

# Synthese sphärischer Glycocluster mit kubischer Symmetrie



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte

**Dissertation**

vorgelegt von

**Dipl.-Ing. Dirk Bodo Heyl**  
aus Teheran/Iran

Referent: Prof. Dr. Wolf-Dieter Fessner  
Korreferent: Prof. Dr. Harald Kolmar  
Tag der Einreichung: 17. Februar 2017  
Tag der mündlichen Prüfung: 29. Mai 2017

Darmstadt 2017

D 17

---

---

Die experimentellen Arbeiten für die vorliegende Dissertation wurden unter der Leitung von Prof. Dr. W.-D. Fessner am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der TU-Darmstadt im Zeitraum von August 2008 bis April 2014 durchgeführt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht.

Zeitschriftenartikel:

S. Fabritz, D. Heyl, V. Bagutski, M. Empting, E. Rikowski, H. Frauendorf, I. Balog, W.-D. Fessner, J. J. Schneider, O. Avrutina, H. Kolmar, "Towards click bioconjugations on cube-octameric silsesquioxane scaffolds", *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 2212-8.

D. Heyl, E. Rikowski, R. C. Hoffmann, J. J. Schneider, W.-D. Fessner, "A "Clickable" Hybrid Nanocluster of Cubic Symmetry", *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 5544-8 (In diesem Zusammenhang wurde auch das Titelbild dieser Ausgabe von *Chem. Eur. J.* gestaltet).

D. Heyl, W.-D. Fessner, "Facile Synthesis of acetylenedicarboxamides", *Synthesis* 2014, 46, 1463-8.

Konferenzbeiträge:

Poster und Kurzpräsentation: "A Clickable Hybrid Nanocluster of Cubic Symmetry", Doktorandenworkshop FB Chemie TU Darmstadt 2011, Darmstadt/Deutschland.

Poster: "Diamides of acetylenedicarboxylic acid - A powerful tool for decorating nano-cubes and other scaffolds by cycloaddition", *Orchem* 2012, Weimar/Deutschland.

Poster und Flashpräsentation: "Acetylenedicarboxamides - Powerful Tools for Decorating Scaffolds by Thermal Cycloaddition", *RSC Carbohydrate COST* 2012, Birmingham/Großbritannien (Poster prämiert mit dem *Organic-&Bio-molecular Chemistry Prize*).

Poster: "Glyco-conjugated acetylenedicarboxamides: promising tools for glyco-decoration of nanocubes and other scaffolds" *COST MultiGlycoNano Workshop and 10th Carbohydrate Bioengineering Meeting* 2013, Prag/Tschechien.

Veröffentlichung die nicht Bestandteil dieser Arbeit ist:

W.-D. Fessner, D. Heyl, M. Rale, "Multi-enzymatic cascade synthesis of d-fructose 6-phosphate and deoxy analogs as substrates for high-throughput aldolase screening", *Catal. Sci. Tech.* **2012**, 2, 1596-601.

---

---

## Danksagungen

Herrn Prof. Dr. Wolf-Dieter Fessner danke ich herzlich für die gute Betreuung in den letzten Jahren, die Überlassung der interessanten Aufgabenstellung und das dabei in mich gesetzte Vertrauen sowie die Freiheiten, die ich während meiner Arbeit genießen durfte.

Allen ehemaligen und aktuellen Arbeitskreismitgliedern die ich kennen und schätzen lernen durfte, danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Erweiterung meines Erfahrungshorizontes sowie der Bereicherung meines Erfahrungsschatzes weit über die Grenzen der Chemie hinaus. Besonders möchte ich Titu, Saravanan und Serbet (der guten Seele des AK) danken.

Bei Dr. Sebastian Fabritz, Dr. Olga Avrutina und Dr. Eckhard Rikowski möchte ich mich für die produktive, angenehme und inspirierende Zusammenarbeit bedanken.

Der NMR-Abteilung möchte ich für die stets zügige, zuverlässige und hochwertige Messung meiner zahlreichen NMR-Proben danken. Insbesondere danke ich Herrn Runzheimer für die  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Langzeitmessungen. Mein besonderer und ganz herzlicher Dank gilt Prof. Dr. Reinhard Meusinger für seine geduldige und ausgiebige Hilfe bei der Auswertung der EXSY-Messungen.

Bei der MS-Abteilung möchte ich mich für die Messung der Massenspektren bedanken. Besonders möchte ich Frau Rudolph für ihre unermüdlichen Bemühungen danken, die oftmals etwas exotischen und widerspenstigen Verbindungen zu analysieren.

Meiner Laborkollegin Deniz danke ich von ganzem Herzen für die tolle Zeit in Labor 305.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich aus tiefstem Herzen für all die Unterstützung, die schönen Stunden und Freuden in den letzten Jahren!

"Es schaut der Geist nicht vorwärts, nicht zurück. Die Gegenwart allein ist unser Glück."

Johann Wolfgang von Goethe, Faust II

---

---

---

## Inhaltsverzeichnis

---

1.....Einleitung	1
1.1. Glycobiologie	1
1.1.1. Glycoproteine	3
1.1.2. Glycan-Lectin-Wechselwirkungen	4
1.1.3. Multivalente Wechselwirkungen	4
1.1.4. Multivalente-Liganden-Systeme (Glycocluster)	6
1.2. Octasilsesquioxane (COSS)	9
1.2.1. Synthese und Modifizierung von COSS	10
1.2.2. COSS-Glycocluster	11
1.2.3. COSS-Peripherie-Faktor	14
1.2.4. Click-Chemie	15
1.2.5. COSS-Kern-Faktor	18
1.3. Literaturverzeichnis zu Kapitel 1	31
2.....Zielsetzung	38
3.....Acetylendicarboxamide (ADCA)	40
3.1. Synthese von Acetylendicarboxamiden	40
3.1.1. Dimethylacetylendicarboxylat als Synthesebaustein	40
3.1.2. Anwendungspotenzial von Acetylendicarboxamiden	41
3.1.3. Synthesemethoden für Acetylendicarboxamide	43
3.1.4. Überlegungen zur Acetylendicarboxamid-Synthese	44
3.1.5. Acetylendicarboxamid-Synthese mit DMTMM	46
3.1.6. Charakterisierung von Acetylendicarboxamiden	49
3.1.7. Zusammenfassung Synthese von Acetylendicarboxamiden	53
3.2. Cycloadditionen mit Acetylendicarboxamiden	54
3.2.1. Einführung Cycloadditionen	54
3.2.2. Diels-Alder-Reaktionen mit Acetylendicarboxamiden	58
3.2.3. Dipolare Cycloadditionen mit Acetylendicarboxamiden	61
3.3. Thiol-Michael-Additionen an Acetylendicarboxamiden	67
3.3.1. Einführung Thiol-Michael-Additionen	67
3.3.2. Thiol-Michael-Addition an ADCA in organischen Lösungsmitteln	73
3.3.3. Thiol-Michael-Addition an ADCA in wässrigen Lösungsmitteln	77
3.3.4. Versuche zur Proteinkonjugation	79
3.4. Acetylendicarboxamide als AB <sub>2</sub> -Einheiten	87
3.4.1. Acetylendicarboxamide als repetitive Einheit	87
3.4.2. ADCA als orthogonale AB <sub>2</sub> -Verzweigungseinheit	94
3.4.3. ADCA als CuAAC/TAAC AB <sub>2</sub> -Verzweigungseinheit	100
3.4.4. ADCA als TAAC/Thiol-En-Reaktion AB <sub>2</sub> -Verzweigungseinheit	112
3.4.5. CuAAC und Thiol-En-Reaktion an Vinylthioethern	119
3.5. Literaturverzeichnis zu Kapitel 3	120

---

---

4.....Octasilsesquioxane	129
4.1. NMR-Spektroskopie von Octasilsesquioxanen	129
4.2. S <sub>N</sub> 2-Reaktionen an T <sub>8</sub> (PrX) <sub>8</sub> -Verbindungen	131
4.2.1. Synthese von T <sub>8</sub> (PrBr) <sub>8</sub> und T <sub>8</sub> (PrI) <sub>8</sub> aus T <sub>8</sub> (PrCl) <sub>8</sub>	131
4.2.2. Synthese von T <sub>8</sub> (PrN <sub>3</sub> ) <sub>8</sub>	134
4.3. CuAAC an T <sub>8</sub> (PrN <sub>3</sub> ) <sub>8</sub>	138
4.3.1. Glycocluster-Synthese durch CuAAC	138
4.3.2. CuAAC mit Acetyl-Glycosiden	140
4.3.3. CuAAC mit Trityl-Glycosiden	144
4.3.4. CuAAC mit TBDMS-Galactosid	147
4.3.5. Zusammenfassung 8-fach Glyco-COSS-Synthese durch CuAAC	148
4.4. Thermische Azid-Alkin-Cycloadditionen an T <sub>8</sub> (PrN <sub>3</sub> ) <sub>8</sub>	150
4.4.1. Symmetrische Alkine in der thermischen Azid-Alkin-Cycloaddition	150
4.4.2. Thermische Azid-Alkin-Cycloaddition mit Acetylendicarboxamiden	152
4.4.3. Thermische Azid-Alkin-Cycloaddition mit Butindiol-Estern	153
4.4.4. Überlegungen zur Synthese von 16-fach Glyco-COSS	154
4.4.5. Synthese von 16-fach Glyco-COSS durch TAAC/CuAAC	162
4.4.6. Thiol-En-Reaktionen mit COSS	166
4.4.7. Bewertung der Methoden zur COSS-Glycocluster-Synthese	169
4.4.8. Hetero-bifunktionales COSS durch TAAC	170
4.5. Literaturverzeichnis zu Kapitel 4	173
5.....Zusammenfassung	175
6.....Experimenteller Teil	179
6.1. Geräte und Materialien	179
6.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	179
6.3. Präparative Synthesen	182
6.4. Literaturverzeichnis zu Kapitel 6	220

---

---

## Abkürzungsverzeichnis

---

ADCA	<u>A</u> cetylc <u>a</u> rboxamid
ADCE	<u>A</u> cetylc <u>a</u> rbonsäuredi <u>e</u> ster
AGP-R	<u>A</u> sialoglycoprotein- <u>R</u> ezeptor
Asn	<u>A</u> sparagin
BAIB	<u>B</u> isacetoxyiodbenzol
CRD	<u>C</u> arbohydrate- <u>R</u> ecognition- <u>D</u> omain
COSS	<u>C</u> ube- <u>O</u> ctameric <u>S</u> ilsesquioxane
CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
DBU	<u>D</u> iazabicyclo <u>u</u> ndecen
DCC	<u>D</u> icyclohexylcarbodiimid
DEPT	<u>D</u> istorsionless <u>E</u> nhancement by <u>P</u> olarisation <u>T</u> ransfer
DIBF	1,3- <u>D</u> iphenylisobenzofuran
DMAD	<u>D</u> imethylacetylc <u>a</u> rboxylat
DMAP	4- <u>D</u> imethylaminopyridin
DMF	<u>D</u> imethylformamid
DMTM	4-(4,6- <u>D</u> imethoxy-1,3,5-triazin-2-yl) <u>m</u> orpholin
DMTMM	4-(4,6- <u>D</u> imethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4- <u>m</u> ethyl <u>m</u> orpholiniumchlorid
DPAP	2,2- <u>D</u> imethoxy-2-phenylacetophenon
EWG	<u>E</u> lectron <u>W</u> ithdrawing <u>G</u> roup
Gal	Galactose
GalNAc	<i>N</i> -Acetylgalactosamin
GFP	grün fluoreszierendes Protein
Glc	Glucose
GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin
HOMO	<u>H</u> ighest <u>O</u> ccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital
HPK	hydrolytische <u>P</u> olyk <u>o</u> ndensation
iEDDA	inverse electron demand Diels-Alder
IGATED	inverse gated decoupled
i.Vak.	im Vakuum
Kp.	Siedetemperatur
LUMO	<u>L</u> owest <u>U</u> noccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital
ManAc	<i>N</i> -Acetylmannosamin
Man	Mannose
Mp.	Schmelzpunkt
NaAsc	Natriumascorbat
Neu5Ac	<i>N</i> -Acetylneuraminsäure
NMM	<i>N</i> - <u>M</u> ethyl <u>m</u> orpholin
NMP	<i>N</i> - <u>M</u> ethyl-2-pyrrolidon
PIFA	Phenyl <u>i</u> od(III)bis(trifluor <u>a</u> ccetat)
RT	<u>R</u> aum <u>t</u> emperatur
RuAAC	<u>R</u> uthenium-katalysierte <u>A</u> zid- <u>A</u> lkin- <u>C</u> ycloaddition
SPAAC	<u>S</u> train-promoted- <u>A</u> zide- <u>A</u> lkyne- <u>C</u> ycloaddition
SPANOC	<u>S</u> train-promoted- <u>A</u> lkyne- <u>N</u> itrile- <u>O</u> xide- <u>C</u> ycloaddition
SPADC	<u>S</u> train-promoted- <u>A</u> lkyne- <u>D</u> iazo- <u>C</u> ycloaddition
TAAC	<u>t</u> hermische <u>A</u> zid- <u>A</u> lkin- <u>C</u> ycloaddition
TBAI	<u>T</u> etrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert.</i> <u>B</u> utyl <u>d</u> imethylsilyl
Tetracyclon	<u>T</u> etraphenylcyclopentadienon
THF	<u>T</u> etrahydrofuran
TMA	Thiol-Michael-Addition
TMGA	<u>T</u> etramethylguanidiniumazid
Trityl	<u>T</u> riphenylmethyl
VAZO 44	2,2'-Azobis[2-(imidazolin-2-yl)propan]-dihydrochlorid

---

# 1. Einleitung

## 1.1. Glycobiologie

Neben ihrer Funktion als Energiequelle sind Kohlenhydrate auch als Bestandteile von Glycokonjugaten (Glycoproteine, Glycolipide, Glycoproteane) ubiquitär im Organismus sämtlicher Lebensformen anzutreffen (Abbildung 1.1). Die Glycobiologie befasst sich mit der Beschreibung und Erforschung von Oligosaccharidstrukturen (Glycane) und deren vielfältigen Funktionen in biologischen Systemen.<sup>[1]</sup>

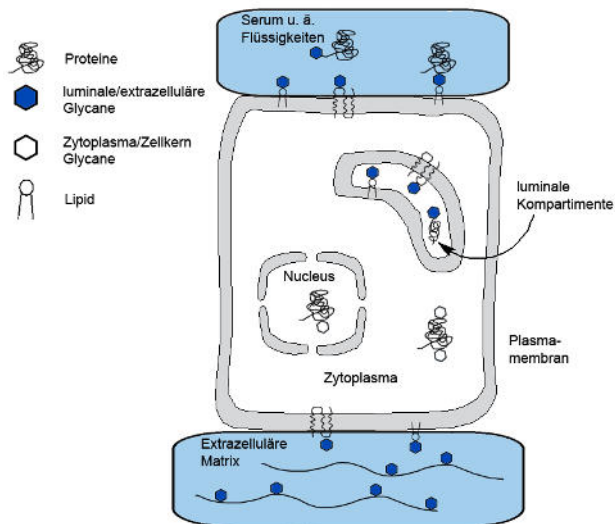


Abbildung 1.1. Verteilung von Glycokonjugaten in intra- und extrazellulären Kompartimenten.(abgewandelt nach<sup>[2]</sup>)

Glycane sind an einer Vielzahl strukturbildender und modulierender Prozesse sowie intrinsischen und extrinsischen Erkennungsprozessen beteiligt (Abbildung 1.2).<sup>[1h]</sup> Insbesondere bilden Glycane als Bestandteile von in der Zellmembran verankerten Glycokonjugaten die Glycocalix.<sup>[3]</sup> Die Glycocalix ist ein dichtes Glycan-Geflecht auf den Zellaußenwänden und als eine Art „Zellhaut“ an allen Interaktionen der Zelle mit ihrer Umwelt aktiv oder passiv beteiligt.

<b>Strukturgebende und modulierende Funktionen</b> physikalische Struktur/ physischer Schutz/Lubrikation Gewebe Elastizität/ Wasserlöslichkeit/Diffusionsbarriere physische Abwehr von Pathogenen/ Glycoprotein-Faltung Schutz vor Proteasen/ Membranorganisation Modulation von Membran-Rezeptor-Signalen Modulation der Transmembranrezeptoren Verteilung- Verteilung/Organisation und Funktion Antiadhäsions Maßnahmen/ Organisation der Extra- zellulären Matrix/ epigenetische Histon-Modifikation Glycan:Lectin-basierte Zelloberflächen Netzwerke	<b>Extrinsische (Interspezies) Erkennung von Glycanen</b> Bakterien, Fungi und Parasiten Adhäsine/ virale Agglutinine Bakterielle und Pflanzliche Toxine/ Pathogen-Glycosidasen Pathogen-assoziierte molekulare Muster Antigen-Erkennung, Aufnahme und Prozessierung
	<b>Intrinsische (Intraspezies) Erkennung von Glycanen</b> Intrazelluläre Glycoprotein-Faltung und Abbau/ Clearance Auslösen von Endozytose und Phagozytose Interzelluläre Signalgebung/ Adhäsion/ Antigen-Epitope Zell-Matrix Interaktionen/ Fertilisation und Reproduktion

Abbildung 1.2. Auswahl biologischer Funktionen von Glycanen.<sup>[1h]</sup>

Säuger-Organismen verwenden für den Aufbau ihrer Glycanstrukturen hauptsächlich Monosaccharid-Bausteine aus einem Pool von 13 Monosaccharid-Einheiten (Abbildung 1.3).<sup>[4]</sup> Diese Monosaccharide können entweder direkt aus der Nahrung oder dem Abbau von Glycokonjugaten stammen, oder werden durch Umwandlung von Glucose 1 oder GlcNAc 5 (5 wird aus 2-5% des im Stoffwechsel anfallenden Fructose-6-Phosphat über den Hexosaminweg<sup>[5]</sup> gebildet) synthetisiert. Sialinsäuren nehmen eine Sonderstellung ein, da sie durch Reaktion von *N*-Acetylmannosamin (ManNAc) mit

Phosphoenolpyruvat entstehen.<sup>[6]</sup> Der Sialinsäuresyntheseweg kann für metabolisches Glycoengineering genutzt werden.<sup>[7]</sup> Dabei werden dem Organismus *N*-Acyl-Seitenketten-modifizierte Mannosamine zugeführt, die dann *in vivo* zu entsprechenden Sialinsäuren umgesetzt und auf der Zelloberfläche präsentiert werden.

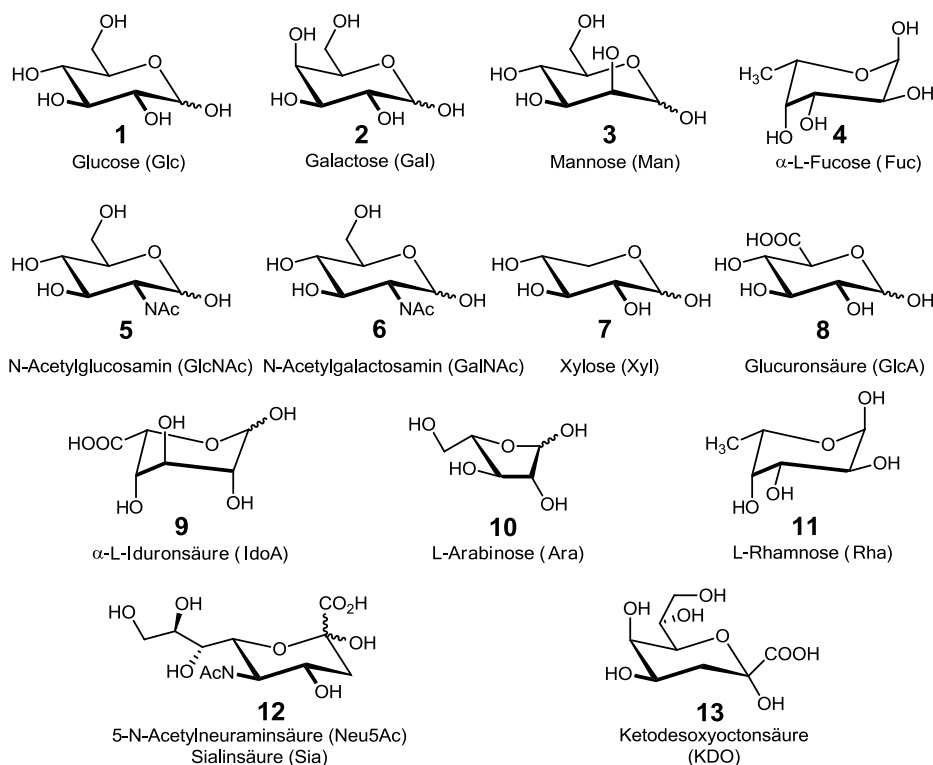


Abbildung 1.3. Monosaccharid-Bausteine, die Säuger zum Aufbau von Glycanen verwenden.<sup>[4]</sup>

Die Art und Zusammensetzung der Gesamtheit der Glycanstrukturen einer Zelle bzw. eines Organismus (Glycom) wird durch Anzahl und Aktivität der Glycosyltransferasen<sup>[8]</sup> und Glycosylhydrolasen<sup>[9]</sup>, sowie der Verfügbarkeit der Nucleotid-Zucker<sup>[10]</sup> bestimmt. Somit kann man konstatieren: „...the proteome *predicts* the phenotype but the glycome actually is the phenotype...“<sup>[11]</sup>.

Die Glycosylierungsmuster spiegeln den Gesamtzustand einer Zelle/Organismus wider und können somit auch Auskunft über den Gesundheitszustand geben.<sup>[12]</sup> Glycosylierungsmuster können als Krankheitsmarker dienen und eröffnen im Kontext der personalisierten Medizin die Möglichkeit gezielter therapeutischer Maßnahmen.<sup>[13]</sup> Insbesondere Krebszellen weisen oft typische, von gesunden Zellen stark abweichende Glycosylierungsmuster (*tumor-associated carbohydrate antigens* (TACA)) auf und es gibt intensive Forschungsaktivitäten, diesen Umstand nicht nur zur Krebs-Diagnostik, sondern auch zur Entwicklung von Impfstoffen gegen Krebs nutzbar zu machen.<sup>[14]</sup>

Da Glycane an vielen Kommunikationsprozessen beteiligt sind, wird manchmal in Bezug auf die Vielfalt der Glycosylierungsmuster von einem „Sugar Code“ gesprochen.<sup>[1e, 1g, 4, 15]</sup> In diesem Code entsprechen die Monosaccharide den Buchstaben, aus denen durch unterschiedliche Verknüpfungsmuster „Botschaften“ oder „Informationen“ moduliert werden. Die theoretische Informationsspeicherkapazität eines solchen „Sugar Code“ ist gigantisch. So können aus 6 verschiedenen Hexosen theoretisch insgesamt  $1.05 \cdot 10^{12}$  Hexamere gebildet werden.<sup>[16]</sup> Jedoch werden nur wenige der vielen Verknüpfungsmöglichkeiten realisiert. Dennoch ist die Anzahl an unterschiedlichen Glycanstrukturen enorm und in Säuger-Organismen codieren typischerweise 1-2% des Genoms Enzyme, die Kohlenhydrate synthetisieren und/oder modifizieren.





### 1.1.2. Glycan-Lectin-Wechselwirkungen

Glycane sind an vielen intra- und interzellulären Interaktionsprozessen wie z.B. Adhäsion oder Signaltransduktion beteiligt. Dabei interagieren die terminalen Kohlenhydratstrukturen (Liganden) mit Proteinen (Rezeptoren), die spezielle Kohlenhydrat-Erkennungseinheiten (Carbohydrat-Recognition-Domains (CRD)) besitzen und als Lectine bezeichnet werden. Die Untersuchung von Lectin-Glycan-Wechselwirkungen ist ein hochgradig interdisziplinäres Feld und erfordert Kenntnisse und Methoden der Chemie, Biologie und Medizin (Abbildung 1.5).<sup>[25]</sup>

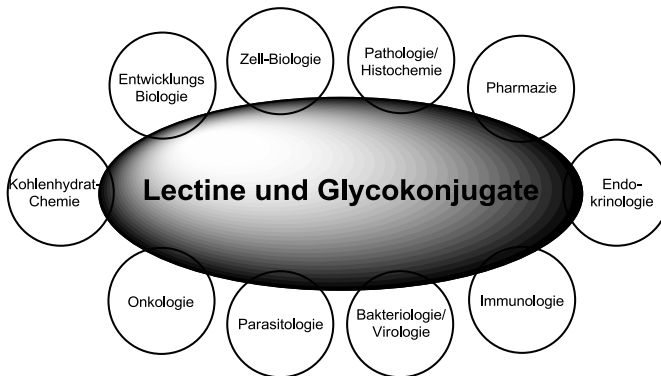


Abbildung 1.5. Wissenschaftliche Disziplinen, die sich bei der Erforschung von Glycokonjugaten überschneiden.<sup>[25]</sup>

Die Interaktion zwischen einem Glycan und einer CRD beruht auf nichtkovalenten Wechselwirkungen. Dabei können am „Bindungsprozeß“ H-Brückenbindungen, hydrophobe (van-der-Waals-Kräfte) sowie ionische Wechselwirkungen beteiligt sein (Abbildung 1.6).

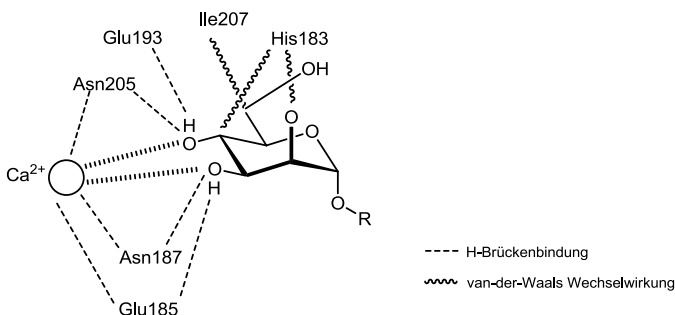
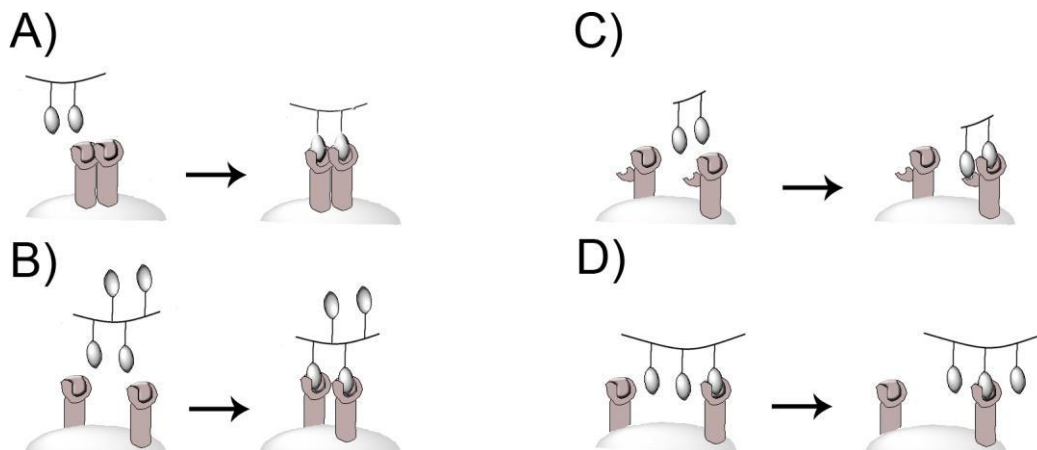


Abbildung 1.6. Schematische Repräsentation der Wechselwirkungen zwischen  $\alpha$ -Mannosid-Epitop und Kohlenhydrat-Erkennungseinheit (CRD) eines Mannose-bindenden-Proteins (MBP). (übernommen aus <sup>[26]</sup>)

### 1.1.3. Multivalente Wechselwirkungen

Einzelne (monovalente) Wechselwirkungen zwischen Glycan und CRD sind meist relativ schwach. Deshalb müssen zum Auslösen eines biologischen Effektes oftmals mehrere Glycane mit mehreren CRDs auf engem Raum interagieren. Diese Art von Wechselwirkung nennt man poly- oder multivalente Wechselwirkung.<sup>[27]</sup> Nach Mammen et al. ist Polyvalenz wie folgt charakterisiert: „Polyvalente Wechselwirkungen zeichnen sich durch die gleichzeitige Bindung mehrerer Liganden einer biologischen Einheit (eines Moleküls, einer Oberfläche) an mehrere Rezeptoren einer anderen biologischen Einheit aus...“.<sup>[27a]</sup> Ein instruktives Alltagsbeispiel für multivalente Wechselwirkungen ist der Klettverschluss. Beim Klettverschluss kommt es durch die vielfache Verschlaufung von Haken und Ösen zu einer starken, reversiblen Verbindung der Oberflächen. Gleichsam ergeben bei multivalenten Bindungsereignissen mehrere an sich relativ schwache Kohlenhydrat-CRD-Wechselwirkungen eine starke „Bindung“.

Multivalenten Wechselwirkungen zwischen Liganden und Rezeptoren können unterschiedliche Mechanismen zu Grunde liegen (Abbildung 1.7) <sup>[27c, 28]</sup>: A) Chelatbildung - multivalente Liganden binden an oligomere Rezeptoren, in diesem Fall werden nach dem ersten Bindungskontakt weitere Bindungen durch den Chelateffekt<sup>[29]</sup> begünstigt; B) Aggregation - multivalente Liganden bündeln monomere Rezeptoren durch ihre Wechselwirkung zu oligomeren Rezeptoreinheiten (möglich wegen 2-dimensionaler Mobilität von Objekten auf Membranoberflächen); C) Bindung an eine Nebenstelle - manche Proteine verfügen neben den eigentlichen Bindungsstellen noch über Bereiche (Nebenstellen), die ebenfalls „Bindungen“ mit Liganden eingehen können und multivalenten Liganden dadurch eine stärkere „Gesamtbindung“ ermöglichen; D) zufällige Bindung - durch ihre hohe lokale Ligandenkonzentration können multivalente Liganden auch mit monomeren Rezeptoren effektiver wechselwirken als entsprechende monovalente Liganden.

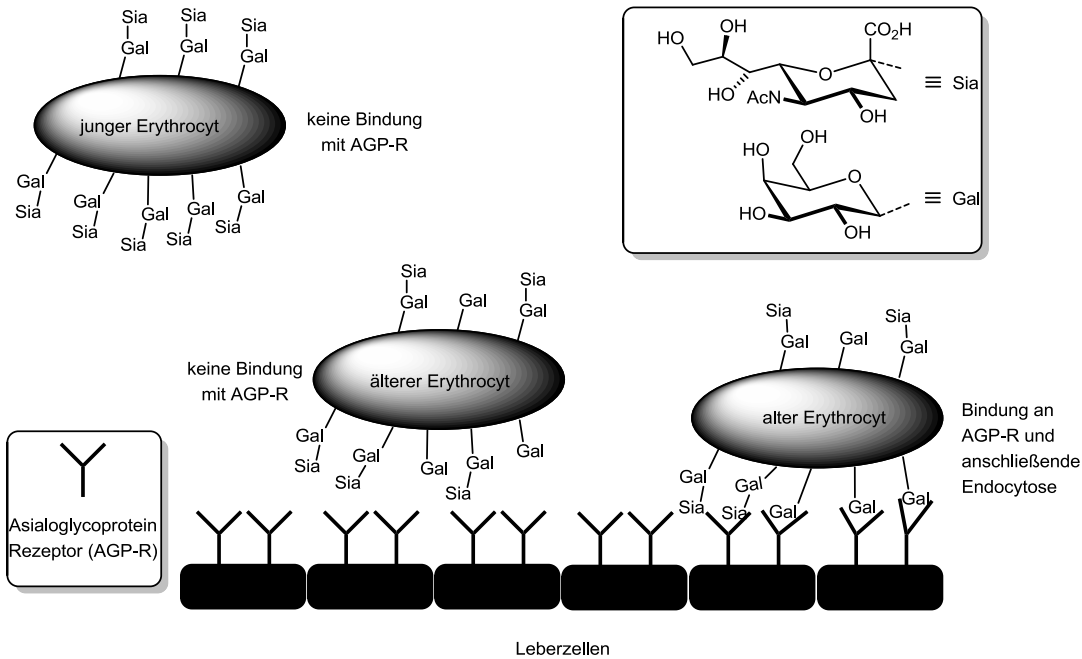


**Abbildung 1.7.** Mechanismen multivalenter Wechselwirkungen von multivalenten Liganden-Systemen mit Zelloberflächen-Rezeptoren. (übernommen aus <sup>[28]</sup>)

Viele Abläufe in Organismen werden durch multivalente Wechselwirkungen reguliert, da Multivalenz ein anderes Spektrum an Möglichkeiten bietet als monovalente Wechselwirkungen. Durch multivalente Effekte lassen sich z.B. Schwellen sehr genau modulieren und durch multivalente Bindungsereignisse entstehen größere Grenzflächen-Berührungspunkte zwischen den Bindungspartnern als durch monovalente Bindungen. Weiterhin sind multivalente Wechselwirkungen wegen der schwachen Einzelbindungen leicht reversibel.

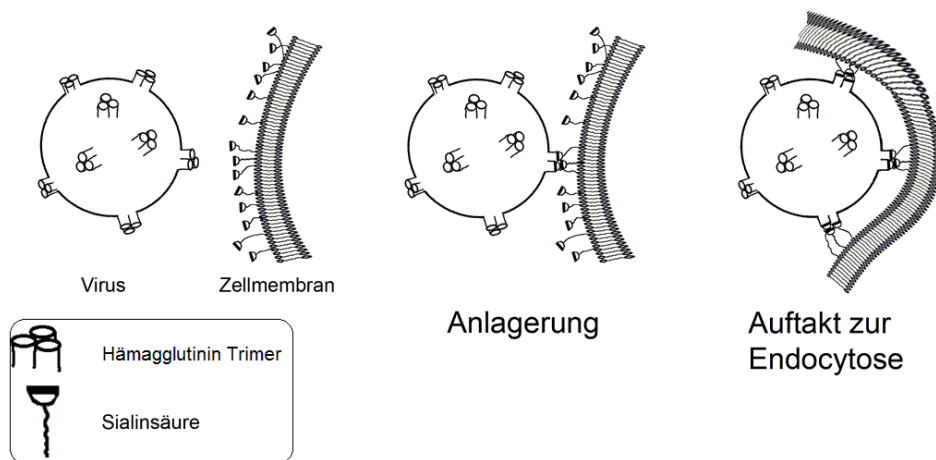
Gut untersuchte Beispiele für Multivalenz sind die Interaktionen zwischen Erythrocyten und Epithel-Leberzellen<sup>[30]</sup> sowie zwischen Influenzaviren und potenziellen Wirtszellen<sup>[31]</sup>.

Auf humanen Epithel-Leberzellen befinden sich Asialoglycoprotein-Rezeptoren (AGP-R), die terminale Galactoside multivalent binden können (Abbildung 1.8). Junge Erythrocyten präsentieren auf ihrer Zelloberfläche Glycanstrukturen mit terminalen Sialinsäuren. Die Sialinsäuren werden durch im Plasma befindliche Sialidasen im Laufe der Zeit abgespalten, wodurch terminale Galactoside auf der Zelloberfläche verbleiben. Da die Konzentration an Sialidasen im Plasma gering ist, dauert es eine gewisse Zeit bis eine größere Anzahl Sialinsäuren abgespalten sind. Befinden sich vermehrt Galactosidreste auf den Erythrocyten, kommt es zur multivalenten Bindung mit den AGP-Rezeptoren und die gealterten Erythrocyten werden aus dem Plasma entfernt (Clearance). Das System Erythrocyt/Sialidase/AGP-Rezeptor ist somit eine Art biologische Uhr beziehungsweise ein „Qualitätssicherungssystem“ um „alte“ Erythrocyten zu entsorgen.



**Abbildung 1.8.** Mechanismus der Entfernung alter Erythrocyten aus dem Blutkreislauf durch multivalente Wechselwirkung mit AGP-Rezeptoren auf Epithel-Leberzellen. (abgewandelt aus <sup>[32]</sup>)

Inflenzaviren präsentieren auf ihrer Oberfläche trimere Hämagglutinin-Rezeptoren, die mit Sialinsäuren auf der Oberfläche von potenziellen Wirtszellen multivalente Bindungen eingehen können und so den Viren die Anlagerung an die Wirtszellen ermöglichen (Abbildung 1.9).



**Abbildung 1.9.** Anlagerung eines Influenza-Virus an seine Wirtszelle. (abgewandelt aus <sup>[27a]</sup>)

### 1.1.4. Multivalente-Liganden-Systeme (Glyocluster)

Lee et al. konnten zeigen, dass synthetisch hergestellte Molekülstrukturen, die mehrere terminale Galactosid-Einheiten in räumlicher Nähe präsentieren (Glyocluster), viel effektiver mit AGP-Rezeptoren wechselwirken als die entsprechenden Galactosid-Monomere.<sup>[30, 33]</sup> In einem bestimmten Konzentrations-Bereich steigt bei linearer Erhöhung der Liganden-Zahl die Inhibition logarithmisch an. Diesen Effekt nennt man den Cluster-Glycosid-Effekt.<sup>[34]</sup> Auch die Anlagerung von Inflenzaviren kann durch Glyocluster inhibiert werden (Abbildung 1.10). Synthetische multivalente Liganden-Systemen bieten somit die Möglichkeit, multivalente Wechselwirkungen zwischen Glycanen und Lectinen zu erforschen<sup>[35]</sup> und diese gegebenenfalls für biomedizinische Anwendungen nutzbar zu machen.<sup>[36]</sup>

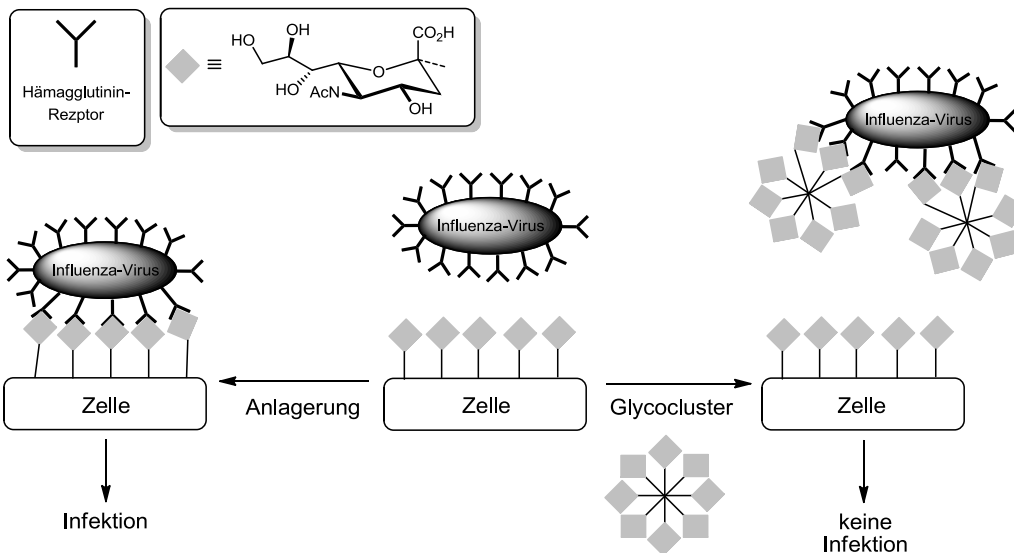


Abbildung 1.10. Inhibition der Influenza-Infektion durch Glycocluster.

Synthetische multivalente Liganden-Systeme präsentieren in der Regel mehrere Kopien identischer Kohlenhydrat-Einheiten auf ihrer Oberfläche. Die Kohlenhydrat-Einheiten sind an eine Gerüstsubstanz (*Scaffold*) gebunden und meist weniger komplex als natürliche Glycane (z.B. N-Glycane), oftmals bestehen sie aus nur einer Monosaccharid-Einheit. Die multivalente Wechselwirkung zwischen Liganden und Rezeptoren wird nicht nur durch Art und Anzahl der Liganden, sondern auch durch ihre räumliche Orientierung, die Flexibilität, Länge und Polarität der Linker sowie die Natur des *Scaffolds* beeinflusst.<sup>[37]</sup> Müller et al. unterteilten diese strukturellen Aspekte in primäre, sekundäre und tertiäre Effekte (Abbildung 1.11).<sup>[37f]</sup>

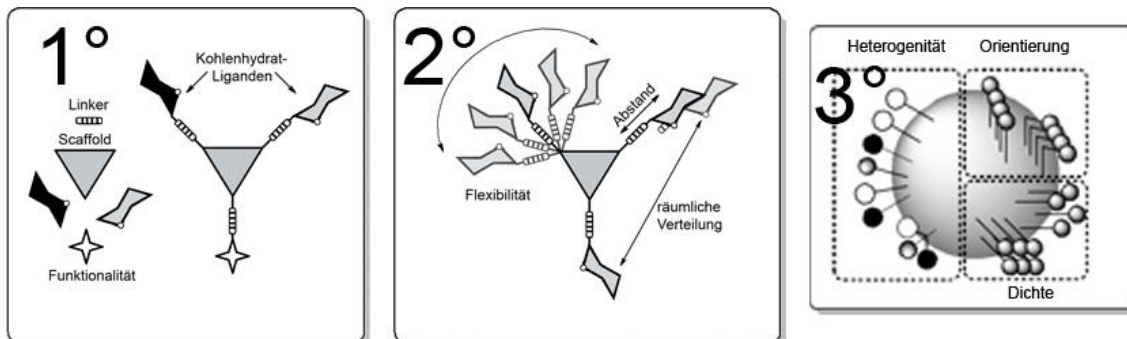


Abbildung 1.11. Strukturelle Aspekte der Wirkung multivalenter Liganden-Systeme (abgewandelt nach <sup>[37f]</sup>).

Als *Scaffolds* können polydisperse oder monodisperse Gerüststrukturen verwendet werden. Polydisperse Gerüste ermöglichen die Präsentation einer großen Anzahl von Liganden und die Ausdehnung dieser Strukturen geht meist in den zwei- bis dreistelligen Nanometerbereich. Häufig verwendete polydisperse Systeme sind z.B. Glyco-Polymere, Glyco-Nanopartikel, Glyco-Self-Assembling-Monolayers (SAM) oder Glyco-Micellen (Abbildung 1.12).

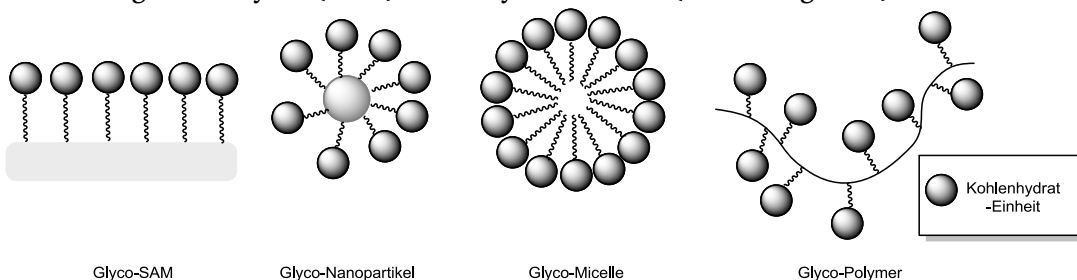


Abbildung 1.12. Polydisperse multivalente Glycomimetika.

Monodisperse *Scaffolds* ermöglichen den präzisen Aufbau und die einfache Analyse multivalenter Liganden-Systeme mit deutlich geringerer Ligandenzahl (meist 2-20). Es gibt homogene und heterogene monodisperse *Scaffolds*. Heterogene *Scaffolds* enthalten neben den Anknüpfungspunkten für die Liganden noch eine oder mehrere Anbindungsmöglichkeiten für Reportergruppen wie z.B. Fluoreszenzfarbstoffe. Ferner kann noch zwischen Glyoclustern und Glycodendrimeren bzw. Glycodendrimeren unterschieden werden, jedoch sind die Übergänge hierbei oft fließend (Abbildung 1.13).

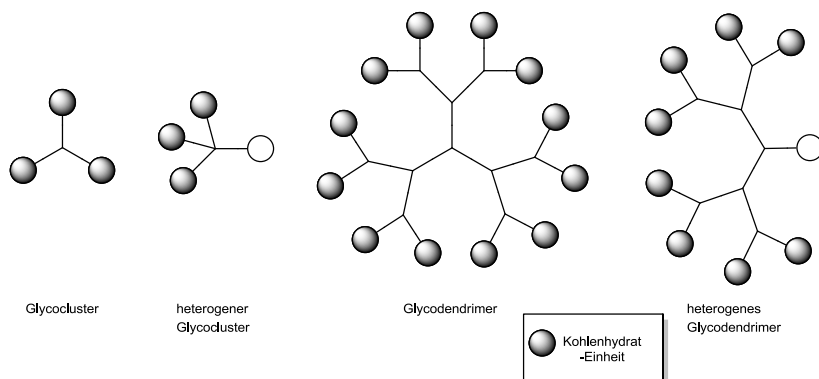


Abbildung 1.13. Verschiedene Klassen monodisperser Glyco-Liganden-Systeme.

Homogene Glyocluster mit 2-8 Liganden lassen sich leicht in wenigen Reaktionsschritten aus einfach verfügbaren niedermolekularen Strukturen als Gerüstsubstanzen (z.B. Aromaten, Kohlenhydrate, Cyclodextrine, Calixarene, cyclische Peptide) aufbauen (Abbildung 1.14).

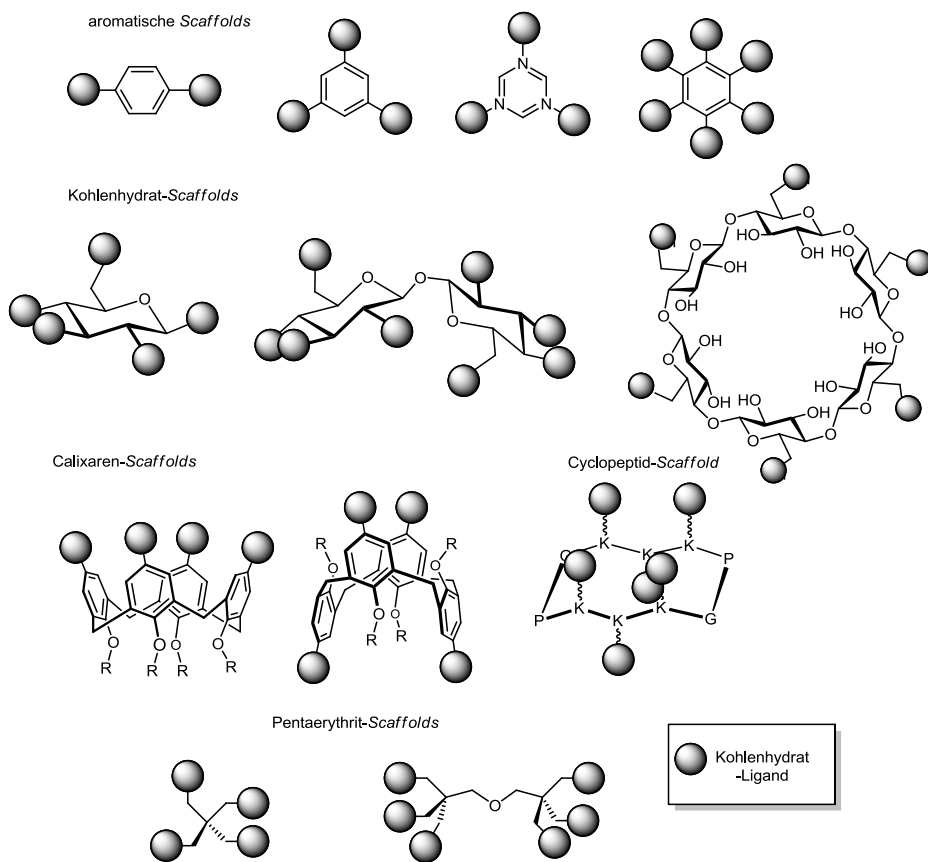


Abbildung 1.14. Beispiele für homogen monodisperse Glyocluster.

## 1.2. Octasilsesquioxane (COSS)

Wegen ihrer außergewöhnlichen Struktur eignen sich insbesondere Octasilsesquioxane (Abbildung 1.15) hervorragend als Gerüstsubstanzen zum Aufbau von multivalenten Liganden-Systemen. Octasilsesquioxane ( $\text{Si}_8\text{O}_{12}\text{R}_8$ ) sind einzigartige anorganisch-organische-Hybridmoleküle mit anorganischem Kern und organischer Hülle.<sup>[38]</sup> Der Kern (oft auch als Käfig bezeichnet) besteht aus einem würfelförmigen  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Grundgerüst, in dem die Si-Atome an den Würfellecken über Sauerstoffbrücken (Kanten) miteinander verbunden sind. Die organische Peripherie bilden 8 jeweils an Si-Atome gebundene kohlenstoffhaltige Appendices, die in sämtliche Oktanten des 3-dimensionalen kartesischen Raumes hineinragen.

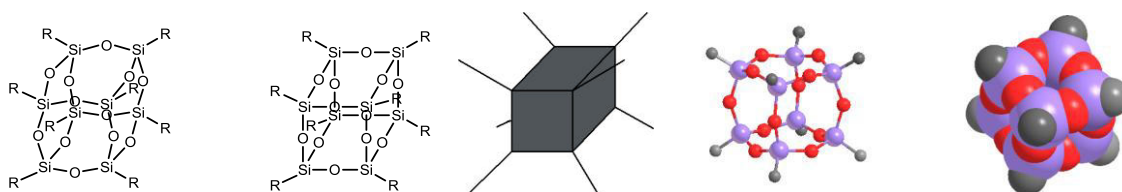


Abbildung 1.15. Unterschiedliche Repräsentationsformen des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Grundkörpers.

Die Kantenlänge des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Grundkörpers beträgt (jeweils von Si-Atom zu Si-Atom) 0,31 nm, die Raumdiagonale 0,54 nm und die Flächendiagonale 0,44 nm (Abbildung 1.16).<sup>[39]</sup> Somit erreichen Octasilsesquioxane je nach Art und Größe der organischen Komponenten leicht Durchmesser von mehreren Nanometern, weshalb sie auch als Nano-Cubes bezeichnet werden.

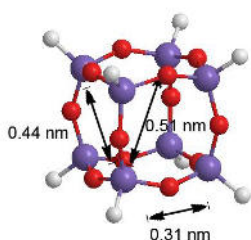


Abbildung 1.16. Abmessungen des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Grundkörpers.

Da die Kanten des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Grundkörpers nach außen gewölbt sind, bildet er keinen idealen Würfel (wie z.B. das Cuban<sup>[40]</sup>). Gleichwohl besitzen Octasilsesquioxane kubische ( $O_h$ ) Symmetrie (Abbildung 1.17) und bieten durch ihre Größe und ihre 8 in alle Oktanten des kartesischen Raumes strebenden „Arme“ einzigartige Verwendungsmöglichkeiten z.B. als „Nanoatome“<sup>[41]</sup> oder als Gerüstsubstanzen zur Bio-konjugation.<sup>[42]</sup>

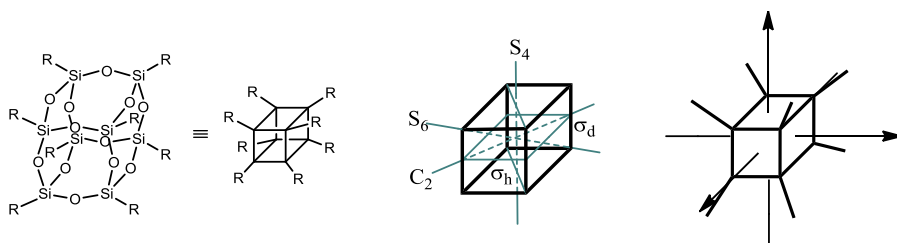


Abbildung 1.17. Symmetrieelemente des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Grundgerüsts und Raumerfüllung der Appendices.

Durch ihre Symmetrie, verbunden mit der 3-dimensionalen globulären Struktur, ermöglichen Octasilsesquioxane die kompakte, vielfache und präzise Präsentation von Struktur-Einheiten im Nanometer-Raum. Aufgrund ihrer einzigartigen Konstitution sind diese maßgeschneiderten, monodispersen Nano-Strukturen in wenigen Syntheseschritten in hohen Ausbeuten zugänglich und bieten somit ideale Voraussetzungen als *Scaffolds* zum Aufbau von Glycoclustern.

Die Benennung von Octasilsesquioxanen entsprechend der IUPAC-Nomenklatur ist sehr umständlich und in Abbildung 1.18 beispielhaft für das Octasilsesquioxan **14** mit einer Methylgruppe als organischer Komponente aufgezeigt. Zur Vereinfachung werden die organischen Komponenten häufig als Präfixe der Stammverbindung Octasilsesquioxan ( $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Gerüst) vorangestellt. Verbindung **14** kann dementsprechend als Octamethyloctasilsesquioxan bezeichnet werden. In der Sphärosilikatchemie werden die  $\text{SiO}_{3/2}$ -Einheiten mit T (T von Tri, da das Si-Atom mit drei O-Atomen verbunden ist) abgekürzt. So lässt sich das  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Grundgerüst auch als  $\text{T}_8$  abkürzen und Verbindung **14** ( $\text{Si}_8\text{O}_{12}\text{Me}_8$ ) als  $\text{T}_8\text{Me}_8$  benennen (Abbildung 1.18).

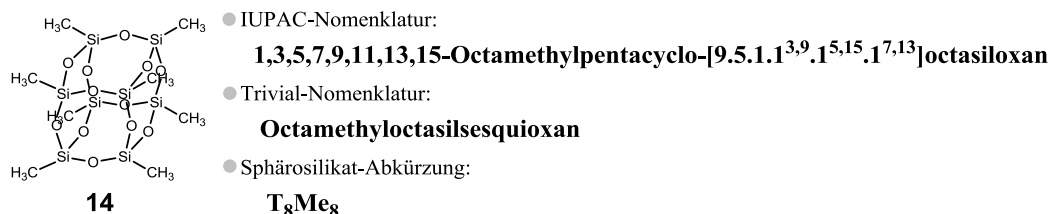
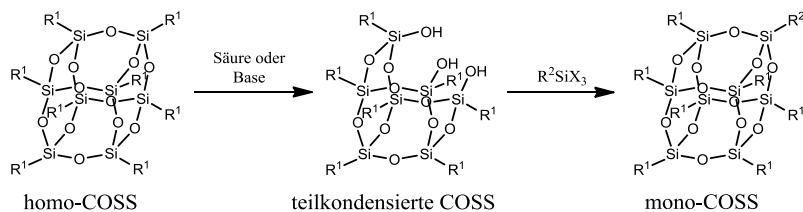


Abbildung 1.18. Nomenklaturvarianten zur Benennung von Octasilsesquioxan **14**.

Weitere Bezeichnungen für Octasilsesquioxane sind Cubic Polyhedral Oligosilsesquioxane, Cube-Octameric Silsesquioxane (COSS)<sup>[43]</sup> oder Nano-Cubes. Die ebenfalls verwendeten Bezeichnungen Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) und Nano-Cages sind Sammelbegriffe für sämtliche 3-dimensionalen Käfigstrukturen mit der Summenformel  $(\text{RSiO}_{3/2})_n$ .<sup>[44]</sup>

COSS mit 8 identischen organischen Komponenten werden als homofunktionalisierte COSS (homo-COSS) bezeichnet. Daneben finden häufig auch monofunktionalisierte COSS (mono-COSS) Anwendung. Mono-COSS besitzen sieben identische Alkylgruppen sowie einen funktionalen oder funktionalisierbaren organischen „Arm“ und können durch „Corner-Capping“ hergestellt werden (Schema 1.1).<sup>[45]</sup> Dabei werden teilkondensierte  $[\text{R}_7\text{Si}_7\text{O}_9(\text{OH})_3]$ -Gerüste oder deren Natriumsalze mit Organysilanen  $\text{R}^2\text{SiX}_3$  ( $\text{X}=\text{Cl}, \text{OR}$ ) zu mono-COSS kondensiert.



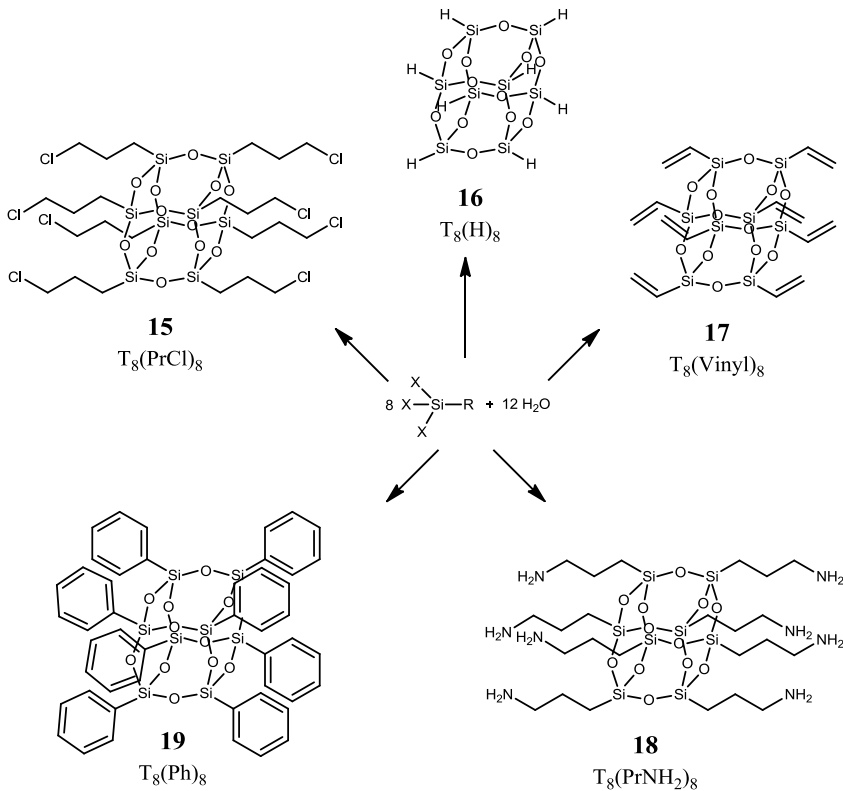
Schema 1.1. Mono-Octasilsesquioxansynthese durch Corner-Capping.

Mono-COSS werden z.B. als Nanokomposite<sup>[46]</sup> eingesetzt, unterscheiden sich in ihren Eigenschaften aber oft grundlegend von homo-COSS und werden hier nicht weiter behandelt.

### 1.2.1. Synthese und Modifizierung von COSS

Octasilsesquioxane können durch hydrolytische Polykondensation (HPK) von Organysilanen  $\text{RSiX}_3$  ( $\text{X}=\text{Cl}, \text{O-Alkyl}$ ) unter Säure- oder Basen-Katalyse hergestellt werden. Dieser Zugang ist allerdings auf COSS mit simplen organischen Komponenten beschränkt. Jedoch verfügen einige der durch HPK erhältlichen COSS über leicht modifizierbare Appendices und können somit als Ausgangs- bzw. Plattformverbindungen (Basis-COSS) zur Synthese von Octasilsesquioxan-Strukturen dienen, die nicht oder nur schwer direkt durch HPK zugänglich sind (Schema 1.2).



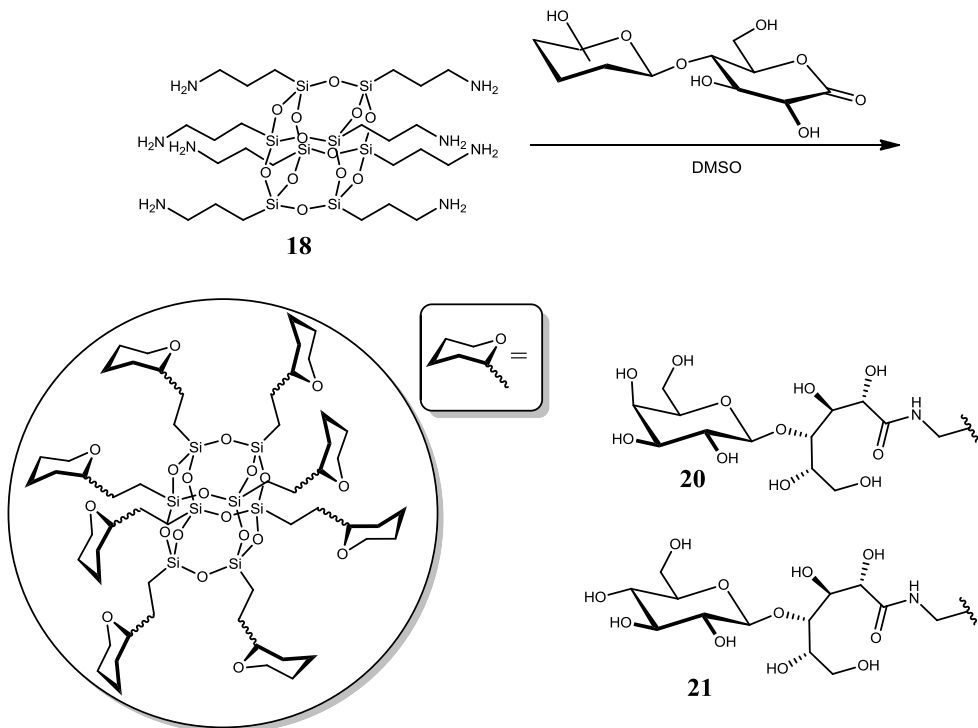


**Schema 1.2.** Synthese von Basis-COSS durch hydrolytische Polykondensation (HPK).

### 1.2.2. COSS-Glycocluster

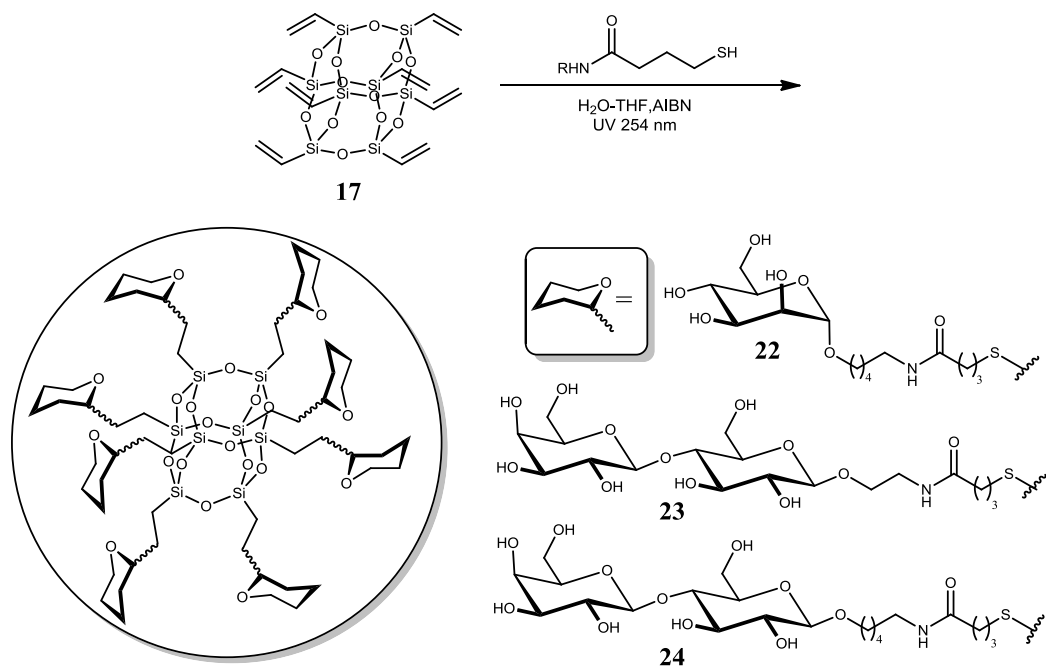
Nachdem Anfang der 1990er Jahre die ersten Modifizierungen von Basis-COSS beschrieben wurden,<sup>[47]</sup> zeigte Feher 1998 erstmals Anwendungsmöglichkeiten für COSS auf, die nicht nur auf ihren physikalischen Eigenschaften (Härte, Temperaturbeständigkeit) oder ihrem Modellcharakter für Silikate, sondern auf ihrer 3-dimensionalen Struktur beruhen.

Feher synthetisierte ausgehend von  $\text{T}_8(\text{PrNH}_2)_8$  **18** neben Dendrimer-<sup>[48]</sup> und Peptidyl-COSS<sup>[49]</sup> auch die ersten Glyco-COSS<sup>[50]</sup> (Schema 1.3). Die Glyco-COSS mit terminalen Galactosid- **20** bzw. Glucosid-Einheiten **21** wurden durch Amidverknüpfung zwischen den entsprechenden Gluconolactonen und den Amingruppen von **18** hergestellt. COSS **20** zeigte Bindung zu AGP-Rezeptoren und **21** Bindung zum pflanzlichen Lectin Concavalin A. Die Methode ist durch die Verwendung von Gluconolactonen als Glyco-Komponenten erheblich in der Wahl der terminalen Glyco-Einheiten eingeschränkt und eine Variation des Abstandes zwischen Glyco-Einheit und COSS-Kern (z.B. durch Einsatz unterschiedlicher Linkerlängen) ist nicht möglich.



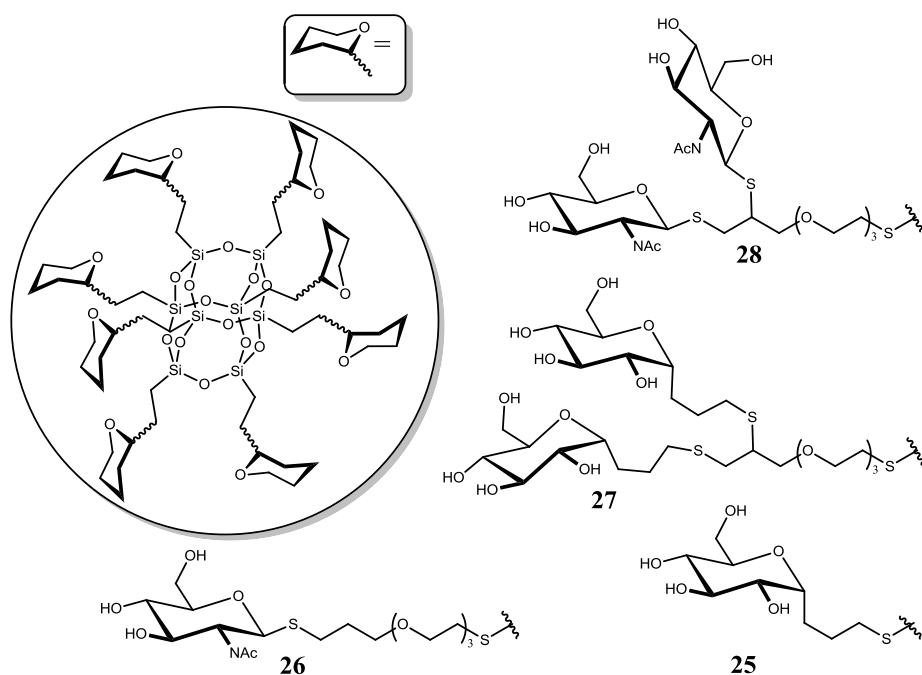
Schema 1.3. Synthese der ersten COSS-Glycocluster durch Feher (1998).<sup>[50]</sup>

Gao et al. synthetisierten COSS-Glycocluster durch radikalische Thiol-En-Reaktion zwischen Glyco-Thiolen und Octavinyl-COSS 17 (Schema 1.4).<sup>[51]</sup> Die Glyco-Thiole stellten sie durch Reaktion von Glycosyl-Alkyl-Aminen mit  $\gamma$ -Thiobutyrolacton her. Dadurch wird das Problem der Glyco-Komponenten-Synthese auf die Synthese von Glycosyl-Alkyl-Aminen reduziert, was einen Zugang zu einer Vielzahl von Kohlenhydraten ermöglicht. Der Abstand zwischen Glyco-Einheit und COSS-Kern kann durch die Länge der Alkylkette variiert werden. Die Ausbeuten an COSS-Glycoclustern betragen zwischen 66% und 73% und die Reaktionszeiten 24-48 Stunden. Die Glyco-COSS 23 und 24 zeigten Bindung zu einem  $\beta$ -Galactose spezifischen Lectin (RCA 120).



Schema 1.4. Synthese von COSS-Glycoclustern durch Thiol-En-Reaktion (2004).<sup>[51]</sup>

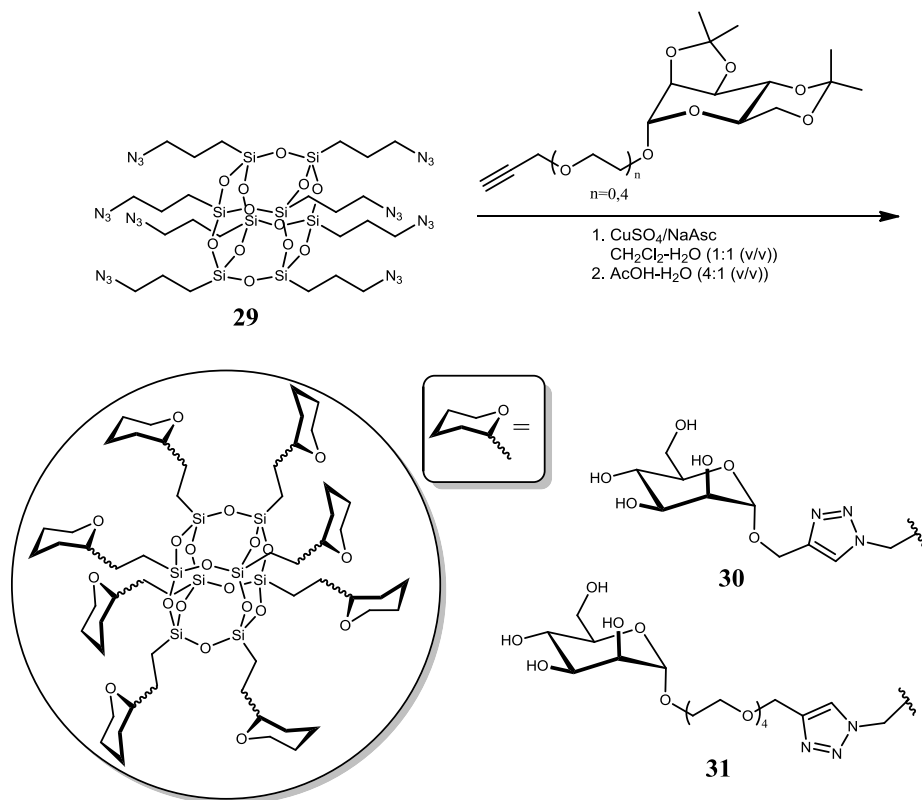
Dondoni setzte ebenfalls die Thiol-En-Reaktion zur Synthese von Glyco-COSS auf Basis der Octavinylverbindung **17** ein (Schema 1.5).<sup>[52]</sup> Die Herstellung von Glyco-COSS durch direkte Reaktion von Thio-Glycopyranosiden mit **17** gelang nicht, wahrscheinlich aus sterischen Gründen. Hingegen konnten mit C-Glycopropylthiolen, die wegen ihrer Propylketten weniger sterisch anspruchsvoll sind, innerhalb einer Stunde Reaktionszeit Glyco-COSS **25** hergestellt werden. Nach Etablierung eines PEG-Linkers an **17** konnten auch Thio-Glycopyranoside erfolgreich addiert werden. Dabei konnten je nach PEG-Linker-Endgruppe 8-fach (Endgruppe Allyl<sup>[52a]</sup>) (**26**) bzw. 16-fach (Endgruppe Propargyl<sup>[52b]</sup>) (**27**, **28**) funktionalisierte Glyco-COSS synthetisiert werden. Die Glyco-COSS **26** und **28** mit terminalen GlcNAc-Einheiten zeigen starke Cluster-Glycosid-Effekte in Bezug auf Weizenkeim-Agglutinin. Die Methode von Dondoni ist durch Verwendung von 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon wesentlich schneller und ermöglicht durch den Einsatz von leicht zugänglichen Thio-Glycopyranosiden eine einfache Variation der Glyco-Einheiten. Allerdings erfordert die Installation des PEG-Linkers am COSS-Kern zwei zusätzliche Reaktionsschritte.



Schema 1.5. Synthese von 8- und 16-fach COSS-Glycoclustern durch Dondoni (2012).<sup>[52]</sup>

Chiara stellte COSS-Mannosid-Cluster auf Basis von Azid-COSS **29** durch CuAAC her (Schema 1.6).<sup>[53]</sup> Dabei verwendete er Isopropyliden-Schutzgruppen für die Propargyl-Mannoside, die im Anschluss an die Reaktion abgespalten wurden. Versuche, ungeschützte Glyco-Komponenten einzusetzen, führten zur Hydrolyse des COSS-Käfigs. Der Einsatz geschützter Propargylmannoside ermöglicht es, die CuAAC im Zwei-Phasen-Reaktionssystem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$  durchzuführen. Die Glyco-COSS **30** und **31** zeigten eine hohe Affinität zu Concavalin A. Die CuAAC an Azid-COSS **29** ermöglicht den Einsatz leicht verfügbarer und in der Linkerlänge variierbarer Propargylglycoside. Die Schutzgruppen ermöglichen die CuAAC unter milden Reaktionsbedingungen und eine einfache Aufreinigung der Reaktionsprodukte. Die milden Reaktionsbedingungen für die Abspaltung der Schutzgruppen gewährleisteten die Käfig-Integrität. Jedoch lässt sich der Einsatz von doppelten Isopropyliden-Schutzgruppen nur schwer (oder gar nicht) auf andere Kohlenhydrate übertragen, wodurch die Auswahl an leicht verfügbaren Glyco-Einheiten bei dieser Methode aktuell auf Mannose beschränkt ist.

Ledin et al. synthetisierten einen COSS-Glycocluster durch spannungsgetriebene Azid-Alkin-Cycloaddition (SPAAC) eines Glyco-Azids mit einem Octasilsesquioxan mit 8 Cyclooctin-Endgruppen und untersuchten dessen Verhalten bezüglich Selbstorganisation in Lösungen und an Grenzflächen.<sup>[54]</sup>

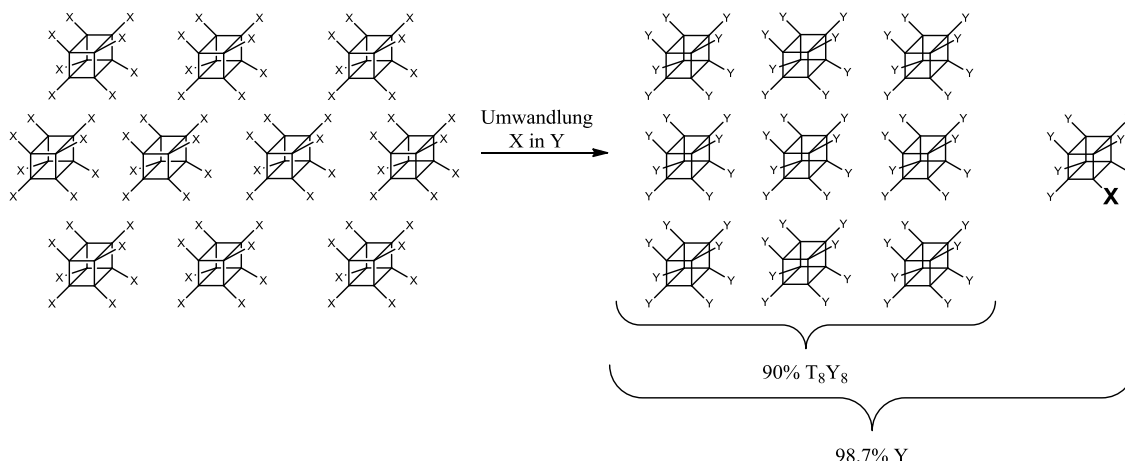


Schema 1.6. Synthese von COSS-Glycoclustern durch CuAAC (2010).<sup>[53]</sup>

Bei der Synthese von Glyco-Clustern auf Basis von Octasilsesquioxanen gibt es zwei wesentliche Faktoren zu berücksichtigen. Einerseits müssen die Modifizierungen vollständig und einheitlich ablaufen, um monodisperse Glyco-COSS zu erhalten. Dieser Umstand kann als organischer- bzw. Peripherie-Faktor bezeichnet werden, da sich die Problemstellung prinzipiell nicht von Glycocluster-Synthesen mit anderen *Scaffolds* unterscheidet und nur die organische „Hülle“ der COSS betrifft. Weiterhin muss darauf geachtet werden, dass während der Reaktionen das  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Gerüst nicht verändert wird. Der zweite Faktor betrifft ausschließlich die Integrität des anorganischen  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Gerüsts und kann als anorganischer- oder Kern-Faktor bezeichnet werden. Beide Faktoren werden im Folgenden erläutert.

### 1.2.3. COSS-Peripherie-Faktor

Die einheitliche Modifizierung der organischen COSS-Peripherie stellt wegen der Octavalenz besondere Anforderungen an die verwendeten Reaktionen und Reaktionsbedingungen. Die Herausforderungen und Probleme, die mit diesen synthetischen Transformationen einhergehen, entsprechen dem aus der Dendrimersynthese bekannten Strukturdefektproblem.<sup>[55]</sup> Um ausgehend von  $\text{T}_8\text{X}_8$  einheitliches Produkt  $\text{T}_8\text{Y}_8$  zu erhalten, müssen alle 8 Edukt-Appendices X vollständig in die entsprechenden Produkt-Appendices Y umgewandelt werden. Dies erfordert effiziente und hoch selektive Reaktionen. Wird beispielsweise X nur zu 98.7% in Y umgewandelt (einer von 80 X-Appendices wird nicht in Y umgewandelt), verringert sich die maximale Gesamtausbeute an  $\text{T}_8\text{Y}_8$  schon auf 90% (Schema 1.7). Beträgt die Umwandlung von X in Y „nur“ 95%, sinkt die maximal erreichbare Gesamtausbeute an  $\text{T}_8\text{Y}_8$  auf lediglich 66%.<sup>[56]</sup>



Schema 1.7. Ausbeuteverminderung bei der  $T_8$ -Synthese durch unvollständige Reaktion von X zu Y.

Bei der Reaktion von  $T_8X_8$  zu  $T_8Y_8$  können bis zu 20 verschiedene Produkte  $T_8X_nY_m$  entstehen. Da die meist unerwünschten „Mischprodukte“ (z.B.  $T_8X_1Y_7$ ) oft ähnliche Eigenschaften aufweisen wie das gewünschte Endprodukt  $T_8Y_8$ , ist eine Abtrennung meist sehr aufwändig oder gelingt nicht. Deswegen werden Reagenzien häufig überstöchiometrisch und in hohen Konzentrationen eingesetzt und gegebenenfalls mehrfache Reaktionszyklen durchgeführt. Als hoch selektive und effiziente Reaktionen eignen sich Click-Reaktionen besonders gut zur Modifizierung der organischen Octasilsesquioxan-Peripherie.

#### 1.2.4. Click-Chemie

Das Konzept der Click-Chemie wurde 2001 von Kolb, Finn und Sharpless im Aufsatz „*Click-Chemie: diverse chemische Funktionalität mit einer Handvoll guter Reaktionen*“ vorgestellt.<sup>[57]</sup> Leitgedanke ist der modulare Aufbau neuer Strukturen unter Verwendung einfacher, effizienter Reaktionen zur Verknüpfung von leicht verfügbaren niedermolekularen Bausteinen (Schema 1.8). Der Ausdruck „Click“ ist dabei keine Abkürzung, sondern nach Kunz: „Sharpless charakterisiert mit diesem Begriff all diejenigen Reaktionen, auf deren Gelingen man sich, wie durch Wahrnehmen eines imaginären „Klicks“ im übertragenen Sinne blind verlassen kann.“<sup>[58]</sup>

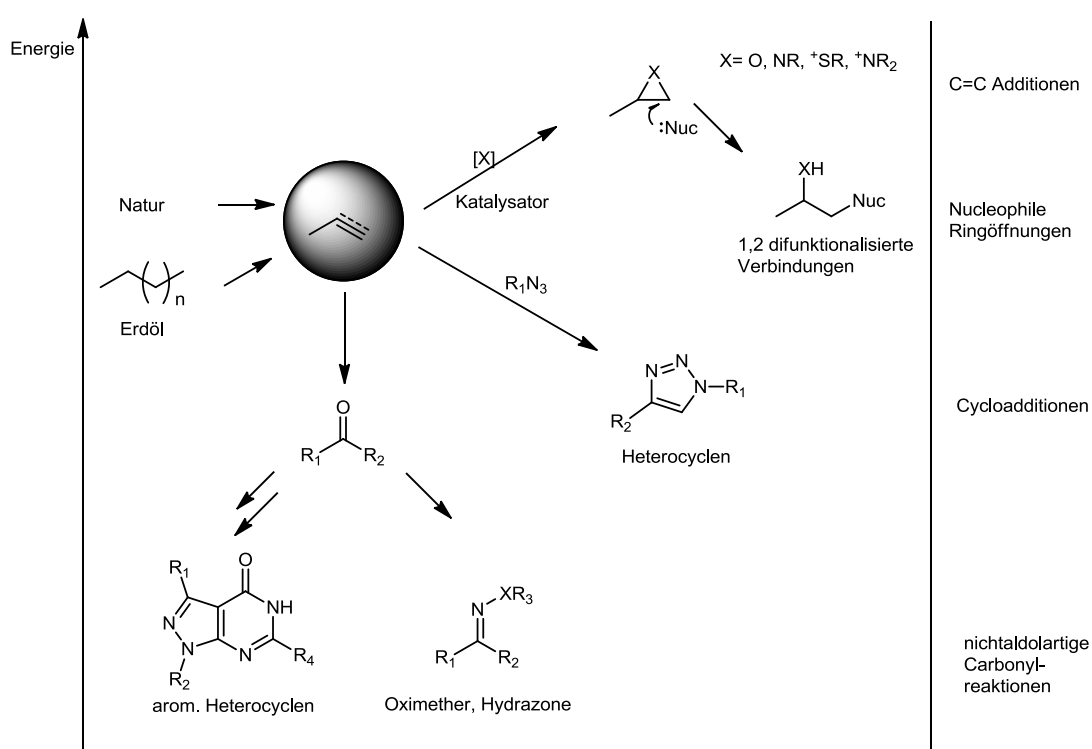


Schema 1.8. Schema einer Click-Reaktion; zwei Moleküle werden „geclickt“.

Inspiziert wurde das Konzept der Click-Chemie durch die Gegenüberstellung von „natürlichen“ und „menschlichen“ Synthesemethoden. Die Natur verwendet hocheffiziente Enzyme als Katalysatoren und baut Makromoleküle wie z.B. DNA oder Proteine modular durch energetisch günstige Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungen von Einzelbausteinen auf. In der Organischen Synthese hingegen werden oft, insbesondere bei Totalsynthesen („Nachbau“ der Natur), energetisch aufwändige C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen verwendet.

Oftmals ist die primäre Motivation zur Synthese eines Moleküls allerdings nicht der Aufbau oder exakte Nachbau einer bestimmten Struktur, sondern die gewünschte „Wirkung“ (z.B. Enzyminhibition), die durch diese Struktur bei kontrollierter Anwendung erzielt werden kann. Diese „Wirkung“ ist aber nicht zwangsläufig an bestimmte Struktur motive gebunden und kann auch durch neuartige, bislang unbekannte Struktur motive erzielt werden. Der Pool (*chemical space*) von „drug like

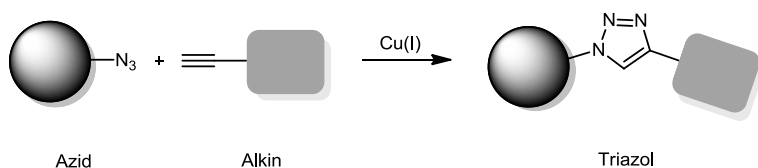
compounds“ (niedermolekulare Verbindungen der Elemente H, C, N, O, P, S, F, Cl und Br (<30 nicht H-Atome, <500 Dalton; und stabil in der Gegenwart von Wasser und Sauerstoff)) umfasst  $10^{63}$  Moleküle, von denen bisher nur  $10^{6-7}$  synthetisiert wurden.<sup>[59]</sup> Vor diesem Hintergrund schlug Sharpless vor, sich bei der Wirkstoffsuche nicht an Naturstoffen zu orientieren, da diese meist langwierige Totalsynthesen erfordern. Stattdessen sollte eher eine Vielzahl von Komponenten durch den modularen Aufbau neuer Strukturen unter Verwendung einfacher, effizienter Reaktionen zur Verknüpfung von leicht verfügbaren niedermolekularen Bausteinen (Click-Chemie) hergestellt werden. Originär ist dabei der modulare Aufbau mit dem Fokus auf die Verwendung extrem effizienter Reaktionen. Dabei sollen zur Verknüpfung der modularen Bausteine bevorzugt Bindungen unter Beteiligung von Heteroatomen gebildet werden, da diese Reaktionen meist eine hohe Triebkraft haben und sehr effizient und selektiv verlaufen. Als modulare Bausteine schlägt Sharpless Alkene und Alkine vor, da diese leicht aus Erdöl erhalten werden können und eine Vielzahl von Reaktionsmöglichkeiten eröffnen. Als Reaktionstypen eignen sich insbesondere Additionsreaktionen, nucleophile Ringöffnungen, Cycloadditionen oder nicht-aldolartige Carbonylreaktionen (Schema 1.9).



Schema 1.9. Beispiele für Click-Reaktionen ausgehend von Alken- und Alkin-Bausteinen. (übernommen aus<sup>[60]</sup>)

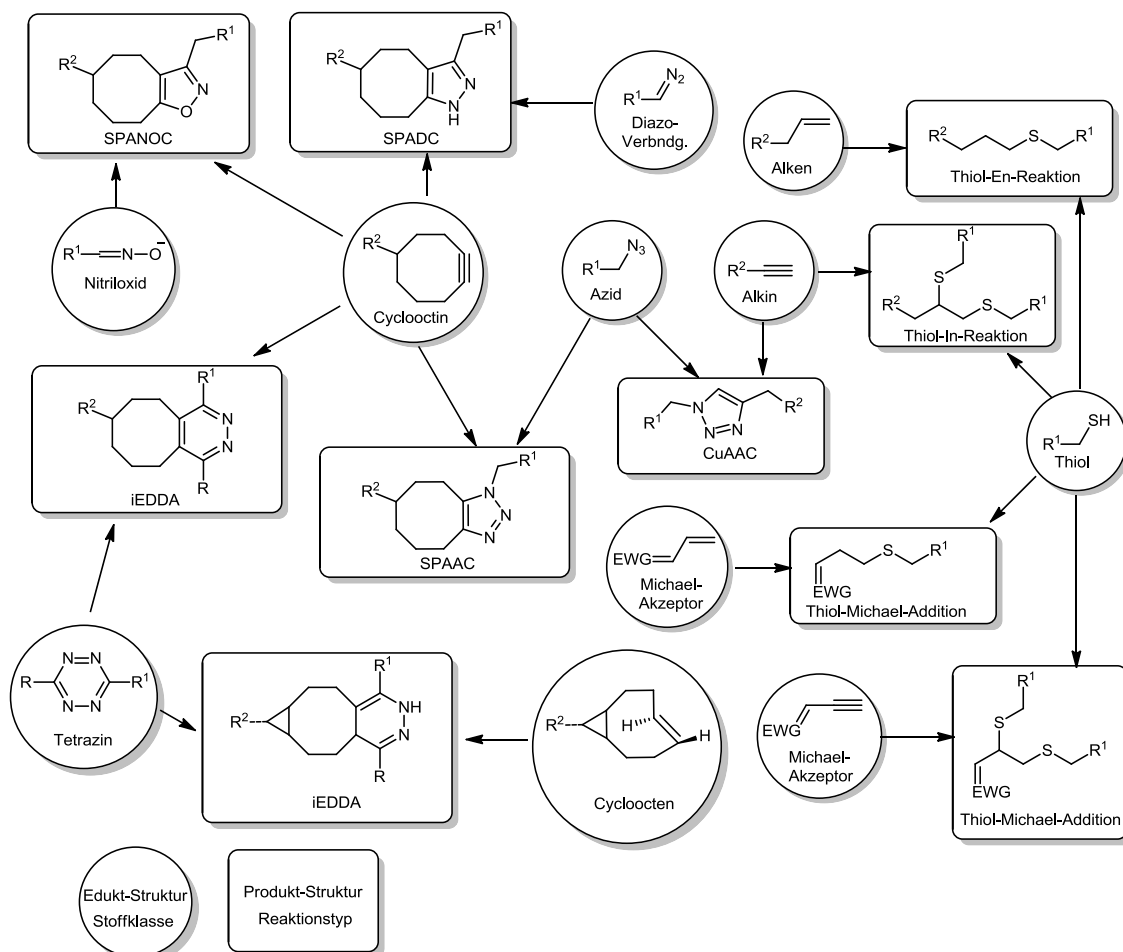
Click-Reaktionen sollten laut Sharpless: „...modular und breit anwendbar sein, zu sehr hohen Ausbeuten führen und nur nicht störende Nebenprodukte liefern, die mit nichtchromatographischen Methoden einfach abgetrennt werden können. Außerdem muss die Reaktion stereospezifisch (wenngleich nicht notwendigerweise enantioselektiv) sein. Die Reaktion muss unter einfachen Bedingungen ablaufen und sollte idealerweise nicht gegenüber Sauerstoff sowie Wasser empfindlich sein sowie nur leicht erhältliche Ausgangsverbindungen und Reagenzien benötigen. Weiterhin sollten nur Lösungsmittel verwendet werden, die einen bequemen Einsatz erlauben (wie etwa Wasser), die leicht entfernbar sind und eine einfache Produktisolierung ermöglichen. Die Reinigung - sofern erforderlich - muss ohne Chromatographie möglich sein, etwa durch Umkristallisieren oder Destillieren und das Produkt muss unter physiologischen Bedingungen stabil sein [...] Derartige Reaktionen verlaufen schnell bis zum vollständigen Umsatz und haben die Tendenz, selektiv nur ein Produkt zu liefern - als ob sie von einer gespannten Feder in nur eine Reaktionsrichtung gezogen würden...“<sup>[57]</sup>

Die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) erfüllt diese Anforderungen meist nahezu perfekt und wird deswegen oftmals einfach nur Click-Reaktion genannt (Schema 1.10).



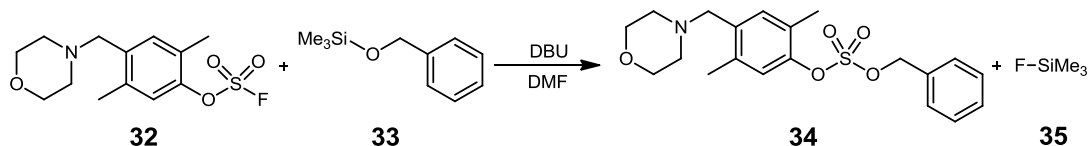
Schema 1.10. Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC).

Click-Reaktionen werden mittlerweile in vielen Bereichen der Organischen Chemie, Polymerchemie, Biochemie und in angrenzenden Bereichen eingesetzt. Einige bereits bekannte Reaktionen wurden so weiterentwickelt, dass sie als Click-Reaktionen eingesetzt werden können. Beispiele für solche Reaktionen sind die Azid-Alkin-Cycloaddition mit gespannten Cyclooctinen (Strain-promoted-Azide-Alkyne-Cycloaddition (SPAAC)) und die Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf (inverse electron demand Diels-Alder (iEDDA)), die beide vor allem im Bereich der Biokonjugation vielfältige Anwendungen gefunden haben.<sup>[61]</sup> Neben Cycloadditionen eignen sich auch insbesondere Reaktionen von Thiolen (Thiol-Click-Reaktionen)<sup>[62]</sup> als Click-Reaktionen. In Schema 1.11 sind einige häufig verwendete Click-Reaktionen aufgeführt.



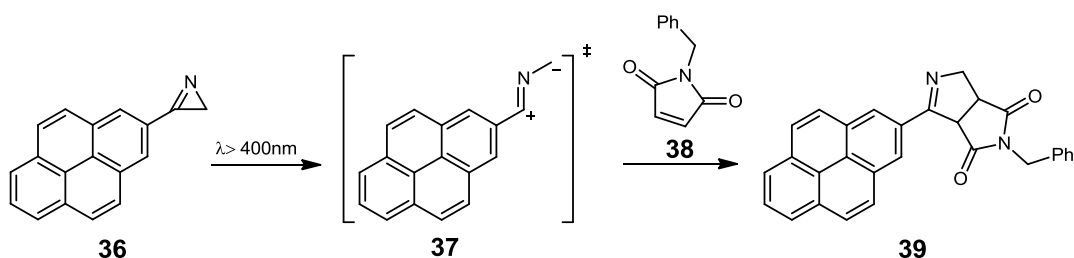
Schema 1.11. Auswahl populärer Click-Reaktionen (iEDDA: inverse electron demand Diels-Alder; SPAAC: Strain-promoted-Azide-Alkyne-Cycloaddition; SPADC: Strain-promoted-Alkyne-Diazo-Cycloaddition; SPANOC: Strain-promoted-Nitrile Oxide-Alkyne-Cycloaddition).

Eine Click-Reaktion, die möglicherweise zukünftig vermehrt Anwendung finden wird, ist der 2014 von Sharpless vorgestellte Schwefel(VI)-Fluorid-Austausch (SuFEx) (Schema 1.12).<sup>[63]</sup>



Schema 1.12. Bindungsknüpfung durch Schwefel(VI)-Fluorid-Austausch (SuFEx).<sup>[63]</sup>

Eine neue Dimension der Click-Chemie eröffnen lichtinduzierte Click-Reaktionen. Lichtinduzierte Click-Reaktionen ermöglichen eine zeitliche und räumlich Kontrolle („Fernsteuerung“) über chemische und biologische Prozesse.<sup>[64]</sup> Beispiele für solche Reaktionen sind Katalysatorsysteme für die CuAAC<sup>[65]</sup>, oder 1,3-dipolare Cycloadditionen zwischen Nitril-Yliden und elektronenarmen Mehrfachbindungen (Schema 1.13).<sup>[66]</sup>



Schema 1.13. Durch Licht induziertere Click-Reaktion.<sup>[66]</sup>

Der Begriff Click-Chemie wird mittlerweile hauptsächlich mit dem Einsatz besonders effizienter Reaktionen und weniger mit der Verwendung niedermolekularer Bausteine zur einfachen Erschaffung struktureller Diversität assoziiert. Als Click-Chemie wird vorwiegend die Verwendung von Verknüpfungsreaktionen bezeichnet, die viele der für Click-Reaktionen angegebenen Kriterien erfüllen, insbesondere hohe Selektivität und Triebkraft. Deshalb wurde 2009 für eine striktere Auslegung des Begriffs Click-Reaktion plädiert, da der Begriff oftmals nur noch als Synonym für effiziente Reaktionen verwendet würde.<sup>[67]</sup> Daher sollte der Begriff Click-Reaktion nur noch für solche Reaktionen verwendet werden, die sämtliche von Sharpless genannten Kriterien erfüllen. Für besonders effiziente Verknüpfungsreaktionen, die aber nicht alle Kriterien an Click-Reaktionen erfüllen, wurde von Hawker der Begriff REO (robust, effizient, orthogonal) vorgeschlagen.<sup>[68]</sup>

Für die Modifizierung von COSS sollte der Einsatz von Click-Reaktionen besonders vorteilhaft sein, da Click-Reaktionen im optimalen Fall keinen großen Überschuss an Reagenzien erfordern und trotzdem vollständige Reaktionen und einfache Produktisolierung ermöglichen.

### 1.2.5. COSS-Kern-Faktor

Neben dem Strukturdefektproblem ist die Labilität des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Gerüskes eine weitere Schwierigkeit bei Reaktionen von Octasilsesquioxanen. Zwar besitzt das  $\text{T}_8$ -Gerüst als „Modellsilikat“ eine hohe thermische und mechanische Stabilität, jedoch ist es in Lösung unter bestimmten Bedingungen kinetisch und thermodynamisch labil. So kann es bei Verwendung von basischen, stark nucleophilen oder stark sauren Reagenzien zum kompletten oder teilweisen Abbau der Käfigstrukturen (Polymerisation), zur Umlagerung des  $\text{T}_8$ -Käfigs in andere voll- und teilkondensierte Käfigstrukturen oder in Wasser zur Hydrolyse kommen (Abbildung 1.19).



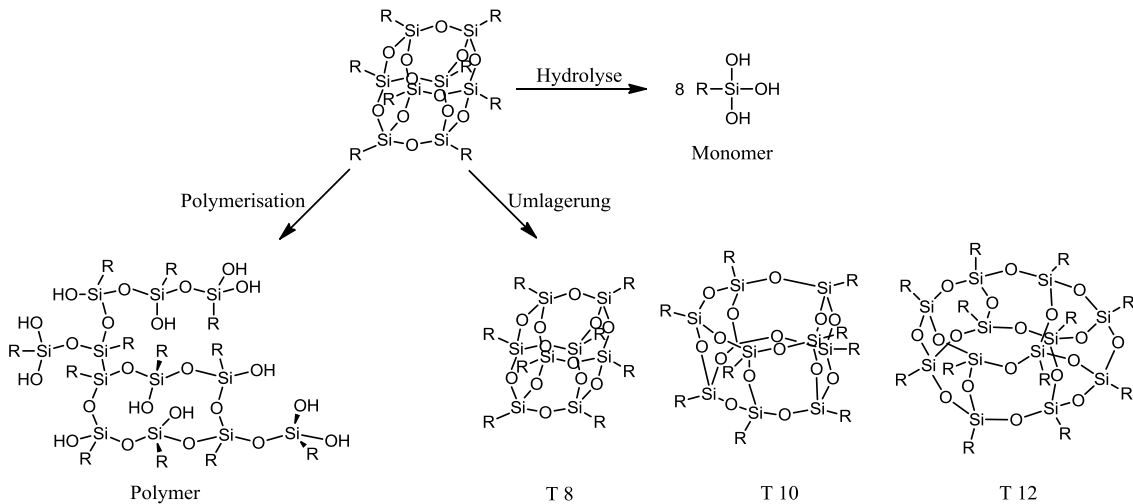


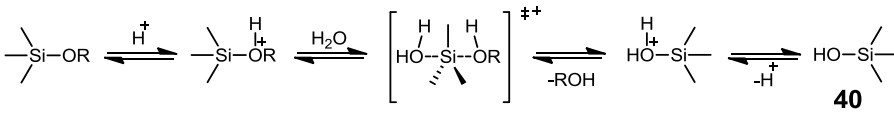
Abbildung 1.19. Mögliche unerwünschte Reaktionswege bei T<sub>8</sub>-Modifizierungen.

Dies kann bei der Syntheseplanung für T<sub>8</sub>-Modifizierungen zu einem Dilemma führen. Einerseits legt die beabsichtigte vollständige Umwandlung von T<sub>8</sub>X<sub>8</sub> in T<sub>8</sub>Y<sub>8</sub> die Anwendung drastischer Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen, hohe Konzentrationen) nahe, andererseits schränkt die Labilität des COSS-Gerüsts die Möglichkeiten der Reaktionsführung erheblich ein und schließt den Einsatz solcher Reaktionsbedingungen oftmals aus.

Um die Umwandlungstendenzen des Si<sub>8</sub>O<sub>12</sub>-Gerüsts besser verstehen zu können, ist es instruktiv, die Chemie des Siliziums sowie den Verlauf der hydrolytischen Polykondensation näher zu betrachten.

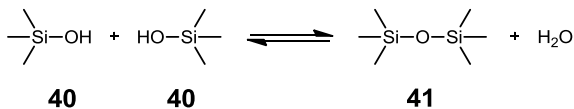
**Chemisches Verhalten von Silizium**

Die Dynamik des COSS-Käfigs wird maßgeblich durch das chemische Verhalten des Siliziums bestimmt. Das Silizium<sup>[69]</sup> ist wie der Kohlenstoff in seinen Verbindungen meist vierbindig und bildet für gewöhnlich keine Doppelbindungen<sup>[70]</sup> aus. Der Kovalenzradius des Si-Atoms (1.17 Å) ist rund 50% größer als der des C-Atoms (0.77Å) und die Bindungen sind durchschnittlich zwanzig Prozent länger als beim Kohlenstoff. Aufgrund der geringen Elektronegativität (EN 1.8 auf der Paulingskala) des Siliziums sind die Bindungen zu Kohlenstoff (EN 2.5) und Sauerstoff (EN 3.5) polarisiert und Si-Verbindungen reagieren bevorzugt unter nucleophiler Substitution (S<sub>N</sub>). In diesen Reaktionen werden polare Si-O Bindungen (51% ionisch) leichter gespalten als Si-C Bindungen (12% ionisch), obwohl die Bindungsenthalpie der Si-O Bindung (469 kJ/mol) höher ist als die der Si-C Bindung (289 kJ/mol). Die S<sub>N</sub>-Reaktionen können sauer, basisch oder nucleophil katalysiert werden und verlaufen über penta- oder hexakoordinierte Zwischenstufen (Schema 1.14).



Schema 1.14. S<sub>N</sub>-Reaktion am Si-Atom (am Beispiel der sauer katalysierten Hydrolyse eines Alkoxyxilans).

Silanole können miteinander Kondensationsreaktionen unter Ausbildung von Si-O-Si-Brücken eingehen (Schema 1.15). Diese Kondensationsreaktionen sind die Grundlage zum Aufbau der vielfältig kommerziell genutzten Sphärosilikate. In den polymeren SiO-Strukturen der Sphärosilikate sind die Siliziumatome jeweils über Sauerstoffbrücken miteinander verbunden.

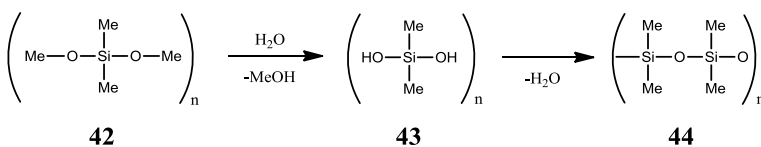


Schema 1.15. Kondensationsreaktion von Trimethylsilanol **40** zu 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisiloxan **41**.

## Sphärosilikate

Sphärosilikate werden durch hydrolytische Polykondensation (HPK) von di-, tri- oder tetrafunktionellen Silanen ( $\text{R}_2\text{SiX}_2$ ,  $\text{RSiX}_3$ ,  $\text{SiX}_4$  (X=Cl, O-Alkyl)) hergestellt und entsprechend ihrer Zusammensetzung als Siloxane, Silsesquioxane oder Silikate bezeichnet.<sup>[71]</sup>

Siloxane bzw. Silikone ( $(\text{R}_2\text{SiO})_n$ ) sind die kommerziell bedeutendsten Sphärosilikate und können durch HPK von Diorganylsilanen  $\text{R}_2\text{SiX}_2$  (Schema 1.16) hergestellt werden. Sie sind vorwiegend gummiartige oder hochviskose Materialien mit Kettenstruktur, deren Eigenschaften maßgeblich durch den organischen Anteil bestimmt werden. Silikone finden vielfältige Anwendungen z.B. als Schmiermittel oder Dichtstoffe.<sup>[72]</sup>



Schema 1.16. Hydrolytische Polykondensation (HPK) von Dimethylsilan **42** zu Polydimethylsiloxan **44** (Silikon).

Im Gegensatz zu den „weichen“ Silikonen sind Silikate ( $(\text{SiO}_2)_n$ ) meist spröde harte Materialien mit vernetzten und vorwiegend zufälligen Strukturen ohne Fernordnung.<sup>[73]</sup>

Silsesquioxane ( $(\text{RSiO}_{3/2})_n$ ) werden durch HPK von Organylsilanen  $\text{RSiX}_3$  hergestellt. Dabei entstehen, in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen (Konzentration, Wassermenge, Katalysator, Temperatur, Co-Solvens), Stoffmischungen von Polysilsesquioxanen mit der Summenformel  $(\text{RSiO}_{3/2})_n$ . Diese Mischungen können zu unterschiedlichen Anteilen zufällige Polymerstrukturen (Gele), niedermolekulare Ketten- und Ringstrukturen, lineare und cyclische Strukturen, Leiter- oder leiterartige Strukturen sowie diskrete, offene oder geschlossene Käfigstrukturen enthalten (Abbildung 1.20).<sup>[74]</sup>

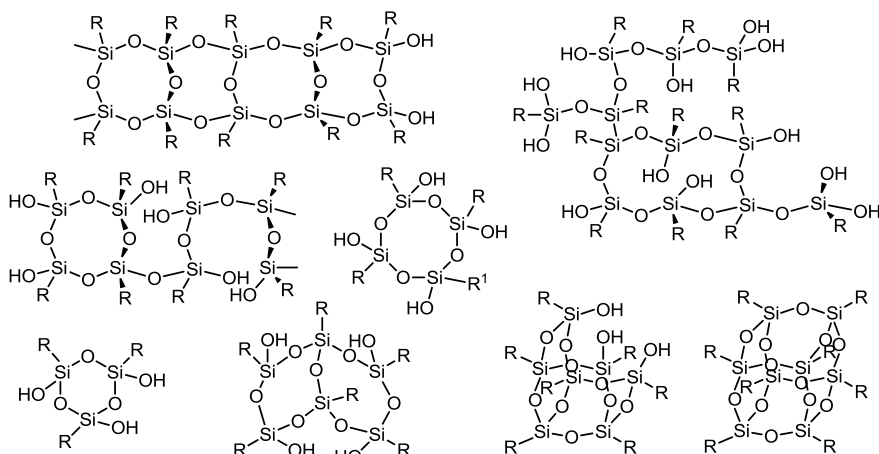


Abbildung 1.20. Strukturen von Polysilsesquioxanen.

Die diskreten vollkondensierten niedermolekularen 3D-Strukturen mit der Summenformel  $(\text{RSiO}_{3/2})_{2n}$  ( $n=2, 3, 4, \dots$ ) werden als Polyhedrale Oligomere Silsesquioxane (POSS) (Abbildung 1.21) bezeichnet.

Der Zusatz Oligomer grenzt sie von höhermolekularen und verknüpften Silsesquioxanen ab. Es sind diskrete POSS (RSiO<sub>3/2</sub>)<sub>2n</sub> mit n=3 bis n=9 bekannt.<sup>[75]</sup>

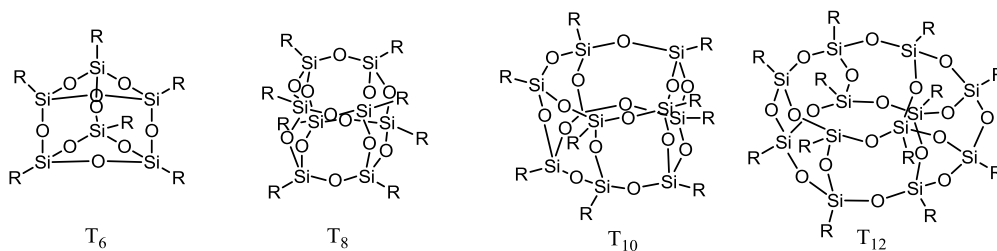


Abbildung 1.21. Strukturen von vollkondensierten T<sub>6</sub>-, T<sub>8</sub>-, T<sub>10</sub>- und T<sub>12</sub>-Käfigen (POSS).

Erstmals beschrieben wurden Silsesquioxane 1873 von Ladenburg.<sup>[76]</sup> Er hielt das Produkt der HPK von PhSiCl<sub>3</sub> aufgrund der Summenformel für Silizium-Äquivalente der Carbonsäureanhydride. Kipping erkannte, dass es sich nicht um Siliziumsäureanhydride, sondern um eine Ansammlung von Polymeren handelt und konstatierte, diese seien wohl von geringem synthetischen Nutzen.<sup>[77]</sup> Dennoch bestand das erste kommerziell vertriebene Silizium-Polymer hauptsächlich aus Polysilsesquioxan und diente als temperaturbeständiges elektrisches Isolationsmaterial.<sup>[78]</sup>

### Entdeckung der Octasilsesquioxane

Aufgrund ihrer interessanten und vielseitig verwendbaren Materialeigenschaften und den damit einhergehenden Vermarktungsmöglichkeiten wurden Sphärosilikate seit den 1930er Jahren intensiv in industriellen Forschungslaboren untersucht. Deshalb stammen die ersten Veröffentlichungen über Octasilsesquioxane in wissenschaftlichen Fachzeitschriften aus der Feder von Industrieforschern großer Konzerne wie General Electrics und Dow Chemicals. Die veröffentlichten Ergebnisse wurden auf der Suche nach neuen Materialien gewonnen. Dabei wurden, um kommerziell verwertbare Sphärosilikate zu finden, HPKs unterschiedlichster Mischungen von Organylsilanen durchgeführt und Octasilsesquioxane sind sozusagen „Neben- oder Abfallprodukte“ der Sphärosilikatforschung. Das erste Octasilsesquioxan T<sub>8</sub>Me<sub>8</sub> **14** wurde 1946 beschrieben und 1955 durch Röntgenstrukturanalyse vollständig charakterisiert.<sup>[79]</sup>

### Synthese durch HPK

Guenther und Sprung führten 1955 grundlegende Versuche zur kontrollierten HPK von Trialkoxysilanen RSi(OR)<sub>3</sub> durch und konnten dabei in geringer Ausbeute T<sub>8</sub>Et<sub>8</sub> **45** isolieren.<sup>[80]</sup> Die ersten T<sub>8</sub>-Synthesen mit synthetisch nützlichen Ausbeuten (9-44%) beschrieb Olsson 1958.<sup>[81]</sup> Brown veröffentlichte in den 1960er Jahren mehrere Publikationen über Silsesquioxane, darunter die Synthese von T<sub>8</sub>Ph<sub>8</sub> **19** mit 88% Ausbeute.<sup>[82]</sup> Frye et al. machten mit T<sub>8</sub>H<sub>8</sub> **16** das erste Basis-COSS im Multigramm-Maßstab mit einer Ausbeute von 13.3% zugänglich.<sup>[83]</sup> In den 1990er Jahren wurden Synthesen für die Basis-COSS T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub><sup>[84]</sup> **15**, T<sub>8</sub>(Vinyl)<sub>8</sub><sup>[85]</sup> **17** und T<sub>8</sub>(PrNH<sub>2</sub>)<sub>8</sub><sup>[56]</sup> **18** durch saure HPK publiziert und damit der Grundstein zur breiteren Verwendung von COSS gelegt.

Eine große Effizienzsteigerung in der COSS-Synthese gelang Bassindale durch den Einsatz von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) als Katalysator.<sup>[86]</sup> TBAF wirkt vermutlich durch einen Templateffekt und ermöglicht Ausbeuten bis zu 95%, sowie die Synthese einiger COSS, die vorher nicht zugänglich waren. Allerdings ist auch diese Methode nicht universell anwendbar. Mittlerweile sind weitere neuartige Katalysatorsysteme für die COSS-Synthese publiziert worden, die aber oftmals nur die Ausbeuten schon bekannter Synthesen verbessern und keinen Zugang zu neuartigen COSS bieten.<sup>[87]</sup> Um durch HPK möglichst gute Ausbeuten an COSS zu erzielen, müssen die Reaktionsbedingungen optimal eingestellt werden. Die wichtigsten, den Reaktionsverlauf beeinflussenden Faktoren<sup>[38c]</sup> sind in Abbildung 1.22 aufgeführt.

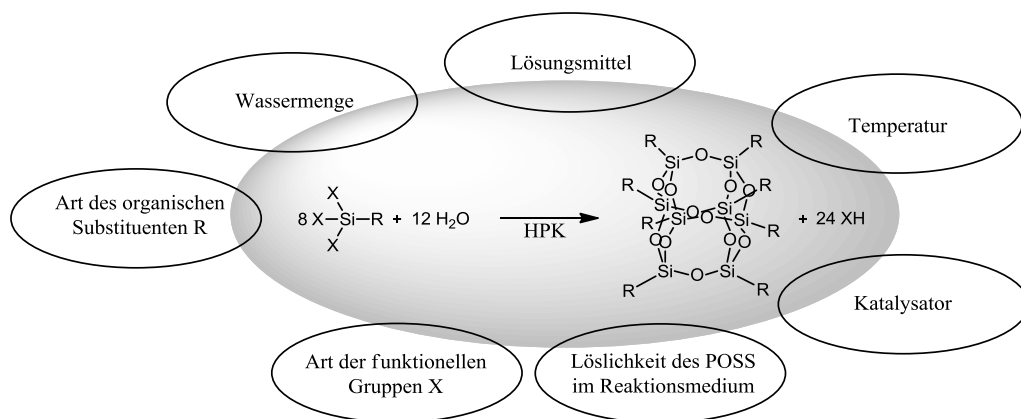
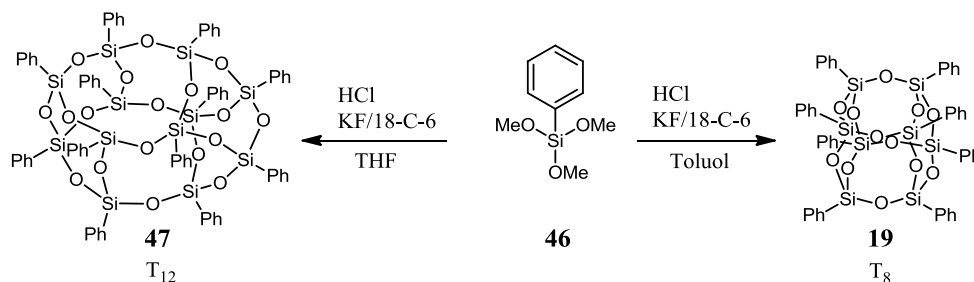


Abbildung 1.22. Faktoren die den Reaktionsverlauf der HPK beeinflussen.

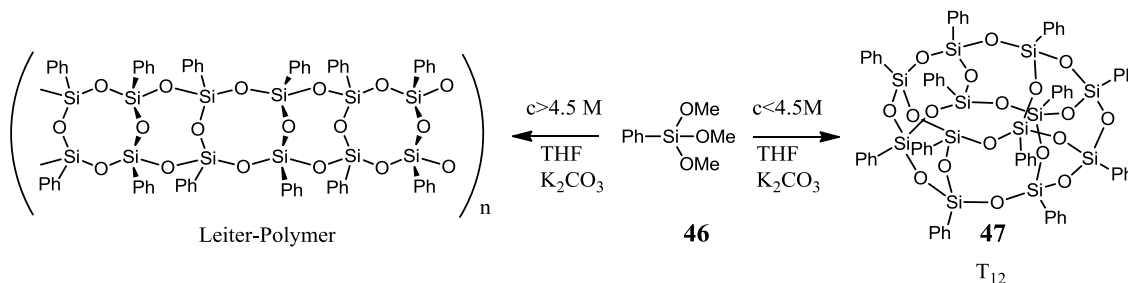
Bei den meisten COSS-Synthesen ist das entstehende Octasilsesquioxan im wässrigen Reaktionsmedium unlöslich und präzipitiert, während andere Reaktionsprodukte in Lösung bleiben. Wahrscheinlich besitzen COSS durch ihre  $O_h$ -Symmetrie, ähnlich wie das Cuban, eine besonders hohe Tendenz zur Kristallisation.<sup>[40a, 88]</sup> Weiterhin neigen COSS mit zunehmender Länge bzw. Größe der organischen Komponenten wegen ihrer globulären Struktur zur Assoziation, wodurch die Präzipitation ebenfalls begünstigt wird.<sup>[89]</sup>

Ein anschauliches Beispiel für den Einfluss des Lösungsmittels auf den Verlauf der POSS- Synthese ist die HPK von  $\text{PhSi(OMe)}_3$  **46**.<sup>[87b]</sup> In Toluol ist das Octasilsesquioxan  $\text{T}_8\text{Ph}_8$  **19** und in THF das Dodecasilsesquioxan  $\text{T}_{12}\text{Ph}_{12}$  **47** das Hauptprodukt der Reaktion (Schema 1.17).



Schema 1.17. Einfluss des Lösungsmittels auf das Hauptprodukt der hydrolytischen Polykondensation (HPK).<sup>[87b]</sup>

Welchen Einfluss die Monomer-Ausgangskonzentration auf den Reaktionsverlauf haben kann, zeigt die HPK von  $\text{PhSi(OMe)}_3$  **46** mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ . Bei einer Monomer-Ausgangskonzentration von unter 4.5 M entsteht  $\text{T}_{12}\text{Ph}_{12}$  **47**. Ist die Monomer-Ausgangskonzentration größer als 4.5 M, bildet sich leiterartiges Polymer (Schema 1.18).<sup>[90]</sup>

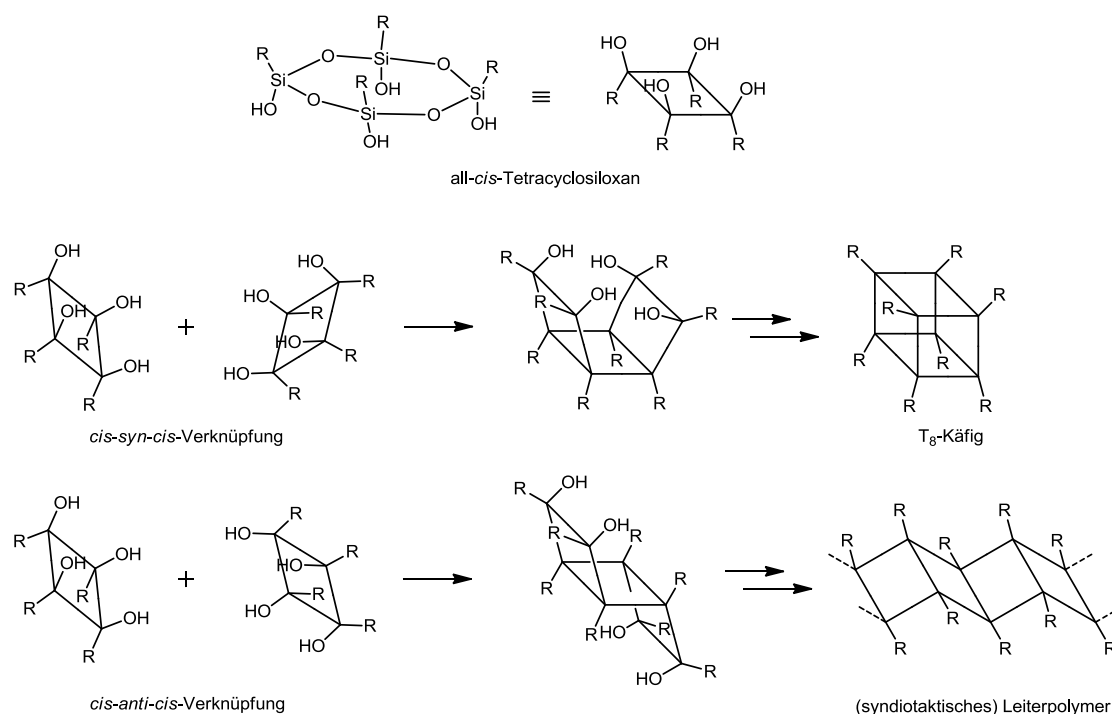


Schema 1.18. Abhängigkeit des Reaktionsproduktes von der Monomer-Ausgangskonzentration.<sup>[90]</sup>

## Mechanismus der HPK

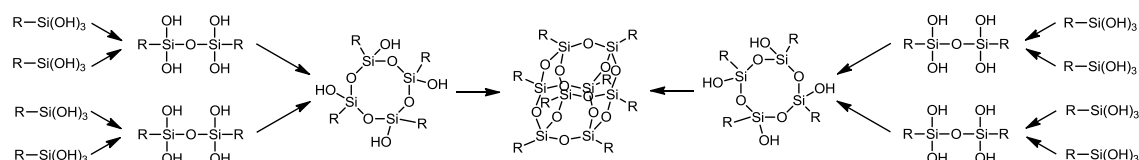
Es ist bemerkenswert, dass ausgehend von simplen Organylsilan-Monomeren  $\text{RSiX}_3$  durch HPK die hochgeordnete Struktur des  $\text{T}_8$ -Käfigs in teilweise sehr hohen Ausbeuten gebildet wird. Würden sich die Monomere  $\text{RSiX}_3$  bei der HPK so verhalten, wie es im Rahmen konventioneller Theorien für Polykondensationsreaktionen<sup>[91]</sup> von trifunktionellen Monomeren zu erwarten wäre, entstünden lediglich komplexe Polymermischungen mit geringem  $\text{T}_8$ -Anteil.

Brown vermutete, dass die HPK von  $\text{RSiX}_3$  nicht adäquat von der Theorie beschrieben werden kann, da diese Ansätze nicht die Veränderung der Reaktivitäten der Monomere und Oligomere während des Reaktionsverlaufs berücksichtigen. Von ihm analysierte Polysilsesquioxan-Mischungen enthielten vorwiegend Leiter- und Käfigstrukturen.<sup>[92]</sup> Leiter- und Käfigstrukturen lassen sich formal aus all-*cis*-Tetrasiloxanringen durch *cis-syn-cis*- (Käfige) oder *cis-anti-cis*- Verknüpfung (syndiotaktische Leiter-Polymere) aufbauen (Schema 1.19).



**Schema 1.19.** Bildung von Käfig- bzw. Leiterstrukturen aus all-*cis*-Tetrasiloxanringen.

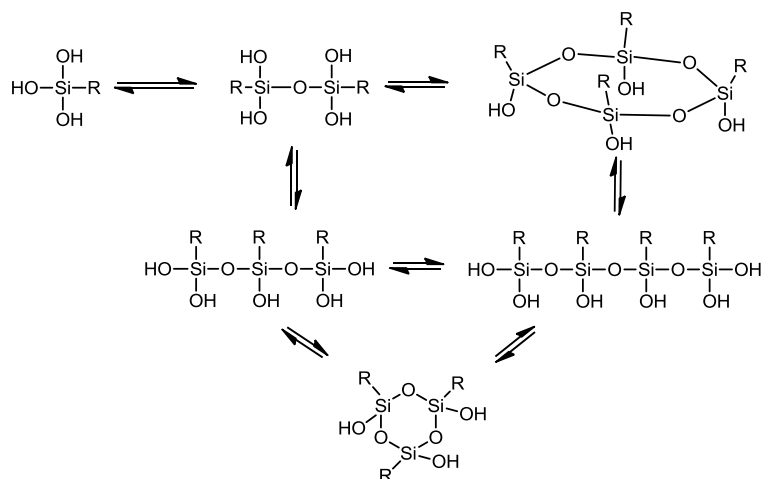
Daher schlug Brown für die COSS-Bildung einen konvergenten Reaktionsverlauf über die Synthesestufen Monomer  $\rightarrow$  Dimer  $\rightarrow$  Tetramer  $\rightarrow$  Octamer vor. Dabei werden im finalen, käfigbildenden Reaktionsschritt zwei all-*cis*-Tetrasiloxanringe direkt unter *cis-syn-cis*-Verknüpfung miteinander zum  $\text{T}_8$ -Käfig-Octamer kondensiert (Schema 1.20).



**Schema 1.20.** Vorschlag von Brown für einen konvergenten Mechanismus der COSS-Bildung.<sup>[92]</sup>

Untersuchungen über das Hydrolyseverhalten von Trialkoxyorganylsilanen  $\text{RSi(OR)}_3$  zeigen eine Tendenz zur Bildung cyclischer Tetrasiloxane auf.<sup>[93]</sup> Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen laufen nach einer kurzen Initiations-Hydrolyse-Phase oftmals parallel ab. Die Organylsilane  $\text{RSi(OR)}_3$  werden

zu Mono-  $\text{RSi(OR)}_2\text{OH}$  oder Disilanolen  $\text{RSiOR(OH)}_2$  hydrolysiert und kondensieren zu Oligomeren. Die Alkoxygruppen der Oligomere werden erst hydrolysiert, wenn die Konzentration an Monomeren stark abgenommen hat, da Monomere schneller hydrolysieren und kondensieren als Oligomere. Dies verhindert unter geeigneten Reaktionsbedingungen die Bildung hochverzweigter Oligo- oder Polymerketten und es entstehen bevorzugt Dimere, Trimere und Tetramere. Wegen der geringen Rotationsbarriere der SiO-Bindung sind Siloxan-Ketten sehr flexibel und Tri- und Tetrasiloxane kondensieren leicht intramolekular („back-biting“) zu entsprechenden cyclischen Verbindungen (Schema 1.21).<sup>[94]</sup>

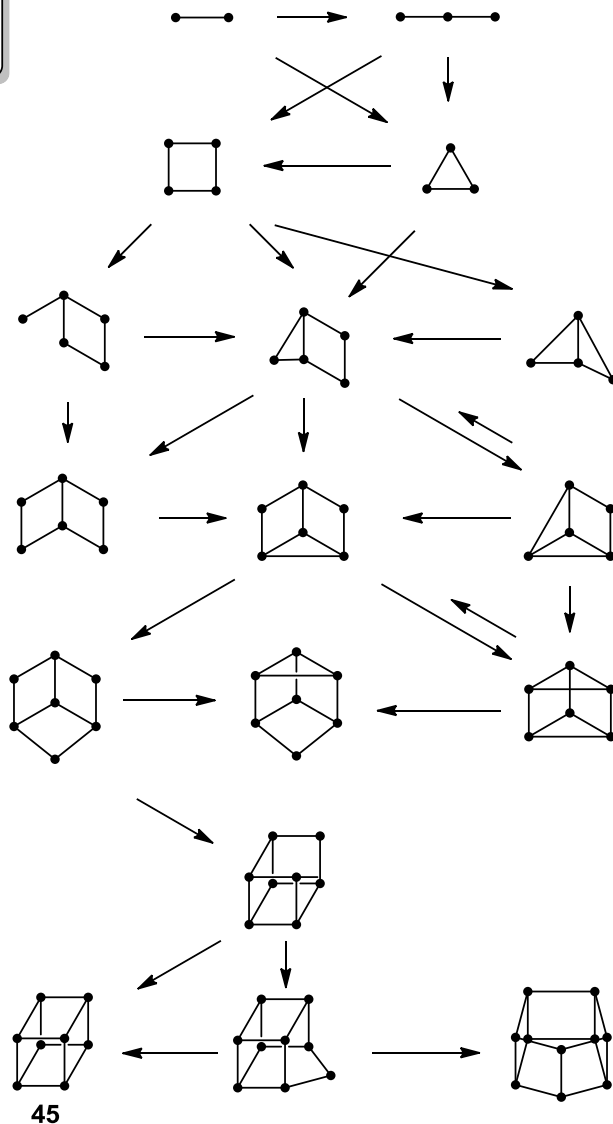
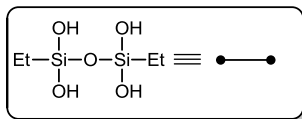


**Schema 1.21.** Bildung von all-*cis*-Tetracyclosiloxan als Schlüsselintermediat in der COSS-Synthese.

Theoretische Untersuchungen zum Mechanismus der  $\text{T}_8\text{H}_8$ -Synthese<sup>[95]</sup> mit Hilfe von ab initio Verfahren ergaben, dass der all-*cis*-Tetrasiloxanring aufgrund günstiger Bindungswinkel und intramolekularer H-Brückenbindungen gegenüber anderen offenkettigen und ringförmigen Strukturen besonders stabilisiert ist. Desweiteren wird sowohl der lineare wie auch der konvergente Aufbau des  $\text{T}_8$ -Käfigs ausgehend vom all-*cis*-Tetrasiloxanring durch die Möglichkeit der Ausbildung von intramolekularen H-Brückenbindungen erleichtert.<sup>[95d]</sup> Die direkte *cis-syn-cis*-Verknüpfung zweier all-*cis*-Tetrasiloxane zu  $\text{T}_8\text{H}_8$  **16** erwies sich als energetisch am günstigsten. Methodenbedingt wurden bei den Berechnungen jedoch keine Bulk-Solvens-Effekte und keine Katalysatoreinflüsse berücksichtigt.

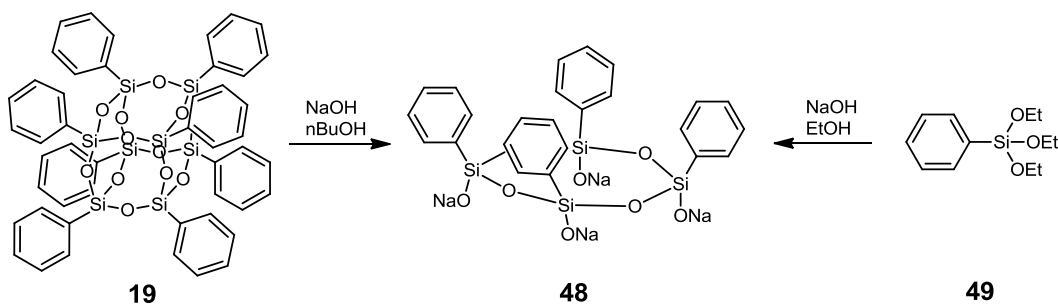
Qu et al. untersuchten die basische HPK von  $\text{PhSi(OMe)}_3$  **46** zu  $\text{T}_8\text{Ph}_8$  **19** mit Hilfe der 2D-Korrelations-FT-IR-Spektroskopie.<sup>[96]</sup> Ihre Ergebnisse stimmen mit dem von Brown vorgeschlagenen konvergenten  $\text{T}_8$ -Bildungsmechanismus überein. Jedoch ist die Analysemethode möglicherweise nicht empfindlich genug, um Zwischenprodukte anderer Reaktionswege zu detektieren.

Voronkov und Lavrentiev untersuchten den Reaktionsverlauf der Synthese von  $\text{T}_8\text{Et}_8$  **45** mittels GC-MS-Analyse.<sup>[97]</sup> Ihre Ergebnisse skizzieren einen dynamischen, linearen Reaktionsverlauf, bei dem der  $\text{T}_8$ -Käfig durch aufeinanderfolgende Monomer-Additionen entsteht (Schema 1.22).



Schema 1.22. Schema der Bildung von  $T_8Et_8$  **45** durch HPK basierend auf GC-MS-Analyse.<sup>[97]</sup>

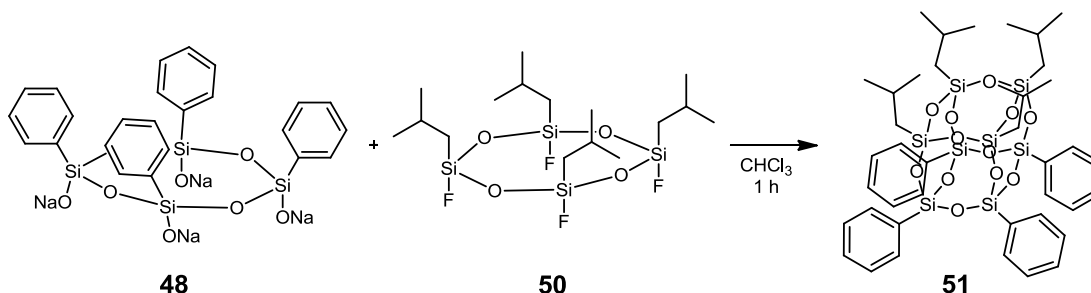
Unter geeigneten Reaktionsbedingungen kann der all-*cis*-Tetrasiloxanring **48** selektiv durch HPK oder durch „zerteilen“ von  $T_8(Ph)_8$ -Käfigen hergestellt werden (Schema 1.23).<sup>[98]</sup>



Schema 1.23. Bildung von all-*cis*-Tetrasiloxan **48** ausgehend von Monomer  $PhSi(OEt)_3$  **49** und/oder  $T_8Ph_8$  **19**.

Die tetrameren „Halbkäfigstrukturen“ können durch Basenkatalyse zu vollkondensierten COSS kondensiert werden. Jedoch entstehen bei der Reaktion zwischen  $T_4(ONa)_4(C_6H_5)_4$  **48** und  $T_4(ONa)_4(C_6D_5)_4$  keine symmetrischen Janus-Cubes  $T_8(C_6H_5)_4(C_6D_5)_4$ , sondern eine komplexe

Mischung von Octasilsesquioxanen  $T_8(C_6H_5)_x(C_6D_5)_y$  mit statistischer Verteilung der  $C_6H_5$ - und  $C_6D_5$ -Einheiten über sämtliche COSS.<sup>[99]</sup> Die Herstellung von  $T_8$ -Janus-Cubes **51** aus Tetrasiloxanen gelingt jedoch durch Reaktion von **48** mit Fluortetrasiloxan **50** (Schema 1.24).<sup>[100]</sup>



Schema 1.24. Synthese eines  $T_8$ -Janus-Cubes aus Tetrasiloxan-„Hälften“.<sup>[100]</sup>

Versuche, das  $T_8Me_8$  **14** ausgehend von einer Mischung von  $T_4(OH)_4(Me)_4$ -Stereoisomeren herzustellen, ergaben eine höhere Ausbeute an  $T_8$ -Käfigen, als durch die Menge an all-*cis*-**52** in der Ausgangsmischung bei direkter *cis-syn-cis* Verknüpfung zu erwarten wäre.<sup>[98b]</sup>

Die vorgestellten Untersuchungen legen insgesamt die Vermutung nahe, dass bei der  $T_8$ -Synthese durch HPK ein komplexer, hoch dynamischer Reaktionsverlauf vorliegt. Dabei werden, initiiert vom Katalysator<sup>[101]</sup>, durch ständiges Knüpfen und Spalten von SiO-Bindungen eine Vielzahl unterschiedlicher Reaktionswege und Zwischenstufen in der Reaktionslösung parallel durchlaufen. Besondere Bedeutung besitzt dabei wahrscheinlich die all-*cis*-Cyclotetrasiloxantetraol-Zwischenstufe und unter den richtigen Reaktionsbedingungen ist die Bildung von COSS kein Zufallsereignis, sondern Konsequenz des Reaktionsverlaufs. So zeigten Untersuchungen eines Reaktionssystems zur Synthese von  $T_8Ph_8$  **19**, dass die nicht präzipitierten Materialien im Lösemittel nicht aus Polymeren, sondern aus teilkondensierten  $Si_6$ - bis  $Si_9$ -Ringstruktur-Fragmenten ( $T_8$ -„Vorstufen“) bestehen.<sup>[102]</sup>

Da die HPK durch saure, basische oder auch nucleophile Substanzen katalysiert werden kann, ist es nicht verwunderlich, dass es bei Reaktionen von  $T_8$ -Käfigen mit solchen Substanzen unter bestimmten Reaktionsbedingungen zu Veränderungen der Gerüst-Struktur kommen kann.

## Umlagerungen

Unter den POSS sind die  $O_h$ - $T_8$ -,  $D_{5h}$ - $T_{10}$ - und  $D_{2d}$ - $T_{12}$ -Käfige am besten untersucht. Diese können sich ineinander umlagern. Sie enthalten alle mehrere Cyclotetrasiloxan-Einheiten und die  $T_8$ - und die  $T_{10}$ -Käfigstrukturen können formal durch intramolekulare Cyclokondensation von Leiterketten mit 8/10 Si-Atomen aufgebaut werden (Abbildung 1.23). Von den beiden möglichen  $T_{12}$ -Strukturen ( $D_{2d}$ - $T_{12}$  und  $D_{6h}$ - $T_{12}$ ) ist nur die weniger symmetrische  $D_{2d}$ - $T_{12}$ -Struktur bekannt, obwohl das hexagonale Prisma  $D_{6h}$ - $T_{12}$  formal leicht durch intramolekulare Cyclokondensation einer  $Si_{12}$ -Leiterkette entstehen könnte.

