Universität Rostock

Traditio et Innovatio

Synthese von *N*- und *S*-Glykosiden von Indirubin-Analoga und Synthese von Vinylchromanonen, Indenophenanthrenen und Thienocumarinen

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Friedrich Erben

geb. am 02.08.1984 in Teterow / Mecklenburg-Vorpommern

aus Rostock

Rostock, März 2012

urn:nbn:de:gbv:28-diss2012-0086-5

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Chemie der Universität Rostock von Oktober 2009 bis März 2012 unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Langer angefertigt.

Tag der Abgabe: 28. März 2012

Tag der Verteidigung: 19. Juni 2012

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Langer

Universität Rostock
Institut für Chemie
Abteilung Organische Chemie
Albert-Einstein-Straße 3a
18059 Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. Richard Göttlich

Universität Giessen
Institut für Organische Chemie
Professur Organische Chemie
Heinrich-Buff-Ring 58
35392 Giessen

Unaufhörlich fließen die Flüsse, sie alle münden ins Meer,
und doch wird das Meer niemals voll.

Koheleth 1,7

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Langer für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die Bereitstellung des Themas meiner Dissertation und seine zahlreichen nützlichen Hilfestellungen.

Dr. Martin Hein danke ich besonders dafür, viele Details der Arbeit geklärt zu haben sowie für seine immerwährende Bereitschaft, meine Fragen zu beantworten. Des Weiteren danke ich Dr. Viktor Iaroshenko für seine Unterstützung. Dr. Dirk Michalik gilt mein Dank insbesondere für die Aufnahme von nicht-routinemäßigen 2D-NMR-Spektren, Messungen bei höherer Temperatur und seine Unterstützung bei der Abfassung der damit verbundenen Publikation. Dr. Alexander Villinger danke ich für die Lösung der Röntgenkristallstrukturanalysen.

Dankbar bin ich auch Dr. habil. Michael Lalk vom Institut für Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald für die Testung einiger der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen auf biologische Aktivität.

An Prof. Dr. T. Patonay von der Universität Debrecen, Ungarn, und Prof. Dr. J. Wölfling von der Universität Szeged, Ungarn, geht mein Dank für die Bereitstellung wertvoller Vorstufen.

Dennis Kleeblatt bin ich überaus dankbar für die sehr gute freundschaftliche Zusammenarbeit, die nette Arbeitsatmosphäre und den bereichernden Austausch.

Meinen Laborkollegen Dr. Verena Specowius, Dr. Dhafer Zinad und Nadi Eleya, Katharina Vlach und Lutz Domke danke ich für das gute Arbeitsklima im Labor.

Thomas Fahrenwaldt danke ich für die Aufnahme der UV/Vis-Spektren und seine Unterstützung bei der Auswertung.

An Anne-Katrin Hallmann, Jana Unger und Claudia Vinke geht mein Dank für das Übernehmen vieler organisatorischer Dinge und das Bestimmen der Schmelzpunkte.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern des Servicebereiches des Instituts für Chemie und des Leibniz-Instituts für Katalyse, wie Herrn Dr. Michalik, Frau Goronzi, Frau Dr. Fischer, Frau Roßmeisl, Frau Pries, Herrn Kumm und Herrn Riedel.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich bei Dennis Kleeblatt, Dr. Verena Specowius, Dr. Ingo Knepper und meinen Eltern.

Ich danke meiner Familie für ihre Anteilnahme und Ermutigung während des ganzen Werdegangs dieser Dissertation.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Friedrich Erben, erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Synthese von *N*- und *S*-Glykosiden von Indirubin-Analoga und Synthese von Vinylchromanonen, Indenophenanthrenen und Thienocumarinen

selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Informationen sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und weder im In- noch im Ausland veröffentlicht.

Rostock, März 2012

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden unterschiedliche Analoga von Wirk- und Naturstoffen dargestellt. Dabei wurden Leitstrukturen hinsichtlich unterschiedlicher Parameter variiert. Es kamen verschiedene Reaktionstypen zur Anwendung.

So wurden verschiedenartige Analoga des Indirubin-Grundgerüsts durch eine Kondensationsreaktion aufgebaut. Die Synthesen der dafür benötigten Edukte konnten meist nur über mehrere Stufen realisiert werden und beinhalteten in mehreren Fällen eine Glykosidierung.

Neue 2-Vinylchroman-4-one konnten durch MICHAEL-Addition mit GRIGNARD-Reagenzien als Donatoren dargestellt werden. Die erhaltenen Derivate zeigten in Zelltests stark antibiotische Aktivität.

Des Weiteren wurden anellierte Derivate des Östrons mittels Umsetzung eines neuartigen Edukts mit 1,3-Dinukleophilen synthetisiert.

Ein ähnliches Prinzip eröffnete den Zugang zu anellierten Vertretern des Cumarins.

Alle Produkte wurden umfassend charakterisiert und sind, wenn nicht anders gekennzeichnet, bisher nicht literaturbekannt.

This thesis describes the synthesis of analogues of biologically active compounds and natural products. To achieve this, different parameters of chemical leads were varied. For this purpose several types of reactions were applied.

Different types of analogues of indirubin could be realized by condensation reactions. The starting materials had to be synthesized by multi-step reactions, often including glycosylation.

New 2-vinylchroman-4-ones could be obtained by MICHAEL addition including the use of GRIGNARD reagents. They showed high antimicrobial activity in biological tests.

Furthermore, anellated derivatives of estrone were synthesized by reaction of a new starting material with 1,3-dielectrophiles.

A similar principle gave acces to anellated coumarins.

All products were thoroughly characterized. If not marked differently, they are not described in literature.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Ac_2O	Acetanhydrid
All	Allyl
Alk	Alkyl
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
CDK	*cyclin-dependent kinase:* cyclin-abhängige Kinase
$CHCl_3$	Chloroform
COR	^{13}C, ^{1}H - Correlation Spectroscopy
COSY	^{1}H, ^{1}H - Correlation Spectroscopy
d	Dublett
d (br)	breites Dublett
DC	Dünnschichtchromatogramm
dd	Doppeldublett
ddd	doppeltes Doppeldublett
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Doppeltriplett
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI-TOF	*Electron Spray Ionisation - Time of Flight*
et al.	und andere (*et alii*)
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
eq	Äquivalent
GC	Gaschromatografie
GSK-3β	Glykogen-Synthase Kinase-3β
h	Stunde(n)
HCl	Salzsäure

Hept.	Heptan
HOAc	Essigsäure
HRMS	*High Resolution Mass Spectroscopy*
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
i. A.	im Allgemeinen
*i*Pr	*iso*-propyl
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
KO*t*Bu	Kalium-*tert*-butanolat
m	Multiplett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MIC	*minimum inhibitory concentration*
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
$NaHCO_3$	Natriumhydrogencarbonat
NaOAc	Natriumacetat
NaOMe	Natriummethanolat
Na_2SO_4	Natriumsulfat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Effect Spectroscopy
*n*Pr	*n*-propyl
OLED	*organic light emitting diode*
ORTEP	*Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot*
Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
q	Quartett
R	Rest
s	Singulett
s (br)	breites Singulett
sep	Septett

t	Triplett
“t”	Pseudo-Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Trimethylchlorsilan
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
z. B.	zum Beispiel
δ	chemische Verschiebung
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

Trivialnamen und ihre entsprechende IUPAC-Benennung

Trivialname	**IUPAC-Benennung**
Cumarin	2*H*-Chromen-2-on
Chromanon	2,3-Dihydro-4*H*-chromen-4-on
Chromon	4*H*-Chromen-4-on
Dithiophthalimid	Isoindol-1,3-dithion
Indigo	2,2'-Bis(2,3-dihydroindolyliden)-3,3'-dion
Indirubin	2,3'-Bis(2,3-dihydroindolyliden)-2',3-dion
Indoxylacetat	Indol-3-ylacetat oder 3-Acetoxyindol
Isatin	2,3-Dihydroindol-2,3-dion
Lawessons Reagenz	(2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid)
Oxindol	1,3-Dihydroindol-2-on
Östron	3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on
Pseudo-Thiohydantoin	2-Iminothiazolidin-4-on
Rhodanin	2-Thioxothiazolidin-4-on
Thiohydantoin	2-Thioxoimidazolidin-4-on

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung ... **1**
II Zielstellung ... **4**
III Theoretischer Teil ... **5**
1 Indirubinanaloga ... **5**
1.1 Selen-analoge Indirubine ... 6
1.1.1 Glykosylierte Selen-analoge Indirubine ... **7**
1.1.1.1 Synthese der Edukte ... *7*
1.1.1.2 Synthese von selenanalogen Indirubin-N-glykosiden ... *9*
1.1.1.3 Desacetylierung der selenanalogen Indirubin-N-glykoside ... *12*
1.1.1.4 Besonderheiten in den NMR-Spektren ... *14*
1.1.2 Unglykosylierte substituierte Selen-analoge Indirubine ... **19**
1.1.2.1 Synthese unglykosylierter substituierter Selen-analoger Indirubine ... *19*
1.1.2.2 Besonderheiten in den NMR-Spektren ... *20*
1.1.2.3 UV/Vis-Spektren der substituierten Selen-analogen Indirubine ... *22*
1.2 Indirubinanaloga mit Isoindolanteil ... 25
1.2.1 Synthese der Edukte ... **25**
1.2.2 Synthese der Indirubinanaloga ... **27**
1.3 Glykosylierte Indirubinanaloga mit Dihydroimidazolon- bzw. Thiazolon-Strukturelementen ... 29
1.3.1 *N*-glykosidische Indirubinanaloga ... **29**
1.3.1.1 Synthese der Indirubinanaloga mit Dihydroimidazolon-Strukturelement ... *29*
1.3.1.2 Synthese der Indirubinanaloga mit Thiazolon-Strukturelement ... *30*
1.3.2 *S*-glykosidische Indirubinanaloga ... **31**
1.3.2.1 Synthese der Edukte ... *32*
1.3.2.2 Synthese der Indirubinanaloga mit Dihydroimidazolon- und Thiazolon-Strukturelement ... *33*
1.3.2.3 Besonderheiten in den ^{1}H-NMR-Spektren ... *35*
1.4 Zusammenfassung ... 38
2 Neue 2-Vinylchroman-4-one mit antibiotischer Wirkung ... **39**
2.1 Synthese der halogenierten 2-Vinylchroman-4-one ... 40
2.2 Antimikrobielle Testung ... 41
2.3 Zusammenfassung ... 43
3 Octahydro-Indenophenanthrene durch [3+3]-Cyclokondensation ... **45**
3.1 Synthese des Edukts ... 48
3.2 Synthese der Octahydro-Indenophenanthrene ... 49
3.3 Zusammenfassung ... 51
4 Synthese von neuen Thienocumarinen ausgehend von Cumarinderivaten ... **52**
4.1 Synthese der Thienocoumarine ... 54
4.2 Erweiterung des Produktspektrums um Pyrroloderivate ... 55
4.3 Zusammenfassung ... 57
IV Zusammenfassung und Ausblick ... **58**
V Experimenteller Teil ... **62**
1 Allgemeines ... **62**
2 Allgemeine Arbeitsvorschriften und Charakterisierung der Verbindungen ... **64**
3 Kristallstrukturen ... **137**
VI Literaturverzeichnis ... **139**

I Einleitung

Ein Anwendungsfeld der organischen Chemie ist die Synthese neuer Pharmaka.

Im Zusammenhang mit der Behandlung von Krankheiten gilt die Resistenz gegen Wirkstoffe als ein ernstes Problem, welches durch folgendes Zitat treffend umrissen wird:

„Widely recognized as being of serious and immediate concern is the crisis of new and reemerging infectious diseases for which no effective therapies are available and the development of resistance of many pathogens to currently used drugs. [...] A similar situation exists with the need to develop new cancer chemotherapeutic agents with activity against the disease-types still resistant to current therapies and to overcome the development of multidrug resistance, which is increasingly observed in the treatment of many tumors.

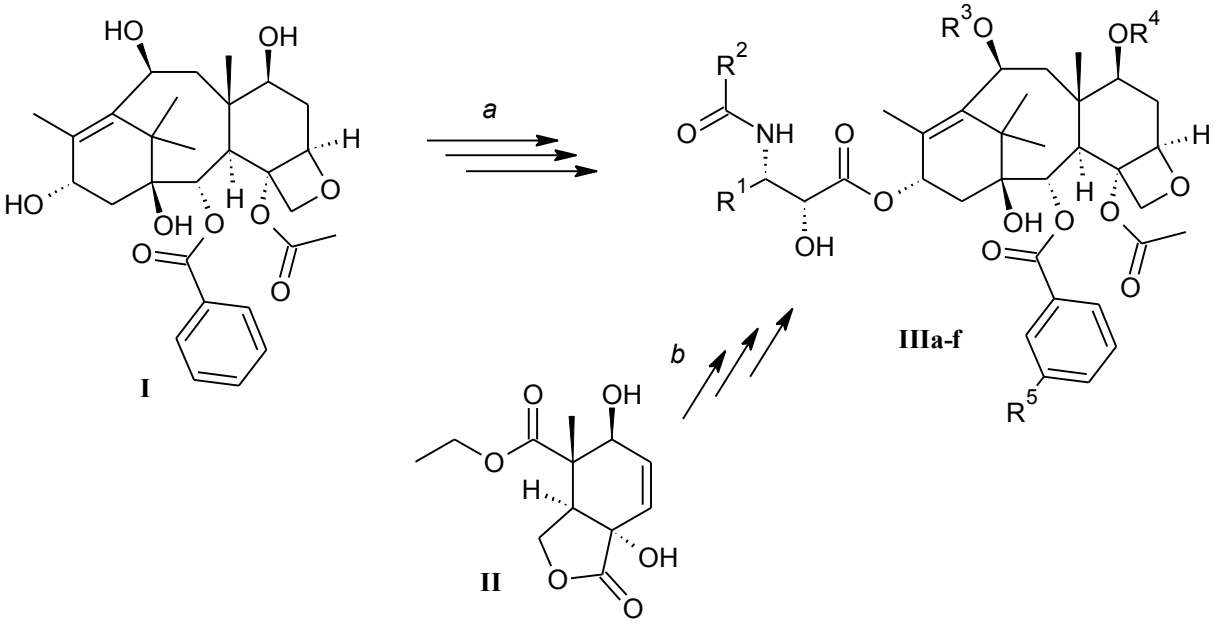
There is an urgent need to identify novel active chemotypes as leads for effective drug development, and, as was dramatically illustrated by the discovery of the 'wonder' antibiotics of the 1940's and 1950's, nature is the prime source of such lead discoveries."

(David J. Newman)[1]

Ist ein Naturstoff isoliert, charakterisiert und seine biologische Aktivität nachgewiesen, so beginnt die synthetische Arbeit: Zum einen wird versucht, ihn total- oder partialsynthetisch darzustellen, insbesondere dann, wenn die natürlichen Ressourcen nicht ausreichen. Zum anderen wird er als Leitstruktur betrachtet und es erfolgt der synthetische Aufbau von Verbindungen, die ihr analog sind. Man hofft, auf diese Weise Strukturen zu erhalten, die höhrere biologische Aktivität aufweisen als das Vorbild-Molekül selbst, jedoch idealerweise in Bezug auf ihre synthetische Zugänglichkeit einfacher und billiger sind.

Als Beispiel für einige dieser Aspekte sei die Stoffgruppe der Taxoide (**Schema 1, Tab. 1**) angeführt:

Der gegen verschiedene Krebsarten aktive Naturstoff Paclitaxel (Taxol, **IIIa**) kann in geringen Mengen aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen werden, allerdings decken deren Bestände den weltweiten Bedarf daran nicht. Die verschiedenen von HOLTON *et al.*[2,3] und NICOLAOU *et al.*[4] entwickelten Totalsynthesen werden jedoch nicht kommerziell genutzt, vielmehr wird der stereochemisch sehr anspruchsvolle Teil des Moleküls als 10-Deacetylbaccatin III (**I**) aus Nadeln und Zweigen mehrerer Eibenarten (z.B. Europäische Eibe (*Taxus baccata*)) extrahiert, dann erfolgt die Umsetzung zu Paclitaxel (**IIIa**). Außerdem kann auf ähnlichem Wege die Synthese der Analoga Docetaxel (**IIIb**) und Cabazitaxel (**IIIc**) bewerkstelligt werden, die ebenfalls als Antitumor-Wirkstoffe genutzt werden.[5] Die Derivate **IIId-f** haben sich in Tests als außerordentlich wirksam auch gegen multiresistente Krebszelllinien erwiesen.[6]



Schema 1: Taxoide a) semisynthetisch aus Deacetylbaccatin III, b) Paclitaxel-Totalsynthese über 17 Stufen ausgehend von Edukt **II** (NICOLAOU *et al.*).

Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
IIIa	Ph	Ph	$C(O)CH_3$	H	H
IIIb	Ph	$OC(CH_3)_3$	H	H	H
IIIc	Ph	$OC(CH_3)_3$	CH_3	CH_3	H
IIId	$CH=C(CH_3)_2$	$OC(CH_3)_3$	C(O)*c*Pr	H	H
IIIe	$CH=C(CH_3)_2$	$OC(CH_3)_3$	C(O)Et	H	OCH_3
IIIf	$CH=C(CH_3)_2$	$OC(CH_3)_3$	$C(O)OCH_3$	H	OCH_3

Tab. 1: Substituenten ausgewählter Taxoide.

Ersichtlich ist hier das Prinzip, nach dem neue Wirkstoffe gefunden werden können: Unterschiedliche Parameter einer Substruktur werden schrittweise variiert. Dem organischen Chemiker stehen vielfältige Methoden zu Verfügung, um verschiedene Derivate darzustellen. An Hand von biologischen Testungen der erhaltenen Verbindungen lassen sich dann Struktur-Wirkungs-Beziehungen erkennen und weitere Optimierungen an der Struktur vornehmen.

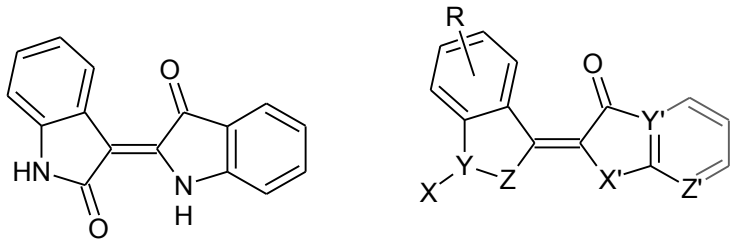
In der vorliegenden Dissertation wird dieses Prinzip der Leitstrukturvariation auf einzelne Felder der Synthese von Natur- bzw. Wirkstoffanaloga angewandt.
Dazu gehört der Bereich der Indirubinanaloga, der durch seine Vielzahl an Substitutionsmöglichkeiten großen Gestaltungsspielraum eröffnet.

Des Weiteren erschien die Synthese neuer Vinylchromanone lohnend, da bereits bekannte Derivate starke antibiotische Aktivität aufweisen und einen ähnlichen biologischen Effekt bei den neuen Verbindungen vermuten lassen.

Außerdem wurden auf dem Gebiet der Östron- und Cumarinderivate anellierte Systeme dargestellt, die sich durch unterschiedliche Substituenten auszeichnen.

II Zielstellung

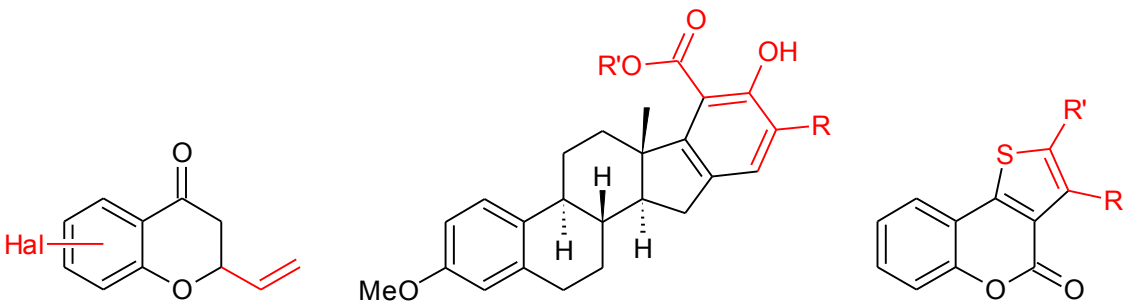
Auf Grund der verschiedenen bisher nachgewiesenen biologischen Wirkungen des Bis-Indols Indirubin (**IV**) selbst und seiner Derivate liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Synthese neuer Indirubinanaloga. So sollte die Grundstruktur hinsichtlich Heteroatomen, Substituenten und Ringanzahl variiert werden (**V**). Bezüglich der Substituenten lag das Hauptaugenmerk auf der Einführung eines Glykosylbausteins. Gegenstand der Untersuchungen war auch die Zugänglichkeit und Verwendungsfähigkeit neuer glykosylierter Vorstufen.



IV **V**

Abb. 1: Indirubin und die im Rahmen dieser Arbeit veränderten Strukturelemente.

Außerdem sollten in der Reihe der Vinylchromanone (**VI**) neue halogenierte Vertreter dargestellt und hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Eigenschaften untersucht werden, da sich das pharmakologische Potential dieser Substanzklasse in vorangegangenen Arbeiten gezeigt hatte.



VI **VII** **VIII**

Abb. 2: Modifizierung und Erweiterung (rot) von Grundgerüsten.

Des Weiteren sollten neue, vom Östron abgeleitete anellierte Carbacyclen (**VII**) durch eine Cyclisierungreaktion erschlossen werden.

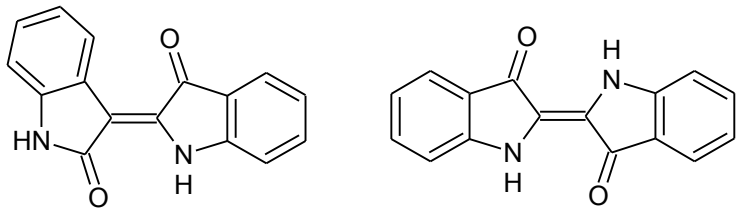
Zuletzt wurde nochmals auf den Ansatz der anellierten Ringsysteme zugegriffen: das biologisch vielfältig aktive Cumarin sollte um eine anellierte Thiophen-Einheit erweitert werden (**VIII**).

III Theoretischer Teil

1 Indirubinanaloga

Einleitung

Indirubin (**IV**) ist ein Strukturisomer des weithin als blauen Farbstoff bekannten Indigos (**IX**).



IV **IX**

Abb. 3: Die Isomere Indirubin (**IV**) und Indigo (**IX**).

Indirubin zeigt eine Reihe unterschiedlicher biologischer Wirkungen:[7]

In der traditionellen chinesischen Medizin wird beispielsweise *Danggui Longhui Wan* als Mittel zur Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie verwendet. Es besteht aus zehn verschiedenen pflanzlichen Zutaten und Moschus, die pharmakologische Aktivität konnte jedoch allein auf das enthaltene Indirubin zurückgeführt werden.[8,9,10] Das getrocknete Pflanzenmaterial der Orchidaceae *Calanthe discolor*, das ebenfalls Indirubin enthält, wird zur Bekämpfung von Entzündungen eingesetzt.[11]

Die cytostatische Wirkung des Indirubins und analoger Verbindungen beruht auf der Hemmung cyclinabhängiger Kinasen (CDKs). Diese Enzyme sind für den Start der einzelnen Phasen der Zellteilung essentiell. Außerdem scheint für diesen Effekt die Wechselwirkung mit Arylkohlenwasserstoff-Rezeptoren (AhR) eine Rolle zu spielen. Daraus ergibt sich großes Potential für die Behandlung von Krebs und anderen bösartigen Erkrankungen.[12,13,14,15,16]

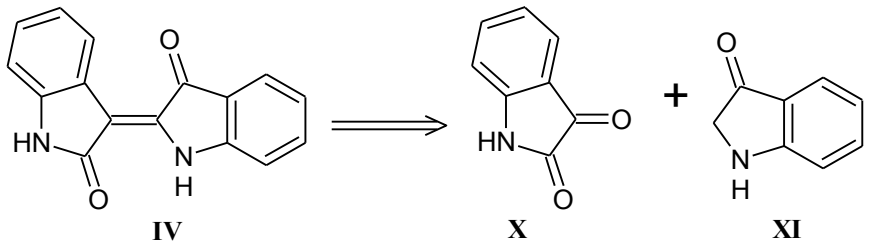
Außerdem hemmt Indirubin die Glykogen Synthase Kinase 3β (GSK-3β) und die CDK5/P25, was Potential zur Bekämpfung der Alzheimerkrankheit eröffnet, da diese Enzyme am Auftreten der Degenerationen beteiligt sind, die sich in Nervenzellen von Alzheimerpatienten finden.[17]

Die interessanten pharmakologischen Eigenschaften des Indirubins lassen es lohnend erscheinen, unterschiedliche Derivate darzustellen und auf ihre biologische Aktivität zu testen.

Derivatisierungsmöglichkeiten bestehen sowohl in der Substitution eines Stickstoffatoms durch andere Heteroatome (C, O, S) als auch in der Einführung von Substituenten an Stelle der Protonen am Stickstoff bzw. am Kohlenstoff.

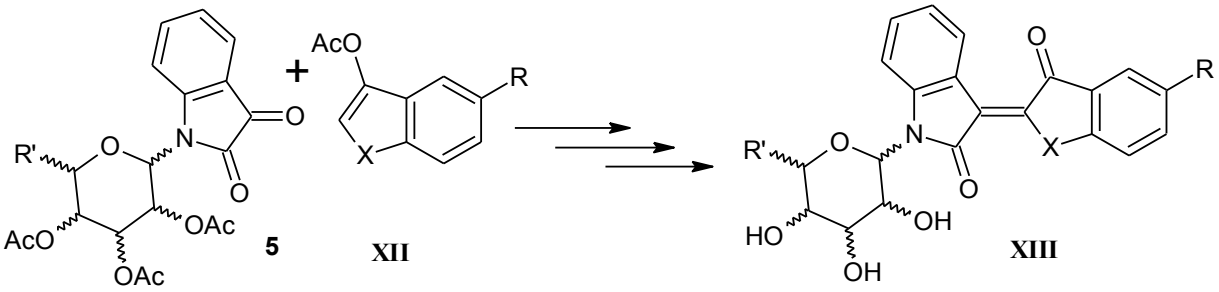
1.1 Selen-analoge Indirubine

Retrosynthetisch lässt sich Indirubin(**IV**) in eine Isatin(**X**)- und eine Indoxyleinheit (**XI**) zerlegen (**Schema 2**).



Schema 2: Retrosynthese des Indirubin (**IV**)

Modifikationen am Indirubin-Grundgerüst sind am einfachsten durch Variation der *building blocks* durchführbar. In der Arbeitsgruppe LANGER wurden auf diesem Gebiet umfangreiche synthetische Arbeiten ausgeführt.[18,19,20,21,22,23,24,25] Die wichtigste Neuerung ist die Verwendung *N*-glykosylierter Isatine (**5**), dargestellt nach STOLLÉ. Werden sie mit substituierten Indoxylderivaten (**XII**) verknüpft, ergeben sich glykosylierte Indirubine (**Schema 3**, (**XIII**) mit R = H, Cl; R' = CH_3 bzw. CH_2OH, X = NH). Auf diese Weise ist unter Verwendung verschiedener Zuckersubstituenten eine gewisse Bandbreite an potentiellen Wirkstoffen zugänglich.



Schema 3: Synthese von glykosylierten Indirubinanaloga (**XIII**).

In *in vitro*-Tests von verschiedenen glykosylierten Indirubinen an unterschiedlichen humanen Krebszelllinien erwiesen sich die glykosylierten Verbindungen als deutlich aktiver als ihre kohlenhydratlosen Analoga, gemessen an ihren IC_{50}-Werten.[22] Dies könnte auf verbesserte Transporteigenschaften in der Zelle und auf eine erhöhte Löslichkeit zurückzuführen sein.
Durch Substitutionen am unglykosylierten Baustein (**Schema 3**, X = C, O, S)[23,25] wurden weitere glykosylierte Heteroanaloga erhalten. Entsprechende schwefelhaltige Glykoside (X = S; R = H; Glykon = β-Rhamnose, β-Mannose, β-Glucose, β-Galactose) erwiesen sich in Bezug auf verschiedene Typen von Melanomzellen *in vitro* sowohl als überaus hemmend auf die Zellteilung als auch als Apoptose-induzierend.[23]

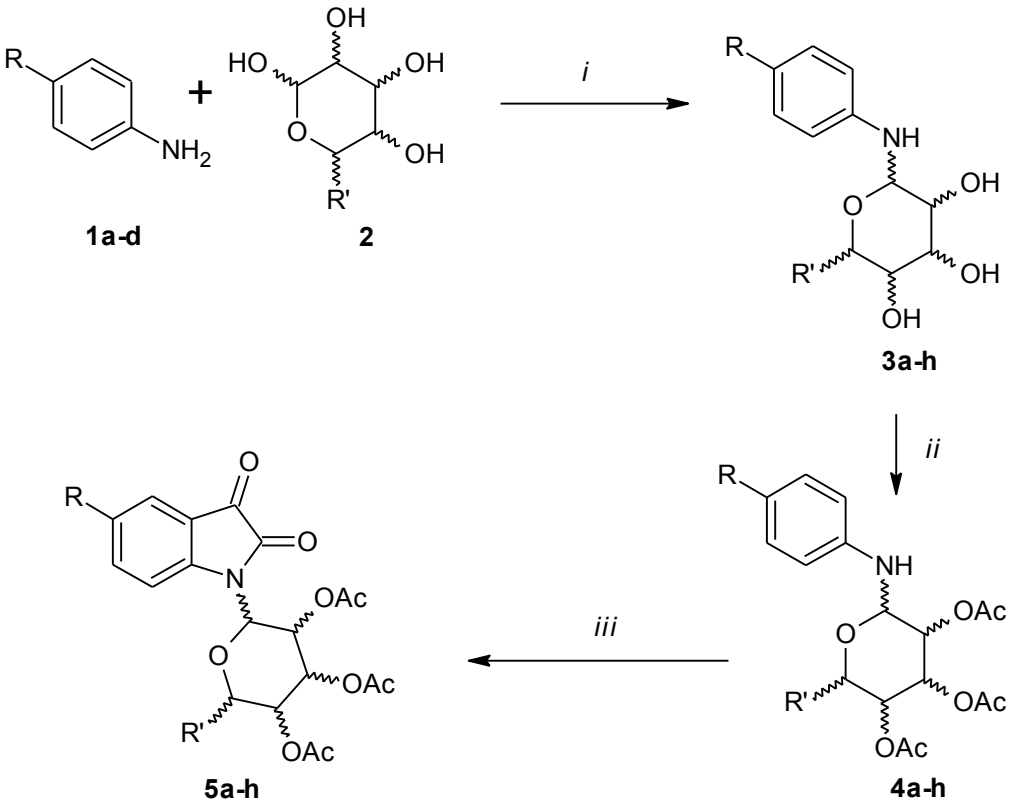
Auf Grund der viel versprechenden Antitumor-Aktivität der thio-analogen glykosylierten Indirubine stellt sich die Frage nach synthetischer Zugänglichkeit und biologischer Aktivität von Indirubinanaloga, die das entsprechende in der sechsten Hauptgruppe nun folgende Element der vierten Periode enthalten (**Schema 3**, X = Se).

Selen-analoge Indirubine wurden erstmals zu Beginn des vorigen Jahrhunderts synthetisiert, allerdings sind nur wenige Vertreter dieser Substanzklasse bekannt und auf Grund der damaligen technischen Gegebenheiten nicht vollständig charakterisiert.[26,27,28] Deshalb wurde eine Reihe neuer und einiger literaturbekannter Verbindungen dargestellt und spektroskopisch vermessen (NMR, UV/Vis, IR). Die geschützten und freien Glykoside der Selen-analogen Indirubine sind jedoch bisher gänzlich unbekannt.

1.1.1 Glykosylierte Selen-analoge Indirubine

1.1.1.1 Synthese der Edukte

a) Darstellung der glykosylierten Isatine



Schema 4: Darstellung von Glykosylisatinen. *Reagenzien und Bedingungen:* (*i*) EtOH, 78 °C (im Falle der Mannose (R'=CH_2OH)), 20 °C (im Falle der Rhamnose (R'=CH_3)), 24 h; (*ii*) Ac_2O, Pyridin, 0 °C, 12 h; (*iii*) $(COCl)_2$ (10 eq), $AlCl_3$ (1 eq), 55 °C, 1.5 h.

Entsprechend substituierte Aniline (**1a-d**) werden mit Rhamnose-Monohydrat bzw. Mannose (**2**) zu den jeweiligen Aniliden (**3a-h**) umgesetzt und die freien OH-Gruppen mit Acetylgruppen geschützt (**4a-h**). Anschließend erfolgt die $AlCl_3$-katalysierte Umsetzung zum substituierten Isatin (**5a-h**) nach STOLLÉ[18,29,30] (**Schema 4**, **Tab. 2**).

Nr.	Glykosylbaustein	R	R'
5a*	β-L-rhamno	H	CH_3
5b*	α,β-L-rhamno	Me	CH_3
5c*	α,β-L-rhamno	Et	CH_3
5d*	α,β-L-rhamno	*i*Pr	CH_3
5e	β-D-manno	H	CH_2OAc
5f*	β-D-manno	Me	CH_2OAc
5g*	α,β-D-manno	*i*Pr	CH_2OAc
5h*	β-D-gluco	H	CH_2OAc

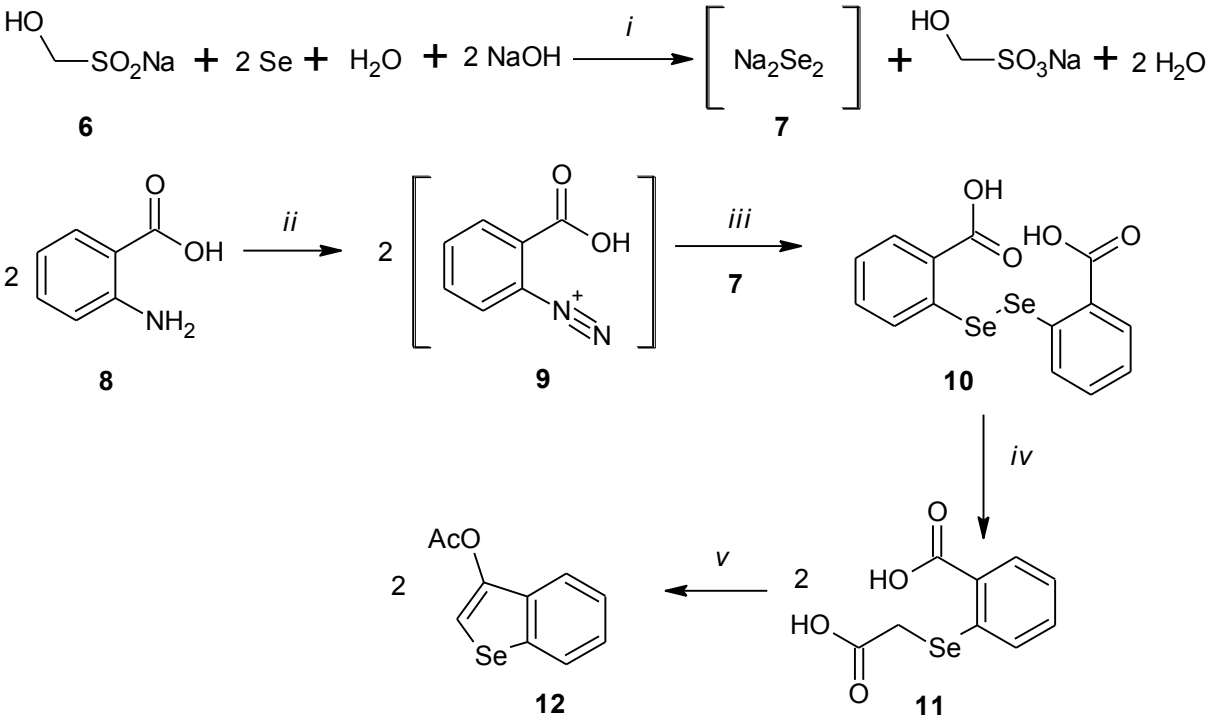
Tab. 2: Verwendete Glykosylisatine.

Die Anilide (**3a-h**) liegen als α,β-Gemisch vor; auf Grund des inversen anomeren Effektes dominiert das β-Anomer als Hauptkomponente. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung des substituierten Isatins ist es in einigen Fällen möglich, die α-Form vollständig abzutrennen (Verbindungen. **5a**, **5e**, **5f**, **5h**), ansonsten bleibt sie als geringer Anteil erhalten (Verbindungen **5b**, **5c**, **5d**, **5g**). Der Nachweis der β-Konfiguration des Hauptanomers gelang in vorangegangenen Arbeiten der Arbeitsgruppe LANGER unter anderem mittels Röntgenkristallstrukturanalyse des 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)isatins sowie NMR-spektroskopisch durch NOESY-Experimente.[25]

b) Darstellung des 3-Acetoxy-benzo[b]selenophens

Elementares Selen kann in anionischer Form in organische Verbindungen eingebunden werden.[31] Zu diesem Zweck erwies sich Rongalit (Natriumformaldehydsulfoxylat, **6**) als geeignetes Reduktionsmittel zur Erzeugung eines Diselenid-dianions (**7**).

* synthetisiert von Dennis Kleeblatt

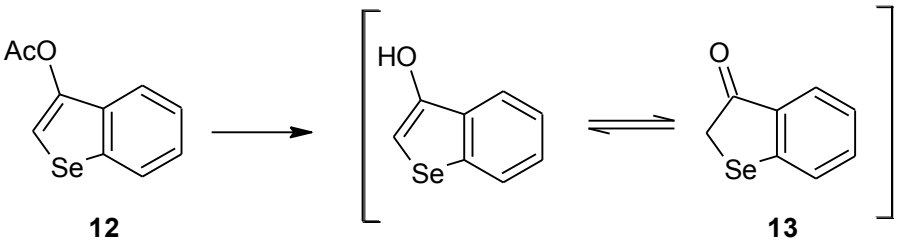


Schema 5: Synthese des 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophens. *Reagenzien und Bedingungen:* (*i*) H_2O, 20 °C, 5 h; (*ii*) HCl (2.5 eq), $NaNO_2$ (1 eq), H_2O, -14 °C; (*iii*) 1) Na_2Se_2, K_2CO_3, H_2O, 0 °C → 100 °C, 2) HCl; (*iv*) 1) Zn (5 eq), NaOH, H_2O, 100 °C, 0.5 h, 2) $BrCH_2COONa$, 100 °C, 0.5 h, 3) HCl; (*v*) Ac_2O, Pyridin (3 eq), 90 °C, 6 h.

Entsprechend den Vorschriften von MAGDESIEVA *et al.*[32] und MUTH *et al.*[33] wird aus Anthranilsäure (**8**) das entsprechende Diazonium-Ion (**9**) generiert und *in situ* mit dem Diselenid-dianion (**7**) zur symmetrischen 2,2'-Diselenodibenzoesäure (**10**) umgesetzt. Nach reduktiver Spaltung mit Zink und Kupplung an Bromessigsäure wird 2-(Carboxylmethylsenenyl)benzoesäure (**11**) erhalten. Das Erhitzen dieser Verbindung in einem Gemisch aus Pyridin und Acetanhydrid führt unter Decarboxylierung zur Bildung des 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophens (**12**) (**Schema 5**). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung liegt es zumeist als farbloser Sirup vor, kann jedoch durch Spuren von Selenoindigo leicht violett gefärbt sein. Dieser wird oxidativ als Nebenprodukt aus reaktiven Vorstufen des 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophens gebildet.

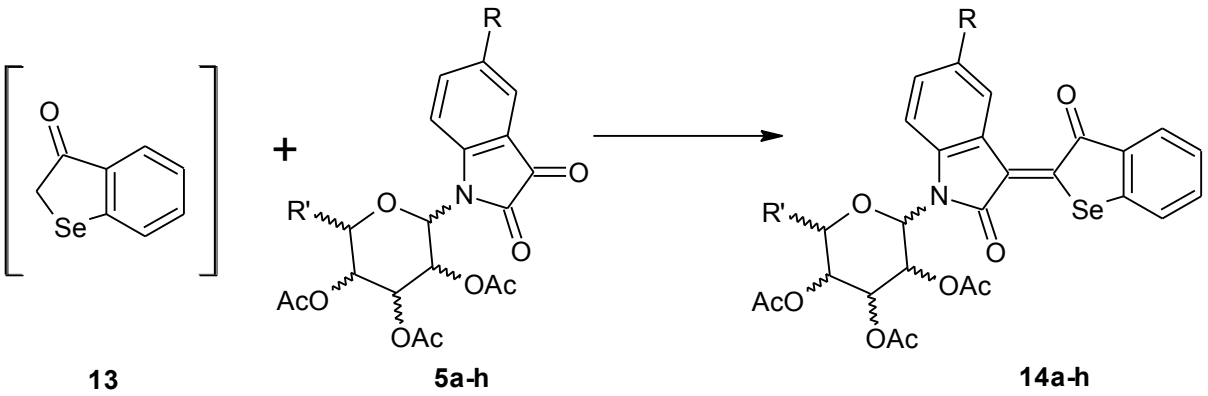
1.1.1.2 Synthese von Selen-analogen Indirubin-*N*-glykosiden

Um 2,3-Dihydrobenzo[*b*]selenophen-3-on (**13**) als Methylenkomponente zu erhalten, muss es aus 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (**12**) durch basenkatalysierte Desacetylierung freigesetzt werden (**Schema 6**). Da das entschützte Produkt leicht zum selenanalogen Indigo oxidativ dimerisieren kann, ist mit entgasten Lösungsmitteln zu arbeiten und eine schnelle Folgeumsetzung zu gewährleisten.



Schema 6: Desacetylierung des 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophens (**12**). *Reagenzien und Bedingungen:* 0.1 eq NaOMe, MeOH, 20 °C, 15-20 min.

Nach Neutralisation der Base mit HOAc und Entfernen des Methanols unter vermindertem Druck erfolgt die Kondensationsreaktion mit substituierten Isatinen (**5a-h**) unter Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel, Natriumacetat als Base und Essigsäureanhydrid als Wasserfänger (**Schema 7**).



Schema 7: Synthese der Selen-analogen Indirubin-*N*-glykoside: *Reagenzien und Bedingungen:* HOAc, NaOAc, Ac_2O, 80 °C, 3-4 h.

Im zeitlichen Verlauf färbt sich die Reaktionsmischung auf Grund des Farbstoffcharakters der gebildeten selenanalogen Indirubin-*N*-glykoside (**14a-h**). Die Aufreinigung der Produkte erfolgt säulenchromatographisch. Folgende Verbindungen konnten auf diese Weise in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (**Tab. 3**):

Nr.	Glykosylbaustein	R	R'	Ausbeute[a] (%)	Verhältnis[b]
14a	β-L-rhamno	H	CH_3	75	1:0
14b	α,β-L-rhamno	Me	CH_3	52	6:1
14c	α,β-L-rhamno	Et	CH_3	74	8:1
14d	α,β-L-rhamno	*i*Pr	CH_3	79	8:1
14e	β-D-manno	H	CH_2OAc	88	1:0
14f	β-D-manno	Me	CH_2OAc	58	1:0
14g	α,β-D-manno	*i*Pr	CH_2OAc	74	7:1
14h	β-D-gluco	H	CH_2OAc	69	1:0

Tab. 3: Produktübersicht bezüglich [a]isolierter Ausbeuten und [b]Anomerenverhältnisse (β:α).

Anomerenreine Verbindungen konnten bei der Umsetzung von Glykosylisatinen ohne Alkylsubstituent (**14a**, **14e**, **14h**) bzw. im Falle des 5'-Methyl-3'-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2-(*Z*)-yliden)-1'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-oxindol (**14f**) dargestellt werden, sofern auch das verwendete substituierte Isatin anomerenrein war.

Das am weitesten tieffeldverschobene Protonensignal hat bei den Verbindungen **14a**, **14e**, **14h** die Form eines Doppeldubletts bei $\delta \approx 9.0$ ppm mit den Kopplungskonstanten $^3J \approx 8$ Hz und $^4J \approx 2$ Hz; bei den alkylsubstituierten Verbindungen **14b**, **14c**, **14d**, **14f**, **14g** hat das am weitesten tieffeldverschobene Signal bei $\delta \approx 9.0$ ppm die Form eines Singuletts oder eines Dubletts mit kleiner Kopplungskonstante ($^4J \approx 2$ Hz). Es liegt nahe, dass dieses am weitesten tieffeldverschobene Signal vom Proton H-4' herrührt, da es bei den Verbindungen **14a**, **14e**, **14h** mit den Nachbarprotonen H-5' und H-6' koppeln kann, während es bei den Derivaten **14b**, **14c**, **14d**, **14f**, **14g** auf Grund des Alkylsubstituenten entweder als Singulett vorliegt oder schwach über vier Bindungen mit dem Proton H-6' wechselwirkt.

Als deutlicher Hinweis auf die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung ist die relativ starke Tieffeldverschiebung des Signals von Proton H-4' zu werten. Mit $\delta \approx 9.0$ hebt es sich von der Menge der übrigen aromatischen Signale ab, die bei einer chemischen Verschiebung zwischen $\delta \approx 7.9$ und $\delta \approx 7.1$ ppm liegen. Als Ursache ist der anisotrope Effekt der Carbonylgruppe in 3-Position anzunehmen, der bei (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung zum Tragen kommt (**Abb. 4**).

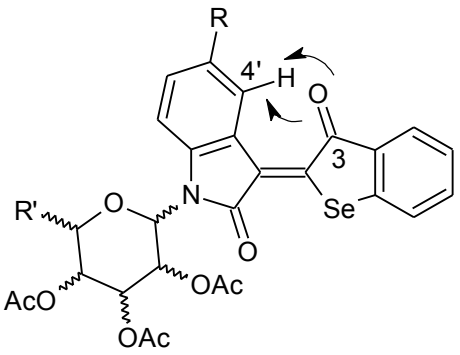
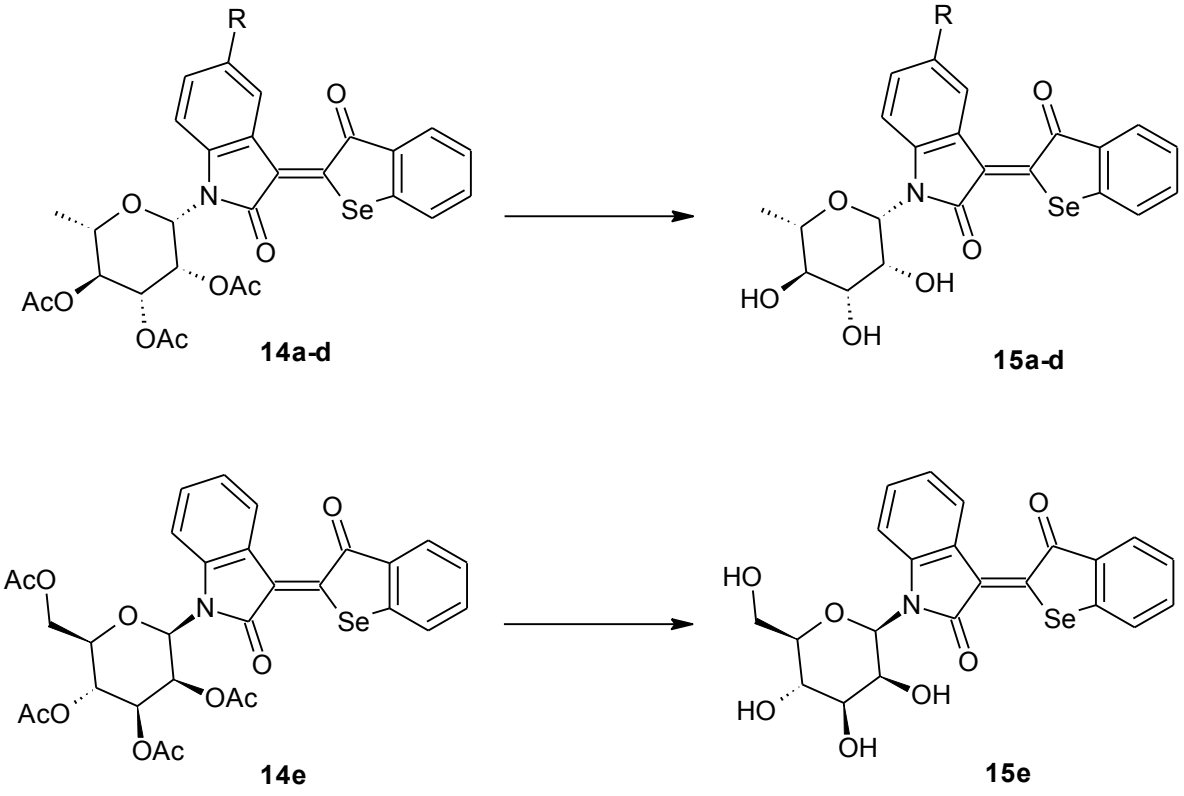


Abb. 4: Einfluss des Anisotropieeffektes der Carbonylgruppe auf Proton H-4'.

1.1.1.3 Desacetylierung der selenanalogen Indirubin-*N*-glykoside

Die Abspaltung der *O*-Acetylschutzgruppen ist mit katalytischen Mengen Methanolat möglich. Als am besten geeignetes Lösungsmittel erwies sich ein Gemisch aus MeOH und THF, weil die Verbindungen **14a-d** in reinem MeOH nicht löslich waren.



Schema 8: Desacetylierung der Selen-analogen Indirubin-N-glykoside. *Reagenzien und Bedingungen:* kat. NaOMe, MeOH/THF (2:1), 20 °C, 7 h.

Die freien Glykoside fallen während der Reaktion aus und können nach Filtration, Waschen und Trocknen als sehr feinkristalline Feststoffe isoliert werden (**Schema 8**).

Einige der in **Tab. 3** (siehe Kap. 1.1.1.2) aufgeführten Verbindungen ließen sich auf diese Weise jedoch nicht zu sauberen Folgeprodukten umsetzen; ihre Entschützungsprodukte

enthielten eingeschlossene Lösungsmittelspuren, die sich auch im Hochvakuum nicht entfernen ließen.

Für die reinen isolierten Produkte ergaben sich folgende Ausbeuten (**Tab. 4**):

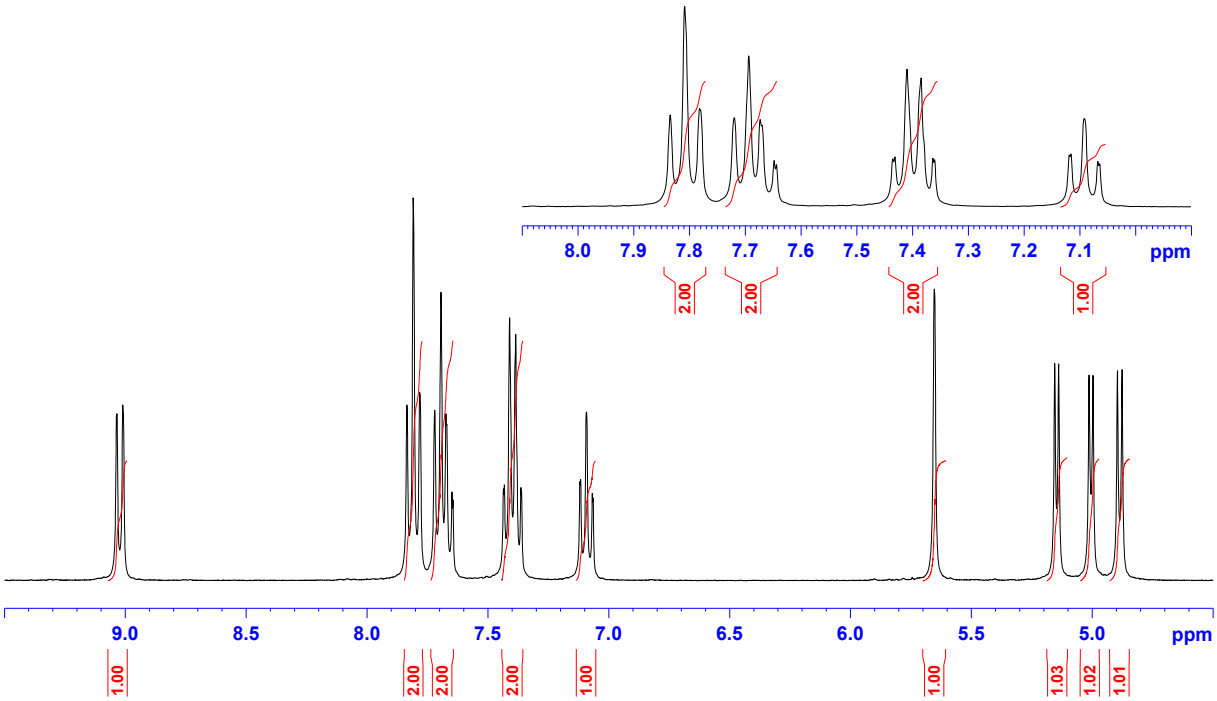
Nr.	Glykosylbaustein	R	Ausbeute (%)
15a	β-L-rhamno	H	89
15b	β-L-rhamno	Me	88
15c	β-L-rhamno	Et	84
15d	α,β-L-rhamno	*i*Pr	73
15e	β-D-manno	H	93

Tab. 4: isolierte Ausbeuten der desacetylierten Verbindungen.

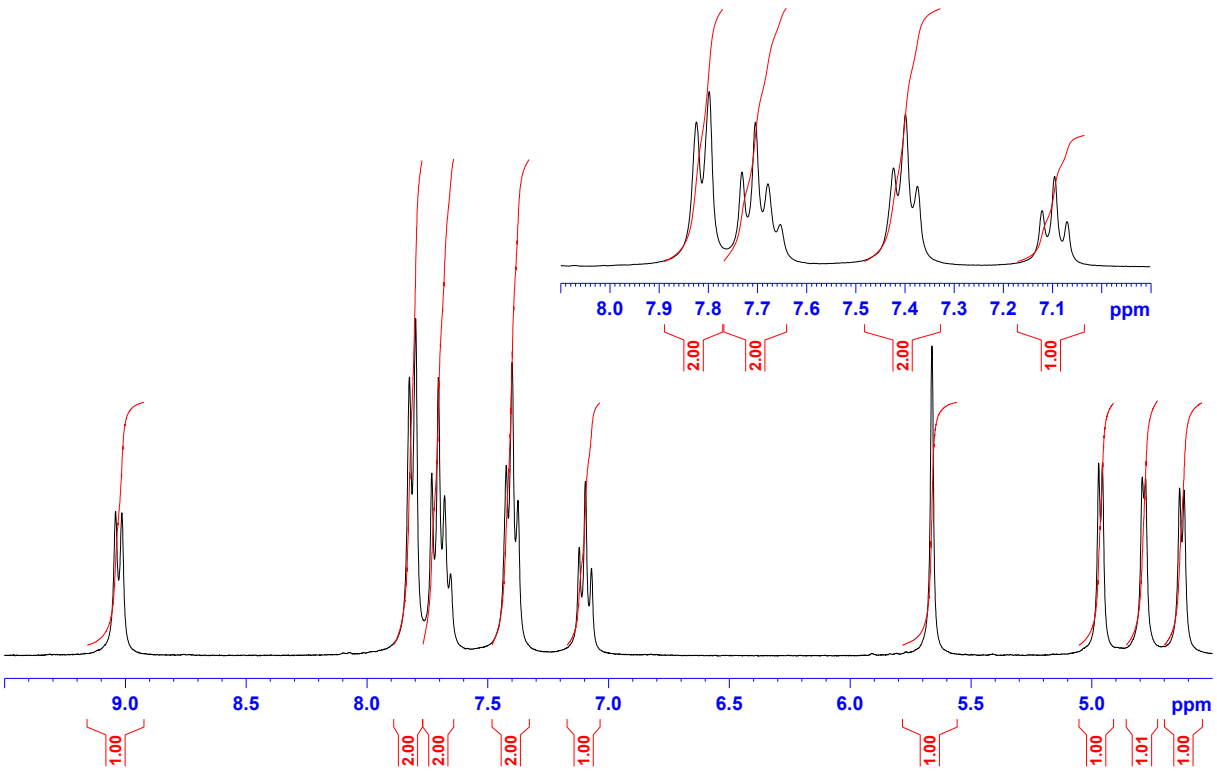
Mit Ausnahme von Verbindung **15d** lagen alle desacetylierten Verbindungen nach der Reaktion anomerenrein vor. **15d** enthält eine Spur des α-Anomers (β:α = 17:1).

1.1.1.4 Besonderheiten in den NMR-Spektren

Während die acetylierten Verbindungen problemlos in verschiedenen organischen Lösungsmitteln löslich sind, zeichnen sich die entschützten Verbindungen durch geringe Löslichkeit aus.



25 °C



60 °C

Abb. 5: Temperaturabhängigkeit der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **15a**.

