefe-Mannan als CRD 4 alleine. Da weiterhin gerade diese beiden Teilstrukturen eine proteasestabile Einheit bilden, werden hier intensive Kontakte vermutet. Die beiden CRDs liegen vermutlich in einer Anordnung vor, die geeignet ist, multivalente Liganden simultan zu binden.

Die herausragende Bedeutung der CRDs 4 und 5 wird durch einen Sequenzvergleich der einzelnen CRDs der verschiedenen Mitglieder der Mannose-Rezeptor-Familie unterstrichen. Hierbei ergibt sich, daß eine gegebene CRD eines Rezeptors die höchste Homologie zu der entsprechenden CRD der anderen Rezeptoren dieser Familie zeigt. Die Homologie zu den anderen CRDs des gleichen Rezeptors ist dagegen weniger hoch. Die CRDs 4 und 5 des MMR bilden dabei eine Ausnahme. Sie unterscheiden sich deutlich von allen anderen CRDs dieser vier Rezeptoren, sind jedoch einander sehr ähnlich¹⁰⁹. Es läßt sich dementsprechend vermuten, daß signifikante Unterschiede auch zwischen den CRDs 4 und 5 verglichen mit anderen C-Typ-Lektinen bestehen.

7.6 Die Ligandenspezifität des MMR

Neben Zellwandbestandteilen von Mikroorganismen stellen auch körpereigene Glycoproteine natürliche Liganden für den MMR dar und werden durch Endozytose aus dem Blutstrom entfernt. Dabei besteht breite Ligandenspezifität nicht nur für die Anordnung von Monosaccharid-Einheiten in multivalenten Liganden, sondern auch für die Struktur der einzelnen Zuckerbausteine¹¹¹. Das Ligandenspektrum ist für die CRD 4 am besten erforscht und weist deutliche Ähnlichkeit mit dem der Mannose-bindenden-Proteine (MBPs; ebenfalls C-Typ-Lektine) auf. Man, Fuc, GlcNAc^{108,102} und sogar Glc^{110,109} werden gebunden. α -Me-Man wird zweifach besser als β -Me-Fuc und α -Me-GlcNAc gebunden. Eine deutliche Präferenz besteht jedoch für α -Me-Fuc, das wiederum fünfmal so gut wie α -Me-Man gebunden wird¹¹². Neueren Erkenntnissen zufolge werden auch einige Hypophysenhormone von dem Protein gebunden¹¹³. Diese Bindung wird jedoch nicht über die CRDs 1-8 vermittelt, sondern beruht auf einer Interaktion von 4-sulfatierten GalNAc-Einheiten mit dem Cys-reichen Abschnitt.

7.7 Mechanismus der Kohlenhydratbindung von CRD-4 im Vergleich

Einzelne Man-bindende C-Typ-Lektine besitzen untereinander eine große Variationsbreite bezüglich der geometrischen Anordnung der gebundenen Substrate. Im Prinzip sind zwei Anordnungen möglich, in der ein Molekül mit zwei vicinalen, diäquatorialen Hydroxylfunktionen ein Ca^{2+} -Ion komplexieren kann. Hierbei kann man jede Anordnung durch Rotation um 180° in die jeweils andere überführen. **Abb. 7.3** zeigt dies schematisch am Beispiel α -Me-Man (**17**).

In **Abb. 7.3-A** steht die 3-OH-Gruppe dem Betrachter näher als die 4-OH-Gruppe. In **Abb. 7.3-B** verhält es sich genau entgegengesetzt. Modellierung-Studien der beiden Mannosebindenden-Proteine A und C geben den Hinweis auf eine große Flexibilität in der Bindungstasche. Diese

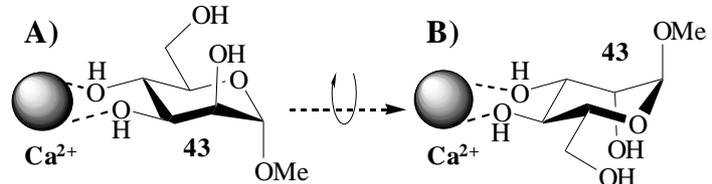


Abb. 7.3: Mögliche Anordnungen in denen sich α -Me-Man koordinativ an an lektin gebundenes Ca^{2+} -Ion anlagern kann. **A)** B-Face oben; **B)** A-Face oben.

zeigen, daß α -Me-Man sowohl an MBP-A als auch an MBP-C in beiden möglichen Konformationen binden könnte. Tatsächlich bindet α -Me-Man jedoch nur in einer Orientierung an MBP-A und nur in der anderen an MBP-C¹⁰⁷.

Eine Darstellung aller wichtigen Wechselwirkungen bei der Kohlenhydratfixierung von CRD-4 zeigt **Abb. 7.4** im Vergleich mit MBP-A und MBP-C. Die Abbildungen verdeutlichen die Orientierungen von α -Me-Man und β -Me-GlcNAc, wobei der Betrachter von oben auf die Pyranoseringe sieht. Aus **Abb. 7.4-A** und **7.4-B** ist ersichtlich, daß beide Kohlenhydrate in der gleichen Orientierung zu MBP-C binden (β -Face* zeigt nach oben)¹⁰⁷. Die Orientierung in der α -Me-Man von MBP-A fixiert wird (**Abb. 7.4-E**), ist jedoch genau umgekehrt (α -Face* zeigt nach oben). In gleicher Ausrichtung (α -Face oben) wird α -Me-Man auch von der CRD-4 des MMR gebunden (**Abb. 7.4-C**), während β -Me-GlcNAc wieder die gleiche Ausrichtung wie in MBP-C besitzt (**Abb. 7.4-D**).

Die wichtigsten Protein-Ligand-Wechselwirkungen werden ebenfalls dargestellt. In allen Beispielen wird der Hauptteil der Bindungsstärke durch die Komplexbildung des Ca^{2+} -Ions von den freien Elektronenpaaren der Hydroxylfunktionen 3 und 4 geleistet. Weitere schwache Interaktionen verstärken die Bindung zusätzlich.

Im MBP-A (**Abb. 7.4-E**) besteht eine *van der Waals*-Wechselwirkung zwischen dem β -Kohlenstoff des Histidin¹⁸⁹ und der CH-Gruppe in 4-Position von α -Me-Man. Die Annahme, der hierdurch hervorgerufene Energiegewinn sei nur von untergeordneter Bedeutung, wird durch die Tatsache untermauert, daß dieser His¹⁸⁹-Rest in anderen C-Typ-Lektinen nicht konserviert ist¹⁰⁴. Die einzige andere Interaktion bei der α -Me-Man Fixierung von MBP-C (**Abb. 7.4-A**) ist diejenige zwischen Val¹⁹⁴ und der Position 3 des Zuckers. Wird β -Me-GlcNAc (**Abb. 7.4-B**) gebunden, so tritt neben der Wechselwirkung mit Val¹⁹⁴ ein weiterer *van der Waals*-Kontakt zwischen dem Acetamido-Methyl-Kohlenstoffatom und Pro²¹³ auf.

* In dieser Arbeit wird unter der „ α -Face“ eines Zuckerringes die Ebene verstanden der ein Substituent in α -Stellung zugewandt ist. Entsprechendes gilt für „ β -Face“.

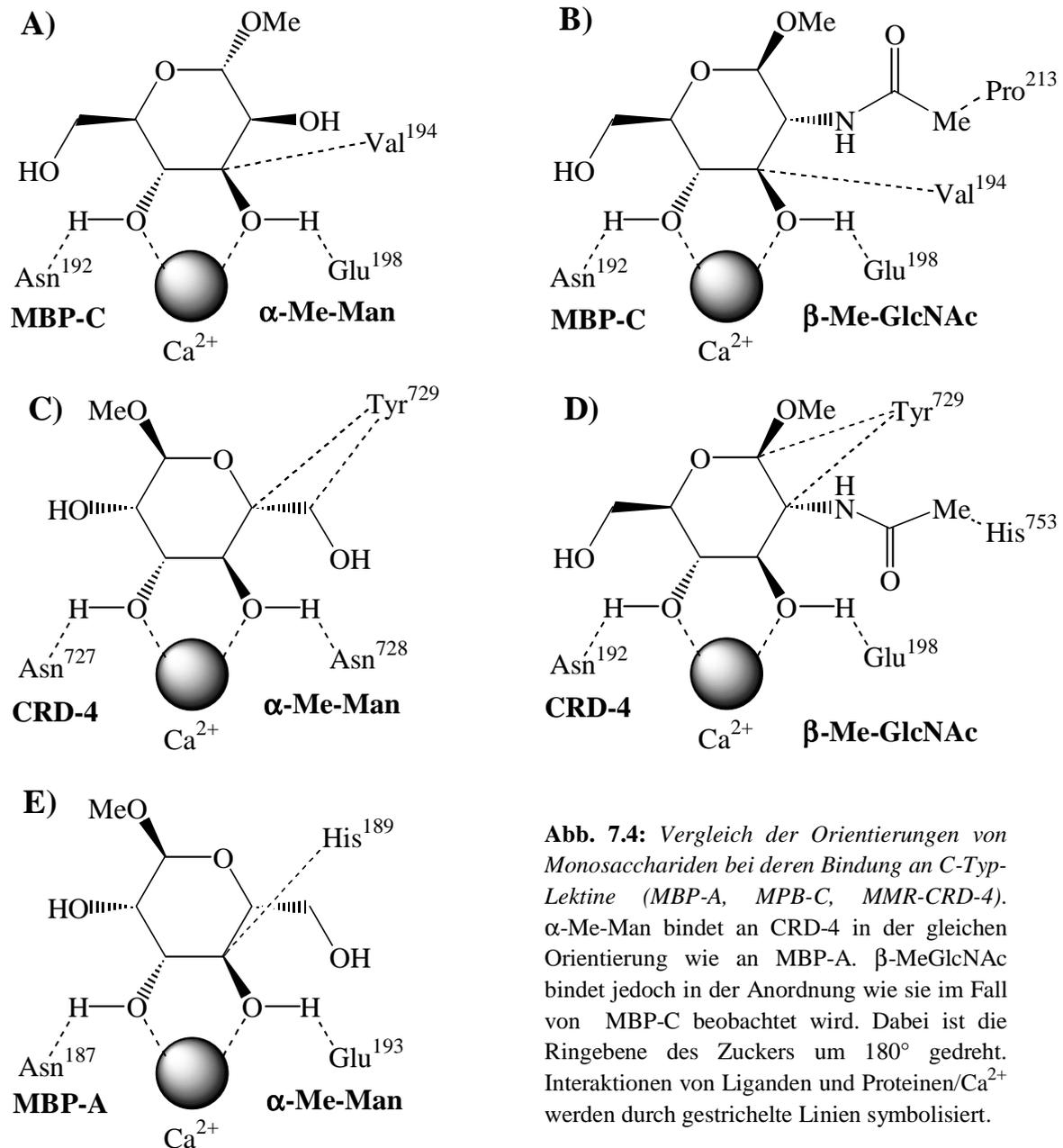


Abb. 7.4: Vergleich der Orientierungen von Monosacchariden bei deren Bindung an C-Typ-Lektine (MBP-A, MPB-C, MMR-CRD-4). α -Me-Man bindet an CRD-4 in der gleichen Orientierung wie an MBP-A. β -MeGlcNAc bindet jedoch in der Anordnung wie sie im Fall von MBP-C beobachtet wird. Dabei ist die Ringebene des Zuckers um 180° gedreht. Interaktionen von Liganden und Proteinen/ Ca^{2+} werden durch gestrichelte Linien symbolisiert.

Die neben der Ca-Komplexierung bedeutendste Wechselwirkung zwischen Kohlenhydraten und der CRD-4 sind *Stacking*-Interaktionen des aromatischen Ringes von Tyr⁷²⁹. Wird α -Me-Man gebunden (Abb. 7.4-C), so sind Wechselwirkungen mit den CH-Gruppen in den Positionen 5 und 6 feststellbar^{105,112}. Diese liegen in der Größenordnung von ca. 25 % der gesamten freien Bindungsenthalpie und sind damit ungefähr mit der Wechselwirkung des β -Kohlenstoffes des His¹⁸⁹ in MBP-A vergleichbar. Da dies das einzige bekannte Beispiel für eine solche aromatische *Stacking*-Interaktion in tierischen Lektinen ist¹⁰⁹, besteht die Vermutung, daß sich die Proteinregion in der Umgebung des Tyr⁷²⁹ grundsätzlich von analogen Bereichen anderer Lektine unterscheidet. Vor dem Hintergrund der Entwicklung eines selektiven MMR-Inhibitors, der nicht von einer Vielzahl Man-bindender Lektine erkannt wird, ist diese Erkenntnis von besonderem Interesse. Würde man das Tyr⁷²⁹ durch sinnvoll modifizierte Kohlenhydrate verstärkt in die Ligandenbindung mit einbeziehen können, so ist mit erhöhter Selektivität zum MMR zu rechnen.

Entsprechend der umgekehrten Orientierung bei der Bindung von β -Me-GlcNAc im Vergleich zu α -Me-Man beobachtet man Wechselwirkungen der Ringpositionen 1 und 2 des GlcNAcs mit dem Tyr⁷²⁹ der CRD-4 (**Abb. 7.4-D**). Zusätzlich sind Interaktionen des Acetamido-Methyl-Kohlenstoffes mit Ile⁷⁴⁹ und His⁷⁵³ gefunden worden^{109,112}. Auch diese Befunde bieten eine Option für ein rationelles Inhibitor-Design. Neben dem Tyr-Rest scheinen sich hier weitere hydrophobe Strukturen zu befinden, die mit geeigneten Liganden lipophile Interaktionen eingehen können.

7.8 Tertiärstruktur des Rezeptors

Der MMR ist verglichen mit anderen Multidomän-Zelloberflächen-Rezeptoren ungewöhnlich aufgebaut. Die beiden Einheiten, die für die Kohlenhydratbindung am wichtigsten sind (CRD 4/5), befinden sich in der Mitte des Polypeptides und nicht am Ende. Dies legte die Vermutung nahe, der Rezeptor könne in einer „U“-Konformation vorliegen, bei der sich die wichtigen CRDs 4 und 5 in exponierter Position am weitesten von der Zelloberfläche entfernt befinden. Neuere Erkenntnisse¹⁰³ aus Sedimentations-, Diffusions und Proteolyseuntersuchungen zeigen jedoch, daß es sich um ein rigides Protein mit engen Kontakten einiger CRD-Paare und einer gestreckten Konformation handelt. Der Cys-reiche Abschnitt befindet sich mit einem Abstand von etwa 380 Å am weitesten von der Zelloberfläche entfernt. Der Abschnitt der acht CRDs, die in einer unflexiblen linearen Anordnung vorliegen, muß also deutlich größer sein als 200 Å. Diese Ergebnisse bilden eine wichtige Grundlage zum Verständnis von multivalenten Interaktionen zum MMR. Taylor et al.¹⁰³ folgern, daß die CRDs 4 und 5 nahe genug beieinander sein können, um gleichzeitig verschiedene Mannoseeinheiten von High-Mannose-Oligosacchariden zu binden. An diese CRDs könnten also auch synthetische Oligosaccharid-Mimetika simultan binden. Der Abstand von CRD 4/5 zu anderen CRDs sei jedoch größer und deshalb nur geeignet, weit von einander entfernte Kohlenhydrat-Anordnungen, wie sie auf der Zelloberfläche von Mikroorganismen auftreten, zu erkennen.

8. Multivalente Mannosecluster

8.1 Das Multivalenzprinzip

Die Multivalenz ist im Rahmen der Glycoforschung eine der vielversprechendsten Strategien, hochaffine Bindung zu erreichen (Lindhorst¹¹⁴). Im Zusammenhang mit der Multivalenz ist die Entdeckung des *Glycoside Cluster Effect* zu nennen. Lee et al. erhielten bei Bindungsstudien mit divalenten Oligosacchariden Bindungskonstanten im Bereich von 1 – 40 μM . Die entsprechenden Testergebnisse lagen dabei mit trivalenten Strukturen zwischen 10 und 100 nM ¹⁰⁶. In der Folge wurden viele multivalente Kohlenhydrate synthetisiert. Oft fand man eine erhöhte Bindungsaffinität der mehrarmigen Strukturen verglichen mit den monovalenten Zuckern. Diese Erhöhung war größer als man nach Valenz-Korrektur der mit den multivalenten Clustern erhaltenen Werte erwarten konnte¹¹⁵.

Ein starker Cluster-Effekt erfordert sowohl ein Lektin mit geclusterten Bindungsstellen als auch einen multivalenten Liganden, der die einzelnen Zuckereinheiten in einem geeigneten Abstand präsentieren kann¹⁰⁶. Es gibt jedoch noch weitere Mechanismen nach denen

multivalente Liganden eine erhöhte Bindungsaffinität erzielen können. Ein ausführlicher Übersichtsartikel findet sich bei Whitesides et al.¹¹⁶, einen Überblick über die verschiedenen Mechanismen der multivalenten Bindung von Liganden an Rezeptoren auf Zelloberflächen gibt Kiessling et al.¹¹⁷ (**Abb. 8.1**). **Abb. 8.1-A** zeigt ein Beispiel, bei dem ein multivalenter Ligand an einen geclusterten Rezeptor bindet. Beispiel **8.1-B** zeigt die Oligomerisierung mehrerer Rezeptoren während der Bindung zu einem multivalenten Liganden. Weiterhin kann ein Ligand auch an mehrere CRD innerhalb des gleichen Rezeptors binden (**Abb. 8.1-C**). Die letzte Möglichkeit besteht in einer Verstärkung der Bindungsaffinität durch eine Erhöhung der lokalen Konzentration von bindenden Elementen. Verläßt eine Bindungseinheit die Bindungstasche, so besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, daß ein anderes Element von dem Rezeptor gebunden wird. Somit

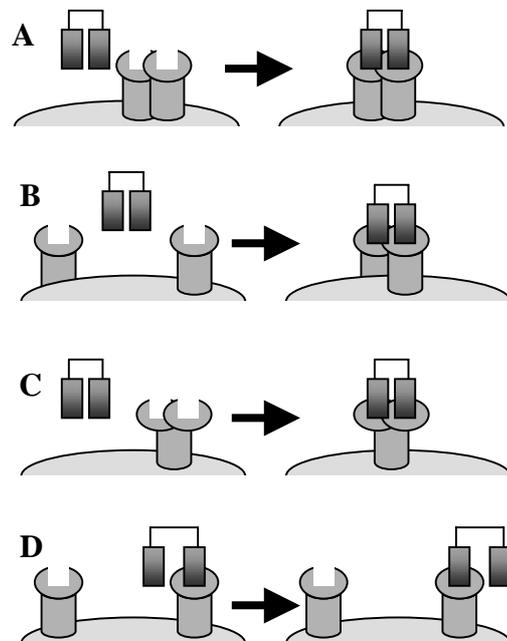


Abb. 8.1: Mechanismus nach dem multivalente Liganden an Zell-Oberflächen-Rezeptoren binden könnten (nach Kiessling et al.¹¹⁷).

können multivalente Substanzen durchaus erhöhtes inhibitorisches Potential besitzen, selbst wenn ihr Grundgerüst zu kurz ist, um mehrere Bindungsstellen gleichzeitig zu erreichen¹¹⁸.

8.2 Spacer für Glycocluster

Setzt man sich das Ziel, multivalente Zuckerstrukturen zu synthetisieren, die tatsächlich simultan an verschiedene CRDs binden, so kommt der chemischen Struktur des *Spacers* eine besondere Bedeutung zu. Bei der Synthese eines divalenten Influenza-Hämagglutinin-Inhibitors wurde deutlich, daß neben der Länge eines *Spacers* auch dessen chemische Natur von entscheidender Wichtigkeit ist. Während Ethylenglycol-*Spacer* sich als zu flexibel

erwiesen und Piperazin-*Spacer* zu rigide waren, zeigte sich, daß Glycin-Grundgerüste besonders geeignet waren¹¹⁸. Auch Lindhorst¹¹⁴ stellte fest, daß die Synthese von sehr rigiden Liganden ein Unterfangen ist, das nicht unmittelbar zu hochaffinen Inhibitoren führen muß. Besonders wenn die dreidimensionale Struktur des Rezeptors unbekannt ist, ist es kompliziert, ein rigides Molekül mit mehreren Monosaccharideinheiten in dem optimalen Abstand zu entwerfen. Andererseits sind die Bindungskonstanten von Liganden mit sehr flexiblen *Spacern* oftmals gering, da multivalente Bindung in diesem Fall mit einem großen Entropieverlust einhergeht.

8.3 Probleme von multivalenten Liganden

In der modernen Kohlenhydratforschung gibt es viele Beispiele, in denen eine enorme Bindungsverstärkung beobachtet wurde, nachdem man einige kleine Monosaccharide mit schwacher Bindungsaktivität zu einem großen Molekül zusammengeschlossen hatte. Diese Moleküle sind wichtig, um biologische Prozesse verstehen zu können. Als Leitstruktur zur Wirkstoffentwicklung sind sie jedoch weniger gut zu gebrauchen, da sie schlechte Resorptionseigenschaften besitzen und umgehend über die Leber aus der Blutzirkulation entfernt werden würden.

Da es in biologischen Systemen in der Regel mehr als nur ein Protein gibt, das Interaktionen mit einem bestimmten Monosaccharid eingeht, sind hochgradig multivalente Kohlenhydrate auch in Hinblick auf ihre Selektivität als problematisch anzusehen. Große kohlenhydrat-funktionalisierte Dendrimere mit hinreichend flexibler *Core*-Region sollten beispielsweise hochaffin an viele Strukturen binden, die die jeweiligen Kohlenhydrate erkennen. In der Grundlagenforschung werden synthetische Liganden jedoch meist nur mit einem Rezeptor untersucht.

8.4 Multivalente Liganden für den MMR

Alleine schon aufgrund des Auftretens von acht CRDs innerhalb desselben Proteins scheint der MMR ein erfolgversprechender Rezeptor für den Einsatz multivalenter Liganden zu sein. Neben den Liganden Hefe-Mannan oder mannosyliertem BSA, die stark vom MMR gebunden werden, konnte auch schon ein vollsynthetisches Molekül mit hoher Bindungsaffinität gefunden werden. Beim schrittweisen Aufbau des Hexaglycopeptids **44** (**Abb. 8.2**) erreichten Biessen et al. eine deutliche Erhöhung der Affinität mit jedem weiteren Zucker¹¹⁹. Am Ende der Synthesesequenz stand ein multivalenter Mannosecluster, der eine Bindungskonstante im nanomolaren Bereich zeigte. Es war denkbar, daß pro zusätzliche Zuckereinheit eine weitere CRD in die Bindung mit einbezogen wird. Aufgrund der Größenverhältnisse würde dieser Mechanismus eine Flexibilität des Rezeptors voraussetzen, die es erlaubt, daß der Ligand von dem Protein regelrecht umwickelt wird. Eine derartige Flexibilität ist nach den jüngsten Ergebnissen von Taylor et al.¹⁰³ jedoch nicht gegeben (Kapitel 7.8). Heute kann die hohe Bindungsaffinität vor allem durch eine simultane Bindung zu CRD 4 und 5 erklärt werden, bilden diese beiden Lektinstrukturen doch in gewisser Weise die zentrale Bindungseinheit des Rezeptors. Die weiteren Monosaccharideinheiten verstärken die Bindung durch eine Erhöhung der lokalen „Mannose-Konzentration“. Ein Beitrag der Phenylreste und Peptidstrukturen als zusätzliche Pharmakophore ist ebenfalls sehr wahrscheinlich.

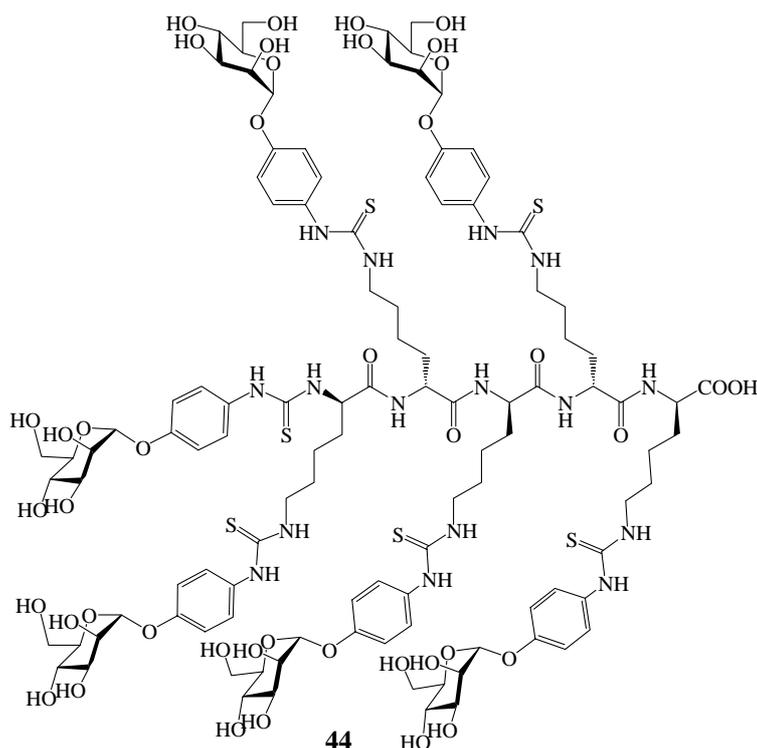


Abb. 8.2: Struktur des Glycoclusters mit nanomolarer Bindungsaffinität zum Mannose Makrophagen Rezeptor¹¹⁹.

8.5 Syntheschema

Aufgrund der oben aufgeführten Erkenntnisse über den MMR wurde in dieser Arbeit gezielt nach Liganden gesucht, die simultan an die CRDs 4 und 5 dieses Rezeptors binden können. Als *Core*-bildende Strukturen wurden in Anlehnung an den Liganden von Biessen et al. Aminosäuren oder deren Oligomere genutzt. Nachdem L-Lysin schon zum Aufbau von **44** als *Core*-Baustein Verwendung fand, wurden in dieser Arbeit die Aminosäuren L-Cystein, L-Glutaminsäure, L-Tyrosin und Iminodiessigsäure zum Anknüpfen der Mannoseeinheiten genutzt. Diese wurden über Ethylen-*Spacer* mit den funktionellen Gruppen der Aminosäuren (COOH, OH, SH) verbunden. Die verschiedenen Grundgerüste präsentieren zwei oder vier Mannoseeinheiten in zumeist unterschiedlichen Abständen. Dabei wurden die Aminosäuren entweder zweifach mit Zuckern substituiert oder in Analogie zur Struktur von **44** Dimere oder Tetramere der Aminosäuren als *Core*-Strukturen genutzt. In letzterem Fall trägt jede Aminosäure nur eine Mannoseeinheit.

Gleichzeitig konnte in den durchgeführten Synthesen gezeigt werden, daß die *ASP*-Schutzgruppen gut in mehrstufigen Synthesen verwendet werden können. Während der durchgeführten Chromatographien konnten bequem andere Laborarbeiten erledigt werden, so daß durch die Substanzreinigung nur ein minimaler Zeitverlust verursacht wurde. Ein organisatorischer Vorteil zeigte sich aber im besonderen dann, wenn verschiedene Reaktionsansätze parallel chromatographiert wurden. Mit einer deutlichen Zeitersparnis konnten regelmäßig mehrere völlig unterschiedliche Reaktionsgemische simultan getrennt werden.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Synthesen zeigen den Einsatz der *ASP*-Gruppen in klassischer chemischer Arbeitsweise. Die Schutzgruppen konnten in guten Ausbeuten eingeführt und, wenn erforderlich, auch wieder aus den Molekülen entfernt werden. Während

der jeweils durchgeführten Reaktionssequenzen waren sie stabil. In den Testverbindungen sollten keine stark polaren Strukturelemente wie Carbonsäuren oder Aminogruppen enthalten sein. Derartige Gruppen könnten selbst stark an unterschiedliche Teilbereiche in Proteinen binden. Solche zusätzlichen Bindungselemente würden später die Auswertung der Testergebnisse nur erschweren. Eine Erhöhung der Bindungsaffinität sollte nur durch Multivalenz, d.h. durch eine Anordnung der Zucker in günstigem Abstand zueinander, erreicht werden. In diesen Untersuchungen war auch nicht die Bereitstellung eines optimalen Liganden das Ziel, vielmehr sollte erforscht werden, ob bei Variation der *Spacer* zwischen den Zuckern ein Effekt auf die biologische Wirkung zu beobachten ist. Dies sollte auch mit gebundenen Azulen-Partialstrukturen möglich sein. Des weiteren sind die hier dokumentierten Synthesen von Interesse, da sie eine Reihe von Reaktionen zeigen, in denen Azulen-abgeleitete Schutzgruppen stabil sind.

8.6 Synthesen mit L-Tyrosin

Ausgehend von der schon oben beschriebenen Verbindung **41** wurde ein divalenter Mannosecluster synthetisiert. Zur Demonstration einer einfachen Peptidkupplung mit einer ASP-Schutzgruppe, wurde zunächst der divalente Tyrosin-Core **45** in einer Standardprozedur synthetisiert (Abb. 8.3). **41** konnte mit Lithiumhydroxid zur freien Carbonsäure hydrolysiert werden, die ohne Charakterisierung mit dem Peptidkuppplungsreagenz HBTU^{120,121,122} und L-Tyrosinmethylester zum Dipeptid gekuppelt wurde. Als Katalysator diente DIPEA.

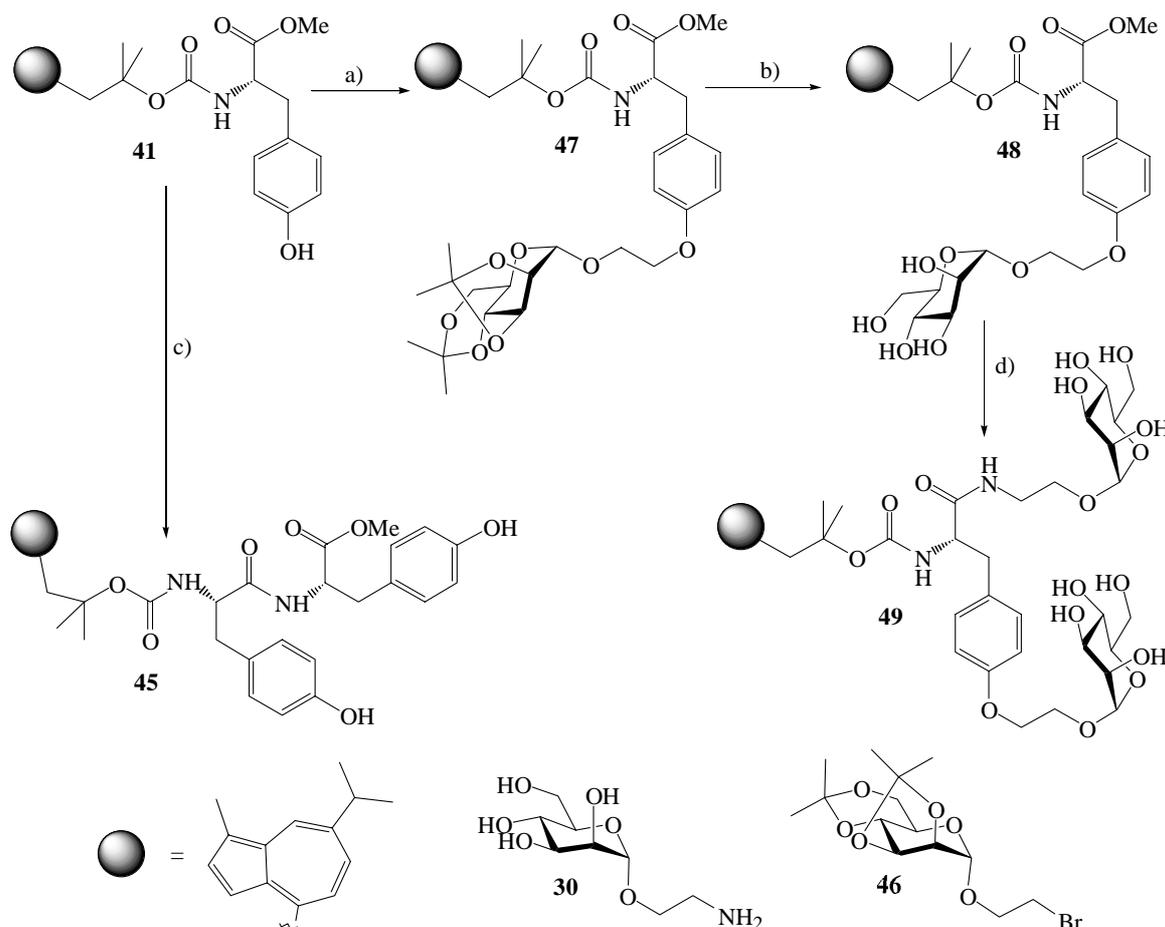
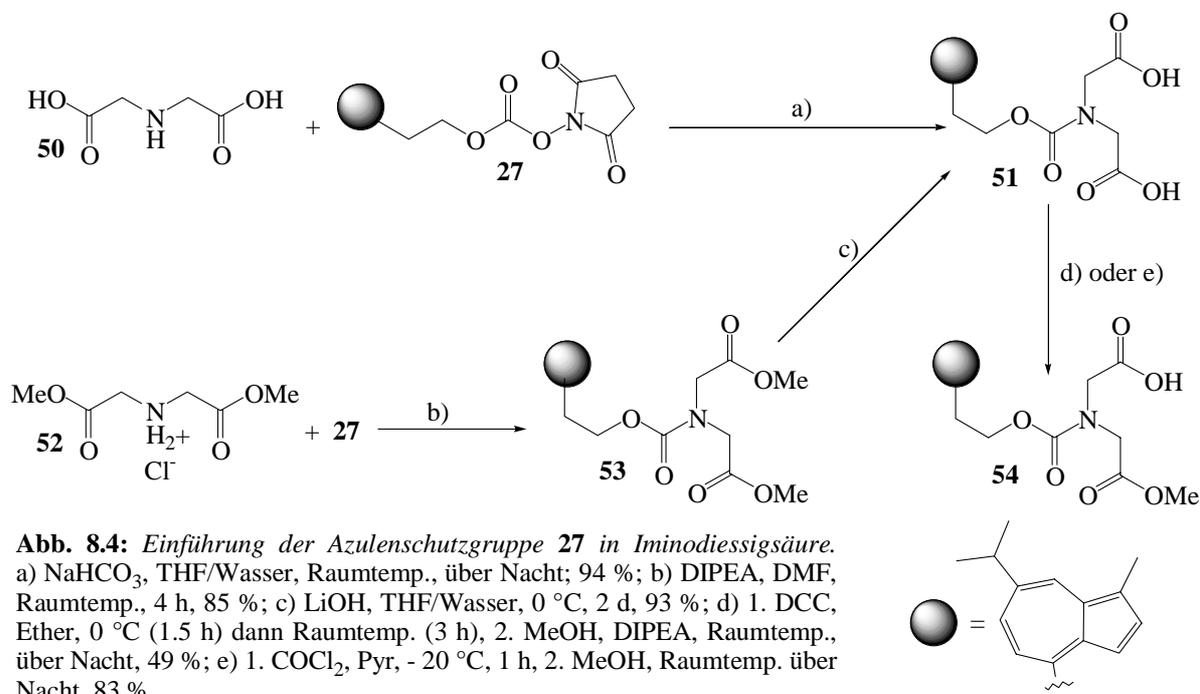


Abb. 8.3: Anwendung der *tert*-Butyl-analogen Schutzgruppe. a) **46**, K₂CO₃, Raumtemp., DMF, 81 %; b) DTP, CSA, DCM, Raumtemp., 2 d, 91 %; c) 1. LiOH x H₂O, 0 °C, THF/Wasser (1/1), über Nacht, 2. Thr-OMe, HBTU, DIPEA, 0 °C, über Nacht, 70 %; d) 1. LiOH x H₂O, 0 °C, THF/Wasser (1/1), über Nacht, 2. **30**, HBTU, DIPEA, 0 °C, DMF, über Nacht, 91 %.

Auch in einer Williamsonschen Ethersynthese mit dem primären Alkylbromid **46**¹²³ konnte das Aminosäurederivat **41** unter Katalyse mit Kaliumcarbonat umgesetzt werden. Dabei wurde einmalig hohe Ausbeute von 81 % erhalten, die jedoch nicht reproduzierbar war. Bei allen anderen Versuchen **47** darzustellen, konnte das Produkt trotz Zusatz von [18]Krone-6 oder Kaliumiodid nur mit Ausbeuten unterhalb 40 % erhalten werden. Aufgrund dieser ernüchternden Ausbeuten wurden keine Versuche unternommen, auch das Dimer **45** zu verethern. Die Synthese eines Glyoclusters konnte jedoch unter Einbeziehung der Säurefunktion des Tyrosins erreicht werden. Dazu wurden zuerst in **47** die Schutzgruppen der Mannose entfernt. Dies war mit CSA selektiv neben der ebenfalls säurelabilen ASP-Schutzgruppe möglich. Das so erhaltene Derivat **48** konnte dann mit Lithiumhydroxid verseift und mit dem Amin⁸⁰ **30** mittels HBTU zum Amid **49** gekuppelt werden.

8.7 Synthesen mit Iminodiessigsäure

Bei der Abspaltung der Schutzgruppe **27** von α -Aminosäuren ist aufgrund der notwendigen Verwendung starker Basen ein hoher Racemisierungsanteil zu erwarten. Zur Anwendung von **27** eignen sich deshalb die auf Iminodiessigsäure basierenden Clustersynthesen in besonderer Weise. Diese Aminosäure läßt sich ebenfalls zu peptidartigen Oligomeren, sogenannten Peptoiden, verknüpfen. Peptide sind, formal betrachtet, oligomere Glycine, die an den Stickstoffatomen noch weitere Reste tragen. Diese Anordnung der Substituenten bedingt eine achirale Struktur, so daß das Problem der Racemisierung entfällt. Die ASP-geschützte Iminodiessigsäure **51** läßt sich auf zwei Wegen herstellen (Abb. 8.4). Die direkte Reaktion von dem Schutzgruppenreagenz **27** mit Iminodiessigsäure **50** liefert das gewünschte Produkt unter *Schotten-Baumann*-Bedingungen durch Natriumhydrogencarbonat-Katalyse. Gut läßt sich **27** auch zum Schutz des Dimethylesters **52** verwenden. Das Produkt **53** liefert nach Hydrolyse ebenfalls die Disäure **51** in guten Ausbeuten.



Die Synthese des Monomethylesters **54** erfolgt durch die Überführung der Dicarbonsäure **51** in ein cyclisches Anhydrid, gefolgt von der basenkatalysierten Ringöffnung mit Methanol *in situ*. Die Synthese derartiger Anhydride ist bereits literaturbekannt. Cathala et al.¹²⁵ erreichten

die Cyclisierung eines Iminodiessigsäurederivates mit DCC in THF und auch die Cyclisierung von Glutaminsäure-¹²⁵ oder Glutarsäurederivaten¹²⁶ wird üblicherweise mit DCC vorgenommen. Eine analoge Vorgehensweise lieferte jedoch nur 49 %ige Ausbeute, während sich die Cyclisierung mit Phosgen in Pyridin wesentlich effektiver durchführen läßt. Neben der Verbesserung der Ausbeute ist diese Reaktion interessant für die Bewertung des ASP-Konzepts, das gelegentlich mit dem Nachteil der Instabilität der Schutzgruppen behaftet sein kann. Azulene reagieren mit dem reaktiven Reagenz Phosgen bei Raumtemperatur bereits ohne Katalysator. Bei dieser Reaktion entstanden jedoch keine detektierbaren Nebenprodukte, die aus einer Reaktion zwischen Phosgen und dem Azulengrundgerüst hervorgehen. Dies wäre leicht festzustellen, da die Strukturen, wie auch Guajazulen-3-Carbonsäuremethylester selbst keine blaue, sondern eine rotviolette Färbung besäßen. Somit konnte in dieser Reaktion mit einem in der ASP-Chemie gewissermaßen kontraindizierten Reagenz gearbeitet werden. Dies war möglich, indem bei tiefen Temperaturen gearbeitet wurde und chemische Funktionen im Molekül enthalten waren, die gegenüber dem Azulen bevorzugt mit Phosgen reagierten.

Die Synthese des mannosylierten Dipeptoids **58** beinhaltet die Abspaltung der ASP-Schutzgruppe (**Abb. 8.5**). Zuerst wurde die freie Säurefunktion von **54** nach der üblichen Methode mit dem Mannosid **30** zum Amid **55** verknüpft. Dieses konnte sowohl zur Carbonsäure **57** als auch zum freien Amin **56** umgesetzt werden. Die Abspaltung des Azulens erwies sich jedoch als deutlich komplizierter als in dem Beispiel der Verbindung **31** in Kapitel 5.5. Um zu verhindern, daß die entschützte Aminofunktion mit dem ebenfalls im Molekül vorhandenen Ester reagiert, konnten nur milde Basen eingesetzt werden. Somit war es nicht möglich analog zur Entschützung von Urethan **31** zu verfahren.

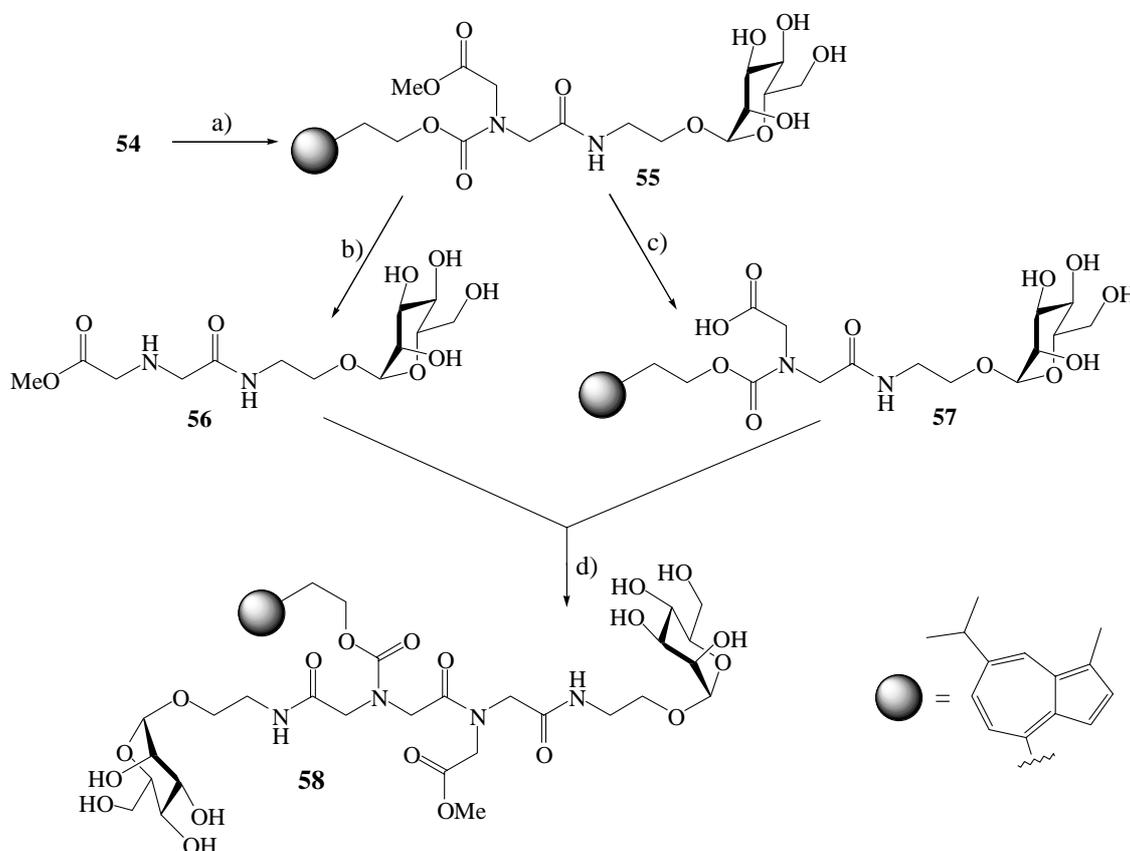


Abb. 8.5: Synthese des Dipeptoids **58**. a) HBTU, DIPEA, DMF, 0 °C (3 h), 6-8 °C (über Nacht), 82 %; b) 1. TNM, DMF, -50 °C, 30 min, 2.) Ph-SH, TEA, 2 h, Raumtemp., 58 %; c) LiOH, THF/Wasser, 0 °C (5 h), 6-8 °C (über Nacht), 78 %; d) HBTU, DIPEA, DMF, 0 °C (2 h), Raumtemp. über Nacht, 45 %.

Die Abspaltung der Schutzgruppe konnte jedoch nach folgenden Überlegungen erreicht werden. Aus den in Kapitel 5.6 beschriebenen Ergebnissen war bekannt, daß die entsprechende 3-nitrosubstituierte Schutzgruppe sehr basenlabil ist und schon durch Triethylamin abgespalten wird. Gleichzeitig ist die Nitrierung von Azulenen mittels Tetranitromethan eine selektive Methode, die insbesondere Alkohole und Amide nicht angreift. Dies legt die Abspaltung nach einem Zweistufenmechanismus nahe. Es war möglich, die Schutzgruppe durch Nitrierung zu „sensibilisieren“ und *in situ* mit Triethylamin zu entfernen. Um das dabei entstehende vinyloge Fulven abzufangen, wurde Phenylthiol zugesetzt (Abb. 8.6). Das so erhaltene Amin **56** und die Säure **57** konnten mit HBTU in 45 %iger Ausbeute zum Dipeptoid **58** dimerisiert werden.

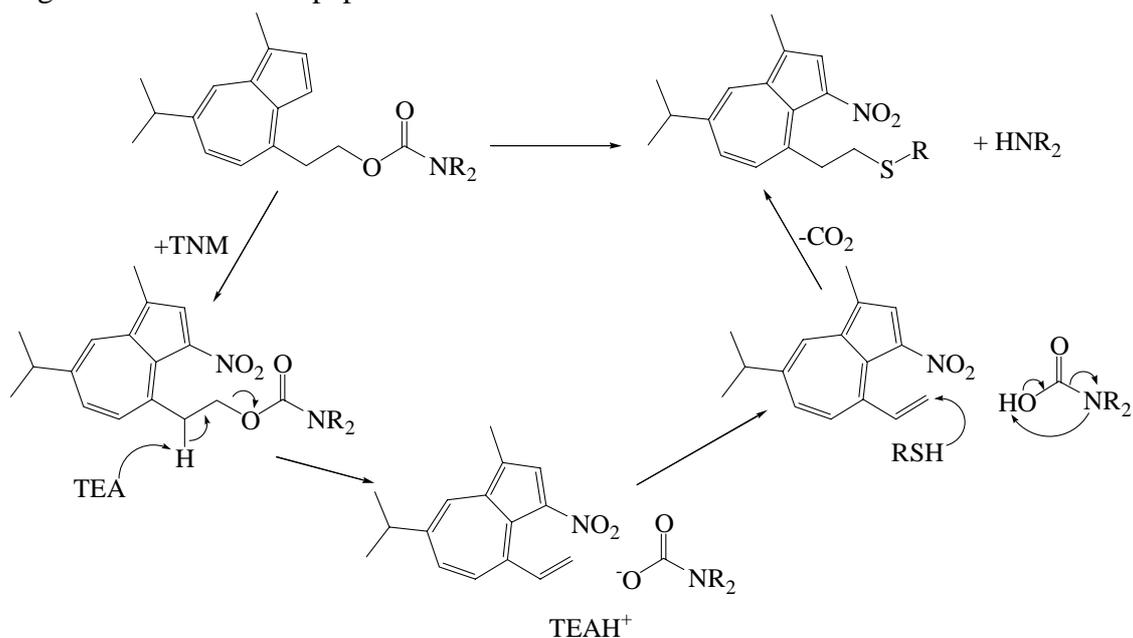


Abb. 8.6: Mechanismus der Schutzgruppenabspaltung nach Aktivierung (Sensibilisierung) mit TNM.

Ausgehend von der Disäure **51** konnte der divalente Cluster **59** hergestellt werden (Abb. 8.7). Das Produkt kann in guter Ausbeute nach der bekannten Standardmethode mit HBTU in DMF erhalten werden.

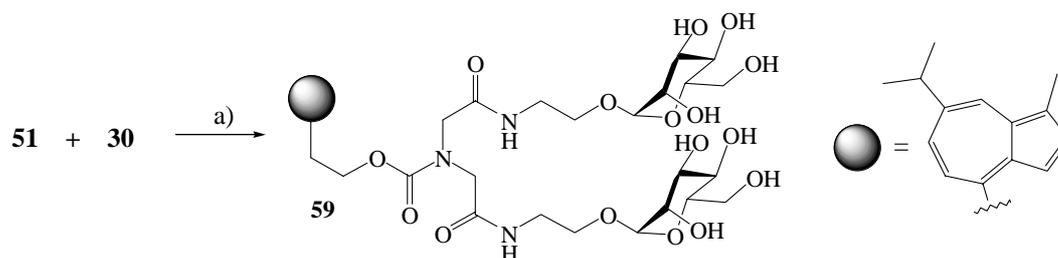


Abb. 8.7: Reaktion zum Glyocluster **59**. a) HBTU, DIPEA, DMF, 0 °C (3 h), Raumtemp. (über Nacht), 83 %.

8.8 Synthesen mit L-Cystein

Anders als bei den bisher in diesem Kapitel beschriebenen Synthesen wurde für die Clustersynthesen mit L-Cystein nicht die Aminofunktion mit einem Azulenderivat geschützt, sondern die Säurefunktion. Wie schon früher wurde hierzu der Alkohol **26** verwendet. Abb. 8.8 zeigt die gesamte Synthese bis zum Dipeptid. Ausgehend vom Hydrochlorid des Cystindimethylesters **60** konnte in drei aufeinander folgenden Schritten die Boc-Gruppe

eingeführt, der Ester hydrolysiert und die Carboxylgruppe mit dem Azulenalkohol **26** zu **61** umgesetzt werden. Zweckmäßigerweise erfolgt die chromatographische Reinigung erst auf dieser Stufe, wenn die Substanz farbig markiert ist. Die Spaltung des Disulfids wurde mit DTP in Methanol erreicht. Anders als für die Methode beschrieben¹²⁷ war nicht der Einsatz von 1.5 sondern von drei Äquivalenten Dithiol erforderlich. Die Alkylierung Boc-geschützter Cysteinderivate ist bereits von Evans et al.¹²⁸ beschrieben worden. In einer vergleichbaren Vorgehensweise konnte der mit „Boc“ und dem Alkohol **26** orthogonal geschützte Synthesebaustein **62** mit dem Mannosederivat **63**⁸⁰ in einer nucleophilen Substitution zu **64** umgesetzt werden.

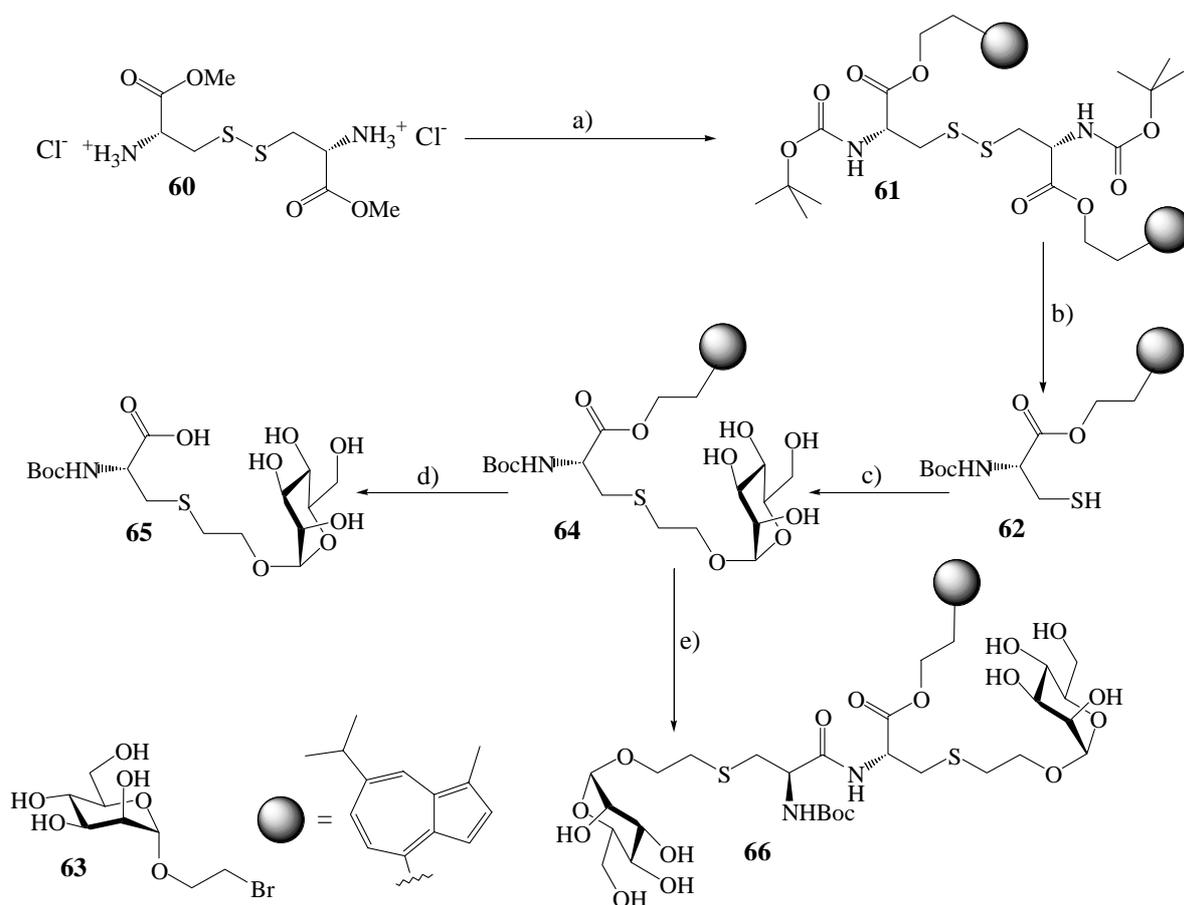


Abb. 8.8: Synthese des Mannose-substituierten Dicysteins. a) 1. (Boc)₂O, DIPEA, THF, Raumtemp. über Nacht, 2. LiOH, MeOH/THF/Wasser, Raumtemp., 2 d, 3. **26**, DCC, DMAP, DCM, 0 °C, 2.5 h, 64 %; b) DTP, MeOH, Raumtemp. 24 h, 82 %; c) **63**, TEA, DMF, Raumtemp. über Nacht, 86 %; d) LiOH, THF/Wasser, 0 °C, über Nacht, 88 %; e) 1. TFA/DMS, 0 °C, 4 h, 2. **65**, HBTU, DIPEA, DMF, 0 °C, über Nacht, 58 %.

Zur Synthese des Dipeptids **66** mußte **64** einerseits am Stickstoffatom und andererseits an der Carboxyfunktion entschützt werden, bevor die beiden Verbindungen zur gesuchten Zielsubstanz gekuppelt werden können. Die Abspaltung der ASP-Gruppe zu der Carbonsäure **65** gelang nach bekannter Methode mit Lithiumhydroxid. Bezüglich der Boc-Entfernung bestand die Frage, ob die Azuleneinheit unter den sauren Bedingungen stabil bleibt. Tatsächlich erfolgte bei Zugabe von TFA zur Lösung in Dimethylsulfid eine sofortige Entfärbung zu einer gelblichen Lösung. Dies ist auf die bekannte^{91,92} Protonierung der 1- oder 3-Position des Azulenringes unter Ausbildung einer Tropylium-Partialstruktur zurückzuführen. Diese Protonierung ist jedoch reversibel, so daß sich die Azuleneinheit nach der Reaktion durch Verdünnen mit Methanol zurückbildet. Währenddessen wird die Boc-Gruppe abgespalten. Das erhaltene Amin wird ohne Charakterisierung mit der Säure **65** und HBTU zum Dipeptid **66** acyliert.

8.9 Synthesen mit L-Glutaminsäure

Analog zu den mit Tyrosin und Iminodiessigsäure hergestellten divalenten Clustern konnte auch mit L-Glutaminsäure (**67**) eine ähnliche Struktur erhalten werden, indem beide Carboxylgruppen mit Mannosestrukturen verbunden wurden. Sowohl die Einführung der Schutzgruppe **27** zur geschützten Aminosäure **68** als auch die Kupplung zum Amid **69** konnten nach den bereits beschriebenen Methoden erreicht werden (**Abb. 8.9**).

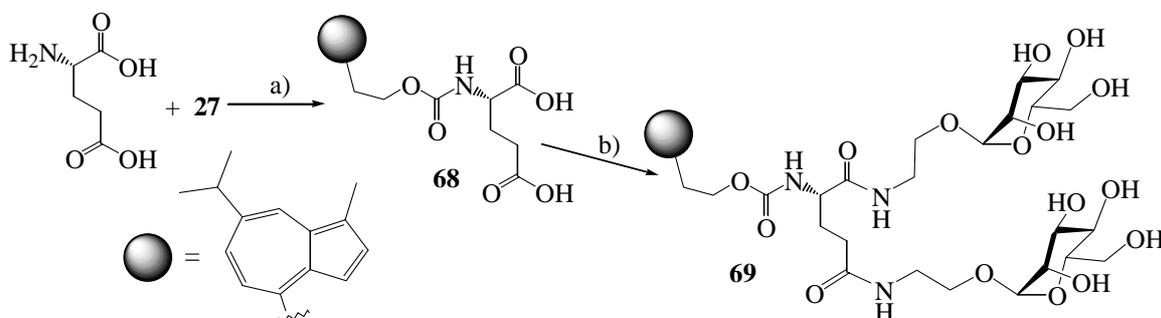


Abb. 8.9: Synthese mit Glutaminsäure. a) NaHCO_3 , THF/Wasser, Raumtemp., über Nacht, 86 %; b) **30**, HBTU, DMF, Raumtemp., über Nacht, 69 %.

Neben dem azulensubstituierten Cluster **69** wurden Glutaminsäurederivate auch unter Verwendung von herkömmlichen Synthesemethoden zu azulenfreien Clustermannosiden umgesetzt (**Abb. 8.10**). Auch die dabei erhaltenen γ -Peptide wurden ohne Abspaltung der Schutzgruppen in biologischen Tests genutzt.

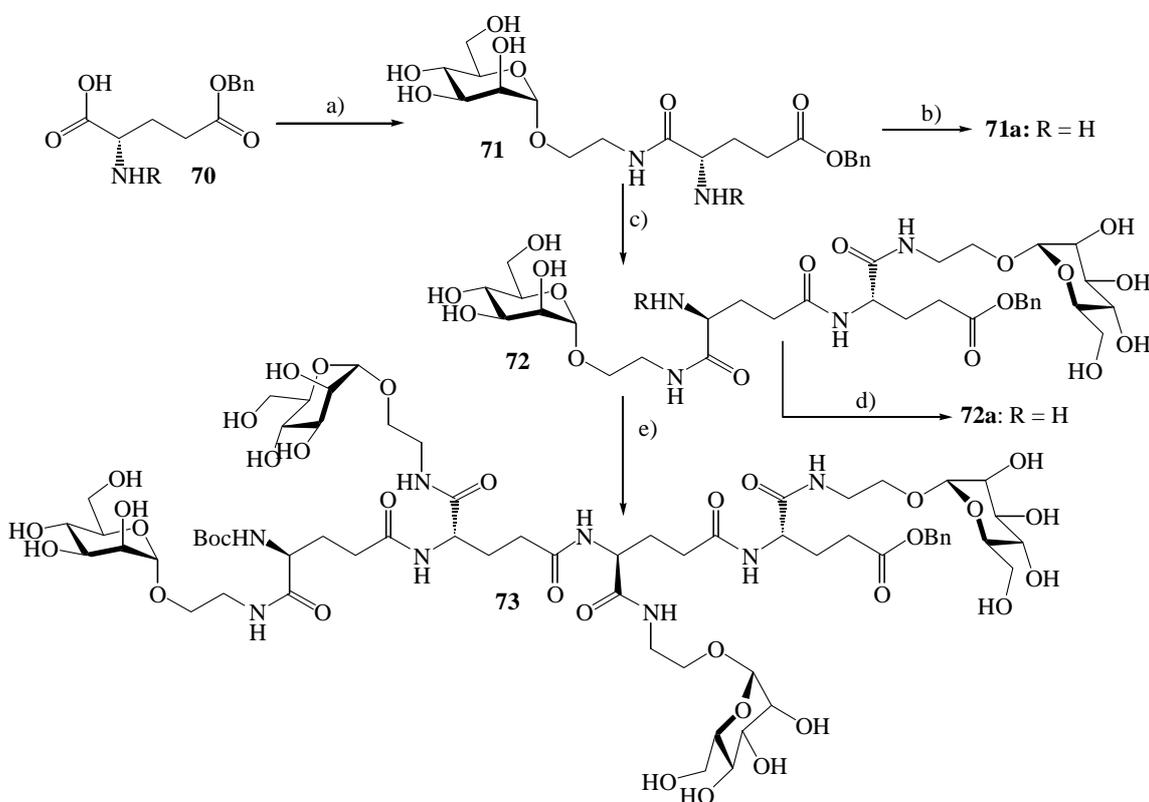


Abb. 8.10: Synthese des tetravalenten Clusters **73**. Wenn nichts anderes angegeben ist, gilt: R = Boc. a) 1. DCC, HOBT, DMF, 0 °C, 1 h, 2. **30**, DIPEA, 0 °C, über Nacht, 46 %; b) TFA, DMS, Raumtemp., 3 h, nicht charakterisiert; c) 1. Pd/C, MeOH/EE, Raumtemp., 1 h, 2. **71a**, HBTU, DIPEA, DMF, 0 °C, über Nacht, 67 %; d) TFA, DMS, Raumtemp., 3 h, nicht charakterisiert; e) 1. Pd/C, MeOH/EE, Raumtemp., 2 h, 2. **72a**, HBTU, DIPEA, DMF, 0 °C, über Nacht, 53 %.

Ausgehend vom *N*-Boc-geschützten Glutaminsäure- γ -benzylester **70** konnte in nur 4 Stufen ein tetravalenter Glycocluster erhalten werden. Die Einführung der Mannoseeinheit gelang mit dem System DCC/HOBT – einer bekannten Synthesemethode für Amidfunktionen¹²⁹. Die Dimerisierung der erhaltenen Verbindung **71** war erfolgreich nach partieller Entschützung der Aminofunktion einerseits und der Säurefunktion andererseits. Beides gelang nach Standardmethoden (Boc: säurekatalysiert; Bn: hydrogenolytisch). Das Dimer **72** wurde zum einen selbst am MMR getestet, zum anderen aber auch nach gleichem Schema weiter zum Tetramer **73** umgesetzt.

8.10 Bewertung der Ergebnisse

Mit Ausnahme des tetravalenten Clusters **73** wurden alle Verbindungen dieses Kapitels durch Kieselgelchromatographie gereinigt. **73** konnte nur nach Gelpermeationschromatographie sauber erhalten werden. Die NMR-Spektren zeigten größtenteils keine Verunreinigung. Eine Ausnahme bilden hierbei die Thyrosinderivate **41**, **45**, **47**, **48** und **49**, welche alle die Boc-analoge Schutzgruppe **39** enthalten. Alle diese Substanzen waren leicht mit artverwandten Verbindungen verunreinigt. Diese Verunreinigungen konnten auch dünnschichtchromatographisch nicht von den Hauptverbindungen abgetrennt werden. Es könnten sich dabei um Derivate des D-Thyrosins handeln, die durch Racemisierung während der Schutzgruppeneinführung entstanden sind.

Die Charakterisierung der Verbindungen war durch MALDI-TOF-MS sowie übliche ¹H und ¹³C-NMR-Spektroskopie zum Teil unter Zuhilfenahme zweidimensionaler Methoden möglich. Die ausgehend von Iminodiessigsäure synthetisierten Substanzen **51**, **53**, **54**, **55**, **56**, **57** und **58** zeigten in den NMR-Spektren Rotationsisomerie um die CN-Bindungen der disubstituierten Amide. Dies erschwerte vor allem die Auswertung der Spektren des dimeren Peptoids **58**, in denen beispielsweise für zwei Mannoseeinheiten acht verschiedene H-1-Signale erhalten wurden.

Die durchgeführten Synthesen zeigen, daß Azulenderivate als Schutzgruppen vorteilhaft in mehrstufigen Reaktionssequenzen eingesetzt werden können. Unter den Bedingungen verschiedenster chemischer Reaktionen blieben die Azuleneinheiten stabil, wodurch die Einsatzfähigkeit von ASP-Schutzgruppen in der traditionellen chemischen Synthese belegt wird. Innerhalb einer chemischen Reaktionssequenz müssen auf dem Weg zum Endprodukt meist mehrere chromatographische Trennungen durchlaufen werden. In den hier gezeigten Synthesefolgen konnten die ASP-Gruppen jeweils zu einem frühen Zeitpunkt in die Moleküle eingeführt werden. Der Vorteil der farbigen Markierung zeigte sich dann bei den in großer Anzahl durchzuführenden Chromatographieschritten. Der Arbeitsaufwand wurde enorm reduziert. Oftmals sind mehrere Reaktionsversuche notwendig um eine chemische Reaktion am Ende erfolgreich und in hoher Ausbeute durchführen zu können. Auch diese Optimierungs- und Testreaktionen sind in der Regel mit chromatographischer Reinigung verbunden. Erst vor diesem Hintergrund läßt sich der Vorteil einer farbigen Schutzgruppe richtig einschätzen.