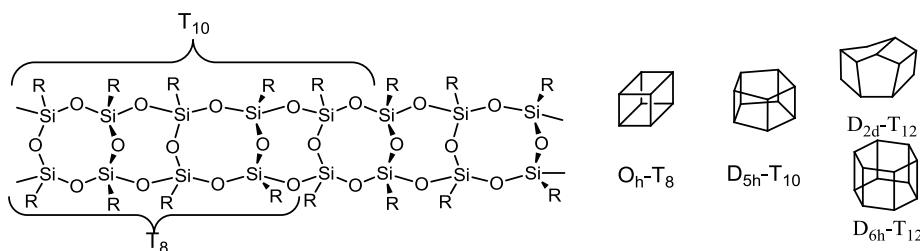


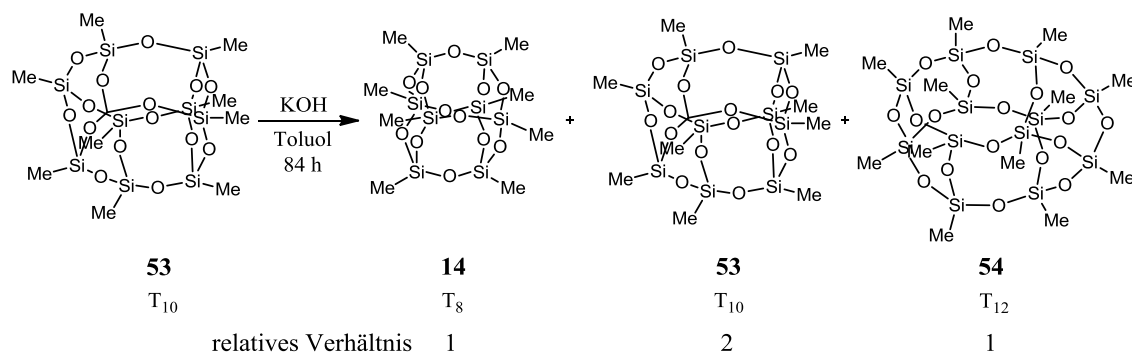
Abbildung 1.23. Strukturen der  $T_8$ -,  $T_{10}$ - und  $T_{12}$ -Käfige und ihre formale Verwandtschaft zum Leiterpolymer.



Bedingt durch seine Symmetrie und Kompaktheit könnte der T<sub>8</sub>-Käfig intuitiv als die stabilste der drei POSS-Strukturen erscheinen. Allerdings merkte Brown schon 1964 an, dass die hohen Ausbeuten seiner T<sub>8</sub>Ph<sub>8</sub>-Synthese (88%) wohl nicht der besonderen Stabilität des T<sub>8</sub>-Gerüsts, sondern seiner geringen Löslichkeit im Reaktionsmedium zu verdanken sei.<sup>[82]</sup> Die Abweichungen der gemessenen Si-O-Bindungswinkel von den theoretisch optimalen Bindungswinkel sind bei T<sub>8</sub> und T<sub>12</sub> geringfügig größer als bei T<sub>10</sub>.<sup>[38c]</sup> Somit sollte der T<sub>10</sub>-Käfig geringfügig stabiler als der T<sub>8</sub>- oder T<sub>12</sub>-Käfig sein, jedoch wird die Stabilität wahrscheinlich auch durch die sterischen und elektronischen Eigenschaften der organischen Peripherie beeinflusst. Lee et al. kamen bei MM 2 Berechnungen zu dem Ergebnis, dass T<sub>12</sub>Ph<sub>12</sub> **47** wesentlich stabiler ist als T<sub>8</sub>Ph<sub>8</sub> **19** und T<sub>10</sub>Ph<sub>10</sub>.<sup>[103]</sup> Hingegen war bei Peng et al. in analogen Berechnungen mit Methacrylat-Silsesquioxanen der T<sub>8</sub>-Käfig am stabilsten.<sup>[104]</sup> Einerseits könnten sich in den Ergebnissen die Einflüsse der unterschiedlichen organischen Peripherie widerspiegeln, andererseits ist die MM 2-Methode möglicherweise für solche vergleichenden Berechnungen nicht ausreichend parametrisiert.

### Baseninduzierte Umlagerungen

Erste Untersuchungen zur POSS-Umlagerung wurden von Vogt und Brown 1963 durchgeführt.<sup>[105]</sup> Sie erhitzten eine Lösung von T<sub>10</sub>(Me)<sub>10</sub> **53** in Toluol mit ethanolischer KOH 84 h zum Rückfluss und erhielten ein Verhältnis zwischen T<sub>8</sub>, T<sub>10</sub> und T<sub>12</sub> von 1:2:1 (Schema 1.25).



Schema 1.25. Baseninduzierte Umlagerung von T<sub>10</sub>Me<sub>10</sub> **53**.<sup>[105]</sup>

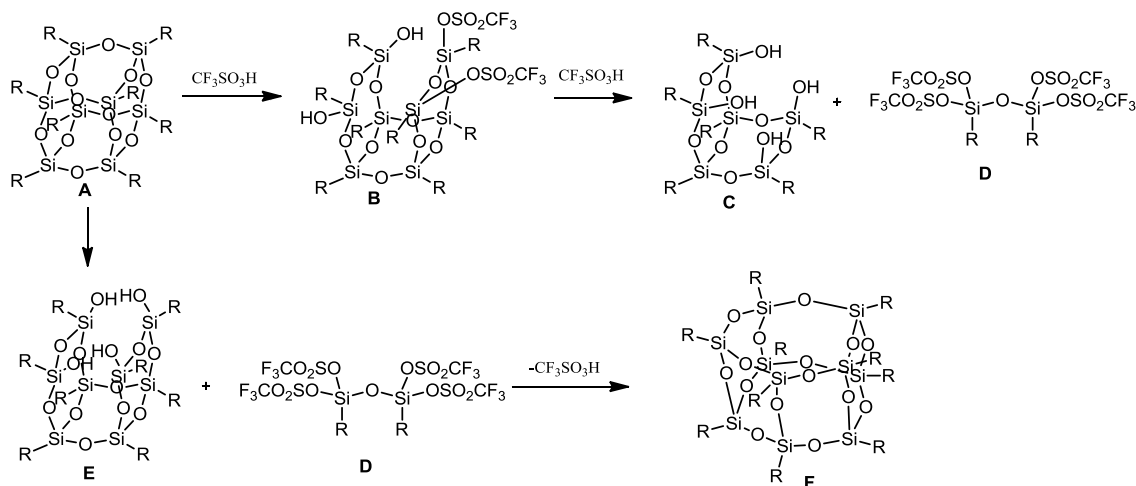
### Nucleophilinduzierte Umlagerungen

Rikowski beschrieb Umlagerungen von T<sub>8</sub>-Käfigen zu Mischungen von T<sub>8</sub>-, T<sub>10</sub>- und T<sub>12</sub>-Käfigen durch gezielten Einsatz nucleophiler und basischer Reagenzien.<sup>[106]</sup> Dabei nimmt die Umlagerungstendenz von 3-X-Propyloctasilsesquioxanen T<sub>8</sub>(PrX)<sub>8</sub> mit steigender Elektronegativität der Gruppe X in der Reihenfolge X=H<I<C<sub>6</sub>F<sub>5</sub><Br<Cl<NCS zu. Dieser starke Einfluss der relativ weit vom Käfig entfernten Gruppen auf die Käfigstabilität ist erstaunlich und könnte eventuell auf einen  $\gamma$ -Silizium-Effekt zurückzuführen sein.<sup>[107]</sup> Ein Zusammenhang zwischen Basizität oder Nucleophilie der eingesetzten Reagenzien und ihrer Fähigkeit Umlagerungen zu initiieren, lässt sich bei Analyse von Rikowskis Ergebnissen nicht herleiten, da unterschiedliche Lösungsmittel, Gegenionen und teilweise auch Phasentransferkatalysatoren eingesetzt wurden. Das effektivste Umlagerungsreagenz ist K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, das bei Käfigen mit stark elektronegativen Substituenten X zur Bildung von Polymeren führt. Auch Rikowski beobachtete, dass sich bei Umlagerungen zwischen den Käfigstrukturen ein Gleichgewicht einstellt, da sowohl ausgehend von T<sub>8</sub>-Käfigen als auch von T<sub>10</sub>-Käfigen bei Verwendung eines Katalysators jeweils Mischungen mit identischen Anteilen an T<sub>8</sub>, T<sub>10</sub> und T<sub>12</sub> erhalten wurden.

Ervithayasuporn führte eine Reihe von S<sub>N</sub>2-Reaktionen mit verschiedenen Nucleophilen an T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** in DMF durch und beobachtete ebenfalls in einigen Fällen Käfig-Umlagerungen.<sup>[108]</sup> Auch hier ergab sich stets ein ungefähres Verhältnis zwischen T<sub>8</sub>, T<sub>10</sub> und T<sub>12</sub> von 1:2:1. Harte Stickstoff- und Sauerstoffnucleophile ergaben neben Substitution auch Umlagerungen, während weiche Stickstoff- und Schwefelnucleophile ausschließlich zu Substitutionsprodukten führten. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> induzierte Umlagerungen ohne Substitution, wobei nach längeren Reaktionszeiten ebenso Polymerisation auftrat.<sup>[109]</sup>

## Säureinduzierte Umlagerungen

Janeta et al. beschrieben die selektive Synthese von  $T_{10}(\text{PrNH}_3\text{Tf})_{10}$  **55** sowohl durch HPK, wie auch durch Umlagerung von  $T_8(\text{PrNH}_3\text{Tf})_8$  **56** mit der supersauren Trifluormethansulfonsäure (TfOH) als Katalysator.<sup>[110]</sup> Die säurekatalysierte Umlagerung von  $T_8(\text{PrNH}_3\text{TfO})_8$  **56** in  $T_{10}(\text{PrNH}_3\text{TfO})_{10}$  **55** wurde mit  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektroskopie und HR-MS untersucht und ein Mechanismus für die sauer katalysierte Umlagerung des  $T_8$ -Gerüsts in das  $T_{10}$ -Gerüst formuliert (Schema 1.26).



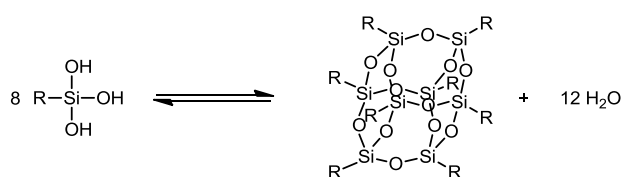
Schema 1.26. Mechanismus der Trifluormethansulfonsäure katalysierten  $T_8$ -Umlagerung nach Janeta.<sup>[110]</sup>

Die Säure spaltet zwei gegenüberliegende Si-O-Si-Kantenverbindungen eines  $T_8R_8$ -Käfigs **A** und durch Hydrolyse entsteht ein geöffneter  $T_8R_8(\text{OH})_4$ -Käfig **E**. In einer Parallel-Reaktion „schneidet“ die Säure ein Dimer  $\text{Si}_2\text{O}(\text{OTf})_4\text{R}_2$  **D** aus einem  $T_8R_8$ -Käfig **A** und durch Kombination von Dimer  $\text{Si}_2\text{O}(\text{OTf})_4\text{R}_2$  **D** mit der  $T_8R_8(\text{OH})_4$ -Struktur **E** entsteht der  $T_{10}R_{10}$ -Käfig **F**. Der  $T_{10}$ -Käfig **F** entsteht nicht wegen der höheren Stabilität gegenüber dem  $T_8$ -Käfig **A**, sondern weil der vollkondensierte Käfig **F** stabiler ist als der offene Käfig **E** und Dimer **D**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Umlagerungen insbesondere unter  $S_N2$ -Reaktionsbedingungen (polar aprotische Lösungsmittel, erhöhte Temperaturen) auftreten und bei Verwendung von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  die Synthese von  $T_{10}$ - und  $T_{12}$ -Käfigen aus  $T_8$  ermöglichen. Jedoch ist dieser Syntheseweg von beschränktem Nutzen, da sich stets ein offenbar thermodynamisch bedingtes Verhältnis zwischen  $T_8$ ,  $T_{10}$  und  $T_{12}$  von 1:2:1 einstellt und es darüber hinaus leicht zur Polymerisation kommen kann. Um Umlagerungen bei  $S_N2$ -Reaktionen an COSS zu vermeiden, sollten möglichst weiche Nucleophile eingesetzt sowie niedrige Reaktionstemperaturen und kurze Reaktionszeiten angestrebt werden.

## Hydrolyse

Die Hydrolyse von COSS in wässriger Lösung ist die formale Rückreaktion der HPK-Bildungsreaktion (Schema 1.27). Es wurden zwar schon einige wasserlösliche COSS synthetisiert, dennoch gibt es nur wenige ausführliche Berichte über das Hydrolyseverhalten von  $T_8$ -Gerüsten.



Schema 1.27. Hin- (Kondensation) und Rückreaktion (Hydrolyse) der COSS-Synthese.

Feher berichtet, dass die von ihm synthetisierten Glycocluster **20** und **21** nach 7 Tagen in Wasser bei 25°C keine Anzeichen von Veränderungen zeigten, sich aber rasch bei 100°C zersetzten.<sup>[50]</sup> Hingegen zeigte  $T_8(\text{PrNH}_2)_8$  **18** in alkalischer (pH 9)  $D_2O$ -Lösung schon nach 10 Minuten im  $^{29}\text{Si}$ -Spektrum Signale der geöffneten  $T_8(\text{PrNH}_2)_8(\text{OH})_2$  Struktur und nach 40 Minuten hatten diese Signale schon 30% der Gesamtintensität aller  $^{29}\text{Si}$ -Signale erreicht.<sup>[56]</sup>

Henig et al. untersuchten 2010 die Hydrolyse eines COSS- $\text{Gd}^{3+}$ -Chelat-Komplexes auf Basis von  $T_8(\text{PrNH}_2)_8$  **18** mittels  $^{29}\text{Si}$ - $^1\text{H}$ -HSQC-NMR-Spektroskopie.<sup>[111]</sup> Dabei beobachteten sie in neutraler wässriger Lösung innerhalb von 14 Tagen eine langsame, aber stetige weitgehende Hydrolyse des  $T_8$ -Käfigs zu den entsprechenden T-Monomeren ( $\text{RSi}(\text{OH})_3$ ). Unter physiologischen Bedingungen (pH 7.4) verringerte sich die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) des intakten Käfigs auf 15 Stunden bzw. bei pH 8.1 auf 55 Minuten. Ein ähnlicher 2016 untersuchter COSS- $\text{Gd}^{3+}$ -Chelat-Komplex auf Basis von Octavinyl-COSS **17** zeigte sich bei pH 7.4 wesentlich hydrolysebeständiger ( $t_{1/2}=58$  h).<sup>[112]</sup> Jedoch hydrolysierte auch dieses COSS bei pH 8.4 –pH 8.5 relativ rasch ( $t_{1/2}=55$ -60 min).

Hörner et al. bestimmten die Halbwertszeit des fluoreszenzmarkierten ionischen Guanidinium-COSS **57** mittels HPLC in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) bei verschiedenen pH-Werten (Abbildung 1.24).<sup>[113]</sup> Auch sie beobachteten eine starke pH-Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit. Während bei pH 6.5 die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) 1600 Minuten betrug, verringerte sich  $t_{1/2}$  bei pH 7.4 auf 252 Minuten. Ferner wurde die Halbwertszeit eines ähnlichen COSS in humanem Serum zu 186 Minuten und in lebenden HeLa-Zellen zu 149 Minuten bestimmt.

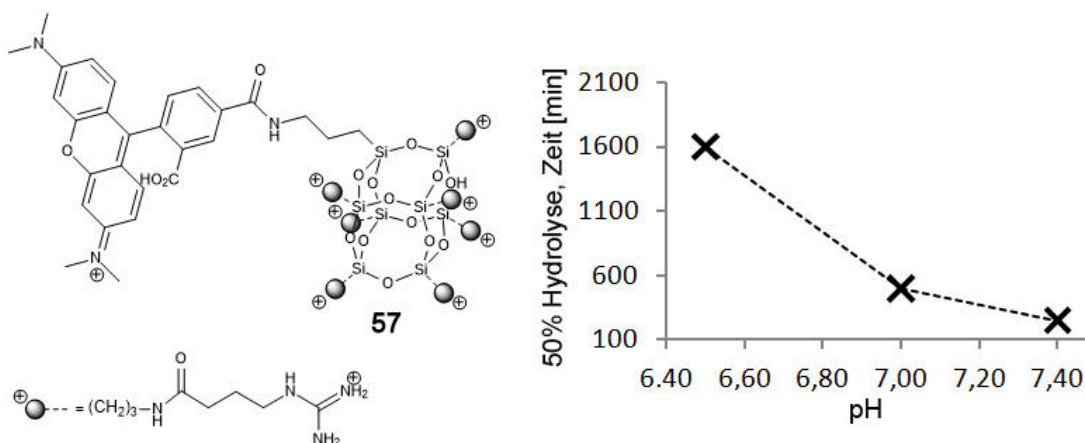


Abbildung 1.24. Halbwertszeiten von COSS **57** in phosphatgepufferter Salzlösung bei unterschiedlichen pH-Werten.<sup>[113]</sup>

In einer weiteren Studie wurde das Hydrolyseverhalten von COSS **18**, **58** und **59** (Abbildung 1.25) durch  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Festkörper-Messungen in Kombination mit Molekular-Dynamik-Simulationen untersucht.<sup>[114]</sup> Dabei wurden die O-Atome der Si-O-Si-Brücken als bevorzugte Angriffspunkte der Hydrolyse identifiziert. Die organische Peripherie kann das Hydrolyseverhalten der  $T_8$ -Käfige durch zwei Effekte beeinflussen. Die Alkylketten können einerseits eine lipophile Schutzhülle um den Käfig bilden und Amidgruppen können andererseits durch H-Brückenbindung mit Wassermolekülen die Hydrolysebeständigkeit des COSS zusätzlich erhöhen.

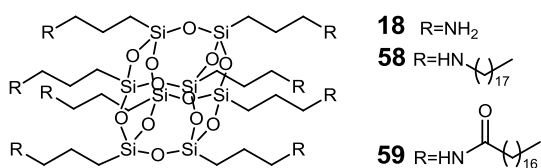
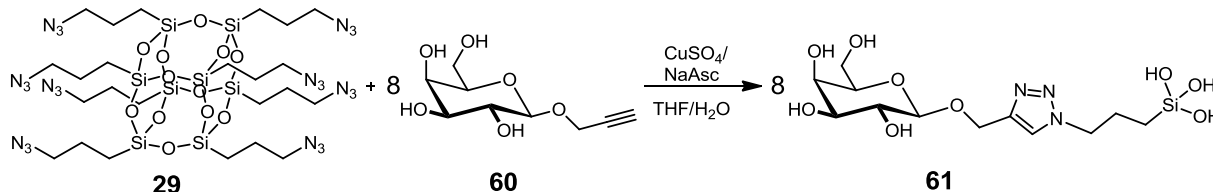


Abbildung 1.25. COSS die in Hydrolysestudie verwendet wurden.<sup>[114]</sup>

Chiara et al. beobachteten die rasche Hydrolyse des T<sub>8</sub>-Käfigs bei der CuAAC von T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** mit Propargylgalactosid **60**.<sup>[53b]</sup> Nach 3 h konnte in der Reaktionslösung durch <sup>29</sup>Si-NMR-Spektroskopie nur noch das T-Monomer **61** nachgewiesen werden (Schema 1.28).



Schema 1.28. Kompletthydrolyse des T<sub>8</sub>-Grundkörpers unter CuAAC-Bedingungen.<sup>[53b]</sup>

Vermutlich wird die Käfigersetzung unter den Reaktionsbedingungen durch die Anwesenheit von Kupfer beschleunigt. Chiara et al. untersuchten weiterhin die Hydrolysestabilität des wasserlöslichen Glyco-COSS **31**. Dabei zeigte sich, dass die Hydrolysegeschwindigkeit nicht nur vom pH-Wert der Lösung, sondern auch vom verwendeten Puffer abhängig ist. So zersetzte sich **31** im Phosphatpuffer bei pH 6.6 schneller als im HEPES-Puffer bei pH 7.2. Insgesamt beobachtete Chiara bei **31** eine schnellere Hydrolyse, als Feher sie von seinen Glyco-COSS **20** und **21** berichtet hatte, und vermutet, dass die Triazolgruppe in Glyco-COSS **31** die Hydrolyse der T<sub>8</sub>-Käfige beschleunigt.

Auch wenn die vorgestellten Untersuchungen jeweils unterschiedliche COSS-Derivate, Reaktionsbedingungen und Analysetechniken verwendeten, lassen sich aus ihnen einige grundlegende Erkenntnisse über das Hydrolyseverhalten von COSS ableiten. COSS sind in wässrigen Lösungen thermodynamisch nicht stabil und hydrolysieren in ihre Monomere. In reinem Wasser ist dieser Prozess kinetisch relativ langsam und die Halbwertszeit beträgt mehrere Tage bis Wochen. Bei Verwendung von Puffersubstanzen beschleunigt sich dieser Prozess erheblich, wobei in der Regel bei leicht sauren pH-Werten die Halbwertszeiten höher sind als im alkalischen Bereich. Weiterhin sind die Halbwertszeiten nicht nur vom pH-Wert, sondern auch von der Puffersubstanz abhängig. Auch die organische Peripherie beeinflusst das Hydrolyseverhalten maßgeblich. Dies zeigen die unterschiedlichen Hydrolysegeschwindigkeiten der beiden COSS-Gd<sup>3+</sup>-Chelat-Komplexe.<sup>[111-112]</sup>

Für Syntheseüberlegungen zur Modifizierung von COSS bedeutet dies, dass Reaktionen in wässrigen Medien möglichst vermieden werden sollten, da dabei immer die Gefahr der Hydrolyse besteht. Für mögliche Anwendungen im biomedizinisch-biochemischen Bereich kann dieser „Abbauprozess“ allerdings sehr vorteilhaft sein. So entwickelten Hörner et al. ein biologisch abbaubares COSS mit dem sie effizient das Cytostatikum Doxorubicin in Krebszellen einbringen konnten.<sup>[113]</sup>

Es gibt noch einige weitere COSS die für therapeutische<sup>[115]</sup>, diagnostische<sup>[111-112, 116]</sup> bzw. theranostische<sup>[113, 117]</sup> Anwendungen entwickelt wurden. Die meisten dieser COSS sind auf T<sub>8</sub>(PrNH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> **18** basierende Poly-Kationen<sup>[115i]</sup> oder Dendrimere<sup>[115h]</sup> und enthalten Wirkstoff- und/oder Sonden-Einheiten. T<sub>8</sub>(PrNH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> **18** weist eine hohe Zellgängigkeit und eine gute Bioverträglichkeit auf.<sup>[118]</sup> Ebenso besitzen die meisten COSS-Derivate eine gute Zellgängigkeit und verfügen meist über eine wesentlich bessere Bioverträglichkeit als die freien Wirkstoff- bzw. Sondenmoleküle. Da die Si<sub>8</sub>O<sub>12</sub>-Gerüste unter physiologischen Bedingungen relativ rasch hydrolylieren, sollte der anorganische Teil ähnlich gut bioverträglich sein wie andere Si-Nanopartikel.<sup>[119]</sup> COSS erlauben somit das gezielte 3-D Design monodisperser nanoskaliger Wirkstrukturen, die ausreichend stabil sind, um die beabsichtigte Wirkung zu erzielen, ohne sich im Organismus anzureichern.

Octasilsesquioxane sind faszinierende, einzigartige anorganisch-organische Hybrid-Nano-Moleküle, die eine maßgeschneiderte symmetrische Präsentation von funktionalen Einheiten in allen Oktanten des kartesischen Raumes erlauben. Sie können durch ab-initio-Synthese aus Organylsilan-Monomeren RSiX<sub>3</sub> mittels HPK, oder durch synthetische Modifizierung der Peripherie von leicht zugänglichen Basic-COSS erhalten werden. Der Si<sub>8</sub>O<sub>12</sub>-Grundkörper bestimmt nicht nur das thermische Verhalten

der COSS, deren Derivate mit geringem Kohlenstoffanteil eine enorme Zähigkeit und thermische Belastbarkeit aufweisen, sondern auch maßgeblich ihr Verhalten in Lösung. So sind COSS nicht nur „die kleinsten Sandkörner der Welt“, die aufgrund ihrer Symmetrie Rohlinge für das Design nanoskaliger dreidimensionaler Strukturen bereitstellen, sondern auch acht miteinander verbundene T-Einheiten, die dynamischen Prozessen wie Umlagerungen, Polymerisation oder Hydrolyse unterliegen können. Diese Eigenschaften müssen bei der Wahl von Reaktionsbedingungen oder Einsatzfeldern berücksichtigt werden und können auch gezielt z.B. zur Herstellung von T<sub>10</sub>, oder T<sub>12</sub>-Käfigen genutzt werden. Das Anforderungsprofil an Reaktionen, die optimal zur Modifizierung geeignet sind, ist weitgehend deckungsgleich mit der Definition von Click-Reaktionen. Deshalb eignen sich Click-Reaktionen hervorragend als Instrumente zum Design neuartiger COSS-Strukturen. Somit bieten COSS die idealen Voraussetzungen, um im Kontext der Glycobiologie als Gerüststrukturen (*Scaffolds*) zum Aufbau von Glycoclustern eingesetzt zu werden.

### 1.3. Literaturverzeichnis zu Kapitel 1

- [1] (a) T. W. Rademacher, R. B. Parekh, R. A. Dwek, "Glycobiology", *Ann. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 785-838; (b) R. A. Dwek, "Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars", *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720; (c) A. Varki, "Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct", *Glycobiology* **1993**, *3*, 97-130; (d) C. R. Bertozzi, L. L. Kiessling, "Chemical Glycobiology", *Science* **2001**, *291*, 2357-64; (e) H.-J. Gabius, H.-C. Siebert, S. André, J. Jiménez-Barbero, H. Rüdiger, "Chemical Biology of the Sugar Code", *ChemBioChem* **2004**, *5*, 740-64; (f) L. L. Kiessling, R. A. Splain, "Chemical Approaches to Glycobiology", *Ann. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 619-53; (g) D. Solís, N. V. Bovin, A. P. Davis, J. Jiménez-Barbero, A. Romero, R. Roy, K. Smetana Jr, H.-J. Gabius, "A guide into glycosciences: How chemistry, biochemistry and biology cooperate to crack the sugar code", *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1850*, 186-235; (h) A. Varki, "Biological roles of glycans", *Glycobiology* **2017**, *27*, 3-49.
- [2] M. E. Taylor, K. Drickamer, *Introduction to Glycobiology*, Oxford University Press, Oxford, **2006**.
- [3] (a) H. S. Bennett, "Morphological Aspects of Extracellular Polysaccharides", *J. Histochem. Cytochem.* **1963**, *11*, 14-23; (b) S. Reitsma, D. W. Slaaf, H. Vink, M. A. M. J. van Zandvoort, M. G. A. oude Egbrink, "The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization", *Pflugers Arch.* **2007**, *454*, 345-59.
- [4] H. J. Gabius, *The Sugar Code, The Sugar Code*, Willey-VCH, Weinheim, **2009**.
- [5] C. F. Teo, E. E. Wollaston-Hayden, L. Wells, "Hexosamine flux, the O-GlcNAc modification, and the development of insulin resistance in adipocytes", *Mol. Cell. Endocrinol.* **2010**, *318*, 44-53.
- [6] Y. Li, X. Chen, "Sialic acid metabolism and sialyltransferases: natural functions and applications", *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *94*, 887-905.
- [7] (a) L. K. Mahal, K. J. Yarema, C. R. Bertozzi, "Engineering Chemical Reactivity on Cell Surfaces Through Oligosaccharide Biosynthesis", *Science* **1997**, *276*, 1125-8; (b) B. Cheng, R. Xie, L. Dong, X. Chen, "Metabolic Remodeling of Cell-Surface Sialic Acids: Principles, Applications, and Recent Advances", *ChemBioChem* **2016**, *17*, 11-27; (c) P. R. Wrátil, R. Horstkorte, W. Reutter, "Metabolisches Glykoengineering mit N-Acyl-Seitenketten-modifizierten Mannosaminen", *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9632-65.
- [8] L. L. Lairson, B. Henrissat, G. J. Davies, S. G. Withers, "Glycosyltransferases: Structures, Functions, and Mechanisms", *Ann. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 521-55.
- [9] A. Herscovics, "Importance of glycosidases in mammalian glycoprotein biosynthesis", *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1473*, 96-107.
- [10] J. Seibel, H.-J. Jördening, K. Buchholz, "Glycosylation with activated sugars using glycosyltransferases and transglycosidases", *Biocatal. Biotransform.* **2006**, *24*, 311-42.
- [11] "Transforming Glycoscience: A Roadmap for the Future.", *Washington D. C.* **2012**.
- [12] (a) K. Ohtsubo, J. D. Marth, "Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease", *Cell* **2006**, *126*, 855-67; (b) J. D. Marth, P. K. Grewal, "Mammalian glycosylation in immunity", *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8*, 874-87; (c) H. H. Freeze, E. A. Eklund, B. G. Ng, M. C. Patterson, "Neurological Aspects of Human Glycosylation Disorders", *Ann. Rev. Neurosci.* **2015**, *38*, 105-25.
- [13] (a) M. Dalziel, M. Crispin, C. N. Scanlan, N. Zitzmann, R. A. Dwek, "Emerging Principles for the Therapeutic Exploitation of Glycosylation", *Science* **2014**, *343*; (b) N.-C. Reichardt, M. Martin-Lomas, S. Penades, "Opportunities for glyconanomaterials in personalized medicine", *Chem. Commun.* **2016**.
- [14] (a) S. J. Danishefsky, J. R. Allen, "Vom Labor zur Klinik: vollsynthetische Antitumor-Impfstoffe auf Kohlenhydratbasis", *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 882-912; (b) M. M. Fuster, J. D. Esko, "The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets", *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 526-42; (c) H. Ghazarian, B. Itoni, S. B. Oppenheimer, "A glycobiology review: Carbohydrates, lectins and implications in cancer therapeutics", *Acta Histochem.* **2011**, *113*, 236-47; (d) D. Feng, A. S. Shaikh, F. Wang, "Recent Advance in

- Tumor-associated Carbohydrate Antigens (TACAs)-based Antitumor Vaccines", *Chem. Biol.* **2016**, *11*, 850-63; (e) Z. Guo, Q. Wang, "Recent development in carbohydrate-based cancer vaccines", *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 608-17.
- [15] H.-J. Gabius, S. André, J. Jiménez-Barbero, A. Romero, D. Solís, "From lectin structure to functional glycomics: principles of the sugar code", *Trends Biochem. Sci.* **2011**, *36*, 298-313.
- [16] R. A. Laine, "A calculation of all possible oligosaccharide isomers both branched and linear yields  $1.05 \times 10^{12}$  structures for a reducing hexasaccharide: the Isomer Barrier to development of single-method saccharide sequencing or synthesis systems", *Glycobiology* **1994**, *4*, 759-67.
- [17] (a) H. Schachter, "The joys of HexNAc. The synthesis and function of N- and O-glycan branches", *Glycoconj. J.* **2000**, *17*, 465-83; (b) K. W. Moremen, M. Tiemeyer, A. V. Nairn, "Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function", *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2012**, *13*, 448-62.
- [18] (a) A. M. Sinclair, S. Elliott, "Glycoengineering: The effect of glycosylation on the properties of therapeutic proteins", *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94*, 1626-35; (b) R. J. Solá, J. A. Rodríguez-Martínez, K. Griebenow, "Modulation of protein biophysical properties by chemical glycosylation: biochemical insights and biomedical implications", *Cell. Mol. Life Sci.* **2007**, *64*, 2133-52; (c) R. J. Solá, K. Griebenow, "Effects of glycosylation on the stability of protein pharmaceuticals", *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 1223-45; (d) R. Swami, A. Shahiwala, "Impact of physiochemical properties on pharmacokinetics of protein therapeutics", *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* **2013**, *38*, 231-9; (e) J. L. Baker, E. Çelik, M. P. DeLisa, "Expanding the glycoengineering toolbox: the rise of bacterial N-linked protein glycosylation", *Trends Biotechnol.* **2013**, *31*, 313-23.
- [19] J. Roth, "Protein N-Glycosylation along the Secretory Pathway: Relationship to Organelle Topography and Function, Protein Quality Control, and Cell Interactions", *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 285-304.
- [20] (a) J. Roth, C. Zuber, S. Park, I. Jang, Y. Lee, K. G. Kysela, V. Le Fourn, R. Santimaria, B. Guhl, J. W. Cho, "Protein N-glycosylation, protein folding, and protein quality control", *Mol. Cells* **2010**, *30*, 497-506; (b) A. Tannous, G. B. Pisoni, D. N. Hebert, M. Molinari, "N-linked sugar-regulated protein folding and quality control in the ER", *J. semcdb.* **2015**, *41*, 79-89; (c) A. Helenius, M. Aebi, "Roles of N-Linked Glycans in the Endoplasmic Reticulum", *Ann. Rev. Biochem.* **2004**, *73*, 1019-49.
- [21] P. V. d. Steen, P. M. Rudd, R. A. Dwek, G. Opdenakker, "Concepts and Principles of O-Linked Glycosylation", *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1998**, *33*, 151-208.
- [22] P. S. Banerjee, G. W. Hart, J. W. Cho, "Chemical approaches to study O-GlcNAcylation", *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4345-57.
- [23] (a) J. Perez-Vilar, R. L. Hill, "The Structure and Assembly of Secreted Mucins", *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 31751-4; (b) S. K. Linden, P. Sutton, N. G. Karlsson, V. Korolik, M. A. McGuckin, "Mucins in the mucosal barrier to infection", *Mucosal Immunol.* **2008**, *1*, 183-97.
- [24] (a) M. A. Hollingsworth, B. J. Swanson, "Mucins in cancer: protection and control of the cell surface", *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 45-60; (b) S. Bafna, S. Kaur, S. K. Batra, "Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells", *Oncogene* **2010**, *29*, 2893-904.
- [25] H.-J. Gabius, S. Gabius in *Glycosciences* (Eds.: H.-J. Gabius, S. Gabius), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, pp. I-XXVIII.
- [26] T. K. Lindhorst in *Carbohydrate-Modifying Biocatalysts* (Ed.: P. Grunwald), Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., New Jersey, **2011**, pp. 119-82.
- [27] (a) M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, "Polyvalente Wechselwirkungen in biologischen Systemen: Auswirkungen auf das Design und die Verwendung multivalenter Liganden und Inhibitoren", *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2908-53; (b) P. I. Kitov, D. R. Bundle, "On the Nature of the Multivalency Effect: A Thermodynamic Model", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16271-84; (c) L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, "Synthetische multivalente Liganden als Sonden für die Signaltransduktion", *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2408-29; (d) V. M. Krishnamurthy, L. A. Estroff, G. M. Whitesides in *Fragment-based Approaches in Drug Discovery* (Eds.: W. Jahnke, D. A. Erlanson), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 11-53; (e) C. Fasting, C. A. Schalley, M. Weber, O. Seitz, S. Hecht, B. Koksche, J. Dernedde, C. Graf, E.-W. Knapp, R. Haag, "Multivalenz als chemisches Organisations- und Wirkprinzip", *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10622-50.
- [28] L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, "Synthetic multivalent ligands in the exploration of cell-surface interactions", *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 696-703.
- [29] M. I. Page, W. P. Jencks, "Entropic Contributions to Rate Accelerations in Enzymic and Intramolecular Reactions and the Chelate Effect", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 1678-83.
- [30] Y. C. Lee, R. T. Lee, "Carbohydrate-Protein Interactions: Basis of Glycobiology", *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321-7.
- [31] (a) W. J. Lees, A. Spaltenstein, J. E. Kingery-Wood, G. M. Whitesides, "Polyacrylamides Bearing Pendant alpha-Sialoside Groups Strongly Inhibit Agglutination of Erythrocytes by Influenza A Virus: Multivalency and Steric Stabilization of Particulate Biological Systems", *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3419-33; (b) M. Mammen, G. Dahmann, G. M. Whitesides, "Effective Inhibitors of Hemagglutination by Influenza Virus Synthesized from Polymers Having Active Ester Groups. Insight into Mechanism of Inhibition", *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4179-90.
- [32] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [33] Y. C. Lee, R. R. Townsend, M. R. Hardy, J. Lönngren, J. Arnarp, M. Haraldsson, H. Lönn, "Binding of synthetic oligosaccharides to the hepatic Gal/GalNAc lectin. Dependence on fine structural features", *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 199-202.
- [34] J. J. Lundquist, E. J. Toone, "The Cluster Glycoside Effect", *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 555-78.

- [35] (a) N. Jayaraman, "Multivalent ligand presentation as a central concept to study intricate carbohydrate-protein interactions", *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3463-83; (b) V. Wittmann, R. J. Pieters, "Bridging lectin binding sites by multivalent carbohydrates", *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4492-503; (c) S. Cecioni, A. Imberty, S. Vidal, "Glycomimetics versus Multivalent Glycoconjugates for the Design of High Affinity Lectin Ligands", *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 525-61; (d) R. Roy, P. Murphy, H.-J. Gabius, "Multivalent Carbohydrate-Lectin Interactions: How Synthetic Chemistry Enables Insights into Nanometric Recognition", *Molecules* **2016**, *21*, 629.
- [36] (a) A. Imberty, Y. M. Chabre, R. Roy, "Glycomimetics and Glycodendrimers as High Affinity Microbial Anti-adhesins", *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7490-9; (b) L. Röglin, E. H. M. Lempens, E. W. Meijer, "A Synthetic "Tour de Force": Well-Defined Multivalent and Multimodal Dendritic Structures for Biomedical Applications", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 102-12; (c) R. Ribeiro-Viana, M. Sánchez-Navarro, J. Luczkowiak, J. R. Koeppe, R. Delgado, J. Rojo, B. G. Davis, "Virus-like glycodendrinanoparticles displaying quasi-equivalent nested polyvalency upon glycoprotein platforms potently block viral infection", *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1303; (d) A. Bernardi, J. Jimenez-Barbero, A. Casnati, C. De Castro, T. Darbre, F. Fieschi, J. Finne, H. Funken, K.-E. Jaeger, M. Lahmann, T. K. Lindhorst, M. Marradi, P. Messner, A. Molinaro, P. V. Murphy, C. Nativi, S. Oscarson, S. Penades, F. Peri, R. J. Pieters, O. Renaudet, J.-L. Reymond, B. Richichi, J. Rojo, F. Sansone, C. Schaffer, W. B. Turnbull, T. Velasco-Torrijos, S. Vidal, S. Vincent, T. Wennekes, H. Zuilhof, A. Imberty, "Multivalent glycoconjugates as anti-pathogenic agents", *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4709-27; (e) T. R. Branson, W. B. Turnbull, "Bacterial toxin inhibitors based on multivalent scaffolds", *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4613-22; (f) F. Peri, "Clustered carbohydrates in synthetic vaccines", *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4543-56; (g) S. Bhatia, M. Dimde, R. Haag, "Multivalent glycoconjugates as vaccines and potential drug candidates", *MedChemComm* **2014**, *5*, 862-78; (h) E. Mahon, M. Barboiu, "Synthetic multivalency for biological applications", *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10590-9; (i) C. T. Varner, T. Rosen, J. T. Martin, R. S. Kane, "Recent Advances in Engineering Polyvalent Biological Interactions", *Biomacromolecules* **2015**, *16*, 43-55; (j) S. Bhatia, L. C. Camacho, R. Haag, "Pathogen Inhibition by Multivalent Ligand Architectures", *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8654-66.
- [37] (a) J. E. Gestwicki, C. W. Cairo, L. E. Strong, K. A. Oetjen, L. L. Kiessling, "Influencing Receptor-Ligand Binding Mechanisms with Multivalent Ligand Architecture", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14922-33; (b) Y. M. Chabre, R. Roy in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., Vol. Volume 63* (Ed.: H. Derek), Academic Press, **2010**, pp. 165-393; (c) D. Deniaud, K. Julienne, S. G. Gouin, "Insights in the rational design of synthetic multivalent glycoconjugates as lectin ligands", *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 966-79; (d) P. M. Levine, T. P. Carberry, J. M. Holub, K. Kirshenbaum, "Crafting precise multivalent architectures", *MedChemComm* **2013**, *4*, 493-509; (e) M. L. Talaga, N. Fan, A. L. Fueri, R. K. Brown, Y. M. Chabre, P. Bandyopadhyay, R. Roy, T. K. Dam, "Significant Other Half of a Glycoconjugate: Contributions of Scaffolds to Lectin-Glycoconjugate Interactions", *Biochemistry* **2014**, *53*, 4445-54; (f) C. Muller, G. Despras, T. K. Lindhorst, "Organizing multivalency in carbohydrate recognition", *Chem. Soc. Rev.* **2016**.
- [38] (a) P. D. Lickiss, F. Rataboul in *Adv. Organomet. Chem., Vol. Volume 57* (Eds.: F. H. Anthony, J. F. Mark), Academic Press, **2008**, pp. 1-116; (b) D. B. Cordes, P. D. Lickiss, F. Rataboul, "Recent Developments in the Chemistry of Cubic Polyhedral Oligosilsesquioxanes", *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2081-173; (c) M. Voronkov, V. Lavrent'ev in *Top. Curr. Chem., Vol. 102*, Springer Berlin Heidelberg, **1982**, pp. 199-236.
- [39] A. R. Bassindale, H. Chen, Z. Liu, I. A. MacKinnon, D. J. Parker, P. G. Taylor, Y. Yang, M. E. Light, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, "A higher yielding route to octasilsesquioxane cages using tetrabutylammonium fluoride, Part 2: further synthetic advances, mechanistic investigations and X-ray crystal structure studies into the factors that determine cage geometry in the solid state", *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3287-300.
- [40] (a) T. Yildirim, P. M. Gehring, D. A. Neumann, P. E. Eaton, T. Emrick, "Solid cubane: A brief review", *Carbon* **1998**, *36*, 809-15; (b) T. P. E. Auf der Heyde, H.-B. Bürgi, H. Bürgy, K. W. Törnroos, "The Crystal and Molecular Structure of the Symmetrical Silasesquioxane  $H_8Si_8O_{12}$  at 100 K, a Molecular Building Block of Some Zeolites", *CHIMIA* **1991**, *45*, 38-40.
- [41] W.-B. Zhang, X. Yu, C.-L. Wang, H.-J. Sun, I. F. Hsieh, Y. Li, X.-H. Dong, K. Yue, R. Van Horn, S. Z. D. Cheng, "Molecular Nanoparticles Are Unique Elements for Macromolecular Science: From "Nanoatoms" to Giant Molecules", *Macromolecules* **2014**, *47*, 1221-39.
- [42] (a) S. Fabritz, S. Horner, O. Avrutina, H. Kolmar, "Bioconjugation on cube-octameric silsesquioxanes", *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2224-36; (b) W. Zhang, Z. Zhang, L. Hong in *Chemistry of Bioconjugates*, John Wiley & Sons, New York, **2014**, pp. 344-54.
- [43] D. Heyl, E. Rikowski, R. C. Hoffmann, J. J. Schneider, W.-D. Fessner, "A "Clickable" Hybrid Nanocluster of Cubic Symmetry", *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5544-8.
- [44] G. Li, L. Wang, H. Ni, C. Pittman, Jr., "Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Polymers and Copolymers: A Review", *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2001**, *11*, 123-54.
- [45] (a) F. J. Feher, S. H. Phillips, J. W. Ziller, "Facile and Remarkably Selective Substitution Reactions Involving Framework Silicon Atoms in Silsesquioxane Frameworks", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3397-8; (b) F. J. Feher, D. Soulivong, G. T. Lewis, "Facile Framework Cleavage Reactions of a Completely Condensed Silsesquioxane Framework", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11323-4; (c) F. J. Feher, S. H. Phillips, J. W. Ziller, "Synthesis and structural characterization of a remarkably stable, anionic, incompletely condensed silsesquioxane framework", *Chem. Commun.* **1997**, 829-30; (d) F. J. Feher, D. Soulivong, F. Nguyen, J. W. Ziller, "A New Route to Heterosilsesquioxane Frameworks", *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2663-6; (e) F. J. Feher, "Controlled cleavage of  $R_8Si_8O_{12}$  frameworks: a revolutionary new method for manufacturing precursors to hybrid inorganic-organic materials", *Chem. Commun.* **1998**, 399-400; (f) F. J. Feher, D. Soulivong, F. Nguyen, "Practical methods for synthesizing four incompletely condensed silsesquioxanes from a single  $R_8Si_8O_{12}$  framework", *Chem. Commun.* **1998**, 1279-80; (g) F. J. Feher, F. Nguyen, D. Soulivong, J. W.

- Ziller, "A new route to incompletely condensed silsesquioxanes: acid-mediated cleavage and rearrangement of (c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>6</sub>Si<sub>6</sub>O<sub>9</sub> to C<sub>2</sub>-[(c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>6</sub>Si<sub>6</sub>O<sub>8</sub>X<sub>2</sub>]", *Chem. Commun.* **1999**, 1705-6; (h) F. J. Feher, R. Terroba, R.-Z. Jin, "Controlled partial hydrolysis of spherosilicate frameworks", *Chem. Commun.* **1999**, 2513-4; (i) F. J. Feher, R. Terroba, J. W. Ziller, "Base-catalyzed cleavage and homologation of polyhedral oligosilsesquioxanes", *Chem. Commun.* **1999**, 2153-4; (j) F. J. Feher, R. Terroba, J. W. Ziller, "A new route to incompletely-condensed silsesquioxanes: base-mediated cleavage of polyhedral oligosilsesquioxanes", *Chem. Commun.* **1999**, 2309-10.
- [46] (a) S.-W. Kuo, F.-C. Chang, "POSS related polymer nanocomposites", *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 1649-96; (b) D. Gnanasekaran, K. Madhavan, B. S. R. Reddy, "Developments of polyhedral oligomeric silsesquioxanes (POSS), POSS nanocomposites and their applications: a review", *J. Sci. Ind. Res.* **2009**, *68*, 437-64.
- [47] (a) F. J. Feher, T. A. Budzichowski, "Syntheses of highly-functionalized polyhedral oligosilsesquioxanes", *J. Organomet. Chem.* **1989**, *379*, 33-40; (b) D. Herren, H. Bürgy, G. Calzaferri, "New Synthetic Route to Polyhedral Organylsilsesquioxanes", *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 24-6.
- [48] F. J. Feher, K. D. Wyndham, "Amine and ester-substituted silsesquioxanes: synthesis, characterization and use as a core for starburst dendrimers", *Chem. Commun.* **1998**, 323-4.
- [49] F. J. Feher, K. D. Wyndham, M. A. Scialdone, "Octafunctionalized polyhedral oligosilsesquioxanes as scaffolds: synthesis of peptidyl silsesquioxanes", *Chem. Commun.* **1998**, 1469-70.
- [50] F. J. Feher, K. D. Wyndham, D. J. Knauer, "Synthesis, characterization and lectin binding study of carbohydrate functionalized silsesquioxanes", *Chem. Commun.* **1998**, 2393-4.
- [51] Y. Gao, A. Eguchi, K. Kakehi, Y. C. Lee, "Efficient Preparation of Glycoclusters from Silsesquioxanes", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3457-60.
- [52] (a) M. Lo Conte, S. Staderini, A. Chambery, N. Berthet, P. Dumy, O. Renaudet, A. Marra, A. Dondoni, "Glycoside and peptide clustering around the octasilsesquioxane scaffold via photoinduced free-radical thiol-ene coupling. The observation of a striking glycoside cluster effect", *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3269-77; (b) A. Marra, S. Staderini, N. Berthet, P. Dumy, O. Renaudet, A. Dondoni, "Thiyl Glycosylation of Propargylated Octasilsesquioxane: Synthesis and Lectin-Binding Properties of Densely Glycosylated Clusters on a Cubic Platform", *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1144-9.
- [53] (a) B. Trastoy, M. E. Pérez-Ojeda, R. Sastre, J. L. Chiara, "Octakis(3-azidopropyl)octasilsesquioxane: A Versatile Nanobuilding Block for the Efficient Preparation of Highly Functionalized Cube-Octameric Polyhedral Oligosilsesquioxane Frameworks Through Click Assembly", *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3833-41; (b) B. Trastoy, D. A. Bonsor, M. E. Pérez-Ojeda, M. L. Jimeno, A. Méndez-Ardoy, J. M. García Fernández, E. J. Sundberg, J. L. Chiara, "Synthesis and Biophysical Study of Disassembling Nanohybrid Bioconjugates with a Cubic Octasilsesquioxane Core", *Adv. Funct. Mat.* **2012**, *22*, 3191-201.
- [54] P. A. Ledín, W. Xu, F. Friscourt, G.-J. Boons, V. V. Tsukruk, "Branched Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane Nanoparticles Prepared via Strain-Promoted 1,3-Dipolar Cycloadditions", *Langmuir* **2015**, *31*, 8146-55.
- [55] H. M. Janssen, E. W. Meijer in *Materials Science and Technology*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [56] F. J. Feher, K. D. Wyndham, D. Soulivong, F. Nguyen, "Syntheses of highly functionalized cube-octameric polyhedral oligosilsesquioxanes (R<sub>8</sub>Si<sub>8</sub>O<sub>12</sub>)", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1491-8.
- [57] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, "Click-Chemie: diverse chemische Funktionalität mit einer Handvoll guter Reaktionen", *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-75.
- [58] D. Kunz, "Klick-Chemie. Synthesen, die gelingen", *Chem. unserer Zeit* **2009**, *43*, 224-30.
- [59] R. S. Bohacek, C. McMartin, W. C. Guida, "The art and practice of structure-based drug design: A molecular modeling perspective", *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3-50.
- [60] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, "The growing impact of click chemistry on drug discovery", *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-37.
- [61] (a) M. F. Debets, S. S. van Berkel, J. Dommerholt, A. J. Dirks, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, "Bioconjugation with Strained Alkenes and Alkynes", *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805-15; (b) A.-C. Knall, C. Slugovc, "Inverse electron demand Diels-Alder (iEDDA)-initiated conjugation: a (high) potential click chemistry scheme", *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5131-42; (c) J.-F. Lutz, "Copper-Free Azide-Alkyne Cycloadditions: New Insights and Perspectives", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182-4.
- [62] C. E. Hoyle, A. B. Lowe, C. N. Bowman, "Thiol-click chemistry: a multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis", *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1355-87.
- [63] J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, "Schwefel(VI)-fluorid-Austausch (SuFEx): Eine weitere gute Anwendung für die Click-Chemie", *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9584-603.
- [64] M. A. Tasdelen, Y. Yagci, "Light-Induced Click Reactions", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5930-8.
- [65] (a) B. J. Adzima, Y. Tao, C. J. Kloxin, C. A. DeForest, K. S. Anseth, C. N. Bowman, "Spatial and temporal control of the alkyne-azide cycloaddition by photoinitiated Cu(II) reduction", *Nat Chem* **2011**, *3*, 256-9; (b) L. Harmand, R. Lambert, L. Scarpantonio, N. D. McClenaghan, D. Lastécouères, J.-M. Vincent, "A Photoreducible Copper(II)-Tren Complex of Practical Value: Generation of a Highly Reactive Click Catalyst", *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16231-9; (c) L. Harmand, S. Cadet, B. Kauffmann, L. Scarpantonio, P. Batat, G. Jonusauskas, N. D. McClenaghan, D. Lastécouères, J.-M. Vincent, "Copper Catalyst Activation Driven by Photoinduced Electron Transfer: A Prototype Photolabile Click Catalyst", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7137-41.
- [66] J. O. Mueller, F. G. Schmidt, J. P. Blinco, C. Barner-Kowollik, "Durch sichtbares Licht induzierte Klick-Chemie", *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10423-7.



- [67] C. Barner-Kowollik, F. E. Du Prez, P. Espeel, C. J. Hawker, T. Junkers, H. Schlaad, W. Van Camp, "Clicking" Polymers or Just Efficient Linking: What Is the Difference?, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 60-2.
- [68] R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nyström, D. J. Burke, M. J. Kade, C. J. Hawker, "Applications of Orthogonal "Click" Chemistries in the Synthesis of Functional Soft Materials", *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620-86.
- [69] W. Zulehner, B. Neuer, G. Rau in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 32, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 573-601.
- [70] R. West, "Chemie der Silicium-Silicium-Doppelbindung", *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1231-41.
- [71] Y. Abe, T. Gunji, "Oligo- and polysiloxanes", *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 149-82.
- [72] (a) M. Butts, J. Cella, C. D. Wood, G. Gillette, R. Kerboua, J. Leman, L. Lewis, S. Rajaraman, S. Rubinsztajn, F. Schattenmann, J. Stein, J. Wengrovius, D. Wicht in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, New York, **2002**, pp. 765-841; (b) H.-H. Moretto, M. Schulze, G. Wagner in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 32, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 675-712.
- [73] G. Lagaly, W. Tufar, A. Minihan, A. Lovell in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. 32, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 509-72.
- [74] M. Itoh, F. Oka, M. Suto, S. D. Cook, N. Auner, "Characterization and Some Insights into the Reaction Chemistry of Polymethylsilsequioxane or Methyl Silicone Resins", *Int. J. Polym. Sci.* **2012**, *2012*, 17.
- [75] P. A. Agaskar, W. G. Klemperer, "The higher hydridospherosiloxanes: synthesis and structures of  $HnSinO1.5n$  ( $n = 12, 14, 16, 18$ )", *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *229*, 355-64.
- [76] A. Ladenburg, "Ueber aromatische Verbindungen, welche Silicium enthalten", *Chem. Ber.* **1873**, *6*, 379-81.
- [77] J. A. Meads, F. S. Kipping, "LIV.-Organic derivatives of silicon. Part XXIII. Further experiments on the so-called silicic acids", *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 459-68.
- [78] R. H. Baney, M. Itoh, A. Sakakibara, T. Suzuki, "Silsequioxanes", *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1409-30.
- [79] (a) D. W. Scott, "Thermal Rearrangement of Branched-Chain Methylpolysiloxanes<sup>1</sup>", *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 356-8; (b) A. J. Barry, W. H. Daudt, J. J. Domicone, J. W. Gilkey, "Crystalline Organosilsequioxanes\*", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4248-52.
- [80] (a) M. M. Sprung, F. O. Guenther, "The Partial Hydrolysis of Methyltri-n-propoxysilane, Methyltriisopropoxysilane and Methyltri-n-butoxysilane", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6045-7; (b) M. M. Sprung, F. O. Guenther, "The Partial Hydrolysis of Ethyltriethoxysilane", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3996-4002; (c) M. M. Sprung, F. O. Guenther, "The Partial Hydrolysis of Methyltriethoxysilane", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3990-6; (d) M. M. Sprung, F. O. Guenther, "The Partial Hydrolysis of Methyltrimethoxysilane", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4173-5.
- [81] K. Olsson, "Improved preparation of octakis(alkylsilsequioxanes)", *Ark. Kemi* **1958**, *13*, 367-78.
- [82] J. F. Brown, L. H. Vogt, P. I. Prescott, "Preparation and Characterization of the Lower Equilibrated Phenylsilsequioxanes", *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1120-5.
- [83] C. L. Frye, W. T. Collins, "Oligomeric silsequioxanes,  $(HSiO_{3/2})_n$ ", *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5586-8.
- [84] U. Dittmar, B. J. Hendan, U. Flörke, H. C. Marsmann, "Funktionalisierte Octa-(propylsilsequioxane)  $(3-XC_3H_6)_8(Si_8O_{12})$  Modellverbindungen für oberflächenmodifizierte Kieselgele", *J. Organomet. Chem.* **1995**, *489*, 185-94.
- [85] C. Bonhomme, P. Toledano, J. Maquet, J. Livage, L. Bonhomme-Coury, "Studies of octameric vinylsilsequioxane by carbon-13 and silicon-29 cross polarization magic angle spinning and inversion recovery cross polarization nuclear magnetic resonance spectroscopy", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1617-26.
- [86] (a) A. R. Bassindale, Z. Liu, I. A. MacKinnon, P. G. Taylor, Y. Yang, M. E. Light, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, "A higher yielding route for  $T_8$  silsequioxane cages and X-ray crystal structures of some novel spherosilicates", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2003**, 2945-9; (b) A. R. Bassindale, M. Pourny, P. G. Taylor, M. B. Hursthouse, M. E. Light, "Fluoride-Ion Encapsulation within a Silsequioxane Cage", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3488-90.
- [87] (a) E. O. Dare, L.-K. Liu, J. Peng, "Modified procedure for improved synthesis of some octameric silsequioxanes via hydrolytic polycondensation in the presence of Amberlite ion-exchange resins", *Dalton Trans.* **2006**, 3668-71; (b) M. Kozelj, B. Orel, "Synthesis of polyhedral phenylsilsequioxanes with KF as the source of the fluoride ion", *Dalton Trans.* **2008**, 5072-5; (c) B. Marciniak, M. Dutkiewicz, H. Maciejewski, M. Kubicki, "New, Effective Method of Synthesis and Structural Characterization of Octakis(3-chloropropyl)octasilsequioxane", *Organometallics* **2008**, *27*, 793-4; (d) J.-t. Hu, A. Gu, Z. Jiang, G. Liang, D. Zhuo, L. Yuan, B. Zhang, X. Chen, "High efficiency synthesis of octavinylsilsequioxanes and its high performance hybrids based on bismaleimide-triazine resin", *Polym. Adv. Technol.* **2012**, *23*, 1219-28; (e) M. Kozelj, B. Orel, "N-Heterocyclic carbenes - catalysts for the preparation of polyhedral silsequioxanes", *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 9432-6.
- [88] C. Y. Jung, H. S. Kim, H. J. Hah, S. M. Koo, "Self-assembly growth process for polyhedral oligomeric silsequioxane cubic crystals", *Chem. Commun.* **2009**, 1219-21.
- [89] L. Matějka, O. Dukh, D. Hlavatá, B. Meissner, J. Brus, "Cyclization and Self-Organization in Polymerization of Trialkoxysilanes", *Macromolecules* **2001**, *34*, 6904-14.
- [90] S.-S. Choi, A. S. Lee, S. S. Hwang, K.-Y. Baek, "Structural Control of Fully Condensed Polysilsequioxanes: Ladderlike vs Cage Structured Polyphenylsilsequioxanes", *Macromolecules* **2015**.
- [91] (a) P. J. Flory, "Molecular Size Distribution in Three Dimensional Polymers. II. Trifunctional Branching Units", *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3091-6; (b) W. H. Stockmayer, "Theory of Molecular Size Distribution and Gel Formation in Branched Polymers II.

- General Cross Linking", *J. Chem. Phys.* **1944**, *12*, 125-31; (c) P. J. Flory, "Fundamental Principles of Condensation Polymerization", *Chem. Rev.* **1946**, *39*, 137-97.
- [92] J. F. Brown, "The Polycondensation of Phenylsilanetriol", *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4317-24.
- [93] (a) F. D. Osterholtz, E. R. Pohl, "Kinetics of the hydrolysis and condensation of organofunctional alkoxy silanes: a review", *J. Adhes. Sci. Technol.* **1992**, *6*, 127-49; (b) F. Brunet, "Polymerization reactions in methyltriethoxysilane studied through <sup>29</sup>Si NMR with polarization transfer", *J. Non-Cryst. Solids* **1998**, *231*, 58-77; (c) D. A. Loy, B. M. Baugher, C. R. Baugher, D. A. Schneider, K. Rahimian, "Substituent Effects on the Sol–Gel Chemistry of Organotrialkoxysilanes", *Chem. Mat.* **2000**, *12*, 3624-32.
- [94] C. Rücker, K. Kümmerer, "Environmental Chemistry of Organosiloxanes", *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 466-524.
- [95] (a) T. Kudo, M. S. Gordon, "Theoretical Studies of the Mechanism for the Synthesis of Silsesquioxanes. 1. Hydrolysis and Initial Condensation", *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11432-8; (b) T. Kudo, M. S. Gordon, "Theoretical Studies of the Mechanism for the Synthesis of Silsesquioxanes. 2. Cyclosiloxanes (D3 and D4)", *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4058-63; (c) T. Kudo, M. S. Gordon, "Exploring the Mechanism for the Synthesis of Silsesquioxanes. 3. The Effect of Substituents and Water", *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 11347-53; (d) T. Kudo, K. Machida, M. S. Gordon, "Exploring the Mechanism for the Synthesis of Silsesquioxanes. 4. The Synthesis of T8", *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5424-9.
- [96] Y. Qu, G. Huang, X. Wang, J. Li, "Study on the mechanism of the formation of polyhedral oligomeric silsesquioxanes by the 2D correlation infrared spectral", *J. Appl. Polym. Sci.* **2012**, *125*, 3658-65.
- [97] M. G. Voronkov, V. I. Lavrentyev, V. M. Kovrigin, "The formation of polyhedral ethylsilsesquioxanes in the process of oligoethylhydrocyclosiloxane polycondensation", *J. Organomet. Chem.* **1981**, *220*, 285-93.
- [98] (a) O. Shchegolikhina, Y. Pozdniakova, M. Antipin, D. Katsoulis, N. Auner, B. Herrschaft, "Synthesis and Structure of Sodium Phenylsiloxanolate", *Organometallics* **2000**, *19*, 1077-82; (b) A. Kowalewska, K. Różga-Wijas, M. Handke, "Alkoxy methylcyclosiloxanes - new efficient precursors of crystalline (CH<sub>3</sub>SiO<sub>3/2</sub>)<sub>8</sub> silsesquioxane and polymethyl silsesquioxanes", *e-Polymers* **2008**, *8*, 1726-50.
- [99] S. Tateyama, Y. Kakihana, Y. Kawakami, "Cage octaphenylsilsesquioxane from cyclic tetrasiloxanetetraol and its sodium salt", *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 898-902.
- [100] N. Oguri, Y. Egawa, N. Takeda, M. Unno, "Janus-Cube Octasilsesquioxane: Facile Synthesis and Structure Elucidation", *Angew. Chem.* **2016**, 9482-5.
- [101] (a) D. T. Hurd, R. C. Osthoff, M. L. Corrin, "The Mechanism of the Base-catalyzed Rearrangement of Organopolysiloxanes", *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 249-52; (b) D. T. Hurd, "On the Mechanism of the Acid-catalyzed Rearrangement of Siloxane Linkages in Organopolysiloxanes", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2998-3001.
- [102] (a) C. Pakjamsai, Y. Kawakami, "Tendency of Loop Formation of Oligosilsesquioxanes Obtained from (4-Substituted phenyl)trimethoxysilane Catalyzed by Benzyltrimethylammonium Hydroxide in Benzene", *Polym. J.* **2004**, *36*, 455-64; (b) C. Pakjamsai, N. Kobayashi, M. Koyano, S. Sasaki, Y. Kawakami, "Characterization of the benzene-insoluble fraction of the hydrolyzate of phenyltrimethoxysilanes in the presence of benzyltrimethylammonium hydroxide", *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4587-97.
- [103] A. S. Lee, S.-S. Choi, H. S. Lee, K.-Y. Baek, S. S. Hwang, "A new, higher yielding synthetic route towards dodecaphenyl cage silsesquioxanes: synthesis and mechanistic insights", *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10585-8.
- [104] J. Peng, K. Xu, H. Cai, J. Wu, W. Lin, Z. Yu, M. Chen, "Can an intact and crystalline octakis(methacryloxypropyl) silsesquioxane be prepared by hydrolysis-condensation of a trimethoxysilane precursor?", *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7124-31.
- [105] L. H. Vogt, J. F. Brown, "Crystalline Methylsilsesquioxanes", *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 189-92.
- [106] E. Rikowski, H. C. Marsmann, "Cage-rearrangement of silsesquioxanes", *Polyhedron* **1997**, *16*, 3357-61.
- [107] (a) L. H. Sommer, E. Dorfman, G. M. Goldberg, F. C. Whitmore, "The Reactivity with Alkali of Chlorine—Carbon Bonds Alpha, Beta and Gamma to Silicon", *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 488-9; (b) V. J. Shiner, M. W. Ensinger, G. S. Kriz, "Gamma-Silicon stabilization of carbonium ions in solvolysis. I. Solvolysis of cis- and trans-3-(trimethylsilyl)cyclohexyl p-bromobenzenesulfonates", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 842-4.
- [108] (a) V. Ervithayasuporn, X. Wang, Y. Kawakami, "Synthesis and characterization of highly pure azido-functionalized polyhedral oligomeric silsesquioxanes (POSS)", *Chem. Commun.* **2009**, 5130-2; (b) V. Ervithayasuporn, T. Tomeechai, N. Takeda, M. Unno, A. Chaiyanurakkul, R. Hamkool, T. Osotchan, "Synthesis and Characterization of Octakis(3-propyl ethanethioate)octasilsesquioxane", *Organometallics* **2011**, *30*, 4475-8; (c) T. Jaroentomeechai, P.-k. Yingsukkamol, C. Phurat, E. Somsook, T. Osotchan, V. Ervithayasuporn, "Synthesis and Reactivity of Nitrogen Nucleophiles-Induced Cage-Rearrangement Silsesquioxanes", *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 12266-72; (d) V. Ervithayasuporn, S. Chimjarn, "Synthesis and Isolation of Methacrylate- and Acrylate-Functionalized Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes (T8, T10, and T12) and Characterization of the Relationship between Their Chemical Structures and Physical Properties", *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 13108-12; (e) S. Chimjarn, R. Kunthom, P. Chancharone, R. Sodkhomkhum, P. Sangtrirutnugul, V. Ervithayasuporn, "Synthesis of aromatic functionalized cage-rearranged silsesquioxanes (T8, T10, and T12) via nucleophilic substitution reactions", *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 916-9.
- [109] S. Hanprasit, N. Tungkijanansin, A. Prompawilai, S. Eangpayung, V. Ervithayasuporn, "Synthesis and isolation of non-chromophore cage-rearranged silsesquioxanes from base-catalyzed reactions", *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 16117-20.
- [110] M. Janeta, L. John, J. Ejfler, S. Szafert, "Novel organic-inorganic hybrids based on T8 and T10 silsesquioxanes: synthesis, cage-rearrangement and properties", *RSC Adv.* **2015**, *5*, 72340-51.

- [111] J. Henig, É. Tóth, J. Engelmann, S. Gottschalk, H. A. Mayer, "Macrocyclic Gd<sup>3+</sup> Chelates Attached to a Silsesquioxane Core as Potential Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents: Synthesis, Physicochemical Characterization, and Stability Studies", *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 6124-38.
- [112] H. Strauch, J. Engelmann, K. Scheffler, H. A. Mayer, "A simple approach to a new T8-POSS based MRI contrast agent", *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15104-13.
- [113] S. Hörner, S. Knauer, C. Uth, M. Jöst, V. Schmidts, H. Frauendorf, C. M. Thiele, O. Avrutina, H. Kolmar, "Nanoskalige, biologisch abbaubare organisch-anorganische Hybride für effiziente Zellaufnahme und Wirkstofftransport", *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 15063-8.
- [114] S. Neyertz, D. Brown, M. Pilz, N. Rival, B. Arstad, F. Männle, C. Simon, "The Stability of Amino-Functionalized Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes in Water", *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 6433-47.
- [115] (a) L. John, M. Malik, M. Janeta, S. Szafert, "First step towards a model system of the drug delivery network based on amide-POSS nanocarriers", *RSC Adv.* **2017**, *7*, 8394-401; (b) K. Rozga-Wijas, A. Michalski, "An efficient synthetic route for a soluble silsesquioxane-daunorubicin conjugate", *Eur. Polym. J.* **2016**, *84*, 490-501; (c) K. Piorecka, E. Radzikowska, J. Kurjata, K. Rozga-Wijas, W. A. Stanczyk, E. Wielgus, "Synthesis of the first POSS cage-anthracycline conjugates via amide bonds", *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5997-6000; (d) S. Horner, C. Uth, O. Avrutina, H. Frauendorf, M. Wiessler, H. Kolmar, "Combination of inverse electron-demand Diels-Alder reaction with highly efficient oxime ligation expands the toolbox of site-selective peptide conjugations", *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11130-3; (e) Y. Pu, S. Chang, H. Yuan, G. Wang, B. He, Z. Gu, "The anti-tumor efficiency of poly(L-glutamic acid) dendrimers with polyhedral oligomeric silsesquioxane cores", *Biomaterials* **2013**, *34*, 3658-66; (f) S. Fabritz, S. Horner, D. Konning, M. Empting, M. Reinwarth, C. Dietz, B. Glotzbach, H. Frauendorf, H. Kolmar, O. Avrutina, "From pico to nano: biofunctionalization of cube-octameric silsesquioxanes by peptides and miniproteins", *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6287-93; (g) H. Yuan, K. Luo, Y. Lai, Y. Pu, B. He, G. Wang, Y. Wu, Z. Gu, "A Novel Poly(L-glutamic acid) Dendrimer Based Drug Delivery System with Both pH-Sensitive and Targeting Functions", *Mol. Pharm.* **2010**, *7*, 953-62; (h) T. L. Kaneshiro, X. Wang, Z.-R. Lu, "Synthesis, Characterization, and Gene Delivery of Poly-L-lysine Octa(3-aminopropyl)silsesquioxane Dendrimers: Nanoglobular Drug Carriers with Precisely Defined Molecular Architectures", *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 759-68; (i) C. McCusker, J. B. Carroll, V. M. Rotello, "Cationic polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) units as carriers for drug delivery processes", *Chem. Commun.* **2005**, 996-8.
- [116] (a) F. Olivero, F. Reno, F. Carniato, M. Rizzi, M. Cannas, L. Marchese, "A novel luminescent bifunctional POSS as a molecular platform for biomedical applications", *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7467-73; (b) M. Tan, Z. Ye, E.-K. Jeong, X. Wu, D. L. Parker, Z.-R. Lu, "Synthesis and Evaluation of Nanoglobular Macrocyclic Mn(II) Chelate Conjugates as Non-Gadolinium(III) MRI Contrast Agents", *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 931-7; (c) K.-Y. Pu, K. Li, X. Zhang, B. Liu, "Conjugated Oligoelectrolyte Harnessed Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane as Light-Up Hybrid Nanodot for Two-Photon Fluorescence Imaging of Cellular Nucleus", *Adv. Mat.* **2010**, *22*, 4186-9.
- [117] S. Horner, S. Fabritz, H. D. Herce, O. Avrutina, C. Dietz, R. W. Stark, M. C. Cardoso, H. Kolmar, "Cube-octameric silsesquioxane-mediated cargo peptide delivery into living cancer cells", *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2258-65.
- [118] (a) W. H. Siddiqui, R. G. York, "Quaternary Silsesquioxane: A Developmental Toxicity Study in Rats", *Fund. Appl. Toxicol.* **1993**, *21*, 66-70; (b) R. Filippo, C. Fabio, R. Manuela, O. Francesco, P. Pamela, M. Leonardo, "Flow cytometry evidence of human granulocytes interaction with polyhedral oligomeric silsesquioxanes: effect of nanoparticle charge", *Nanotechnology* **2013**, *24*, 185101; (c) A. Janaszewska, K. Gradzinska, M. Marcinkowska, B. Klajnert-Maculewicz, W. Stanczyk, "In Vitro Studies of Polyhedral Oligo Silsesquioxanes: Evidence for Their Low Cytotoxicity", *Materials* **2015**, *8*, 5291; (d) C. Shen, Y. Han, B. Wang, J. Tang, H. Chen, Q. Lin, "Ocular biocompatibility evaluation of POSS nanomaterials for biomedical material applications", *RSC Adv.* **2015**, *5*, 53782-8.
- [119] (a) E. Maser, M. Schulz, U. G. Sauer, M. Wiemann, L. Ma-Hock, W. Wohlleben, A. Hartwig, R. Landsiedel, "In vitro and in vivo genotoxicity investigations of differently sized amorphous SiO<sub>2</sub> nanomaterials", *Mutat. Res-Gen. Tox. En.* **2015**, *794*, 57-74; (b) J. G. Croissant, Y. Fatieiev, N. M. Khashab, "Degradability and Clearance of Silicon, Organosilica, Silsesquioxane, Silica Mixed Oxide, and Mesoporous Silica Nanoparticles", *Adv. Mat.* **2017**, DOI: 10.1002/adma.201604634.

## 2. Zielsetzung

Die chemische Synthese ist mittlerweile auch ein wesentlicher Bestandteil biochemischer und materialwissenschaftlicher Forschungsaktivitäten. Neuartige Strukturen werden oft durch Verknüpfung von Molekülen mit unterschiedlichen Eigenschaften (z.B. Fluoreszenz, biologische Aktivität) oder durch mehrfache Anbindung von Molekülen an Gerüstsubstanzen (*Scaffolds*) für neuartige Funktionsprofile zur Untersuchung interdisziplinärer Fragestellungen hergestellt.

Insbesondere für multiple Additionen an *Scaffolds* werden meist Click-Reaktionen wie z.B. die Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) oder die Thiol-En-Reaktion als höchst effiziente Verknüpfungsreaktionen verwendet. Die Gerüstsubstanzen beeinflussen die Eigenschaften der neuen Materialien durch ihre räumliche Ausdehnung und die Anordnung der einzelnen Moleküleinheiten.

COSS ermöglichen mit ihren von den Trajektorien des kubischen  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Kerngerüsts in alle 8 Oktanten des kartesischen Raumes strebenden, organischen Appendices die maßgeschneiderte Präsentation von Moleküleinheiten im Nanometer-Bereich. Eine ideale Plattform zur Synthese neuartiger nanoskaliger Strukturen ist das Octaazid  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$ , da die Azid-Gruppe vielfältige effiziente Verknüpfungsreaktionen wie die CuAAC oder thermische Azid-Alkin-Cycloadditionen ermöglicht.

Heyl et al. gelang es 2008, das  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  ausgehend von  $\text{T}_8(\text{PrCl})_8$  bzw.  $\text{T}_8(\text{PrI})_8$  durch Reaktion mit Tetramethylguanidiniumazid erstmals in präparativen Mengen und hoher Reinheit zu synthetisieren. Das  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  konnte erfolgreich durch CuAAC mit terminalen Alkinen und durch thermische Cycloaddition mit Dimethylacetylendicarboxylat zu neuartigen COSS umgesetzt werden (Abbildung 2.1).

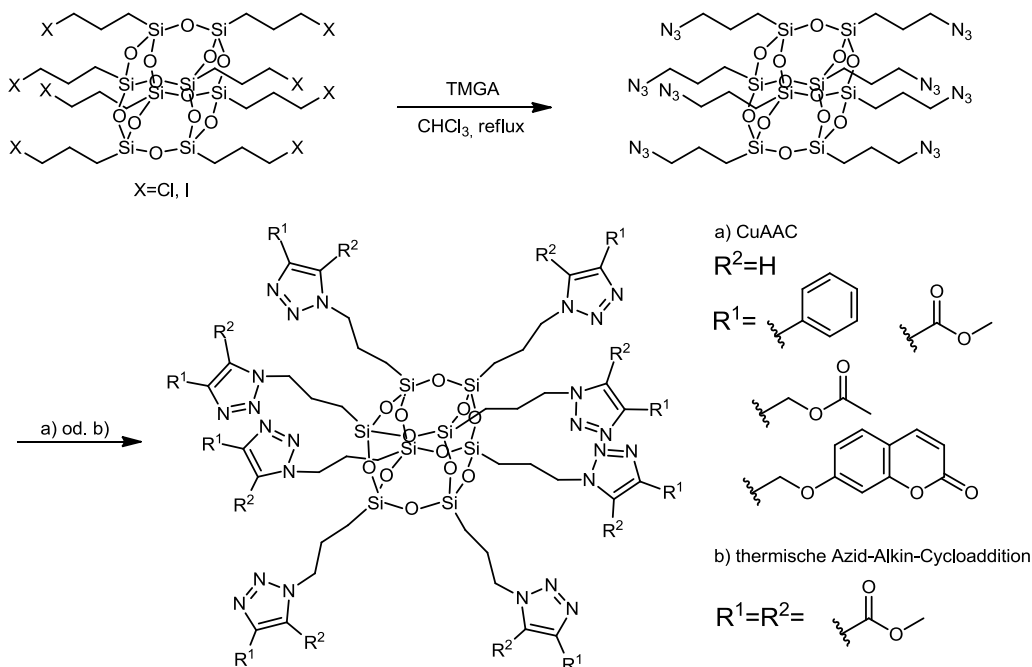


Abbildung 2.1. Ergebnisse von Heyl et al. 2008 zur Synthese und Dekoration von  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$ .

---

Zielsetzung dieser Arbeit war es, basierend auf diesen ersten Ergebnissen, einerseits die Synthesemöglichkeiten für  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  zu verbessern und andererseits, davon ausgehend die Synthesemöglichkeiten von COSS-Glycoclustern z.B. durch die CuAAC zu untersuchen. Weiteres Interesse galt der thermischen Azid-Alkin-Cycloaddition von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  mit symmetrisch funktionalisierten Alkinen, die einen leichten Zugang zu COSS mit 16-Endgruppen ermöglichen sollten.

Speziell Acetylendicarboxamide eröffnen als symmetrisch funktionalisierte Alkine mit ihren robusten Amidbindungen ein breites Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten. Acetylendicarboxamide mit sekundären oder tertiären Amidgruppen ermöglichen vielfältige Optionen zur mehrfachen Anbindung von Moleküleinheiten an Molekülfragmente oder Gerüstsubstanzen und könnten wertvolle Bausteine zur Synthese neuartiger Substanzen mit interessanten Eigenschaftsprofilen sein.

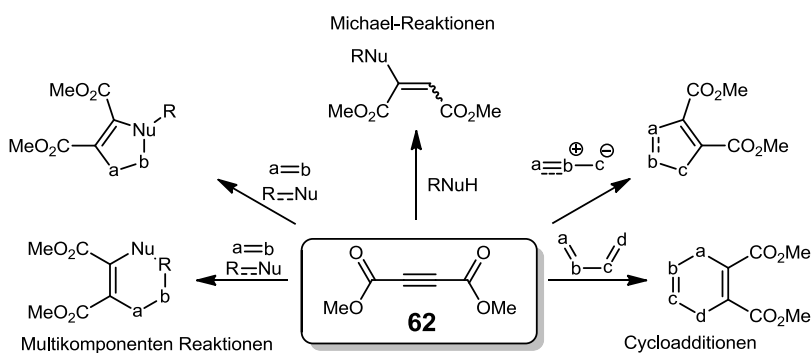
Da Acetylendicarboxamide eine bislang wenig bekannte Substanzklasse waren, war die Suche nach geeigneten Synthesemöglichkeiten, sowie das systematische Studium ihrer generellen Reaktionsfähigkeit wie z.B. in Cycloadditionen oder als Elektrophile in Thiol-Michael-Additionen ebenfalls Ziel dieser Arbeit.

### 3. Acetylendicarboxamide (ADCA)

#### 3.1. Synthese von Acetylendicarboxamiden

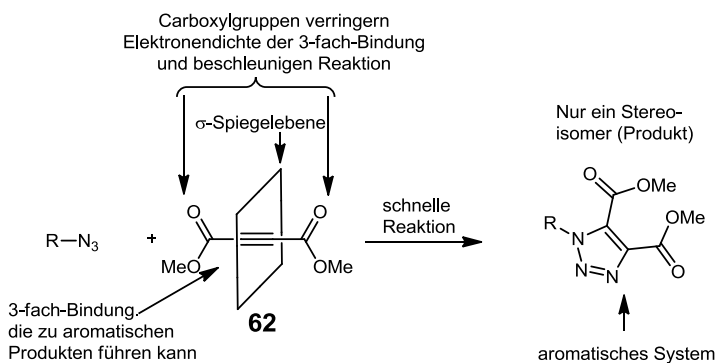
##### 3.1.1. Dimethylacetylendicarboxylat als Synthesebaustein

Eine Reihe leicht verfügbarer niedermolekularer Verbindungen (z.B. Acrolein, Malonitril, Meldrumsäure) werden aufgrund ihrer mannigfaltigen Reaktionsmöglichkeiten als vielseitige Bausteine in der Organischen Synthese verwendet.<sup>[1]</sup> Darunter auch das Dimethylacetylendicarboxylat **62** (DMAD),<sup>[2]</sup> dessen Dreifachbindung durch die Konjugation mit den beiden Carboxylgruppen elektronenarm (elektrophil) ist und deshalb leicht in Michael-Additionen, Cycloadditionen oder Multi-komponentenreaktionen reagiert (Schema 3.1).



Schema 3.1. Reaktionsmöglichkeiten von Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) **62**.<sup>[2a]</sup>

Während bei Multikomponentenreaktionen die Variationsbreite der Edukte und somit auch das Produktspektrum methodenbedingt limitiert ist,<sup>[3]</sup> bieten Michael- und Cycloadditionen breitere Anwendungsmöglichkeiten. Insbesondere für Cycloadditionen sind DMAD **62** und ganz allgemein Acetylendicarbonsäurediester (ADCE) prädestiniert, da sie oft schneller als Moleküle mit nicht aktivierten Mehrfachbindungen reagieren und dabei aufgrund der Symmetrie ein einziges Produkt (Stereoisomer) gebildet wird (Schema 3.2).



Schema 3.2. Vorzüge von DMAD **62** als Reaktionspartner in Cycloadditionen (thermische Azid-Alkin-Cycloaddition).

### 3.1.2. Anwendungspotenzial von Acetylendicarboxamiden

Die Amide der Acetylendicarbonsäure sollten über ähnliche Reaktionsmöglichkeiten wie die Ester verfügen, darüber hinaus aber noch einige Vorteile aufweisen. Zwar reagieren ADCE oft sehr rasch in Cyclo- und Michael-Additionen, durch die erhöhte Reaktivität der Dreifachbindung steigt aber auch die Gefahr unerwünschter Nebenreaktionen. Desweiteren sind Esterbindungen, besonders im basischen Milieu, instabil gegenüber Umesterung und Hydrolyse.<sup>[4]</sup> Die Dreifachbindung von Acetylendicarboxamiden (ADCA) ist im Vergleich zu den ADCE weniger elektronenarm, aber immer noch für Michael-Additionen und Cycloadditionen aktiviert. Die Amidbindung ist stabiler als die Esterbindung und die zur Synthese benötigten Amine sind leicht und in großer Zahl zugänglich.<sup>[5]</sup> Durch die Möglichkeit sekundäre oder tertiäre Amide herzustellen, eröffnen die ADCA im Vergleich zu den Estern weit umfangreichere Variationsmöglichkeiten in der Produktpalette (Abbildung 3-1).

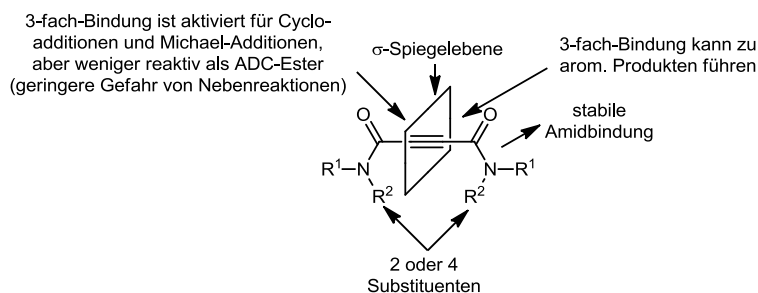
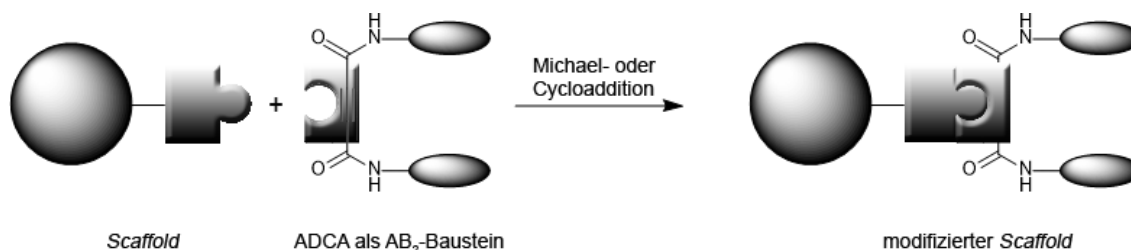


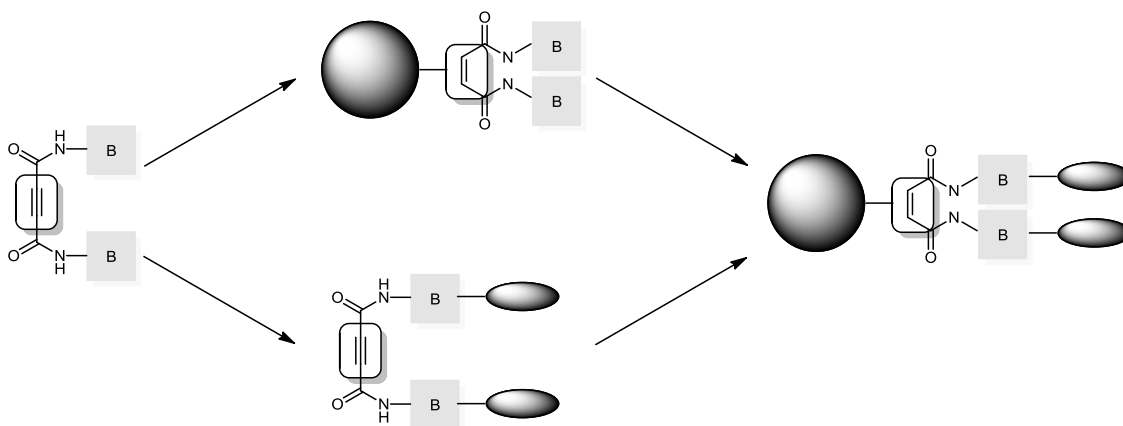
Abbildung 3-1. Vorzüge von Acetylendicarboxamiden (ADCA) als Reaktionsbaustein.

Da sekundäre Amide aktiv intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, eröffnen sekundäre ADCA weitere Anwendungspotenziale z.B. im Bereich der Supramolekularen Chemie.<sup>[6]</sup> ADCA könnten als AB<sub>2</sub>-Bausteine zwei funktionelle Einheiten (z.B. Fluoreszenzfarbstoffe) durch Michael- oder Cycloaddition in eine Gerüstsubstanz (*Scaffold*) einbringen (Schema 3.3).



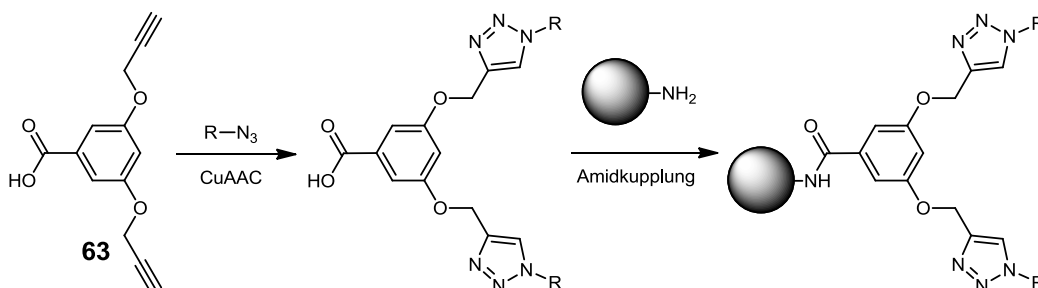
Schema 3.3. ADCA als AB<sub>2</sub>-Baustein zum Anbringen von zwei funktionellen Einheiten an einen Scaffold.

Acetylendicarboxamide, deren B-Teile eine zu Verknüpfungsreaktionen befähigte funktionelle Gruppe tragen, könnten als AB<sub>2</sub>-Linker oder als AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheit (z.B. in der Dendrimersynthese) verwendet werden (Schema 3.4).



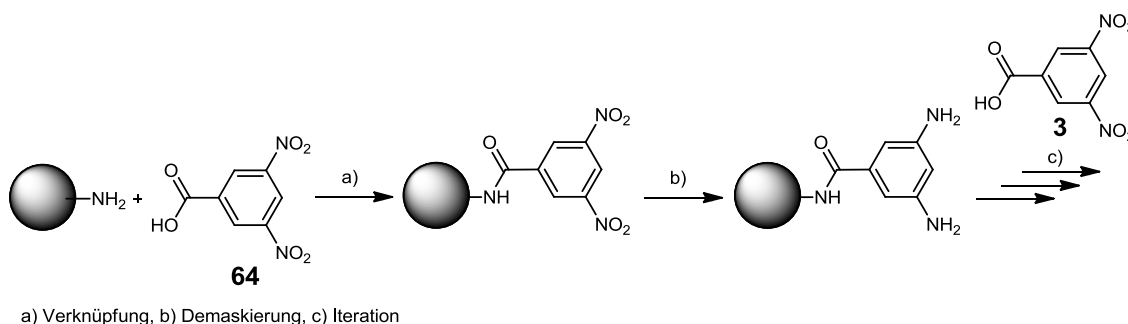
Schema 3.4. Einsatzmöglichkeit von ADCA als AB<sub>2</sub>-Linker bzw. AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheit.

Wenn sich in AB<sub>2</sub>-Linkern die funktionellen Gruppen in den Molekülteilen A und B und die entsprechenden Verknüpfungsreaktionen gegenseitig nicht beeinflussen, spricht man von orthogonalen AB<sub>2</sub>-Linkern. Ein Beispiel hierfür ist 3,5-Dipropargyloxybenzoesäure **63**, die zu den orthogonalen Verknüpfungsreaktionen Amidkupplung und CuAAC befähigt ist (Schema 3.5).<sup>[7]</sup>



Schema 3.5. 3,5-Dipropargyloxybenzoesäure **63** als Beispiel für einen orthogonalen AB<sub>2</sub>-Linker.<sup>[7]</sup>

Sind die Verknüpfungsreaktionen nicht orthogonal, muss eine der funktionellen Gruppen „maskiert“ werden, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Diese Maskierung kann durch Einführung einer Schutzgruppe oder Precursor-Gruppe (funktionelle Einheit, die leicht in die gewünschte Gruppe umwandelbar ist) erfolgen. Falls durch Demaskierung in den B-Teilen die zum A-Teil komplementäre funktionelle Gruppe etabliert wird, kann der AB<sub>2</sub>-Baustein repetitiv zum divergenten Aufbau von Dendrimerstrukturen verwendet werden. Ein Beispiel für eine solche repetitive Einheit ist die 3,5-Dinitrobenzoesäure **64**. Nach Amidkupplung können die Nitrogruppen durch Reduktion zu Amingruppen demaskiert werden und diese Amingruppen in einem iterativen Schritt mit den Carboxylgruppen weiterer Moleküle von **64** reagieren und somit hochverzweigte Strukturen aufbauen (Schema 3.6).



Schema 3.6. 3,5-Dinitrobenzoesäure **64** als Beispiel für eine AB<sub>2</sub>-Repetiereinheit zur divergenten Dendrimer-synthese.



Entsprechend der vorangegangenen Überlegungen wurden im Rahmen dieser Arbeit Acetylendicarboxamide hergestellt und ihre Einsatzmöglichkeiten in Cycloadditionen und Thiol-Michael-Additionen als AB<sub>2</sub>-Bausteine und als AB<sub>2</sub>-Linker untersucht.

### 3.1.3. Synthesemethoden für Acetylendicarboxamide

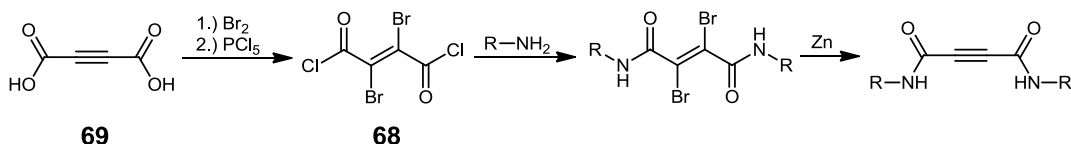
Die Amidgruppe ist als Peptidbindung und elementarer Bestandteil von Proteinen wahrscheinlich die am häufigsten in Naturstoffen und synthetischen Molekülen vorkommende funktionelle Gruppe. Zwar ist die Entwicklung und Nutzbarmachung leistungsfähiger katalytischer Amidbindungsreaktionen Gegenstand intensiver Forschung,<sup>[8]</sup> dennoch bleiben die in der Organischen Synthese gebräuchlichsten Methoden zur Amidsynthese die Verwendung von Carbonsäurechloriden oder von Kupplungsreagenzien.<sup>[9]</sup> Kupplungsreagenzien bilden mit Carbonsäuren aktivierte Carbonsäuren (z.B. Aktivester), die dann mit Aminen zu Amiden reagieren.<sup>[10]</sup> Die zur Acetylendicarboxamid-Synthese bisher publizierten Methoden werden im Folgenden kurz vorgestellt und erörtert.

#### Acetylendicarbonsäuredichlorid

Die erste Synthese von Acetylendicarbonsäuredichlorid **65** wurde von Diels und Thiele beschrieben.<sup>[11]</sup> McDonald konnte diese Synthese jedoch nicht reproduzieren und seine Versuche, **65** mit SOCl<sub>2</sub> herzustellen, führten ausschließlich zum Dichlormaleinsäureanhydrid **66**.<sup>[12]</sup> Maier et al. konnten das Dichlorid **65** nur durch Abfangreaktion mit Cyclopentadien **67** nachweisen, da es bei höheren Konzentrationen polymerisierte.<sup>[13]</sup> Desweiteren wird **65** in einigen Synthesen als Zwischenstufe beschrieben, aber nicht isoliert und charakterisiert.<sup>[14]</sup> Insgesamt scheint das Dichlorid **65** aufgrund seiner Reaktionsfreudigkeit leicht Nebenreaktionen einzugehen und ist somit als allgemeines Ausgangsmaterial für die ADCA-Synthese schwierig zu handhaben, und daher wenig geeignet.

#### Dibromfumarsäuredichlorid

Die Probleme des Dichlorids **65** können durch Verwendung von Dibromfumarsäuredichlorid **68** umgangen werden, welches ausgehend von Acetylendicarbonsäure **69** durch Bromierung und anschließende Reaktion mit PCl<sub>5</sub> hergestellt werden kann (Schema 3.7).<sup>[15]</sup>

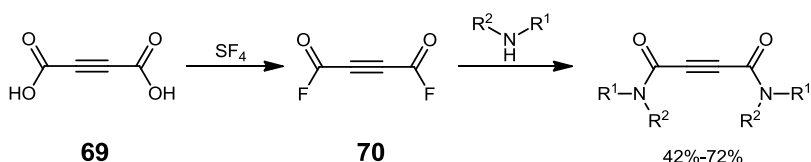


Schema 3.7. Synthese von ADCA über Dibromfumarsäuredichlorid **68**.<sup>[15]</sup>

Die Bromatome dienen dabei als Schutzgruppe für die Dreifachbindung und werden nach erfolgter Amidbildung durch Reduktion mit Zink unter Regeneration der Dreifachbindung wieder abgespalten. Schulte et al. sowie Hashmi et al. beschrieben erfolgreiche ADCA-Synthesen mit dieser Route.<sup>[15a, 15c]</sup> Nachteilig sind bei diesem Syntheseweg die, ausgehend von **69**, insgesamt vier Reaktionsschritte und die reduktiven Bedingungen bei der Abspaltung der Schutzgruppe, wodurch die Anwendungsbreite dieses Syntheseweges eingeschränkt wird. Desweiteren berichten Hashmi et al., dass die Entschützung des Dibromfumaramids zum korrespondierenden ADCA in einigen Fällen nur unvollständig gelingt. Die dann notwendige Trennung von Dibromfumaramid und korrespondierenden ADCA ist schwierig, da beide Substanzklassen meist ähnliche physikalische Eigenschaften aufweisen.<sup>[15c]</sup>

## Acetylendicarbonsäuredifluorid

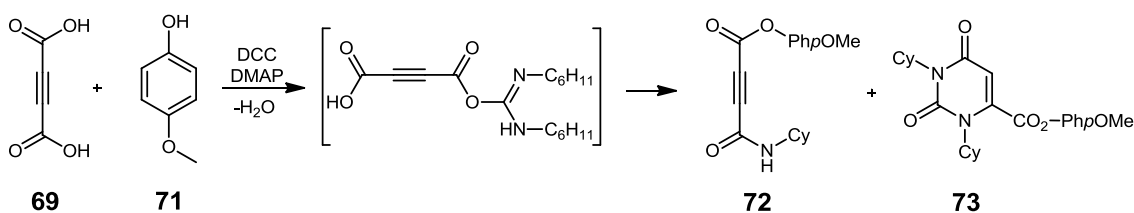
Harkes et al. setzten erfolgreich Acetylendicarbonsäuredifluorid **70** zur ADCA-Synthese ein und erzielten dabei Ausbeuten von 42% bis 72% (Schema 3.8).<sup>[16]</sup> Für die Synthese von Difluorid **70** verwendeten sie Schwefeltetrafluorid SF<sub>4</sub>. Da SF<sub>4</sub> ein sehr reaktionsfreudiges und giftiges Gas ist, erfordert seine Handhabung einen hohen präparativen Aufwand und macht somit diese Syntheseroute für ADCA weniger attraktiv.



Schema 3.8. ADCA-Synthese mit Acetylendicarbonsäuredifluorid **70**.<sup>[16]</sup>

## Aktivierung mit DCC/DMAP

Die Verwendung der Reagenzkombination DCC/DMAP<sup>[17]</sup> führte beim Versuch, mit Phenol **71** den entsprechenden Phenylester herzustellen, zum gemischten Amid-Ester **72** und Uracil **73** (Schema 3.9).<sup>[18]</sup> Somit scheinen konventionelle Carbodiimide aufgrund ihrer unerwünschten Reaktionen mit **69** als Aktivierungsreagenzien zur Synthese von ADCA ungeeignet.

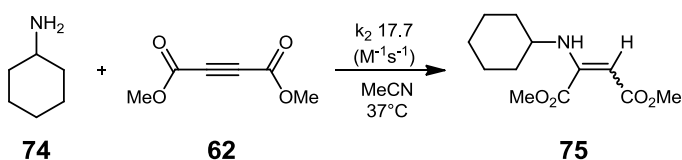


Schema 3.9. Reaktion von Acetylendicarbonsäure **69** mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC).<sup>[18]</sup>

### 3.1.4. Überlegungen zur Acetylendicarboxamid-Synthese

Die beschriebenen Synthesewege von Acetylendicarboxamiden unter Verwendung von Carbonsäurehalogeniden unterliegen alle erheblichen Einschränkungen. Auch die Verwendung von Carbodiimiden als Aktivierungsreagenzien erscheint nicht geeignet. Deshalb wurde nach einem alternativen, breit anwendbaren Syntheseweg für Acetylendicarboxamide gesucht.

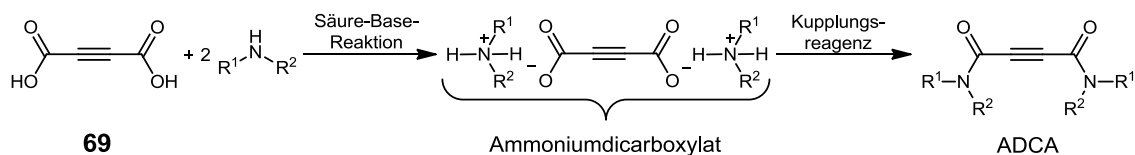
Die größte Schwierigkeit bei der ADCA-Synthese ist die Gefahr der nucleophilen Addition an die Dreifachbindung. Da die meisten Amine auch sehr gute Nucleophile sind, ist diese Gefahr immer gegeben. So zeigten Giese et al., dass die Michael-Addition von Amin **74** an DMAD **62** bei 37°C eine hohe Geschwindigkeitskonstante von  $k_2 = 17.7 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$  aufweist (Schema 3.10).<sup>[19]</sup>



Schema 3.10. Addition von Cyclohexylamin **74** an DMAD **62**.<sup>[19]</sup>

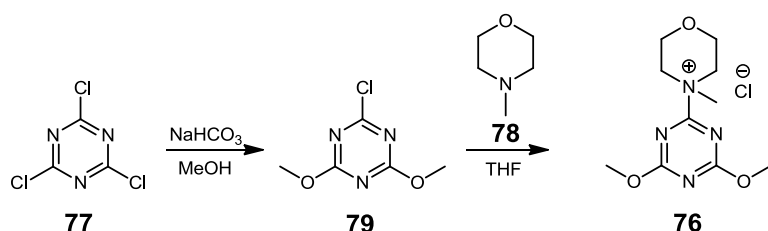
Um die nucleophile Addition an die Dreifachbindung weitestgehend zu verhindern, sollte während der Reaktion die Stationär-Konzentration an Nucleophilen in der Reaktionslösung möglichst gering und die Elektronendichte der Dreifachbindung möglichst hoch sein.

Ein Kupplungsreagenz, welches die Amidbildung ausgehend vom Diammoniumdicarboxylat (Schema 3.11) induziert, würde diese Anforderungen wahrscheinlich wirksam erfüllen.



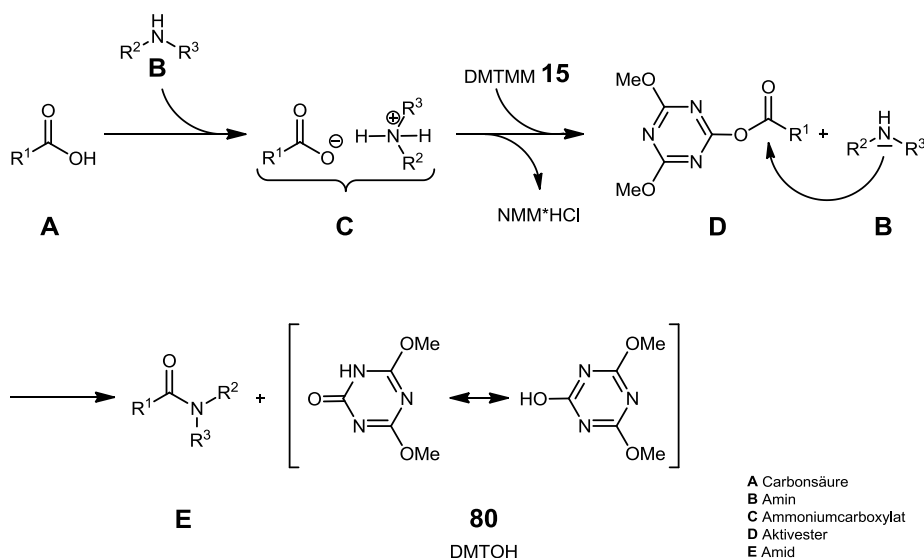
Schema 3.11. Ein möglicherweise für die ADCA-Synthese günstiger Reaktionsverlauf.

Die Analyse der routinemäßig eingesetzten Amid-Kupplungsreagenzien<sup>[10]</sup> bezüglich oben genannter Eigenschaften zeigt, dass 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid (DMTMM) **76** aufgrund seines Reaktionsmechanismus ein vielversprechendes Reagenz für die ADCA-Synthese wäre. Das Triazinsalz **76** kann leicht in zwei Stufen aus Cyanurchlorid **77** und Methylmorpholin **78** hergestellt werden (Schema 3.12).<sup>[20]</sup>



Schema 3.12. Synthese von DMTMM **76** aus Cyanurchlorid **77** und Methylmorpholin **78**.<sup>[20]</sup>

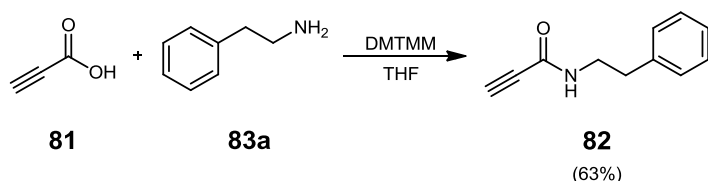
Im Auftaktschritt der Amidsynthese mit DMTMM **76** reagieren Carbonsäure **A** und Amin **B** in einer Säure-Base-Reaktion zum Ammoniumcarboxylat **C** (Schema 3.13). Nach Zugabe von DMTMM **76** verdrängt das Carboxylat durch  $S_N$ -Reaktion die Fluchtgruppe **78** aus dem Triazin und bildet den Aktivester **D**. Das durch **78** regenerierte Amin **B** greift den Aktivester **D** an und es bilden sich das Amid **E** sowie das resonanzstabilisierte Abfallprodukt DMTOH **80**.



Schema 3.13. Mechanismus der Amidbildung mit DMTMM **76**.

Im Falle der Acetylendicarbonsäure **69** wäre das zu Beginn der Reaktion gebildete elektronenreiche Carboxylat gegenüber Nucleophilen wenig reaktiv. Da das nucleophile Amin sogleich als Ammoniumion maskiert wird und nach Regeneration direkt mit dem Aktivester zum Amid abreagieren kann, ist die Aminkonzentration während der Reaktion gering. Weiterhin sind DMTMM **76** wie auch

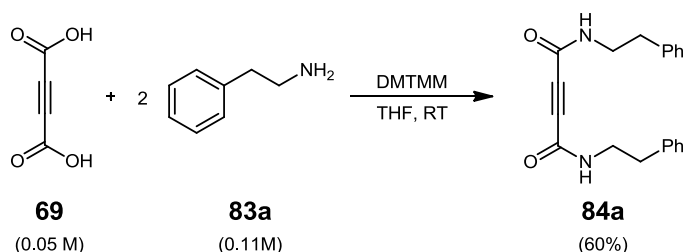
die aus ihm entstehenden Zwischen- und Endprodukte keine starken Nucleophile. Dadurch sollte die Gefahr der nucleophilen Addition an die Dreifachbindung als Nebenreaktion bei der ADCA-Synthese unter Verwendung von DMTMM **76** als Kupplungsreagenz gering sein. So beschreiben Kunishima et al. die erfolgreiche Kupplung von Propiolsäure **81** (die ebenfalls eine elektronenarme Dreifachbindung besitzt) zum Propiolsäureamid **82** unter Verwendung von DMTMM **76** als Kupplungsreagenz im Lösungsmittel THF (Schema 3.14).<sup>[20b]</sup>



Schema 3.14. Erfolgreiche Amidkupplung von elektrophiler Propiolsäure **81** mit DMTMM **76**.<sup>[20b]</sup>

### 3.1.5. Acetyldicarboxamid-Synthese mit DMTMM

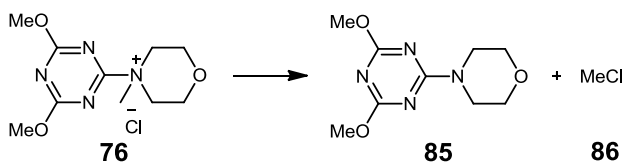
Im Hinblick auf vorgenannte Eigenschaften wurde die Möglichkeit der ADCA-Synthese mit dem Kupplungsreagenz DMTMM **76** untersucht. Als Ausgangspunkt für die Untersuchungen wurde die Synthesevorschrift von Kunishima et al. verwendet.<sup>[20b]</sup> Lediglich die Reihenfolge der Reagenzienzugabe wurde geändert, da in der Originalvorschrift das Amin vorgelegt und anschließend die Carbonsäure zugegeben wird. Unter diesen Bedingungen würde zu Beginn der Säurezugabe die Acetyldicarbonsäure **69** auf einen großen Überschuss Amin treffen, weshalb die Reihenfolge der Zugabe umgekehrt wurde. Als Amin wurde Phenethylamin **83a** verwendet, da es leicht verfügbar ist und für die Reaktionsanalytik vorteilhafte spektroskopische Eigenschaften aufweist. Mit der modifizierten Vorschrift konnte tatsächlich *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diphenethylbut-2-indiamid **84a** in 60%-Ausbeute isoliert werden (Schema 3.15).



Schema 3.15. Erfolgreiche ADCA-Synthese von **84a** mit DMTMM **76** in THF.

Bei Versuchen, nach dieser Synthesevorschrift weitere ADCA durch Reaktion von **69** mit Aminen (Propylamin **83b**, Allylamin **83e** und Benzylamin **83g**) herzustellen, bildeten sich bei Aminzugabe häufig gallertartige Niederschläge. Die Konsistenz dieser Niederschläge (wahrscheinlich Ammoniumcarboxylate) variierte unkontrollierbar in Abhängigkeit von Art und Geschwindigkeit der Aminzugabe sowie der Rührgeschwindigkeit der Reaktionsmischung. Da die Konsistenz der Niederschläge ihre Umsetzung im weiteren Reaktionsverlauf beeinflusste, wurden bei wiederholten Versuchen erratische Ausbeuten im Bereich von 4%-51% erzielt und es gelang nicht, verlässlich reproduzierbare Reaktionsbedingungen zu finden.

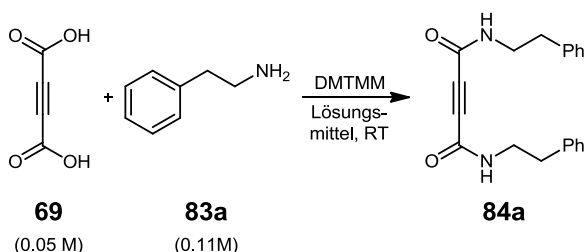
Da sich DMTMM **76** bei der Synthese von Amid **84a** als prinzipiell geeignetes Reagenz zur ADCA-Synthese erwiesen hatte, wurde nach einem anderen Lösungsmittel für die Reaktion gesucht. In diesem Lösungsmittel sollten sich nicht nur während des Reaktionsverlaufs keine gallertartigen Niederschläge bilden, sondern auch das DMTMM **76** sollte in diesem Lösungsmittel stabil sein, da sich DMTMM **76** in einigen Lösungsmitteln durch nucleophilen Angriff des Chlorid-Ions auf die Methylgruppe am quartären Stickstoffatom in inaktives 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)morpholin (DMTM) **85** umwandeln kann (Schema 3.16).<sup>[21]</sup>



Schema 3.16. Zersetzung von DMTMM **76** in unreaktives DMTM **85**.<sup>[21]</sup>

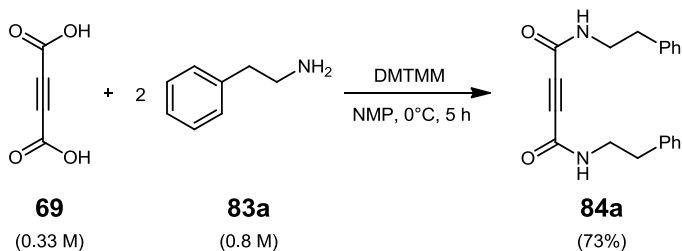
Kunishima et al. haben die Stabilität von DMTMM **76** in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht und fanden heraus, dass **76** in den Lösungsmitteln Et<sub>2</sub>O, EtOAc, MeOH und H<sub>2</sub>O relativ stabil ist.<sup>[20b]</sup> Die Reaktion zwischen Carbonsäure **69** und Amin **83a** wurde in diesen Lösungsmitteln sowie in den von Kunishima nicht untersuchten Lösungsmitteln *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und DMF qualitativ mittels DC analysiert. Dabei wurde nur in den polar aprotischen Lösungsmitteln NMP und DMF Produktbildung beobachtet (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1. Qualitative Untersuchung von Reaktionslösungsmitteln für die Reaktion von **69** und **83a** mit DMTMM.



Nr.	Lösungsmittel	Produktbildung
1	Et <sub>2</sub> O	—
2	EtOAc	—
3	MeOH	—
4	H <sub>2</sub> O	—
5	NMP	+
6	DMF	+

Bei anschließenden präparativen Analysen der Reaktion wurden in NMP geringfügig bessere Ausbeuten (63%) als in DMF (57%) erzielt. Folgedessen wurde die Reaktion in NMP optimiert und eine Synthesevorschrift entwickelt mit der **84a** gut reproduzierbar nach 5 h Reaktionszeit in 73% Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 3.17).



Schema 3.17. Optimiertes Reaktionsprotokoll für die ADCA-Synthese in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP).

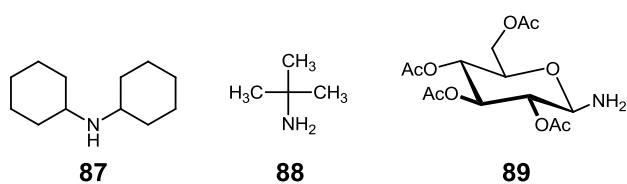
Dabei wurde versucht, neben einer hohen Ausbeute auch möglichst hohe Eduktkonzentrationen zu realisieren, um die benötigte Menge an NMP möglichst gering zu halten. Da das Lösen von Acetylendicarbonsäure **69** in NMP ein exothermer Vorgang ist und die starke Wärmeentwicklung zur Zersetzung führen kann, musste das Lösungsmittel vor Zugabe von **69** auf 0°C gekühlt werden. Das Amin wurde als NMP-Lösung zugegeben, um Konzentrationsspitzen und die Bildung von Hotspots zu vermeiden. Um die Zersetzungsgeschwindigkeit des DMTMM zu reduzieren, wurde der Reaktionskolben während der gesamten Reaktionsdauer im Eisbad belassen.

Mit dieser optimierten Reaktionsvorschrift konnten insgesamt 17 ADCA aus primären und sekundären Aminen in Ausbeuten von 52%-80% hergestellt werden (Tabelle 3-2), darunter auch ADCA **84m** (Tabelle 3-2, Eintrag 12) mit Dansyl-Fluoreszenzfarbstoffeinheiten.

**Tabelle 3-2.** Reaktionen von Aminen **83** mit Acetylendicarbonsäure **69** zu Acetylendicarboxamiden **84**.

Nr.	Amin	Produkt	Ausbeute (%)	$\delta$ C(1) (ppm)	$\delta$ C(2) (ppm)
1	<b>83b</b> PrNH <sub>2</sub>	<b>84b</b>	59	76.8	151.9
2	<b>83c</b> BuNH <sub>2</sub>	<b>84c</b>	63	76.8	151.9
3	<b>83d</b> HexNH <sub>2</sub>	<b>84d</b>	67	76.7	151.8
4	<b>83e</b> AllylNH <sub>2</sub>	<b>84e</b>	62	76.8	151.7
5	<b>83f</b> PropargylNH <sub>2</sub>	<b>84f</b>	80	77.0	150.9
6	<b>83g</b> BnNH <sub>2</sub>	<b>84g</b>	72	77.3	151.3
7	<b>83h</b> Piperonylamin	<b>84h</b>	62	77.3	151.2
8	<b>83i</b> CyNH <sub>2</sub>	<b>84i</b>	68	77.2	150.4
90	<b>83j</b> ( <i>R</i> )-1-Phenethylamin	<b>84j</b>	70	76.8	150.8
10	<b>83k</b> PhNH <sub>2</sub>	<b>84k</b>	54	77.9	149.2
11	<b>83l</b> 4-MeOPhNH <sub>2</sub>	<b>84l</b>	61	77.9	148.8
12	<b>83m</b> DansylNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	<b>84m</b>	61	77.0	151.2
13	<b>83n</b> Bu <sub>2</sub> NH	<b>84n</b>	67	80.4	152.5
14	<b>83o</b> (Allyl) <sub>2</sub> NH	<b>84o</b>	52	80.9	152.6
15	<b>83p</b> Bn <sub>2</sub> NH	<b>84p</b>	69	81.2	152.8
16	<b>83q</b> Pyrollidin	<b>84q</b>	58	80.0	150.7
17	<b>83r</b> BnNHMe	<b>84r</b>	63	81.0	152.8

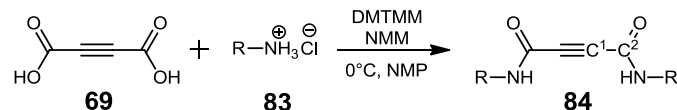
Mit den sterisch anspruchsvollen Aminen Dicyclohexylamin **87** und tert.-Butylamin **88** konnten keine entsprechenden Produkte isoliert werden. Auch das wenig nucleophile 2,3,4,6-tetra-*O*-Acetyl- $\beta$ -D-Glucopyranosylamin **89** konnte nicht zum ADCA umgesetzt werden (Schema 3.18).



**Schema 3.18.** Amine mit denen keine Acetylendicarboxamide hergestellt werden konnten.

Anstelle von Aminen konnten auch erfolgreich deren Ammoniumsalze zur ADCA-Synthese eingesetzt werden (Tabelle 3-3). Dazu wurde der Reaktionsmischung eine dem Ammoniumsalz äquimolare Menge *N*-Methylmorpholin (NMM) als Base zugesetzt. Durch die Verwendung entsprechender Ammoniumsalze konnten Acetylendicarboxamide mit Aminosäureester- (Tabelle 3-3, Einträge 1-4), Ephedrin- **83x** (Tabelle 3-3, Eintrag 5) und geschützten Galactosyl-Einheiten **83y** (Tabelle 3-3, Eintrag 6) in guten Ausbeuten hergestellt werden.

**Tabelle 3-3.** Synthese von ADCA aus Ammoniumsalzen.



Nr.	Amin	Produkt	Ausbeute (%)	$\delta$ C(1) (ppm)	$\delta$ C(2) (ppm)
1	<b>83s</b> H-Gly-OEt*HCl	<b>84s</b>	64	77.0	151.7
2	<b>83t</b> H-Leu-OMe*HCl	<b>84t</b>	71	77.4	151.9
3	<b>83v</b> H-Phe-OMe*HCl	<b>84v</b>	65	76.9	151.2
4	<b>83w</b> H-D-Phg-OMe*HCl	<b>84w</b>	69	76.9	150.7
5	<b>83x</b> L(-)-Ephedrin*HCl	<b>84x</b>	65	81.4	152.8
6	<b>83y</b> Ac <sub>4</sub> - $\beta$ -D-Galp-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> *TosOH	<b>84y</b>	59	76.4	151.2

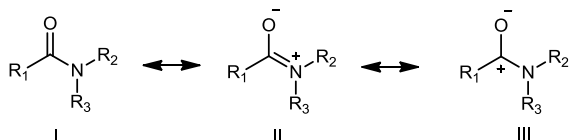
Das hochsiedende NMP (Kp. 204°C) kann durch extractive Aufarbeitung der Reaktionslösung schonend und vollständig entfernt werden. In einigen Fällen konnte das Rohprodukt direkt durch Zugabe von Wasser zur Reaktionslösung als Feststoff gewonnen werden, wodurch die aufwändige extractive Aufarbeitung entfällt. Ein Problem der Verwendung von DMTMM **76** zur Synthese von ADCA war das bei der Reaktion entstehende Abfallprodukt DMTOH **80**. Die bei der Reaktion anfallende überstöchiometrische Menge konnte nicht extraktiv entfernt werden und ließ sich, ähnlich wie Triphenylphosphinoxid, nur schwer durch Chromatographie abtrennen. Jedoch konnte es meist fast vollständig durch Kristallisation aus THF beseitigt werden. Mit dieser Prozedur konnte der Anteil an DMTOH **80** im Rohprodukt soweit verringert werden, dass die weitere Reinigung durch Chromatographie und oder Umkristallisation problemlos möglich war.

Es konnte somit eine breit anwendbare Synthesemethode für ADCAs mit moderaten bis guten Ausbeuten (52%-80%) entwickelt werden. Nur sterisch anspruchsvolle Amine und ein schwach nucleophiles Amin konnten mit dieser Methode nicht zu ADCAs umgesetzt werden. Da die Reaktion mit sehr hohen Konzentrationen durchgeführt werden kann, sind die benötigten Mengen an NMP relativ gering. In vielen Fällen kann das Rohprodukt sehr einfach direkt aus der Reaktionslösung durch Kristallisation bei Zugabe von Wasser isoliert werden. Die großen Mengen DMTOH **80** im Rohprodukt lassen sich leicht durch Kristallisation aus THF abtrennen und die Produkte anschließend oft durch einfache Umkristallisation in hoher Reinheit isolieren.

### 3.1.6. Charakterisierung von Acetylendicarboxamiden

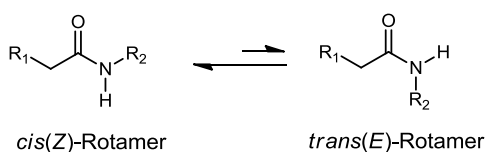
Außer den beiden tertiären ADCA Tetraallyldiamid **84n** und Tetrabutylidiamid **84o** (farblose Öle) liegen alle hergestellten Diamide bei Raumtemperatur als Feststoffe vor. Sie haben Schmelzpunkte von über 100°C und bilden feine nadelförmige Kristalle. Im IR-Spektrum erscheint die Amidbande zwischen 1630-1650 cm<sup>-1</sup>. Bei sekundären Amiden ist die NH-Schwingung bei 3280-3330 cm<sup>-1</sup> und die  $\delta$ -Schwingung bei 1510-1540 cm<sup>-1</sup> zu beobachten. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum erscheinen die Carboxamid-Kohlenstoffatome im Bereich von 149-153 ppm und die C-Atome der Dreifachbindung zwischen 77-81 ppm (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Die chemischen Verschiebungen der NH-Protonen der Monoalkylamide liegen in CDCl<sub>3</sub> zwischen 6-7.5 ppm und in DMSO-d<sub>6</sub> zwischen 9-11.5 ppm.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der ADCAs weisen einige amidspezifische Besonderheiten auf. Da in Amiden das freie Stickstoffelektronenpaar zur Konjugation mit der  $\pi$ -Doppelbindung der Carbonylgruppe befähigt ist, richtet sich das N-Atom bevorzugt koplanar zur CO-Bindung aus und die C-N-Bindung besitzt partiellen Doppelbindungscharakter (Schema 3.19, Formel II).



Schema 3.19. Resonanzformeln der Amidgruppe.

Trägt der Stickstoff unterschiedliche Substituenten gibt es zwei Vorzugs-Rotamere (*cis-trans* bzw. *E-Z*), wobei bei sekundären Amiden das sterisch bevorzugte *Z* (*cis*)-Rotamer klar dominiert (Schema 3.20).



Schema 3.20. Bevorzugte Rotamere von sekundären Amiden.

Die Rotation um die C-N-Bindung ist oft so langsam, dass die beiden Rotamere im NMR-Spektrum unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen können. So weisen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von DMF die Protonen der Methylgruppen chemische Verschiebungen von 1.85 ppm und 2.40 ppm auf (Abbildung 3-2).

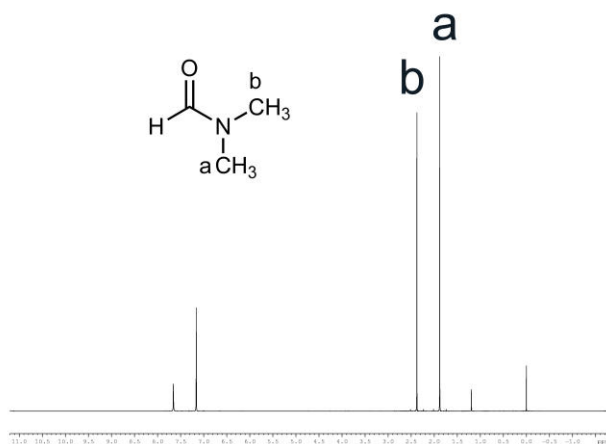
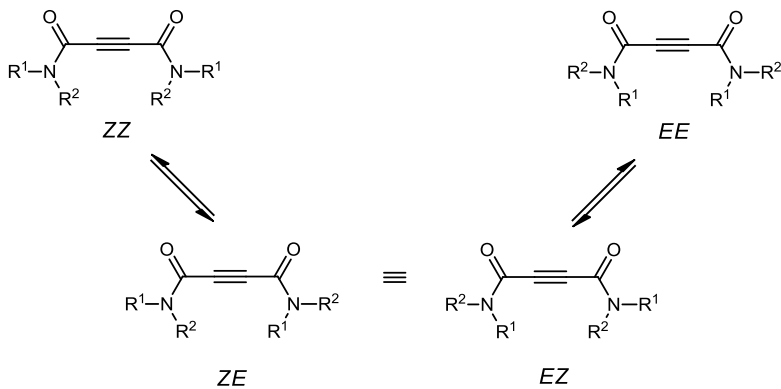


Abbildung 3-2. Protonenspektrum von DMF.

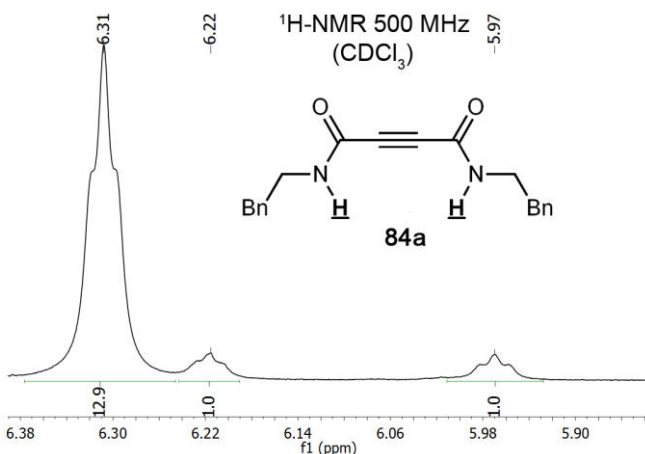
Bei ADCAs mit zwei unterschiedlichen Substituenten ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ) am Stickstoff können sich vier Vorzugs-Rotamere bilden, wobei *Z-E*-Rotamer und *E-Z*-Rotamer identisch sind (Schema 3.21).





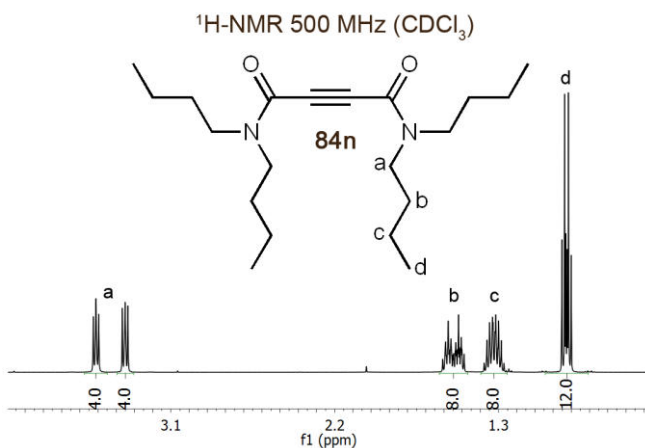
**Schema 3.21.** Vorzugs-Rotamere von ADCA.

ADCA mit sekundären Amidgruppen weisen in ihren NMR-Spektren einen dominierenden Signalsatz des stabilsten ZZ-Rotamers auf. Die Signalsätze der anderen Rotamere sind von wesentlich geringerer Intensität und können leicht für Verunreinigungen gehalten werden. So stehen z.B. im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von ADCA **84a** die Signale der NH-Protonen des ZZ-Rotamers (6.31 ppm) und die Signale der Amidprotonen zweier weiterer Rotamere (6.22 ppm, 5.97 ppm) im Intensitätsverhältnis von 12.9 zu 1 zu 1 (Abbildung 3-3).



**Abbildung 3-3.** Amidprotonen im Protonenspektrum von **84a**.

Acetylendicarboxamide mit symmetrisch substituierten Amidgruppen wie das Tetrabutylamid **84n** zeigen, in Analogie zu DMF, zwei Signalsätze mit geringfügig unterschiedlicher chemischer Verschiebung und gleicher Intensität (Abbildung 3-4).



**Abbildung 3-4.** Protonenspektrum des ADCA **84n** mit symmetrisch substituierten Amidgruppen.

Das Benzylmethylamid **84r** trägt eine Methyl- und eine Benzylgruppe an jedem Stickstoff und zeigt sowohl im  $^1\text{H-NMR}$ - wie auch im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum jeweils vier Signalsätze, die sich in ihren relativen chemischen Verschiebungen und Intensitäten nur geringfügig unterscheiden. So ergibt die Methylgruppe im Protonenspektrum vier Singulets (2.91, 2.93, 3.08, 3.16 ppm) mit den relativen Intensitäten 1.2 : 1.0 : 1.0 : 0.8 (Abbildung 3-5).

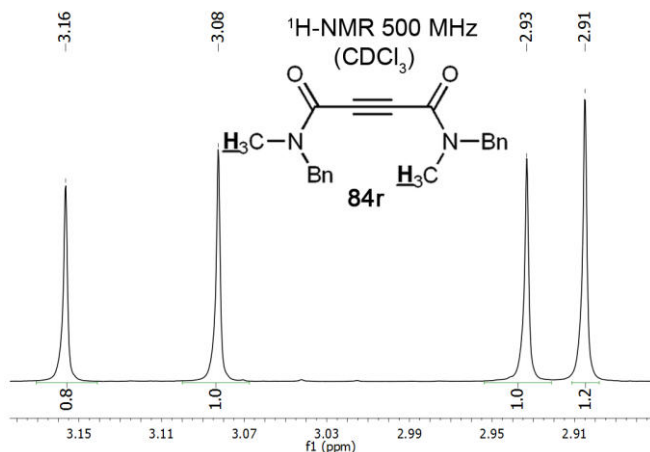


Abbildung 3-5. Methylgruppen von ADCA **84r** im Protonenspektrum.

Dieses Muster kann durch magnetische Interferenz zwischen den Amidgruppen erklärt werden, wie sie auch für ein strukturell ähnliches Malondiamid beschrieben wurde.<sup>[22]</sup> Die chemischen Verschiebungen der jeweiligen Substituenten in *Z*- bzw. *E*-Stellung im *ZE-EZ*-Rotamer unterscheiden sich von den Verschiebungen der entsprechenden Substituenten im *ZZ*- bzw. *EE*-Rotamer (Abbildung 3-6).

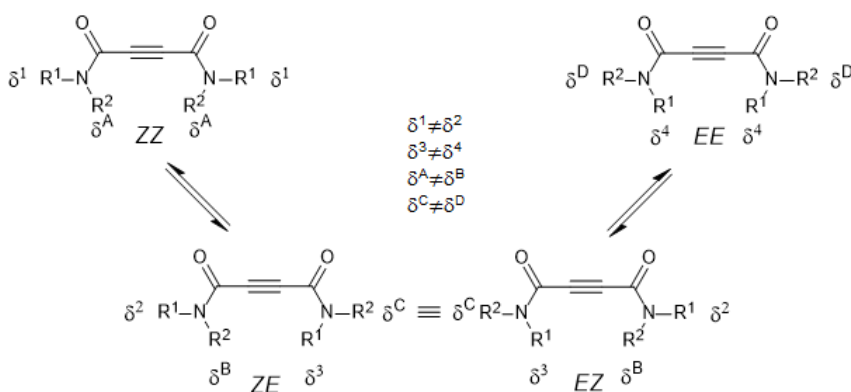


Abbildung 3-6. Chemische Verschiebungen der N-Substituenten der ADCA-Rotamere.

Somit gehören die beiden Signale im relativen Intensitätsverhältnis 1.0 : 1.0 (2.93+3.08 ppm) zu den Methylgruppen in *E*- bzw. *Z*-Position des *ZE*- bzw. *EZ*-Rotamers. Der genaue Wert der chemischen Verschiebung hängt von vielen Faktoren ab, deshalb kann nicht sicher bestimmt werden, welches Signal zum *Z*- bzw. *E*-ständigen Substituenten gehört. Da für die weitere Diskussion nur die relativen Zuordnungen benötigt werden, soll hier für die Signale der Methylgruppe 2.91 ppm= $\delta^1$ , 2.93 ppm= $\delta^2$ , 3.08 ppm= $\delta^3$  und 3.16 ppm= $\delta^4$  festgelegt werden. Das EXSY-Spektrum<sup>[23]</sup> (Abbildung 3-7) der Verbindung bestätigt die in Abbildung 3-6 gemachten Annahmen. So besitzt das Signal von  $\delta^2$  Kreuzpeaks mit  $\delta^1$  und  $\delta^4$ , aber nicht mit  $\delta^3$ . Ebenso besitzt das Signal von  $\delta^3$  Kreuzpeaks mit  $\delta^1$  und  $\delta^4$ , aber nicht mit  $\delta^2$ . Dies stimmt mit der Annahme überein, dass  $\delta^2$  und  $\delta^3$  zum selben Rotamer (*EZ* bzw. *ZE*) gehören. Die fehlenden Kreuzpeaks zwischen  $\delta^1$  und  $\delta^4$  zeigen, dass sich *ZZ*- und *EE*-Rotamer nicht direkt, sondern nur über das *EZ*- bzw. *ZE*-Rotamer, ineinander umwandeln können.

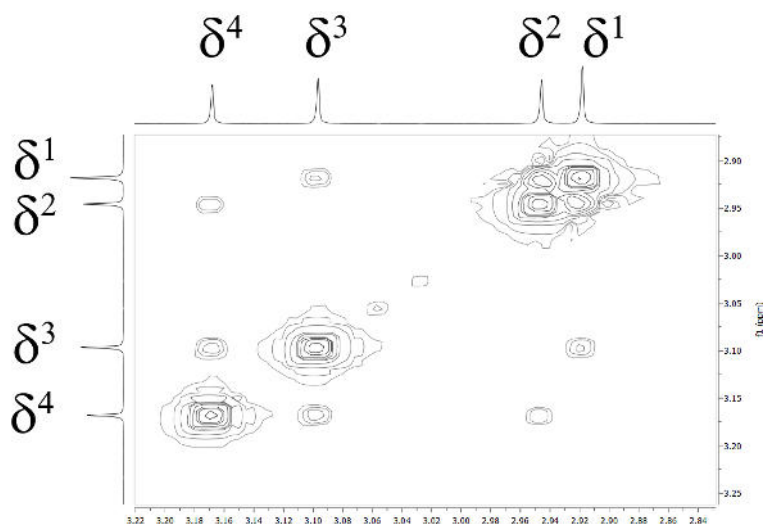


Abbildung 3-7. Ausschnitt aus dem EXSY-Spektrum von ADCA **84r**.

### 3.1.7. Zusammenfassung Synthese von Acetylendicarboxamiden

Es konnte eine verlässliche und leistungsfähige Methode zu Synthese von symmetrischen ADCA ausgehend von Acetylendicarbonsäure **69** und entsprechenden Aminen bzw. Ammoniumsalzen entwickelt werden. Entscheidend war dabei die Verwendung des Kupplungsreagenz DMTMM **76**, da so die Reaktion über elektronenreiche Carboxylat-Zwischenstufen verläuft die gegenüber nucleophilen Additionen relativ unempfindlich sind. Zudem kann DMTMM **76** einfach und kostengünstig im Multigramm-Maßstab hergestellt werden. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Verwendung des Lösungsmittels NMP, welches die Bildung von Inhomogenitäten wie gallertartige Niederschläge verhindert. Mit einem optimierten Syntheseprotokoll konnten 24 verschiedene ADCAs in moderaten bis guten Ausbeuten (52%-80%) hergestellt und charakterisiert werden. Dabei wurde eine große Bandbreite von Aminen (Alkyl, Benzyl, Aminosäuren, Fluoreszenzfarbstoff, Kohlenhydrat) erfolgreich zu ADCAs umgesetzt. Nur sterisch anspruchsvolle Amine und wenig nucleophile Amine lieferten keine ADCAs. Auch ist die Methode nur zur Synthese symmetrischer ADCA geeignet. Da die Reaktion mit hohen Konzentrationen an Edukten durchgeführt werden kann, werden nur relativ geringe Mengen NMP benötigt. Durch die einfache Abtrennung des Abfallproduktes DMTOH mittels Kristallisation aus THF können die Produkte anschließend leicht durch Chromatographie und/oder Umkristallisation gereinigt werden. Insgesamt wurde eine einfache und effiziente Eintopfsynthese für ADCAs entwickelt.