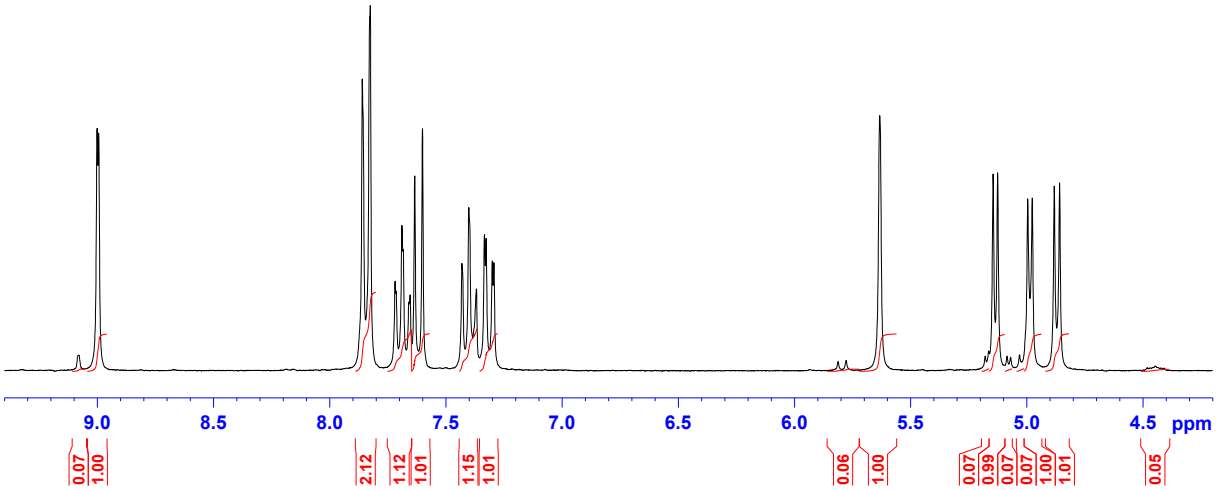
Zur Aufnahme von ^{1}H-NMR-Spektren ist eine ausreichend große Menge der jeweiligen Substanz in deuteriertem DMSO löslich, dieselbe Soffmenge war im Fall von Verbindung (**15a**) jedoch so gering, dass ^{13}C-NMR-Spektren mit akzeptablem Signal-Rausch-Verhältnis nur mit sehr hohem Aufwand zu erhalten gewesen wären. Zu diesem Zweck wurden deshalb Spektren dieser Substanz bei einer Temperatur von 60 °C aufgenommen. Dies hatte auf Grund der durch die gesteigerte Temperatur erhöhten Konzentration auch den gewünschten Erfolg. Bei dem ebenfalls bei 60 °C gemessenen ^{1}H-NMR-Spektrum ist jedoch eine Verbreiterung bzw. Veränderung der Signale im aromatischen Bereich (>6.5 ppm) im Vergleich zum entsprechenden Spektrum bei 25 °C erkennbar (**Abb. 5**).

Die Lage der Signale ändert sich bei unterschiedlichen Temperaturen nur unwesentlich; einzige Ausnahme ist eine leichte Hochfeldverschiebung der Dubletts der Protonen der OH-Gruppen (5.0-4.5 ppm) auf Grund einer Schwächung der Wasserstoffbrückenbindungen bei höherer Temperatur.

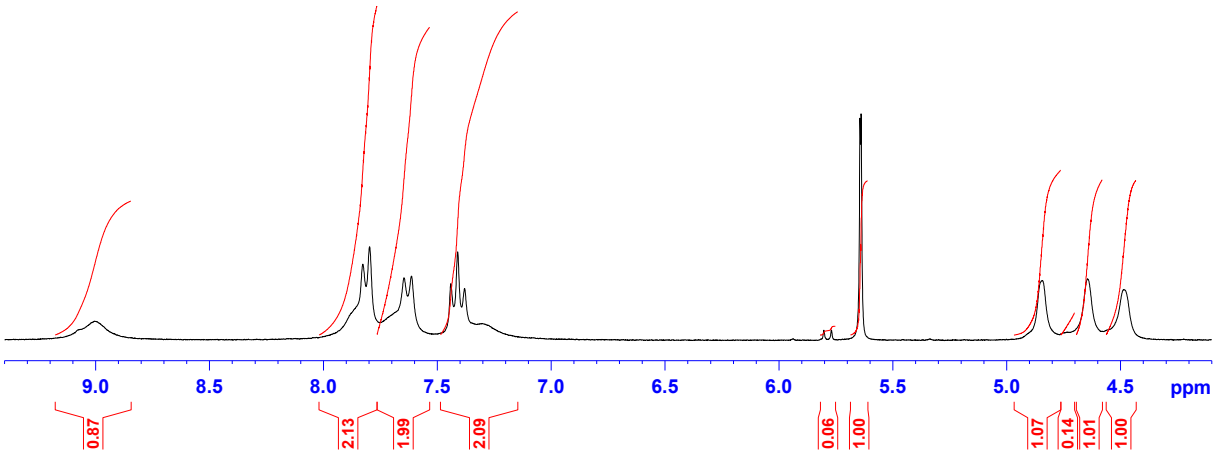
Von Verbindung **15d** wurden ebenfalls ^{1}H-NMR-Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen aufgenommen (**Abb. 6**). Spuren des α-Anomers sind als kleine Nachbarsignale der Hauptkomponente (β-Anomer) erkennbar bzw. überlappen damit und sind deshalb über das Integral des jeweiligen Signals sichtbar.

Auffallend ist eine starke Verbreiterung der Mehrheit der Signale im aromatischen Bereich bei Erhöhung der Temperatur von 25 °C auf 80 °C, während zwei Dubletts (bei 7.8 und 7.6 ppm) und Triplett bei 7.4 ppm relativ scharf bleiben. Die Dubletts der sauerstoffgebundenen Protonen (bei 25 °C bei 5.1, 5.0 und 4.9 ppm) werden zu stärker hochfeldverschobenen breiten Singuletts.

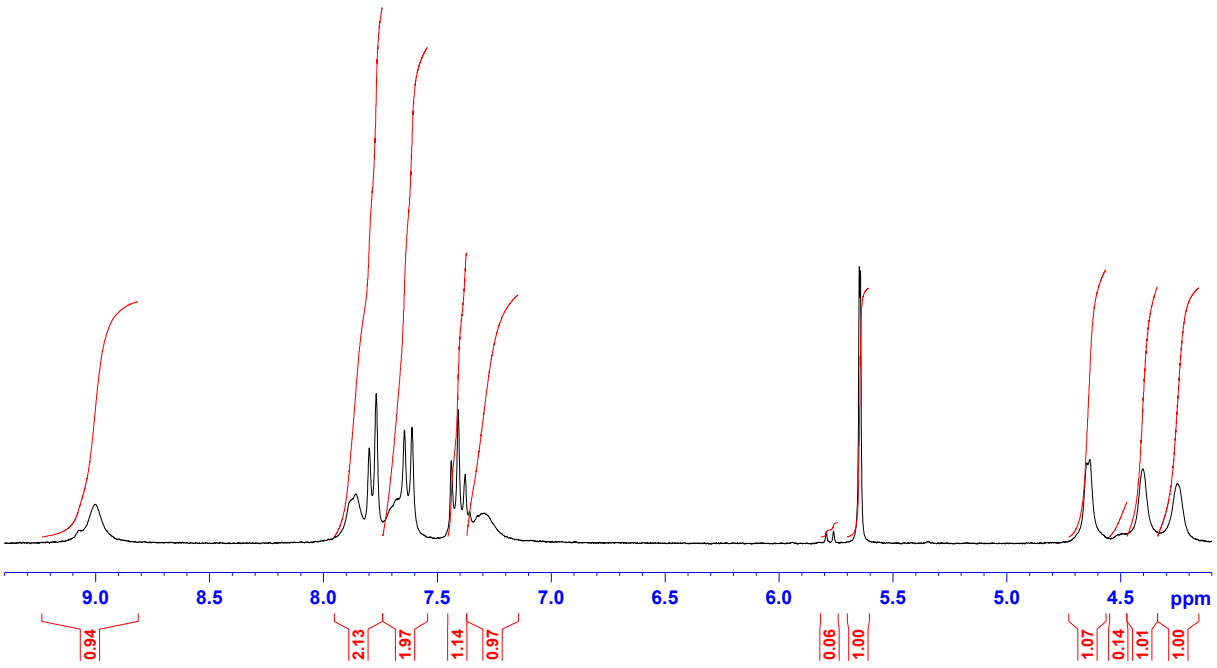
Durch den Vergleich der bei 80 °C und 120 °C aufgenommenen Spektren ist erkennbar, dass der Koaleszenzpunkt überschritten worden ist. Die vorher abgeflachten Konturen treten wieder stärker hervor. Außerdem nimmt die Hochfeldverschiebung der sauerstoffgebundenen Protonen weiter zu, beim Signal bei 4.7 ppm ist eine leichte Aufspaltung zu einem Dublett erkennbar.



25 °C



80 °C

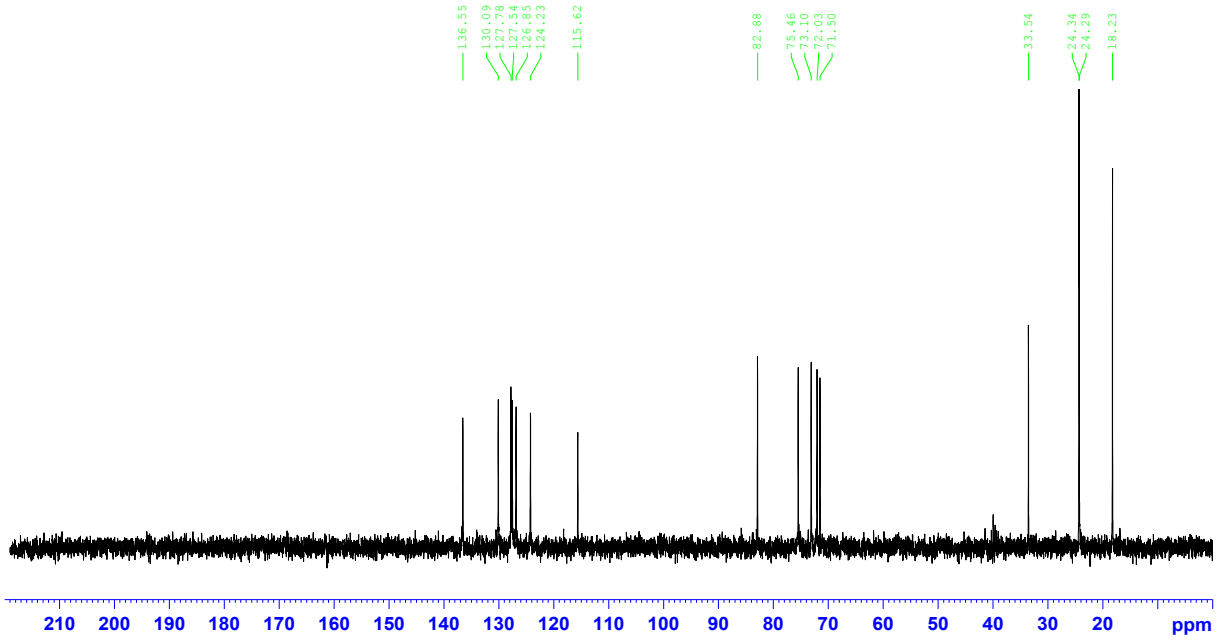


120 °C

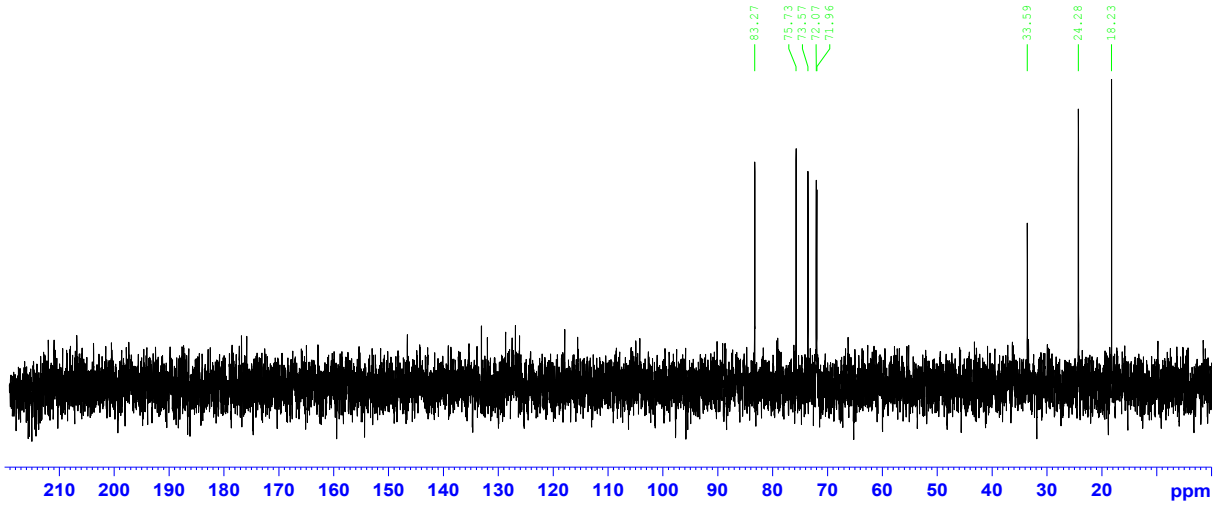
Abb. 6: Temperaturabhängigkeit der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **15d**.

Es ist anzunehmen, dass bei noch höheren Temperaturen die Signale wieder schärfer werden. Aufgrund der erwartungsweise geringen thermischen Stabilität des *N*-Glykosids wurde jedoch von diesen Messungen Abstand genommen.

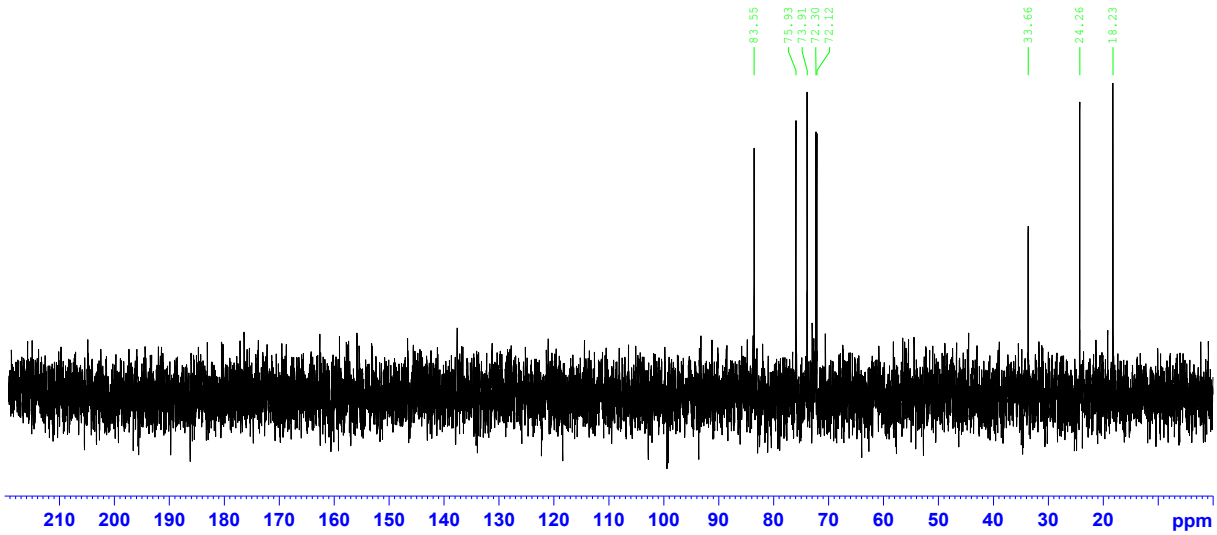
Interessant ist ebenfalls der Einfluss der Temperatur auf die ^{13}C-NMR-Signale von Verbindung **15d** (**Abb.7**), der an Hand von ^{13}C-DEPT-Spektren untersucht wurde.
Bei 25 °C sind die Signale aller nicht quartären Kohlenstoffatome sichtbar. Man erkennt die sieben aromatischen Signale (140-115 ppm), die fünf Resonanzen des Zucker-Rings (83-71 ppm) sowie die Signale der Methyl- und der Isopropylgruppe (35-18 ppm).
Die schon in den ^{1}H-NMR-Spektren bei höheren Temperaturen beobachtete Koaleszenz im aromatischen Bereich führt auch in den ^{13}C-NMR-Spektren zu einer starken Verbreiterung der aromatischen Signale, deren geringe Intensität durch das Grundrauschen nicht mehr sichtbar ist.
Eine mögliche Ursache für dieses Phänomen könnte in einer Dynamik innerhalb des Moleküls liegen. Durch die höhere Temperatur steht dem System mehr Energie zur Verfügung, um z.B. Rotationsbarrieren zu überwinden. Denkbar wäre eine Rotation um die Bindung zwischen der Oxindol- und der Benzo[*b*]selenophen-Einheit, deren Doppelbindungscharakter auf Grund ihrer Push-Pull-Substitution geringer als bei einer klassischen C-C-Doppelbindung ist. Dadurch ist ein Wechsel von der *Z*- zur *E*-Konfiguration (und zurück) möglich. Das hätte zur Folge, dass sich diese räumliche Änderung in der Molekülstruktur wahrscheinlich auf H-4' auswirkt. Beobachtbar sind leichte Schwankungen hinsichtlich der Intesität dieses Signals im ^{1}H-NMR-Spektrum bei steigenden Temperaturen. Es ist möglich, dass sich parallel dazu ein schwaches Signal ausbildet, das dem H-4' in der *E*-Konfiguration entspricht, welches sich dann jedoch bei den übrigen aromatischen Signalen im Bereich zwischen 8.0 und 7.2 ppm befindet und von ihnen verdeckt wird.



25 °C



80 °C



120 °C

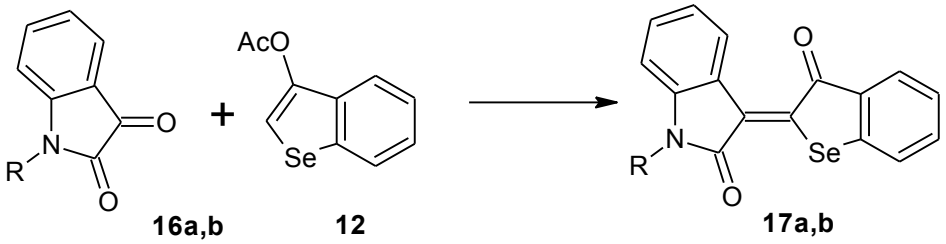
Abb. 7: Temperaturabhängigkeit der Signale im ^{13}C-DEPT-Spektrum von Verbindung **15d**.

1.1.2 Unglykosylierte substituierte Selen-analoge Indirubine

1.1.2.1 Synthese unglykosylierter substituierter Selen-analoger Indirubine

Es wurden zwei leicht voneinander abweichende Möglichkeiten zur Darstellung der substituierten Selen-analogen Indirubine erprobt.

Für *Methode a* (**Schema 9**) werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (**12**) und ein substituiertes Isatin in einem EtOH/THF-Gemisch gelöst und dann KO*t*Bu zugefügt. Die Base bewirkt einerseits die Abspaltung der Acetylgruppe und andererseits katalysiert sie die Kondensationsreaktion zu Verbindung **17a,b**.



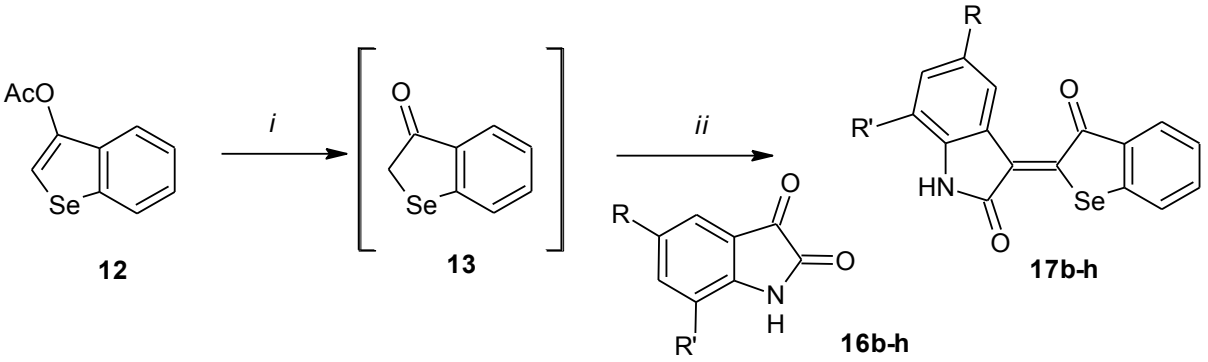
Schema 9: *Methode a* zur Darstellung substituierter Selen-analoger Indirubine (R = Me, H). *Reagenzien und Bedingungen:* EtOH/THF, KO*t*Bu, 20 °C, 3.0-4.5 h.

Nr.	R	Ausbeute (%)
17a	CH_3	95
17b*	H	27

* literaturbekannt nach [26, 27]

Tab. 5: isolierte Ausbeuten der Verbindungen **17a,b** nach *Methode a*.

Für R = Me fällt Produkt **17a** mit 95%iger Ausbeute aus. Im Fall von R = H ergibt sich Produkt **17b** mit 27%iger Ausbeute (**Tab. 5**).



Schema 10: *Methode b* zur Darstellung substituierter Selen-analoger Indirubine. *Reagenzien und Bedingungen:* (*i*) MeOH, 1) NaOMe (0.1 eq), 2) HOAc (0.1 eq), 20 °C, 15-20 min; (*ii*) MeOH, kat. Piperidin, 1.5 h.

Aus diesem Grund wurde *Methode b* als Alternative für die Umsetzung substituierter Isatine mit freier NH-Gruppe angewandt (**Schema 10**): Zunächst wird ebenfalls das 2,3-Dihydrobenzo[*b*]selenophen-3-on (**13**) aus 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (**12**) mit Hilfe katalytischer Mengen NaOMe freigesetzt. Anschließend wird das NaOMe mit äquivalenten Mengen HOAc neutralisiert. Es folgt die Zugabe von Isatin, alternativ zu NaOMe wird Piperidin als basischer Katalysator verwendet.[27] Im Falle des unsubstituierten Selen-analogen Indirubins **17b** lässt sich so die Ausbeute auf 99% erhöhen. Auf gleiche Weise wurde mit anderen substituierten Isatinen (**16b-h**) verfahren, um entsprechend substituierte Selen-analoge Indirubine (**17b-h**) zu erhalten (**Tab. 6**).

Nr.	R	R'	Ausbeute (%)
17b*	H	H	99
17c	H	F	84
17d	F	H	93
17e	Cl	H	94
17f**	Br	H	86
17g	I	H	95
17h	OCF_3	H	92

***** literaturbekannt nach [26, 27]

****** literaturbekannt nach [27, 28]

Tab. 6: isolierte Ausbeuten der substituierten Selen-analogen Indirubine nach *Methode b*.

1.1.2.2 Besonderheiten in den NMR-Spektren

Auf Grund der sehr geringen Löslichkeit der Verbindungen gestaltete sich die Aufnahme der Spektren schwierig. Es gelang, an den geringen Mengen, die löslich sind, ^{1}H-NMR-Messungen vorzunehmen; für ^{13}C-NMR-Messungen war dann jedoch die Anzahl der empfindlichen Kerne zu gering, um Spektren unter vertretbarem Aufwand aufzunehmen. Der Versuch, durch Messung bei höherer Temperatur bessere ^{13}C-NMR-Spektren zu erhalten, misslang auf Grund zweier gegenläufiger Phänomene: zum einen gingen zwar durch die Temperaturerhöhung mehr Moleküle in die flüssige Phase (DMSO-d_6) über, zum anderen trat allerdings die schon in Kap. 1.1.1.4 beschriebene Koaleszenz und die damit verbundene Signalverbreiterung auf, so dass kein vollständiges ^{13}C-NMR-Spektrum gemessen werden konnte. Die Strukturaufklärung wird in Bezug auf Kohlenstoff durch die Elementaranalyse geleistet.

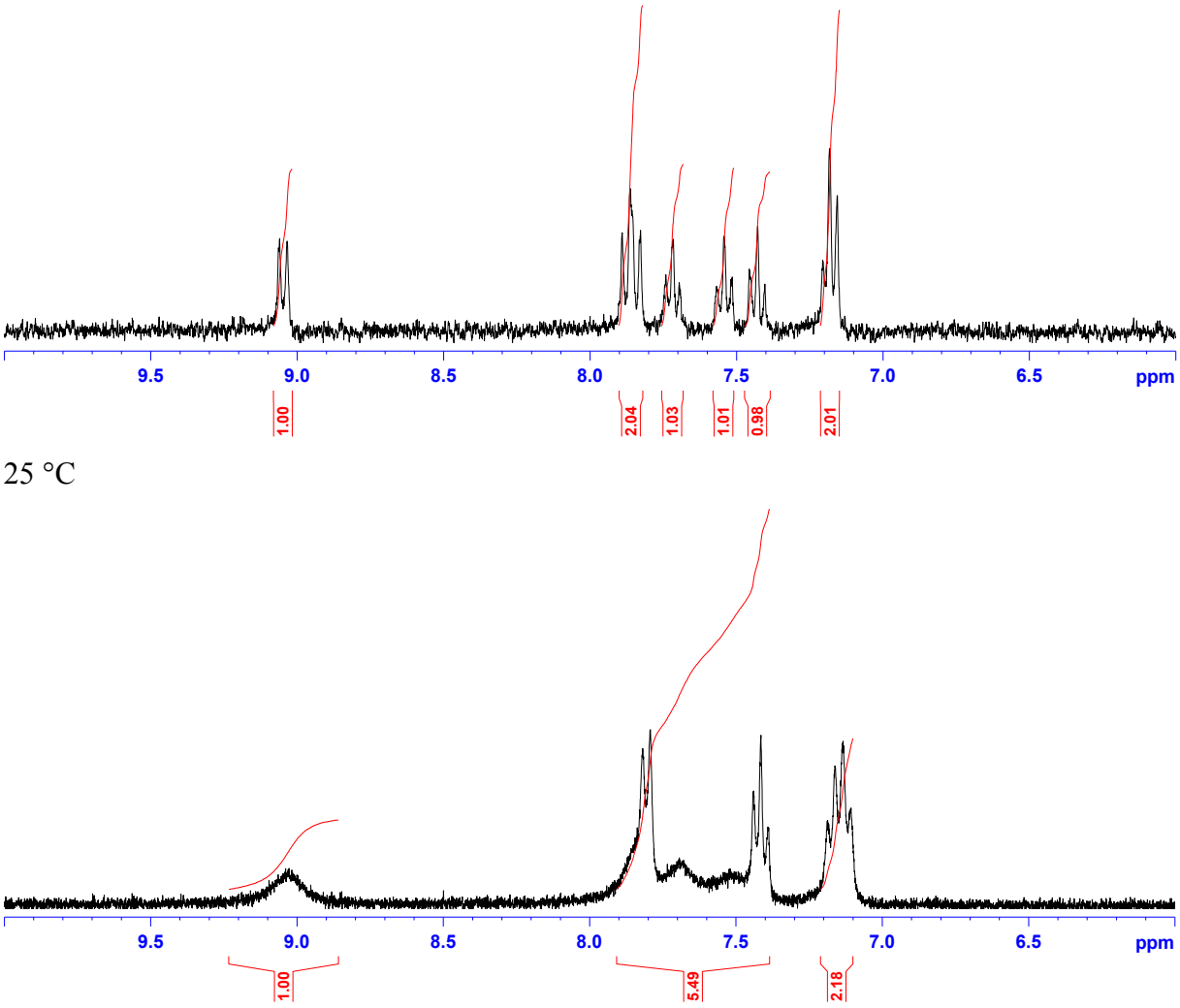


Abb. 8: Temperaturabhängigkeit der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **17a**.

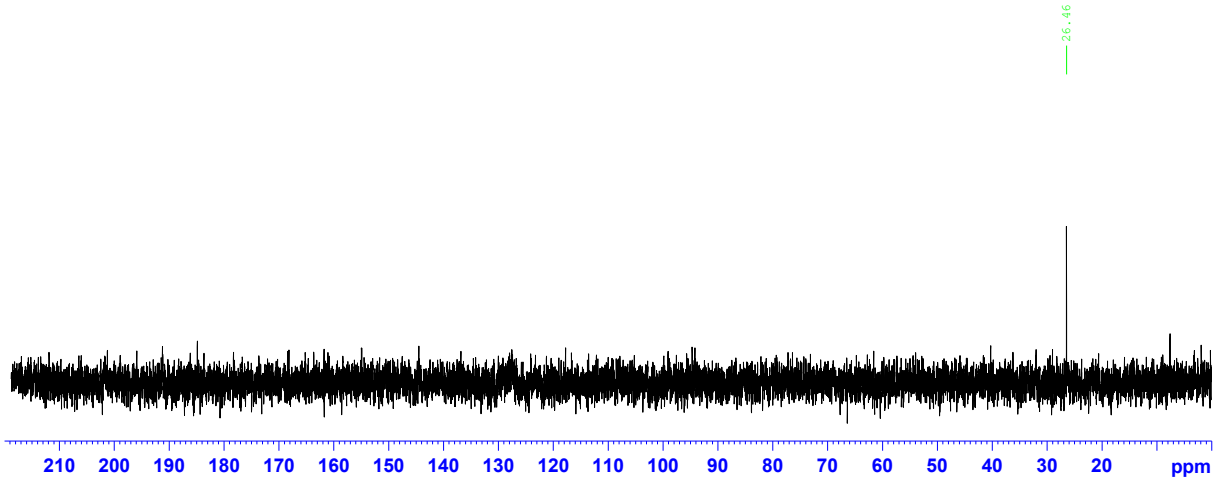


Abb. 9: ^{13}C-DEPT-Spektrum bei höherer Temperatur von Verbindung **17a**.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **17a** zeigt hinsichtlich einer Temperaturerhöhung das gleiche Verhalten im aromatischen Bereich wie die glykosylierten Selen-analogen

Indirubine: ein Teil der Signale wird verbreitert, während andere ihre scharfe Form beibehalten (**Abb. 8**).

Im ^{13}C-DEPT-Spektrum (**Abb. 9**) ist der gleiche Effekt wie bei der glykosylierten Verbindung **15d** zu beobachten. Die Signale im aromatischen Bereich werden verbreitert, so dass sie im Grundrauschen aufgehen; alle anderen Substituenten, in diesem Fall nur die Methylgruppe am Stickstoff, geben jedoch ein Signal. (Auf die Abbildung eines Spektrums von Verbindung **17a** bei 25 °C, das nur das Grundrauschen enthält, wurde verzichtet.)

1.1.2.3 UV/Vis-Spektren der substituierten Selen-analogen Indirubine*

Die bisher beschriebenen Selen-analogen indirubinoiden Strukturen weisen eine starke rötlich-violette Färbung auf. Daher wurden UV/Vis-Spektren der Substanzen **17a-h** aufgenommen. Außerdem sollte der Einfluss der Art und der Stellung der unterschiedlichen Substituenten auf die Lage der Absorptionsmaxima untersucht werden.

Gemessen wurde die Absorption (normiert auf den Wert „1“) in Abhängigkeit von der eingestrahlten Wellenlänge (**Abb. 10**). Die Substrate wurden dafür in Konzentrationen von $3.41*10^{-5}$ -$5.49*10^{-5}$ mol/l in Essigsäure gelöst (**Tab. 7**).

Nr.	c (mol/l)
17a	$3.41*10^{-5}$
17b	$4.17*10^{-5}$
17c	$4.42*10^{-5}$
17d	$5.35*10^{-5}$
17e	$4.60*10^{-5}$
17f	$4.15*10^{-5}$
17g	$5.49*10^{-5}$
17h	$4.10*10^{-5}$

Tab. 7: Konzentrationen der Verbindungen **17a-h** in Essigsäure zur Aufnahme von UV/Vis-Spektren.

* Der theoretische Hintergrund dieses Abschnitts ist nachzulesen in: Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. „Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie“ -4., überarb. Aufl.- Suttgart; New York: Thieme, 1991

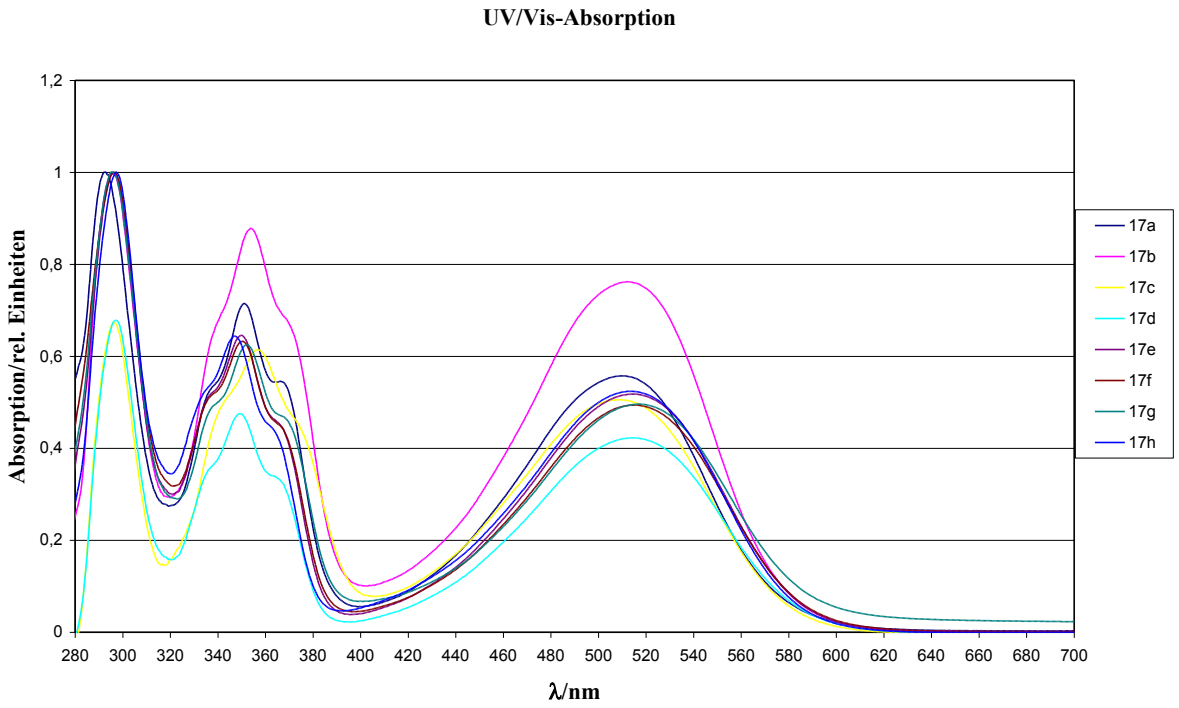


Abb. 10: UV/Vis-Absorptionsspektren der Verbindungen **17a-h**.

Im betrachteten Wellenlängenbereich zwischen 280 und 700 nm sind für alle Verbindungen zwei Absorptionsbanden ($\lambda_{max,\,1}$, $\lambda_{max,\,2}$) im UV-Bereich ($\lambda < 400$ nm) und eine breite Absorptionsbande ($\lambda_{max,\,3}$) im sichtbaren Bereich ($\lambda > 400$ nm) typisch. Die Absorptionsbanden im höherwelligen UV-Bereich ($\lambda_{max,\,2}$) weisen jeweils zwei Schultern auf. Die exakten Wellenlängen der Maxima sind in **Tab. 8** wiedergegeben.

Nr.	Substitution	$\lambda_{max,\,1}$ (nm)	$\lambda_{max,\,2}$ (nm)	$\lambda_{max,\,3}$ (nm)
17a	N-CH_3	292.5	351.0	510.0
17b	NH	295.5	354.0	512.5
17c	7'-F	296.0	357.0	509.5
17d	5'-F	297.5	349.0	514.0
17e	5'-Cl	296.0	350.0	514.0
17f	5'-Br	296.5	350.0	515.5
17g	5'-I	295.5	352.5	517.0
17h	5'-OCF_3	297.0	347.0	514.0

Tab. 8: UV/Vis-Absorptionsmaxima der Verbindungen **17a-h** in Essigsäure.

Der Vergleich der Wellenlängen der Absorptionsmaxima ($\lambda_{max, 1-3}$) der jeweiligen Verbindungen untereinander zeigt, dass sich die Werte nicht signifikant unterscheiden.
Es lässt sich kein eindeutiger Trend erkennen, was z.B. die Reihe der Halogene in 5'-Position angeht. Auffallend ist, dass im Bereich $\lambda_{max, 2}$ die Werte des 5'-F- und des 7'-F-substituierten Selen-analogen Indirubins (**17c** und **17d**) stärker voneinander abweichen (349.0 und 357.0 nm) als beispielsweise die Werte des 5'-F- und des 5'-Cl-substituierten Derivats (349.0 und 350.0 nm) (**17c** und **17d**, **Tab. 8**). Das ist ein Hinweis darauf, dass die Stellung des Substituenten größeren Einfluss auf die energetische Lage von Molekülorbitalen hat als die Art des Substituenten.
Ähnlich ist es im Bereich $\lambda_{max, 3}$. Das 7'-F-substituierte Selen-analoge Indirubin absorbiert Licht maximal bei 509.5 nm, während die Halogene in 5'-Position dies bei 514.0-517.0 nm tun. Dies ist kein bedeutender Unterschied, zeigt aber den hypsochromen Einfluss durch die größere räumliche Nähe der 7'-Position auf das π-Donor-Akzeptor-System (siehe **Abb. 11**) verglichen mit der 5'-Position.
Insgesamt liegt $\lambda_{max, 3}$ mit Absorptionsmaxima von 509.5-517.0 nm im Bereich des grünen Lichts (490-560 nm). Für das menschliche Auge ist somit die entsprechende Komplementärfarbe, ein rotvioletter Ton, sichtbar.
Die Verbindungen **17a-h** sind konjugierte Systeme mit Chromophoren in Form von aromatischen Bereichen sowie π-Donor-Akzeptor-Strukturen. Außerdem sind mit Ausnahme von **17a,b** Halogene bzw. halogenhaltige Substituenten als auxochrome Gruppen vorhanden. Somit ist Absorption von UV-Strahlung bzw. Licht durch π→π*- und n→π*-Übergänge von Elektronen möglich.

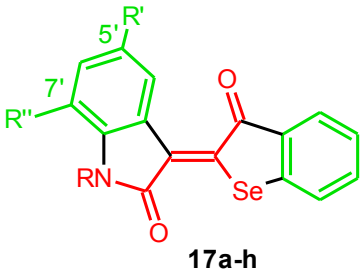


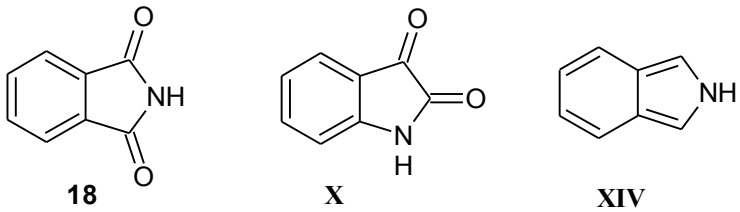
Abb. 11: Unterschiedliche chromophore Bereiche in Verbindungen **17a-h**.

Die Moleküle sind zwar komplett konjugiert, es lässt sich jedoch abschätzen, dass für die Absorption im UV-Bereich eher die aromatischen Sechsringe (**Abb. 11**, grün) mit π→π*-Übergängen verantwortlich sind, während auf die π-Donor-Akzeptor-Systeme (**Abb. 11**, rot) die Absorption im sichtbaren Bereich und damit die Farbigkeit zurückzuführen ist. Im letztgenannten System treten auch n→π*-Übergänge auf. Es sei darauf hingewiesen, dass die

Farbe der jeweiligen Verbindung als Lösung in Essigsäure sich von der auf makroskopischer Ebene wahrnehmbaren Farbe des Feststoffs unterscheiden kann.

1.2 Indirubinanaloga mit Isoindolanteil

1.2.1 Synthese der Edukte



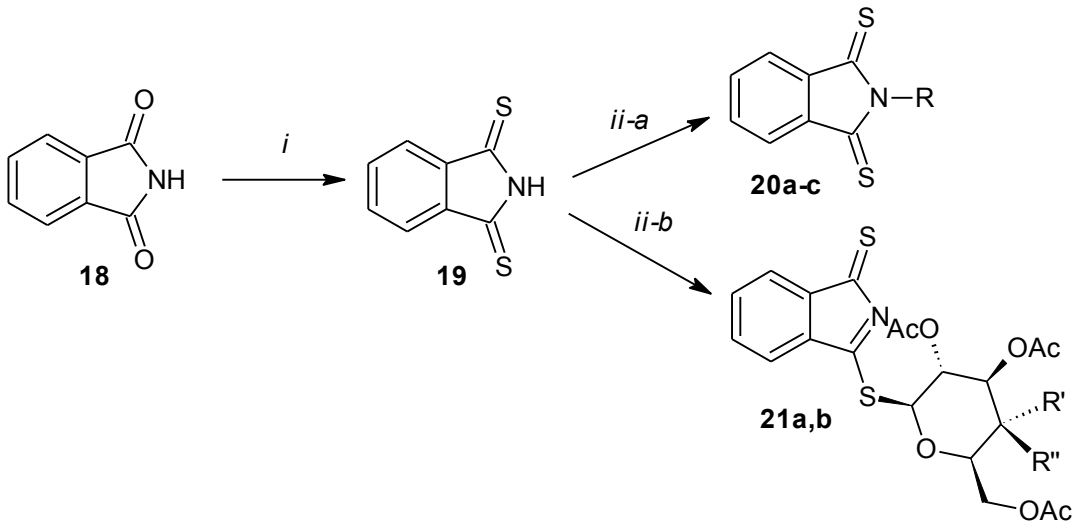
18 **X** **XIV**

Abb. 12: indolartige Strukturen.

Phthalimid (**18**) ist ein Strukturisomer des Isatins (**X**). Auf der Suche nach neuen Indirubinanaloga erschien es lohnenswert, an Stelle von glykosylierten Isatinen ein glykosyliertes Phthalimid-Derivat als neuen *building block* mit Isoindol-Grundstruktur (**XIV**) darzustellen und zu verwenden.

Die durch den π-Donor-Effekt (+M-Effekt) des Stickstoffs stark gesenkte Carbonylaktivität des Phthalimids (**18**) kann durch Ersetzen des Carbonylsauerstoffs gegen Schwefel gesteigert werden. Da das Schwefelatom als Element der dritten Periode größer ist als das Sauerstoffatom, überlappen seine Orbitale weniger mit denen des Carbonylkohlenstoffs, so dass die desaktivierende Konjugation in der Thioamidstruktur nicht so ausgeprägt ist wie in der Amidstruktur.

Das Dithiophthalimid (**19**) ist unter Verwendung von Lawessons Reagenz gut zugänglich.[34,35,36] Anschließend ist eine Reaktion mit Alkylhalogeniden möglich. Interessanterweise liefert die Reaktion mit Methyliodid, Allylbromid bzw. Benzylbromid die literaturbekannten *N*-alkylierten Derivate (**20a**: R = Me[37], **20b**: R = All[38], **20c**: R = Bn[39,40]), während bei Umsetzung mit Glykosylbromiden das Glykon (Glucose, Galactose) über das Schwefelatom gebunden wird (**Schema 11**).



Schema 11: Synthese von *N*- und *S*-substituierten Dithiophthalimid-Derivaten. *Reagenzien und Bedingungen:* (*i*) Lawessons Reagenz, Toluen, 110 °C, 1 h; (*ii-a & ii-b*) 1) NaH (1.1 eq), DMF, 0 °C, 15 min, 2) Br-R, 20 °C, 3 h.

Die dargestellten acetylgeschützten Glykoside (**21a,b**) des Dithiophthalimids sind bisher nicht literaturbekannt. Die Verbindungen **20a-c** wurden nur zu Vergleichszwecken synthetisiert. Da zu Verbindungen **20b,c** in der Literatur nur sehr wenig Informationen hinsichtlich der Synthese und der Charakterisierung zu finden sind, werden diese Daten im Experimentellen Teil aufgeführt. Die Derivate konnten in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten werden (**Tab. 9**).

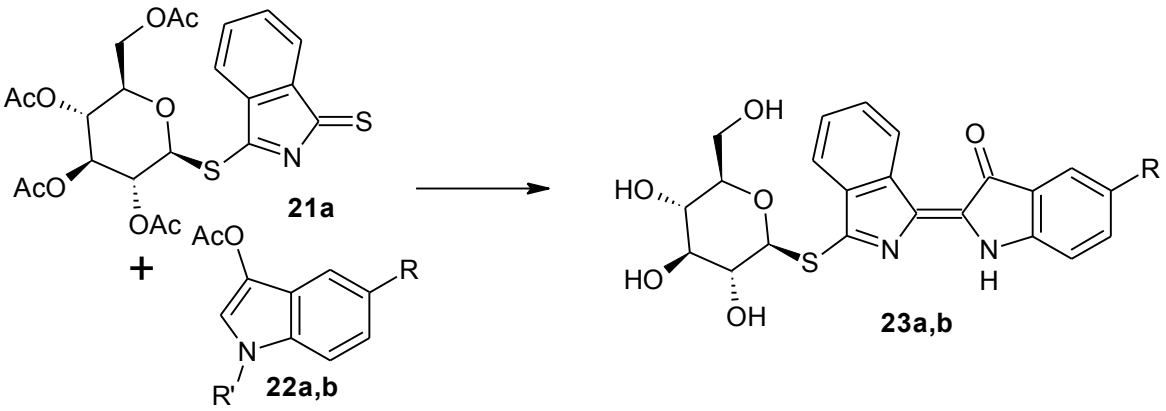
Nr.	R	R'	R''	Ausbeute (%)
20a	CH_3	-	-	64
20b	All	-	-	66
20c	Bn	-	-	34
21a	-	OAc	H	58
21b	-	H	OAc	35

Tab. 9: isolierte Ausbeuten der Derivate des Dithiophthalimids.

Nachweisbar ist die unterschiedliche Regioselektivität an der Thioimidgruppe mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektren der einzelnen Produkte: Bei *N*-Alkylierung ist auf Grund der Symmetrie des jeweiligen Moleküls nur ein „halber“ Signalsatz des auf das Dithiophthalimid zurückzuführenden Molekülteils zu sehen, weil die sich an der Spiegelachse gegenüberliegenden C-Atome chemisch und magnetisch äquivalent sind. Im Gegensatz dazu ist im Fall der *S*-Glykoside für jedes C-Atom ein Signal sichtbar, so dass von einem unsymmetrischen Produkt ausgegangen werden kann.

1.2.2 Synthese der Indirubinanaloga

Die jeweiligen Indoxylacetate **22** (**a**: R = R' = H**, b**: R = Br, R' = Ac) werden mit Thiocarbonylverbindung **21a** unter Inertgasatmosphäre zu den entsprechenden Zielverbindungen **23a,b** umgesetzt. Das Vorhandensein einer Base (Natriumcarbonat) ist erforderlich, um die Acetylgruppen von **22a,b** abzuspalten. Allerdings wird unter diesen Bedingungen auch das Glykon teilweise desacetyliert.



Schema 12: Darstellung der Indirubinanaloga mit Isoindolanteil. *Reagenzien und Bedingungen:* 1) Na_2CO_3, MeOH/THF (2:1), 20 °C, 3 h, 2) IR 120 H^+, 20 °C, 15 min, 3) MeOH, kat. KO*t*Bu, 20 °C, 16 h.

Nach Reacetylierung des gebildeten Indirubinanalogons, bei der das Lösungsmittel durch ein Ac_2O/Pyridin-Gemisch ersetzt wird, kann das Produkt jedoch nicht ausreichend gereinigt werden. Deshalb wird die Entschützung durch katalytische Mengen von KO*t*Bu vervollständigt und anschließend das Derivat mit freien OH-Gruppen isoliert. Es fällt als Öl an, deswegen bleiben Lösungsmittelreste eingeschlossen, deren Signale auch in den NMR-Spektren sichtbar sind.

Nr.	R	Ausbeute (%)
23a	H	36
23b	Br	14

Tab. 10: isolierte Ausbeuten der Indirubinanaloga mit Isoindolanteil.

Der Grund für die niedrigen Ausbeuten (s. **Tab. 10**) ist in der geringen Stabilität der *S*-glykosidischen Bindung und der aza-analogen Thioester-Gruppe gegenüber Basen zu suchen. Im Falle der Umsetzung von **21b** war weder die reacetylierte noch die vollständig entschützte Zielverbindung als Hauptkomponente isolierbar.

Auf Grund der schlechten Ausbeuten und der mangelhaften Reinheit der Produkte wurde dieses Projekt nicht weiter verfolgt.

Indoxylverbindungen können, wie in **Schema 3** (Kap. 1.1) ersichtlich, mit Ketonen unter Ausbildung einer C-C-Doppelbindung reagieren. Mit der Synthese der Verbindungen **23a,b** wurde gezeigt, dass an Stelle der Ketone auch Thioamide zur Reaktion gebracht werden können.

1.3 Glykosylierte Indirubinanaloga mit Dihydroimidazolon- bzw. Thiazolon-Strukturelementen

In den bisher beschriebenen Kondensationsreaktionen zur Synthese von Indirubinanaloga werden Indoxylverbindungen und deren Selen-Analoga als Metylenkomponente eingesetzt. Gleichermaßen können weitere CH-acide Heterocyclen zur Reaktion gebracht werden, was Zugang zu neuen Indirubinanaloga eröffnet. Werden entsprechend der in Kap. 1.1.1.2 und 1.1.2.1 beschriebenen Kondensationsreaktion 2-Thiohydantoin (**24**) bzw. Pseudothiohydantoin (**26**) oder Rhodanin (**28**) als Methylenkomponente verwendet, so ergeben sich Heterocyclen (**XV**, X = NH, S; Y = S, NH), die eine Dihydroimidazolon-Einheit (**XVII**, X = NH) bzw. Thiazolon-Einheit (**XVII**, X = S) aufweisen. Zum einen enthalten sie eine Indirubin-Substruktur (**IV**), zum anderen besteht jedoch auch eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit zu Isoindigo (**XVI**).

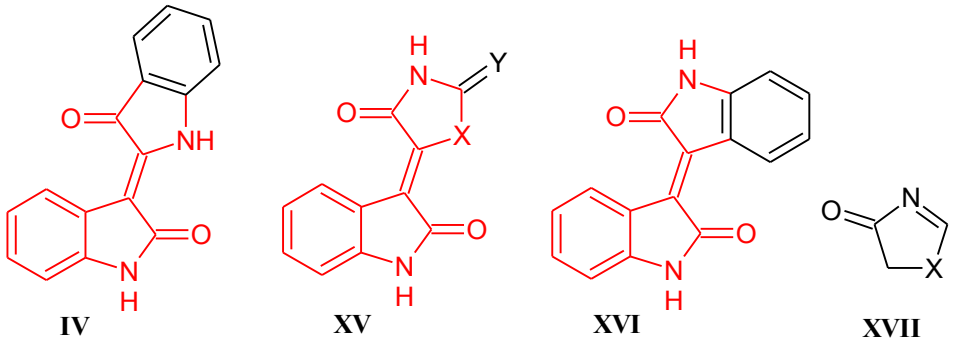


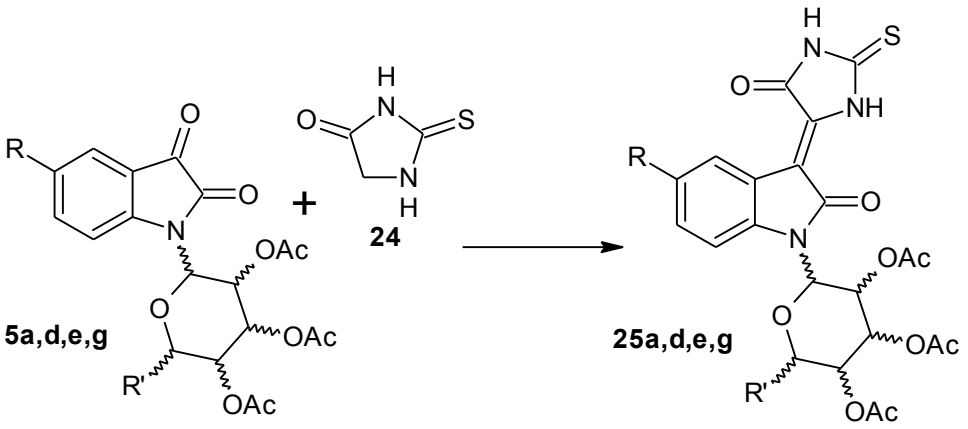
Abb. 13: Indirubin (**IV**) und einige analoge Strukturen.

Man erhält somit Struktur **XV** durch formalen Austausch eines ungesättigten Sechsrings des Indirubins oder auch Isoindigos durch eine H-N=C=S- bzw. S-C=S-Einheit. Sie ist als solche hinlänglich bekannt (X = NH, Y = S[41,42]; X = S, Y = NH[43]; X = S, Y = S[44]), jedoch werden hierin erstmalig glykosylierten Vertreter beschrieben; außerdem gelang es, das Glykon an unterschiedlichen Positionen des Heterocyclus einzuführen.

1.3.1 *N*-glykosidische Indirubinanaloga

1.3.1.1 Synthese der Indirubinanaloga mit Dihydroimidazolon-Strukturelement

N-glykosylierte Isatine (**5a,d,e,g**) reagieren mit 2-Thiohydantoin (**24**) als Methylenkomponente in einer Kondensationsreaktion zu konjugierten Systemen. Als Base findet NaOAc Verwendung, außerdem ist im Reaktionsgemisch Ac_2O als Wasserfänger enthalten. Die farbigen Produkte können in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 13: Synthese von glykosylierten Indirubinanaloga mit Dihydroimidazolon-Einheit. *Reagenzien und Bedingungen:* HOAc/Ac_2O, NaOAc, 60 °C, 3-4 h.

Die Anomerenreinheit ist, wie auch in Kap. 1.1.1.2 beschrieben, von der Reinheit des als Edukt verwendeten Glykosylisatins abhängig.

Nr.	Glykosylbaustein	R	R'	Ausbeute[a] (%)	Verhältnis[b]
25a	β-L-rhamno	H	CH_3	54	1:0
25d	α,β-L-rhamno	*i*Pr	CH_3	57	5:1
25e	β-D-manno	H	CH_2OAc	52	1:0
25g	α,β-D-manno	*i*Pr	CH_2OAc	25	20:3

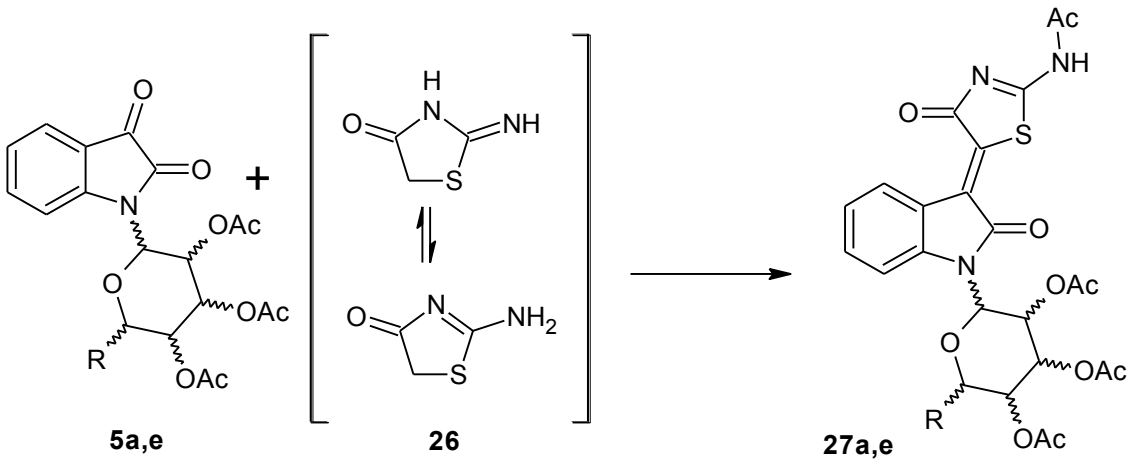
Tab. 11: Produktübersicht bezüglich [a]isolierter Ausbeuten und [b]Anomerenverhältnisse (β:α).

In den ^{1}H-NMR-Spektren ist wieder die starke Tieffeldverschiebung des Signals des Protons H-4' im Vergleich zu den übrigen Signalen im aromatischen Bereich zu beobachten. Wie schon in Kap. 1.1.1.2 beschrieben, weist dies auf die (*Z*)-Konfiguration der Moleküle hin.

Die Desacetylierung der Verbindungen **25** unter basischen Bedingungen führte nicht zu den gewünschten Produkten.

1.3.1.2 Synthese der Indirubinanaloga mit Thiazolon-Strukturelement

Basierend auf den in Kap. 1.3.1.1 beschriebenen Ergebnissen liegt es nahe, auch die zu Verbindung **24** isomere Struktur, das Pseudothiohydantoin (**26**) zu verwenden. Allerdings ließen sich damit nur zwei Beispiele sauber darstellen.



Schema 14: Synthese von glykosylierten Indirubinanaloga mit Thiazolon-Einheit. *Reagenzien und Bedingungen:* HOAc/Ac_2O, NaOAc, 60 °C, 3-4 h.

Unter den Reaktionsbedingungen, wie sie unter 1.3.1.1 beschrieben sind, erhält man in diesem Fall *N*-acetylierte Produkte (**27a,e**). Eine alternative Reaktionsführung (ohne Verwendung von Ac_2O) in siedendem EtOH mit Piperidin als Base scheiterte auf Grund der schlechten Löslichkeit des Pseudothiohydantoins.

