

**Kohlenhydrat-Pinzetten:
Synthese photoaktivierbarer Pseudoamidglycoside für die
H-Brücken-unterstützte Photomarkierung**

Dissertation

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

vorgelegt von

Bianca Kunz

aus Kiel

Kiel 2011

Referent: Prof. Dr. Th. K. Lindhorst
Koreferent: Prof. Dr. U. Lüning
Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2011
Zum Druck genehmigt: 23.05.2011

gez. Prof. Dr. Kipp, Dekan

Erklärung:

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich bis zum heutigen Tage weder an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel noch an einer anderen Hochschule ein Promotionsverfahren endgültig nicht bestanden habe oder mich in einem entsprechenden Verfahren befinde. Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Bianca Kunz

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2007 bis März 2011 am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Thisbe K. Lindhorst angefertigt.

Teile der eigenen Diplomarbeit wurden übernommen.

*„Die Wissenschaft ist ein großartiges Spiel. Es ist inspirierend und erfrischend.
Das Spielfeld ist das Universum.“*

Isidor Isaac Rabi

Meinen Eltern

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Thisbe K. Lindhorst für die interessante Themenstellung, die engagierte Betreuung und die ständige Diskussionsbereitschaft bedanken.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, Bernd und Helga Kunz, für ihre Unterstützung während der letzten Jahre. Ohne eure Hilfe in allen Lebenslagen und meist auch zu jeder Tages- und Nachtzeit wäre ich nie soweit gekommen!

Den Mitarbeitern der NMR-Abteilung Prof. Dr. Frank Sönnichsen, Gitta Kohlmeyer-Ylmaz, Marion Höftmann und Holger Franzen sowie den Mitarbeitern der massenspektrometrischen Abteilung Dirk Meyer, Ulrike Drieling und Rolf Meyer danke ich für die Aufnahme der zahlreichen Spektren und ihre Unterstützung.

Für die gute Zusammenarbeit in allen organisatorischen Dingen danke ich Christine Haug und Regina Meinlschmidt.

Elwira Klima-Bartczak danke ich für ihre stets offene und herzliche Art.

Dem gesamten Arbeitskreis Lindhorst danke ich für die freundschaftliche Atmosphäre, die interessanten wissenschaftlichen Diskussionen und für zahlreiche außeruniversitäre Aktionen. Besonders Lena Daumlechner, Jörn Schmidt-Lassen, Mirja Hartmann, Kirsten Schwekendiek, Carsten Grabosch, Johannes Wehner, Vijay Anand, Tobias Keller und Femke Beiroth gilt mein Dank für zahlreiches, oft auch kurzfristiges Korrekturlesen und die vielen aufmunternden und motivierenden Worte gerade in der Endphase dieser Arbeit.

Ein großer Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Otto-Diels Institutes für die angenehme und für mein Empfinden besonders herzliche Atmosphäre in den letzten Jahren, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Es gibt so viele Menschen, denen ich zum Dank verpflichtet bin und die mich auf meinem Weg begleitet, unterstützt und angefeuert haben.

„Einfach Danke“

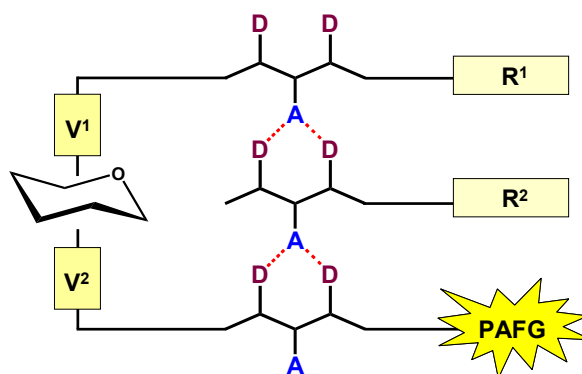
Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	III
Abstract	IV
Allgemeine Abkürzungen	V
1 Einleitung	1
1.1 Kohlenhydrate – Schlüsselstrukturen der Glycobiologie	1
1.2 Molekulare Wechselwirkungen – Schlüssel für biologische Funktionen.....	3
1.3 Photoaffinitätsmarkierung – Ein Instrument zur Aufklärung von mechanistischen Details von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen	6
1.3.1 Photoaktivierbare funktionelle Gruppen (PAFGs)	9
1.4 Molekulare Erkennung als Herausforderung für die supramolekulare Chemie.....	16
2 Zielsetzung	21
3 Konzept	22
3.1 Design präorganisierter, photoaktivierbarer Kohlenhydrat-Konjugate	22
4 Ergebnisse	25
4.1 Diazirin-Synthese und -Funktionalisierung	25
4.1.1 Synthese von Trifluormethylaryldiazirinen.....	25
4.1.2 Anwendung des Curtius-Abbaus für die Synthese funktionalisierter Aryldiazirine.....	36
4.1.3 Synthese eines neuartigen, nicht aromatischen Perfluor-Alkyldiazirin- Bausteins.....	47
4.2 Molekulare Kohlenhydrat-Pinzetten.....	60
4.2.1 Bis-Isothiocyanat-Funktionalisierung und gezielte 1,6- Bisfunktionalisierung von D-Glucose.....	60
4.2.2 Synthese eines Prototyps einer molekularen Kohlenhydrat-Pinzette...65	
4.2.3 Synthese einer definiert modifizierten molekularen Pinzette als Hilfe zur Strukturaufklärung	72

4.2.4	Synthese exemplarischer molekularer Pinzetten zur Untersuchung des Substituenteneinflusses auf die <i>E/Z</i> -Isomerenverhältnisse	80
4.2.5	Synthese photoaktivierbarer molekularer Kohlenhydrat-Pinzetten und definierte Strukturweiterung	88
4.2.5.1	Synthese 1,6-Di-Thioharnstoff-funktionalisierter, photo-aktivierbarer molekularer Pinzetten.....	89
4.2.5.2	Erweiterung der molekularen Pinzetten an C6-Position um eine Methylen-Einheit.....	93
4.2.5.3	Strukturelle Erweiterung der molekularen Pinzetten an C6- und C1-Position durch abgestimmte Schutzgruppenstrategie.....	95
4.2.5.4	Selektive strukturelle Erweiterung der molekularen Pinzetten an C6-Position.....	103
4.3	<i>N</i> -basierte molekulare Pinzetten bzw. bidentale Dendrite als molekulare Pinzetten-Systeme	108
4.3.1	Synthese <i>N</i> -basierter bidentaler Dendrite	108
5	Zusammenfassung und Ausblick	114
6	Experimenteller Teil	122
6.1	Allgemeine Methoden.....	122
6.2	Einzelvorschriften.....	126
7	Literaturverzeichnis	218
	Lebenslauf.....	228

Kurzfassung

Die Aufklärung mechanistischer Details molekularer Erkennungsprozesse auf zellulärer Ebene und insbesondere die Identifikation der hierfür entscheidenden Bindedomänen stellt eine große Herausforderung dar. Die Photoaffinitätsmarkierung kann hierzu einen nützlichen Beitrag leisten. Eine Steigerung der Ausbeute im entscheidenden Quervernetzungsschritt der Photomarkierung ist von großem Interesse, um die Isolation und Identifikation kovalent verknüpfter Ligand-Protein-Fragmente nach enzymatischer Hydrolyse zu erleichtern. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation ein Kohlenhydrat-basiertes System entwickelt, das durch gezielten Einbau von Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Teilstrukturen über Wasserstoff-Brücken-Bindungen eine Präorganisation erlaubt bzw. komplementäre Strukturen binden kann. In Kombination mit photoaktivierbaren Gruppen (z. B. Diazirinen) und integriert in Liganden-Strukturen könnte dieses System zur Effizienzsteigerung von Photomarkierungsexperimenten in biologischen Zusammenhängen führen. Gezielt funktionalisierte Trifluormethylaryl-diazirine zur Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-Kupplung wurden synthetisiert und ihre photochemischen Charakteristika betrachtet. Darüber hinaus wurde ein neuartiger, perfluorierter Alkyldiazirin-Baustein als Photophor dargestellt, der in einen Kohlenhydrat-Liganden eingebaut werden kann. Es konnten diverse 1,6-Bis-Thioharnstoff-funktionalisierte Kohlenhydrat-Pinzetten synthetisiert werden. An diesen Verbindungen wurden $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen zur Beurteilung ihrer Wasserstoff-Brücken-Bindungseigenschaften in verschiedenen Lösungsmitteln und in Mischung mit Glycin-Harnstoff-funktionalisierten Gast-Verbindungen durchgeführt. Es konnte basierend auf den Ergebnissen gezeigt werden, dass die Möglichkeit besteht, die Bindung eines Bis-Thioharnstoff-modifizierten Liganden an ein Rezeptor-Protein anhand der chemischen Verschiebung der NH-Protonen im NMR zu verfolgen. Eine Fluor-Substitution sowie ^{15}N -Isotopenmarkierung in den Thioharnstoff-Teilstrukturen ermöglicht in diesem Zusammenhang die eindeutige Zuordnung der detektierten Thioharnstoff-NH-Signale auch in Lösung neben Proteinen. Des Weiteren wurde der Einfluss des Substitutionsmusters auf die *E/Z*-Isomerenaufspaltung innerhalb der 1,6-Thioharnstoff-Kohlenhydrat-Pinzetten untersucht und ergab für Aryl-Substitution an den Thioharnstoff-Teilstrukturen eine für die konzeptionierte Komplexierung bzw. Präorganisation günstige Beeinflussung der Thioharnstoff-Strukturen untereinander. Weiterhin konnten zwei unterschiedliche photoaktivierbare 1,6-Bis-Thioharnstoff-funktionalisierte Kohlenhydrat-Pinzetten synthetisiert werden. Zusätzlich wurden Syntheserouten etabliert, die zu C1- und C6- bzw. nur C6-Position elongierten, photosensitiven Kohlenhydrat-Konjugaten mit Bis-Thioharnstoff- und alternativ Bis-Harnstoff-Teilstrukturen führen. Zusätzlich zu den Kohlenhydrat-Pinzetten wurden verschiedene *N*-basierte Pinzetten-Systeme als Verknüpfungseinheit synthetisiert. Es wurden neben den photochemischen Charakteristika bei Diazirin-Funktionalisierung der bidentalen Bis-Thioharnstoff-Dendrite auch die Komplexierungs-Eigenschaften Aryl-substituierter Dendrite mit aromatischen Glycin-Harnstoff-Gästen in einem $^1\text{H-NMR}$ -Mischungsexperiment untersucht.



Allgemeine Abkürzungen

A	H-Brücken-Akzeptor
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid (Acetanhydrid)
AcOH	Essigsäure
arom.	aromatisch
Ausb.	Ausbeute
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
br	breit (NMR)
c	Konzentration
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CI	chemische Ionisation
cm ⁻¹	Wellenzahl
Cy	Cyclohexan
d	Dublett (NMR)
D	H-Brücken-Donor
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	engl.: distortionless enhancement by polarisation transfer
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
Diaz	Trifluormethyldiazirin-Gruppe
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Ethylacetat (Essigester)
EI	Elektronenstoßionisation
ELISA	engl.: enzyme linked immunosorbent assay

eq.	Äquivalent (equivalent)
ESI	engl.: Electro Spray Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> tetra- methyluroniumhexafluorophosphat
HPLC	engl.: high performance liquid chromatography
HSQC	engl.: heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarot
ISC	Inter System Crossing
ITC	Isotherme Titrationskalorimetrie
kat.	katalytisch
m	Multiplett (NMR)
M	Molmasse
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization
m_c	zentriertes Multiplett (NMR)
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeNH ₂	Methylamin
MeOH	Methanol
MeOH-D ₄	deuteriertes Methanol
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mol	Mol
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
org.	organisch

<i>p</i>	para
PAFG	Photoaktivierbare funktionelle Gruppe
PAL	Photoaffinitätsligand
Ph	Phenyl
ppm	engl.: parts per million
proz.	Prozentig
ps	pseudo (NMR)
Py	Pyridin
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilan (NMR)
TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSF	Trimethylsilylfluorid
ToF	Time of Flight
Tol	Toluol
Ts	Tosyl
TsCl	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid, Tosylchlorid
ü. N.	über Nacht
UV	Ultraviolett
wässr.	Wässrig
Zu	Zucker-Teil (NMR)

1 Einleitung

1.1 Kohlenhydrate – Schlüsselstrukturen der Glycobiologie

Kohlenhydrate und deren Derivate stellen neben Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren eine Substanzklasse innerhalb der Biomakromoleküle dar, die für die verschiedensten biologischen Prozesse immense Bedeutung haben. Neben ihrer allgemein bekannten Rolle als Energiespeicher (Traubenzucker, Stärke, Glycogen) sind sie Bestandteil wichtiger, strukturgebender Naturpolymere, wie beispielsweise von Cellulose oder Chitin. Betrachtet man die Biomasse der Erde, so besteht diese zu einem großen Teil aus Kohlenhydraten und ihre photosynthetische Produktion durch Pflanzen und Mikroorganismen erreicht jährlich einen Milliarden-Tonnen-Maßstab. Glycostrukturen findet man nicht nur in nahezu sämtlichen menschlichen Plasmaproteinen, sondern auch in Strukturproteinen wie Kollagen, Elastin und Fibronectin. Zudem sind die Kohlenhydrate Ribose und Desoxyribose Bestandteile des Grundgerüsts der Nucleinsäuren, den Trägern des genetischen Codes.^[1] Die gewaltige Präsenz der Kohlenhydrate in nahezu allen Bereichen des zellulären Lebens macht sie zu einer essentiellen Substanzklasse in der Biologischen Chemie. Dies führte zur seither umstrittenen Annahme eines „Zucker Code“-Modells in Anlehnung an den genetischen Code, um die molekularen Informationen, die in Form von Saccharidstrukturen verschlüsselt sind, zu erklären.^[2] Die Charakteristika der Kohlenhydrate begründen die enorme Strukturvielfalt, in der Kohlenhydrate vorkommen.^[3] Durch die hohe Anzahl an funktionellen Gruppen und die Vielzahl stereogener Zentren ergeben sich für die Klasse der Kohlenhydrate enorme Derivatisierungs- und Variationsmöglichkeiten. Diese Tatsachen erklären auch das große wissenschaftliche Interesse an der Substanzklasse der Kohlenhydrate, die einen gesamten Forschungsbereich, die Glycobiologie, inspiriert. Sie befasst sich mit der Rolle der Kohlenhydrate in biologischen Systemen.^[4] Kohlenhydrate in Form komplexer Glycostrukturen finden sich auf der extrazellulären Oberfläche aller eukaryontischen Zellen und bilden dort eine nanodimensionierte Schicht aus, welche als Glycocalyx bezeichnet wird (Abb. 1). Sie besteht aus einer großen Anzahl von strukturell hoch diversen Glycostrukturen, die über Proteine oder Lipide in die Zellmembran eingebettet sind oder an der Zelloberfläche durch andere, nicht-kovalente Wechselwirkungen anhaften.^[5] Definitionsgemäß versteht man unter der

Glycocalyx die Gesamtheit aller Zuckermoleküle, die an Oberflächenproteine und -lipide der Zellmembran extrazellulär gebunden sind, sowie die damit assoziierten Glycokonjugate. Der Name Glycocalyx leitet sich von „glycos“ (griechisch = Zucker) und „calyx“ (griechisch = Mantel) ab. Typische Oligosaccharide in Glycokonjugaten sind aus bis zu 20 Monomeren aufgebaut.

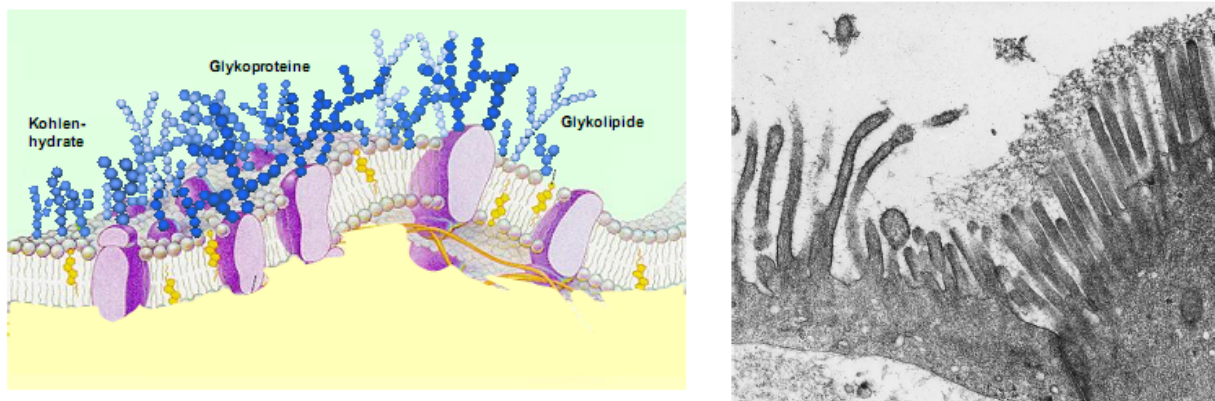


Abb. 1: Schematische Darstellung einer eukaryontischen Zellmembran (links)^[6] und elektronenmikroskopische Aufnahme einer Zelloberfläche mit Glycocalyx (rechts).^[7]

Diese heterogene Oligosaccharid-Schicht kann eine Dicke von mehr als 100 nm aufweisen. Ihre Strukturierung sowie Zusammensetzung ist zellspezifisch und variiert je nach Entwicklungsstand einer Zelle und ihrem physiologischen bzw. pathologischen Zustand.^[8] Die Glycocalyx regeneriert sich durch die Neubildung von Glycoproteinen und Glycolipiden.^[9] Forschungen im Bereich der Glycobiologie haben ergeben, dass die Glycocalyx eine essentielle Rolle in einer Reihe von biologischen und biochemischen Prozessen, wie der Zell-Zell-Kommunikation und der Signaltransduktion, einnimmt.^[10] So ist sie an einer Vielzahl von biologischen Erkennungsprozessen wie der bakteriellen und viralen Infektion, der Metastasenbildung und bei Entzündungen beteiligt. Die hohe strukturelle Komplexität der Kohlenhydrate und die Dynamik der Glycocalyx-Struktur und ihrer Zusammensetzung erschweren jedoch die Aufklärung der Mechanismen, die der biologischen Funktion zu Grunde liegen. Hinzu kommen Phänomene wie die bereits vielseitig betrachteten und bekannten Multivalenzeffekte, die maßgeblich auch von den konformationellen Eigenschaften der Kohlenhydrat-Liganden abhängen.^[11-15]

Die entscheidenden Fragen der Glycobiologie sind daher auch weiterhin, in welcher Art und Weise Kohlenhydrate die Eigenschaften der Proteine, an die sie gebunden

sind, beeinflussen und welche konkrete Funktion sie in Erkennungsphänomenen auf zellulärer Ebene haben. Studien zur molekularen Erkennung auf Zelloberflächen sind Gegenstand aktueller Forschung.^[16-18] Ihre Relevanz für verwandte Forschungsfelder wie Biotechnologie und Medizin steigt stetig mit den wachsenden Erkenntnissen in diesem Bereich.

1.2 Molekulare Wechselwirkungen – Schlüssel für biologische Funktionen

Schlüsselschritt in vielen biologischen Prozessen wie Zell-Zell-Kommunikation, Zell-Migration, Stoffwechselfvorgängen, bakterieller Besiedlung, Angiogenese und Metastasierung, ist die Ausbildung spezifischer molekularer Wechselwirkungen. Dieser Kontakt zwischen den Oligosaccharidstrukturen der Glycocalyx und entsprechender, hochspezifischer Proteinstrukturen, zu denen unter anderem die Lektine zählen, ist grundlegend für biologische Funktion. Unter dem Begriff Lektine werden alle kohlenhydratbindenden Proteine zusammengefasst, die weder enzymatische Aktivität aufweisen, noch Teil einer Immunantwort in Form von Antikörpern sind.^[19-22] Die Lektine unterscheiden sich stark in ihrer Spezifität gegenüber den Saccharidstrukturen, die sie binden. Weitere Unterschiede finden sich in der Art ihrer Funktion, ihrem Vorkommen, ihrer Struktur und Größe. Der für die Kohlenhydrat-Bindung entscheidende Teil dieser Proteine wird als kohlenhydraterkennende Dömane (engl.: carbohydrate recognition domain, CRD) bezeichnet, wobei die Anzahl der CRDs eines Lektins variiert. Die reversible Bindung der Saccharidstrukturen basiert beispielsweise auf einem komplexen Zusammenspiel von Wasserstoff-Brücken-Bindungen, für die entweder Wassermoleküle oder Ca^{2+} -Ionen als Verbrückung dienen, und van-der-Waals-Interaktionen hydrophober Strukturelemente der Kohlenhydrat-Liganden mit aromatischen Seitenketten der Proteine.^[19,23,24]

Aufgrund der Tatsache, dass molekulare Wechselwirkungen, in die Kohlenhydrate involviert sind, normalerweise schwacher Natur sind und eine Dissoziationskonstante im millimolaren oder im oberen mikromolaren Bereich aufweisen, würde man von einer geringen Stabilität solcher Rezeptor-Ligand-Komplexe ausgehen.^[25] Durch das

Zusammenspiel von mehreren schwachen Kohlenhydrat-Rezeptor-Interaktionen (Multivalenz) führt dies jedoch zu einer spezifischen und stabilen Bindung und zu einem effektiven biologischen Signal.^[26] Für die biologische Funktion der Glycocalyx spielen daher polyvalente Wechselwirkungen eine große Rolle. Die Vorstellung, dass viele biologische Systeme über mehrere molekulare Kontaktstellen gleichzeitig wechselwirken, ist bekannt und bildet in der Biochemie einen aktuellen Forschungsschwerpunkt.^[27] Dabei kann die Art der molekularen Wechselwirkungen unterschiedlicher Natur sein. In diesem Zusammenhang wird neben der Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkung auch der Kohlenhydrat-Kohlenhydrat-Interaktion eine entscheidende Rolle an der Stärke und Spezifität von zellulärer Erkennung, als auch bei der Signaltransduktion zugesprochen.^[28] Komplexe Kohlenhydratstrukturen auf Zelloberflächen haben viele Einflussmöglichkeiten auf biologische Erkennungsphänomene. In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten über Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen und ihre Rolle bei Zelladhäsion und Zell-Erkennung, in denen biologische und synthetische Modelle untersucht wurden.^[29-32] Der Schlüssel zu einem tieferen Verständnis der Vorgänge innerhalb der Glycocalyx wird vielerorts in der Aufklärung spezifischer Struktur-Aktivitätsbeziehungen von biologisch relevanten Kohlenhydraten, Glycokonjugaten und ausgewählten Proteinen gesehen. Als Werkzeug zur Aufklärung dienen Kohlenhydratmimetika bzw. Glycomimetika.^[33] Von der Untersuchung der Mechanismen beispielsweise der bakteriellen Adhäsion auf Zelloberflächen verspricht man sich Erkenntnisse, die auch zum Verständnis der Glycocalyx-Funktion beitragen können. Besonders die Entwicklung spezifischer Kohlenhydratmimetika, die die strukturellen und funktionellen Aspekte komplexer Zucker nachahmen, wird als vielversprechender Ansatz der Erforschung der kohlenhydratvermittelten biologischen Erkennung gesehen.^[34,35] Durch die Synthese von Glycomimetika mit einer definierten Geometrie und bestimmten Funktionalitäten erhofft man sich ein Verständnis über den Einfluss verschiedener Parameter auf molekulare Wechselwirkungen. Glycomimetika können daher stark in ihrer Struktur variieren und es existieren viele unterschiedliche Ansätze für das Design von Glycomimetika (Abb. 2).

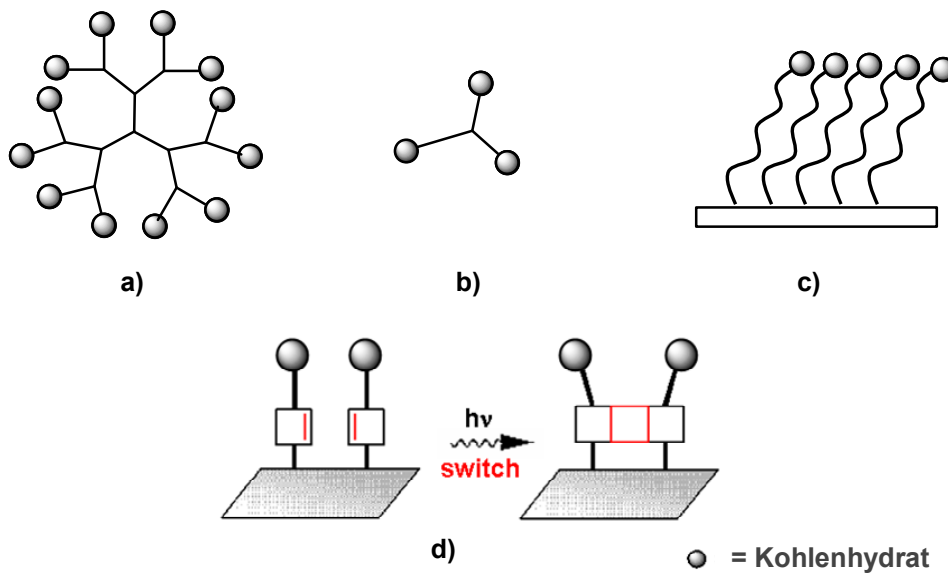


Abb. 2: Schematische Darstellung verschiedener Typen von Glycomimetika. a) Glycodendrimer; b) Glycocluster; c) Selbstorganisierte Monoschichten (SAMs); d) Photoschaltbares Glycomimetikum zur Untersuchung konformationeller Einflüsse auf die Kohlenhydrat-Erkennung.

Glycodendrimere definierter Struktur, die eine hohe Anzahl an Bindungsstellen exponieren können und zudem eine hohe Symmetrie aufweisen, bilden in diesem Zusammenhang eine wichtige Klasse von Glycomimetika (Abb. 2 a).^[13,36-41] Die sogenannten Glycocluster (Abb. 2 b), deren Aufbau auch in den Bereich der Dendrimerchemie fällt, bilden eine weitere Klasse von Glycomimetika. Sie besitzen ebenfalls eine definierte Struktur, jedoch weisen sie eine geringere Symmetrie auf und exponieren weniger Bindungsstellen. Hierzu werden unter anderem Glycopeptide gezählt, die als Transmembranprotein-Mimetika fungieren können.^[42,43] Des Weiteren werden auch Design-Ansätze verfolgt, in denen supramolekulare Grundkörper und selbstorganisierte Monoschichten, so genannte SAMs (self assembled monolayers), die Architektur eines Glycomimetikums vorgeben (Abb. 2 c).^[44-47] Ein neuer Forschungsansatz beschäftigt sich mit dem Einsatz konformationell beeinflussbarer Glycomimetika wie beispielsweise Glycothymidinen zur Untersuchung der konformativen Einflüsse auf Kohlenhydrat-Protein-Interaktionen (Abb. 2 d).^[48]

So vielseitig die strukturellen Möglichkeiten und die Vorteile von Glycomimetika sind, desto schwieriger ist oftmals die methodische Untersuchung und Charakterisierung der jeweiligen Struktur-Aktivitätsbeziehungen im betrachteten System. Zur Untersuchung der Mechanismen der Kohlenhydrat-spezifischen bakteriellen Adhäsion wurden unterschiedliche biologische Assays für die *in vitro*-Untersuchung verwendet (z.B. ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay)^[49] sowie modifizierte

Methoden zur Detektion der bakteriellen Adhäsion auf Kohlenhydrat-beschichteten Mikrotiterplatten etabliert.^[50] Diese Verfahren erlauben eine recht genaue Einschätzung der inhibitorischen Potenz eines ausgewählten Glycomimetikums, die Aussagekraft über die Mechanismen der dynamischen Bindungsbildung ist jedoch gering. Für eine effiziente Wirkstoffentwicklung ist es von entscheidender Bedeutung, die genauen Mechanismen der molekularen Wechselwirkungen zwischen biologisch aktiven Liganden und ihren Rezeptoren zu verstehen. Chemische Methoden wie beispielsweise die Photoaffinitätsmarkierung besitzen hierbei großes Potenzial zur Aufklärung mechanistischer Details molekularer Wechselwirkungen mit Kohlenhydraten beizutragen.

1.3 Photoaffinitätsmarkierung – Ein Instrument zur Aufklärung von mechanistischen Details von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen

Die Photoaffinitätsmarkierung gehört zu einer der wichtigsten Methoden für das Studium von Wechselwirkungen zwischen biologisch wirksamen Liganden und ihren makromolekularen Zielstrukturen.^[51] Sie ermöglicht die kovalente Verknüpfung von Ligand und Rezeptor in natürlicher, dynamischer Umgebung und somit die Betrachtung der Komplex-Bildung. Erstmals fand das Konzept der Photoaffinitätsmarkierung vor über 40 Jahren Anwendung.^[52] Das generelle Prinzip der Photoaffinitätsmarkierung blieb seit dem unverändert und beruht auf der Funktionalisierung potenzieller Liganden mit einer photosensitiven Gruppe (vgl. Abb. 3). Photolabile Gruppen für Photoaffinitätsmarkierung umfassen vor allem Photophore (PAFG, photoaktivierbare funktionelle Gruppe) wie Benzophenone, Arylazide und Diazirine.^[53] Durch diese spezifische Art der Funktionalisierung erhält man so genannte Photoaffinitätsliganden (PAL), die nach Inkubation mit dem Rezeptor-Protein und anschließender Aktivierung mit Licht geeigneter Wellenlänge hochreaktive Intermediate generieren. Diese führen letztlich zur kovalenten Bindung des PAL an sein Rezeptor-Protein. Das so erhaltene, kovalente Photoaddukt erlaubt eine direkte chemische Analyse mittels Massenspektrometrie. Das Verfahren unterstützt die Aufklärung der Ligand-Bindungsdomäne eines Proteins,^[54,55] da die Bindungsdomäne durch spezifische Fragmentierung (Proteolyse) des Rezeptors identifizierbar ist.

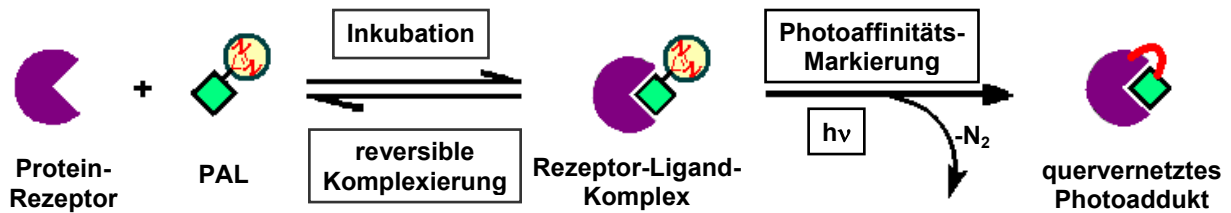
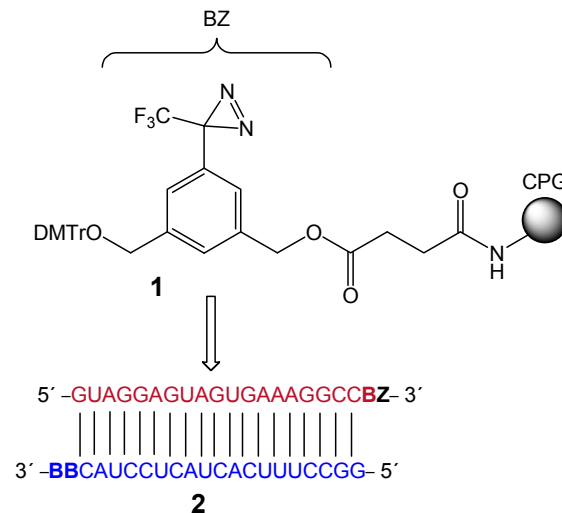


Abb. 3: Vereinfachte Darstellung des generellen Prinzips der Photoaffinitätsmarkierung am Beispiel von Diazirin als Photophor. Inkubation des PAL (Photoaffinitätsliganden) mit dem Rezeptor-Protein und Ausbildung des reversiblen Rezeptor-Ligand-Komplexes; Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge aktiviert die photophore Gruppe und generiert unter Stickstoff-Verlust ein hochreaktives Intermediat, das zur kovalenten Quervernetzung des Liganden mit dem Rezeptor führt.

Zur effektiven Photoaffinitätsmarkierung eines Rezeptors muss ein gewählter PAL bestimmte Kriterien erfüllen. Zum einen ist eine möglichst hohe Affinität zum Rezeptor Voraussetzung, um einen stabilen Rezeptor-Ligand-Komplex zu erhalten, zum anderen ist auch die Platzierung der photophoren Gruppe entscheidend, damit sie nicht eine für die Wechselwirkung mit dem Rezeptor essentielle Stelle blockiert. Ebenso ist eine zu große räumliche Distanz des Photophors von der fraglichen Molekül-Domäne ungünstig. Für eine erfolgreiche Etablierung der Methode ist auch die Stabilität der verwendeten Derivate während der Synthese, den Inkubations-Bedingungen und der Bestrahlungs-Experimente entscheidend. Oftmals ist die Anbindung einer zusätzlichen Indikatorgruppe an den Liganden sinnvoll, die eine Trennung und Aufreinigung markierter Proteinfragmente erleichtert. Eine oft verwendete Indikatorgruppe stellt das Vitamin Biotin dar, das durch seine ausgesprochen hohe Bindungsaffinität zum Protein Avidin als Affinitätsmarker fungiert. Eine Isolierung der Photoaddukt-Fragmente unter Zuhilfenahme der Affinitätschromatographie ist so möglich.^[56-58]

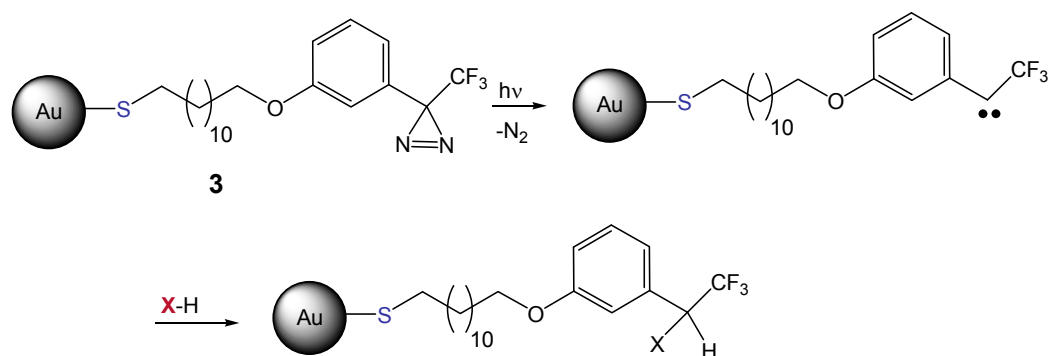
Die breite Anwendbarkeit von Trifluormethylaryldiazirin-Photophoren zeigt sich unter anderem am Beispiel der Synthese photovernetzbarer RNA-Duplexstränge, in denen der Photophor an die 3'-Überlappungsregion gebunden ist. Kuboe *et al.*^[59] synthetisierten hierzu den Festphasen-verknüpften photoaktivierbaren Baustein **1** (Schema 1). Als Festphase diente controlled-pore glass (CPG), an die das 1,3-Bis-(hydroxymethyl)benzylidiazirin (BZ) über eine Succinat-Einheit gebunden ist. Nach Entfernung der Dimethoxy-Tritylschutzgruppe kann an der freien Hydroxyl-Funktion die Festphasensynthese der Oligonucleotide erfolgen.



Schema 1: Controlled-pore-glass (CPG)-verknüpftes Photophor zum Aufbau von Oligonucleotid-Strängen **2**.^[59]

Die auf diese Weise zugänglichen photaktivierbaren Oligonucleotid-Duplexstränge (z. Bsp. **2**) wurden in den Effektor-Ribonucleoprotein-Komplex eingebunden, der die Sequenz-spezifische Spaltung von mRNA katalysiert. Nach Bestrahlung mit langwelligem UV-Licht konnte so eine Quervernetzung mit interagierenden Proteinen des Komplexes initiiert werden. Diese Vernetzung gelingt mit dem verwendeten Diazirin-Photophor bereits bei Wellenlängen, die auf den Proteinkomplex nur minimal destruktiv wirken, was eine sensitive Detektion erlaubt und zum Verständnis des Bindungsgeschehens beiträgt.

Des Weiteren ist die Nutzung von Trifluormethylaryldiazirinen bei der Oberflächenmodifikation bekannt. Ismaili *et al.*^[60] entwickelten beispielsweise 3-Aryl-3-(trifluormethyl)-diazirin-modifizierte Gold-Nanopartikel (Au-MPNs = Gold-Mono-Protected-Nanoparticles) (Schema 2). Sie konnten zeigen, dass diese modifizierten Gold-Nanopartikel effiziente Carben-Vorstufen darstellen. Durch Carben-Insertion in X-H-Bindungen (X = C, N, O) oder Addition der generierten Carbene an Alkene gelangte man zu einer nahezu quantitativen Modifikation der Oberfläche der Au-MPN mit den verschiedensten funktionellen Gruppen.



Schema 2: 3-Aryl-3-(trifluormethyl)-diazirin-modifizierte Gold-Nanopartikel (Au-MPNs = Gold-Mono-Protected-Nanoparticles) **3** und Oberflächen-Funktionalisierung nach Bestrahlung durch Carben-Insertion.^[60]

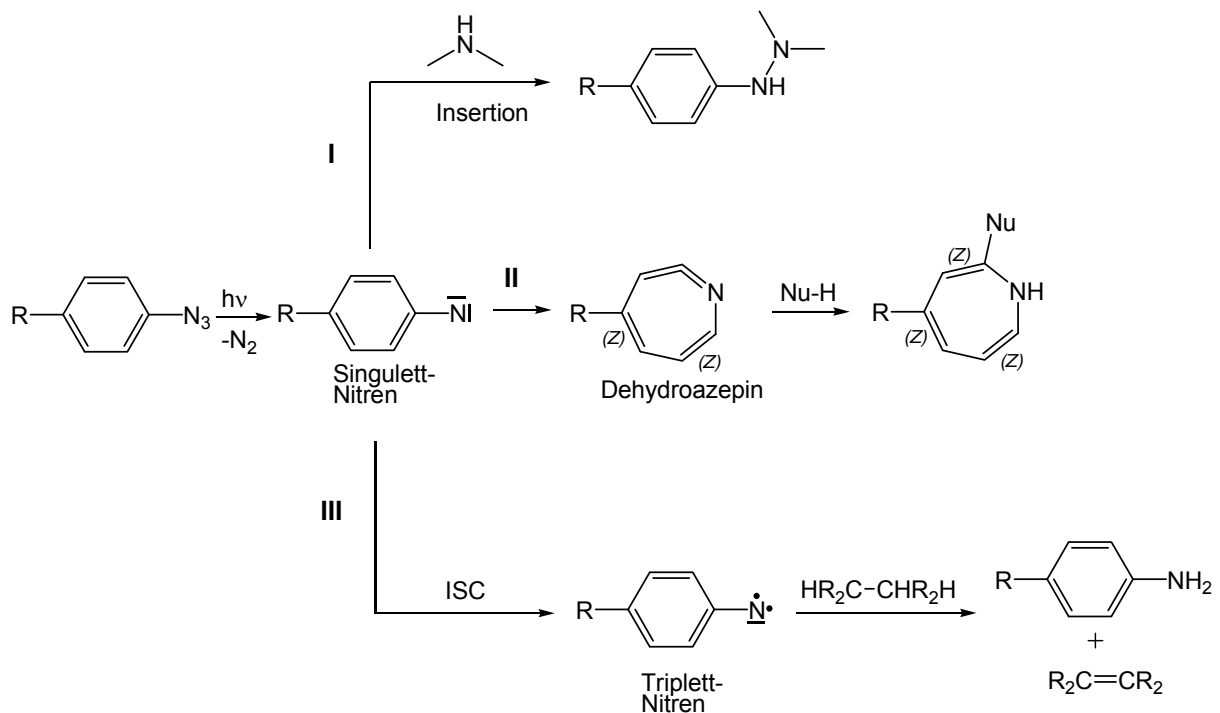
Die vielseitige Anwendbarkeit der Photoaffinitätsmarkierung in verschiedenen Bereichen der organischen Chemie rechtfertigt die stetige Weiterentwicklung der verwendeten Photophore.^[53] Im Folgenden werden daher verschiedene Photophore hinsichtlich ihrer Photoreaktionen und synthetischen Nutzung vorgestellt.

1.3.1 Photoaktivierbare funktionelle Gruppen (PAFGs)

Die Photoaffinitätsmarkierung zur Untersuchung von Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen stellt hohe Anforderungen an die verwendeten Photophore. Die ersten PAFGs, die für die Etablierung dieser Methode zum Einsatz kamen, waren Diazo-Verbindungen.^[52] Seither hat sich das Feld einsetzbarer Photophore stark erweitert. Für Photoaffinitätsmarkierungs-Experimente kommen in aktuellen Arbeiten als Photophore oft die gut untersuchten Arylazide, Benzophenone und Diazirine zum Einsatz.^[61]

Arylazide bilden hierbei eine präparativ leicht zugängliche Gruppe von Photophoren, was sie seit ihrer Einführung von Knowles *et al.*^[62] im Jahr 1969 zur meist genutzten PAFG machte. Allerdings benötigen sie zur Photoaktivierung relativ viel Energie. Bei Bestrahlung mit UV-Licht im Wellenlängenbereich von 340 nm bilden sich aus Arylaziden unter Stickstoffabspaltung reaktive Nitrene (Schema 3). Die zunächst intermediär entstehenden Singulett-Nitrene inserieren in NH- und OH-Bindungen

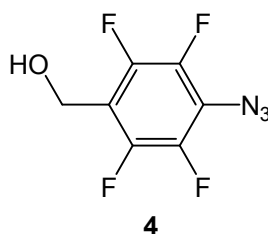
und führen in biologischen Anwendungen zur kovalenten Quervernetzung mit Biomolekülen. Durch Inter System Crossing zu Triplett-Nitrenen können sie dagegen lediglich Wasserstoff aus gesättigten HC-CH-Bindungen eliminieren und besitzen kein Insertionsvermögen mehr. Außerdem ist zahlreich belegt, dass Arylnitren-Zwischenstufen eine schnelle Ringerweiterungsreaktion unter Bildung von Dehydroazepinen durchlaufen können, was die erwünschte Photoaffinitätsmarkierungsreaktion verhindert.^[63] Das Dehydroazepin reagiert bevorzugt mit Nucleophilen oder dem Lösungsmittel.^[64] Dies führt meist zu unerwünschter, unspezifischer und unkontrollierter Markierung und erschwert eine nachfolgende Analyse erheblich. Zusätzlich können Dehydroazepine mit der Ausgangsverbindung, dem Arylazid, zu einer Mischung von Polymerisationsprodukten reagieren. Die Vielzahl unerwünschter Nebenprodukte bei der Photoaffinitätsmarkierung mit Arylaziden als Photophor führt daher im Allgemeinen zu einer geringen Ausbeute an Cross-Linking-Produkten.



Schema 3: Photoreaktionen mit Arylaziden. I) Insertion, II) Ringerweiterung, III) Inter System Crossing (ISC) zum Triplett-Nitren.

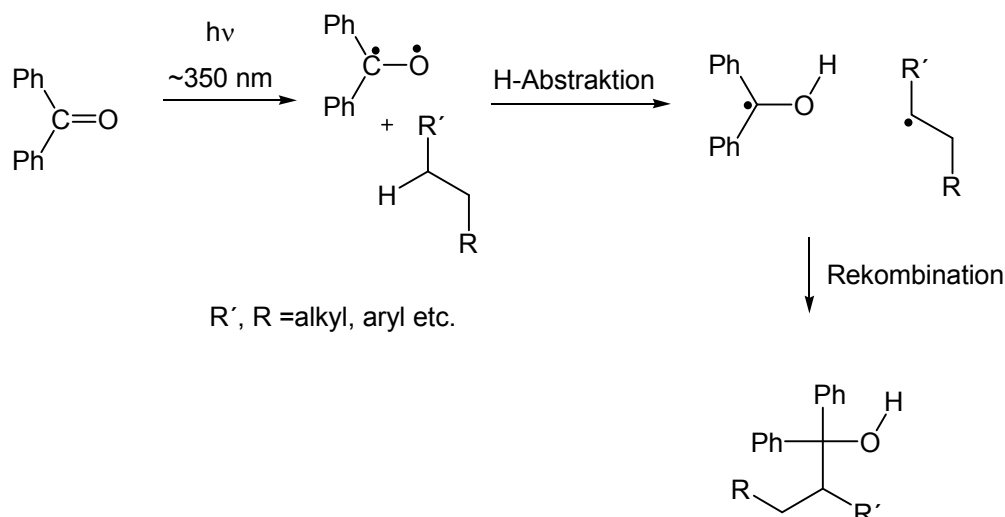
Perfluorierte Arylazide dagegen haben den Vorteil, Nitrene zu bilden, die nur in geringerem Ausmaß Ringerweiterungen eingehen und daher mit größerer Effizienz in

Bindungen insertieren als ihre nicht fluorierten Analoga.^[65] Ein Beispiel für ein perfluoriertes Arylazid, das bei der Photoaffinitätsmarkierung Anwendung findet ist 4-Azido-2,3,5,6-tetrafluor-benzylalkohol (**4**) (Schema 4), welcher von Keana *et al.* vorgestellt wurde.^[66]



Schema 4: Literaturbekanntes perfluoriertes Arylazid (**4**) von Keana *et al.*^[66]

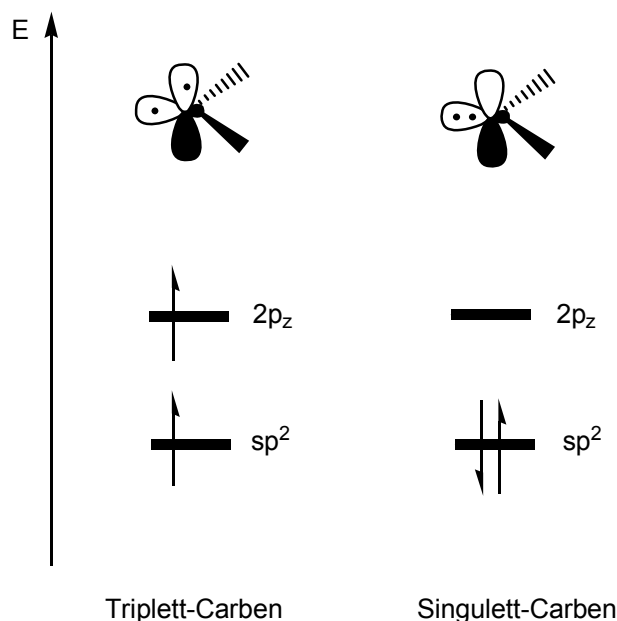
Im Gegensatz zur Gruppe der Arylazide, die nach Photaktivierung Nitrene generieren, steht die Gruppe der Benzophenone als Radikal-Vorläufer, die auch bereits seit mehr als dreißig Jahren Anwendung als photoreaktive Gruppe finden.^[67] Der in den letzten Jahren stark anwachsende Einsatz von Benzophenon-Derivaten für die Photoaffinitätsmarkierung ist auf chemische und biochemische Vorteile dieser Gruppe zurückzuführen, wie beispielsweise ihre erhöhte chemische Stabilität. Die Aktivierung erfolgt bei Wellenlängen um 350 nm, bei der keine Proteinschädigung verursacht wird. Die Bestrahlung der Benzophenone führt zu einem diradikalischen Triplett-Zustand, dessen Wechselwirkung mit CH-Bindungen zur Übertragung von Wasserstoff führt. Die Rekombination der auftretenden Aryl- und Ketyl-Radikale ergibt durch Knüpfung einer neuen C-C-Bindung das Addukt (Schema 5). Formal kommt es zur Insertion in unreaktive CH-Bindungen.^[68] Lediglich die sterische Hinderung dieser Gruppe kann hierbei von Nachteil sein. Eine charakteristische Eigenschaft des aus Benzophenon entstehenden diradikalischen Triplett-Zustandes ist seine Tendenz, wieder in den Grundzustand überzugehen. Die Dauer der Bestrahlung dieser Gruppe von Photophoren kann dementsprechend verhältnismäßig lang sein, bis eine kovalente Verknüpfung erreicht wird, da mehrere Anregungszyklen durchlaufen werden müssen. Dies führt oft zu einer erniedrigten Insertionsausbeute.^[69]



Schema 5: Photoreaktion des Benzophenons in Anwesenheit von Verbindungen mit Alkylkomponenten.

Zu einer dritten Gruppe der Photophore zählen die Diazirine. Die Verwendung dieser stabilen Carben-Vorstufen hat in den letzten 20 Jahren enorm zugenommen und diese Reagenzien wurden schnell zum populärsten Photophor zur Photoaffinitätsmarkierung und für biologische Anwendungen, bei denen kovalente Modifikationen von makromolekularen Strukturen die Basis für das Verständnis der Struktur-Aktivitätsbeziehungen sind.^[70] Diazirine sind synthetisch relativ schwer zugänglich und kommerziell nur selten verfügbar. Es handelt sich um eine ungesättigte Spezies, die in ihrem dreigliedrigen Heterozyklus eine Azo-Gruppe und ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom besitzt. Trotz der gespannten Ringstruktur weisen diese Systeme eine relativ hohe chemische Stabilität auf, die ihren Einsatz in einem weiten Bereich von biologischen Markierungsprozessen und Oberflächen-Modifikationsstudien ermöglicht.

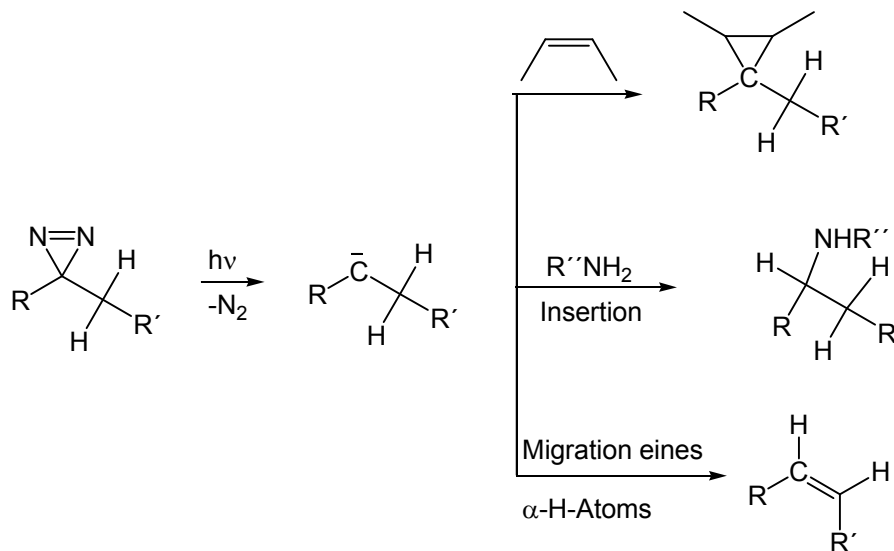
Diazirine können ähnlich wie die Benzophenone außerhalb der UV-Absorptions-Region von Proteinen photolysiert werden. Die Bestrahlung der Diazirine mit Wellenlängen um 350 nm führt schnell zu einem angeregten Singulett-Zustand, der unter Stickstoffabspaltung in ein Singulett-Carben übergeht. Das gebildete Singulett-Carben kann sich anschließend seinerseits durch Inter System Crossing in ein Triplett-Carben umwandeln. Der Energiegehalt sowie die Atomorbitalbesetzung von Singulett- und Triplett-Carben werden in Schema 6 verdeutlicht.



Schema 6: Gegenüberstellung der Molekülorbitalbesetzung von Triplet- und Singulett-Carben.

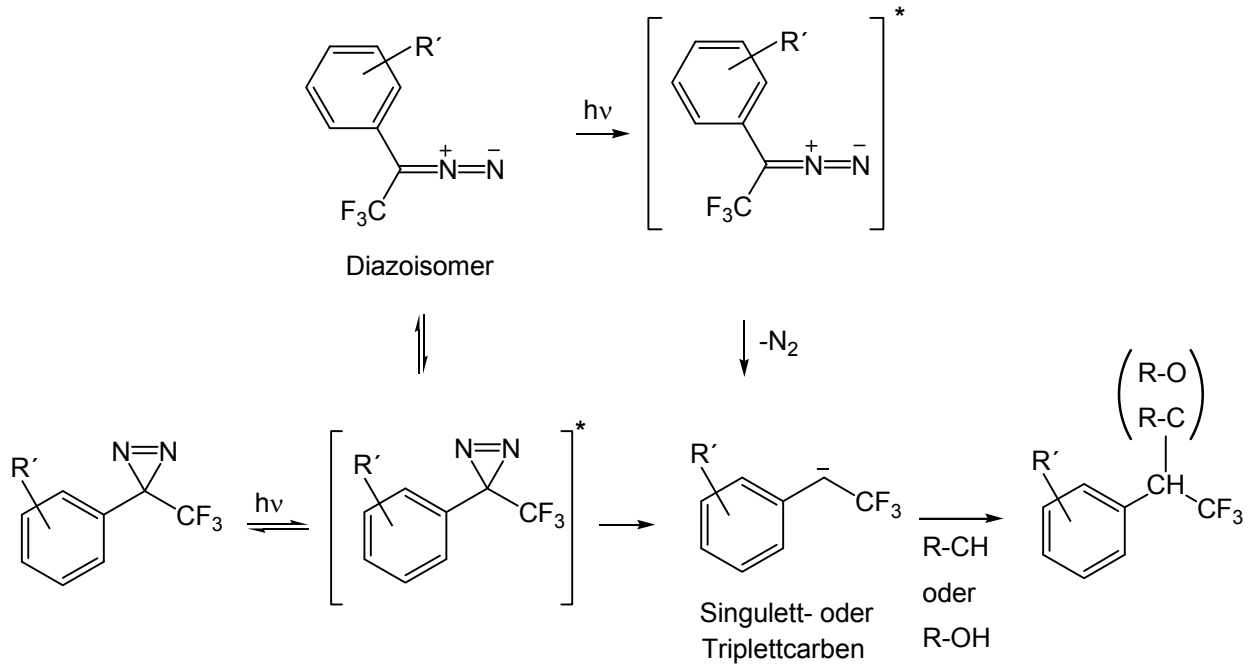
Nach der Hund'schen Regel ist der Grundzustand des Triplets stabiler als der des Singulets, aber aufgrund der niedrigen Energiebarriere zwischen den beiden Zuständen können Reaktionen sowohl über Triplet- als auch über Singulett-Carbene verlaufen. Übliche Reaktionen von Carbenen sind die Addition an Doppelbindungen, die Migration eines α -H-Atoms unter Bildung einer Doppelbindung^[71] und die Insertion in Einfachbindungen, die für den Erhalt von Cross-Linking-Produkten entscheidend ist (Schema 7).^[72]

Aus den in Schema 7 dargestellten Reaktionsmöglichkeiten ergibt sich für eine effektive Photoaffinitätsmarkierung folgende Bedingung: Die verwendeten Diazirin-Photophore dürfen keine α -H-Atome besitzen, um die unerwünschte Wasserstoff-Abstraktion unter Bildung von Doppelbindungen zu unterdrücken. Aus diesem Grund wurden Trifluormethylaryldiazirine etabliert.^[73,74]



Schema 7: Mögliche Reaktionen von Carbenen: Addition an Doppelbindungen, Insertion in Einfachbindungen und die Migration von α -H-Atomen unter Bildung von Doppelbindungen.

Die Photolyse von Trifluormethylaryldiazirinen ergibt Carbene, die effizient in C-H-Bindungen insertieren und stabile Produkte ergeben (Schema 8). Das Insertionsverhalten ist aber auch maßgeblich von anderen Faktoren abhängig wie z. B. vom Lösungsmittel. So geht aus einem Übersichtsartikel von Goeldner *et al.*^[75] hervor, dass die C-H-Insertion die Hauptreaktion der gebildeten Carbene in Cyclohexan und die OH-Insertion die Hauptreaktion in Alkoholen ist. Begleitet wird die Photolyse von einer Umlagerung zum entsprechenden Diazoisomer, das jedoch aufgrund des elektronenziehenden Effekts der CF₃-Gruppe eine erhöhte Stabilität besitzt und keine unerwünschten Nebenreaktionen mit Nucleophilen eingeht (Schema 8). Das Diazoisomer kann bei Bestrahlung mit Licht kürzerer Wellenlänge (~ 305 nm) oder auch bei längerer Bestrahlungszeit ebenfalls ein Carben generieren und zur kovalenten Quervernetzung führen. Ist eine räumliche Nähe des Carbens zum Substrat (Bindungstasche des Proteins) nicht gegeben, so reagiert es mit jeder anderen ihm zur Verfügung stehenden Spezies, einschließlich Wasser. Die Ausbeute an gerichteten Cross-Linking-Produkten ist demnach meist niedrig.



Schema 8: Reaktionen von Trifluormethylaryldiazirinen nach Bestrahlung mit UV-Licht in Gegenwart OH- oder CH-haltiger Verbindungen.

Trifluormethyl-substituierte Diazirine zeigen eine hohe Stabilität gegenüber vielen Reaktionsbedingungen. Allgemein sind lediglich reduktive Reaktionsbedingungen bei der Photoaffinitätsmarkierung mit diesem Photophor inkompatibel aufgrund der leicht reduzierbaren (N=N)-Doppelbindung. Bei der Verwendung von Trifluormethylaryldiazirinen als Photophore muss zudem auf deren Labilität gegen dauerhafte Einwirkung von Tageslicht und Feuchtigkeit geachtet werden.

Die Photomarkierungs-Effizienz der Diazirine bei der Bildung kovalenter Bindungen ist oft geringer als 10 % und erreicht auch bei hoch reaktiven Biomolekülen höchstens 30 %.^[76] Die maximal erreichbaren Ausbeuten während der Photoaffinitätsmarkierung sind demnach entsprechend gering. Eine Charakterisierung der auf diese Weise markierten Peptidsequenzen ist meist nur durch die Einbringung zusätzlicher Funktionalitäten und Detektorgruppen wie beispielsweise Biotin bei der Aufreinigung möglich.^[77]

Es ist demnach ein großes Anliegen, durch geeignete Modifikationen eine Erhöhung der Photomarkierungs-Effizienz und somit der Ausbeute zu erreichen. Ein denkbarer Ansatz ist die zusätzliche Etablierung präorganisierender Elemente. Gerichtete Wasserstoff-Brücken sind hierfür geeignete Instrumente. Eine, durch intra- bzw. intermolekulare Präorganisation hervorgerufene, „erzwungene Nähe“ der

Photophoren Gruppe zum Rezeptor könnte die Effizienz der Photoaffinitätsmarkierung steigern und die Ausbeute an Quervernetzungs-Produkt erhöhen. Dies könnte idealerweise den Weg der Identifikation markierter Fragmente und deren Charakterisierung entscheidend voranbringen. Das Gebiet der supramolekularen Chemie, das sich mit den Strukturen und Funktionen von organisierten, komplexen Assoziaten beschäftigt, bietet hierzu vielfältige Ansätze.

1.4 Molekulare Erkennung als Herausforderung für die supramolekulare Chemie

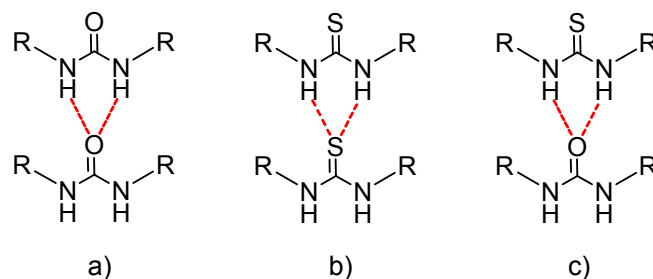
Das große und stetig wachsende Feld der supramolekularen Chemie inspiriert seit Jahrzehnten die wissenschaftliche Forschung. Sie wurde ursprünglich als Chemie der molekularen Anordnung und der intermolekularen Bindungen bezeichnet. Als Pionier im Gebiet der supramolekularen Forschung wurde Jean-Marie Lehn angesehen, der 1987 für seine Arbeiten auf diesem Gebiet gemeinsam mit Donald J. Cram und Charles Pedersen den Nobelpreis erhielt.^[78] Die große Interdisziplinarität dieses Forschungsbereiches verbindet Physiker, Theoretiker, organische und anorganische Chemiker, Biochemiker und Biologen in ihrem Bestreben nach Aufklärung und Simulation molekularer Erkennungsprozesse und Selbstaggregation („self assembly“). Über das Verständnis der molekularen Erkennung zwischen Molekülen erhält man einen Zugang zu optimierten Wirkstoffen, Katalysatoren oder neuartigen Materialien mit maßgeschneiderten Eigenschaften. Der Prozess der molekularen Erkennung basiert auf nicht-kovalenten Wechselwirkungen und der Bildung von Rezeptor-Substrat-Komplexen (Wirt-Gast-Komplexen). Diese Komplexbildung ist hauptsächlich Ergebnis elektrostatischer Kräfte, zu denen beispielsweise Wasserstoff-Brücken-Bindungen, Ion-Dipol- oder π - π -Wechselwirkungen zählen. Das spezifische Zusammenspiel einer Vielzahl unterschiedlicher Wechselwirkungen ist demnach ausschlaggebend für eine bestimmte Rezeptor-Ligand-Interaktion. Nur durch die Aufklärung aller Einzelheiten eines solchen Erkennungsmusters können molekulare Komplexierungs-Mechanismen verstanden und ausgenutzt werden. Betrachtet man vor diesem Hintergrund ein molekulares „Supersystem“ wie es die Glycocalyx darstellt, die auf die verschiedensten, komplexen molekularen

Erkennungsprozesse Einfluss nimmt, so liegt der Schlüssel zum Verständnis der biologischen Funktion der Glycocalyx in der Aufklärung unzähliger, sich gegebenenfalls überlagernder oder abschwächender Erkennungsmuster. Diese Tatsache macht die Untersuchung der zellulären Vorgänge, die mit der Glycocalyx zusammenhängen, extrem schwer. Die Untersuchung von Modell-Systemen, die spezielle Segmente der Glycocalyx-Struktur mimikrieren, ist hierbei ein Lösungsansatz. Gerade auch die Untersuchung der molekularen Erkennung zwischen solchen Mimetika und Proteinen hat in den letzten Jahren erste Hinweise ergeben.^[50,58,79,80]

Das Design eines supramolekularen Molekülsystems kann rational erfolgen. Die für eine Bindung zum Rezeptor-Protein erforderlichen komplementären Bindungsstellen können in die synthetische Realisierung eines potenziellen Liganden eingebaut werden. Doch die molekulare Erkennung in letzter Instanz kann jeglicher Rationalität widersprechen, da neben strukturellen Gegebenheiten auch konformationelle Änderungen, die schwer vorhersehbar sind, eine entscheidende Rolle für die Erkennung spielen.

Eine Präorganisation der Bindungspartner führt in vielen Fällen zu einem stärkeren Rezeptor-Substrat-Komplex.^[78] Zahlreiche Veröffentlichungen haben bereits gezeigt, dass durch die gezielte Kombination von orthogonalen Wechselwirkungen hochentwickelte Materialien und Oberflächen erhalten werden können. Wasserstoff-Brücken-Bindungen, die gerade in biologischen Zusammenhängen eine entscheidende Rolle spielen (z. B. DNA, RNA), sind oft die erste treibende Kraft für Präorganisation und molekulare Erkennung. Aufgrund der Kombination aus Stabilität (Bindungsstärke: 4 - 120 kJ/mol) und Selektivität (gerichtete Interaktion, hoher Informationsgehalt) dienen Wasserstoff-Brücken-Bindungen oft als Bauelemente für supramolekulare Aggregate. Wegen ihrer Vielseitigkeit und Richtungsabhängigkeit stellen sie beispielsweise eine geeignete nicht-kovalente Interaktion zur Generierung supramolekularer Polymere dar und zum Design synthetischer Rezeptoren (z. B. synthetische Lektine).^[81-84]

Harnstoff- oder Thioharnstoff-Gruppierungen (Pseudoamide) dienen oft als Fundament vieler supramolekularer Ansätze. Eine Eigenschaft dieser Pseudoamide ist die Fähigkeit ein Set von zwei parallelen Wasserstoff-Brücken-Bindungen aufzubauen und so bieten sie ein hohes Maß an Kontrolle über Orientierung und Dimension von Rezeptor-Ligand-Komplexen (vgl. Schema 9).



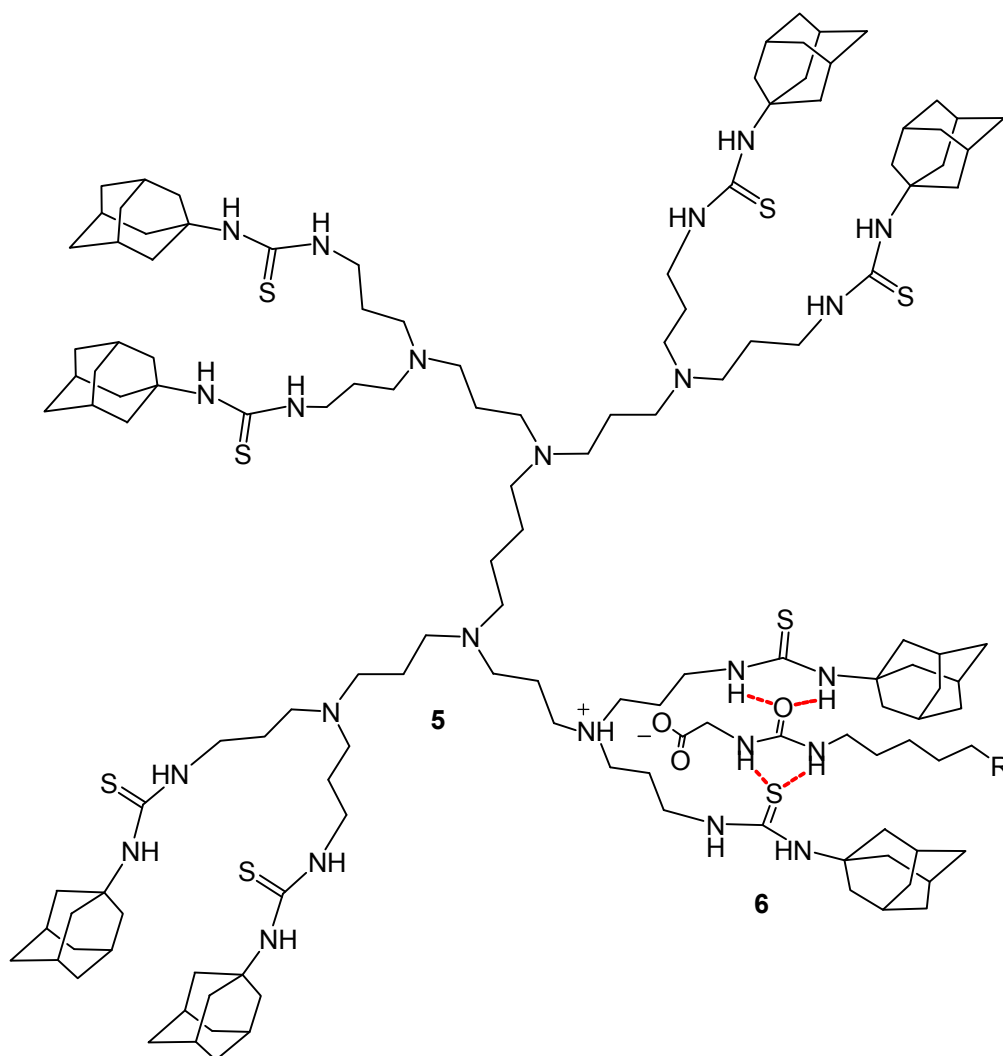
Schema 9: Darstellung der intermolekularen Wasserstoff-Brücken-Bindungen zwischen a) zwei Harnstoff-Derivaten; b) zwei Thioharnstoff-Derivaten; c) einer Harnstoff- und einer Thioharnstoff-Teilstruktur.

Das große Vorkommen dieser beiden Gruppen gerade auch in biologisch aktiven Substanzen macht sie zu einer interessanten Verknüpfungseinheit für Glycomimetika. Ihre Verbreitung in der medizinischen Chemie lässt sich hierbei darauf zurückführen, dass die N-C(O)-N- und die N-C(S)-N-Bindung eine hohe metabolische Stabilität aufweisen und zudem große strukturelle Variationen erlauben. Dies macht sie zu einem attraktiven Objekt für kombinatorische und parallele Syntheseansätze, da bis zu vier unterschiedliche Substituenten möglich sind.^[85] Das Aggregations-Verhalten von Harn- und Thioharnstoffen ist gut untersucht und ihre Verwendung zur Bildung facettenreicher Wasserstoff-Brücken-Netzwerke füllt die wissenschaftliche Literatur. So sind sie unter anderem leistungsfähige Bausteine innerhalb von Kristallisations-Ansätzen.^[86] Auch ihr Potenzial in der Organokatalyse wurde bereits vielfach untersucht und genutzt.^[87,88] Die relativ hohe Acidität der NH-Protonen, besonders bei Thioharnstoffen ($pK_s = 21$)^[89], ist mit einer starken Wasserstoff-Brücken-Donor-Fähigkeit verbunden, was bereits für das Design neutraler Anionen-Rezeptoren effizient ausgenutzt wurde.^[90-92]

In der Kohlenhydrat-Chemie haben Harnstoff- und Thioharnstoff-Verknüpfungen ebenfalls einen großen Stellenwert eingenommen, da sie vielerorts die glycosidische Bindung mimikrieren. Gerade auch Thioharnstoff-Einheiten, eingebaut in Pseudooligosaccharide, bieten effiziente Verankerungspunkte für die Wasserstoff-Brücken-Bindungs-basierte Erkennung komplementärer funktioneller Gruppen wie beispielweise Carboxylate, Phosphate oder Sulfonate. Zusätzlich können sie durch intramolekulare Wasserstoff-Brücken den Rezeptor durch die Bildung sekundärer

Strukturen konformationell stabilisieren (Beeinflussung der *E-Z*-Isomerenverteilung).^[92-95]

Das Potenzial der Pseudoamide, über inter- und intramolekulare Präorganisation durch Wasserstoff-Brücken stabile Komplexe auszubilden wurde auch für den Aufbau dendritischer Systeme erkannt und ausgenutzt. So publizierte Meijer *et al.* das Adamantylthioharnstoff-Endgruppen modifizierte Poly(propylenimin)-Dendrimer (**5**).^[96] Die Endgruppenmodifikation dieses Dendrimers diente der Selbstorganisation, bzw. Präorganisation der Peripherie. Das modifizierte Poly(propylenimin)-Dendrimer (**5**, Schema 10) wurde von Meijer *et al.*^[96] als Wirt für Glycin-Harnstoff-funktionalisierte Gast-Moleküle getestet.



Schema 10: Adamantylthioharnstoff-Endgruppen modifiziertes Poly(propylenimin)-Dendrimer (**5**) der 2. Generation von Meijer *et al.*^[96] mit Darstellung der Komplexbildung (**6**) mit einem Glycin-Harnstoff-funktionalisierten Gast-Molekül mit Kennzeichnung der Wechselwirkungen.

In Lösung bildete sich dabei der Komplex **6** aus, der in Schema 10 gezeigt ist. Die Thioharnstoff-Derivate in der Peripherie des Dendrimers **5** spannen eine molekulare Pinzette auf, die den Glycin-Harnstoff-funktionalisierten Gast greift und unter Ausbildung von Wasserstoff-Brücken-Bindungen komplexiert. Dieser Komplex wird außerdem über ionische Interaktionen des Gast-Carboxylats mit dem positiv geladenen Stickstoff-Molekül der Wirt-Peripherie stabilisiert. Diese Art der präorganisierten Komplexierung komplementärer Gast-Moleküle oder Anionen durch supramolekulare Netzwerke ist in der Dendrimerchemie weit verbreitet.^[97-102]

Vor dem Hintergrund des Interesses an der Aufklärung mechanistischer Details molekularer Erkennungsprozesse, gerade im Bereich der bakteriellen Adhäsion, stellt sich die Frage, ob derartige supramolekulare Netzwerke hierbei unterstützend eingesetzt werden könnten. Die Photoaffinitätsmarkierung als hochpotente Methode könnte durch die Einbindung supramolekularer Aspekte in ihrer Effizienz noch gesteigert werden. Zur Unterstützung der Untersuchung der bakteriellen Adhäsion wurde im Rahmen dieser Dissertation der Aufbau eines durch Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Substrukturen zur Präorganisation befähigten Systems verfolgt. Dieses soll in Kombination mit einer photophoren Gruppe (z. B. Diazirin) die Basis einer effektiveren Photoaffinitätsmarkierung bilden.

2 Zielsetzung

Die detaillierte Aufklärung molekularer Erkennungsprozesse sowie die Identifikation der hierfür entscheidenden Domänen stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Die Photoaffinitätsmarkierung besitzt in diesem Zusammenhang großes Potenzial, mechanistische Details zu untersuchen. Eine geringe Ausbeute an kovalent quervernetzten Insertionsprodukten zwischen Rezeptor und Ligand erschwert allerdings oftmals die Isolation und Identifikation photoaffinitätsmarkierter Fragmente. Erleichtert wird dieses meist durch die Etablierung eines zusätzlichen Affinitätslabels an den Liganden. Der Einbau supramolekularer Elemente, die eine intra- bzw. intermolekulare Präorganisation über sekundäre Wechselwirkungen erlauben, ohne den eigentlichen zu untersuchenden molekularen Erkennungsprozess mechanistisch zu stören, kann hierbei ein entscheidender Faktor sein. Nach Bindung eines potenziellen Liganden an die Bindedomäne des Proteins könnte ein Photophor, der im präorganisierten Teil der Ligandenstruktur platziert wurde, durch „erzwungene Nähe“ zum Rezeptor zu einer effektiveren Quervernetzung mittels UV-Bestrahlung führen.

Ziel der vorliegenden Dissertation war daher die Synthese von Kohlenhydrat-Konjugaten, die durch gezielten Einbau von Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Substrukturen zur Präorganisation befähigt sind. Zudem waren die Synthese von definiert funktionalisierten und photoaktivierbaren Gruppen sowie deren Etablierung in das Konzept der Kohlenhydrat-basierten Präorganisation zur Generierung photoaktivierbarer molekularer Pinzetten weitere zentrale Punkte.

Diese Synthesen sollen zukünftig als Basis für Wasserstoff-Brücken-Bindungs-unterstützte Photoaffinitätsmarkierungen im Rahmen von Bindungsstudien dienen.

3 Konzept

3.1 Design präorganisierter, photoaktivierbarer Kohlenhydrat-Konjugate

Ziel dieser Arbeit ist die Kombination supramolekularer Elemente mit der Methode der Photoaffinitätsmarkierung in einem Kohlenhydrat-basierten System. Der Einbau von Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Substrukturen als Basiselemente für eine Wasserstoff-Brücken-Bindungs-vermittelte Präorganisation in eine photoaktivierbare Ligandenstruktur soll im Zuge von Photomarkierungsexperimenten zu einer Erhöhung der Insertions-Effizienz und dadurch zu einer verbesserten Ausbeute führen. Die Idee dieser Arbeit basierte daher auf der Synthese von Kohlenhydrat-Konjugaten, die entweder intramolekular oder intermolekular mit einer komplementären Verbindung als Wasserstoff-Brücken-Donor-Akzeptor-System funktionieren und anschließend durch Aktivierung mit UV-Licht zur Photomarkierung verwendet werden können. Das Design dieser Kohlenhydrat-Konjugate war inspiriert durch das Konzept der molekularen Pinzetten. Howard J. Whitlock^[103] berichtete erstmals von molekularen Pinzetten als einfache, acyclische Rezeptoren. Charakterisieren lassen sie sich vereinfacht über die Anwesenheit von zwei, an eine „Kern“-Einheit gebundene, oft identischen Pinzetten-Gliedern. Diese können entweder einen Hohlraum zur Komplexierung eines Gast-Moleküls aufspannen oder sich intramolekular über nicht-kovalente Wechselwirkungen (z. B. Wasserstoff-Brücken-Bindungen) präorganisieren.^[104,105] Vielfach basiert die Realisierung dieser molekularen Pinzetten auf der Verwendung von aromatischen Pinzetten-Gliedern, die an eine zentrale Plattform gebunden sind. Die supramolekulare Erkennung basiert demnach auf π - π -Interaktionen. Ein anschauliches Beispiel einer molekularen Pinzette wurde von Lehn *et al.*^[106] publiziert (vgl. Abb. 4). Die molekulare Pinzette setzt sich aus zwei Anthracen-Armen zusammen, die über einen Spacer in einer spezifischen Distanz voneinander angeordnet sind. Trinitrofluoren als aromatischer Gast kann nun über π - π -Interaktionen zu beiden Armen komplexiert werden.

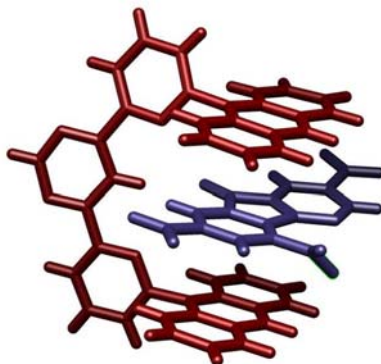


Abb. 4: Kristallstruktur von Trinitrofluoren komplexiert in einer molekularen Pinzette über aromatische π - π -Interaktionen, publiziert von Lehn *et al.*^[106]

Auch die bereits in Kapitel 1.4 beleuchteten supramolekularen Netzwerke basierend auf Wasserstoff-Brücken-Bindungen zählen demnach zu einer weiteren Art von molekularen Pinzetten. Insbesondere das von Meijer *et al.*^[96] publizierte Wirt-Gast System (vgl. Schema 10), in dem ein modifiziertes Poly(propylenimin)-Dendrimer (**5**) die molekulare Pinzette bildet und über Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-Funktionalitäten eine Komplexierung bewirkt, diente als Inspiration. Das vereinfachte dargestellte Konzept des im Rahmen dieser Arbeit zu realisierenden Systems ist in Abb. 5 gezeigt.

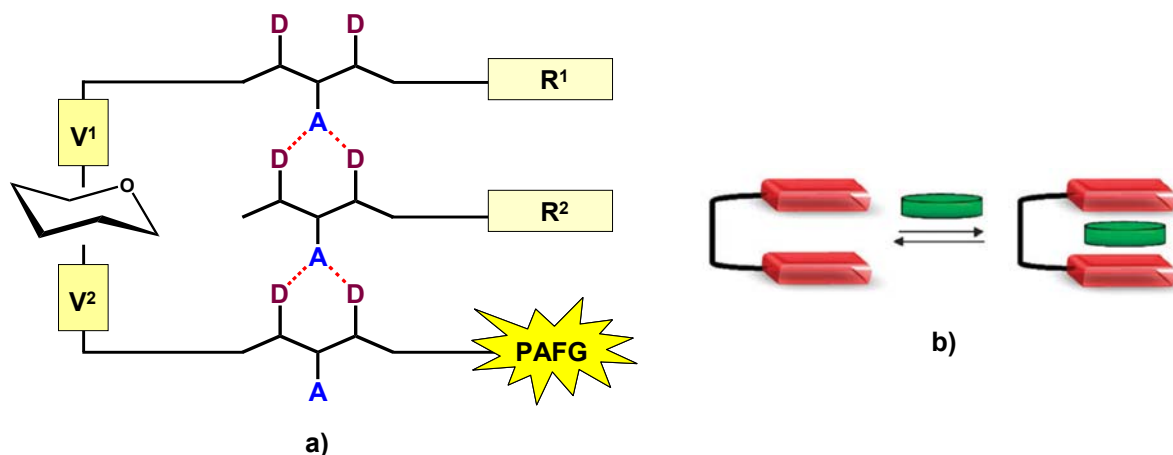


Abb. 5: a) Vereinfachte Darstellung des Konzepts zum Aufbau des photoaktivierbaren, Kohlenhydrat-basierten Systems zur Wasserstoff-Brücken-Bindungs-vermittelten Präorganisation; Variationspunkte an den Erkennungseinheiten (A = H-Brücken-Akzeptor, D = H-Brücken-Donor) sind die Verknüpfungseinheiten (V), die Restgruppen (R^1 und R^2) sowie die Struktur, an die die photoaktivierbare funktionelle Gruppe (PAFG) gebunden ist; b) Sandwich-Darstellung für die Komplexierung eines Gastes durch eine molekulare Pinzette nach Hardouin-Lerouge *et al.*^[105]

Kern-Einheit des konzeptionierten Systems bildet eine Kohlenhydrat-Struktur. Diese Wahl garantiert die Biokompatibilität des resultierenden Systems. Die Erkennungseinheiten (A = H-Brücken-Akzeptor, D = H-Brücken-Donor) werden durch den Einbau von Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-Substrukturen realisiert, die ein Set aus jeweils drei selbstkomplementären Erkennungsdomänen präsentieren. Diese können zum einen, wie in Abb. 5a skizziert, einen komplementären Gast binden oder durch intramolekulare Ausrichtung der Pinzetten-Glieder zueinander zu einer Präorganisation der angebotenen Gruppen (PAFG und R¹) führen. In direkter Anlehnung an die von Meijer *et al.*^[96] verwendeten Gast-Moleküle sollen für Komplexierungs-Tests der molekularen Kohlenhydrat-Pinzetten ebenfalls Glycin-Harnstoff-funktionalisierte Strukturen Anwendung finden. Diese können im weitesten Sinne als Peptid-gebundene Aminosäure-Mimetika betrachtet werden, die die Oberfläche eines Proteins beispielsweise um die Bindedomäne mimikrieren. Da die passende Distanz der Pinzetten-Glieder vom Kern-Kohlenhydrat und deren Struktur für die vorgesehene Komplexierung bzw. Präorganisation nicht eindeutig vorhersagbar ist, ergeben sich verschiedene Variationspunkte, die beachtet werden müssen. Zum einen sind die Verknüpfungseinheiten (V) mit dem Kohlenhydrat-Kern zu betrachten. Neben einer direkten 1,6-Bisfunktionalisierung könnte ebenso eine Verlängerung über Spacer-Einheiten an C6- und C1-Position bzw. nur an C6-Position zur Optimierung des Systems beitragen. Zum anderen sind weitere variable Positionen dieses Systems die Restgruppen (R¹ und R²) sowie die Struktur, an die die photoaktivierbare funktionelle Gruppe (PAFG) gebunden ist.

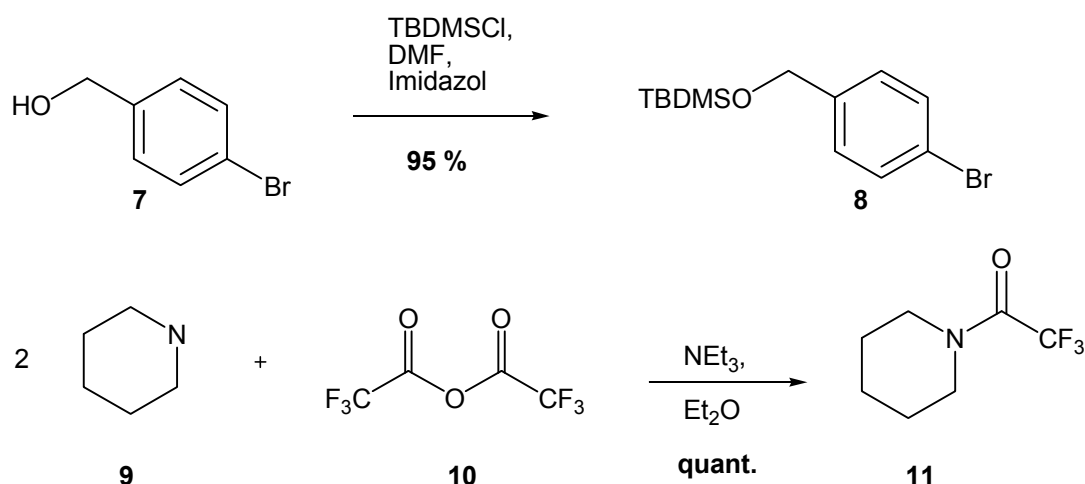
Die synthetische Umsetzung dieses Konzepts umfasst daher mehrere Elemente. Neben der Synthese bifunktionaler Kohlenhydrat-Strukturen als „Kern“-Einheiten ist zudem die Bereitstellung geeigneter funktionalisierter Photophore Kernaufgabe dieser Arbeit. Die abschließende Kombination dieser Elemente zu photoaktivierbaren molekularen Pinzetten soll dann die Basis für spätere Bestrahlungs-Experimente darstellen.

4 Ergebnisse

4.1 Diazirin-Synthese und -Funktionalisierung

4.1.1 Synthese von Trifluormethylaryldiazirinen

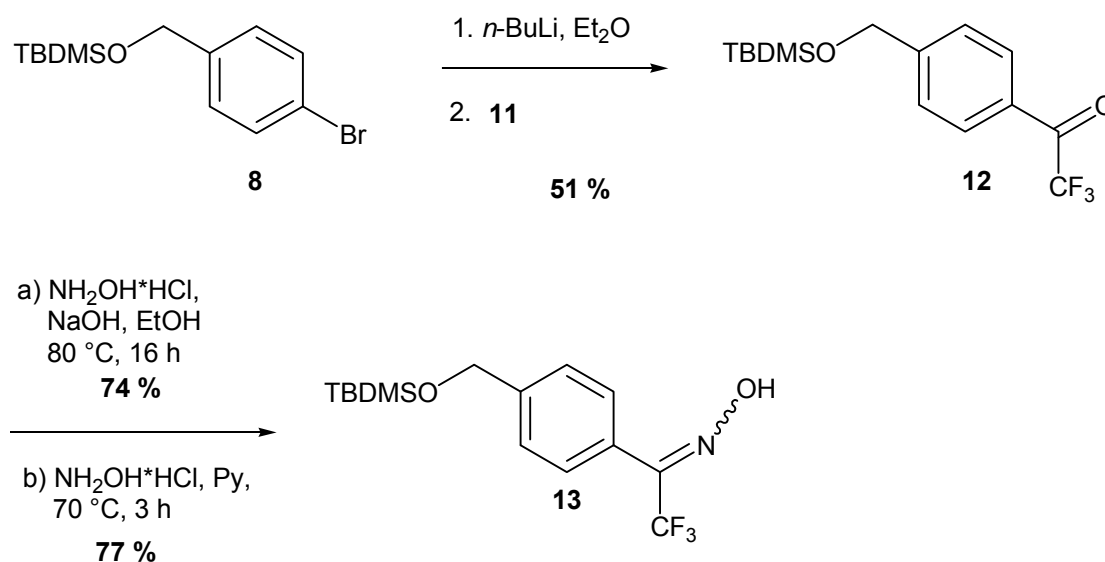
Für die Realisierung photoaktivierbarer molekularer Pinzetten ist zunächst die Synthese gezielt funktionalisierter Photophore nötig. Besonders geeignet erschien in diesem Zusammenhang die Verwendung des von Brunner *et al.*^[107] erstmals synthetisierten Trifluormethylaryldiazirins **17** (vgl. Schema 15). Die photochemischen Eigenschaften der Diazirine sind bestens bekannt und ihre gute Aktivierbarkeit sowie die hohe Reaktivität des entstehenden Carben-Intermediats machen sie zu einer vielfach eingesetzten PAFG (Photoaktivierbare funktionelle Gruppe). Die Trifluormethylaryldiazirin-Synthese geht von *p*-Brombenzylalkohol (**7**) aus, dessen Hydroxyl-Gruppe durch Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) in abs. Dimethylformamid unter Zusatz von Imidazol geschützt wird (Schema 11).^[108,109] Parallel wird Piperidin (**9**) durch Reaktion mit Trifluoressigsäureanhydrid (**10**) in abs. Diethylether und Triethylamin zu *N*-Trifluoracetyl Piperidin (**11**) umgesetzt.^[110]



Schema 11: Synthese der Ausgangssubstanzen **8** und **11** zur Darstellung von Trifluormethylaryldiazirinen.