## 3.2. Cycloadditionen mit Acetylendicarboxamiden

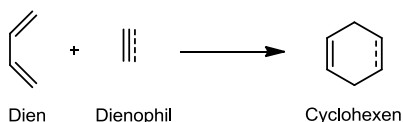
### 3.2.1. Einführung Cycloadditionen

Cycloadditionen sind präparativ wertvoll, da sie meist sehr selektiv verlaufen und hohe Ausbeuten liefern. Neben ihrer „traditionellen“ Verwendung in der Total- und Wirkstoffsynthese (zum Aufbau von 5- und 6-Ringen) werden Cycloadditionen in jüngster Zeit auch vermehrt als Click-Reaktionen in biochemischen und materialwissenschaftlichen Anwendungen eingesetzt.

Cycloadditionen gehören zur Klasse der pericyclischen Reaktionen, deren theoretische Behandlung und Interpretation durch Woodward, Hoffmann, Fukui, Dewar und andere einen wesentlichen Beitrag zum Fortschritt des Verständnisses von Reaktionsdynamiken organischer Reaktionen geliefert hat.<sup>[24]</sup> Bei Cycloadditionen reagieren Moleküle mit  $\pi$ -Bindungen konzertiert zu cyclischen Verbindungen unter Bildung neuer  $\sigma$ -Bindungen. Dabei werden keine isolierbaren Zwischenstufen durchlaufen, weshalb sie anfangs auch als „non-mechanism-reactions“ bezeichnet wurden.<sup>[25]</sup> Cycloadditionen verlaufen meist hochselektiv, effizient und atomökonomisch und finden mannigfaltige Verwendung in der organischen Synthese.<sup>[26]</sup> Die beiden wichtigsten Klassen von Cycloadditionen sind die Diels-Alder-Reaktion (DAR) und die 1,3-dipolare Cycloaddition (DCA). Die theoretische Behandlung dieser beiden Reaktionstypen im Rahmen der Grenzorbital-Theorie erfolgte im Wesentlichen durch Houk und Sustmann.<sup>[27]</sup>

#### Diels-Alder-Reaktionen

Bei der Diels-Alder-Reaktion,<sup>[28]</sup> die nach ihren beiden Entdeckern Otto Diels und Kurt Alder (gemeinsamer Nobelpreis 1950) benannt wurde, reagiert ein 1,3-Doppelbindungssystem (Dien) mit einem Molekül, das eine Mehrfachbindung (Dienophil) enthält, in einer konzertierten Reaktion zu einem Cyclohexenring (Schema 3.22).



Schema 3.22. Schema einer Diels-Alder-Reaktion.

Diels-Alder-Reaktionen können anhand der Grenzorbital-Energieniveaus von Dien und Dienophil in verschiedene Typen unterteilt werden.<sup>[27]</sup> Ist das Dien elektronenreich und das Dienophil elektronenarm, bezeichnet man die Reaktion als DA-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf. Ist das Dien elektronenarm und das Dienophil elektronenreich spricht man von Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf (iEDDA) (Abbildung 3.8).

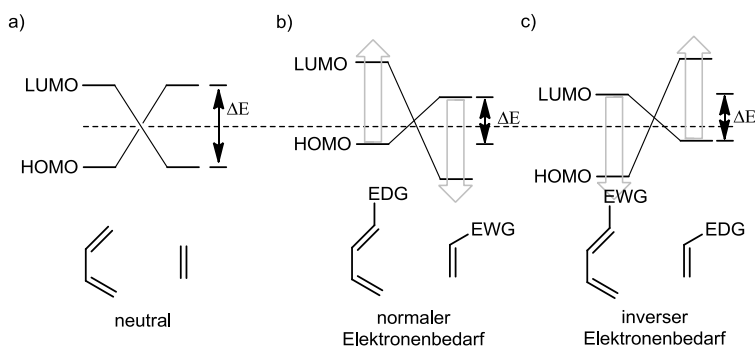
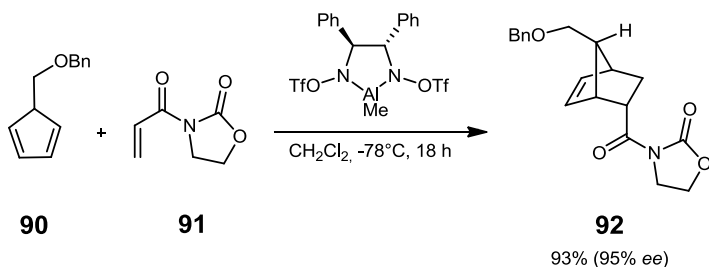


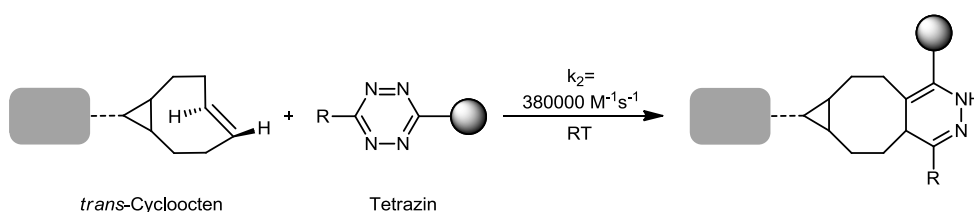
Abbildung 3.8. Grenzorbitalmodelle von Diels-Alder-Reaktionen mit (a) neutralem, (b) normalem und (c) inversem Elektronenbedarf (iEDDA) (EDG = electron-donating group; EWG = electron-withdrawing group).<sup>[27]</sup>

Diels-Alder-Reaktionen eignen sich hervorragend zum regio- und stereoselektiven Aufbau von Sechsringen und werden intensiv in der Totalsynthese und der industriellen Produktion eingesetzt.<sup>[29]</sup> Ein Beispiel für eine stereoselektive Diels-Alder-Reaktion ist die Synthese des Bicyclus **92** (ein Baustein für die Prostaglandinsynthese) durch asymmetrische Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Katalysators von Corey et al. (Schema 3.23).<sup>[30]</sup>



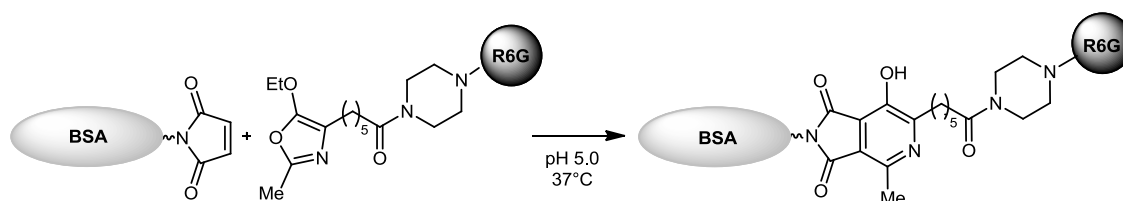
**Schema 3.23.** Beispiel für eine enantioselektive Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Katalysators.<sup>[30]</sup>

Neben dem Einsatz zum Aufbau des Sechsring-Strukturelementes in Totalsynthesen wird die Diels-Alder-Reaktion auch vermehrt als Verknüpfungsreaktion in der Polymerchemie (z.B. als reversible Verknüpfungsreaktion) und der Biochemie (bioorthogonale Reaktion) eingesetzt.<sup>[31]</sup> Insbesondere die Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (iEDDA) zwischen *trans*-Cycloocten und einem Tetrazin besitzt oft extrem hohe Geschwindigkeitskonstanten (Schema 3.24) und ermöglicht damit selektive Biokonjugationen in lebenden Systemen.<sup>[32]</sup>



**Schema 3.24** Diels-Alder-Reaktion zwischen *trans*-Cycloocten und Tetrazin mit inversen Elektronenbedarf (iEDDA) und sehr hoher Geschwindigkeitskonstante.<sup>[32]</sup>

Auch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen können für die Biokonjugation eingesetzt werden. So wurde die Kondrat`eva-Reaktion erfolgreich zur irreversiblen Konjugation von Rinderserum-albumin (BSA) mit dem Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin 6G eingesetzt (Schema 3.25).<sup>[33]</sup>

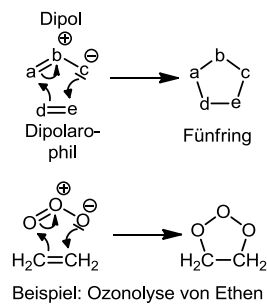


**Schema 3.25.** Verwendung einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion (Kondrat`eva Reaktion) zur Fluoreszenzmarkierung von BSA (BSA = Bovin Serum Albumin; R6G = Rhodamin 6 G).<sup>[33]</sup>

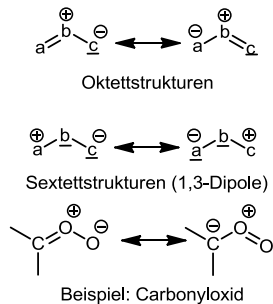
### 1,3-Dipolare Cycloadditionen

Die 1,3-dipolaren Cycloadditionen wurden intensiv von Rolf Huisgen und seinen Mitarbeitern erforscht und werden deshalb teilweise auch einfach nur als Huisgen-Reaktionen bezeichnet.<sup>[34]</sup> Bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen reagiert ein 1,3-Dipol mit einem Dipolarophil zu einem heterocyclischen Fünfring (Abbildung 3.9 a). Als 1,3-Dipole bezeichnet man dreiatomige Mehrfachbindungssysteme des Typs a(1)-het-c(3), für die sich mesomere Grenzformeln formulieren lassen, in denen sich die formalen Ladungen an den Atomen 1 und 3 befinden. Es gibt Dipole vom Anion-Typ und vom Propargyl-Allenyl-Typ (Abbildung 3.9 b und c).

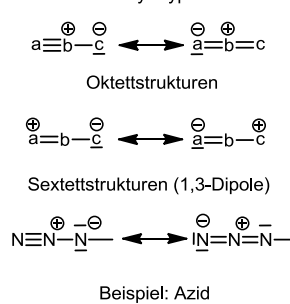
a) 1,3-dipolare Cycloaddition



b) 1,3-Dipole vom Anion-Typ

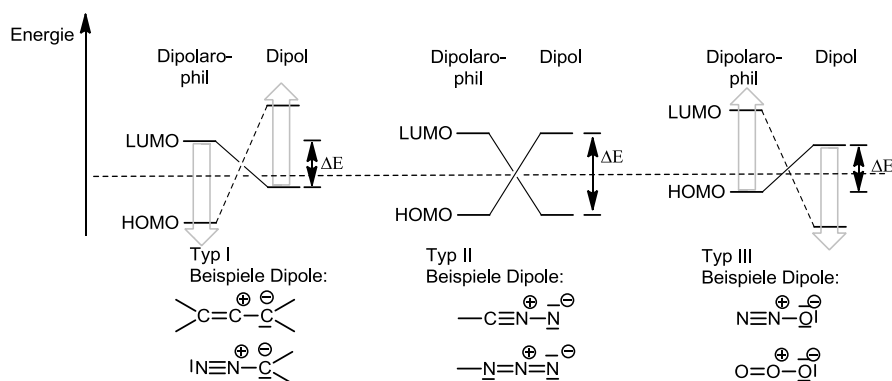


c) 1,3-Dipole vom Propargenyl-Allenyl-Typ



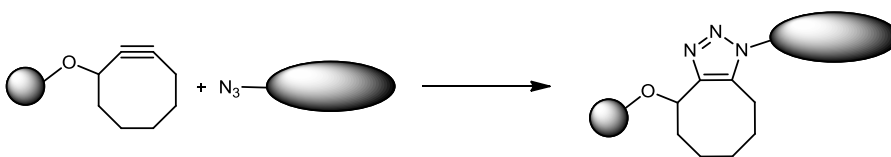
**Abbildung 3.9.** a) 1,3-dipolare Cycloaddition schematisch und am Beispiel der Ozonolyse von Ethen; b) mesomere Grenzstrukturen von Anion-Typ Dipolen; c) mesomere Grenzstrukturen von Dipolen vom Propargyl-Allenyl-Typ.

Als Dipolarophile können Alkene, Alkine oder auch heteroatomhaltige Mehrfachbindungen wie z.B. Carbonyle oder Nitrile reagieren. Analog den Diels-Alder-Reaktionen lassen sich auch dipolare Cycloadditionen anhand der Grenzorbital-Energieniveaus der Dipole und Dipolarophile in drei Klassen unterteilen, die mit Typ I, Typ II und Typ III bezeichnet werden (Abbildung 3.10).<sup>[27]</sup>



**Abbildung 3.10.** Einteilung von 1,3-dipolaren Cycloadditionen nach der bevorzugten Grenzorbitalwechselwirkung.<sup>[27]</sup>

Neben ihrer Anwendung in der Heterocyclensynthese<sup>[35]</sup> werden dipolare Cycloadditionen auch vielfältig als Click-Reaktionen eingesetzt. Hierbei ist insbesondere die spannungsgetriebene Azid-Alkin-Cycloaddition (SPAAC) zwischen Cyclooctinen und Aziden von Bedeutung, die erstmals 2004 zum *in vivo*-Imaging eingesetzt wurde (Schema 3.26).<sup>[36]</sup>



**Schema 3.26.** Schema der spannungsgetriebenen-Azid-Alkin-Cycloaddition (SPAAC).

Die Reaktion wird durch die Verminderung der Ringspannung des 8-Rings begünstigt. Mittlerweile wurden eine Reihe weiterer Cyclooctine hergestellt, die im Vergleich zum ursprünglich eingesetzten Cyclooctin (Oct) oft bessere Wasserlöslichkeit, höhere Geschwindigkeitskonstanten und/oder einfachere und effizientere Syntheserouten aufweisen (Abbildung 3.11).

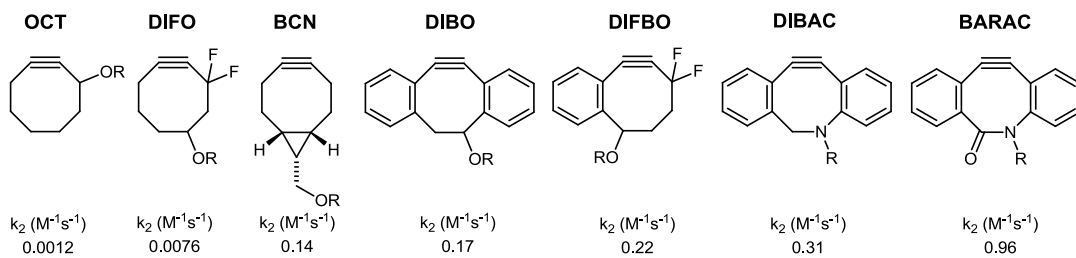


Abbildung 3.11. Verschiedene Cyclooctine und ihre Geschwindigkeitskonstanten in Azid-Alkin-Cycloadditionen.

Sanders et al. zeigten, dass Cyclooctine auch sehr leicht mit anderen Dipolen wie Nitroxiden (SPANOC), Nitronen (SPANOC) und Diazoverbindungen (SPADC) reagieren können.<sup>[37]</sup> Raines et al. konnten die SPADC erfolgreich zur Biokonjugation einsetzen, indem sie Diazo-Sialinsäuren, die durch metabolisches Glycoengineering<sup>[38]</sup> auf Zelloberflächen etabliert wurden, durch SPADC mit Biotin markierten (Abbildung 3.12).<sup>[39]</sup>

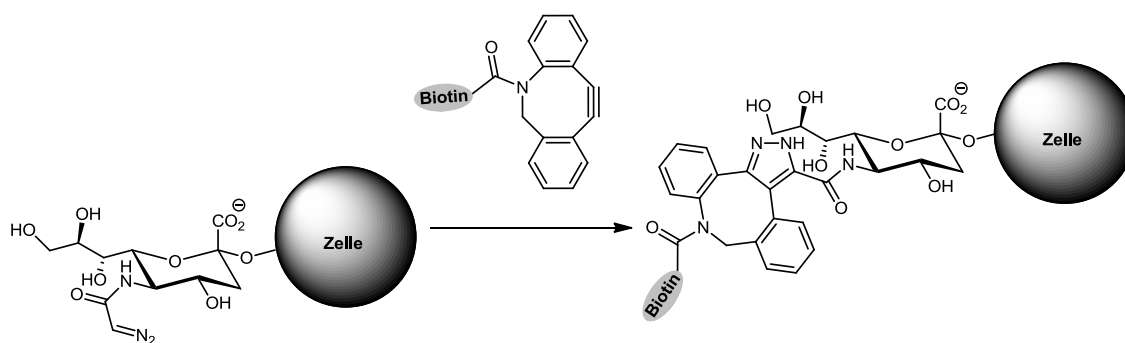
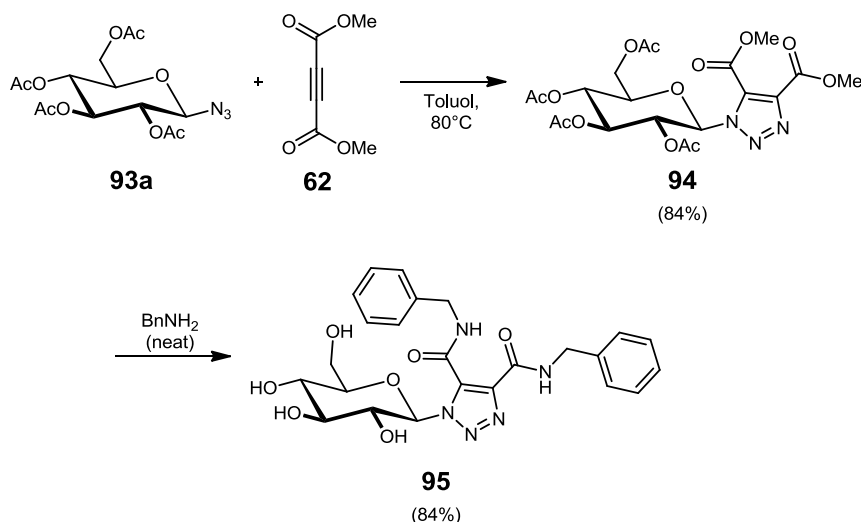


Abbildung 3.12. Markierung von Sialinsäuren auf Zelloberflächen (Glycocalix) mit Biotinmarker durch Cycloaddition zwischen gespanntem Cyclooctin (DIBAC) und Diazo-Gruppen (SPADC).<sup>[39]</sup>

### Acetylendicarboxamide als Bausteine in Cycloadditionen

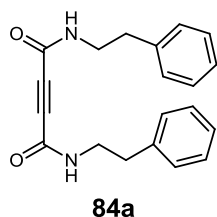
Da sich DMAD **62** in Cycloadditionen als meist sehr reaktionsfreudige Verbindung (Vorzüge von **62** siehe Schema 3.2) erwiesen hat, wurde in diesem Kapitel die analoge Verwendbarkeit von ADCA in Diels-Alder Reaktionen und 1,3-dipolaren Cycloadditionen untersucht.

Cycloadditionen mit ADCA ermöglichen die paarweise Etablierung von funktionellen Einheiten an einer Gerüstsubstanz (*Scaffold*) ( $AB_2$ -Baustein siehe Kapitel 3.1.2) unter Ausbildung eines vicinalen Carboxamid-Strukturmotivs. Das vicinale Carboxamid-Strukturmotiv (wie z.B. in Glucopyranosid **95**) kann auch durch thermische Azid-Alkin-Cycloaddition mit DMAD **62** und anschließender Aminolyse erhalten werden (Schema 3.27).<sup>[40]</sup> Kann das Amin nicht als Lösungsmittel verwendet werden, wird wahrscheinlich eine 3-stufige Reaktionssequenz (Cycloaddition, Verseifung, Amidkupplung) notwendig. Mit Acetylendicarboxamiden kann das vicinale Carboxamid-Strukturmotiv direkt in einem Reaktionsschritt aufgebaut werden.



**Schema 3.27.** Reaktionssequenz zur Etablierung von vicinalen Diamidgruppen ausgehend von DMAD **62** als Dipolarophil in der Synthese von 1-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-1,2,3-triazol-4,5-diamiden.<sup>[40]</sup>

Um das Reaktionsverhalten von Acetylendicarboxamiden in Cycloadditionen zu untersuchen, wurde Diamid **84a** (Abbildung 3-13) als Modell-ADCA verwendet, da es leicht aus kostengünstigen Ausgangsmaterialien in guten Ausbeuten und hoher Reinheit im Multigramm-Maßstab hergestellt werden kann. Durch die Phenylringe verfügt es über günstige analytische Eigenschaften und es besitzt eine wesentlich höhere Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln als beispielsweise das aus ebenfalls kostengünstig verfügbaren Benzylamin **83g** herstellbare Benzyl-ADCA **84g**.



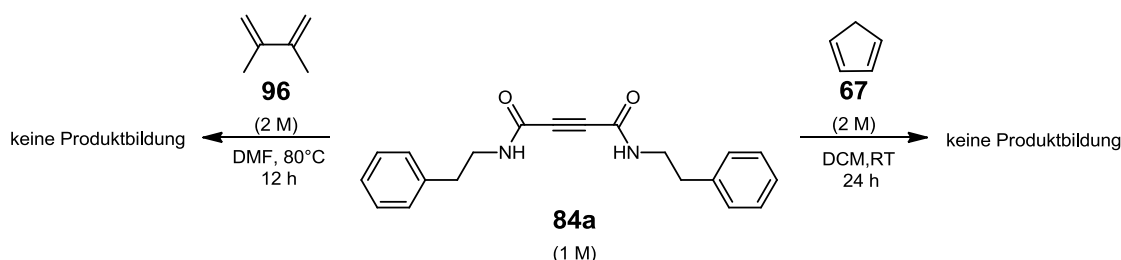
$N^1,N^4$ -Diphenethylbut-2-indiamid

**Abbildung 3-13.** Testverbindung ADCA **84a** für Cycloadditionen.

### 3.2.2. Diels-Alder-Reaktionen mit Acetylendicarboxamiden

#### Dimethylbutadien und Cyclopentadien

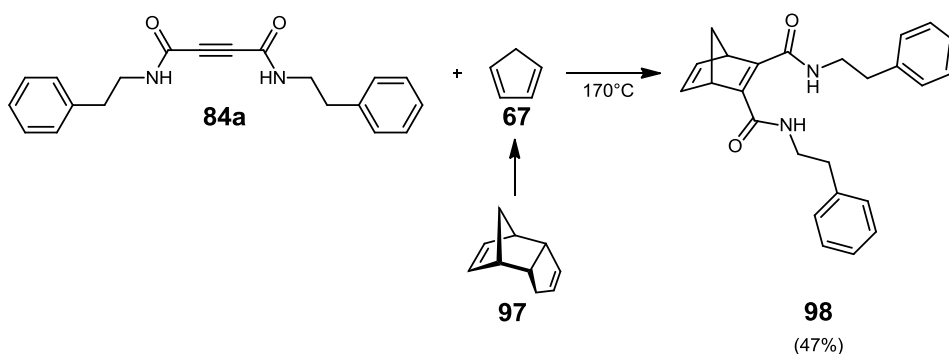
Da erstaunlicherweise keine Studien über Diels-Alder-Reaktionen mit ADCA bekannt waren, wurden als Ausgangspunkt der Untersuchungen Reaktionsvorschriften von Diels-Alder-Reaktionen mit DMAD **62** für den Einsatz des Amids **84a** modifiziert. Als Dienkomponenten wurden die kostengünstig und leicht verfügbaren Diene Dimethylbutadien **96** und Cyclopentadien **67** ausgewählt.<sup>[41]</sup> Bei beiden Dienen konnte unter den für die jeweils erfolgreiche Reaktion mit DMAD **62** beschriebenen Reaktionsbedingungen keine Produktbildung mit **84a** beobachtet werden (Schema 3.28).



**Schema 3.28.** Erfolgreiche Versuche zur Diels-Alder-Reaktion mit den Dienen **96** und **67**.<sup>[41]</sup>



Dies lässt vermuten, dass ADCA **84a** in Diels-Alder-Reaktionen wesentlich langsamer reagiert als Acetylendicarbonsäureester. Da Dimethylbutadien **96** als Dienkomponente in Diels-Alder-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf bereits um den Faktor 100 langsamer reagiert als Cyclopentadien **67**,<sup>[42]</sup> wurden weitere Versuche mit **96** abgebrochen. Die DA-Reaktion des Amids **84a** mit dem leicht flüchtigen (Kp. 40°C) und zur Polymerisation neigenden Cyclopentadien **67**<sup>[43]</sup> konnte hingegen erfolgreich mit einer von Huerta et al. beschriebenen Prozedur realisiert werden (Schema 3.29).<sup>[44]</sup>



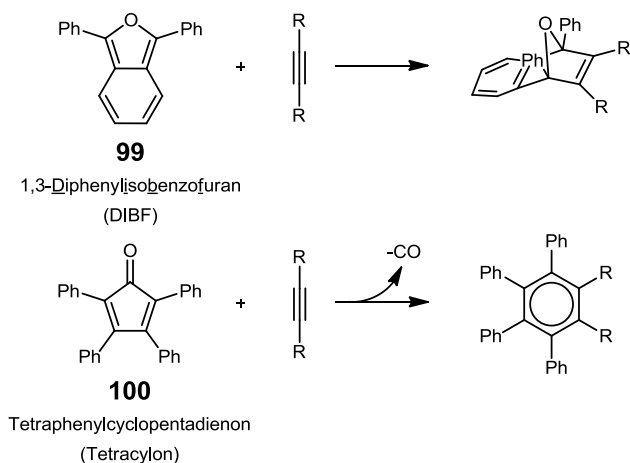
**Schema 3.29.** Diels-Alder-Reaktion zwischen ADCA **84a** und Cyclopentadien **67** nach der Methode von Huerta.<sup>[44]</sup>

Dabei wurde das Cyclopentadien-Dimer **97** zu einer Schmelze von ADCA **84a** (Mp. 151°C) gegeben und das Reaktionsgemisch bei 180°C Ölbadtemperatur belassen. Das bei dieser Temperatur durch Retro-Diels-Alder-Reaktion entstehende **67** reagiert direkt *in situ* mit dem Dienophil **84a** und nach 0.5 h Reaktionszeit konnte die Bicycloverbindung **98** in 47% Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) der Bicyclo-Verbindung **98** weist die für Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene charakteristischen Kopplungen und chemischen Verschiebungen der beiden diastereotopen Methylenbrückenprotonen (2.18 ppm (dt, <sup>2</sup>J=6.8 Hz, <sup>3</sup>J=1.4 Hz), 1.99 ppm (dt, <sup>2</sup>J=6.8 Hz, <sup>3</sup>J=1.4 Hz)) und der Brückenkopfwasserstoffatome (3.95 ppm (t, <sup>3</sup>J=1.4 Hz)) auf.

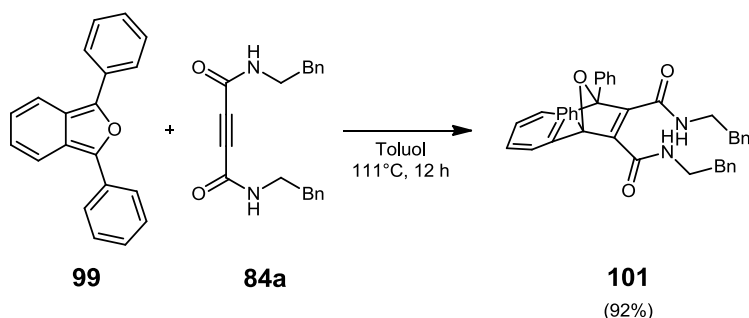
### Diphenylisobenzofuran und Tetracyclon

Wegen der im Vergleich zu DMAD **62** verringerten Reaktionsfähigkeit von ADCA **84a** in Diels-Alder-Reaktionen wurden für weitere Versuche die besonders reaktionsfreudigen Diene 1,3-Diphenylisobenzofuran (DIBF) **99** und Tetraphenylcyclopentadienon (Tetracyclon) **100** verwendet. Bei diesen beiden Diene werden durch Diels-Alder-Reaktion jeweils neue aromatische 6-Ringe in den Produkten gebildet (Schema 3.30). DIBF **99** kann als „Abfangreagenz“ für schwer isolierbare, hochreaktive Dienophile (z.B. Benz-Ine, Benzocyclobutadiene) eingesetzt werden.<sup>[45]</sup> Mit Tetracyclon **100** können Polyphenylsysteme (z.B. „Supracene“ und Graphene) aufgebaut werden.<sup>[45c, 46]</sup>



**Schema 3.30.** DA-Reaktionen mit DIBF **99** und Tetracyclon **100** jeweils unter Ausbildung eines aromatischen Sechsrings.

Die Reaktion zwischen Diamid **84a** und DIBF **99** in Toluol (111°C, 0.2 M) lieferte nach 12 h Reaktionszeit das Endoxid **101** als Produkt in 92% Ausbeute (Schema 3.31).

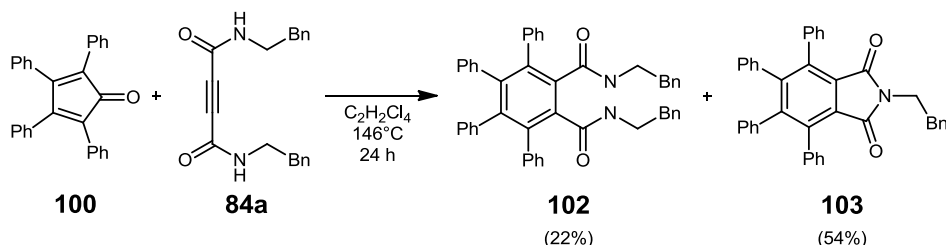


Schema 3.31. Reaktion zwischen ADCA **84a** und DIBF **99**.

Die Produktisolierung gestaltete sich besonders einfach, da das Produkt **101** beim Abkühlen der Reaktionslösung kristallisierte und somit durch einfache Filtration in hoher Reinheit isoliert werden konnte. Verbindung **101** weist im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) das für verbrückte Endoxide charakteristische Signal der Brückenkopf-atome bei 95 ppm auf. Die geminalen Methylenprotonen der Phenethyl-Einheiten verhalten sich wie diastereotope Protonen und weisen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) unterschiedliche chemische Verschiebungen auf (NHCH<sub>2</sub> 3.59 und 3.44 ppm; CH<sub>2</sub>Ph 2.78 und 2.64 ppm). Dieses Verhalten ist im Protonenspektrum der strukturell ähnlichen Bicyclo-Verbindung **98** nicht zu beobachten und könnte durch eingeschränkte Rotationsfähigkeit der Phenethylreste aufgrund der benachbarten Phenylsubstituenten hervorgerufen werden.

### Tetraphenylcyclopentadienon

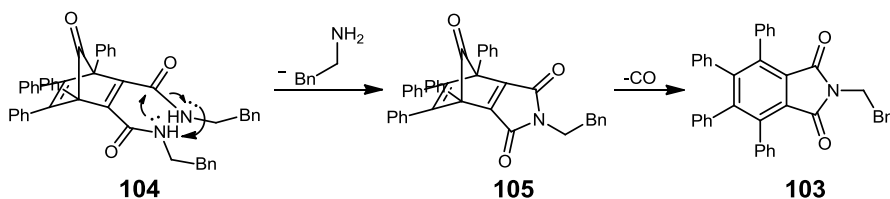
Bei der Reaktion zwischen **84a** und Tetracyclon **100** bei 146°C war das erwartete Dicarboxamid **102** nur das Nebenprodukt (22%). Hauptprodukt (54%) der Reaktion war Phthalimid **103** (Schema 3.32).



Schema 3.32. Diels-Alder-Reaktion von Diamid **84a** mit Tetracyclon **100**.

Die Protonen- und Kohlenstoff-NMR-Spektren von Dicarboxamid **102** und Phthalimid **103** sind sich sehr ähnlich. Das signifikanteste Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Verbindungen sind die Signalintensitäten der Phenethyleinheiten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum.

Das Phthalimid **103** könnte aus der Bicyclo-Zwischenstufe **104** durch nucleophilen Angriff eines Amidstickstoffelektronenpaares auf das C-Atom der gegenüberliegenden Amidgruppe und resultierender Abspaltung von Phenethylamin **83a** unter Ausbildung des Dienon-Phthalimids **105** mit anschließender CO-Extrusion gebildet werden (Schema 3.33).



Schema 3.33. Mechanismusvorschlag für die Bildung von Phthalimid **103**.

Für diesen Reaktionsverlauf spricht, dass sich bei Durchführung der Reaktion bei niedrigerer Temperatur (111°C, 12 h) die Produktzusammensetzung nur unwesentlich änderte. Ferner konnte nach 24 stündigen Erhitzen einer Lösung von Diamid **102** auf 140°C keine Bildung von Phthalimid **103** beobachtet werden. Es ist bemerkenswert, dass es nur ausgehend von Bicycloverbindung **104** zur Phthalimidbildung kommt und nicht bei den strukturell ähnlichen Bicyclen **98** und **101**.

### Zusammenfassung

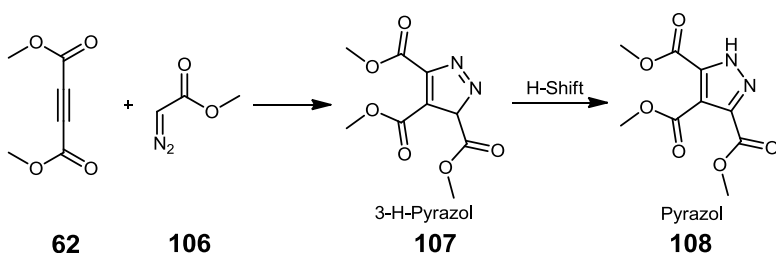
Die Untersuchungen über die Verwendbarkeit von ADCA als Dienophil in Diels-Alder-Reaktionen haben gezeigt, dass ADCA durchaus in hohen Ausbeuten und moderaten Reaktionszeiten mit Dienen reagieren können. Dies erfordert jedoch hohe Reaktionstemperaturen und/oder besonders aktivierte Diene. Möglicherweise kann die Palette verwendbarer Diene durch den Einsatz von Katalysatoren erweitert werden. Prinzipiell eignen sich DA-Reaktionen von ADCA mit Dienen zum Aufbau von vicinalen Cyclohexen-Diamid-Strukturelementen. Als vielseitig einsetzbare Verknüpfungsreaktionen erscheinen sie im Hinblick auf die erforderlichen hohen Reaktionstemperaturen und/oder besonders aktivierten Diene weniger gut geeignet. Die Reaktion von ADCA mit Tetracyclon **100** ermöglicht einen neuartigen Zugang zu Phthalimiden, da Phthalimid **103** anstelle des erwarteten Dicarboxamid **102** Hauptprodukt der Reaktion ist. Allerdings ist die Ausbeute an Imid **103** (54%) nur moderat und der hohe Anteil des strukturell ähnlichen Dicarboxamid **102** (22%) im Rohprodukt erschwert die Produktisolierung. Um die Reaktion zur gezielten Phthalimid-Synthese nutzen zu können, wäre eine Verbesserung der Phthalimid-Ausbeute wünschenswert. Durch Variation der Reaktionstemperatur scheint dies jedoch nicht möglich zu sein, da sich bei niedrigerer Reaktionstemperatur (111°C) die Produktzusammensetzung der Reaktion nur unwesentlich änderte.

### 3.2.3. Dipolare Cycloadditionen mit Acetylendicarboxamiden

Es gibt eine Vielzahl von 1,3-Dipolen die zu 1,3-dipolaren Cycloadditionen befähigt sind. Häufig handelt es sich dabei jedoch um schwer zugängliche, hochreaktive Verbindungen. Deshalb wurden für die Untersuchungen von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit ADCA Diaza-Verbindungen, Nitriloxide und Azide als 1,3-Dipole ausgewählt, da diese Dipole leicht zugänglich sind und den Zugang zu interessanten Produktklassen eröffnen.

#### Diazo-Cycloadditionen

Die Diazo-Cycloaddition zwischen Diazoverbindungen **106** und Alkinen **62** führt unmittelbar zu 3H-Pyrazolen **107**, die jedoch direkt zu den stabileren Pyrazolen **108** umlagern (Schema 3.34).

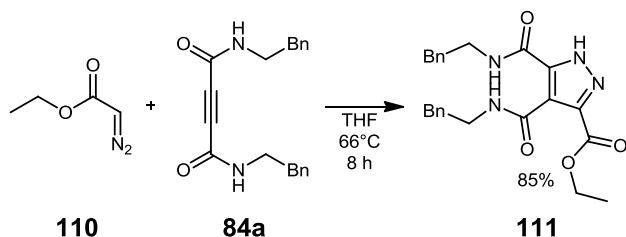


Schema 3.34. Dipolare Cycloaddition von Diazo-Verbindung **106** mit DMAD **62** und direkte Umlagerung zum Pyrazol **108**.

Es gibt eine Vielzahl von Synthesemethoden für Diazoverbindungen,<sup>[47]</sup> jedoch besitzen aliphatische Diazoverbindungen oftmals problematische Eigenschaften. So ist beispielsweise Diazomethan **109** ein giftiges und explosionsgefährliches Gas. Stabiler als aliphatische Diazoverbindungen sind  $\alpha$ -Carbonyl-Diazoverbindungen wie z.B. Diazoessigsäureester, weshalb für diese Untersuchungen der leicht und kostengünstig verfügbare Diazoessigsäureethylester **110** als Diazokomponente getestet wurde.

### Diazo-Cycloaddition mit Diazoessigsäureethylester

Während bei RT zwischen Dicarboxamid **84a** und **110** (THF, 4 h, 0.1 M) keine Reaktion eintrat, konnte das Pyrazol **111** bei 66°C nach 8 h in 85% Ausbeute isoliert werden (Schema 3.35).

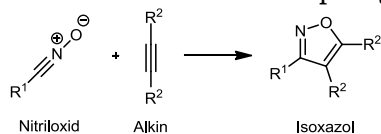


Schema 3.35. Diazo-Cycloaddition zwischen ADCA **84a** und Diazoessigsäureethylester **110**.

Das Pyrazol **111** zeigt in den  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren die für Pyrazole charakteristischen Signale ( $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta$  13.31 (s, 1H, N-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta$  141.08 (C-5), 140.93 (C-3), 116.9 (C-4)). Hinsichtlich der kurzen Reaktionszeit und der moderaten Reaktionstemperaturen ist die dipolare Cycloaddition zwischen Diazoverbindungen und ADCA sowohl für die Pyrazol-Synthese wie auch als Verknüpfungsreaktion interessant. So wäre die Etablierung des vicinalen Dicarboxamid-Strukturelementes im Pyrazol **111** unter Verwendung der von DMAD **62** ausgehenden Reaktionssequenz (Schema 3.27) schwierig, da bei Verseifung und Amidbildung wahrscheinlich auch die ursprünglich aus **110** stammende Ethylestergruppe reagieren würde. Auch als Verknüpfungsreaktion mit ADCA scheint die Diazo-Cycloaddition attraktiv, wobei die Verfügbarkeit und Stabilität von Diazogruppen ein limitierender Faktor ist. Dieser Nachteil ließe sich eventuell durch Verwendung leistungsfähiger Diazo-Transferreagenzien abmildern.

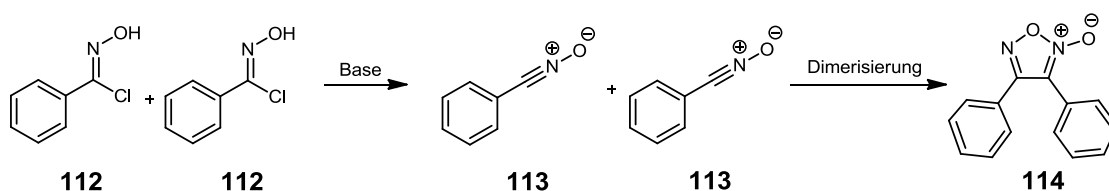
### Nitriloxid Cycloaddition

Die Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition zwischen Nitriloxiden und Alkinen führt zu Isoxazolringen (Schema 3.36) und wird in der Heterocyclensynthese zum Aufbau des Isoxazol-Strukturelementes und in der Click-Chemie als Verknüpfungsreaktion eingesetzt.<sup>[48]</sup>



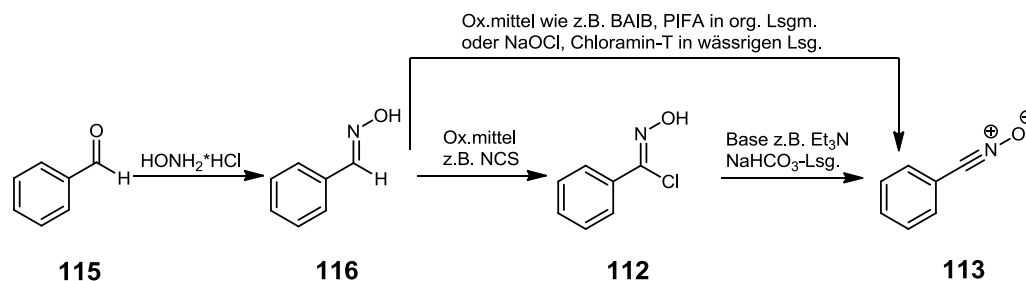
Schema 3.36. Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition.

Da Nitriloxide sehr reaktive Verbindungen sind und leicht Nebenreaktionen eingehen (Dimerisierung (Schema 3.37), Reaktion mit Nucleophilen),<sup>[49]</sup> werden sie meist direkt in der Reaktionslösung aus geeigneten Precursorverbindungen in situ erzeugt.



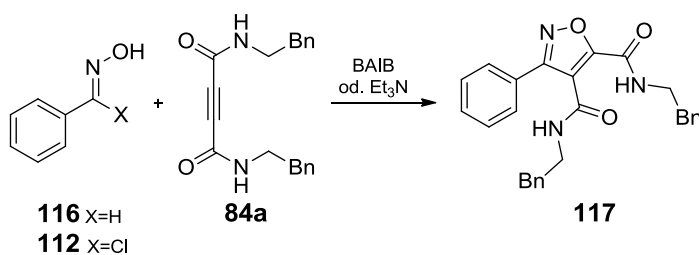
Schema 3.37. Dimerisierung von Benzonitriloxid **113** zu 3,4-Diphenylfuroxan **114**.<sup>[49d]</sup>

Als Precursorverbindungen können Nitroverbindungen oder Aldoxime dienen. Da die Generierung von Nitriloxiden aus Aldoximen meist wesentlich mildere Reaktionsbedingungen erlaubt als ausgehend von Nitroverbindungen, werden Aldoxime häufiger als Ausgangsmaterialien eingesetzt. Aromatische Nitriloxide sind wesentlich stabiler als aliphatische, weshalb meist Benzaloxime als Precursorverbindungen verwendet werden. Nitriloxide können entweder direkt aus dem entsprechenden Benzaloxim durch ein Oxidationsmittel oder aus dem entsprechenden lagerfähigen Benzhydroxyimidoylchlorid durch Zugabe einer Base (meist Et<sub>3</sub>N) generiert werden (Schema 3.38).



**Schema 3.38.** Möglichkeiten der Generierung von Benzonitriloxid **113** ausgehend von Benzaldehyd **115**.

In dieser Untersuchung wurde Benzonitriloxid **113** sowohl direkt aus Benzaloxim **116** (durch Oxidation mit Bisacetoxyiodbenzol (BAIB)), als auch aus Benzohydroxyimidoylchlorid **112** durch Zugabe von Et<sub>3</sub>N generiert. Mit beiden Methoden (RT, 12 h, 0.1 M) konnte das Isoxazol **117** in vergleichbaren Ausbeuten (86% BAIB; 92 % Imidoylchlorid/Et<sub>3</sub>N) isoliert werden (Schema 3.39).



**Schema 3.39.** Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition mit ADCA **84a**.

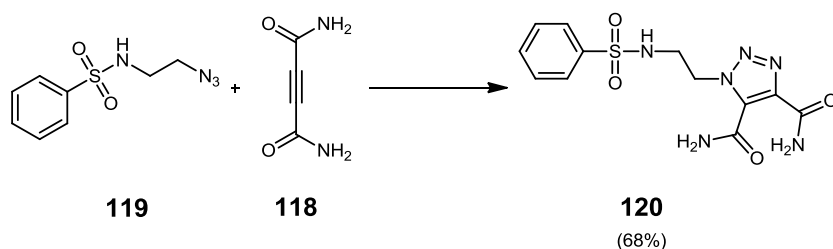
Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) des Produkts **117** zeigt die für Isoxazol-Ringe charakteristischen Signale (δ 163.9 ppm (C-3), 160.5 ppm (C-5), 115.7 ppm (C-4)). Die Reaktion mit **84a** verläuft unter milden Bedingungen (RT, 0.1 M) mit sehr guten Ausbeuten in moderater Reaktionszeit. Diese Eigenschaften machen die Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition mit ADCA zur idealen Verknüpfungsreaktion. Nachteilig ist die Notwendigkeit der Dipol-Generierung. Zwar können Nitriloxide durch milde Reagenzien generiert werden, dennoch werden Benzaldehyde bzw. Benzaloxime als Ausgangsmaterialien benötigt und dadurch die Anwendungsbreite der Reaktion eingeschränkt.

### Azid-Alkin-Cycloaddition

Die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition (TAAC) besitzt eine hohe thermodynamische Triebkraft, denn die entstehenden 1,2,3-Triazolringe sind sehr stabil. Desweiteren sind Alkine und Azide orthogonal zur Reaktivität vieler anderer funktioneller Gruppen und Azide können leicht durch nucleophile Substitution oder Diazo-Transfer in Moleküle eingeführt werden.<sup>[50]</sup> Jedoch erfordert die präparative Anwendung der TAAC oft erhöhte Reaktionstemperaturen und bei Verwendung unsymmetrischer Alkine entstehen häufig beide Produkt-Regioisomere in ähnlichen Anteilen (siehe z.B. Schema 3.79).

Es waren zwar bereits einige wenige TAAC mit ADCAs beschrieben,<sup>[51]</sup> jedoch wurde dabei ausschließlich das kommerziell verfügbare nicht N-substituierte Cellocidin **118** eingesetzt und es waren keine detaillierten Versuchsbeschreibungen der Reaktionsbedingungen publiziert worden. So

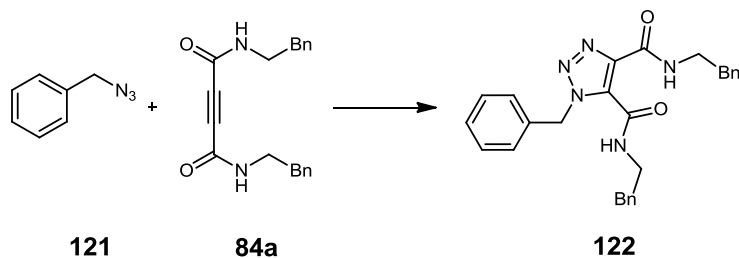
berichteten beispielsweise Lee et al, von einer TAAC mit **118** im Rahmen einer Studie zur Identifikation potenzieller mPGES-1-Inhibitoren (Schema 3.40).<sup>[51c]</sup>



**Schema 3.40** TAAC-Reaktion mit ADCA **118** bei der Suche nach mPGES-1 Inhibitoren.<sup>[51c]</sup>

Zur Untersuchung der Reaktivität von Acetylendicarboxamiden in TAAC wurde Benzylazid **121** als Modellazid verwendet, da es leicht hergestellt werden kann und erfahrungsgemäß relativ gefahrlos zu handhaben ist (obwohl es nicht der Formel  $((N_C+N_O)/N_N)>3$  genügt)<sup>[50a]</sup>. Die Reaktion wurde in verschiedenen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen erprobt (Tabelle 3-4, Einträge 1-3).

**Tabelle 3-4.** Thermische Azid-Alkin-Cycloaddition zwischen Benzylazid **121** und ADCA **84a**.



Nr.	Lösungsmittel	Temperatur(°C)	Reaktionszeit(h)	Ausbeute(%)	Katalysator
1	CHCl <sub>3</sub>	63	16	70	—
2	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	84	8	92	—
3	PhCH <sub>3</sub>	111	4	95	—
4	CHCl <sub>3</sub>	61	8	91	Sc(OTf) <sub>3</sub>
5	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	84	4	93	Sc(OTf) <sub>3</sub>
6	PhCF <sub>3</sub>	102	2	93	Sc(OTf) <sub>3</sub>
7	THF	RT	8	53	Cp*RuCl(COD)
8	PhCH <sub>3</sub>	RT	8	51	Cp*RuCl(COD)

Bei Untersuchungen zu reaktionsbeschleunigenden Effekten von Lewis-Säuren (BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O, AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub>) zeigte Sc(OTf)<sub>3</sub><sup>[52]</sup> die beste Wirkung als Katalysator für die TAAC. Bei Zugabe von 20 mol% Sc(OTf)<sub>3</sub> wird in chlorierten Lösungsmitteln die benötigte Reaktionszeit ungefähr halbiert (Tabelle 3-4, Einträge 4-6). Eine Erhöhung der Katalysatorkonzentration brachte keine nennenswerte Reaktionsbeschleunigung, erschwerte aber die Produktisolierung.

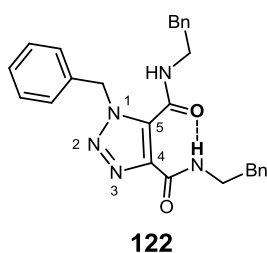
Die Reaktion konnte auch durch Zugabe von Cp\*RuCl(COD) als Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC)<sup>[53]</sup> in den entgasteten Lösungsmitteln THF und Toluol erfolgreich bei RT durchgeführt werden (Tabelle 3-4, Einträge 7+8).

Das Triazol **122** ist ein farbloser kristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 105 °C und weist im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) die beiden Triazol-Kohlenstoff-Signale (138.7 ppm, 130.8 ppm), sowie die Signale der Carbonylkohlenstoffe (161.5 ppm, 156.6 ppm) als charakteristische Signale auf. Dies steht

in Übereinstimmung mit für Triazol-4,5-Diamide beschriebenen NMR-Daten.<sup>[40]</sup> Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung liegen die Signale der beiden NH-Protonen ungewöhnlich weit auseinander (11.18 ppm und 7.81 ppm).

Die NMR-spektroskopische Analyse nach Abraham et al. zeigte das Vorliegen einer intramolekularen H-Brückenbindungen als Ursache der großen Verschiebungsdifferenz auf.<sup>[54]</sup> Bei dieser Methode wird aus den Werten der chemischen Verschiebungen der betreffenden Protonen in DMSO-d<sub>6</sub> und CDCl<sub>3</sub> ein Parameter A ermittelt, der für A<0.5 bei Amidprotonen intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung anzeigt. Für die entsprechenden Protonen bei Triazol **122** wurde der Wert A=0.032 ermittelt, was einer starken intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung entspricht.

Durch 2D-NMR-Spektroskopie konnte das H-Brückenbindungs-Proton als NH-Proton der Carbonylgruppe an Position C-4 des Triazolrings identifiziert werden. Somit liegt wahrscheinlich eine H-Brückenbindung mit dem Carbonylsauerstoff an Position C-5 des Triazolrings vor (Schema 3.41).



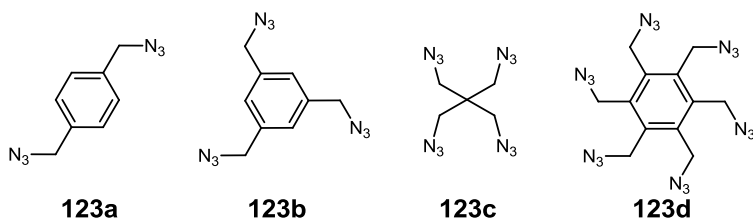
Schema 3.41. Wasserstoffbrückenbindung im 4,5-Dicarboxamid-Triazol **122**.

Eine intramolekulare H-Brückenbindung wie in Triazol **122** konnte in den strukturell ähnlichen 5-Ring-Heterocyclen Pyrazol **111** und Isoxazol **117** nicht beobachtet werden. Die nominellen Bindungslängen zwischen den beiden Ring-Kohlenstoffatomen sind in allen drei Heterocyclen relativ ähnlich (Isoxazol 135.6 pm, Pyrazol 137.4 pm und Triazol 137.0 pm). Möglicherweise ist im Triazol **122** die Konjugation der Carbonylgruppen mit dem aromatischen Ring so stark, dass beide Gruppen exakt koplanar zum Ring ausgerichtet sind und die H-Brückenbindung leicht ausgebildet werden kann.

Die TAAC mit **84a** benötigt erhöhte Reaktionstemperaturen um in kurzer Zeit vollständig zu verlaufen. Da die Azidgruppe jedoch thermisch relativ beständig ist, kann die Reaktion problemlos in Toluol bei Siedetemperatur (111°C) durchgeführt werden und man erhält bei relativ niedrigen Eduktkonzentrationen (0.1 M) nach 4 h Reaktionszeit das Reaktionsprodukt in sehr guter Ausbeute. Durch Zugabe von Sc(OTf)<sub>3</sub> kann die benötigte Reaktionszeit ungefähr halbiert werden, allerdings gilt dieser Effekt nur für halogenierte Lösungsmittel und die Produkte sind meist schwieriger zu reinigen als ohne Katalysatorzusatz. Mit dem Rutheniumkatalysator Cp\*<sub>2</sub>RuCl(COD) kann die Reaktion zwischen Benzylazid und ADCA auch als RuAAC bei RT durchgeführt werden. Da der Katalysator empfindlich gegen Sauerstoff ist und durch einen Überschuss an Azid deaktiviert werden kann, lassen sich die relativ niedrigen Ausbeuten möglicherweise durch Optimierung der Reaktionsbedingungen noch verbessern. Insgesamt erscheint die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition von ADCA mit Aziden in Toluol (111°C) als effiziente Verknüpfungsreaktion gut geeignet.

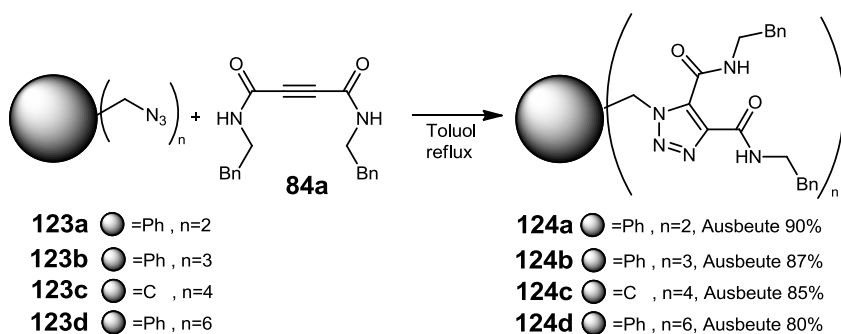
### TAAC mit Polyaziden

Im Hinblick auf die für Verknüpfungsreaktionen interessanten Eigenschaften der TAAC mit ADCA wurde auch die Mehrfachaddition von Carboxamid **84a** an verschiedene polyvalente (2-6 Azidgruppen) Azid-Scaffolds (Abbildung 3-14) getestet.



**Abbildung 3-14.** Polyazide zum Testen der thermischen Azid-Alkin-Cycloaddition als Verknüpfungsreaktion.

Für die Reaktion wurden Acetylendicarboxamid **84a** und das entsprechende Poly-Azid jeweils im stöchiometrischen Verhältnis der reaktiven Gruppen von 2:1 (0.3 M Alkin : 0.15 M Azid-Gruppen) 16 h in Toluol bei Siedetemperatur erhitzt (Schema 3.42).



**Schema 3.42.** Thermische Azid-Alkin-Cycloadditionen von Acetylendicarboxamid **84a** mit Polyaziden.

Die Produkte sind allesamt farblose Feststoffe und weisen aufgrund ihrer Symmetrie alle ein der Verbindung **122** sehr ähnliches  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum auf. In Anbetracht der für jedes Molekül erforderlichen Mehrfachreaktionen und die zunehmende sterische Beeinträchtigung sind die Ausbeuten sehr gut. Dies zeigt, dass die TAAC mit ADCA hervorragend für die Dekoration von Polyazid-Scaffolds mit paarweisen Endgruppen geeignet ist.

Bei den Untersuchungen von Cycloadditionen mit ADCA zeigte sich, dass ADCA generell wesentlich langsamer in Cycloadditionen reagieren als ADCE. Für Diels-Alder-Reaktionen werden entweder hohe Reaktionstemperaturen und/oder besonders reaktionsfreudige Diene benötigt. Die Reaktion von ADCA mit Tetracylon lieferte Phthalimid als Hauptprodukt anstelle des erwarteten Dicarboxamids. Die untersuchten 1,3-dipolaren Cycloadditionen liefern alle sehr gute Ausbeuten und insbesondere die Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die TAAC benötigt höhere Reaktionstemperaturen, verläuft aber bei  $111^\circ\text{C}$  relativ rasch und mit guten Ausbeuten. Desweiteren lässt sich die TAAC durch  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  oder  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$  bei RT katalysieren.

Insgesamt eignet sich die Diels-Alder-Reaktion mit ADCA nicht zum Einsatz als „clickartige“-Verknüpfungsreaktion und auch der Nutzen zum Einbringen des vicinalen Dicarboxamid-Strukturelements ist durch die Reaktionsträgheit begrenzt. Dagegen reagieren ADCA in 1,3-dipolaren Cycloadditionen wesentlich rascher. Die Anwendungsmöglichkeiten der Nitriloxid- und Diaza-Cycloaddition sind wegen der eingeschränkten Verfügbarkeit der Dipole bzw. der Dipol-Precursorverbindungen beschränkt. Die TAAC dagegen eignet sich, wie an einigen Polyazid-Scaffolds gezeigt wurde, hervorragend als Verknüpfungsreaktion zum Einbringen von Acetylendicarboxamiden als  $\text{AB}_2$ -Bausteine in Polyazide.



### 3.3. Thiol-Michael-Additionen an Acetylendicaboxamiden

#### 3.3.1. Einführung Thiol-Michael-Additionen

Durch ihre elektronenarme Dreifachbindung besitzen Acetylendicarboxamide im Vergleich zu nicht aktivierten Alkinen eine erhöhte Reaktionsfähigkeit als Elektrophile in Michael-Additionen. Insbesondere die Thiol-Michael-Addition verläuft oft rasch und mit hohen Ausbeuten. Somit eröffnen Acetylendicarboxamide interessante Anwendungsmöglichkeiten als Elektrophile in Thiol-Michael-Additionen. Deshalb wurde der Verlauf der Thiol-Michael-Addition an Acetylendicarboxamide untersucht und die Reaktion hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit als allgemeine Verknüpfungsreaktion und als mögliche Biokonjugationsreaktion zur Proteinmodifikation getestet.

#### Thiol-Click-Reaktionen

Das Verhältnis vieler Chemiker zu Thiolen lässt sich wohl kaum treffender beschreiben als mit den Worten von Kocienski: „Stench and high reactivity make the thiol the most froward of common functional groups, beloved by misogynists, misanthropes, and masochists alike.“<sup>[55]</sup> Der Umgang mit Thiolen ist bisweilen herausfordernd, da Thiole oft giftig sind und meist penetrant und unangenehm riechen. Desweiteren unterliegen Schwefelverbindungen latent der Gefahr, spontane Redoxreaktionen einzugehen (z.B. Thiole zu Disulfiden, Thioether zu Sulfoxiden). Die vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten organischer Schwefelverbindungen spiegeln sich auch in der großen Anzahl organischer Schwefelverbindungsklassen wider (Abbildung 3.15).<sup>[56]</sup>

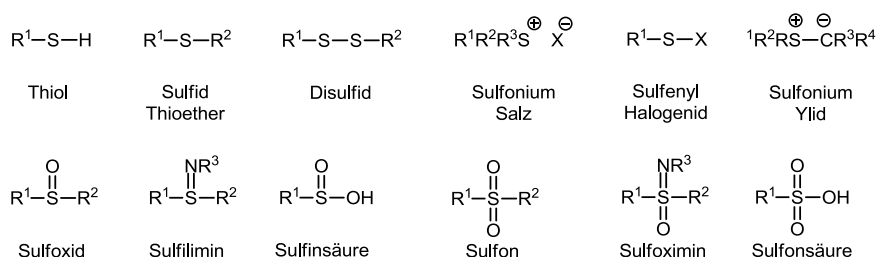
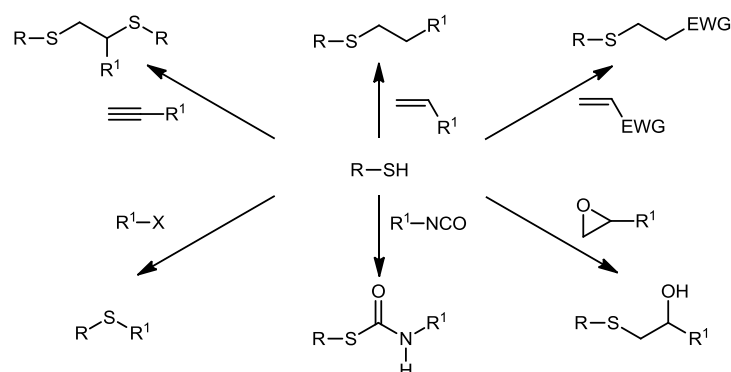


Abbildung 3.15. Eine Auswahl organischer Schwefelverbindungsklassen.<sup>[56]</sup>

Ungeachtet der Herausforderungen im Umgang mit Thiolen gibt es viele Thiol-Reaktionen, die in exzellenter Weise das Anforderungsprofil an Click-Reaktionen erfüllen (Schema 3.43).<sup>[57]</sup>

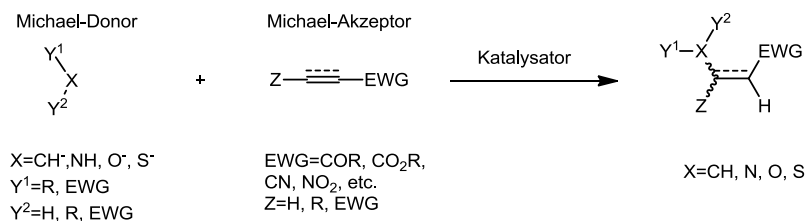


Schema 3.43. Thiol-Click-Reaktionen.<sup>[57]</sup>

Das chemische Verhalten der Thiole ist durch die schwache S-H-Bindung bestimmt, die sich leicht homo- oder heterolytisch zu Thiyl-Radikalen oder stark nucleophilen Thiolaten spalten lässt.<sup>[58]</sup> Insbesondere die Thiol-Michael-Addition und die radikalische Thiol-En-Reaktion werden wegen ihrer hervorragenden Eigenschaften oft als Click-Reaktionen eingesetzt.<sup>[57, 59]</sup>

## Michael-Additionen

Bei einer Michael-Addition (John Michael 1887) addiert sich ein Nucleophil (Michael-Donor) an eine elektronenarme C-C-Mehrfachbindung (Michael-Akzeptor) (Schema 3.44).<sup>[60]</sup>



Schema 3.44. Allgemeines Schema einer Michael-Addition.

Michael-Donoren können Kohlenstoff- oder Heteroatom-Nucleophile (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel) sein. Als Michael-Akzeptoren werden meist  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen (z.B. Vinylketone, Acrylamide, Maleimide) oder elektronenarme Heteroatom-Mehrfachbindungssysteme (z.B. Vinylsulfone, Nitroalkene, Cyanacrylate) eingesetzt.

## Thiol-Michael-Additionen allgemein

Bei der Thiol-Michael-Addition werden Thiole als Michael-Donoren an elektronenarme Mehrfachbindungssysteme addiert. Thiole besitzen im Vergleich zu Alkoholen niedrigere  $\text{pK}_\text{a}$ -Werte und dissoziierte Thiolate sind sehr gute Nucleophile (Abbildung 3.16).

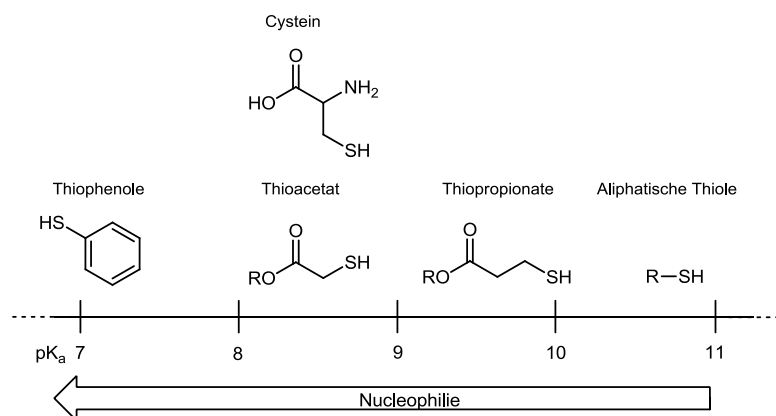
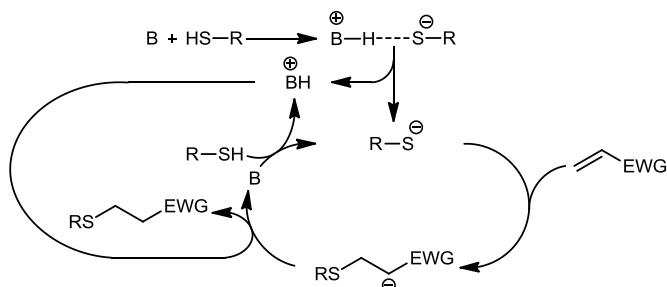


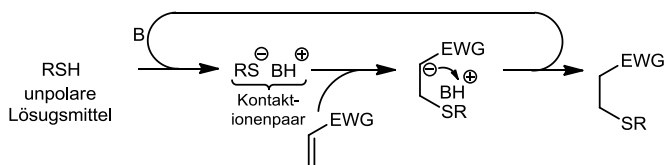
Abbildung 3.16.  $\text{pK}_\text{a}$ -Werte und Nucleophilie einiger Thiole.<sup>[59e]</sup>

Die Thiol-Michael-Addition wird meist durch Basen oder Nucleophile katalysiert.<sup>[61]</sup> In polar aprotischen Lösungsmitteln und in Wasser kann die Reaktion unter Umständen auch ohne Katalysator stattfinden, da es dort zu geringfügiger Protolyse der Thiole kommen kann. Jedoch verlaufen katalysierte Reaktionen in der Regel wesentlich schneller und selektiver. Als basische Katalysatoren werden meist Aminbasen (z.B.  $\text{Et}_3\text{N}$ ) verwendet. Die Reaktion wird durch Säure-Base-Reaktion zwischen Thiol und Amin zum Ammonium-Thiolat eingeleitet. Nach Addition des Thiolat-Anions an die Mehrfachbindung übernimmt das resultierende Carbanion ein Proton vom Ammonium-Ion und regeneriert somit das Amin (Schema 3.45).



Schema 3.45. Schema der basenkatalysierten Thiol-Michael-Addition (TMA).<sup>[57]</sup>

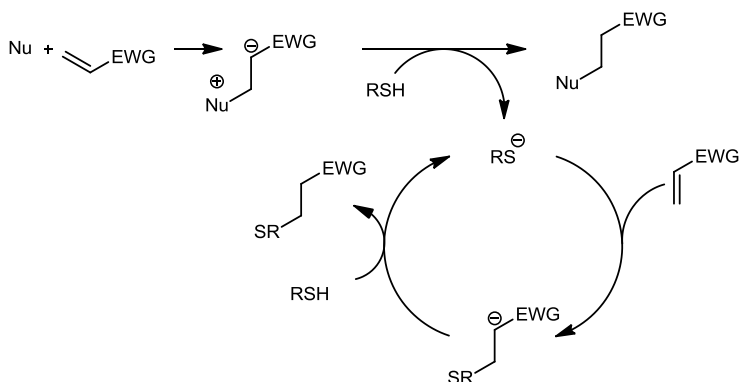
In unpolaren Lösungsmitteln bilden Ammonium-Ion und Thiolat-Anion ein Kontaktionenpaar. Durch den engen Kontakt zwischen Ammonium und Thiolat addieren sich Thiolat und Proton häufig von derselben Seite an den Akzeptor und es resultiert eine *cis*-Addition (Schema 3.46).



Schema 3.46. Mechanismus der basenkatalysierten Thiol-Michael-Addition in unpolaren Lösungsmitteln.

In polaren Lösungsmitteln sind Ammonium und Thiolat-Ionen meist durch Lösungsmittelmoleküle getrennt. Deshalb kann anstelle der Base auch direkt das Carbanion ein Thiol zum Thiolat deprotonieren. Häufig sind wahrscheinlich beide Mechanismen in einer Reaktion involviert.<sup>[61h]</sup>

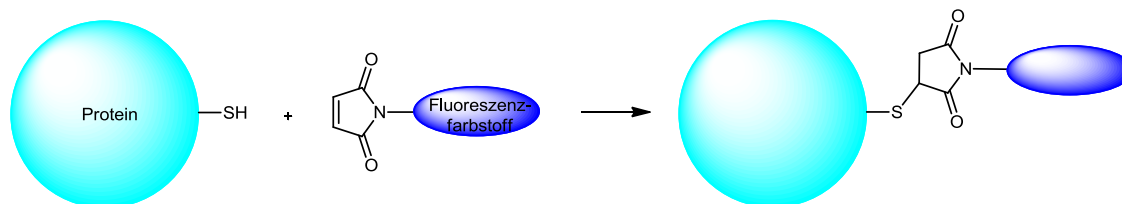
Nucleophile Aminbasen wie z.B. DBU oder DMAP können auch teilweise als nucleophile Katalysatoren agieren.<sup>[61b]</sup> Bei der nucleophilen Katalyse wird die Reaktionskaskade vielmehr durch ein Nucleophil initiiert als katalysiert.<sup>[61d]</sup> Das Nucleophil (häufig Phosphin) addiert sich zum Reaktionsauftakt an die Mehrfachbindung und das resultierende Carbanion generiert durch Protonenabstraktion ein Thiolat, welches die TMA in Gang setzt (Schema 3.47).<sup>[61g]</sup>



Schema 3.47. Mechanismus der nucleophil katalysierten Thiol-Michael-Addition.<sup>[61g]</sup>

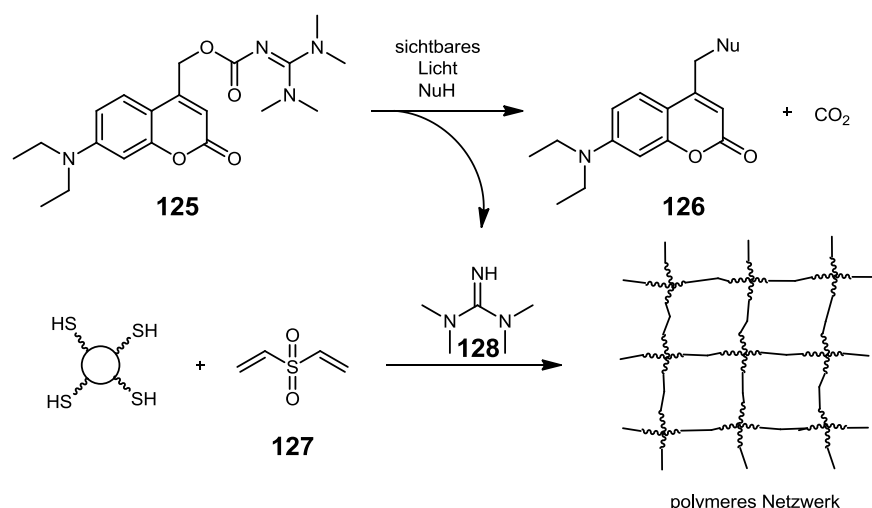
Mit Phosphinen können sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeiten und Ausbeuten bei geringen Katalysatorkonzentrationen erzielt werden. Nachteilig kann dabei deren Oxidationsempfindlichkeit sowie die Produktverunreinigung durch Phosphin-Michael-Addukt sein. Da Phosphine die Reaktion aber auch schon in sehr geringen Konzentrationen von 0.1 mol% bis 0.01 mol% effizient katalysieren können, ist die Produktverunreinigung meist unerheblich.

Die Reaktion zwischen Thiolen und Maleimiden wird gerne zur Biokonjugation benutzt. Häufig werden dabei frei zugängliche Thiolgruppen von Cysteinen mit Maleimiden modifiziert. So ist es z.B. möglich, geeignete Proteine mit Fluoreszenzfarbstoffen zu markieren (Schema 3.48).



Schema 3.48. Proteinkonjugation durch Thiol-Maleimid-Reaktion.

Die Thiol-Michael-Addition findet auch vermehrt Einsatz in der Polymerchemie und den Materialwissenschaften. So entwickelten beispielsweise Zhang et al. ein Cumarinderivat **125**, das bei Bestrahlung mit sichtbarem Licht Tetramethylguanidin **128** freisetzt. Letzteres kann dann als Katalysator für eine Thiol-Michael-Polymerisation dienen (Schema 3.49).



Schema 3.49. Durch sichtbares Licht initiierte Thiol-Michael-Polymerisation.<sup>[62]</sup>

### Thiol-Michael-Addition an Dreifachbindungen

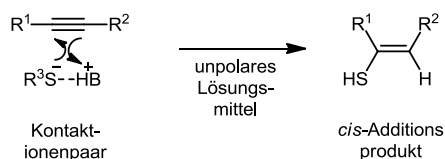
Bei der Mono-Addition von Thiolen an Dreifachbindungen können, in Abhängigkeit vom formalen stereochemischen Verlauf (*cis*- oder *trans*-Addition), zwei stereoisomere Alkene gebildet werden (bei internen Alkinen *E*-Isomer und *Z*-Isomer) (Schema 3.50).



Schema 3.50. Bei der Thiol-Michael-Addition an Alkine auftretende Stereoisomere.

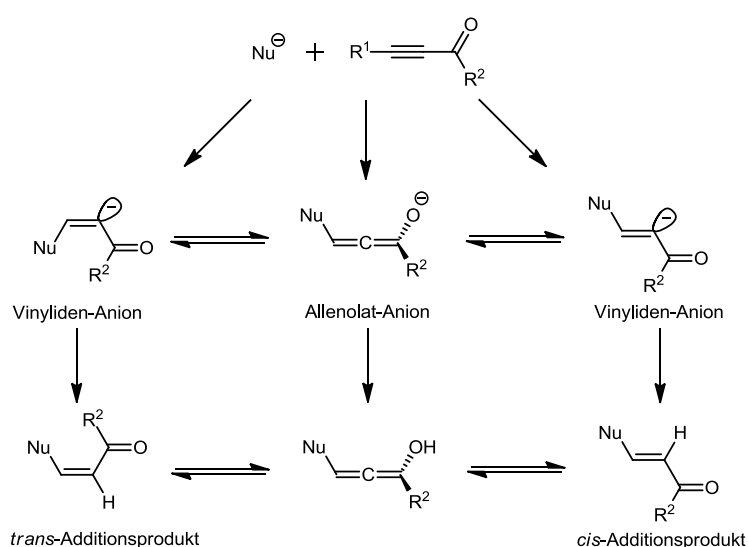
Die Arbeitsgruppe von Truce untersuchte die Thiol-Michael-Addition an verschiedene Alkine und beobachtete im polaren Lösungsmittel Methanol die überwiegende Bildung von *trans*-Additionsprodukten. Aufgrund dieser Resultate formulierten sie die „Trans-Regel“ für die Addition von Thiolen an Alkine, nach der Thiol-Michael-Additionen an Alkinen vorwiegend Produkte einer *trans*-Addition liefern.<sup>[63]</sup> Additionen in unpolaren Lösungsmitteln dagegen verlaufen meist nicht entsprechend der „Trans-Regel“. Diese Abweichungen können durch eine Säure-Base-

Kontaktionenpaarbildung zwischen Thiolat und protonierter Base in unpolaren Solventien erklärt werden, wodurch eine *cis*-Addition begünstigt wird (Schema 3.51).<sup>[64]</sup>



**Schema 3.51.** *Cis*-Addition in unpolaren Solventien durch Kontaktionenpaarbildung.<sup>[64]</sup>

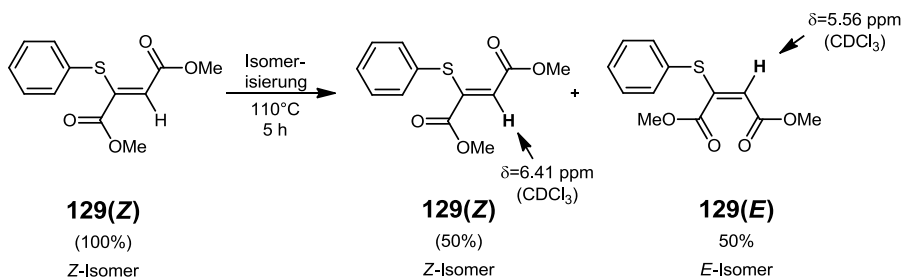
Bei Reaktionen von Propiolsäurederivaten wird oft unabhängig von der Polarität des verwendeten Lösungsmittels die Bildung beider Stereoisomere beobachtet.<sup>[64-65]</sup> Dies wird auf die Fähigkeit der Carboxylgruppe zurück geführt, die negative Ladung durch Ausbildung eines Allenolat-Anions zu stabilisieren (Schema 3.52).<sup>[66]</sup>



**Schema 3.52.** Reaktionsmöglichkeiten für Propiolsäurederivate über Allenolat-Anionen.<sup>[66]</sup>

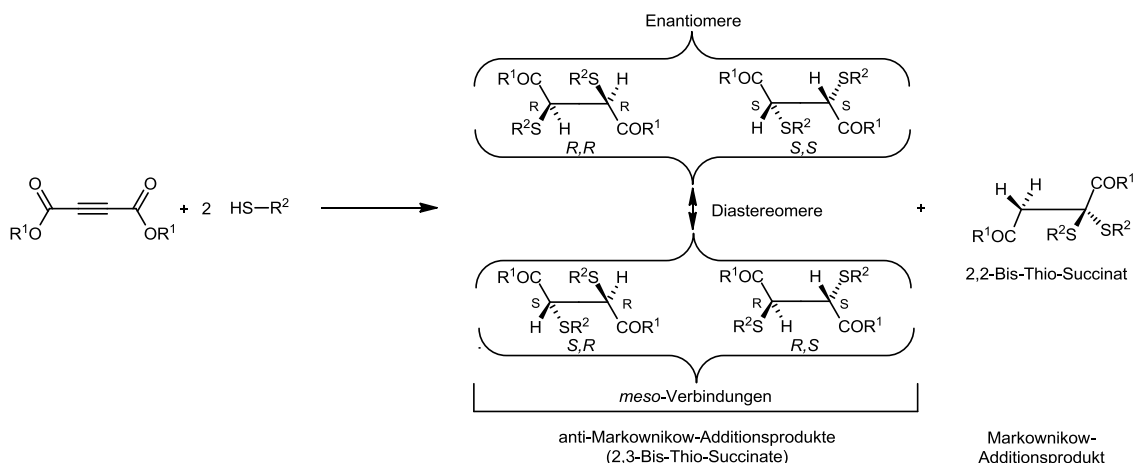
### Thiol-Michael-Addition an ADC-Derivate

Bei der Mono-Addition von Thiolen an Acetylendicarbonsäure **69** und ihre Ester wurden jeweils ausschließlich *trans*-Additionsprodukte (Fumarsäurederivate) beobachtet.<sup>[67]</sup> Während sich die Konfiguration von Additionsprodukten der Thiol-Michael-Addition an terminale Dreifachbindungen leicht durch die Kopplungskonstanten der beiden vicinalen vinylischen Protonen bestimmen lässt, besitzen Produkte der Thiol-Michael-Addition an interne Dreifachbindungen nur ein isoliertes Vinylproton. Die Konfiguration der Additionsprodukte von Acetylendicarbonsäurederivaten (Butendisäurederivate) kann durch Vergleich der chemischen Verschiebung der Vinyl-Protonen beider Isomere eindeutig bestimmt werden. Das Vinylproton des *Z*-Isomers weist durch seine Nähe zur Carbonylgruppe eine höhere chemische Verschiebung auf als das Vinylproton des *E*-Isomers.<sup>[68]</sup> Larsson setzte dieses Kriterium erfolgreich zur Konfigurationsbestimmung von 2-Thiophenolfumarsäuremethylester **129** ein, indem er das isomerenreine Produkt bei 120°C isomerisierte. Durch anschließenden Vergleich der chemischen Verschiebungen der Vinylprotonen beider Isomere konnte das Ausgangsmaterial als *Z*-Isomer **129(Z)** identifiziert werden (Schema 3.53).<sup>[67b]</sup>



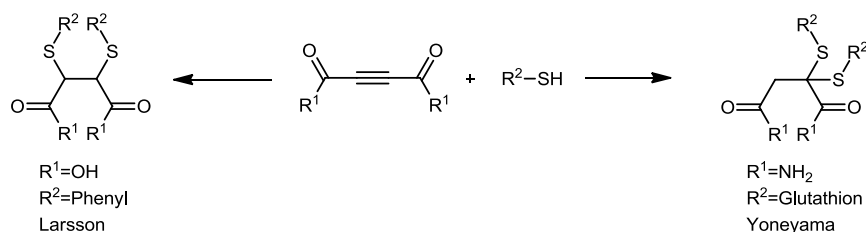
**Schema 3.53.** Konfigurationsbestimmung von Butendisäurederivaten durch Vergleich der  $\delta$ -Werte des Vinylprotons.<sup>[67b]</sup>

An die Doppelbindung der durch Thiol-Michael-Addition resultierenden Butendisäuren kann sich ein weiteres Thiol addieren. Die Zweitaddition ist meist wesentlich langsamer als die Erstaddition und findet nur bei Thiolüberschuss statt. In Abhängigkeit der Regioselektivität der Reaktion können dabei unterschiedliche Produkte gebildet werden. Folgt die Zweitaddition der Markownikow-Regel, entsteht ausschließlich 2,2-Bis-Thio-Succinat. Bei Anti-Markownikow-Addition können bis zu drei stereoisomere 2,3-Bis-Thio-Succinate entstehen (Schema 3.54).



**Schema 3.54.** Mögliche Zweifachadditionsprodukte der Thiol-Michael-Addition an Acetylenedicarbonsäureester, in Abhängigkeit vom stereochemischen Verlauf der Zweitaddition.

Zur Regioselektivität der doppelten Thiol-Michael-Addition bei Acetylenedicarbonsäure-Derivaten gibt es unterschiedliche Berichte. Larsson erhielt bei der Reaktion von Thiophenol mit Acetylenedicarbonsäure **69** nur das anti-Markownikow-Produkt, während Yoneyama et al. bei der Addition von Glutathion an Acetylenedicarbonsäurediamid **118** (Cellocidin) exklusiv das Markownikow-Produkt beobachteten (Schema 3.55).<sup>[69]</sup>

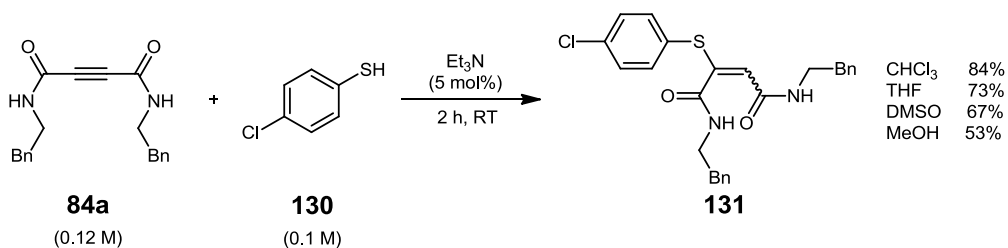


**Schema 3.55.** Unterschiedliche experimentell beobachtete Regioselektivitäten bei der doppelten Thiol-Michael-Addition an Acetylenedicarbonsäure-Derivate.<sup>[67b, 69b]</sup>

### 3.3.2. Thiol-Michael-Addition an ADCA in organischen Lösungsmitteln

#### Untersuchungen zur Monoaddition

Zur Untersuchung der Thiol-Michael-Addition an Acetylendicarboxamide in organischen Lösungsmitteln wurde Amid **84a** als ADCA-Komponente (Begründung siehe 3.2), Et<sub>3</sub>N als Katalysator und 4-Chlorthiophenol **130** als Thiol-Komponente verwendet. Thiol **130** liegt bei Raumtemperatur als Feststoff vor (Mp. 49-51°C) und lässt sich dadurch einfach und problemlos handhaben. Um die Gefahr von Nebenreaktionen wie Diaddition oder Disulfidbildung zu minimieren, wurde **84a** im Überschuss (1.2 eq.) eingesetzt. Die Reaktionen wurden jeweils in den Lösungsmitteln MeOH, THF, DMSO und CHCl<sub>3</sub> durchgeführt (Schema 3.56).



Schema 3.56. Thiol-Michael-Addition von 4-Chlorthiophenol **130** an ADCA **84a** in verschiedenen Lösungsmitteln.

In allen Fällen konnte nach 2 h Reaktionszeit ein identisches, einheitliches Produkt isoliert und als ein Diastereomer des Butendiamidthioethers **131** identifiziert werden. Im Protonenspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) der Verbindung (Abbildung 3-17) sind die Methylengruppen der beiden Phenethylgruppen und die beiden Amidprotonen aufgrund des Symmetrieverlusts nicht mehr isochron, sondern weisen jeweils unterschiedliche Verschiebungen auf (2.35 ppm, 2.78 ppm (CH<sub>2</sub>Ph); 2.99 ppm, 3.40 ppm (NHCH<sub>2</sub>); 8.30 ppm, 8.41 ppm (NH)). Im aromatischen Bereich erscheinen Protonensignale mit der erwarteten Gesamtintensität von 14H (7.09-7.42 ppm) und im Alkenbereich das vinyliche Proton als Singulett mit der Intensität 1H (6.24 ppm =CH). Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind die Signale der zentralen Doppelbindung charakteristisch für den Butendiamidthioether (119.9 ppm (=CH), 147.1 ppm (SC=)).

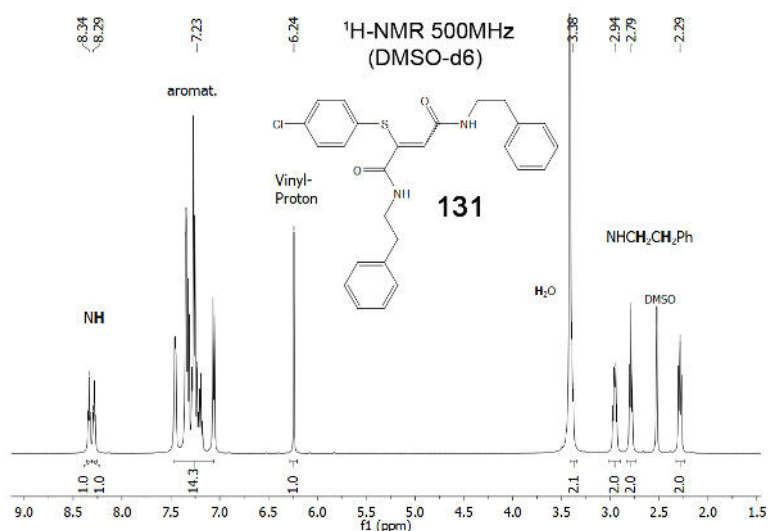
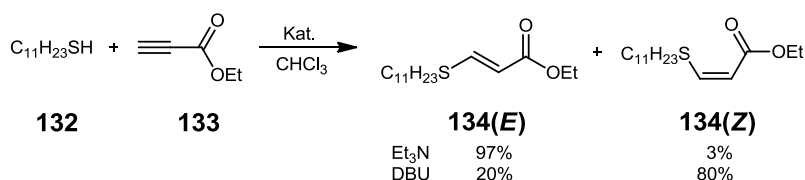


Abbildung 3-17. Protonenspektrum von **131**.

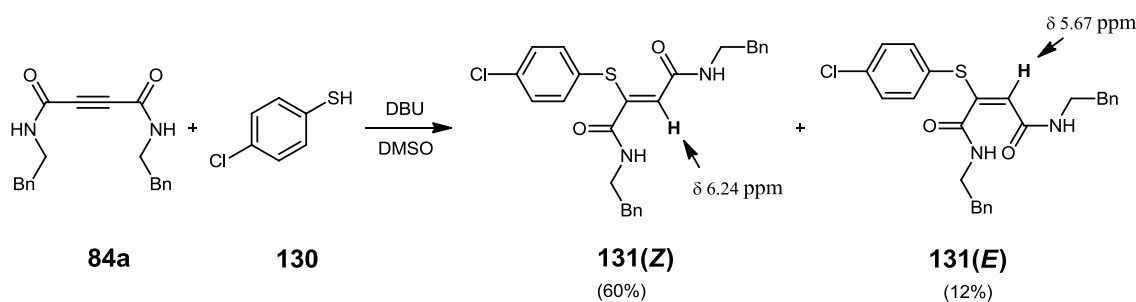
Um die Konfiguration des isolierten Thioethers **131** durch Vergleich der chemischen Verschiebungen der Vinylprotonen beider Diastereomere bestimmen zu können, wurde das entsprechende Diastereomer oder zumindest der Wert der chemischen Verschiebung des Vinylprotons im Protonenspektrum benötigt. Deswegen wurde die Thiol-Michael-Addition zwischen **84a** und Thiol **130** nochmals unter identischen Bedingungen in DMSO-d<sub>6</sub> als Lösungsmittel durchgeführt und <sup>1</sup>H-NMR-

spektroskopisch analysiert, um zu untersuchen, ob während der Reaktion das Diastereomer entsteht und lediglich nicht isoliert wurde. Dabei konnte jedoch kein zusätzliches Signal für ein Vinylproton des anderen Isomers eindeutig identifiziert werden. Auch Versuche in Anlehnung an die Experimente von Larsson, **131** bei 120°C in DMSO zu isomerisieren, waren nicht erfolgreich.<sup>[67b]</sup> Da Dove et al. von einer Änderung des stereochemischen Verlaufs der Reaktion zwischen Undecanthiol **132** und Propiolsäureethylester **133** durch Wechsel der Base von Et<sub>3</sub>N zu DBU berichteten (Schema 3.57),<sup>[64b]</sup> wurde die Reaktion auch mit DBU als Katalysator anstelle von Et<sub>3</sub>N durchgeführt.



Schema 3.57. Einfluss der Base auf die Produktverteilung der TMA an Propiolsäureester **133**.<sup>[64b]</sup>

Tatsächlich konnte bei Verwendung von DBU in DMSO ein Feststoff mit 72% Gesamtausbeute isoliert werden, dessen Protonenspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) dem oben beschriebenen entspricht, zusätzlich aber ein weiteres Singulett bei 5.67 ppm aufwies. Die beiden Singulett (6.24 ppm, 5.67 ppm) standen dabei in einem Intensitätsverhältnis von 5:1 (Schema 3.58).



Schema 3.58. Thiol-Michael-Addition mit DBU als Katalysator, die zu den *E*- und *Z*-Isomeren von **131** führt.

Durch mehrfaches Umkristallisieren konnte eine Anreicherung der Komponente mit dem Singulett bei 5.67 ppm erreicht werden. Im Protonenspektrum des so erhaltenen Materials betrug das Intensitätsverhältnis beider Singulett 1 : 0.7. Dadurch konnte die Verbindung mit dem Singulett bei 5.67 ppm schließlich eindeutig aufgrund der geringeren chemischen Verschiebung des Vinylprotons als Thioether **131(E)** identifiziert werden. Ferner zeigte sich entsprechend des in Kapitel 3.2.3.4 beschriebenen Verfahrens von Abraham et al., dass in Thioether **131(E)** eine H-Brückenbindung zwischen den beiden Amidgruppen ausgebildet wird. Der A-Wert ergibt sich zu 0.067 und entspricht einer mittelstarken H-Brückenbindung. Dies ist ein weiteres Indiz für die richtige Zuordnung der beiden Isomere, da eine intramolekulare H-Brückenbindung nur im *E*-Isomer ausgebildet werden kann.

Die Addition von 4-Chlorthiophenol **130** an Amid **84a** folgt bei Verwendung von Et<sub>3</sub>N als Base unabhängig vom Lösungsmittel streng der Trans-Regel von Truce und es wird ausschließlich das *Z*-Isomer gebildet. Bei Verwendung von DBU als Base in DMSO als Lösungsmittel wird auch anteilig das *E*-Isomer gebildet. Dies könnte daran liegen, dass DBU bei der Reaktion nicht nur als Base, sondern auch als Nucleophil agiert und bei einem nucleophil initiierten Reaktionsverlauf auch das *E*-Isomer gebildet wird. Eine andere Möglichkeit wäre, dass DBU aufgrund der höheren Basizität im Vergleich zu Et<sub>3</sub>N das Reaktionsprodukt isomerisiert.

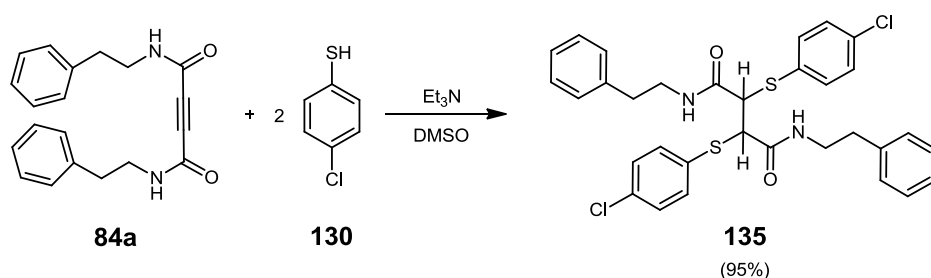
Die unterschiedlichen Ausbeuten in den verschiedenen Lösungsmitteln sind wahrscheinlich auf Löslichkeitseffekte zurückzuführen. In CHCl<sub>3</sub>, THF und DMSO ist das Reaktionssystem zu Beginn eine homogene Lösung und bleibt im Falle von THF und DMSO auch während der gesamten Reaktionszeit homogen. In CHCl<sub>3</sub> trübt sich die Reaktionsmischung mit der Zeit, da das Reaktionsprodukt **131** in



CHCl<sub>3</sub> schwerlöslich ist und in kristalliner Form ausfällt. So kann das Produkt **131** einfach und in guten Ausbeuten durch Filtration isoliert werden. Bei der Reaktion in THF wurde das Rohprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum gewonnen und durch Chromatographie gereinigt. Wegen der geringen Löslichkeit des Produktes **131** in den üblichen Laufmitteln kam es zu Ausbeuteverlusten. Bei der Verwendung von DMSO als Lösungsmittel wurde die Reaktionslösung extraktiv aufgearbeitet. Dies erforderte große Mengen an Lösungsmittel und während der Extraktion kristallisierte bereits teilweise das Produkt **131** aus. Anschließend musste das Rohprodukt ebenfalls chromatographisch aufgearbeitet werden. In MeOH ist das Reaktionsgemisch zu Beginn der Reaktion heterogen, wird dann homogen und nach einiger Zeit wieder heterogen. Das Reaktionsgemisch ist zu Beginn heterogen, da sich **84a** nur geringfügig in MeOH löst. Dadurch ist das Thiol **130** in Lösung im Überschuss vorhanden, wodurch sich die Ausbeute an Produkt **131** wegen der erleichterten Bildung von Diadditions- und anderen Nebenprodukten verringert. Somit können die unterschiedlichen Ausbeuten in den verschiedenen Lösungsmitteln erklärt werden.

### Untersuchungen zur Thiol-Zweifachaddition an Acetylendicarboxamide

Um die Zweifachaddition zu untersuchen, wurde ADCA **84a** mit 2.5 Äquivalenten 4-Chlorthiophenol **130** und Et<sub>3</sub>N als Katalysator in DMSO umgesetzt. Nach zwei Stunden Reaktionszeit konnte ein farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 95% der theoretischen Ausbeute der Zweifachaddition isoliert werden (Schema 3.59).



Schema 3.59. Di-Addition von 4-Chlorthiophenol **130** an Amid **84a**.

Das Dünnschichtchromatogramm einer Lösung des Feststoffes zeigt zwei nahe beieinander liegende Spots ( $R_F$  0.25,  $R_F$  0.31) und im Protonenspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) sind die Signale für die Methylenprotonen der Phenethylgruppen isochron (2.80 ppm CH<sub>2</sub>Ph; 3.53 ppm NHCH<sub>2</sub>). Für die Amidprotonen waren zwei getrennte Signale (6.80 ppm, 7.13 ppm) zu erkennen. Desweiteren zeigte das Spektrum zwei Singulets (4.06 ppm, 4.12 ppm) im ungefähren Verhältnis von 1 : 1. Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum entspricht dem Spektrum einer Mischung zweier strukturell sehr ähnlicher Verbindungen, da sehr oft zwei eng beieinanderliegende bzw. auch isochrome Signale für die C-Atome zu erkennen sind. Die Intensitätsverhältnisse im Protonenspektrum entsprechen denen des erwarteten Zweifachadditionsproduktes **135** und die einheitlichen Signale der Methylenprotonen legen Verbindungen mit einem Symmetrieverhalten nahe, wie sie bei einer anti-Markownikow-Addition entstehen. Die unterschiedlichen Verschiebungen der Amidprotonen, die beiden Singulets um 4 ppm, das Erscheinungsbild des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums sowie die zwei Spots im Dünnschichtchromatogramm deuten auf ein Gemisch von zwei strukturell sehr ähnlichen Verbindungen hin, was für das Vorliegen der Stereoisomere *meso*-**135** und *rac*-**135** spricht. Durch HSQC-Messungen konnten die Singulets bei 4.06 ppm und 4.12 ppm im Protonenspektrum den Kohlenstoffatomen bei 53.4 ppm und 53.7 ppm zugeordnet werden. Im DEPT-Spektrum zeigte sich, dass an diese C-Atome jeweils ein Proton gebunden ist, somit handelt es sich hierbei eindeutig um die asymmetrischen C-Atome, die im Falle einer anti-Markownikow-Addition entstehen. Beim Markownikow-Additionsprodukt hingegen wäre ein quartäres C-Atom im Bereich von 50-60 ppm und ein CH<sub>2</sub>-C-Atom im Bereich um 30 ppm zu erwarten.

Der isolierte Feststoff ist somit zweifelsfrei eine Mischung von *meso*-**135** und *rac*-**135**. Die Abwesenheit einer Kopplung zwischen den CH-Protonen und die daraus resultierenden Singulets wurden auch bei strukturell ähnlichen 2,3-disubstituierten Bernsteinsäurederivaten beobachtet.<sup>[70]</sup>

Durch mehrfache Umkristallisation konnte ein Stoffgemisch erhalten werden, in dessen Protonenspektrum die Signalintensitäten der beiden CH-Singulets im ungefähren Verhältnis von 1 (4.12 ppm) zu 2 (4.06 ppm) stehen. Das Chromatogramm einer HPLC-Analyse des Stoffgemisches unter Verwendung einer chiralen HPLC-Phase zeigte drei Komponenten ( $R_T$  5.87 min, 6.74 min, 13.58 min) ähnlicher Intensität (Abbildung 3-18).

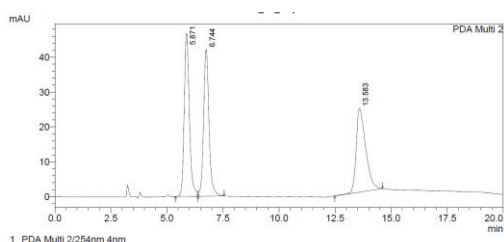
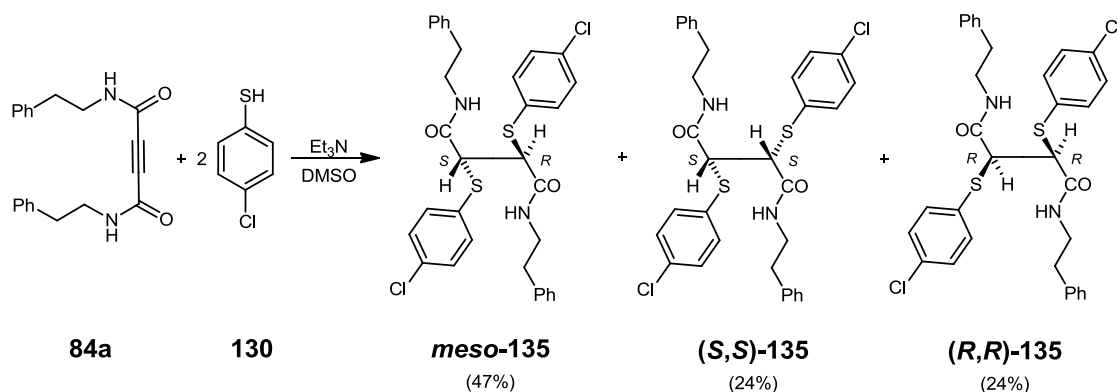


Abbildung 3-18. HPLC-Chromatogramm des 2,3-Dithiosuccinamids **135** bei Trennung auf einer chiralen Säule.

Aufgrund der Intensitätsverteilung ist anzunehmen, dass es sich bei der Überschuss-Verbindung um *rac*-**135** handelt. Wäre *meso*-**135** die Überschussverbindung, müssten drei Signale im Intensitätsverhältnis von 4 : 1 : 1 vorliegen. Anhand dieser Überlegungen konnten die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten den entsprechenden Komponenten vollständig zugeordnet und die Produktzusammensetzung der doppelten Thiol-Michael-Addition an Amid **84a** bestimmt werden (Schema 3.60).



Schema 3.60. Produktzusammensetzung der Zweifachaddition von Thiophenol **130** an ADCA **84a**.

Die Beobachtung eines anti-Markownikow-Additionsmechanismus stimmt mit den von Larsson berichteten Ergebnissen über doppelte Thiol-Additionen an Acetylendicarbonsäure **69** überein.<sup>[69a]</sup> Dagegen schließen Yoneiama et al. bei ihrer Untersuchung der doppelten Addition von Glutathion an Cellocidin **118** auf ein Markownikow-Additionsprodukt,<sup>[69b]</sup> da im Protonenspektrum des Reaktionsproduktes nur ein Singulett der Intensität 2H im Bereich von 4 ppm erscheint, welches sie als das Signal einer resultierenden CH<sub>2</sub>-Gruppe interpretieren. Da die Signale der Methinprotonen von *rac*-**135** und *meso*-**135** in den Protonenspektren als Singulets im Bereich von 4 ppm nur eine geringe Verschiebungsdifferenz aufweisen, könnten die entsprechenden Signale im Falle des Cellocidin-Addukts zufällig isochron sein. Oder so nahe beieinander liegen, dass sie im Protonenspektrum bei 60 MHz nicht aufgelöst wurden und somit zur Missinterpretation geführt haben.

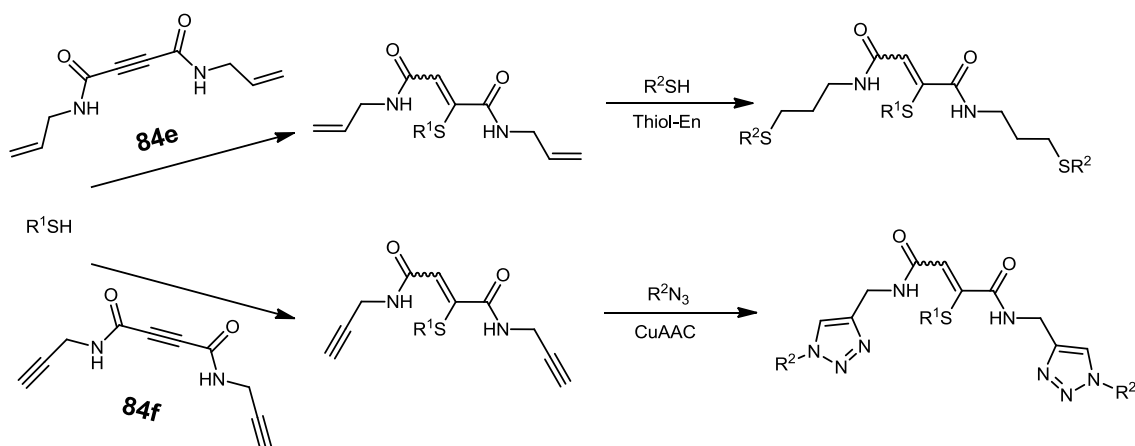
Da das Verhältnis von *meso*-**135** und *rac*-**135** im Produkt praktisch 1 : 1 ist, scheint es bei der zweiten Addition keinen bevorzugten *cis*- oder *trans*-Additionsmechanismus zu geben. Würde die Zweitaddition ebenso wie die Erstaddition strikt als *trans*-Addition verlaufen, müsste aus der *Z*-Isomeren-

Zwischenstufe **131(Z)** selektiv die Verbindung *rac*-**135** entstehen. Dementsprechend beobachtete Larsson bei der Reaktion von Acetylendicarbonsäure **69** in alkalischer wässriger Lösung ausschließlich die Bildung von racemischem Produkt.<sup>[69a, 71]</sup> Der geänderte Reaktionsverlauf bei der doppelten Thiol-Michael-Addition an ADCA könnte durch Lösungsmittel/Katalysator und/oder die Struktur von Amid **84a** bedingt sein. Möglich wäre auch eine unter den Reaktionsbedingungen stattfindende Produkt-Isomerisierung. Dies stünde im Einklang mit dem ziemlich exakten statistischen Verhältnis von 1 : 1 zwischen *meso*-**135** und *rac*-**135** im isolierten Produkt. Dieser Aspekt wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weiter untersucht.

### 3.3.3. Thiol-Michael-Addition an ADCA in wässrigen Lösungsmitteln

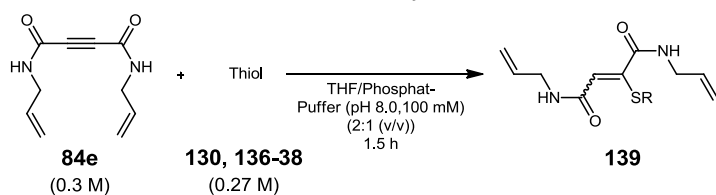
#### Addition an Allyl- und Propargyl-ADCA

Nachdem durch die Analyse der Thiol-Michael-Addition an ADCA **84a** in organischen Lösungsmitteln Informationen über den stereochemischen Verlauf und die spektroskopischen Eigenschaften der Produkte erhalten wurden, war es interessant die Reaktion in wässrigen Systemen zu untersuchen. Da kein wasserlösliches ADCA verfügbar war, wurde die Reaktion im Lösungsmittelgemisch THF-Wasser (2:1 (v/v)) untersucht. Anstelle einer Aminbase wurde Phosphatpufferlösung (pH 8, 100 mM) als Katalysator verwendet. Da in THF gelöstes ADCA **84a** schon nach Zugabe geringer Mengen Pufferlösung wieder ausfiel, wurden stattdessen Allyl-Amid **84e** und Propargyl-Amid **84f** als ADCAs eingesetzt. Die Amide **84e** und **84f** weisen nicht nur ein besseres Löslichkeitsverhalten auf als **84a**, sondern eröffnen auch die Möglichkeit zu selektiven Anschlussreaktionen durch CuAAC oder Thiol-En-Reaktion (Schema 3.61).



**Schema 3.61.** Thiol-Michael-Additionen mit den Acetylendicarboxamiden **84e**, **84f** und mögliche Anschlussreaktionen.

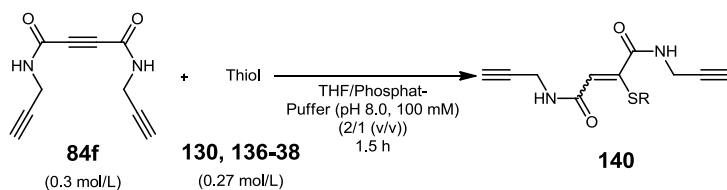
Um die Gefahr von Nebenreaktionen wie Zweifachaddition oder Disulfidbildung zu minimieren, wurden die Acetylendicarboxamide im Überschuss (1.1 eq.) eingesetzt. Für die Reaktionen von Allyl-Amid **84e** mit den Thiolen **130**, **136** und **137** wurde jeweils **84e** und das entsprechende Thiol in zwei Volumenteilen THF gelöst und unter Rühren rasch mit einem Volumenteil Pufferlösung versetzt (Tabelle 3-5). Für die Reaktion mit N-Acetylcystein **138** wurde dieses zusammen mit einer äquimolaren Menge  $NaHCO_3$  im Puffer gelöst und mit einer Lösung von Amid **84e** in THF vereinigt.

**Tabelle 3-5.** Thiol-Michael-Additionen an Allyl-ADCA **84e**.

Nr.	Thiol	Produkt	Ausbeute (%)	Konfiguration ( <i>E/Z</i> )
1	<b>136</b> Ethylmercaptan	<b>139a</b>	79	100/0
2	<b>130</b> 4-Chlorthiophenol	<b>139b</b>	83	100/0
3	<b>137</b> 4-Chlorbenzylmercaptan	<b>139c</b>	77	90/10
4	<b>138</b> N-Acetylcystein	<b>139d</b>	72	90/10

Während der Reaktion mit Ethylmercaptan **136** (Tabelle 3-5, Eintrag 1) blieb die Reaktionslösung über die gesamte Reaktionszeit homogen und das Rohprodukt wurde nach Extraktion aus der Reaktionslösung durch Chromatographie gereinigt. Der Thioether **139a** ist ein farbloses Öl, das sich leicht in den organischen Lösungsmitteln  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , EtOAc oder THF löst. Bei den Reaktionen mit 4-Chlorthiophenol **130** und 4-Chlorbenzylmercaptan **137** wurde die Reaktionslösung nach kurzer Zeit trüb und die Produkte konnten mittels Zugabe von Wasser als Feststoffe durch Filtration der Reaktionsmischung in hoher Reinheit gewonnen werden. Die Reaktionslösung der Reaktion mit Acetylcystein **138** blieb homogen und das unverbrauchte Allyl-Amid **84e** konnte durch Extraktion der Reaktionslösung mit EtOAc entfernt werden. Das Produkt **139d** wurde nach Zugabe von Säure zur verbliebenen Reaktionslösung bis pH 2 durch Extraktion gewonnen und durch *reversed-phase*-Chromatographie gereinigt. Bei den Reaktionen mit Ethylmercaptan **136** und Thiophenol **130** entstand jeweils nur das *Z*-Isomer (*trans*-Additionsprodukt), während bei Benzylmercaptan **137** und Acetylcystein **138** das Produkt jeweils auch ca. 10% *E*-Isomer enthielt.

Die Reaktionen mit Propargyl-Amid **84f** wurden analog denen mit Allyl-Amid **84e** durchgeführt. Lediglich die Zugabe der Pufferlösung zur THF-Lösung erfolgte tropfenweise, da bei zu rascher Zugabe des Puffers Amid **84f** teilweise aus der Lösung ausfiel (Tabelle 3-6).

**Tabelle 3-6.** Thiol-Michael-Additionen an Propargyl-ADCA **84f**.

Nr.	Thiol	Produkt	Ausbeute (%)	Konfiguration ( <i>E/Z</i> )
1	<b>136</b> Ethylmercaptan	<b>140a</b>	69	100/0
2	<b>130</b> 4-Chlorthiophenol	<b>140b</b>	73	100/0
3	<b>137</b> 4-Chlorbenzylmercaptan	<b>140c</b>	77	90/10
4	<b>138</b> N-Acetylcystein	<b>140d</b>	72	90/10

Bei der Reaktion mit Ethylmercaptan **136** wurde die Reaktionslösung nach kurzer Zeit trüb und das Produkt konnte nach Zugabe von Wasser als Feststoffe in hoher Reinheit durch Filtration der Reaktionsmischung gewonnen werden. Ansonsten waren die Reaktionen von **130**, **137** und **138** mit Propargyl-Amid **84f**, Produktaufarbeitung und Ausbeuten direkt vergleichbar mit den entsprechenden Reaktionen des Allyl-Amids **84e**.

---

Es konnte also eine verlässliche Methode zur Thiol-Michael-Addition von ADCAs in wässrigen Lösungsmitteln entwickelt werden. Im Lösungsmittelsystem THF-Wasser können die ADCAs **84e** und **84f** mit einer breiten Palette an Thiolen umgesetzt werden. Sowohl bei den Reaktionen mit den lipophilen Thiolen **130** und **137**, wie auch mit dem hydrophilen N-Acetylcystein **138** konnten die entsprechenden Butendisäurediamid-Thioether als Monoaddukte in guten Ausbeuten isoliert werden. Dabei gab es keine Anzeichen von Zweitadditionen. Durch die Verwendung von Phosphatpuffer erübrigt sich die separate Zugabe basischer oder nucleophiler Katalysatoren. Insbesondere bei den Thioethern **139b,c** und **140a-c** ermöglicht diese Reaktionsführung eine sehr einfache Produktisolierung durch Filtration der Reaktionsmischung.

Bei den Reaktionen mit Thiophenol **130** und Ethylmercaptan **136** konnten jeweils ausschließlich *E*-konfigurierte Thioether isoliert werden, während bei den Reaktionen mit Benzylmercaptan **137** und Acetylcystein **138** jeweils Mischungen von *E/Z*-Isomeren mit 10% *Z*-Isomer-Anteil isoliert wurden. Bei der NMR-spektroskopischen Analyse der Reaktionslösungen konnten keine Anzeichen für ein anderes Stereoisomerenverhältnis in den Reaktionslösungen gefunden werden. Somit spiegeln die isolierten Ausbeuten das Verhältnis der durch die Reaktion gebildeten Stereoisomere direkt wider und sind nicht z.B. durch Löslichkeitsunterschiede der Stereoisomere verändert. Da die  $pK_A$ -Werte von Cystein **138** ( $pK_A$  8.5) und Benzylmercaptan **137** ( $pK_A$  9.4) zwischen denen von Chlorthiophenol **130** ( $pK_A$  7.5) und Ethylmercaptan **136** ( $pK_A$  10.5) liegen, wird die *Z*-Isomerbildung wahrscheinlich nicht durch elektronische Effekte verursacht. Daher ist eher zu vermuten, dass der größere Raumanpruch von **137** und **138** für die *Z*-Isomerbildung mitverantwortlich ist.

### 3.3.4. Versuche zur Proteinkonjugation

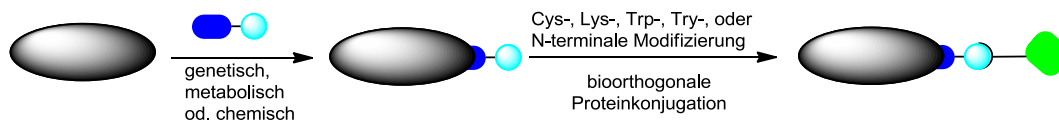
#### Proteinkonjugation

Ein Großteil der Funktionalität und Diversität von Proteinen in Organismen wird durch post-translationale Modifikationen wie z.B. Phosphorylierungen und Glycosylierungen erreicht.<sup>[72]</sup> Die chemisch gezielte synthetische Modifikation von Proteinen eröffnet eine Vielzahl von biochemischen<sup>[73]</sup> und medizinischen<sup>[74]</sup> Anwendungsmöglichkeiten in Therapie und Diagnostik. Häufige synthetische Modifikationen sind Markierungen mit Fluoreszenzfarbstoffen,<sup>[75]</sup> PEGylierungen,<sup>[76]</sup> Glycosylierungen<sup>[77]</sup> und Konjugationen mit Wirkstoffmolekülen<sup>[78]</sup> (*Drug-Conjugates*).

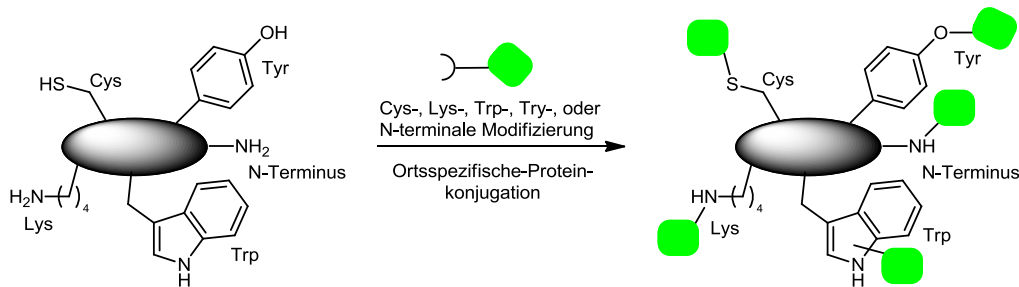
Die Anforderungen an Methoden für die Proteinmodifikation unterscheiden sich grundlegend von denen konventioneller Organischer Molekülsynthesen. Während bei Organischen Synthesen die Reaktionsparameter wie Lösungsmittel, Atmosphäre, Druck, pH-Wert, Temperatur und Konzentration zur Optimierung der Reaktion oft in weiten Bereichen variiert werden können, erfordern Proteinmodifikationen typischerweise physiologische Bedingungen (wässrige gepufferte Lösung, pH 7.4, 37°C). Die eingesetzten Reagenzien müssen hydrolysestabil sein und in Gegenwart einer Vielzahl von funktionellen Gruppen hochselektiv mit der anvisierten Zielfunktion reagieren. Da Proteine meist nur in geringen Konzentrationen stabil sind und die Reagenzkonzentration nicht beliebig erhöht werden kann, ist eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit zum Erreichen einer quantitativen Konjugationsreaktion sehr vorteilhaft.

Für Proteinkonjugationen können entweder bioorthogonale Reaktionen verwendet werden,<sup>[79]</sup> oder es werden gezielt im Protein enthaltene und leicht zugängliche funktionelle Gruppen von Aminosäure-Seitenketten als Reaktionspartner anvisiert (Schema 3.62).<sup>[80]</sup> In Spezialfällen können auch Enzyme als Katalysator für spezifische Proteinkonjugation eingesetzt werden.<sup>[81]</sup>

A)

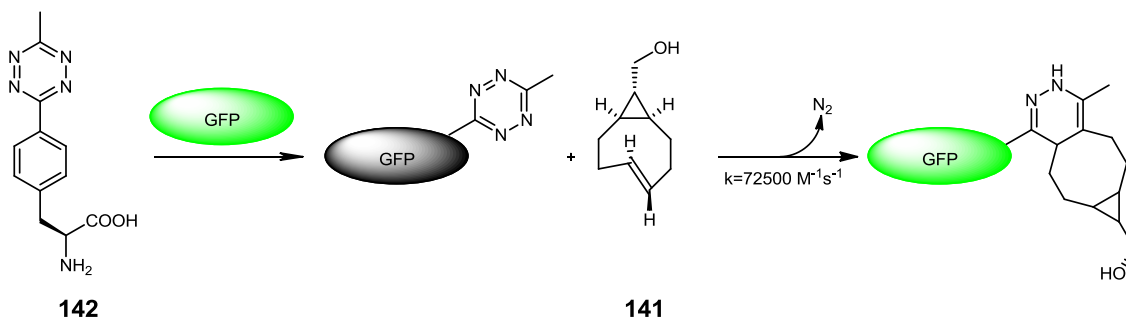


B)



**Schema 3.62.** A) Verwendung bioorthogonaler Reaktionen zur Proteinkonjugation; B) Verwendung funktioneller Gruppen von nativen Aminosäure-Seitenketten zur Proteinkonjugation.

Die Verwendung bioorthogonaler Reaktionen erfordert die Einbringung einer bioorthogonalen chemischen Reportereinheit in das Protein, wobei die Integrität und Funktionsfähigkeit des Proteins möglichst nicht beeinträchtigt werden soll. Funktionelle Gruppen sind bioorthogonal wenn sie „...eine einzigartige Reaktivität orthogonal zur Reaktivität der natürlichen Biomoleküle aufweisen...“.<sup>[79h]</sup> Diese chemischen Reportergruppen sind entweder nicht-natürliche Aminosäuren, die eine bioorthogonale Seitenkettenfunktionalität tragen und unter Verwendung molekularbiologischer Methoden ins Protein eingebracht wurden,<sup>[82]</sup> oder chemisch zu bioorthogonalen Reportern modifizierte native Seitenketten.<sup>[83]</sup> Bekannte bioorthogonale Reaktionen sind meist hochselektiv und besitzen hohe Geschwindigkeitskonstanten. Der limitierende Faktor ist oft die Installation einer Reportergruppe. Die beeindruckende Leistungsfähigkeit bioorthogonaler Reaktionen demonstrierten kürzlich Blizzard et al.,<sup>[84]</sup> die ein GFP mit fluoreszenzquenchendem Tetrazin exprimierten und dies *in cellulo* mit *trans*-Cycloocten **141** mit einer Geschwindigkeitskonstante von  $72500 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  unter Regeneration der Fluoreszenz zur Reaktion brachten (Schema 3.63).



**Schema 3.63.** Schnelle Proteinkonjugation durch bioorthogonale Cycloaddition *in cellulo*.<sup>[84]</sup>

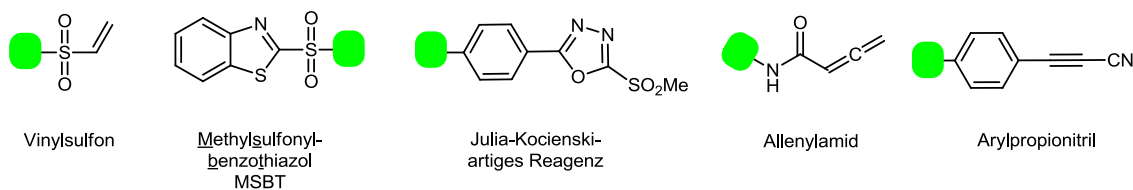
Die „klassische“ Methode der Proteinkonjugation nutzt Seitenkettenfunktionalitäten von natürlich im Protein vorhandenen Aminosäuren aus.<sup>[85]</sup> Voraussetzung dafür ist, dass die anvisierte Seitenkettenfunktionalität frei zugänglich auf der Oberfläche des Proteins exponiert ist. Dabei ergeben sich oft Selektivitätsprobleme, da viele funktionelle Gruppen ähnliche Reaktivitäten besitzen und im physiologischen Milieu mannigfaltig präsent sind. Mangelnde Selektivität ist ein gravierender Nachteil gegenüber der Verwendung von bioorthogonalen Reaktionen.

Allerdings sind die „klassischen“ Methoden allgemein anwendbar, erfordern nicht die Installation einer Reportergruppe und sind somit in vielen Fällen die einzig verfügbaren Proteinkonjugationsreaktionen.

Häufig sind die Aminogruppen von Lysinen oder des N-Terminus sowie Thiole von Cysteinen Zielgruppen der Konjugationsreaktion. Lysine kommen meist mehrfach auf Oberflächen von Proteinen vor und ermöglichen somit eine recht zuverlässige Funktionalisierung. Allerdings ist es schwierig, homogene Konjugate herzustellen. Oftmals werden Amidkupplungsreagenzien wie EDC oder NHS-Ester verwendet. Durch  $6\pi$ -Azaelektronencyclisierung können selektiv Lysin-Aminogruppen modifiziert werden.<sup>[86]</sup> Die Aminogruppen des N-Terminus besitzen meist einen niedrigeren  $pK_A$ -Wert als Lysin-Aminogruppen, aber eine gezielte Modifikation in Gegenwart mehrerer Lysin-Aminogruppen ist dennoch oft schwierig. Ketene erlauben die gezielte Modifikation von N-terminalen Aminogruppen.<sup>[87]</sup>

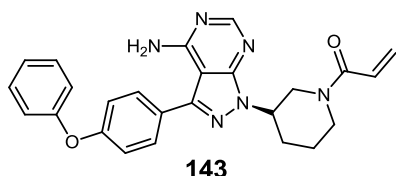
Die am häufigsten als Zielgruppe für Proteinkonjugationen adressierte Aminosäuren-Seitenkette ist die Thiolgruppe von Cysteinen.<sup>[88]</sup> Die Thiol-Gruppen von Cysteinen eröffnen durch die Ausbildung des stark nucleophilen Thiolat-Anions eine Vielzahl von chemoselektiven Reaktionsmöglichkeiten. Weiterhin kommen Cysteine mit nur gut 2% relativ selten in den Aminosäuresequenzen von Proteinen vor und sind oft Bestandteile strukturbildender Disulfidbrücken. Somit gibt es meist nur eine einzige auf der Proteinoberfläche zugängliche Cysteinseitenkette, die gezielt zum Aufbau homogener Proteinkonjugate genutzt werden kann. Nachteilig ist die komplexe Redoxchemie von Cysteinen und die Anwesenheit des cysteinhaltigen Glutathions in zellulärer Umgebung,<sup>[89]</sup> weshalb Proteinkonjugationen an Cysteinen meist auf Anwendungen *in vitro* beschränkt sind.

Traditionell verwendete Reagenzien für Reaktionen mit Cystein-Seitenketten sind Maleimide und Brom- oder Iodacetamide,<sup>[85, 90]</sup> wobei insbesondere Letztere vor allem bei höheren pH-Werten auch mit Lysin-Aminosäuregruppen reagieren können.<sup>[91]</sup> Maleimide reagieren sehr selektiv und schnell mit Cystein-Thiolgruppen, allerdings ist die Reaktion reversibel und die resultierenden Thioether-Addukte können durch Hydrolyse oder auch durch Austauschreaktionen mit Thiolen (z.B. Glutathion in zellulärer Matrix) zerstört werden.<sup>[92]</sup> Zwar kann diese Eigenschaft gezielt zum Aufbau reversibler Konjugate genutzt werden,<sup>[93]</sup> für die meisten Anwendungszwecke ist sie aber unvorteilhaft. Eine Möglichkeit, diese unerwünschten Nebenreaktionen zu verhindern, bietet z.B. die gezielte Hydrolyse des Thioether-Addukts.<sup>[94]</sup> Neben den traditionellen Reagenzien wurden noch eine ganze Reihe weiterer cysteinselektiver Reagenzien entwickelt (Abbildung 3-19).



**Abbildung 3-19.** Auswahl an cysteinselektive-Konjugationsreagenzien: Vinylsulfon<sup>[95]</sup>, MSBT<sup>[96]</sup>, Julia-Kocienski<sup>[97]</sup>, Allenamid<sup>[98]</sup>, Arylpropionitril<sup>[99]</sup>.

Außer als Zielgruppen für eine Biokonjugation dienen Cysteine auch als Angriffspunkte für Pharmawirkstoffe. Dabei liegt der Fokus in den letzteren Fällen darauf, die Funktionsfähigkeit der Proteine gezielt zu zerstören. So besitzen z.B. Kinasen oft nicht katalytisch aktive Cysteine in unmittelbarer Nähe des katalytischen Zentrums. Diese ermöglichen durch kovalente Bindung eines Wirkstoffmoleküls die dauerhafte Blockade des aktiven Zentrums.<sup>[100]</sup> So bindet sich z.B. Ibrutinib **143** (2013 von der FDA zugelassenes Medikament zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL)) kovalent mittels Thiol-Michael-Addition an ein dem aktiven Zentrum benachbartes Cystein und inhibiert dadurch die entsprechenden Kinasen (Abbildung 3-20).<sup>[101]</sup> Ein weiteres medizinisch interessantes Target sind katalytisch aktive Cysteine im aktiven Zentrum von Proteasen.<sup>[102]</sup>

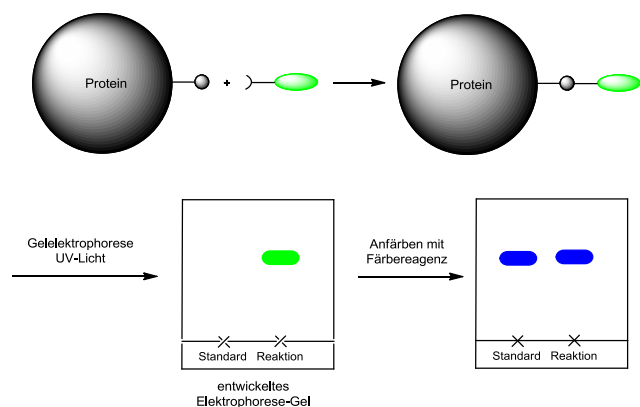


**Abbildung 3-20.** Krebsmedikament Ibrutinib **143**, das kovalent an Cysteine von Kinasen bindet.

Obwohl mittlerweile ein umfangreiches Arsenal an Reagenzien für die Proteinkonjugation zur Verfügung steht, insbesondere inspiriert durch die Konzepte der Click-Chemie und der bioorthogonalen Reaktionen, so besteht weiterhin Bedarf an der Entwicklung neuartiger, vielseitig einsetzbarer Reagenzien für die selektive Proteinkonjugationen.<sup>[103]</sup>

Da Acetylendicarboxamide erfolgreich in der präparativen Thiol-Michael-Addition in wässrigen Lösungsmitteln eingesetzt werden konnten, könnten sie auch vielversprechende Reagenzien zur cysteinselektiven-Proteinkonjugation durch Thiol-Michael-Addition sein. Proteinkonjugationen unterscheiden sich nicht nur in der Reaktionsdurchführung, sondern auch in der Reaktionsanalytik wesentlich von „konventionellen“ Organischen Synthesen. Bei „konventionellen“ Organischen Synthesen werden meist niedermolekulare (Molmasse bis ca. 800 g/mol) lipophile Verbindungen in organischen Lösungsmitteln hergestellt. Aufarbeitung und Produktisolierung beinhalten üblicherweise die Extraktion von Nebenkomponenten mit wässrigen Phasen, Trocknung der organischen Phase, Entfernung des Lösungsmittels und Reinigung durch Destillation oder Chromatographie und/oder Kristallisation. Man erhält idealerweise einen Reinstoff, dessen Struktur und Identität routinemäßig analysiert (NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Elementaranalyse) und dessen physikalische Konstanten (Schmelzpunkt, Siedepunkt, Brechungsindex etc.) durch Einsatz einfacher Apparate bestimmt werden können. Dagegen sind Proteine Makromoleküle mit Molmassen zwischen  $10^4$  g/mol und  $10^6$  g/mol und dynamischer 3-dimensionaler Struktur deren Isolierung und Strukturaufklärung den oft aufwändigen langwierigen Einsatz spezieller Techniken und Apparaturen erfordert. Deshalb wurden im Rahmen dieser Arbeit nur erste qualitative Untersuchungen zur prinzipiellen Verwendbarkeit von Acetylendicarboxamiden als Reagenzien zur cysteinselektiven-Proteinkonjugation durchgeführt.

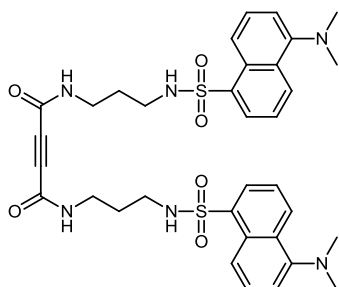
Eine einfache Möglichkeit, Proteinkonjugationen qualitativ nachzuweisen, besteht in der Verwendung von Fluoreszenzfarbstoff-Reagenzien in Kombination mit der Gelelektrophorese als Analysemethode. Hierbei wird das Protein mit einem Fluoreszenzfarbstoff-gekoppelten Konjugationsreagenz inkubiert und anschließend eine gelelektrophoretische Trennung durchgeführt. Nach Entwicklung des Gels kann bei Bestrahlung mit UV-Licht der entsprechenden Wellenlänge im Erfolgsfall das Konjugationsprodukt als eine fluoreszierende Bande nachgewiesen werden. Nach konventionellem Anfärben des Gels kann durch Vergleich mit einem Standard und/oder unbehandeltem Protein die erfolgreiche Konjugation durch Massenzuwachs verifiziert werden (Schema 3.64).



**Schema 3.64.** Prinzip des qualitativen Proteinkonjugations-Nachweis durch Fluoreszenzmarkierung/Gelelektrophorese.



Für die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von ADCA zur Proteinkonjugation mit Hilfe der Fluoreszenzmarkierung/Gelelektrophorese-Methode wurde **84m** als Fluoreszenz-markiertes ADCA ausgewählt, da es zwei fluoreszierende Dansyleinheiten enthält (Abbildung 3-21).



**84m**

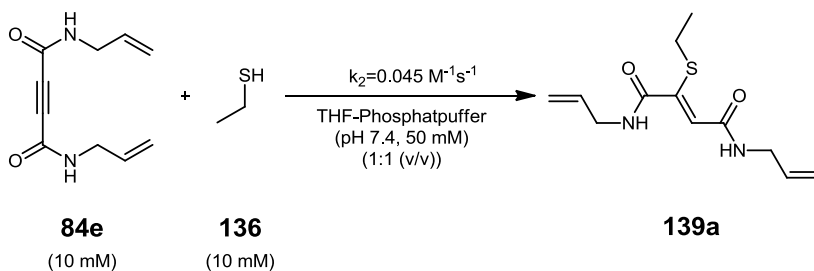
**Abbildung 3-21.** Acetylendicarboxamid **84m** mit doppelter Dansyl-Fluoreszenzmarkierung.

Da bei Proteinkonjugationen die Proteinkomponente meist in sehr geringer Konzentration vorliegt, ist es vorteilhaft, wenn die verwendete Konjugationsreaktion eine hohe Geschwindigkeitskonstante besitzt. In Tabelle 3-7 sind die Geschwindigkeitskonstanten einiger häufig eingesetzter Bio-Konjugationsreaktionen aufgeführt, die von Saito et al. im Kontext der stöchiometrischen Peptidkonjugation bestimmt wurden.<sup>[103]</sup> Dabei wurden die Konjugationsreagenzien im stöchiometrischen Verhältnis von 1 : 1 mit entsprechenden konjugationsfähigen Peptiden umgesetzt und die Geschwindigkeitskonstante der jeweiligen Reaktion ermittelt.

**Tabelle 3-7.** Geschwindigkeitskonstanten verschiedener Bio-Konjugationsreaktionen.<sup>[103]</sup>

Reaktionstyp	SPAAC	CuAAC	Oxim-Ligation	Pictet-Spengler	Thiol-Maleimid
Reagenz					
Co-Solvens	MeCN	MeOH	MeOH	MeOH	MeOH
pH-Wert	7.0	7.4	7.0	4.0	7.4
Reaktionsbedingungen	50 mM, RT	CuSO <sub>4</sub> 3 eq. TBTA 3 eq. NaAsc. 30 eq. 48 mM, RT	10 mM, RT	2.5 mM, 60°C	15 mM, RT
k <sub>2</sub>	0.90 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	3.4 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	0.0013 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	0.015 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	734 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>

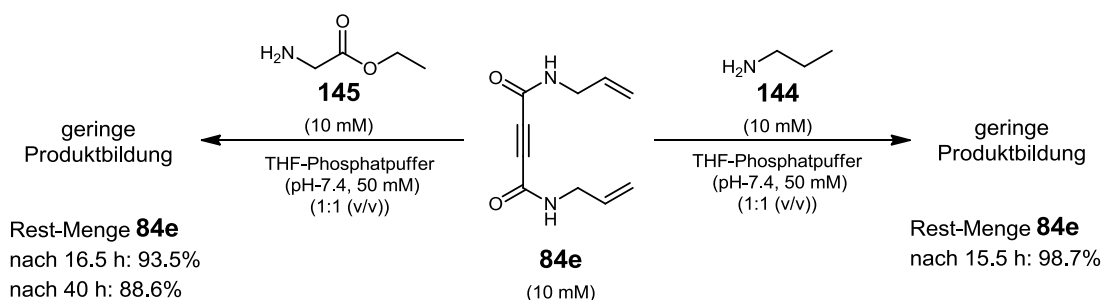
Die experimentell bestimmte Geschwindigkeitskonstante der Thiol-Michael-Addition an Acetylendicarboxamide in wässrigen Lösungen beträgt  $k_2 = 0.045 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Sie wurde für die Reaktion von ADCA **84e** mit Ethylmercaptan **136** im Lösungsmittelgemisch THF-Phosphatpufferlösung (pH 7.4, 50 mM) anhand der zeitlichen Abnahme der Intensität des Absorptionssignals von **84e** im HPLC-Chromatogramm der Reaktionslösung ermittelt (Schema 3.65).