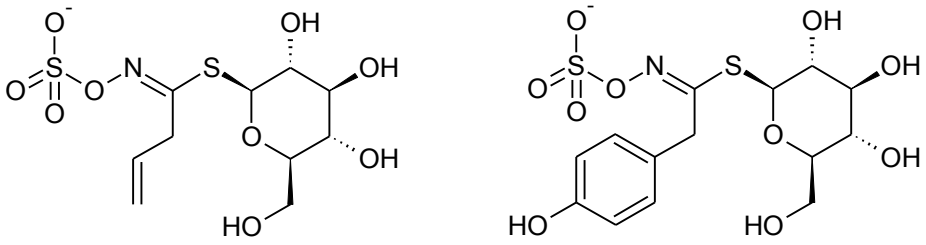
Nr.	Glykosylbaustein	R	Ausbeute (%)
27a	β-L-rhamno	CH_3	49
27e	β-D-manno	CH_2OAc	40

Tab. 12: Produktübersicht bezüglich isolierter Ausbeuten.

Was die tautomeren Formen der Verbindungen **27** betrifft, so kann ein Proton theoretisch entweder an das endocyclische oder an das exocyclische Stickstoffatom gebunden sein. Das Vorliegen der Verbindungen **27** in der in **Schema 14** postulierten Struktur ist anzunehmen, weil die exocyclische Lage des Protons und somit die endocyclische Lage der Doppelbindung durch die in diesem Zustand maximale Konjugation des System angestrebt wird.

1.3.2 *S*-glykosidische Indirubinanaloga

Die Glykosylsubstituenten der Verbindungen **25** und **27** wurden durch Verwendung von Glykosylisatinen eingeführt. Durch den Einsatz glykosylierter CH-acider Verbindungen lässt sich das Substitutionsmuster der Substruktur **XV** (**Abb. 13**) um *S*-glykosidische Verterter erweitern. Aufbauend auf den in Kap. 1.2 beschriebenen Ergebnissen wurden die entsprechenden Thioamidstrukturen (**24** und **28**) glykosyliert. In der Natur gehören ähnliche Strukturen wie Sinigrin (**XVIII**) und Sinalbin (**XIX**)[45] zur Gruppe der Senfölglykoside.

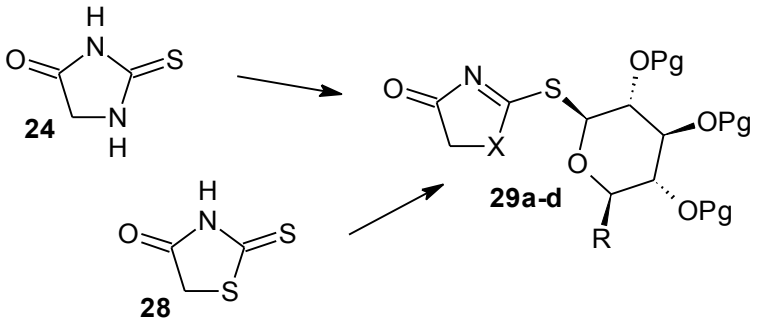


XVIII **XIX**

Abb. 14: Natürlich vorkommende Thioglykoside.

1.3.2.1 Synthese der Edukte

Die Glykosidierung von Pseudothiohydantoin misslang auf Grund seiner schon erwähnten Schwerlöslichkeit. 2-Thiohydantoin (**24**) selbst ergab ein Glykosid (**29d**), das wegen seiner Instabilität schnell in einer Folgereaktion eingesetzt werden musste. Die von Rhodanin (**28**) ausgehenden glykosylierten Derivate (**29a-c**, **Schema 15**), die im Ring ein Schwefelatom anstelle des Stickstoffs enthalten, sind jedoch problemlos handhabbar.



Schema 15: Synthese glykosylierter Thiazolone und Imidazolone. *Reagenzien und Bedingungen:* 1) NaH, DMF, 0 °C, 15 min, 2) Glykosylbromide, 20 °C, 3 h. X = S, NH.

Die gebildeten Glykoside der Glucose bzw. Xylose liegen anomerenrein in der β-Konfiguration vor, was an der großen Kopplungskonstante des H-1' von $^{3}J \approx 9$ Hz zu erkennen ist.

In Kap. 1.2.1 wurde gezeigt, dass deprotonierte Thioamidstrukturen mit Glykosylbromiden unter Ausbildung einer thioglykosidischen Bindung reagieren. Dort war der Nachweis über das Vorhandensein bzw. das Nichtvorhandensein von Symmetrie in den ^{13}C-NMR-Spektren möglich, was für die Derivate **29a-d** nicht gegeben ist. Es ist allerdings stark anzunehmen, dass sich die Verbindungen **24** und **28** analog verhalten, unter anderem deshalb, weil die Reaktion (**Schema 15**) unter gleichen Bedingungen stattfindet wie die oben beschriebene Umsetzung von Dithiophthalimid (**19**).

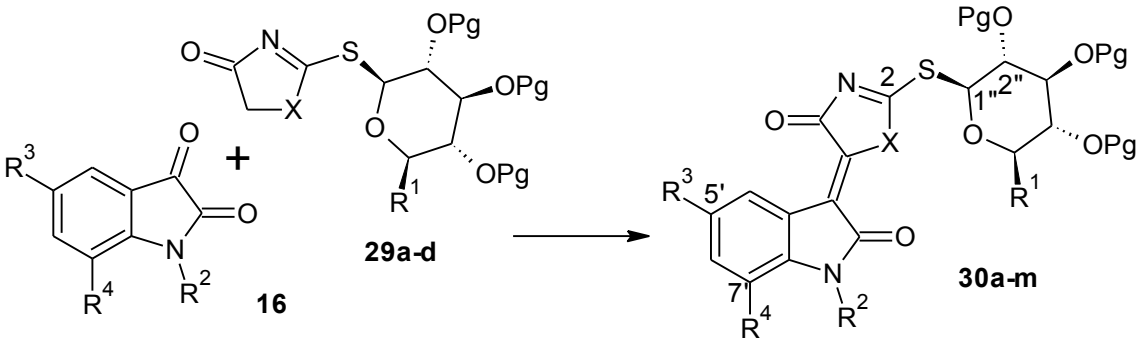
Es lassen sich *O*-acetylierte und *O*-pivaloylierte Glucosyl- und Xylosylsubstituenten einführen; Reaktionen mit acetyl- bzw. pivaloylgeschützten Galactosebausteinen scheiterten.

Nr.	X	Pg	R	Ausbeute (%)
29a	S	Ac	CH_2OAc	47
29b	S	Piv	CH_2OPiv	50
29c	S	Piv	H	32
29d	NH	Ac	CH_2OAc	52

Tab. 13: isolierte Asbeuten der Glykoside **29**.

1.3.2.2 Synthese der Indirubinanaloga mit Dihydroimidazolon- und Thiazolon-Strukturelement

Die Glykoside **29a-d** lassen sich leicht mit unterschiedlich substituierten Isatinen (**16**) verknüpfen (**Schema 16**). Die in einer Kondensationsreaktion unter basischer Katalyse gebildeten Produkte (**30a-m**) fallen aus der Reaktionslösung (EtOH/THF oder MeOH/THF) aus und sind durch Filtration und/oder Kristallisation sauber isolierbar.



Schema 16: Synthese S-glykosylierter Indirubinanaloga. Reagenzien und Bedingungen: EtOH/THF oder MeOH/THF, kat. Piperidin, 20 °C, 1-2 h. X = S, NH.

Derivate mit Acetylschutzgruppen zeichnen sich unerwarteterweise durch eine hohe Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus, wodurch sie sich von den *N*-glykosylierten acetylgeschützten Analoga stark unterscheiden. Die Einführung von Pivaloylgruppen dagegen bringt eine starke Löslichkeit in eher unpolaren Lösunsmitteln (z.B. Chloroform) mit sich.

Eine zu **30m** (X = NH, Pg = Ac, $R^1 = CH_2OAc$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$) ähnliche Struktur mit einer Methylgruppe an Stelle des Glykosylsubstituenten ist literaturbekannt.[42] Die dort postulierte tautomere Struktur ist auch für die Lage des NH-Protons in Verbindung **30m** anzunehmen.

Nr.	X	Pg	R^1	R^2	R^3	R^4	Ausbeute (%)
30a	S	Ac	CH_2OAc	H	H	H	62
30b	S	Piv	CH_2OPiv	H	H	H	80
30c	S	Piv	H	H	H	H	49
30d	S	Piv	CH_2OPiv	Ph	H	H	41
30e	S	Piv	H	Ph	H	H	78
30f	S	Piv	CH_2OPiv	H	F	H	44
30g	S	Piv	CH_2OPiv	H	H	F	67
30h	S	Piv	H	H	F	H	90
30i	S	Piv	H	H	H	F	58
30j	S	Piv	H	H	Cl	H	77
30k	S	Piv	CH_2OPiv	H	H	Br	80
30l	S	Piv	H	H	H	Br	87
30m	NH	Ac	CH_2OAc	H	H	H	62

Tab. 14: isolierte Ausbeuten der Produkte **30a-m**.

Die Höhe der Ausbeuten (s. **Tab. 14**) hängt im Wesentlichen von der Löslichkeit im Reaktionsmedium ab. Vergleicht man die Ausbeuten der Glucosyl- und der Xylosylderivate mit gleichem Halogensubstitutionsmuster (**30f** und **30h**: 5'-F, **30g** und **30i**: 7'-F, **30k** und **30l**: 7'-Br), so ist festzustellen, dass Letztere geringfügig höhere Ausbeuten aufweisen. Dies ist auf ihre geringere Polarität und damit schlechtere Löslichkeit im Reaktionsgemisch zurückzuführen, die darauf beruht, dass am Glykon eine CH_2OPiv-Gruppe durch ein Proton ersetzt ist.

Der Versuch der basischen Desacetylierung analog zu dem in Kap. 1.1.1.3 beschriebenen Verfahren führt bei Verbindung **30a** zur Spaltung des Thiazolonrings auf Grund der hohen Elektrophilie des zwischen zwei Schwefel- und einem Stickstoffatom sitzenden Kohlenstoffatoms (C-2, **Schema 16**), erkennbar an einer raschen Farbänderung der Reaktionslösung durch Veränderung des konjugierten Systems. Bei Umsetzung der NH-analogen Verbindung **30m** unter gleichen Bedingungen ist zwar der Fünfring basenstabil, allerdings ließen sich die Acetylgruppen trotz schrittweise erhöhter Basenkonzentration auch dort nicht entfernen.

Der Versuch der enzymatischen Abspaltung der Pivaloylgruppen mittels einer Esterase war ebenfalls nicht erfolgreich.

1.3.2.3 Besonderheiten in den ^{1}H-NMR-Spektren

Alle thioglykosidischen Verbindungen, mit Ausnahme von **30e** und **30i**, enthalten Spuren eines Isomers. Exemplarisch vorgestellt sei Verbindung **30a** (**Abb. 15**). In den ^{1}H-NMR-Spektren liegen die Signale dieser Komponente meist unter oder direkt neben den Hauptsignalen, nur bezüglich der Peaks der Glykosylprotonen H-1" (Dublett) und H-2" (Pseudo-Triplett) sind die Signale der Nebenkomponente relativ stark hoch- bzw. tieffeldverschoben (s. **Abb. 15**, vergrößerter Ausschnitt). Der Anteil dieses Isomers beträgt nur ca. 6-7% und ist somit eher gering. Im EXSY-Spektrum sind Austauschsignale zwischen dem „großen" Dublett bei 6.6 ppm und dem „kleinen" Dublett bei 6.2 ppm sowie zwischen dem „großen" Pseudo-Triplett bei 5.9 ppm und den „kleinen" Pseudo-Triplett bei 6.4 ppm zu finden. Dies deutet darauf hin, dass die jeweiligen Verbindungen **30** in zwei unterschiedlichen, ineinander umwandelbaren isomeren Formen vorliegen und das „große" und sein dazugehöriges „kleines" Signal vom Proton an der gleichen Position stammen (1" bzw. 2", s. **Schema 16**).

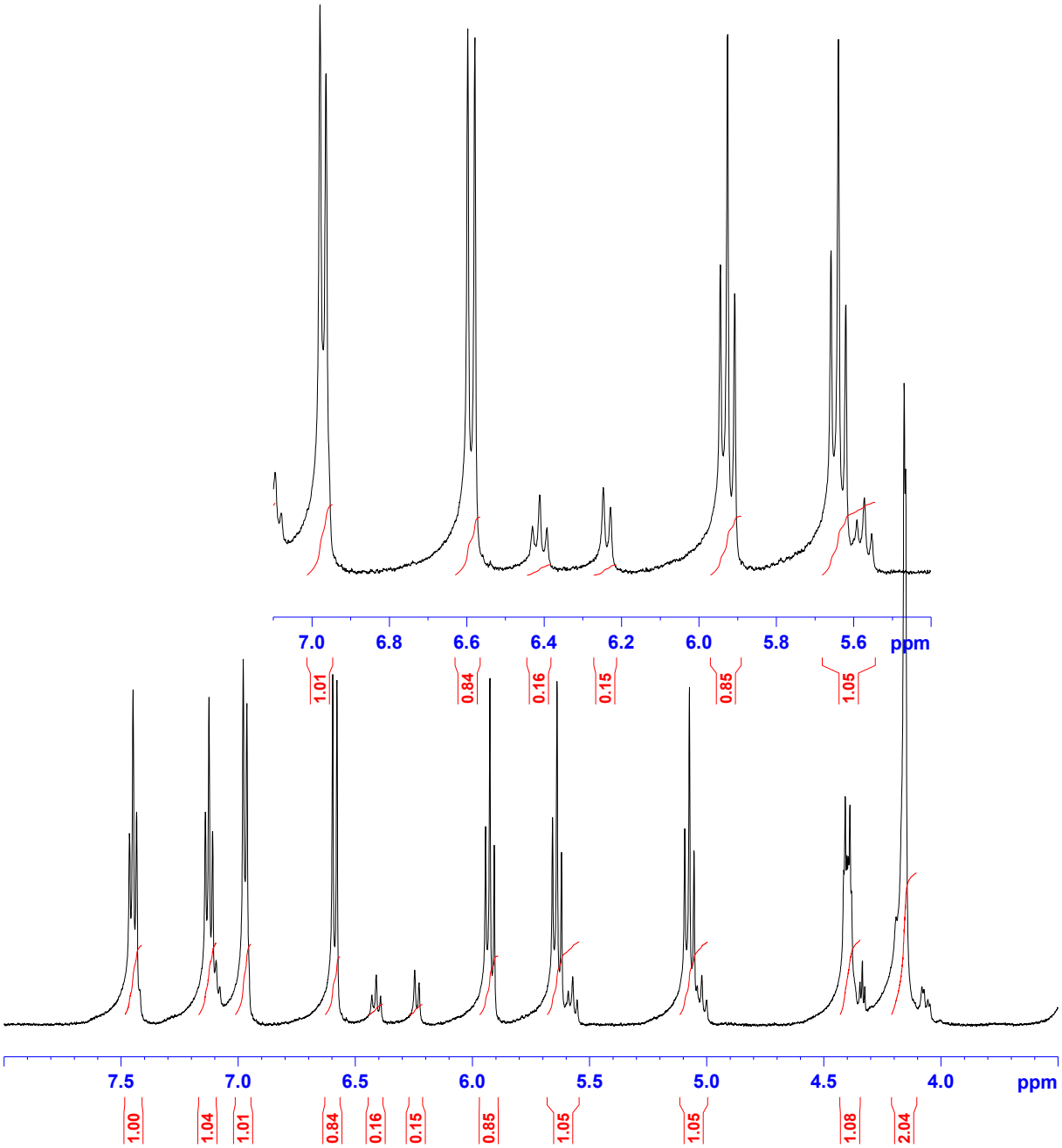
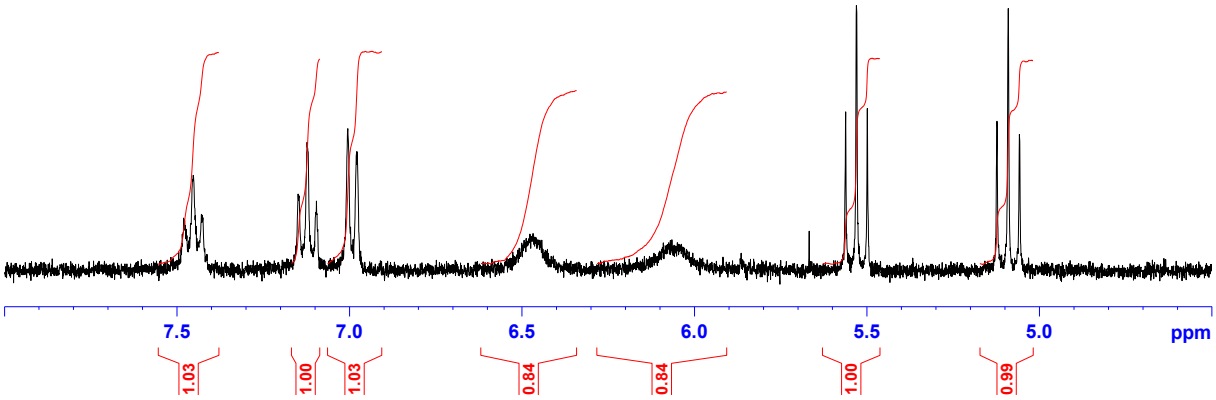
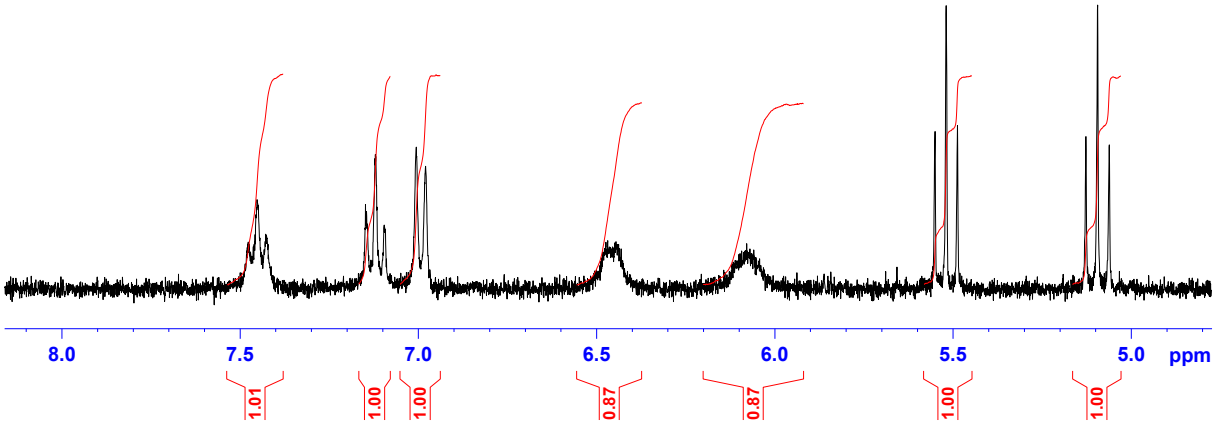


Abb. 15: Ausschnitte aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum von **30a** in DMSO-d_6 bei 20 °C.

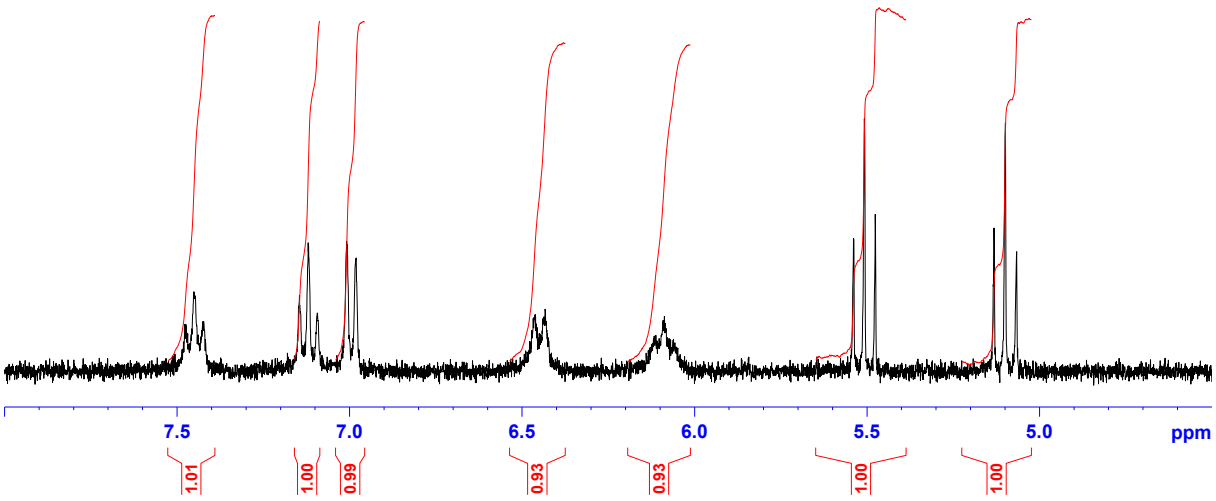
Bei der Durchführung der NMR-Experimente bei erhöhter Temperatur (**Abb. 16**) ist ersichtlich, dass bei 90 °C die Energiebarriere zwischen den isomeren Formen überwunden ist und die Signale von H-1" und H-2" zu Singuletts verbreitert sind. Bei weiterer Temperaturerhöhung werden sie wieder schärfer und nehmen ab 110 °C wieder die Form eines Tripletts und eines Dubletts ein.



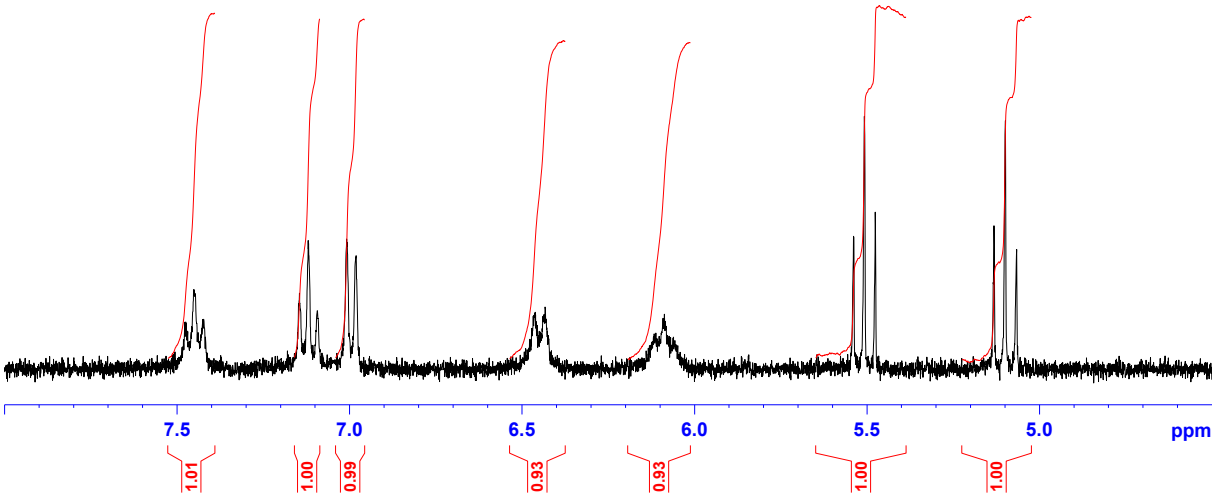
90 °C



100 °C



110 °C



120 °C

Abb. 16: Temperaturabhängigkeit der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **30a**.

Der Einfluss der Temperatur auf die Isomerie und die Tatsache, dass sie sich am markantesten auf die Signale der Glykosylprotonen H-1" und H-2" auswirkt, lässt vermuten, dass die Art der Isomerie auf Konformationsänderungen oder Rotationen des Glykosylsubstituenten zurückzuführen ist. Es ist möglich, dass spezielle Konformationen des Glykons durch Wechselwirkung eines seiner Protonen mit dem Amidsauerstoff des Heterocyclus stabilisiert werden.

1.4 Zusammenfassung

Es wurde eine große Bandbreite an verschiedenen Analoga des Indirubins dargestellt, wobei der Schwerpunkt auf glykosylierten Verbindungen lag. Variiert wurden neben Heteroatomen auch die Position und Art der Substituenten sowie die Größe des Systems von ankondensierten Ringen. Neben den literaturbekannten Glykosylisatinen kamen neue glykosylierte Vorstufen zum Einsatz. Einige acetylgeschützte Derivate ließen sich einfach und mit guten bis sehr guten Ausbeuten entschützen.

Das Verhalten ausgewählter Verbindungen in Lösung bei erhöhter Temperatur wurde NMR-spektroskopisch untersucht.

Außerdem konnte der Farbstoffcharakter von unglykosylierten Selen-analogen Indirubinen durch die Aufnahme von UV/Vis-Spektren betrachtet werden.

Verbindungen **15a-e**, **17b,h**, **23a,b**, **25a,d,g,e**, **27a,e** und **30a,m** wurden für biologische Testungen bereitgestellt, zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen allerdings noch keine Ergebnisse vor.

2 Neue 2-Vinylchroman-4-one mit antibiotischer Wirkung

Einleitung

Wie schon im eingangs angeführten Zitat erwähnt, stellen antibiotikaresistente Keime eine große Gefahr dar. So bilden Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) die weltweit verbreiteten so genannten Krankenhauskeime, die für eine Vielzahl von Infektionen und Todesfällen in Krankenhäusern verantwortlich sind.

Das macht es notwendig, in einem ständigen Wettlauf gegen die Anpassungsfähigkeit der Bakterien immer wieder neue Wirkstoffklassen zu entwickeln, gegen die noch keine Resistenzen bestehen.

Im Jahre 2002 wurden antimikrobielle Eigenschaften von 2-(Prop-1-en-1-yl)chromonen (**XX**) festgestellt.[46] Ähnlich partiell gesättigte Strukturen wurden aus dem Pilz *Aposphaeria sp.* als Aposphaerin A (**XXI**, **A**) und B (**XXII**, **B**) isoliert.[47]

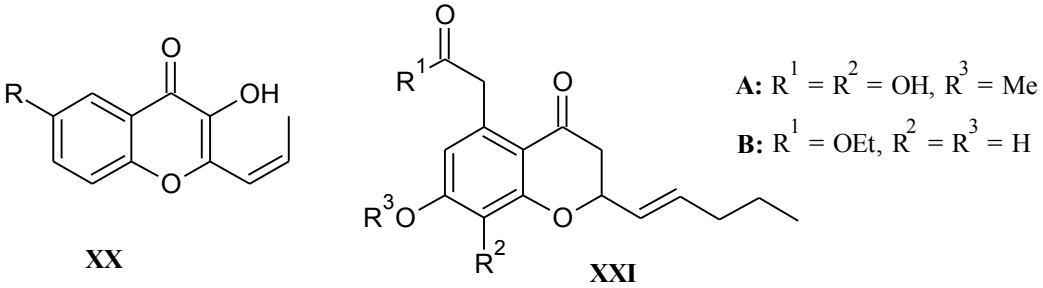


Abb. 17: Naturstoff Aposphaerin und verwandte Strukturen mit antibiotischer Wirkung.

LANGER *et al.*[48,49] variierten systematisch Substituenten und Heteroatome des Grundgerüsts (**XXII**). Biologische Testungen der synthetisierten Derivate ergaben, dass bestimmte Substitutionsmuster hohe antibiotische Aktivität aufweisen. Essentiell ist eine Vinylgruppe in der 2-Position, ein entsprechend ethylsubstituiertes Derivat erwies sich als inaktiv. Die antimikrobielle Wirkung wird durch einen Halogensubstituenten (Cl, Br) in 6-Position (**XXIII**) noch verstärkt. Diese Substanzen besitzen ebenfalls eine signifikante Wirksamkeit gegen bestimmte MRSA-Stämme.

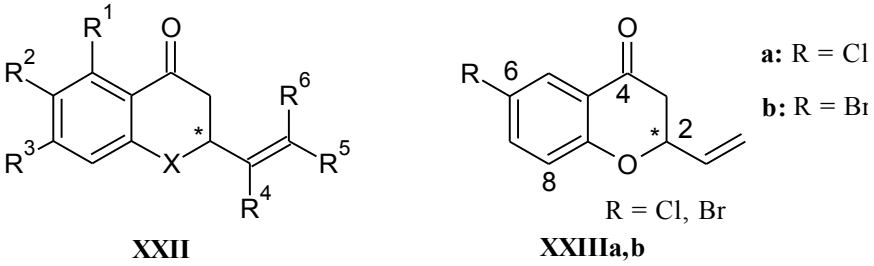
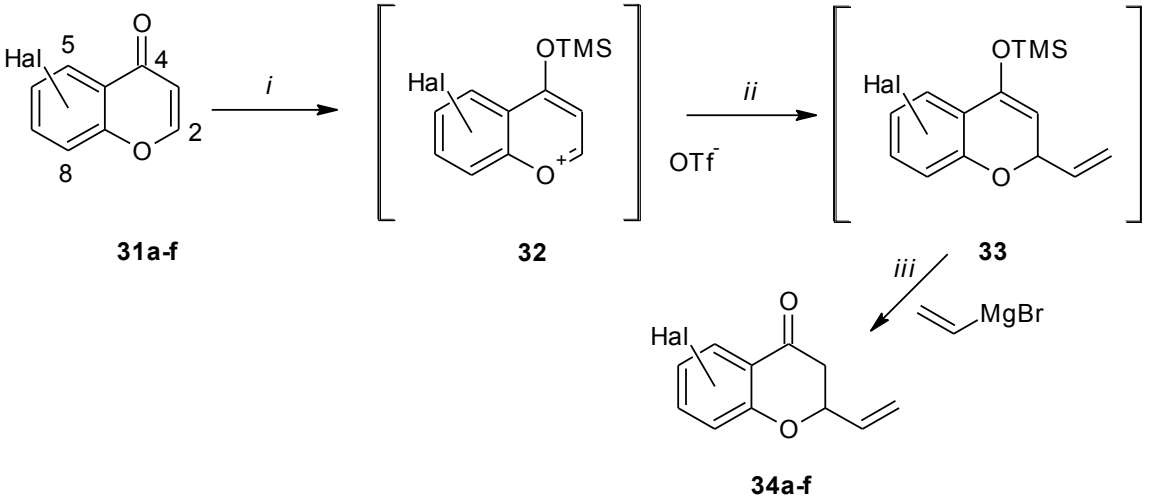


Abb. 18: Chromanongrundstruktur und biologisch sehr aktive Vertreter.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollten neue Chromanone synthetisiert und auf ihre antimikrobielle Aktivität hin getestet werden. Auf Grund der bisherigen Ergebnisse der Biotests ist die Seitenkette bei allen neuen Vertretern eine Vinylgruppe. Die Halogensubstitution wurde dagegen variiert, so dass unter anderem Vertreter mit einem Substituent an der 8-Position bzw. ein 6-Fluorderivat dargestellt wurden.

2.1 Synthese der halogenierten 2-Vinylchroman-4-one

Ausgangsstoffe der Synthesen sind unterschiedlich halogensubstituierte Chromone* (4*H*-Chromen-4-one) (**31a-f**).[50] Diese α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen können mit Nukleophilen in 2- oder 4-Position reagieren. Zur Steuerung der Regioselektivität wird in einem ersten Schritt mit TMSOTf ein Benzopyryliumtriflat (**32**) generiert, das nur noch an der 2-Position reaktiv ist. Anschließend wird die Vinylgruppe in Form einer GRIGNARD-Verbindung eingeführt (**33**).



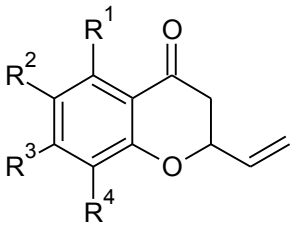
Schema 17: Synthese der halogenierten 2-Vinylchroman-4-one **34a-f**. *Reagenzien Bedingungen:* (*i*) TMSOTf, CH_2Cl_2 oder PhCl/THF, 0 °C oder 20 °C, 1 h; (*ii*) THF, $BrMgCHCH_2$, 30 min, -78 °C; (*iii*) NH_4Cl, H_2O, -78 °C → 20 °C.

Nach saurer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung werden die Zielverbindungen **34a-f** in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten.

Schwierigkeiten bereitete die Schwerlöslichkeit der Ausgangsstoffe, so dass für den ersten Reaktionsschritt zwei unterschiedliche Systeme zum Einsatz kamen (DCM sowie PhCl/THF, s. **Tab. 15**).

* bereitgestellt von Prof. Dr. T. Patonay, Universität Debrecen

Alle Produkte wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt. Sie liegen als Racemat hinsichtlich der unterschiedlichen Konfiguration von C-2 vor. Dies ist jedoch in den NMR-Spektren nicht ersichtlich, weil sich die Signalsätze des *R*- und des *S*-Enantiomers nicht voneinander unterscheiden. Weitere Untersuchungen zur Stereochemie wurden nicht durchgeführt.



Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	LM-System	Ausbeute (%)
34a	H	H	H	Cl	PhCl/THF	64
34b	H	H	H	Br	PhCl/THF	68
34c	Cl	H	H	H	DCM	94
34d	H	F	H	H	DCM	99
34e	H	H	Cl	H	PhCl/THF	88
34f	H	H	Br	H	DCM	62

Tab. 15: isolierte Ausbeuten der halogenierten 2-Vinylchroman-4-one.

2.2 Antimikrobielle Testung

Die Substanzen **34a-f** wurden vom Arbeitskreis um Dr. habil. Michael Lalk am Institut für Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald hinsichtlich ihrer Aktivität sowohl gegen Gram-positive Bakterienstämme (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) als auch Gram-negative Bakterien (*Escherichia coli*) per Agardiffusionstest untersucht.[51] Zu diesem Zweck werden Suspensionen der Testkeime auf einem Agardiffusionsmedium verteilt. Anschließend werden Filterplättchen, die mit einer Lösung der zu testenden Substanz in einer bestimmten Konzentration getränkt sind, darauf gelegt. Nach Inkubation (36 h bei 40 °C) zeigen sich bei aktiven Substanzen Hemmhöfe, in denen keine Bakterien mehr leben können. Der Durchmesser der Hemmhöfe ist proportional zum Grad der Aktivität.

Die Ergebnisse sind in **Tab. 17** zusammengefasst. Die in **Tab. 16** und **Tab. 17** eingefügten Daten für die Verbindungen **XXIIIa,b** sind der Literatur entnommen.[48]

Nr.	*E. coli* ATCC 11229	*B. subtilis* ATCC 6051	*Staph. aureus* ATCC 6538
34a	30	18	15
34b	24	17	12
34c	19	-	-
34d	30	-	-
34e	24	-	-
34f	24	-	-
XXIIIa	17	29	40
XXIIIb	14	24	32
DMSO	-	-	-
Ampicillin	30	16	30

Tab. 16: Durchmesser der Hemmhöfe in mm abzüglich des Durchmessers des Filterplättchens (6 mm).

Das β-Lactam-Antibiotikum Ampicillin wurde als Vergleichsprobe unter identischen Bedingungen ebenfalls eingesetzt. Es zeigt sich, dass alle untersuchten Verbindungen stark gegen *E. coli* aktiv sind. Am entsprechend gleich großen Hemmhof ist ersichtlich, dass **34a** (8-Cl-Derivat) und **34d** (6-F-Derivat) ähnlich hohe Aktivität aufweisen wie das Antibiotikum, die anderen Vertreter reichen nicht ganz an diese Wirksamkeit heran. Die an 8-Position substituierten Substanzen **34a** (8-Cl-Derivat) und **34b** (8-Br-Derivat) sind außerdem gegen die Gram-positiven Bakterienstämme aktiv, im Falle von *B. subtilis* sogar etwas stärker als Ampicillin.

Im Vergleich mit den literaturbekannten Verbindungen **XXIIIa,b** ist festzustellen, dass dieselben eine geringere Aktivität gegen *E. coli* aufweisen als die neu synthetisierten Verbindungen **34a-f**. Bezüglich der anderen Bakterienstämme ist ihre Aktivität jedoch deutlich erhöht.

Von Verbindungen **34a,b,e,f** wurde die minimale Hemmkonzentration (MIC) bestimmt.[51,52] Sie bezeichnet die geringste Konzentration einer antibiotischen Substanz, die unter Standardbedingungen das Bakterienwachstum gerade noch sichtbar hemmt; sie wurde von LALK *et al.* per Mikrodilutionstest (Reihenverdünnungstest) nach der Methodenbeschreibung des Europäischen Arzneibuchs ermittelt.

Dafür wurde eine Nährlösung mit *E. coli* versetzt und auf einer Mikrotiterplatte zu einer in den Vertiefungen vorgelegten phosphatgepufferten Salzlösung hinzugefügt. In die

Vertiefungen werden nun immer größer werdende Mengen der zu testenden Substanzen (Lösung in DMSO, 1 mg/ml) hinein gegeben.
Die Auswertung erfolgte mittels ELISA-Plattenreader. Dabei wird die Extinktion jeder Vertiefung gemessen, erst bei 620 nm, dann nach Zugabe von *p*-Iodonitritetrazoliumviolett-Lösung in jede Vertiefung und Inkubation (30 min bei 25 °C) bei 550 nm. An Hand eines Tabellenkalkulationsprogramms wird aus den Extinktionswerten der Verdünnungsreihe der MIC-Wert ermittelt. Folgende Ergebnisse wurden bestimmt:

Nr.	Molekulargewicht (g/mol)	MIC (µg/ml)	Standardabweichung (%)	MIC (mM)
34a	208.64	13.137	4.84	0.063
34b	253.09	12.551	0.96	0.050
34e	208.64	12.619	3.30	0.060
34f	253.09	12.856	1.70	0.051
XXIIIa	208.64	4.17	-	-
XXIIIb	253.09	25.31	-	-
Ampicillin	371.40	19.110	-	0.051

Tab. 17: MIC-Werte bezüglich *E. coli* ATCC 11229.

Bei Betrachtung der MIC-Werte in der Einheit µg/ml scheinen die getesteten Substanzen antibiotisch aktiver als Ampicillin zu sein. Da es jedoch einzelne Moleküle sind, die mit den Mikroorganismen in Wechselwirkung treten und ihr Absterben herbeiführen, ist es sinnvoller, die MIC-Werte in mM (= mmol/ml) zu betrachten. Es ist festzustellen, dass sich die Wirksamkeiten der synthetisierten Substanzen und des Antibiotikums in der gleichen Größenordnung befinden. Die niedrigeren MIC-Werte in µg/ml ergeben sich nur durch die geringeren Molmassen der 2-Vinylchroman-4-one im Vergleich zu der des Ampicillins.
Von den literaturbekannten Verbindungen **XXIIIa,b** sind nur die MIC-Werte in µg/ml verfügbar. **XXIIIa** ist in noch geringeren Konzentrationen wirksam als alle anderen Vertreter, **XXIIIb** jedoch weniger aktiv als diese.

2.3 Zusammenfassung

Die in bisherigen Projekten der Arbeitsgruppe LANGER[48,49] dargestellte Reihe der 2-Alkenylchroman-4-one konnte um mehrere interessante Vertreter erweitert werden. Sie wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.

Es lässt sich zusammenfassen, dass alle getesteten 2-Vinylchroman-4-one antibiotische Aktivität zeigen, die derjenigen von herkömmlichen Antibiotika entspricht. **34b** (8-Br-Derivat) ist dabei der Vertreter, der sowohl den geringsten MIC-Wert hinsichtlich *E. coli* aufweist als auch gegen alle verwendeten Bakterienstämme aktiv ist. Die Substanz mit dem kleinsten Hemmhof und damit der geringsten Aktivität ist **34c** (5-Cl-Derivat). Die Ursache für diesen Unterschied mag in der entgegengesetzten Stellung des Halogensubstituenten liegen.

Die neu synthetisierten Vinylchromanone **34a-f** weisen ein etwas anderes Wirkungsprofil hinsichtlich der verwendeten Bakterienstämme auf als die Leitsubstanzen **XXIIIa,b**. Die MIC-Werte liegen alle in ungefähr derselben Größenordnung. Es ist deswegen nicht möglich, die neu dargestellten 2-Vinylchroman-4-one als „besser“ oder „schlechter“ einzustufen.

3 Octahydro-Indenophenanthrene durch [3+3]-Cyclokondensation

Einleitung

Durch Reaktion von Östronderivaten mit Dinukleophilen konnten neue anellierte Carbacyclen synthetisiert werden.

Die dargestellten Octahydro-Indenophenanthrene (**40**) enthalten eine von Östron (3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on) (**XXIV**) abgeleitete Struktur und eine 1*H*-Indenol-Einheit. Beide Teilstrukturen sind gewissermaßen miteinander verschmolzen; der in **40** rot markierte Bereich gehört gedanklich sowohl zum Östron- als auch zum 1*H*-Indenol-Grundkörper.

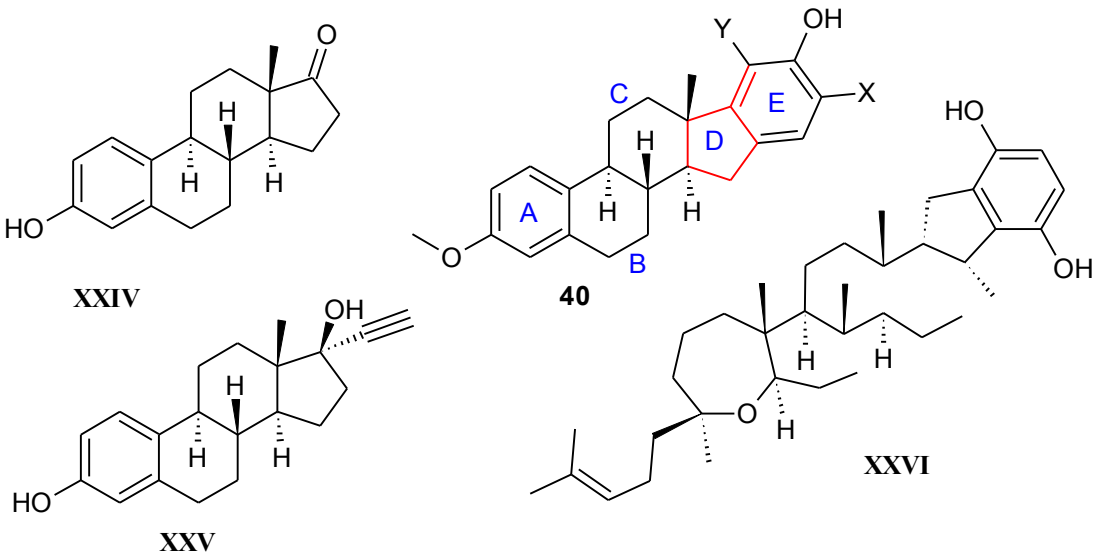


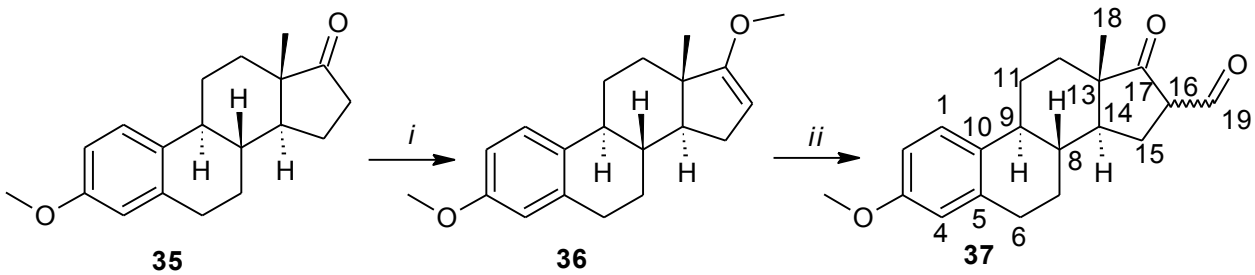
Abb. 19: Östron, Haliclotriol B und strukturverwandte Derivate.

Östron (**XXIV**) ist ein weibliches Sexualhormon, das am Ablauf des monatlichen Zyklus beteiligt ist. Durch Einführung eines Ethin-Bausteins kann daraus Ethinylöstradiol (**XXV**) gewonnen werden, das Bestandteil von oralen Verhütungsmitteln ist.[53]

Bestimmte Naturstoffe enthalten eine 1*H*-Indenol-Struktur, so z.B. das aus dem Schwamm *Haliclona* isolierte Terpenoid Haliclotriol B (**XXVI**), das antimikrobielle Aktivität zeigt.[54]

Naturstoffe, die sowohl Östron- als auch 1*H*-Indenol-Strukturen in sich vereinigen, sind bisher nicht bekannt, aber auf synthetischem Wege zugänglich.[55, 56]

Anellierte Derivate des Östrons lassen sich auf verschiedene Art und Weise darstellen. Zumeist wird eine funktionelle Gruppe an C-16 geknüpft; z.B. lässt sich eine Aldehydgruppe, wie in **Schema 18** dargestellt, einführen.[57]



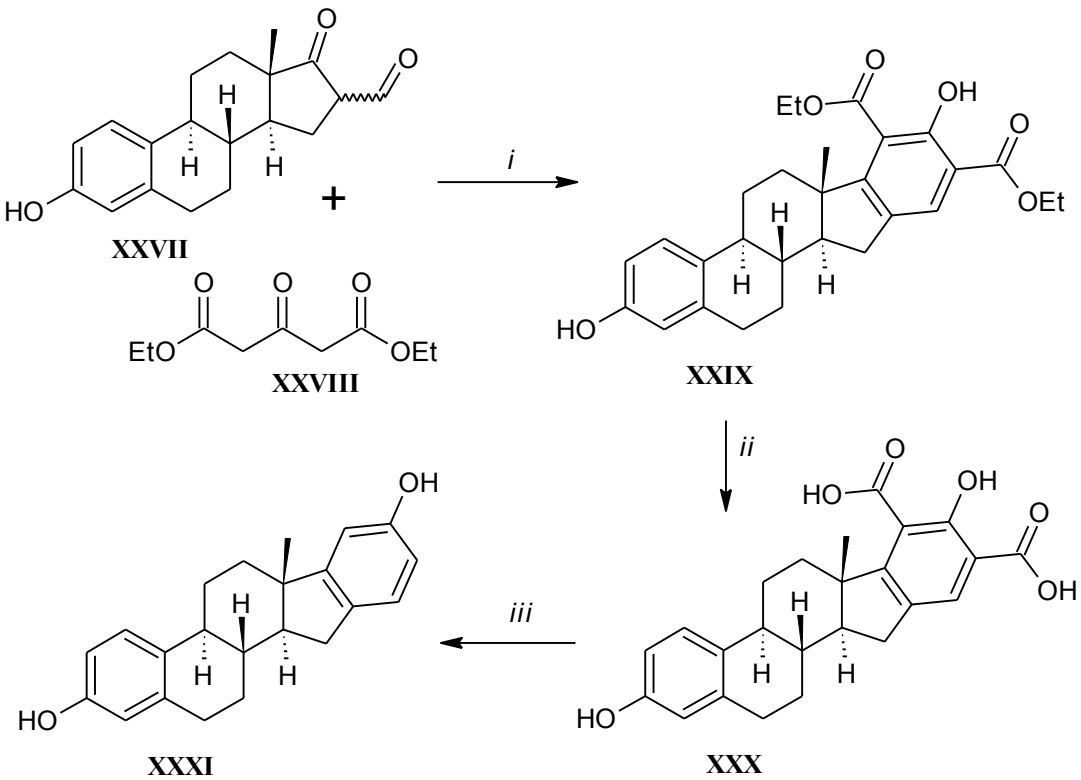
Schema 18: Synthese von 16-Formyl-3-methoxyöstron **37** nach BARDHAN. *Reagenzien und Bedingungen:* (*i*) Me_2SO_4, KOH; (*ii*) HCO_2Et, Na, Benzen.

Des Weiteren sind auch Wege zur Einführung von Dithioketenacetalen (=C(SMe)$_2$) an C-16 bekannt.

Die so erhaltenen 1,3-funktionalisierten Derivate können unterschiedlichen Cyclisierungsreaktionen unterworfen werden.[56]

Eine andere Strategie verfolgt die Einführung von verschiedenen Substituenten jeweils am funktionalisierten C-17 sowie an der funktionellen Gruppe an C-16, die dann im Folgeschritt miteinander zum anellierten E-Ring verknüpft werden. [55,56, 58]

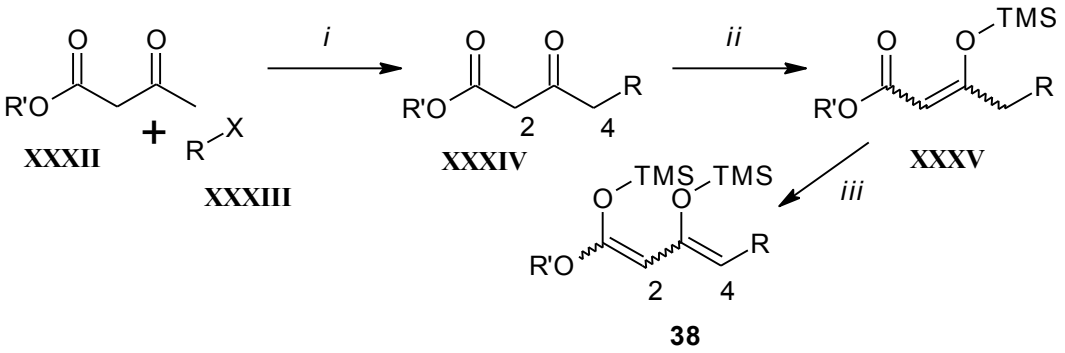
C,C-Dinukleophile wie der 3-Oxoglutarsäurediethylester (**XXVIII**) konnten bisher nur unter eher drastischen Bedingungen zur Reaktion gebracht werden, dabei wurde ein Östron-Derivat mit freier OH-Gruppe eingesetzt (**XXVII, Schema 19**).[59]



Schema 19: Darstellung von Indenophenanthrenen nach RUZICKA. *Reagenzien und Bedingungen:* (*i*) KOEt, EtOH, 78 °C, 6 h; (*ii*) KOH, MeOH, 65 °C, 35 h; (*iii*) Chinolin, 220-235 °C, 20 min.

Da sich Derivat **XXIX** nicht sauber kristallisieren ließ, wurde es weiter verseift (**XXX**) und nach Decarboxylierung, für die drastische Reaktionsbedingungen nötig sind, isoliert (**XXXI**).

Neben Dicarbonsäureestern sind 1,3-Bis(silylenolether) weitere C,C-Dinukleophile. Sie wurden erstmalig 1980 von CHAN und BROWNBRIDGE in $TiCl_4$-vermittelten Cyclisierungsreaktionen eingesetzt.[60,61] Diese maskierten Dianionen können ausgehend von Estern des Acetoacetats dargestellt werden. In einem ersten Schritt erfolgt eine Kettenverlängerung[62] des β-Ketoesters (**XXXII, Schema 20**) mittels Alkylhalogeniden (**XXXIII**) zu Derivat **XXXIV**, an die sich eine zweistufige Deprotonierung über den Monosilylenolether **XXXV** nach MOLANDER *et al.*[63] anschließt. Die erhaltenen 1,3-Bis(silylenolether) (**38**) sind sehr empfindlich und müssen deshalb bei tiefen Temperaturen aufbewahrt werden.



Schema 20: Synthese von 1,3-Bis(silylenolethern). *Reagenzien und Bedingungen:* (*i*) LDA (2.3 eq), THF, -78 → 20 °C, 12 h; (*ii*) NEt_3 (1.3 eq), TMSCl (1.5 eq), Benzen, 20 °C, 12-48 h; (*iii*) 1) LDA (1.3 eq), THF, 0 °C, 2 h, 2) TMSCl (1.5 eq), -78 → 20 °C, 6-12 h.

Hinsichtlich ihrer Reaktivität unterscheiden sich die beiden nukleophilen Zentren (C-2 und C-4) deutlich.

Dicarbonylverbindungen werden auf Grund der besseren Stabilisierung der resultierenden negativen Ladung zuerst am zentralen Kohlenstoffatom (C-2) deprotoniert[64], im zweiten Schritt erfolgt die Deprotonierung an terminaler Position (C-4). Dafür ist dann auch eine stärkere Base als im ersten Schritt notwendig. Die ungleiche CH-Acidität wirkt sich auf die Reaktivität aus: die schwächer saure terminale Position ist gleichzeitig das stärker basische und sterisch weniger gehinderte Zentrum und hat somit stärkere Affinität zu elektrophilen Zentren als C-2.

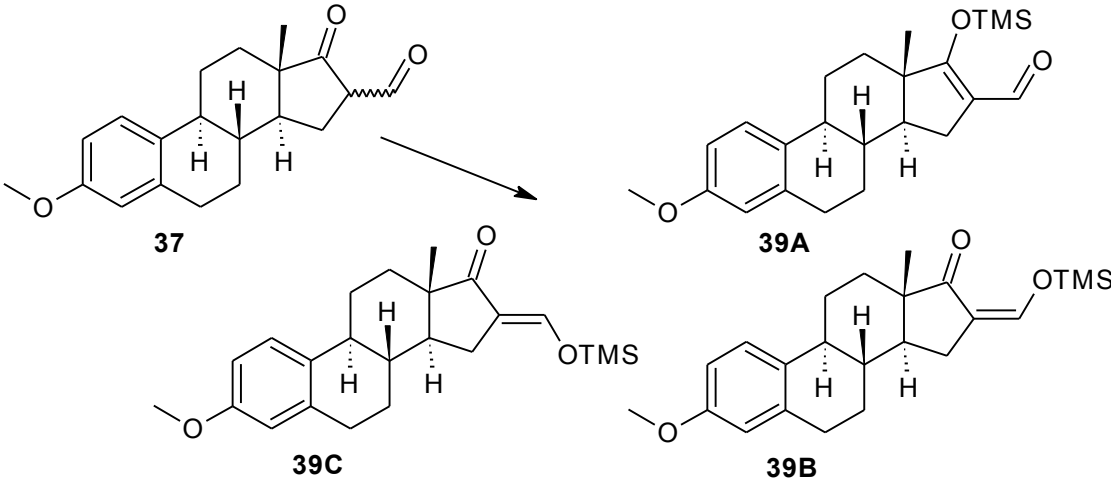
Durch verschiedene Möglichkeiten der Substitution (R, R', **Schema 20**) und ihre unterschiedlich reaktiven Zentren eröffnen 1,3-Bis(silylenolether) den Zugang zu einer großen Bandbreite an unterschiedlichen Produktklassen.[65]

Die Reaktion von 1,3-Bis(silylenolethern) als C,C-Dinukleophile mit Östron-Derivaten stellt eine bisher unbekannte Möglichkeit zur Synthese von substituierten Octahydro-Indenophenanthrenen dar.

Ihr Vorteil liegt in den milden Bedingungen gegenüber den in **Schema 19** angegebenen. Außerdem lässt die unsymmetrische Substitution der 1,3-Bis(silylenolether) eine breitere Variabilität an Produkten zu als die in **Schema 19** beschriebene Syntheseroute.

3.1 Synthese des Edukts

Die Verwendung von Formylderivat **37**[*] stellt eine Neuerung auf dem Gebiet der [3+3]-Cyclokondensationen dar. Um es als Dielektrophil dafür einsetzen zu können, ist es vorteilhaft, die nukleophile CH-acide Position zwischen Keto- und Aldehydgruppe durch Überführung in den Monosilylenolether (**39A,B,C**) zu blockieren (**Schema 21**).



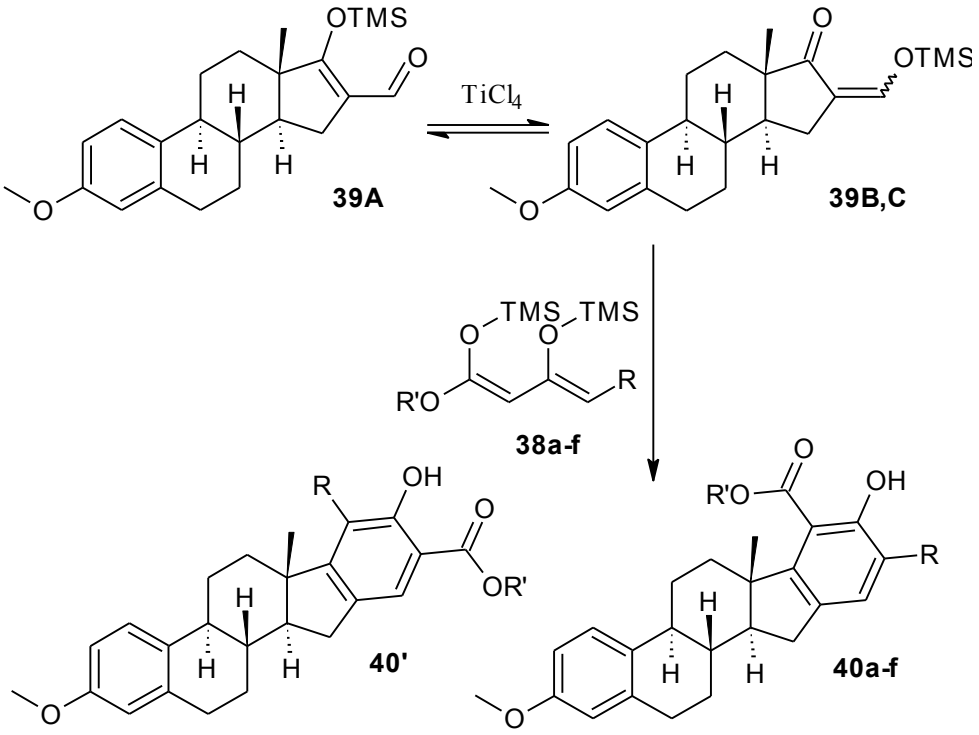
Schema 21: Darstellung des Monosilylenolethers **39**. *Reagenzien und Bedingungen:* Benzen, NEt_3, TMSCl, 20 °C, 96 h.