Die auf diese Weise erhaltenen Ausgangsverbindungen **8** und **11** können nun im nächsten Schritt in einer Lithium-vermittelten Substitution miteinander zur Reaktion gebracht werden.^[74,108] Der geschützte Brombenzylalkohol **8** reagiert dabei

zunächst in abs. Diethylether mit *n*-Butyllithium. Hierbei kommt es zu einem Brom-Lithium-Austausch, so dass bei Zugabe von *N*-Trifluoracetyl-piperidin (**11**) der Trifluoracetyl-Rest übertragen werden kann (Schema 12). Auf diese Weise wurde das Trifluoracetat **12** mit einer Ausbeute von 51 % erhalten. Die Carbonyl-Funktion dieser Verbindung bietet den Zugang zur Diazirin-Synthese.



Schema 12: Trifluoracetylierung des geschützten *p*-Brombenzylalkohols **8** über einen Brom-Lithium-Austausch und anschließende Reaktion mit *N*-Trifluoracetyl-piperidin (**11**) sowie Umsetzung der Trifluoracetyl-Gruppe zum Oxim **13** durch Reaktion mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in a) Ethanol unter Zusatz von Natriumhydroxid bzw. b) Pyridin.

Mit Hilfe von Hydroxylamin-Hydrochlorid konnte das Keton **12** zum Oxim **13** umgesetzt werden. Die Reaktion kann in siedendem Ethanol unter Zusatz von festem Natriumhydroxid durchgeführt werden, wobei das Produkt als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 74 % erhalten wird.^[108] Bei Verwendung von Pyridin als Base und Lösungsmittel ließ sich die Ausbeute auf 77 % steigern und gleichzeitig die Reaktionszeit entscheidend verkürzen.^[111] Speziell bei der Aufarbeitung musste auf den pH-Wert geachtet werden, da sonst die Gefahr einer säurekatalysierten Beckmann-Umlagerung des Oxims zum Amid besteht. Das Oxim **13** wurde als *E/Z*-Isomerengemisch erhalten. Das *Z*-Isomer ist kinetisch begünstigt, unter den gewählten Reaktionsbedingungen wurde aber bevorzugt das thermodynamisch stabilere *E*-Isomer erhalten. Das Diastereomerenverhältnis ließ sich auf der Basis der ¹⁹F- und ¹H-NMR-Spektren mit *E* : *Z* = 2 : 1 bestimmen.

Durch Tosyl-Schützung des Oxims **13** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in abs. Dichlormethan unter Basenkatalyse durch *N,N*-Dimethylaminopyridin und Triethylamin wurde das Oxim-Stickstoffatom für den nächsten Schritt aktiviert (Schema 14).^[108] Das tosylierte Oxim **14** konnte mit einer Ausbeute von 88 % ebenfalls als Isomerengemisch erhalten werden. Wie beim Oxim **13** wurde das Diastereomerenverhältnis des tosylierten Oxims **14** basierend auf den ¹⁹F- und ¹H-NMR-Spektren bestimmt und ergab ein Verhältnis von *E* : *Z* = 3 : 2. Beim Vergleich der *E*- und *Z*-Isomere von **14** fällt auf, dass der Tosyl-Rest hier einen deutlichen Unterschied bei fast allen Protonen-Signalen verursacht (Abb. 6).

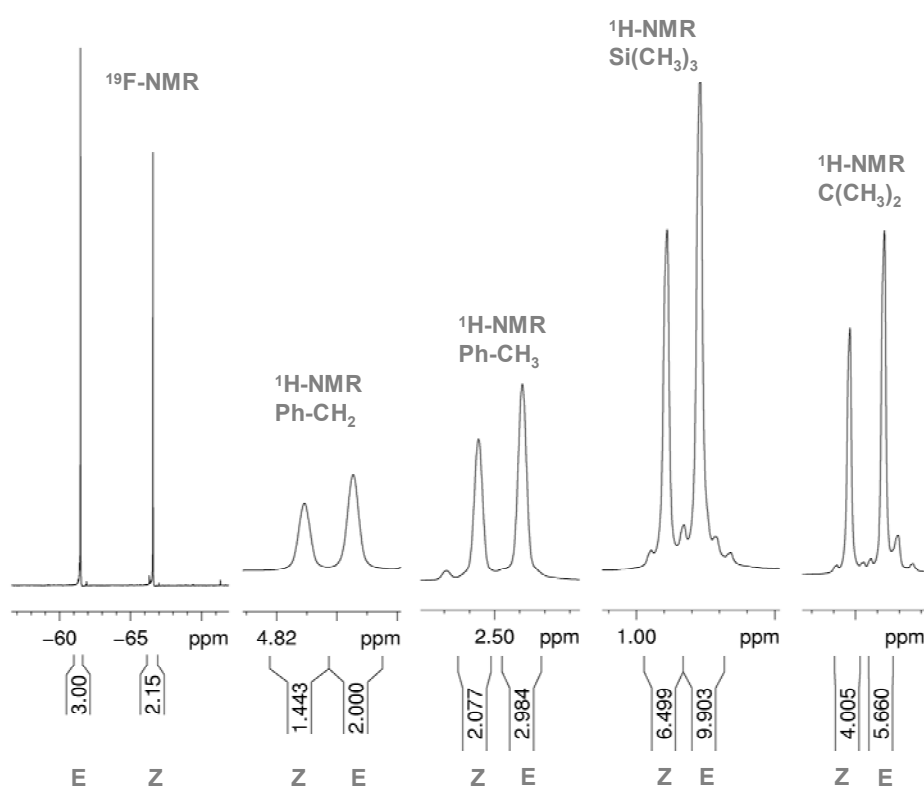
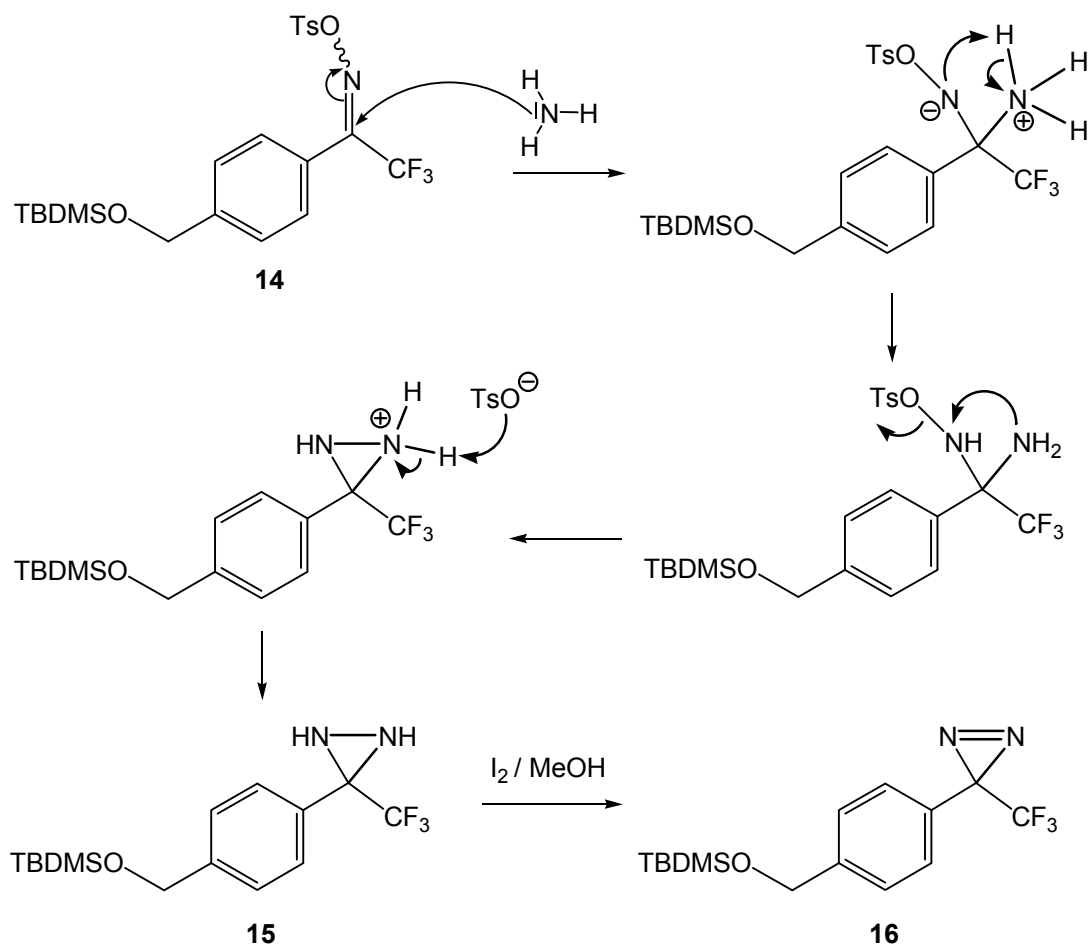


Abb. 6: Ausschnitte aus den ¹⁹F- und ¹H-NMR-Spektren von **14**. Die chemischen Verschiebungen der *E*- und *Z*-Isomere unterscheiden sich deutlich; *E* : *Z* = 3 : 2.

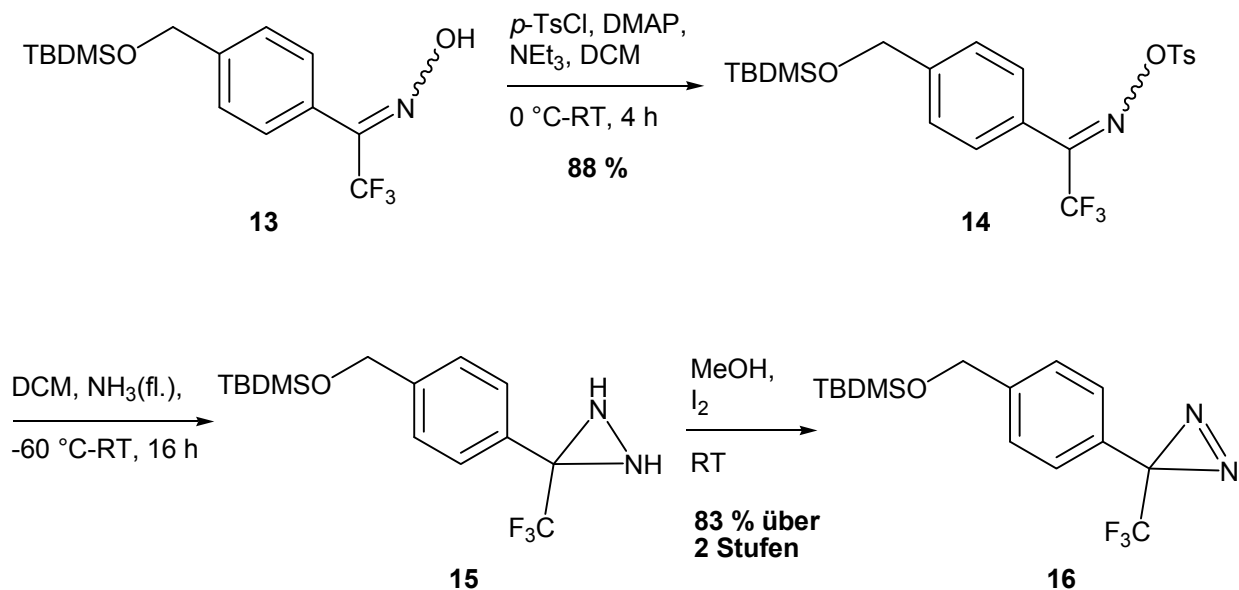
Für die Umsetzung des tosylierten Oxims **14** zum instabilen Diaziridin **15** wurde in eine Lösung in abs. Dichlormethan bei -60 °C flüssiger Ammoniak einkondensiert. Hierbei kommt es zum nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Ammoniak-Stickstoffatoms am Carbonyl-analogen Oxim-Kohlenstoffatom unter Ausbildung einer zwitterionischen Zwischenstufe (Mechanismus vgl. Schema 13). Nach Deprotonierung des Ammoniak-Restes wird eine intramolekulare Ringschluss-

Reaktion eingeleitet, bei der Toluolsulfonsäure freigesetzt und das Diaziridin **15** gebildet wird.



Schema 13: Mechanismus der Diazirin-Ringschluss-Reaktion zum Diaziridin **15** und anschließende Oxidation zum Diazirin **16**.

Aufgrund der hohen Instabilität der Diaziridine wurde auf eine Aufreinigung und Charakterisierung verzichtet und das Diaziridin-Rohprodukt direkt in Methanol durch portionsweise Zugabe einer 10 proz. methanolischen Iod-Lösung zum Trifluormethylaryldiazirin **16** oxidiert. Über die gekoppelte 2-Stufen-Reaktion ausgehend von **14** konnte das Diazirin **16** mit einer Ausbeute von 83 % erhalten werden (Schema 14).^[74]



Schema 14: Darstellung des geschützten Trifluormethylaryldiazirins **16** über Tosylierung von **13**, Ringschluss-Reaktion und unmittelbarer Oxidation des entstehenden Diaziridins **15** zum Diazirin **16**.

Das UV-Vis-Spektrum des Silyl-geschützten Diazirins **16** ist in Abb. 7 (links) dargestellt und weist bei 358 nm ein Maximum in der Absorption auf. Dieses spricht für die Existenz des Diazirin-Photophors.

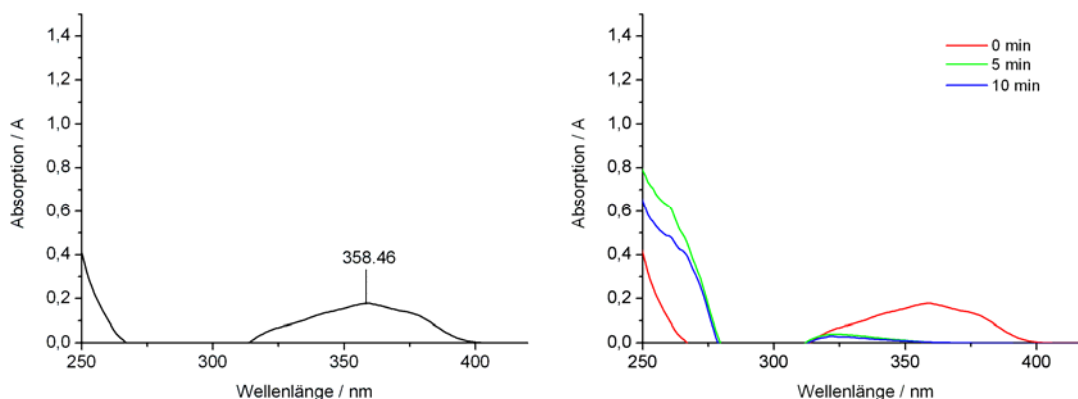
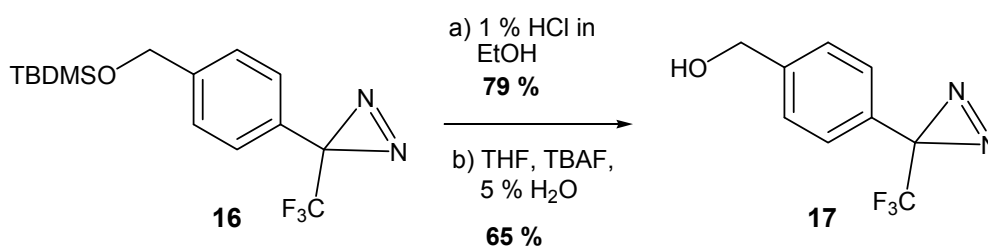


Abb. 7: UV-Vis-Spektrum des Silyl-geschützten Diazirins **16** (links) und die zeitaufgelöste Veränderung des UV-Spektrums bei Bestrahlung im Wellenlängenbereich oberhalb von 320 nm (rechts), vermessen in Chloroform.

Das Diazirin **16** lässt sich mit UV-Licht im Bereich oberhalb von 320 nm aktivieren. Bei der Aktivierung wird ein hochreaktives Carben generiert und die im UV-Vis-Spektrum charakteristische Absorption bei 358 nm verschwindet bereits nach 5 min (vgl. Abb. 7, rechts). Dies bedeutet, dass bei Verwendung von Trifluormethylaryldiazirinen des Typs **16** die kurze Aktivierungszeit eine Schädigung

des Substrats, an den der Photophor gebunden ist, weitestgehend verhindern kann. Die Entschützung der benzylichen Hydroxyl-Gruppe konnte auf zwei verschiedene Arten realisiert werden. Die Verwendung einer 1 proz. ethanolischen Salzsäure-Lösung ergab das Diazirin **17**^[74,108,109] mit einer Ausbeute von 79 % (Schema 15). Bei Entschützung mit einer Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran unter Zusatz von 5 % Wasser wurde **17** dagegen in 65 %iger Ausbeute ebenfalls als leicht gelbliches Öl erhalten. Bei Lagerung bei 4 °C kristallisierte das erhaltene Diazirin **17** nadelförmig aus.



Schema 15: Entschützung zum Trifluormethylaryldiazirin-Alkohol **17** unter Verwendung von zwei verschiedenen Reaktionsbedingungen. a) 1 proz. ethanolische Salzsäure, b) TBAF in THF/H₂O.

Das Trifluormethylaryldiazirin **17** besitzt im UV-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 354 nm (vgl. Abb. 8, links). Der zeitliche Bestrahlungsverlauf von **17** weist, ebenso wie schon bei **16** beobachtet, nach 5 min eine komplette Auslöschung der Absorption für den Diazirin-Ring auf.

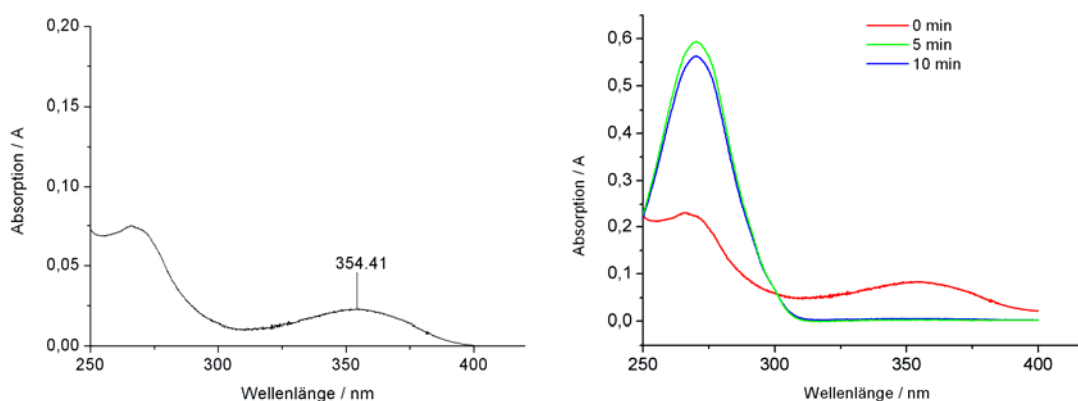
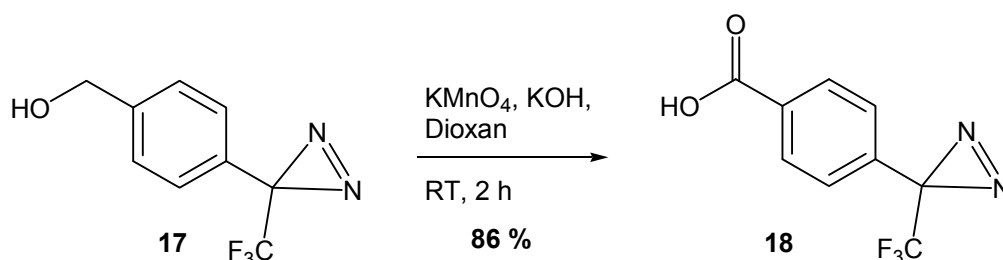


Abb. 8: UV-Vis-Spektrum des Diazirins **17** vermessen in Chloroform mit Absorptionsmaximum bei 354 nm (links) und UV-Vis-Spektrenverlauf bei Aktivierung mit Licht im Wellenlängenbereich > 320 nm (rechts).

Vergleicht man jedoch an diesem Punkt das UV-Vis-Spektrum der geschützten Verbindung **16** (Abb. 7) mit dem des ungeschützten Diazirins **17** (Abb. 8) fällt auf, dass bereits geringfügige strukturelle Variationen die Lage des Absorptionsmaximums für den Diazirin-Photophor beeinflussen. Durch Oxidation der Hydroxyl-Funktion mit Kaliumpermanganat in alkalischer Dioxan-Lösung lässt sich das Carboxyl-funktionalisierte Diazirin **18** mit einer Ausbeute von 86 % erhalten (Schema 16).^[108]



Schema 16: Oxidation der Hydroxyl-Funktion von **17** mit Kaliumpermanganat in alkalischer Dioxan-Lösung zur Säure **18**.

Auch im Fall der Säure-Funktionalisierung zu **18** sind die charakteristischen Details im UV-Vis-Spektrum und im Bestrahlungsverhalten zu beobachten (Abb. 9). Das Absorptionsmaximum liegt in diesem Fall bei 345 nm. Im Zuge der Bestrahlung ist bei dieser Komponente eine deutliche Verschiebung der Absorptionsextrema zu erkennen. Die deutlich detektierbare Diazirin-Absorption bei 345 nm verschwindet, wohingegen bei 305 nm eine neue Absorptionsbande auftaucht.

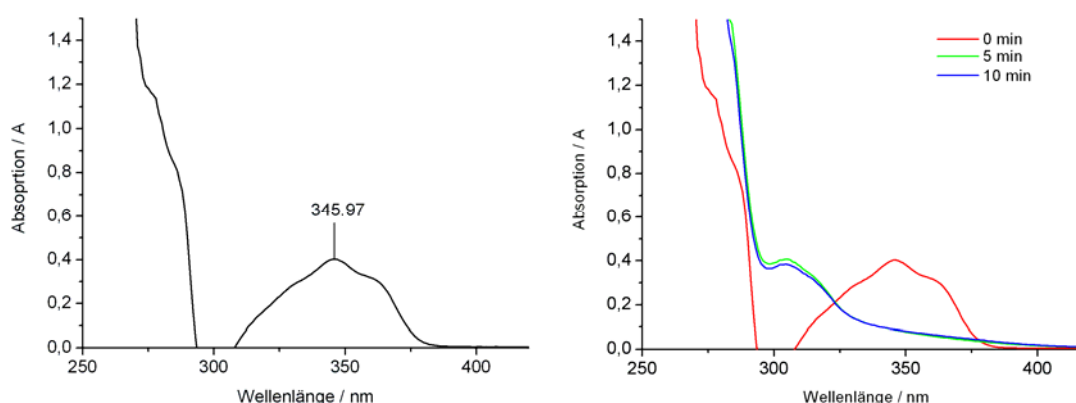
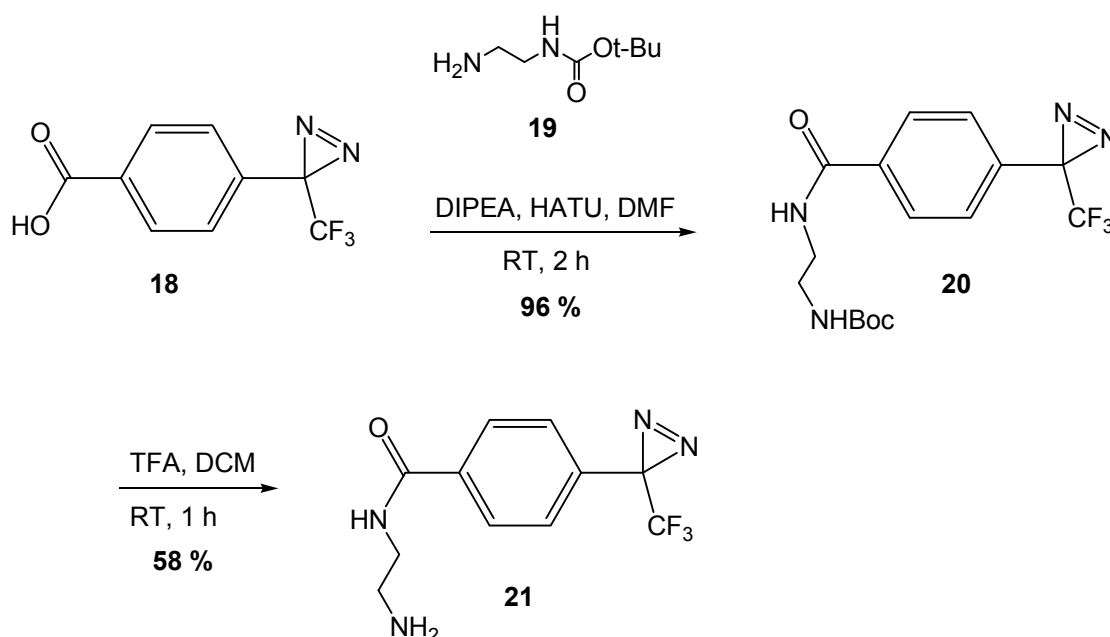


Abb. 9: UV-Vis-Spektrum (links) und zeitaufgelöster Bestrahlungsverlauf (rechts) der Säure **18** in Chloroform.

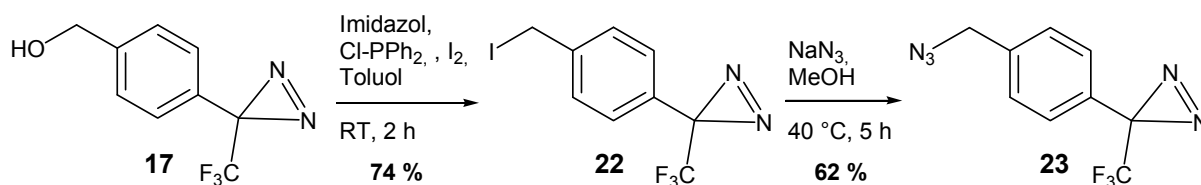
Für die Darstellung von photoaktivierbaren molekularen Pinzetten (Synthese vgl. Kapitel 4.2.5) mit Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Substruktur ist die Verwendung von Hydroxyl- oder Carboxyl-funktionalisierten Diazirinen wie **17** und **18** nicht optimal. Die Anbindung der PAFG sollte durch einfache Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-Kupplung realisiert werden. Die hierfür einsetzbaren Moleküle sind zum einen Amin-funktionalisierte Diazirine sowie ein Isothiocyanat-funktionalisiertes Derivat. Die Säure **18** konnte hierfür zunächst in einer Peptidkupplungsreaktion mit HATU und *N*-Boc-Ethylendiamin (**19**) zur Boc-geschützten Diazirin-Komponente **20**^[112] umgesetzt werden (Schema 17).^[113] Nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit TFA konnte Verbindung **21**^[112] erhalten werden. Diese beinhaltet neben der für die Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-Kupplung entscheidende Amin-Funktionalität zusätzlich einen Spacer. Die Amin-Gruppe ist nicht direkt an den aromatischen Teil angebunden, sondern als amidische *N*-(2-Aminoethyl)-Gruppe realisiert. Dies kann für die spätere Verwendung dieses photolabilen Bausteins in einem supramolekularen Zusammenhang von Vorteil sein.



Schema 17: Umsetzung der Säure **18** mit *N*-Boc-ethylendiamin (**19**) in einer Peptidkupplung und anschließende Entschützung zum Amin-funktionalisierten Diazirin **21**.

Amin- bzw. Isothiocyanat-Gruppen lassen sich auch ausgehend von einem Azid darstellen. Als Startverbindung dieser Umfunktionalisierung bot sich der Alkohol **17** an. Durch direkte Iodierung der Hydroxyl-Gruppe von **17** mit Chlordiphenylphosphin, elementarem Iod und Imidazol wurde zunächst das iodierte Diazirin **22**^[109,114] in

74 %iger Ausbeute synthetisiert.^[115] Die gute Abgangsgruppe erleichterte im darauf folgenden Schritt die nucleophile Substitution mit Natriumazid zum Azid-funktionalisierten Diazirin **23**,^[116] die mit 62 % Ausbeute verlief (Schema 18).



Schema 18: Direkte Iodierung der Hydroxyl-Funktion von **17** und anschließende nucleophile Substitution mit Natriumazid in Methanol zum Azid **23**.

Die photochemischen Eigenschaften des Azids **23** bei Bestrahlung mit UV-Licht sind in Abb. 10 dargestellt. Besonders auffällig ist die Verschiebung der sehr Intensitätsstarken Aromaten-Absorption in den längerwelligen Bereich um 325 nm. Die Bestrahlungsdauer zur Aktivierung des Photophors liegt erneut unterhalb von 5 min.

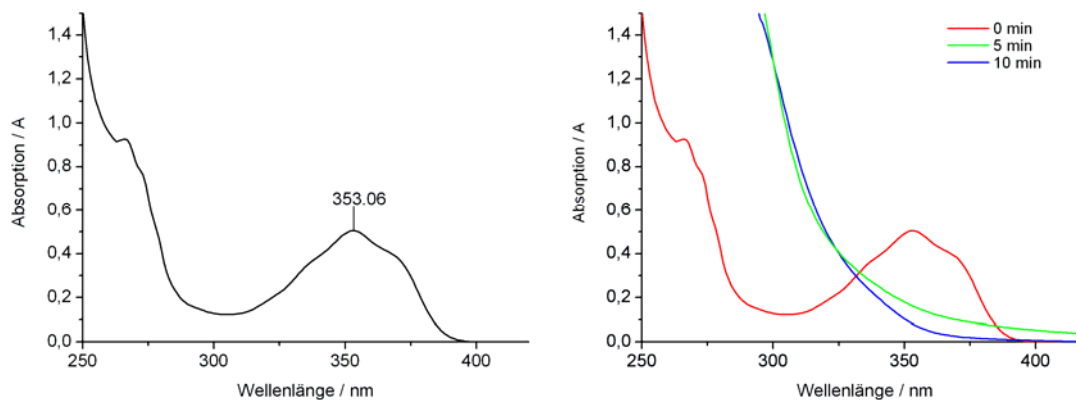
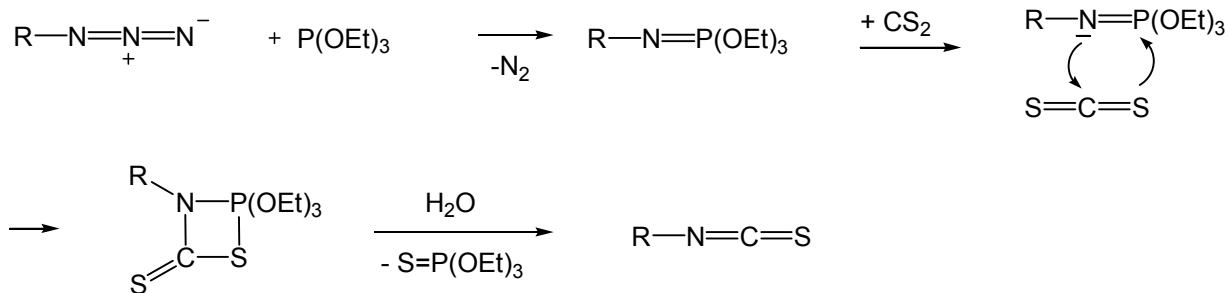


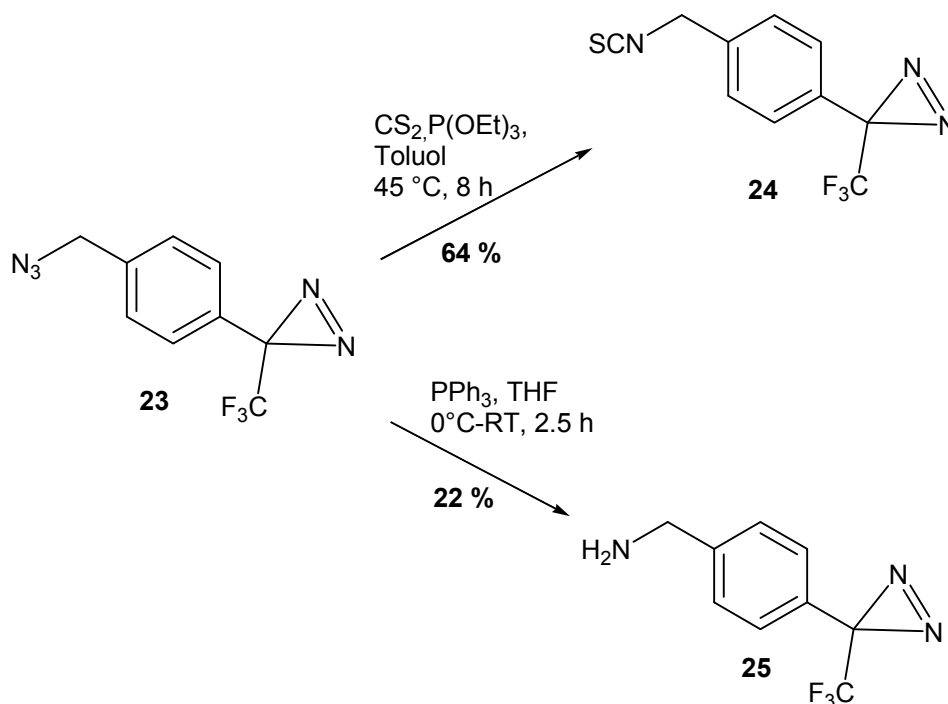
Abb. 10: UV-Vis-Spektrum des Azids **23** vermessen in Chloroform mit Absorptionsmaximum bei 353 nm (links) und UV-Vis-Spektrenverlauf bei Aktivierung mit Licht im Wellenlängenbereich > 320 nm (rechts).

Das Azid **23** konnte im Weiteren zum Isothiocyanat **24** umgewandelt werden (Schema 20). Dies gelang über eine Staudinger-analoge Reaktion mit Kohlenstoffdisulfid und Triethylphosphit in abs. Toluol und abschließender Hydrolyse (Mechanismus vgl. Schema 19).



Schema 19: Mechanismus der Staudinger-analogen Reaktion vom Azid zum Isothiocyanat .

Der einleitende Schritt dieser Reaktion ist die Addition des Triethylphosphits an das Azid unter Stickstoffabspaltung. Das in diesem Schritt entstehende Phosphinimin reagiert anschließend in einer Cycloaddition mit Kohlenstoffdisulfid. Das Cycloaddukt wird durch Hydrolyse gespalten und liefert schließlich unter Abspaltung von Triethylphosphinsulfid das Isothiocyanat.^[117]



Schema 20: Umsetzung des Azids **23** in einer Staudinger-analogen Reaktion mit Kohlenstoffdisulfid zum Isothiocyanat **24** und in einer Staudinger-Reduktion mit Triphenylphosphin zum Amin **25**.

Die zugehörige Untersuchung der UV-Charakteristika und die Photolyse des Isothiocyanats **24** sind in Abb. 11 dargestellt. Durch Einführung dieser Funktionalität ist eine direkte Thioharnstoff-Verknüpfung durch simple Reaktion mit einem

geeigneten Amin in leicht basischem Reaktionsmedium möglich. Daher findet **24** Anwendung im Aufbau photoaktivierbarer molekularer Pinzetten.

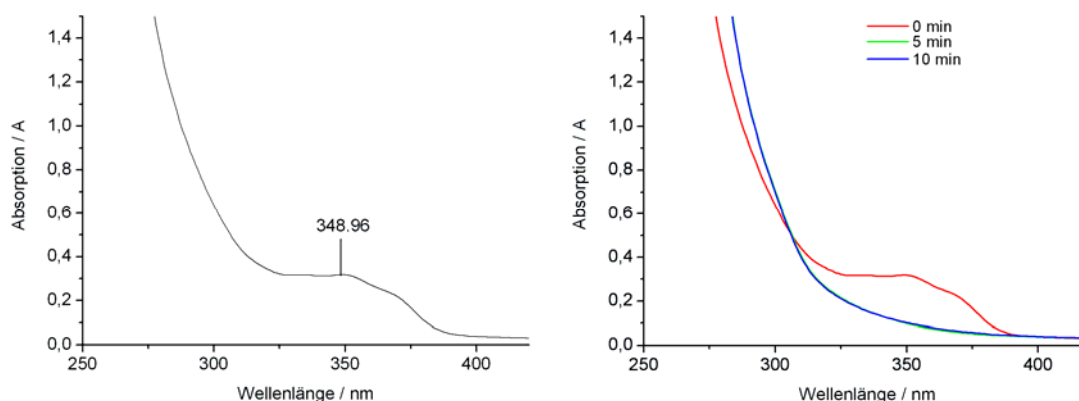
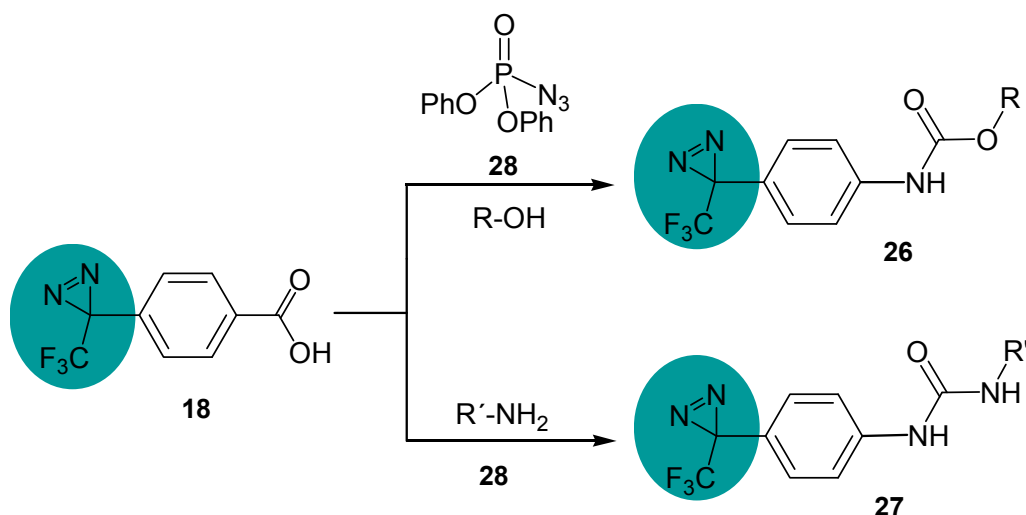


Abb. 11: UV-Charakteristika des Isothiocyanats **24** in Chloroform; UV-Vis-Spektrum mit charakteristischem Absorptionsmaximum bei 348 nm (links) und zeitaufgelöster Bestrahlungsverlauf (rechts).

Durch eine Staudinger-Reduktion mit Triphenylphosphin in abs. Tetrahydrofuran konnte das Amin **25**^[118] dargestellt werden. Die Reduktion zum Amin unter Staudinger-Bedingungen hat den Nachteil, dass das entstehende Triphenylphosphinoxid bei der Aufreinigung stört. Dieses Problem kann weitestgehend umgangen werden, wenn das Reduktionsprodukt gleich weiter umgesetzt wird. So kann das Azid **23** in einer Eintopf-Reaktion zunächst reduziert und dann mit einem beliebigen Isothiocyanat zum entsprechenden Thioharnstoff umgesetzt werden. Diese Strategie wird auch zur Realisierung der photoaktivierbaren molekularen Pinzetten angewendet (Kapitel 4.2.5).

4.1.2 Anwendung des Curtius-Abbaus für die Synthese funktionalisierter Aryldiazirine

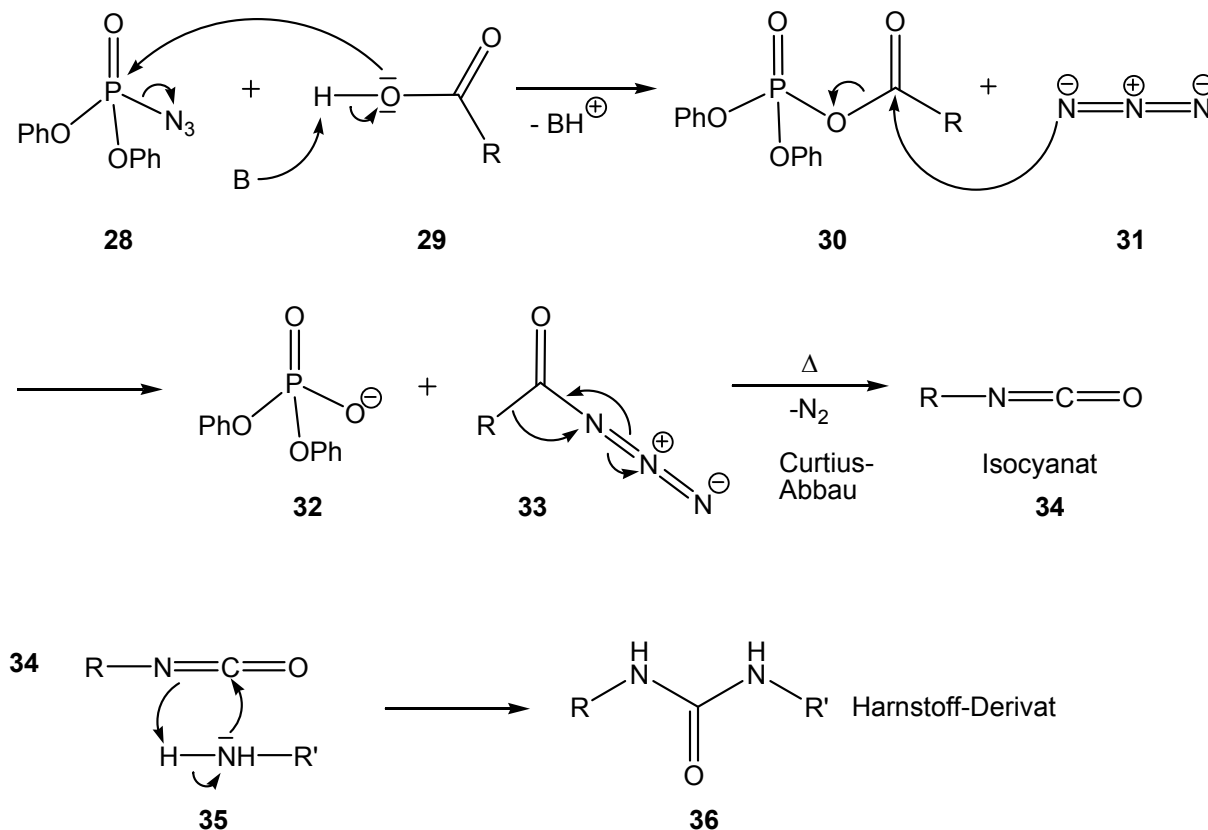
Für den vielseitigen Einsatz eines Trifluormethyldiazirins, dem so genannten Hatanaka-Diazirin, ist die Einführung verschiedener Funktionalisierungen wünschenswert. Neben der Umfunktionalisierung vom Alkohol **17** zum Iodid **22**, dem Azid **23**, dem Isothiocyanat **24** und dem Amin **25** war auch die Umsetzung der Carbonsäure **18** für die Zielsetzung dieser Arbeit interessant (vgl. Kapitel 4.1.1). So kann das Säure-funktionalisierte Diazirin **18** für die Synthese von Carbamaten und Harnstoffen genutzt werden. Die Säure-Funktion reagiert hierbei mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) (**28**) zum entsprechenden Carbonsäureazid und durchläuft anschließend thermisch induziert einen Curtius-Abbau, der nach Abspaltung von Stickstoff zum Isocyanat führt.



Schema 21: Allgemeines Schema der Umwandlung der Säure-Funktionalität von **18** durch Umsetzung mit DPPA (**28**) und Alkoholen zu Carbamat-Derivaten wie **26** und mit Aminen zu Harnstoff-Derivaten wie **27** mit farblicher Kennzeichnung der PAFG (Photoaktivierbaren funktionellen Gruppe).

Der umfangreiche Einsatz von DPPA in der organischen Chemie fand seinen Anfang mit der Verwendung als modifiziertes Azid in einer modifizierten Curtius-Reaktion durch T. Shioiri und S. Yamada *et al.* im Jahr 1972.^[119,120] Ausgehend von der Säure **18** können durch die direkte Umsetzung mit ausgewählten Alkoholen und Aminen photoaktivierbare Carbamat- (**26**) bzw. Harnstoff-Derivate (**27**) erhalten werden (Schema 21).

Vergleicht man an diesem Punkt die übliche vierstufige Syntheseroute ausgehend vom Alkohol **17** hin zu Harnstoff-Derivaten mit der soeben vorgestellten Synthesesequenz, so ergibt sich eine Ersparnis von zwei Stufen.* Der allgemeine Mechanismus der modifizierten Curtius-Reaktion ist in Schema 22 dargestellt.



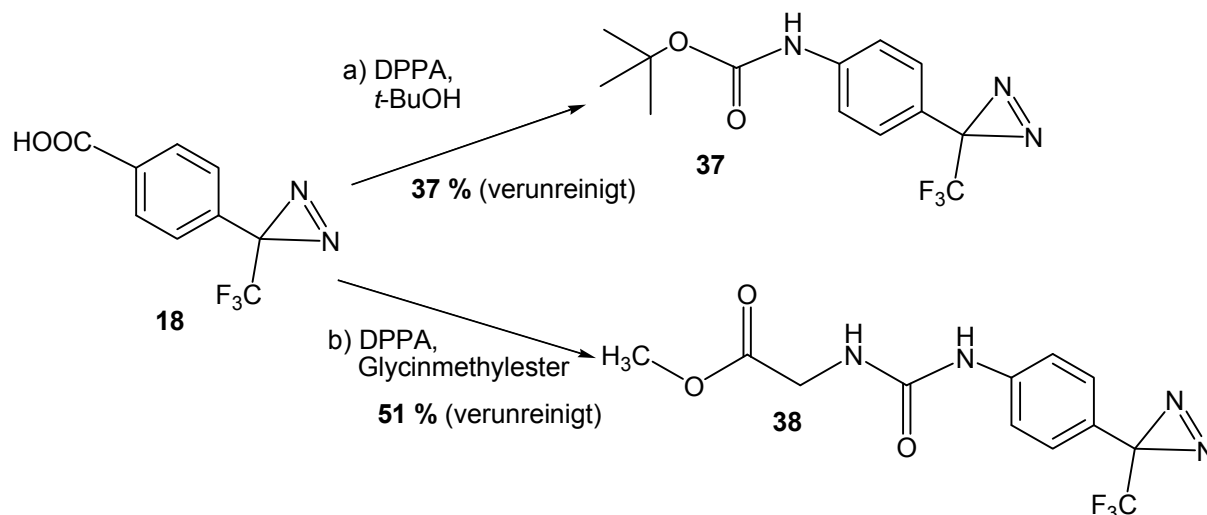
Schema 22: Mechanismus der Reaktion von Diphenylphosphorylazid (DPPA) (**28**) mit einer Carbonsäure **29** unter Zusatz einer Base (B) und anschließend thermisch induzierten Curtius-Abbau zum Isocyanat **34**. Die Reaktion mit einem Amin **35** liefert schließlich das Harnstoff-Derivat **36**

Einleitender Schritt ist die Deprotonierung der Säurefunktion durch die zugesetzte Base (B), z. B. Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Kaliumcarbonat. Der nucleophile Angriff des Carboxylat-Anions von **29** an das Phosphoratom vom DPPA (**28**) führt zur Bildung des gemischten Carbonsäure-Phosphorsäure-Anhydrids **30**. Das in Lösung befindliche Azid-Anion **31** kann nun nucleophil am Carbonyl-Kohlenstoffatom des Anhydrids **30** angreifen und unter Freisetzung des Diphenylphosphat-Anions (**32**) das Carbonsäureazid **33** generieren. Thermisch induziert erfolgt ausgehend vom Carbonsäureazid **33** die Curtius-Umlagerung und

* Diese Umfunktionalisierung wurde von Femke Beiroth innerhalb ihres Vertiefungspraktikums untersucht und lieferte erste Ergebnisse und Hinweise, auf denen aufbauend die Synthesestrategie weitestgehend optimiert werden konnte.

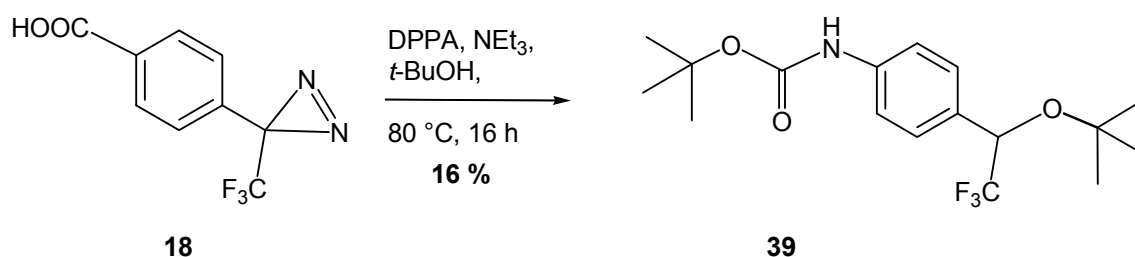
liefert unter Stickstoffverlust das Isocyanat **34**, welches in Gegenwart eines Amins **35** weiter zu einem Harnstoff-Derivat des Typs **36** reagiert. Für die Verwendung von *tert*-Butylalkohol anstelle eines Stickstoff-Nucleophils besteht so die Möglichkeit als Produkt ein Boc-geschütztes Amin zu generieren und letztlich durch einfache Entschützung das Amin-Derivat des Diazirins zu liefern. Die sonst nur mit erheblichem synthetischem Aufwand verbundene Darstellung Amin-funktionalisierter Diazirine kann so maßgeblich verkürzt werden. Die Umsetzung einer Säure zum Amin könnte alternativ auch unter Anwendung der Schmidt-Reaktion erfolgen, jedoch liegt der entscheidende Vorteile der modifizierten Curtius-Reaktion in den vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen und des „Eintopf-Charakters“ der Reaktion. Wichtig im Zusammenhang mit der Adaption dieser Reaktion auf Diazirine ist die Beachtung der Stabilitätsgrenzen dieses Photophors. Die recht milden Reaktionsbedingungen bezüglich des pH-Wertes sind mit der Stabilität des Diazirin-Dreiringes kompatibel.

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Synthesen von Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-verbrückten molekularen Pinzetten und im Zusammenhang mit dem Design komplementärer Gast-Moleküle für Komplexierungsversuche wurden die in Schema 23 dargestellten Umsetzungen als Testreaktionen gewählt. Die Verbindungen **37** und **38** sind bisher nicht in der Literatur beschrieben.



Schema 23: Übersicht über Umsetzungen von **18** in der modifizierten Curtius-Reaktion; Umsetzung der Diazirin-Säure **18** a) mit DPPA und *tert*-Butylalkohol zum Boc-geschützten Anilin **37**; b) mit DPPA und Glycinmethylester zum Harnstoff-Derivat **38** mit terminaler Ester-Funktion.

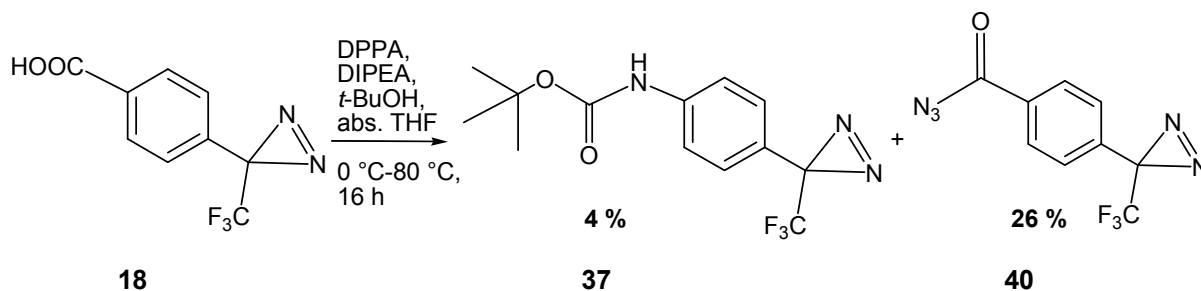
Die Reaktion der Säure **18** mit DPPA (**28**) und *tert*-Butylalkohol wurde in Anlehnung an literaturbekannte Umsetzungen in *tert*-Butylalkohol als Lösungsmittel unter Zusatz von Triethylamin als Base durchgeführt.^[121,122] Die Anwendung dieser Reaktionsbedingungen auf das Carboxyl-funktionalisierte Trifluormethylaryldiazirin **18** führte jedoch zu zahlreichen Produkten. Neben zurückerhaltenem DPPA konnten eine Vielzahl von Zersetzungsprodukten des eingesetzten Diazirins dünnschichtchromatographisch detektiert werden. Die erhaltenen Produkte konnten jedoch weder isoliert noch charakterisiert werden. Einzig das Insertionsprodukt des Diazirins in das Lösungsmittel *tert*-Butylalkohol (**39**) ließ sich isolieren und analysieren (Schema 24). Die Ausbeute dieser unerwünschten Reaktion betrug 16 %.



Schema 24: Umsetzung des Säure-funktionalisierten Diazirins **18** mit DPPA unter Zusatz von Triethylamin als Base in *tert*-Butylalkohol unter Erhalt des Boc-geschützten Anilin-Derivates **39**, das zugleich Insertionsprodukt des Diazirins in die Hydroxyl-Gruppe des Lösungsmittels war.

Die beobachtete Nebenreaktion war ein Indiz dafür, dass in protischen Lösungsmitteln wie *tert*-Butylalkohol eine thermische Aktivierung des Photophors (in diesem Fall bei 80 °C) zum Carben möglich ist und Insertionsprodukte mit dem Lösungsmittel gebildet werden. Daher wurde auf die Verwendung aprotischer Lösungsmittel ausgewichen, bei denen die Insertionsrate geringer ist. In der Literatur ist die Verwendung unterschiedlichster Lösungsmittel für die modifizierte DPPA-Curtius-Reaktion beschrieben. Neben aprotisch polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril^[123] finden auch aprotisch unpolare Lösungsmittel wie Toluol,^[124,125] Benzol^[126-128] und Tetrahydrofuran^[129] Anwendung. Hier wurden weiterführende Versuche zunächst in abs. Tetrahydrofuran als Lösungsmittel unter Zugabe von *N,N*-Diisopropylethylamin als Base und nur äquimolaren Mengen *tert*-Butylalkohol durchgeführt (Schema 25). Das *N*-Boc-geschützte Anilin-Derivat **37** des Diazirin-Photophors konnte hierbei nach aufwendiger Aufreinigung mittels Umkehrphasen-

HPLC (Kromasil 100 C18 10 μm , 250 x 4 mm, Acetonitril : Wasser, 90 : 10) in 4 %iger Ausbeute isoliert werden.



Schema 25: Umsetzung des Säure-funktionalisierten Photophors **18** mit DPPA in abs. Tetrahydrofuran unter Zugabe von *N,N*-Diisopropylethylamin als Base führte in geringfügiger Ausbeute zu **37**. Das intermediär im Reaktionsverlauf gebildete Carbonsäureazid **40** konnte hingegen in 26 %iger Ausbeute isoliert werden.

Erneut zeigte die dünnschichtchromatographische Verfolgung des Reaktionsfortschrittes eine Vielzahl an Zersetzungs- oder Nebenprodukten. Der Hauptteil dieser Verbindungen konnte nicht isoliert und charakterisiert werden. Eine Fraktion konnte jedoch isoliert werden. Das während der HPLC-Aufreinigung für diese Fraktion aufgezeichnete UV-Spektrum wies deutlich ein Absorptionsmaximum bei 338 nm auf, das dem Diazirin-Ring zugeordnet werden konnte und dem Vorliegen eines Insertionsproduktes widersprach (vgl. Abb. 12). Das isolierte, in Form eines Öls vorliegende Produkt konnte basierend auf dem IR-Spektrum und den ^{19}F -, ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Messungen als das im Reaktionsverlauf gebildete Carbonsäureazid **40** identifiziert werden.

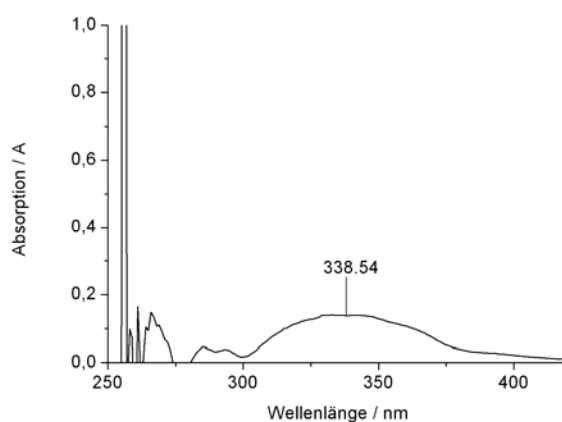
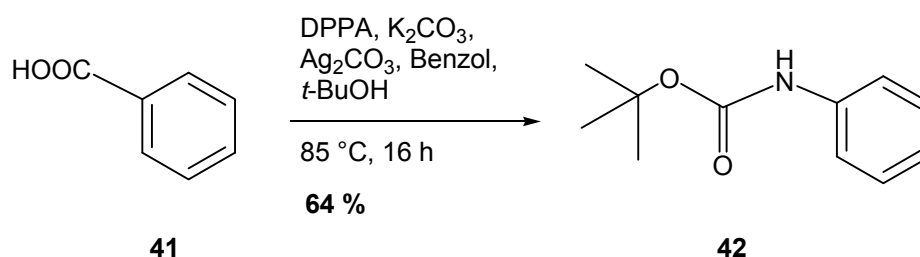


Abb. 12: UV-Vis-Spektrum des isolierten Zwischenproduktes **40**, des Diazirin-Säureazids.

Diese Beobachtung ergab, dass unter den angewendeten Reaktionsbedingungen die Stabilität des Diazirin-Dreiringes zwar bereits gegeben ist, dass jedoch die Aktivierungsbarriere der Curtius-Umlagerung nicht überwunden werden konnte. Da eine Erhöhung der Temperatur die Stabilität des Photophors gefährden würde, sollte die Aktivierungsenergie durch Zusatz geeigneter Katalysatoren herabgesetzt werden. Literaturbekannt ist der Zusatz von Kaliumcarbonat und Silbercarbonat als Katalysator bei Durchführung der Reaktion in abs. Benzol.^[130] Als Testsubstanz für die Reaktionsführung unter katalysierten Bedingungen wurde Benzoesäure (**41**) verwendet. Die Zugabe von Kaliumcarbonat steigert die Nucleophilie des verwendeten Alkohols und erhöht damit die Reaktivität. Die Umsetzung von Benzoesäure mit DPPA in abs. Benzol mit Silbercarbonat als Katalysator und Kaliumcarbonat als Base ergab das erwünschte *N*-Boc-geschützte Produkt **42**^[131] mit einer Ausbeute von 64 % (Schema 26).



Schema 26: Test der katalysierten Reaktionsbedingungen am vereinfachten System der Benzoesäure (**41**). Umsetzung in abs. Benzol mit *tert*-Butylalkohol, DPPA, Kaliumcarbonat als Base und Silbercarbonat als Katalysator zum Boc-geschützten Anilin **42**^[131].

Die Adaption dieser Reaktionsbedingungen auf das Carboxyl-funktionalisierte Trifluormethylaryldiazirin **18** war sehr vielversprechend. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie sowie mittels analytischer HPLC (Kromasil 100 C18 10 µm, 250 x 4 mm, Acetonitril : Wasser, 90 : 10) verfolgt. Die Reaktionen wurden jeweils unter Wasserausschluss durchgeführt, da das DPPA feuchtigkeitsempfindlich ist. Als Lösungsmittel wurde abs. Benzol verwendet, da dieses sich bereits in während der Testreaktion bewährt hatte. Vom kommerziell erhältlichen DPPA wurde vor der Verwendung das HPLC-Chromatogramm an der analytischen HPLC (Kromasil 100 C18 10 µm, 250 x 4 mm, Acetonitril : Wasser, 90 : 10) betrachtet (vgl. Abb. 13). Das DPPA weist nur eine vernachlässigbar geringe Absorption bei

354 nm auf. Dies erlaubt die Unterscheidung von Diazirinen und anderen aromatischen Verbindungen im Reaktionsverlauf.

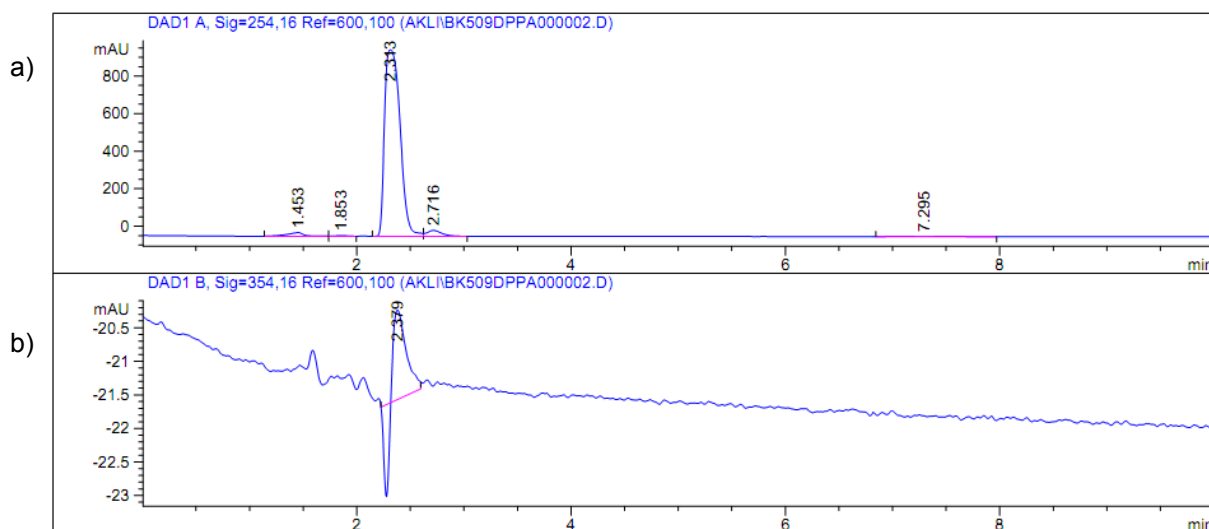


Abb. 13: HPLC-Chromatogramm (Kromasil 100 C18 10 μm , 250 x 4 mm, Acetonitril : Wasser, 90 : 10) des käuflichen DPPA vor Reaktionsbeginn; Detektion bei a) 254 nm und b) 354 nm.

Das HPLC-Chromatogramm der verwendeten Säure **18** ist in Abb. 14 gezeigt. Die Detektion erfolgte ebenfalls bei einer Wellenlänge von 254 nm bzw. von 354 nm.

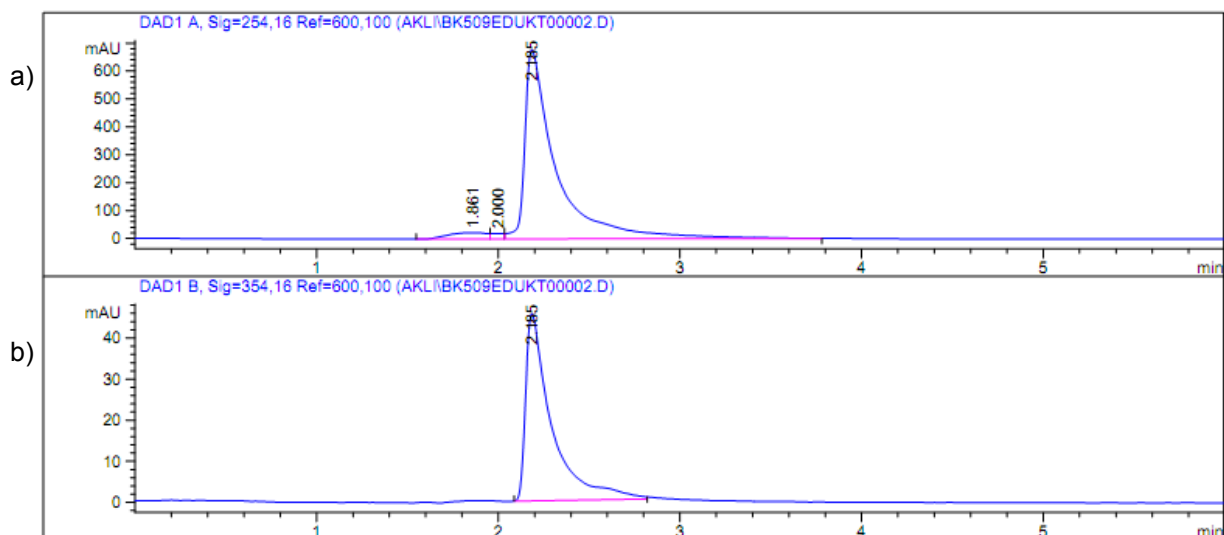


Abb. 14: HPLC-Chromatogramm (Kromasil 100 C18 10 μm , 250 x 4 mm, Acetonitril : Wasser, 90 : 10) der verwendeten Säure **18** vor Reaktionsbeginn; Detektion bei a) 254 nm und b) 354 nm.

Zu einer Lösung des Säure-Diazirins **18** in abs. Benzol wurde ein zweifacher Überschuss an DPPA und Triethylamin gegeben und der Ansatz zunächst bei Raumtemperatur gerührt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte die allmähliche

Bildung des intermediären Carbonsäureazids **40**, jedoch konnte auch bei anschließendem Erwärmen der Reaktionsmischung auf 50 °C kein quantitativer Umsatz der Säure **18** zu **40** beobachtet werden. Durch Zugabe von zwei Äquivalenten Kaliumcarbonat und einem Äquivalent Silbercarbonat und Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 80 °C wurde die Umsetzung zum Carbonsäureazid sowie der thermisch eingeleitete Curtius-Abbau katalysiert und es ergaben sich laut Dünnschichtchromatogramm und HPLC-Analyse Hinweise auf die Bildung des intermediären Isocyanats. Durch Zugabe des Nucleophils *tert*-Butylalkohol wurde schließlich die Reaktion zum Carbamat eingeleitet. Diese schrittweise Durchführung beinhaltet nach jedem Schritt die Abnahme eines Teils des Reaktionsgemisches und ggf. eine Miniaturaufarbeitung, um die HPLC-Analytik zu erleichtern. Es konnte hierdurch die Umsetzung zum *N*-Boc-geschützten Anilin **37** verfolgt und somit die Effizienz der katalysierten Reaktionsbedingungen aufgezeigt werden. Das HPLC-Chromatogramm der Reaktionsmischung nach beendeter Reaktionszeit ist in Abb. 15 dargestellt. Neben überschüssigem DPPA ist auch das Auftreten einer Vielzahl an Reaktionsprodukten zu erkennen, die eine Absorption im für Diazirine typischen Wellenlängenbereich aufweisen.

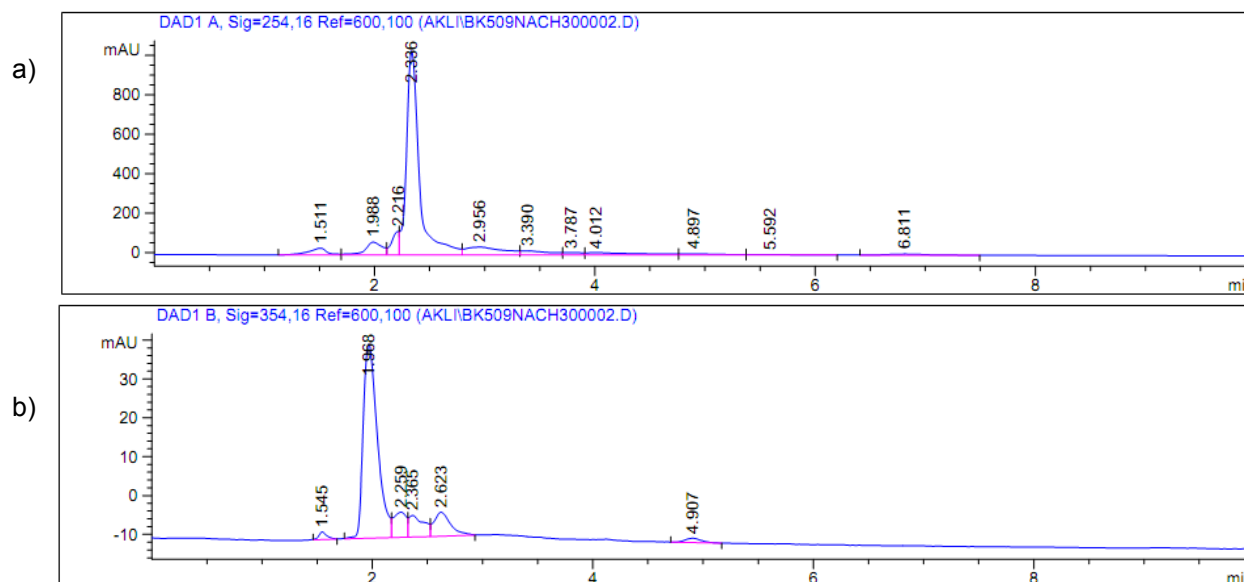
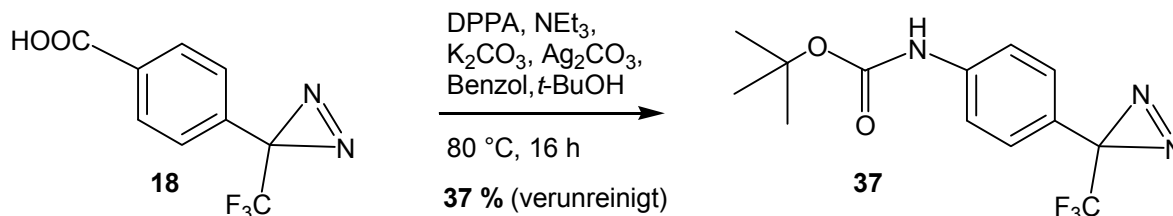


Abb. 15: HPLC-Chromatogramm (Kromasil 100 C18 10 µm, 250 x 4 mm, Acetonitril : Wasser, 90 : 10) der Reaktionslösung nach beendeter Reaktionszeit; Detektion bei a) 254 nm und b) 354 nm.

Die DPPA-basierte Umsetzung des Säure-funktionalisierten Diazirins **18** wurde abschließend in abs. Benzol unter Zugabe von jeweils zwei Äquivalenten an DPPA,

Triethylamin, *tert*-Butylalkohol und Kaliumcarbonat sowie einem Äquivalent Silbercarbonat bei 80 °C mit einer Reaktionsdauer von 16 h durchgeführt (Schema 27). Die Zielverbindung **37** konnte jedoch nicht in hoher Reinheit erhalten werden, die Identität der Verbindung konnte aber laut NMR-Analyse bewiesen werden.



Schema 27: Katalysierte Reaktion der Säure **18** mit DPPA und *tert*-Butylalkohol zum Boc-Anilin-Derivat **37**.

Erfahrungsgemäß liegt das Absorptionsmaximum verschiedener Diazirine im Bereich von 340 - 360 nm. Betrachtet man das UV-Spektrum des beim Curtius-Abbau generierten Carbamates **37**, so fällt auf, dass dieses im Vergleich hierzu zu kürzeren Wellenlängen verschoben ist. Das entsprechende Maximum von **37** wird bei einer Wellenlänge von 317 nm detektiert (vgl. Abb. 16). Die Trifluormethyl-Gruppe am Diazirin-Ring kann aber eindeutig anhand der ^{19}F -Verschiebung im ^{19}F -NMR-Spektrum identifiziert werden (vgl. Abb. 17). Trotz mehrmaliger Wiederholung der Synthesesequenz gelang es jedoch nicht, die gewünschte Anilin-Spezies **37** reproduzierbar, in guten Ausbeuten und frei von Zersetzungsprodukten zu erhalten. Oft wurde neben dem Signal der Trifluormethyl-Gruppe am intakten Diazirin-Ring bei - 65 ppm im ^{19}F -NMR zusätzlich ein Signal bei - 75 ppm detektiert, das für eine Trifluormethylgruppe eines Insertionsproduktes sprach (Abb. 17).

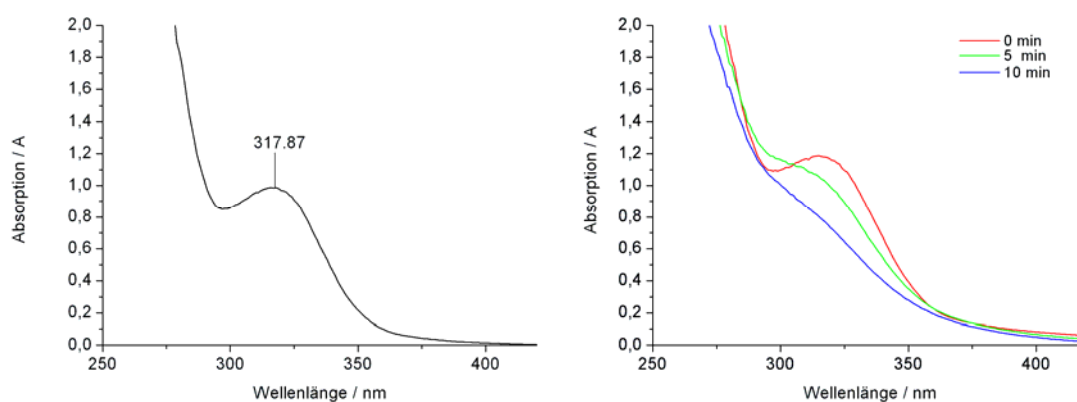


Abb. 16: UV-Vis-Spektrum des Carbamats **37** vermessen in Chloroform mit Absorptionsmaximum bei 317 nm (links) und UV-Vis-Spektrenverlauf bei Aktivierung mit Licht im Wellenlängenbereich > 320 nm (rechts).

Das UV-Vis-Spektrum von **37** ändert sich bei Bestrahlung maßgeblich. Anders als die bisher beobachteten Charakteristika der Photolyse anderer Diazirine, wird im Fall der Carbamat-Umsetzung eine höhere Bestrahlungsdauer bis zur Auslöschung der Diazirin-Bande benötigt. Erst nach 10 min ist die Schulter bei 320 nm verschwunden.

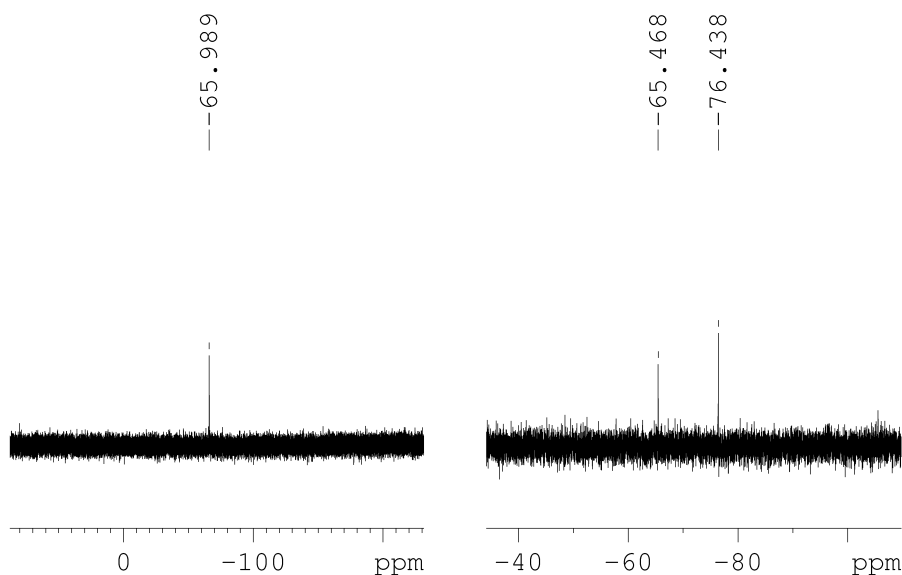
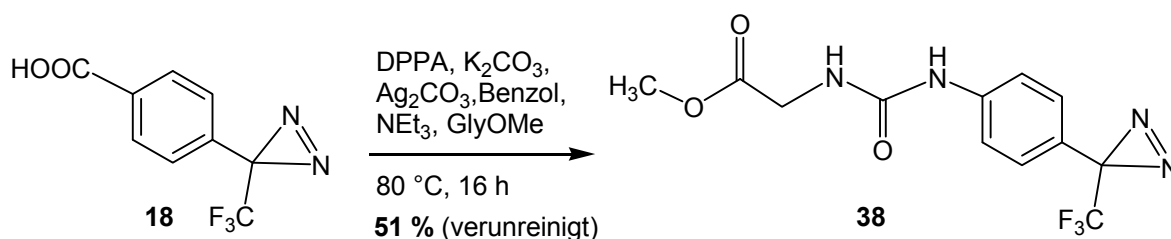


Abb. 17: ^{19}F -NMR-Spektren der Kaliumcarbonat katalysierten DPPA-Reaktion der Säure **18** zum Anilin-Derivat **37**; ^{19}F -NMR-Spektrum der Diazirin-Spezies **37** (links) und mit Zersetzungsspuren (rechts).

Schließlich wurde mit der Umsetzung der Säure **18** mit Glycinmethylester zu dem Harnstoff-Derivat **38** unter Ag_2CO_3 -Katalyse die Umsetzung mit einem Stickstoff-Nucleophil getestet (Schema 28).



Schema 28: Umsetzung der Säure **18** mit DPPA und Glycinmethylester unter Katalyse von Silbercarbonat zum Harnstoff-Derivat **38**.

Auch in diesem Fall konnte eine Umsetzung über die Stufe des Carbonsäureazids **40** hinaus detektiert werden. Während des Reaktionsverlaufs ergab sich ein neuer, vom

DPPA deutlich getrennter Spot auf dem Dünnschichtchromatogramm. Anders als bei Umsetzung von **18** zum Carbamat **37** war so die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie erleichtert. Die Verbindung **38** konnte erneut nicht in hoher Reinheit erhalten werden. Das Problem war erneut, dass oft Verunreinigungen durch Zersetzungsprodukte des Diazirins auftraten, die durch die unternommenen Reinigungsschritte nicht abgetrennt werden konnten. Das Verhältnis der auftretenden Zersetzungsprodukte zum intakten Diazirin lässt sich anhand des ^{19}F -NMR-Spektrums auf etwa 1 : 3 bestimmen (vgl. Abb. 18, rechts).

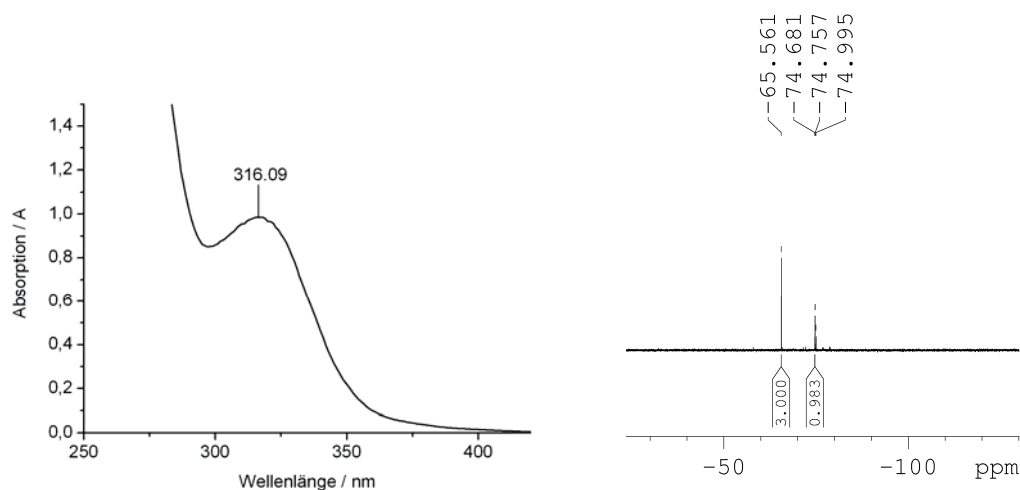


Abb. 18: UV-Vis-Spektrum des Harnstoff-Derivats **38** aufgenommen in Chloroform mit einem Absorptionsmaximum bei 316 nm (links) und ^{19}F -NMR-Spektrum mit Signalen der Diazirin-Zersetzungsprodukte bei -74 ppm neben dem Signal für die Trifluormethylgruppe in Nachbarschaft zum Diazirin-Ring bei -65 ppm (rechts).

Das UV-Vis-Spektrum von **38** weist ebenso wie beim Carbamat **37** ein Absorptionsmaximum bei 316 nm auf, welches im Vergleich zu anderen Diazirin-Spezies zu kürzeren Wellenlängen verschoben ist (vgl. Abb. 18, links). Betrachtet man die zeitaufgelöste Photolyse von **38** bei Bestrahlung mit Wellenlängen oberhalb 320 nm, so ergibt sich das in Abb. 19 dargestellte Bild. Erneut wird eine ungewöhnliche zeitliche Verzögerung der Auslöschung der Diazirin-Absorption beobachtet.

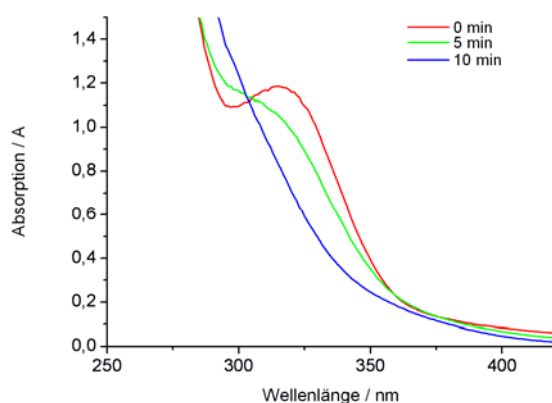


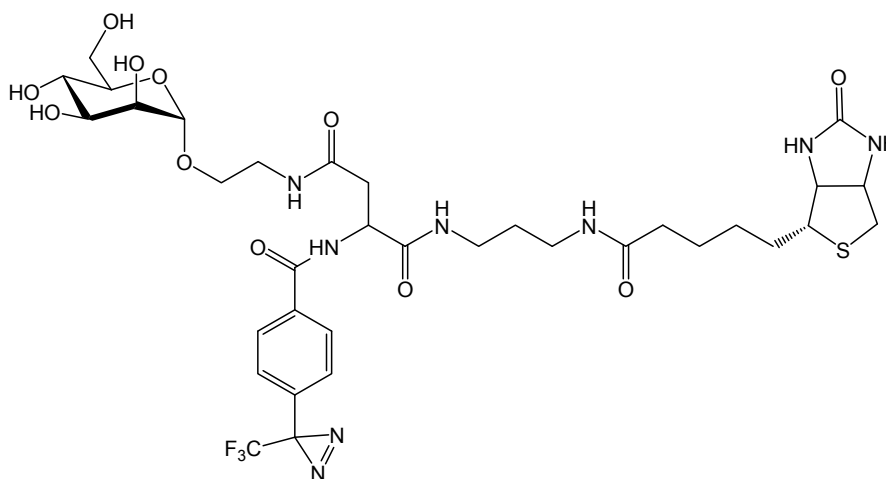
Abb. 19: Zeitaufgelöster UV-Vis-Spektrenverlauf von **38** bei Aktivierung mit Licht im Wellenlängenbereich > 320 nm (Messung in Chloroform).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Nutzung der modifizierten Curtius-Reaktion auf die Umfunktionalisierung von photolabilen Diazirinen nur begrenzt anwendbar ist. Leider ergaben sich auch unter katalysierten Reaktionsbedingungen im isolierten Produkt Zersetzungsphänomene, die mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie detektiert werden konnten. Im Vergleich der beiden für die Reaktion getesteten Nucleophile, *tert*-Butylalkohol und Glycinmethylester, für eine Umsetzung zu einem Carbamat- oder einem Harnstoff-Derivat konnte beim Einsatz von Stickstoff-Nucleophilen ein erhöhter Umsatz festgestellt werden. Die vielen Probleme der Reinigung mindern den synthetischen Nutzen dieser Reaktion leider enorm. So konnte sie auch im Rahmen dieser Dissertation nicht zur Darstellung von photolabilen Harnstoff-Derivaten genutzt werden.

4.1.3 Synthese eines neuartigen, nicht aromatischen Perfluor-Alkyldiazirin-Bausteins

Diazirin-Photolabel finden zahlreiche Anwendungen in der biologischen Chemie. Oftmals wird das Trifluormethylaryldiazirin, das von Hatanaka^[132] eingeführt wurde und dessen Synthese bereits in Kapitel 4.1.1 beschrieben wurde, verwendet. Der große Vorteil dieser Verbindungsklasse ist die Substitution jeglicher α -Wasserstoffatome durch Fluoratome bzw. durch Anbindung an ein aromatisches System. Nach Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge und Aktivierung der photolabilen Gruppe zum Carben wird so die recht schnell verlaufende

Nebenreaktion der α -Wasserstoffatom-Migration verhindert (vgl. Schema 7). Die Trifluormethylaryldiazirine finden beispielsweise als Photophor in der Untersuchung der α -D-Mannose-spezifischen Adhäsion von *E.coli*-Bakterien an Zelloberflächen Anwendung. So synthetisierte M. Märten^[58] den bifunktionellen mannosidischen Liganden **43**, der neben der photoaktivierbaren Diazirin-Gruppe zusätzlich eine Biotin-Einheit trägt (Schema 29).



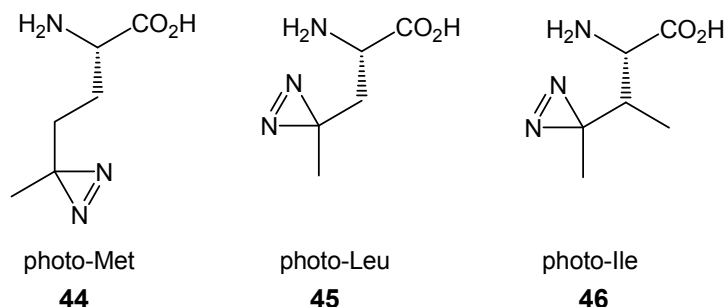
43

Schema 29: Bifunktioneller, photoaktivierbarer mannosidischer Ligand **43** zur Untersuchung der Kohlenhydrat-erkennenden Domäne (CRD) des bakteriellen Lektins FimH.^[58]

Die Bifunktionalität von **43** erlaubt zusätzlich zur Photoaffinitätsmarkierung eines Rezeptor-Proteins die Trennung und Aufreinigung markierter Proteinfragmente über die Indikatorgruppe Biotin. Neben der Bindung an das bakterielle Lektin FimH könnte nach Aktivierung des Photophors und Quervernetzung mit dem Lektin nach enzymatischer Hydrolyse das markierte Insertions-Fragment mittels der Streptavidin-Biotin-Affinitätschromatographie isoliert und analysiert werden.