9 Kohlenhydrate im Blickpunkt der Arzneimittelentwicklung

9.1 Arzneistoffentwicklung im Bereich der Kohlenhydrate

Besteht das Ziel, biologische Aktivität mit synthetisierten Substanzen zu erreichen, soll dies oftmals zu pharmazeutisch brauchbaren Leitstrukturen führen. Obgleich die Forschung schon einige Kandidaten hervorgebracht hat¹³⁰, ging die Entwicklung von Arzneimitteln mit Kohlenhydratstruktur im Vergleich zu anderen Biomolekülen langsamer vonstatten¹³¹. Zum einen steht kein mit der PCR vergleichbares Amplifikationssystem zur Verfügung, zum anderen ist die Synthese aufgrund von vielen chemisch sehr ähnlichen funktionellen Gruppen kompliziert. In Folge der damit im Zusammenhang stehenden umfangreichen Schutzgruppentechnik ist auch die Anwendung von Festphasensynthese nur eingeschränkt möglich¹³¹.

Da über viele kohlenhydratbindende Proteine bisher nur wenig bekannt ist, ist die gezielte Entwicklung von aktiven Inhibitoren oftmals unmöglich und das Auffinden von Leitstrukturen kann nur durch die Synthese und biologische Testung einer Vielzahl von Substanzen erfolgen¹³². Auch die Entwicklung von Kohlenhydrat-Bibliotheken ging bisher nur langsam vonstatten. Die Gründe dafür sind zum Großteil in den Problemen der Kohlenhydratsynthese an fester Phase zu finden. Es sind viele komplizierte Schutzgruppeneinführungs- und Entschützungsstufen erforderlich, bis Derivate, die zum Einsatz in der Festphasensynthese geeignet sind, erhalten werden. Darüber hinaus ist es kompliziert Glycosylierungsreaktionen derart zu optimieren, daß sich nur eines der beiden möglichen Produkte (α und β) bildet. Dies steht im Widerspruch mit der „Philosophie“ der Festphasenchemie, bei der von quantitativer Umsetzung ausgegangen wird¹³³.

9.2 Affinitätssteigerung durch kohlenhydratfremde Strukturen

Viele Lektine binden einzelne Kohlenhydrate nur schwach. Die Bindungsaffinität steigt oftmals deutlich mit zunehmender Anzahl von Kohlenhydratresten im Liganden¹⁰⁶ und so konnte schon häufiger eine Bindungsverstärkung durch den Zusammenschluß mehrerer Bindungseinheiten in einem Molekül erreicht werden. Dies ist allerdings nicht immer durch kleine Moleküle in der Größenordnung von Oligosacchariden möglich. Im MBP-A-Trimer beispielsweise sind die einzelnen Bindungstaschen 53 Å von einander entfernt. Dieser Abstand ist zu groß um von einem einzigen Oligosaccharid überbrückt zu werden¹⁰⁷. Insofern erreicht man nur mit größeren Strukturen wie etwa Hefe-Mannan hochaffine Bindung. Ein anderer Ansatz versucht deshalb die Bindungsstärke eines einzelnen Monosaccharids zu erhöhen. Im allgemeinen wird die Kohlenhydratbindung von einem Protein über eine limitierte Anzahl von Wasserstoffbrücken und eventuell über einzelne *van der Waals*-Wechselwirkungen mit nicht-hydroxylierten Oberflächen eines Oligosaccharides realisiert. Hindsgaul et al. postulieren, es solle im Prinzip möglich sein, die Bindungsstärke eines Oligosaccharides zu erhöhen, indem man eine zusätzliche pharmakophore Gruppe einführt. Diese von Hindsgaul als *Enhancer* bezeichnete Gruppe sollte über Hydroxylfunktionen, die für die Bindung zum Protein nicht essentiell sind, an den Liganden gebunden werden (**Abb. 9.1**)¹³². In dieser Arbeit ging man davon aus, das dieser *Enhancer* hydrophiler Natur sein sollte, da die Proteinoberfläche, die vom umgebenden Wasser gut benetzt werden müsse, vermutlich auch hydrophile Eigenschaften habe.

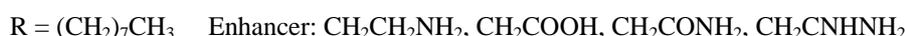
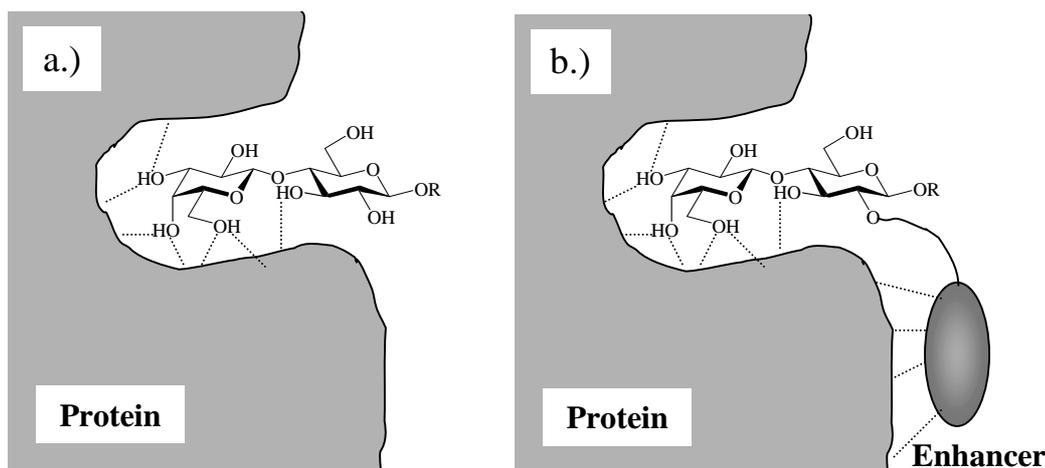


Abb. 9.1: Modell zur Erhöhung der Bindungsaffinität nach Hindsgaul *et al.*¹³² a.) Schematische Darstellung der Bindung eines Disaccharids zu einem Protein. Wasserstoffbrücken sind in Form gestrichelter Linien dargestellt. b.) Zeigt die zusätzlichen Interaktionen einer hinzugefügten pharmakophoren Gruppe mit einem Proteinbereich nahe der Bindungstasche.

Hindsgaul *et al.* stellten deshalb verschiedene Derivate von *N*-Acetyllactosamin her, in denen jeweils eine Hydroxylfunktion selektiv zum *O*-Cyanomethylether transformiert wurde. Die Nitrilfunktionen konnten dann jeweils in vier verschiedene hydrophile Funktionen (Amin, Carbonsäure, Amid, Amidin) überführt werden¹³².

Interessante Ergebnisse wurden bereits auf dem Gebiet der Selektin-Inhibitoren erreicht. Es konnten Verbindungen gewonnen werden, die nur noch entfernt an den natürlichen Liganden Sialyl Lewis^x (**74**) (**Abb. 9.2**) erinnern. Wichtig bei diesen „entarteten“ Inhibitoren ist, daß die beiden für die Bindung essentiellen Partialstrukturen (Fuc-Rest und Säurefunktion) in einem geeigneten Abstand zueinander angeordnet sind¹³⁴. Der von Huryn *et al.*¹³⁵ gewonnene Inhibitor **75** (**Abb. 9.3**) besitzt eine mit dem natürlichen Vorbild vergleichbare Affinität zu E-Selektin, während die Lipophilie durch verschiedene hydrophobe Strukturen eher im Bereich von üblichen Arzneistoffen liegt. Das durch Wong *et al.*¹³⁶ bekannte kohlenhydrat-funktionalisierte Dipeptid **76** (**Abb. 9.4**) besitzt bei ebenfalls nur einer Monosaccharideinheit im Molekül schon eine zehnfache Bindungsaffinität, während der von Ernst und Jahnke *et al.*¹³⁴ (**Abb. 9.5**) beschriebene Inhibitor **77** nach der Einführung von zwei hydrophoben Gruppen eine etwa 30-fach gesteigerte Bindungsstärke gegenüber Sialyl Lewis^x besitzt.

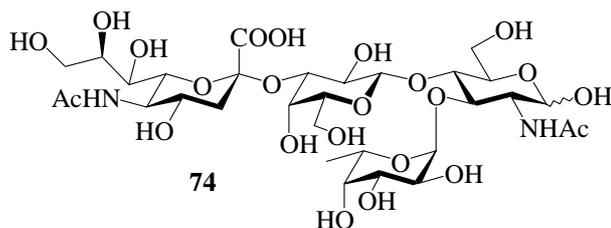


Abb. 9.2: Struktur von Sialyl Lewis^x.

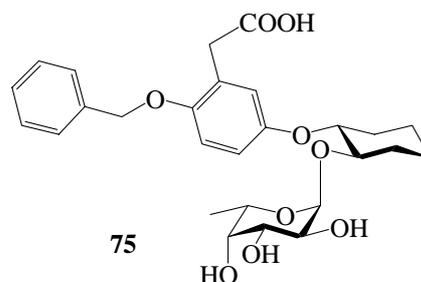


Abb. 9.3: Sialyl Lewis^x-Inhibitor von Huryn *et al.*¹³⁵.

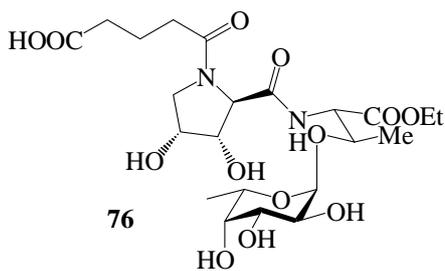


Abb. 9.4: Sialyl Lewis^x-Inhibitor
(Wong¹³⁶).

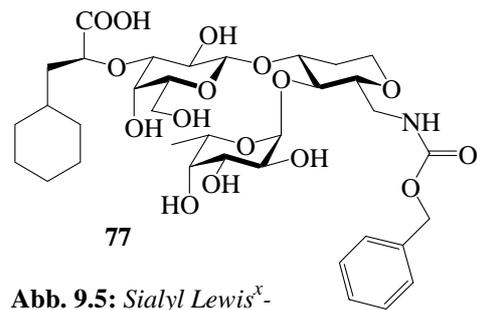


Abb. 9.5: Sialyl Lewis^x-
Inhibitor (Jahnke¹³⁴).

9.3 Selektivitätssteigerung durch nicht-Kohlenhydrat-Strukturen

Als Konsequenz der schwachen Bindung kann man beobachten, daß Lektine im allgemeinen eine sehr breite Substratspezifität besitzen und meist eine Reihe verschiedener Substanzen mit ähnlicher Stärke binden. Umgekehrt heißt das, daß verschiedene Lektine gleiche Oligosaccharide mit ähnlichen Affinitäten binden¹³⁷. Sowohl mit pharmazeutischer Zielsetzung als auch mit dem Ziel der Erforschung biologischer Zusammenhänge ist es wichtig, selektive Liganden zu synthetisieren. Die Suche nach Stoffen, die selektiv nur von einem Lektin gebunden werden, steht noch am Anfang. Toone et al.¹³⁷ verwandelten α -Me-Man an verschiedenen Hydroxylgruppen mittels kurzer Alkohole in Ether. In biologischen Tests ergab sich, daß das 2-*O*-Ethyl-Derivat signifikant besser an eines von zwei untersuchten Lektinen binden kann. Auch in dieser Hinsicht sind mit dem von Hindsgaul beschriebenen *Enhancer*-Prinzip Fortschritte zu erwarten. Wenn proteinspezifische Strukturen nahe der Bindungstasche mit in die Ligandenbindung einbezogen werden, sollte das auch eine höhere Selektivität zum Protein mit sich bringen.

10 Modifikationen am C-6 der Mannose

10.1 Einführung einer lipophilen Gruppe

Wie oben beschrieben, kann durch Einführung von geeigneten *Enhancer*-Strukturen sowohl die Affinität zum Rezeptor als auch die Selektivität für einen bestimmten Rezeptor gesteigert werden. Im Gegensatz zu Hindsgauls¹³² Annahme, Kohlenhydrate würden vorteilhaft mit polaren Gruppen derivatisiert, werden in dieser Arbeit Modifikationen mit lipophilen Substituenten verwirklicht. Diese Planung steht im Einklang mit dem Befund, daß häufig sowohl die Pharmakokinetik als auch die Bindungsaffinität verbessert wird, wenn man hydrophobe Reste in kleine polare Moleküle einführt. Die *Enhancer* sollten dann möglichst bindungsverstärkende Interaktionen zum MMR ausbilden, während sie die Bindung zu anderen Lektinen nicht beeinflussen oder durch ihren sterischen Anspruch sogar verhindern könnten. Insofern wäre es schon ein Teilerfolg, würde man Strukturen finden, welche die Bindung zu anderen Lektinen verhindern, während sie die Wechselwirkung mit dem MMR nicht beeinflussen. Eine Erhöhung der Bindungsaffinität könnte man wahrscheinlich dann effektiv erreichen, wenn man die so veränderten Monosaccharideinheiten zu multivalenten Liganden verbindet.

Basierend auf der Hypothese einer lipophilen Tasche nahe der Bindungsregion der MMR-CRDs (Kapitel 7.7) wurden Mannosederivate mit verschiedenen lipophilen Resten synthetisiert. Diese Reste sollen im Idealfall bindungsverstärkende Interaktionen mit einer ebenfalls lipophilen Teilregion des Proteins eingehen.

10.2 Wahl der Position im Pyranosering

Die Kohlenhydraterkennung des MMR wird hauptsächlich über die 3- und 4-OH-Gruppen vermittelt. Da die anomere Position vorteilhaft zum späteren Aufbau von Oligomeren genutzt werden kann, sollte daher ein lipophiler Rest in 2- oder 6-Position angeknüpft werden. Aus der Bindung von GlcNAc an CRD-4 ist bekannt, daß des Methyl-Kohlenstoffatom des *N*-Acetyl-Restes eine hydrophobe Wechselwirkung zum Protein eingeht. In diesem Fall sollte also eine Derivatisierung in Position 2 möglich sein. Da jedoch β -Me-GlcNAc verglichen mit α -Me-Man um 180° gedreht gebunden wird, entspricht die 2-Position von GlcNAc der 6-Position von Man. Der lipophile Substituent wurde deshalb mit der 6-Position einer Mannose-Einheit verbunden (**Abb. 10.1**). Diese Entscheidung beinhaltet auch, daß ein Rest der über Position 6 an Mannose gebunden ist, eine höhere Flexibilität aufweist, als würde er über die 2-Position verknüpft sein. Dies ist sinnvoll, da über die Bindungstasche und deren Umgebung wenig bekannt ist und die Wahrscheinlichkeit,

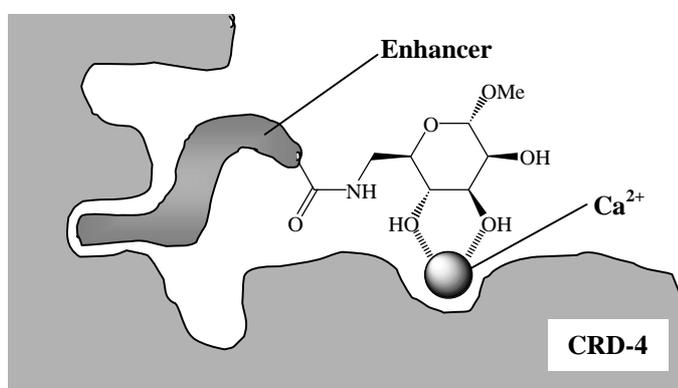


Abb. 10.1: Hypothese über eine lipophile Region nahe der Bindungstasche der CRD-4. Die Abbildung zeigt wie ein synthetisches 6-Acylamidomannosid gebunden werden könnte. Die *Enhancer*-Einheit hat eine geeignete Struktur, um mit einer lipophilen Region in Wechselwirkung zu treten.

eine günstige Interaktion zu erreichen, bei flexibler Anordnung höher ist. Für die Verknüpfung einer *Enhancer*-Struktur an den Zucker, wurde eine Amidbindung gewählt. Diese gewährleistet ausreichende Stabilität in biologischen Testsystemen und läßt sich leicht mit verschiedenen Resten realisieren. Die einfache Grundstruktur der Kohlenhydrateinheit α -Me-Man, die für sich genommen nur relativ geringe Bindungsaffinität besitzt, ist als Ausgangsverbindung für die zu synthetisierenden Verbindungen sinnvoll. Da der Einfluß des lipophilen *Enhancers* im Vordergrund der Untersuchung steht, würden sich zusätzliche pharmakophore Gruppen im Molekül bei der Interpretation der Ergebnisse nur störend auswirken.

10.3 Charakterisierung der Substanzbibliothek

Zur Realisierung dieses Vorhabens erwies sich ein parallelsynthetisches Vorgehen als geeignet. Hierbei kam kein bekanntes Prinzip der Parallelsynthese zur Anwendung, sondern die neue Methode der *Azulene Supportet Purification (ASP)* wurde erstmalig in der Durchführung einer Parallelsynthese genutzt. Die neue Schutzgruppe **2** wurde mit einer für die weitere Umsetzung unwichtigen Hydroxylfunktion des Zuckers verbunden. Aufgrund der Unbeständigkeit von Estern gegenüber freien Aminen muß die Aminofunktion in Position 6 der Mannose während der Synthese als Azid maskiert vorliegen. Die farbige Schutzgruppe, die in diesem Beispiel eher als einfacher Farblabel als zum Schutz einer reaktiven Funktion genutzt wird, wurde in Position 2 angeheftet. Dadurch ist sie so weit als möglich von der Aminofunktion entfernt. Die Wahrscheinlichkeit einer Wanderung des Azulens zum Amin im Moment dessen Freisetzung ist dann minimiert, legt man den Mechanismus einer Acylgruppenwanderung *along the chain*^{138,139} zugrunde. **Abb. 10.2** zeigt das Substrat zur Parallelsynthese **78** in einer Darstellung,

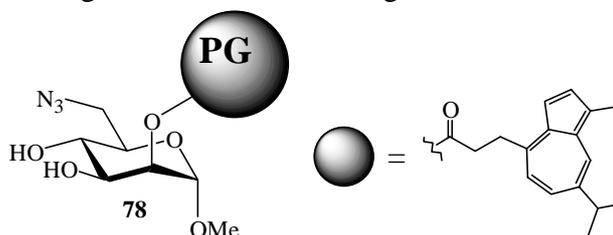


Abb. 10.2: Edukt für die Parallelsynthese. Ähnlich der Anbindung an ein Harz ist der Zucker hier mit einem Farblabel verbunden.

die gewollt an Darstellungen aus dem Bereich der Festphasensynthese erinnert. Über eine Umwandlung einer Azidofunktion wurden die zehn in **Abb. 10.3** aufgelisteten Reste als Amide eingeführt und so die Endprodukte **79-(R1-R10)** erhalten. Die einfache parallele Chromatographie wird durch den Einsatz von **2** ermöglicht. Nach der Substanzreinigung und der Identifizierung der Zwischenprodukte wurden diese entschützt, um zehn amidosubstituierten Methylmannoside zu erhalten.

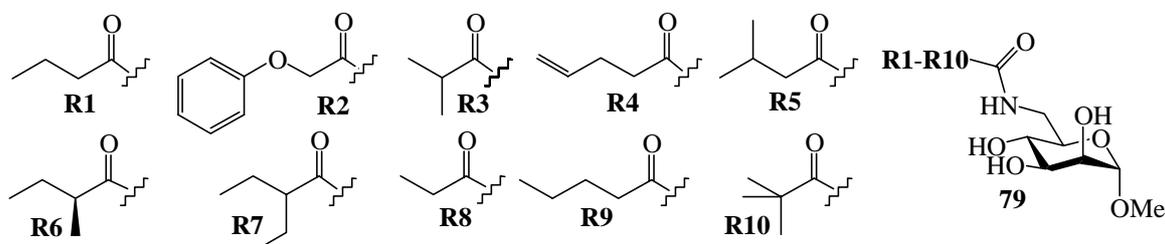


Abb. 10.3: Auflistung der 10 Acylreste zur Synthese der Zielsubstanzen **79-R1 bis 79-R10**. Die Reste **R** sind: **1:** Butanoyl; **2:** Phenoxyethanoyl; **3:** *iso*-Butanoyl; **4:** 4-Pentanoyl; **5:** *iso*-Pentanoyl; **6:** (*S*)-2-Methylbutanoyl; **7:** 2-Ethylbutanoyl; **8:** Propanoyl; **9:** Pentanoyl; **10:** 2,2-Dimethylpropanoyl

10.4 Synthese des Substrates für den parallelen Ansatz

Prinzipiell gilt, daß die ASP-Schutzgruppen so früh wie möglich in der Synthesesequenz eingeführt werden sollten. Bei diesem Vorgehen ist der Vorteil der leichten Reinigung in vielen Stufen auf dem Weg zu einem Endprodukt gegeben. Die Einführung kann jedoch nicht immer der erste Schritt einer Synthese sein. Wie Vorversuche zeigten, läßt sich **2** nicht regioselektiv einführen, zum anderen unterliegt der Zeitpunkt der Einführung der Schutzgruppe auch strategischen Überlegungen bei der Syntheseplanung. Die ASP-Schutzgruppe sollte dann eingeführt werden, wenn alle Reaktionen, in denen Azulene instabil sind, stattgefunden haben. Für die Synthese des Azids **78** läßt sich die Schutzgruppe **2** nicht sofort, ausgehend vom Mannosid **17**, in die 2-Position des Zuckerringes einführen. Daher muß zuvor andere Schutzgruppenchemie betrieben werden (Abb. 10.4).

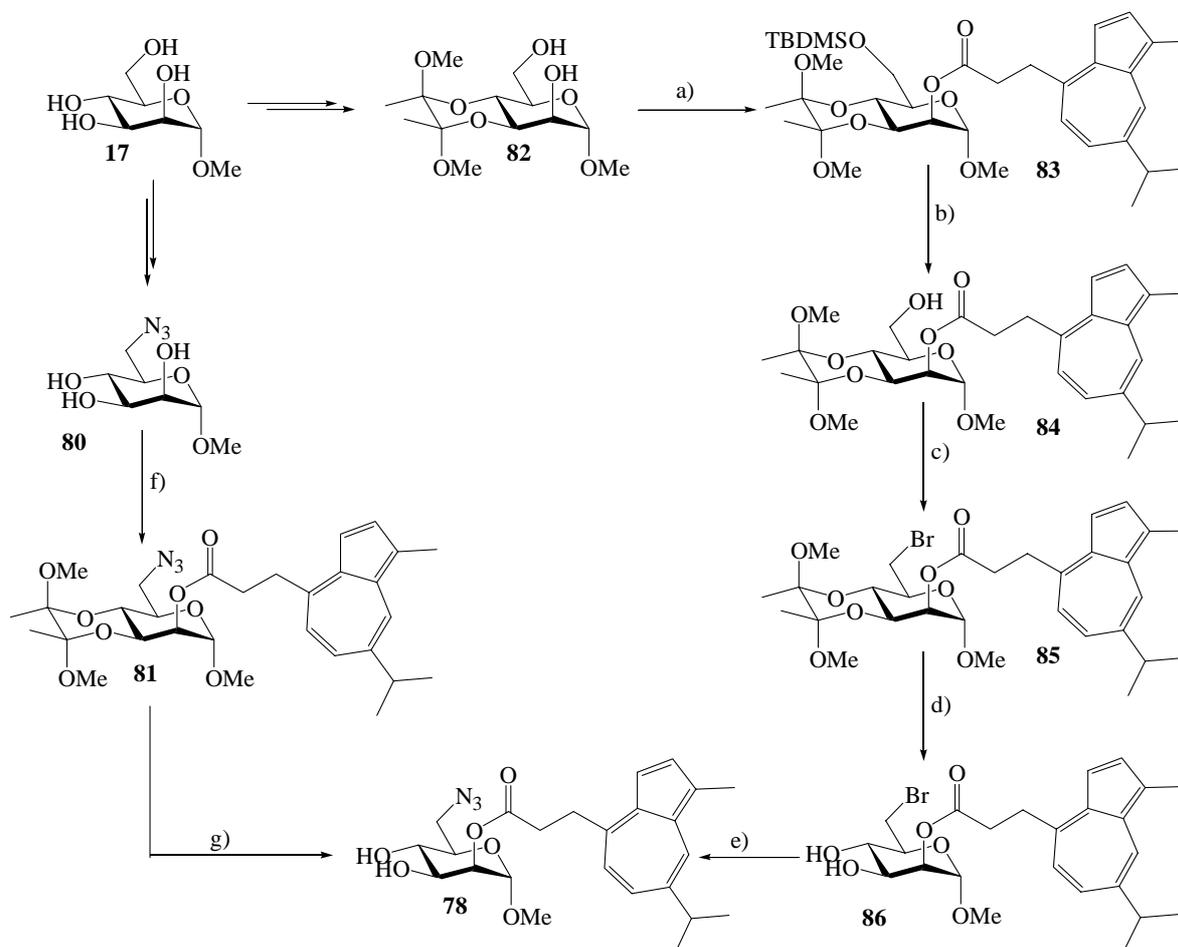


Abb. 10.4: Synthese des Eduktes **78** für die Parallelsynthese. a) 1. **82**, TBDMSCl, Pyr, 0 °C, über Nacht; 2. **2**, CDI, DMF, Raumtemp., 1h; 3. beide Zwischenprodukte, DMF, Raumtemp., über Nacht, 66 %; b) TBAF, THF, 0 °C, über Nacht, 84 %; c) PPh₃, CBr₄, Pyr, Raumtemp., über Nacht, 45 °C, 6h, 67 %; d) H[BF₄], DTP, DCM, Raumtemp., 2h, 47 %; e) NaN₃, DMF, über Nacht Raumtemp., 50 °C, 5 h, quant.; f) 1. Diacetyl, HC(OMe)₃, BF₃-Etherat, MeOH, Raumtemp., 20 h, 2. (**2**, CDI, DMF, Raumtemp., 1h), DBU, DMF, 0 °C, über Nacht, 46 %, g) H[BF₄], DTP, DCM, Raumtemp., 2h, 78 %;

Entscheidender Bestandteil der Synthese, welche die selektive Acylierung der 2-Position erlaubt, ist der simultane Schutz der OH-Gruppen 3 und 4 mit Diacetyl^{140,141,142}. Diese Methode zum selektiven Schutz benachbarter diäquatorialer Hydroxylfunktionen wird in der Kohlenhydratchemie regelmäßig genutzt¹⁴³. Es wurden zwei Wege zur Synthese von **78** beschritten. Zum einen konnte das Methylmannosid **17** unter Standardmethoden¹⁴⁴ in die 6-Azidoverbindung **80** überführt werden. In dieser ließ sich die Position 2 mit der zum

Imidazolid aktivierten ASP-Schutzgruppe acylieren, nachdem die OH-Funktionen 3 und 4 mit Diacetyl simultan zum Ring geschlossen wurden. Die nicht optimierte Ausbeute der Reaktion zu **81** betrug 46 %. Alle Reaktionen in denen Diacetyl eingesetzt wurde, verliefen mit schlechter Ausbeute, obwohl entsprechende Umsetzungen mit nahezu quantitativem Verlauf beschrieben wurden. Die Abspaltung der Diacetal-Struktur zu **78** erfolgte säurekatalysiert mit Dimercaptopropan (DTP). Bei der zweiten Variante zur Synthese von **78** wird der Farblabel vor der Azidofunktion eingeführt, nachdem die 3-, 4- und 6-Position geschützt wurden. Danach führt der Syntheseweg zur 6-Azido-6-desoxyverbindung. Dieser Weg ist länger, verdeutlicht jedoch, daß chemische Modifikationen an ASP-geschützten Molekülen unter Stabilität des Azulens möglich sind. In literaturbekannter Reaktion¹⁴⁵ wurden die OH-Gruppen 3 und 4 mittels Diacetyl zum Produkt **82** geschützt. Nachdem die Position 6 mit TBDMSCl verethert wurde, ließ sich die Schutzgruppe **2** ohne Charakterisierung des Zwischenproduktes durch übliche Aktivierung mittels CDI mit der gewünschten 2-Hydroxyfunktion zu **83** umsetzen. Die 6-OH-Funktion konnte mit TBAF entschützt (**84**) und durch die Reagenzienkombination Triphenylphosphin/Tetrabrommethan ins Bromid **85** umgewandelt werden. Das Bromid **85** ließ sich nach Abspaltung der Diacetyl-Schutzgruppe durch Tetrafluoroborsäure und Dimercaptopropan zu **86** entschützen und durch nucleophilen Austausch des Halogens in die Zielverbindung **78** umwandeln.

10.5 Direkte Umwandlung von Aziden in Amide

Azide lassen sich mittels tertiärer Phosphine¹⁴⁶ in Gegenwart von Wasser oder durch katalytische Hydrierung mit beispielsweise Palladium auf Aktivkohle¹⁴⁷ in Amine überführen. Diese Möglichkeiten bieten sich jedoch hier nicht an, da mit Acylgruppenwanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff gerechnet werden muß. Beide Verfahren wurden jedoch auch schon erfolgreich in Gegenwart reaktiver Acylierungsmittel durchgeführt^{148,149-159}. In einem Testversuch wurde 3-Methyl-thiophen-2-carbonsäure mit CDI in THF in das Imidazolid überführt und ohne weitere Aufarbeitung einem Hydrierungsansatz von **78** mit H₂/Pd zugesetzt (**Abb. 10.5**). Das resultierende Amid **87** wurde in 32 %iger Ausbeute erhalten. Unter diesen Reaktionsbedingungen zeigte sich eine Instabilität der Azulenpartialstruktur, welche zum Teil ebenfalls hydriert wurde. Da Azulene gegenüber Phosphinen stabil sind, sollte die Amidbildung also besser über diesen Weg erreicht werden. Es ist bekannt, daß sich Azide mit Phosphinen unter Zusatz von Carbonsäuren oder deren aktivierten Derivaten direkt zu Amidinen umwandeln lassen^{149-158,160,161}. Die Reaktionen mit freier Carbonsäure laufen jedoch meist nur unter Erhitzen zum Rückfluß ab¹⁶⁰. Für die Anwendung in einer parallelen Synthese ist dies eher hinderlich. Es werden bei diesen Reaktionen unterschiedliche Ausbeuten erzielt. Vilarrasa et al.^{150,151} berichteten bei der Herstellung einfacher Amide über Ausbeuten, die größtenteils über 90 % lagen. Ein Großteil der übrigen Veröffentlichungen^{152-155,157,158} beschreiben jedoch Ausbeuten zwischen 40 und 90 % und Lao et al.¹⁵⁶ konnten sogar nur Ausbeuten zwischen 18 und 23 % erreichen. Im Prinzip sind in dieser Reaktion viele Phosphine einsetzbar. Bei Verwendung von Triphenylphosphin sind die Reaktionszeiten jedoch oft lang, weshalb gerne die nucleophileren Trialkylphosphine verwendet werden¹⁵⁵. Unter den Trialkylphosphinen entscheidet vor allem der sterische Anspruch der Substituenten

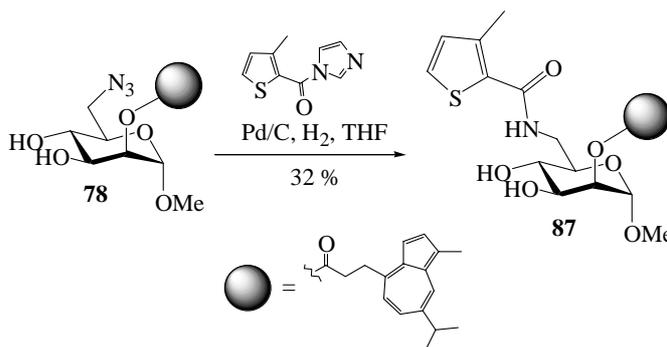


Abb. 10.5: Hydrierungsversuch von **87**. Die geringe Ausbeute ist auf partielle Hydrierung des Azulengerüsts zurückzuführen.

Die geringe Ausbeute ist auf partielle Hydrierung des Azulengerüsts zurückzuführen.

über die Reaktivität des Phosphors. Somit stellt Trimethylphosphin ein sehr reaktives Trialkylphosphin dar. Die guten Eigenschaften von Trimethylphosphin im Zusammenwirken mit verschiedenen Anhydriden als Acylierungsmittel wurden erst kürzlich von Györgydeák et al.¹⁵⁴ für die Reaktion von Glycosylaziden beschrieben. Da Azide in Position 6 im Vergleich mit Glycosylaziden relativ langsam reagieren, sollte zur Parallelsynthese ebenfalls Trimethylphosphin verwendet werden. Als aktive Carbonsäurederivate kamen die von Györgydeák et al. verwendeten Anhydride oder die in dieser Arbeit oft zur Acylierung genutzten Imidazolide in Frage. Es zeigte sich, daß die Reaktion nicht mit allen Acylierungsmitteln gleichermaßen gut erfolgt. Das Azid **78** wurde in THF mit Trimethylphosphin und dem zuvor *in situ* hergestellten Furan-2-carbonsäureimidazolid umgesetzt. Das Carbonsäureamid **88** wurde in nur 23 %iger Ausbeute erhalten (**Abb. 10.6**). Deutlich erfolgreicher verlief die Umsetzung in Gegenwart von Pentansäureanhydrid. Hierbei ist mindestens ein dreifacher Anhydridüberschuß erforderlich, um einheitliche Produkte zu erhalten, da Phosphine auch die Esterbildung aus Anhydriden und Alkoholen katalysieren¹⁶². Man erhält dann den dreifach acylierten Zucker **79-R9-III** als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 61 % (**Abb. 10.6**). Als Nebenprodukt wurde auch das vierfach, am Stickstoff doppelt, acylierte Produkt **79-R9-IV** mit 8 % isoliert. Dabei weist die römische Ziffer auf die Anzahl der neu eingeführten Acylreste hin.

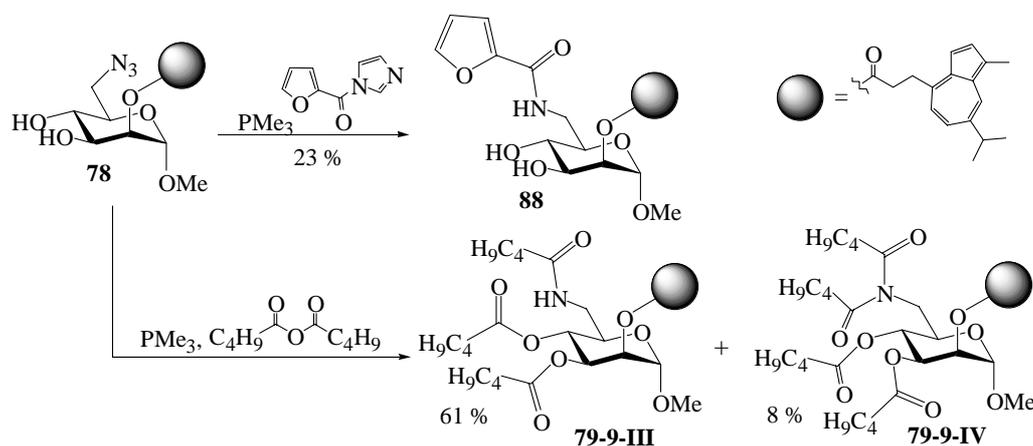


Abb. 10.6: Phosphinvermittelte Amidsynthese. Carbonsäureimidazole reagieren schlecht. Anhydride geben gute Gesamtausbeuten. Hierbei wird der Zucker drei- und vierfach acyliert.

Sowohl über die phosphinvermittelte Reaktion von Aziden mit Anhydriden als auch über die Veresterung alkoholischer Gruppen unter Phosphin-Katalyse konnten in der Fachliteratur keine gesicherten mechanistischen Erklärungen gefunden werden. In **Abb. 10.7** wird deshalb der Versuch gemacht, diese komplexen Reaktionen mechanistisch zu verdeutlichen, indem einer von mehreren möglichen Reaktionswegen beschrieben wird. Das Azid **78** reagiert mit Trimethylphosphin zum Phosphatriazen **78a**, welches unter Bildung des Phosphinimins **78b** Stickstoff eliminiert. Phosphinimine müssen als Stickstoffylide aufgefaßt werden, die in einer mesomeren Grenzformel eine negative Ladung am Stickstoff und eine positive am Sauerstoff tragen. Somit besitzt das Stickstoffatom hohe Nucleophilie, die zu einem Angriff am Carbonylkohlenstoff eines Anhydrids befähigt. Das dabei frei gesetzte Carboxylat wird von der Phosphoniumstruktur zum Intermediat **79a** gebunden. Gleichzeitig reagiert Trimethylphosphin mit dem Anhydrid **Ahy** zu dem Ionenpaar **Ahy2**, das ein reaktives Acylierungsmittel darstellt. Dieses acyliert eine alkoholische Gruppe unter Freisetzung des hierbei nur katalytisch wirksamen Phosphins zur Struktur **79b**. Aller Wahrscheinlichkeit nach findet diese Reaktion vorerst an der 3-Position statt, da diese oftmals reaktiver ist als die 4-Position¹⁷. In der nachfolgenden Reaktion wirkt das Kohlenhydratderivat **79b** selbst als Acylierungsmittel, das sich mit geeigneten Strukturen (auch Alkoholen) unter Abspaltung von Trimethylphosphinoxid umsetzen kann. Aus Gründen der Einfachheit wird diese Möglichkeit

nur anhand der Reaktion mit der, ebenfalls im letzten Reaktionsschritt entstandenen, Carbonsäure **Ahy3** zum Anhydrid **Ahy** illustriert. Dabei bildet sich das isolierbare Zwischenprodukt **79-II**. Durch weitere phosphinkatalysierte Acylierungen können auch die 4- und die 6-Positionen analog zur Reaktion an der 3-Stellung acyliert werden. Hierdurch erklärt sich die Bildung der Produkttypen **79-III** und **79-IV**, die entsprechend drei und vier neu eingeführte Säurereste tragen.

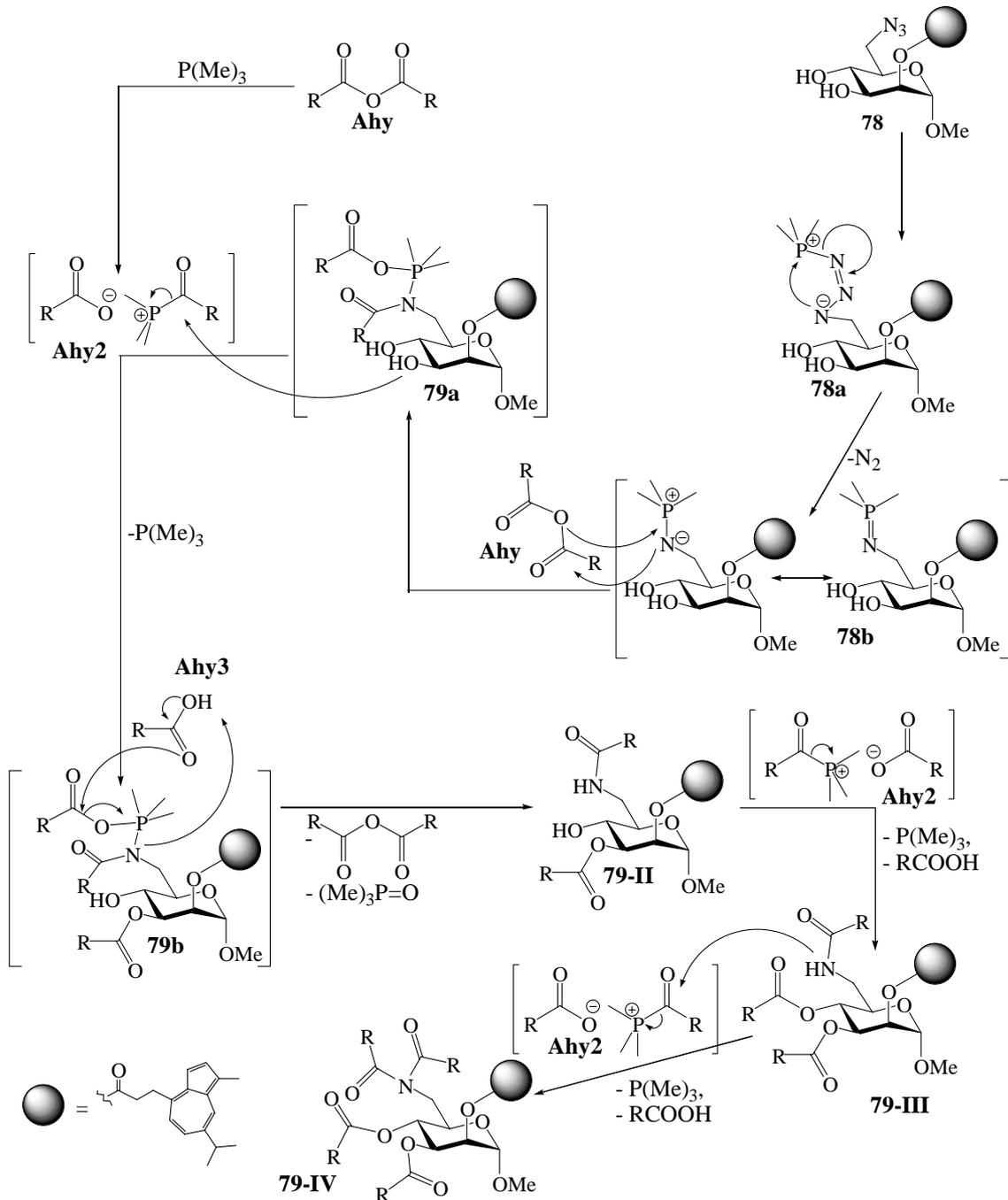


Abb. 10.7: Vorgeschlagener Mechanismus der Acylierungen mit Trimethylphosphin. Substanzbezeichnungen die kleine Buchstaben enthalten stellen reaktive Intermediate dar. Isolierbare Produkte wurden mit römischen Ziffern nach der Anzahl der eingeführten Acylreste benannt. R: Aliphatischer Rest.

Die Reaktion eignet sich aus mehreren Gründen besonders gut für die Durchführung der Parallelsynthese. Zum einen führt sie in ausreichenden Ausbeuten zu den gewünschten Produkten. Sie sollte also Testsubstanzen zur Hemmung des MMR in den benötigten Mengen liefern können. Die Ausbeuten scheinen vergleichbar, wenn nicht sogar besser zu sein, als bei

der Verwendung von Carbonsäuren oder Säurechloriden. Im Prinzip ist die Reaktion vergleichbar mit den schon bekannten Methoden. Dennoch wurde sie noch nicht auf breiter Basis an Aziden in der 6-Position von Kohlenhydrate getestet. Somit belegt die hier durchgeführte Parallelsynthese auch die Anwendbarkeit dieser Reaktion auf 6-Azido-6-desoxyzucker.

10.6 Praktische Durchführung der Parallelsynthese und der parallelen Reinigung

Die Umsetzungen des Azids **78** mit Propansäureanhydrid, Dimethylpropansäureanhydrid und Pentansäureanhydrid wurden schon vor dem eigentlichen Parallelansatz durchgeführt. Dadurch konnte gezeigt werden, daß neben Pentansäureanhydrid auch andere Anhydride in der Reaktion eingesetzt werden können. Günstige Stöchiometrien fanden sich in vier Äquivalenten Anhydrid und sechs Äquivalenten Phosphin. Der Hauptansatz erfolgte mit sieben verschiedenen aliphatischen Anhydriden, die in **Tab. 10.1** aufgeführt sind. Hier wird auch ein weiterer Vorteil der *ASP* deutlich. Die Reaktionskontrolle (*Inprozeß-Kontrolle*) ist per Dünnschichtchromatographie ebenso einfach möglich wie in der traditionellen Synthese. Bei einigen anderen Verfahren zur Parallelsynthese, wie sie beispielsweise Synthesen an fester Phase darstellen, ist dies nicht der Fall. Hier läßt sich der Reaktionsverlauf leicht durch Zugabe weiterer Reagenzien in Form einer *Inprozeß-Optimierung* positiv beeinflussen. Dies wurde hier sowohl durch Zugabe von Anhydrid als auch von Phosphin erreicht. Nachdem die sieben parallelen Ansätze über Nacht reagiert hatten, wurden

Substanz	Anhydrid von:	<i>Inprozeß-Optimierung</i>
79-1	Butansäure	-
-2	Phenoxyessigsäure	4 eq P(Me) ₃ ; 2 eq Anhydrid nach 3h
-3	<i>iso</i> -Butansäure	2.5 eq P(Me) ₃ nach 5 h
-4	4-Pentensäure	2.5 eq P(Me) ₃ nach 5 h
-5	<i>iso</i> -Pentensäure	-
-6	(<i>S</i>)-2-Methylbutansäure	-
-7	2-Ethylbutansäure	4 eq P(Me) ₃ nach 5 h

Tab. 10.1: Liste der sieben Anhydride der Parallelsynthese. Ersichtlich sind auch die Maßnahmen, die unternommen wurden, um die Ausbeute zu erhöhen.

die Reaktionsmischungen einfach am Rotationsverdampfer eingeengt und gleichzeitig in sieben üblichen Chromatographiesäulen ohne Anwendung von Überdruck getrennt. **Abb. 10.8** zeigt den zeitlichen Verlauf dieser Reinigungsprozedur. Bild **A** wurde kurze Zeit nach dem Start aufgenommen. Es zeigt schon eine grobe Trennung in schmale, unpolare und breitere, stärker polare Fraktionen. Nach weiteren 30 min wurde Bild **B** aufgenommen. Die unpolaren Fraktionen befinden sich schon am Säulenausgang. Deutlich kann man neben der starken Bande der Hauptfraktionen auch viele Nebenprodukte erkennen, die nur im Bereich von einigen Milligramm beziehungsweise Prozent vorhanden sind. Bild **C** zeigt die Chromatographie nach insgesamt ca. 90 min. Die Hauptprodukte stehen kurz vor der Elution. In dem letzten Bild (**D**) werden die Hauptfraktionen zur Entfernung des Elutionsmittels direkt in geeigneten Kolben aufgefangen. In den Ansätzen von 4-Pentensäureanhydrid und (*S*)-2-Methylbutansäure (Säule 4 und 6 von links) wurde nach dem Hauptprodukt noch jeweils eine weitere Fraktion isoliert.

10.7 Resultate der parallelen Synthese

Es wurden alle Fraktionen mit deutlicher Farbintensität isoliert. Die Fraktionen wurden im Vakuum vom Laufmittel befreit und auf ihre Identität hin untersucht. Eine vollständige Charakterisierung ist auf dieser Stufe nicht notwendig und auch nicht sinnvoll, soll das

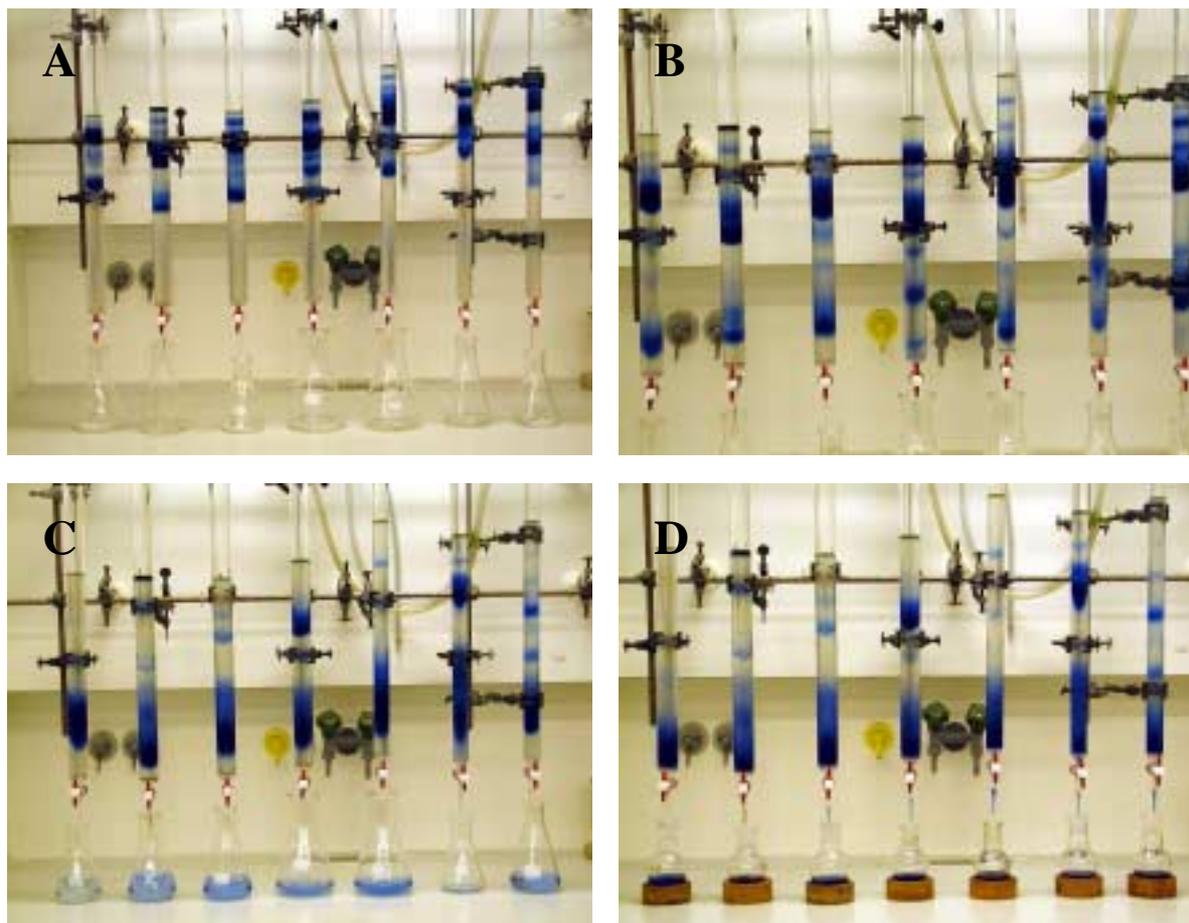


Abb. 10.8: Fotoaufnahmen der simultanen Reinigung der sieben Amide. Trennmittel: Kieselgel; Laufmittel: Cyclohexan (17) / Ethylacetat (33) / Toluol (50). Von links nach rechts sind die Säulen mit den Ansätzen folgender Anhydride beschickt worden: Butan-, Phenoxyessig-, *iso*-Butan-, 4-Penten-, *iso*-Pentan-, (*S*)-2-Methyl-butan- und 2-Ethylbutansäureanhydrid. Vergangene Zeit nach dem Start ist ca.: **A:** 20 min; **B:** 50 min; **C:** 90 min; **D:** 110 min.

Verfahren doch der Beschleunigung der Substanzgewinnung dienen. Wichtig ist jedoch, daß eine vollständige Charakterisierung durch spektroskopische Methoden bei Anwendung der ASP genauso einfach durchführbar ist wie in der klassischen Chemie. Hier war NMR-Spektrometrie nicht erforderlich. Die Produkte dieser Parallelsynthese, die strenggenommen nur den Status von Zwischenprodukten besitzen, wurden nur durch die zeitsparende MALDI-TOF-Spektrometrie identifiziert. Hierzu eignen sich azulensubstituierte Verbindungen, wie bereits beschrieben, sehr gut, da sie sich auch ohne Matrix vermessen lassen. Es konnten, verteilt in den verschiedenen Ansätzen, alle in **Abb. 10.7** beschriebenen Produkte **79-(II, III und IV)** isoliert werden. Diese unterscheiden sich bei gleicher Grundstruktur nur im Acylierungsgrad. Die Regiochemie der Produkte aus der **II**-Reihe kann durch MALDI-TOF-Messung nicht belegt werden, ist aber auch nur von theoretischem Interesse, da der spätere Entschützungsprozess zur De-*O*-Acylierung führt.

Die Nomenklatur von **Abb. 10.7** wird auch in **Tab. 10.2** benutzt. Hier sind die Resultate der Parallelsynthese sowie der vorher durchgeführten Testläufe zusammengefaßt. Die Struktur der Haupt- und Nebenprodukte sowie deren prozentuale Ausbeute sind ersichtlich. Die durch MALDI-TOF-MS gemessenen und berechneten molekularen Massen sind zur Identifizierung der Substanz ebenfalls aufgelistet.

Substanz	Haupt- produkt	Ausbeute HP [%]	MALDI- TOF-MS	M_{ex}	Neben- produkt	Ausbeute NP [%]	MALDI- TOF-MS	M_{ex}
79-R1	III	70	641.2	641.36	IV	12	711.3	711.40
-R2	III	53	833.1	833.34	-	-	-	-
-R3	III	54	641.3	641.36	IV	13	711.3	711.40
-R4	III	46	677.2	677.36	II	21	595.2	595.31
-R5	III	77	683.4	683.40	IV	8	767.4	767.46
-R6	III	49	683.1	683.40	II	27	599.3	599.35
-R7	II	54	627.3	627.38	III	20	725.4	725.45
-R8	III	60	599.1	599.31	-	-	-	-
-R9	III	61	683.2	683.40	IV	8	767.3	767.46
-R10	II	47	599.3	599.35	III	10	683.3	683.4

Tab. 10.2. Ausbeuten und Identifizierungsparameter der Parallelsynthese. Die Klassifizierung der Produkte entspricht **Abb. 10.7**. Ausbeuten werden wie folgt angegeben: HP: Hauptprodukt; NP: Nebenprodukt. Substanzbezeichnungen **79-R1** bis **79-R7** sind analog zu **Tab. 10.1**. Hinzu kommt: **-R8**: Propansäureanhydrid; **-R9**: Pantansäureanhydrid; **-R10**: 2,2-Propansäureanhydrid. M_{ex} : berechnete Molekülmasse.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Transformation von Aziden in Amide aliphatischer Carbonsäuren auf breiter Ebene durch die Reaktion mittels Trimethylphosphin und den entsprechenden Anhydriden zu erreichen ist. Wie **Abb. 10.9** verdeutlicht, liegen die Gesamtausbeuten der Transformation (HP + NP) im Durchschnitt bei 70 %. Die Hauptprodukte konnten mit Ausbeuten zwischen 45 und 77 % erhalten werden.

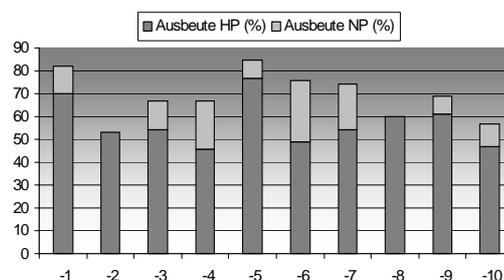


Abb. 10.9: Gesamtausbeuten der Parallelsynthese (Verbindungen **79-(R1-R10)**). HP: Hauptprodukt; NP: Nebenprodukt.

10.8 Effizienz der finalen Entschützung

Die Abspaltung der an die Hydroxylgruppen 3 und 4 gebundenen Säurereste gelingt zusammen mit der Abspaltung der ASP-Schutzgruppe aus Position 2 mit Natriummethanolat in abs. Methanol in einem Schritt (**Abb. 10.10**). Die Reinigung erfolgte hierbei durch Behandlung mit Ionenaustauschern und Ausschütteln zwischen Cyclohexan und Wasser. Die Produkte fielen dabei in befriedigender Reinheit an. Eine Chromatographie war nicht notwendig.

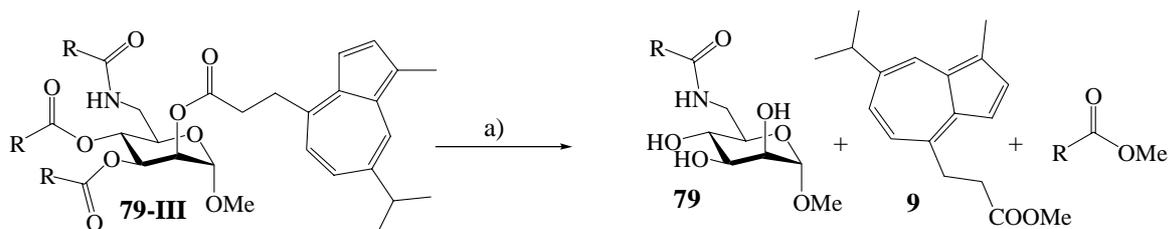


Abb. 10.10: Entschützung der acylierten Zucker am Beispiel der Verbindungsklasse **79-III**. R: Die der **Abb. 10.3** entsprechenden Alkylreste. a) NaOMe, MeOH, Raumtemp., 1 h, 78 % - quant.

Die Ergebnisse der Entschützung sind in **Tab. 10.3** zusammengefaßt. Die Zielsubstanzen konnten in guten Ausbeuten (>78 %) und verglichen mit anderen parallelsynthetischen Verfahren überdurchschnittlich guter Reinheit erhalten werden. Alle zehn Substanzen wurden vollständig charakterisiert und zeigten saubere ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren. Die Ergebnisse der MALDI-TOF-Messungen sind ebenfalls in **Tab. 10.3** wiedergegeben. In allen Fällen waren deutliche Peaks der Natrium- und Kaliumaddukte zu erkennen.

Substanz	Zahl der Acylreste	Ausbeute [%]	MALDI -TOF		M _{ex}
			[M+Na] ⁺	[M+K] ⁺	
79-R1	III	94	286.0	302.0	263.14
-R2	III	100	350.0	365.9	327.13
-R3	III	80	286.1	302.1	263.14
-R4	III	97	298.1	314.0	275.14
-R5	III	78	300.1	316.0	277.15
-R6	III	79	300.1	316.0	277.15
-R7	II	88	314.1	330.0	291.17
-R8	III	95	272.1	288.1	249.12
-R9	III	85	300.1	316.0	277.15
-R10	II	88	300.1	316.0	277.15

Tab. 10.3. Ausbeuten der Entschützung mittels NaOMe. Für die MALDI-TOF-Messungen wurde DHB als Matrix benutzt. Die gemessenen Werte entsprechen den Natrium- beziehungsweise Kaliumaddukten. Die Spalte „Zahl der Acylreste“ charakterisiert das eingesetzte Edukt.

10.9 Bewertung der Ergebnisse

Die durchgeführte Parallelsynthese zeigt deutlich die Effizienz des ASP-Prinzips. Obwohl hier nur sieben Ansätze tatsächlich parallel durchgeführt wurden, steht außer Frage, daß die Methode auch zur Gewinnung größerer Bibliotheken herangezogen werden kann. Fünf bis zehn chromatographische Trennungen können dabei bequem nebeneinander durchgeführt werden. Es sollte also möglich sein, eine Bibliothek von bis zu 100 Substanzen innerhalb von zwei Wochen zu synthetisieren, wenn die Edukte alle vorhanden sind. Dies vor allem, da im Gegensatz zur Festphasensynthese keine langwierige Reaktionsoptimierung erforderlich ist. Sollen deutlich größere Bibliotheken synthetisiert werden, so steigt der Arbeitsaufwand proportional. Eine Festphasensynthese ist dann sinnvoll, da der größte Arbeitsanteil hier in der Optimierung der Reaktionsbedingungen liegt. Sind diese erst gefunden, lassen sich schnell eine Vielzahl von Verbindungen synthetisieren.

Die besonderen Vorteile der ASP-Methode werden im folgenden kurz beschrieben:

- 1.) Im Verlauf der Synthese von **78** wurden Ansatzgrößen von bis zu 1.5 g problemlos säulenchromatographisch getrennt. Die Methode läßt sich also vermutlich auf Ansatzgrößen bis hin zu mehreren Gramm verwenden, eine zumindest in Festphasensynthesen unübliche Dimension.
- 2.) Es scheint neben der Anwendung von automatisierten Chromatographieanlagen die bisher einzige Methode zu sein, die Reaktionen toleriert, die nicht mit sehr guten Ausbeuten ablaufen. Die Gruppe der für Parallelsynthesen brauchbaren Reaktionen wird dadurch um einen erheblichen Teil erweitert.

11 Erzeugung struktureller Diversität in der anomeren Position

11.1 Lipophile Ringe an C-1 gebunden

Abb. 11.1 zeigt eine Monosaccharideinheit eines Oligosaccharides. Der Betrachter blickt von oben auf die Ringebene eines Glucopyranoseringes. Obgleich die gesamte Struktur aufgrund der zahlreichen Hydroxy- und Acetalfunktionen einen recht polaren Charakter besitzt, muß die Kernregion (grau) als eher lipophil angesehen werden. Sämtliche polaren Elemente sind vom lipophilen Kern weg, nach außen gerichtet. Die Form dieser Region ist abhängig von der Art des Pyranosids. Würde die grau unterlegte Region in **Abb. 11.1** einer *manno*-Konfiguration entsprechen, die 2-OH-Gruppe also axial stehen, so wäre der lipophile Charakter der Oberseite (β -Face) geringer, der der Unterseite (α -Face) jedoch stärker ausgeprägt.

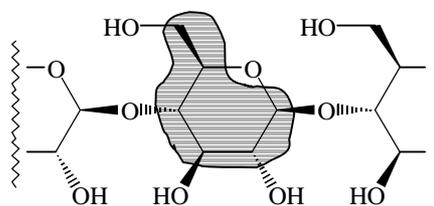


Abb. 11.1: Lipophile Region in Kohlenhydraten.

Kohlenhydrat-Teilstrukturen, die von Lektinen erkannt werden, sind oft Bestandteil eines größeren Oligosaccharides und somit meist über das anomere Zentrum mit einer weiteren Zuckereinheit verknüpft. Zwischen dieser Zuckereinheit und lipophilen Aminosäureresten des Proteins kann es zu zusätzlichen Wechselwirkungen kommen.

Soll der in **Abb. 11.1** rechts angedeutete Zucker von einem Lektin gebunden werden, so kann ein *Enhancer* in der anomeren Position bindungsverstärkend wirken. Wenig ist jedoch darüber bekannt, welche Strukturen in dieser Position besonders geeignet sind, positive Interaktionen einzugehen. 4-Nitrophenoxy-Reste in der anomeren Position führen oft zu verbesserten Bindungskonstanten^{163,164} und auch andere Strukturen wurden schon diesbezüglich untersucht. Hindsgaul et al.⁵ stellten beispielsweise eine kleine Kohlenhydrat-Bibliothek mit verschiedenen 5-, 6- und 7-gliedrigen Carbocyclen her, die über eine Schwefelbrücke mit dem anomeren Zentrum von Galactose verknüpft waren. Einige dieser Derivate waren deutlich biologisch aktiv. Ob derartige cyclische *Enhancer*-Strukturen auch die Ligandenaffinität zum MMR erhöhen können, ist nicht bekannt, aufgrund der starken Bindung des in Kapitel 8.4 vorgestellten Clusters¹¹⁹ jedoch sehr wahrscheinlich.

11.2 1,3-Dipolare Cycloaddition mit Kohlenhydrataziden

Um erste Erkenntnisse zu erhalten, ob solche *Enhancer* auch sinnvoll bei der Ligandenoptimierung für den MMR eingesetzt werden können, wurde eine kleine Bibliothek verschiedener 1,2,3-Triazole synthetisiert. Die Herstellung durch 1,3-dipolare Cycloaddition^{165,166} (**Abb. 11.2**) von organischen Aziden mit Alkinen stellt eine gute Möglichkeit dar, die Leistungsfähigkeit der *ASP*-Methode auch bei komplizierten Trennungen zu belegen. Auf diesem Syntheseweg entstehen zumeist beide möglichen Regioisomere^{167,168}, die ähnliche Polarität besitzen. Infolgedessen konnte man in bisherigen Arbeiten¹⁶⁹ mit dieser Reaktion teilweise nicht beide Isomere getrennt isolieren. Gleichzeitig besteht der Vorteil, daß sich in jedem Ansatz zwei

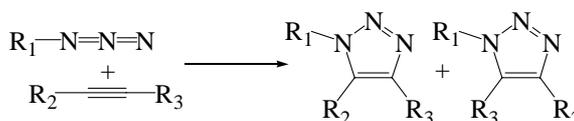


Abb. 11.2: Bildung von zwei Regioisomeren bei der Cycloaddition von Azid und Alkin.