**Schema 3.65.** Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante der Thiol-Michael-Addition von Thiol **136** an ADCA **84e**.

Die Geschwindigkeitskonstante der Thiol-Michael-Addition an ADCA ist im Vergleich zur Thiol-Maleimid-Reaktion ( $k_2 = 734 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) und den Azid-Alkin-Reaktionen CuAAC ( $k_2 = 3.4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) und SPAAC ( $k_2 = 0.90 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) unerwartet niedrig. Jedoch befindet sie sich zumindest in derselben Größenordnung wie die ebenfalls schon vielfach erfolgreich eingesetzte Pictet-Spengler-Ligation ( $k_2 = 0.015 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) oder die Oxim-Ligation ( $k_2 = 0.0013 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) (unter neutralen, katalysatorfreien Bedingungen). Somit sollte die Reaktionsgeschwindigkeit der Thiol-Michael-Addition an Acetylendicarboxamide zumindest ausreichend sein, um erfolgreich zur Proteinkonjugation *in vitro* eingesetzt werden zu können.

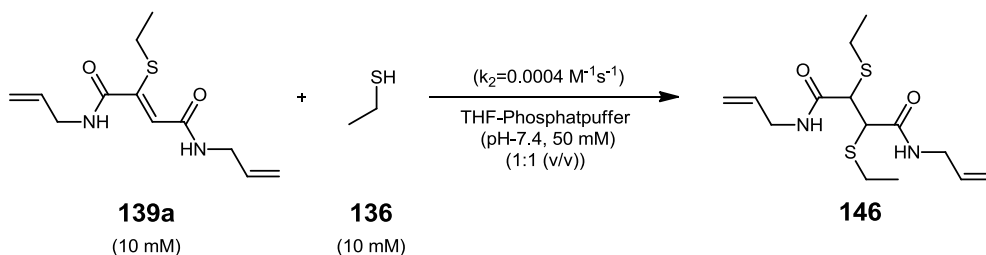
Die Amin-Michael-Reaktion ist wegen der auf Proteinoberflächen vielfach auftretenden Amin-Gruppen immer eine mögliche Konkurrenz- bzw. Nebenreaktion zur Thiol-Michael-Addition. Die Amin-Michael-Addition an ADCA wurde daher für die Reaktionen von ADCA **84e** mit den Aminen Propylamin **144** bzw. Glycinmethylester **145** ebenfalls analog der Untersuchungen zur Thiol-Michael-Addition mittels HPLC untersucht. Da die Reaktion unter den gewählten Reaktionsbedingungen relativ langsam war, konnten keine Geschwindigkeitskonstanten ermittelt werden, sondern lediglich die jeweils verbliebenen Rest-Mengen an **84e** nach 16 h bzw. 40 h bestimmt werden (Schema 3.66).



**Schema 3.66.** Untersuchung der Geschwindigkeit der Amin-Michael-Addition an **84e**.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Propylamin **144** und Glycinester **145** könnten durch teilweise Verdunstung von **144** (Kp.  $49^\circ\text{C}$ ) aus der Reaktionslösung bedingt sein. Die Untersuchungen zeigen jedenfalls, dass die Amin-Michael-Addition an ADCA eine deutlich geringere Reaktionsgeschwindigkeit (ca. 1000-mal langsamer) als die Thiol-Michael-Addition besitzt. Dies sollte eine selektive Konjugation von Acetylendicarboxamiden mit Thiolen von Cysteinen auch in Gegenwart von überstöchiometrischen Lysin-Aminogruppen ermöglichen.

Eine weitere mögliche unerwünschte Nebenreaktion ist die Zweitaddition von Michael-Donoren an die Vinyl-Thioether-Doppelbindung. Für die Reaktion von Vinyl-Thioether **139a** mit Thiol **136** wurde eine Geschwindigkeitskonstante von  $k_2 = 0.0004 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  ermittelt (Schema 3.67).

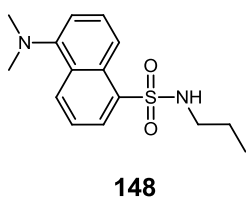


**Schema 3.67.** Untersuchung der Geschwindigkeit der Zweitaddition an Vinyl-Thio-Ether **139a**.

Somit ist die Geschwindigkeitskonstante der Zweitaddition um den Faktor 100 geringer als die Erstaddition und sollte für *in-vitro*-Konjugationen keine Rolle spielen. Im glutathionhaltigen zellulären Milieu könnte sich dies aber durchaus störend auf das Konjugationsergebnis auswirken.

Die Untersuchungen zur Proteinkonjugation mit dem Dansyl-ADCA **84m** orientierten sich an den von Dirks et al. beschriebenen Reaktionsbedingungen.<sup>[104]</sup> Dirks et al. setzten Rinderserum-albumin (BSA) (1 mM) in Phosphatpuffer (pH 7.4, 100 mM) mit einem 60-fachen Überschuss Maleimid um. BSA wurde verwendet, da es eine auf der Oberfläche leicht zugängliche Cysteinseitenkette (Cys 34) enthält und kostengünstig in hoher Reinheit kommerziell verfügbar ist. Um zu untersuchen, ob sich Dansyl-ADCA **84m** unter diesen Bedingungen einsetzen lässt, wurde in einem Vorversuch **84m** (60 mM) mit Glutathion **147** (1 mM) als analytischer Mikroansatz umgesetzt und die Reaktion mittels DC verfolgt. Nach 30 Minuten hatte sämtliches Glutathion **147** mit **84m** abreagiert.

Im Anschluss an die Voruntersuchungen wurde die Konjugation von BSA mit Dansylamid **84m** unter den Bedingungen von Dirks untersucht. Zur Kontrolle wurden drei Parallel-Versuche (A, B, C) durchgeführt. Im Versuch A wurde eine Lösung von Dansylamid **84m** in DMSO zu einer Lösung von BSA in Pufferlösung gegeben und das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur belassen. Bei Versuch B wurde die BSA-Lösung vor Zugabe von **84m** zuerst 2 h mit einem Überschuss von Iodacetamid als Thiol-Blockierungsreagenz inkubiert. Dadurch sollte ermittelt werden, ob **84m** selektiv an die Thiol-Gruppe von Cys 34 oder auch an Amine auf der Proteinoberfläche bindet. Wenn **84m** selektiv nur an das Thiol von Cys 34 bindet, aber Cys 34 in Probe B durch Acetamid blockiert ist, sollte die gereinigte Probe B keine Fluoreszenz zeigen. Bei Versuch C wurde Propyldansylamid **148** (Abbildung 3-22) anstelle von **84m** zur BSA-Lösung gegeben.



**Abbildung 3-22.** Dansyl-Fluoreszenzfarbstoffmolekül **148** ohne funktionelle Gruppen für Konjugationsreaktionen.

Das Fluoreszenz-Farbstoffmolekül **148** enthält keine funktionelle Gruppe die zur Konjugation mit Thiol- oder Aminogruppen befähigt ist. Durch Versuch C sollte untersucht werden, ob die Dansyleinheit auf der BSA-Oberfläche physikalisch adsorbiert wird. Falls die Dansyleinheit nicht auf der Oberfläche von BSA adsorbiert wird, sollte die gereinigte Probe C keine Fluoreszenz aufweisen. Die durch Ultrafiltration gereinigten Proteinlösungen wurden mittels Gelelektrophorese analysiert. Zur Detektion wurde das Gel erst unter Bestrahlung mit UV-Licht (365 nm) untersucht und anschließend mit Coomassie-Brillantblau angefärbt (Abbildung 3-23).

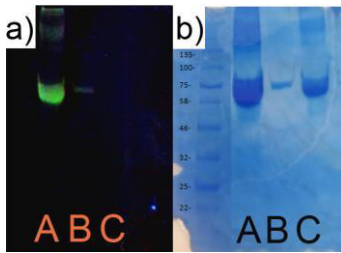


Abbildung 3-23. SDS-Gel der Versuche A-C a) unter UV-Licht (364 nm); b) nach Anfärbung mit Coomassie-Brillantblau.

Die ausschließlich mit ADCA **84m** inkubierte Probe (A) zeigte bei Bestrahlung im UV-Bereich (365 nm) eine eindeutige Fluoreszenz im zu BSA gehörenden Massenbereich, während die mit Dansylpropylamid **148** inkubierte Probe (C) keine Fluoreszenz aufweist. Die mit Iodacetamid behandelte Probe (B) zeigte nur sehr schwache Fluoreszenz, allerdings waren im Vergleich zu A wesentlich geringere Mengen Protein vorhanden. Dies könnte daher rühren, dass Iodacetamid zur Denaturierung von BSA führt und dieses in der Probelösung unlöslich wird. Dadurch würde nur ein geringer Teil an eingesetzten BSA in der gereinigten Proteinlösung verbleiben.

Versuch A zeigt, dass **84m** an BSA gebunden wurde. Da die Probe von Versuch C keine Fluoreszenz zeigt, wird die Dansylgruppe offenbar nicht auf der Oberfläche von BSA adsorbiert. Somit muss **84m** in Probe A kovalent an BSA gebunden worden sein. Versuch B kann nicht eindeutig interpretiert werden. Zwar zeigt die Probe im Massenbereich von BSA nur schwache Fluoreszenz, jedoch ist die Proteinmenge auch wesentlich geringer als in Versuch A und C. Das verbliebene Protein könnte fluoreszieren, wenn die Thiol-Blockierung durch Iodacetamid nicht vollständig war, oder wenn das ADCA **84m** mit Aminogruppen von Lysinseitenketten auf der BSA-Oberfläche reagiert hat. Untersuchungen mit Proteinen ohne freie Cystein-Seitenketten (z.B. Lysozym) und mit anderen Thiol-Blockierungsreagenzien (z.B. Maleimiden) könnten hier weitere Informationen zur Differenzierung liefern. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Thiol-Michael-Addition mit ADCAs zur Proteinkonjugation geeignet ist. Allerdings zeigten HPLC-Messungen, dass die Reaktion eine wesentlich geringere Geschwindigkeitskonstante besitzt als z.B. die Thiol-Maleimid Reaktion. Desweiteren zeigten die Messungen, dass die Zweitaddition von Thiolen an die Vinyl-Thioether-Addukte und die Amin-Michael-Reaktion an die ADCA-Dreifachbindung zwar wesentlich langsamer als die Thiol-Michael-Addition verlaufen, aber dennoch zu Nebenreaktionen führen können.

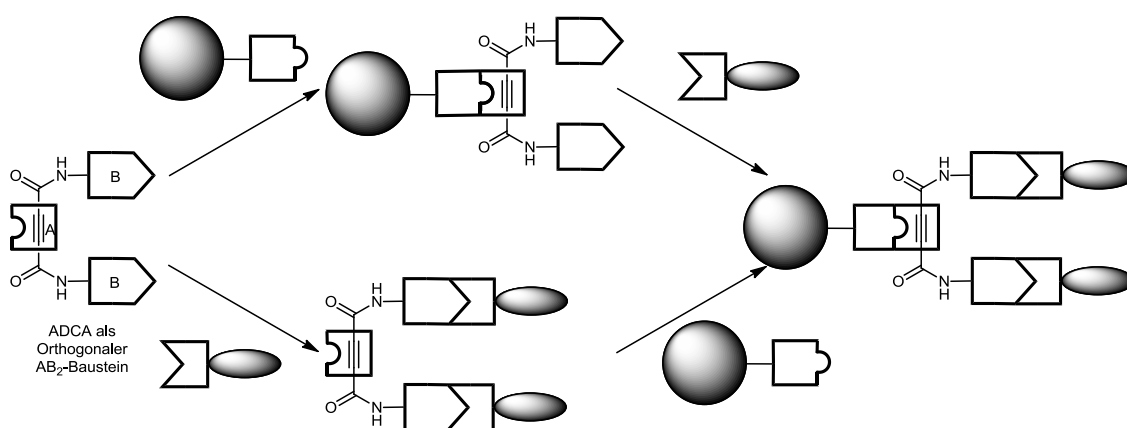
Die Konjugationsversuche mit BSA zeigen eindeutig, dass ADCA **84m** kovalent an BSA bindet. Allerdings konnte nicht geklärt werden, ob die Bindung selektiv an das Thiol der Cystein-Seitenkette erfolgt. Diese Fragen sollen in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

### 3.4. Acetylendicarboxamide als AB<sub>2</sub>-Einheiten

#### 3.4.1. Acetylendicarboxamide als repetitive Einheit

In den Kapiteln 3.2 und 3.3 wurden die vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten von Acetylendicarboxamiden in Cycloadditionen und Thiol-Michael-Additionen zum einfachen Aufbau des Triazol-4,5-Dicarboxamid-Strukturmotivs oder als Verknüpfungsreaktion zum Einbringen zweier identischer Einheiten an *Scaffolds* aufgezeigt. Dabei erwies sich die thermische-Azid-Alkin-Cycloaddition (TAAC) bei der Dekoration von Polyaziden mit Acetylendicarboxamiden als besonders leistungsfähige Verknüpfungsreaktion.

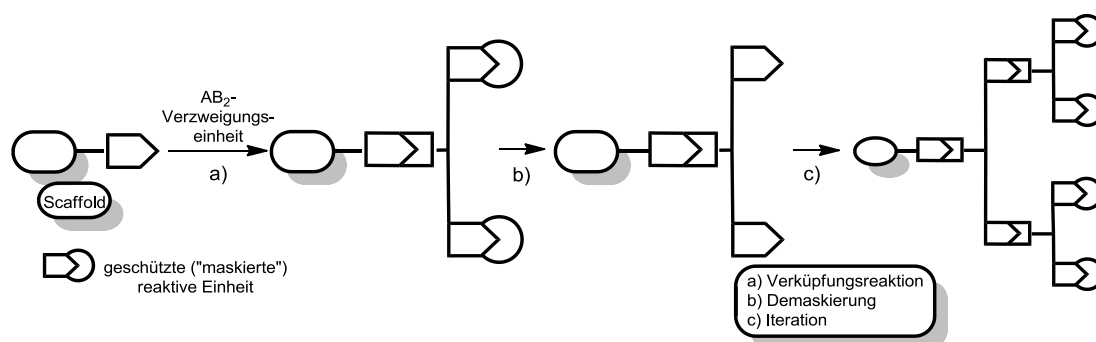
Acetylendicarboxamide, die in ihren Amid-Einheiten funktionelle Gruppen enthalten, die weitere orthogonale Reaktionen ermöglichen, könnten als „bifunktionale“ Bausteine verwendet werden. Sie wären somit nicht nur als „statische“ AB<sub>2</sub>-Bausteine zur Endgruppenmodifizierung von *Scaffolds* einsetzbar, sondern könnten darüber hinaus auch als flexible orthogonale AB<sub>2</sub>-Linker den einfachen modularen Aufbau leicht diversifizierbarer Substanzbibliotheken oder als AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheiten den iterativen Aufbau dendrimerartiger Strukturen ermöglichen (Schema 3.68).



Schema 3.68. Reaktionsmöglichkeiten von ADCA als orthogonale AB<sub>2</sub>-Bausteine.

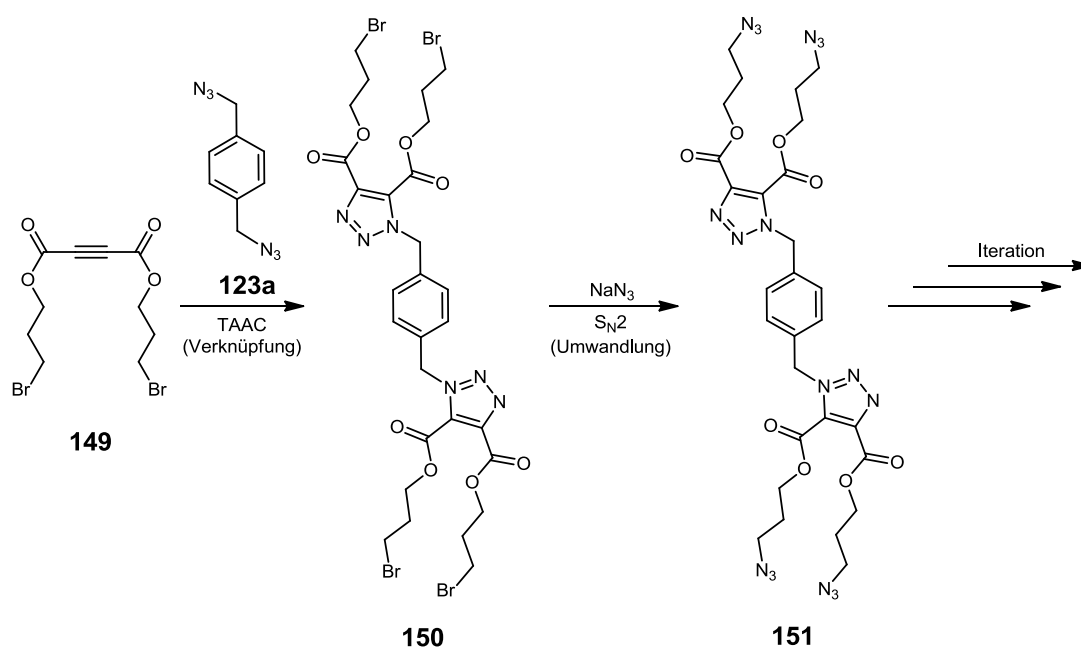
#### Überlegungen zu ADCA als repetitive Einheit in der Dendrimer-synthese

Wie unter 3.1 aufgeführt, erfolgt der Aufbau von verzweigten Strukturen mit AB<sub>2</sub>-Repetitionseinheiten durch Iteration der Verknüpfungsreaktion zwischen A und B-Teil von AB<sub>2</sub>-Einheiten aufeinander folgender Generationen. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, enthalten die B-Einheiten meist maskierte, zum A-Teil komplementäre funktionelle Gruppen. Nach Reaktion des A-Teils können diese zu reaktionsfähigen Gruppen demaskiert werden. Der Aufbau dendrimerartiger Strukturen erfolgt durch Wiederholung der Sequenz: a) Verknüpfung; b) Demaskierung (Schema 3.69).



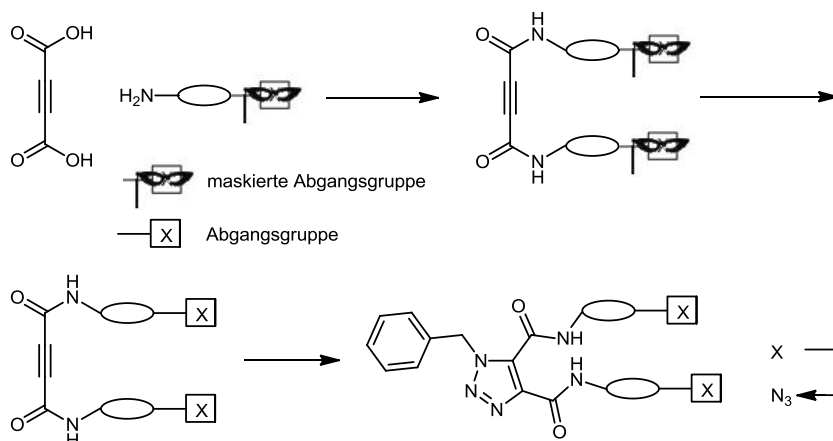
Schema 3.69. Reaktionssequenz zum Aufbau verzweigter Strukturen mit AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheit.

Im Hinblick auf die Ergebnisse aus Kapitel 3.2 und Kapitel 3.3 erweist sich die TAAC als die am besten geeignete Verknüpfungsreaktion für eine ADCA-Verzweigungseinheit. Die TAAC verläuft unter moderaten Bedingungen hochselektiv mit sehr guten Ausbeuten. Die Azid-Gruppe als zur Dreifachbindung komplementärer Reaktionspartner lässt sich sehr einfach etablieren. Die Anwendung der TAAC als Verknüpfungsreaktion erfordert ein ADCA mit „maskierten“ Azidgruppen in den Amid-Einheiten. Da es keine Schutzgruppen für Azide gibt, muss eine leicht in ein Azid umwandelbare funktionelle Gruppe installiert werden. Die gebräuchlichsten Methoden zur Einführung von Azidgruppen sind nucleophile Substitutions- und Diazo-Transfer-Reaktionen.<sup>[50a, 105]</sup> Für Diazo-Transfer-Reaktionen werden nicht nur spezielle Reagenzien benötigt, sondern die nucleophile Aminogruppe müsste zudem während der ADCA-Synthese und der TAAC mit einer Schutzgruppe versehen und danach wieder entschützt werden, da sie ansonsten mit der Dreifachbindung der ADCAs reagieren könnte. Deshalb erscheint die nucleophile Substitution als Reaktion zur Einführung der Azidgruppen besser geeignet. So nutzten beispielsweise Brook et al. eine S<sub>N</sub>2-Reaktion zur Azidgruppen-Einführung in den vergleichbaren AB<sub>2</sub>-Verzweigungsbaustein **149** (Schema 3.70).<sup>[106]</sup>



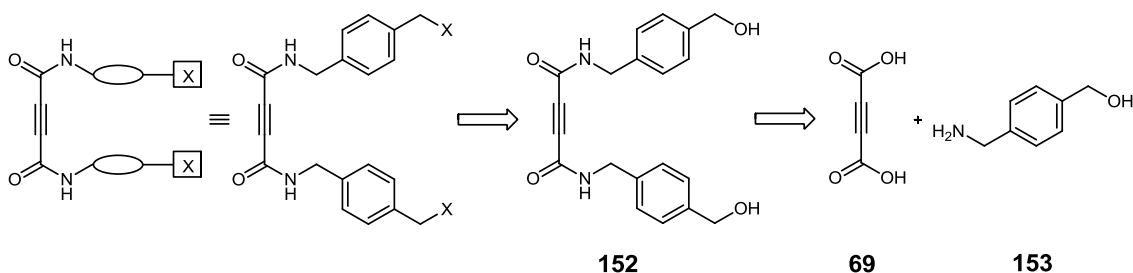
Schema 3.70. Verwendung einer Bromidgruppe als Platzhalter für die Azidgruppe.<sup>[106]</sup>

Die Einführung der Azidgruppe durch S<sub>N</sub>-Reaktion erfordert gute Abgangsgruppen als „latente Azide“. Um ein ADCA mit guter Abgangsgruppe direkt zu synthetisieren, müsste ein Amin eingesetzt werden, welches eine gute Abgangsgruppe enthält. Da solche Amine intra- und/oder intermolekulare Menschutkin-Reaktionen eingehen würden, ist die Direktsynthese eines solchen ADCAs nicht praktikabel. Somit wird ein Amin mit „maskierter Abgangsgruppe“ zur ADCA-Synthese benötigt, die anschließend in eine Abgangsgruppe umgewandelt wird (Schema 3.71).



**Schema 3.71.** ADCA-Synthese mit „maskierter“ Abgangsgruppe und anschließende Verwendung als AB<sub>2</sub>-Einheit.

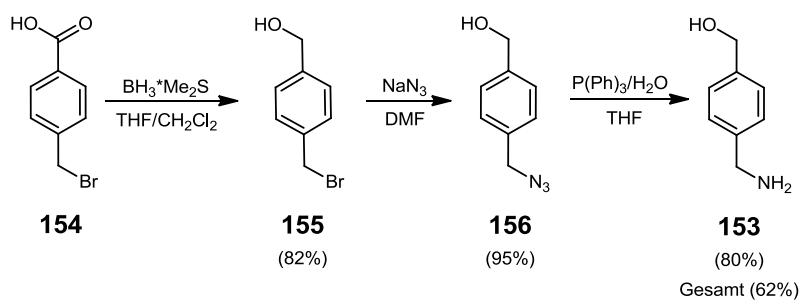
Eine guter Precursor für Abgangsgruppen ist die Hydroxylgruppe. Sie kann durch Überführung in den Ester einer starken Säure (meist Sulfonsäuren) oder durch Redoxkondensation (z.B. Appel-Reaktion) leicht in eine Abgangsgruppe umgewandelt werden. Deshalb wurde die Hydroxylgruppe als Vorläufer einer Abgangsgruppe ausgewählt. Da sich S<sub>N</sub>-Reaktionen und viele andere Reaktionen an benzylic Positionen meist leichter als an aliphatischen Positionen durchführen lassen, wurde das Hydroxy-Amid **152** als Ausgangskomponente zum Aufbau einer AB<sub>2</sub>-Repetitionseinheit auf ADCA-Basis gewählt. Das Amid **152** sollte durch Amidkupplung zwischen Acetylendicarbonsäure **69** und Aminoalkohol **153** hergestellt werden können (Schema 3.72).



**Schema 3.72.** Rückführung der AB<sub>2</sub>-Repetiereinheit auf 4-Aminomethylbenzylalkohol **153**.

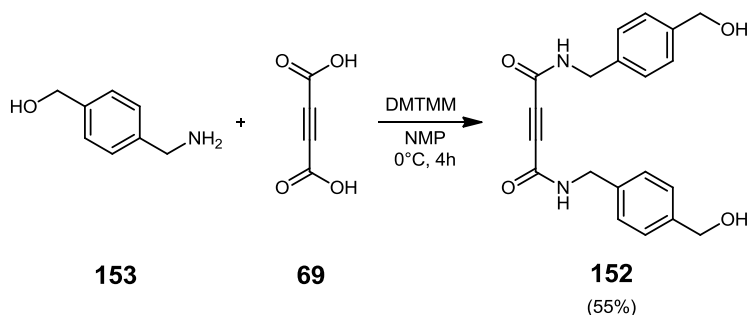
### Synthese und Anwendung des ADCA-Dendrimerbausteins

Da das Amin **153** nur von Spezialanbietern zu relativ hohen Preisen verfügbar war, wurde es ausgehend von 4-Brommethylbenzoesäure **154** synthetisiert. Die Hydroxylgruppe wurde durch Boranreduktion der Carboxylgruppe<sup>[107]</sup> etabliert und anschließend die Aminogruppe durch die Reaktionssequenz von Azidsubstitution und Staudinger-Reduktion eingeführt (Schema 3.73).



Schema 3.73. Synthese von 4-Aminomethylbenzylalkohol **153**.

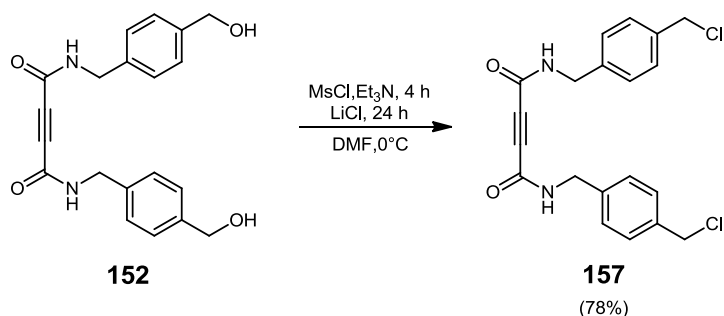
Die Reaktion von **153** mit Acetylendicarbonsäure **69** ergab das gesuchte ADCA **152** (55%) (Schema 3.74) als gelblichen Feststoff, der sich nur in den Lösungsmitteln NMP, DMF und DMSO löste.



Schema 3.74. Synthese von Acetyldicarboxamid **152**.

Die Ausbeute an Acetyldicarboxamid **152** liegt im Bereich der in Kapitel 3.1 für andere Acetyldicarboxamide erzielten Ausbeuten und zeigt, dass die ADCA-Synthese mit DMTMM sehr selektiv für Amide ist, da keine Ester-Bildung beobachtet wurde.

Die Überführung der beiden Hydroxylgruppen von **152** in Abgangsgruppen musste sehr effizient verlaufen, ohne die Dreifachbindung unter den Reaktionsbedingungen anzugreifen. Weiterhin schränkt das Löslichkeitsverhalten von ADCA **152** die Auswahl an Reaktionsvarianten ein. Da die TAAC erhöhte Temperaturen (111°C) erfordert, sollte die Abgangsgruppe einerseits leicht substituierbar, andererseits aber auch bei diesen Temperaturen noch hinreichend stabil sein. Da wegen der benzylichen Position die Substitution generell erleichtert ist, wurde Chlorid als zu etablierende Abgangsgruppe gewählt. Chloride sind wesentlich robuster als Bromide oder Iodide, aber ermöglichen in benzylicher Position immer noch leichte  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktionen. Das Chlorid **157** wurde in einer Eintopfsynthese über die Zwischenstufe des nicht isolierten Mesylesters nach einer leicht modifizierten Literaturvorschrift<sup>[108]</sup> mit 78% Ausbeute hergestellt (Schema 3.75).

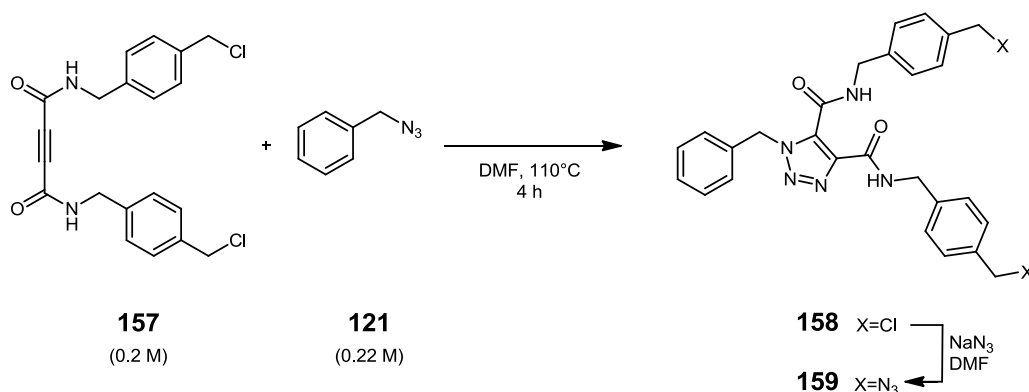


Schema 3.75. Umwandlung der Hydroxylgruppen in Abgangsgruppen.



Mit DMF als Lösungsmittel kann das Edukt homogen in Lösung gebracht werden und die dadurch niedrige Reaktionstemperatur verringert die Gefahr von Nebenreaktionen an der Dreifachbindung. Die erfolgreiche Umwandlung von Alkohol **152** in das strukturell sehr ähnliche Chlorid **157** kann an den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der terminalen CH<sub>2</sub>-Gruppen in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (4.49 ppm, 63.1 ppm (CH<sub>2</sub>OH **152**); 4.79 ppm, 46.4 ppm (CH<sub>2</sub>Cl **157**)) kontrolliert werden.

Um die Verwendbarkeit als repetitive Einheit zu testen, wurde Amid **157** (0.2 M) 4 h mit Azid **121** bei 110°C zur Reaktion gebracht. Da **157** ein ähnlich schlechtes Löslichkeitsverhalten zeigt wie **152**, wurde DMF als Reaktionslösungsmittel verwendet und **121** im leichten Überschuss (0.22 M) eingesetzt, was die Aufarbeitung erleichtert. Das Produkt **158** konnte bei 0°C nach Zugabe von Wasser direkt als farbloser Feststoff mit 95% Ausbeute in reiner Form ausgefällt werden (Schema 3.76).



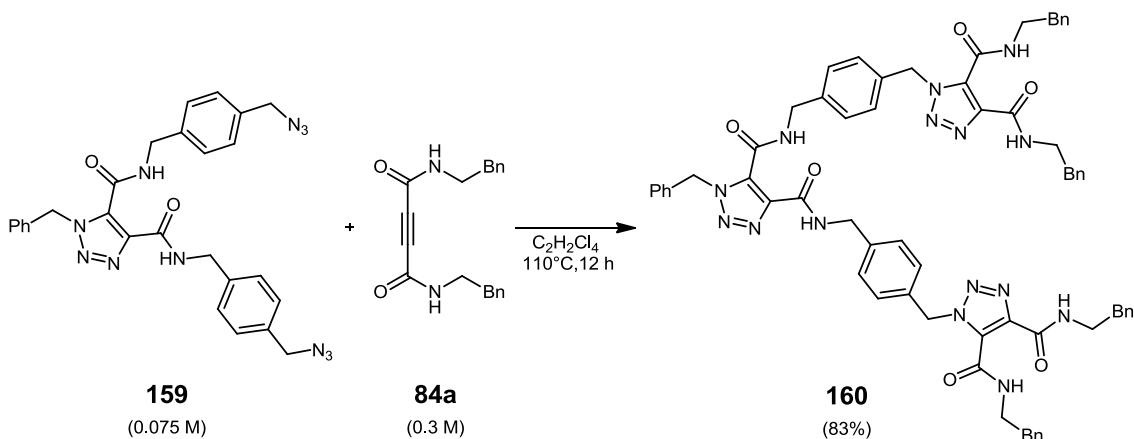
**Schema 3.76.** TAAC von AB<sub>2</sub>-Baustein **157** mit Azid **121** und anschließende Umwandlung in Diazid **159**.

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (DMSO-d<sub>6</sub>) des Triazols **158** weisen die für Triazol-4,5-Dicarboxamide charakteristischen Signalmuster auf. Die an C-4 und C-5-Position des Triazol-Ringes gebundenen Dicarboxamid Einheiten sind nicht symmetrieäquivalent. Inwieweit die räumlichen und elektronischen Unterschiede der Substituenten mit dem Abstand von der Triazol-Einheit abnehmen oder gar verschwinden, ist für eine einfache NMR-Analytik und mögliche Anwendungen der Dendrons relevant.

Einen Hinweis darauf können die NMR-Signale der jeweils äquivalenten Atomgruppen der Substituenten geben. Die Signale der C-Atome der CH<sub>2</sub>Cl-Gruppen im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **158** weisen tatsächlich eine geringe Verschiebungsdifferenz von allerdings lediglich 0.06 ppm (47.41 ppm, 47.47 ppm) auf.

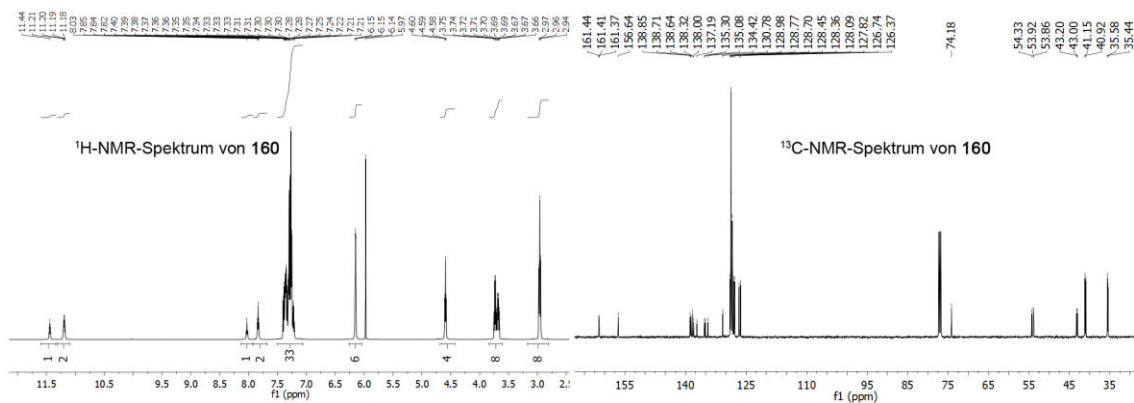
Die Azidgruppe wurde mit NaN<sub>3</sub> als Azidquelle in DMF bei 40°C eingeführt. Nach 12 h Reaktionszeit konnte das Azid **159** mit 98% Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden. Die erfolgreiche Substitution lässt sich leicht an den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der betreffenden Benzylprotonen (4.74 ppm (CH<sub>2</sub>Cl), 4.34 ppm (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>)) im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nachvollziehen.

Für die anschließende TAAC wurde das Diazid **159** 12 h mit **84a** bei 110°C zur Reaktion gebracht und das resultierende Dendron **160** in 83% Ausbeute als farbloser Feststoff isoliert (Schema 3.77).



**Schema 3.77.** Synthese des Dendrons **160** durch Reaktion des Diazids **159** mit dem ADCA **84a**.

In den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ( $\text{CDCl}_3$ ) von **160** überlagern sich teilweise die Signale der den drei Triazol-Einheiten zugehörigen Komponenten. Dennoch lassen sich die Spektren in Anbetracht der Komplexität der Verbindung sehr einfach interpretieren (Abbildung 3-24).



**Abbildung 3-24.** a) Protonen- und b) Kohlenstoff-NMR-Spektren des Dendrons **160**.

Die drei Benzyl- $\text{CH}_2$ -Gruppen an den 1-Positionen der Triazolringe weisen unterschiedliche chemische Verschiebungen auf ( $^1\text{H}$ -NMR: 6.140 ppm, 6.147 ppm, 6.155 ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR: 54.33 ppm, 53.92 ppm, 53.86 ppm). Auch die C-4-Atome der Triazolringe zeigen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum getrennte Signale (138.71 ppm, 138.64 ppm, 138.32 ppm), die C-5 -Atome jedoch nur ein gemeinsames Signal (130.78 ppm). Die  $\text{CH}_2$ -Gruppen der peripheren Phenethyleinheiten weisen hingegen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nur zwei leicht unterschiedliche Signale für die 4- (35.88 ppm ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 41.15 ppm ( $\text{NCH}_2$ )) und 5-Position (35.44 ppm ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 40.92 ppm ( $\text{NCH}_2$ )) Position auf. Somit verschwinden offenbar die Verschiebungsdifferenzen für die Substituenten der Triazolringe bereits in zweiter Sphäre und die Substituenten verhalten sich paarweise identisch. Das Signalmuster der C-Atome der Phenethylgruppen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von tris-Triazol **160** stimmt exakt mit dem Signalmuster der entsprechenden C-Atome in Mono-Triazol **122** überein (Abbildung 3-25).

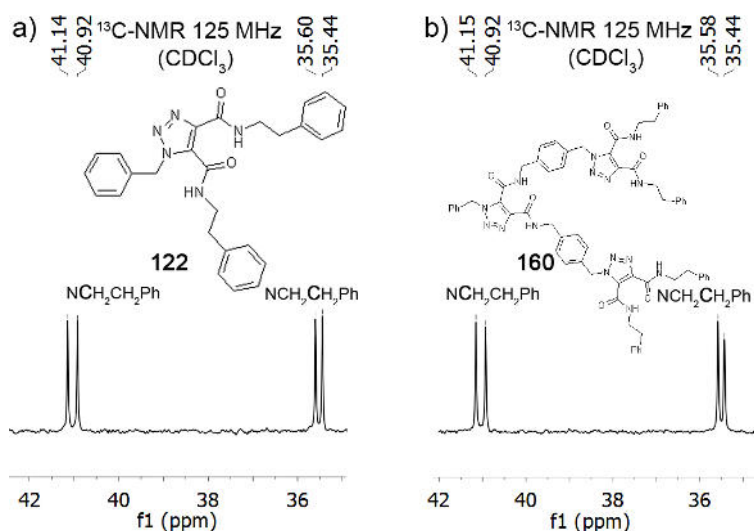


Abbildung 3-25. Analoge Muster der Phenethyl-C-Atome in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von a) **122** und b) **160**.

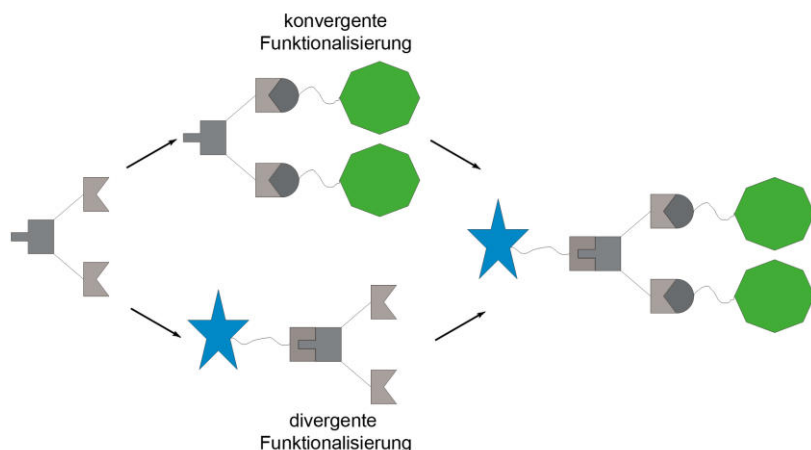
Demnach sollten auch Verbindungen, die mit der  $\text{AB}_2$ -Verzweigungseinheit **157** aufgebaut werden und einen höherem Verzweigungsgrad bzw. mehr Generationen aufweisen, über leicht interpretierbare NMR-Spektren verfügen, da sich die Spektren nur noch in ihren Intensitäten, aber nicht mehr in ihren Mustern ändern sollten.

Mit dem Amid **157** konnte demnach ein ADCA synthetisiert werden, das sich erfolgreich als  $\text{AB}_2$ -Verzweigungseinheit zum Aufbau verzweigter Strukturen mit TAAC als repetitiver Verknüpfungsreaktion einsetzen lässt. Die im Hinblick auf die Reaktionsbedingungen der ADCA-Synthese erforderliche „doppelte Maskierung“ der Azidgruppe konnte erfolgreich durch Verwendung einer benzylicchen Hydroxylgruppe in **153** zur Synthese von **157** realisiert werden. Für Hydroxyamin **153** konnte eine effiziente dreistufige Syntheseroute mit 62% Gesamtausbeute ausgehend von leicht verfügbarer Brombenzoesäure **154** entwickelt werden. Die Umwandlung der Hydroxylgruppen in Chloridgruppen verlief durch die Eintopf-Zweistufen-Synthese Mesylierung/Substitution mit 78% Gesamtausbeute, so dass insgesamt eine einfache und effiziente Syntheseroute für die  $\text{AB}_2$ -Verzweigungseinheit **157** entwickelt wurde. Die beiden TAAC zum Aufbau der verzweigten Struktur **160** verliefen jeweils mit sehr guten Ausbeuten. Dies zeigt, dass die TAAC mit ADCA trotz der benötigten Reaktionstemperaturen von  $100^\circ\text{C}$  und mehr eine sehr zuverlässige und effiziente Verknüpfungsreaktion ist. Auch die Substitution Chlorid $\rightarrow$ Azid verlief mit sehr guten Ausbeuten. Die benzylicche Chlorid-Gruppe stellt somit eine sehr gute Balance zwischen Stabilität und  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktivität dar. Einzig die geringe Löslichkeit des ADCA-Chlorids **157** und seines Additionsproduktes **158** in vielen gängigen organischen Lösungsmitteln schränkt die Anwendungsbreite dieses Bausteins ein. Zwar konnte die geringe Löslichkeit in diesem Fall zur einfachen und effizienten Produktisolierung ausgenutzt werden, aber eine Reaktion mit Polyazid-Scaffolds würde den Einsatz des Chlorids **157** im Überschuss erfordern, was zu Problemen bei der Produktisolierung führen könnte. Da das Azid **159** im Vergleich zum Chlorid **158** ein deutlich besseres Löslichkeitsverhalten zeigt, wird die schlechte Löslichkeit offenbar wesentlich durch die Chloridgruppe hervorgerufen. Möglicherweise würden die entsprechenden Verbindungen mit Bromid als Abgangsgruppe ein günstigeres Löslichkeitsverhalten aufweisen. Es wäre dann allerdings nötig, die Stabilität der Bromverbindungen unter den

Reaktionsbedingungen zu prüfen. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass sich mit dem ADCA **157** durch TAAC als Verknüpfungsreaktion einfach und effizient dendritische Strukturen aufbauen lassen.

### 3.4.2. ADCA als orthogonale AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheit

Orthogonale AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheiten verfügen in den Molekülteilen A und B über funktionelle Gruppen, die effiziente Verknüpfungsreaktionen mit anderen Komponenten eingehen können, ohne intramolekulare Nebenreaktionen hervorzurufen. Solche AB<sub>2</sub>-Bausteine können konvergent oder divergent mit anderen Komponenten verknüpft werden (Schema 3.78).



Schema 3.78 Mögliche Funktionalisierungsarten von orthogonalen AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheiten.

Bei Acetylendicarboxamiden entspricht die interne Dreifachbindung der funktionellen Gruppe im Molekülteil A und kann unter Cycloaddition oder Thiol-Michael-Addition reagieren. Die funktionellen Gruppen in den Amidsubstituenten (B-Einheiten) sollten ebenfalls effiziente, aber dazu orthogonale Verknüpfungsreaktionen ermöglichen. Von den in Kapitel 3.1 synthetisierten ADCA erfüllen lediglich das Allyl-Amid **84e** (Thiol-En-Reaktion) und Propargyl-Amid **84f** (CuAAC) diese Voraussetzungen (Abbildung 3-26). Dies ist sehr günstig, da die CuAAC und die Thiol-En-Reaktion zu den leistungsfähigsten Click-Reaktionen gehören.

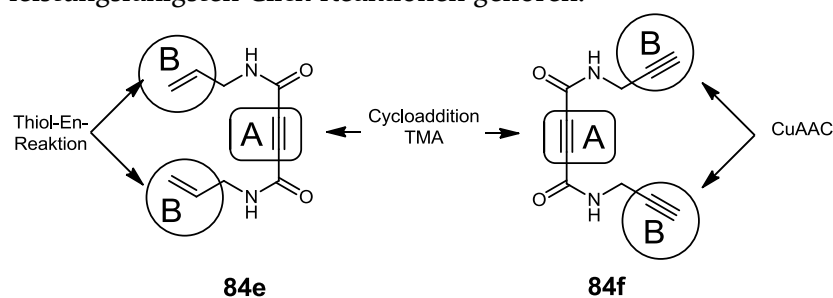
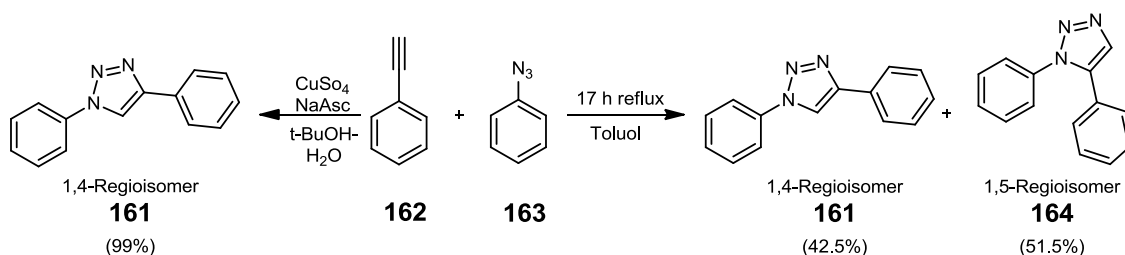


Abbildung 3-26 Verwendungsmöglichkeiten der ADCA **84e**, **f** als orthogonale AB<sub>2</sub>-Bausteine.

#### CuAAC

Die Kupfer-katalysierte-Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) wurde 2002 unabhängig voneinander von Sharpless<sup>[109]</sup> und Meldal<sup>[110]</sup> beschrieben und ihre außerordentliche Leistungsfähigkeit alsbald in der Wirkstoffentwicklung<sup>[111]</sup> und der Biokonjugation<sup>[112]</sup> aufgezeigt. Bei der CuAAC werden ein organisches Azid und ein terminales Alkin durch Cu(I)-Katalyse unter Bildung eines 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolringes miteinander verknüpft. Während bei der konzertierten thermischen Azid-Alkin-Cycloaddition oft beide möglichen Regioisomere (1,4- und 1,5-Regioisomer) in ähnlichen

Anteilen entstehen, verläuft die CuAAC mit vollständiger Regioselektivität zum 1,4-disubstituierten Triazol (Schema 3.79).<sup>[113]</sup>



Schema 3.79. Vergleich der Regioselektivität zwischen CuAAC und TAAC.<sup>[113]</sup>

Die CuAAC verläuft um den Faktor  $10^7$  schneller als die entsprechende thermische Cycloaddition.<sup>[114]</sup> Der gebildete aromatische Triazolring ist extrem stabil und gegenüber Oxidation, Reduktion und Säurehydrolyse inert. Zwar berichteten Bielawski et al. 2011, dass 1,4-disubstituierte Triazole durch Anwendung von Ultraschall wieder in die Ausgangsmaterialien Alkin und Azid überführt werden könnten, jedoch wurde der Artikel wegen des Verdachts auf Verstöße gegen die gute wissenschaftliche Praxis zurückgezogen.<sup>[115]</sup> Die 1,4-disubstituierte-Triazol-Einheit kann wegen struktureller Ähnlichkeiten als hydrolysebeständiges Amidmimetikum angesehen werden (Abbildung 3.27).<sup>[116]</sup>

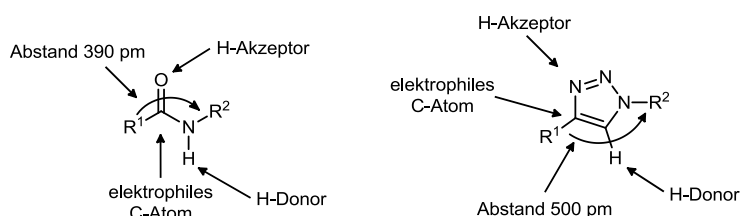
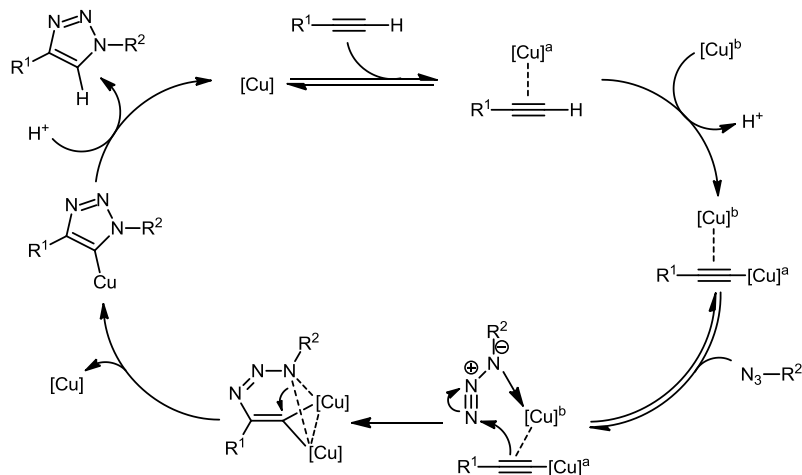


Abbildung 3.27. Strukturelle Ähnlichkeiten zwischen ZAmid und 1,4-disubstituiertem Triazol.

Das katalytisch aktive Cu(I) kann entweder direkt als Cu(I)-Salz der Reaktionsmischung zugesetzt, oder durch Reduktion von Cu(II)-Salzen *in situ* erzeugt werden. Die CuAAC verläuft im Gegensatz zur konzertierten thermischen Cycloaddition schrittweise. Rostovtsev et al. schlugen 2002 einen Katalysezyklus unter Beteiligung eines einzelnen Kupferatoms vor.<sup>[109]</sup> Während am prinzipiellen Ablauf des Katalysezyklus kein Zweifel bestand, legten Kinetikmessungen, DFT-Rechnungen und die Struktur bekannter Kupferkomplexe die Beteiligung von zwei Kupferatomen am Katalysezyklus nahe.<sup>[117]</sup> Mittlerweile konnte die Beteiligung von Dimer-Kupferkomplexen experimentell nachgewiesen werden und Schema 3.80 zeigt den 2013 von Worrell et al. vorgeschlagenen Katalysezyklus für die CuAAC.<sup>[118]</sup>

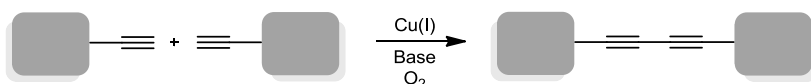


Schema 3.80. CuAAC-Katalysezyklus unter Beteiligung zweier Cu-Atome.<sup>[118]</sup>

Die CuAAC ist eine äußerst robuste und zuverlässige Reaktion mit enormer Anwendungsbreite.<sup>[117b, 117e, 119]</sup> Es gibt jedoch ein paar Faktoren, welche die Reaktion stören können. Wenn bei Bildung der Kupfer(I)acetylde kein Azid als Reaktionspartner zugegen ist, kann es zur Polymerisation der Kupfer(I)acetylde und damit zur Katalysatordeaktivierung kommen. Die Katalysatordeaktivierung lässt sich durch Katalysatorzugabe in Gegenwart der Azidkomponente, niedrige Kupferkonzentration und/oder Verwendung eines Liganden verhindern.

Ein weiteres Problem ist die Instabilität von Cu(I)-Spezies. Von den drei Oxidationsstufen (0, +I und +II) des Kupfers ist Cu(I) im Wasser die thermodynamisch instabilste und wird leicht zu Cu(II) oxidiert oder kann zu Cu(0) und Cu(II) disproportionieren. Dies verringert nicht nur die Katalysatorkonzentration, sondern kann auch zu unerwünschten Nebenreaktionen führen, da Kupfer(II)-Verbindungen z.B. Alkohole, Amine oder Aldehyde oxidieren können.

Werden Kupfer(I)salze in organischen Lösungsmitteln eingesetzt, ist meist der Zusatz stöchiometrischer Mengen von Aminen erforderlich, die in erster Linie als Liganden fungieren und so die Löslichkeit von Cu(I) in den Lösungsmitteln erhöhen. Bei Verwendung von Natriumcarbonatlösung als Base können Bistriazole zum Hauptprodukt der Reaktion werden.<sup>[120]</sup> In Anwesenheit von Basen und O<sub>2</sub> können Kupfersalze Kupplungsreaktionen zwischen terminalen Alkinen, wie z.B. die Glaser-Kupplung initiieren (Schema 3.81).<sup>[121]</sup>



Schema 3.81. Cu(I)-katalysierte Glaser-Kupplung zwischen terminalen Alkinen.<sup>[121]</sup>

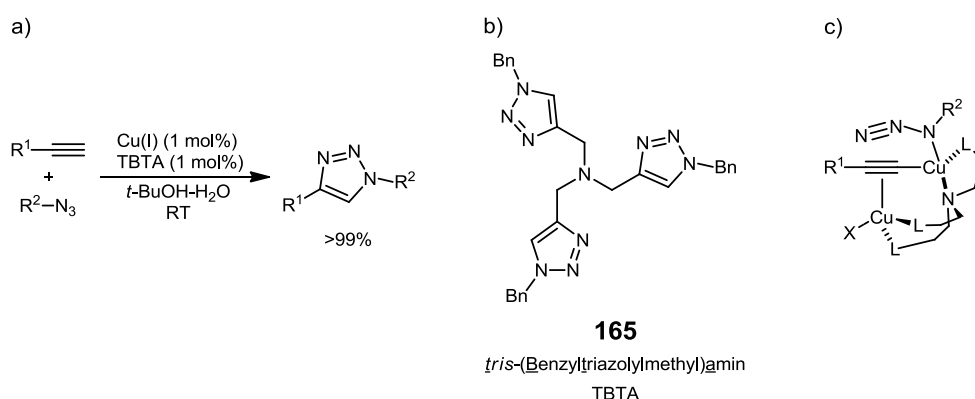
Insbesondere beim Einsatz von oxidationsempfindlichen Cu(I)-Salzen kann die Glaserkupplung zur störenden Nebenreaktion werden und eine Reaktionsführung unter Inertgasatmosphäre erforderlich machen. Als Kupfer(I)salze werden oft Kupfer(I)halogenide eingesetzt, jedoch können zu hohe Halogenid-Konzentrationen die CuAAC auch inhibieren.<sup>[122]</sup>

Die am häufigsten eingesetzte Variante der CuAAC ist die von Sharpless beschriebene Kupfer-Ascorbat-Methode.<sup>[109]</sup> Hierbei wird ein Kupfer(II)salz (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O oder Cu(OAc)<sub>2</sub>; 5-20 mol%) mit einem Überschuss Natriumascorbat (NaAsc (4-5 eq.)) als Reduktionsmittel in einem Gemisch aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel verwendet. Als Lösungsmittelgemische dienen meist *t*-Butanol-H<sub>2</sub>O (2:1 (v/v)) oder DMSO-H<sub>2</sub>O (4:1 (v/v)). Das Natriumascorbat reduziert Cu(II) zu Cu(I) und eliminiert gleichzeitig den im Wasser gelösten Sauerstoff. Der Überschuss an Natriumascorbat gewährleistet, dass Kupfer während der Reaktion immer als Cu(I) vorliegt. In den meisten Fällen liefert die Kupfer-Ascorbat-Methode sehr gute Ergebnisse. Bei unbefriedigenden Reaktionsergebnissen kann die Ausbeute meist durch Verwendung eines anderen Lösungsmittelsystems verbessert werden.

Ein Problem der CuAAC ist die (wenn auch meist geringfügige) Kupfer-Kontamination der Reaktionsprodukte. Heterogene Katalysatorsysteme verringern die Kupfer-Kontamination der Produkte oft erheblich.<sup>[123]</sup> Der Einsatz von Cu(0) (z.B. in Form von Kupferspänen) in organischen Lösungsmitteln liefert häufig hochreine Produkte mit sehr geringer Kupfer-Verunreinigung, erfordert jedoch meist wesentlich längere Reaktionszeiten (mehrere Tage) als die Cu(I)-Salz oder die Kupfer-Ascorbat-Methode.<sup>[109, 114]</sup> Auch hier ist Cu(I) der aktive Katalysator, der in sehr geringen Mengen durch Oxidation oder Disproportionierung von Kupfer aus dem Bulk-Metall und/oder der Patina entsteht.<sup>[124]</sup>

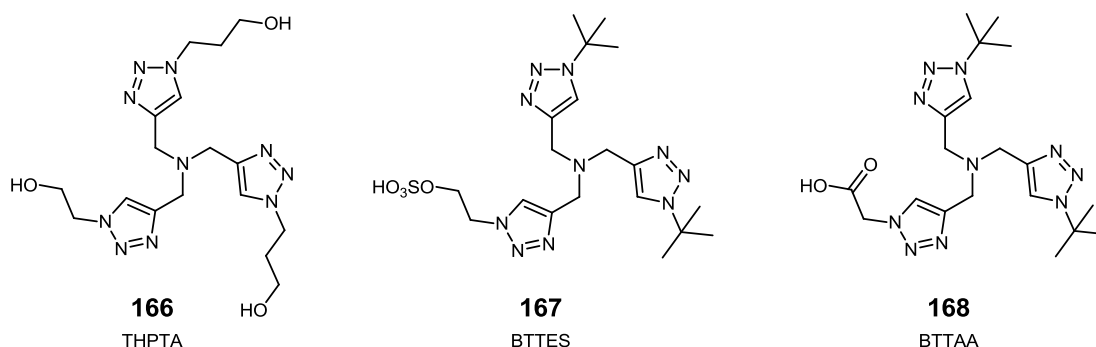
Die CuAAC mit Kupfer(I)-Salzen, der Kupfer-Ascorbat-Methode oder heterogenen Katalysatoren liefert vielfach hervorragende Ergebnisse. Werden noch leistungsfähigere Katalysatorsysteme benötigt, können spezielle Kupfer-Liganden eingesetzt werden.<sup>[125]</sup>

Ein Ligandensystem für die CuAAC muss Cu(I) stabilisieren, die Kupfer-Polyaggregation verhindern und die Anlagerung des Azids ermöglichen. Da Cu(I) nach dem HSAB-Prinzip<sup>[126]</sup> ein Grenzfall zwischen harten und weichen Metallen darstellt, kann es sowohl mit harten wie auch mit weichen Liganden Komplexe bilden. Sehr leistungsstarke Liganden für die CuAAC sind die erstmals 2004 von Fokin et al. beschriebenen Tris(triazol)amine.<sup>[127]</sup> Diese Liganden verhindern durch ihre tripodale Struktur die Polyaggregation der Kupferacetylide, die schwach koordinierenden Triazole ermöglichen den Ligandenaustausch und der Amin-Stickstoff stellt Elektronendichte zur Verfügung, ohne die Oxidationsstufe zu destabilisieren (Abbildung 3.28).



**Abbildung 3.28.** a) CuAAC mit dem Tris(triazol)amin-Liganden tris-(Benzyltriazolmethyl)amin TBTA **165**; b) Strukturformel von TBTA **165**; c) Wirkungsweise von Tris(triazol)amin-Liganden.<sup>[127]</sup>

Ein sehr anspruchsvolles Einsatzgebiet für Verknüpfungsreaktionen sind Biokonjugationen an lebenden Zellen *in vitro* oder *in vivo*.<sup>[79b, 128]</sup> Diese Reaktionen finden im wässrigen Milieu mit vergleichsweise sehr geringen Konzentrationen ( $\mu\text{M}$ ) der Reaktionspartner statt und müssen schnell und zuverlässig ablaufen, ohne die Zellen bzw. den Organismus zu beschädigen. Obwohl Kupfer ein bioessentielles Element ist,<sup>[129]</sup> kann es schon in geringen Konzentrationen schwere Schädigungen in lebenden Systemen hervorrufen.<sup>[130]</sup> So zeigten 90% aller Säugetierzellen nach Inkubation mit 1 mM Cu(I)-Lösung Apoptose oder Lyse. Hauptverantwortlich für die schädigende Wirkung des Kupfers ist die Entstehung von radikalischen Sauerstoffspezies (ROS).<sup>[131]</sup> Bei Verwendung von Ascorbat als Reduktionsmittel kann das entstehende Dehydroascorbat mit Lysin- und Arginin-Seitenketten von Proteinen reagieren und Proteinfehlbildungen verursachen.<sup>[132]</sup> Somit können für die CuAAC nur sehr geringe Cu(I)-Konzentrationen verwendet werden, damit keine ROS gebildet werden. Mit den Tris(triazolyl)amin-Liganden THPTA **166**, BTTES **167** und BTAA **168** (Abbildung 3.29) konnten geeignete Reaktionsbedingungen für die Biokonjugation in lebenden Systemen entwickelt werden. THPTA **166**<sup>[133]</sup> ermöglicht die Fluoreszenzmarkierung von Zelloberflächen-Glycanen an lebenden Säugetierzellen *in vitro*<sup>[133]</sup> und BTTES **167** und BTAA **168**<sup>[134]</sup> *in vivo*, wobei mit BTTES **167** nochmals wesentlich bessere Ergebnisse erzielt werden als mit BTAA **168** oder Cyclooctinen.



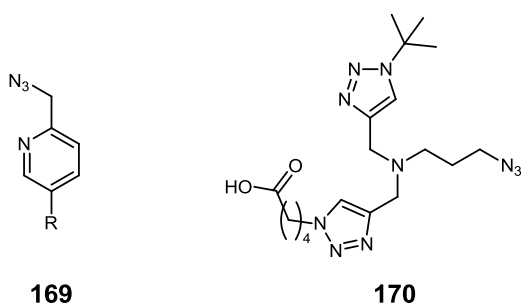
THPTA = tris[(1-Hydroxy-propyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amin

BTTES = 2-[4-((bis[(1-tert-Butyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethylhydrogensulfat

BTAA = 2-[4-((bis[(1-tert-Butyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]essigsäure

**Abbildung 3.29.** Tris(triazolyl)amin-Liganden für die CuAAC in lebenden Systemen.

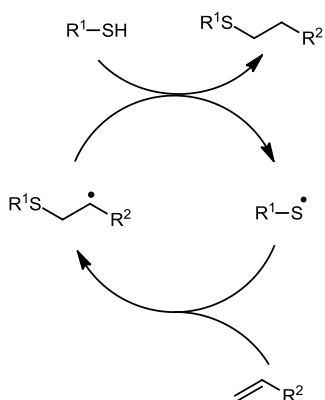
Noch leistungsfähiger wird die CuAAC in lebenden Systemen durch den Einsatz chelatisierender Azide (Abbildung 3.30).<sup>[135]</sup> So werden mit Picolylazid **169** und BTAA **168** als Liganden bis zu 25-fach höhere Fluoreszenzmarkierungen von Zelloberflächen beobachtet als mit nicht chelatisierendem Azid.<sup>[135a]</sup> Und mit Azid **170** konnten Fluoreszenzmarkierungen in lebenden Zellen durchgeführt werden, die mit BTTES **167** nicht gelangen.<sup>[135b]</sup>



**Abbildung 3.30.** Chelatisierende Azide für die CuAAC in lebenden Systemen.

### Thiol-En-Reaktion

Bei der Thiol-En-Reaktion addiert sich ein Thiol nach einem radikalischen Kettenreaktions-Mechanismus an eine Doppelbindung.<sup>[136]</sup> Die Reaktion wird durch Ausbildung eines Thiyl-Radikals initiiert und nach Addition des Thiyl-Radikals an die CC-Doppelbindung generiert das resultierende C-Radikal durch H-Abstraktion ein neues Thiyl-Radikal zur Kettenfortpflanzung (Schema 3.82).



**Schema 3.82.** Radikal-Mechanismus der Thiol-En-Reaktion.

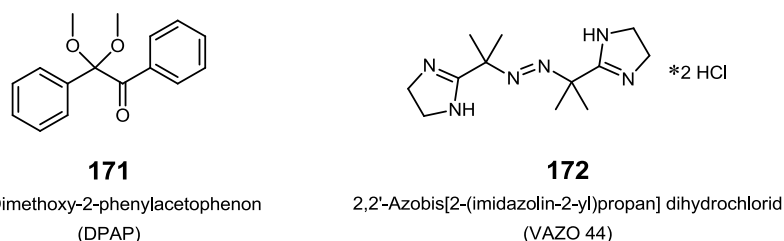
Die Reaktion kann sowohl an internen wie auch an terminalen Doppelbindungen stattfinden, jedoch wird sie im Kontext der Click-Chemie nur an terminalen Doppelbindungen durchgeführt, da diese



wesentlich rascher und selektiver reagieren. Die Reaktion verläuft umso leichter, je elektronenreicher die Doppelbindung ist.<sup>[136e]</sup> Es bilden sich ausschließlich terminale Thioether und solange Thiol in der Reaktionslösung vorhanden ist, findet keine C-C-Kupplung statt. Die Anwesenheit von Sauerstoff kann die Reaktion zwar verlangsamen, dennoch verläuft die Reaktion auch bei Anwesenheit von Sauerstoff meist problemlos.<sup>[137]</sup>

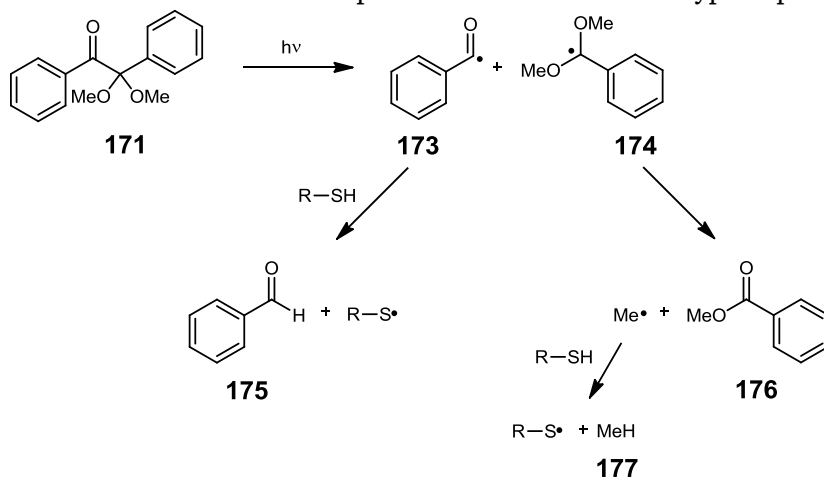
Die Reaktion wurde erstmals 1905 von Posner<sup>[138]</sup> beschrieben und schon vor Etablierung des Click-Chemie Konzeptes vielseitig eingesetzt. So verwendeten z.B. Kieburg et al. 1997 die Thiol-En-Reaktion als Verknüpfungsreaktion zum Aufbau eines Glycoclusters.<sup>[139]</sup>

Das Thiyl-Radikal kann thermisch mit oder ohne Zusatz eines Radikalstarters oder durch Bestrahlung mit UV-Licht erzeugt werden. Bei Verwendung eines Radikalstarters verlaufen die Reaktionen jedoch schneller und selektiver bei mildereren Reaktionsbedingungen. Neben konventionellen Radikalstartern können z.B. Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oder TiO<sub>2</sub> als durch sichtbares Licht aktivierbare Katalysatoren für Thiol-En-Reaktionen eingesetzt werden.<sup>[140]</sup> Besonders häufig werden Radikalstarter verwendet, die durch UV-Licht (365 nm) aktiviert werden, da diese gut kontrollierbare, rasche und vollständige Reaktionen bei milden Reaktionsbedingungen und geringen Eduktkonzentrationen erlauben. Der Radikalstarter 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon **171** (DPAP)<sup>[141]</sup> kann in organischen Lösungsmitteln und der Radikalstarter 2,2'-Azobis[2-(imidazolin-2-yl)propan]-dihydrochlorid **172** (VAZO 44)<sup>[142]</sup> in wässrigen Lösungsmitteln eingesetzt werden (Abbildung 3.31).



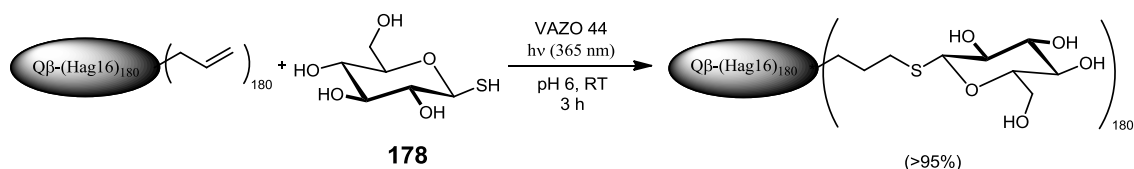
**Abbildung 3.31.** Durch UV-Licht (365 nm) aktivierbare Radikalstarter für die Thiol-En-Reaktion.

Ein Molekül des Radikalstarters DPAP **171** kann zwei Thiyl-Radikale generieren. Eingeleitet wird der Zerfall von **171** durch eine photochemische Norrish-Typ-1-Spaltung (Schema 3.83).



**Schema 3.83.** Zerfallsweg des radikalischen Photoinitiators DPAP **171** nach Bestrahlung (UV-Licht 365 nm).

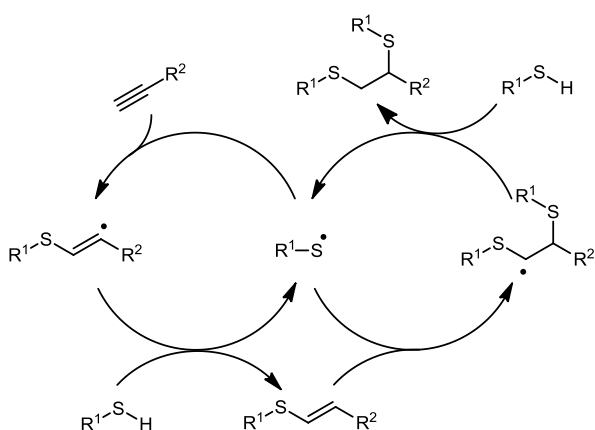
VAZO 44 **172** ermöglicht den Einsatz der Thiol-En-Reaktion in Biokonjugationsreaktionen. Floyd et al. gelang die vollständige Konjugation von 180 Allylgruppen des Virus-ähnlichen Partikels Q $\beta$ -(Hag 16)<sub>180</sub> mit Thio-Glucopyranosid **178** in wässriger Lösung (Schema 3.84).<sup>[142]</sup>



**Schema 3.84.** Anwendung der Thiol-En-Reaktion zur Biokonjugation.<sup>[142]</sup>

In Bezug auf Effizienz, Geschwindigkeit und Zuverlässigkeit ist die Thiol-En-Reaktion durchaus der CuAAC vergleichbar, allerdings schränkt die hohe Reaktionsfähigkeit der Thiol-Gruppe in Redoxreaktionen und als Nucleophil die Anwendungsbreite der Reaktion erheblich ein. So kann in wässrigen Lösungen die Thiolatbildung die Effizienz der Reaktion wesentlich verringern, weshalb die Reaktion meist bei sauren pH-Werten durchgeführt wird.<sup>[143]</sup> Antoni et al. gelang 2010 durch Kombination von CuAAC und Thiol-En-Reaktion als Verknüpfungsreaktionen der Aufbau eines 6-Generationen-Dendrimers innerhalb von 24 h.<sup>[144]</sup>

Die radikalische Thiol-Addition an Dreifachbindungen (thiol-yne-coupling (TYC)) ermöglicht die Addition von zwei Thiolen unter Bildung von 1,2-Thioethern (Schema 3.85).<sup>[145]</sup> Die Doppelbindung des aus der Erstaddition resultierenden Vinylthioethers ist weniger reaktionsfreudig als die ursprüngliche Dreifachbindung. Durch präzise Kontrolle der Reaktionsbedingungen können gezielt zwei unterschiedliche Thiole sequenziell addiert werden. Dies eröffnet vielfältige Anwendungsmöglichkeiten für die TYC.

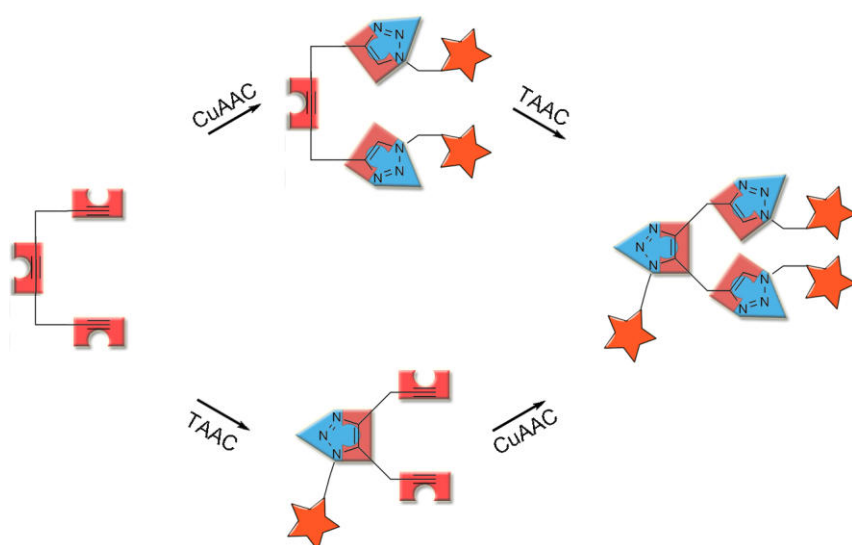


**Schema 3.85.** Mechanismus der Thiol-In-Reaktion (TYC).

### 3.4.3. ADCA als CuAAC/TAAC AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheit

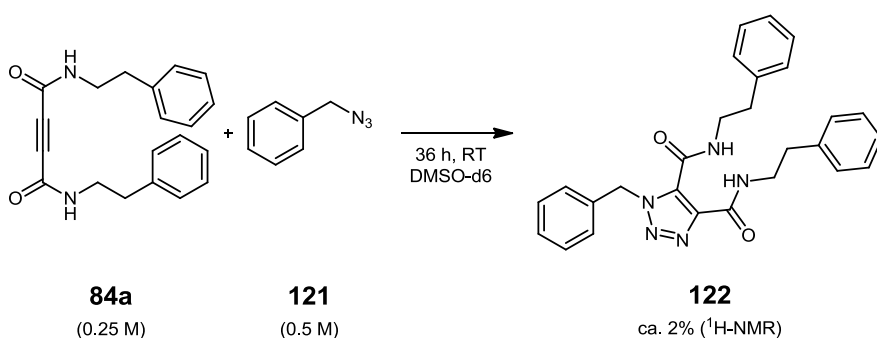
#### Untersuchungen mit Propargyl-Acetylendicarboxamid

ADCA **84f** könnte als orthogonaler AB<sub>2</sub>-Baustein mit den Reaktionstypen TAAC und CuAAC in den Sequenzen CuAAC/TAAC oder TAAC/CuAAC eingesetzt werden. (Abbildung 3-32).



**Abbildung 3-32** Mögliche alternative Reaktionsfolgen von **84f** mit den Verknüpfungsreaktionen TAAC und CuAAC.

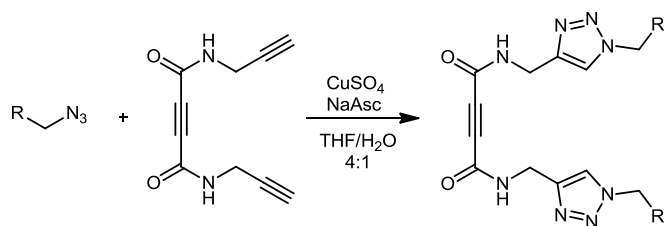
Da in beiden Reaktionen Azide die Reaktionspartner sind, sollten Azide unter den Reaktionsbedingungen der CuAAC nicht mit der internen Dreifachbindung reagieren und umgekehrt unter den Reaktionsbedingungen der TAAC nicht mit den terminalen Dreifachbindungen reagieren. Damit die CuAAC verlässlich eingesetzt werden kann, müsste die TAAC bei Raumtemperatur (typische Reaktionstemperatur für CuAAC) so langsam sein, dass sich im Reaktionszeitraum der CuAAC (meist einige Stunden) keine oder kaum Nebenprodukte über die TAAC bilden. Um dies zu verifizieren, wurde ADCA **84a** mit 2 Äquivalenten Benzylazid **121** 36 h bei Raumtemperatur in DMSO-d<sub>6</sub> belassen und die potentielle Umsetzung NMR-spektroskopisch verfolgt (Schema 3.86).



**Schema 3.86** Untersuchung der Geschwindigkeit der TAAC an ADCA bei Raumtemperatur.

Die Auswertung des Protonenspektrums zeigte die Bildung von rund 2% TAAC Produkt **122** an. Somit besitzt die TAAC an die interne Dreifachbindung von Acetylendicarboxamide bei Raumtemperatur eine sehr geringe Geschwindigkeitskonstante und da die CuAAC meist nur Reaktionszeiten von 2-24 h benötigt, sollte die CuAAC der terminalen Alkine mit Aziden ohne störende TAAC-Nebenproduktbildung möglich sein. Gegebenenfalls könnten die Reaktionsbedingungen entsprechend modifiziert werden. So könnte beispielsweise durch schrittweise Zugabe des Azids dessen Stationärkonzentration möglichst gering gehalten werden.

Die CuAAC von ADCA **84f** mit Benzylazid **121** bzw. Acetoxyethylazid **179** in THF-Wasser (4:1 (v/v)) mit dem Katalysatorsystem CuSO<sub>4</sub>/Natriumascorbat bei Raumtemperatur ergab nach 4 h Reaktionszeit jeweils die entsprechenden CuAAC-Produkte **180** (81%) und **181** (87%), ohne dass eine konkurrierende Nebenproduktbildung durch TAAC beobachtet wurde (Schema 3.87).



**121** R=Ph  
**179** R=CH<sub>2</sub>OAc

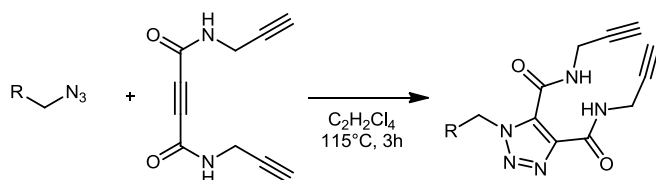
**84f**

**180** R=Ph 81%  
**181** R=CH<sub>2</sub>OAc 87%

**Schema 3.87** CuAAC mit Propargyl-ADCA **84f**.

Die CuAAC-Produkte zeigten als charakteristische Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die Singulets der Triazol-Protonen an C-4 der 1,4-disubstituierten Triazolringe (8.01 ppm (**180**), 8.02 ppm (**181**)) sowie im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum die Signale der Triazol-C-Atome (144.1 ppm (C-4), 124.0 ppm (C-5) (**180**); 144.2 ppm (C-4), 123.7 ppm (C-5) (**181**)).

Die TAAC von **84f** mit Benzylazid **121** und Azid **179** ergab die entsprechenden Additionsprodukte, allerdings lediglich in 57% (**182**) und 63% (**183**) Ausbeute (Schema 3.88).



**121** R=Ph  
**179** R=CH<sub>2</sub>OAc (0.24 M)

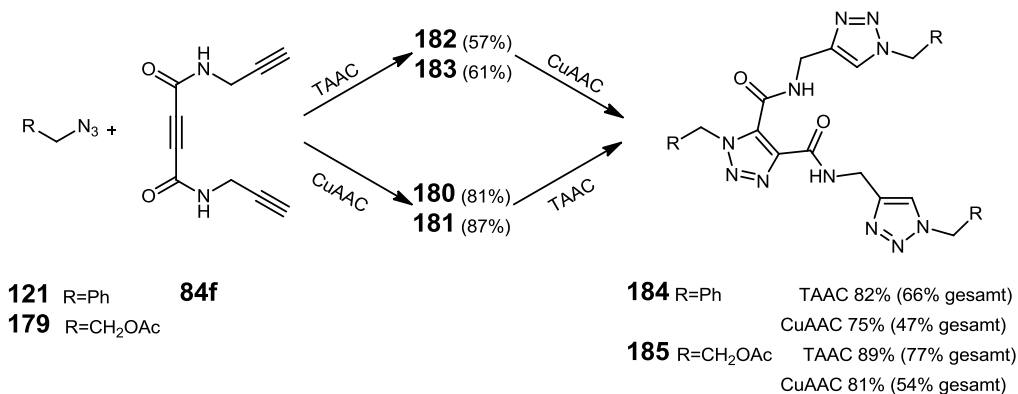
**84f** (0.2 M)

**182** R=Ph 57%  
**183** R=CH<sub>2</sub>OAc 63%

**Schema 3.88** TAAC mit Propargyl-ADCA **84f**.

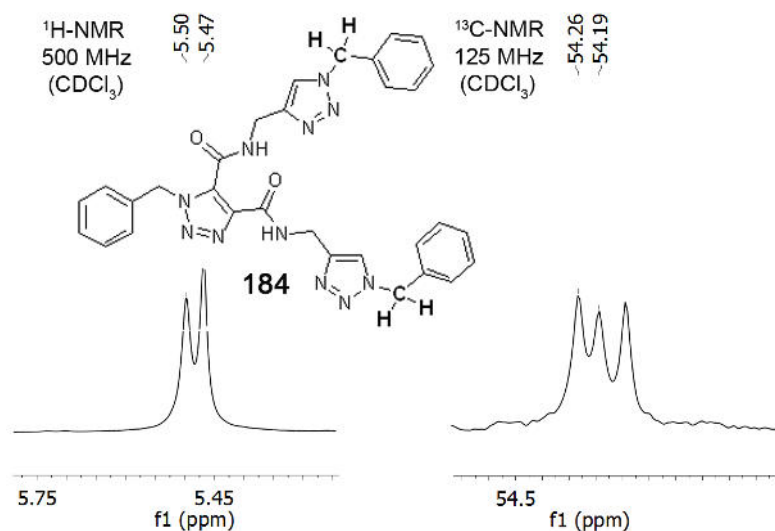
Diese Ausbeuten sind deutlich geringer als diejenige der TAAC zwischen ADCA **84a** und Benzylazid **121** (93%) (Tabelle 3-4). Eine Analyse der Reaktionslösung aus der Umsetzung von **84f** mit Benzylazid **121** zeigte <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch, dass sich bei der Reaktion auch unerwartet größere Mengen terminaler Triazole gebildet hatten. Die Bildung der terminalen Triazole (1,4-disubstituiertes Triazol (Hauptanteil)+1,5-disubstituiertes Triazol) kann im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) eindeutig anhand von Triazolprotonen-Signalen im Bereich um 8 ppm detektiert werden. Die genaue Quantifizierung individueller Komponenten ist schwierig, da sich aus **84f** insgesamt bis zu acht regioisomer verschiedene Verbindungen mit terminalen Triazolen bilden können und die Signale teilweise überlappen. Das Verhältnis der Triazolprotonen zu den Benzylprotonen (6.01 ppm, s, 2H) des Additionsproduktes **182** betrug 1 zu 10. Somit sind die nicht-aktivierten terminalen Alkylgruppen von **84f** unter den Reaktionsbedingungen der TAAC offenbar nicht inert gegenüber Aziden, sondern können ebenfalls in einer TAAC reagieren.

Abschließend wurde **84f** als orthogonaler AB<sub>2</sub>-Baustein jeweils sowohl in der Reaktionssequenz TAAC/CuAAC (divergent) als auch in der Sequenz CuAAC/TAAC (konvergent) jeweils mit Benzylazid **121** und dem Ethylazid **179** umgesetzt (Schema 3.89).



**Schema 3.89** Ausbeuten der Reaktionssequenzen TAAC/CuAAC bzw. CuAAC/TAAC mit **84f**.

Auch im tris-Triazol **184** weisen die Atomgruppen der Substituenten an 4- und 5-Position der Triazol-4,5-Dicarboxamid-Einheit leicht unterschiedliche chemische Verschiebungen in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren auf (Abbildung 3-33).

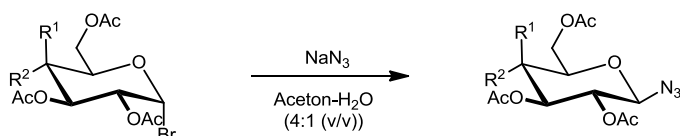


**Abbildung 3-33** NMR-Signale der Benzylgruppen in 4- und 5-Position der trisubstituierten Triazol-Einheit in **184**.

Die Untersuchungen zeigen, dass die Gesamtausbeuten bei der Reaktionssequenz CuAAC/TAAC wesentlich höher sind (77% mit **179**, 66% mit **121**) als in der Reaktionssequenz TAAC/CuAAC (54% mit **179**, 47% mit **121**). Die Ausbeuten der Reaktionsfolgen mit dem Azid **179** fielen in beiden Reaktionssequenzen jeweils höher aus als die mit dem Azid **121**, da die Additionsprodukte mit **121** generell ein sehr schlechtes Löslichkeitsverhalten zeigten und dies zu Ausbeuteverlusten führte. Die Reaktionssequenz TAAC/CuAAC ist nicht für die Anwendung von **84f** als orthogonale AB<sub>2</sub>-Einheit geeignet, da unter den Reaktionsbedingungen der TAAC auch die terminalen Alkine mit Aziden reagieren. Dies würde, insbesondere bei Additionen an Polyazide, zu einer Vielzahl von Nebenprodukten und zu inhomogenen Produktgemischen führen. Die Reaktionssequenz CuAAC/TAAC liefert höhere Ausbeuten, da unter den milden Reaktionsbedingungen einer CuAAC die interne Dreifachbindung weitgehend inert gegenüber der TAAC mit Aziden ist. Indes liefert auch die Reaktionsfolge CuAAC/TAAC lediglich Gesamtausbeuten unter 80%. Jedoch eröffnet die CuAAC an **84f** einen interessanten Zugang zu neuartigen ADCA. Die Ausbeuten der CuAAC sind im Vergleich zur ADCA-Synthese mit DMTMM hoch und **84f** als Ausgangsmaterial kann leicht in guter Ausbeute (80%, Eintrag 5, Tabelle 3-2) hergestellt werden. Weiterhin erlaubt die CuAAC den Einsatz eines größeren Spektrums von funktionalisierten Edukten als die Amidkupplung mit DMTMM. Somit sollte die CuAAC von **84f** mit Azid-Glyco-Komponenten einen einfachen und effizienten Zugang zu vielseitig einsetzbaren Di-Glyco-ADCAs ermöglichen.

Die am einfachsten verfügbaren Azid-Glyco-Komponenten für die CuAAC sind trans-1,2-Glycosylazide<sup>[146]</sup>. Sie können entweder aus Peracetylglycosiden<sup>[147]</sup>, Glycosylhalogeniden<sup>[148]</sup> oder reduzierenden Zuckern<sup>[149]</sup> hergestellt werden. Da 1,4-disubstituierte Triazolringe vergleichbare sterische und elektronische Eigenschaften wie Amidgruppen aufweisen, sind die CuAAC-Produkte von Glycosylaziden hydrolysebeständige N-Glycan-Mimetika.

Eine besonders einfache Synthesevariante für Glycosylazide ist die Herstellung ausgehend von Glycosylbromiden durch Reaktion mit NaN<sub>3</sub> im Lösungsmittelgemisch Aceton-H<sub>2</sub>O.<sup>[148c]</sup> Diese Synthese liefert ohne chromatographische Aufreinigung die entsprechenden Glycosylazide in kurzer Reaktionszeit (2-3 h) und akzeptablen Ausbeuten (67-79%). Deshalb wurden die Glycosylazide **93a-c** nach dieser Methode aus den entsprechenden Glycosylbromiden **186a-c** hergestellt (Schema 3.90).



**186 a** R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>=OAc

**186 b** R<sup>1</sup>=OAc; R<sup>2</sup>=H

**186 c** R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>=O-β-Gal(Ac)<sub>4</sub>

**93 a** R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>=OAc (74%)

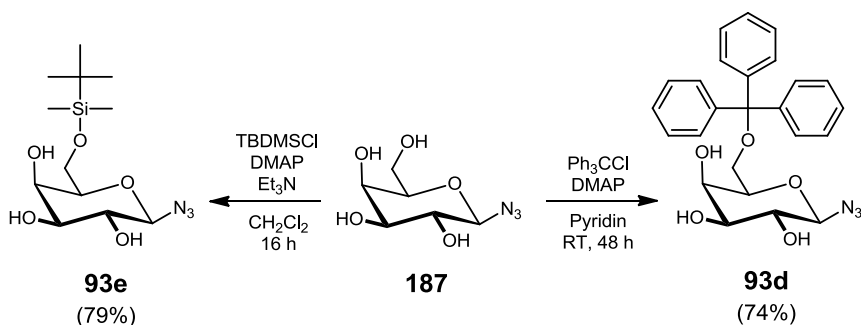
**93 b** R<sup>1</sup>=OAc; R<sup>2</sup>=H (71%)

**93 c** R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>=O-β-Gal(Ac)<sub>4</sub> (73%)

**Schema 3.90.** Synthese von Glycosylaziden **93a-c**.

Acetylgeschützte Kohlenhydrate und ihre Reaktionsprodukte sind meist leicht in vielen organischen Lösungsmitteln löslich und lassen sich einfach reinigen und analysieren. Die Acetylgruppen lassen sich in der Regel schnell und vollständig durch Umesterung mit katalytischen Mengen Methanolat in Methanol entfernen.

Da es für manche Verwendungszwecke jedoch vorteilhaft sein kann, wenn sich die Schutzgruppen unter leicht sauren Bedingungen entfernen lassen (siehe Kapitel 4.2), wurden zusätzlich die Galactosylazide **93d** und **93e** mit den säurelabilen 6-O-Schutzgruppen Triphenylmethyl (Trityl) und tert. Butyldimethylsilyl (TBDMS) hergestellt (Schema 3.91).



**Schema 3.91.** Synthese von Galactosylaziden mit Trityl- **93d** bzw. TBMS-Schutzgruppe **93e**.

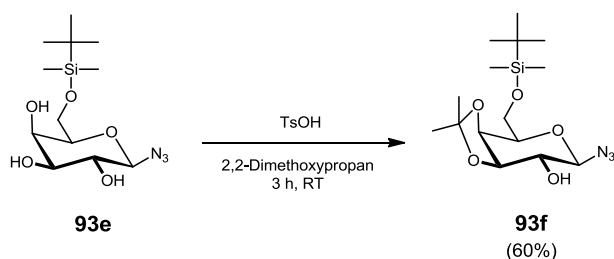
Das Trityl-Galactosyl-Azid **93d** ist ein kristalliner Feststoff der sich leicht durch Umkristallisieren reinigen lässt. Die erfolgreiche Installation der Trityl-Einheit kann im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **93d** an den Signalen der aromatischen Protonen (7.50 ppm - 7.25 ppm) mit der Gesamtintensität 15H sowie im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum an den Signalen der aromatischen C-Atome (144.4 ppm, 128.8 ppm, 128.4 ppm, 127.4 ppm) und dem Signal des tertiären C-Atoms (86.3 ppm) verifiziert werden.

Das TBDMS-Galactosyl-Azid **93e** ist ein wachsartiger Feststoff der leicht durch Chromatographie gereinigt werden kann. Charakteristisch für die TBDMS-Gruppe sind im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum

von **93e** die Signale der Si-Methylgruppen (0.11 ppm  $^1\text{H}$ , -5.4 ppm  $^{13}\text{C}$ ) und der *tert.* Butylmethylgruppen (0.81 ppm  $^1\text{H}$ , 25.8 ppm  $^{13}\text{C}$ ).

Desweiteren wurde ein Galactosyl-Azid **93f**, das zusätzlich zur 6-O-TBDMS-Schutzgruppe noch eine 3,4-O-Isopropyliden-Schutzgruppe enthält, synthetisiert. Isopropylidengruppen können ebenfalls durch Säuren entfernt werden, benötigen aber meist etwas drastischere Bedingungen als die TBDMS-Gruppe.

Das Azid **93f** konnte ausgehend von **93e** analog einer Vorschrift für die Synthese von Benzyl-6-O-(*tert.*-Butyldimethylsilyl)-3,4-O-isopropyliden- $\beta$ -D-galactopyranosid<sup>[150]</sup> hergestellt werden (Schema 3.92).

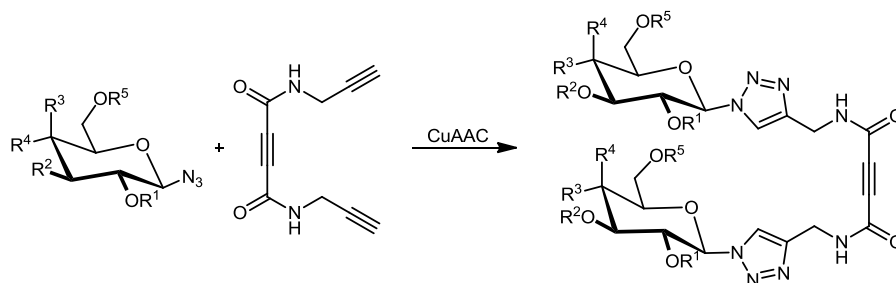


**Schema 3.92.** Einführung der 3,4-O-Isopropyliden-Schutzgruppe in TBDMS-Galactosyl-Azid **93e**.

Die Methyl-Gruppen des Isopropyliden-Acetals erscheinen im Protonenspektrum von **93e** mit zwei Singulets (1.53 ppm, 1.35 ppm) der Intensität 3H. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist das Signal des Acetal-C-Atoms bei 110.2 ppm charakteristisch.

Um die Synthesemöglichkeiten neuartiger Glyco-ADCA durch CuAAC von Aziden mit dem Propargyl-Amid **84f** exemplarisch zu untersuchen, wurde **84f** mit den Glycosylaziden **93a-c** und **93e** unter CuAAC-Bedingungen umgesetzt (Tabelle 3-8).

**Tabelle 3-8.** CuAAC von **84f** mit Glycosylaziden **93a-c** und **93e**.

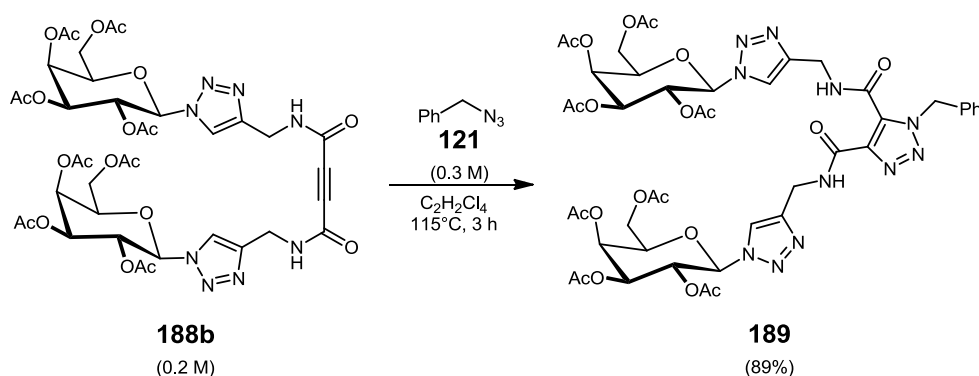


	<b>93</b>	<b>84f</b>					<b>188</b>						
Nr.	Azid	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Kat.	Produkt	Ausbeute	C-1	H-1	$^3J_{12}$ (Hz)	
1	<b>93a</b>	Ac	OAc	H	OAc	Ac	A	<b>188a</b>	86%	85.6	5.99	9.1	
2	<b>93b</b>	Ac	OAc	OAc	H	Ac	A	<b>188b</b>	83%	86.1	5.96	9.2	
3	<b>93c</b>	H	OH	OH	H	TBDMS	B	<b>188c</b>	75%	88.4	5.49	9.1	
4	<b>93e</b>	H	OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	TBDMS	B	<b>188e</b>	79%	87.7	5.48	8.8	

Die Reaktionen der peracetylierten Glycosylazide **93a** und **93b** mit **84f** lieferten mit dem Katalysatorsystem CuSO<sub>4</sub>/NaAsc im Lösungsmittelgemisch THF-Wasser (4:1 (v/v)) die Di-Glycoside **188a** (86%) und **188b** (83%) in guten Ausbeuten. Hingegen konnten bei Versuchen, die Acetal/TBDMS-geschützten Glycosylazide **93c** und **93e** unter denselben Bedingungen umzusetzen, nur geringe Mengen der gewünschten Produkte **188c** und **188e** isoliert werden.

Die geringen Ausbeuten der Reaktionen der Glycosylazide **93c** und **93e** mit dem Katalysatorsystem  $\text{CuSO}_4/\text{NaAscorbat}$  im Lösungsmittelgemisch THF- $\text{H}_2\text{O}$  (4:1 (v/v)) werden möglicherweise durch teilweisen Verlust der TBDMS-Schutzgruppen verursacht. Lewis-saure Kupfer(II)-Salze können in protischen Lösungsmittel gezielt zur Abspaltung von TBDMS-Schutzgruppen eingesetzt werden.<sup>[151]</sup> Durch Verwendung des heterogenen Cu/Fe-Katalysators<sup>[152]</sup> im Lösungsmittelsystem THF- $\text{CHCl}_3$  (1:1 (v/v)) konnten die Produkte **188c** (75%) und **188e** (79%) dagegen in guten Ausbeuten isoliert werden. Das Cu/Fe-Katalysatorsystem ermöglicht die wasserfreie CuAAC in aprotischen Lösungsmitteln, wodurch die Gefahr der Schutzgruppenabspaltung verringert wird. Desweiteren kann der heterogene, magnetische Katalysator leicht unter Verwendung eines Magneten abgetrennt werden. Die Reaktionsführung mit dem Cu/Fe-Katalysatorsystem wurde bezüglich Katalysatormenge, Lösungsmittel, Reaktionszeit und Reaktionstemperatur für die Reaktion von **93c** mit **84f** optimiert. Die Verwendung des Cu/Fe-Katalysators in den einzelnen Lösungsmitteln THF bzw.  $\text{CHCl}_3$  wurde in der Originalpublikation nicht untersucht. In beiden Einzel-Lösungsmitteln konnten lediglich moderate Ausbeuten an Produkt erzielt werden (THF 50%,  $\text{CHCl}_3$  53%). Die Reaktion in einem Gemisch aus THF und  $\text{CHCl}_3$  erbrachte interessanterweise eine wesentlich höhere Ausbeute (75%). Die Temperaturerhöhung auf  $40^\circ\text{C}$  beschleunigt die Reaktion zudem, ohne dass die Bildung von TAAC-Produkten beobachtet werden konnte. Die CuAAC mit **84f** eröffnet somit in guten Ausbeuten einen einfachen Zugang zu Glyco-ADCA.

Da die Glyco-ADCA **188a-c** und **188e** schnell und einfach aus den ebenfalls leicht zugänglichen Glycosylaziden **93a-c** und **93e** durch CuAAC synthetisiert werden können, wären sie in idealer Weise als  $\text{AB}_2$ -Glycobausteine zum schnellen und leichten Aufbau von Glycoclustern durch TAAC mit Polyaziden geeignet. Um die Verwendbarkeit von Glyco-ADCA in derartigen TAAC zu untersuchen, wurde Glyco-ADCA **188b** modellhaft mit Benzylazid **121** in einer thermischen Azid-Alkin-Cycloaddition umgesetzt (Schema 3.93).



**Schema 3.93** TAAC zwischen Glyco-ADCA **188b** und Benzylazid **121**.

Dabei konnte das Glyco-Addukt **189** mit 89% Ausbeute isoliert werden. Die beiden Glycosid-Einheiten weisen in den  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **189** fast identische chemische Verschiebungen auf. Die Differenz der chemischen Verschiebung beträgt für die anomeren Protonen lediglich 0.003 ppm und für die anomeren C-Atome 0.05 ppm (Abbildung 3-34).



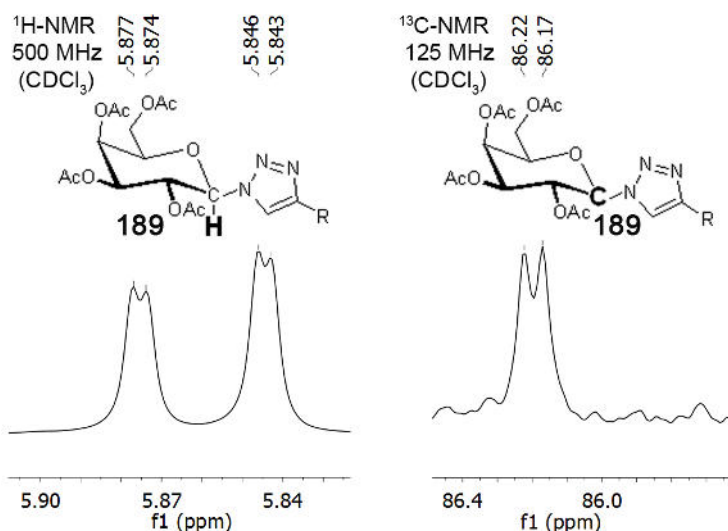
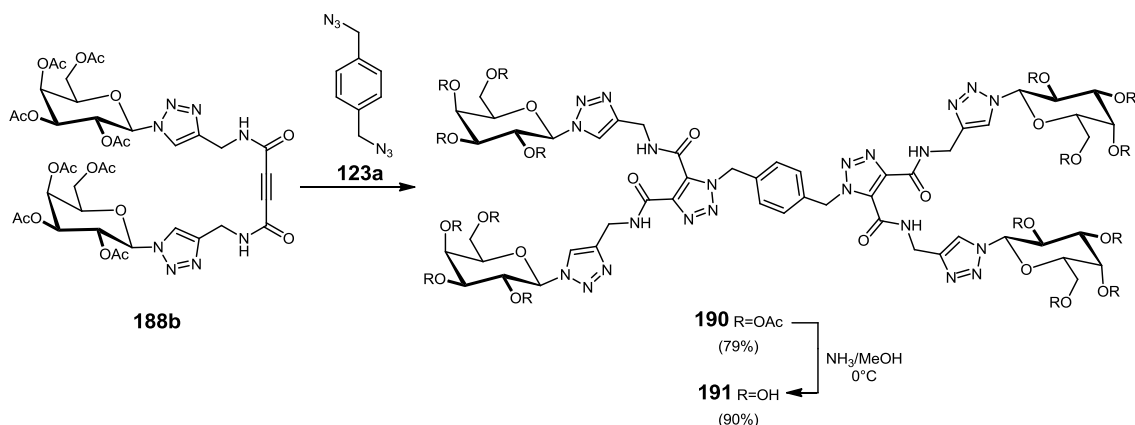


Abbildung 3-34 Nahezu identische NMR-Signale der anomeren Atome der beiden Glycosideinheiten in **189**.

Da das Glyco-Amid **188b** erfolgreich in einer TAAC eingesetzt werden konnte, wurde **188b** für den Aufbau eines 4-fach-Glycoclusters mit Di-Azid **123a** unter den für die TAAC von ADCA mit Polyaziden etablierten Reaktionsbedingungen (siehe 3.2.3.4) eingesetzt (Schema 3.94).



Schema 3.94 Synthese eines 4-fach-Glycocluster durch TAAC.

Der  $C_2$ -symmetrische 4-fach-Glycocluster **190** konnte nach 16 h Reaktionszeit in 79% Ausbeute isoliert werden. Interessanterweise sind die NMR-Signalmuster der Glycosid-Einheiten in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **190** nicht mit denen von Verbindung **189** identisch, wie man eventuell aufgrund der Symmetrieeigenschaften von **190** erwarten könnte. Die Unterschiede der chemischen Verschiebung zwischen den Signalen der Glycosid-Einheiten in 4- und 5-Position der 4,5-Dicarboxamid-Triazol-Ringe ist größer als bei Verbindung **189**. So sind die Signale der anomeren H-Atome im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum um 0.03 ppm verschoben und als getrennte Dubletts identifizierbar. Die Signale der anomeren C-Atome im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sind um 0.12 ppm verschoben (Abbildung 3-35). Die Acetyl-Schutzgruppen konnten durch Behandlung mit  $\text{NH}_3$ /Methanol bei  $0^\circ\text{C}$  vollständig entfernt und Glycoverbindung **191** mit ungeschützten Zuckereinheiten in 90% Ausbeute isoliert werden. In den NMR-Spektren von **191** beträgt die Differenz der chemischen Verschiebung der Signale der anomeren Protonen lediglich 0.016 ppm und die anomeren C-Atome zeigen ein gemeinsames Signal bei 88.55 ppm (Abbildung 3-35). Die Löslichkeit von Verbindung **191** beträgt ungefähr 20 mmol/L und ist somit geringer, als man dies aufgrund der 16 freien Hydroxygruppen vermuten könnte.

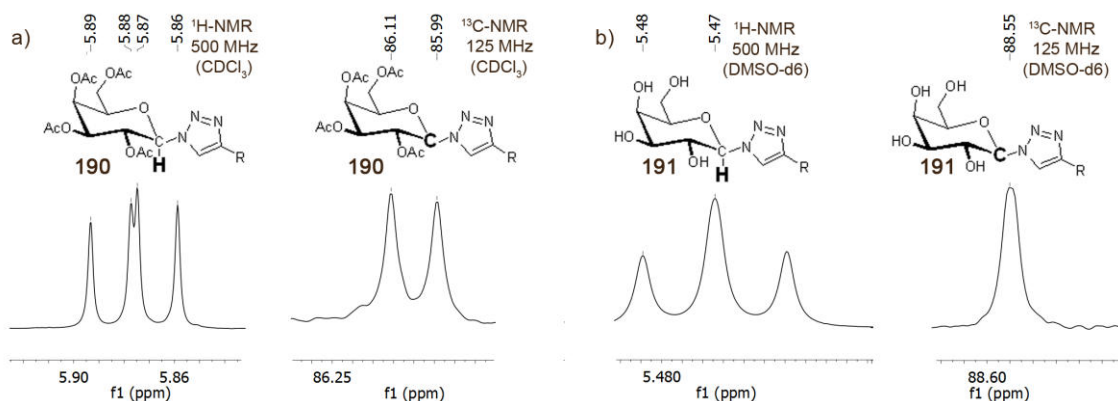


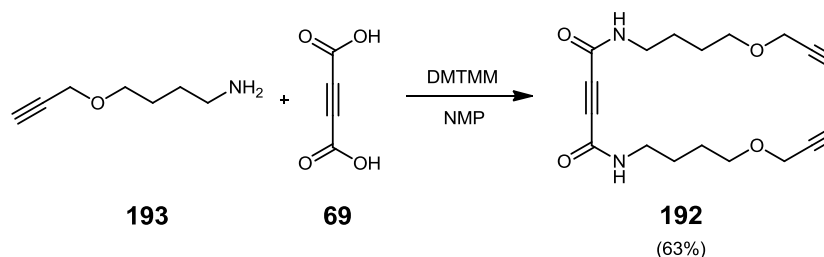
Abbildung 3-35. NMR-Signale der anomeren Atome der Glycosideinheiten von a) **190** und b) **191**.

Es konnte gezeigt werden, dass die terminalen Dreifachbindungen von Propargyl-ADCA **84f** durch CuAAC selektiv zur Reaktion zu bringen sind, ohne dass durch TAAC der Azide mit der internen Dreifachbindung eine größere Menge von Nebenprodukten entsteht. Selbst bei längeren Reaktionszeiten (24 h) und leicht erhöhten Reaktionstemperaturen (40°C) konnten gute Ausbeuten erzielt und keine Bildung von TAAC-Nebenprodukten beobachtet werden. Auf diese Weise konnten die Glyco-ADCA **188a-c** und **188e** aus den entsprechenden Glycosylaziden **93** durch CuAAC hergestellt werden. Andererseits führt die TAAC zwischen Aziden und **84f** zu erheblicher Nebenproduktbildung durch konkurrierende TAAC der Azide auch mit den nicht-aktivierten terminalen Alkinen. Dadurch ist **84f** schlecht als AB<sub>2</sub>-Einheit zur Etablierung von terminalen Alkinen durch TAAC verwendbar. Jedoch kann **84f** in der Reaktionssequenz CuAAC/TAAC allerdings durchaus als AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheit zum Aufbau komplexer Strukturen verwendet werden, wie durch die Synthese des Glycokonjugats **190** erfolgreich demonstriert wurde.

### Untersuchungen mit Propargyloxybutyl-Acetylendicarboxamid

Nachdem die Leistungsfähigkeit der CuAAC zur einfachen Synthese neuartiger Glyco-ADCA an Amid **84f** erfolgreich aufgezeigt werden konnte, wurde mit der Verbindung **192** ein weiteres Beispiel für Acetylendicarboxamide mit terminalen Alkinen hergestellt. Im Vergleich zu Propargyl-ADCA **84f** sollte **192** das Portfolio zur Synthese von Glyco-ADCAs durch CuAAC und darauf basierender Glyco-Cluster erweitern, da es eine höhere konformationelle Flexibilität der Kohlenhydrat-Einheiten und einen größeren Abstand zwischen ihnen ermöglicht.

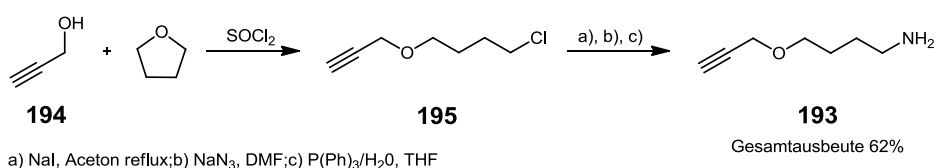
Das Propargyloxybutyl-Amid **192** konnte durch Reaktion von Acetylendicarbonsäure **69** mit Amin **193** unter Verwendung von DMTMM in NMP mit 63% Ausbeute hergestellt werden (Schema 3.95).



Schema 3.95 Synthese von Amid **192** mit DMTMM.

Das ADCA **192** ist ein farbloser wachsartiger Feststoff, der sich nach einiger Zeit bei Raumtemperatur an der Luft gelb verfärbt. Im Vergleich zu **84f** besitzt **192** ein besseres Löslichkeitsverhalten und löst sich z.B. auch bereitwillig in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und CHCl<sub>3</sub>.

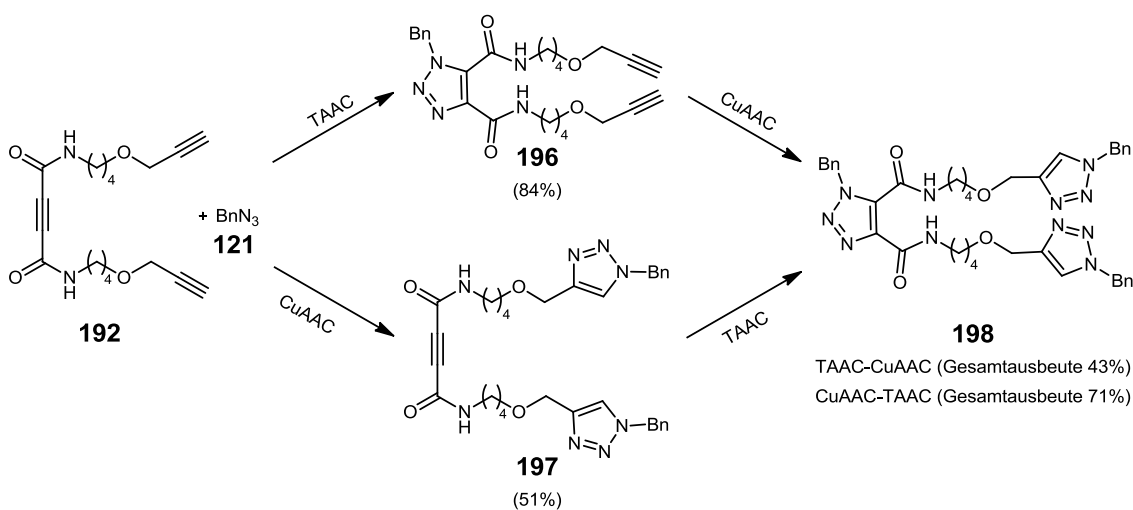
Propargyloxybutylamin **193** konnte in vier Reaktionsschritten ausgehend von THF und Propargylalkohol **194** mit einer Gesamtausbeute von 62% hergestellt werden (Schema 3.96). Dabei sind lediglich zwei Destillationen als Reinigungsschritte erforderlich. Bei Versuchen die Azidgruppe direkt in das Chlorid<sup>[153]</sup> **195** einzuführen, wurde unter den verwendeten Reaktionsbedingungen (DMF, 60°C) intramolekulare TAAC beobachtet. Die Bildung der entsprechenden cyclischen 1,4- und 1,5-disubstituierten Triazolverbindungen wurde durch die Signale der Triazol-Protonen im Bereich um 8 ppm im Protonenspektrum des Rohproduktes angezeigt. Deshalb wurde zuerst ein Chlorid-Iodid-Austausch durchgeführt. Der anschließende Iodid-Azid-Austausch verlief glatt bei Raumtemperatur, so dass unter diesen Bedingungen keine TAAC beobachtet wurde. Die Staudinger-Reaktion ermöglichte die schonende selektive Reduktion der Azidgruppe zum Amin **193**, ohne die Dreifachbindung zu reduzieren. Da das Reaktionsprodukt durch Destillation gewonnen werden kann, ist das oftmals schwierige Abtrennen des Nebenproduktes Triphenylphosphinoxid kein Problem. Die neu etablierte Syntheseroute ermöglicht die einfache Synthese von **192** im Multigrammmaßstab unter Verwendung kostengünstiger Grundchemikalien innerhalb weniger Tage (Schema 3.96).



a) NaI, Aceton reflux; b)  $\text{NaN}_3$ , DMF; c)  $\text{P}(\text{Ph})_3/\text{H}_2\text{O}$ , THF

**Schema 3.96** Einfache und kostengünstige Syntheseroute für Amin **193** über Chlorid<sup>[153]</sup> **195**.

Analog den Untersuchungen mit Propargyl-ADCA **84f** wurden auch für Propargyloxybutyl-ADCA **192** zunächst die Reaktionssequenzen TAAC/CuAAC und CuAAC/TAAC jeweils modellhaft mit dem Azid **121** untersucht (Schema 3.97).



**Schema 3.97** Vergleichende Untersuchungen der Reaktionsfolgen TAAC/CuAAC und CuAAC/TAAC mit Amid **192**.

In Verbindung **198** besitzen die Signale der beiden benzylichen  $\text{CH}_2$ -Gruppen an den 1,4-disubstituierten Triazoleinheiten identische chemische Verschiebungen und geben jeweils nur ein Signal im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **198** (Abbildung 3-36).

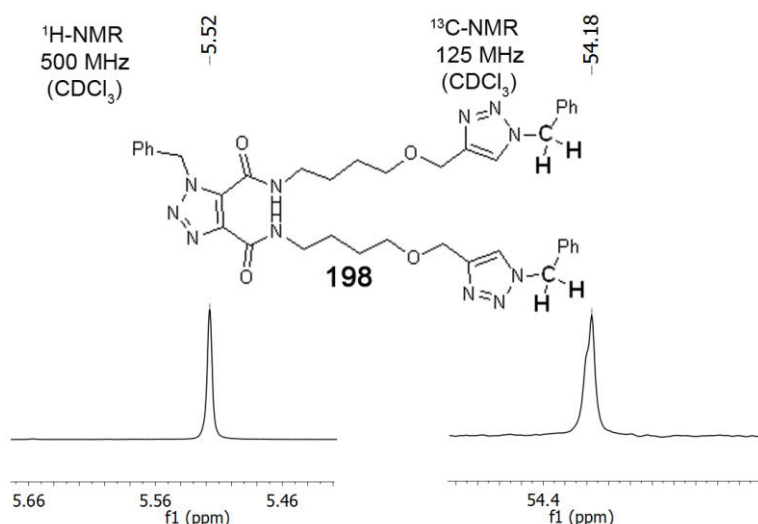
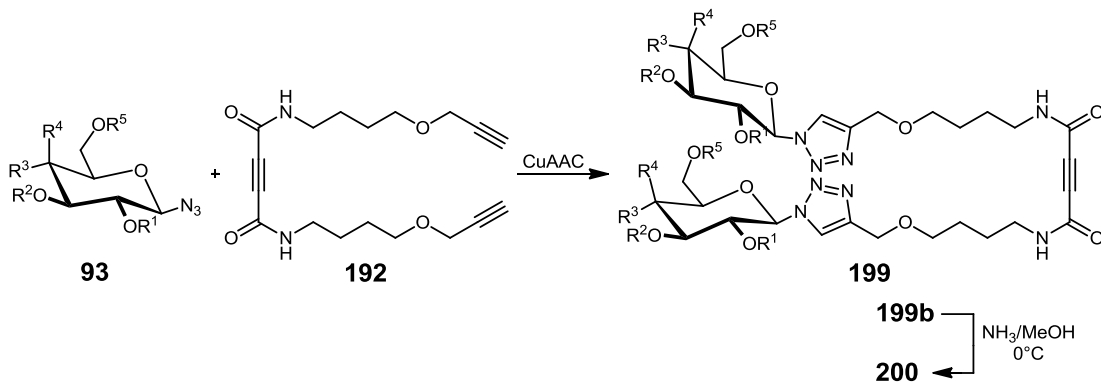


Abbildung 3-36 Identische NMR-Signale der Benzyl-Atomgruppen in **198**.

Wie auch für **84f** wurde bei der TAAC von ADCA **192** mit Azid **121** die Bildung von Additionsprodukten mit den terminalen Alkinen beobachtet. Somit ist auch **192** nicht als AB<sub>2</sub>-Einheit unter Verwendung der Reaktionssequenz TAAC/CuAAC geeignet. Analog zu den Beobachtungen mit dem Propargyl-Amid **84f** liefert auch die CuAAC mit **192** gute Ausbeuten. Daher wurden auch ausgehend von ADCA **192** durch CuAAC mit Glycosylaziden Glyco-ADCAs hergestellt (Tabelle 3-9).

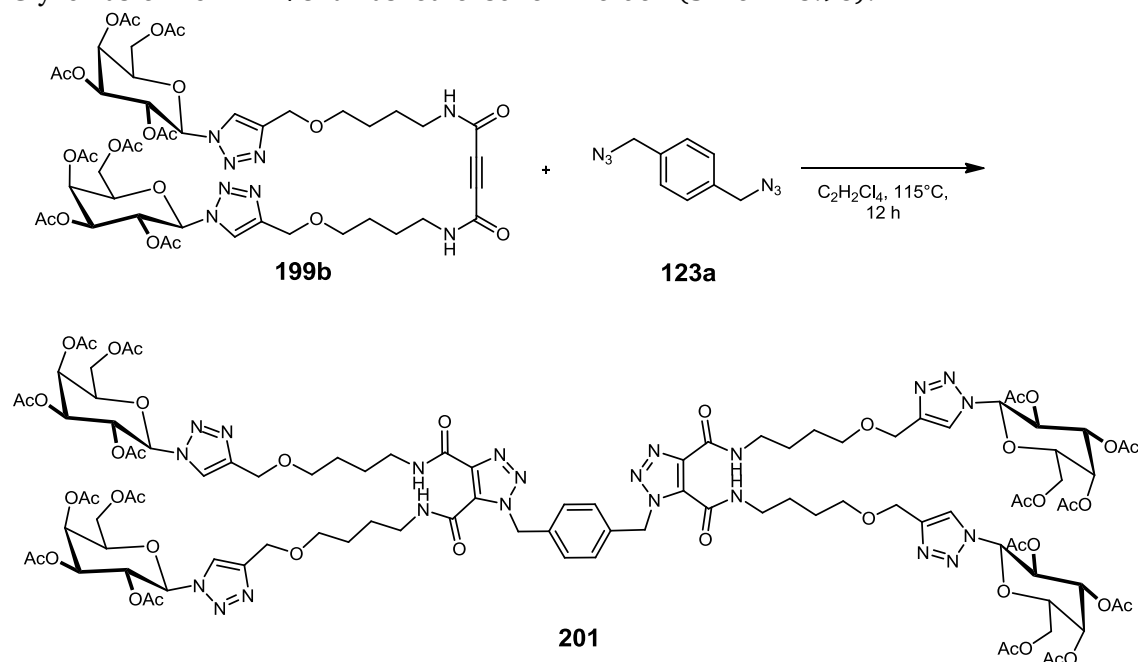
Tabelle 3-9. Synthese von Glyco-ADCA durch CuAAC von **192** mit unterschiedlichen Glycosylaziden.



Nr.	Azid	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Produkt	Ausbeute	C-1	H-1	<sup>3</sup> J <sub>12</sub>
1	<b>93a</b>	Ac	Ac	OAc	H	Ac	<b>199a</b>	87%	85.7	5.90	98.9
2	<b>93b</b>	Ac	Ac	H	OAc	Ac	<b>199b</b>	85%	86.2	5.91	9.2
3	<b>93c</b>	H	H	H	OH	TBDMS	<b>199c</b>	77%	88.4	5.49	9.2
4	<b>93d</b>	H	H	H	OH	Trityl	<b>199d</b>	69%	87.9	5.64	9.2
5	<b>93f</b>	Ac	Ac	O-β-Gal(Ac) <sub>4</sub>	H	Ac	<b>199e</b>	76%	85.5	5.86	9.1

Auch bei den CuAAC-Reaktionen von **192** konnten die peracetylierten Glycosylazide **93a**, **93b** und **93f** mit dem Katalysatorsystem CuSO<sub>4</sub>/NaAsc im Lösungsmittelgemisch THF-H<sub>2</sub>O mit guten Ausbeuten umgesetzt werden. Für die CuAAC der weitestgehend schutzgruppenfreien Glycosylazide **93c** mit 6-O-TBDMS- und **93d** mit 6-O-Trityl-Schutzgruppe konnten die Produkte unter Verwendung des Cu/Fe-Katalysatorsystems in guten Ausbeuten erhalten werden. Verbindung **199b** konnte bei 0°C mit NH<sub>3</sub>/Methanol zum Glycosid **200** mit 8 freien OH-Gruppen entschützt werden. Die tiefe Temperatur war notwendig, da bei höheren Temperaturen auch partielle Addition von NH<sub>3</sub> an die Dreifachbindung beobachtet wurde.

Das Di-Galacto-ADCA **199b** wurde mit Dibenzylazid **123a** unter den Reaktionsbedingungen für die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition mit Polyaziden umgesetzt. Dabei konnte der gewünschte Glycocluster **201** mit 75% Ausbeute isoliert werden (Schema 3.98).



Schema 3.98 Synthese des Tetra-Glycosids **201** durch TAAC mit Diazid **123a**.

Trotz der Entfernung von den Triazol-4,5-dicarboxamid-Ringen weisen die Signale der anomeren Protonen und der anomeren C-Atome der Glycosideinheiten in C-4 und C-5-Position noch minimale Differenzen in ihrer chemischen Verschiebung auf (Abbildung 3-37).

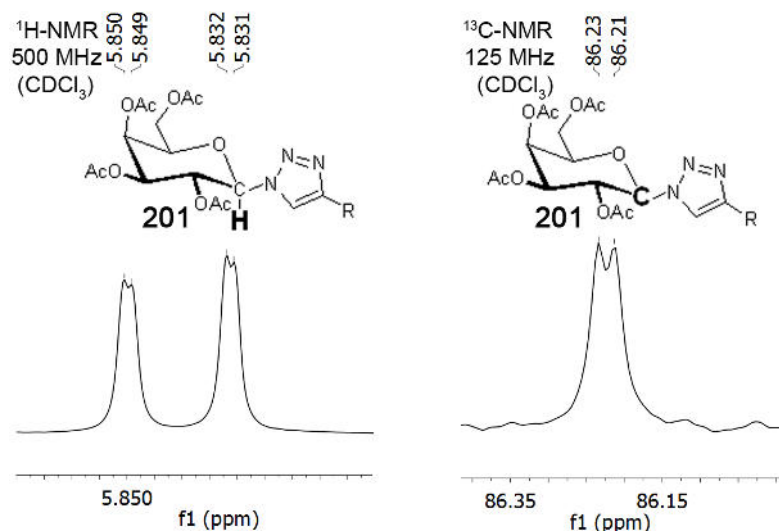


Abbildung 3-37 NMR-Signale der anomeren Atome in Tetra-Glycosid **201**.

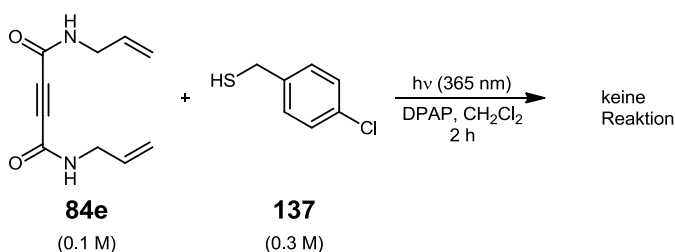
Zusammenfassend konnte eine einfache, schnelle und robuste Synthese des Amin **193** entwickelt werden, aus dem sich das Propargyl-ADCA **192** gut herstellen lässt. ADCA **192** lässt sich ebenso wie **84f** durch CuAAC mit Glycosylaziden zu Glyco-ADCA umsetzen, die zum Aufbau von Glycoclustern durch TAAC verwendet werden können. Somit stehen zwei Acetylendicarboxamide unterschiedlicher Linkerlänge als orthogonale  $AB_2$ -Linker zum Aufbau von komplexeren Glycoclustern zur Verfügung.

### 3.4.4. ADCA als TAAC/Thiol-En-Reaktion AB<sub>2</sub>-Verzweigungseinheit

#### Untersuchungen mit Allyl-ADCA

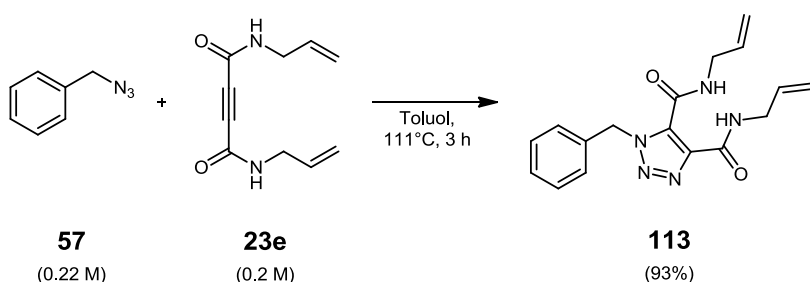
Verbindungen mit terminalen Doppelbindungen können leicht durch die Thiol-En-Reaktion mit Thiolen zu Thioethern verknüpft werden. Wird als Radikalstarter 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon (DPAP) verwendet, so kann die Reaktion bei Raumtemperatur durch Bestrahlung mit UV-Licht (365 nm) initiiert werden und verläuft meist rasch, hochselektiv und in sehr guten Ausbeuten. Das Acetylendicarboxamid **84e** besitzt zwei terminale Alkengruppen und eröffnet somit die Möglichkeit der Modifizierung durch Thiol-En-Reaktion. In Kombination mit der thermischen Azid-Alkin-Cycloaddition könnte **84e** als orthogonaler AB<sub>2</sub>-Linker in den Reaktionssequenzen TAAC/Thiol-En oder Thiol-En/TAAC eingesetzt werden.

Das Reaktionsverhalten der Alkengruppen von **84e** unter den Reaktionsbedingungen einer Thiol-En-Reaktion wurde untersucht, indem eine Lösung von **84e**, 4-Chlorbenzylmercaptan **137** und dem Radikalstarter DPAP in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zwei Stunden mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt wurde. Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung ergab die Analyse des Reaktionsrückstandes durch NMR-Spektroskopie, dass keinerlei Reaktion am ADCA stattgefunden hatte (Schema 3.99).



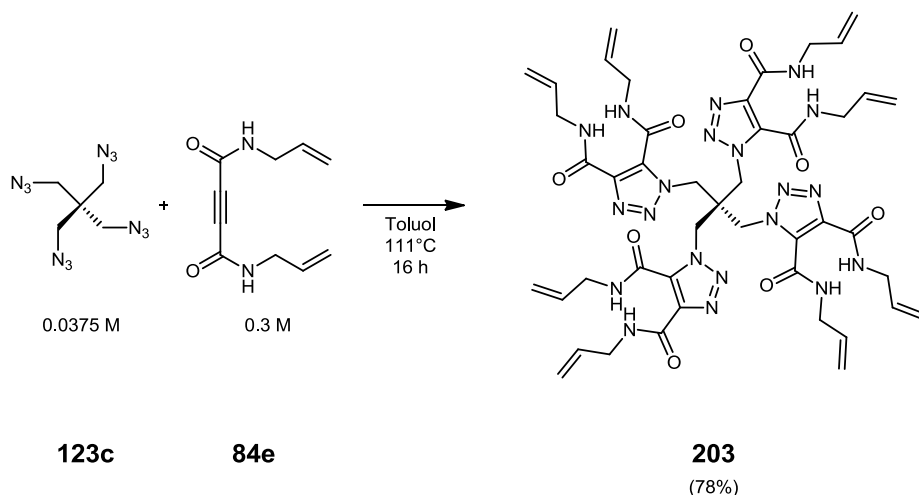
Schema 3.99 Versuch der Funktionalisierung von ADCA **84e** durch Thiol-En-Reaktion.

Hingegen ergab die Reaktion zwischen ADCA **84e** mit Benzylazid **121** unter TAAC-Bedingungen nach 3 h Reaktionszeit in Toluol bei Rückflusstemperatur das Additionsprodukt **202** in 93% Ausbeute (Schema 3.100) ohne Anzeichen von Nebenproduktbildung durch TAAC der terminalen Doppelbindungen. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **202** weisen die unter 3.2.3.4 für 4,5-Dicarboxamid-Triazole beschriebenen Charakteristika auf.



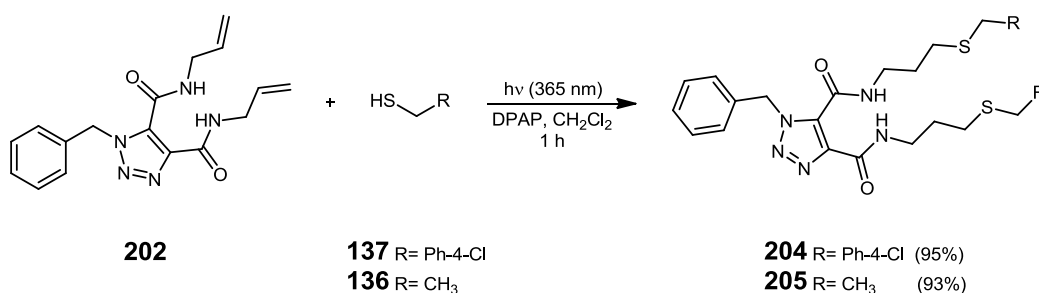
Schema 3.100 TAAC zwischen Benzylazid **121** und Amid **84e**.

Auch bei der TAAC von **84e** mit dem hoch symmetrischen Tetrazid **123c** konnte das Tetra-Triazol-Reaktionsprodukt **203** in sehr guter Ausbeute von 78% isoliert werden (Schema 3.101). Somit eignet sich **84e** auch hervorragend zur Dekoration von Polyazid-*Scaffolds* durch TAAC.



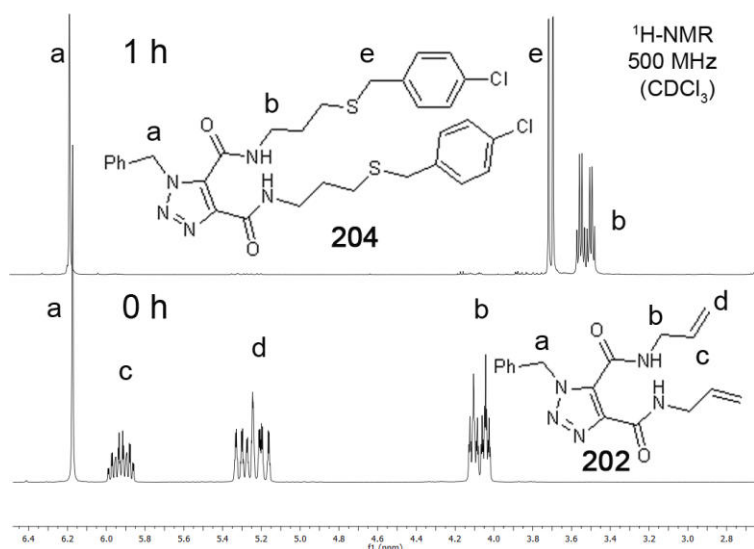
**Schema 3.101** Vierfachkonjugation von Tetrazid **123c** mit Amid **84e** durch TAAC.

Das Di-Allyl-Triazol **202** wurde unter den Reaktionsbedingungen der Thiol-En-Reaktion mit DPAP als Radikalstarter unter UV-Licht (365 nm) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  erfolgreich mit den Thiolen 4-Chlorbenzylmercaptan **137** und Ethylmercaptan **136** umgesetzt (Schema 3.102).



**Schema 3.102** Thiol-En-Reaktionen mit Allyl-Triazol **202**.

Dabei konnten nach 1 h Reaktionszeit die entsprechenden Thioether **204** (95%) und **205** (93%) in sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Der Reaktionsverlauf kann sehr einfach mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie am Verschwinden der Allylprotonen verfolgt werden (Abbildung 3-38).



**Abbildung 3-38** Die Signale der Allylprotonen von **202** als Indikator für die Thiol-En-Reaktion.

Trotz des großen Abstandes zur 4,5-Dicarboxamid-Triazol-Einheit, weisen die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale der benzyliischen Thioether-Atomgruppen an 4- und 5-Position von **204** leicht unterschiedliche chemische Verschiebungen auf (Abbildung 3-39).