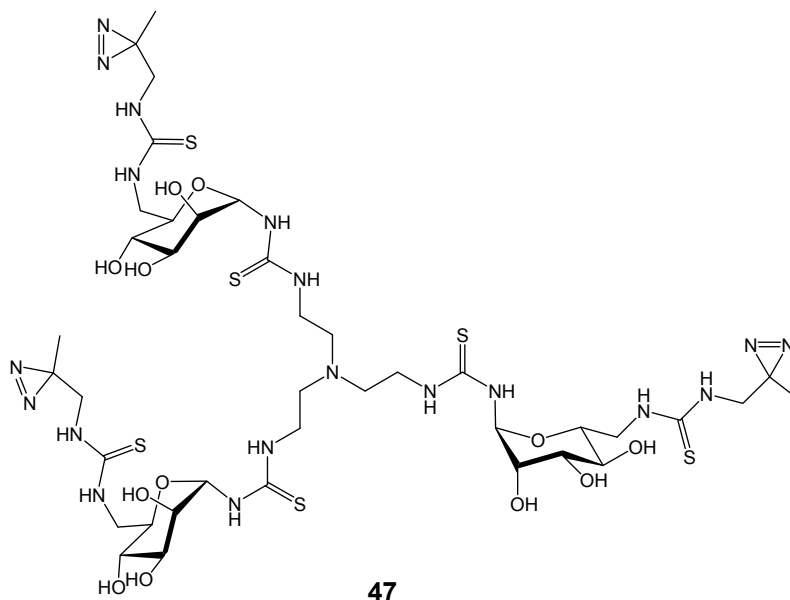
Die Einbindung eines aromatischen Photophors ist für biologische Untersuchungen allerdings nicht immer sinnvoll. So kann es beispielsweise durch einen aromatischen Ring zu zusätzlichen Interaktionen mit dem Rezeptor kommen, die dem erwarteten Bindungsgeschehen entgegenwirken oder es verfälschen können. In solch einem Fall ist die Verwendung eines aliphatischen Photophors zu bevorzugen. Neben den fluorierten Aryl-Diazirinen finden daher auch nicht fluoridierte aliphatische Diazirine ein großes Anwendungspotenzial in der organischen Chemie. Beispielsweise wurden von Suchanek *et al.*^[133] photoaktivierbare Aminosäuren in Anlehnung an natürliche Aminosäuren (Met, Leu, Ile) synthetisiert (Schema 30). Die entsprechenden photo-

Aminosäuren **44**, **45** und **46** konnten ohne Probleme in Peptide und Proteine eingebunden werden. Nach Photoaktivierung können so quervernetzte Proteinsegmente erhalten werden, die zur Aufklärung von Protein-Protein-Wechselwirkungen dienen können.^[134,135]



Schema 30: Photoaktivierbare Aminosäuren in Anlehnung an die natürlichen Vorbilder Methionin, Leucin und Isoleucin.^[133]

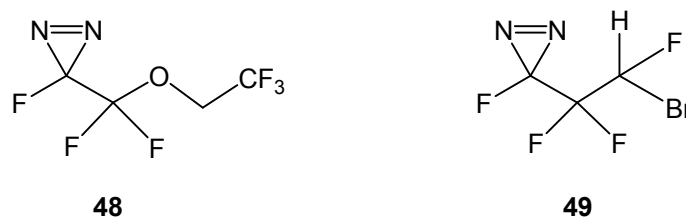
Im Zusammenhang mit der Untersuchung von Kohlenhydrat-Lektin-Wechselwirkungen ist das Prinzip der Photoaffinitätsmarkierung mit aliphatischen Diazirin-Photophoren ebenfalls vertreten. Im speziellen Fall der Kohlenhydrat-spezifischen Adhäsion von Bakterien wie *E.coli* an die Glycocalyx beschrieben Lindhorst *et al.*^[136] die Synthese von photolablen di- und trivalenten Cluster-Mannosiden wie **47** (Schema 31).



Schema 31: Photolabiles, trivalentes Cluster-Mannosid **47** zur Untersuchung der Kohlenhydrat-Lektin-Interaktion.^[136]

Ein großer Nachteil bei Verwendung von Photophoren, die in α -Position zum Diazirin Wasserstoffatome tragen, ist jedoch die geringe Ausbeute an quervernetzten

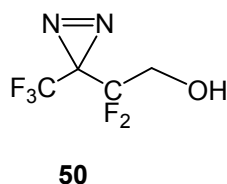
Produkten. Dieser Umstand führte zur Etablierung von perfluorierten aliphatischen Diazirinen. Auch hierfür lassen sich in der Literatur zahlreiche Beispiele finden, in denen Fluor-substituierte Diazirine zum Einsatz kommen (vgl. Schema 32).^[137-139]



Schema 32: Literaturbeispiele perfluorierter aliphatischer Diazirine zur Photoaffinitätsmarkierung; F-Diazifluran (**48**)^[138] und (1-Fluor-1-chlor-2,2,2-trifluoroethan)-diazirin (**49**).^[139]

Häufig sind diese Strukturen jedoch monofunktionell oder können synthetisch nicht an andere Systeme geknüpft werden.

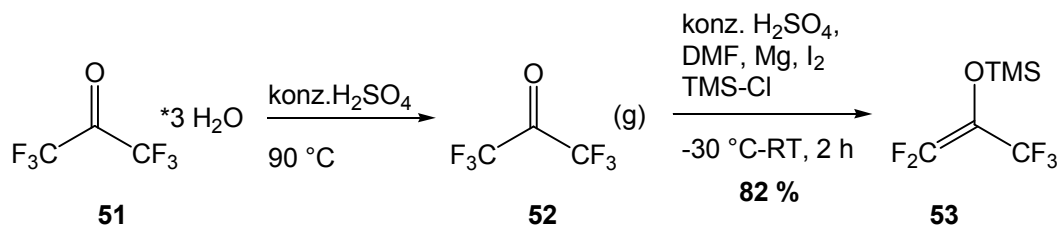
Die C-F-Bindungslänge und der van-der-Waals-Radius liegen nahe dem der OH-Bindung. Dieser Umstand bietet die Möglichkeit vergleichsweise kleine Verbindungen zu generieren, die als neutraler Teil eines optimierten Liganden die Bindung zum Rezeptor unbeeinflusst lassen, aber gleichzeitig eine photo-induzierte Quervernetzung mit dem Rezeptor erlauben. Die Synthese eines nicht aromatischen, perfluorierten Diazirin-Bausteins, der über Glycosylierungsreaktionen oder verwandte Kupplungsreaktionen an solche Liganden-Strukturen gebunden werden kann, würde diesbezüglich neue Möglichkeiten eröffnen. Im Rahmen dieser Dissertation wurde daher das perfluorierte, Hydroxyl-funktionalisierte Alkyl-Diazirin **50** entworfen (Schema 33).



Schema 33: Struktur des entworfenen, perfluorierten, Hydroxyl-funktionalisierten Diazirins **50**.

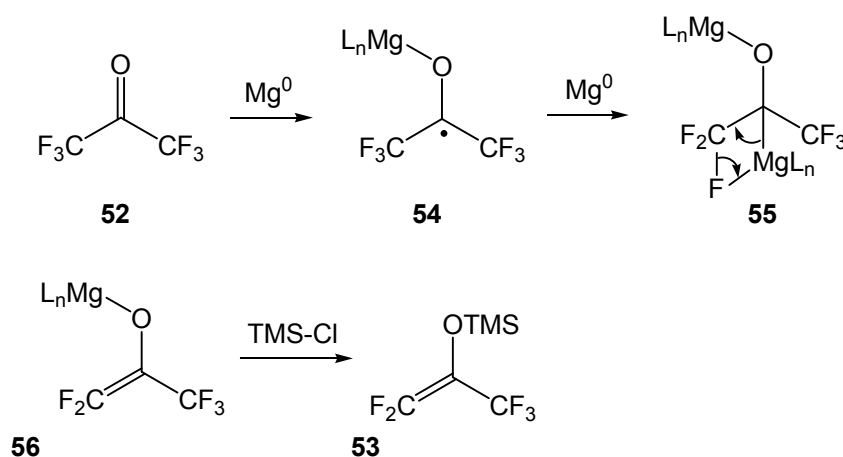
Als Startverbindung der Synthese bot sich Hexafluoraceton-Trihydrat (**51**) an (Schema 34). Aus dem Trihydrat **51** kann durch Eintropfen in heiße, konz. Schwefelsäure das gasförmige Hexafluoraceton (**52**) freigesetzt werden. Durch eine Magnesium-vermittelte selektive Defluorierung dieses Trifluormethylketons **52** unter Wasserausschluss in Anwesenheit von Trimethylsilylchlorid in Dimethylformamid

lässt sich nach C-F-Bindungsbruch der entsprechende Pentafluorsilylenolether **53** erhalten.^[140,141]



Schema 34: Trocknung von Hexafluoraceton-Trihydrat (**51**) über konz. Schwefelsäure und Magnesium-vermittelte Defluorierung des gasförmigen Hexafluoracetons (**52**) in Anwesenheit von Trimethylsilylchlorid zum 1,1,3,3,3-Pentafluor-2-trimethylsilyloxypropen (**53**).

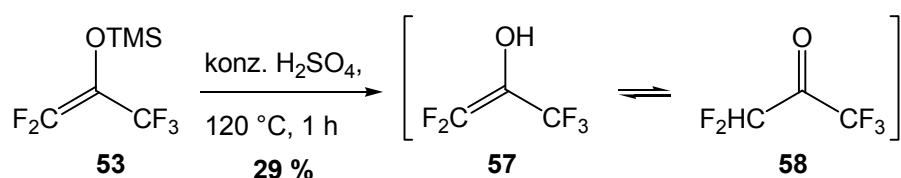
Der einleitende Schritt der Defluorierungsreaktion ist eine Einelektronenübertragung des Magnesiums auf die Carbonylverbindung **52** (Schema 35). Dieses führt zur Bildung des Ketyl-Intermediats **54** mit koordinativer Bindung des Sauerstoff-Anions an das Magnesium. Durch weitere Reaktion mit elementarem Magnesium wird das Radikal **54** zum Anion **55** reduziert. Diese β -fluorierte Organomagnesiumverbindung **55** führt über eine β -Eliminierung zum C-F-Bindungsbruch und zur Bildung des Magnesium-Enolats **56**. Dieser Reaktionsweg bietet die Möglichkeit die hohe Bindungsenergie der C-F-Bindung von etwa 552 kJ mol^{-1} zu überwinden.



Schema 35: Mechanismus der Defluorierung von Hexafluoraceton (**52**) durch Reaktion mit elementarem Magnesium und Abfangen des entstehenden Enolats **56** durch Schützung mit Trimethylsilylchlorid zum Silylenolether **53**.

Durch die *in situ*-Umsetzung des so zugänglichen Magnesiumenolates **56** mit Trimethylsilylchlorid wird schließlich der Pentafluorsilylenolether **53** erhalten. Die

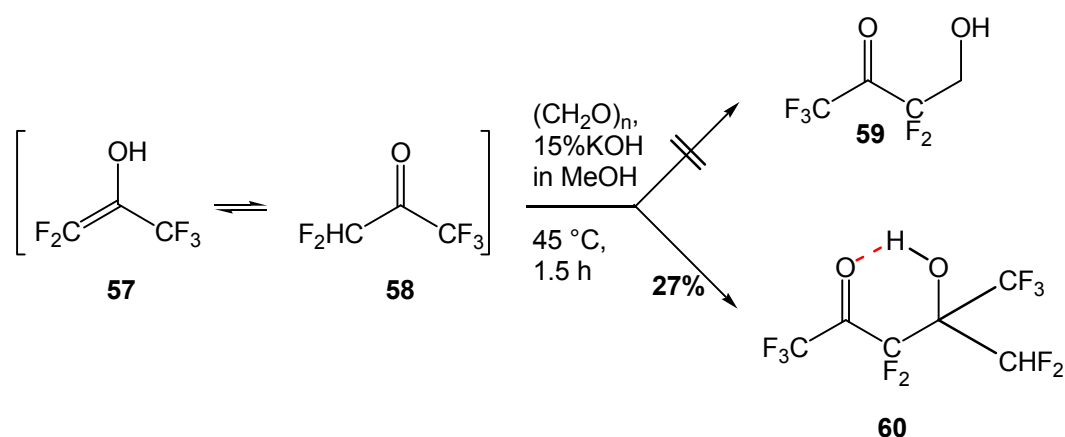
Schwierigkeit der Reaktion liegt in der Handhabung der gasförmigen Ausgangsverbindung. Das Hexafluoraceton-Trihydrat **51** muss getrocknet als gasförmiges Hexafluoraceton **52** in die Reaktionslösung eingeleitet werden. Hierbei ist die Einleitungsgeschwindigkeit entscheidend. Ist sie zu hoch, kann keine ausreichende Menge des Gases in Lösung gehen und dieses entgeht der Reaktion an der Magnesiumoberfläche. Die Oberfläche des Magnesiums wurde durch Zugabe von Iod für die Reaktion aktiviert. Der entstehende Silylenolether wird nach beendeter Reaktionszeit zusammen mit leicht flüchtigen Bestandteilen der Mischung bei 80 °C in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert. Hierbei wird aufgrund ähnlicher Siedetemperaturen ein Gemisch aus überschüssigem Trimethylsilylchlorid und Silylenolether **53** erhalten. Dieses Gemisch wurde mit Diethylether verdünnt und vorsichtig mit Eiswasser versetzt, wobei unter Wärmeentwicklung und Bildung von Chlorwasserstoff das Trimethylsilylchlorid zersetzt wurde. Hierbei musste darauf geachtet werden, dass die Temperaturentwicklung nicht zur Verflüchtigung des Produktes führte. Nach wässr. Aufarbeitung wurde der Pentafluorsilylenolether **53** durch fraktionierende Destillation gereinigt und als farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 82 °C und einer Ausbeute von 82 % erhalten. Der Silylenolether **53** wurde im Weiteren durch Eintropfen in 80 °C heiße konz. Schwefelsäure unter simultaner Destillation des Produkts in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage entschützt (Schema 36).^[142] Dieses Vorgehen begründet sich auf der Bildung der sehr leicht flüchtigen Tautomere **57** und **58**.^[141] Der Siedepunkt dieses Tautomerengemisches liegt bei 52 °C. Daher ist die Verwendung von Lösungsmitteln unpraktikabel und auch eine wässr. Aufarbeitung nicht möglich, da sie zu erheblichen Verlusten des Produkts führen würde.



Schema 36: Entschützung des Silylenolethers **53** mit konz. Schwefelsäure unter Erhalt der Tautomere **57** und **58**.

Durch die Verwendung von konz. Schwefelsäure wird dieser Schritt lösungsmittelfrei und unter inerten Bedingungen durchgeführt. Das pentafluorierte

Tautomerengemisch **57** / **58** konnte auf die beschriebene Art ausgehend von Hexafluoraceton-Trihydrat (**51**) erhalten werden. Das Tautomerengemisch enthielt laut NMR-spektroskopischer Analyse Spuren von Trimethylsilylfluorid (TMSF) und Hexafluorisopropanol als Verunreinigungen, die jedoch bei den weiteren Umsetzungen nicht störten. Das so zugängliche Pentafluoraceton **58** weist die geforderte Perfluorierung auf und bietet zusätzliche Angriffspunkte für weiterführende Reaktionen an. Es kann als CH-acide Komponente durch Einwirkung einer Base deprotoniert werden und anschließend durch nucleophilen Angriff an eine weitere Carbonylverbindung zur C-C-Bindungsbildung führen.^[141] Da die räumliche Ausdehnung des angestrebten Diazirins möglichst gering sein sollte, wurde für diese Reaktion als Reaktionspartner Formaldehyd gewählt. Das Tautomerengemisch wurde hierzu in einer 15 proz. methanolischen Kaliumhydroxid-Lösung gelöst und mit Paraformaldehyd versetzt (Schema 37).



Schema 37: Umsetzung von **57** und **58** in einer Aldolreaktion in alkalischer Lösung mit Paraformaldehyd führte nicht zum Hetero-Aldol-Produkt **59**, sondern über die Selbstkondensation zweier Moleküle von **58** zu 4-Hydroxy-4-difluormethyloctafluor-2-pentanon (**60**) mit farbig gekennzeichneten intramolekularen Wasserstoff-Brücken-Bindung.

Durch Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 45 °C sollte der Paraformaldehyd in Formaldehyd gespalten werden und die Aldolreaktion ausgehend vom Pentafluoraceton **58** nach Deprotonierung erfolgen. Das Tautomerengleichgewicht wird während des Reaktionsfortschrittes auf die Seite des Ketons **58** verschoben, so dass letztlich das erwartete Aldol-Addukt **59** erhalten werden sollte. Im Verlauf der Reaktion konnte eine Umsetzung beobachtet werden und bei der destillativen Aufreinigung unter Normaldruck ein Produkt mit einem Siedepunkt von 103 °C isoliert werden. Im Hinblick auf die Fähigkeit der Wasserstoff-Brücken-Bindungs-Bildung ist das Aldol-Produkt Wasser sehr ähnlich. Das IR-Spektrum der erhaltenen Verbindung

wies die für ein erwartetes Aldol-Produkt charakteristischen Schwingungs-Banden bei 3446 cm^{-1} für die Hydroxyl-Gruppe auf, sowie bei 1636 cm^{-1} den Hinweis auf die Carbonyl-Funktion. Des Weiteren konnten Schwingungs-Banden bei 1196 cm^{-1} gemessen werden, die die Existenz von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen anzeigen. Vergleicht man die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der erhaltenen Flüssigkeit aus der Aldol-Reaktion mit dem Edukt, also dem Tautomerengemisch aus **57** und **58**, fällt auf, dass die Lage des Protonensignals sich nicht explizit geändert hat (vgl. Abb. 20). Hätte sich, wie erwartet, das Hetero-Aldol-Produkt **59** gebildet, müsste für die neu generierte CH_2 -Gruppe in Nachbarschaft zur Hydroxyl-Funktion ein Protonen-Signal bei ca. 4 ppm auftauchen.

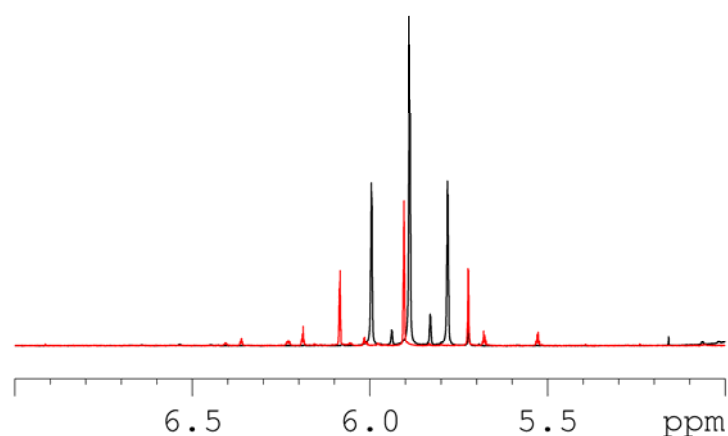
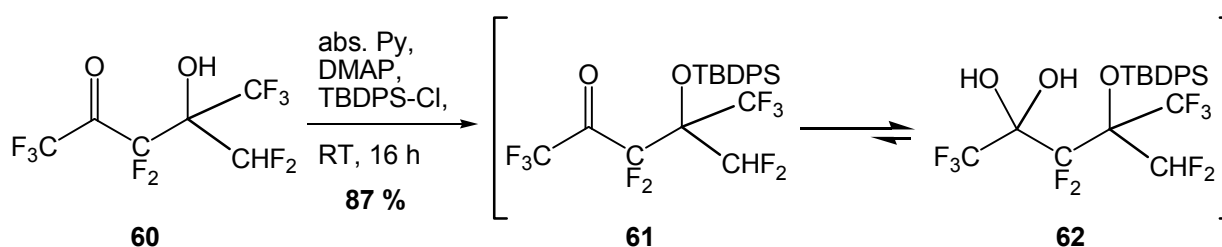


Abb. 20: Übereinandergelegte Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren vom Tautomerengemisch (rot) und des erhaltenen Produkts der Aldolreaktion (schwarz).

Die Abwesenheit dieses Signals, sowie das Aufspaltungsmuster des beobachteten Protonensignals weist auf die Anwesenheit einer CHF_2 -Gruppierung im erhaltenen Produkt hin. Neben der Reaktion von **58** mit Formaldehyd kann es unter den gewählten Reaktionsbedingungen auch zur literaturbekannten Selbstkondensation von **58** kommen, die zum dimeren Aldol-Produkt **60** führt.^[141,143] Da der Formaldehyd erst thermisch aus Paraformaldehyd freigesetzt werden musste, wurde wohl die Selbstkondensation begünstigt. Durch Betrachtung des HMBC-Spektrums der erhaltenen Flüssigkeit konnte diese Vermutung bestätigen und auch die im $^{19}\text{F-NMR}$ detektierten komplizierten Kopplungsmuster der Fluoratome waren so zu erklären. Ebenso stimmt der beobachtete Siedepunkt von $103\text{ }^\circ\text{C}$ mit dem für die Verbindung **60** publizierten von $105 - 106\text{ }^\circ\text{C}$ ^[144] gut überein. Aber auch mit der Bildung von 4-Hydroxy-4-difluormethyloctafluor-2-pentanon (**60**) steht eine Verbindung zur

Verfügung, die neben einer Carbonyl-Funktion, die in α -Stellung zur Carbonyl-Gruppe keinerlei Wasserstoffatome trägt, eine Hydroxyl-Gruppe und damit eine weitere Funktionalität aufweist. Das perfluorierte Aldol-Produkt **60** stellt daher ein potenzielles Edukt für die angestrebte Diazirin-Synthese dar. Nach Schützung der Hydroxyl-Funktion von **60** konnte demnach die Umsetzung zum entsprechenden Diazirin erfolgen.

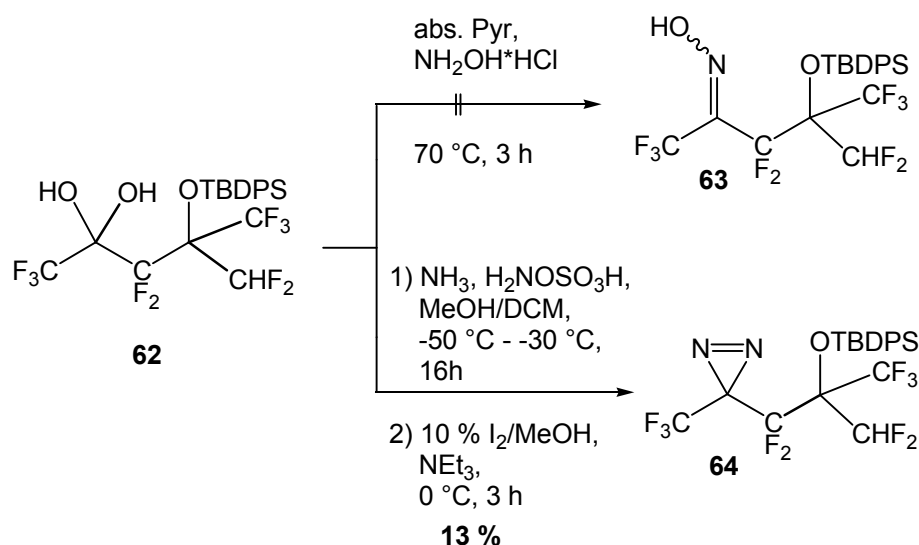
Die Handhabung von relativ niedrig siedenden Flüssigkeiten ist nicht unproblematisch und sie sind meist nur durch fraktionierende Destillation aufzureinigen. Aus diesem Grund wurde für die Schützung der Hydroxyl-Gruppe nicht die *tert*-Butyldimethylsilyether- sondern die schwerere *tert*-Butyldiphenylsilyether-Schutzgruppe verwendet (Schema 38). Die Größe der Schutzgruppe erhöht die Molmasse des Produktes deutlich und damit auch die Chance, die geschützte Komponente **61** als Feststoff zu erhalten. Tatsächlich ergab die Umsetzung des Aldol-Adduktes **60** in abs. Pyridin mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid unter Zusatz von *N,N*-Dimethylaminopyridin und anschließender wässr. Aufarbeitung als Produkt einen, bei 64 °C schmelzenden, farblosen Feststoff.



Schema 38: Silylschützung der Hydroxyl-Gruppe von **60** unter Erhalt der als Feststoff vorliegenden Verbindung **61** bzw. des entsprechenden, stabilen Hydrats **62**.

Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung belegte die erfolgreiche Silylschützung und auch im ^{19}F -NMR konnten die für die perfluorierte Verbindung sprechenden Signale detektiert werden. Die IR-spektroskopische Analyse dieses Feststoffs wies jedoch keine für die erwartete Carbonyl-Funktion charakteristische Schwingungs-Bande auf, hingegen konnte durch die ausgeprägte Bande bei 3338 cm^{-1} die Anwesenheit von Hydroxyl-Gruppen nachgewiesen werden. Das durch die benachbarten Trifluormethylgruppen stark akzeptorsubstituierte Keton **61** kann ähnlich dem Hexafluoraceton **52** leicht in wässr. Medium hydratisiert werden und das stabile Hydrat **62** bilden. Die Gleichgewichtsreaktion liegt in diesem Fall stark auf der Seite des Hydrats **62**, so dass die Keto-Verbindung **61** praktisch nicht beobachtet

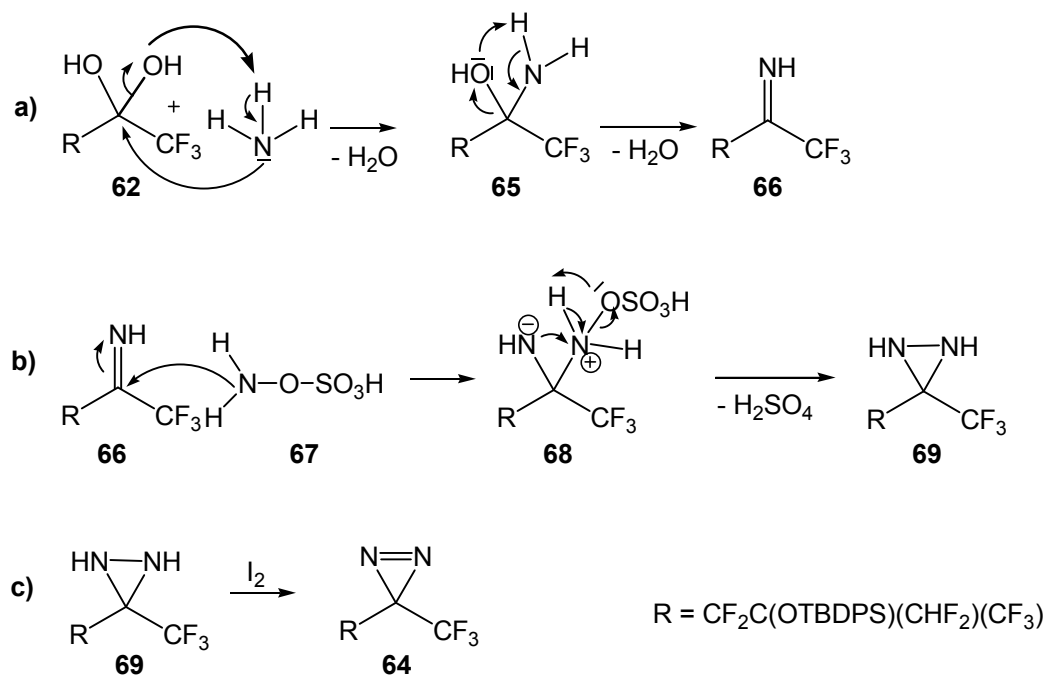
wird. Im Fall der Darstellung des Aldol-Adduktes **60** wurde hingegen keine Hydratisierung beobachtet. Dies liegt vermutlich an der zusätzlichen Stabilisierung der Carbonyl-Gruppe von **60** über die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonyl-Sauerstoffatom und dem Hydroxyl-Wasserstoffatom, die zu einem sechsgliedrigen Ring führt (vgl. Schema 37). Diese Stabilisierung ist nach der Silyl-Schüttung nicht mehr möglich und es kommt zur Hydratisierung zu **62**. Der Diazirin-Ring konnte nun ausgehend vom Hydrat **62** auf verschiedene Weise aufgebaut werden. Der erste Versuch basierte auf der bereits aus der Synthese des Trifluormethylaryldiazirins **16** (vgl. Schema 14) bekannten Strategie der Umwandlung zum Oxim, der anschließenden Aktivierung des Substrats durch Tosylierung und der darauf folgenden Ammoniak-Einkondensation und Oxidation. Der Versuch, durch Reaktion des aliphatischen Hydrats **62** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in abs. Pyridin das entsprechende Oxim **63** zu erhalten, schlug jedoch fehl. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung konnte lediglich das Edukt nahezu quantitativ zurückerhalten werden (Schema 39). Das Diazirin musste also über eine alternative Syntheseroute erschlossen werden.



Schema 39: Versuch der Darstellung des Diazirin-Dreirings ausgehend von **62**.

Aliphatische Diazirine können durch direkte Reaktion ihrer Carbonyl-Vorstufen bzw. der entsprechenden Hydrat-Vorstufen mit Ammoniak erhalten werden.^[145] Dieser Synthesansatz wurde für das hier präparierte pentafluorierte Hydrat **62** adaptiert. Im ersten Schritt wurde das Hydrat **62** in einem Gemisch aus abs. Methanol und abs. Dichlormethan (5 : 1) gelöst und bei -50 °C Ammoniak in diese Lösung

einkondensiert. Es kommt zum nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms des Ammoniaks an das Hydrat-Kohlenstoffatom von **62** (Schema 40). Dies führt unter Wasserverlust zur Bildung des instabilen Halbaminals **65**, das nach weiterer Eliminierung von Wasser das Imin **66** generiert. Die Hydroxylamin-O-sulfonsäure **67** in der Reaktionsmischung initiiert dann durch einen nucleophilen Angriff ihres Amin-Stickstoffatoms an das Imin-Kohlenstoffatom von **66** die Bildung der zwitterionischen Zwischenstufe **68**. Durch intramolekularen nucleophilen Angriff des negativ geladenen Imin-Stickstoffs an das Ammonium-Ion wird unter Extrusion des Sulfonsäurerestes und eines weiteren Protons der Ringschluss zum Diaziridin **69** erreicht. Da das so erhaltene Diaziridin **69** weitaus instabiler als das entsprechende Diazirin **64** ist, wurde ohne weitere Aufreinigung die Iod-Oxidation angeschlossen. Es konnte über diese Syntheseroute ein gelblicher Feststoff erhalten werden.



Schema 40: Mechanismus der Diazirin-Synthese ausgehend vom stabilen, perfluorierten, aliphatischen Hydrat **62**, a) Iminbildung, b) Ringschlussreaktion zum Diaziridin **69** und c) Oxidation zum Diazirin **64**.

Die ^{19}F -NMR-spektroskopische Untersuchung von **64** wies auf die erfolgreiche Bildung des Diazirin-Dreiringes hin. Charakteristisch für eine isolierte Trifluormethyl-Gruppierung in α -Position zum Diazirin-Ring ist ein Signal bei -65 ppm. Die eindeutige Charakterisierung ist an diesem Punkt jedoch nicht zweifelsfrei möglich, da die *tert*-Butyldiphenylsilylether-Schutzgruppe im ^{13}C -NMR besonders

intensitätsstarke Singulett-Signale liefert, und dadurch die stark koppelnden Kohlenstoff-Signale der übrigen Kohlenstoff-Segmente der Verbindung **64** nicht erkennbar sind. Die weitreichende Fluor-Kohlenstoff-Kopplung verkompliziert das Aufspaltungsmuster der entsprechenden Kohlenstoff-Signale und reduziert gleichzeitig ihre Intensität im ^{13}C -NMR. Die Kontrolle der UV-Vis-Absorption der erhaltenen Verbindung **64** zeigt jedoch deutlich ein Absorptionsmaximum bei 304 nm und zusätzlich bei 347 nm, welches für die Diazirin-Struktur spricht (vgl. Abb. 21, links). Ein zusätzlicher Nachweis der erfolgreichen Synthese der bisher nicht in der Literatur beschriebenen Verbindung **64** lieferte die massenspektrometrische Untersuchung, die im CI-Spektrum die protonierte Molekülmasse bei 547.4 ($M = 546.47 \text{ g/mol}$, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_{10}\text{N}_2\text{Si}$) zeigt.

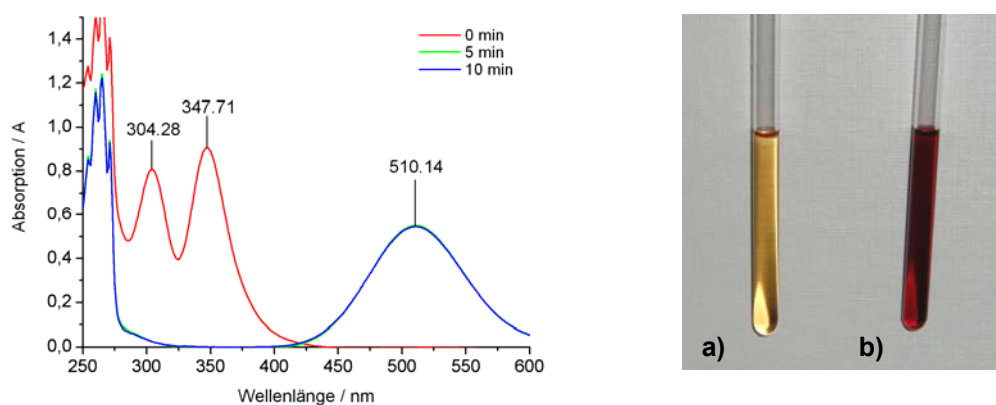


Abb. 21: Zeitlich aufgelöste Veränderung des UV-Vis-Spektrums (gemessen in Chloroform) von **64** bei Bestrahlung mit Wellenlängen oberhalb 320 nm (links, die Spektren nach 5 bzw. 10 min sind deckungsgleich) und im Zuge der Photolyse im NMR-Röhrchen optisch beobachtbarer Farbumschlag, a) $t = 0 \text{ min}$, b) $t = 5 \text{ min}$ (rechts).

Bei Bestrahlung des Diazirins **64** mit Wellenlängen oberhalb von 320 nm wird in der Substanzlösung ein Farbumschlag von gelb nach rot-violett beobachtet (vgl. Abb. 21, rechts). Im UV-Spektrum kommt es bereits nach einer Bestrahlungsdauer von 5 min zur Auslöschung beider bei $t = 0 \text{ min}$ detektierten Absorptionsmaxima und zum Auftreten einer neuen Absorption bei 510 nm. Dieses Verhalten war so nicht unbedingt zu erwarten und wirft die Frage auf, welches Produkt aus der photochemisch induzierten Reaktion von **64** in Chloroform diese Charakteristika aufweist. Um dieser Frage nachzugehen wurde eine im NMR-Röhrchen präparierte Probe über einen Zeitraum von 30 min bestrahlt, um einen kompletten Reaktionsumsatz zu garantieren. Die so erhaltene Lösung des unbekanntenen Photo-Produkts in deuteriertem Chloroform wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Leider

ergaben sich in diesem Fall Schwierigkeiten die Identität der nach Bestrahlung erhaltenen Verbindung zu klären. Im ^1H -NMR-Spektrum wird die Silyl-Schutzgruppe unverändert detektiert. Einen direkten Zusammenhang zwischen der aromatischen Silyl-Schutzgruppe und dem beobachteten Farbumschlag kann daher nicht unbedingt angenommen werden. Das ^{19}F -NMR-Spektrum zeigte eine Verschiebung der beobachteten Fluor-Signale zu tieferem Feld, außerdem konnten deutlich mehr unterscheidbare Signale beobachtet werden. Abschließend kann leider zu diesem Zeitpunkt keine Aussage über die durch Bestrahlung induzierte Photoreaktion von **64** und das daraus hervorgehende Photo-Produkt in Deuteriochloroform gemacht werden.

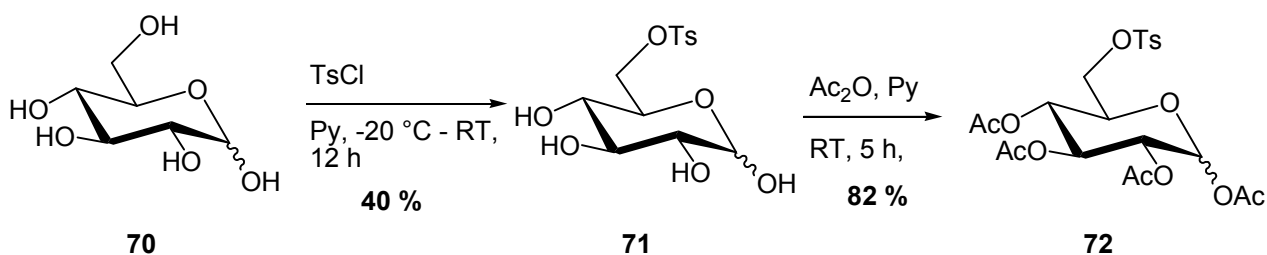
4.2 Molekulare Kohlenhydrat-Pinzetten

Im Zusammenhang mit der Realisierung eines Systems, das durch gesteuerte Vororientierung eine verbesserte Photoaffinitätsmarkierung erlaubt, sollte zunächst ein geeignetes Grundgerüst konstruiert werden. Eine Voraussetzung für biologische Anwendungen dieses Systems ist die Biokompatibilität und im Speziellen auch die Wasserlöslichkeit der verwendeten Grundkörper. Als besonders geeignet erschien daher die Verwendung eines Kohlenhydrat-Grundgerüsts, wobei die Wahl auf D-Glucose fiel. Die erste treibende Kraft für die Komplexierung soll auf Wasserstoff-Brücken-Bindungen basieren. Harnstoff- oder Thioharnstoff-Gruppierungen (Pseudoamide) bieten als Fundament solcher Rezeptoren große Vorteile, da sie ein Set von zwei parallelen Wasserstoff-Brücken-Bindungen aufbauen können und so ein hohes Maß an Kontrolle über die Orientierung von Rezeptor-Ligand-Komplexen ermöglichen. Im Folgenden wird daher die Konstruktion und Synthese solcher auf D-Glucose basierender bifunktionaler molekularer Pinzetten beschrieben und deren Eigenschaften und Merkmale diskutiert.

4.2.1 Bis-Isothiocyanat-Funktionalisierung und gezielte 1,6-Bisfunktionalisierung von D-Glucose

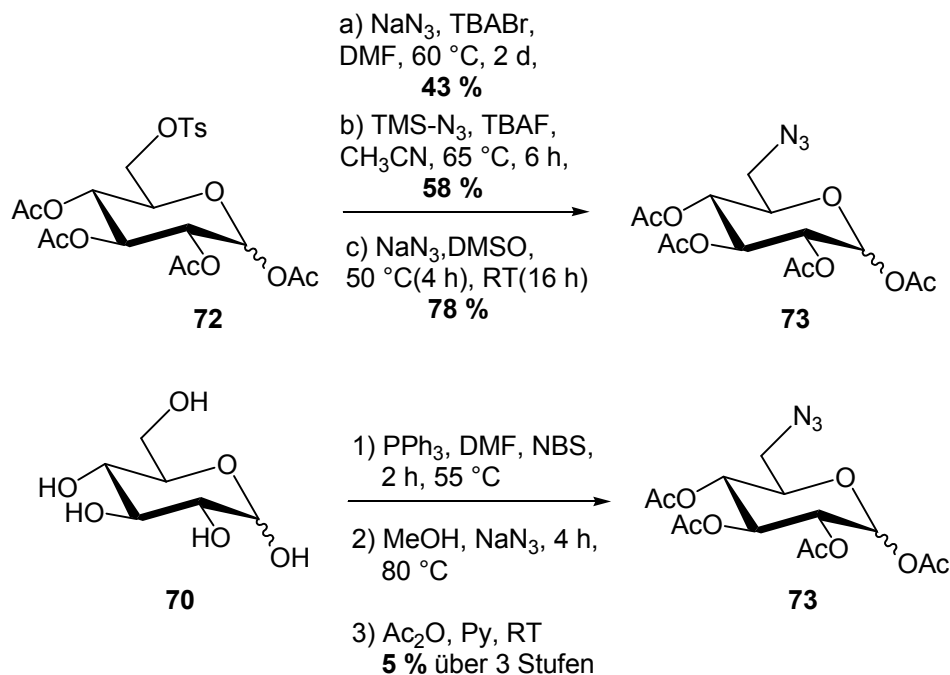
Zum Aufbau des Wasserstoff-Brücken-Bindungs-Systems, welches als molekulare Pinzette funktioniert, soll die Pinzetten-Komponente als 1,6-Thioharnstoff- bzw. 1,6-Harnstoff-funktionalisiertes Kohlenhydrat-Derivat realisiert werden. Die Syntheseroute stützt sich hierbei auf die leicht ablaufende Reaktion von Isothiocyanaten und Aminen zu Thioharnstoffen bzw. von Isocyanaten zu den entsprechenden Harnstoffen. Um zunächst den Bereich der Thioharnstoff-funktionalisierten Kohlenhydrat-Derivate zu erschließen, musste ein 1,6-Diisothiocyanat-Zucker hergestellt werden. Die Syntheseroute hin zu einem 1,6-Diisothiocyanat-funktionalisierten Mannose-Derivat wurde bereits von Walter *et al.*^[136,146] beschrieben und konnte für die Glucose-Funktionalisierung herangezogen werden. Ausgehend von D-Glucose (**70**) wurde zunächst, durch Ausnutzung sterischer Gegebenheiten, die 6-Position regioselektiv tosyliert.^[147-149] Es

erwies sich als unabdingbar, die entstandene 6-O-Toluolsulfonyl-D-glucose (**71**)^[150] vor der sich anschließenden Acetylierung zu **72** säulenchromatographisch aufzureinigen, um störende, mehrfach tosylierte oder nicht umgesetzte Glucose zu entfernen.^[151] Nach Acetylierung ließ sich das voll geschützte Derivat **72**^[152] durch Ausfällung aus Methanol erhalten und durch Umkristallisation aus Ethylacetat reinigen (Schema 41).



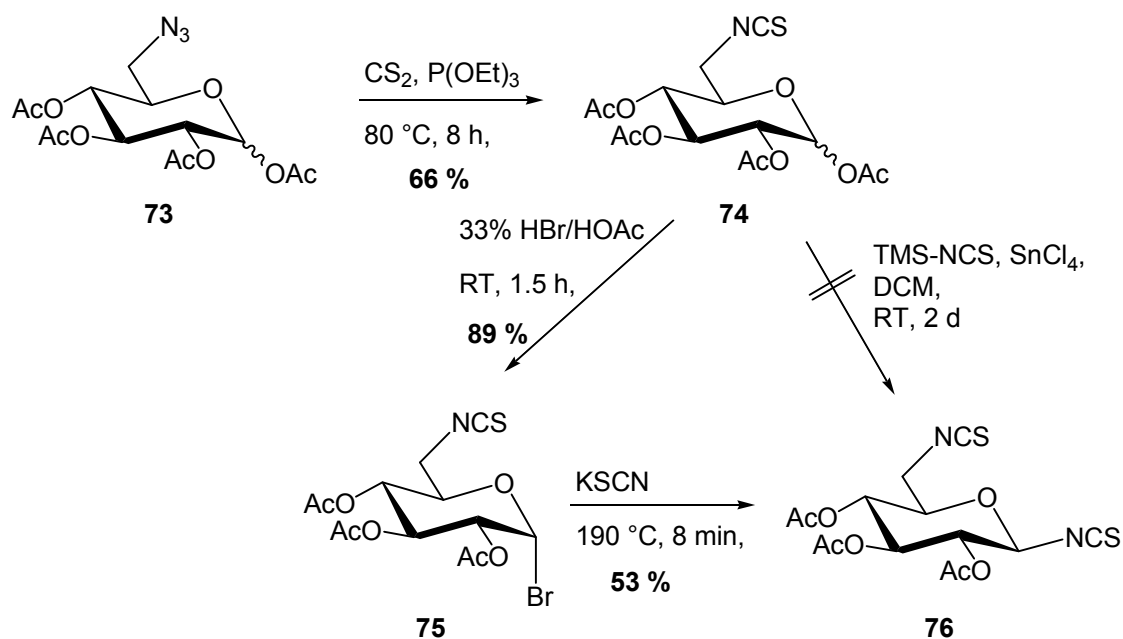
Schema 41: Darstellung von 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-toluolsulfonyl- α,β -D-glucopyranose (**72**).

Im nächsten Schritt wurde durch nucleophile Substitution das 6-Azid **73**^[149] erhalten. In dieser Substitutionsreaktion lassen sich mit verschiedenen Reagenzien und Lösungsmitteln unterschiedliche Ausbeuten erzielen (vgl. Schema 42 a-c oben bzw. 1-3 unten). Der Vergleich von drei unterschiedlichen Synthesemöglichkeiten von **73** ausgehend vom Tosylat **72** zeigt, dass die beste Ausbeute (78 %) mit Natriumazid in abs. Dimethylsulfoxid erzielt werden konnte.^[153] Die Verwendung von Trimethylsilylazid in abs. Acetonitril unter Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung sowie die Durchführung der Substitutionsreaktion mit Natriumazid in DMF-Lösung ergaben im Vergleich dazu Ausbeuten von 58 % bzw. 43 %.^[154] Eine alternative und interessante Strategie zur Synthese des Azids **73** stellte dagegen die direkte Funktionalisierung und Schützung, ausgehend von D-Glucose (**70**), in einer Eintopf-Reaktion nach Hanessian dar.^[155,156] Zunächst wird dabei mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Triphenylphosphin in DMF selektiv bromiert, wobei lediglich die Bromierung an 6-Position erwünscht war. Die Umsetzung zum gewünschten Azid **73** erfolgte durch Zugabe von Natriumazid in Methanol. Nach Entfernung des Methanols wurde der erhaltene Rückstand in Pyridin aufgenommen und mit Essigsäureanhydrid zu **73** acetyliert. Diese Variante stellte jedoch mit einer erzielten Ausbeute von 5 % über drei Stufen keine Verbesserung der zuvor berichteten dreistufigen Synthesesequenz dar. Die Synthese ist wahrscheinlich durch die freie anomere OH-Gruppe erschwert.



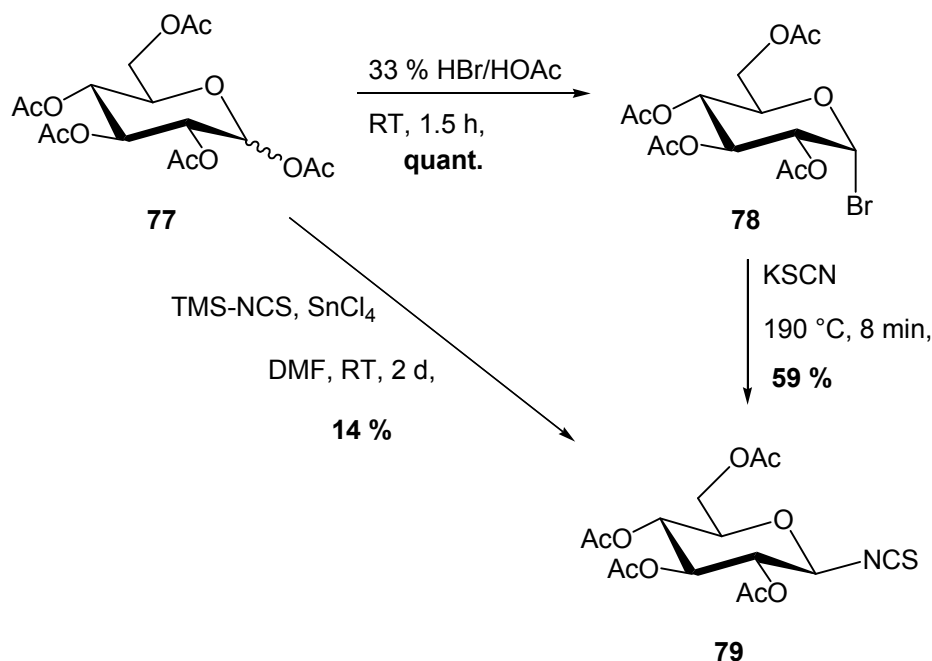
Schema 42: Vier unterschiedliche Synthese-Möglichkeiten zur Darstellung des 6-Azido-6-desoxy-glucose-Derivates **73** ausgehend von **72** oder **70**.

Mit **73** kann nun die Darstellung des 6-Isothiocyanats **74** in einer Reaktion vom Staudinger-Typ mit Kohlenstoffdisulfid und Triethylphosphit unter Wasserausschluss und anschließender Hydrolyse erfolgen (Mechanismus vgl. Schema 19).^[157] Diese Staudinger-Typ-Reaktion lieferte das Isothiocyanat **74** mit 66 % Ausbeute, welches nun zur weitergehenden Funktionalisierung an C1-Position zur Verfügung stand (Schema 43).^[146,157] Ausgehend von 6-Desoxy-6-isothiocyanato-D-glucose (**74**) muss die Acetylgruppe an der C1-Position durch eine weitere Isothiocyanat-Funktionalität ersetzt werden, um zur erwünschten Bisfunktionalisierung zu gelangen. Diese Substitutionsreaktion ist bei verschiedenen peracetylierten Kohlenhydraten mit Trimethylsilylisothiocyanat und Zinntetrachlorid in DMF durchführbar und wurde daher auf das bereits an C6-Position Isothiocyanat-funktionalisierte Derivat **74** adaptiert.^[158] Es ergab sich jedoch keine Umsetzung zum gewünschten Derivat **76**. Es kann davon ausgegangen werden, dass die bereits bestehende Isothiocyanat-Gruppe an C6 die Reaktion stört.



Schema 43: Darstellung der 1,6-Di-isothiocyanat-funktionalisierten Verbindung **76**.

Als Testreaktion wurde Glucosepentaacetat (**77**)^[159] mit Trimethylsilylisothiocyanat und Zinntetrachlorid in DMF umgesetzt. Bei diesem Ansatz wurde das erwartete 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylisothiocyanat (**79**)^[160] in mäßiger Ausbeute (14 %, Lit.^[158]: 51 %) erhalten (Schema 44). Auf diese Weise konnte ein Fehler der literaturbeschriebenen Synthese sowie eine schlechte Qualität der verwendeten Chemikalien als Grund für das Scheitern der Synthese von **74** nach **76** ausgeschlossen werden. Eine weitere Darstellungsmöglichkeit von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylisothiocyanat (**79**) verlief über eine α -selektive Bromierung der C1-Position mit einer 33 proz. Bromwasserstofflösung in Essigsäure und der anschließenden Umsetzung mit Kaliumthiocyanat in der Schmelze bei 190°C (Schema 44) und lieferte das Produkt **79** in 59 % Ausbeute (Lit.^[161]: 60 %). Im direkten Vergleich dieser beiden Syntheseverfahren ist die zweistufige Variante zu favorisieren, da diese über beide Stufen eine Gesamtausbeute von 59 % lieferte, wohingegen die direkte Umsetzung mit lediglich 14 % abgeschlagen ist. Die Synthese des Bis-isothiocyanat-funktionalisierten Glucosederivats **76** gelang so ausgehend von **74** mit einer Gesamtausbeute von 47 % über zwei Stufen (Schema 43).^[161]

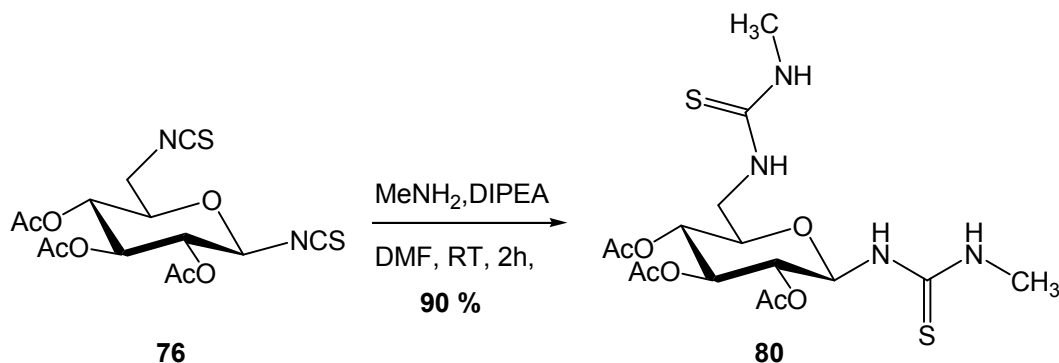


Schema 44: Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylisothiocyanat (**79**).

Die Verbindung **76** stellt einen wichtigen, zentralen Baustein innerhalb der Synthestrategie zur Umsetzung des Konzepts der molekularen Pinzetten dar. NMR-spektroskopische Messungen belegten, dass die Isothiocyanat-Funktionalität an C1 ausschließlich in der β-Konfiguration erhalten wurde, was eine Vororientierung der einzelnen Glieder einer molekularen Pinzette an C1- und C6-Position durch intramolekulare Wasserstoff-Brücken erlauben sollte. Durch die Möglichkeit der selektiven Umsetzung der Isothiocyanat-Funktionalitäten an C1- und C6-Position aufgrund ihrer unterschiedlichen Reaktivität^[162] ist Verbindung **76** von großer Bedeutung. Die anomere Position zeigt eine erhöhte Reaktivität gegenüber Nucleophilen und kann regioselektiv funktionalisiert werden. Dieses erlaubt Thioharnstoff-Kupplungen mit den unterschiedlichsten Verbindungstypen, was auch eine Vielzahl an Einsatzmöglichkeiten für die Zielsetzung dieser Arbeit eröffnet. Die ausgehend vom bifunktionellen Kohlenhydrat-Grundkörper **76** darstellbaren Di-Thioharnstoff-Derivate können vielseitig Anwendung finden. Zum einen können sie zur Komplex-Bildung mit komplementär funktionalisierten Strukturen genutzt werden. Zum anderen könnte durch intramolekulare Interaktionen zwischen den Thioharnstoff-Gruppen und Präorganisation einer photoreaktiven Verbindung getestet werden, ob die Effizienz einer Photoaffinitätsmarkierung erhöht werden kann.

4.2.2 Synthese eines Prototyps einer molekularen Kohlenhydrat-Pinzette

Eine molekulare Pinzette unterliegt bestimmten strukturellen Anforderungen. Das angeordnete Wasserstoff-Brücken-Bindungs-System soll gegebenenfalls ein komplementär funktionalisiertes Molekül komplexieren können und durch intramolekulare Ausrichtung, also Präorganisation, die Effizienz einer späteren Photoaffinitätsmarkierung erhöhen können. Die Verbindungen sollten durch Harnstoff- bzw. Thioharnstoffverbrückungen an C1- und an C6-Position sowie über das endocyclische Sauerstoffatom des Pyranoserings Angriffspunkte für Wasserstoffbrücken-Bindungen anbieten können. Der bifunktionelle Glucose-Grundkörper **76** bot aufgrund der unterschiedlichen Reaktivitäten der 1-NCS- und der 6-NCS-Funktion^[162] zahlreiche Möglichkeiten für weitere Umsetzungen. Als Erstes wurde Derivat **80** als Prototyp der molekularen Kohlenhydrat-Pinzette synthetisiert, das durch Umsetzung von **76** mit zwei Äquivalenten Methylamin in Gegenwart von *N,N*-Diisopropylethylamin in Dimethylformamid in hoher Ausbeute erhalten wurde (Schema 45).



Schema 45: Synthese des Prototyps einer molekularen Kohlenhydrat-Pinzette (**80**).

Die Interpretation des ¹H-NMR-Spektrums von **80** ist nicht trivial. Aufgrund der Kopplungen der Thioharnstoff-Protonen mit den Protonen des Zuckerrings ergeben sich sehr breite Signale für die Ring-Protonen H-1, H-2, H-5, H-6 und H-6' (Abb. 22). Zudem zeigen Thioharnstoff-Derivate *E/Z*-Isomerie, die ebenfalls zu einer Verbreiterung der Signale führte.

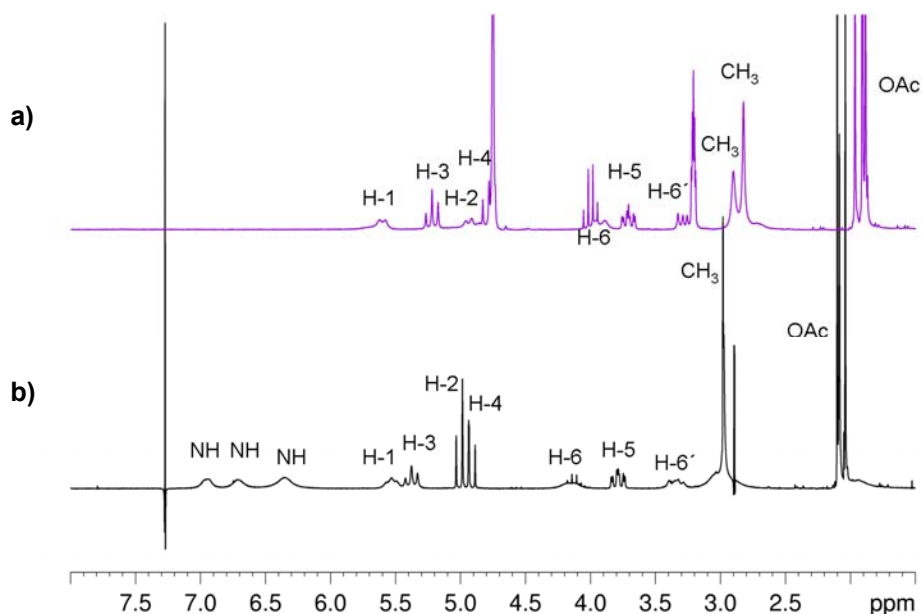


Abb. 22: ¹H-NMR-Spektrum der molekularen Pinzette **80** in a) deuteriertem Methanol und b) deuteriertem Chloroform mit den jeweiligen Zuordnungen der Protonen-Signale.

Ein Molekül wie **80** verfügt über zahlreiche Bindungsstellen für Wasserstoff-Brücken. Neben intermolekularen Wasserstoff-Brücken-Bindungen können auch intramolekulare Wasserstoff-Brücken ausgebildet werden. Beide können eine Komplexierung oder Präorganisation begünstigen. Die Wasserstoff-Brücken-Bindungs-Eigenschaften von **80** wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln NMR-spektroskopisch untersucht. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Methanol bzw. deuteriertes Chloroform gewählt und die Verschiebungen der NH-Signallagen beobachtet. Die Spektren der Verbindung **80** in den reinen Lösungsmitteln sind in Abb. 22 dargestellt. Zu erkennen ist eine geringfügige Verschiebung der Protonen-Signale für den Glucose-Teil zu niedrigeren ppm-Werten beim Übergang von deuteriertem Chloroform zu deuteriertem Methanol. Um nun die Verschiebung der NH-Protonen betrachten zu können, wurden die Signale in deuteriertem Methanol durch Zusatz von 20 % dest. Wasser sichtbar gemacht. Die Zugabe führt zum Protonenaustausch und letztlich zu einer Erhöhung der Intensität der NH-Protonensignale (vgl. Abb. 23).

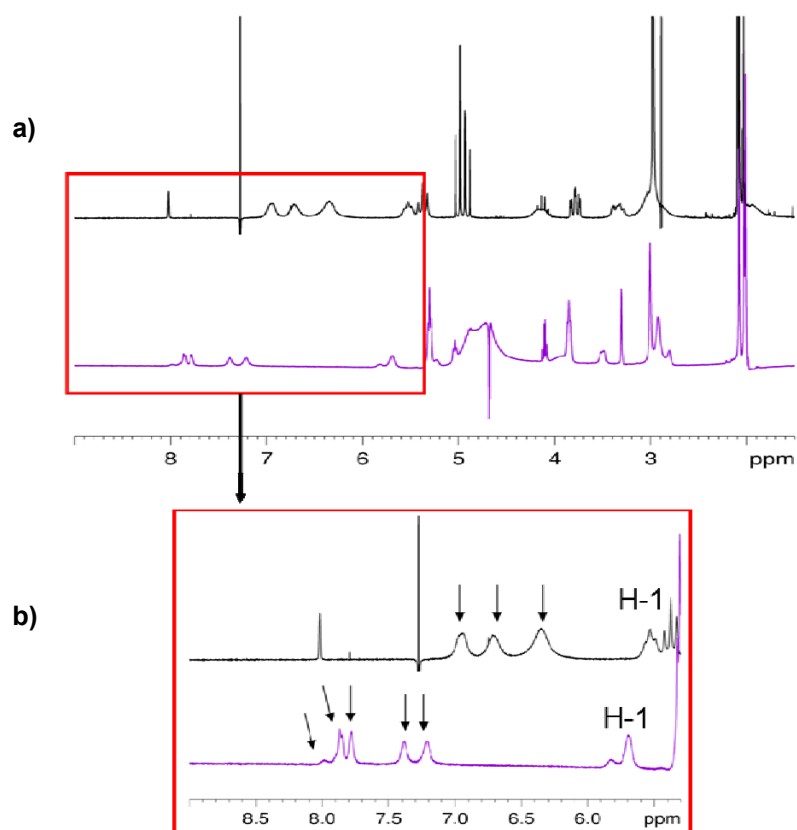


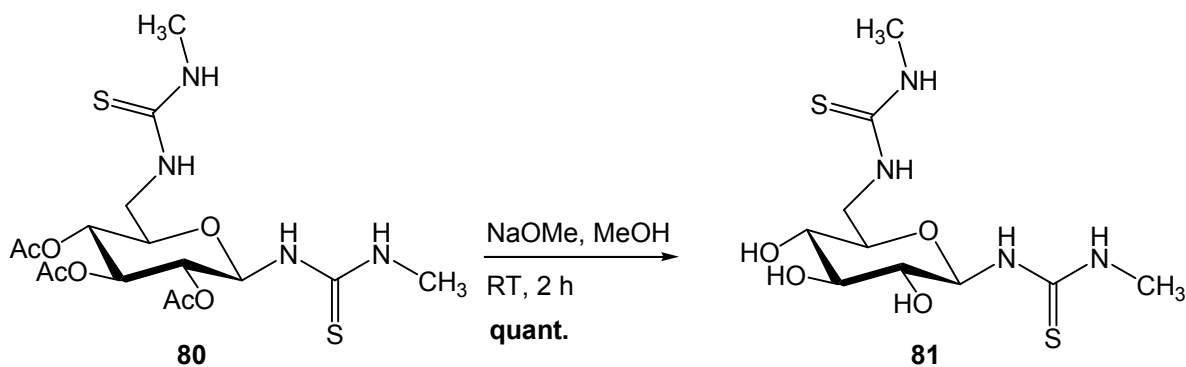
Abb. 23: a) ¹H-NMR der molekularen Pinzette **80** in deuteriertem Chloroform (schwarz, oben) bzw. in 20 % Wasser enthaltendem deuteriertem Methanol (violett, unten); b) hervorgehobener Bereich der NH-Signallagen. Die Pfeile zeigen jeweils NH-Signale.

Bei näherer Betrachtung der Spektren ist zu erkennen, dass nicht nur vier deutlich getrennte und separierte NH-Signale detektiert werden, sondern dass teilweise noch zusätzliche Erhebungen im Spektrum auftauchen, die aufgrund der *E/Z*-Isomerenverteilung der Di-Thioharnstoff-Struktur zu Stande kommen. Ignoriert man zunächst das Isomerisierungsgleichgewicht und vergleicht nur die NH-Signale mit der größten Intensität, so bietet sich ein Bild wie in Tabelle 1 wiedergegeben.

Signal	Chemische Verschiebung in CDCl ₃ / ppm	Chemische Verschiebung in 20% H ₂ O / CD ₃ OD (v/v) / ppm
NH	6.35	7.22
NH	6.72	7.39
NH	6.95	7.79
NH		7.87

Tabelle 1: Gegenüberstellung ausgewählter NH-Verschiebungen der Acetyl-geschützten molekularen Pinzette **80** in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln.

Der Wechsel von deuteriertem Chloroform zu deuteriertem Methanol hat einen deutlichen Einfluß auf die NH-Protonen und führt zu einem Tieffeldshift der Signallagen. Dies ist dadurch zu erklären, dass in Chloroform Wasserstoff-Brücken-Bindungen mit dem Lösungsmittel selbst nur eine sehr kleine, vernachlässigbare Rolle spielen. Die Lage der NH-Signale ist hier maßgeblich durch die Ausbildung inter- bzw. intramolekularer Wasserstoff-Brücken-Bindungen mit dem Schwefelatom der Thioharnstoff-Teilstrukturen bestimmt. Dies führt unter diesen Umständen in Chloroform zur Absättigung der Wasserstoff-Brücken-Bindungsstellen von **80** durch Interaktionen zwischen verschiedenen Thioharnstoff-Gruppen. Methanol als protisches Lösungsmittel hingegen kann selbst Wasserstoff-Brücken-Bindungen mit der solvatisierten Verbindung **80** ausbilden. Die beobachteten Verschiebungen zu höheren ppm-Werten basieren in diesem Fall auf den Wechselwirkungen von Methanol mit den Thioharnstoff-Substrukturen von **80**. Das Methanol konkurriert mit den intra- und intermolekularen Wasserstoff-Brücken, bricht diese auf und sättigt die Wasserstoff-Brücken-Bindestellen ab. Versucht man eine Verbindung zu biologisch relevanten Systemen herzustellen, könnten die beobachteten NH-Shifts bedingt durch Lösungsmittel-Einflüsse als Grenzwerte angesehen werden. Bei der Betrachtung molekularer Erkennungsphänome ändert sich im Zuge der Bindung eines Liganden an sein Rezeptor-Protein dessen Umgebung. Diese Änderung kann bedingt sein durch eine konformationelle Neuordnung innerhalb des Rezeptors oder aber auch einfach durch die Nähe des Liganden zur Peripherie des Proteins hervorgerufen werden. Die Bildung dieser Bindung kann gleichbedeutend sein mit dem Wechsel von einer aprotischen zu einer protischen Umgebung oder umgekehrt. Die Verwendung molekularer Pinzetten mit zwei Thioharnstoff-Substrukturen in Kombination mit der Synthese eines potenziellen Liganden könnte einen Zugang zur Beobachtung des Bindegeschehens anhand der detektierbaren Verschiebung der NH-Signallagen bieten. Ein Unterschied der chemischen Verschiebung der Thioharnstoff-NH-Protonen und ihre Detektierbarkeit vom freien zum gebundenen Liganden bildet die Grundlage dieser Überlegung. Um die Realisierbarkeit dieser Überlegung abschätzen zu können ist eine Untersuchung des Wechselwirkungsverhaltens des Prototyps einer molekularen Kohlenhydrat-Pinzette ohne jegliche Schutzgruppen in polarerer Lösungsmitteln unabdingbar. Also erfolgte die Entschützung von **80** unter Zemplén-Bedingungen^[163] mit einer frisch hergestellten Natriummethanolat-Lösung in abs. Methanol (Schema 46).



Schema 46: Entschützung unter Zemplén-Bedingungen zur molekularen Pinzette **81**.

Für die NMR-spektroskopische Untersuchung von **81** wurden deuteriertes Methanol sowie deuteriertes Dimethylsulfoxid gewählt und wiederum die Verschiebung der NH-Signallagen beobachtet. Die ^1H -NMR-Spektren von **81** in den reinen deuterierten Lösungsmitteln sind in Abb. 24 dargestellt.

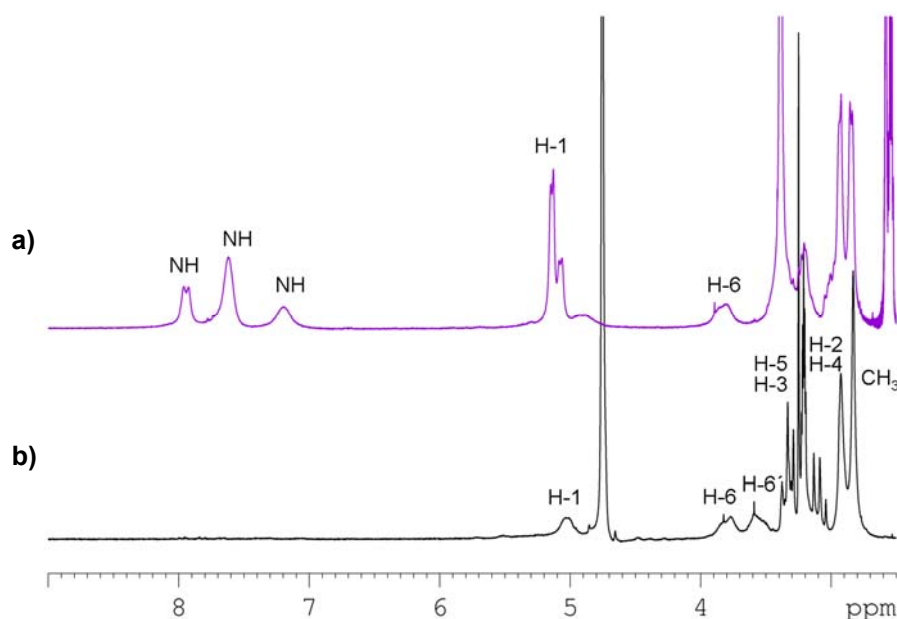


Abb. 24: ^1H -NMR-Spektrum der molekularen Pinzette **81** in a) deuterierten Dimethylsulfoxid und b) deuterierten Methanol.

Durch Zugabe von 20 % dest. Wasser zum deuterierten Methanol konnten erneut die NH-Signale aufgelöst werden (Abb. 25). Es kommt zu einer Verschiebung der NH-Protonen zu höheren ppm-Werten beim Wechsel von deuteriertem Methanol zu deuteriertem Dimethylsulfoxid (DMSO- d_6). Außerdem liegen zwei separate Signale für NH-Protonen von **81**, die in deuteriertem Methanol gemessen wurden, in deuteriertem DMSO scheinbar übereinander.

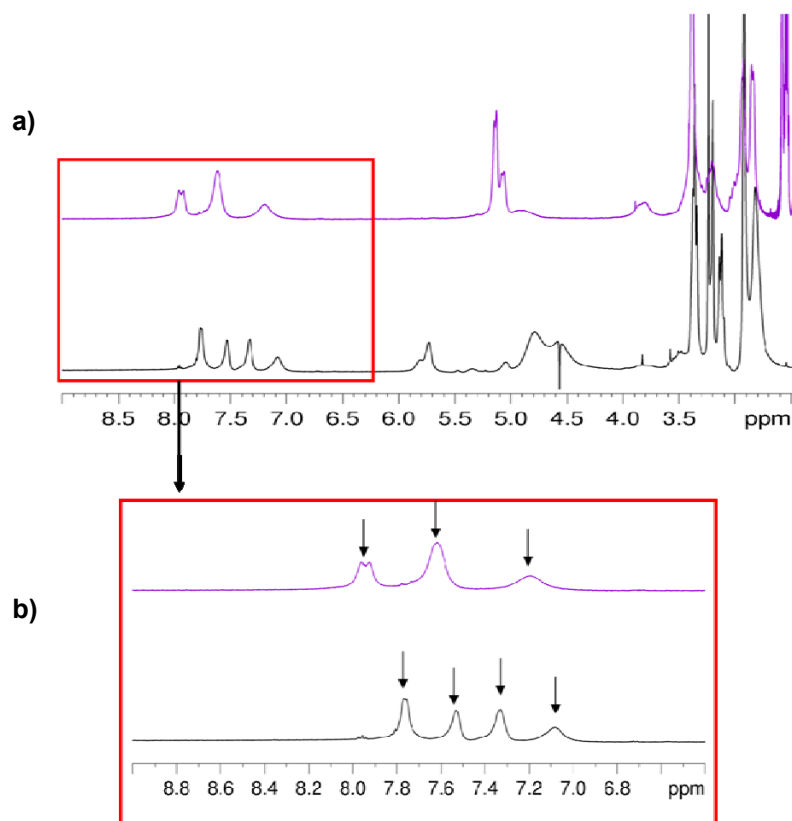


Abb. 25: a) ^1H -NMR der molekularen Pinzette **81** in deuterierten Dimethylsulfoxid (violett, oben) bzw. in 20 % Wasser enthaltendem deuteriertem Methanol (schwarz, unten); b) hervorgehobener Bereich der NH-Signallagen.

In polaren Lösungsmitteln (aprotisch oder protisch) kommt wie bereits oben erwähnt die Möglichkeit der Wasserstoff-Brücken-Bildung mit dem Lösungsmittel hinzu. Dimethylsulfoxid scheint hierbei als reiner Akzeptor gegenüber deuteriertem Methanol zu größeren Tieffeldshifts, demnach zu stärkeren Wasserstoff-Brücken zu führen (vgl. Tabelle 2).

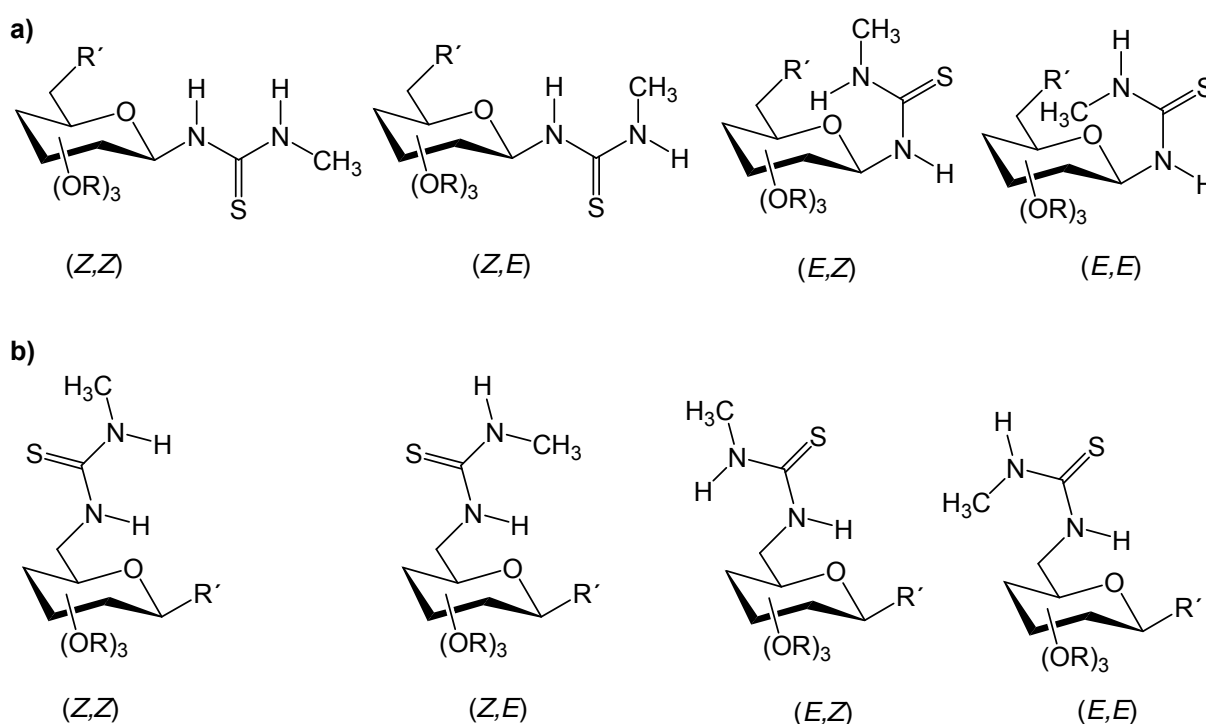
Signal	Chemische Verschiebung in DMSO-d ₆ / ppm	Chemische Verschiebung in 20% H ₂ O / CD ₃ OD (v/v) / ppm
NH	7.19	7.09
NH	7.62	7.33
NH	7.62	7.54
NH	7.96	7.77

Tabelle 2: Gegenüberstellung der NH-Shifts der Verbindung **81** in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln.

Die unternommenen NMR-Messungen konnten zeigen, dass auch in polaren Medien beim Wechsel von protisch zu aprotisch detektierbare Verschiebungen der Thioharnstoff-NH-Protonen zu beobachten sind. Es könnte also auch möglich sein, die Bindung eines Thioharnstoff-modifizierten Liganden an ein Rezeptor-Protein im NMR zu verfolgen. Maßgeblich ist jedoch die zweifelsfreie Zuweisung der NH-Signale zur Thioharnstoff-Struktur und so die Isolierung von den Protein-Signalen. Wie man jedoch auch an den gezeigten Untersuchungen erkennen konnte, sind die Konfigurationsverhältnisse in solchen Di-Thioharnstoff-Derivaten wie **80** bzw. **81** zu berücksichtigen. Bereits bei der Betrachtung der strukturell sehr einfach gehaltenen molekularen Pinzetten **80** bzw. **81** ist in der ^1H -NMR-spektroskopischen Betrachtung eine Isomerenaufspaltung zu erkennen, was die Lage verkompliziert.

4.2.3 Synthese einer definiert modifizierten molekularen Pinzette als Hilfe zur Strukturaufklärung

Wie bereits anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **80** und **81** ersichtlich wurde (vgl. Kapitel 4.2.2), weisen die 1,6-Bis-Thioharnstoff-Glucose-Derivate ein nicht leicht analysierbares Gleichgewicht verschiedener Konfigurations-Isomere auf. Für die separat voneinander betrachteten Thioharnstoff-Strukturen an C1- und C6-Position des Kohlenhydrat-Kerns ergeben sich prinzipiell acht Isomere, da sie als ungleich substituierte 1,3-Dialkyl-Thioharnstoffe betrachtet werden können. Für jede einzelne Thioharnstoff-Substruktur sind vier Isomere denkbar.^[164] Übertragen auf die Kohlenhydrat-Grundstruktur ergeben sich die in Schema 47 dargestellten Konfigurations-Isomere.

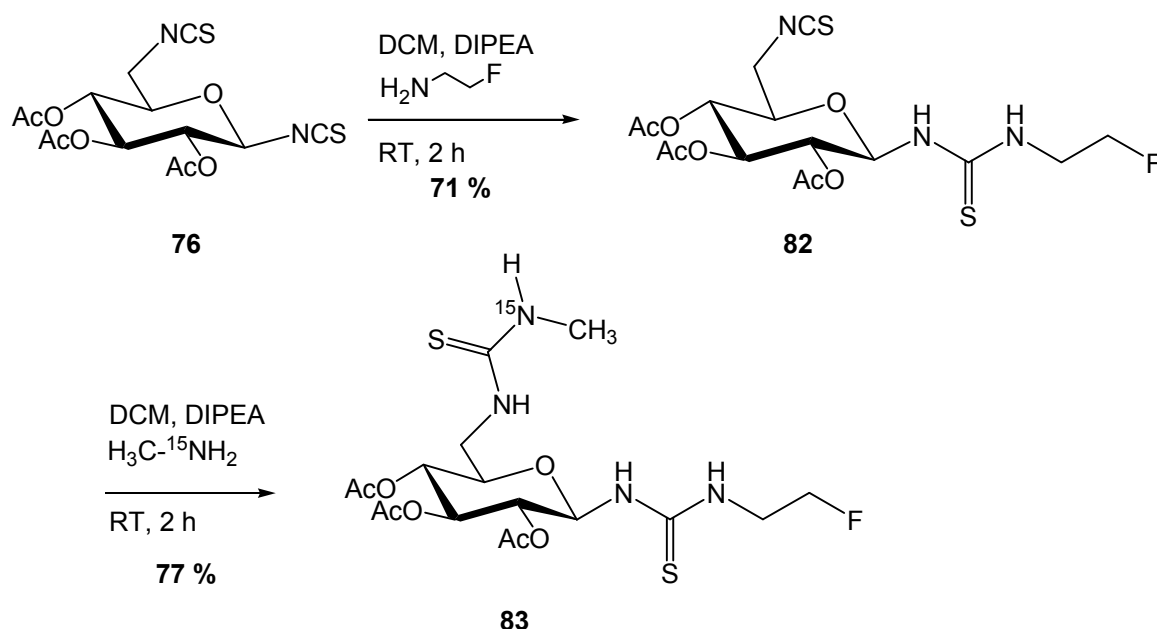


Schema 47: Gezeigt sind die für 1,3-Dialkyl-substituierte Thioharnstoff-Glucose-Derivate denkbaren Isomere; a) die vier Isomere der Thioharnstoff-Struktur an C6-Position, b) für die anomere Position denkbare Konfigurations-Isomere des Thioharnstoffs.

Die Kombination der oben aufgezeigten Isomere in einem verbundenen System, wie es durch die 1,6-Bisfunktionalität realisiert ist, würde theoretisch 16 Kombinationsmöglichkeiten ergeben. Die NMR-Spektren zeigen zwar eine Vielzahl

an Isomeren, die nebeneinander vorliegen, jedoch ist die Anzahl detektierter NH-Signale nicht entsprechend. Dies bedeutet, dass von diesen theoretisch möglichen Konfigurations-Isomeren einige bereits aufgrund elektronischer und sterischer Gründe weniger wahrscheinlich sind. Elektrostatisch und sterisch betrachtet sind (*E,E*)-Isomere oft stark gehindert und werden in vergleichbaren 1,3-Dialkyl-Thioharnstoffen meist auch in verdünnten Lösungen nicht beobachtet. Zusätzlich ist bekannt, dass die direkte anomere Anbindung eine (*Z,Z*)-Konfiguration an den Pseudoamid-Strukturen begünstigt.^[94]

Zum besseren Verständnis der Struktur und zur besseren Interpretation der ¹H-NMR-Daten wurde eine molekulare Pinzette entworfen, die mit NMR-spektroskopisch gut detektierbaren Gruppierungen ausgestattet war. Die einzelnen Glieder der molekularen Pinzette wurden nacheinander eingeführt (Schema 48). Zunächst wurde durch Umsetzung des Bis-isothiocyanats **76** in abs. Dichlormethan mit 2-Fluorethylamin-Hydrochlorid unter Zusatz von *N,N*-Diisopropylethylamin das Glucose-Derivat **82** hergestellt. Die Fluor-Substitution in diesem Schritt hilft bei der Differenzierung der beiden Methylen-Einheiten im Aglycon-Teil des Kohlenhydrats, ohne Einfluss auf die Reaktivität der 6-NCS-Funktion zu nehmen.



Schema 48: Synthese der modifizierten molekularen Pinzette **83** mit Fluor-Substituenten und ¹⁵N-Isotopenmarkierung.

Betrachtet man das ¹H-NMR Spektrum von **82** (vgl. Abb. 26), so erkennt man für die terminale Fluormethyl-Gruppe bei 4.61 ppm eine Aufspaltung für die beiden,

chemisch äquivalenten Protonen in ein dt-Signal. Dies liegt an der nicht entkoppelten Fluor-Proton-Kopplung. Neben der 3J -Kopplung der beiden Kerne zu den ebenfalls chemisch äquivalenten Protonen der benachbarten CH_2 -Gruppe von 4.6 Hz lässt sich eine Fluor-Proton-Kopplungskonstante von 47.4 Hz bestimmen, was für eine 2J -Kopplung spricht. Dies erlaubt die eindeutige Zuordnung dieser Teilstruktur.

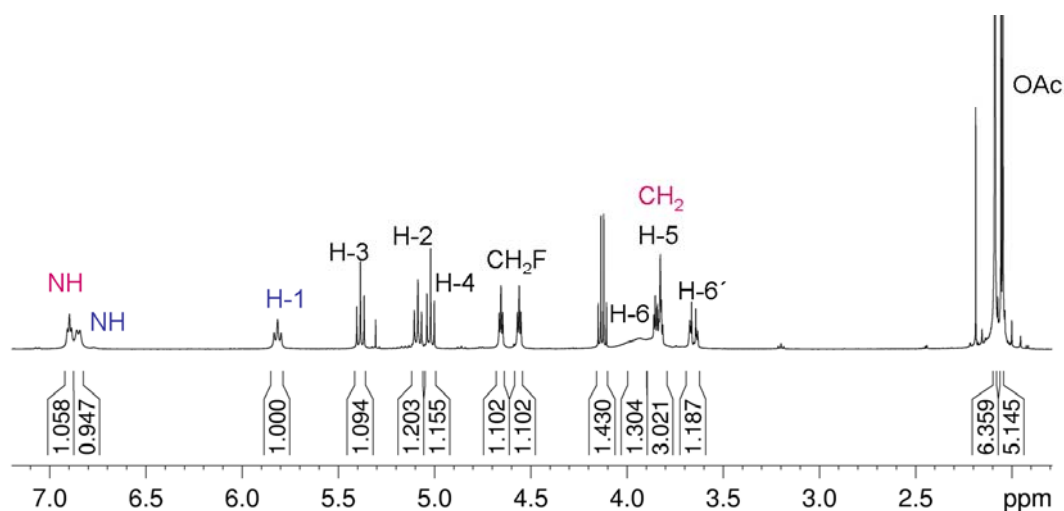


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum von **82** mit Zuordnung der Signale; farblich hervorgehoben sind eindeutig identifizierbare benachbarte Gruppen.

Das Spektrum zeigt zudem eine gute Auflösung der NH-Signale. Das NH-Signal bei 6.85 ppm, das laut Integration auch einem Proton entspricht, zeigt hierbei eine Aufspaltung zu einem breiten, aber gut auswertbaren Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 8.0 Hz. Diese Kopplung findet sich im zum Triplet aufgespaltenen H-1-Signal wieder. Dadurch und auch anhand des beobachteten Kreuzpeaks im COSY-Spektrum kann dieses Signal eindeutig dem anomeren NH-Proton zugewiesen werden. Im Vergleich hierzu zu höheren ppm-Werten verschoben erhält man ein zum Triplet aufgespaltenes NH-Signal, das eine Kopplung von 5.5 Hz zeigt. Die Aufspaltung spricht für die direkte Nachbarschaft von zwei chemisch äquivalenten Protonen. Da die CH_2 -Gruppe in Nachbarschaft zum Thioharnstoff-NH neben der Kopplung mit dem NH-Proton zusätzlich eine Aufspaltung aufgrund der Protonen- und Fluor-Kopplung durch die benachbarte Fluormethyl-Gruppe erfährt, ist dieses Signal im Spektrum nicht mehr eindeutig aufgelöst. Trotzdem erlaubt die beobachtete Multiplizität die Identifikation dieses Signals als das NH-Proton in Nachbarschaft zur Methyl-Gruppe. Das Erscheinungsbild dieser eingliedrigen molekularen Pinzetten-Struktur **82** zeigt, dass eine *E/Z*-Isomerie an diesem Punkt

noch keine Rolle spielt, da nur die für eine stabile Konfiguration zu erwartenden zwei NH-Signale detektiert werden. Die anomere Anbindung erlaubt an diesem Punkt die Annahme einer reinen (*Z,Z*)-Konfiguration an dieser Pseudoamid-Struktur. Die Modifikation, die durch die Einführung eines Fluor-Substituenten in die Thioharnstoff-Struktur in anomerer Position realisiert wurde, hat Einfluss auf die Auflösung der NH-Signale.

Nach dieser Modifikation wurde im Folgenden durch die Reaktion mit ^{15}N -isotopenmarkiertem Methylamin in abs. Dichlormethan die Isothiocyanat-Funktion an C6-Position von **82** ebenfalls in eine Thioharnstoff-Substruktur umgewandelt und so die molekulare Kohlenhydrat-Pinzette **83** erhalten (^1H -NMR-Spektrum siehe Abb. 27). Diese Isotopenmarkierung ermöglicht durch $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -Korrelation im HSQC-Spektrum eine Zuordnung der NH-Signale des Methylharnstoff-Gliedes und kann somit zur Identifikation einzelner Isomere beitragen.

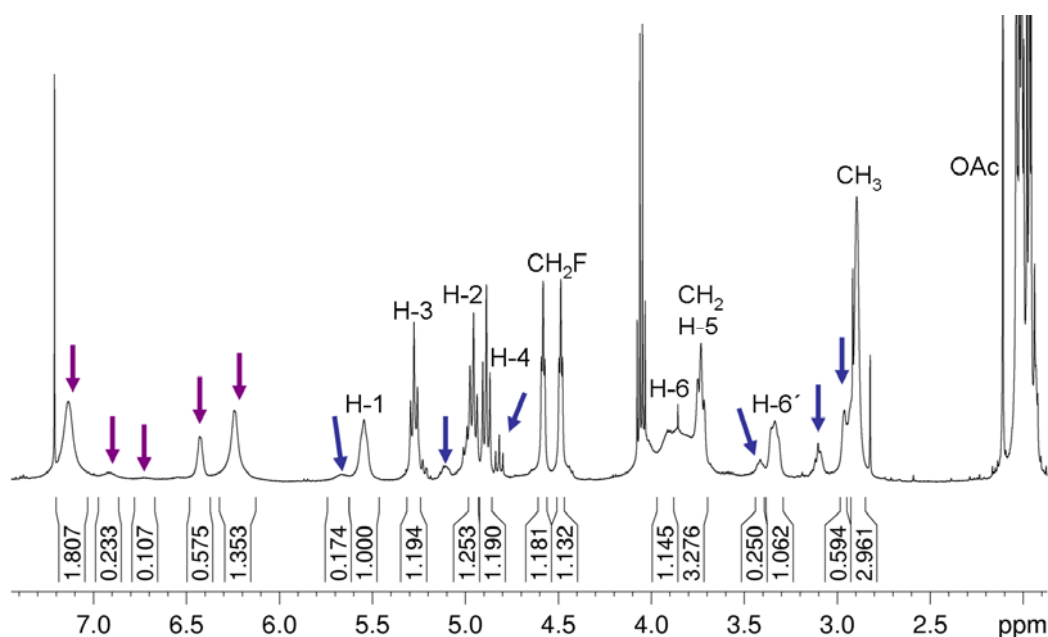


Abb. 27: ^1H -NMR-Spektrum von **83** in CDCl_3 mit Zuordnung der Signale; farblich hervorgehoben: NH-Signale (violett) und weitere durch Isomerie auftretende verschobene Signale (blau).