Testsubstanzen ergeben. Diese können allerdings mit unterschiedlich hohen Ausbeuten gebildet werden. Die Reaktion verläuft nach einem konzertierten Mechanismus. Das Verhältnis der beiden Regioisomere wird nach der Molekülorbital-Theorie durch die Größe der Koeffizienten der Atome N_1 , N_3 , C_1 und C_2 in **Abb. 11.3** im HOMO und LUMO bestimmt^{170,171}. Dabei werden bevorzugt Bindungen zwischen den beiden Atomen mit den größeren und denen mit den kleineren Koeffizienten (symbolisiert durch Kreise) ausgebildet. HOMO und LUMO eines Azids (Orbital **C** und **A** in **Abb. 11.3**) liegen energetisch nahe beieinander, so daß der Dipol sowohl mit dem HOMO (**D**) als auch mit dem LUMO (**C**) des Alkins in Wechselwirkung treten kann. Dies wird zu einem großen Teil durch die energetische Lage der Grenzorbitale des Alkins bestimmt. Bei tiefliegendem LUMO (**B**) reagieren die Orbitale **B** und **C** miteinander und bilden ein 1,4-substituiertes Triazol, da Bindungen zwischen C_1 und N_1 sowie C_2 und N_3 ausgebildet werden. Bei hochliegendem HOMO reagieren die Orbitale **A** und **D** miteinander. Hierbei wird ein 1,5-substituiertes Triazol gebildet (Bindungen zwischen C_1/N_3 und C_2/N_1). Die Lage der Orbitale **B** und **C** wird durch die Substituenten am Alkin bestimmt. Elektronenziehende Reste R_2 führen zu einer Absenkung des LUMOs, elektronenschiebende zu einer Erhöhung der Lage des HOMOs.

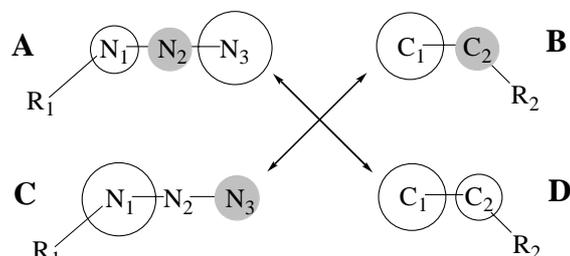


Abb. 11.3: Molekül-Orbitale von Aziden und Alkinen. R: Organischer Rest; A: LUMO-Dipol; B: LUMO-Dipolarophil; C: HOMO-Dipol; D: HOMO-Dipolarophil.

In 12 Ansätzen wurden vier verschiedene Azide mit drei verschiedenen Alkinen umgesetzt. Die Saccharideinheiten beinhalten dabei die Azidofunktion. Anders als zur Gewinnung der 6-modifizierten Methylmannoside wurde die ASP-Gruppe diesmal nicht zum Schutz des Zuckers sondern zum Schutz der Alkin Komponente eingesetzt. Neben der Säure **2** konnte auch der Alkohol **26** als Schutzgruppenreagenz verwendet werden.

11.3 Synthese der Zuckerbausteine

Die vier Monosaccharide zur Durchführung der Parallelsynthese sind in **Abb. 11.4** wiedergegeben. Die Substanzen **89**¹⁷², **90**¹⁷³ und **91**¹⁷⁴ konnten nach den entsprechenden Literaturvorschriften erhalten werden. Zur Herstellung von **92**¹⁷⁵ wurde die bekannte Vorschrift unter Ersatz des hoch toxischen HMPT durch DMPU leicht modifiziert. Dabei wurde eine Ausbeute von 48 % erzielt, was für das anders nur schwer zugängliche Mannopyranosylazid mit β -Konfiguration als akzeptabel gelten kann.

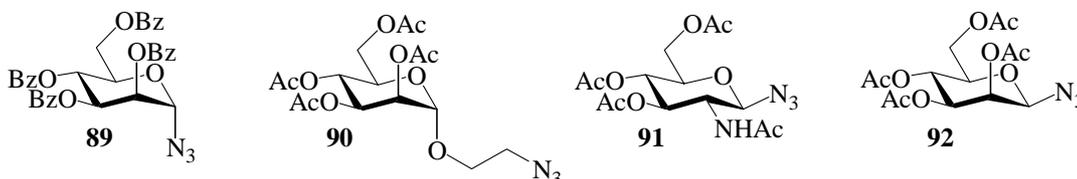


Abb. 11.4: Darstellung der vier Azide für die Parallelsynthese.

11.4 Synthese der Alkine

Die drei verwendeten Alkine sind zusammen mit ihrer Herstellung in **Abb. 11.5** aufgeführt. **94** konnte problemlos aus Propargylalkohol (**93**) und der Azulencarbonsäure **2** nach Aktivierung mit CDI erhalten werden. In der Synthese der Alkine **95** und **96** wirkt sich das Vorliegen eines Michael-Akzeptors negativ aus. Der Erfolg der Reaktion und deren Ausbeute hängen stark von der Synthesemethode ab¹⁷⁶. **95** ließ sich nur mit mäßigem Erfolg und **96**

überhaupt nicht nach der Imidazolid-Methode herstellen. Mit immerhin 71 % gelangt man zu **95**, indem das Schutzgruppenreagenz **26** unter TEA-Katalyse mit dem aus **97** und DCC *in situ* präparierten Phenylpropioisäureanhydrid versetzt wird. **96** konnte bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch Vorlegen von **26**, DCC sowie DMAP und sehr langsames Hinzutropfen von Propioisäure erhalten werden.

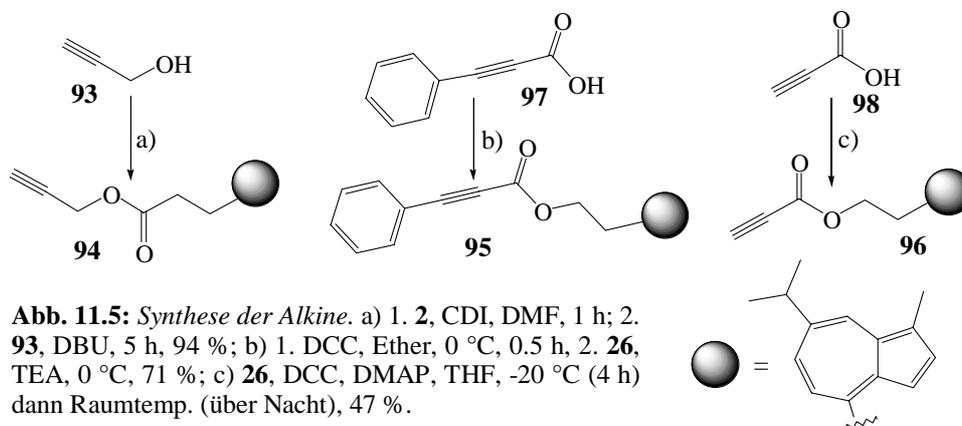


Abb. 11.5: *Synthese der Alkine.* a) 1. **2**, CDI, DMF, 1 h; 2. **93**, DBU, 5 h, 94 %; b) 1. DCC, Ether, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,5 h, 2. **26**, TEA, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 71 %; c) **26**, DCC, DMAP, THF, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (4 h) dann Raumtemp. (über Nacht), 47 %.

11.5 Durchführung der Parallelsynthese

In 12 Reaktionsgefäßen wurden die vier Azide mit den drei Alkinen kombiniert, so daß sich in jedem Gefäß jeweils nur ein Azid und ein Alkin befand. Die Ansätze von **94** und **95** wurden 10 Tage bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert, bis DC- und MALDI-TOF-MS-Kontrolle weitgehende Umsetzung andeuteten. In den Reaktionen des Propioisäureesters **96** war dies schon nach 3 Tagen erreicht. Die 12 Ansätze erhielten die römischen Ziffern **I-XII**. Die Zuordnung der entsprechenden Produkte **99-I** bis **99-XII** ist aus **Tab. 11.1** zu ersehen. Die verschiedenen Regioisomere wurden mit „-4“ oder „-5“ nach der Position des Azulen-Substituenten am fünfgliedrigen Ring gekennzeichnet (**Abb. 11.6**). Es zeigte sich, daß die ASP-Schutzgruppen unter den Reaktionsbedingungen im Prinzip stabil sind. In den Reaktionen der Verbindungen **94** und **96** war keine Bildung von Nebenprodukten zu beobachten. Bräunlich-grüne Zersetzungsprodukte waren nur in den Ansätzen von **95** zu finden. Die Eduktkombination **95/89** (**99-XII**) lieferte überhaupt keine gewünschten Produkte, so daß nur 11 Reaktionsgemische gereinigt wurden. Dies geschah durch simultane Chromatographie, nachdem die verbliebenen drei Ansätze der Verbindung **95** mittels Kieselgel-Filtration grob vorgereinigt wurden. Als Maß für die Schwierigkeit der einzelnen Trennungen sind in **Tab. 11.2** die R_f -Werte der beiden Isomere sowie das verwendete Elutionsmittel angegeben.

Azide\Alkine	94	96	95
89	I	V	XII
90	III	VIII	IX
91	IV	VI	XI
92	II	VII	X

Tab. 11.1. Benennung der Produkte **99** der Parallelsynthese (**99-I** bis **99-XII**).

Ansatz	Laufmittel	R_f 1	R_f 2
I	T(5)/C(4)/E(1)	0.16	0.09
II	T(1)/E(1)	0.51	0.48
III	T(1)/E(1)	0.27	0.25
IV	T(7)/E(6)/P(1)	0.40	0.35
V	T(5)/C(4)/E(1)	0.32	0.27
VI	T(1)/E(1)	0.16	0.15
VII	T(7)/E(4)/C(3)	0.18	0.12
VIII	T(1)/E(1)	0.41	0.22
IX	T(1)/E(1)	0.48	0.31
X	T(7)/E(4)/C(3)	0.43	0.30
XI	T(15)E(14)/P(1)	0.49	0.39

Tab. 11.2: R_f -Werte der Produkte. R_f 1: Unpolares Produkt; R_f 2: Polares Produkt. T: Tol; C: Cy; E: EE; P: *i*-Prop.

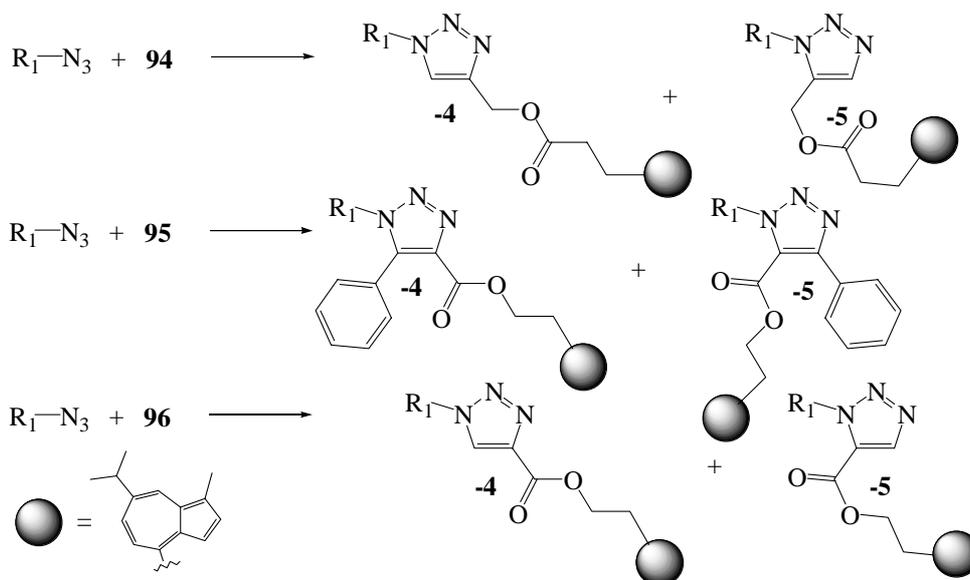


Abb. 11.6: Benennung der regioisomeren Produkte **99** der Cycloadditionsreaktion. Nach der Position des Azulensubstituenten (hier als Kugel symbolisiert) erhalten die Substanzen die Endung **-4** oder **-5**

11.6 Ergebnis der parallelen Reaktionen

Die elf Chromatographien wurden simultan durchgeführt (**Abb. 11.7**). Bei acht Substanzgemischen konnte eine sichtbare Trennung erreicht werden. Nur in den drei Trennungen mit den kleinsten R_f -Wert-Differenzen wurden die Substanzen nicht vollständig

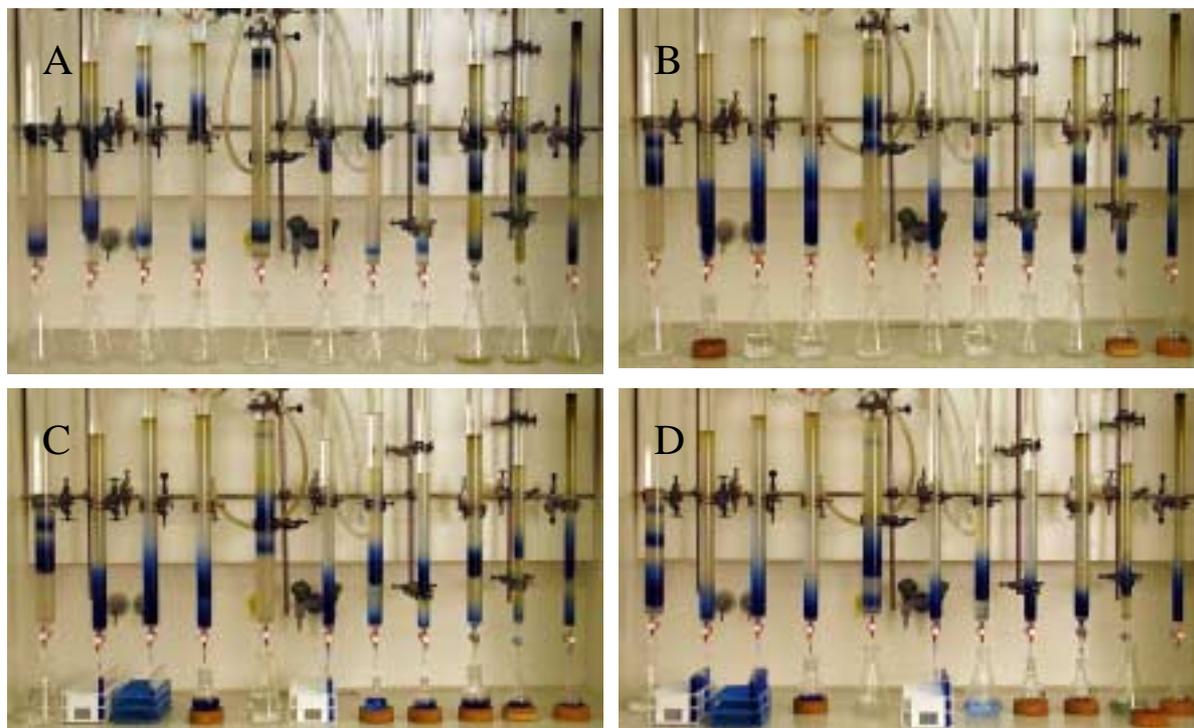


Abb. 11.7: Parallele Reinigung von 11 isomeren Produktgemischen. Die Abbildung zeigt die Trennung der Parallelsynthese an Kieselgel in der Reihenfolge der Substanzen **99-I** bis **-XI** von links nach rechts. **A)** Die Edukt-Alkine stehen kurz vor der Elution. **B)** Die Säulen **I** und **V** zeigen schon leichte Auftrennung der Isomeren, in allen anderen Fällen steht das weniger polare Isomer kurz vor der Elution. **C)** Bei den Substanzen **99-II**, **-III** und **-VI** waren die Isomeren nicht getrennt sichtbar. Die blaue Fraktion wurde in wenigen Reagenzgläsern fraktioniert. In der überwiegenden Zahl der Trennungen konnte schon das unpolare Produkt gewonnen werden. **D)** In den komplizierten Chromatographien **I** und **V** steht das weniger polare Produkt vor der Elution. In allen anderen Fällen wird schon das polare Produkt eluiert.

separiert von der Säule eluiert. In diesen Fällen wurden die farbigen Banden in Reagenzgläsern fraktioniert. Untersuchung der einzelnen Fraktionen ergab, daß mit allen Säulen eine Antrennung des Substanzgemisches erreicht wurde. Es resultierten jeweils die beiden Substanztypen von 4- beziehungsweise 5-substituierten Regioisomeren (Verbindungsbezeichnung: -4 oder -5) sowie eine Mischfraktion beider. Diese wurde später in einer zweiten Chromatographie unter Verwendung einer größeren Menge stationärer Phase weiter gereinigt. So konnten alle 22 Verbindungen in einer Form erhalten werden, die eine eindeutige Charakterisierung zuließ. Diese war hier im Gegensatz zur vorhergehenden Parallelsynthese (Kapitel 10) angebracht, da die beiden Stellungsisomeren eindeutig zugeordnet werden mußten. Hierzu wurden zu den üblichen NMR- und MALDI-TOF-MS-Methoden im besonderen auch NOESY- und HMBC-Experimente durchgeführt.

In **Tab. 11.3-A** und **-B** sind die prozentualen Ausbeuten der Produkte -4 und -5 sowie deren Reinheit angegeben. Die Reinheit wurde anhand von Intensitätsvergleichen aus den ¹H-NMR-Spektren berechnet. Zeigten diese Spektren keine Verunreinigung, wurde eine Reinheit von >95 % angenommen. In diesen Fällen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine Angabe verzichtet.

A (-4)

Azide \ Alkine	94	96	95
89	63	78	-
90	40*	81	45
91	60	67*	41
92	44*	73	9 (92)

B (-5)

Azide \ Alkine	94	96	95
89	8	5	-
90	25* (87)	17	41
91	31 (91)	1*	19
92	32* (83)	14 (88)	10

C (4:5)

Azide \ Alkine	94	96	95
89	7.4	15.7	-
90	1.6*	4.8	1.1
91	2.0	67.0*	2.2
92	1.4*	5.1	0.95

D (gesamt)

Azide \ Alkine	94	96	95
89	71	83	-
90	65*	98	86
91	90	68*	60
92	75*	87	19

Tab. 11.3: Ausbeuten der Parallelsynthese. Alle Ausbeuten sind in Prozent angegeben. **A:** Die isolierten Ausbeuten an 1,4-disubstituierten Triazolverbindungen; **B:** Die isolierten Ausbeuten an 1,5-disubstituierten Triazolverbindungen; **C:** Das Verhältnis von 1,4- zu 1,5-substituierten Produkten; **D:** Die Gesamtausbeuten der Transformation von Azid zu den Triazolen (Produkte -4 + -5). Die Reinheit der Produkte ist in Klammern angegeben, wenn sie unterhalb 95 % liegt. Die mit '*' gekennzeichneten Werte deuten an, daß wiederholte Chromatographien notwendig waren, um die Regioisomere voneinander zu trennen. Die damit verbundenen Substanzverluste können das Produktverhältnis verfälschen.

Deutlich wird, daß die 4-substituierten Produkte mit Ausnahme der Verbindungen **99-X-4/5** bevorzugt gebildet werden. Vergleicht man die Ausbeuten, die mit den Edukten **96** und **94** erhalten werden (**Tab. 11.3-C; Abb. 11.8**), so stellt man in Übereinstimmung mit der Theorie fest, daß elektronenziehende Gruppen wie Esterfunktionen in **96** stärker zum 4-substituierten Produkt dirigieren als elektronenschiebende wie Alkylreste in **94**. Aber auch **94** reagiert bevorzugt zum 4-substituierten Produkt, wenn auch mit geringerer Ausprägung. Hierbei

spielen aller Wahrscheinlichkeit nach auch sterische Faktoren in der Form eine Rolle, daß sich die Substituenten am Azid und am Alkin im Übergangszustand möglichst weit voneinander entfernt befinden. Die vermeintlich hohe Selektivität der Reaktion **99-VI** liegt unter Umständen in Substanzverlusten von **99-VI** während der Chromatographien begründet. Auffällig sind jedoch die beiden hohen 4/5-Selektivitäten, wenn der Zucker **89** als Edukt dient. Ob dieser Effekt durch den sterischen Anspruch der relativ großen Benzoylschutzgruppen oder die α -Stellung der Azidofunktion hervorgerufen wird, obliegt der Spekulation. In den Reaktionen mit **95** wurden beide Stellungsisomere in annähernd gleichen Ausbeuten erhalten. Ein weiterer Hinweis, daß die Regiochemie dieser Reaktion auch zu großem Teil sterischer Kontrolle unterliegt. Da bei **95** beide Kohlenstoffatome der Dreifachbindung substituiert sind, werden die beiden Isomere etwa in gleichem Umfang gebildet.

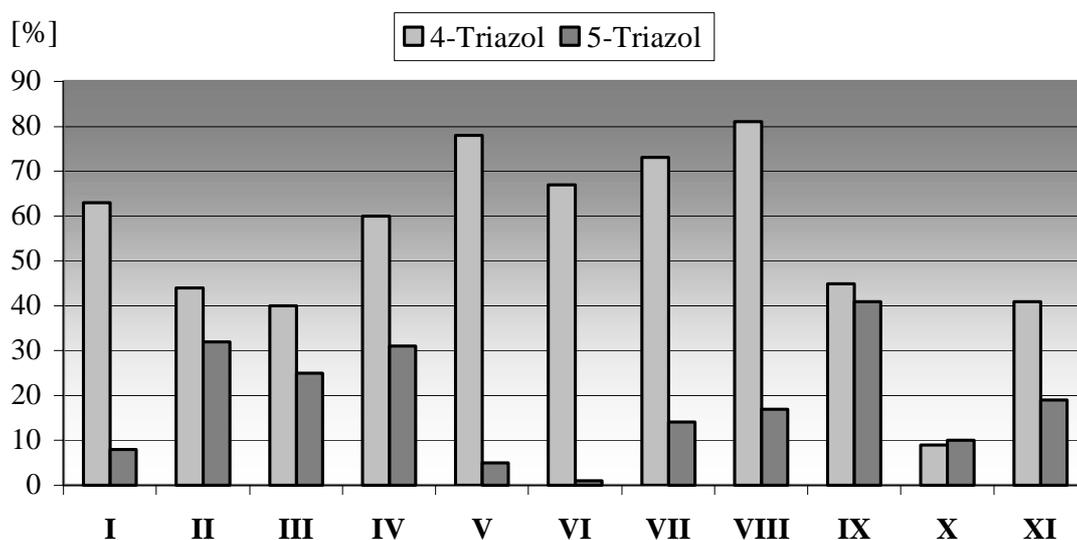


Abb. 11.8: Ausbeutevergleich der beiden regioisomeren Triazole **99**. Die Balken stellen die Reaktionsausbeuten in Prozent dar. Reaktionen mit **94** (I-IV) zeigen eine leichte Bevorzugung des 4-substituierten Produktes, Reaktionen mit **96** (V-VIII) führen mit deutlicher Selektivität zum 4-substituierten Triazol. Reaktionen mit **95** (IX-XI) zeigen ein fast ausgeglichenes Produktverhältnis.

Die beiden Regioisomere konnten überwiegend mit guten Gesamtausbeuten erhalten werden (**Tab. 11.3-D**). Mit dem Phenylpropioisäureester **95** wurden jedoch schlechtere Ausbeuten erzielt als mit den anderen Alkinen (**94, 96**). Mit dem Ansatz **XII** konnte sogar überhaupt kein Produkt erhalten werden. Auch die Wiederholung dieses Versuchs lieferte nicht die gewünschten Produkte. In dem Zusammenhang sind vermutlich MALDI-TOF-MS-Signale zu sehen, die bei *Inprozess-Kontrollen* zur Reaktionsverfolgung erhalten wurden. Hierbei fielen Peaks mit der Masse $M_n = M - 28$ vor allem in den Reaktionen von **95** auf. Dieser Masseverlust ist vermutlich auf den Verlust von N_2 zurückzuführen, vor allem da ein pyrolytischer Zerfallsweg von 1,2,3-Triazolen unter Stickstoffabspaltung bereits beschrieben wurde^{177,178,179}. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist nicht geklärt. Sowohl die in **Abb. 11.9-A** dargestellten Carbene als auch die 1,3-Diradikale (**11.9-B**) werden als reaktive Zwischenstufen diskutiert. Es ist anzunehmen, daß derartige Intermediate von Phenylresten, wie

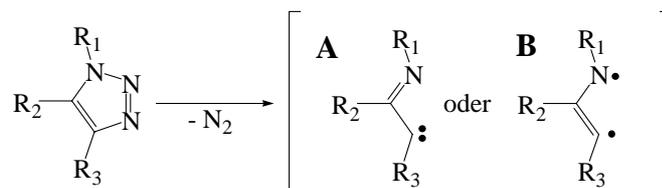


Abb. 11.9: Pyrolytische Stickstoff-Abspaltung aus 1,2,3-Triazolen zu den reaktiven Zwischenstufen Carben (A) oder Diradikal (B).

4-substituierten. Die Substanz **101-X-5** konnte gar nicht erhalten werden. Die Reaktion lieferte zwei Produkte, von denen keines einen Methylester enthielt. Somit stehen als Endresultat dieser Parallelsynthese 20 Substanzen fest, die mit einer durchschnittlichen Reinheit von 89 % erhalten wurden. Die Reinheit wurde wie oben aus den $^1\text{H-NMR}$ -Integralen berechnet. Die durchschnittliche Ausbeute betrug 92 %.

A (-4)				B (-5)			
Azide \ Alkine	94	96	95	Azide \ Alkine	94	96	95
89	91	90	-	89	100 (94)	88 (65)	-
90	96 (90)	100	92	90	94 (70)	88	88
91	98	96	94	91	96 (89)	-	96 (80)
92	69 (95)	100	87	92	88 (81)	92 (65)	-

Tab. 11.4: Ausbeuten der Zemplén-Reaktionen. Alle Ausbeuten sind in Prozent angegeben. Die Reinheit der Produkte **101** ist in Klammern angegeben, wenn sie laut NMR unterhalb 95 % liegt.

11.8 NMR-spektroskopische Auswertung

Aus den erhaltenen NMR-spektroskopischen Daten der insgesamt 42 vermessenen Triazole lassen sich einige Verallgemeinerungen ableiten, die die Auswertung ähnlicher Verbindungen erleichtern könnten. Die hier gezeigte Auswertung verdeutlicht weiterhin, daß die ASP-Methode in der Grenzfläche zwischen traditioneller Chemie und systematischer Methode zur Parallelsynthese eingeordnet werden darf. Die Methode wird sowohl der, für eine Parallelsynthese erforderlichen, schnellen Reinigung als auch dem Anspruch einer eindeutigen Charakterisierung der Zwischenprodukte gerecht, wie sie für klassische chemische Verfahren typisch ist.

Für Schlußfolgerungen über die chemischen Verschiebungen von Protonen der Triazole konnten 31 Substanzen ausgewertet werden, da die übrigen Heterocyclen mit Phenylresten und Estergruppen disubstituiert waren. **Abb. 11.12** zeigt die ^1H -Verschiebungen geordnet nach Verbindungsklassen. Jeder graue Balken symbolisiert den Bereich zwischen der kleinsten und der größten chemischen Verschiebung, ermittelt aus den Protonensignalen der entsprechenden vier vermessenen Verbindungen. Die Verbindungsklassen entsprechen den nebenstehenden chemischen Strukturen, in denen die Reste R jeweils durch die Edukte **89**, **90**, **91** und **92** definiert werden. Die geschützten Verbindungen (**99**) werden den ungeschützten (**101**) gegenübergestellt. Die Signale der 4-substituierten Verbindungen (Protonen in 5-Position liegen bei tieferem Feld, als die Signale der 5-substituierten Triazole (Protonen in 4-Position). Auch bei den Verbindungen **99-(I-IV)**, bei denen die Bereiche nicht vollständig voneinander getrennt sind, waren die Protonen der 4-substituierten Produkte jeweils stärker tieffeldverschoben als die Protonen ihrer Regioisomere. Eine Zuordnung verschiedener Regioisomere von 1,2,3-Triazolen scheint somit auch auf der Basis von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren möglich zu sein.

Aus den ^{13}C -Signalen können weniger klare Aussagen abgeleitet werden, als aus den ^1H -Spektren. In der graphischen Darstellung der Kohlenstoffsignale (**Abb. 11.13**) können auch die Spektren der disubstituierten Verbindungen **IX**, **X**, **XI** berücksichtigt werden. Somit gehen insgesamt 42 Meßwerte für C-4 und 42 Meßwerte für C-5 in die Abbildung ein. Die Signale

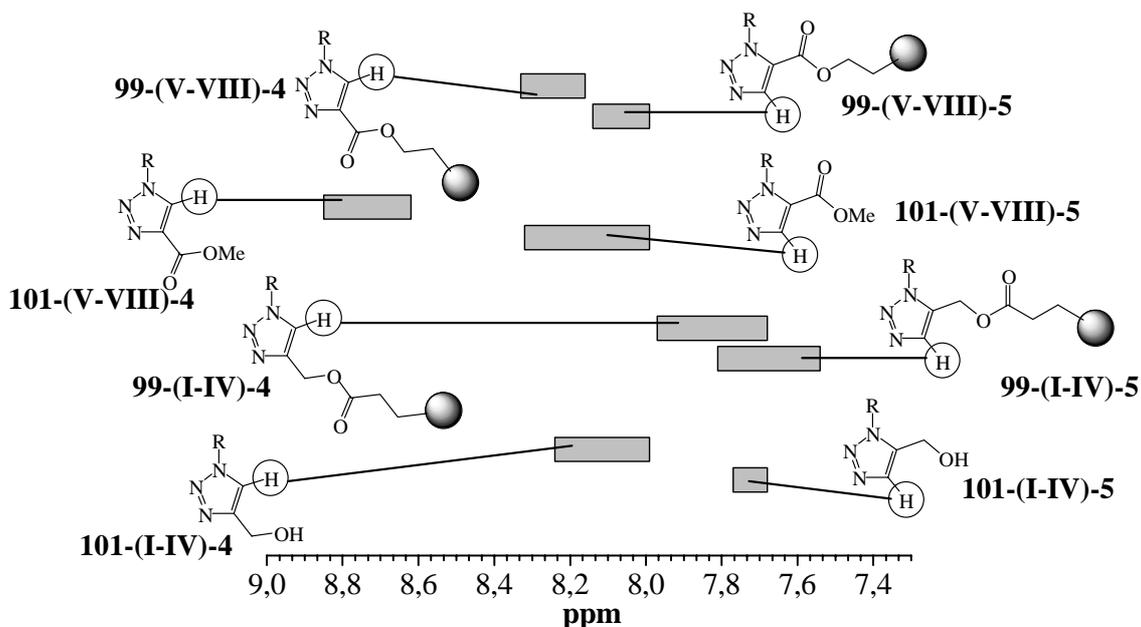


Abb. 11.12: Darstellung der ^1H -Verschiebungen der hergestellten Triazole in ppm. Die Signale der Protonen in 5-Position sind stärker zum tiefen Feld verschoben als die Signale der 5-substituierten Triazole, die ein Proton in 4-Position tragen. R: Kohlenhydrat-Reste entsprechend der eingesetzten Edukte.

für das C-5 liegen oft im höheren Feld, doch kann dies nicht als allgemeine Regel aufgestellt werden. Beispielsweise kommen die C-5-Signale der entschützten 5-Hydroxymethyl-triazole (**101-(I-IV)-5**) in tieferem Feld zu liegen, als die entsprechenden C-4-Signale. Dies trifft auch für die Verbindungsklassen **99-(IX-XI)-4** und **101-(IX-XI)-4** zu. In diesem Fall scheint sich die Phenylsubstitution der 5-Position besonders auszuwirken, da auch die C-4 Signale der

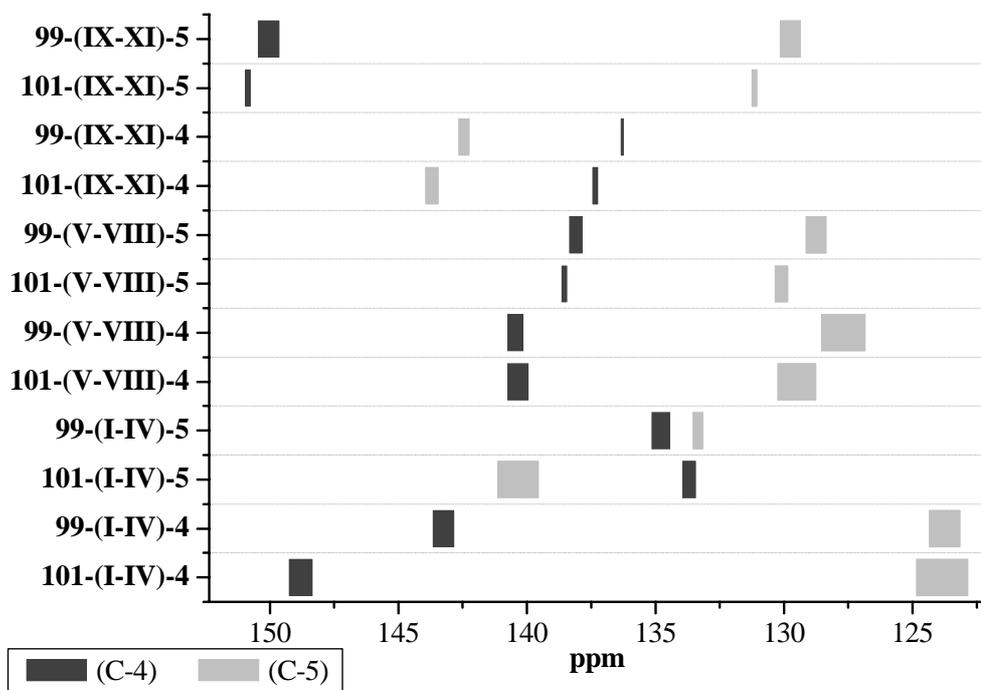


Abb. 11.13: Chemische Verschiebungen der ^{13}C -NMR-Signale der Triazolkohlenstoffatome 4 und 5.

entsprechenden Regioisomere (**99-(IX-XI)-5**, **101-(IX-XI)-5**) sehr stark tieffeldverschoben sind. In **Abb. 11.12** sind die geschützten (**99**) und entschützten (**101**) Derivate jeweils untereinander angeordnet, so daß die Werte miteinander verglichen werden können. Wenn, wie bei der Entschützung der Substanzen **99-(V-XI)**, nur ein Ester einer *ASP*-Gruppe durch einen Methylester ersetzt wird, so ändern sich die chemischen Verschiebungen nur marginal. Eine stärkere Änderung war allerdings zu beobachten, wenn bei der Entschützung ein Acylrest von einem hydroxymethylsubstituierten Triazol entfernt wurde. Im Falle der 5-substituierten Verbindungen kehrt sich dabei sogar die Reihenfolge der Signale um, so daß in den Produkten **101-(I-IV)-5** das C-5 bei tieferem Feld zu finden ist.

11.9 Bewertung der Ergebnisse

Zeit ist ein Faktor, der in wissenschaftlichen Arbeiten im Bereich der Grundlagenforschung meistens im Hintergrund steht. Wo andererseits forschende Industrie in Konkurrenz miteinander steht, wird Zeit zu einem entscheidenden Parameter. Besonders in diesem Zusammenhang müssen die Ergebnisse der Parallelsynthese interpretiert werden. Die 20 Testsubstanzen wurden in einer kurzen Zeitspanne in der Endphase der vorliegenden Promotionsarbeit hergestellt. Sowohl die parallele Reaktionsführung, als auch die simultane Chromatographie und die Abspaltung der Schutzgruppen wurden ohne Optimierung durchgeführt. Gerade aber durch diesen Umstand treten die Vorteile der *ASP*-Methode deutlich hervor, denn einer Optimierung, wie sie bei vielen anderen Methoden zur Parallelsynthese erforderlich ist, bedurfte es hier nicht. Traditionell bewährte Herstellungsvorschriften für die 1,3-dipolare Cycloaddition konnten ohne weitere Evaluierung mit *ASP*-gelabelten Substanzen angewendet werden. Es war möglich, die 22 chemisch sehr ähnlichen Zwischenprodukte an einem Arbeitstag durch parallele Chromatographie zu reinigen. Eine Ausbeuteerhöhung der nur partiell getrennten Verbindungen wurde mit wenigen zusätzlichen Chromatographieschritten erreicht. Als Ergebnis der Reaktionsfolge wurden 20 Testsubstanzen mit einer durchschnittlichen Reinheit von 89 % erhalten. Dieser Wert ist höher als der vieler Bibliotheken, die mit herkömmlichen Methoden synthetisiert wurden. Alle 42 Verbindungen konnten mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie analysiert werden.

Besonderes Augenmerk sollte auf die Reaktion, die in dieser parallelen Synthese zum Einsatz kam, gerichtet werden. Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden mit Alkinen wird von keiner anderen systematischen Methode zur Parallelsynthese toleriert, wenn die beiden Isomere getrennt voneinander erhalten werden sollen. 1,3-dipolare Cycloadditionen konnten schon an der festen Phase durchgeführt werden¹⁸⁰, die erhaltenen Substanzen wurden allerdings als Substanzgemische getestet. Derartige Reaktionen, in denen verschiedene Isomere gebildet werden, können in der Regel nur über eine Chromatographie getrennt werden. Ähnlich verhält es sich mit Ansätzen, die Nebenreaktionen am eingesetzten Substrat beinhalten. Vor diesem Hintergrund zeigen die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit eine effektive neue Möglichkeit auf. Viele Reaktionstypen, die bisher als nicht tauglich für eine Parallelsynthese eingestuft wurden, sollten sich mit der *ASP*-Methode realisieren lassen. Eine abschließende Beurteilung ist auf dem derzeitigen Stand der Forschung nicht möglich. Es bedarf weiterer Anwendungen, um die Stabilität des Azulengerüsts als Schutzgruppe richtig einschätzen zu können. Das System kann sich nur durchsetzen, wenn damit auch eine Vielzahl unterschiedlicher chemischer Reaktionen durchführbar ist.

Zusammenfassung

Diese Arbeit behandelt mit der Entwicklung einer neuen Reinigungsmethode und der Synthese von Testsubstanzen für biologische Untersuchungen zwei Teilthemen. Dabei bildet die neue Reinigungsmethode gewissermaßen die Grundlage für die Testsubstanzen-synthese. Es gelang, eine völlig neue Vorgehensweise in der präparativen organischen Chemie vorzustellen. Dazu wurde die Azulen-unterstützte Reinigung (*ASP* = Azulene Supported Purification) als Methode entwickelt, beschrieben und angewendet. Dieses innovative Prinzip des chemischen Arbeitens beinhaltet die Verwendung von Schutzgruppen auf Azulenbasis. Der Vorteil derartig geschützter Substanzen liegt in der intensiven Farbe der Azulenreste, die eine visuelle Verfolgung der Chromatographie eines Reaktionsansatzes ermöglicht. Damit geht eine deutliche Arbeitszeiterparnis einher. Auf diese Weise ist es möglich, mehrere Chromatographien zeitgleich (parallel) durchzuführen. Im Verlauf dieser Arbeit konnten bis zu elf Trennungen simultan durchgeführt werden.

Die Ausgangssubstanz Guajazulen wurde in verschiedener Weise modifiziert. Dabei wurden die vier Derivate **2**, **5**, **26** und **27** hergestellt, deren Einsatzfähigkeiten als Schutzgruppen gezeigt werden konnte. Mit der Verbindung **26** war ein Alkohol gefunden, der Carbonsäuren als Ester schützt und mit Substanz **27** eine Schutzgruppe für Aminogruppen, die diese als Carbamate schützt. Beide lassen sich spezifisch durch basische β -Eliminierung entfernen. Weiterhin konnten Hydroxylfunktionen mit der aliphatischen (**2**) oder aromatischen Carbonsäure (**5**) als Ester geschützt werden.

Im Mittelpunkt des pharmazeutisch-biologischen Interesses steht der Mannose-Makrophagen-Rezeptor (MMR). Dieser spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Tuberkulose. Gelänge es, diesen Rezeptor mit abgewandelten Mannosestrukturen effektiv zu inhibieren, so könnten daraus interessante neue Therapieprinzipien hervorgehen. Zur Erhöhung der Affinität einfacher Mannosestrukturen, die alleine nur schwache Inhibitionsstärke besitzen, wurden unterschiedliche Strategien verfolgt. Die Synthese von Molekülen, die Zuckereinheiten in multivalenter Form präsentieren, stellt ein bewährtes Prinzip dar, dies zu erreichen. Es ist mit verstärkter Bindung zu rechnen, wenn mehrere Mannosereste in einem Molekül simultan an verschiedene Kohlenhydrat-erkennende Domänen (CRDs) binden können. Unter Verwendung der neuen *ASP*-Schutzgruppen wurden kohlenhydratfunktionalisierte Aminosäuren beziehungsweise kleine Oligopeptide synthetisiert. Diese werden der Idee zur Multivalenz gerecht, indem sie zwei oder vier Mannosereste mit unterschiedlichen *Spacern* enthalten. Neben der Bereitstellung der Testsubstanzen konnte der Beweis für den sinnvollen Einsatz der *ASP*-Gruppen in diesen mehrstufigen Synthesen erbracht werden.

Ein anderes Prinzip zur Erhöhung der Bindungsstärke geht davon aus, daß pharmakophore Gruppen in geeigneten Positionen des Pyranoseringes einen positiven Beitrag zur Affinität leisten können. Unter diesem Gesichtspunkt wurden zwei Reihen unterschiedlicher Derivate hergestellt. Hierzu erwies sich parallelsynthetisches Arbeiten als erfolgreich. Durch die farbigen Schutzgruppen konnte neben der Synthese auch die Chromatographie in paralleler Form realisiert werden.

Eine Bibliothek von zehn Verbindungen (**79-R1** – **79-R10**) beinhaltet die Modifikation der 6-Position von Mannose unter Einführung lipophiler Reste. Hierbei wurden Azidogruppen nach Aktivierung durch Trimethylphosphin mit Carbonsäureanhydriden zu Amidinen umgesetzt. Die Schutzgruppenstrategie bestand dabei in einer Blockierung der 2-Position der Mannose mit einem Carbonsäurederivat des Guajazulens. Die zweite Bibliothek umfaßt die 20 Verbindungen **101-I-4/5** bis **101-XI-4/5**, in denen die anomere Position verschiedener Monosaccharide mit 1,2,3-Triazolen verbunden ist. Zugänglich waren diese Substanzen durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Kohlenhydrataziden mit Alkinen. *ASP*-Gruppen wurden in diesen Ansätzen zum Schutz von verschiedenen Funktionen der Alkine verwendet.

English Summary

By developing a new purification method and by synthesising several compounds for biological applications, this thesis contains two separate themes. They form two parts of a common context as the novel purification method introduced in part one can be regarded as the basis for the synthesis of the biologically active substances described in part two. A novel strategy within the context of preparative organic chemistry has been elaborated. This method, called Azulene Supported Purification (*ASP*), has been developed, described and applied for the first time. This innovative chemical method makes use of azulene derived protective groups. The advantage of these protecting agents is based on the intensive blue colour of the azulene residue, which enables visual monitoring of chromatographic purifications. This results in substantial time saving. In this way, it is possible to perform several chromatographic purifications simultaneously. Up to eleven purifications could be performed at a time.

The azulene derivative guajazulene was modified in several different ways. A possible use as protective group could be shown for some of the obtained structures (**2**, **5**, **26**, **27**). The alcohol **26** for the protection of carboxylic acids and the protective group **27** for amino functions were found. Both of them are removable by specific base catalysed β -elimination. Furthermore, protective groups for hydroxy functions to form esters have become possible. For this purpose an aliphatic (**2**) and an aromatic (**5**) carboxylic acid were synthesised.

The mannose macrophage receptor (MMR) was in the focus of the pharmaceutical-biological interest of this thesis. This protein plays a decisive role within the pathogenesis of tuberculosis. If the inhibition of the MMR with synthetic mannose derivatives was possible, interesting new therapeutic options could arise. As the binding affinity of mannosyl monosaccharides is low, different strategies were incorporated in the effort to enhance the inhibition potency of potential MMR ligands. A well known principle to achieve higher binding constants, is the synthesis of molecules, which present sugar ligands in a multivalent form. A better binding activity can be expected, if several mannose residues within a single ligand molecule are bound simultaneously by different carbohydrate recognition domains (CRDs).

While using the new *ASP*-protecting groups, carbohydrate functionalised amino acids and small oligopeptides were synthesised. They follow the multivalency principle as they contain two or four mannose residues connected by different spacers. Through synthesis of these compounds for biological tests, the effective use of the coloured protecting groups for multistep synthesis could be demonstrated.

Another principle for the enhancement of binding affinity includes the idea, that certain unnatural substituents in some pyranose ring positions could have a positive effect on affinity. In that regard two different series of mannose derivatives were synthesised. Therefore, a parallel synthetic approach was undertaken. By use of coloured protective groups, not only synthesis but also purification could be performed in a parallel way. A ten compound-library, containing the amides **79-R1** - **79-R10**, was synthesised where the 6-position of the mannose ring has been modified with lipophilic residues. Within the parallel step an azido function was transformed to an amide using trimethylphosphine and different carboxylic acid anhydrides. The protecting strategy was based on blocking of the 2-position of mannose with a carboxylic acid derivative of guajazulene. The second library described in this thesis covers the 20 compounds **101-I-4/5** - **101-XI-4/5**, each carrying a substituted 1,2,3-triazole at the anomeric position of four different monosaccharide derivatives. They were synthesised by 1,3-dipolar cycloaddition of carbohydrate azides and alkynes. In this series, the *ASP*-protective groups were used to protect different functions within the alkynes employed in the cycloaddition reaction.

Experimenteller Teil

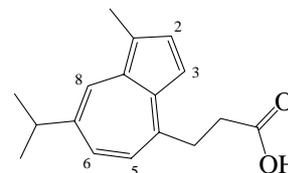
12 Allgemeine Methoden

Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgelfolie 60 GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Die Detektion war bei farbigen Substanzen im allgemeinen ohne weitere Reagenzien möglich. In Reaktionen ohne Azulenbeteiligung erfolgte die Detektion unter UV-Licht bei 254 nm und durch Besprühen mit 10 %iger ethanolischer Schwefelsäure oder 10 %iger acetonischer KMnO₄-Lösung mit anschließender Wärmebehandlung. Für die Optimierung der Elutionsmittelgemische für präparative Chromatographien wurden ggf. auch Dünnschichtchromatogramme azulenhaltiger Reaktionsmischungen mit den genannten Detektionsmethoden ausgewertet. So konnten Bedingungen gefunden werden, mit denen auch nichtfarbige Verunreinigungen sicher abgetrennt wurden. Die adsorptionschromatographischen Trennungen erfolgten mit destillierten Lösungsmitteln ohne zusätzliche Druckerhöhung an Kieselgel 60 (230-400 mesh, 40-63 µm, Merck) oder Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsgrad II-III nach Brockmann, Merck). Gelpermeationschromatographien wurden an Sephadex LH-20 (Pharmacia-Biotech) mit destilliertem MeOH als Elutionsmittel durchgeführt. Schmelzpunkte wurden mit einem Zeiss-Schmelzpunktbestimmungsgerät ermittelt und sind nicht korrigiert. Die Messung der Drehwerte erfolgte bei Raumtemperatur mit einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter (Natrium D-Linie, 289 nm, Küvettenlänge 1 dm) in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln. Da die Lichtintensität des Gerätes nicht ausreichte, um Lösungen zu vermessen, die Azulene enthielten, konnten für *ASP*-geschützte Substanzen keine Drehwerte angegeben werden. Infrarot-Spektren wurden mit dem FT-IR-Spektrometer Paragon 1000 (Perkin-Elmer) gemessen. Die Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des Institutes für Anorganische Chemie der Universität Kiel mit dem Elementaranalysengerät Vario El (Elementar Analysensysteme GmbH) angefertigt. Die NMR-spektroskopischen Messungen erfolgten an einem Bruker DRX-500 (125.77 MHz bei ¹³C) und einem Bruker AR-300 (75.47 MHz bei ¹³C). Als interner Standard wurde Tetramethylsilan (0.00 ppm bzw. = 0.0 ppm) genutzt oder es wurde auf die charakteristischen Signale der verwendeten Lösungsmittel geeicht (CDCl₃: 7.25 bzw. 77.0; DMSO-D₆: 2.49 bzw. 39.7; CD₃OD: 3.35 bzw. 49.3 ppm). Zur genauen Zuordnung der Signale wurden teilweise ¹H-¹H-COSY und ¹H-¹³C-Korrelationsexperimente durchgeführt. Zur Klärung der Regiochemie wurden ggf. ¹H-¹H-NOESY-Spektren aufgenommen. Für die Zuordnungen der NMR-Signale werden die zugehörigen Ringsysteme tiefgestellt hinter den Ziffern angegeben. Diese Angaben entfallen bei Azulensignalen - bei Zuckersignalen entfallen sie nur dann, wenn keine Azulenstruktur im Molekül vorhanden ist. Zum besseren Verständnis wurden einige Protonensignale mit tiefgestellten Buchstaben gekennzeichnet. Hierbei wurden Großbuchstaben nur für Signale von AB-Systemen verwendet. EI- oder HR-Massenspektren wurden mit den Geräten MAT 8200 und MAT 8230 (Finnegan) und MALDI-TOF-Spektren mit dem MALDI-TOF-Massenspektrometer Biflex III (Bruker-Daltonics) mit der jeweils angegebenen Matrix aufgenommen. Von einigen nitrierten Verbindungen abgesehen, konnten die *ASP*-gelabelten Verbindungen alle ohne Matrix vermessen werden. Diese Spektren sind durch den Zusatz „matrixfrei“ gekennzeichnet. Um möglichst viele Informationen über diese matrixfreie Methode zu erhalten, wurde ein Großteil der dargestellten Verbindungen auf diesem Weg vermessen, auch wenn schon andere massenspektrometrischen Analysen durchgeführt wurden. Deshalb finden sich bei einigen Substanzen zwei Angaben über MS-Charakterisierungen. Hexan, Diethylether und THF wurden über Na-Ka-Legierung, DCM über CaH und MeOH über Mg getrocknet. Alle weiteren absoluten Lösungsmittel wurden in absoluter Form käuflich erworben.

13 Durchgeführte Synthesen

3-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-propionsäure (2)

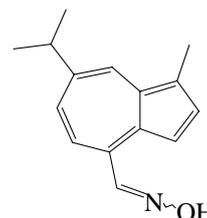
12.6 ml (25.2 mmol) einer Lösung von LDA in Cyclohexan/Ethylbenzol/THF verdünnt mit 60 ml abs. Diethylether werden bei -35°C unter Argon langsam mit einer Lösung von 5.00 g (25.2 mmol) Guajazulen in 15 ml abs. Diethylether versetzt. Es wird 40 min gerührt und dann bei -35°C mit 1.75 g (12.6 mmol) Bromessigsäure versetzt. Nach 10 min wird die Kühlung entfernt,



und man rührt, bis das Reaktionsgemisch Raumtemp. erreicht hat. Es werden je 300 ml ges. NaCl-Lösung und Diethylether zugegeben, und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wird noch einmal mit ges. NaCl-Lösung extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Ether überschichtet und mit Salzsäure (2 mol/l) vorsichtig angesäuert. Das blaue Produkt geht dabei quantitativ in die organische Phase über. Es wird mehrmals mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/EE: 3/1). Aus den ersten beiden Etherfraktionen kann durch Chromatographie (Cy) 1.95 g (9.84 mmol) 39 % Guajazulen zurückgewonnen werden. Ausbeute: 2.40 g (9.34 mmol) 37 % blauer Kristalle. Daraus resultiert eine Ausbeute von 61 % bezogen auf umgesetztes Edukt. Smp.: 138°C ; IR (Film): $\nu = 3093\text{--}2507$ (COOH), 2962, 2926, 2866 ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$), 1701 (C=O) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 256.14630$ (ber.: $m/z = 256.14633$); $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$; $m/z = 257.14960$ (ber.: $m/z = 257.14969$); $\text{C}_{16}^{13}\text{CH}_{20}\text{O}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.14$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.66 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 7.43 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-6), 7.29 (d, 1H, H-3), 7.03 (d, 1H, H-5), 3.49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.08 (sept, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.90 (m, 2H, CH_2COOH), 2.67 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.36 (d, 6H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 179.4$ (COOH), 146.0 (C-4), 140.5 (C-7), 136.8 (C-2), 136.5 (C-8a), 136.4 (C-3a), 135.3 (C-6), 133.6 (C-8), 125.6 (C-1), 124.2 (C-5), 112.1 (C-3), 38.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.3 (CH_2COOH), 32.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

7-Isopropyl-1-methylazulen-4-carboxim (3)

12.6 ml (25.2 mmol) einer Lösung von LDA in Cyclohexan/Ethylbenzol/THF verdünnt mit 60 ml abs. Diethylether werden bei -35°C unter Schutzgas langsam mit einer Lösung von 5.0 g (25.2 mmol) Guajazulen in 15 ml abs. Diethylether versetzt. Es wird 40 min gerührt und dann bei -35°C mit 4.00 ml (30.0 mmol) Isopentylnitrit versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Verunreinigungen und nicht umgesetztes Guajazulen werden zuerst mit Cyclohexan eluiert und das Produkt kann dann mit Toluol erhalten werden. Das Produkt wird mit *n*-Hexan kristallisiert. Ausbeute: 1.61 g (7.07 mmol) 28 % schwarz-grüner Kristalle. Anal. Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16; Gef.: C, 79.51; H, 7.37; N, 5.73; Smp.: 73°C ; HR-MS:

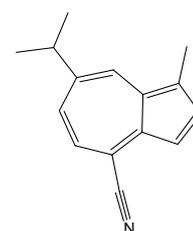


$m/z = 227.13090$ (ber.: $m/z = 227.13101$); $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$; $m/z = 228.13390$ (ber.: $m/z =$

228.13437); $C_{14}^{13}CH_{17}NO$; IR (Film): $\nu = 3315$ (bs, OH), 2955, 2924, 2857 ($CH_{Aliph.}$), 1550 ($C=N$ oder nichts) cm^{-1} ; 1H -NMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.00$, 8.52 (je s, je 1H, $CH=NOH$), 8.20 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.75 (dq \approx dd, 1H, $^3J_{2,3} = 4.0$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.62 (d, 1H, H-5), 7.51 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 11.0$ Hz, H-6), 7.44 (d, 1H, H-3), 3.10 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.68 (d, 1H, Ar- CH_3), 1.37 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 151.4$ (CHN), 141.8 (C-4), 138.6 (C-2), 137.3, 137.0 (2 C von C-3a, C-7 oder C-8a), 135.1 (C-6), 134.4 (C-3a, C-7 oder C-8a), 133.2 (C-8), 126.3 (C-1), 119.6 (C-5), 111.5 (C-3), 38.5 ($CH(CH_3)_2$), 24.6 ($CH(CH_3)_2$), 13.0 (Ar- CH_3) ppm.

7-Isopropyl-1-methylazulen-4-carbonitril (4)

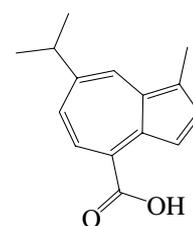
1.40 g (6.16 mmol) **3** werden in 5.5 ml abs. THF gelöst und unter Argon bei -15 °C mit 1.10 g (6.78 mmol) CDI versetzt. Es wird 1 h bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt (Tol). Das ölige Produkt läßt sich durch Zugabe von *n*-Hexan kristallisieren. Ausbeute: 1.23 g (5.88 mmol) 96 % grüner Nadeln. Anal. Ber. für $C_{15}H_{15}N$: C, 86.06; H, 7.22; N, 6.69; Gef.:



C, 85.64; H, 7.18; N, 7.12; Smp.: 74 °C; HR-MS: $m/z = 209.12030$ (ber.: $m/z = 209.12045$); $C_{15}H_{15}N$; $m/z = 210.12370$ (ber.: $m/z = 210.12381$); $C_{14}^{13}CH_{15}N$; IR (Film): $\nu = 2957$ ($CH_{Aliph.}$), 2220 ($C\equiv N$) cm^{-1} ; 1H -NMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.22$ (m_c , 1H, H-8), 7.87 (m_c , 1H, H-2), 7.55 (m_c , 1H, H-3), 7.46 (dd, 1H, H-6), 7.22 (d, 1H, H-5), 3.16 (sept, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.68 (m_c , 1H, Ar- CH_3), 1.38 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 145.0$ (C-4), 141.0 (C-2), 138.1, 137.5 (2 C von: C-3a, C-7, C-8a), 134.3, 133.9 (C-6, C-8), 127.7 (C-3a, C-7 oder C-8a), 124.3 (C-5), 119.4 (C-1), 116.0 (C-3), 115.7 (CN), 38.9 ($CH(CH_3)_2$), 24.5 ($CH(CH_3)_2$), 12.7 (Ar- CH_3) ppm.

7-Isopropyl-1-methylazulen-4-carbonsäure (5)

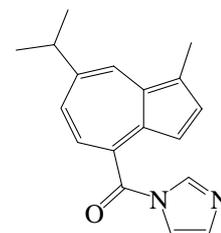
209 mg (1.00 mmol) **4** werden in 25 ml Ethanol/Wasser (1/1) gelöst und mit 1.12 g (10.0 mmol) Kaliumhydroxid versetzt. Es wird 10 Tage unter Rückfluß erhitzt, 5 mal mit Diethylether ausgeschüttelt, mit Diethylether überschichtet und mit Salzsäure (2 mol/l) angesäuert. Die Etherfraktion wird abgetrennt und mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mit *n*-Hexan kristallisiert. Ausbeute:



200 mg (87.6 μ mol) 88 % grüner Kristalle. Smp.: 134 °C; IR (KBr): $\nu = 3103 - 2423$ (bs, COOH), 2959 ($CH_{Aliph.}$), 1684 ($C=O$) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 228.11480$ (ber.: $m/z = 228.11504$); $C_{15}H_{16}O_2$; $m/z = 229.11850$ (ber.: $m/z = 229.11838$); $C_{14}^{13}CH_{16}O_2$; 1H -NMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.23$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.89 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-3), 7.84 (dq \approx dd, 1H, $^4J_{2,Me} = 0.5$ Hz, H-2), 7.64 (d, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-5), 7.52 (dd, 1H, H-6), 3.12 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.70 (d, 1H, Ar- CH_3), 1.38 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 175.5$ (COO), 143.9 (C-7), 140.3 (C-2), 139.9 (C-8a), 134.5 (C-3a), 133.9, 133.8 (C-6, C-8), 133.0 (C-4), 126.4 (C-1), 122.6 (C-5), 115.7 (C-3), 38.6 ($CH(CH_3)_2$), 24.5 ($CH(CH_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

***N*-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-carbonyl)-imidazol (6)**

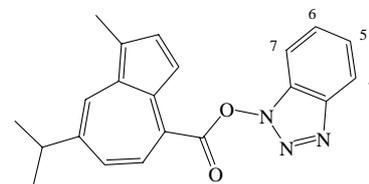
71.0 mg (483 μmol) CDI werden in 3 ml DMF gelöst und unter Argon bei 0 °C mit 100 mg (438 μmol) **5** versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C gerührt. Das DMF und nicht umgesetzte Säure wird durch Zugabe von Ether und Ausschütteln mit ges. NaCl-Lösung abgetrennt. Man wäscht die org. Phase noch 3 mal mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Reinigung (Tol/EE = 3/1) erfolgt an Kieselgel. Ausbeute:



87.0 mg (313 μmol) 65 % eines blau-grünen Öles. IR (KBr): $\nu = 2960, 2866$ ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$), 1724 (C=O) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 278.14170$ (ber.: $m/z = 278.14191$); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$; $m/z = 279.14510$ (ber.: $m/z = 279.14526$); $\text{C}_{17}^{13}\text{CH}_{18}\text{N}_2\text{O}$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.30$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 1.9$ Hz, H-8), 7.90 (dd \approx t, 1H, $^4J_{2,4} = ^4J_{2,5} = 1.0$ Hz, H-2 $_{\text{azol}}$), 7.75 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,\text{Me}} = 0.6$ Hz, H-2), 7.55 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.50 (dd \approx t, 1H, $^3J_{4,5} = 1.6$ Hz, H-4 $_{\text{azol}}$ oder H-5 $_{\text{azol}}$), 7.11 (dd, 1H, H-4 $_{\text{azol}}$ oder H-5 $_{\text{azol}}$), 7.00 (m, 2H, H-3, H-5), 3.15 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2.70 (d, 1H, Ar- CH_3), 1.41 (d, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$ (CON), 143.6 (C-4), 140.1 (C-2), 139.1 (C-3a, C-7 oder C-8a), 138.1 (C-2 $_{\text{azol}}$), 136.1 (C-3a, C-7 oder C-8a), 134.9, 134.7 (C-6, C-8), 134.2 (C-3a, C-7 oder C-8a), 131.2 (C-4 $_{\text{azol}}$ /5 $_{\text{azol}}$), 127.3 (C-1), 119.8, 117.1, 114.4 (C-3, C-5, C-4 $_{\text{azol}}$ /5 $_{\text{azol}}$), 38.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 24.6 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 12.8 (Ar- CH_3) ppm.

***N*-(7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-carboxyloxy)-benzotriazol (7)**

I.) 300 mg (1.31 mmol) **5** werden in 2 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C unter Argon mit 498 mg (1.31 mmol) HBTU und 224 μl (1.31 mmol) DIPEA versetzt. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt, mit Ethylacetat versetzt und dreimal mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer weitgehend eingengt, mit etwas Methanol versetzt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Das ausgefallene Rohprodukt wird abfiltriert und noch einmal aus EE/MeOH umkristallisiert. Ausbeute: 150 mg (434 μmol) 33 % dunkelgrüner Kristalle.



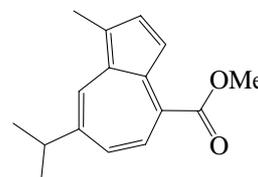
II.) 100 mg (438 μmol) **5** und 59.2 mg (438 μmol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat werden in 3 ml abs. Ether gelöst und bei 0 °C mit 199 mg (964 μmol) DCC versetzt. Es wird 30 min bei dieser Temperatur und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Tol/EE = 9/1). Ausbeute: 128 mg (371 μmol) 85 % dunkelgrüner Kristalle.

Smp.: 85 °C; IR (Film): $\nu = 3063$ (CH_{arom}), 2955, 2921, 2862 (CH_{aliph}), 1795 (CO) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 345.14750$ (ber.: $m/z = 345.14774$); $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$; $m/z = 346.15100$ (ber.: $m/z = 346.15109$); $\text{C}_{20}^{13}\text{CH}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.30$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 1.9$ Hz, H-8), 8.14 (m $_c$, 1H, H-4 $_{\text{bt}}$ oder H-7 $_{\text{bt}}$), 7.91 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.7$ Hz, H-2), 7.84 (d, 1H, H-3), 7.81 (d, 1H, $^3J_{5,6} = 10.5$ Hz, H-5), 7.63–7.52 (m, 3H, H-6, H-4/7 $_{\text{bt}}$, H-5/6 $_{\text{bt}}$), 7.44 (m $_c$, 1H, H-5 $_{\text{bt}}$ oder H-6 $_{\text{bt}}$), 3.19 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2.73 (d, 1H, Ar- CH_3), 1.43 (d, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.1$ (COO), 145.6, 143.9 (C-4, C-7), 141.3 (C-2), 140.5 (C-3a oder C-8a), 134.3 (C-6 oder C-8), 134.2 (C-3a oder C-8a), 133.6 (C-

6 oder C-8), 128.9 (C-H_{bt}), 128.7, 128.0, 127.4 (C-1, C-3_{abt}, C-7_{abt}), 125.0, 122.5 (C-5, C-H_{bt}), 120.6 (C-H_{bt}), 115.9 (C-3), 108.3 (C-H_{bt}), 38.8 (CH(CH₃)₂), 24.4 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

7-Isopropyl-1-methylazulen-4-carbonsäuremethylester (8)

I.) 100 mg (438 μmol) **5** werden in 10 ml abs. Aceton gelöst und mit 54.5 μl (876 μmol) Methyljodid sowie 149 μl (876 μmol) DIPEA versetzt. Es wird 2 d bei Raumtemp. gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und 4 mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Ölpumpenvakuum getrocknet. Ausbeute: 100 mg (413 μmol) 94 % eines blau-grünen Sirups.



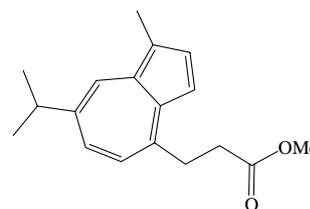
II.) 183 mg (657 μmol) **6** werden in 10 ml abs. DMF gelöst und mit 29.3 μl (723 μmol) abs. Methanol sowie 10 μl (66 μmol) DBU versetzt. Es wird 3 d gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und 3 mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Ölpumpenvakuum getrocknet. Ausbeute: 147 mg (607 μmol) 92 % eines blau-grünen Sirups.

III.) 135 mg (391 μmol) **7** werden in 10 ml abs. DMF gelöst und mit 17.4 μl (430 μmol) abs. Methanol sowie 5.4 μl (39 μmol) TEA versetzt. Es wird über Nacht gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und 3 mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/EE = 9/1). Ausbeute: 81.0 mg (334 μmol) 86 % eines blau-grünen Sirups.