Welche der drei möglichen Formen (**39A,B,C**) als Hauptkomponente vorliegt, lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen. Weiterhin liegt das Signal der TMS-Gruppe als ein großes und zwei kleine Singuletts vor; erst die Integration über alle drei Signale ergibt einen Wert, der neun Protonen entspricht. Somit ist davon auszugehen, dass alle drei Isomere nebeneinander vorliegen, eines davon überwiegt jedoch. Die völlige Strukturaufklärung ist dahingehend irrelevant, dass in der weiteren Umsetzung die Umwandlung der drei Formen **39A,B,C** ineinander mittels $TiCl_4$ möglich ist, bevor sie die erwünschte Reaktion mit dem Bis(silylenolether) eingehen.

[*] bereitgestellt von Prof. Dr. J. Wölfling, Universität Szeged

3.2 Synthese der Octahydro-Indenophenanthrene

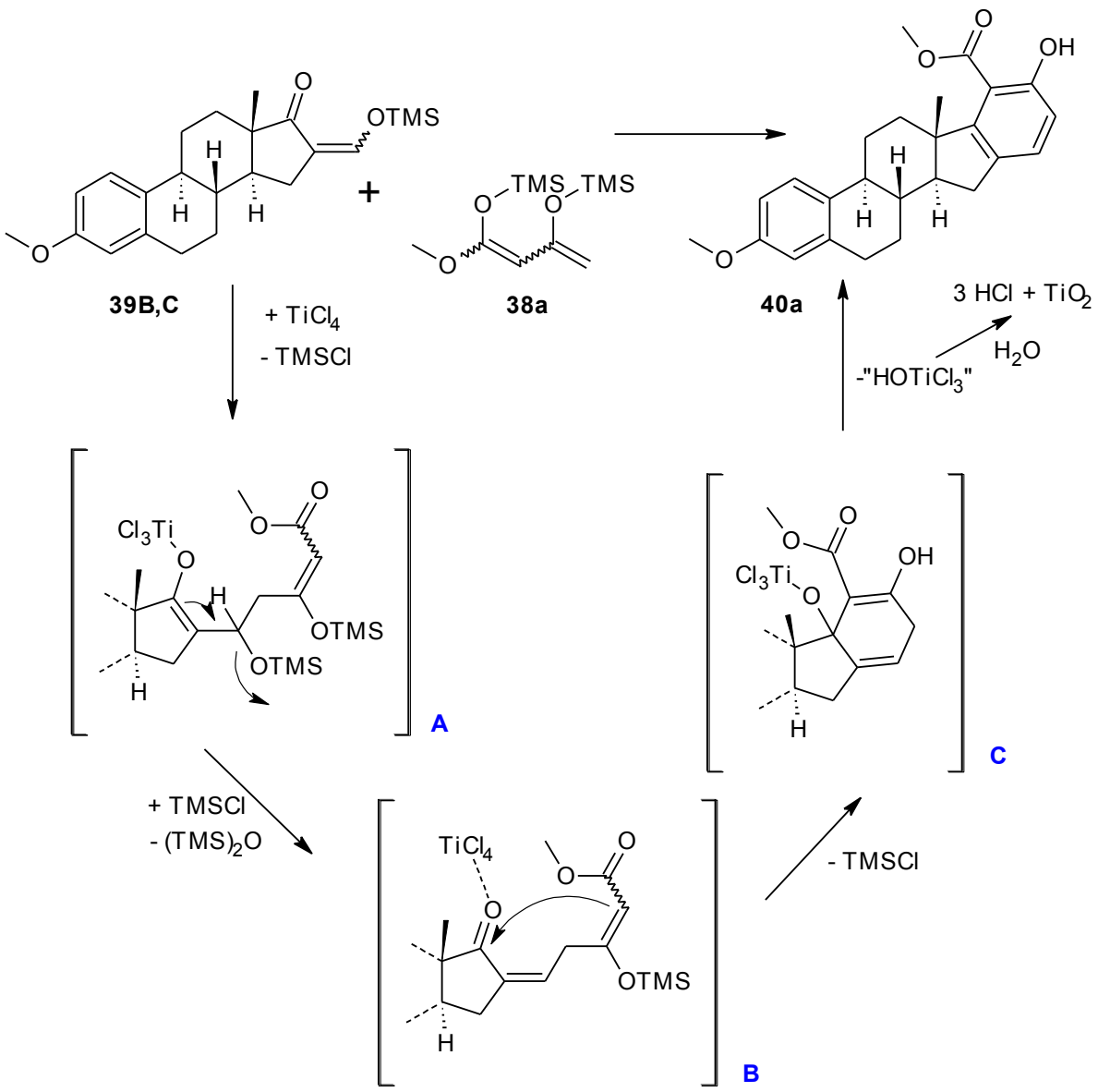
In einer $TiCl_4$-vermittelten [3+3]-Cyclokondensation werden Monosilylenolether **39** und verschiedene 1,3-Bis(silylenolether) (**38a-f**) miteinander umgesetzt. Die Lewis-Säure $TiCl_4$ dient dabei zur Erhöhung der Elektrophilie des Monosilylenolethers **39**.



Schema 22: Synthese der Octahydro-Indenophenanthrene. *Reagenzien und Bedingungen:* $TiCl_4$ (1 eq), CH_2Cl_2, -78→ 20 °C, 6-14 h.

Bei [3+3]-Cyclokondensationen greift i. A. im ersten Reaktionsschritt das reaktivere terminale C-Atom des 1,3-Bis(silylenolethers) das Kohlenstoffatom des Monosilylenolethers an, welches die OTMS-Gruppe trägt.[65] Da in der Reaktion nur Derivat **40** gebildet wird, während das Regioisomer **40'** nicht auftritt, ist die in **Schema 22** dargestellte $TiCl_4$-katalysierte Umwandlung der Isomere des Monosilylethers sehr wahrscheinlich.

Für die Reaktion wird am Beispiel von Derivat **40a** folgender Mechanismus postuliert (**Schema 23**): Im ersten Schritt greift das terminale C-Atom des 1,3-Bis(silylenolethers) **38a** die maskierte Aldehydfunktion des Östronderivats **39** an (**A**). Dann erfolgt nach Abspaltung einer OTMS-Gruppe und der damit verbundenen Doppelbindungsverschiebung (**B**) der intramolekulare Ringschluss zu Zwischenprodukt **C**. Durch die sich anschließende Elimierung und die damit einhergehende Aromatisierung ergibt sich Octahydro-Indenophenanthren **40a** regioselektiv.



Schema 23: Möglicher Mechanismus der Bildung der Octahydro-Indenophenanthrene.

Nr.	R	R'	Ausbeute (%)
40a*	H	CH_3	42
40b*	CH_3	CH_3	68
40c*	*n*Pr	CH_3	63
40d	$(CH_2)_3Cl$	CH_3	35
40e	H	*i*Pr	21
40f	H	Bn	21

Tab. 18: isolierte Ausbeuten der Produkte .

* synthetisiert von Verena Specowius

Die Produkte **40a-f** werden in unterschiedlich hohen Ausbeuten erhalten (**Tab. 18**), dafür verantwortlich ist meist die Qualität des 1,3-Bis(silylenolethers). Alle Octahydro-Indenophenanthrene mussten säulenchromatographisch gereinigt werden. Bei Verbindung **40f** ließ sich eine Spur des in der Reaktion eingesetzten Dinukleophils trotz wiederholter Säulenchromatographie nicht entfernen.

Nachweisen lässt sich die erhaltene Konfiguration ^{1}H-NMR-spektroskopisch: im Fall von Verbindung **40a,e,f** liegen die beiden Protonen am neu gebildeten Sechsring im 1,2-Abstand nebeneinander, was an ihrer Signalform erkennbar ist: es sind zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante von ^{3}J = 8.2 Hz ersichtlich. Bei Vorliegen von Form **40'** wären für eben angeführte Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum Singuletts zu erwarten. Von der Struktur der Derivate **40a,e,f** wurde auf die der übrigen Derivate mit R ≠ H geschlossen.

3.3 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass ein neues funktionalisiertes Östronderivat durch $TiCl_4$-vermittelte [3+3]-Cyclokondensation zu unterschiedlich substituierten Octahydro-Indenophenanthrenen umgesetzt werden kann. Die Reaktion verläuft streng regioselektiv auf Grund der unterschiedlich hohen Reaktivitäten der beteiligten Zentren des 1,3-Bis(silylenolethers).

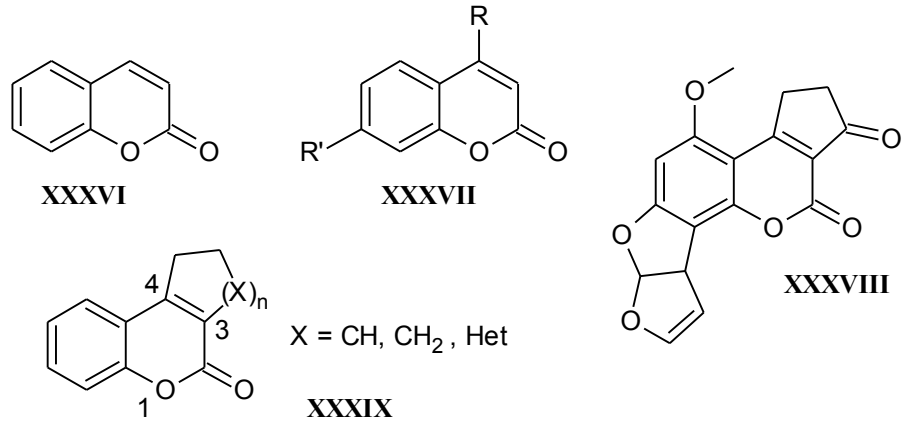
Es wäre interessant, in Zelltests die biologische Aktivität der dargestellten Derivate zu untersuchen.

4 Synthese von neuen Thienocumarinen ausgehend von Cumarinderivaten

Einleitung

Derivate des Cumarins (2*H*-Chromen-2-on, **XXXVI**) weisen eine Vielzahl an interessanten biologischen und physikalischen Eigenschaften auf. So wirken einige Vertreter antibakteriell, fungizid, harntreibend und schmerzlindernd.[66] Außerdem fungieren substituierte 7-Hydroxycumarine (Umbelliferone: **XXXVII**, R = H, R' = O-Alkyl/O-Alkenyl) als Radikalfänger. In Zelltests wurde ihre darauf beruhende Eigenschaft, Mutationen zu verhindern, nachgewiesen.[67]

Das Cumaringrundgerüst ist auch Bestandteil von fluoreszenzbasierenden Chemosensoren[68,69] und OLEDs.[70] Daneben werden Cumarine auf Grund ihrer Fluoreszenzeigenschaften als Farbstoffe und Laserfarbstoffe (z.B. Cumarin-120: **XXXVII**, R = CH_3, R' = NH_2) eingesetzt.[71,72]



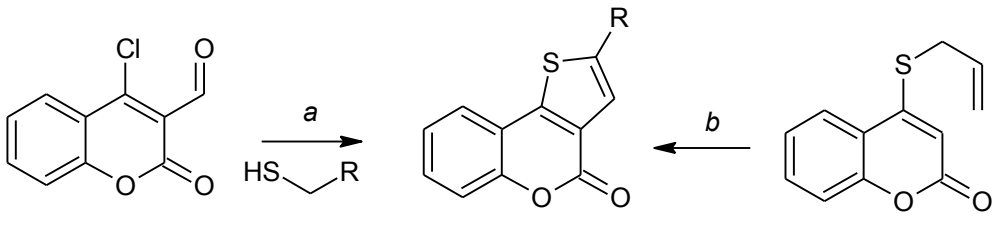
XXXVI **XXXVII** **XXXVIII** **XXXIX**

Abb. 20: Cumarin und einige seiner Derivate.

Anellierte Systeme mit Cumarin-Strukturelement werden in der Natur z.B. als Aflatoxin B_1 (**XXXVIII**) gefunden, welches von Schimmelpilzen gebildet wird und stark Leberkrebs erzeugend ist.[73,74]

Auf Grund der vielfältigen Eigenschaften von Cumarinen wurden unter anderem auch Systeme mit unterschiedlichsten 3,4-anellierten Hetero- und Carbacyclen (**XXXIX**) dargestellt.[75,76]

Ein wichtiger Zugang zu Thienocumarinen (**XLII**, **Schema 24**) bietet die Cyclisierung von 3,4- (**XL**) oder 4- oder funktionalisierten 2*H*-Chromen-2-onen (**XLI**). So sind Thienocumarine bisher über entsprechende Formylcumarine (*Methode a*)[77] oder aber unter drastischen Bedingungen durch thio-analoge Claisen-Umlagerung (*Methode b*)[78] zugänglich.

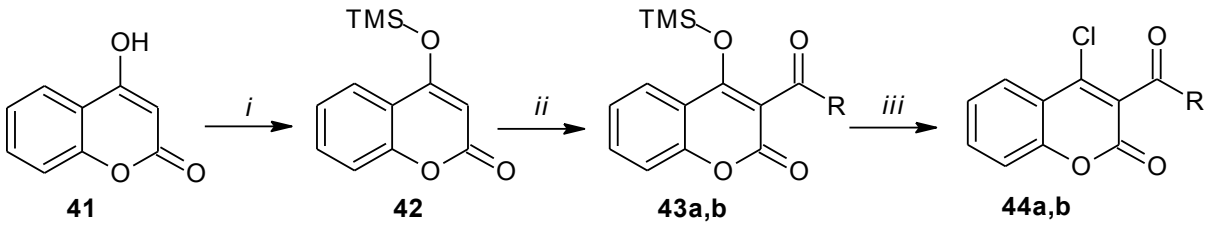


XL **XLII** **XLI**

Schema 24: literaturbekannte Synthesen von Thienocumarinen nach BIRKNER *et al*. (**a**: KOH, NEt_3, 20 °C) und BISWAS *et al*. (**b**: Chinolin, 238 °C).

Der Schwerpunkt der in diesem Kapitel betrachteten Synthesen liegt auf der Verwendung neuer Edukte, die eine Erweiterung des Substitutionsmusters zulassen. Bei den beschriebenen Synthesen wurden erstmals neue Cumarinderivate eingesetzt: das von IAROSHENKO *et al*. erstmals dargestellte 4-Chlor-3-(trifluoracetyl)cumarin (**44a**, R = CF_3)[76,79] und 4-Chlor-3-(methoxalyl)cumarin (**44b**, R = CO_2Me).[76] Ersteres bietet die Möglichkeit, fluorsubstituierte Verbindungen zu erhalten.

Zur Synthese der Verbindungen **44a,b** wird käufliches 4-Hydroxycumarin mit einer TMS-Gruppe geschützt, anschließend erfolgt die Einführung eines Substituenten, der eine Carbonylgruppe enthält. Zuletzt wird die OTMS-Gruppe durch einen Chlorsubstituenten ersetzt. Dies alles geschieht in einer dreistufigen Ein-Topf-Synthese (**Schema 25**).



41 **42** **43a,b** **44a,b**

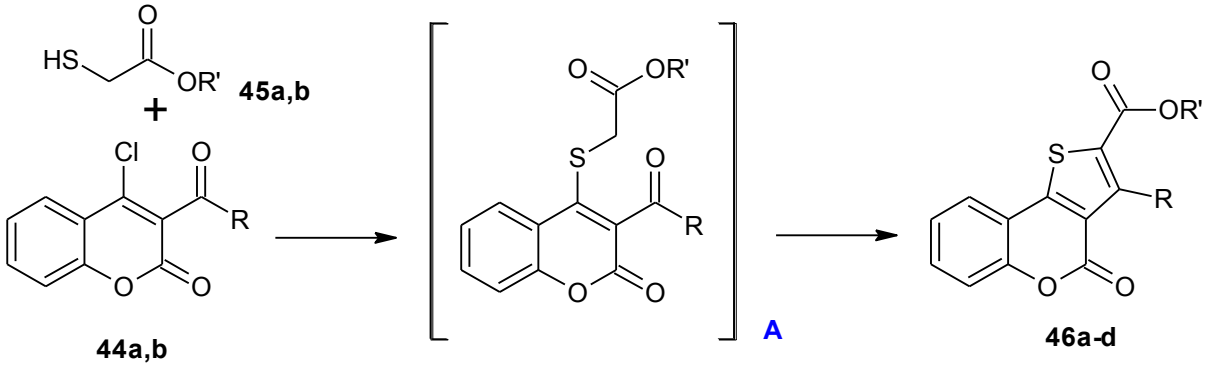
Schema 25: Dreistufige Ein-Topf-Synthese von 4-Chlor-3-(trifluoracetyl)cumarin (**44a**, R = CF_3) und 4-Chlor-3-(methoxalyl)cumarin (**44b**, R = CO_2Me). *Reagenzien und Bedingungen:* (*i*) 1,4-Dioxan, Pyridin (2.1 eq), 30 min, TMSCl (1.2 eq), 60 min, 20 °C; (*ii*) $(F_3CO)_2O$ oder $ClCOCO_2CH_3$ (1.3 eq), 80-90 °C, 2 h; (*iii*) $POCl_3$ (1.0 eq), 60 °C, 2 h.

Beide Edukte **44a,b** wurden mit Thioglykolsäureestern und mit einem Aminosäureester zur Reaktion gebracht. Im größeren Rahmen dieses Projekts erfolgten durch mehrere Mitarbeiter der AG LANGER Umsetzungen von **44a,b** mit einer Reihe von 1,2- und 1,3-Dinukleophilen.[76]

4.1 Synthese der Thienocumarine

Die Zielverbindungen lassen sich durch Umsetzung von **44a,b*** mit Thioglykolsäureestern erhalten. Als geeignete Reaktionsbedingungen stellten sich dabei der Einsatz von Triethylamin als Base sowie Raumtemperatur heraus. Der testweise angewandte Einsatz von DMF/TMSCl zur Förderung der Kondensationsreaktion bei höherer Temperatur[80] bei Verbindung **46b** ergab keine Steigerung der Ausbeute.

Umsetzungen mit der freien Thioglykolsäure waren nicht erfolgreich.



Schema 26: Synthese mehrfach substituierter Thienocumarine. Reagenzien und Bedingungen: NEt_3 (4-6 eq), DCM, 0 °C (20-45 min), 20 °C, 6-16 h.

Die Thioglykolsäureester fungieren als 1,2-Dinukleophile. Es ist anzunehmen, dass in einem ersten Teilschritt durch einen Additions-Eliminierungsmechanismus das offenkettige Intermediat **A** gebildet wird. Im Anschluss erfolgt der Ringschluss durch eine Kondensationsreaktion.

Nr.	R	R'	Ausbeute (%)
46a	CF_3	CO_2CH_3	83
46b	CF_3	$CH_2CH(Et)nBu$	47
46c	CO_2CH_3	CO_2CH_3	58
46d	CO_2CH_3	$CH_2CH(Et)nBu$	54

Tab. 19: isolierte Ausbeuten der Verbindungen **46a-d**.

Die Produkte werden in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten (**Tab. 19**). Die Methylester **46a,c** sind in organischen Lösungsmitteln schwer löslich und lassen sich durch dementsprechendes Waschen der Kristalle reinigen. Demgegenüber sind die Ethylhexylester **46b,d** lipophiler, lassen sich jedoch nur durch Säulenchromatographie sauber isolieren.

* synthetisiert von Sergii Dudkin

Die Struktur von Verbindung **46a** konnte durch Lösung der Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden (**Abb. 21**).

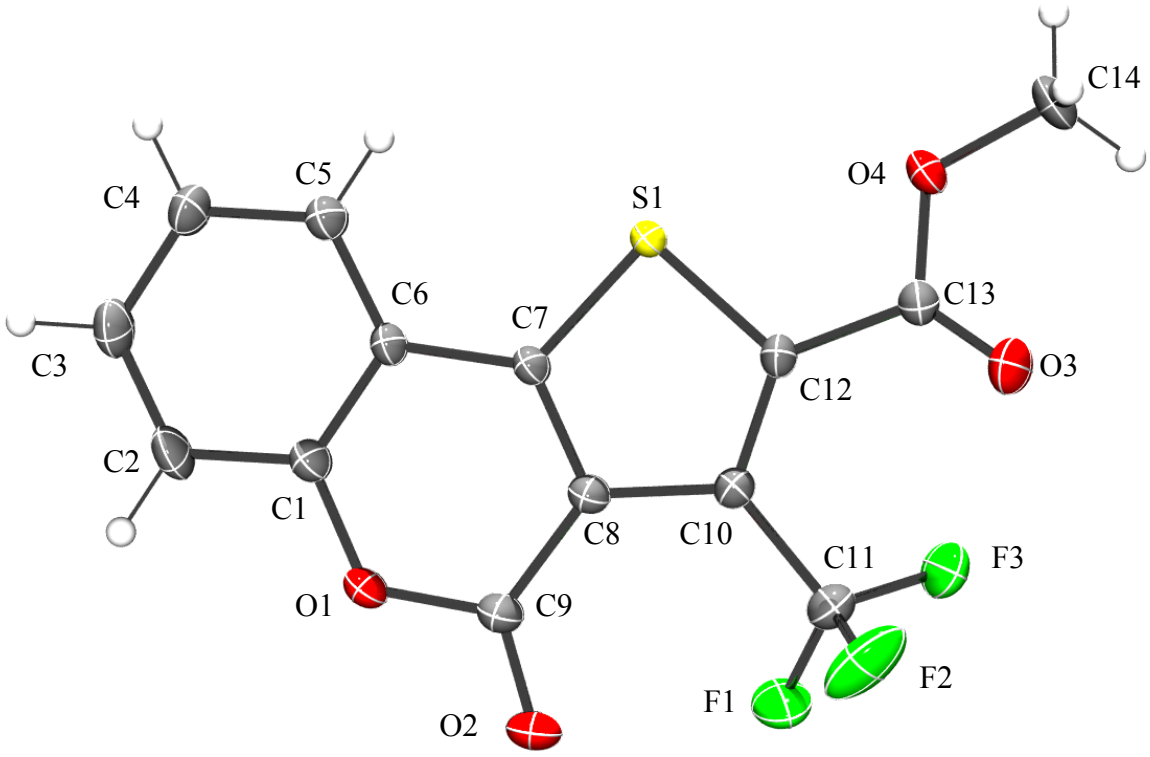
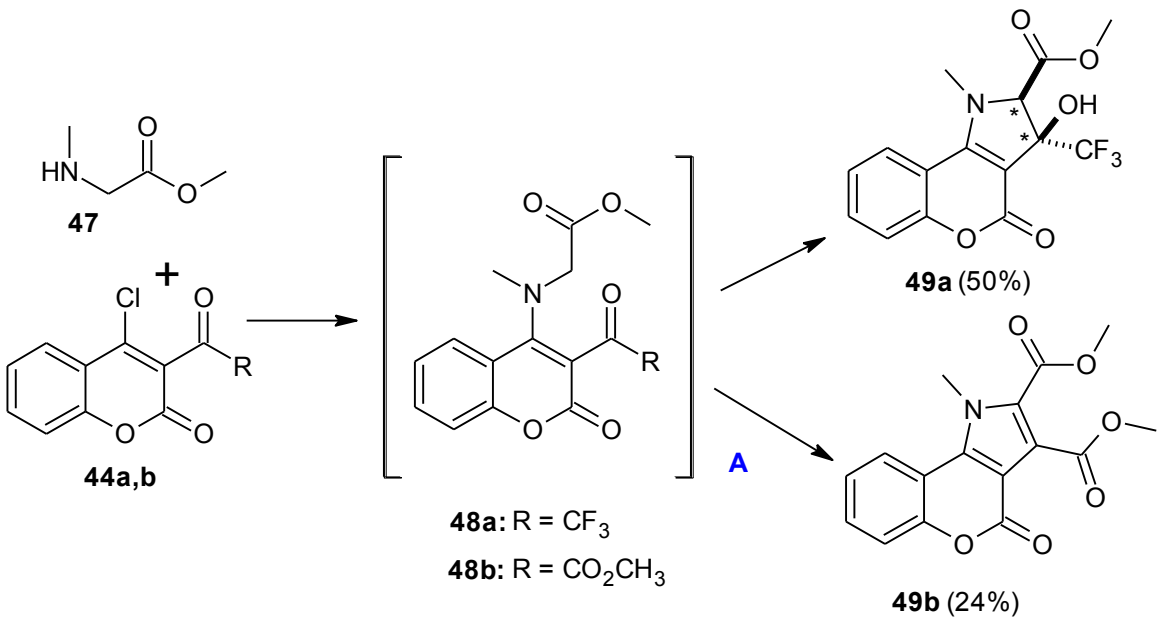


Abb. 21: ORTEP-Darstellung von Verbindung **46a** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der thermischen Ellipsoide.

Gut erkennbar ist das System aus planaren anellierten Ringen mit den entsprechenden Seitenketten an der Thiophen-Einheit. Die Bindungswinkel entsprechen den erwarteten Werten.

4.2 Erweiterung des Produktspektrums um Pyrroloderivate

Die Cumarinderivate **44a,b** lassen sich auch mit der stickstoff-analogen Verbindung des Thioglykolsäureesters, dem Methylester der nichtproteinogenen Aminosäure Sarcosin (**47**), umsetzen. Entsprechende Reaktionen mit 4-Chlor-3-formylcumarin (**XL**) sind literaturbekannt, erwiesen sich jedoch als sehr optimierungsaufwändig hinsichtlich der Bildung von Nebenprodukten.[81]



Schema 27: Reaktion von Cumarinderivaten **44a,b** mit Sarcosin-Methylester **47**. Reagenzien und Bedingungen: NEt_3 (5-8 eq), DCM bzw. DMF, 0 °C (20 min), 20 °C, 3-5 h.

Die Reaktionen von **44a,b** mit Sarcosin-Methylester (**47**) weisen ähnliche Schwierigkeiten, wie sie in der Literatur erwähnt werden[81], auf.

Mittels eines Additions-Eliminierungs-Mechanismus wird (wie auch in der Reaktion mit Thioglykolsäureester) das offenkettige Intermediat **A** (**48a**,**b**) gebildet. Im weiteren Reaktionsverlauf folgt bei Methoxalylderivat **48b** darauf die aus Addition und anschließender Eliminierung von Wasser bestehende Kondensationsreaktion, so dass die zu Verbindung **46c** *N*-methyl-analoge Struktur **49b** erhalten wird.

Anders hingegen verläuft die Reaktion beim CF_3-substituierten Derivat **48a**: Nach erfolgtem Ringschluss durch Addition an die Trifluoracetylgruppe bleibt die Eliminierung von Wasser und die damit verbundene Aromatisierung aus. Die Dehydratisierung ließ sich auch durch Erhitzen in Essigsäure bzw. *p*-TSA/EtOH oder DMF/TMSCl nicht erzwingen. Somit wurde ein Diastereomerengemisch mit zwei stereogenen Zentren im Molekül isoliert. Durch Lösung der Röntgenkristallstrukturanalyse (**Abb. 22**) konnte ermittelt werden, dass die CF_3-Gruppe und die Methylestergruppe *trans* zueinander stehen. Diese Struktur ist allerdings nur für den vermessenen Kristall zutreffend; es ist möglich, dass auch andere Konfigurationsisomere gebildet wurden und separat kristallisiert sind.

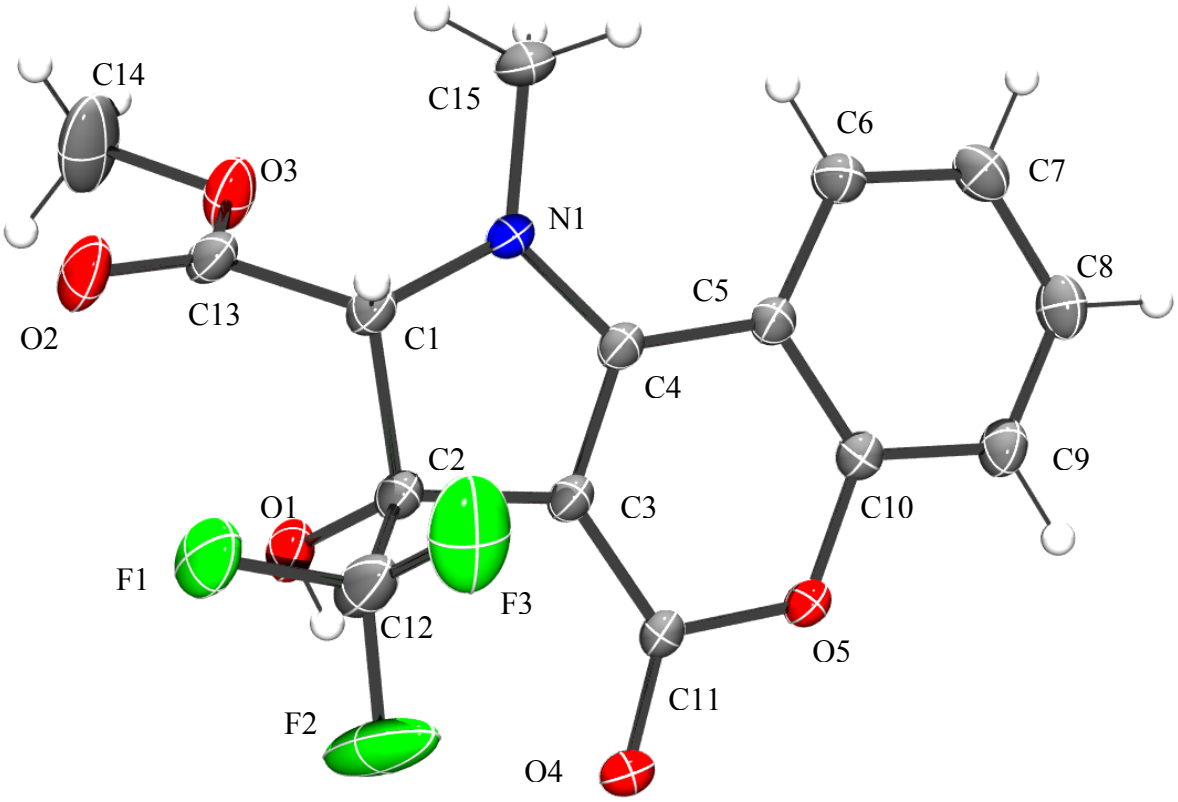


Abb. 22: ORTEP-Darstellung von Verbindung **49a** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der thermischen Ellipsoide.

4.3 Zusammenfassung

Ausgehend von neuen Cumarinderivaten mit funktionellen Gruppen im 1,3-Abstand wurden durch Umsetzung mit Thioglykolsäureestern als 1,2-Dinukleophile Thienocumarine in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten.

Die dafür genutzten Reaktionsbedingungen konnten auch auf die Umsetzung mit Aminosäureestern angewendet werden. Es ließ sich sowohl eine zu den Thienocumarinen aza-analoge Struktur als auch ein Produkt isolieren, bei dem die Reaktionssequenz auf der Stufe der Addition unterbrochen worden war. Dies unterstützt den angenommenen Reaktionsmechanismus.

Zwei Röntgenkristallstrukturanalysen bestätigen die Strukturen der erhaltenen Verbindungen.

IV Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue Verbindungen auf Basis verschiedener, meist heterocyclischer Leitstrukturen dargestellt. Das geschah mit dem Ziel, neue potentiell biologisch aktive Verbindungen zu erhalten. Antibiotische Aktivität konnte für die halogenierten 2-Vinylchroman-4-one im Rahmen biologischer Tests festgestellt werden. Die cytostatischen Eigenschaften der Indirubin-Analoga werden gegenwärtig am Institut für Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald untersucht.

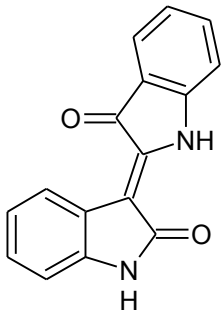
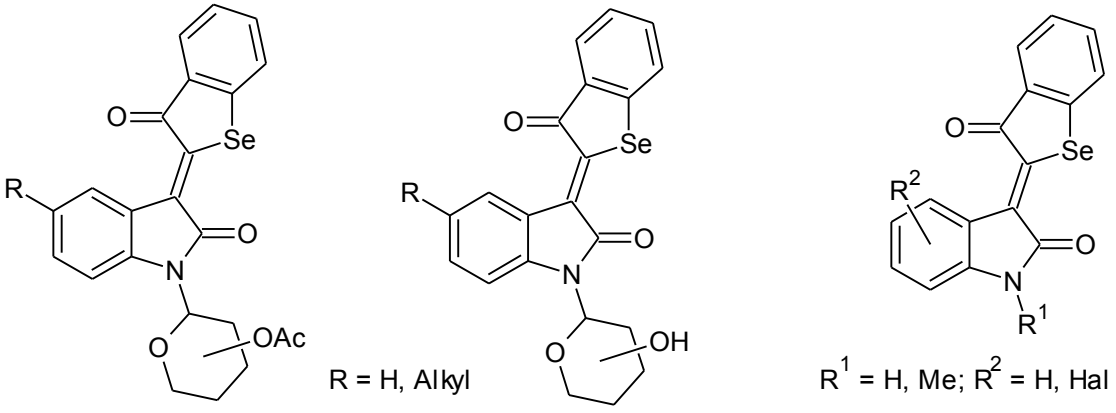


Abb. 23: Indirubin

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich in vier Bereiche gliedern:

a) Die Struktur des Indirubins (**Abb. 23**) wurde bezüglich mehrerer Parameter verändert. Der Schwerpunkt lag auf der Synthese von Verbindungen mit einem Glykosylbaustein, da dieser Substituent gegenüber analogen Verbindungen bei Zelltests eine höhere cytostatische Aktivität bewirkte.

Einerseits wurden Selen-Analoga des Indirubins dargestellt (**Abb. 24**). Sie erwiesen sich als gut zugänglich, darüber hinaus konnten glykosylierte Vertreter entschützt werden. Durch UV/Vis-Absorptionsmessungen an den unglykosylierten Derivaten konnte der Farbstoffcharakter des Aglykons qualitativ erfasst werden.



8 Bsp. **52-88%**

5 Bsp. **73-93%**

8 Bsp. **84-99%**

Abb. 24: Synthetisierte Selen-analoge Indirubine.

Andererseits wurde die Ringanzahl variiert sowie weitere Heteroatome ausgetauscht. Auf diese Weise ist es gelungen, Derivate mit Isoindol- und Dihydroimidazolon- bzw. Thiazolon-Teilstruktur zu synthetisieren (**Abb. 25**). Der Heterocyclus mit Dihydroimidazolon- bzw. Thiazolon-Teilstruktur ließ sich sowohl *N*- als auch *S*-glykosidisch substituieren.

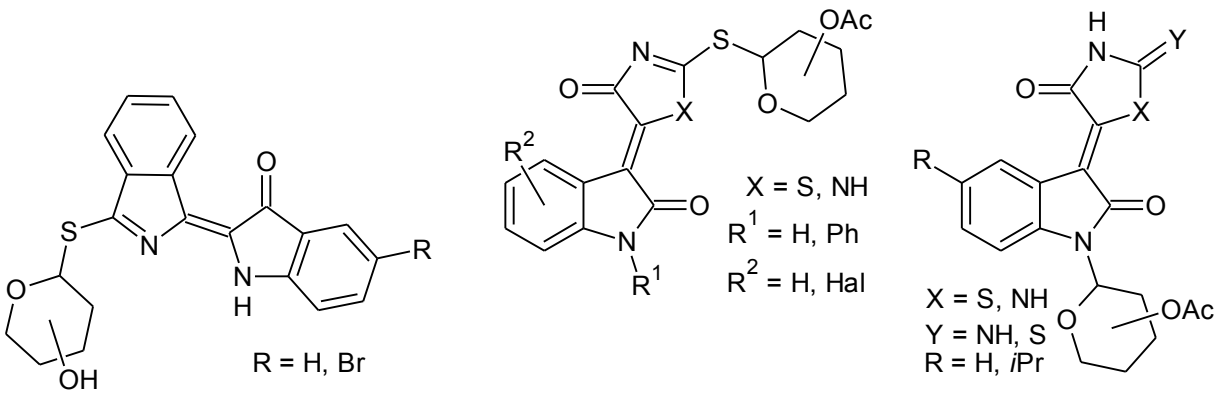


Abb. 25: Weitere Indirubin-Analoga.

Zur Synthese dieser Verbindungen wurden neue *S*-glykosylierte Verbindungen mit unterschiedlichen Glykosylsubstituenten dargestellt. Literaturbekannte *N*-alkylierte Derivate wurden zu Vergleichszwecken hergestellt und erstmals vollständig charakterisiert (**Abb. 26**).

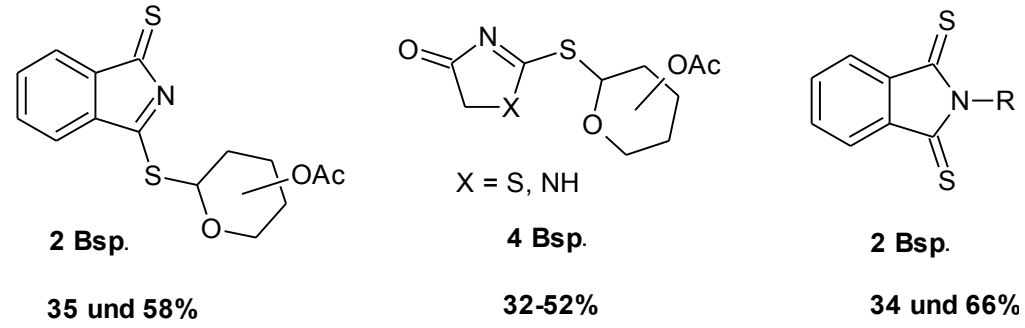


Abb. 264: Neue glykosylierte Vorstufen von Indirubin-Analoga.

Weiterhin wurden unter dem Aspekt der Leitstruktur-Variation Vertreter von drei gänzlich unterschiedlichen Stoffgruppen dargestellt:

b) Es konnten halogenierte 2-Vinylchroman-4-one mit verschiedenen Substitutionsmustern in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (**Abb. 26**). In *in vitro*-Tests wiesen sie antibiotische Aktivität auf, deren Stärke mit der kommerzieller Antibiotika vergleichbar ist.

c) Des Weiteren wurde mit substituierten Octahydro-Indenophenanthrenen eine Substanzklasse erschlossen, bei der eine biologisch aktive Grundstruktur (das Östron) um ein zusätzliches anelliertes Ringsystem erweitert wird (**Abb. 26**).

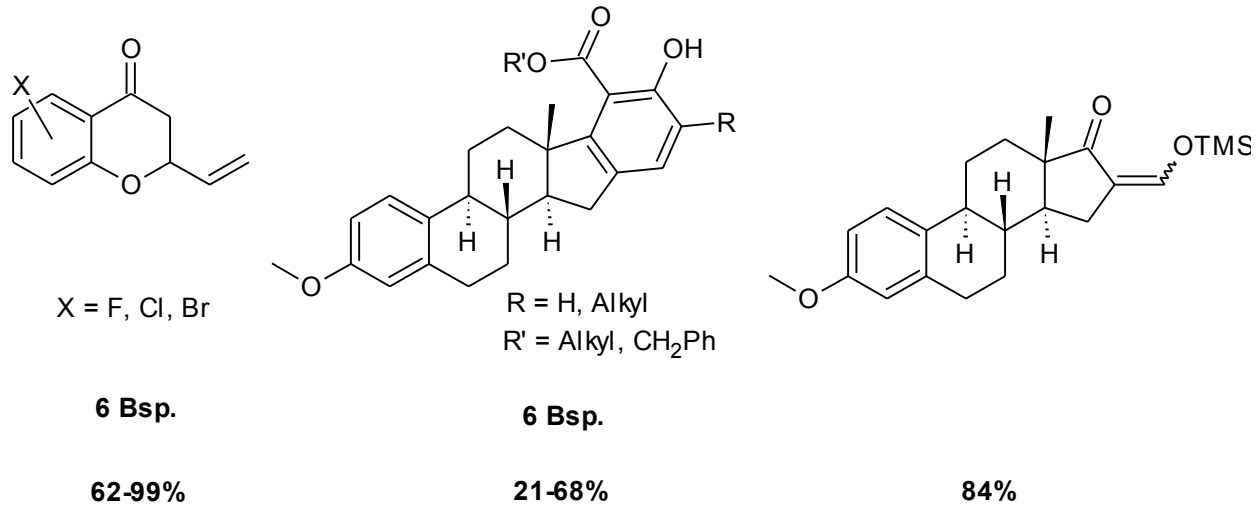


Abb. 26: Halogenierte 2-Vinylchroman-4-one, Octahydro-Indenophenanthrene und Thienocumarine.

Als Ausgangsstoff für die Octahydro-Indenophenanthrene wurde eine neue Monosilylenolether-Verbindung (**Abb. 26**) erstmals dargestellt und verwendet.

d) Das Prinzip der Anellierung wurde auch bei der Umsetzung von Cumarinderivaten angewandt. Dadurch konnten neue substituierte Thienocumarine erhalten werden (**Abb. 27**).

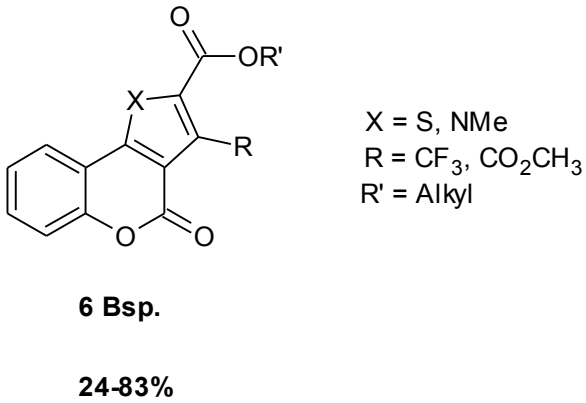


Abb. 27: Substituierte Thienocumarine.

Die im Rahmen dieser Dissertation erzielten Ergebnisse wurden in bisher zwei Publikationen veröffentlicht. Ein weiterer Artikel bezüglich der Selen-haltigen Derivate ist in Arbeit.

Hinsichtlich der Indirubinanaloga wäre es lohnenswert, die freien Glykoside der bisher nicht entschützten *S*-glykosidischen Verbindungen zu erhalten. Zum einen könnte man nach weiteren schonenden Desacetylierungsmethoden suchen, zum anderen wäre es sinnvoll, in der Synthese andere Schutzgruppen als die bisher verwendeten zu nutzen, die sich dann am Ende eventuell einfacher abspalten ließen.

Das eingesetzte Selen-analoge Indoxylacetat sowie seine Vorstufen stellen interessante Ausgangsstoffe dar. Hier könnten nach der erfolgreichen Umsetzung mit Isatinen nun andere Ketone, die z.B. durch Fluorsubstitution aktiviert sind, zum Einsatz kommen.

Im Hinblick auf die halogenierten 2-Vinylchroman-4-one könnte die Synthese des aktivsten Derivats auf einen größeren Maßstab übertragen werden. Untersuchungen hinsichtlich der Optimierung dieses Scale-up wären dann sinnvoll.

Bei Octahydro-Indenophenanthrenen und Thienocumarinen erscheint es vielversprechend, die biologische Aktivität der Verbindungen zu ermitteln und dann weitere Derivatisierungen der Grundstruktur vorzunehmen, vorzugsweise durch den Einsatz anderer Dinukleophile.

V Experimenteller Teil

1 Allgemeines

NMR-Spektroskopie: Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte auf einem Bruker AVANCE-250, Bruker AVANCE-300 bzw. Bruker AVANCE-500 am Institut für Chemie der Universität Rostock. In der Regel wurden ^{1}H-, ^{13}C-, ^{19}F- sowie DEPT-Spektren für die Auswertung herangezogen. Falls erforderlich, erfolgte zur genauen Zuordnung der Signale die Aufnahme zusätzlicher Spektren, wie ^{1}H-^{1}H- und ^{1}H-^{13}C-Korrelationsspektren (COSY, COR, NOESY, HMBC). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte anhand der Verschiebungen der Lösungsmittelsignale. Als Lösungsmittel dienten deuteriertes Chloroform, Aceton und DMSO: $CDCl_3$: ^{1}H-NMR: $\delta = 7.25$, ^{13}C-NMR: $\delta = 77.00$; Aceton-d_6: ^{1}H-NMR: $\delta = 2.05$ ppm, ^{13}C-NMR: $\delta = 30.83$ ppm
DMSO-d_6: ^{1}H-NMR: $\delta = 2.50$, ^{13}C-NMR: $\delta = 39.70$. Die ^{19}F-Signale wurden auf $CFCl_3$ ($\delta = 0$) referenziert.

Massenspektrometrie: Massenspektren wurden mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 95 XP (Thermo Electron Corporation) gemessen. Die Ionisation erfolgt mittels Elektronenstoß-Ionisation (70 eV) oder durch chemische Ionisation (CI).
GC/MS-Spektren wurden an folgendem Gerät aufgenommen: GC 6890/ MS D 5973 (Agilent Technologies). Die Anfertigung der hochauflösenden Massenspektren unter Verwendung der Elektronen-Spray-Ionisation erfolgte an folgendem Gerät: Time-of-flight LC/MS 6210 (Agilent Technologies).

Elementaranalysen: Die Durchführung der Elementaranalysen erfolgte mittels C/H/N/S-Analysator (Thermoquest Flash EA 1112).

Infrarot-Spektroskopie: Die Infrarotspektren wurden mit einem Nicolet 380 FT-IR Spectrometer mit Smart Orbit (Diamond 30.000 200 cm^{-1}; verwendeter Messbereich: 4.000-200 cm^{-1}) aufgenommen.

Röntgenkristallstrukturanalyse: Die Kristalle der Verbindungen **46a** und **49a** wurden bei Raumtemperatur selektiert, während der Messung auf 173 K gekühlt und auf einem Bruker-Nonius Apex X8 CCD Diffraktometer (Mo-Kα, $\lambda = 0.71073$ Å, Graphit Monochromator)

gemessen. Die Bestimmung der Raumzelle und die Lösung der Struktur erfolgten über die Routine des Bruker SHELXTL Programms (Bruker Analytical X-ray Inst. Inc., 1990) und über *SHELXS-97*. Die Verfeinerung der Strukturen erfolgte nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate des Bruker SHELXTL Programms (Vers. 5.10, Bruker Analytical X-ray systems, 1997). Des Weiteren wurden halb-empirische Absorptionskorrekturen durchgeführt (*SADABS*).[82,83,84] Die Grafiken der Molekülstrukturen wurden mittels ORTEP 3 erstellt.[85]

Dünnschichtchromatografie: Sämtliche Reaktionen wurden dünnschichtchromatografisch auf Kieselgelfolie (Merck DC-Folie, Kieselgel 60, F_{254}) verfolgt. Die Detektion erfolgte über UV-Absorption bei 254 nm bzw. bei 366 nm und/oder durch Entwicklung mit Nachweisreagenz für Glykoside* und anschließender Wärmebehandlung.

*Nachweisreagenz für Glykoside:
100 mg Naphtholresorcinol, 200 mg Diphenylamin und 2 ml konz. Schwefelsäure werden in 75 ml Ethanol gelöst.

Präparative Dünnschichtchromatografie: Die Trennung mittels präparativer Dünnschichtchromatografie wurde an einem Chromatotron von Harrison Research durchgeführt (Schichtdicke der Platten = 1 mm, $CaSO_4$*0.5 H_2O und Kieselgel (Sigma Aldrich, Korngröße 35-75 µm).

Säulenchromatografie: Für die säulenchromatografischen Trennungen wurde Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 63-200 µm) und Flash-Gel (Acros, Korngröße 35-70 µm) verwendet.

Schmelzpunkte: Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Polarisationsmikroskop der Firma Leitz (Laborlux 12 Pol-S) verbunden mit einem Heiztisch (Mettler FP 90) bestimmt.

Chemikalien: Wasserfreie Lösungsmittel wurden kommerziell erworben.

Biologische Testungen: Die Untersuchungen hinsichtlich der biologischen Eigenschaften einiger dargestellter Derivate wurden im Arbeitskreis um Dr. habil. Michael Lalk am Institut für Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald durchgeführt.

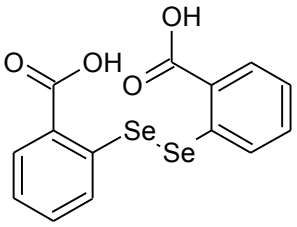
2 Allgemeine Arbeitsvorschriften und Charakterisierung der Verbindungen

Alle angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten von gereinigten Produkten.

Vorschriften zur Synthese der Selen-haltigen Edukte **10-12**

Die Synthesen der Verbindungen **10-12** sind literaturbekannt (s. Theoretischer Teil). Da in den Vorschriften jedoch einige Details nicht beschrieben wurden, die dann erst in eigenen Versuchen ermittelt werden mussten, sind die schlussendlich angewandten Verfahren hier aufgeführt.

2,2'-Diselenodibenzoesäure (10)

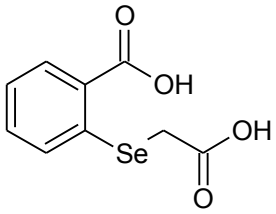


Eine Suspension aus Se (2.875 g, 0.036 mol), Rongalit (2.481 g, 0.021 mol) und NaOH (1.458 g, 0.036 mol) in 28 ml H_2O wird bei 20 °C für 5 h gerührt. Anschließend wird entgast und K_2CO_3 (5.039 g, 0.036 mol) zugegeben und eine entgaste Diazoniumsalzlösung* bei 0 °C langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 15 min bei 100 °C gerührt, dann wird das dunkel gefärbte Rohprodukt durch Zugabe von 20 ml konz. HCl ausgefällt. Zur Reinigung wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert und in einer Lösung von NaOH (1.604 g, 0.04 mol) in ca. 25 ml H_2O weitgehend wieder gelöst. Durch erneute Filtration werden unlösliche Bestandteile (vor allem nicht umgesetztes Selen) entfernt. Erneutes Ansäuern der Lösung mit 10 ml konz. HCl lässt das Produkt als Feststoff mit rotbraunen Verunreinigungen ausfallen. Die Verunreinigungen lassen sich durch Erhitzen in EtOH und anschließendes Abdekantieren/Filtrieren abtrennen, so dass 2,2'-Diselenodibenzoesäure (**10**) als farbloser Feststoff (3.084 g, 42%) erhalten wird. Das Produkt enthält in Spuren Verunreinigungen, evtl. Diphenyldicarboxylselenid. **Mp** 358-360 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.67 (s, 2H, 2x COOH); 8.03 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.68 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.49 (d"t", ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.36 (d"t", ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 7.4 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 2H, 2x CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 168.7 (s, 2x COOH); 133.8 (2x C_{qu}); 133.7, 131.8, 129.7 (3s, 6x CH_{Ar}); 129.0 (C_{qu}); 126.7 (CH_{Ar}). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 404 ($[M]^+$, [^{80}Se][^{82}Se], 9), 402 ($[M]^+$, [^{78}Se][^{82}Se], [^{80}Se][^{80}Se], 33), 401 ($[M]^+$, [^{77}Se][^{82}Se], 5), 400 ($[M]^+$, [^{76}Se][^{82}Se], [^{78}Se][^{80}Se], 29), 399 ($[M]^+$, [^{77}Se][^{80}Se], 10), 398 ($[M]^+$, [^{76}Se][^{80}Se], [^{78}Se][^{78}Se], 16), 397 ($[M]^+$, [^{77}Se][^{78}Se], 4), 396 ($[M]^+$, [^{76}Se][^{78}Se], [^{77}Se][^{77}Se], 6), 395 ($[M]^+$, [^{76}Se][^{77}Se], 2), 394 ($[M]^+$, [^{76}Se][^{76}Se], 1), 322 (52), 201 (100), 184 (89), 156 (45), 77 (20). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{14}H_{10}O_4Se_2$ ($[M]^+$, [^{76}Se] [^{78}Se])

395.89388, gefunden 395.895066; berechnet für $C_{14}H_{10}O_4Se_2$ ($[M]^+$, [^{76}Se] [^{80}Se]) 397.89310, gefunden 397.893096; berechnet für $C_{14}H_{10}O_4Se_2$ ($[M]^+$, [^{78}Se] [^{78}Se]) 397.89198, gefunden 397.893096; berechnet für $C_{14}H_{10}O_4Se_2$ ($[M]^+$, [^{78}Se] [^{80}Se]) 399.89119, gefunden 399.891737; berechnet für $C_{14}H_{10}O_4Se_2$ ($[M]^+$, [^{80}Se] [^{80}Se]) 401.89040, gefunden 401.890813. **CH-Analyse**: Berechnet für $C_{14}H_{10}NO_4Se_2$ (400.15): C, 42.02; H, 2.52. Gefunden: C, 41.97; H, 2.90.

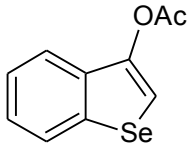
*Darstellung der Diazoniumsalzlösung: Anthranilsäure (5 g, 0.036 mol) wird in 30 ml H_2O suspendiert, dann werden 7.5 ml konz. HCl (0.09 mol HCl) zugegeben und das Gemisch rasch auf ca. -15 °C (Eis/Kochsalz-Gemisch) gekühlt; anschließend wird eine Lösung aus $NaNO_2$ (2.516 g, 0.036 mol) in 15 ml H_2O zugetropft.

2-(Carboxylmethylsenenyl)benzoesäure (11)



Es wird 2,2'-Diselenodibenzoesäure (**10**) (4.042 g, 0.01 mol) in einer Lösung von NaOH (6.061 g, 0.152 mol) in 44 ml Wasser gelöst und auf 100 °C erwärmt. Nach Zugabe von Zn (3.302 g, 0.05 mol) wird für weitere 25 min bei 100 °C gerührt. Danach wird das Zn abfiltriert. Dann wird Bromessigsäure (2.947 g, 0.02 mol) (gelöst in 15 ml H_2O und mit Na_2CO_3 (1.124 g, 0.01 mol) neutralisiert) zur Reaktionslösung gegeben. Anschließend wird für 1.5 h bei 20 °C gerührt, für 15 min auf 70 °C erwärmt und nach Abkühlen konz. HCl (15 ml) zugegeben. Das Reaktionsprodukt wird nach einstündigem Rühren abfiltriert und getrocknet. Danach wird alles in heißem MeOH gelöst, in der Hitze einige ml H_2O dazu gegeben und anschließend bei 4 °C kristallisiert. Zum Schluss wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit EtOH gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Verbindung **11** wird als dunkelgelber Feststoff erhalten (2.356 g, 45%), **Mp** 224-226 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.96 (s, 2H, 2x COOH); 7.98 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.62 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.52 (d"t", ^3J = 7.2 Hz, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.32-7.26 (m, 1H, CH_{Ar}); 3.60 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 172.4, 168.3 (2s, 2x COOH); 137.3 (C_{qu}); 133.1, 131.6, 128.4 (3s, 3x CH_{Ar}); 128.2 (C_{qu}); 125.2 (CH_{Ar}); 25.9 (CH_2). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 262 ($[M]^+$, [^{82}Se], 4), 260 ($[M]^+$, [^{80}Se], 27), 258 ($[M]^+$, [^{78}Se], 13), 257 ($[M]^+$, [^{77}Se], 4), 256 ($[M]^+$, [^{76}Se], 5), 201 (100), 156 (9), 145 (9), 77 (9), 51 (7). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_9H_7O_4Se$ ($[M-H]^-$, [^{78}Se]) 256.95251, gefunden 256.95287; berechnet für $C_9H_7O_4Se$ ($[M-H]^-$, [^{80}Se]) 258.95154, gefunden 258.95189. **CH-Analyse**: Berechnet für $C_9H_8O_4Se$ (259.12): C, 41.72; H, 3.11. Gefunden: C, 42.30; H, 3.44.

3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (12)

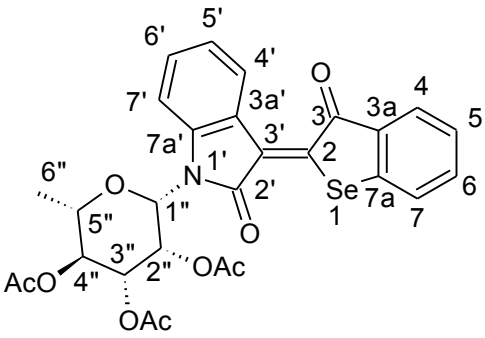


Eine entgaste Lösung von 2-(Carboxylmethylsenenyl)benzoesäure (**11**) (3.368 g, 13.00 mmol) in Pyridin (3.2 ml, 39.00 mmol) und Ac_2O (12.5 ml) wird für 6 h bei 90 °C gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Nach Extraktion mit EtOAc (100 ml + 50 ml), Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 sowie Einengung der Lösung unter vermindertem Druck erfolgt die säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) des Produktes. Verbindung **12** wird als klares, durch Spuren des Nebenprodukts 2,2'-Diselenoindigo leicht violett gefärbtes Öl (2.593 g, 83%) erhalten. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.87 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, H-4 oder H-7); 7.78 (s, 1H, H-2); 7.68 (d (br), ^3J =7.6 Hz, 1H, H-4 oder H-7); 7.42 (dt, ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, H-5 oder H-6); 7.34 (dt, ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, H-5 oder H-6); 2.38 (s, 3H, C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.3 (*C*OCH_3); 142.1, 137.3,134.2 (3s, C-3, C-3a, C-7a); 125.9, 125.3, 124.5, 122.3 (4s, C-4, C-5, C-6, C-7); 113.5 (C-2); 20.9 (CO*C*H_3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 242 ($[M]^+$, [^{82}Se], 3), 240 ($[M]^+$, [^{80}Se], 19), 238 ($[M]^+$, [^{78}Se], 9), 237 ($[M]^+$, [^{77}Se], 3), 236 ($[M]^+$, [^{76}Se], 3), 198 (100), 196 (49), 194 (19), 169 (30), 89 (26). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{10}H_8O_2Se$ ($[M]^+$, [^{80}Se]) 239.96840, gefunden 239.969002. **CH-Analyse**: Berechnet für $C_{10}H_8O_2Se$ (239.13): C, 50.23; H, 3.37. Gefunden: C, 50.03; H, 3.49.