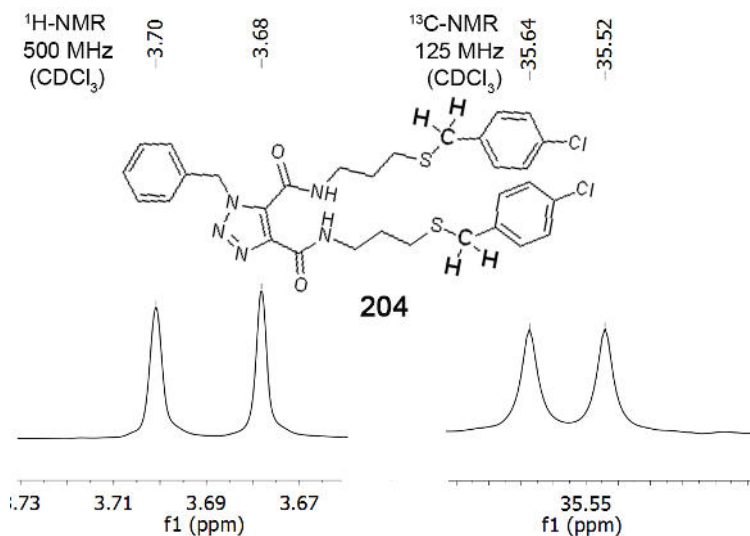
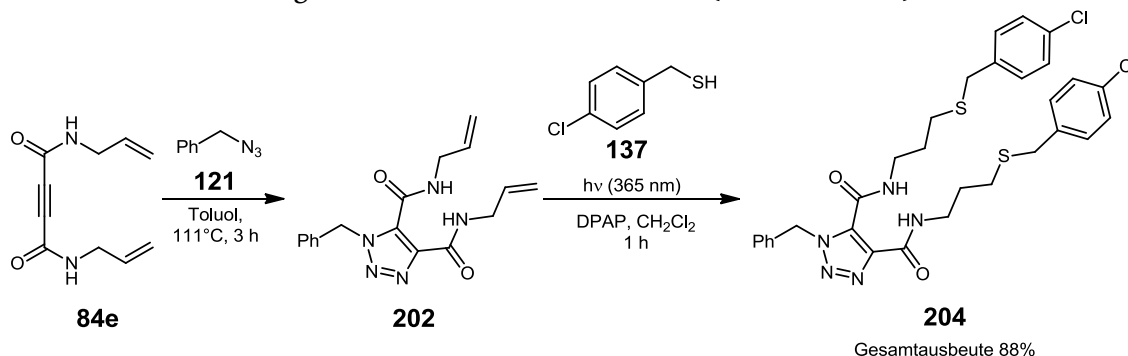


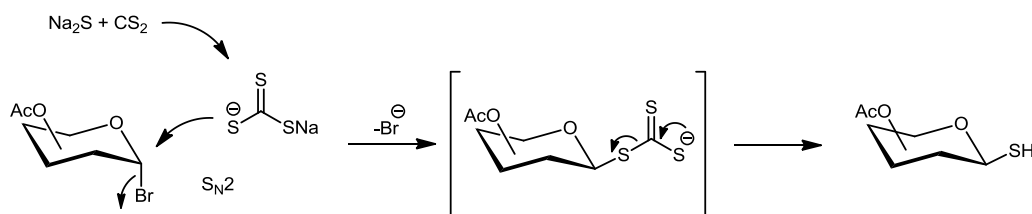
Abbildung 3-39 Differenz der chemischen Verschiebungen der NMR-Signale der benzyliischen Thioethergruppen in **204**.

Insgesamt resultiert mit dem ADCA **84e** als orthogonalem  $\text{AB}_2$ -Linker in der Reaktionssequenz TAAC/Thiol-En-Reaktion mit **121** als Azidkomponente und Thiol **137** der entsprechende Triazol-Thioether **204** in sehr guter Gesamtausbeute von 88% (Schema 3.103).



Schema 3.103 Reaktionssequenz TAAC/Thiol-En-Reaktion.

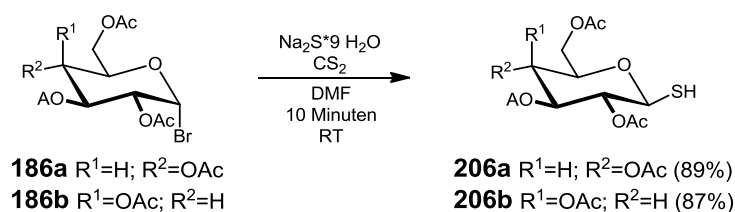
Da die Reaktionssequenz TAAC/Thiol-En-Reaktion sehr gute Gesamtausbeuten ergab, wurde die Thiol-En-Reaktion von Di-Allyl **202** auch mit Thiol-Glyco-Komponenten untersucht. Die am leichtesten zugänglichen Thiol-Glyco-Komponenten sind Glycosyl-Thiole, deren Thioether-Produkte hydrolysebeständig und somit sehr attraktiv für biochemische Anwendungen sind.<sup>[154]</sup> Glycosyl-Thiole werden meist in einer zweistufigen Reaktionssequenz durch  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktion mit Thioharnstoff<sup>[155]</sup> oder Thioacetat<sup>[156]</sup> und anschließender Hydrolyse aus den entsprechenden Glycosylbromiden hergestellt. Eine gute Alternative bietet die 2013 von Jana et al. publizierte stereoselektive Glycosyl-Thiol Einstufen-Synthese ausgehend von Glycosylbromiden mit  $\text{CS}_2$  und  $\text{Na}_2\text{S}$  in DMF (Schema 3.105).<sup>[157]</sup>



Schema 3.104. Mechanismus der stereoselektiven Glycosyl-Thiol-Synthese nach Jana.<sup>[157]</sup>



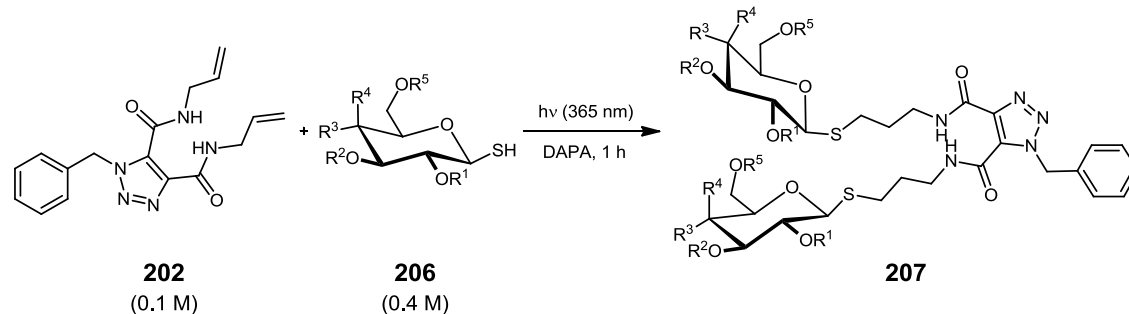
Mit der Methode von Jana et al. konnte in kurzer Reaktionszeit (10 Minuten) und mit guten Ausbeuten das Glucosyl-Thiol **206a** sowie das Galactosyl-Thiol **206b** hergestellt werden (Schema 3.105). Durch Reaktion mit Methanolat in Methanol konnten die Thiole quantitativ in die entsprechenden ungeschützten Glycosyl-Thiole **206c** und **206d** überführt werden.



Schema 3.105. Im Rahmen dieser Arbeit hergestellte Glycosyl-Thiole.

Die Thiol-En-Reaktion von Di-Allyl-Verbindung **202** mit den Thiol-Glycosiden wurde entsprechend einer modifizierten Vorschrift von Dondoni et al. für die Thiol-En-Reaktion eines tetra-Allyl-Calixarens mit Thiol-Glycosiden durchgeführt.<sup>[158]</sup> Dabei wurden jedoch wegen der geringeren Anzahl an Allyl-Einheiten pro *Scaffold* anstelle von 3 Äquivalenten Thiol-Glycosid pro Allyl-Einheit lediglich 2 Äquivalente eingesetzt. Ebenso wurden die Thiol-En-Reaktionen von **202** mit den peracetylierten Thio-Glycosiden **206a** und **206b**, sowie den freien Thio-Glycosiden **206c,d** durchgeführt (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10. Thiol-En-Reaktion von Thio-Glycosiden mit Di-Allyl-Verbindung **202**.



Nr.	Thiol	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Solvens	Produkt	Ausbeute	C-1 (ppm)	H-1 (ppm)	<sup>3</sup> J <sub>12</sub> (Hz)
1	<b>206a</b>	Ac	Ac	OAc	H	Ac	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>207a</b>	84%	83.45; 83.85	4.51; 4.53	10.1
2	<b>206b</b>	Ac	Ac	O-β-GalAc <sub>4</sub>	H	Ac	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>207b</b>	79%	83.46; 83.85	n.d.	n.d.
3	<b>206c</b>	H	H	OH	H	H	DMF	<b>207c</b>	73%	85.38	4.26	9.6
4	<b>206d</b>	H	H	H	OH	H	DMF	<b>207d</b>	69%	85.94, 85.97	4.43	9.1

Dabei konnten die entsprechenden Di-Glycoside in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Ausbeuten der freien Di-Glycoside **207c** und **207d** fielen etwas geringer aus als die der peracetylierten Verbindungen, da die hohe Polarität der ungeschützten Produkte ihre Aufreinigung durch Chromatographie erschwerte. Die NMR-Signale der Glycosideinheiten an 4- und 5-Position der Triazoleinheit weisen in den Di-Glycosiden **207a**, **207b** und **207d** jeweils leichte Differenzen in den chemischen Verschiebungen auf, während bei **207c** die entsprechenden Signale identische chemische Verschiebungen haben (Abbildung 3-40).

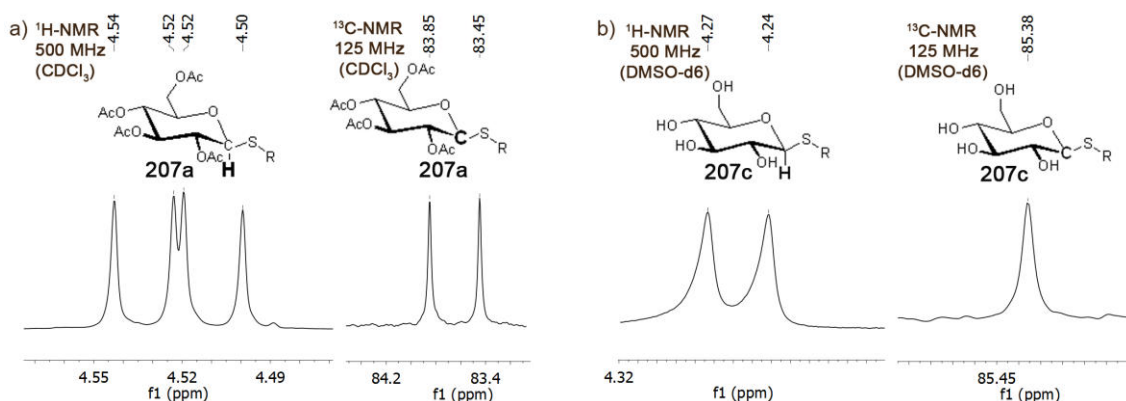
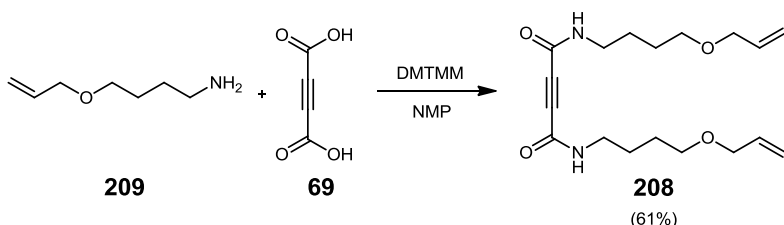


Abbildung 3-40. NMR-Signale der anomeren Atome der Glycosideinheiten von a) **207a** und b) **207c**.

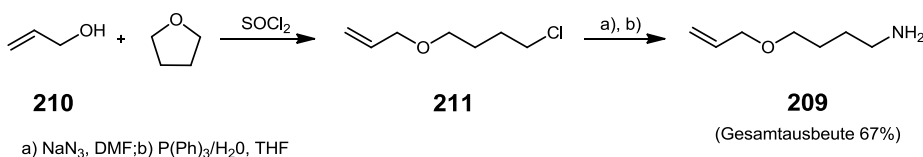
### Untersuchungen mit Allyloxybutyl-ADCA

Analog dem ADCA **192** wurde auch ein Allyloxybutyl-ADCA **208** mit größerem Abstand zwischen der internen Dreifachbindung und den terminalen Mehrfachbindungseinheiten durch Reaktion zwischen Acetylendicarbonsäure **69** und Amin **209** hergestellt (Schema 3.106).



Schema 3.106 Synthese des Allyl-ADCA **208** mit längerem Linker.

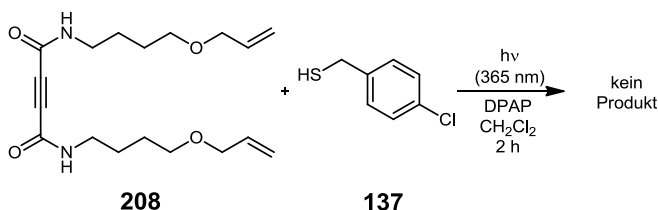
Das Allylamin **209** konnte entsprechend der Synthese des Propargylamins **193** (Schema 3.96) ausgehend von Allylalkohol **210** und THF<sup>[153]</sup> in einer dreistufigen Synthesesequenz hergestellt werden (Schema 3.107). In diesem Fall war keine Überführung des Chlorids **211** in Iodid notwendig, da bei der Substitution von **211** mit  $\text{NaN}_3$  bei 60°C in DMF keine Nebenproduktbildung beobachtet wurde.



a)  $\text{NaN}_3$ , DMF; b)  $\text{P}(\text{Ph})_3/\text{H}_2\text{O}$ , THF

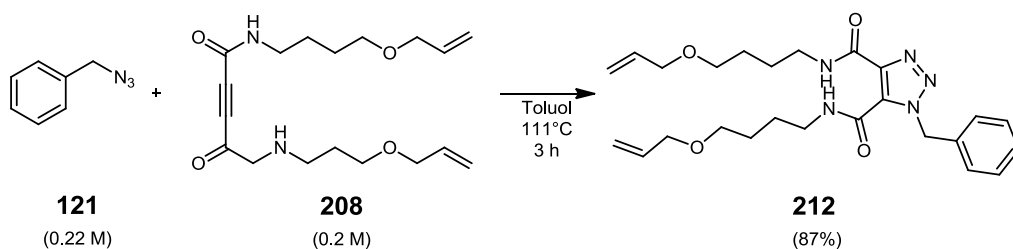
Schema 3.107 Syntheseroute für das Allylamin **209**.

Wie auch für ADCA **84e** beschrieben, konnte auch beim Versuch, das Allylamid **208** unter den photochemisch induzierten Reaktionsbedingungen der Thiol-En-Reaktion mit Thiol **137** zu verknüpfen, keine Produktbildung beobachtet werden (Schema 3.108).



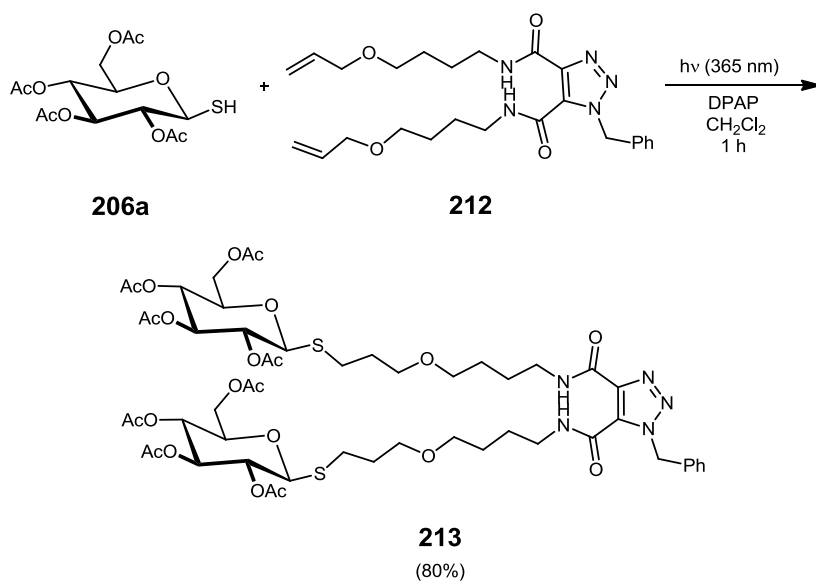
Schema 3.108 Untersuchung zur Reaktivität von Allylamid **208** in Thiol-En-Reaktionen.

Bei der Umsetzung von **208** mit Benzylazid **121** unter den typischen Reaktionsbedingungen der TAAC konnte das Additionsprodukt **212** in 87% Ausbeute isoliert werden (Schema 3.109)



Schema 3.109 TAAC von Allylamid **208** mit Benzylazid **121**.

Auch das Di-Allylamid **212** konnte mit dem Thiol **206a** in einer Thiol-En-Reaktion in kurzer Reaktionszeit (1 h) mit guten Ausbeuten (80%) zum Di-Glycosid **213** gekuppelt werden (Schema 3.110).



Schema 3.110. Aufbau eines Di-Glycosids durch Thiol-En-Reaktion.

Die NMR-Signale der beiden Glycosideinheiten von **213** in 4- und 5-Position des 4,5-Dicarboxamid-Triazol-Rings weisen, trotz des großen Abstandes zum Triazolring, jeweils geringfügig separierte Signale in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren auf (Abbildung 3-41).

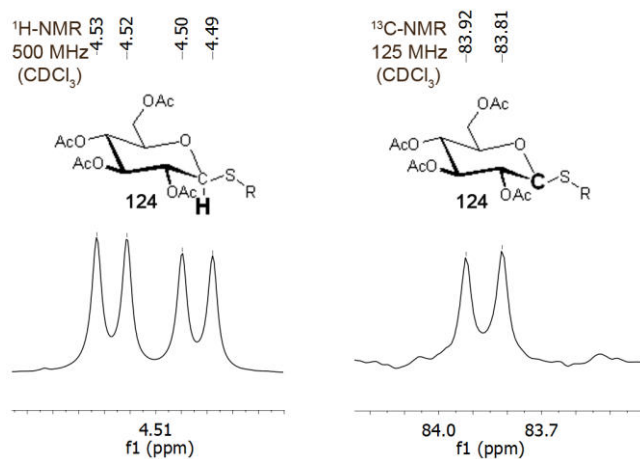
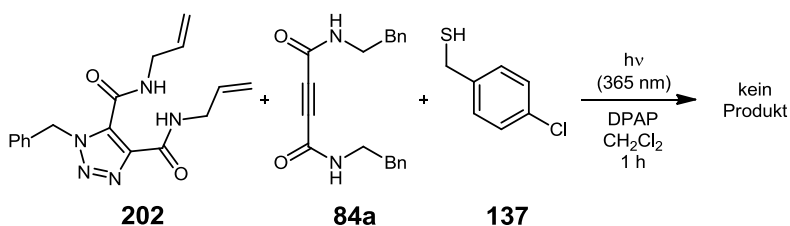


Abbildung 3-41. Signale der anomeren Atome von **213**.

Bei den Versuchen, die Alken-ADCA **84e** und **208** unter typischen Reaktionsbedingungen der Thiol-En-Reaktion mit Thiol **137** zu verknüpfen, konnte jeweils überraschend keinerlei Produktbildung beobachtet werden. Dies ist insoweit bemerkenswert, da die Thiol-En-Reaktion ansonsten allgemein sehr tolerant gegenüber vielfältigen funktionellen Gruppen und Reaktionsbedingungen ist. Da die Reaktion mit den jeweiligen TAAC-Additionsprodukten **202** und **212** problemlos abläuft und in den Allyl-ADCA **84e** und **212** der Abstand von den Carboxamidgruppen sehr unterschiedlich ist, scheinen offenbar keine strukturellen oder elektronischen Eigenschaften der allylischen Doppelbindungen für das Ausbleiben der Reaktion verantwortlich zu sein. Somit liegt es nahe zu vermuten, dass die Inhibition der Thiol-En-Reaktion durch das Acetylendicarboxamid-System verursacht wird. Um diese Hypothese zu testen, wurden Äquimolare Mengen Allyl-Triazol **202** und ADCA **84a** mit Thiol **137** unter den üblichen Reaktionsbedingungen 1 h mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt. Dabei konnte ebenfalls keine Produktbildung beobachtet werden (Schema 3.111).



Schema 3.111. Test über die Auswirkungen des Acetylendicarboxamid-Systems auf die Thiol-En-Reaktion.

Da die Reaktion ohne Zusatz von ADCA **84a** den entsprechenden Thioether **204** in hohen Ausbeuten liefert, kann das Ausbleiben der Reaktion nur durch das ADCA **84a** verursacht werden. Möglicherweise absorbiert das Acetylendicarboxamid-System sämtliche Strahlung bei 365 nm, so dass der Radikalstarter DPAP nicht angeregt wird und deshalb keine radikalische Reaktion initiieren kann. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass das Acetylendicarboxamid-System oder eine aus dem Herstellungsprozess stammende Verunreinigung als Radikal-Quencher fungiert und dadurch die Thiol-En-Reaktion unterbindet. Da die inverse Reaktionssequenz TAAC/Thiol-En-Reaktion so einfache und vielfältige Reaktionsmöglichkeiten eröffnete, wurden zunächst keine weiteren Studien zur Durchführbarkeit der Thiol-En-Reaktion an den Alken-Acetylendicarboxamiden **84e** und **208** durchgeführt.

### Fazit ADCAs als Bausteine in der Reaktionsfolge TAAC/Thiol-En-Reaktion

In den Untersuchungen über die Einsatzmöglichkeiten von Allyl-Acetylendicarboxamid **84e** als orthogonaler  $\text{AB}_2$ -Linker durch Kombinationen der Verknüpfungsreaktionen TAAC und Thiol-En-Reaktion konnte aufgezeigt werden, dass **84e** in der Reaktionssequenz TAAC/Thiol-En-Reaktion hervorragende Gesamtausbeuten an Triazol-Thioethern liefert (Schema 3.103). Dabei lässt sich **84e** auch mit Polyaziden in einer TAAC mit sehr guten Ausbeuten umsetzen und eignet sich somit auch zur Dekoration von Polyazid-Scaffolds durch thermische Azid-Alkin-Cycloaddition. Die aus der TAAC zwischen dem ADCA **84e** und Benzylazid **121** gebildete Triazol-Diallyl-Verbindung **202** konnte nicht nur problemlos mit den einfachen Thiolen **136** und **137**, sondern auch mit acetylgeschützten und freien Thioglycosiden **206a-d** durch Thiol-En-Reaktion in guten Ausbeuten verknüpft werden.

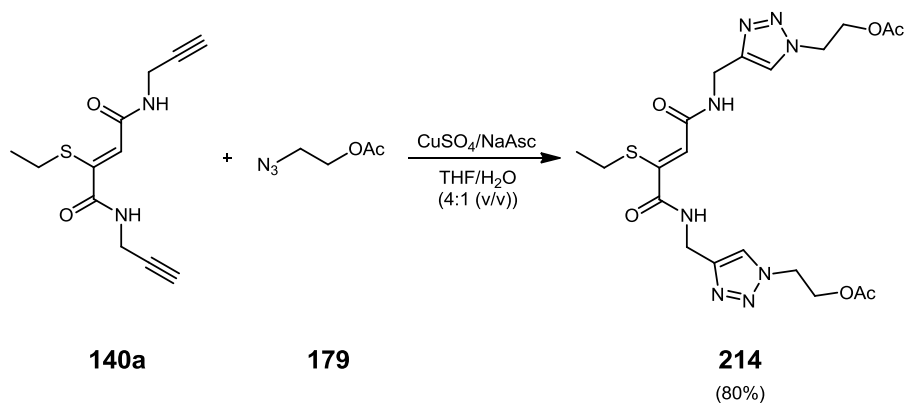
Obwohl durch die Propylthioether-Ketten ein 4-Atom-Abstand zwischen den Carboxamid-Einheiten der Triazoleinheiten und den Thioether-Einheiten besteht, weisen die NMR-Signale für die Substituenten an 4- und 5-Position der Triazoleinheit trotzdem meist noch geringe unterschiedliche Verschiebungen auf. Dies zeigt, dass sich die durch die verschiedenen Positionen am Triazolring hervorgerufenen Unterschiede zwischen den Einheiten zwar verringern, aber nicht vollständig verschwinden. Dies erschwert zwar die NMR-spektroskopische Analyse der Verbindungen, sollte aber ihre Anwendbarkeit z.B. für die multivalente Präsentation von Kohlenhydrat-Liganden nicht beeinträchtigen. Es konnte auch ein Allyl-ADCA **208** mit längerem Linker synthetisiert und durch die Reaktionssequenz

TAAC/Thiol-En-Reaktion ein entsprechender Di-Glycosid-Thioether **213** in guter Gesamtausbeute (70%) hergestellt werden. Auch in dem Thioether **213** weisen die NMR-Signale der Glycosideinheiten in 4- und 5-Position des Triazolrings noch leicht unterschiedliche chemische Verschiebungen auf.

Insgesamt ermöglicht der orthogonale AB<sub>2</sub>-Linker **84e** durch die Reaktionsfolge TAAC/Thiol-En-Reaktion einen einfachen und schnellen Zugang zu vielfältigen Triazol-Thioetherverbindungen. So benötigt die zweistufige Synthese von Triazol-Di-Thioether **204** (Schema 3.103) eine Netto-Reaktionszeit von nur 4 Stunden bei 88% Gesamtausbeute.

### 3.4.5. CuAAC und Thiol-En-Reaktion an Vinylthioethern

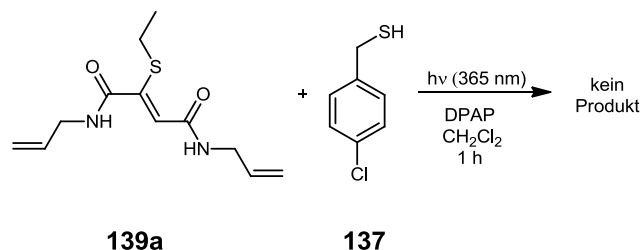
In Kapitel 3.3.3 wurden die Di-Allylvinylthioether **139a-d** und die Di-Propargylvinylthioether **140a-d** durch Thiol-Michael-Addition hergestellt. Diese bieten ebenso wie die ADCA **84e** und **84f** die Möglichkeit zur Verknüpfung durch Thiol-en Reaktion bzw. CuAAC an ihren terminalen Mehrfachbindungen. Die Reaktion von Vinylthioether **140a** mit Azid **179** unter Verwendung von CuSO<sub>4</sub>/NaAsc in THF-H<sub>2</sub>O (4:1 (v/v)) lieferte das Produkt **214** mit 80% Ausbeute (Schema 3.112).



Schema 3.112 CuAAC mit Vinylthioether **140a**.

Dies eröffnet weitere interessante Anwendungsmöglichkeiten für ADCAs, da in Kapitel 3.3 insbesondere die Möglichkeit der Thiol-Michael-Addition von ADCA in wässrigen Medien aufgezeigt wurde. Somit könnten zum Beispiel cysteininhaltige Peptide oder Proteine mit **84f** oder **192** verknüpft werden und böten anschließend die Möglichkeit vielfältiger Funktionalisierung (z.B. Glycosylierung oder Fluoreszenzmarkierung) durch CuAAC mit entsprechenden Aziden.

Beim Versuch Vinylthioether **139a** unter den Reaktionsbedingungen der Thiol-en Reaktion mit Thiol **137** zu verknüpfen, konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Schema 3.113).



Schema 3.113 Untersuchung zur Thiol-en Reaktion mit Vinylthioether **139a**.

Die ausbleibende Reaktion von **139** könnte dieselben Ursachen wie bei **84e** und **208** haben, wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

### 3.5. Literaturverzeichnis zu Kapitel 3

- [1] (a) L. Chen, "Acrolein", *Synlett* **2013**, *24*, 2775-6; (b) A. Saikia, "Malononitrile", *Synlett* **2004**, 2247-8; (c) V. D. B. Bonifácio, "Meldrum's Acid", *Synlett* **2004**, 1649-50.
- [2] (a) C. G. Neochoritis, T. Zarganes-Tzitzikas, J. Stephanidou-Stephanatou, "Dimethyl acetylenedicarboxylate: a versatile tool in organic synthesis", *Synthesis* **2014**, *46*, 537-85; (b) M. K. Sahoo, "Dimethyl Acetylene Dicarboxylate", *Synlett* **2007**, 2142-3.
- [3] A. Dömling, A. D. AlQahtani in *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis* (Eds.: J. Zhu, Q. Wang, M.-X. Wang), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2014**, pp. 1-12.
- [4] S. Sattin, A. Daggetti, M. Thépaut, A. Berzi, M. Sánchez-Navarro, G. Tabarani, J. Rojo, F. Fieschi, M. Clerici, A. Bernardi, "Inhibition of DC-SIGN-Mediated HIV Infection by a Linear Trimannoside Mimic in a Tetravalent Presentation", *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 301-12.
- [5] (a) M. S. Gibson in *The Amino Group* (Ed.: S. Patai), John Wiley & Sons., New York, **1968**, pp. 37-77; (b) A. L. J. Beckwith in *Amides* (Ed.: S. Patai), John Wiley & Sons, New York, **1970**, pp. 73-185.
- [6] J.-M. Lehn, "Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)", *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 89-112.
- [7] D. T. S. Rijkers, G. W. van Esse, R. Merckx, A. J. Brouwer, H. J. F. Jacobs, R. J. Pieters, R. M. J. Liskamp, "Efficient microwave-assisted synthesis of multivalent dendrimeric peptides using cycloaddition reaction (click) chemistry", *Chem. Commun.* **2005**, 4581-3.
- [8] (a) H. Lundberg, F. Tinnis, N. Selander, H. Adolfsson, "Catalytic amide formation from non-activated carboxylic acids and amines", *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2714-42; (b) V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, "Rethinking amide bond synthesis", *Nature* **2011**, *480*, 471-9.
- [9] (a) R. Brückner in *Advanced Organic Chemistry*, Academic Press, San Diego, **2002**, pp. 221-70; (b) F. A. Carey, R. J. Sundberg in *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, Springer US, Boston, MA, **2007**, pp. 629-711; (c) C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, "Amide bond formation and peptide coupling", *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-52.
- [10] (a) S.-Y. Han, Y.-A. Kim, "Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis", *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-67; (b) A. El-Faham, F. Albericio, "Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup", *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-602; (c) T. I. Al-Warhi, H. M. A. Al-Hazimi, A. El-Faham, "Recent development in peptide coupling reagents", *J. Saud. Chem. Soc.* **2012**, *16*, 97-116; (d) E. Valeur, M. Bradley, "Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents", *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-31; (e) J. R. Dunetz, J. Magano, G. A. Weisenburger, "Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals", *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140-77.
- [11] O. Diels, W. E. Thiele, "Diene syntheses. XXX. The chloride of acetylenedicarboxylic acid", *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1938**, *71B*, 1173-8.
- [12] R. N. McDonald, R. A. Krueger, "The Catalyzed Reaction of Acetylenedicarboxylic Acid and Thionyl Chloride", *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2542-4.
- [13] G. Maier, W. A. Jung, "Acetylene dicarbonyl dichloride", *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 804-7.
- [14] (a) L. I. Vereshchagin, A. V. Petrov, V. N. Kizhnyaev, F. A. Pokatilov, A. I. Smirnov, "Polynuclear nonfused bis(1,3,4-oxadiazole)-containing systems", *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1049-55; (b) S. Das, U. Das, H. Sakagami, N. Umemura, S. Iwamoto, T. Matsuta, M. Kawase, J. Molnár, J. Serly, D. K. J. Gorecki, J. R. Dimmock, "Dimeric 3,5-bis(benzylidene)-4-piperidones: A novel cluster of tumour-selective cytotoxins possessing multidrug-resistant properties", *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 193-9; (c) C. Liu, J. Liu, Z. Quan, Y. Zhang, T. Liu, L. Zhang, *Peop. Rep. China* . **2010**.
- [15] (a) K. E. Schulte, J. Reisch, K. Coen, "Cytostatic activity of N-alkylated acetylenedicarboxylic acid amides", *Chim. Therap.* **1970**, *5*, 72-5; (b) J. L. Charlton, G. Chee, "Synthesis of chiral esters of acetylenedicarboxylic acid", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6243-6; (c) A. S. K. Hashmi, M. A. Grundl, A. R. Nass, F. Naumann, J. W. Bats, M. Bolte, "Photochemical synthesis of prochiral dialkyl 3,3-dialkylcyclopropene-1,2-dicarboxylates with facial shielding substituents and related substrates", *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4705-32.
- [16] F. E. Herkes, H. E. Simmons, "Acetylenedicarbonyl fluoride. I. Its physical properties and reaction with nucleophilic reagents", *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 420-3.
- [17] (a) J. C. Sheehan, G. P. Hess, "A New Method of Forming Peptide Bonds", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-8; (b) B. Neises, W. Steglich, "Einfaches Verfahren zur Veresterung von Carbonsäuren", *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-7.
- [18] M. Alvaro, H. García, M. A. Miranda, J. Primo, "Preparation and photolysis of diaryl esters of acetylenedicarboxylic acid", *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3437-44.
- [19] B. Giese, R. Huisgen, "Zur Kinetik der Amin-Addition an Carbonester der Acetylenreihe", *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1889-92.
- [20] (a) J. S. Cronin, F. O. Ginah, A. R. Murray, J. D. Copp, "An Improved Procedure for the Large Scale Preparation of 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine", *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3491-4; (b) M. Kunishima, C. Kawachi, J. Monta, K. Terao, F. Iwasaki, S. Tani, "4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium chloride: an efficient condensing agent leading to the formation of amides and esters", *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13159-70.
- [21] M. Kunishima, C. Kawachi, K. Hioki, K. Terao, S. Tani, "Formation of carboxamides by direct condensation of carboxylic acids and amines in alcohols using a new alcohol- and water-soluble condensing agent: DMT-MM", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1551-8.

- [22] L. Lefrancois, M. Hebrant, C. Tondre, J.-J. Delpuech, C. Berthon, C. Madic, "Z,E Isomerism and hindered rotations in malonamides: an NMR study of N,N-dimethyl-N,N-dibutyl-2-tetradecylpropane-1,3-diamide", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1149-58.
- [23] J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachmann, R. R. Ernst, "Investigation of exchange processes by two-dimensional NMR spectroscopy", *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546-53.
- [24] (a) H. E. Zimmerman, "On Molecular Orbital Correlation Diagrams, the Occurrence of Möbius Systems in Cyclization Reactions, and Factors Controlling Ground- and Excited-State Reactions. I", *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1564-5; (b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, "Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie", *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797-869; (c) M. J. S. Dewar, "Aromatizität und pericyclische Reaktionen", *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 859-75; (d) K. Fukui, "Recognition of stereochemical paths by orbital interaction", *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57-64; (e) N. D. Epiotis, "Allgemeine Theorie pericyclischer Reaktionen", *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 825-55; (f) K. Fukui, "Grenzorbitale – ihre Bedeutung bei chemischen Reaktionen (Nobel-Vortrag)", *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 852-61; (g) K. N. Houk, Y. Li, J. D. Evanseck, "Übergangsstrukturen in pericyclischen Reaktionen von Kohlenwasserstoffen", *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 711-39; (h) K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, "Pericyclic Reaction Transition States: Passions and Punctilios, 1935-1995", *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81-90.
- [25] W. v. E. Doering, W. R. Roth, "The overlap of two allyl radicals or a four-centered transition state in the cope rearrangement", *Tetrahedron* **1962**, *18*, 67-74.
- [26] (a) S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2002**; (b) N. Nishiwaki, *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, New York, **2014**.
- [27] (a) R. Sustmann, "A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar cycloadditions", *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717-20; (b) R. Sustmann, "A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. II. The diels-alder reaction", *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2721-4; (c) R. Sustmann, R. Schubert, "Substituent Effects in Diels-Alder Additions", *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 840-; (d) R. Sustmann, H. Trill, "Substituent Effects in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Phenyl Azide", *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 838-40; (e) K. N. Houk, "Generalized frontier orbitals of alkenes and dienes. Regioselectivity in Diels-Alder reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092-4; (f) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, "Frontier molecular orbitals of 1,3 dipoles and dipolarophiles", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287-301; (g) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, "Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-15; (h) K. N. Houk, R. W. Strozier, "Lewis acid catalysis of Diels-Alder reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094-6; (i) R. Sustmann, "Orbital energy control of cycloaddition reactivity", *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-93; (j) Y.-M. Chang, J. Sims, K. N. Houk, "Mechanisms of 1,3-dipolar cycloadditions to highly electron-deficient dipolarophiles", *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4445-8; (k) K. N. Houk, "Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions", *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361-9; (l) J. Sauer, R. Sustmann, "Mechanistische Aspekte der Diels-Alder-Reaktion: Ein kritischer Rückblick", *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773-801; (m) D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, "Conceptual, Qualitative, and Quantitative Theories of 1,3-Dipolar and Diels-Alder Cycloadditions Used in Synthesis", *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2337-61; (n) D. H. Ess, K. N. Houk, "Theory of 1,3-Dipolar Cycloadditions: Distortion/Interaction and Frontier Molecular Orbital Models", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187-98.
- [28] O. Diels, K. Alder, "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe", *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- [29] (a) M. M. Heravi, T. Ahmadi, M. Ghavidel, B. Heidari, H. Hamidi, "Recent applications of the hetero Diels-Alder reaction in the total synthesis of natural products", *RSC Adv.* **2015**, *5*, 101999-2075; (b) M. M. Heravi, V. F. Vavsari, "Recent applications of intramolecular Diels-Alder reaction in total synthesis of natural products", *RSC Adv.* **2015**, *5*, 50890-912; (c) M. Gregoritz, F. P. Brandl, "The Diels-Alder reaction: A powerful tool for the design of drug delivery systems and biomaterials", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, *97*, Part B, 438-53; (d) J.-A. Funel, S. Abele, "Industrial Applications of the Diels-Alder Reaction", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822-63; (e) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-98.
- [30] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, "Practical enantioselective Diels-Alder and aldol reactions using a new chiral controller system", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493-5.
- [31] (a) A.-C. Knall, C. Slugovc, "Inverse electron demand Diels-Alder (IEDDA)-initiated conjugation: a (high) potential click chemistry scheme", *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5131-42; (b) G. Franc, A. K. Kakkar, "Diels-Alder 'Click' Chemistry in Designing Dendritic Macromolecules", *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 5630-9.
- [32] J. Schoch, M. Staudt, A. Samanta, M. Wiessler, A. Jäschke, "Site-Specific One-Pot Dual Labeling of DNA by Orthogonal Cycloaddition Chemistry", *Bioconjugate Chem.* **2012**, *23*, 1382-6.
- [33] L.-A. Jouanno, A. Chevalier, N. Sekkat, N. Perzo, H. Castel, A. Romieu, N. Lange, C. Sabot, P.-Y. Renard, "Kondrat'eva Ligation: Diels-Alder-Based Irreversible Reaction for Bioconjugation", *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10353-66.
- [34] (a) R. Huisgen, "1,3-Dipolar Cycloadditions", *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357-96; (b) R. Huisgen, "1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future", *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-98; (c) R. Huisgen, "Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions", *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 633-45.
- [35] A. Padwa, W. H. Pearson, Editors, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley & Sons, New York, **2002**.
- [36] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, "A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046-7.

- [37] B. C. Sanders, F. Friscourt, P. A. Ledin, N. E. Mbua, S. Arumugam, J. Guo, T. J. Boltje, V. V. Popik, G.-J. Boons, "Metal-Free Sequential [3+2]-Dipolar Cycloadditions using Cyclooctynes and 1,3-Dipoles of Different Reactivity", *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *133*, 949-57.
- [38] P. R. Wratil, R. Horstkorte, W. Reutter, "Metabolisches Glykoengineering mit N-Acyl-Seitenketten-modifizierten Mannosaminen", *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9632-65.
- [39] K. A. Andersen, M. R. Aronoff, N. A. McGrath, R. T. Raines, "Diazo Groups Endure Metabolism and Enable Chemoselectivity in Cellulo", *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2412-5.
- [40] (a) Y. A. Al-Soud, N. A. Al-Masoudi, "Structural Assignments of 1-( $\beta$ -d-Glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles by  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR Study", *Spectrosc. Lett.* **2003**, *36*, 461-75; (b) N. A. Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, "new glycosyl-(carboxamide)-1,2,3-triazole-N-nucleosides: synthesis and antitumor activity", *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2002**, *21*, 361-75.
- [41] (a) O. Farooq, "Oxidation of Aromatic 1,2-Dimethanols by Activated Dimethyl Sulfoxide", *Synthesis* **1994**, 1034-5; (b) R. A. Valiulin, T. M. Arisco, A. G. Kutateladze, "Photoinduced Intramolecular Cyclopentanation vs Photoprotolytic Oxametathesis in Polycyclic Alkenes Outfitted with Conformationally Constrained Aroylmethyl Chromophores", *J. Org. Chem.* **2012**, *78*, 2012-25.
- [42] J. Sauer, "Diels-Alder reactions II: The Reaction Mechanism", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 16-33.
- [43] P. J. Wilson, J. H. Wells, "The Chemistry and Utilization of Cyclopentadiene", *Chem. Rev.* **1944**, *34*, 1-50.
- [44] D. Huertas, M. Florscher, V. Dragojlovic, "Solvent-free Diels-Alder reactions of in situ generated cyclopentadiene", *Green Chem.* **2009**, *11*, 91-5.
- [45] (a) J. A. Berson, "Reactions of 1,3-Diphenylisobenzofuran with Acetylenic Dienophiles", *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1240-1; (b) M. P. Cava, R. Pohlke, "Condensed Cyclobutane Aromatic Compounds. XXI. Adducts of Benzocyclobutadienes with 1,3-Diphenylisobenzofuran", *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1564-7; (c) C. W. Chan, H. N. C. Wong, "Arene synthesis by extrusion reaction. 12 Chemistry of dibenzo[2.2]paracyclophane and its related compounds. Evidence for the existence of a cyclophene intermediate", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 462-9; (d) G. Wittig, W. Stilz, E. Knauss, "Anthracen-Derivate mit N- und O-Brückenatom", *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 166.
- [46] (a) V. S. Iyer, M. Wehmeier, J. D. Brand, M. A. Keegstra, K. Müllen, "From Hexa-peri-hexabenzocoronene to "Superacenes"", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1604-7; (b) R. Rathore, C. L. Burns, S. A. Abdelwahed, "Hopping of a Single Hole in hexakis[4-(1,1,2-Triphenyl-ethenyl)phenyl]benzene Cation Radical through the Hexaphenylbenzene Propeller", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1689-92; (c) J. Wu, W. Pisula, K. Müllen, "Graphenes as potential material for electronics", *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 718-47; (d) S. Zhu, L. Wang, B. Li, Y. Song, X. Zhao, G. Zhang, S. Zhang, S. Lu, J. Zhang, H. Wang, H. Sun, B. Yang, "Investigation of photoluminescence mechanism of graphene quantum dots and evaluation of their assembly into polymer dots", *Carbon* **2014**, *77*, 462-72; (e) M. Hapke, A. Gutnov, N. Weding, A. Spannenberg, C. Fischer, C. Benkhauer-Schunk, B. Heller, "Use of the Diels-Alder Cycloaddition of Tetracyclone and Internal Aryl Acetylenes for the Synthesis of Functionalized Atropisomeric Biaryls", *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 509-14.
- [47] (a) K. Forstinger, H. J. Metz, P. Koch in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2000**; (b) G. Maas, "New Syntheses of Diazo Compounds", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-95.
- [48] A. P. Kozikowski, "The isoxazoline route to the molecules of nature", *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 410-6.
- [49] (a) L. I. Belen'kii in *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2007**, pp. 1-127; (b) F. Heaney, "Nitrile Oxide/Alkyne Cycloadditions – A Credible Platform for Synthesis of Bioinspired Molecules by Metal-Free Molecular Clicking", *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3043-58; (c) M. T. Nguyen, S. Malone, A. F. Hegarty, I. I. Williams, "Nucleophilic addition to nitrile oxides: concerted or stepwise?", *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3683-7; (d) T. Pasinszki, B. Hajgato, B. Havasi, N. P. C. Westwood, "Dimerisation of nitrile oxides: a quantum-chemical study", *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 5263-72.
- [50] (a) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, "Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-240; (b) M. F. Debets, C. W. J. van der Doelen, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, "Azide: A Unique Dipole for Metal-Free Bioorthogonal Ligations", *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1168-84; (c) S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides Syntheses And Applications*, John Wiley & Sons, New York, **2010**, p. 507 pp.
- [51] (a) D. Haebich, W. Barth, M. Roesner, "Synthesis of 3'-(1,2,3-triazol-1-yl)-3'-deoxythymidines", *Heterocycles* **1989**, *29*, 2083-8; (b) A. R. Katritzky, Y. Zhang, S. K. Singh, "1,2,3-triazole formation under mild conditions via 1,3-dipolar cycloaddition of acetylenes with azides", *Heterocycles* **2003**, *60*, 1225-39; (c) K. Lee, V. C. Pham, M. J. Choi, K. J. Kim, K.-T. Lee, S.-G. Han, Y. G. Yu, J. Y. Lee, "Fragment-based discovery of novel and selective mPGES-1 inhibitors Part 1: Identification of sulfonamido-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylic acid", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 75-80.
- [52] S. Kobayashi, "Scandium Triflate in Organic Synthesis", *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15-27.
- [53] (a) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, "Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-9; (b) B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, "Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-30.
- [54] M. H. Abraham, R. J. Abraham, W. E. Acree, A. E. Aliev, A. J. Leo, W. L. Whaley, "An NMR Method for the Quantitative Assessment of Intramolecular Hydrogen Bonding; Application to Physicochemical, Environmental, and Biochemical Properties", *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11075-83.
- [55] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**.



- [56] K.-Y. Akiba in *Organo Main Group Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2011**, pp. 159-86.
- [57] C. E. Hoyle, A. B. Lowe, C. N. Bowman, "Thiol-click chemistry: a multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis", *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1355-87.
- [58] F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie, P. Renaud, "Thiyl Radicals in Organic Synthesis", *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587-693.
- [59] (a) A. Dondoni, "Die Entwicklung der Thiol-En-Kupplung als Klick-Prozess für die Materialwissenschaften und die bioorganische Chemie", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9133-5; (b) C. E. Hoyle, C. N. Bowman, "Thiol-En-Klickchemie", *Angewandte Chemie* **2010**, *122*, 1584-617; (c) M. H. Stenzel, "Bioconjugation Using Thiols: Old Chemistry Rediscovered to Connect Polymers with Nature's Building Blocks", *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 14-8; (d) A. B. Lowe, "Thiol-ene "click" reactions and recent applications in polymer and materials synthesis: a first update", *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 4820-70; (e) D. P. Nair, M. Podgórski, S. Chatani, T. Gong, W. Xi, C. R. Fenoli, C. N. Bowman, "The Thiol-Michael Addition Click Reaction: A Powerful and Widely Used Tool in Materials Chemistry", *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 724-44.
- [60] (a) A. Michael, "Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren", *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349-56; (b) B. D. Mather, K. Viswanathan, K. M. Miller, T. E. Long, "Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies", *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487-531; (c) T. Tokoroyama, "Discovery of the Michael Reaction", *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2009-16; (d) R. Connor, W. R. McClellan, "The Michael Condensation. V\*. The Influence of the Experimental Conditions and the Structure of the Acceptor upon the Condensation", *J. Org. Chem.* **1939**, *3*, 570-7.
- [61] (a) G.-Z. Li, R. K. Randev, A. H. Soeriyadi, G. Rees, C. Boyer, Z. Tong, T. P. Davis, C. R. Becer, D. M. Haddleton, "Investigation into thiol-(meth)acrylate Michael addition reactions using amine and phosphine catalysts", *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 1196-204; (b) J. W. Chan, C. E. Hoyle, A. B. Lowe, M. Bowman, "Nucleophile-Initiated Thiol-Michael Reactions: Effect of Organocatalyst, Thiol, and Ene", *Macromolecules* **2010**, *43*, 6381-8; (c) E. H. Krenske, R. C. Petter, Z. Zhu, K. N. Houk, "Transition States and Energetics of Nucleophilic Additions of Thiols to Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones: Substituent Effects Involve Enone Stabilization, Product Branching, and Solvation", *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5074-81; (d) W. Xi, C. Wang, C. J. Kloxin, C. N. Bowman, "Nitrogen-Centered Nucleophile Catalyzed Thiol-Vinylsulfone Addition, Another Thiol-ene "Click" Reaction", *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 811-4; (e) S. Chatani, D. P. Nair, C. N. Bowman, "Relative reactivity and selectivity of vinyl sulfones and acrylates towards the thiol-Michael addition reaction and polymerization", *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 1048-55; (f) L.-T. T. Nguyen, M. T. Gokmen, F. E. Du Prez, "Kinetic comparison of 13 homogeneous thiol-X reactions", *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 5527-36; (g) C. Wang, C. Qi, "Mechanistic insights into N- or P-centered nucleophile promoted thiol-vinylsulfone Michael addition", *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5348-54; (h) B. H. Northrop, S. H. Frayne, U. Choudhary, "Thiol-maleimide "click" chemistry: evaluating the influence of solvent, initiator, and thiol on the reaction mechanism, kinetics, and selectivity", *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 3415-30.
- [62] X. Zhang, W. Xi, C. Wang, M. Podgórski, C. N. Bowman, "Visible-Light-Initiated Thiol-Michael Addition Polymerizations with Coumarin-Based Photobase Generators: Another Photoclick Reaction Strategy", *ACS Macro Lett.* **2016**, 229-33.
- [63] W. E. Truce, J. A. Simms, "Stereospecific Reactions of Nucleophilic Agents with Acetylenes and Vinyl-type Halides. IV. The Stereochemistry of Nucleophilic Additions of Thiols to Acetylenic Hydrocarbons", *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2756-9.
- [64] (a) P. D. Halphen, T. C. Owen, "Carboxyalthioacrylates", *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3507-10; (b) V. X. Truong, A. P. Dove, "Organocatalytic, Regioselective Nucleophilic "Click" Addition of Thiols to Propiolic Acid Esters for Polymer-Polymer Coupling", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4132-6.
- [65] W. E. Truce, G. J. W. Tichenor, "Effect of activating group on trans-stereoselectivity of thiolate additions to activated acetylenes", *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2391-6.
- [66] J. I. Dickstein, S. I. Miller in *The Carbon-Carbon Triple Bond* (Ed.: S. Patai), John Wiley & Sons, New York, **1978**, pp. 813-955.
- [67] (a) W. E. Truce, R. B. Kruse, "The Stereochemistry of the Base-catalyzed Addition of p-Toluenethiol to Disodium and Diethyl Acetylenedicarboxylate<sub>1,2</sub>", *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5372-4; (b) E. Larsson, "Über die Konfiguration einiger durch Anlagerung von Mercaptoverbindungen an Acetylendicarbonsäure hergestellten Verbindungen", *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 761-7.
- [68] L. M. Jackman, R. H. Wiley, "582. Studies in nuclear magnetic resonance. Part III. Assignment of configurations of unsaturated esters and the isolation of pure trans-methylglutaconic acid", *J. Chem. Soc.* **1960**, 2886-90.
- [69] (a) E. Larsson, "Über die Konfigurationen und Konformationen einiger unsymmetrisch S-substituierter 2,3-Dimercaptobornsteinsäuren", *J. Prakt. Chem.* **1977**, *319*, 857-61; (b) K. Yoneyama, S. Sekido, T. Misato, "Antagonistic mechanism of sulfhydryl compounds on celloclidin activity", *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 1065-6.
- [70] I. Egle, W.-Y. Lai, P. A. Moore, P. Renton, T. T. Tidwell, D.-c. Zhao, "Alkoxide-Induced Succinate Ester Formation from Alcohols and Bis(trimethylsilyl) 1,2-Bisectene", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 18-25.
- [71] E. Larsson, "Notiz über Diaddukte aus dem Benzylmercaptan und der Acetylendicarbonsäure Oder Ihrem Dimethylester", *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1975**, *84*, 697-700.
- [72] C. T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, G. J. Gatto, "Posttranslationale Proteinmodifikation: die Chemie der Proteomdiversifizierung", *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7508-39.
- [73] (a) X. Chen, Y.-W. Wu, "Selective chemical labeling of proteins", *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 5417-39; (b) D. A. Shannon, E. Weerapana, "Covalent protein modification: the current landscape of residue-specific electrophiles", *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *24*, 18-26; (c) O. Boutureira, G. J. L. Bernardes, "Advances in Chemical Protein Modification", *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2174-95; (d) D. Schumacher, C. P. R. Hackenberger, "More than add-on: chemoselective reactions for the synthesis of functional peptides and proteins", *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *22*, 62-9; (e) L. S. Witus, M. B. Francis, "Using Synthetically Modified Proteins to Make

- New Materials", *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 774-83; (f) N. Stephanopoulos, M. B. Francis, "Choosing an effective protein bioconjugation strategy", *Nat Chem Biol* **2011**, *7*, 876-84; (g) Y. Takaoka, A. Ojida, I. Hamachi, "Protein Organic Chemistry and Applications for Labeling and Engineering in Live-Cell Systems", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4088-106; (h) M. J. Hinner, K. Johnsson, "How to obtain labeled proteins and what to do with them", *Curr. Opin. Biotechnol.* **2010**, *21*, 766-76; (i) P. Farkaš, S. Bystrický, "Chemical conjugation of biomacromolecules: A mini-review", *Chem. Papers* **2010**, *64*, 683-95; (j) C. P. R. Hackenberger, D. Schwarzer, "Chemoselektive Ligations- und Modifikationsstrategien für Peptide und Proteine", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10182-228; (k) B. G. Davis, "Mimicking Posttranslational Modifications of Proteins", *Science* **2004**, *303*, 480-2.
- [74] (a) Q.-Y. Hu, F. Berti, R. Adamo, "Towards the next generation of biomedicines by site-selective conjugation", *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1691-719; (b) Z. Liu, X. Chen, "Simple bioconjugate chemistry serves great clinical advances: albumin as a versatile platform for diagnosis and precision therapy", *Chem. Soc. Rev.* **2016**.
- [75] S. v. d. Linde, M. Heilemann, M. Sauer, "Live-Cell Super-Resolution Imaging with Synthetic Fluorophores", *Ann. Rev. Phys. Chem.* **2012**, *63*, 519-40.
- [76] N. Nischan, C. P. R. Hackenberger, "Site-specific PEGylation of Proteins: Recent Developments", *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10727-33.
- [77] (a) C. Unverzagt, Y. Kajihara, "Chemical assembly of N-glycoproteins: a refined toolbox to address a ubiquitous posttranslational modification", *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4408-20; (b) D. P. Gamblin, E. M. Scanlan, B. G. Davis, "Glycoprotein Synthesis: An Update", *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-63; (c) S. I. van Kasteren, H. B. Kramer, D. P. Gamblin, B. G. Davis, "Site-selective glycosylation of proteins: creating synthetic glycoproteins", *Nat. Prot.* **2007**, *2*, 3185-94.
- [78] (a) P. Akkapeddi, S.-A. Azizi, A. M. Freedy, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, G. J. L. Bernardes, "Construction of homogeneous antibody-drug conjugates using site-selective protein chemistry", *Chem. Sci.* **2016**; (b) H. Merten, F. Brandl, A. Plückthun, U. Zangemeister-Wittke, "Antibody-Drug Conjugates for Tumor Targeting—Novel Conjugation Chemistries and the Promise of non-IgG Binding Proteins", *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26*, 2176-85; (c) R. V. J. Chari, M. L. Miller, W. C. Widdison, "Antibody-Drug Conjugates: An Emerging Concept in Cancer Therapy", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3796-827.
- [79] (a) Y. Gong, L. Pan, "Recent advances in bioorthogonal reactions for site-specific protein labeling and engineering", *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2123-32; (b) A. Borrmann, J. C. M. van Hest, "Bioorthogonal chemistry in living organisms", *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2123-34; (c) H.-W. Shih, D. N. Kamber, J. A. Prescher, "Building better bioorthogonal reactions", *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *21*, 103-11; (d) M. F. Debets, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, "Bioorthogonal labelling of biomolecules: new functional handles and ligation methods", *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6439-55; (e) R. K. V. Lim, Q. Lin, "Bioorthogonal chemistry: recent progress and future directions", *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1589-600; (f) M. D. Best, "Click Chemistry and Bioorthogonal Reactions: Unprecedented Selectivity in the Labeling of Biological Molecules", *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571-84; (g) Craig S. McKay, M. G. Finn, "Click Chemistry in Complex Mixtures: Bioorthogonal Bioconjugation", *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 1075-101; (h) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, "Bioorthogonale Chemie – oder: in einem Meer aus Funktionalität nach Selektivität fischen", *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7108-33.
- [80] (a) O. Koniev, A. Wagner, "Developments and recent advancements in the field of endogenous amino acid selective bond forming reactions for bioconjugation", *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5495-551; (b) E. Baslé, N. Joubert, M. Pucheault, "Protein Chemical Modification on Endogenous Amino Acids", *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 213-27.
- [81] M. Rashidian, J. K. Dozier, M. D. Distefano, "Enzymatic Labeling of Proteins: Techniques and Approaches", *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 1277-94.
- [82] (a) J. C. Maza, T. H. Jacobs, D. M. Uthappa, D. D. Young, "Employing Unnatural Amino Acids in the Preparation of Bioconjugates", *Synlett* **2016**, *27*, 805-13; (b) C. Uttamapinant, J. D. Howe, K. Lang, V. Beránek, L. Davis, M. Mahesh, N. P. Barry, J. W. Chin, "Genetic Code Expansion Enables Live-Cell and Super-Resolution Imaging of Site-Specifically Labeled Cellular Proteins", *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4602-5; (c) A. Dumas, L. Lercher, C. D. Spicer, B. G. Davis, "Designing logical codon reassignment - Expanding the chemistry in biology", *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 50-69; (d) K. Lang, J. W. Chin, "Cellular Incorporation of Unnatural Amino Acids and Bioorthogonal Labeling of Proteins", *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4764-806; (e) C. H. Kim, J. Y. Axup, P. G. Schultz, "Protein conjugation with genetically encoded unnatural amino acids", *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 412-9; (f) J. M. Chalker, G. J. L. Bernardes, B. G. Davis, "A "Tag-and-Modify" Approach to Site-Selective Protein Modification", *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 730-41; (g) C. C. Liu, P. G. Schultz, "Adding New Chemistries to the Genetic Code", *Ann. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 413-44; (h) L. Wang, P. G. Schultz, "Die Erweiterung des genetischen Codes", *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 34-68.
- [83] T. H. Wright, M. R. J. Vallée, B. G. Davis, "Von der chemischen Mutagenese zur Postexpressions-Mutagenese: eine 50 Jahre währende Odyssee", *Angew. Chem.* **2016**, 5994-6002
- [84] R. J. Blizzard, D. R. Backus, W. Brown, C. G. Bazewicz, Y. Li, R. A. Mehl, "Ideal Bioorthogonal Reactions Using A Site-Specifically Encoded Tetrazine Amino Acid", *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10044-7.
- [85] M. Brinkley, "A brief survey of methods for preparing protein conjugates with dyes, haptens and crosslinking reagents", *Bioconjugate Chem.* **1992**, *3*, 2-13.
- [86] K. Tanaka, K. Fukase, S. Katsumura, "Exploring a Unique Reactivity of 6 $\pi$ -Azaelectrocyclization to Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis, and Molecular Imaging: An Approach to Chemical Biology by Synthetic Chemists", *Synlett* **2011**, *2011*, 2115-39.
- [87] A. O.-Y. Chan, C.-M. Ho, H.-C. Chong, Y.-C. Leung, J.-S. Huang, M.-K. Wong, C.-M. Che, "Modification of N-Terminal  $\alpha$ -Amino Groups of Peptides and Proteins Using Ketenes", *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2589-98.

- [88] (a) S. B. Gunnoo, A. Madder, "Chemical Protein Modification through Cysteine", *ChemBioChem* **2016**, 529–53; (b) P. M. S. D. Cal, G. J. L. Bernardes, P. M. P. Gois, "Cysteinelektive Reaktionen zur Konjugation von Antikörpern", *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10758–60; (c) J. M. Chalker, G. J. L. Bernardes, Y. A. Lin, B. G. Davis, "Chemical Modification of Proteins at Cysteine: Opportunities in Chemistry and Biology", *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 630–40.
- [89] (a) C. E. Paulsen, K. S. Carroll, "Cysteine-Mediated Redox Signaling: Chemistry, Biology, and Tools for Discovery", *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4633–79; (b) V. Gupta, K. S. Carroll, "Sulfenic acid chemistry, detection and cellular lifetime", *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1840*, 847–75; (c) A. Pastore, G. Federici, E. Bertini, F. Piemonte, "Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification", *Clin. Chim. Acta* **2003**, *333*, 19–39.
- [90] D. Smyth, O. Blumenfeld, W. Konigsberg, "Reactions of N-ethylmaleimide with peptides and amino acids", *Biochem. J.* **1964**, *91*, 589–95.
- [91] P. Schelté, C. Boeckler, B. Frisch, F. Schuber, "Differential Reactivity of Maleimide and Bromoacetyl Functions with Thiols: Application to the Preparation of Liposomal Diepitope Constructs", *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 118–23.
- [92] A. D. Baldwin, K. L. Kiick, "Tunable Degradation of Maleimide–Thiol Adducts in Reducing Environments", *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 1946–53.
- [93] M. R. Weissman, K. T. Winger, S. Ghiassian, P. Gobbo, M. S. Workentin, "Insights on the Application of the Retro Michael-Type Addition on Maleimide-Functionalized Gold Nanoparticles in Biology and Nanomedicine", *Bioconjugate Chem.* **2016**.
- [94] S. D. Fontaine, R. Reid, L. Robinson, G. W. Ashley, D. V. Santi, "Long-Term Stabilization of Maleimide–Thiol Conjugates", *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 145–52.
- [95] J. Morales-Sanfrutos, J. Lopez-Jaramillo, M. Ortega-Munoz, A. Megia-Fernandez, F. Perez-Balderas, F. Hernandez-Mateo, F. Santoyo-Gonzalez, "Vinyl sulfone: a versatile function for simple bioconjugation and immobilization", *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 667–75.
- [96] D. Zhang, N. O. Devarie-Baez, Q. Li, J. R. Lancaster, M. Xian, "Methylsulfonyl Benzothiazole (MSBT): A Selective Protein Thiol Blocking Reagent", *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3396–9.
- [97] N. Toda, S. Asano, C. F. Barbas, "Rapid, Stable, Chemoselective Labeling of Thiols with Julia–Kocienski-like Reagents: A Serum-Stable Alternative to Maleimide-Based Protein Conjugation", *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12824–8.
- [98] A. Abbas, B. Xing, T.-P. Loh, "Allenamides as Orthogonal Handles for Selective Modification of Cysteine in Peptides and Proteins", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7491–4.
- [99] O. Koniev, G. Leriche, M. Nothisen, J.-S. Remy, J.-M. Strub, C. Schaeffer-Reiss, A. Van Dorselaer, R. Baati, A. Wagner, "Selective Irreversible Chemical Tagging of Cysteine with 3-Arylpropionitriles", *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 202–6.
- [100] (a) M. Visscher, M. R. Arkin, T. B. Dansen, "Covalent targeting of acquired cysteines in cancer", *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2016**, *30*, 61–7; (b) T. A. Baillie, "Zielgerichtete kovalente Inhibitoren für das Wirkstoffdesign", *Angew. Chem.* **2016**, n/a.
- [101] J. A. Burger, A. Tedeschi, P. M. Barr, T. Robak, C. Owen, P. Ghia, O. Bairey, P. Hillmen, N. L. Bartlett, J. Li, D. Simpson, S. Grosicki, S. Devereux, H. McCarthy, S. Coutre, H. Quach, G. Gaidano, Z. Maslyak, D. A. Stevens, A. Janssens, F. Offner, J. Mayer, M. O'Dwyer, A. Hellmann, A. Schuh, T. Siddiqi, A. Polliack, C. S. Tam, D. Suri, M. Cheng, F. Clow, L. Styles, D. F. James, T. J. Kipps, "Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia", *N Engl J Med* **2015**, *373*, 2425–37.
- [102] (a) M. Siklos, M. BenAissa, G. R. J. Thatcher, "Cysteine proteases as therapeutic targets: does selectivity matter? A systematic review of calpain and cathepsin inhibitors", *Acta Pharm Sin B* **2015**, *5*, 506–19; (b) S. G. Kathman, Z. Xu, A. V. Statsyuk, "A Fragment-Based Method to Discover Irreversible Covalent Inhibitors of Cysteine Proteases", *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4969–74; (c) J. C. Powers, J. L. Asgian, Ö. D. Ekici, K. E. James, "Irreversible Inhibitors of Serine, Cysteine, and Threonine Proteases", *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4639–750.
- [103] F. Saito, H. Noda, J. W. Bode, "Critical Evaluation and Rate Constants of Chemoselective Ligation Reactions for Stoichiometric Conjugations in Water", *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1026–33.
- [104] A. J. Dirks, J. J. L. M. Cornelissen, R. J. M. Nolte, "Monitoring Protein–Polymer Conjugation by a Fluorogenic Cu(I)-Catalyzed Azide–Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition", *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1129–38.
- [105] S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides Syntheses And Applications*, John Wiley & Sons, New York, **2010**.
- [106] F. Gonzaga, L. P. Sadowski, T. Rambarran, J. Grande, A. Adronov, M. A. Brook, "Highly efficient divergent synthesis of dendrimers via metal-free "click" chemistry", *J. Pol. Sci. Pol. Chem.* **2013**, *51*, 1272–7.
- [107] J.-D. Charrier, H. M. Binch, D. J. Hurley, T. Cleveland, P. Joshi, L. T. D. Fanning, J. Pinder, M. O'Donnell, A. N. Virani, R. M. A. Knechtel, S. J. Durrant, S. C. Young, H. Pierre, D. Kay, P. M. Reaper, Preparation of pyrazine and pyridine compounds as ATR kinase inhibitors, US-Patent WO2011143426A1, **2011**.
- [108] F. Márquez, A. Llebaria, A. Delgado, "Diastereoselective Allylation of Aldehydes with an Enantiopure 2-Sulfinylallyl Halide under Environmentally Friendly Barbier-Type Conditions", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 547–9.
- [109] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, "A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–9.
- [110] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, "Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides", *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–64.
- [111] L. V. Lee, M. L. Mitchell, S.-J. Huang, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C.-H. Wong, "A Potent and Highly Selective Inhibitor of Human  $\alpha$ -1,3-Fucosyltransferase via Click Chemistry", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588–9.

- [112] Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, "Bioconjugation by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192-3.
- [113] (a) W. Kirmse, L. Horner, "Umsetzung von Phenylacetylen mit Aziden und Diazoverbindungen", *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *614*, 1-3; (b) Z. Jia, Q. Zhu, "Click' assembly of selective inhibitors for MAO-A", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6222-5.
- [114] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, "Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-6.
- [115] J. N. Brantley, K. M. Wiggins, C. W. Bielawski, "Unclicking the Click: Mechanically Facilitated 1,3-Dipolar Cycloreversions", *Science* **2011**, *333*, 1606-9.
- [116] (a) B. Schulze, U. S. Schubert, "Beyond click chemistry - supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles", *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522-71; (b) A. Massarotti, S. Aprile, V. Mercalli, E. Del Grosso, G. Grosa, G. Sorba, G. C. Tron, "Are 1,4- and 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Good Pharmacophoric Groups?", *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2497-508; (c) I. E. Valverde, T. L. Mindt, "1,2,3-Triazoles as Amide-bond Surrogates in Peptidomimetics", *CHIMIA* **2013**, *67*, 262-6; (d) A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. M. Almerico, "1,2,3-Triazole in heterocyclic compounds, endowed with biological activity, through 1,3-dipolar cycloadditions", *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289-306.
- [117] (a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, "Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-5; (b) V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, "CuI-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective", *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 51-68; (c) M. Ahlquist, V. V. Fokin, "Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper(I) Acetylides in Dipolar Cycloadditions", *Organometallics* **2007**, *26*, 4389-91; (d) B. F. Straub, "[small micro]-Acetylide and [small micro]-alkenylidene ligands in "click" triazole syntheses", *Chem. Commun.* **2007**, 3868-70; (e) M. Meldal, C. W. Tornøe, "Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition", *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
- [118] (a) B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, "Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions", *Science* **2013**, *340*, 457-60; (b) C. Iacobucci, S. Reale, J.-F. Gal, F. De Angelis, "Dinuclear Copper Intermediates in Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Directly Observed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3065-8; (c) R. Qiu, H. Luo, "Copper(i)-triazole dimer formation and rate acceleration in in-source click reaction", *RSC Adv.* **2015**, *5*, 96213-21.
- [119] (a) E. Haldon, M. C. Nicasio, P. J. Perez, "Copper-catalysed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): an update", *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528-50; (b) J. García-Álvarez, J. Gimeno in *Adv. Organomet. Chem. Cat.*, John Wiley & Sons, Inc., **2013**, pp. 199-206; (c) R. Berg, B. F. Straub, "Advancements in the mechanistic understanding of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition", *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715-50; (d) V. V. Fokin, K. Matyjaszewski in *Organic Chemistry – Breakthroughs and Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 247-77; (e) L. Liang, D. Astruc, "The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview", *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933-45; (f) J. E. Hein, V. V. Fokin, "Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides", *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-15; (g) G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, "Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes", *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.
- [120] Y. Angell, K. Burgess, "Base Dependence in Copper-Catalyzed Huisgen Reactions: Efficient Formation of Bistriazoles", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649-51.
- [121] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, "Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632-57.
- [122] R. M. Moorman, M. B. Collier, B. H. Frohock, M. D. Womble, J. M. Chalker, "Halide inhibition of the copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition", *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1974-8.
- [123] (a) S. Chassaing, V. Beneteau, P. Pale, "When CuAAC 'Click Chemistry' goes heterogeneous", *Catal. Sci. Tech.* **2016**, *6*, 923-57; (b) A. Mandoli, "Recent Advances in Recoverable Systems for the Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction (CuAAC)", *Molecules* **2016**, *21*, 1174.
- [124] (a) L. Ciavatta, D. Ferri, R. Palombari, "On the equilibrium  $\text{Cu}^{2+} + \text{Cu}(s) \rightleftharpoons 2\text{Cu}^{+}$ ", *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1980**, *42*, 593-8; (b) F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, "Copper Nanoparticles in Click Chemistry", *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2516-28.
- [125] S. Diez-Gonzalez, "Well-defined copper(i) complexes for Click azide-alkyne cycloaddition reactions: one Click beyond", *Catal. Sci. Tech.* **2011**, *1*, 166-78.
- [126] R. G. Pearson, "Chemical hardness and bond dissociation energies", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7684-90.
- [127] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, "Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-5.
- [128] J. M. Baskin, C. R. Bertozzi, "Bioorthogonal Click Chemistry: Covalent Labeling in Living Systems", *QSAR & Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211-9.
- [129] W. Kaim, J. Rall, "Kupfer – ein "modernes" Bioelement", *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 47-64.
- [130] (a) L. M. Gaetke, C. K. Chow, "Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients", *Toxicology* **2003**, *189*, 147-63; (b) G. J. Brewer, "Risks of Copper and Iron Toxicity during Aging in Humans", *Chem. Res. Tox.* **2010**, *23*, 319-26; (c) M. E. Helsel, K. J. Franz, "Pharmacological activity of metal binding agents that alter copper bioavailability", *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 8760-70.

- [131] (a) E. R. Stadtman, "Protein oxidation and aging", *Free Rad. Res.* **2006**, *40*, 1250-8; (b) S. Goldstein, D. Meyerstein, G. Czapski, "The Fenton reagents", *Free Rad. Biol. Med.* **1993**, *15*, 435-45; (c) Simon V. Avery, "Molecular targets of oxidative stress", *Biochem. J.* **2011**, *434*, 201-10.
- [132] R. H. Nagaraj, D. R. Sell, M. Prabhakaram, B. J. Ortwerth, V. M. Monnier, "High correlation between pentosidine protein crosslinks and pigmentation implicates ascorbate oxidation in human lens senescence and cataractogenesis", *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1991**, *88*, 10257-61.
- [133] (a) V. Hong, S. I. Presolski, C. Ma, M. G. Finn, "Analysis and Optimization of Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Bioconjugation", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879-83; (b) V. Hong, N. F. Steinmetz, M. Manchester, M. G. Finn, "Labeling Live Cells by Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Click Chemistry", *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1912-6.
- [134] (a) D. Soriano del Amo, W. Wang, H. Jiang, C. Besanceney, A. C. Yan, M. Levy, Y. Liu, F. L. Marlow, P. Wu, "Biocompatible Copper(I) Catalysts for in Vivo Imaging of Glycans", *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16893-9; (b) C. Besanceney-Webler, H. Jiang, T. Zheng, L. Feng, D. Soriano del Amo, W. Wang, L. M. Klivansky, F. L. Marlow, Y. Liu, P. Wu, "Increasing the Efficacy of Bioorthogonal Click Reactions for Bioconjugation: A Comparative Study", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8051-6.
- [135] (a) C. Uttamapinant, A. Tangpeerachaikul, S. Grecian, S. Clarke, U. Singh, P. Slade, K. R. Gee, A. Y. Ting, "Fast, Cell-Compatible Click Chemistry with Copper-Chelating Azides for Biomolecular Labeling", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5852-6; (b) V. Bevilacqua, M. King, M. Chaumontet, M. Nothisen, S. Gabillet, D. Buisson, C. Puente, A. Wagner, F. Taran, "Copper-Chelating Azides for Efficient Click Conjugation Reactions in Complex Media", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5872-6.
- [136] (a) K. Griesbaum, "Probleme und Möglichkeiten der radikalischen Addition von Thiolen an ungesättigte Verbindungen", *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 276-90; (b) C. E. Hoyle, T. Y. Lee, T. Roper, "Thiol-enes: Chemistry of the past with promise for the future", *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2004**, *42*, 5301-38; (c) C. Walling, W. Helmreich, "Reactivity and Reversibility in the Reaction of Thiyl Radicals with Olefins", *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1144-8; (d) K. D. Beare, M. L. Coote, "What Influences Barrier Heights in Hydrogen Abstraction from Thiols by Carbon-Centered Radicals? A Curve-Crossing Study", *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 7211-21; (e) B. H. Northrop, R. N. Coffey, "Thiol-Ene Click Chemistry: Computational and Kinetic Analysis of the Influence of Alkene Functionality", *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13804-17; (f) R. M. Stolz, B. H. Northrop, "Experimental and Theoretical Studies of Selective Thiol-Ene and Thiol-Yne Click Reactions Involving *N*-Substituted Maleimides", *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8105-16; (g) I. Degirmenci, M. L. Coote, "Comparison of Thiyl, Alkoxy, and Alkyl Radical Addition to Double Bonds: The Unusual Contrasting Behavior of Sulfur and Oxygen Radical Chemistry", *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 1750-5.
- [137] N. B. Cramer, J. P. Scott, C. N. Bowman, "Photopolymerizations of Thiol-Ene Polymers without Photoinitiators", *Macromolecules* **2002**, *35*, 5361-5.
- [138] T. Posner, "Beiträge zur Kenntniss der ungesättigten Verbindungen. II. Ueber die Addition von Mercaptanen an ungesättigte Kohlenwasserstoffe", *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 646-57.
- [139] C. Kieburg, M. Dubber, T. K. Lindhorst, "A New Type of Carbohydrate Clustering: Synthesis of a Pentavalent Glycocluster Based on a Carbohydrate Core", *Synlett* **1997**, *12*, 1447-9.
- [140] (a) V. T. Bhat, P. A. Duspara, S. Seo, N. S. B. Abu Bakar, M. F. Greaney, "Visible light promoted thiol-ene reactions using titanium dioxide", *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4383-5; (b) O. O. Fadeyi, J. J. Mousseau, Y. Feng, C. Allais, P. Nuhant, M. Z. Chen, B. Pierce, R. Robinson, "Visible-Light-Driven Photocatalytic Initiation of Radical Thiol-Ene Reactions Using Bismuth Oxide", *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5756-9.
- [141] K. L. Killops, L. M. Campos, C. J. Hawker, "Robust, Efficient, and Orthogonal Synthesis of Dendrimers via Thiol-ene "Click" Chemistry", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062-4.
- [142] N. Floyd, B. Vijaykrishnan, J. R. Koeppel, B. G. Davis, "Thiyl Glycosylation of Olefinic Proteins: S-Linked Glycoconjugate Synthesis", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7798-802.
- [143] B. Colak, J. C. S. Da Silva, T. A. Soares, J. E. Gautrot, "Impact of the Molecular Environment on Thiol-Ene Coupling For Biofunctionalization and Conjugation", *Bioconjugate Chem.* **2016**, *27*, 2111-23.
- [144] P. Antoni, M. J. Robb, L. Campos, M. Montanez, A. Hult, E. Malmström, M. Malkoch, C. J. Hawker, "Pushing the Limits for Thiol-Ene and CuAAC Reactions: Synthesis of a 6th Generation Dendrimer in a Single Day", *Macromolecules* **2010**, *43*, 6625-31.
- [145] R. Hoogenboom, "Thiol-Alkin-Chemie: ein leistungsfähiges Syntheseverfahren für hochfunktionalisierte Verbindungen", *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3489-91.
- [146] Z. Györgydeák, L. Szilágyi, H. Paulsen, "Synthesis, Structure and Reactions of Glycosyl Azides", *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 139-63.
- [147] H. Paulsen, Z. Györgydeák, M. Friedmann, "Konformationsanalyse, III. exo-Anomerer Effekt und Circular dichroismus von Glycopyranosylaziden", *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1568-78.
- [148] (a) W. Pfleiderer, E. Bühler, "Ein neuer Weg zur Synthese von Pteridin-N-8-, Purin-N-9- und Triazolo[4.5-d]pyrimidin-N-3-glykosiden", *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3022-39; (b) F. D. Tropper, F. O. Andersson, S. Braun, R. Roy, "Phase Transfer Catalysis as a General and Stereoselective Entry into Glycosyl Azides from Glycosyl Halides", *Synthesis* **1992**, *1992*, 618-20; (c) F. M. Ibatullin, K. A. Shabalin, "A Simple and Convenient Synthesis of Glycosyl Azides", *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2819-23.
- [149] R. Kumar, P. Tiwari, P. R. Maulik, A. K. Misra, "A Generalized Procedure for the One-Pot Preparation of Glycosyl Azides and Thioglycosides Directly from Unprotected Reducing Sugars under Phase-Transfer Reaction Conditions", *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 74-9.

- 
- [150] R. L. Lehtilä, J. O. Lehtilä, M. U. Roslund, R. Leino, "Selectively protected galactose derivatives for the synthesis of branched oligosaccharides", *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3653-61.
- [151] D. González-Calderón, L. J. Benítez-Puebla, C. A. González-González, S. Assad-Hernández, A. Fuentes-Benítez, E. Cuevas-Yáñez, D. Corona-Becerril, C. González-Romero, "Selective deprotection of TBDMS alkyl ethers in the presence of TIPS or TBDPS phenyl ethers by catalytic CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O in methanol", *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 5130-2.
- [152] S. Kovács, K. Zih-Perényi, Á. Révész, Z. Novák, "Copper on Iron: Catalyst and Scavenger for Azide-Alkyne Cycloaddition", *Synthesis* **2012**, *44*, 3722-30.
- [153] T. Ferrari, P. Vogel, "The Reactions of  $\gamma$ -Butyrolactone and  $\gamma$ -Butyrolactonol Derivatives, and of Tetrahydrofuran with Mixtures of Alcohols and Thionyl Chloride", *Synlett* **1991**, *1991*, 233-4.
- [154] H. Driguez, "Thiooligosaccharides as Tools for Structural Biology", *ChemBioChem* **2001**, *2*, 311-8.
- [155] (a) B. D. Johnston, B. M. Pinto, "Synthesis of Thio-Linked Disaccharides by 1→2 Intramolecular Thioglycosyl Migration: Oxacarbenium versus Episulfonium Ion Intermediates", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4607-17; (b) F. M. Ibatullin, K. A. Shabalin, J. V. Jänis, A. G. Shavva, "Reaction of 1,2-trans-glycosyl acetates with thiourea: a new entry to 1-thiosugars", *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7961-4.
- [156] J. M. MacDougall, X.-D. Zhang, W. E. Polgar, T. V. Khroyan, L. Toll, J. R. Cashman, "Design, Chemical Synthesis, and Biological Evaluation of Thiosaccharide Analogues of Morphine- and Codeine-6-Glucuronide", *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5809-15.
- [157] M. Jana, A. K. Misra, "Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Glycosyl Thiols and Their Synthetic Applications", *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2680-6.
- [158] M. Fiore, A. Chambery, A. Marra, A. Dondoni, "Single and dual glycoside clustering around calix[4]arene scaffolds via click thiol-ene coupling and azide-alkyne cycloaddition", *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3910-3.

## 4. Octasilsesquioxane

### 4.1. NMR-Spektroskopie von Octasilsesquioxanen

Homo-funktionalisierte Octasilsesquioxane verfügen wegen ihrer zentrosymmetrischen  $O_h$ -Symmetrie über äußerst vorteilhafte NMR-spektroskopische Eigenschaften. Da sämtliche R-SiO<sub>3/2</sub>-Einheiten äquivalent sind, sehen die Spektren aus, als bestünde die Verbindung lediglich aus einer einzigen R-SiO<sub>3/2</sub>-Einheit. So entspricht der <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>29</sup>Si-NMR Spektrensatz von (SiO<sub>3/2</sub>)<sub>8</sub>((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl)<sub>8</sub> **15** im Erscheinungsbild lediglich dem Spektrensatz von SiO<sub>3/2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl. Es gibt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum daher lediglich drei Signale für die CH<sub>2</sub>-Protonen der Propylketten, im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum 3 Signale für die C-Atome der Propylketten und im <sup>29</sup>Si-NMR-Spektrum ein Signal für die Si-Atome (Abbildung 4.1).

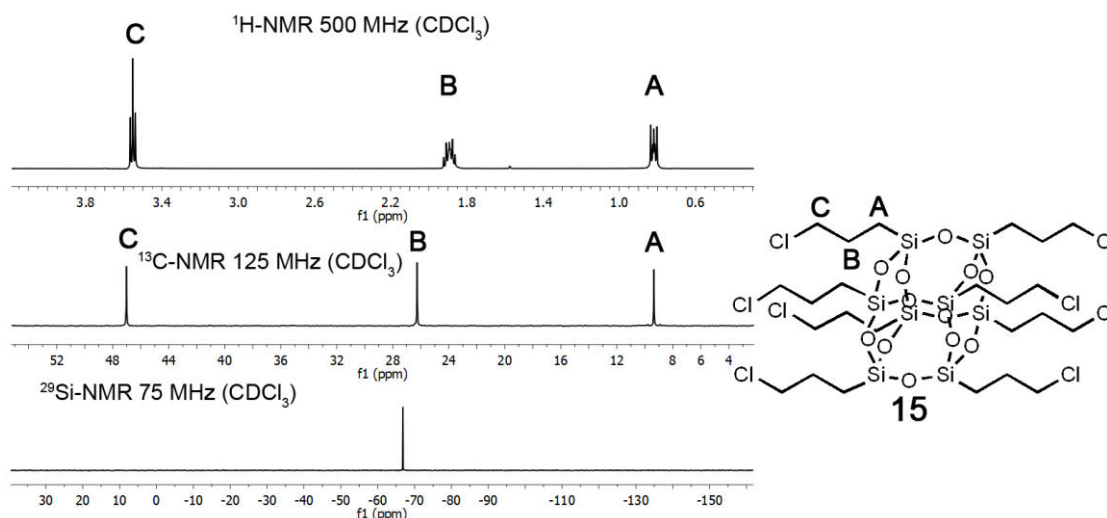


Abbildung 4.1. <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>29</sup>Si-NMR-Spektren von T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15**.

Durch dieses Verhalten sind die NMR-Spektren von homo-COSS sehr leicht analysierbar. Desweiteren kann man aus den NMR-Spektren sofort erkennen, ob die Probe nur einheitliche, monodisperse COSS enthält, oder ob eine Mischung unterschiedlich modifizierter COSS vorliegt. Im Falle einheitlicher, monodisperser COSS weisen die Spektren das Erscheinungsbild einer R-SiO<sub>3/2</sub>-Einheit auf. Erscheinen jedoch für manche Atomsorten, insbesondere für „käfignahe“ Atome, mehrere Signale mit ähnlicher chemischer Verschiebung, so liegt in der Probe wahrscheinlich eine Mischung verschiedener COSS vor. Besondere Bedeutung bei der Analyse von COSS besitzt <sup>29</sup>Si-Spektroskopie, da die chemische Verschiebung der <sup>29</sup>Si-Signale Auskunft über die Art der angebotenen Kohlenstoffkette und die Geometrie bzw. Symmetrie des SiO-Gerüsts gibt.

Von den natürlich vorkommenden Silizium-Isotopen <sup>28</sup>Si (92.21%), <sup>29</sup>Si (4.70%) und <sup>30</sup>Si (3.09%) besitzt lediglich das <sup>29</sup>Si-Isotop einen Kernspin (1/2) und damit ein magnetisches Moment.<sup>[1]</sup> Die <sup>29</sup>Si-NMR-Spektroskopie leidet also ähnlich wie die <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie an einer reduzierten Empfindlichkeit.

Da der <sup>29</sup>Si-Kern zudem ein negatives gyromagnetisches Verhältnis aufweist, kann es bei Aufnahme von Breitband-entkoppelten Spektren zudem zur Signalreduktion oder gar zum Signalverlust durch den NOE-Effekt kommen. Um diese Probleme zu umgehen, werden <sup>29</sup>Si-Spektren meist als DEPT-Spektren oder IGATED-Spektren aufgenommen. Eine weitere Möglichkeit ist die Zugabe eines Relaxationsreagenzes zur Probe.<sup>[2]</sup>

Die chemische Verschiebung von Si-Atomen wird hauptsächlich durch die direkt angebondenen Heteroatome bestimmt (Abbildung 4.2). Si-Atome von T<sub>8</sub>-Verbindungen erscheinen im Bereich zwischen -60 und -80 ppm.

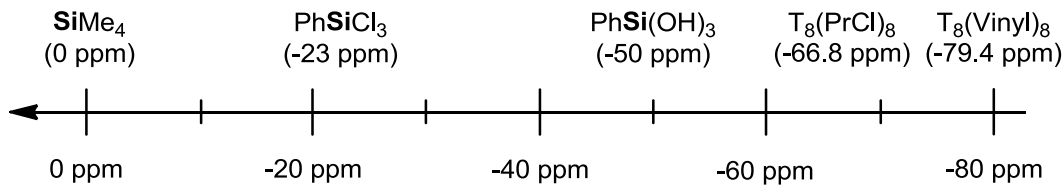


Abbildung 4.2. Einfluss der Heteroatome auf die chemische Verschiebung von Si-Atomen.

Die leicht unterschiedlichen SiO-Bindungswinkel in den T<sub>8</sub>-, T<sub>10</sub>-, T<sub>12</sub>-Käfigstrukturen führen ebenfalls zu geringfügig unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Si-Atome. Die chemischen Verschiebungen der entsprechenden T<sub>10</sub>- und T<sub>12</sub>-Käfigstrukturen können ausgehend vom Wert der chemischen Verschiebung des Si-Atoms des T<sub>8</sub>-Käfigs ( $\delta_{T8}$ ) nach Rikowski et al. durch die empirischen Formeln:  $\delta_{T10} = 1.028 \cdot \delta_{T8}$ ;  $\delta_{T12a} = 1.025 \cdot \delta_{T8}$ ;  $\delta_{T12b} = 1.064 \cdot \delta_{T8}$  berechnet werden.<sup>[3]</sup> Auch das Substitutionsmuster von heterofunktionalen COSS lässt sich durch <sup>29</sup>Si-NMR-Spektroskopie bestimmen.<sup>[4]</sup> Somit ist die NMR-Spektroskopie ein wertvolles Hilfsmittel zur Analyse und Strukturbestätigung von COSS.



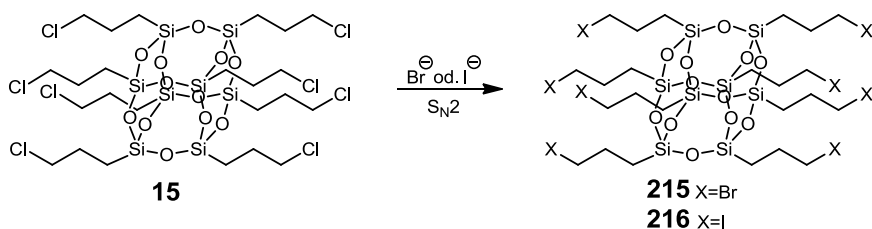
## 4.2. S<sub>N</sub>2-Reaktionen an T<sub>8</sub>(PrX)<sub>8</sub>-Verbindungen

### 4.2.1. Synthese von T<sub>8</sub>(PrBr)<sub>8</sub> und T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> aus T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub>

#### T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> als Basis-Verbindung

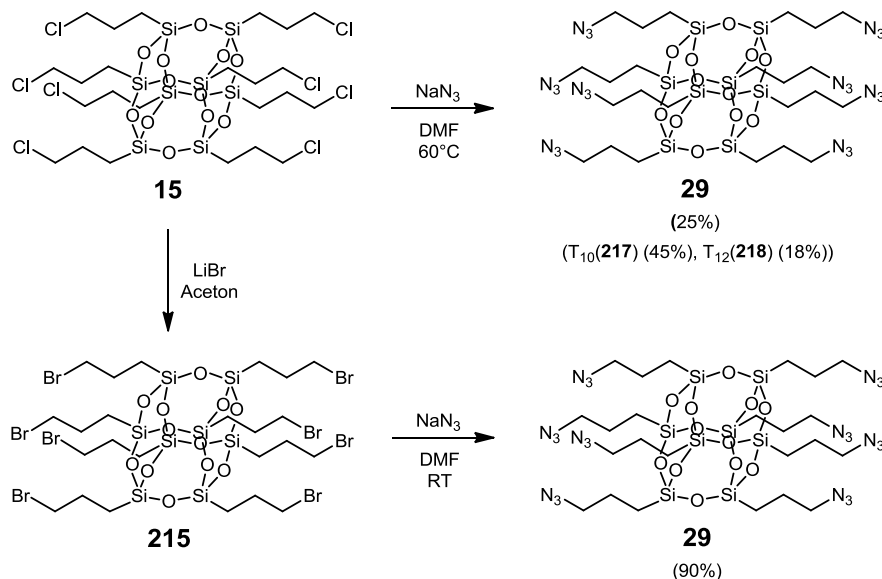
Das Octasilsesquioxan T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** kann leicht im Multigramm-Maßstab durch hydrolytische-Polykondensation hergestellt werden und ist somit eine ideale Ausgangsverbindung zur Synthese neuartiger Octasilsesquioxane durch S<sub>N</sub>2-Reaktionen an den Halogenalkanen.

Wie in Kapitel 1 ausgeführt, können starke Nucleophile Umlagerungs- oder Polymerisationsreaktionen des T<sub>8</sub>-Gerüsts verursachen. Die Tendenz zu solchen unerwünschten Nebenreaktionen ist umso größer, je drastischer die Reaktionsbedingungen (Temperatur, Zeit, Konzentration) sind. S<sub>N</sub>2-Reaktionen können umso leichter durchgeführt werden, je besser die Abgangsgruppenqualität des Nucleofugs ist. Bromid und Iodid sind in der Regel um den Faktor 10 (Bromid) bzw. 100 (Iodid) bessere Abgangsgruppen in S<sub>N</sub>2-Reaktionen als Chlorid.<sup>[5]</sup> Daher kann es vorteilhaft sein, T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** zunächst in T<sub>8</sub>(PrBr)<sub>8</sub> **215** oder T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> **216** umzuwandeln. Anschließend können die beabsichtigten Transformationen unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, bei denen die Integrität des Si<sub>8</sub>O<sub>12</sub>-Gerüsts gewahrt bleibt (Schema 4.1).



Schema 4.1. Umwandlung von Basis-COSS-Chlorid **15** in COSS-Bromid **215** bzw. COSS-Iodid **216** durch S<sub>N</sub>2-Reaktion.

Dieses Verfahren wurde von Fabritz et al. erfolgreich zur selektiven Synthese von T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** angewendet.<sup>[6]</sup> Die Reaktion von T<sub>8</sub>(PrBr)<sub>8</sub> **215** mit NaN<sub>3</sub> in DMF liefert bei Raumtemperatur selektiv T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** in 90% Ausbeute. Hingegen erfordert die Reaktion von T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** mit NaN<sub>3</sub> in DMF eine erhöhte Reaktionstemperatur (60°C) und liefert lediglich 25% T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** im Gemisch mit 45% T<sub>10</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>10</sub> **217** und 18% T<sub>12</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>12</sub> **218** (Schema 4.2).<sup>[7]</sup>



Schema 4.2. Einfluss der Abgangsgruppenqualität auf erforderliche Reaktionsbedingungen und Produktverteilung.<sup>[6-7]</sup>

Die vollständige Umwandlung von primären Alkylchloriden in die entsprechenden Bromide oder Iodide ist diffizil, da das Chloridion in polar aprotischen Lösungsmitteln im Vergleich zu Bromid und Iodid die schlechteste Abgangsgruppe und das beste Nucleophil ist.<sup>[8]</sup>

Häufig wird für solche Umwandlungen die Finkelstein-Reaktion eingesetzt.<sup>[9]</sup> Bei der klassischen Finkelstein-Reaktion werden primäre Alkylchloride mit Natriumiodid in Aceton bei Siedetemperatur umgesetzt. Die Reaktion wird durch die (für anorganische Salze) ungewöhnlich hohe Löslichkeit von NaI (ermöglicht hohe Iodidkonzentrationen) und die sehr geringe Löslichkeit von NaCl (präzipitiert aus der Reaktionslösung) in Aceton begünstigt.

Für die Synthese von Bromiden wird LiBr verwendet, da es eine höhere Löslichkeit in Aceton besitzt als das entsprechende NaBr. Jedoch ist das entstehende LiCl nicht vollständig unlöslich in Aceton und deshalb sind Bromid/Chlorid-Austauschreaktionen im Allgemeinen schwieriger durchzuführen als Iodid/Chlorid-Austauschreaktionen.

Die Synthesen von  $T_8(\text{PrBr})_8$  **215** und  $T_8(\text{PrI})_8$  **216** durch Finkelstein-Reaktion mit LiBr bzw. NaI in Aceton sind literaturbekannt,<sup>[6, 10]</sup> erfordern jedoch einen hohen Arbeits-, Zeit- und Materialaufwand und sind dadurch auch störungsanfällig. Daher wurden alternative Synthesewege für  $T_8(\text{PrBr})_8$  **215** und  $T_8(\text{PrI})_8$  **216** untersucht.

#### Untersuchungen zur Synthese von $T_8(\text{PrBr})_8$

Zur Reaktionskontrolle der Umwandlung von Chlorid **15** in Bromid **215** bzw. Iodid **216** kann die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie verwendet werden. Die Signale (Tripletts) der  $\text{CH}_2$ -Protonen am C-3-Atom der Propylkette von **15**, **215** und **216** erscheinen im Protonenspektrum zwischen 3.2 ppm und 3.5 ppm deutlich getrennt nebeneinander (Abbildung 4.3). Der Substitutionsgrad kann somit leicht durch Integration der entsprechenden Signale bestimmt werden.<sup>[11]</sup>

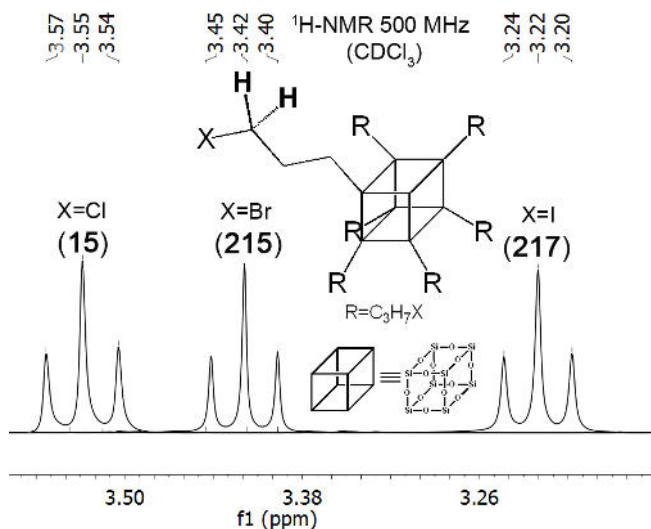
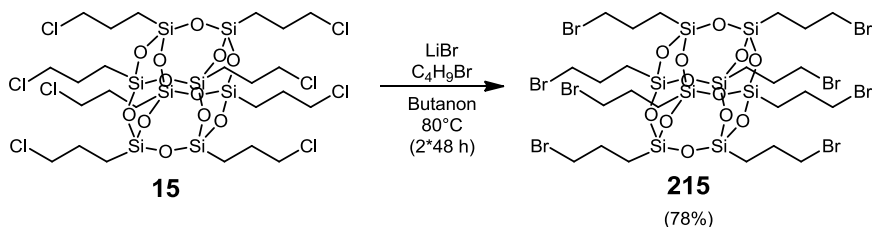


Abbildung 4.3.  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der  $\text{X-CH}_2$ -Protonen von  $T_8(\text{PrCl})_8$  **15**,  $T_8(\text{PrBr})_8$  **215** und  $T_8(\text{PrI})_8$  **216**.

Die in der Literatur beschriebene Synthese von  $T_8(\text{PrBr})_8$  **215** verwendet LiBr in Aceton bei Rückflusstemperatur und benötigt insgesamt 360 h Reaktionszeit.<sup>[6]</sup> Zur Reaktionsoptimierung wurde die Reaktion nicht in Aceton (Kp.  $56^\circ\text{C}$ ), sondern bei höherer Temperatur im Lösungsmittel Butanon (Kp.  $80^\circ\text{C}$ ) bei Rückflusstemperatur durchgeführt. Butanon ( $\epsilon_r$  18.11) besitzt eine geringere Dielektrizitätskonstante als Aceton ( $\epsilon_r$  20.56), vermag LiBr aber immer noch gut zu lösen. Der Substitutionsgrad betrug nach zwei Umsatzzyklen (je 48 h) lediglich 95%. Da diese Reaktionsführung keine Verbesserung gegenüber der literaturbekannten Methode zeigte, wurde in einem weiteren Versuch der Reaktionslösung neben LiBr auch Brombutan zugesetzt. Brombutan kann durch Reaktion

mit Chloridionen deren Konzentration verringern und dabei gleichzeitig die Konzentration an Bromidionen erhöhen.<sup>[12]</sup> Weiterhin kann das entstehende leichter flüchtige Chlorbutan aus der Reaktionsmischung entweichen und somit die Chloridionen irreversibel aus der Reaktionslösung entfernen. Tatsächlich ergab sich bei Zusatz von Brombutan nach 24 h ein Substitutionsgrad von ca. 96% und nach 48 h ein Substitutionsgrad von ca. 98% (je größer das Verhältnis CH<sub>2</sub>Br-Protonen zu CH<sub>2</sub>Cl-Protonen, desto ungenauer wird die Verhältnisbestimmung durch Integration der Signale). Die Reaktion wurde einem weiteren Umsatzzyklus von 48 h unterworfen und nach 96 h Gesamt-Reaktionszeit konnte T<sub>8</sub>(PrBr)<sub>8</sub> **215** in 78% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.3).



Schema 4.3. Synthese von Bromid **215** in Butanon als Lösungsmittel.

### Untersuchungen zur Synthese von T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub>

Da bei der Synthese von Bromid **215** durch die Verwendung von Butanon als Lösungsmittel eine deutliche Verkürzung der Reaktionszeit erzielt werden konnte, wurde die Synthese von Iodid **216** mit NaI ebenfalls in Butanon durchgeführt. Nach 72 h Reaktionszeit in Butanon bei Rückflusstemperatur konnten keine Signale von T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** mehr detektiert und T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> **216** in 82% Ausbeute isoliert werden.

Es wurden weiterhin Untersuchungen zur Synthese von T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> **216** aus T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** unter Verwendung des kostengünstigeren KI als Iodidquelle durchgeführt. Bei Verwendung von KI in Butanon konnte keine Substitution beobachtet werden. Dies ist wahrscheinlich durch die sehr geringe Löslichkeit von KI in Butanon bedingt. Deshalb wurde der Reaktionslösung neben KI auch Tetraäthylammoniumiodid (TBAI) als weitere Iodidquelle und Phasentransferkatalysator zugesetzt.<sup>[13]</sup> Desweiteren wurde der Reaktionslösung Iodpropan zugefügt, um Chloridionen aus der Reaktionslösung zu entfernen. Unter diesen Reaktionsbedingungen (KI, TBAI, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>I) waren denn auch nach 72 h Reaktionszeit bei Rückflusstemperatur im Protonenspektrum keine Signale des Ausgangsmaterials mehr detektierbar.

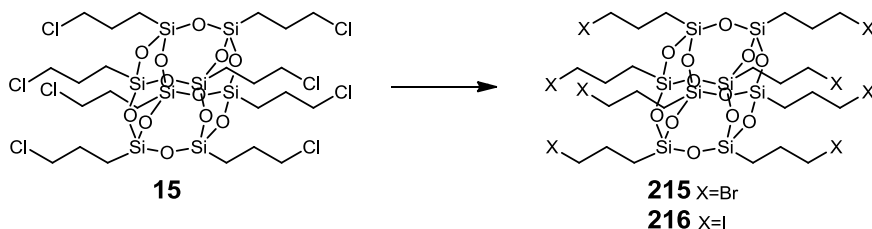
Wegen seiner hohen Molmasse (369.37 g/mol) hat das TBAI in der Reaktionsmischung einen sehr viel höheren Massenanteil als das Produkt. Da TBAI amphiphil ist, kann es durch Extraktion nicht vollständig entfernt werden und die Abtrennung durch Chromatographie ist aufwändig. Deshalb wurde zur Trennung von TBAI und Produkt **216** das unterschiedliche Löslichkeitsverhalten in Methanol genutzt. Während T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> **216** in Methanol nur eine sehr geringe Löslichkeit besitzt, löst sich TBAI darin sehr gut. So konnte TBAI durch mehrmalige Fest-Flüssig-Extraktion des Rohproduktes mit Methanol fast vollständig vom Produkt abgetrennt werden. Anschließendes Umkristallisieren des Rohproduktes lieferte T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> **216** als farblose Kristalle in 80% Ausbeute.

### Zusammenfassung

In Tabelle 4-1 sind alle bekannten Syntheserouten für T<sub>8</sub>(PrBr)<sub>8</sub> **215** und T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> **216** ausgehend von T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** durch S<sub>N</sub>2-Reaktion zusammengefasst. Während der Erstellung dieser Arbeit wurden von Ervithayasuporn et al. zwei weitere Synthesen für T<sub>8</sub>(PrBr)<sub>8</sub> **215** (Tabelle 4-1, Eintrag Nr. 3) und T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> **216** (Tabelle 4-1, Eintrag Nr. 7) durch S<sub>N</sub>2-Reaktion ausgehend von T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** publiziert.<sup>[14]</sup> Zu diesem Zeitpunkt waren die eigenen Untersuchungen jedoch schon erfolgreich abgeschlossen. Die von Ervithayasuporn et al. beschriebenen Synthesen erfordern Inertgasatmosphäre und wurden nur im 0.1 mmol-Maßstab durchgeführt. Die hier entwickelten Synthesen benötigen keine Schutzgastechnik

und konnten mehrmals erfolgreich im 5 mmol-Maßstab durchgeführt werden. Die Syntheserouten mit Butanon als Lösungsmittel unter Zusatz entsprechender Alkylhalogenide ermöglichen im Vergleich zu den zuvor publizierten Syntheseprotokollen einen insgesamt einfacheren und schnelleren Zugang zu den synthetisch wertvollen COSS-Halogeniden  $T_8(\text{PrBr})_8$  **215** und  $T_8(\text{PrI})_8$  **216**.

**Tabelle 4-1.** Vergleich von Methoden zur Synthese von COSS **215** und **216** aus  $T_8(\text{PrCl})_8$  **15** durch  $S_N2$ -Reaktion.

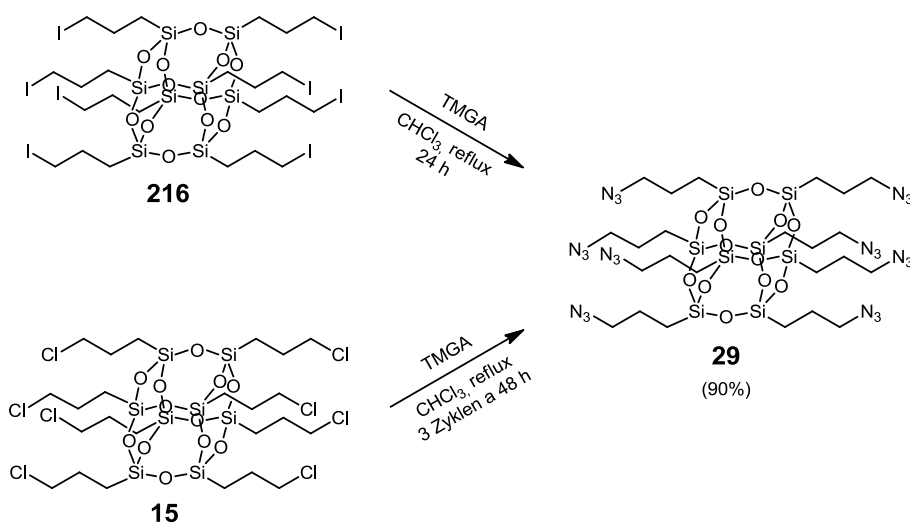


Nr.	COSS	Salz	Solvens	Zusatz	Dauer	Temperatur	Zyklen	Ausbeute	Quelle
1	<b>215</b>	LiBr	Aceton	—	360 h	56°C	5	92%	[6]
2	<b>215</b>	LiBr	Butanon	$C_4H_9Br$	96 h	80°C	2	78%	diese Arbeit
3	<b>215</b>	NaBr	Aceton	TBABr, $C_3H_7Br$	120 h	56°C	1 <sup>a)</sup>	94%	[14]
4	<b>216</b>	NaI	Aceton	—	48 h (72 h) <sup>b)</sup>	56°C	2 (3) <sup>b)</sup>	97%	[10]
5	<b>216</b>	NaI	Butanon	—	72 h	80°C	1	82%	diese Arbeit
6	<b>216</b>	KI	Butanon	TBAI, $C_3H_7I$	72 h	80°C	1	80%	diese Arbeit
7	<b>216</b>	NaI	THF	—	72 h	60°C	1	83%	[14]

a) erfordert Zugabe von  $C_3H_7Br$  nach 48 h; b) in der Originalvorschrift sind 2 Zyklen zu je 24 h beschrieben, bei eigenen Experimenten wurden jedoch mindestens 3 Zyklen zu je 24 h benötigt.

#### 4.2.2. Synthese von $T_8(\text{PrN}_3)_8$

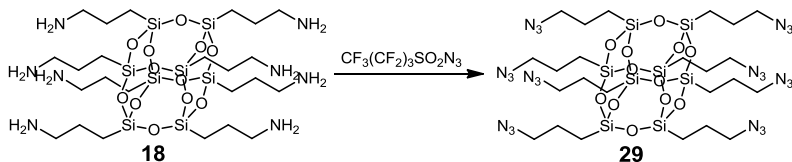
Das Octaazid  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** ist eine hochattraktive Ausgangsverbindung zur Synthese neuartiger COSS, da die Azidgruppe eine Vielzahl von Reaktionsmöglichkeiten (z.B. CuAAC, Cycloadditionen) eröffnet.<sup>[15]</sup> Die Synthese von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** wurde erstmals von Heyl 2008 beschrieben.<sup>[16]</sup> Dabei wurde  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** ausgehend von  $T_8(\text{PrCl})_8$  **15** oder  $T_8(\text{PrI})_8$  **216** unter Verwendung von Tetramethylguanidiniumazid (TMGA) als Azidquelle in  $\text{CHCl}_3$  als Lösungsmittel bei Siedetemperatur hergestellt (Schema 4.4).



**Schema 4.4.** Synthese von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Tetramethylguanidiniumazid (TMGA) nach Heyl 2008.<sup>[16]</sup>

Da sich bei Verwendung von ionischen Aziden in chlorierten Lösungsmitteln niedermolekulare, instabile und hochexplosive Azide bilden können, birgt die Synthese von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Tetramethylguanidiniumazid in  $\text{CHCl}_3$  (insbesondere die langwierige Synthese direkt aus Chlorid **15**) ein sehr hohes Gefahrenpotenzial.<sup>[17]</sup>

Neben den von Ervithayasuporn<sup>[7]</sup> und Fabritz<sup>[6]</sup> entwickelten  $T_8(\text{PrN}_3)_8$ -Synthesen (Schema 4.2) mit  $\text{NaN}_3$  in DMF beschrieben Trastoy et al. die Synthese von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** auch alternativ ausgehend von kommerziell verfügbarem  $T_8(\text{PrNH}_2)_8$  **18** durch Diazo-Transfer (Schema 4.5).<sup>[18]</sup>



Schema 4.5.  $T_8$ -Azid-Synthese von Trastoy.<sup>[18]</sup>

Da die selektive Direktsynthese von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** ausgehend von  $T_8(\text{PrCl})_8$  **15** zwar hochattraktiv ist, aber durch die Methoden von Heyl (hohes Gefahrenpotenzial) und Ervithayasuporn (geringe Selektivität) nicht befriedigend gelöst ist, wurden im Rahmen dieser Arbeit weitere Untersuchungen zur Optimierung der Direktsynthese von **29** durchgeführt.

Bei der Umsetzung von Azidionen mit  $T_8$ -Käfigen kann es neben der beabsichtigten  $S_N2$ -Reaktion auch zum Abbau oder zur Umlagerung der Käfigstruktur kommen. Deswegen muss bei der Reaktionskontrolle nicht nur der Substitutionsgrad, sondern auch die Identität und Integrität des  $\text{SiO}$ -Gerüsts analysiert werden. Da die Protonen an der C-3-Position der Propylketten von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29**,  $T_{10}(\text{PrN}_3)_{10}$  **217** und  $T_{12}(\text{PrN}_3)_{12}$  **218** sehr ähnliche chemische Verschiebungen (3.26-3.29 ppm) aufweisen,<sup>[7]</sup> kann mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie zwar die Vollständigkeit der  $\text{Cl}/\text{N}_3$ -Substitution, nicht aber die Identität und Integrität des  $\text{SiO}$ -Gerüsts überprüft werden. Auch die Signale der C-1-Protonen der Propylketten von **29**, **217** und **218** überlappen im Bereich zwischen 0.66-0.72 ppm. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum jedoch ist das Signal des C-1 Kohlenstoffatoms von Octaazid **29** deutlich von den entsprechenden Signalen von **217** und **218** (8.95 ppm (**29**), 9.56 ppm (**217**), 9.59 ppm (**218**))<sup>[7]</sup> separiert. Somit kann bei der Umwandlung von  $T_8(\text{PrCl})_8$  **15** in  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** der Substitutionsgrad (wie bei den Halogenidsubstitutionen) durch Protonenspektroskopie und die Gerüststruktur durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie analysiert werden. Zwar ist  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie weit weniger empfindlich als die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie, jedoch können hochwertige  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren routinemäßig in kurzer Zeit aufgenommen werden. Die Analyse des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums ist dabei kein Ersatz für eine  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Messung, sondern lediglich ein schneller verfügbares zusätzliches Analysetool das wertvolle Hinweise auf die Käfigintegrität gibt.

Die Methode von Heyl zur Umwandlung von  $T_8(\text{PrCl})_8$  **15** in  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** hat drei gravierende Nachteile: (1) aus der Verwendung des halogenhaltigen Lösungsmittels  $\text{CHCl}_3$  resultiert die Gefahr der Bildung explosionsfähiger Alkylazide, (2) die lange Reaktionsdauer von insgesamt 144 h verbunden mit dem hohen Reagenzien- und Arbeitsaufwand für insgesamt drei Umsatzzyklen und (3) der Einsatz von TMGA als Azid-Quelle. TMGA ist kommerziell nur schwer und zu hohen Kosten verfügbar. Zwar kann TMGA leicht aus Tetramethylguanidin und  $\text{NaN}_3$  hergestellt werden,<sup>[19]</sup> dies erfordert allerdings die Handhabung von hochexplosivem und hochgiftigem  $\text{HN}_3$ .

Die Reaktion sollte also bestmöglich in halogenfreien Lösungsmitteln in kurzer Zeit mit einer kostengünstigen und leicht verfügbaren Azidquelle durchführbar sein und selektiv **29** liefern.

Es wurden daher Untersuchungen mit  $\text{NaN}_3$  als Azidquelle in den dipolar aprotischen Lösungsmitteln DMF und DMSO sowie mit  $\text{NaN}_3$  und Tetrabutylammoniumbromid als Fest-Flüssig-Phasentransferkatalysator in Benzol durchgeführt. Weiterhin wurden Untersuchungen mit Tetrabutylammoniumazid als Azidquelle in Benzol und mit TMGA als Azidquelle in den halogenfreien

Lösungsmitteln MeCN, MeNO<sub>2</sub> und EtNO<sub>2</sub> durchgeführt. Hierbei wurden jeweils ähnliche Beobachtungen gemacht. Bei niedrigen Temperaturen war die Reaktion zu langsam, um in akzeptabler Reaktionszeit zu vollständiger Substitution zu führen. Wurde die Reaktionstemperatur so erhöht, dass innerhalb einer kurzen Zeitspanne (6 h - 48 h) vollständige Substitution erreicht war, waren auch Gerüstumlagerungen zu beobachten. So ergibt sich beispielsweise für die Reaktion von T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** mit TMGA in MeNO<sub>2</sub> bei 30°C nach 48 h Reaktionszeit durch Analyse des Protonenspektrums lediglich ein Substitutionsgrad von 56% (Abbildung 4.4 a)). Bei einer Reaktionstemperatur von 60°C (Abbildung 4.4 b)) ist die Substitution nach 16 h zwar vollständig. Jedoch zeigten die <sup>13</sup>C- und das <sup>29</sup>Si-NMR-Spektren, dass ein Gemisch aus T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29**, T<sub>10</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>10</sub> **217** und T<sub>12</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>12</sub> **218** vorliegt.

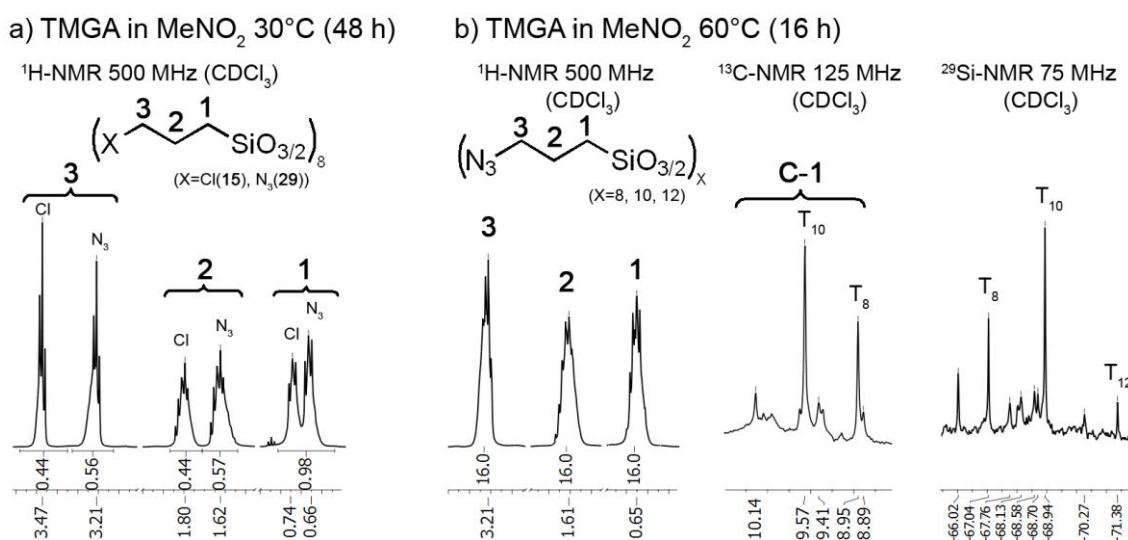


Abbildung 4.4. NMR-Spektren von Reaktionsprodukten der Umsetzung von T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** mit TMGA in MeNO<sub>2</sub>.

Da die vollständige Substitution der Chloridgruppen in T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> **15** durch N<sub>3</sub> anscheinend erhöhte Reaktionstemperaturen erfordert, ist es schwierig (falls im entsprechenden Reaktionssystem überhaupt möglich) diejenige Temperatur zu finden, bei der die Substitution vollständig abläuft, ohne Gerüststrukturveränderungen hervorzurufen. Im Reaktionssystem TMGA/CHCl<sub>3</sub> scheint dies bei Siedetemperatur der Fall zu sein. Da keine Alternative zum Reaktionssystem TMGA/CHCl<sub>3</sub> gefunden werden konnte, wurde darüber hinaus versucht, das Gefahrenpotenzial der Synthese zu verringern.

Das Gefahrenpotenzial bei der Verwendung von CHCl<sub>3</sub> als Lösungsmittel für Reaktionen mit Azidionen besteht in der Bildung von Azidomethanen durch S<sub>N</sub>2-Reaktion der Azidionen mit CHCl<sub>3</sub>. Die gebildeten Azidomethane sind schwerer flüchtig als CHCl<sub>3</sub>, reichern sich bei Destillationen im Sumpf an und können schließlich gegen Ende der Destillation detonieren.<sup>[20]</sup>

In der ursprünglichen Variante der Synthese waren drei Umsatzzyklen mit jeweils 48 h Reaktionszeit bei Siedetemperatur und daher drei Destillationsschritte (jeweils zur Entfernung des Lösungsmittels) erforderlich. Somit sind eine Verkürzung der Reaktionszeit und Verringerung der Anzahl der erforderlichen Destillationsschritte Ansatzpunkte für eine weniger gefährliche Reaktionsführung.

Um die Konzentration an Nicht-Chlorid-Nucleophilen in der Reaktionslösung zu erhöhen, wurde der Reaktionslösung TBAI zugesetzt. Die Zugabe von TBAI verringerte die benötigte Anzahl der Umsatzzyklen von drei auf zwei. Da sich das amphiphile TBAI im Gegensatz zu TMGA bzw. TMGCl nicht durch wässrige Extraktion entfernen lässt, wurde es ursprünglich nach jedem Umsatzzyklus durch Fest-Flüssig-Extraktion mit EtOAc abgetrennt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von TBAI in EtOAc erhält man dadurch eine TBAI-freie EtOAc-Lösung der Reaktionsprodukte. Da zum Entfernen des EtOAc jedoch wieder ein Destillationsschritt notwendig ist, wurde auf die Abtrennung des TBAI nach dem ersten Umsatzzyklus verzichtet. Stattdessen wurde die Reaktionslösung nach dem ersten Reaktionszyklus mit Pufferlösung (pH 7) extrahiert (um verbrauchtes TMGA abzutrennen), getrocknet,

---

auf das ursprüngliche Volumen mit Solvens aufgefüllt und erneut TMGA zugesetzt. Dieses Vorgehen führte zu Ausbeuteverlusten, die vermutlich während der Extraktion der konzentrierten Reaktionslösung entstanden, da es dabei (wahrscheinlich verursacht durch das TBAI) zur Emulsionsbildung kam. Deswegen wurde die Reaktionslösung vor der Extraktion verdünnt und anschließend durch Argoneinleitung wieder auf das benötigte Reaktionsvolumen gebracht. Die sichere Produktisolierung aus der Reaktionslösung konnte mittels Kristallisation nach Methanolzugabe bei  $-20^{\circ}\text{C}$  realisiert werden. Die Produktisolierung durch Kristallisation konnte auch erfolgreich auf die Azid-Synthese aus  $\text{T}_8(\text{PrI})_8$  **216** übertragen werden. Obwohl durch Optimierung des Syntheseprotokolls die gefährlichen Destillationsschritte eliminiert werden konnten, bleibt die Synthese risikobehaftet und durch die Verwendung von TMGA limitiert. Da mit dem Syntheseverfahren nach Fabritz eine gefahrlose Synthese von  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** ausgehend von  $\text{T}_8(\text{PrBr})_8$  **215** möglich ist und eine zuverlässige und einfache Synthese von  $\text{T}_8(\text{PrBr})_8$  **215** im Multigramm-Maßstab zur Verfügung stand, wurde im Folgenden ausschließlich nur noch diese sichere und einfache Synthese des Azids **29** verwendet.

### 4.3. CuAAC an $T_8(\text{PrN}_3)_8$

Octasilsesquioxane eignen sich wegen ihrer Symmetrie, verbunden mit der 3-dimensionalen globulären Struktur und den 8 in alle Oktanten des kartesischen Koordinatensystems strebenden „Armen“ ideal als Gerüstsubstanzen (*Scaffolds*) zum Aufbau von sphärischen Glyoclustern. COSS ermöglichen die kompakte, multiple und präzise Präsentation von Kohlenhydrat-Einheiten im Nanometer-Raum. In Kapitel 1.2 wurden bereits einige COSS-Glyocluster und ihre Synthesemethoden vorgestellt.

Das Octaazid **29** eröffnet die Möglichkeit Azid-Alkin-Cycloadditionen wie die CuAAC oder die thermische Azid-Alkin Cycloaddition (TAAC) als Verknüpfungsreaktionen zur Glyocluster-Synthese einzusetzen. Dabei verspricht insbesondere die hocheffiziente CuAAC eine vollständige Dekoration bei milden Reaktionsbedingungen und kurzen Reaktionszeiten.

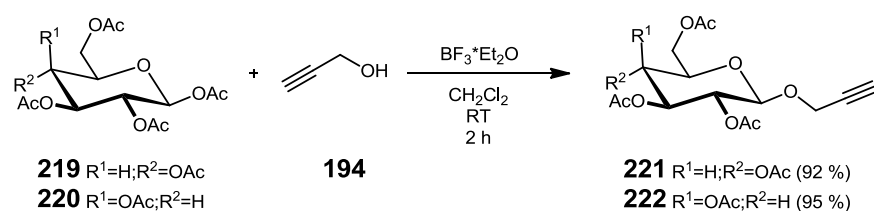
Während der Erstellung dieser Arbeit publizierten Chiara und Mitarbeiter ebenfalls Untersuchungen zur Synthese von Glyoclustern durch CuAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Alkynyl-Glycosiden.<sup>[18, 21]</sup> Diese Untersuchungen wurden teilweise schon in Kapitel 1.2 und 1.3 vorgestellt und werden an gegebener Stelle nochmals erörtert.

#### 4.3.1. Glyocluster-Synthese durch CuAAC

Bei der CuAAC reagieren Azide mit terminalen Alkinen zu 1,4-disubstituierten Triazolen. Somit können zum Aufbau von Glyoclustern entweder Glyco-Azide an einen Poly-Alkin-*Scaffold*, oder Glyco-Alkine an einen Polyazid-*Scaffold* gebunden werden. Da sich beide funktionellen Gruppen in der Regel recht einfach etablieren lassen, ergibt sich aus der Syntheseperspektive keine eindeutige Präferenz für eine der Varianten. Es gibt aber Beispiele, in denen Polyazide schneller in einer CuAAC reagieren, als die entsprechenden Polyalkine.<sup>[22]</sup> Organische Azide können jedoch explosionsempfindlich sein und Polyazid-*Scaffolds* somit möglicherweise ein Sicherheitsrisiko darstellen. Thermogravimetrische Studien zeigen jedoch, dass von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** keine Explosionsgefahr ausgeht.<sup>[6]</sup>

#### Alkin-Glycoside

Im Hinblick auf die Herstellung von Glyco-Alkinen berichteten Mereyala et al. eine sehr einfache und schnelle Synthesemethode für Propargyl-Glycopyranoside.<sup>[23]</sup> Danach können Propargyl-Glycopyranosid **221** und Propargyl-Galactopyranosid **222** im Multigramm-Maßstab in kurzer Reaktionszeit aus den leicht verfügbaren peracetylierten Pyranosiden **219** und **220** sowie Propargylalkohol **194** in hohen Ausbeuten hergestellt werden (Schema 4.6).



Schema 4.6. Synthese von 2-Propinyl 2,3,4,6-tetra-O-Acetyl- $\beta$ -D-Glycopyranosiden **221** und **222** nach Mereyala.<sup>[23]</sup>

Höhere Homologe von Alkynyl-Pyranosiden erfordern oftmals aufwändigere Synthesen und liefern in der Regel geringere Ausbeuten. Die CuAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit leicht zugänglichen Propargyl-Glycosiden eröffnet somit einen einfachen und schnellen Zugang zu COSS-Glyoclustern. Deswegen wurden Propargyl-Glycoside als Glyco-Alkin-Komponenten zur Untersuchung der Synthesemöglichkeiten von COSS-Glyoclustern durch CuAAC von  $T_8$ -Azid eingesetzt. Das Hauptaugenmerk galt dabei der Synthese von Galacto-COSS-Glyoclustern.



Mit der Methode von Mereyla konnte neben Gluco-Pyranosid **221** und Galacto-Pyranosid **222** auch das Manno-Pyranosid **223** in guten Ausbeuten hergestellt werden (Abbildung 4.5).

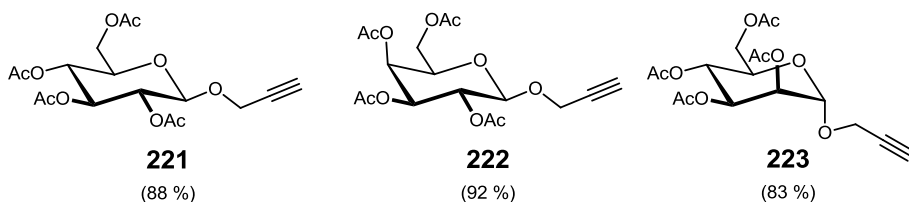


Abbildung 4.5. Im Rahmen dieser Arbeit hergestellte Propargyl-Glycoside.

## Schutzgruppen

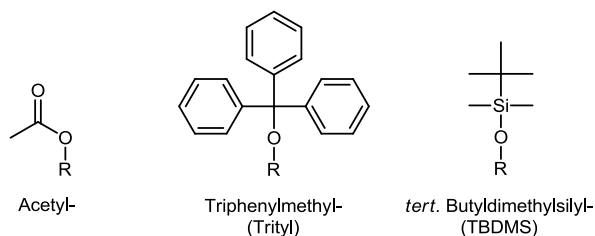
Die Endprodukte von Glyocluster-Synthesen sind in der Regel gut wasserlösliche Verbindungen. Die wenigsten Reaktionsschritte erfordert die Direkt-Synthese in wässriger Lösung durch Reaktion des *Scaffolds* mit freien Glycosiden. Jedoch ist die Reinigung von hydrophilen Komponenten häufig aufwändig und mengenmäßig limitiert. Dagegen können zur Reinigung lipophiler Produkte die Standard-Reinigungsmethoden der organischen Synthese (Normal-Phasen-Chromatographie und Umkristallisation) eingesetzt werden. Weiter besitzen die *Scaffolds* oftmals nur eine sehr geringe Wasserlöslichkeit, so dass ein Lösungsmittelsystem gefunden werden muss, in dem sich sowohl die hydrophilen Glyco-Komponenten als auch die lipophilen *Scaffolds* gut lösen. Durch Einsatz geschützter Glyco-Komponenten können die Kupplungsreaktionen in organischen Lösungsmitteln durchgeführt und zur Aufarbeitung die Standard-Reinigungsmethoden verwendet werden. Jedoch wird dadurch mindestens ein zusätzlicher Reaktions- und Reinigungsschritt zur vollständigen Entfernung sämtlicher Schutzgruppen notwendig.

Da bei der CuAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit freien Alkinyglycosiden eine rasche Hydrolyse des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Gerüsts beobachtet wurde,<sup>[21]</sup> scheint die Direktsynthese von COSS-Glyoclustern durch CuAAC mit freien Propargyl-Glycosiden keine geeignete Methode zur Herstellung von Glyco-COSS zu sein. In der „klassischen“ Kohlenhydratchemie dienen Schutzgruppen nicht nur dem generellen Schutz der Hydroxygruppen gegen unerwünschte Nebenreaktionen, sondern ermöglichen durch selektive Schützungs-Entschützungs-Sequenzen („Schutzgruppentanz“)<sup>[24]</sup> einzelner Hydroxygruppen den gezielten Aufbau von Oligosaccharidstrukturen.

Zur Synthese von Glyoclustern werden meist Pyranosid-Derivate der Aldohexosen Glucose **1**, Galactose **2** und Mannose **3** verwendet, deren Anbindung an den *Scaffold* über konjugationsfähige funktionelle Gruppen in den Aglycons erfolgt. Da die CuAAC auch problemlos mit freien Kohlenhydraten durchgeführt werden kann, dienen Schutzgruppen in der Glyocluster-Synthese durch CuAAC nur der Kontrolle des Löslichkeitsverhaltens. Somit lassen sich für die Bewertung von Schutzgruppen zur Glyocluster-Synthese mit der CuAAC 7 Kriterien aufstellen:

- Verfügbarkeit der geschützten Glycopyranoside (kommerziell verfügbar? Falls nicht, wieviele Syntheseschritte sind notwendig? Reagenzkosten? Ausbeuten?)
- Minimum an Schutzgruppen pro Pyranosid (je weniger, desto leichter die vollständige Entfernung)
- Löslichkeit der geschützten Glycopyranoside (beeinflusst Wahl des Reaktionsmediums)
- Stabilität (einige Schutzgruppen können katalytisch durch Cu(I)/Cu(II) abgespalten werden)
- Löslichkeit der Produkte (beeinflusst Reinigungsoptionen)
- Analytik (simple Protonenspektren erleichtern Reaktionskontrolle und Produktanalyse)
- Entschützung (Vollständigkeit, Integrität des *Scaffolds*)

Aus strategischen Überlegungen wurden im Rahmen von Optimierungsversuchen in dieser Arbeit zur Synthese von COSS-Glycoclustern durch CuAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Propargyl-Glycosiden vorzugsweise Acetyl-, Triphenylmethyl- (Trityl) sowie tert. Butyldimethylsilyl-Schutzgruppen (TBDMS) eingesetzt (Abbildung 4.6).



**Abbildung 4.6.** In dieser Untersuchung verwendete Schutzgruppen.

Die Acetyl-Schutzgruppe ist die am häufigsten für Kohlenhydrate verwendete Schutzgruppe. Die in der Glycocluster-Synthese eingesetzten peracetylierten Glycopyranoside können leicht durch Säure- oder Basenkatalyse hergestellt werden. Die Acetylschutzgruppen lassen sich in der Regel schnell und vollständig durch Umesterung mit katalytischen Mengen Methanolat in Methanol entfernen (Methode nach Zemplén<sup>[25]</sup>). Peracetylierte Kohlenhydrate sind meist gut in organischen Lösungsmitteln löslich und ihre Protonenspektren sind leicht interpretierbar. Unter den Reaktionsbedingungen der CuAAC ist die Acetyl-Schutzgruppe im Allgemeinen stabil.

Zur selektiven Schützung der primären Hydroxygruppe in 6-O-Position können die sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen Triphenylmethyl (Trityl) sowie tert. Butyldimethylsilyl (TBDMS) eingesetzt werden. Diese Schutzgruppen ermöglichen nicht nur die selektive Schützung der primären Hydroxygruppe, sondern erhöhen auch signifikant die Lipophilie der Pyranoside. So sind einfach an 6-O-geschützte Trityl- oder TBDMS-Glycopyranoside mit freien 2-, 3- und 4-OH-Gruppen bereits oft in konventionellen organischen Lösungsmitteln löslich. Die Trityl-Schutzgruppe kann unter sauren Bedingungen oder durch Hydrogenolyse entfernt werden. Die TBDMS-Schutzgruppe lässt sich unter sauren oder basischen Bedingungen sowie durch Fluorid-Ionen abspalten.

### 4.3.2. CuAAC mit Acetyl-Glycosiden

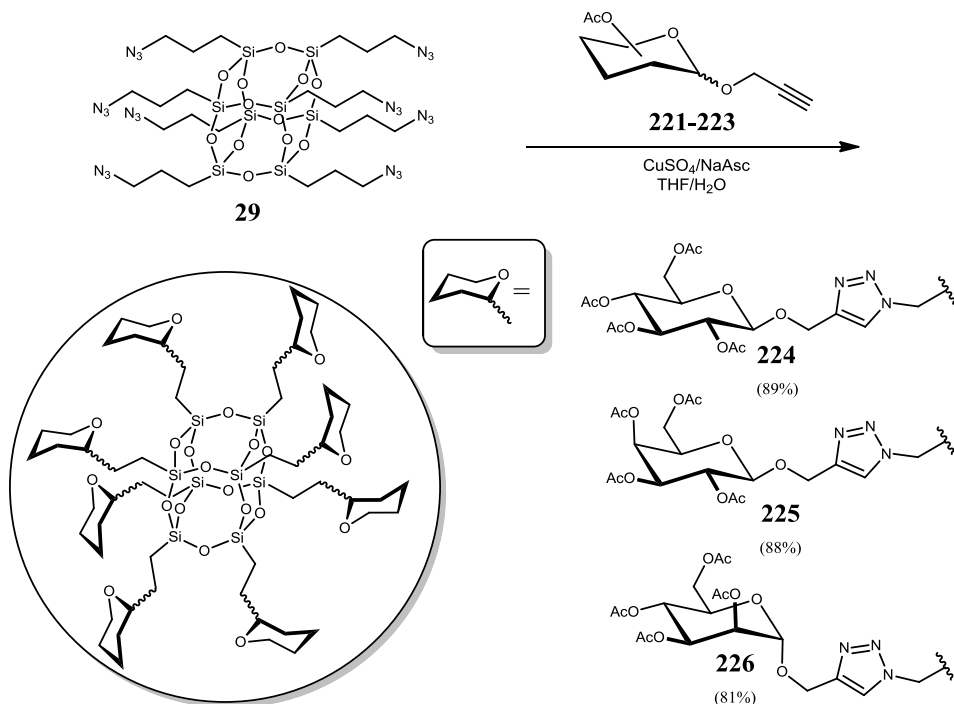
#### CuAAC mit $T_8(\text{PrN}_3)_8$

Die CuAAC zwischen  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** und dem Propargylglucosid **221** wurde mit  $\text{CuSO}_4/\text{NaAscorbat}$  als Katalysatorsystem in unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen getestet (Tabelle 4-2).

**Tabelle 4-2.** CuAAC von **29** mit **221** in verschiedenen Lösungsmittelgemischen.

Nr.	Lösungsmittelgemisch	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Natrium-Ascorbat	isolierte Ausbeute
1	$t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ (2:1 (v/v))	5 mol%	20mol%	—
2	$\text{DMSO-H}_2\text{O}$ (4:1 (v/v))	5 mol%	20mol%	59%
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ (2:1 (v/v))	5 mol%	20mol%	78%
4	$\text{THF-H}_2\text{O}$ (1:1 (v/v))	5 mol%	20mol%	89%

Dabei wurde im Lösungsmittelsystem  $\text{THF-H}_2\text{O}$  (1:1 (v/v)) (Tabelle 4-2, Eintrag Nr.4) die höchste Ausbeute erzielt. Deswegen wurden die CuAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit den Propargylglycosiden **222** und **223** ebenfalls in diesem Reaktionssystem durchgeführt (Schema 4.7).



Scheme 4.7. Synthese von COSS-Glycoclustern durch CuAAC mit Acetyl-geschützten Propargyl-Glycosiden.

Die Glycocluster **224-226** sind kristalline Substanzen, die sich in vielen organischen Lösungsmitteln leicht lösen und problemlos durch Chromatographie und Umkristallisieren gereinigt werden können. Für die NMR-Spektroskopie der Verbindungen konnte  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel verwendet werden. Die Protonenspektren der Verbindungen **224** und **225** zeigen im Bereich der Glycosid-Protonen scharfe Signale mit wenigen Überlagerungen und gut aufgelöster Multiplettstruktur, die eine leichte Zuordnung der Signale erlauben (Abbildung 4.7).