IR (Film): $\nu = 2959$ (CH_{Aliph.}), 1724 (CO) cm⁻¹; HR-MS: $m/z = 242.13060$ (ber.: $m/z = 242.13068$); C₁₆H₁₈O₂; $m/z = 243.13400$ (ber.: $m/z = 243.13403$); C₁₅¹³CH₁₈O₂; ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 8.29$ (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.82 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, H-2), 7.63 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.6 Hz, H-6), 7.45 (d, 1H, H-3), 7.30 (d, 1H, H-5), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.14 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.64 (s, 1H, Ar-CH₃), 1.32 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 169.3$ (COOMe), 142.9 (C-4 oder C-7), 139.6 (C-2), 138.4 (C-4 oder C-7), 135.3 (C-3a oder C-8a), 134.8, 134.1 (C-6, C-8), 133.9 (C-3a oder C-8a), 126.0 (C-1), 121.3 (C-5), 114.7 (C-3), 52.7 (OMe), 37.6 (CH(CH₃)₂), 24.3 (CH(CH₃)₂), 12.6 (Ar-CH₃) ppm.

3-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-propionsäuremethylester (9)

I.) 300 mg (1.17 mmol) **2** werden in 10 ml abs. Aceton gelöst und mit 80.1 μl (1.29 mmol) Methyljodid sowie 219 μl (1.29 mmol) DIPEA versetzt. Es wird 4 d bei Raumtemp. gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und 3 mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Tol). Ausbeute: 280 mg (1.04 mmol) 89 % blauer Kristalle.

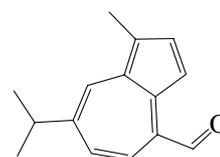


II.) 100 mg (390 μmol) **2** werden in 5 ml abs. DMF gelöst und unter Argon bei 0 °C mit 63.0 mg (390 μmol) CDI versetzt. Es wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, und mit 17.4 μl (429 μmol) abs. Methanol sowie 6.0 μl (39 μmol) DBU versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Tol). Ausbeute: 96.0 mg (355 μmol) 91 % blauer Kristalle.

Anal. Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 79.69; H, 8.20; Gef.: C, 79.29; H, 8.50; Smp.: 50 °C; IR (Film): $\nu = 2956.8$ ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$), 1738.2 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 270.16190$ (ber.: $m/z = 270.16199$); $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$; $m/z = 271.16520$ (ber.: $m/z = 271.16534$); $\text{C}_{17}^{13}\text{CH}_{22}\text{O}_2$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 270.1$ $[\text{M}]^+$ (270.16 ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.19$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.65 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 7.43 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.29 (d, 1H, H-3), 7.03 (d, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.47 (m_c , 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.07 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.84 (m_c , 2H, CH_2COOH), 2.66 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.36 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.5$ (COOMe), 146.5 (C-4), 140.3 (C-7), 136.7 (C-2), 136.6 (C-8a), 136.3 (C-3a), 135.3 (C-6), 133.5 (C-8), 125.4 (C-1), 124.3 (C-5), 112.1 (C-3), 51.7 (OMe), 38.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.4 (CH_2COOH), 33.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-carbaldehyd (10)

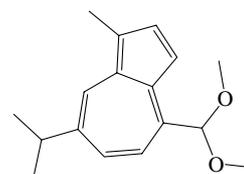
209 mg (1.00 mmol) **4** werden in 8 ml abs. Toluol gelöst, und bei -50 °C mit 1.0 ml einer 1 M Lösung von DIBAL in Toluol versetzt. Man läßt 40 min bei dieser Temperatur rühren und versetzt mit 15 ml abs. Methanol. Es wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Chromatographische Reinigung erfolgt an



Kieselgel (Tol/Cy = 1/1). Ausbeute: 158 mg (744 μmol) 74 % dunkel-roter Kristalle. Anal. Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 84.87; H, 7.60; Gef.: C, 84.98; H, 7.81 Smp: 79 °C; HR-MS: $m/z = 212.12010$ (ber.: $m/z = 212.21012$); $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$; $m/z = 213.12330$ (ber.: $m/z = 213.12347$); $\text{C}_{14}^{13}\text{CH}_{16}\text{O}$; IR (KBr): $\nu = 2954, 2924, 2863$ ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$), 1685 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.73$ (CHO), 8.31 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 1.9$ Hz, H-8), 8.14 (d, 1H, H-3), 7.96 (dd~dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.7$ Hz, H-2), 7.74 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.5$ Hz, H-6), 7.56 (d, 1H, H-5), 3.18 (sept~quint, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.66 (s, 1H, Ar- CH_3), 1.34 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.1$ (CHO), 144.7 (C-7), 141.3 (C-2), 140.6, 135.4, 134.4 (C-4, C-3a, C-8a), 134.2, 134.0 (C-6, C-8), 125.9 (C-1), 123.4 (C-5), 112.7 (C-3), 37.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.6 (Ar- CH_3) ppm.

7-Isopropyl-1-methylazulen-4-carbaldehyddimethylacetal (16)

2.05 g (9.66 mmol) **10** werden in 60 ml einer Mischung aus Methanol und Trimethylorthoformiat (1/1) gelöst und mit 2.00 g (37.4 mmol) Ammoniumchlorid versetzt. Man läßt 6 h bei Raumtemp. rühren, filtriert vom Ammoniumchlorid ab und alkalisiert leicht mit Pyrrolidin. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das

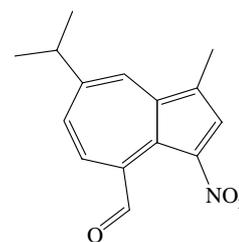


Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cy/Tol = 1/1). Ausbeute: 1.03 g (3.97 mmol) 41 % einer blauen Flüssigkeit. IR (KBr): $\nu = 3065$ (CH_{arom}), 2957, 2927, 2864,

2828 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 258.16190$ (ber.: $m/z = 258.16190$); $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$; $m/z = 259.16530$ (ber.: $m/z = 259.16534$); $\text{C}_{16}^{13}\text{CH}_{22}\text{O}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.22$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.71 (dd=dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.9$ Hz, H-2), 7.63 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.9$ Hz, H-6), 7.47 (dd, 1H, H-3), 7.34 (d, 1H, H-5), 5.98 (s, 1H, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.35 (s, 6H, 2 x OMe), 3.12 (quint \approx sept, 1H, $^3J_{\text{isoprop}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.62 (s, 1H, Ar- CH_3), 1.32 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.7, 141.0$ (C-4, C-7), 137.7 (C-2), 137.1, 136.0 (C-3a, C-8a), 135.1 (C-6), 133.3 (C-8), 124.8 (C-1), 119.7 (C-5), 111.6 (C-3), 103.3 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 54.1 (OMe), 37.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.7 (Ar- CH_3) ppm.

7-Isopropyl-1-methyl-3-nitro-azulen-4-carbaldehyd (18)

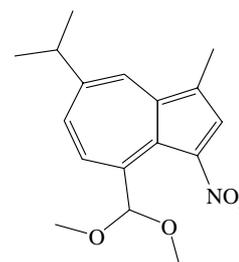
150 mg (581 μmol) **16** werden in 3 ml abs. Pyridin gelöst und unter Argon bei 0° C mit einer Lösung von 70.0 μl (584 μmol) TNM in 1.5 ml abs. Methanol versetzt. Es wird 20 min bei 0° C gerührt, mit 10 %iger Salzsäure verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel entfernt.



Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Tol/EE = 9/1). Ausbeute: 112 mg (336 μmol) 58 % eines braunen Feststoffes. Smp.: 118 °C; HR-MS: $m/z = 257.10500$ (ber.: $m/z = 257.10519$); $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$; $m/z = 258.10840$ (ber.: $m/z = 258.10855$); $\text{C}_{14}^{13}\text{CH}_{15}\text{NO}_3$; IR (KBr): $\nu = 2958$ ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$), 1697 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 10.21$ (s, 1H, CHO) 8.64 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, H-8), 8.22 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.4$ Hz, H-6), 8.16 (dq, 1H, $^4J_{2,Me} = 1.0$ Hz, H-2), 7.97 (d, 1H, H-5), 3.34 (sept \approx quint, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.58 (d, 3H, ArMe), 1.37 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 191.0$ (CHO), 153.6, 143.8 (C-4, C-7), 139.7 (C-2), 139.3 (C-3a oder C-8a), 139.1, 133.8 (C-6, C-8), 133.0 (C-3a oder C-8a), 130.2 (C-5), 127.8, 126.4 (C-1, C-3), 37.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.2 (Az- CH_3) ppm.

7-Isopropyl-1-methyl-3-nitro-azulen-4-carbaldehyddimethylacetal (19)

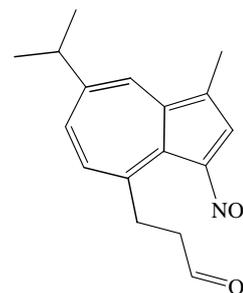
79.0 mg (307 μmol) **18** werden unter Argon in 2 ml einer Methanol/Trimethylorthoformiat-Mischung (1/1) gelöst und bei Raumtemp. mit 1 Tropfen Tetrafluoroborsäure (54 %ige Lösung in Diethylether) versetzt. Es wird 2 h gerührt und mit 2 Tropfen TEA versetzt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Tol/EE = 9/1). Ausbeute: 49.0 mg (162 μmol) 53 % eines braunen Sirups.



SI-MS: $m/z = 303.5$ (303.15 ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 8.54$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, H-8), 8.11–8.06 (m, 2H, H-6, H-2), 8.00 (d, 1H, $^3J_{5,6} = 11.0$ Hz, H-5), 6.03 (s, 1H, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.28 (sept \approx quint, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.18 (s, 6H, 2 mal OCH₃), 2.58 (d, 3H, $^4J_{2,Me} = 0.8$ Hz, Az-Me), 1.36 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 149.5, 144.2$ (C-4, C-7), 140.9 (C-3a oder C-8a), 138.1, 137.9 (2 C von: C-2, C-6 oder C-8), 135.0 (C-3a oder C-8a), 134.2 (C-2, C-6 oder C-8), 127.6 (C-5), 126.3, 123.7 (C-1, C-3), 101.8 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 53.5 (2 mal OCH₃), 37.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.3 (Az- CH_3) ppm.

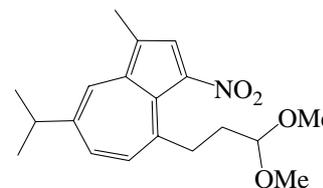
3-(7-Isopropyl-1-methyl-3-nitroazulen-4-yl)-propionaldehyd (20)

100 mg (370 μmol) **9** werden in 4 ml abs. Toluol gelöst und unter Argon bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 370 μl (370 μmol) einer 1M Lösung von DIBAL in Toluol versetzt. Es wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt und mit 10 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Man gibt 40 ml Cyclohexan hinzu und wäscht zweimal mit ges. NaCl -Lösung. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dann wird das Zwischenprodukt in 4 ml DMF gelöst und unter Argon bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 29.9 μl (370 μmol) Pyridin sowie 44.3 μl (370 μmol) TNM versetzt. Man läßt 15 min bei dieser Temperatur rühren, versetzt mit 40 ml EE und wäscht dreimal mit 30 ml ges. NaCl -Lösung. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Tol/EE = 9/1) erfolgt an Aluminiumoxid. Ausbeute: 37.0 mg (130 μmol) 35 % eines braunen Harzes. HR-MS: $m/z = 285.13640$ (ber.: $m/z = 285.13651$); $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$; $m/z = 286.13980$ (ber.: $m/z = 286.13986$); $\text{C}_{16}^{13}\text{CH}_{19}\text{NO}_3$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 9.68$ (t, 1H, $^3J_{\text{CHO,CH}_2} = 1.0$, Hz, CHO), 8.47 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, H-8), 8.09 (d, 1H, $^4J_{2,\text{Me}} = 0.9$ Hz, H-2), 7.95 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 11.0$ Hz, H-6), 7.71 (d, 1H, H-5), 3.31 (m_c, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 3.25 (sept \approx quint, 1H, $^3J_{\text{Isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.96 (m_c, 2H, CH_2CHO), 2.54 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.34 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 201.7$ (CHO), 151.2, 148.5 (C-4, C-7), 140.0 (C-3a oder C-8a), 138.5, 137.1 (2 C von: C-2, C-6 oder C-8), 134.7 (C-3a oder C-8a), 134.2 (C-2, C-6 oder C-8), 133.6 (C-5), 129.5, 124.0 (C-1, C-3), 44.3 (CH_2CHO), 37.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 31.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 24.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.4 (GC1- CH_3) ppm.



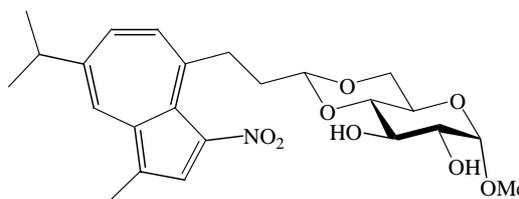
3-(7-Isopropyl-1-methyl-3-nitroazulen-4-yl)-propionaldehyddimethylacetal (21)

189 mg (662 μmol) **20** werden in einer Mischung aus MeOH und Trimethylorthoformiat (1/1) gelöst, und bei Raumtemp. mit 16.6 μl (132.5 μmol) Tetrafluoroborsäure (54 %ige Lösung in Diethylether) versetzt. Es wird 45 min bei Raumtemp. gerührt, mit 36.7 μl (265.0 μmol) TEA versetzt und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt an Aluminiumoxid (Tol/EE = 9/1). Ausbeute: 145 mg (438 μmol) 66 % eines braunen Öles. HR-MS: $m/z = 331.17810$ (ber.: $m/z = 331.17834$); $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$; $m/z = 332.18170$ (ber.: $m/z = 332.18170$); $\text{C}_{18}^{13}\text{CH}_{25}\text{NO}_4$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 331.2$ [M]⁺ (ber.: $m/z = 331.18$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.31$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, H-8), 8.07 (s, 1H, H-2), 7.71 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 11.0$ Hz, H-6), 7.53 (d, 1H, H-5), 4.32 (t, 1H, $^3J_{\text{CH}(\text{OMe})_2, \text{CH}_2} = 5.7$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.32 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.23 (m_c, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.16 (sept, 1H, $^3J_{\text{Isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.56 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.06 (m_c, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 1.39 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.4$, 147.5 (C-4, C-7), 140.5 (C-3a oder C-8a), 137.7, 136.1, 135.4 (3 C von: C-2, C-5, C-6, C-8), 135.0 (C-3a oder C-8a), 133.5 (C-2, C-5, C-6 oder C-8), 130.1, 123.6 (C-1, C-3), 104.4 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 53.3 (OMe), 38.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 34.8, 34.3 (Az $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 24.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.8 (Ar- CH_3) ppm.



Methyl-4,6-[3-(7-Isopropyl-1-methyl-3-nitroazulen-4-yl)-propionyliden]- α -D-glucopyranosid (23)

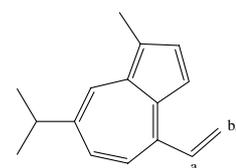
51.0 mg (263 μ mol) Methyl- α -D-glucopyranosid und 87.0 mg (263 μ mol) **21** werden in 4 ml abs. DMF gelöst und mit 1 Tr. Tetrafluoroborsäure (54 %ige Lösung in Diethylether) versetzt. Es wird bei 60 °C und 50 mbar am Rotationsverdampfer 3 h gerührt, wobei abgezogenes DMF in ausreichenden



Zeitabständen ersetzt wird. Es wird mit einer Mischung aus EE und THF (2/1) verdünnt und dreimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EE \rightarrow EE/MeOH = 19/1). Ausbeute: 38.0 mg (82 μ mol) 31 % eines braunen Harzes. ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.47 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.2 Hz, H-8), 8.09 (d, 1H, ⁴J_{2,Me} = 0.9 Hz, H-2), 7.96 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 11.0 Hz, H-6), 7.70 (d, 1H, H-5), 5.07, 5.00 (je d, je 1H, OH-2, OH-3), 4.62 (d, 1H, H-1_{glc}), 4.43 (t, 1H, ³J_{CH(OR)₂,CH₂} = 5.0 Hz, CH₂CH(OR)₂), 3.51 - 3.03 (m, 12H, H-2_{glc}, H-3_{glc}, H-4_{glc}, H-5_{glc}, H-6_{glc}, H-6'_{glc}, OMe, CH₂CH₂CH(OR)₂, CH(CH₃)₂), 2.55 (d, 3H, Ar-CH₃), 1.91 (mc, 2H, CH₂CH(OR)₂), 1.35 (d, 6H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, DMSO-D₆): δ = 152.0, 148.3 (C-4, C-7), 139.9 (C-3a oder C-8a), 138.6, 137.1, 134.5 (3 C von: C-2, C-5, C-6, C-8), 134.3 (C-3a oder C-8a), 133.8 (C-2, C-5, C-6 oder C-8), 129.4, 123.8 (C-1, C-3), 100.8, 100.5 (C-1_{glc}, CH₂CH(OMe)₂), 80.9, 72.4, 69.8 (3 C von C-2_{glc}, C-3_{glc}, C-4_{glc}, C-5_{glc}), 67.8 (C-6_{glc}), 62.3 (C-2_{glc}, C-3_{glc}, C-4_{glc} oder C-5_{glc}), 54.7 (OMe), 37.1 (CH(CH₃)₂), 35.2, 33.5 (CH₂CH₂CH(OR)₂), 24.1 (CH(CH₃)₂), 12.4 (Ar-CH₃) ppm.

4-Ethenyl-7-isopropyl-1-methyl-azulen (25)

270 mg (1.00 mmol) **43** werden in 10 ml abs. DMF gelöst und unter Argon mit 224 μ l (1.50 μ mol) DBU versetzt. Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cy). Ausbeute: 179 mg (852 μ mol) 85 % einer blauen Flüssigkeit. HR-MS: *m/z* = 210.14010

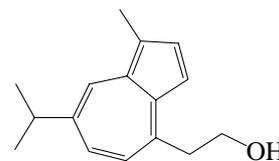


(ber.: *m/z* = 210.14085); C₁₆H₁₈; *m/z* = 211.14420 (ber.: *m/z* = 211.14421); C₁₅¹³CH₁₈; IR (Film): ν = 2957, 2923, 2864 (CH_{Aliph.}) cm⁻¹; ¹H-NMR (500.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.18 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.1 Hz, H-8), 7.66 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.9 Hz, H-2), 7.61 (dd, 1H, ³J_{a,b} = 17.3 Hz, ³J_{a,c} = 11.1 Hz, CH_a=CH_bH_c), 7.54 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 11.0 Hz, H-6), 7.40 (d, 1H, H-3), 7.40 (d, 1H, H-5), 6.09 (dd, 1H, ³J_{b,c} = 1.1 Hz, CH_a=CH_bH_c), 5.66 (dd, 1H, CH_a=CH_bH_c), 3.08 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.60 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.30 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.76 MHz, DMSO-D₆): δ = 141.1, 139.9 (C-4, C-7), 137.3, 137.1 (C-2, CH=CHH), 136.2, 136.1 (C-3a, C-8a), 135.0 (C-6), 132.9 (C-8), 125.3 (C-1), 119.8 (CH=CHH), 119.6 (C-5), 112.0 (C-3), 37.4 (CH(CH₃)₂), 24.4 (CH(CH₃)₂), 12.7 (Ar-CH₃) ppm.

2-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-ethanol (26)

12.6 ml (25.2 mmol) einer Lösung von LDA in Cyclo-hexan/Ethylbenzol/THF, verdünnt mit 60 ml abs. Diethylether werden bei -35°C unter Argon langsam mit einer Lösung von 5.00 g (25.2 mmol) Guajazulen in (1) 15 ml abs. Diethylether versetzt. Es wird 40 min gerührt und

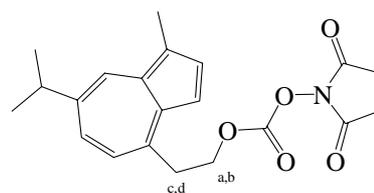
dann bei -35°C mit 756 mg Paraformaldehyd (entspricht 25.2 mmol Formaldehyd) versetzt. Nach 10 min wird die Kühlung entfernt und über Nacht gerührt. Zur Abtrennung der Base wird 100 ml Diethylether zugegeben, dreimal mit 150 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (Tol/EE = 6/1) liefert 1.53 g (7.74 mmol)



Guajazulen zurück. Ausbeute: 1.83 g (8.00 mmol) 32 % eines blauen Öles (46 % bezogen auf umgesetztes Guajazulen). IR (Film): $\nu = 3346$ (bs, OH), 2958 ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 228.15120$ (ber.: $m/z = 228.15141$) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$; $m/z = 229.15470$ (ber.: 229.15477) $\text{C}_{15}^{13}\text{CH}_{20}\text{O}$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 228.1$ $[\text{M}]^+$ (228.15 ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.20$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, H-8), 7.65 (dq \approx dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.43 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.30 (d, 1H, H-3), 7.02 (d, 1H, H-5), 4.04 (t, 2H, $^3J_{a,b} = 6.5$ Hz, CH_2OH), 3.38 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.07 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.67 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.36 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.3$ (C-4), 140.2 (C-7), 137.6 (C-2), 136.7, 136.1 (C-3a, C-8a), 135.1 (C-6), 133.6 (C-8), 125.6 (C-1), 124.8 (C-5), 112.4 (C-3), 63.6 (CH_2O), 41.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 38.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

***O*-2-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-ethyl-(2,5-dioxopyrrolidin-*N*-yl)-carbonat (27)**

I.) 853 mg (3.74 mmol) **26** und 635 μl (3.74 mmol) DIPEA werden in 20 ml abs. Diethylether gelöst und 2.03 ml (4.11 mmol) einer 20 %igen Lösung von Phosgen in Toluol werden bei -20°C innerhalb 10 min zugetropft. Es wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und weitere 4 h bei Raumtemp. Ether, Toluol und überschüssiges Phosgen werden im



Vakuum entfernt, und der Rückstand in 20 ml abs. THF gelöst. Bei 0°C werden unter Argon 700 μl (4.11 mmol) DIPEA und 430 mg (3.74 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid zugegeben und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Tol/EE = 6/1) erhalten. Ausbeute: 749 mg (2.03 mmol) 54 % eines blauen Feststoffes.

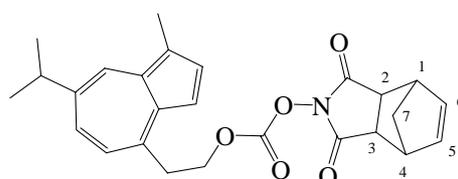
II.) 2.28 g (10.0 mmol) **26** und 3.84 g (15.0 mmol) DSC werden in 50 ml abs. Acetonitril gelöst und unter Argon bei 0°C mit 4.18 ml (30.0 mmol) TEA versetzt. Es wird 30 min bei dieser Temperatur und weiter 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bis auf ca. 10 ml eingengt. Es wird Ethylacetat zugegeben, und dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die org. Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, kann das Produkt durch Zugabe von Diethylether ausgefällt, und im Ölpumpenvakuum getrocknet werden. Ausbeute: 3.64 g (9.86 mmol) 99 % eines blauen Feststoffes.

Smp.: 121°C ; IR (Film): $\nu = 2961$ ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$) 1784, 1735 (C=O) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 369.15550$ (ber.: $m/z = 369.15762$); $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$; $m/z = 370.15950$ (ber.: $m/z = 370.16098$); $\text{C}_{20}^{13}\text{CH}_{23}\text{NO}_5$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 396.8$ $[\text{M}]^+$ (ber.: 396.16 für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.68 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.45 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-6), 7.28 (d, 1H, H-3), 7.00 (d, 1H, H-5), 4.72-4.67 (m, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OCOO}$), 3.61-3.56 (m, 2H, $\text{CH}_c\text{H}_d\text{CH}_2\text{OCOO}$), 3.09 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.78 (s, 4H, $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CON}$), 2.67 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.36 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.6$ (CON),

151.5 (OCOO), 141.3, 140.8 (C-4, C-7), 137.2 (C-2), 137.1, 136.6 (C-3a, C-8a), 135.2 (C-6), 133.8 (C-8), 125.8 (C-1), 124.7 (C-5), 112.2 (C-3), 71.1 (CH₂O), 38.3 (CH(CH₃)₂), 36.8 (CH₂CH₂O), 25.4 (C-3/4_{pyrrolidin}), 24.7 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

2-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-ethyl-(5-norbornen-2,3-dicarbonylimino-N-yl)-carbonat (28)

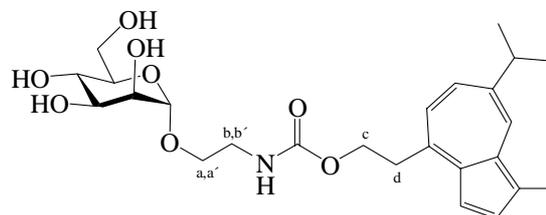
Eine Lösung von 2.50 g (11.0 mmol) **26** und 877 µl (10.9 mmol) Pyridin in 7 ml abs. THF wird unter Argon bei 10–15 °C zu einer Lösung von 2.65 g (11.0 mmol) *N*-5-Norbornen-2,3-dicarboximido-chloroformiat (**29**) in 16 ml abs. THF getropft. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemp. und 3 h bei 35 °C gerührt. Es



wird vom ausgefallenen Pyridinhydrochlorid abfiltriert. Chromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Tol/EE = 6/1. Ausbeute: 2.43 g (5.61 mmol) 51 % eines blauen Feststoffes. IR (Film): $\nu = 3065, 3002$ (CH_{arom.}), 2961 (CH_{aliph.}) 1782, 1740 (C=O) cm⁻¹; HR-MS: $m/z = 433.19010$ (ber.: $m/z = 433.18893$); C₂₆H₂₇NO₅; $m/z = 434.19430$ (ber.: $m/z = 434.19229$); C₂₅¹³CH₂₇NO₅; ¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.20$ (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.68 (dd~dq, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, ⁴J_{2,Me} = 0.7 Hz, H-2), 7.44 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.6 Hz, H-6), 7.27 (d, 1H, H-3), 6.99 (d, 1H, H-5), 6.18 (m, 2H, H-5/6_{norb}), 4.65 (m_c, 2H, CH₂OCOO), 3.56 (m_c, 2H, CH₂CH₂OCOO), 3.43 (m_c, 2H, H-1/4_{norb}), 3.33-3.26 (m, 2H, H-2/3_{norb}), 3.08 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 2.66 (d, 3H, Ar-CH₃), 1.78 (dt, 1H, ²J_{7,7'} = 9.1 Hz, ³J_{1,7} = ³J_{4,7} = 1.7 Hz, H-7_{norb}), 1.52 (m, 1H, H-7'_{norb}), 1.36 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.6$ (CON), 151.4 (OCOO), 141.4, 140.8 (C-4, C-7), 137.2 (C-2), 137.1, 136.6 (C-3a, C-8a), 135.2 (C-6), 134.7 (C-5/6_{norb}), 133.7 (C-8), 125.7 (C-5), 124.7 (C-1), 112.2 (C-3), 70.8 (CH₂OCOO), 51.2 (C-7_{norb}), 44.8 (C-1/4_{norb}), 43.0 (C-2/3_{norb}), 38.3 (CH(CH₃)₂), 36.9 (CH₂CH₂OCOO), 24.7 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

2-(2-{7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl}-ethoxycarbonylamido)-ethyl- α -D-mannopyranosid (31)

159 mg (712 µmol) 2-Aminoethyl- α -D-mannopyranosid (**30**) und 290 mg (784 µmol) **27** werden 4 ml abs. DMF gelöst und bei Raumtemp. unter Argon mit 146 µl (855 µmol) DIPEA versetzt. Man läßt über Nacht rühren und entfernt das Lösungsmittel am Rotations-

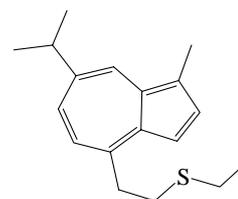


verdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt an Kieselgel (EE/MeOH = 9/1). Ausbeute: 289 mg (605 µmol) 85 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 477.1$ [M]⁺; 500.1 [M+Na]⁺ (477.24 ber. für C₂₅H₃₅NO₈); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.22$ (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.65 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, H-2), 7.49 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.8 Hz, H-6), 7.36 (d, 1H, H-3), 7.07 (d, 1H, H-5), 4.80 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.6 Hz, H-1_{man}), 4.45 (t, 2H, ³J_{a,b} = 7.2 Hz, CH₂CH_{2c}OCON), 3.88 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 2.4 Hz, ³J_{6,6'} = 11.8 Hz, H-6_{man}), 3.86 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.2 Hz, H-2_{man}), 3.80–3.72 (m, 1H, C-1_{man}-OCH_a), 3.75 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 9.2 Hz, H-3_{man}), 3.75 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 5.7 Hz, H-6'_{man}), 3.65 (dd≈t, 1H, ³J_{4,5} = 9.1 Hz, H-4_{man}), 3.62–3.45 (m, 2H, C-1_{man}-OCH_{a'}, H-5_{man}), 3.47 (t, 2H, CH_{2d}CH₂OCON), 3.37–3.27 (m, 2H,

C-1_{man}-OCH₂CH_b, C-1_{man}-OCH₂CH_b + MeOH), 3.11 (sept≈quin, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.66 (d, 3H, Ar-CH₃), 1.39 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 159.0 (OCON), 144.9 (C-4), 141.3 (C-7), 139.0 (C-3a oder C-8a), 137.9 (C-2), 137.7 (C-3a oder C-8a), 136.0 (C-6), 133.9 (C-8), 126.4 (C-1), 125.8, (C-5), 113.5 (C-3), 101.6 (C-1_{man}), 74.7 (C-5_{man}), 72.5 (C-3_{man}), 72.1 (C-2_{man}), 68.5 (C-4_{man}), 67.5, 66.2 (C_cH₂OCON, C-1_{man}OC_aH₂), 62.9 (C-6_{man}), 41.6 (C-1_{man}OCH₂C_bH₂), 39.4 (CH(CH₃)₂), 38.7 (C_dH₂CH₂OCON), 25.1 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

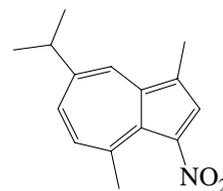
Ethyl-(2-{7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-sulfid (32) (Entschützung von 31)

40.9 µl (553 µmol) Ethanthiol werden in 1 ml abs. THF gelöst und unter Argon mit 277 µl (442 µmol) einer Lösung von *n*-BuLi in *n*-Hexan versetzt. Es wird 5 min bei Raumtemp. gerührt und unter Argon mit einer Lösung von 53.0 mg (111 µmol) **31** in 1 ml abs. THF versetzt. Man erhitzt 5 h unter Rückfluß, verdünnt mit demin. Wasser und wäscht dreimal mit Diethylether. Die wäßrige Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt, um das entschützte Amin durch Säulenchromatographie an Kieselgel (MeOH→MeOH/Wasser = 1/1) zu reinigen. Ausbeute: 18 mg (80 µmol) 72 % eines farblosen Feststoffes. Die Spektroskopischen Daten sind mit der Literaturvorgabe⁸⁰ identisch. Die vereinigte organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/Cy = 1/1). Ausbeute: 23 mg (85 µmol) 76 % eines blauen Öles. HR-MS: *m/z* = 272.15980 (ber.: *m/z* = 272.15988); C₁₈H₂₄S; *m/z* = 273.16320 (ber.: *m/z* = 273.16324); C₁₇¹³CH₂₄S; ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.18 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.2 Hz, H-8), 7.65 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, H-2), 7.52 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.8 Hz, H-6), 7.27 (d, 1H, H-3), 7.10 (d, 1H, H-5), 3.35 (m_c, 2H, CH₂CH₂S), 3.10 (sept≈quint, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.90 (m_c, 2H, CH₂CH₂S), 2.64-2.57 (m, 5H, CH₃CH₂S, Ar-CH₃), 1.31 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 1.19 (t, 3H, ³J_{CH₃,CH₂} = 7.4 Hz, CH₂CH₃) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, CDCl₃): δ = 146.6, 139.9 (C-4, C-7), 136.7 (C-2, {C-3a oder C-8a}), 135.8 (C-3a oder C-8a), 135.2 (C-6), 133.3 (C-8), 124.9 (C-1), 124.6 (C-5), 112.1 (C-3), 37.8 (CH₂CH₂S), 37.4 (CH(CH₃)₂), 32.0, 25.1 (CH₂SCH₂), 24.6 (CH(CH₃)₂), 14.7 (SCH₂CH₃), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.



3-Nitro-guajazulen (34)

I.) 5.00 g (25.2 mmol) Guajazulen (**1**) werden in 100 ml Acetanhydrid gelöst und bei -78 °C unter Argon mit einer Lösung von 6.30 g (26.1 mmol) Kupfer-(II)-nitrat-Trihydrat in 200 ml Acetanhydrid versetzt. Es wird 1 h gerührt, auf Eis gegossen, mit Diethylether ausgeschüttelt und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol). Ausbeute: 834 mg (3.43 mmol) 14 % eines braunen Sirups.

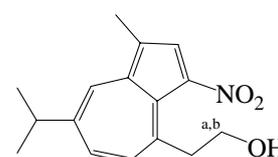


II.) 100 mg (504 µmol) Guajazulen (**1**) werden unter Argon in 2 ml abs. DMF gelöst und bei -50 °C mit 60.4 µl (504 µmol) TNM versetzt. Es wird 15 min gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid gereinigt (Tol/EE = 19/1). Ausbeute: 112 mg (462 µmol) 92 % eines braunen Sirups.

IR (Film): $\nu = 2956, 2925, 2854$ ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 243.12580$ (ber.: $m/z = 243.12593$); $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$; $m/z = 244.12930$ (ber.: $m/z = 244.12929$); $\text{C}_{14}^{13}\text{CH}_{17}\text{NO}_2$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.33$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, H-8), 8.02 (d, 1H, $^4J_{2,\text{Me}} = 0.8$ Hz, H-2), 7.69 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.9$ Hz, H-6), 7.47 (d, 1H, H-5), 3.17 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.87 (s, 3H, Az-4-Me), 2.57 (d, 3H, Az-1-Me), 1.39 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.2, 147.3$ (C-4, C-7), 139.9 (C-3a oder C-8a), 137.3 (C-2), 136.1 (C-6 oder C-8), 135.3 (C-3a oder C-8a), 134.7 (C-6 oder C-8), 134.1 (C-5), 130.6, 123.2 (C-1, C-3), 38.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.4 (Az-4- CH_3), 24.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.7 (Az-1- CH_3) ppm.

2-(7-Isopropyl-1-methyl-3-nitroazulen-4-yl)-ethanol (35)

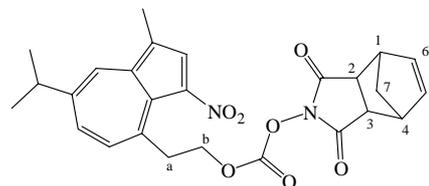
510 mg (2.23 mmol) **26** werden in 14 ml abs. Pyridin gelöst und bei 0 °C unter Argon mit einer Lösung von 321 μl (2.68 mmol) Tetranitromethan in 8 ml abs. Methanol versetzt. Es wird 18 min bei 0 °C gerührt, mit DCM verdünnt und mit 10 %iger Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet



und am Rotationsverdampfer eingengt, um säulenchromatographisch (Cy/EE = 3/2) an Aluminiumoxid gereinigt zu werden. Ausbeute: 469 mg (1.72 mmol) 77 % brauner Kristalle. Smp: 59 °C; HR-MS: $m/z = 273.13585$ (ber.: $m/z = 173.13651$); $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$; $m/z = 274.13916$ (ber.: $m/z = 274.13986$); $\text{C}_{15}^{13}\text{CH}_{19}\text{O}_3\text{N}$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 8.46$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, H-8), 8.06 (s, 1H, H-2), 7.95 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 11.0$ Hz, H-6), 7.74 (d, 1H, H-5), 4.73 (m_c , 1H, OH), 3.71-3.63 (m, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.33 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2,a} = ^3J_{\text{CH}_2,b} = 5.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.25 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.55 (d, 1H, Ar- CH_3), 1.34 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 150.2, 148.2$ (C-4, C-7), 139.9 (C-3a oder C-8a), 138.3 (C-2), 137.0 (C-6 oder C-8), 134.5 (C-3a oder C-8a), 134.4, 134.1 (2 C von: C-5, C-6 oder C-8), 129.7, 123.5 (C-1, C-3), 61.5 (CH_2O), 42.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 37.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.4 (Ar- CH_3) ppm.

2-(7-Isopropyl-1-methyl-3-nitroazulen-4-yl)-ethyl-(5-norbornen-2,3-dicarbonylimino-N-yl)-carbonat (36)

380 mg (1.39 mmol) **35** werden unter Argon in 3 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 420 mg (1.53 mmol) *N*-5-Norbornen-2,3-dicarboximido-chloroformiat (**29**) und 111 μl (1.39 mmol) abs. Pyridin versetzt. Es wird 1 h bei 10-15 °C und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und reinigt durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Tol/EE = 3/1). Ausbeute: 586 mg (1.23 mmol) 88 % eines braunen Harzes.

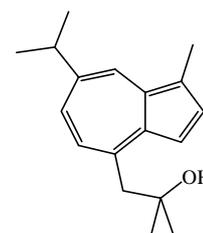


Anal. Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 65.26; H, 5.48; N, 5.85; Gef.: C, 65.22; H, 5.51; N, 6.08; HR-MS: $m/z = 478.17400$ (ber.: $m/z = 478.17401$); $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$; $m/z = 479.17710$ (ber.: $m/z = 479.17737$); $\text{C}_{25}^{13}\text{CH}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 8.52$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, H-8), 8.13 (d, 1H, $^4J_{2,\text{Me}} = 0.9$ Hz, H-2), 7.99 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.9$ Hz, H-6), 7.73 (d, 1H, H-5), 6.05 (m_c , 2H, H-5/6_{norb}), 4.65 (t, 2H, $^3J_{a,b} = 6.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_b\text{OCOO}$), 3.55 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{aCH}_2\text{OCOO}$), 3.49-3.42 (m, 2H, H-1/4_{norb}), 3.33-3.23 (m, 3H, H-2/3_{norb}, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.56 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.58 (dt, 1H, $^2J_{7,7'} = 8.7$, $^3J_{1,7} = ^3J_{1,4} = 1.7$ Hz, H-7_{norb}), 1.53-1.48 (m, 1H, H-

7'), 1.36 (d, 6H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8$ (CON), 150.7 (OCOO), 149.1, 146.0 (C-4, C-7), 140.4 (C-3a oder C-8a), 138.6, 137.7, 135.0 (3 C aus: C-2, C-5, C-6, C-8), 134.6 (C-5/ 6_{norb}), 134.2 (C-3a oder C-8a), 133.9 (C-2, C-5, C-6 oder C-8), 129.7, 124.3 (C-1, C-3), 70.7 ($\underline{\text{CH}_2\text{OCOO}}$), 50.9 (C-7 $_{\text{norb}}$), 44.1 (C-1/ 4_{norb}), 42.5 (C-2/ 3_{norb}), 37.2 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOO}}$), 37.2 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 24.0 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 12.4 (Ar- CH_3) ppm.

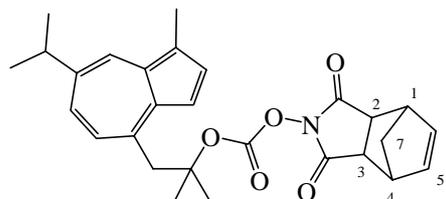
1-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-2-methyl-propan-2-ol (38)

63.0 ml (126 mmol) einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan/Ethylbenzol/THF, verdünnt mit 200 ml abs. Diethylether werden bei -30 °C unter Argon langsam mit einer Lösung von 25.0 g (126 mmol) Guajazulen in 45 ml abs. Diethylether versetzt. Es wird 40 min gerührt und dann bei -30 °C mit 9.30 ml (126 mmol) abs. Aceton versetzt. Nach 10 min wird die Kühlung entfernt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Zur Abtrennung der Base wird 400 ml Diethylether zugegeben, dreimal mit 600 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (Tol/EE = 6/1) liefert 2.11 g (10.7 mmol) 9 % Guajazulen zurück. Ausbeute: 22.8 g (88.9 mmol) 71 % eines blauen Öles (77 % bezogen auf umgesetztes Guajazulen). Anal. Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 84.32; H, 9.44; Gef.: C, 83.92; H, 9.55; IR (Film): $\nu = 3418$ (bs, OH), 3063 (CH_{Arom}), 2960, 2927, 2866 ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 256.18270$ (ber.: $m/z = 256.18271$); $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$; 257.18580 (ber.: $m/z = 257.18607$); $\text{C}_{17}^{13}\text{CH}_{24}\text{O}$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 256.2$ $[\text{M}]^+$ (256.18 ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 8.15$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 1.8$ Hz, H-8), 7.62 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 4.0$ Hz, H-2), 7.45 (dt, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-6), 7.34 (d, 1H, H-3), 7.18 (d, 1H, H-5), 4.49 (s, 1H, OH), 3.26 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 3.08 (qq \approx dsept, 1H, $^3J_{\text{iprop}} = 6.9$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2.61 (s, 3H, Ar- $\underline{\text{CH}_3}$), 1.32, 1.31 (je d, je 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.16 (s, 6H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{OH}$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 145.8$ (C-7), 138.9 (C-4), 138.9 (C-3a oder C-8a), 136.2 (C-2), 135.2 (C-3a oder C-8a), 134.1 (C-6), 132.5 (C-8), 127.1 (C-5), 124.1 (C-1), 113.8 (C-3), 70.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 50.0 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 37.3 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 30.2 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 24.6 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 12.8 (Ar- CH_3) ppm.



1-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-2-methyl-prop-2-yl-(5-norbornen-2,3-dicarbonylimino-N-yl)-carbonat (39)

Eine Lösung von 2.00 g (7.81 mmol) **38** und 625 μl (7.81 mmol) Pyridin in 9 ml abs. THF wird unter Argon bei $10-15$ °C zu einer Lösung von 1.89 g (7.81 mmol) *N*-5-Norbornen-2,3-dicarboximidochloroformiat (**29**) in 12 ml abs. THF getropft. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemp. und 3 h bei 35 °C gerührt. Es wird vom ausgefallenen Pyridinhydrochlorid abfiltriert. Chromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Tol/EE = 6/1). Ausbeute: 1.84 g



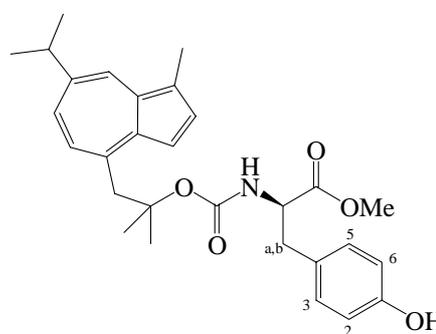
(3.99 mmol) 51 % eines blauen Öles. IR (Film): $\nu = 3063$ (CH_{Arom}), 2959, 2867 ($\text{CH}_{\text{Aliph.}}$), 1782, 1739 (OC=OO, C=ON) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 461.22000$ (ber.: $m/z = 461.22021$); $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_5$; $m/z = 462.22320$ (ber.: $m/z = 462.22357$); $\text{C}_{27}^{13}\text{CH}_{31}\text{NO}_5$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13

MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, 1H, $^4J_{6,8}$ = 2.1 Hz, H-8), 7.66 (dq \approx dd, 1H, $^3J_{2,3}$ = 3.9 Hz, $^4J_{2,Me}$ = 0.6 Hz, H-2), 7.48 (dd, 1H, $^3J_{5,6}$ = 10.7 Hz, H-6), 7.21 (d, 1H, H-3), 7.00 (d, 1H, H-5), 6.19 (m, 2H, H-5/6_{norb}), 3.70 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}}$), 3.44-4.42 (m, 2H, H-1/4_{norb}), 3.29-3.24 (m, 2H, H-2/3_{norb}), 3.08 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}}$ = 6.9 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.66 (d, 3H, Ar- $\underline{\text{CH}_3}$), 1.74 (dt, 1H, $^2J_{7,7'}$ = 8.9 Hz, $^3J_{1,7}$ = $^3J_{4,7}$ = 1.7 Hz, H-7_{norb}), 1.55 (s, 6H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 1.48 (m, 1H, H-7'), 1.36 (d, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, CDCl₃): δ = 169.9 (CON), 150.6 (OCOO), 142.0, 140.3 (C-4, C-7), 139.2 (C-3a oder C-8a), 136.9 (C-2), 136.3 (C-3a oder C-8a), 135.0 (C-6), 134.7 (C-5/6_{norb}), 133.3 (C-8), 126.2 (C-5), 125.3 (C-1), 113.5 (C-3), 90.2 ($\underline{\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}}$), 51.2 (C-7_{norb}), 45.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}}$), 44.7 (C-1/4_{norb}), 43.1 (C-2/3_{norb}), 38.3 ($\underline{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$), 26.4 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 24.7 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 13.0 (Ar- $\underline{\text{CH}_3}$) ppm.

N-(1-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-2-methyl-prop-2-yl-oxycarbonyl-L-tyrosinmethylester (41)

657 mg (3.37 mmol) Tyrosinmethylestern und 1.71 g (3.70 mmol) **39** werden in 20 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 628 μ l (3.69 mmol) DIPEA versetzt. Es wird bei Raumtemp. über Nacht gerührt und um das DMF abzutrennen zwischen Diethylether und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Diethylether/Cy = 3/2). Ausbeute: 1.328 g (2.780 mmol) 83 % eines blauen Harzes. Anal. Ber. für C₂₉H₃₅NO₅: C, 72.93; H, 7.39; N, 2.93;

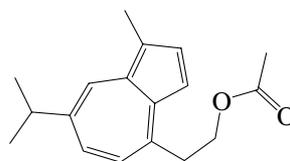
Gef.: C, 73.26; H, 7.72; N, 2.80. HR-MS: m/z = 477.25150 (ber.: m/z = 477.25153); C₂₉H₃₅NO₅; m/z = 478.25470 (ber.: m/z = 478.25488); C₂₈¹³CH₃₅NO₅; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 477.5 [M]⁺ (477.25 ber. für C₂₉H₃₅NO₅); ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 9.26 (s, 1H, OH), 8.16 (d, 1H, $^4J_{6,8}$ = 2.0 Hz, H-8), 7.64 (d, 1H, $^3J_{2,3}$ = 3.7 Hz, H-2), 7.45 (d, 1H, $^3J_{\text{NH,NCH}}$ = 8.0 Hz, NH), 7.39 (dd, 1H, $^3J_{5,6}$ = 10.9 Hz, H-6), 7.36 (d, 1H, H-3), 7.07 (m_c, 2H, 2 H_{ph}), 7.00 (d, 1H, H-5), 6.67 (m_c, 2H, 2 H_{ph}), 4.22 (ddd, 1H, CHN), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.63-3.50 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2}$), 3.10 (sept \approx quint, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}}$ = 6.9 Hz, $\underline{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$), 2.93 (dd, 1H, $^2J_{a,b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{a,\text{CHN}}$ = 5.0 Hz, $\underline{\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}}$), 2.79 (dd, 1H, $^3J_{b,\text{CHN}}$ = 9.6 Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 2.61 (s, 3H, Ar- $\underline{\text{CH}_3}$), 1.36 (s, 3H, $\text{CH}_2(\underline{\text{CH}_3})\text{CH}_3$ '), 1.33 (d, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})\text{CH}_3$ '), 1.33 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\underline{\text{CH}_3}$ '), 1.31 (s, 3H, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\underline{\text{CH}_3}$ ') ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, DMSO-D₆): δ = 172.9 (COOMe), 156.0, 155.6 (OCON, C-1_{ph}), 144.1, 139.3 (C-4, C-7), 139.1 (C-3a oder C-8a), 136.7 (C-2), 135.5 (C-3a oder C-8a), 134.5 (C-6), 132.8 (C-8), 130.0 (C-3/5_{ph}), 127.6, 126.2 (C-4_{ph}, C-5), 124.5 (C-1), 115.0 (C-2/6_{ph}), 113.8 (C-3), 81.4 ($\underline{\text{C}(\text{CH}_3)_2}$), 55.5 (CHN), 51.9 (OMe), 45.2 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}}$), 37.3 ($\underline{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$), 35.8 (Ph- $\underline{\text{CH}_2}$), 27.4, 27.1 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3)_2}$), 24.6 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3)_2}$), 12.8 (Ar- $\underline{\text{CH}_3}$) ppm.



Essigsäure-[2-(7-isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-ethyl]-ester (43)

200 mg (876 μ mol) **26** werden in 3 ml abs. Pyridin gelöst und unter Argon mit 82.8 μ l (876 μ mol) Acetanhydrid versetzt. Man läßt über Nacht bei Raumtemp. rühren, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht dreimal mit ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel

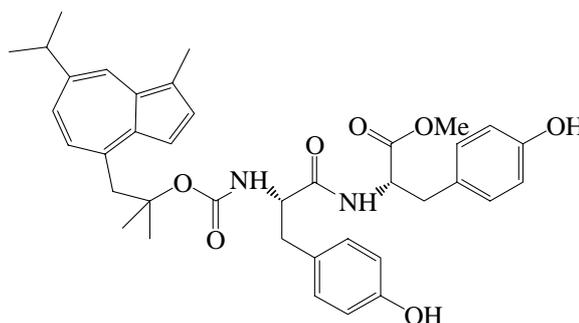
gereinigt (T/EE = 9/1). Ausbeute: 201 mg (74 μmol) 90 % eines blauen Öles. IR (Film): $\nu = 3063$ (CH_{Arom}), 2958, 2926, 2867 (CH_{Aliph}), 1739 ($\text{C}=\text{OO}$) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 270.16220$ (ber.: $m/z = 270.16199$); $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$; $m/z = 271.16550$ (ber.: $m/z = 271.16534$); $\text{C}_{17}^{13}\text{CH}_{22}\text{O}_2$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 270.1$ [M]⁺



(270.16 ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.19$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.65 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.9$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.42 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.30 (d, 1H, H-3), 7.00 (d, 1H, H-5), 4.47 (t, 2H, CH_2OCO), 3.45 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 3.08 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.66 (d, 3H, Ar- CH_3), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.36 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0$ (COO), 143.4, 140.3 (C-4, C-7), 137.4 (C-3a oder C-8a), 136.9 (C-2), 136.3 (C-3a oder C-8a), 135.0 (C-6), 133.5 (C-8), 125.5 (C-1), 124.7 (C-5), 112.4 (C-3), 64.7 (CH_2OAc), 38.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 37.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.0 (OAc), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

***N*-(1-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-2-methyl-prop-2-yl-oxycarbonyl-L-tyrosinyl-L-tyrosinmethylester (45)**

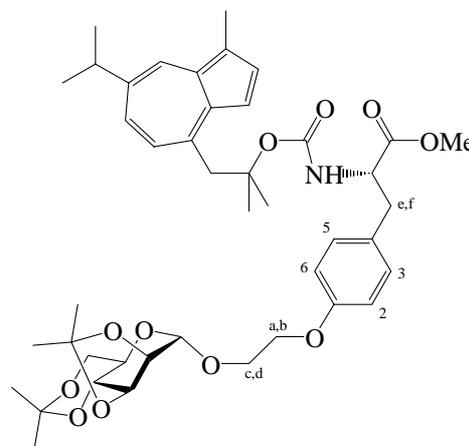
1.29 g (2.77 mmol) **41** und 140 mg (3.33 mmol) Lithiumhydroxid-Hydrat werden in einer THF/Wasser-Mischung (1/1) gelöst und 2 d bei 6-8 °C im Kühlschrank belassen. Es wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Man überschichtet mit Ethylacetat, säuert leicht mit Salzsäure (2 mol/l) an und wäscht mit Wasser neutral. Das so erhaltene Rohprodukt, 1.26 g (3.33 mmol) HBTU und 596 mg (3.05 mmol) L-Thyrosinmethylester werden unter Argon in 15 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 566 μl (3.33 mmol) DIPEA versetzt. Es wird über Nacht gerührt, mit 50 ml Diethylether versetzt und dreimal mit 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cy/EE = 1/1). Ausbeute: 1.24 g (1.94 mmol) 70 % eines blauen, amorphen Feststoffes. EI-MS: $m/z = 640.2$ (640.31 ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$); MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 640.20$ [M]⁺



(640.31 ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.16$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.62 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.9$ Hz, H-2), 7.36 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.8$ Hz, H-6), 7.33 (d, 1H, H-3), 6.95 (d, 1H, H-5), 6.95–6.90 (m, 2H, 2 mal H-3/5_{ph}), 6.82–6.74 (m, 2H, 2 mal H-3/5_{ph}), 6.67–6.60 (m, 4H, H-2/6_{ph}, H-2/6_{ph}), 6.44, 5.21 (je bd, je 1H, 2 x NH), 4.74, 4.35 (je m, je 1H, 2 x NCH), 3.68–3.56 (m, 5H, OCH₃, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.05 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.00–2.80 (m, 4H, 2 mal Ph CH_2), 2.64 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.48, 1.44 (je s, je 3H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.6$ (CON), 171.3 (COOMe), 155.6 (OCON), 155.2 (2 x) (C-1_{ph}, C-1_{ph}), 143.6, (C-4), 140.0 (C-7), 139.2 (C-3a), 136.8 (C-2), 136.0 (C-8a), 134.6 (C-6), 133.2 (C-8), 130.4, 130.3 (C-3/5_{ph}, C-3/5_{ph}), 126.9 (C-4_{ph}, C-4_{ph}), 126.5 (C-5), 125.2 (C-1), 115.7, 115.7 (C-2/6_{ph}, C-2/6_{ph}), 113.9 (C-3), 83.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 55.9 (NCH), 53.5 (NCH), 52.4 (OCH₃), 47.3 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 38.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 37.6, 37.0 (CH_2Ph , CH_2Ph), 27.1, 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 13.0 (Ar- CH_3) ppm.

***N*-(1-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-2-methyl-prop-2-yl-oxycarbonyl)-*O*-(2,3,4,6-*O*-diisopropyliden- α -D-mannopyranosyloxyethoxy)-tyrosinmethylester (47)**

93.1 mg (195 μ mol) **41** und 177 mg (390 μ mol) 2,3,4,6-*O*-Diisopropyliden-2-bromethyl- α -D-mannopyranosid (**46**) werden in 5 ml abs. DMF gelöst und mit 108 mg (780 μ mol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt, das DMF durch Ausschütteln zwischen Ether und ges. NaCl-Lösung entfernt, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/EE = 2/1). Ausbeute: 120 mg (157 μ mol) 81 % eines blauen Harzes. Diese Ausbeute konnte nur einmalig erreicht werden. Bei anderen Versuchen lag die Ausbeute zwischen 30 und 40 %.

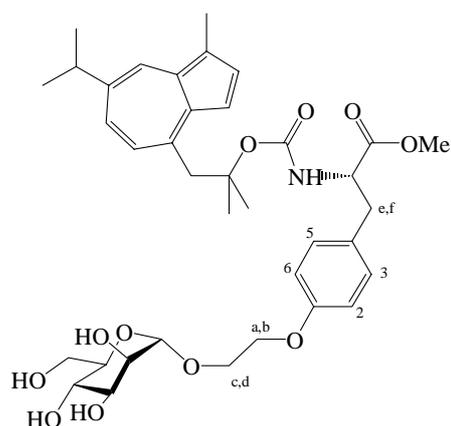


IR (Film): ν = 3446.9 (NH), 2956, 2931, 2872 (CH_{Aliph.}), 1744, 1717 (COOMe, OCON) cm⁻¹; MALDI-TOF-MS: m/z = 763.7 [M]⁺ (763.39 ber. für C₄₃H₅₇NO₁₁). ¹H-NMR (500.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.17 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.62 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.9 Hz, H-2), 7.43 (d, 1H, ³J_{CHN,NH} = 8.1Hz, NH), 7.39 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.9 Hz, H-6), 7.36 (d, 1H, H-3), 7.18 (m, 2H, H-3/5_{ph}), 7.03 (d, 1H, H-5), 6.82 (m, 2H, H-2/6_{ph}), 5.11 (d_{≈s}, 1H, H-1_{man}), 4.25 (ddd, 1H, ³J_{e,CHN} = 5.2 Hz, ³J_{f,CHN} = 10.0 Hz, NCH), 4.14 (d, 1H, ³J_{2,3} = 5.7 Hz, H-2_{man}), 4.05 (ddd, 1H, ²J_{a,b} = 10.9 Hz, ³J_{a,c} = 3.0 Hz, ³J_{a,d} = 6.3 Hz, PhOCH_aH_bCH_cH_dOC-1_{man}), 3.98 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 7.9 Hz, H-3_{man}), 3.99 (m_c, 1H, ³J_{b,d} = 3.0 Hz, PhOCH_aH_bCH_cH_dOC-1_{man}), 3.89 (ddd, 1H, ²J_{c,d} = 11.4 Hz, ³J_{b,c} = 5.9 Hz, PhOCH_aH_bCH_cH_dOC-1_{man}), 3.80–3.74 (m, 2H, ²J_{6,6'} = 10.5 Hz, H-6_{man}, PhOCH_aH_bCH_cH_dOC-1_{man}), 3.73–3.65 (m, 5H H-6'_{man}, H-4_{man}, OCH₃), 3.61 (s, 2H, CH₂C(CH₃)₂O), 3.51 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 10.2 Hz, ³J_{5,6} = 5.7 Hz, ³J_{5,6'} = 10.3 Hz, H-5_{man}), 3.09 (qq_{≈sept}, 1H, ³J_{CH,CH3} = ³J_{CH,CH3'} = 6.9, CH(CH₃)₂), 2.98 (dd, 1H, ²J_{e,f} = 13.9, PhCH_eH_f), 2.84 (dd, 1H, PhCH_eH_f), 2.61 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.44, 1.45, (je s, je 3H, C(CH₃)(CH₃')(OC-2)OC-3, C(CH₃)(CH₃')(OC-4)OC-6), 1.36 (CH₂C(CH₃)(CH₃')O), 1.33, 1.33 (je d, je 3H, CH(CH₃)₂), 1.31 (C(CH₃)(CH₃')(OC-4)OC-6), 1.27, 1.27 (je s, je 3H, CH₂C(CH₃)(CH₃')O, C(CH₃)(CH₃')(OC-2)OC-3) ppm; ¹³C-NMR (125.76 MHz, DMSO-D₆): δ = 172.7 (COOMe), 157.0 (C-1_{ph}), 155.5 (OCON), 144.1, 139.2, 139.0 (C-4, C-7 und (C-3a oder C-8a)), 136.6 (C-2), 135.5 (C-3a oder C-8a), 134.4 (C-6), 132.7 (C-8), 130.1 (C-3/5_{ph}), 129.5 (C-4_{ph}), 126.3 (C-5), 124.5 (C-1), 114.1 (C-2/6_{ph}), 113.8 (C-3), 108.6 (C(CH₃)₂(OC-2_{man})OC-3_{man}), 99.0 (C(CH₃)₂(OC-4_{man})OC-6_{man}), 97.0 (C-1_{man}), 81.3 (CH₂C(CH₃)₂), 75.4 (C-2_{man}), 74.2 (C-3_{man}), 72.2 (C-4_{man}), 66.6 (PhOCH₂CH₂OC-1_{man}), 65.4 (PhOCH₂CH₂OC-1_{man}), 61.2 (C-6_{man}), 61.0 (C-5_{man}), 55.3 (CHN), 51.8 (OMe), 45.3 (CH₂C(CH₃)₂O), 37.3 (CH(CH₃)₂), 35.6 (PhCH₂), 29.0 (C(CH₃)(CH₃')(OC-4_{man})OC-6_{man}), 27.9 (C(CH₃)(CH₃')(OC-2_{man})OC-3_{man}), 27.3, 26.9 (CH₂C(CH₃)(CH₃)O), 26.1 (C(CH₃)(CH₃')(OC-2_{man})OC-3_{man}), 24.6, 24.5 (CH(CH₃)(CH₃')), 18.8 (C(CH₃)(CH₃')(OC-4_{man})OC-6_{man}), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.

***N*-(1-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-2-methyl-prop-2-yl-oxycarbonyl)-*O*-(α -D-mannopyranosyloxyethoxy)-tyrosinmethylester (48)**

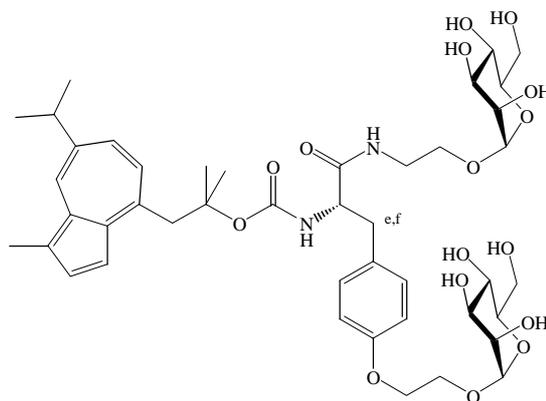
378 mg (495 μ mol) **47** und 497 μ l (4.96 mmol) DTP werden in 5 ml abs. DCM gelöst und mit 11.5 mg (50 μ mol) Camphersulfonsäure versetzt. Es wird 2 d bei Raumtemp. gerührt, 34.0 μ l (200 μ mol) DIPEA zugeben und das DMF durch Ausschütteln zwischen Ethylacetat und

ges. NaCl-Lösung entfernt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet. Ausbeute: 312 mg (456 μmol) 92 % eines blauen Harzes. ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.21 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.63 (d, 1H, ³J_{2,3} = 4.0 Hz, H-2), 7.42 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.9 Hz, H-6), 7.33 (d, 1H, H-3), 7.14 (d, 2H, H-3/5_{ph}), 7.06 (d, 1H, H-5), 6.83 (d, 2H, H-2/6_{ph}), 4.88–4.87 (m, 1H, H-1_{man} + H₂O), 4.45 (dd, 1H, ³J_{e,CHN} = 5.4 Hz, NCH), 4.09 – 3.97 (m, 3H, PhOCH_aH_bCH_cH_dOC-1_{man}), 3.87–3.84 (m, 2H, ³J_{2,3} = 4.0 Hz, H-2_{man}, ²J_{6,6'} = 11.7 Hz, H-6_{man}), 3.80–3.73 [m, 6H, (3.77: dd, 1H, H-6'_{man}, 3.76: s, 3H, OMe), H-3_{man}, PhOCH_aH_bCH_cH_dOC-1_{man}], 3.69 (t, 1H, ³J_{3,4} = 9.6 Hz, ³J_{4,5} = 9.6 Hz, H-4_{man}), 3.67 (s, 2H, CH₂(CH₃)₂O), 3.65 (ddd, 1H, ³J_{5,6} = 2.2 Hz, ³J_{5,6'} = 5.3 Hz, H-5_{man}), 3.11 (qq≈sept, 1H, ³J_{CH,CH₃} = ³J_{CH,CH₃'} = 6.9 Hz, CH(CH₃)CH₃'), 3.11 (dd, 1H, ²J_{e,f} = 13.9 Hz, PhCH_eH_f), 2.90 (dd, 1H, ³J_{f,CHN} = 9.1 Hz, PhCH_eH_f), 2.66 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₂C(CH₃)(CH₃'O), 1.40, 1.40 (je d, je 3H, CH(CH₃)CH₃'), 1.44 (s, 3H, CH₂C(CH₃)(CH₃'O) ppm; ¹³C-NMR (125.76 MHz, CD₃OD): δ = 174.3 (COOMe), 159.1 (C-1_{ph}), 157.7 (OCON), 145.1, 140.9, 140.8 (C-4, C-7 und (C-3a oder C-8a)), 137.7 (C-2), 137.4 (C-3a oder C-8a), 135.5 (C-6), 133.6 (C-8), 131.3 (C-3/5_{ph}), 130.5 (C-4_{ph}), 127.6 (C-1), 126.1 (C-5), 115.6 (C-2/6_{ph}), 114.8 (C-3), 101.8 (C-1_{man}), 83.9 (CH₂C(CH₃)₂), 74.6 (C-5_{man}), 72.5 (C-2_{man}), 72.1 (C-3_{man}), 68.5 (C-4_{man}), 68.3 (PhOCH₂CH₂OC-1_{man}), 67.1 (PhOCH₂CH₂OC-1_{man}), 62.8 (C-6_{man}), 56.6 (CHN), 52.7 (OMe), 47.3 (CH₂C(CH₃)₂O), 39.3 (CH(CH₃)₂), 37.9 (PhCH₂), 28.0, 27.6 (CH₂C(CH₃)(CH₃'O), 25.2, (CH(CH₃)₂), 13.0 (Ar-CH₃) ppm.