Bei Betrachtung des ^1H -NMR-Spektrums der modifizierten molekularen Pinzette **83** fällt auf, dass sich die Lage deutlich verkompliziert. Es werden mehrere zusätzliche Signale detektiert. Bedenkt man jedoch die Tatsache, dass bei Überführung der Mono-Thioharnstoff-funktionalisierten Verbindung **82** in die molekulare Pinzette **83** intramolekulare Wechselwirkungen und ein dadurch verursachter Einfluss auf die chemischen Verschiebungen und die Konfiguration zu beachten sind, lässt sich das

Spektrum erklären. Abb. 28 zeigt die direkte Gegenüberstellung der Mono- und Bis-Thioharnstoff-funktionalisierten Verbindungen **82** und **83** unter Hervorhebung der deutlichsten Signalverschiebungen.

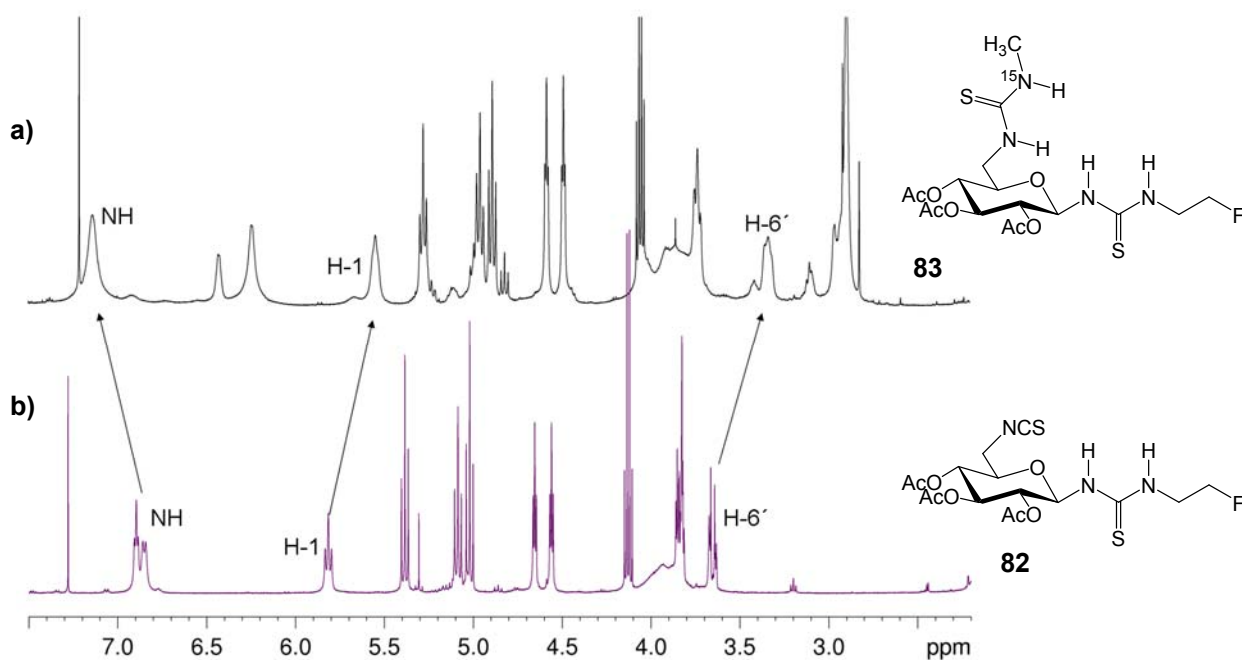


Abb. 28: ^1H -NMR-Spektren in CDCl_3 a) der molekularen Pinzette **83** und b) der Mono-Thioharnstoff-Verbindung **82**; die auffälligsten Signalverschiebungen sind hervorgehoben.

Besonders auffällig ist die Verbreiterung aller detektierten Signale beim Übergang zur 1,6-Bis-Thioharnstoff-Struktur **83**. Grund hierfür ist die Möglichkeit der inter- bzw. intramolekularen Wasserstoff-Brücken-Bindung zwischen den selbstkomplementären Thioharnstoff-Gruppen an C1- und C6-Position sowie das Auftreten mehrerer Isomere nebeneinander. Bei der Ausbildung einer Wasserstoff-Brücken-Bindung ändert sich die Elektronendichte des beteiligten Wasserstoffatoms, was zu einem Tieffeldshift des entsprechenden Signals im ^1H -NMR-Spektrum führt. Dies könnte die veränderte Lage der NH-Signale der Thioharnstoff-Gruppe an C1-Position erklären. Neben den erwarteten Protonensignalen für die neu generierte Methylthioharnstoff-Gruppe an C6-Position erkennt man noch zusätzliche breite Signale im Spektrum, die auf die Anwesenheit mehrerer Isomere hindeuten. Neben der Lage der NH-Protonen werden bei Änderung der Konfiguration auch die Protonen-Signallagen für den Kohlenhydrat-Ring beeinflusst. Dies zeigt sich besonders an der Lage des H-6' im Spektrum, aber auch an den bereits in Abb. 27 in blau hervorgehobenen Signalen. Grund der ^{15}N -Isotopenmarkierung war die Möglichkeit, über eine ^1H , ^{15}N -

Korrelation im HSQC-Spektrum die exakte Position des direkt hieran angebondenen Protons zu bestimmen. Dies ist von entscheidender Bedeutung, um die Bindung eines gezielt Thioharnstoff-modifizierten Liganden an ein Rezeptor-Protein NMR-spektroskopisch zu untersuchen und die Signale der Thioharnstoff-Struktur eindeutig von den Protein-Signalen unterscheidbar zu machen. In Abb. 29 ist das ^1H , ^{15}N -HSQC-Korrelations-Spektrum dargestellt.

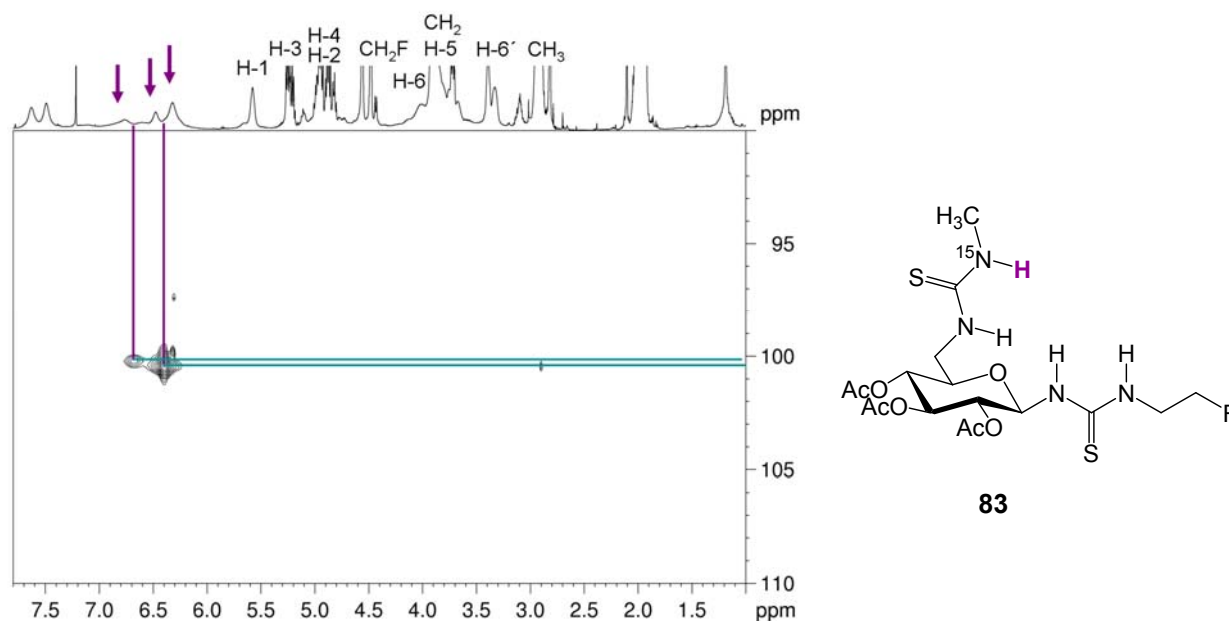


Abb. 29: ^1H , ^{15}N -HSQC-NMR-Spektrum der modifizierten molekularen Pinzette **83**. Kreuzpeaks mit den Protonen der isotopenmarkierten Thioharnstoff-Struktur (jeweils in violett hervorgehoben) sowie Satellitenpeaks zur benachbarten Methyleinheit erlauben die exakte Lokalisierung im ^1H -NMR-Spektrum.

Aufgrund der verschiedenen, nebeneinander vorliegenden Isomere werden im HSQC-Spektrum mehrere Kreuzpeaks beobachtet. Dies spricht für die Existenz mehrerer Isomere an dieser Pseudoamid-Struktur an C6-Position des Kohlenhydrats. Zudem sind Satellitenpeaks zu erkennen, die eine Korrelation zu weiter entfernten Protonen anzeigen, wie beispielsweise zur benachbarten Methyl-Gruppe. Die Kreuzpeaks treffen nicht direkt mit Protonen-Signalen des ^1H -NMR-Spektrums zusammen, es wird jeweils eine Korrelation zwischen zwei Signalen angezeigt. Es sind demnach im vorliegenden System für die NH-Protonen der Thioharnstoff-Struktur an C6-Position alle vier denkbaren Konfigurations-Isomere sichtbar im ^1H -NMR-Spektrum aufgelöst. Das Auftreten von separierten Signalen für verschiedene Konfigurationen im ^1H -NMR-Spektrum spricht dafür, dass die Isomerisierungs-

Geschwindigkeit im Verhältnis zur NMR-Zeitskala ein langsamer Prozess ist. Das Auftreten der gemittelten Kreuzpeaks im HSQC-Experiment kann jedoch nur so verstanden werden, dass während der starken Pulsung im Zuge der Entkopplung der Signale eine geringfügige Temperaturänderung innerhalb der Probe auftritt, die die Signal-Mittelung verursacht. Dies würde wiederum dafür sprechen, dass die *E/Z*-Isomerisierung im betrachteten System ein stark temperaturabhängiger Prozess ist. Um dies genauer beurteilen zu können wurde eine Temperaturstudie mit **83** durchgeführt. Es wurden hierzu die ^1H -NMR-Spektren in einem Temperaturbereich von 275 K - 328 K betrachtet (Abb. 30).

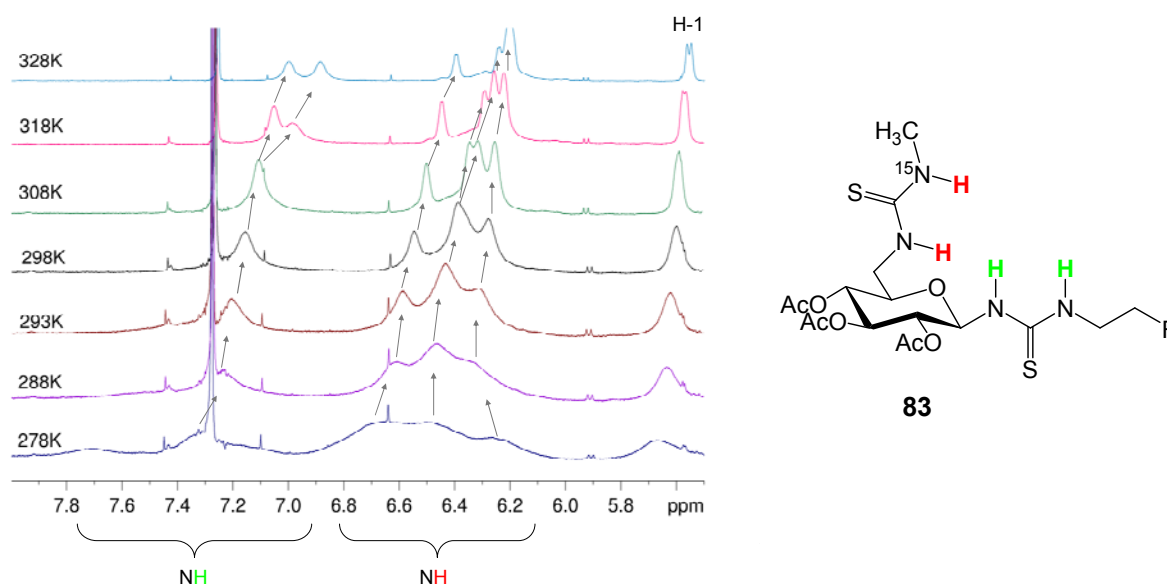


Abb. 30: ^1H -NMR- Spektrenausschnitte (600 MHz, CDCl_3) der modifizierten molekularen Pinzette **83** bei unterschiedlichen Temperaturen im Bereich von 278 K - 328 K mit Kennzeichnung der Verschiebungen der NH-Signale und der Bereiche der Thioharnstoff-Struktur an C1- bzw. C6-Position.

Bei tiefen Temperaturen ist das ^1H -NMR-Spektrum sehr schlecht aufgelöst und alle Signale der NH-Protonen der Thioharnstoff-Strukturen extrem verbreitert und kaum unterscheidbar. Lediglich der Bereich für die entsprechenden NH-Signale kann basierend auf den durchgeführten ^1H , ^{15}N -HSQC-Experimenten eindeutig zugewiesen werden. Bei Erhöhung der Temperatur werden, wie zu erwarten, die Signale schärfer und separieren sich. Betrachtet man zunächst nur die NH-Protonen der anomeren Thioharnstoff-Struktur, so erkennt man ein recht einfaches Temperaturverhalten. Bei Temperaturen unterhalb etwa 300 K fallen die detektierten Signale zusammen, erst bei Temperaturen um 310 K werden zwei Signale separat aufgelöst. Das Auftreten von lediglich zwei Signalen in diesem Bereich des ^1H -Spektrums spricht für den

dirigierenden Einfluß der anomeren Position zu einer stabilen Konfiguration des Thioharnstoff-Segments. Wie bereits erwähnt kann in anomerer Position von einer Bevorzugung der (*Z,Z*)-Konfiguration ausgegangen werden. Betrachtet man hingegen das Temperaturverhalten der NH-Signallagen an C6-Position des Kohlenhydrat-Kerns, die im Bereich von 7 bis 6 ppm lokalisiert sind, so ist in diesem Fall keine Bevorzugung einer Konfiguration ablesbar. Bei Temperaturerhöhung kommt es, wie auch bereits bei den Signalen der C1-Position beobachtet, zu einem Hochfeldshift der Signale. Gerade im Temperaturbereich von 298 - 308 K beobachtet man eine starke Veränderung der Signale im Spektrum und die Auflösung von vier separierten NH-Signalen für die vier denkbaren Isomere. Diese Beobachtung erklärt nun auch die Mittelung der Kreuzpeaks im $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HSQC-Experiment, da bei Temperaturen um 300 K erwiesener Weise bereits eine geringfügige Temperaturerhöhung einen großen Einfluß auf das System hat. Die Konfiguration der C6-Position von **83** ist aufgrund der hohen Flexibilität an dieser Stelle nicht vorbestimmt und es werden Signale für alle denkbaren Isomere (vgl. Schema 47 b) beobachtet. Trotz dieser Tatsache konnte durch die vorgenommene ^{15}N -Isotopenmarkierung die Lokalisation des zugehörigen Bereichs für die entsprechenden NH-Signale erfolgen. Die Untersuchung der Bindung eines derartig Thioharnstoff-modifizierten Liganden an ein Rezeptor-Protein könnte demnach ^1H -NMR-spektroskopisch erfolgen. Lediglich die Isolation der NH-Signale des anomeren Thioharnstoff-Segments könnte ein Problem darstellen, da diese nicht explizit von den Proteinen-Signalen separierbar sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Synthese der definiert modifizierten molekularen Pinzette **83** einen Beitrag zur besseren Interpretation der ^1H -NMR-Spektren derartiger 1,6-Bis-Thioharnstoff-Glucose-Derivate leisten konnte. Die Erkenntnis über den starken Einfluß der anomeren Anbindung derartiger Pseudoamid-Strukturen auf die Konfiguration dieser Gruppe war hierbei ebenso wichtig wie die Beobachtung der nicht gerichteten Orientierung und somit Konfiguration des Methylthioharnstoffs an C6-Position des Kohlenhydrat-Kerns. Eine Frage, die sich im Folgenden für die Realisierung photoaktivierbarer molekularer Pinzetten auf Kohlenhydrat-Basis stellt, ist, ob die Substituenten an den Thioharnstoffen einen Einfluß auf die *E/Z*-Isomerenverteilung haben.

4.2.4 Synthese exemplarischer molekularer Pinzetten zur Untersuchung des Substituenteneinflusses auf die *E/Z*-Isomerenverhältnisse

Eine entscheidende Frage, die sich im Zusammenhang mit dem Konzept der molekularen Kohlenhydrat-Pinzetten stellt, ist, ob ein bestimmtes Substitutionsmuster innerhalb dieser Systeme zu einer bevorzugten, für die erwünschte Präorganisation und Komplexierungsfähigkeit günstigen Isomerenverteilung (günstig wäre *Z,Z;Z,Z*) führt. Die Betrachtung der strukturell einfachen molekularen Pinzette **80** hat mit der sterisch wenig anspruchsvollen Methyl-Endgruppe an den Thioharnstoff-Substrukturen nur eine geringe Bevorzugung innerhalb der Isomerenverteilung ergeben. Da bereits für die modifizierte Pinzette **83** aufgezeigt werden konnte, dass das Isomerengleichgewicht teilweise empfindlich durch Temperaturänderungen beeinflusst sein kann, wurde der NH-Bereich der Verbindung **80** bei verschiedenen Temperaturen im Bereich von 278 K - 318 K betrachtet (Abb. 31).

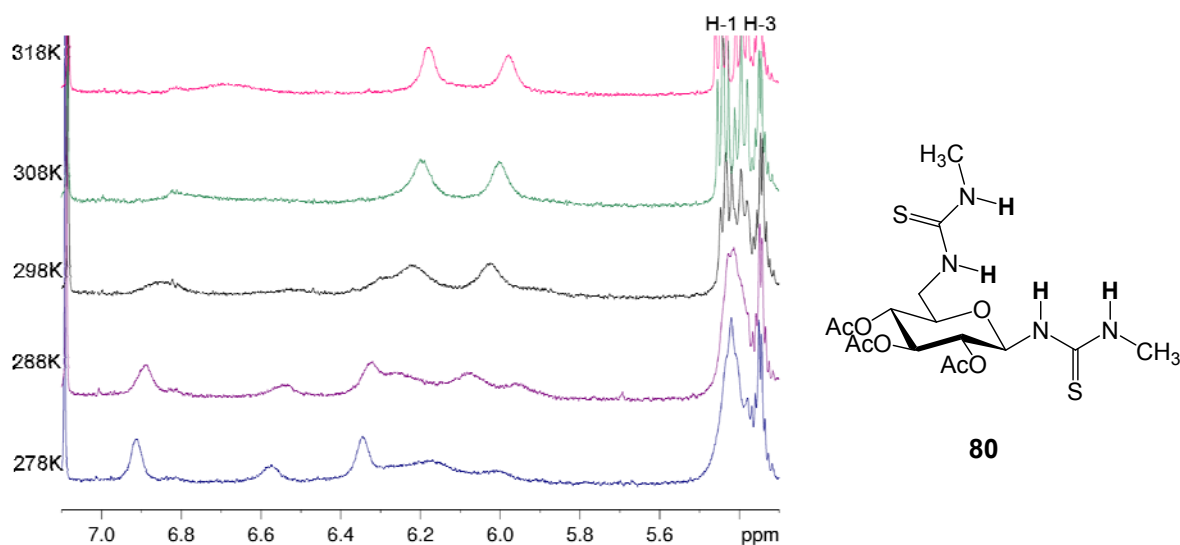
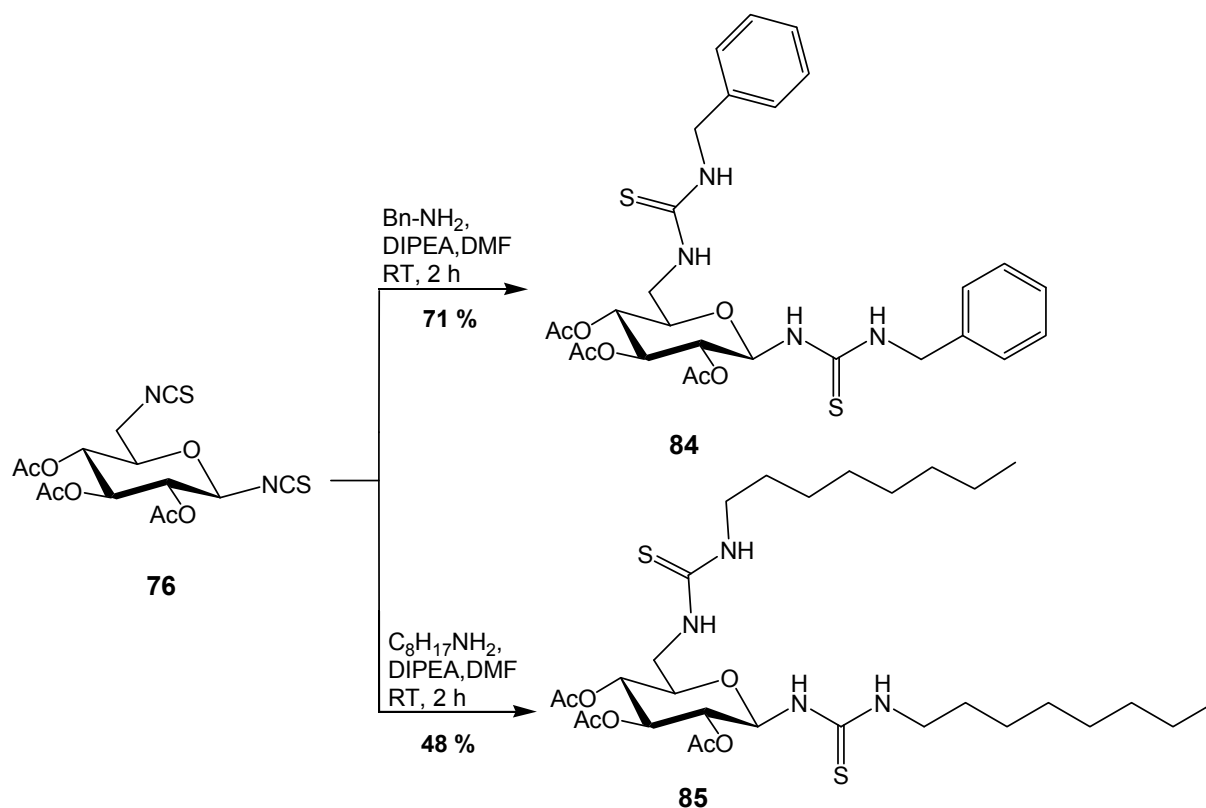


Abb. 31: ^1H -NMR-Spektrenauschnitte (600 MHz, CDCl_3) der sterisch wenig anspruchsvollen molekularen Pinzette **83** bei unterschiedlichen Temperaturen im Bereich von 278 K - 318 K.

Erneut ist zu erkennen, dass die NH-Signale, die im Bereich von 6.4 - 5.9 ppm erscheinen, mit steigender Temperatur eine gravierendere Aufspaltung erfahren. Basierend auf den ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen an der molekularen Pinzette **83** kann dieser Bereich den NH-Protonen der C6-Position des Kohlenhydrat-Kerns zugeschrieben werden. Analog der Situation bei **83** können im

Temperaturverlauf bis zu vier verschiedene Isomere anhand ihrer NH-Signale beobachtet werden. Eine exakte Zuordnung der einzelnen Signale zu den verschiedenen Konfigurationen kann jedoch nicht erfolgen. Betrachtet man den Bereich um 6.8 ppm, der den NH-Protonen der anomer-angebundenen Thioharnstoff-Struktur zugewiesen werden kann, so scheint die Situation hier erneut einfacher zu sein. Doch auch die in dieser Region beobachteten Verschiebungen weisen auf ein komplexes System verschiedener koexistenter Isomere hin. Zwar kann erneut davon ausgegangen werden, dass die Orientierung der Thioharnstoff-Substruktur in anomerer Position die Konfiguration an dieser Stelle bevorzugt auf Z-Isomerie festlegt, jedoch ist dies für die Orientierung der Endgruppe (in diesem Fall Methyl) relativ zum Schwefel nicht unbedingt vorgegeben. Auch die beobachtete, breite Isomerenverteilung der Thioharnstoff-Struktur an der flexiblen C6-Position des Kohlenhydrat-Kerns zeigt keine Bevorzugung bezüglich der Konfiguration. Aus diesem Grund wurden weitere 1,6-disubstituierte molekulare Pinzetten synthetisiert, die sich in ihren Endgruppen unterscheiden. Denkbar waren als Endgruppen verschiedene Alkyl- bzw. Arylrestgruppen.



Schema 49: Synthese der unterschiedlich substituierten 1,6-Bis-Thioharnstoff-Pinzetten **84** und **85**.

Da das Konzept eine Kombination des Systems mit einem Trifluormethylaryldiazirin vorsah, wurde zum einen der Benzylsubstituent als Endgruppe für die Thioharnstoff-Substrukturen an C1- sowie an C6-Position ausgewählt. Dieser kann zusätzlich auch über π - π -Wechselwirkungen zur erwünschten Präorganisation bzw. Komplexierung beitragen. Zum anderen war die Überlegung, durch langkettige Alkylsubstituenten eine Präorganisation über die Ausbildung einer möglichen Überstruktur zu fördern, was zu der Entscheidung für eine Octylsubstitution führte. Die Synthese erfolgte unter den bereits für die Thioharnstoff-Kupplung etablierten Reaktionsbedingungen (Schema 49). Die Isothiocyanat-Funktionalitäten des Glucose-Derivats **76** wurden in Lösung in Dimethylformamid unter Zugabe von DIPEA und zwei Äquivalenten des entsprechenden Amin-funktionalisierten Substituenten zur molekularen Pinzette **84** bzw. **85** umgesetzt. Für die auf diese Weise in ihrem Substitutionsmuster voneinander unterschiedlichen molekularen Pinzetten wurde im Anschluss ebenfalls $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch die Änderung der NH-Signal-Auflösung im Temperaturbereich von 278 K - 318 K betrachtet (Abb. 32 und Abb. 33).

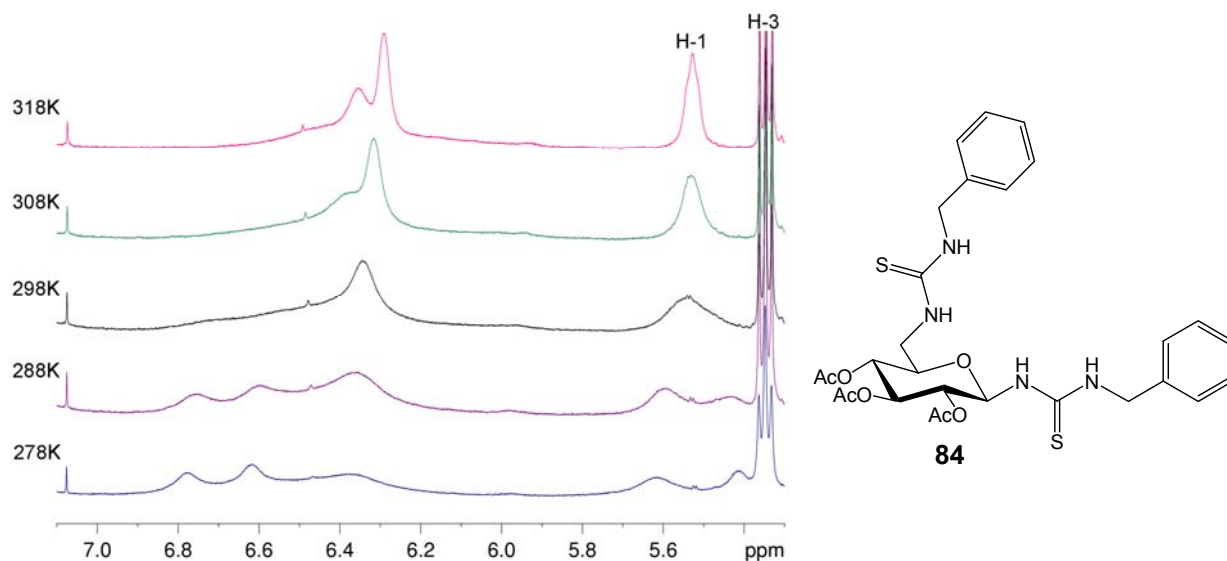


Abb. 32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrenausschnitte (600 MHz, CDCl_3) der molekularen Pinzette **84** bei unterschiedlichen Temperaturen im Bereich von 278 K - 318 K.

Die Benzyl-Substitution, die durch die Synthese der Verbindung **84** realisiert wurde, zeigt bereits im Vergleich zur Methyl-Substitution von **80** einen deutlichen Einfluss auf den NH-Signalbereich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 32). Es ist ein allgemeiner Tieffeldshift der NH-Signale zu erkennen, dies weist auf das Auftreten von Wasserstoff-Brücken hin. Bei tiefen Temperaturen (278 K) werden sehr breite

Signale für die NH-Protonen detektiert. Mit steigender Temperatur kommt es zu einer Verschiebung aller NH-Protonensignale in den Bereich von 6.4 - 6.2 ppm, wobei keine weitere Aufspaltung in separierte Signale beobachtet wird. Im Gegensatz zur Methyl-Substitution (vgl. Abb. 31) kommt es im Temperaturverlauf fast zu einer Mittelung aller Signale. Dies deutet auf eine geordnetere Struktur der molekularen Pinzette **84** hin und lässt den Schluß zu, dass die Benzyl-Substitution einen positiven Einfluss auf die Isomerenverteilung der betrachteten 1,6-Bis-Thioharnstoff-Kohlenhydrat-Pinzetten hat. Geht man nun noch einen Schritt weiter und betrachtet vergleichend hierzu den NH-Signalebereich der Octyl-substituierten molekularen Pinzette **85** bietet sich ein Bild, das in Abb. 33 dargestellt ist.

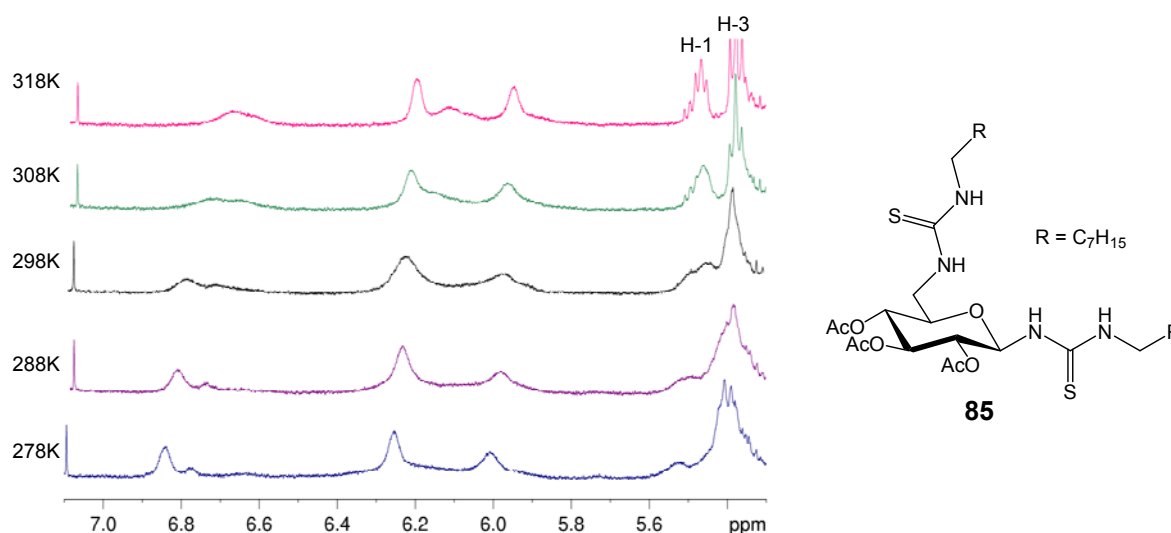
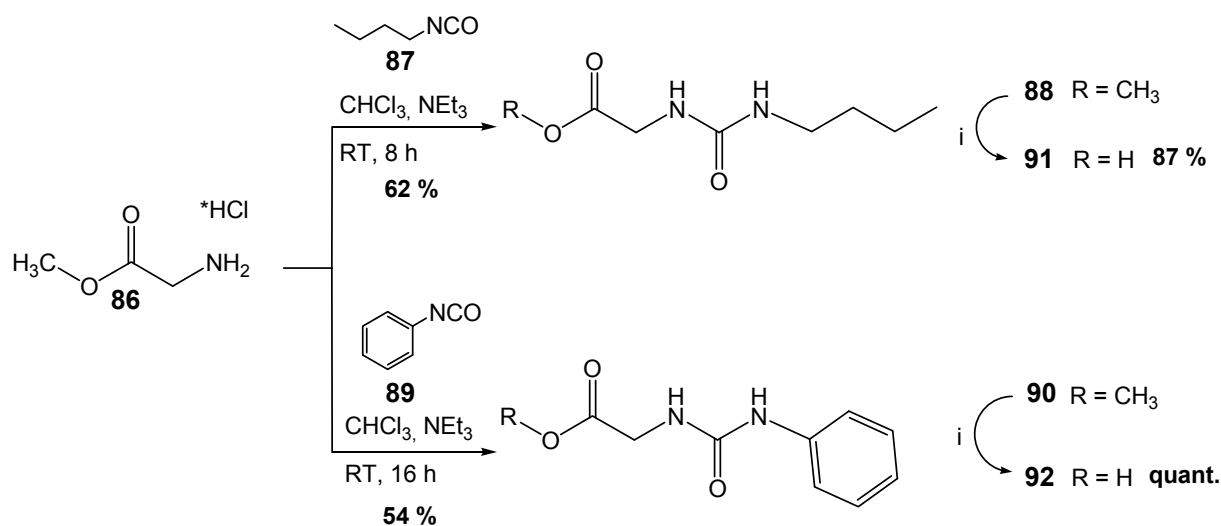


Abb. 33: ¹H-NMR-Temperaturstudie (600 MHz, CDCl₃) der molekularen Pinzette **85** im Temperaturbereich von 278 K bis 318 K.

Im Gegensatz zur Benzyl-Substitution ist kein Tieffeldshift zu erkennen. Die Signallagen sind vielmehr entsprechend derer in der Methyl-substituierten Struktur **80**. Maßgeblich unterschiedlich ist jedoch die vergleichsweise klare Auflösung der detektierten Signale, die auch im Temperaturverlauf kaum eine Änderung erfährt. Erst bei Temperaturen oberhalb 298 K kommt es zum Auftreten zusätzlich aufgelöster Signale im Bereich um 6.2 ppm. Das Erscheinungsbild der ¹H-NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen lässt wiederum den Schluss zu, dass eine Octyl-Substitution ebenfalls einen maßgeblichen Einfluß auf die Ordnung der Struktur von 1,6-Bis-Thioharnstoff-Kohlenhydrat-Pinzetten hat. Im Fall der Octyl-Substitution ist jedoch keine direkte Beeinflussung der einzelnen NH-Signale der Thioharnstoff-Strukturen an C1- und C6-Position untereinander beobachtbar. Eine

intramolekulare Beeinflussung kann hingegen bei der Benzyl-Substitution von **84** angenommen werden. Zusammenfassend betrachtet bietet ein Substitutionsmuster der Thioharnstoff-Strukturen mit Aryl-Gruppen die vielversprechendste Basis für ein sich präorganisierendes System, das eine Komplexbildung mit komplementären Strukturen erlauben könnte. Um diese These überprüfen zu können, wurden komplementäre Gast-Moleküle synthetisiert. Inspiriert von den von Meijer *et al.*^[96] verwendeten Glycin-Harnstoff-funktionalisierten Gast-Molekülen wurde ausgehend von Glycinmethylester-Hydrochlorid (**86**) zum einen mit Butylisocyanat (**87**) das Alkyl-Harnstoff-Derivat **88** und zum anderen mit Phenylisocyanat (**89**) das aromatische Harnstoff-Derivat **90**^[165] dargestellt (Schema 50).



Schema 50: Synthese der Glycin-Harnstoff-Derivate **91** und **92** ausgehend von Glycinmethylester-Hydrochlorid (**86**); i) LiOH, THF/ H_2O , RT.

Die basische Verseifung der so erhaltenen Harnstoff-Derivate **88** und **90** ergab schließlich die Glycinharnstoff-Derivate **91**^[166] und **92**.^[165] Diese Verbindungen verfügen über eine Harnstoff-Struktur, die komplementär von den Thioharnstoff-Strukturen der molekularen Kohlenhydrat-Pinzetten gebunden werden kann. Zusätzlich kann die terminale Säure-Funktionalität zusätzliche Interaktionen ausbilden, beispielsweise mit dem endocyclischen Sauerstoffatom des Kohlenhydrat-Kerns. Des Weiteren sind die Strukturen **91** und **92** als Peptid-gebundene Aminosäure-Mimetika zu betrachten, die die Oberfläche eines Proteins beispielsweise um die Bindedomäne mimikrieren. Über die Testung einer möglichen Interaktion zwischen der molekularen Kohlenhydrat-Pinzette **84** und dieser Gäste kann ggf. die Anwendbarkeit dieser Systeme in biologischen Fragestellungen

abgeschätzt werden. Da eine Löslichkeit der gewählten Gast-Moleküle in Chloroform nicht gegeben war, wurden die Komplexierungsversuche in Tetrahydrofuran durchgeführt. Dies ist neben Chloroform ebenfalls für die Untersuchung von Wasserstoff-Brücken-gebundenen Aggregaten geeignet, da es selbst keine Wasserstoff-Brücken-Bindungen ausbildet. Experimente, eine Komplexierung mit der Benzyl-substituierten Kohlenhydrat-Pinzette **84** über isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) zu untersuchen und zu quantifizieren lieferten kein auswertbares Resultat. Es konnte zwar im Zuge der Titration des Gastes **91** bzw. **92** zu einer Lösung von **84** in Tetrahydrofuran ein kontinuierlicher, wenn auch teilweise recht geringer Wärmefluss detektiert werden, jedoch konnte keine Sättigung erreicht werden, was eine aussagekräftige Auswertung der erhalten Messdaten unmöglich machte. Die Abwesenheit einer Sättigung in diesem Experiment kann zum einen für eine nicht gerichtete Interaktion zwischen den beiden untersuchten Strukturen sprechen, aber auch dafür, dass die Interaktion gegebenenfalls für diese Messmethode zu schwach ist und daher nicht quantifiziert werden kann. Um jedoch trotzdem eine Idee davon zu bekommen, welchen Effekt die Zusammengabe der Interaktionspartner hat, wurden ^1H -NMR-Mischungsexperimente durchgeführt. Da bereits bei den ITC-Experimenten keine Sättigung erreicht werden konnte und auch aufgrund der teilweise recht komplizierten Strukturverhältnisse im untersuchten System die Beobachtung von Verschiebungen spezifischer Signale erschwert ist, wurde von einer NMR-Titration abgesehen. Die Zusammengabe äquimolarer Mengen der Kohlenhydrat-Pinzette **84** mit dem Alkyl-Glycin-Harnstoff-Derivat **91** in Lösung in deuteriertem Tetrahydrofuran ergab das in Abb. 34b) dargestellte Bild im ^1H -NMR-Spektrum. Die Spektren unter a) bzw. c) zeigen jeweils das ^1H -NMR-Spektrum der freien Verbindung **91** bzw. **85** in deuteriertem Tetrahydrofuran. Das ^1H -NMR-Spektrum der 1 : 1-Mischung zeigt Verschiebungen fast aller detektierten NH-Signale beider Verbindungen. Diese chemische Verschiebung ist Folge einer veränderten Elektronendichte-Verteilung an diesen Wassertoffatomen und kann durch die Ausbildung von Wasserstoff-Brücken-Bindungen verursacht sein. Durch Betrachtung der zweidimensionalen Spektren (COSY) der Einzelverbindungen und der Mischung gelang die Identifikation einiger NH-Signale anhand ihrer Kreuzpeaks zu direkt benachbarten Protonen.

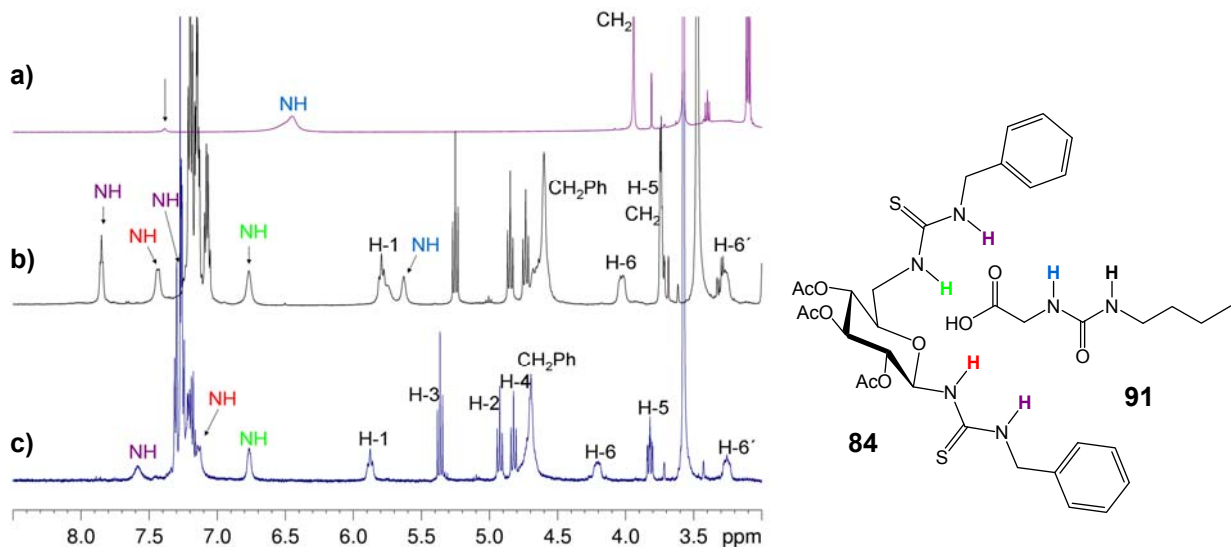


Abb. 34: $^1\text{H-NMR}$ -Mischungsexperiment (500 MHz, THF-d_8); a) $^1\text{H-NMR}$ des Alkyl-Glycin-Harnstoff-Derivats **91**; b) 1 : 1-Mischung von **84** und **91**; c) $^1\text{H-NMR}$ der molekularen Pinzette **84**.

Besonders auffällig ist die vernachlässigbar geringe Verschiebung des NH-Protons in direkter Nachbarschaft zur C6-Position des Kohlenhydrat-Kerns. Dies deutet darauf hin, dass dieses Proton entweder nicht in die Interaktion mit dem Gast-Molekül **91** involviert ist oder sich durch die Wechselwirkung keine explizite Änderung der Elektronendichte-Verteilung an diesem Proton ergibt. Im Gegensatz dazu erfährt das Signal des NH-Protons in anomerer Position einen deutlichen Tieffeldshift. Die benzyllischen NH-Protonen, die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Reinsubstanz **84** übereinanderliegen, erfahren im Zuge der Mischung mit dem Gast-Molekül **91** unterschiedliche chemische Verschiebungen und treten als separierte NH-Signale im Spektrum auf. Diese Beobachtung spricht für eine unterschiedliche elektronische Umgebung dieser NH-Protonen im Komplex mit **91**. Bei Annahme der Ausbildung von Wasserstoff-Brücken-Bindungen zwischen den Thioharnstoff-Teilstrukturen der molekularen Pinzette **84** und der Harnstoff-Gruppe bzw. der Säure-Funktion des Gastes **91**, bei dem der Gast von der molekularen Pinzette umschlossen ist, würde eine derartige Unterscheidbarkeit erklären. Betrachtet man das NH-Signal des Gastes **91** in Nachbarschaft zur Säure-Funktion im Einzel- und Mischungs- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann ein erheblicher Hochfeldshift von 0.9 ppm beobachtet werden. Dies steht im Widerspruch zur angenommenen Wasserstoff-Brücken-Beteiligung der Harnstoff-Funktion. Eine Beteiligung der benachbarten Säure-Funktion an der Interaktion mit der molekularen Pinzette **84** hingegen könnte die veränderten chemische Umgebung dieses Protons erklären. Die Existenz der

selbstkomplementären Wasserstoff-Brücken-Bindungsstellen im betrachteten Gemisch lässt viele, auch ungeordnete Interaktionen zwischen den Strukturen **84** und **91** zu, es kann jedoch keine explizite Aussage über die genaue Orientierung der auftretenden Wasserstoff-Brücken gemacht werden. Die Situation bei der ^1H -NMR-spektroskopischen Vermessung einer Mischung äquimolarer Mengen der molekularen Kohlenhydrat-Pinzette **84** mit dem aromatischen Glycin-Harnstoff-Derivat **92** wird durch Abb. 35 wiedergegeben.

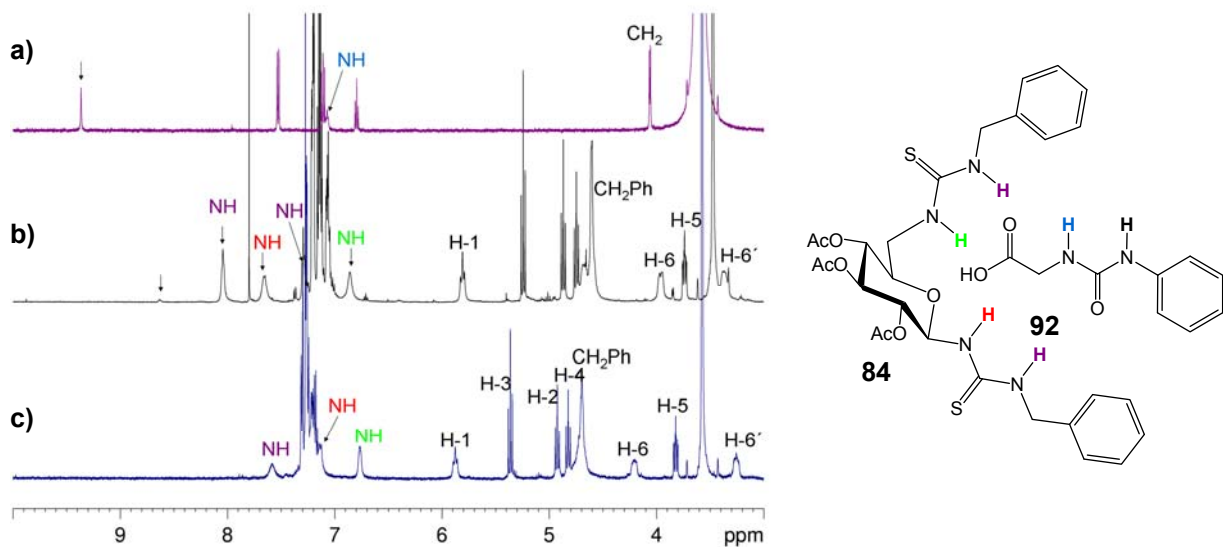


Abb. 35: ^1H -NMR-Mischungsexperiment (500 MHz, THF-d_8); a) ^1H -NMR des Phenyl-Glycin-Harnstoff-Derivats **92**; b) 1 : 1-Mischung von **84** und **92**; c) ^1H -NMR der molekularen Pinzette **84**.

Erneut ergeben sich ähnliche Verschiebungen der NH-Signallagen wie schon im Fall der Zusammengabe mit dem aliphatischen Glycin-Harnstoff-Derivat **91** beobachtet. Ein Problem bei der Zusammengabe von **84** und **92** bestand darin, die NH-Signale des Gastes im Mischungs-Spektrum zu identifizieren, was auch unter Zuhilfenahme zweidimensionaler Spektren nicht gelang. Lediglich das im Einzelspektrum von **92** stark Tieffeldverschobene Signal bei 9.4 ppm ist im ^1H -NMR-Spektrum der Mischung nicht mehr zu sehen bzw. nur noch schwach bei 8.6 ppm, wobei nicht abschließend geklärt werden konnte, ob es sich bei diesen beiden Signalen um das gleiche NH-Proton handelt. Das NH-Signal des Gastes **92** neben der Säure-Funktion, das im Einzel- ^1H -NMR-Spektrum über COSY-Experimente noch identifiziert werden konnte, kann im Spektrum der Mischung nicht mehr lokalisiert werden. Ein Unterschied zur aliphatischen Gast-Struktur **91** findet sich in der Lage des Signals für die NH-Gruppe an C6-Position des Kohlenhydrat-Kerns. Zwar ist der für dieses Proton detektierte

Tieffeldshift immer noch sehr gering (0.2 ppm), aber existent. Dies spricht für eine zumindest geringe Beteiligung an der Interaktion mit dem aromatischen Gast **92**. Zusammenfassend konnte durch die unternommenen ^1H -NMR-Mischungs-experimente eine chemische Verschiebung der NH-Protonen-Signale der Thioharnstoff-Strukturen der Kohlenhydrat-Pinzette **84** beobachtet werden. Die Verschiebung spricht für die Bildung neuer Wasserstoff-Brücken-Bindungen im Vergleich zur reinen Pinzetten-Lösung. Die genaue Orientierung ist jedoch nicht abschätzbar, da die selbstkomplementären Bindungsstellen auch mit der im Gast existenten Säure-Funktion interagieren können. Es ist aber auch möglich, dass die Distanz der Thioharnstoff-Teilstrukturen vom Kern-Kohlenhydrat keinen ausreichenden Raum für eine Gast-Struktur bietet und ein Einschub von Spacer-Einheiten an C1- und C6-Position bzw. nur an C6-Position ein anderes Bild ergeben würde. Im betrachteten Fall konnte aber eine Komplexierung, wie sie in der Konzeptionierung angedacht war, nicht nachgewiesen werden. Jedoch könnte auch eine weniger geordnete Bindung durch molekulare Kohlenhydrat-Pinzetten der Art **84** eine Präorganisation hervorrufen und in Kombination mit einer Diazirin-Struktur letztlich einen Einfluß auf die Effizienz von Photomarkierungen in biologischen Zusammenhängen haben.

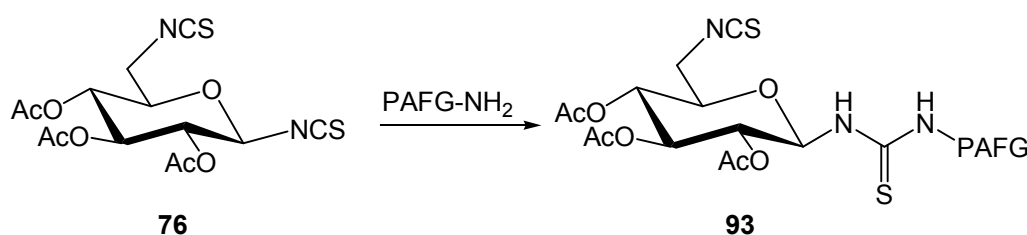
4.2.5 Synthese photoaktivierbarer molekularer Kohlenhydrat-Pinzetten und definierte Strukturweiterung

Das Konzept der Kohlenhydrat-basierten molekularen Pinzetten entstand aus der Überlegung heraus, mit ihrer Hilfe die Effizienz von Photoaffinitätsmarkierungs-Experimenten zu erhöhen. Neben ihrem Potenzial zur Komplex-Bildung mit komplementär funktionalisierten Strukturen (z. B. mit Aminosäuresequenzen auf einem Protein) könnten sie auch durch intramolekulare Interaktionen zwischen den etablierten Thioharnstoff-Gruppen zu einer Präorganisation führen. Aufgrund der Ausbildung gerichteter Wasserstoff-Brücken-Bindungen soll eine „erzwungene“ Nähe des Photophors zum Rezeptor („Gast“) garantiert werden. Bei Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge und Aktivierung soll so die Ausbeute an Quervernetzungs-Produkt gesteigert werden, da dem reaktiven Intermediat bevorzugt der Rezeptor als

Reaktionspartner gegenübersteht. Die synthetische Umsetzung dieses neuen Ansatzes sah demnach die Integration des in Kapitel 4.1 vorgestellten Trifluormethylaryldiazirins in das System der molekularen Kohlenhydrat-Pinzetten (vgl. Kapitel 4.2) vor. Da die passende Distanz der Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-Gruppierungen vom Kohlenhydrat-Kern für die vorgesehene Komplexierung bzw. Präorganisation nicht eindeutig vorhersagbar ist, sollte ebenfalls eine strukturelle Erweiterung der molekularen Pinzetten zur Erhöhung der sterischen Flexibilität realisiert werden. Neben der direkten 1,6-Bisfunktionalisierung wurden für die strukturelle Erweiterung zwei Varianten verfolgt. Zum einen eine Verlängerung über Spacer-Einheiten nur an C6-Position und zum anderen eine strukturelle Erweiterung an C1- und C6-Position.

4.2.5.1 Synthese 1,6-Di-Thioharnstoff-funktionalisierter, photoaktivierbarer molekularer Pinzetten

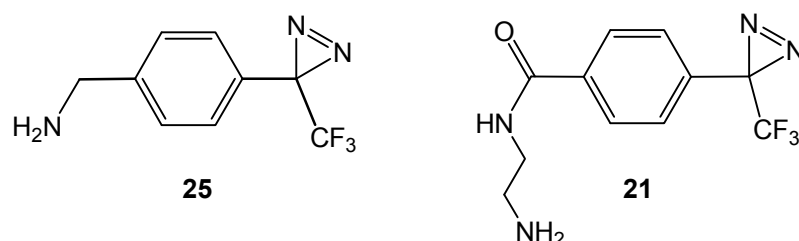
Die Verbindung des Konzepts der molekularen Pinzetten mit der Methode der Photoaffinitätsmarkierung stellte ein zentrales Thema der vorliegenden Arbeit dar. Die Einbindung eines Photophors in die Di-Thioharnstoff-Struktur sollte im Aglycon-Teil des Kohlenhydrats erfolgen (Schema 51). Das Bis-Isothiocyanat **76** wurde hierzu zunächst selektiv mit einem Amin-funktionalisierten Photophor (PAFG-NH₂) zu Thioharnstoff-Derivaten des Typs **93** umgesetzt.



Schema 51: Derivatisierung von Bis-Isothiocyanaten zu photolabilen Thioharnstoffen (PAFG-NH₂ = Amin-derivatisierte photoaktivierbare funktionelle Gruppe) zum Mono-Thioharnstoff-Derivat der Form **93**.

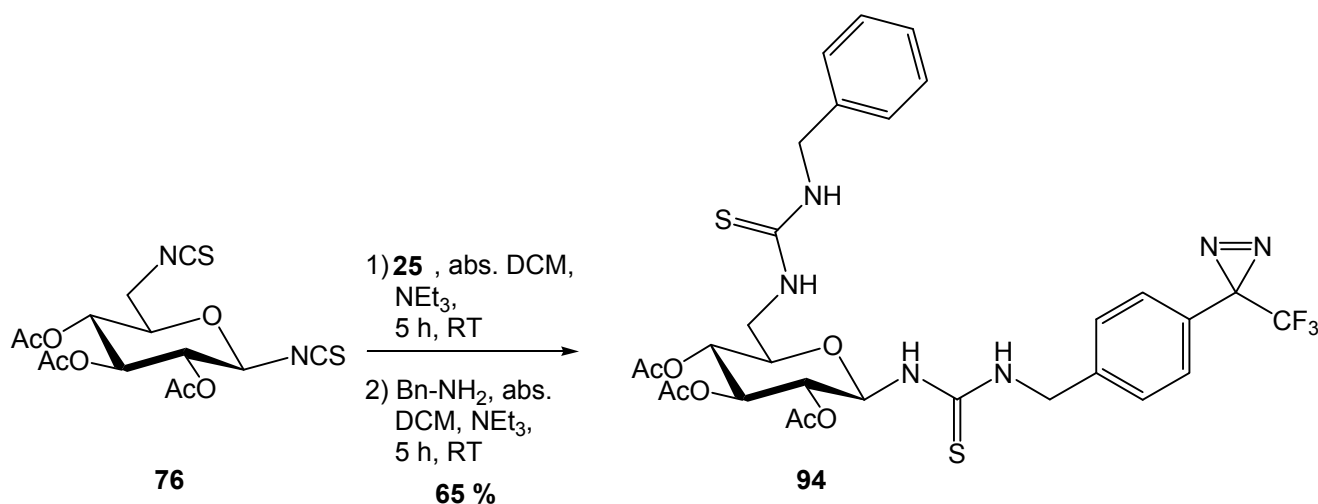
Die Synthese Amin-funktionalisierter Photophore basierend auf dem Trifluormethylaryldiazirin von Hatanaka^[73] wurde bereits ausführlich in Kapitel 4.1

beschrieben. Für die Umsetzung mit **76** standen somit die Amine **21** und **25** zur Verfügung (Schema 52).



Schema 52: Für die direkte Umsetzung mit dem Bis-isothiocyanat **76** zur Verfügung stehende Amine **21** und **25**.

Zunächst wurde durch Umsetzung von **76** in abs. Dichlormethan unter Zugabe von Triethylamin bei Raumtemperatur die selektive Thioharnstoff-Kupplung mit dem Photophor **25** an C1-Position realisiert. Der Reaktionsfortschritt wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach beendeter Umsetzung erfolgte ohne Aufreinigung die direkte Reaktion mit Benzylamin und Triethylamin in abs. Dichlormethan zur photoaktivierbaren molekularen Pinzette **94** (Schema 53).



Schema 53: Synthese der photoaktivierbaren, molekularen Kohlenhydrat-Pinzette **94** in einer gekoppelten Zwei-Stufen-Reaktion ausgehend von der Basisstruktur **76**.

Die Wahl des Benzyl-Substituenten für die Thioharnstoff-Modifizierung an C6-Position von **76** ergab sich aus der potenziellen, zukünftigen Nutzung dieser Systeme in biologischen Zusammenhängen. Das aromatische System eröffnet die Möglichkeit von π , π -Wechselwirkungen, die für eine Präorganisation entscheidend

sein könnten. Des Weiteren haben die strukturellen Untersuchungen der Kohlenhydrat-Pinzetten ergeben, dass ein aromatisches Substitutionsmuster an den Thioharnstoff-Strukturen eine hierfür vorteilhafte Isomeren-Verteilung begünstigen könnte (vgl. Kapitel 4.2.4).

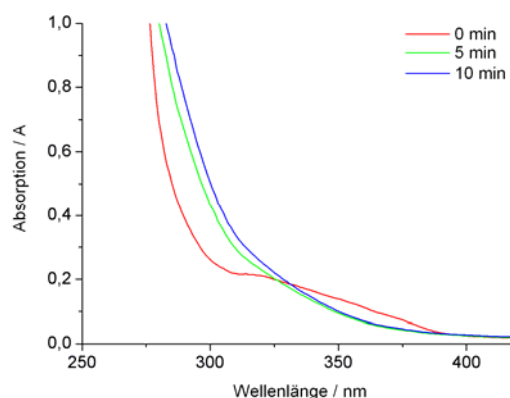
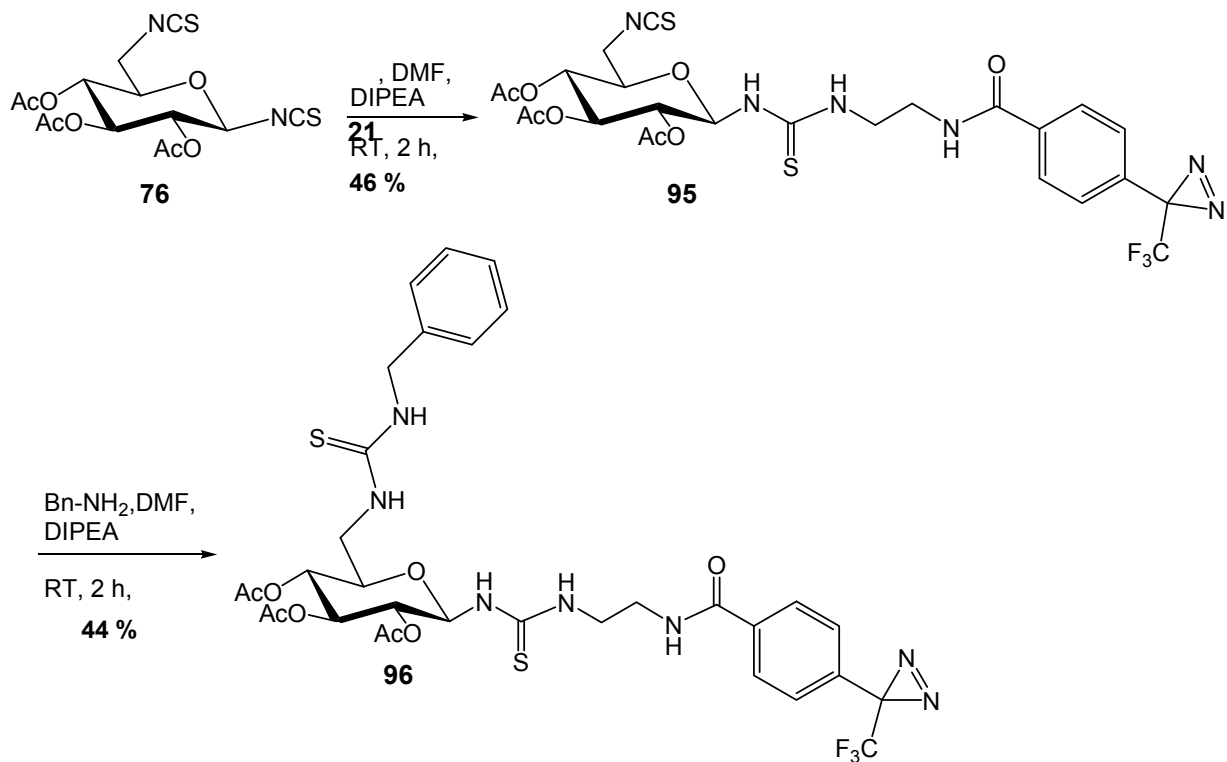


Abb. 36: Zeitaufgelöster UV-Vis-Spektrenverlauf der photolabilen molekularen Pinzette **94** bei Aktivierung mit Licht im Wellenlängenbereich > 320 nm.

Die UV-Vis-Charakteristika von **94** sind in Abb. 36 in rot dargestellt. Die sehr breite Absorptionbande im Bereich um 350 nm weist auf die Diazirin-Struktur hin, jedoch war eine Identifikation eines expliziten Absorptionsmaximums nicht möglich. Bei Bestrahlung von **94** mit Licht im Wellenlängenbereich oberhalb 320 nm wird die Auslöschung der für das Diazirin charakteristischen Absorption nach 5 min beobachtet (vgl. Abb. 36). Die photoaktivierbare, molekulare Kohlenhydrat-Pinzette **94** weist eine direkte Thioharnstoff-Verbrückung zum aromatischen Bereich des Diazirin-Photophor auf. Es ist jedoch nicht explizit abschätzbar, welche Entfernungen der einzelnen funktionellen Gruppen innerhalb des Pinzetten-Systems eine Präorganisation begünstigen würde. Aus diesem Grund wurden verschieden dimensionierte photoaktivierbare Pinzetten-Systeme synthetisch realisiert. Die Reaktion von **76** in Dimethylformamid unter Zugabe von *N,N*-Diisopropylethylamin mit dem Amin **21** führte in diesem Zusammenhang zum Mono-Thioharnstoff-Derivat **95**. Die Thioharnstoff-Einheit ist hier nicht direkt an den aromatischen Teil, sondern über einen Peptido-Ethyl-Spacer angebunden (Schema 54). Die entsprechende Umsetzung der auf diese Weise dargestellten photolabilen Verbindung **95** mit Benzylamin ergab schließlich die molekulare Pinzette **96**.



Schema 54: Synthese der, um einen Ethyl-Spacer erweiterten, photoaktivierbaren, molekularen Kohlenhydrat-Pinzette **96** ausgehend von der Basisstruktur **76**.

Das UV-Vis-Spektrum von **96** zeigt die charakteristischen Details, die für das Vorliegen des Diazirin-Photophors erwartet werden (Abb. 37). Das Absorptionsmaximum liegt in diesem Fall bei 343 nm. Der zeitliche Verlauf der UV-Vis-Spektren im Zuge der Bestrahlung von **96** zeigt ebenfalls die schnelle Aktivierung des Photophoren und Auslöschung seiner Absorptionsbande innerhalb von 5 min.

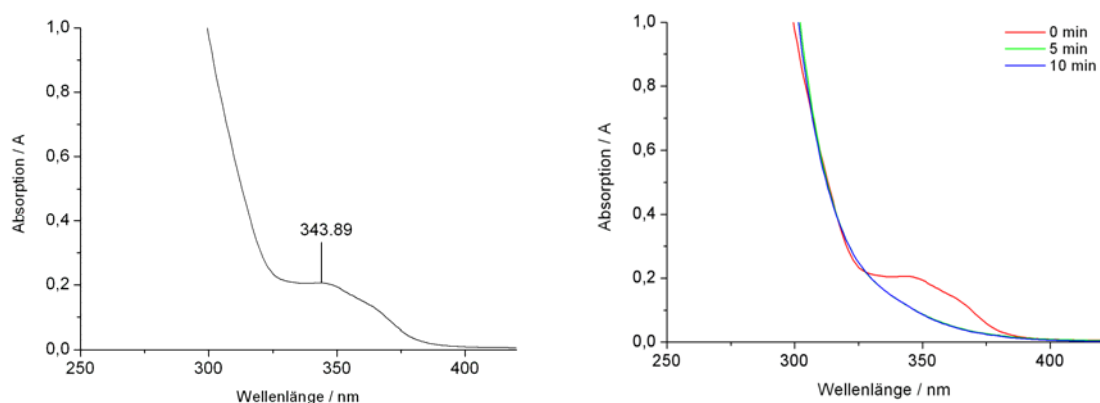
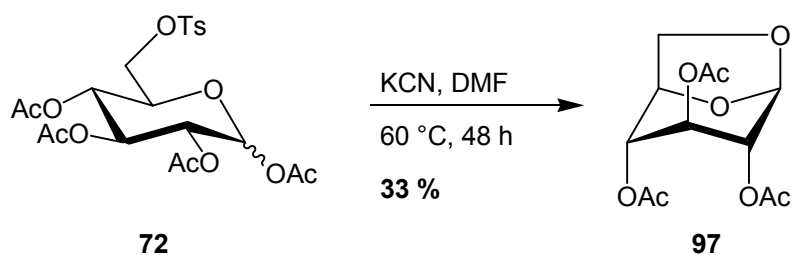


Abb. 37: UV-Vis-Spektrum (links) und zeitaufgelöster Bestrahlungsverlauf (rechts) der molekularen Pinzette **96** in Chloroform.

Anhand der ersten Komplexierungsversuche mit der Kohlenhydrat-Pinzette **84** (vgl. Abb. 34 bzw. Abb. 35) scheint durchaus die Möglichkeit zu bestehen, dass eine direkte 1,6-Anbindung der Thioharnstoff- oder gegebenenfalls auch Harnstoff-Substrukturen an den Glucose-Kern nicht genügend räumliche Flexibilität bietet. Dies könnte eine Präorganisation der Pinzetten-Glieder untereinander oder die Komplexierung eines komplementären Gastes erschweren. Daher wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit auch Synthesestrategien zu sterisch erweiterten, photoaktivierbaren molekularen Pinzetten entwickelt.

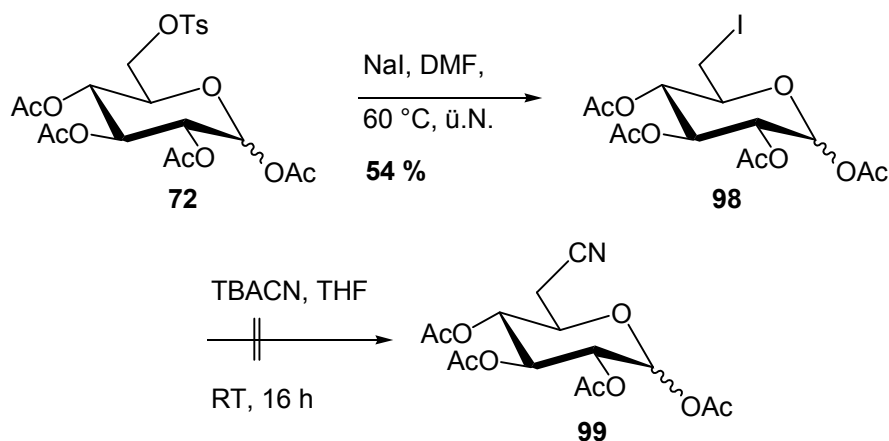
4.2.5.2 Erweiterung der molekularen Pinzetten an C6-Position um eine Methylen-Einheit

Um Zucker- basierte Bis-Thioharnstoff- oder auch Bis-Harnstoffmoleküle zu erhalten, deren Harn- oder Thioharnstoff-Einheiten in größerem Abstand zueinander stehen, musste die Zuckergrundstruktur gezielt erweitert werden. Eine Möglichkeit bestand darin, die C6-Position um eine Methylen-Einheit zu verlängern. In diesem Fall stützt sich die Synthesestrategie auf die Darstellung eines C6-Desoxy-Glucose-Derivates mit Nitril-Funktionalität, die im Späteren durch katalytische Hydrierung zu einer Aminomethyl-Gruppe reduziert werden kann (Schema 56). Diese Einheit sollte dann im Folgenden zur Thioharnstoff-Kupplung dienen. Die Syntheseroute sah im ersten Schritt eine nucleophile Substitutionsreaktion in DMF-Lösung unter Zusatz von Kaliumcyanid ausgehend von **72** vor, die zum 6-Nitril-Derivat **99**^[167] führen sollte (Schema 55).^[168] Dies erwies sich jedoch als nicht praktikabel, da die Nitril-Funktionalisierung ausgehend vom Tosylat **72** immer das Levoglucosan **97**^[163] ergab. Diese Reaktion ist mit ungeschützten Glucose-Derivaten bekannt,^[169] war jedoch bei der acetylgeschützten Variante nicht erwartet worden. Ein Grund für die beobachtete Bicyclisierung ausgehend vom geschützten Glucose-Derivat **72** könnte die *in situ* Entschützung der anomeren Position unter den gewählten Reaktionsbedingungen sein, die dann den nucleophilen Angriff an die C6-Position einleitete.^[147]



Schema 55: Reaktion des 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-toluylsulfonyl- α,β -D-glucopyranose (**72**) mit Kaliumcyanid in DMF zum acetylierten 1,6-Anhydro-glycosid **97**.

Um die erwünschte Nitrilfunktionalisierung zu realisieren, wurde alternativ eine doppelte nucleophile Substitution ausgehend von **72** angestrebt.^[170] In DMF-Lösung unter Zusatz von Natriumiodid wurde zunächst eine bessere Abgangsgruppe an C6-Position eingeführt (Schema 56). Die 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-desoxy-6-iodo-D-glucose (**98**)^[171] sollte anschließend mit Tetrabutylammoniumcyanid in DMF zum postulierten 6-Nitril-funktionalisierten Glucose-Derivat **99** reagieren. Es konnte jedoch keine Umsetzung detektiert werden.

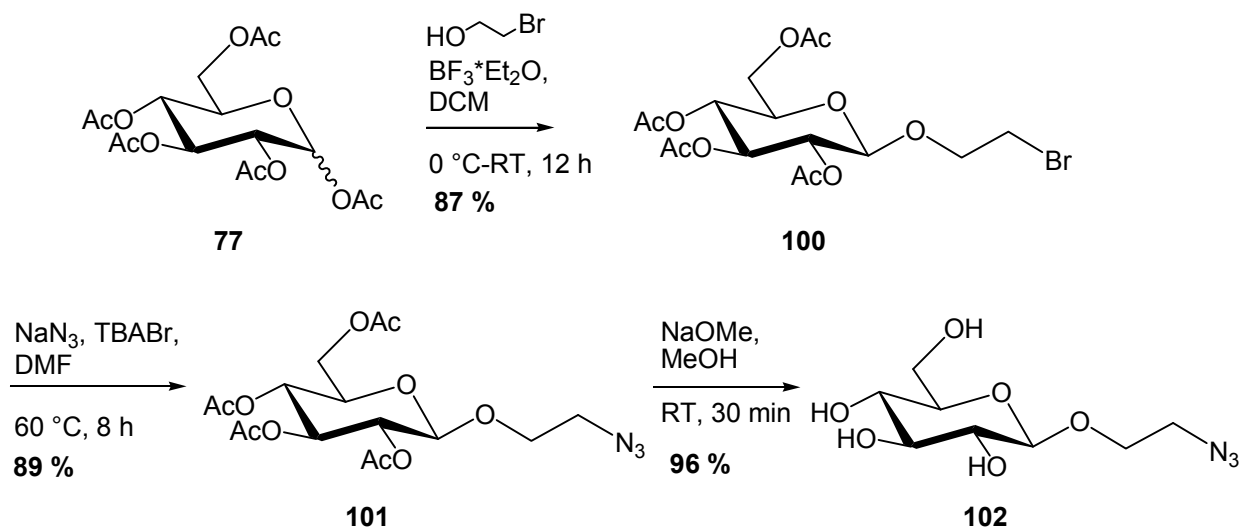


Schema 56: Nucleophile Substitution von **72** nach **98** und Versuch der Umsetzung zum Nitril-funktionalisierten Derivat **99**.

Daher basierte im Folgenden die sterische Erweiterung der Kohlenhydrat-Pinzetten-Struktur auf der Verwendung einer abgestimmten Schutzgruppenstrategie.

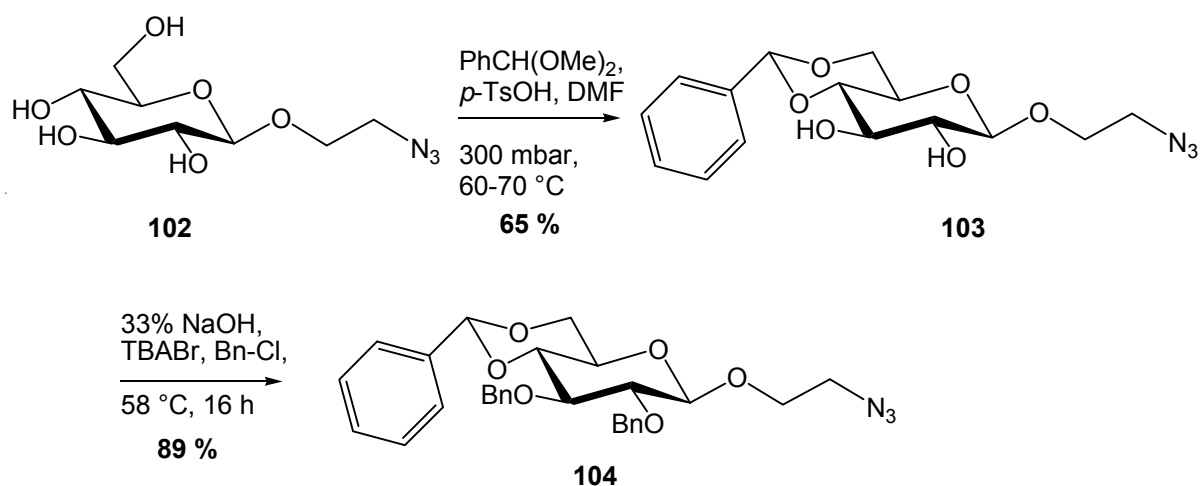
4.2.5.3 Strukturelle Erweiterung der molekularen Pinzetten an C6- und C1-Position durch abgestimmte Schutzgruppenstrategie

Im Weiteren ging es um die Einführung von Spacern an der C1-Position des Zuckergerüsts. Zunächst wurde ausgehend von Glucosepentaacetat (**77**) unter Katalyse durch Bortrifluorid-Diethyletherat in einer wenig stereoselektiven Reaktion das (2-Bromoethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (**100**)^[172] hergestellt.^[169] Zur Trennung des erhaltenen Anomerengemisches wurden die unterschiedlichen Kristallisationseigenschaften der erhaltenen Anomere ausgenutzt. Durch Aufnahme des Rohproduktes in Diethylether unter Zugabe von Cyclohexan als Kristallisationsmittel konnte in 87 %iger Ausbeute das β -Anomer von **100** als farbloser Feststoff erhalten werden, wohingegen das α -Produkt nicht kristallisierte. Nach nucleophiler Substitution des Bromids in Dimethylformamid mit Natriumazid unter Zusatz von Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator wurde das Azid **101**^[173] erhalten, welches unter Zemplén-Bedingungen zu **102**^[174] deacetyliert wurde (Schema 57).



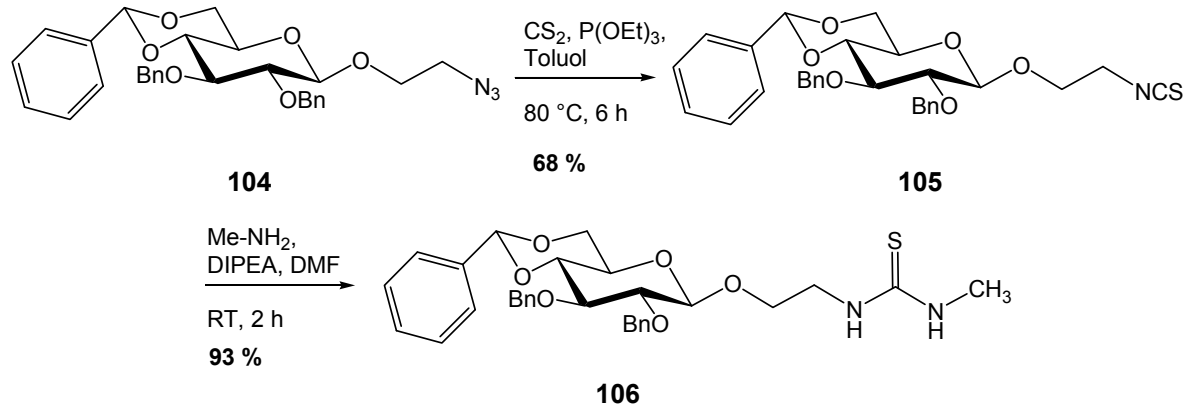
Schema 57: Synthese von (2-Azidoethyl)- β -D-glucopyranosid (**102**)^[173] ausgehend von Glucosepentaacetat (**77**).

Um das Glucosid **102** selektiv an der C6-Position funktionalisieren zu können, war Schutzgruppenchemie nötig. So wurde **102** zunächst zu **103**^[174] Benzliden-geschützt und danach zum vollgeschützten Glucosid **104**^[174] benzyliert (Schema 58).



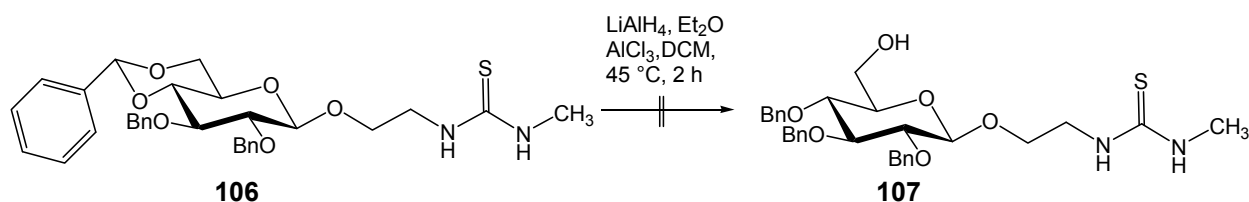
Schema 58: Benzylidenschützung zur Blockierung der 4- und 6-Position von **102** und anschließende Benzylether-Schützung der restlichen Hydroxylfunktionen zu **104**.

Die Verbindung **104** wurde nun unter den bereits bekannten Reaktionsbedingungen in einer Staudinger-analogen Reaktion umgesetzt, wodurch die Isothiocyanat-Funktion im Aglycon erhalten wurde. Eine anschließende Thioharnstoff-Kupplung in Dimethylformamid unter Zusatz von *N,N*-Diisopropylethylamin mit Methylamin lieferte mit einer Ausbeute von 93 % den Thioharnstoff **106** (Schema 61).



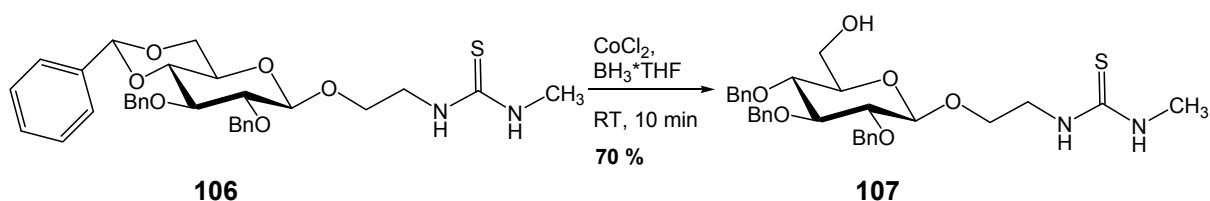
Schema 59: Darstellung des an C1-Position Thioharnstoff-gekuppelten Produktes **106**.

Gegenüber der Verbindung **95** ist die Thioharnstoff-Gruppe weiter vom anomeren Zentrum entfernt. Mit Verbindung **106** in Händen bestand der nächste Schritt in der regioselektiven Benzylidenringöffnung. Die Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumtrichlorid in einem Diethylether-Dichlormethan-Gemisch sollte zur selektiven Bildung des 4-OBn-6-OH-Derivats **107** führen.^[175,176]



Schema 60: Versuch der regioselektiven Benzyliden-Ringöffnung unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumtrichlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Diethylether und Dichlormethan.

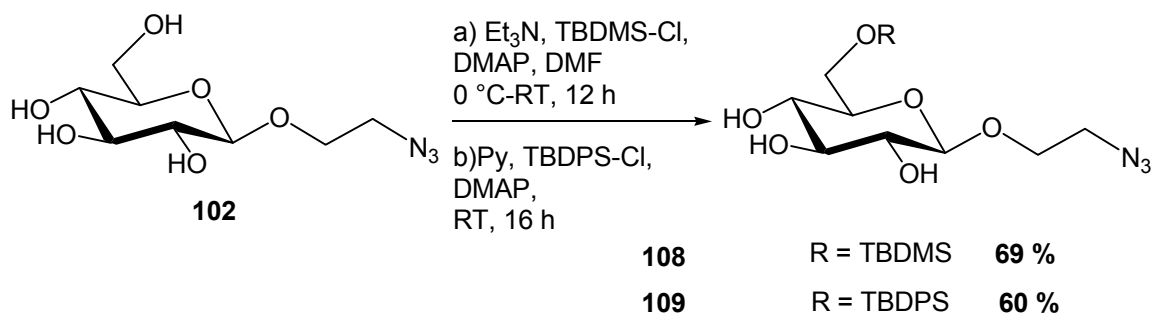
Eine regioselektive Reduktion der Komponente **106** zum 4-O-Benzyl-Derivat **107** konnte jedoch auch bei wiederholten Umsetzungsversuchen nicht erhalten werden (Schema 60). Hingegen konnte das Edukt quantitativ zurückerhalten werden. Die reduktive Ringöffnung wird offensichtlich durch die weiteren Funktionalitäten am Glucose-Grundgerüst **106** gestört. Die Thioharnstoff-Substruktur dieser Verbindung könnte zur Komplexierung des Reduktionsmittels führen und so die Reduktion an der Acetal-Gruppe blockieren. Erst die Etablierung einer relativ neuen Methode zur regioselektiven Ringöffnungs-Reduktion von Benzyliden-Acetalen erbrachte einmalig bei Durchführung der Reaktion im kleinen Maßstab das gewünschte Produkt **107**. Die geschützte Komponente wird hierbei in einer 1 M Boranlösung in Tetrahydrofuran gelöst und mit blauem, wasserfreiem Kobaltchlorid bei Raumtemperatur versetzt. Durch Entfernung des unlöslichen Kobaltsalzes konnte nach wässr. Aufarbeitung und Säulenchromatographie die selektiv entschützte Komponente erhalten werden (Schema 61).



Schema 61: Selektive reduktive Benzyliden-Ringöffnung zum Erhalt des 6-OH freien Produkts **107**.

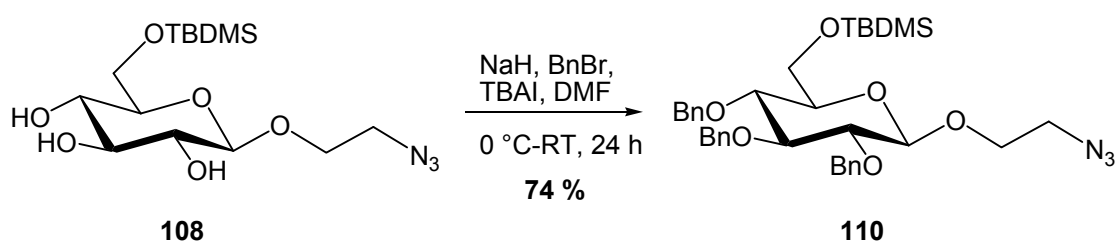
Die Schwierigkeit bestand in der Reproduzierbarkeit der Umsetzung bei Erhöhung des Ansatzes. Es konnte zu keinem weiteren Zeitpunkt unter den angegebenen Reaktionsbedingungen eine erneute Ringöffnung beobachtet werden. Aufgrund der unerwarteten Problematik in diesem für die Synthesestrategie doch entscheidenden Schritt, wurde die Schutzgruppenstrategie geändert. Es wurde zunächst die regioselektive Schützung der 6-OH-Funktionalität angestrebt. Hierfür wurden ein *tert*-

Butyldimethylsilylether und ein *tert*-Butyldiphenylsilylether als besonders geeignet erachtet. Die Schützung von **102** erfolgte unter Zugabe äquimolarer Mengen des entsprechenden Silylchlorides unter basischen Reaktionsbedingungen und lieferte mit einer Ausbeute von 69 % den *tert*-Butyldimethylsilylether **108**, der *tert*-Butyldiphenylsilylether **109** konnte analog in einer Ausbeute von 60 % erhalten werden (Schema 62).



Schema 62: Selektive C6-Schützung nach a) zum *tert*-Butyldimethylsilylether **108** und nach b) zum *tert*-Butyldiphenylsilylether **109**.

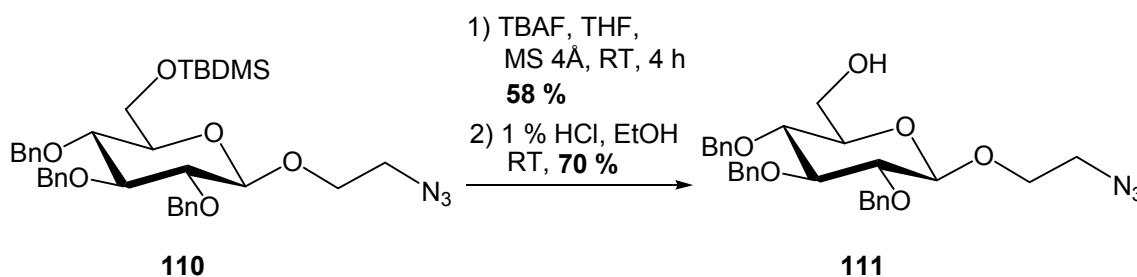
Für die weiteren Umsetzungen wurde Verbindung **108** verwendet. Durch Williamson'sche Veretherung mit Benzylbromid und Natriumhydrid in Dimethylformamid mit Tetrabutylammoniumiodid als Katalysator wurde so das Glucose-Derivat **110** mit einer Ausbeute von 74 % erhalten (Schema 63).