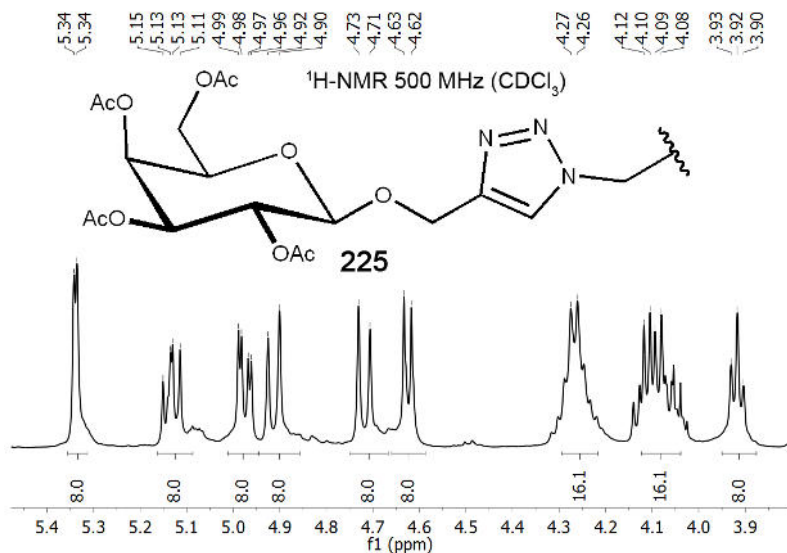


Abbildung 4.7. Signale der Glycosid-Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Galacto-COSS **225**.

Interessanterweise sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von  $\text{T}_8\text{ManAc}$  **226** die Multiplett-Strukturen einiger Signale weniger gut aufgelöst als in den Spektren von **224** und **225** (Abbildung 4.8). Dennoch ist die Zuordnung auch hier problemlos möglich.

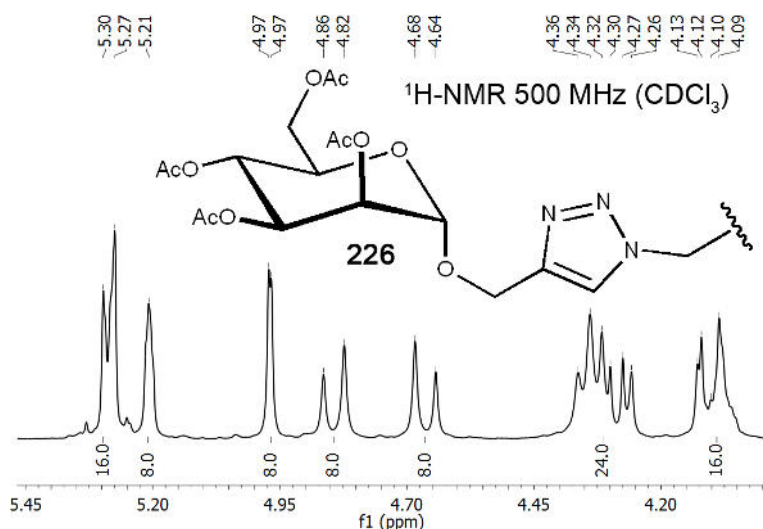
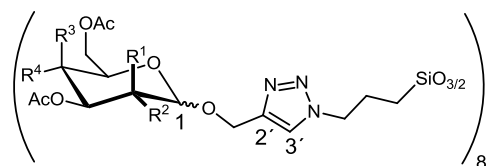


Abbildung 4.8. Signale der Glycosid-Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Manno-COSS **226**.

Die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren und die  $^{29}\text{Si-NMR}$ -Spektren der Verbindungen konnten problemlos durch kurze  $^{13}\text{C-NMR}$ - und  $^{29}\text{Si-DEPT}$ -Routinemessungen erhalten werden (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3. Charakteristische NMR-Daten der Glyco-COSS **224**, **225** und **226**.



Nr.	COSS	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	$^{29}\text{Si}$ (ppm)	C-1 (ppm)	H-1 (ppm)	$^3J_{12}$ (Hz)	C-2' (ppm)	C-3' (ppm)	H-3' (ppm)
1	<b>224</b> ( $\beta$ -Glc)	H	OAc	H	OAc	-67.2	100.2	4.72	8.0	144.0	123.3	7.65
2	<b>225</b> ( $\beta$ -Gal)	H	OAc	OAc	H	-67.4	100.6	4.63	7.9	144.1	123.3	7.66
3	<b>226</b> ( $\alpha$ -Man)	OAc	H	H	OAc	-67.4	97.0	4.92	1.5	143.5	123.6	7.66

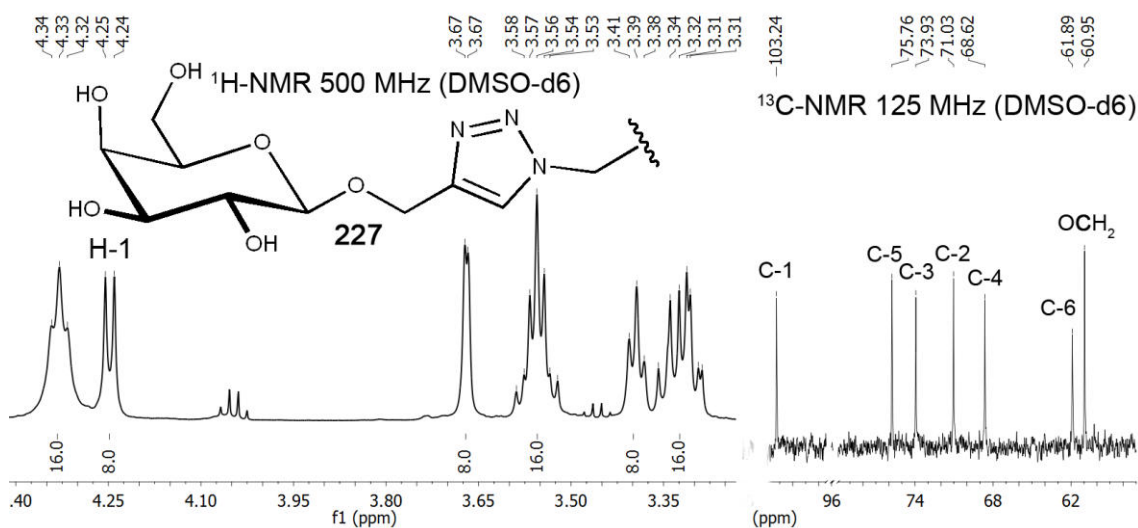
### Entfernung der Acetyl-Schutzgruppen

Bei der Entschützung der Glyco-COSS müssen alle insgesamt 32-Acetylgruppen vollständig entfernt werden, ohne dabei die Käfigstruktur zu schädigen. In der Kohlenhydratchemie werden Acetylschutzgruppen meist mit der Zemplén-Methode<sup>[25]</sup> durch katalytische Umesterung von Acetylgruppen zu Methylacetat (Katalysator MeONa) entfernt. Bei Versuchen,  $\text{T}_8\text{GalAc}_8$  **225** mit der Methode nach Zemplén zu entschützen (Tabelle 4-4, Eintrag Nr.1), konnte lediglich festes Material isoliert werden, dass in keinem der verfügbaren Lösungsmitteln mehr löslich war und nicht weiter analysiert werden konnte. Wahrscheinlich kam es durch die Einwirkung der Base auf das  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Gerüst zur Polymerisation der T-Einheiten. Bei geringerer MeONa-Konzentration (Tabelle 4-4, Eintrag 2) konnte lediglich teilweise entschütztes Material isoliert werden. Diese Beobachtung entspricht Berichten von Chiara et al., die mit MeONa/MeOH ebenfalls keine vollständige Entschützung erreichen konnten.<sup>[21]</sup>

Da es mit der Methode nach Zemplén nicht gelang, ohne Schädigung der Käfigstruktur die Acetylgruppen vollständig zu entfernen, wurde das weniger basische Reagenz  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ <sup>[26]</sup> eingesetzt. Bei Versuchen, **225** bei Raumtemperatur mit  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  zu entschützen (Tabelle 4-4, Eintrag 3), konnte analog zur Zemplén-Methode lediglich unlösliches Material isoliert werden, das nicht weiter analysiert werden konnte. Die Reaktion konnte schließlich erfolgreich in einer Mischung

aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (1:1 (v/v)) bei  $-20^\circ\text{C}$  durchgeführt werden (Tabelle 4-4, Eintrag 5). Der Zusatz von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bewirkt die Präzipitation des entschützten Materials, wodurch es der weiteren Reaktion entzogen wird und einfach durch Filtration isoliert werden kann. Die Reaktion ist sehr störungsanfällig und muss absolut wasserfrei und unter strikter Einhaltung der Temperatur durchgeführt werden, da es sonst zur Gerüstumlagerung bzw. Polymerisation kommen kann. Die Ausbeute an  $\text{T}_8\text{GalOH}_8$  **227** beträgt 47%. Das erhaltene Material war stark hygroskopisch und mit Acetamid verunreinigt.

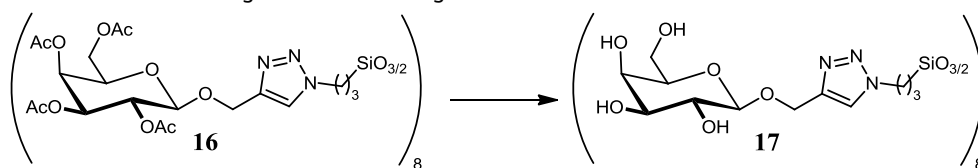
Das Glyco-COSS **227** ist gut in  $\text{H}_2\text{O}$  löslich. Um jedoch mögliche Komplikationen durch Hydrolyse des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Gerüsts zu vermeiden, wurde DMSO als Lösungsmittel für die NMR-Analytik verwendet. Im Protonenspektrum von **227** überlagern die Signale einiger Glycosidprotonen im Bereich zwischen 3.60 ppm und 3.30 ppm. Dennoch sind die Signale gut aufgelöst und können leicht zugeordnet werden. Das Dublett von H-1 erscheint im Protonenspektrum bei 4.25 ppm ( $J = 7.2$  Hz) und das Signal von C-1 im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 103.23 ppm (Abbildung 4.9). Mit  $^{29}\text{Si}$ -DEPT-Routinemessungen konnten keine eindeutigen Signale erhalten werden. Für die  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Messung musste der Probe daher  $\text{Cr}(\text{acac})_3$  als Relaxationsreagenz zugesetzt werden und eine IGATED-Langzeitmessung durchgeführt werden. Das  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum von **227** zeigt nur ein einzelnes Signal bei  $-66.59$  ppm.



**Abbildung 4.9.** Bereiche der Signale der Glycosid-Atome in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von Glyco-COSS **227**.

Da  $\text{T}_8$ -Käfige gegenüber sauren Reagenzien oft stabiler sind als gegenüber basischen Reagenzien, wurde versucht,  $\text{T}_8\text{GalAc}_8$  **225** mit *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) im Lösungsmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{MeOH}$ <sup>[27]</sup> (1:1 (v/v)) zu entschützen. Die Reaktion verlief langsam und erforderte eine große Menge an *p*-TsOH (ein Äquivalent pro Acetylgruppe). Während der Reaktion bildete sich ein Niederschlag. Nach einer Woche Reaktionszeit wurde das Präzipitat durch Filtration isoliert. Der Niederschlag enthielt neben  $\text{T}_8\text{GalOH}_8$  **227** große Mengen *p*-TsOH, die nicht abgetrennt werden konnten. Unter Berücksichtigung der anteiligen Menge *p*-TsOH ergab sich eine rechnerische Ausbeute an  $\text{T}_8\text{GalOH}_8$  **227** von lediglich 27% (Tabelle 4-4, Eintrag 6). Alle Ergebnisse der Untersuchungen zur Entschützung von  $\text{T}_8\text{GalAc}_8$  **225** sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst.

**Tabelle 4-4.** Untersuchungen zur Entschützung von **225**.



Nr.	Reagenz	Konzentration	Lösungsmittel	Dauer	Temperatur	Ausbeute	Verunreinigung
1	MeONa	0.01 mol/l	MeOH	1 h	20°C	n. b.*	—
2	MeONa	0.001 mol/l	MeOH	24 h	20°C	n. b.**	—
3	NH <sub>3</sub>	7 mol/l	MeOH	1 h	20°C	n. b.*	—
4	NH <sub>3</sub>	7 mol/l	MeOH	1 h	0°C	n. b.*	—
5	NH <sub>3</sub>	3.5 mol/l	MeOH-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8 h	-20°C	47%	Acetamid—
6	<i>p</i> -TsOH	0.2 mol/l	MeOH-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7 d	20°C	27%	<i>p</i> -TsOH

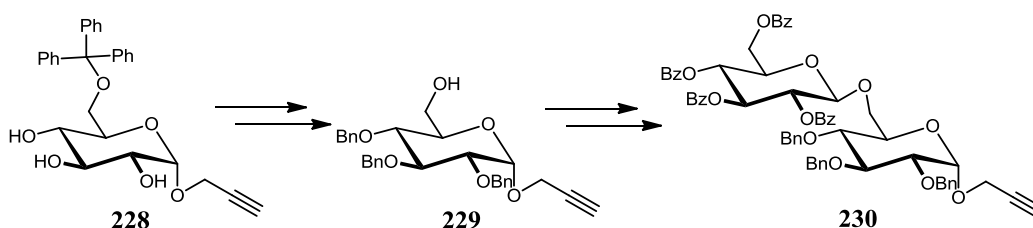
n. b.: nicht bestimmt; \*schlecht lösliches Material; \*\* unvollständig entschütztes Material.

Die leicht zugänglichen Acetyl-Propargyl-Glycopyranoside **221-223** können in sehr guten Ausbeuten mit T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** durch CuAAC zu den entsprechenden Glyco-COSS **224-226** umgesetzt werden. Die Produkte lassen sich sehr leicht reinigen und charakterisieren.

Die vollständige Abspaltung der Acetylschutzgruppen ist jedoch schwierig und führt schnell zu Verlusten durch Umlagerungen oder Zersetzung der Käfigstruktur. Zwar konnte eine Methode zur Entschützung von **225** in NH<sub>3</sub>/MeOH gefunden werden, jedoch ist diese Prozedur störungsanfällig und lieferte nur mäßige Ausbeuten an T<sub>8</sub>GalOH<sub>8</sub> **227**, das zudem mit Acetamid verunreinigt war. Die saure Entschützung mit *p*-TsOH verlief sehr langsam (7 Tage), lieferte schlechte Ausbeuten (27%) und das Produkt war mit *p*-TsOH verunreinigt. Somit ist die CuAAC von **29** mit Acetyl-Glycosiden wegen der schwierigen Entschützung keine effiziente Methode zur Synthese von freien COSS-Glycoclustern.

### 4.3.3. CuAAC mit Trityl-Glycosiden

Da durch den Einsatz von Acetyl-Glycosiden keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde die Verwendbarkeit von Propargylglycosiden mit den 6-*O*-Schutzgruppen Triphenylmethyl (Trityl) und *tert.* Butyldimethylsilyl (TBDMS) untersucht. Die 6-*O*-Schutzgruppen werden meist im Zusammenspiel mit anderen Schutzgruppen als temporäre Schutzgruppen genutzt, um gezielte Modifizierungen an der 6-*O*-Position vornehmen zu können. Als „Einzelschutzgruppen“ werden sie nur selten eingesetzt, weswegen auch nur wenige ausschließlich 6-*O*-geschützte Propargyl-Glycopyranoside in der Literatur beschrieben sind. So lieferte eine Scifinder<sup>®</sup>-Suche nach Trityl-geschützten Propargyl-Glycosiden als einziges Ergebnis lediglich das 2-Propinyl-6-*O*-(triphenylmethyl)- $\alpha$ -D-Glucopyranosid **228**.<sup>[28]</sup> Glucopyranosid **228** wurde dabei als Zwischenstufe in einer mehrstufigen Synthese des 6-*O*-verknüpften Disaccharides **230** verwendet (Schema 4.8).



**Schema 4.8.** Trityl-Glucopyranosid **228** als Zwischenstufe einer Disaccharid-Synthese.<sup>[28]</sup>

## Synthese von Trityl-Glycosiden

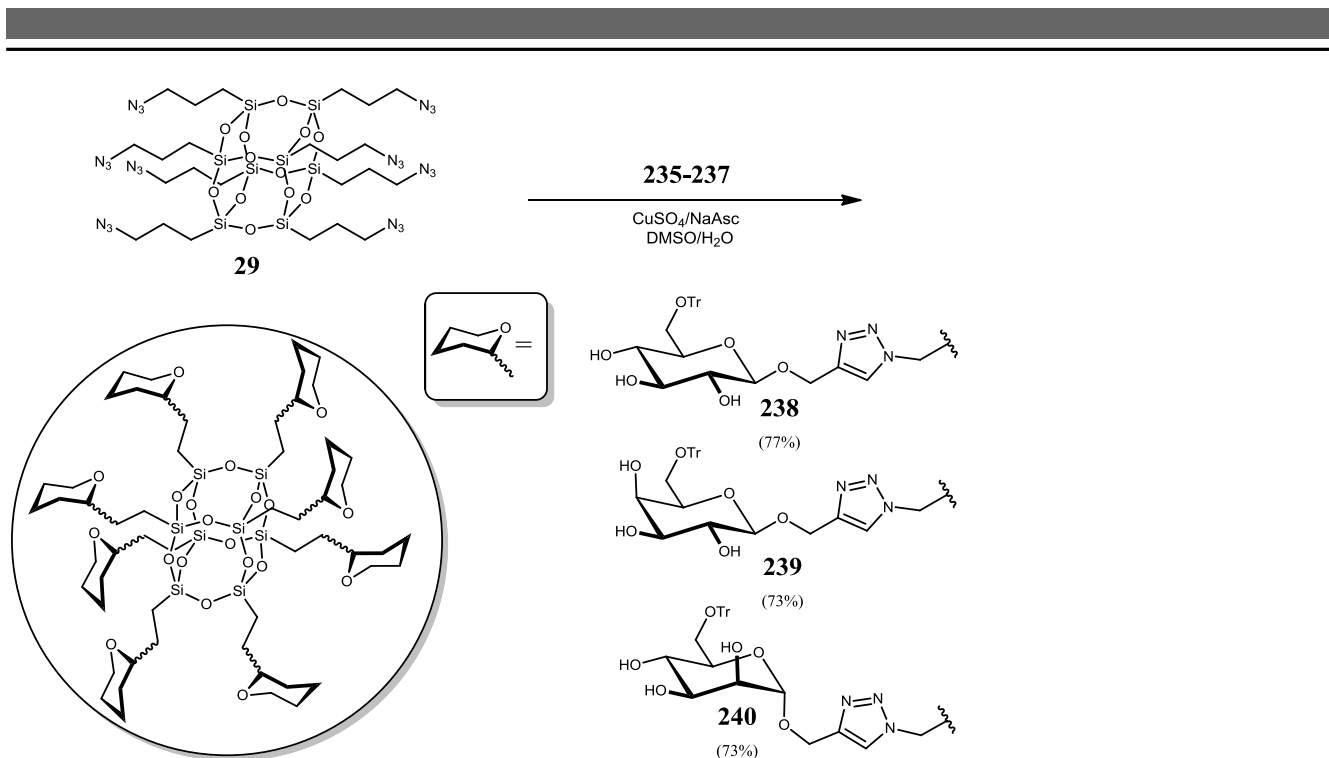
Mono-Trityl geschützte Glycoside sind in der Regel in organischen Solventien löslich und leicht kristallisierbar. Aufgrund ihres Raumbedarfs kann die Tritylgruppe selektiv in die primäre 6-O-Position von Kohlenhydraten eingebracht werden. Die Abspaltung kann unter sauren Bedingungen oder durch Hydrogenolyse erfolgen. Ein Vorteil der Trityl-Schutzgruppe gegenüber der Acetyl-Schutzgruppe ist, dass nur eine Tritylgruppe pro Pyranosid-Einheit entfernt werden muss. Dadurch verringert sich die Anzahl der abzuspaltenden Schutzgruppen pro Octasilsesquioxan von 32 auf 8. Ausgehend von den freien Propargyl-Glycosiden **231**, **232** und **233** konnten die entsprechenden 6-O-tritylierten Derivate durch Reaktion mit Tritylchlorid **234** und DMAP in Pyridin nach 48 h in akzeptablen (**237**, **236**) bis guten (**235**) Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 4-5).

**Tabelle 4-5.** Synthese von 6-O-Trityl-Propargyl-Glycopyranosiden.

Nr.	freies Pyranosid	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Trityl-Pyranosid	Ausbeute	C-1 (ppm)	H-1 (ppm)	<sup>3</sup> J <sub>12</sub> (Hz)	H-1' (ppm)	C-1'' (ppm)
1	<b>231</b> (β-Glc)	H	OH	H	OH	<b>235</b>	79%	102.1	4.38	7.7	4.29	86.8
2	<b>232</b> (β-Gal)	H	OH	OH	H	<b>236</b>	72%	101.7	4.3	7.1	4.39	86.3
3	<b>233</b> (α-Man)	OH	H	H	OH	<b>237</b>	69%	98.2	4.40	2.6	4.42	86.4

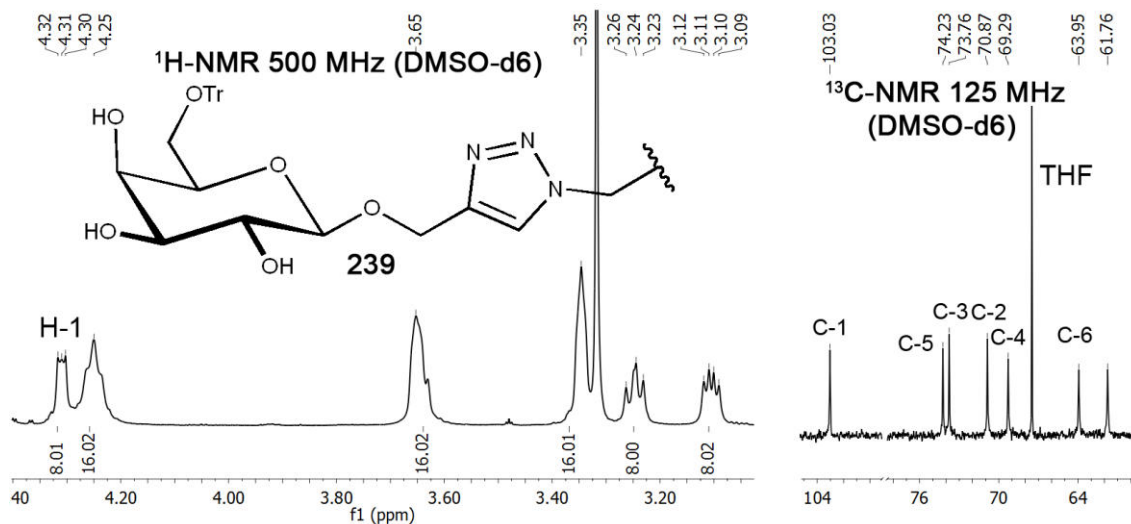
## Reaktion mit T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub>

In den Lösungsmittelgemischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O und THF-H<sub>2</sub>O führten Versuche T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** und die Trityl-Pyranoside **235-237** mit CuSO<sub>4</sub>/NaAsc als Katalysatorsystem zu den entsprechenden Glycoclustern umzusetzen, zu komplexen und nicht näher analysierbaren Produktmischungen. Im Lösungsmittelsystem DMSO-H<sub>2</sub>O (4:1 (v/v)) hingegen konnten die gewünschten Produkte in guter Ausbeute erhalten werden (Schema 4.9). Die T<sub>8</sub>-Trityle präzipitieren bereits aus der Reaktionsmischung und können durch Filtration isoliert und durch Umkristallisieren leicht gereinigt werden.



**Schema 4.9.** Synthese der COSS-Glycocluster **238-240** durch CuAAC.

Da die Löslichkeit der teilgeschützten Trityl-Glyco-COSS in organischen Lösungsmitteln im Vergleich zu den vollständig geschützten Acetyl-Glyco-COSS begrenzt ist, wurde für die NMR-spektroskopischen Analysen DMSO-d<sub>6</sub> als Lösungsmittel verwendet (Tabelle 4-6). Die Protonenspektren der tritylierten Verbindungen **238-240** sind im Vergleich zu den Spektren der acetylierten Verbindungen **224-226** weniger leicht interpretierbar, da die Signale einiger Glycosid-Protonen im Bereich zwischen 3 und 4 ppm überlappen und die Multipllett-Strukturen einiger Signale vermutlich wegen dynamischer H-Brückenbildung und intermolekularer Assoziatbildung nicht aufgelöst sind (Abbildung 4.10).

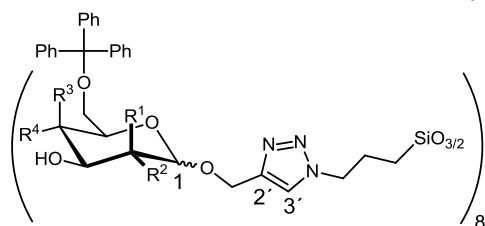


**Abbildung 4.10.** Signale der Glycosid-Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Galacto-COSS **239**.

Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren konnten problemlos durch <sup>13</sup>C-NMR-Routinemessungen erhalten werden. Mit <sup>29</sup>Si-DEPT-Routinemessungen konnten jedoch erneut keine Signale erhalten werden. Für die <sup>29</sup>Si-NMR-Messung musste der Probe Cr(acac)<sub>3</sub> als Relaxationsreagenz zugesetzt werden und eine IGATED-Langzeitmessung durchgeführt werden. Das <sup>29</sup>Si-NMR-Spektrum von **239** zeigt nur ein einzelnes Signal bei -66.34 ppm.



**Tabelle 4-6.** Charakteristische NMR-Daten von Trityl-Glyco-COSS.



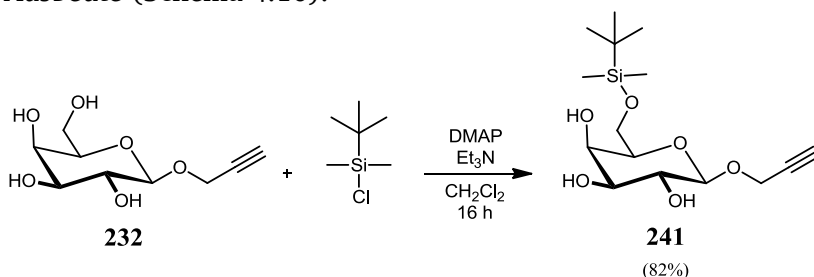
Nr.	COSS	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	C-1 (ppm)	H-1 (ppm)	<sup>3</sup> J <sub>1,2</sub> (Hz)	C-2' (ppm)	C-3'' (ppm)	H-3'' (ppm)
1	<b>238</b> (β-Glc)	H	OH	H	OH	102.2	4.40	7.6	144.0	123.3	7.65
2	<b>239</b> (β-Gal)	H	OH	OH	H	103.0	4.33	4.31	144.3	124.5	8.05
3	<b>240</b> (α-Man)	OH	H	H	OH	98.9	4.84	(s)	143.5	123.9	8.05

### Entfernung der Trityl-Schutzgruppe

Die Trityl-Schutzgruppe lässt sich unter sauren Bedingungen entfernen. Zwar sind COSS in der Regel im sauren Bereich meist wesentlich stabiler als im basischen Bereich, dennoch sollte die Säurekonzentration nicht höher sein, als zur Abspaltung der Tritylgruppen erforderlich. Deswegen wurde als Reagenz HCl in MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eingesetzt. Dabei wurde HCl durch Reaktion von Acetylchlorid mit MeOH generiert.<sup>[29]</sup> Dies ermöglicht eine genaue Dosierung der Säurekonzentration und die Säure lässt sich durch Destillation rückstandslos entfernen. Nach 8 h Reaktionszeit bei 0°C konnte das vollständig entschützte Produkt **227** durch Filtration in 70% Ausbeute ohne Verunreinigungen isoliert werden.

#### 4.3.4. CuAAC mit TBDMS-Galactosid

Eine weitere häufig genutzte 6-O-Schutzgruppe für Kohlenhydrate ist die TBDMS-Schutzgruppe. Sie kann sauer, basisch oder durch Fluorid-Reagenzien entfernt werden. Die TBDMS-Schutzgruppe kann primärselektiv mit TBDMS-Cl-DMAP-Et<sub>3</sub>N im Lösungsmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>[30]</sup> in Pyranoside eingeführt werden. Die Reaktion von Propargyl-Galactosid **232** mit TBDMS-Cl lieferte das TBDMS-Galctosid **241** in 82% Ausbeute (Schema 4.10).



**Schema 4.10.** Synthese des TBDMS geschützten Propargyl-Galctosid **241**.

Für die Reaktion von T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** mit Galactosid **241** wurde das Katalysatorsystem Cu/Fe<sup>[31]</sup> im Lösungsmittelgemisch CHCl<sub>3</sub>-THF verwendet, da dies schon in Kapitel 3.4 erfolgreich zur CuAAC von TBDMS-geschützten Glycosiden getestet wurde. Das entsprechende Glyco-COSS **242** konnte nach 40 h Reaktionszeit bei 40°C in 79% Ausbeute isoliert werden. Das Glyco-COSS **242** ist ein hochviskoses Öl, welches sich mit der Zeit verfestigt. Es ist in vielen organischen Lösungsmitteln löslich und kann durch Chromatographie gereinigt werden. Im Protonenspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) von **242** überlagern die Signale einiger Glycosid-Protonen im Bereich zwischen 3.60 ppm und 3.20 ppm (Abbildung 4.11), die Feinstrukturen der Signale sind jedoch besser aufgelöst als bei Verbindung **239**. Das Dublett von H-1 erscheint im Protonenspektrum bei 4.26 ppm (*J* = 7.2 Hz) und das Signal von C-1 im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bei 103.13 ppm.

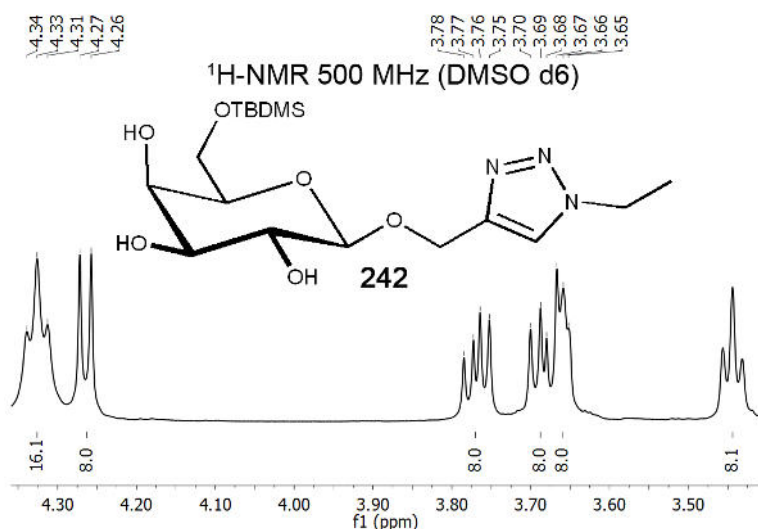


Abbildung 4.11. Signale der Glycosid-Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Galacto-COSS **242**.

Mit  $^{29}\text{Si-DEPT}$ -Routinemessungen konnten nur ein Signal für die TBDMS-Gruppe (19.69 ppm) erhalten werden. Für die Detektion der COSS-Si-Atome wurde der Probe zudem  $\text{Cr}(\text{acac})_3$  als Relaxationsreagenz zugesetzt und eine IGATED-Langzeitmessung durchgeführt. Das  $^{29}\text{Si-NMR}$ -Spektrum von **242** zeigt zwei Signale (19.69 ppm (TBDMS), -67.35 ppm ( $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ )).

Die Entschützung wurde in AcOH-Wasser (4:1 (v/v)) durchgeführt. Dieses System wurde auch schon von Chiara et al. schon erfolgreich bei der Entschützung von COSS-Glycoclustern angewendet.<sup>[21]</sup> Nach 12 h Reaktionszeit konnte COSS **227** als farbloser Feststoff in 82% Ausbeute isoliert werden.

#### 4.3.5. Zusammenfassung 8-fach Glyco-COSS-Synthese durch CuAAC

COSS-Glycocluster konnten erfolgreich durch CuAAC von  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Propargyl-Glycosiden hergestellt werden. Da die CuAAC von **29** mit freien Propargyl-Glycosiden zur Zerstörung des  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Käfigs führt, wurden Propargyl-Glycoside mit den Schutzgruppen Acetyl, Trityl und TBDMS als Alkynyl-Komponenten eingesetzt. Dabei konnten mit den Acetyl-geschützten Propargyl-Glycosiden **221**, **222** und **223** sehr gute Addukt-Ausbeuten erzielt werden. Die entsprechenden Glyco-COSS **224-226** sind in vielen organischen Lösungsmitteln löslich, lassen sich problemlos durch Chromatographie und Umkristallisieren reinigen und können leicht durch Protonenspektroskopie identifiziert und charakterisiert werden. Die vollständige Entfernung der Acetylschutzgruppen ist jedoch schwierig durchzuführen bzw. dauert lange und liefert schlechte Ausbeuten. Desweiteren war das auf diesem Wege erhaltene  $\text{T}_8\text{GalOH}_8$  **227** noch mit großen Anteilen an Acetamid bzw. *p*-TsOH verunreinigt.

Durch Reaktion von  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit den Trityl-geschützten Pyranosiden **235-237** konnten im Lösungsmittelgemisch DMSO- $\text{H}_2\text{O}$  (4:1 (v/v)) mit dem Katalysatorsystem  $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}$  die entsprechenden Glyco-COSS **238-240** in guten Ausbeuten erhalten werden. Die COSS-Addukte sind in den meisten organischen Lösungsmitteln wenig löslich, weshalb eine Reinigung durch Chromatographie nicht möglich war. Jedoch lassen sich die tritylierten COSS-Derivate sehr leicht durch Umkristallisieren reinigen. Die Abspaltung der Trityl-Schutzgruppen gelingt durch HCl in  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  und liefert  $\text{T}_8\text{GalOH}_8$  **227** mit Ausbeuten von 70%.

Die Reaktion von  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit TBDMS-Galactosid **241** wurde exemplarisch in  $\text{CHCl}_3$ -THF mit dem Cu/Fe-Katalysatorsystem<sup>[31]</sup> durchgeführt und lieferte das Galacto-COSS **242** in 82% Ausbeute. COSS **242** lässt sich gut durch Chromatographie reinigen und die TBDMS-Schutzgruppen können leicht in  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  abgespalten werden.

Die Eigenschaften der drei Schutzgruppenvarianten für die Glyco-COSS-Synthese sind nochmals in Tabelle 4-7 bezüglich der 7 vorher aufgestellten Kriterien für Schutzgruppen in der Glycocluster-Synthese durch CuAAC zusammengefasst.

**Tabelle 4-7.** Eigenschaften der verschiedenen Schutzgruppen im Kontext der COSS-Glycocluster-Synthese.

Kriterium	Acetyl-Schutzgruppe	Trityl-Schutzgruppe	TBDMS-Schutzgruppe
Verfügbarkeit bzw. Zugänglichkeit der geschützten Glycopyranoside	+	0	0
minimale Anzahl der Schutzgruppen	–	+	+
Löslichkeit der der geschützten Glycopyranoside in organischen Lösungsmitteln	+	0	+
Stabilität der Schutzgruppen gegenüber Cu	+	+	–
Löslichkeit der Produkte	+	–	+
Entschützung der Glycocluster	–	0	+
Analytik	+	0	+

Alle drei Schutzgruppen weisen Vor- und Nachteile auf, jedoch sind die Probleme insbesondere bei der Entschützung der Acetyl-COSS so erheblich, dass dieser Weg dadurch unattraktiv wird. Bei den tritylierten COSS sind die geringe Löslichkeit und die wenig aufgelösten Signale der Glycosid-Protonen im Protonenspektrum unvorteilhaft. Das TBDMS-COSS **242** ist in vielen organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich und die Signale der Glycosid-Protonen sind im Protonenspektrum besser aufgelöst als bei den Trityl-COSS **239**. Jedoch wird für die CuAAC der nicht kommerziell verfügbare Cu/Fe-Katalysator benötigt. Bezüglich der Entschützung gibt es keine großen Unterschiede zwischen Trityl- und TBDMS-Schutzgruppen. Wahrscheinlich lässt sich **239** auch durch AcOH-H<sub>2</sub>O und **242** auch durch HCl in MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> entschützen. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch noch nicht weiter untersucht.

## 4.4. Thermische Azid-Alkin-Cycloadditionen an $T_8(\text{PrN}_3)_8$

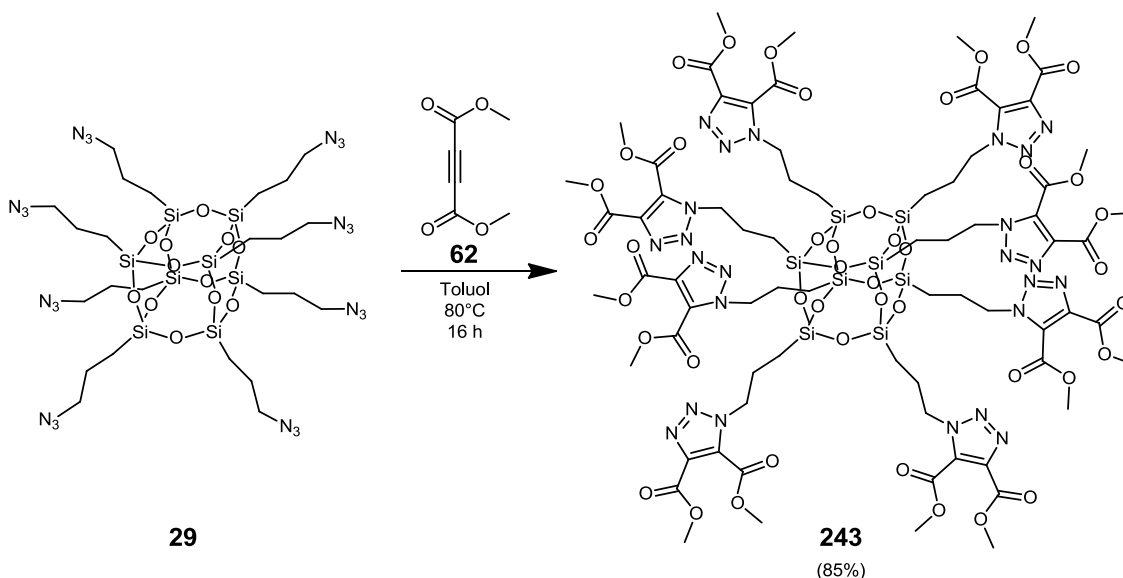
Eine weitere effiziente Verknüpfungsreaktion für Azide ist die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition (TAAC). Jedoch erfordert die TAAC wegen hoher Aktivierungsenergien oft erhöhte Reaktionstemperaturen und verläuft häufig mit geringer Regioselektivität.

Das Problem der hohen Aktivierungsenergie kann durch den Einsatz gespannter Cyclooctine (SPAAC) gelöst werden. Cyclooctine reagieren häufig schon bei Raumtemperatur mit hoher Reaktionsgeschwindigkeit. Die Synthese von Cyclooctinen ist jedoch meist aufwändig und die Reaktion von nicht symmetrischen Cyclooctinen verläuft in der Regel mit geringer Regioselektivität.

### 4.4.1. Symmetrische Alkine in der thermischen Azid-Alkin-Cycloaddition

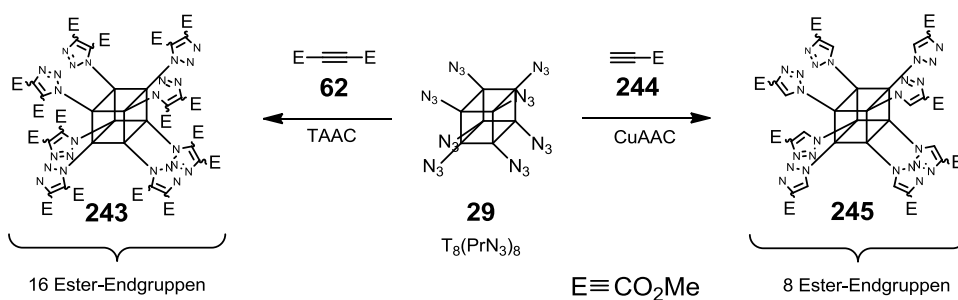
Eine Lösung für das Problem der geringen Regioselektivität bieten symmetrische Alkine, da bei der TAAC zwischen Aziden und symmetrischen Alkinen ausschließlich ein Regioisomer entsteht. Die Aktivierungsenergie der Reaktion kann herabgesetzt werden, wenn die Dreifachbindungen besonders elektronenreich oder elektronenarm sind.

Ein Beispiel für eine Substanzklasse mit elektronenarmen Dreifachbindungen sind Derivate der Acetylendicarbonsäure **69**. Die TAAC mit elektronenarmen symmetrischen Alkinen ist auch zur effizienten Modifizierung von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** geeignet. So setzte Heyl 2008<sup>[16]</sup>  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** erfolgreich mit einem Di-Ester der Acetylendicarbonsäure um. Die TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Dimethylacetylendicarboxylat **62** lieferte bei 80°C nach 16 h Reaktionsdauer das entsprechende 8-fach dekorierte Cycloadditionsprodukt **243** in guten Ausbeuten (85%) (Schema 4.11).



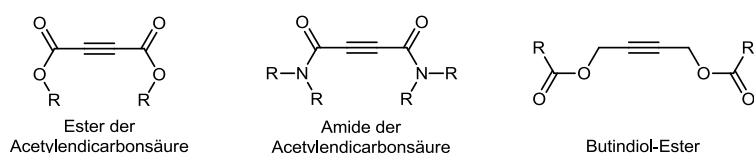
Schema 4.11. Modifizierung von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** durch thermische Azid-Alkin-Cycloaddition (TAAC).<sup>[16]</sup>

Ein weiterer Vorteil der Verwendung symmetrischer Alkine ist die daraus resultierende Verdoppelung der Endgruppenzahl. So ergibt die CuAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Acetylcarsäuremethylester **244** das COSS **245** mit 8 Ester-Endgruppen, während aus der TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit **62** das COSS **243** mit 16 Ester-Endgruppen resultiert (Schema 4.12).



**Schema 4.12.** Verdoppelung der COSS-Endgruppenzahl durch TAAC (ergibt 16 Ester-Endgruppen) mit symmetrischen Alkinen im Vergleich zur CuAAC (ergibt 8 Ester-Endgruppen).

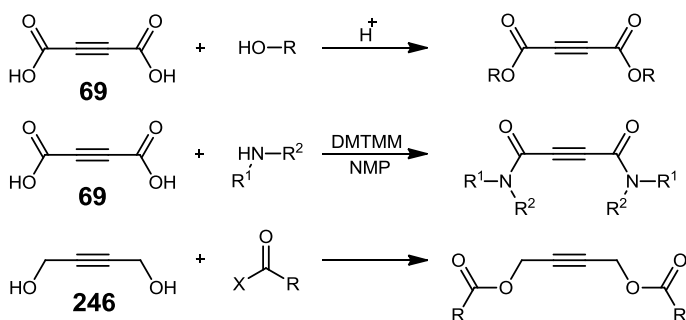
Symmetrische Alkine für die TAAC mit  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** sollten idealerweise nicht nur schnell und vollständig bei niedrigen Temperaturen reagieren, sondern auch einfach und variabel herzustellen sein. Dafür eignen sich neben Estern der Acetylendicarbonsäure auch Acetylendicarxamide (ADCA) sowie Butindiol-Ester (Abbildung 4.12).



**Abbildung 4.12.** Symmetrische Alkine für die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition mit  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29**.

Die Synthesemöglichkeiten für Ester der Acetylendicarbonsäure sind durch die sehr reaktive Dreifachbindung eingeschränkt. Der Syntheseweg über Fumarsäuredibromid ist aufwändig und die saure Veresterung nur für einfache, säureresistente Alkohole anwendbar. Da die saure Veresterung für entsprechende Alkohole jedoch sehr gute Ausbeuten liefert, wurde sie in dieser Untersuchung als Synthesemethode für Ester der Acetylendicarbonsäure verwendet.

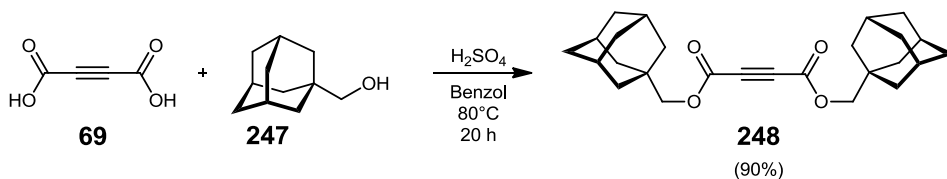
Acetylendicarboxamide sind leicht durch die Synthese mit DMTMM in NMP zugänglich (Kapitel 3.1).<sup>[32]</sup> Butindiol-Ester können durch Anwendung allgemeiner Synthesemethoden für Ester, wie z.B. via aktivierten Carbonsäuren hergestellt werden (Schema 4.13).



**Schema 4.13.** Synthesewege für symmetrische Alkine.

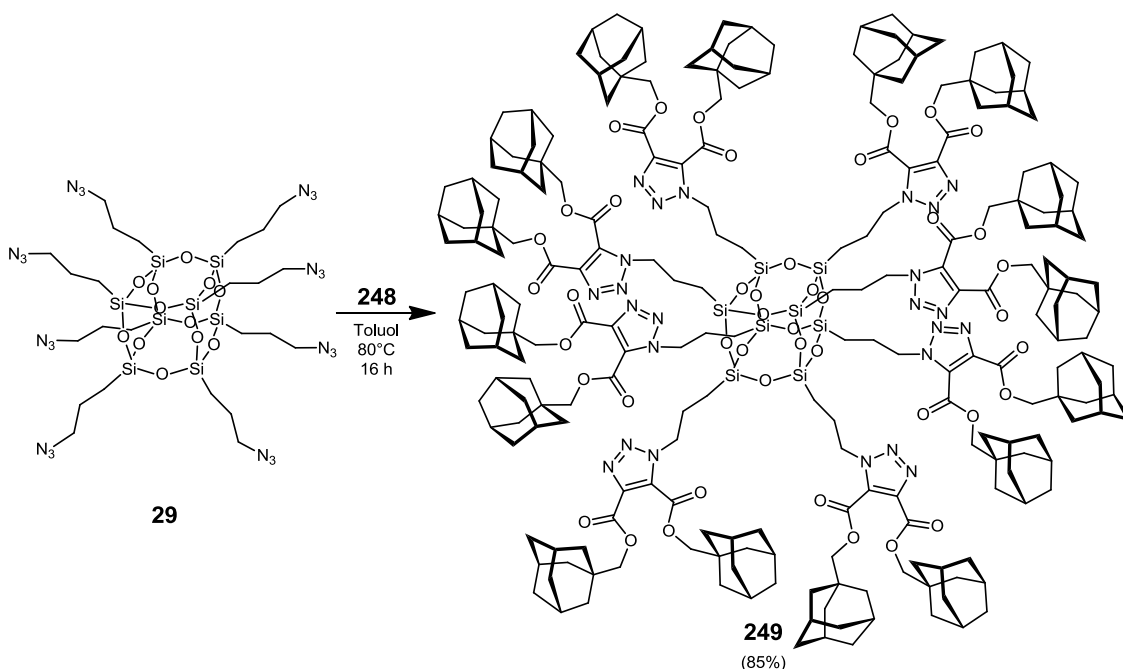
Die TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit symmetrischen, aktivierten Alkinen ermöglicht durch die damit einhergehende Verdoppelung der Endgruppenzahl den Aufbau von COSS mit 16 Endgruppen. Dies eröffnet interessante Möglichkeiten zur Synthese von 16-fach Glyco-COSS in einem einzigen Kupplungsprozess.

Voraussetzung zur Synthese von 16-fachen COSS-Glycoclustern ist, dass in der Peripherie der COSS-Cycloadditionsprodukte ausreichend Raum für 16 Kohlenhydrat-Einheiten vorhanden ist. Um dies exemplarisch zu untersuchen, wurde der Adamantyl-Ester **248** durch Reaktion von Acetylendicarbonsäure **69** mit Adamantylmethanol **247** hergestellt (Schema 4.14). Die Adamantyl-Gruppen dienen hier als „sterische Sonden“, da ihr Raumanspruch grob dem von Pyranosiden vergleichbar ist.



Schema 4.14. Synthese von Adamantyl-Ester **248**.

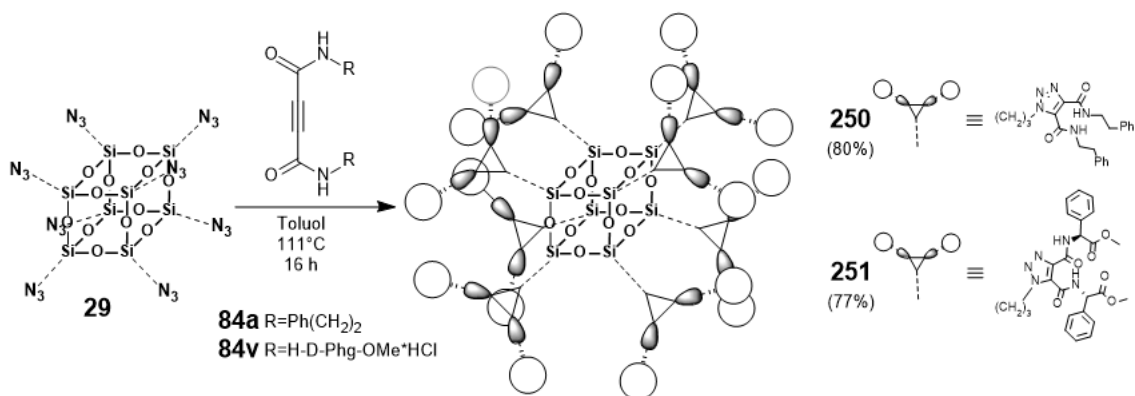
Die Reaktion von  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** (0.15 M  $\text{N}_3$ ) mit dem Ester **248** (0.3 M) lieferte das 16-fach dekorierte Adamantyl-COSS **249** glatt in 85% Ausbeute (Schema 4.15). Somit sollte auch die Etablierung von 16 Kohlenhydrat-Einheiten in der COSS-Peripherie problemlos möglich sein.



Schema 4.15. Erfolgreiche Modifizierung von  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** durch TAAC mit Adamantyl-Ester **248**.

#### 4.4.2. Thermische Azid-Alkin-Cycloaddition mit Acetylendicarboxamiden

Die Synthese von Acetylendicarboxamiden (ADCA) sowie ihre Reaktionsmöglichkeiten wurden in Kapitel 3 bereits eingehend untersucht. Dabei wurden auch die TAAC zwischen ADCA und Polyaziden (2-,3-,4-,6-fach Azide) beschrieben. Die in diesem Zusammenhang etablierten Reaktionsbedingungen (0.15 M  $\text{N}_3$ ; 0.3 M ADCA;  $111^\circ\text{C}$ ; 16 h) konnten auch erfolgreich auf die TAAC zwischen  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** und ADCAs übertragen werden. Die Reaktion zwischen  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** und den Amiden **84a** bzw. **84v** lieferte nach jeweils 16 h Reaktionszeit bei  $111^\circ\text{C}$  Reaktionstemperatur das achirale Reaktionsprodukt **250** (80%) sowie das chirale Reaktionsprodukt **251** (77%) (Schema 4.16).

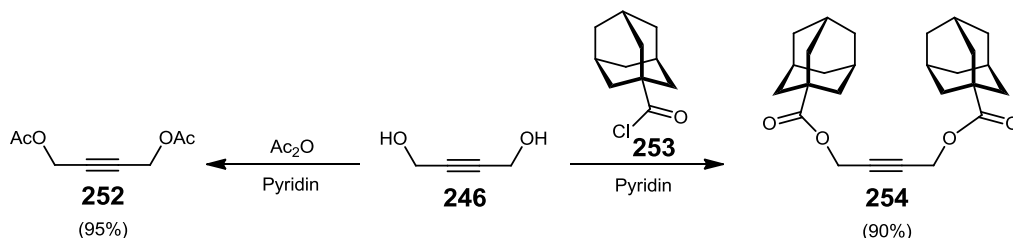


Schema 4.16. TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit den Acetylendicarboxamiden **84a** und **84v**.

Durch TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit ADCAs lassen sich somit auch leicht 16-fach derivatisierte COSS in guten Ausbeuten herstellen. Jedoch sind hierfür im Vergleich zu den Estern höhere Reaktions-temperaturen notwendig. COSS **250** und **251** sind kristalline Verbindungen und zeigen in ihren NMR-Spektren die in Kapitel 3.2 für 4,5-Dicarboxamid-Triazole erläuterten Charakteristika. Die  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektren konnten mit  $^{29}\text{Si}$ -DEPT-Routinemessungen erhalten werden und zeigen jeweils nur ein einzelnes Signal (-67.2 ppm (**250**), -67.1 ppm (**251**)).

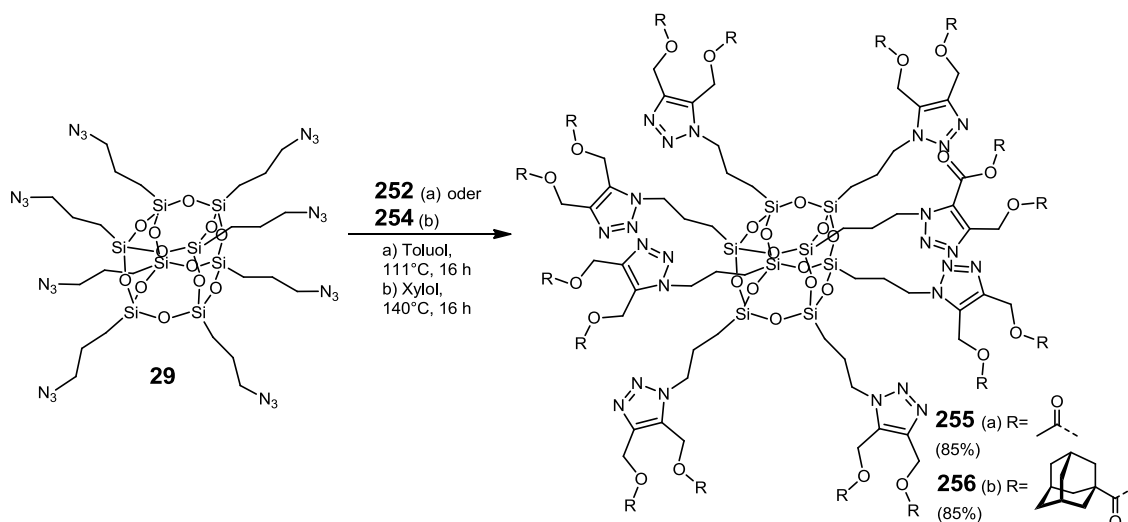
#### 4.4.3. Thermische Azid-Alkin-Cycloaddition mit Butindiol-Estern

Für die Untersuchung der TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Butindiol-Estern wurden Acetyl-Ester **252** und Adamantyl-Ester **254** durch Reaktion von Butindiol **246** mit Acetanhydrid bzw. Adamantyl-carbonsäurechlorid **253** in Pyridin hergestellt (Schema 4.17).



Schema 4.17. Synthesen der Butindiol-Ester **252** und **254**.

Bei 80°C Reaktionstemperatur reagierte  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** nur unvollständig mit dem Acetylalkin **252**. Nach Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 111°C konnte das entsprechende Reaktionsprodukt **255** nach 16 h Reaktionszeit in 90% Ausbeute isoliert werden. Der sterisch anspruchsvollere Adamantylester **254** reagierte mit  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** erst bei 140°C und nach 16 h konnte das Reaktionsprodukt **256** in 85% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.18).



Schema 4.18. TAAC von T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** mit Butindiol-Estern **252** und **254**.

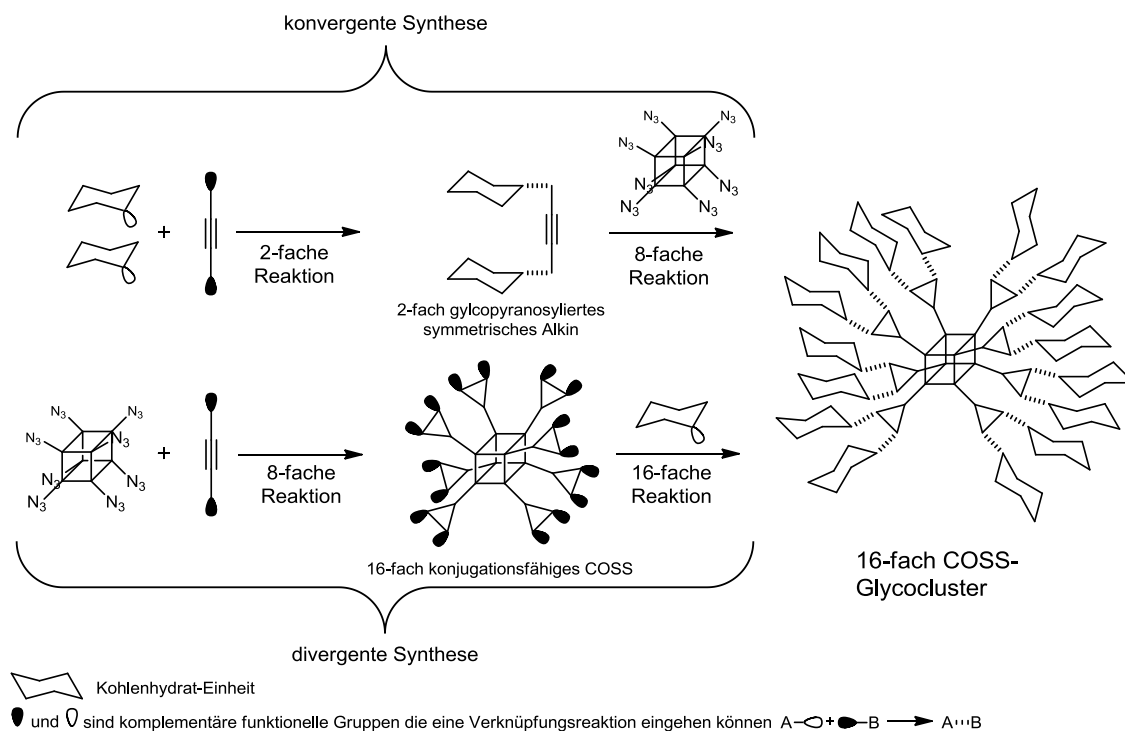
In den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Reaktionsprodukte weisen die Signale der H- bzw. C-Atome der Substituenten an 4- und 5-Position des Triazolrings jeweils geringe Unterschiede in ihrer chemischen Verschiebung auf, die mit zunehmender Entfernung vom Triazolring abnehmen. So erscheinen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des COSS **255** die Singulets der ringnahen Methylengruppen bei 5.16 ppm und 5.18 ppm ( $\Delta\delta=0.02$  ppm) und die Singulets der weiter entfernten Acetylmethylgruppen bei 1.98 ppm und 1.99 ppm ( $\Delta\delta=0.01$  ppm).

Die elektronenreicheren Butindiol-Ester benötigen im Vergleich zu den Acetylendicarbonsäure-Estern höhere Reaktionstemperaturen. Im Vergleich zu den ADCAs reagiert das Diacetat **252** bei gleicher Reaktionstemperatur in ähnlichen Ausbeuten, jedoch erfordert die Reaktion des Adamantyl-Esters **254** höhere Reaktionstemperaturen. Somit ist die Dreifachbindung von Butindiol-Estern zwar noch nutzbar, aber anscheinend etwas weniger reaktiv in der TAAC als die Dreifachbindung von ADCA.

#### 4.4.4. Überlegungen zur Synthese von 16-fach Glyco-COSS

16-fach Glyco-COSS können durch TAAC entweder konvergent oder divergent aufgebaut werden (Schema 4.19). Für den konvergenten Ansatz müssten symmetrische doppelt glycopyranosylierte Alkine eingesetzt werden. Vorteilhaft wäre dabei, dass pro COSS-Einheit nur acht parallele Reaktionsschritte erforderlich wären. Jedoch müssten die entsprechenden Glyco-Alkine synthetisiert werden und unter den Reaktionsbedingungen der TAAC (hohe Konzentration an Alkinen, erhöhte Reaktionstemperatur, lange Reaktionsdauer) stabil sein. Für solche Anwendungen wären Acetylgeschützte Kohlenhydrate ideal geeignet, jedoch wurde in Kapitel 4.2 aufgezeigt, dass Acetyl-Schutzgruppen an COSS schwierig zu entfernen sind, zumal sich deren Anzahl im Fall von 16-fach Glyco-COSS von 32 auf 64 verdoppeln würde, was das Entschützungsproblem potenziert.





**Schema 4.19.** Möglichkeiten der divergenten und konvergenten Synthese von 16-fach COSS-Glycoclustern durch TAAC mit symmetrischen Alkinen.

Bei der divergenten Synthese müsste  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit symmetrischen Alkinen umgesetzt werden, deren Endgruppen anschließend weitere Reaktionsmöglichkeiten eröffnen. Idealerweise sollten die Endgruppen sehr effiziente Reaktionen (Click-Reaktionen) ermöglichen und ohne weitere Umwandlungsschritte reaktionsbereit sein. Die anschließende Verknüpfung der COSS-Endgruppen mit Glycopyranosiden erfordert 16 erfolgreiche Reaktionen pro COSS. Für solche Aufgaben kommen nur extrem leistungsfähige Click-Reaktionen wie die CuAAC oder die Thiol-En-Reaktion in Betracht. Die für den divergenten Aufbau benötigten Glycopyranoside sind jedoch leicht zugänglich und sollten somit den variablen Aufbau von Glyco-COSS ermöglichen.

Im Weiteren wurde zunächst exemplarisch der divergente Ansatz zur Synthese von 16-fach dekorierten Glyco-COSS verfolgt. Als Click-Reaktionen zur 16-fachen Funktionalisierung entsprechender COSS-Gerüste sind die CuAAC und die Thiol-En-Reaktion besonders geeignet. Beide Reaktionen sind sehr effizient und wurden auch schon von anderen Forschungsgruppen erfolgreich zur Synthese neuartiger COSS eingesetzt.

Symmetrische Alkine für den Aufbau 16-fach konjugationsfähiger COSS durch TAAC sollten möglichst gute Ausbeuten bei möglichst niedrigen Reaktionstemperaturen liefern. In dieser Hinsicht sind die elektronenarmen Ester der Acetylendicarbonsäure am besten geeignet.

Weiterhin sollten die resultierenden Produkte möglichst stabil sein. Im Allgemeinen sind Amidbindungen wesentlich stabiler als Esterbindungen und deshalb diesbezüglich die Acetylendicarboxamide am besten zum Aufbau stabiler COSS geeignet.

Außerdem sollten die verwendeten Alkine möglichst einfach verfügbar sein. Hierbei ist die ADCA-Synthese variabler als die Synthese von ADC-Estern. Somit bietet es sich an wenn möglich ADCA als symmetrische Alkine einzusetzen. Falls entsprechende ADCA für diese Zwecke nicht geeignet oder verfügbar sind, sollten ADC-Ester verwendet werden.

Für die CuAAC werden COSS mit Aziden oder terminalen Alkinen als Endgruppen benötigt. Die Möglichkeiten, Polyalkine bzw. Polyazide durch TAAC von entsprechenden ADCAs (Abbildung 4.13) herzustellen, wurden in Kapitel 3.4 untersucht. Zwar ist das Di-Propargylamid **84f** leicht zugänglich,

jedoch bilden sich bei der TAAC von **84f** viele Nebenprodukte, so dass **84f** zur Synthese von Polyalkinen nicht geeignet ist. Mithilfe der Verbindung **157** konnte erfolgreich ein Polyazid durch TAAC und anschließender S<sub>N</sub>-Reaktion hergestellt werden. Jedoch ist die Synthese **157** aufwändig und somit die Verwendung von **157** für die Synthese 16-fach konjugationsfähiger COSS unpraktikabel.

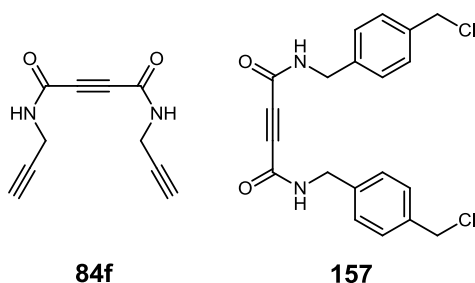
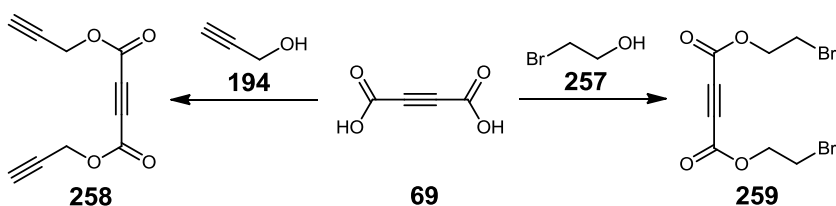


Abbildung 4.13. In Kapitel 3 zum Aufbau von Polyalkinen bzw. Polyaziden getestete ADCA.

Deshalb empfiehlt sich für den Aufbau von COSS zur 16-fach CuAAC der Einsatz von Estern der Acetylendicarbonsäure. Durch saure Veresterung von Acetylendicarbonsäure **69** mit Propargylalkohol **194** bzw. 2-Bromethanol **257** konnten in guten Ausbeuten die entsprechenden Di-Propargyl **258** bzw. Di-Bromethyl-Ester **259** hergestellt werden (Schema 4.20).



Schema 4.20. Synthese von Acetylendicarbonsäure-Ester zum Aufbau von 16-fach Alkin- bzw. Azid-COSS.

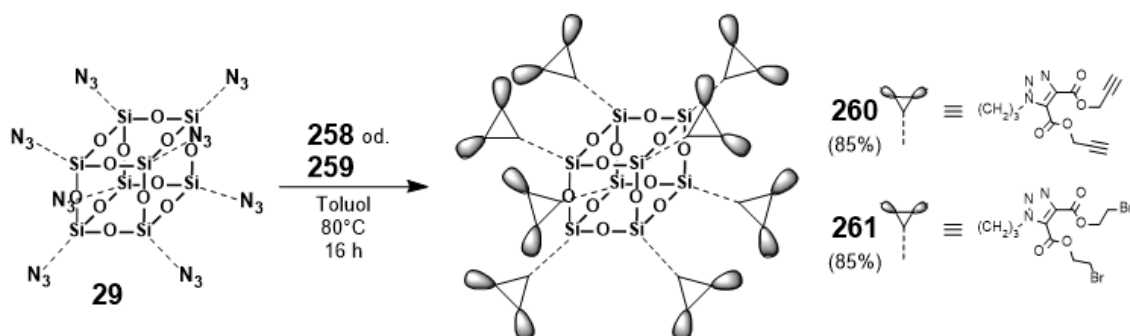
Die Bromatome des Cycloadditionsprodukts von T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **157** mit Ester **259** sollten sich leicht durch S<sub>N</sub>-Reaktion in Azidgruppen überführen lassen. Brook et al. setzten eine solche Reaktionsfolge erfolgreich zum Aufbau eines Dendrimers ein.<sup>[33]</sup>

Als orthogonaler AB<sub>2</sub>-Linker bewirkt der Dipropargylester **258** nicht nur eine Verdoppelung der Endgruppen, sondern auch eine Art „Umpolung“ bezüglich der Reaktivität in der CuAAC, da durch die TAAC Azid-Gruppen in terminale Alkine umgewandelt („umgepolt“) werden.

Die Reaktion von T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> **29** mit **258** lieferte nach 16 h Reaktionszeit bei 80°C das Additionsprodukt **260** als farbloses Öl (85% Ausbeute) (Schema 4.21). Bei der TAAC von Polyalkinen wie **258** mit Aziden besteht die Gefahr, dass neben der beabsichtigten Reaktion der internen Dreifachbindungen mit Azidgruppen zu 4,5-trisubstituierten Triazolen auch die terminalen Dreifachbindungen mit Azidgruppen zu 1,4- oder 1,5-disubstituierten Triazolen reagieren. Dies ist insbesondere relevant, da die terminalen Dreifachbindungen immer im mehrfachen Überschuss vorliegen. Die Bildung solcher Nebenprodukte konnte in Kapitel 3.4 bei der TAAC von **84f** mit Benzylazid **121** beobachtet werden. Im Protonenspektrum von **260** gibt es jedoch keine Anzeichen für die Bildung von 1,4- oder 1,5-disubstituierten Triazolen. Im Bereich zwischen 7.5 - 8.5 ppm (der Bereich, in dem die Singulets der Protonen von 1,4- oder 1,5-Triazolen erscheinen) sind keinerlei entsprechende Signale nachweisbar.

Ansonsten sind in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Verbindung **260** für die Atomgruppen an 4- und 5-Position des Triazolrings jeweils die typischen Signalaare mit ähnlicher, aber leicht unterschiedlicher chemischer Verschiebung zu beobachten, wobei die Differenz der chemischen

Verschiebung mit zunehmenden Abstand vom Triazol geringer wird. Das  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum von **260** konnte mit einer  $^{29}\text{Si}$ -DEPT-Routinemessung erhalten werden und zeigt nur ein Signal (-67.4 ppm).



Schema 4.21. Synthese von COSS für 16-fache CuAAC.

Die TAAC von  $\text{T}_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Di-Bromid **259** ergab nach 16 h Reaktionszeit bei  $80^\circ\text{C}$  das entsprechende 16-fach-Brom-COSS **261** als farbloses Öl (83% Ausbeute) (Schema 4.21).

Der Bromid/Azid-Austausch an **261** wurde mit  $\text{NaN}_3$  in DMF bei Raumtemperatur entsprechend der Methode von Fabritz et al. durchgeführt. Nach 24 h konnte das 16-fach substituierte Azid **262** als farbloses Öl (96% Ausbeute) isoliert werden. Oftmals kann ein Halogen/Azid-Austausch an den Signalen der entsprechenden  $\text{CH}_2\text{X}$ -Protonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum kontrolliert werden. Die betreffenden Protonen von **261** und **262** weisen allerdings fast identische chemische Verschiebungen auf. Interessanterweise unterscheiden sich jedoch die chemischen Verschiebungen der Signale der benachbarten  $\text{OCH}_2$ -Protonen (4.73-4.66 ppm (**261**), 4.54-4.48 ppm (**262**)) beider Verbindungen so deutlich, dass hierdurch der vollständige Austausch leicht verifiziert werden kann (Abbildung 4.14). Die  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektren beider Verbindungen konnten mit  $^{29}\text{Si}$ -DEPT-Routinemessungen erhalten werden und zeigen jeweils nur ein einzelnes Signal (-67.3 ppm **261**, -67.2 ppm **262**).

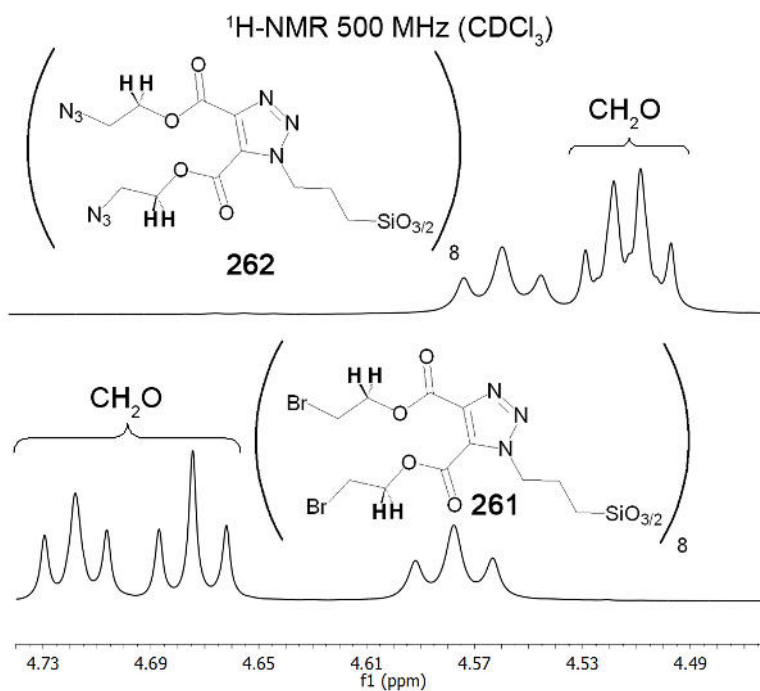
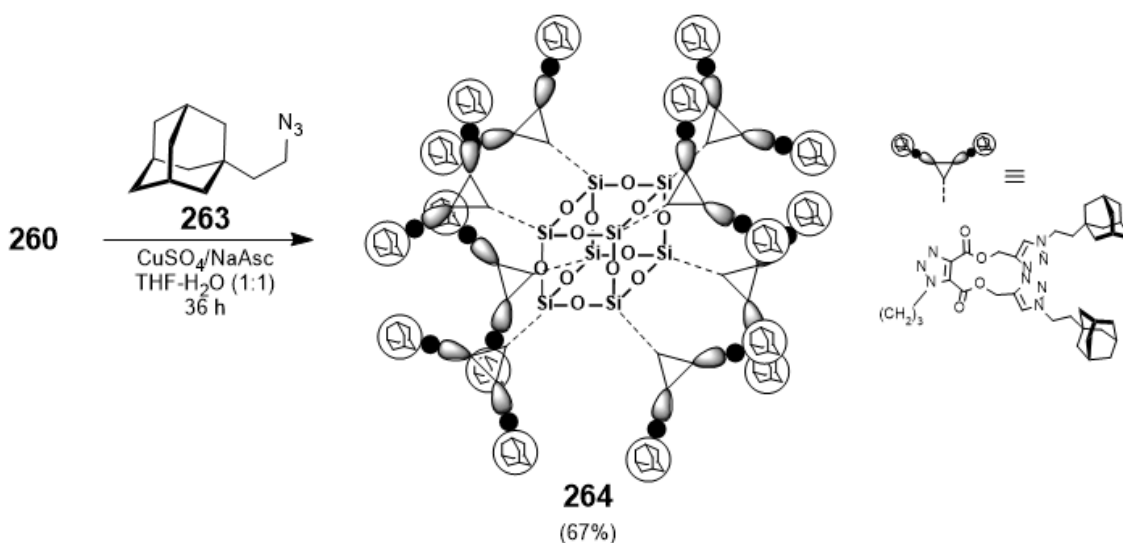


Abbildung 4.14. Protonensignale der  $\text{OCH}_2$ -Gruppen von **261** und **262** als Indikator für erfolgreiche  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktion.

Um die grundsätzliche Eignung der 16-fachen Ester zum Aufbau von neuartigen COSS durch CuAAC zu testen, wurde exemplarisch eine CuAAC des Propargyl-COSS **260** mit dem Adamantylazid **263** durchgeführt. Die Adamantylgruppen dienen hier wiederum als „sterische Sonden“.

Nach 36 h Reaktionszeit mit dem Katalysatorsystem  $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}$  im Lösungsmittelgemisch THF- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1 (v/v)) konnte das entsprechende Reaktionsprodukt **264** als farbloses Öl isoliert werden (67% Ausbeute). Die vollständige Reaktion aller 16 Alkingruppen wird durch die Abwesenheit der Alkinprotonensignale bei 2.60 ppm und 2.43 ppm im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **264** angezeigt. Desweiteren unterscheiden sich die Signale der Atomgruppen an 4- und 5-Position des zentralen 1,4,5-trisubstituierten Triazolringes jeweils geringfügig in ihrer chemischen Verschiebung, jedoch nimmt die Differenz mit zunehmender Entfernung vom Triazol ab. Das  $^{29}\text{Si-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **264** konnte als routinemäßiges DEPT-Spektrum aufgenommen werden und zeigte nur ein Signal (-67.4 ppm). Durch diese Reaktion konnte gezeigt werden, dass sich Alkin-COSS **260** in einer CuAAC vollständig und mit guten Ausbeuten peripher diversifizieren lässt.



Schema 4.22. 16-fache Dekoration von COSS **260** durch CuAAC.

Für die Synthese von 16-fach dekorierten Glyco-COSS wurde anhand der Ergebnisse von Vorstudien der Kapitel 3.4 und Kapitel 4.2 die TBDMS-Gruppe als bevorzugte Schutzgruppe ausgewählt. Zwar erfordern TBDMS-geschützte Glycopyranoside die Verwendung des Cu/Fe-Katalysators, jedoch kann dessen leichte Abtrennbarkeit und der daraus resultierende geringe Kupfergehalt der Produkte gegenüber dem  $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}$ -System in diesem Fall vorteilhaft sein. Desweiteren sprechen das im Vergleich zur Trityl-Gruppe bessere Löslichkeitsverhalten der Edukte und Produkte sowie die leichtere Interpretierbarkeit der Protonenspektren für den Einsatz der TBDMS-Schutzgruppe. Als Glyco-Komponenten für die Untersuchungen zur Synthese von 16-fach Glyco-COSS durch CuAAC wurden daher das Alkynyl-Glycopyranosid **241** und das Glycopyranosyl-Azid **93e** eingesetzt (Abbildung 4.15).

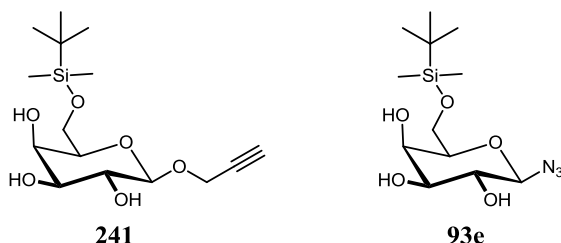


Abbildung 4.15. TBDMS-geschützte Glyco-Pyranoside zum Aufbau von 16-fach Glyco-COSS.

Ausgehend von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** und Propargyl-Pyranosid **241** konnte in Kapitel 4.2 bereits erfolgreich das Glyco-COSS **227** hergestellt werden. Dabei wurde die CuAAC mit dem Katalysatorsystem Cu/Fe bei 40°C im Lösungsmittelgemisch  $\text{CHCl}_3$ -THF (1:1 (v/v)) durchgeführt. Die vollständige Entschützung gelang in  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4:1 (v/v)). Somit bietet sich der Einsatz dieser Reaktions-Sequenz auch für die Synthese eines entsprechenden 16-fach konjugierten COSS-Glycoclusters durch CuAAC an.

Um zu testen, ob die Ester-Gruppen der COSS **260** und **262** mit diesen Reaktionsbedingungen kompatibel sind, wurden die Di-Propargyl-Verbindung **265** sowie das Di-Azid **266** hergestellt (Abbildung 4.16).

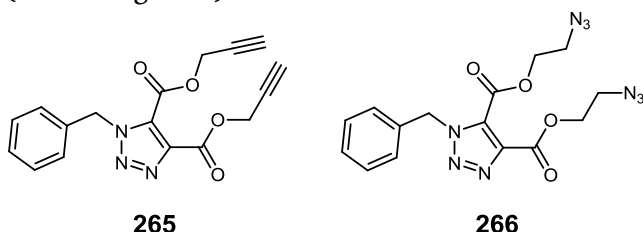
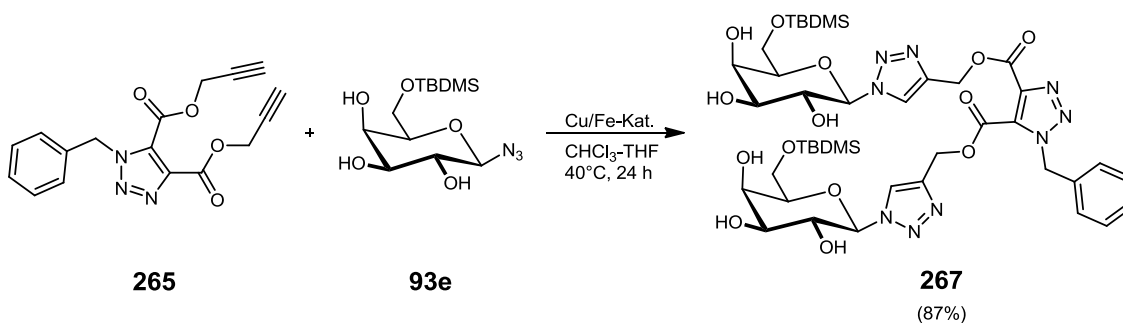


Abbildung 4.16. Di-Propargyl **265** und Di-Azid **266** für Vorstudien zur Synthese von 16-fach Glyco-COSS.

Desweiteren sollten die Vorstudien dazu dienen, neben Informationen über das Reaktionsverhalten der Komponenten auch Hinweise über die spektroskopischen Eigenschaften der Produkte zu erhalten. Da insbesondere die Protonenspektren von TBDMS-geschützten und freien Glycopyranosiden im Allgemeinen schwieriger zu analysieren sind, ist deren Interpretation in 16-fach modifizierten Glyco-COSS wegen der geringfügigen Differenzen in den chemischen Verschiebungen zwischen den Gruppen an 4- und 5-Position der 1,4,5-trisubstituierten Triazolringe und daraus resultierenden Überlappungen besonders herausfordernd. Somit könnten die Voruntersuchungen wertvolle Hilfestellungen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen sowie zur Analytik und Charakterisierung der 16-fach COSS-Glycocluster geben.

Die CuAAC der Di-Propargylverbindung **265** und dem Glycosyl-Azid **93e** mit dem Katalysatorsystem Cu/Fe im Lösungsmittelgemisch  $\text{CHCl}_3$ -THF (1:1 (v/v)) bei 40°C ergab nach 24 h Reaktionszeit das Di-Pyranosid **267** (Ausbeute 87%) als zähes farbloses Öl (Schema 4.23).



Schema 4.23. CuAAC von Di-Propargylverbindung **265** mit Glycosylazid **266**.

Erfreulicherweise wurden unter diesen Reaktionsbedingungen keine Anzeichen für Esterspaltungen beobachtet. Die Verbindung **267** ist gut in organischen Lösungsmitteln löslich und kann durch Chromatographie gereinigt werden. Wegen der 1,4-disubstituierten Triazol-Einheiten sind im Protonenspektrum von **267** die Signale der Glycosidprotonen H-1 (5.60-5.54 ppm) und H-2 (4.12-4.04 ppm) tieffeldverschoben und deutlich von den Signalen der restlichen Glycosidprotonen separiert. Die Signale der restlichen Glycosidprotonen überlagern sich teilweise im Bereich von 3.85-3.60 ppm. Das Protonenspektrum zeigt für die anomeren Protonen zwei nahe beieinander liegende Dubletts (5.59 ppm, 5.56 ppm;  $J = 9.2$  Hz), während im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum für die beiden C-1-Atome nur ein Signal (88.55 ppm) erscheint. Für C-5 (78.28+78.26 ppm) und C-6 (62.36+62.32 ppm) gibt es jeweils zwei Signale (Abbildung 4.17).

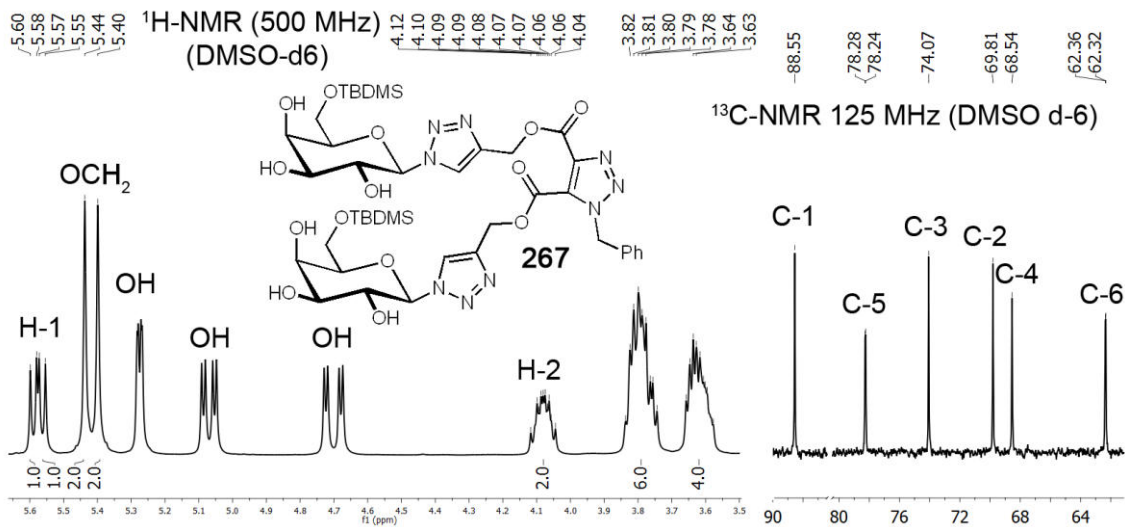
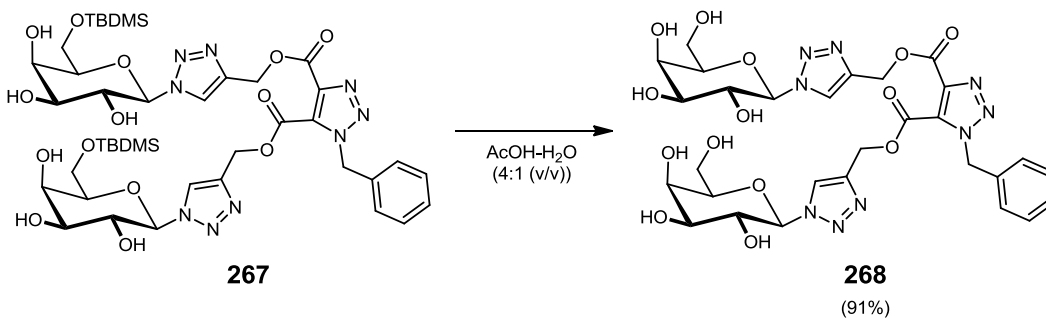


Abbildung 4.17. Bereiche der Glycosid-Signale in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **267**.

Die Entfernung der TBDMS-Schutzgruppen wurde in AcOH-H<sub>2</sub>O (4:1 (v/v)) durchgeführt und lieferte das entsprechende freie Di-Pyranosid **268** in 91% Ausbeute (Schema 4.24).



Schema 4.24. Entfernung der TBDMS-Schutzgruppen durch AcOH-H<sub>2</sub>O.

Die NMR-Spektren von Verbindung **268** behalten die für **267** beschriebenen Charakteristika bei. Lediglich für C-4 erscheinen nun ebenfalls zwei Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (Abbildung 4.18).

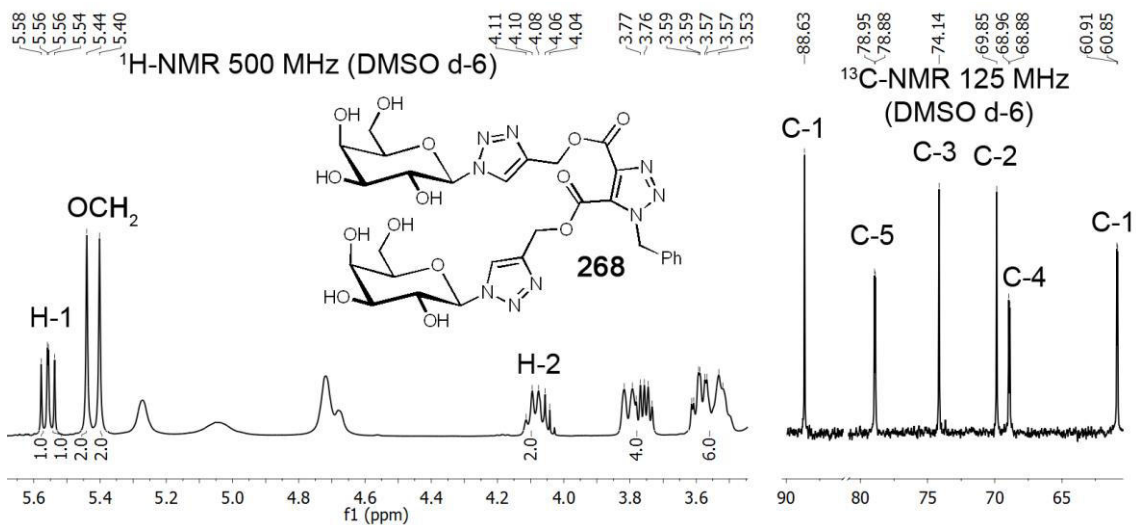
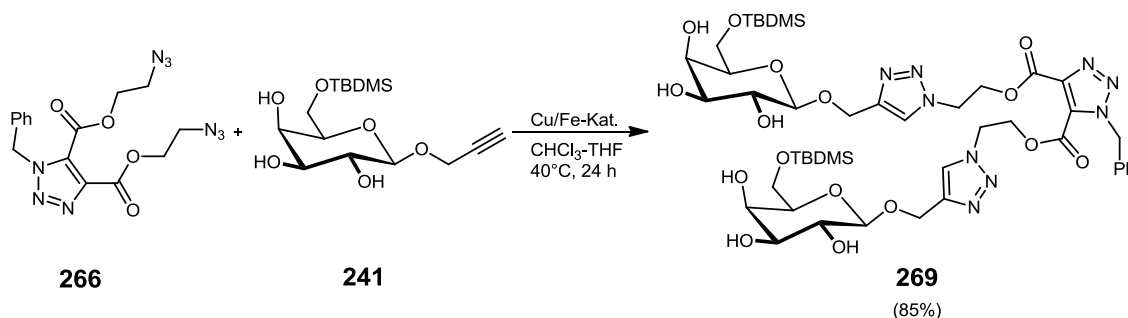


Abbildung 4.18. Bereiche der Glycosid-Resonanzen in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **268**.

Die entsprechende inverse Reaktion des Propargyl-Glycosids **241** mit dem Di-Azid **266** in THF-CHCl<sub>3</sub> (1:1 (v/v)) unter Cu/Fe-Katalyse bei 40°C ergab nach 24 h das Produkt **269** als farbloses Öl in 85% Ausbeute (Schema 4.25).



Schema 4.25. CuAAC von Propargyl-Pyranosid **241** mit Di-Azid **266**.

In den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des Di-Pyranosids **269** weisen die Signale der Glycosidreste an 4- und 5-Position der 1,4,5-trisubstituierten Triazol-Einheit identische chemische Verschiebungen auf. Weiterhin sind die Bereiche der Signale der Glycosid-Atome von **269** im Erscheinungsbild den entsprechenden Bereichen in den Spektren von Galacto-COSS **242** (ebenfalls durch CuAAC mit **241** aufgebaut) sehr ähnlich (Abbildung 4.19). Im Protonenspektrum erscheint das Dublett von H-1 bei 4.24 ppm (*J* = 7.2 Hz) und das Signal von C-1 im <sup>13</sup>C-Spektrum bei 102.6 ppm.

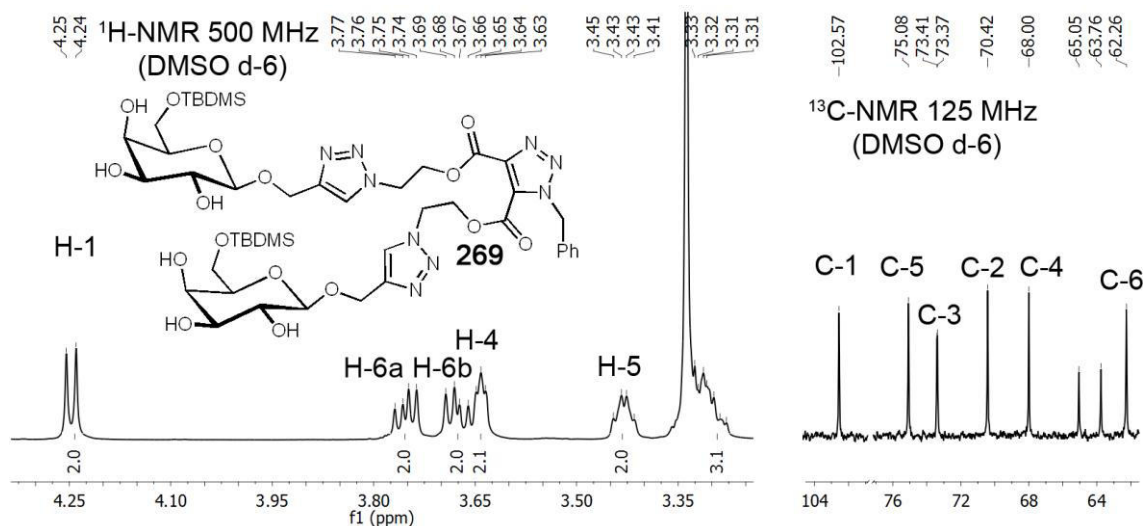
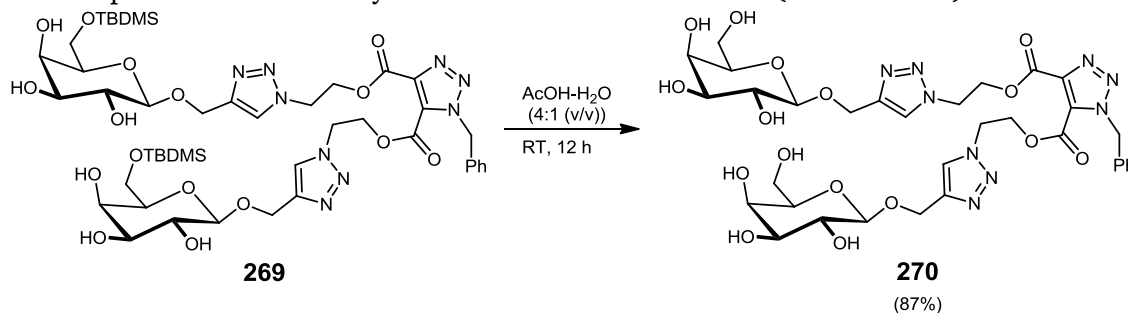


Abbildung 4.19. NMR-Spektren des Di-Pyranosids **269**.

Die Entfernung der TBDMS-Schutzgruppen wurde in AcOH-H<sub>2</sub>O (4:1 (v/v)) durchgeführt und lieferte das entsprechende freie Di-Pyranosid **270** in 87% Ausbeute (Schema 4.26).



Schema 4.26. Entfernung der TBDMS-Schutzgruppen mittels AcOH-H<sub>2</sub>O.

Im Protonenspektrum der Verbindung **270** erscheint das Dublett des H-1-Protons analog zu **269** bei 4.24 ppm ( $J = 7.2$  Hz) und das Signal des C-1-Atoms im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 103.17 ppm. Insgesamt sind die Signale im Protonenspektrum von **270** weniger gut aufgelöst als im Protonenspektrum von **269** (Abbildung 4.20).

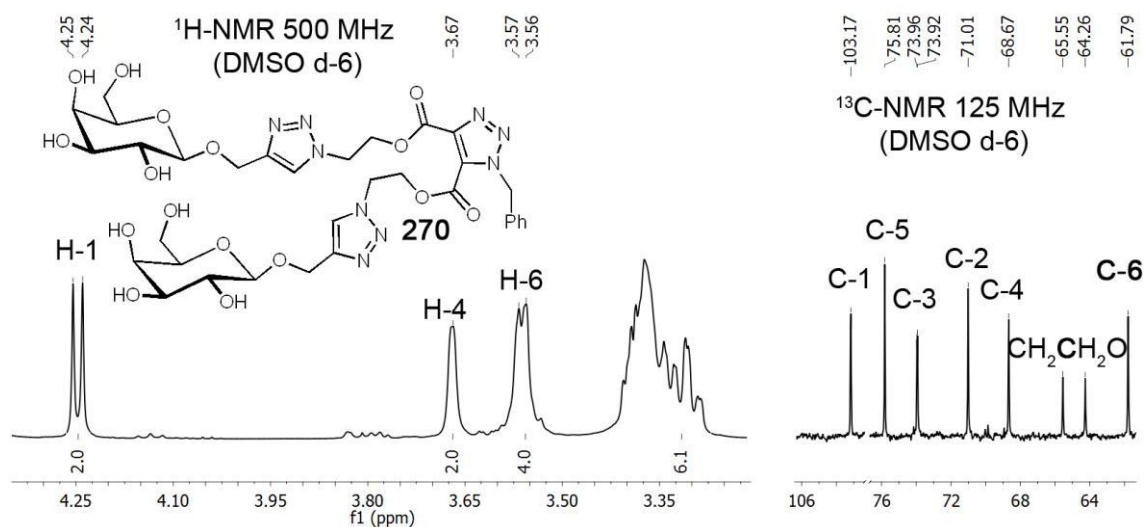


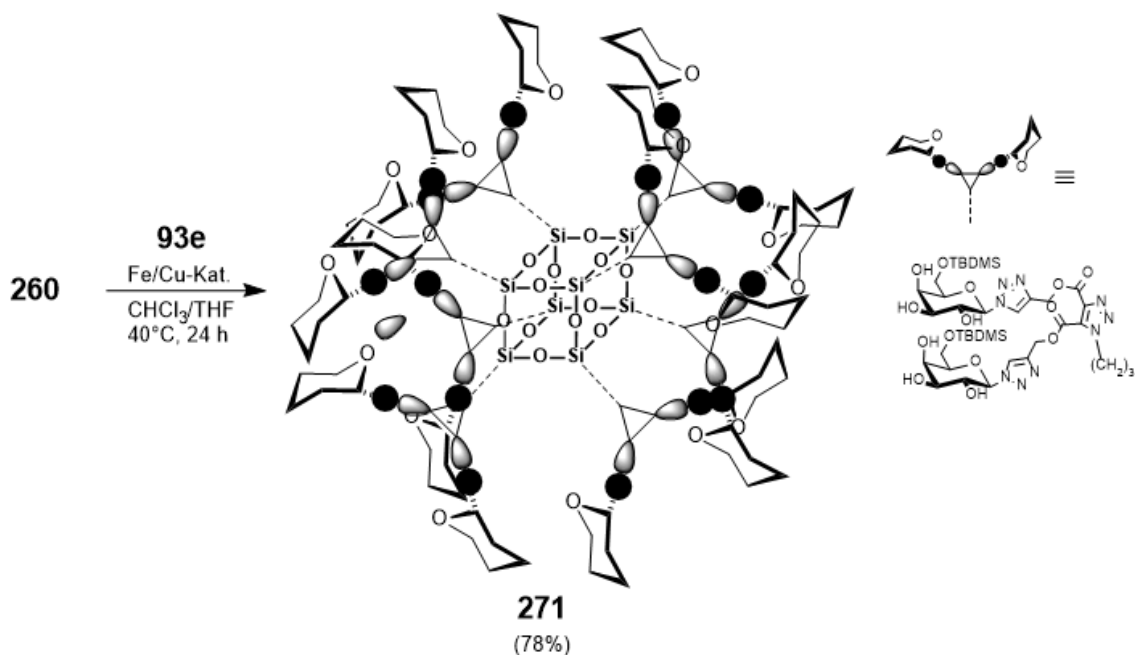
Abbildung 4.20. NMR-Spektren der entschützten Verbindung **270**.

Durch die Voruntersuchungen mit den Di-Estern **265** und **266** konnte gezeigt werden, dass diese in hohen Ausbeuten in einer CuAAC mit Cu/Fe als Katalysator mit den entsprechenden Pyranosiden **93e** bzw. **241** umgesetzt werden können. Dabei gab es keine Hinweise auf Nebenreaktionen. Ebenso konnten in AcOH-H<sub>2</sub>O die TBDMS-Schutzgruppen erfolgreich mit hohen Produktausbeuten abgespalten werden. Da diese Reaktionsfolge in Kapitel 4.2 schon erfolgreich zum Aufbau von Glyco-COSS eingesetzt wurde, sollte sie auch die Synthese von 16-fach Glyco-COSS auf Basis von Propargyl-COSS **260** und Azid-COSS **262** ermöglichen.

#### 4.4.5. Synthese von 16-fach Glyco-COSS durch TAAC/CuAAC

Die Reaktion des Propargyl-COSS **260** mit dem Galactosyl-Azid **93e** in THF-CHCl<sub>3</sub> (1:1 (v/v)) und Cu/Fe als Katalysator bei 40°C lieferte nach 40 h Reaktionszeit das entsprechende 16-fach Glyco-COSS **271** als farbloses Öl in 78 % Ausbeute (Schema 4.27).





Schema 4.27. Synthese von 16-fach Glyco-COSS **271** durch CuAAC mit Cu/Fe als Katalysator.

Verbindung **271** ist gut in organischen Lösungsmitteln wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF oder EtOAc löslich und kann durch Chromatographie gereinigt werden. In den NMR-Spektren der Verbindung sind keine Hinweise auf unvollständig modifizierte Reaktionszentren zu erkennen. Das Signalmuster im Glycosid-Bereich des Protonenspektrums von COSS **271** ähnelt dem der entsprechenden Testverbindung **267**. Für das H-1 Proton erscheinen zwei Dubletts (5.59 ppm ( $J = 9.2$  Hz); 5.56 ppm ( $J = 9.2$  Hz)) und im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheint lediglich ein Signal für C-1 (88.53 ppm), jedoch zwei Signale für C-4 (69.84 ppm, 69.79 ppm) (Abbildung 4.21).

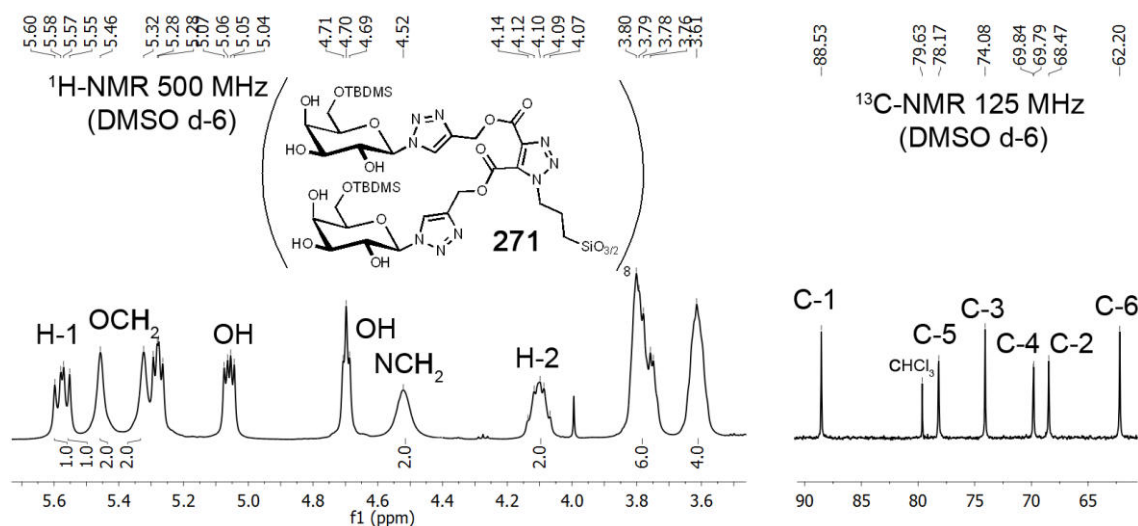


Abbildung 4.21. Bereiche der Glycosid-Atome in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von Glyco-COSS **271**.

Mit  $^{29}\text{Si}$ -DEPT-Routinemessungen konnte nur ein Signal für die TBDMS-Gruppe (19.91 ppm), erhalten werden. Für die Detektion der COSS-Si-Atome wurde der Probe  $\text{Cr}(\text{acac})_3$  als Relaxationsreagenz zugesetzt und eine IGATED-Langzeitmessung durchgeführt. Das so aufgenommene  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum von **271** zeigte ausschließlich die zwei erwarteten Signale für die Schutzgruppen und den  $\text{T}_8$ -Käfig (19.91 ppm (TBDMS), -66.84 ppm ( $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ )).

Die Entfernung der TBDMS-Schutzgruppen wurde in AcOH-H<sub>2</sub>O (4:1 (v/v)) durchgeführt und lieferte das entsprechende freie Hexadeca-Pyranosid **272** in 80% Ausbeute. Verbindung **272** löst sich sehr leicht in Wasser. Im Protonenspektrum von **272** überlagern die Dubletts (5.57 ppm ( $J = 9.3$  Hz), 5.55 ppm ( $J = 9.3$  Hz) der H-1 Protonen partiell und erscheinen als Triplet. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum erscheint ein Signal für C-1 (88.60 ppm) und jeweils zwei Signale für C-4 (68.96+68.87 ppm), C-5 (78.91+78.82 ppm) und C-6 (60.92+60.81 ppm) (Abbildung 4.22).

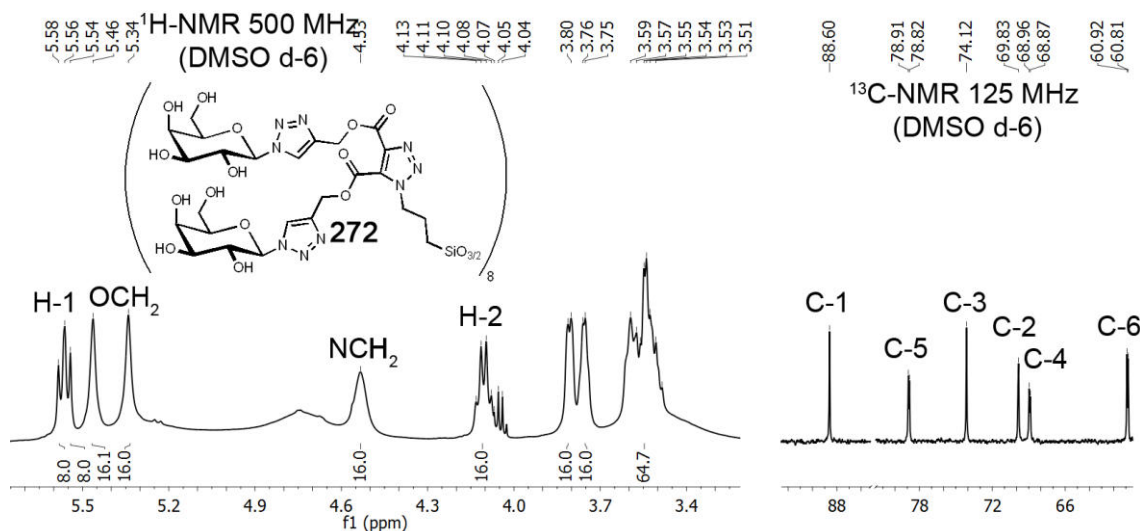


Abbildung 4.22. Bereiche der Glycosid-Atome in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von Glyco-COSS **272**.

Für die <sup>29</sup>Si-NMR-Messung musste der Probe ebenfalls Cr(acac)<sub>3</sub> als Relaxationsreagenz zugesetzt werden und eine IGATED-Langzeitmessung durchgeführt werden. Das <sup>29</sup>Si-NMR-Spektrum von **272** zeigte erwartungsgemäß nur ein einzelnes Signal bei -66.68 ppm.

Die inverse CuAAC des Azid-COSS **262** mit dem Propargyl-Galactosid **241** wurde analog zur Synthese von Glyco-COSS **271** in THF-CHCl<sub>3</sub> (1:1 (v/v)) mit Cu/Fe als Katalysator bei 40°C durchgeführt. Nach 40 h Reaktionszeit konnte das 16-fach-Galacto-COSS **273** als farbloses Öl in 77% Ausbeute erhalten werden. Auch Verbindung **273** ist gut in organischen Lösungsmitteln wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF oder EtOAc löslich und kann durch Chromatographie gereinigt werden.

In den NMR-Spektren der Verbindung sind keine Hinweise für eine unvollständig abgelaufene Reaktion zu erkennen. Das Signalmuster im Glycosid-Bereich des Protonenspektrums von COSS **273** ähnelt dem der entsprechenden Testverbindung **269** und dem Glyco-COSS **242**, jedoch sind die Feinstrukturen der Signale wenig aufgelöst. Für das anomere Proton erscheint ein Dublett bei 4.24 ppm ( $J = 7.2$  Hz) und im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ein Signal für C-1 (103.06 ppm) (Abbildung 4.23).

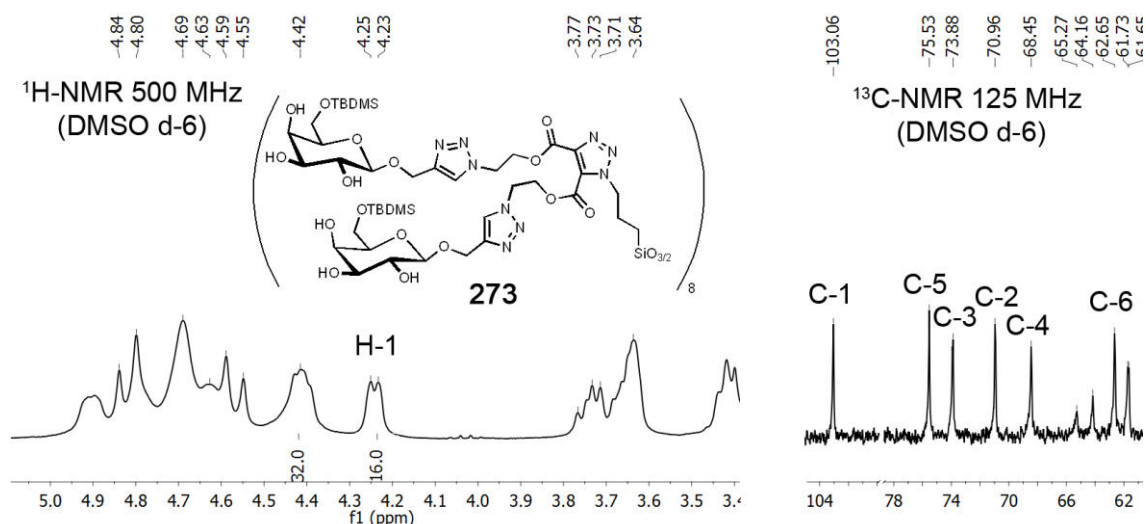


Abbildung 4.23. Bereiche der Signale der Glycosid-Atome in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von Glyco-COSS **273**.

Mit  $^{29}\text{Si}$ -DEPT-Routinemessungen konnte nur ein Signal für die TBDMS-Gruppe (19.46 ppm), erhalten werden. Für die Detektion der COSS-Si-Atome wurde der Probe  $\text{Cr}(\text{acac})_3$  als Relaxationsreagenz zugesetzt und eine IGATED-Langzeitmessung durchgeführt. Das so aufgenommene  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum von **273** zeigt zwei Signale (19.46 ppm (TBDMS), -66.86 ppm ( $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ )).

Die Entfernung der TBDMS-Schutzgruppen wurde in  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4:1 (v/v)) durchgeführt und lieferte das entsprechende freie Hexadeca-Pyranosid **274** in 82% Ausbeute. Verbindung **274** löst sich sehr leicht in Wasser. Für das H-1 Proton erscheint ein Dublett bei 4.25 ppm ( $J = 7.1$  Hz) und im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheint ein Signal für C-1 bei 103.14 ppm (Abbildung 4.24).

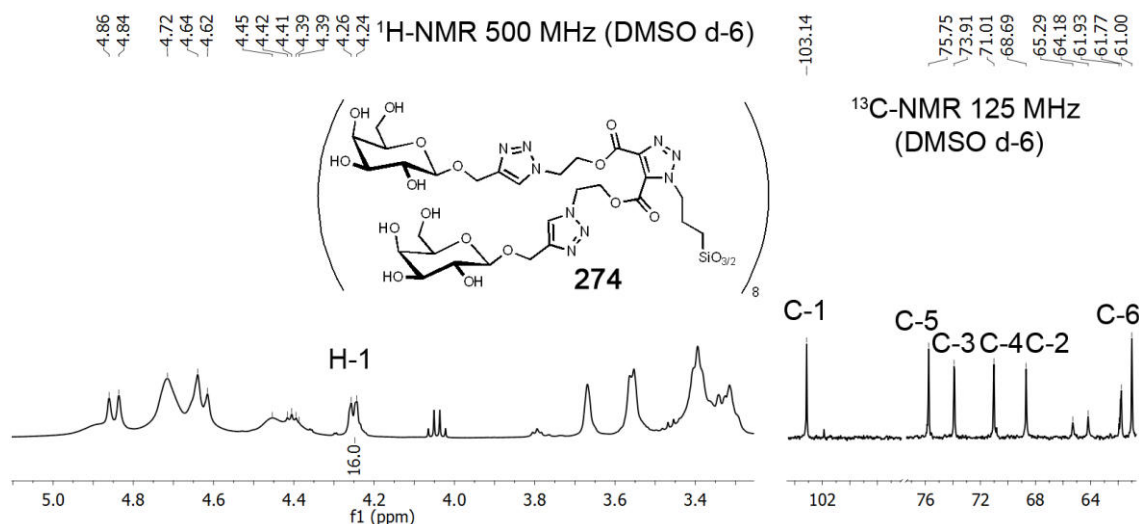


Abbildung 4.24. Bereiche der Signale der Glycosid-Atome in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von Glyco-COSS **274**.

Für die  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Messung musste der Probe  $\text{Cr}(\text{acac})_3$  als Relaxationsreagenz zugesetzt werden und eine IGATED-Langzeitmessung durchgeführt werden. Das  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum von **274** zeigt nur ein einzelnes Signal bei -66.68 ppm.

Durch die TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit den Di-Estern **258** und **259** konnten leicht und in guter Ausbeute die COSS-Derivate (**260**, **262**) hergestellt werden, die eine effiziente Modifizierung durch 16-fache CuAAC erlauben. Durch Reaktion mit den TBDMS-geschützten Glyco-Pyranosiden und anschließender Entschützung mit AcOH-H<sub>2</sub>O konnten die 16-fach Galacto-Glyco-COSS in guten Ausbeuten hergestellt werden.

Die TBDMS-geschützten COSS-Glycocluster besitzen eine gute Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln und lassen sich leicht durch Chromatographie reinigen. Der heterogene Katalysator kann einfach durch Filtration entfernt werden, wodurch der Kupfergehalt der CuAAC-Produkte gering ist. Die Entschützung verläuft unter milden Bedingungen und nach extraktiver Aufarbeitung können die freien COSS-Glycocluster in guten Ausbeuten und hoher Reinheit isoliert werden. Es gab keinerlei Hinweise, dass unter den verwendeten Reaktionsbedingungen die Integrität der  $T_8$ -Käfige beschädigt wurde. Die verwendeten TBDMS-geschützten Kohlenhydrate können leicht in zwei Reaktionsschritten aus den entsprechenden leicht zugänglichen Acetyl-geschützten Glyco-Komponenten hergestellt werden. Auf diese Weise sollten sich auch weitere TBDMS-geschützte Kohlenhydrate wie z.B. Glucose- und Mannose-Derivate herstellen lassen und mit der beschriebenen Reaktionssequenz erfolgreich für die Synthese entsprechender 16-fach dekorierte COSS-Glycocluster einsetzen lassen. Nachteilig ist, dass der Cu/Fe-Katalysator nicht kommerziell verfügbar ist und für die CuAAC relativ lange Reaktionszeiten erforderlich sind. Weiterhin könnte die Labilität der Estergruppen für Anwendungen der COSS-Glycocluster in wässrigen Medien problematisch sein. Zwar sind die Estergruppen unter den verwendeten Reaktionsbedingungen stabil, es wurde aber berichtet, dass Esterbindungen von Glycoclustern in wässrigen Medien rasch hydrolysieren und dadurch deren Potenz in multivalenten Wechselwirkungen verringern können.

#### 4.4.6. Thiol-En-Reaktionen mit COSS

Um durch thermische Azid-Alkin-Cycloaddition ein COSS für Thiol-En-Reaktionen aufbauen zu können, wird ein symmetrisches Alkin mit Alken-Endgruppen benötigt. Analog zu den erfolgreichen Thiol-En-Reaktionen mit Acetylendicarboxamiden in Kapitel 3.4 wurde  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** unter den bewährten Reaktionsbedingungen (0.15 M N<sub>3</sub>; 0.3 M ADCA; 111°C; 16 h) mit Allyl-ADCA **84e** umgesetzt (Abbildung 4.25). Das entsprechende 8-fach konjugierte Reaktionsprodukt **275** konnte daraus als farbloser Feststoff in 67% Ausbeute isoliert werden.

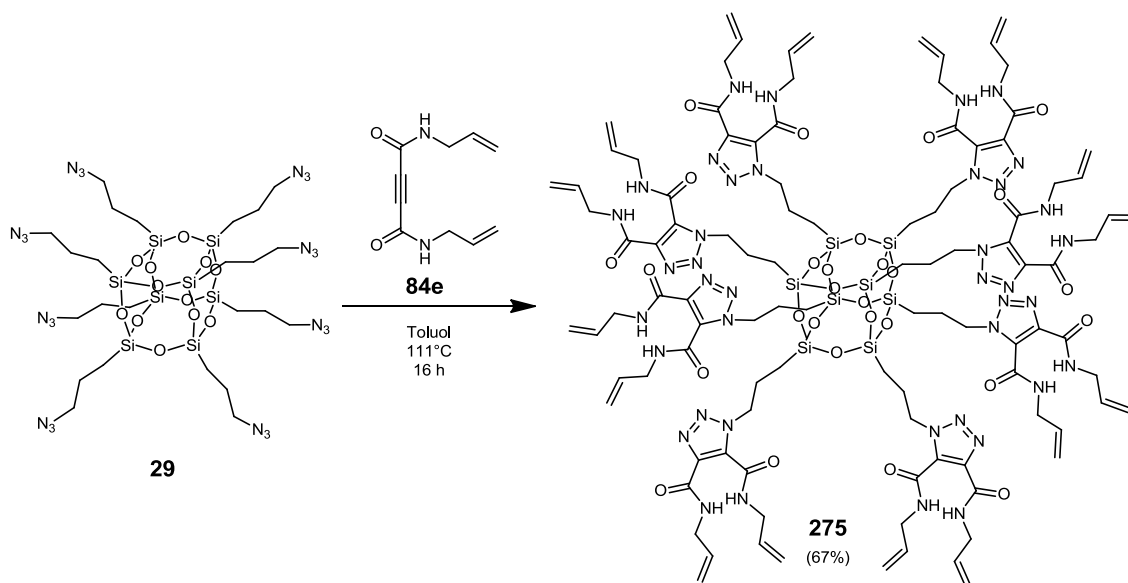
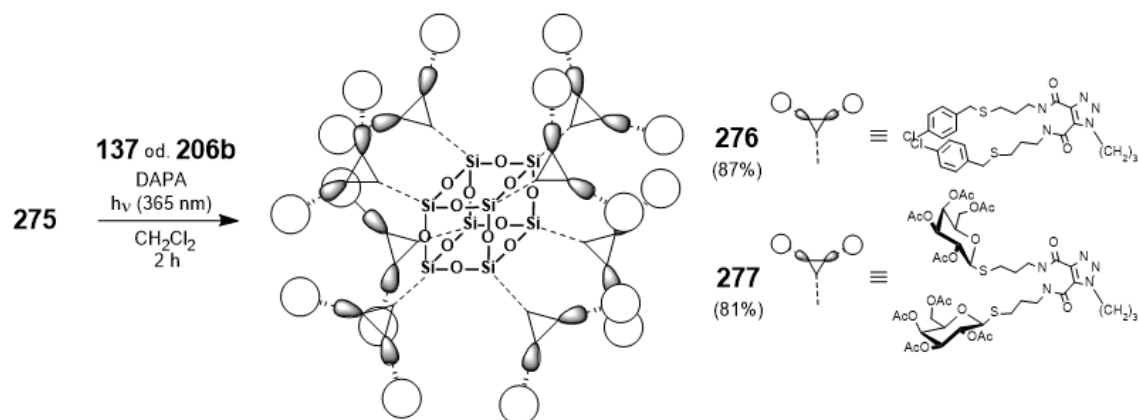


Abbildung 4.25. TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit ADCA **84e** zum 16-fach Alken **275**.

Für die Thiol-En-Reaktion wurde jeweils eine Lösung des COSS **275** (0.15 M Alken) und einem Thiol (0.3 M Thiol) sowie dem Photoinitiator DAPA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 h mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt. Nach der Reaktion mit 4-Chlorbenzylmercaptan **137** bzw. 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-galactopyranosid **206b** konnten die entsprechenden Thioether in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 4.28).



Schema 4.28. Thiol-En Reaktion von COSS **275** mit den Thiolen **137** und **206b**.

Die vollständige Modifizierung der COSS kann leicht durch die Abwesenheit von Allylprotonen des Edukts im Protonenspektrum der resultierenden COSS-Thioether verifiziert werden (Abbildung 4.26).

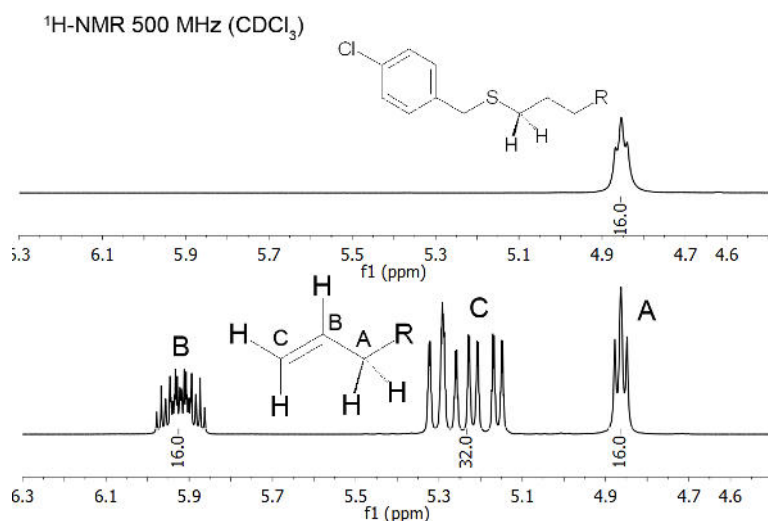
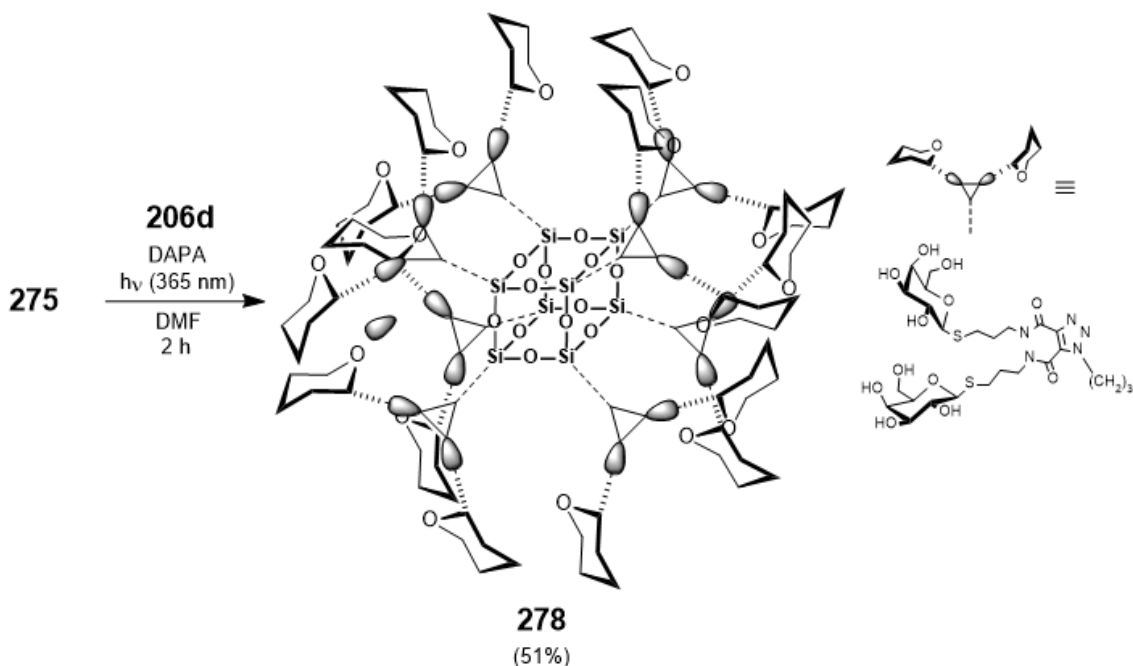


Abbildung 4.26. Bereich der Signale der Allylprotonen in den Protonenspektren von Alken **275** und Thioether **276**.

In den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der T<sub>8</sub>-Thioether **276** und **277** weisen die Signale der Atomgruppen an 4- und 5-Position der Triazolringe, analog zu den in Kapitel 3.4 untersuchten Thioethern, jeweils geringfügig unterschiedliche chemische Verschiebungen auf. So erscheinen im Protonenspektrum von **277** für die H-1-Protonen zwei Dubletts (4.60 ppm (*J* = 9.9 Hz), 4.56 ppm (*J* = 9.9 Hz) und im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum für die C-1-Atome zwei Signale (84.50 ppm + 84.04 ppm). Die <sup>29</sup>Si-NMR-Spektren konnten routinemäßig als DEPT-Spektren aufgenommen werden und zeigten jeweils nur ein Signal (-67.03 ppm (**276**), 67.07 ppm (**277**)).

Da die Entfernung von Acetylschutzgruppen an COSS äußerst schwierig ist, wurden keine Versuche zur Entschützung von **277** durchgeführt. Stattdessen wurde versucht, **275** in einer Thiol-En-Reaktion mit 1-Thio-β-D-Galactose **206d** umzusetzen. Es konnte jedoch kein Lösungsmittel gefunden werden, in dem sich beide Komponenten vollständig lösten. Deshalb wurde die Reaktion kompromisshaft in DMF durchgeführt. In DMF löst sich 1-Thio-β-D-Galactose **206d** vollständig, COSS **275** jedoch nur

geringfügig, so dass zu Reaktionsbeginn eine partielle Suspension vorlag. Nach 2 h Reaktionszeit lag jedoch eine klare Reaktionslösung vor und das Reaktionsprodukt **278** konnte durch Zugabe von Methanol gefällt und als farbloser Feststoff in 51 % Ausbeute isoliert werden (Schema 4.29). Die verbleibende Reaktionslösung enthielt noch Produkt, dies wurde jedoch nicht vollständig isoliert.



Schema 4.29. Synthese eines 16-fach dekorierten COSS-Glycoclusters durch Thiol-En-Reaktion.

In den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **278** weisen die Atomgruppen an 4- und 5-Position der Triazolringe jeweils Signalsätze mit leicht unterschiedlichen chemischen Verschiebungen auf. So erscheinen im Protonenspektrum für die anomeren Protonen zwei Dubletts (4.48 ppm ( $J = 9.6$  Hz), 4.45 ppm ( $J = 9.6$  Hz)) im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum für die anomeren C-Atome jedoch lediglich ein Signal bei 86.02 ppm (Abbildung 4.27).

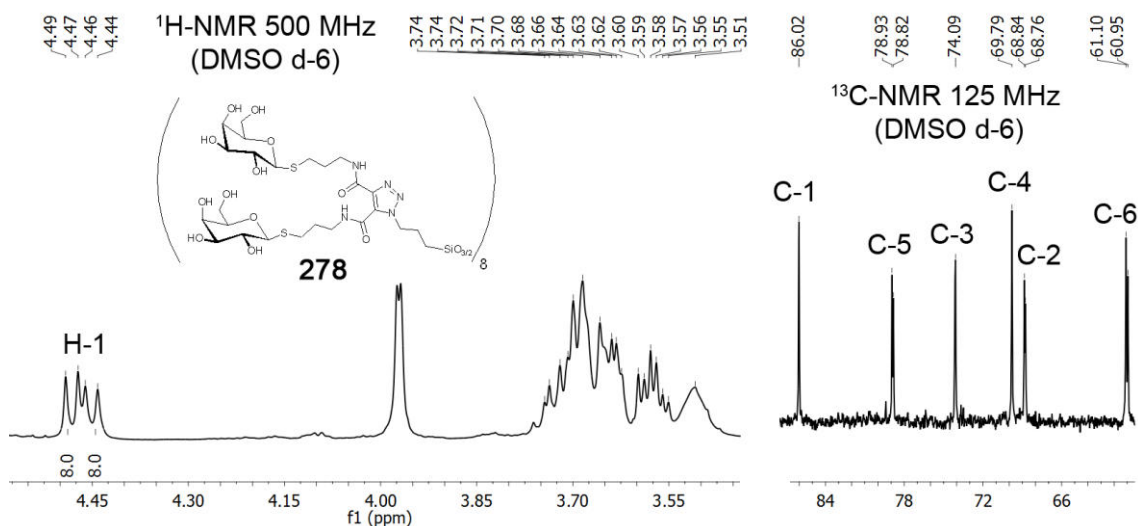


Abbildung 4.27. Bereiche der Signale der Glycosid-Atome in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von Glyco-COSS **278**.

Für die  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Messung musste der Probe  $\text{Cr}(\text{acac})_3$  als Relaxationsreagenz zugesetzt werden und eine IGATED-Langzeitmessung durchgeführt werden. Das  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektrum von **278** zeigt nur ein einzelnes Signal bei -66.63 ppm.

---

Durch die Reaktion von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Allyl-ADCA **84e** kann sehr einfach und in akzeptablen Ausbeuten 16-fach-Alken-COSS **275** hergestellt werden. Ausgehend von Allyl-COSS **275** können unter sehr milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur) und in sehr kurzer Reaktionszeit (2 h) durch Thiol-En-Reaktion 16-fach Thio-Ether in guten Ausbeuten hergestellt werden. Auch die Synthese von 16-fach Glyco-COSS **278** durch Reaktion von Allyl-COSS **275** mit 1-Thio- $\beta$ -D-Galactose **206d** in DMF konnte erfolgreich durchgeführt werden. Somit ermöglicht die Thiol-En-Reaktion die Direktsynthese von 16-fach Glyco-COSS in sehr kurzer Reaktionszeit.

#### 4.4.7. Bewertung der Methoden zur COSS-Glycocluster-Synthese

Die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit symmetrischen Alkinen (Ester der Acetylendicarbonsäure, Acetylendicarboxamide oder Butindiol-Ester) ist eine effiziente Methode zum einheitlichen Aufbau von COSS mit 16 Endgruppen. Dabei sinkt die zur vollständigen Modifizierung notwendige Reaktionstemperatur in der Reihenfolge Butindiol-Ester > ADCA > ADC-Ester.

Durch die TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Di-Propargyl-Ester **258** bzw. Di-Bromethyl-Ester **259** (mit anschließender  $S_N2$ -Reaktion) wurden COSS mit 16 terminalen Alkin- (**260**) bzw. 16 Azid-Endgruppen (**262**) synthetisiert. Diese COSS konnten durch CuAAC mit den einfach TBDMS-geschützten Glycosiden **241** bzw. **93e** und anschließender Entfernung der TBDMS-Schutzgruppen in die 16-fach dekorierten Glyco-COSS **272** bzw. **274** überführt werden. Dafür haben sich der Cu/Fe-Katalysator für die CuAAC und AcOH-H<sub>2</sub>O (4:1 (v/v)) zur Entfernung der Schutzgruppen bewährt. Diese Reaktionssequenz liefert gute Gesamt-Ausbeuten und die Zwischenprodukte **271** und **273** können leicht durch Chromatographie gereinigt werden. Allerdings benötigt die CuAAC eine relativ lange Reaktionszeit (40 h) und die Ester-Bindungen der Produkte sind in wässriger Lösung möglicherweise nicht dauerhaft stabil.

Die TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit dem Allyl-ADCA **84e** lieferte das COSS **275** mit 16 terminalen Alken-Endgruppen. Das COSS **275** konnte durch eine Thiol-En-Reaktion mit den Thiolen **137** und **206b** zu den entsprechenden 16-fachen Thioethern **276** und **277** mit guten Ausbeuten und in kurzer Reaktionszeit (2 h) umgesetzt werden. Die Reaktion von **275** mit der 1-Thio- $\beta$ -D-Galactose **206d** lieferte das 16-fache Glyco-COSS **278** in 51% Ausbeute, wobei das Produkt nicht vollständig aus der Mutterlauge isoliert wurde. Die Thiol-En-Reaktion mit dem COSS **75** erlaubt in kurzer Reaktionszeit die Synthese von 16-fachen Thioether-COSS-Clustern.

Insgesamt ist die TAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit symmetrischen Alkinen eine sehr effiziente Möglichkeit zur Synthese von COSS mit 16 Endgruppen. Durch TAAC mit symmetrischen Alkinen lassen sich die COSS **260**, **262** und **275** herstellen, die eine anschließende 16-fache Konjugation durch CuAAC bzw. Thiol-En-Reaktion, erlauben und somit optimale Ausgangsmaterialien zum Aufbau neuartiger COSS-Derivate wie z.B. 16-fach COSS-Glycocluster sind. Insbesondere gab es unter den verwendeten Reaktionsbedingungen keine Anzeichen für Umlagerungen der  $\text{Si}_8\text{O}_{12}$ -Gerüste. Die Untersuchungen wurden exemplarisch bevorzugt mit Galactosyl-Derivaten durchgeführt, sollten sich aber auch problemlos auf weitere Glyco-Komponenten übertragen lassen. Es sind biologische Folgestudien mit den hergestellten 8- bzw. 16-fach dekorierten COSS-Glycoclustern geplant. Diese Studien können Aufschluss darüber geben, inwieweit die Glyco-COSS multivalente Wechselwirkungen bzw. Cluster-Glycosid-Effekte mit entsprechenden biologischen Erkennungseinheiten zeigen und ob diese sich möglicherweise therapeutisch nutzen lassen.

#### 4.4.8. Hetero-bifunktionales COSS durch TAAC

Durch gezielte Verbindung zweier verschiedenartiger Molekül-Einheiten mit unterschiedlichen Eigenschaften mit einem COSS-Gerüst entstehen hetero-bifunktionale-COSS. Diese attraktiven, neuartigen Nanostrukturen ermöglichen beispielsweise die Kombination biologischer Erkennungseinheiten (z.B. Peptid- oder Kohlenhydrat-Epitope) und „aktiver“ Moleküleinheiten (z.B. Fluoreszenzfarbstoffe oder Wirkstoffmoleküle) (Abbildung 4.28).

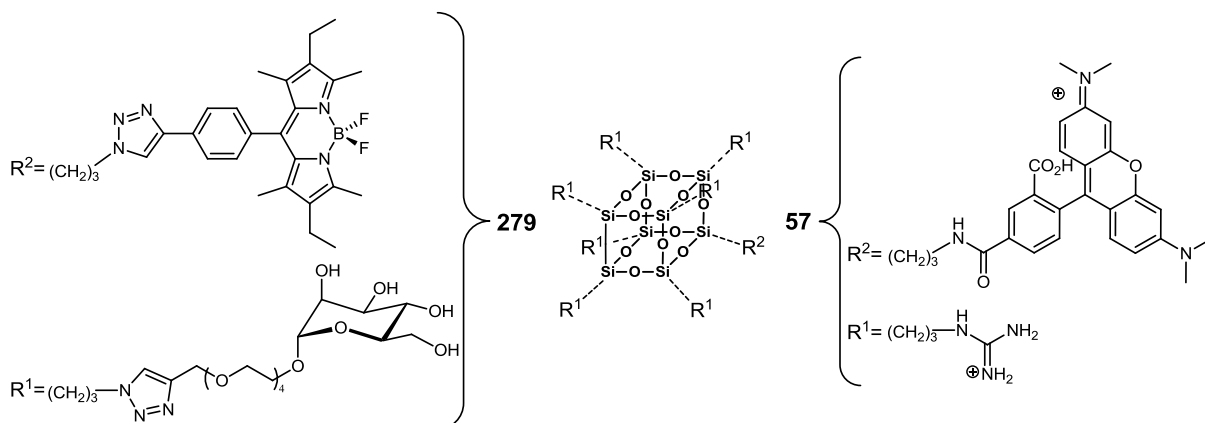


Abbildung 4.28. Hetero-bifunktionale-COSS 57<sup>[34]</sup> und 279<sup>[35]</sup> für biochemische Untersuchungen.