***N*-(1-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-2-methyl-prop-2-yl-oxycarbonyl)-*O*-(α-D-mannopyranosyloxy)tyrosin-(2-(α-D-mannopyranosyloxy)-ethyl)-ester (49)**

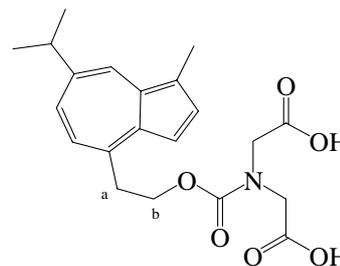
63 mg (92 μmol) **48** werden in einer THF/Wasser-Mischung (1:1) gelöst und bei 0 °C mit 7.7 mg (0.18 mmol) Lithiumhydroxid-Hydrat versetzt. Es wird 2 d bei 0 °C gerührt, mit Ionenaustauscher (Amberlite® IR-120) versetzt und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand unter Argon in 2 ml abs. DMF gelöst und mit 24.7 mg (111 μmol) 2-Aminoethyl-α-D-mannopyranosid (**30**), 38.3 mg (101 μmol) HBTU sowie 18.8 μl (111 μmol) DIPEA versetzt. Es wird 6 h bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH = 3/1). Ausbeute 73 mg (83 μmol) 91 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 874.26 [M]⁺ (ber: *m/z* = 874.41), *m/z* = 897.27 [M+Na]⁺ (ber: *m/z* = 897.40); MALDI-TOF-MS (CCA): *m/z* = 897.3 [M+Na]⁺ (ber: *m/z* = 897.40); ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.24 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.65 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.9 Hz, H-2), 7.46 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 11.0 Hz, H-6), 7.35 (d,



1H, H-3), 7.15 (d, 2H, H-3/5_{ph}), 7.08 (d, 1H, H-5), 6.78 (d, 2H, H-2/6_{ph}), 4.86, 4.77 (je d, je 1H, H-1_{man1}, H-1_{man2}), 4.35 (dd, 1H, ³J_{e,CHN} = 6.1 Hz, ³J_{f,CHN} = 8.8 Hz, NCH), 4.11 – 3.61 (m, 22H, H-2_{man1}, H-2_{man2}, H-3_{man1}, H-3_{man2}, H-4_{man1}, H-4_{man2}, H-5_{man1}, H-5_{man2}, H-6_{man1}, H-6_{man2}, H-6'_{man1}, H-6'_{man2}, NCH₂CH₂O, OCH₂CH₂O, AzCH₂), 3.14 (qq≈sept, 1H, ³J_{CH,CH3} = ³J_{CH,CH3'} = 6.9 Hz, CH(CH₃)CH₃'), 3.07 (dd, 1H, ²J_{e,f} = 13.9 Hz, PhCH_eH_f), 2.83 (dd, 1H, PhCH_eH_f), 2.68 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₂C(CH₃)(CH₃'O)), 1.42, 1.42 (je d, je 3H, CH(CH₃)CH₃'), 1.38 (s, 3H, CH₂C(CH₃)(CH₃'O)) ppm; ¹³C-NMR (125.76 MHz, CD₃OD): δ = 174.4 (CON), 159.1 (C-1_{ph}), 157.5 (OCON), 145.1, 141.0, 140.8 (C-4, C-7 und (C-3a oder C-8a)), 137.7 (C-2), 137.4 (C-3a oder C-8a), 135.5 (C-6), 133.6 (C-8), 131.5 (C-3/5_{ph}), 130.7 (C-4_{ph}), 127.7 (C-1), 126.1 (C-5), 115.6 (C-2/6_{ph}), 114.9 (C-3), 101.8, 101.6 (C-1_{man1}, C-1_{man2}), 83.9 (CH₂C(CH₃)₂), 74.7, 74.6 (C-5_{man1}, C-5_{man2}), 72.6, 72.5 (C-2_{man1}, C-2_{man2}), 72.1, 72.0 (C-3_{man1}, C-3_{man2}), 68.6, 68.5 (C-4_{man1}, C-4_{man2}), 68.4 (PhOCH₂CH₂OC-1_{man1}), 67.2 (2x) (PhOCH₂CH₂OC-1_{man1}, C-1_{man2}OCH₂CH₂NH), 62.9, 62.8 (C-6_{man1}, C-6_{man2}), 57.6 (CHN), 47.8 (CH₂C(CH₃)₂O), 40.2 (C-1_{man2}OCH₂CH₂NH), 39.3 (CH(CH₃)₂), 38.8 (PhCH₂), 27.9, 27.3 (CH₂C(CH₃)(CH₃'O)), 25.2, (CH(CH₃)₂), 13.0 (Ar-CH₃) ppm.

***N*-(2-(7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl))-ethoxycarbonyl-iminodiessigsäure (51)**

I.) 985 mg (2.37 mmol) **53** werden in 4ml THF gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung von 249 mg (5.93 mmol) Lithiumhydroxid-Hydrat in 4 ml demin. Wasser versetzt. Es wird 5 h bei dieser Temperatur gerührt, und anschließend 2 d bei 6-8 °C im Kühlschrank aufbewahrt. Zur Aufarbeitung wird demin. Wasser hinzu gegeben und dreimal mit Ethylacetat gewaschen. Es wird mit Ethylacetat überschichtet, mit Salzsäure (2 mol/l) angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Man wäscht mit ges. NaCl-Lösung neutral, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Ausbeute: 855 mg (2.21 mmol) 93 % eines blauen Feststoffes.



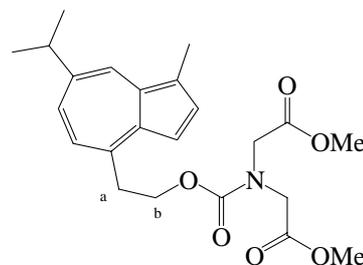
II.) 369 mg (1.00 mmol) **27** und 133 mg (1.00 mmol) Iminodiessigsäure werden in 10 ml einer Mischung aus THF und Wasser (1:1) gelöst und bei Raumtemp. mit 277 mg (3.30 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Es wird über Nacht gerührt, mit halbges. NaCl-Lösung verdünnt und dreimal mit Ethylacetat gewaschen. Man überschichtet mit Ethylacetat, und säuert mit Salzsäure (2 mol/l) an. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel wird im Vakuum. Ausbeute: 365 mg (942 μmol) 94 % eines blauen Feststoffes.

Smp.: 126 °C; IR (KBr): ν = 3600-2400 (bs, OH), 2958 (CH_{Aliph.}), 1707 (COO) cm⁻¹; HR-MS: *m/z* = 387.16820 (ber.: *m/z* = 387.16818); C₂₁H₂₅NO₆; *m/z* = 388.17220 (ber.: *m/z* = 388.17154); C₂₀¹³CH₂₅NO₆; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 387.6 [M]⁺ (ber: *m/z* = 387.17); ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.19 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 1.9 Hz, H-8), 7.66 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.9 Hz, H-2), 7.50 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.34 (d, 1H, H-3), 7.05 (d, 1H, H-5), 4.34 (t, 2H, ³J_{a,b} = 6.7 Hz, CH_{2a}CH_{2b}OCON), 3.96, 3.89 (je s, je 2H, 2 x NCH₂COO), 3.55–3.25 (m, 4H, CH_{2a}CH_{2b}OCON, 2 x COOH, H₂O), 3.10 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.61 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.32 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, DMSO-D₆): δ = 170.9, 170.9 (2 mal COOH), 155.9 (OCON), 143.9 (C-4), 140.0 (C-7), 137.1

(C-3a oder C-8a), 136.9 (C-2), 135.8 (C-3a oder C-8a), 135.1 (C-6), 133.3 (C-8), 125.0 (C-1), 124.9 (C-5), 112.5 (C-3), 65.8 ($\underline{\text{CH}_2\text{OCON}}$), 49.3, 49.0 (2 x NCH_2COO), 37.4 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 36.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCON}}$), 24.6 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 12.8 (Ar- CH_3) ppm.

***N*-(2-(7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl))-ethoxycarbonyl-iminodiessigsäuredimethylester (53)**

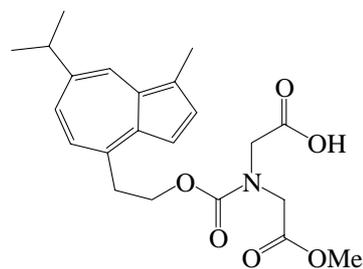
844 mg (4.27 mmol) Iminodiessigsäure-dimethylesterhydrochlorid werden unter Zugabe von 1.60 ml (9.40 mmol) DIPEA in 40 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C unter Argon mit 1.74 g (4.70 mmol) **27** versetzt. Es wird 4 d bei Raumtemp. gerührt, vom Feststoff abfiltriert, mit Ether verdünnt, und dreimal mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, am



Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/EE = 3/1). Ausbeute: 1.50 g (3.61 mmol) 85 % eines blauen Sirups. Anal. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 66.49; H, 7.04; N, 3.37; Gef.: C, 66.89; H, 7.45; N, 3.47; IR: 2957 (CH_{aliph}), 1752 (COO), 1709 (OCON) cm^{-1} ; HR-MS: $m/z = 415.19920$ (ber.: $m/z = 415.19949$); $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_6$; $m/z = 416.20280$ (ber.: $m/z = 416.20285$); $\text{C}_{22}^{13}\text{CH}_{29}\text{NO}_6$; $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 8.20$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 1.9$ Hz, H-8), 7.66 (dq \approx dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.9$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.47 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.33 (m, 1H, H-3), 7.03 (d, 1H, H-5), 4.36 (t, 2H, $^3J_{a,b} = 7.0$ Hz, $\text{CH}_{a2}\text{CH}_{b2}\text{OCON}$), 4.07, 3.99 (je s, je 2H, je NCH_2COO), 3.64, 3.58 (je s, je 3H, je OMe), 3.38 (t, 2H, $\text{CH}_{a2}\text{CH}_{b2}\text{OCON}$), 3.10 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2.62 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.32 (d, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.48 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8, 169.7$ (2 mal COOMe), 155.5 (OCON), 144.0 (C-4), 139.9 (C-7), 137.2 (C-3a oder C-8a), 136.9 (C-2), 135.8 (C-3a oder C-8a), 135.0 (C-6), 133.2 (C-8), 124.9 (C-1), 124.8 (C-5), 112.5 (C-3), 66.1 ($\underline{\text{CH}_2\text{OCON}}$), 51.8 (2x) (2 x COOCH_3), 49.0, 48.8 (2 x NCH_2COO), 37.4 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 36.7 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCON}}$), 24.5 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 12.7 (Ar- CH_3) ppm.

***N*-(2-(7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl))-ethoxycarbonyl-iminodiessigsäuremonomethylester (54)**

I.) 835 mg (2.16 mmol) **51** werden in 60 ml abs. Diethylether gelöst und bei 0 °C unter Argon mit einer Lösung von 445 mg (2.16 mmol) DCC in 7 ml abs. Diethylether versetzt. Es wird 1.5 h bei dieser Temperatur und weitere 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 2.0 ml abs. Methanol sowie 550 μl (3.23 mmol) DIPEA versetzt. Man läßt über Nacht rühren, filtriert vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Über eine kurze Säule wird die Substanz an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH = 9/1). Ausbeute: 425 mg (1.06 mmol) 49 % eines blauen Harzes.



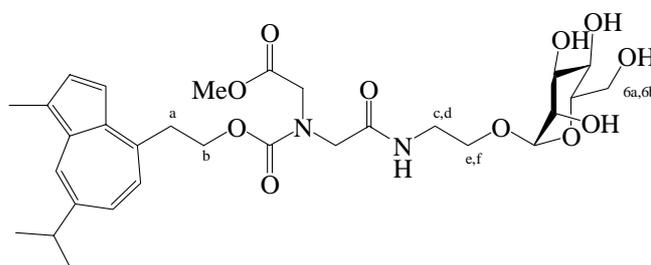
II.) 2.28 g (5.89 mmol) **51** werden in 25 ml abs. Pyridin gelöst und unter Argon durch langsames Zutropfen bei -20 °C mit 3.78 ml (7.66 mmol) einer 20 %igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird noch 1 h bei dieser Temperatur gerührt und mit 23.9 ml (589 mmol) abs. Methanol versetzt. Man läßt über Nacht bei

Raumtemp. rühren. Das Pyridin wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in halbges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat gewaschen. Es wird mit Ethylacetat überschichtet, und mit Salzsäure (2 mol/l) angesäuert. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Ausbeute: 1.97 g (4.90 mmol) 83 % eines blauen Harzes.

IR (Film): $\nu = 3063$ (CH_{Arom}), 2957, 2926, 2864 (CH_{Aliph.}), 1751 (COOMe), 1708 (COOH, OCON) cm⁻¹; HR-MS: $m/z = 401.18370$ (ber.: $m/z = 401.18384$); C₂₂H₂₇NO₆; $m/z = 402.18770$ (ber.: $m/z = 402.18719$); C₂₁¹³CH₂₇NO₆; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 401.0$ [M]⁺ (401.18 ber. für C₂₂H₂₇NO₆); NMR-spektroskopische Analyse: Die Substanz zeigt bezüglich der CN-Bindung der Urethanfunktion Rotationsisomerie. Die NMR-Spektren zeigen somit das Gemisch zweier Isomere (Isomer + Isomer'); ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 8.19$ (d, 2H, ⁴J_{6,8} = ⁴J_{6',8'} = 1.9 Hz, H-8, H-8'), 7.66 (d, 2H, ³J_{2,3} = ³J_{2',3'} = 3.8 Hz, H-2, H-2'), 7.51 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.47 (dd, 1H, ³J_{5',6'} = 10.7 Hz, H-6'), 7.34 (d, 1H, H-3), 7.32 (d, 1H, H-3'), 7.06 (d, 1H, H-5), 7.04 (d, 1H, H-5'), 4.33 (t, 4H, ³J_{CH₂,CH₂} = 6.67 Hz, CH₂OCON, CH₂OCON'), 4.06-3.85 (m, 8H, NCH₂COOMe, NCH₂COOMe', NCH₂COOH, NCH₂COOH'), 3.63, 3.57 (je s, je 3H, OMe, OMe'), 3.37 (t, 4H, CH₂CH₂OCON, CH₂CH₂OCON'), 3.17-3.03 (m, 2H, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 2.61 (s, 6H, Ar-CH₃, Ar-CH₃'), 1.32 (d, 12H, ³J_{isopropyl} = ³J_{isopropyl'} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂ CH(CH₃)₂') ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 171.1$ (2x), 170.0, 169.9 (COOMe, COOMe', COOH, COOH'), 155.7, 155.4 (OCON, OCON'), 144.1, 143.9 (C-4, C-4'), 139.9, 139.9 (C-7, C-7'), 137.1, 137.1 (2 C von: C-3a, C-3a', C-8a, C-8a'), 136.8 (2x) (C-2, C-2'), 135.8 (2 C von: C-3a, C-3a', C-8a, C-8a'), 135.1, 135.0 (C-6, C-6'), 133.2 (C-8, C-8'), 125.0 (C-5), 124.9 (3x) (C-5', C-1, C-1'), 112.5 (C-3, C-3'), 65.8 (CH₂OCON, CH₂OCON'), 51.8 (OMe, OMe'), 49.5, 49.4, 49.2, 48.7 (2 mal NCH₂COO, 2 mal NCH₂COO'), 37.4 (CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 36.9, 36.7 (CH₂CH₂OCON, CH₂CH₂OCON'), 24.6 (CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 12.8 (Ar-CH₃, Ar-CH₃') ppm.

***N*-(2-{7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl}-ethoxycarbonyl)-*N*-({2-[α -D-mannopyranosyloxy]-ethyl}-carbamylmethylene)-glycinmethylester (55)**

142 mg (637 μ mol) 2-Aminoethyl- α -D-mannopyranosid (**30**), 213 mg (531 μ mol) **54** und 275 mg (637 μ mol) HBTU werden unter Argon in 10 ml abs. DMF gelöst. Es werden bei 0 °C 108 μ l (637 μ mol) DIPEA hinzu gegeben und man läßt 3 h bei 0 °C rühren und lagert über Nacht im Kühlschrank bei 6–8 °C ein.

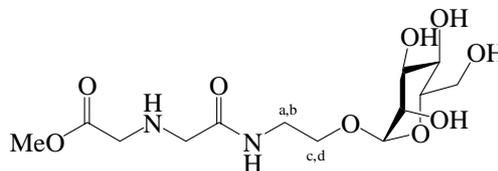


Die Reaktionsmischung wird in einen Scheidetrichter gegeben, mit ca. 40 ml Ethylacetat sowie ca. 40 ml ges. NaCl-Lösung vermischt. Die Phasen werden getrennt, und die wäßrige noch dreimal mit je 10 ml Ethylacetat gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird mit 40 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wäßrige Phase wie oben noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE/ MeOH = 4/1) an Kieselgel gereinigt. Ausbeute: 263 mg (434 μ mol) 82 % eines blauen amorphen Feststoffes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 606.2$

[M]⁺ (606.28 ber. für C₃₀H₄₂N₂O₁₁); NMR-spektroskopische Analyse: Die Substanz zeigt bezüglich der CN-Bindung der Urethanfunktion Rotationsisomerie. Die NMR-Spektren zeigen somit das Gemisch zweier Isomere (Isomer + Isomer'); ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.23 (d, 2H, ⁴J_{6,8} = ⁴J_{6',8'} = 2.0 Hz, H-8, H-8'), 7.67–7.65 (m, 2H, H-2, H-2'), 7.51 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.49 (dd, 1H, ³J_{5',6'} = 10.7 Hz, H-6'), 7.33 (d, 0.4H (langsame Relaxation), ³J_{2,3} = 4.0 Hz, H-3), 7.32 (d, 1H, ³J_{2',3'} = 4.0 Hz, H-3'), 7.06 (d, 1H, H-5), 7.05 (d, 1H, H-5'), 4.80 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.8 Hz, H-1_{man}), 4.74 (d, 1H, ³J_{1',2'} = 1.8 Hz, H-1'_{man}), 4.52 (t, 2H, ³J_{a,b} = 6.7 Hz, CH_{2a}CH_{2b}OCON), 4.51 (t, 2H, ³J_{a',b'} = 6.7 Hz, CH_{2a}CH_{2b}OCON'), 4.16–4.08 (m, 2H, 2 H von: NCH₂COO, NCH₂COO', NCH₂CON, NCH₂CON'), 4.00–3.94 (m, 4H, 4 H von: NCH₂COO, NCH₂COO', NCH₂CON, NCH₂CON'), 3.91 (s, 2H, 2 H von: NCH₂COO, NCH₂COO', NCH₂CON, NCH₂CON'), 3.88–3.83 (m, 4H, H-2_{man}, H-2'_{man}, H-6a_{man}, H-6a'_{man}), 3.82–3.78 (m, 4H, OMe, C-1_{man}OCH_cH), 3.76–3.69 (m, 5H, H-3_{man}, H-3'_{man}, H-6b_{man}, H-6b'_{man}, C-1_{man}OCH_cH'), 3.66 (s, 3H, OMe'), 3.63 (dd≈t, 2H, ³J_{3,4} = ³J_{3',4'} = ³J_{4,5} = ³J_{4',5'} = 9.6 Hz, H-4_{man}, H-4'_{man}), 3.58–3.51 (m, 3H, H-5_{man}, H-5'_{man}, C-1_{man}OCHH_f), 3.50–3.38 (m, 8H) und 3.34–3.29 (m, 1H) (CH_{2a}CH_{2b}OCON, CH_{2a}CH_{2b}OCON', C-1_{man}OCH₂CH_cH, C-1_{man}OCH₂CH_cH', C-1_{man}OCH₂CHH_d, C-1_{man}OCH₂CHH_d', C-1_{man}OCHH_f), 3.12 (sept, 2H, ³J_{isopropyl} = ³J_{isopropyl'} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 2.67 (s, 6H, Ar-CH₃, Ar-CH₃'), 1.40 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 1.40 (d, 6H, CH(CH₃)₂') ppm; ¹³C-NMR (125.76 MHz, CD₃OD): δ = 172.8, 172.4, 171.6 (2x), (CONH, CONH', COOMe, COOMe'), 155.8 (2x) (OCON, OCON'), 144.8, 144.7 (C-4, C-4'), 141.4, 141.4 (C-7, C-7'), 139.0, 138.8 (2 C von: C-3a, C-3a', C-8a, C-8a'), 137.9, 137.9 (C-2, C-2'), 137.7, 137.7 (2 C von: C-3a, C-3a', C-8a, C-8a'), 136.1, 136.0 (C-6, C-6'), 134.0, 133.9 (C-8, C-8'), 126.4 (C-1), 125.8 (C-5), 125.6 (2x) (C-1', C-5'), 113.4 (C-3, C-3'), 101.6 (C-1_{man}, C-1'_{man}), 74.7 (2x) (C-5_{man}, C-5'_{man}), 72.5 (2x) (C-3_{man}, C-3'_{man}), 72.0, 72.0 (C-2_{man}, C-2'_{man}), 68.7, 68.6 (C-4_{man}, C-4'_{man}), 68.0, 67.9 (CH₂OCON, CH₂OCON'), 67.0 (2x) (C-1_{man}OCH₂, C-1'_{man}OCH₂), 62.9 (C-6_{man}, C-6'_{man}), 53.1 (2x) (2 C aus: NCH₂COO, NCH₂COO', NCH₂CON, NCH₂CON'), 53.0, 52.9 (OMe, OMe'), 51.6, 51.0 (2 C aus: NCH₂COO, NCH₂COO', NCH₂CON, NCH₂CON'), 40.3, 40.2 (C-1_{man}OCH₂CH₂, C-1'_{man}OCH₂CH₂), 39.4 (CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 38.2, 38.0 (CH₂CH₂OCON, CH₂CH₂OCON'), 25.1 (2x) (CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 12.9 (2x) (Ar-CH₃, Ar-CH₃') ppm.

N-({2-[α-D-Mannopyranosyloxy]-ethyl}-carbamoylmethylenyl)-glycin-methylester (56)

60 mg (99 μmol) **55** werden unter Argon in 2 ml abs. DMF gelöst und bei –50 °C mit einer Lösung von 13.1 μl (109 μmol) TNM in 300 μl abs. MeOH versetzt. Es wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und mit 152 μl (1.48 mmol) Thiophenol

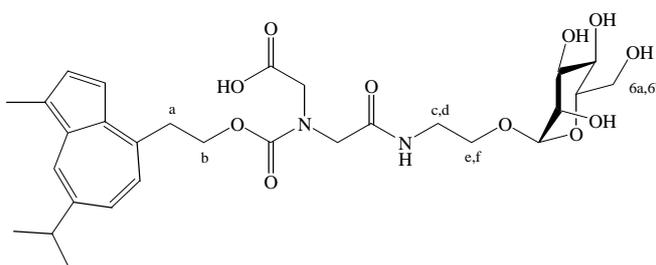


sowie 54.6 μl (396 μmol) TEA versetzt. Es werden weitere 2 h bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (25 °C im Ölpumpenvakuum). Der Rückstand wird in Wasser gelöst und zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Das Wasser wird durch Gefriertrocknung entfernt, der Rückstand in MeOH aufgenommen, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel (EE/MeOH/Wasser = 10/10/1). Ausbeute: 20.1 mg (57.0 μmol) 58 % eines farblosen Harzes. MALDI-TOF-MS (DHB): *m/z* = 375.2 [M+Na]⁺, 391.1 [M+K]⁺ (352.15 ber. für C₁₃H₂₄N₂O₉); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): 4.82 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.7 Hz, H-1), 3.88 (dd, 1H, ²J_{6,6'} = 11.7 Hz, ³J_{5,6} = 2.3 Hz, H-6), 3.85 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.5 Hz, H-2),

3.85–3.79 (m, 1H, OCH_cHCH₂NH), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.76–3.70 (m, 2H, H-3, H-6'), 3.64 (dd≈t, 1H, ³J_{3,4} = 9.6 Hz, ³J_{4,5} = 9.9 Hz, H-4), 3.64–3.45 (m, 5H, H-5, OCHH₆CH₂NH, OCH₂CH_aHNH, OCH₂CHH_bNH), 3.48 (s, 2H, NHCH₂COO oder NHCH₂CON), 3.34 (s, 2H, NHCH₂COO oder NHCH₂CON) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, CD₃OD): δ = 174.1, 174.1 (COO, CON), 101.6 (C-1), 74.8, 72.5, 72.0, 68.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 67.1 (C-6), 62.9 (OCH₂CH₂NH), 52.4 (NHCH₂COO oder NHCH₂CON), 52.3 (OMe), 50.9 (NHCH₂COO oder NHCH₂CON), 39.9 (OCH₂CH₂NH) ppm.

***N*-(2-{7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl}-ethoxycarbonyl)-*N*-({2-[α-D-mannopyranosyloxy]-ethyl}-carbamoylethylmethylene)-glycin (57)**

122 mg (201 μmol) **55** werden in 3.5 ml einer Mischung aus THF und Wasser (1:1) gelöst und bei 0 °C mit 11.0 mg (261 μmol) Lithiumhydroxid-Hydrat versetzt. Es wird 5 h bei dieser Temperatur gerührt und über Nacht bei 6–8 °C im Kühlschrank eingelagert. Es werden 20 ml Wasser hinzugegeben

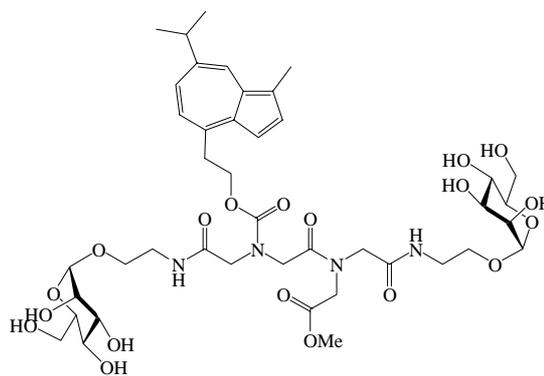


und mit 20 ml Ethylacetat gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit 20 ml Ethylacetat überschichtet und mit Salzsäure (2 mol/l) angesäuert. Die Phasen werden getrennt und aus der wäßrigen dreimal mit je 10 ml Ethylacetat die Produktreste zurückgewonnen. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen. Hierbei müssen jeweils die Produktreste durch dreimaliges Extrahieren der wäßrigen Phase zurück gewonnen werden. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausbeute: 93.0 mg (157 μmol) 78 % eines blauen amorphen Feststoffes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 592.3 [M]⁺ (592.26 ber. für C₂₉H₄₀N₂O₁₁); NMR-spektroskopische Analyse: Die Substanz zeigt bezüglich der CN-Bindung der Urethanfunktion Rotationsisomerie. Die NMR-Spektren zeigen somit das Gemisch zweier Isomere (Isomer + Isomer'). ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.23 (d, 2H, ⁴J_{6,8} = ⁴J_{6',8'} = 2.0 Hz, H-8, H-8'), 7.67 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.7 Hz, H-2), 7.67 (d, 1H, ³J_{2',3'} = 3.7 Hz, H-2'), 7.52 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.52 (dd, 1H, ³J_{5',6'} = 10.7 Hz, H-6'), 7.34 (d, 1H, H-3), 7.34 (d, 1H, H-3'), 7.09 (d, 1H, H-5), 7.08 (d, 1H, H-5'), 4.79 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.8 Hz, H-1_{man}), 4.73 (d, 1H, ³J_{1',2'} = 1.8 Hz, H-1'_{man}), 4.53 (t, 2H, ³J_{a,b} = 6.7 Hz, CH_{2a}CH_{2b}OCON), 4.52 (t, 2H, ³J_{a',b'} = 6.7 Hz, CH_{2a}CH_{2b}OCON'), 4.14–3.88 (m, 8H, NCH₂COO, NCH₂COO', NCH₂CON, NCH₂CON'), 3.88–3.78 (m, 5H, H-2_{man}, H-2'_{man}, H-6_{man}, H-6'_{man}, C-1_{man}OCH_cH), 3.78–3.69 (m, 5H, H-3_{man}, H-3'_{man}, H-6_{man}, H-6'_{man}, C-1_{man}OCH_eH'), 3.63 (dd≈t, 2H, ³J_{3,4} = ³J_{3',4'} = ³J_{4,5} = ³J_{4',5'} = 9.6 Hz, H-4_{man}, H-4'_{man}), 3.58–3.28 (m, 12H, H-5_{man}, H-5'_{man}, C-1_{man}OCHH_f, C-1_{man}OCHH_f', CH_{2a}CH_{2b}OCON, CH_{2a}CH_{2b}OCON', C-1_{man}OCH₂CH_cH_d, C-1_{man}OCH₂CH_cH_d' + MeOH), 3.13, 3.13 (je sept, je 1H, ³J_{isopropyl} = ³J_{isopropyl'} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 2.67 (s, 6H, Ar-CH₃, Ar-CH₃'), 1.41 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 1.41 (d, 6H, CH(CH₃)₂') ppm; ¹³C-NMR (125.76 MHz, CD₃OD): δ = 174.0, 173.9, 172.0, 172.0 (CONH, CONH', COOH, COOH'), 157.9 (2x) (OCON, OCON'), 144.7 (2x) (C-4, C-4'), 141.5 (C-7, C-7'), 138.9 (1 C von: C-3a, C-3a', C-8a, C-8a'), 138.0 (C-2), 138.0 (1 C von: C-3a, C-3a', C-8a, C-8a'), 137.9 (C-2'), 137.8, 137.8 (ein C von: C-3a, C-3a', C-8a, C-8a'), 136.1, 136.0 (C-6, C-6'), 134.0 (2x) (C-8, C-8'), 126.5 (2x) (C-1, C-1'), 125.9, 125.9 (C-5, C-5'), 113.4, 113.4 (C-3, C-3'), 101.7, 101.7 (C-1_{man}, C-1'_{man}), 74.7 (2x) (C-5_{man}, C-5'_{man}), 72.5, 72.5 (C-3_{man}, C-3'_{man}), 72.0, 72.0 (C-2_{man}, C-2'_{man}), 68.7, 68.6 (C-4_{man}, C-4'_{man}), 68.0, 68.0 (CH₂OCON, CH₂OCON'), 67.1, 67.0 (2x) (C-1_{man}OCH₂, C-

1_{man}OCH₂), 62.9, 62.9 (C-6_{man}, C-6_{man}'), 53.5, 53.4, 51.9, 51.5 (NCH₂COO, NCH₂COO', NCH₂CON, NCH₂CON'), 40.4, 40.3 (C-1_{man}OCH₂CH₂, C-1_{man}OCH₂CH₂'), 39.4 (CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 38.3, 38.2 (CH₂CH₂OCON, CH₂CH₂OCON'), 25.1, 25.1 (2x) (CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂'), 12.9, 12.9 (2x) (Ar-CH₃, Ar-CH₃') ppm.

***N*-(2-{7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl}-ethoxycarbonyl)-*N,N'*-(di-{2-[α -D-mannopyranosyloxy]-ethyl}-carbamoylmethylenyl)-glycylglycinmethylester (58)**

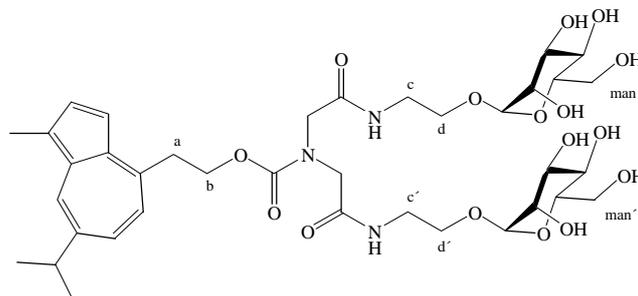
33 mg (55 μ mol) **57**, 19 mg (55 μ mol) **56** sowie 23 mg (61 μ mol) HBTU werden unter Argon in 1 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 14 μ l (83 μ mol) DIPEA versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das DMF wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH/Wasser = 10/10/1). Das Produkt wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, in wenig Wasser gelöst und lyophilisiert. Ausbeute: 23 mg (25 μ mol) 45



% eines blauen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 949.5 [M+Na]^+$ (926.40 ber. für C₄₂H₆₂N₄O₁₉); NMR-spektroskopische Analyse: Die Substanz zeigt bezüglich der CN-Bindungen der acylierten sekundären Amine Rotationsisomerie. Die NMR-Spektren zeigen somit das Gemisch aus vier Isomeren; ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.23-8.19$ (m, 4H, 4 x H-8), 7.66–7.62 (m, 4H, 4 x H-2), 7.52-7.47 (m, 4H, 4 x H-6), 7.38-7.29 (m, 4H, 4 x H-3), 7.10-7.04 (m, 4H, 4 x H-5), 4.83-4.69 (m, 8H, 8 x H-1_{man}), 4.51-4.44 (m, 8H, 4 x CH₂CH₂OCON), 4.23-3.92 (m, 32H, 4 x NCH₂COO, 12 x NCH₂CON), 3.86–3.65 (m, 108H, 8 x H-2_{man}, 8 x H-3_{man}, 8 x H-4_{man}, 8 x H-5_{man}, 8 x H-6_{man}, 8 x H-6'_{man}, 4 x OMe, 8 x C-1_{man}OCHH, 8 x C-1_{man}OCHH, 8 x C-1_{man}OCH₂CHH, 8 x C-1_{man}OCH₂CHH, 4 x CH₂CH₂OCON, 4 x CH₂CH₂OCON), 3.13 (m, 4H, 4 x CH(CH₃)₂), 2.64-2.63 (m, 12H, 4 x Ar-CH₃), 1.39-1.36 (m, 24H, 4 x CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.76 MHz, CD₃OD): $\delta = 174.1, 173.0, 172.8, 172.6, 172.6, 172.0, 172.0, 171.9, 171.9, 171.9, 171.6, 171.6, 171.01, 171.9, 170.3, 170.2$ (12 x CONH, 4 x COOMe), 158.0, 158.0, 157.9, 157.9 (4 x OCON), 145.0, 144.8 (4 x C-4), 141.5 (4 x C-7), 139.2, 139.1, 138.9, 138.8 (4 x C-3a oder 4 x C-8a), 138.0, 137.9 (4 x C-2), 137.8, 137.8, 137.7, 137.7 (4 x C-3a oder 4 x C-8a), 136.2, 136.1 (4 x C-6), 134.1, 134.0, 134.0 (4 x C-8) 126.5 (4 x C-1), 125.9, 125.8, 125.8, 124.8 (4 x C-5), 113.7, 113.6, 113.5 (4 x C-3), 101.7, 101.6, 101.6 (8 x C-1_{man}), 74.9, 74.8, 74.8, 74.8 (8 x C-5_{man}), 72.5 (8 x C-3_{man}), 72.1, 72.0 (8 x C-2_{man}), 68.7, 68.6 (8 x C-4_{man}), 68.1, 68.0, 67.9 (4 x CH₂OCON), 67.2, 67.1, 67.1, 67.0 (2x) (8 x C-1_{man}OCH₂), 63.0, 63.0 (8 x C-6_{man}), 53.8, 53.8, 53.5, 53.5, 53.3, 53.2, 53.1, 53.1, 52.8, 52.6, 52.5, 52.5, 52.2, 51.8, 51.5, 51.4, 51.0, 51.0, 51.0 (4 x NCH₂COOMe, 12 x NCH₂CON, 4 x OMe), 40.5, 40.4, 40.3, 40.3 (8 x C-1_{man}OCH₂CH₂), 39.4 (8 x CH(CH₃)₂), 38.3, 38.1, 38.0 (4 x CH₂CH₂OCON), 25.1 (2x) (8 x CH(CH₃)₂), 12.9 (4 x Ar-CH₃) ppm.

N-(2-{7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl}-ethoxycarbonyl)-iminodiessigsäure-*N'*,*N''*-di-(2-{ α -D-mannopyranosyloxy}-ethyl)-amid (59)

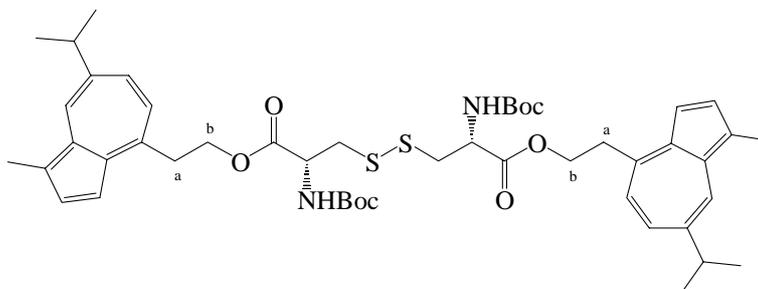
200 mg (516 μ mol) **51** und 254 mg (1.14 mmol) 2-Aminoethyl- α -D-mannopyranosid (**30**) werden in 7 ml abs. DMF gelöst und unter Argon bei 0 °C mit 431 mg (1.14 mmol) HBTU sowie 220 (1.29 mmol) DIPEA versetzt. Es wird 3 h bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das



Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH = 9/1). Ausbeute: 342 mg (429 μ mol) 83 % eines blauen amorphen Feststoffes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 820.2 [M+Na]⁺ (ber: m/z = 820.35), m/z = 837.1 [M+K]⁺ (ber: m/z = 836.32); ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.23 (d, 1H, ⁴*J*_{6,8} = 1.9 Hz, H-8), 7.67 (d, 1H, ³*J*_{2,3} = 3.9 Hz, H-2), 7.52 (dd, 1H, ³*J*_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.33 (d, 1H, H-3), 7.08 (d, 1H, H-5), 4.82 (d, 1H, ³*J*_{1,2} = 1.8 Hz, H-1_{man}), 4.78 (d, 1H, ³*J*_{1',2'} = 1.8 Hz, H-1'_{man}), 4.51 (t, 2H, ³*J*_{a,b} = 6.7 Hz, CH_{2a}CH_{2b}OCON), 4.00 (m_c, 2H, NCH₂CON), 3.92 (s, 2H, NCH₂CON'), 3.91–3.71 (m, 10H, H-2_{man}, H-2'_{man}, H-6_{man}, H-6'_{man}, C-1_{man}OCH_{2d}, H-3_{man}, H-3'_{man}, H-6_{man}, H-6'_{man}), 3.65–3.40 (m, 12H, H-4_{man}, H-4'_{man}, H-5_{man}, H-5'_{man}, C-1_{man}OCH_{2d'}, CH_{2a}CH_{2b}OCON, C-1_{man}OCH_{2c}, C-1'_{man}OCH_{2c'}), 3.12 (sept, 1H, ³*J*_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.67 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.40 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 172.1 (2x) (2 mal CONH), 157.8 (OCON), 144.7 (C-4), 141.4 (C-7), 138.8 (C-3a oder C-8a), 137.9 (C-2), 137.7 (C-3a oder C-8a), 136.1 (C-6), 134.0 (C-8), 126.4 (C-1), 125.8 (C-5), 112.4 (C-3), 101.5 (2x) (C-1_{man}, C-1'_{man}), 74.7 (2x) (C-5_{man}, C-5'_{man}), 72.5 (2x) (C-3_{man}, C-3'_{man}), 72.0 (2x) (C-2_{man}, C-2'_{man}), 68.6, 68.5 (C-4_{man}, C-4'_{man}), 68.0 (CH₂OCON), 67.0 (2x) (C-1_{man}OCH₂, C-1'_{man}OCH₂), 62.8 (2x) (C-6_{man}, C-6'_{man}), 53.9, 53.6 (NCH₂CON, NCH₂CON'), 40.4, 40.3 (C-1_{man}OCH₂CH₂, C-1'_{man}OCH₂CH₂), 39.4 (CH(CH₃)₂), 38.2 (CH₂CH₂OCON), 25.1 (CH(CH₃)₂), 13.0 (Ar-CH₃) ppm.

N,N'-Di-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-cystin-di-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (61)

5.00 g (14.7 mmol) **60** werden unter Argon in 70 ml abs. THF suspendiert und mit 5.48 ml (64.5 mmol) DIPEA versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann 7.18 ml (32.2 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben. Nachdem über Nacht gerührt

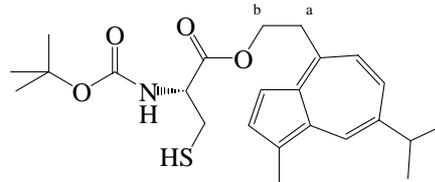


wurde, wird filtriert, am Rotationsverdampfer eingengt, in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt, in einer Mischung von 50 ml Methanol, 30 ml THF und 50 ml Wasser gelöst und bei 0 °C mit 5.01 g (119 mmol) Lithiumhydroxid-Hydrat versetzt. Es wird 2 d bei Raumtemp.

gerührt, mit Wasser verdünnt, dreimal mit Ethylacetat gewaschen, mit Ethylacetat überschichtet und mit Salzsäure (2 mol/l) angesäuert. Die org. Phase wird abgetrennt, mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Ölpumpenvakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Zwischenprodukt wird zusammen mit 3.71 g (16.2 mmol) **26** und 180 mg (1.48 mmol) DMAP unter Argon in 20 ml abs. DCM gelöst. Es wird 10 min bei 0 °C gerührt und dann bei 0 °C mit 1.68 g (8.12 mmol) DCC versetzt. Nach 20 min wird mit weiteren 1.68 g (8.12 mmol) DCC (insgesamt 16.24 mmol) versetzt. Es wird 2 h gerührt, filtriert, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (Tol/Cyc/EE = 5/4/1) an Kieselgel gereinigt. Ausbeute: 8.06 g (9.36 mmol) 64 % eines blauen Öles. IR (KBr): $\nu = 2959$ (CH_{Aliph.}) 1743 (C=O), 1718 (C=O) cm⁻¹; HR-MS: $m/z = 860.41030$ (ber.: $m/z = 860.41040$); C₄₈H₆₄N₂O₈S₂; $m/z = 861.41480$ (ber.: $m/z = 861.41376$); C₄₇¹³CH₆₄N₂O₈S₂; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 860.2$ [M]⁺ (860.41 ber: für C₄₈H₆₄N₂O₈S₂); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.19$ (d, 2H, ⁴J_{6,8} = 1.7 Hz H-8), 7.65 (dq≈d, 2H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, H-2), 7.42 (dd, 2H, ³J_{5,6} = 10.6 Hz, H-6), 7.30 (d, 2H, H-3), 6.99 (d, 2H, H-5), 5.30 (d, 2H, ³J_{NH,CHN} = 8.0 Hz, NH), 4.59–4.50 (m, 6H, CH_{2b}O, CHN), 3.50–3.45 (m, 4H, ³J_{a,b} = 7.3 Hz, CH_{2a}CH_{2b}O), 3.07 (sept, 2H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 3.00–2.92 (m, 4H, CH₂S), 2.65 (d, 6H, ⁴J_{2,Me} = 0.5 Hz, Ar-CH₃), 1.44 (s, 18 H, *tert*-Butyl), 1.36 (d, 12H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.6$ (COO), 155.0 (OCON), 142.8 (C-4), 140.5 (C-7), 137.4 (C-3a oder C-8a), 137.0 (C-2), 136.4 (C-3a oder C-8a), 135.1 (C-6), 133.6 (C-8), 125.6 (C-1), 124.7 (C-5), 112.4 (C-3), 80.2 (C(CH₃)₃), 65.9 (CH₂O), 52.9 (CHN), 41.0 (CH₂S), 38.3 (CH(CH₃)₂), 37.0 (CH₂CH₂O), 28.3 (C(CH₃)₃), 24.7 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

***N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-cystein-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (62)**

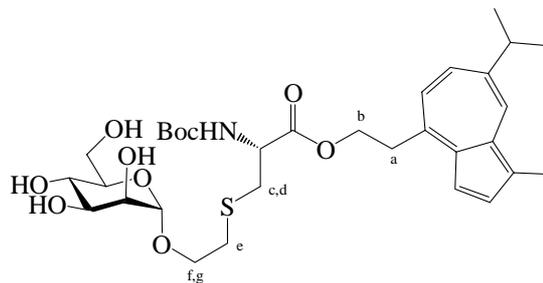
300 mg (348 μ mol) **61** werden in 20 ml Methanol gelöst und unter Argon mit 105 μ l (1.05 mmol) DTP versetzt. Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/ EE = 9/1). Ausbeute: 247 mg (572 μ mol) 82 %



eines blauen Öles. Anal. Ber. für C₂₄H₃₃NO₄S: C, 66.79; H, 7.71; N, 3.25; S, 7.43; Gef.: C, 66.40; H, 7.77; N, 3.68; S, 7.39; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 430.9$ [M]⁺ (431.21 ber. für C₂₄H₃₃NO₄S); ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 8.20$ (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz H-8), 7.65 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, H-2), 7.42 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.6 Hz, H-6), 7.30 (d, 1H, H-3), 7.26 (d, 1H, NH), 7.10 (d, 1H, H-5), 4.53–4.35 (m, 2H, CH_{2b}O), 4.13–4.03 (m, 1H, CHN), 3.43 (m, 2H, CH_{2a}CH₂O), 3.11 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.74–2.55 (m, 5H, CH₂S, Ar-CH₃), 1.39 (s, 9 H, *tert*-Butyl), 1.32 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, DMSO-D₆): $\delta = 170.6$ (COO), 155.4 (OCON), 146.6 (C-4), 140.0 (C-7), 137.1 (C-3a oder C-8a), 136.9 (C-2), 135.9 (C-3a oder C-8a), 135.0 (C-6), 133.3 (C-8), 125.0 (C-1), 124.8 (C-5), 112.4 (C-3), 78.5 (C(CH₃)₃), 64.9 (CH₂O), 56.3 (CHN), 37.4 (CH(CH₃)₂), 36.4 (CH₂CH₂O), 28.2 (C(CH₃)₃), 25.3 (CH₂S), 24.6 (CH(CH₃)₂), 12.7 (Ar-CH₃) ppm.

N-tert-Butyloxycarbonyl-*S*-(2-{ α -D-mannopyranosyloxy}-ethyl)-L-cystein-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (64)

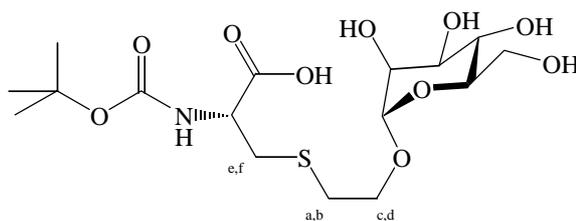
851 mg (1.98 mmol) **62** und 624 mg (2.17 mmol) 2-Bromethyl- α -D-mannopyranosid (**63**) werden in 10 ml abs. DMF gelöst und unter Argon mit 302 μ l (2.17 mmol) TEA versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man verdünnt mit Ethylacetat und wäscht dreimal mit Wasser. Chromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (EE/Me = 9/1). Ausbeute 1.08 g



(1.70 μ mol) 86 % eines blauen Sirups. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 637.2$ [M]⁺ (637.29 ber. für C₃₂H₄₇NO₁₀S); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.24$ (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.68 (dq, 1H, ³J_{2,3} = 3.9, ⁴J_{2,Me} = 0.7 Hz, H-2), 7.52 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.38 (d, 1H, H-3), 7.12 (d, 1H, H-5), 4.79 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.7 Hz, H-1_{man}), 4.62–4.53 (m, 2H, CH_{2b}O), 4.30 (dd, 1H, ³J_{CHN,c} = 5.1 Hz, ³J_{CHN,d} = 8.1 Hz, CHN), 3.88 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 2.2 Hz, ³J_{6,6'} = 11.7 Hz, H-6_{man}), 3.85 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.2 Hz, H-2_{man}), 3.84–3.70 (m, 3H, SCH₂CH_fHO, H-3_{man}, H-6'_{man}), 3.66 (dd \approx t, 1H, ³J_{3,4} = ³J_{4,5} = 9.1, H-4_{man}), 3.65–3.50 (m, 4H, H-5_{man}, CH_{2a}CH_{2b}O, SCH₂CH_gO), 3.13 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.84 (dd, 1H, ³J_{c,d} = 13.9 Hz, CHNCH_cHS), 2.70 (dd, 1H, CNHCH_dS), 2.67 (d, 3H, Ar-CH₃), 2.64–2.58 (m, 2H, SCH_{2c}CH₂), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): $\delta = 172.6$ (COO), 157.8 (OCON), 144.6 (C-4), 141.5 (C-7), 139.1 (C-3a oder C-8a), 138.0 (C-2), 137.7 (C-3a oder C-8a), 136.0 (C-6), 134.1 (C-8), 126.6 (C-1), 125.8 (C-5), 113.6 (C-3), 101.7 (C-1_{man}), 80.8 (C(CH₃)), 74.7 (C-5_{man}), 72.6 (C-3_{man}), 72.1 (C-2_{man}), 68.5 (C-4_{man}), 68.3, 66.8 (AzCH₂CH₂O, SCH₂CH₂O), 62.9 (C-6_{man}), 55.3 (CHN), 39.4 (CH(CH₃)₂), 37.9 (AzCH₂CH₂O), 35.0, 32.8 (CHNCH₂S, SCH₂CH₂O), 28.7 (C(CH₃)₃), 25.1 (CH(CH₃)₂), 13.0 (Ar-CH₃) ppm.

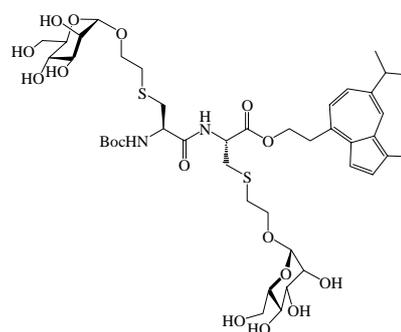
N-tert-Butyloxycarbonyl-*S*-(2-{ α -D-mannopyranosyloxy}-ethyl)-L-cystein (65)

500 mg (784 μ mol) **64** werden in 10 ml THF/Wasser (1/1) gelöst und bei 0 °C mit 36.2 mg (862 μ mol) Lithiumhydroxid-Hydrat versetzt. Es wird über Nacht bei 0 °C gerührt, das THF am Rotationsverdampfer entfernt, mit 20 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Cyclohexan gewaschen. Man neutralisiert mit Amberlite® IR 120, filtriert und entfernt das Wasser durch Gefrierentrocknung. Ausbeute: 294 mg (688 μ mol) 88 % eines farblosen Feststoffes. Smp.: 135 °C; MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 450.2$ [M+Na]⁺; 466.1 [M+K]⁺ (427.15 ber. für C₁₆H₂₉NO₁₀S), ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.83$ (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.8 Hz, H-1), 4.35 (dd, 1H, ³J_{CHN,e} = 4.8 Hz, ³J_{CHN,f} = 7.9 Hz, CHN), 3.93 (ddd \approx dt, 1H, ²J_{c,d} = 10.3 Hz, ³J_{a,c} = ³J_{a,d} = 6.6 Hz, SCH_aH_bCH_cH_dO), 3.88 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 2.1 Hz, ³J_{6,6'} = 11.9 Hz, H-6), 3.86 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.4 Hz, H-2), 3.77–3.73 (m, 2H, H-6', SCH_aH_bCH_cH_dO), 3.71–3.61 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.11 (dd, 1H, ³J_{e,f} = 13.8 Hz, CHNCH_eH_fS) 2.94 (dd, 1H, CHNCH_eH_fS), 2.83 (m_c, 2H, SCH_aH_bCH_cO), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, CD₃OD): $\delta = 174.4$ (COO), 157.8 (OCON), 101.7 (C-1), 80.7 (C(CH₃)₃), 74.8, 72.6, 72.1, 68.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 68.5 (SCH₂CH₂O), 62.9 (C-6), 55.1 (NCH), 35.4, 32.9 (CHNCH₂S, SCH₂CH₂O), 28.7 (C(CH₃)₃) ppm.



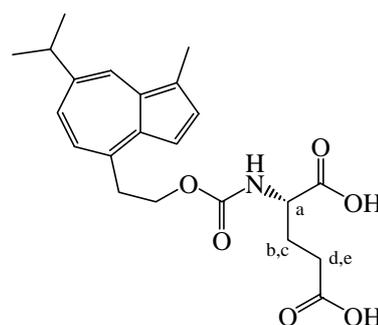
N-(*N'*-*tert*-Butyloxycarbonyl-cysteinyl)-*S,S'*-di-(2-{ α -D-mannopyranosyl-oxy}-ethyl)-L-cystein-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (**66**)

50 mg (78 μ mol) **64** werden unter Argon bei 0 °C in 2 ml einer Mischung aus TFA und Dimethylsulfid (1:1) gelöst. Es wird 4 h bei 0 °C gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum bei 20 °C entfernt. Man versetzt mit Methanol, entfernt dieses in gleicher Weise im Vakuum, gibt Wasser hinzu und lyophilisiert. Das Rohprodukt, 33 mg (78 μ mol) **65** und 32.7 mg (86.2 μ mol) HBTU werden in DMF gelöst und unter Argon mit 26.7 μ l (157 mmol) DIPEA versetzt. Es wird über Nacht bei 0 °C gerührt, das DMF am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/*i*-Prop/Wasser = 10/10/1). Ausbeute 43 mg (46 μ mol) 58 % eines blauen Sirups. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 946.2 [M]⁺, 969.2 [M+Na]⁺ (946.38 ber. für C₄₃H₆₆N₂O₁₇S₂); ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.24 (d, 1H, ⁴*J*_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.69 (dq, 1H, ³*J*_{2,3} = 3.9, ⁴*J*_{2,Me} = 0.6 Hz, H-2), 7.53 (dd, 1H, ³*J*_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.38 (d, 1H, H-3), 7.12 (d, 1H, H-5), 4.82, 4.80 (je d, je 1H, ³*J*_{1,2man} = je 1.7 Hz, 2 H-1_{man}), 4.63 – 4.56 (m, 3H, AzCH₂CH₂O, CHN_{cysA}), 4.30 (dd, 1H, ³*J*_{CHN,CHH} = 5.5 Hz, ³*J*_{CHN,CHH} = 8.5 Hz, CHN_{cysB}), 3.92-3.73 (m, 10H, 2 H-2_{man}, 2 H-3_{man}, 2 H-6_{man}, 2 H-6'_{man}, SCH₂CH_HOMan, SCH₂CH_HOMan), 3.68-3.59 (m, 5H, 2 H-4_{man}, 2 H-5_{man}, SCH₂CH_HOMan), 3.57–3.52 (m, 3H, AzCH₂CH₂O, SCH₂CH_HOMan), 3.14 (sept, 1H, ³*J*_{isopropyl} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 3.01 (dd, 1H, ³*J*_{CHH,CHH} = 13.8 Hz, CHNCH_HS_{cysB}), 2.91 (dd, 1H, ³*J*_{CHH,CHH} = 14.0 Hz, CHNCH_HS_{cysA}), 2.85-2.74 (m, 4H, CNHCH_HS_{cysA}, CNHCH_HS_{cysB}, SCH₂CH₂OMan), 2.68 (d, 3H, Ar-CH₃), 2.66-2.55 (m, 2H, SCH₂CH₂OMan), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CD₃OD): δ = 173.4, 171.8 (CON, COO), 157.7 (OCON), 144.6 (C-4), 141.6 (C-7), 139.1 (C-3a oder C-8a), 138.1 (C-2), 137.8 (C-3a oder C-8a), 136.1 (C-6), 134.1 (C-8), 126.6 (C-1), 125.8 (C-5), 113.6 (C-3), 101.7, 101.7 (2 C-1_{man}), 81.0 (C(CH₃)₂), 74.8 (2 C-5_{man}), 72.6 (2 C-3_{man}), 72.1, 72.1 (2 C-2_{man}), 68.6 (2 C-4_{man}), 68.4, 68.3, 67.0 (AzCH₂CH₂O, 2 SCH₂CH₂O), 62.9 (2 C-6_{man}), 55.7, 54.0 (2 CHN), 39.4 (CH(CH₃)₂), 37.8 (AzCH₂CH₂O), 35.6, 34.7, 32.9, 32.8 (2 CHNCH₂S, 2 SCH₂CH₂O), 28.8 (C(CH₃)₃), 25.1 (CH(CH₃)₂), 13.0 (Ar-CH₃) ppm.



N-(2-{7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl}-ethoxycarbonyl)-L-glutaminsäure (**68**)

100 mg (271 μ mol) **27** und 40.1 mg (271 mmol) L-Glutaminsäure (**67**) werden in 7 ml einer Mischung aus THF und Wasser (1/1) gelöst und bei Raumtemp. mit 74.8 mg (893 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Es wird über Nacht gerührt, mit halbges. NaCl-Lösung verdünnt und dreimal mit Ethylacetat gewaschen. Man überschichtet mit Ethylacetat, und säuert mit Salzsäure (2 mol/l) an. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel wird im Vakuum. Ausbeute:



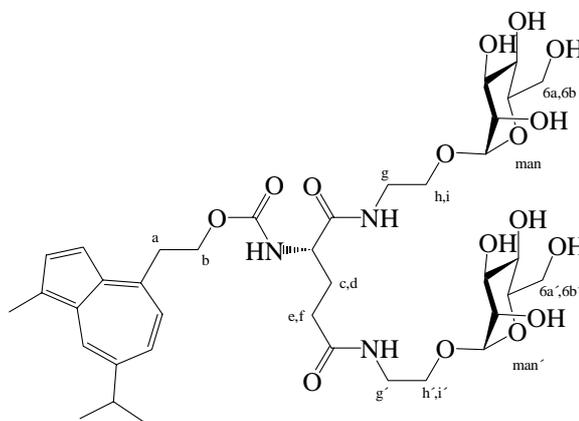
93.1 mg (232 μ mol) 86 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 401.6 [M]⁺ (401.18 ber. für C₂₂H₂₇NO₆); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.22 (d, 1H, ⁴*J*_{6,8} =

1.8 Hz, H-8), 7.66 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 7.50 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.36 (d, 1H, H-3), 7.09 (d, 1H, H-5), 4.48 (m_c, 2H, CH₂O), 4.23 (dd, 1H, $^3J_{a,b} = 4.8$ Hz, $^3J_{a,c} = 9.4$ Hz, NCH_aCH_bH_c), 3.50 (m_c, 2H, CH₂CH₂O), 3.12 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 2.67 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.42 (m_c, 2H, NCHCH₂CH_dH_eCOO), 2.28–2.14 (m, 1H, NCH_aCH_bH_cCH₂COO), 1.98–1.85 (m, 1H, NCH_aCH_bH_cCH₂COO), 1.40 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.47 MHz, CD₃OD): δ = 176.4, 175.4 (2 x COOH), 158.7 (OCON), 144.9 (C-4), 141.3 (C-7), 139.0 (C-3a oder C-8a), 137.9 (C-2), 137.7 (C-3a oder C-8a), 136.0 (C-6), 134.0 (C-8), 126.4 (C-1), 125.9 (C-5), 113.5 (C-3), 66.4 (CH₂O), 54.5 (CHN), 39.4 (CH(CH₃)₂), 38.6 (CH₂CH₂O), 31.2 (CHNCH₂CH₂COOH), 27.9 (CHNCH₂CH₂COOH), 25.1 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

N-(2-{7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl}-ethoxycarbonyl)-L-glutaminsäure-*N,N'*-di-(2-{α-D-mannopyranosyloxy}-ethyl)-amid (**69**)

171 mg (426 μmol) **68** und 209 mg (937 μmol) 2-Aminoethyl-α-D-mannopyranosid (**30**) werden in 5 ml abs. DMF gelöst und unter Argon bei Raumtemp. mit 355 mg (937 μmol) HBTU sowie 159 μl (937 μmol) DIPEA versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH = 7/3).

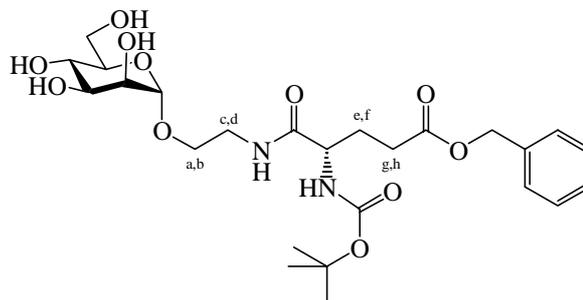
Ausbeute 238 mg (293 μmol) **69** % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (Matrix-



frei): $m/z = 811.1$ [M]⁺ (ber: $m/z = 811.37$), $m/z = 834.2$ [M+Na]⁺ (ber: $m/z = 834.36$), $m/z = 850.1$ [M+K]⁺ (ber: $m/z = 850.34$); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.23 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 1.8$ Hz, H-8), 7.67 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 4.0$ Hz, H-2), 7.51 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.8$ Hz, H-6), 7.37 (d, 1H, H-3), 7.11 (d, 1H, H-5), 4.81, 4.80 (je d, je 1H, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,2'} = 1.6$ Hz, H-1_{man}, H-1_{man'}), 4.54–4.43 (m, 2H, CH_{2b}O), 4.10 (dd, 1H, CHN), 3.89 (dd, 2H, $^2J_{6a,6b} = ^3J_{6a',6b'} = 11.8$ Hz, $^3J_{5,6} = ^3J_{5',6'} = 2.2$ Hz, H-6_{aman}, H-6_{aman'}), 3.86 (dd, 2H, $^3J_{2,3} = ^3J_{2',3'} = 3.3$ Hz, H-2_{man}, H-2_{man'}), 3.81–3.70 (m, 6H, NHCH₂CH_hHO, NHCH₂CH_hHO', H-3_{man}, H-3_{man'}, H-6_{man}, H-6_{man'}), 3.64, 3.63 (je dd≈t, je 1H, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, $^3J_{3',4'} = 9.6$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.8$ Hz, $^3J_{4',5'} = 9.7$ Hz, H-4_{man}, H-4_{man'}), 3.60–3.37 (m, 10H, H-5_{man}, H-5_{man'}, CH_{2a}CH₂O, NHCH₂CH_hO, NHCH₂CH_hO', NHCH_{2g}CH₂O, NHCH_{2g}CH₂O'), 3.12 (sept≈quint, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 2.67 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.30 (m, 2H, NCHCH₂CH_eH_fCON), 2.13–2.03 (m, 1H, NCHCH_cHCH₂CON), 1.96–1.85 (m, 1H, NCHCH_dHCH₂CON), 1.40 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 175.1, 174.5 (CON, CON), 158.5 (OCON), 144.9 (C-4), 141.4 (C-7), 139.0 (C-3a oder C-8a), 137.9 (C-2), 137.7 (C-3a oder C-8a), 136.0 (C-6), 134.0 (C-8), 126.4 (C-1), 125.9 (C-5), 113.5 (C-3), 101.6, 101.6 (C-1_{man}, C-1_{man'}), 74.8 (2x) (C-5_{man}, C-5_{man'}), 72.5 (2x) (C-3_{man}, C-3_{man'}), 72.0 (2x) (C-2_{man}, C-2_{man'}), 68.7, 68.6 (C-4_{man}, C-4_{man'}), 67.2, 67.0, 66.6 (AzCH₂CH₂O, NHCH₂CH₂O, NHCH₂CH₂O'), 62.9 (2x) (C-6_{man}, C-6_{man'}), 56.0 (CHN), 40.3, 40.3 (NHCH₂CH₂O, NHCH₂CH₂O'), 39.4 (CH(CH₃)₂), 38.5 (AzCH₂CH₂O), 33.2, 29.5 (CHNCH₂CH₂COOMe), 25.1 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

γ -Benzyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-glutaminsäure-*N'*-(2- $\{\alpha$ -D-mannopyranosyloxy}-ethyl)-amid (71)

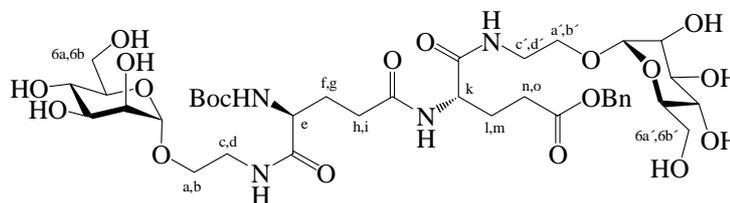
2.00 g (5.93 mmol) *N*-Boc-L-glutaminsäure- γ -benzylester und 1.00 g (6.52 mmol) HOBT werden unter Argon in 10 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 1.35 g (6.52 mmol) DCC versetzt. Man läßt 30 min rühren und versetzt mit einer Lösung von 1.32 g (5.93 mmol) Aminoethyl- α -D-mannopyranosid (**30**) sowie 1.11 ml (6.52 mmol) DIPEA in 5 ml abs. DMF aufgenommen. Nach 3 h wird die Kühlung entfernt und es wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/MeOH = 9/1). Ausbeute: 1.48 g (2.73 mmol) 46 % eines farblosen Sirups.



$[\alpha]_D^{20} = +29.8^\circ$ ($c = 1.43$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 565.2$ $[M+Na]^+$, $m/z = 581.2$ $[M+K]^+$ (542.25 ber. für $C_{25}H_{38}N_2O_{11}$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.41$ – 7.34 (m, 5H, 5 H_{ph}), 5.17 (s, 2H, $PhCH_2$), 4.81 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 4.15–4.08 (m, 1H, CHN), 3.89 (dd, 1H, $^2J_{6,6'} = 11.6$ Hz, $^3J_{5,6} = 2.3$ Hz, H-6), 3.68 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.2$ Hz, H-2), 3.83–3.74 (m, 1H, OCH_aHCH_2NH), 3.75 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.74 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 5.8$ Hz, H-6'), 3.65 (dd \approx t, 1H, $^3J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-4), 3.56 (ddd, 1H, H-5), 3.59–3.46 (m, 2H, OCH_bHCH_2NH , OCH_2CH_cHNH), 3.44–3.37 (m, 1H, OCH_2CH_dNH), 2.50 (m, 2H, CH_eH_nCOO), 2.19–2.08 (m, 1H, CH_eHCH_2COO), 1.99–1.83 (m, 1H, CH_fHCH_2COOBn), 1.48 (s, 9H, *tert*-Butyl) ppm; ^{13}C -NMR (75.47 MHz, CD_3OD): $\delta = 174.3$ (2x) (COO, CON), 157.8 (OCON), 137.5 (C-1 $_{ph}$), 129.5, 129.2 (C-2/6 $_{ph}$, C-3/5 $_{ph}$), 129.2 (C-4 $_{ph}$), 101.5 (C-1), 80.7 (C(CH $_3$) $_3$), 74.7, 72.5, 72.0, 68.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 67.4, 67.0, 62.9 (C-6, Ph- CH_2 , OCH_2CH_2NH), 55.2 (NCH), 40.3, 40.2, 31.4 (OCH_2CH_2NH , $CHNCH_2CH_2COO$), 28.7 (C(CH $_3$) $_3$) ppm.