AAV 1 Synthese der glykosylierten Selen-analogen Indirubine **14a-h**

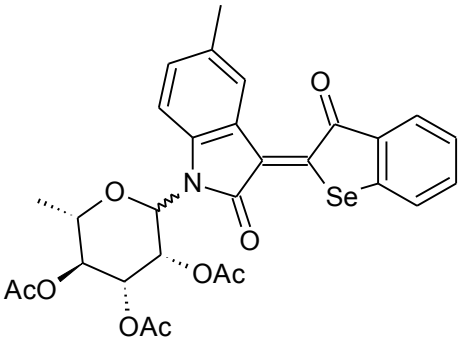
Eine Lösung von 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (**12**) in entgastem MeOH wird mit katalytischen Mengen methanolischer NaOMe-Lsg. versetzt und nach 15-20 min mit HOAc neutralisiert. Nach Entfernen aller LM unter vermindertem Druck wird das nun vorliegende 2,3-Dihydrobenzo[*b*]selenophen-3-on (**13**) in einem Ac_2O-HOAc-Gemisch gelöst und mit dem entsprechenden Glykosylisatin sowie NaOAc versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Argonatmosphäre auf 80 °C erwärmt und für 3-4 h gerührt. Nach beendeter Reaktion werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der erhaltene Rückstand in EtOAc gelöst und filtriert, um überschüssiges NaOAc zu entfernen. Nach erneuter Einengung wird das Produkt säulenchromatografisch (flash gel) gereinigt und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

3'-(*Z*)-(3-Oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-(2",3",4"-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-oxindol (14a)



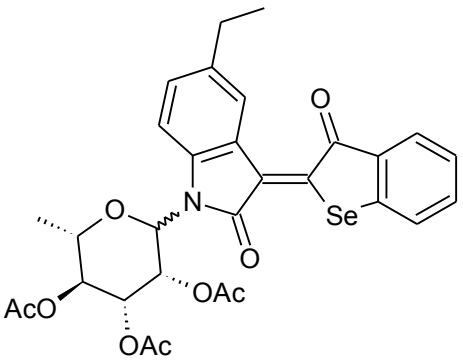
Nach **AAV 1** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (359 mg, 1.50 mmol), MeOH (2 ml), NaOMe-Lsg. (0.3 ml, 0.5 M) und HOAc (18 mg, 0.3 mmol) im ersten Reaktionsschritt miteinander umgesetzt. Nach Folgereaktion mit 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-isatin (**5a**) (419 mg, 1.00 mmol) und NaOAc (738 mg, 9.00 mmol) in HOAc (4 ml) und Ac_2O (3 ml) und anschließender säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 6:1 → 4:1) wird Verbindung **14a** als violetter Feststoff erhalten (446 mg, 75%). **Mp** 150-152 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.16 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 0.8 Hz, 1H, H-4'); 7.86-7.82 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.60-7.57 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.56-7.51 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.38 (d"t", ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.33-7.27 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.12 (d"t", ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.00 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.61 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 2.9 Hz, 1H, H-2"), 5.27-5.19 (m, 2H, H-3", H-4"); 3.81-3.72 (m, 1H, H-5"); 2.09, 1.97, 1.85 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.36 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.2 Hz, 3H, H-6"). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.8 (C=O); 170.0, 169.7, 169.6 (3s, 3x *C*(O)CH_3); 168.1 (C=O); 143.2, 142.6, 141.5 (3s, 3x C_{qu}); 135.9 (CH_{Ar}); 131.6 (C_{qu}); 131.2 (CH_{Ar}); 128.1 (C_{qu}); 128.0, 127.6, 126.7, 126.4, 123.1 (5s, 5x CH_{Ar}); 121.4 (C_{qu}); 113.6 (CH_{Ar}); 80.8 (C-1"); 74.1, 70.6, 70.4, 70.1 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 20.8, 20.8, 20.5 (3s, 3x C(O)*C*H_3); 17.6 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 601 ($[M]^+$, [^{82}Se], 4), 599 ($[M]^+$, [^{80}Se], 17), 597 ($[M]^+$, [^{78}Se], 8), 596 ($[M]^+$, [^{77}Se], 3), 595 ($[M]^+$, [^{76}Se], 3), 327 (23), 273 (21), 153 (90), 111 (71), 43 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{28}H_{26}NO_9Se$ ($[M+H]^+$, [^{78}Se]) 598.07823, gefunden 598.07804; berechnet für $C_{28}H_{26}NO_9Se$ ($[M+H]^+$, [^{80}Se]) 600.07696, gefunden 600.07651.

5'-Methyl-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-(2",3",4"-tri-*O*-acetyl-α,β-L-rhamnopyranosyl)-oxindol (14b) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **14a**)



Nach **AAV 1** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (350 mg, 1.46 mmol), MeOH (2 ml), NaOMe-Lsg. (0.3 ml, 0.5 M) und HOAc (18 mg, 0.3 mmol) im ersten Reaktionsschritt miteinander umgesetzt. Nach Folgereaktion mit 5-Methyl-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-α,β-L-rhamnopyranosyl)-isatin (**5b**) (221 mg, 0.51 mmol) und NaOAc (376 mg, 4.59 mmol) in HOAc (2 ml) und Ac_2O (1.5 ml) und anschließender säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 8:1 → 4:1) wird Verbindung **14b** als violetter Feststoff erhalten (161 mg, 52%, α,β-Anomerengemisch im Verhältnis β:α = 6:1). **Mp** 156-158 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 8.98 (s, 1H, H-4'); 7.84 (d, ^3J = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.58-7.44 (m, 3H, 3x CH_{Ar}); 7.32-7.26 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.21-7.16 (m, 1H, CH_{Ar}); 5.98 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.60 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 2.9 Hz, 1H, H-2"), 5.29-5.18 (m, 2H, H-3", H-4"); 3.81-3.70 (m, 1H, H-5"); 2.40 (s, 3H, CH_3); 2.09, 1.97, 1.88 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.35 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.2 Hz, 3H, H-6"). *(α-Anomer)* δ = 9.03 (s, 1H, H-4'); 7.89-7.86 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.58-7.44 (m, 3H, 3x CH_{Ar}); 7.41-7.34 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.14-7.10 (m, 1H, CH_{Ar}); 5.94 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.60 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 2.9 Hz, 1H, H-2"), 5.29-5.18 (m, 2H, H-3", H-4"); 3.81-3.70 (m, 1H, H-5"); 2.37 (s, 3H, CH_3); 2.08, 1.96, 1.88 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.33 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.2 Hz, 3H, H-6"). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 192.8 (C=O); 170.0, 169.7, 169.6 (3s, 3x *C*(O)CH_3); 168.2 (C=O); 143.4, 142.1, 139.4 (3s, 3x C_{qu}); 135.8 (CH_{Ar}); 132.5 (C_{qu}); 131.9 (CH_{Ar}); 131.7, 128.4 (2s, 2x C_{qu}); 127.9, 127.9, 126.7, 126.3 (4s, 4x CH_{Ar}); 121.5 (C_{qu}); 113.3 (CH_{Ar}); 80.7 (C-1"); 74.0, 70.6, 70.4, 70.1 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 21.1 (CH_3); 20.9, 20.8, 20.5 (3s, 3x C(O)*C*H_3); 17.6 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 615 ($[M]^+$, [^{82}Se], 9), 613 ($[M]^+$, [^{80}Se], 41), 611 ($[M]^+$, [^{78}Se], 19), 610 ($[M]^+$, [^{77}Se], 7), 609 ($[M]^+$, [^{76}Se], 6), 341 (65), 273 (24), 153 (100), 111 (87), 43 (94). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{29}H_{27}NNaO_9Se$ ($[M+Na]^+$, [^{78}Se]) 634.07585, gefunden 634.07580; berechnet für $C_{29}H_{27}NNaO_9Se$ ($[M+Na]^+$, [^{80}Se]) 636.07457, gefunden 636.07490. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{29}H_{27}NO_9Se$ (612.49): C, 56.87; H, 4.44; N, 2.29. Gefunden: C, 56.93; H, 4.95; N, 2.17.

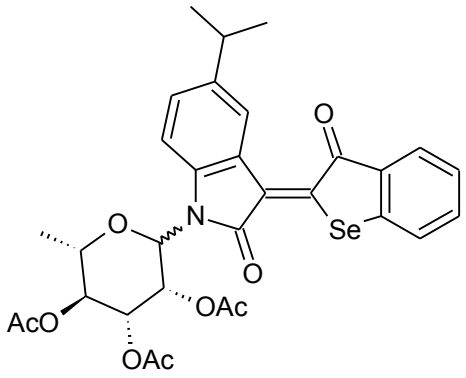
5'-Ethyl-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-(2",3",4"-tri-*O*-acetyl-α,β-L-rhamnopyranosyl)-oxindol (14c) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **14a**)



Nach **AAV 1** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (375 mg, 1.57 mmol), MeOH (2.5 ml), NaOMe-Lsg. (0.31 ml, 0.5 M) und HOAc (18 mg, 0.3 mmol) im ersten Reaktionsschritt miteinander umgesetzt. Nach Folgereaktion mit 5-Ethyl-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-α,β-L-rhamnopyranosyl)-isatin (**5c**) (468 mg, 1.05 mmol) und NaOAc (772 mg, 9.41 mmol) in HOAc (4.2 ml) und Ac_2O (3.1 ml) und anschließender säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 8:1 → 4:1) wird Verbindung **14c** als violetter Feststoff erhalten (486 mg, 74%, α,β-Anomerengemisch im Verhältnis β:α = 8:1). **Mp** 138-140 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 9.03 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.6 Hz, 1H, H-4'); 7.85 (d (br), ^3J = 7.6 Hz, 1H, H-4 oder H-7); 7.59-7.50 (m, 2H, H-4 oder H-7, H-5 oder H-6); 7.48 (d, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, 1H, H-7'); 7.33-7.26 (m, 1H, H-5 oder H-6); 7.21 (dd, $^4J_{4',6'}$ = 1.8 Hz, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, 1H, H-6'); 5.98 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, 1H, H-1"); 5.60 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 2.8 Hz, 1H, H-2"), 5.31-5.17 (m, 2H, H-3", H-4"); 3.83-3.69 (m, 1H, H-5"); 2.70 (q, ^3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH$_3$); 2.09, 1.97, 1.87 (3s, 9H, 3x C(O)CH$_3$); 1.35 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.1 Hz, 3H, H-6"); 1.28 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3H, CH$_2$CH_3). *(α-Anomer)* δ = 9.03 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.6 Hz, 1H, H-4'); 7.85 (d (br), ^3J = 7.6 Hz, 1H, H-4 oder H-7); 7.59-7.50 (m, 2H, H-4 oder H-7, H-5 oder H-6); 7.48 (d, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, 1H, H-7'); 7.33-7.26 (m, 1H, H-5 oder H-6); 7.21 (dd, $^4J_{4',6'}$ = 1.8 Hz, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, 1H, H-6'); 5.95 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, 1H, H-1"); 5.60 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 2.8 Hz, 1H, H-2"), 5.31-5.17 (m, 2H, H-3", H-4"); 3.83-3.69 (m, 1H, H-5"); 2.70 (q, ^3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH$_3$); 2.08, 1.96, 1.86 (3s, 9H, 3x C(O)CH$_3$); 1.35 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.1 Hz, 3H, H-6"); 1.28 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3H, CH$_2$CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 192.8 (C=O); 170.0, 169.7, 169.6 (3s, 3x *C*(O)CH$_3$); 168.2 (C=O); 143.3, 142.1, 139.5, 139.2 (4s, 4x C_{qu}); 135.8 (C-4 oder C-7); 131.7 (C_{qu}); 130.8 (C-6'); 128.5 (C_{qu}); 127.9 (C-4 oder C-7); 127.0 (C-4'); 126.7, 126.3 (2s, C-5, C-6); 121.5 (C_{qu}); 113.4 (C-7'); 80.7 (C-1"); 74.0 (C-5"); 70.6 (C-3"); 70.4 (C-2"); 70.1 (C-4"); 28.7 (*C*H$_2$CH$_3$); 20.8, 20.8, 20.5 (3s, 3x C(O)*C*H$_3$); 17.6 (C-6") 16.1 (CH$_2$*C*H$_3$). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 629 ([M]$^+$, [^{82}Se], 11), 627 ([M]$^+$, [^{80}Se], 51), 625 ([M]$^+$, [^{78}Se], 24), 624 ([M]$^+$, [^{77}Se], 9), 623 ([M]$^+$, [^{76}Se], 8), 355 (84), 171 (27), 153 (100), 111 (90), 43 (95). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{30}H_{30}NO_9Se$ ([M+H]$^+$, [^{78}Se]) 626.10958, gefunden 626.11046; berechnet für $C_{30}H_{30}NO_9Se$ ([M+H]$^+$, [^{80}Se]) 628.10829, gefunden

628.10946. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{30}H_{29}NO_9Se$ (626.51): C, 57.51; H, 4.67; N, 2.24. Gefunden: C, 57.61; H, 5.15; N, 2.17.

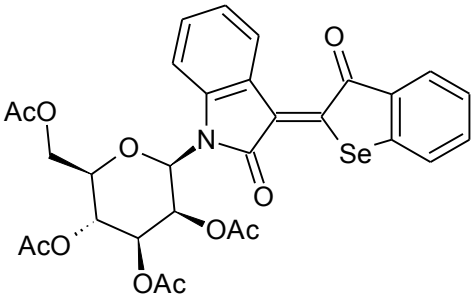
5'-*Iso*propyl-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-(2",3",4"-tri-*O*-acetyl-α,β-L-rhamnopyranosyl)-oxindol (14d) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **14a**)



Nach **AAV 1** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (359 mg, 1.50 mmol), MeOH (2.5 ml), NaOMe-Lsg. (0.3 ml, 0.5 M) und HOAc (18 mg, 0.3 mmol) im ersten Reaktionsschritt miteinander umgesetzt. Nach Folgereaktion mit 5-*Iso*propyl-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-α,β-L-rhamnopyranosyl)-isatin (**5d**) (462 mg, 1.00 mmol) und NaOAc (738 mg, 9.00 mmol) in HOAc (4 ml) und Ac_2O (3 ml) und anschließender säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 8:1 → 5:1) wird Verbindung **14d** als violetter Feststoff erhalten (503 mg, 79%, α,β-Anomerengemisch im Verhältnis β:α = 8:1). **Mp** 144-146 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 9.10 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.8 Hz, 1H, H-4'); 7.90-7.85 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.57-7.52 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.49 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.33-7.28 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.26 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5.98 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.60 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 2.9 Hz, 1H, H-2"), 5.27-5.18 (m, 2H, H-3", H-4"); 3.81-3.70 (m, 1H, H-5"); 2.99 (sep, ^3J = 6.9 Hz, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 2.09, 1.97, 1.85 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.34 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.2 Hz, 3H, H-6"); 1.31 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$); 1.30 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$). *(α-Anomer)* δ = 9.15 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.7 Hz, 1H, H-4'); 7.91-7.86 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.57-7.52 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.49 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.33-7.28 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.26 (dd, ^4J = 1.9 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.04 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 6.5 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.7 Hz, 1H, H-2"); 5.86 (d, $^3J_{1",2"}$ = 6.5 Hz, 1H, H-1"); 5.78 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 3.7 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 5.9 Hz, 1H, H-3"); 5.01 (dd, $^3J_{3",4"}$ = 5.9 Hz, $^3J_{4",5"}$ = 5.0 Hz, 1H, H-4"); 4.15-4.05 (m, 1H, H-5"); 2.99 (sep, ^3J = 6.9 Hz, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 2.16, 2.15, 1.99 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.43 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.8 Hz, 3H, H-6"); 1.31 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$); 1.30 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 192.7 (C=O); 169.9, 169.6, 169.6 (3s, 3x *C*(O)CH_3); 168.2 (C=O); 143.8, 143.3, 142.0, 139.5 (4s, 4x C_{qu}); 135.8 (CH_{Ar}); 131.7 (C_{qu}); 129.3 (CH_{Ar}); 128.5 (C_{qu}); 127.9, 126.7, 126.2, 125.7 (4s, 4x CH_{Ar}); 121.5 (C_{qu}); 113.4 (CH_{Ar}); 80.7 (C-1"); 74.0, 70.6, 70.4, 70.1 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 33.9 (*C*H$(CH_3)_2$); 24.2, 24.1 (2s, CH(*C*$H_3)_2$); 20.8, 20.7, 20.5 (3s, 3x C(O)*C*H_3); 17.6 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 643 ($[M]^+$, [^{82}Se], 7), 641 ($[M]^+$, [^{80}Se], 25), 639 ($[M]^+$, [^{78}Se], 13), 638 ($[M]^+$,

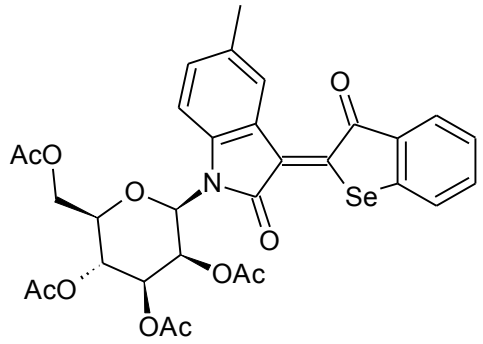
[^{77}Se], 5), 637 ([M]$^+$, [^{76}Se], 4), 369 (48), 273 (23), 153 (93), 111 (76), 43 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{32}NO_9Se$ ([M+H]$^+$, [^{78}Se]) 640.12526, gefunden 640.1256; berechnet für $C_{31}H_{32}NO_9Se$ ([M+H]$^+$, [^{80}Se]) 642.12395, gefunden 642.12521. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{31}H_{31}NO_9Se$ (640.54): C, 58.13; H, 4.88; N, 2.19. Gefunden: C, 58.13; H, 5.25; N, 2.35.

1'-(2",3",4",6"-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (14e) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **14a**)



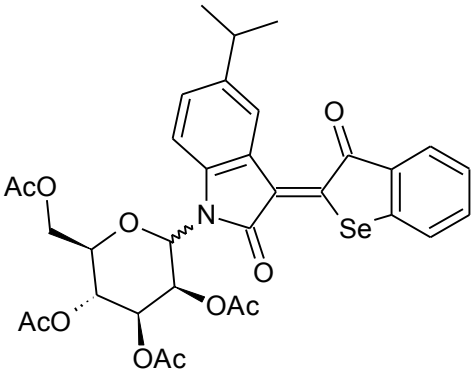
Nach **AAV 1** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (359 mg, 1.50 mmol), MeOH (2 ml), NaOMe-Lsg. (0.3 ml, 0.5 M) und HOAc (18 mg, 0.3 mmol) im ersten Reaktionsschritt miteinander umgesetzt. Nach Folgereaktion mit 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-isatin (**5e**) (478 mg, 1.00 mmol) und NaOAc (738 mg, 9.00 mmol) in HOAc (4 ml) und Ac_2O (3 ml) und anschließender säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 6:1 → 3:1) wird Verbindung **14e** als violetter Feststoff erhalten (579 mg, 88%). **Mp** 135-137 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.15 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 0.8 Hz, 1H, H-4'); 7.82 (d (br), ^3J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.58-7.48 (m, 3H, 3x CH_{Ar}); 7.37 (d"t", ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.32-7.26 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.12 (d"t", ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.05 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.64 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, 1H, H-2"), 5.43 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 10.1 Hz, $^3J_{4",5"}$ = 9.9 Hz,1H, H-4"); 5.33 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 10.2 Hz, 1H, H-3"); 4.31 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 5.2 Hz, 1H, H-6a"); 4.23 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6b"); 3.96-3.89 (m, 1H, H-5"); 2.10, 2.09, 1.98, 1.85 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.7 (C=O); 170.5, 169.7, 169.6, 169.5, 168.1 (5s, 4x *C*(O)CH_3, C=O); 143.1, 142.8, 141.4 (3s, 3x C_{qu}); 135.9 (CH_{Ar}); 131.6 (C_{qu}); 131.1 (CH_{Ar}); 128.0 (C_{qu}); 128.0, 127.6, 126.7, 126.4, 123.2 (5s, 5x CH_{Ar}); 121.5 (C_{qu}); 113.6 (CH_{Ar}); 80.8 (C-1"); 75.6, 70.6, 70.1, 65.3 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 62.3 (C-6"); 20.7, 20.7, 20.7, 20.5 (4s, 4x C(O)*C*H_3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 659 ([M]$^+$, [^{82}Se], 6), 657 ([M]$^+$, [^{80}Se], 24), 655 ([M]$^+$, [^{78}Se], 11), 654 ([M]$^+$, [^{77}Se], 4), 653 ([M]$^+$, [^{76}Se], 4), 327 (23), 169 (100), 127 (17), 109 (58), 43 (93). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{30}H_{28}NO_{11}Se$ ([M+H]$^+$, [^{78}Se]) 656.08377, gefunden 656.08379; berechnet für $C_{30}H_{28}NO_{11}Se$ ([M+H]$^+$, [^{80}Se]) 658.08248, gefunden 658.08306. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{30}H_{27}NO_{11}Se$ (656.50): C, 54.89; H, 4.15; N, 2.13. Gefunden: C, 55.12; H, 4.53; N, 2.27.

1'-(2",3",4",6"-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-5'-methyl-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (14f) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **14a**)



Nach **AAV 1** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (350 mg, 1.46 mmol), MeOH (2 ml), NaOMe-Lsg. (0.3 ml, 0.5 M) und HOAc (18 mg, 0.3 mmol) im ersten Reaktionsschritt miteinander umgesetzt. Nach Folgereaktion mit 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-5-methylisatin (**5f**) (479 mg, 0.97 mmol) und NaOAc (720 mg, 8.77 mmol) in HOAc (3.9 ml) und Ac_2O (2.9 ml) und anschließender säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 8:1 → 3:1) wird Verbindung **14f** als violetter Feststoff erhalten (382 mg, 58%). **Mp** 135-137 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.97 (s, 1H, H-4'); 7.83 (d, ^3J = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.58-7.49 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.43 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.32-7.26 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.17 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.02 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, 1H, H-1"); 5.62 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.2 Hz, 1H, H-2"), 5.42 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 10.1 Hz, $^3J_{4",5"}$ = 9.9 Hz,1H, H-4"); 5.32 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 10.2 Hz, 1H, H-3"); 4.30 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.5 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 5.2 Hz, 1H, H-6a"); 4.22 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6b"); 3.95-3.86 (m, 1H, H-5"); 2.40 (s, 3H, CH_3); 2.10, 2.09, 1.98, 1.87 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.8 (C=O); 170.5, 169.7, 169.6, 169.5, 168.1 (5s, 4x *C*(O)CH_3, C=O); 143.3, 142.3, 139.2 (3s, 3x C_{qu}); 135.9 (CH_{Ar}); 132.6 (C_{qu}); 131.8 (CH_{Ar}); 131.6, 128.3 (2s, 2x C_{qu}); 128.0, 127.9, 126.7, 126.4 (4s, 4x CH_{Ar}); 121.5 (C_{qu}); 113.3 (CH_{Ar}); 80.7 (C-1"); 75.5, 70.7, 70.1, 65.3 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 62.3 (C-6"); 21.2 (CH_3); 20.8, 20.7, 20.7, 20.5 (4s, 4x C(O)*C*H_3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 673 ($[M]^+$, [^{82}Se], 6), 671 ($[M]^+$, [^{80}Se], 25), 669 ($[M]^+$, [^{78}Se], 13), 668 ($[M]^+$, [^{77}Se], 5), 667 ($[M]^+$, [^{76}Se], 4), 341 (40), 169 (100), 127 (18), 109 (56), 43 (85). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{29}NNaO_{11}Se$ ($[M+Na]^+$, [^{78}Se]) 692.08139, gefunden 692.08213; berechnet für $C_{31}H_{29}NNaO_{11}Se$ ($[M+Na]^+$, [^{80}Se]) 694.08009, gefunden 694.08143. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{31}H_{29}NO_{11}Se$ (670.52): C, 55.53; H, 4.36; N, 2.09. Gefunden: C, 55.18; H, 4.66; N, 2.05.

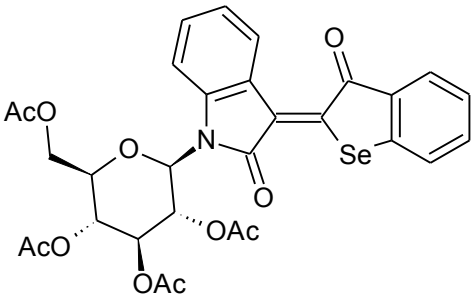
5'-*Iso*propyl-1'-(2",3",4",6"-tetra-*O*-acetyl-α,β-D-mannopyranosyl)-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (14g) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **14a**)



Nach **AAV 1** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (311 mg, 1.30 mmol), MeOH (2 ml), NaOMe-Lsg. (0.26 ml, 0.5 M) und HOAc (18 mg, 0.3 mmol) im ersten Reaktionsschritt miteinander umgesetzt. Nach Folgereaktion mit 5-*Iso*propyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-α,β-D-mannopyranosyl)-isatin (**5g**) (450 mg, 0.87 mmol) und NaOAc (640 mg, 7.80 mmol) in HOAc (3.5 ml) und Ac_2O (2.6 ml) und anschließender säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 8:1 → 3:1) wird Verbindung **14g** als violetter Feststoff erhalten (450 mg, 74%, α,β-Anomerengemisch im Verhältnis β:α = 7:1). **Mp** 133-135 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 9.09 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.7 Hz, 1H, H-4'); 7.86 (d (br), ^3J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.58-7.50 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.46 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.33-7.21 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 6.03 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.62 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, 1H, H-2"), 5.42 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 10.1 Hz, $^3J_{4",5"}$ = 9.9 Hz,1H, H-4"); 5.32 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 10.2 Hz, 1H, H-3"); 4.30 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 5.2 Hz, 1H, H-6a"); 4.22 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 2.4 Hz, 1H, H-6b"); 3.94-3.87 (m, 1H, H-5"); 3.00 (sep, ^3J = 6.9 Hz, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 2.10, 2.09, 1.97, 1.85 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3) 1.31 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$); 1.31 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$). *(α-Anomer)* δ = 9.15 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.7 Hz, 1H, H-4'); 7.86 (d (br), ^3J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.58-7.50 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.46 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.21-7.16 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 6.00 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.62 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, 1H, H-2"), 5.42 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 10.1 Hz, $^3J_{4",5"}$ = 9.9 Hz,1H, H-4"); 5.32 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 10.2 Hz, 1H, H-3"); 4.30 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 5.2 Hz, 1H, H-6a"); 4.22 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 2.4 Hz, 1H, H-6b"); 3.94-3.87 (m, 1H, H-5"); 3.00 (sep, ^3J = 6.9 Hz, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 2.10, 2.07, 1.96, 1.86 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3) 1.31 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$); 1.31 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 192.7 (C=O); 170.5, 169.7, 169.6, 169.5, 168.2 (5s, 4x *C*(O)CH_3, C=O); 143.9, 143.2, 142.3, 139.4 (4s, 4x C_{qu}); 135.8 (CH_{Ar}); 131.7 (C_{qu}); 129.3 (CH_{Ar}); 128.4 (C_{qu}); 127.9, 126.7, 126.3, 125.7 (4s, 4x CH_{Ar}); 121.5 (C_{qu}); 113.4 (CH_{Ar}); 80.7 (C-1"); 75.6, 70.6, 70.1, 65.3 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 62.3 (C-6"); 34.0 (*C*H$(CH_3)_2$); 24.2, 24.2 (2s, CH(*C*H$_3)_2$); 20.8, 20.7, 20.7, 20.5 (4s, 4x C(O)*C*H$_3$). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 701 ($[M]^+$, [^{82}Se], 16), 699 ($[M]^+$, [^{80}Se], 58), 697 ($[M]^+$, [^{78}Se],

27), 696 ([M]$^+$, [^{77}Se], 10), 695 ([M]$^+$, [^{76}Se], 8), 369 (48), 354 (21), 169 (100), 109 (66), 43 (96). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{33}H_{34}NO_{11}Se$ ([M+H]$^+$, [^{80}Se]) 700.12947, gefunden 700.12832; berechnet für $C_{33}H_{33}NNaO_{11}Se$ ([M+Na]$^+$, [^{80}Se]) 722.11142, gefunden 722.11093.

1'-(2",3",4",6"-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (14h) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **14a**)

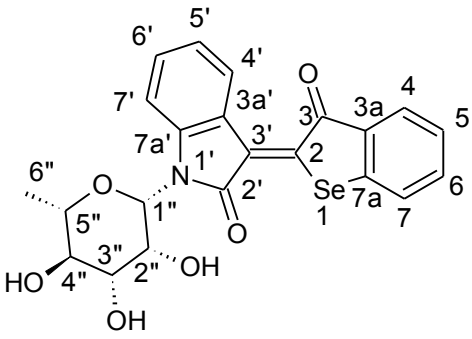


Nach **AAV 1** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (280 mg, 1.17 mmol), MeOH (2 ml), NaOMe-Lsg. (0.3 ml, 0.5 M) und HOAc (18 mg, 0.3 mmol) im ersten Reaktionsschritt miteinander umgesetzt. Nach Folgereaktion mit 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-isatin (**5h**) (308 mg, 0.65 mmol) und NaOAc (575 mg, 7.01 mmol) in HOAc (3 ml) und Ac_2O (2.3 ml) und anschließender säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 6:1 → 3:1) wird Verbindung **14h** als violetter Feststoff erhalten (355 mg, 69%). **Mp** 235-237 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.22 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 0.7 Hz, 1H, H-4'); 7.87 (d (br), ^3J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.61-7.51 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.46 (d"t", ^3J = 7.9 Hz, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.36-7.29 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.28-7.26 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.20 (d"t", ^3J = 7.9 Hz, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5.84 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-1"); 5.68 ("t", $^3J_{1",2"}$ = 9.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.3 Hz,1H, H-2"), 5.42 ("t", $^3J_{2",3"}$ = 9.3 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 9.5 Hz,1H, H-3"); 5.28 ("t", $^3J_{4",5"}$ = 9.9 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 9.7 Hz,1H, H-4"); 4.26 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.5 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 4.6 Hz, 1H, H-6a"); 4.20 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.5 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6b"); 3.98-3.92 (m, 1H, H-5"); 2.09, 2.08, 2.00, 1.82 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.6 (C=O); 170.4, 169.9, 169.5, 169.0, 168.8 (5s, 4x *C*(O)CH_3, C=O); 143.0, 142.8, 140.3 (3s, 3x C_{qu}); 136.0, 131.9 (2s, 2x CH_{Ar}); 131.6 (C_{qu}); 128.1, 128.0 (2s, 2x CH_{Ar}); 128.0 (C_{qu}); 126.7, 126.5, 123.7 (3s, 3x CH_{Ar}); 121.3 (C_{qu}); 111.4 (CH_{Ar}); 80.2 (C-1"); 74.8, 73.3, 67.9, 67.8 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 61.8 (C-6"); 20.7, 20.5, 20.5, 20.2 (4s, 4x C(O)*C*H_3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 659 ([M]$^+$, [^{82}Se], 4), 657 ([M]$^+$, [^{80}Se], 19), 655 ([M]$^+$, [^{78}Se], 9), 654 ([M]$^+$, [^{77}Se], 4), 653 ([M]$^+$, [^{76}Se], 3), 327 (22), 169 (100), 127 (18), 109 (71), 43 (75). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{30}H_{28}NO_{11}Se$ ([M+H]$^+$, [^{78}Se]) 656.08377, gefunden 656.08473; berechnet für $C_{30}H_{28}NO_{11}Se$ ([M+H]$^+$, [^{80}Se]) 658.08248, gefunden 658.08313. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{30}H_{27}NO_{11}Se$ (656.50): C, 54.89; H, 4.15; N, 2.13. Gefunden: C, 54.66; H, 4.35; N, 2.21.

AAV 2 Desacetylierung der glykosylierten Selen-analogen Indirubine **14a-e** (Produkte **15a-e**)

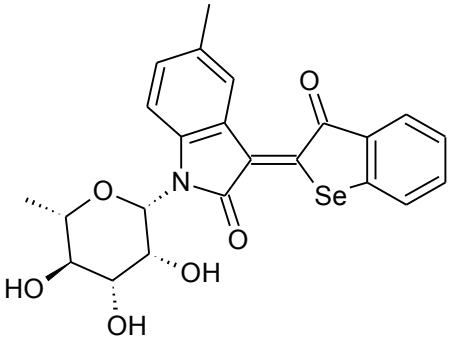
Die jeweilige acetylierte Verbindung (**14a-e**) wird in einem Gemisch aus trockenem MeOH und trockenem THF (2:1) gelöst und mit methanolischer NaOMe-Lsg. (0.5 M) versetzt (0.02 eq NaOMe pro Acetylgruppe). Nach 7 h Rühren bei 20 °C wird der ausgefallene weinrote Niederschlag abfiltriert, mit EtOH gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

3'-(*Z*)-(3-Oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-β-L-rhamnopyranosyloxindol (15a)



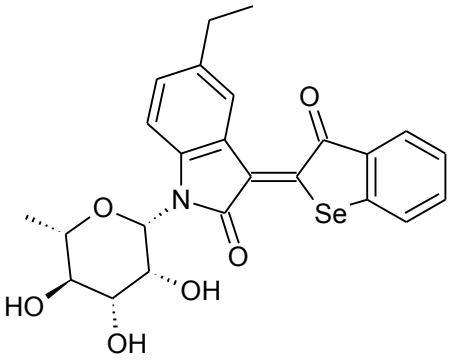
Entsprechend **AAV 2** wird Verbindung **14a** (365 mg, 0.61 mmol) in abs. MeOH (5 ml) und abs. THF (2.5 ml) gelöst und mit methanolischer NaOMe-Lsg. (0.07 ml, 0.5 M) versetzt. Verbindung **15a** wird als weinroter Feststoff isoliert (255 mg, 89%). **Mp** 333-335 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.02 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 0.6 Hz, 1H, H-4'); 7.81 ("t", ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.69 ("t", ^3J = 7.9 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.67 (d"t", ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.44-7.35 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.09 (d"t", ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5.65 (s, 1H, H-1"); 5.15 (d, ^3J = 4.9 Hz, 1H, OH); 5.00 (d, ^3J = 4.9 Hz, 1H, OH); 4.89 (d, ^3J = 5.8 Hz, 1H, OH); 3.91-3.85 (m, 1H, CH_{glyk}); 3.57-3.37 (m, 3H, 3x CH_{glyk}); 1.28 (d, $^3J_{5",6"}$ = 5.4 Hz, 3H, H-6"). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6, 60 °C): δ = 192.4, 167.5 (2s, 2x C=O); 143.3, 142.9. 140.6 (3s, 3x C_{qu}); 136.2, 131.5 (2s, 2x CH_{Ar}); 131.2, 128.6 (2s, 2x C_{qu}); 127.4, 127.2, 126.6, 126.1, 122.0 (5s, 5x CH_{Ar}); 120.4 (C_{qu}); 115.4 (CH_{Ar}); 82.9 (C-1"); 75.3, 73.0, 71.7, 71.4 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 17.9 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 475 ($[M]^+$, [^{82}Se], 8), 473 ($[M]^+$, [^{80}Se], 27), 471 ($[M]^+$, [^{78}Se], 13), 470 ($[M]^+$, [^{77}Se], 4), 469 ($[M]^+$, [^{76}Se], 4), 327 (100), 299 (9), 285 (8), 219 (15), 132 (12). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{22}H_{19}NO_6Se$ ($[M]^+$, [^{78}Se]) 471.03800, gefunden 471.038892; berechnet für $C_{22}H_{19}NO_6Se$ ($[M]^+$, [^{80}Se]) 473.03721, gefunden 473.037626. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{22}H_{19}NO_6Se$ (472.35): C, 55.94; H, 4.05; N, 2.97. Gefunden: C, 55.79; H, 4.05; N, 3.05.

5'-Methyl-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-β-L-rhamnopyranosyloxindol (15b) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **15a**)



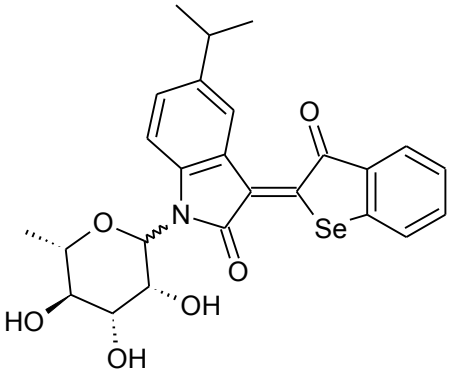
Entsprechend **AAV 2** wird Verbindung **14b** (164 mg, 0.27 mmol) in abs. MeOH (4 ml) und abs. THF (2 ml) gelöst und mit methanolischer NaOMe-Lsg. (0.03 ml, 0.5 M) versetzt. Verbindung **15b** wird als rotvioletter Feststoff isoliert (115 mg, 88%). **Mp** 326-328 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.90 (s, 1H, H-4'); 7.86 ("t", ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.72 (d"t", ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.59 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.43 (d"t", ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.24 (dd (br), ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5.63 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.0 Hz, 1H, H-1"); 5.12 (d, ^3J = 4.8 Hz, 1H, OH); 4.99 (d, ^3J = 4.7 Hz, 1H, OH); 4.88 (d, ^3J = 5.4 Hz, 1H, OH); 3.88-3.82 (m, 1H, CH_{glyk}); 3.56-3.35 (m, 3H, 3x CH_{glyk}); 2.36 (s, 3H, CH_3); 1.26 (d, $^3J_{5",6"}$ = 5.4 Hz, 3H, H-6"). **^{13}C NMR**: konnte auf Grund von Löslichkeitsproblemen nicht gemessen werden. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 489 ($[M]^+$, [^{82}Se], 17), 487 ($[M]^+$, [^{80}Se], 56), 485 ($[M]^+$, [^{78}Se], 25), 484 ($[M]^+$, [^{77}Se], 8), 483 ($[M]^+$, [^{76}Se], 8), 341 (100), 326 (31), 233 (25), 146 (62), 43 (33). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{23}H_{22}NO_6Se$ ($[M+H]^+$, [^{78}Se]) 486.06204, gefunden 486.06190; berechnet für $C_{23}H_{22}NO_6Se$ ($[M+H]^+$, [^{80}Se]) 488.06084, gefunden 488.06013. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{23}H_{21}NO_6Se$ (486.38): C, 56.80; H, 4.35; N, 2.88. Gefunden: C, 56.95; H, 4.25; N, 2.85.

5'-Ethyl-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-β-L-rhamnopyranosyloxindol (15c) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **15a**)



Entsprechend **AAV 2** wird Verbindung **14c** (411 mg, 0.66 mmol) in abs. MeOH (5 ml) und abs. THF (2.5 ml) gelöst und mit methanolischer NaOMe-Lsg. (0.08 ml, 0.5 M) versetzt. Verbindung **15c** wird als weinroter Feststoff isoliert (277 mg, 84%). **Mp** 320-322 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.94 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.1 Hz, 1H, H-4'); 7.90-7.83 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.71 ("t", ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.61 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.42 ("t", ^3J = 7.4 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.27 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5.63 (s (br), 1H, H-1"); 5.13 (d, ^3J = 5.0 Hz, 1H, OH); 4.98 (d, ^3J = 4.8 Hz, 1H, OH); 4.87 (d, ^3J = 5.7 Hz, 1H, OH); 3.89-3.83 (m, 1H, CH_{glyk}); 3.56-3.34 (m, 3H, 3x CH_{glyk}); 2.65 (q, ^3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH$_3$); 1.26 (d, $^3J_{5",6"}$ = 5.2 Hz, 3H, H-6"); 1.23 (t, ^3J = 7.6 Hz, 3H, CH$_2$CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ =192.7, 167.7 (2s, 2x C=O); 143.3, 141.6, 140.6, 137.6 (4s, 4x C_{qu}); 136.6, 131.4 (2s, 2x CH_{Ar}); 131.4, 129.0 (2s, 2x C_{qu}); 127.7, 127.5, 126.9, 125.6 (4s, 4x CH_{Ar}); 120.6 (C_{qu}); 115.6 (CH_{Ar}); 82.9 (C-1"); 75.5, 73.1, 72.0, 71.5 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 28.3 (*C*H$_2$CH$_3$); 18.2 (CH$_2$*C*H$_3$); 16.3 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 503 ([M]$^+$, [^{82}Se], 8), 501 ([M]$^+$, [^{80}Se], 23), 499 ([M]$^+$, [^{78}Se], 11), 498 ([M]$^+$, [^{77}Se], 4), 497 ([M]$^+$, [^{76}Se], 4), 355 (100), 340 (15), 326 (14), 312 (9), 160 (20). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{24}H_{23}NO_6Se$ ([M]$^+$, [^{78}Se]) 499.06930, gefunden 499.070223; berechnet für $C_{24}H_{23}NO_6Se$ ([M]$^+$, [^{80}Se]) 501.06851, gefunden 501.069507. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{24}H_{23}NO_6Se$ (500.40): C, 57.60; H, 4.63; N, 2.80. Gefunden: C, 57.27; H, 4.63; N, 2.94.

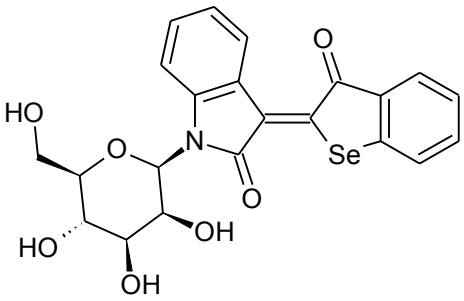
5'-*Iso*propyl-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-α,β-L-rhamnopyranosyloxindol (15d) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **15a**)



Entsprechend **AAV 2** wird Verbindung **14d** (429 mg, 0.67 mmol) in abs. MeOH (6 ml) und abs. THF (3 ml) gelöst und mit methanolischer NaOMe-Lsg. (0.08 ml, 0.5 M) versetzt. Verbindung **15d** wird als weinroter Feststoff isoliert (252 mg, 73%, α,β-Anomerengemisch im Verhältnis β:α = 17:1). **Mp** 307-309 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, DMSO-d_6): *(β-Anomer)* δ = 9.00 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.7 Hz, 1H, H-4'); 7.88-7.80 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.69 (d"t", ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.62 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H, H-7'); 7.40 ("t" (br), ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.31 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.4 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.8 Hz, 1H, H-6'); 5.63 (s (br), 1H, H-1"); 5.14 (d, ^3J = 4.9 Hz, 1H, OH); 4.99 (d, ^3J = 4.9 Hz, 1H, OH); 4.87 (d, ^3J = 5.7 Hz, 1H, OH); 3.90-3.82 (m, 1H, CH_{glyk}); 3.58-3.34 (m, 3H, 3x CH_{glyk}); 2.93 (sep, ^3J = 6.9 Hz, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 1.32-1.21 (m, 9H, H-6", CH(C*H*$_3)_2$). *(α-Anomer)* δ = 9.08 (s (br), 1H, H-4'); 7.88-7.80 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.73-7.65 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.44-7.36 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 5.79 (d, $^3J_{1",2"}$ = 8.7 Hz, 1H, H-1"); 5.17 (d, ^3J = 3.8 Hz, 1H, OH); 5.08 (d, ^3J = 3.9 Hz, 1H, OH); 5.02 (d, ^3J = 5.9 Hz, 1H, OH); 4.49-4.40 (m, 1H, CH_{glyk}); 4.01-3.95 (m, 1H, CH_{glyk}); 3.66-3.60 (m, 1H, CH_{glyk}); 3.58-3.34 (m, 1H, CH_{glyk}); 2.93 (sep, ^3J = 6.9 Hz, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 1.39 (d, $^3J_{5",6"}$ = 7.2 Hz, 3H, H-6"); 1.32-1.21 (m, 6H, CH(C*H*$_3)_2$). **^{13}C NMR** (63 MHz, DMSO-d_6): *(β-Anomer)* δ =192.7, 167.7 (2s, 2x C=O); 143.3, 142.3, 141.6, 140.6 (4s, 4x C_{qu}); 136.5 (CH_{Ar}); 131.4 (C_{qu}); 130.1 (CH_{Ar}); 129.1 (C_{qu}); 127.8, 127.5, 126.8, 124.2 (4s, 4x CH_{Ar}); 120.6 (C_{qu}); 115.6 (CH_{Ar}); 82.9 (C-1"); 75.5, 73.1, 72.0, 71.5 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 33.5 (*C*H$(CH_3)_2$); 24.3, 24.3 (2s, CH(*C*H$_3)_2$); 18.2 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 517 ($[M]^+$, [^{82}Se], 8), 515 ($[M]^+$, [^{80}Se], 21), 513 ($[M]^+$, [^{78}Se], 10), 512 ($[M]^+$, [^{77}Se], 4), 511 ($[M]^+$, [^{76}Se], 3), 369 (100), 354 (43), 328 (24), 57 (21), 44 (26). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{25}H_{25}NO_6Se$ ($[M]^+$, [^{78}Se]) 513.08495, gefunden 513.085364; berechnet für $C_{25}H_{25}NO_6Se$ ($[M]^+$, [^{80}Se]) 515.08416, gefunden 515.084997. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{25}H_{25}NO_6Se$ (514.43): C, 58.37; H, 4.90; N, 2.72. Gefunden: C, 57.93; H, 4.95; N, 2.90.

3'-(*Z*)-(3-Oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-1'-β-D-mannopyranosyloxindol (15e)

(Nummerierung der Atome s. Verbindung **15a**)

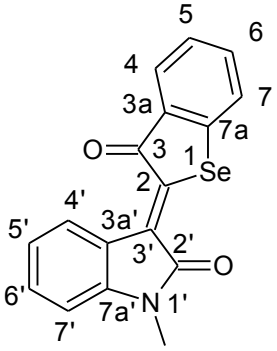


Entsprechend **AAV 2** wird Verbindung **14e** (489 mg, 0.74 mmol) in abs. MeOH (10 ml) und abs. THF (5 ml) gelöst und mit methanolischer NaOMe-Lsg. (0.06 ml, 0.5 M) versetzt. Verbindung **15e** wird als weinroter Feststoff isoliert (339 mg, 93%). **Mp** 282-284 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.04 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 7.87 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.83 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.76 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.71 ("t", ^3J = 7.4 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.46-7.37 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.11 ("t", ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5.67 (s (br), 1H, H-1"); 5.13 (d, ^3J = 4.1 Hz, 1H), 4.95 (d, ^3J = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (d, ^3J = 2.8 Hz, 1H) ($OH_{(2")}$, $OH_{(3")}$, $OH_{(4")}$); 4.58 (t, ^3J = 5.3 Hz, 1H, $OH_{(6")}$); 3.87 (s (br), 1H, CH_{glyk}); 3.83-3.74 (m, 1H, H-6a"); 3.62-3.50 (m, 3H, 3x CH_{glyk}); 3.38-3.33 (m, 1H, CH_{glyk}). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 192.7, 167.7 (2s, 2x C=O); 143.5, 143.2, 141.0 (3s, 3x C_{qu}); 136.6, 131.9 (2s, 2x CH_{Ar}); 131.3, 128.7 (2s, 2x C_{qu}); 127.7, 127.6, 126.9, 126.3, 122.2 (5s, 5x C_{qu}); 120.5 (C_{qu}); 116.3 (CH_{Ar}); 83.0 (C-1"); 81.0, 73.4, 71.9, 66.4 (4s, C-2", C-3", C-4", C-5"); 61.4 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 491 ($[M]^+$, [^{82}Se], 10), 489 ($[M]^+$, [^{80}Se], 24), 487 ($[M]^+$, [^{78}Se], 11), 486 ($[M]^+$, [^{77}Se], 4), 485 ($[M]^+$, [^{76}Se], 4), 327 (100), 219 (15), 132 (18), 105 (10), 43 (13). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{22}H_{19}NNaO_7Se$ ($[M+Na]^+$, [^{78}Se]) 510.02323, gefunden 510.02338; berechnet für $C_{22}H_{19}NNaO_7Se$ ($[M+Na]^+$, [^{80}Se]) 512.02204, gefunden 512.02282. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{22}H_{19}NO_7Se$ (488.35): C, 54.11; H, 3.92. Gefunden: C, 53.89; H, 3.90.

AAV 3 Synthese unglykosylierter substituierter Selen-analoger Indirubine **17a-h**

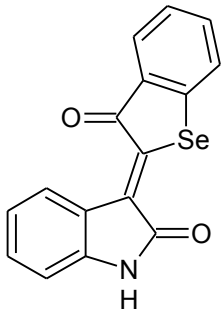
Eine Lösung von 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (**12**) in entgastem MeOH wird mit katalytischen Mengen methanolischer NaOMe-Lsg. versetzt und nach 15-20 min mit HOAc neutralisiert. In der nun vorliegenden 2,3-Dihydrobenzo[*b*]selenophen-3-on-Lösung wird das entsprechende substituierte Isatin gelöst. Nach Zugabe katalytischer Mengen Piperidin wird das Produkt gebildet und fällt aus. Es wird nach 1.5 h Rühren bei 20 °C abgesaugt, mit EtOH gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

1'-Methyl-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (17a)



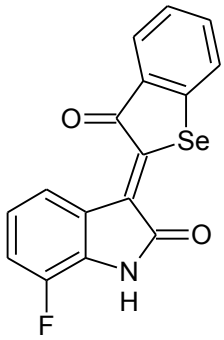
In Abweichung zu **AAV 3** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (224 mg, 0.94 mmol), *N*-Methylisatin (150 mg, 0.93 mmol) und KO*t*Bu (11 mg, 0.09 mmol) in 2 ml abs. EtOH und 1 ml abs. THF gelöst und bei 20 °C für 3 h gerührt. Der ausgefallene rote Niederschlag wird abfiltriert. Nach Waschen mit EtOAc und Trocknen im Vakuum wird Verbindung **17a** als roter Feststoff (302 mg, 95%) erhalten. **Mp** 292-294 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.17 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.88 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.59-7.53 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.44 ("t", ^3J = 7.4 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.36-7.28 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.16 ("t", ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.89 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}); 3.35 (s, 3H, *N*-CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3333 (w), 3216 (w), 3113 (w), 3051 (m), 3018 (w), 2929 (w), 2881 (w), 2101 (w), 1957 (w), 1927 (w), 1907 (w), 1812 (w), 1681 (w), 1662 (s), 1605 (s), 1586 (s), 1556 (w), 1487 (m), 1469 (m), 1446 (m), 1423 (m), 1377 (s), 1341 (m), 1319 (w), 1310 (w), 1284 (s), 1264 (m), 1230 (m), 1218 (m), 1194 (w), 1164 (w), 1131 (m), 1110 (m), 1079 (m), 1045 (s), 1024 (w), 1017 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 343 ($[M]^+$, [^{82}Se], 42), 341 ($[M]^+$, [^{80}Se], 100), 339 ($[M]^+$, [^{78}Se], 61), 338 ($[M]^+$, [^{77}Se], 35), 337 ($[M]^+$, [^{76}Se], 27), 312 (24), 233 (42), 204 (32), 146 (74), 44 (39). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{17}H_{11}NNaO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{80}Se]) 363.98479, gefunden 363.9854. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{17}H_{11}NO_2Se$ (340.23): C, 60.01; H, 3.26; N, 4.12. Gefunden: C, 59.69; H, 3.63; N, 4.22.

3'-(*Z*)-(3-Oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (17b) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **17a**)



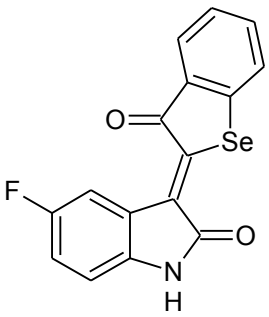
Entsprechend **AAV 3** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (200 mg, 0.84 mmol) in abs. MeOH (3 ml) gelöst und im ersten Reaktionsschritt mit NaOMe-Lsg. (0.17 ml, 0.5 M) und anschließend mit HOAc (10 mg) versetzt. Im Anschluss erfolgt die Umsetzung mit Isatin (103 mg, 0.70 mmol) und Piperidin. Verbindung **17b** wird als dunkelroter Feststoff (225 mg, 99%) isoliert. **Mp** 300-302 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.25 (s, 1H, NH); 9.01 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.7 Hz, 1H, H-4'); 7.88-7.80 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.71 ("t"(br), ^3J = 7.4 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.49-7.38 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.10 ("t", ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.98 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3152 (m), 3060 (m), 3010 (m), 2951 (m), 2877 (m), 2796 (m), 2667 (w), 1941 (w), 1918 (w), 1889 (w), 1835 (w), 1811 (w), 1688 (m), 1662 (s), 1651 (s), 1644 (s), 1615 (m), 1587 (m), 1575 (m), 1458 (m), 1445 (m), 1400 (w), 1337 (s), 1301 (m), 1277 (s), 1230 (m), 1186 (w), 1159 (w), 1147 (w), 1118 (w), 1099 (m), 1081 (w), 1061 (w), 1045 (s), 1022 (w), 1014 (m), 1000 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 329 ($[M]^+$, [^{82}Se], 4), 327 ($[M]^+$, [^{80}Se], 23), 325 ($[M]^+$, [^{78}Se], 11), 324 ($[M]^+$, [^{77}Se], 6), 323 ($[M]^+$, [^{76}Se], 5), 219 (21), 190 (12), 78 (72), 63 (100), 44 (49). **HRMS** (ESI/TOF-MS): berechnet für $C_{16}H_9NNaO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{80}Se]) 349.96914, gefunden 349.96884. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{16}H_9NO_2Se$ (326.98): C, 58.91; H, 2.78; N, 4.29. Gefunden: C, 58.71; H, 3.21; N, 4.39.

7'-Fluor-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (17c) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **17a**)



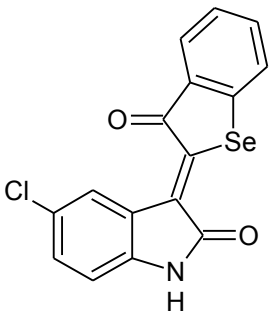
Entsprechend **AAV 3** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (200 mg, 0.84 mmol) in abs. MeOH (3 ml) gelöst und im ersten Reaktionsschritt mit NaOMe-Lsg. (0.17 ml, 0.5 M) und anschließend mit HOAc (10 mg) versetzt. Im Anschluss erfolgt die Umsetzung mit 7-Fluorisatin (115 mg, 0.70 mmol) und Piperidin. Verbindung **17c** wird als oranger Feststoff (201 mg, 84%) isoliert. **Mp** 324-326 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.79 (s, 1H, NH); 8.85 (d, $^3J_{4',5'}$ = 8.1 Hz, 1H, H-4'); 7.85 ("t" (br), ^3J = 8.0 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.72 (d"t", ^3J = 7.3 Hz, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.47-7.34 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.16-7.05 (m, 1H, CH_{Ar}). **^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6): δ = -132.82 (s, C-F). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3139 (m), 3041 (m), 2817 (m), 1698 (s), 1672 (s), 1642 (s), 1586 (m), 1551 (w), 1492 (m), 1443 (m), 1415 (w), 1367 (w), 1333 (s), 1304 (w), 1283 (s), 1261 (m), 1240 (w), 1215 (s), 1154 (w), 1114 (w), 1078 (s), 1056 (s), 1001 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 347 ($[M]^+$, [^{82}Se], 23), 345 ($[M]^+$, [^{80}Se], 100), 343 ($[M]^+$, [^{78}Se], 43), 342 ($[M]^+$, [^{77}Se], 19), 341 ($[M]^+$, [^{76}Se], 16), 237 (50), 214 (40), 94 (72), 57 (64), 39 (30). **HRMS** (ESI/TOF-MS): berechnet für $C_{16}H_8FNNaO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{80}Se]) 367.95971, gefunden 367.95915; berechnet für $C_{16}H_8FNNaO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{78}Se]) 365.96081, gefunden 365.95993; berechnet für $C_{16}H_8FNNaO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{76}Se]) 363.96236, gefunden 363.96232. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{16}H_8FNO_2Se$ (344.20): C, 55.83; H, 2.34; N, 4.07. Gefunden: C, 55.82; H, 2.25; N, 3.83.