Die simpelsten hetero-bifunktionalen-COSS sind einfach-hetero-bifunktionale-COSS vom Typ  $T_8(X)_7(Y)_1$ . Wegen des konstitutionell unterschiedlichen Substituenten Y besitzen  $T_8(X)_7(Y)_1$  anstelle der  $O_h$ -Symmetrie nur noch eine  $C_{3v}$ -Symmetrie. Die 8  $SiO_{3/2}R$ -Einheiten sind nicht mehr alle äquivalent, sondern es gibt insgesamt 4 voneinander unterscheidbare  $SiO_{3/2}R$ -Einheiten, nämlich vom Typ T-Y, T- $X_A$ , T- $X_B$  und T- $X_C$  (Abbildung 4.29).

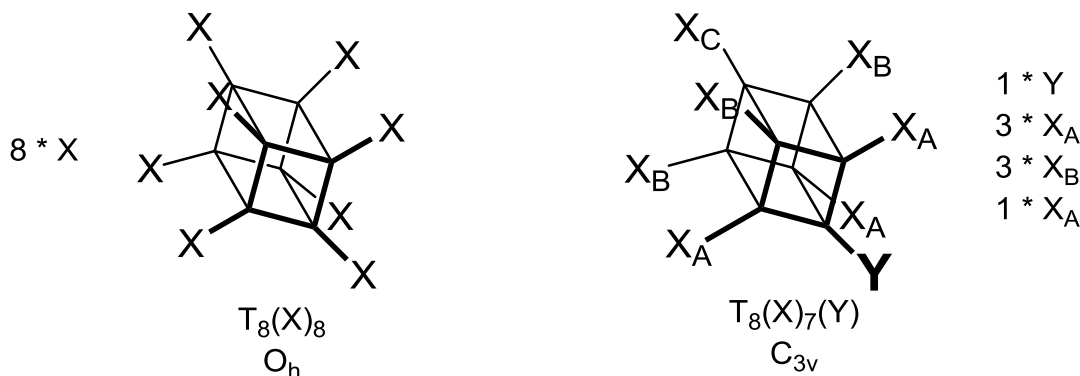


Abbildung 4.29. Homo-COSS  $T_8(X)_8$  und einfach-hetero-bifunktionales-COSS  $T_8(X)_7(Y)_1$ .

Neben der konstitutionell andersartigen T-Y-Einheit unterschieden sich die T-X-Einheiten aufgrund ihrer relativen Position zur T-Y-Einheit im COSS voneinander. Es gibt 3 äquivalente T- $X_A$ -Einheiten, die nur eine O-Brücke von der T-Y-Einheit entfernt sind, 3 äquivalente T- $X_B$ -Einheiten, die zwei O-Brücken von der T-Y-Einheit entfernt sind und eine T- $X_C$ -Einheit, die der T-Y-Einheit gegenüber liegt. Die Positionen am COSS-Gerüst können auch in Analogie zur Nomenklatur von mehrfach substituierten Aromaten mit ortho- (T- $X_A$ ), meta- (T- $X_B$ ) und para-Position (T- $X_C$ ) bezeichnet werden. Diese Positionsunterschiede können sich natürlich auch in den  $^1H$ -,  $^{13}C$ - und  $^{29}Si$ -NMR-Spektren der  $T_8(X)_7(Y)_1$ -COSS widerspiegeln. So können im  $^{29}Si$ -NMR-Spektrum eines  $T_8(X)_7(Y)_1$ -COSS bis zur vier Signale im Intensitätsverhältnis 1:3:3:1 erscheinen.<sup>[4]</sup>

Hetero-bifunktionale-COSS können auf unterschiedlichen Wegen wie z.B. Co-Hydrolyse<sup>[36]</sup>, Corner-Capping<sup>[37]</sup> oder Umlagerung<sup>[3]</sup> hergestellt werden. Eine sehr attraktive Methode ist die gezielte

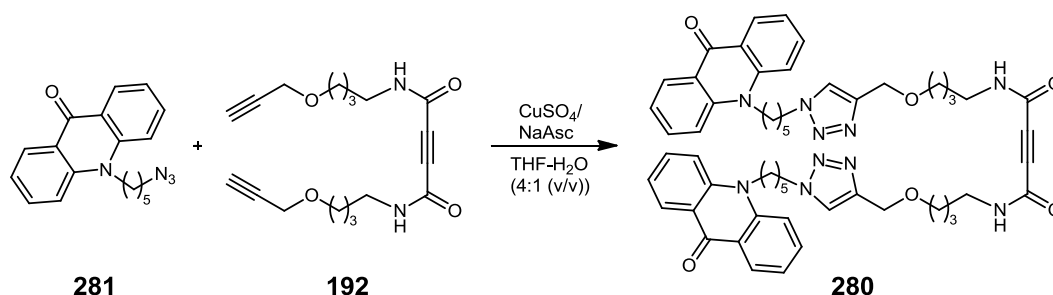


Herstellung von  $T_8(X)_7(Y)_1$  durch Reaktion eines 8-fach konjugationsfähigen COSS  $T_8(X)_8$  mit substöchiometrischen Mengen eines Reagenz (*pro-Y*). Chiara et al. untersuchten die Synthese von  $T_8(X)_7(Y)_1$  durch CuAAC an  $T_8PrN_3$  **29**.<sup>[35]</sup> Zhang et al. beschrieben die gezielte Synthese von mono-, di- und tri-hetero-bifunktionalen-COSS durch Thiol-En-Reaktion bzw. elektrophile Addition an Octavinyl COSS **17**.<sup>[38]</sup>

Da die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition von Acetylendicarboxamiden mit dem  $N_3$ -funktionalisierten COSS **29** keinerlei Katalysator, sondern lediglich thermische Anregung erfordert, erscheint sie zur selektiven Synthese von  $T_8(X)_7(Y)_1$ -COSS ideal geeignet.

Eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Synthese von  $T_8(X)_7(Y)_1$ -COSS ist, dass durch die neueingeführte Y-Einheit eine Eigenschaftsänderung von  $T_8(X)_7(Y)_1$  im Vergleich zu  $T_8(X)_8$  hervorgerufen wird, die eine hinreichend leichte Trennung beider Komponenten ermöglicht. Idealerweise sollten die Unterschiede zwischen  $T_8(X)_8$  und  $T_8(X)_7(Y)_1$  möglichst groß sein und das Rohprodukt nur diese beiden Verbindungen enthalten. Setzt man  $T_8(X)_8$  mit 1/8 Äquivalenten (bezogen auf X) an Reagenz *pro-Y* um und nimmt an, dass alle Zwischenprodukte dieselbe Reaktivität wie das Edukt haben und das Produktverhältnis einer Binomial-Verteilung folgt, so ergibt sich für  $T_8(X)_7(Y)_1$  eine maximale Ausbeute von 39.3%, wobei 26.4% höhere Additionsprodukte gebildet werden.<sup>[35]</sup> Dies kann zu Schwierigkeiten bei der Produktisolierung führen. Setzt man hingegen nur 1/80 Äquivalente des Reagenz *pro-Y* ein, steigt die theoretische Ausbeute an  $T_8(X)_7(Y)_1$  auf 91.6%. Allerdings muss dafür  $T_8(X)_8$  im 10-fachen Überschuss eingesetzt werden. Das unverbrauchte  $T_8(X)_8$  sollte sich aber idealerweise zum großen Teil zurückgewinnen und erneut einsetzen lassen.

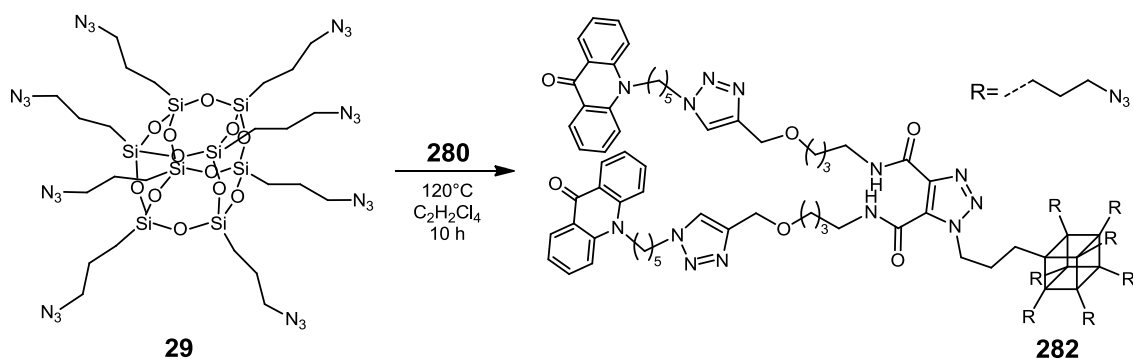
Zur Untersuchung der Synthese von einfach-hetero-bifunktionalen-COSS durch TAAC wurde das ADCA **280** eingesetzt. Es enthält zwei Fluoreszenzfarbstoff-Einheiten (Acridon-Einheiten) und konnte selektiv in einer CuAAC von Amid **192** mit dem Azid **281** hergestellt werden (Schema 4.30).



Schema 4.30. Synthese des Fluoreszenzfarbstoff-ADCA durch CuAAC.

Die langen Linker des hydrophoben Acridon-ADCA **280** gewährleisten eine ausreichende Eigenschaftsänderung der Additionsprodukte im Vergleich zur Ausgangsverbindung  $T_8(PrN_3)_8$  **29** und die Fluoreszenzfarbstoffmolekül-Einheiten ermöglichen eine einfache Reaktionskontrolle und eröffnen weiterhin interessante Einsatzmöglichkeiten für das Produkt.

Die Reaktion wurde bei 120°C in  $C_2H_2Cl_4$  in einem Molverhältnis von  $T_8PrN_3$  **29** zu ADCA **280** von 80 : 1 (bezogen auf  $N_3$ ) durchgeführt. Es wurden 2 g  $T_8PrN_3$  **29** und 0.17 g ADCA **280** eingesetzt. Nach 10 h Reaktionszeit konnten 0.25 g des Monoadditionsprodukt **282** (67% Ausbeute bezogen auf eingesetzte Menge **280**) isoliert werden (Schema 4.31). Vom eingesetzten  $T_8PrN_3$  **29** konnten 1.64 g (82% bezogen auf Gesamtmenge) zurückgewonnen werden. Die Trennung der Reaktionsprodukte war leicht durch Säulenchromatographie möglich, da beide Verbindungen sehr unterschiedliche Polaritäten aufweisen ( $T_8PrN_3$  **29**  $R_F$  0.4 [DCM/Cy 1:1]; COSS **282**  $R_F$  0.3 [DCM/MeOH 10:1]).



Schema 4.31. Synthese des einfach-hetero-bifunktionalen-COSS **282** durch thermische Azid-Alkin-Cycloaddition.

Im Protonenspektrum der Verbindung **282** entsprechen die Intensitäten der Signale der Hetero-Einheit  $T-C_{57}H_{66}N_{13}O_6$  dem Erwartungswert für eine Y-Einheit in einer  $T_8(X)_7(Y)_1$ -Verbindung. Jedoch überlagern sich die Signale der Propyl-Protonen untereinander und mit den Alkyl-Protonen des Hetero-Substituenten, so dass die korrekte Substitution nur durch Korrelation der Intensitäten markanter Signale von Protonen des Hetero-Substituenten mit der Gesamtintensität sämtlicher Protonen des Spektrums gefolgert werden kann (Abbildung 4.30). Im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum der Verbindung **282** sind im Bereich der Signale der C-1 bzw. C-3 Atome der Propylketten jeweils zwei Signale zu sehen, die im ungefähren Verhältnis von 7:1 stehen. Im  $^{29}Si$ -NMR-Spektrum erscheinen zwei intensive sich teilweise überlagernde Signale bei -66.79 ppm und -66.83 ppm sowie ein Signal geringerer Intensität bei -67.04 ppm. Das Integral des Signals bei -67.04 ppm steht zum Gesamtintegral der Signale bei -66.79 ppm und -66.83 ppm im Verhältnis von 1:10. Die Signalmuster in den  $^{13}C$ - und  $^{29}Si$ -NMR-Spektren von COSS **282** weichen wahrscheinlich deshalb vom zu erwartenden Muster (4 Signale im Intensitätsverhältnis 1:3:3:1) ab, da die Atome der T-X-Einheiten sehr ähnliche chemische Verschiebungen aufweisen und somit teilweise überlagern. Dies verursacht wahrscheinlich auch die von der Erwartung abweichenden Intensitätsverhältnisse der Signale im  $^{29}Si$ -NMR-Spektrum.

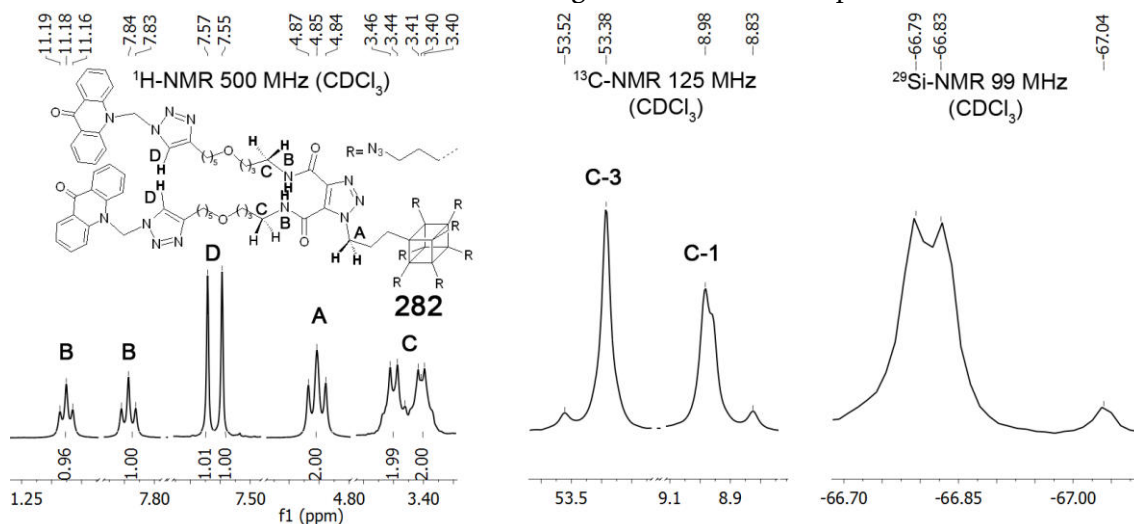


Abbildung 4.30. Ausschnitte aus den NMR-Spektren von COSS **282**.

Das einfach-hetero-bifunktionale-COSS **282** mit doppelten Fluoreszenzfarbstoff-Einheiten konnte hiermit erfolgreich durch TAAC von  $T_8PrN_3$  **29** mit dem Amid **280** hergestellt werden. Hierfür wurden  $T_8PrN_3$  **29** und Amid **280** im Molverhältnis von 80 : 1 (bezogen auf Azidgruppen) eingesetzt. Aufgrund der großen Polaritätsunterschiede zwischen  $T_8PrN_3$  **29** und Produkt **282** konnten jedoch 82% (94% der Theorie) des eingesetzten  $T_8PrN_3$  **29** wiedergewonnen werden. Das wegen seiner intensiven Fluoreszenz hochempfindlich nachweisbare COSS **282** eröffnet durch seine 7 leicht konjugierbaren Azid-Gruppen vielfältige Möglichkeiten zum Aufbau attraktiver, neuartiger COSS-Derivate z.B. für die Untersuchung biochemischer Fragestellungen.

## 4.5. Literaturverzeichnis zu Kapitel 4

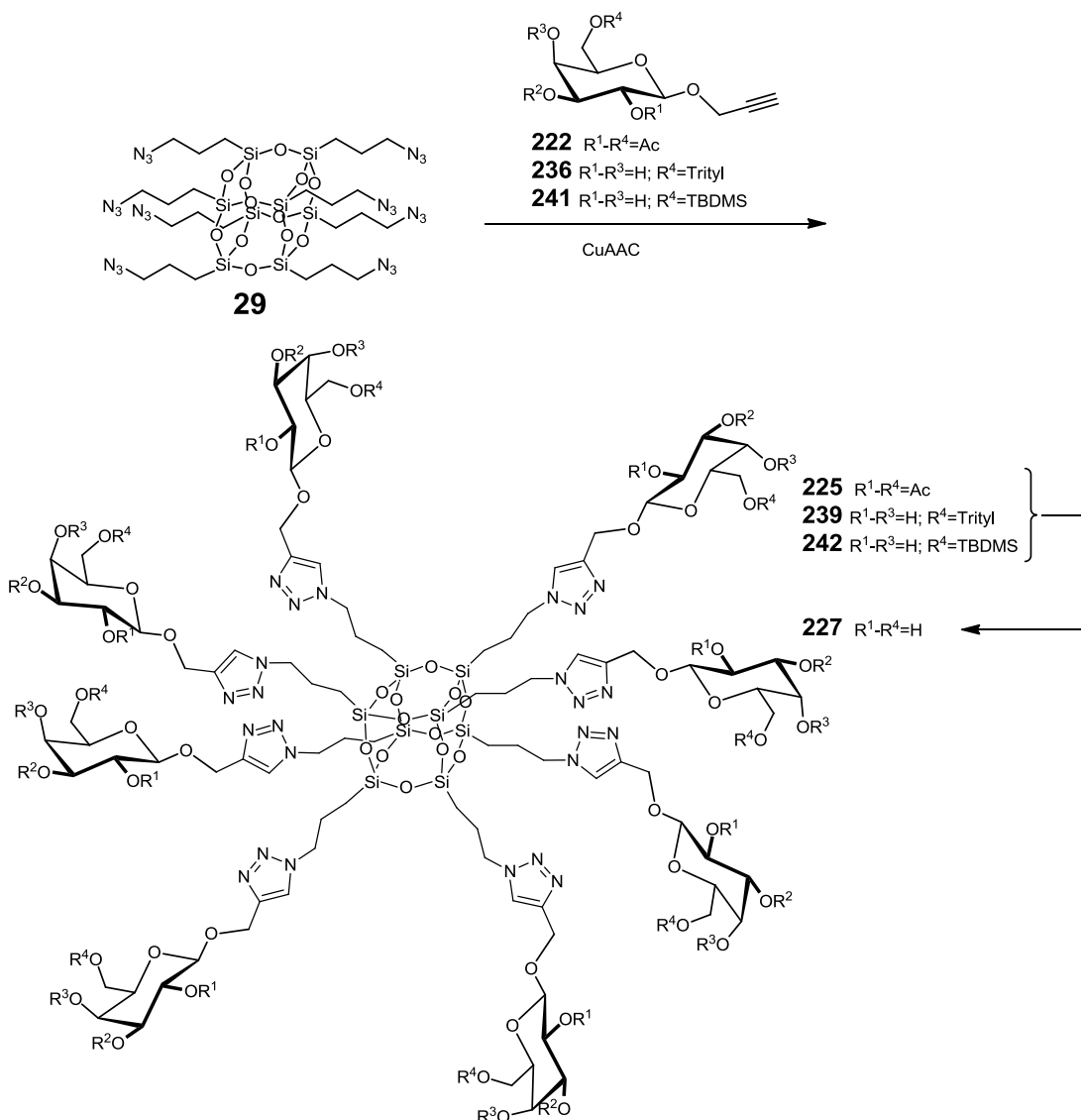
- [1] H. C. Marsmann, *Silicon-29 NMR in Encyclopedia of NMR*, Vol. 8, John Wiley & Sons Ltd., **2012**, pp. 4534-50.
- [2] G. C. Levy, J. D. Cargioli, P. C. Juliano, T. D. Mitchell, "Silicon-29 spin-lattice relaxation in organosilicon compounds", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3445-54.
- [3] E. Rikowski, H. C. Marsmann, "Cage-rearrangement of silsesquioxanes", *Polyhedron* **1997**, *16*, 3357-61.
- [4] A. R. Bassindale, D. J. Parker, P. G. Taylor, A. C. Watt, "Structural elucidations of T8 and Q8 silsesquioxane cages containing two types of pendant group using <sup>29</sup>Si NMR spectroscopy", *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 1341-9.
- [5] B. O. Coniglio, D. E. Giles, W. R. McDonald, A. J. Parker, "Solvation of ions. Part VII. Solvation of transition states for SN2 and SNAr reactions of azide and thiocyanate ions in methanol and dimethylformamide", *J. Chem. Soc. B* **1966**, 152-60.
- [6] S. Fabritz, D. Heyl, V. Bagutski, M. Empting, E. Rikowski, H. Frauendorf, I. Balog, W.-D. Fessner, J. J. Schneider, O. Avrutina, H. Kolmar, "Towards click bioconjugations on cube-octameric silsesquioxane scaffolds", *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 2212-8.
- [7] V. Ervithayasuporn, X. Wang, Y. Kawakami, "Synthesis and characterization of highly pure azido-functionalized polyhedral oligomeric silsesquioxanes (POSS)", *Chem. Commun.* **2009**, 5130-2.
- [8] A. J. Parker, "Protic-dipolar aprotic solvent effects on rates of bimolecular reactions", *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 1-32.
- [9] H. Finkelstein, "Darstellung organischer Jodide aus den entsprechenden Bromiden und Chloriden", *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 1528-32.
- [10] U. Dittmar, B. J. Hendan, U. Flörke, H. C. Marsmann, "Funktionalisierte octa-(propylsilsesquioxane) (3-XC3H6)8(Si8O12) modellverbindungen für oberflächenmodifizierte kieselgele", *J. Organomet. Chem.* **1995**, *489*, 185-94.
- [11] T. A. Mobley, "NMR Kinetics of the SN2 Reaction between BuBr and I<sup>-</sup>: An Introductory Organic Chemistry Laboratory Exercise", *J. Chem. Educ.* **2015**, *92*, 534-7.
- [12] (a) W. E. Willy, D. R. McKean, B. A. Garcia, "Conversion of Alkyl Chlorides to Bromides, Selective Reactions of Mixed Bromochloroalkanes, and Halogen Exchange", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1989-95; (b) R. C. Hahn, "Conversion of an Alkyl Chloride to a Bromide (or Vice-Versa) by Homogeneous Nucleophile Exchange", *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 836.
- [13] S. D. Naik, L. K. Doraiswamy, "Phase transfer catalysis: Chemistry and engineering", *AIChE J.* **1998**, *44*, 612-46.
- [14] V. Ervithayasuporn, N. Pornsamutsin, P. Prangyoo, K. Sammawutthichai, T. Jaroentomeechai, C. Phurat, T. Teerawatananond, "One-pot synthesis of halogen exchanged silsesquioxanes: octakis(3-bromopropyl)octasilsesquioxane and octakis(3-iodopropyl)octasilsesquioxane", *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 13747-53.
- [15] (a) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, "Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-240; (b) S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides Syntheses And Applications*, John Wiley & Sons, New York, **2010**, p. 507 pp.
- [16] D. Heyl, "Synthese neuer konjugationsfähiger Silsesquioxanderivate", *Diplomarbeit TU Darmstadt* **2008**.
- [17] C. Li, T.-L. Shih, J. U. Jeong, A. Arasappan, P. L. Fuchs, "The use of tetramethylguanidinium azide in non-halogenated solvents avoids potential explosion hazards", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2645-6.
- [18] B. Trastoy, M. E. Pérez-Ojeda, R. Sastre, J. L. Chiara, "Octakis(3-azidopropyl)octasilsesquioxane: A Versatile Nanobuilding Block for the Efficient Preparation of Highly Functionalized Cube-Octameric Polyhedral Oligosilsesquioxane Frameworks Through Click Assembly", *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3833-41.
- [19] A. J. Papa, "Synthesis and Azidolysis of 2-Chlorotetramethylguanidine. Synthetic Utility of Hexa- and Tetramethylguanidinium Azide", *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1426-30.
- [20] R. E. Conrow, W. D. Dean, "Diazidomethane Explosion", *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 1285-6.
- [21] B. Trastoy, D. A. Bonsor, M. E. Pérez-Ojeda, M. L. Jimeno, A. Méndez-Ardoy, J. M. García Fernández, E. J. Sundberg, J. L. Chiara, "Synthesis and Biophysical Study of Disassembling Nanohybrid Bioconjugates with a Cubic Octasilsesquioxane Core", *Adv. Funct. Mat.* **2012**, *22*, 3191-201.
- [22] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, "CuI-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective", *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 51-68.
- [23] H. B. Merelyala, S. R. Gurralla, "A highly diastereoselective, practical synthesis of allyl, propargyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-d-glucopyranosides and allyl, propargyl heptaacetyl-β-d-lactosides", *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 351-4.
- [24] R. W. Hoffmann, *Elemente der Synthesepaltung*, Elsevier GmbH, München, **2006**.
- [25] G. Zemplén, E. Pacsu, "Über die Verseifung acetylierter Zucker und verwandter Substanzen", *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1613-4.
- [26] T. Neilson, E. S. Werstiuk, "Oligoribonucleotide Synthesis. II. Preparation of 2'-O-tetrahydropyranyl Derivatives of Adenosine and Cytidine Necessary for Insertion in Stepwise Synthesis", *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 493-9.
- [27] A. G. González, I. Brouard, F. León, J. I. Padrón, J. Bermejo, "A facile chemoselective deacetylation in the presence of benzoyl and p-bromobenzoyl groups using p-toluenesulfonic acid", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3187-8.
- [28] G. Sureshkumar, S. Hotha, "Gold mediated glycosylations: selective activation of propargyl 1,2-orthoesters in the presence of aglycones containing a propargyl moiety", *Chem. Commun.* **2008**, 4282-4.

- 
- [29] A. Nudelman, Y. Bechor, E. Falb, B. Fischer, B. A. Wexler, A. Nudelman, "Acetyl Chloride-Methanol as a Convenient Reagent for: A) Quantitative Formation of Amine Hydrochlorides B) Carboxylate Ester Formation C) Mild Removal of N-t-Boc-Protective Group", *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 471-4.
- [30] A. Villalobos, S. J. Danishefsky, "Stereoselective routes to the C10-C19 fragment of FK-506", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2776-86.
- [31] S. Kovács, K. Zih-Perényi, Á. Révész, Z. Novák, "Copper on Iron: Catalyst and Scavenger for Azide-Alkyne Cycloaddition", *Synthesis* **2012**, *44*, 3722-30.
- [32] D. Heyl, W.-D. Fessner, "Facile Direct Synthesis of Acetylenedicarboxamides", *Synthesis* **2014**, *46*, 1463-8.
- [33] F. Gonzaga, L. P. Sadowski, T. Rambarran, J. Grande, A. Adronov, M. A. Brook, "Highly efficient divergent synthesis of dendrimers via metal-free "click" chemistry", *J. Pol. Sci. Pol. Chem.* **2013**, *51*, 1272-7.
- [34] S. Hörner, S. Knauer, C. Uth, M. Jöst, V. Schmidts, H. Frauendorf, C. M. Thiele, O. Avrutina, H. Kolmar, "Nanoskalige, biologisch abbaubare organisch-anorganische Hybride für effiziente Zellaufnahme und Wirkstofftransport", *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 15063-8.
- [35] M. E. Pérez-Ojeda, B. Trastoy, Á. Rol, M. D. Chiara, I. García-Moreno, J. L. Chiara, "Controlled Click-Assembly of Well-Defined Hetero-Bifunctional Cubic Silsesquioxanes and Their Application in Targeted Bioimaging", *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6630-40.
- [36] (a) E. G. Shockey, A. G. Bolf, P. F. Jones, J. J. Schwab, K. P. Chaffee, T. S. Haddad, J. D. Lichtenhan, "Functionalized polyhedral oligosilsesquioxane (POSS) macromers: new graftable POSS hydride, POSS  $\alpha$ -olefin, POSS epoxy, and POSS chlorosilane macromers and POSS-siloxane triblocks", *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, *13*, 311-27; (b) C. Marcolli, G. Calzaferri, "Monosubstituted octasilsesquioxanes", *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, *13*, 213-26.
- [37] (a) A. Tsuchida, C. Bolln, F. G. Sernetz, H. Frey, R. Mülhaupt, "Ethene and Propene Copolymers Containing Silsesquioxane Side Groups", *Macromolecules* **1997**, *30*, 2818-24; (b) P. A. Agaskar, "New synthetic route to the hydridospherosiloxanes Oh-H8Si8O12 and D5h-H10Si10O15", *Inorganic Chemistry* **1991**, *30*, 2707-8.
- [38] (a) Y. Li, K. Guo, H. Su, X. Li, X. Feng, Z. Wang, W. Zhang, S. Zhu, C. Wesdemiotis, S. Z. D. Cheng, W.-B. Zhang, "Tuning "thiolene" reactions toward controlled symmetry breaking in polyhedral oligomeric silsesquioxanes", *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1046-53; (b) X.-M. Wang, Q.-Y. Guo, S.-Y. Han, J.-Y. Wang, D. Han, Q. Fu, W.-B. Zhang, "Stochastic/Controlled Symmetry Breaking of the T8-POSS Cages toward Multifunctional Regioisomeric Nanobuilding Blocks", *Chem. Eur. J.* **2015**, 15246-55; (c) S.-Y. Han, X.-M. Wang, Y. Shao, Q.-Y. Guo, Y. Li, W.-B. Zhang, "Janus POSS Based on Mixed [2:6] Octakis-Adduct Regioisomers", *Chem. Eur. J.* **2016**, 6397-403.

## 5. Zusammenfassung

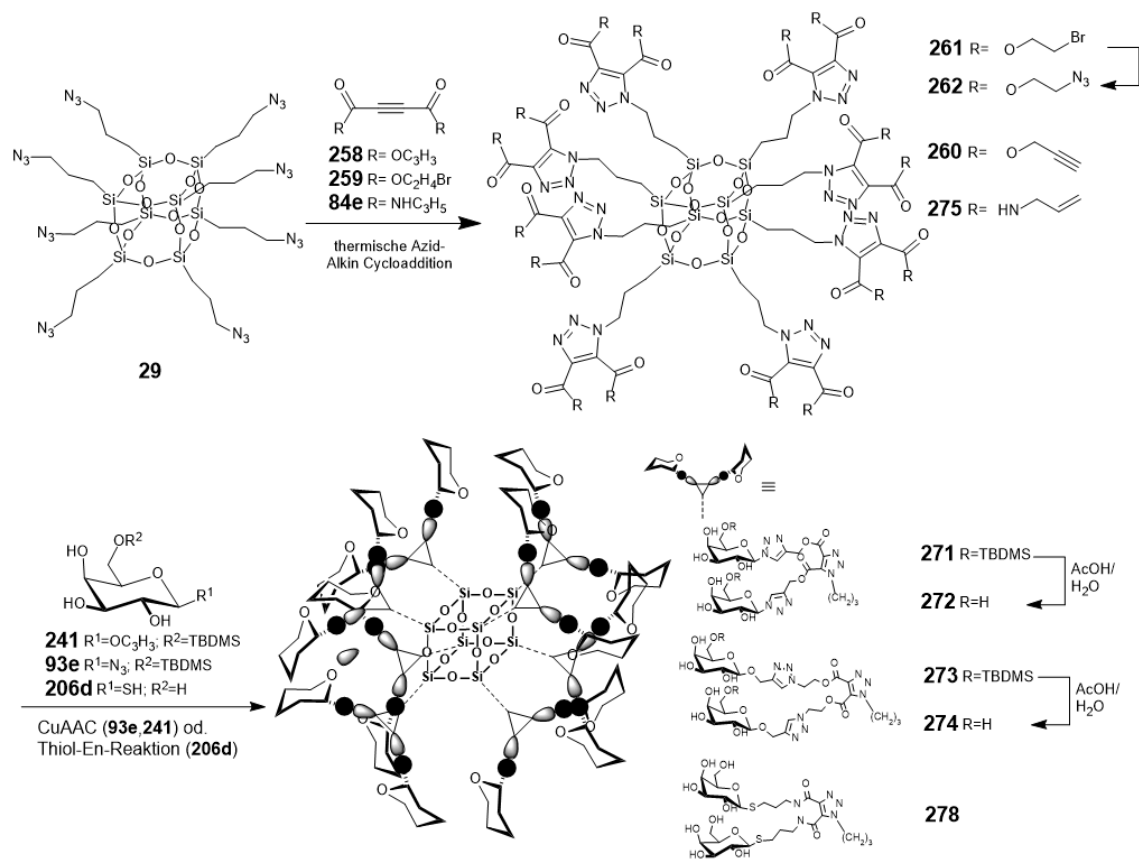
Das Gefährdungspotential der ursprünglichen Synthese von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit Tetramethylguanidiniumazid in  $\text{CHCl}_3$  konnte einerseits durch verfahrenstechnische Optimierungen verringert werden. Andererseits konnten einfache und verlässliche Alternativverfahren zur Synthese von  $T_8(\text{PrBr})_8$  **215** und  $T_8(\text{PrI})_8$  **216** ausgehend von  $T_8(\text{PrCl})_8$  **15** im Multigramm-Maßstab durch die Verwendung von Butanon als Lösungsmittel und den Zusatz von Alkyhalogeniden entwickelt werden.

Durch CuAAC von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** und verschiedenen, differenziell geschützten Propargyl-Glycosiden (Acetyl-, Trityl-, TBDMS-Schutzgruppen) konnten die entsprechenden Gluco-, Galacto- und Manno-funktionalisierten Octasilsesquioxane hergestellt werden. Die Galacto-COSS **225**, **239** und **242** wurden exemplarisch jeweils durch vollständige Entfernung der Schutzgruppen in den 8-fach funktionalisierten Galacto-COSS-Glyocluster **227** überführt (Schema 5.1).



Schema 5.1. Synthese von 8-fach COSS-Glyoclustern durch CuAAC mit Propargyl-Glycosiden.

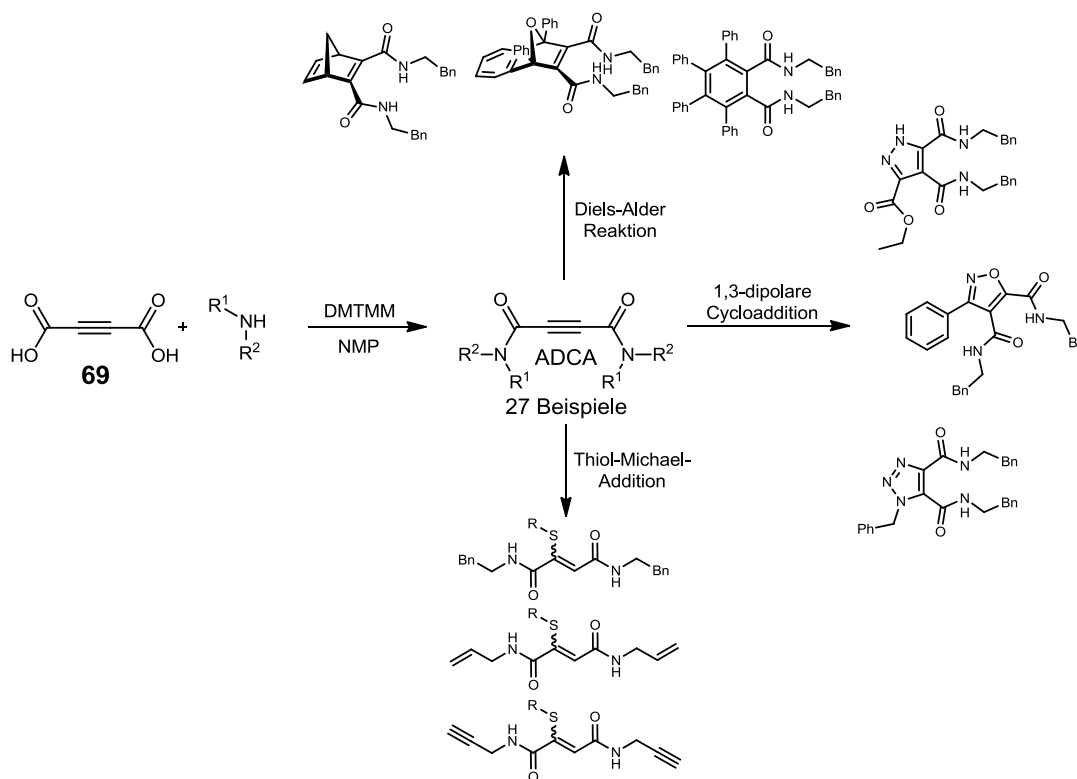
Die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition (TAAC) von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit symmetrisch substituierten Alkinen (Acetylendicarboxylate, Acetylendicarboxamide, Butindiolester) ermöglichte die einfache Synthese von COSS mit 16-facher Endgruppendichte in guten Ausbeuten. Dadurch konnten auch 16-fach konjugationsfähige COSS mit Propargyl-, Azid- und Allyl-Endgruppen hergestellt und durch Konjugation über hochselektive CuAAC bzw. Thiol-En-Reaktionen in 16-fach funktionalisierte Glyco-COSS überführt werden (Schema 5.2).



**Schema 5.2.** Synthese von 16-fach COSS-Glycoclustern durch thermische Azid-Alkin-Cycloaddition (TAAC) und anschließende CuAAC bzw. Thiol-En-Reaktion.

Die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition von  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  **29** mit substöchiometrischen Mengen eines Acetylendicarboxamids mit doppelter Fluoreszenzmarkierung lieferte ein fluoreszenzmarkiertes einfach-hetero-bifunktionales COSS mit 7 Azidgruppen für zukünftige Konjugationsstudien.

Methodisch wurde als Grundlage für obige Konjugationserfolge zunächst eine breit anwendbare Synthesemethode für Acetylendicarboxamide (ADCA) unter Verwendung des Amidkupplungsreagenz DMTMM entwickelt und die relative Reaktionsfähigkeit von ADCA in Diels-Alder-Reaktionen und in 1,3-dipolaren Cycloadditionen untersucht (Schema 5.3).

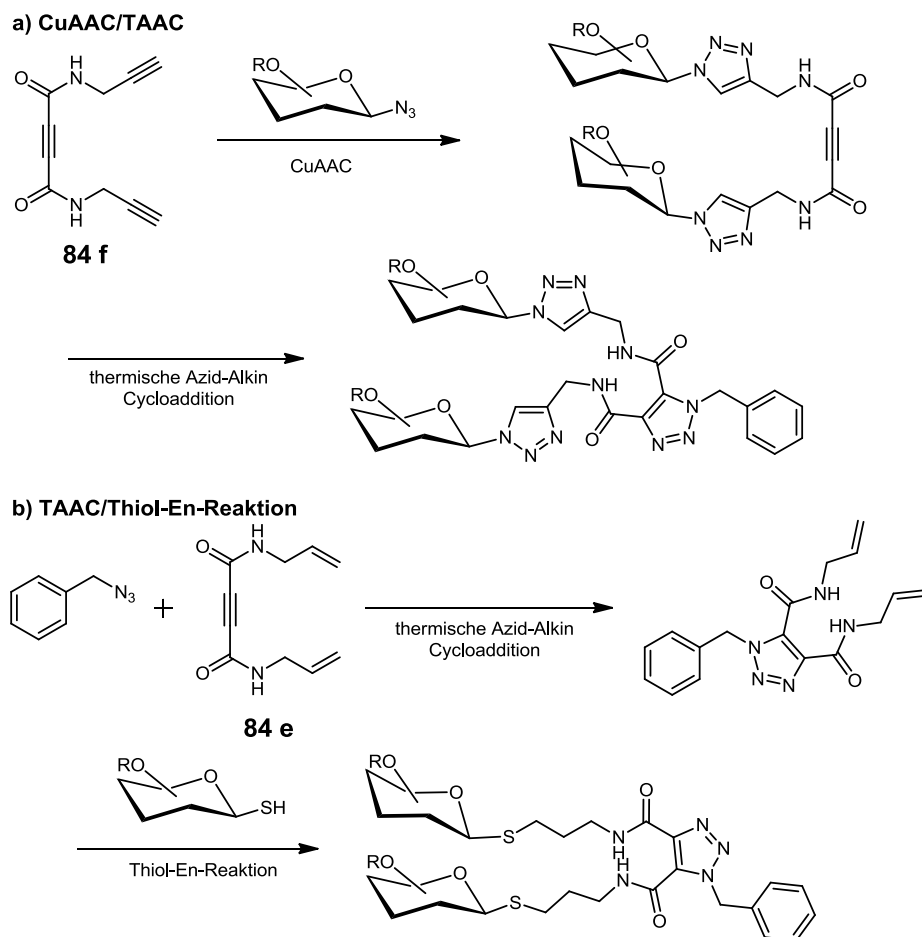


**Schema 5.3.** Untersuchungen zur Synthese von Acetylendicarboxamiden (ADCA) und ihrer Reaktionsfähigkeit in Cycloadditionen und Thiol-Michael-Additionen.

Dabei erwiesen sich Acetylendicarboxamide in Diels-Alder-Reaktionen als relativ schlechte Dienophile und erforderten reaktionsfreudige Diene und hohe Reaktionstemperaturen. In 1,3-dipolaren Cycloadditionen reagierten Acetylendicarboxamide schon bei niedrigen Reaktionstemperaturen oder in kurzer Reaktionszeit. Die thermische Azid-Alkin-Cycloaddition (TAAC) mit Acetylendicarboxamiden konnte auch erfolgreich zur vollständigen Dekoration von Polyaziden (2-, 3-, 4-, 6-, 8-fach) sowie zum Aufbau eines Dendrons eingesetzt werden.

Für die Thioethersynthese durch Thiol-Michael-Addition an Acetylendicarboxamide konnte eine einfache Synthesemethode unter Verwendung eines Phosphatpuffer-THF-Lösungsmittelgemisches entwickelt werden (Schema 5.3). Desweiteren konnten erste qualitative Untersuchungen zur prinzipiellen Verwendbarkeit von Acetylendicarboxamiden zur Proteinkonjugation durchgeführt und exemplarisch das Protein BSA erfolgreich fluoreszenzmarkiert werden.

Mit den Di-Propargyl- bzw. Di-Allyl-Acetylendicarboxamiden **84f** und **84e** konnten durch die Reaktionssequenz CuAAC/TAAC bzw. TAAC/Thiol-En-Reaktion exemplarisch durch divergente bzw. konvergente Reaktionsfolgen Poly-Glycoside aufgebaut werden (Schema 5.4).



**Schema 5.4.** Verwendung von ADCA zum konvergenten bzw. divergenten Aufbau von Polyglycosiden durch die Reaktionssequenzen a) CuAAC/TAAC bzw. b) TAAC/Thiol-En-Reaktion.



---

## 6. Experimenteller Teil

---

### 6.1. Geräte und Materialien

Die Chemikalien wurden entweder über den Chemikalienhandel bezogen oder vom Arbeitskreis gestellt. Vor Gebrauch wurden die Verbindungen auf ihre Reinheit geprüft und gegebenenfalls gereinigt.<sup>[1]</sup> Die Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren getrocknet, destilliert oder absolutiert. Anschließend wurden sie je nach Bedarf unter Schutzgas aufbewahrt. Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgel F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt) mit UV-Detektion und anschließender Derivatisierung mit KMnO<sub>4</sub> oder Anisaldehyd-Reagenz. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.06-0.2 nm; Roth, Karlsruhe) verwendet. NMR-Spektren wurden auf Bruker 300 MHz Avance II, Bruker 300 MHz Avance III und Bruker DRX 500 bei Raumtemperatur aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind relativ zum internen Standard Tetramethylsilan ( $\delta = 0$  ppm) in ppm, Kopplungskonstanten in Hertz angegeben. Bei der Zuordnung stehen s für Singulett, d für Dublett, t für Triplet, q für Quartett und m für Multiplet. FT-IR Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Paragon 1000 PC aufgenommen. ESI-MS Spektren wurden mit einem Bruker-Franzen Esquire-LC und EI-MS Spektren mit einem Varian MAT 212 aufgenommen. Elementar Analysen wurden mit einem Elementar Vario EL durchgeführt. Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi SMP-20 gemessen und sind unkorrigiert. HPLC-Messungen wurden mit einem Shimadzu LC 20AT-System durchgeführt.

### 6.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

#### AAV 1 Synthese von Acetylendicarboxamiden

0.57 g (5 mmol) Acetylendicarbonsäure werden bei 0°C in 10 mL NMP gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 12 mmol Amin in 5 mL NMP (bei Ammoniumsalzen enthält die Lösung zusätzlich 2 mL *N*-Methylmorpholin) langsam zugetropft. Nach 10 Minuten werden 4 g (14 mmol) DMTMM zugegeben und die Suspension anschließend 5 h gerührt.

**Aufarbeitung A:** Die Suspension wird langsam in 200 mL 1 M HCl getropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird filtriert, der Filterkuchen mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird in wenig THF bei Siedetemperatur gelöst und über Nacht bei -20°C belassen. Die Mischung wird filtriert, das Filtrat i.Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Chromatographie/Umkristallisation gereinigt.

**Aufarbeitung B:** Die Reaktionsmischung wird mit 100 mL EtOAc versetzt und nacheinander mit 100 mL H<sub>2</sub>O, 100 mL ges. NaCl-Lsg., 100 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lsg., 100 mL 1 M HCl und 2\*100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen (die Verbindungen **84b**, **q**, **s-v** und **y** wurden nur mit 4\*100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen). Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird in wenig THF bei Siedetemperatur gelöst und über Nacht bei -20°C belassen. Die Mischung wird filtriert, das Filtrat i.Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Chromatographie/Umkristallisation gereinigt.

#### AAV 2 Thermische Azid-Alkin-Cycloaddition mit Acetylendicarboxamiden

##### A) mit Monoaziden

Eine Lösung von 2 mmol Acetylendicarboxamid und 2.2 mmol Azid in 10 mL Toluol wird 4 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

##### B) mit Polyaziden

Eine Lösung von 1.5 mmol Acetylendicarboxamid und Polyazid (0.75 mmol Azidgruppen) in 5 mL Toluol wird 16 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

**Vorsicht! Organische Azide können sich bei Zufuhr geringer Energiemengen, wie z.B. durch einen Schlag sowie Druck- oder Temperaturerhöhung explosionsartig unter Stickstoffentwicklung zersetzen!**

## AAV 3 CuAAC mit Polyalkinen

### A) THF/H<sub>2</sub>O mit CuSO<sub>4</sub>/NaAscorbat

Zu einer Lösung von 1 mmol (bezogen auf terminale Alkineinheiten) Alkin und 1.5 mmol Azid in 4 ml THF werden 25 mg CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O gegeben und anschließend unter kräftigem Rühren eine Lösung von 50 mg NaAscorbat in 1 mL H<sub>2</sub>O zugetropft. Nach vollständiger Reaktion wird das THF i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 25 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit 25 mL ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt.

### B) Fe/Cu-Katalysator

Eine Lösung von 1.5 mmol Alkin (bezogen auf terminale Alkineinheiten) und 2.5 mmol Azid in 4 mL CHCl<sub>3</sub>/THF (1:1 (v/v)) wird mit 0.6 g Fe/Cu-Katalysator versetzt und 24 h bei 40°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 15 mL CHCl<sub>3</sub>/THF (1:1 (v/v)) versetzt, über ein Celite<sup>®</sup>-Pad filtriert, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

## AAV 4 Synthese von Glycosylaziden<sup>[2]</sup>

Zu einer Lösung von 29.2 mmol Glycosylbromid in 105 mL Aceton wird unter Rühren eine Lösung von 2.3 g (36 mmol) NaN<sub>3</sub> in 26.5 mL H<sub>2</sub>O getropft und weitere 3 h gerührt. Anschließend wird das Aceton i.Vak. entfernt. Falls das Produkt kristallisiert, kann es durch Filtration isoliert werden. Andernfalls wird der Rückstand mit 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird, falls nötig, durch umkristallisieren gereinigt.

## AAV 5 Synthese von TBDMS-geschützten Kohlenhydraten<sup>[3]</sup>

Zu einer Mischung von 18 mmol Kohlenhydrat, 5.6 mL Et<sub>3</sub>N und 220 mg (2 mmol) DMAP in 35 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 3 g (20 mmol) TBDMS-Chlorid gegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

## AAV 6 Synthese von Trityl-geschützten Kohlenhydraten<sup>[4]</sup>

Zu einer Lösung von 36.5 mmol Kohlenhydrat in 40 mL Pyridin werden 14.3 g (51 mmol) Tritylchlorid und 40 mg DMAP gegeben und die Reaktionsmischung anschließend 48 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

## AAV 7 Synthese von Glycosyl Thiolen<sup>[5]</sup>

Eine Mischung von 7.68 g Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O in 80 mL DMF wird tropfenweise mit 2.24 mL CS<sub>2</sub> versetzt. Anschließend werden 11.4 mmol Glycosylbromid zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 300 mL EtOAc aufgefüllt und mit 2\*150 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt.

## AAV 8 Thiol-En-Reaktion

### A) mit „simplen“ Thiolen

Eine Lösung von 0.8 mmol Alken (bezogen auf Alkeneinheiten), 1.2 mmol Thiol und 10 mg (0.04) mmol Dimethoxyphenylacetophenon in 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt. Nach beendigter Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

### B) mit Glycosyl-Thiolen<sup>[6]</sup>

Eine Lösung von 0.4 mmol Alken (bezogen auf Alkeneinheiten), 0.8 mmol Glycosyl-Thiol und 20 mg (0.08) mmol Dimethoxyphenylacetophenon in 2 ml Lösungsmittel wird mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt. Nach beendigter Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

## AAV 9 Synthese von Propargylglycosiden<sup>[7]</sup>

Zu einer Lösung von 25.6 mmol vollständig acetyliertem Kohlenhydrat und 1.8 mL Propargylalkohol in 200 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei 0°C unter Schutzgasatmosphäre langsam 4.8 mL BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O tropfenweise zugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung 2.5 h bei RT gerührt. Dann werden 4.8 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben und nach weiteren 0.5 h wird die Reaktionsmischung filtriert, mit 3\*100 mL H<sub>2</sub>O und 100 mL ges. NaCl-Lsg gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand (außer Galactosid) wird aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether umkristallisiert.

## AAV 10 CuAAC von COSS mit Kohlenhydraten

### A) mit Acetyl-geschützten Propargylglycosiden

Zu einer Lösung von 200 mg (0.184 mmol)  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  und 1.5 g (3.9 mmol) Propargylglycosid in 10 mL THF werden unter Rühren nacheinander 8.5 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.5 mL  $\text{CuSO}_4$ -Lsg. (0.5 M) und 1 mL NaAscorbat-Lsg. (1 M) gegeben. Nach 24 h wird die Reaktionslösung mit 50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$  aufgefüllt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit 50 mL ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt.

### B) mit Trityl-geschützten Propargylglycosiden

Zu einer Mischung von 200 mg (0.184 mmol)  $T_8(\text{PrN}_3)_8$ , 1.4 g (3 mmol) Propargylglycosid und 50 mg  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  in 10 mL DMSO wird unter Rühren eine Lösung von 200 mg NaAscorbat in 2 mL  $\text{H}_2\text{O}$  gegeben und weitere 24 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, mit 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit  $3 \cdot 10$  mL  $\text{H}_2\text{O}$  und 10 mL MTBE gewaschen und i.Vak. getrocknet. Der Rückstand wird mit 10 mL  $\text{CHCl}_3$  versetzt und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt und der Rückstand anschließend in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst. Die Lösung wird auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 50 mL Toluol versetzt. Die Mischung wird 1 h ohne Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  belassen und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird mit  $2 \cdot 10$  mL Toluol gewaschen und i.Vak. getrocknet. Der Rückstand wird mit 10 mL  $\text{CHCl}_3$  versetzt und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt und der Rückstand anschließend in 100 mL THF gelöst. Die Lösung wird in einem Gefäß mit breiter Öffnung 0.5 h kräftig mit 50 mL ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit 50 mL THF versetzt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit 10 mL THF versetzt und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt und der Rückstand anschließend in wenig THF gelöst. Die Lösung wird auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 50 mL MeCN versetzt. Die Mischung wird 1 h ohne Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  belassen und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird mit  $2 \cdot 10$  mL MeCN gewaschen und i.Vak. getrocknet. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

### C) mit TBDMS-geschützten Glyco-Komponenten

Eine Lösung von COSS (1.5 mmol bezogen auf Azid- oder Alkineinheiten) und Glycokomponente (3 mmol) in 8 mL  $\text{CHCl}_3/\text{THF}$  (1:1 (v/v)) wird mit 1.2 g Fe/Cu-Katalysator 40 h bei  $40^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 20 mL  $\text{CHCl}_3$  versetzt, über ein Celite<sup>®</sup>-Pad filtriert, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

## AAV 11 Entfernung von TBDMS-Schutzgruppen

Eine Lösung der TBDMS-geschützten Verbindung (0.5 mmol TBDMS-Gruppen) in 4 mL  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4:1 (v/v)) wird 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit 20 mL kaltem  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und mit  $2 \cdot 10$  mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sowie 10 mL EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase wird gefriergetrocknet und der Rückstand mit 20 mL Toluol versetzt und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Dieser Vorgang wird nochmals wiederholt und anschließend der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und erneut gefriergetrocknet.

## AAV 12 Synthese von Diestern der Acetylendicarbonsäure<sup>[8]</sup>

In einer Rückflussapparatur mit Wasserabscheider werden Acetylendicarbonsäure (5.00 g, 43.8 mmol), *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (0.542 g, 2.85 mmol) und der entsprechende Alkohol (96.4 mmol) in 70 mL Benzol 20 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 50 mL  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (0.1 M) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt kann ggf. durch Säulenchromatographie oder Kugelrohrdestillation gereinigt werden.

## AAV 13 Cycloaddition von $T_8(\text{PrN}_3)_8$ mit Diestern der Acetylendicarbonsäure

Eine Lösung von 200 mg (0.184 mmol)  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  und 3 mmol Di-Ester in Toluol (5 mL) wird für 16 h auf  $80^\circ\text{C}$  erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

## AAV 14 Cycloaddition von $T_8(\text{PrN}_3)_8$ mit Butindioldiestern

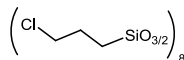
Eine Lösung von 200 mg (0.184 mmol)  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  und 3 mmol Di-Ester in 5 mL Xylol wird 16 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

## AAV 15 Cycloaddition von $T_8(\text{PrN}_3)_8$ mit Acetylendicarboxamiden

Eine Lösung von 200 mg (0.184 mmol)  $T_8(\text{PrN}_3)_8$  und 3 mmol Acetylendicarboxamid in Toluol (5 mL) wird 16 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, der Rückstand mehrmals mit Acetonitril mazeriert und der Rückstand aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$  umkristallisiert.

## 6.3. Präparative Synthesen

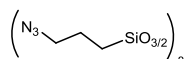
### Octa(3-chlorpropyl)octasilsesquioxan (15)



Zu 1800 mL MeOH werden langsam unter Rühren 71.54 g (0.36 mol) (3-Chlorpropyl)trimethoxysilan und anschließend 60 mL konz. HCl zugetropft. Dieses Gemisch wird fünf Wochen lang gerührt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit MeOH neutral gewaschen und i.Vak. getrocknet. Man erhält 11.8 g (25.3%) reines Produkt als kristallines Pulver.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.50 (t, *J* = 8.2 Hz, 16H, H-3), 1.84 (m, 16H, H-2), 0.77 (t, *J* = 6.7 Hz; 16H, H-1) <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 47.2 (C-3), 26.4 (C-2), 9.5 (C-1); <sup>29</sup>Si-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 67.00; IR (KBr): 2958 (m), 1095 (s), 1096 (s), 1556 (m), 812 (m), 697 (s), 555 (m), 476 (s).

### Octa(3-Azidopropyl)octasilsesquioxan (29)



**Warnung! Bei den Synthesevarianten A und B können hochexplosive Azidomethane entstehen! Deswegen sollte ausschließlich Variante C zur Synthese von T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> 29 verwendet werden!!!**

#### Variante A aus T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub>:

Eine Lösung von 0.59 g (0.57 mmol) T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> und 2.0 g (13 mmol) Tetramethylguanidiniumazid (TMGA) und 3 g (8 mmol) Tetrabutylammoniumiodid in 20 mL CHCl<sub>3</sub> wird 48 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung mit 40 mL CHCl<sub>3</sub> aufgefüllt, mit 4\*25 mL Phosphatpuffer (pH 7, 100 mM) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Es werden 2.0 g (13 mmol) TMGA zugesetzt, die Lösung durch Argoneinleitung wieder auf 20 mL Volumen gebracht und 48 h zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird mit 40 mL CHCl<sub>3</sub> aufgefüllt, mit 4\*25 mL Phosphatpuffer (pH 7, 100 mM) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, die Lösung wird durch Argoneinleitung wieder auf 20 mL Volumen gebracht, mit 70 mL MeOH versetzt und 24 h bei -20°C gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird isoliert und aus Et<sub>2</sub>O/MeOH bei -20°C umkristallisiert. Man erhält 0.53 g (87%) Produkt als wachsartigen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 17°C.

#### Variante B aus T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub>:

Eine Lösung von 1.0 g (0.57 mmol) T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> und 2.0 g (13 mmol) Tetramethylguanidiniumazid (TMGA) in 20 mL CHCl<sub>3</sub> wird 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung mit 4\*25 mL Phosphatpuffer (pH 7, 100 mM) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, mit 70 mL MeOH versetzt und 24 h bei -20°C gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird isoliert und aus Et<sub>2</sub>O/MeOH bei -20°C umkristallisiert. Man erhält 0.55 g (90%) Produkt als wachsartigen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 17°C.

#### Variante C aus T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub>:

Eine Mischung aus 1 g T<sub>8</sub>(PrBr)<sub>8</sub> und 1 g NaN<sub>3</sub> in 20 mL trockenem DMF wird 36 h im Dunkeln gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 100 mL EtOAc und 100 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit 4\*100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Man erhält 720 mg (92%) T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> als farbloses Öl.

M.p. : 17°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.24 (t, *J* = 8.2 Hz, 16H, H-3), 1.67 (m, 16H, H-2), 0.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 16H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 53.8 (C-3), 22.8 (C-2), 9.4 (C-1); <sup>29</sup>Si NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.98; IR (neat): 2938 (m), 2876 (m), 2097 (s), 1112 (s), 784 (w), 698 (w), 557 (w), 486 (w).

### Acetylendicarbonsäure<sup>[9]</sup> (69)

Bei 0°C werden langsam unter Eiskühlung 60 mL (1.08 mol) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu 240 mL H<sub>2</sub>O getropft und anschließend 60 g (0.394 mol) Kaliumacetylendicarboxylat zugegeben. Die entstandene hellgelbe Suspension wird für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit 3 \* 250 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Toluol suspendiert und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Vorgang wird wiederholt und es werden 43.9 g (98%) Produkt als hellgelber Feststoff erhalten.

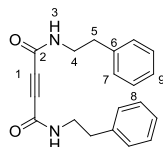
### 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chlorid (DMTMM)<sup>[10]</sup> (76)

Zu einer Lösung von 20 g (114 mmol) CDMT in 300 ml THF werden unter Rühren 12.7 g (125 mmol) *N*-Methylmorpholin getropft. Nach 30 Minuten wird die Reaktionsmischung filtriert, der Filtrerrückstand mit THF gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhält 31.3 g Produkt (99%) als farblosen Feststoff.

### 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT)<sup>[11]</sup> (79)

In eine Suspension von 109,4 g (1,3 mol) NaHCO<sub>3</sub> in 217 ml MeOH und 21 ml H<sub>2</sub>O werden bei 0°C langsam 79,3 g (0,43 mol) Cyanurchlorid eingetragen. Anschließend wird die Reaktionsmischung 14 h bei 35°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 1 L H<sub>2</sub>O gegossen und die Suspension 30 Minuten gerührt. Das farblose CDMT wird abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhält 57.8 g (77%) Produkt als farblosen Feststoff (Mp. 75°C).

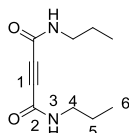
### *N,N'*-Diphenethylbut-2-indiamid (84a)



AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 1.17 g (73%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.16 (m, 10H; H-9, H-8, H-7), 6.31 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H; H-3), 3.59 (dd,  $J = 13.1, 7.0$  Hz, 4H; H-4), 2.86 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H; H-5);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.70 (C-2), 138.15 (C-6), 128.74 (C-8), 128.68 (C-7), 126.73 (C-9), 76.69 (C-1), 41.21 (C-4), 34.93 (C-5); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 151°C; IR (KBr): 3062, 2256, 1635, 1539  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI:  $m/z$  320.15127 (cal. 320.1525); Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. Found: C, 74.99; H, 6.24; N, 8.75.

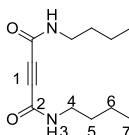
### *N,N'*-Dipropylbut-2-indiamid (84b)



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.58 g (59%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H, H-3), 3.25 (dd,  $J = 13.3, 6.9$  Hz, 2 H, H-4), 1.56 (dd,  $J = 14.5, 7.3$  Hz, 2 H, H-5), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4 H, H-6);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.94 (C-2), 76.79 (C-1), 41.78 (C-4), 22.26 (C-5), 11.27 (C-6); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 149°C; IR (KBr): 3296, 3059, 2971, 2874, 1636, 1548, 1319, 1288, 1153  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS:  $m/z$  195 [M+]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 61.20; H, 8.22; N, 14.27; Found: C, 60.93; H, 8.17; N, 14.12.

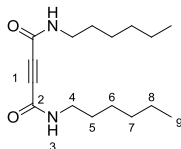
### *N,N'*-Dibutylbut-2-indiamid (84c)



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.71 g (63%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H; H-3), 3.29 (td,  $J = 7.1, 6.1$  Hz, 4H; H-4), 1.61 – 1.47 (m, 4H; H-5), 1.36 (dq,  $J = 14.5, 7.3$  Hz, 4H; H-6), 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H; H-7);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.87 (C-2), 76.75 (C-1), 39.80 (C-4), 30.97 (C-5), 19.95 (C-6), 13.58 (C-7); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 142°C; IR (KBr): 3285, 3059, 2960, 2868, 1638, 1544, 1291  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS:  $m/z$  225.15006 (calc. 224.1525); Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 64.26; H, 8.99; N, 12.49. Found: C, 64.27; H, 8.99; N, 12.36.

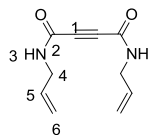
### *N,N'*-Dihexylbut-2-indiamid (84d)



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.94 g (67%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H; H-3), 3.36 – 3.24 (m, 4H; H-4), 1.78 – 1.44 (m, 4H; H-5), 1.50 – 1.19 (m, 12H; H-6,7,8), 0.89 (dd,  $J = 8.3, 5.6$  Hz, 6H; H-9);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.80 (C-2), 76.69 (C-1), 40.13 (C-4), 31.36 (C-5), 28.94 (C-6), 26.49 (C-7), 22.50 (C-8), 13.96 (C-9); Mp. 140°C; IR (KBr): 3295, 2960, 1628, 1309, 1276  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI:  $m/z$  280.21397 (calc. 280.2151); Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 68.53; H, 10.06; N, 9.99. Found: C, 68.37; H, 9.83; N, 9.75.

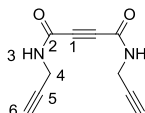
### *N,N'*-Diallylbut-2-indiamid (84e)



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.60 g (62%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 2H; H-3), 6.22 – 5.53 (m, 2H; H-5), 5.20 (ddd,  $J = 13.7, 11.3, 1.1$  Hz, 4H; H-6), 3.91 (dd,  $J = 8.0, 3.5$  Hz, 4H; H-4);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.70 (C-2), 132.55 (C-5), 117.22 (C-6), 76.82 (C-1), 42.31 (C-4); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 105°C; IR (KBr): 3274, 3054, 1636, 1538, 1282  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS:  $m/z$  192 [M+]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 62.49; H, 6.29; N, 14.57. Found: C, 62.21; H, 6.26; N, 14.52.

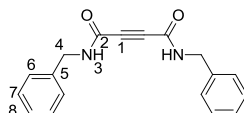
### *N,N*-Di(prop-2-yn-1-yl)but-2-indiamid (84f)



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.75 g (80%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.50 (s, 2H; H-3), 3.94 (dd,  $J = 5.4, 2.2$  Hz, 4H; H-4), 3.16 (s, 2H; H-6);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  150.92 (C-2), 80.19 (C-5), 77.03 (C-1), 73.99 (C-6), 28.73 (C-4); Mp. 151°C; IR (KBr): 3288, 3043, 1633, 1528, 1280  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS:  $m/z$  188 [M<sup>+</sup>]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 63.82; H, 4.28; N, 14.89. Found: C, 63.47; H, 4.31; N, 14.60.

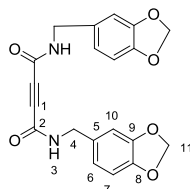
### *N,N*-Dibenzylbut-2-indiamid (84g)



AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 1.05 g (72%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.56 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H; H-3), 7.84 – 6.79 (m, 10H; H-6,7,8), 4.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 4H; H-4);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  151.32 (C-2), 138.64 (C-5), 128.86 (C-7), 127.83 (C-6), 127.57 (C-8), 77.32 (C-1), 42.93 (C-4); Mp. (Aceton) 203°C; IR (KBr): 3219, 3055, 2932, 1634, 1558  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI:  $m/z$  292.12162 (calc. 292.1212); Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58. Found: C, 73.94; H, 5.46; N, 9.59.

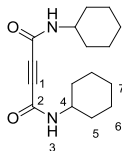
### *N,N*-Bis(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)but-2-indiamid (84h)



AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 1.27 g (67%) als gelblicher Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.46 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-3), 6.84 (dd,  $J = 19.3, 4.7$  Hz, 4H, H-6, H-7), 6.74 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 2H, H-10), 5.99 (s, 4H, H-11), 4.24 (d,  $J = 6.1$  Hz, 4H, H-4);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  151.22 (C-2), 147.74 (C-8), 146.78 (C-9), 132.46 (C-5), 121.20 (C-6), 108.54 (C-7), 108.49 (C-10), 101.37 (C-11), 77.30 (C-1), 42.75 (C-4); Mp. (Aceton) 223°C; IR (KBr): 3263, 3071, 2898, 2785, 1850, 1630, 1551, 1493, 1466  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS:  $m/z$  380.09958 (calc. 380.1008); Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 63.16; H, 4.42; N, 7.37. Found: C, 62.93; H, 4.31; N, 7.36.

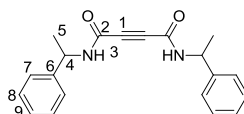
### *N,N*-Dicyclohexylbut-2-indiamid (84i)



AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 0.94 g (68%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.89 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 3.71 – 3.50 (m, 1 H), 1.83 – 1.62 (m, 4 H), 1.55 (dd,  $J = 9.3, 3.5$  Hz, 1 H), 1.38 – 0.95 (m, 5 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  150.40, 77.19, 48.70, 32.31, 25.47, 24.89; Mp. 235°C (dec.); IR (KBr): 3300, 2936, 2858, 1636, 1524, 1321  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS:  $m/z$  276 [M<sup>+</sup>]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 69.53; H, 8.75; N, 10.14. Found: C, 69.72; H, 8.59; N, 10.02.

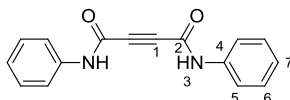
### *N,N*-Bis(1-phenylethyl)but-2-indiamid (84j)



AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 1.12 g (70%) als farbloser Feststoff.

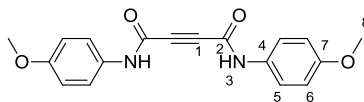
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 – 7.12 (m, 12H, H-3, H-arom.), 5.08 (p,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-4), 1.49 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H-5).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.76 (C-2), 141.96 (C-6), 128.72 (C-8), 127.64 (C-9), 126.19 (C-7), 76.80 (C1), 49.77 (C-4), 21.47 (C-5). Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 172°C (dec.); IR (KBr): 3297, 2937, 1640, 1527, 1270  $\text{cm}^{-1}$ . EI-MS:  $m/z$  320 [M<sup>+</sup>]. Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. Found: C, 74.64; H, 6.28; N, 8.55.

### *N,N*-Diphenylbut-2-indiamid (84k)



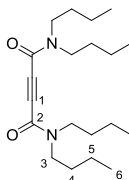
AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.71 g (54%) als gelblicher Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  11.21 (s, 1H, H-3), 7.64 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-5), 7.36 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-6), 7.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-7);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  149.18 (C-2), 138.37 (C-4), 129.41 (C-6), 125.14 (C-7), 120.34 (C-5), 77.89 (C-1); Mp. (Methanol) 185°C (dec.); IR (KBr): 3280, 1641, 1527, 1445, 1325, 1264  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS:  $m/z$  264 [M<sup>+</sup>]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60. Found: C, 72.47; H, 4.59; N, 10.52.

***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis(4-methoxyphenyl)but-2-indiamid (84l)**

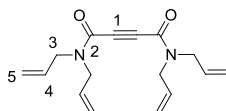
AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 0.99 g (61%) als grünlicher Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H, H-3), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-5), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-6), 3.73 (s, 2H, H-8); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.59 (C-7), 148.79 (C-2), 131.52 (C-4), 121.83 (C-5), 114.51 (C-6), 77.91 (C-1), 55.67 (C-8); Mp. (Methanol) 210°C (dec.); IR (KBr): 3271, 1640, 1598, 1510, 1244 cm<sup>-1</sup>; EI-MS: *m/z* 324 [M<sup>+</sup>]; Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 66.54; H, 4.95; N, 8.62.

***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>4</sup>-Tetrabutylbut-2-indiamid (84m)**

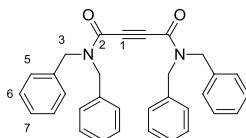
AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 1.12 g (67%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.55 – 3.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H; H-3(Z)), 3.40 – 3.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H; H-3(E)), 1.62 – 1.48 (m, 4H; H-4), 1.39 – 1.26 (m, 4H; H-5), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H; H-6(Z)), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H; H-6(E)); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.59 (C-2), 80.86 (C-1), 48.72 (C-3(Z)), 44.51 (C-3(E)), 30.95 (C-4(Z)), 29.32 (C-4(E)), 20.11 (C-5(Z)), 19.84 (C-5(E)), 13.73 (C-6(Z)), 13.72 (C-6(E)). IR (KBr): 3258, 2931, 2874, 1633 cm<sup>-1</sup>. HR-MS: *m/z* 336.27343 (calc. 336.2777). Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.38; H, 10.78; N, 8.32. Found: C, 71.31; H, 10.61; N, 8.10.

***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>4</sup>-Tetraallylbut-2-indiamid (84n)**

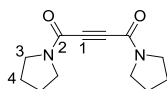
AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.712 g (52%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.97 – 5.58 (m, 4H; H-4), 5.45 – 5.05 (m, 8H; H-5), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H; H-3), 4.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.47 (C-2), 132.18 (C-4(E)), 131.49 (C-4(Z)), 118.51 (C-5(E)), 118.48 (C-5(Z)), 80.43 (C-1), 50.52 (C-3(E)), 46.55 (C-3(Z)); IR (KBr): 3084, 2985, 2926, 1634, 1416, 1247 cm<sup>-1</sup>; EI-MS: *m/z* 272 [M<sup>+</sup>]; Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.56; H, 7.40; N, 10.29. Found: C, 70.24; H, 7.40; N, 10.15.

***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>4</sup>-Tetrabenzylbut-2-indiamid (84o)**

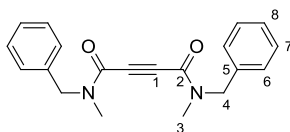
AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 1.63 g (69%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.41 – 7.25 (m, 6H; H-6, H-7), 7.24 – 7.11 (m, 4H; H-5), 4.59 (s, 1H; H-3(E)), 4.47 (s, 1H; H-3(Z)); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 152.81 (C-2), 136.37 (C-4(E)), 136.30 (C-4(Z)), 129.20 (C-5(E)), 129.05 (C-5(Z)), 128.30 (C-6(E)), 128.19 (C-7(Z)), 127.96 (C-7(E)), 127.58 (C-6(Z)), 81.21 (C-1), 51.80 (C-3(E)), 47.66 (C-3(Z)); Mp. (Ethanol) 134°C; IR (KBr): 3258, 2931, 2874, 1633 cm<sup>-1</sup>; HRMS-EI: *m/z* 336.27343 (calc. 336.2777); Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.38; H, 10.78; N, 8.32; Found: C, 71.31; H, 10.61; N, 8.10.

**1,4-Di(pyrrolidin-1-yl)but-2-in-1,4-dion (84p)**

AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.64 g (58%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.65 (dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, 2H, H-3), 3.47 (dd, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 2H, H-3), 1.93 (dtd, *J* = 8.8, 7.0, 4.6 Hz, 4H, H-4); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.73 (C-2), 80.02 (C-1), 48.07 (C-3), 45.48 (C-3), 25.27 (C-4), 24.50 (C-4); Mp. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Petrolether) 118°C. IR (KBr): 2956, 2884, 1624, 1457, 1427 cm<sup>-1</sup>; EI-MS: *m/z* 220 [M<sup>+</sup>]; Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72. Found: C, 65.24; H, 7.28; N, 12.53.

***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-Dibenzyl-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimethylbut-2-indiamid (84q)**

AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 1.01 g (63%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 – 6.82 (m, 10H), 4.80 (s), 4.73 (s), 4.64 (s), 4.61 (s), 4.80-4.61 (2H), 3.16 (s), 3.08 (s), 2.93 (s), 2.91 (s), 3.16-2.91 (3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.90, 152.81, 152.77, 152.67, 135.58, 135.44, 135.33, 128.96, 128.93, 128.79, 128.26, 128.15, 128.09, 127.89, 127.37, 127.28, 81.39, 81.34, 81.02, 80.89, 54.80, 54.69, 50.02, 35.77, 35.62, 32.10, 32.06. Mp. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Petrolether) 127°C; IR (KBr): 1634, 1404, 1239 cm<sup>-1</sup>. EI-MS: *m/z* 319 [M<sup>+</sup>]. Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. Found: C, 74.73; H, 6.25; N, 8.65.

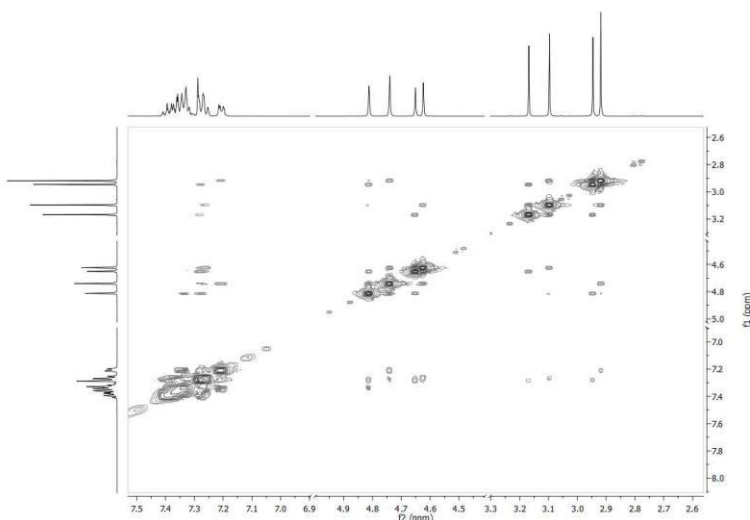
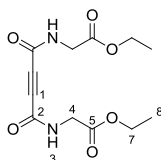


Abbildung 6.1. EXSY-Spektrum von *N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-dimethylbut-2-indiamid.

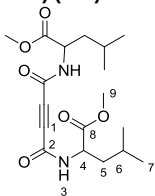
**Diethyl 2,2'-((but-2-indiöyl)bis(azandiyl))diacetat (84r)**



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 0.91 g (64%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (s, 2H, H-3), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, H-7), 4.11 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H, H-4), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, H-8);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.03 (C-5), 151.74 (C-2), 76.99 (C-1), 61.92 (C-7), 41.50 (C-4), 14.07 (C-8); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether)  $121^\circ\text{C}$ ; IR (KBr): 3478, 3297, 2960, 1758, 1645, 1557  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z$  307.2 [M+Na]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 50.70; H, 5.67; N, 9.85. Found: C, 50.85; H, 5.64; N, 9.97.

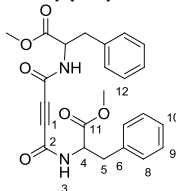
**Dimethyl 2,2'-((but-2-indiöyl)bis(azandiyl))bis(4-methylpentanoat) (84s)**



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 1.30 g (71%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H-3), 4.65 (td,  $J = 8.9, 5.4$  Hz, 2H, H-4), 3.76 (s, 6H, H-9), 1.87 – 1.55 (m, 6H, H-3, H-6), 0.95 (dd,  $J = 8.5, 6.4$  Hz, 12H, H-7);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.26 (C-8), 151.90 (C-2), 77.37 (C-1), 52.69 (C-4), 51.34 (C-9), 40.86 (C-5), 24.93 (C-6), 22.85 (C-7), 21.74 (C-7); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether)  $88^\circ\text{C}$ ; IR (KBr): 3479, 3297, 2960, 1758, 1645, 1558  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z$  391.3 [M+Na]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 58.68; H, 7.66; N, 7.60. Found: C, 58.39; H, 7.61; N, 7.51.

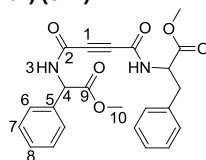
**Dimethyl 2,2'-((but-2-indiöyl)bis(azandiyl))bis(3-phenylpropanoat) (84t)**



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 1.42 g (65%) als farbloser Feststoff.

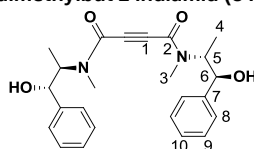
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.22 (m, 8H, H-arom.), 7.20 – 7.13 (m, 4H, H-3, H-arom.), 4.90 (td,  $J = 7.3, 5.7$  Hz, 2H, H-4), 3.76 (s, 6H, H-12), 3.11 (ddd,  $J = 21.1, 14.0, 6.3$  Hz, 4H, H-5);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.37 (C-11), 151.21 (C-2), 135.31 (C-6), 129.17 (C-8), 128.73 (C-9), 127.34 (C-10), 76.87 (C-1), 53.91 (C-4), 52.63 (C-12), 37.52 (C-5); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether)  $142^\circ\text{C}$ ; IR (KBr): 3301, 3064, 2953, 1740, 1652, 1538, 1439, 1285  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z$  459.3[M+Na]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 66.04; H, 5.54; N, 6.42. Found: C, 66.00; H, 5.51; N, 6.31.



**Dimethyl 2,2'-((but-2-iodiyl)bis(azandiyl))bis(2-phenylacetat) (84v)**

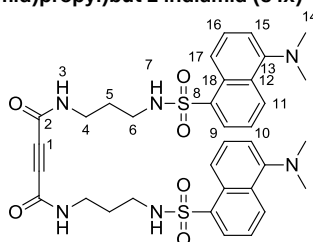
AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 1.51 g (69%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H H-3), 7.68 – 7.33 (m, 10H, H-arom.), 5.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-4), 3.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 6H, H-10);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.68, 150.67, 135.10, 129.11, 128.91, 127.37, 76.93, 56.65, 53.11; Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 164°C; IR (KBr): 3301, 3064, 2953, 1740, 1652, 1538, 1439, 1285  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-EI:  $m/z$  408.13442 (408.1321 cald.); Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 64.70; H, 4.94; N, 6.86. Found: C, 64.64; H, 4.93; N, 6.71.

 **$N^1, N^4$ -Bis((1*S*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)- $N^1, N^4$ -dimethylbut-2-indiamid (84w)**

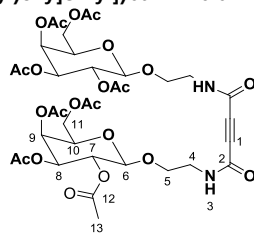
AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 1.33 g (65%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.20 (m, 7H), 4.94 (d,  $J = 8.0$  Hz), 4.92 (d,  $J = 8.0$  Hz), 4.77 (d,  $J = 7.9$  Hz), 4.73 (d,  $J = 6.3$  Hz), 4.94-4.73 (d, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 1H, H-5), 3.33 (brs, 1H, OH), 3.09 (s), 3.02 (s), 2.86 (s), 2.86 (s), 3.09-2.86 (s, 3H, H-3), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz), 1.27 (d,  $J = 6.8$  Hz), 1.22 (d,  $J = 7.1$  Hz), 1.20 (d,  $J = 7.1$  Hz), 1.32-1.20 (d, 3H, H-4);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.54, 152.93, 152.82, 141.45, 141.43, 141.15, 140.92, 128.51, 128.36, 128.11, 127.98, 127.75, 126.25, 126.06, 81.66, 81.51, 81.46, 81.38, 76.92, 76.61, 75.94, 59.96, 59.79, 56.90, 56.73, 34.05, 33.98, 28.75, 28.46, 13.53, 13.04, 11.03, 10.94; Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 82-82°C; IR (KBr): 3420, 2938, 1622, 1404  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS:  $m/z$  409 [M+]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 70.57; H, 6.91; N, 6.86. Found: C, 70.37; H, 6.96; N, 6.68.

 **$N^1, N^4$ -Bis(3-(5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid)propyl)but-2-indiamid (84x)**

AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 2.11 g (61%) als farbloser Feststoff.

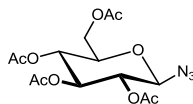
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.91 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-3), 8.48 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-11), 8.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-17), 8.12 (dd,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H, H-9), 7.90 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H-7), 7.63 (m, 2H, H-10, H-16), 7.27 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-15), 3.07 (dd,  $J = 12.8, 6.8$  Hz, 2H, H-4), 2.84 (s, 6H, H-14), 2.82 (dd,  $J = 13.1, 6.2$  Hz, 2H, H-6), 1.58 – 1.51 (m, 2H, H-5);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  151.86 (C-2), 151.22 (C-13), 136.44 (C-8), 129.88 (C-18), 129.58 (C-12), 128.66 (C-11), 128.30 (C-9), 124.03 (C-10), 119.53 (C-17), 115.59 (C-15), 76.97 (C-1), 45.53 (C-14), 40.76 (C-4), 37.10 (C-6), 29.47 (C-5); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 97°C; EI-MS:  $m/z$  692 [M+]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 58.94; H, 5.82; N, 12.13. Found: C, 59.12; H, 5.168; N, 11.79.

 **$N^1, N^4$ -Bis( $N$ -[2-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)oxy)ethyl])but-2-indiamid (84y)**

AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 2.54 g (59%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.73 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, H-3), 5.40 (dd,  $J = 3.4, 1.0$  Hz, 2H, H-9), 5.22 – 5.15 (m, 2H, H-7), 5.03 (dt,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 2H, H-8), 4.50 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-6), 4.20 (dd,  $J = 11.3, 6.7$  Hz, 2H, H-11b), 4.14 (dd,  $J = 11.3, 6.5$  Hz, 2H, H-11a), 3.95 (ddd,  $J = 6.6, 5.3, 1.0$  Hz, 2H, H-10), 3.88 (ddd,  $J = 10.3, 6.2, 4.0$  Hz, 2H, H-5b), 3.76 (ddd,  $J = 10.4, 6.4, 4.0$  Hz, 2H, H-5a), 3.58 – 3.45 (m, 4H, H-4), 2.17 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.99 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.46 (Ac), 170.13 (Ac), 169.99 (Ac), 169.69 (Ac), 151.19 (C-2), 101.30 (C-6), 76.43 (C-1), 70.91 (C-10), 70.72 (C-8), 68.75 (C-7), 68.09 (C-5), 66.97 (C-9), 61.37 (C-11), 39.73 (C-4), 20.77 (Ac), 20.63 (Ac), 20.60 (Ac), 20.50 (Ac); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Petrolether) 105°C; IR (KBr): 3349, 2960, 1753, 1668, 1538, 1373, 1227  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS:  $m/z$  860 [M+]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 50.23; H, 5.62; N, 3.25. Found: C, 50.51; H, 5.95; N, 2.95.

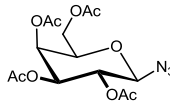
### 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylazid (93a)



AAV 4; Ausbeute: 8.06 g (74%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.21 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 9.5 Hz, 1H, H-3), 5.10 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 9.5 Hz, 1H, H-4), 4.95 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 9.5 Hz, 1H, H-2), 4.65 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H-1), 4.28 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 12.5 Hz, 1H, H-6a), 4.17 (dd,  $J = 2.3$  Hz, 12.5 Hz, 1H, H-6b), 3.81–3.76 (m, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, Ac), 2.07 (s, 3H, Ac), 2.02 (s, 3H, Ac), 2.00 (s, 3H, Ac);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.60, 170.11, 169.28, 169.19, 87.89 (C-1), 73.98 (C-5), 72.55 (C-3), 70.58 (C-2), 67.81 (C-4), 61.33 (C-6), 20.70, 20.57, 20.57, 20.54.

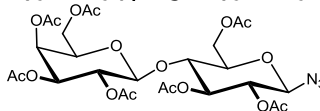
### 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosylazid (93b)



AAV 4; Ausbeute: 7.74 g (71%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.41 (dd,  $J = 3.36$  Hz, 1.13 Hz, 1H, H-4), 5.15 (dd,  $J = 8.75$  Hz, 10.40 Hz, 1H, H-2), 5.03 (dd,  $J = 10.37$  Hz, 3.36 Hz, 1H, H-3), 4.60 (d,  $J = 8.73$  Hz, 1H, H-1), 4.15 (m, 2H, H-6a+H-6b), 4.00 (ddd,  $J = 6.83$  Hz, 6.57 Hz, 1.17 Hz, 1H, H-5), 2.16 (s, 3H, Ac), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.97 (s, 3H, Ac);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.36, 170.10, 169.98, 169.36, 88.27 (C-1), 72.82 (C-5), 70.68 (C-3), 68.00 (C-2), 66.80 (C-4), 61.20 (C-6), 20.68, 20.66, 20.62, 20.52.

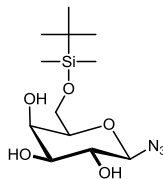
### 2,3,6-Tri-*O*-acetyl-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosylazid (93c)



AAV 4; Ausbeute: 14.1 g (73%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.31 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 4.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 3.76 (m, 3H), 2.11 (m, 6H), 2.02 (m, 12H), 1.93 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 169.7, 169.5, 169.1, 101.2, 87.7, 75.8, 74.9, 72.6, 71.0, 70.8, 69.1, 66.7, 61.8, 60.9, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6

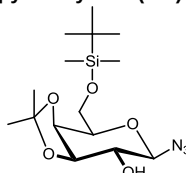
### 6-*O*-tert. Butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranosylazid (93e)



AAV 5; Ausbeute: 4.54 g (79%) als wachsartiger Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.57 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H H-1), 4.07 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.91 (m, 2H, H-6), 3.61 (m, 3H), 0.91 (m, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.11 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  90.66 (C-1), 76.42 (C-3), 73.91 (C-5), 70.90 (C-2), 69.22 (C-4), 62.72 (C-6), 25.78 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.23 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.43 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.47 ( $\text{SiCH}_3$ ).

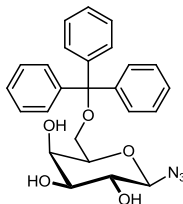
### 6-*O*-tert. Butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-galactopyranosylazid (93f)



Eine Lösung von 1.76 g (5.5 mmol) 6-*O*-tert. Butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranosylazid und 25 mg *p*-TsOH\* $\text{H}_2\text{O}$  in 50 mL 2,2-Dimethoxypropan wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0.5 mL  $\text{Et}_3\text{N}$  zugegeben, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 1.18 g (60%) Produkt als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.57 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H H-1), 4.07 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.91 (m, 2H, H-6), 3.61 (m, 3H), 0.91 (m, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.11 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  90.66 (C-1), 76.42 (C-3), 73.91 (C-5), 70.90 (C-2), 69.22 (C-4), 62.72 (C-6), 25.78 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.23 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.43 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.47 ( $\text{SiCH}_3$ ).

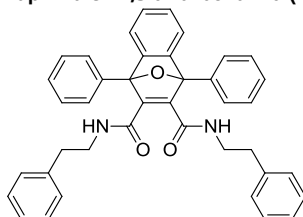
### 6-*O*-Triphenylmethyl- $\beta$ -D-galactopyranosylazid (93d)



AAV 6; Ausbeute: 12.1 g (74%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  7.54 – 6.97 (m, 15H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 – 6.97 (m, 9H), 4.49 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-1), 4.23 – 4.05 (m, 2H), 3.77 – 3.21 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.56 ( $\text{C}_{\text{ar}}(\text{Ph})_3$ ), 128.66 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.97 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.23 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 89.63 (C-1), 87.03 (C( $\text{Ph}$ ) $_3$ ), 76.42 (C-5), 75.97 (C-3), 72.93 (C-2), 70.91 (C-14), 63.61 (C-6).

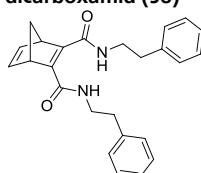
### *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-Diphenethyl-1,4-diphenyl-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalen-2,3-dicarboxamid (101)



Eine Mischung von 320 mg (1 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diphenethylbut-2-indiamid<sup>1</sup> und 270 mg (1 mmol) 1,3-Diphenylisobenzofuran in 5 mL Toluol wird 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0°C wird das Produkt durch Filtration isoliert und i. Vak. getrocknet. Man erhält 543 mg (92%) Produkt als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 4H), 7.50 (m, 6H), 7.36 – 7.26 (m, 6H), 7.21 (dd, *J* = 5.2, 3.0 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 5.2, 3.0 Hz, 2H), 7.07 – 6.93 (m, 4H), 6.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.60 (dt, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 3.47 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 2.81 (dt, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 2H), 2.65 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.2, 154.3, 149.7, 138.3, 133.0, 129.55, 129.37, 128.76, 128.70, 128.68, 126.6, 126.1, 122.0, 94.7, 40.1, 35.2; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3294 (m), 3065 (w), 1598 (s), 1545 (s), 1305 (m), 1007 (m), 749 (s), 701 (s); HRMS-EI: *m/z* [M]<sup>+</sup> 590.25739 (calcd 590.2569); R<sub>F</sub> 0.46 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

### (1*R*,4*S*)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-Diphenethylbicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxamid (98)



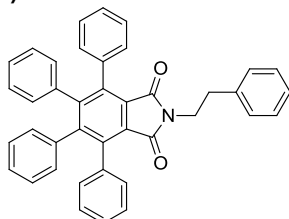
Zu einer Schmelze von 200 mg (0.6 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diphenethylbut-2-indiamid werden unter Rühren bei 180°C langsam 160 mg (1.25 mmol) Dicyclopentadien gegeben und die Reaktionsmischung für 30 Minuten bei 180°C belassen. Anschließend wird die Reaktionsmischung durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 114 mg (47%) Produkt als leicht gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.26 (m, 6H), 6.97 – 6.79 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.12 (dt, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.5, 153.2, 142.1, 138.9, 128.8, 128.6, 126.5, 77.5, 77.1, 76.7, 70.9, 54.2, 41.2, 35.5. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3322 (s), 3027 (s), 2939 (s), 1602 (s), 1453 (s), 1293 (s), 738 (s), 701 (s); HRMS-EI: *m/z* [M]<sup>+</sup> 386.20036 (calcd 386.1994); R<sub>F</sub> 0.23 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

### Reaktion mit Tetraphenylcyclopentadienon

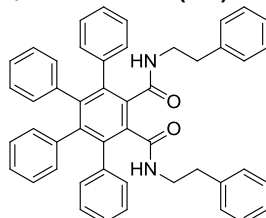
Eine Mischung von 320 mg (1 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diphenethylbut-2-indiamid und 387 mg (1 mmol) Tetraphenylcyclopentadienon in 5 mL Toluol wird 12 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 300 mg (54%) *N*<sup>3</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diphenethyl-5',6'-diphenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3',4'-dicarboxamid und 196 mg (29%) 2-Phenethyl-4,5,6,7-tetraphenylisindolin-1,3-dion als farblose Feststoffe.

### 2-Phenethyl-4,5,6,7-tetraphenylisindolin-1,3-dion (103)



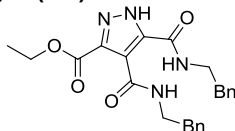
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.19 (m, 6H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.99 – 6.83 (m, 3H), 6.84 – 6.67 (m, 2H), 3.88 – 3.68 (m, 1H), 3.02 – 2.81 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 147.8, 139.4, 138.28, 138.10, 135.7, 130.81, 130.0, 128.9, 128.6, 128.2, 127.5, 127.4, 127.1, 126.6, 126.4, 39.5, 34.8; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3029 (w), 2948 (w), 1764 (m), 1708 (s), 1393 (s), 1354 (s) 696 (s); HRMS-EI: *m/z* [M]<sup>+</sup> 555.21741 (calcd 555.2198); Mp. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hexan) >240°C; R<sub>F</sub> 0.63 (Cyclohexan/EtOAc, 3:1).

### *N*<sup>3</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diphenethyl-5',6'-diphenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3',4'-dicarboxamid (102)



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 – 7.10 (m, 8H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 3H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 3.36 (dt, *J* = 7.3, 6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 142.5, 139.0, 138.7, 138.6, 138.2, 135.4, 131.0, 130.0, 128.6, 128.5, 127.6, 126.89, 126.85, 126.3, 125.8, 40.9, 35.1; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3284 (m), 1639 (s), 1542 (s), 1264 (m), 698 (s); HRMS-EI: *m/z* [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 658.29646 (calcd 658.2984); Mp. (Toluol) >240°C; R<sub>F</sub> 0.42 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

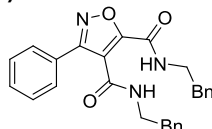
### Ethyl 4,5-bis(phenethylcarbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylat (107)



Eine Lösung von 320 mg (1 mmol)  $N^1,N^4$ -Diphenethylbut-2-indiamid und 387 mg (1 mmol) Ethyldiazoacetat in 5 mL THF wird 12 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 395 mg (91%) Produkt als farblosen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.31 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.51 – 7.03 (m, 10H), 4.47 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.83 – 3.66 (m, 4H), 3.12 – 2.83 (m, 4H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.8, 162.5, 158.0, 141.08, 140.93, 138.97, 138.87, 128.87, 128.79, 128.51, 128.46, 126.45, 126.36, 116.9, 62.7, 41.51, 41.46, 35.50, 35.25, 14.08. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3143 (m), 1697 (s), 1648 (s), 1570 (s), 1458 (m), 1424 (s), 1248 (m), 1229 (s); EI-MS:  $m/z$   $[\text{M}]^+$  434.2; Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexan) 155°C;  $R_f$  0.37 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

### $N^4,N^5$ -Diphenethyl-3-phenylisoxazol-4,5-dicarboxamid (117)



a) mit Benzohydroximoylchlorid:

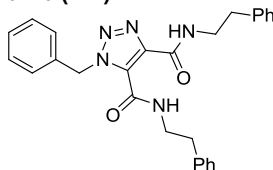
Zu einer Lösung von 320 mg (1 mmol)  $N^1,N^4$ -Diphenethylbut-2-indiamid und 156 mg (1 mmol) Benzohydroximoylchlorid in 10 mL THF werden 101 mg (1.5 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  gegeben und die Reaktionslösung 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 404 mg (92%) Produkt als farblosen Feststoff.

b) mit Benzaldehydoxim:

Zu einer Lösung von 320 mg (1 mmol)  $N^1,N^4$ -Diphenethylbut-2-indiamid und 121 mg (1 mmol) Benzaldehydoxim in 10 mL THF werden 386 mg (1.2 mmol) Bis(acetoxy)iodbenzol (BAIB) gegeben und die Reaktionslösung 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 378 mg (86%) Produkt.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.36 (dt,  $J = 6.2, 2.6$  Hz, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 3.76 (dd,  $J = 13.1, 7.1$  Hz, 2H), 3.62 (dt,  $J = 13.2, 6.6$  Hz, 2H), 2.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.9, 160.5, 159.8, 156.7, 138.60, 138.11, 130.3, 129.24, 128.77, 128.7, 128.7, 128.5, 128.5, 127.6, 126.8, 126.5, 115.7, 41.2, 41.1, 35.3; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3315 (s), 3028 (w), 2934 (w), 1687 (s), 1643 (s), 1523 (s), 1448 (m), 1270 (m), 1162 (m), 746 (m), 700 (s); HRMS-EI:  $m/z$   $[\text{M}]^+$  439.18650 (calcd 439.1896); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexan) 147°C;  $R_f$  0.26 (Cyclohexan/EtOAc, 3:1).

### 1-Benzyl- $N^4,N^5$ -diphenethyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (122)



a) thermische Azid-Alkin-Cycloaddition

Eine Lösung von 320 mg (1 mmol)  $N^1,N^4$ -Diphenethylbut-2-indiamid und Benzylazid (133 mg, 1 mmol) in 10 mL Toluol wird 4 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 412 mg (91%) Produkt als farblosen Feststoff.

b) RuAAC

Unter Inertgasatmosphäre werden zu einer Lösung von 160 mg (0.5 mmol)  $N^1,N^4$ -Diphenethylbut-2-indiamid und 3.8 mg (0.010 mmol)  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$  in 5 mL THF langsam 67 mg (0.50 mmol) Benzylazid gegeben und die Reaktionslösung 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 227 mg (50%) Produkt als farblosen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.18 (s, 1H), 7.81 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.42 (dt,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 13H), 6.18 (s, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 4H), 3.00 – 2.95 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.5, 156.7, 138.88, 138.71, 138.31, 135.5, 130.8, 128.78, 128.71, 128.68, 128.45, 128.42, 128.30, 126.75, 126.38, 54.2, 41.1, 40.9, 35.6, 35.4. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390 (s), 3215 (m), 3026 (s), 1654 (s), 1498 (s), 1436 (s), 1245 (s), 1077 (m), 859 (m), 749 (s), 699 (s); HRMS-EI:  $m/z$   $[\text{M}]^+$  453.21602 (calcd 453.2166); Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexan) 105°C;  $R_f$  0.52 (Cyclohexan/EtOAc, 3:1).

**Nachweis der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung:**

Nach Abraham<sup>[12]</sup> et al. kann der NMR-A-Wert als quantitatives Maß für die Stärke intramolekularer H-Brückenbindungen dienen.

$A = 0.0065 + 0.133\Delta\delta$  und  $\Delta\delta = \delta(\text{DMSO}) - \delta(\text{CDCl}_3)$ .

Für 1-Benzyl- $N^4,N^5$ -diphenethyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid ist  $\delta(\text{DMSO}) = 10.89$  und  $\delta(\text{CDCl}_3) = 11.18$ .

$\Delta\delta = \delta(\text{DMSO}) - \delta(\text{CDCl}_3) = \delta(10.89) - \delta(11.18) = -0.29$  und  $A = -0.032$ .

NH-Verbindungen mit  $A < 0.05$  besitzen starke intramolekulare H-Brückenbindungen.

### 1,1'-(1,3-Phenylbis(methylen))bis( $N^4,N^5$ -diphenethyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid) (123a)

AAV 2 (B); Polyazid: 1,4-Bis(azidomethyl)benzol<sup>[13]</sup>; Ausbeute: 280 mg (90%) als farbloser Feststoff.

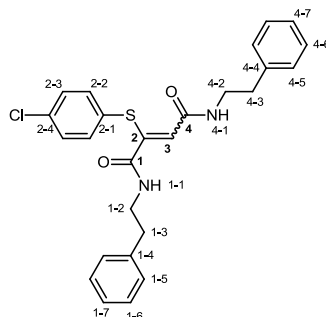
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.15 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 8H), 7.30 – 7.16 (m, 16H), 6.10 (s, 4H), 3.77 – 3.58 (m, 8H), 2.93 (td,  $J = 7.2, 4.0$  Hz, 8H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4, 156.6, 138.81, 138.64, 138.26, 135.5, 130.8, 128.76, 128.69, 128.43, 126.8, 126.7, 53.8, 41.1, 40.9, 35.6, 35.4; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306 (m), 3028 (m), 2939 (m), 1670 (s), 1648 (s), 1560 (s), 1438 (m), 1251 (m), 750 (m), 698 (m); ESI-MS:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  851.3; Mp. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexan) 197°C;  $R_f$  0.40 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

**1,1',1''-(Benzen-1,3,5-triyltris(methylen))tris(*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-diphenethyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid) (123b)**AAV 2 (B); Polyazid: 1,3,5-Tris(azidomethyl)benzol<sup>[14]</sup>; Ausbeute: 265 mg (88%) als farbloser Feststoff.<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.16 (t, *J* = 5.4 Hz, 3H), 7.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 7.36 (dd, *J* = 10.1, 4.6 Hz, 9H), 7.32 – 7.21 (m, 24H), 6.09 (s, 6H), 3.64 (ddd, *J* = 10.5, 9.0, 6.1 Hz, 12H), 2.98 – 2.87 (m, 12H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.4, 156.5, 138.95, 138.58, 138.31, 136.41, 130.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 126.7, 126.4, 53.7, 41.2, 40.9, 35.6, 35.5; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3340 (w), 3215 (w), 3027 (m), 1675 (s), 1560 (s), 1498 (s), 748 (m), 699 (s); ESI-MS: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 1226.5; Mp. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hexan) 157°C; R<sub>f</sub> 0.28 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).**1,1'-(2,2-Bis((4,5-bis(phenethylcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)propan-1,3-diyl)bis(*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-diphenethyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid) (123c)**AAV 2 (B); Polyazid: Pentaerythrityltetraazid<sup>[15]</sup>; Ausbeute: 222 mg (78%) als farbloser Feststoff.<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.21 (s, 4H), 7.85 (s, 4H), 7.37 – 7.13 (m, 40H), 5.52 (s, 8H), 3.68 (s, 8H), 3.58 (s, 8H), 3.04 – 2.82 (m, 16H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5, 156.8, 138.98, 138.35, 138.18, 132.5, 128.74, 128.70, 128.39, 126.66, 126.28, 51.1, 46.3, 41.04, 40.97, 35.62, 35.39; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3027 (m), 1672 (s), 1560 (s), 1243 (m), 748 (m), 699 (s); ESI-MS: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 1539.6; Mp. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hexan) 96°C; R<sub>f</sub> 0.40 (Cyclohexane/EtOAc, 2:1).**Benzen-1,2,3,4,5,6-hexaylhexakis(methylen)hexakis(*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-diphenethyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid) (123d)**AAV 2 (B); Polyazid: 1,2,3,4,5,6-Hexakis(azidomethyl)benzol<sup>[16]</sup>; Ausbeute: 213 mg (73%) als farbloser Feststoff.<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.07 (t, *J* = 5.1 Hz, 6H), 7.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 6H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H), 7.24 (ddd, *J* = 14.6, 13.8, 7.3 Hz, 48H), 6.39 (s, 12H), 3.66 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 12H), 3.55 – 3.48 (m, 12H), 2.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.86 – 2.80 (m, 12H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 156.7, 138.90, 138.35, 138.11, 137.6, 131.0, 128.82, 128.78, 128.71, 128.41, 126.75, 126.30, 50.2, 41.22, 40.98, 35.66, 35.35; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3396 (w), 3028 (m), 2367 (w), 1672 (s), 1560 (s), 1498 (m), 1239 (m), 748 (m), 700 (m); ESI-MS: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 2351.8; Mp. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hexan) 195°C; R<sub>f</sub> 0.40 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).**Octa(3-[4,5-dicarboxamid-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-diphenethyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (123e)**

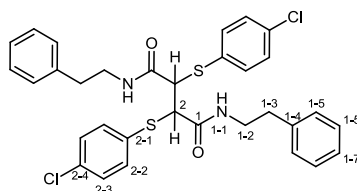
AAV 2 (B); Polyazid: Octa(3-azidopropyl)octasilsesquioxan; Ausbeute: 250 mg (73%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.17 (t, *J* = 5.4 Hz, 8H), 7.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 8H), 7.37 – 7.15 (m, 80H), 4.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 16H), 3.77 – 3.55 (m, 32H), 2.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 32H), 2.11 – 1.99 (m, 16H), 0.82 – 0.62 (m, 16H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.7, 156.7, 138.95, 138.49, 138.44, 130.9, 128.78, 128.71, 128.44, 126.68, 126.33, 53.4, 41.13, 40.98, 35.65, 35.51, 23.9, 8.8. <sup>29</sup>Si NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.24; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1764 (m), 3029 (w), 2948 (w), 1708 (s), 1393 (s), 1355 (s), 696 (s); ESI-MS: *m/z* [M-H+K]<sup>2+</sup> 1845.5; Mp. (Toluol) >240°C; R<sub>f</sub> 0.40 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).**2-((4-Chlorphenyl)thio)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-diphenethylfumaramid (131)**

Eine Lösung von 384 mg (1.2 mmol) *N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-Diphenethylbut-2-indiamid, 152 mg (1 mmol) 4-Chlorthiophenol und 15 mg (0.1 mmol) DBU in 10 mL DMSO wird 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 100 mL EtOAc und 100 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit 4\*100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt und man erhält 310 mg (72%) farblosen Feststoff der 83% *Z*- und 17% *E*-Isomer enthält.

***Z*-Verbindung:**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-4-1), 8.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-1-1), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2-2+H-2-1), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2-3+H-2-4), 7.36 – 7.09 (m, 10H, Har.), 6.24 (s, 1H, H-3), 3.40 (dd, *J* = 7.3, 5.6 Hz, 2H, H-1-2), 2.99 (dd, *J* = 7.3, 5.6 Hz, 2H, H-4-2), 2.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-1-3), 2.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-4-3).<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.94 (C-1), 164.24 (C-4), 147.06 (C-2), 139.82 (C-2-4), 139.51 (C-2-1), 135.66 (C-2-4+4-4), 133.95 (C-2-2), 132.00 (C-2-3), 129.11 (C-1-6+4-6), 128.81 (C-1-5+4-5), 126.59 (C-1-7+4-7), 119.87 (C-3), 40.86 (C-1-2), 40.68 (C-4-2), 35.56 (C-1-3), 34.87 (C-4-3).***E*-Verbindung:**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-4-1), 8.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-1-1), 7.54 (s, 4H, H-2 ar.), 7.34 – 7.23 (m, 10H, H-1+4 ar.), 5.67 (s, 1H, H-3), 3.32 – 3.27 (m, 2H, H-4-2), 3.24 (dt, *J* = 7.7, 6.1 Hz, 2H, H-1-2), 2.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-1-3), 2.68 – 2.63 (m, 2H, H-4-3).

### 2,3-Bis((4-chlorphenyl)thio)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-diphenethylsuccinamid (135)



Eine Lösung von 320 mg (1 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diphenethylbut-2-indiamid, 380 mg (2.5 mmol) 4-Chlorthiophenol und 5 mg (0.05 mmol) Et<sub>3</sub>N in 10 mL DMSO wird 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 50 mL H<sub>2</sub>O versetzt und filtriert. Der Filterkuchen wird erst mit 20 mL H<sub>2</sub>O und dann mit 10 mL Et<sub>2</sub>O gewaschen und anschließend i.Vak. getrocknet. Man erhält 579 mg (95%) Produkt das 50% *meso*- und 50% *rac*-Verbindung enthält.

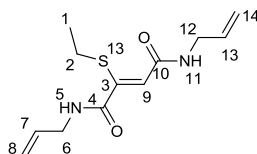
*rac*-Verbindung:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.31 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-1-1), 7.47 (dd, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 8H, H-ar.), 7.35 – 7.16 (m, 10H, H-ar.), 4.06 (s, 2H, H-2), 3.22 – 3.16 (m, 4H, H-1-2), 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-1-3); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 169.19 (C-1), 139.84 (C-1-4), 134.44 (C-2-1), 133.52 (C-2-4), 129.27 (C-2-3), 129.17 (C-1-6), 128.74 (C-1-5), 128.29 (C-2-2), 126.51 (C-1-7), 53.42 (C-2), 41.03 (C-1-2), 35.37 (C-1-3).

*meso*-Verbindung:

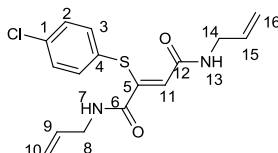
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-1-1), 7.40 (dd, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 8H, H-ar.), 7.35 – 7.16 (m, 10H, H-ar.), 4.12 (s, 2H, H-2), 3.27 (m, 4H, H-1-2), 2.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-1-3); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.96 (C-1), 139.89 (C-1-4), 133.44 (C-2-1), 132.58 (C-2-4), 129.04 (C-2-3), 129.12 (C-1-6), 128.74 (C-1-5), 127.29 (C-2-2), 126.51 (C-1-7), 53.72 (C-2), 41.00 (C-1-2), 35.37 (C-1-3).

### *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diallyl-2-(ethylthio)fumaramid (139a)



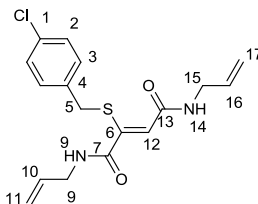
Zu einer Lösung von 192 mg (1 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diallylbut-2-indiamid und 50 mg (0.8 mmol) EtSH in 2 mL THF wird tropfenweise 1 mL Phosphatpufferlösung (pH 8.0, 100 mM) gegeben. Nach 2 h wird die Reaktionslösung mit 20 ml H<sub>2</sub>O aufgefüllt und mit 2\*20 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 161 mg (79%) Produkt als farblosen wachsartigen Feststoff. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (s, 1H, H-5), 6.72 (s, 1H, H-9), 6.59 (s, 1H, H-11), 6.05 – 5.78 (m, 2H, H-7+H-13), 5.28 – 5.13 (m, 4H, H-8+H-14), 3.97 (dddd, *J* = 5.7, 4.2, 2.9, 1.4 Hz, 4H, H-6+H-12), 2.83 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 1.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.92(C-10), 164.88 (C-4), 143.32 (C-3), 133.91 (C-13), 133.36 (C-7), 126.13 (C-9), 117.04 (C-14), 116.47 (C-8), 42.47 (C-12), 41.89 (C-6), 27.91 (C-2), 14.65 (C-1).

### *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diallyl-2-((4-chlorphenyl)thio)fumaramid (139b)



Zu einer Lösung von 192 mg (1 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diallylbut-2-indiamid und 116 mg (0.8 mmol) 4-Chlorthiophenol in 2 mL THF wird tropfenweise 1 mL Phosphatpufferlösung (pH 8.0, 100 mM) gegeben. Nach 2 h wird die Reaktionslösung mit 10 ml H<sub>2</sub>O aufgefüllt und filtriert. Der Filterrückstand wird mit 3\*10 mL H<sub>2</sub>O und 10 mL Petrolether gewaschen und getrocknet. Man erhält 224 mg (83%) Produkt als farblosen Feststoff. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.48 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-13), 8.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-7), 7.48 – 7.34 (m, 4H, H-arom), 6.26 (s, 1H, H-11), 6.00 – 5.67 (m, 1H, 15), 5.39 (ddt, *J* = 15.4, 9.9, 4.8 Hz, 1H, H-9), 5.13 (dd, *J* = 23.9, 13.7 Hz, 2H, H-16), 4.99 – 4.75 (m, 2H, H-10), 3.77 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, H-14), 3.38 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, H-15).

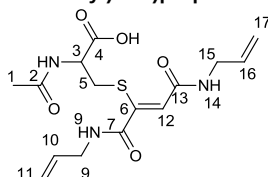
### *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diallyl-2-((4-chlorphenyl)thio)fumaramide (139c)



Zu einer Lösung von 192 mg (1 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Diallylbut-2-indiamid und 127 mg (0.8 mmol) 4-Chlorbenzylmercaptan in 2 mL THF wird tropfenweise mit 1 mL Phosphatpufferlösung (pH 8.0, 100 mM) gegeben. Nach 2 h wird die Reaktionslösung mit 10 ml H<sub>2</sub>O aufgefüllt und filtriert. Der Filterrückstand wird mit 3\*10 mL H<sub>2</sub>O und 10 mL Petrolether gewaschen und i.Vak. getrocknet. Man erhält 213 mg (79%) Produkt als farblosen Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.62 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, H-14), 8.20 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, H-9), 7.41 – 7.35 (m, 2H, arom.), 7.32 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, arom.), 6.12 (s, 1H, H-12), 5.81 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.5, 5.3 Hz, 2H, H-10+H-16), 5.28 – 4.97 (m, 4H, H-11+H-17), 3.95 (s, 2H, H-5), 3.74 (dtd,  $J$  = 5.3, 3.7, 1.7 Hz, 4H, H-9+H-15);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  164.92 (C-13), 164.90 (C-7), 148.14 (C-6), 137.08 (C-4), 135.60 (C-16), 135.03 (C-10), 132.18 (C-1), 131.34 (C-3), 128.84 (C-2), 117.90 (C-12), 116.19 (C-17), 115.75 (C-11), 41.68 (C-15), 41.23 (C-9), 35.02 (C-5).

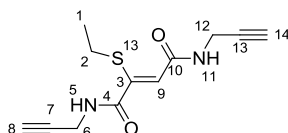
### 2-Acetamido-3-((1,4-dioxo-1,4-bis(prop-2-in-1-ylamino)but-2-en-2-yl)thio)propansäure (139d)



Zu einer Lösung von 192 mg (1 mmol)  $N^1, N^4$ -Diallylbut-2-indiamid in 2 mL THF wird eine Lösung von 131 mg (0.8 mmol) Acetylcystein in 2 mL Phosphatpuffer (pH 8.0, 100 mM) (pH-Wert nach Lösen von Acetylcystein mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. wieder auf pH 8 einstellen) langsam zugetropft. Nach 2 h wird die Reaktionslösung mit 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  aufgefüllt und mit  $2^*10$  mL EtOAc extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit HCl (1 M) angesäuert (pH 2) und mit NaCl gesättigt. Die wässrige Phase wird mit  $5^*10$  mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch RP-Chromatographie gereinigt. Man erhält 168 mg (59%) Produkt als farblosen Feststoff der 90% *Z*- und 10% *E*-Isomer enthält.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  6.29 (s, 1H, (*Z*)), 6.02 (s, 1H, (*E*)), 5.96 – 5.80 (m, 4H, (*E*+*Z*)), 5.33 – 5.05 (m, 8H, (*E*+*Z*)), 4.70 – 4.63 (m, 1H, (*E*)), 4.61 – 4.52 (m, 1H, (*Z*)), 3.39 (dd,  $J$  = 13.9, 4.6 Hz, 2H, (*E*)), 3.34 (dd,  $J$  = 13.9, 4.3 Hz, 2H, (*Z*)), 3.15 – 3.09 (m, 2H, (*E*)), 3.03 (dt,  $J$  = 15.9, 8.0 Hz, 2H, (*Z*));  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  172.0 (C-2), 171.7 (C-4), 165.8 (C-13), 147.0 (C-6), 133.91 (C-16), 133.69 (*E*), 133.49 (C-10), 120.12 (C-12), 117.40 (*E*), 115.77 (C-16), 115.53 (*E*), 115.07 (C-11), 52.71 (C-3), 51.75 (*E*), 41.86 (C-17), 41.27 (C-10), 33.35 (C-5), 32.64 (*E*), 21.11 (C-1).

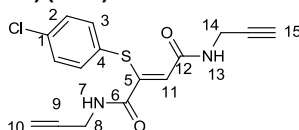
### 2-(Ethylthio)- $N^1, N^4$ -di(prop-2-in-1-yl)fumaramid (140a)



Herstellung analog Verbindung (139b); Ausbeute 138 mg (69%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.94 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H, H-11), 8.42 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, H-5), 5.96 (s, 1H, H-9), 3.94 – 3.86 (m, 4H, H-12+H6), 3.10 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-14), 3.08 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-8), 2.68 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-2), 1.16 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H-1);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  165.0 (C-10), 164.70 (C-4), 149.51 (C-3), 116.62 (C-9), 81.46 (C-13), 80.84 (C-7), 73.52 (C-14), 73.36 (C-6), 28.60 (C-12), 28.16 (C-5), 25.46 (C-2), 15.31 (C-1).

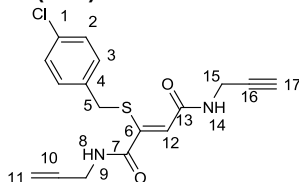
### 2-((4-Chlorphenyl)thio)- $N^1, N^4$ -di(prop-2-in-1-yl)fumaramid (140b)



Herstellung analog Verbindung (139b); Ausbeute 194 mg (73%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.82 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, H-13), 8.64 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H, H-7), 7.55 – 7.28 (m, 4H, H-arom.), 6.17 (s, 1H, H-11), 3.94 (dd,  $J$  = 5.5, 2.5 Hz, 2H, H-8), 3.56 (dd,  $J$  = 5.6, 2.5 Hz, 2H, H-14), 3.15 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-16), 2.98 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-10);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  164.5 (C-12), 164.0 (C-6), 148.0 (C-5), 135.50 (C-3), 134.1 (C-1), 131.4 (C-4), 129.2 (C-2), 118.8 (C-11), 81.3 (C-15), 80.4 (C-9), 73.59 (C-16), 73.37 (C-10), 28.49 (C-14), 28.34 (C-8).

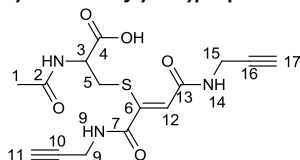
### 2-((4-Chlorbenzyl)thio)- $N^1, N^4$ -di(prop-2-in-1-yl)fumaramid (140c)



Herstellung analog Verbindung (139c); Ausbeute 214 mg (77%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.96 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, H-14), 8.49 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H, H-9), 7.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H-2), 7.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H-3), 6.03 (s, 1H, H-12), 3.97 (s, 2H, H5), 3.92 (dd,  $J$  = 5.6, 2.4 Hz, 2H, H-15), 3.90 (dd,  $J$  = 5.5, 2.4 Hz, 2H, H-14), 3.16 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-17), 3.10 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-11);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  164.81 (C-13), 164.62 (C-7), 148.5 (C-6), 137.0 (C-1), 132.3 (C-4), 131.4 (C-3), 128.9 (C-2), 117.4 (C-12), 81.38 (C-16), 80.89 (C-10), 73.74 (C-17), 73.46 (C-11), 35.0 (C-5), 28.74 (C-15), 28.22 (C-9).

### (Z)-2-Acetamido-3-((1,4-dioxo-1,4-bis(prop-2-in-1-ylamin)but-2-en-2-yl)thio)propansäure (140d)



Herstellung analog Verbindung (139d); Ausbeute 202 mg (72%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  6.26 (s, 1H, H-12), 4.53 (dd,  $J = 8.3, 4.3$  Hz, 1H, H-3), 4.08 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, H-15), 4.02 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, H-9), 3.35 (dd,  $J = 13.3, 4.3$  Hz, 1H, H-5a), 3.12 (dd,  $J = 13.3, 8.3$  Hz, 1H, H-5b), 2.63 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-17), 2.60 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-11), 2.03 (s, 3H, H-1);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  171.5 (C-2), 170.3 (C-4), 164.18 (C-13), 164.01 (C-7), 145.8 (C-6), 118.3 (C-12), 77.54 (C-16), 77.14 (C-10), 69.82 (C-17), 69.46 (C-11), 51.8 (C-3), 32.5 (C-5), 27.07 (C-15), 26.50 (C-9), 19.8 (C-1).

### HPLC-Kinetik-Messung von Additionen an ADCAs

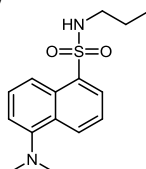
Es wird eine Lösung (20 mM) des Alkins bzw. Alkens in THF hergestellt. Diese Lösung (100  $\mu\text{L}$ ) wird bei 0°C mit Phosphatpufferlösung (100 mM, pH 7.5, 100  $\mu\text{L}$ ) gemischt und umgehend in die HPLC injiziert um die Absorbanz bei 0 s zu bestimmen. Zur Reaktionsverfolgung werden 1 mL einer Lösung des Thiols/Amins (20 mM) in Phosphatpufferlösung (100 mM, pH 7.5) mit 1 mL der THF-Lösung bei RT gemischt und die Umsetzung durch HPLC-Messungen (254 nm) verfolgt.

Tabelle 6-1. Daten der HPLC-Kinetikmessungen

Thiol-Michael-Addition mit Ethanthiol				Thiol-Zweitaddition		Amin-Addition Propylamin		Amin-Addition Glycinmethylester	
Zeit s	Fläche Versuch 1	Fläche Versuch 2	Fläche Versuch 3	Zeit	Fläche	Zeit	Fläche	Zeit	Fläche
0	22244472	22244472	22244472	0 h	17697957	0 h	22620507	0 h	22340366
300	18928541	20080706	19704596	16 h	13865596	1 h	22620441	16 h	20883640
931	14504963	15442305	14606494	32 h	10991628	15 h	22335124	40 h	19802463
1861	11785731	12642357	11586334						
2791	9809583	10607921	9468260						
3723	8299787	9090281	7998901						
	$k=0.0460$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k=0.0395$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k=0.0485$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k=0.0004$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$					

HPLC-Bedingungen: Shimadzu LC-20AT; xBridge C18 (3.5  $\mu\text{m}$ , 3\*150 mm); Fluss-Rate: 1.0 mL/min; Gradient: 5-70%;  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$ , 20 min.

### 5-(Dimethylamino)-*N*-propylnaphthalen-1-sulfonamid<sup>[17]</sup> (148)



Zu einer Lösung von 0.92 g (3.4 mmol) Dansylchlorid und 0.5 mL (3.4 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  in 60 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden langsam 0.28 mL Propylamin (3.4 mmol) getropft und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 200 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 100 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg (5%) und 100 mL ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 0.93 g (98%) Produkt als grünlichen Feststoff.

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.63 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.85 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.77 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

#### Proteinkonjugationstest:

Versuch A: 600  $\mu\text{L}$  von Lösung 2 werden mit 200  $\mu\text{L}$  ADCA-Dan-Lsg. versetzt und 12 h bei RT belassen.

Versuch B: 600  $\mu\text{L}$  von Lösung 1 werden mit 200  $\mu\text{L}$  ADCA-Dan-Lsg. versetzt und 12 h bei RT belassen.

Versuch C: 600  $\mu\text{L}$  von Lösung 2 werden mit 200  $\mu\text{L}$  DanP-Lsg. versetzt und 12 h bei RT belassen.

**Aufarbeitung:** Die Lösungen werden mit je 50 mL Phosphatpuffer (50 mM, pH 7.5) verdünnt und durch Membranfiltration auf ein Volumen von 2 mL reduziert. Mit der verbleibenden Lösung wird eine Gel-Elektrophorese durchgeführt und das entwickelte Gel erst mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt und anschließend mit Coomassie-Brillantblau angefärbt (Abbildung 6.2).

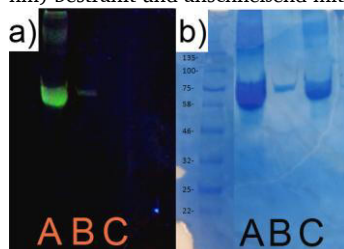


Abbildung 6.2. SDS-Gel der Versuche A-C a) unter UV-Licht (365 nm) b) nach Anfärbung mit Coomassie-Brillantblau.



### Lösungen:

Lösung 1: 1.5 mL Lösung 2 werden mit 40 mg Iodacetamid versetzt und 2 h bei RT belassen.

Lösung 2: 66 mg BSA werden 8 h in 1.5 mL Phosphatpuffer (50 mM, pH 7.5) belassen.

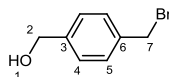
ADCA-Dan-Lösung: 80 mg  $N^1, N^4$ -Bis(3-(5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid)propyl)but-2-indiamid werden in 1 mL DMSO gelöst.

DanP-Lösung: 37.5 mg 5-(Dimethylamino)-*N*-propylnaphthalen-1-sulfonamid werden in 1 mL DMSO gelöst.

### Protein Elektrophorese (SDS-PAGE)

Die Protein-Elektrophorese wurde mit denaturierten Proteinen in Gegenwart von Natriumdodecylsulfat nach der Methode von Laemmli<sup>[18]</sup> durchgeführt. Es wurden 12% Acrylamid/Bisacrylamid verwendet und zur Gelentwicklung wurde ein SDS-PAGE Mini Protean II (Bio-Rad) eingesetzt. Für die Herstellung der Proben wurde ein Puffer aus 0,5 M Tris/HCl pH 6,8, 20% Glycerol, 10% SDS, 0,05% 2-Mercaptoethanol und 0,005% Bromphenolblau verwendet und mit den Proteinlösungen im Verhältnis 3:1 gemischt. Die homogenen Lösungen wurden 5 Minuten auf 95°C erhitzt. Anschließend wurden die Proben (15 µL) und ein Protein Marker (prestained protein ladder, broad range, New England Biolabs; 10 - 200 kDa) auf das Gel aufgebracht. Für die Elektrophorese wurde ein Elektrophorese-Puffer (Tris 3%, Glycin 14,4%, SDS 1%, pH 8.8) verwendet und die angelegte Spannung betrug 140 V.

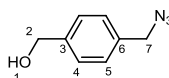
### (4-(Brommethyl)phenyl)methanol<sup>[19]</sup> (155)



Unter Schutzgasatmosphäre wird zu einer Lösung von 10.1 g (47 mmol) 4-(Brommethyl)benzoesäure in 200 mL abs. THF und 50 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  langsam eine Lösung von 8 mL (84.3 mmol)  $\text{Me}_2\text{S}^*\text{BH}_3$  in 20 mL abs. THF hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Anschließend werden vorsichtig (starke Gasentwicklung!) 15 mL MeOH zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und der Rückstand anschließend mit 2\*40 mL MeOH versetzt und das MeOH i.Vak. entfernt. Der verbleibende gelbe Feststoff wird in 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, die Suspension filtriert und das Filtrat i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7.75 g (82%) Produkt als gelblichen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.23 (m, 4H), 4.96 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.13 (C-3), 130.66 (C-6), 129.04 (C-4), 127.08 (C-5), 65.13 (C-2), 33.37 (C-7).

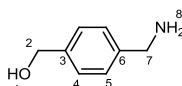
### (4-(Azidomethyl)phenyl)methanol (156)



Eine Lösung von 9 g (44.8 mmol) 4-(Brommethyl)benzylalkohol in 120 mL DMF wird mit 5.2 g (80 mmol)  $\text{NaN}_3$  versetzt und das Reaktionsgemisch 4 h bei 70°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 200 mL EtOAc und 200 mL  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und anschließend mit 4\*200 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Man erhält 6.94 g (95%) Produkt als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.72 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.34 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.10 (C-2), 134.62 (C-6), 128.42 (C-4), 127.34 (C-5), 64.76 (C-2), 54.51 (C-7).

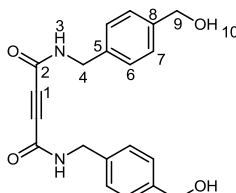
### (4-(Aminomethyl)phenyl)methanol (153)



Eine Lösung von 5.4 g (33.1 mmol) 4-(Azidomethyl)benzylalkohol und 10.5 g (40 mmol)  $\text{P}(\text{Ph})_3$  in 68 mL THF und 8 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wird 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird das THF i.Vak. entfernt und das verbliebene  $\text{H}_2\text{O}$  durch Azeotropdestillation mit Toluol entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:1)  $\rightarrow$   $\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  (99:1)). Man erhält 3.63 g Produkt (80%) als wachsartigen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.32 – 7.21 (m, 4H), 4.47 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.69 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  142.93 (C-6), 140.83 (C-3), 127.19 (C-5), 126.76 (C-4), 63.25 (C-2), 45.88 (C-7).

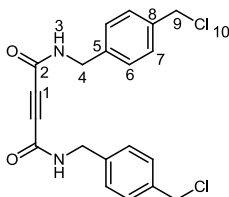
### $N^1, N^4$ -Bis(4-(hydroxymethyl)benzyl)but-2-indiamid (152)



AAV 1 (Aufarbeitung A); Ausbeute: 0.97 g (55%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.56 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, NH), 7.30 (dd,  $J = 14.0, 5.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.49 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  151.29 (CO), 141.90 (C-8), 136.96 (C-5), 127.61 (C-7), 126.99 (C-6), 77.32 (C-1), 63.12 (C-9), 42.75 (C-4); EI-MS:  $m/z$  352 [M+].

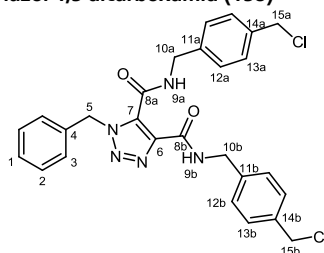
### *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>5</sup>-Bis(4-(hydroxymethyl)benzyl)but-2-indiamid (157)



Unter Schutzgasatmosphäre werden zu einer Lösung von 2.2 g (6.24 mmol) ADCA in 25 mL abs. DMF bei 0°C zunächst 2.7 mL (19.26 mmol) Et<sub>3</sub>N und anschließend 1.5 mL (19.35 mmol) MsCl hinzuge tropft und die Reaktionslösung 4 h Stunden bei RT gerührt. Anschließend werden 12 mL abs. DMF und 1.06 g (25.1 mmol) LiCl zugegeben und weitere 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 300 mL EtOAc und 200 mL H<sub>2</sub>O versetzt und mit 4\*100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird erst mit 20 mL CHCl<sub>3</sub> und anschließend mit 20 mL Aceton gewaschen. Man erhält 1.89 g (78%) Produkt als hellgelben Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.58 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 151.33 (C-3), 138.84 (C-8), 137.00 (C-5), 129.42 (C-7), 128.09 (C-6), 77.29 (C-1), 46.39 (C-9), 42.66 (C-4).

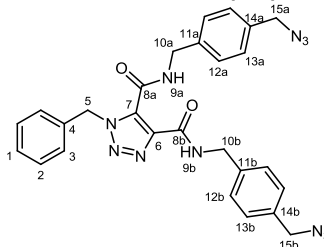
### 1-Benzyl-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>5</sup>-bis(4-(chloromethyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (158)



AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 0.99 g (95%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.11 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-9), 9.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-9), 7.65 – 7.07 (m, 13H, H<sub>ar</sub>), 6.04 (s, 2H, H-5), 4.73 (s, 4H, H-15), 4.51 (s, 2H, H-10), 4.50 (s, 2H, H-10); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161.42 (C-8), 157.13 (C-8), 139.45 (C-14), 138.84 (C-6), 136.87 (C-11), 136.74 (C-11), 136.26 (C-4), 131.51 (C-7), 129.40 (Car), 129.32 (Car), 129.07 (Car), 128.42 (Car), 128.07 (Car), 128.05 (Car), 127.97 (Car), 53.70 (C-5), 46.47 (C-15), 46.41 (C-15), 42.67 (C-10), 42.62 (C-10); EI-MS: *m/z* 521 [M+].

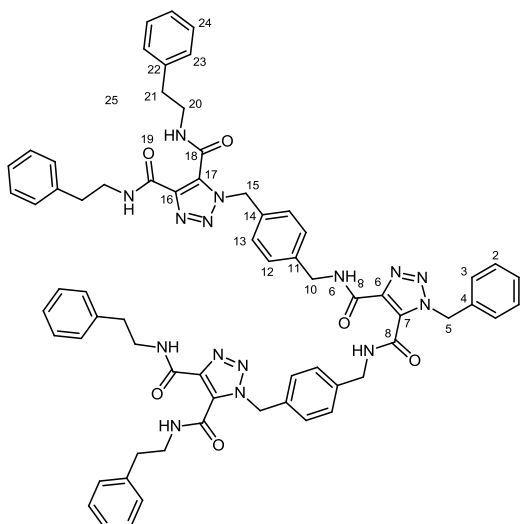
### *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>5</sup>-Bis(4-(azidomethyl)benzyl)-1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (159)



Eine Mischung von 1.044 g 1-Benzyl-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>5</sup>-bis(4-(chloromethyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (2 mmol) und 0.5 g (8 mmol) NaN<sub>3</sub> in 10 mL DMF wird 12 h bei 40°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 50 mL EtOAc und 50 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit 4\*50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Man erhält 1.07g (98%) Produkt als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.47 (s, 1H, H-9), 8.04 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-9), 7.50 – 7.20 (m, 13H, H<sub>ar</sub>), 6.18 (s, 2H, H-10), 4.66 (s, 2H, H-10), 4.64 (s, 2H, H-10), 4.34 (s, 2H, H-15), 4.33 (s, 2H, H-15).

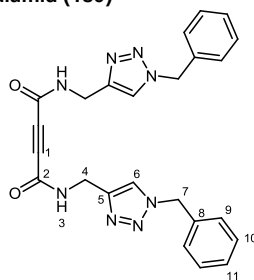
**1,1'-((((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonyl)bis(azandiyl))bis(methylen))bis(4,1-phenylen))bis(methylen))bis(*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-diphenethyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid) (160)**



AAV 2 (Variante B); Ausbeute: 0.99 g (95%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-9), 11.19 (m, 2H, H-19), 8.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-9), 7.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-19), 7.51 – 7.12 (m, 33H, H<sub>ar</sub>), 6.22 – 6.09 (m, 6H, H-15/H-5), 4.69 (m, 4H, H-10), 3.83 – 3.57 (m, 8H, H-20), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 8H, H-21); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.44 (CO), 161.41 (CO), 161.37 (CO), 156.66 (CO), 156.64 (CO), 156.62 (CO), 138.85 (C<sub>ar</sub>), 138.71 (C-16), 138.64 (C-16), 138.32 (C-6), 138.00 (C<sub>ar</sub>), 137.19 (C<sub>ar</sub>), 135.30 (C<sub>ar</sub>), 135.08 (C<sub>ar</sub>), 134.42 (C<sub>ar</sub>), 130.78 (C-7/C-17), 128.98 (C<sub>ar</sub>), 128.77 (C<sub>ar</sub>), 128.70 (C<sub>ar</sub>), 128.45 (C<sub>ar</sub>), 128.36 (C<sub>ar</sub>), 128.09 (C<sub>ar</sub>), 127.82 (C<sub>ar</sub>), 126.74 (C<sub>ar</sub>), 126.37 (C<sub>ar</sub>), 54.33 (C-5), 53.92 (C-15), 53.86 (C-15), 43.20 (C-10), 43.00 (C-10), 41.15 (C-20), 40.92 (C-20), 35.58 (C-21), 35.44 (C-21).

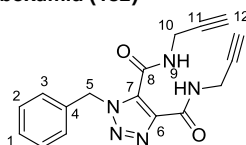
***N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-Bis((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)but-2-indiamid (180)**



AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 381 mg (81%) als gelblicher Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 2H, H-3), 8.02 (s, 2H, H-6), 7.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 10H), 5.57 (s, 4H, H-7), 4.37 (s, 4H, H-4); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151.18(C-2), 136.49 (C-8), 129.19(C-10), 128.58 (C-9), 128.42 (C-11), 123.66 (C-6), 77.19 (C-1), 53.23 (C-7), 34.97 (C-4); EI-MS: *m/z* 454 [M<sup>+</sup>].