γ -Benzyl-*N* $^{\alpha}$ -*tert*-butyloxycarbonyl-L-glutamin- γ -yl-L-glutaminsäure- α, α' -di-(2- $\{\alpha$ -D-mannopyranosyloxy}-ethyl)-amid (72)

300 mg (553 μ mol) **71** werden in 5 ml einer Mischung aus TFA und Dimethylsulfid (2/1) gelöst, und 3 h bei 0 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und das Zwischenprodukt (1)

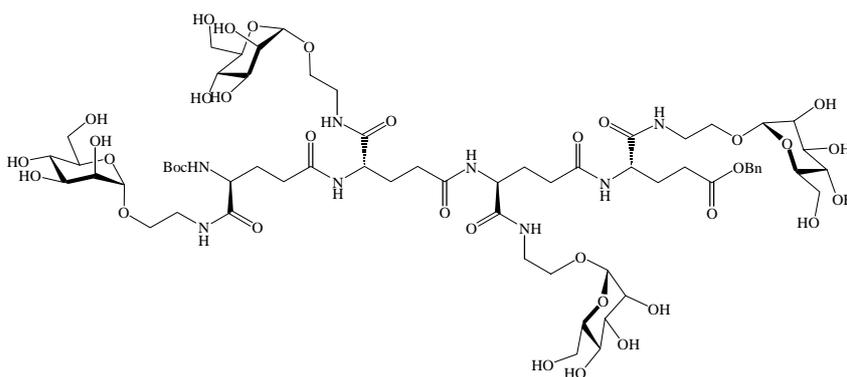


über Nacht an der Ölpumpe getrocknet. Weiterhin werden 300 mg (553 μ mol) **71** mit 30 mg Pd/C (10 %) versetzt und in 10 ml einer Mischung aus EE und MeOH (1/1) 2 h hydriert. Es wird über Celite filtriert, die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und auch dieses Zwischenprodukt (2) über Nacht an der Ölpumpe getrocknet. Das Zwischenprodukt (2) und 231 mg (608 μ mol) HBTU werden in 2 ml abs. DMF gelöst und bei Raumtemp. mit einer Lösung von Zwischenprodukt (1) und 29.1 μ l (171 μ mol) DIPEA in 2 ml abs. DMF versetzt. Es wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel

gereinigt (EE/MeOH = 1/1). Das Produkt wird am Rotationsverdampfer vom Methanol befreit, in Wasser gelöst und lyophilisiert. Ausbeute: 324 mg (369 μmol) 67 % eines farblosen Harzes. $[\alpha]_D^{20} = +25.2^\circ$ (c = 1.10, MeOH); MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 899.3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (876.39 ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{19}$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.41\text{--}7.33$ (m, 5H, 5 H_{ph}), 5.17 (2H, PhCH_2), 4.82, 4.81 (je d, je 1H, $^3J_{1,2} = 2.0$ Hz, $^3J_{1,2'} = 1.8$ Hz, H-1, H-1'), 4.38 (dd, 1H, $\text{CH}_2\text{CONCH}_k$), 4.07 (m_c, 1H, OCONCH_e), 3.91, 3.88 (je dd, je 1H, $^2J_{6a,6b} = ^3J_{6a',6b'} = 11.8$ Hz, $^3J_{5,6a} = ^3J_{5',6a'} = 2.3$ Hz, H-6_{aman}, H-6_{aman'}), 3.87, 3.86 (je dd, je 1H, $^3J_{2,3} = ^3J_{2',3'} = 3.3$ Hz, H-2_{man}, H-2_{man'}), 3.83–3.74 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_a\text{HO}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_b\text{HO}$), 3.77 (dd, 2H, $^3J_{3,4} = ^3J_{3',4'} = 9.3$ Hz, H-3_{man}, H-3_{man'}), 3.75, 3.74 (je dd, je 1H, $^3J_{5,6b} = ^3J_{5',6b'} = 5.8$ Hz, H-6_{bman}, H-6_{bman'}), 3.65, 3.64 (je dd \approx t, je 1H, $^3J_{4,5} = ^3J_{4',5'} = 9.7$ Hz, H-4_{man}, H-4_{man'}), 3.61–3.50 (m, 5H, $\text{NHCH}_2\text{CHH}_b\text{O}$, $\text{NHCH}_2\text{CHH}_b\text{O}'$, H-5_{man}, H-5_{man'}, $\text{NHCH}_c\text{HCH}_2\text{O}$), 3.47–3.36 (m, 3H, $\text{NHCHH}_d\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NHCH}_c\text{H}_d\text{CH}_2\text{O}'$), 2.52 (m_c, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_n\text{H}_o\text{COOBn}$), 2.38 (m_c, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_h\text{H}_i\text{CON}$), 2.17 (m_c, 1H, $\text{NCHCH}_f\text{HCH}_2\text{CON}$), 2.10–2.02 (m, 1H, $\text{NCHCH}_f\text{HCH}_2\text{COOBn}$), 1.98 (m_c, 1H, $\text{NCHCH}_g\text{HCH}_2\text{CON}$), 1.94–1.85 (m, 1H, $\text{NCHCH}_m\text{HCH}_2\text{COOBn}$), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 175.1, 174.3, 174.0$ (2x) (COOBn, CON, CON, CON), 157.7 (OCON), 137.5 (C-1_{ph}), 129.6, 129.3 (C-2/6_{ph}, C-3/5_{ph}), 129.2 (C-4_{ph}), 101.6, 101.6 (C-1_{man}, C-1_{man'}), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 74.8, 74.7 (C-5_{man}, C-5_{man'}), 72.5 (2x) (C-3_{man}, C-3_{man'}), 72.1, 72.0 (C-2_{man}, C-2_{man'}), 68.8, 68.7 (C-4_{man}, C-4_{man'}), 67.5 (PhCH_2), 67.1, 66.9 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}'$), 63.0, 62.9 (C-6_{man}, C-6_{man'}), 55.4, 54.2 (CHN, CHN'), 40.3, 40.2 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}'$), 33.7, 31.5 ($\text{CHNCH}_2\text{CH}_2\text{CON}$, $\text{CHNCH}_2\text{CH}_2\text{COOBn}$), 29.3 ($\text{CHNCH}_2\text{CH}_2\text{CON}$ oder $\text{CHNCH}_2\text{CH}_2\text{COOBn}$), 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{CHNCH}_2\text{CH}_2\text{CON}$ oder $\text{CHNCH}_2\text{CH}_2\text{COOBn}$) ppm.

γ -Benzyl- N^α -(N^α -{ N^α -[N^α -*tert*-butyloxycarbonyl-L- γ -glutaminyl]-L- γ -glutaminy]-L- γ -glutaminy]-L- γ -glutaminy]-L-glutaminsäure- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -tetra-(2-{ α -D-mannopyranosyloxy}-ethyl)-amid (73)

50 mg (57 μmol) **72** werden in einer Mischung aus TFA und Dimethylsulfid (2/1) gelöst, und 3 h bei 0 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und das Zwischenprodukt (1) über Nacht an der Ölpumpe getrocknet. Des weiteren

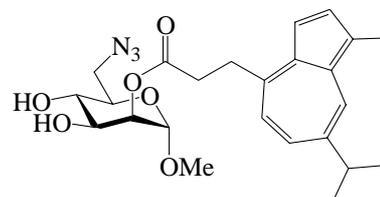


werden 50 mg (57 μmol) **72** mit 5 mg Pd/C (10 %) versetzt und in einer Mischung aus EE und MeOH (1/1) 2 h hydriert. Es wird über Celite filtriert, die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und auch dieses Zwischenprodukt (2) über Nacht an der Ölpumpe getrocknet. Das Zwischenprodukt (2) und 26 mg (68 μmol) HBTU werden in 2 ml abs. DMF gelöst und unter Argon bei Raumtemp. mit einer Lösung von Zwischenprodukt (1) und 29.1 μl (171 μmol) DIPEA in 2 ml abs. DMF versetzt. Es wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und Rohprodukt durch GPC an Sephadex-LH-20 (MeOH) gereinigt. Das Produkt wird am Rotationsverdampfer vom Methanol befreit, in Wasser gelöst und lyophilisiert. Ausbeute: 47 mg (30 μmol) 53 % eines

farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +31.6^\circ$ ($c = 1.55$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 1567.5$ $[M+Na]^+$, $m/z = 1583.5$ $[M+Na]^+$ (1544.66 ber. für $C_{64}H_{104}N_8O_{35}$); 1H -NMR (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.41$ – 7.33 (m, 5H, 5 H_{ph}), 5.17 (s, 2H, $PhCH_2$), 4.83–4.82 (m, 4H, 4 mal $H-1_{man}$), 4.41–4.33 (m, 3H, 3 x CH_2CONCH), 4.10–4.07 (m, 1H, $OCONCH$), 3.91–3.86 (m, 8H, 4 mal $H-2_{man}$, 4 mal $H-6_{man}$), 3.84–3.71 (m, 12H, 4 x $NHCH_2CHHO$, 4 x $H-3_{man}$, 4 x $H-6_{man}$), 3.68–3.62 (m, 4H, 4 x $H-4_{man}$), 3.61–3.36 (m, 16H, 4 x $NHCH_2CHHO$, 4 x $H-5_{man}$, 4 x $NHCH_2CH_2O$), 2.54 (m_c , 2H, $NCHCH_2CH_2COOBn$), 2.44–2.38 (m, 6H, 3 x $NCHCH_2CH_2CON$), 2.20–2.07 (m, 4H, 3 x $NCHCH_2CH_2CON$, $NCHCH_2CH_2COOBn$), 2.04–1.86 (m, 4H, 3 x $NCHCH_2CH_2CON$, $NCHCH_2CH_2COOBn$), 1.49 (s, 9H, $C(CH_3)_3$) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 175.1$, 175.0, 174.9, 174.7, 174.3 (2x), 174.1, 174.0 ($COOBn$, 7 x CON), 157.8 ($OCON$), 137.5 ($C-1_{ph}$), 129.6, 129.3 ($C-2/6_{ph}$, $C-3/5_{ph}$), 129.2 ($C-4_{ph}$), 101.6 (2x), 101.6 (2x) (4 x $C-1_{man}$), 80.8 ($C(CH_3)_3$), 74.8, 74.7 (2x), 74.7 (4 x $C-5_{man}$), 72.5 (4x) (4 x $C-3_{man}$), 72.0 (4x) (4 x $C-2_{man}$), 68.8 (2x), 68.7 (2x) (4 x $C-4_{man}$), 67.5 ($PhCH_2$), 66.9 (4x) (4 x $NHCH_2CH_2O$), 63.0 (4x) (4 x $C-6_{man}$), 55.5, 54.3, 54.2, 54.0 (4 x CHN), 40.4 (3x), 40.2 (4 x $NHCH_2CH_2O$), 32.9, 32.7, 31.6 (2x) ($CHNCH_2CH_2COOBn$, 3 x $CHNCH_2CH_2CON$), 29.3, 28.9 (2 C von {3 mal $CHNCH_2CH_2CON$, $CHNCH_2CH_2COOBn$ }), 28.8 ($C(CH_3)_3$), 28.2 (2x) (2 C von {3 mal $CHNCH_2CH_2CON$, $CHNCH_2CH_2COOBn$ }) ppm.

6-Azido-6-desoxy-2-O-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]-methyl- α -D-mannopyranosid (78)

I.) 596 mg (1.04 mmol) **81** werden in 15 ml abs. DCM gelöst und bei Raumtemp. unter Argon mit 1.05 ml (10.43 mmol) DTP und 284 μ l (2.09 mmol) Tetrafluoroborsäure (54 %ige Lösung in Diethylether) versetzt. Man rührt 2 h, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung und zweimal mit ges. $NaCl$ -Lösung. Man trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt an Kieselgel (T/EE = 1/1). Ausbeute: 371 mg (811 μ mol) 78 % eines blauen Öles.



II.) 70.8 mg (143 μ mol) **86** werden in 1.5 ml abs. DMF gelöst und mit 46.2 mg (707 μ mol) Natriumazid versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemp. und weitere 5 h unter Rückfluß bei 50 °C gerührt. Man verdünnt mit Ethylacetat und wäscht dreimal mit ges. $NaCl$ -Lösung. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer und nachfolgend im Ölpumpenvakuum entfernt. Ausbeute: 65.0 mg (143 μ mol) quant. eines blauen Sirups.

MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 457.1$ $[M]^+$ (457.22 ber. für $C_{24}H_{31}N_3O_6$). 1H -NMR (300.13 MHz, $DMSO-D_6$): $\delta = 8.19$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.65 (dq \approx dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.51 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.30 (d, 1H, H-3), 7.13 (d, 1H, H-5), 5.24 (d, 1H, $^3J_{4,OH4} = 6.0$ Hz, OH-4 $_{man}$), 5.16 (d, 1H, $^3J_{3,OH3} = 6.2$ Hz, OH-3 $_{man}$), 4.95 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.6$ Hz, H-2 $_{man}$), 4.59 (d, 1H, H-1 $_{man}$), 3.69 (ddd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3 $_{man}$), 3.57 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 9.6$ Hz, $^3J_{5,6} = 2.2$ Hz, $^3J_{5,6'} = 6.4$ Hz, H-5 $_{man}$), 3.53 (dd, 1H, $^2J_{6,6'} = 13.2$ Hz, H-6 $_{man}$), 3.50 (dt \sim ddd, 1H, H-4 $_{man}$), 3.45–3.39 (m, 2H, CH_2CH_2COO), 3.42 (dd, 1H, H-6' $_{man}$), 3.33 (s, 3H, C-1 $_{man}OCH_3$), 3.10 (sept, 1H, $^3J_{iprop} = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.81 (m_c , 2H, CH_2COO), 2.61 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.32 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (75.48 MHz, $DMSO-D_6$): $\delta = 171.5$ (COO), 146.4 (C-4), 139.9 (C-7), 136.6 (C-2), 136.3, 135.9 (C-3a, C-8a), 135.1 (C-6), 133.2 (C-8), 124.8 (C-1), 124.1 (C-5), 112.0 (C-3), 98.1 (C-

1_{man}), 72.3 (C-5_{man}), 72.1 (C-2_{man}), 68.5 (C-3_{man}), 67.6 (C-4_{man}), 54.5 (C₁-OCH₃), 51.0 (C-6_{man}), 37.3 (CH(CH₃)₂), 35.2 (CH₂CH₂COO), 32.4 (CH₂COO), 24.5 (CH(CH₃)₂), 12.6 (Ar-CH₃) ppm.

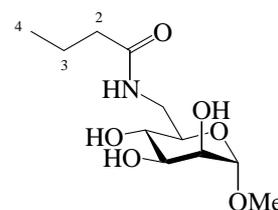
6-Modifizierte Mannosederivate (79-R1 bis –R10)

1.05 mmol des entsprechenden Anhydrids werden in 2.5 ml abs. THF gelöst, mit 1.65 ml (1.65 mmol) einer 1 M Lösung von Trimethylphosphin in THF und 120 mg (262 µmol) **78** versetzt. Es wird bei Raumtemp. geschüttelt und die Reaktion per DC kontrolliert. Bei langsamer Reaktion wird weiteres Phosphin oder Anhydrid zugegeben. Es wird über Nacht gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cy/EE/Tol = 17/33/50). Alle großen Fraktionen werden getrennt gesammelt, im Ölpumpenvakuum getrocknet und mittels MALDI-TOF-MS untersucht. Die Zwischenprodukte werden in einer 0.1 M methanolischen Natriummethanolat-Lösung gelöst und bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemp. stehen gelassen. Es wird mit saurem Ionenaustauscher (Amberlite® IR-120) neutralisiert, durch basischen Ionenaustauscher filtriert, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Cyclohexan gewaschen. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer und das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt.

Methyl-6-butanoylamido-6-desoxy-α-D-mannopyranosid (79-R1)

Zwischenprodukte: Hauptfraktion: Methyl-6-butanoylamido-6-des-oxy-3,4-di-*O*-butanoyl-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]-α-D-mannopyranosid. Ausbeute: 117 mg (182 µmol) 70 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 641.2 [M]^+$ (641.36 ber. für C₃₆H₅₁NO₉). Nebenfraktion: Methyl-6-dibutanoylamido-6-desoxy-3,4-di-*O*-butanoyl-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]-α-D-mannopyranosid. Ausbeute: 23 mg (32 µmol) 12 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 711.3 [M]^+$ (711.40 ber. für C₄₀H₅₇NO₁₀).

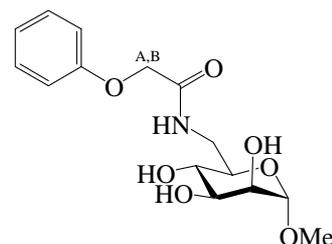
Endprodukt: Ausbeute: 45.0 mg (171 µmol) 94 % eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +51.1^\circ$ (c = 1.21, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 286.0 [M+Na]^+$ (263.14 ber. für C₁₁H₂₁NO₆); ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): δ = 4.66 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.7 Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.4 Hz, H-2), 3.68 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 9.1 Hz, H-3), 3.60-3.49 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.25 (t, 2H, ³J_{2,3} = 7.5 Hz, H-2_{but}), 1.68 (tq~sext, 2H, ³J_{3,4} = 7.4 Hz, H-3_{but}), 0.99 (t, 3H, H-4_{but}) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CD₃OD): δ = 176.6 (CON), 102.8 (C-1), 72.5, 72.2, 72.0, 69.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.2 (OMe), 41.3 (C-6), 38.9 (C-2_{but}), 20.4 (C-3_{but}), 14.0 (C-4_{but}) ppm.



Methyl-6-desoxy-6-phenoxyethanoylamido-α-D-mannopyranosid (79-R2)

Zwischenprodukt: Hauptfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O*-phenoxyethanoyl-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]-6-phenoxyethanoylamido-α-D-mannopyranosid. Ausbeute: 115 mg (138 µmol) 53 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 833.1 [M]^+$ (833.34 ber. für C₄₈H₅₁NO₁₂).

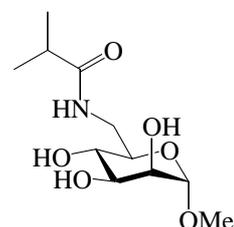
Endprodukt: Ausbeute: 45 mg (138 μmol) quant. eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +48.8^\circ$ ($c = 1.07$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 350.0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (327.13 ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_7$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.36\text{--}7.31$ (m, 2H, H-3_{ph}, H-5_{ph}), 7.04-7.00 (m, 3H, H-2_{ph}, H-4_{ph}, H-6_{ph}), 4.64 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 4.60 (m, 1H, $^3J_{A,B} = 15.0$ Hz, OCH_AH_BCON), 4.56 (m, 1H, OCH_AH_BCON), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.3$, $^3J_{6,6'} = 13.2$ Hz, H-6), 3.68 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, H-3), 3.58-3.50 (m, 3H, H-4, H-5, H-6'), 3.29 (s, 3H, OMe) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 171.4$ (CON), 159.1 (C-1_{ph}), 130.7 (C-3_{ph}, C-5_{ph}), 122.9 (C-4_{ph}), 115.8 (C-2_{ph}, C-6_{ph}), 102.8 (C-1), 72.3, 72.3, 72.0, 70.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 68.2 (OCH₂CON), 55.2 (OMe), 41.4 (C-6) ppm.



Methyl-6-*iso*-butanoylamido-6-desoxy- α -D-mannopyranosid (79-R3)

Zwischenprodukte: Hauptfraktion: Methyl-6-*iso*-butanoylamido-6-desoxy-3,4-di-*O-iso*-butanoyl-2-*O*-[3-(7-*isopropyl*-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 91.0 mg (142 μmol) 54 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 641.3$ $[\text{M}]^+$ (641.36 ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NO}_9$). Nebenfraktion: Methyl-6-di-*iso*-butanoylamido-6-desoxy-3,4-di-*O-iso*-butanoyl-2-*O*-[3-(7-*isopropyl*-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 25 mg (35 μmol) 13 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 711.3$ $[\text{M}]^+$ (711.40 ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{NO}_{10}$).

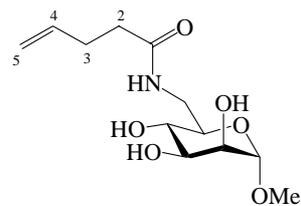
Endprodukt: Ausbeute: 30.0 mg (113 μmol) 80 % eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +53.6^\circ$ ($c = 1.06$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 286.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (263.14 ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_6$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.66$ (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 8.9$ Hz, H-3), 3.59-3.48 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.54 (qq~sept, 1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_3} = ^3J_{\text{CH},\text{CH}_3'} = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.17 (d, 3H, CHCH₃), 1.16 (d, 3H, CHCH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 180.6$ (CON), 102.8 (C-1), 72.5, 72.2, 72.0, 69.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.2 (OMe), 41.3 (C-6), 36.2 (CHCON), 20.0, 19.9 (CHCH₃, CHCH₃') ppm.



Methyl-6-desoxy-6-(4-pentenoylamido)- α -D-mannopyranosid (79-R4)

Zwischenprodukte: Hauptfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O*-(4-pentenoyl)-2-*O*-[3-(7-*isopropyl*-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]-6-(4-pentenoylamido)- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 81 mg (120 μmol) 46 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 677.2$ $[\text{M}]^+$ (677.36 ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{NO}_9$). Nebenfraktion: Methyl-6-desoxy-3-*O*-(4-pentenoyl)-2-*O*-[3-(7-*isopropyl*-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]-6-(4-pentenoylamido)- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 32 mg (54 μmol) 21 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 595.2$ $[\text{M}]^+$ (595.31 ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NO}_8$).

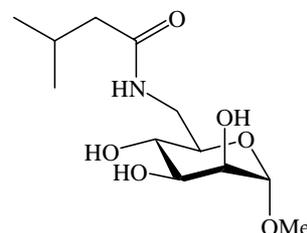
Endprodukt: Ausbeute: 32.0 mg (116 μmol) 97 % eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +49.9^\circ$ ($c = 0.56$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 298.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (275.14 ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_6$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 5.92\text{-}5.84$ (m, 1H, $^3J_{4,5} = 17.2$ Hz, $^3J_{4,5'} = 10.3$ Hz, H-4_{penten}), 5.11 (dq, 1H, $^3J_{5,5'} = 1.9$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.6$ Hz, H-5_{penten}), 5.02 (ddt, 1H, $^4J_{3,5'} = 1.0$ Hz, H-5'_{penten}), 4.65 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.68 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, H-3), 3.60-3.49 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.42-2.34 (m, 4H, H-2_{penten}, H-3_{penten}) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 175.9$ (CON), 138.3 (C-4_{penten}), 115.8 (C-5_{penten}), 102.8 (C-1), 72.4, 72.2, 72.0, 69.5 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.2 (OMe), 41.4 (C-6), 36.3 (C-2_{penten}), 31.0 (C-3_{penten}) ppm.



Methyl-6-desoxy-6-*iso*-pentanoylamido- α -D-mannopyranosid (79-R5)

Zwischenprodukte: Hauptfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O-iso*-pentanoyl-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]-6-*iso*-pentanoylamido- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 138 mg (180 μmol) 77 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (Ma-trixfrei): $m/z = 683.4$ $[\text{M}]^+$ (683.40 ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_9$). Nebenfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O-iso*-pentanoyl-6-di-*iso*-pentanoylamido-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 16 mg (21 μmol) 8 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 767.4$ $[\text{M}]^+$ (767.46 ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{NO}_{10}$);

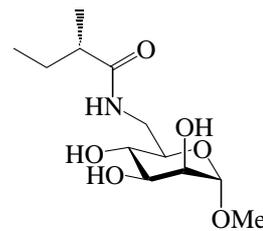
Endprodukt: Ausbeute: 39.1 mg (141 μmol) 78 % eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +49.6^\circ$ ($c = 1.07$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 300.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (277.15 ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_6$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.65$ (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, H-3), 3.61-3.49 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.16-2.06 (m, 3H, CH_2CON , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (d, 3H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.5$ Hz, CHCH_3), 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.5$ Hz, CHCH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 176.1$ (CON), 102.8 (C-1), 72.5, 72.2, 72.0, 69.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.3 (OMe), 46.2 (CH_2CON), 41.3 (C-6), 27.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.8, 22.8 (CHCH_3 , CHCH_3) ppm.



Methyl-6-desoxy-6-[(*S*)-2-methylbutanoylamido]- α -D-mannopyranosid (79-R6)

Zwischenprodukte: Hauptfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O*-[(*S*)-2-methylbutanoyl]-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]-6-[(*S*)-2-methylbutanoylamido]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 88.0 mg (129 μmol) 49 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 683.1$ $[\text{M}]^+$ (683.40 ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_9$). Nebenfraktion: Methyl-6-desoxy-3-*O*-[(*S*)-2-methyl-butanoyl]-6-[(*S*)-2-methylbutanoyl-amido]-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 43 mg (72 μmol) 27 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 599.3$ $[\text{M}]^+$ (599.35 ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_8$).

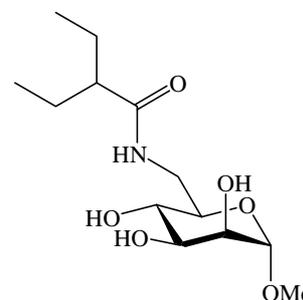
Endprodukt: Ausbeute: 44.1 mg (159 μmol) 79 % eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +62.46^\circ$ ($c = 1.14$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 300.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (277.15 ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_6$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.66$ (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.1$ Hz, H-3), 3.61-3.48 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.32 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1.67 (m_c , 1H, CHHCHCON), 1.45 (m_c , 1H, CHHCHCON), 1.14 (d, 3H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.9$ Hz, CHCH_3), 0.95 (t, 3H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7.5$ Hz, CH_2CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 180.0$ (CON), 102.8 (C-1), 72.4, 72.2, 72.0, 69.7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.2 (OMe), 43.7 (CHCON), 41.3 (C-6), 28.3 (CH_2CHCON), 18.1 (CHCH_3), 12.3 (CH_2CH_3) ppm.



Methyl-6-desoxy-6-(2-ethylbutanoylamido)- α -D-mannopyranosid (79-R7)

Zwischenprodukte: Hauptfraktion: Methyl-6-desoxy-3-*O*-(2-ethylbutanoyl)-6-(2-ethylbutanoylamido)-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 87.9 mg (140 μmol) 54 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 627.3$ $[\text{M}]^+$ (627.38 ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{NO}_8$). Nebenfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O*-(2-ethylbutanoyl)-6-(2-ethylbutanoylamido)-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 37 mg (51 μmol) 20 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 725.4$ $[\text{M}]^+$ (725.45 ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{NO}_9$).

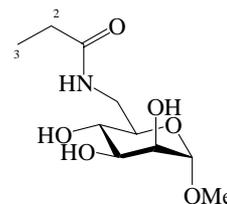
Endprodukt: Ausbeute: 41.1 mg (141 μmol) 88 % eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +45.9^\circ$ ($c = 1.13$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 314.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (291.17 ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_6$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.66$ (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3), 3.65-3.61 (m, 1H, H-4, H-5, H-6 oder H-6'), 3.61-3.48 (m, 3H, 3H von: H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.40 (s, 3H, OMe), 2.14 (m_c , 1H, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 1.67-1.45 (m, 4H, 2 x $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.95, 0.93 (je t, je 3H, je $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7.4$ Hz, 2 x CH_2CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 179.2$ (CON), 102.8 (C-1), 72.7, 72.3, 72.1, 69.8 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.3 (OMe), 51.7 ($\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 41.3 (C-6), 26.8 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 12.5, 12.5 (je CH_2CH_3) ppm.



Methyl-6-desoxy-6-propanoylamido - α -D-mannopyranosid (79-R8)

Zwischenprodukt: Hauptfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O*-propanoyl-2-*O*-[3-(7-iso-propyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]-6-propanoylamido- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 94.2 mg (157 μmol) 60 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 599.1$ $[\text{M}]^+$ (599.31 ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_9$).

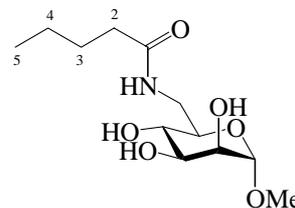
Endprodukt: Ausbeute: 36.9 mg (148 μmol) 95 % eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +52.1^\circ$ ($c = 1.02$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 272.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (249.12 ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_6$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.66$ (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.1$ Hz, H-3), 3.59-3.49 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.29 (q, 2H, $^3J_{2,3} = 7.6$ Hz, H-2_{prop}), 1.18 (t, 3H, H-3_{prop}) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 177.6$ (CON), 102.8 (C-1), 72.4, 72.2, 72.0, 69.5 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.2 (OMe), 41.4 (C-6), 30.1 (C-2_{prop}), 10.6 (C-3_{prop}) ppm.



Methyl-6-desoxy-6-pentanoylamido- α -D-mannopyranosid (79-R9)

Zwischenprodukte: Hauptfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O*-pentanoyl-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]-6-pentanoylamido- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 110 mg (161 μmol) 61 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 683.2$ $[\text{M}]^+$ (683.40 ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_9$). Nebenfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O*-pentanoyl-6-dipentanoylamido-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 17 mg (22 μmol) 8 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 767.3$ $[\text{M}]^+$ (767.46 ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{NO}_{10}$).

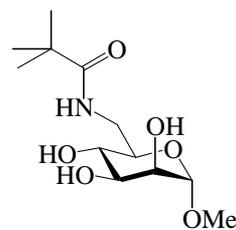
Endprodukt: Ausbeute: 38.0 mg (137 μmol) 85 % eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +50.4^\circ$ ($c = 1.06$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 300.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (277.15 ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_6$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.66$ (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.5$ Hz, H-2), 3.68 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.1$ Hz, H-3), 3.59-3.49 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.27 (m_c, 2H, H-2_{valerian}), 1.64 (m_c, 2H, H-3_{valerian}), 1.40 (m_c, 2H, H-4_{valerian}), 0.97 (t, 3H, $^3J_{4,5} = 7.4$ Hz, H-5_{valerian}) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 176.8$ (CON), 102.8 (C-1), 72.5, 72.2, 72.0, 69.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.2 (OMe), 41.3 (C-6), 36.7 (C-2_{valerian}), 29.2 (C-3_{valerian}), 23.4 (C-4_{valerian}), 14.1 (C-5_{valerian}) ppm.



Methyl-6-desoxy-6-(2,2-dimethylpropanoylamido)- α -D-mannopyranosid (79-R10)

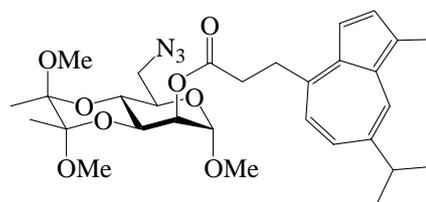
Zwischenprodukte: Hauptfraktion: Methyl-6-desoxy-3-*O*-(2,2-dimethylpropanoyl)-6-(2,2-dimethylpropanoyl-amido)-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 73.0 mg (122 μmol) 47 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 599.3$ $[\text{M}]^+$ (599.35 ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_8$). Nebenfraktion: Methyl-6-desoxy-3,4-di-*O*-(2,2-dimethylpropanoyl)-6-(2,2-dimethylpropanoylamido)-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propanoyl]- α -D-mannopyranosid. Ausbeute: 18 mg (26 μmol) 10 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 683.3$ $[\text{M}]^+$ (683.40 ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_9$).

Endprodukt: Ausbeute: 36.0 mg (130 μmol) quant. eines farblosen Lyophilisates. $[\alpha]_D^{20} = +53.7^\circ$ ($c = 1.00$, MeOH); MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 300.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (277.15 ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_6$); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.65$ (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.69 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.62 (dd, 1H, $^3J_{6,6'} = 13.6$ Hz, $^3J_{5,6} = 2.9$ Hz, H-6), 3.55 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 9.4$ Hz, $^3J_{5,6'} = 6.4$ Hz, H-5), 3.51 (dd \approx t, 1H, H-4), 3.47 (dd, 1H, H-6'), 3.38 (s, 3H, OMe), 1.24 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CD_3OD): $\delta = 181.7$ (CON), 102.8 (C-1), 72.5, 72.2, 72.0, 70.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.2 (OMe), 41.9 (C-6), 39.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.



Methyl-6-azido-6-desoxy-3,4-O-((2'S,3'S)-2',3'-dimethoxy-2',3'-butyliden)-2-O-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid (81)

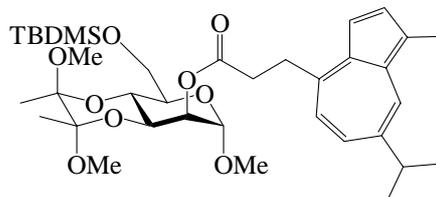
1.00 g (4.56 mmol) **80** werden in 20 ml abs. MeOH gelöst und bei Raumtemp. unter Argon mit 2.00 ml (18.3 mmol) Trimethylorthoformiat, 439 μl (5.02 mmol) Butan-2,3-dion und 57.3 μl (456 μmol) Bortrifluorid-Etherat versetzt. Es wird 20 h gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung sowie zweimal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.



Das so erhaltene Zwischenprodukt wird in 10 ml abs. DMF gelöst und bei 0°C unter Argon zu einer frisch bereiteten Lösung von 3-(7-Isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionsäureimidazolid gegeben. (Diese wurde unter Argon bei 0°C in 20 ml abs. DMF aus 1.17 g (4.56 mmol) **2** und 740 mg (4.56 mmol) CDI hergestellt) Es werden weiterhin 3 Tropfen DBU zugegeben und über Nacht gerührt. Man verdünnt mit Ethylacetat und wäscht dreimal mit halbges. NaCl -Lösung. Man trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt an Kieselgel (Tol/EE = 19/1 \rightarrow 5/1). Ausbeute: 1.10 g (1.92 mmol) 46 % eines blauen Öles. HR-MS: $m/z = 571.28950$ (ber.: $m/z = 571.28937$); $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$; $m/z = 572.29250$ (ber.: $m/z = 572.29272$); $\text{C}_{29}^{13}\text{CH}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 571.1$ $[\text{M}]^+$ (571.29 ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.20$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.67 (dq \approx d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.7$ Hz, H-2), 7.45 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.36 (d, 1H, H-3), 7.07 (d, 1H, H-5), 5.14 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 1.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.0$ Hz, H-2_{man}), 4.74 (d, 1H, H-1_{man}), 4.15 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 10.1$ Hz, H-3_{man}), 4.07 (t \sim dd, 1H, $^3J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4_{man}), 3.92 (ddd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.3$ Hz, $^3J_{5,6'} = 5.9$ Hz, H-5_{man}), 3.65 – 3.45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.56 (dd, 1H, $^2J_{6,6'} = 13.2$ Hz, H-6_{man}), 3.41 (s, 3H, C-1_{man}OCH₃), 3.40 (dd, 1H, H-6'_{man}), 3.28, 3.22 (je s, je 3H, MeC(OMe)ORC(OMe)ORMe), 3.08 (sept, 1H, $^3J_{iprop} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.05 – 2.82 (m, 2H, CH_2COO), 2.67 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.36 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28, 1.27 (je s, je 3H, je MeC(OMe)OR) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.48 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2$ (COO), 146.5 (C-4), 140.3 (C-7), 136.7 (C-2), 136.6, 136.4 (C-3a, C-8a), 135.3 (C-6), 133.5 (C-8), 125.5 (C-1), 124.2 (C-5), 112.2 (C-3), 100.2, 99.9 (MeC(OMe)ORC(OMe)ORMe), 99.0 (C-1_{man}), 70.4, 70.1, 66.0, 64.2 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-4_{man}, C-5_{man}), 55.2 (C-1-OMe), 50.4 (C-6_{man}), 48.2, 47.9 (MeCOMeORCOMeORMe), 38.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.9, 33.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.7, 17.7 (MeC(OMe)ORC(OMe)ORMe), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

Methyl-3,4-*O*-((2'*S*,3'*S*)-2',3'-dimethoxy-2',3'-butyliden)-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid (**83**)

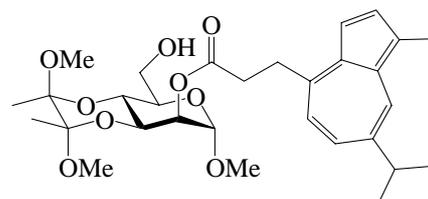
1.45 g (4.71 mmol) Methyl-3,4-*O*-((2'*S*,3'*S*)-2',3'-dimethoxy-2',3'-butyliden)- α -D-mannopyranosid **82** werden unter Argon in 30 ml abs. Pyridin gelöst und unter rühren bei 0 °C mit 0.71 g (4.71 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Man läßt über Nacht zu Raumtemp. erwärmen, versetzt mit 30 ml Toluol,



filtriert und entfernt die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das so erhaltene Zwischenprodukt wird in Ethylacetat gelöst, dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. 1.21 g (4.71 mmol) **2** werden in 20 ml abs. DMF gelöst und unter Argon bei Raumtemp. mit 764 mg (4.71 mmol) CDI versetzt. Es wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt und mit einer Lösung des oben erhaltenen Zwischenproduktes in 10 ml abs. DMF versetzt. Es wird 2 h bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/EE = 9/1). Reinheit \approx 80 %; Verunreinigung besitzt vermutlich andere Stereochemie im Butylidenrest. Ausbeute: 2.06 g (3.11 mmol) 66 % eines blauen Öles. IR (KBr): ν = 2955, 2855 (CH_{Aliph.}), 1742 (COO) cm⁻¹; EI-MS: m/z = 660.4 (660.37 ber. für C₃₆H₅₆O₉Si); ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.18 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 1.9 Hz, H-8), 7.63 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.9 Hz, H-2), 7.50 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.8 Hz, H-6), 7.29 (d, 1H, H-3), 7.10 (d, 1H, H-5), 4.95 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.5 Hz, ³J_{2,3} = 3.2 Hz, H-2_{man}), 4.62 (d, 1H, H-1_{man}), 4.06 (dd \approx t, 1H, ³J_{3,4} = 10.2 Hz, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, H-4_{man}), 3.97 (dd, 1H, H-3_{man}), 3.80 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 3.4 Hz, ²J_{6,6'} = 11.8 Hz, H-6_{man}), 3.73 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 1.9 Hz, H-6'_{man}), 3.52 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.46–3.36 (m, 2H, CH₂CH₂COO + H₂O), 3.30 (s, 3H, C-1_{man}OCH₃), 3.18, 3.16 (je s, je 3H, MeC(OMe)ORC(OMe)ORMe), 3.09 (sept, 1H, ³J_{iprop} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.87 – 2.64 (m, 2H, CH₂COO), 2.60 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.30 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 1.21, 1.17 (je s, je 3H, je MeC(OMe)OR), 0.80 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.0 (s, 3H, Si(CH₃)₃), -0.02 (s, 3H, Si(CH₃)CH₃) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, DMSO-D₆): δ = 171.4 (COO), 146.3 (C-4), 140.0 (C-7), 136.6 (C-2), 136.3, 136.0 (C-3a, C-8a), 135.1 (C-6), 133.3 (C-8), 125.0 (C-1), 124.1 (C-5), 112.1 (C-3), 99.7, 99.2 (MeC(OMe)ORC(OMe)ORMe), 98.3 (C-1_{man}), 70.8 (C-5_{man}), 69.9 (C-2_{man}), 65.9 (C-3_{man}), 62.2 (C-4_{man}), 60.9 (C-6_{man}), 54.4 (C-1_{man}-OMe), 47.5, 47.5 (MeC(OMe)ORC(OMe)ORMe), 37.4 (CH(CH₃)₂), 35.5 (CH₂COO), 32.8 (CH₂CH₂COO), 25.6 (C(CH₃)₃), 24.5 (CH(CH₃)₂), 12.7 (Ar-CH₃), -5.2, -5.5 (Si(CH₃)₂) ppm.

Methyl-3,4-*O*-((2'*S*,3'*S*)-2',3'-dimethoxy-2',3'-butyliden)-2-*O*-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid (**84**)

100 mg (152 μ mol) **83** werden in 10 ml abs. THF gelöst und unter Argon bei 0 °C mit 167 μ l (167 μ mol) einer 1M Lösung von TBAF in THF versetzt. Es wird 5 h bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/EE = 4/1). Reinheit: 86 %;

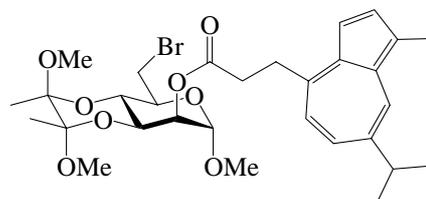


Verunreinigung besitzt vermutlich andere Stereochemie im Butylidenrest. Ausbeute: 69.4 mg

(127 μmol) 84 % eines blauen Öles. IR (KBr): $\nu = 3520$ (bs, OH), 2956 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1742 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS: $m/z = 546.3$ (546.28 ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_9$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 8.20$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 1.8$ Hz, H-8), 7.65 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.9$ Hz, H-2), 7.52 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.32 (d, 1H, H-3), 7.13 (d, 1H, H-5), 4.97 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 1.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.8$ Hz, H- 2_{man}), 4.78 (dd, 1H, $^3J_{6,\text{OH}} = 5.1$ Hz, $^3J_{6,\text{OH}'} = 6.3$ Hz, OH- 6_{man}), 4.68 (d, 1H, H- 1_{man}), 3.98–3.93 (m, 2H, H- 3_{man} , H- 4_{man}), 3.67 (ddd \approx dd, 1H, $^3J_{5,6} = 5.0$ Hz, $^2J_{6,6'} = 10.0$ Hz, H- 6_{man}), 3.57 – 3.36 (m, 4H, H- 5_{man} , H- $6'_{\text{man}}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.33 (s, 3H, C- $1_{\text{man}}\text{OCH}_3$), 3.17, 3.15 (je s, je 3H, $\text{MeC}(\text{OMe})\text{ORC}(\text{OMe})\text{ORMe}$), 3.10 (sept, 1H, $^3J_{\text{isprop}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.88–2.72 (m, 2H, CH_2COO), 2.61 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.31 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21, 1.17 (je s, je 3H, je $\text{MeC}(\text{OMe})\text{OR}$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 171.3$ (COO), 146.3 (C-4), 140.0 (C-7), 136.7 (C-2), 136.2, 136.0 (C-3a, C-8a), 135.2 (C-6), 133.3 (C-8), 124.9 (C-1), 124.1 (C-5), 112.0 (C-3), 99.6, 99.2 ($\text{MeC}(\text{OMe})\text{ORC}(\text{OMe})\text{ORMe}$), 98.1 (C- 1_{man}), 71.5 (C- 5_{man}), 69.8 (C- 2_{man}), 66.0 (C- 3_{man}), 63.0 (C- 4_{man}), 59.6 (C- 6_{man}), 54.4 (C- $1_{\text{man}}\text{OCH}_3$), 47.5, 47.4 ($\text{MeC}(\text{OMe})\text{ORC}(\text{OMe})\text{ORMe}$), 37.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 32.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 24.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.7 (Ar- CH_3) ppm.

Methyl-6-brom-6-desoxy-3,4-O-(1',2'-dimethoxy-1',2'-dimethyl-ethyliden)-2-O-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid (85)

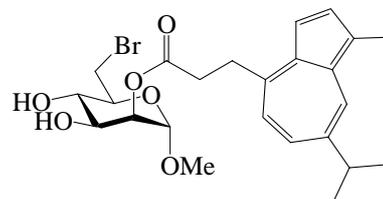
443 mg (810 μmol) **84** werden in 16 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 323 mg (972 μmol) Tetrabrommethan in 1 ml Pyridin versetzt. Bei 0 °C werden 255 mg (973 μmol) Triphenylphosphin in kleinen Portionen zugegeben. Es wird über Nacht bei Raumtemp. und 6 h unter Rückfluß bei 45 °C gerührt. Das



Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol /EE = 6/1). Ausbeute: 333 mg (546 μmol) 67 % eines blauen Öles. EI-MS: $m/z = 608.4$ (608.2 ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BrO}_8$); MALDI MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 608.1$ $[\text{M}]^+$ (608.2 ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BrO}_8$); $^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 8.20$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 1.9$ Hz, H-8), 7.65 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 7.52 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.34 (d, 1H, H-3), 7.14 (d, 1H, H-5), 4.99 (dd \approx t, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H- 2_{man}), 4.72 (d, 1H, H- 1_{man}), 4.04–3.95 (m, 2H, H- 3_{man} , H- 4_{man}), 3.80 – 3.75 (m, 1H, H- 5_{man}), 3.75 (dd, 1H, $^2J_{6,6'} = 11.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 2.2$ Hz, H- 6_{man}), 3.66 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 5.7$ Hz, H- $6'_{\text{man}}$), 3.54 – 3.33 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, C- $1_{\text{man}}\text{OCH}_3$), 3.19, 3.17 (je s, je 3H, $\text{MeC}(\text{OMe})\text{ORC}(\text{OMe})\text{ORMe}$), 3.10 (sept, 1H, $^3J_{\text{isprop}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.88 – 2.70 (m, 2H, CH_2COO), 2.61 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.31 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21, 1.20 (je s, je 3H, je $\text{MeC}(\text{OMe})\text{OR}$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.48 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 171.6$ (COO), 146.7 (C-4), 140.5 (C-7), 137.1 (C-2), 136.7, 136.5 (C-3a, C-8a), 135.6 (C-6), 133.8 (C-8), 125.4 (C-1), 124.5 (C-5), 112.5 (C-3), 100.2, 99.9 ($\text{MeC}(\text{OMe})\text{ORC}(\text{OMe})\text{ORMe}$), 98.7 (C- 1_{man}), 70.0, 69.4, 66.0, 65.4 (C- 2_{man} , C- 3_{man} , C- 4_{man} , C- 5_{man}), 55.1 (C- $1_{\text{man}}\text{OCH}_3$), 48.3, 48.1 ($\text{MeC}(\text{OMe})\text{ORC}(\text{OMe})\text{ORMe}$), 37.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 36.0, 33.6, 33.2 (C-6, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 25.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.9, 17.6 ($\text{MeC}(\text{OMe})\text{ORC}(\text{OMe})\text{ORMe}$), 13.2 (Ar- CH_3) ppm.

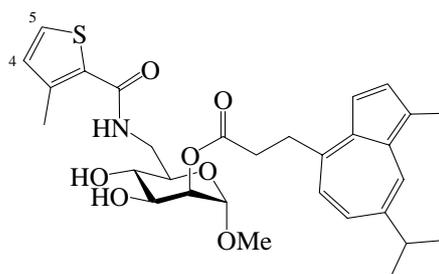
Methyl-6-desoxy-6-brom-2-O-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid (86)

248 mg (407 μ mol) **85** werden in 5 ml abs. DCM gelöst und unter Argon bei Raumtemp. mit 817 μ l (8.14 mmol) DTP sowie 111 μ l (814 μ mol) Tetrafluoroborsäure (54 %ige Lösung in Diethylether) versetzt. Es wird 2 h gerührt, und mit 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Dann werden 40 ml DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Chromatographische Aufreinigung erfolgt an Kieselgel (Tol/EE = 2/1). Ausbeute: 94.1 mg (190 μ mol) 47 % eines blauen Öles. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 494.1 [M]⁺ (494.13 ber. für C₂₄H₃₁BrO₆); ¹H-NMR (500.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.19 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.64 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, H-2), 7.52 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.30 (d, 1H, H-3), 7.14 (d, 1H, H-5), 5.32 (d, 1H, ³J_{4,OH4} = 6.0 Hz, OH-4_{man}), 5.19 (d, 1H, ³J_{3,OH3} = 6.2 Hz, OH-3_{man}), 4.92 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.7 Hz, ³J_{2,3} = 3.6 Hz, H-2_{man}), 4.58 (d, 1H, H-1_{man}), 3.81 (dd, 1H, ²J_{6,6'} = 10.7 Hz, ³J_{5,6} = 2.0 Hz, H-6_{man}), 3.69 (ddd, 1H, ³J_{3,4} = 9.5 Hz, H-3_{man}), 3.61 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 6.6 Hz, H-6'_{man}), 3.54 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 9.2 Hz, H-5_{man}), 3.46 (dt~ddd, 1H, H-4_{man}), 3.41 (m_c, 2H, CH₂CH₂COO), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.10 (sept, 1H, ³J_{iprop} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.80 (m_c, 2H, CH₂COO), 2.61 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.32 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, DMSO-D₆): δ = 171.6 (COO), 146.4 (C-4), 139.9 (C-7), 136.6 (C-2), 136.3, 135.9 (C-3a, C-8a), 135.2 (C-6), 133.3 (C-8), 124.9 (C-1), 124.2 (C-5), 112.1 (C-3), 97.9 (C-1_{man}), 72.1, 72.0, 69.0, 68.6 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-4_{man}, C-5_{man}), 54.4 (OMe), 37.4 (CH(CH₃)₂), 35.2, 34.9, 32.5 (C-6, CH₂CH₂COO), 24.5 (CH(CH₃)₂), 12.7 (Ar-CH₃) ppm.



Methyl-6-desoxy-6-(3-methylthiophen-2-amido)-2-O-[3-(7-isopropyl-1-methyl-azulen-4-yl)-propionyl]- α -D-mannopyranosid (87)

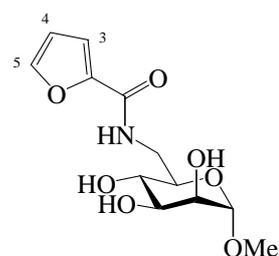
103 mg (721 μ mol) 3-Methylthiophen-2-carbonsäure werden unter Argon in 5 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 117 mg (721 μ mol) CDI versetzt. Es wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Man setzt 110 mg (240 μ mol) **78** sowie 11 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) zu, hydriert 4 h, setzt das Reaktionsgefäß unter Argon und läßt über Nacht rühren. Zur Abtrennung des Palladiums wird durch Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Tol/EE = 1/1). Ausbeute: 43 mg (77 μ mol) 32 % eines blauen Sirups. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 555.21 [M]⁺ (ber: m/z = 555.23); ¹H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.19 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.85 (t, 1H, ³J_{6,NH} = ³J_{6',NH} = 5.7 Hz, NH), 7.65 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.9 Hz, H-2), 7.51 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.50 (d, 1H, ³J_{4,5} = 4.9 Hz, H-5_{thiophen}), 7.28 (d, 1H, H-3), 7.12 (d, 1H, H-5), 6.90 (d, 1H, H-4_{thiophen}), 5.22, 5.18 (je d, je 1H, OH-3_{man}, OH-4_{man}), 4.95 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.7 Hz, ³J_{2,3} = 3.6 Hz, H-2_{man}), 4.56 (d, 1H, H-1_{man}), 3.77–3.65 (m, 2H, 2 H_{man}), 3.62 (m, 1H, H_{man}), 3.44–3.25 (m, 4H, 2 H_{man}, CH₂CH₂COO), 3.27 (s, 3H, C-1_{man}OCH₃), 3.09 (sept, 1H, ³J_{iprop} = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.81 (m_c, 2H, CH₂COO), 2.61 (d, 3H, Ar-CH₃), 2.38 (s, 3H, Me_{thiophen}), 1.31 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, DMSO-D₆): δ = 171.7 (COO), 162.6 (CON), 146.5 (C-4), 140.0



(C-7), 139.3 (C-3_{thiophen}), 136.7 (C-2), 136.3, 136.0 (C-3a, C-8a), 135.3 (C-6), 133.3 (C-8), 131.9, 131.4, 127.2 (C-2_{thiophen}, C-4_{thiophen}, C-5_{thiophen}), 124.9 (C-1), 124.3 (C-5), 112.1 (C-3), 98.0 (C-1_{man}), 72.2 (C-5_{man}), 71.1 (C-2_{man}), 69.0 (C-3_{man}), 68.6 (C-4_{man}), 54.2 (C-1_{man}OCH₃), 40.7 (C-6), 37.4 (CH(CH₃)₂), 35.1 (CH₂CH₂COO), 32.5 (CH₂COO), 24.6 (CH(CH₃)₂), 15.2 (CH₃_{thiophen}), 12.6 (Ar-CH₃) ppm.

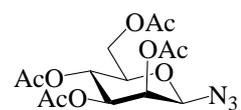
Methyl-6-desoxy-6-(furan-2-amido)- α -D-mannopyranosid (88)

130 mg (1.16 mmol) Furan-2-carbonsäure werden in 2 ml abs. THF gelöst und unter Argon mit 189 mg (1.16 mmol) CDI versetzt. Es wird 2 h gerührt und mit 133 mg (291 μ mol) **78** sowie 1.74 ml (1.74 mmol) einer 1 M Lösung von Trimethylphosphin versetzt. Es werden weitere 5 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cy/EE/Tol = 17/33/50). Das Zwischenprodukt wird in einer 0.1 M methanolischen Natriummethanolat-Lösung gelöst und bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemp. stehen gelassen. Es wird mit saurem Ionenaustauscher (Amberlite[®] IR-120) neutralisiert, durch basischen Ionenaustauscher filtriert, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Cyclohexan gewaschen. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer und das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Ausbeute: 19 mg (67 μ mol) 23 % eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (DHB): m/z = 310.0 [M+Na]⁺ (287.10 ber. für C₁₂H₁₇NO₇). ¹H-NMR (500.13 MHz, CD₃OD): δ = 7.70 (dd, 1H, ³J_{4,5} = 1.8 Hz, ⁴J_{3,5} = 0.8 Hz, H-5_{fur}), 7.17 (dd, 1H, H-3_{fur}), 6.62 (dd, 1H, H-4_{fur}), 4.67 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.7 Hz, H-1), 3.83 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.4 Hz, H-2), 3.82-3.54 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.39 (s, 3H, OMe) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 161.2 (CON), 148.9 (C-2_{fur}), 146.4 (C-5_{fur}), 115.4, 113.0 (C-3_{fur}, C-4_{fur}), 102.8 (C-1), 72.4, 72.2, 72.0, 70.0 (C-2, C-3, C-4, C-5), 55.1 (OMe), 41.4 (C-6) ppm.



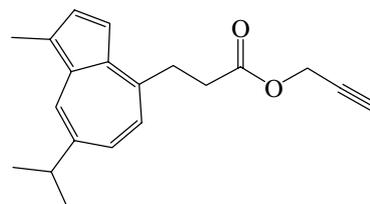
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosylazid (92)

22.0 g (58.9 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosylbromid und 9.88 g (152 mmol) Natriumazid werden in 120 ml DMPU gelöst. Das Gemisch wird unter Rückfluß 1 h bei 90–95 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird auf 200 ml Eis gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 10.6 g (28.4 mmol), 48 % eines bräunlichen Feststoffes. Die spektroskopischen Werte stimmen mit der Literatur¹⁷⁵ überein.



3-(7-Isopropyl-1-methylazulen-4-yl)-propionsäurepropargylester (94)

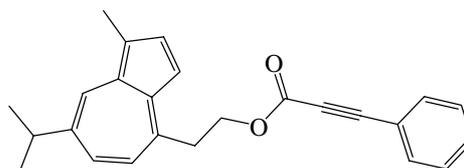
190 mg (1.17 mmol) CDI werden in 2ml abs. DMF gelöst und unter Argon mit 300 mg (1.17 mmol) **2** versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man gibt 76.1 μ l (1.29 mmol) Propargylalkohol sowie 2 Tropfen DBU zu und rührt 5 h bei Raumtemp. Es wird mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Tol/Cy = 1/1). Ausbeute: 322 mg (1.09 mmol) 94 % blauer Kristalle. Smp.: 52 °C; HR-MS: m/z = 294.16190 (ber.:



$m/z = 294.16199$); $C_{20}H_{22}O_2$; $m/z = 295.16530$ (ber.: $m/z = 297.16534$); $C_{19}^{13}CH_{22}O_2$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 293.8 [M]^+$ (294.16 ber. für $C_{20}H_{22}O_2$); 1H -NMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.19$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.65 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.43 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-6), 7.28 (d, 1H, H-3), 7.02 (d, 1H, H-5), 4.70 (d, 2H, $^4J_{CH_2CCH} = 2.5$ Hz, OCH_2), 3.49 (m_c, 2H, CH_2CH_2COO), 3.07 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, $CH(CH_3)_2$), 2.88 (m_c, 2H, CH_2COO), 2.66 (d, 3H, Ar- CH_3), 2.48 (t, 1H, CH_2CCH), 1.35 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.1$ (COO), 146.1 (C-4), 140.4 (C-7), 136.7 (C-2), 136.5 (C-8a), 136.3 (C-3a), 135.3 (C-6), 133.5 (C-8), 125.5 (C-1), 124.2 (C-5), 112.1 (C-3), 77.6 (CH_2CCH), 74.9 (CH_2CCH), 52.1 (CH_2CCH), 38.2 ($CH(CH_3)_2$), 35.2 (CH_2COOH), 33.1 (CH_2CH_2COOH), 24.7 ($CH(CH_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

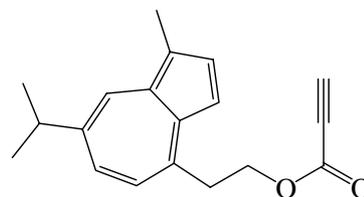
Phenylpropionsäure-(2-{7-isopropyl-1-methylazulen-4-yl}-ethyl)-ester (95)

923 mg (6.32 mmol) Phenylpropionsäure werden unter Argon in 20 ml abs. Ether gelöst und bei 0 °C mit 652 mg (3.16 mmol) DCC versetzt. Nach 0.5 h wird filtriert und die so erhaltene Lösung des Phenylpropionsäureanhydrids unter Argon bei 0 °C zu einer Lösung von 600 mg (2.63 mmol) **26** und 440 μ l (6.32 mmol) TEA in 20 ml Ether getropft. Man läßt über Nacht zu Raumtemp. erwärmen, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und reinigt säulenchromatographisch an Kieselgel (Tol/Cy = 1/1). Ausbeute: 664 mg (1.86 mmol) 71 % eines blauen Sirups. HR-MS: $m/z = 356.17760$ (ber.: $m/z = 356.17764$); $C_{25}H_{24}O_2$; $m/z = 357.18110$ (ber.: $m/z = 357.18100$); $C_{24}^{13}CH_{24}O_2$; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 356.1 [M]^+$ (356.18 ber. für $C_{25}H_{24}O_2$); 1H -NMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.20$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.68 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.9$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.61-7.57 (m, 2H, H-2_{Ph}, H-6_{Ph}), 7.49-7.43 (m, 2H, H-4_{Ph}, H-6), 7.37-7.34 (m, 3H, H-3_{Ph}, H-5_{Ph}, H-3), 7.05 (d, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-5), 4.64 (t, 2H, $^3J_{CH_2CH_2} = 7.6$ Hz, CH_2O), 3.57 (t, 2H, CH_2CH_2CO), 3.09 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, $CH(CH_3)_2$), 2.67 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.37 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 154.0$ (COO), 142.5 (C-4), 140.5 (C-7), 137.3 (C-2), 137.1 (C-8a), 136.4 (C-3a), 135.1 (C-6), 133.6 (C-8), 133.0 (2x) (C-2_{Ph}, C-6_{Ph}), 130.7 (C-4_{Ph}), 128.6 (2x) (C-3_{Ph}, C-5_{Ph}), 125.7 (C-1), 124.7 (C-5), 119.6 (C-1_{Ph}), 112.3 (C-3), 86.5 (Ph $CCCOO$), 80.6 (Ph $CCCOO$), 66.1 (CH_2O), 38.3 ($CH(CH_3)_2$), 37.1 (CH_2CH_2O), 24.7 ($CH(CH_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.



Propionsäure-(2-{7-isopropyl-1-methylazulen-4-yl}-ethyl)-ester (96)

1.00 g (4.39 mmol) **26**, 2.26 g (11.0 mmol) DCC und 54.0 mg (442 μ mol) DMAP werden unter Argon in 50 ml abs. THF gelöst. Bei -20 °C wird tropfenweise innerhalb von 4 h mit einer Lösung von 271 μ l (4.39 mmol) Propionsäure in 20 ml abs. THF versetzt. Man läßt über Nacht zu Raumtemp. erwärmen, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und reinigt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/Tol = 1/1). Ausbeute: 578 mg (2.06 mmol) 47 % blaugrüner Kristalle. Smp.: 57 °C; HR-MS: $m/z = 280.14520$ (ber.: $m/z = 280.14633$); $C_{19}H_{20}O_2$; $m/z = 281.14850$ (ber.: $m/z = 281.14969$); $C_{18}^{13}CH_{20}O_2$; 1H -NMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.20$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.67 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.44 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-6), 7.31 (d, 1H, H-3), 7.01 (d, 1H, H-5), 4.60 (t, 2H, $^3J_{CH_2CH_2} = 7.5$ Hz, CH_2O), 3.52 (t, 2H, CH_2CH_2CO), 3.08 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$,



$^3J_{isopropyl} = 6.9$, $CH(CH_3)_2$), 2.67 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.37 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 154.0$ (COO), 142.5 (C-4), 140.5 (C-7), 137.3 (C-2), 137.1 (C-8a), 136.4 (C-3a), 135.1 (C-6), 133.6 (C-8), 133.0 (2x) (C-2_{Ph}, C-6_{Ph}), 130.7 (C-4_{Ph}), 128.6 (2x) (C-3_{Ph}, C-5_{Ph}), 125.7 (C-1), 124.7 (C-5), 119.6 (C-1_{Ph}), 112.3 (C-3), 86.5 (Ph $CCCOO$), 80.6 (Ph $CCCOO$), 66.1 (CH_2O), 38.3 ($CH(CH_3)_2$), 37.1 (CH_2CH_2O), 24.7 ($CH(CH_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.88 (s, 1H, HCCOO), 2.67 (d, 3H, Ar- CH_3), 1.36 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ = 152.6 (COO), 142.3 (C-4), 140.6 (C-7), 137.2 (C-2), 137.1 (C-8a), 136.4 (C-3a), 135.1 (C-6), 133.6 (C-8), 125.7 (C-1), 124.7 (C-5), 112.3 (C-3), 74.9 (HCCOO), 74.6 (HCCOO), 66.3 (CH_2O), 38.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 36.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

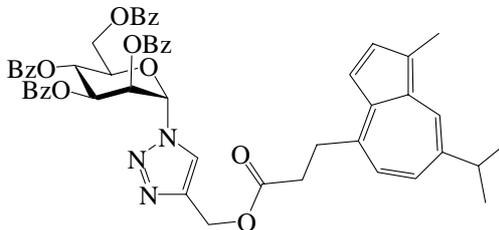
Triazolsynthese [99-(I-XI)-4/5]

Die jeweils angegebenen Mengen Azid und Alkin werden jeweils in einer kleinen Menge Lösungsmittel gelöst. Für Reaktionen mit **91** wird DMF verwendet, ansonsten dient Toluol als Lösungsmittel. Das Lösungsmittel wird bei 70 °C am Rotationsverdampfer entfernt, die Reaktionskolben unter Argon gesetzt und mit Septen verschlossen. Die Reaktionsgefäße werden 10 Tage (bei Ansätzen von **96** nur 3 Tage) bei 70 °C gelagert und mit den jeweils angegebenen Bedingungen säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Um eine parallele Chromatographie zu gewährleisten können beendete Reaktionen einige Tage bei Raumtemp. aufbewahrt werden.

3-(7-Isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl)-propionsäure-({1-[2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}-methyl)-ester (99-I-4)

Einwaagen: 422 mg (679 μmol) **89**; 200 mg (679 μmol) **94**; Chromatographie: Tol/Cy/EE = 5/4/1.

Ausbeute: 389 mg (425 μmol) 63 % eines blauen Harzes; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 915.2 $[\text{M}]^+$ (915.34 ber. für $\text{C}_{54}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{11}$). ^1H -NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 8.09-8.05 (m, 4H, 4 x H_{ph}), 7.99-7.96 (m,



2H, 2 x H_{ph}), 7.88-7.85 (m, 2H, 2 x H_{ph}), 7.79 (s, 1H, H-5_{triazol}), 7.64 (dd \approx dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.63-7.59 (m, 1H, H_{ph}), 7.56-7.49 (m, 2H, 2 x H_{ph}), 7.45-7.35 (m, 8H, 7 x H_{ph} , H-6), 7.29-7.25 (m, 3H, H-3, 2 x H_{ph}), 7.02 (d, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-5), 6.57 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3_{man}), 6.40 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 2.0$ Hz, H-2_{man}), 6.24 (d, 1H, H-1_{man}), 6.26 (dd \approx t, 1H, $^3J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-4_{man}), 5.35-5.28 (m, 2H, Triazol- CH_2), 4.66 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.7$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.5$ Hz, H-6_{man}), 4.51 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 4.3$ Hz, H-6'_{man}), 4.35 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.49 (m_c, 2H, Az $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.06 (sept, 1H, $^3J_{\text{isopropyl}} = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.89 (m_c, 2H, Az $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 2.64 (d, 3H, Az- CH_3), 1.35 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, CDCl_3): δ = 172.7 (CH_2COO), 165.9, 165.4, 165.2, 165.0 (4 x OBz), 146.2 (C-4), 143.7 (C-4_{triazol}), 140.3 (C-7), 136.8 (C-2), 136.7, 136.3 (C-3a, C-8a), 135.3 (C-6), 133.8 (2x), 133.6, 133.4, 133.2, 133.2, 133.1 (4 C-4_{ph}, C-8), 129.9 (2x), 129.9 (2x), 129.8 (2x), 129.7 (2x) (8 x C-2/6_{ph}), 129.6, 129.0, 128.8, 128.7 (4 x C-1_{ph}), 128.7 (2x), 128.5 (2x), 128.5 (3x), 128.3 (2x) (8 x C-3/5_{ph}), 125.5 (C-1), 124.4 (C-5_{triazol}), 124.2 (C-5), 112.2 (C-3), 84.0 (C-1_{man}), 72.3 (C-5_{man}), 69.8 (C-3_{man}), 69.4 (C-2_{man}), 66.5 (C-4_{man}), 62.0 (C-6_{man}), 57.5 (Triazol- CH_2), 38.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.3 (Az $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 33.1 (Az $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.