Schema 63: Williamson'sche Veretherung der Hydroxylfunktion von **108** mit Benzylbromid zu **110**.

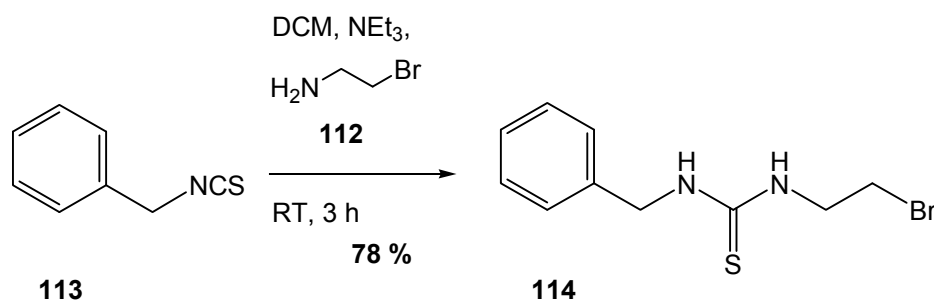
Die Silylschutzgruppe an C6-Position konnte unter sauren Bedingungen orthogonal gespalten und die OH-Funktionalität freigesetzt werden. Die Entschützung lässt sich unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchführen. Unter wasserfreien Bedingungen und Zugabe von Molekularsieb 4 Å und Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung als Entschützungsreagenz in abs. Tetrahydrofuran konnte das 6-Hydroxy-Produkt **111**^[177] mit einer Ausbeute von 58 % erhalten werden. Bei der Verwendung

einer 1 proz. Salzsäure-Lösung in Ethanol konnte hingegen **111** in 70 %iger Ausbeute erhalten werden (Schema 64).



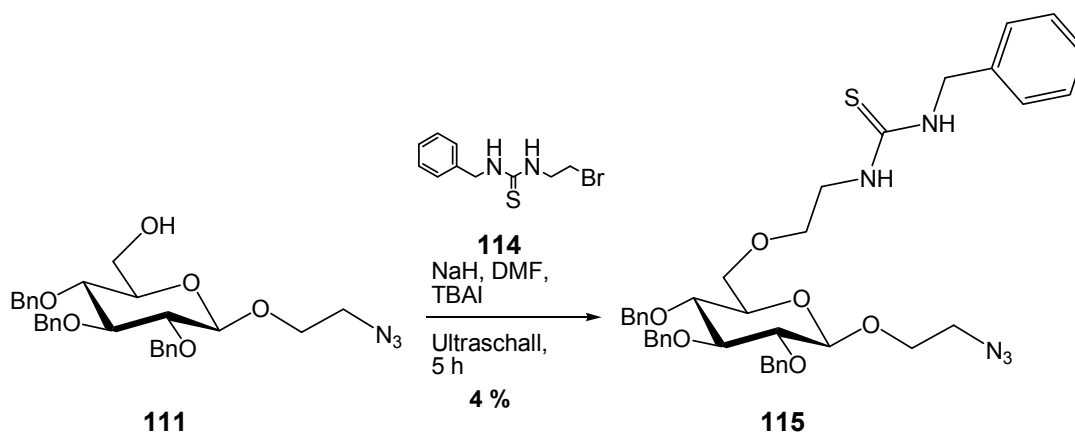
Schema 64: Silylentschützung auf zwei Varianten hin zum 6-Hydroxy-Glucose-Derivat **111**.

Ausgehend von dem 6-OH-freien Glucosid **111** kann nun die Einführung der beiden Thioharnstoff- oder auch Harnstoff-Teilstrukturen an C6-Position und im Aglycon angegangen werden. Hierfür wurde zunächst die Erweiterungseinheit **114** (Schema 65) synthetisiert, die bereits die Thioharnstoff-Struktur enthält. Benzylisothiocyanat (**113**) wurde mit 2-Bromaminoethan-Hydrobromid (**112**) unter den bereits bekannten Thioharnstoff-Kupplungs-Bedingungen zu **114**^[178] umgesetzt. Die Erweiterungseinheit **114** ließ sich so in 78 %iger Ausbeute darstellen.



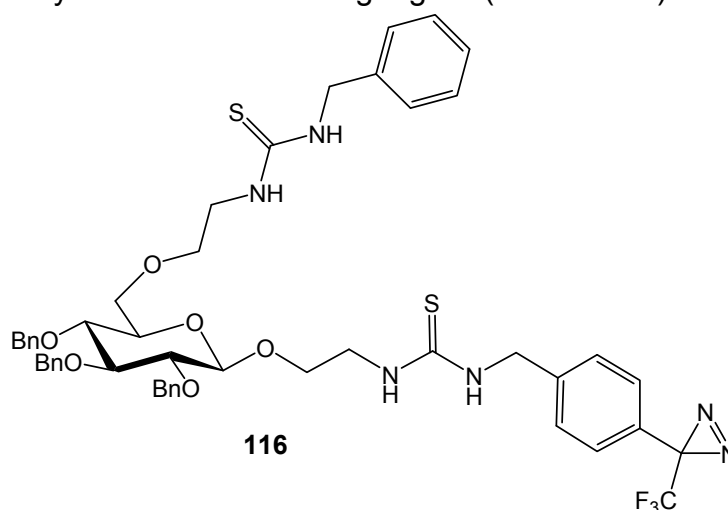
Schema 65: Synthese der aromatischen Erweiterungseinheit **114** als Baustein zum Aufbau molekularer Pinzetten mit Thioharnstoff-Struktur.

Dann wurde das 6-Hydroxy-Glucose-Derivat **111** in Dimethylformamid mit Natriumhydrid unter Behandlung mit Ultraschall und Zugabe des Bausteins **114** verethert und lieferte den Thioharnstoff **115** allerdings in nur 4 %iger Ausbeute (Schema 66).



Schema 66: C6-Erweiterung von **111** zu **115** durch Williamson'sche-Veretherung mit dem zuvor dargestellten 2-(3'-Benzylthioharnstoff)-bromethan (**114**).

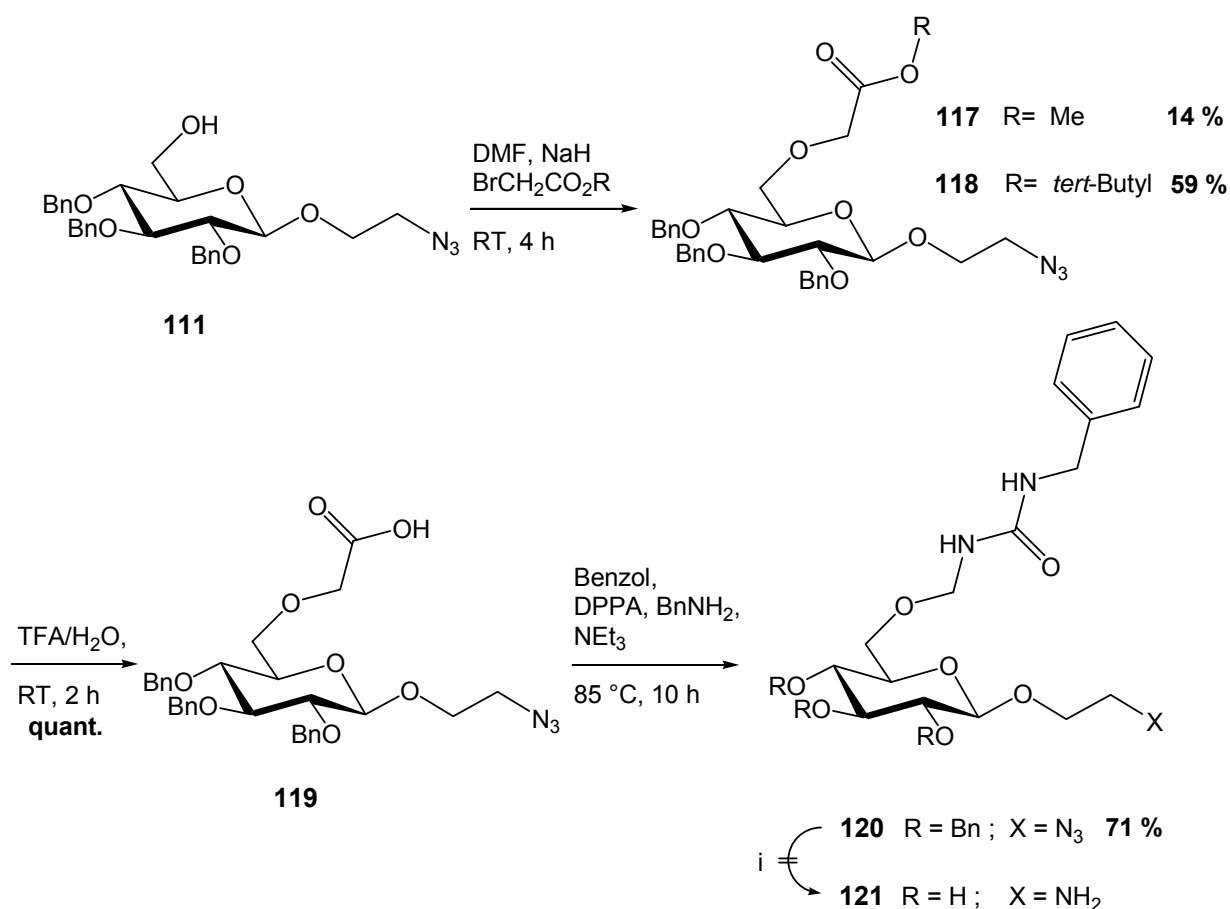
Die Verbindung **115** konnte lediglich in geringen Mengen erhalten werden, die im Folgenden nicht ausreichte, um die finale Demaskierung der Azid-Funktion und die Umsetzung mit dem Isothiocyanat-funktionalisierten Diazirin **24** zur Bis-Thioharnstoff-Substruktur durchzuführen. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen der Veretherung und ausreichenden Mengen an **115** wäre die um eine Ethoxy-Einheit an C1- sowie an C6-Position erweiterte, photoaktivierbare, Di-Thioharnstoff-modifizierte, molekulare Kohlenhydrat-Pinzette **116** zugänglich (Schema 67).



Schema 67: Struktur der erwünschten erweiterten molekularen Kohlenhydrat-Pinzette **116**.

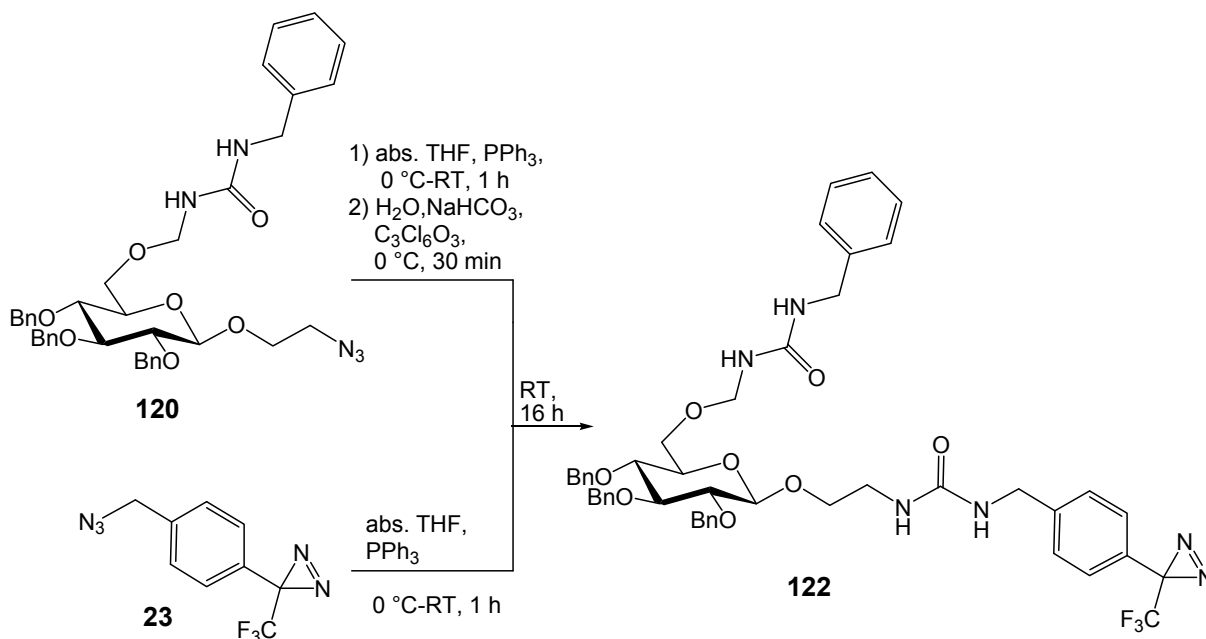
Eine zweite Variante der weiteren Funktionalisierung ausgehend von dem 6-Hydroxy-Glucose-Derivat **111** ist die Darstellung von photoaktivierbaren molekularen Pinzetten mit Harnstoff-Substruktur an C1- und C6-Position sowie unterschiedlich erweiternden Spacer-Einheiten. Zunächst wurde in einer Williamson'schen

Veretherung mit Bromessigsäuremethylester bzw. mit Bromessigsäure-*tert*-butylester die OH-Funktion an C6-Position unter den bereits zuvor etablierten Reaktionsbedingungen umgesetzt.^[179] Die Veretherungsprodukte **117** und **118** konnten so in Ausbeuten von 14 % bzw. 59 % erhalten werden. Nach saurer Verseifung in einem Trifluoressigsäure/Wasser-Gemisch (7 : 3) konnte jeweils in quantitativer Ausbeute das Carbonsäure-Derivat **119** erhalten werden (Schema 68). Carbonsäure-Derivate lassen sich in einer einfachen Reaktion mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) umsetzen. Nach thermisch induziertem Curtius-Abbau des hierbei entstandenen Säureazids zum Isocyanat kann durch Reaktion mit einer Aminkomponente die ursprüngliche Säure-Funktion zum Harnstoff-Derivat umfunktionalisiert werden. Durchgeführt wurde diese Reaktion in abs. Benzol, das für diese Art von Reaktion ein bewährtes Lösungsmittel ist. Durch die Verwendung von Benzylamin als Aminkomponente konnte so das C6-Harnstoff-modifizierte Glucose-Derivat **120** erhalten werden.



Schema 68: Williamson'sche-Veretherung von **111** zu den Produkten **117** und **118**; saure Verseifung zum Carbonsäure-Derivat **119**; Umsetzung mit DPPA zum Harnstoff-Derivat **120**; Versuch der Hydrogenolyse zu **121**, i) H_2 , Pd/C , MeOH .

Die Demaskierung der Azid-Funktion von **120** wurde zunächst hydrogenolytisch unter simultaner Debenzylierung des Kohlenhydrat-Kerns durchgeführt. Die Umsetzung in Methanol unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle unter erhöhtem Wasserstoffdruck (2 bar) im Handautoklaven ergab jedoch keine quantitative Umsetzung zum entschützten Amin **121**. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten auch nach wiederholten Umsetzungen noch Benzyl-Schutzgruppen beobachtet werden. Aufgrund der unvollständigen Umsetzung in diesem Demaskierungsansatz wurde eine alternative Synthese zur geschützten Di-Harnstoff-Komponente verfolgt. Durch Reaktion mit Triphenylphosphin in abs. Tetrahydrofuran wurde das Azid von **120** zunächst zum entsprechen Phosphinimin umgesetzt (Mechanismus vgl. Schema 19). Das durch Hydrolyse generierte Amin wurde im basischen Medium (wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung) bei einem pH-Wert von 9 mit Triphosgen zum entsprechenden Isocyanat abgefangen.^[180] Zur finalen Kupplung mit dem Diazirin-Photophor wurde das Azid **23** zeitgleich einer Staudinger-Reduktion unterzogen und durch Zugabe zur Isocyanat-Reaktionsmischung die 1,6-Di-Harnstoff-modifizierte photolabile molekulare Pinzette **122** vervollständigt (Schema 69).



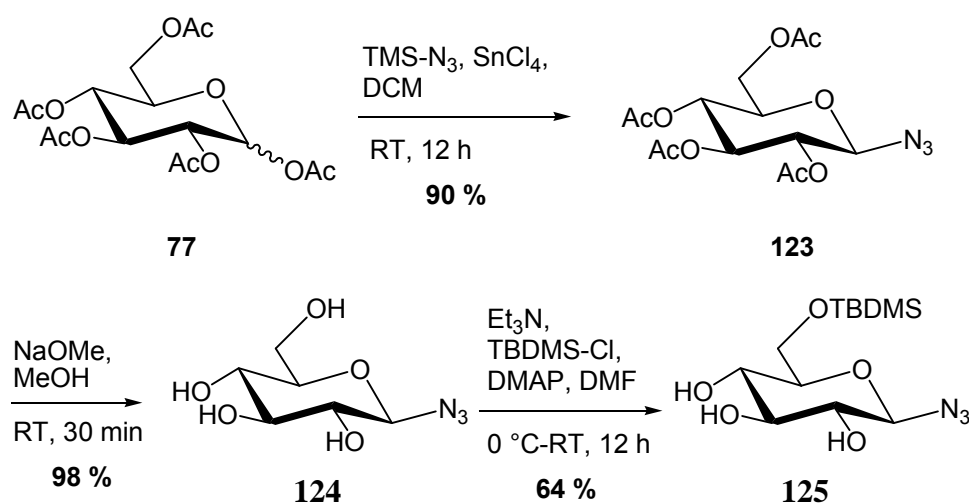
Schema 69: Staudinger-Reduktion der Azide **120** und **23**; Umsetzung des aus **120** generiertenamins mit Triphosgen zum Isocyanat und abschließende Reaktion zur photoaktivierbaren Di-Harnstoff-modifizierten Kohlenhydrat-Pinzette **122**.

Durch Aufreinigung der Reaktionsmischung wurde ein Produktgemisch erhalten, dessen NMR-spektroskopische Untersuchung Hinweise auf die Existenz der Kohlenhydrat-Pinzette **122** lieferte. Zwar konnte der aromatische Bereich aufgrund

der Überlagerung mit dem im Produktgemisch enthaltenen Triphenylphosphin bzw. Triphenylphosphinoxid nicht ausgewertet werden, jedoch wurden im aliphatischen Bereich Signale detektiert, die eindeutig dem Produkt zugeordnet werden konnten. Es war säulenchromatographisch nicht möglich, das Produkt von überschüssigem Triphenylphosphin bzw. gebildetem Triphenylphosphinoxid zu isolieren. Strukturell weist die so zugängliche Kohlenhydrat-Pinzette **122** eine Erweiterung an C1-Position um eine Ethoxy- und an C6-Position um eine Methoxy-Gruppe gegenüber den 1,6-Thioharnstoff-Kohlenhydrat-Pinzetten auf.

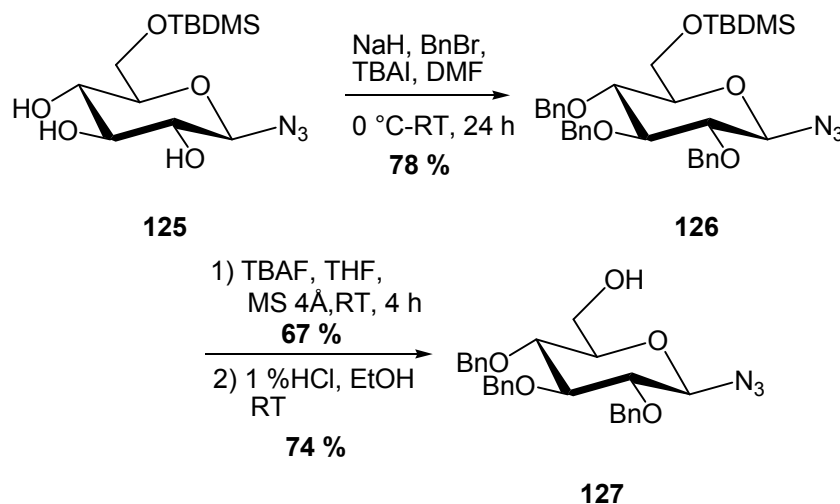
4.2.5.4 Selektive strukturelle Erweiterung der molekularen Pinzetten an C6-Position

Für die Erweiterung der Zuckergrundstruktur an C6-Position wurde von Glucosepentaacetat **77** ausgegangen. Zunächst wurde in einer Lewis-Säure-katalysierten Reaktion mit Trimethylsilylazid in abs. Dichlormethan unter Schlenk-Bedingungen das β -Glycosylazid **123**^[181] als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 90 % erhalten (Schema 70).^[182-186] Die Entschützung der Acetyl-Schutzgruppen erfolgte unter Zemplén-Bedingungen und ergab das ungeschützte Glucopyranosylazid **124**^[187] in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Verbindung **124** wurde zunächst an der C6-Position regioselektiv mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt (64 %, Schema 70).



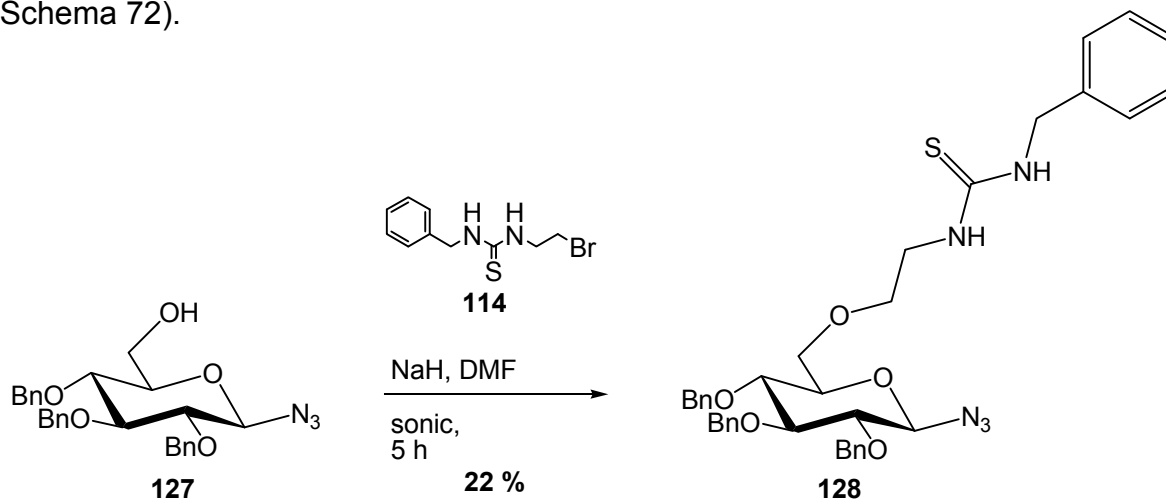
Schema 70: Stereoselektive Maskierung der C1-Position durch eine Azid-Funktionalität in β -Konfiguration, Entschützung unter Zemplén Bedingungen und regioselektive Silylschützung der C6-Position zum Glucose-Derivat **125**.

Benzylierung der freien OH-Funktionalitäten des Glycosylazids **125**^[188] lieferte Verbindung **126** in 78 %iger Ausbeute (Schema 71) und die Entschützung der C6-Silyl-Schutzgruppe erlaubte die Darstellung von **127**. Die Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung unter Feuchtigkeitsausschluss ergab das Glucose-Derivat **127** mit einer Ausbeute von 67 %. Durch den Einsatz einer 1 proz. Salzsäure-Lösung in Ethanol konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 74 % erhalten werden.



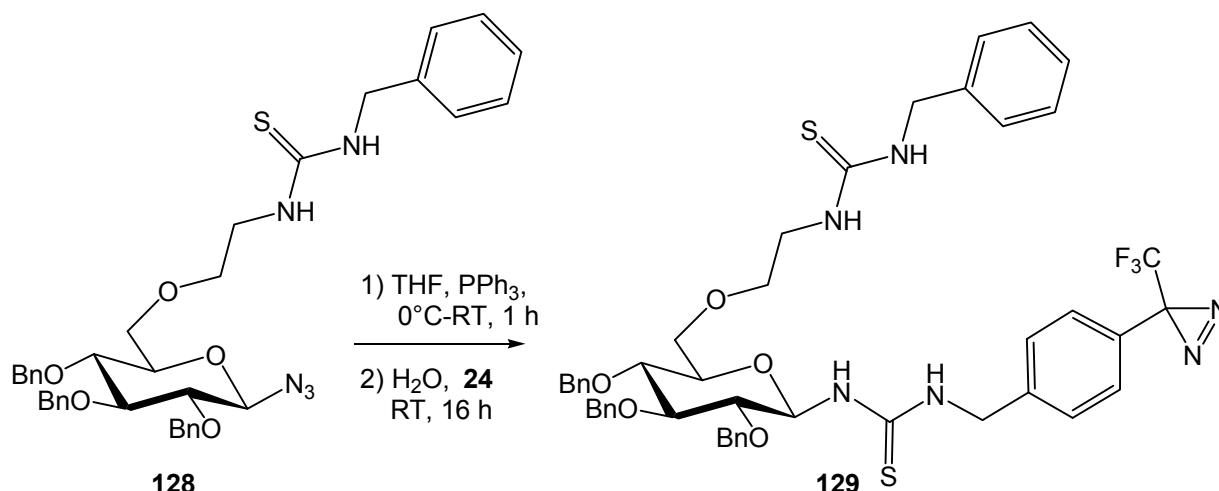
Schema 71: Benzylierung der freien OH-Gruppen von **125** und anschließende Silylentschützung auf 2 unterschiedliche Varianten zur Darstellung der 6-Hydroxy-Verbindung **127**.

Für die weitere Umsetzung des 6-OH-freien Glucopyranosylazids **127** wurden zwei Varianten angewendet. Einerseits wurde die Veretherung mit dem Bromid **114** versucht. Die Reaktion lieferte das Glucose-Derivat **128** mit einer Ausbeute von 22 % (Schema 72).



Schema 72: C6-Erweiterung durch Williamson'sche-Veretherung mit 2-(3'-Benzylthioharnstoff)-bromethan (**114**) zum Glucose-Derivat **128**.

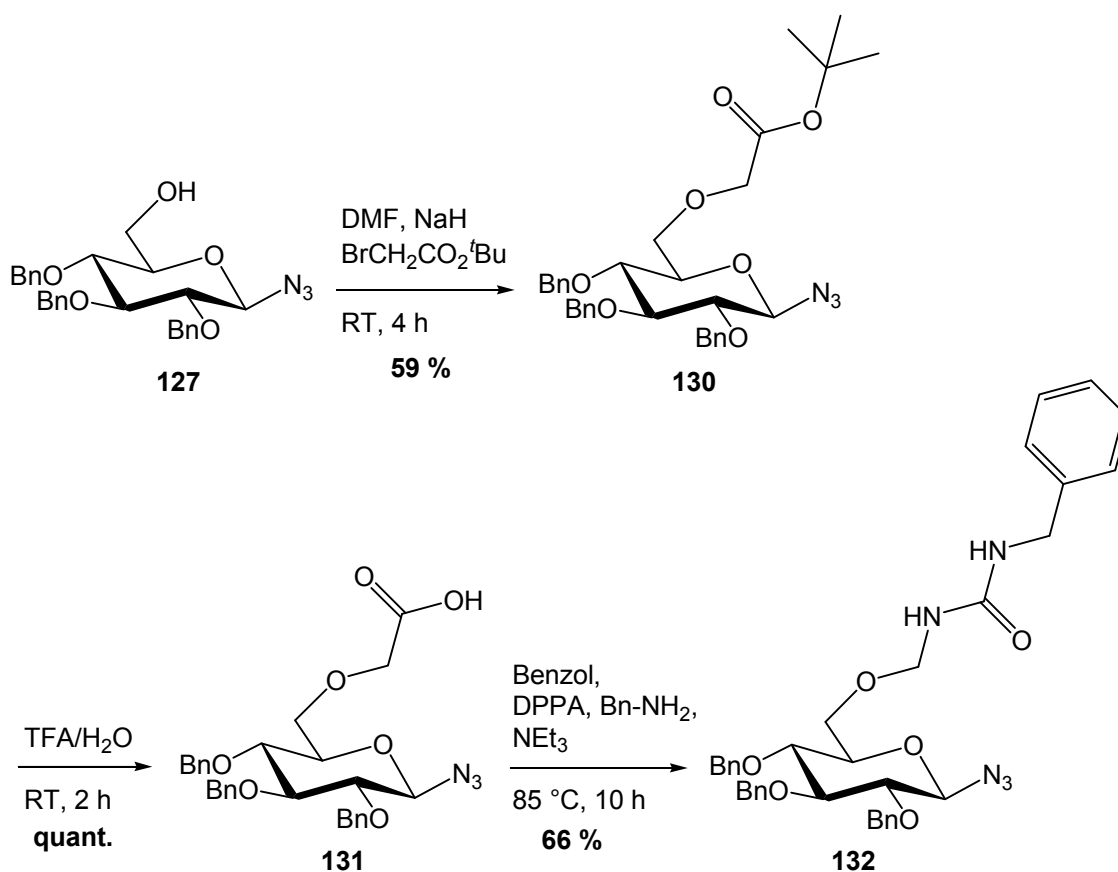
Danach sollte die Staudinger-Reduktion der anomeren Azid-Funktion, gefolgt von der Umsetzung mit dem Isothiocyanat-funktionalisierten Diazirin **24** in einem Topf zum Bis-Thioharnstoff **129** führen (Schema 73), der als molekulare Pinzette in Frage kommen würde. Es konnte jedoch erneut nur ein Produktgemisch erhalten werden, das nicht weiter aufgetrennt werden konnte. Es ergaben sich NMR-spektroskopisch im ^{19}F -NMR sowie im ^1H -NMR Hinweise auf die erfolgreiche Bildung des Produktes **129**.



Schema 73: Azid-Reduktion nach Staudinger-Bedingungen und daran gekoppelte Thioharnstoff-Kupplung mit dem Diazirin **24** zur erweiterten, photoaffinen molekularen Pinzette **129**.

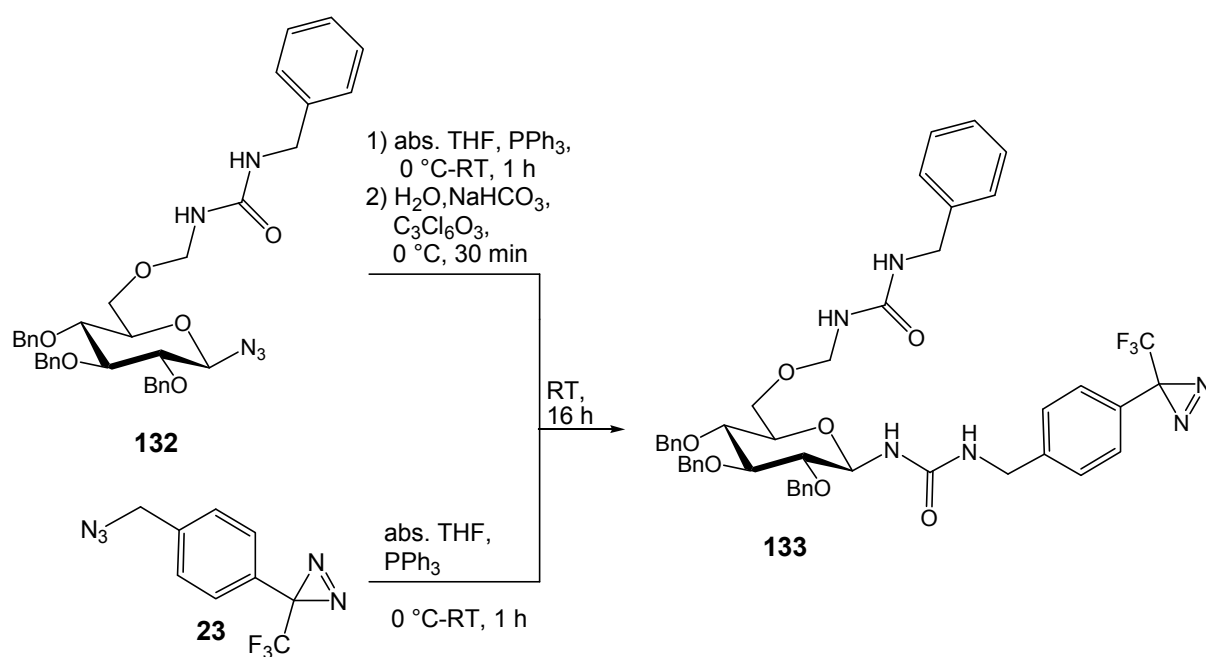
Die vorgestellte Syntheseroute bildet die Grundlage zur Synthese einer an C6-Position um eine Ethoxy-Einheit erweiterten Kohlenhydrat-Pinzette.

Die zweite Variante für die Synthese von photolabilen molekularen Kohlenhydrat-Pinzetten beinhaltete die Etablierung einer Bis-Harnstoff-Substruktur an C1- und C6-Position des Kohlenhydrat-Kerns. Startverbindung für diese Variante ist das 6-Hydroxy-Glucose-Derivat **127**. Aufgrund der Erfahrung aus der Darstellung der Verbindung **118** wurde hier nur die Williamson'sche Veretherung mit Bromessigsäure-*tert*-butylester durchgeführt. Die Reaktion ergab in DMF als Lösungsmittel unter Zugabe von Natriumhydrid das Veretherungsprodukt **130** mit einer Ausbeute von 59 %. Die entsprechende Carbonsäure **131** konnte in quantitativer Ausbeute über saure Verseifung in einem Trifluoressigsäure/Wasser-Gemisch dargestellt werden (Schema 74).

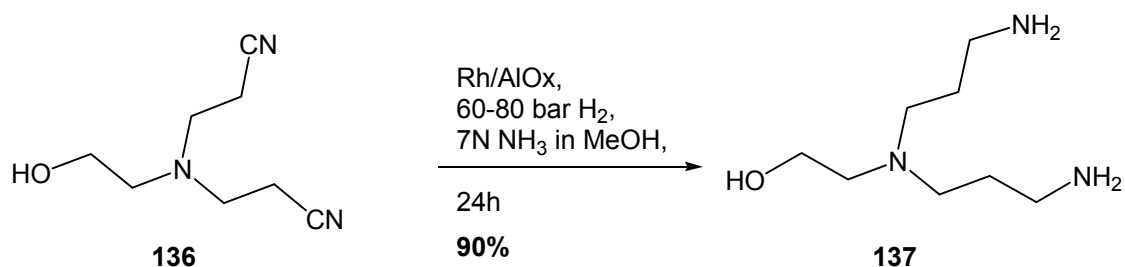


Schema 74: Williamson'sche-Veretherung von **127** mit Bromessigsäure-*tert*-butylester zu **130**; saure Verseifung zum Carbonsäure-Derivat **131**; Umsetzung mit DPPA zum Harnstoff-Derivat **132**.

Eine Umsetzung der so eingeführten Säure-Funktionalität mit DPPA lieferte das entsprechende Säure-Azid, das in einem thermisch induzierten Curtius-Abbau zum Isocyanat und elementarem Stickstoff zerfällt. Die Anwesenheit von Benzylamin in dieser Eintopfreaktion leitet schließlich die Harnstoff-Kupplung ein und lieferte das C6-Harnstoff-modifizierte Glucose-Derivat **132**. Nach erfolgreicher Synthese von **132** wurde die finale Umsetzung zur Vervollständigung der Bis-Harnstoff-modifizierten molekularen Pinzette **133** über die bereits in Kapitel 4.2.5.3 erläuterten Synthesesequenz aus Staudinger-Reduktion, Isocyanat-Generierung und Harnstoff-Kupplung durchgeführt (Schema 75). Es konnte auch nach mehrmaligen säulenchromatographischen Aufreinigungsversuchen lediglich eine komplexe Produktmischung erhalten werden. Ein abschließender Beweis der Bildung der Verbindung **133** konnte daher nicht erbracht werden.

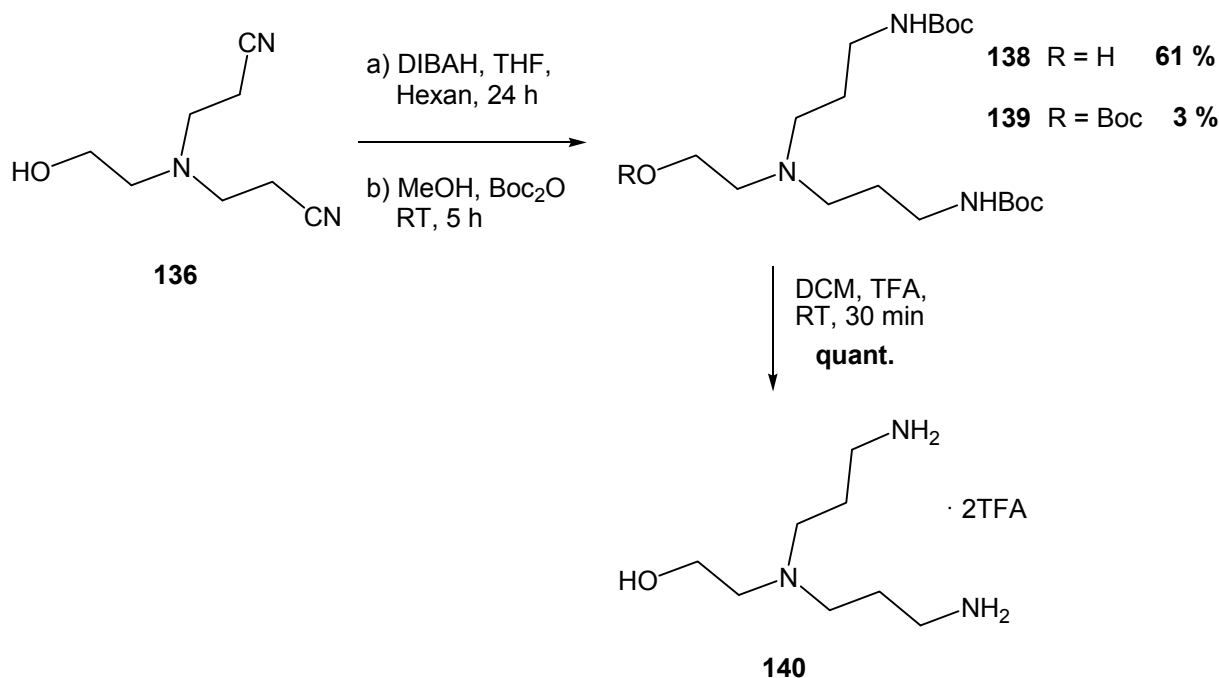


Schema 75: Staudinger-Reduktion der Azide **132** und **23**; Umsetzung des aus **132** generierten Amins mit Triphosgen zum Isocyanat und abschließende Reaktion zur photoaktivierbaren Di-Harnstoff-modifizierten Kohlenhydrat-Pinzette **133**.



Schema 77: Reduktion der Nitril-Funktionen von **136** durch katalytische Hydrierung in methanolischer Ammoniaklösung und Rhodium auf Aluminiumoxid als Katalysator zum Diamin **137**.

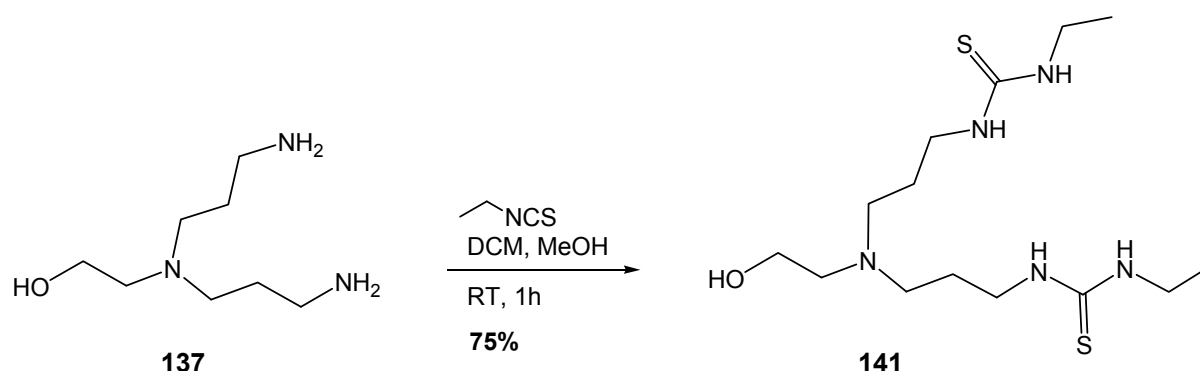
Eine weitere verwendete Variante zur Hydrierung des Di-Nitrils **136** beinhaltete die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH).^[196] Diese Reaktion lieferte jedoch nach Hydrolyse eine Rohproduktmischung, dessen Aufreinigung durch eine direkt angeschlossene Boc-Schätzung der Amin-Funktionen erfolgte. Hierbei konnte neben dem zweifach Boc-geschützten Produkt **138**^[197] auch das dreifach Boc-geschützte Produkt **139** isoliert und charakterisiert werden. Die nachfolgende Entschätzung verlief mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan quantitativ und lieferte das Di-Trifluoracetat **140**.



Schema 78: Reduktion des Bis-Nitrils **136** mit Diisobutylaluminiumhydrid und angeschlossener Boc-Schätzung der Amin-Funktionen zu **138** bzw. **139**. Die Entschätzung mit Trifluoressigsäure ergab in quantitativer Ausbeute das Trifluoracetat **140**.

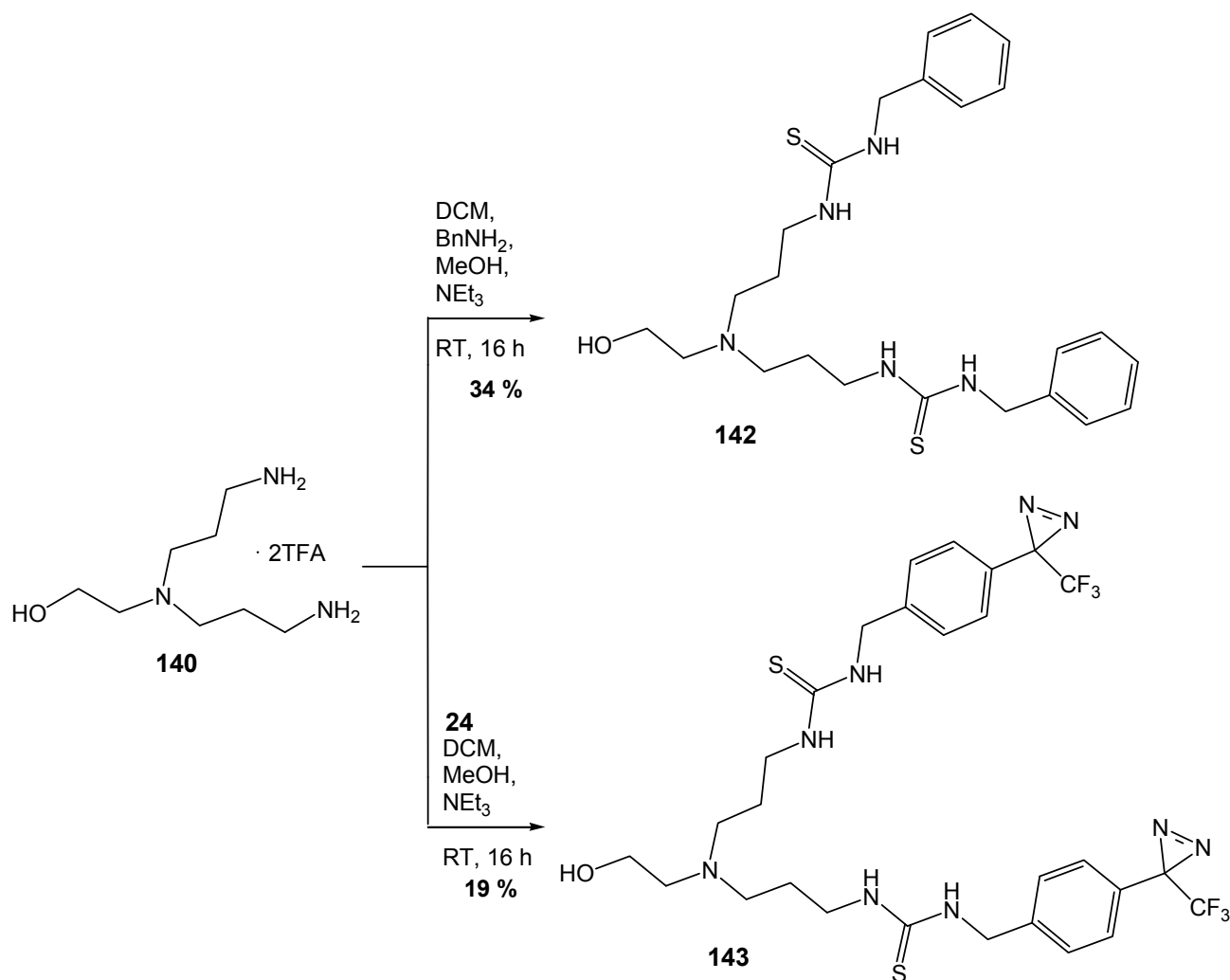
Das über die beschriebenen Reduktionsmöglichkeiten zugängliche Diamin **137** bzw. das entsprechende Di-Trifluoracetat **140** konnte nun durch die Reaktion mit Isothiocyanaten zu einer symmetrisch-substituierten Bis-Thioharnstoff-funktionalisierten molekularen Pinzette umgesetzt werden. Diese kann an Kohlenhydrat-Strukturen angebunden werden und allein oder im Kohlenhydratverbund zur Präorganisation und ggf. Komplexierung komplementärer Strukturen dienen.

Durch Umsetzung mit Ethylisothiocyanat konnte so das bidentale Bis-Thioharnstoff-Dendrit **141** erhalten werden (Schema 79).



Schema 79: Thioharnstoff-Kupplung zum *N*-basierten bidentalen Bis-Thioharnstoff-Dendriten **141**.

Neben der Umsetzung mit einfachen Alkylisothiocyanaten wurde auch die Umsetzung mit Benzylisothiocyanat **113** sowie mit dem Isothiocyanat-funktionalisierten Diazirin **24** angestrebt. Durch Anwendung der bereits etablierten Thioharnstoff-Kupplungsbedingungen waren so die molekulare Pinzette **142** sowie ihr photosensitives Analogon **143** mit zwei Diazirin-Teilstrukturen zugänglich (Schema 80). Bei der Umsetzung des Di-Trifluoracetats **140** zur photoaktivierbaren Pinzetten-Verbindung **143** konnte allerdings anhand der ^{19}F -NMR-Daten im Laufe der Zeit eine beginnende Zersetzung der Diazirin-Struktur detektiert werden, die durch ein zusätzliches Fluor-Signal bei - 76 ppm angezeigt wurde.



Schema 80: Umsetzung des bidentalen Amins **140** zur molekularen Pinzette **142** und dem photoaktivierbaren Analogon **143**.

Das Absorptionsmaximum liegt für Verbindung **143** bei 353 nm. Durch Bestrahlung einer Lösung des Bis-Diazirins **143** in Chloroform mit Wellenlängen oberhalb von 320 nm wird nach 5 min eine Auslöschung der für Diazirine charakteristischen Absorption beobachtet (Abb. 38). Dieses belegt auch für die Bis-Diazirin-Struktur **143** eine schnelle Aktivierung des Photophoren.

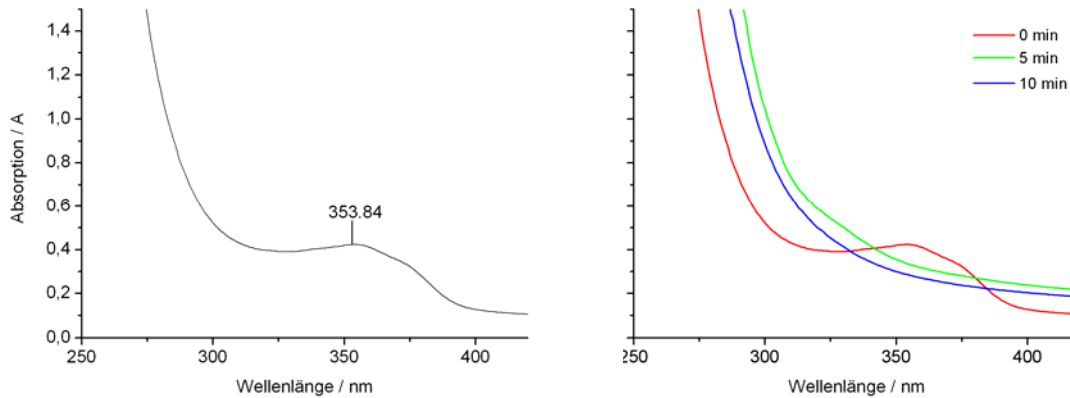


Abb. 38: UV-Vis-Spektrum (links) und zeitaufgelöster Bestrahlungsverlauf (rechts) des photoaktivierbaren molekularen Pinzetten-Denditen **143** in Chloroform.

Mit Verbindung **142** wurde im Folgenden eine 1:1-Mixtur mit dem bereits vorgestellten aromatischen Gast-Molekül **92** (vgl. Kapitel 4.2.4) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch vermessen, um seine Komplexierungs-Fähigkeit zu testen.

Da der betrachtete komplementäre Gast **92** nicht in Chloroform löslich ist, wurde die NMR-Messung in deuteriertem Tetrahydrofuran durchgeführt (vgl. hierzu auch Kapitel 4.2.4). Dies ist neben Chloroform ebenfalls für die Untersuchung von Wasserstoff-Brücken-gebundenen Aggregaten geeignet. Die bei Mischung äquimolarer Mengen der molekularen Pinzette **142** mit dem aromatischen Glycin-Harnstoff-Derivat **92** erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind in Abb. 39 dargestellt.

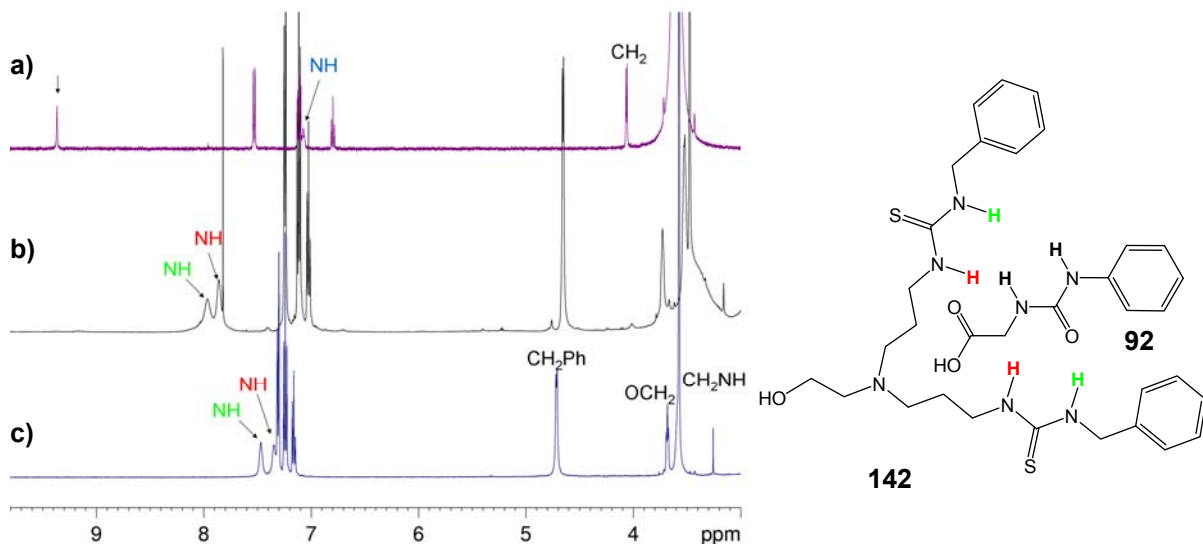


Abb. 39: $^1\text{H-NMR}$ -Mischungsexperiment (500 MHz, THF-d₈); a) $^1\text{H-NMR}$ des Phenyl-Glycin-Harnstoff-Derivats **92**; b) 1 : 1-Mischung von **142** und **92**; c) $^1\text{H-NMR}$ der molekularen Pinzette **142**.

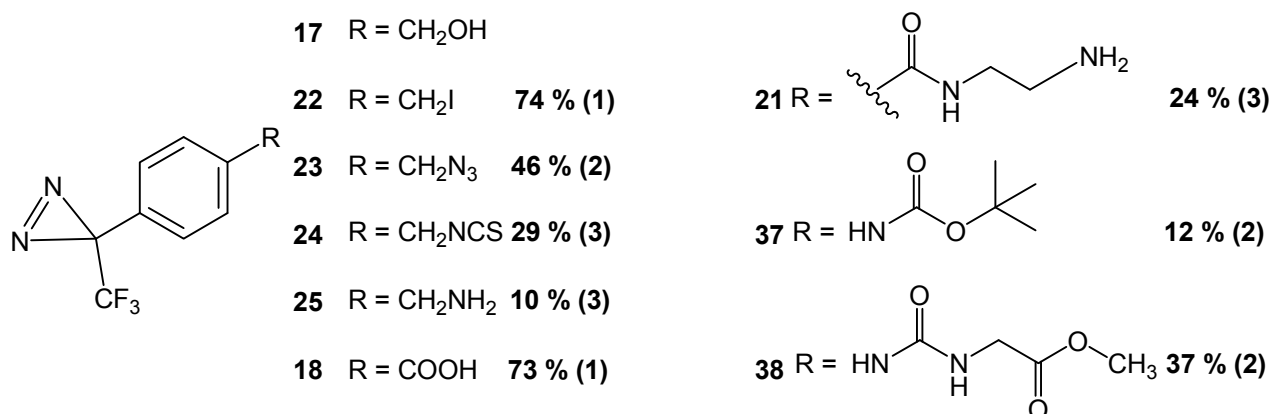
Mit Hilfe von COSY-Experimenten konnten die NH-Protonen der Thioharnstoff-Strukturen von **142** lokalisiert und identifiziert werden. Auch das NH-Proton der Harnstoff-Komponente **92** in Nachbarschaft zur Säurefunktion konnte so zugeordnet werden. Das ^1H -NMR-Spektrum der 1 : 1-Mischung (Abb. 39b) zeigt einen deutlichen, gleichförmigen Tieffeldshift der Signale für die Thioharnstoff-Protonen von **142**, was auf die Bildung von Wasserstoff-Brücken-Bindungen hindeutet. In der Mischung können leider die NH-Protonen des Harnstoff-Gastes nicht mehr lokalisiert werden. Trotzdem kann davon ausgegangen werden, dass die Interaktion zwischen **142** und **92** eine höhere Ordnung aufweist im Gegensatz zu der Beobachtung im Fall der molekularen Kohlenhydrat-Pinzette **84**. Die Struktur von **142** ist einem dendritischen Teil des von Meijer *et al.* publizierten Poly(propylenimin)-Dendrimers (**5**) nachempfunden.^[96] Es konnte gezeigt werden, dass eine Interaktion der Thioharnstoff-Gruppen des N-basierten bidentalen Dendriten **142** beispielsweise mit der Peripherie eines Proteins möglich ist. Bei der Verwendung des photolabilen Dendriten **143** könnte bei Bestrahlung die Effizienz der Photomarkierung beeinflusst werden. Ein großer Nachteil dieser dendritischen Verknüpfungseinheit als molekulare Pinzette ist jedoch, dass die Amin-Funktionen von **137** bzw. **140** nicht unterscheidbar sind und keine selektive Funktionalisierung möglich ist. Im Fall der molekularen Kohlenhydrat-Pinzetten hingegen ist die Möglichkeit der selektiven Ansteuerung der unterschiedlichen Positionen ein großer Vorteil dieses Aufbaus.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Aufklärung mechanistischer Details, die der biologischen Funktion der Glycocalyx zugrunde liegen, ist unter anderem essentiell für die Wirkstoffentwicklung. Die Oligosaccharide und Glycokonjugate nehmen in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle ein und sind oft Anhaltspunkte zur Untersuchung spezifischer Struktur-Aktivitätsbeziehungen. Gerade die Identifikation der entscheidenden Bindedomänen innerhalb eines molekularen Erkennungsprozesses bildet den Schlüssel für ein tiefer greifendes Verständnis dieser biologischen Funktion. Die Methode der Photoaffinitätsmarkierung kann hierzu einen großen Beitrag leisten. Eine Steigerung der Ausbeute im entscheidenden Quervernetzungsschritt ist demnach von großem Interesse. Daher wurde im Rahmen dieser Dissertation ein Kohlenhydrat-basiertes System entwickelt, das über Wasserstoff-Brücken-Bindungen eine Präorganisation erlaubt bzw. komplementäre Strukturen binden kann. In Kombination mit photoaktivierbaren Gruppen (z. B. Diazirinen) kann dies zu einer Steigerung der Effizienz von Photomarkierungsexperimenten in biologischen Zusammenhängen führen. Zentrale Aufgabe war die synthetische Realisierung eines derartigen Systems, sowie die Untersuchung seiner strukturellen Eigenschaften auch im Hinblick auf seine Fähigkeit zur Präorganisation bzw. Komplexierung von Gast-Strukturen.

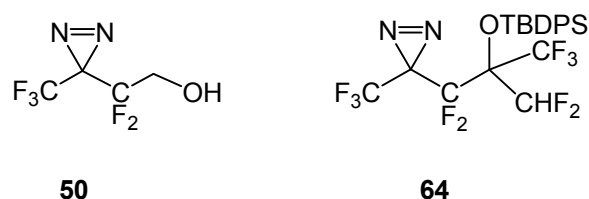
Im ersten Teil der Arbeit wurden zur Realisierung der photoaktivierbaren Kohlenhydrat-Pinzetten 9 verschiedene Trifluormethylaryldiazirine synthetisiert (Schema 81) und ihre photochemischen Eigenschaften betrachtet. Neben der Synthese war die geeignete Funktionalisierung dieser aromatischen Diazirine ein entscheidender Punkt. Die Anbindung des Photophors an die Kohlenhydrat-Pinzetten sollte über Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-Kupplung erfolgen und wurde sowohl mit dem Azid **23**^[116], dem Isothiocyanat **24** als auch mit den Aminen **25**^[118] und **21**^[112] realisiert. Zudem wurde ausgehend von der Säure **18**^[108] die direkte Umsetzung zu Harnstoffen bzw. Carbamaten über eine modifizierte Curtius-Reaktion mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) durchgeführt. Dieser Ansatz konnte das Diazirin-Harnstoff-Derivat **38** sowie das Boc-geschützte Amin **37** liefern, jedoch ergaben sich vielfältige Aufreinigungsprobleme aufgrund von auftretenden Zersetzungserscheinungen des Diazirin-Rings im Zuge der Reaktionsführung. Der

synthetische Nutzen dieser modifizierten Curtius-Reaktion angewendet auf Diazirine ist daher eher gering. Diese Umsetzung bietet keine gute Alternative zu herkömmlichen Syntheserouten hin zu Harnstoffen bzw. Carbamaten mit Diazirin-Teilstruktur.



Schema 81: Dargestellte Diazirin-Derivate. Angabe der Ausbeuten (Anzahl der Stufen) ausgehend von **17** als Ausgangsverbindung.

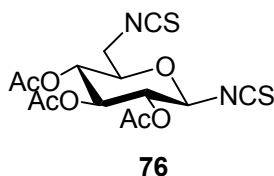
Die Verwendung aromatischer Photophore für biologische Untersuchungen ist nicht immer sinnvoll. Oft kann es von Vorteil sein, vergleichsweise kleine Diazirin-Verbindungen als neutrale Teile in einen Liganden einzubauen. Aus diesem Grund wurde der nicht aromatische, perfluorierte Diazirin-Baustein **50** entworfen, der schlussendlich über Glycosilierungsreaktionen oder verwandte Kupplungsreaktionen an Kohlenhydrat-Strukturen gebunden werden soll (Schema 82).



Schema 82: Struktur des entworfenen Perfluoralkyldiazirins **50** und des im Syntheseverlauf generierten Diazirins **64**.

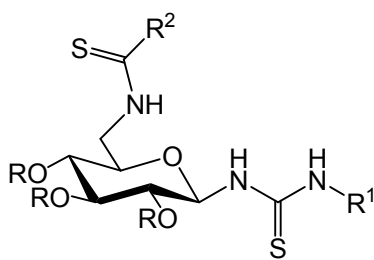
Ausgehend von Hexafluoraceton-Trihydrat (**51**) wurde über Magnesium-vermittelte, selektive Defluorierung, Umsetzung in einer Aldolreaktion und Aufbau des Diazirin-Rings das geschützte Diazirin **64** erhalten. Dieser neuartige Diazirin-Baustein kann zukünftig nach Entschützung und Anbindung an einen Liganden in Photomarkierungsexperimenten Anwendung finden.

Die synthetische Realisierung des konzeptionierten Kohlenhydrat-basierten molekularen Pinzetten-Systems wurde im zweiten Teil der Arbeit angegangen. Die 1,6-Bis-isothiocyanat-Glucose **76** konnte in Anlehnung an Arbeiten von M. Walter^[198] dargestellt werden und stellte in diesem Zusammenhang einen zentralen Baustein der Synthesestrategie dar.



Schema 83: Dargestellte 1,6-Bis-isothiocyanat-Glucose **76**; zentraler Baustein im Aufbau molekularer Kohlenhydrat-Pinzetten.

Die selektiv ansteuerbaren Isothiocyanat-Funktionen an C1- und C6-Position erlaubten Thioharnstoff-Kupplungen mit verschiedenen Amin-funktionalisierten Verbindungen hin zu 5 verschiedenen 1,6-Bis-Thioharnstoff-funktionalisierten Kohlenhydrat-Pinzetten (Schema 84). Die Wasserstoff-Brücken-Bindungseigenschaften der acetylgeschützten Dimethylthioharnstoff-Kohlenhydrat-Pinzette **80** bzw. der entschützten Pinzette **81** wurden ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.



- 80** R = Ac R¹ = CH₃ R² = NHCH₃
81 R = H R¹ = CH₃ R² = NHCH₃
83 R = Ac R¹ = C₂H₄F R² = ¹⁵NHCH₃
84 R = Ac R¹ = CH₂Ph R² = NHCH₂Ph
85 R = Ac R¹ = C₈H₁₇ R² = NHC₈H₁₇

Schema 84: Dargestellte 1,6-Bis-Thioharnstoff-funktionalisierte Kohlenhydrat-Pinzetten.

Es konnte gezeigt werden, dass durch Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel gut detektierbare chemische Verschiebungen aller Thioharnstoff-Protonen beobachtet werden können. Dieses Verhalten kann im weitesten Sinne auch die Änderung der Umgebung eines Liganden im Zuge des Bindungsgeschehens an ein Protein mimikrieren. So besteht die Möglichkeit, die Bindung eines Thioharnstoff-

modifizierten Liganden an ein Rezeptor-Protein anhand chemischer Verschiebung im NMR zu verfolgen. Zur Isolierung und zweifelsfreien Identifikation der verschiedenen NH-Signale innerhalb der 1,6-Bis-Thioharnstoff-Glucose diente die Kohlenhydrat-Pinzette **83**. Die Fluor-Substitution und ^{15}N -Isotopenmarkierung ermöglichen die eindeutige Zuordnung der detektierten Thioharnstoff-NH-Signale auch in Verbindung mit der NMR-spektroskopischen Untersuchung von Erkennungsprozessen mit Proteinen. Des Weiteren konnte mit Hilfe der Verbindung **83** ein Eindruck über die Strukturverhältnisse im gewählten System erhalten werden. Die *E/Z*-Isomerenaufspaltung innerhalb der 1,6-Thioharnstoff-Kohlenhydrat-Pinzetten ist ein temperaturabhängiger Prozess. Der Einfluss des Substitutionsmusters auf die *E/Z*-Isomerenverteilung wurde anhand der molekularen Kohlenhydrat-Pinzetten **80**, **84** und **85** (Schema 84) untersucht. Temperaturstudien mit diesen verschieden substituierten 1,6-Bis-Thioharnstoff-Glucose-Derivaten ergaben, dass für den Fall der Benzyl-Substitution eine Beeinflussung der Thioharnstoff-Strukturen untereinander angenommen werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass ein Substitutionsmuster der Thioharnstoff-Strukturen an C1- und C6-Position mit Aryl-Gruppen die vielversprechendste Basis für ein sich präorganisierendes System darstellt. Ein derartiges System sollte eine Komplexierung mit komplementären Strukturen erlauben. Ein Vergleich der Methyl- und Octyl-Substitution von **80** und **85** konnte eine höhere Ordnung (geringere Anzahl koexistenter Isomere) bei der Octyl-Funktionalisierung aufzeigen. In beiden Fällen scheinen jedoch die einzelnen Pinzetten-Thioharnstoff-Glieder ohne gegenseitige Beeinflussung vorzuliegen.

Eine potentielle Komplexierung wurde mit der Kohlenhydrat-Pinzette **84** und den Glycin-Harnstoff-Verbindungen **91** und **92** getestet. Eine Untersuchung mittels ITC ergab keine auswertbaren Ergebnisse, wies jedoch auf Interaktionen hin, die durch die Zusammengabe der Einzelstrukturen hervorgerufen wurden. Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung von Mischungen äquimolarer Mengen **84** und **91** bzw. **84** und **92** wies auf die Bildung von Wasserstoff-Brücken hin (vgl. Abb. 40). Es konnte jedoch keine Aussage über die genaue Orientierung dieser Interaktion gemacht werden. Die detektierbaren chemischen Verschiebungen ließen darauf schließen, dass eine Komplexierung, wie sie in der Konzeptionierung angedacht war, nicht stattfindet. Nichtsdestotrotz kann auch eine weniger geordnete Interaktion beispielsweise der Peripherie eines Proteins mit Kohlenhydrat-Pinzetten der Art **84** einen effizienzsteigernden Einfluss auf Photomarkierungen in biologischen

Zusammenhängen haben. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit durch eine Variation der Distanz der Bindestellen (Thioharnstoff- oder Harnstoff-Struktur) vom Kohlenhydrat-Kern verbesserte Eigenschaften zu erhalten.

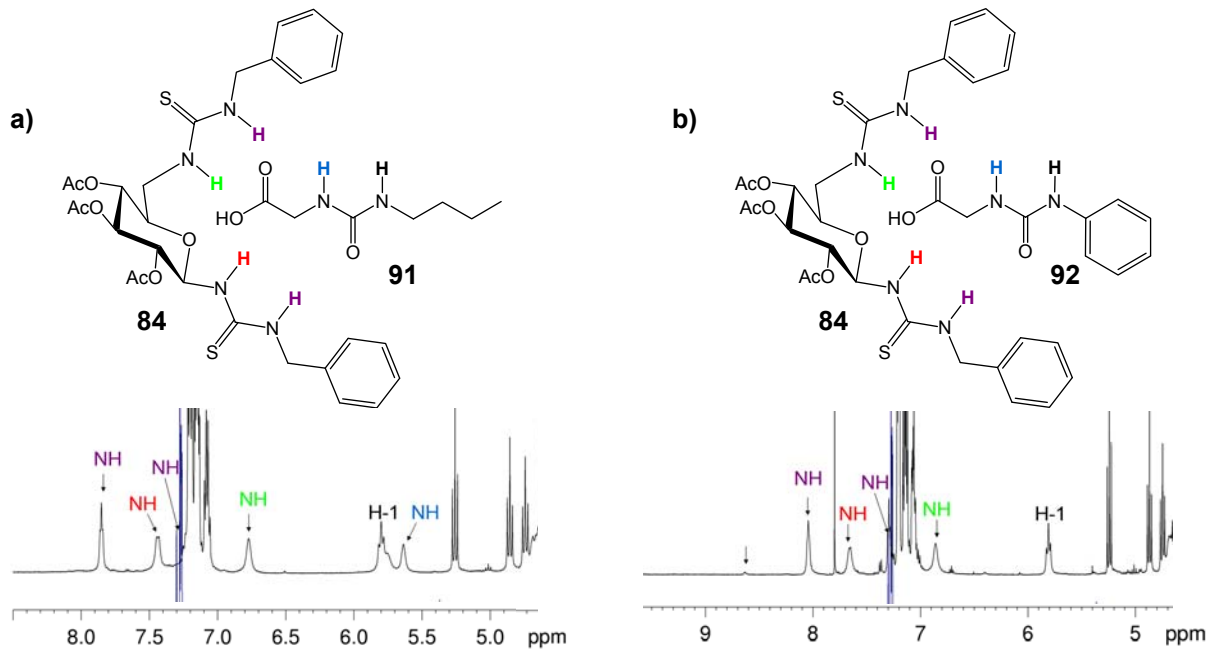
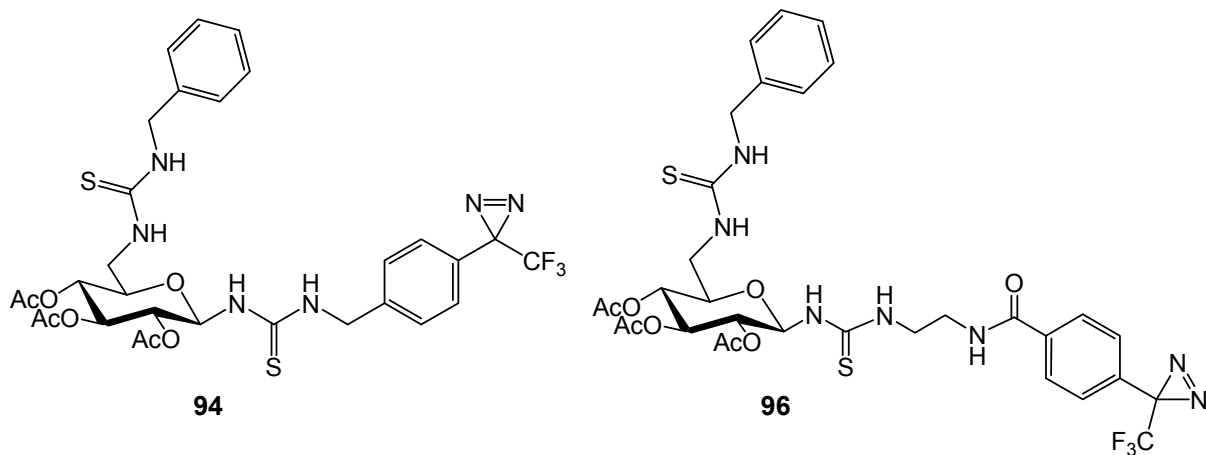


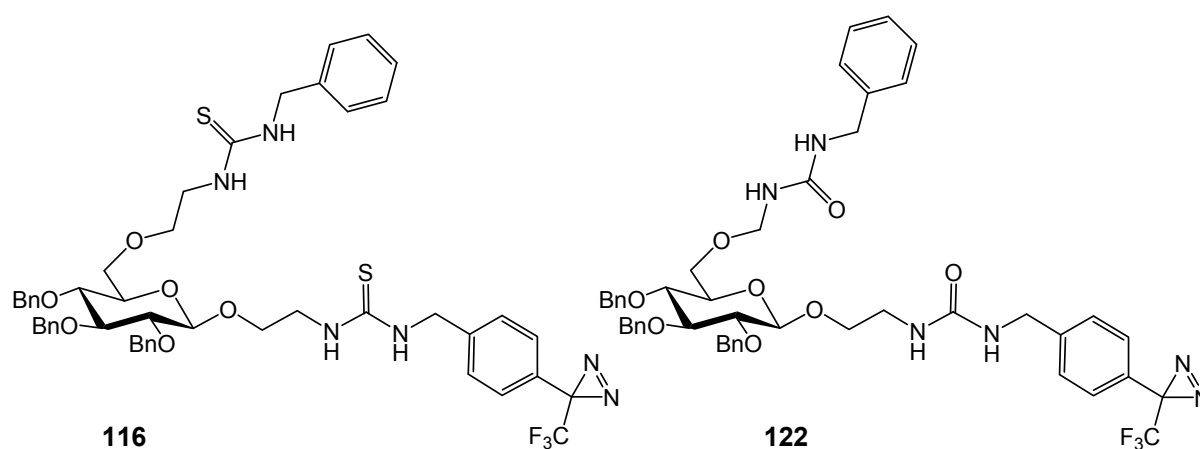
Abb. 40: ^1H -NMR-Mischungsexperimente (500 MHz, THF- d_8); a) 1 : 1-Mischung von **84** und **91** und b) 1 : 1-Mischung von **84** und **92**.

Die Kombination der Kohlenhydrat-Pinzetten mit photoaktivierbaren Diazirin-Teilstrukturen erfolgte daher auf unterschiedliche Weise. Die Darstellung der 1,6-Bis-Thioharnstoff-modifizierten, photoaktivierbaren Kohlenhydrat-Pinzetten **94** und **96** (Schema 85) erfolgte ausgehend von der 1,6-Bis-Isothiocyanat-Glucose **76**.



Schema 85: Dargestellte 1,6-Bis-Thioharnstoff-modifizierte, photoaktivierbare Kohlenhydrat-Pinzetten **94** und **96**.

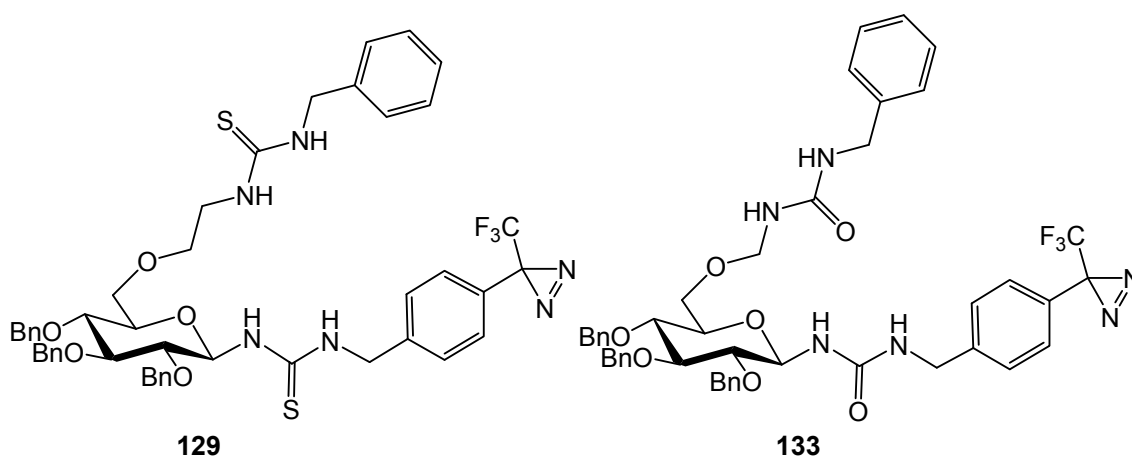
Neben dieser direkten Anbindung der Thioharnstoff-Strukturen an den Kohlenhydrat-Kern wurden verschiedene Strukturereicherungen und -variationen verfolgt. Dies soll über eine erhöhte Flexibilität eine effektivere Komplexierung ermöglichen. Durch Anwendung von Schutzgruppenchemie wurden Syntheserouten etabliert, die alternativ zu Thioharnstoff-Strukturen auch Harnstoff-Strukturen beinhalteten. Eine Syntheseroute zur Erweiterung an C6- sowie an C1-Position über die Einführung von Ethoxy-Spacern zwischen Kohlenhydrat-Kern und Thioharnstoff-Funktionalisierung konnte aufgezeigt werden. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen des Veretherungsschrittes zu **115** wäre ausgehend von dieser Verbindung die um eine Ethoxy-Einheit an C1- sowie an C6-Position erweiterte, photoaktivierbare, Di-Thioharnstoff-modifizierte, molekulare Kohlenhydrat-Pinzette **116** zugänglich. Eine Harnstoff-Funktionalisierung der Kohlenhydrat-Pinzette gelang unter Erweiterung der C1-Position um eine Ethoxy- und der C6-Position um eine Methoxy-Einheit hin zur Kohlenhydrat-Pinzette **122**, auf dessen Existenz es $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Hinweise gab (Schema 86).



Schema 86: Struktur der erwünschten C1- und C6- erweiterten molekularen Pinzette **116** mit Bis-Thioharnstoff-Teilstrukturen (links) und der C1- und C6-erweiterten, photoaktivierbaren Kohlenhydrat-Pinzette **122** mit Bis-Harnstoff-Teilstruktur (rechts), für dessen Existenz es $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Hinweise gab.

Um bei anomerer Anbindung, die erwiesener Weise eine Bevorzugung der Z-Konfiguration der Thioharnstoff-Struktur aufweist, eine strukturelle Erweiterung zu realisieren, wurde zum einen eine Syntheseroute etabliert, die zur Bis-Thioharnstoff-Kohlenhydrat-Pinzette **129** führt, auf dessen Existenz es $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische

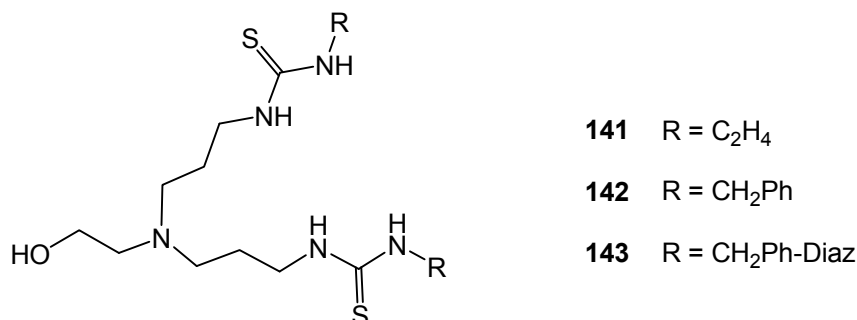
Hinweise gab. Zum anderen konnte eine Syntheseroute hin zur Bis-Harnstoff-funktionalisierten Pinzette **133** vorgestellt werden. Es konnte jedoch auch nach mehrmaligen säulenchromatographischen Aufreinigungsversuchen lediglich ein komplexes Produktmischung erhalten werden. Ein abschließender Beweis der Bildung der Verbindung **133** konnte daher nicht erbracht werden.



Schema 87: Zielstrukturen der C6-erweiterten, photoaktivierbaren Kohlenhydrat-Pinzetten **129** und **133** mit Bis-Thioharnstoff- bzw. Bis-Harnstoff-Teilstrukturen.

Diese über die aufgezeigten Syntheserouten darstellbaren Strukturen können zukünftig als photoaktivierbare molekulare Pinzetten Anwendung finden und ihre Anwendbarkeit in biologischen Fragestellungen soll zukünftig getestet werden.

Neben den molekularen Kohlenhydrat-Pinzetten wurde zusätzlich die Synthese eines *N*-basierten Pinzetten-Systems als Verknüpfungseinheit für einen Kohlenhydrat-Liganden durchgeführt.



Schema 88: Strukturen der *N*-basierten bidentalen Bis-Thioharnstoff-Dendrite **141** und **142** sowie des photaktivierbaren Pinzetten-Dendriten **143**.

Die Synthese der *N*-basierten bidentalen Bis-Thioharnstoff-Dendriten mit Alkyl-Substitution **141** und mit Benzyl-Substitution **142** sowie seines photoaktivierbaren Analogons **143** lieferte potentielle Bausteine für Kohlenhydrat-verknüpfte molekulare Pinzetten (Schema 88). Die Untersuchung der Komplexierungs-Eigenschaften des molekularen Pinzetten-Dendriten **142** mit dem aromatischen Glycin-Harnstoff-Derivat **92** mittels eines ^1H -NMR-Mischungsexperiments ergab eine im Vergleich zur Kohlenhydrat-basierten Pinzette höher geordnete Interaktion zwischen **142** und **92**. Daher kann davon ausgegangen werden, dass eine Interaktion der Thioharnstoff-Gruppen des *N*-basierten bidentalen Dendriten **142** beispielsweise mit der Peripherie eines Proteins möglich ist. Die Verwendung des photolabilen Dendriten **143** in Kombination mit potentiellen Kohlenhydrat-Liganden kann zukünftig in Photomarkierungsexperimenten Anwendung finden und gegebenenfalls zur Steigerung der Effizienz der Photoquervernetzung von Ligand und Protein beitragen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Methoden

Soweit nicht anders vermerkt, wurden die Reaktionen unter normalen atmosphärischen Bedingungen durchgeführt. Für Reaktionen unter Schlenkbedingungen wurden ausgeheizte Apparaturen mit Stickstoff als Inertgas verwendet. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden ohne zusätzliche Reinigungsvorgänge eingesetzt. Es wurden ausschließlich vordestillierte bzw. absolutierte Lösungsmittel eingesetzt. Die verwendeten absolutierten Lösungsmittel wurden entweder getrocknet vom Hersteller bezogen oder durch mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluss über einem geeigneten Trockenmittel und anschließender Destillation erhalten:

Dichlormethan	über Calciumhydrid
Ethanol	über Magnesiumspänen
Methanol	über Magnesiumspänen
Acetonitril	über Molekularsieb 3 Å
THF	über Lithiumaluminiumhydrid
Toluol	über Natrium
DMF	getrocknet vom Hersteller (Fluka)
Pyridin	getrocknet vom Hersteller (Fluka)
Dimethylsulfoxid	durch fraktionierende Vakuum-Destillation

Die systematische Benennung der chemischen Verbindungen erfolgte nach dem Nomenklaturprinzip der IUPAC-Kommision.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (230-400 mesh, Korngröße 0.040-0.063 mm) von Merck verwendet. Beim Säulen wurde leichter Überdruck verwendet.

Dünnschichtchromatogramme wurden auf DC-Fertigfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) und RP-Dünnschichtchromatogramme auf DC-Folien (RP-18 F_{254s}) der Firma Merck angefertigt. Die Visualisierung erfolgte in Abhängigkeit von der Substanz mit Hilfe

von UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ und $\lambda = 366 \text{ nm}$) oder durch Eintauchen in geeignete Anfärbereagenzien und anschließende Wärmebehandlung:

Schwefelsäure:	konz. Schwefelsäure (10 proz.Lösung in Ethanol)
Ninhydrin:	1.5 g Ninhydrin in 500 mL Ethanol und 15 mL Eisessig
Molybdophosphorsäure:	Molybdophosphorsäure (10 proz.Lösung in Ethanol)
Kaliumpermanganat:	Kaliumpermanganat (0.5 proz.Lösung in Wasser)
Iod:	Iod

Analytische Trennung per HPLC wurde zum einen auf einer LaChrom-Anlage der Firma Merck durchgeführt: Interface D-7000, Pumpe L-7100, Autosampler L-7200, Column Oven L-7350 Dioden-Array-Detektor L-7455, RI-Detektor L-7490. Es wurden folgende Säulen verwendet: Merck RP-8, 5 μm , Lichrospher, 250-4 mm; Merck RP-18e Chromolith Performance 100-4.6 mm; Merck Diol, 5 μm , Lichrospher 100-4 mm. Zum anderen wurde für die analytische Flüssigkeitschromatographie ein modulares HPLC-System der Serie 1100/1200 der Firma Agilent Technologies verwendet. Im Einzelnen bestand das System aus einem Vakuumlaufmittelentgaser G1379A, einer Binären Pumpe G1312A, automatischem Probengeber G1313A und Dioden-Array-Detektor G1315D. Die angegebenen Retentionszeiten sind nicht kalibriert und quantifiziert. Für analytische Chromatographien wurden nur entsprechend reine HPLC-Lösungsmittel verwendet. Folgende Säulen der Firma MZ-Analysentechnik (mit 20 x 4 mm Vorsäulenkartusche des jeweiligen Säulenmaterials) wurden verwendet:

Kromasil 100 C18 10 μm , 250 x 4 mm;

Kromasil 100 Sil 10 μm , 250 x 4 mm.

Für semipräparative Trennungen wurde ein modulares HPLC-System der Serie 1100/1200 der Firma Agilent Technologies verwendet. Im Einzelnen bestand das System aus einem Vakuumlaufmittelentgaser G1322A, einer quarternären Pumpe G1311A, einem automatischem Probengeber G1313A, einem Dioden-Array-Detektor G1315A und einem automatischen Fraktionssammler G1364C. Es wurde die Säule Kromasil 100 C18 (10 μm , 250 x 10 mm) der Firma MZ-Analysentechnik (mit 20 x 4 mm Vorsäulenkartusche des jeweiligen Säulenmaterials) verwendet.

Präparative Trennung per HPLC wurden auf einer Anlage der Firma Shimadzu durchgeführt: System Controller SCL-10A, Degasser DGU-14A, zwei Pumpen LC-8A, RI-Detektor RID-10A und Dioden-Array-Detektor SPD-M10A. Es wurde folgende Säule verwendet: Hibar RT Merck RP-8, 7 μm , LiChrosorb 250x25 mm.

MPLC wurde auf einer Anlage der Firma Büchi durchgeführt, bestehend aus Fraktion Collector B-684, Gradient Former B-687 und Chromatographie Pumpe B-688. Es wurde eine Lobar Größe B (310-25) Säule, gepackt mit LiChrorep RP-18 (40-60 μm) verwendet.

Die NMR-Spektren wurden an den Geräten AV 200 (500 MHz bei ^{13}C , 188 MHz bei ^{19}F), ARX 300 (75 MHz bei ^{13}C), DRX 500 (125. MHz bei ^{13}C , 470 MHz bei ^{19}F) und DRX 600 (150 MHz bei ^{13}C , 564 MHz bei ^{19}F) der Firma Bruker gemessen. Die Zuordnung der Signale wurde mit Hilfe weiterer ein- und zweidimensionaler Methoden (DEPT, $^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY und HSQC) vorgenommen. Im Fall von CDCl_3 als Lösungsmittel wurde auf Tetramethylsilan als internen Standard kalibriert, bei anderen Lösungsmitteln wurden deren jeweiligen Signale verwendet. Die Spektren wurden mit Hilfe folgender Signale kalibriert:

CDCl_3	^1H	7.24 ppm (s)
	^{13}C	77.0 ppm (t)
MeOH-D_4	^1H	3.31 ppm (s)
	^{13}C	49.05 ppm (sep.)
DMSO-d_6	^1H	2.50 ppm (quint.)
	^{13}C	30.84 ppm (sept.)
D_2O	^1H	4.650 ppm (s)
		DSS als externer Standard
THF-d_8	^1H	1.73 / 3.58 ppm (br)
	^{13}C	25.50 / 67.71 ppm (quint.)

DSS : Dimethylsilapentansulfonat

^1H -NMR-Verschiebungen sind in ppm auf einer δ -Skala aufgelistet. Die folgenden Abkürzungen wurden zur Beschreibung der Multiplizitäten verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = sextett, sept = septett, m = Multipllett, br = breites Signal, ps = pseudo

Kopplungskonstanten (J) werden in Hertz (Hz) angegeben.

MALDI-TOF Massenspektren wurden an einem Biflex-III-Gerät der Firma Bruker mit 19 kV Beschleunigungsspannung aufgenommen. Als Matrices wurden DHB (2,5-Dihydroxybenzoesäure, $c = 10 \mu\text{g} / \mu\text{L}$ in 40 proz. Acetonitril/Wasser unter Zusatz von 0.1 % TFA) oder CCA (α -Cyano-4-hydroxycimtsäure, $c = 10 \mu\text{g} / \mu\text{L}$ in 40 proz. Acetonitril/Wasser) verwendet. Die Proben wurden im Schichtverfahren auf das Target aufgetragen. Ionisierung erfolgte mit einem Stickstofflaser bei 337 nm.

ESI-Massenspektren wurden auf einem Mariner ESI-TOF 5280 der Firma Applied Biosystems aufgenommen.

EI / CI-Massenspektren wurden an einem MAT 8200 der Firma Finnigan gemessen.

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin Elmer 341 (Na-D-Linie: 589 nm, Küvettenlänge: 1 dm) gemessen. Die Drehwerte α sind in $[\text{mL} \cdot (\text{mg} \cdot \text{dm})^{-1}]$ und die Konzentrationen c in $[10 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}]$ angegeben. Die Temperatur der jeweiligen Messung ist hinter der Klammer in $^{\circ}\text{C}$ angegeben.

Die IR-spektroskopische Charakterisierung wurde an einem FT-IR-Spektrometer Paragon 1000 der Firma Perkin Elmer durchgeführt. Zur Probenvorbereitung wurde eine Golden-Gate-Diamant-ATR-Einheit mit Saphirstempel verwendet. Die Bandenlagen sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

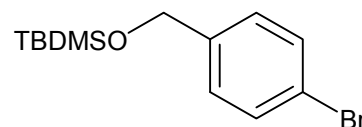
Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des Institutes für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel angefertigt. Als Gerät diente ein Euro-EA, Elemental Analyzer der Firma EuroVector.