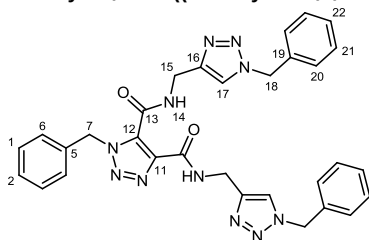
**1-Benzyl-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>5</sup>-di(prop-2-in-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (182)**



AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 366 mg (57%) als gelblicher Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-9), 9.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-9), 7.27 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6.03 (s, 2H, H-5), 4.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H, H-10), 3.24 (d, *J* = 2.5, 1H, H-12), 3.14 (d, *J* = 2.5, 1H, H-12). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161.19 (C-8), 156.65 (C-8), 139.00 (C-6), 136.17 (C-4), 131.15 (C-4), 129.09 (C-3), 128.43 (C-1), 128.00 (C-2), 80.85 (C-11), 80.16 (C-11), 74.46 (C-12), 73.50 (C-12), 53.80 (C-5), 28.95 (C-10).

**1-Benzyl-*N*<sup>A</sup>,*N*<sup>B</sup>-bis((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (184)**

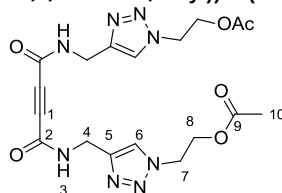


AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 964 mg (81%) als farbloser Feststoff.

AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 441 mg (75%) als gelblicher Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.46 (s, 2H, H-14), 8.27 (s, 2H, H-14), 7.53 (s, 1H, H-17), 7.43 (s, 1H, H-17), 7.38 – 7.22 (m, 15H, H<sub>ar</sub>), 6.10 (s, 2H, H-7), 5.50 (s, 2H, H-18), 5.47 (s, 2H, H-18), 4.67 (s, 4H, H-15). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.42 (C-13), 156.72 (C-13), 144.80 (C-16), 138.68 (C-12), 135.31 (C-5), 134.64 (C-19), 134.54 (C-19), 130.56 (C-11), 129.09 (C<sub>ar</sub>), 129.04 (C<sub>ar</sub>), 128.75 (C<sub>ar</sub>), 128.66 (C<sub>ar</sub>), 128.62 (C<sub>ar</sub>), 128.22 (C<sub>ar</sub>), 128.10 (C<sub>ar</sub>), 127.99 (C<sub>ar</sub>), 122.13 (C-17), 54.26 (C-18), 54.19 (C-18), 54.09 (C-7), 35.41 (C-15), 35.13 (C-15).

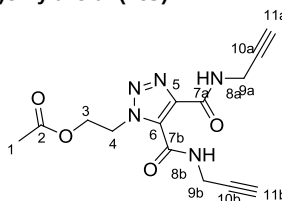
**(4,4'-(((But-2-indiyl)bis(azandiyl))bis(methylen))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl))bis(ethan-2,1-diyl)diacetat (181)**



AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 388 mg (87%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 2H, H-3), 8.01 (s, 2H, H-6), 4.62 (s, 4H, H-8), 4.39 (s, 8H, H-7+H-4), 1.99 (s, 6H, H-10); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 170.5 (C-9), 151.2 (C-2), 144.1 (C-5), 123.9 (C-6), 62.7 (C-8), 48.9 (C-7), 34.9 (C-4), 21.0 (C-10). Mp. 170°C (dec.); R<sub>F</sub> 0.3 (Chloroform/MeOH 10:1).

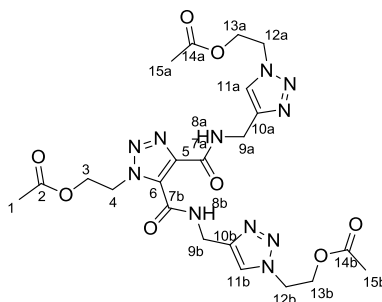
**2-(4,5-Bis(prop-2-in-1-ylcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethylacetat (183)**



AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 562 mg (63%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.37 (s, 1H, H-8a), 7.97 (s, 1H, H-8b), 5.21 – 5.18 (m, 2H, H-3), 4.56 – 4.53 (m, 2H, H-4), 4.29 (dd, *J* = 5.6, 2.6 Hz, 2H, H-9a), 4.20 (dd, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 2H, H-9b), 2.33 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-11a), 2.28 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-11b), 2.00 (s, 3H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.5 (C-2), 161.1 (C-7a), 156.4 (C-7b), 138.4 (C-5), 131.0 (C-4), 78.8 (C-10a), 78.2 (C-10b), 72.4 (11a), 71.6 (C-11b), 62.3 (C-3), 50.7 (C-4), 29.34 (C-9a), 29.15 (C-9b), 20.6 (C-1).

**(4,4'-(((1-(2-Acetoxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonyl)bis(azandiyl))bis(methylen))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl))bis(ethan-2,1-diyl)diacetat (185)**

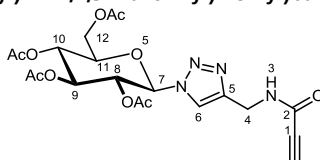


AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 1.02 g (89%) als farbloser Feststoff.

AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 466 mg (81%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.64 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-7a), 8.19 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-7b), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.17 (dd, *J* = 6.6, 3.7 Hz, 2H), 4.79 – 4.70 (m, 4H), 4.66 – 4.59 (m, 4H), 4.56 – 4.51 (m, 2H), 4.48 (dt, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).

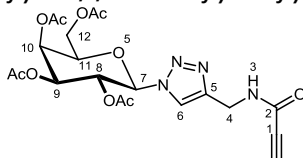
***N,N'*-Bis((1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)but-2-indiamid (188a)**



AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 401 mg (86%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-3), 8.06 (s, 2H, H-6), 5.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-7), 5.53 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H, H-9), 5.43 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H, H-10), 5.30 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H, H-8), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H, H-4), 4.28 (dd, *J* = 12.5, 4.7 Hz, 2H, H-12a), 4.10 (m, 4H, H-11/H-12b), 2.05 (s, 3H, Ac), 2.00 (s, 3H, Ac), 2.00 (s, 3H, Ac), 1.81 (s, 3H, Ac); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.57(Ac), 169.99 (Ac), 169.43 (Ac), 168.92 (Ac), 151.60 (C-2), 144.24 (C-5), 121.84 (C-6), 85.60 (C-7), 76.55 (C-1), 74.90 (C-11), 72.76 (C-9), 70.44 (C-8), 67.68 (C-10), 61.50 (C-12), 35.03 (C-4), 20.58 (Ac), 20.50 (Ac), 20.07 (Ac).

***N,N'*-Bis((1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)but-2-indiamid (188b)**



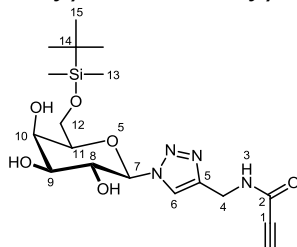
AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 388 mg (83%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 2H, H-3), 7.93 (s, 1H, H-6), 5.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-7), 5.53 (m, 4H, H-8+H-10), 5.32 (dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 2H, H-9), 4.65 (dd, *J* = 15.3, 6.1 Hz, 2H, H-4), 4.47 (dd, *J* = 15.3, 5.6 Hz, 1H, H-4), 4.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-10), 4.17 (m, 4H, H-12), 2.21 (s, 6H, OAc), 2.03 (s, 6H, OAc), 1.99 (s, 1H, OAc), 1.85 (s, 1H, OAc). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.28 (OAc), 170.04 (OAc), 169.80 (OAc), 169.02 (OAc), 151.54 (C-2), 144.07 (C-5), 121.64 (C-6), 86.09 (C-7), 76.53 (C-1), 73.89 (C-10), 70.68 (C-9), 68.10 (C-8), 66.90 (C-10), 61.14 (C-12), 34.93 (C-4), 20.60 (OAc), 20.45 (OAc), 20.17 (OAc).

**Synthese des Fe/Cu-Katalysators<sup>[20]</sup>**

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer werden 31.3 g (0.56 mol) Eisenpulver in 300 mL desoxygeniertem H<sub>2</sub>O suspendiert. Unter heftigem Rühren und Argon-Schutzgasatmosphäre wird eine Lösung aus 0.786 g (4.95 mmol) CuSO<sub>4</sub> in 300 mL desoxygeniertem H<sub>2</sub>O über einen Zeitraum von 1 h zugetropft. Nach weiteren 3 h Reaktionszeit wird der Katalysator mit einem Magneten abgetrennt und mit 5\*20 mL desoxygeniertem H<sub>2</sub>O und mit 3\* 20 mL Aceton gewaschen und i.Vak. getrocknet.

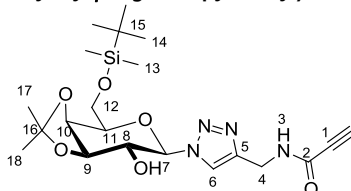
***N,N'*-Bis((1-(6-O-tert.butylidimethylsilyl-β-D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)but-2-indiamid (188e)**



AAV 3 (Variante B); Ausbeute: 489 mg (75%) als farbloses Öl.

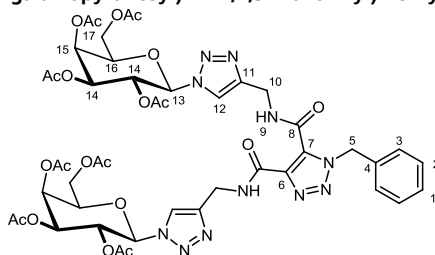
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-3), 8.05 (s, 2H, H-6), 5.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-7), 4.41 (m, 4H, H-4), 4.00 (m, 2H, H-8), 3.82 – 3.70 (m, 6H, H-H-10/H-11/H-12a), 3.69 – 3.50 (m, H-9/H-12b), 0.84 (s, 18H, H-15), 0.01 (s, 6H, H-13); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151.26 (C-2), 144.12 (C-5), 122.05 (C-6), 88.42 (C-7), 78.13 (C-11), 77.23 (C-1), 74.06 (C-9), 69.81 (C-8), 68.49 (C-10), 62.24 (C-12), 34.82 (C-4), 26.24 (C-14), 18.44 (C-15), -4.85 (C-13).

***N,N'*-Bis((1-(3,4-O-isopropyliden-6-O-tert. Butyldimethylsilyl-β-D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)but-2-indiamid (188f)**



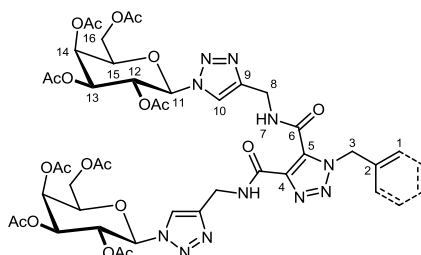
AAV 3 (Variante B); Ausbeute: 504 mg (79%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-3), 8.05 (s, 2H, H-6), 5.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-7), 4.41 (m, 4H, H-4), 4.00 (m, 2H, H-8), 3.82 – 3.70 (m, 6H, H-H-10/H-11/H-12a), 3.69 – 3.50 (m, H-9/H-12b), 0.84 (s, 18H, H-15), 0.01 (s, 6H, H-13); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151.26 (C-2), 144.12 (C-5), 122.05 (C-6), 88.42 (C-7), 78.13 (C-11), 77.23 (C-1), 74.06 (C-9), 69.81 (C-8), 68.49 (C-10), 62.24 (C-12), 34.82 (C-4), 26.24 (C-14), 18.44 (C-15), -4.85 (C-13).

**1-Benzyl-*N,N*-bis((1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (189)**

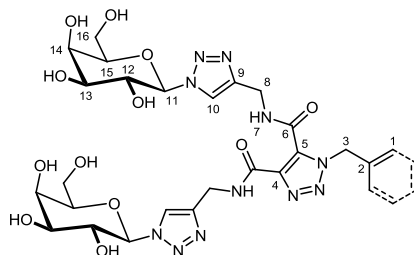
AAV 2 (Variante A, 0.25-fache Ansatzgröße); Ausbeute: 475 mg (89%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.50 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H-9), 8.20 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H-9), 7.86 (s, 1H, H-12), 7.83 (s, 1H, H-12), 7.38 – 7.25 (m, 5H, H-ar), 6.14 (s, 2H, H-5), 5.86 (d,  $J = 9.3$ , 2H, H-13), 5.55 (m, 4H, H-14+H-16), 5.26 (dd,  $J = 10.4, 3.3$ , 2H, H-15), 4.90 – 4.59 (m, 4H, H-10), 4.29 – 4.08 (m, 6H, H-17+H-18), 2.20 (s, 3H, OAc), 2.20 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 6H, OAc), 2.01 (s, 6H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc), 1.84 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.27 (OAc), 169.95 (OAc), 169.75 (OAc), 168.95 (OAc), 168.89 (OAc), 161.44 (C-8), 156.80 (C-8), 144.90 (C-11), 144.24 (C-11), 138.61 (C-6), 135.24 (C-4), 130.62 (C-7), 128.66 (C-3), 128.30 (C-2+C-1), 120.98 (C-12), 120.83 (C-12), 86.22 (C-13), 86.17 (C-13), 74.01 (C-17), 73.95 (C-17), 70.81 (C-15), 70.74 (C-15), 67.89 (C-14), 67.85 (C-14), 66.90 (C-16), 66.83 (C-16), 61.14 (C-18), 54.27 (C-5), 35.12 (C-10), 35.00 (C-10), 20.62 (OAc), 20.59 (OAc), 20.45 (OAc), 20.19 (OAc).

**1,1'-(1,4-Phenylbis(methylen))bis(*N,N*-bis((1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxamide) (190)**

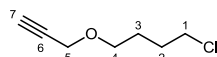
AAV 2 (Variante B, 0.25-fache Ansatzgröße); Ausbeute: .305 mg (79%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.51 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, H-7), 8.21 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-7), 7.86 (s, 2H, H-10), 7.83 (s, 2H, H-10), 7.33 (s, 4H, H-1), 6.11 (s, 4H), 5.89 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H, H-11), 5.87 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H, H-11), 5.64 – 5.52 (m, 8H), 5.33 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 2H, H-13), 5.28 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 2H, H-13), 4.85 – 4.60 (m, 8H, H-8), 4.36 – 4.30 (m, 2H, H-14), 4.26 (dd,  $J = 10.0, 3.8$  Hz, 2H, H-14), 4.23 – 4.12 (m, 8H, H-16), 2.22 (s, 24H, OAc), 2.03 (s, 12H, OAc), 2.02 (s, 12H, OAc), 2.01 (s, 24H, OAc), 1.85 (s, 12H, OAc), 1.84 (s, 12H, OAc);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.28 (OAc), 169.96 (OAc), 169.82 (OAc), 169.76 (OAc), 168.95 (OAc), 168.88 (OAc), 161.38 (C-6), 156.75 (C-6), 144.81 (C-9), 144.22 (C-9), 138.64 (C-4), 135.45 (C-2), 130.61 (C-5), 128.78 (C-1), 120.95 (C-10), 86.23 (C-11), 86.09 (C-11), 74.02 (C-14), 73.90 (C-14), 70.85 (C-13), 70.76 (C-13), 67.92 (C-12), 66.97 (C-14), 66.85 (C-14), 61.18 (C-16), 61.10 (C-16), 53.82 (C-3), 35.17 (C-8), 35.01 (C-8), 20.63 (OAc), 20.60 (OAc), 20.46 (OAc), 20.19 (OAc).

**1,1'-(1,4-Phenylbis(methylen))bis(*N,N*-bis((1- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (191)**

Die Glyco-Komponente wird 12 h bei  $-20^\circ\text{C}$  in  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (7 M) gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. in der Kälte entfernt und der Rückstand gefriergetrocknet.

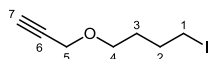
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.25 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H, H-7), 9.63 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-7), 8.18 (s, 2H, H10), 8.12 (s, 2H, H-10), 7.23 (s, 4H, H-ar), 6.03 (s, 4H, H-3), 5.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H, H-11), 4.59 (s, 4H, H-8), 4.10 – 3.97 (m, 4H, H-12), 3.79 (m, 4H, H-13), 3.74 – 3.67 (m, 4H, H-14), 3.61 – 3.45 (m, 12H, H-15/H-16);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  161.32 (C-6), 157.03 (C-6), 144.78 (C-9), 144.16 (C-9), 139.22 (C-4), 136.05 (C-2), 131.43 (C-5), 128.36 (C-1), 122.35 (C-10), 122.32 (C-10), 88.55 (C-11), 78.86 (C-13), 74.16 (C-15), 69.81 (C-12), 68.95 (C-14), 60.90 (C-16), 35.14 (C-8), 35.03 (C-8).

**1-Chlor-4-(prop-2-in-1-yloxy)butan<sup>[21]</sup> (195)**

Zu einer Lösung von 28.6 g (0.51 mol) Propargylalkohol und 36.8 g THF (0.53 mol) werden bei  $0^\circ\text{C}$  44 mL  $\text{SOCl}_2$  (0.61 mol) langsam zugegeben. Anschließend wird die Lösung 1 h auf  $120^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung langsam mit 200 mL  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lsg. (5%) versetzt und nach Ende der Gasentwicklung mit 3\*100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel i.Vak. (20 mbar,  $40^\circ\text{C}$ ) entfernt. Der Rückstand wird durch Vakuumdestillation gereinigt. Man erhält 62.7 g (78%) Produkt (Kp.  $100^\circ\text{C}$  bei 20 mbar) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-5), 3.66 – 3.49 (m, 4H, H-1+H-4), 2.43 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-6), 1.94 – 1.82 (m, 2H, H-3), 1.81 – 1.69 (m, 2H, H-2);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  79.80 (C-6) 74.23 (C-7), 69.06 (C-5), 58.03 (C-4), 44.79 (C-1), 29.34 (C-3), 26.80 (C-2).

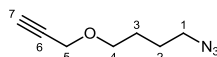
#### 1-Iod-4-(prop-2-in-1-yloxy)butan



In 350 mL Aceton werden 42 g (0.28 mol) 1-Chlor-4-(prop-2-in-1-yloxy)butan und 77 g (0.51 mol) Natriumiodid 24 h zum Rückfluss erhitzt. Das Aceton wird i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 4\*150 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden i.Vak. vom Lösemittel befreit. Man erhält 66.2 g (97%) Produkt als farblose Flüssigkeit die ohne Aufreinigung weiter eingesetzt werden kann.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-5), 3.55 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, H-4), 3.23 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, H-1), 2.43 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-6), 1.99 – 1.88 (m, 2H, H-3), 1.71 (ddd,  $J = 12.6, 8.7, 6.3$  Hz, 2H, H-2);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  79.80 (C-6), 74.29 (C-7), 68.73 (C-5), 58.08 (C-4), 30.33 (C-2), 30.21 (C-3), 6.64 (C-1).

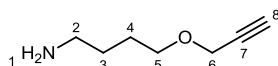
#### 1-Azido-4-(prop-2-in-1-yloxy)butan



Eine Lösung von 66.2 g (0.28 mol) 1-Iod-4-(prop-2-in-1-yloxy)butan in 330 mL DMF wird mit 52.8 g  $\text{NaN}_3$  (0.80 mol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 600 mL Wasser versetzt und mit 2\*100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 4\*200 mL gesättigter NaCl-Lsg gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer weitestgehend entfernt (da Azide immer potenziell explosionsgefährlich sind und das EtOAc im nächsten Reaktionsschritt nicht stört, muss es nicht unbedingt vollständig entfernt werden). Die Reaktion verläuft nahezu quantitativ.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-5), 3.55 (ddd,  $J = 4.4, 3.9, 1.5$  Hz, 2H, H-4), 3.32 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H-1), 2.43 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-7), 1.76 – 1.62 (m, 4H, H-2+H-3).

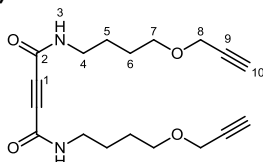
#### 4-(Prop-2-in-1-yloxy)butan-1-amin (193)



13.0 g (84 mmol) des Azids werden in 200 mL THF gelöst und mit 26.1 g (99,5 mmol)  $\text{P}(\text{Ph})_3$  sowie 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Anschließend wird die Lösung 5 h bei RT gerührt und danach über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das THF wird i.Vak. (20 mbar,  $40^\circ\text{C}$ ) entfernt und der Rückstand durch Destillation gereinigt. Man erhält 9.4 g (88%) Amin als farblose Flüssigkeit (Kp.  $130^\circ\text{C}$ , 20 mbar).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.10 (dt,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, 2H, H-6), 3.50 (tt,  $J = 6.5, 1.6$  Hz, 2H, H-5), 2.79 – 2.57 (m, 2H, H-2), 2.39 (tt,  $J = 2.0, 1.0$  Hz, 1H, H-8), 1.71 – 1.55 (m, 2H, H-2), 1.55 – 1.42 (m, 2H, H-3), 1.15 (s, 2H, H-1);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  79.92 (C-7), 74.07 (C-8), 69.92 (C-5), 57.95 (C-6), 41.95 (C-2), 30.39 (C-3), 26.82 (C-4).

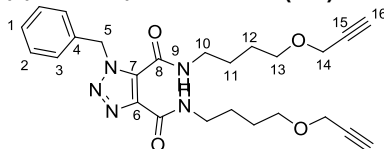
#### $N^1, N^2$ -bis(4-(Prop-2-in-1-yloxy)butyl)but-2-indiamid (192)



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 1.05 g (63%) als gelblicher Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, H-3), 4.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 4H, H-8), 3.54 (dd,  $J = 7.0, 4.7$  Hz, 4H, H-7), 3.38 – 3.25 (m, 4H, H-4), 2.47 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-8), 1.78 – 1.52 (m, 8H, H-5+H-6);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.73 (C-2), 79.70 (C-9), 76.74 (C-1), 74.55 (C-10), 69.52 (C-7), 58.12 (C-8), 39.71 (C-4), 26.80 (C-6), 25.90 (C-5).; Mp. (n-Propanol)  $76^\circ\text{C}$ .

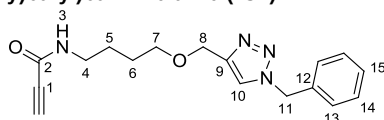
#### 1-Benzyl- $N^1, N^2$ -bis(4-(prop-2-in-1-yloxy)butyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (196)



AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 539 mg (58%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.11 (s, 1H, H-9), 7.89 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-9), 7.67 – 7.12 (m, 5H, H-ar), 6.15 (s, 2H, H-5), 4.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-14), 4.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-14), 3.57 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-13), 3.54 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-13), 3.49 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H-10), 3.42 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-10), 2.43 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-16), 2.42 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-16), 1.78 – 1.64 (m, 8H, H-11+H-12);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.47 (C-8), 156.61 (C-8), 138.77 (-6), 135.49 (C-4), 130.82 (C-7), 128.62 (C-3), 128.30 (C-2), 128.21 (C-1), 79.95 (C-15), 79.82 (C-15), 74.35 (C-16), 74.18 (C-16), 69.51 (C-13), 69.41 (C-13), 58.14 (C-14), 57.97 (C-14), 54.21 (C-5), 39.36 (C-10), 39.32 (C-10), 26.93 (C-12), 26.21 (C-11), 25.81 (C-11).

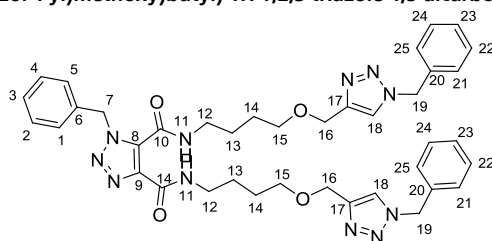
#### $N^1, N^2$ -bis(4-((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid (197)



AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 228 mg (84%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (s, 1H, H-10), 7.43 (s, 1H, H-3), 7.39 – 7.32 (m, 3H, H-arom.), 7.28 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H-arom), 5.52 (s, 2H, H-11), 4.58 (s, 2H, H-8), 3.52 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2H, H-7), 3.37 – 3.20 (m, 2H, H-4), 1.60 (dd,  $J$  = 13.6, 6.0 Hz, 4H, H-5,6);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.64 (C-2), 145.22 (C-10), 134.54 (C-12), 129.10 (C-14), 128.76 (C-15), 128.13 (C-13), 122.79 (C-9), 76.57 (C-1), 70.20 (C-8), 64.11 (C-7), 54.22 (C-11), 39.65 (C-4), 26.92 (C-6), 25.91 (C-5).

**1-Benzyl- $N^4,N^5$ -bis(4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxamid (198)**

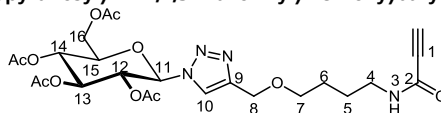


AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 849 mg (58%) als farbloser Feststoff.

AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 226 mg (84%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.11 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, H-9), 7.91 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H, H-8), 7.50 (d,  $J$  = 18.7 Hz, 2H, arom), 7.39 – 7.13 (m, 13H, arom), 6.13 (s, 2H, H-7), 5.50 (s, 4H, H-19), 4.62 (s, 2H, H-19), 4.59 (s, 2H, H-19), 3.58 – 3.50 (m, 4H, H-15), 3.47 – 3.37 (m, 4H, H-12) 1.66 (ddd,  $J$  = 9.3, 6.4, 2.9 Hz, 8H, H-13; H-14);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.38 (C-14), 156.58 (C-10), 145.79 (C-17), 138.76 (C-9), 135.47 (C-6), 134.95 (C-20), 130.79 (C-8), 129.07 (C-6), 128.69 (C-25), 128.65 (C-25), 128.28 (C-23), 128.08 (C-3), 125.28 (C-22), 122.51 (C-18), 122.33 (C-18), 70.17 (C-15), 70.09 (C-15), 64.42 (C-16), 64.35 (C-16), 54.19 (C-7/ C-19), 39.31 (C-12), 27.03 (C-14), 26.97 (C-14), 26.18 (C-13), 25.84 (C-13).

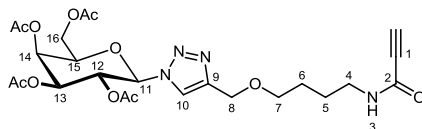
**$N^1,N^4$ -Bis(4-((1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid (199a)**



AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 473 mg (87%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (s, 2H, H-10), 5.90 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, H-11), 5.53 – 5.37 (m, 4H, H-12/H-13), 5.33 – 5.22 (m, 2H, H-14), 4.61 (s, 4H, H-8), 4.29 (m, 2H, H-15), 4.19 – 4.11 (m, 2H, H-16), 4.03 (dtd,  $J$  = 7.0, 4.6, 2.1 Hz, 2H, H-16), 3.55-3.47 (m, 4H, H-7), 3.35-3.27 (m, 4H, H-4), 2.06 (s, 6H, Ac), 2.05 (s, 6H, Ac), 2.01 (s, 6H, Ac), 1.84 (s, 6H), 1.70 – 1.56 (m, 8H, H-5/H-6);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.52 (Ac), 169.89 (Ac), 169.45 (Ac), 168.95 (Ac), 151.49 (C-2), 145.90 (C-9), 121.21 (C-10), 85.68 (C-11), 76.33 (C-1), 74.99 (C-15), 72.62 (C-13), 70.43 (C-12), 70.00 (C-7), 67.79 (C-14), 64.12 (C-8), 61.62 (C-16), 39.73 (C-4), 26.89 (C-6), 26.00 (C-5), 20.66 (Ac), 20.55 (Ac), 20.49 (Ac), 20.15 (Ac).

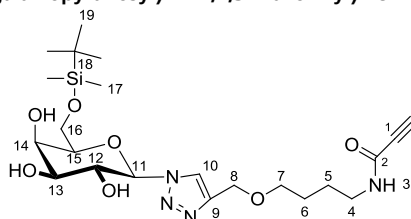
**$N^1,N^4$ -Bis(4-((1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid (199b)**



AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 462 mg (85%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (s, 2H, H-10), 7.07 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H-3), 5.91 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, H-11), 5.61 – 5.54 (m, 4H, H-12+H-14), 5.30 (dt,  $J$  = 7.6, 3.8 Hz, 2H, H-13), 4.64 (s, 2H, H-8), 4.29 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-15), 4.23 – 4.15 (m, 2H, H-15), 3.55 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 4H, H-7), 3.37 – 3.29 (m, 4H, H-4), 2.23 (s, 6H, OAc), 2.05 (s, 6H, OAc), 2.03 (s, 6H, OAc), 1.90 (s, 6H, OAc), 1.70 – 1.62 (m, 8H, H-5+H-6);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.32 (OAc), 169.97 (OAc), 169.76 (OAc), 169.15 (OAc), 151.51 (C-2), 145.65 (C-9), 121.26 (C-10), 86.21 (C-11), 76.45 (C-1), 74.00 (C-5), 70.75 (C-13), 70.05 (C-7), 68.09 (C-12), 66.94 (C-14), 63.97 (C-8), 61.21 (C-16), 39.69 (C-4), 26.88 (C-6), 25.97 (C-5), 20.61 (OAc), 20.46 (OAc), 20.24 (OAc).

**$N^1,N^4$ -Bis(4-((1-(6-O-tert-butylidimethylsilyl)- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid (199c)**

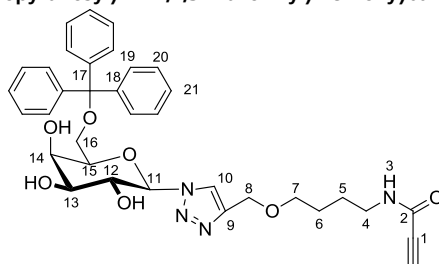


AAV 3 (Variante B); Ausbeute: 560 mg (77%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.98 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H, H-3), 8.18 (s, 2H, H-10), 5.49 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H, H-11), 4.50 (s, 4H, H-8), 4.04 (ddd,  $J$  = 9.2, 6.2, 2.8 Hz, 2H, H-12), 3.84 – 3.71 (m, 6H, H-14+H-15+H-6b), 3.68 – 3.53 (m, 4H, H-13+H-16a), 3.43 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 4H, H-7), 3.11 (m, 4H, H-4), 1.57 – 1.41 (m, 8H, H-5+ H-6), 0.88 – 0.81 (m, 18H, H-19), -0.02 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 12H, H-17);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  151.25 (C-2), 144.50 (C-9), 122.96 (C-10), 88.41 (C-11), 78.23 (C-15), 77.04 (C-1), 74.05 (C-13), 69.73 (C-12), 69.50 (C-7), 68.62 (C-14), 63.68 (C-8), 62.50 (C-16), 39.22 (C-4), 26.95 (C-6), 26.23 (C-19), 25.88 (C-5), 18.44 (C-18), -4.84 (C-17), -4.92 (C-17).



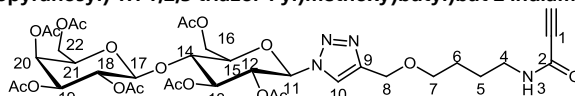
***N,N'*-Bis(4-((1-(6-*O*-triphenylmethyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid (199d)**



AAV 3 (Variante B); Ausbeute: 367 mg (69%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.00 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H-3), 8.33 (s, 1H, H-10), 7.44 – 7.17 (m, 15H,  $H_{ar}$ ), 5.64 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, H-11), 4.55 (s, 4H, H-8), 3.89 – 3.70 (m, 4H, H-16), 3.48 (t,  $J = 5.8$  Hz, 4H, H-7), 3.45 – 3.35 (m, 2H, H-14), 3.29 (m, 6H, H-4/H-15), 3.17 – 3.03 (m, 4H, H-12/H-13), 1.51 (m, 8H, H-5/H-6);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  151.28 (C-2), 144.59 (C-9), 144.24 (C-18), 128.82 (C-19), 128.19 (C-20), 127.37 (C-21), 123.21 (C-10), 87.93 (C-11), 86.24 (C-17), 78.42 (C-15), 77.42 (C-13), 77.07 (C-1), 72.60 (C-12), 70.23 (C-14), 69.68 (C-7), 64.44 (C-8), 63.77 (C-16), 39.25 (C-4), 26.98 (C-6), 25.88 (C-5).

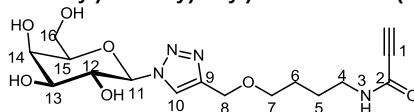
***N,N'*-Bis(4-((1-(hepta-*O*-acetyl- $\beta$ -D-lactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid (199e)**



AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 630 mg (76%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (s, 2H, H-10), 7.09 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, H-2), 5.92 – 5.81 (d, 2H, H-11), 5.41-5.35 (m, 6H, H-12/H-18/H-19), 5.12 (dd,  $J = 10.4, 7.9$  Hz, 2H, H-13), 5.00 (dt,  $J = 10.4, 3.7$  Hz, 2H, H-15), 4.61 (s, 4H, H-8), 4.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-17), 4.55 – 4.44 (m, 2H, H-14), 4.20 – 4.06 (m, 6H, H-22/H-15), 4.03 – 3.90 (m, 6H, H-16/H-20), 3.53 (t,  $J = 5.5$  Hz, 4H, H-7), 3.38 – 3.23 (m, 4H, H-4), 2.15 (s, 6H, Ac), 2.10 (s, 6H, Ac), 2.06 (s, 6H, Ac), 2.06 (s, 6H, Ac), 2.05 (s, 6H, Ac), 1.96 (s, 6H, Ac), 1.86 (s, 6H, Ac), 1.63 (m, 8H, H-5/H-6);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.30 (Ac), 170.06 (Ac), 169.97 (Ac), 169.46 (Ac), 169.20 (Ac), 169.04 (Ac), 151.45 (C-2), 145.69 (C-9), 121.17 (C-10), 101.04 (C-17), 85.47 (C-11), 76.43 (C-1), 75.92 (C-14), 75.60 (C-13), 72.55 (C-12), 70.91 (C-15), 70.78 (C-21), 70.70 (C-19), 70.05 (C-7), 69.11 (C-18), 66.66 (C-20), 64.06 (C-8), 61.82 (C-16), 60.81 (C-22), 39.69 (C-4), 26.87 (C-6), 25.96 (C-5), 20.76 (Ac), 20.67 (Ac), 20.57 (Ac), 20.45 (Ac), 20.19 (Ac).

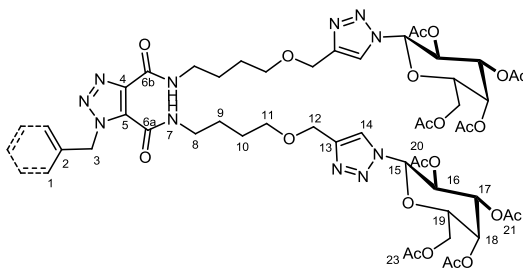
***N,N'*-Bis(4-((1-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid (200)**



Herstellung analog Verbindung 191.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.98 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, H-3), 8.20 (s, 2H, H-10), 5.48 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, H-11), 5.48 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, H-11), 4.51 (s, 4H, H-8), 4.05 (td,  $J = 9.2, 5.9$  Hz, 2H, H-12), 3.78 (t,  $J = 3.8$  Hz, 2H, H-14), 3.72 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-13), 3.61 – 3.43 (m, 10H, H-7/H-15/H-16), 3.22 – 3.01 (m, 4H, H-4);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  172.05 (C-2), 144.59 (C-9), 123.12 (C-10), 88.53 (C-11), 78.85 (C-13), 77.08 (C-1), 74.17 (C-15), 69.90 (C-7), 69.80 (C-12), 69.67 (C-7), 68.95 (C-14), 63.72 (C-8), 60.92 (C-16), 39.26 (C-4), 27.11 (C-6), 26.94 (C-6), 26.10 (C-5), 25.88 (C-5).

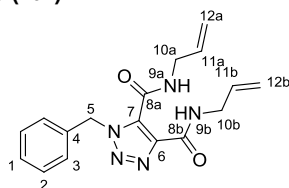
**1,1'-(1,4-Phenylenbis(methylen))bis(*N,N'*-bis(4-((1-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid) (201)**



AAV 2 (Variante B, 0.25-fache Ansatzgröße); Ausbeute: 348 mg (79%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.10 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H, NH), 7.85 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, NH), 7.82 (s, 2H, H-14), 7.80 (s, 2H, H-14), 7.29 (s, 1H, H-1), 6.07 (s, 4H, H-3), 5.84 (d,  $J = 9.3$ , 4H, H-15), 5.53 (m, 8H, H-16+H-18), 5.25 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 4H, H-17), 4.61 (s, 8H, H-12), 4.25 – 4.09 (m, 12H, H-19+H-20), 3.52 (m, 8H, H-11), 3.40 (m, 8H, H-8), 2.20 (s, 6H), 2.19 (s, 6H, OAc), 2.02 (s, 6H, OAc), 1.99 (s, 6H, OAc), 1.86 (s, 6H, OAc), 1.86 (s, 1H, OAc), 1.73 – 1.63 (m, 16H, H-9+H-10);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.24 (OAc), 169.93 (OAc), 169.90 (OAc), 169.74 (OAc), 169.04 (OAc), 168.98 (OAc), 161.39 (C-6b), 156.54 (C-6b), 146.05 (C-13), 145.89 (C-13), 138.73 (C-4), 135.51 (C-2), 130.80 (C-5), 128.62 (C-1), 120.94 (C-14), 120.85 (C-14), 86.23 (C-15), 86.21 (C-15), 74.02 (C-19), 73.98 (C-19), 70.83 (C-17), 70.78 (C-17), 70.18 (C-11), 69.94 (C-11), 67.98 (C-16), 67.93 (C-16), 66.90 (C-18), 64.12 (C-12), 61.16 (C-20), 53.78 (C-3), 39.38 (C-8), 27.07 (C-10), 26.98 (C-10), 26.13 (C-9), 25.80 (C-9), 20.60 (OAc), 20.45 (OAc), 20.23 (OAc).

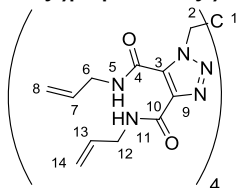
### *N,N*-Diallyl-1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (202)



AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 605 mg (93%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.17 (s, 1H, H-9a), 7.86 (s, 1H, H-9b), 7.58 – 7.19 (m, 5H, H-arom.), 6.17 (s, 2H, H-5), 5.92 (dtdd,  $J$  = 10.7, 6.9, 5.5, 1.4 Hz, 2H, H-11a+11b), 5.47 – 5.07 (m, 4H, H-12a+12b), 4.11 (tt,  $J$  = 6.0, 1.5 Hz, 2H, H-10a), 4.04 (tt,  $J$  = 5.5, 1.6 Hz, 2H, H-10b);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.35 (C-6a), 156.49 (6b), 138.65 (C-6), 135.36 (C-5), 133.23 (C-11a), 132.95 (C-11b), 130.77 (C-7), 128.65 (C-2), 128.36 (C-3), 128.28 (C-1), 117.14 (C-12a), 116.51 (C-12b), 54.29 (C-5), 41.97 (C-10a), 41.84 (C-10b).

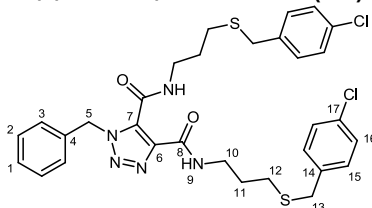
### 1,1'-(2,2-Bis((4,5-bis(allylcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)propan-1,3-diyl)bis(*N,N*-diallyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid) (203)



AAV 2 (Variante B); Ausbeute: 294 mg (78%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.14 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 4 H, H-5), 7.88 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 4H, H-11), 6.04 – 5.80 (m, 8H, H-7, H-13), 5.60 (s, 8H, H-2), 5.41 – 5.11 (m, 16H, H-8, H-14), 4.10 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 8H, H-6), 3.96 (tt,  $J$  = 5.5, 1.5 Hz, 8H, H-12);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.31 (C-4), 156.57 (C-10), 138.13 (C-3), 133.38 (C-7), 133.06 (C-12), 132.35 (C-6), 117.01 (C-9), 116.60 (C-14), 51.73 (C-2), 46.44 (C-1), 42.01 (C-6), 41.85 (C-12).

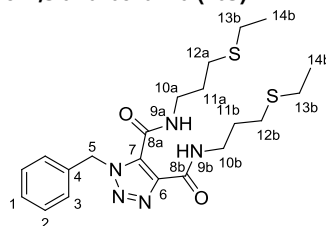
### 1-Benzyl-*N,N*-bis(3-((4-chlorbenzyl)thio)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (204)



AAV 8 (Variante A); Ausbeute: 244 mg (95%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.07 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, H-9), 7.85 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, H-9), 7.50 – 7.13 (m, 13H, H-ar), 6.17 (s, 2H, H-5), 3.70 (s, 2H, H13), 3.68 (s, 2H, H-13), 3.54 (dt,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-10), 3.48 (dt,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-10), 2.50 (m, 4H, H-12), 1.97 – 1.82 (m, 4H, H-11);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.57 (C-8), 156.63 (C-8), 138.59 (C-6), 136.91 (C-14), 136.67 (C-14), 135.39 (C-4), 132.85 (C-17), 132.66 (C-17), 130.76 (C-7), 130.14 (C-15), 128.68 (C-16), 128.55 (C-3), 128.40 (C-2), 128.33 (C-1), 54.28 (C-5), 38.59 (C-10), 38.49 (C-10), 35.64 (C-13), 35.52 (C-13), 28.65 (C-12), 28.59 (C-12), 26.93 (C-11).

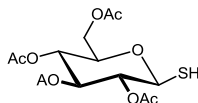
### 1-Benzyl-*N,N*-bis(3-(ethylthio)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (205)



AAV 8 (Variante A); Ausbeute: 167 mg (93%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.12 (s, 1H, H-9a), 7.89 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, H-9b), 7.42 – 7.37 (m, 2H, H-arom.), 7.34 – 7.27 (m, 3H, H-arom.), 6.16 (s, 2H, H-5), 3.58 (dt,  $J$  = 5.7 Hz, 6.7 Hz, 2H, H-10a), 3.51 (dd,  $J$  = 5.7 Hz, 6.8 Hz, 2H, H-10b), 2.65 – 2.50 (m, 8H, H-11a,b+H-12a,b), 2.01 – 1.85 (m, 4H, 13a,b), 1.27 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H-14b), 1.26 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H-14a);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.6 (C-8), 156.7 (C-8), 138.7 (C-6), 135.4 (C-4), 130.8 (C-7), 128.64 (C-3), 128.35 (C-2), 128.27 (C-1), 54.2 (C-5), 38.69 (C-10), 38.64 (C-10), 29.12 (C-12), 28.98 (C-12), 28.95 (C-13), 28.92 (C-13), 25.98 (C-11), 25.89 (C-11), 14.75 (C-14), 14.71 (C-14).

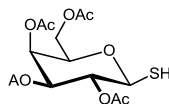
### 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosid (206a)



AAV 7; Ausbeute: 3.26 g (89%) als gelblicher Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, H-3), 5.10 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-4), 4.97 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-2), 4.55 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-1), 4.25 (dd,  $J$  = 12.5 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-6), 4.12 (dd,  $J$  = 12.5 Hz, 2.3 Hz, 1H, H-6), 3.73 (ddd,  $J$  = 9.9 Hz, 4.8 Hz, 2.1 Hz, 1H, H-5), 2.31 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, SH), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 170.1, 169.6, 169.3, 78.7 (C-1), 76.3 (C-5), 73.5 (C-2+C-3), 68.0 (C-4), 61.0 (C-6), 20.7, 20.5.

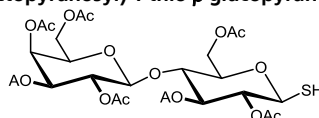
### 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (206b)



AAV 7; Ausbeute: 3.19 g (87%) als gelbliches Öl.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H-4), 5.17 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd,  $J = 10.1$  Hz, 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.53 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-1), 4.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-6a+H-6b), 3.94 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-5), 2.36 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, SH), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 170.1, 169.9, 169.8, 79.1 (C-1), 74.9 (C-5), 71.5 (C-3), 70.7 (C-2), 67.2 (C-4), 61.4 (C-6), 20.8, 20.6, 20.5.

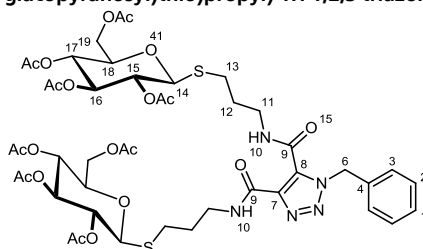
### 2,3,6-Tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1-thio-β-glucopyranosid (206c)



AAV 7; Ausbeute: 5.46 g (81%) als gelblicher Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5.34 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.18 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J = 3.4, 10.4$  Hz, 1H), 4.88 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.52 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J = 1.9, 12.1$  Hz, 1H), 4.05-4.17 (m, 3H), 3.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.80 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 2.27 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, SH), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.96 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  101.1, 78.4, 77.1, 76.0, 73.8, 73.4, 70.9, 70.7, 69.0, 66.5, 62.2, 60.8, 20.84, 20.74, 20.71, 20.61, 20.59, 20.46.

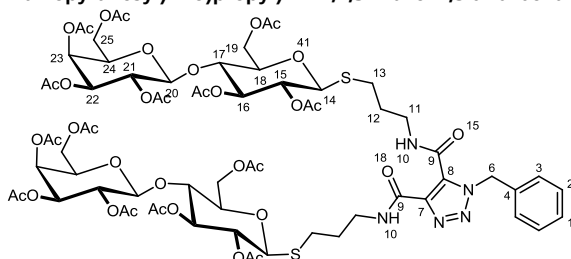
### 1-Benzyl- $N^A, N^B$ -bis(3-((2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)thio)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (207a)



AAV 8 (Variante B,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Ausbeute: 177 mg (84%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.06 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H-10), 7.95 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-10), 7.45 – 7.17 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.12 (s, 2H, H-6), 5.21 (dd,  $J = 9.4$  Hz, 2H, H-16), 5.10 – 4.99 (m, 4H, H-17/H-15), 4.53 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-14), 4.51 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-1), 4.28 – 4.07 (m, 4H, H-19), 3.76 – 3.69 (m, 2H, H-17), 3.54 – 3.45 (m, 4H, H-11), 2.86 – 2.63 (m, 4H, H-13), 2.03 (s, 3H, Ac), 2.03 (s, 3H, Ac), 2.02 (s, 3H, Ac), 2.01 (s, 3H, Ac), 2.01 (s, 3H, Ac), 2.01 (s, 3H, Ac), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.98 – 1.88 (m, 4H, H-12);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  83.85 (C-14), 83.45 (C-14), 76.03 (C-18), 75.81 (C-18), 73.88 (C-16), 73.76 (C-16), 69.87 (C-15), 69.63 (C-15), 68.34 (C-16), 68.28 (C-16), 62.15 (C-14), 61.99 (C-14), 54.21 (C-6), 38.28 (C-11), 38.22 (C-11), 29.51 (C-13), 29.10 (C-13), 27.79 (C-12), 27.13 (C-12), 20.65 (Ac), 20.61 (Ac), 20.53 (Ac).

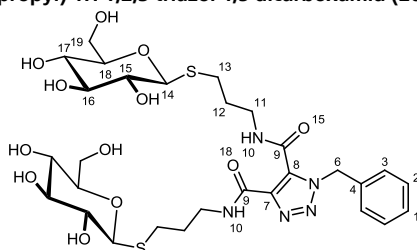
### 1-Benzyl- $N^A, N^B$ -bis(3-((hepta-O-acetyl-β-D-lactopyranosyl)thio)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (207b)



AAV 8 (Variante B,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Ausbeute: 258 mg (79%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.09 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H-10), 8.00 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-10), 7.38 – 7.27 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.14 (s, 2H, H-6), 5.35 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H, H-23), 5.22 (td,  $J = 9.2, 5.6$  Hz, 2H), 5.15 – 5.07 (m, 2H), 5.02 – 4.89 (m, 2H), 4.59 – 4.43 (m, 3H), 4.23 – 4.02 (m, 3H), 3.95 – 3.78 (m, 3H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.57 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H-11), 3.54 – 3.44 (m, 2H, H-11), 2.21 – 2.13 (m, 4H, H-13), 2.05 (m, 42H, Ac), 2.00 – 1.95 (m, 4H, H-11);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.26 (Ac), 170.21 (Ac), 170.07 (Ac), 169.97 (Ac), 169.65 (Ac), 169.59 (Ac), 169.00 (Ac), 161.58 (C-9), 156.67 (C-9), 138.73 (C-7), 135.38 (C-4), 130.81 (C-8), 128.69 (C-3), 128.32 (C-1), 128.15 (C-2), 101.11 (C-20), 83.85 (C-14), 83.46 (C-14), 76.26 (C-18), 76.16 (C-18), 73.81 (C-17), 73.66 (C-17), 70.99 (C-24), 70.72 (C-22), 70.41 (C-22), 69.98 (C-15), 69.13 (C-21), 66.63 (C-22), 62.29 (C-19), 61.96 (C-19), 60.80 (C-25), 60.72 (C-25), 54.24 (C-6), 38.29 (11), 37.93 (C-11), 29.55 (C-13), 29.06 (C-13), 28.12 (C-12), 27.10 (C-12), 20.76 (Ac), 20.71 (Ac), 20.58 (Ac), 20.46 (Ac).

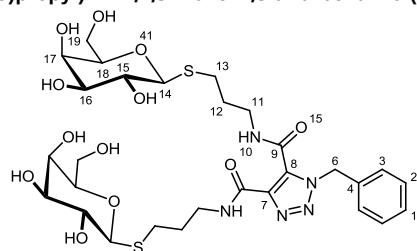
### 1-Benzyl-*N*<sup>A</sup>,*N*<sup>B</sup>-bis(3-((β-D-glucopyranosyl)thio)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (207c)



AAV 8 (Variante B, DMF); Ausbeute: 105 mg (73%) als gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H, H-10), 9.20 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-10), 7.41 – 7.18 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6.02 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H, H-14), 3.64 (m, 2H, H-19), 3.46 – 3.31 (m, 8H, H-17/H-18), 3.20 – 2.93 (m, 8H, H-13/H-15/H-16), 2.76 – 2.57 (m, 4H, H-13), 1.80 (m, 4H, H12).

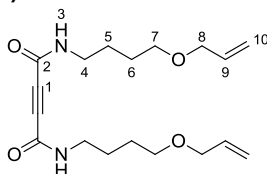
### 1-Benzyl-*N*<sup>A</sup>,*N*<sup>B</sup>-bis(3-((β-D-galactopyranosyl)thio)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (207d)



AAV 8 (Variante B, DMF); Ausbeute: 99 mg (69%) als gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.29 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6.07 (s, 2H, H-6), 4.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-14), 3.97 – 3.81 (m, 2H, H-17), 3.68 (m, 2H, H-19), 3.53 (m, 6H, H-11/H-19), 3.38 (m, 4H, H-16/H-18), 3.26 (m, 2H, H-15), 2.93 – 2.70 (m, 4H, H-13), 2.09 – 1.86 (m, 4H, H-12); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, MeOD) δ 161.68 (C-9), 157.24 (C-9), 139.17 (C-8), 135.72 (C-4), 130.70 (C-7), 128.36 (C-3), 127.87 (C-1), 127.60 (C-2), 85.94 (C-14), 85.87 (C-14), 80.57 (C-5), 80.51 (C-16), 78.16 (C-16), 72.92 (C-15), 70.09 (C-17), 61.55 (C-14), 53.73 (C-6), 38.31 (C-11), 38.06 (C-11), 29.36 (C-13), 29.16 (C-13), 27.16 (C-12).

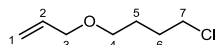
### *N*<sup>A</sup>,*N*<sup>B</sup>-Bis(4-(allyloxy)butyl)but-2-indiamid (208)



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 1.02 g (61%) als gelblicher Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-3), 5.88 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 2H, H-9), 3.95 (dt, *J* = 5.7, 1.4 Hz, 4H, H-10), 3.48 – 3.38 (m, 4H, H-7), 3.29 (dq, *J* = 6.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, 4H, H-4), 1.68 – 1.56 (m, 8H, H-5/H-6); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.70 (C-2), 134.62 (C-9), 117.08 (C-19), 76.72 (C-1), 71.88 (C-7), 69.72 (C-8), 39.74 (C-4), 27.04 (C-6), 25.97 (C-5).

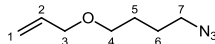
### 1-(Allyloxy)-4-chlorbutan<sup>[21]</sup> (211)



Herstellung analog Verbindung (195); Ausbeute 77.2 g (82%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15 – 5.82 (m, 2H, H-2), 5.29 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 2H, H-1), 5.19 (ddd, *J* = 10.4, 3.0, 1.3 Hz, 2H, H-1), 3.98 (dt, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 4H, H-3), 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H-7), 3.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, H-4), 1.90 (dtd, *J* = 8.1, 7.0, 5.8 Hz, 4H, H-6), 1.80 – 1.71 (m, 4H, H-6); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.85 (C-2), 116.82 (C-1), 71.80 (C-3), 69.36 (C-4), 44.95 (7), 29.53 (C-5), 27.08 (C-6).

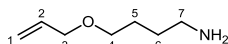
### 1-(Allyloxy)-4-azidobutan



Herstellung analog zu 1-Azido-4-(prop-2-in-1-yloxy)butan.

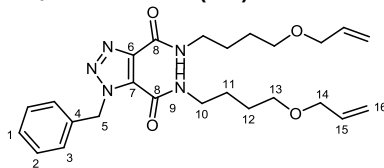
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H-2), 5.27 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.21 – 5.14 (m, 1H, H-1), 3.99 – 3.94 (m, 2H, H-3), 3.49 – 3.43 (m, 2H, H-6), 3.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-7), 1.84 – 1.56 (m, 4H, H-5/H-6).

### 4-(Allyloxy)butan-1-amin



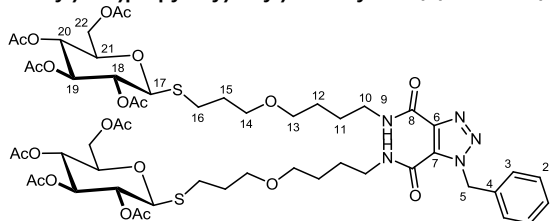
Herstellung analog Verbindung (193); Ausbeute 9.0 g (84%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.04 – 5.72 (m, 1H, H-2), 5.23 (ddd, *J* = 17.2, 3.6, 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.13 (dt, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H, H-1), 3.93 (ddd, *J* = 5.3, 3.4, 1.8 Hz, 2H, H-3), 3.41 (m, 2H, H-4), 2.68 (tt, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 2H, H-7), 1.68 – 1.54 (m, 2H, H-5), 1.51 – 1.39 (m, 2H, H-6), 1.14 (s, 2H, NH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.97 (C-2), 116.56 (C-1), 71.72 (C-3), 70.15 (C-4), 42.04 (C-7), 30.53 (C-5), 27.07 (C-6).

***N,N'*-Bis(4-(allyloxy)butyl)-1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (212)**

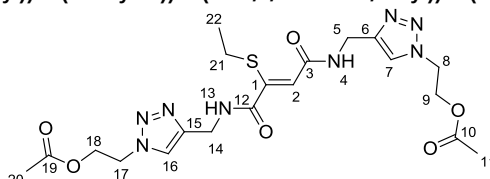
AAV 2 (Variante A); Ausbeute: 788 mg (84%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.12 (s, 1H, H-9), 7.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-9), 7.69 – 7.06 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6.16 (s, 2H, H-5), 5.92 (m, 2H, H-15), 5.30 (m, 1H, H-16), 5.26 (m, 1H, H-16), 5.17 (m, 2H, H-16), 4.00 (dt, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 2H, H-14), 3.97 (dt, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 2H, H-14), 3.66 – 3.25 (m, 8H, H-10/H-13), 1.96 – 1.49 (m, 8H, H-11, H-12); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.46 (C-8), 156.61 (C-8), 138.78 (C-6), 135.51 (C-4), 135.00 (C-15), 134.85 (C-15), 130.83 (C-7), 128.62 (C-3), 128.32 (C-2), 128.20 (C-1), 116.85 (C-16), 116.64 (C-16), 71.90 (C-14), 71.74 (C-14), 69.76 (C-13), 69.63 (C-13), 54.20 (C-5), 39.42 (C-10), 27.20 (C-12), 27.17 (C-12), 26.32 (C-11), 25.91 (C-11).

***N,N'*-Bis(4-(((tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)thio)propyloxy)butyl)-1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxamid (213)**

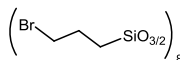
AAV 8 (Variante B, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Ausbeute: 209 mg (87%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.10 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-9), 8.10 – 7.62 (m, 1H, H-9), 7.40 – 7.26 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6.15 (s, 2H, H-5), 5.35 – 5.15 (m, 2H, H-19), 5.14 – 4.95 (m, 4H, H-18/H-20), 4.53 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H, H-17), 4.26-4.08 (m, 4H, H-22), 3.85 – 3.63 (m, 2H, H-21), 3.60 – 3.32 (m, 8H, H-13/H-14), 2.98 – 2.62 (m, 4H, H-16), 2.07 (s, 6H, Ac), 2.05 (s, 6H, Ac), 2.02 (s, 6H, Ac), 2.00 (s, 3H, Ac), 2.00 (s, 3H, Ac), 1.95 – 1.78 (m, 4H, H-15), 1.77 – 1.55 (m, 8H, H-11/H-12); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.55 (Ac), 170.12 (Ac), 169.35 (Ac), 161.44 (C-8), 156.60 (C-8), 138.76 (C-6), 135.49 (C-4), 130.80 (C-7), 128.61 (C-3), 128.30 (C-2), 128.20 (C-1), 83.92 (C-17), 83.81 (C-17), 75.82 (C-20), 73.87 (C-19), 70.39 (C-14), 70.31 (C-14), 69.96 (C-13), 69.87 (C-13), 69.07 (C-18), 68.92 (C-18), 68.36 (C-17), 62.14 (C-22), 54.19 (C-5), 39.37 (C-10), 30.03 (C-16), 29.95 (C-16), 27.29 (C-15), 27.13 (C-12), 27.07 (C-15), 26.24 (C-11), 25.91 (C-11), 20.68 (Ac), 20.55 (Ac).

**(*Z*)-4,4'-(((2-(Ethylthio)fumaroyl)bis(azandiyl))bis(methylen))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl))bis(ethan-2,1-diyl)diacetat (214)**

AAV 3 (Variante A); Ausbeute: 407 mg (80%) als farbloser Feststoff.

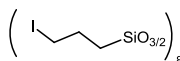
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.57 (dt, *J* = 10.7, 5.3 Hz, 4H), 4.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.41 (dd, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 4H), 2.71 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.39, 165.53, 165.23, 147.53, 144.91, 144.24, 123.40, 123.19, 120.46, 62.30, 62.25, 49.11, 49.08, 35.26, 34.56, 26.73, 20.66, 20.64, 14.27.

**Octa(3-brompropyl)octasilsesquioxan (215)**

Eine Lösung von 5 g (5 mmol) T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub>, 62 g (0.72 mol) LiBr und 30 mL Brombutan in 130 mL Butanon wird 48 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 100 mL MTBE versetzt. Die Lösung wird mit 2\*100 ml Eiswasser und mit 100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit 80 mL Butanon, 38 g LiBr und 18 mL Brombutan versetzt und 48 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 100 mL MTBE versetzt. Die Lösung wird mit 2\*100 ml Eiswasser und mit 100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 5.43 g (78%) T<sub>8</sub>(PrBr)<sub>8</sub> als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 8H, H-3), 1.98 (m, 8H, H-2), 1.06 – 0.58 (m, 8H, H-1).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.02 (C-3), 26.48 (C-2), 10.82 (C-1). <sup>29</sup>Si NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.06.

**Octa(3-iodpropyl)octasilsesquioxan (216)****a) mit NaI**

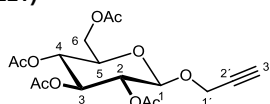
Eine Lösung von 1 g T<sub>8</sub>(PrCl)<sub>8</sub> und 6 g NaI in 50 mL Butanon wird 72 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die Mischung wird mit 2\*50 mL H<sub>2</sub>O und 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und der Rückstand aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 1.45 g (78%) T<sub>8</sub>(PrI)<sub>8</sub> als gelblichen Feststoff.

## b) mit KI

Eine Mischung von 1.0 g (1 mmol) Octa(3-chlorpropyl)octasilsesquioxan, 5.0 g KI (5 mmol), 12.0 g (3 mmol) Tetrabutylammoniumiodid und 5.0 mL Iodpropan in 80 mL Butanon wird 72 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 100 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit 2\*100 mL H<sub>2</sub>O und 100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit 50 mL MeOH versetzt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit 3\*10 mL MeOH gewaschen und i.Vak. getrocknet. Man erhält 1.41 g (80%) Produkt als gelblichen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.20 (t, *J* = 8.2 Hz, 16H, H-3), 1.90 (m, 16H, H-2), 0.75 (m, *J* = 6.7 Hz, 16H, H-1); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 27.5 (C-3), 13.6 (C-2), 10.2 (C-1); <sup>29</sup>Si-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -67.81; IR (KBr): 2930 (m), 1226 (s), 1108 (s), 1095 (s), 809 (m), 705 (m), 668 (m), 536 (m), 465 (m).

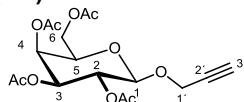
### 1-Propargyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid (221)



AAV 9; Ausbeute: 8.7 g (88%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.23 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3), 5.13 – 4.95 (m, 2H, H-2+H-4), 4.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-1'), 4.26 (dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz, 1H, H-6a), 4.13 (dd, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 1H, H-6b), 3.72 (ddd, *J* = 9.9, 4.6, 2.5 Hz, 1H, H-5), 2.47 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.60 (CO), 170.19 (CO), 169.36 (CO), 98.11 (C-1), 78.08 (C-2'), 75.47 (C-3'), 72.74 (C-3), 71.90 (C-5), 70.94 (C-2), 68.30 (C-4), 61.74 (C-6), 55.90 (C-1'), 20.67 (CH<sub>3</sub>), 20.63 (CH<sub>3</sub>), 20.55 (CH<sub>3</sub>).

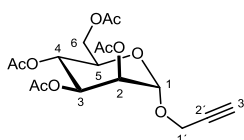
### 1-Propargyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (222)



AAV 9; Ausbeute: 9.1 g (92%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.38 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H, H-4), 5.19 (dd, *J* = 10.5, 7.9 Hz, 1H, H-2), 5.03 (dd, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.23 – 4.06 (m, 2H, H-6a+H-6b), 3.92 (td, *J* = 6.7, 1.0 Hz, 1H, H-5), 2.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CCH), 2.13 (s, 4H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 4H, CH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.34 (CO), 170.19 (CO), 170.07 (CO), 169.51 (CO), 98.60 (C-1), 78.17 (CCH), 75.38 (CH), 70.80, 70.76, 68.44 (C-2), 66.94 (C-4), 61.16 (C-6), 55.86 (OCH<sub>2</sub>), 20.76 (CH<sub>3</sub>), 20.63 (CH<sub>3</sub>), 20.54 (CH<sub>3</sub>).

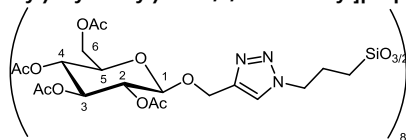
### 1-Propargyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosid (223)



AAV 9; Ausbeute: 8.21 g (83%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30 – 5.19 (m, 2H, H-3+H-4), 5.16 (s, 1H, H-2), 4.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 4.29-4.27 (m, 1H, H-6a), 4.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.10 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6b), 4.04-3.99 (m, 1H, H-5), 2.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CCH), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7 (CO), 170.1 (CO), 170.0 (CO), 169.8 (CO), 96.0 (C-1), 78.1 (CCH), 75.6 (CH), 69.4, 69.0, 68.8, 66.1 (C-4), 62.0 (C-6), 52.5 (OCH<sub>2</sub>), 20.90 (CH<sub>3</sub>), 20.84 (CH<sub>3</sub>), 20.73 (CH<sub>3</sub>), 20.70 (CH<sub>3</sub>);

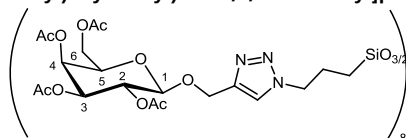
### Octa(3-[4-((2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)oxymethyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (224)



AAV 10 (Variante A); Ausbeute: 697 mg (89%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 5.21 (t, *J* = 9.5 Hz, 8H, H-3), 5.09 (t, *J* = 9.7 Hz, 8H, H-4), 4.99 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 8H, H-2), 4.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>a), 4.79 (d, *J* = 12.3 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>b), 4.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 8H, H-1), 4.37 – 4.30 (m, 16H, NCH<sub>2</sub>), 4.28 (dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 8H, H-6a), 4.17 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 8H, H-6b), 3.77 (ddd, *J* = 9.7, 4.5, 2.4 Hz, 8H, H-5), 2.08 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 2.03 – 1.92 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.67 – 0.59 (m, 16H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.57 (CO), 170.12 (CO), 169.42 (CO), 169.34 (CO), 143.96 (C<sub>Triaz</sub>), 123.31 (C<sub>Triaz</sub>), 100.02 (C-1), 72.75 (C-3), 71.89 (C-3), 71.22 (C-2), 68.33 (C-4), 63.00 (OCH<sub>2</sub>), 61.81 (C-6), 52.22 (NCH<sub>2</sub>), 23.89 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.74 (CH<sub>3</sub>), 20.63 (CH<sub>3</sub>), 20.56 (CH<sub>3</sub>), 8.67 (CH<sub>2</sub>Si).

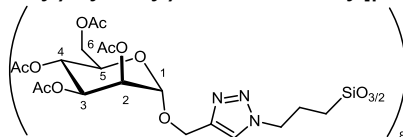
### Octa(3-[4-((2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)oxymethyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (225)



AAV 10 (Variante A); Ausbeute: 690 mg (88%) als farbloser Feststoff.

Mp. 86°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 5.33 (d, *J* = 3.3 Hz, 8H, H-4), 5.14 (dd, *J* = 10.4, 7.9 Hz, 8H, H-2), 4.98 (dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 8H, H-3), 4.91 (d, *J* = 12.3 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.72 (d, *J* = 12.3 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 8H, H-1), 4.27 (m, 16H, NCH<sub>2</sub>), 4.16-4.04 (m, 16H, H-6a+H-6b), 3.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 8H, H-5), 2.08 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.91 s, 48H, CH<sub>3</sub>), 0.56 (m, 16H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.46 (CO), 170.26 (CO), 170.14 (CO), 169.61 (CO), 144.1 (C<sub>Triaz</sub>), 123.3 (C<sub>Triaz</sub>), 100.60 (C-1), 70.9 (C-5+C-3), 68.9 (C-4), 67.2 (C-2), 63.1 (OCH<sub>2</sub>), 61.3 (C-6), 52.3 (NCH<sub>2</sub>), 24.00 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.85 (CH<sub>3</sub>), 20.77 (CH<sub>3</sub>), 20.73 (CH<sub>3</sub>), 20.65 (CH<sub>3</sub>), 8.79 (CH<sub>2</sub>Si); <sup>29</sup>Si-NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-67.36; ESI-MS: 2091.4 [M+2H]<sup>2+</sup>.

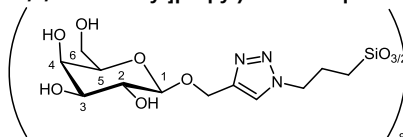
#### Octa(3-[4-((2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosyl)oxymethyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (226)



AAV 10 (Variante A); Ausbeute: 635 mg (81%) als farbloser Feststoff.

Mp. : 85°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 5.30 – 5.19 (m, 16H, H-3+H-4), 5.16 (s, 8H, H-2), 4.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 8H, H-1), 4.79 (d, *J* = 12.2 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, *J* = 12.2 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.35 – 4.17 (m, 24H, NCH<sub>2</sub>+H-6a), 4.05 (m, 16H, H-5+H6b), 2.06 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 2.01 – 1.94 (m, 40H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>+ CH<sub>3</sub>), 1.90 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 0.78 – 0.52 (m, 16H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7 (CO), 170.1 (CO), 170.0 (CO), 169.8 (CO), 143.5 (C<sub>Triaz</sub>), 123.6 (C<sub>Triaz</sub>), 97.0 (C-1), 69.5, 69.2, 68.8, 66.1 (C-4), 62.4 (OCH<sub>2</sub>), 61.0 (C-6), 52.5 (NCH<sub>2</sub>), 24.05 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.90 (CH<sub>3</sub>), 20.84 (CH<sub>3</sub>), 20.73 (CH<sub>3</sub>), 20.70 (CH<sub>3</sub>), 8.90 (CH<sub>2</sub>Si); <sup>29</sup>Si NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.35; ESI-MS: 2091.4 [M+2H]<sup>2+</sup>.

#### Octa(3-[4-((β-D-galactopyranosyl)oxymethyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (227)



#### Herstellung durch Entschützung mit NH<sub>3</sub>:

Bei -20°C und unter Schutzgasatmosphäre wird das COSS **225** gelöst in einem Volumenteil CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Volumenteil NH<sub>3</sub> (7 M)/MeOH eingetragen und 8 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung filtriert, der Filtrerrückstand mit 2\*10 mL MeOH gewaschen und i.Vak. getrocknet. Der Rückstand wird in kaltem H<sub>2</sub>O gelöst, die Lösung rasch eingefroren und gefriergetrocknet. Dieser Vorgang wird nochmals wiederholt und man erhält das Produkt als farblosen, hygroscopischen Feststoff der mit Acetamid verunreinigt ist.

#### Herstellung durch Entschützung von mit *p*-Toluolsulfonsäure:

Das COSS **225** 385 mg (0.092 mmol) gelöst in 7.5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird in eine Lösung von 516 mg (3 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 7.5 mL MeOH gegeben und die Reaktionsmischung 7 Tage gerührt. Anschließend wird die Mischung filtriert, der Filterkuchen mit 2\*10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und i.Vak. getrocknet. Man erhält 78 mg Produkt als farblosen Feststoff der mit *p*-TsOH verunreinigt ist.

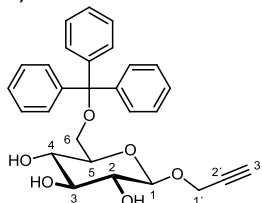
#### Herstellung durch Entschützung von mit HCl:

Zu 4 mL MeOH werden bei 0°C unter Schutzgas langsam 0.268 mL Acetylchlorid getropft und 10 Minuten gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 300 mg (0.07 mmol) COSS **239** in 12 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben und weitere 8 h bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und der Filterkuchen mit 2\*5 mL MeOH gewaschen. Der Rückstand wird in 10 mL kaltem Wasser gelöst und die Lösung mit 2\*10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sowie 10 mL EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase wird gefriergetrocknet und man erhält 140 mg (70%) Produkt als farblosen Feststoff.

#### AAV 11; Ausbeute: 135 mg (82%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 4.84 (d, *J* = 12.2 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 16H, NCH<sub>2</sub>), 4.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 8H, H-1), 3.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 8H, H-4), 3.59 – 3.52 (m, 16H, H-3+H-5), 3.39 (m, 8H, H-2), 3.37 – 3.28 (m, 16H, H-6a+H-6b), 1.90 – 1.81 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.65 – 0.55 (m, 16H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 144.32 (C<sub>Triaz</sub>), 124.65 (C<sub>Triaz</sub>), 103.24 (C-1), 75.76 (C-5), 73.93 (C-3), 71.03 (C-2), 68.62 (C-4), 61.89 (C-6), 60.95 (OCH<sub>2</sub>), 51.72 (NCH<sub>2</sub>), 23.88 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.50 (CH<sub>2</sub>Si). <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, DMSO) δ -66.59.

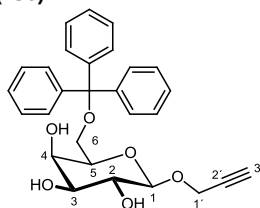
#### 1-Propargyl-6-O-triphenylmethyl-β-D-glucopyranosid (235)



AAV 6; Ausbeute: 13.3 g (79%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 6.99 (m, 15H, H<sub>ar</sub>), 4.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.43 – 3.20 (m, 6H, H-2-6), 2.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CCH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.83 (C<sub>ar</sub>), 128.73 (C<sub>ar</sub>), 127.89 (C<sub>ar</sub>), 127.10 (C<sub>ar</sub>), 100.25 (C-1), 86.76 (C(PH)<sub>3</sub>), 78.84 (CCH), 76.35 (CH), 75.57 (C-5), 74.70(C-3), 73.23 (C-2), 71.15 (C-4), 63.80 (C-6), 55.62 (OCH<sub>2</sub>).

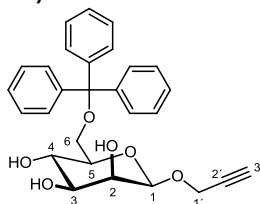
### 1-Propargyl-6-O-triphenylmethyl-β-D-galactopyranosid (236)



AAV 6; Ausbeute: 12.1 g (72%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.49 – 7.21 (m, 15H, H<sub>ar</sub>), 4.39 (dd, *J* = 14.9, 2.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-1), 3.67 – 3.59 (m, 2H, H-4+H-5), 3.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH), 3.38-3.30 (m, 2H, H-2+H-3) 3.26 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H, H-6a), 3.08 (dd, *J* = 9.3, 7.2 Hz, 1H, H-6b); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 144.38 (C-1<sub>ar</sub>), 128.78 (C-3<sub>ar</sub>), 128.32 (C-2<sub>ar</sub>), 127.44 (C-4<sub>ar</sub>), 101.68 (C-1), 86.27 (C(Ph)<sub>3</sub>), 80.20 (CCH), 77.68 (CH), 74.37 (C-5), 73.71 (C-3), 70.73 (C-2), 69.26 (C-4), 63.90 (C-6), 56.06 (OCH<sub>2</sub>).

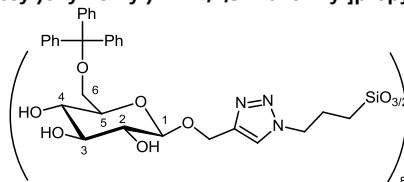
### 1-Propargyl-6-O-triphenylmethyl-α-D-mannopyranosid (237)



AAV 6; Ausbeute: 11.6 g (69%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.64 – 7.13 (m, 15H, H<sub>ar</sub>), 5.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 4.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.85 (dd, *J* = 3.4, 1.5 Hz, 1H, H-2), 3.75 (qd, *J* = 7.6, 3.4 Hz, 1H, H-3), 3.68 (m, 1H, H-5), 3.55 (d, 7.6 Hz, 1H, H-4), 3.48 (m, 1H, H-6a), 3.29 (m, 1H, H-6b), 2.90 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CCH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD) δ 144.18 (C<sub>ar</sub>), 128.59 (C<sub>ar</sub>), 127.34 (C<sub>ar</sub>), 126.61 (C<sub>ar</sub>), 98.19 (C-1), 86.36 (C(Ph)<sub>3</sub>), 78.55 (CH<sub>2</sub>CCH), 74.74 (CH), 72.71 (C-5), 71.43 (C-2), 70.50 (C-3), 67.60 (C-4), 63.76 (C-6), 53.16 (OCH<sub>2</sub>).

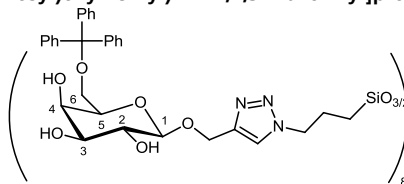
### Octa(3-[4-((6-O-triphenylmethyl-β-D-glucopyranosyl)oxymethyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (238)



AAV 10 (Variante B); Ausbeute: 689 mg (77%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 7.53 – 7.10 (m, 134H, H<sub>ar</sub>), 5.00 – 4.96 (m, 16H, OCH<sub>2</sub>), 4.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 8H, H-1), 4.25 (m, 16H, NCH<sub>2</sub>), 3.41 (m, 8H, H-5), 3.22 – 3.03 (m, 40H, H-2, 3, 4, 6), 1.86 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.59 (m, 16H, CH<sub>2</sub>Si). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 143.91 (C<sub>ar</sub>), 128.33 (C<sub>ar</sub>), 127.77 (C<sub>ar</sub>), 126.89 (C<sub>ar</sub>), 102.02 (C-1), 85.56 (C(Ph)<sub>3</sub>), 76.84 (C-3), 75.23 (C-5), 73.35 (C-2), 70.13 (C-4), 63.61 (OCH<sub>2</sub>), 61.22 (C-6), 51.35 (NCH<sub>2</sub>), 23.38 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.02 (CH<sub>2</sub>Si).

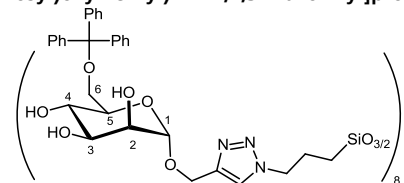
### Octa(3-[4-((6-O-triphenylmethyl-β-D-galactopyranosyl)oxymethyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (239)



AAV 10 (Variante B); Ausbeute: 653mg (73%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.05 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 7.47 – 7.18 (m, 120H, H<sub>ar</sub>), 4.89 (d, *J* = 11.7 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.33 (s, 8H, H-1), 4.25 (m, *J* = 10.0 Hz, 16H, NCH<sub>2</sub>), 3.67 (m, 16H, H-4+H-5), 3.38 (m, 16H, H-2+H-3), 3.27 (m, 8H, H-6a), 3.12 (m, 8H, H-6b), 1.85 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.57 (m, 16H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 144.32 (C<sub>ar</sub>+C<sub>Triaz</sub>), 128.76 (C<sub>ar</sub>), 128.28 (C<sub>ar</sub>), 127.41 (C<sub>ar</sub>), 124.48 (C<sub>Triaz</sub>), 103.03 (C-1), 86.34 (C(Ph)<sub>3</sub>), 74.23 (C-5), 73.76 (C-3), 70.87 (C-2), 69.29 (C-4), 63.95 (C-6), 61.76 (OCH<sub>2</sub>), 51.69 (NCH<sub>2</sub>), 23.87 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.49 (CH<sub>2</sub>Si); <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, DMSO) δ -66.34.

### Octa(3-[4-((6-O-triphenylmethyl-α-D-mannopyranosyl)oxymethyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (240)



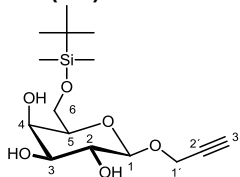
AAV 10 (Variante B); Ausbeute: 653mg (73%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.05 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 7.62 – 7.08 (m, 134H, H<sub>ar</sub>), 4.86 (d, *J* = 12.2 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.84 (s, 8H, H-1), 4.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 16H, NCH<sub>2</sub>), 3.74 (t, *J* = 8.6 Hz, 8H, H-2), 3.64 (t, *J* = 4.3 Hz, 8H, H-3), 3.50 – 3.45 (m, 8H, H-5), 3.41 – 3.33 (m, 16H, H-6), 3.13 – 3.07 (m, 8H, H-4), 1.91 – 1.82 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.64 – 0.56 (m, 16H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz,



DMSO)  $\delta$  143.98 ( $C_{ar}$ ), 143.49 ( $C_{Triaz}$ ), 128.35 ( $C_{ar}$ ), 127.75 ( $C_{ar}$ ), 126.85 ( $C_{ar}$ ), 123.87 ( $C_{Triaz}$ ), 98.94 (C-1), 85.361 ( $C(Ph)_3$ ), 72.47 (C-5), 71.25 (C-2), 70.20 (C-3), 67.12 (C-4), 63.81 (C-6), 61.28 ( $OCH_2$ ), 51.625 ( $NCH_2$ ), 23.37 ( $CH_2CH_2CH_2$ ), 8.09 ( $CH_2Si$ ).

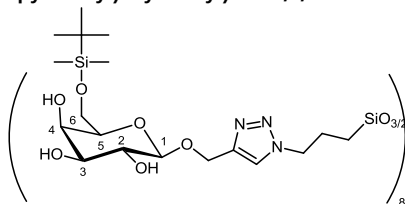
**1-Propargyl-6-*O*-tert. butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-Galactopyranosid (241)**



AAV 5; Ausbeute: 4.91 g (82%) als farbloses Öl.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.47 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-1), 4.41 (dd,  $J = 14.1, 2.4$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 4.00 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-4), 3.90 (dd,  $J = 10.5, 6.0$  Hz, 1H, H-6a), 3.86 – 3.81 (dd,  $J = 10.5, 6.0$  Hz, 1H, H-6b), 3.74 (dd,  $J = 9.6, 7.8$  Hz, 1H, H-2), 3.63 (dd,  $J = 9.6, 3.0$  Hz, 1H, H-3), 3.52 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-5), 2.50 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, CH), 0.88 (s, 81H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.07 (s, 48H,  $Si(CH_3)_2$ );  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  100.81 (C-1), 78.91 (CCH), 75.29 (CH), 75.00 (C-5), 73.69 (C-3), 71.31 (C-2), 68.74 (C-4), 62.32 (C-6), 55.69 ( $OCH_2$ ), 25.83 ( $C(CH_3)_3$ ), 18.23 ( $C(CH_3)_3$ ), -5.38 ( $Si(CH_3)_2$ ).

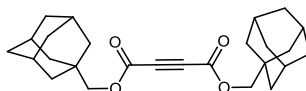
**Octa(3-[4-((6-*O*-tert. butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)oxymethyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (242)**



AAV 10 (Variante C); Ausbeute: 717 mg (79%) als farbloser Feststoff.

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.06 (s, 8H,  $H_{Triaz}$ ), 4.84 (d,  $J = 12.1$  Hz, 8H,  $OCH_2$ ), 4.61 (d,  $J = 12.1$  Hz, 8H,  $OCH_2$ ), 4.33 (t,  $J = 6.6$  Hz, 16H,  $NCH_2$ ), 4.26 (d,  $J = 7.2$  Hz, 8H, H-1), 3.77 (dd,  $J = 10.2, 6.0$  Hz, 8H, H-6a), 3.68 (dd,  $J = 10.2, 6.0$  Hz, 8H, H-6b), 3.67 – 3.64 (m, 8H, H-2), 3.44 (t,  $J = 6.1$  Hz, 8H, H-5), 3.38 – 3.30 (m, 16H, H-3+H-4), 1.94 – 1.81 (m, 16H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 0.88 (s, 81H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.70 – 0.52 (m, 16H,  $CH_2Si$ ), 0.07 (s, 48H,  $Si(CH_3)_2$ );  $^{13}C$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  144.22 ( $C_{Triaz}$ ), 124.43 ( $C_{Triaz}$ ), 103.13 (C-1), 75.53 (C-5), 73.85 (C-3), 70.91 (C-2), 68.47 (C-4), 62.70 (C-6), 61.83 ( $OCH_2$ ), 51.71 ( $CH_2CH_2CH_2$ ), 26.25 ( $C(CH_3)_3$ ), 23.90 ( $CH_2CH_2CH_2$ ), 18.43 ( $C(CH_3)_3$ ), 8.55 ( $CH_2Si$ ), -4.79 ( $Si(CH_3)_2$ );  $^{29}Si$  NMR (99 MHz, DMSO)  $\delta$  19.69, -67.35.

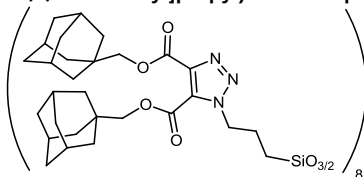
**Bis(adamantylmethyl)but-2-indioat (248)**



AAV 12; Ausbeute: 8.0 g (90%) als farbloser Feststoff.

Mp : 158°C;  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.81 (s, 4H,  $OCH_2$ ), 1.98 (s, 6H), 1.61 (m, 24H);  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  152.5, 76.4, 75.1, 39.2, 37.0, 33.5, 28.1.

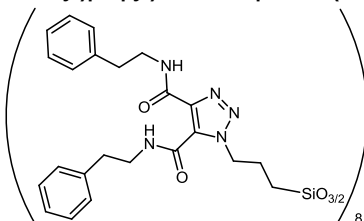
**Octa(3-[4,5-bis((1-adamantylmethoxy)carbonyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (249)**



AAV 13; Ausbeute: 684 mg (85%) als farbloses Öl.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.54 (t,  $J = 6.4$  Hz, 16H, H-3), 3.94 (s, 16H,  $OCH_2$ ), 3.91 (s, 16H,  $OCH_2$ ), 2.03 (m, 16H, H-2), 1.95 (m, 48H,  $CH_{Ada}$ ), 1.75-1.50 (m, 192H,  $CH_{2Ada}$ ), 0.67 (m, 16 H, H-3);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.9 (CO), 158.9 (CO), 140.6 ( $C_{Triaz}$ ), 129.8 ( $C_{Triaz}$ ), 76.5 ( $OCH_2$ ), 75.3 ( $OCH_2$ ), 52.6 ( $NCH_2$ ), 39.39 ( $CH_{2Ada}$ ), 39.17 ( $CH_{2Ada}$ ), 36.9 ( $C_{q, Ada}$ ), 33.64 ( $CH_{2Ada}$ ), 33.43 ( $CH_{2Ada}$ ), 28.21 ( $CH_{Ada}$ ), 28.13 ( $CH_{Ada}$ ), 23.8 ( $CH_2CH_2CH_2$ ), 8.8 ( $CH_2Si$ );  $^{29}Si$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  67.35; Mp. 121°C; IR (KBr): 2908 (s), 2852 (s), 1731 (s), 1229 (s), 1073 (s), 773 (m), 670 (w), 535 (w), 477 (w); ESI-MS:  $m/z$  2209.7 [ $M^+ + Na$ ] $^{2+}$ .

**Octa(3-(4,5-bis(phenylethylcarbamoyl)-1-H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)octasilsesquioxan (250)**

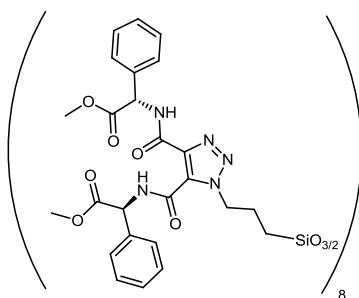


AAV 15; Ausbeute: 538 mg (80%) als farbloser Feststoff.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.17 (t,  $J = 5.4$  Hz, 8H, NH), 7.93 (t,  $J = 6.0$  Hz, 8H, NH), 7.37 – 7.15 (m, 80H,  $H_{ar}$ ), 4.85 (t,  $J = 7.1$  Hz, 16H, H-3), 3.77 – 3.55 (m, 32H,  $NHCH_2$ ), 2.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 32H,  $PhCH_2$ ), 2.11 – 1.99 (m, 16H, H-2), 0.82 – 0.62 (m, 16H, H-1).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.7 (CO), 156.7 (CO), 138.95 ( $C_{ar}$ ), 138.49 ( $C_{Triaz}$ ), 138.44 ( $C_{ar}$ ), 130.9 ( $C_{Triaz}$ ), 128.78 ( $C_{ar}$ ), 128.71 ( $C_{ar}$ ), 128.44 ( $C_{ar}$ ),

126.68 (C<sub>ar</sub>), 126.33 (C<sub>ar</sub>), 53.4 (C-3), 41.13 (NHCH<sub>2</sub>), 40.98 (NHCH<sub>2</sub>), 35.65 (PhCH<sub>2</sub>), 35.51 (PhCH<sub>2</sub>), 23.9 (C-2), 8.8 (C-1). <sup>29</sup>Si NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.24; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1764 (m), 3029 (w), 2948 (w), 1708 (s), 1393 (s), 1355 (s), 696 (s); ESI-MS: *m/z* [M-H+K]<sup>2+</sup> 1845.5; Mp. (Toluol) >240°C; R<sub>f</sub> 0.40 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

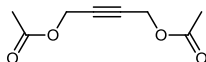
**Octa(3-[4,5-bis(((S)-2-methoxy-2-oxo-1-phenylethyl)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (251)**



AAV 15; Ausbeute:633 mg (77%) als farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 8H, NH), 8.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 8H, NH), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 32H, H<sub>ar</sub>), 7.38 – 7.20 (m, 48H, H<sub>ar</sub>), 5.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 8H, PhCH), 5.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 8H, PhCH), 4.84 – 4.65 (m, 16H, H-3), 3.75 (s, 24H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 24H, OCH<sub>3</sub>), 2.00 – 1.86 (m, 16H, H-2), 0.68 – 0.54 (m, 16H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.68 (CO), 170.30 (CO), 161.02 (CO), 156.16 (CO), 138.38 (C<sub>Triaz</sub>), 135.86 (C<sub>ar</sub>), 135.82 (C<sub>ar</sub>), 130.61 (C<sub>Triaz</sub>), 128.93 (C<sub>ar</sub>), 128.80 (C<sub>ar</sub>), 128.63 (C<sub>ar</sub>), 128.38 (C<sub>ar</sub>), 127.60 (C<sub>ar</sub>), 127.42 (C<sub>ar</sub>), 57.14 (PhCH), 56.39 (PhCH), 53.52 (C-3), 52.85 (OCH<sub>3</sub>), 52.66 (OCH<sub>3</sub>), 23.79 (C-2), 8.64 (C-1). <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.14.

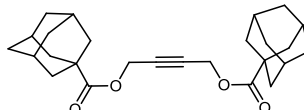
**1,4-Diacetoxybut-2-in (252)**



Eine Lösung von 2.45 g (24 mmol) Essigsäureanhydrid, 100 mg DMAP und 861 mg (10 mmol) 1,4-Butindiol in 50 mL Pyridin wird 3 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel i.V. entfernt. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und nacheinander mit 10 % aq HCl, 5 % aq NaHCO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 1.62 g (95%) farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1 (CO), 80.7 (CC), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>)

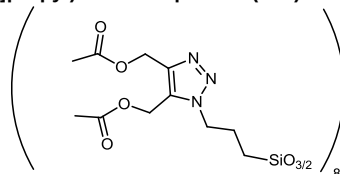
**But-2-in-1,4-diyldi(1-adamantan)carboxylat (254)**



Eine Lösung von 4.78 g (24 mmol) Adamantan-1-carbonylchlorid und 861 mg (10 mmol) 1,4-Butindiol in 50 mL Pyridin wird 3 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und nacheinander mit 10 % aq HCl, 5 % aq NaHCO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 3.69 g (90%) als farbloses Öl.

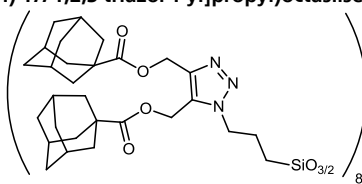
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.66 (s, 4H), 1.99 (m, 6H), 1.88 (m, 12H), 1.69 (m, 12H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 38.7, 36.7, 28.1.

**Octa(3-[4,5-bis(acetoxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (255)**



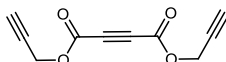
AAV 14; Ausbeute:409 mg (85%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.18 (s, 16H), 5.16 (s, 16H, CH<sub>2</sub>O), 4.26 (t, *J* = 6.2 Hz, 16H, H-3), 1.99 (m, 64H, H-2+CH<sub>3</sub>), 0.63 (m, 16H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7 (CO), 170.1 (CO), 142.0 (C<sub>Triaz</sub>), 130.9 (C<sub>Triaz</sub>), 56.9 (C-3), 52.9 (OCH<sub>2</sub>), 50.5 (OCH<sub>2</sub>), 23.6 (C-2), 20.89 (CH<sub>3</sub>), 20.68 (CH<sub>3</sub>), 8.9 (C-1); <sup>29</sup>Si NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.24; IR (neat): 2943 (m), 1742 (s), 1422 (m), 1369 (s), 1231 (s), 1116 (s), 1028 (s), 923 (m), 822 (m), 734 (m), 604 (w), 473 (m); ESI-MS: *m/z* 2474.7 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Octa(3-[4,5-bis((1-adamantane)carbonyloxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxane (256)**

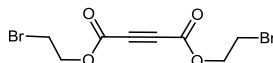
AAV 14; Ausbeute:684 mg (85%) als farbloses Öl.

Mp. 111°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.19 (s, 16H), 5.17 (s, 16H), 4.28 (t, 16H), 2.04 (m, 16H), 1.94 (m, 48H), 1.79 (m, 96H), 1.62 (m, 96H), 0.65 (m, 16H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.32, 176.85, 142.39, 131.08, 57.07, 53.07, 50.64, 40.97, 40.86, 38.88, 38.82, 36.59, 36.48, 28.05, 27.94, 23.56, 9.06; <sup>29</sup>Si NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.12; IR (KBr): 2908 (s), 2852 (s), 1731 (s), 1229 (s), 1073 (s), 773 (m), 670 (w), 535 (w), 477 (w); ESI-MS: *m/z* 2209.7 [M<sup>+</sup> + Na]<sup>2+</sup>.

**Bispropargylbut-2-indioat<sup>[8]</sup> (258)**

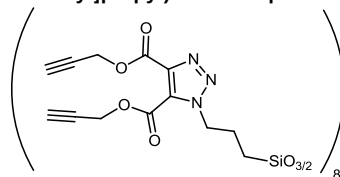
AAV 12; Ausbeute:7.7 g (93%) als gelblicher wachsartiger Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>), 2.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.7 (CO), 76.8 (CCH), 75.8 (CH), 74.9 (CC), 54.5 (OCH<sub>2</sub>); R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc/Cyclohexan 1:8).

**Bis(2-bromethyl)but-2-indioat<sup>[8]</sup> (259)**

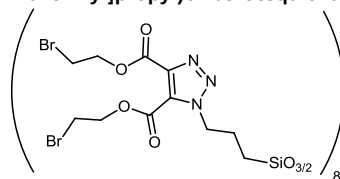
AAV 12; Ausbeute:11.2 g (78%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.56 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.56 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>Br); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.03 (CO), 74.88 (CC), 65.84 (OCH<sub>2</sub>), 27.11 (CH<sub>2</sub>Br).

**Octa(3-[4,5-bis((prop-2-inyloxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (260)**

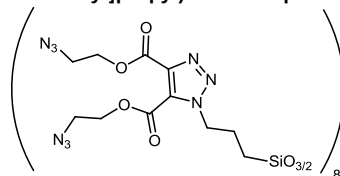
AAV 13; Ausbeute:408 mg (85%) als leicht gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 16H, OCH<sub>2</sub>), 4.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 16H, OCH<sub>2</sub>), 4.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 16H, H-3), 2.60 (s, 8H, CH), 2.53 (s, 8H, CH), 1.95 (m, 16H, H-2), 0.58 (m, 16H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2 (CO), 157.7 (CO), 139.6 (C<sub>Triaz</sub>), 129.5 (C<sub>Triaz</sub>), 76.98 (CCH), 76.65 (CCH), 76.31 (CC), 75.97 (CC), 54.2 (C-3), 53.2 (OCH<sub>2</sub>), 52.6 (OCH<sub>2</sub>), 23.7 (C-2), 8.5 (C-1); <sup>29</sup>Si NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.42; IR (neat): 3302 (w), 3055 (w), 2987 (w), 1740 (m), 1266 (s), 896 (w), 745 (s), 705 (s); ESI-MS: *m/z* 1328.4 [M+H+Na]<sup>2+</sup>.

**Octa(3-[4,5-bis((2-bromethoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (261)**

AAV 13; Ausbeute:533 mg (78%) als leicht gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.72 (t, *J* = 5.8 Hz, 16H, OCH<sub>2</sub>), 4.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 16H, OCH<sub>2</sub>), 4.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 16H, H-3), 3.65 (m, 24H, CH<sub>2</sub>Br), 2.06 – 1.97 (m, 16H, H-2), 0.71 – 0.62 (m, 16H, H-1). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.51 (CO), 157.83 (CO), 139.65 (C<sub>Triaz</sub>), 129.81 (C<sub>Triaz</sub>), 66.07 (OCH<sub>2</sub>), 65.00 (OCH<sub>2</sub>), 52.56 (C-3), 28.25 (CH<sub>2</sub>Br), 28.09 (CH<sub>2</sub>Br), 23.76 (C-2), 8.63 (C-1). <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.28.

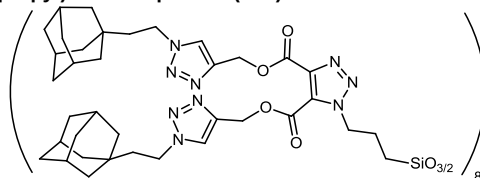
**Octa(3-[4,5-bis((2-azidoethoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (262)**

Eine Mischung von Octa(3-[4,5-bis((2-bromethoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (1.33g, 0.358 mmol) und 1g NaN<sub>3</sub> in 20 mL DMF wird 24 h unter Argon im Dunkeln bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 100 mL EtOAc versetzt, viermal mit je 100 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Man erhält 1.06 g

(95%) Octa(3-[4,5-bis((2-azidoethoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsequioxan als farbloses Öl, das ggf. durch Chromatographie gereinigt werden kann.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 16H, H-3), 4.57 – 4.51 (m, 32H, OCH<sub>2</sub>), 3.71 – 3.64 (m, 24H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.09 – 2.00 (m, 16H, H-2), 0.71 – 0.65 (m, 16H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.71 (CO), 158.02 (CO), 139.69 (C<sub>Triaz</sub>), 129.79 (C<sub>Triaz</sub>), 64.90 (OCH<sub>2</sub>), 63.87 (OCH<sub>2</sub>), 52.57 (C-3), 49.55 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 49.39 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 23.67 (C-2), 8.56 (C-1); <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.23.

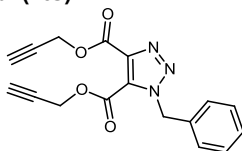
**Octa(3-[4-(3-(4-(((1-(2-(1-adamantylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)carbonyl)-5-(((5-(2-(1-adamantylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)]propyl)octasilsequioxan (264)**



Zu einer Lösung von 350 mg (0.135 mmol) Propargyl-COSS und 664 mg 1-(2-Ethylazid)adamantan in 6 mL THF und 2 mL H<sub>2</sub>O werden unter Rühren 30 mg (0.124 mmol) CuSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O und 87 mg NaAscorbat 87 mg (0.44 mmol) gegeben. Nach 36 h wird die Reaktionsmischung mit 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 50 mL H<sub>2</sub>O aufgefüllt. Die organische Phase wird mit 100 mL ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen, über ein Celite<sup>®</sup> Pad filtriert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 532 mg (67%) Produkt als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 7.76 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 5.35 (s, 16H, OCH<sub>2</sub>), 5.30 (s, 16H, OCH<sub>2</sub>), 4.46 (m, 16H, H-3), 4.38 – 4.28 (m, 32H, CH<sub>2</sub>N), 1.93 (m, 16H, H-2), 1.89 (s, 48H, CH<sub>Ada</sub>), 1.67–1.54 (m, 64H, CH<sub>2Ada</sub>+CCH<sub>2</sub>), 1.48 (m, 96H, CH<sub>2Ada</sub>), 0.61 (m, 16H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1 (CO), 158.2 (CO), 142.0 (C<sub>Triaz</sub>), 141.1 (C<sub>Triaz</sub>), 139.7 (C<sub>Triaz</sub>), 129.7 (C<sub>Triaz</sub>), 124.55 (C<sub>Triaz</sub>), 124.35 (C<sub>Triaz</sub>), 60.0 (OCH<sub>2</sub>), 59.0 (OCH<sub>2</sub>), 52.5 (C-3), 45.93 (CH<sub>2</sub>N), 44.4 (CH<sub>2</sub>N), 42.2 (CH<sub>2Ada</sub>), 36.9 (CH<sub>2Ada</sub>), 32.1 (CH<sub>Ada</sub>), 28.5 (C<sub>Ada</sub>), 23.8 (C-2), 8.6 (C-1).

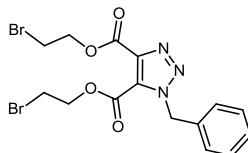
**Di(prop-2-in-1-yl) 1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat (265)**



AAV 2 (Variante A); Ausbeute:647 mg (91%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.26 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 5.81 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.57 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH), 2.53 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.04 (CO), 157.49 (CO), 139.89 (C<sub>Triaz</sub>), 133.70 (C<sub>ar</sub>), 129.18 (C<sub>Triaz</sub>), 128.97 (C<sub>ar</sub>), 128.90 (C<sub>ar</sub>), 128.12 (C<sub>ar</sub>), 76.45 (CCH), 75.77 (CCH), 54.04 (CH<sub>2</sub>Ph), 53.94 (OCH<sub>2</sub>), 53.12 (OCH<sub>2</sub>).

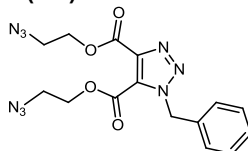
**Bis(2-bromethyl) 1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat**



AAV 2 (Variante A); Ausbeute:885 mg (96%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.33 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.32 – 7.25 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.84 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Br); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.40 (CO), 157.79 (CO), 139.98 (C<sub>Triaz</sub>), 133.78 (C<sub>ar</sub>), 129.60 (C<sub>Triaz</sub>), 129.01 (C<sub>ar</sub>), 128.92 (C<sub>ar</sub>), 127.97 (C<sub>ar</sub>), 65.77 (CH<sub>2</sub>O), 64.97 (CH<sub>2</sub>O), 54.03 (PhCH<sub>2</sub>), 27.82 (CH<sub>2</sub>Br), 27.27 (CH<sub>2</sub>Br).

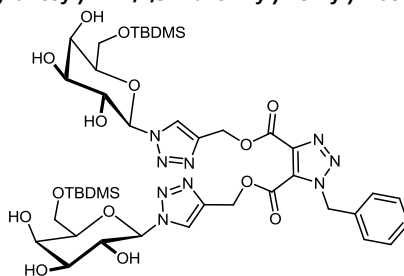
**Bis(2-azidoethyl) 1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat (266)**



Eine Mischung von 0.69 g (1.5 mmol) Bis(2-bromethyl)-1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat und 0.5g NaN<sub>3</sub> in 10 mL DMF wird 24 h unter Argon im Dunkeln bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 50 mL EtOAc versetzt, mit 4\*50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält 0.55 g (95%) Bis(2-azidoethyl)-1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat als farbloses Öl, das ggf. durch Chromatographie gereinigt werden kann.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.19 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 5.80 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 – 4.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.43 – 4.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.68 – 3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.56 – 3.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.55 (CO), 157.95 (CO), 139.92 (C<sub>Triaz</sub>), 133.83 (C<sub>ar</sub>), 129.65 (C<sub>Triaz</sub>), 128.96 (C<sub>ar</sub>), 128.86 (C<sub>ar</sub>), 127.94 (C<sub>ar</sub>), 64.70 (CH<sub>2</sub>O), 63.84 (CH<sub>2</sub>O), 53.97 (PhCH<sub>2</sub>), 49.49 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 49.20 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

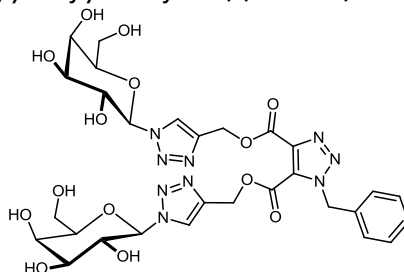
**Bis((1-(6-O-*tert.* butyldimethylsilyl)- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) 1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat (267)**



AAV 5; Ausbeute: 613 mg (85%) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.36 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Triaz}}$ ), 8.35 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Triaz}}$ ), 7.40 – 7.34 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.25 – 7.19 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.79 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-1), 5.56 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-1), 5.44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.40 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.13 – 4.03 (m, 2H, H-2), 3.85 – 3.74 (m, 6H, H-4+H-5+H-6a), 3.66 – 3.57 (m, 4H, H-3+H-6b);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  159.68 (CO), 158.01 (CO), 141.60 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 140.91 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 139.37 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 134.92 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.69 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 129.29 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.89 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.36 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.68 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 124.52 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 88.55 (C-1), 78.28 (C-5), 78.24 (C-5), 74.07 (C-3), 69.81 (C-2), 68.54 (C-4), 62.36 (C-6), 62.32 (C-6), 60.05 ( $\text{OCH}_2$ ), 58.79 ( $\text{OCH}_2$ ), 53.72 ( $\text{PhCH}_2$ ), 26.24 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.44 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.85 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.91 ( $\text{SiCH}_3$ ).

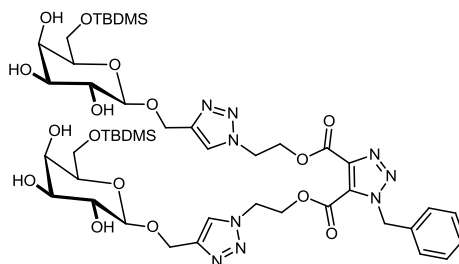
**Bis((1- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) 1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat (268)**



AAV 11; Ausbeute: 160 mg (88%) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.39 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Triaz}}$ ), 8.37 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Triaz}}$ ), 7.38 – 7.19 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.80 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.57 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-1), 5.55 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-1), 5.44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.40 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.13 – 4.03 (m, 2H, H-2), 3.84 – 3.78 (m, 2H, H-4), 3.75 (dd,  $J = 11.7, 5.9$  Hz, 2H, H-3), 3.57 (m, 6H, H-5/H-6);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  159.71 (CO), 158.02 (CO), 141.63 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 140.95 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 139.37 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 134.92 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.70 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 129.34 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.96 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.34 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.79 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 124.66 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 88.63 (C-1), 78.95 (C-3), 78.88 (C-3), 74.14 (C-5), 69.85 (C-2), 68.96 (C-4), 68.88 (C-4), 60.91 (C-6), 60.85 (C-6), 60.07 ( $\text{OCH}_2$ ), 58.84 ( $\text{OCH}_2$ ), 53.76 ( $\text{PhCH}_2$ ).

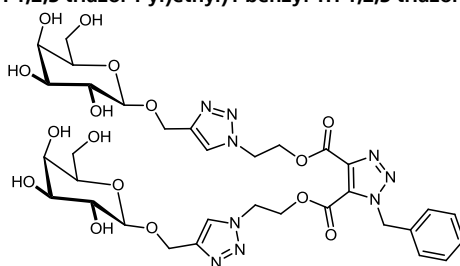
**Bis(2-(4-((6-O-*tert.* butyldimethylsilyl)- $\beta$ -D-galactopyranosyl)oxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl) 1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat (269)**



AAV 5; Ausbeute: 0,685 mg (87%) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Triaz}}$ ), 8.07 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Triaz}}$ ), 7.33 (dd,  $J = 8.3, 5.9$  Hz, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.25 – 7.09 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.70 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.82 (dd,  $J = 12.0, 5.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{C}$ ), 4.73 – 4.64 (m, 8H,  $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.58 (dd,  $J = 12.0, 5.4$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{C}$ ), 4.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-1), 3.75 (dd,  $J = 10.2, 5.9$  Hz, 2H, H-6a), 3.68 (dd,  $J = 10.1, 6.4$  Hz, 2H, H-6b), 3.66 – 3.62 (m, 2H, H-4), 3.43 (dd,  $J = 9.6, 5.8$  Hz, 2H, H-5), 3.33 – 3.26 (m, 4H, H-2+H-3), 0.86 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.05 (s, 12H,  $\text{SiCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.03 (CO), 157.33 (CO), 143.98 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 143.81 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 138.58 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 134.44 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.15 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.76 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.38 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 127.79 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.41 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 124.30 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 102.57 (C-1), 75.08 (C-6), 73.41 (C-3), 73.37 (C-3), 70.42 (C-2), 68.00 (C-4), 65.05 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 63.76 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.26 (C-6), 61.17 ( $\text{OCH}_2\text{C}$ ), 53.19 ( $\text{PhCH}_2$ ), 48.30 ( $\text{NCH}_2$ ), 48.02 ( $\text{NCH}_2$ ), 25.75 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.94 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.28 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.34 ( $\text{SiCH}_3$ ).

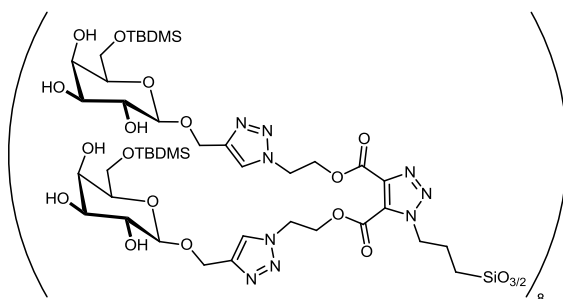
**Bis(2-(4-(β-D-galactopyranosyl)oxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylat (270)**



AAV 11; Ausbeute:187 mg (91%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H, H<sub>Triaz</sub>), 8.11 (s, 1H, H<sub>Triaz</sub>), 7.37 (tt, *J* = 7.4, 3.6 Hz, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.23 – 7.12 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.73 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.85 (dd, *J* = 12.1, 7.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>C), 4.75 – 4.66 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.63 (dd, *J* = 12.1, 4.6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>C), 4.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-1), 3.67 (s, 2H, H-4), 3.56 (m, 4H, H-6a+H-6b), 3.44 – 3.26 (m, 6H, H-2+H-3+H-5); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 159.53 (CO), 157.83 (CO), 144.59 (C<sub>Triaz</sub>), 144.43 (C<sub>Triaz</sub>), 139.08 (C<sub>Triaz</sub>), 134.95 (C<sub>ar</sub>), 130.63 (C<sub>Triaz</sub>), 129.29 (C<sub>ar</sub>), 128.90 (C<sub>ar</sub>), 128.29 (C<sub>ar</sub>), 125.05 (C<sub>Triaz</sub>), 124.92 (C<sub>Triaz</sub>), 103.17 (C-3), 75.81 (C-5), 73.96 (C-3), 73.92 (C-3), 71.01 (C-2), 68.67 (C-4), 65.55 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.26 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 61.79 (C-6), 61.01 (OCH<sub>2</sub>C), 53.69 (PhCH<sub>2</sub>), 48.80 (NCH<sub>2</sub>), 48.52 (NCH<sub>2</sub>).

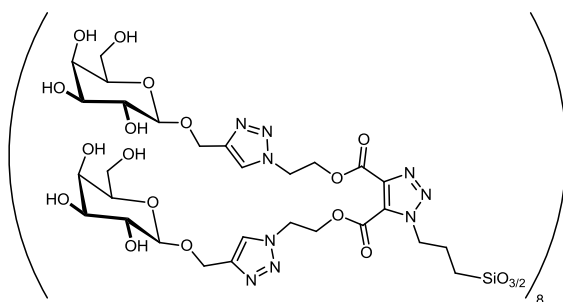
**Octa(3(4,5-bis((2-(4-(6-*tert*.butyldimethylsilyl)-β-D-galactopyranosyl)oxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)octasilsesquioxan (269)**



AAV 10 (Variante C); Ausbeute:832 mg (77%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 8.10 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 4.82 (d, *J* = 12.1 Hz, 16H, OCH<sub>2</sub>C), 4.75 – 4.60 (m, 32H, NCH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 16H, OCH<sub>2</sub>C), 4.42 (s, 16H, NCH<sub>2</sub>COSS), 4.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 16H, H-1), 3.80 – 3.60 (m, 24H, H-4+H-6a+H-6b), 3.46 – 3.39 (m, 16H, H-5), 3.35 – 3.20 (m, 32H, H-2+H-3), 2.00-1.90 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0.84 (s, 144H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.62 (s, 16H, CH<sub>2</sub>Si), 0.03 (s, 96H, SiCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 159.73 (CO), 157.93 (CO), 144.37 (C<sub>Triaz</sub>), 144.30 (C<sub>Triaz</sub>), 139.02 (C<sub>Triaz</sub>), 130.16 (C<sub>Triaz</sub>), 124.87 (C<sub>Triaz</sub>), 124.77 (C<sub>Triaz</sub>), 103.06 (C-1), 75.53 (C-5), 73.88 (C-3), 70.96 (C-2), 68.45 (C-4), 65.27 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.16 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 62.65 (C-6), 61.73 (OCH<sub>2</sub>C), 61.65 (OCH<sub>2</sub>Si), 52.42 (CH<sub>2</sub>), 48.73 (NCH<sub>2</sub>), 48.60 (NCH<sub>2</sub>), 26.22 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.46 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18.40 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.42 (CH<sub>2</sub>Si), -4.82 (SiCH<sub>3</sub>). <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, DMSO) δ 19.46, -66.86.

**Octa(3(4,5-bis((2-(4-(β-D-galactopyranosyl)oxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)octasilsesquioxan (270)**

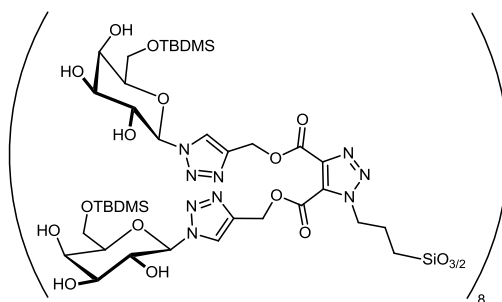


AAV 11; Ausbeute:249 mg (82%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 8.14 (s, 8H, H<sub>Triaz</sub>), 4.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 16H, OCH<sub>2</sub>C), 4.74 – 4.55 (m, 80H, NCH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O+ OCH<sub>2</sub>C), 4.48 – 4.36 (m, 16H, CH<sub>2</sub>), 4.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 16H, H-1), 3.67 (s, 16H, H-4), 3.60 – 3.51 (m, 32H, H-6a+H-6b), 3.40 – 3.20 (m, 48H, H-2+H-3+H-5), 1.92 (s, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0.67 (s, 16H, CH<sub>2</sub>Si).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 159.73 (CO), 157.93 (CO), 144.49 (C<sub>Triaz</sub>), 144.45 (C<sub>Triaz</sub>), 139.01 (C<sub>Triaz</sub>), 130.19 (C<sub>Triaz</sub>), 125.03 (C<sub>Triaz</sub>), 124.92 (C<sub>Triaz</sub>), 103.14 (C-1), 75.75 (C-5), 73.91 (C-3), 71.01 (C-2), 68.69 (C-4), 65.29 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.18 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 61.93 (OCH<sub>2</sub>C), 61.77 (OCH<sub>2</sub>C), 61.00 (C-6), 52.40 (CH<sub>2</sub>), 48.75 (NCH<sub>2</sub>), 48.57 (NCH<sub>2</sub>), 23.37 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8.42 (CH<sub>2</sub>Si). <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, DMSO) δ - 66.73.

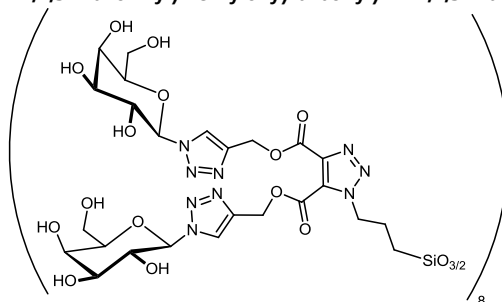
**Octa(3-[4,5-bis((1-(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (271)**



AAV 10 (Variante C); Ausbeute:745 mg (78%) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.40 (s, 8H,  $\text{H}_{\text{Triaz}}$ ), 8.34 (s, 8H,  $\text{H}_{\text{Triaz}}$ ), 5.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 8H, H-1), 5.56 (d,  $J = 9.2$  Hz, 8H, H-1), 5.46 (s, 16H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.32 (s, 16H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.52 (s, 16H,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 – 4.06 (m, 16H, H-2), 3.86 – 3.70 (m, 48H, H-4+H-5+H-6a), 3.64 – 3.58 (m, 32H, H-3+H-6b), 2.03 – 1.90 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.81 (s, 72H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.80 (s, 72H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.72 – 0.64 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -0.02 (s, 24H,  $\text{SiCH}_3$ ), -0.03 (s, 24H,  $\text{SiCH}_3$ ), -0.03 (s, 24H,  $\text{SiCH}_3$ ), -0.04 (s, 24H,  $\text{SiCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  159.96 (CO), 158.11 (CO), 141.60 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 141.05 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 139.29 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 130.20 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 124.65 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 88.53 (C-1), 79.63 (C-5), 78.17 (C-5), 74.08 (C-3), 69.84 (C-2), 69.79 (C-2), 68.47 (C-4), 62.20 (C-6), 59.90, 58.62 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.38 ( $\text{NCH}_2$ ), 26.19 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.38 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 18.40 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.38 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 8.52 ( $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -4.90 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.95 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.97 ( $\text{SiCH}_3$ ).  $^{29}\text{Si NMR}$  (99 MHz, DMSO)  $\delta$  19.91, -66.84.

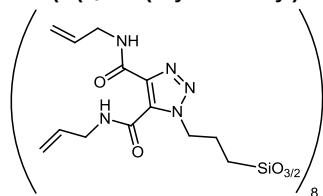
**Octa(3-[4,5-bis((1- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propyl)octasilsesquioxan (272)**



AAV 11; Ausbeute:218 mg (80%) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.42 (s, 8H, ), 8.38 (s, 8H, ), 5.57 (d,  $J = 9.5$  Hz, 8H, H-1), 5.55 (d,  $J = 9.6$  Hz, 8H, H-1), 5.46 (s, 16H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.34 (s, 16H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.53 (s, 16H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.16 – 4.06 (m, 16H, H-2), 3.81 (d,  $J = 5.2$  Hz, 16H, H-4), 3.76 (d,  $J = 3.9$  Hz, 16H, H-3), 3.62 – 3.48 (m, 48H, H-5+H-6), 2.04 – 1.94 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.76 – 0.64 (s, 16H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  160.01 (CO), 158.13 (CO), 141.68 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 141.13 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 139.25 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 130.28 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 124.79 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 88.60 (C-1), 78.91 (C-5), 78.82 (C-5), 74.12 (C-3), 69.83 (C-2), 68.96 (C-4), 68.87 (C-4), 60.92 (C-6), 60.81 (C-6), 59.92 ( $\text{OCH}_2$ ), 58.69 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.38 ( $\text{NCH}_2$ ), 23.37 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), ( $\text{CH}_2\text{Si}$ )8.42.  $^{29}\text{Si NMR}$  (99 MHz, DMSO)  $\delta$  -66.68.

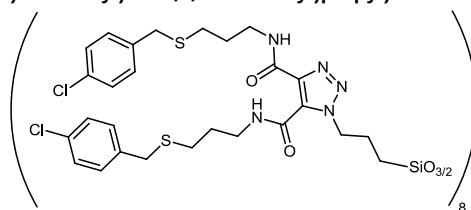
**Octa(3-(4,5-bis(allylcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)octasilsesquioxan (275)**



AAV 15; Ausbeute:324 mg (67%) als farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.10 (t,  $J = 5.4$  Hz, 8H, NH), 7.95 (t,  $J = 6.0$  Hz, 8H, NH), 6.09 – 5.68 (m, 16H, CH), 5.24 (m, 32H,  $\text{CHCH}_2$ ), 4.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 16H, H-3), 4.15 – 4.07 (m, 16H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.99 (m, 16H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.02 (dt,  $J = 15.6, 7.6$  Hz, 16H, H-2), 0.75 – 0.64 (m, 16H, H-1);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.67 (CO), 156.56 (CO), 138.41 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 133.46 (CH), 133.18 (CH), 130.86 ( $\text{C}_{\text{Triaz}}$ ), 116.99 ( $\text{CHCH}_2$ ), 116.43 ( $\text{CHCH}_2$ ), 53.45 (C-3), 41.91 ( $\text{NHCH}_2$ ), 41.84 ( $\text{NHCH}_2$ ), 23.94 (C-2), 8.67 (C-1).  $^{29}\text{Si NMR}$  (99 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -67.06.

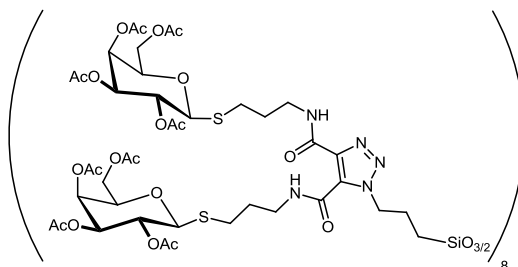
**Octa(3-(4,5-bis((3-((4-chlorbenzyl)thio)propyl)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)octasilsesquioxan (276)**



Eine Lösung von 98.5 mg (0.00375 mmol) Allyl-COSS, 190 mg (1.2 mmol) 4-Chlorbenzylmercaptan und 10 mg (0.04 mmol) Dimethoxyphenylacetophenon in 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt. Nach beendigter Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 169 mg (87%) Produkt als Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 8H, NH), 7.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 8H, NH), 7.34 – 7.17 (m, 64H, H<sub>ar</sub>), 4.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 16H, H-3), 3.68 (s, 16H, PhCH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 16H, PhCH<sub>2</sub>), 3.51 (dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 16H, CH<sub>2</sub>NH), 3.43 (dd, *J* = 12.1, 6.4 Hz, 16H, CH<sub>2</sub>NH), 2.60 – 2.42 (m, 32H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2.17 – 1.96 (m, 16H, H-2), 1.87 (dt, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 32H, SCH<sub>2</sub>), 0.74 – 0.63 (m, 16H, H-1); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.82 (CO), 156.68 (CO), 138.37 (C<sub>Triaz</sub>), 136.95 (C<sub>ar</sub>), 136.65 (C<sub>ar</sub>), 132.81 (C<sub>ar</sub>), 132.63 (C<sub>ar</sub>), 130.87 (C<sub>Triaz</sub>), 130.14 (C<sub>ar</sub>), 128.66 (C<sub>ar</sub>), 128.55 (C<sub>ar</sub>), 53.44 (C-3), 38.61 (NHCH<sub>2</sub>), 38.46 (NHCH<sub>2</sub>), 35.59 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.53 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.78 (SCH<sub>2</sub>), 28.65 (SCH<sub>2</sub>), 23.92 (C-2), 8.73 (C-1); <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.03.

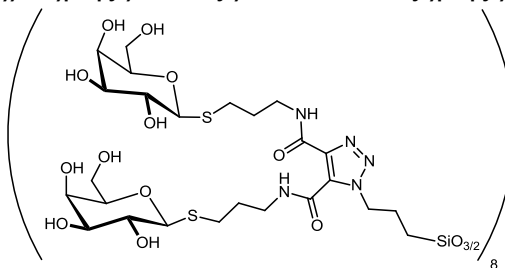
**Octa(3-(4,5-bis((3-((2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl))thio)propyl)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)octasilsesquioxan (277)**



Eine Lösung von 98.5 mg (0.00375 mmol) Allyl-COSS, 437 mg (1.2 mmol) Galactosyl-Thiol und 10 mg (0.04 mmol) Dimethoxyphenylacetophenon in 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt. Nach beendigter Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 257 mg (81%) Produkt als Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.13 (t, *J* = 4.9 Hz, 8H, NH), 8.06 (t, *J* = 5.7 Hz, 8H, NH), 5.46 – 5.43 (m, 16H, H-4), 5.28 – 5.22 (m, 16H, H-2), 5.11 – 5.09 (m, 8H, H-3), 5.09 – 5.07 (m, 8H, H-3), 4.83 (t, *J* = 6.6 Hz, 16H, NCH<sub>2</sub>), 4.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 8H, H-1), 4.56 (d, *J* = 9.9 Hz, 8H, H-1), 4.20 – 4.10 (m, 32H, H-6a+H-6b), 4.01 (dd, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 16H, H-5), 3.58 (dd, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 16H, NHCH<sub>2</sub>), 3.47 (dd, *J* = 11.8, 6.2 Hz, 16H, NHCH<sub>2</sub>), 2.90 – 2.71 (m, 32H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.17 (s, 48H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 2.08 – 2.02 (m, 32H, SCH<sub>2</sub>), 2.03 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.97 – 1.90 (m, 24H, CH<sub>2</sub>), 0.76 – 0.66 (m, 16H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.25 (CO), 170.17 (CO), 169.97 (CO), 169.58 (CO), 169.51 (CO), 161.87 (CO), 156.76 (CO), 138.47 (C<sub>Triaz</sub>), 130.89 (C<sub>Triaz</sub>), 84.50 (C-1), 84.04 (C-1), 74.49 (C-5), 74.31 (C-5), 71.86 (C-3), 71.80 (C-3), 67.39 (C-2), 67.31 (C-2), 67.17 (C-4), 61.40 (C-6), 61.35 (C-6), 53.45 (NCH<sub>2</sub>), 38.50 (NHCH<sub>2</sub>), 38.35 (NHCH<sub>2</sub>), 29.52 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 29.34 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 28.24 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 27.49 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 23.81 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20.81 (CH<sub>3</sub>), 20.65 (CH<sub>3</sub>), 20.56 (CH<sub>3</sub>), 8.77 (CH<sub>2</sub>Si). <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.07.

**Octa(3-(4,5-bis((3-((β-D-galactopyranosyl))thio)propyl)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)octasilsesquioxan (278)**

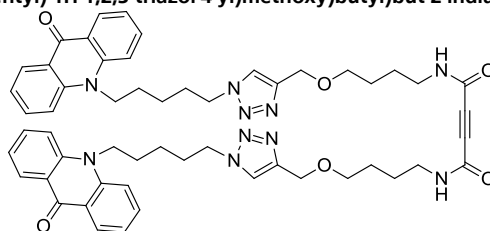


Eine Mischung von 98.5 mg (0.00375 mmol) Allyl-COSS, 235 mg (1.2 mmol) Galactosyl-Thiol und 20 mg (0.08 mmol) Dimethoxyphenylacetophenon in 4 mL DMF wird mit UV-Licht (365 nm) bestrahlt. Nach 2 h wird die Reaktionslösung langsam bei 0°C auf 20 mL MeOH getropft und ohne Rühren 1 h bei dieser Temperatur belassen. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert, der Filterkuchen mit 2\*2 mL MeOH gewaschen und gefriergetrocknet. Man erhält 157 mg (51%) Produkt als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.70 – 4.62 (m, 16H, NCH<sub>2</sub>), 4.48 (d, *J* = 9.6 Hz, 8H, H-1), 4.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 8H, H-1), 3.79 – 3.44 (m, 80H, H-2+H-3+H-4+H-5+H-6+NHCH<sub>2</sub>), 3.27 (s, 16H, NHCH<sub>2</sub>), 2.96 – 2.60 (m, 32H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 32H, CH<sub>2</sub>S), 1.84 (s, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0.75 (s, 16H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 161.64 (CO), 157.01 (CO), 138.64 (C<sub>Triaz</sub>), 130.78 (C<sub>Triaz</sub>), 86.02 (C-1), 78.93 (C-5), 78.82 (C-5), 74.09 (C-3), 69.79 (C-2), 68.84 (C-4), 68.76 (C-4), 61.10 (C-6), 60.95 (C-6), 52.87 (NCH<sub>2</sub>), 38.76 (NCH<sub>2</sub>), 38.38 (NCH<sub>2</sub>), 29.25 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 28.96 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 27.60 (CH<sub>2</sub>S), 23.86 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8.28 (CH<sub>2</sub>Si). <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, DMSO) δ -66.63.



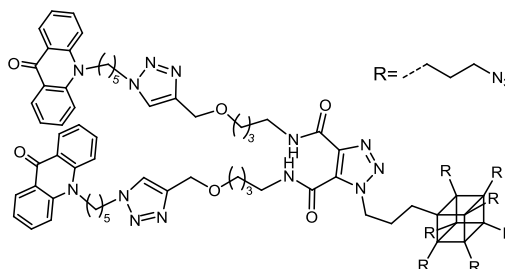
***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Bis(4-((1-(5-(9-oxoacridin-10(9H)-yl)pentyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid (280)**



AAV 1 (Aufarbeitung B); Ausbeute: 3.35 g (71%) als grüner Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 – 8.34 (m, 2H), 7.73 – 7.60 (m, 3H), 7.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.26 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 2H), 3.52 (dt, *J* = 11.2, 5.7 Hz, 2H), 3.27 (ddd, *J* = 18.1, 12.2, 6.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.65 – 1.48 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.84, 151.61, 144.98, 141.57, 134.03, 127.80, 122.80, 122.28, 121.30, 114.55, 76.66, 70.18, 64.16, 49.98, 45.63, 39.69, 29.84, 26.92, 26.54, 25.96, 23.74.

**Mono(3-Bis(4-((1-(5-(9-oxoacridin-10(9H)-yl)pentyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)hepta(3-Azidopropyl)octasilsesquioxan (282)**



Eine Lösung von 2 g (1.84 mmol) T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> und 0.17 g (0.184 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Bis(4-((1-(5-(9-oxoacridin-10(9H)-yl)pentyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)butyl)but-2-indiamid in 10 mL C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> wird 10 h auf 120°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung direkt auf eine Chromatographiesäule aufgetragen und mit dem Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> das T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub> eluiert. Man erhält 1.64 g T<sub>8</sub>(PrN<sub>3</sub>)<sub>8</sub>. Anschließend wird mit dem Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) das fluoreszierende Produkt eluiert. Man erhält 250 mg (67%) Produkt als hellgrünen Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.18 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 8.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H, H<sub>Acrid</sub>), 7.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 7.71 – 7.65 (m, 4H, H<sub>Acrid</sub>), 7.57 (s, 1H, H<sub>Triaz</sub>), 7.55 (s, 1H, H<sub>Triaz</sub>), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H<sub>Acrid</sub>), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, H<sub>Acrid</sub>), 4.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Triaz), 4.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.39 (dd, *J* = 6.9, 5.9 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>O), 4.29 – 4.23 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Triaz), 3.57 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>N), 3.48 – 3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.43 – 3.38 (m, 14H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.07 – 1.98 (m, 6H), 1.97 – 1.86 (m, 4H), 1.69 (m, 22H), 1.54 (dt, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 4H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 0.79 – 0.64 (m, 14H, CH<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.78, 161.51, 156.67, 145.51, 145.34, 141.58, 138.61, 133.94, 130.86, 127.91, 122.40, 122.32, 121.24, 114.41, 70.29, 70.12, 64.38, 53.52, 53.38, 49.84, 45.64, 39.43, 39.35, 29.93, 27.19, 27.00, 26.52, 26.20, 25.90, 24.07, 23.74, 22.45, 8.98, 8.83; <sup>29</sup>Si NMR (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -66.79, -66.83, -67.04.

## 6.4. Literaturverzeichnis zu Kapitel 6

- [1] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals (Fifth Edition)*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **2003**.
- [2] F. M. Ibatullin, K. A. Shabalin, "A Simple and Convenient Synthesis of Glycosyl Azides", *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2819-23.
- [3] A. Villalobos, S. J. Danishefsky, "Stereoselective routes to the C10-C19 fragment of FK-506", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2776-86.
- [4] G. Sureshkumar, S. Hotha, "Gold mediated glycosylations: selective activation of propargyl 1,2-orthoesters in the presence of aglycones containing a propargyl moiety", *Chem. Commun.* **2008**, 4282-4.
- [5] M. Jana, A. K. Misra, "Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Glycosyl Thiols and Their Synthetic Applications", *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2680-6.
- [6] M. Fiore, A. Chambery, A. Marra, A. Dondoni, "Single and dual glycoside clustering around calix[4]arene scaffolds via click thiol-ene coupling and azide-alkyne cycloaddition", *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3910-3.
- [7] H. B. Mereyala, S. R. Gurrula, "A highly diastereoselective, practical synthesis of allyl, propargyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -d-glucopyranosides and allyl, propargyl heptaacetyl- $\beta$ -d-lactosides", *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 351-4.
- [8] W. Zhang, J. K. Sprafke, M. Ma, E. Y. Tsui, S. A. Sydlik, G. C. Rutledge, T. M. Swager, "Modular Functionalization of Carbon Nanotubes and Fullerenes", *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8446-54.
- [9] L. Verbit, R. L. Tuggey, "Synthesis and Liquid Crystal Properties of some Acetylene Derivatives", *Mol Cryst Liq Cryst A* **1972**, *17*, 49-54.
- [10] M. Kunishima, C. Kawachi, J. Monta, K. Terao, F. Iwasaki, S. Tani, "4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium chloride: an efficient condensing agent leading to the formation of amides and esters", *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13159-70.
- [11] J. S. Cronin, F. O. Ginah, A. R. Murray, J. D. Copp, "An Improved Procedure for the Large Scale Preparation of 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine", *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3491-4.
- [12] M. H. Abraham, R. J. Abraham, W. E. Acree, A. E. Aliev, A. J. Leo, W. L. Whaley, "An NMR Method for the Quantitative Assessment of Intramolecular Hydrogen Bonding; Application to Physicochemical, Environmental, and Biochemical Properties", *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11075-83.
- [13] J. R. Thomas, X. Liu, P. J. Hergenrother, "Size-Specific Ligands for RNA Hairpin Loops", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12434-5.
- [14] J. E. Moses, D. J. Ritson, F. Zhang, C. M. Lombardo, S. Haider, N. Oldham, S. Neidle, "A click chemistry approach to C3 symmetric, G-quadruplex stabilising ligands", *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2926-30.
- [15] W. Hayes, H. M. I. Osborn, S. D. Osborne, R. A. Rastall, B. Romagnoli, "One-pot synthesis of multivalent arrays of mannose mono- and disaccharides", *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7983-96.
- [16] J. V. Gavette, A. L. Sargent, W. E. Allen, "Hydrogen Bonding vs Steric Gearing in a Hexasubstituted Benzene", *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3582-4.
- [17] C. Robinson, R. F. Hartman, S. D. Rose, "Emollient, humectant, and fluorescent  $\alpha,\beta$ -unsaturated thiol esters for long-acting skin applications", *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 265-70.
- [18] U. K. Laemmli, "Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4", *Nature* **1970**, *227*, 680-5.
- [19] J.-D. Charrier, H. M. Binch, D. J. Hurley, T. Cleveland, P. Joshi, L. T. D. Fanning, J. Pinder, M. O'Donnell, A. N. Virani, R. M. A. Knegtel, S. J. Durrant, S. C. Young, H. Pierre, D. Kay, P. M. Reaper, Preparation of pyrazine and pyridine compounds as ATR kinase inhibitors, US-Patent WO2011143426A1, **2011**.
- [20] S. Kovács, K. Zih-Perényi, Á. Révész, Z. Novák, "Copper on Iron: Catalyst and Scavenger for Azide-Alkyne Cycloaddition", *Synthesis* **2012**, *44*, 3722-30.
- [21] T. Ferrari, P. Vogel, "The Reactions of  $\gamma$ -Butyrolactone and  $\gamma$ -Butyrolactonol Derivatives, and of Tetrahydrofuran with Mixtures of Alcohols and Thionyl Chloride", *Synlett* **1991**, *1991*, 233-4.

---

Dirk Heyl  
Holzhofallee 32  
64295 Darmstadt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Darmstadt, den .....

---

Dirk Heyl  
Holzhofallee 32  
64295 Darmstadt

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig  
und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angerfertigt habe.

Darmstadt, den .....

---

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname: Dirk Bodo Heyl  
Geburtsdatum und Ort: 18.01.1978, Teheran/Iran  
Wohnort: Holzhofallee 32, 64295 Darmstadt

### Schulausbildung

1984-1988 Grundschule Hirschbachschule Zeilhard  
1988-1997 Abitur, Gymnasium Viktoriaschule Darmstadt

### Wehrdienst und Berufsausbildung

1997-1998  
Grundwehrdienst bei der Bundeswehr (Sanitätsregiment 2, Horb am Neckar)  
1998-2000  
Ausbildung zum Chemikanten bei der Merck KGaA in Darmstadt  
2000-2001  
Chemikant bei der Merck KGaA in Darmstadt

### Studium

2001-2004  
Grundstudium Chemie an der TU Darmstadt  
2004-2008  
Hauptstudium Chemie an der TU Darmstadt  
2008  
Diplom (Dipl. Ing. Chemie) an der TU Darmstadt  
Diplomarbeit: "Synthese konjugationsfähiger Octasilsesquioxane"

### Promotion

2008-2014  
Praktischer Teil der Promotion unter Anleitung von Prof. Dr. W.-D. Fessner an der TU Darmstadt im Fachgebiet Organische Chemie, Titel der Doktorarbeit: "Synthese sphärischer Glycocluster mit kubischer Symmetrie"

2/2017  
Abgabe der Dissertation

Darmstadt, den .....