3-(7-Isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl)-propionsäure-({1-[2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyl]-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl}-methyl)-ester (99-I-5)

Ausbeute: 52 mg (57 μ mol) 8 % eines blauen Harzes.

MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 915.3 [M]^+$

(915.34 ber. für $C_{54}H_{49}N_3O_{11}$); 1H -NMR (500.13

MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.16$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8),

8.07-7.97 (m, 6H, 6 x H_{bz}), 7.88-7.85 (m, 2H, 2 x

H_{bz}), 7.81 (s, 1H, H-4_{triazol}), 7.62-7.48 (m, 4H, 3 x

H_{bz} , H-2), 7.44-7.34 (m, 8H, 7 x H_{bz} , H-6), 7.27-7.23

(m, 2H, 2 x H_{bz}), 7.22 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-3),

6.95 (d, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-5), 6.47 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.9$ Hz, H-3_{man}), 6.43 (d,

1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1_{man}), 6.39 (dd, 1H, H-2_{man}), 6.28 (dd \approx t, 1H, $^3J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4_{man}),

5.31-5.24 (m, 2H, Triazol- \underline{CH}_2), 4.59 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.7$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.4$ Hz, H-6_{man}), 4.47

(dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 4.3$ Hz, H-6'_{man}), 4.30 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.43 (m_c, 2H, Az $\underline{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$),

3.05 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, $\underline{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.86 (m_c, 2H, Az $\underline{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 2.62 (d, 3H, $^4J_{2,Me} = 0.8$ Hz, Az- \underline{CH}_3), 1.34 (d, 6H, $\underline{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.1$

($\underline{CH}_2\text{COO}$), 165.8, 165.4, 165.2, 165.0 (4 x OBz), 145.8 (C-4), 140.3 (C-7), 136.8 (C-2),

136.6, 136.4 (C-3a, C-8a), 135.2, 135.2 (C-6, C-4_{triazol}), 133.8, 133.6, 133.4, 133.2, 133.2,

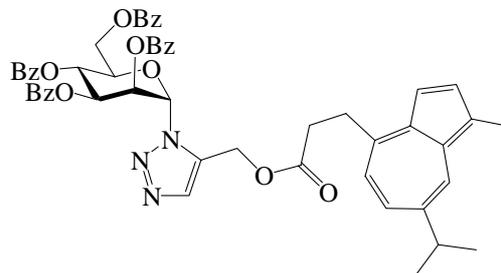
133.1 (C-8, 4 C_{bz}, C-5_{triazol}), 129.9 (2x), 129.9 (2x), 129.7 (2x), 129.7 (2x), 129.6, 128.9,

128.8, 128.7, 128.6 (2x), 128.5 (2x), 128.4 (3x), 128.3 (2x) (20 C_{bz}), 125.5 (C-1), 124.1 (C-5),

112.4 (C-3), 82.5 (C-1_{man}), 72.0, 70.0, 69.7, 66.6 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-4_{man}, C-5_{man}), 62.2 (C-

6_{man}), 53.3 (Triazol- \underline{CH}_2), 38.2 ($\underline{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.0 (Az $\underline{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 32.9 (Az $\underline{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$),

24.7 ($\underline{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.8 (Ar- \underline{CH}_3) ppm.



3-(7-Isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl)-propionsäure-({1-[2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}-methyl)-ester (99-II-4)

Einwaagen: 250 mg (669 μ mol) **92**; 197 mg (669 μ mol) **94**; Chromatographie: Tol/EE = 1/1.

Ausbeute: 195 mg (292 μ mol) 44 % eines

blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (Matrix-

frei): $m/z = 667.1 [M]^+$ (667.27 ber. für

$C_{34}H_{41}N_3O_{11}$); 1H -NMR (500.13 MHz,

$CDCl_3$): $\delta = 8.18$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8),

7.87 (s, 1H, H-5_{triazol}), 7.64 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$

Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.41 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.25 (d, 1H, H-3), 6.99 (d, 1H,

H-5), 6.17 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.4$ Hz, H-1_{man}), 5.71 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.2$ Hz, H-2_{man}), 5.37 (dd \approx t,

1H, $^3J_{3,4} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4_{man}), 5.30 (dd, 1H, H-3_{man}), 5.26 (d, 1H, $^2J_{a,b} = 12.7$

Hz, $\underline{CH}_2\text{COOCH}_a\text{H}_b$), 5.20 (d, 1H, $\underline{CH}_2\text{COOCH}_a\text{H}_b$), 4.33 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 5.9$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.6$

Hz, H-6_{man}), 4.22 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.3$ Hz, H-6'_{man}), 3.97 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.49-3.40 (m, 2H,

Az $\underline{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.07 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, $\underline{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.86-2.82 (m, 2H, Az $\underline{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$),

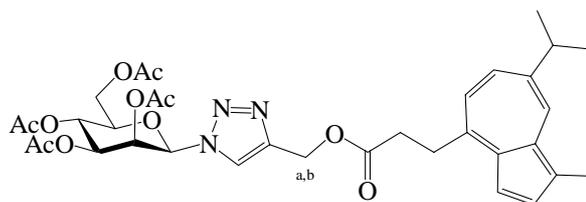
2.65 (d, 3H, Az- \underline{CH}_3), 2.10, 2.09, 2.09, 1.99 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.35 (d, 6H, $\underline{CH}(\text{CH}_3)_2$)

ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.8$ ($\underline{CH}_2\text{COO}$), 170.5, 169.7, 169.5, 169.0 (4 x

Ac), 146.0 (C-4), 142.8 (C-4_{triazol}), 140.8 (C-7), 136.7 (C-2), 136.5 (C-3a), 136.3 (C-8a),

135.2 (C-6), 133.5 (C-8), 125.5 (C-1), 124.1 (C-5), 123.1 (C-5_{triazol}), 112.2 (C-3), 84.7 (C-

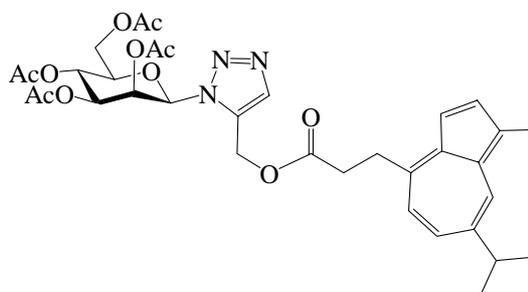
1_{man}), 75.7, 70.7, 68.8, 64.8 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-4_{man}, C-5_{man}), 62.1 (C-6_{man}), 57.5



(AzCH₂CH₂O), 38.2 (CH(CH₃)₂), 35.3 (AzCH₂CH₂COO), 33.1 (AzCH₂CH₂COO), 20.7, 20.6, 20.4, 20.4 (4 x OAc), 24.7 (CH(CH₃)₂), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.

3-(7-Isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl)-propionsäure-({1-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methyl)-ester (99-II-5)

Ausbeute: 142 mg (213 μmol) 32 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 667.1 [M]⁺ (667.27 ber. für C₃₄H₄₁N₃O₁₁); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.64 (dq≈dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, ⁴J_{2,Me} = 0.6 Hz, H-2), 7.54 (s, 1H, H-4_{triazol}), 7.39 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.23 (d, 1H, H-3), 6.97 (d, 1H, H-5), 5.95 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.2 Hz, ³J_{2,3} = 3.2 Hz, H-2_{man}), 5.71 (d, 1H, H-1_{man}), 5.38-

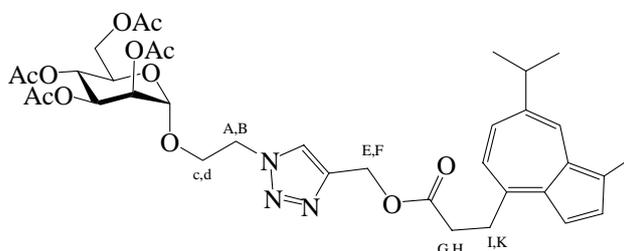


5.25 (m, 3H, Triazol-CH₂, H-4_{man}), 5.17 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 10.1 Hz, H-3_{man}), 4.25-4.18 (m, 2H, H-6_{man}, H-6'_{man}), 3.77 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, H-5_{man}), 3.53-3.42 (m, 2H, AzCH₂CH₂O), 3.09 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9, CH(CH₃)₂), 2.97-2.87 (m, 2H, AzCH₂CH₂O), 2.66 (d, 3H, Az-CH₃), 2.09, 2.08, 2.06, 2.01 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.35 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (CH₂COO), 170.5, 169.7, 169.5, 169.3 (4 x Ac), 145.6 (C-4), 140.6 (C-7), 136.8 (C-2), 136.5 (C-3a), 136.4 (C-8a), 135.2 (C-6), 134.4 (C-4_{triazol}), 133.8 (C-8), 133.6 (C-5_{triazol}), 125.8 (C-1), 124.0 (C-5), 111.9 (C-3), 84.9 (C-1_{man}), 75.5, 70.9, 68.0, 65.0 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-4_{man}, C-5_{man}), 61.9 (C-6_{man}), 55.2 (Triazol-CH₂), 38.1 (CH(CH₃)₂), 35.0 (AzCH₂CH₂COO), 32.9 (AzCH₂CH₂COO), 24.7 (CH(CH₃)₂), 20.6, 20.5, 20.5, 20.4 (4 x OAc), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.

3-(7-Isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl)-propionsäure-({1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosyloxy)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methyl)-ester (99-III-4)

Einwaagen: 279 mg (669 μmol) **90**; 197 mg (669 μmol) **94**; Chromatographie: Tol/EE = 1/1.

Ausbeute: 196 mg (275 μmol) 40 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 711.1 [M]⁺ (711.30 ber. für C₃₆H₄₅N₃O₁₂); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.68 (s, 1H, H-5_{triazol}), 7.63 (dq, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, ⁴J_{2,Me} = 0.6 Hz, H-2), 7.41 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.27



(d, 1H, H-3), 7.02 (d, 1H, H-5), 5.28 (m_c, 1H, Triazol-CH_EH_FO), 5.26 (m_c, 1H, Triazol-CH_EH_FO), 5.26-5.18 (m, 3H, H-2_{man}, H-3_{man}, H-4_{man}), 4.78 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.8 Hz, H-1_{man}), 4.58 (m_c, 2H, NCH_AH_BCH_CH_DO), 4.20 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 5.3 Hz, ³J_{6,6'} = 12.3 Hz, H-6_{man}), 4.11 (ddd≈dt, 1H, ³J_{c,d} = 10.8 Hz, NCH_AH_BCH_CH_DO), 4.04 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 2.5 Hz, H-6'_{man}), 3.78 (ddd≈dt, 1H, NCH_AH_BCH_CH_DO), 3.51 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 9.2 Hz, H-5_{man}), 3.47 (m_c, 2H, AzCH_HH_KCH_GH_HCOO), 3.07 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9, CH(CH₃)₂), 2.87 (m_c, 2H,

AzCH_iH_kCH_gH_hCOO), 2.65 (d, 3H, Az-CH₃), 2.13, 2.09, 2.01, 1.95 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.35 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 172.7 (CH₂COO), 170.4, 169.9, 169.8, 169.5 (4 x Ac), 146.3 (C-4), 143.0 (C-4_{triazol}), 140.2 (C-7), 136.7 (C-2), 136.6, 136.3 (C-3a, C-8a), 135.2 (C-6), 133.4 (C-8), 125.4 (C-1), 124.8, 124.2 (C-5, C-5_{triazol}), 112.1 (C-3), 97.3 (C-1_{man}), 69.1, 68.9, 68.7 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-5_{man}), 66.0 (OCH₂CH₂N), 65.6 (C-4_{man}), 62.1 (C-6_{man}), 57.7 (Triazol-CH₂O), 49.6 (OCH₂CH₂N), 38.2 (CH(CH₃)₂), 35.2 (AzCH₂CH₂COO), 33.0 (AzCH₂CH₂COO), 24.6 (CH(CH₃)₂), 20.7, 20.6, 20.6, 20.5 (4 x OAc), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.

3-(7-Isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl)-propionsäure-({1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosyloxy)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-5-yl}-methyl)-ester (99-III-5)

Ausbeute: 119 mg (167 μmol) 25 % eines blauen Harzes.

MALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 711.2 [M]⁺ (711.30

ber. für C₃₆H₄₅N₃O₁₂); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ =

8.18 (d, 1H, ⁴*J*_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.70 (s, 1H, H-4_{triazol}),

7.63 (dq, 1H, ³*J*_{2,3} = 3.8 Hz, ⁴*J*_{2,Me} = 0.6 Hz, H-2), 7.39 (dd,

1H, ³*J*_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.24 (d, 1H, H-3), 6.96 (d, 1H,

H-5), 5.34 (d, 1H, ³*J*_{A,B} = 13.6 Hz, Triazol-CH_EH_FO), 5.26

(d, 1H, Triazol-CH_FH_FO), 5.22 (dd≈t, 1H, ³*J*_{3,4} = 10.1 Hz,

³*J*_{4,5} = 10.1 Hz, H-4_{man}), 5.12 (dd, 1H, ³*J*_{1,2} = 1.8 Hz, ³*J*_{2,3} =

3.4 Hz, H-2_{man}), 5.04 (dd, 1H, H-3_{man}), 4.71 (d, 1H, H-1_{man}),

4.58-4.48 (m, 2H, NCH_AH_BCH_CH_dO), 4.18 (dd, 1H, ³*J*_{5,6} = 5.2 Hz, ³*J*_{6,6'} = 12.4 Hz, H-6_{man}),

4.10 (ddd, 1H, ³*J*_{c,d} = 10.3 Hz, NCH_AH_BCH_CH_dO), 4.01 (dd, 1H, ³*J*_{5,6'} = 2.4 Hz, H-6'_{man}),

3.78 (ddd, 1H, NCH_AH_BCH_CH_dO), 3.46 (m_c, 2H, AzCH_iH_kCH_gH_hCOO), 3.38 (ddd, 1H, H-5_{man}),

3.08 (sept, 1H, ³*J*_{isopropyl} = 6.9, CH(CH₃)₂), 2.87 (m_c, 2H, AzCH_iH_kCH_gH_hCOO),

2.66 (d, 3H, Az-CH₃), 2.13, 2.09, 2.02, 1.98 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.36 (d, 6H,

CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 172.3 (CH₂COO), 170.5, 169.9,

169.9, 169.6 (4 x Ac), 145.8 (C-4), 140.6 (C-7), 136.8 (C-2), 136.5 (C-3a),

136.4 (C-8a), 135.2 (C-6), 134.7 (C-4_{triazol}), 133.5 (C-8), 133.1 (C-5_{triazol}),

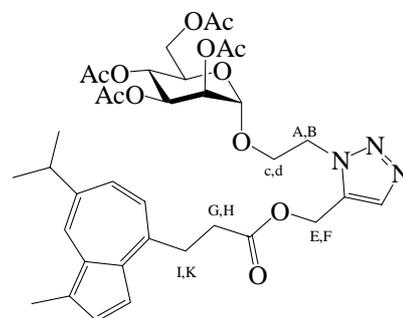
125.6 (C-1), 124.1 (C-5), 112.0 (C-3), 97.3 (C-1_{man}), 69.0 (C-5_{man}), 68.9 (C-

2_{man}), 68.8 (C-3_{man}), 66.3 (OCH₂CH₂N), 65.3 (C-4_{man}), 62.1 (C-6_{man}),

53.5 (Triazol-CH₂O), 47.4 (OCH₂CH₂N), 38.2 (CH(CH₃)₂), 35.1 (AzCH₂CH₂COO),

33.0 (AzCH₂CH₂COO), 24.7 (CH(CH₃)₂), 20.8, 20.7, 20.6, 20.6 (4 x OAc),

12.9 (Ar-CH₃) ppm.



3-(7-Isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl)-propionsäure-({1-[2-acetamido-2-desoxy-3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methyl)-ester (99-IV-4)

Einwaagen: 249 mg (669 μmol) **91**; 197 mg (669 μmol) **94**; Chromatographie: Tol/EE/*i*-Prop = 7/6/1.

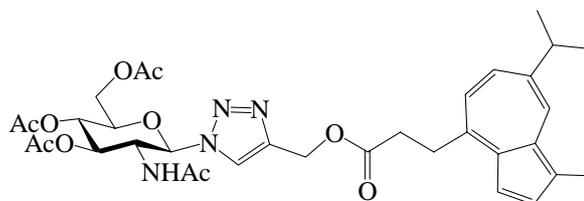
Ausbeute: 266 mg (399 μmol) 60 % blauer Kristalle. Smp.: 165 °C; MALDI-TOF-MS

(matrixfrei): *m/z* = 666.2 [M]⁺ (666.29 ber. für C₃₄H₄₂N₄O₁₁); ¹H-NMR (500.13 MHz,

CDCl₃): δ = 8.18 (d, 1H, ⁴*J*_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.97 (s, 1H, H-5_{triazol}), 7.62 (dq, 1H, ³*J*_{2,3} = 3.8

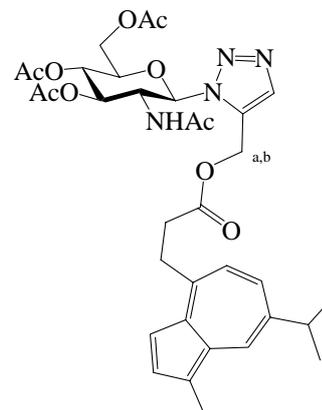
Hz, ⁴*J*_{2,Me} = 0.6 Hz, H-2), 7.41 (dd, 1H, ³*J*_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.27 (d, 1H, H-3), 7.01 (d, 1H,

H-5), 6.63 (d, 1H, $^3J_{2,NH} = 9.2$ Hz, NH), 6.13 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1_{glc}), 5.55 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3_{glc}), 5.26 (s, 2H, CH₂COOCH₂), 5.24 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 10.2$ Hz, H-4_{glc}), 4.59 (ddd, 1H, H-2_{glc}), 4.30 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.7$ Hz, H-6_{glc}), 4.15 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.2$ Hz, H-6'_{glc}), 4.08 (ddd, 1H, H-5_{glc}), 3.49-3.45 (m, 2H, AzCH₂CH₂COO), 3.06 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.88-2.84 (m, 2H, AzCH₂CH₂COO), 2.65 (d, 3H, Az-CH₃), 2.06, 2.06, 2.05 (je s, je 3H, 3 x OAc), 1.76 (s, 3H, NHAc), 1.35 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 172.6 (CH₂COO), 170.7, 170.6, 170.5, 169.3 (4 x Ac), 146.2 (C-4), 143.2 (C-4_{triazol}), 140.3 (C-7), 136.7 (C-2), 136.6 (C-3a), 136.3 (C-8a), 135.2 (C-6), 133.4 (C-8), 125.5 (C-1), 124.2 (C-5), 123.1 (C-5_{triazol}), 112.1 (C-3), 85.7 (C-1_{glc}), 74.8, 72.1, 68.1 (C-3_{glc}, C-4_{glc}, C-5_{glc}), 61.7 (C-6_{glc}), 57.5 (Triazol-CH₂O), 53.5 (C-2_{glc}), 38.2 (CH(CH₃)₂), 35.3 (AzCH₂CH₂COO), 33.0 (AzCH₂CH₂COO), 24.7 (CH(CH₃)₂), 22.7 (NHAc), 20.6, 20.6, 20.5 (3 x OAc), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.



3-(7-Isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl)-propionsäure-([1-[3,4,6-tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-acetamido-β-D-glucopyranosyl]-1H-1,2,3-triazol-5-yl]-methyl)-ester (99-IV-5)

Ausbeute: 136 mg (204 μmol) 31 % blauer Kristalle. Smp.: 74 °C; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 666.2$ [M]⁺ (666.29 ber. für C₃₄H₄₂N₄O₁₁); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.67 (s, 1H, H-4_{triazol}), 7.63 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 7.41 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.27 (d, 1H, H-3), 7.02 (d, 1H, H-5), 6.38 (d, 1H, $^3J_{2,NH} = 8.1$ Hz, NH), 6.37 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1_{glc}), 5.73 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3_{glc}), 5.38 (d, 1H, $^2J_{H,H'} = 13.7$ Hz, Triazol-CH_aH_b), 5.29 (d, 1H, Triazol-CH_aH_b), 5.23 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 10.2$ Hz, H-4_{glc}), 4.51 (ddd, 1H, H-2_{glc}), 4.26 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.8$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.6$ Hz, H-6_{glc}), 4.15 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.2$ Hz, H-6'_{glc}), 4.05 (ddd, 1H, H-5_{glc}), 3.50 (m_c, 2H, AzCH₂CH₂COO), 3.07 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.93 (m_c, 2H, AzCH₂CH₂COO), 2.65 (s, 3H, Az-CH₃), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 6H, 2 x OAc), 1.75 (s, 3H, NHAc), 1.36 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 172.2 (CH₂COO), 170.9, 170.5, 170.5, 169.4 (3 x OAc, NHAc), 146.0 (C-4), 140.4 (C-7), 136.8 (C-2), 136.6 (C-3a), 136.4 (C-8a), 135.2 (C-6), 135.0 (C-4_{triazol}), 133.6, 133.5 (C-8, C-5_{triazol}), 125.6 (C-1), 124.2 (C-5), 112.1 (C-3), 84.6 (C-1_{glc}), 74.9 (C-5_{glc}), 71.5 (C-3_{glc}), 68.2 (C-4_{glc}), 61.6 (C-6_{glc}), 57.5 (Triazol-CH₂), 53.5 (C-2_{glc}), 38.2 (CH(CH₃)₂), 35.2 (AzCH₂CH₂COO), 33.0 (AzCH₂CH₂COO), 24.7 (CH(CH₃)₂), 22.9 (NHAc), 20.6, 20.6 (3 x Ac), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

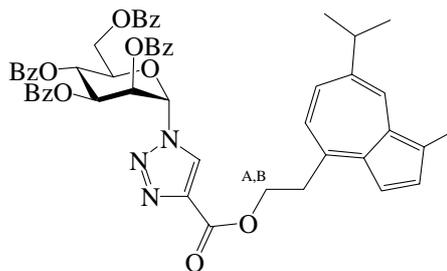


1-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-α-D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-V-4)

Einwaagen: 277 mg (446 μmol) **89**; 125 mg (446 μmol) **96**; Chromatographie: Tol/Cy/EE = 5/4/1.

Ausbeute: 315 mg (349 μmol) 78 % blauer Kristalle.

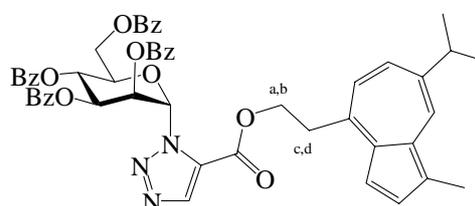
Smp.: 85 °C; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 901.2$ [M]⁺ (901.32 ber. für $C_{53}H_{47}N_3O_{11}$); ¹H-NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.27$ (s, 1H, H-5_{triazol}), 8.20 (d, 1H, ⁴ $J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 8.08-8.04 (m, 4H, 4 x H_{bz}), 8.00-7.97 (m, 2H, 2 x H_{bz}), 7.89-7.87 (m, 2H, 2 x H_{bz}), 7.69 (d, 1H, ³ $J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 7.63-7.51 (m, 3H, H_{bz}), 7.48-7.37 (m, 9H, 7 x H_{bz}, H-3, H-6), 7.29 (m_c, 2H, H_{bz}), 7.09 (d, 1H, ³ $J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-5), 6.34 (d, 1H, ³ $J_{1,2} = 1.9$ Hz, H-1_{man}), 6.46 (dd, 1H, ³ $J_{2,3} = 3.6$ Hz, ³ $J_{3,4} = 9.2$ Hz, H-3_{man}), 6.44 (dd, 1H, H-2_{man}), 6.23 (dd \approx t, 1H, ³ $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H-4_{man}), 4.81 (m_c, 1H, OCH_AH_BCH₂Az), 4.78 (m_c, 1H, OCH_AH_BCH₂Az), 4.65 (dd, 1H, ³ $J_{5,6} = 2.8$ Hz, ³ $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, H-6_{man}), 4.58 (dd, 1H, ³ $J_{5,6'} = 4.6$ Hz, H-6'_{man}), 4.34 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.64 (m, 2H, OCH_AH_BCH₂Az), 3.08 (sept, 1H, ³ $J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.66 (d, 3H, Az-CH₃), 1.36 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 165.9$, 165.4, 165.1, 165.0 (4 x OBz), 160.1 (COO_{triazol}), 142.8 (C-4), 140.8 (C-4_{triazol}), 140.5 (C-7), 137.5 (C-3a), 137.0 (C-2), 136.4 (C-8a), 135.2 (C-6), 133.9, 133.7, 133.6, 133.4, 133.3 (C-8, 4 C-4_{bz}), 129. (2x), 129.9 (2x), 129.8 (2x), 129.7 (2x), 129.5, 128.7, 128.7 (2x), 128.6, 128.5 (2x), 128.5 (3x), 128.4 (2x), (20 C_{bz}), 128.1 (C-5_{triazol}), 125.6 (C-1), 124.7 (C-5), 112.5 (C-3), 84.2 (C-1_{man}), 72.8 (C-5_{man}), 69.5 (C-3_{man}), 69.1 (C-2_{man}), 66.4 (C-4_{man}), 65.7 (AzCH₂CH₂O), 61.8 (C-6_{man}), 38.2 (CH(CH₃)₂), 37.3 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.



1-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-5-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-V-5)

Ausbeute: 20 mg (22 μmol) 5 % eines blauen Harzes;

MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 901.2$ [M]⁺ (901.32 ber. für $C_{53}H_{47}N_3O_{11}$); ¹H-NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.21$ (d, 1H, ⁴ $J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 8.14 (s, 1H, H-4_{triazol}), 8.11-8.09 (m, 2H, 2 x H_{bz}), 8.05-7.99 (m, 4H, 4 x H_{bz}), 7.88-7.85 (m, 2H, 2 x H_{bz}), 7.68 (dq \approx dd, 1H, ³ $J_{2,3} = 3.8$ Hz, ⁴ $J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.65-7.61 (m, 1H, H_{bz}), 7.56-7.51 (m, 2H, 2 x H_{bz}), 7.47-7.42 (m, 4H, 3 x H_{bz}, H-6), 7.41-7.37 (m, 4H, 4 x H_{bz}), 7.32 (d, 1H, H-3), 7.29-7.25 (m, 2H, 2 x H_{bz}), 7.20 (d, 1H, ³ $J_{1,2} = 1.9$ Hz, H-1_{man}), 7.01 (d, 1H, ³ $J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-5), 6.73 (dd, 1H, ³ $J_{2,3} = 3.8$ Hz, ³ $J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3_{man}), 6.31 (dd, 1H, H-2_{man}), 6.28 (dd \approx t, 1H, ³ $J_{4,5} = 9.8$ Hz, H-4_{man}), 4.75 (ddd \approx dt, 1H, ³ $J_{a,c} = ^3J_{a,d} = 7.1$ Hz, ² $J_{a,b} = 10.9$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 4.65 (ddd \approx dt, 1H, ³ $J_{b,c} = ^3J_{b,d} = 7.1$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 4.57 (dd, 1H, ³ $J_{5,6} = 2.7$ Hz, ³ $J_{6,6'} = 12.3$ Hz, H-6_{man}), 4.51 (dd, 1H, ³ $J_{5,6'} = 4.2$ Hz, H-6'_{man}), 4.46 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.55 (m, 2H, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 3.08 (sept, 1H, ³ $J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.68 (d, 3H, Az-CH₃), 1.37 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 165.9$, 165.4, 165.2, 165.1 (4 x OBz), 157.7 (COO_{triazol}), 142.4 (C-4), 140.7 (C-7), 138.3 (C-4_{triazol}), 137.4 (C-3a), 137.2 (C-2), 136.5 (C-8a), 135.1 (C-6), 133.8, 133.7, 133.6, 133.2, 133.1 (C-8, 4 C_{bz}), 130.0 (2x), 129.9 (2x), 129.8 (2x), 129.7 (2x), 128.9, 128.9, 128.8, 128.7 (2x), 128.6, 128.5 (2x), 128.4 (3x), 128.3 (2x) (20 C_{bz}, C-5_{triazol}), 125.9 (C-1), 124.6 (C-5), 112.4 (C-3), 82.9 (C-1_{man}), 72.3, 70.2, 69.7, 66.8 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-4_{man}, C-5_{man}), 66.4 (AzCH₂CH₂O), 62.4 (C-6_{man}), 38.3 (CH(CH₃)₂), 37.0 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

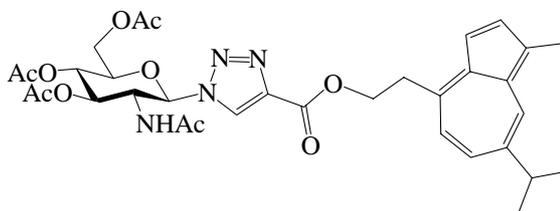


1-(3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-acetamido-β-D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-VI-4)

Einwaagen: 166 mg (446 μmol) **91**; 125 mg (446 μmol) **96**; Chromatographie: Tol/EE = 1/1.

Ausbeute: 195 mg (299 μmol) 67 % blauer Kristalle. Smp.: 162°C; MALDI-TOF-MS

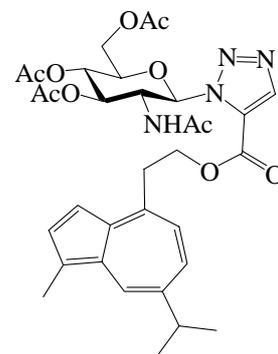
(matrixfrei): $m/z = 652.1 [M]^+$ (652.27 ber. für $C_{33}H_{39}N_3O_{11}$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.33$ (s, 1H, H-5_{triazol}), 8.20 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.69 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 7.47 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.40 (d, 1H, H-3), 7.07 (d, 1H, H-5), 6.31 (d, 1H, $^3J_{2,NH} = 8.9$ Hz, NH), 6.15 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1_{glc}), 5.55 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3_{glc}), 5.26 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 10.2$ Hz, H-4_{glc}), 4.74 (m_c, 1H, OCH_2CH_2Az), 4.53 (ddd, 1H, H-2_{glc}), 4.30 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 5.0$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.6$ Hz, H-6_{glc}), 4.15 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.2$ Hz, H-6'_{glc}), 4.05 (ddd, 1H, H-5_{glc}), 3.62 (m_c, 1H, OCH_2CH_2Az), 3.09 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, $CH(CH_3)_2$), 2.67 (s, 3H, $Az-CH_3$), 2.09, 2.08, 2.07 (je s, je 3H, 3 x OAc), 1.82 (s, 3H, NHAc), 1.37 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.8, 170.7, 170.5, 169.3$ (4 x Ac), 160.2 ($COO_{triazol}$), 142.7 (C-4), 140.5 (C-7), 140.1 (C-4_{triazol}), 137.5 (C-3a), 137.1 (C-2), 136.4 (C-8a), 135.2 (C-6), 133.6 (C-8), 127.1 (C-5_{triazol}), 125.6 (C-1), 124.8 (C-5), 112.5 (C-3), 85.0 (C-1_{glc}), 75.2, 71.9, 67.9 (C-3_{glc}, C-4_{glc}, C-5_{glc}), 65.6 ($AzCH_2CH_2O$), 61.7 (C-6_{glc}), 53.9 (C-2_{glc}), 38.3 ($CH(CH_3)_2$), 37.3 ($AzCH_2CH_2O$), 24.7 ($CH(CH_3)_2$), 22.9 (NHAc), 20.7, 20.6, 20.6 (3 x OAc), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.



1-(3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-acetamido-β-D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-5-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-VI-5)

Ausbeute: 3 mg (5 μmol) 1 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS

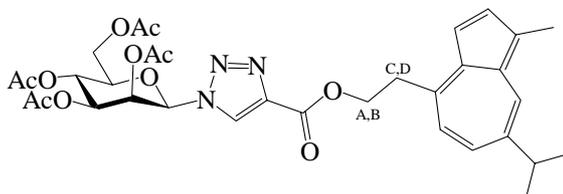
(matrixfrei): $m/z = 652.2 [M]^+$ (652.27 ber. für $C_{33}H_{39}N_3O_{11}$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.24$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.99 (s, 1H, H-4_{triazol}), 7.70 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.9$ Hz, H-2), 7.48 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.34 (d, 1H, H-3), 7.06 (d, 1H, H-5), 6.62 (d, 1H, $^3J_{2,NH} = 9.8$ Hz, NH), 5.62 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3_{glc}), 5.54 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 8.1$ Hz, H-1_{glc}), 5.22 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 10.2$ Hz, H-4_{glc}), 4.83-4.69 (m, 3H, OCH_2CH_2Az , H-2_{glc}), 4.21 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.8$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.5$ Hz, H-6_{glc}), 4.10 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.3$ Hz, H-6'_{glc}), 3.87 (ddd, 1H, H-5_{glc}), 3.65-3.54 (m, 2H, OCH_2CH_2Az), 3.10 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, $CH(CH_3)_2$), 2.68 (s, 3H, $Az-CH_3$), 2.06, 2.06, 2.02 (je s, je 3H, 3 x OAc), 1.74 (s, 3H, NHAc), 1.38 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.6, 170.5, 170.3, 169.4$ (4 x Ac), 157.5 ($COO_{triazol}$), 142.7 (C-4), 140.8 (C-7), 138.4 (C-4_{triazol}), 137.5 (C-3a), 137.2 (C-2), 136.5 (C-8a), 135.2 (C-6), 133.8 (C-8), 129.2 (C-5_{triazol}), 125.9 (C-1), 124.5 (C-5), 112.4 (C-3), 84.0 (C-1_{glc}), 74.7, 71.9, 68.1 (C-3_{glc}, C-4_{glc}, C-5_{glc}), 66.2 ($AzCH_2CH_2O$), 61.6 (C-6_{glc}), 53.5 (C-2_{glc}), 38.3 ($CH(CH_3)_2$), 36.9 ($AzCH_2CH_2O$), 24.7 ($CH(CH_3)_2$), 23.0 (NHAc), 20.7, 20.6 (3 x OAc), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-1,2,3-1H-triazol-4-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-VII-4)

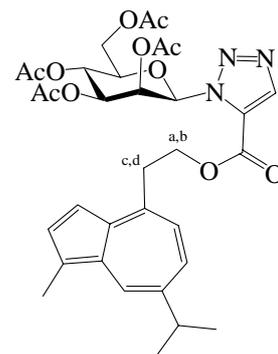
Einwaagen: 167 mg (446 μmol) **92**; 125 mg (446 μmol) **96**; Chromatographie: Tol/Cy/EE = 7/3/4.

Ausbeute: 212 mg (324 μmol) 73 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (Matrixfrei): $m/z = 653.3 [M]^+$ (653.26 ber. für $C_{33}H_{39}N_3O_{11}$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.26$ (s, 1H, H-5_{triazol}), 8.20 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.68 (dq≈dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.44 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.40 (d, 1H, H-3), 7.07 (d, 1H, H-5), 6.21 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.4$ Hz, H-1_{man}), 5.76 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.1$ Hz, H-2_{man}), 5.37 (dd≈t, 1H, $^3J_{3,4} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4_{man}), 5.30 (dd, 1H, H-3_{man}), 4.77 (m_c, 1H, OCH_AH_BCH_CH_DAz), 4.76 (m_c, 1H, OCH_AH_BCH_CH_DAz), 4.35 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 5.9$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.6$ Hz, H-6_{man}), 4.23 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.3$ Hz, H-6'_{man}), 3.99 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.63 (m_c, 2H, OCH_AH_BCH_CH_DAz), 3.08 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.67 (d, 3H, Az-CH₃), 2.12, 2.10, 2.01, 2.00 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.36 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.5$, 169.7, 169.5, 168.9 (4 x Ac), 160.2 (COO_{triazol}), 142.8 (C-4), 140.5 (C-4_{triazol}), 140.0 (C-7), 137.5 (C-3a), 137.0 (C-2), 136.4 (C-8a), 135.2 (C-6), 133.5 (C-8), 126.8 (C-5_{triazol}), 125.6 (C-1), 124.7 (C-5), 112.5 (C-3), 84.8 (C-1_{man}), 75.8 (C-5_{man}), 70.6 (C-3_{man}), 68.6 (C-2_{man}), 65.6 (AzCH₂CH₂O), 64.7 (C-4_{man}), 62.1 (C-6_{man}), 38.2 (CH(CH₃)₂), 37.2 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 20.7, 20.6, 20.4, 20.4 (4 x OAc), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-1,2,3-1H-triazol-5-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-VII-5)

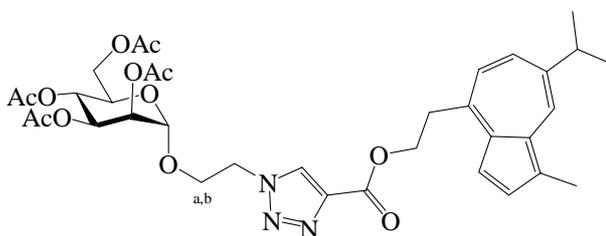
Ausbeute: 42 mg (64 μmol) 14 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 653.4 [M]^+$ (653.26 ber. für $C_{33}H_{39}N_3O_{11}$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.24$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.99 (s, 1H, H-4_{triazol}), 7.69 (dq, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.47 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-6), 7.32 (d, 1H, H-3), 7.03 (d, 1H, H-5), 6.19 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.0$ Hz, H-1_{man}), 5.89 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.2$ Hz, H-2_{man}), 5.39 (dd≈t, 1H, $^3J_{3,4} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 10.1$ Hz, H-4_{man}), 5.15 (dd, 1H, H-3_{man}), 4.79 (ddd≈dt, 1H, $^3J_{a,c} = ^3J_{a,d} = 6.8$ Hz, $^2J_{a,b} = 10.8$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 4.74 (ddd≈dt, 1H, $^3J_{b,c} = ^3J_{b,d} = 6.9$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 4.24 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 5.7$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.5$ Hz, H-6_{man}), 4.14 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.4$ Hz, H-6'_{man}), 3.75 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.60 (dt, 1H, $^2J_{e,f} = 13.4$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 3.56 (dt, 1H, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 3.11 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.68 (d, 3H, Az-CH₃), 2.15, 2.09, 2.04, 2.03 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.38 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.5$, 170.1, 169.9, 169.5 (4 x Ac), 158.0 (COO_{triazol}), 142.6 (C-4), 140.8 (C-7), 137.8 (C-4_{triazol}), 137.5 (C-3a), 137.3 (C-2), 136.4 (C-8a), 135.2 (C-6), 133.9 (C-8), 128.4 (C-5_{triazol}), 126.0 (C-1), 124.5 (C-5), 112.4 (C-3), 83.0 (C-1_{man}), 75.6, 71.3, 67.4 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-5_{man}), 66.3 (AzCH₂CH₂O), 65.7 (C-4_{man}), 62.1 (C-6_{man}), 38.3 (CH(CH₃)₂), 36.9 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (4 x OAc), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.



1-(2-[2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyloxy]-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-VIII-4)

Einwaagen: 186 mg (446 μ mol) **90**; 125 mg (446 μ mol) **96**; Chromatographie: Tol/EE = 1/1.

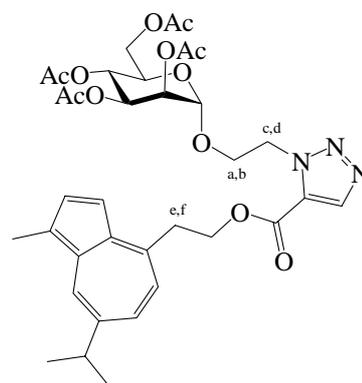
Ausbeute: 252 mg (361 μ mol) 81 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (Matrixfrei): $m/z = 697.2$ [M]⁺ (697.28 ber. für C₃₅H₄₃N₃O₁₂); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.20$ (d, 1H, ⁴ $J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 8.16 (s, 1H, H-5_{triazol}), 7.68 (dq, 1H, ³ $J_{2,3} = 3.8$ Hz, ⁴ $J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.45



(dd, 1H, ³ $J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-6), 7.43 (d, 1H, H-3), 7.08 (d, 1H, H-5), 5.27-5.19 (m, 3H, ³ $J_{1,2} = 1.4$ Hz, ³ $J_{4,5} = 8.9$ Hz, H-2_{man}, H-3_{man}, H-4_{man}), 4.82 (d, 1H, H-1_{man}), 4.76 (m, 2H, AzCH₂CH₂O), 4.66-4.64 (m, 2H, OCH_aH_bCH₂N), 4.21 (dd, 1H, ³ $J_{5,6} = 5.4$ Hz, ³ $J_{6,6'} = 12.3$ Hz, H-6_{man}), 4.17 (m_c, 1H, OCH_aH_bCH₂N), 4.04 (dd, 1H, ³ $J_{5,6'} = 2.5$ Hz, H-6'_{man}), 3.92 (m_c, 1H, OCH_aH_bCH₂N), 3.64 (m, 2H, AzCH₂CH₂O), 3.55 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.08 (sept, 1H, ³ $J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.67 (d, 3H, Az-CH₃), 2.14, 2.10, 2.02, 2.00 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.36 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.5$, 169.9, 169.8, 169.6 (4 x Ac), 160.3 (COO_{triazol}), 142.8 (C-4), 140.5 (C-7), 140.2 (C-4_{triazol}), 137.5 (C-3a), 137.0 (C-2), 136.4 (C-8a), 135.1 (C-6), 133.5 (C-8), 128.6 (C-5_{triazol}), 125.6 (C-1), 124.7 (C-5), 112.6 (C-3), 97.5 (C-1_{man}), 69.1 (C-5_{man}), 69.1 (C-3_{man}), 68.7 (C-2_{man}), 65.8 (OCH₂CH₂N), 65.7 (C-4_{man}), 65.4 (AzCH₂CH₂O), 62.2 (C-6_{man}), 50.0 (OCH₂CH₂N), 38.2 (CH(CH₃)₂), 37.3 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 20.8, 20.7, 20.6 (4 x OAc), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

1-(2-[2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyloxy]-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-VIII-5)

Ausbeute: 52 mg (75 μ mol) 17 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 697.2$ [M]⁺ (697.28 ber. für C₃₅H₄₃N₃O₁₂); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.22$ (d, 1H, ⁴ $J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 8.00 (s, 1H, H-4_{triazol}), 7.69 (dq, 1H, ³ $J_{2,3} = 3.8$ Hz, ⁴ $J_{2,Me} = 0.6$ Hz, H-2), 7.45 (dd, 1H, ³ $J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.36 (d, 1H, H-3), 7.06 (d, 1H, H-5), 5.23 (dd \approx t, 1H, ³ $J_{3,4} = 8.9$ Hz, ³ $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4_{man}), 5.15 (dd, 1H, ³ $J_{1,2} = 1.8$ Hz, ³ $J_{2,3} = 3.5$ Hz, H-2_{man}), 5.14 (dd, 1H, H-3_{man}), 4.93 (ddd, 1H, ³ $J_{a,c} = 7.0$ Hz, ³ $J_{b,c} = 4.8$ Hz, ² $J_{c,d} = 14.0$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN), 4.87 (ddd, 1H, ³ $J_{a,d} = 4.8$ Hz, ³ $J_{b,d} = 6.0$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN), 4.77 (t, 2H, ³ $J_{e,g} = 3$ $J_{f,g} = 7.0$ Hz, AzCH_eH_fCH₂O), 4.76 (d, 1H, H-1_{man}), 4.23 (dd, 1H, ³ $J_{5,6} = 5.1$ Hz, ³ $J_{6,6'} = 12.3$ Hz, H-6_{man}), 4.06 (ddd, 1H, ³ $J_{a,b} = 10.7$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN), 4.03 (dd, 1H, ³ $J_{5,6'} = 2.4$ Hz, H-6'_{man}), 3.88 (ddd, 1H, OCH_aH_bCH_cH_dN), 3.86 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.62 (dt, 1H, ² $J_{e,f} = 13.3$ Hz, AzCH_eH_fCH₂O), 3.58 (dt, 1H, AzCH_eH_fCH₂O), 3.09 (sept, 1H, ³ $J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.67 (d, 3H, Az-CH₃), 2.13, 2.08, 2.00, 1.96 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.37 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.5$, 169.8, 169.6, 169.6 (4 x Ac), 158.4 (COO_{triazol}), 142.8 (C-4), 140.6 (C-7), 137.9 (C-4_{triazol}), 137.5 (C-3a), 137.1 (C-2), 136.4 (C-



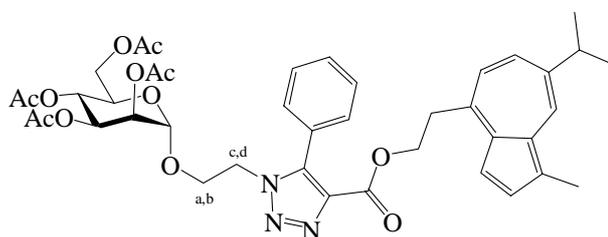
8a), 135.0 (C-6), 133.5 (C-8), 128.4 (C-5_{triazol}), 125.2 (C-1), 124.6 (C-5), 112.4 (C-3), 97.4 (C-1_{man}), 69.1 (C-2_{man}), 68.8 (C-3_{man}), 68.8 (C-5_{man}), 66.1 (OCH₂CH₂N), 66.0 (AzCH₂CH₂O), 65.7 (C-4_{man}), 62.2 (C-6_{man}), 48.8 (OCH₂CH₂N), 38.2 (CH(CH₃)₂), 36.9 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 20.8, 20.6, 20.6, 20.6 (4 x OAc), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.

1-(2-[2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyloxy]-ethyl)-5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-IX-4)

Einwaagen: 204 mg (488 μ mol) **90**; 174 mg (488 μ mol) **95**; Chromatographie: Tol/EE = 1/1.

Ausbeute: 169 mg (218 μ mol) 45 % eines blauen Harzes.

MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 773.4 [M]⁺ (773.32 ber. für C₄₁H₄₇N₃O₁₂); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.63 (dq, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, ⁴J_{2,Me} = 0.6 Hz, H-2), 7.57-7.51 (m, 3H, H-3_{ph}, H-4_{ph}, H-5_{ph}), 7.43-7.40 (m, 2H, H-2_{ph}, H-6_{ph}),

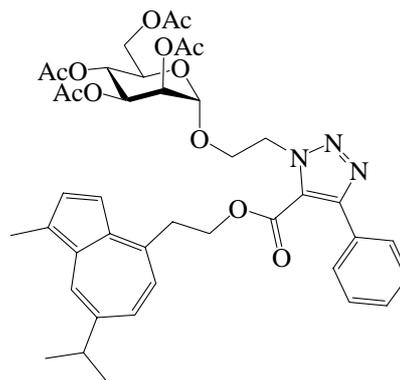


7.38 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.30 (d, 1H, H-3), 6.92 (d, 1H, H-5), 5.24 (dd \approx t, 1H, ³J_{3,4} = 10.0 Hz, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, H-4_{man}), 5.16 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.7 Hz, ³J_{2,3} = 3.5 Hz, H-2_{man}), 5.13 (dd, 1H, H-3_{man}), 4.73 (d, 1H, H-1_{man}), 4.65 (m_c, 2H, AzCH₂CH₂O), 4.44 (ddd, 1H, ³J_{a,c} = 7.0 Hz, ³J_{b,c} = 4.5 Hz, ²J_{c,d} = 14.3 Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN), 4.40 (ddd, 1H, ³J_{a,d} = 4.4 Hz, ³J_{b,d} = 5.7 Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN), 4.24 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 5.2 Hz, ³J_{6,6'} = 12.4 Hz, H-6_{man}), 4.24 (ddd, H, ³J_{a,b} = 10.5 Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN), 4.05 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 2.5 Hz, H-6'_{man}), 3.91 (ddd, 1H, OCH_aH_bCH_cH_dN), 3.61 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.49 (m_c, 2H, AzCH₂CH₂O), 3.07 (sept, 1H, ³J_{isopropyl} = 6.9, CH(CH₃)₂), 2.65 (d, 3H, Az-CH₃), 2.13, 2.11, 2.02, 1.99 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.35 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 169.8, 169.7, 169.6 (4 x Ac), 160.7 (COO_{triazol}), 142.8 (C-4), 142.2 (C-5_{triazol}), 140.3 (C-7), 137.3 (C-3a), 136.9 (C-2), 136.7 (C-8a), 136.3 (C-4_{triazol}), 135.1 (C-6), 133.4 (C-8), 130.3 (C-4_{ph}), 130.0 (C-2_{ph}, C-6_{ph}), 128.9 (C-3_{ph}, C-5_{ph}), 125.6 (C-1_{ph}), 125.4 (C-1), 124.6 (C-5), 112.5 (C-3), 97.7 (C-1_{man}), 68.9 (C-2_{man}), 68.9 (C-3_{man}), 68.9 (C-5_{man}), 66.0 (OCH₂CH₂N), 65.6 (C-4_{man}), 65.1 (AzCH₂CH₂O), 62.1 (C-6_{man}), 47.4 (OCH₂CH₂N), 38.2 (CH(CH₃)₂), 37.1 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 20.8, 20.7, 20.6, 20.6 (4 x OAc), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.

1-(2-[2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyloxy]-ethyl)-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-IX-5)

Ausbeute: 154 mg (199 μ mol) 41 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): m/z = 773.3 [M]⁺ (773.32 ber. für C₄₁H₄₇N₃O₁₂); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, 1H, ⁴J_{6,8} = 2.0 Hz, H-8), 7.73-7.69 (m, 2H, 2 x H_{ph}), 7.64 (d, 1H, ³J_{2,3} = 3.9 Hz, H-2), 7.42-7.37 (m, 3H, 3 x H_{ph}), 7.34 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 10.7 Hz, H-6), 7.23 (d, 1H, H-3), 6.83 (d, 1H, H-5), 5.20 (dd \approx t, 1H, ³J_{3,4} = 9.7 Hz, ³J_{4,5} = 9.9 Hz, H-4_{man}), 5.19 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.8 Hz, ³J_{2,3} = 3.2 Hz, H-2_{man}), 5.15 (dd, 1H, H-3_{man}), 4.82-4.71 (m, 3H, AzCH₂CH₂O, OCH_aH_bCH_cH_dN), 4.70 (d, 1H, H-1_{man}), 4.65 (dt, 1H, ³J_{a,d} = ³J_{b,d} = 4.7 Hz, ²J_{c,d} = 14.4 Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN),

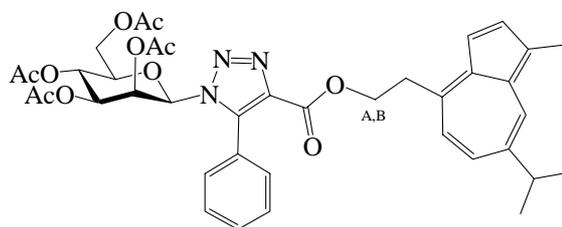
4.16 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 5.3$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.4$ Hz, H-6_{man}), 3.99 (ddd, H, $^2J_{a,b} = 10.4$ Hz, $^3J_{a,c} = 7.9$ Hz, $^3J_{a,d} = 4.5$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN), 3.97 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.4$ Hz, H-6'_{man}), 3.69 (ddd, 1H, $^3J_{b,c} = 4.8$ Hz, $^3J_{b,d} = 4.8$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dN), 3.52-3.43 (m, 3H, H-5_{man}, AzCH₂CH₂O), 3.07 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.65 (s, 3H, Az-CH₃), 2.13, 2.05, 1.97, 1.92 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.35 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 169.8, 169.7, 169.7 (4 x Ac), 159.2 (COO_{triazol}), 150.4 (C-4_{triazol}), 142.8 (C-4), 140.5 (C-7), 137.4 (C-3a), 137.1 (C-2), 136.3 (C-8a), 135.1 (C-6), 133.4 (C-8), 130.2 (C-5_{triazol}), 129.5 (C-2_{ph}, C-6_{ph}), 129.0 (C-4_{ph}), 128.0 (C-3_{ph}, C-5_{ph}), 125.7 (C-1_{ph}), 124.9 (C-1), 124.5 (C-5), 112.3 (C-3), 97.4 (C-1_{man}), 69.0, 68.9, 68.8 (C-2_{man}, C-3_{man}, C-5_{man}), 66.4, 66.3 (AzCH₂CH₂O, OCH₂CH₂N), 65.6 (C-4_{man}), 62.1 (C-6_{man}), 49.3 (OCH₂CH₂N), 38.2 (CH(CH₃)₂), 36.3 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (4 x OAc), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.



1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosyl)-5-phenyl-1,2,3-1H-triazol-4-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-X-4)

Einwaagen: 182 mg (488 μmol) **92**; 174 mg (488 μmol) **95**; Chromatographie: Tol/Cy/EE = 7/3/4.

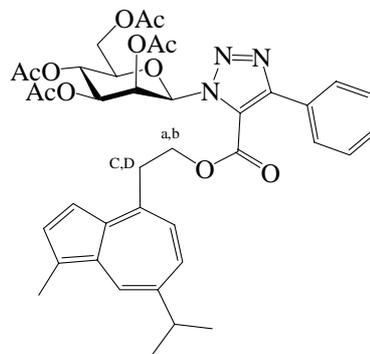
Ausbeute: 33 mg (45 μmol) 9 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 729.0$ [M]⁺ (729.29 ber. für C₃₉H₄₃N₃O₁₁); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.63 (d, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 7.54 (m_c, 1H, H-4_{ph}), 7.48 (m, 3H, H-3_{ph}, H-5_{ph}), 7.42 (m_c, 2H, H-2_{ph}, H-6_{ph}), 7.38 (dd,



1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.27 (d, 1H, H-3), 6.92 (d, 1H, H-5), 5.90 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 1.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.2$ Hz, H-2_{man}), 5.39 (dd≈t, 1H, $^3J_{3,4} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4_{man}), 5.27 (d, 1H, H-1_{man}), 5.04 (dd, 1H, H-3_{man}), 4.67 (m_c, 1H, OCH_AH_BCH₂Az), 4.63 (m_c, 1H, OCH_AH_BCH₂Az), 4.23 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 6.5$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.4$ Hz, H-6_{man}), 4.16 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.5$ Hz, H-6'_{man}), 3.67 (ddd, 1H, H-5_{man}), 3.49 (m_c, 2H, OCH_AH_BCH₂Az), 3.07 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.65 (s, 3H, Az-CH₃), 2.28, 2.13, 2.04, 2.01 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.35 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 170.3, 170.0, 169.4 (4 x Ac), 160.4 (COO_{triazol}), 142.8 (C-4), 142.7 (C-5_{triazol}), 140.3 (C-7), 137.4 (C-3a), 137.0 (C-2), 136.3 (C-8a), 136.2 (C-4_{triazol}), 135.1 (C-6), 133.4 (C-8), 130.7 (C-4_{ph}), 129.9 (C-2_{ph}, C-6_{ph}), 128.6 (C-3_{ph}, C-5_{ph}), 125.5 (C-1), 125.0 (C-1_{ph}), 124.6 (C-5), 112.4 (C-3), 81.7 (C-1_{man}), 75.4 (C-5_{man}), 71.3 (C-3_{man}), 67.2 (C-2_{man}), 65.4 (C-4_{man}), 65.3 (OCH₂CH₂Az), 62.4 (C-6_{man}), 38.2 (CH(CH₃)₂), 37.1 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 21.0, 20.7, 20.6, 20.5 (4 x OAc), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)-4-phenyl-1,2,3-1H-triazol-5-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-X-5)

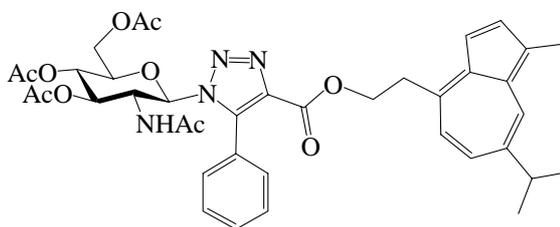
Ausbeute: 35 mg (48 μ mol) 10 % eines blauen Harzes. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 729.1$ $[M]^+$ (729.29 ber. für $C_{39}H_{43}N_3O_{11}$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.18$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.64 (m_c, 2H, H-2/6_{ph}), 7.58 (dq \approx dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.5$ Hz, H-2), 7.37-7.30 (m, 4H, H-3/5_{ph}, H-4_{ph}, H-6), 7.12 (d, 1H, H-3), 6.74 (d, 1H, $^3J_{5,6} = 10.6$ Hz, H-5), 5.94 (dd, 1H, $^3J_{1,2} = 1.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.1$ Hz, H-2_{man}), 5.55 (d, 1H, H-1_{man}), 5.16 (dd \approx t, 1H, $^3J_{3,4} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4_{man}), 4.77 (dd, 1H, H-3_{man}), 4.74 (ddd \approx dt, 1H, $^2J_{a,b} = 10.9$ Hz, $^3J_{a,c} = 6.1$ Hz, $^3J_{a,d} = 6.0$ Hz, $OCH_aH_bCH_cH_dAz$), 4.60 (ddd, 1H, $^3J_{b,c} = 8.1$ Hz, $^3J_{a,d} = 6.0$ Hz, $OCH_aH_bCH_cH_dAz$), 3.99 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 6.0$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.6$ Hz, H-6_{man}), 3.81 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.3$ Hz, H-6'_{man}), 3.41 (m_c, 1H, $OCH_aH_bCH_cH_dAz$), 3.37 (m_c, 1H, $OCH_aH_bCH_cH_dAz$), 3.03 (qq \approx sept, 1H, $^3J_{CH,CH_3} = ^3J_{CH,CH_3'} = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.00 (ddd, 1H, H-5_{man}), 2.60 (s, 3H, Az- CH_3), 2.04, 2.01, 1.95, 1.94 (je s, je 3H, 4 x Ac), 1.29, 1.29 (je d, je 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.4$, 169.9, 169.8, 169.3 (4 x Ac), 158.9 (COO_{triazol}), 149.6 (C-4_{triazol}), 142.9 (C-4), 140.7 (C-7), 137.3 (C-2), 137.2 (C-3a), 136.3 (C-8a), 135.2 (C-6), 134.0 (C-8), 129.4 (C-5_{triazol}), 129.3 (C-4_{ph}), 129.2 (C-2/6_{ph}), 128.2 (C-3/5_{ph}), 126.2 (C-1), 124.6 (C-1_{ph}), 124.5 (C-5), 112.3 (C-3), 83.4 (C-1_{man}), 74.9 (C-5_{man}), 71.3 (C-3_{man}), 66.8 (C-2_{man}), 66.6 (OCH_2CH_2Az), 65.2 (C-4_{man}), 61.9 (C-6_{man}), 38.2 ($CH(CH_3)_2$), 36.6 ($AzCH_2CH_2O$), 24.8, 24.5 ($CH(CH_3)_2$), 20.8, 20.7 (2x), 20.5 (4 x OAc), 12.9 (Ar- CH_3) ppm.



1-(3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-acetamido- α -D-glucopyranosyl)-5-phenyl-1,2,3-1H-triazol-4-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-XI-4)

Einwaagen: 182 mg (488 μ mol) **91**; 174 mg (488 μ mol) **95**; Chromatographie: Tol/EE/*i*-Prop = 15/14/1.

Ausbeute: 146 mg (200 μ mol) 41.0 % blauer Kristalle. Smp.: 147 °C; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 728.2$ $[M]^+$ (728.31 ber. für $C_{39}H_{44}N_4O_{10}$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.16$ (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.61 (dq \approx dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.5$ Hz, H-2), 7.51 (m_c, 1H, H-4_{ph}), 7.48-7.41 (m, 4H, H-2_{ph}, H-3_{ph}, H-5_{ph}, H-6_{ph}), 7.34 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.21 (d, 1H, H-3), 6.80 (d, 1H, H-5), 6.29 (d, 1H, $^3J_{2,NH} = 7.5$ Hz, NH), 6.29 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.7$ Hz, H-1_{glc}), 5.84 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 10.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, H-3_{glc}), 5.17 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 10.2$ Hz, H-4_{glc}), 4.61 (m_c, 1H, $OCH_aH_bCH_2Az$), 4.60 (m_c, 1H, $OCH_aH_bCH_2Az$), 4.51 (ddd, 1H, H-2_{glc}), 4.21 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 5.9$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.4$ Hz, H-6_{glc}), 4.13 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.3$ Hz, H-6'_{glc}), 3.89 (ddd, 1H, H-5_{glc}), 3.39 (m_c, 1H, OCH_2CH_2Az), 3.06 (sept, 1H, $^3J_{isopropyl} = 6.9$, $CH(CH_3)_2$), 2.64 (d, 3H, Az- CH_3), 2.11, 2.03, 2.02 (je s, je 3H, 3 x OAc), 1.81 (s, 3H, NHAc), 1.34 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.2$, 170.4, 170.1, 169.5 (4 x Ac), 160.4



(COO_{triazol}), 142.9, 142.6 (C-5_{triazol}, C-4), 140.4 (C-7), 137.2 (C-3a), 136.9 (C-2), 136.8, 136.4 (C-8a, C-4_{triazol}), 135.0 (C-6), 133.5 (C-8), 130.5 (C-4_{ph}), 130.0 (C-2_{ph}, C-6_{ph}), 128.4 (C-3_{ph}, C-5_{ph}), 125.5 (C-1), 124.8 (C-1_{ph}), 124.5 (C-5), 112.3 (C-3), 82.4 (C-1_{glc}), 74.5, 71.0, 68.7 (C-3_{glc}, C-4_{glc}, C-5_{glc}), 65.3 (AzCH₂CH₂O), 62.2 (C-6_{glc}), 54.1 (C-2_{glc}), 38.2 (CH(CH₃)₂), 37.0 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 23.0 (NHAc), 20.7, 20.6, 20.6 (3 x OAc), 12.8 (Ar-CH₃) ppm.

1-(3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-acetamido- α -D-glucopyranosyl)-4-phenyl-1,2,3-1H-triazol-5-carbonsäure-(2-{7-isopropyl-3-methyl-azulen-4-yl}-ethyl)-ester (99-XI-5)

Ausbeute: 67 mg (92 μ mol) 19 % blauer Kristalle. Smp.: 82

$^{\circ}$ C; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 728.2$ [M]⁺ (728.31

ber. für C₃₉H₄₄N₄O₁₀); 1 H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): $\delta =$

8.23 (d, 1H, $^4J_{6,8} = 2.0$ Hz, H-8), 7.66-7.64 (m, 2H, 2 x H_{ph}),

7.63 (dq \approx dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.8$ Hz, $^4J_{2,Me} = 0.5$ Hz, H-2), 7.45-

7.38 (m, 3H, 3 x H_{ph}), 7.36 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 10.7$ Hz, H-6), 7.19

(d, 1H, H-3), 6.78 (d, 1H, H-5), 6.58 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-

1_{glc}), 5.89 (d, 1H, $^3J_{2,NH} = 8.0$ Hz, NH), 5.62 (dd, 1H, $^3J_{2,3} =$

10.4 Hz, $^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3_{glc}), 5.17 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 10.3$ Hz,

H-4_{glc}), 4.78 (ddd, 1H, $^3J_{a,c} = 7.3$ Hz, $^3J_{a,d} = 6.2$ Hz, $^2J_{a,b} =$

10.9 Hz, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 4.71 (ddd, 1H, H-2_{glc}), 4.65

(ddd \approx dt, 1H, $^3J_{b,c} = ^3J_{b,d} = 7.3$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 4.19 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz, $^3J_{6,6} =$

12.6 Hz, H-6_{glc}), 4.02 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 2.2$ Hz, H-6'_{glc}), 3.72 (ddd, 1H, H-5_{glc}), 3.51 (ddd \approx dt,

1H, $^2J_{e,f} = 13.5$ Hz, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 3.40 (ddd \approx dt, 1H, OCH_aH_bCH_cH_dAz), 3.09 (sept, 1H,

$^3J_{isopropyl} = 6.9$, CH(CH₃)₂), 2.66 (d, 3H, Az-CH₃), 2.06, 2.05, 1.99 (je s, je 3H, 3 x OAc), 1.75

(s, 3H, NHAc), 1.36 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ppm; 13 C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): $\delta =$

170.5, 170.5, 170.3, 169.4 (4 x Ac), 158.4 (COO_{triazol}), 150.5 (C-4_{triazol}), 142.8 (C-4), 140.7 (C-7),

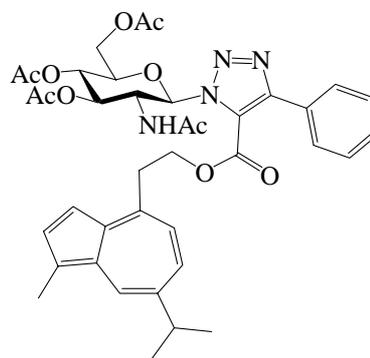
137.4 (C-3a), 137.1 (C-2), 136.4 (C-8a), 135.2 (C-6), 133.9 (C-8), 129.6 (C-5_{triazol}), 129.5 (C-

2_{ph}, C-6_{ph}), 129.3 (C-4_{ph}), 128.1 (C-3_{ph}, C-5_{ph}), 125.8, 125.1 (C-1_{ph}, C-1), 124.4 (C-5), 112.2

(C-3), 83.9 (C-1_{glc}), 74.5, 71.8, 68.2 (C-3_{glc}, C-4_{glc}, C-5_{glc}), 66.4 (AzCH₂CH₂O), 61.7 (C-6_{glc}),

53.5 (C-2_{glc}), 38.2 (CH(CH₃)₂), 36.5 (AzCH₂CH₂O), 24.7 (CH(CH₃)₂), 23.1 (NHAc), 20.7,

20.6 (3 x OAc), 12.9 (Ar-CH₃) ppm.