Bestrahlungsexperimente wurden mit Hilfe einer Mitteldruck-Quecksilberdampfampe TQ-150 (150 Watt) durchgeführt.

6.2 Einzelvorschriften

(4-Brombenzyloxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**8**)^[108,109]

4-Brombenzyloxyalkohol (**7**, 13.5 g, 71.9 mmol) wurde in abs. Dimethylformamid (50 mL) gelöst und mit Imidazol (12.2 g, 179 mmol, 2.5 eq.) und *tert*-Butylchlorodimethylsilan (11.9 g, 79.1 mmol, 1.1 eq.)



versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemp. gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (EE : T, 1 : 1) verfolgt. Nach beendetem Umsatz wurde der Reaktionsansatz dreimal mit *n*-Hexan extrahiert, die org. Phase zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (EE : T, 1 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

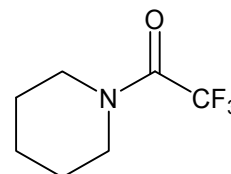
Ausb.: 20.58 g (95 %) (M = 301.29 g/mol, C₁₃H₂₁F₃BrOSi) (Lit.^[108]: 97 %).

DC (EE : T, 1 : 1): R_f = 0.75;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.35 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 2H, H_{arom.}), 7.10 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 2H, H_{arom.}), 4.59 (s, 2H, CH₂), 0.84 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm.

N-Trifluoracetylpiperidin (**11**)^[110]

Piperidin (**9**, 20.0 mL, 17.24 g, 205 mmol) wurde in abs. Ether (20 mL) vorgelegt. Zu der Lösung wurde Triethylamin (28.6 mL, 205 mmol, 1 eq.) gegeben und über einen Zeitraum von 1.5 h unter Eiskühlung Trifluoressigsäureanhydrid (**10**, 28.5 mL, 205 mmol, 1 eq.) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h



unter Rückfluß erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde dreimal mit 0.1 N Salzsäure und abschließend einmal mit Wasser gewaschen, die org. Phase über

Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels der Ether i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde durch fraktionierende Destillation i. Vak. gereinigt. Es wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Destillationsprotokoll:

2. Fraktion: Sdp. 37 °C (0.5 mbar ± 0.25 mbar) 37.14 g

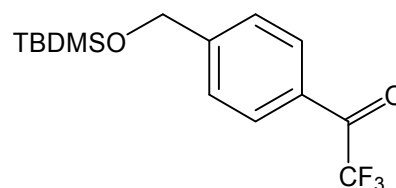
Ausb.: 37.14 g (quant.) (M = 181.16 g/mol, C₇H₁₀F₃NO) (Lit.^[110]: 95 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 3.66 - 3.49 (m, 4H, N-CH₂), 1.78 - 1.54 (m, 6H, N-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH₂) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = - 69.93 (s, 3F) ppm.

2,2,2-Trifluor-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-phenyl]-ethanon (**12**)^[108]

Unter Schlenk-Bedingungen wurde zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung von (4-Brombenzyloxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**8**, 1.5 g, 4.98 mmol) in abs. Diethylether (25 mL) eine 2.5 M *n*-BuLi-Lösung in



Hexan (2.6 mL, 6.53 mmol, 1.31 eq.) getropft. Der Reaktionsansatz wurde 2 h bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt. Anschließend wurde auf - 50 °C gekühlt und eine Lösung von *N*-Trifluoracetylpiperidin (**11**, 1.18 g, 6.53 mmol, 1.31 eq.) in abs. Diethylether (10 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei - 50 °C gerührt und anschließend ü. N., wobei es sich auf RT erwärmte. Nach beendeter Reaktionszeit wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) hydrolysiert. Die org. Phase wurde zweimal mit Ammoniumchlorid-Lösung (je 15 mL) und einmal mit dest. Wasser (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 1) gereinigt. Es wurde ein leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 810 mg (51 %) (M = 318.41 g/mol, C₁₅H₂₁F₃O₂Si) (Lit.^[108]: 85 %).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.86;

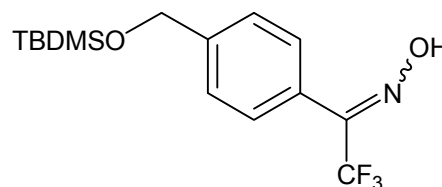
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.93 (d, ³J = 7.7 Hz, 2H, H_{arom.}), 7.38 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H_{arom.}), 4.71 (s, 2H, CH₂), 0.84 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFC1₃): δ = - 71.35 (s, 3F) ppm.

2,2,2-Trifluor-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-phenyl]-ethanon-oxim (13)^[108]

1)

Zu einer Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (2.84 g, 41.2 mmol, 2 eq.), Natriumhydroxid (1.63 g, 41.2 mmol, 2 eq.) in siedendem, abs. Ethanol (60 mL) wurde unter starkem Rühren eine Lösung von **12** (6.56 g, 20.6 mmol) in abs. Ethanol (20 mL)



zugetropft. Der Ansatz wurde 16 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser (je 30 mL) separiert. Die org. Phase wurde dreimal mit 0.01 N wässr. Salzsäure (je 20 mL) und dreimal mit dest. Wasser (je 15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM : MeOH, 20 : 1) an Kieselgel gereinigt. Das Produkt wurde als Isomerengemisch in Form eines gelben Öles erhalten.

Ausbeute: 5.1 g (74 %) (M = 333.42 g/mol, C₁₅H₂₂F₃NO₂Si) (Lit.^[108]: 89 %).

DC (DCM : MeOH, 20 : 1): R_f = 0.61;

Diastereomerenverhältnis laut ¹H-NMR : E : Z, 2 : 1.

2)^[111]

Zu einer Lösung von **12** (3.04 g, 9.55 mmol) in abs. Pyridin (60 mL) wurde Hydroxylamin-Hydrochlorid (1.99 g, 28.6 mmol, 3 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 70 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Pyridin i. Vak. entfernt und der Rückstand in Diethylether gelöst. Die org. Phase wurde einmal mit 0.01 N Salzsäure (30 mL) und dreimal mit dest. Wasser (je

15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM : MeOH, 20 : 1) gereinigt. Das Produkt wurde als Isomerengemisch in Form eines gelben Öles erhalten.

Ausbeute: 2.44 g (77 %) (M = 333.42 g/mol, C₁₅H₂₂F₃NO₂Si).

DC (DCM : MeOH, 20 : 1): R_f = 0.61;

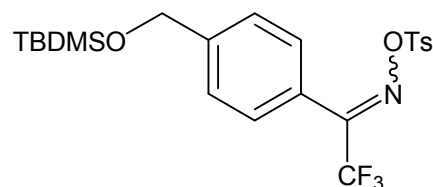
Diastereomerenverhältnis laut ¹⁹F- und ¹H-NMR : *E* : *Z*, 2 : 1;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 8.89 (br s, 1H, OH (*Z*-Isomer)), 8.71 (br s, 1H, OH (*E*-Isomer)), 7.39 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H_{arom.}), 7.32 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom.}), 4.67 (s, 2H, CH₂), 0.84 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFC₃): δ = - 62.39 (s, 3F, (*Z*-Isomer)), - 66.58 (s, 3F, (*E*-Isomer)) ppm.

2,2,2-Trifluor-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-phenyl]-ethanon-*O*-(*p*-toluolsulfonyl)-oxim (**14**)^[108]

Unter Schlenk-Bedingungen wurde eine Lösung von **13** (2.95 g, 8.86 mmol) in abs. Dichlormethan (50 mL) mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (54 mg, 0.44 mmol, 0.05 eq.) und Triethylamin (3.44 mL, 24.8 mmol, 2.8 eq.) versetzt. Zur gekühlten



Reaktionslösung wurde portionsweise *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (2.03 g, 10.6 mmol, 1.2 eq.) gegeben und nach Entfernung der Kühlung 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde zweimal mit Wasser gewaschen, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl₃) gereinigt. Das Produkt wurde als *E/Z*-Isomerengemisch erhalten, das als farbloser Feststoff vorlag.

Ausb.: 3.78 g (88 %) (M = 487.61 g/mol, C₂₂H₂₈F₃NO₄SSi) (Lit.^[108]: 70 %).

DC (CHCl₃): R_f = 0.62;

Diastereomerenverhältnis laut ^{19}F -NMR : 3 : 2;

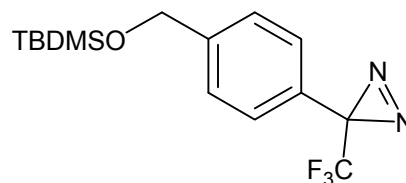
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 7.92 (dd, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.45 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.43 - 7.38 (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.81 (s, 2H, CH_2 (*Z*-Isomer)), 4.79 (s, 2H, CH_2 (*E*-Isomer)), 2.50 (s, 3H, Ph-CH_3 (*Z*-Isomer)), 2.49 (s, 3H, Ph-CH_3 (*E*-Isomer)), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*Z*-Isomer)), 0.98 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*E*-Isomer)), 0.15 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ (*Z*-Isomer)), 0.14 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ (*Z*-Isomer)) ppm;

^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFC_3): δ = - 61.47 (s, 3F, (*E*-Isomer)), - 66.58 (s, 3F, (*E*-Isomer)) ppm;

ESI-MS: m/z = 510.1390 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (M = 510.1353 berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4\text{SSi} + \text{Na}$).

3-Trifluormethyl-3-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-phenyl]-diazirin (16)^[74]**1)**

14 (2.95 g, 6.05 mmol) wurde in abs. Dichlormethan (50 mL) gelöst und auf - 60 °C abgekühlt. In diese Lösung wurde über einen Zeitraum von 30 min Ammoniak (ca. 50 mL) einkondensiert und nach



Entfernung der Kühlung 16 h gerührt, wobei es sich auf RT erwärmte. Zur Entfernung überschüssigen Ammoniaks wurde 25 min Stickstoff durch die Reaktionslösung geleitet und anschließend zwischen Wasser und Dichlormethan die Phasen separiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in abs. Methanol (15 mL) gelöst, mit Triethylamin (9.5 mL) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit einer 10 proz. Iod-Lösung in abs. Methanol (ca. 40 mL) versetzt, bis eine bleibende Braunfärbung auftrat. Der Ansatz wurde 2h gerührt, wobei er sich auf RT erwärmte. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Dichlormethan und 0.1 N Salzsäure (je 30 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die org. Phase zweimal mit dest. Wasser (je 15 mL) gewaschen. Das überschüssige Iod wurde durch Waschen mit einer 10 proz. Natriumthiosulfat-Lösung (20 mL) reduziert. Nach abschließendem Waschen der org. Phase mit dest. Wasser (15 mL) wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel filtriert und das Lösungsmittel

i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) wurde ein gelbes Öl erhalten.

Ausb.: 1.65 g (84 % über 2 Stufen) (M = 330.42 g/mol, C₁₅H₂₁F₃N₂OSi) (Lit.^[74]: 55 %).

DC (Cy : EE, 6 : 1): R_f = 0.8.

2)

Eine Lösung von **14** (1.43 g, 4.29 mmol) in abs. Dichlormethan (25 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (982 mg, 5.15 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT ü. N. gerührt (DC-Kontrolle, EE : Cy, 1 : 6). Nach beendeter Reaktionszeit wurde der Rückstand mit dest. Wasser und Dichlormethan aufgenommen (je 25 mL) und die Phasen separiert. Die org. Phase wurde zweimal mit dest. Wasser (je 20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Das tosylierte Rohprodukt wurde wie unter **1**) beschrieben weiter umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) wurde ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 822 mg (58 % über 3 Stufen) (M = 330.42 g/mol, C₁₅H₂₁F₃N₂OSi).

DC (Cy : EE, 6 : 1): R_f = 0.8;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.26 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom.}) 7.07 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom.}) 4.65 (s, 2H, CH₂), 0.84 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm;

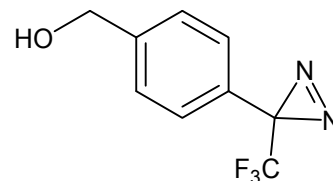
¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = - 65.90 (s, 3F) ppm;

UV (CHCl₃) λ_{max.}: 358.46 nm.

3-Trifluormethyl-3-[4-(hydroxy-methyl)-phenyl]-diazirin (17)^[74,108,109]

1)

16 (1.43 g, 4.35 mmol) wurde mit einer 1 proz. ethanolischen Salzsäure-Lösung (20 mL) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Entschützung wurde per Dünnschichtchromatographie (Cy : EE, 6 : 1) verfolgt und nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Diethylether (20 mL) verdünnt. Es wurde zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 15 mL) und einmal mit Wasser gewaschen, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Cy : EE, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt und ergab das Produkt als leicht gelbes Öl, das bei Lagerung bei 4 °C Nadeln ausbildete.



Ausbeute: 772 mg (83 %) (M = 216.16 g/mol, C₉H₇F₃N₂O) (Lit.^[108]: 92 %).

DC (Chloroform : EE, 9 : 1): R_f = 0.4.

2)

Eine Lösung von **16** (300 mg, 908 μmol) in wenigen Millilitern einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran (ca. 3 mL) wurde mit ca. 5 % dest. Wasser (ca. 0.15 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde ü. N. bei RT gerührt (DC-Kontrolle, CHCl₃ : EE, 9 : 1). Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung mit Diethylether (20 mL) verdünnt und die org. Phase zweimal mit dest. Wasser (je 15 mL) gewaschen. Nach Trocknung der org. Phase über Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Chloroform : EE, 9 : 1) als leicht gelbes Öl erhalten, das bei Lagerung bei 4 °C Nadeln ausbildete.

Ausbeute: 127 mg (65 %) (M = 216.16 g/mol, C₉H₇F₃N₂O) (Lit.^[108,109]: 95 %).

DC (Chloroform : EE, 9 : 1): R_f = 0.4;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.32 (d, ³J = 5.6 Hz, 2H, Ar-H3, Ar-H5), 7.11 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H2, Ar-H6), 4.64 (s, 2H, CH₂), 1.71 (s, 1H, OH) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 142.6$ (CN_2), 128.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.3 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 122.1 (q, $J = 273.7$ Hz, CF_3), 64.4 (CH_2) ppm;

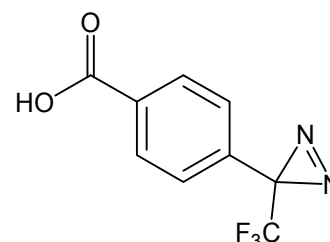
$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFCl_3): $\delta = -65.85$ (s, 3F) ppm;

IR (ATR): $\nu = 3290, 2916, 2358, 1612, 1342, 1147, 805$ cm^{-1} ;

UV (CHCl_3) λ_{max} : 354.41 nm.

3-Trifluormethyl-3-[4-(carboxy)-phenyl]-diazirin (18)^[108]

Zu einer Lösung von **17** (183 mg, 846 μmol) in Dioxan (8 mL) und 0.1 N Kaliumhydroxid-Lösung (16 mL) wurde portionsweise Kaliumpermanganat (104 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt. Entstandenes Mangan-(IV)-oxid wurde abfiltriert, mit Methanol (40 mL) nachgewaschen und das Filtrat i. Vak.



eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Dichlormethan aufgenommen, die wässr. Phase mit Diethylether (20 mL) extrahiert und die org. Phase mittels einer 1 N Schwefelsäure-Lösung auf pH 2 - 3 eingestellt. Anschließend wurde die org. Phase mit dest. Wasser gewaschen, bis die wässr. Phase neutral reagierte, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieslegel (EE : Cy, 1 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 74 mg (73 %) ($M = 230.14$ g/mol, $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$) (Lit.^[108]: 72 %).

DC (CHCl_3 : EE, 9 : 1): $R_f = 0.14$;

Schmp.: 116 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 8.07$ (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.24 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 1.18 (s, 1H, OH) ppm;

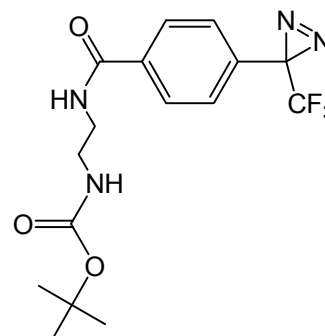
$^{19}\text{F-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFCl_3): $\delta = -65.40$ (s, 3F) ppm;

MS (CI, pos. Isobutan) m/z (%) [Frag.]: 231 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$] ($M = 230.03$ ber. für $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$);

UV (CHCl_3) λ_{max} : 349.97 nm.

tert-Butyl-2-{4-(1-azi-2,2,2-trifluorethyl)benzamido}ethylcarbamat (20)^[112]

Zu einer eisgekühlten Mischung aus **18** (50 mg, 217 μmol), *N*-Boc-ethylendiamin (34.0 μL , 217 μmol , 1 eq.) und HATU (124 mg, 0.33 mmol, 1.5 eq.) in abs. DMF (2 mL) wurde unter Inertgasbedingungen DIPEA (93.0 μL , 0.54 mmol, 2.5 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde ü. N. gerührt, wobei es sich auf RT erwärmte. Das DMF wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Die org. Phase wurde nacheinander mit 5 proz. Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EE : MeOH, 6 : 1) wurde ein gelblicher Feststoff erhalten.



Ausb.: 77 mg (96 %) ($M = 372.34 \text{ g/mol}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$) (Lit.^[112]: 95 %).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): $R_f = 0.67$;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 7.86$ (m_c , 2H, 2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.45 (bs, 1H, NHCO), 7.23 (m_c , 2H, 2 $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 5.04 (bs, 1H, NHBoc), 3.55 (m_c , 2H, 2H aus $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-Boc}$), 3.41 (m_c , 2H, 2H aus $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-Boc}$), 1.42 (s, 9H, 3 CH_3) ppm;

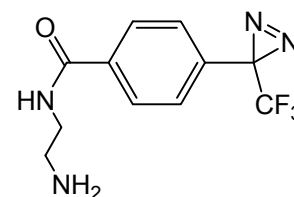
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 166.43$ (C=O), 157.88 ($\text{C(O)OC(CH}_3)_3$), 135.23 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.19 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.75 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.49 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.48 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 121.92 (q, $J = 275 \text{ Hz}$, CF_3), 80.24 ($\text{C(CH}_3)_3$), 42.69 (CH_2), 39.74 (CH_2), 28.35 (CH_3), 28.31 (CH_3) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFCl_3): $\delta = -65.07$ (s, 3F) ppm;

ESI-MS: m/z 395.1314 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ ($M = 395.1301$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 + \text{Na}$).

***N*-(2-Aminoethyl)-4-(1-azi-2,2,2-trifluormethyl)benzamid (21)**^[112]

Eine Lösung von **20** (250 mg, 0.67 mmol) in DCM (3 mL) wurde mit TFA (1.5 mL) versetzt und die Entschützung per DC (EE : MeOH, 6 : 1) verfolgt. Nach 20 min war die Reaktion abgeschlossen und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde dreimal mit Toluol kodestilliert. Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten, der ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.



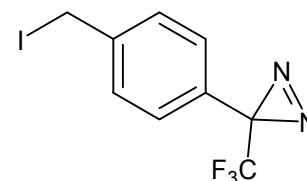
Ausb.: 65 mg (35%) (M = 272.23 g/mol, C₁₁H₁₁F₃N₄O) (Lit.^[112]: 82 %).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.28;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OH, 300 K): δ = 8.01 (m_c, 2H, CH_{arom.}), 7.40 (m_c, 2H, CH_{arom.}), 3.70 (m_c, 2H, 2H aus NH-CH₂CH₂-NH₂), 3.21 (m_c, 2H, 2H aus NH-CH₂CH₂-NH₂) ppm.

3-Trifluormethyl-3-[4-(iod-methyl)-phenyl]-diazirin (22)^[109,114]

3-[*p*-(Hydroxymethyl)phenyl]-3-(trifluormethyl)-diazirin (**17**, 100 mg, 460 μmol) wurde unter Schlenk-Bedingungen in abs. Toluol gelöst und mit Chlordiphenylphosphin (0.11 mL, 0.60 mmol, 1.3 eq.) und Imidazol (69 mg, 1.0 mmol, 2.2 eq.) versetzt. Anschließend wurde portionsweise Iod (153 mg, 600 μmol, 1.3 eq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und die org. Phase mit Iod gesättigt. Nach Separation der org. Phase wurde zweimal mit Natriumthiosulfat-Lösung (10 %) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE : Cy, 1 : 6) gereinigt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.



Ausb.: 111 mg (74 %) (M = 326.06 g/mol, C₉H₆F₃IN₂).

DC (EE : Cy, 1 : 6): R_f = 0.68;

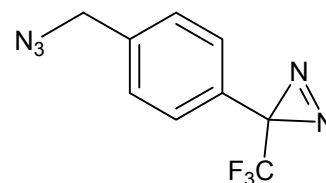
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 7.33$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.04 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.35 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-I}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 141.14$ ($\text{CF}_3\text{-C-N}_2$), 129.17 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.71 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.97 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.95 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 3.48 ($\text{CH}_2\text{-I}$) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (188 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFCl_3): $\delta = -65.75$ (s, 3F) ppm.

3-Trifluormethyl-3-[4-(azidomethyl)-phenyl]-diazirin (**23**)^[116]

Das Iodid **22** (550 mg, 169 μmol) wurde in abs. Methanol gelöst und mit Natriumazid (548 mg, 8.43 mmol, 5 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 40 °C gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt per DC (Cy : EE,



6 : 1) verfolgt wurde. Das Methanol wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Chloroform aufgenommen. Der unlösliche Bodensatz wurde abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Nachdem das Filtrat i. Vak. eingeeengt wurde erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts (Cy : EE, 6 : 1) an Kieselgel. Es wurde ein gelbes Öl erhalten.

Ausb.: 253 mg (62 %) ($M = 241.17$ g/mol, $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_5$) (Lit.^[116]: 95 %).

DC (Cy : EE, 6 : 1): $R_f = 0.66$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 7.36$ (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.22 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.37 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$) ppm;

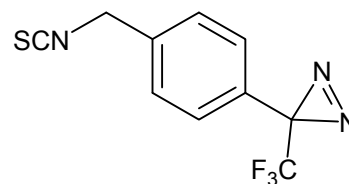
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 137.22$ ($\text{CF}_3\text{-C-N}_2$), 129.18 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.47 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.99 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 122.06 (q, $J = 274.7$ Hz, CF_3), 54.09 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFCl_3): $\delta = -65.24$ (s, 3F) ppm;

UV (Chloroform) $\lambda_{\text{max.}}$: 353.06 nm.

3-Trifluormethyl-3-[4-(isothiocyanatomethyl)-phenyl]-diazirin (24)

Eine Lösung von **23** (119 mg, 493 μmol) in abs. Toluol (5 mL) wurde mit Schwefelkohlenstoff (1.28 mL, 21.2 mmol, 43 eq.) und Triethylphosphit (0.34 mL, 1.97 mmol, 4 eq.) versetzt und 8 h bei 45 °C gerührt.



Zur Beendigung der Reaktion wurde Wasser (5 mL) zugefügt und das Zweiphasengemisch bei 4 °C ü. N. stehen gelassen. Nach zweimaliger Extraktion der wässr. Phase mit DCM und Waschen der vereinigten org. Phasen mit Wasser wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) gereinigt. Es wurde ein gelbes Öl erhalten.

Ausb.: 81 mg (64 %) (M = 257.23 g/mol, C₁₀H₆F₃N₃S).

DC (EE : Cy, 1 : 6): R_f = 0.68;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.36 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{arom.}), 7.23 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{arom.}), 4.74 (s, 2H, CH₂-NCS) ppm;

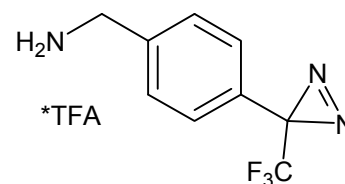
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 136.06 (CF₃-C-N₂), 129.36 (C_{arom.}), 127.26 (CH_{arom.}), 127.15 (CH_{arom.}), 121.99 (q, J = 274.7 Hz, CF₃), 48.17 (CH₂-NCS) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = -65.74 (s, 3F) ppm;

UV (CHCl₃) λ_{max} : 348.96 nm.

3-Trifluormethyl-3-[4-(aminomethyl)-phenyl]-diazirin Hydrotrifluoacetat (25)^[118]

Das Azid **23** (98 mg, 406 μmol) wurde unter Schlenk-Bedingungen in abs. Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von Triphenylphosphin (213 mg, 818 μmol , 2 eq.) in abs.



Tetrahydrofuran (2 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 0.5 h bei 0 °C und anschließend 2 h bei RT gerührt. Zur Hydrolyse des entstandenen Iminophosphoran wurde Wasser (3 mL) zugefügt und ü. N. bei RT gerührt. Das Lösungsmittelgemisch

wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Acetonitril : Wasser (7 : 3) aufgenommen, über einen Spritzenfilter filtriert und mittels semipräparativer HPLC (Kromasil C-18, 10 μ m, 250 x 4mm, 5 ml/min, Acetonitril : Wasser : TFA, 70 : 30 : 1) gereinigt. Nach lyophilisieren wurde ein gelber Feststoff erhalten. Die analytischen Daten wiesen auf die Bildung des Ammonium-Trifluoractats hin.

Ausb.: 30 mg (22 %) (M = 329.2 g/mol, C₁₁H₉F₆N₃O₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.56 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{arom.}), 7.35 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H_{arom.}), 4.16 (s, 2H, CH₂-NH₂) ppm;

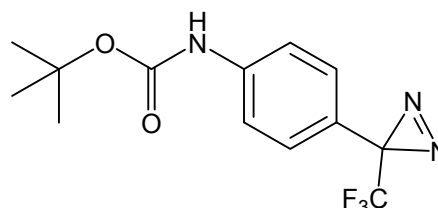
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 136.60 (CF₃-C-N₂), 130.91 (C_{arom.}), 130.79 (CH_{arom.}), 128.36 (CH_{arom.}), 43.63 (CH₂-NH₂) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = -67.10 (s, CF₃), -76.90 (s, CF₃C(O)) ppm.

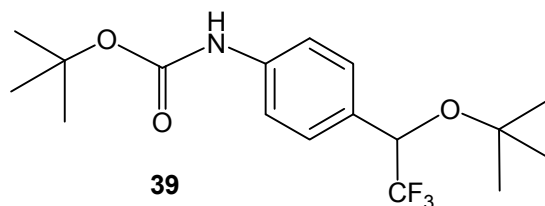
3-Trifluormethyl-3-[4-(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-amino)-phenyl]-diazirin (**37**)

1)

Die Säure **18** (29 mg, 0.12 μ mol) wurde unter Schlenk-Bedingungen in *tert*-Butylalkohol (7 mL) gelöst und mit DPPA (27 μ L, 0.13 μ mol, 1.01 eq.) und Triethylamin (18 μ L, 0.13 μ mol, 1.01 eq.)



versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Toluol verdünnt. Die org. Phase wurde je zweimal mit einer 5 proz. Zitronensäure-Lösung und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach abschließendem Waschen mit ges. Natriumchlorid-Lösung wurde die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel filtriert und i. Vak. eingeeengt. Das Produktgemisch wurde mittels semipräparativer Umkehrphasen-HPLC getrennt (Kromasil 100 C18, 10 μ m, 250 x 10 mm, 5 mL/min, Acetonitril : Wasser, 90 : 10). Auf diesem Wege konnte lediglich das Carbamat-verknüpfte Insertionsprodukt **39** des Diazirins in das Lösungsmittel *tert*-Butylalkohol erhalten werden.



Ausb.: 7 mg (16 %) (M = 347.37 g/mol, C₁₇H₂₄F₃NO₃).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.29 (m_c, 4H, H_{arom.}), 4.65 (q, ³J = 6.9 Hz, 1H, CHCF₃), 1.45 (s, 9H, C(O)OC(CH₃)₃), 1.10 (s, 9H, OC(CH₃)₃) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 138.78 (2 C_{arom.}), 128.53 (CH_{arom.}), 118.13 (CH_{arom.}), 72.31 ((CF₃)CHO^tBu), 28.31 (CH₃), 28.11 (CH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = -77.62 (s, CF₃) ppm;

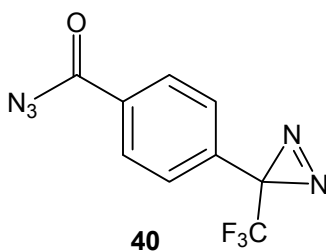
HPLC (Kromasil 100 C18, 10 μm, 250x4 mm, 1.5 mL/min, Acetonitril : Wasser, 90 : 10): t_r = 2.7 min;

ESI-MS: m/z = 370.1615 [M + Na]⁺ (M = 370.1600 berechnet für C₁₇H₂₄F₃NO₃ + Na);

IR (ATR): ν = 3376, 2979, 2174, 1700, 1521, 1231, 1156, 1122, 1090, 816 cm⁻¹.

2)

Eine Lösung von **18** (77 mg, 0.33 mmol) in abs. Tetrahydrofuran wurde auf 0 °C abgekühlt und nacheinander mit DPPA (72 μL, 0.34 mmol, 1.01 eq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (58 μL, 0.34 mmol, 0,01 eq.) versetzt. Der Ansatz wurde 20 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde *tert*-Butylalkohol (32 μL, 0.34 mmol, 1.01 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei 80 °C gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Cy : EE, 6 : 1) verfolgt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen und die org. Phase mit 10 %iger Zitronensäure-Lösung, 10 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 %iger Natriumchlorid-Lösung (je 25 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) gereinigt. Das aus der Aufreinigung erhaltene Produkt entsprach dem 3-Trifluormethyl-3-[4-(azidocarbonyl)-phenyl]-diazirin (**40**), also der Vorstufe des Curtius-Abbaus.



Ausbeute: 21 mg (26 %) (M = 255.16 g/mol, C₉H₄F₃N₅O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 8.00 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, 3,5 H_{arom.}), 7.20 (d, ³J = 6.8 Hz, 2H, 2,6 H_{arom.}) ppm;

¹⁹F-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = - 65.37 (s, CF₃) ppm;

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2168, 2136, 1696, 1589, 1486, 1256, 1180, 1157, 937, 752, 686, 506 cm⁻¹;

UV (CHCl₃) λ_{max.}: 338.54 nm.

3)

Zu einer Lösung von **18** (50 mg, 0.22 mmol) in abs. Benzol wurde unter Schlenk-Bedingungen DPPA (94 μL, 0.43 μmol, 2 eq.), *tert*-Butylalkohol (41 μL, 0.43 μmol, 2 eq.), Kaliumcarbonat (60 mg, 0.43 μmol, 2 eq.), Silbercarbonat (60 mg, 0.22 μmol, 1 eq.), und Triethylamin (60 μL, 0.43 μmol, 2 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 80 °C gerührt. Unter Kühlung wurde ges. Ammoniumchlorid-Lösung und Ethylacetat zugegeben. Die org. Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration vom Trockenmittel wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) gereinigt. Es wurde ein gelbliches Öl erhalten.

Ausb.: 24 mg (37 % verunreinigt) (M = 301.26 g/mol, C₁₃H₁₄F₃N₃O₂).

DC (Cy : EE, 6 : 1): R_f = 0.48;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.35 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, CH_{arom.}), 7.08 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, CH_{arom.}), 6.70 (br s, NH), 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm;

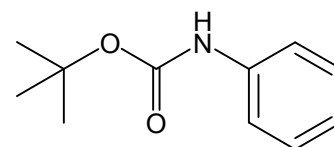
¹⁹F-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = - 65.99 (s, CF₃) ppm;

HPLC (Kromasil 100 C18, 10 μm , 250 x 10 mm, 1.5 mL/min, Acetonitril : Wasser, 90 : 10): $t_r = 3.0$ min;

UV (CHCl_3) $\lambda_{\text{max.}}$: 317.87 nm.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-anilin (42)^[131]**

Zu einer Mischung aus Benzoesäure (41, 50 mg, 0.41 mmol) und *tert*-Butylalkohol (76 μL , 0.82 μmol , 2 eq.) in abs. Benzol (6 mL) wurde unter Schlenk-Bedingungen Kaliumcarbonat (113 mg, 820 μmol , 2 eq.),



DPPA (0.17 mL, 0.82 μmol , 2 eq.) und Silbercarbonat (113 mg, 410 μmol , 1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 80 °C gerührt. Unter Kühlung wurde ges. Ammoniumchlorid-Lösung und Ethylacetat zugegeben. Die org. Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration vom Trockenmittel wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 51 mg (64 %) (M = 193.24 g/mol, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 7.30$ (m_c, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.19 (m_c, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$) 7.11 (m_c, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 1.44 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 149.86$ (C(O)), 137.29 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.09 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.46 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.96 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 79.48 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.32 (CH_3) ppm;

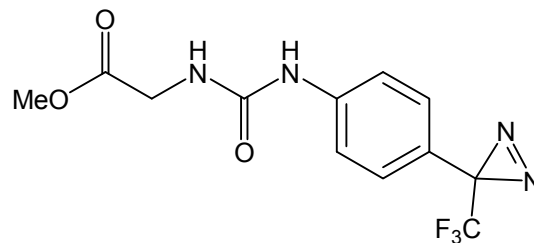
MS (CI, pos. Isobutan) m/z (%) [Frag.]: 194 (45) [$\text{M}+\text{H}^+$] (M = 193.24 ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$);

MS (EI) m/z (%) [Frag.]: 193 (43) [M] (M = 193.24 ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$).

3-Trifluormethyl-3-{4-[*N'*-(methoxycarbonylmethyl)-*N*-harnstoff]-phenyl}- diazirin

(38)

Zu einer Lösung von **18** (40 mg, 0.17 mmol) in abs. Benzol wurde unter Schlenk-Bedingungen DPPA (74 μ L, 0.34 μ mol, 2 eq.), Glycinmethylester-Hydrochlorid (44 mg, 0.34 μ mol, 2 eq.),



Kaliumcarbonat (48 mg, 0.34 μ mol, 2 eq.), Silbercarbonat (48 mg, 0.17 μ mol, 1 eq.) und Triethylamin (48 μ L, 0.34 μ mol, 2 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 80 °C gerührt. Unter Kühlung wurde ges. Ammoniumchlorid-Lösung und Ethylacetat zugegeben. Die org. Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration vom Trockenmittel wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) gereinigt. Es wurde ein gelbliches Öl erhalten, das jedoch Zersetzungsprodukte enthielt. Auch weitere Aufreinigungsbemühungen ergaben keine verbesserte Reinheit.

Ausb.: 28 mg (51 % verunreinigt) (M = 316.23 g/mol, C₁₂H₁₁F₃N₄O₃).

DC (Cy : EE, 6 : 1): R_f = 0.32;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.84 (m_c, 2H, CH_{arom.}), 7.29 (m_c, 2H, CH_{arom.}), 6.82 (br s, NH), 4.23 (d, ³J = 5.3 Hz, 2H, NHCH₂), 3.80 (s, 3H, C(O)OCH₃) ppm;

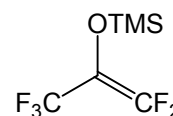
¹⁹F-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = - 65.56 (s, CF₃) ppm;

HPLC (Kromasil 100 C18, 10 μ m, 250x4 mm, 1.5 mL/min, Acetonitril : Wasser, 90 : 10): t_r = 3.8 min;

UV (CHCl₃) λ_{max} : 316.09 nm.

2-(Trimethylsilyloxy)pentafluorpropen bzw. 1,1,3,3,3-Pentafluor-2-trimethylsilyloxypropen (**53**)^[141]

Zu konz. Schwefelsäure (50 mL) wurde bei 90 °C über einen Zeitraum von 60 min Hexafluoraceton Trihydrat (**51**, 10 mL, 16.1 g, 73.1 mmol) getropft. Das dabei entstehende gasförmige Hexafluoraceton (**52**) wurde über konz. Schwefelsäure getrocknet und in eine auf -20 °C gekühlte Suspension von Magnesium (7.11 g, 0.29 mol, 4 eq.), Iod (20 mg) und Trimethylsilylchlorid (37.1 mL, 0.29 mol, 4 eq.) in abs. Dimethylformamid geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -20 °C gerührt. Die leicht flüchtigen Komponenten wurden bei 80 °C unter minimalem Unterdruck in einen mit flüssigem Stickstoff gekühlten Kolben abdestilliert. Zum aufgetauten Destillat wurde Diethylether gegeben und überschüssiges Trimethylsilylchlorid vorsichtig mit Eiswasser zersetzt. Die org. Phase wurde mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Filtrat fraktionierend destilliert. Es wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten.

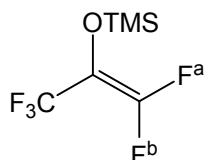


Destillationsprotokoll:

1. Fraktion: Sdp. 36 °C (1013 mmbar)
2. Fraktion: Sdp. 82 °C (1013 mmbar) 13.2 g

Ausb.: 13.2 g (82 %) (M = 220.21 g/mol, C₆H₉F₅OSi).

Sdp.: 82 °C (1013 mmbar);



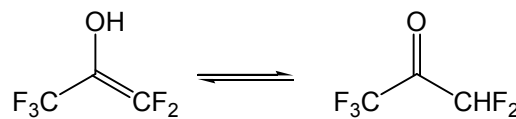
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 0.18 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 126.02 (m_c, CF₂=C), 119.02 (m_c, CF₃-CO), 114.28 (m_c, CF₃-CO), 2.56 ((CH₃)₃Si) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = -68.7 (dd, J = 9.5, J = 23.8 Hz, 3F, CF₃), -95.4 (ddq, J = 9.5, J = 57.3, J = 142.7, J = 18.5 Hz, 1F, F^a), -104.1 (ddq, J = 23.8, J = 57.3, J = 145.8, J = 47.8 Hz, 1F, F^b) ppm.

1,1,3,3,3-Pentafluor-2-propenol (57) bzw. 1,1,3,3,3-Pentafluoraceton (58)^[142]

2-(Trimethylsilyloxy)pentafluorpropen (**53**, 12.95 g, 58.8 mmol) wurde auf 80 °C heiße, konz. Schwefelsäure (50 mL) getropft,



wobei die Lösung leicht aufschäumte. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf 120 °C erhitzt, wobei das Produkt als farblose Flüssigkeit bei 52 °C abdestillierte. Das Destillat wurde in flüssigem Stickstoff eingefroren. Es wurde eine farblose, stark flüchtige Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch erhalten, die als tautomeres Gemisch aus Enol und Ketoverbindung identifiziert werden konnte.

Ausb.: 2.54 g (29 %) (M = 148.03 g/mol, C₃HF₅O) (Lit.^[142]: 87 %).

Sdp.: 52 °C (1013 mbar);

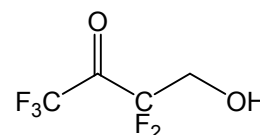
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 5.91 (t, ³J_{H,F} = 54.3 Hz, 1H, CHF₂), 3.54 (br, 1H, OH) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 153.78 (tq, J = 293, J = 14.4, J = 6.0, J = 3.0 Hz, CF₃-C(OH)=CF₂), 120.45 (ddd, J = 271, J = 9.2, J = 6.7 Hz, CF₃-C(OH)=CF₂), 110.36 (t, J = 249 Hz, CF₃), 69.62 (t, J = 33.9 Hz, CF₃-C(O)-CHF₂) ppm;

¹⁹F-NMR (188 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = -68.77 (dd, J = 9.5, J = 22.3 Hz, 3F, CF₃), -94.34 (dq, J = 9.5, J = 55, J = 17.7 Hz, 1F, F^a), -102.95 (dq, J = 22.6, J = 55, J = 45.1 Hz, 1F, F^b) ppm.

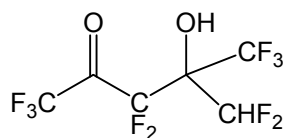
Versuch der Darstellung von 1,1,1,3,3-Pentafluor-4-hydroxy-butan-2-on (59)

Das Tautomerengemisch aus **57** und **58** (2.25 g, 15.2 mmol) wurde mit Paraformaldehyd (45.6 mg, 15.2 mmol, 1 eq.) suspendiert. Die Suspension wurde mit einer 15 proz.



methanolischen Kaliumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert zwischen 10 und 11 eingestellt und bei 50 °C für 2 h gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Eisessig neutralisiert und mit Diethylether und Wasser versetzt. Nach Separation der Phasen wurde die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert

und das Filtrat fraktionierend destilliert. Es wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten. Die NMR-Analyse, sowie der beobachtete Siedepunkt widersprechen dem Hetero-Aldol-Produkt **59** und weisen auf die Selbstkondensation zweier Moleküle 1,1,1,3,3-Pentafluoracetone **58** zum 4-Hydroxy-4-difluormethyloctafluor-2-pentanone (**60**)^[143,144] hin. Im ¹³C-NMR konnten jedoch aufgrund der starken Kopplungs-Effekte nicht alle Signale detektiert werden.

**60**

Destillationsprotokoll:

1. Fraktion: Sdp. 36 °C (1013 mmbar)
2. Fraktion: Sdp. 64 – 74 °C (1013 mmbar)
3. Fraktion: Sdp. 103 °C (1013 mmbar) 1.21 g

Ausb.: 1.21 g (27 %) (M = 296.06 g/mol, C₆H₂F₁₀O₂).

Sdp.: 103 °C (1013 mmbar) (Lit.^[144]: 105 - 106 °C);

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 5.89 (tq, *J* = 0.9, ²*J*_{H,F} = 53.6 Hz, 1H, CHF₂), 4.67 (s, OH) ppm;

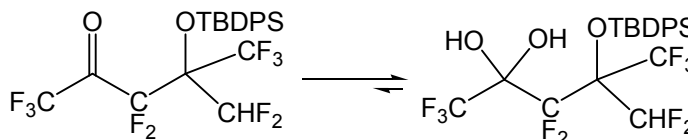
¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD, 300 K, DEPT135): δ = 123.43 (q, *J* = 289 Hz, CF₃), 113.62 (t, *J* = 250 Hz, CHF₂), 93.97 (qt, *J* = 30.3, *J* = 7.1 Hz, CF₂C(OH)(CHF₂)(CF₃)) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CD₃OD, 300 K, CFCl₃): δ = -81.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 6F, CF₃), -134.97- -137.15 (m, 4F, CHF₂, CF₂C(OH)(CHF₂)) ppm.

IR (KBr): ν = 3446, 1636, 1196, 1095, 979, 830, 737 cm⁻¹.

4-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-difluormethyloctafluor-2-pentanon (61) bzw. 4-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-difluormethyloctafluor-2,2-pentandiol (62)

Zu einer Lösung von **60** (1.16 g, 3.92 mmol) in abs. Pyridin (20 mL) wurde *N,N*-Dimethylaminopyridin (30 mg)



und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (1.86 mL, 7.17 mmol, 1.8 eq.) zugesetzt und das Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Da die Reaktion nicht per DC verfolgt werden konnte, da das Edukt per DC nicht greifbar war, wurde nach Detektion eines neuen UV-aktiven Spots weitere 10 h bei RT gerührt, bevor das Pyridin i. Vak. entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan und Wasser (1 : 1) aufgenommen, die wässr. Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert und die org. Phase nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser (je 20 mL) gewaschen. Nach Trocknung der org. Phase über Magnesiumsulfat, Filtration des Trockenmittels und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cy : EE, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, deren IR-spektroskopische Analytik dem zu 100 % vorliegenden Hydrat **62** entsprach. Im ¹H- und ¹³C-NMR konnten jedoch aufgrund der starken Kopplungs-Effekte nicht alle Signale detektiert werden.

Ausb.: 1.88 g (87 %) (M = 552.48 g/mol, C₂₂H₂₂F₁₀O₃Si).

DC (EE : Cy, 1 : 6): R_f = 0.56;

Schmp.: 64 °C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.70 (dd, *J* = 1.6, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_{arom.}), 7.41-7.34 (m, 6H, H_{arom.}), 5.72 (t, ²*J*_{H,F} = 61.2 Hz, 1H, CHF₂), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 135.22 (C_{arom.}), 134.84 (CH_{arom.}), 129.68 (CH_{arom.}), 127.75 (CH_{arom.}), 118.59 (q, *J* = 282 Hz, CF₃), 101.11 (t, *J* = 253 Hz, CHF₂), 26.60 (C(CH₃)₃), 19.04 (C(CH₃)₃) ppm;

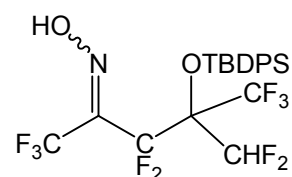
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = -75.09 (s, 3F, CF₃), -81.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 3F, CF₃), -132.67- -135.58 (m, CHF₂, CF₂C(OH)(CHF₂)) ppm;

IR (KBr): $\nu = 3338, 3072, 2928, 2887, 2856, 1589, 1471, 1427, 1112, 837, 816, 742, 699, 689, 609 \text{ cm}^{-1}$.

UV (CHCl_3) λ_{max} : 260.02, 364.93, 271.15 nm.

Versuch der Darstellung von 4-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-4-difluormethyloctafluorpentan-2-oxim (**63**)

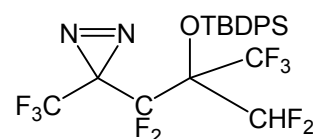
Zu einer Lösung von **62** (1.8 g, 3.3 mmol) in abs. Pyridin (20 mL) wurde Hydroxylamin-Hydrochlorid (901 mg, 12.9 mmol, 4 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 70 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde



das Pyridin i. Vak. entfernt und der Rückstand in Diethylether gelöst. Die org. Phase wurde einmal 0.01 N Salzsäure (30 mL) und dreimal mit dest. Wasser (je 15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) gereinigt. Es konnte lediglich das Edukt nahezu quantitativ zurückerhalten werden.

1,1,1,3,3-Pentafluor-4-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-2-azibutan (**64**)

Das Hydrat **62** (1.43 g, 2.68 mmol) wurde in einem Gemisch aus abs. Methanol und abs. Dichlormethan (5 : 1, 15 mL) gelöst und auf - 60 °C abgekühlt. In diese Lösung



wurde über einen Zeitraum von 30 min Ammoniak (ca. 60 mL) einkondensiert und 4 h bei - 20 °C gerührt. Anschließend wurde auf - 50 °C gekühlt und Hydroxylamin-O-sulfonsäure (466 mg, 4.12 mmol, 1.5 eq.) gelöst in abs. Methanol (5 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei - 50 °C und nach Entfernung der Kühlung 16 h bis RT gerührt. Von festen Bestandteilen wurde abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in abs. Methanol (15 mL) gelöst, mit Triethylamin (5 mL) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit einer 10 proz. Iod-Lösung in abs. Methanol (ca. 20 mL) versetzt, bis eine bleibende Braunfärbung auftrat. Der Ansatz wurde 2h gerührt, wobei er sich auf RT

erwärmte. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Diethylether und Wasser (je 30 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässr. Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Überschüssiges Iod wurde durch Waschen der org. Phase mit einer 10 proz. Natriumthiosulfat-Lösung (20 mL) reduziert. Nach abschließendem Waschen der org. Phase mit dest. Wasser (15 mL) wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) wurde ein gelber Feststoff erhalten. Die Analytik ergab eindeutige Hinweise auf das Produkt. Es konnten jedoch NMR-spektroskopisch neben der dominierenden Silyschutzgruppe nicht alle erwarteten Signale detektiert werden.

Ausb.: 184 mg (13 %) (M = 546.47 g/mol, C₂₂H₂₀F₁₀N₂Si).

DC (EE : Cy, 1 : 6): R_f = 0.4;

Schmp.: 64 °C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.70 (dd, J = 1.5, J = 7.8 Hz, 4H, H_{arom.}), 7.35-7.27 (m, 6H, H_{arom.}), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 135.21 (C_{arom.}), 134.68 (CH_{arom.}), 132.03 (m_c, CF₃), 129.68 (CH_{arom.}), 127.75 (CH_{arom.}), 122.68 (m_c, CF₃), 26.60 (C(CH₃)₃), 19.04 (C(CH₃)₃) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = -65.26 (s, 3F, CF₃), 71.35 (s, 3F, CF₃), -133.5- -131 (m, CHF₂, CE₂C(OTBDPS)(CHF₂)) ppm;

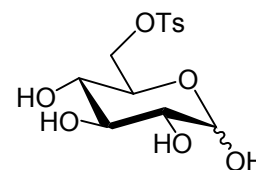
MS (CI, pos. Isobutan) m/z (%) [Frag.]: 547 (9) [M+H⁺] (M = 546.47 ber. für C₂₂H₂₀F₁₀N₂Si);

IR (KBr): ν = 3337, 3071, 3049, 2928, 2890, 2856, 1719, 1624, 1471, 1427, 1112, 817, 699, 607, 502 cm⁻¹;

UV (CHCl₃) λ_{max.} : 304.28, 347.71 nm.

6-O-Toluolsulfonyl- α,β -D-glucopyranose (71)^[150]

D-Glucose (**70**, 10 g, 55.5 mmol) wurde in Pyridin (250 mL) gelöst und auf -20 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde innerhalb von ca. 1.5 h eine Lösung von TsCl (10.58 g, 55.5 mmol, 1 eq.) in Pyridin (100 mL) getropft. Das



Reaktionsgemisch wurde ü. N. gerührt, wobei es sich auf RT erwärmte. Danach wurde das Pyridin i. Vak. weitestgehend entfernt und mit Toluol zweimal codestilliert. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie an Kieselgel (EE : MeOH, 6 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 7.4 g (40 %) (M = 334.34 g/mol, C₁₃H₁₈O₈S).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.5;

Anomerenverhältnis laut ¹H-NMR: α : β = 2 : 3;

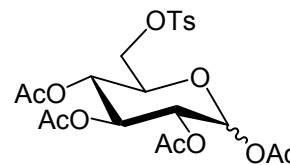
¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 7.83 (d, ³J_{1,2} = 8.3 Hz, 1H, H_{arom.}) 7.82 (d, ³J_{1,2} = 8.3 Hz, 1H, H_{arom.}), 7.47 (d, ³J_{1,2} = 8.3 Hz, 1H, H_{arom.}), 7.46 (d, ³J_{1,2} = 8.3 Hz, 1H, H_{arom.}), 5.04 (d, ³J_{1,2} = 3.7 Hz, 1H, H-1 _{α}), 4.46 (d, ³J_{1,2} = 7.8 Hz, 1H, H-1 _{β}), 4.35 (dd, ³J_{5,6} = 1.9, ²J_{6,6'} = 10.6 Hz, 1H, H-6 _{β}), 4.29 (dd, ³J_{5,6'} = 1.9, ²J_{6,6'} = 10.6 Hz, 1H, H-6 _{α}), 4.20 (dd, ³J_{5,6'} = 5.5, ²J_{6,6'} = 10.6 Hz, 1H, H-6' _{β}), 4.15 (dd, ³J_{5,6'} = 6.1, ²J_{6,6'} = 10.6 Hz, 1H, H-6' _{α}), 3.94 (ddd, ³J_{4,5} = 10.0, ³J_{5,6} = 1.9, ³J_{5,6'} = 5.5 Hz, 1H, H-5 _{α}), 3.65 (t, ³J_{2,3} = 9.5, ³J_{3,4} = 9.2 Hz, 1H, H-3 _{α}), 3.47 (ddd, ³J_{4,5} = 12.0, ³J_{5,6} = 1.9, ³J_{5,6'} = 6.1 Hz, 1H, H-5 _{β}), 3.35 (dd, ³J_{2,3} = 9.0, ³J_{3,4} = 9.4 Hz, 1H, H-3 _{β}), 3.31 (dd, ³J_{1,2} = 3.7, ³J_{2,3} = 9.5 Hz, 1H, H-2 _{α}), 3.25 (dd, ³J_{3,4} = 9.4, ³J_{4,5} = 12.0 Hz, 1H, H-4 _{β}), 3.23 (dd, ³J_{3,4} = 9.2, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, 1H, H-4 _{α}), 3.13 (dd, ³J_{1,2} = 7.8, ³J_{2,3} = 9.0 Hz, 1H, H-2 _{β}), 2.5 (s, 3H, Ph-CH₃) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD, 300 K, DEPT135): δ = 146.49 (SO₃-C_{arom.}), 146.4 (SO₃-C_{arom.}), 134.31 (C_{arom}-CH₃), 134.18 (C_{arom}-CH₃), 131.03 (CH_{arom}), 130.95 (CH_{arom}), 130.82 (CH_{arom}), 129.08 (CH_{arom}), 98.14 (C-1 _{β}), 93.89 (C-1 _{α}), 77.84 (C-3 _{β}), 75.99 (C-2 _{β}), 75.06 (C-5 _{β}), 74.68 (C-3 _{α}), 73.53 (C-2 _{α}), 71.39 (C-4 _{α}), 71.21 (C-4 _{β}), 71.07 (C-6 _{α}), 70.80 (C-6 _{β}), 70.51 (C-5 _{α}), 21.57 (Ph-CH₃) ppm;

MALDI-ToF-MS (DHB): *m/z* 356.8 [M + Na]⁺ (M = 357.1 berechnet für C₁₃H₁₈O₈S + Na), *m/z* 372.8 [M + K]⁺ (M = 373.0 berechnet für C₁₃H₁₈O₈S + K).

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-toluolsulfonyl- α,β -D-glucopyranose (72)^[152]

Zu einer Lösung von **71** (6.12 g, 18.3 mmol) in Pyridin (100 mL) wurde Essigsäureanhydrid (13.8 mL, 146.4 mmol, 2 eq. pro OH) gegeben und das Reaktionsgemisch ü. N. bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Pyridin



weitestgehend i. Vak. entfernt, der Rückstand mit DCM aufgenommen und mit Wasser versetzt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen (je 10 mL). Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengung der Lösung i. Vak. ergab sich ein sirupöser, gelber Rückstand. Durch Zugabe von wenigen mL MeOH konnte ein farbloser Feststoff ausgefällt werden. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat mit Methanol als Fällungsreagenz gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 7.58 g (82 %) (M = 502.49 g/mol, C₂₁H₂₆O₁₂S).

DC (EE : Cy, 3 : 1): R_f = 0.58;

Anomerenverhältnis laut ¹H-NMR: α : β = 2 : 15;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.77 (d, 2H, H_{arom.}), 7.35 (d, 2H, H_{arom.}), 6.2 (d, ³J_{1,2} = 3.7 Hz, 1H, H-1 _{α}), 5.65 (d, ³J_{1,2} = 8.2 Hz, 1H, H-1 _{β}), 5.42 (t, ³J_{2,3} = 9.4, ³J_{3,4} = 9.4 Hz, 1H, H-3 _{α}), 5.20 (t, ³J_{2,3} = 9.4, ³J_{3,4} = 9.4 Hz, 1H, H-3 _{β}), 5.05 (dd, ³J_{1,2} = 8.2, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, 1H, H-2 _{β}), 5.04 (dd, ³J_{3,4} = 9.4, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, 1H, H-4 _{β}), 5.02 (dd, ³J_{3,4} = 9.8, ³J_{4,5} = 4.7 Hz, 1H, H-4 _{α}), 4.96 (dd, ³J_{1,2} = 3.7, ³J_{2,3} = 10.1 Hz, 1H, H-2 _{α}), 4.16 (dd, ³J_{5,6} = 2.8, ²J_{6,6'} = 14.4 Hz, 1H, H-6 _{α}), 4.15 (dd, ³J_{5,6} = 2.9, ²J_{6,6'} = 11.2 Hz, 1H, H-6 _{β}), 4.13 (dd, ³J_{5,6'} = 4.6, ²J_{6,6'} = 11.2 Hz, 1H, H-6' _{β}), 4.12 (ddd, ³J_{4,5} = 4.7, ³J_{5,6} = 2.8, ³J_{5,6'} = 5.5 Hz, 1H, H-5 _{α}), 4.11 (dd, ³J_{5,6'} = 5.5, ²J_{6,6'} = 14.4 Hz, 1H, H-6' _{α}), 3.85 (ddd, ³J_{4,5} = 10.0, ³J_{5,6} = 2.9, ³J_{5,6'} = 4.6 Hz, 1H, H-5 _{β}), 2.5 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.09, 2.01, 2.00, 1.99 (je s, 12H, 4 OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.16 (OCOCH₃), 170.04 (OCOCH₃), 169.52 (OCOCH₃), 169.23 (OCOCH₃), 169.08 (OCOCH₃), 168.70 (OCOCH₃), 168.59 (OCOCH₃), 145.18 (SO₃-C_{arom.}), 145.10 (SO₃-C_{arom.}), 132.43 (C_{arom}-CH₃), 129.83 (CH_{arom}), 128.13 (CH_{arom}), 128.10 (CH_{arom}), 91.51 (C-1 _{β}), 88.68 (C-1 _{α}), 72.56 (C-3 _{β}), 72.14 (C-5 _{β}), 70.04 (C-2 _{β}), 69.59 (C-3 _{α}), 69.57 (C-5 _{α}), 68.98

(C-2_α), 68.09 (C-4_α), 67.93 (C-4_β), 67.15 (C-6_α), 66.75 (C-6_β), 21.64 (Ph-C_H3), 20.78 (OCOCH₃), 20.69 (OCOCH₃), 20.59 (OCOCH₃), 20.50 (OCOCH₃), 20.47 (OCOCH₃), 20.45 (OCOCH₃), 20.35 (OCOCH₃) ppm;

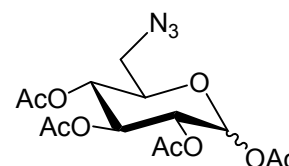
MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 525.1 [M + Na]⁺ (M = 525.1 berechnet für C₂₁H₂₆O₁₂S + Na), m/z 541.0 [M + K]⁺ (M = 541.1 berechnet für C₂₁H₂₆O₁₂S + K);

ESI-MS: m/z = 525.1037 [M + Na]⁺ (M = 525.1043 berechnet für C₂₁H₂₆O₁₂S + Na).

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-azido-6-desoxy- α,β -D-glucopyranose (73)^[149]

1)

Zu einer stickstoffumspülten Lösung von **72** (2.4 g, 4.79 mmol) in abs. Acetonitril (120 mL) wurde Trimethylsilylazid (0.88 mL, 6.71 mmol, 1.4 eq.) und eine 1 M Lösung von TBAF in THF (7.18 mL, 7.18 mmol, 1.5 eq.)



gegeben. Die Reaktionslösung wurde 6 h unter Rückfluss gerührt, wobei sich die zunächst klare Lösung dunkelgelb verfärbte. Nach Abkühlen der Lösung auf RT wurde Wasser (10 mL) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit EE versetzt und die wässr. Phase zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels i. Vak. eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (DCM : EE, 9 : 1) des Rohproduktes wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.03 mg (58 %) (M = 373.32 g/mol, C₁₄H₁₉N₃O₉) (Lit.^[154]: 77 %).

DC (Cy : EE, 2 : 1): R_f = 0.24;

Anomerenverhältnis laut ¹H-NMR: α : β = 1 : 3.

2)

Zu einer Lösung von **72** (250 mg, 0.50 mmol) in abs. Dimethylformamid (10 mL) wurde Natriumazid (324 mg, 4.98 mmol, 10 eq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 48 h bei 56 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und die wässr. Phase fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde in abs. Pyridin (10 mL) gelöst, mit Essigsäureanhydrid (0.20 mL, 2.20 mmol, 4 eq.) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Nach der Entfernung des Pyridins i. Vak. wurde der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser versetzt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, bevor über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM : EE, 9 : 1) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 79 mg (43 %) (M = 373.32 g/mol, C₁₄H₁₉N₃O₉) (Lit.^[154]: 55 %).

DC (DCM : EE, 9 : 1): R_f = 0.55;

Anomerenverhältnis laut ¹H-NMR: α : β = 2 : 10.

3)

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-toluolsulfonyl-α,β-D-glucopyranose (**72**, 2.63 g, 5.24 mmol) und Natriumazid (1.9 g, 29.4 mmol, 5.6 eq.) wurden in abs. Dimethylsulfoxid (30 mL) gelöst und 4 h bei 50 °C und im Anschluß weitere 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegeben und viermal mit Diethylether (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit Wasser (je 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abfiltration des Trocknungsmittels das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein farbloses, pulvriges Rohprodukt erhalten, welches mittels Flashchromatographie an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 1) gereinigt wurde. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.53 g (78 %) (M = 373.32 g/mol, C₁₄H₁₉N₃O₉) (Lit.^[153]: 89 %).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.45;

Anomerenverhältnis laut ¹H-NMR: α : β = 3 : 1.

4)

Zu einer eisgekühlten Lösung von D-Glucose (**70**, 2 g, 11.1 mmol) in abs. Dimethylformamid (50 mL) wurde Triphenylphosphin (5.82 g, 22.2 mmol, 2 eq.) und N-Bromsuccinimid (3.59, 22.2 mmol, 2 eq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h

bei 55 °C gerührt. Zu der abgekühlten Lösung wurde abs. Methanol (2 mL) zur Zersetzung von überschüssigem Bromierungsmittel gegeben. Nach Zugabe von Natriumazid (4.26 g, 55.0 mmol, 5.9 eq.) wurde 4 h bei 80 °C gerührt. Das DMF wurde i. Vak. entfernt, mit 1-Butanol codestilliert und der Rückstand in Wasser gelöst. Durch Extraktion mit Chloroform : Hexan (1 : 1) wurde entstandenes Triphenylphosphinoxid entfernt, die Lösung i. Vak. bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in abs. Pyridin (50 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (8.4 mL, 88.8 mmol) versetzt. Nach Rühren ü. N. bei RT und Entfernung des Pyridins i. Vak. wurde der Rückstand mit DCM aufgenommen und mit Wasser versetzt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, bevor über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM : EE, 9 : 1) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 207 mg (5 %) (M = 373.32 g/mol, C₁₄H₁₉N₃O₉).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.45;

Anomerenverhältnis laut ¹H-NMR: α : β = 4 : 1;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 6.35 (d, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, 1H, H-1_α), 5.73 (d, ³J_{1,2} = 8.3 Hz, 1H, H-1_β), 5.47 (t, ³J_{2,3} = 10.0, ³J_{3,4} = 9.8 Hz, 1H, H-3_α), 5.25 (t, ³J_{2,3} = 9.5, ³J_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, H-3_β), 5.13 (dd, ³J_{1,2} = 8.3, ³J_{2,3} = 9.5 Hz, 1H, H-2_β), 5.10 (dd, ³J_{3,4} = 9.8, ³J_{4,5} = 9.8 Hz, 1H, H-4_α), 5.09 (dd, ³J_{1,2} = 3.6, ³J_{2,3} = 10.0 Hz, 1H; H-2_α), 5.08 (dd, ³J_{3,4} = 9.5, ³J_{4,5} = 9.7 Hz, 1H, H-4_β), 4.08 (ddd, ³J_{4,5} = 9.8, ³J_{5,6} = 2.8, ³J_{5,6'} = 5.5 Hz, 1H, H-5_α), 3.81 (ddd, ³J_{4,5} = 9.7, ³J_{5,6} = 3.6, ³J_{5,6'} = 5.1 Hz, 1H, H-5_β), 3.41 (dd, ³J_{5,6} = 2.8, ²J_{6,6'} = 13.5 Hz, 1H, H-6_α), 3.39 (dd, ³J_{5,6} = 3.6, ²J_{6,6'} = 13.5 Hz, 1H, H-6_β), 3.34 (dd, ³J_{5,6'} = 5.1, ²J_{6,6'} = 13.5 Hz, 1H, H-6'_β), 3.30 (dd, ³J_{5,6'} = 5.5, ²J_{6,6'} = 13.5 Hz, 1H, H-6'_α), 2.09, 2.01, 2.00, 1.99 (je s, 12H, 4 OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.10 (OCOCH₃), 169.42 (OCOCH₃), 169.19 (OCOCH₃), 168.93 (OCOCH₃), 91.53 (C-1_β), 88.86 (C-1_α), 73.83 (C-5_β), 72.67 (C-3_β), 70.90 (C-5_α), 70.12 (C-4_α), 69.66 (C-2_β), 69.15 (C-3_α), 69.04 (C-2_α), 68.98 (C-4_β), 50.71 (C-6_α), 50.63 (C-6_β), 20.75 (OCOCH₃), 20.59 (OCOCH₃), 20.56 (OCOCH₃) ppm;

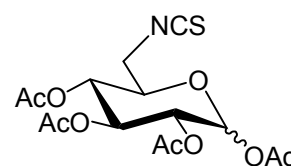
Entgegen der Erwartungen konnten im ^{13}C -NMR für die Acetylgruppen des Anomerengemisches nur 3 Signale detektiert.

ESI-MS: $m/z = 396.1014$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ($M = 396.1019$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9 + \text{Na}$);

IR (ATR): $\nu = 2958, 2098, 1744 \text{ cm}^{-1}$.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-desoxy-6-isothiocyanato- α,β -D-glucopyranose (74)

Eine Lösung von **73** (615 mg, 1.65 mmol) in abs. Toluol (15 mL) wurde mit Schwefelkohlenstoff (4.3 mL, 70 mmol, 43 eq.) und Triethylphosphit (1.15 mL, 6.59 mmol, 4 eq.) versetzt und 8 h bei 80 °C gerührt. Zur Beendigung der



Reaktion wurde Wasser (5 mL) zugefügt und das Zweiphasengemisch bei 4 °C ü. N. stehen gelassen. Nach zweimaliger Extraktion der wässr. Phase mit DCM und Waschen der vereinigten org. Phasen mit Wasser wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cy : EE, 3 : 2) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 425 g (66 %) ($M = 389.38 \text{ g/mol}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{S}$).

DC (Cy : EE, 3 : 2): $R_f = 0.28$;

Anomerenverhältnis laut $^1\text{H-NMR}$: $\alpha:\beta = 5:12$;

Schmp.: 131 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 6.36$ (d, $^3J_{1,2} = 3.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1 $_{\alpha}$), 5.75 (d, $^3J_{1,2} = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H-1 $_{\beta}$), 5.48 (t, $^3J_{2,3} = 10.1$, $^3J_{3,4} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3 $_{\alpha}$), 5.26 (t, $^3J_{2,3} = 9.7$, $^3J_{3,4} = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3 $_{\beta}$), 5.13 (dd, $^3J_{1,2} = 8.3$, $^3J_{2,3} = 9.7 \text{ Hz}$, 1H, H-2 $_{\beta}$), 5.10 (t, $^3J_{3,4} = 10.2$, $^3J_{4,5} = 10.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4 $_{\alpha}$), 5.09 (dd, $^3J_{1,2} = 3.7$, $^3J_{2,3} = 10.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2 $_{\alpha}$), 5.06 (t, $^3J_{3,4} = 9.6$, $^3J_{4,5} = 9.9 \text{ Hz}$, 1H, H-4 $_{\beta}$), 4.08 (ddd, $^3J_{4,5} = 10.3$, $^3J_{5,6} = 3.7$, $^3J_{5,6'} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-5 $_{\alpha}$), 3.81 (ddd, $^3J_{4,5} = 9.9$, $^3J_{5,6} = 3.5$, $^3J_{5,6'} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-5 $_{\beta}$), 3.73 (dd, $^3J_{5,6} = 3.7$, $^2J_{6,6'} = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, H-6 $_{\beta}$), 3.70 (dd, $^3J_{5,6} = 3.5$, $^2J_{6,6'} = 15.0 \text{ Hz}$, 1H, H-6 $_{\alpha}$), 3.66 (dd, $^3J_{5,6'} = 5.0$, $^2J_{6,6'} = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, H-6' $_{\beta}$), 3.61 (dd, $^3J_{5,6'} = 5.0$, $^2J_{6,6'} = 15.0 \text{ Hz}$, 1H, H-6' $_{\alpha}$), 2.19, 2.13, 2.09, 2.08 (je s, 12H, 4 OCOCH_3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.13 (jOCOCH_3), 170.01 (jOCOCH_3), 169.53 (jOCOCH_3), 169.43 (jOCOCH_3), 169.12 (jOCOCH_3), 168.83 (jOCOCH_3), 168.59 (jOCOCH_3), 135.46 (C-6-NCS), 91.45 (C-1 $_{\beta}$), 88.81 (C-1 $_{\alpha}$), 72.48 (C-5 $_{\beta}$), 72.42 (C-3 $_{\beta}$), 70.08 (C-5 $_{\alpha}$), 70.00 (C-4 $_{\alpha}$), 69.55 (C-2 $_{\beta}$), 69.34 (C-3 $_{\alpha}$), 69.22 (C-2 $_{\alpha}$), 69.05 (C-4 $_{\beta}$), 45.76 (C-6 $_{\alpha}$), 45.69 (C-6 $_{\beta}$), 20.82 (OCOCH_3), 20.75 (OCOCH_3), 20.62 (OCOCH_3), 20.57 (OCOCH_3), 20.52 (OCOCH_3), 20.40 (OCOCH_3), 20.31 (OCOCH_3) ppm;

ESI-MS: m/z = 412.0673 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (M = 412.0678 berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{S} + \text{Na}$);

IR (ATR): ν = 2911, 2118, 1765, 1743, 1227 cm^{-1} ;

EA $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{S}$ (M = 389.38 g/mol): ber.: C 46.27, H 4.92, N 3.60, S 8.23; gef.: C 46.54, H 4.99, N 4.26, S 7.91.

2,3,4-Tri-O-acetyl-6-desoxy-6-isothiocyanato- α -D-glucopyranosylbromid (75)

74 (100 mg, 0.26 mmol) wurde mit einer essigsauen 33 proz.

Bromwasserstoff-Lösung (0.8 mL) und Essigsäureanhydrid

(0.08 mL) versetzt und bei RT für 1.5 h gerührt. Die

Reaktionslösung wurde mit Toluol (6 mL) verdünnt und auf Eis

(10 g) gegossen. Nach Separation der Phasen wurde die

wässr. Phase zweimal mit DCM (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen

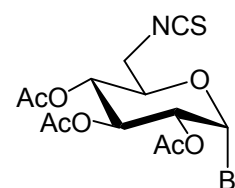
wurden mit kalter, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über

Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels

i. Vak. wurde ein leicht gelblicher Feststoff erhalten. Nach

säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (Cy : EE,

1 : 1) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausb.: 81 mg (77 %) (M = 410.24 g/mol, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_7\text{S}$).

DC (Cy : EE, 1 : 1): R_f = 0.67;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 181.5 ° (c = 0.55, CHCl_3);

Schmp.: 124 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 6.63 (d, $^3J_{1,2}$ = 4.1 Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd ~ t, $^3J_{2,3}$ = 9.8, $^3J_{3,4}$ = 9.5 Hz, 1H, H-3), 5.10 (dd, $^3J_{3,4}$ = 9.5, $^3J_{4,5}$ = 10.2 Hz, 1H, H-

4), 4.83 (dd, $^3J_{1,2} = 4.1$, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, 1H, H-2), 4.25 (ddd, $^3J_{4,5} = 10.2$, $^3J_{5,6} = 3.2$, $^3J_{5,6'} = 4.8$ Hz, 1H, H-5), 3.77 (dd, $^3J_{5,6} = 3.2$, $^2J_{6,6'} = 15.1$ Hz, 1H, H-6), 3.67 (dd, $^3J_{5,6'} = 4.8$, $^2J_{6,6'} = 15.1$ Hz, 1H, H-6'), 2.10, 2.09, 2.05 (je s, 9H, 3 OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 169.81$ (OCOCH₃), 169.69 (OCOCH₃), 169.43 (OCOCH₃), 135.81 (C-6-NCS), 85.83 (C-1), 71.95 (C-5), 70.50 (C-2), 69.82 (C-3), 68.51 (C-4), 45.22 (C-6), 20.61 (OCOCH₃), 20.60 (OCOCH₃), 20.57 (OCOCH₃) ppm;

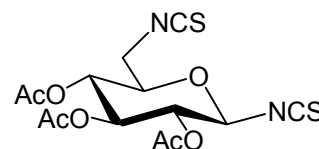
MS (EI) *m/z* (%) [Frag.]: 330 (34) [M⁺ -Br], 270 (10), 228 (2), 210 (13), 168 (100), 114 (6), 109 (8);

MS (CI, Isobutan) *m/z* (%) [Frag.]: 412 (21), 410 (24) [M], 352 (10), 330 (25) [M⁺ -Br], 288 (44), 228 (4), 212 (100), 152 (47), 139 (14), 99 (9);

IR (ATR): $\nu = 2955, 2925, 2085, 1747, 1205, 1034, 901, 567$ cm⁻¹.

2,3,4-Tri-O-acetyl-6-desoxy-6-isothiocyanato- β -D-glucopyranosylisothiocyanat (76)

Eine Lösung von **75** (1.1 g, 2.68 mmol) in DCM (15 mL) wurde mit Kaliumthiocyanat (2.6 g, 26.8 mmol, 10 eq.) suspendiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und die so erhaltene Mischung wurde für 8 min bei einer Ölbadtemperatur von 190 °C gerührt. Der auf RT abgekühlte Schmelzkuchen wurde in Wasser und DCM (je 30 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengung der Lösung i. Vak. wurde nach Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 2) ein gelblicher Feststoff erhalten.



Ausb.: 554 mg (53 %) (M = 388.42 g/mol, C₁₄H₁₆N₂O₇S₂).

DC (EE : Cy, 1 : 2): R_f = 0.35;

$[\alpha]_D^{20} = +42.4^\circ$ (c = 0.63, CHCl₃);

Schmp.: 139 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 5.22 (t, $^3J_{2,3}$ = 9.1, $^3J_{3,4}$ = 9.3 Hz, 1H, H-3), 5.09 (t, $^3J_{1,2}$ = 8.9, $^3J_{2,3}$ = 9.1 Hz, 1H, H-2), 5.05 (d, $^3J_{1,2}$ = 8.9 Hz, 1H, H-1), 5.01 (t, $^3J_{3,4}$ = 9.3, $^3J_{4,5}$ = 10.3 Hz, 1H, H-4), 3.73 (ddd, $^3J_{4,5}$ = 10.3, $^3J_{5,6}$ = 3.2, $^3J_{5,6'}$ = 6.2 Hz, 1H, H-5), 3.71 (dd, $^3J_{5,6'}$ = 3.2, $^2J_{6,6'}$ = 14.8 Hz, 1H, H-6), 3.68 (dd, $^3J_{5,6}$ = 6.2, $^2J_{6,6'}$ = 14.8 Hz, 1H, H-6'), 2.11, 2.07, 2.03 (je s, 9H, 3 OCOCH_3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.00 (OCOCH_3), 169.30 (OCOCH_3), 168.96 (OCOCH_3), 145.01 (1- NCS), 135.46 (6- NCS), 83.35 (C-1), 74.07 (C-5), 72.07 (C-3), 71.76 (C-4), 69.06 (C-2), 45.77 (C-6), 20.74 (OCOCH_3), 20.54 (OCOCH_3), 20.49 (OCOCH_3) ppm;

ESI-MS: m/z = 411.0304 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (M = 411.0297 berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2 + \text{Na}$);

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 411.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (M = 411.4 berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2 + \text{Na}$), m/z 427.1 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ (M = 427.5 berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2 + \text{K}$);

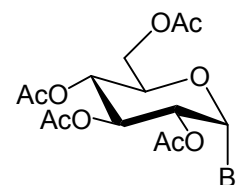
IR (ATR): ν = 2911, 2121, 2058, 1756, 1741, 1368, 1240, 1207, 1087, 1065, 1035, 913, 891, 606, 565 cm^{-1} ;

UV (CHCl_3) λ_{max} : 251.72 nm;

EA $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (M = 388.42 g/mol): ber.: C 43.29, H 4.15, N 7.21, S 16.51; gef.: C 43.65, H 4.17, N 8.12, S 16.12.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (78)^[199,200]

1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α,β -D-glucopyranose (77, 1.5 g, 3.8 mmol) wurde mit einer essigsauren 33 proz. Bromwasserstoff-Lösung (12 mL) und Essigsäureanhydrid (1.2 mL) versetzt und bei RT für 1.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Toluol (30 mL) verdünnt und auf



Eis (20 g) gegossen. Nach Separation der Phasen wurde die wässr. Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit kalter, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.58 g (100 %) (M = 373.32 g/mol, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_9$) (Lit.^[201]: 83 %).

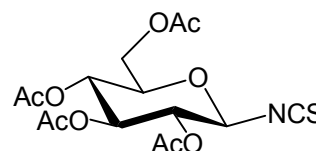
DC (Cy : EE, 1 : 1): $R_f = 0.53$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 6.61$ (d, $^3J_{1,2} = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd ~ t, $^3J_{2,3} = 9.8$, $^3J_{3,4} = 9.6$ Hz, 1H, H-3), 5.16 (dd, $^3J_{3,4} = 9.6$, $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.84 (dd, $^3J_{1,2} = 4.0$, $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 4.33 (dd, $^3J_{5,6} = 4.0$, $^2J_{6,6'} = 12.2$ Hz, 1H, H-6), 4.29 (ddd, $^3J_{4,5} = 10.0$, $^3J_{5,6} = 4.0$, $^3J_{5,6'} = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 4.13 (dd, $^3J_{5,6'} = 1.9$, $^2J_{6,6'} = 12.2$ Hz, 1H, H-6'), 2.10, 2.09, 2.05, 2.03 (je s, 12H, OCOCH_3) ppm.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylisothiocyanat (**79**)^[160]

1)

Glucosepentaacetat (**77**, 86.0 mg, 0.22 mmol) wurde unter Schlenk-Bedingungen in abs. DCM (5 mL) gelöst und mit einer 1M Lösung Zinntetrachlorid in abs. DCM (0.22 mL) versetzt. Nach zehn Minuten wurde



Trimethylsilylisothiocyanat (34.0 μL , 0.24 mmol, 1.1 eq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 2 d bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) zugegeben und die Phasen separiert. Die wässr. Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen zweimal mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösung i. Vak. eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cy : EE : DCM, 1 : 1 : 1) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 12 mg (14 %) ($M = 389.38$ g/mol, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{S}$) (Lit.^[158]: 51 %).

DC (Cy : EE : DCM, 1 : 1 : 1): $R_f = 0.55$.

2)

Eine Lösung von **78** (1.55 g, 3.78 mmol) in DCM (15 mL) wurde mit Kaliumthiocyanat (3.7 g, 37.8 mmol, 10 eq.) suspendiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und die so erhaltene Mischung wurde für 8 min bei einer Ölbadtemperatur von 190 °C

gerührt. Der auf RT abgekühlte Schmelzkuchen wurde in Wasser und DCM (je 30 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengung i. Vak. wurde nach Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (EE : Cy : DCM, 1 : 1 : 1) ein gelber Feststoff erhalten.

Ausb.: 554 mg (53 %) ((M = 389.38 g/mol, C₁₅H₁₉NO₉S) (Lit.^[161]: 60 %).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.5;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 5.21 (t, ³J_{2,3} = 9.5 Hz, ³J_{3,4} = 9.6 Hz, 1H, H-3), 5.11 (dd~t, ³J_{3,4} = 9.6 Hz, ³J_{4,5} = 9.9 Hz, 1H, H-4), 5.10 (t, ³J_{1,2} = 8.6 Hz, ³J_{2,3} = 9.5 Hz, 1H, H-2), 5.02 (d, ³J_{1,2} = 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.24 (dd, ³J_{5,6'} = 4.8 Hz, ²J_{6,6'} = 12.5 Hz, 1H, H-6), 4.15 (dd, ³J_{5,6} = 2.3 Hz, ²J_{6,6'} = 12.5 Hz, 1H, H-6'), 3.75 (ddd, ³J_{4,5} = 9.9 Hz, ³J_{5,6} = 2.3 Hz, ³J_{5,6'} = 4.8 Hz, 1H, H-5), 2.11, 2.10, 2.03, 2.01 (je s, 12H, 4 OCOCH₃) ppm;

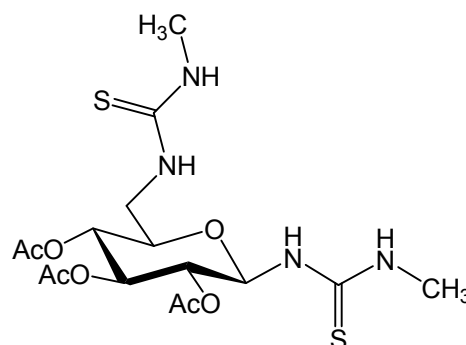
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.55 (OCOCH₃), 170.09 (OCOCH₃), 169.21 (OCOCH₃), 169.04 (OCOCH₃), 144.28 (1-NCS), 83.51 (C-1), 74.08 (C-5), 72.51 (C-3), 71.89 (C-2), 67.68 (C-4), 61.52 (C-6), 20.69 (OCOCH₃), 20.51 (OCOCH₃) ppm;

ESI-MS: m/z = 412.0673 [M + Na]⁺ (M = 412.0678 berechnet für C₁₅H₁₉NO₉S + Na);

IR (ATR): ν = 2116, 1759, 1376, 1221, 1035 cm⁻¹.

***N*-(Methyl)-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-(methylthioureido)-β-D-glucopyranosyl)-thioharnstoff (80)**

Zu einer Lösung aus **76** (47.0 mg, 120 μmol) in DMF (3 mL) wurde eine 33 proz. Lösung Methylamin in Ethanol (37.8 μL, 302 μmol, 2.5 eq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (22.0 μL, 132 μmol, 1.1 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT ü. N. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE : MeOH, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser, amorpher Feststoff erhalten.



Ausb.: 49 mg (90 %) (M = 450.53 g/mol, C₁₆H₂₆N₄O₇S₂).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.55;

$[\alpha]_D^{20} = + 17.6^\circ$ (c = 0.8, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 6.95$ (br, Zu-NH), 6.72 (br, Zu-NH), 6.35 (br, CH₃-NH), 5.53 (br t, 1H, H-1), 5.38 (t, ³J_{2,3} = 9.5, ³J_{3,4} = 9.0 Hz, 1H, H-3), 4.99 (t, ³J_{1,2} ≈ 8.0, ³J_{2,3} = 9.5 Hz, 1H, H-2), 4.93 (t, ³J_{3,4} = 9.0, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.14 (br, 1H, H-6), 3.79 (ddd, ³J_{4,5} = 10.0, ³J_{5,6} = 8.4, ³J_{5,6'} = 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.34 (m_c, 1H, H-6'), 2.97 (s, 6H, 2 CH₃), 2.10, 2.08, 2.04 (je s, 9H, 3 OCOCH₃) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K, TMS): $\delta = 5.70$ (br, 1H, H-1), 5.32 (dd~t, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-3), 5.01 (dd~t, ³J = 9.1 Hz, 1H, H-2), 4.88 (dd~t, ³J = 9.8 Hz, 1H, H-4), 4.03 (br, 1H, H-6), 3.81 (sept, ³J_{4,5} = 10.0, ³J_{5,6} = 7.8, ³J_{5,6'} = 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.38 (dd, ³J_{5,6} = 7.8, ²J_{6,6'} = 13.4 Hz 1H, H-6'), 3.01 (s, 3H, CH₃), 2.88 (s, 3H, CH₃), 2.07, 2.01, 2.00 (je s, 9H, 3 OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 170.16$ (OCOCH₃), 169.78 (OCOCH₃), 82.58 (C-1), 73.92 (C-5), 72.85 (C-3), 70.77 (C-2), 69.97 (C-4), 45.80 (C-6), 31.52 (NH-CH₃), 31.02 (NH-CH₃), 20.80 (OCOCH₃), 20.76 (OCOCH₃), 20.56 (OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 186.45$ (2C, 2 NH-CS-NH), 173.03 (OCOCH₃), 171.69 (OCOCH₃), 171.57 (OCOCH₃), 83.34 (C-1), 75.56 (C-5), 74.82 (C-3), 72.05 (C-2), 71.26 (C-4), 46.61 (C-6), 31.84 (2 NH-CH₃), 20.81 (OCOCH₃), 20.60 (OCOCH₃), 20.57 (OCOCH₃) ppm;

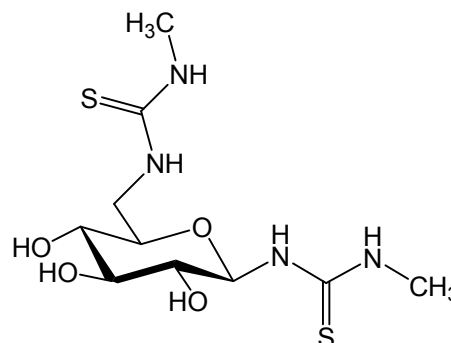
ESI-MS: $m/z = 473.1135$ [M + Na]⁺ (M = 473.1141 berechnet für C₁₆H₂₆N₄O₇S₂ + Na);

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 473.1 [M + Na]⁺ (M = 473.1 berechnet für C₁₆H₂₆N₄O₇S₂ + Na), m/z 489.1 [M + K]⁺ (M = 489.1 berechnet für C₁₆H₂₆N₄O₇S₂ + K);

IR (ATR): $\nu = 3278, 3084, 2941, 1748, 1555, 1435, 1365, 1218, 1016, 952$ cm⁻¹.

***N*-(Methyl)-*N'*-(6-desoxy-6-(methylthioureido)- β -D-glucopyranosyl)-thioharnstoff (81)**

Eine Lösung von **80** (18 mg, 40 μ mol) in abs. Methanol (10 mL) wurde mit einer frisch hergestellten Natriummethanolat-Lösung (1 M, 0.2 mL) versetzt und bei RT gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (EE : MeOH, 6 : 1) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) neutralisiert. Nach Filtration und Einengung der Lösung wurde der Rückstand säulenchromatographisch (EE : MeOH, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Schaum erhalten.



Ausb.: 9 mg (73 %) (M = 324.42 g/mol, C₁₀H₂₀N₄O₄S₂).

$[\alpha]_D^{20} = -60.6^\circ$ (c = 0.3, CH₃OH);

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K, TMS): $\delta = 5.03$ (br, 1H, H-1), 3.79 (m_c, 1H, H-6), 3.54 (m_c, 1H, H-6'), 3.33 (m_c, 1H, H-3, H-5), 3.18 (m_c, 1H, H-2), 3.09 (t, ³J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 2.94 (s, 3H, CH₃), 2.84 (s, 3H, CH₃) ppm;

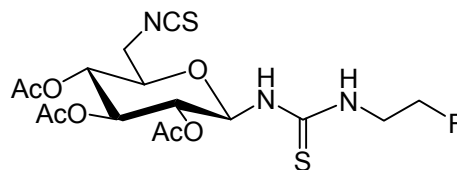
¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 83.44$ (C-1), 76.85 (C-5), 75.97 (C-3), 72.64 (C-2), 70.91 (C-4), 45.17 (C-6), 30.47 (NH-CH₃) ppm;

ESI-MS: $m/z = 347.0815$ [M + Na]⁺ (M = 347.0824 berechnet für C₁₀H₂₀N₄O₄S₂ + Na);

IR (ATR): $\nu = 3265, 3092, 2922, 1557, 1435, 1347, 1275, 1064, 1011, 751$ cm⁻¹.

***N*-(2-Fluorethyl)-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-isothiocyanato- β -*D*-glucopyranosyl)-thioharnstoff (82)**

76 (34 mg, 87 μ mol) wurde in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit einer Lösung von 2-Fluorethylamin (8.7 mg, 88 μ mol, 1.005 eq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (15 μ L, 88 μ mol, 1.01 eq.) in abs. Dichlormethan (1 mL) versetzt. Das



Reaktionsgemisch wurde bei RT für 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE : Cy, 1 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 28 mg (71 %) (M = 451.49 g/mol, C₁₆H₂₂FN₃O₇S₂).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.5;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 6.89 (t, ³J = 5.5 Hz, 1H, NH), 6.85 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.82 (t, ³J = 9.0 Hz 1H, H-1), 5.39 (t, ³J = 9.4 Hz, 1H, H-3), 5.08 (t, ³J = 9.4 Hz, 1H, H-2), 5.02 (t, ³J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 4.61 (dt, ³J_{H,H} = 4.6, ²J_{H,F} = 47.4 Hz, 2H, CH₂F), 3.94 (br, 1H, H-6), 3.86-3.81 (m, 3H, H-5, NHCH₂), 3.65 (dd, ³J = 2.4, ²J = 15.5 Hz, 1H, H6'), 2.08, 2.05, 2.05 (je s, 9H, 3 OCOCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = - 223.38 (br, CH₂F) ppm;

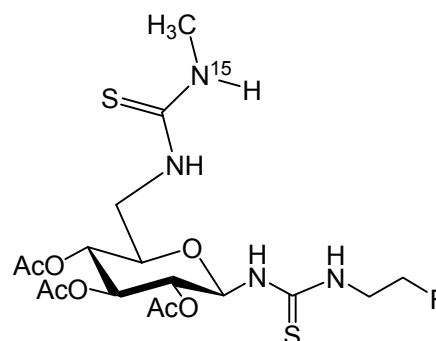
ESI-MS: *m/z* = 347.0815 [M + Na]⁺ (M = 347.0824 berechnet für C₁₀H₂₀N₄O₄S₂ + Na);

MALDI-ToF-MS (DHB): *m/z* 452.3 [M + H]⁺ (M = 452.5 berechnet für C₁₆H₂₂FN₃O₇S₂ + H), *m/z* 474.3 [M + Na]⁺ (M = 474.5 berechnet für C₁₆H₂₂FN₃O₇S₂ + Na);

IR (ATR): ν = 3339, 2962, 1748, 1627, 1543, 1258, 1238, 1212, 1022 cm⁻¹.

***N*-(2-Fluorethyl)-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-(¹⁵*N*-methylthioureido)-β-D-glucopyranosyl)-thioharnstoff (83)**

Ein Lösung von **82** (28 mg, 62 μmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit einer Lösung von Methylamin-Hydrochlorid ¹⁵N (5.3 mg, 78 μmol, 1.2 eq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (20 μL) in abs. Dichlormethan (1 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE : Cy, 5 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausb.: 23 mg (77 %) (M = 483.54 g/mol, C₁₇H₂₇F¹⁴N₃¹⁵NO₇S₂).

DC (EE : Cy, 5 : 1): R_f = 0.44;

Schmp.: 156 °C;

[α]_D²⁰ = - 7.9 ° (c = 0.8, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.13 (br, NH), 6.91 (br, NH), 6.42 (br, NH), 6.24 (br, NH), 5.66 (br, NH), 5.54 (t, ³J = 7.8 Hz 1H, H-1), 5.27 (t, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-3), 4.96 (t, ³J = 9.5 Hz, 1H, H-2), 4.89 (t, ³J = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.53 (dt, ³J_{H,H} = 4.4, ²J_{H,F} = 47.4 Hz, 2H, CH₂F), 3.91 (br, 1H, H-6), 3.86-3.69 (m, 3H, H-5, NHCH₂), 3.34 (m_c, 1H, H6'), 2.89 (s, 3H, ¹⁵N-CH₃), 2.01, 1.98, 1.96 (je s, 9H, 3 OCOCH₃) ppm;

Aufgrund der *E/Z*-Isomerie der Thioharnstoffe wurden mehr NH-Signale beobachtet als erwartet

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 183.28 (2C, 2 NH-C_S-NH), 170.51 (O_CCOCH₃), 169.90 (2 O_CCOCH₃), 82.58 (C-1), 82.24 (d, ¹J_{C,F} = 166.0 Hz, CH₂F), 73.94 (C-5), 72.49 (C-3), 70.84 (C-2), 69.92 (C-4), 45.21 (C-6, O_CH₂CH₂F), 30.91 (NH-CH₃), 20.76 (2 OCO_CH₃), 20.54 (OCO_CH₃) ppm;

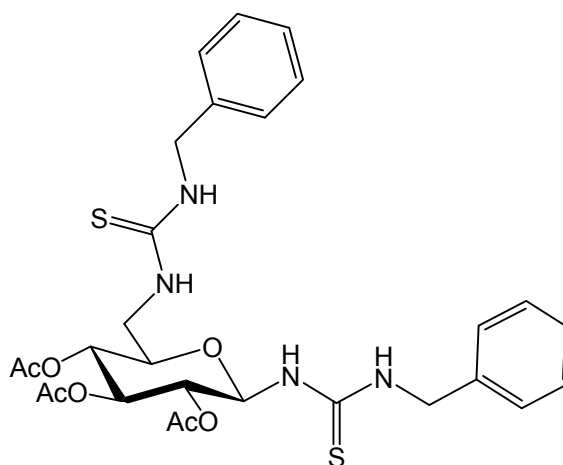
Die Signale der Acetyl-Schutzgruppen sind nicht vollständig aufgelöst. Die Intensitäten lassen darauf schließen, dass die Signale bei 169.90 ppm und 20.76 ppm von zwei Acetylschutzgruppen verursacht sind.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = - 223.38 (br, CH₂F) ppm;

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 484.4 $[M + H]^+$ ($M = 484.5$ berechnet für $C_{17}H_{27}F^{15}N_3^{15}NO_7S_2 + H$), m/z 506.4 $[M + Na]^+$ ($M = 506.5$ berechnet für $C_{17}H_{27}F^{15}N_3^{15}NO_7S_2 + Na$).

***N*-(Benzyl)-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-(benzylthioureido)- β -D-glucopyranosyl)-thioharnstoff (84)**

Zu einer Lösung aus **76** (122 mg, 314 μ mol) in DMF (6 mL) wurde Benzylamin (90 μ L, 0.81 mmol, 2.6 eq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (60 μ L, 0.31 mmol, 1.01 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT ü. N. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausb.: 134 mg (71 %) ($M = 602.72$ g/mol, $C_{28}H_{34}N_4O_7S_2$).

DC (EE : Cy, 1 : 1): $R_f = 0.34$;

$[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2);

Schmp.: 99 $^\circ$ C;

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 328 K, TMS): $\delta = 7.36$ -7.26 (m, 10H, $H_{arom.}$), 6.44 (br s, 1H, NH), 6.33 (s, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, NH), 6.16 (br s, 1H, NH), 5.53 (t, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, H-1), 5.34 (t, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 4.89 (t, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H-4), 4.85 (dd~t, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 4.74 (br, 2H, CH_2 -Ph), 4.53 (ps d, CH_2 -Ph), 4.13 (br, 1H, H-6), 3.74 (sept, $^3J_{4,5} = 10.0$, $^3J_{5,6} = 2.4$, $^3J_{5,6'} = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 3.31 (sept, $^3J_{5,6'} = 7.6$, $^3J_{6,6'} = 13.4$, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-6'), 2.06 (OCOCH₃), 2.01 (OCOCH₃), 2.00 (OCOCH₃) ppm;

1H -NMR (500 MHz, THF-d₈, 328 K): $\delta = 7.58$ (br, NH), 7.32-7.15 (m, 10H, $H_{arom.}$), 7.13 (br, NH), 6.76 (br, NH), 5.88 (br t, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 5.36 (t, $^3J = 9.4$ Hz, 1H,

H-3), 4.92 (t, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H-2), 4.82 (t, $^3J = 9.6$ Hz, 1H, H-4), 4.75 - 4.64 (m, 4H, CH₂Ph), 4.20 (br, 1H, H-6), 3.82 (sept, $^3J_{4,5} = 10.2$, $^3J_{5,6} = 2.2$, $^3J_{5,6'} = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 3.25 (m_c, 1H, H-6'), 2.01 (OCOCH₃), 1.94 (OCOCH₃), 1.91 (OCOCH₃) ppm;

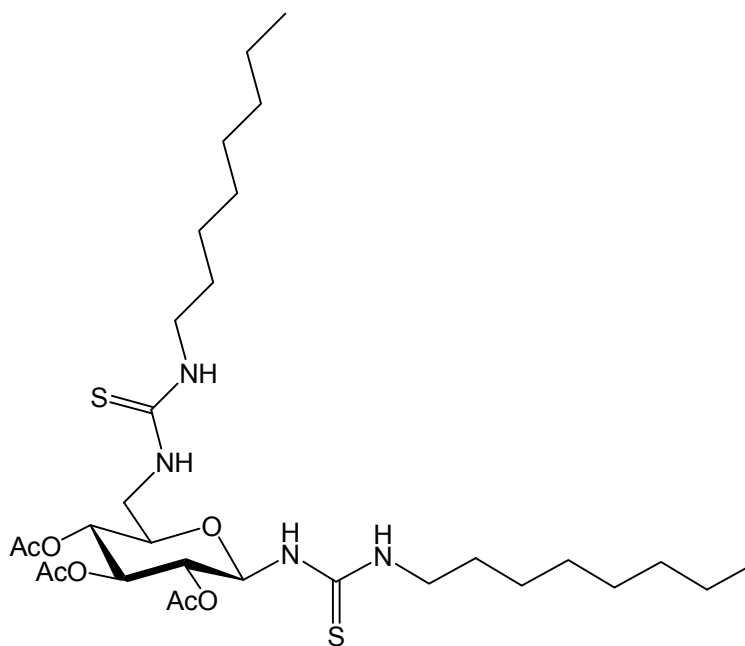
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 328 K, TMS, DEPT135): $\delta = 169.73$ (OCOCH₃), 138.51 (CH₂-C_{arom.}), 128.99 (C_{arom.}), 128.81 (C_{arom.}), 127.75 (C_{arom.}), 83.20 (C-1), 74.14 (C-5), 72.41 (C-3), 71.01 (C-4), 69.93 (C-2), 48.60 (CH₂Ph), 45.71 (C-6), 21.05 (OCOCH₃), 20.72 (OCOCH₃), 20.56 (OCOCH₃) ppm;

ESI-MS: $m/z = 625.0315$ [M + Na]⁺ (M = 625.1767 berechnet für C₂₈H₃₄N₄O₇S₂ + Na);

IR (ATR): $\nu = 3296, 3067, 2926, 2863, 1748, 1541, 1371, 1214, 1029, 734, 697$ cm⁻¹.

***N*-(Octyl)-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-(octylthioureido)- β -D-glucopyranosyl)-thioharnstoff (85)**

Zu einer Lösung aus **76** (20 mg, 51 μ mol) in DMF (3 mL) wurde *n*-Octylamin (21 μ L, 0.13 mmol, 2.5 eq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (9 μ L, 0.05 mmol, 1.01 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT ü. N. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulen-



chromatographisch an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 16 mg (48 %) (M = 646.90 g/mol, C₃₀H₅₄N₄O₇S₂).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.40;

$[\alpha]_D^{20} = -2.8^\circ$ (c = 0.2, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 328 K, TMS): δ = 6.69 (br, NH), 6.51 (br, NH), 6.14 (br, NH), 5.91 (br, NH), 5.38 (br, H-1), 5.31 (dd~t, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-3), 4.81 (dd~t, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-2), 4.85 (t, ³J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 4.17 (br, 1H, H-6), 3.68 (dt, ³J = 9.4 ³J_{5,6} = 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.27 (br, 2H, CH₂), 3.18 (m_c, 1H, H-6'), 3.12-2.90 (m, 2H, CH₂), 2.02 (OCOCH₃), 2.01 (OCOCH₃), 1.96 (OCOCH₃), 1.57-1.45 (m, 4H, CH₂), 1.30-1.17 (m, 20H, CH₂), 0.82 (dt, ³J = 6.9 ³J_{5,6} = 2.1 Hz, 6H, CH₃) ppm;

HSQC (150 MHz, CDCl₃, 328 K, TMS): δ (¹H / ¹³C) = 5.46 / 83.1 (CH1), 3.75 / 73.9 (CH5), 5.36 / 72.0 (CH3), 4.92 / 71.2 (CH2), 4.91 / 70.4 (CH4), 3.33 / 47.8 (CH₂), 3.25; 4.22 / 45.7 (CH6), 3.33 / 44.3 (CH₂), 3.12 / 40.7 (CH₂), 1.26 / 31.8 (CH₂), 1.29 / 29.3 (CH₂), 1.58 / 28.8 (CH₂), 1.32 / 26.8 (CH₂), 1.29 / 22.8 (CH₂), 2.02 / 20.8 (OCOCH₃), 0.87 / 14.0 (CH₃) ppm;

ESI-MS: m/z = 669.3345 [M + Na]⁺ (M = 669.3326 berechnet für C₃₀H₅₄N₄O₇S₂ + Na);

IR (ATR): ν = 3280, 3069, 2922, 2852, 1740, 1564, 1468, 1375, 1259, 1224, 1068, 1038 cm⁻¹.

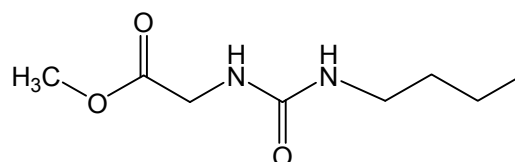
***N'*-(Buthyl)-*N*-(methoxycarbonylmethyl)-harnstoff (88)**

Butylisocyanat (**87**, 500 mg, 5.04 mmol)

wurde in abs. Chloroform (25 mL) gelöst und

mit Glycinmethylester-Hydrochlorid (**86**,

0.66 g, 5.3 mmol, 1.05 eq.) versetzt. Unter



Eiskühlung wurde Triethylamin (2 mL) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 8 h bei RT gerührt. Es wurde zweimal mit einer 1 N Salzsäure-Lösung (je 10 mL) und abschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in wenigen mL Diethylether gelöst und durch Zugabe eines Tropfens Cyclohexans als Fällungsmittel das Produkt auskristallisiert. Nach Umkristallisation aus Diethylether wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 585 mg (62 %) (M = 188.22 g/mol, C₈H₁₆N₂O₃).

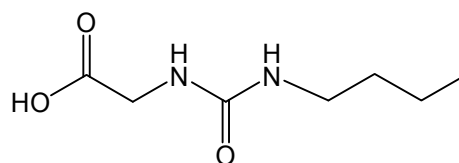
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 5.52 (t, ³J = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.21 (t, ³J = 5.5 Hz, 1H, NH), 4.01 (d, ³J = 5.5 Hz, 2H, NHCH₂C(CO)), 3.72 (s, 3H, OCH₃),

3.13 (sext, $^3J = 5.6$, $^3J = 7.0$, $^2J = 12.5$ Hz, 2H, NHCH₂), 1.53-1.43 (m, 2H, 2 aus NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.41-1.28 (m, 2H, 2 aus NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, DEPT135): δ = 172.03 (C=O), 158.32 (C=O), 52.12 (OCH₃), 42.00 (C(O)CH₂), 40.23 (NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 32.19 (NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 19.94 (NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.71 (CH₃) ppm;

N'-(Buthyl)-*N*-(carboxymethyl)-harnstoff (91)^[166]

Zu einer Lösung von **88** (570 mg, 3.03 mmol) in einem THF/Wasser-Gemisch (4:1) wurde Lithiumhydroxid (72 mg, 3.0 mmol, 1 eq.) zugegeben und 6 h bei RT gerührt. Nach



beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) neutralisiert. Nach Filtration und Einengung der Lösung wurde der Rückstand lyophilisiert. Es wurde ein farbloser, sehr feinpulvriger Feststoff erhalten.

Ausb.: 460 mg (87 %) (M = 174.2 g/mol, C₇H₁₄N₂O₃) (Lit.^[166]: 97 %).

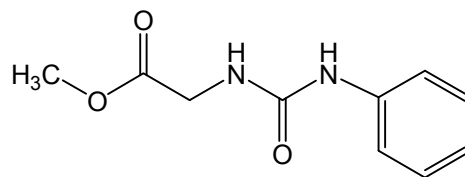
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 12.46 (br, 1H, OH), 6.79 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 6.57 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 3.60 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 2H, NHCH₂C(CO)), 2.89 (sext, $^3J = 5.6$, $^3J = 6.9$, $^2J = 12.5$ Hz, 2H, NHCH₂), 1.32-1.13 (m, 4H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.78 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, THF-d₈, 300 K): δ = 6.75-6.29 (br, 2H, NH), 3.94 (s, 2H, HOC(O)CH₂), 3.09 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 1.43 (m_c, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 1.32 (m_c, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 0.89 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂NH) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, THF-d₈, 300 K, DEPT135): δ = 174.51 (HOC(O)CH₂), 159.97 (NHC(O)NH), 43.20 (HOC(O)CH₂), 40.50 (CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 33.35 (CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 20.90 (CH₃CH₂), 14.22 (CH₃) ppm.

***N'*-(Phenyl)-*N*-(methoxycarbonylmethyl)-harnstoff (90)**^[165]

Phenylisocyanat (**89**, 500 mg, 4.20 mmol) wurde in abs. Chloroform (15 mL) gelöst und mit Glycinmethylester-Hydrochlorid (**86**, 552 mg, 4.39 mmol, 1.05 eq.) versetzt. Unter Eiskühlung



wurde Triethylamin (2 mL) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 16 h bei RT gerührt. Es wurde zweimal mit einer 1 N Salzsäure-Lösung (je 10 mL) und abschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Cy : EE, 1 : 1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 472 mg (54 %) (M = 208.21 g/mol, C₁₀H₁₂N₂O₃).

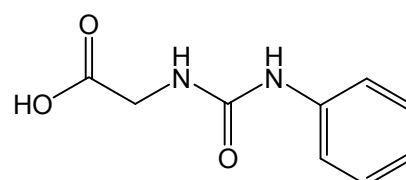
DC (Cy : EE, 1 : 1): R_f = 0.23;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.38 (br s, 1H, Ph-NH), 7.04 (t, ³J = 6.9 Hz, 1H, H_{arom.}), (m, 4H, H_{arom.}), 7.04 (m_c, 1H, H_{arom.}), 5.87 (br t, ³J = 5.2 Hz, 1H, CH₂NH), 4.02 (d, ³J = 5.5 Hz, 2H, NHCH₂C(CO)), 3.72 (s, 3H, OCH₃) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K, DEPT135): δ = 171.67 (C=O), 138.24 (C_{arom.}), 129.27 (CH_{arom.}), 124.05 (CH_{arom.}), 121.19 (CH_{arom.}), 52.38 (OCH₃), 41.94 (C(O)CH₂NH) ppm;

***N'*-(Phenyl)-*N*-(carboxymethyl)-harnstoff (92)**^[165]

Zu einer Lösung von **90** (75 mg, 36 μmol) in einem THF/Wasser-Gemisch (4:1) wurde Lithiumhydroxid (9 mg, 36 μmol, 1 eq.) zugegeben und 6 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das



Reaktionsgemisch durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) neutralisiert. Nach Filtration und Einengung der Lösung wurde der Rückstand lyophilisiert. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

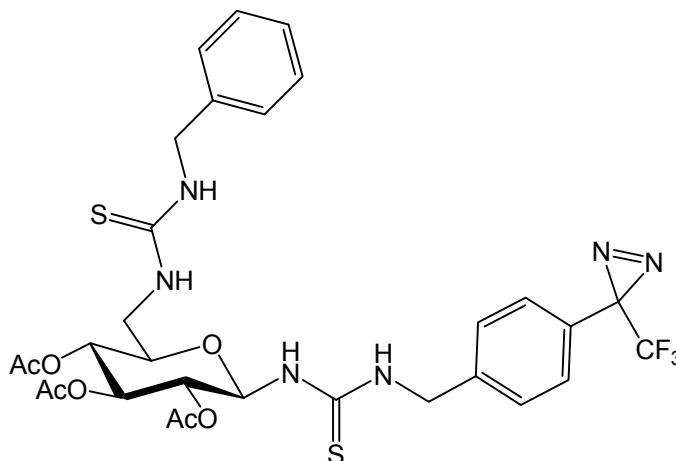
Ausb.: 69 mg (quant.) (M = 194.19 g/mol, C₉H₁₀N₂O₃) (Lit.^[165]: 96 %).

¹H-NMR (500 MHz, THF-d₈, 300 K): δ = 10.87 (br s, 1H, OH), 9.36 (br s, 1H, Ph-NH), 7.53 (dd, ³J = 8.6, ⁴J = 1.1 Hz, 2H, H_{arom.}), 7.11 (dd, ³J = 8.5, ³J = 7.4 Hz, 2H, H_{arom.}), 7.07 (br t, ³J = 5.4, 1H, CH₂-NH), 6.79 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H_{arom.}), 4.06 (d, ³J = 5.3 Hz, CH₂C(O)) ppm;

HSQC (125 MHz, THF-d₈, 300 K): δ (¹H / ¹³C) = 7.11 / 128.9 (CH_{arom.}), 6.79 / 121.7 (CH_{arom.}), 7.53 / 118.89 (CH_{arom.}), 4.06 / 43.1 (CH₂C(O)) ppm;

***N*-[4-(1-Azi-2,2,2-trifluorethyl)-benzyl]-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-(benzylthioureido)-β-D-glucopyranosyl)-thioharnstoff (94)**

Zu einer Lösung aus **76** (19 mg, 48 μmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) wurde eine Lösung des Diazirins **25** (16 mg, 48 μmol, 1 eq.) in abs. Dichlormethan und Triethylamin (0.2 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, das Rohprodukt über



Filtration über Kieselgel (Cy : EE, 3 : 1) vom Edukt separiert, i. Vak. eingengt und getrocknet. Das Mono-Thioharnstoff-Zwischenprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in abs. Dichlormethan gelöst, mit Benzylamin (10 μL, 96 μmol, 2.0 eq.) und Triethylamin (0.2 mL) versetzt und bei RT 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 22 mg (64 %) (M = 710.74 g/mol, C₃₀H₃₃F₃N₆O₇S₂).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.35;

[α]_D²⁰ = + 8.2 ° (c = 0.2, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.40-7.29 (m, 8H, CH_{arom.}), 7.19 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, CH_{arom.}), 6.90-6.07 (br m, 4H, NH), 5.55 (br, 1H, H-1), 5.38 (t, ³J = 9.4 Hz, 1H, H-3), 4.99-4.85 (m, 2H, H-4, H-2), 4.84 - 4.43 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂[4-(Diaz)Ph]), 4.15 (br, 1H, H-6), 3.77 (sept, ³J_{4,5} = 10.1, ³J_{5,6} = 2.5, ³J_{5,6'} = 7.6 Hz, 1H, H-5), 3.34 (br, 1H, H-6'), 2.09, 2.07, 2.05 (je s, 9H, 3 OCOCH₃) ppm;

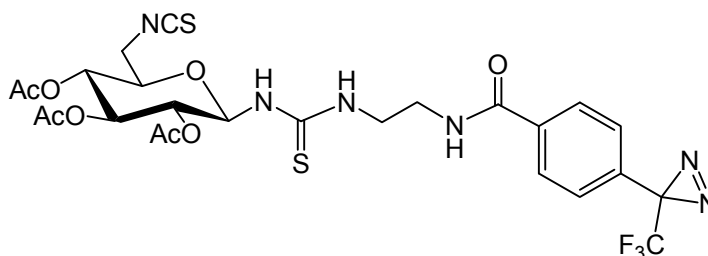
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 169.70 (O_CCOCH₃), 169.69 (O_CCOCH₃), 169.68 (O_CCOCH₃), 128.84 (CH_{arom.}), 128.21 (C_{arom.}), 127.75 (CH_{arom.}), 127.03 (C_{arom.}), 82.94 (C-1), 74.10 (C-5), 72.31 (C-3), 71.07 (C-2), 69.82 (C-4), 48.32 (C_{H2}Ph, C_{H2}Ph-Diaz), 45.56 (C-6), 20.72 (OCOCH₃), 20.56 (OCOCH₃) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): δ = - 65.23 (s, 3F) ppm;

IR (ATR): ν = 3327, 2963, 2927, 1747, 1541, 1370, 1258, 1218, 1154, 1025, 799, 697 cm⁻¹.

***N*-{2-[4-(1-Azi-2,2,2-trifluorethyl)-benzamido]-ethyl}-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-isothiocyanato- β -D-glucopyranosyl)-thioharnstoff (95)**

Eine Lösung von **76** (55 mg, 0.20 mmol) wurde in Dimethylformamid (2 mL) gelöst und mit einer Lösung von **21** (78.4 mg, 0.20 mmol, 1 eq.) in DMF (2 mL) versetzt. Nach



Zugabe von *N,N*-Diisopropylethylamin (0.04 mL, 0.20 mmol, 1.01 eq.) wurde das Reaktionsgemisch unter Lichtausschluss bei RT für 2 h gerührt. Das Dimethylformamid wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE : MeOH, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausb.: 61 mg (46 %) (M = 660.64 g/mol, C₂₅H₂₇N₆O₈S₂).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.68;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.86 (m_c, 2H, 2 CH_{arom.}), 7.67 (br, 1H, NH), 7.38 (br, 1H, NH), 7.29 (m_c, 2H, 2 CH_{arom.}), 7.06 (br, 1H, NH.), 5.32 (m_c, 1H, H-

1), 5.02 (m_c, 3H, H-2, H-3, H-4), 3.90 (m_c, 3H, H-5, H-6, H-6'), 3.70 (m_c, 2H, 2H aus NH-CH₂-CH₂-NH), 3.60 (m_c, 2H, 2H aus NH-CH₂-CH₂-NH), 2.09, 2.04, 1.98 (je s, 9H, 3 OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.93 (O_CCOCH₃), 169.92 (O_CCOCH₃), 169.58 (O_CCOCH₃), 167.96 (C(O)NH), 138.85 (C_{arom.}), 134.50 (C-CF₃), 132.85 (C_{arom.}), 130.16 (CH_{arom.}), 128.54 (CH_{arom.}), 127.65 (CH_{arom.}), 126.77 (CH_{arom.}), 121.97 (q, J = 275 Hz, CF₃), 77.24 (C-1), 72.74 (C-5), 72.40 (C-3), 70.30 (C-2), 69.39 (C-4), 45.61 (C-6), 44.07 (CH₂), 41.13 (CH₂), 20.79 (OCOCH₃), 20.62 (OCOCH₃), 20.58 (OCOCH₃) ppm;

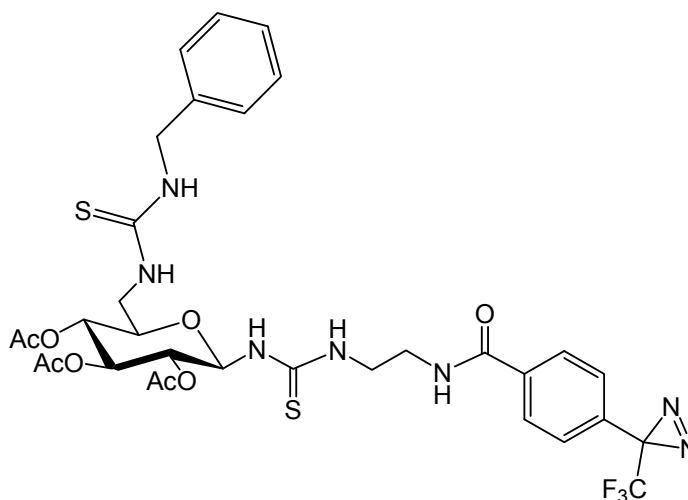
ESI-MS: m/z 683.1120 [M + Na]⁺ (M = 683.1182 berechnet für C₂₅H₂₇F₃N₆O₈S₂ + Na);

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 682.9 [M + Na]⁺ (M = 683.1 berechnet für C₂₅H₂₇F₃N₆O₈S₂ + Na), m/z 699.1 [M + K]⁺ (M = 698.9 berechnet für C₂₅H₂₇F₃N₆O₈S₂ + K);

IR (ATR): ν = 3327, 293, 1749, 1642, 1541, 1369, 1258, 1219, 1018, 796, 697 cm⁻¹.

***N*-{2-[4-(1-Azi-2,2,2-trifluorethyl)-benzamido]-ethyl}-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-desoxy-6-(benzylthioureido)-β-D-glucopyranosyl)-thioharnstoff (96)**

Eine Lösung von **95** (59 mg, 89.3 μmol) wurde in Dimethylformamid (4 mL) gelöst und mit Benzylamin (9.74 μL, 89.3 μmol, 1 eq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (5.0 μL, 90.2 μmol, 1.01 eq.) versetzt. Nach Rühren bei RT für 2 h wurde das DMF i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE : Cy, 4 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.



Ausb.: 30 mg (44 %) (M = 660.64 g/mol, C₂₅H₂₇F₃N₆O₈S₂).

DC (EE : Cy, 4 : 1): R_f = 0.3;

$[\alpha]_D^{20} = -4.6^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 7.70$ (mc, 2H, 2 CH_{arom.}), 7.22 (mc, 5H, CH_{arom.}), 7.14 (mc, 2H, CH_{arom.}), 6.99 (br, NH), 6.82 (br, NH), 5.20 (br, 1H, H-1), 4.67 (mc, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.60 (mc, 1H, 1H aus H-5, H-6, H-6'), 4.11 (mc, 1H, 1H aus H-5, H-6, H-6'), 3.79 (mc, 1H, 1H aus H-5, H-6, H-6'), 3.58 (mc, 2H, NH-CH₂-Ph), 3.40 (mc, 2H, 2H aus NH-CH₂-CH₂-NH), 3.20 (mc, 2H, 2H aus NH-CH₂-CH₂-NH), 2.02, 1.99, 1.93 (je s, 9H, 3 OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 184.25$ (NH-CS-NH), 171.18 (OCOCH₃), 170.08 (OCOCH₃), 169.76 (OCOCH₃), 168.03 (C(O)NH), 133.04 (C-CF₃), 130.27 (C_{arom.}), 130.11 (C_{arom.}), 128.76 (CH_{arom.}), 128.54 (C_{arom.}), 127.87 (CH_{arom.}), 127.59 (CH_{arom.}), 127.14 (CH_{arom.}), 126.81 (CH_{arom.}), 77.23 (C-1), 74.01 (C-5), 72.26 (C-3), 70.60 (C-2), 69.53 (C-4), 48.43 (CH₂-Ph), 45.18 (C-6), 44.44 (CH₂), 40.25 (CH₂), 20.72 (OCOCH₃), 20.61 (OCOCH₃), 20.52 (OCOCH₃) ppm;

Das Signal für die CF₃-Gruppe konnte aufgrund der ¹⁹F, ¹³C-Kopplung nicht identifiziert werden

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, 300 K, CFCl₃): $\delta = -64.90$ (s, 3F) ppm;

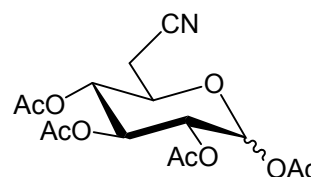
ESI-MS: m/z 790.1935 [M + Na]⁺ (M = 790.1911 berechnet für C₂₅H₂₇F₃N₆O₈S₂ + Na);

UV (CHCl₃) $\lambda_{\max.}$: 343.89 nm.

Versuch der Darstellung von 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-cyano-6-desoxy- α,β -D-glucopyranose (**99**)^[167]

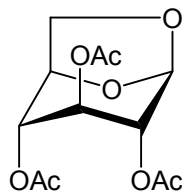
1)

Eine Lösung von **72** (200 mg, 398 μ mol) in abs. Dimethylformamid (10 mL) wurde mit Kaliumcyanid (78 mg, 1.19 mmol, 2 eq.) versetzt und 48 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in



Dichlormethan und Wasser (je 15 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die org. Phase je dreimal mit einer 0.01 N wässr. Salzsäure-Lösung (je 10 mL) und Wasser (10 mL) gewaschen. Anschließend wurde

über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel durch Filtration entfernt und das Filtrat i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE : Cy, 1 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der sich nach spektroskopischer Analyse als bicyclische Verbindung, dem Levoglucosan **97**^[163] identifizieren ließ.

**97**

Ausb.: 71 mg (33 %) (M = 288.25 g/mol, C₁₂H₁₆NO₈).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.3;

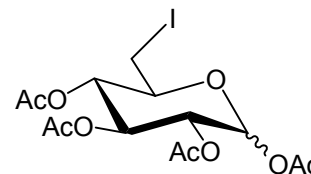
ESI-MS: $m/z = 311.0755$ [M + Na]⁺ (M = 311.0743 berechnet für C₁₂H₁₆O₈ + Na).

2)

Eine Lösung von **98** (101 mg, 220 μmol) in abs. Tetrahydrofuran (10 mL) wurde tropfenweise mit einer Lösung von Tetrabutylammoniumcyanid (88 mg, 0.33 mmol, 1.5 eq.) in abs. Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die org. Phase wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser (je 10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel durch Filtration entfernt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch (EE : T, 1 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es konnte lediglich das Edukt in nahezu quantitativer Ausbeute zurückerhalten werden.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-iod-6-desoxy- α,β -D-glucopyranose (98)^[171]

Zu einer Lösung von **72** (200 mg, 398 μ mol) in abs. Dimethylformamid (5 mL) wurde Natriumiodid (596 mg, 3.98 mmol, 10 eq.) gegeben und das Reaktionsgemisch ü. N. bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit



wurde ges. Natriumchlorid-Lösung zugegeben und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase über Magnesiumsulfat, Filtration vom Trockenmittel und Einengung der Lösung i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch (EE : Cy, 1 : 2) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 98 mg (54 %) (M = 458.19 g/mol, C₁₄H₁₉I_O₉).

DC (EE : Cy, 1 : 2): R_f = 0.26;

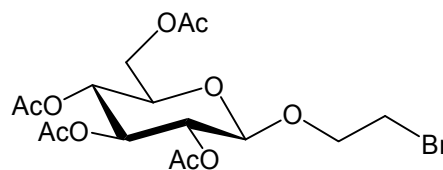
Anomerenverhältnis laut ¹H-NMR: α : β = 1 : 2;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 6.34 (d, ³J_{1,2} = 3.8 Hz, 1H, H-1 _{α}), 5.75 (d, ³J_{1,2} = 8.2 Hz, 1H, H-1 _{β}), 5.47 (dd, ³J_{2,3} = 10.3, ³J_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, H-3 _{α}), 5.26 (t, ³J = 9.4 Hz, 1H, H-3 _{β}), 5.13 (dd, ³J_{1,2} = 8.2, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, 1H, H-2 _{β}), 5.09 (dd, ³J_{1,2} = 3.7, ³J_{2,3} = 10.3 Hz, 1H, H-2 _{α}), 4.99 (t, J_{3,4} = 9.5, 2H, H-4 _{β} , H-4 _{α}), 3.83 (ddd, ³J_{4,5} = 9.6, ³J_{5,6} = 2.9, ³J_{5,6'} = 6.3 Hz, 1H, H-5 _{α}), 3.57 (ddd, ³J_{4,5} = 9.5, ³J_{5,6} = 3.0, ³J_{5,6'} = 6.4 Hz, 1H, H-5 _{β}), 3.33 (dd, ³J_{5,6} = 3.0, ²J_{6,6'} = 11.3 Hz, 1H, H-6 _{β}), 3.32 (dd, ³J_{5,6} = 2.9, ²J_{6,6'} = 11.3 Hz, 1H, H-6 _{α}), 3.16 (dd, ³J_{5,6'} = 6.4, ²J_{6,6'} = 11.3 Hz, 1H, H-6' _{β}), 3.15 (dd, ³J_{5,6'} = 6.3, ²J_{6,6'} = 11.3 Hz, 1H, H-6' _{α}), 2.18, 2.13, 2.07, 2.06, 2.03, 2.02 (je s, 12H, 4 OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.20 (OCOCH₃), 170.06 (OCOCH₃), 169.56 (OCOCH₃), 169.31 (OCOCH₃), 169.17 (OCOCH₃), 168.87 (OCOCH₃), 168.65 (OCOCH₃), 91.49 (C-1 _{β}), 88.94 (C-1 _{α}), 73.55 (C-5 _{β}), 72.71 (C-3 _{β}), 72.26 (C-4 _{α}), 72.04 (C-4 _{β}), 70.65 (C-5 _{α}), 70.38 (C-2 _{β}), 69.59 (C-3 _{α}), 69.30 (C-2 _{α}), 20.83 (OCOCH₃), 20.80 (OCOCH₃), 20.65 (OCOCH₃), 20.64 (OCOCH₃), 20.55 (OCOCH₃), 20.53 (OCOCH₃), 20.42 (OCOCH₃), 3.21 (C-6 _{α}), 2.32 (C-6 _{β}), ppm.

(2-Bromomethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (100)^[172]

Zu einer Lösung aus **77** (2.0 g, 5.1 mmol) in abs. Dichlormethan (20 mL) und 2-Bromethanol (0.44 mL, 6.2 mmol, 1.2 eq.) wurde unter Eiskühlung Bortrifluorid-diethyletherat (3.25 mL,



25.6 mmol, 5 eq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde ü. N. gerührt, wobei es sich auf RT erwärmte. Anschließend wurde die Lösung auf Eis gegossen und nach Separation der Phasen die wässr. Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE : PE, 1 : 1) gereinigt, um ein gelbliches Öl zu erhalten. Nach Lösen des Öles in wenig Diethylether konnte durch Zugabe von wenigen mL Cyclohexan selektiv das β -Anomer als farbloser Feststoff kristallisiert werden.

Ausb.: 2.0 g (87 %) (M = 455.25 g/mol, C₁₆H₂₃BrO₁₀) (Lit.^[169]: 60 %).

DC (EE : PE, 1 : 1): R_f = 0.4;

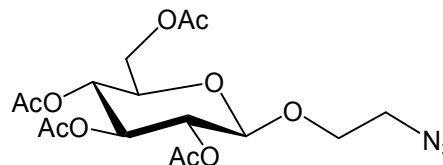
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS): δ = 5.22 (t, ³J_{2,3} = 9.6 Hz, 1H, H-3), 5.08 (dd, ³J_{3,4} = 9.6, ³J_{4,5} = 9.8 Hz, 1H, H-4), 5.01 (dd, ³J_{1,2} = 8.0, ³J_{2,3} = 9.6 Hz, 1H, H-2), 4.58 (d, ³J_{1,2} = 8.0 Hz, 1H, H-1), 4.25 (dd, ³J_{5,6} = 4.9, ²J_{6,6'} = 12.4 Hz, 1H, H-6), 4.15 (dd, ³J_{5,6'} = 2.3, ²J_{6,6'} = 12.4 Hz, 1H, H-6), 4.15 (m_c, 1H, 1H aus OCH₂CH₂Br), 3.82 (m_c, 1H, 1H aus OCH₂CH₂Br), 3.71 (ddd, ³J_{4,5} = 9.8 Hz, ³J_{5,6} = 4.9 Hz, ³J_{5,6'} = 2.3 Hz, 1H, H-5), 3.46 (m_c, 2H, OCH₂CH₂Br), 2.09, 2.07, 2.02, 2.01 (je s, 12H, 4 OCOCH₃) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS, DEPT135): δ = 170.56 (OCOCH₃), 170.18 (OCOCH₃), 169.34 (OCOCH₃), 101.02 (C-1), 72.65 (C-3), 71.99 (C-5), 71.09 (C-2), 69.76 (OCH₂CH₂Br), 68.41 (C-4), 61.89 (C-6), 29.79 (OCH₂CH₂Br), 20.70 (2C, OCOCH₃), 20.57 (2C, OCOCH₃) ppm;

ESI-MS: m/z = 477.0367 [M + Na]⁺ (M = 477.0372 berechnet für C₁₆H₂₃BrO₁₀ + Na).

(2-Azidoethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (101)^[173]

100 (2.4 g, 5.3 mmol) wurde in abs. Dimethylformamid (50 mL) gelöst und mit Natriumazid (1.7 g, 16 mmol, 5 eq.) und Tetrabutylammoniumbromid (338 mg, 1.1 mmol,



0.2 eq.) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 8 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und viermal mit DCM extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittel wurde der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 1) aufgereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.96 g (89 %) (M = 417.37 g/mol, C₁₆H₂₃N₃O₁₀) (Lit.^[169]: 87 %).

DC (EE : Cy, 1 : 1): R_f = 0.34;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 5.21 (t, ³J_{2,3} = 9.5, ³J_{3,4} = 9.5 Hz, 1H, H-3), 5.10 (dd, ³J_{3,4} = 9.5, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, 1H, H-4), 5.02 (dd, ³J_{1,2} = 7.9, ³J_{2,3} = 9.5 Hz, 1H, H-2), 4.60 (d, ³J_{1,2} = 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.25 (dd, ³J_{5,6} = 4.7, ²J_{6,6'} = 12.3 Hz, 1H, H-6), 4.16 (dd, ³J_{5,6'} = 2.5, ²J_{6,6'} = 12.3 Hz, 1H, H-6), 4.03 (ddd, ²J = 10.7, ³J = 3.5, ³J = 4.8 Hz, 1H, OCH₂CH₂N₃), 3.72 (ddd, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, ³J_{5,6} = 4.7 Hz, ³J_{5,6'} = 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.70 (ddd, ²J = 10.7, ³J = 8.4, ³J = 3.4 Hz, 1H, OCH₂CH₂N₃), 3.49 (ddd, ²J = 13.4, ³J = 8.4, ³J = 3.5 Hz, 1H, OCH₂CH₂N₃), 3.29 (ddd, ²J = 13.4, ³J = 4.8, ³J = 3.4 Hz, 1H, OCH₂CH₂N₃), 2.09, 2.05, 2.03, 2.01 (je s, 12H, 4 OCOCH₃) ppm;

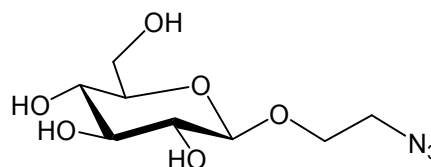
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.57 (2x OCOCH₃), 170.20 (OCOCH₃), 169.33 (OCOCH₃), 100.66 (C-1), 72.79 (C-3), 71.96 (C-5), 71.08 (C-2), 68.48 (OCH₂CH₂N₃), 68.36 (C-4), 61.84 (C-6), 50.52 (OCH₂CH₂N₃), 20.68 (OCOCH₃), 20.63 (2x OCOCH₃), 20.54 (OCOCH₃) ppm;

ESI-MS: m/z = 440.1276 [M + Na]⁺ (M = 440.1281 berechnet für C₁₆H₂₃N₃O₁₀ + Na);

IR (ATR): ν = 2962, 2106, 1757, 1738 cm⁻¹.

(2-Azidoethyl)- β -D-glucopyranosid (102)^[202]

Zu einer Lösung aus **101** (162 mg, 390 μ mol) in abs. Methanol (5 mL) wurde Natriummethanolat (20 mg) gegeben. Die Entschützung wurde per DC (EE : Cy, 1 : 1)



verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) neutralisiert. Nach Filtration und Einengung der Lösung wurde der Rückstand säulenchromatographisch (EE : MeOH, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 83 mg (86 %) (M = 249.22 g/mol, C₈H₁₅N₃O₆).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.2;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K, TMS): δ = 4.35 (d, ³J_{1,2} = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.07 (m_c, 1H, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.91 (dd, ³J_{5,6} = 1.7, ²J_{6,6'} = 12.2 Hz, 1H, H-6), 3.79 (m_c, 1H, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.71 (dd, ³J_{5,6'} = 5.7, ²J_{6,6'} = 12.2 Hz, 1H, H-6'), 3.51 (m_c, 2H, OCH₂CH₂N₃), 3.40 (t, ³J_{2,3} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.31 (m_c, 2H, H-4, H-5), 3.24 (dd, ³J_{1,2} = 7.8, ³J_{2,3} = 9.1 Hz, 1H, H-2) ppm;

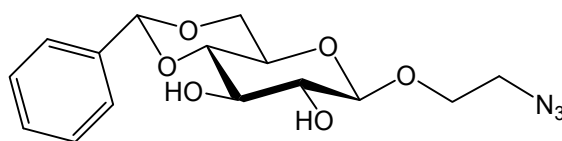
¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 104.52 (C-1), 78.07 (C-3), 78.05 (C-5), 75.10 (C-2), 71.65 (C-4), 69.35 (OCH₂CH₂N₃), 62.81 (C-6), 52.09 (CH₂CH₂N₃) ppm;

ESI-MS: m/z = 272.0853 [M + Na]⁺ (M = 272.0859 berechnet für C₈H₁₅N₃O₆ + Na).

IR (ATR): ν = 3349, 2883, 2101, 1067, 1027 cm⁻¹.

(2-Azidoethyl)-4,6-benzyliden- β -D-glucopyranosid (103)^[174]

Zu einer Lösung aus **102** (373 mg, 1.49 mmol) in abs. Dimethylformamid (10 mL) wurde Benzaldehyddimethylacetal (0.23 mL, 1.49 mmol,



1 eq.) sowie ca. 1 mg *p*-Toluolsulfonsäure zur Katalyse gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei schwachem Vakuum (300 mbar) bei 60 - 70 °C am

Rotationsverdampfer für 3 h behandelt. Nach erneuter Zugabe von Benzaldehyddimethylacetal (0.23 mL, 1.49 mmol, 1 eq.) wurde weitere 2 h am Rotationsverdampfer behandelt. Das Lösungsmittel wurde weitestgehend i. Vak. entfernt, der Rückstand mit DCM aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der org. Phase über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 1) aufgereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 330 mg (65 %) (M = 337.33 g/mol, C₁₅H₁₉N₃O₆) (Lit.^[174]: 70 %).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.16;

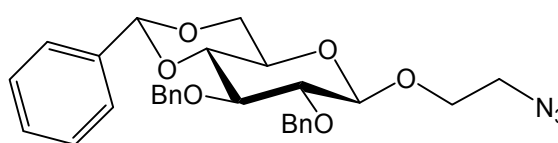
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS): δ = 7.50-7.47 (m, 2H, H_{arom.}), 7.39-7.35 (m, 3H, H_{arom.}), 5.53 (s, 1H, CH-Ph), 4.44 (d, ³J_{1,2} = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.33 (dd, ³J_{5,6} = 4.9, ²J_{6,6'} = 10.5 Hz, 1H, H-6), 4.05 (ddd, ²J = 10.7, ³J = 3.6, ³J = 5.5 Hz, 1H, OCH₂CH₂N₃), 3.81 (dd~t, ³J_{2,3} = 9.0, ³J_{3,4} = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.78 (dd, ³J_{5,6'} = 10.3, ²J_{6,6'} = 10.5 Hz, 1H, H-6'), 3.77 (ddd, ²J = 10.7, ³J = 7.8, ³J = 3.5 Hz, 1H, OCH₂CH₂N₃), 3.55 (dd, ³J_{3,4} = 9.3, ³J_{4,5} = 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.53 (dd, ³J_{1,2} = 7.7, ³J_{2,3} = 9.0 Hz, 1H, H-2), 3.52 (m_c, 1H, OCH₂CH₂N₃), 3.45 (dt, ³J_{4,5} = 9.5, ³J_{5,6} = 4.9, ³J_{5,6'} = 10.3 Hz, 1H, H-5), 3.40 (ddd, ²J = 13.3, ³J = 5.5, ³J = 3.5 Hz, 1H, OCH₂CH₂N₃), 3.28 (br s, 2H, 2 OH) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS, DEPT135): δ = 136.91 (C_{arom.}), 129.30 (2x CH_{arom.}), 128.35 (2x CH_{arom.}), 126.30 (CH_{arom.}), 103.31 (C-1), 101.92 (CH-Ph), 80.41 (C-4), 74.49 (C-2), 73.04 (C-3), 68.93 (OCH₂CH₂N₃), 68.58 (C-6), 66.46 (C-5), 50.73 (OCH₂CH₂N₃) ppm;

ESI-MS: m/z = 360.1155 [M + Na]⁺ (M = 360.1166 berechnet für C₁₅H₁₉N₃O₆ + Na).

(2-Azidoethyl)-2,3-di-O-benzyl-4,6-benzyliden-β-D-glucopyranosid (104)^[174]

103 (100 mg, 296 μmol) wurde bei 55 °C in Natriumhydroxid-Lösung (15 mL, 33 proz. in Wasser) gelöst und mit Tetrabutylammoniumbromid (115 mg,



356 μmol , 1.2 eq.) und Benzylchlorid (0.14 mL, 1.2 mmol, 4 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde ü. N. bei 55 - 60 °C und im Anschluss weitere 5 h bei RT gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (EE : Cy, 1 : 1) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz mit Toluol (15 mL) verdünnt und die Phasen separiert. Die org. Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. engeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE : Cy, 1 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 137 mg (89 %) ($M = 517.57 \text{ g/mol}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$).

DC (EE : Cy, 1 : 1): $R_f = 0.25$;

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): $\delta = 7.42$ (m_c , 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.34-7.20 (m , 13H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 5.5 (s , 1H, CH-Ph), 4.843 (d , $^2J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.838 (d , $^2J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.73 (d , $^2J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.72 (d , $^2J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.46 (d , $^3J_{1,2} = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.28 (dd , $^3J_{5,6} = 5.0$, $^2J_{6,6'} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 3.97 (ddd , $^2J = 10.6$, $^3J = 3.8$, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.72 ($dd\sim t$, $^3J_{5,6'} = 10.3$, $^2J_{6,6'} = 10.3 \text{ Hz}$, 1H, H-6'), 3.69 ($dd\sim t$, $^3J_{2,3} = 8.6$, $^3J_{3,4} = 9.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 3.67 (ddd , $^2J = 10.6$, $^3J = 7.1$, $^3J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.63 (dd , $^3J_{3,4} = 9.2$, $^3J_{4,5} = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 3.425 (dd , $^3J_{1,2} = 7.7$, $^3J_{2,3} = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 3.39 (m_c , 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), , 3.40 (ddd , $^2J = 13.3$, $^3J = 5.5$, $^3J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.35 (dt , $^3J_{4,5} = 9.3$, $^3J_{5,6} = 5.0$, $^3J_{5,6'} = 10.3 \text{ Hz}$, 1H, H-5) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS, DEPT135): $\delta = 138.48$ ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 138.37 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.29 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.00, 128.39, 128.34, 128.28, 128.12, 128.05, 127.77, 127.68, 126.03 (je $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 104.10 (C-1), 101.18 (CH-Ph), 82.13 (C-2), 81.41 (C-4), 80.85 (C-3), 75.47, 75.15 (je OCH_2Ph), 68.75 (C-6), 68.57 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 66.12 (C-5), 51.02 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ppm;

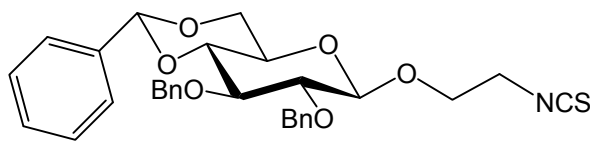
ESI-MS: $m/z = 540.2164$ [$M + \text{Na}$] $^+$ ($M = 540.2105$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{Na}$).

MALDI-ToF-MS: $m/z = 540.2$, [$M + \text{Na}$] $^+$ -Ion (ber. $m/z = 540.2$) für Summenformel $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M = 517.2$);

IR (ATR): $\nu = 3064, 3031, 2886, 2115, 1094, 1071, 743, 692 \text{ cm}^{-1}$.

**(2-Isothiocyanatoethyl)-2,3-di-O-benzyl-4,6-benzyliden- β -D-glucopyranosid
(105)**

Eine Lösung von **104** (758 mg, 1.47 mmol) in abs. Toluol (40 mL) wurde mit Schwefelkohlenstoff (3.8 mL, 63 mmol, 43 eq.) und Triethylphosphit



(1.02 mL, 5.86 mmol, 4 eq.) versetzt und 8 h bei 80 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde Wasser (40 mL) zugefügt und das Zweiphasengemisch bei 4 °C ü. N. stehen gelassen. Nach zweimaliger Extraktion der wässr. Phase mit DCM und Waschen der vereinigten org. Phasen mit Wasser wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE : Cy, 1 : 6) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 530 mg (68 %) (M = 533.64 g/mol, C₃₀H₃₁NO₆S).

DC (EE : Cy, 6 : 1): R_f = 0.2;

$[\alpha]_D^{20} = -77.6^\circ$ (c = 0.05, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 7.42$ (m_c, 2H, H_{arom.}), 7.34-7.19 (m, 13H, H_{arom.}), 5.5 (s, 1H, CH-Ph), 4.85 (d, ²J = 11.4 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.84 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.73 (d, ²J = 11.4 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.72 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.47 (d, ³J_{1,2} = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.28 (dd, ³J_{5,6} = 5.0, ²J_{6,6'} = 10.5 Hz, 1H, H-6), 3.94 (m_c, 1H, 1H aus OCH₂CH₂NCS), 3.78-3.57 (m, 6H, H-6', H-3, H-4, 3H aus OCH₂CH₂NCS), 3.42 (dd~t, ³J_{1,2} = 7.7, ²J_{2,3} = 8.1 Hz, 1H, H-2), 3.35 (dt, ³J_{4,5} = 9.1, ³J_{5,6} = 5.0, ³J_{5,6'} = 10.2 Hz, 1H, H-5) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS, DEPT135): $\delta = 138.39, 138.23, 137.22$ (je C_{arom.}), 128.98, 128.36, 128.31, 128.25, 128.18, 128.04, 127.74, 127.66, 125.99 (je CH_{arom.}), 103.99 (C-1), 101.16 (CH-Ph), 81.94 (C-2), 81.34 (C-4), 80.73 (C-3), 75.50, 75.13 (je OCH₂Ph), 68.70 (C-6), 67.80 (OCH₂CH₂NCS), 66.11 (C-5), 45.28 (OCH₂CH₂NCS) ppm;

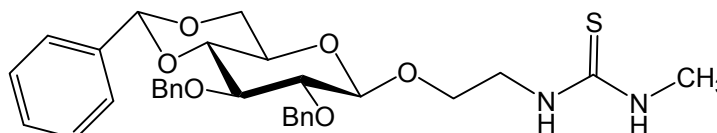
ESI-MS: m/z = 556.1751 [M + Na]⁺ (M = 556.1764 berechnet für C₃₀H₃₁NO₆S₆ + Na);

MS (EI) m/z (%) [Frag.]: 533 (5) [M], 442 (100) [M⁺ -Bn], 410 (3), 336 (5), 253 (12), 233 (12), 127 (25), 105 (27);

MS (Cl, Isobutan) m/z (%) [Frag.]: 576 (9), 534 (100) $[M+H^+]$, 442 (28) $[M^+ -Bn]$, 431 (81), 325 (11), 251 (26), 194 (40), 181 (52), 107 (59) $[C_7H_7O^+]$.

[2-(Methylthioharnstoff)ethyl]-2,3-di-O-benzyl-4,6-benzyliden- β -D-glucopyranosid (106)

Zu einer Lösung aus **105** (425 mg, 797 μ mol) in Dimethylformamid (10 mL) wurde Methylamin-



Hydrochlorid (70 mg, 1.0 mmol, 1.3 eq.) und Triethylamin (0.8 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT unter Stickstoffatmosphäre 4 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in Dichlormethan und Wasser (1 : 1) aufgenommen. Nach Separation der Phasen wurde die wässr. Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE : Cy, 1 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 418 mg (93 %) ($M = 564.69$ g/mol, $C_{31}H_{36}N_2O_6S$).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): $R_f = 0.5$;

$[\alpha]_D^{20} = +1.1^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 300 K, TMS): $\delta = 7.42$ (m_c , 2H, $H_{arom.}$), 7.34-7.20 (m , 13H, $H_{arom.}$), 5.83 ($br\ s$, 1H, NH), 5.50 (s , 1H, CH-Ph), 5.44 ($br\ s$, 1H, NH), 4.88 (d , $^2J = 11.4$ Hz, 1H, OCH_2 -Ph), 4.84 (d , $^2J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2 -Ph), 4.74 (d , $^2J = 11.4$ Hz, 1H, OCH_2 -Ph), 4.70 (d , $^2J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2 -Ph), 4.41 (d , $^3J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, H-1), 4.29 (dd , $^3J_{5,6} = 5.0$, $^2J_{6,6'} = 10.3$ Hz, 1H, H-6), 3.92 (ddd , $^2J = 10.7$, $^3J = 3.2$, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, $OCH_2CH_2NHC(S)NHCH_3$), 3.84 (m_c , 1H, 1H aus $OCH_2CH_2NHC(S)NHCH_3$), 3.74 (m_c , 1H, 1H aus $OCH_2CH_2NHC(S)NHCH_3$), 3.71 (t , 1H, $^3J_{2,3} = 8.8$, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (t , $^3J_{5,6} = 10.0$, $^2J_{6,6'} = 10.3$ Hz, 1H, H-6'), 3.63 (t , $^3J_{3,4} = 9.2$, $^3J_{4,5} = 9.4$ Hz, 1H, H-4), 3.58 (m_c , 1H, 1H aus

OCH₂CH₂NHC(S)NHCH₃), 3.40 (dd, ³J_{1,2} = 7.8, ³J_{2,3} = 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.36 (dt, ³J_{4,5} = 9.4, ³J_{5,6} = 5.0, ³J_{5,6'} = 10.0 Hz, 1H, H-5), 2.65 (br s, 3H, NHCH₃) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 200 K, TMS, DEPT135): δ = 182.70 (NHC(S)NH), 138.24, 138.20, 137.16 (je C_{arom.}), 129.75, 129.03, 128.61, 128.51, 128.38, 128.28, 128.09, 128.03, 127.86, 127.77, 127.65, 125.99 (je CH_{arom.}), 103.92 (C-1), 101.23 (CH-Ph), 82.14 (C-2), 81.62 (C-3), 80.96 (C-4), 75.53, 75.04 (je OCH₂Ph), 69.51 (OCH₂CH₂NHC(S)NHCH₃), 68.67 (C-6), 66.13 (C-5), 44.96 (OCH₂CH₂NHC(S)NHCH₃), 30.43 (NHCH₃) ppm;

ESI-MS: *m/z* = 587.2186 [M + Na]⁺ (M = 587.2192 berechnet für C₃₁H₃₆N₂O₆S + Na);

MS (EI) *m/z* (%) [Frag.]: 564 (3) [M], 530 (13), 442 (69), 400 (8), 322 (7), 253 (16), 219 (68), 117 (100) [C₄H₉N₂S];

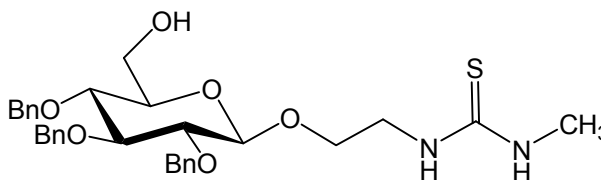
MS (CI, Isobutan) *m/z* (%) [Frag.]: 565 (7) [M+H⁺], 531 (100), 492 (81), 431 (23), 325 (4), 251 (8);

IR (ATR): ν = 3373, 3294, 2882, 1552, 1452, 1343, 1262, 1176, 1066, 1009, 742, 693 cm⁻¹.

[2-(3'-(Methylthioharnstoff)ethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosid (107)

1)

106 (50 mg, 88 μmol) wurde in einer Mischung aus abs. Diethylether und abs. Dichlormethan (1 : 1) gelöst und portionsweise mit Lithium-



aluminiumhydrid (10 mg) versetzt. Zum Reaktionsgemisch wurde in der Hitze Aluminiumtrichlorid (24 mg, 0.18 mmol, 2 eq.) gelöst in abs. Diethylether zugegeben und 2 h zum Sieden erhitzt. Es wurde mit Wasser (5 mL) gequentscht und mit Diethylether verdünnt. Nach Separation der Phasen wurde die wässr. Phase mit wenig Diethylether (3 mL) extrahiert, die org. Phase dreimal mit Wasser (je 10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Vom Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE : Cy, 1 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es konnte lediglich das Edukt in nahezu quantitativer Ausbeute zurückerhalten werden.

2)

Zu einer Lösung aus **106** (24 mg, 43 μ mol) in einer 1 M Lösung von Boran in Tetrahydrofuran (0.4 mL, 0.13 mmol, 3 eq.) wurde wasserfreies Cobalt(II)chlorid (50 mg, 0.38 mmol, 3 eq.) gegeben. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (EE : Cy, 3 : 1) verfolgt. Die Reaktion war nach 20 min beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE (5 mL) verdünnt und ungelöstes Cobaltsalz durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde mit aq. Natriumborhydrid (Spatelspitze gelöst in Wasser) behandelt, wobei ein schwarzer Rückstand entstand und die Lösung sich entfärbte. Nach Abtrennung des Rückstandes wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE : Cy, 3 : 1) gereinigt. Die Titelverbindung konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausb.: 17 mg (70 %) (M = 566.71 g/mol, C₃₁H₃₈N₂O₆S).

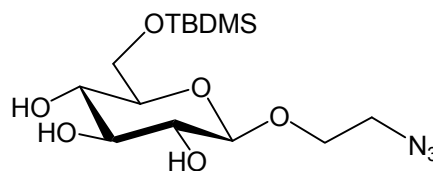
DC (EE : Cy, 3 : 1): R_f = 0.36;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.34-7.27 (m, 15H, H_{arom.}), 6.97 (br s, 1H, NH), 5.88 (br s, 1H, NH), 4.92 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.86 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.84 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.83 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.77 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.64 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.42 (d, ³J_{1,2} = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.06 (dd, ³J_{5,6} = 3.2, ²J_{6,6'} = 11.8 Hz, 1H, H-6), 3.94 (m_c, 1H, 1H aus OCH₂CH₂NHC(S)NHCH₃), 3.83 (m_c, 1H, H-5), 3.74 (dd, ³J_{5,6} = 5.6, ²J_{6,6'} = 11.8 Hz, 1H, H-6'), 3.67 (t, ³J = 9.1 Hz, 1H, 1H aus H-3/H-4), 3.56 (m_c, 1H, 1H aus OCH₂CH₂NHC(S)NHCH₃), 3.52 (t, ³J = 9.2 Hz, 1H, 1H aus H-3/H-4), 3.42 (m_c, 3H, 2H aus OCH₂CH₂NHC(S)NHCH₃, H-2), 2.95 (br s, 3H, NHCH₃) ppm;

ESI-MS: *m/z* = 567.2547 [M + H]⁺ (M = 567.2532 berechnet für C₃₁H₃₈N₂O₆S + H).

(2-Azidoethyl)-6-O-*tert*-butyldimethylsilyl- β -D-glucopyranosid (108)

(2-Azidoethyl)- β -D-glucopyranosid (**102**, 1.08 g, 4.35 mmol) wurde in abs. Dimethylformamid (15 mL) gelöst und mit Triethylamin (2.1 mL, 15 mmol, 3.5 eq.) und *N,N*-Dimethylaminopyridin



(26 mg, 22 μ mol) versetzt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (718 mg, 4.77 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Eis gegossen und nach Separation der Phasen die wässr. Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser (je 15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE : Cy , 4 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.08 g (69 %) (M = 363.48 g/mol, C₁₄H₂₉N₃O₆Si).

DC (EE : Cy, 4 : 1): R_f = 0.26;

$[\alpha]_D^{20} = -38.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃);

Schmp.: 88 °C;

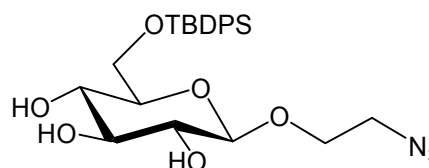
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 4.32 (d, ³J_{1,2} = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.00 (ddd, ³J_{H,H} = 11.0, ³J_{H,H} = 5.5, ³J_{H,H} = 3.9 Hz, 1H, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.88 (dd, ³J_{6,6'} = 11.0, ³J_{5,6} = 4.9 Hz, 1H, H-6), 3.84 (dd, ³J_{6,6'} = 11.0, ³J_{5,6'} = 5.5 Hz, 1H, H-6'), 3.73 (ddd, ³J_{H,H} = 11.0, ³J_{H,H} = 7.6, ³J_{H,H} = 3.9 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.56 (t, ³J_{3,4} = 9.1, ³J_{4,5} = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.50 (m_c, 1H, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.49 (t, ³J_{2,3} = 9.1, ³J_{3,4} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.39 (ddd, ³J_{H,H} = 3.9, ³J_{H,H} = 5.5, ³J_{H,H} = 12.8 Hz, 1H, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.38 (dd, ³J_{1,2} = 7.7, ³J_{2,3} = 9.1 Hz, 1H, H-2), 3.37 (m_c, 1H, H-5), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.086, 0.081 (je s, 6H, Si-(CH₃)₂) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 102.65 (C-1), 76.25 (C-4), 75.06 (C-5), 73.42 (C-2), 71.88 (C-3), 68.35 (OCH₂CH₂N₃), 64.08 (C-6), 50.80 (OCH₂CH₂N₃), 25.87 (je Si-C(CH₃)₃), 18.29 (Si-C(CH₃)₃), -5.36 (2C, Si(CH₃)₂) ppm;

ESI-MS: $m/z = 386.1706$ $[M + Na]^+$ ($M = 386.1718$ berechnet für $C_{14}H_{29}N_3O_6Si + Na$);
IR (ATR): $\nu = 3320, 2928, 2883, 2857, 2106, 1462, 1359, 1299, 1275, 1253, 1049, 835, 774, 750$ cm^{-1} .

(2-Azidoethyl)-6-O-tert-butylidiphenylsilyl- β -D-glucopyranosid (109)

(2-Azidoethyl)- β -D-glucopyranosid (**102**, 72 mg, 0.29 mmol) wurde in abs. Pyridin (10 mL) gelöst und mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (3 mg, 24 μ mol) und tert-Butyldiphenylsilylchlorid (80 μ l,



0.32 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Das Pyridin wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (EE : MeOH, 6 : 1) aufgereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 85 mg (60 %) ($M = 487.62$ g/mol, $C_{24}H_{33}N_3O_6Si$).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): $R_f = 0.57$;

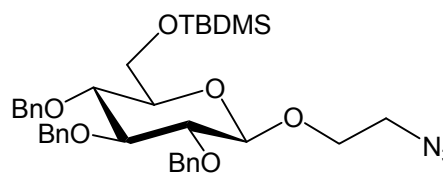
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K, TMS): $\delta = 7.77$ (m_c , 4H, $H_{arom.}$), 7.50-7.38 (m, 6H, $H_{arom.}$), 4.35 (d, $^3J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, H-1), 4.05 (dd, $^3J_{5,6} = 1.4$, $^2J_{6,6'} = 11.2$ Hz, 1H, H-6), 4.02 (ddd, $^2J_{a,b} = 10.8$, $^3J_{H,H} = 4.3$, $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, 1H, 1H aus $OCH_2CH_2N_3$), 3.91 (dd, $^3J_{5,6'} = 5.1$, $^2J_{6,6'} = 11.2$ Hz, 1H, H-6'), 3.78 (ddd, $^2J_{H,H} = 10.8$, $^3J_{H,H} = 8.2$, $^3J_{H,H} = 3.3$ Hz, 1H, 1H aus $OCH_2CH_2N_3$), 3.52 (m_c , 2H, 2H aus $OCH_2CH_2N_3$), 3.45 (t, $^3J_{3,4} = 9.1$, $^3J_{4,5} = 9.4$ Hz, 1H, H-4), 3.41 (m_c , 1H, H-5), 3.40 (t, $^3J_{2,3} = 8.5$, $^3J_{3,4} = 9.1$ Hz, 1H, H-3), 3.27 (dd, $^3J_{1,2} = 7.8$, $^3J_{2,3} = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 1.08, 1.06 (je s, 9H, Si-C($\underline{C}H_3$)₃) ppm;

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 298 K, TMS, DEPT135): $\delta = 136.88, 136.76, 136.56, 135.96$ (je $CH_{arom.}$), 134.98, 134.71 (je Si- $C_{arom.}$), 130.80, 130.75, 130.41, 128.80, 128.71, 128.55 (je $CH_{arom.}$), 104.50 (C-1), 78.26 (C-5), 78.23 (C-3), 75.12 (C-2), 71.44 (C-4), 69.37 ($O\underline{C}H_2CH_2N_3$), 64.78 (C-6), 52.07 ($OCH_2\underline{C}H_2N_3$), 27.32, 27.22, 27.12 (je Si-C($\underline{C}H_3$)₃), 20.12 (Si- $\underline{C}H_3$) ppm;

ESI-MS: $m/z = 510.2031$ $[M + Na]^+$ ($M = 520.2036$ berechnet für $C_{24}H_{33}N_3O_6Si + Na$).

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl- β -D-glucopyranosid (110)

Zu einer Lösung von **108** (368 mg, 1.01 mmol), Benzylbromid (0.54 mL, 4.56 mmol, 4.5 eq.) und Tetrabutylammoniumiodid (19 mg, 50 μ mol, 0.05 eq.) in abs. Dimethylformamid (8 mL) wurde



unter Eiskühlung bei 0 °C eine 60 proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl (222 mg, 5.57 mmol, 5.5 eq.) gegeben. Der Reaktionsansatz wurde 24 h bei RT gerührt. Das Fortschreiten der Reaktion wurde mittels DC-Kontrolle (EE : Cy, 1 : 6) verfolgt. Zur Beendigung der Reaktion wurde mit Methanol (5 mL) gequentscht und mit Ethylacetat verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen. Die resultierende wässr. Phase wurde zweimal mit Diethylether (je 15 mL) extrahiert, die vereinten etherischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 6) aufgereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 268 mg (74 %) (M = 633.85 g/mol, C₃₅H₄₇N₃O₆Si).

DC (EE : Cy, 1 : 6): R_f = 0.6;

$[\alpha]_D^{20} = +7.0^\circ$ (c = 0.99, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.31 (m_c, 15H, H_{arom.}), 4.95 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.91 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.84 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.81 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.73 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.67 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.42 (d, ³J_{1,2} = 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.02 (ddd, ³J = 5.8, ³J = 4.0, ²J = 10.6 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.86 (dd, ³J_{5,6} = 2.1, ²J_{6,6'} = 11.5 Hz, 1H, H-6), 3.82 (dd, ³J_{5,6'} = 4.1, ²J_{6,6'} = 11.5 Hz, 1H, H-6'), 3.72 (ddd, ³J = 7.1, ³J = 4.0, ²J = 11.0 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.65 (dd~t, ³J_{2,3} = 8.7, ³J_{3,4} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.60 (dd~t, ³J_{4,5} = 9.2, ³J_{3,4} = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.47 (ddd, ³J = 7.1, ³J = 4.0, ²J = 13.1 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.43 (dd~t, ³J_{1,2} = 7.9, ³J_{2,3} = 8.7 Hz, 1H, H-2), 4.42 (ddd, ³J_{H,H} = 5.8, ³J = 4.0, ²J = 13.1 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.28 (ddd, ³J_{4,5} = 9.2, ³J_{5,6} = 2.1,

$^3J_{5,6} = 4.1$ Hz, 1H, H-5), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.081, 0.064 (je s, 6H, Si-(CH₃)₂) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 138.62, 138.37$ (je OCH₂-C_{arom.}), 128.47, 128.40, 128.39, 128.07, 128.04, 127.98, 127.81, 127.65 (je CH_{arom.}), 103.51 (C-1), 84.59 (C-3), 82.55 (C-2), 77.52 (C-4), 75.89 (C-5), 75.81, 75.07, 74.97 (je OCH₂-Ph), 67.91 (OCH₂CH₂N₃), 62.21 (C-6), 51.08 (OCH₂CH₂N₃), 25.93 (Si-C(CH₃)₃), 18.37 (Si-C(CH₃)₃), -5.36, -5.33 (2C, Si(CH₃)₂) ppm;

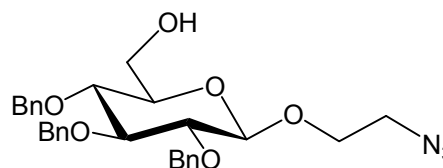
ESI-MS: $m/z = 356.3179$ [M + Na]⁺ (M = 656.3126 berechnet für C₃₅H₄₇N₃O₆Si + Na);

IR (ATR): $\nu = 3064, 3032, 2929, 2881, 2856, 2086, 1454, 1355, 1255, 1118, 1091, 1063, 1049, 1027, 832, 780, 753, 697$ cm⁻¹.

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (**111**)^[177]

1)

110 (100 mg, 185 μ mol) wurden in abs. Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst. Nach Zugabe von Molekularsieb 4 Å (ca. 5 mg) wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit einer 1 M



Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (0.6 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser (je 10 mL) gewaschen und die wässr. Phase mit Dichlormethan (15 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy : EE, 3 : 1) aufgereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 36 mg (44 %) (M = 529.59 g/mol, C₂₉H₃₃N₃O₆).

DC (Cy : EE, 3 : 1): R_f = 0.3.

2)

Eine Lösung von **110** (713 mg, 1.12 mmol) in einer 1 proz. salzsauren Ethanol-Lösung wurde bei RT gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (Cy : EE, 4 : 1)

verfolgt. Es wurde mit Diethylether verdünnt, die Phasen separiert und die org. Phase zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 20 mL) und einmal mit Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung der org. Phase über Magnesiumsulfat und Entfernung des Trockenmittels durch Filtration wurde das Filtrat i. Vak. eingengt. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 4 : 1) und lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl.

Ausb.: 410 mg (70 %) (M = 529.59 g/mol, C₂₉H₃₃N₃O₆).

DC (Cy : EE, 3 : 1): R_f = 0.3;

$[\alpha]_D^{20} = +4.4^\circ$ (c = 0.6, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.31 (m_C, 15H, H_{arom.}), 4.94 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.93 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.86 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.82 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.73 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.64 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.47 (d, ³J_{1,2} = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.03 (ddd, ³J = 5.7, ³J = 4.0, ²J = 10.6 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.86 (dd, ³J_{5,6} = 2.7, ²J_{6,6'}} = 12.0 Hz, 1H, H-6), 3.74 (ddd, ³J = 6.6, ³J = 4.2, ²J = 10.6 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.72 (dd, ³J_{5,6'}} = 4.4, ²J_{6,6'}} = 12.0 Hz, 1H, H-6'), 3.68 (dd~t, ³J_{2,3} = 9.1, ³J_{3,4}} = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.59 (dd~t, ³J_{3,4}} = 9.2 Hz, 1H, H-4), 3.47 (ddd, ³J = 6.6, ³J = 4.0, ²J = 13.3 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.45 (dd~t, ³J_{1,2}} = 7.7, ³J_{2,3}} = 9.1 Hz, 1H, H-2), 4.43 (ddd, ³J_{H,H}} = 5.7, ³J = 4.2, ²J = 13.3 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.37 (ddd, ³J_{4,5}} = 9.5, ³J_{5,6}} = 2.7, ³J_{5,6'}} = 4.4 Hz, 1H, H-5) ppm;}}}

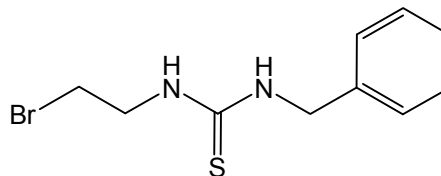
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 138.51 (C_{arom.}), 138.41 (C_{arom.}), 137.97 (C_{arom.}), 128.53 (CH_{arom.}), 128.42 (CH_{arom.}), 128.11 (CH_{arom.}), 128.08 (CH_{arom.}), 127.98 (CH_{arom.}), 127.86 (CH_{arom.}), 127.74 (CH_{arom.}), 127.67 (CH_{arom.}), 103.73 (C-1), 84.46 (C-3), 82.34 (C-2), 77.38 (C-4), 75.71 (OCH₂-Ph), 75.19 (C-5), 75.12, 75.02 (je OCH₂-Ph), 68.39 (OCH₂CH₂N₃), 61.98 (C-6), 51.02 (OCH₂CH₂N₃) ppm;

ESI-MS: m/z = 542.2223 [M + Na]⁺ (M = 542.2262 berechnet für C₂₉H₃₃N₃O₆ + Na);

IR (ATR): ν = 3353, 3063, 3030, 2962, 2909, 2871, 2106 cm⁻¹.

***N*-(2-Bromethyl)-*N'*-(benzyl)-thioharnstoff (114)^[178]**

Zu einer Lösung von Benzylisothiocyanat (**113**, 300 mg, 2.01 mmol) in abs. Dichlormethan (10 mL) wurde eine Lösung aus Bromethylamin-Hydrochlorid (494 mg, 2.41 mmol, 1.2 eq.) und



Triethylamin (0.42 mL, 3.00 mmol, 1.5 eq.) in abs. Dichlormethan (6 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in Wasser und Dichlormethan (1 : 1) aufgenommen, die Phasen separiert und die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Trockenmittels durch Filtration wurde das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cy : EE, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt. Das Produkt lag als Isomerengemisch vor und wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 428 mg (78 %) (M = 273.19 g/mol, C₁₀H₁₃BrN₂S).

DC (Cy : EE, 6 : 1): R_f = 0.43;

Schmp.: 107 °C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7.25 (m_c, 5H, H_{arom.}), 7.19 (m_c, 3H, H_{arom.}), 7.04 (m_c, 2H, NH), 4.81 (d, ³J = 4.8 Hz, 2H, HNCH₂CH₂Br), 4.79 (t, ³J = 6.9 Hz, 2H, HNCH₂CH₂Br), 4.37 (s, 2H, HNCH₂Ph), 3.18 (t, ³J = 6.9 Hz, 2H, HNCH₂CH₂Br) ppm;

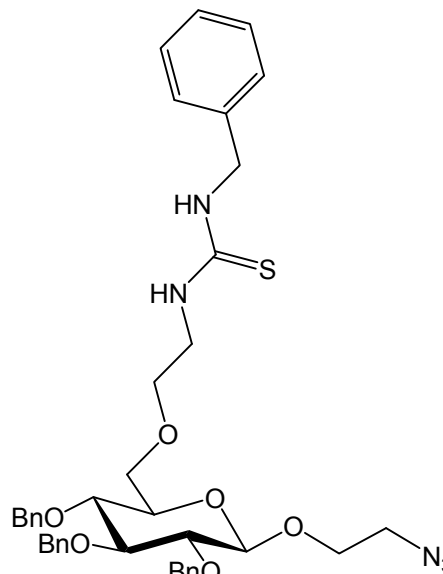
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K, DEPT135): δ = 179.78 (C=S), 138.68 (C_{arom.}), 136.90 (C_{arom.}), 128.68 (CH_{arom.}), 128.49 (CH_{arom.}), 128.08 (CH_{arom.}), 127.51 (CH_{arom.}), 127.32 (CH_{arom.}), 126.97 (CH_{arom.}), 58.80 (HNCH₂Ph), 54.45 (HNCH₂CH₂Br), 50.14 (HNCH₂CH₂Br), 25.35 (CH₂Br) ppm;

MS (CI, pos. Isobutan) m / z (%) [Frag.]: 193 (98) [M - Br]⁺ (M = 193.0794 ber. für [C₁₀H₁₃N₂S]⁺);

IR (ATR): ν = 3064, 3034, 2905, 2848, 1619, 1532, 1494, 1454, 1397, 1349, 1328, 1241, 1179, 1044, 1020, 749, 695 cm⁻¹.

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-[2-(benzylthioharnstoff)ethyl]- β -D-glucopyranosid (115)

Eine Lösung von **111** (56 mg, 0.11 mmol) in abs. Dimethylformamid (3 mL) wurde mit einer 60 proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl (6 mg, 150 μ mol, 1.4 eq.) versetzt und 30 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wurde **114** (59 mg, 215 μ mol, 2 eq.) und Tetrabutylammoniumiodid (79 mg, 215 μ mol, 2 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst weitere 3 h im Ultraschallbad behandelt, bevor es nach erneuter Zugabe einer 60 proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl (6 mg, 150 μ mol, 1.4 eq.) 16 h bei 60 °C gerührt wurde. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (Cy : EE, 1 : 1) verfolgt. Da zu keinem Zeitpunkt ein komplettes Verschwinden des Edukt-Spots detektiert werden konnte, wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Methanol (5 mL) gequenscht. Es wurde mit Ethylacetat verdünnt und die org. Phase mit Wasser gewaschen. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Diethylether (je. 5 mL) extrahiert, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels i. Vak. eingengt. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 4 : 1) und ergab die Titelverbindung als farbloses Öl.



Ausb.: 3 mg (4 %) (M = 711.87 g/mol, C₃₉H₄₅N₅O₆S).

DC (Cy : EE, 1 : 1): R_f = 0.28;

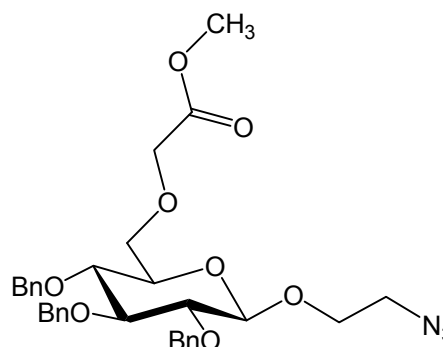
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.46-7.24 (m_c, 20H, H_{arom.}), 6.50 (br t, ³J = 5.6 Hz, NH), 4.85 (dd, ³J_{5,6} = 2.1, ²J_{6,6'} = 11.5 Hz, 1H, H-6), 4.806 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.802 (d, ²J = 11.4 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.76 (d, ²J = 11.4 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.75 - 4.69 (m, 5H, NHCH₂Ph, OCH₂-Ph, 1H aus NHCH₂CH₂O), 4.66 (sext, ³J = 7.7, ³J = 3.7, ³J = 11.6 Hz, 1H, 1H aus NHCH₂CH₂O), 4.60 (dd, ³J_{5,6'} = 4.7, ²J_{6,6'} = 11.5 Hz, 1H, H-6'), 4.58 (d, ²J = 10.6 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.44 (d, ³J_{1,2} = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.43 (m_c, 2H, NHCH₂CH₂O), 4.01 (ddd, ³J = 5.7, ³J = 4.0, ²J = 10.6 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.95-3.88 (m, 1H, H-5), 3.70 (ddd,

$^3J = 7.3$, $^3J = 3.5$, $^2J = 10.9$ Hz, 1H aus $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.64 (t, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 3.53 (t, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, H-4), 3.44 (dd, $^3J_{2,3} = 9.3$, $^3J_{1,2} = 7.8$ Hz Hz, 1H, H-2), 3.42-3.35 (m, 2H aus $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135, HSQC): $\delta = 138.53$ ($\underline{\text{C}}_{\text{arom.}}$), 138.32 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom.}}$), 129.29 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.12 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.94 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.41 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.11 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.00 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.67 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.46 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 125.83 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 103.7 (C-1), 84.2 (C-3), 82.0 (C-2), 75.8 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 75.7 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 75.4 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 74.9 (C-6) 73.5 (C-5), 73.2 (C-4), 68.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 47.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 46.1 (NHCH_2Ph) ppm.

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-[(methoxycarbonyl)-methyl]- β -D-glucopyranosid (117)

111 (78 mg, 0.15 mmol) wurde unter Schlenk-Bedingungen in abs. Dimethylformamid (6 mL) gelöst und mit einer 60 proz. Natriumhydrid-Suspension (7 mg, 0.17 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Nach Rühren für 5 min. bei RT wurde Bromessigsäuremethylester (15 μL , 0.17 mmol, 1.1 eq.) zugegeben und 16 h bei 25 °C gerührt.



Es wurde mit Wasser (2 mL) vorsichtig gequench und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat : Wasser (1 : 1) aufgenommen und die wässr. Phase zweimal mit Ethylacetat (je 4 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 2) und ergab das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausb.: 12 mg (14 %) (M = 591.65 g/mol, $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$).

DC (Cy : EE, 2 : 1): $R_f = 0.34$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 7.37\text{-}7.26$ (m, 15H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.95 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.93 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.86 (d,

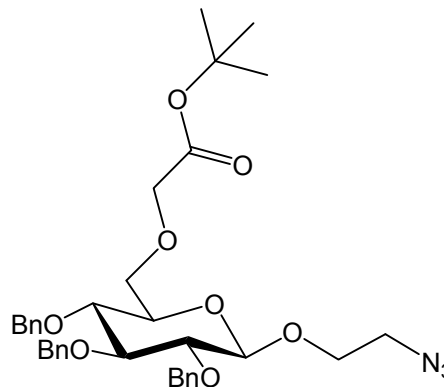
$^2J = 10.9$ Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.80 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.73 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.68 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.42 (d, $^3J_{1,2} = 7.7$ Hz, 1H, H-1), 4.15 (s, 2H, OCH₂C(O)), 4.05 (ddd, $^3J = 5.6$, $^3J = 3.9$, $^2J = 10.7$ Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.79 (m_c, 2H, H-6, H-6'), 3.72 (ddd, $^3J = 7.2$, $^3J = 3.9$, $^2J = 10.7$ Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.719 (s, 3H, C(O)CH₃), 3.65 (t, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-3), 3.59 (dd~t, $^3J_{4,5} = 9.6$, $^3J_{3,4} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 3.53-3.41 (m, 4H, 2H aus OCH₂CH₂N₃, H-5, H-2) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 168.02$ (C(O)OCH₃), 138.56 (OCH₂-C_{arom.}), 138.44 (OCH₂-C_{arom.}), 138.16 (OCH₂-C_{arom.}), 128.44 (CH_{arom.}), 128.38 (CH_{arom.}), 128.11 (CH_{arom.}), 128.05 (CH_{arom.}), 127.84 (CH_{arom.}), 127.68 (CH_{arom.}), 127.62 (CH_{arom.}), 103.65 (C-1), 84.57 (C-3), 82.17 (C-2), 77.42 (C-4), 75.69 (OCH₂-Ph), 74.98 (OCH₂-Ph), 74.93 (C-5), 70.45 (C-6), 69.05 (OCH₂C(O)), 68.17 (OCH₂CH₂N₃), 51.77 (C(O)OCH₃), 51.04 (OCH₂CH₂N₃) ppm;

ESI-MS: $m/z = 614.2444$ [M + Na]⁺ (M = 614.2473 berechnet für C₃₂H₃₇N₃O₈ + Na).

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-[(*tert*-butoxycarbonyl)-methyl]- β -D-glucopyranosid (118)

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid (**111**, 100 mg, 210 μ mol) wurde unter Schlenk-Bedingungen in abs. Dimethylformamid (6 mL) gelöst und mit einer 60 proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl (7 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 30 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wurde Bromessigsäure-*tert*-butylester (37 μ L,



0.25 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und weitere 2 h im Ultraschall behandelt. Es wurde mit wenig Wasser (1 mL) vorsichtig gequencht und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat : Wasser (1 : 1) aufgenommen und die wässr. Phase einmal mit Ethylacetat (4 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 4) und lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausb.: 73 mg (59 %) (M = 633.73 g/mol, C₃₅H₄₃N₃O₈).

DC (Cy : EE, 4 : 1): R_f = 0.22;

$[\alpha]_D^{20} = +6.0^\circ$ (c = 0.7, CHCl₃);

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.37-7.26 (m, 15H, H_{arom.}), 4.95 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.93 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.86 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.80 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.73 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.69 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.42 (d, ³J_{1,2} = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.06 (ddd, ³J = 5.6, ³J = 4.0, ²J = 10.6 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 4.03 (d, ²J = 16.3 Hz, 1H aus OCH₂C(O)), 4.00 (d, ²J = 16.3 Hz, 1H aus OCH₂C(O)), 3.83 (dd, ³J = 1.9, ²J = 11.0 Hz, 1H, H-6), 3.75 (dd, ³J = 5.0, ²J = 11.0 Hz, 1H, H-6'), 3.72 (ddd, ³J = 7.4, ³J = 3.6, ²J = 10.6 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.65 (t, ³J = 9.0 Hz, 1H, H-3), 3.59 (dd~t, ³J_{4,5} = 9.5, ³J_{3,4} = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.55-3.39 (m, 4H, 2H aus OCH₂CH₂N₃, H-5, H-2), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 169.45 (C(O)OC(CH₃)₃), 138.56 (OCH₂-C_{arom.}), 138.42 (OCH₂-C_{arom.}), 138.14 (OCH₂-C_{arom.}), 128.55 (CH_{arom.}), 128.41 (CH_{arom.}), 128.36 (CH_{arom.}), 128.23 (CH_{arom.}), 128.11 (CH_{arom.}), 127.81 (CH_{arom.}), 127.66 (CH_{arom.}), 127.59 (CH_{arom.}), 103.66 (C-1), 84.57 (C-3), 82.16 (C-2), 81.53 (C(CH₃)₃), 77.47 (C-4), 75.66 (OCH₂-Ph), 74.98 (OCH₂-Ph), 74.96 (C-5), 74.91 (OCH₂-Ph), 70.17 (C-6), 69.45 (OCH₂C(O)), 68.14 (OCH₂CH₂N₃), 51.02 (OCH₂CH₂N₃), 28.11 (C(CH₃)₃) ppm;

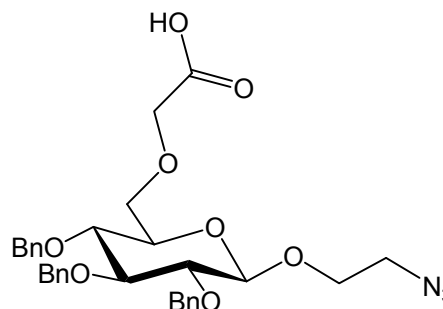
ESI-MS: m/z = 656.295 [M + Na]⁺ (M = 656.294 berechnet für C₃₅H₄₃N₃O₈ + Na);

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 656.4 [M + Na]⁺ (M = 656.3 berechnet für C₃₅H₄₃N₃O₈ + Na), m/z 672.4 [M + K]⁺ (M = 672.3 berechnet für C₃₅H₄₃N₃O₈ + K);

IR (ATR): ν = 3064, 3031, 2873, 2103, 1745, 1727, 1454, 1367, 1228, 1144, 1065, 1028, 735, 697 cm⁻¹.

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(carboxymethyl)- β -D-glucopyranosid (119)

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(essigsäure-*tert*-buthylester)- β -D-glucopyranosid (**118**, 63 mg, 107 μ mol) wurde in einer Mischung aus Trifluoressigsäure und Wasser (7 : 3, 5 mL) gelöst und für 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingengt und das resultierende gelbe Öl mit Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Nach Separation der Phasen wurde die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt lyophilisiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EE : Cy : AcOH, 1 : 2 : 0.01) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses, milchiges Öl erhalten.



Ausb.: 57 mg (quant.) (M = 577.62 g/mol, C₃₁H₃₅N₃O₈).

DC (Cy : EE : AcOH, 2 : 1 : 0.01): R_f = 0.12.

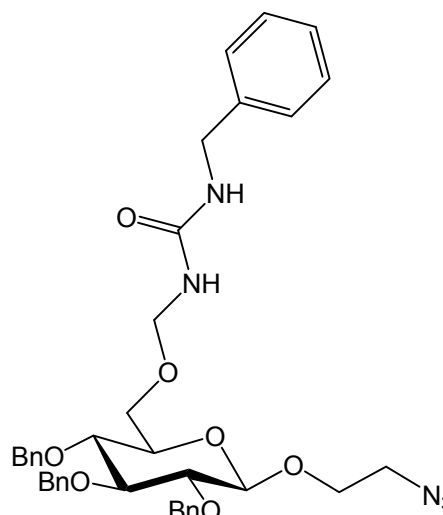
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.36-7.25 (m, 15H, H_{arom.}), 4.95 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.94 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.86 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.80 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.73 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.64 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.46 (d, ³J_{1,2} = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.12 (d, 2H, ³J = 1.9 Hz, OCH₂C(O)), 4.04 (ddd, ³J = 5.7, ³J = 4.0, ²J = 10.5 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.79 (dd, ³J = 4.5, ²J = 11.1 Hz, 1H, H-6), 3.74 (dd, ³J = 2.3, ²J = 11.1 Hz, 1H, H-6'), 3.70 (ddd, ³J = 7.3, ³J = 3.6, ²J = 10.8 Hz, 1H aus OCH₂CH₂N₃), 3.66 (dd~t, ³J_{2,3} = 8.9, ³J_{3,4} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.58 (dd~t, ³J_{4,5} = 9.5, ³J_{3,4} = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.52-3.42 (m, 4H, 2H aus OCH₂CH₂N₃, H-5, H-2) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 176.99 (C(O)OC(CH₃)₃), 138.42 (OCH₂-C_{arom.}), 138.31 (OCH₂-C_{arom.}), 138.89 (OCH₂-C_{arom.}), 128.49 (CH_{arom.}), 128.41 (CH_{arom.}), 128.14 (CH_{arom.}), 127.97 (CH_{arom.}), 127.85 (CH_{arom.}), 127.75 (CH_{arom.}), 127.68 (CH_{arom.}), 103.63 (C-1), 84.42 (C-3), 82.12 (C-2), 76.96 (C-4), 75.74 (OCH₂-Ph), 75.05 (OCH₂-Ph), 75.01 (OCH₂-Ph), 74.41 (C-5), 70.63 (C-6), 68.72 (OCH₂C(O)), 68.32 (OCH₂CH₂N₃), 51.01 (OCH₂CH₂N₃) ppm;

ESI-MS: $m/z = 600.238 [M + Na]^+$ ($M = 600.232$ berechnet für $C_{31}H_{35}N_3O_8 + Na$).

(2-Azidoethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-[1-(benzylharnstoff)methyl]- β -D-glucopyranosid (120)

Eine Lösung von **119** (60 mg, 104 μ mol) in abs. Benzol (15 mL) wurde nacheinander mit Benzylamin (14 μ L, 114 μ mol, 1.1 eq.), Triethylamin (46 μ L, 332 μ mol, 3.2 eq.) und Diphenylphosphorylazid (**28**, 24 μ L, 112 μ mol, 1.08 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 h bei 85 °C gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (Cy : EE, 1 : 1) verfolgt. Zur Beendigung der Reaktion wurde unter Eiskühlung ges. Ammoniumchlorid-Lösung



zugegeben und die org. Phase mit Ethylacetat verdünnt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 10 mL) extrahiert, die org. Phase mit ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels i. Vak. eingeengt. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 1 : 1) und ergab die Titelverbindung als farblosen Feststoff.

Ausb.: 50 mg (71 %) ($M = 681.78$ g/mol, $C_{38}H_{43}N_5O_7$).

DC (Cy : EE, 1 : 1): $R_f = 0.28$;

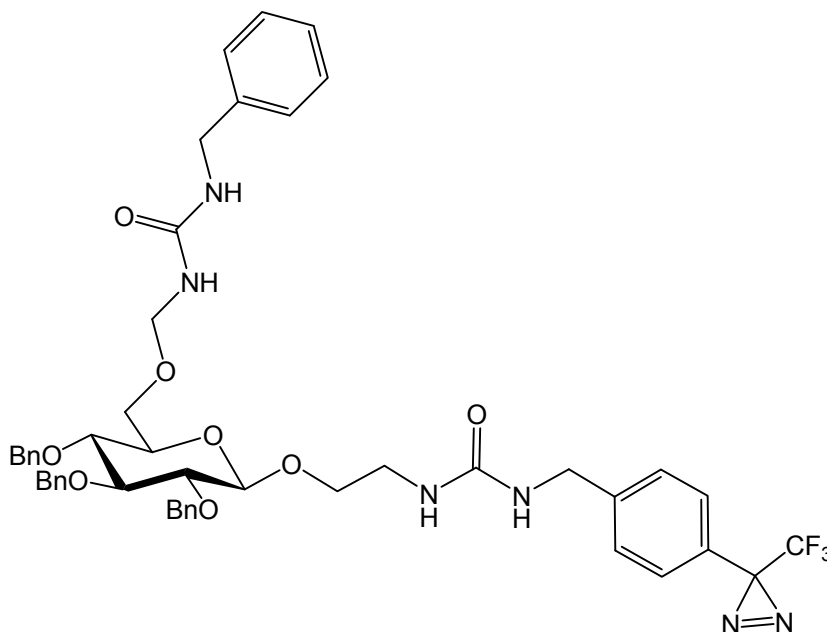
$[\alpha]_D^{20} = +15.5^\circ$ ($c = 0.8$, $CHCl_3$);

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 300 K, TMS): $\delta = 7.35$ - 7.24 (m, 18H, $H_{arom.}$), 7.22 (m_c, 2H, $H_{arom.}$), 7.06 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, $NHCH_2Ph$), 4.93 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 2H, OCH_2-Ph), 4.83 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2-Ph), 4.78 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, OCH_2-Ph), 4.71 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2-Ph), 4.55 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H, OCH_2-Ph), 4.51 (dd, $^3J = 6.0$, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, 1H aus $NHCH_2Ph$), 4.47 (dd, $^3J = 6.0$, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, 1H aus $NHCH_2Ph$), 4.38 (d, $^3J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, H-1), 4.00 (d, $^3J = 1.5$ Hz, 2H, OCH_2NH), 3.80 (ddd, $^3J = 5.2$, $^3J = 4.2$, $^2J = 10.6$ Hz, 1H aus $OCH_2CH_2N_3$), 3.70 (dd, $^3J_{5,6} = 2.3$,

$^2J_{6,6'} = 10.6$ Hz, 1H, H-6), 3.74 (dd, $^3J_{5,6'} = 4.9$, $^2J_{6,6'} = 10.6$ Hz, 1H, H-6'), 3.63 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-3), 3.57 (ddd, $^3J = 6.0$, $^3J = 4.7$, $^2J = 10.8$ Hz, 1H aus $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.50 (dd, $^3J_{3,4} = 9.0$, $^3J_{4,5} = 9.8$ Hz, 1H, H-4), 3.412 (dd, $^3J_{1,2} = 7.8$, $^2J_{2,3} = 9.0$ Hz, 1H, H-2), 3.413 (ddd, $^3J_{4,5} = 9.8$, $^3J_{5,6} = 2.3$, $^2J_{5,6'} = 4.9$ Hz, H-5), 3.30 (m_c, 2H, 2H aus $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 169.62$ ($\text{NH}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{NH}$), 138.38 ($\text{OCH}_2\text{-}\underline{\text{C}}_{\text{arom.}}$), 138.32 ($\text{OCH}_2\text{-}\underline{\text{C}}_{\text{arom.}}$), 138.18 ($\text{OCH}_2\text{-}\underline{\text{C}}_{\text{arom.}}$), 137.79 ($\text{OCH}_2\text{-}\underline{\text{C}}_{\text{arom.}}$), 128.70 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.51 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.42 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.08 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.06 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.03 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.85 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.75 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.71 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.56 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.46 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 103.62 (C-1), 84.48 (C-3), 82.14 (C-2), 77.17 (C-4), 75.72 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 75.04 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 74.95 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 74.31 (C-5), 70.74 (OCH_2NH), 70.49 (C-6), 68.16 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 50.89 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 42.66 (NHCH_2Ph) ppm;

Photoaktivierbare molekulare Kohlenhydrat-Pinzette 122



Eine Lösung von **120** (22 mg, 32 μmol) in abs. Tetrahydrofuran (1 mL) wurde unter Eiskühlung mit Triphenylphosphin (9 mg, 48 μmol , 1.04 eq.) in abs. Tetrahydrofuran (0.5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend bei 0 °C ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL), dest. Wasser

(1 mL) und Triphosgen (10 mg, 35 μmol , 1.1 eq.) zugegeben und 30 min kräftig bei 0 °C gerührt. In der Zwischenzeit wurde das Azid **23** (12 mg, 48 μmol , 1.5 eq.) ebenfalls unter Eiskühlung mit Triphenylphosphin (13 mg, 49 μmol , 1.54 eq.) in abs. Tetrahydrofuran (0.5 mL) versetzt und 30 min bei 0 °C und anschließend 30 min bei RT gerührt. Abschließend wurde diese Lösung unter Zugabe von dest. Wasser (2 mL) dem obigen Reaktionsgemisch zugesetzt und weitere 16 h bei RT gerührt. Dünnschichtchromatographisch (EE : Cy, 6 : 1) ließ sich nach jedem Einzelschritt ein Reaktionsfortschritt beobachten. Die Mischung wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser (je 5 mL) aufgenommen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zur Aufreinigung des Rückstandes wurden mehrere säulenchromatographische Trennungen an Kieselgel (EE : Cy, 6 : 1, 1 : 1) durchgeführt. Es konnte nicht umgesetztes Edukt **120** (2 mg) zurückerhalten werden. Desweiteren konnte jedoch auch nach mehrmaligen Aufreinigungsversuchen lediglich eine Produktmischung erhalten werden. NMR-spektroskopisch ergaben sich Hinweise auf die Existenz der molekularen Pinzette **122**. Die Signale, die eindeutig dem Produkt zugeordnet werden konnten sind unten aufgeführt. Der aromatische Bereich konnte aufgrund der Überlagerung mit dem im Produktgemisch enthaltenen Triphenylphosphin bzw. Triphenylphosphinoxid nicht ausgewertet werden.

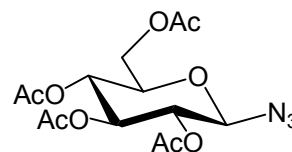
Ausb.: 38 mg Produktgemisch

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 4.92 (d, 2J = 10.6 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.83 (d, 2J = 11.3 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.78 (d, 2J = 10.5 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.71 (d, 2J = 10.8 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.55 (d, 2J = 11.2 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.49 - 4.42 (m, 2H, NHCH_2Ph), 4.40 - 4.36 (m, 3H, H-1, $\text{CH}_2\text{Ph-Diaz}$), 3.99 (d, 3J = 1.3 Hz, 2H, OCH_2NH), 3.79 (m_c, 1H aus $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.69 - 3.65 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.63 (t, 3J = 8.9 Hz, 1H, H-3), 3.58 (m_c, 1H, 1H aus $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.50 (dd~t, $^3J_{3,4}$ = 9.4 Hz, H-4), 3.44 - 3.36 (m, 2H, H-2, H-5), 3.28 (m_c, 2H, 2H aus $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFCl_3): δ = - 65.28 (s, 3F) ppm.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylazid (**123**)^[181]

Es wurde **77** (2.0 g, 5.1 mmol) in abs. Dichlormethan (20 mL) vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre mit Trimethylsilylazid (1.7 mL, 12.8 mmol, 2.5 eq.) und Zinntetrachlorid (0.06 mL, 0.5 mmol, 0.1 eq.) versetzt. Das



Reaktionsgemisch wurde bei RT. ü. N. gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Dichlormethan (50 mL) zugegeben und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung rein als farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 1.84 g (96 %) (M = 373.32 g/mol, C₁₄H₁₉N₃O₉) (Lit.^[186]: 95 %).

DC (Cy : EE, 2 : 1): R_f = 0.33;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 5.22 (dd ~ t, ³J_{2,3} = 9.4, ³J_{3,4} = 9.6 Hz, 1H, H-3), 5.11 (dd ~ t, ³J_{3,4} = 9.6, ³J_{4,5} = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.96 (dd ~ t, ³J_{1,2} = 8.9, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, 1H, H-2), 4.65 (d, ³J_{1,2} = 8.9 Hz, 1H, H-1), 4.28 (dd, _{5,6} = 4.8, ²J_{6,6'} = 12.5 Hz, 1H, H-6), 4.18 (dd, ³J_{5,6'} = 2.3, ²J_{6,6'} = 12.5 Hz, 1H, H-6'), 3.80 (ddd, ³J_{4,5} = 10.0, ³J_{5,6} = 4.8, ³J_{5,6'} = 2.3 Hz, 1H, H-5), 2.11, 2.08, 2.04, 2.01 (je s, 12H, 3 OCOCH₃) ppm;

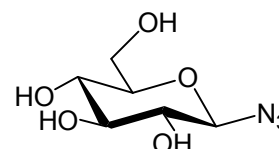
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 170.60 (OCOCH₃), 170.11 (OCOCH₃), 169.30 (OCOCH₃), 169.20 (OCOCH₃), 87.91 (C-1), 74.03 (C-5), 72.61 (C-3), 70.65 (C-2), 67.90 (C-4), 61.66 (C-6), 20.69 (OCOCH₃), 20.56 (OCOCH₃), 20.53 (OCOCH₃) ppm;

ESI-MS: m/z = 396.1078 [M + Na]⁺ (M = 396.1014 berechnet für C₁₄H₁₉N₃O₉ + Na);

IR (ATR): ν = 2969, 2117, 1753, 1732, 1368, 1211, 1234, 1211, 1057, 1036 cm⁻¹.

β -D-Glucopyranosylazid (**124**)^[187]

Zu einer Lösung aus **123** (1.82 g, 4.88 mmol) in abs. Methanol (5 mL) wurde eine frisch hergestellte 1 M Natriummethanolat-Lösung (0.5 mL) gegeben und der



Reaktionsansatz bei RT gerührt. Die Entschützung wurde per DC (MeOH : EE, 6 : 1) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) neutralisiert. Nach Filtration und Einengung der Lösung wurde ein farbloser Schaum erhalten.

Ausb.: 975 mg (98 %) (M = 205.17 g/mol, C₈H₁₁N₃O₅) (Lit.^[203]: 90 %).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 4.39 (d, ³J_{1,2} = 8.8 Hz, 1H, H-1), 3.78 (dd, ³J_{5,6} = 2.2, ²J_{6,6'} = 12.1 Hz, 1H, H-6), 3.59 (dd, ³J_{5,6'} = 5.7, ²J_{6,6'} = 12.1 Hz, 1H, H-6'), 3.272 (ddd, ³J_{4,5} = 9.7, ³J_{5,6} = 2.2, ³J_{5,6'} = 5.7 Hz, 1H, H-5), 3.268 (dd ~ t, ³J_{2,3} = 8.9, ³J_{3,4} = 8.9 Hz, 1H, H-3), 3.20 (dd, ³J_{3,4} = 8.9, ³J_{4,5} = 9.7 Hz, 1H, H-4), 3.05 (dd ~ t, ³J_{1,2} = 8.8, ³J_{2,3} = 8.9 Hz, 1H, H-2) ppm;

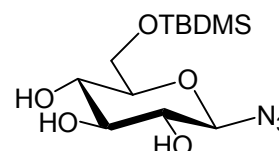
¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD, 300 K, DEPT135): δ = 92.12 (C-1), 80.21 (C-5), 78.14 (C-3), 74.81 (C-2), 71.17 (C-4), 62.59 (C-6) ppm ;

ESI-MS: m/z = 227.9899 [M + Na]⁺ (M = 228.0596 berechnet für C₈H₁₁N₃O₅ + Na);

IR (ATR): ν = 3324, 2883, 2113 cm⁻¹.

6-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-β-D-glucopyranosylazid (**125**)^[188]

β-D-Glucopyranosylazid (**124**, 921 mg, 4.49 mmol) wurde in abs. Dimethylformamid (10 mL) gelöst und mit Triethylamin (2.2 mL, 16 mmol, 3.5 eq.) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (27 mg, 22 μmol, 0.05 eq.)



versetzt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (745 mg, 4.94 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Eis gegossen und nach Separation der Phasen die wässr. Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE : Cy , 4 : 1) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausb.: 872 mg (61 %) (M = 319.43 g/mol, C₁₂H₂₅N₃O₅Si) (Lit.^[188]: 85 %).

DC (EE : Cy, 4 : 1): $R_f = 0.3$;

Schmp.: 90 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -47.1^\circ$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 4.94$ (br, 1H, OH), 4.55 (d, $^3J_{1,2} = 8.7$ Hz, 1H, H-1), 4.50, 4.30 (je br, 2H, OH), 3.91 (dd, $^3J_{6,6'} = 11.1$, $^3J_{5,6} = 4.7$ Hz, 1H, H-6), 3.88 (dd, $^3J_{6,6'} = 11.1$, $^3J_{5,6'} = 4.6$ Hz, 1H, H-6'), 3.56 (dd ~ t, $^3J_{2,3} = 8.8$, $^3J_{3,4} = 8.8$ Hz, 1H, H-3), 3.54 (dd ~ t, $^3J_{3,4} = 8.8$, $^3J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 3.43 (ddd~quin., $^3J_{4,5} = 9.0$, $^3J_{5,6} = 4.7$, $^3J_{5,6'} = 4.6$ Hz, 1H, H-5), 3.30 (dd, $^3J_{1,2} = 8.7$, $^3J_{2,3} = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 0.91 (s, 9H, Si-C(CH_3)₃), 0.11, 0.098 (je s, 6H, Si-(CH_3)₂) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 89.90$ (C-1), 76.81 (C-5), 76.45 (C-3), 73.04 (C-2), 71.48 (C-4), 63.81 (C-6), 25.87 (Si-C(CH_3)₃), 18.33 (Si-C(CH_3)₃), -5.12 (Si(CH_3)₂), -5.34 (Si(CH_3)₂) ppm;

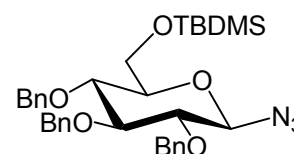
ESI-MS: $m/z = 342.1459$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ ($\text{M} = 342.1456$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}$).

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 342.3 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ ($\text{M} = 342.4$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}$), m/z 358.3 [$\text{M} + \text{K}$]⁺ ($\text{M} = 358.5$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si} + \text{K}$);

IR (ATR): $\nu = 3339, 2928, 2885, 1857, 2118, 2101, 1463, 1472, 1378, 1251, 1070, 1046, 833, 776$ cm^{-1} .

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-tert-butylidimethylsilyl- β -D-glucopyranosylazid (126)

Zu einer Lösung von **125** (218 mg, 682 μmol), Benzylbromid (0.32 mL, 2.7 mmol, 4 eq.) und Tetrabutylammoniumiodid (13 mg, 34 μmol , 0.05 eq.) in abs. Dimethylformamid (10 mL) wurde unter Eiskühlung



bei 0 °C eine 60 proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl (150 mg, 3.75 mmol, 5.5 eq.) gegeben. Der Reaktionsansatz wurde 24 h bei RT gerührt. Das Fortschreiten der Reaktion wurde mittels DC-Kontrolle (Cy : EE, 6 : 1) verfolgt. Zur Beendigung der Reaktion wurde mit Methanol (5 mL) gequentscht und mit Ethylacetat verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen. Die resultierende wässr. Phase wurde zweimal mit Diethylether (je 15 mL) extrahiert, die vereinten etherischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der

Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) aufgereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 309 mg (78 %) (M = 589.79 g/mol, C₃₃H₄₃N₃O₅Si).

DC (Cy : EE, 6 : 1): R_f = 0.64;

$[\alpha]_D^{20} = -11.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 7.31$ (m_c, 15H, H_{arom.}), 4.88 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.88 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.84 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.84 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.76 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.70 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.57 (d, ³J_{1,2} = 8.7 Hz, 1H, H-1), 3.90 (dd, ³J_{5,6} = 2.5, ²J_{6,6'}} = 12.0 Hz, 1H, H-6), 3.89 (dd, ³J_{5,6'}} = 2.8, ²J_{6,6'}} = 12.0 Hz, 1H, H-6'), 3.69 (dd~t, ³J_{3,4} = 9.0, ³J_{4,5} = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.65 (dd~t, ³J_{2,3} = 8.8, ³J_{3,4} = 9.0 Hz, 1H, H-3), 3.36 (ddd~dt, ³J_{4,5} = 9.1, ³J_{5,6} = 2.5, ³J_{5,6'}} = 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.33 (dd~t, ³J_{1,2} = 8.7, ³J_{2,3} = 8.8 Hz, 1H, H-2), 0.91 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.10, 0.08 (je s, 6H, Si-(CH₃)₂) ppm;}}}}}}}}}}

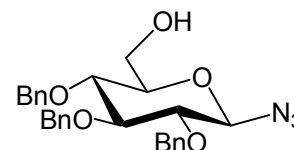
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 138.36$ (OCH₂-C_{arom.}), 138.23 (OCH₂-C_{arom.}), 137.90 (OCH₂-C_{arom.}), 128.50 (CH_{arom.}), 128.48 (CH_{arom.}), 128.14 (CH_{arom.}), 127.98 (CH_{arom.}), 127.94 (CH_{arom.}), 127.92 (CH_{arom.}), 127.87 (CH_{arom.}), 127.77 (CH_{arom.}), 89.82 (C-1), 84.84 (C-3), 81.96 (C-2), 77.95 (C-5), 77.09 (C-4), 75.90 (OCH₂-Ph), 75.21 (OCH₂-Ph), 75.16 (OCH₂-Ph), 61.81 (C-6), 25.91 (Si-C(CH₃)₃), 18.38 (Si-C(CH₃)₃), -5.05 (Si(CH₃)₂), -5.33 (Si(CH₃)₂) ppm;

ESI-MS: m/z = 612.2831 [M + Na]⁺ (M = 612.2864 berechnet für C₃₃H₄₃N₃O₅Si + Na).

IR (ATR): $\nu = 3348, 3066, 3031, 2955, 2929, 2857, 2116, 1455, 1358, 1257, 1124, 1070, 834, 751, 697$ cm⁻¹.

2,3,4-Tri-O-benzyl- β -D-glucofuranosylazid (127)**1)**

(2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- β -D-glucofuranosylazid (**126**, 100 mg, 170 μ mol) wurde in abs. Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst. Nach Zugabe von Molekularsieb 4 Å (ca. 5 mg) wurde die Lösung auf 0 °C



gekühlt und mit einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (0.6 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die wässr. Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1) aufgereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 53 mg (67 %) (M = 475.54 g/mol, C₂₇H₂₉N₃O₅).

DC (Cy : EE, 4 : 1): R_f = 0.23.

2)

126 (1.00 g, 1.69 mmol) wurde in einer 1 proz. salzsauren Ethanol-Lösung bei RT gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (Cy : EE, 4 : 1) verfolgt. Es wurde mit Diethylether verdünnt, die Phasen separiert und die org. Phase zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der org. Phase über Magnesiumsulfat und Entfernung des Trockenmittels durch Filtration wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 4 : 1) und lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl.

Ausb.: 513 mg (64 %) (M = 475.54 g/mol, C₂₇H₂₉N₃O₅).

DC (Cy : EE, 4 : 1): R_f = 0.23;

$[\alpha]_D^{20} = + 3.2^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 7.31 (m_c , 15H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.91 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.87 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.86 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.85 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.76 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 4.66 (d, $^3J_{1,2} = 8.7$ Hz, 1H, H-1), 4.65 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 3.89 (dd, $^3J_{5,6} = 2.6$, $^2J_{6,6'} = 12.2$ Hz, 1H, H-6), 3.73 (dd, $^3J_{5,6'} = 4.3$, $^2J_{6,6'} = 12.2$ Hz, 1H, H-6'), 3.68 (dd~t, $^3J_{3,4} = 9.2$, $^3J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.60 (dd~t, $^3J_{2,3} = 8.9$, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.44 (ddd, $^3J_{4,5} = 9.5$, $^3J_{5,6} = 2.6$, $^3J_{5,6'} = 4.3$ Hz, 1H, H-5), 3.34 (dd~t, $^3J_{1,2} = 8.7$, $^3J_{2,3} = 8.9$ Hz, 1H, H-2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS, DEPT135): δ = 138.26 ($\text{OCH}_2\text{-C}_{\text{arom.}}$), 137.78 ($\text{OCH}_2\text{-C}_{\text{arom.}}$), 137.69 ($\text{OCH}_2\text{-C}_{\text{arom.}}$), 128.56 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.51 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.48 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.18 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.09 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.05 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.00 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 127.78 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 90.28 (C-1), 84.79 (C-3), 81.78 (C-2), 77.38 (C-5), 77.03 (C-4), 75.76 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 75.28 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 75.19 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 61.70 (C-6) ppm;

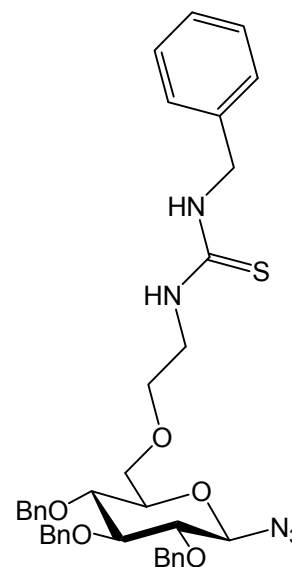
ESI-MS: $m/z = 498.2006$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ($\text{M} = 498.1999$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}$);

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 498.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ ($\text{M} = 498.2$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}$), m/z 514.2 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ ($\text{M} = 514.2$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{K}$);

IR (ATR): $\nu = 3395, 3091, 3065, 3029, 2904, 2865, 2119$ cm^{-1} .

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-[2-(benzylthioharnstoff)ethyl]- β -D-glucopyranosylazid (128)

Eine Lösung von **127** (26 mg, 55 μmol) in abs. Dimethylformamid (3 mL) wurde mit einer 60 proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl (3 mg, 66 μmol , 1.2 eq.) versetzt und 30 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wurde **114** (30 mg, 109 μmol , 2 eq.) und Tetrabutylammoniumiodid (40 mg, 109 μmol , 2 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst weitere 3 h im Ultraschallbad behandelt, bevor es nach erneuter Zugabe einer 60 proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl (3 mg, 66 μmol , 1.2 eq.) 16 h bei 60 °C gerührt wurde. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (Cy : EE, 1 : 1) verfolgt. Da zu keinem Zeitpunkt ein



komplettes Verschwinden des Edukt-Spots detektiert werden konnte, wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Methanol (5 mL) gequentscht. Es wurde mit Ethylacetat verdünnt und die org. Phase mit Wasser gewaschen. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Diethylether (je 5 mL) extrahiert, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels i. Vak. eingeeengt. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 9 : 1) und ergab die Titelverbindung als farbloses Öl.

Ausb.: 8 mg (22 %) (M = 667.82 g/mol, C₃₇H₄₁N₅O₅S).

DC (Cy : EE, 9 : 1): R_f = 0.37;

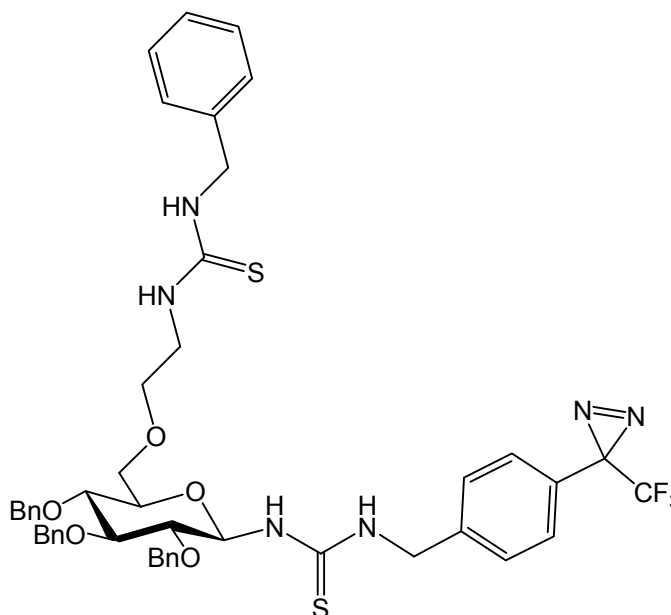
$[\alpha]_D^{20} = -2.8^\circ$ (c = 0.7, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 7.36$ - 7.26 (m, 20H, H_{arom.}), 6.93 (br t, ³J = 5.7 Hz, 1H, NH), 6.51 (t, ³J = 5.2 Hz, 1H, NH), 4.92 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.90 (d, ²J = 10.3 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.87 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.85 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.803 (dd, ³J_{5,6} = 4.8, ²J_{6,6'} = 10.6 Hz, 1H, H-6), 4.801 (dd, ³J_{5,6'} = 2.4, ²J_{6,6'} = 11.5 Hz, 1H, H-6'), 4.77 - 4.72 (m, 3H, NHCH₂Ph, 1H aus NHCH₂CH₂O), 4.66 (quint, ³J = 6.8, ³J = 10.4 Hz, 1H, 1H aus NHCH₂CH₂O), 4.63 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph) 4.60 (d, ²J = 10.6 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.59 (d, ³J_{1,2} = 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.44 (quint, ³J = 6.2, ³J = 10.5 Hz, 2H, NHCH₂CH₂O), 3.68 (t, ³J = 9.0 Hz, 1H, H-3), 3.64 (ddd, ³J_{4,5} = 9.9, ³J_{5,6} = 2.4, ³J_{5,6'} = 4.8 Hz, 1H, H-5), 3.51 (dd~t, ³J_{3,4} = 8.8, ³J_{4,5} = 9.9 Hz, 1H, H-4), 3.34 (t, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-2) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 206.96$ (C=S), 138.17 (C_{arom.}), 137.59 (C_{arom.}), 137.32 (C_{arom.}), 136.51 (C_{arom.}), 129.12 (CH_{arom.}), 128.97 (CH_{arom.}), 128.85 (CH_{arom.}), 128.56 (CH_{arom.}), 128.51 (CH_{arom.}), 128.43 (CH_{arom.}), 128.31 (CH_{arom.}), 128.19 (CH_{arom.}), 128.11 (CH_{arom.}), 128.04 (CH_{arom.}), 127.79 (CH_{arom.}), 127.73 (CH_{arom.}), 127.68 (CH_{arom.}), 127.54 (CH_{arom.}), 90.25 (C-1), 84.78 (C-3), 81.57 (C-2), 77.22 (C-5, C-4), 76.96 (C-5, C-4), 75.77 (OCH₂-Ph), 75.23 (OCH₂-Ph), 69.70 (OCH₂CH₂NH), 68.54 (C-6), 49.52 (OCH₂CH₂NH), 47.46 (NHCH₂Ph) ppm.

Photosensitive molekulare Kohlenhydrat-Pinzette 129

Eine Lösung von **128** (17 mg, 25 μmol) in abs. Tetrahydrofuran (2 mL) wurde unter Eiskühlung mit Triphenylphosphin (7 mg, 26 μmol , 1.04 eq.) in abs. Tetrahydrofuran (1 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 30 min bei 0 °C und dann 30 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde eine



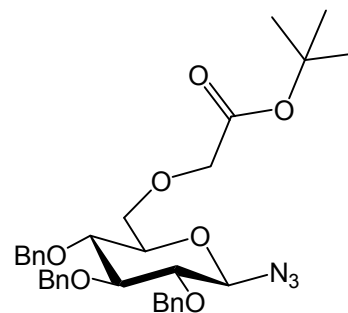
Lösung des Isothiocyanats **24** (7 mg, 26 μmol , 1.04 eq.) in abs. Tetrahydrofuran (2 mL) und Triethylamin (10 μL) gegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser (je 5 mL) aufgenommen und die wässr. Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE : Cy, 6 : 1). Es wurde ein Produktgemisch erhalten, das säulenchromatographisch nicht weiter aufgereinigt werden konnte. NMR-spektroskopisch ergaben sich Hinweise auf die gebildete molekulare Pinzette **129** neben dominierendem Triphenylphosphin bzw. Triphenylphosphinoxid. Eine explizite Analytik konnte daher nicht erfolgen. Eine genaue Zuordnung der Produktsignale im ^1H -NMR war nicht möglich. Im ^{19}F -NMR konnte die für die Diazirin-Struktur charakteristische chemische Verschiebung der Trifluormethyl-Gruppe detektiert werden.

Ausb.: 20 mg Produktgemisch

^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFCl_3): $\delta = -65.24$ (s, 3F) ppm.

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-[(*tert*-butoxycarbonyl)-methyl]- β -D-glucopyranosylazid (130)

127 (100 mg, 210 μ mol) wurde unter Schlenk-Bedingungen in abs. Dimethylformamid (6 mL) gelöst und mit einer 60 proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl (7 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 30 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wurde Bromessigsäure-*tert*-butylester (37 μ L, 0.25 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und weitere 2 h im



Ultraschall behandelt. Es wurde mit wenig Wasser (1 mL) vorsichtig gequencht und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat : Wasser (1 : 1) aufgenommen und die wässr. Phase zweimal mit Ethylacetat (je 4 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (EE : Cy, 1 : 4) und lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausb.: 73 mg (59 %) (M = 589.68 g/mol, C₃₃H₃₉N₃O₇).

DC (Cy : EE, 4 : 1): R_f = 0.37;

$[\alpha]_D^{20} = +4.3^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.36-7.27 (m, 15H, H_{arom.}), 4.90 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.87 (d, ²J = 10.4 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.86 (d, ²J = 10.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.85 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.75 (d, ²J = 10.4 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.73 (d, ²J = 10.6 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.62 (d, ³J_{1,2} = 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.03 (s, 2H, OCH₂C(O)), 3.84 (dd, ³J_{5,6} = 3.8, ²J_{6,6'} = 11.4 Hz, 1H, H-6), 3.81 (dd, ³J_{5,6'} = 2.5, ²J_{6,6'} = 11.4 Hz, 1H, H-6'), 3.66 (m_c, 2H, H-3, H-4), 3.54 (m_c, 1H, H-5), 3.37 (t, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-2), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 169.42 (C(O)O(CH₃)₃), 138.37 (OCH₂-C_{arom.}), 138.04 (OCH₂-C_{arom.}), 137.76 (OCH₂-C_{arom.}), 128.47 (CH_{arom.}), 128.45 (CH_{arom.}), 128.20 (CH_{arom.}), 128.10 (CH_{arom.}), 127.95 (CH_{arom.}), 127.86 (CH_{arom.}), 127.73 (CH_{arom.}), 127.70 (CH_{arom.}), 90.27 (C-1), 84.92 (C-3), 81.63 (C-2),

77.22 (C-5), 77.11 (C-4), 75.71 (OCH₂-Ph), 75.21 (OCH₂-Ph), 75.09 (OCH₂-Ph), 69.81 (C-6), 69.57 (OCH₂C(O)), 28.13 (C(CH₃)₃), 28.01 (C(CH₃)₃) ppm;

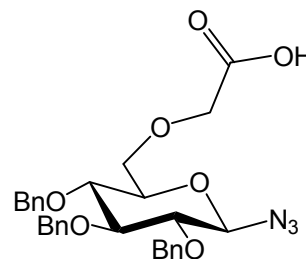
ESI-MS: $m/z = 612.2650$ [M + Na]⁺ (M = 612.2680 berechnet für C₃₃H₃₉N₃O₇ + Na) ;

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 612.3 [M + Na]⁺ (M = 612.3 berechnet für C₃₃H₃₉N₃O₇ + Na), m/z 628.3 [M + K]⁺ (M = 628.2 berechnet für C₃₃H₃₉N₃O₇ + K);

IR (ATR): $\nu = 3031, 2979, 2932, 2114, 1745, 1729, 1455, 1368, 1228, 1130, 1088, 1071, 844, 735, 697$ cm⁻¹.

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-(carboxymethyl)- β -D-glucopyranosylazid (131)

Eine Lösung von **130** (63 mg, 0.11 mmol) in Trifluoressigsäure : Wasser (7 : 3, 5 mL) wurde 1.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Wasser und Dichlormethan aufgenommen (je 10 mL). Die Phasen wurden separiert, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und nach Entfernung des Lösungsmittel i. Vak. wurde der Rückstand lyophilisiert. Es wurde ein farbloses, leicht milchiges Öl erhalten.



Ausb.: 48 mg (84 %) (M = 533.57 g/mol, C₂₉H₃₁N₃O₇).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 7.34$ -7.25 (m, 15H, H_{arom.}), 4.91 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.87 (d, ²J = 10.6 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.85 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.84 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.75 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.66 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.64 (d, ³J_{1,2} = 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.13 (d, ²J = 11.5 Hz, 2H, OCH₂C(O)), 3.80 (dd, ³J_{5,6} = 4.0, ²J_{6,6'} = 11.2 Hz, 1H, H-6), 3.77 (dd, ³J_{5,6'} = 1.8, ²J_{6,6'} = 11.2 Hz, 1H, H-6'), 3.67 (dd~t, ³J_{2,3} = 8.8, ³J_{3,4} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.61 (dd~t, ³J_{3,4} = 9.1, ³J_{4,5} = 9.7 Hz, 1H, H-4), 3.54 (ddd, ³J_{4,5} = 9.7, ³J_{5,6} = 4.0, ³J_{5,6'} = 1.8 Hz, 1H, H-5), 3.49 (s, 2H, OCH₂C(O)), 3.36 (dd~t, ³J_{2,3} = 8.8, ³J_{1,2} = 8.6 Hz, 1H, H-2) ppm;

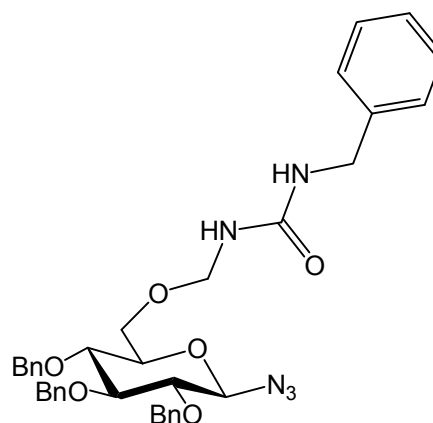
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): $\delta = 176.53$ (C(O)O(CH₃)₃), 138.20 (OCH₂-C_{arom.}), 137.75 (OCH₂-C_{arom.}), 137.64 (OCH₂-C_{arom.}), 128.53 (CH_{arom.}), 128.21 (CH_{arom.}), 128.14 (CH_{arom.}), 128.03 (CH_{arom.}), 127.79 (CH_{arom.}), 90.31 (C-1),

84.82 (C-3), 81.58 (C-2), 76.73, 76.69 (C-5, C-4), 75.78 (OCH₂-Ph), 75.28 (OCH₂-Ph), 75.11 (OCH₂-Ph), 70.27 (C-6), 68.78 (OCH₂C(O)) ppm;

ESI-MS: $m/z = 556.204$ [M + Na]⁺ (M = 556.205 berechnet für C₂₉H₃₁N₃O₇ + Na).

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-[1-(benzylharnstoff)methyl]-β-D-glucopyranosylazid (132)

Eine Lösung von **131** (29 mg, 54 μmol) in abs. Benzol (8 mL) wurde nacheinander mit Benzylamin (6 μL, 0.05 mmol, 1.1 eq.), Triethylamin (16 μL, 0.12 mol, 3.2 eq.) und Diphenylphosphorylazid (12 μL, 58 μmol, 1.08 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 h bei 85 °C gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC (Cy : EE, 1 : 4) verfolgt. Zur Beendigung der Reaktion wurde unter



Eiskühlung ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und die org. Phase mit Ethylacetat verdünnt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die org. Phase mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration des Trockenmittels i. Vak. eingengt. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 3 : 1) und ergab die Titelverbindung als farblosen Feststoff.

Ausb.: 23 mg (66 %) (M = 637.72 g/mol, C₃₆H₃₉N₅O₆).

DC (Cy : EE, 3 : 1): R_f = 0.12;

$[\alpha]_D^{20} = + 8.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃);

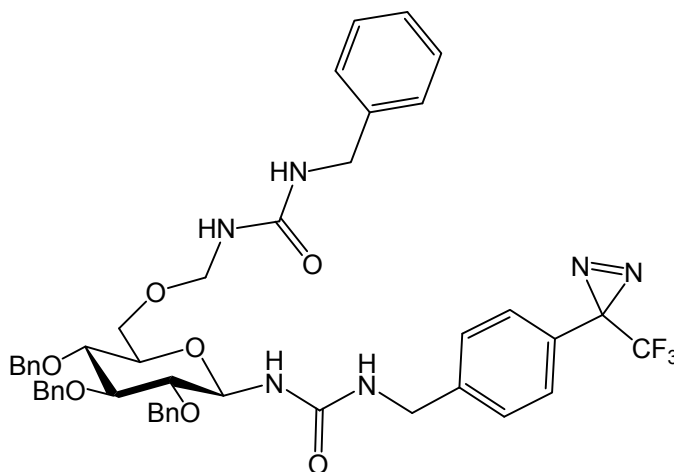
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 7.34-7.26 (m, 18H, H_{arom.}), 7.22 (m_c, 2H, H_{arom.}), 7.06 (t, ³J = 6.0 Hz, 1H, NHCH₂Ph), 4.90 (d, ²J = 11.2 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.85 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.83 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.81 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.73 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.59 (d, ³J_{1,2} = 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.56 (d, ²J = 11.2 Hz, 1H, OCH₂-Ph), 4.52 (dd, ³J = 6.0, ²J = 14.8 Hz, 1H, 1H aus NHCH₂Ph), 4.44 (dd, ³J = 6.0, ²J = 14.8 Hz, 1H, 1H aus

NHCH₂Ph), 3.98 (s, 2H, OCH₂NH), 3.69 (dd, ³J_{5,6} = 2.2, ²J_{6,6'} = 10.6 Hz, 1H, H-6), 3.66 (dd, ³J_{5,6'} = 3.6, ²J_{6,6'} = 10.6 Hz, 1H, H-6'), 3.64 (t, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-3), 3.52 (dd~t, ³J_{3,4} = 8.8, ³J_{4,5} = 9.9 Hz, 1H, H-4), 3.49 (m_c, 1H, H-5), 3.29 (t, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-2) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS, DEPT135): δ = 169.44 (NHC(O)NH), 138.17 (OCH₂-C_{arom.}), 138.12 (OCH₂-C_{arom.}), 137.59 (OCH₂-C_{arom.}), 128.68 (CH_{arom.}), 128.54 (CH_{arom.}), 128.51 (CH_{arom.}), 128.48 (CH_{arom.}), 128.17 (CH_{arom.}), 128.12 (CH_{arom.}), 128.05 (CH_{arom.}), 127.83 (CH_{arom.}), 127.78 (CH_{arom.}), 127.72 (CH_{arom.}), 127.46 (CH_{arom.}), 90.20 (C-1), 84.79 (C-3), 81.58 (C-2), 76.29 (C-5, C-4), 75.78 (OCH₂-Ph), 75.23 (OCH₂-Ph), 75.14 (OCH₂-Ph), 70.17 (OCH₂NH), 70.15 (C-6), 42.77 (NHCH₂Ph) ppm;

Photoaktivierbare molekulare Kohlenhydrat-Pinzette 133

Eine Lösung von **132** (10 mg, 15 μmol) in abs. Tetrahydrofuran (1 mL) wurde unter Eiskühlung mit Triphenylphosphin (4 mg, 16 μmol, 1.04 eq.) in abs. Tetrahydrofuran (0.5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend bei 0 °C ges. Natrium-



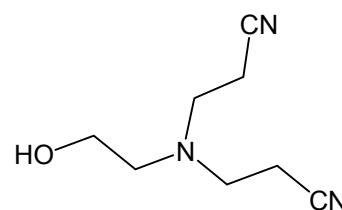
hydrogencarbonat-Lösung (2 mL), dest. Wasser (1 mL) und Triphosgen (5 mg, 17 μmol, 1.1 eq.) zugegeben und 30 min kräftig bei 0 °C gerührt. In der Zwischenzeit wurde das Azid **23** (7 mg, 23 μmol, 1.5 eq.) ebenfalls unter Eiskühlung mit Triphenylphosphin (6 mg, 24 μmol, 1.54 eq.) in abs. Tetrahydrofuran (0.5 mL) versetzt und 30 min bei 0 °C und anschließend 30 min bei RT gerührt. Abschließend wurde diese Lösung unter Zugabe von dest. Wasser (2 mL) dem obigen Reaktionsgemisch zugesetzt und weitere 16 h bei RT gerührt. Dünnschichtchromatographisch (EE : Cy, 6 : 1) ließ sich nach jedem Einzelschritt ein Reaktionsfortschritt beobachten. Die Mischung wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser (je 5 mL)

aufgenommen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE : Cy, 6 : 1). Es wurde eine komplexe Produktmischung erhalten. Die Titelverbindung konnte nicht erfolgreich isoliert werden.

Ausb.: 18 mg Produktgemisch

***N,N*-Bis-(2-cyanoethyl)-2-aminoethanol (136)^[190]**

Zu einer Lösung aus Ethanolamin (**134**, 2 g, 33 mmol) in abs. Methanol (40 mL) wurde unter Eiskühlung Acrylnitril (**135**, 17.4 mL, 260 mmol, 8 eq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde ü.N. bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch (EE : MeOH, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.



Ausb.: 5.4 g (100 %) (M = 167.2 g/mol, C₈H₁₃N₃O).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.55;

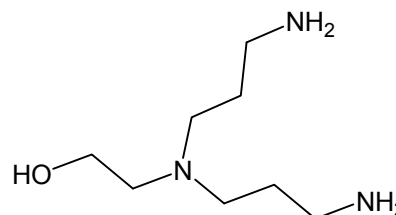
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 3.63 (t, 2H, HOCH₂CH₂N), 2.92 (t, 4H, N(CH₂CH₂CN)₂), 2.73 (t, 2H, HOCH₂CH₂N), 2.58 (t, 4H, N(CH₂CH₂CN)₂) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD, 300 K, DEPT135): δ = 120.93 (2C, CN), 61.64 (HOCH₂CH₂N), 56.98 (HOCH₂CH₂N), 51.64 (N(CH₂CH₂CN)₂), 17.68 (N(CH₂CH₂CN)₂) ppm;

IR (ATR): ν = 3455, 2939, 2851, 2248, 1464, 1420, 1366, 1137, 1058, 1029 cm⁻¹.

***N,N*-Bis-(3-aminopropyl)-2-aminoethanol (137)**^[193,194]

Eine Lösung aus **136** (104 mg, 0.62 mmol) in ammoniakalischem Methanol (10 mL) wurde mit Rhodium auf Aluminiumoxid (5 %, 40 mg) versetzt und unter 60-80 bar H₂-Druck 28 h im Autoklaven gerührt. Es wurde über Celite filtriert und die Lösung i. Vak. Eingeengt und das Produkt lyophilisiert. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

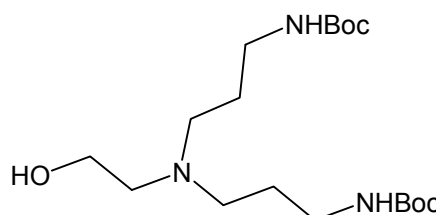


Ausb.: 98 mg (90 %) (M = 175.3 g/mol, C₈H₂₁N₃O).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 3.65 (t, 2H, HOCH₂CH₂N), 2.63 (m_c, 6H, NCH₂), 2.52 (m_c, 4H, N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂), 1.61 (m_c, 4H, N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂) ppm;
¹³C-NMR (75 MHz, D₂O, 300 K, DEPT135): δ = 58.51 (HOCH₂CH₂N), 54.35 (HOCH₂CH₂N), 51.19 (N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂), 38.79 (N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂), 27.13 (N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂) ppm.

***N,N*-Bis-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-aminopropyl]-2-aminoethanol (138)**^[197]

Zu einer Lösung von **136** (3.25 g, 19.4 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (150 mL) wurde unter Schlenk-Bedingungen über einen Zeitraum von 2.5 h eine 25 proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan (112 mL, 129 mmol, 6.7 eq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung vorsichtig mit Methanol (30 mL) hydrolysiert. Entstandener Feststoff wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und es konnte 1.91 g Roh-Diamin (**137**) erhalten werden. Dieses wurde direkt in abs. Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von Di-*tert*-Butyldicarbonat (4.16 g, 19.0 mmol, 1.75 eq.) in abs. Methanol (5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt und der Reaktionsfortschritt per DC (EE : MeOH, 6 : 1) verfolgt. Nach 5 h wurde das Lösungsmittel i. Vak.



entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (EE : MeOH, 5 : 2) gereinigt. Es wurde ein gelbliches Öl erhalten.

Ausb.: 4.45 g (61 %) (M = 375.5 g/mol, C₁₈H₃₇N₃O₅).

DC (EE : MeOH, 5 : 2): R_f = 0.14;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 3.61 (t, ³J = 6.2 Hz, 2H, HOCH₂CH₂N), 3.08 (t, ³J = 6.8 Hz, 4H, CH₂NHBoc), 2.60 (t, ³J = 6.2 Hz, 2H, HOCH₂CH₂N), 2.53 (t, ³J = 7.1 Hz, 4H, NCH₂CH₂CH₂NHBoc), 1.64 (quint, ³J = 7.1, ³J = 6.8, ²J = 14.0 Hz, 4H, NCH₂CH₂CH₂NHBoc), 1.43 (s, 18H, C(CH₃)₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD, 300 K, DEPT135): δ = 158.53 (C(O)), 79.88 (C(CH₃)₃), 60.58 (HOCH₂CH₂N), 57.03 (HOCH₂CH₂N), 53.07 (N(CH₂CH₂CH₂NHBoc)₂), 39.64 (N(CH₂CH₂CH₂NHBoc)₂), 28.80 (C(CH₃)₃), 27.99 (N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂) ppm;

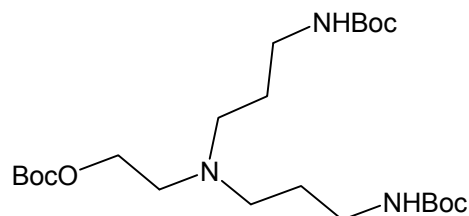
MALDI-ToF-MS (CCA): m/z 376.4 [M + H]⁺ (M = 376.5 berechnet für C₁₈H₃₇N₃O₅ + H), m/z 398.4 [M + Na]⁺ (M = 398.5 berechnet für C₁₈H₃₇N₃O₅ + Na);

IR (ATR): ν = 3341, 2974, 2934, 2877, 2819, 1685, 1519, 1365, 1249, 1165, 1044, 868, 780 cm⁻¹.

Erhaltenes Nebenprodukt:

***N,N*-Bis-*[N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-aminopropyl]-*O*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aminoethanol (139)**

Es wurde ein gelbliches Öl erhalten.



Ausb.: 155 mg (3 %) (M = 475.6 g/mol, C₂₃H₄₅N₃O₇).

DC (EE : Cy, 4 : 1): R_f = 0.4;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 6.74 (br d, ³J = 12.8 Hz, 2H, NH), 3.44 (br s, 2H, OCH₂CH₂N), 3.16 (t, ³J = 6.6 Hz, 6H, OCH₂CH₂N, NCH₂CH₂CH₂NHBoc), 2.88

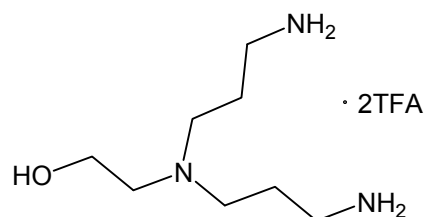
(q, $^3J = 12.8$, $^3J = 6.6$ Hz, 4H, NCH₂CH₂CH₂NHBoc), 1.56 (br, 4H, NCH₂CH₂CH₂NHBoc), 1.64 (q, $^3J = 7.1$, $^3J = 6.8$, $^2J = 14.0$ Hz, 4H, NCH₂CH₂CH₂NHBoc), 1.38, 1.37 (je s, 27 H, C(CH₃)₃) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD, 300 K, DEPT135): $\delta = 155.50$, 154.66 (C(O)), 78.28, 77.39 (C(CH₃)₃), 59.34 (OCH₂CH₂N), 49.16 (OCH₂CH₂N), 45.49 (NCH₂CH₂CH₂NHBoc), 45.05 (NCH₂CH₂CH₂NHBoc), 37.58 (N(CH₂CH₂CH₂NHBoc)₂), 28.76 (N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂), 28.23 (C(CH₃)₃), 28.04 (C(CH₃)₃) ppm;

ESI-MS: $m/z = 476.346$ [M + Na]⁺ (M = 476.333 berechnet für C₂₃H₄₅N₃O₇ + Na).

***N,N*-Bis-(3-aminopropyl)-2-aminoethanol Dihydrotrifluoracetat (140)**

Eine Lösung aus **138** (104 mg, 0.62 mmol) in abs. Dichlormethan (10 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (3 mL) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand lyophilisiert. Es wurde ein gelbes Öl erhalten.



Ausb.: 394 mg (quant.) (M = 403.32 g/mol, C₁₂H₂₃F₆N₃O₅).

¹H-NMR (500 MHz, D₂O, 300 K): $\delta = 3.84$ (t, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, HOCH₂CH₂N), 3.31 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, HOCH₂CH₂N), 3.27 (m_c, 4H, N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂), 3.00 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 4H, N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂) ppm;

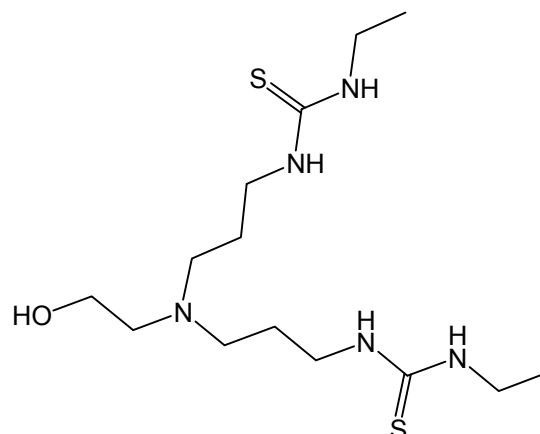
¹³C-NMR (500 MHz, D₂O, 300 K, DEPT135): $\delta = 162.68$ (q, $^2J_{C,F} = 36.0$ Hz, C(O)CF₃), 116.21 (q, $^1J_{C,F} = 291.2$ Hz, CF₃), 55.19 (HOCH₂CH₂N), 54.61 (HOCH₂CH₂N), 50.39 (N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂), 36.43 (N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂), 21.47 (N(CH₂CH₂CH₂NH₂)₂) ppm;

¹⁹F-NMR (470 MHz, D₂O, 300 K, CFC₃): $\delta = -75.63$ (s, 6F) ppm;

IR (ATR): $\nu = 3029$, 2924, 1777, 1667, 1432, 1133, 839, 798, 723, 704, 598, 517 cm⁻¹.

***N,N*-Bis-[3-(ethylthioharnstoff)propyl]-2-aminoethanol (141)**

N,N-Bis-(3-Aminopropyl)-2-aminoethanol (**137**, 49 mg, 0.28 mmol) wurde in abs. Methanol (6 mL) gelöst und mit einer Lösung von Ethylisothiocyanat (51 μ L, 0.59 mmol, 2.1 eq.) in abs. DCM (6 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde der Rückstand säulenchromatographisch (EE : MeOH, 6 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.



Ausb.: 74 mg (74 %) (M = 349.56 g/mol, C₁₄H₃₁N₅OS₂).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.1;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS): δ = 7.48 (br, 2 NH), 6.22 (br, 2 NH), 3.74 (t, 2H, HOCH₂CH₂N), 2.60 (m_c, 8H, N(CH₂CH₂CH₂NHCSNHCH₂CH₃)₂), 2.59 (m_c, 6H, N(CH₂)₃), 1.83 (m_c, 4H, N(CH₂CH₂CH₂NHCS)₂), 1.21 (t, ³J = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₂CH₂NHCSNHCH₂CH₃)₂) ppm;

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS, DEPT135): δ = 181.25 (2 NHCSNH), 59.03 (HOCH₂CH₂N), 56.16 (HOCH₂CH₂N), 52.79 (N(CH₂CH₂CH₂NHCS)₂), 43.09 (N(CH₂CH₂CH₂NHCS)₂), 39.58 (N(CH₂CH₂CH₂NHCSNHCH₂CH₃)₂), 25.38 (N(CH₂CH₂CH₂NHCS)₂), 14.53 (N(CH₂CH₂CH₂NHCSNHCH₂CH₃)₂) ppm;

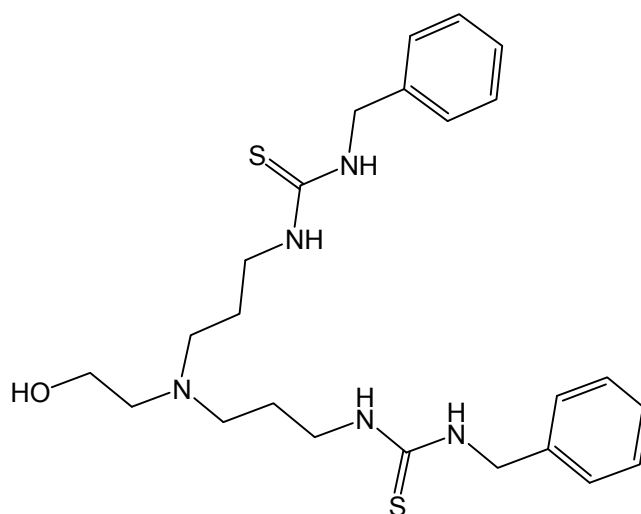
ESI-MS: m/z = 350.2212 [M + Na]⁺ (M = 350.2043 berechnet für C₁₄H₃₁N₅OS₂ + Na);

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 350.3 [M + H]⁺ (M = 350.2 berechnet für C₁₄H₃₁N₅OS₂ + H), m/z 372.3 [M + Na]⁺ (M = 372.5 berechnet für C₁₄H₃₁N₅OS₂ + Na);

IR (ATR): ν = 3440, 2990, 1670, 1557, 1476, 1454, 1423, 1398, 1198, 1175, 831, 799, 720 cm⁻¹.

***N,N*-Bis-[3-(benzylthioharnstoff)propyl]-2-aminoethanol (142)**

140 (106 mg, 263 μmol) wurde in abs. Methanol (6 mL) und Triethylamin (91 μL , 0.66 mmol, 2.5 eq.) gelöst und mit einer Lösung von Benzylisothiocyanat (87 μL , 0.66 mmol, 2.5 eq.) in abs. DCM (6 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde der Rückstand mit Dichlormethan und



Wasser (1 : 1) aufgenommen, die Phasen separiert, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration vom Trockenmittel das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM : MeOH, 9 : 1) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 42 mg (34 %) ($M = 473.69 \text{ g/mol}$, $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{OS}_2$).

DC (DCM : MeOH, 9 : 1): $R_f = 0.1$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , 300 K): $\delta = 7.31$ (ps d, 8H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.24 (ps sext, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.69 (br s, 4H, NHCH_2Ph), 3.69 (t, $^3J = 4.9 \text{ Hz}$, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.56 (br, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$), 2.80 (br, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.76 (br, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$), 1.83 (br, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$) ppm;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, THF- d_8 , 300 K): $\delta = 7.47$ (br, NH, Kopplung zur benachbarten Methylen-Gruppe wird spektral nicht aufgelöst), 7.35 (br, NH), 7.30 (d, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 4H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.24 (t, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, 4H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.16 (t, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.71 (br d, $^3J = 5.6 \text{ Hz}$, 4H, NHCH_2Ph), 3.68 (t, $^3J = 5.2 \text{ Hz}$, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.25 (br, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$), 2.79 (br, 6H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$), 1.83 (quint, $^3J = 13.3$, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$) ppm;

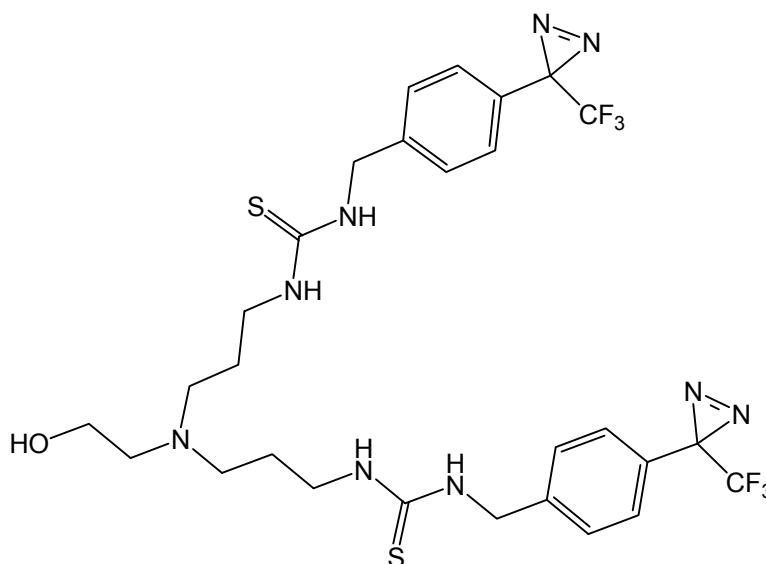
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD , 300 K, DEPT135): $\delta = 139.90$ ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{arom.}}$), 129.54 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.50 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.27 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 59.90 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 56.45

(HOCH₂CH₂N), 52.77 (N(CH₂CH₂CH₂NH)₂), 48.88 (NHCH₂Ph), 43.25 (N(CH₂CH₂CH₂NH)₂), 26.45 (N(CH₂CH₂CH₂NHCS)₂) ppm;

MALDI-ToF-MS (DHB): m/z 474.3 [M + H]⁺ (M = 474.2 berechnet für C₂₄H₃₅N₅OS₂ + H), m/z 496.3 [M + Na]⁺ (M = 496.2 berechnet für C₂₄H₃₅N₅OS₂ + Na), m/z 512.2 [M + K]⁺ (M = 512.2 berechnet für C₂₄H₃₅N₅OS₂ + K);
IR (ATR): ν = 3455, 2962, 2909, 1416, 1258, 1077, 1009, 787, 700, 687, 661 cm⁻¹.

***N,N*-Bis-{3-[4-(1-azi-2,2,2-trifluorethyl)-benzylthioharnstoff]-propyl}-2-aminoethanol (143)**

Zu einer Lösung von **140** (12 mg, 64 μ mol) und Triethylamin (0.2 mL) in abs. Methanol (2 mL) wurde eine Lösung von **24** (33 mg, 0.13 mmol, 2 eq.) in abs. Dichlormethan (2 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei RT gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak.



wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy : EE, 6 : 1; dann EE : MeOH, 6 : 1) gereinigt. Es wurde ein leicht gelber Feststoff erhalten. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum konnte die allmähliche Zersetzung des Diazirins detektiert werden.

Ausb.: 17 mg (19 %) (M = 689.74 g/mol, C₂₈H₃₃F₆N₉OS₂).

DC (EE : MeOH, 6 : 1): R_f = 0.3;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 7.32 (d, ³J = 8.3 Hz, 4H, CH_{arom.}), 7.09 (d, ³J = 8.3 Hz, 4H, CH_{arom.}), 4.65 (br s, 4H, NHCH₂Ph), 3.72 (t, ³J = 5.3 Hz, 2H, HOCH₂CH₂N), 3.53 (br, 4H, N(CH₂CH₂CH₂NH)₂), 3.05 (br, 6H, HOCH₂CH₂N, N(CH₂CH₂CH₂NH)₂), 1.89 (m_c, N(CH₂CH₂CH₂NH)₂) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD , 300 K, DEPT135): $\delta = 163.30$ (C=S), 129.16 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.60 (2 $\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.63 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 57.21 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 55.87 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 52.25 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$), 48.06 (NHCH_2Ph), 43.36 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$), 25.36 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCS})_2$) ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3 , 300 K, CFCl_3): $\delta = -67.07$ (s, 3F), -76.98 (s, 3F) ppm;

UV (CHCl_3) $\lambda_{\text{max.}}$: 353.84 nm.

6 Literaturverzeichnis

- [1] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 1-5.
- [2] H.-J. Gabius, H.-C. Siebert, S. André, J. Jiménez-Barbero, H. Rüdiger, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 740-764.
- [3] D. B. Werz, R. Ranzinger, S. Herget, A. Adibekian, C.-W. von der Lieth, P. H. Seeberger, *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 685-691.
- [4] R. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.
- [5] R. Dwek, *Biochem. Soc. Trans.* **1995**, *23*, 1-25.
- [6] verändert nach:
<http://med.tn.tudelft.nl/~hadley/nanoscience/week4/membrane.jpg>.
- [7] M. Neutra, A. Frey, J.-P. Kraehenbuhl, *Cell* **1996**, *86*, 345-348.
- [8] U. Diederichsen, T. K. Lindhorst, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *Bioorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [9] C. Junqueira, J. Carneiro, *Histologie, Vol. 3*, Springer, Berlin, **1991**, S. 51-52.
- [10] A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97-130.
- [11] C. R. Bertozzi, L. L. Kiessling, *Science* **2001**, *291*, 2357-2364.
- [12] R. T. Lee, Y. C. Lee, *Glycoconjugate J.* **2000**, *17*, 543-551.
- [13] T. K. Lindhorst, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 201-235.
- [14] Y. M. Chabre, R. Roy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2010**, *63*, 165-393.
- [15] L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2408-2429; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2348-2368.
- [16] W. I. Weis, *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 441-473.
- [17] L. Evers, K. G. Rice, *Glycoscience* **2001**, *2*, 1779-1816.
- [18] R. A. Dwek, T. D. Butters, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 283-284.
- [19] H. Lis, N. Sharon, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 637-674.
- [20] H. Lis, N. Sharon, *Lectins*, Kluwer, Dordrecht, **2003**.
- [21] M. Ambrosi, N. R. Cameron, B. G. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1593-1608.
- [22] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 213-258.
- [23] A. Varki, T. Angata, *Glycobiology* **2006**, *16*, 1R-27R.
- [24] S. Lam, T. Ng, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *89*, 45-55.

- [25] J. J. Lundquist, E. J. Toone, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 555-578.
- [26] R. S. Kane, *Langmuir* **2010**, *26*, 8636-8640.
- [27] M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2908-2953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754-2794.
- [28] I. Bucior, S. Scheuring, A. Engel, M. M. Burger, *J. Cell Biol.* **2004**, *165*, 529-537.
- [29] J. Rojo, J. C. Morales, S. Penadés, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 45-92.
- [30] L. G. Simpson, A. H. Gordon, D. M. Lindsay, N. Promsawan, M. P. Crump, K. Mullholland, B. R. Hayter, T. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 10638-10639.
- [31] D. Spillmann, M. M. Burger, *J. Cell. Biochem.* **1996**, *61*, 562-568.
- [32] M. Marradi, M. Martin-Lomas, S. Penades, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2010**, *64*, 211-290.
- [33] E. E. Simanek, G. J. McGarvey, J. A. Jablonowski, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833-862.
- [34] P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2446-2471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300-2324.
- [35] L. L. Kiessling, R. A. Splain, *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 619-653.
- [36] P. R. Ashton, E. F. Hounsell, N. Jayaraman, T. M. Nilsen, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Young, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3429-3437.
- [37] M. Boysen, K. Elsner, O. Sperling, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4376-4386.
- [38] N. Röckendorf, T. K. Lindhorst, *Top. Curr. Chem.* **2001**, *217*, 201-238.
- [39] K. Elsner, *Dissertation*, CAU Kiel, **2007**.
- [40] U. Boas, P. M. H. Heegaard, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 43-63.
- [41] Y. Cheng, L. Zhao, Y. Li, T. Xu, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *in press*.
- [42] B. G. Davis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3215-3237.
- [43] H. A. Shaikh, *Dissertation*, CAU Kiel, **2008**.
- [44] B. T. Houseman, M. Mrksich, *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 443-454.
- [45] M. Kleinert, *Dissertation*, CAU Kiel, **2005**.
- [46] A. Vargas-Berenguel, F. Ortega-Caballero, J. M. Casas-Solvas, *Mini Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 1-14.
- [47] M. Kleinert, T. Winkler, A. Terfort, T. K. Lindhorst, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2118-2132.

- [48] K. Schwekendiek, *Dissertation*, CAU Kiel, **2010**.
- [49] S. Kötter, U. Krallmann-Wenzel, S. Ehlers, T. K. Lindhorst, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2193-2200.
- [50] M. Hartmann, A. K. Horst, P. Klemm, T. K. Lindhorst, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 330-332.
- [51] M. Daghighi, L. Hennig, M. Findeisen, S. Giesa, F. Schumer, H. Hennig, A. G. Beck-Sickinger, P. Welzel, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2404-2408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2293-2297.
- [52] A. Singh, E. R. Thornton, F. H. Westheimer, *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 3006-3008.
- [53] E. Vodovozova, *Biochemistry (Moscow)* **2007**, 72, 1-20.
- [54] O. Jahn, K. Eckart, H. Tezval, J. Spiess, *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, 378, 1031-1036.
- [55] D. Robinette, N. Neamati, K. B. Tomer, C. H. Borchers, *Expert Rev. Proteomics* **2006**, 3, 399-408.
- [56] E. P. Diamandis, T. K. Christopoulos, *Clin. Chem.* **1991**, 37, 625-636.
- [57] M. Wilchek, E. A. Bayer, O. Livnah, *Immunol. Lett.* **2006**, 103, 27-32.
- [58] T. K. Lindhorst, M. Märten, A. Fuchs, S. Knight, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 810-822.
- [59] S. Kuboe, M. Yoda, A. Ogata, Y. Kitade, Y. Tomari, Y. Ueno, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7367-7369.
- [60] H. Ismaili, S. Lee, M. S. Workentin, *Langmuir* **2010**, 26, 14958-14964.
- [61] P. J. A. Weber, A. G. Beck-Sickinger, *J. Peptide Res.* **1997**, 49, 375-383.
- [62] G. W. J. Fleet, R. R. Porter, J. R. Knowles, *Nature* **1969**, 224, 511-512.
- [63] M. R. Cline, S. M. Mandel, M. S. Platz, *Biochemistry* **2007**, 46, 1981-1987.
- [64] J. Brunner, *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, 62, 483-514.
- [65] L.-H. Liu, M. Yan, *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1434-1443.
- [66] F. Keana, S. X. Cai, *J. Org. Chem.* **1989**, 55, 3640-3647.
- [67] R. E. Galardy, L. C. Craig, J. D. Jamieson, M. P. Printz, *J. Biol. Chem.* **1974**, 249, 3510-3518.
- [68] G. Dormán, G. Prestwich, *Biochemistry* **1994**, 33, 5661-5673.
- [69] G. D. Prestwich, G. Dorman, *Biochemistry* **1994**, 33, 5661-5673.
- [70] R. A. Moss, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 267-272.
- [71] Y. Zhang, J. Kubicki, M. S. Platz, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3182-3184.

- [72] A. Blencowe, W. Hayes, *Soft Matter* **2005**, *1*, 178-205.
- [73] Y. Hatanaka, M. Hashimoto, H. Kurihara, H. Nakayama, Y. Kanaoko, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 383-287.
- [74] M. Wiegand, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *21*, 4841-4851.
- [75] F. Kotzyba-Hilbert, I. Kapfer, M. Goeldner, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1391-1408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1296-1312.
- [76] M. Hashimoto, Y. Hatanaka, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2513-2523.
- [77] M. Hashimoto, Y. Hatanaka, J. Yang, J. Dhesi, G. D. Holman, *Carbohydr. Res.* **2001**, *331*, 119-127.
- [78] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, J. Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2000**.
- [79] A. Schierholt, M. Hartmann, K. Schwekendiek, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3120-3128.
- [80] T. K. Lindhorst, K. Bruegge, A. Fuchs, O. Sperling, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 801-809.
- [81] M. Ikeda, T. Nobori, M. Schmutz, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 662-668.
- [82] J. Taubitz, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5922-5927.
- [83] M. Mazik, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1015-1017.
- [84] A. P. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3629-3638.
- [85] Y. Bolshan, M. J. Tomaszewski, V. Santhakumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4925-4927.
- [86] G. L. Succaw, T. J. R. Weakley, F. Han, K. M. Doxsee, *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 2288-2298.
- [87] S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427.
- [88] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299-4306.
- [89] F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903-5904.
- [90] A. Dahan, T. Ashkenazi, V. Kuznetsov, S. Makievski, E. Drug, L. Fadeev, M. Bramson, S. Schokoroy, E. Rozenshine-Kemelmakher, M. Gozin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2289-2296.
- [91] D. A. Jose, D. K. Kumar, B. Ganguly, A. Das, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5343-5346.

- [92] J. M. Benito, M. Gómez-García, J. L. Jiménez Blanco, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1366-1372.
- [93] J. L. Jiménez Blanco, J. M. Benito, C. O. Mellet, J. M. García Fernández, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1217-1220.
- [94] J. L. Jiménez Blanco, P. Bootello, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. G. Fernández, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5136-5143.
- [95] J. L. Jiménez Blanco, F. Ortega-Caballero, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1-18.
- [96] U. Boas, A. J. Karlsson, B. F. M. de Waal, E. W. Meijer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2136-2145.
- [97] D. de Groot, B. F. M. de Waal, J. N. H. Reek, A. P. H. J. Schenning, P. C. J. Kamer, E. W. Meijer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8453-8458.
- [98] B. Alonso, C. M. Casado, I. Cuadrado, M. Moran, A. E. Kaifer, *Chem. Commun.* **2002**, 1778-1779.
- [99] G. Cooke, V. Sindelar, V. M. Rotello, *Chem. Commun.* **2003**, 752-753.
- [100] R. M. Versteegen, D. J. M. van Beek, R. P. Sijbesma, D. Vlassopoulos, G. Fytas, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13862-13868.
- [101] C. Dethlefs, J. Eckelmann, H. Kobarg, T. Weyrich, S. Brammer, C. Näther, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *11*, 2066-2074..
- [102] F. Wessendorf, B. Grimm, D. M. Guldi, A. Hirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10786-10795.
- [103] C. W. Chen, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4921-4922.
- [104] F.-G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919-932.
- [105] M. Hardouin-Lerouge, P. Hudhomme, M. Sallé, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 30-43.
- [106] A. Petitjean, R. G. Khoury, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6637-6647.
- [107] J. Brunner, H. Senn, F. M. Richards, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 3313-3318.
- [108] M. Nassal, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1510-1523.
- [109] C. W. G. Fishwick, J. M. Sanderson, J. B. C. Findlay, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4611-4614.
- [110] H. A. Schenck, P. W. Lenkowski, I. Choudhury-Mukherjee, S.-H. Ko, J. P. Stables, M. K. Patel, M. L. Brown, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 979-993.

- [111] T. Mayer, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 28, 4711-4720.
- [112] Y. Hatanaka, H. Nakayama, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1993**, 35, 997-1004.
- [113] A. Patel, T. K. Lindhorst, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1657-1668.
- [114] D. P. Smith, J. Anderson, J. Plante, A. E. Ashcroft, S. E. Radford, A. J. Wilson, M. J. Parker, *Chem. Commun.* **2008**, 5728-5730.
- [115] B. Classon, Z. Liu, B. Samuelsson, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6126-6130.
- [116] C. von Ballmoos, Y. Appoldt, J. Brunner, T. Granier, A. Vasella, P. Dimroth, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 3504-3510.
- [117] M. García-Moreno, P. Díaz-Pérez, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. Defaye, J. M. García-Fernández, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 2329-2334.
- [118] Y. Ambroise, F. Pillon, C. Mioskowski, A. Valleix, B. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 3961-3964.
- [119] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203-6205.
- [120] K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Tetrahedron* **1974**, 30, 2151-2157.
- [121] W. Haefliger, E. Klöppner, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1837-1852.
- [122] G. M. Sammis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4442-4443.
- [123] M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, C. D. Smitz, J. P. Tierney, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1577-1586.
- [124] E. Gómez-Sánchez, J. Marco-Contelles, *Tetrahedron* **2005**, 61, 1207-1219.
- [125] Y. Bolshan, M. J. Tomaszewski, V. Santhakumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4925-4927.
- [126] Y. Lu, R. T. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9267-9269.
- [127] D. Sawada, S. Sasayama, H. Takahashi, S. Ikegami, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1064-1068.
- [128] D. Sawada, S. Sasayama, H. Takahashi, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7219-7223.
- [129] V. V. Sureshbabu, G. Chennakrishnareddy, N. Narendra, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1408-1412.
- [130] D. Sawada, S. Sasayama, H. Takahashi, S. Ikegami, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8780-8788.
- [131] J. Akbari, A. Heydari, L. Ma'mani, S. Hassan Hosseini, *C. R. Chim.* **2010**, 13, 544-547.
- [132] M. Hashimoto, Y. Kanaoka, Y. Hatanaka, *Heterocycles* **1997**, 46, 119-122.
- [133] M. Suchanek, A. Radzikowska, C. Thiele, *Nature Meth.* **2005**, 2, 261-268.

- [134] T. Durek, J. Zhang, C. He, Kent, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5497-5500.
- [135] M. Henze, O. Kreye, S. Brauch, C. Nitsche, K. Naumann, L. A. Wessjohann, B. Westermann, *Synthesis* **2010**, 17, 2997-3003.
- [136] M. Walter, M. Wiegand, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 719-728.
- [137] B. Erni, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3888-3896.
- [138] J. Xi, R. Liu, M. J. Rossi, J. Yang, P. J. Loll, W. P. Dailey, R. G. Eckenhoff, *ACS Chem. Biol.* **2006**, 1, 377-384.
- [139] R. G. Eckenhoff, F. J. Knoll, E. P. Greenblatt, W. P. Dailey, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1879-1886.
- [140] H. Amii, T. Kobayashi, Y. Hatamoto, K. Uneyama, *Chem. Commun.* **1999**, 1323-1324.
- [141] T. Hosokawa, A. Matsumura, T. Katagiri, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1468-1474.
- [142] F. U. Seifert, G.-V. Röschenthaier, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 68, 169-174.
- [143] S. P. Kotun, J. D. O. Anderson, D. D. Des Marteau, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1124-1131.
- [144] U. Utebaev, E. G. Abduganiev, E. M. Rokhlin, I. L. Knunyants, *Russ. Chem. Bull.* **1974**, 23, 352-357.
- [145] R. F. R. Church, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2465-2471.
- [146] M. Walter, T. K. Lindhorst, *Synthesis* **2006**, 6, 952-958.
- [147] D. Lafont, P. Boullanger, O. Cadas, G. Descotes, *Synthesis* **1989**, 3, 191-194.
- [148] B. Helferich, L. Moog, A. Juenger, *Chem. Ber.* **1925**, 58, 872-886.
- [149] Z. Györgydeák, L. Szilágyi, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 235-241.
- [150] J. Compton, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 395-399.
- [151] E. Hardegger, R. M. Montavon, O. Jucker, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 1863-1867.
- [152] E. Hardegger, R. M. Montavon, *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 1199-1203.
- [153] V. Maunier, P. Boullanger, D. Lafont, Y. Chevalier, *Carbohydr. Res.* **1997**, 299, 49-57.
- [154] E. D. Soli, A. S. Manoso, M. C. Patterson, P. DeShong, D. A. Favor, R. Hirschmann, A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3171-3177.
- [155] S. Hanessian, D. Ducharme, R. Massé, M. L. Capmau, *Carbohydr. Res.* **1978**, 63, 265-269.
- [156] S. Hanessian, D. Duchame, R. Masse, M. L. Campau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1633-1638.

- [157] B. Schönecker, K. Ponsold, *J. Prakt. Chem.* **1976**, 318, 483-488.
- [158] M. Kühne, Z. Györgydeák, T. K. Lindhorst, *Synthesis* **2006**, 6, 949-951.
- [159] R. L. Whistler, J. N. Bemiller, M. L. Wolfram, *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. 2*, Academic Press, New York, **1963**.
- [160] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 1377-1393.
- [161] T. K. Lindhorst, C. Kieburg, *Synthesis* **1995**, 10, 1228-1230.
- [162] M. Walter, T. K. Lindhorst, *Monatsh. Chem.* **2002**, 133, 473-483.
- [163] G. Zemplen, Z. Csuros, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1929**, 62B, 993-996.
- [164] W. Walter, K.-P. Rueß, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 746, 54-64.
- [165] G.-H. Chu, M. Gu, J. A. Cassel, S. Belanger, T. M. Graczyk, R. N. DeHaven, N. Conway-James, M. Koblish, P. J. Little, D. L. DeHaven-Hudkins, R. E. Dolle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1951-1955.
- [166] M. Nakane, J. A. Reid, W. C. Han, J. Das, T. Vu Chi, M. F. Haslanger, D. Garber, D. N. Harris, A. Hedberg, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2465-2476.
- [167] R. Grewe, G. Rockstroh, *Chem. Ber.* **1953**, 86, 536-546.
- [168] A. T. Carmona, P. Fialová, V. Křen, R. Etrich, L. Martínková, A. J. Moreno-Vargas, C. González, I. Robina, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1876-1885.
- [169] C. Kieburg, K. Sadalapure, T. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 2035-2040.
- [170] J. M. Benito, C. O. Mellet, J. M. García Fernández, *Carb. Res.* **1999**, 323, 218-225.
- [171] E. Hardegger, R. M. Montavon, *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 1199-1203.
- [172] H. W. Coles, M. L. Dodds, F. H. Bergeim, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 1020-1022.
- [173] A. Y. Chernyak, G. V. M. Sharma, L. O. Kononov, P. R. Krishna, A. B. Levinskii, N. K. Kochetkov, A. V. R. Rao, *Carbohydr. Res.* **1992**, 223, 303-309.
- [174] M. Alpe, S. Oscarson, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1715-1722.
- [175] K. Umemura, H. Matsuyama, M. Kobayashi, N. Kamigata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 3026-3028.
- [176] D. Ellis, S. E. Norman, H. M. I. Osborn, *Tetrahedron* **2008**, 64, 2832-2854.
- [177] T. M. Tagmose, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 453-462.
- [178] kann im SciFinder gefunden werden, CAS : 710331-67-2, Link:
https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/substance.jsf?l=t7c60yhXV6t12r-eheTifAUKy2mYRNT3IAFOZF3LSxrbnuGfKoTf_ylvcEq0C6y8.

- [179] L. Liu, C. Ping Li, S. Cochran, V. Ferro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2221-2226.
- [180] Y. Ichikawa, Y. Matsukawa, T. Nishiyama, M. Isobe, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 586-591.
- [181] A. Bertho, D. Aures, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *592*, 54-69.
- [182] J. P. Malkinson, R. A. Falconer, I. Toth, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5249-5252.
- [183] N. Röckendorf, *Dissertation*, CAU Kiel, **2004**.
- [184] Z. Györgydeák, L. Szylagy, H. Paulsen, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 139-163.
- [185] Z. Györgydeák, J. Thiem, H. Derek, *Synthesis and Transformation of Glycosyl Azides, Vol. 60*, Academic Press, **2006**, S. 103-182.
- [186] L. Iddon, R. A. Bragg, J. R. Harding, C. Pidathala, J. Bacsa, A. J. Kirby, A. V. Stachulski, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6396-6402.
- [187] F. Micheel, A. Klemer, G. Baum, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 475-479.
- [188] J. D'Onofrio, M. de Champdorá, L. De Napoli, D. Montesarchio, G. Di Fabio, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1299-1309.
- [189] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158.
- [190] J. Bell, C. Kenworthy, *Synthesis* **1971**, *12*, 650-652.
- [191] C. Wörner, R. Mülhaupt, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1367-1370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2293-2297.
- [192] T. T. Denton, A. S. Joyce, D. E. Kiely, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4997-5000.
- [193] N. F. Curtis, O. P. Gladkikh, S. L. Heath, K. R. Morgan, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *348*, 242-244.
- [194] F. E. Hahn, C. Jocher, T. Lügger, T. Pape, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 2341-2347.
- [195] T. Heidelberg, J. Thiem, *Carb. Res.* **1997**, *301*, 145-153.
- [196] R. Moors, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2133-2135.
- [197] G. Campiani, C. Fattorusso, S. Butini, A. Gaeta, M. Agnusdei, S. Gemma, M. Persico, B. Catalanotti, L. Savini, V. Nacci, E. Novellino, H. W. Holloway, N. H. Greig, T. Belinskaya, J. M. Fedorko, A. Saxena, *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 1919-1929.
- [198] M. Walter, *Dissertation*, CAU Kiel, **2003**.
- [199] P. Karrer, C. Nägeli, A. P. Smirnoff, *Helv. Chim. Acta* **1922**, *5*, 141-146.
- [200] R. U. Lemieux, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 223.

-
- [201] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 128.
- [202] H. Susaki, K. Suzuki, M. Ikeda, H. Yamada, H. K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2090-2096.
- [203] P. Allevi, M. Anastasia, P. Ciuffreda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7313-7316.

Lebenslauf**Dipl. Chem. Bianca Kunz****Persönliche Daten**

Geburtsdatum: 22.12.1981

Geburtsort: Kiel

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Berufsausbildung

01/2007 - 03/2011 Promotion an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Th. K. Lindhorst.
Titel der Dissertation: *„Kohlenhydrat-Pinzetten: Synthese photoaktivierbarer Pseudoamidglycoside für die H-Brücken-unterstützte Photomarkierung“*

Schwerpunkt: Organische Synthese

10/2001 - 12/2006 Hochschulstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit dem Hauptfach Chemie.

- Fachrichtung organische Chemie
- organisch chemische Synthese

Abschluss: Diplom-Chemikerin,
Abschlussnote: sehr gut (1,5)
Titel der Diplomarbeit:
„Wasserstoffbrückenbindungs-unterstützte Photoaffinitätsmarkierung von Kohlenhydraten -Synthese und Testung-“

Schulausbildung

08/1992 - 06/2001 Besuch der Integrierten Gesamtschule Kiel-Hassee
Abschluss: Allg. Hochschulreife,
Abschlussnote: 1,9