5'-Fluor-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (17d) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **17a**)



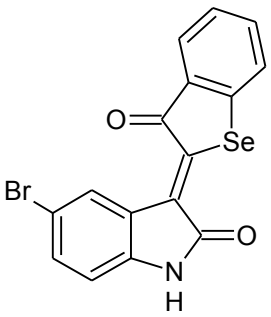
Entsprechend **AAV 3** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (200 mg, 0.84 mmol) in abs. MeOH (3 ml) gelöst und im ersten Reaktionsschritt mit NaOMe-Lsg. (0.17 ml, 0.5 M) und anschließend mit HOAc (10 mg) versetzt. Im Anschluss erfolgt die Umsetzung mit 5-Fluorisatin (115 mg, 0.70 mmol) und Piperidin. Verbindung **17d** wird als rotbrauner Feststoff (224 mg, 93%) isoliert. **Mp** 360-362 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.27 (s, 1H, NH); 8.87-8.75 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.90-7.79 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.78-7.68 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.49-7.39 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.37-7.25 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.04-6.91 (m, 1H, CH_{Ar}). **^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6): δ = -121.32 (s, C-F). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3139 (m), 3113 (m), 3083 (m), 3014 (m), 2855 (m), 2792 (m), 2755 (m), 2689 (m), 2645 (m), 1942 (w), 1915 (w), 1865 (w), 1834 (w), 1789 (w), 1687 (m), 1663 (m), 1651 (m), 1644 (m), 1586 (m), 1574 (m), 1552 (w), 1538 (w), 1488 (w), 1465 (s), 1445 (s), 1395 (w), 1370 (w), 1311 (s), 1278 (s), 1261 (m), 1247 (m), 1219 (w), 1189 (m), 1160 (w), 1147 (m), 1107 (w), 1060 (w), 1041 (m), 1002 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 347 ($[M]^+$, [^{82}Se], 35), 345 ($[M]^+$, [^{80}Se], 100), 343 ($[M]^+$, [^{78}Se], 46), 342 ($[M]^+$, [^{77}Se], 17), 341 ($[M]^+$, [^{76}Se], 16), 289 (17), 265 (21), 237 (93), 208 (39), 150 (19). **HRMS** (ESI/TOF-MS): berechnet für $C_{16}H_8FNNaO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{82}Se]) 367.95971, gefunden 367.95949; berechnet für $C_{16}H_8FNNaO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{80}Se]) 365.96081, gefunden 365.96066. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{16}H_8FNO_2Se$ (344.20): C, 55.83; H, 2.34; N, 4.07. Gefunden: C, 55.80; H, 2.26; N, 4.13.

5'-Chlor-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (17e) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **17a**)



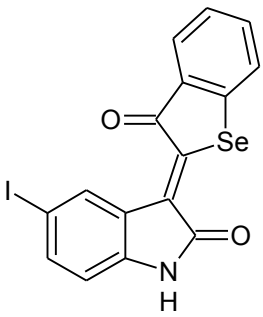
Entsprechend **AAV 3** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (150 mg, 0.63 mmol) in abs. MeOH (2.5 ml) gelöst und im ersten Reaktionsschritt mit NaOMe-Lsg. (0.13 ml, 0.5 M) und anschließend mit HOAc (10 mg) versetzt. Im Anschluss erfolgt die Umsetzung mit 5-Chlorisatin (95 mg, 0.52 mmol) und Piperidin. Verbindung **17e** wird als dunkelroter Feststoff (178 mg, 94%) isoliert. **Mp** 341-343 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.38 (s, 1H, NH); 9.04 (s, 1H, H-4'); 7.90-7.81 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.77-7.67 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.54-7.39 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.07-6.94 (m, 1H, CH_{Ar}). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3164 (m), 3117 (m), 3058 (m), 3002 (w), 1880 (w), 1689 (m), 1668 (s), 1651 (w), 1642 (m), 1618 (m), 1587 (m), 1574 (w), 1552 (w), 1488 (w), 1455 (m), 1441 (s), 1388 (w), 1370 (w), 1315 (s), 1306 (s), 1279 (s), 1255 (w), 1228 (m), 1182 (m), 1158 (w), 1116 (w), 1078 (w), 1061 (w), 1044 (s), 1020 (w), 1000 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 365 ($[M]^+$, [^{82}Se], [^{37}Cl], 9), 363 ($[M]^+$, [^{82}Se], [^{35}Cl] bzw. [^{80}Se], [^{37}Cl], 49), 361 ($[M]^+$, [^{80}Se], [^{35}Cl] bzw. [^{78}Se], [^{37}Cl], 100), 360 ($[M]^+$, [^{77}Se], [^{37}Cl], 14), 359 ($[M]^+$, [^{78}Se], [^{35}Cl] bzw. [^{76}Se], [^{37}Cl], 41), 358 ($[M]^+$, [^{77}Se], [^{35}Cl], 13), 357 ($[M]^+$, [^{76}Se], [^{35}Cl], 13), 326 (25), 281 (14), 255 (15), 253 (48), 190 (23). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{16}H_8ClNO_2Se$ ($[M]^+$, [^{82}Se], [^{35}Cl]) 362.94051, gefunden 362.939468; berechnet für $C_{16}H_8ClNO_2Se$ ($[M]^+$, [^{80}Se], [^{35}Cl]) 360.94033, gefunden 360.940627; berechnet für $C_{16}H_8ClNO_2Se$ ($[M]^+$, [^{78}Se], [^{35}Cl]) 358.94112, gefunden 358.941763; berechnet für $C_{16}H_8ClNO_2Se$ ($[M]^+$, [^{76}Se], [^{35}Cl]) 356.94302, gefunden 356.943702. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{16}H_8ClNO_2Se$ (360.65): C, 53.28; H, 2.24; N, 3.88. Gefunden: C, 53.26; H, 2.23; N, 3.54.

5'-Brom-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (17f) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **17a**)



Entsprechend **AAV 3** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (200 mg, 0.84 mmol) in abs. MeOH (3 ml) gelöst und im ersten Reaktionsschritt mit NaOMe-Lsg. (0.17 ml, 0.5 M) und anschließend mit HOAc (10 mg) versetzt. Im Anschluss erfolgt die Umsetzung mit 5-Bromisatin (158 mg, 0.70 mmol) und Piperidin. Verbindung **17f** wird als dunkelroter Feststoff (243 mg, 86%) isoliert. **Mp** 354-355 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.36 (s, 1H, NH); 9.19 (s, 1H, H-4'); 7.90-7.82 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.77-7.68 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.66-7.58 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.48-7.39 (m, 1H, CH_{Ar}); 6.99-6.91 (m, 1H, CH_{Ar}). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3333 (m), 3208 (m), 3116 (m), 1693 (s), 1666 (s), 1653 (s), 1634 (m), 1614 (m), 1585 (m), 1575 (m), 1557 (w), 1539 (w), 1520 (w), 1505 (w), 1478 (w), 1453 (m), 1443 (m), 1434 (m), 1384 (w), 1366 (w), 1316 (s), 1277 (s), 1254 (m), 1228 (s), 1181 (m), 1153 (w), 1117 (w), 1078 (w), 1058 (w), 1043 (s), 1001 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 409 ([M]$^+$, [^{82}Se], [^{81}Br], 22), 407 ([M]$^+$, [^{82}Se], [^{79}Br] bzw. [^{80}Se], [^{81}Br], 89), 405 ([M]$^+$, [^{80}Se], [^{79}Br] bzw. [^{78}Se], [^{81}Br], 100), 404 ([M]$^+$, [^{77}Se], [^{81}Br], 17), 403 ([M]$^+$, [^{78}Se], [^{79}Br] bzw. [^{76}Se], [^{81}Br], 38), 402 ([M]$^+$, [^{77}Se], [^{79}Br], 10), 401([M]$^+$, [^{76}Se], [^{79}Br], 10), 326 (41), 299 (21), 190 (24), 163 (18), 44 (35). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{16}H_8BrNO_2Se$ ([M]$^+$, [^{80}Se], [^{81}Br]) 406.88777, gefunden 406.889101; berechnet für $C_{16}H_8BrNO_2Se$ ([M]$^+$, [^{80}Se], [^{79}Br]) 404.88981, gefunden 404.890256; berechnet für $C_{16}H_8BrNO_2Se$ ([M]$^+$, [^{78}Se], [^{79}Br]) 402.89060, gefunden 402.891302. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{16}H_8BrNO_2Se$ (405.10): C, 47.44; H, 1.99; N, 3.46. Gefunden: C, 47.52; H, 1.91; N, 3.52.

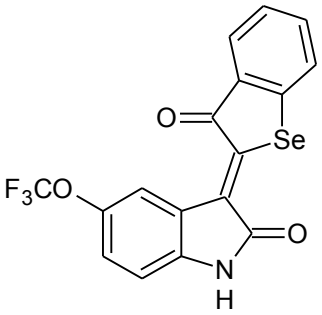
5'-Iod-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (17g) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **17a**)



Entsprechend **AAV 3** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (200 mg, 0.84 mmol) in abs. MeOH (3 ml) gelöst und im ersten Reaktionsschritt mit NaOMe-Lsg. (0.17 ml, 0.5 M) und anschließend mit HOAc (10 mg) versetzt. Im Anschluss erfolgt die Umsetzung mit 5-Iodisatin (190 mg, 0.70 mmol) und Piperidin. Verbindung **17g** wird als dunkelroter Feststoff (300 mg, 95%) isoliert. **Mp** 362-364 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.37 (s, 1H, NH); 9.36 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.3 Hz, 1H, H-4'); 7.90-7.82 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.79-7.69 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.48-7.39 (m, 1H, CH_{Ar}); 6.84 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3151 (m), 3111 (m), 3079 (m), 3027 (m), 2996 (m), 2871 (m), 2824 (m), 2783 (m), 2707 (m), 2667 (m), 1981 (w), 1948 (w), 1915 (w), 1880 (w), 1692 (s), 1665 (s), 1651 (s), 1608 (m), 1586 (m), 1575 (m), 1556 (w), 1537 (w), 1520 (w), 1504 (w), 1477 (w), 1444 (s), 1435 (s), 1367 (w), 1349 (w), 1317 (s), 1276 (s), 1227 (s), 1179 (m), 1153 (w), 1120 (w), 1053 (w), 1040 (s), 1021 (m), 1002 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 455 ($[M]^+$, [^{82}Se], 25), 453 ($[M]^+$, [^{80}Se], 100), 451 ($[M]^+$, [^{78}Se], 42), 450 ($[M]^+$, [^{77}Se], 14), 449 ($[M]^+$, [^{76}Se], 14), 326 (38), 190 (24), 163 (18), 128 (18), 44 (25). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{16}H_8INO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{80}Se]) 452.87594, gefunden 452.877097; berechnet für $C_{16}H_8INO_2Se$ ($[M+Na]^+$, [^{78}Se]) 450.87673, gefunden 450.878138. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{16}H_8INO_2Se$ (452.10): C, 42.51; H, 1.78; N, 3.10. Gefunden: C, 42.63; H, 2.28; N, 3.32.

5'-Trifluormethoxy-3'-(*Z*)-(3-oxo-benzo[*b*]selenophen-2(3*H*)-yliden)-oxindol (17h)

(Nummerierung der Atome s. Verbindung **17a**)

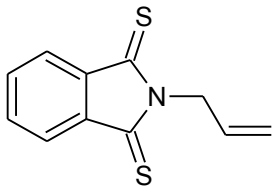


Entsprechend **AAV 3** werden 3-Acetoxy-benzo[*b*]selenophen (200 mg, 0.84 mmol) in abs. MeOH (3 ml) gelöst und im ersten Reaktionsschritt mit NaOMe-Lsg. (0.17 ml, 0.5 M) und anschließend mit HOAc (10 mg) versetzt. Im Anschluss erfolgt die Umsetzung mit 5-Trifluormethoxyisatin (161 mg, 0.70 mmol) und Piperidin. Verbindung **17h** wird als leuchtend roter Feststoff (262 mg, 92%) isoliert. **Mp** 335-337 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.47 (s, 1H, NH); 9.02 (s, 1H, H-4'); 7.92-7.81 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.79-7.67 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.51-7.39 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.07 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1H, CH_{Ar}). **^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6): δ = -57.14 (s, OCF_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3172 (m), 3149 (m), 3120 (m), 3064 (m), 3020 (m), 2925 (m), 2861 (m), 2802 (w), 2757 (w), 2698 (w), 1874 (m),1823 (w), 1697 (s), 1668 (s), 1634 (m), 1622 (m), 1588 (m), 1575 (m), 1556 (w), 1538 (w), 1531 (w), 1519 (w), 1514 (w), 1505 (w), 1464 (s), 1446 (s), 1372 (w), 1315 (m), 1273 (s), 1255 (s), 1205 (s), 1193 (s), 1161 (s), 1149 (s), 1113 (m), 1077 (w), 1059 (w), 1046 (s), 1022 (w), 1004 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 413 ($[M]^+$, [^{82}Se], 23), 411 ($[M]^+$, [^{80}Se], 100), 409 ($[M]^+$, [^{78}Se], 48), 408 ($[M]^+$, [^{77}Se], 18), 407 ($[M]^+$, [^{76}Se], 19), 369 (24), 331 (20), 303 (72), 206 (21), 76 (21). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{17}H_8F_3NO_3Se$ ($[M]^+$, [^{78}Se]) 408.96239, gefunden 408.963415; berechnet für $C_{17}H_8F_3NO_3Se$ ($[M]^+$, [^{80}Se]) 410.96160, gefunden 410.962096. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{17}H_8F_3NO_3Se$ (410.21): C, 49.78; H, 1.97; N, 3.41. Gefunden: C, 49.80; H, 1.86; N, 3.26.

AAV 4 Derivatisierung von Thioamiden bzw. Thioimiden (Produkte **20b,c**, **21a,b** und **29a-d**)

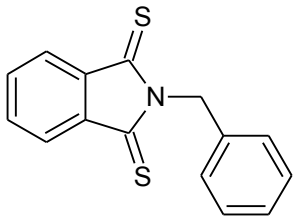
Eine Lösung des entsprechenden Thioamids bzw. Thioimids in abs. DMF wird auf 0 °C gekühlt und mit 1.1 eq NaH (60%ige Dispersion in Paraffin) versetzt. Nach Rühren für 15 min erfolgt die Zugabe des entsprechenden Glykosylbromids (1.1 eq). Das Eisbad wird entfernt und die Lösung für 3 h bei 20 °C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit ca. 50 ml Wasser versetzt und 2-4x mit ca. 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatografisch gereinigt.

2-Allyl-isoindol-1,3-dithion (20b)



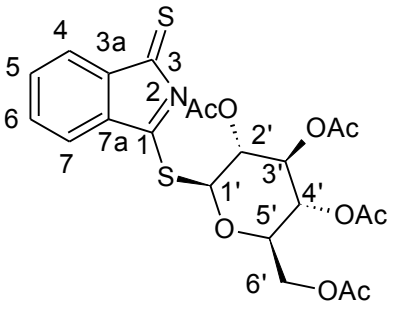
Entsprechend **AAV 4** werden Dithiophthalimid (75 mg, 0.42 mmol), Natriumhydrid (18 mg, 0.46 mmol (60%ig in Paraffin)) und Allylbromid (0.04 ml, 0.46 mmol) in 5 ml abs. DMF zur Reaktion gebracht. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) ergibt Verbindung **20b** als dunkelbraunen Feststoff (61 mg, 66%). **Mp**. 61-63 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.88-7.84 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.69-7.65 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 5.93-5.80 (m, 1H, CH_2-C*H*=CH_2); 5.21-5.06 (m, 4H, C*H*$_2$-CH=C*H*$_2$). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 196.8 (s, 2x C=S); 134.9 (s, 2x C_{qu}); 133.1 (s, 2x CH_{Ar}); 130.6 (CH_2-*C*H=CH_2); 123.3 (s, 2x, CH_{Ar}); 118.3 (CH_2-CH=*C*H_2); 45.7 (*C*H_2-CH=CH_2). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 219 ($[M]^+$, 100), 204 (74), 186 (42), 146 (58), 120 (17), 102 (14). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{11}H_9NS_2$ ($[M]^+$) 219.01709, gefunden 219.016989. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{11}H_9NS_2$ (219.33): C, 60.24; H, 4.14; N, 6.39. Gefunden: C, 60.57; H, 4.25; N, 6.45.

2-Benzyl-isoindol-1,3-dithion (20c)



Entsprechend **AAV 4** werden Dithiophthalimid (100 mg, 0.56 mmol), Natriumhydrid (25 mg, 0.61 mmol (60%ig in Paraffin)) und Benzylbromid (0.7 ml, 0.61 mmol) in 6 ml abs. DMF zur Reaktion gebracht. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) ergibt Verbindung **20c** als dunkelbraunen Feststoff (51 mg, 34%). **Mp** 99-101 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.90-7.85 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.70-7.66 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.37-7.20 (m, 5H, Ph); 5.69 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 197.2 (s, 2x C=S); 135.8, 134.9 (2s, 3x C_{qu}); 133.2 (s, 2x CH_{Ar}); 128.4 (s, 2x CH_{Ar}); 128.2 (s, 2x CH_{Ar}); 127.5 (s, CH_{para}); 123.4 (s, 2x CH_{Ar}); 46.7 (CH_2). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 269 ($[M]^+$, 100); 236 (36), 165 (19),146 (30), 121 (17), 91 (17). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{15}H_{11}NS_2$ ($[M]^+$) 269.03274, gefunden 269.032720. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{15}H_{11}NS_2$ (269.38): berechnet für C, 66.88; H, 4.12; N, 5.20. Gefunden: C, 66.91; H, 4.24; N, 5.24.

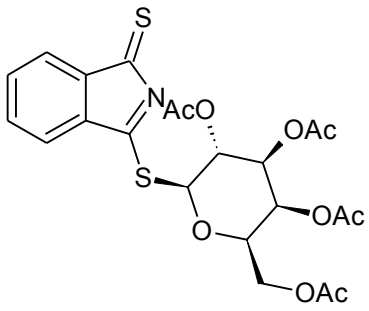
3-Thioxo-1-sulfanyl-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3*H*-isoindol (21a)



Entsprechend **AAV 4** werden Dithiophthalimid (115 mg, 0.64 mmol), Natriumhydrid (28 mg, 0.70 mmol (60%ig in Paraffin)) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid (290 mg, 0.70 mmol) in 10 ml abs. DMF zur Reaktion gebracht. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 8:1 → 4:1) und Kristallisation aus Hept./EtOAc ergibt Verbindung **21a** als schwach grauen Feststoff (190 mg, 58%). **Mp** 150-151 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.87-7.82 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.70-7.66 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 6.62 (d, $^3J_{1',2'}$ = 9.5 Hz, 1H, H-1'); 6.55 ("t", $^3J_{1',2'}$ = 9.5 Hz, $^3J_{2',3'}$ = 8.4 Hz, 1H, H-2'); 5.38 ("t", $^3J_{2',3'}$ = 8.8 Hz, $^3J_{3',4'}$ = 9.6 Hz, 1H, H-3'); 5.28 ("t", $^3J_{3',4'}$ = 9.6 Hz, $^3J_{4',5'}$ = 9.8 Hz, 1H, H-4'); 4.25 (dd, $^3J_{5',6a'}$ = 2.3 Hz, $^2J_{6a',6b'}$ = 12.4 Hz, 1H, H-6a'); 4.15 (dd, $^3J_{5',6b'}$ = 4.3 Hz, $^2J_{6a',6b'}$ = 12.5 Hz, 1H, H-6b'); 3.89 (ddd, $^3J_{5',6a'}$ = 2.4 Hz, $^3J_{5',6b'}$ = 4.3 Hz, $^3J_{4',5'}$ = 9.8 Hz, 1H, H-5'); 2.06, 2.05, 2.01, 1.79 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.8, 195.2 (2s, C-1, C-3); 170.5, 170.1, 169.3, 169.0 (4s, 4x *C*(O)CH_3); 135.2, 134.2 (2s, C-3a, C-7a); 133.8, 133.2, 124.1, 123.5 (4s, 4x CH_{Ar}); 81.8 (C-1'); 74.7 (C-5'); 73.6 (C-3'); 68.6 (C-2'); 67.7 (C-4'); 61.5 (C-6'); 20.7, 20.6, 20.3 (3s, 4x C(O)*C*H_3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 509 ([M^+], 9), 97 (50), 69 (40), 57 (47), 43 (100). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{22}H_{23}NO_9S_2$ ([M]$^+$) 509.08087, gefunden 509.080026. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{22}H_{23}NO_9S_2$ (509.55): C, 51.86; H, 4.55; N, 2.75. Gefunden: C, 51.90; H, 4.90; N, 2.76.

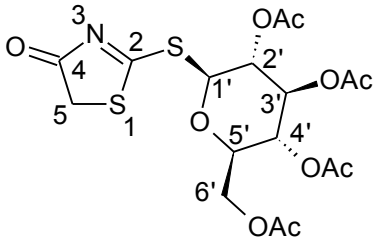
3-Thioxo-1-sulfanyl-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-3*H*-isoindol (21b)

(Nummerierung der Atome s. Verbindung **21a**)



Entsprechend **AAV 4** werden Dithiophthalimid (100 mg, 0.56 mmol), Natriumhydrid (24 mg, 0.60 mmol (60%ig in Paraffin)) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α-D-galactopyranosylbromid (244 mg, 0.60 mmol) in 7 ml abs. DMF zur Reaktion gebracht. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 10:1 → 6:1) ergibt Verbindung **21b** als hellbraunen Feststoff (99 mg, 35%). **Mp** 78-80 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.89-7.84 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7.71-7.66 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 6.65 ("t", $^3J_{1',2'}$ = 9.3 Hz, $^3J_{2',3'}$ = 9.4 Hz, 1H, H-2'); 6.58 (d, $^3J_{1',2'}$ = 9.2 Hz, 1H, H-1'); 5.48 (d, $^3J_{3',4'}$ = 3.2 Hz, 1H, H-4'); 5.20 (dd, $^3J_{3',4'}$ = 3.3 Hz, $^3J_{2',3'}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3'); 4.20-4.03 (m, 3H, H-5', H-6a', H-6b'); 2.27, 2.01, 1.99, 1.80 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.1, 195.2 (2s, C-1, C-3); 170.3, 170.3, 170.0, 169.2 (4s, 4x *C*(O)CH_3); 135.1, 134.3 (2s, C-3a, C-7a); 133.8, 133.1, 124.0, 123.5 (4s, 4x CH_{Ar}); 82.2 (C-1'); 73.4 (C-5'); 71.8 (C-3); 66.8 (C-4'); 66.5 (C-2'); 61.4 (C-6'); 20.8, 20.6, 20.5, 20.4 (4s, 4x C(O)*C*H_3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 509 ($[M]^+$, 29), 347 (18), 330 (18), 287 (26), 180 (44), 146 (33), 43 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{22}H_{24}NO_9S_2$ ($[M+H]^+$) 510.0887, gefunden 510.0887. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{22}H_{23}NO_9S_2$ (509.55): C, 51.86; H, 4.55; N, 2.75. Gefunden: C, 52.05; H, 4.69; N, 2.41.

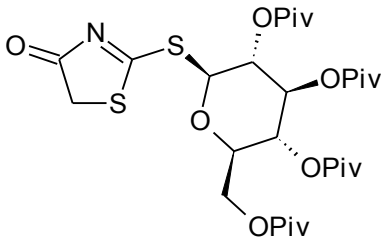
2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-sulfanyl-thiazol-4-on (29a)



Entsprechend **AAV 4** werden Rhodanin (100 mg, 0.75 mmol), Natriumhydrid (33 mg, 0.83 mmol (60%ig in Paraffin)) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid (339 mg, 0.83 mmol) in 5 ml abs. DMF zur Reaktion gebracht. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 6:1 → 3:1) ergibt Verbindung **29a** als farblose Kristalle (162 mg, 47%). **Mp** 167-168 °C. **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.15 (d, $^3J_{1',2'}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1'); 5.90 ("t", $^3J_{1',2'} = {}^3J_{2',3'} = 9.3$ Hz, 1H, H-2'); 5.35 ("t", $^3J_{3',4'}$ = 9.6 Hz, $^3J_{2',3'}$ = 9.3 Hz, 1H, H-3'); 5.20 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 10.0 Hz, $^3J_{3',4'}$ = 9.6 Hz, 1H, H-4'); 4.25-4.16 (m, 2H, H-6'); 3.90-3.80 (m, 3H, H-5', H-5); 2.07, 2.03, 2.01, 1.94 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 201.5 (C-2); 172.0 (C-4); 170.5, 170.0, 169.9, 169.3 (4s, 4x *C*(O)CH_3); 82.4 (C-1'); 74.8 (C-5'); 72.9 (C-3'); 67.8 (C-2'); 67.7 (C-4'); 61.5 (C-6'); 33.6 (C-5); 20.7, 20.5, 20.5, 20.3 (4s, 4x C(O)*C*H_3). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{17}H_{22}NO_{10}S_2$ ($[M+H]^+$) 464.068, gefunden 464.0682. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{17}H_{21}NO_{10}S_2$ (463.48): C, 44.05; H, 4.57; N, 3.02. Gefunden: C, 44.10; H, 4.63; N, 3.09.

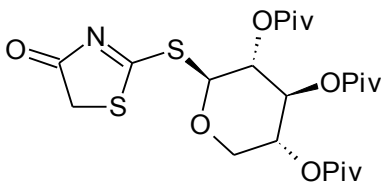
2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)-sulfanyl-thiazol-4-on (29b)

(Nummerierung der Atome s. Verbindung **29a**)



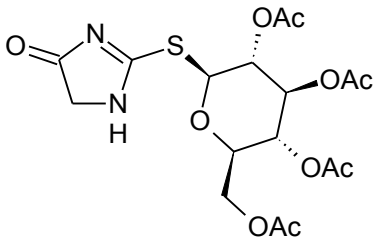
Entsprechend **AAV 4** werden Rhodanin (300 mg, 2.25 mmol), Natriumhydrid (100 mg, 2.50 mmol (60%ig in Paraffin)) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-α-D-glucopyranosylbromid (1436 mg, 2.57 mmol) in einem Gemisch aus 15 ml abs. DMF und 2 ml abs. THF zur Reaktion gebracht. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 100:1 → 12:1) ergibt Verbindung **29b** als farblose Kristalle (710 mg, 50%). **Mp** 154-155 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.18 (d, $^3J_{1',2'}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1'); 5.95 ("t", $^3J_{1',2'}$ = $^3J_{2',3'}$ = 9.3 Hz, 1H, H-2'); 5.48 ("t", $^3J_{3',4'}$ = 9.8 Hz, $^3J_{2',3'}$ = 9.3 Hz, 1H, H-3'); 5.30 ("t", $^3J_{3',4'}$ = $^3J_{4',5'}$ = 9.8 Hz, 1H, H-4'); 4.28 (dd, $^2J_{6a',6b'}$ = 12.6 Hz, $^3J_{5',6a'}$ = 1.9 Hz, 1H, H-6a'); 4.05 (dd, $^2J_{6a',6b'}$ = 12.6 Hz, $^3J_{5',6b'}$ = 4.4 Hz, 1H, H-6b'); 3.94-3.78 (m, 3H, H-5, H-5'); 1.21, 1.16, 1.12, 1.07 (4s, 36H, 4x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 201.4 (C-2); 178.0, 177.7, 177.0, 176.2 (4s, 4x *C*(O)C$(CH_3)_3$); 171.9 (C-4); 82.5 (C-1'); 75.2 (C-5'); 72.3 (C-3'); 67.8 (C-2'); 66.9 (C-4'); 61.0 (C-6'); 38.9, 38.9, 38.8, 38.7 (4s, 4x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 33.4 (C-5); 27.1, 27.0 (2s, 4x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{29}H_{46}NO_{10}S_2$ ($[M+H]^+$) 632.2558, gefunden 632.2549. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{29}H_{45}NO_{10}S_2$ (631.80): C, 55.13; H, 7.18; N, 2.22. Gefunden: C, 55.01; H, 7.42; N, 2.16.

2-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl-β-D-xylopyranosyl)-sulfanyl-thiazol-4-on (29c) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **29a**)



Entsprechend **AAV 4** werden Rhodanin (400 mg, 3.00 mmol), Natriumhydrid (120 mg, 5.00 mmol (60%ig in Paraffin)) und 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl-α-D-xylopyranosylbromid (1162 mg, 2.50 mmol) in einem Gemisch aus 14 ml abs. DMF und 2 ml abs. THF zur Reaktion gebracht. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 100:1 → 12:1) ergibt Verbindung **29c** als feine farblose Nadeln (417 mg, 32%). **Mp** 187-189°C. **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.11 (d, $^3J_{1',2'}$ = 9.4 Hz, 1H, H-1'); 5.90 ("t", $^3J_{1',2'} = {}^3J_{2',3'}$ = 9.4 Hz, 1H, H-2'); 5.49 ("t", $^3J_{3',4'}$ = 9.6 Hz, $^3J_{2',3'}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3'); 5.15 (ddd, $^3J_{4',5b'}$ = 10.4 Hz, $^3J_{3',4'}$ = 9.6 Hz, $^3J_{4',5a'}$ = 5.6 Hz, 1H, H-4'); 4.20 (dd, $^2J_{5a',5b'}$ = 11.4 Hz, $^3J_{4',5a'}$ = 5.6 Hz, 1H, H-5a'); 3.85 (center of AB, ^2J = 18.0 Hz, 2H, H-5); 3.45 (dd, $^2J_{5a',5b'}$ = 11.4 Hz, $^3J_{4',5b'}$ = 10.4 Hz, 1H, H-5b'); 1.15, 1.14, 1.07 (3s, 27H, 3x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (125.8 MHz, $CDCl_3$): δ = 201.3 (C-2); 177.8, 177.1, 176.9 (3s, 3x *C*(O)C$(CH_3)_3$); 172.3 (C-4); 83.1 (C-1'); 71.9 (C-3'); 68.3 (C-4'); 67.7 (C-2'); 65.6 (C-5'); 38.9, 38.8, 38.7 (3s, 3x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 33.4 (C-5); 27.1, 27.1, 27.0 (3s, 3x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{23}H_{35}NNaO_8S_2$ ($[M+Na]^+$) 540.1696, gefunden 540.1703. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{23}H_{35}NO_8S_2$ (517.66): C, 53.36; H, 6.81; N, 2.71. Gefunden: C, 53. 58; H, 6.94; N, 2.81.

2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-sulfanyl-1,5-dihydroimidazol-4-on (29d) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **29a**)

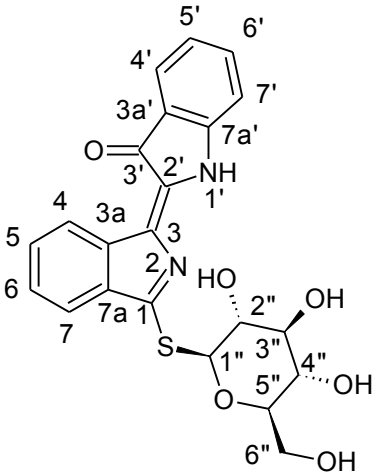


Entsprechend **AAV 4** werden 2-Thiohydantoin (150 mg, 1.29 mmol), Natriumhydrid (57 mg, 1.32 mmol (60%ig in Paraffin)) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid (584 mg, 1.32 mmol)) in 15 ml abs. DMF zu Reaktion gebracht. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 3:1 → 1:1) ergibt Verbindung **29d** als farbloses Öl (297 mg, 52%). Sie wird auf Grund ihrer Instabilität sofort in einer Folgereaktion umgesetzt. **^{1}H NMR** (500 MHz, Aceton-d_6): δ = 9.20 (s, 1H, NH); 6.01 (d, $^3J_{1',2'}$ = 9.4 Hz, 1H, H-1'); 5.94 ("t", $^3J_{1',2'} = {}^3J_{2',3'}$ = 9.4 Hz, 1H, H-2'); 5.43 ("t", $^3J_{2',3'}$ = 9.4 Hz, $^3J_{3',4'}$ = 9.5 Hz, 1H, H-3'); 5.11 ("t", $^3J_{4',5'}$ = 9.8 Hz, $^3J_{3',4'}$ = 9.5, 1H, H-4'); 4.27-4.00 (m, 5H, H-5, H-5', H-6'); 2.02, 2.00, 1.97, 1.90 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (125.8 MHz, Aceton-d_6): δ = 184.4 (C-2); 171.5, 170.6, 170.2, 170.0, 170.0 (4s, 4x *C*(O)CH_3, C-4); 82.0 (C-1'); 74.8 (C-5'); 73.9 (C-3'); 68.8 (C-4'); 68.7 (C-2'); 62.6 (C-6'); 48.4 (C-5); 20.6, 20.6, 20.5, 20.4 (4s, 4x C(O)CH_3). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{17}H_{22}N_2NaO_{10}S$ ($[M+Na]^+$) 469.0887, gefunden 469.0890.

AAV 5 Synthese der Indirubinanaloga mit Isoindolanteil **23a,b**

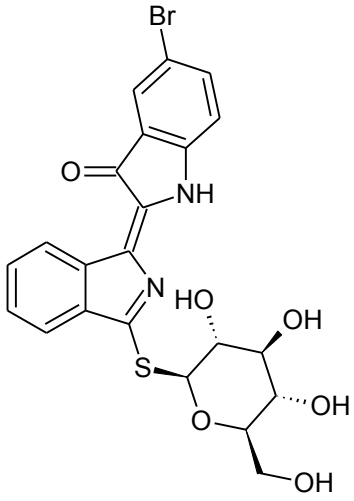
Verbindung **21a** wird in einem entgasten Lösungsmittelgemisch gelöst. Nach Zugabe des Indoxylacetat-Derivats **22a,b** und Na_2CO_3 wird bei 20 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Schon nach 15 min färbt sich die Reaktionslösung violett. Nach Neutralisation mit IR120 (H^+) und anschließender Filtration wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird in abs. MeOH gelöst, mit KO^tBu (0.02 eq pro OH-Gruppe) versetzt und bei 20 °C gerührt. Nach Einengen unter vermindertem Druck und säulenchromatografischer Reinigung wird das entsprechende Produkt **23a,b** erhalten.

3-(*Z*)-(3'-Oxo-2',3'-dihydroindol-2'-yliden)-1-sulfanyl-(2",3",4",6"-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3*H*-isoindol (23a)



21a (122 mg, 0.24 mmol) wird in entgastem Gemisch aus 2 ml abs. THF und 4 ml abs. MeOH gelöst. Dann erfolgt die Zugabe von Indoxylacetat (**22a**) (63 mg, 0.36 mmol) und Na_2CO_3 (84 mg, 0.79 mmol) in zwei Portionen, es wird bei 20 °C für 3 h unter Argonatmosphäre rühren gelassen. Schon nach 15 min färbt sich die Reaktionslösung violett. Nach Neutralisation mit IR120 (H^+) und anschließender Filtration wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird in 5 ml abs. MeOH gelöst, mit 0.2 ml KO^{t}Bu-Lsg. (0.045 M) versetzt und 16 h bei 20 °C gerührt. Nach Einengen unter vermindertem Druck und säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 5:1 → 2:3) wird Verbindung **23a** als violetter amorpher Feststoff erhalten (38 mg, 36%). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.29 (s, 1H, NH); 9.37 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, H-7); 8.03 (d, ^3J = 7.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.79 (dt, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.69 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.65-7.55 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.29 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.03 (t (br), ^3J = 7.2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.72 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.6 Hz, 1H, H-1"); 5.62 (d, $^3J_{6a/6b,OH(6")}$ = 4.3 Hz, 1H, $OH_{(6")}$); 5.37 (d, $^3J_{2",OH(2")}$ = 5.9 Hz, 1H, $OH_{(2")}$); 5.28 (d (br), ^3J = 5.1 Hz, 2H, $OH_{(3")}$,$OH_{(4")}$); 3.96 (dd, $^3J_{5",6"}$ = $^3J_{6",OH(6")}$ = 4.0 Hz, $^2J_{6a",6b"}$ = 11.1 Hz, 1H, H-6a"); 3.84-3.61 (m, 4H, H-2", H-4", H-5", H-6b"); 3.41-3.37 (m, 1H, H-3"). **^{13}C NMR** (76 MHz, DMSO-d_6): δ = 193.0, 186.1, 150.3 (3s, 3x C_{qu}); 136.5 (CH_{Ar}); 134.1, 133.9 (2s, 2x C_{qu}); 133.5 (CH_{Ar}); 130.1 (CH_{Ar}); 128.8 (C_{qu}); 125.6 (CH_{Ar}); 124.4 (C_{qu}); 124.3 (CH_{Ar}); 123.8 (CH_{Ar}); 120.9 (CH_{Ar}); 120.5 (C_{qu}); 112.9 (CH_{Ar}); 85.5 (C-1"); 78.9 (C-5"); 77.4 (C-3"); 70.0 (C-2"); 67.4 (C-4"); 58.3 (C-6"). **MS** (ESI-TOF/MS): *m/z* (%) = 441 ([M+H]$^+$,0.03), 253 (36), 169 (55), 85 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{22}H_{21}N_2O_6S$ ([M+H]$^+$) 441.1115, gefunden 441.1117.

3-(*Z*)-(5'-Bromo-3'-oxo-2',3'-dihydroindol-2'-yliden)-1-sulfanyl-(2",3",4",6"-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3*H*-isoindol (23b) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **23a**)

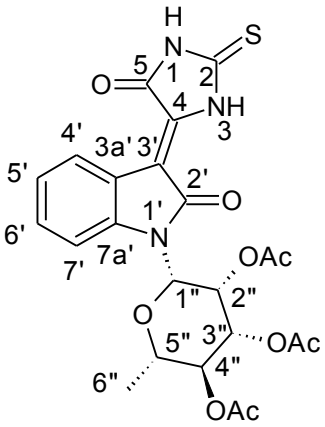


21a (150 mg, 0.29 mmol) wird in entgastem Gemisch aus 2 ml abs. THF und 4 ml abs. MeOH gelöst. Dann erfolgt die Zugabe von *N*,*O*-Diacetyl-5-brom-indoxyl (**22b**) (133 mg, 0.45 mmol) und Na_2CO_3 (140 mg, 1.32 mmol) in 2 Portionen, es wird bei 20 °C für 3.5 h unter Argonatmosphäre rühren gelassen. Schon nach 15 min färbt sich die Reaktionslösung violett. Nach Neutralisation mit IR120 (H^+) und anschließender Filtration wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird in 10 ml abs. MeOH gelöst, mit 2.6 mg KO^{t}Bu (0.02 eq pro OH-Gruppe) versetzt und 16 h bei 20 °C gerührt. Nach Einengen unter vermindertem Druck und säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 8:1 → 1:1) wird Verbindung **23b** als violetter amorpher Feststoff erhalten (22 mg, 14%). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.38 (s, 1H, NH); 9.34 (d, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, 1H, H-7); 8.03 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.83-7.34 (m, 3H, 3x CH_{Ar}); 7.64 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.25 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.69 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.6 Hz, 1H, H-1"); 5.65 (s (br), 1H, OH); 5.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H, OH); 5.27 (s (br), 2H, OH); 3.98-3.90 (m, 1H, H-2"); 3.80-3.57 (m, 5H, H-3", H-4", H-5", H-6a", H-6b"). **^{13}C NMR** (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 193.3 (C-3 oder C-3'); 184.5 (C-3 oder C-3'); 148.9 (C_{qu}); 138.5 (CH_{Ar}); 134.1 (C_{qu}); 133.7 (CH_{Ar}); 133.7(C_{qu}); 130.4 (CH_{Ar}); 129.8 (C_{qu}); 126.4 (CH_{Ar}); 125.6 (CH_{Ar}); 123.9 (CH_{Ar}); 123.8 (C_{qu}); 122.2 (C_{qu}); 115.0 (CH_{Ar}); 112.4 (C_{qu}); 85.4 (C-1"); 78.9, 77.3, 70.0, 67.4 (C-2", C-3", C-4", C-5"); 58.3 (C-6"). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{22}H_{18}BrN_2O_6S$ ([M-H]$^-$, ^{79}[Br]) 517.0074, gefunden 517.0092; berechnet für $C_{22}H_{18}BrN_2O_6S$ ([M-H]$^-$, ^{81}[Br]) 519.0056, gefunden 519.0077.

AAV 6 Synthese der Derivate **25a,d,e,g** und **27a,e**

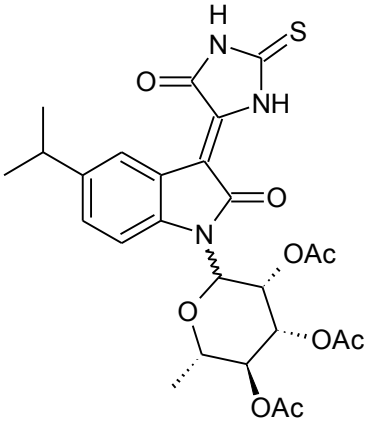
Das entsprechende Glykosylisatin, 2-Thiohydantoin (**24**) oder Pseudo-Thiohydantoin (**26**) (1.2-1.5 eq) und NaOAc (4.8-6.0 eq) werden in einem Gemisch aus HOAc und Ac_2O bei 60 °C für 3-4 h gerührt. Die Lösungsmittel werden dann unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Überschüssiges NaOAc wird durch Filtration entfernt und die Lösung wiederum eingeengt. Die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatografisch.

3'-(*Z*)-(5-Oxo-2-thioxo-imidazolidin-4-yliden)-1'-(2",3",4"-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-oxindol (25a)



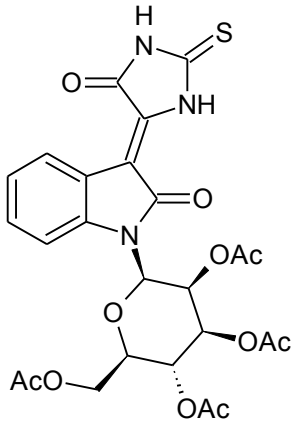
Nach **AAV 6** werden 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-isatin (**5a**) (300 mg, 0.72 mmol), 2-Thiohydantoin (100 mg, 0.86 mmol) und NaOAc (282 mg, 3.44 mmol) in einem Gemisch aus HOAc (4 ml) und Ac_2O (2 ml) miteinander umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Hept./EtOAc 10:1 → 4:1) wird Verbindung **25a** als tiefroter Feststoff erhalten (199 mg, 54%). **Mp** 158-160 °C. **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.17, 9.28 (2s, 2H, NH); 8.62 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.54 (d, $^3J_{6',7'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.30 (d"t", $^3J_{5',6'} = {}^3J_{6',7'}$ = 7.9 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.0 Hz, 1H, H-6'); 7.07 ("t", $^3J_{5',6'} = {}^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 5.93 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.60 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-2"); 5.32 (dd, $^3J_{3",4"}$ = 10.2 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, 1H, H-3"); 5.24 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 10.2 Hz, $^3J_{4",5"}$ = 9.6 Hz, 1H, H-4"); 3.82 (m, 1H, H-5"); 2.11, 2.00, 1.82 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.39 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.2 Hz, 3H, H-6"). **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.6 (C-2); 170.1, 169.9, 169.8 (3s, 3x *C*(O)CH_3); 167.4 (C-2'); 163.6 (C-5); 141.1 (C-7a'); 132.4 (C-4); 130.5 (C-6'); 126.3 (C-4'); 123.4 (C-5'); 119.7 (C-3a'); 113.9 (C-7'); 107.9 (C-3'); 80.4 (C-1"); 74.1 (C-5"); 70.5 (C-3"); 70.3 (C-2"); 70.2 (C-4"); 20.8, 20.7, 20.6 (3s, 3x C(O)*C*H_3); 17.7 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 517 ($[M]^+$, 29), 153 (62), 111 (53), 69 (59), 44 (53), 43 (100). **HRMS** (ESI/TOF-MS): berechnet für $C_{23}H_{23}N_3NaO_9S$ ($[M+Na]^+$) 540.10472, gefunden 540.10442.

5'-*Iso*propyl-3'-(*Z*)-(5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-4-yliden)-1'-(2",3",4"-tri-*O*-acetyl-α,β-L-rhamnopyranosyl)-oxindol (25d) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **25a**)



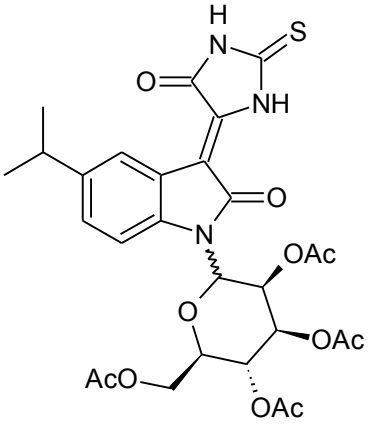
Nach **AAV 6** werden 5-*Iso*propyl-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl-α,β-L-rhamnopyranosyl)-isatin (**5d**) (300 mg, 0.65 mmol), 2-Thiohydantoin (114 mg, 0.98 mmol) und NaOAc (256 mg, 3.12 mmol) in einem Gemisch aus HOAc (3 ml) und Ac_2O (3 ml) miteinander umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Hept./EtOAc = 6:1 → 4:1 wird Verbindung **25d** als roter Feststoff erhalten (207 mg, 57%, α,β-Anomerengemisch im Verhältnis β:α = 5:1). **Mp** 203-205 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 11.20, 9.23 (2s, 2H, NH); 8.55 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.8 Hz, 1H, H-4'); 7.44 (d, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, 1H, H-7'); 7.18 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.8 Hz, 1H, H-6'); 5.91 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.59 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-2"); 5.31 (dd, $^3J_{3",4"}$ = 10.2 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.3 Hz, 1H, H-3"); 5.24 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 10.2 Hz, $^3J_{4",5"}$ = 9.2 Hz, 1H, H-4"); 3.80 (m, 1H, H-5"); 2.92 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 2.11, 2.00, 1.82 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.38 (d, $^3J_{5'',6''}$ = 6.1 Hz, 3H, H-6''); 1.26 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H), (2 CH(C*H*$_3)_2$). *(α-Anomer)* δ = 11.29, 9.30 (2s, 2H, NH); 8.62 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.6 Hz, 1H, H-4'); 7.24 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.8 Hz, 1H, H-6'); 7.15 (d, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, 1H, H-7'); 6.05 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 5.6 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.9 Hz, 1H, H-2"); 5.81 (dd, $^3J_{3",4"}$ = 6.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.9 Hz, 1H, H-3"); 5.72 (d, $^3J_{1",2"}$ = 5.6 Hz, 1H, H-1"); 5.04 ("t", $^3J_{3",4"}$ = $^3J_{4",5"}$ = 6.4 Hz, 1H, H-4"); 4.06 (m, 1H, H-5"); 2.92 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 2.15, 2.15, 2.06 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.40 (d, $^3J_{5'',6''}$ = 6.1 Hz, 3H, H-6''); 1.27 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H), (2 CH(C*H*$_3)_2$). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 175.7 (C-2); 170.1, 169.9, 169.8 (3s, 3x *C*(O)CH_3); 167.5 (C-2'); 163.9 (C-5); 144.1 (C-5'); 139.1 (C-7a'); 132.2 (C-4); 128.8, 124.3 (C-4', C-6'); 119.7 (C-3a'); 13.7 (C-7'); 108.4 (C-3'); 80.3 (C-1"); 74.0 (C-5"); 70.5, 70.3, 70.2 (C-2", C-3", C-4"); 33.7 (*C*H$(CH_3)_2$); 24.0, 24.0 (CH(*C*H$_3)_2$); 20.8, 20.8, 20.5 (3s, 3x C(O)*C*H$_3$); 17.7 (C-6"). *(α-Anomer)* δ = 175.7 (C-2); 169.9, 169.8, 169.6 (3s, 3x *C*(O)CH_3); 168.6 (C-2'); 164.0 (C-5); 144.7 (C-7a'); 139.4 (C-5'); 132.2 (C-4); 129.5, 124.7 (C-4', C-6'); 119.8 (C-3a'); 113.7 (C-7'); 108.8 (C-3'); 71.5, 70.9, 69.2, 66.6 (C-2", C-3", C-4", C-5"); 33.8 (*C*H$(CH_3)_2$); 24.0, 24.0 (CH(*C*H$_3)_2$); 20.9, 20.8, 20.8 (3s, 3x C(O)*C*H$_3$); 16.5 (C-6"); (C-1'' nicht gegeben). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 559 ($[M]^+$, 12), 273 (14), 153 (53), 111 (51), 83 (14), 43 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{26}H_{29}N_3NaO_9S$ ($[M+Na]^+$) 582.15167, gefunden 582.15186. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{26}H_{29}N_3O_9S$ (559.59): C, 55.81; H, 5.22; N, 7.51; S, 5.73. Gefunden: C, 55.87; H, 5.55; N, 7.41; S, 5.81.

1'-(2",3",4",6"-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-3'-(*Z*)-(5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-4-yliden)-oxindol (25e) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **25a**)



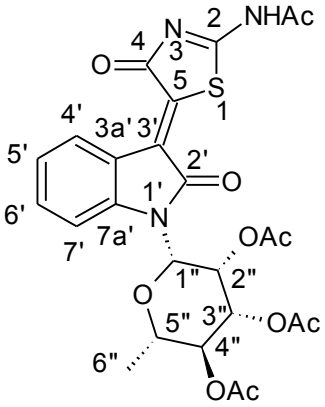
Nach **AAV 6** werden 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-isatin (300 mg, 0.63 mmol) (**5e**), 2-Thiohydantoin (110 mg, 0.95 mmol) und NaOAc (247 mg, 3.01 mmol) in einem Gemisch aus HOAc (3 ml) und Ac_2O (3 ml) miteinander umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Hept./EtOAc = 4:1 → 3:2) wird Verbindung **25e** als roter Feststoff erhalten (187 mg, 52%). **Mp** 168-170 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.10, 9.24 (2s, 2H, NH); 8.54 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 7.8 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 0.8 Hz, 1H, H-4'); 7.48 (d (br), $^3J_{6',7'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.28 (d"t", $^3J_{4',5'}$ = $^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, $^4J_{5',7'}$ = 1.1 Hz, 1H, H-6'); 7.04 (d"t", $^3J_{5',6'}$ = $^3J_{6',7'}$ = 7.8 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 0.8 Hz, 1H, H-5'); 5.96 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.60 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 2.7 Hz, 1H, H-2"); 5.48-5.37 (m, 2H, H-3", H-4"); 4.41 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 2.4 Hz, 1H, H-6a"); 4.32 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6b"}$ = 5.5 Hz, 1H, H-6b"); 4.05 (m, 1H, H-5"); 2.12, 2.00, 1.82 (3s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.9 (C-2); 170.7, 169.8 (2s, 4x *C*(O)CH_3); 167.1 (C-2'); 163.4 (C-5); 140.6 (C-7a'); 132.4 (C-4); 130.4 (C-6'); 126.2 (C-4'); 123.4 (C-5'); 119.6 (C-3a'); 113.7 (C-7'); 107.3 (C-3'); 80.4 (C-1"); 75.8 (C-5''); 70.6, 70.0, 65.5 (C-2", C-3", C-4"); 62.4 (C-6"); 20.9, 20.7, 20.7, 20.5 (4s, 4x C(O)CH_3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 575 ($[M]^+$, 13), 169 (75), 127 (11), 109 (33), 44 (37), 43 (100). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{25}H_{25}N_3O_{11}S$ ($[M]^+$) 575.12043, gefunden 575.121812. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{25}H_{25}N_3O_{11}S$ (575.54): C, 52.17; H, 4.38; N, 7.30. Gefunden: C, 52.02; H, 4.74; N, 7.34.

5'-*Iso*propyl-1'-(2",3",4",6"-tetra-*O*-acetyl-α,β-D-mannopyranosyl)-3'-(*Z*)-(5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-4-yliden)-oxindol (25g) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **25a**)



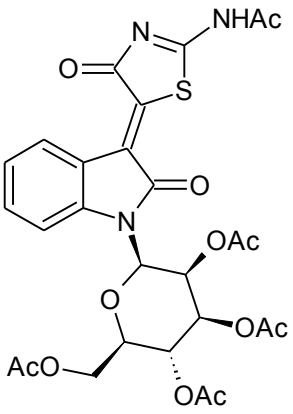
Nach **AAV 6** werden 5-*Iso*propyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-α,β-D-mannopyranosyl)-isatin (**5g**) (300 mg, 0.58 mmol), 2-Thiohydantoin (100 mg, 0.86 mmol) und NaOAc (227 mg, 2.77 mmol) in einem Gemisch aus HOAc (3 ml) und Ac_2O (3 ml) miteinander umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Hept./EtOAc = 4:1 → 2:1) wird Verbindung **25g** als roter Feststoff erhalten (91 mg, 26%, α,β-Anomerengemisch im Verhältnis β:α = 20:3). **Mp** 172-174 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 11.11, 9.58 (2s, 2H, NH); 8.49 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.5 Hz, 1H, H-4'); 7.39 (d, $^3J_{6',7'}$ = 8.4 Hz, 1H, H-7'); 7.14 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.4 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.5 Hz, 1H, H-6'); 5.96 (d, $^3J_{1'',2''}$ = 1.6 Hz, 1H, H-1"); 5.60 (dd, $^3J_{2'',3''}$ = 2.8 Hz, $^3J_{1'',2''}$ = 1.6 Hz, 1H, H-2"); 5.47-5.36 (m, 2H, H-3", H-4"); 4.40-4.01 (m, 3H, H-5", H-6a", H-6b"); 2.89 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 2.12, 2.11, 2.00, 1.82 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3); 1.26-1.22 (m, 6H, CH(CH_3)$_2$). *(α-Anomer)* δ = 11.23, 9.48 (2s, 2H, NH); 8.61 (d, $^4J_{4',6'}$ = 1.5 Hz, 1H, H-4'); 7.40 (d, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, 1H, H-7'); 7.23 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.5 Hz, 1H, H-6'); 6.08 (dd, $^3J_{1",2"}$ = 5.4 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.8 Hz, 1H, H-2"); 5.85 (dd, $^3J_{3",4"}$ = 6.8 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 3.8 Hz, 1H, H-3"); 5.74 (d, $^3J_{1",2"}$ = 5.4 Hz, 1H, H-1"); 5.21 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 6.8 Hz, $^3J_{4",5"}$ = 6.1 Hz, 1H, H-4"); 4.58 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.9 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 7.7 Hz, 1H, H-6a"); 4.19-4.11 (m, 2H, H-5", H-6b"); 2.88 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 2.16, 2.15, 2.07, 2.02 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3); 1.28-1.25 (m, 6H, CH(CH_3)$_2$). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): *(β-Anomer)* δ = 175.7 (C-2); 170.7, 169.8 (2s, 4x *C*(O)CH_3); 167.3 (C-2'); 163.5 (C-5); 144.1 (C-5'); 138.7 (C-7a'); 132.1 (C-4); 128.7 (C-6'); 124.2 (C-4'); 119.6 (C-3a'); 113.6 (C-7'); 108.0 (C-3'); 80.3 (C-1"); 75.7 (C-5"); 70.0, 70.6, 65.5 (C-2",C-3'', C-4''); 62.4 (C-6"); 33.7 (*C*H$(CH_3)_2$); 24.0 (CH(*C*H_3)$_2$); 20.8, 20.7, 20.7, 20.5 (4s, 4x C(O)*C*H_3). *(α-Anomer)* δ = 175.9 (C-2); 170.8, 169.9, 169.8, 168.6 (4s, 4x *C*(O)CH_3); 168.6 (C-2'); 163.8 (C-5); 144.1 (C-5'); 139.2 (C-7a'); 132.1 (C-4); 129.4 (C-6'); 124.7 (C-4'); 113.6 (C-7'); 108.6 (C-3'); 78.1 (C-1"); 72.7 (C-5"); 68.8 (C-3''); 67.4 (C-4''); 66.5 (C-2"); 61.1 (C-6"); 33.7 (*C*H$(CH_3)_2$); 24.0 (CH(*C*H_3)$_2$); 20.8, 20.7, 20.5 (3s, 4x C(O)*C*H_3); (C-3a') nicht gegeben. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 617 ($[M]^+$, 18), 287 (16), 169 (100), 109 (41), 44 (18), 43 (94). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{28}H_{31}N_3O_{11}S$ ($[M]^+$) 617.16738, gefunden 617.167979. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{28}H_{31}N_3O_{11}S$ (617.62): C, 54.45; H, 5.06; N, 6.80. Gefunden: C, 54.09; H, 5.30; N, 6.88.

3'-(*Z*)-(2-Acetamido-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden)-1'-(2",3",4"-tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-oxindol (27a)



Nach **AAV 6** werden 1-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-isatin (**5a**) (300 mg, 0.72 mmol), Pseudo-Thiohydantoin (125 mg, 1.08 mmol)) und NaOAc (352 mg, 4.29 mmol) in einem Gemisch aus HOAc (3 ml) und Ac_2O (3 ml) miteinander umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Hept./EtOAc 4:1 → 1:1) wird das erhaltene Produkt in EtOAc gelöst und mehrfach mit kaltgesättigter $NaHCO_3$-Lsg. ausgeschüttelt. Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck ergibt Verbindung **27a** als orange-braunes Öl (195 mg, 49%). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.66 (s, 1H, NH); 9.09 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.4 Hz, 1H, H-4'); 7.57 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.0 Hz, $^4J_{5',7'}$ = 1.1 Hz, 1H, H-7'); 7.38 (d"t", $^3J_{6',7'}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.4 Hz, 1H, H-6'); 7.12 (d"t", $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, $^4J_{5',7'}$ = 1.1 Hz, 1H, H-5'); 5.97 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.62 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 3.0 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-2"); 5.31-5.19 (m, 2H, H-3", H-4"); 3.79 (m, 1H, H-5"); 2.63 (s, 3H, NHCOCH_3); 2.10, 1.98, 1.85 (3s, 9H, 3x C(O)CH_3); 1.37 (d, $^3J_{5",6"}$ = 6.2 Hz, 3H, H-6"). **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$): δ = *1*80.3 (C-2); 178.6 (NH*C*OCH_3); 172.0, 170.0, 169.7, 169.6, 166.9 (5s, 3x *C*(O)CH_3, 2x C=O); 142.7 (C-7a'); 135.0 (C_{qu}); 132.2 (C-6'); 129.3 (C_{qu}); 128.6 (C-4'); 123.1 (C-5'); 120.5 (C-3a'); 113.8 (C-7'); 80.1 (C-1"); 73.8 (C-5"); 70.5, 70.4, 70.1 (C-2", C-3", C-4"); 24.3 (NHCO*C*H_3); 20.8, 20.7, 20.5 (3s, 3x C(O)*C*H_3); 17.6 (C-6"). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 559 ($[M]^+$, 23), 273 (53), 153 (77), 111 (74), 83 (39), 43 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{25}H_{26}N_3O_{10}S$ ($[M+H]^+$) 560.13334, gefunden 560.13334.

3'-(*Z*)-(2-Acetamido-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden)-1'-(2",3",4",6"-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-oxindol (27e) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **27a**)

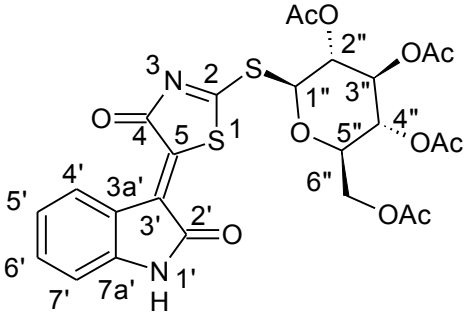


Nach **AAV 6** werden 1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)isatin (**5e**) (342 mg, 0.72 mmol), Pseudo-Thiohydantoin (125 mg, 1.08 mmol) und NaOAc (352 mg, 4.29 mmol) in einem Gemisch aus HOAc (3 ml) und Ac_2O (3 ml) miteinander umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Hept./EtOAc 3:1 → 1:1) wird das erhaltene Produkt in EtOAc gelöst und mehrfach mit kaltgesättigter $NaHCO_3$-Lsg. ausgeschüttelt. Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck ergibt Verbindung **27e** als orange-braunen Schaum (177 mg, 40%). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.63 (s, 1H, NH); 9.09 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.3 Hz, 1H, H-4'); 7.56 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.0 Hz, $^4J_{5',7'}$ = 1.0 Hz, 1H, H-7'); 7.37 (d"t", $^3J_{6',7'}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5',6'}$ = 7.6 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.3 Hz, 1H, H-6'); 7.13 (d"t", $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5',6'}$ = 7.6 Hz, $^4J_{5',7'}$ = 1.0 Hz, 1H, H-5'); 6.05 (d, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-1"); 5.70 (dd, $^3J_{2",3"}$ = 2.8 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-2"); 5.50-5.34 (m, 2H, H-3", H-4"); 4.38-4.21 (m, 2H, H-6"); 3.98 (m, 1H, H-5"); 2.60 (s, 3H, NHCOCH_3); 2.12, 2.11, 1.99, 1.88 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 180.3 (C-2); 178.7 (NH*C*OCH_3); 171.9, 170.5, 169.8, 169.8, 169.6, 166.9 (6s, 4x *C*(O)CH_3, 2x C=O); 142.7 (C-7a'); 135.1 (C_{qu}); 132.1 (C-6'); 129.3 (C_{qu}); 128.6 (C-4'); 123.1 (C-5'); 120.5 (C-3a'); 114.0 (C-7'); 80.6 (C-1"); 75.3 (C-5"); 70.7, 70.3, 65.3 (C-2", C-3", C-4"); 62.3 (C-6"); 24.4 (NHCO*C*H_3); 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (4s, 4x C(O)*C*H_3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 617 ($[M]^+$, 38), 331 (78), 169 (99), 127 (49), 109 (86), 43 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{27}H_{27}N_3NaO_{12}S$ ($[M+Na]^+$) 640.12077, gefunden 640.12062.

AAV 7 Synthese *S*-glykosylierter Indirubinanaloga **30a-m**

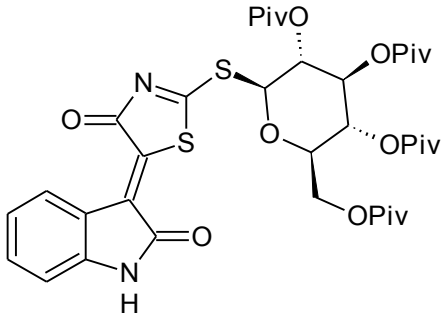
Das entsprechende Glykosid (**29a-d**) und das jeweilige substituierte Isatin (1.0-1.2 eq) werden in einem Gemisch aus abs. EtOH/abs. THF oder abs. MeOH/abs. THF und gelöst und mit katalytischen Mengen Piperidin versetzt. Bald färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel und ein Niederschlag fällt aus. Nach Rühren bei 20 °C für 1-2 h werden entweder alle Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und das Produkt umkristallisiert oder der entstandene Feststoff wird abfiltriert.

3'-(*Z*)-[2-(2",3",4",6"-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30a)



Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29a** (100 mg, 0.22 mmol) und Isatin (35 mg, 0.24 mmol) in einem Gemisch aus MeOH (4 ml) und THF (2 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit Diethylether und Trocknen im HV wird Verbindung **30a** in Form feiner oranger Nadeln erhalten (80 mg, 62%). **Mp** 328-329 °C. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 11.30 (s, 1H, NH); 8.76 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.45 ("t", $^3J_{5',6'} = {}^3J_{6',7'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-6'); 7.12 ("t", $^3J_{4',5'} = {}^3J_{5',6'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 6.97 (d, $^3J_{6',7'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 6.58 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-1"); 5.92 ("t", $^3J_{1",2"} = {}^3J_{2",3"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-2"); 5.64 ("t", $^3J_{2",3"} = {}^3J_{3",4"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-3"); 5.07 ("t", $^3J_{4",5"}$ = 9.8 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-4"); 4.39 (m, 1H, H-5"); 4.15 (m, 2H, H-6a", H-6b"); 2.04, 2.02, 1.99, 1.87 (4s, 12H, 4x C(O)CH$_3$). **^{13}C NMR** (126 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 198.5 (C-2); 170.1, 169.9, 169.6, 169.6 (4s, 4x *C*(O)CH$_3$); 168.0, 165.7 (C-4, C-2'); 145.2 (C-7a'); 133.8 (C-6'); 128.4 (C-5); 128.3 (C-4'); 126.4 (C-3'); 122.6 (C-5'); 119.8 (C-3a'); 111.1 (C-7'); 81.5 (C-1"); 73.2 (C-5"); 72.1 (C-3"); 67.9, 67.5 (C-4", C-2"); 61.6 (C-6"); 20.7, 20.5, 20.4, 20.2 (4s, 4x C(O)*C*H$_3$). **MS** (ESI-TOF/MS): 615.0715 ([M+Na]$^+$, 2), 292.9333 (2), 240.9874 (64), 162.9735 (100), 101.0035 (30). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{25}H_{24}N_2NaO_{11}S_2$ ([M+Na]$^+$) 615.0714, gefunden 615.0716. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{25}H_{24}N_2O_{11}S_2$ (592.59): C, 50.67; H, 4.08; N, 4.73; S, 10.82. Gefunden: C, 50.62; H, 4.34; N, 4.95; S, 10.99.

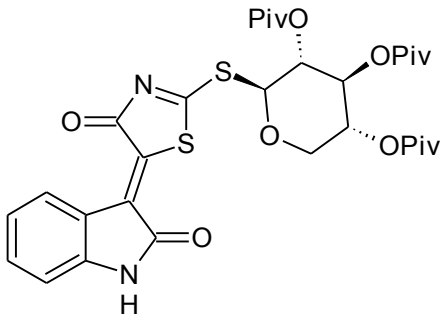
3'-(*Z*)-[2-(2",3",4",6"-Tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30b) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29b** (100 mg, 0.16 mmol) und Isatin (23 mg, 0.16 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (3 ml) und THF (2 ml) umgesetzt.

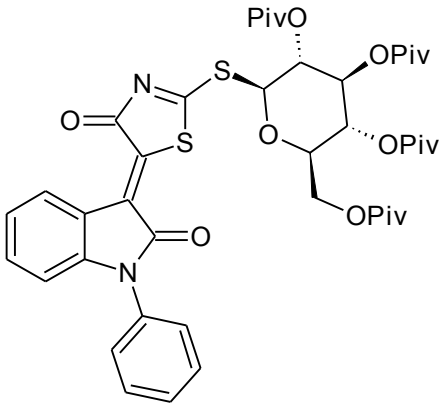
Nach Umkristallisation aus Aceton/EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30b** als dunkelrotes feines Pulver erhalten (96 mg, 80%). **Mp** 321 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ = ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.86 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 8.53 (s, 1H, NH); 7.31 ("t", $^3J_{5',6'}$ = $^3J_{6',7'}$ = 7.7 Hz, 1H, H-6'); 7.02 ("t", $^3J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, $^3J_{5',6'}$ = 7.7 Hz, 1H, H-5'); 6.86 (d, $^3J_{6',7'}$ = 7.7 Hz, 1H, H-7'); 6.41 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1"); 6.20 ("t", $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.2 Hz, 1H, H-2"); 5.55 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 9.6 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.2 Hz, 1H, H-3"); 5.42 ("t", $^3J_{4",5"}$ = 9.8 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 9.6 Hz, 1H, H-4"); 4.39 (d (br), $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, 1H, H-6a"); 4.04 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, $^3J_{5",6b"}$ = 4.0 Hz, 1H, H-6b"); 4.00-3.91 (m, 1H, H-5"); 1.25, 1.19, 1.15, 1.04 (4s, 36H, 4x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 197.7 (C-2); 178.1, 177.9, 177.0, 176.3 (4s, 4x *C*(O)C$(CH_3)_3$); 168.1 (C-2'); 165.4 (C-4); 143.3 (C-7a'); 132.9 (C-6'); 129.5 (C-5); 129.3 (C-4'); 126.0 (C-3'); 123.2 (C-5'); 120.2 (C-3a'); 110.3 (C-7'); 82.0 (C-1"); 75.2 (C-5"); 72.5 (C-3"); 68.0 (C-2"); 66.9 (C-4"); 61.1 (C-6"); 38.9, 38.8 (2s, 4x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 27.2, 27.1 (2s, 4x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{37}H_{48}N_2NaO_{11}S_2$ ($[M+Na]^+$) 783.2592, gefunden 783.2592. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{37}H_{48}N_2O_{11}S_2$ (760.91): C, 58.40; H, 6.36; N, 3.68; S, 8.43. Gefunden: C, 58.33; H, 6.02; N, 3.75; S, 8.32.

3'-(*Z*)-[2-(2",3",4"-Tri-*O*-pivaloyl-β-D-xylopyranosyl)-sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30c) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



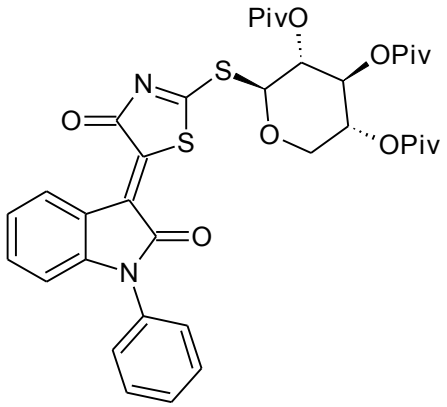
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29c** (132 mg, 0.25 mmol)) und Isatin (38 mg, 0.25 mmol) in einem Gemisch aus MeOH (3 ml) und THF (1 ml) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Aceton/EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30c** in Form rotbraun glänzender Nadeln erhalten (103 mg, 62%). **Mp** 294-296 °C. **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.88 (d, $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 8.44 (s, 1H, NH); 7.32 (d"t", $^3J_{5',6'}$ = $^3J_{6',7'}$ = 7.8 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 1.0 Hz, 1H, H-6'); 7.04 ("t", $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-5'); 6.87 (d, $^3J_{6',7'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-7'); 6.34 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-1"); 6.14 ("t", $^3J_{1",2"}$ = $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-2"); 5.55 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 9.8 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3"); 5.26 (ddd, $^3J_{4",5b"}$ = 10.5 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 9.8 Hz, $^3J_{4",5a"}$ = 9.6 Hz, 1H, H-4"); 4.28 (dd, $^2J_{5a",5b"}$ = 11.5 Hz, $^3J_{4",5a"}$ = 5.6 Hz, 1H, H-5a"); 3.53 (dd, $^2J_{5a",5b"}$ = 11.5 Hz, $^3J_{4",5b"}$ = 10.5 Hz, 1H, H-5b"); 1.18, 1.16, 1.04 (3s, 27H, 3x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (125.8 MHz, $CDCl_3$): δ = 197.6 (C-2); 177.9, 177.1, 177.0 (3s, 3x *C*OC$(CH_3)_3$); 168.2 (C-2'); 165.7 (C-4); 143.2 (C-7a'); 133.0 (C-6'); 129.6 (C-5); 129.5 (C-4'); 126.0 (C-3'); 123.3 (C-5'); 120.2 (C-3a'); 110.3 (C-7'); 82.8 (C-1"); 72.1 (C-3"); 68.4 (C-4"); 67.9 (2"); 65.8 (C-5"); 38.9, 38.8, 38.8 (3s, 3x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 27.1, 27.1 (2s, 3x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 646 ([M^+], 1), 97 (11), 85 (27), 57 (100), 44 (14), 41 (17). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{38}N_2NaO_9S_2$ ([M+Na]$^+$) 669.1911, gefunden 669.1916.

1'-Phenyl-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4",6"-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30d) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



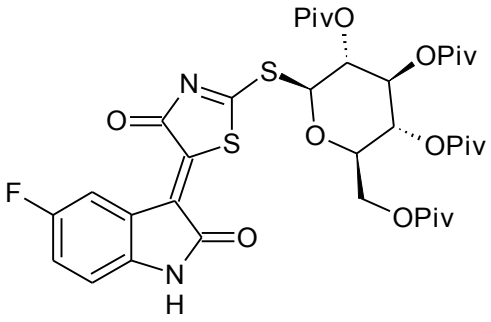
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29b** (175 mg, 0.28 mmol) und *N*-Phenylisatin (68 mg, 0.30 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (4 ml) und THF (3 ml) umgesetzt. Durch Einengen des Reaktionsgemisches unter vermindertem Druck und Kühlen auf 4 °C wird die Zielverbindung zur Kristallisation gebracht. Nach Filtration, Waschen mit EtOH, mehrfacher Umkristallisation und Trocknen im HV wird Verbindung **30d** als dunkelbraunes Pulver erhalten (96 mg, 41%). **Mp** 219 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.09 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 7.59-7.32 (m, 6H, Ph, H-6'); 7.18 ("t", $^3J_{4',5'} = {}^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-5'); 6.85 (d, $^3J_{6',7'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 6.41 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.2 Hz, 1H, H-1"); 6.21 ("t", $^3J_{1",2"} = {}^3J_{2",3"}$ = 9.2 Hz, 1H, H-2"); 5.54 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 9.6 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.2 Hz, 1H, H-3"); 5.43 ("t", $^3J_{4",5"}$ = 9.9 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 9.6 Hz, 1H, H-4"); 4.35 (d (br), $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, 1H, H-6a"); 4.07 (dd, $^3J_{5",6b"}$ = 4.2 Hz, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.4 Hz, 1H, H-6b"); 3.99-3.90 (m, 1H, H-5"); 1.24, 1.18, 1.14, 1.02 (4s, 36H, 4x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.7 (C-2); 177.9, 177.3, 177.0, 176.3 (4s, 4x *C*OC$(CH_3)_3$); 166.6, 165.4 (C-4, C-2'); 145.7 (C-7a'); 133.4 (*i*-Ph); 132.8 (C-6'); 130.6 (C-5); 129.8 (*m*-Ph); 129.4 (C-4'); 128.6 (*p*-Ph); 126.5 (*o*-Ph); 125.5 (C-3'); 123.8 (C-5'); 119.9 (C-3a'); 109.8 (C-7'); 82.1 (C-1"); 75.3 (C-5"); 72.5 (C-3"); 67.7 (C-2"); 67.0 (C-4"); 61.1 (C-6"); 38.9, 38.9, 38.8, 38.8 (4s, 4x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 27.1, 27.1 (2s, 4x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 836 ($[M]^+$, 8), 531 (20), 251 (19), 211 (21), 85 (33), 57 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{43}H_{53}N_2O_{11}S_2$ ($[M+H]^+$) 837.30853, gefunden 837.30889. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{43}H_{52}N_2O_{11}S_2$ (837.01): C, 61.70; H, 6.26; N, 3.35. Gefunden: C, 61.64; H, 6.52; N, 3.49.

1'-Phenyl-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4"-tri-*O*-pivaloyl-β-D-xylopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30e) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



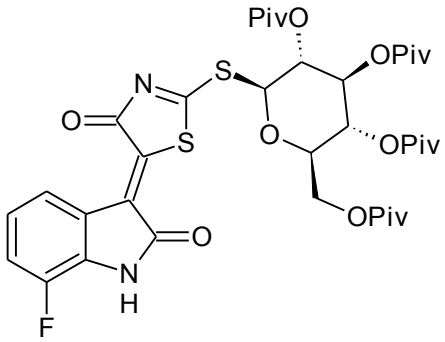
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29c** (274 mg, 0.53 mmol) und *N*-Phenylisatin (130 mg, 0.58 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (4 ml) und THF (2 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit EtOH, Kristallisation aus $CHCl_3$/EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30e** in Form feiner rotbrauner Nadeln erhalten (299 mg, 78%). **Mp** 288 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.10 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 7.58-7.40 (m, 5H, Ph); 7.36 (d"t", $^3J_{4',5'}$ = $^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, $^4J_{5',7'}$ = 1.0 Hz, 1H, H-5'); 7.19 (d"t", $^3J_{6',7'}$ = 7.9 Hz, $^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-6'); 6.85 (d, $^3J_{6',7'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 6.35 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1"); 6.14 ("t", $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-2"); 5.55 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 9.5 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3"); 5.32-5.21 (m, 1H, H-4"); 4.29 (dd, $^2J_{5a",5b"}$ = 11.3 Hz, $^3J_{4",5a"}$ = 5.6 Hz, 1H, H-5a"); 3.53 (m, 1H, H-5b"); 1.18, 1.16, 1.04 (3s, 27H, 3x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.6 (C-2); 177.3, 177.1, 176.9 (3s, 3x *C*(O)C$(CH_3)_3$); 166.5, 165.7 (C-4, C-2'); 145.6 (C-7a'); 133.3 (*i*-Ph); 132.8 (C-6'); 130.4 (C-5); 129.7 (*m*-Ph); 129.5 (C-4'); 128.6 (*p*-Ph); 126.4 (*o*-Ph); 125.5 (C-3'); 123.9 (C-5'); 119.8 (C-3a'); 109.8 (C-7'); 82.8 (C-1"); 72.1 (C-3"); 68.4 (C-4"); 67.6 (C-2"); 65.8 (C-5"); 38.8, 38.8, 38.7 (3s, 3x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 27.1, 27.0 (2s, 3x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 722 ($[M]^+$, 16), 518 (36), 417 (28), 199 (46), 85 (75), 57 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{37}H_{42}N_2NaO_9S_2$ ($[M+Na]^+$) 745.22239, gefunden 745.22205. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{37}H_{42}N_2O_9S_2$ (722.87): C, 61.48; H, 5.86; N, 3.88. Gefunden: C, 61.49; H, 6.02; N, 3.96.

5'-Fluor-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4",6"-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30f) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



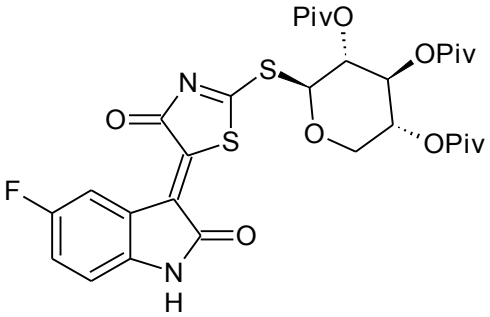
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29b** (120 mg, 0.19 mmol) und 5-Fluorisatin (32 mg, 0.19 mmol) in einem Gemisch aus MeOH (3 ml) und THF (1 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30f** als braunes Pulver erhalten (65 mg, 44%). **Mp** 299-300 °C. **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.57 (br, 1H, NH); 8.58 (dd, $^3J_{4',F}$ = 9.6 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 2.5 Hz, 1H, H-4'); 7.04 (d"t", $^3J_{6',7'}$ = $^3J_{6',F}$ = 8.5 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6'); 6.80 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.5 Hz, $^4J_{7',F}$ = 4.3 Hz, 1H, H-7'); 6.40 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1"); 6.17 ("t", $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-2"); 5.56 (dd, $^3J_{3",4"}$ = 9.8 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3"); 5.44 ("t", $^3J_{3",4"}$ = $^3J_{4",5"}$ = 9.8 Hz, 1H, H-4"); 4.38 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.6 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 1.9 Hz, 1H, H-6a"); 4.04 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.6 Hz, $^3J_{5",6b"}$ = 3.8 Hz, 1H, H-6b"); 3.94 (ddd, $^3J_{4",5"}$ = 9.8 Hz, $^3J_{5",6b"}$ = 3.8 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 1.9 Hz, 1H, H-5"); 1.26, 1.19, 1.17, 1.07 (4s, 36H, 4x C(O)C(CH_3)$_3$). **^{13}C NMR** (125.8 MHz, $CDCl_3$): δ = 197.3 (C-2); 178.5, 178.2, 177.1, 176.2 (4s, 4x *C*(O)C(CH_3)$_3$); 167.9 (C-2'); 165.5 (C-4); 158.7 (d, $^1J_{C,F}$ = 240 Hz, C-5'); 139.5 (C-7a'); 131.2 (C-5); 125.2 (d, $^4J_{C,F}$ = 1.3 Hz, C-3'); 120.7 (d, $^3J_{C,F}$ = 11.3 Hz, C-3a'); 119.3 (d, $^2J_{C,F}$ = 24.6 Hz, C-6'); 116.3 (d, $^2J_{C,F}$ = 27.6 Hz, C-4'); 110.8 (d, $^3J_{C,F}$ = 8.1 Hz, C-7'); 82.0 (C-1"); 75.2 (C-5"); 72.3 (C-3"); 68.2 (C-2"); 66.8 (C-4"); 60.8 (C-6"); 39.0, 39.0, 38.8 (3s, 4x C(O)*C*(CH_3)$_3$); 27.2, 27.1, 27.1, 27.1 (4s, 4x C(O)C(*C*H_3)$_3$). **^{19}F NMR** (282.4 MHz, $CDCl_3$): δ = -119.1. **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{37}H_{47}FN_2NaO_{11}S_2$ ($[M+Na]^+$) 801.2498, gefunden 801.2494. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{37}H_{47}FN_2O_{11}S_2$ (778.90): C, 57.05; H, 6.08; N, 3.60. Gefunden: C, 56.65; H, 6.10; N, 3.66.

7'-Fluor-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4",6"-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30g) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



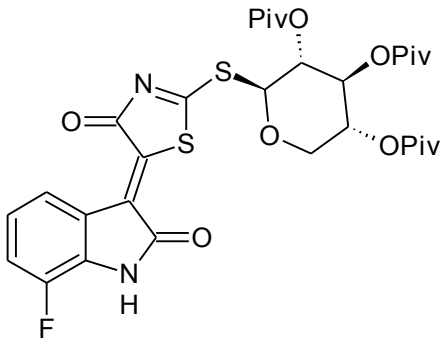
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29b** (175 mg, 0.28 mmol) und 7-Fluorisatin (50 mg, 0.30 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (3 ml) und THF (1 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30g** in Form dunkelroter feiner Nadeln erhalten (145 mg, 67%). **Mp** 275-277 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.72 (dd, $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 0.8 Hz, 1H, H-4'); 8.51 (s (br), 1H, NH); 7.12 ("t" (br), $^3J_{5',6'} = {}^3J_{6',F}$ = 8.5 Hz, 1H, H-6'); 7.00 (m, 1H, H-5'); 6.39 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1"); 6.18 ("t", $^3J_{1",2"} = {}^3J_{2",3"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-2"); 5.55 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 9.7 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-3"); 5.41 ("t", $^3J_{3",4"} = {}^3J_{4",5"}$ = 9.7 Hz, 1H, H-4"); 4.35 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.5 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-6a"); 4.06 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.5 Hz, $^3J_{5",6b"}$ = 4.5 Hz, 1H, H-6b"); 3.94 (m, 1H, H-5"); 1.23, 1.19, 1.15, 1.03 (4s, 36H, 4x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.1 (C-2); 178.0, 177.8, 177.1, 176.3 (4s, 4x *C*(O)C$(CH_3)_3$); 167.3 (C-2'); 165.2 (C-4); 146.9 (d, $^1J_{C,F}$ = 244 Hz, C-7'); 131.8 (C-5); 130.4 (d, $^2J_{C,F}$ = 13.0 Hz, C-7a'); 124.9 (d, $^4J_{C,F}$ = 2.7 Hz, C-4'); 124.7 (d, $J_{C,F}$ = 4.6 Hz), 122.6 (d, $J_{C,F}$ = 3.7 Hz), (C-3', C-3a'); 123.4 (d, $^3J_{C,F}$ = 5.6 Hz, C-5'); 119.4 (d, $^2J_{C,F}$ = 16.7 Hz, C-6'); 82.0 (C-1"); 75.3 (C-5"); 72.4 (C-3"); 67.9 (C-2"); 67.0 (C-4"); 61.1 (C-6"); 38.9, 38.8, 38.8 (3s, 4x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 27.1, 27.1 (2s, 4x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ = -133.9. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 778 ($[M]^+$, 5), 574 (27), 473 (33), 387 (32), 85 (33), 57 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{37}H_{47}FN_2NaO_{11}S_2$ ($[M+Na]^+$) 801.24975, gefunden 801.25081. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{37}H_{47}FN_2O_{11}S_2$ (778.9): C, 57.05; H, 6.08. Gefunden: C, 56.91; H, 6.00.

5'-Fluor-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4"-tri-*O*-pivaloyl-β-D-xylopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30h) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



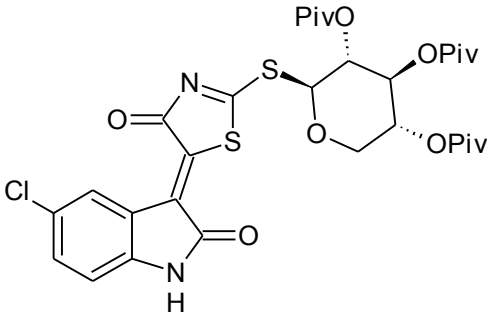
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29c** (200 mg, 0.39 mmol) und 5-Fluorisatin (71 mg, 0.42 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (3 ml) und THF (1 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30h** als dunkles rotbraunes Pulver erhalten (232 mg, 90%). **Mp** 268-270 °C. **^{1}H NMR** (300 MHZ, $CDCl_3$) δ = 8.62 (dd, $^3J_{4',F}$ = 9.0 Hz, $^4J_{4',6'}$ = 2.0 Hz, 1H, H-4'); 8.45 (s, 1H, NH); 7.06 (m, 1H, H-6'); 6.81 (m, 1H, H-7'); 6.33 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.0 Hz, 1H, H-1"); 6.12 ("t" (br), $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 9.0 Hz, 1H, H-2"); 5.57 ("t", $^3J_{2",3"}$ = $^3J_{3",4"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3"); 5.27 (m, 1H, H-4"); 4.28 (dd, $^2J_{5a",5b"}$ = 11.5 Hz, $^3J_{4",5a"}$ = 5.5 Hz, 1H, H-5a"); 3.53 (m, H-5b"); 1.18, 1.06 (2s, 27H, 3x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.2 (C-2); 178.4, 177.1, 177.0 (3s, 3x *C*(O)C$(CH_3)_3$); 168.0 (C-2'); 165.8 (C-4); 158.8 (d, $^1J_{C,F}$ = 237 Hz, C-5'); 139.4 (C-7a'); 131.2 (C-5); 125.2 (d, $^4J_{C,F}$ = 2.1 Hz, C-3a'); 120.8 (d, $^3J_{C,F}$ = 10.1 Hz, C-3a'); 119.4 (d, $^2J_{C,F}$ = 24.2 Hz, C-6'); 116.5 (d, $^2J_{C,F}$ = 25.8 Hz, C-4'); 110.8 (d, $^3J_{C,F}$ = 7.9 Hz, C-7'); 82.8 (C-1"); 72.0 (C-3"); 68.4 (C-4"); 68.0 (C-2"); 65.8 (C-5"); 39.0, 38.8 (2s, 3x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 27.2, 27.1 (2s, 3x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ = -118.8. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 664 ($[M]^+$, 6), 460 (92), 359 (62), 199 (46), 85 (85), 57 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{36}FN_2O_9S_2$ ($[M-H]^-$) 663.18517, gefunden 663.18557. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{31}H_{37}FN_2O_9S_2$ (664.76): C, 56.01; H, 5.61; N, 4.21. Gefunden: C, 55.93; H, 5.56; N, 4.47.

7'-Fluor-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4"-tri-*O*-pivaloyl-β-D-xylopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30i) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



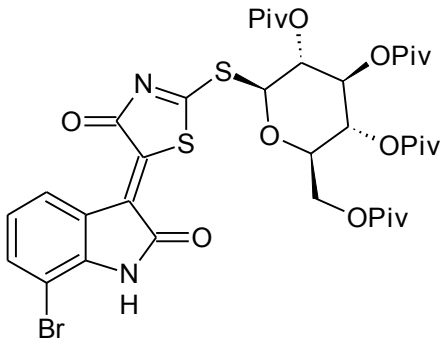
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29c** (161 mg, 0.31 mmol) und 7-Fluorisatin (57 mg, 0.34 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (1 ml) und THF (1 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit EtOHund Trocknen im HV wird Verbindung **30i** als dunkelrotes Pulver erhalten (119 mg, 58%). **Mp** 258 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.74 (d, $^{3}J_{4',5'}$ = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 8.40 (s (br), 1H, NH); 7.13 ("t", $^{3}J_{6',F}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{5',6'}$ = 8.7 Hz, 1H, H-6'); 7.03 (m, 1H, H-5'); 6.33 (d, $^{3}J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1"); 6.11 ("t", $^{3}J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, $^{3}J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-2"); 5.55 ("t", $^{3}J_{3",4"}$ = 9.5 Hz, $^{3}J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3"); 5.25 (m, 1H, H-4"); 4.27 (dd, $^{2}J_{5a",5b"}$ = 11.3 Hz, $^{3}J_{4",5a"}$ = 5.6 Hz, 1H, H-5a"); 3.53 (m, 1H, H-5b"); 1.18, 1.16, 1.04 (3s, 27H, 3x C(O)C$(CH_3)_3$). **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.0 (C-2); 177.9, 177.2, 177.0 (3s, 3x *C*(O)C$(CH_3)_3$); 167.3 (C-2'); 165.6 (C-4); 146.9 (d, $^{1}J_{C,F}$ = 243 Hz, C-7'); 131.7 (C-5); 130.3 (d, $^{2}J_{C,F}$ = 13.1 Hz, C-7a'); 125.0 (C-4'); 124.7 (d, $J_{C,F}$ = 3.7 Hz), 122.5 (d, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz), (C-3', C-3a'); 123.5 (d, $^{3}J_{C,F}$ = 5.7 Hz, C-5'); 119.5 (d, $^{2}J_{C,F}$ = 16.7 Hz, C-6'); 82.8 (C-1"); 72.1 (C-3"); 68.4 (C-4"); 67.9 (C-2"); 65.8 (C-5"); 38.9, 38.8, 38.8 (3s, 3x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 27.1, 27.1, 27.0 (3s, 3x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ = -134.1. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 664 ($[M]^+$, 2), 460 (39), 359 (31), 85 (46), 57 (100), 41 (30). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{37}FN_2NaO_9S_2$ ($[M+Na]^+$) 687.18167, gefunden 687.18235. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{37}H_{37}FN_2O_9S_2$ (664.76): C, 56.01; H, 5.61; S, 9.65. Gefunden: C, 55.68; H, 5.82; S, 9.48.

5'-Chlor-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4"-tri-*O*-pivaloyl-β-D-xylopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30j) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



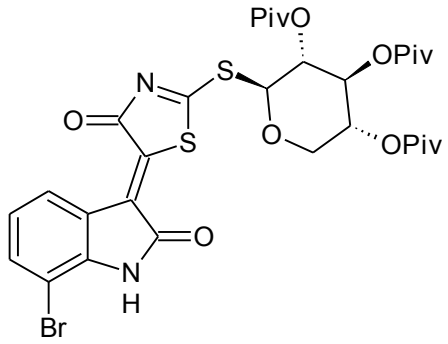
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29c** (200 mg, 0.39 mmol) und 5-Chlorisatin (78 mg, 0.42 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (3 ml) und THF (1.3 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30j** als dunkles rotbraunes Pulver erhalten (203 mg, 77%). **Mp** 285-287 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.72 ("s", 2H, H-4', NH); 7.30 (dd, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz, $^4J_{4'6'}$ = 2.0 Hz, 1H, H-6'); 6.78 (d, $^3J_{6',7'}$ = 8.3 Hz , 1H, H-7'); 6.34 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.2 Hz, 1H, H-1"); 6.13 ("t", $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 9.2 Hz, 1H, H-2"); 5.58 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 9.5 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.4 Hz, 1H, H-3"); 5.28 (m, 1H, H-4"); 4.28 (dd, $^2J_{5a",5b"}$ = 11.3 Hz, $^3J_{4",5a"}$ = 5.5 Hz, 1H, H-5a"); 3.53 (m, 1H, H-5b"); 1.19, 1.18, 1.09 (3s, 27H, 3x C(O)C(CH_3)$_3$). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.2 (C-2); 179.3, 177.1, 177.0 (3s, 3x *C*(O)C(CH_3)$_3$); 167.6 (C-2'); 165.7 (C-4); 141.8 (C-7a'); 132.4 (C-6'); 131.1 (C-5); 128.8 (C-4'); 128.2 (C-5'); 124.5 (C-3'); 120.6 (C-3a'); 111.4 (C-7'); 82.7 (C-1"); 71.9 (C-3"); 68.3, 68.3 (C-2", C-4"); 65.8 (C-5"); 39.1, 38.8 (2s, 3x C(O)*C*(CH_3)$_3$); 27.2, 27.1 (2s, 3x C(O)C(*C*H_3)$_3$). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 682 ($[M]^+$, [^{37}Cl], 2), 680 ($[M]^+$, [^{35}Cl], 5), 476 (72), 375 (40), 199 (45), 85 (80), 57 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{38}ClN_2O_9S_2$ ($[M+H]^+$, [^{35}Cl]) 681.17018, gefunden 681.17038; berechnet für $C_{31}H_{38}ClN_2O_9S_2$ ($[M+H]^+$, [^{37}Cl]) 683.16848, gefunden 683.16888. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{31}H_{37}ClN_2O_9S_2$ (681.22): C, 54.66; H, 5.47; N, 4.11. Gefunden: C, 54.52; H, 5.61; N, 4.43.

7'-Brom-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4",6"-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-glucopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30k) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



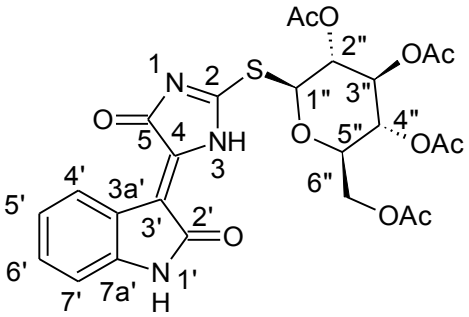
Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29b** (175 mg, 0.28 mmol) und 7-Bromisatin (69 mg, 0.30 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (3 ml) und THF (1 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30k** in Form feiner oranger Nadeln erhalten (185 mg, 80%). **Mp** 283-286 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.91 (d, $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 8.40 (s (br), 1H, NH); 7.45 (d (br), $^3J_{5',6'}$ = 8.2 Hz, 1H, H-6'); 6.98 (m, 1H, H-5'); 6.39 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1"); 6.18 ("t", $^3J_{1",2"}$ = $^3J_{2",3"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-2"); 5.54 ("t", $^3J_{3",4"}$ = 9.8 Hz, $^3J_{2",3"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-3"); 5.40 ("t", $^3J_{3",4"}$ = $^3J_{4",5"}$ = 9.8 Hz, 1H, H-4"); 4.34 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.5 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 1.5 Hz, 1H, H-6a"); 4.06 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.5 Hz, $^3J_{5",6b"}$ = 4.5 Hz, 1H, H-6b"); 3.94 (m, 1H, H-5"); 1.23, 1.19, 1.14, 1.03 (4s, 36H, 4x C(O)C(CH_3)$_3$). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.1 (C-2); 177.9, 177.6, 177.0, 176.3 (4s, 4x *C*(O)C(CH_3)$_3$); 167.1 (C-2'); 165.2 (C-4); 142.1 (C-7a'); 135.0 (C-6'); 132.1 (C-5); 128.0 (C-4'); 125.3 (C-3'); 124.2 (C-5'); 121.5 (C-3a'); 103.3 (C-7'); 82.1 (C-1"); 75.3 (C-5"); 72.4 (C-3"); 67.9 (C-2"); 67.0 (C-4"); 61.1 (C-6"); 38.9, 38.8, 38.8 (3s, 4x C(O)*C*(CH_3)$_3$); 27.1, 27.1 (2s, 4x C(O)C(*C*H_3)$_3$). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 840 ($[M]^+$, [^{81}Br], 2), 838 ($[M]^+$, [^{79}Br], 2) 636 (11), 535 (12), 449 (13), 85 (19), 57 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{37}H_{47}BrN_2NaO_{11}S_2$ ($[M+Na]^+$, [^{79}Br]) 861.16969, gefunden 861.16948; berechnet für $C_{37}H_{47}BrN_2NaO_{11}S_2$ ($[M+Na]^+$, [^{81}Br]) 863.16824, gefunden 863.16803. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{37}H_{47}BrN_2O_{11}S_2$ (839.81): C, 52.92; H, 5.64; N, 3.34. Gefunden: C, 52.83; H, 5.99; N, 3.44.

7'-Brom-3'-(*Z*)-[2-(2",3",4"-tri-*O*-pivaloyl-β-D-xylopyranosyl)sulfanyl-4-oxo-4*H*-thiazol-5-yliden]-oxindol (30l) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **30a**)



Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29c** (150 mg, 0.29 mmol) und 7-Bromisatin (72 mg, 0.32 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (2 ml) und THF (1 ml) umgesetzt. Nach Filtration, Waschen mit EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30l** als dunkelrotes Pulver erhalten (183 mg, 87%). **Mp** 290-292 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 8.91 (d, $^3J_{4',5'}$ = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 7.45 (d, $^3J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1H, H-6'); 6.98 ("t", $^3J_{4',5'}$ = $^3J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1H, H-5'); 6.32 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-1"); 6.11 ("t", $^3J_{2",3"}$ = 9.5 Hz, $^3J_{1",2"}$ = 9.3 Hz, 1H, H-2"); 5.55 ("t", $^3J_{2",3"}$ = $^3J_{3",4"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-3"); 5.25 (m, 1H, H-4"); 4.27 (dd, $^2J_{5a",5b"}$ = 11.3 Hz, $^3J_{4",5a"}$ = 5.6 Hz, 1H, H-5a"); 3.52 ("t", $^2J_{5a",5b"}$ = 11.3 Hz, $^3J_{4",5b"}$ = 10.5 Hz, 1H, H-5b"); 1.17, 1.15, 1.03 (3s, 27H, 3x C(O)C$(CH_3)_3$); NH nicht sichtbar. **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.0 (C-2); 177.7, 177.1, 177.0 (3s, 3x *C*(O)C$(CH_3)_3$); 167.1, 165.6 (C-4, C-2'); 142.1 (C-7a'); 135.1 (C-6'); 132.0 (C-5); 128.1 (C-4'); 125.3 (C-3'); 124.3 (C-5'); 121.5 (C-3a'); 103.3 (C-7'); 82.8 (C-1"); 72.0 (C-3"); 68.4, 67.8 (C-2", C-4"); 65.8 (C-5"); 38.9, 38.8, 38.8 (3s, 3x C(O)*C*$(CH_3)_3$); 27.1, 27.1, 27.0 (3s, 3x C(O)C(*C*$H_3)_3$). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 726 ([M]$^+$, [^{81}Br], 2), 724 ([M]$^+$, [^{79}Br], 2), 522 (37), 199 (28), 85 (73), 57 (100), 41 (22). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{37}BrN_2NaO_9S_2$ ([M+Na]$^+$, [^{79}Br]) 747.10161, gefunden 747.10202; berechnet für $C_{31}H_{37}BrN_2NaO_9S_2$ ([M+Na]$^+$, [^{81}Br]) 749.09996, gefunden 749.1003.

3'-(*Z*)-[2-(2",3",4",6"-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-sulfanyl-5-oxo-3,5-dihydroimidazol-4-yliden]-oxindol (30m):

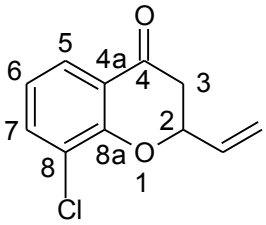


Entsprechend **AAV 7** werden Glykosid **29d** (160 mg, 0.36 mmol) und Isatin (55 mg, 0.36 mmol) in einem Gemisch aus MeOH (3 ml) und THF (1 ml) umgesetzt.Nach Umkristallisation aus Aceton/EtOH und Trocknen im HV wird Verbindung **30m** in Form oranger Nadeln erhalten (101 mg, 49%). **Mp** 331-333 °C. **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.76 (s, 1H, NH); 11.11 (s, 1H, NH); 8.50 (d, $^3J_{4',5'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 7.36 ("t", $^3J_{5',6'}$ = $^3J_{6',7'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-6'); 7.06 ("t", $^3J_{4',5'}$ = $^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-5'); 6.93 (d, $^3J_{6',7'}$ = 7.8 Hz, 1H, H-7'); 6.19 (d, $^3J_{1",2"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-1"); 5.84 ("t", $^3J_{1",2"}$ = $^3J_{2",3"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-2"); 5.58 ("t", $^3J_{2",3"}$ = $^3J_{3",4"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-3"); 5.02 ("t", $^3J_{4",5"}$ = 10.0 Hz, $^3J_{3",4"}$ = 9.5 Hz, 1H, H-4"); 4.35 (ddd, $^3J_{4",5"}$ = 10.0 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 4.6 Hz, $^3J_{5",6b"}$ = 2.3 Hz, 1H, H-5"); 4.16 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.8 Hz, $^3J_{5",6a"}$ = 4.6 Hz, 1H, H-6a"); 4.09 (dd, $^2J_{6a",6b"}$ = 12.8 Hz, $^3J_{5",6b"}$ = 2.3 Hz, 1H, H-6b"); 2.03, 2.00, 1.98, 1.88 (4s, 12H, 4x C(O)CH_3). **^{13}C NMR** (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ = 176.2 (C-2); 170.1, 169.7, 169.7, 169.5, 169.2 (5s, 4x *C*(O)CH_3, C-2'); 162.2 (C-4); 143.1 (C-7a'); 131.8 (C-6'); 129.9 (C-5); 126.3 (C-4'); 122.3 (C-5'); 119.9 (C-3a'); 110.7 (C-7'); 110.4 (C-3'); 80.5 (C-1"); 73.0 (C-5"); 72.3 (C-3"); 67.8 (C-2"); 67.6 (C-4"); 61.7 (C-6"); 20.7, 20.5, 20.4, 20.4 (4s, 4x C(O)CH_3). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{25}H_{24}N_3O_{11}S$ ([M-H]$^-$) 574.1137, gefunden 574.1127. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{25}H_{25}N_3O_{11}S$ (575.54): C, 52.17; H, 4.38; N, 7.30. Gefunden: C, 52.20; H, 4.71; N, 7.06.

AAV 8 Synthese der 2-Vinylchroman-4-one **34a-f**

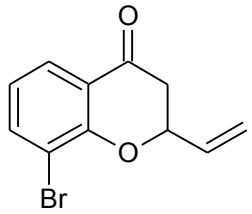
Das entsprechende halogenierte Chromon **31** wird in DCM oder einem PhCl/THF-Gemisch gelöst oder suspendiert und bei 0 °C oder 20 °C mit TMSOTf (1.0 eq) versetzt und anschließend für 1 h gerührt. Nach Verdünnen mit 8 ml THF wird das Gemisch auf -78 °C gekühlt und mit Vinylmagnesiumbromid (1.3 eq) (1 M Lsg. in THF) versetzt. Nach 30 min erfolgt die Zugabe von NH_4Cl-Lsg (20 ml, 1 M) und Erwärmung auf 20 °C. Das Reaktionsgemisch wird mit DCM extrahiert (3x 50 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc) werden die Zielverbindungen als Öle erhalten, die durch kurzes Abkühlen in den festen Zustand übergehen.

8-Chlor-2-vinylchroman-4-on (34a)



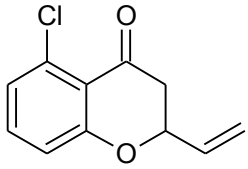
Nach **AAV 8** werden 8-Chlor-4*H*-chromen-4-on (**31a**) (362 mg, 2.00 mmol), TMSOTf (0.48 ml, 2.66 mmol) und Vinylmagnesiumbromid-Lsg. (2.6 ml, 2.60 mmol) miteinander umgesetzt. Der erste Teilschritt der Reaktion wird in einem Gemisch aus abs. PhCl (1 ml) und abs. THF (1 ml) bei 0 °C durchgeführt. Verbindung **34a** wird nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) als leicht gelber Feststoff erhalten (268 mg, 64%). **Mp** 48-50 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 (dd, ^3J = 7.8 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.6 Hz, 1H, H-5 oder H-7); 7.55 (dd, ^3J = 7.8 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.6 Hz, 1H, H-5 oder H-7); 6.94 ("t", $^3J_{5,6}$ = $^3J_{6,7}$ = 7.9 Hz, 1H, H-6); 6.05 (ddd, $^3J_{trans}$ = 17.2 Hz, $^3J_{cis}$= 10.7 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1H, C*H*=CH_2); 5.49 (ddd, $^3J_{trans}$ = 17.2 Hz, ^2J = 0.9 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, CH=CH_2 (trans)); 5.36 (ddd, $^3J_{cis}$= 10.7 Hz, ^2J = 0.9 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, CH=CH_2 (cis)); 5.11-5.03 (m, 1H, H-2); 2.85-2.83 (m, 2H, H-3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 190.8 (C=O); 156.5 (C_{qu}); 136.1, 134.4, 125.4 (3s, 3x CH_{Ar}); 122.9, 122.3 (2s, 2x C_{qu}); 121.4 (*C*H=CH_2); 118.5 (CH=*C*H_2); 78.3 (C-2); 42.1 (C-3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 ([M]$^+$, [^{37}Cl], 18), 208 ([M]$^+$, [^{35}Cl], 57), 181 (12), 154 (100), 126 (41), 119 (13), 63 (36). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{11}H_9ClO_2$ ([M]$^+$, [^{35}Cl]) 208.02856, gefunden 208.028649; berechnet für $C_{11}H_9ClO_2$ ([M]$^+$, [^{37}Cl]) 210.02561, gefunden 210.025823. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{11}H_9ClO_2$ (208.64): C, 63.32; H, 4.35. Gefunden: C, 63.29; H, 3.70.

8-Brom-2-vinylchroman-4-on (34b) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **34a**)



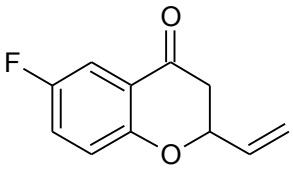
Nach **AAV 8** werden 8-Brom-4*H*-chromen-4-on (**31b**) (451 mg, 2.005 mmol), TMSOTf (0.48 ml, 2.66 mmol) und Vinylmagnesiumbromid-Lsg. (2.6 ml, 2.60 mmol) miteinander umgesetzt. Der erste Teilschritt der Reaktion wird in einem Gemisch aus abs. PhCl (1.5 ml) und abs. THF (0.5 ml) bei 0 °C durchgeführt. Verbindung **34b** wird nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) als leicht gelber Feststoff erhalten (343 mg, 68%). **Mp** 28-29 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.82 (dd, ^{3}J = 7.8 Hz, $^{4}J_{5,7}$ = 1.6 Hz, 1H, H-5 oder H-7); 7.72 (dd, ^{3}J = 7.8 Hz, $^{4}J_{5,7}$ = 1.6 Hz, 1H, H-5 oder H-7); 6.89 ("t", $^{3}J_{5,6}$ = 7.7 Hz, $^{3}J_{6,7}$ = 7.9 Hz, 1H, H-6); 6.04 (ddd, $^{3}J_{trans}$ = 17.3 Hz, $^{3}J_{cis}$= 10.7 Hz, ^{3}J = 5.0 Hz, 1H, C*H*=CH_2); 5.50 (ddd, $^{3}J_{trans}$ = 17.2 Hz, ^{2}J = 0.9 Hz, ^{4}J = 1.5 Hz, 1H, CH=CH_2 (trans)); 5.36 (ddd, $^{3}J_{cis}$ = 10.7 Hz, ^{2}J = 0.9 Hz, ^{4}J = 1.3 Hz, 1H, CH=CH_2 (cis)); 5.12-5.03 (m, 1H, H-2); 2.85-2.83 (m, 2H, H-3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 190.8 (C=O); 157.4 (C_{qu}); 139.3, 134.4, 126.2 (3s, 3x CH_{Ar}); 122.2, 122.0 (2s, 2x C_{qu}); 118.4 (*C*H=CH_2); 111.8 (CH=*C*H_2); 78.2 (C-2); 42.0 (C-3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 ([M]$^{+}$, [^{79}Br], 64), 254 ([M]$^{+}$, [^{81}Br], 62), 198 (100), 172 (29), 119 (59), 91 (22), 63 (55). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{11}H_9BrO_2$ ([M]$^{+}$, [^{79}Br]) 251.97804, gefunden 251.978310; berechnet für $C_{11}H_9BrO_2$ ([M]$^{+}$, [^{81}Br]) 253.97600, gefunden 253.976571. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{11}H_9BrO_2$ (253.09): C, 52.20; H, 3.58. Gefunden: C, 52.44; H, 4.01.

5-Chlor-2-vinylchroman-4-on (34c) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **34a**)



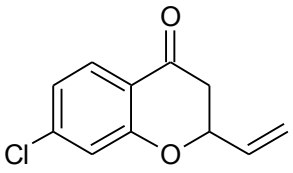
Nach **AAV 8** werden 5-Chlor-4*H*-chromen-4-on (**31c**) (155 mg, 0.89 mmol), TMSOTf (0.24 ml, 1.33 mmol) und Vinylmagnesiumbromid-Lsg. (1.23 ml, 1.23 mmol) miteinander umgesetzt. Der erste Teilschritt der Reaktion wird in abs. DCM (1 ml) bei 0 °C durchgeführt. Verbindung **34c** wird nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) als leicht gelber Feststoff erhalten (169 mg, 94%). **Mp** 27-28 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 ("t", $^3J_{6,7} = {}^3J_{7,8}$ = 8.1 Hz, 1H, H-7); 6.98 (dd, ^3J = 7.9 Hz, $^4J_{6,8}$ = 1.1 Hz, 1H, H-6 oder H-8); 6.90 (dd, ^3J = 8.3 Hz, $^4J_{6,8}$ = 1.1 Hz, 1H, H-6 oder H-8); 5.97 (ddd, $^3J_{trans}$ = 17.2 Hz, $^3J_{cis}$ = 10.6 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 1H, C*H*=CH_2); 5.41 (ddd, $^3J_{trans}$ = 17.4 Hz, ^2J = 0.9 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, CH=CH_2 (trans)); 5.31 (ddd, $^3J_{cis}$ = 10.6 Hz, ^2J = 0.9 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, CH=CH_2 (cis)); 4.97-4.03 (m, 1H, H-2); 2.80-2.78 (m, 2H, H-3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 189.5 (C=O); 162.5 (C_{qu}); 134.6, 134.6 (2s, 2x CH_{Ar}); 134.1 (C_{qu}); 124.6 (CH_{Ar}); 118.2 (CH=*C*H_2); 118.2 (C_{qu}); 117.0 (*C*H=CH_2); 77.4 (C-2); 43.5 (C-3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 ([M]$^+$, [^{37}Cl], 14), 208 ([M]$^+$, [^{35}Cl], 42), 154 (100), 126 (86), 91 (10), 63 (23). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{11}H_9ClO_2$ ([M]$^+$, [^{35}Cl]) 208.02856, gefunden 208.028671. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{11}H_9ClO_2$ (208.64): C, 63.32; H, 4.35. Gefunden: C, 63.35; H, 4.82.

6-Fluor-2-vinylchroman-4-on (34d) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **34a**)



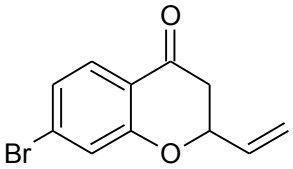
Nach **AAV 8** werden 6-Fluor-4*H*-chromen-4-on (**31d**) (329 mg, 2.00 mmol), TMSOTf (0.48 ml, 2.66 mmol) und Vinylmagnesiumbromid-Lsg. (2.6 ml, 2.60 mmol) miteinander umgesetzt. Der erste Teilschritt der Reaktion wird in abs. DCM (2 ml) bei 0 °C durchgeführt. Verbindung **34d** wird nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) als leicht gelber Feststoff erhalten (382 mg, 99%). **Mp** 37-39 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50 (dd, $^{4}J_{5,7}$ = 3.2 Hz, $^{3}J_{5,F}$ = 8.3 Hz, 1H, H-5); 7.19 (ddd, $^{4}J_{7,5}$ = 3.2 Hz, $^{3}J_{7,F}$ = 7.7 Hz, $^{3}J_{7,8}$ = 9.1 Hz, 1H, H-7); 6.98 (dd, $^{4}J_{8,F}$ = 4.2 Hz, $^{3}J_{7,8}$ = 9.1 Hz, 1H, H-8); 6.02 (ddd, $^{3}J_{trans}$ = 17.4 Hz, $^{3}J_{cis}$ = 10.6 Hz, ^{3}J = 5.7 Hz, 1H, C*H*=CH_2); 5.44 (ddd, $^{3}J_{trans}$ = 17.2 Hz, ^{2}J = 0.9 Hz, ^{4}J = 1.3 Hz, 1H, CH=CH_2 (trans)); 5.34 (ddd, $^{3}J_{cis}$= 10.6 Hz, ^{2}J = 0.9 Hz, ^{4}J = 1.1 Hz, 1H, CH=CH_2 (cis)); 4.98-4.89 (m, 1H, H-2); 2.80-2.78 (m, 2H, H-3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 190.8 (d, $^{4}J_{C,F}$ = 1.7 Hz, C=O); 157.3 (d, $^{4}J_{C,F}$ = 1.7 Hz, C-8a); 157.1 (d, $^{1}J_{C,F}$ = 242.1 Hz, C-6); 134.9 (*C*H=CH_2); 123.5 (d, $^{2}J_{C,F}$ = 24.8 Hz, C-5 oder C-7); 121.3 (d, $^{3}J_{C,F}$ = 6.6 Hz, C-4a); 119.6 (d, $^{3}J_{C,F}$ = 7.2 Hz, C-8); 118.2 (CH=*C*H_2); 111.8 (d, $^{2}J_{C,F}$ = 23.1 Hz, C-5 oder C-7); 78.1 (C-2); 42.2 (d, $^{5}J_{C,F}$ = 1.1 Hz, C-3). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ = -121.35 (s, C-F). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 192 ($[M]^+$, 82), 165 (42), 149 (17), 138 (100), 110 (99), 82 (39). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{11}H_9FO_2$ ($[M]^+$) 192.05811, gefunden 192.058309. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{11}H_9FO_2$ (192.19): C, 68.74; H, 4.72. Gefunden: C, 69.15; H, 4.52.

7-Chlor-2-vinylchroman-4-on (34e) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **34a**)



Nach **AAV 8** werden 7-Chlor-4*H*-chromen-4-on (**31e**) (362 mg, 2.00 mmol), TMSOTf (0.48 ml, 2.66 mmol) und Vinylmagnesiumbromid-Lsg. (2.6 ml, 2.60 mmol) miteinander umgesetzt. Der erste Teilschritt der Reaktion wird in abs. PhCl (1 ml) und abs. THF (1 ml) bei 20 °C durchgeführt. Verbindung **34e** wird nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) als farbloser Feststoff erhalten (369 mg, 88%). **Mp** 35 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.79 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.3 Hz, 1H, H-5); 7.02 (d (br), $^4J_{6,8}$ = 1.7 Hz, 1H, H-8); 6.98 (dd, $^4J_{6,8}$ = 1.9 Hz, $^3J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1H, H-6); 6.00 (ddd, $^3J_{trans}$ = 17.3 Hz, $^3J_{cis}$= 10.7 Hz, ^3J = 5.6 Hz, 1H, C*H*=CH_2); 5.43 (ddd, $^3J_{trans}$ = 17.2 Hz, ^2J = 0.9 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, CH=CH_2 (trans)); 5.34 (ddd, $^3J_{cis}$= 10.7 Hz, ^2J = 0.9 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, CH=CH_2 (cis)); 5.01-4.93 (m, 1H, H-2); 2.80-2.78 (m, 2H, H-3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 190.5 (C=O); 161.4, 141.9 (2s, 2x C_{qu}); 134.7, 128.1, 122.2, (3s, 3x CH_{Ar}); 119.5 (C_{qu}); 118.4 (CH=*C*H_2); 118.2 (*C*H=CH_2); 78.3 (C-2); 42.3 (C-3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 ([M]$^+$, [^{37}Cl], 21), 208 ([M]$^+$, [^{35}Cl], 61), 181 (27), 154 (91), 126 (100), 98 (21), 63 (45). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{11}H_9ClO_2$ ([M]$^+$, [^{35}Cl]) 208.02856, gefunden 208.028705; berechnet für $C_{11}H_9ClO_2$ ([M]$^+$, [^{37}Cl]) 210.02561, gefunden 210.026076. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{11}H_9ClO_2$ (208.64): C, 63.32; H, 4.35. Gefunden: C, 63.33; H, 4.61.

7-Brom-2-vinylchroman-4-on (34f) (Nummerierung der Atome s. Verbindung **34a**)

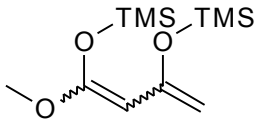


Nach **AAV 8** werden 7-Brom-4*H*-chromen-4-on (**31f**) (451 mg, 2.00 mmol), TMSOTf (0.48 ml, 2.66 mmol) und Vinylmagnesiumbromid-Lsg. (2.6 ml, 2.60 mmol) miteinander umgesetzt. Der erste Teilschritt der Reaktion wird in abs. DCM (2 ml) bei 20 °C durchgeführt. Verbindung **34f** wird nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1) als gelber Feststoff erhalten (317 mg, 62%). **Mp** 38-40 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1H, H-5); 7.20 (d, $^4J_{6,8}$ = 1.7 Hz, 1H, H-8); 7.14 (dd, $^4J_{6,8}$ = 1.8 Hz, $^3J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1H, H-6); 6.00 (ddd, $^3J_{trans}$ = 17.2 Hz, $^3J_{cis}$ = 10.7 Hz, ^3J = 5.7 Hz, 1H, C*H*=CH_2); 5.43 (ddd, $^3J_{trans}$ = 17.3 Hz, ^2J = 0.9 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, CH=CH_2 (trans)); 5.34 (ddd, $^3J_{cis}$= 10.6 Hz, ^2J = 0.9 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, CH=CH_2 (cis)); 5.01-4.92 (m, 1H, H-2); 2.80-2.78 (m, 2H, H-3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 190.7 (C=O); 161.3 (C_{qu}); 134.7 (CH_{Ar}); 130.4 (C_{qu}); 128.1, 125.1, 121.2 (3s, 2x CH_{Ar}, *C*H=CH_2); 119.9 (C_{qu}); 118.4 (CH=*C*H_2); 78.3 (C-2); 42.3 (C-3). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 ([M]$^+$, [^{79}Br], 66), 254 ([M]$^+$, [^{81}Br], 69), 225 (31), 198 (100), 170 (97), 145 (24), 63 (83). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{11}H_9BrO_2$ ([M]$^+$, [^{79}Br]) 251.97804, gefunden 251.978367; berechnet für $C_{11}H_9BrO_2$ ([M]$^+$, [^{81}Br]) 253.97600, gefunden 253.976413. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{11}H_9BrO_2$ (253.09): C, 52.20; H, 3.58. Gefunden: C, 52.29; H, 3.92.

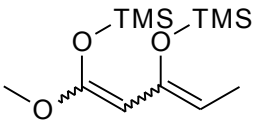
AAV 9 Synthese der Octahydro-Indenophenanthrene **40a-f**

Zu einer Lösung von 16-[(Trimethylsilyloxy)methylen]-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (**39**) (1.0 mmol) und dem entsprechenden 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**38**) (1.1-2.0 mmol) in 2 ml abs. DCM wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre $TiCl_4$ (1.0 mmol) hinzugefügt. Nach langsamem Erwärmen auf 20 °C wird für 20 h gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit HCl (10%ig) versetzt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatografisch (Hept./EtOAc).

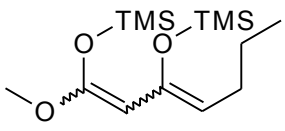
Übersicht über die eingesetzten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene



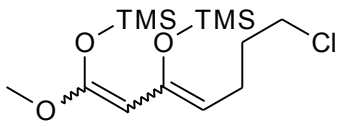
38a



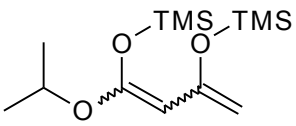
38b



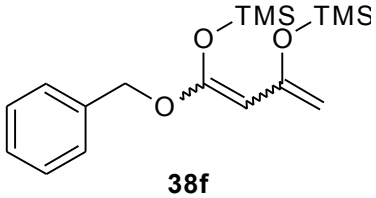
38c



38d

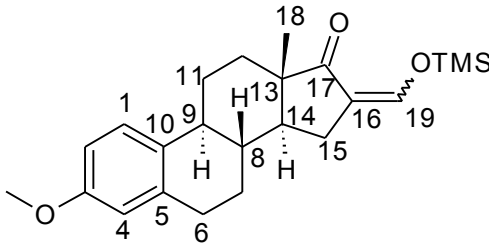


38e



38f

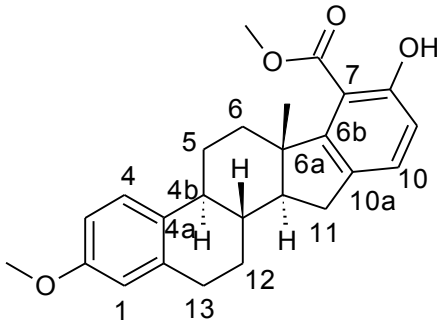
16-[(Trimethylsilyloxy)methylen]-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (39)



Eine Lösung von 16-Formyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (**37**) (2.760 g, 8.83 mmol) und NEt_3 (1.6 ml, 11.45 mmol) in Benzen (20.7 ml) wird bei 20 °C für 30 min gerührt, dann erfolgt die Zugabe von TMSCl (1.67 ml, 13.1 mmol). Nach Rühren bei 20 °C für 4 Tage wird das ausgefallene Triethylammoniumchlorid durch Filtration unter Argonatmosphäre entfernt. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird mit Pentan nachgewaschen. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Verbindung **39** wird dann als schwach gelber Feststoff erhalten (2.838 g, 84%), weitere Aufreinigung ist nicht nötig. Das Produkt muss bei tiefen Temperaturen unter Argon gelagert werden. Auf Grund seiner Instabilität konnten außer dem ^{1}H-NMR-Spektrum keine weiteren analytischen Messungen vorgenommen werden. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31-7.28 (m, 1H, H-19); 7.10 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, H-1); 6.61 (dd, ^3J = 8.6 Hz, ^4J = 2.7 Hz, 1H, H-2); 6.54 (d, ^4J = 2.7 Hz, 1H, H-4); 3.67 (s, 3H, OCH_3); 2.86-2.53 (m, 3H, CH und/oder CH_2); 2.32-2.12

(m, 2H, CH und/oder CH_2); 2.02-1.81 (m, 3H, CH und/oder CH_2); 1.55-1.29 (m, 6H, CH und/oder CH_2); 0.81 (s, 3H, H-18); 0.17 (s, 9H, OTMS).

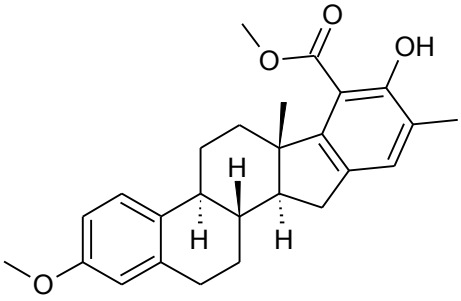
(4bS,6aS,11aS,11bS)-Methyl-8-hydroxy-2-methoxy-6a-methyl-5,6,6a,11,11a,11b,12,13-octahydro-4b*H*-indeno[2,1-*a*]phenanthren-7-carboxylat (40a)



Gemäß **AAV 9** werden Verbindungen **39** (384 mg, 1.00 mmol) und **38a** (287 mg, 1.10 mmol) miteinander umgesetzt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1 → 30:1) wird Produkt **40a** als leicht gelber Feststoff erhalten (138 mg, 42%). **Mp** 168-170 °C. **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.83 (s, 1H, OH); 7.28 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.2 Hz, 1H, H-9 oder H-10); 7.21 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.5 Hz, 1H, H-4); 6.79 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.2 Hz, 1H, H-9 oder H-10); 6.73 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8.5 Hz, $^4J_{1,3}$ = 2.8 Hz, 1H, H-3); 6.66 (d, $^4J_{1,3}$ = 2.6 Hz, 1H, H-1); 3.97, 3.79 (2s, 6H, 2x OCH_3); 2.99-2.23 (m, 8H, CH, CH_2); 1.79-1.51 (m, 5H, CH, CH_2); 1.17 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.8 (C=O); 158.5, 157.5, 154.5, 137.8, 135.2, 132.6 (6s, 6x C_{qu}); 130.9, 126.0, 114.8, 113.8, 111.5 (5s, 5x CH_{Ar}); 110.9 (C_{qu}); 57.8, 55.2 (2s, 2x OCH_3); 51.7 (CH); 48.9 (C_{qu}) 43.7, 37.6 (2s, 2x CH); 34.7, 31.4, 29.7, 27.6, 26.8 (5s, 5x CH_2); 15.6 (CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3428 (s), 3045 (w), 3006 (w), 2972 (w), 2922 (w), 2869 (w), 2838 (w), 1705 (br, s), 1674 (w), 1668 (w), 1610 (w), 1597 (w), 1574 (w), 1495 (s), 1463 (w), 1453 (w), 1442 (w), 1433 (w), 1372 (w), 1337 (w), 1328 (w), 1299 (w), 1278 (s), 1257 (s), 1224 (w), 1201 (m), 1177 (w), 1159 (w), 1153 (w), 1132 (m), 1117 (w), 1108 (w), 1095 (m), 1067 (w), 1050 (w), 1036 (w), 1020 (w). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392 ($[M]^+$, 89), 361 (31), 360 (100), 345 (49), 180 (24), 173 (44). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{25}H_{28}O_4$ ($[M]^+$) 392.19821, gefunden 392.198797.

(4bS,6aS,11aS,11bS)-Methyl-8-hydroxy-2-methoxy-6a,9-dimethyl-5,6,6a,11,11a,11b,12,13-octahydro-4b*H*-indeno[2,1-*a*]phenanthren-7-carboxylat (40b)

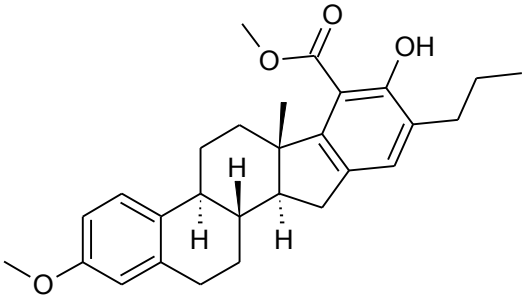
(Nummerierung der Atome s. Verbindung **40a**)



Gemäß **AAV 9** werden Verbindungen **39** (384 mg, 1.00 mmol) und **38b** (302 mg, 1.10 mmol) miteinander umgesetzt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1 → 30:1) wird Produkt **40b** als farbloser Feststoff erhalten (275 mg, 68%). **Mp** 169-170 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.21 (s, 1H, OH); 7.23 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.7 Hz, 1H, H-4); 7.21 (s, 1H, H-10); 6.76 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8.5 Hz, $^4J_{1,3}$ = 2.7 Hz, 1H, H-3); 6.69 (d, $^4J_{1,3}$ = 2.6 Hz, 1H, H-1); 3.99, 3.81 (2s, 6H, 2x OCH_3); 3.00-2.28 (m, 7H, CH, CH_2); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.07-1.97 (m, 1H, CH oder CH_2); 1.81-1.48 (m, 5H, CH, CH_2); 1.18 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.3 (C=O); 157.4, 156.7, 151.7, 137.7, 134.3, 132.6 (6s, 6x C_{qu}); 132.1, 125.9 (2s, 2x CH_{Ar}); 123.6 (C_{qu}); 113.8, 111.4 (2s, 2x CH_{Ar}); 110.1 (C_{qu}); 57.8, 55.1 (2s, 2x OCH_3); 51.6 (CH); 48.8 (C_{qu}) 43.7, 37.6 (2s, 2x CH); 34.8, 31.4, 29.7, 27.6, 26.8 (5s, 5x CH_2); 16.0 ($CH_{3,Ar}$); 15.6 (CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 2992 (w), 2973 (w), 2955 (w), 2928 (w), 2887 (w), 2847 (w), 2837 (w), 1663 (br, s), 1633 (w), 1614 (m), 1575 (m), 1556 (w), 1537 (w), 1531 (w), 1498 (m), 1462 (w), 1445 (s), 1424 (w), 1417 (w), 1381 (w), 1370 (w), 1332 (w), 1309 (w), 1293 (w), 1283 (w), 1254 (s), 1224 (w), 1199 (s), 1175 (m), 1167 (w), 1151 (s), 1138 (w), 1099 (w), 1044 (m), 1021 (w), 1013 (w). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 406 ($[M]^+$, 40), 375 (28), 374 (100), 359 (47), 173 (35), 105 (26). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{26}H_{31}O_4$ ($[M+H]^+$) 407.22169, gefunden 407.22174. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{26}H_{30}O_4$ (406.51): C, 76.82; H, 7.44. Gefunden: C, 76.35; H, 7.50.

(4bS,6aS,11aS,11bS)-Methyl-8-hydroxy-2-methoxy-6a-methyl-9-*n*-propyl-5,6,6a,11,11a,11b,12,13-octahydro-4b*H*-indeno[2,1-*a*]phenanthren-7-carboxylat (40c)

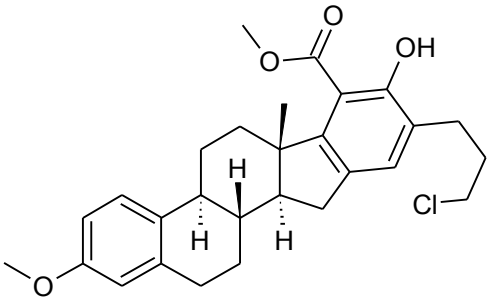
(Nummerierung der Atome s. Verbindung **40a**)



Gemäß **AAV 9** werden Verbindungen **39** (384 mg, 1.00 mmol) und **38c** (333 mg, 1.10 mmol) miteinander umgesetzt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1 → 30:1) wird Produkt **40c** als farbloser Feststoff erhalten (272 mg, 63%). **Mp** 125-127 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.12 (s, 1H, OH); 7.21 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.6 Hz, 1H, H-4); 7.18 (s, 1H, H-10); 6.73 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8.6 Hz, $^4J_{1,3}$ = 2.8 Hz, 1H, H-3); 6.66 (d, $^4J_{1,3}$ = 2.7 Hz, 1H, H-1); 3.97, 3.79 (2s, 6H, 2x OCH_3); 2.98-2.26 (m, 9H, CH, CH_2); 2.05-1.95 (m, 1H, CH oder CH_2); 1.81-1.52 (m, 7H, CH, CH_2); 1.16 (s, 3H, CH_3); 0.98 (t, ^3J = 7.3 Hz, 3H, $CH_2CH_2C\mathit{H}_3$). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.4 (C=O); 157.5, 156.5, 151.7, 137.8, 134.3, 132.7 (6s, 6x C_{qu}); 131.4 (CH_{Ar}); 128.1 (C_{qu}); 126.0, 113.8, 111.5 (3s, 3x CH_{Ar}); 110.3 (C_{qu}); 57.9, 55.2 (2s, 2x OCH_3); 51.6 (CH); 48.8 (C_{qu}) 43.8, 37.6 (2s, 2x CH); 34.8, 32.2, 31.5, 29.7, 27.7, 26.8, 22.7 (7s, 7x CH_2); 15.7 (CH_3); 14.1 ($CH_2CH_2\mathit{C}H_3$). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3049 (w), 2991 (w), 2952 (w), 2932 (w), 2905 (w), 2852 (w), 1874 (w), 1723 (w), 1671 (br, s), 1644 (w), 1608 (m), 1580 (w), 1510 (w), 1501 (m), 1463 (w), 1443 (w), 1435 (w), 1422 (m), 1372 (w), 1350 (w), 1337 (w), 1312 (m), 1295 (w), 1278 (m), 1262 (w), 1238 (w), 1220 (w), 1200 (w), 1171 (w), 1149 (w), 1129 (w), 1103 (w), 1092 (w), 1076 (w), 1045 (w), 1030 (w), 1024 (w), 1013 (w), 1002 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 434 ($[M]^+$, 38), 402 (100), 387 (37), 374 (18), 173 (30), 147 (15). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{28}H_{35}O_4$ ($[M+H]^+$) 435.25299, gefunden 435.25292. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{28}H_{34}O_4$ (434.57): C, 77.39; H, 7.89. Gefunden: C, 77.09; H, 8.04.

(4bS,6aS,11aS,11bS)-Methyl-8-hydroxy-2-methoxy-6a-methyl-9-*n*-chlorpropyl-5,6,6a,11,11a,11b,12,13-octahydro-4b*H*-indeno[2,1-*a*]phenanthren-7-carboxylat (40d)

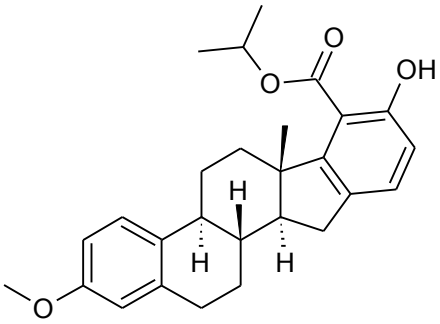
(Nummerierung der Atome s. Verbindung **40a**)



Gemäß **AAV 9** werden Verbindungen **39** (384 mg, 1.00 mmol) und **38d** (674 mg, 2.00 mmol) miteinander umgesetzt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1 → 15:1) wird Produkt **40d** als farbloser Feststoff erhalten (164 mg, 35%). **Mp** 132-134 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.20 (s, 1H, OH); 7.23 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.3 Hz, 1H, H-4); 7.22 (s, 1H, H-10); 6.75 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8.5 Hz, $^4J_{1,3}$ = 2.7 Hz, 1H, H-3); 6.68 (d, $^4J_{1,3}$ = 2.6 Hz, 1H, H-1); 3.99, 3.80 (2s, 6H, 2x OCH_3); 3.58 (t, ^3J = 6.6 Hz, 2H, CH_2Cl); 2.99-2.02 (m, 12H, CH, CH_2); 1.79-1.47 (m, 5H, CH, CH_2); 1.18 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.2 (C=O); 157.5, 156.5, 152.4, 137.7, 134.5, 132.6 (6s, 6x C_{qu}); 131.7 (CH_{Ar}); 126.0(C_{qu}); 125.9, 113.7, 111.4 (3s, 3x CH_{Ar}); 110.4 (C_{qu}); 57.8, 55.1 (2s, 2x OCH_3); 51.6 (CH); 48.8 (C_{qu}); 44.7 (CH_2Cl); 43.7, 37.5 (2s, 2x CH); 34.7, 32.1, 31.5, 29.7, 27.6, 27.5, 26.8 (7s, 7x CH_2); 15.6 (CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3049 (w), 3024 (w), 2991 (w), 2960 (w), 2931 (m), 2906 (m), 2850 (m), 1874 (w), 1713 (w), 1674 (s), 1633 (w), 1608 (m), 1579 (m), 1510 (w), 1500 (s), 1463 (w), 1453 (m), 1441 (s), 1434 (s), 1421 (s), 1372 (w), 1355 (m), 1337 (m), 1312 (s), 1294 (m), 1279 (s), 1262 (m), 1247 (m), 1230 (s), 1198 (s), 1170 (s), 1150 (s), 1102 (m), 1044 (m), 1032 (m), 1025 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 470 ($[M]^+$, [^{37}Cl], 21), 468 ($[M]^+$, [^{35}Cl], 61), 436 (76), 401 (85), 187 (40), 173 (100), 147 (61). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{28}H_{33}ClNaO_4$ ($[M+Na]^+$, [^{35}Cl]) 491.19596, gefunden 491.19591; berechnet für $C_{28}H_{33}ClNaO_4$ ($[M+Na]^+$, [^{37}Cl]) 493.19436, gefunden 493.19429. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{28}H_{33}ClO_4$ (469.01): C, 71.70; H, 7.09. Gefunden: C, 71.47; H, 7.22.

(4bS,6aS,11aS,11bS)-*Iso*-propyl-8-hydroxy-2-methoxy-6a-methyl-5,6,6a,11,11a,11b,12,13-octahydro-4b*H*-indeno[2,1-*a*]phenanthren-7-carboxylat (40e)

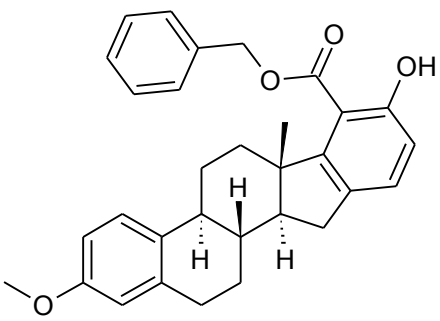
(Nummerierung der Atome s. Verbindung **40a**)



Gemäß **AAV 9** werden Verbindungen **39** (384 mg, 1.00 mmol) und **38e** (577 mg, 2.00 mmol) miteinander umgesetzt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1 → 40:1) wird Produkt **40e** als farbloses Öl erhalten (87 mg, 21%). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.95 (s, 1H, OH); 7.27 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.2 Hz, 1H, H-9 oder H-10); 7.23 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.6 Hz, 1H, H-4); 6.79 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.2 Hz, 1H, H-9 oder H-10); 6.74 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8.5 Hz, $^4J_{1,3}$ = 2.8 Hz, 1H, H-3); 6.67 (d, $^4J_{1,3}$ = 2.7 Hz, 1H, H-1); 5.36 (sep, ^3J = 6.3 Hz, 1H, C*H*$(CH_3)_2$); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 2.99-2.28 (m, 7H, CH, CH_2); 2.05-1.95 (m, 1H, CH oder CH_2); 1.83-1.54 (m, 5H, CH, CH_2); 1.52 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$); 1.41 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, CH(C*H*$_3)_2$);1.21 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.8 (C=O); 158.5, 157.5, 154.2, 137.8, 135.1, 132.6 (6s, 6x C_{qu}); 130.5, 125.9, 114.8, 113.8 (4s, 4x CH_{Ar});; 111.9 (C_{qu}); 111.4 (CH_{Ar}); 70.3 (*C*H$(CH_3)_2$); 57.9, 55.1 (2s, 2x CH); 48.7 (C_{qu}); 43.7, 37.6 (2s, 2x CH); 34.7, 31.4, 29.7, 27.7, 26.4 (5s, 5x CH_2); 22.0, 21.8 (2s, CH(*C*$H_3)_2$); 15.4 (CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3406 (w), 2978(m), 2929 (m), 2858 (m), 2251 (w), 1726 (w), 1657 (s), 1600 (m), 1577 (w), 1497 (m), 1454 (m), 1373 (m), 1337 (w), 1300 (m), 1275 (s), 1255 (s), 1237 (m), 1224 (s), 1210 (s), 1200 (s), 1179(s), 1161 (m), 1142 (m), 1095 (s), 1050 (m), 1035 (m), 1021 (w). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 420 ($[M]^+$, 36), 360 (100), 345 (29), 173 (27), 171 (16), 147 (13). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{27}H_{32}NaO_4$ ($[M+Na]^+$) 443.21928, gefunden 443.21896.

(4bS,6aS,11aS,11bS)-Benzyl-8-hydroxy-2-methoxy-6a-methyl-5,6,6a,11,11a,11b,12,13-octahydro-4b*H*-indeno[2,1-*a*]phenanthren-7-carboxylat (40f)

(Nummerierung der Atome s. Verbindung **40a**)

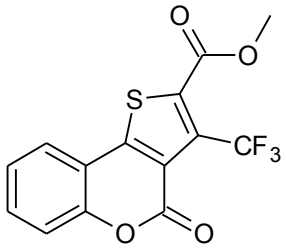


Gemäß **AAV 9** werden Verbindungen **39** (384 mg, 1.00 mmol) und **38f** (673 mg, 2.00 mmol) miteinander umgesetzt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 100:1 → 15:1) wird Produkt **40f** als farbloses Öl erhalten, aus dem sich trotz wiederholter Durchführung der Säulenchromatografie Spuren des 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiens nicht entfernen ließen (97 mg, 21%). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.81 (s, 1H, OH); 7.49-7.32 (m, 5H, CH_2*Ph*); 7.28 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.2 Hz, 1H, H-9 oder H-10); 7.20 (d, $^3J_{3,4}$ = 8.6 Hz, 1H, H-4); 6.80 (d, $^3J_{9,10}$ = 8.2 Hz, 1H, H-9 oder H-10); 6.76 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8.6 Hz, $^4J_{1,3}$ = 2.8 Hz, 1H, H-3); 6.67 (d, $^4J_{1,3}$ = 2.7 Hz, 1H, H-1); 5.51 (d, ^2J = 12.1 Hz, 1H, CH_2Ph); 5.37 (d, ^2J = 12.1 Hz, 1H, CH_2Ph); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 2.98-2.25 (m, 7H, CH, CH_2); 2.02-1.92 (m, 1H, CH oder CH_2); 1.77-1.43 (m, 5H, CH, CH_2); 1.04 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.0 (C=O); 158.5, 157.4, 154.5, 137.8, 135.2, 134.4, 132.6 (7s, 7x C_{qu}); 130.8 (CH_{Ar}); 129.3 (s, 2x CH_{ortho} oder CH_{meta}); 128.8 (CH_{Ar}); 128.6 (s, 2x CH_{ortho} oder CH_{meta}); 125.9, 114.8, 113.8, 111.4 (4s, 4x CH_{Ar}); 111.2 (C_{qu}); 67.6 (*C*H_2Ph); 57.8 (s, OCH_3); 55.1 (CH); 48.8 (C_{qu}); 43.6, 37.5 (2s, 2x CH); 34.6, 31.4, 29.7, 27.6, 26.4 (5s, 5x CH_2); 15.3 (CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3400 (w), 3061 (w), 3031 (w), 2928 (m), 2856 (m), 2250 (w), 1869 (w), 1724 (m), 1661 (s), 1600 (m), 1497 (s), 1454 (s), 1386 (m), 1372 (w), 1357 (w), 1333 (m), 1299 (m), 1275 (s), 1253 (s), 1236 (m), 1225 (s), 1208 (s), 1194 (s), 1177 (s), 1141 (m), 1122 (s), 1096 (s), 1050 (m), 1035 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 468 ($[M]^+$, 64), 360 (89), 345 (15), 173 (19), 147 (12), 91 (100). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{33}O_4$ ($[M+H]^+$) 469.23734, gefunden 469.23745.

AAV 10 Synthese der Thienocumarine und analoger Verbindungen **46a-d** und **49a,b**

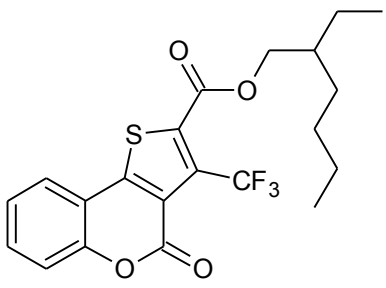
Zu einer Lösung vom jeweiligen Cumarinderivat und dem entsprechenden Thioglykolsäureester in abs. DCM wird bei 0 °C NEt_3 (4-6 eq) zugetropft. Anschließend wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch bei 20 °C für 3-16 h gerührt. Dann erfolgt die Zugabe von Wasser und Extraktion mit DCM. Die Produkte werden durch Kristallisation oder säulenchromatografische Reinigung erhalten.

Methyl-3-(trifluormethyl)-4-oxo-4*H*-thieno[3,2-*c*]chromen-2-carboxylat (46a)



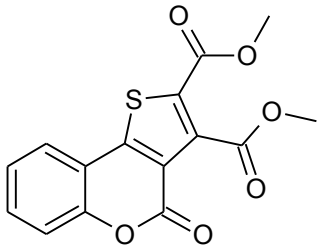
Nach **AAV 10** werden 4-Chlor-3-(trifluoracetyl)-2*H*-chromen-2-on (**44a**) (200 mg, 0.72 mmol), Methylthioglykolat (**45a**) (0.13 ml, 1.44 mmol) und NEt_3 (0.6 ml, 4.32 mmol) in abs. DCM (3.5 ml) miteinander umgesetzt. Nach Verdampfen des zur Extraktion verwendeten DCMs und Waschen der erhaltenen Kristalle mit Aceton wird Verbindung **46a** als weißer Feststoff erhalten (196 mg, 83%). **Mp** 222-223 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.05 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.73-7.66 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.53 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 0.8 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.47-7.41 (m, 1H, CH_{Ar});3.95 (s, 3H, $COOCH_3$). **^{13}C NMR** (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 160.4, 153.6 (2s, 2x C=O); 151.3, 151.2 (2s, 2x C_{qu}); 135.7 (q, $^3J_{C,F}$ = 3.7 Hz); 133.0 (CH_{Ar}); 128.1 (q, $^2J_{C,F}$ = 37.7 Hz); 125.4, 124.5 (2s, 2x CH_{Ar}); 121.4 (q, $^3J_{C,F}$ = 1.4 Hz); 120.4 (q, $^1J_{C,F}$ = 272.7 Hz); 117.1 (CH_{Ar}); 115.0 (C_{qu}); 54.3 ($COOCH_3$). **^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6): δ = -55.65 (s, CF_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3446 (w), 3026 (w), 2953 (w), 2846 (w), 1738 (s), 1610 (m), 1586 (m), 1536 (m), 1503 (m), 1482 (m), 1438 (m), 1402 (m), 1369 (w), 1317 (m), 1281 (m), 1261 (m), 1250 (m), 1229 (s), 1170 (s), 1133 (s), 1078 (m), 1030 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 328 ($[M]^+$, 100), 297 (99), 225 (13), 213 (15), 169 (9), 144 (10). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{14}H_7F_3O_4S$ ($[M]^+$) 328.00117, gefunden 328.000738. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{14}H_7F_3O_4S$ (328.26): C, 51.22; H, 2.15. Gefunden: C, 51.00; H, 2.33.

2-(2-Ethylhexyl)-3-(trifluormethyl)-4-oxo-4*H*-thieno[3,2-*c*]chromen-2-carboxylat (46b)



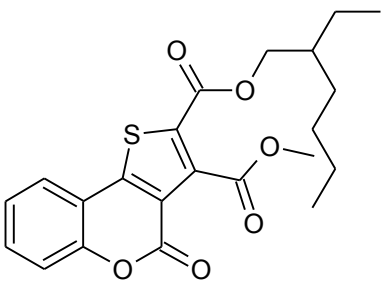
Nach **AAV 10** werden 4-Chlor-3-(trifluoracetyl)-2*H*-chromen-2-on (**44a**) (200 mg, 0.72 mmol), 2-Ethylhexylthioglykolat (**45b**) (0.2 ml, 0.95 mmol) und NEt_3 (0.44 ml, 3.17 mmol) in abs. DMF (6 ml) miteinander umgesetzt. Nach 16 h Rühren bei 20 °C wird in Abweichung zu **AAV 10** TMSCl (0.46 ml, 3.60 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 6 h auf 100 °C erhitzt. Es wird dann mit Eiswasser versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und säulenchromatografisch gereinigt (Hept./EtOAc 30:1 → 15:1), so dass Verbindung **46b** als weißer Feststoff erhalten wird (145 mg, 47%). **Mp** 104-105 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.70 (d (br), ^3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.57 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.41 (d (br), ^3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.34 (t (br), ^3J = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 4.30 (d, ^3J = 5.7 Hz, 2H, $COOCH_2$); 1.81-1.61 (m, 1H, CH_{Alk}); 1.50-1.23 (m, 8H, 4x CH_2); 0.98-0.84 (m, 6H, 2x CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 160.4, 153.6 (2s, 2x C=O); 151.6, 150.8 (2s, 2x C_{qu}); 136.1 (q, $^3J_{C,F}$ = 3.3 Hz, C_{qu}); 132.5 (CH_{Ar}); 130.1 (q, $^2J_{C,F}$ = 38.7 Hz, C_{qu}); 125.0, 123.4 (2s, 2x CH_{Ar}); 121.9 (q, $^3J_{C,F}$ = 1.1 Hz, C_{qu}); 120.1 (q, $^1J_{C,F}$ = 273.1 Hz, C_{qu}); 117.5 (CH_{Ar}); 115.1 (C_{qu}); 69.7 ($COOCH_2$); 38.7 (CH_{Alk}); 30.2, 28.8, 23.7, 22.9 (4s, 4x CH_2); 14.0, 10.9 (2s, 2x CH_3). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ = -56.70 (s, CF_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3121 (w), 3058 (w), 3028 (w), 2961 (m), 2931 (m), 2874 (m), 1811 (w), 1756 (s), 1693 (s), 1609 (m), 1590 (m), 1532 (w), 1501 (m), 1483 (m), 1468 (m), 1434 (m), 1393 (m), 1289 (s) 1277 (s), 1232 (s), 1175 (s), 1139 (s), 1095 (m), 1034 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 426 ($[M]^+$,11), 316 (8), 315 (30), 314 (100), 297 (31), 70 (13). **HRMS** (EI): berechnet für $C_{21}H_{21}F_3O_4S$ ($[M]^+$) 426.11072, gefunden 426.110185. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{21}H_{21}F_3O_4S$ (426.45): C, 59.15; H, 4.96. Gefunden: C, 59.28; H, 4.92.

Dimethyl-4-oxo-4*H*-thieno[3,2-*c*]chromen-2,3-dicarboxylat (46c)



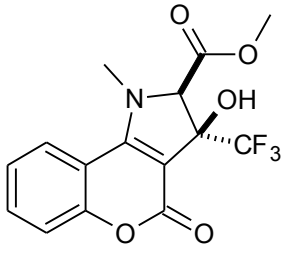
Nach **AAV 10** werden 4-Chloro-3-(methyloxalyl)-2*H*-chromen-2-on (**44b**) (200 mg, 0.75 mmol), Methylthioglykolat (**45a**) (0.073 ml, 0.79 mmol) und NEt_3 (0.4 ml, 3.13 mmol) in abs. DCM (3.5 ml) miteinander umgesetzt. Nach Verdampfen des zur Extraktion verwendeten DCMs und Waschen der erhaltenen Kristalle mit Aceton wird Verbindung **46c** als weißer Feststoff erhalten (139 mg, 58%). **Mp** 229-231 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.04 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^4J =1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.68 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.52 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J = 0.8 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.43 (dt, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}); 3.91 (s, 3H, CH_3); 3.89 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 163.5, 160.1, 155.1 (3s, 3x C=O); 152.0, 151.6, 138.3 (3s, 3x C_{qu}); 133.1 (CH_{Ar}); 129.4 (C_{qu}); 125.6, 125.0 (2s, 2x CH_{Ar}); 122.6 (C_{qu}); 117.6 (CH_{Ar}); 115.7 (C_{qu}); 53.7, 53.4 (2s, 2x CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3020 (w), 2961 (w), 1747 (m), 1735 (m), 1709 (s), 1606 (m), 1583 (m), 1537 (m), 1494 (m), 1481 (m), 1440 (m), 1425 (m), 1403 (m), 1332 (w), 1293 (s), 1275 (m), 1238 (s), 1218 (s), 1187 (m), 1161 (m), 1139 (s), 1118 (m), 1082 (m), 1059 (m), 1037 (m), 1007 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 318 ($[M]^+$, 83), 287 (100), 259 (6), 229 (8), 202 (14), 144 (9). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{15}H_{11}O_6S$ ($[M+H]^+$) 319.0271, gefunden 319.0272. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{15}H_{10}O_6S$ (318.30): C, 56.60; H, 3.17. Gefunden: C, 56.49; H, 3.38.

2-(2-Ethylhexyl)-3-methyl-4-oxo-4*H*-thieno[3,2-*c*]chromen-2,3-dicarboxylat (46d)



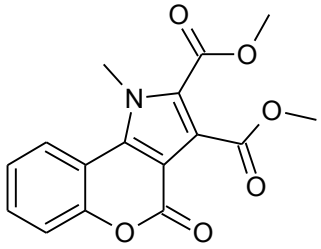
Nach **AAV 10** werden 4-Chloro-3-(methyloxalyl)-2*H*-chromen-2*H*-2-on (**44b**) (200 mg, 0.75 mmol), 2-Ethylhexylthioglykolat (**45b**) (0.32 ml, 1.52 mmol) und NEt_3 (0.6 ml, 4.33 mmol) in abs. DCM (3.6 ml) miteinander umgesetzt. Nach Extraktion und säulenchromatografischer Reinigung (Hept./EtOAc 20:1 → 12:1) wird Verbindung **46d** als weißer Feststoff erhalten (168 mg, 54%). **Mp** 113-114 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.73 (dd, ^4J = 1.5 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.57 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.42 (dd, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.34 (dt, ^4J = 1.0 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 4.26 (m, 2H, $COOCH_2$); 4.04 (s, 3H, $COOCH_3$); 1.79-1.61 (m, 1H, CH_{Alk}); 1.49-1.23 (m, 8H, 4x CH_2); 0.94 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); 0.91 (t, ^3J = 6.8 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 163.9, 160.1, 155.1 (3s, 3x C=O); 151.8, 151.6, 138.3 (3s, 3x C_{qu}); 132.3 (CH_{Ar}); 130.6 (C_{qu}); 125.1, 123.8 (2s, 2x CH_{Ar}); 123.1 (C_{qu}); 117.8 (CH_{Ar}); 115.8 (C_{qu}); 68.9 $COOCH_2$); 53.4 ($COOCH_3$); 38.7 (CH_{Alk}); 30.2, 28.8, 23.6, 22.9 (4s, 4x CH_2); 14.0, 10.9 (2s, 2x CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3459 (w), 3391 (w), 3118 (w), 3033 (w), 2949 (m), 2926 (m), 2871 (m), 2860 (m), 1737 (s), 1699 (s), 1608 (m), 1585 (m), 1542 (m), 1502 (m), 1484 (m), 1464 (m), 1456 (m), 1441 (m), 1402 (m), 1392 (m), 1331 (m), 1293 (s), 1275 (m), 1238 (s), 1219 (s), 1190 (m), 1163 (m), 1139 (s), 1119 (m), 1080 (m), 1036 (m), 1013 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 416 ($[M]^+$, 18), 304 (100), 287 (30), 273 (71), 229 (55), 202 (38). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{22}H_{24}NaO_6S$ ($[M+Na]^+$) 439.1186, gefunden 439.1187. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{22}H_{24}O_6S$ (416.49): C, 63.44; H, 5.81. Gefunden: C, 63.47; H, 6.04.

Methyl-3-(trifluormethyl)-3-hydroxy-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochromeno[4,3-*b*]pyrrol-2-carboxylat (49a)



In Abweichung zu **AAV 10** wird erst fein gemörsertes Methylsarcosinat-Hydrochlorid (**47***HCl) (252 mg, 1.80 mmol) in abs. DCM (3 ml) suspendiert und bei 0 °C mit NEt_3 (1 ml, 7.21 mmol) versetzt, dann erfolgt die Zugabe von 4-Chlor-3-(trifluoracetyl)-2*H*-chromen-2-on (**44a**) (250 mg, 0.90 mmol) (gelöst in abs. DCM (3 ml)). Nach 3 h Rühren bei 20 °C wird analog zu **AAV 10** aufgearbeitet. Säulenchromatografische Reinigung (Hept./EtOAc 3:1) ergibt Verbindung **49a** als weißen Feststoff (156 mg, 50%). **Mp** 198-200 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.24 (dd, ^4J = 1.1 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.76-7.69 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.42 (dd, ^4J = 0.9 Hz, ^3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.40-7.33 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.19 (s, 1H, OH); 4.92 (s, 1H, CH); 3.74 (s, 3H, $COOCH_3$); 3.42 (s, 3H, N-CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 166.3 (*C*$OOCH_3$); 158.7, 156.3, 155.8 (3s, 3x C_{qu}); 133.9, 125.6 (2s, 2x CH_{Ar}); 124.8 (q, $^1J_{C,F}$ = 285.7 Hz); 124.0, 117.7 (2s, 2x CH_{Ar}); 111.8, 92.8 (2s, 2x C_{qu}); 79.6 (q, $^2J_{C,F}$ = 32.3 Hz); 74.5 (CH); 52.6 ($COOCH_3$); 36.4 (N-CH_3). **^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6): δ = -77.83 (s, CF_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3169 (w), 3098 (w), 3002 (w), 2951 (w), 2909 (w), 2849 (w), 1743 (s), 1682 (s), 1612 (m), 1592 (m), 1532 (s), 1477 (w), 1454 (w), 1438 (w), 1417 (w), 1383 (m), 1326 (m), 1299 (m), 1280 (s), 1259 (m), 1245 (s), 1220 (s), 1197 (s), 1177 (m), 1149 (s), 1134 (s), 1121 (s), 1076 (w), 1052 (s), 1023 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 343 ($[M]^+$, 14), 274 (100), 267 (33), 266 (22), 215 (62), 214 (22), 207 (26). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{15}H_{13}F_3NO_5$ ([M+H]+) 344.0740, gefunden 344.0733. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{15}H_{12}F_3NO_5$ (343.25): C, 52.49; H, 3.52; N, 4.08. Gefunden: C, 52.35; H, 3.64; N, 3.81.

Dimethyl-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochromeno[4,3-*b*]pyrrol-2,3-dicarboxylat 49b)



Nach **AAV 10** werden 4-Chloro-3-(methyloxalyl)-2*H*-chromen-2-on (**44b**) (250 mg, 0.94 mmol), fein gemörsertes Methylsarcosinat-Hydrochlorid (**47***HCl) (136 mg, 1.03 mmol) und NEt_3 (0.63 ml, 4.69 mmol) in abs. DMF (5 ml) miteinander umgesetzt. Nach Versetzten des Reaktionsgemisches mit Wasser wird ein Niederschlag erhalten, der nach Waschen mit Aceton Verbindung **49b** als weißen Feststoff ergibt (70 mg, 24%). **Mp** 245-247 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.32 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.67-7.60 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.54 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.49-7.43 (m, 1H, CH_{Ar}); 4.36 (s, 3H, N-CH_3); 3.86, 3.85 (2s, 6H, 2x $COOCH_3$). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 164.3, 159.8, 156.1 (3s, 3x C=O); 152.4, 137.4 (2s, 2x C_{qu}); 130.8 (CH_{Ar}); 125.1 (C_{qu}); 124.8, 123.8 (2s, 2x CH_{Ar}); 122.1 (C_{qu}); 118.0 (CH_{Ar}); 113.2, 106.2 (2s, 2x C_{qu}); 52.8, 52.7 (2s, 2x $COOCH_3$); 36.0 (N-CH_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3436 (w), 3077 (w), 3051 (w), 3009 (w), 2955 (w), 2845 (w), 1741 (s), 1727 (s), 1715 (s), 1651 (w), 1633 (w), 1610 (w), 1583 (w), 1554 (w), 1511 (m), 1457 (m), 1429 (m), 1403 (w), 1379 (m), 1311 (w), 1293 (m), 1253 (m), 1227 (s), 1211 (s), 1197 (s), 1170 (m), 1144 (s), 1119 (m), 1105 (s), 1063 (m), 1050 (s), 1011 (s). **MS**: konnte nicht gemessen werden. **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{16}H_{13}NNaO_6$ ($[M+Na]^+$) 338.06351, gefunden 338.06332. **CH-Analyse**: berechnet für $C_{16}H_{13}NO_6$ (315.28): C, 60.95; H, 4.16; N, 4.44. Gefunden: C, 61.06; H, 4.41; N, 4.33.

3 Kristallstrukturen

Tab. I: Kristallografische Daten für Verbindung **46a**:

Empirical formula	$C_{14}H_7F_3O_4S$
Formula weight	328.26
Temperature	173 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal System	Monoclinic
Space group (H.-M.)	$P2_1/n$
Space group (Hall)	-P 2yn
Unit cell dimensions	a = 7.1381 (5) Å; α = 90.0 °
	b = 7.8454 (4) Å; β = 96.199 (3)°
	c = 22.6513 (11) Å; γ = 90.0 °
Volume	1261.08 (13) $Å^3$
Z	4
Density (calculated)	1.729 g*cm^{-3}
Absorption coefficient	0.31 mm^{-1}
F (000)	664
Crystal Size	0.31 × 0.15 × 0.04 mm
Θ range for data collection	θ = 5.5–64.4°
Index ranges	-10 < h <10, -11 < k < 10, -31 < l < 31
Reflections collected	15397
Independent reflections	3659 [R_{int} = 0.037]
Completeness to Θ = 30.00°	100%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.988 and 0.910
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3659 / 0 / 200
Goodness-of-fit on F^2	1.03
Final R indices [I>2σ (I)]	R1 = 0.038, wR2 = 0.104
R indices (all data)	R1 = 0.055, wR2 = 0.097
Largest diff. peak and hole	0.46 and -0.33 e.$Å^{-3}$

Tab. II: Kristallografische Daten für Verbindung **49a**:

Empirical formula	$C_{15}H_{12}F_3NO_5$
Formula weight	343.26
Temperature	173 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal System	Monoclinic
Space group (H.-M.)	$P2_1/n$
Space group (Hall)	-P 2yn
Unit cell dimensions	a = 6.9131 (1) Å; α = 90.0 °
	b = 9.4824 (2) Å; β = 97.537 (1)°
	c = 21.8179 (4) Å; γ = 90.0 °
Volume	1417.87 (4) $Å^3$
Z	4
Density (calculated)	1.608 g* cm^{-3}
Absorption coefficient	0.15 mm^{-1}
F (000)	704
Crystal Size	0.65 × 0.47 × 0.15 mm
Θ range for data collection	θ = 4.7–59.9°
Index ranges	-9 < h < 9, -13 < k < 13, -29 < l < 30
Reflections collected	15702
Independent reflections	4140 [R_{int} = 0.022]
Completeness to Θ = 30.01°	99.7%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.979 and 0.911
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4140 / 0 / 223
Goodness-of-fit on F^2	1.08
Final R indices [I>2σ (I)]	R1 = 0.048, wR2 = 0.135
R indices (all data)	R1 = 0.061, wR2 = 0.128
Largest diff. peak and hole	0.67 and -0.64 e.$Å^{-3}$

VI Literaturverzeichnis

[1] Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod*. **1997**, *60*, 52-60

[2] Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y. Tao, C.; Vu, P., Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L.N.; Liu, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598.

[3] Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y. Tao, C.; Vu, P., Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L.N.; Liu, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600.

[4] Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P.G.; Guy, R.K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630-634.

[5] Sartor, O.; Michels, R. M.; Massard, C.; de Bono, J. S. *Oncologist* **2011**, *16*, 1487-1497.

[6] Ojima, I.; Chen, J.; Sun, L.; Borella, C. P.; Wang, T.; Miller, M. L.; Lin, S.; Geng, X.; Kuznetsova, L.; Qu, C., Gallager, D; Zhao, X.; Zanardi, I.; Xia, S.; Horwitz, S. B.; Mallen-St. Clair, J.; Guerriero, J. L.; Bar-Sagi, D.; Veith, J. M.; Pera, P.; Bernacki, R. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3203-3221.

[7] Hössel, R. *Dissertation* **1999**.

[8] Chinesische Pharmakopöe **1995**, *1*.

[9] Zhu, Y.-P.; Woerdenbag, H. J. *Pharmacy World & Science*, **1995**, *17*, 103-112.

[10] Tang, W.; Eisenbrand, G. *Chinese Drugs of Plant Origin* **1992**, Springer Verlag, Heidelberg.

[11] Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Kishi, A.; Sakurama, T.; Matsuda, H.; Nomura, M.; Matsuda, H.; Kubo, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 886-888.

[12] Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J. A.; Nobel, M. E. M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M.; Damiens, E.; Marie, D.; Marko, D.; Niederberger, E. ; Tang, W.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *Nat. Cell Bio.* **1999**, *1*, 60 – 67.

[13] Meijer, L.; Leclerc, S.; Leost, M. *Pharmacol. Ther.* **1999**, *82*, 279-284.

[14] Marko, D.; Schätzle, S.; Friedel, A.; Genzlinger, A.; Zankl, H.; Meijer, L.; Eisenbrand, G. *British Journal of Cancer* **2001**, *84*, 283-289.

[15] Meijer, L. *Oncologie* **2003**, *5*, 311-325.

[16] Knockaert, M.; Blondel, M.; Bach, S.; Leost, M.; Elbi, C.; Hager, G. L.; Nagy, S. R.; Han, D.; Denison, M.; French, M.; Ryan, X. P.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Greengard, P; Skaltsounis, A.-L.; Meijer, L. *Oncogene* **2004**, *23*, 4400-4412.

[17] Leclerc, S.; Garnier, M.; Hoessel, R.; Marko, D.; Bibb, J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.;Biernat, J.; Wu, Y.-Z.; Mandelkow, E.-M.; Eisenbrand, G.; Meijer, L. *Biol. Chem.* **2001**, *276*, 251-260.

[18] Libnow, S., Hein, M., Michalik, D., Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6907-6909.

[19] Libnow, S., Hein, M., Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 289-291.

[20] Libnow, S.; Hein, M.; Langer, P. *Synlett* **2009,** *2*, 221-224.

[21] Driller, K.M.; Libnow, S.; Hein, M.; Harms, M.; Wende, K.; Lalk, M.: Michalik, D.; Langer, P. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2008**, *6*, 4218-4223.

[22] Libnow, S.; Methling, K., Hein, M.; Michalik, D.; Harms, M.; Wende, K.; Flemming, A.; Koeckerling, M.; Reinke, H.; Bednarski, P. J.; Lalk, M.; Langer, P. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 5570-5583.

[23] Kunz, M.; Hohensee, I.; Driller, K. M.; Hein, M.; Libnow, S.; Langer, P.; Ramer, R.; Hinz, B.; Berger, A.; Eberle, J. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 534-539.

[24] Erben, F. *Diplomarbeit* **2009**.

[25] Libnow, S. *Dissertation* **2008**.

[26] Lesser, R.; Weiss, R. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 1835-41.

[27] Lesser, R.; Weiss, R. *Chem. Ber.* **1913**, *46*, 2640-58.

[28] Lesser, R.; Weiss, R. *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 2515.

[29] Stollé, R. *Chem. Ber.* **1913**, *46*, 3915.

[30] Stollé, R. *Patent: DE281046*; Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, *12*, 254.

[31] Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083-3086.

[32] Magdesieva, N. N.; Vdovin, V. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1970**, *6*, 1375-1379.

[33] Muth, B. R.; Kiss, A. I. *Journal of Organic Chemistry* **1956**, *21*, 576-578.

[34] Orzesko, A.; Maurin, J. K.; Melon-Ksyta, D. *Z. Naturforsch.* **2001**, *56b*, 1035-1040.

[35] Shabana, R.; Rasmussen, J. B.; Olesen, S. O.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3047-3051.

[36] El-Barbary, A. A.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3309-3315.

[37] Leznoff, C. C.; Greenberg, S.; Khouw, B.; Lever, A. B. P. *Canadian Journal of Chemistry* **1987**, *65*, 1705 – 1713.

[38] Oda, K.; Machida, M.; Aoe, K.; Sato, Y.; Kanaoka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4414-4417.

[39] El-Sharief, A. M. S.; Hassanin, A. A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1982**, *12*, 1102-1105.

[40] Islam, A. M.; Hannout, I. B.; El-Sharief, A. M. *Indian J. Chem., Sect. B* **1977**, *15*, 61-63.

[41] Pendse *J. Ind. Chem. Soc.* **1938**, *15*, 229.

[42] Chazeau, V.; Cusac, M.; Boucherle, A. *Eur J. Med. Chem.* **1992**, 27, 615-625.

[43] Pardasani, R. T.; Pardasani, P.; Ojha, C. K.; Sherry, D.; Chaturvedi, V.; Sharma, I. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2002**, *177*, 2435-2444.

[44] Pardasani, R. T.; Pardasani, P.; Sherry, D.; Chaturvedi, V. *Indian J. Chem., Sect. B* **2001**, *40*, 1275-1278.

[45] Ettlinger, M. G.; Lundeen, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 4172-4173.

[46] Puranik, R.; Rao, Y. J.; Krupadanam, G. L. D. *Indian J. Chem., Sect. B* **2002**, *41*, 868-870.

[47] Krohn, K.; Michel, A.; Bahramsari, R.; Floerke, U.; Aust, H. J.; Draeger, S.; Schulz, B.; Wray, V. *Nat. Prod. Lett.* **1996**, *8*, 43-48.

[48] Albrecht, U.; Lalk, M.; Langer, P. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 1531-1536.

[49] Hoettecke, N.; Rotzoll, S.; Albrecht, U.; Lalk, M.; Fischer, C.; Langer, P. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 10319-10325.

[50] Patonay, T.; Vasas, A.; Kiss-Szikszai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Austr. J. Chem.* **2010**, *63*, 1582-1593.

[51] Bauer, A. W.; Kirby, W. M. M.; Sherris, J. C.; Turck, M. *Am. J. Clin. Pathol.* **1966**, *45*, 493.

[52] Wilkins, T. D.; Holdeman, J. J.; Abramson, I. J.; Moore, W. E. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1972**, *1*, 44.

[53] Habermehl, G.; Hammann, P. E.; Krebs, H. C. „Naturstoffchemie: eine Einführung“, 2., neu bearb. Aufl. - Berlin; Heidelberg; New York; Hongkong; London; Mailand; Paris; Tokio: Springer, **2002**, S. 77, 84.

[54] Crews, P.; Harrison, B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9039.

[55] Watanabe, M.; Matsumoto, T.; Mataka, S.; Thiemann, T. *Centr. Eur. J. Chem.* **2006**, *4*, 375-402.

[56] Gupta, A. K.; Yadav, K. M.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synthesis* **1995**, 841-844

[57] Bardhan, J. C. *J. Chem. Soc.* **1936**, 1848-1851.

[58] Thiemann, T.; Watanabe, M.; Mataka, S. *New Journal of Chemistry* **2001**, *25*, 1104-1107.

[59] Ruziska, L.; Prelog, V.; Battegay, J. *Helv. Chim. Act.* **1948**, *31*, 1296-1301.

[60] Chan, T.-H.; Brownbridge, P. *J. Am. Soc.* **1980**, *102*, 3534-3538.

[61] Chan, T.-H.; Brownbridge, P. *J. Am. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 20-21.

[62] Nguyen, V. T. H.; Bellur, E.; Appel, B.; Langer, P. *Synthesis* **2006**, *7*, 1103-1110.

[63] Molander, G. A.; Cameron, K. O. *J. Am. Soc.* **1993**, *115*, 830-846.

[64] Beyer, H.; Walter, W.; Francke, W. „Lehrbuch der Organischen Chemie“, 23., überarb. u. aktual. Aufl. – Stuttgart; Leipzig: Hirzel, **1998**, S. 244, 313.

[65] Review Feist, H.; Langer, P. *Synthesis* **2007**, *3*, 327-347.

[66] Bonsignore, L.; Cottiglia, F.; Lavagna, S. M.; Loy, G.; Secci, D. *Farmaco* **1998**, *53*, 693-697.

[67] Pillai, S. P.; Menon, S. R.; Mitscher, L. A.; Pillai, C. A.; Shankel, D. M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1358-1362.

[68] Lee, K. S.; Kim, H. J.; Kim, G. H.; Shin, I; Hong, J. I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 49-51.

[69] Lim, N. C.; Schuster, J. V.; Porto, M. C.; Tanudra, M. A.; Yao, L.; Freake, H. C.; Brückner, C. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 2018-2030.

[70] Ren, X.; Kondakova, M. E.; Giesen, D. J.; Rajeswaran, M.; Madaras, M.; Lenhart, W. C. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1301-1303.

[71] Nad, S.; Kumbhakar, M.; Pal, H. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4808-4816.

[72] Eggeling, C.; Brand, L.; Seidel, C. A. M. *Bioimaging* **1997**, *5*, 105-115.

[73] Lancaster, M. C.; Jenkins, F. P., Philip, J. McL. *Nature (London)* **1961**, *192*, 1095-1097.

[74] Wogan, G. N. *Methods in Cancer Research* (H. Busch, Ed.), **1973**, 309-344. Academic Press, New York.

[75] Darbarwar, M.; Sundaramurthy, V. *Synthesis* **1982**, 337-338.

[76] Iaroshenko, V. O.; Erben, F.; Mkrtchyan, S.; Hakobyan, A.; Vilches-Herrera, M.; Dudkin, S.; Bunescu, A.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7946-7955.

[77] Weissenfels, M.; Hantschmann, A.; Steinfuehrer, T.; Birkner, E. *Z. Chem. (Stuttgart)* **1989**, *29*, 166-170.

[78] Majumdar, K. C.; Biswas, A. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 1001-1008.

[79] Iaroshenko, V. O.; Ali, S.; Babar, T. M.; Dudkin, S.; Mkrtchyan, S.; Rama, N. H.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 373-376.

[80] Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Grygorenko, O. O. *Synthesis* **2009**, 3719.

[81] Alberola, A.; Calvo, L.; González-Ortega, A.; Encabo, A. P.; Sañudo, M. C. *Synthesis* **2001**, 1941-1948.

[82] Sheldrick, G. M.: SHELXS-97: Program for the Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany 1997.

[83] Sheldrick, G. M.: SHELXL-97: Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany 1997.

[84] Sheldrick, G. M. (2004). SADABS. Version 2. University of Göttingen, Germany.

[85] Ortep-3 for Windows: Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.