1-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure (100)

71 mg (79 μ mol) **99-V-4** werden unter Argon in 1 ml abs. THF gelöst

und bei Raumtemp. mit 12 μ l (79 μ mol) DBU versetzt. Es wird 1 d

gerührt, mit einer Methanol/Wasser-Mischung (9:1) verdünnt und

dreimal mit Cyclohexan gewaschen. Man überschichtet mit Ethylacetat

und säuert mit Salzsäure (2 mol/l) leicht an. Die Organische Phase wird

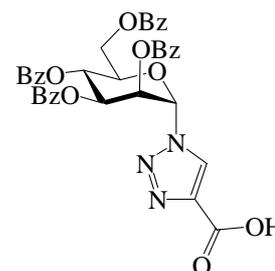
mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Ausbeute: 43 mg (62 μ mol) 79 % eines farblosen

Feststoffes. Smp.: 113 $^{\circ}$ C; MALDI-TOF-MS (DHB): 714.2 [M+Na]⁺

(691.18 ber. für C₃₇H₂₉N₃O₁₁); 1 H-NMR (300.13 MHz, DMSO-D₆): $\delta =$

9.02 (s, 1H, H-



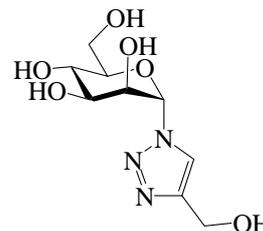
5_{triazol}), 8.09-8.05 (m, 2H, 2 H_{bz}), 7.99-7.90 (m, 4H, 4H_{bz}), 7.80-7.69 (m, 4H, 4 H_{bz}), 7.65-7.35 (m, 10H, 10 x H_{bz}), 6.78 (m_c, 1H, H-1), 6.40-6.35 (m_c, 2H, H-2, H-3), 6.14 (dd≈t, 1H, ³J_{4,5} = 9.5 Hz, H-4), 4.65 (m_c, 1H, H-6), 4.55-4.39 (m, 2H, H-5, H-6') ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, DMSO-D₆): δ = 165.2, 164.8, 164.6, 164.3 (4 x COO_{bz}), 161.5 (COO_{triazol}), 140.5 (C-4_{triazol}), 134.3, 134.0, 133.9, 133.7, (4 C-4_{bz}), 130.0, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4 (16 C_{bz}, C-5_{triazol}), 83.8 (C-1), 71.5 (C-5), 70.0 (C-3), 68.8 (C-2), 65.6 (C-4), 61.7 (C-6) ppm.

Entschützung der Triazole [101-(I-XI)-4/5]

Die jeweils angegebenen Mengen Triazol werden in Methanol gelöst, mit 1 ml einer 0.1 M Natriummethanolatlösung in Methanol versetzt und 1 h gerührt. Es wird mit Ionenaustauscher (Amberlite® IR-120) neutralisiert, mit demin. Wasser verdünnt, filtriert und dreimal mit Cyclohexan gewaschen. Bei den Verbindungen I-IV wird der organischen Phase 30 % Ethylacetat zugesetzt. Die wäßrige Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt und lyophilisiert.

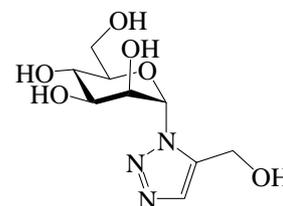
4-Hydroxymethyl-1-α-D-mannopyranosyl-1H-1,2,3-triazol (101-I-4)

Einwaage: 178 mg (195 μmol) **99-I-4**; Ausbeute: 47 mg (178 μmol) 91 % eines farblosen Lyophilisates. ALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 284.1 [M+Na]⁺; 300.1 [M+K]⁺ (261.10 ber. für C₉H₁₅N₃O₆); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.14 (d, 1H, ⁴J_{5,A} = ⁴J_{5,B} = 0.7 Hz, H-5_{triazol}), 6.06 (d, 1H, ³J_{1,2} = 2.5 Hz, H-1), 4.81-4.68 (m, 3H, H-2, Triazol-CH_AH_B), 4.11 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.6 Hz, ³J_{3,4} = 8.7 Hz, H-3), 3.88-3.75 (m, 3H, H-4, H-6, H-6'), 3.37-3.31 (m, 1H, H-5 + CD₃OD) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 149.3 (C-4_{triazol}), 124.0 (C-5_{triazol}), 88.4 (C-1), 78.5, 72.5, 70.1, 68.5 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.5 (C-6_{man}), 56.4 (Triazol-CH₂) ppm.



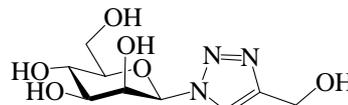
5-Hydroxymethyl-1-α-D-mannopyranosyl-1H-1,2,3-triazol (101-I-5)

Einwaage: 51.0 mg (55.7 μmol) **99-I-5**; Ausbeute: 16.6 mg (63.5 μmol) quant. eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 94 %; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 284.1 [M+Na]⁺; 300.1 [M+K]⁺ (261.10 ber. für C₉H₁₅N₃O₆); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (s, 1H, H-4_{triazol}), 6.19 (d, 1H, ³J_{1,2} = 1.9 Hz, H-1), 4.87 (m_c, 2H, Triazol-CH₂), 4.75 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.8 Hz, H-2), 4.38 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 9.2 Hz, H-3), 3.85 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 2.4 Hz, ²J_{6,6'} = 12.0 Hz, H-6), 3.76 (dd≈t, 1H, ³J_{4,5} = 9.3 Hz, H-4), 3.71 (m, 1H, ³J_{5,6'} = 6.9 Hz, H-6'), 3.15 (ddd, 1H, H-5) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 140.3 (C-5_{triazol}), 133.9 (C-4_{triazol}), 87.1 (C-1), 77.7, 72.8, 70.1, 68.8 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.6 (C-6), 53.7 (Triazol-CH₂) ppm.



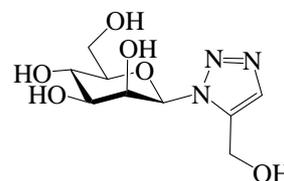
4-Hydroxymethyl-1-β-D-mannopyranosyl-1H-1,2,3-triazol (101-II-4)

Einwaage: 68.0 mg (102 μmol) **99-II-4**; Ausbeute: 19 mg (71 μmol) 69 % eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 95 %; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 284.1$ $[M+Na]^+$; 300.1 $[M+K]^+$ (261.10 ber. für $C_9H_{15}N_3O_6$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.24$ (dd \approx t, 1H, $^4J_{1,5\text{triazol}} = 0.8$ Hz, H-5_{triazol}), 6.05 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.3$ Hz, H-1), 4.73 (m_c, 2H, Triazol-CH₂), 4.15 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 2.8$ Hz, H-2), 3.97 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.2$ Hz, $^2J_{6,6'} = 12.1$ Hz, H-6), 3.84-3.76 (m, 3H, H-3, H-4, H-6'), 3.58 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 9.6$ Hz, $^3J_{5,6'} = 5.8$ Hz, H-5_{man}) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 148.3$ (C-4_{triazol}), 124.0 (C-5_{triazol}), 88.3 (C-1), 81.5, 75.0, 72.3, 67.8 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.6 (C-6), 56.5 (Triazol-CH₂) ppm.



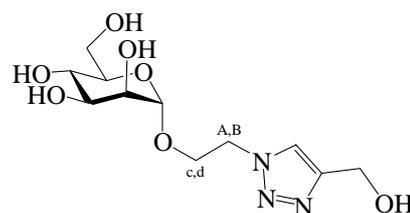
5-Hydroxymethyl-1-β-D-mannopyranosyl-1H-1,2,3-triazol (101-II-5)

Einwaage: 109 mg (163 μmol) **99-II-5**; Ausbeute: 37.6 mg (144 μmol) 88 % eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 81 %; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 284.1$ $[M+Na]^+$; 300.1 $[M+K]^+$ (261.10 ber. für $C_9H_{15}N_3O_6$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.72$ (s, 1H, H-4_{triazol}), 6.10 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.3$ Hz, H-1), 4.94 (m_c, 2H, Triazol-CH₂), 4.30 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 2.7$ Hz, H-2), 4.00 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.3$ Hz, $^2J_{6,6'} = 12.0$ Hz, H-6), 3.84-3.76 (m, 3H, H-3, H-4, H-6'), 3.59 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 9.6$ Hz, $^3J_{5,6'} = 6.2$ Hz, H-5_{man}) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 141.2$ (C-5_{triazol}), 133.8 (C-4_{triazol}), 89.0 (C-1), 81.5, 74.8, 72.6, 67.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.7 (C-6), 55.2 (Triazol-CH₂) ppm.



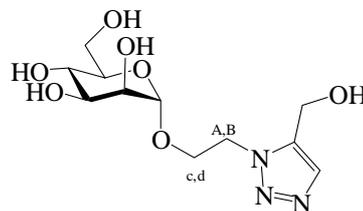
4-Hydroxymethyl-1-(2-[α-D-mannopyranosyloxy]-ethyl)-1H-1,2,3-triazol (101-III-4)

Einwaage: 38 (53 μmol) **99-III-4**; Ausbeute: 16 mg (51 μmol) 96 % eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 90 %; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 328.2$ $[M+Na]^+$ (305.12 ber. für $C_{11}H_{19}N_3O_7$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.99$ (s, 1H, H-5_{triazol}), 4.76 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.8$ Hz, H-1), 4.72 (m_c, 2H, Triazol-CH₂O), 4.72-4.63 (m, 2H, NCH_AH_BCH_cH_dO), 4.15 (ddd, 1H, $^3J_{c,d} = 10.8$ Hz, NCH_AH_BCH_cH_dO), 3.90 (ddd, 1H, NCH_AH_BCH_cH_dO), 3.80 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.4$ Hz, $^3J_{6,6'} = 11.8$ Hz, H-6), 3.78 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.0$ Hz, H-2), 3.67 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 5.9$ Hz, H-6'), 3.65-3.62 (m, 2H, H-3, H-4), 3.15 (m, 1H, H-5) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 149.0$ (C-4_{triazol}), 124.9 (C-5_{triazol}), 101.5 (C-1), 74.8, 72.4, 71.9, 68.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 66.7 (OCH₂CH₂N), 62.7 (C-6), 56.5 (Triazol-CH₂O), 51.2 (OCH₂CH₂N) ppm.



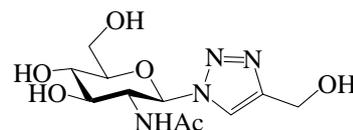
5-Hydroxymethyl-1-(2-[α -D-mannopyranosyloxy]-ethyl)-1H-1,2,3-triazol (101-III-5)

Einwaage: 97.0 (136 μ mol) **99-III-5**; Ausbeute: 39.1 mg (128 μ mol) 94 % eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 70 % (enthält **-4**); MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 328.2$ $[M+Na]^+$; 344.1 $[M+K]^+$ (305.12 ber. für $C_{11}H_{19}N_3O_7$); 1H -NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.68$ (s, 1H, H-4_{triazol}), 4.80 (s, 2H, Triazol-CH₂O), 4.74 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 4.70 (m_c, 2H, NCH_AH_BCH_cH_dO), 4.20 (ddd, 1H, $^3J_{c,d} = 10.8$ Hz, NCH_AH_BCH_cH_dO), 3.93 (ddd, 1H, NCH_AH_BCH_cH_dO), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.4$ Hz, $^3J_{6,6'} = 11.8$ Hz, H-6), 3.75 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.0$ Hz, H-2), 3.68 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 5.8$ Hz, H-6'), 3.64-3.58 (m, 2H, H-3, H-4), 3.22 (m, 1H, H-5) ppm; ^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 139.5$ (C-5_{triazol}), 133.4 (C-4_{triazol}), 101.6 (C-1), 74.8, 72.5, 71.9, 68.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 67.0 (OCH₂CH₂N), 62.7 (C-6), 53.6 (Triazol-CH₂O), 49.2 (OCH₂CH₂N) ppm.



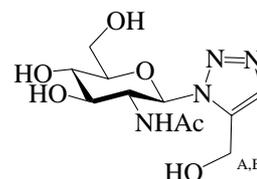
4-Hydroxymethyl-1-(2-desoxy-2-acetamido-beta-D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (101-IV-4)

Einwaage: 177 mg (266 μ mol) **99-IV-4**; Ausbeute: 79.0 mg (262 μ mol) 98% eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 325.2$ $[M+Na]^+$; 341.2 $[M+K]^+$ (302.12 ber. für $C_{11}H_{18}N_4O_6$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.14$ (t, 1H, $^4J_{4,CH_2} = 0.7$ Hz, H-5_{triazol}), 5.82 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.70 (d, 2H, Triazol-CH₂), 4.26 (dd \approx t, 1H, $^3J_{3,4} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 3.95 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 1.9$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.2$ Hz, H-6), 3.80 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 5.0$ Hz, H-6'), 3.74 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 8.7$ Hz, Hz, H-3), 3.66-3.55 (m, 2H, H-2, H-5), 1.83 (s, 3H, NHAc) ppm; ^{13}C -NMR (75.48 MHz, CD_3OD): $\delta = 173.5$ (NHCOCH₃), 149.1 (C-4_{triazol}), 122.8 (C-5_{triazol}), 88.1 (C-1), 81.2, 75.7, 71.3, (C-3, C-4, C-5), 62.3 (C-6), 56.8 (C-2), 56.4 (Triazol-CH₂), 22.5 (NHCOCH₃) ppm.



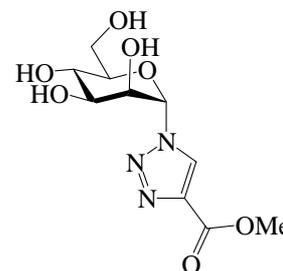
5-Hydroxymethyl-1-(2-desoxy-2-acetamido-beta-D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol (101-IV-5)

Einwaage: 98.0 mg (147 μ mol) **99-IV-5**; Ausbeute: 42.6 mg (141 μ mol) 96% eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 89 %; MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 325.2$ $[M+Na]^+$; 341.2 $[M+K]^+$ (302.12 ber. für $C_{11}H_{18}N_4O_6$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.68$ (dd \approx t, 1H, $^4J_{4,A} = ^4J_{4,B} = 0.7$ Hz, H-4_{triazol}), 5.97 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1_{glc}), 4.95-4.85 (m, 2H, Triazol-CH_AH_B), 4.35 (dd \approx t, 1H, $^3J_{3,4} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 3.95 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.0$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.2$ Hz, H-6), 3.81 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 8.4$ Hz, Hz, H-3), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 5.4$ Hz, H-6'), 3.64 (ddd, 1H, H-5), 3.57 (dd, 1H, H-2), 1.81 (s, 3H, NHAc) ppm; ^{13}C -NMR (75.48 MHz, CD_3OD): $\delta = 173.6$ (NHCOCH₃), 140.3 (C-5_{triazol}), 134.0 (C-4_{triazol}), 87.4 (C-1), 81.3, 75.4, 71.5, (C-3, C-4, C-5), 62.4 (C-6), 56.4 (Triazol-CH₂), 54.1 (C-2), 22.5 (NHCOCH₃) ppm.



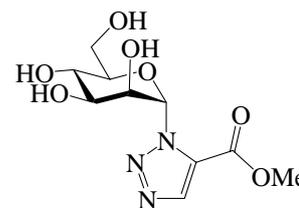
1- α -D-Mannopyranosyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (101-V-4)

Einwaage: 178 mg (197 μ mol) **99-V-4**; Ausbeute: 51.5 mg (178 μ mol) 90 % eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (Matrixfrei): $m/z = 312.2$ $[M+Na]^+$; 328.1 $[M+K]^+$ (289.09 ber. für $C_{10}H_{15}N_3O_7$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.78$ (s, 1H, H-5_{triazol}), 6.13 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 3.1$ Hz, H-1), 4.74 (dd \approx t, 1H, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, H-2), 4.08 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, H-3), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.90-3.77 (m, 3H, H-4, H-6, H-6'), 3.40 (ddd, 1H, $^3J_{5,6} = 3.2$ Hz, $^3J_{5,6'} = 6.2$ Hz, H-5) ppm; ^{13}C -NMR (75.48 MHz, CD_3OD): $\delta = 162.3$ (COO_{triazol}), 140.8 (C-4_{triazol}), 129.7 (C-5_{triazol}), 88.7 (C-1), 79.1, 72.5, 69.9, 68.7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.5 (C-6), 52.6 (OMe) ppm.



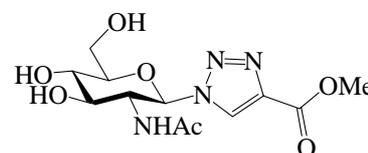
1- α -D-Mannopyranosyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbonsäuremethylester (101-V-5)

Einwaage: 20.0 mg (22.2 μ mol) **99-V-5**; Ausbeute: 5.6 mg (19 μ mol) 88 % eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 65 %; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 312.2$ $[M+Na]^+$ (289.09 ber. für $C_{10}H_{15}N_3O_7$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.30$ (s, 1H, H-4_{triazol}), 6.87 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 2.7$ Hz, H-1), 4.55 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.7$ Hz, H-2), 4.46 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, H-3), 3.99 (s, 3H, OMe), 3.85-3.72 (m, 3H, H-4, H-6, H-6'), 3.49 (ddd, 1H, $^3J_{4,5} = 9.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 2.8$ Hz, $^3J_{5,6'} = 5.8$ Hz, H-5) ppm; ^{13}C -NMR (75.48 MHz, CD_3OD): $\delta = 159.8$ (COO), 138.7 (C-4_{triazol}), 130.4 (C-5_{triazol}), 87.0 (C-1), 78.7, 73.0, 70.6, 69.0 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.5 (C-6), 53.2 (OMe) ppm.



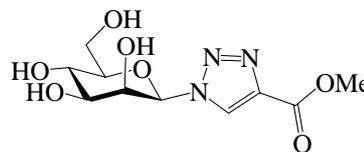
1-(2-Desoxy-2-acetamido- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (101-VI-4)

Einwaage: 118 mg (181 μ mol) **99-VI-4**; Ausbeute: 57.1 mg (173 μ mol) 96 % eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (DHB): $m/z = 353.1$ $[M+Na]^+$; 369.1 $[M+K]^+$ (330.12 ber. für $C_{12}H_{18}N_4O_7$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.85$ (s, 1H, H-5_{triazol}), 5.87 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1), 4.24 (dd \approx t, 1H, $^3J_{3,4} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 3.97-3.92 (m, H-6, OMe), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 4.8$ Hz, $^3J_{6,6'} = 12.1$ Hz, H-6'), 3.75 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 8.8$ Hz, Hz, H-3), 3.67-3.58 (m, 2H, H-2, H-5), 1.82 (s, 3H, NHAc) ppm; ^{13}C -NMR (75.48 MHz, CD_3OD): $\delta = 173.6$ (NHCOCH₃), 162.2 (COOMe), 140.6 (C-4_{triazol}), 128.7 (C-5_{triazol}), 88.5 (C-1), 81.3, 75.4, 71.1, (C-3, C-4, C-5), 62.2 (C-6), 57.0, 52.6 (C-2, COOCH₃), 22.4 (NHCOCH₃) ppm.



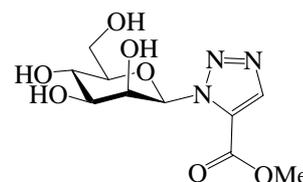
1-β-D-Mannopyranosyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (101-VII-4)

Einwaage: 111 mg (170 μmol) **99-VII-4**; Ausbeute: 49.5 mg (171 μmol) quant. eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 312.2$ [M+Na]⁺; 328.1 [M+K]⁺ (289.09 ber. für C₁₀H₁₅N₃O₇); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.78 (d, 1H, ⁴J_{1,5}triazol = 0.4 Hz, H-5_{triazol}), 6.17 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.4 Hz, H-1), 4.18 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 2.7 Hz, H-2), 4.00-3.95 (m, 4H, ³J_{5,6} = 2.3 Hz, H-6, OMe), 3.83 (dd, 1H, ³J_{6,5} = 5.7 Hz, ³J_{6,6'} = 12.2 Hz, H-6'), 3.84-3.76 (m, 2H, H-3, H-4), 3.60 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 9.7 Hz, H-5) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 162.4 (COO_{triazol}), 139.9 (C-4_{triazol}), 129.5 (C-5_{triazol}), 88.4 (C-1), 81.5, 74.7, 72.1, 67.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.5 (C-6), 52.6 (OMe) ppm.



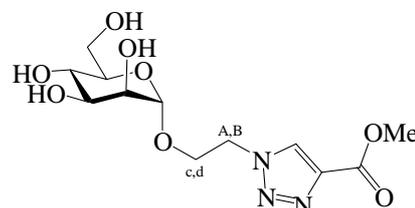
1-β-D-Mannopyranosyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbonsäuremethylester (101-VII-5)

Einwaage: 37 mg (56 μmol) **99-VII-5**; Ausbeute: 15 mg (52 μmol) 92 % eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 65 %; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 312.1$ [M+Na]⁺ (289.09 ber. für C₁₀H₁₅N₃O₇). ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.32 (s, 1H, H-4_{triazol}), 6.43 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.0 Hz, H-1), 4.39 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.1 Hz, H-2), 4.00 (s, 3H, OMe), 3.95-3.65 (m, 4H, H-3, H-4, H-6, H-6'), 3.58 (ddd, 1H, ³J_{4,5} = 9.5 Hz, ³J_{5,6} = 2.3 Hz, ³J_{5,6'} = 5.4 Hz, H-5) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 159.9 (COO_{triazol}), 138.3 (C-4_{triazol}), 129.8 (C-5_{triazol}), 87.5 (C-1), 81.9, 75.2, 71.6, 67.7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.5 (C-6), 53.3 (OMe) ppm.



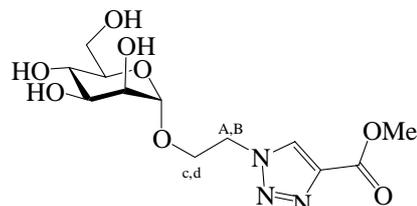
1-(2-[β-D-Mannopyranosyloxy]-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (101-VIII-4)

Einwaage: 108 mg (155 μmol) **99-VIII-4**; Ausbeute: 53.0 mg (159 μmol) quant. eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 356.1$ [M+Na]⁺; 372.0 [M+K]⁺ (333.12 ber. für C₁₂H₁₉N₃O₈); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): δ = 8.62 (s, 1H, H-5_{triazol}), 4.83-4.67 (m, 3H, H-1, NCH_AH_BCH_CH_DO), 4.20 (ddd, 1H, NCH_AH_BCH_CH_DO), 3.99-3.92 (m, 4H, NCH_AH_BCH_CH_DO, OMe), 3.82 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 2.4 Hz, ³J_{6,6'} = 11.8 Hz, H-6), 3.78 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 1.8 Hz, ³J_{2,3} = 2.9 Hz, H-2), 3.70 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 5.8 Hz, H-6'), 3.67-3.59 (m, 2H, H-3, H-4), 3.30 (ddd, 1H, H-5) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 162.4 (COO_{triazol}), 140.4 (C-4_{triazol}), 130.3 (C-5_{triazol}), 101.6 (C-1), 74.9, 72.4, 71.8, 68.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 66.5 (OCH₂CH₂N), 62.6 (C-6), 51.5 (OCH₂CH₂N), 49.9 (OMe) ppm.



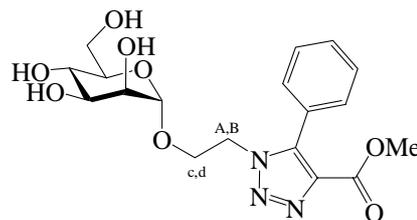
1-(2-[β-D-Mannopyranosyloxy]-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbonsäuremethylester (101-VIII-5)

Einwaage: 54 mg (77 μmol) **99-VIII-5**; Ausbeute: 23 mg (68 μmol) 88 % eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 356.2$ $[M+Na]^+$ (333.12 ber. für $C_{12}H_{19}N_3O_8$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.25$ (s, 1H, H-4_{triazol}), 5.13-4.97 (m, 2H, $NCH_AH_BCH_cH_dO$), 4.74 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.8$ Hz, H-1), 4.17 (ddd, 1H, $^2J_{c,d} = 11.1$ Hz, $^3J_{A,c} = 4.5$ Hz, $^3J_{B,c} = 6.4$ Hz, $NCH_AH_BCH_cH_dO$), 3.99 (s, 3H, OMe), 3.94 (ddd, 1H, $^3J_{A,d} = 5.9$ Hz, $^3J_{B,d} = 4.5$ Hz, $NCH_AH_BCH_cH_dO$), 3.80 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.4$ Hz, $^3J_{6,6'} = 11.8$ Hz, H-6), 3.74-3.52 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-6'), 3.25 (m, 1H, H-5) ppm; ^{13}C -NMR (75.48 MHz, CD_3OD): $\delta = 160.2$ (COO_{triazol}), 138.4 (C-4_{triazol}), 130.2 (C-5_{triazol}), 101.3 (C-1), 74.9, 72.4, 71.9, 68.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 66.5 (OCH₂CH₂N), 62.7 (C-6), 53.2 (OCH₂CH₂N), 50.8 (OMe) ppm.



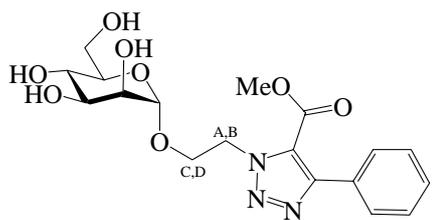
1-(2-[β-D-Mannopyranosyloxy]-ethyl)-5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (101-IX-4)

Einwaage: 94.0 mg (121 μmol) **99-IX-4**; Ausbeute: 45.4 mg (111 μmol) 92 % eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 432.1$ $[M+Na]^+$ (409.15 ber. für $C_{18}H_{23}N_3O_8$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.64$ -7.50 (m, 5H, 5 x H_{ph}), 4.65 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.7$ Hz, H-1), 4.61-4.45 (m, 2H, $NCH_AH_BCH_cH_dO$), 4.13 (ddd, 1H, $^2J_{c,d} = 10.9$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $NCH_AH_BCH_cH_dO$), 3.87 (ddd, 1H, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $NCH_AH_BCH_cH_dO$), 3.80-3.75 (m, 4H, OMe, H-6), 3.68 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 3.3$ Hz, H-2), 3.67 (dd, 1H, $^3J_{5,6'} = 5.7$ Hz, $^3J_{6,6'} = 11.9$ Hz, H-6'), 3.57 (m, 2H, $^3J_{4,5} = 9.4$ Hz, H-4), 3.52 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 3.20 (ddd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.5$ Hz, H-5) ppm; ^{13}C -NMR (75.48 MHz, CD_3OD): $\delta = 162.5$ (COO_{triazol}), 143.4, 137.2 (C-4_{triazol}, C-5_{triazol}), 131.3 (3x), 129.8 (2x) (C-2/6_{ph}, C-3/5_{ph}, C-4_{ph}), 127.1 (C-1_{ph}), 101.7 (C-1), 74.8, 72.4, 71.7, 68.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 66.4 (OCH₂CH₂N), 62.7 (C-6), 52.3 (COOCH₃), 49.4 (OCH₂CH₂N) ppm.



1-(2-[β-D-Mannopyranosyloxy]-ethyl)-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbonsäuremethylester (101-IX-5)

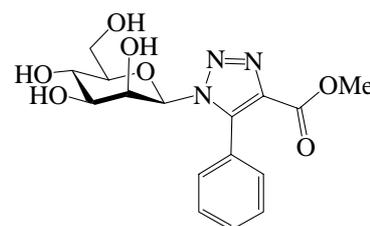
Einwaage: 125 mg (161 μmol) **99-IX-5**; Ausbeute: 58.1 mg (142 μmol) 88 % eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): $m/z = 432.2$ $[M+Na]^+$; 448.2 $[M+K]^+$ (409.15 ber. für $C_{18}H_{23}N_3O_8$); 1H -NMR (300.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.75$ -7.68 (m, 2H, 2 x H_{ph}), 7.52-7.46 (m, 3H, 3 x H_{ph}), 5.12-5.00 (m, 2H, $NCH_AH_BCH_cH_dO$), 4.75 (d, 1H, $^3J_{1,2} = 1.8$ Hz, H-1), 4.24-4.15 (m, 1H, $NCH_AH_BCH_cH_dO$), 3.96-3.89 (m, 4H, $NCH_AH_BCH_cH_dO$, OMe), 3.80 (dd, 1H, $^3J_{5,6} = 2.5$ Hz, $^3J_{6,6'} = 11.8$ Hz, H-6), 3.74 (dd, 1H, $^3J_{2,3} = 2.4$ Hz, H-2), 3.68 (dd, 1H, $^3J_{5,6'}$



= 5.9 Hz, H-6'), 3.64-3.56 (m, 2H, H-3, H-4), 3.25 (ddd, 1H, H-5) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 161.0 (COO_{triazol}), 151.0 (C-4_{triazol}), 131.3 (C-5_{triazol}), 130.3 (C-2_{ph}, C-6_{ph}), 130.1 (C-4_{ph}), 129.2 (C-3_{ph}, C-5_{ph}), 126.7 (C-1_{ph}), 101.5 (C-1), 74.9, 72.4, 71.8, 68.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 66.7 (OCH₂CH₂N), 62.7 (C-6), 53.1 (COOCH₃), 51.4 (OCH₂CH₂N) ppm.

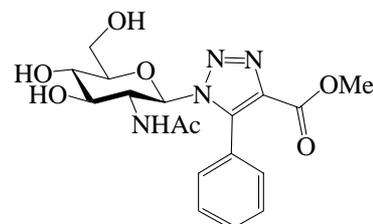
1-β-D-Mannopyranosyl-5-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (101-X-4)

Einwaage: 33 mg (45 μmol) **99-X-4**; Ausbeute: 15 mg (40 μmol) 87 % eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 388.4 [M+Na]⁺; 404.3 [M+K]⁺ (365.12 ber. für C₁₆H₁₉N₃O₇); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ = 7.65-7.54 (m, 5H, 5 H_{ph}), 5.40 (d, 1H, ³J_{1,2} = 0.9 Hz, H-1), 4.35 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 3.1 Hz, H-2), 3.87 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 6.2 Hz, ³J_{6,6'} = 12.3 Hz, H-6), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.76 (dd≈t, 1H, ³J_{3,4} = 10.0 Hz, ³J_{4,5} = 9.7 Hz, H-4), 3.72 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 2.5 Hz, H-6'), 3.53 (dd, 1H, H-3), 3.28 (ddd, 1H, H-5) ppm; ¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ = 162.4 (COOMe), 143.8 (C-5_{triazol}), 137.2 (C-4_{triazol}), 131.5 (C-4_{ph}), 131.4 (C-2/6_{ph}), 129.6 (C-3/5_{ph}), 126.7 (C-1_{ph}), 85.8 (C-1), 81.7, 75.1, 71.7, 67.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.6 (C-6), 52.4 (OMe) ppm.



1-(2-Desoxy-2-acetamido-β-D-glucopyranosyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (101-XI-4)

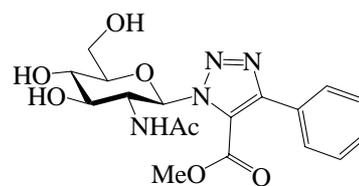
Einwaage: 81.0 mg (111 μmol) **99-XI-4**; Ausbeute: 42.7 mg (105 μmol) 94 % eines farblosen Lyophilisates. MALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 429.0 [M+Na]⁺; 445.0 [M+K]⁺ (406.15 ber. für C₁₈H₂₂N₄O₇); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): δ = 7.65-7.54 (m, 5H, 5 H_{ph}), 5.72 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.8 Hz, H-1), 4.40 (dd≈t, 1H, ³J_{3,4} = 10.0 Hz, ³J_{4,5} = 9.8 Hz, H-4), 3.96 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 2.1 Hz, ³J_{6,6'} = 12.3 Hz, H-6), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.75 (dd, 1H, ³J_{2,3} = 8.6 Hz, H-3), 3.69 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 6.6 Hz, H-6'), 3.45 (ddd, 1H, H-5), 3.38-3.32 (m, 1H, H-2 + CD₃OD), 1.82 (s, 3H, NHAc) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 173.5 (NHAc), 162.4 (COO), 144.0, 137.5 (C-4_{triazol}, C-5_{triazol}), 131.7 (C-2/6_{ph}), 131.5 (C-4_{ph}), 129.5 (C-3/5_{ph}), 126.4 (C-1_{ph}), 85.6 (C-1), 81.4, 75.2, 71.7 (C-3, C-4, C-5), 62.7 (C-6), 56.5 (OMe), 52.4 (C-2), 22.6 (NHAc) ppm.



1-(2-Desoxy-2-acetamido-β-D-glucopyranosyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-carbonsäuremethylester (101-XI-5)

Einwaage: 60 mg (82 μmol) **99-XI-5**; Ausbeute: 32 mg (79 μmol) 96 % eines farblosen Lyophilisates. Reinheit: 80 %; MALDI-TOF-MS (matrixfrei): *m/z* = 429.3 [M+Na]⁺; 445.2 [M+K]⁺ (406.15 ber. für C₁₈H₂₂N₄O₇); ¹H-NMR (300.13 MHz, CD₃OD): δ = 7.72-7.65 (m,

2H, 2 x H_{ph}), 7.54-7.45 (m, 3H, 3 x H_{ph}), 6.47 (d, 1H, ³J_{1,2} = 9.8 Hz, H-1), 4.63 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 10.2 Hz, ³J_{4,5} = 9.8 Hz, H-4), 3.97 (dd, 1H, ³J_{5,6} = 2.0 Hz, ³J_{6,6'} = 12.2 Hz, H-6), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.77 (dd, 1H, ³J_{5,6'} = 5.6 Hz, H-6'), 3.70-3.50 (m, 3H, H-2, H-3, H-5), 1.85 (s, 3H, NHAc) ppm; ¹³C-NMR (75.48 MHz, CD₃OD): δ = 173.6 (NHAc), 160.7 (COO), 150.7 (C-4_{triazol}), 131.0 (C-5_{triazol}), 130.3 (C-4_{ph}), 130.1 (C-2/6_{ph}), 129.3 (C-3/5_{ph}), 126.7 (C-1_{ph}), 87.2 (C-1), 81.4, 75.7, 71.5 (C-3, C-4, C-5), 62.5 (C-6), 56.6 (OMe), 53.3 (C-2), 22.7 (NHAc) ppm.



Anhang

Abkürzungen und Sicherheitsdaten

Abkürzungen und Sicherheitsdaten der verwendeten Chemikalien

Verbindung	Abkürzung	R-Sätze	S-Sätze	Gef.-Sym.
Aceton	-	11	9-16-23.2-33	F
Acetanhydrid	Ac ₂ O	10-34	26-45	C
Acetonitril	MeCN	11-23/24/25	16-27-45	F,T
Ammoniumchlorid	-	22-36	22	X_n
Bortrifluoridethyletherat	BF ₃ -Etherat	15-34-48/23	26-36/37/39-45	F, T
Bromessigsäure	BrAcOH	23/24/25-35	36/37/39-45	C, T
(1 <i>R</i>)-(-)-Campher-10-sulfonsäure	CSS	34	22-26-36/37/39-45	C
1,1'-Carbonyldiimidazol	CDI	-	-	-
Cyclohexan	Cy	11	9-16-33	F
1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en	DBU	22-34	26-36/37-39-45	C
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	-	10-26-36/38-43	28.1-36/37-45	T⁺
Dichlormethan	DCM	40	23.2-24/25-36/37	X_n
<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	DCC	22-24-41	24-26-37/39-45	T
Diethylether	-	12-19	9-16-29-33	F⁺
Diisobutylaluminiumhydrid	DIBAL	14-17-34-48/20	16-26-29-36/37/39-45	C, F
1,3-Dimercaptopropan	DTP	36/37/38	26-36/37/39	X_n
4-(Dimethylamino)-pyridin	DMAP	25-36/38	45	T
Dimethylformamid	DMF	61-E20/21-36	53-45	T
Dimethylsulfid	DMS	11-22-36/38	16-23.2-33	F,X_n
1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1 <i>H</i>)-pyrimidinon	DMPU	22-36	-	X_n
Disuccinimidylcarbonat	DSC	-	-	-
Ethanol	EtOH	11	7-16	F
Ethylacetat	EE	11	16-23.2-29-33	F
Ethanthiol	EtSH	11-20	16-25	F, X_n
<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin	DIPEA	11-36/38	-	F,X_i

Verbindung	Abkürzung	R-Sätze	S-Sätze	Gef.-Sym.
Furan-2-carbonsäure	-	36/38	-	X_i
Guajazulen	-	22	-	X_n
<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat	HBTU	36/37/38	26-36	X_i
<i>n</i> -Hexan	-	11-48/20	9-16-24/25-29-51	F, X_n
1-Hydroxybenzotriazolhydrat	HOBT	-	-	-
<i>N</i> -Hydroxysuccinimid	HOSu	-	-	-
Iminodiessigsäure	-	36	22-24-26	X_i
Isopentylnitrit	-	11-20/22	16-24-46	F, X_n
Isopropanol	<i>i</i> -Prop	11	7-16	F
Kaliumcarbonat	-	22-36/37/38	22-26	X_n
Kaliumhydroxid	-	35	26-37/39-45	C
Kupfer-(II)-nitrat-Trihydrat	-	22-36/38	-	X_n
Lithiumdiisopropylamid	LDA	11-14-34	9-16-23.2-26-36/37/39-45	F, C
Lithiumhydroxid-Hydrat	-	35	26-36/37/39-45	C
Methanol	MeOH	11-23/25	7-16-24-45	F, T
Methyliodid	MeI	21-23/25-37/38-40	36/37-38-45	T
3-Methylthiophen-2-carbonsäure	-	36/38	-	X_i
Natriumazid	-	28-32	28.1-45	T⁺
Natriumchlorid	-	-	-	-
Natriumhydrogencarbonat	-	-	-	-
Natriumhydroxid	-	35	26-37/39-45	C
Natriummethanolat	-	11-14-34	8-16-26-43.6-45	C, F
Natriumsulfat	-	-	-	-
Palladium/Aktivkohle	Pd/C	-	-	-
Paraformaldehyd	-	20/22-36/37/38-40-43	22-26-36/37	X_n
Phenylpropionsäure	-	36/37/38	-	X_i
Phosgen	-	26-34	9-26-36/37/39-45	T⁺
Propargylalkohol	-	10-23/24/25-34	26-28.1-36-45	T
Propionsäure	-	23/24/25-34	26-23-28-36/37/39-45	C
Pyridin	Pyr	11-20/21/22	26-28	F, X_n
Pyrrolidin	-	11-20/22-34	16-26-36/37/39-45	C, F
Salzsäure	-	34-37	26-36/37/39-45	C
Tetrabutylammoniumfluorid	TBAF	-	-	-
<i>tert</i> -Butyldimethylchlorsilan	TBDMSCl	10-34	26-36/37/39-45	C
Trimethyliodsilan	TMSI	11-34	16-26-36/37/39-45	C, F
Tetrabromkohlenstoff	-	22	-	X_n

Verbindung	Abkürzung	R-Sätze	S-Sätze	Gef.-Sym.
Tetrafluoroborsäure	-	34	26-27-36/37/39-45	C
Tetrahydrofuran	THF	11-19-36/37	16-29-33	F, X_i
Tetranitromethan	TNM	45-5-8-23/24/25-36/38	17-23-26-36-45-53	T⁺
Thiophenol	-	10-23/24/25	7-39-45	T
Toluol	Tol	11-20	16-25-29-33	F, X_n
Triethylamin	TEA	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45	C, F
Trifluoressigsäure	TFA	20-35	9-26-27-28.1-45	C
Trimethylorthoformiat	-	11-36/37/38	16-26	F, X_i
Trimethylphosphin	P(Me) ₃	11-20-36/37/38	16-26-33-36/37/39	N, X_n
Triphenylphosphin	P(Ph) ₃	43-48/20/22-50-53	22-24-37	N, X_n
L-Thyrosinmethylester	-	-	22-24/25	-

Verzeichnis der übrigen Abkürzungen

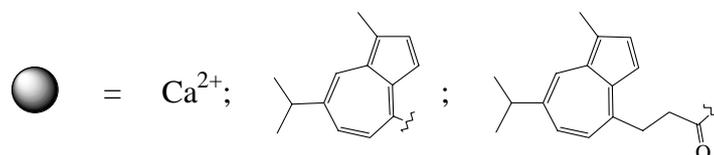
<u>Abkürzung</u>	<u>Bedeutung</u>
Abb.	Abbildung
ASP	Azulene Supported Purification (Azulen-unterstützte Reinigung)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
BSA	Bovine Serum Albumin
bsw.	beispielsweise
Bz, bz	Benzoyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	Correlated Spectroscopy
CRD	Carbohydrate Recognition Domain
Cys	Cystein
d	Tag
demin.	demineralisiert
dest.	destilliert
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
EI (-MS)	Elektron impact (-MS)
Fuc, fuc	Fucose
GalNAc	2-Acetamido-2-desoxy-D-galactose
Gef.-Sym.	Gefahren-Symbole
ges.	gesättigt
Glc, glc	Glucose

<u>Abkürzung</u>	<u>Bedeutung</u>
GlcNAc	2-Acetamido-2-desoxy-D-glucose
GPC	Gelpermeationschromatographie
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMPT	Hexamethylphosphorsäure-triamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
[18]Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
Lsg.	Lösung
min	Minute
<i>M.</i>	Mycobacterium
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation - Time Of Flight
Man, man	Mannose
ManNAc	2-Acetamido-2-desoxy-D-mannose
MBP	Mannose-bindendes Protein
Me	Methyl
M, M _{ex}	exakte Masse

<u>Abkürzung</u>	<u>Bedeutung</u>
MMR	Mannose-Makrophagen-Rezeptor
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ph	Phenyl
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglycol
PG	Protective Group
Raumtemp.	Raumtemperatur
R _f	Retentionsfaktor
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TMS	Trimethylsilyl-
Tr.	Tropfen

Graphische Symbole

In verschiedenen Abbildungen wurde eine Kugel als Platzhalter für chemische Strukturen verwendet. Die Bedeutung ergibt sich aus dem Zusammenhang. Mögliche Bedeutungen sind:



Literaturverzeichnis

- 1) D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1230-1255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174-1196.
- 2) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- 3) a) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527-4554; b) L. A. Thompson, J. A. Ellmann, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600.
- 4) S. Cheng, D. D. Comer, J. P. Williams, P. L. Myers, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2567-2573.
- 5) U. J. Nilsson, E. J.-L. Fournier, O. Hindsgaul, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1563-1575.
- 6) H. An, L. L. Cummins, R. H. Griffey, R. Bharadwaj, B. D. Haly, A. S. Fraser, L. Wilson-Lingardo, L. M. Risen, J. R. Wyatt, P. D. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3696-3708.
- 7) M. M. Sim, A. Ganesan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3230-3235.
- 8) R. J. Booth, J. C. Hodges, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 18-26.
- 9) H. Han, M. M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1995**, *92*, 6419-6426.
- 10) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.
- 11) R. M. Kim, M. Manna, S. M. Hutchins, P. R. Griffin, N. A. Yates, A. M. Bernick, K. T. Chapman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10012-10018.
- 12) A. Studer, S. Hadida, R. Ferrito, S. Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. Curran, *Science* **1997**, *275*, 823-826.
- 13) A. Studer, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6681-6696.
- 14) W. T. House, M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 639-642.
- 15) K. Hafner, J. Hartung, C. Syren, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4879-4884.
- 16) S. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1748-1751.
- 17) A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, *33*, 11-109.
- 18) T. W. Green, P. G. M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis“, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. **1999**, 372-381.
- 19) G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1613-1614.
- 20) P. J. Garegg, *Acta Chem. Scand.* **1962**, *16*, 1849-1857.
- 21) R. W. Jeanloz, D. A. Jeanloz, *J. Org. Chem.* **1957**, *79*, 2579-2581.
- 22) I. F. Pelyvás, T. K. Lindhorst, H. Streicher, J. Thiem, *Synthesis* **1991**, 1015-1018.
- 23) J. M. Williams, A. C. Richardson, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 1369-1378.
- 24) S. Kim, H. Chang, W. J. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1751-1752.
- 25) W. Treibs, H.-J. Neupert, J. Hiebsch, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 141-154.
- 26) W. Treibs, H. Oettmann, R. Schlimper, C. Lindig, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2152-2163.
- 27) W. Treibs, Ch. Vollrad, M. Reimann, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *648*, 164-184.
- 28) M. Yasunami, S. Miyoshi, N. Kanegae, K. Takase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 892-899.
- 29) T. Tomiyama, M. Yokota, S. Wakabayashi, K. Kosakai, T. Yanagisawa, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 791-800.
- 30) R. Neidlein, W. Kramer, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 280-285.
- 31) S. Hünig, K. Hafner, B. Ort, M. Müller, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1222-1240.
- 32) D. H. Reid, W. H. Stafford, W. L. Stafford, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1118-1127.
- 33) W. Treibs, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 761-765.
- 34) W. Treibs, K. H. Jost, C. Kurpjun, G. Grundke-Schroth, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1728-1733.
- 35) A. G. Anderson, R. G. Anderson, G. T. Hollander, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 131-138.

- 36) H. A. Staab, *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1927-2093.
- 37) H. A. Staab, M. Lüking, F. H. Dürr, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1275-1283.
- 38) S. Ohta, A. Shimabayashi, M. Aono, M. Okamoto, *Synthesis* **1982**, 833-834.
- 39) H. A. Staab, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1284-1297.
- 40) H.-P. Pfander, F. Wittwer, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1944-1951.
- 41) N. L. Holder, B. Fraser-Reid, *Synthesis* **1972**, 83-85.
- 42) H. A. Staab, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 1326-1330.
- 43) M. Blanc-Muesser, H. Driguez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 3345-3351.
- 44) S. Kim, H. Chang, W. J. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1751-1752.
- 45) H. Meerwein, *Houben Weyl* **1965**, Bd. VI/3, 204-216.
- 46) F. A. J. Meskens, *Synthesis* **1981**, 501-522.
- 47) A. Klausener, *Houben Weyl* **1991**, E14a/1, 133-210.
- 48) L. Claisen, *Chem. Ber.* **1896**, 29, 1005-1008.
- 49) L. Claisen, *Chem. Ber.* **1907**, 40, 3903-3914.
- 50) T. W. Green, P. G. M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis“, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. **1999**, 201-231.
- 51) L. Hough, J. K. N. Jones, M. S. Magson, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1525-1527.
- 52) D. M. Clode, *Chem. Rev.* **1979**, 79, 491-513.
- 53) P. A. Grieco, Y. Yokoyama, G. P. Withers, F. J. Okuniewicz, C.-L. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4178-4182.
- 54) T. Bieg, W. Szeja, *Carbohydr. Res.* **1985**, 140, C7-C8.
- 55) E. Schaumann, *Houben Weyl* **1984**, Bd. VI/1b, 747-755.
- 56) S. Ito, M. Fujita, N. Morita, T. Asao, *Chem. Lett.* **1995**, 475-476.
- 57) S. Takekuma, M. Sasaki, H. Takekuma, H. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1999**, 999-1000.
- 58) a) S. Ito, N. Morita, T. Asao, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 773-776; b) S. Ito, N. Morita, T. Asao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1409-1436.
- 59) J. N. Woodford, C. H. Wang, A. E. Asato, R. S. H. Liu, *Chem. Phys.* **1999**, 111, 10, 4621-4628.
- 60) K. Hafner, C. Bernhard, *J. Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 625, 108-123.
- 61) A. Klausener, *Houben Weyl* **1991**, E14a/1, 60-115.
- 62) L. A. Paquette, Q. Zeng, H.-C. Tsui, J. N. Johnston, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8491-8509.
- 63) M. Blanc-Muesser, L. Vigne, H. Driguez, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3869-3870.
- 64) M. E. Evans, *Carbohydr. Res.* **1972**, 21, 473-475.
- 65) T. W. Green, P. G. M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis“, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. **1999**, 503-549.
- 66) L. A. Carpino, D. Sadat, M. Beyermann, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1673-1675.
- 67) L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3404-3408.
- 68) A. Paquet, *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 976-980.
- 69) L. Lapatsanis, G. Miliadis, K. Froussios, M. Kolovos, *Synthesis* **1983**, 671-673.
- 70) P. Henklein, H.-U. Heyne, W.-R. Halatsch, H. Niedrich, *Synthesis* **1987**, 166-169.
- 71) H. Ogura, T. Kobayashi, K. Shimizu, K. Kawabe, K. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4745-4746.
- 72) A. K. Ghosh, T. T. Duong, S. P. McKee, W. J. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2781-2784.
- 73) N. Boden, R. J. Bushby, Q. Liu, S. D. Evans, T. A. Jenkins, P. F. Knowles, R. E. Miles, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11537-11547.
- 74) A. K. Ghosh, S. P. McKee, T. T. Duong, W. J. Thompson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 308-1310.
- 75) M. Manoharan, T. P. Prakash, I. Barber-Peoc'h, B. Bhat, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6468-6472.

- 76) Y. Kiso, T. Kimura, M. Yoshida, M. Shimokura, K. Akaji, T. Mimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 511-1513.
- 77) P. A. Baguley, J. C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1998**, 1423-1429.
- 78) D. L. Comins, S. P. Joseph, R. R. Goehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719-4728.
- 79) F. Strain, W. E. Bissinger, W. R. Dial, H. Rudoff, B. J. DeWitt, H. C. Stevens, J. H. Langston, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1254-1263.
- 80) Sven Kötter, Dissertation, Universität Hamburg **2000**.
- 81) A. G. Meyers, D. W. Kung, B. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3236-3237.
- 82) G. Braum, P. Braun, D. Kowalczyk, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3111-3114.
- 83) H. Rink, P. Sieber, F. Raschdorf, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 621-624.
- 84) M. Ueki, M. Amemiya, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6617-6620.
- 85) M. Ueki, N. Nishigaki, H. Aoki, T. Tsurusaki, T. Katoh, *Chem. Lett.* **1993**, 721-724.
- 86) M. Pfister, H. Schirmeister, M. Mohr, S. Farkas, K.-P. Stengele, T. Reiner, M. Dunkel, S. Gokhale, R. Charubala, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1705-1721.
- 87) R. Ramage, A. J. Blake, M. R. Florence, T. Gray, G. Raphy, P. L. Roach, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8001-8024.
- 88) A. G. Anderson, J. A. Nelson, J. J. Tazuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4980-4989.
- 89) A. G. Anderson, R. Scotoni, E. J. Cowels, C. G. Fritz, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1193-1196.
- 90) D. A. Evans, J. C. Barrow, P. S. Watson, A. M. Ratz, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, J. A. Ellman, S. D. Rychnovsky, J. Lacour, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3419-3420.
- 91) S. Hünig, B. Ort, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1936-1951.
- 92) P. A. Plattner, E. Heilbronner, S. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1036-1049.
- 93) F. Compennolle, G. Joly, K. Peeters, S. Toppet, G. Hoornaert, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12739-12754.
- 94) A. Kilonda, F. Compennolle, S. Toppet, G. J. Hoornaert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9047-9050.
- 95) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katasuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- 96) A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475-4478.
- 97) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- 98) E. J. Corey, I. Székely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3529-3533.
- 99) H. Kessler, R. Siegmeyer, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 281-282.
- 100) L. S. Schlesinger, T. M. Kaufman, S. Iyer, S. R. Hull, L. K. Marchiando, *J. Immunol.* **1996**, *157*, 4568-4575.
- 101) L. S. Schlesinger, *J. Immunol.* **1993**, *150*, 292-2930.
- 102) M. E. Taylor, *Glycobiology* **1997**, *7*, v-viii.
- 103) C. E. Napper, M. H. Dyson, M. E. Taylor, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 14759-14766.
- 104) S. T. Iobst, M. R. Wormald, W. I. Weis, R. A. Dwek, K. Drickamer, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 15505-15511.
- 105) N. P. Mullin, P. G. Hitchen, M. E. Taylor, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 5668-5681.
- 106) R. T. Lee, Y. C. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321-327.
- 107) K. K.-S. Ng, K. Drickamer, W. I. Weis, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 663-674.
- 108) M. E. Taylor, J. T. Conary, M. R. Lennartz, P. D. Stahl, K. Drickamer, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 12156-12162.
- 109) M. E. Taylor, *Results and Problems in Cell Differentiation*, P. R. Crocker: Mammalian Carbohydrate Recognition Systems, Springer Verlag Berlin Heidelberg **2001**, *55*, 105-121.
- 110) M. E. Taylor, K. Drickamer, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 399-404.

- 111) S. A. Linehan, L. Martínez-Pomares, R. P. da Silva, S. Gordon, *Eur. J. Immunol.* **2001**, *31*, 1857-1866.
- 112) P. G. Hitchen, N. P. Mullin, M. E. Taylor, *Biochem. J.* **1998**, *333*, 601-608.
- 113) D. Z. Simpson, P. G. Hitchen, E. L. Elmhirst, M. E. Taylor, *Biochem. J.* **1999**, *343*, 403-411.
- 114) T. K. Lindhorst, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 201-235.
- 115) J. J. Lundquist, E. J. Toone, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 555-578.
- 116) M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2908-2953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754-2794.
- 117) L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 696-703.
- 118) B. G. Davis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3215-3237.
- 119) E. A. L. Biessen, F. Noorman, M. E. van Teijlingen, J. Kuiper, M. Barrett-Bergshoeff, M. K. Bijsterbosch, D. C. Rijken, T. J. C. van Berkel, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 28024-28030.
- 120) S. Jackson, W. DeGrado, A. Dwivedi, A. Parthasarathy, A. Higley, J. Krywko, A. Rockwell, J. Markwalder, G. Wells, R. Wexler, S. Mousa, R. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3220-3230.
- 121) L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3561-3564.
- 122) L.-H. Zhang, P. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5765-5768.
- 123) M. Boysen, T. K. Lindhorst, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 124) B. Cathala, K. Raouf-Benchekroun, C. Galaup, C. Picard, L. Cazaux, P. Tisnés, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9793-9804.
- 125) E. K. Dolence, C.-E. Lin, M. J. Miller, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 956-968.
- 126) S. E. de Laszlo, B. L. Bush, J. J. Doyle, W. J. Greenlee, D. G. Hangauer, T. A. Halgren, R. J. Lynch, T. W. Schorn, P. K. S. Siegl, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 833-846.
- 127) S. Ranganathan, N. Jayaraman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 934-936.
- 128) I. J. G. Climie, D. A. Evans, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 697-711.
- 129) B. McKeever, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9317-9320.
- 130) J. McAuliffe, O. Hindsgaul, *Chem. Ind. (London)* **1997**, 170-174.
- 131) P. Sears, C.-H. Wong, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 12086-12093.
- 132) C. Malet, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 51-65.
- 133) F. Schweizer, O. Hindsgaul, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 291-298.
- 134) G. Thoma, J. L. Magnani, J. T. Patton, B. Ernst, W. Jahnke, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1995-1999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1941-1945.
- 135) J. A. Lui, K. Dillon, R. M. Campbell, D. C. Cox, D. M. Huryn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3785-3788.
- 136) C.-C. Lin, M., M.-P. Heck, S. Akoi, R. Wang, T. Kimura, H. Ritzèn, S. Takayama, S.-H. Wu, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826-6840.
- 137) M. C. Chervenak, E. J. Toone, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1963-1977.
- 138) A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, *33*, 101-107.
- 139) F. Brown, L. Hough, J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1125-1127.
- 140) S. V. Ley, D. K. Baeschlin, D. J. Dixon, A. C. Foster, S. J. Ince, H. W. M. Priepeke, D. J. Reynolds, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 53-80.
- 141) N. Douglas, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, H. W. M. Priepeke, S. L. Warriner, *Synlett* **1996**, 793-795.
- 142) A. Hense, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, J.-F. Poisson, S. L. Warriner, K. E. Wesson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2023.
- 143) P. Grice, S. V. Ley, J. Pietruszka, H. W. M. Priepeke, E. P. E. Walther, *Synlett* **1995**, 781-784.
- 144) S. Cottaz, J. S. Brimacombe, M. A. J. Ferguson, *Carbohydr. Res.* **1993**, *247*, 341-345.

- 145) A. Hense, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, J.-F. Poisson, S. L. Warriner, K. E. Wesson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2024-2031.
- 146) T. Da Ros, M. Prato, V. Lucchini, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4289-4297.
- 147) E. D. Nicolaides, R. D. Westland, E. L. Wittle, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2887-2891.
- 148) M. Ueda, Y. Wada, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3869-3872.
- 149) L. Horner, A. Gross, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *591*, 117-134.
- 150) J. Garcia, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4841-4844.
- 151) F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4623-4624.
- 152) M. Mizuno, I. Muramoto, K. Kobayashi, H. Yaginuma, T. Inazu, *Synthesis* **1999**, 162-165.
- 153) V. Maunier, P. Boullanger, D. Lafont, *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 231-235.
- 154) L. Kovács, E. Ósz, V. Domokos, W. Holzer, Z. Györgydeák, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4609-4621.
- 155) a) J. J. García-López, F. Santoyo-González, A. Vargas-Berenguel, *Synlett* **1997**, 265-266; b) J. J. García-López, F. Santoyo-González, A. Vargas-Berenguel, J. J. Giménez-Martínez, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1775-1784.
- 156) M. S. F. Lie Ken Jie, W. L. K. Lam, H. B. Lao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 1-11.
- 157) I. Bosch, F. Uрпи, J. Villarasa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 91-92.
- 158) J. W. Wilt, M. D. Tufano, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2601-2603.
- 159) J. P. Malkinson, R. A. Falconer, I. Toth, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5249-5252.
- 160) V. Maunier, P. Boullanger, D. Lafont, Y. Chevalier, *Carbohydr. Res.* **1997**, *299*, 49-57.
- 161) P. Boullanger, V. Maunier, D. Lafont, *Carbohydr. Res.* **2000**, *324*, 97-106.
- 162) E. Vedejs, N. S. Bennett, L. M. Conn, S. T. Diver, M. Gingras, S. Lin, P. A. Oliver, M. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7286-7289.
- 163) N. Sharon, *FEBS Lett.* **1987**, *217*, 145-157.
- 164) S. Kötter, U. Krallmann-Wenzel, S. Ehlers, Th. K. Lindhorst, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 2193-2200.
- 165) D. J. Hlasta, J. H. Ackerman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6184-6189.
- 166) C. Hager, R. Miethchen, H. Reinke, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 414-420.
- 167) J. Marco-Contelles, C. A. Jiménez, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10511-10526.
- 168) R. A. Earl, L. B. Townsend, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2550-2561.
- 169) R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 4014-4021.
- 170) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361-369.
- 171) T. Sasaki, S. Eguchi, M. Yamaguchi, T. Esaki, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1800-1804.
- 172) Z. Györgydeák, H. Paulsen, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1987-1991.
- 173) A. Y. Chernyak, G. V. M. Sharma, L. O. Kononov, P. R. Krishna, A. B. Levinsky, *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 303-310.
- 174) K. Matsubara, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1994**, 247-250.
- 175) Z. Györgydeák, H. Paulsen, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1987-1991.
- 176) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3413-3428.
- 177) T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1-8.
- 178) D. Clarke, R. W. Mares, H. McNab, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1026-1027.
- 179) D. J. Hagen, D. Chan, C. H. Schwalbe, M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 915-923.
- 180) M. M. Murphy, J. R. Schullek, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7029-7030.

Erklärung

Ich erkläre, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt, keinerlei Quellen und Hilfsmittel außer den angegebenen verwendet und die Arbeit nicht an anderer Stelle eingereicht habe. Dies stellt meinen ersten Promotionsversuch dar.

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, für die ständige Unterstützung meiner beruflichen Ziele. Olga Harm und meiner Schwester Ortrud sei für die seelische Unterstützung sowie für die Mithilfe bei der Erstellung dieser Arbeit gedankt.

Dem gesamten AK Lindhorst danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre und besonders:

- Prof. Dr. Thisbe K. Lindhorst für die Unterstützung auch der ungewöhnlichsten Ideen und der Möglichkeit zur freien Entfaltung.
- Mike Boysen für die gesamten letzten Jahre, eingeschlossen Fahrten nach Berlin, Dublin, Galway, Güstrow und Hamburg sowie die Korrektur dieser Arbeit.
- Heike Busse für zahlreiche horizonterweiternde Diskussionen, Organisation des Laboralltages und Unterstützung meiner Arbeit vor allem in den letzten Zügen.
- Christoph Heidecke für Spaß beim Kickern.
- Michael Dubber für gemeinsame Abendessen in verschiedenen Restaurants in Kiel und Hamburg, wenn es im Labor mal länger wurde.
- Andreas Fuchs für das Näherbringen der bayrischen Kultur.
- Mike Kleinert für die Wahl guter Labormusik.
- Der CTA Elvira Klima-Bartczak für die Synthese einiger azulenfreier Glycocluster und ihre ständige gute Laune.
- Den ehemaligen Diplomandinnen Edda Kettler und Sonja Lüthje für Organisationen inner- und außerhalb des Labors.
- Marco Kühne für ruhige Ausgeglichenheit.
- Anupama Patel and Kashinath Sadalapure for their openness to serve as *training partners* for English and tasty Indian food.
- Niels Röckendorf für das Transportieren einer Couch und weil die Computer immer in Ordnung waren.
- Oliver Sperling für lustige Gesellschaftsspiele und Sicherheit in den Straßen von Kiel und Hamburg.
- Florian Thieme für gleiche Interessen an pharmazeutischen Themen.
- Mark Walter für seinen vorbildlichen Einsatz beim Fußballspielen.

Urike Krallmann-Wenzel danke ich für die Durchführung der biologischen Tests.

Der Analytischen Abteilung von Dr. Wolff danke ich für erstklassige NMR-Spektren, Frau Drieling und Herrn Schneider für die Messung der EI- und HR-MS sowie IR-Spektren und Frau Cornelissen für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Gedankt sei abschließend dem gesamten TVP der Universität Kiel. Es hat alles gut und unkompliziert funktioniert.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name:	Ingo Bernhard Aumüller	Geburtsort:	Hamburg
Geburtsdatum:	16. 11.1972	Familienstand:	ledig, keine Kinder

SCHULAUSBILDUNG

Sep. 1979 bis Juli 1983	Grundschule in Jork
Aug. 1983 bis Juli 1985	Orientierungsstufe in Jork
Sep. 1985 bis Mai 1992	Halepaghen-Schule in Buxtehude
Mai 1992	Abitur

ZIVILDIENTST

Sep. 1992 bis Nov. 1993	Rettungssanitäter beim Maltheser Hilfsdienst in Buxtehude
-------------------------	---

STUDIUM

April 1994 bis März 1998	Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg
März 1996	1. Staatsexamen
April 1998	2. Staatsexamen

PRAKTIKA NACH DER APPROBATIONSORDNUNG FÜR APOTHEKER

Mai 1998 bis Okt. 1998	Rosen-Apotheke in Hamburg
Nov. 1998 bis April 1999	Forschungsprojekt zur <i>Synthese von Glycosylcarbodiimiden</i> . AK Prof. Dr. Thiem, Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg. Leitung: Dr. Th. K. Lindhorst
Juni 1999	3. Staatsexamen
Mai 2000	Approbation als Apotheker

WISSENSCHAFTLICHER WERDEGANG

Jan. 1999 bis Dez 2000	Assoziiertes Mitglied im Graduiertenkolleg 464
April 1999 bis März 2000	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Sonderforschungsbereich 470 an der Universität Hamburg
April 2000 bis Juni 2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Sonderforschungsbereich 470 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel