

Isatine und Isatin-*N*-glykoside als
Bausteine für die Darstellung pharmakologisch relevanter
Heterocyclen

DISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Dennis Kleeblatt

geboren am 10.09.1983

in Lübeck / Schleswig-Holstein

Rostock, Oktober 2012

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Chemie der Universität Rostock von Oktober 2009 bis Oktober 2012 angefertigt.

Erster Gutachter: Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. h.c. mult. Peter Langer
Universität Rostock
Institut für Chemie
Albert-Einsteinstraße 3a
18059 Rostock

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Maison
Uni Hamburg
Pharmazeutische und Med. Chemie
Bundesstr. 45
20146 Hamburg

Tag der Verteidigung: 30.04.2013

*„Das einzig Wichtige im Leben sind die Spuren der Liebe,
die wir hinterlassen, wenn wir gehen.“*

Albert Schweitzer

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Peter Langer für die Aufnahme in den Arbeitskreis und die Betreuung während der Anfertigung dieser Dissertation bedanken.

Desweiteren bedanke ich mich bei Dr. Martin Hein ebenfalls für die gute Betreuung und die Unterstützung bei meinen Projekten.

Meinen Dank möchte ich auch Dr. Dirk Michalik für die Aufnahme und die Hilfe bei der Auswertung der zweidimensionalen NMR-Spektren, sowie die hilfreiche Unterstützung aussprechen.

Ich bedanke mich besonders bei Dr. Friedrich Erben für die anregenden Gespräche und die intensive Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Langer für das überaus angenehme Arbeitsklima und die große Hilfsbereitschaft. Ein besonderer Dank geht dabei an Anne-Kathrin Hallmann, Dr. Mathias Lau, Dr. Franziska Bendrath, Dr. Ingo Knepper, Dr. Stefan Büttner sowie Willi Desens und Lutz Domke.

Für die Durchführung der biologischen Untersuchungen und die Bereitstellung der Ergebnisse bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Manfred Kunz von Universitätsklinikum Leipzig und bei Robert Begunck vom Institut für Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Frau Goronzi und Frau Borgwaldt danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren. Frau Niemann, Frau Roßmeisl, Frau Dr. Fischer und Frau Lehmann danke ich für die Anfertigung der IR-, UV-Vis- und Massenspektren sowie der Elementaranalysen.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich nochmals bei Dr. Friedrich Erben, Dr. Franziska Bendrath, Dr. Mathias Lau und Juliane Kleeblatt.

Ich bedanke mich bei meiner geliebten Frau Juliane Kleeblatt und bei dem Rest meiner Familie und meinen Freunden für die stete Unterstützung während des Studiums und der Zeit der Promotion.

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abs.	Absolut
Ac	Acetyl
Anal.	Analyse
Äquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
brs	breites Singulett
bzw.	beziehungsweise
CDK	engl. <i>cyclin-dependent kinase</i> : cyclin-abhängige Kinase
CI	chemische Ionisierung
CORR	^{13}C , ^1H -Correlation Spectroscopy
COSY	^1H , ^1H -Correlation Spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
ddd	doppeltes Doppeldublett
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
dt	Doppeltriplett
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronische Ionisation
et al.	und andere (<i>et alii</i>)
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
F _p	Schmelzpunkt
GSK-3	Glykogen-Synthase Kinase-3
H	Heptan
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HOAc	Essigsäure
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HV	Hochvakuum

Abkürzungsverzeichnis

Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LC	Flüssigchromatografie
m	Multipllett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektometrie
NaOMe	Natriummethanolat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Effect Spectroscopy
ppm	parts per million
pTSA	<i>p</i> -Toluenesulfonicacid (<i>p</i> -Toluolsulfonsäure)
R _f	Retentionsfaktor
s	Singulett
sept	Septett
t	Tripllett
v:v	Volumenverhältnis
δ	chemische Verschiebung

Von der IUPAC-Nomenklatur abweichende Benennungen

Trivialname IUPAC	Benennung
Indirubin	2,3'-Bis(2,3-dihydroindolylden)-2',3-dion
Indigo	2,2'-Bis(2,3-dihydroindolylden)-3,3'-dion
Isoindigo	3,3'-Bis(2,3-dihydroindolylden)-2,2'-dion
Isatin	2,3-Dihydroindol-2,3-dion
Oxindol	2,3-Dihydroindol-2-on
Lawessons-Reagenz	2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid
Thioindol	Indolin-2-thion
Acetobromglukose	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -Acetyl- α -D-glyko-pyranosyl-bromid
Acetobromgalaktose	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -Acetyl- α -D-galakto-pyranosyl-bromid

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Zielstellung	5
3. Theoretischer Teil	7
3.1 Synthese der Isatin- <i>N</i> -glykoside: Die Ausgangsstoffe	7
3.2 Darstellung <i>N</i> -glykosidierter 3-(2-Oxo-2-arylethylidene)indolin-2-one.....	13
3.2.1 Einführung	13
3.2.2 Reaktionen	16
3.2.3 Strukturaufklärung	20
3.2.4 Biologische Testung	22
3.2.5 Zusammenfassung	23
3.3 Darstellung von (<i>E</i>)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-onen.....	25
3.3.1 Einführung	25
3.3.2 Reaktionen	27
3.3.3 Strukturaufklärung	31
3.3.4 Zusammenfassung	33
3.4 Darstellung der (<i>E</i>)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one ausgehend von (<i>E</i>)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-onen	35
3.4.1 Einführung	35
3.4.2 Reaktionen	37
3.4.3 Strukturaufklärung	40
3.4.4 Biologische Testung	44
3.4.5 Zusammenfassung	44
3.5 Synthese der <i>N,N'</i> -Di-glykosidierten-Isoindigos	45
3.5.1 Einführung	45
3.5.2 Reaktionen	48
3.5.3 Strukturaufklärung	53
3.5.4 Die Desacetylierung	55
3.5.5 Ergebnisse der biologischen Testung	58
3.5.6 Zusammenfassung	62
3.6 Darstellung <i>N</i> -glykosidierter 3,3-Diaryl-Oxindole	63
3.6.1 Einführung	63
3.6.2 Reaktionen	64
3.6.3 Strukturaufklärung	69
3.6.4 Die Desacetylierung	71
3.6.5 Biologische Testung	74
3.6.6 Zusammenfassung	74
3.7 Darstellung von 2-(Glykosylthio)-3,3-aryl-3H-indolen	75
3.7.1 Einführung	75
3.7.2 Reaktionen	76
3.7.3 Strukturaufklärung	81
3.7.4 Zusammenfassung	83
4. Zusammenfassung und Ausblick	85
Übersicht	90
5. Experimenteller Teil	91
5.1 Allgemeines	91
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	94
(AAV1a) Darstellung der Aldoladditionsprodukte	94

Inhaltsverzeichnis

(AAV1b) Dehydratisierung der Aldoladditionsprodukte.....	94
(AAV2) WITTIG-Reaktion der Isatinderivate.....	94
(AAV3) Darstellung der (<i>E</i>)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)-oxindol-derivate.....	94
(AAV4) Darstellung der <i>N,N'</i> -di-glykosidierten Isoindigoderivate.....	95
(AAV5) Desacetylierung der <i>N,N'</i> -Diglykosidierten Isoindigoderivate.....	95
(AAV6) Darstellung der 3,3-Diaryloxindol Verbindungen.....	95
(AAV7) Desacetylierung der <i>N</i> -glykosidierten 3,3-Diaryloxindole.....	95
(AAV8) Darstellung der Indolin-2-thione.....	96
(AAV9) Darstellung der 2-(Glykosylthio)-3,3-aryl-3H-indole.....	96
5.3 Synthetisierte Verbindungen.....	97
5.3.1 Synthetisierte <i>N</i> -glykosidierte Isatine.....	97
5.3.2 Synthetisierte <i>N</i> -glykosidierte 3-(2-Oxo-2-arylethylidene)indolin-2-one.....	100
5.3.3 Synthetisierte (<i>E</i>)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one.....	111
5.3.4 Synthetisierte (<i>E</i>)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one.....	125
5.3.5 Synthetisierte <i>N,N'</i> -Di-glykosidierten-Isoindigos.....	137
5.3.6 Synthetisierte <i>N</i> -glykosidierte 3,3-Diaryl-Oxindole.....	155
5.3.7 Synthetisierte 2-(Glykosylthio)-3,3-diaryl-3H-indole.....	179
6. Literaturverzeichnis.....	193

1. Einleitung

Vom Sauerstofftransport im Blut von Säugetieren, durch das Hämoglobin, über die Abwehr von Fressfeinden der Tabakpflanze durch das Nikotin, bis hin zum Aufbau der DNA des Menschen durch die Nukleobasen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin: Stickstoffheterocyclen sind an einer Vielzahl biologischer Prozesse beteiligt. Ohne sie wäre das Leben wie wir es kennen undenkbar. Darüber hinaus bilden Stickstoffheterocyclen einen Großteil aller bekannten und neu angemeldeten Wirkstoffe gegen die verschiedensten Krankheiten, aber auch einen Großteil aller vom Menschen eingesetzten Giftstoffe enthalten Stickstoffheterocyclen.^{1,2}

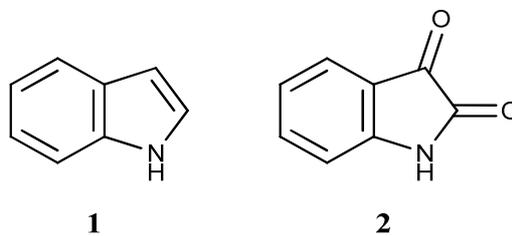


Abbildung 1: Indol und Isatin

Die Darstellung und Untersuchung stickstoffhaltiger Heterocyclen ist somit ein wichtiges Feld in der organischen Synthesechemie. Dabei spielt die Entwicklung neuartiger Cyclisierungsreaktionen eine ebenso große Rolle wie die Isolierung von Alkaloiden aus natürlich vorkommenden Quellen. Solche isolierten Strukturen bilden häufig Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, da in der Regel tierische und pflanzliche Mixturen untersucht werden, die bereits in der traditionellen Volksmedizin der jeweiligen Region seit Generationen für die Behandlung von Krankheiten verwendet werden. Eine häufig auftretende und somit wichtige Grundstruktur in solchen Alkaloiden, aber auch in synthetisch dargestellten Heterocyclen, bildet das Indol (**1**). Es ist sowohl als Teil der proteinogenen Aminosäure Tryptophan, als auch in dem Haluzinogen Lysergsäurediethylamid (LSD) vorhanden.³ Als Bestandteil des Neurotransmitters Serotonin ist es an der Reizübertragung zum Gehirn beteiligt und es steuert sowohl den Schlaf-Wach-Rhythmus als auch das Hungergefühl, die Stimmungslage und weitere Funktionen im menschlichen Körper.^{4,5}

Das häufige Vorkommen des Indols als Grundstruktur stickstoffhaltiger Heterocyclen ist auf die reaktiven Positionen des Systems zurückzuführen. So können sowohl der Amin-Stickstoff als auch die Position am C-3 elektrophil angegriffen werden.

Einleitung

Eine dem Indol verwandte Verbindung ist das Isatin (**2**). Es spielt eine wichtige Rolle in der Darstellung einer Vielzahl verschiedener Pharmaka und anderer synthetischer Produkte. Einen hohen Bekanntheitsgrad gewann es allerdings als Ausgangsstoff für verschiedene Vertreter der indigoiden Farbstoffe. Isatin wurde erstmals 1878 von dem französischen Chemiker A. LAURENT isoliert. 1880 gelang Adolf von Baeyer erstmals die Totalsynthese ausgehend von Phenylessigsäure und erhielt so einen günstigen Ausgangsstoff für die Synthese des Indigos.⁶ Bis zu dieser Zeit war der begehrte blaue Farbstoff ausschließlich aus natürlichen Quellen gewinnbar.

2002 gelang es LAATSCH et al. die Akashine A-C aus *Streptomyces sp.* zu isolieren. Dabei handelte es sich um glykosidierte Derivate des Farbstoffs Indigo. **Abbildung 2** zeigt das Akashin A (**3**). Im Gegensatz zu ihrer Stammverbindung, dem biologisch unwirksamen Indigo, weisen die Akashine eine erhebliche cancerostatische Wirkung bei chronischer myeloischer Leukämie des Menschen auf.^{7,8}

Die Darstellung der *N*-glykosidierten Indigoderivate auf synthetischem Weg gelang HEIN et al. erstmals 2005, ausgehend von Dehydroindigo und persilylierten Zuckerderivaten. Auch diese Verbindungen wiesen erhöhte anticancerostatische Wirkungen gegen chronische myeloische Leukämie auf.^{9,10}

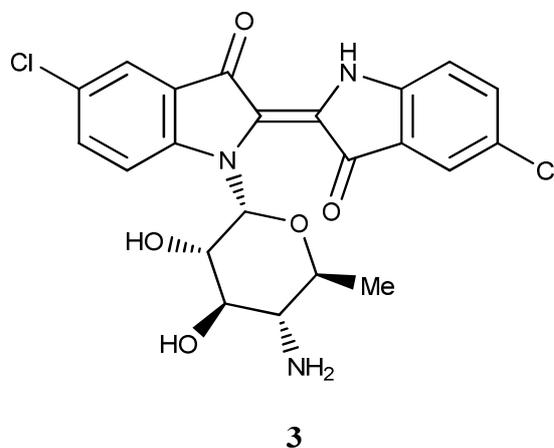


Abbildung 2: Akashin A

Zwei weitere Beispiele für glykosidierte Naturstoffe sind das Rebeccamycin (**4**), das aus *Streptomyces sp.* isoliert werden kann und das Staurosporin (**5**), welches aus *Streptomyces st.* isolierbar ist. Strukturell unterscheidet sich das Staurosporin vom Rebeccamycin unter anderem durch die zweifache Verknüpfung des Aglykons am Zucker-Substituenten im Fall des Staurosporins, während das Aglykon beim Rebeccamycin nur einfach mit dem Zucker-

Einleitung

Substituenten verknüpft ist. Beiden Verbindungen konnten cytostatische und andere biologische Wirkungen nachgewiesen werden.^{11,12,13,14} Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass das 2,2'-Bisindol-Strukturelement entscheidend zur biologischen Wirkung dieser Verbindungen beiträgt. Dieses ist letztlich auch das entscheidende Strukturelement der Akashine.^{15,16,17,18,19}

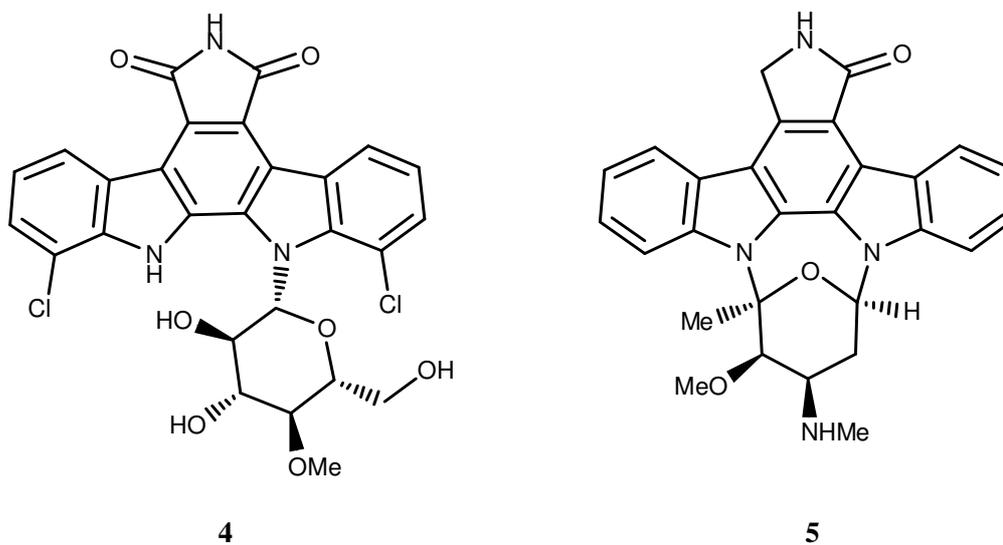


Abbildung 3: Rebecamyvin(4) und Staurosporin(5)

In den vergangenen Jahren konnten zahlreiche neuartige glykosidierte Heterocyclensysteme dargestellt und auf biologische Aktivitäten untersucht werden. So gelang es zum Beispiel DRILLER et al. die in **Abbildung 4** dargestellten thioanalogen Indirubin-*N*-glykoside ausgehend von Isatin-*N*-glykosiden darzustellen. Diesen Verbindungen konnte eine starke antiproliferative Wirkung auf die bösartigen menschlichen Melanomkrebszellen SK-Mel-19, SK-Mel-29, SK-Mel-103 und SK-Mel-147 nachgewiesen werden.²⁰

Einleitung

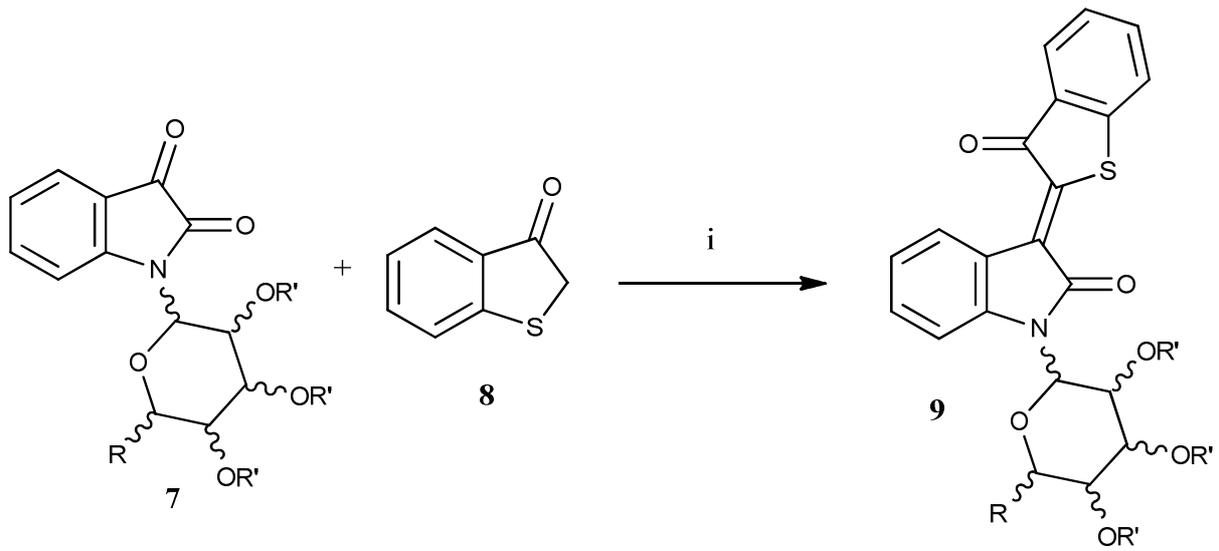


Abbildung 4: Darstellung thioanalogen Indirubin-N-glykoside ausgehend von Isatin-N-glykosiden, Reaktionsbedingungen:

2. Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Ergründung des synthetischen Potentials *N*-glykosidierter Isatine sowie nicht glykosidierter Isatine. Durch die Anwendung verschiedener Reaktionstypen sollten unterschiedliche *N*-glykosidierte Heterocyclensysteme dargestellt und auf pharmakologische und physikalische Eigenschaften getestet werden.

Im Speziellen lag der Fokus dieser Arbeit auf der Synthese *N*-glykosidierter indigoide Farbstoffe und verwandter Substanzklassen. Durch die Anwendung eines neuartigen Reaktionstyps sollten *N,N'*-diglykosidierte Isoindigos dargestellt und deren Struktur aufgeklärt werden. Im Anschluss sollte diese Verbindungsklasse im Rahmen des REMEDIS-Programms auf eine mögliche Eignung zum Einsatz in so genannten Drug-Eluting Stents untersucht werden.

Eine weitere Kernaufgabe war die Bereitstellung der Kondensationsprodukte glykosidierter Isatine mit verschiedenen Acetophenonderivaten, um diese anschließend einer Untersuchung auf eventuell vorhandene antiproliferative Eigenschaften gegen Humankrebszelllinien zu unterziehen. Dies geschah in Kooperation mit der Deutschen Krebshilfe e.V.

Weiter sollten *N*-glykosidierte 3,3-Diaryl-oxindol-Derivate durch die Umsetzung *N*-glykosidierter Isatine mit verschiedenen aromatischen Systemen unter Bedingungen der FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion dargestellt werden. Die erhaltenen Produkte sollten im Anschluss von Dr. Jamshed Iqbal (Associate Professor) am „Department of Pharmacy“ des „COMSATS Institute of Information Technology“ in Abbottabad/Pakistan auf biologische Wirkungen untersucht werden.

Durch die Anwendung der WITTIG-Reaktion mit einem ausgesuchten Ylid sollten, ausgehend von verschiedenen Isatinderivaten, neuartige Ausgangsverbindungen für die Synthese zahlreicher interessanter Verbindungsklassen erhalten werden. Das synthetische Potential dieser Verbindungsklasse sollte anhand der Synthese von (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-onen exemplarisch gezeigt werden. Diese sollten im Anschluss an diese Arbeit in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Michael Lalk am Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald auf antibakterielle und cancerostatische Wirkungen untersucht werden.

Zielstellung

3. Theoretischer Teil

3.1 Synthese der Isatin-N-glykoside: Die Ausgangsstoffe

Obwohl Isatin bereits seit mehr als 130 Jahren bekannt ist, steht es noch heute im Fokus der aktuellen Forschung. Insbesondere die Durchführung der so genannten Multicomponent-Reactions (MCRs) unter Verwendung von Isatin und seinen Derivaten als Elektrophil stellt ein breites Forschungsfeld dar. Bei MCRs handelt es sich in der Regel um die Reaktion von drei oder mehr Edukten zu einem komplexen Produkt. Eine der bekanntesten MCRs ist die Darstellung von Tetrahydropyrimidonen nach BIGINELLI. Hierbei handelt es sich um die Säure-katalysierte Kondensation eines Aldehydes und eines β -Ketoesters mit Harnstoff in einem Schritt, die erstmals 1893 publiziert wurde.²¹

Bei der Verwendung von Isatin als Ausgangsstoff für MCRs resultiert meist ein racemisches Gemisch einer Spiro-Oxindolverbindung, die durch den zweifachen nukleophilen Angriff an die aktivierte Carbonylfunktion gebildet wird.²² Spiro-Oxindole nehmen einen speziellen Platz in der Synthese heterozyklischer Systeme ein, da diese eine Kernstruktur in einer Vielzahl pharmakologisch relevanter Strukturen, sowie in natürlichen Alkaloiden, darstellen.^{23,24} **Abbildung 5** zeigt die Naturstoffe Chitosenin (**10**) und das aus *Alstonia muelleriana* isolierte Alstonisin (**11**). Chitosenin konnten, anhand von *in vivo* Tests an Ratten und Kaninchen, Eigenschaften als kurzlebiger Inhibitor der gangliären Transmission nachgewiesen werden.^{25,26,27}

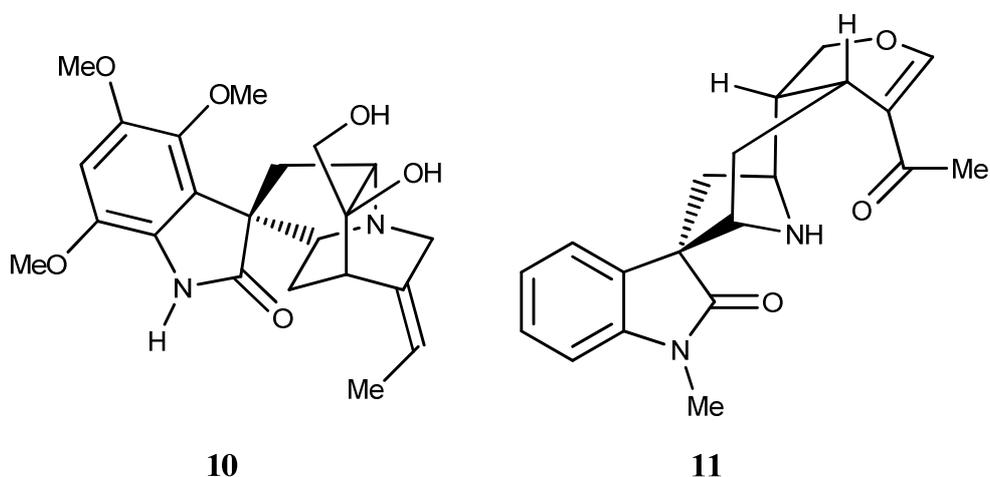


Abbildung 5: Naturstoffe basierend auf Spiro-Oxindolgrundgerüst: Chitosenin (**10**) und Alstonisin (**11**)

Theoretischer Teil

Die Darstellung von Isatin (**2**) und seinen Derivaten, erfolgt heute meist nach der Methode von SANDMEYER (**Abbildung 6**). Hierzu wird Anilin (**12**) mit Chloralhydrat und Hydroxylamin umgesetzt. Unter Eliminierung von HCl und Wasser bildet sich zunächst das entsprechende Oxim (**13**), das anschließend durch die Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure zum Isatin-3-imid (**14**) cyclisiert und gefolgt von der Verseifung zum gewünschten Isatin führt. Vorteilhaft ist die Toleranz dieser Methode gegenüber einer Vielzahl von Substituenten am Aromaten und am Anilinstickstoff.^{28,29}

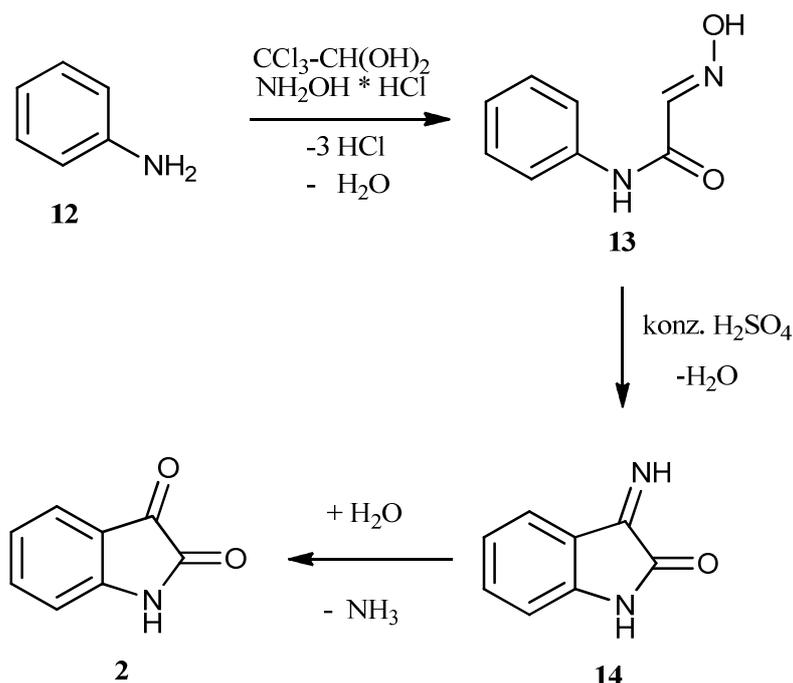


Abbildung 6: Isatin-Darstellung nach SANDMEYER

Zur Darstellung von Isatin-*N*-glykosiden erwies sich diese Methode jedoch als ungeeignet, da der Einsatz der konzentrierten Schwefelsäure zu einer Zersetzung des Zucker-Substituenten führt.

Die Herstellung der verwendeten Isatin-*N*-glykoside erfolgte nach der Methode von STOLLÉ.^{30,31} Hierfür wurden zunächst die entsprechenden acetyl-geschützten Anilin-*N*-glykoside durch die Kondensation der entsprechend substituierten Anilinderivate und der gewünschten Zucker in alkoholischer Lösung und der anschließenden Acetylierung der freien OH-Gruppen des Zuckers in Pyridin und Acetanhydrid bei 0°C dargestellt. Die so gewonnenen acetylierten Zwischenprodukte wurden in 10 Äquivalenten Oxalylchlorid gelöst und anschließend mit 0.33 Äquivalenten Aluminiumtrichlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren auf 55°C erhitzt und in 30 Minuten Abständen wurden jeweils weitere

0.33 Äquivalente Aluminiumtrichlorid hinzugegeben, bis insgesamt 1 Äquivalent der Lewis-Säure eingesetzt wurde. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das überschüssige Oxalylchlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand unter Eiskühlung mit kaltem Wasser versetzt. Anschließend wurde das Gemisch mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Die Bildung der Isatin-*N*-glykoside zeigt **Abbildung 7** am Beispiel der Reaktion von D-Mannose (**15**) und 4-*tert*-Butylanilin (**16**).

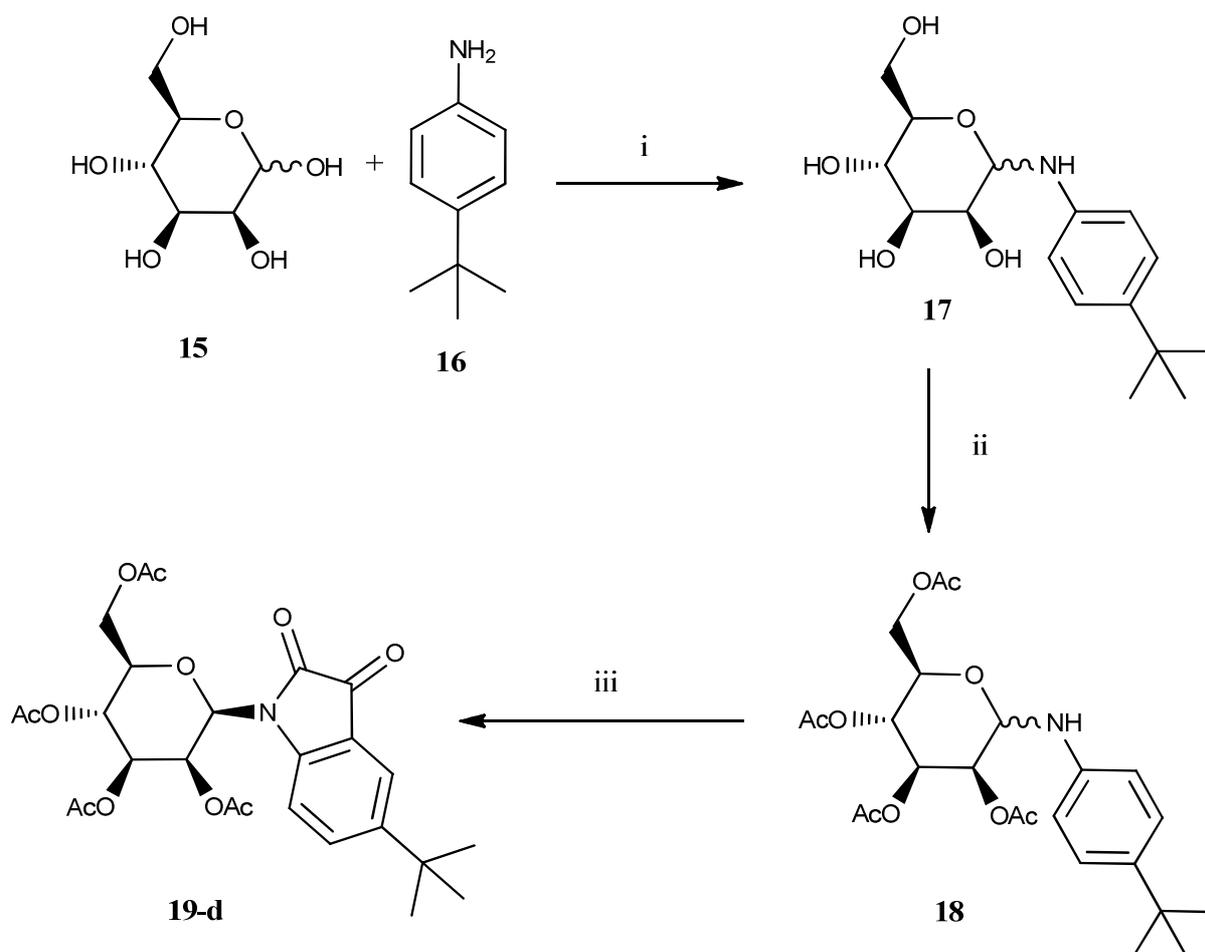


Abbildung 7: Darstellung der Isatin-*N*-glykoside; Bedingungen und Reagenzien: i) EtOH, 78°C, 12h, ii) Pyridin, Ac₂O, 0°C, 12h, iii) Oxalylchlorid, AlCl₃, 55°C, 1.5h.

Auf diese Weise konnten die Verbindungen **19a** bis **19l** in Ausbeuten von **43%** bis **95%** dargestellt werden. Die Ausbeuten liegen damit im guten bis sehr guten Bereich. **Tabelle 1** zeigt die Ergebnisse für die einzelnen Isatin-*N*-glykoside.

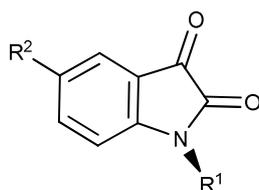
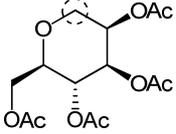
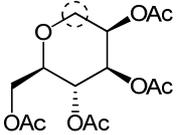
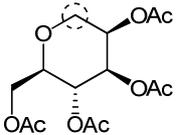
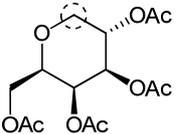
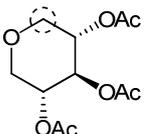
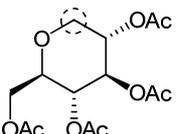


Tabelle 1: Präparative Übersichtstabelle und Ausbeuten-Darstellung der Isatin-N-glycoside

Verbindung	R ¹	R ²	Ausbeute (%)
19a	 β-L-Rhamnose	H	70
19b	 β-L-Rhamnose	CH ₃	80
19c	 β-L-Rhamnose	C ₂ H ₅	95
19d	 α,β-L-Rhamnose	CH(CH ₃) ₂	75 (9:1)*
19e	 α,β-L-Rhamnose	C(CH ₃) ₃	65 (10:1)*
19f	 β-D-Mannose	H	75

19g		CH ₃	70
	β-D-Mannose		
19h		CH(CH ₃) ₂	60 (10:1)*
	α,β-D-Mannose		
19i		C(CH ₃) ₃	62 (10:1)*
	α,β-D-Mannose		
19j		H	50
	β-D-Galaktose		
19k		H	45
	β-D-Xylose		
19l		H	43
	β-D-Glukose		

*Verhältnis β-Anomer zu α-Anomer (β:α)

Es ist festzustellen, dass die alkylsubstituierten Derivate im Vergleich zu den nicht substituierten Derivaten im Durchschnitt zu höheren Ausbeuten führen. Die höchste Ausbeute wurde für Verbindung **19c** erhalten. Die Steigerung der Ausbeute ist auf den +I-Effekt dieser Substituenten zurückzuführen, welcher den elektrophilen Angriff auf das aromatische System begünstigt.³² Die Synthese weiterer Isatin-*N*-glykoside wie zum Beispiel halogenerter Derivate oder Verbindungen mit Nitrofunktionen, ausgehend von entsprechend substituierten Anilinen, war nicht möglich. Der Grund ist vermutlich der –I-Effekt dieser Substituenten, der die Elektronendichte des aromatischen Systems herabsetzt und einen elektrophilen Angriff unter den oben genannten Bedingungen verhindert.

Theoretischer Teil

Die nachträgliche Substitution im Anschluss an die Bildung der Isatin-*N*-glykoside, zum Beispiel in Form einer Halogenierung oder Nitrierung, war ebenfalls nicht erfolgreich. Dies ist vermutlich auf den –I-Effekt der Carbonylgruppe auf das aromatische System zurückzuführen. Die herabgesetzte Reaktivität bedingt die Anwendung drastischer Reaktionsbedingungen, die jedoch zur Abspaltung des Zucker-Substituenten führen.

Die Isatin-*N*-glykoside fielen als orange Feststoffe an. Die erhaltenen Produkte waren in der Regel Gemische aus dem α - und dem β -Anomer des jeweils eingesetzten Zuckers. Das β -konfigurierte Produkt wurde jedoch im deutlichen Überschuss gebildet. Durch die säulenchromatografische Aufreinigung war es in den meisten Fällen möglich das α -konfigurierte Produkt abzutrennen und so das reine β -konfigurierte Produkt zu erhalten. Die Isolierung des reinen α -Anomers gelang allerdings nicht, so dass diese Verbindungen nicht für die Folgereaktionen zur Verfügung standen. Im Fall von Verbindung **19c** und **19h** gelang die Trennung der Isomere nicht, sodass diese als Gemische eingesetzt wurden. Die Zusammensetzung dieser Gemische ist **Tabelle 1** zu entnehmen.

3.2 Darstellung N-glykosidierter 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one

3.2.1 Einführung

Der Naturstoff Indirubin (**20**) ist ein Isomer des blauen Farbstoffs Indigo, das im Gegensatz zu diesem eine violette Farbe besitzt. Bei der Darstellung des Indigos, sowohl aus natürlichen Quellen als auch bei der rein technischen Synthese, tritt Indirubin stets als Nebenprodukt auf und verleiht dem Indigo seinen rötlichen Glanz. Indirubin ist die pharmakologisch aktive Substanz des in der chinesischen Volksmedizin als natürliches antileukämisches Mittel eingesetzten Präparats *Danghui Longhui Wan*.

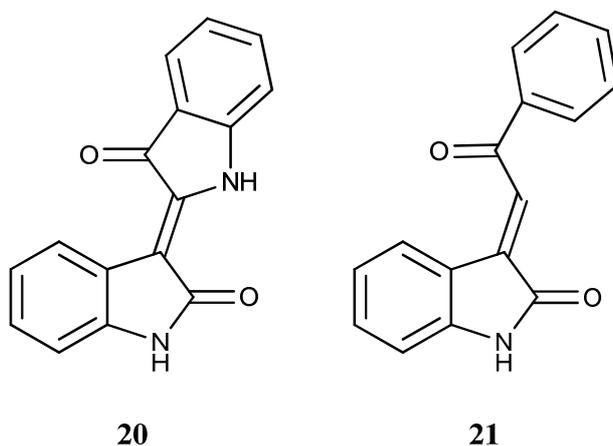


Abbildung 8: Indirubin und 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-on als Substruktur des Indirubins

Nachweislich beruht die biologische Aktivität des Indirubins auf der Hemmung der Cyclin-Dependent Protein Kinases (CDKs). Die Inhibition der CDKs hat sich in den letzten Jahren zu einem attraktiven Forschungsfeld für die Bekämpfung von Krebs und anderen Krankheiten, die sich durch hyperproliferative Eigenschaften auszeichnen, entwickelt.^{33,34,35} Die CDKs gehören zu den Transferasen und spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Zellcyclus. Verschiedene CDKs wechselwirken während des Cyclus mit den unterschiedlichen Cyclinen. Dabei wird jede Stufe des Zellcyclus von einer anderen Kombination von CDK und Cyclin gesteuert.^{36,37,38,39} Die Inhibierung einer bestimmten CDK kann den gesamten Zellcyclus unterbrechen. Der Nachweis einer Inhibierenden Wirkung einer Substanz wird an isolierten CDK/Cyclin-Komplexen durchgeführt.⁴⁰ **Abbildung 9** zeigt die beiden Verbindungen 9-Hydroxyellipticin (**22**) und Butyrolacton-I (**23**) als Beispiele für

bekannte CDK-inhibierende Substanzen, die bereits in der Behandlung von Krebs und anderen Krankheiten eingesetzt werden.^{41,42,43}

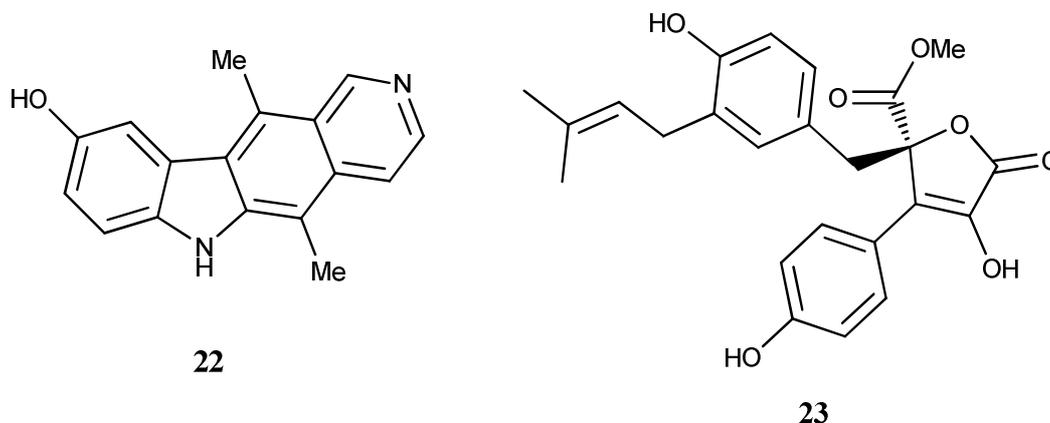
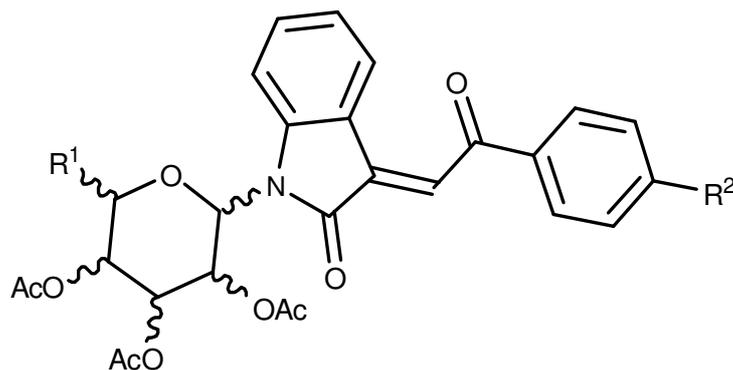


Abbildung 9: CDK-Inhibitoren 9-Hydroxyellipticin und Butyrolacton-I

LIBNOW et al. gelang es 2006, *N*-glykosidierte Derivate des Indirubins darzustellen und der biologischen Testung auf eine antiproliferative Wirkung gegen verschiedene Krebszelllinien zuzuführen.^{44,45} Das Ergebnis waren signifikante Aktivitäten gegen verschiedene Humankrebszelllinien. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurden die Heteroanaloge des Indirubins dargestellt, wobei die thioanalogen Indirubin-*N*-glykoside besonders hohe antiproliferative Wirkungen gegen verschiedene Humankrebszelllinien aufwiesen. Eine weitere Produktklasse, die auf Grundlage der erfolgreichen Testung der Indirubin-*N*-glykoside dargestellt wurde, sind die *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one. Die Synthese liegt dem Gedanken zu Grunde, dass eine solche flexible Struktur eine bessere Anpassung an die reaktiven Zentren des zu inhibierenden Enzyms aufweist und so eine gesteigerte Aktivität im Vergleich zu den Indirubin-*N*-glykosiden zeigt. Von dieser Substanzklasse wurden zunächst vier verschiedene Vertreter (Verbindungen **23a** bis **23d**) dargestellt. Die synthetisierten Produkte sind in **Abbildung 10** dargestellt. Bemerkenswert ist, dass von den vier Beispielen nur die Verbindungen **23b** und **23d** eine signifikante antiproliferative Wirkung gegen die bösartigen Melanomkrebzelllinien SK-Mel-19, SK-Mel-29, SK-Mel-103 und SK-Mel-147 aufwiesen.²⁰ Dies lässt den Schluss zu, dass das Vorhandensein elektronenreicher Zentren an Position **R**² einen entscheidenden Einfluss auf die Aktivität der Verbindungen besitzt. Zur Überprüfung dieser Annahme wurde beschlossen, dass weitere Vertreter dieser Substanzklasse darzustellen sind und der Testung auf antiproliferative Eigenschaften gegen Humankrebszellen zugeführt werden.



23-a: $R^1 = \text{CH}_3$ (β -Rhm(Acetyl)); $R^2 = \text{H}$

23-b: $R^1 = \text{CH}_3$ (β -Rhm(Acetyl)); $R^2 = \text{OMe}$

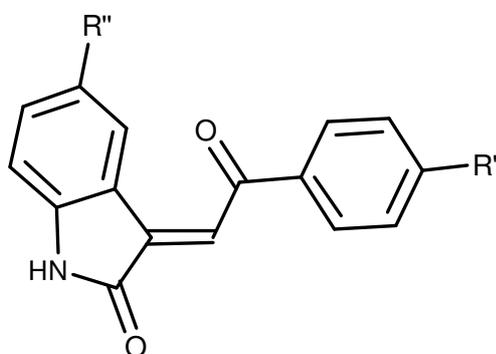
23-c: $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ (β -Man(Acetyl)); $R^2 = \text{H}$

23-d: $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ (β -Man(Acetyl)); $R^2 = \text{OMe}$

Abbildung 10: Bereits getestete *N*-glykosidierte 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one

Die Auswahl möglicher Substituenten wurde anhand bereits veröffentlichter Ergebnisse für die biologischen Testungen nicht glykosidierter 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one getroffen. WOODARD et al. testeten 2003 verschiedene 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one auf eine eventuell vorhandene Aktivität als CDK-Inhibitor. Es hat sich gezeigt, dass die größte Inhibition für Verbindung **24e** zu beobachten war, während die geringste Aktivität für Verbindung **24a** festgestellt wurde. Die untersuchten Verbindungen sind in **Abbildung 11** dargestellt.

BELEN'KAYA et al. konnten Verbindung **24f** eine sehr gute antivirale Wirkung gegen Malaria nachweisen, während sie eine entsprechende Wirkung gegen Influenza, Parainfluenza und andere virale Erkrankungen ausschließen konnten.⁴⁶



24a: $R' = \text{H}$; $R'' = \text{H}$

24b: $R' = \text{H}$; $R'' = \text{Br}$

24c: $R' = \text{Me}$; $R'' = \text{Br}$

24d: $R' = \text{Br}$; $R'' = \text{H}$

24e: $R' = \text{F}$; $R'' = \text{Br}$

24f: $R' = \text{NO}_2$; $R'' = \text{H}$

Abbildung 11: In der Literatur beschriebene biologisch aktive 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-on-derivate

3.2.2 Reaktionen

Die Darstellung der *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one erfolgte durch die Aldolkondensation der entsprechenden Isatin-*N*-glykoside mit verschiedenen Acetophenonderivaten. Hierzu wurde zunächst das Isatin-*N*-glykosid in Ethanol gelöst und mit zwei Äquivalenten des entsprechenden Acetophenons versetzt. Anschließend wurde zu der Lösung ein Äquivalent Triethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 20°C bis zur vollständigen Entfärbung der Reaktionslösung gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der verbleibende Rückstand in absolutem Dichlormethan aufgenommen und mit einem Äquivalent Triethylamin versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und anschließend ein Äquivalent Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 20°C erwärmt und anschließend bis zur vollständigen Reaktion (DC-Kontrolle) bei 20°C gerührt. Die Farbe der Lösung schlug nach kurzer Zeit von farblos in ein kräftiges Orange um. Nach vollendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und anschließend säulenchromatografisch aufgereinigt. **Abbildung 12** zeigt den Reaktionsverlauf am Beispiel der Reaktion von *N*-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl-rhamnopyranosyl)isatin (**19e**) mit 4-Nitroacetophenon (**25**).

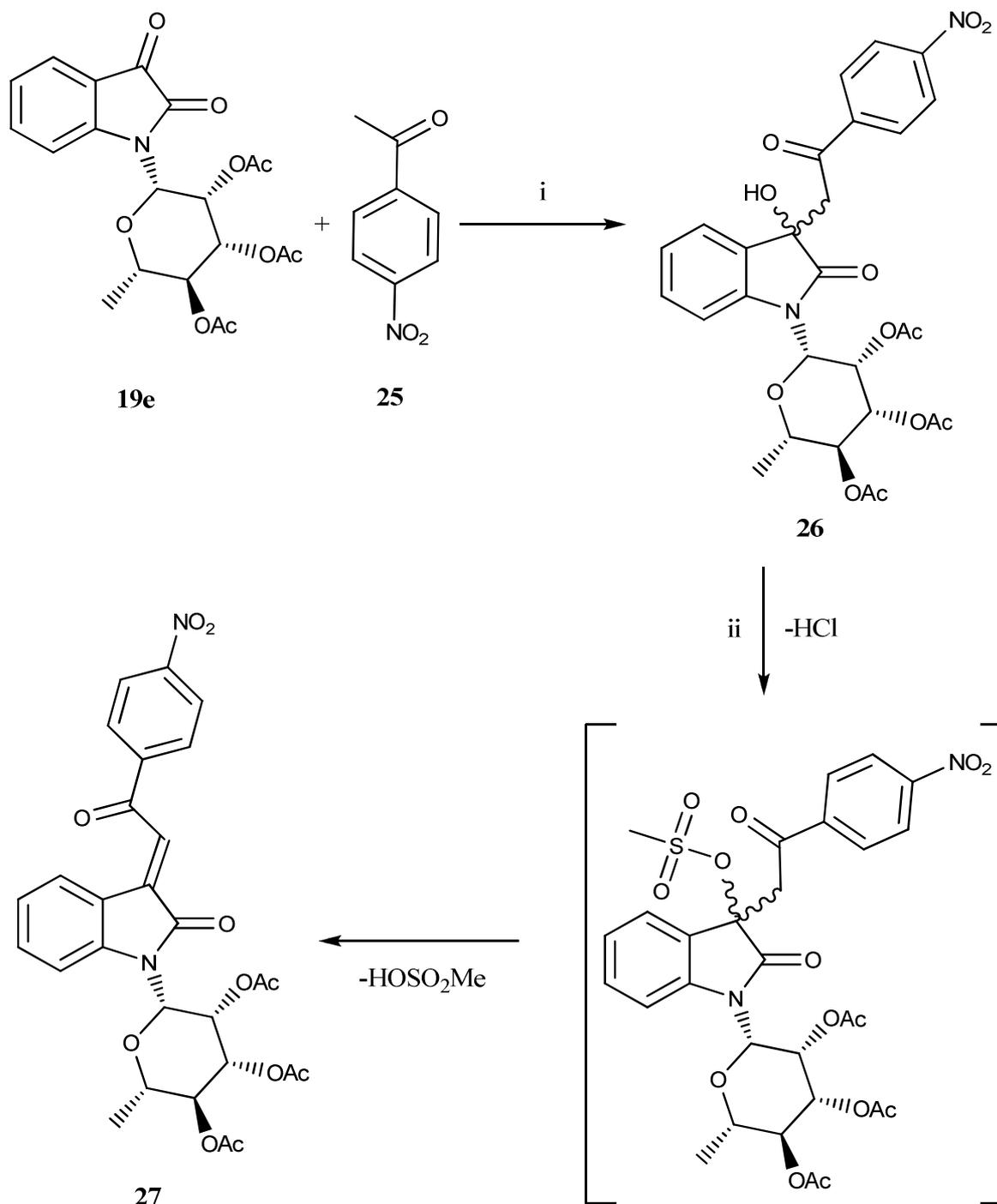
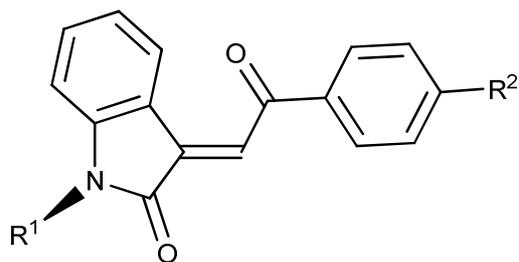
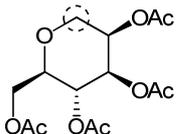
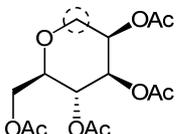
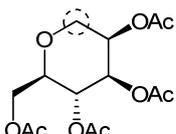
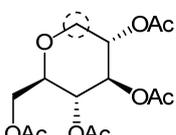
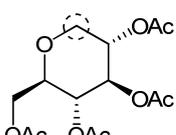
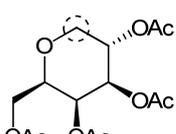
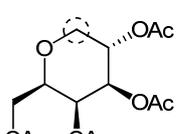


Abbildung 12: Darstellung der *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one. Bedingungen und Reagenzien: i) EtOH, NEt₃, 20°C, 12h; ii) DCM, NEt₃, MeSO₂Cl, 20°C, 12h.

Die so erhaltenen Verbindungen und die entsprechenden Ausbeuten für die durchgeführten Reaktionen können **Tabelle 2** entnommen werden. Die Ausbeuten liegen im moderaten bis guten Bereich. Alle Produkte fielen als orange-rote Feststoffe an.

Tabelle 2: Ergebnisse der Synthese der *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one

Verbindung	R ¹	R ²	Ausbeute (%)
27a	 β-L-Rhamnose	NO ₂	78
27b	 β-L-Rhamnose	Cl	49
27c	 β-L-Rhamnose	F	65
27d	 β-L-Rhamnose*	OCH ₃	45
27e	 β-D-Mannose	NO ₂	70
27f	 β-D-Mannose	Cl	52

27g		F	63
	β -D-Mannose		
27h		CF ₃	69
	β -D-Mannose		
27i		OCH ₃	42
	β -D-Mannose*		
27j		NO ₂	71
	β -D-Glukose		
27k		CF ₃	67
	β -D-Glukose		
27l		F	64
	β -D-Galaktose		
27m		CF ₃	66
	β -D-Galaktose		

*Erstmals dargestellt und charakterisiert im Rahmen der Diplomarbeit von Martin Becker (2008-2009) im AK LANGER

Die Verbindungen **27a-27m** konnten in Ausbeuten von **42%** bis **78%** dargestellt werden. Generell ist die Tendenz zu erkennen, dass Substituenten **R²**, bei denen der –I-Effekt auf das aromatische System überwiegt, zu höheren Ausbeuten führen, während solche Substituenten, bei denen der +M-Effekt überwiegt, zu niedrigen Ausbeuten führen. So zeigen die nitrosubstituierten Verbindungen, allen voran (*E*)-3-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyliden)-1-

(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-indolin-2-on (**27a**), die höchsten Ausbeuten, gefolgt von den CF₃- und den halogensubstituierten Verbindungen. Die geringsten Ausbeuten sind für Verbindung **27e** und **27j** zu verzeichnen. Eine Entschützung der dargestellten *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one war nicht erfolgreich. So wurden sowohl Tests für die Entschützung im Basischen (mit Natriummethanolat in absolutem Methanol), als auch im Sauren (mit katalytischen Mengen Acetylchlorid in absolutem Methanol), durchgeführt. In allen Tests konnte beobachtet werden, dass unter den gewählten Bedingungen die Retroaldolkondensation stattfindet. Dies konnte durch die Rückgewinnung des Isatin-*N*-glykosides und des zuvor eingesetzten Acetophenons belegt werden.

3.2.3 Strukturaufklärung

Für die Aufklärung der absoluten Struktur, besonders in Hinblick auf die Konfiguration der neu gebildeten C-C-Doppelbindung, wurden neben den ¹H-, ¹³C- und DEPT-NMR-Spektren auch die 2D-NMR-Spektren ¹H,¹H-COSY und ¹H,¹H-NOESY zur Hilfe genommen. Das Fehlen einer Korrelation zwischen H-4 und H-8 gab einen ersten Hinweis auf die *E*-Konfiguration der C-C-Doppelbindung. Durch die 2D-NMR-Experimente konnte desweiteren die β -Konfiguration der Zucker-Substituenten nachgewiesen werden. Den Beweis lieferten die Korrelationen zwischen H-1', H-3' und H-5' im ¹H,¹H-NOESY. Diese können nur dann auftreten, wenn der Zucker-Substituent im Fall der L-Rhamnose β -konfiguriert in der ¹C₄-Sesselkonformation vorliegt (**Abbildung 13**). Bei den übrigen Zucker-Substituenten treten diese Korrelationen nur dann auf, wenn der Zucker β -konfiguriert in der ⁴C₁-Sesselkonformation vorliegt. Diese wurden ebenfalls in den entsprechenden zweidimensionalen NMR-Spektren beobachtet.

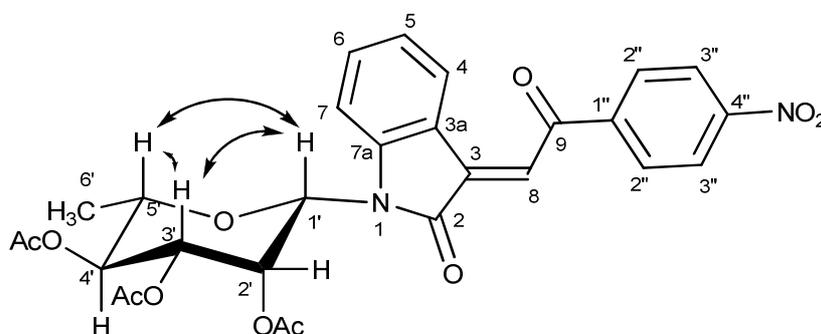


Abbildung 13: ¹H,¹H-NOESY-Korrelationen für Verbindung **27a**

Theoretischer Teil

Die absolute Strukturaufklärung gelang schließlich für das (*E*)-3-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyliden)-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-indolin-2-on (**27a**) durch die Anfertigung einer Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls, der für die Verbindung als orange-rote Nadel durch die Kristallisation aus Aceton und Wasser erhalten werden konnte. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist die in **Abbildung 14** dargestellte Molekülstruktur.

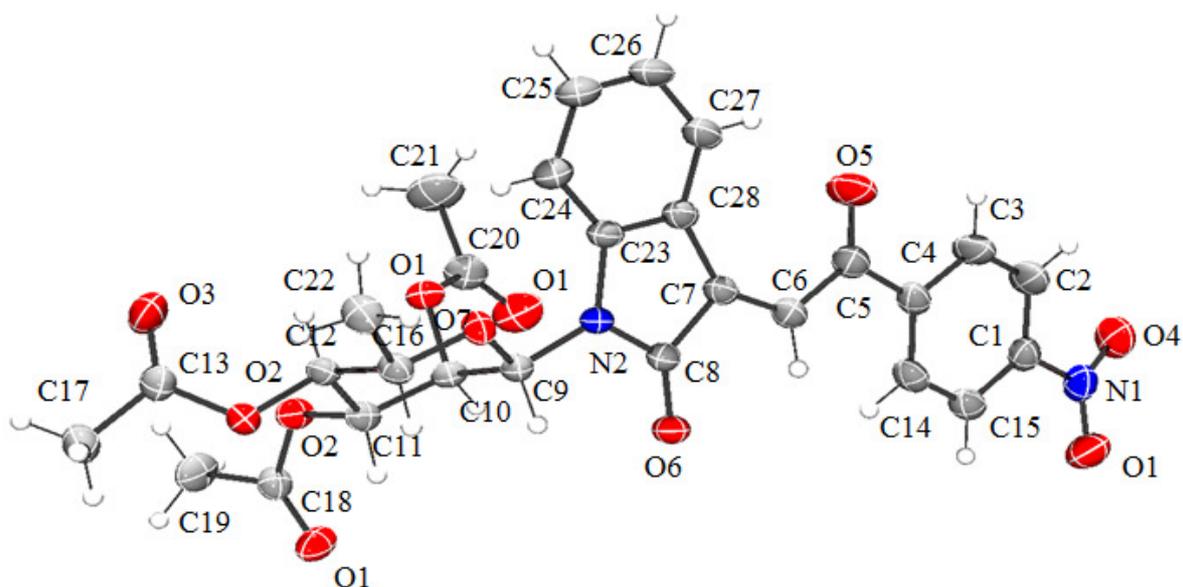


Abbildung 14: ORTEP-Darstellung von Verbindung **27a** mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide

Der Darstellung kann eindeutig die *E*-Konfiguration der C-C-Doppelbindung von Verbindung **27a** entnommen werden. Desweiteren sind die 4C_1 -Sesselkonformation des Zuckersubstituenten sowie dessen β -Konfiguration am anomeren Zentrum sehr gut zu erkennen. Die Verbindung kristallisiert in einem orthorhombischen Kristallgitter mit der Raumgruppe $P2_12_12_1$. Die Bindungslängen und -winkel entsprechen den theoretisch anzunehmenden Werten. Aufgrund immer wieder auftretender charakteristischer Merkmale zwischen den verschiedenen Vertretern der *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethylidene)indolin-2-one kann darauf geschlossen werden, dass es sich bei allen Verbindungen um das *E*-konfigurierte Produkt handelt.

3.2.4 Biologische Testung

Die dargestellten *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one wurden im Rahmen des Melanomverbundes der Deutschen Krebshilfe e.V. von Prof. Dr. med. Manfred Kunz vom Universitätsklinikum Leipzig in der Klinik für Dermatologie auf ihre biologische Aktivität gegen Melanomzellen untersucht.

In **Tabelle 3** sind die Ergebnisse der Testung verschiedener *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one auf die Proliferation der Melanomkrebszelllinie SK-Mel 147 dargestellt.

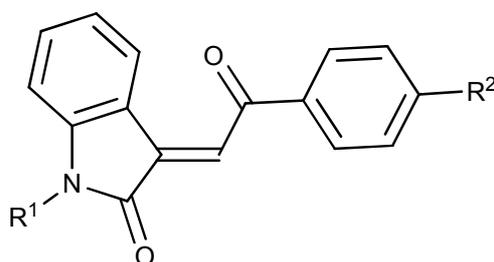


Tabelle 3: IC₅₀-Werte verschiedener *N*-glykosidierter 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one gegen die Melanomkrebszelllinie SK-Mel 147

Verbindung	R ¹	R ²	IC ₅₀ (μM)
27a	β-L-Rhamnose	NO ₂	4.302
27b	β-L-Rhamnose	Cl	2.763
27c	β-L-Rhamnose	F	4.170
27d	β-L-Rhamnose	OCH ₃	4.386
27e	β-D-Mannose	NO ₂	6.029
27g	β-D-Mannose	F	7.006
27h	β-D-Mannose	CF ₃	5.932

Zur Bestimmung der antiproliferativen Wirkung wurde die notwendige Konzentration zur Inhibition von 50% (IC₅₀) aller untersuchten Zellen ermittelt. Je niedriger der IC₅₀-Wert ist, desto höher ist die antiproliferative Wirkung der untersuchten Substanz. Es ist zu erkennen, dass sämtliche getestete Verbindungen eine signifikante antiproliferative Wirkung gegen die Melanomkrebszelllinie SK-Mel 147 aufweisen. Zum Vergleich ist der Wert für Verbindung **27d** aufgeführt. Diese Verbindung zeigte bereits in einer früheren Testung eine signifikante antiproliferative Aktivität gegen die untersuchte Krebszelllinie.²⁰ Die Verbindungen **27a**, **27b** und **27c** zeigen im Vergleich zu Verbindung **27d** eine gesteigerte antiproliferative Wirkung.

Die höchste Aktivität ist für Verbindung **27b** mit einem IC₅₀-Wert von 2.763µM festzustellen.

Es ist zu bemerken, dass die Verbindungen mit gesteigerter Aktivität jeweils β-L-Rhamnose als Zuckerkomponente tragen.

Die Ergebnisse zeigen, dass der verfolgte Ansatz zur Darstellung dieser Verbindungsklasse in seinen Grundgedanken richtig ist. Die Substitution der *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one mit elektronenreichen Substituenten an Position **R**² ermöglichte die Darstellung weiterer Vertreter dieser Verbindungsklasse mit einer signifikanten antiproliferativen Aktivität gegen die untersuchte Zelllinie.

Bei den gezeigten Ergebnissen handelt es sich lediglich um einen Teil der von Prof. Dr. med. Manfred Kunz durchgeführten Untersuchungen. Die endgültigen Resultate standen bis zur Vollendung dieser Dissertation noch aus.

3.2.5 Zusammenfassung

Es ist gelungen, ausgehend von den Isatin-*N*-glykosiden der Zucker L-Rhamnose, D-Glukose, D-Mannose und D-Galaktose durch den Umsatz mit verschiedenen Acetophenon-Derivaten bisher unbekannte Vertreter der *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one in moderaten bis guten Ausbeuten darzustellen und mit Hilfe von NMR-Experimenten sowie der Röntgenstrukturanalyse für Verbindung **27a** die Struktur vollständig aufzuklären. Die dargestellten Verbindungen wurden im Rahmen des Melanomverbundes der Deutschen Krebshilfe e.V. der Testung auf eine gegebenenfalls vorhandene biologische Aktivität gegen bösartige Melanomkrebszelllinien zugeführt. Erste Ergebnisse dieser Untersuchungen konnten einem Teil der dargestellten Verbindungen eine signifikante antiproliferative Wirkung gegen die Melanomkrebszelllinie SK-Mel 147 nachweisen. Weitere Ergebnisse dieser untersuchungen standen bis zur Vollendung dieser Dissertaion noch aus.

3.3 Darstellung von (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-onen

3.3.1 Einführung

Die WITTIG-Reaktion ist eine nach Georg Wittig benannte Reaktion, welche die Darstellung von Olefinen, ausgehend von Carbonylverbindungen ermöglicht. Für die Entdeckung dieser Reaktion wurde Georg Wittig 1979 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt. Zur Durchführung dieser Reaktion werden so genannte Phosphorylide eingesetzt. Diese werden auch als Phosphorane bezeichnet und gehören zur Substanzklasse der Betaine, was bedeutet, dass innerhalb eines Moleküls unterschiedliche Ladungen vorliegen, ohne dass diese sich durch die Wanderung eines Protons ausgleichen können, wie es beispielsweise bei den Zwitterionen der Aminosäuren der Fall ist.

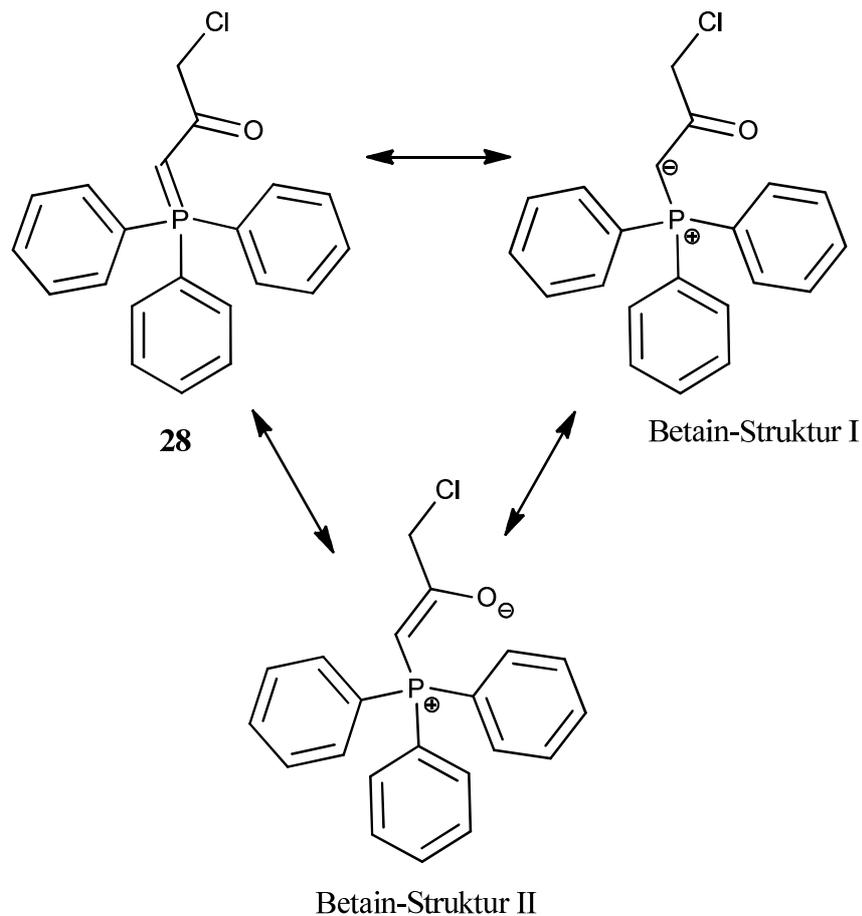


Abbildung 15: Phosphorylide als Vertreter der Betaine

Theoretischer Teil

Phosphorylide sind durch die Reaktion des entsprechenden Alkylhalogenids mit Triphenylphosphin zugänglich. In einem aprotischen polaren Lösungsmittel bildet sich zunächst unter Einwirkung von Wärme das entsprechende Phosphoniumsalz, das anschließend durch die Behandlung mit Base in einem protisch-polaren Lösungsmittel zum gewünschten Phosphorylid führt. In **Abbildung 15** sind das 1-Chlor-3-(triphenylphosphoranyliden)propan-2-on (**28**) als Beispiel für ein solches Phosphorylid sowie einige seiner mesomeren Grenzstrukturen, die zur Stabilisierung des Systems beitragen, dargestellt.

Der allgemeine Mechanismus für die Wittig-Olefinierung ist in **Abbildung 16** gezeigt. Die Triebkraft dieser Reaktion beruht auf dem hohen Energiegehalt der sich ausbildenden Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung von 575 kJ/mol.^{47,48,49}

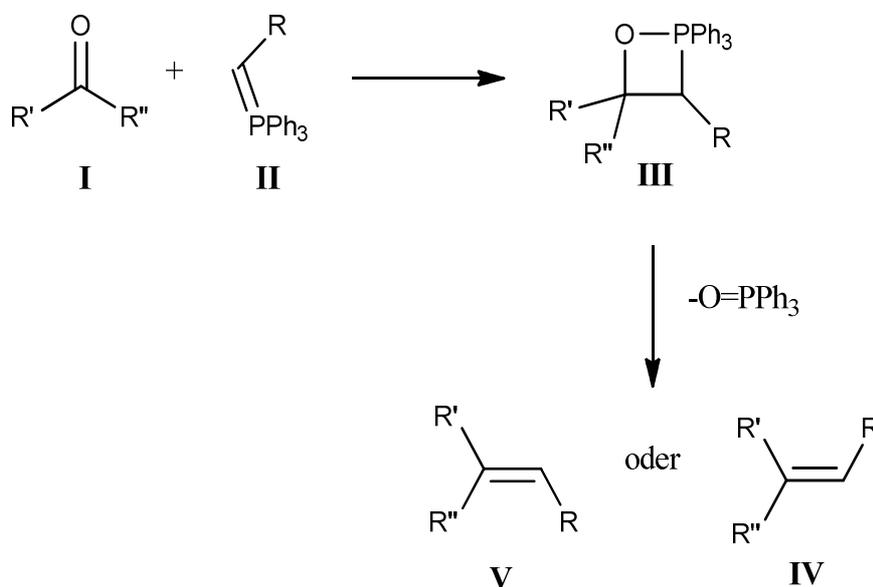


Abbildung 16: Allgemeiner Mechanismus der Wittig-Olefinierung

Struktur **III** zeigt das Oxaphosphetan als charakteristisches Intermediat der WITTIG-Reaktion. Die Stabilität dieses Intermediats trägt maßgeblich zur Stereoselektivität dieser Reaktion bei. Die erste industrielle Anwendung der WITTIG-Reaktion ist der Bayer-Prozess zur Darstellung des β -Carotins (**31**) (Provitamin A), ausgehend von (2*E*,4*E*)-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)pentan) (**29**) und (2*E*,4*E*,6*E*)-2,7-Dimethylocta-2,4,6-trienedial (**30**) (**Abbildung 17**).^{50,51}

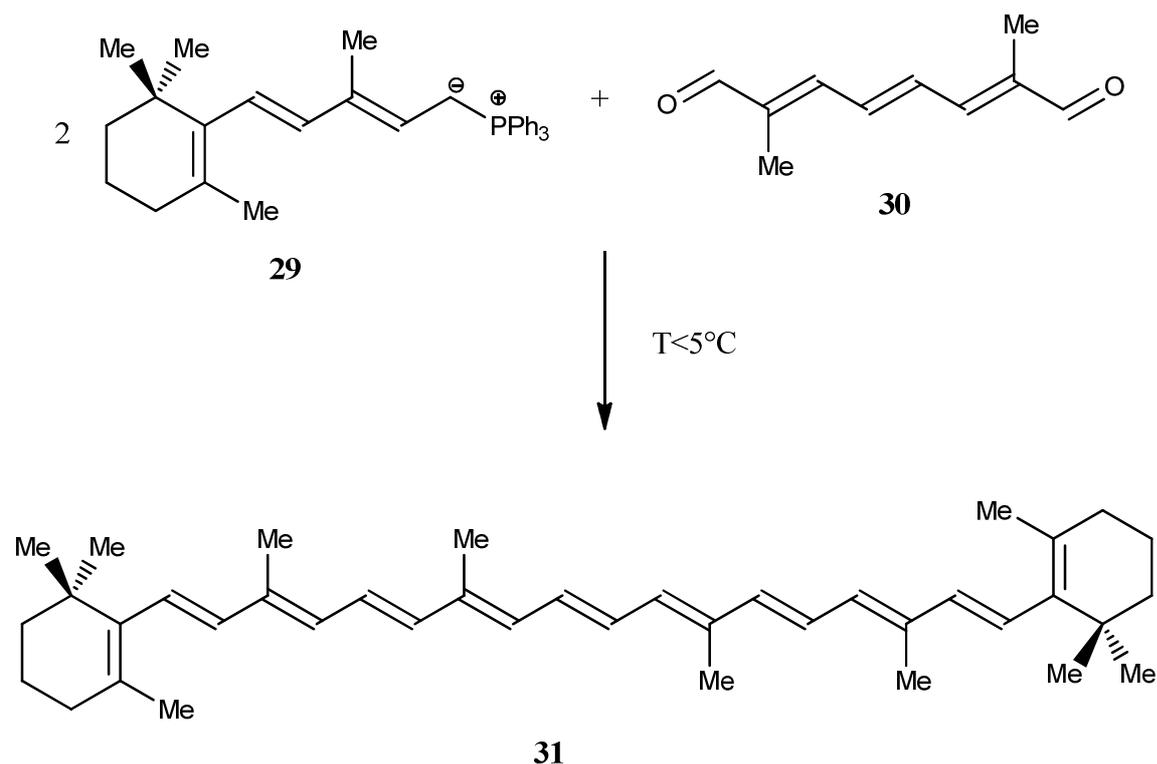


Abbildung 17: Darstellung des β -Carotins mit Hilfe der WITTIG-Reaktion (BASF)

3.3.2 Reaktionen

WITTIG-Reaktionen am Isatin sind in der Literatur zwar bekannt, allerdings zeigte sich bei der Recherche zu diesem Thema, dass nur eine geringe Anzahl von Reaktionen zu diesem Thema durchgeführt wurden.^{52,53,54} Besonders die Durchführung der WITTIG-Reaktion an glykosidierten Isatinen ist gänzlich unbekannt.

Das benötigte Phosphorylid wurde ausgehend von 1,3-Dichloraceton (32) mit Triphenylphosphin (33) nach literaturbekannten Bedingungen dargestellt.⁵⁵ Zu diesem Zweck wurden das 1,3-Dichloraceton (32) und das Triphenylphosphin (33) in THF gelöst und unter Rühren für 24h auf 66°C erhitzt. Als Zwischenprodukt fiel das entsprechende Phosphoniumsalz (34) als farbloser Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Nach vollendeter Reaktion wurde das Zwischenprodukt filtriert, mit kaltem THF gewaschen und getrocknet. Zur Bildung des Ylids wird das Phosphonium-Salz in einem Gemisch aus Wasser und Methanol gelöst und mit Na₂CO₃ versetzt. Die Lösung wurde für eine Stunde bei 20°C gerührt. Das gewünschte Phosphorylid fiel als farbloser Feststoff aus der Reaktionslösung aus und konnte durch Filtration und anschließendes Waschen mit Wasser in 98%iger Ausbeute erhalten werden. In **Abbildung 18** ist die Abfolge dieser Reaktionen dargestellt.

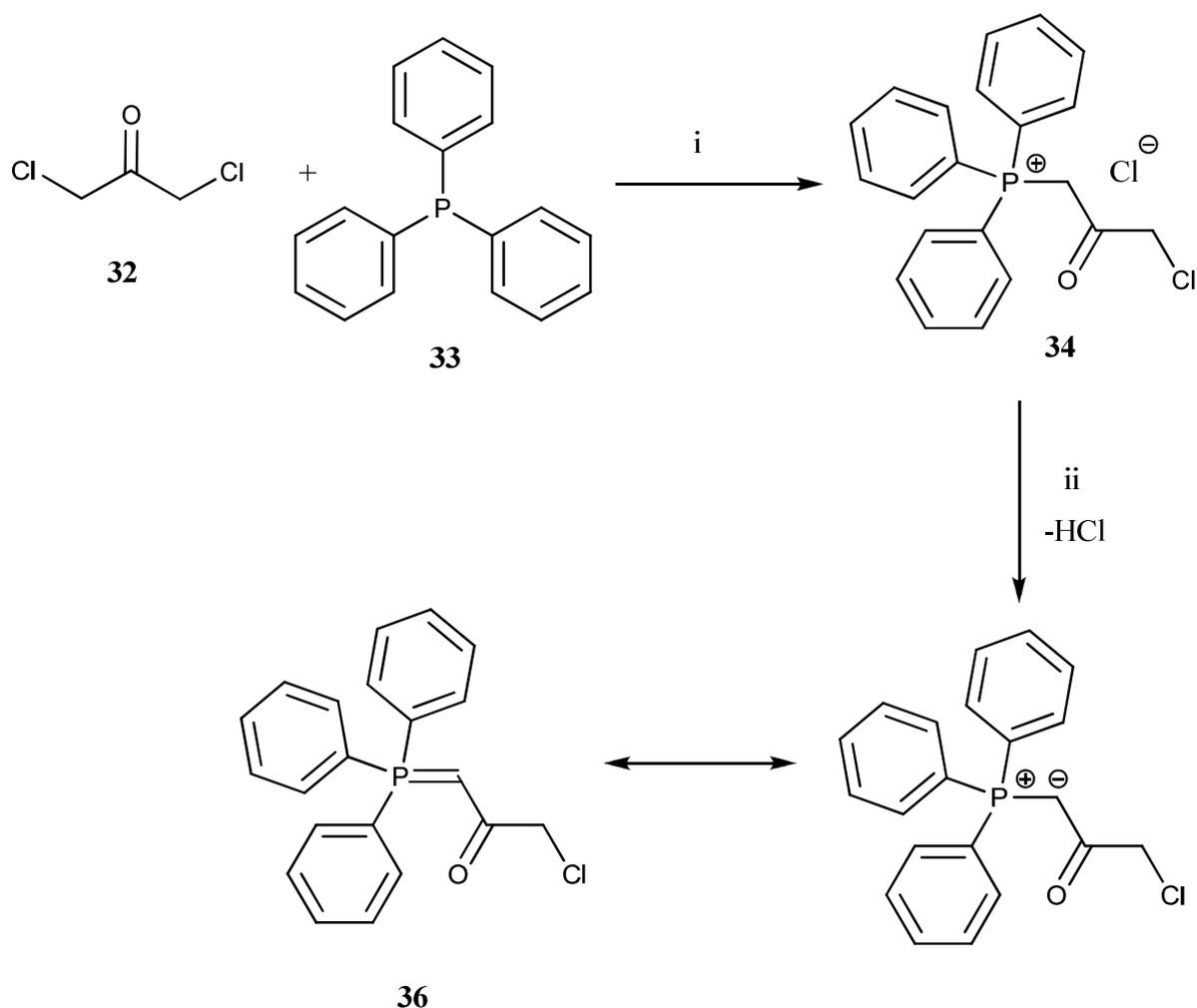


Abbildung 18: Darstellung des 1-Chlor-3-(triphenylphosphoranylid)propan-2-ons; Bedingungen und Reagenzien: i) THF, 24h, 66°C; ii) H₂O/MeOH, Na₂CO₃, 1h, 20°C.

Das erhaltene Produkt stellt ein mesomeriestabliertes Ylid dar. Bei der Durchführung der Wittig-Reaktion spielt die Art des verwendeten Ylids für die Stereochemie der Reaktion eine wichtige Rolle. Stabilisierte Ylide, wie das hier gezeigte, reagieren vorwiegend unter der Ausbildung des *E*-konfigurierten Produkts, während nicht stabilisierte Phosphorylide, wie beispielsweise das Produkt aus 1-Bromhexan mit Triphenylphosphin, vorzugsweise zum *Z*-konfigurierten Produkt führen.^{56,57,58,59,60}

Die Umsetzung des so gewonnenen 1-Chlor-3-(triphenylphosphoranylid)propan-2-ons (35) mit verschiedenen Isatinderivaten zu den entsprechenden (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-onen wurde in 1,4-Dioxan bei 20°C durchgeführt. Zuvor erwiesen sich Ethanol und Dichlormethan als Lösungsmittel aufgrund schlechter Ausbeuten als ungeeignet. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das 1,4-Dioxan im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt. **Abbildung 19** zeigt den

Ablauf und die Bedingungen für die Darstellung der (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-on-Derivate.

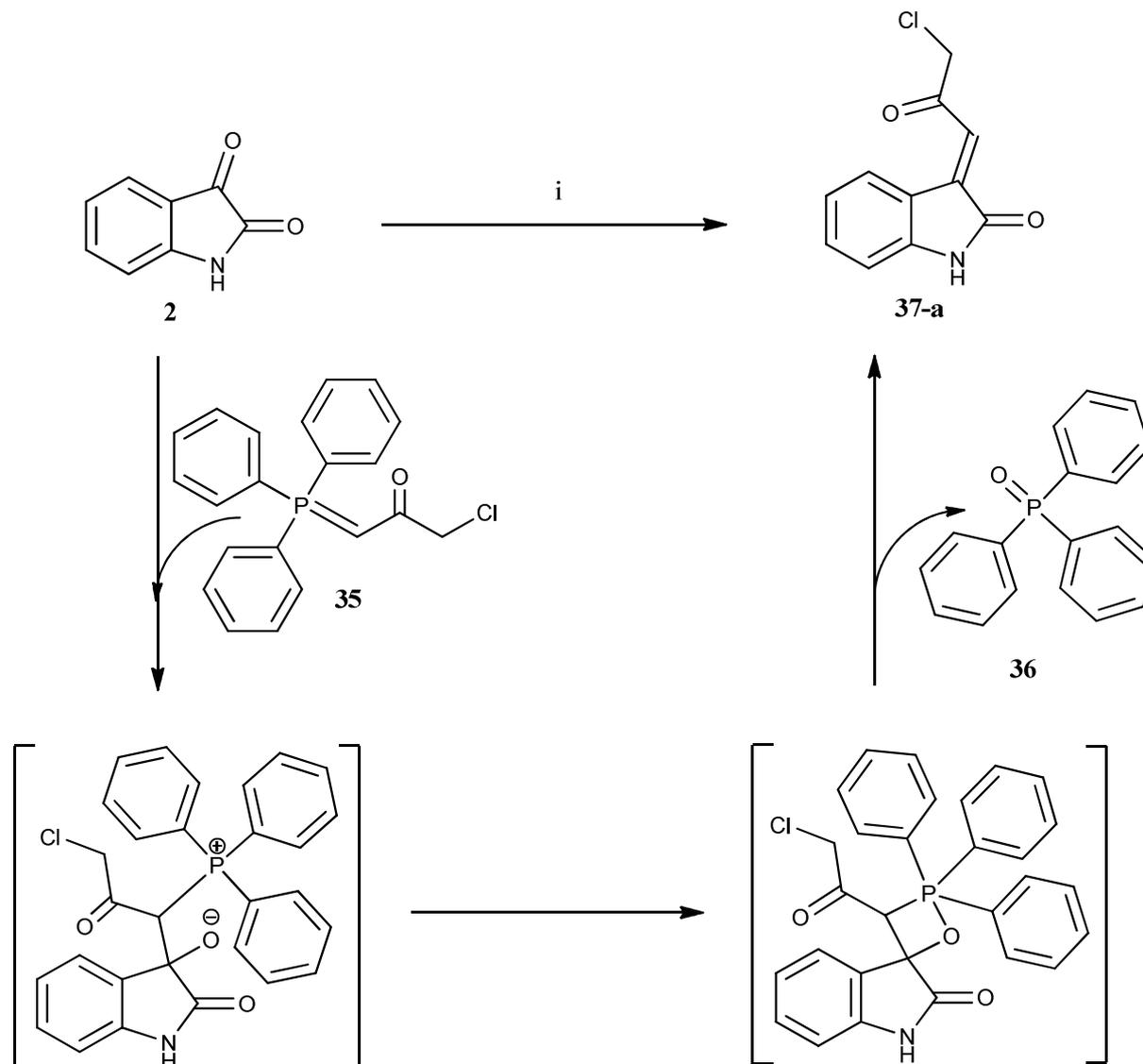


Abbildung 19: Darstellung der (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one; Bedingungen und Reagenzien: i) 1,4-Dioxan, 24h, 20°C.

Auf diese Weise konnten die Verbindungen **37a** bis **37n** in Ausbeuten von **26%** bis **80%** erhalten werden. Das so erhaltene Produktspektrum ist **Tabelle 4** zu entnehmen.

Die beschriebenen Reaktionsbedingungen sind das Ergebnis einer vorangegangenen Optimierungsreihe, bei der sich die Wahl von Ethanol und Dichlormethan als ungeeignet erwiesen. So eignete sich Ethanol bezüglich der Löslichkeit, allerdings konnten die Ausbeuten unter keinen Umständen gesteigert werden. Dichlormethan schied aufgrund der schlechten Löslichkeit der Isatine in diesem Lösungsmittel aus. So wurde 1,4-Dioxan als polaraprotisches Lösungsmittel gewählt. Auch die Wahl der Reaktionstemperatur war das Ergebnis

dieser Untersuchung. Es zeigte sich, dass die Wahl hoher Reaktionstemperaturen zu einer deutlichen Ausbeutenverringeringung führte, während zu niedrige Temperaturen zu einer entscheidenden Verlängerung der Reaktionszeiten führten.

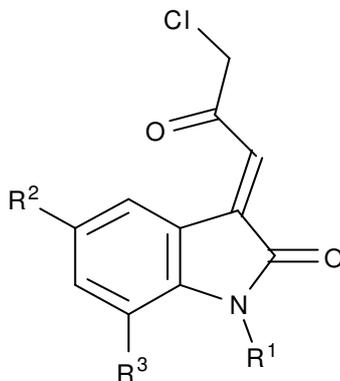


Tabelle 4: Ergebnisse der Synthese der (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute (%)
37a	H	H	H	50
37b	CH ₃	H	H	51
37c	C ₆ H ₅	H	H	20
37d	H	F	H	70
37e	H	Cl	H	60
37f	H	Br	H	71
37g	H	I	H	40
37h	H	OCF ₃	H	56
37i	H	Me	Me	31
37j	H	H	F	80
37k	H	H	Cl	79
37l	H	H	Br	75
37m	β-D-Mannose	H	H	26
37n	β-L-Rhamnose	H	H	33
37o	Ac	H	H	0
37p	H	NO ₂	H	0

Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte liegen, mit Ausnahme der Verbindungen **37m** bis **37p**, im moderaten bis guten Bereich. Alle Produkte fielen als orange-rote Feststoffe an.

Die besten Resultate wurden für die Verbindungen mit Substitution an Position 7 erzielt. Diese zeigten nach beendeter Reaktion eine schlechte Löslichkeit im verwendeten Lösungsmittel und fielen als orange Nadeln aus der Lösung aus. Durch die säulenchromatografische Aufreinigung der Mutterlaugen konnte jeweils eine zweite Fraktion dieser Verbindungen gewonnen werden.

Die geringen Ausbeuten für die Verbindungen **37m** und **37n** sowie die negativen Ergebnisse für die Reaktion des 5-Nitro- und des 1-Acetyl-Isatins sind vermutlich auf das Vorhandensein von Sauerstoff im Molekül zurück zu führen. Die starke Oxophilie des Phosphors im verwendeten Ylid könnte zu unerwünschten Nebenreaktionen mit diesen Sauerstoffatomen geführt haben.

3.3.3 Strukturaufklärung

Für die vollständige Aufklärung der Struktur der Verbindungen **37a** bis **37n** wurden in erster Linie die Ergebnisse der eindimensionalen ^1H - und ^{13}C -NMR-Experimente herangezogen. Desweiteren wurden für die Verbindung **37b** und **37k** die zweidimensionalen $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-, $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY- und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Experimente durchgeführt und die Ergebnisse entsprechend analysiert. Im $^1\text{H}-^1\text{H}$ -NOESY-Experiment ist das Fehlen einer Korrelation zwischen H-4 und H-8 ein erster Hinweis auf das Vorliegen des *E*-Isomers. Ein weiterer Hinweis ist die Tieffeldverschiebung des H-4-Protons im ^1H -NMR-Spektrum um ca. $\delta = 1\text{-}2\text{ppm}$ im Vergleich zur Ausgangsverbindung. Diese Verschiebung ist auf die Wechselwirkung mit dem Carbonyl-Sauerstoff am C-9 zurück zu führen. Aufgrund der Charakteristik dieser Tieffeldverschiebung, die für jede der erhaltenen Verbindungen **37a** bis **37n** im ^1H -NMR-Experiment erkennbar ist, muss angenommen werden, dass jedes dieser Produkte als *E*-konfiguriertes Isomer vorliegt. Dies stimmt mit den theoretischen Erwartungen überein, die davon ausgehen, dass der Einsatz mesomeriestabilisierter Phosphorylide bevorzugt zur Bildung des *E*-konfigurierten Produkts führt.

Für das (*E*)-3-(10-Chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (**37a**) und für das (*E*)-7-Brom-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (**37l**) gelang es Einkristalle von kräftiger rot-oranger Farbe zu erhalten und für diese Röntgenstrukturanalysen anzufertigen. Die Ergebnisse dieser Analysen sind die in **Abbildung 20** dargestellten Molekülstrukturen.

Sowohl das (*E*)-3-(10-Chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (**37a**) als auch das (*E*)-7-Brom-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (**37l**) kristallisierten in einem triclinen Kristallgitter

mit der Raumgruppe P_{21} . Während Verbindung **371** vollständig planar vorliegt, ist in der Struktur von Verbindung **37a** eine Verkippung des Moleküls um die Bindung zwischen C-5 und C-6 zu erkennen (gut erkennbar an den berechneten Wasserstoffatomen an C-7). Der Diederwinkel für diese Auslenkung beträgt 18.65° . Die Verkippung scheint jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die Konjugation des Systems auszuüben, da die Farbe beider Verbindung im kristallinen Zustand nahezu identisch ist.

Den dargestellten Molekülstrukturen ist eindeutig die *E*-Konfiguration der Produkte zu entnehmen, was die oben erwähnten Aussagen, basierend auf den NMR-Experimenten bestätigt.

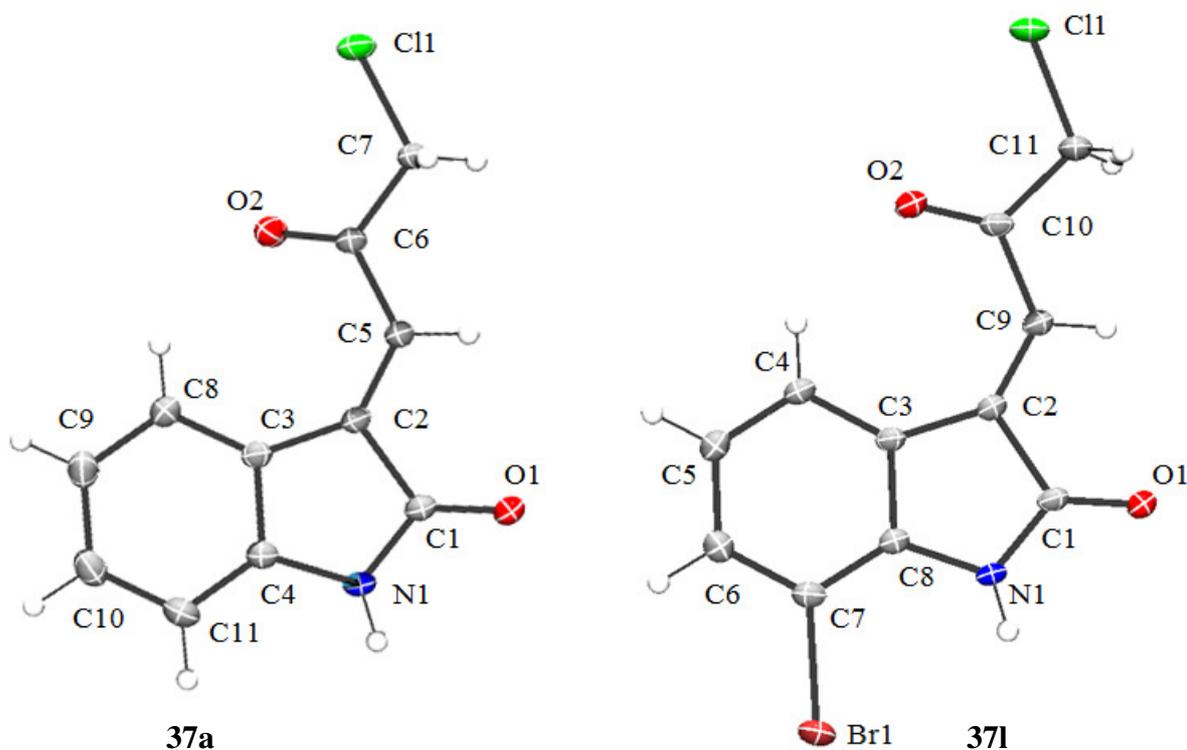


Abbildung 20: ORTEP-Darstellungen der Verbindung **37a** und **371** mit jeweils 50%iger Wahrscheinlichkeit der Elipsoide.

3.3.4 Zusammenfassung

Durch die Umsetzung *N*-glykosidierter und nicht glykosidierter Isatine mit 1-Chlor-3-(triphenylphosphoranyliden)propan-2-on konnten die entsprechenden (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one stereoselektiv im Sinne einer Wittig-Reaktion dargestellt werden. Die so erhaltenen Produkte weisen ein erhöhtes präparatives Potential zur Darstellung pharmakologisch interessanter Verbindungen auf, das im folgenden Kapitel unterstrichen werden soll. Der Strukturbeweis konnte mit Hilfe von NMR-Experimenten und röntgenkristallografischen Experimenten erbracht werden.

3.4 Darstellung der (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one ausgehend von (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-onen

3.4.1 Einführung

Thiazol-Fragmente sind weit verbreitete Strukturelemente in biologisch aktiven Substanzen. Sowohl in Naturstoffen als auch in vollsynthetisch dargestellten Heterocyclen ist die Grundstruktur des Thiazols (**38**) ein wichtiger Bestandteil der Molekülstruktur.

Abbildung 21 zeigt einige Natur- und Wirkstoffe, die auf der Thiazolgrundstruktur basieren.

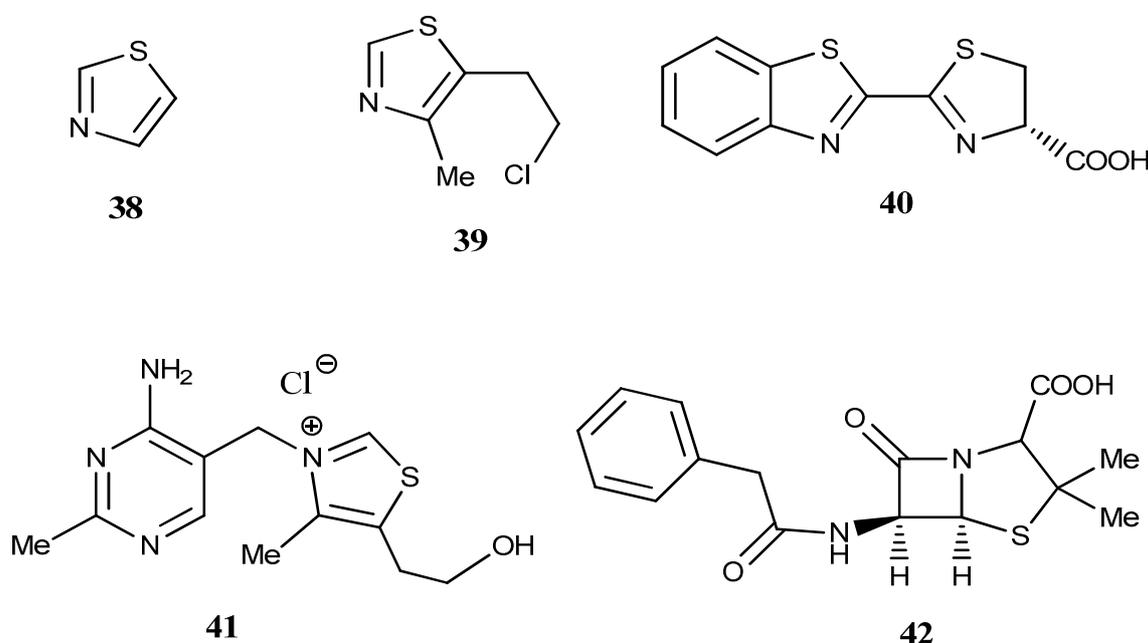


Abbildung 21: Natur- und Wirkstoffe basierend auf Thiazol als Grundstruktur

Verbindung **38** zeigt den Grundkörper, das Thiazol, welches aus Monochloracetaldehyd und Thioformamid dargestellt werden kann. Bei Verbindung **42** handelt es sich um das Antibiotikum Penicillin G. Dieses gehört zur Gruppe der Penicilline, welche zu den ältesten bekannten Antibiotika gehören und 1928 u.a. von A. FLEMING entdeckt wurden.⁶¹ Für diese herausragende Leistung erhielt FLEMING 1945 den Nobelpreis für Medizin. Verbindung **41** zeigt das Vitamin B1, das auch unter dem Namen Thiamin oder Aneurin bekannt ist. Es gehört zu den wasserlöslichen Vitaminen und ist von entscheidender Bedeutung für die Funktion des Nervensystems im Menschen. Es wird in der Leber zu Thiamin-pyrophosphat

umgewandelt, das als Coenzym von Decarboxylasen, Transketolasen und Phosphoketolasen benötigt wird. Verbindung **39** stellt den Wirkstoff Chlormethiazol dar, welcher als Psychopharmakum mit sedativer Wirkung eingesetzt wird.^{62,63} Das D-Luciferin (Verbindung **40**) gehört zur gleichnamigen Verbindungsklasse, den Luciferinen. Diese Verbindungen sind verantwortlich für biolumineszente Reaktionen in lebenden Organismen. Die Lumineszenz tritt als Resultat der enzymkatalysierten Umsetzung des Luciferins mit einem Enzym der Gruppe der Luciferasen auf.^{64,65,66}

2-Aminothiazol (**47**) besitzt antibakterielle Eigenschaften und kann zur Behandlung von Schilddrüsenüberfunktion eingesetzt werden. Es ist ein häufig verwendeter Building Block für die Darstellung schwefelhaltiger Medikamente.⁶⁷ 2-Aminothiazol (**47**) lässt sich durch die Kondensation von Thioharnstoff (**43**) mit Monochloracetaldehyd (**44**) in sehr guten Ausbeuten darstellen. **Abbildung 22** zeigt den Verlauf dieser Reaktion.

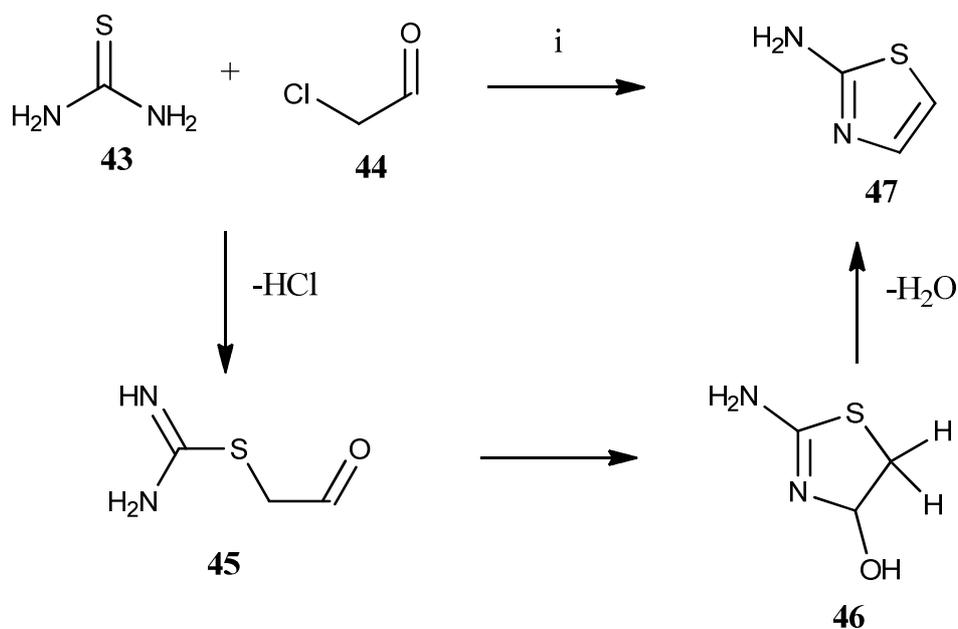


Abbildung 22: Allgemeine Darstellung von 2-Aminothiazol

2-Aminothiazol (**47**) ist als Grundstruktur in einer Vielzahl natürlicher und synthetischer Verbindungen enthalten, die z. B. antivirale, antibakterielle und anticancerostatische Wirkungen besitzen.^{68,69}

Das Indolinon-Fragment hat sich in der näheren Vergangenheit als interessante Grundstruktur für den Aufbau biologisch wirksamer Substanzen erwiesen. Besonders Indolinon-Derivate, die in 3-Position methylen-substituiert sind, weisen erhöhte Aktivitäten, beispielsweise als Antimalaria-Wirkstoffe oder Cancerostatika, auf.⁷⁰ Oftmals werden solche Strukturen

Theoretischer Teil

ausgehend von Oxindol (**48**) oder von Isatin (**2**), durch die Kondensation mit einem entsprechenden Elektrophil bzw. Nukleophil dargestellt. **Abbildung 23** zeigt schematisch die Darstellung 3-methylensubstituierter Indolin-2-one ausgehend von Oxindol (**48**).

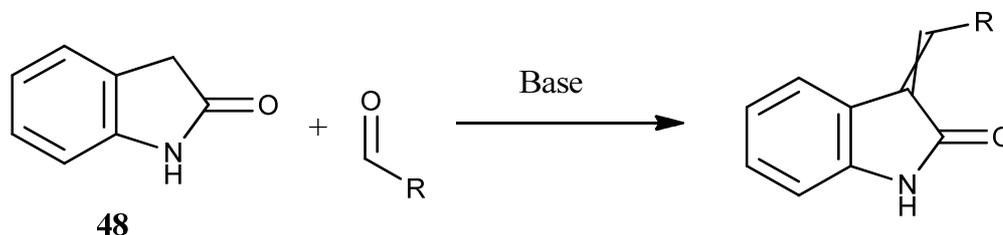


Abbildung 23: Beispiel für die Darstellung 3-methylensubstituierter Indolin-2-one

Der gezeigte Reaktionstyp verläuft in guten Ausbeuten, allerdings ist die Reaktion nicht stereoselektiv und der Erhalt eines *E-Z*-Isomeren-Gemisches ist sehr wahrscheinlich. Die schlechte Trennbarkeit solcher Isomergemische macht es dringend erforderlich die Reaktion so zu variieren, dass ausschließlich ein Isomer erhalten wird. Es wurden in den vergangenen Jahren Möglichkeiten entwickelt, die die Steuerung der Stereoselektivität von Aldolkondensationen ermöglichen. Allerdings sind solche Maßnahmen in der Regel mit einem erheblichen Aufwand verbunden.^{71,72,73,74}

3.4.2 Reaktionen

Zur Demonstration des synthetischen Potentials der im vorangegangenen Kapitel 3.3 beschriebenen (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one wurden diese in einer Ringschlussreaktion mit Thioharnstoff (**43**) zu den entsprechenden (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-onen umgesetzt. Damit sollten Verbindungen erhalten werden, die mit dem Indolinon und dem Thiazol zwei in biologisch aktiven Systemen weit verbreitete Strukturelemente enthalten, um so Verbindungen mit einem erhöhten pharmakologischen Potential darzustellen. Der Mechanismus dieser Reaktion ist in **Abbildung 23** am Beispiel der Synthese des (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-ons (**49a**) ausgehend von (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-on (**37a**) dargestellt.

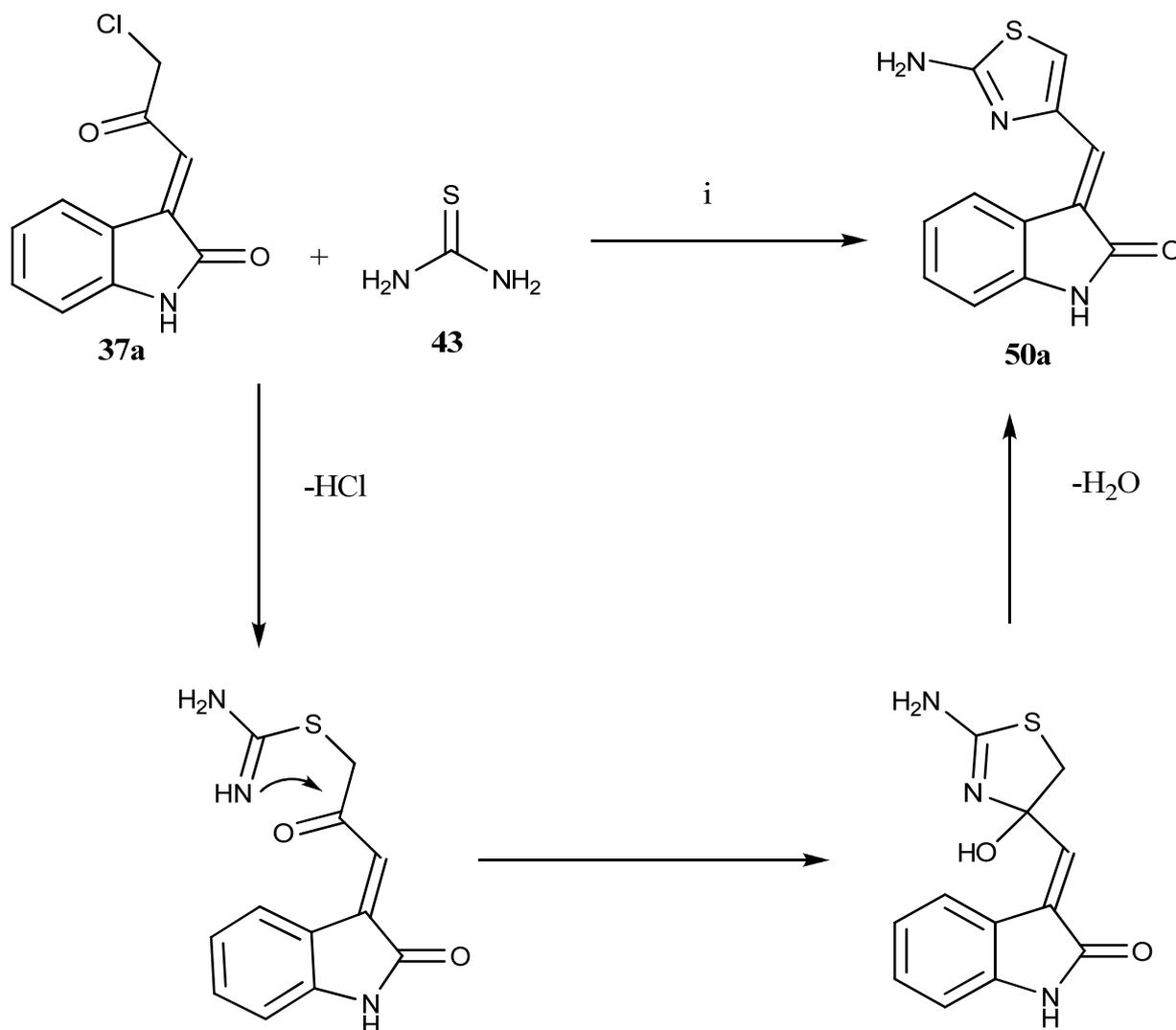
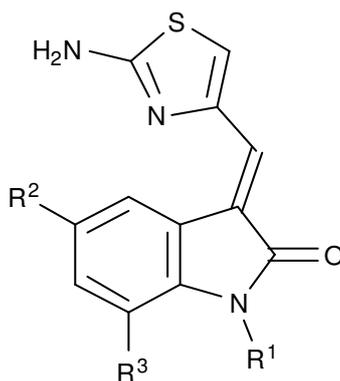


Abbildung 24: Darstellung der (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one; Bedingungen und Reagenzien: i) EtOH, 78°C, 2h.

Die Darstellung der (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one erfolgte unter Rühren in absolutem EtOH bei 78°C. Dabei fielen die jeweils gebildeten Produkte als gelber Feststoff aus der Reaktionslösung aus. Durch Filtration, anschließendes Waschen mit kaltem Ethanol und Trocknen im Vakuum konnten die reinen Produkte isoliert werden.

Auf diese Weise gelang es die Verbindungen 50a bis 50k in Ausbeuten von 30 bis 84% darzustellen. Die Ausbeuten liegen damit im moderaten bis sehr guten Bereich. Die genauen Informationen zu den einzelnen Verbindungen sind **Tabelle 5** zu entnehmen.

Tabelle 5: Ergebnisse der Synthese der (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute (%)
50a	H	H	H	80
50b	CH ₃	H	H	45
50c	C ₆ H ₅	H	H	30
50d	H	F	H	76
50e	H	Cl	H	84
50f	H	Br	H	79
50g	H	I	H	83
50h	H	OCF ₃	H	75
50i	H	Me	Me	31
50j	H	H	F	69
50k	H	H	Cl	61
50l	H	H	Br	55

Es ist eindeutig zu erkennen, dass die Ausbeuten für die 7-substituierten Verbindungen **50i** bis **50k**, sowie für die Verbindungen **50c** und **50i** die geringsten sind, während die 5-substituierten Derivate **50d** bis **50h** die höchsten Ausbeuten aufweisen. Die 5-substituierten Derivate sind außerordentlich schlecht in Ethanol löslich und fielen in sehr großen Mengen aus der Reaktionslösung aus. Dies bewirkte eine Verschiebung des chemischen Gleichgewichts in Richtung der Produkte. Die moderaten Ausbeuten sind auf die gute Löslichkeit der entsprechenden Produkte in Ethanol zurückzuführen. Aus diesem Grund fielen nur geringe Mengen des Produkts aus der Reaktionslösung aus, was eine starke Verschiebung des chemischen Gleichgewichts in Richtung Produkte verhinderte. Verbindung **50a** und **50b** liegen im mittleren Bereich des Ausbeutenspektrums.

3.4.3 Strukturaufklärung

Durch die bereits in den Ausgangsstoffen, den (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-onen enthaltenen Stereoinformationen ist eine Bildung des *Z*-konfigurierten Produktes ausgeschlossen. Somit wurden ausschließlich die *E*-konfigurierten 3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one erhalten. Dies wurde auch durch die Untersuchung der 1D- und 2D-NMR-Experimente, insbesondere dem $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experiment, bestätigt. Die *E*-Konfiguration kann durch das Fehlen der Korrelation zwischen H-4 und H-8 im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum nachgewiesen werden. Das Fehlen der charakteristischen Tieffeldverschiebung des H-4-Signals in den ^1H -NMR-Spektren der Edukte, weist auf eine Verdrehung der neu gebildeten Thiazolebene gegen die Indolinonebene der Produkte hin. Dies deckt sich mit der veränderten Farbigkeit der (*E*)-3-((2-aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one. Diese sind von heller gelber Farbe, während die Edukte eine rot-orange Farbe aufweisen. Zur Veranschaulichung dieser Farbveränderung wurden für fünf Beispiele der (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one und ihre jeweiligen Ausgangsstoffe die UV-VIS-Absorptionsspektren aufgenommen und untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den **Diagrammen 1** und **2** dargestellt. Die Spektren wurden auf eins normiert, wodurch ausschließlich qualitative Aussagen möglich sind. Als Lösungsmittel wurde in allen Fällen Methanol verwendet.

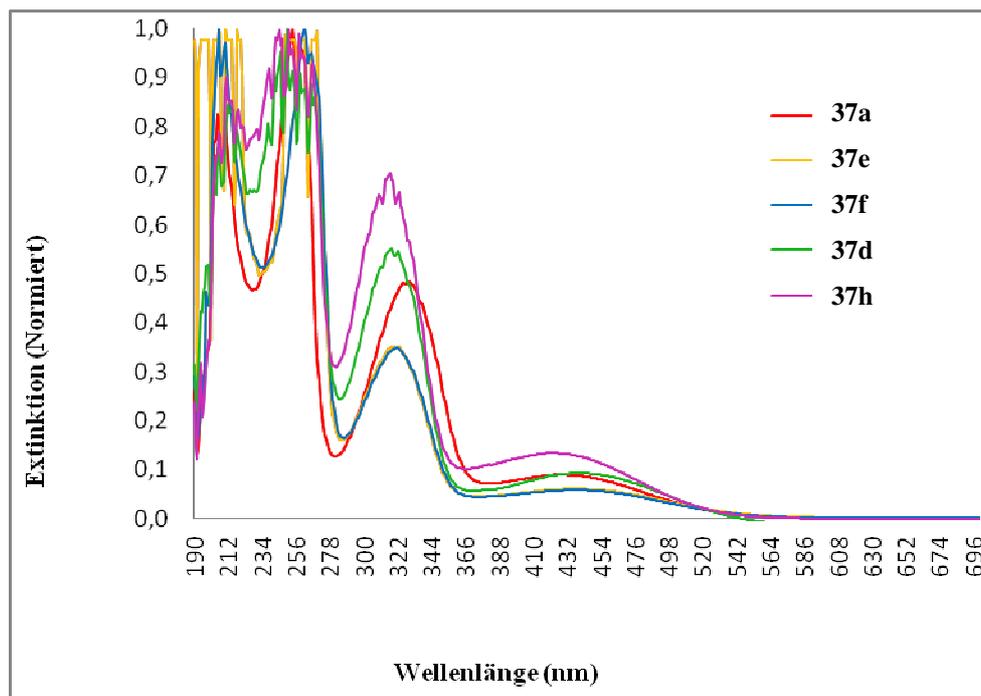


Diagramm 1: UV-VIS-Absorptionsspektren der untersuchten (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one

Diagramm 1 stellt die Ergebnisse der Untersuchungen der (*E*)-3-((2-aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one dar. Neben den Absorptionsbanden im Bereich von 190-290nm können für jede Verbindung zwei weitere Absorptionsbanden beobachtet werden. Die erste Absorptionsbande befindet sich zwischen 290nm und 360nm, während sich die zweite Absorptionsbande im Grenzbereich vom UV-Bereich zum Bereich des sichtbaren Lichts zwischen 360nm und 550nm befindet. Diese zweite Bande ist für die Farbigkeit der untersuchten Verbindungen verantwortlich. Die Absorption blauer Teile des sichtbaren Lichts ermöglicht die Beobachtung der entsprechenden Komplementärfarbe, bei der es sich in diesem Fall um ein kräftiges Rot-Orange handelt.

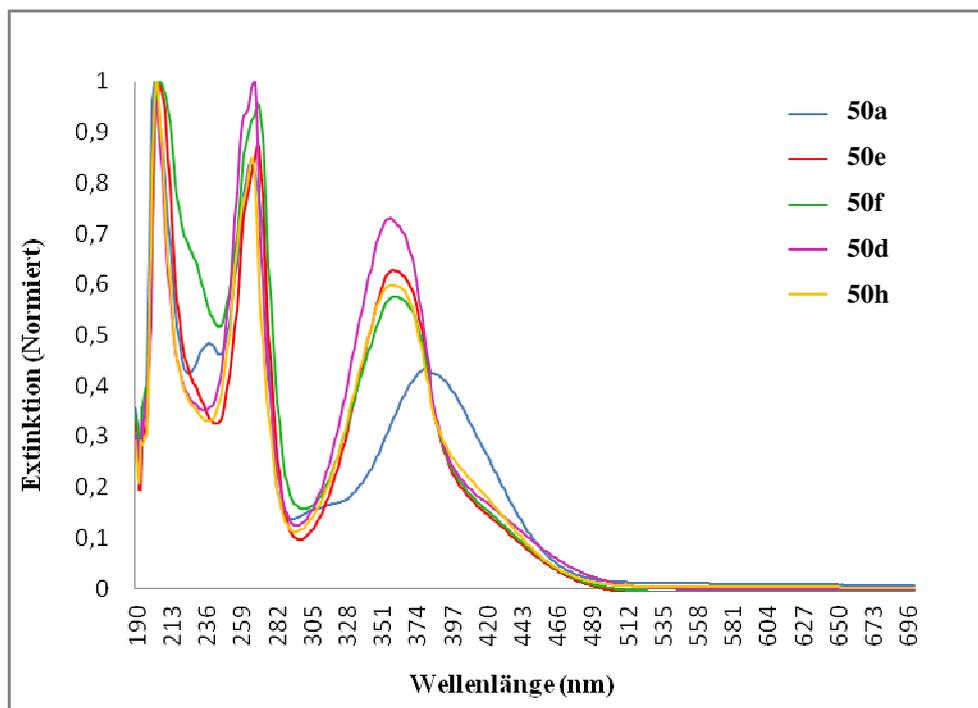


Diagramm 2: UV-VIS-Absorptionsspektren der untersuchten (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one

Diagramm 2 zeigt die UV-Vis-Absorptionsspektren der (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one. Für diese Verbindungen ist eine breite Absorptionsbande bei 350nm mit einer ausgeprägten Schulter bei 390-470nm zu beobachten. Die Maxima aller Banden liegen im Bereich von 350-390nm. Die Schulter resultiert aus der Überlagerung mit einer zweiten Absorptionsbande im Grenzbereich zum sichtbaren Bereich. Dieses Hereinragen in den sichtbaren Bereich bewirkt die Absorption blauer Anteile des sichtbaren Lichts. Die daraus resultierende Komplementärfarbe ist das zu beobachtende Gelb dieser Verbindungen. Die jeweiligen Werte der Absorptionsmaxima sind **Tabelle 6** zu entnehmen.

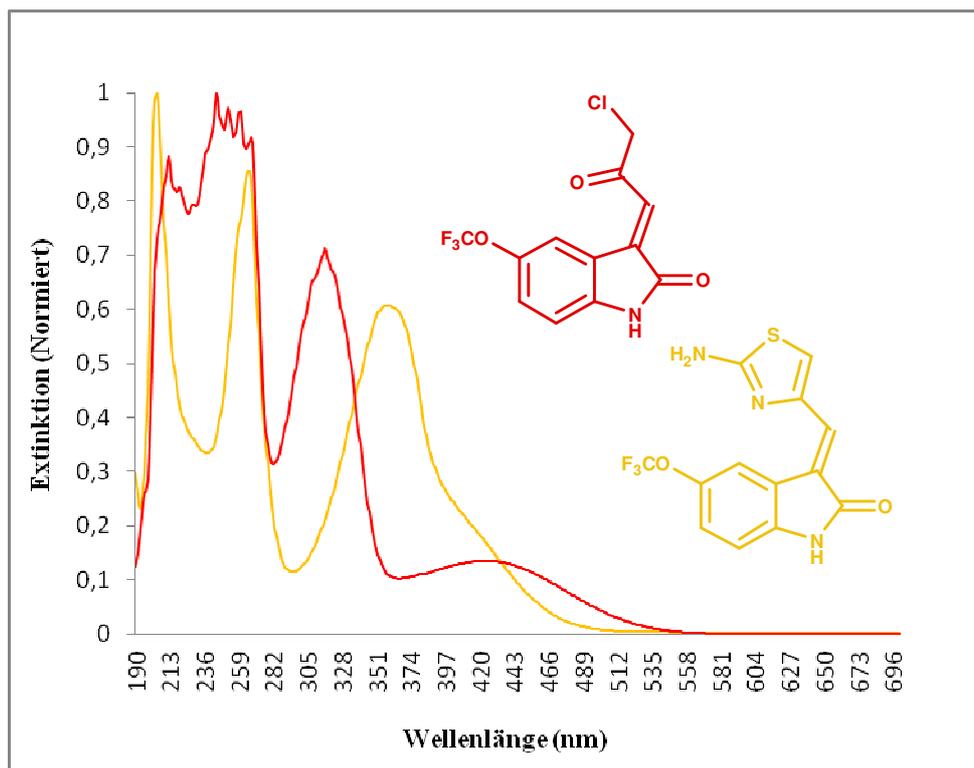


Diagramm 3: Vergleich der UV-VIS-Absorptionsspektren der Verbindungen 37h und 50h

Tabelle 6: Absorptionsmaxima der untersuchten Verbindungen

Verbindung	1. Maximum	2. Maximum
37a	326	428
37d	317	422
37e	319	438
37f	322	435
37h	318	438
50a	381	
50d	357	
50e	358	
50f	359	
50h	358	

In **Diagramm 3** werden die Verbindungen **37h** und **50h** exemplarisch für die beiden betrachteten Verbindungsklassen dargestellt. Der Vergleich zeigt deutlich die bathochrome Verschiebung für die breite Absorptionsbande im Bereich zwischen 300 und 400nm von Verbindung **50h** zu seinem Ausgangsstoff. Für alle untersuchten Verbindungen beträgt der Wert dieser Verschiebung ca. 50nm. Im sichtbaren Bereich zwischen 400 und 700nm ist für

Verbindung **37h** eine Absorptionsbande zu erkennen, die sich von 350 bis ca. 550nm erstreckt und ein Maximum bei 438nm besitzt. Für Verbindung **50h** ist eine hypsochrome Verschiebung dieser Absorptionsbande zu erkennen, so dass sie nur noch als Schulter der breiten Absorptionsbande zwischen 300 und 400nm zu erkennen ist. Der Wert für diese Verschiebung beträgt ebenfalls ca. 50nm.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen die Annahme der geringeren Konjugation der (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one. Dafür spricht der erhöhte Energiebedarf der zur Ermöglichung der $\Pi \rightarrow \Pi^*$ - und der $n \rightarrow \Pi^*$ -Übergänge benötigt wird und nur durch die Absorption kürzerer, energiereicher Wellenlängen gedeckt werden kann. Die $\Pi \rightarrow \Pi^*$ - und $n \rightarrow \Pi^*$ -Übergänge der (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one, deren Π -System eine höhere Konjugation aufweist, sind bereits bei geringeren Energien möglich, weshalb die Absorption längerer Wellenlängen ausreicht um diese Übergänge zu ermöglichen.

3.4.4 Biologische Testung

Im Anschluss an die Synthese und Charakterisierung der (*E*)-3-((2-aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one wurden diese auf ihre biologische Wirksamkeit untersucht. Dies geschah in Kooperation mit Dr. habil. Michael Lalk vom Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald. Dieser untersuchte die Verbindungen auf ihre antibakteriellen und cytotoxischen Eigenschaften. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen standen bis zur Veröffentlichung dieser Arbeit noch aus.

3.4.5 Zusammenfassung

Durch die Umsetzung der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one mit Thioharnstoff gelang die Darstellung von (*E*)-3-((2-aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-onen in moderaten bis guten Ausbeuten. Die Kombination eines Indolinon-Fragments mit einem Thiazol-Fragment, zwei häufig in biologisch wirksamen Substanzen aufzufindenden Strukturen, lässt ein erhöhtes pharmakologisches Potential vermuten. Die Verbindungen wurden im Anschluss an die Synthese für die Untersuchung auf eventuell vorhandene biologische Aktivitäten an Dr. habil. Michael Lalk gesandt.

3.5 Synthese der *N,N'*-Di-glykosidierten-Isoindigos

3.5.1 Einführung

Isoindigo (**51**) gehört als Isomer des Indigos zur Substanzklasse der indigoiden Farbstoffe. Während Indigo (**52**) eine kräftige blaue Farbe aufweist, zeigt Isoindigo eine rotbraune Farbe. Indigo und seine Isomere zählen zu den ältesten der Menschheit bekannten Farbstoffen (**Abbildung 25**). Bereits vor 3500 Jahren wurden Mumien mit indigoblau-gefärbten Bändern verziert. Die Isolierung dieser Farbstoffe aus pflanzlichen Quellen und die Synthese waren Gegenstand der Forschung zum Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts. A. v. BAYER gelang 1878 die erste Darstellung des Indigos ausgehend von Isatin. Fünf Jahre später, 1883, konnte Bayer die Struktur des Indigos vollständig aufklären.^{75,76}

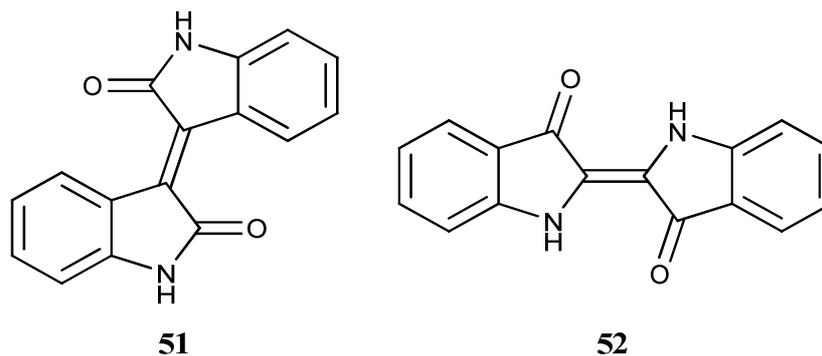


Abbildung 25: Indigo und Isoindigo

Isoindigo konnte neben anderen indigoiden Farbstoffen in natürlichen organischen Pigmenten nachgewiesen werden, die für die Herstellung historischer Kunstwerke verwendet wurden.⁷⁷

In den vergangenen Jahren steht im Zusammenhang mit Isoindigo insbesondere die Suche nach biologisch aktiven Substanzen im Fokus.

WANG et al. beschrieben 2003 erstmals die Verbindung NATURA[®] (**53**) als *N*-glykosidiertes Isoindigoderivat (**Abbildung 26**) und dessen Einsatz gegen verschiedene Krebszelllinien in einer Patentschrift. Es konnte gezeigt werden, dass NATURA[®] (**53**) eine erhöhte Aktivität gegen Tumorzellen gegenüber seiner Stammverbindung Isoindigo aufweist. Bemerkenswert ist in diesem Fall, dass die acetylierte Verbindung eine höhere Aktivität aufweist als die entschützte Verbindung. Dies ist vermutlich auf die erhöhte Lipophilie der Verbindung zurückzuführen, wodurch das Passieren von Zellmembranen erleichtert wird. Die

anticancerogene Wirkung des NATURA[®] (**53**) führen WANG et al. auf seine Eigenschaften als CDK-Inhibitor in den entsprechenden Humankrebszellen zurück.^{78,79}

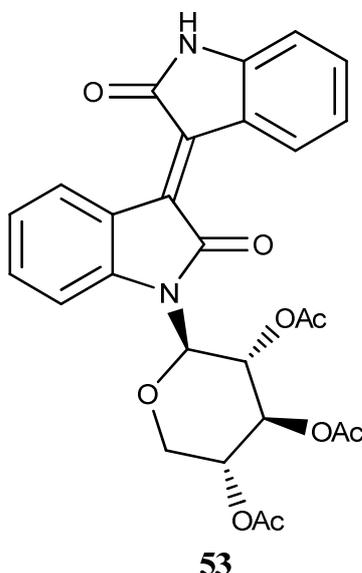


Abbildung 26: 1-(b-D-O-Triacetylxypyransyl)-isoindigo (NATURA[®])

Die synthetische Darstellung der Isoindigo-*N*-glykoside publizierten SASSATELLI et al. erstmals 2005. Durch die Umsetzung *N*-glykosidierter Isatine mit Oxindol unter säurekatalysierten Bedingungen konnten sowohl die Benzyl-geschützten als auch die entschützten Zielverbindungen dargestellt werden. In den folgenden Jahren konnten SASSATELLI et al. durch den Einsatz verschieden substituierter Isatin-*N*-glykoside sowie gezielter Folgereaktionen der dargestellten Isoindigo-*N*-glykoside eine Vielzahl verschiedener Isoindigo-*N*-glykoside synthetisieren und für die biologische Testung bereit stellen. Im Speziellen wurden die erhaltenen Verbindungen erfolgreich auf antiproliferative Eigenschaften gegen verschiedene Humankrebszelllinien getestet. Desweiteren konnte die Arbeitsgruppe verschiedene *N*-glykosidierte Derivate des 7'-Azaisoindigos darstellen und positiv auf ihre anticancerogene Wirkung auf die Hautkrebszelllinien KB, HL60 und K562 testen. Es zeigte sich, dass der zusätzliche Ring-Stickstoff im Isoindigogrundgerüst die biologische Wirkung verstärkt.^{80,81,82,83}

LIBNOW et al. gelang 2007 die Darstellung oxa-analoger Isoindigo-*N*-glykoside ausgehend von Isatin-*N*-glykosiden.⁸⁴

2010 entwickelten BOGDANOV et al. eine phosphorvermittelte C-C-Knüpfung zweier Moleküle Isatin zu einem Molekül Isoindigo. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Weiterentwicklung der von LATHOURKIS et al. entdeckten Reaktion zur Darstellung von

Theoretischer Teil

Isindigoderivaten.⁸⁵ Während Letztere Triphenylphosphin in Dichlormethan bei 20°C und anschließend in Toluol bei 111°C für die C-C-Knüpfung der Isatinmoleküle einsetzten, verwendeten BOGDANOV et al. Tris(diethylamino)phosphin in Dichlormethan, bei -78°C. Das Tris(diethylamino)phosphin ist durch den -I-Effekt der Stickstoff-Substituenten wesentlich reaktiver, weshalb die Reaktion unter extrem milden Bedingungen abläuft. Die erhöhte Reaktivität der Phosphorkomponente macht ein Arbeiten unter sauerstofffreien Bedingungen jedoch zwingend erforderlich. Die milden Bedingungen ermöglichten die Darstellung verschiedener *N*-substituierter Isoindigoderivate. Die Kondensation unter Einsatz des Tris(diethylamino)phosphins war nicht auf den Einsatz von Isatinen beschränkt, sondern gelang auch mit 1,2-Diketonverbindungen. **Abbildung 27** zeigt exemplarisch die Reaktion zweier Moleküle Acenaphthechinon.

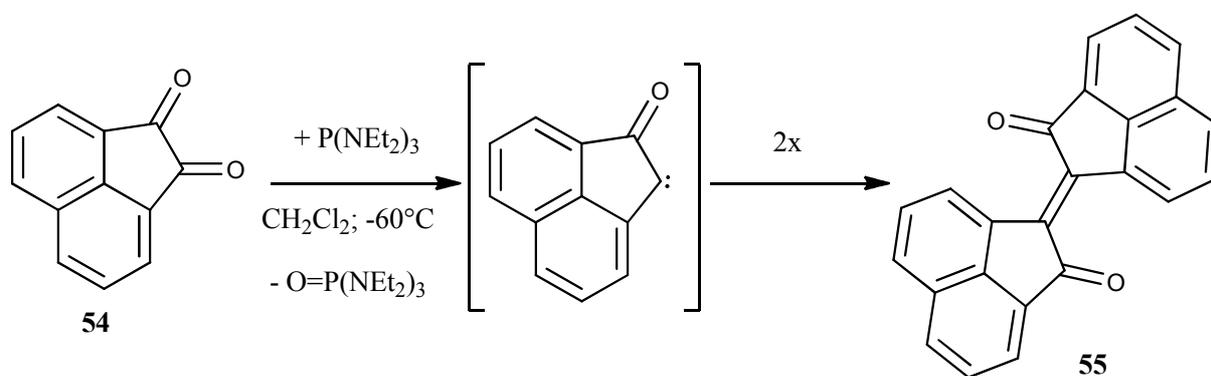


Abbildung 27: Darstellung von Verbindung 55 nach BOGDANOV et al.

Wie schon LATHOURAKIS et al. postulierten auch BOGDANOV et al. einen carbenartigen Übergangszustand für diese Reaktion. Zum Nachweis des gezeigten Intermediats gelang es BOGDANOV et al. Fulleren C60 als Carbenfänger einzusetzen. Hierzu wurde das Fulleren zu Beginn der Reaktion von Acenaphthechinon mit Tris(diethylamino)phosphin beigefügt und anschließend konnte Verbindung 57 isoliert werden (**Abbildung 28**).

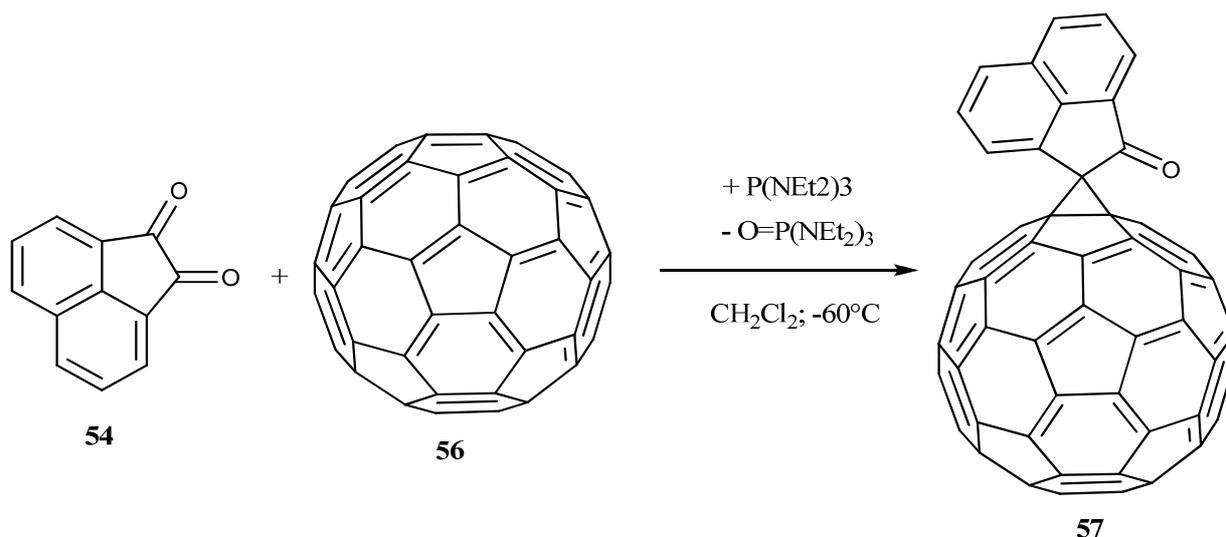


Abbildung 28: Nachweis des carbenartigen Intermediats durch BOGDANOV et al.

Im Anschluss gelang es Einkristalle dieser Verbindung zu gewinnen, die anschließend für die Röntgenkristallstrukturanalyse verwendet wurden und so die gezeigte Struktur eindeutig belegten, was den Beweis für das postulierte Intermediat dieser Reaktion lieferte.^{86,87,88}

3.5.2 Reaktionen

Die Isoindigo-*N*-glykoside wurden nach der von BOGDANOV et al. entwickelten Methode dargestellt. Zum Erhalt eines Äquivalents des entsprechenden Produkts wurden zwei Äquivalente des jeweiligen Isatin-*N*-glykosids in Dichlormethan gelöst und das Reaktionsgemisch auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde die Lösung mit zwei Äquivalenten Tris(diethyl-amino)phosphin versetzt. Unter Rühren wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches langsam auf 25°C erhöht. Nach kurzer Zeit fand eine Entfärbung der Lösung statt, gefolgt von einer langsamen Braunfärbung. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt. **Abbildung 29** zeigt den von BOGDANOV et al. postulierten Mechanismus dieser Reaktion am Beispiel der Verknüpfung zweier Moleküle von Verbindung **19a**.

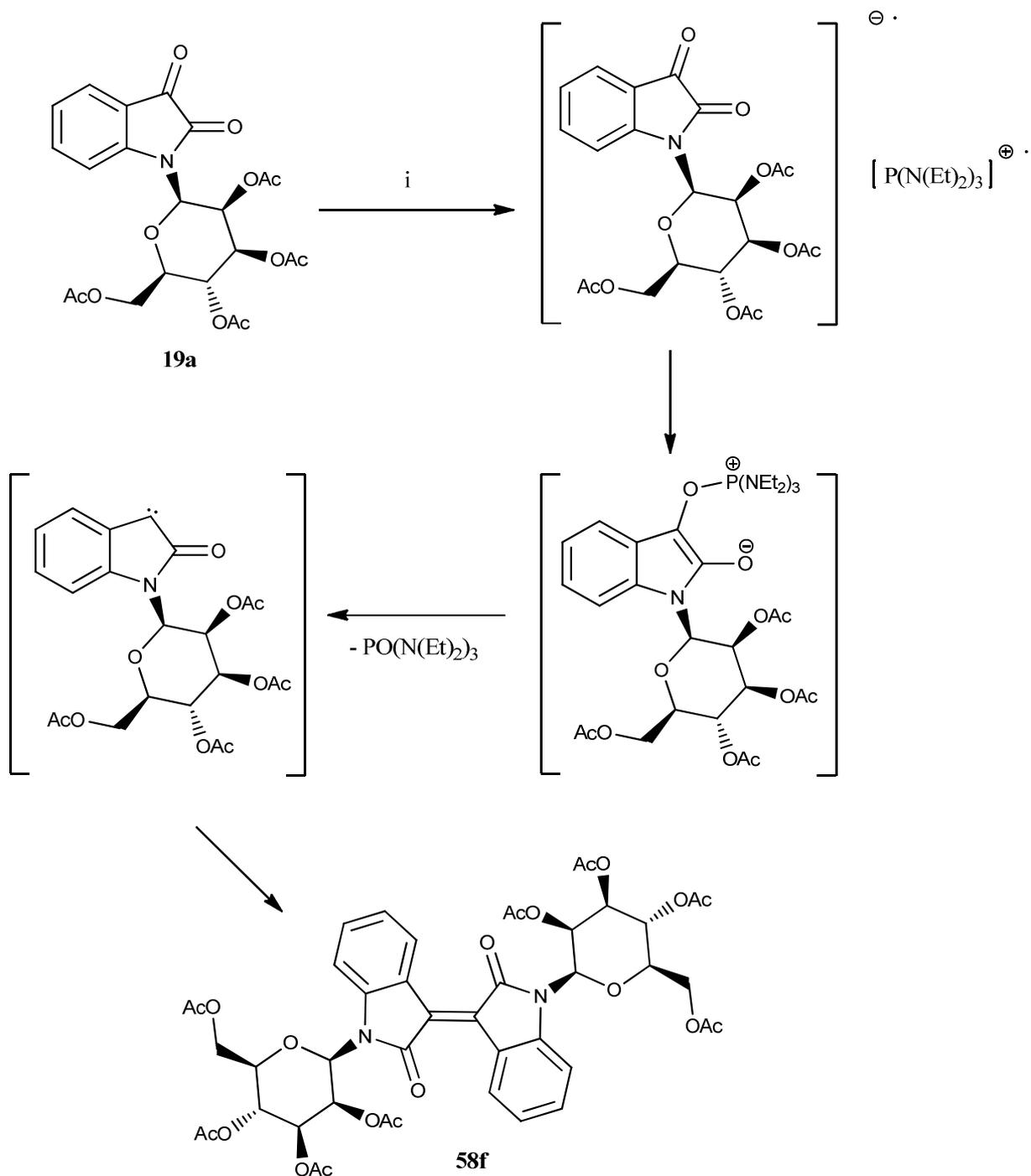
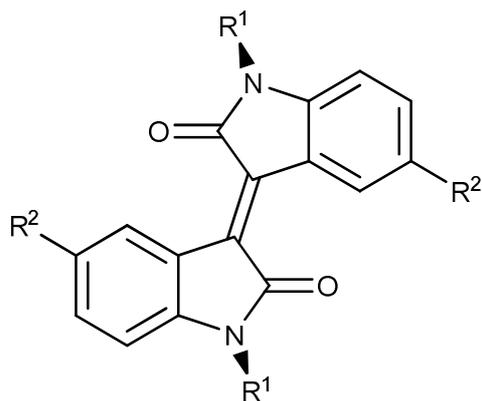
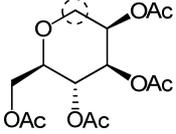
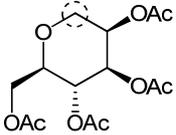
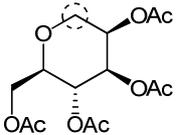
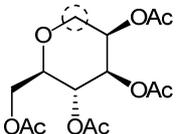
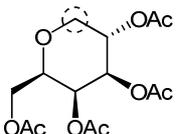
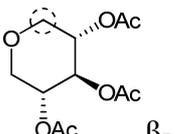
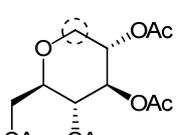


Abbildung 29: Darstellung der Isoindigo-*N,N'*-Di-glykoside; Bedingungen und Reagenzien: i) DCM, $P(N(Et)_2)_3$, $-78^\circ C \rightarrow 20^\circ C$, 6h.

Tabelle 7 zeigt die verschiedenen Isoindigo-*N,N'*-diglykoside die auf diesem Weg erhalten werden konnten. Die Ausbeuten liegen im guten bis sehr guten Bereich. Alle Isoindigo-*N,N'*-diglykoside wurden als braune Feststoffe erhalten.

Tabelle 7: Ergebnisse der Synthese der *N,N'*-Diglykosidierten Isoindigos

Verbindung	R ¹	R ²	Ausbeute (%)
58a	 β-L-Rhamnose	H	83
58b	 β-L-Rhamnose	CH ₃	89
58c	 β-L-Rhamnose	C ₂ H ₅	83
58d	 β-L-Rhamnose	CH(CH ₃) ₂	80
58e	 β-L-Rhamnose	C(CH ₃) ₃	78

58f		H	72
	β -D-Mannose		
58g		CH ₃	75
	β -D-Mannose		
58h		CH(CH ₃) ₂	68
	β -D-Mannose		
58i		C(CH ₃) ₃	65
	β -D-Mannose		
58j		H	0
	β -D-Galaktose		
58k		H	0
	β -D-Xylose		
58l		H	0
	β -D-Glukose		

Die Isoindigo-*N,N'*-diglykoside **58a-58i** konnten erfolgreich in Ausbeuten von **56%** bis **83%** dargestellt werden. Generell ist festzustellen, dass die Rhamnose-substituierten Ausgangsstoffe zu höheren Ausbeuten führten. Bemerkenswert sind die negativen Ergebnisse für die Darstellung der Isoindigo-*N,N'*-diglykoside mit den Zuckersubstituenten D-Glukose, D-Galaktose und D-Xylose. In diesen Fällen begann die Reaktion, wie bei den anderen Derivaten, mit der Entfärbung der Lösung mit einer nachfolgenden rot-braun-Färbung, wobei

die Intensität der Färbung deutlich geringer war als bei den übrigen erfolgreichen Reaktionen. Am Ende der Reaktion konnte weder das gewünschte noch ein anderes Produkt isoliert und identifiziert werden. Denkbar sind sterische Effekte durch die Stellung der Acetylschutzgruppen der Zuckersubstituenten. **Abbildung 30** zeigt alle fünf verwendeten Zucker im Vergleich.

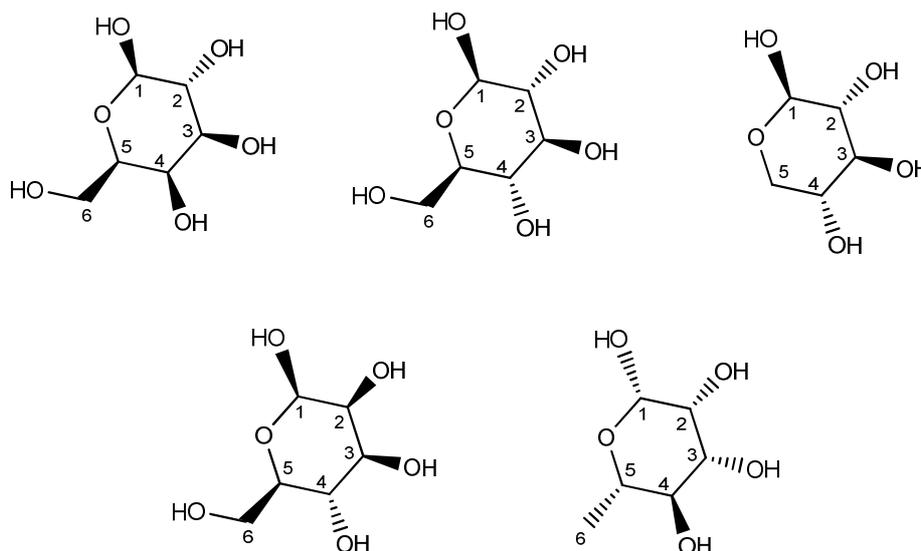


Abbildung 30: β -D-Galaktose, β -D-Glucose, β -D-Xylose, β -D-Mannose und β -L-Rhamnose

Es ist zu erkennen, dass die relative Konfiguration der drei Hydroxylgruppen an C-1, C-2 und C-3 der β -D-Galaktose, der β -D-Glucose und β -D-Xylose übereinstimmt, während die relative Konfiguration der β -D-Mannose und β -L-Rhamnose übereinstimmt. Die Konfiguration der Acetylschutzgruppen könnte sich störend auf die Übergangszustände der Reaktion zum Isoindigo-*N,N'*-diglykosid auswirken. Die Entfärbung der Reaktionslösung legt die Vermutung nahe, dass der erste Angriff des Tris-(diethyl-amino)phosphins auf die Carbonylgruppe stattfand, während die Carbenbildung und damit die finale Reaktion zum Isoindigo jedoch verhindert wurden. Zur vollständigen Aufklärung dieses Problems sind keine weiteren Untersuchungen unternommen worden.

3.5.3 Strukturaufklärung

Die vollständige Strukturaufklärung erfolgte exemplarisch für die Verbindungen **58a** und **58f**. Hierzu wurden insbesondere die zweidimensionalen $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-, $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY- und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Experimente herangezogen. Korrelationen zwischen H-1'-, H-3'- und H-5'-Wasserstoffatome im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-NMR-Experiment weisen eindeutig auf das Vorliegen der β -Anomere in der $^4\text{C}_1$ -Sesselkonformation der jeweiligen Zuckersubstituenten hin. Die charakteristische Tieffeldverschiebung des Signals für das H-4-Wasserstoffatom um ca. 1ppm deutet auf das Vorliegen des *E*-konfigurierten Isomers hin. Die Verschiebung deutet auf eine Wechselwirkung zwischen dem H-4 Wasserstoff Atom und dem Amidsauerstoff des gegenüberliegenden Indolfragments hin. **Abbildung 31** zeigt die im NOESY-Spektrum erkennbaren Korrelationen für Verbindung **58f**.

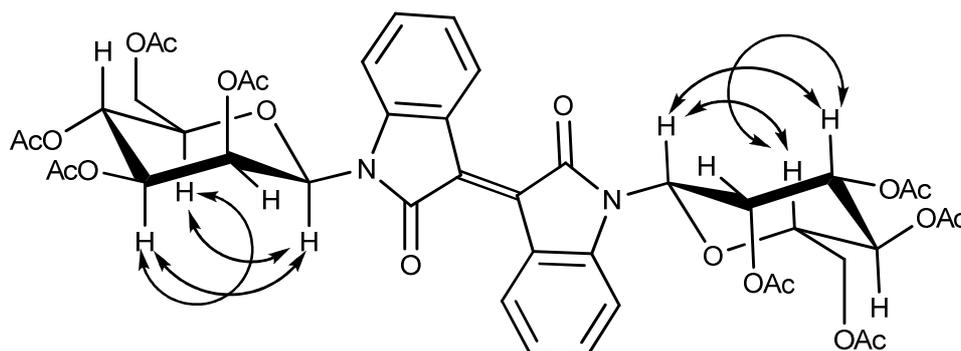


Abbildung 31: NOESY-Korrelationen von Verbindung **58f**

Bemerkenswert für diese Verbindungsklasse ist der einfache Signalsatz im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum, der aufgrund der Inversionssymmetrie innerhalb des Moleküls zu erkennen ist. Für Verbindung **58b** gelang es, ausreichend große Einkristalle zu erhalten. Diese konnten im Anschluss röntgenkristallografisch untersucht werden. **Abbildung 32** zeigt das Ergebnis dieser Untersuchung. Auffällig ist das Vorhandensein eines Moleküls Dichlormethan pro Molekül Isoindigo-*N,N'*-Di-glykosids. Dieser Anteil an Dichlormethan scheint essentiell für die Kristallisation dieser Verbindung zu sein, da Kristallisationsversuche in anderen Lösungsmitteln erfolglos waren. Ausschließlich in Gegenwart von Dichlormethan gelang die Kristallisation.

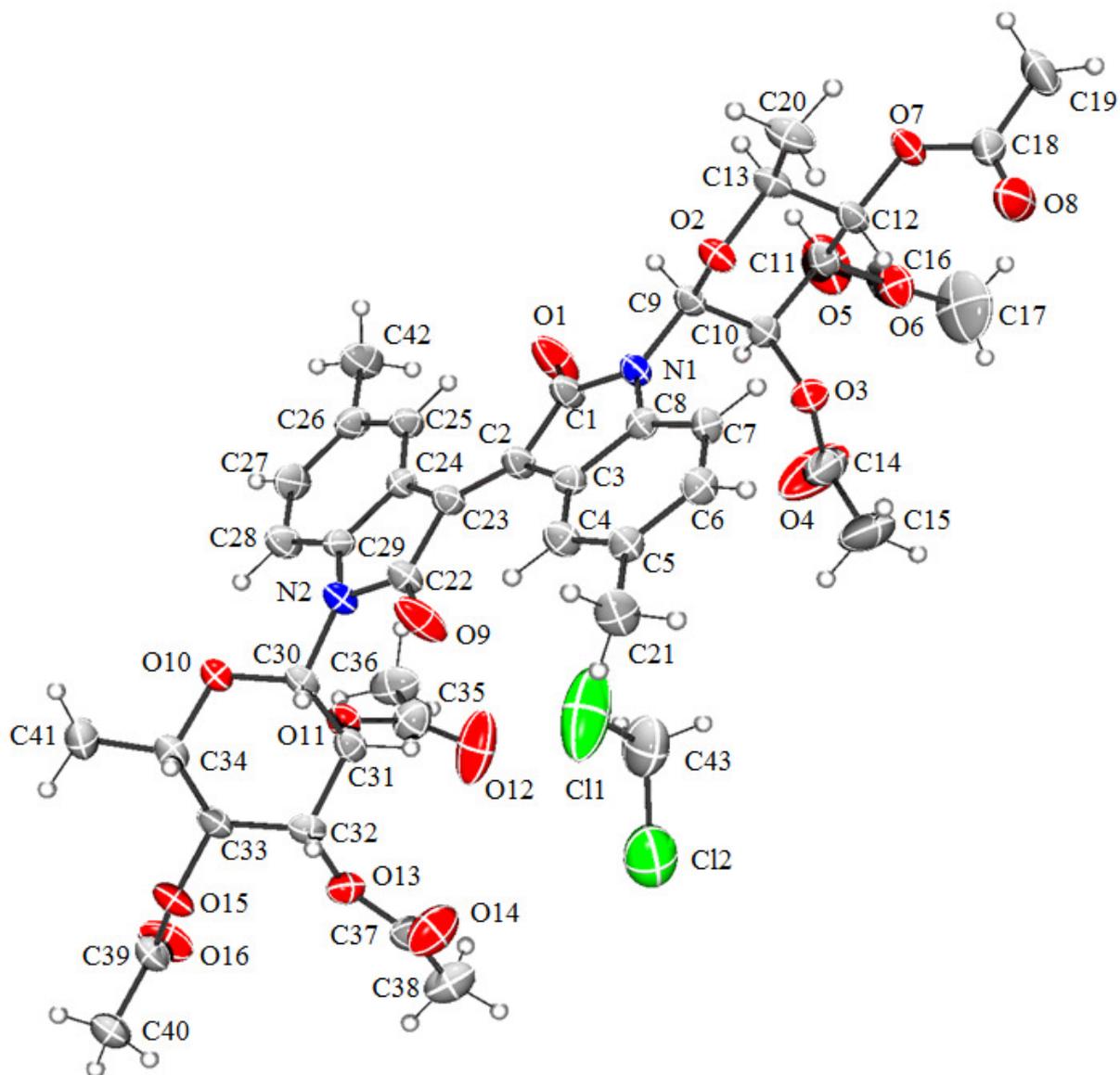


Abbildung 32: ORTEP-Darstellung von Verbindung **58b** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide.

Verbindung **58b** kristallisierte in einem orthorombischen Kristallgitter in der Raumgruppe $P2_12_12$. Aus dem Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse geht eindeutig hervor, dass beide an den Isoindigo gebundenen Zuckermoleküle in β -Konformation vorliegen. Außerdem ist die ${}^1\text{C}_4$ -Sesselkonformation sehr gut zu erkennen. Das aromatische System liegt erwartungsgemäß des Isoindigo-Grundkörpers planar in einer Ebene vor. Die beiden Zuckermoleküle drehen sich aus dieser Ebene heraus. Die Bindungswinkel und –längen entsprechen den theoretisch zu erwartenden Werten.

3.5.4 Die Desacetylierung

Die Desacetylierung der Isoindigo-*N*-glykoside erfolgte unter ZEMPLÉN-Bedingungen. Hierfür wurden die acetylierten Edukte in Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen Natriummethanolat versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 12h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion konnten die Produkte durch Filtration und anschließendem Waschen mit kaltem Methanol als braune Feststoffe gewonnen werden. Die Ausnahme bildeten Verbindung **59e** und **59i**. Diese Produkte fielen nicht aus der Reaktionslösung aus und mussten daher, nach vorangegangener Neutralisation mit Essigsäure, säulenchromatografisch aufgereinigt werden. Die Entschützungsreaktion ist exemplarisch an der Umsetzung von Verbindung **58a** in **Abbildung 33** dargestellt.

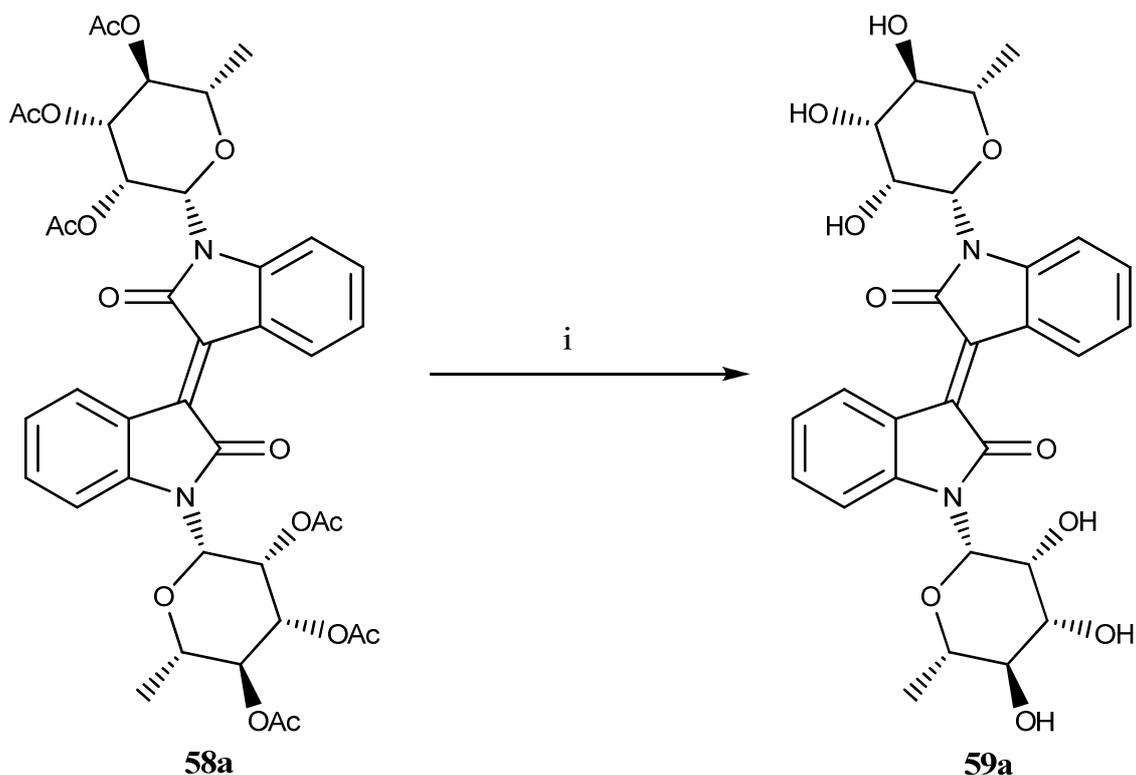
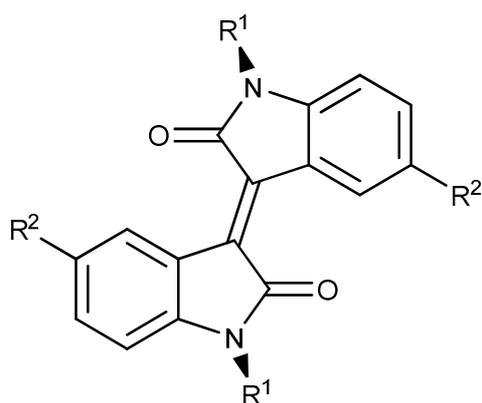
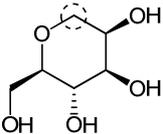
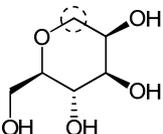
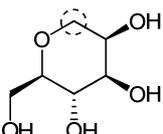
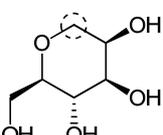


Abbildung 33: Desacetylierung der Isoindigo-*N,N'*-Di-glykoside; Bedingungen und Reagenzien: i) MeOH, NaOMe, 25°C.

Auf diese Weise war es möglich, die Verbindungen **59a** bis **59i** in Ausbeuten von **49%** bis **85%** darzustellen. Die Ausbeuten liegen im guten bis sehr guten Bereich. Die genauen Angaben zu den einzelnen Verbindungen sind **Tabelle 8** zu entnehmen.

Tabelle 8: Ergebnisse der Synthese der entschützten *N,N'*-Diglykosidierten Isoindigos

Verbindung	R ¹	R ²	Ausbeute (%)
59a	 β-L-Rhamnose	H	85
59b	 β-L-Rhamnose	CH ₃	71
59c	 β-L-Rhamnose	C ₂ H ₅	81
59d	 β-L-Rhamnose	CH(CH ₃) ₂	78
59e	 β-L-Rhamnose	C(CH ₃) ₃	49

59f		H	80
	β -D-Mannose		
59g		CH ₃	77
	β -D-Mannose		
59h		CH(CH ₃) ₂	65
	β -D-Mannose		
59i		C(CH ₃) ₃	51
	β -D-Mannose		

Es ist zu beobachten, dass die Ausbeuten der tert-butyl-substituierten Derivate **59e** und **59i** deutlich niedriger sind als die der übrigen Verbindungen. Dies ist vermutlich auf die oben bereits erwähnten Schwierigkeiten bei der Aufreinigung dieser Verbindungen zurückzuführen. Für die übrigen Produkte sind keine weiteren Trends erkennbar. Die Produkte fielen als braune Feststoffe an.

3.5.5 Ergebnisse der biologischen Testung

Die dargestellten Isoindigo-*N,N'*-diglykoside wurden im Rahmen des REMEDIS-Projekts als mögliche Wirkstoffe für den Einsatz in Stents untersucht. Das REMEDIS-Projekt ist ein Verbund von Wissenschaftlern unterschiedlichster Disziplinen und Industriepartnern, die gemeinsam an der Entwicklung innovativer Implantate für das Herz-Kreislauf-System und die Sinnesorgane Auge und Ohr arbeiten. Ein Forschungsfeld ist die Entwicklung von Stents und Drug-Eluting Stents (DES) für koronare und periphere Indikationen. Stents werden in der Regel als stützende Strukturen, zum Beispiel in Blutgefäßen eingesetzt, um so eine Weitung dieser zu bewirken. DES setzen Medikamente über einen längeren Zeitraum frei. Um diese Funktionen zu gewährleisten, ist es nötig, ein Überwachsen dieser Stents und damit ein Verschluss des Blutgefäßes mit Körperzellen zu verhindern. Eine gängige Methode ist das Beifügen antiproliferativer Wirkstoffe zu dem häufig auf Polymeren basierenden Material der Stents. Dieser Wirkstoff wird kontinuierlich an die Umgebung abgegeben und verhindert so das Wachstum der Körperzellen.

Die Eignung einer Verbindung als solch antiproliferativer Wirkstoff wird zunächst mit dem sogenannten OCT-Test (Organic Cation Transporter) geprüft. Dabei werden die Interaktionen der Substanz mit dem OCT getestet. Die Ergebnisse dieses Vorversuchs für die Isoindigo-*N,N'*-diglykoside sind **Diagramm 4** zu entnehmen.

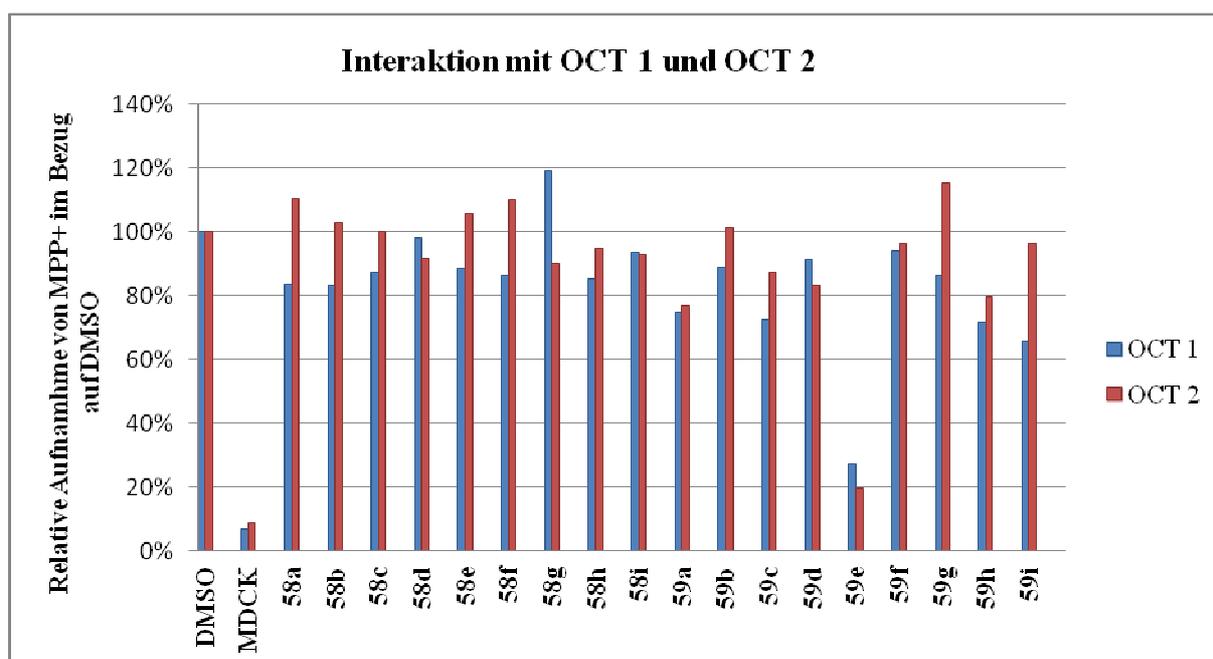


Diagramm 4: Interaktion der Isoindigo-*N,N'*-diglykoside mit OCT1 und OCT2

Dabei ist zu beachten, dass je kleiner der Wert für die relative Aufnahme von 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) im Bezug auf DMSO der getesteten Verbindung ist, desto größer ist die Wechselwirkung mit dem OCT. Bemerkenswert ist, dass Verbindung **59e** bereits in diesem Test starke Abweichungen zu den anderen Substanzen zeigt. Nachdem sich ein Teil der getesteten Verbindungen im OCT-Test als vielversprechend erwies, wurden sämtliche Isoindigo-*N,N'*-diglykoside auf die antiproliferative Wirkung gegenüber die humanen Endothelzellen: Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) und die humanen glatten Muskelzellen: Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells (HCASMC) untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den **Diagrammen 5** und **6** dargestellt.

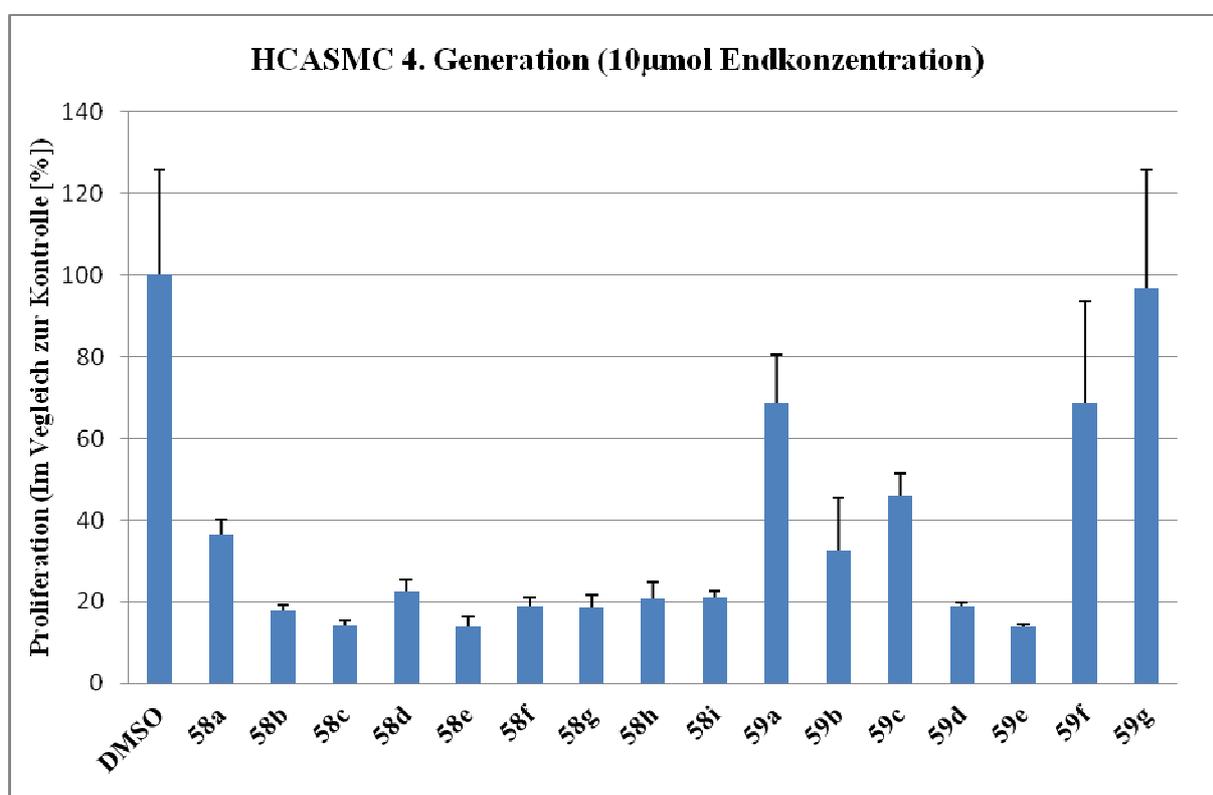


Diagramm 5: Einfluss der Isoindigo-*N,N'*-diglykoside auf die Proliferation der HCASMC

Diagramm 5 kann eindeutig entnommen werden, dass der Großteil der getesteten Substanzen eine wachstumshemmende Wirkung auf die HCASMC besitzt. Allerdings lassen sich keine strukturellen Abhängigkeiten erkennen. In **Diagramm 6** ist die Abhängigkeit der Zellviabilität der HCASMC vom eingesetzten Isoindigo-Derivat zu erkennen. Die Zellviabilität, auch Zellebensfähigkeit, beschreibt die Gesamtaktivität einer Zellpopulation. Das bedeutet, je kleiner der dargestellte Wert für die getestete Verbindung ist, desto höher ist die Toxizität auf den Zelltyp.

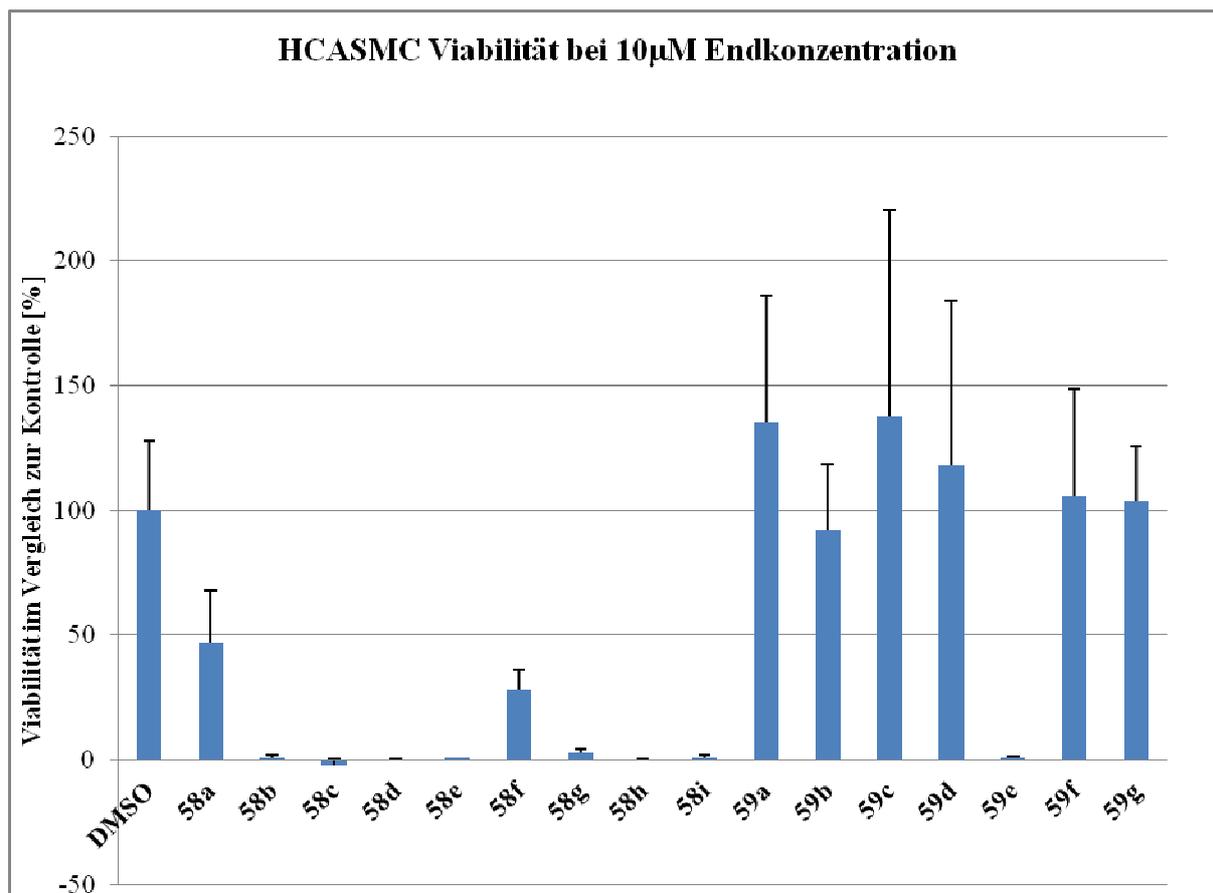


Diagramm 6: Einfluss der Isoindigo-N,N'-diglykoside auf die Viabilität der HCASMC

Hier sind strukturelle Einflüsse deutlich erkennbar. Mit Ausnahme von Verbindung **59e** zeigen sämtliche desacetylierte nur einen geringen Einfluss auf die Zellviabilität, was im Sinne der Untersuchung als negatives Ergebnis zu betrachten ist. Von den desacetylierten Verbindungen zeigt allein Verbindung **59e** eine beträchtliche Wirkung auf die Viabilität der HCASMC. Ein Grund für diese Besonderheit ist vermutlich die verbesserte Löslichkeit durch die tert-Butylsubstituenten am aromatischen Grundgerüst des Isoindigo-Derivats.

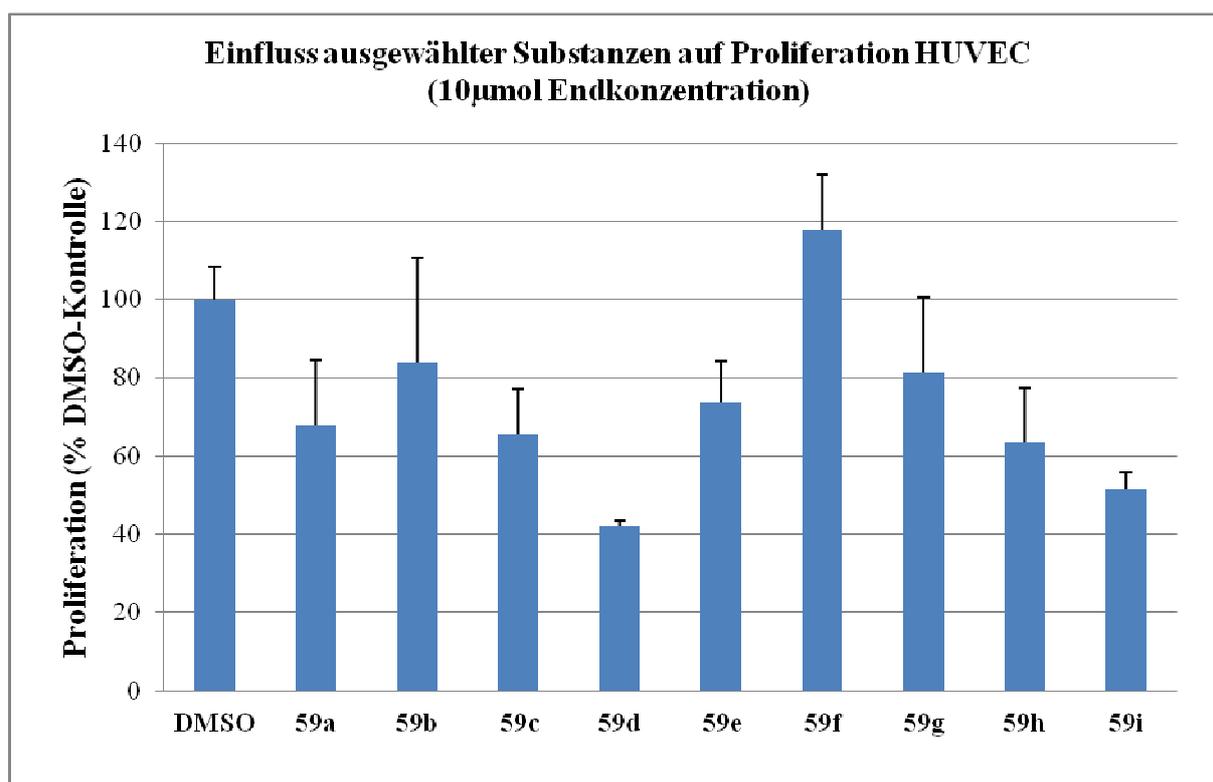


Diagramm 7: Einfluss ausgesuchter Isoindigo-*N,N'*-diglykoside auf die Proliferation der HUVEC

Diagramm 7 zeigt den Einfluss der vielversprechendsten Isoindigo-*N,N'*-diglykoside auf die Proliferation der HUVEC im Vergleich mit DMSO. Es zeigte sich, dass mit Ausnahme von Verbindung **59d** und **59i** der Einfluss auf die Proliferation relativ gering ist.

Im Sinne der Untersuchung ist dies ein positives Ergebnis. Die in DES eingesetzten Verbindungen zur Unterdrückung eines Überwachsens des Stents mit Muskelzellen dürfen das Zuwachsen der Wunde, durch die der Stent eingeführt wurde, nicht beeinträchtigen. Die HUVEC werden in diesem Sinne als Modellzellen verwendet. Eine geringe Antiproliferation gegen diesen Zelltyp weist auf einen geringen Einfluss der untersuchten Verbindungen auf das Wundheilung hin.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass Verbindung **59e** von den untersuchten Substanzen die vielversprechendste Leitstruktur liefert. Diese Verbindung zeigt die höchsten Werte für die Wirkung auf die Proliferation und Viabilität der HCASMC, während auf die Proliferation der HUVEC nur eine geringe Wirkung beobachtet werden konnte.

Die biologischen Untersuchungen wurden von Robert Begunck vom Institut für Pharmakologie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt und die Ergebnisse für diese Arbeit bereitgestellt.

3.5.6 Zusammenfassung

Ausgehend von alkylsubstituierten und nicht substituierten Isatin-*N*-glykosiden der Zucker L-Rhamnose und D-Mannose gelang es *N,N'*-Di-glykosidierte-Isoindigos in einer Tris(diethylamino)phosphan-vermittelten Reaktion darzustellen. Die Struktur dieser Verbindungsklasse konnte sowohl mit Hilfe von NMR-Experimenten als auch durch die Röntgenstrukturanalyse für Verbindung **58b** bewiesen werden. Darüber hinaus gelang die Desacetylierung dieser Verbindungen. Sowohl die acetylierten als auch die entschützten Verbindungen wurden im Rahmen des REMEDIS-Projektes auf Eignung zum Einsatz in Drug Eluting Stents untersucht. Verbindung **59e** erwies sich im Rahmen dieser Untersuchungen als vielversprechende Leitstruktur.

3.6 Darstellung *N*-glykosidierter 3,3-Diaryl-Oxindole

3.6.1 Einführung

Die ersten Derivate der 3,3-Diaryloxindole wurden bereits zum Ende des 19. Jahrhunderts dargestellt. Hierzu wurde Isatin mit dem entsprechenden Aromaten in konzentrierter Schwefelsäure erhitzt.⁸⁹ Bald zeigte sich, dass auch Lewis-Säuren, wie Zink(II)chlorid, durch die hohe Reaktivität des Isatins geeignet sind, diese Friedel-Crafts-Reaktion zu vermitteln.⁹⁰ Heute sind zahlreiche Methoden zur Darstellung von 3,3-Diaryloxindol-Derivaten bekannt.^{91,92,93} Die bekanntesten Vertreter dieser Verbindungsklasse sind das Oxyphenisatin (**60**) und das Acetyloxyphenisatin (**61**) (Abbildung 34).

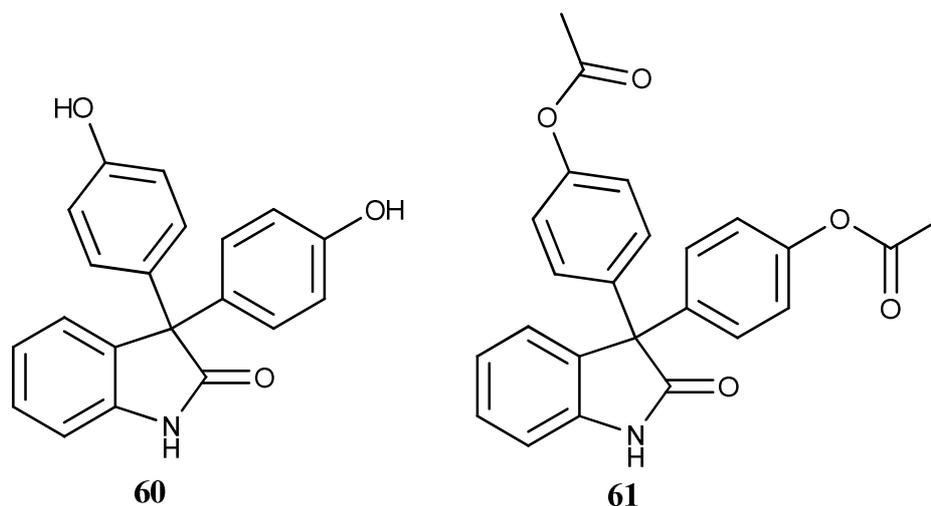


Abbildung 34: Oxyphenisatin (**60**) und Acetyloxyphenisatin (**61**)

Bis in die 1970er wurde Oxyphenisatin (**60**) als rezeptfreies Laxativ eingesetzt. REYNOLDS et al. wiesen ihm allerdings eine hepatotoxische Wirkung nach, was in der Folge zum Verbot der Verwendung des Medikaments führte. Die leberschädigende Wirkung konnte nicht auf eine allgemeine Toxizität des Oxyphenisatins zurückgeführt werden, sondern beruht auf einer Hypersensitivität der entsprechenden Zellen.^{94,95}

Bis heute ist das Interesse an dieser Verbindungsklasse groß, was zahlreiche Patente und Publikationen, die in den letzten zehn Jahren zu diesem Thema veröffentlicht wurden, belegen. In den letzten Jahren konnten den 3,3-Diaryloxindolderivaten zahlreiche interessante biologische Aktivitäten nachgewiesen werden. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den

unsymmetrisch substituierten Derivaten. Diese sind beispielsweise durch eine Grignard-Reaktion des Isatins mit einem aromatischen Grignard-Reagenz, gefolgt von einer Friedel-Crafts-Reaktion des gebildeten Alkohols, zugänglich.⁹⁶

UDDIN et al. konnten Derivaten des Oxyphenisatins und anderen Verbindungen, die auf der Grundstruktur des 3,3-Diaryloxindols basieren, antiproliferative Eigenschaften gegen die Humankrebszelllinie MDA-468 nachweisen. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die getesteten Verbindungen keine Aktivität gegen die Krebszelllinie MDA-231 besitzen.⁹⁷

NATARAJAN et al. konnten verschiedenen Derivaten des 3,3-Diaryloxindols anticancerogene Eigenschaften, basierend auf deren Wirkung als mRNA-Translation-Inhibitor, nachweisen. Diese Eigenschaft basiert auf dem störenden Effekt auf die intracelluläre Calcium-Ionen-Homöostase. Die Verminderung der Calcium-Ionen-Konzentration aktiviert die eIF2 α -Kinase, die daraufhin eIF2 α durch die Phosphorylierung seines Serins 51 deaktiviert. Dies bewirkt eine Behinderung der Komplexbildung aus eIF2 α , Guanosintriphosphat (GTP) und met-tRNA wodurch die Proteinsynthese verhindert wird.⁹⁸ CHRISTENSEN et al. konnten verschiedene 3,3-Diaryloxindol-Derivate positiv auf vorhandene anticancerostatische Eigenschaften gegen die Brustkrebszelllinie MCF-7 und die Prostatakrebszelllinie PC3 testen.⁹⁹

3.6.2 Reaktionen

Die Darstellung der *N*-glykosidierten 3,3-Diaryl-Oxindole erfolgte unter Lewis-Säure-katalysierten Bedingungen. Als Ausgangsstoffe für diese Reaktion kommen, neben den gewünschten Isatin-*N*-Glykosiden, elektronenreiche Aromaten zum Einsatz, die sowohl als Reaktand als auch als Lösungsmittel dienen. Ein Äquivalent des entsprechenden Isatin-*N*-Glykosids wurde in 20 Äquivalenten des Aromaten gelöst und unter Rühren mit zwei Äquivalenten Aluminiumchlorid versetzt. Die weiteren Reaktionsbedingungen hingen stark von den eingesetzten Aromaten ab. Während die Reaktionen mit Anisol (**62**) und *N,N*-Dimethylanilin nach 30 Minuten bei 20°C beendet waren, benötigten die Reaktionen mit Benzol und Toluol eine Reaktionszeit von mindestens einer Stunde bei 80°C. **Abbildung 35** zeigt den Reaktionsverlauf dieser Synthese am Beispiel von Verbindung **19a** mit Anisol (**62**).

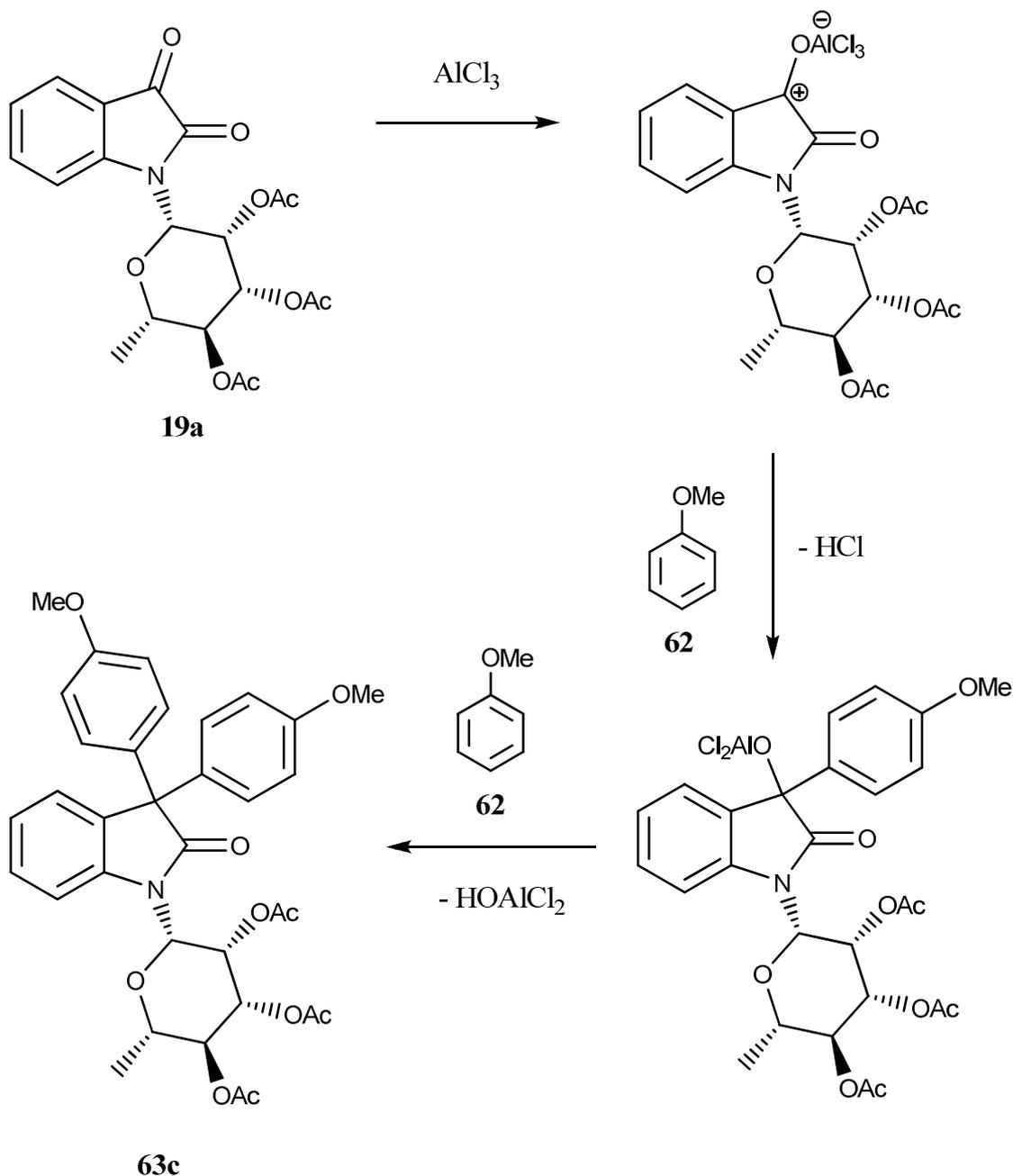


Abbildung 35: Darstellung der *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxinde am Beispiel von Verbindung **19a** mit Anisol zu Verbindung **63c**.

Die oben beschriebenen Reaktionsbedingungen sind das Ergebnis einer Optimierungreihe, in der verschiedene Lewis- und Brønstedt-Säuren sowie verschiedene Lösungsmittel eingesetzt wurden. In der Literatur sind u.a. die Brønstedt-Säuren Schwefelsäure, Trifluormethansulfonsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure und das Gemisch aus Essigsäure und Schwefelsäure als mögliche Reagenzien für die oben genannte Reaktion aufgeführt. Als Lewis-Säure werden u.a. Aluminiumtrichlorid, Titantrichlorid, Ethylaluminiumdichlorid und Bortrifluoretherat aufgeführt. Alle diese Säuren wurden unter verschiedenen

Theoretischer Teil

Bedingungen in der Anwendung auf die Isatin-*N*-glykoside getestet. In den meisten Fällen fand ausschließlich die Zersetzung des eingesetzten Isatin-*N*-Glykosids statt. Allein die Verwendung von Aluminiumtrichlorid führte zu dem gewünschten Produkt. Die Ergebnisse für die Umsetzung der Isatin-*N*-glykoside unter Aluminiumtrichlorid-vermittelten Bedingungen sind in **Tabelle 9** aufgeführt.

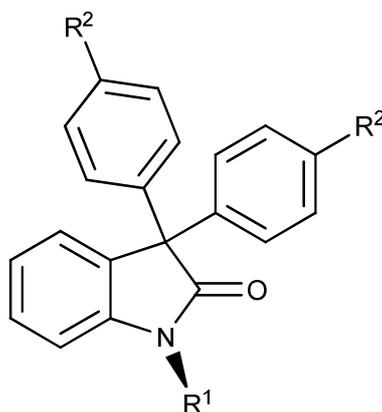
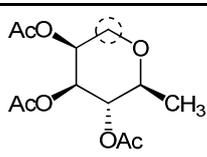
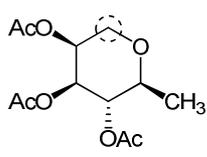
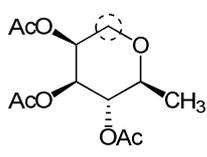
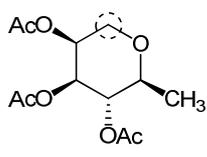
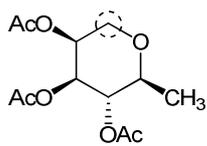
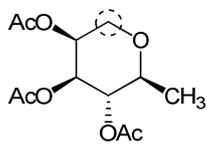
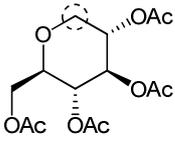
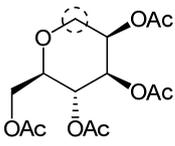
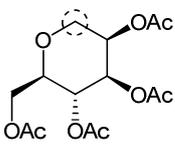
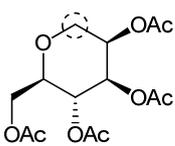
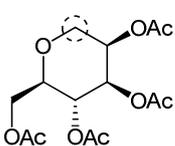
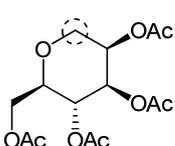


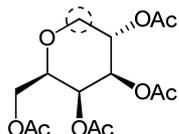
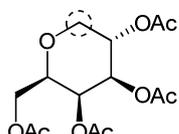
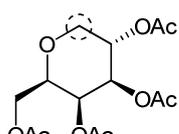
Tabelle 9: Ergebnisse der Synthese der *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindole

Verbindung	R ¹	R ²	Temperatur(°C)	Zeit(min)	Ausbeute (%)
63a		H	80	120	94
	β-L-Rhamnose				
63b		CH ₃	80	120	56
	β-L-Rhamnose				
63c		OCH ₃	20	10	98
	β-L-Rhamnose				
63d		N(CH ₃) ₂	20	10	90
	β-L-Rhamnose				

Theoretischer Teil

63e		Br	80	120	0
	β -L-Rhamnose				
63f		NO ₂	80	120	0
	β -L-Rhamnose				
63g		OCH ₃	20	10	85
	β -D-Glukose				
63h		H	80	120	59
	β -D-Mannose				
63i		CH ₃	80	120	55
	β -D-Mannose				
63j		OCH ₃	20	10	95
	β -D-Mannose				
63k		N(CH ₃) ₂	20	10	80
	β -D-Mannose				
63l		Br	80	120	0
	β -D-Mannose				

Theoretischer Teil

63m		H	80	120	62
	β -D-Galaktose				
63n		CH ₃	80	120	65
	β -D-Galaktose				
63o		OCH ₃	20	10	92
	β -D-Galaktose				

Die Ausbeuten der erfolgreichen Reaktionen liegen zwischen **55%** bis **98%** und damit in einem guten bis exzellenten Bereich. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Ausbeuten für die Verwendung von Toluol und Benzol als Reaktionspartner in der Regel weit niedriger sind als die für die Verwendung von *N,N*-Dimethylanilin (DMA) und Anisol (**62**). Allerdings bildet Verbindung **63a** eine Ausnahme. Hier liegt die Ausbeute bei den besten fünf Ergebnissen. Die durchgehend guten Werte für die Ausbeuten der Reaktionen unter Verwendung von Anisol (**62**) als Reaktand sind höchst wahrscheinlich auf die sehr gute Löslichkeit der Edukte in diesem Lösungsmittel zurückzuführen. Im Vergleich dazu waren die Edukte zwar auch in Toluol und Benzol bei 80°C gut löslich, allerdings konnte beobachtet werden, dass sich während des Reaktionsverlaufs ein Feststoff absetzt. Dieser Feststoff konnte nur beim Einsatz der glykosidierten Isatine beobachtet werden. Reaktionen mit unsubstituiertem Isatin zeigten in keinem der gewählten Lösungsmittel ein ähnliches Verhalten. Die Lösungen blieben über den gesamten Reaktionsverlauf klar. So kann angenommen werden, dass es sich bei dem gebildeten Feststoff um einen Aluminium-Glykosid-Komplex handelt, der nur schlecht in Toluol und Benzol löslich ist, was sich negativ auf die Ausbeuten der Reaktionen auswirkt. Die große Abweichung der Verbindung **63a** ist vermutlich auf eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts zurück zu führen. Die Verbindung zeigte sich nach der vollendeten Aufreinigung als schwer löslich in Lösungsmitteln wie Methanol und Aceton. Eventuell zeigte sich diese schlechte Löslichkeit bereits während der Reaktion in Benzol, so dass nicht nur der Aluminiumchlorid-Zucker-Komplex aus der Lösung ausfiel, sondern auch das

gebildete Produkt. Dies könnte dazu geführt haben, dass sich der Komplex nach und nach wieder gelöst hat.

Bei der Verwendung von DMA als Lösungsmittel erwies sich die wässrige Aufarbeitung als problematisch. Die nukleophilen NMe_2 -Gruppen konnten durch die bei der wässrigen Aufarbeitung gebildete Salzsäure protoniert werden, was die Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen drastisch erhöhte und so dafür sorgte, dass ein Teil in die wässrige Lösung überging. Beim Versuch, die wässrige Phase zu neutralisieren, erschwerte die Bildung von Aluminiumhydroxid eine Extraktion des Produkts aus der wässrigen Phase, so dass eine weitere Rückgewinnung des Produkts verworfen wurde.

Die negativen Ergebnisse für die Verwendung von Brombenzol und Nitrobenzol als Reaktanden ist sehr wahrscheinlich auf den $-I$ -Effekt der Substituenten auf das aromatische System zurückzuführen. Die erniedrigte Elektronendichte erschwert einen elektrophilen Angriff auf diese Systeme unter den gegebenen Bedingungen.

3.6.3 Strukturaufklärung

Die vollständige Strukturaufklärung der Verbindungen **63a-63o** wurde mit Hilfe von 1D-NMR-Experimenten, wie den ^1H - und ^{13}C -NMR-Messungen und spezieller 2D-NMR-Experimente, wie zum Beispiel den $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY und HMBC-Spektren durchgeführt. Für Verbindung **63g** konnten Korrelationen zwischen H-1', H-3' und H-5' im $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Experiment identifiziert werden. Diese können nur realisiert werden, wenn die D-Glukose in der β -Konfiguration und wenigstens teilweise in Lösung in der $^4\text{C}_1$ -Sesselkonformation vorliegt. Analog verhält es sich mit Verbindung **63j**, die D-Mannose als Zuckersubstituenten enthält. Auch hier konnten im $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Experiment Korrelationen zwischen den Wasserstoffatomen H-1', H-3' und H-5' beobachtet werden. Diese sind in diesem Fall ebenfalls nur möglich, wenn die D-Mannose in der β -Konfiguration und wenigstens teilweise in Lösung in der $^4\text{C}_1$ -Sesselkonformation vorliegt. **Abbildung 36** zeigt die entsprechenden Korrelationen für beide Verbindungen.

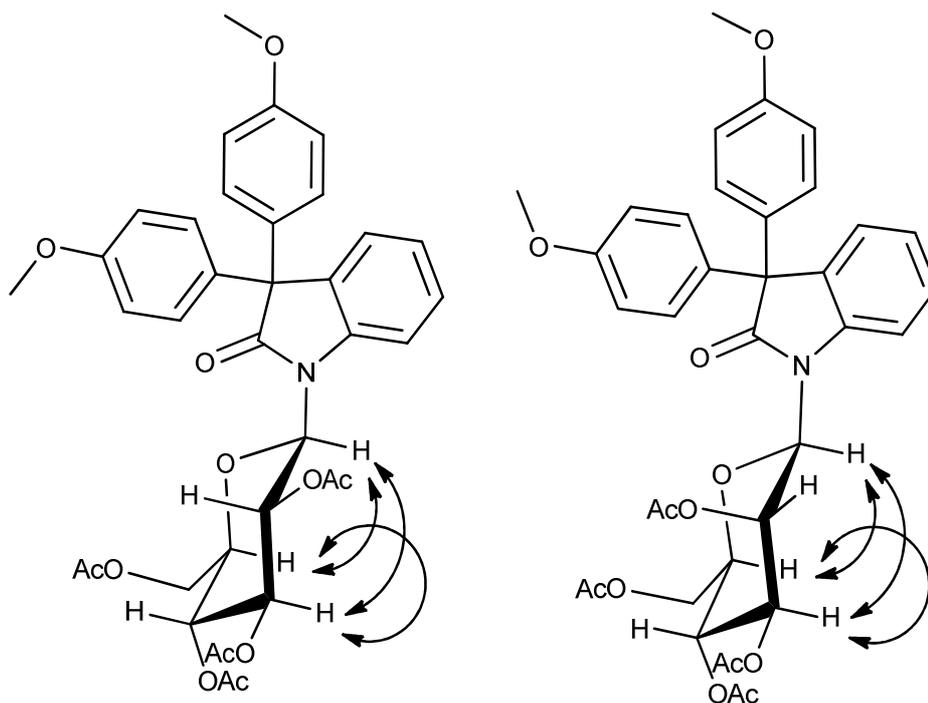


Abbildung 36: $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Korrelationen der Verbindungen 63g und 63j

Für Verbindung **63a** ist es gelungen ausreichend große Kristalle für die Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Das Ergebnis dieser Analyse ist die in **Abbildung 37** dargestellte Molekülstruktur. Die Darstellung bestätigt die durch die NMR-Experimente festgestellte β -Konfiguration der L-Rhamnose eindeutig. Desweiteren ist die $^1\text{C}_4$ -Sesselkonformation gut erkennbar.

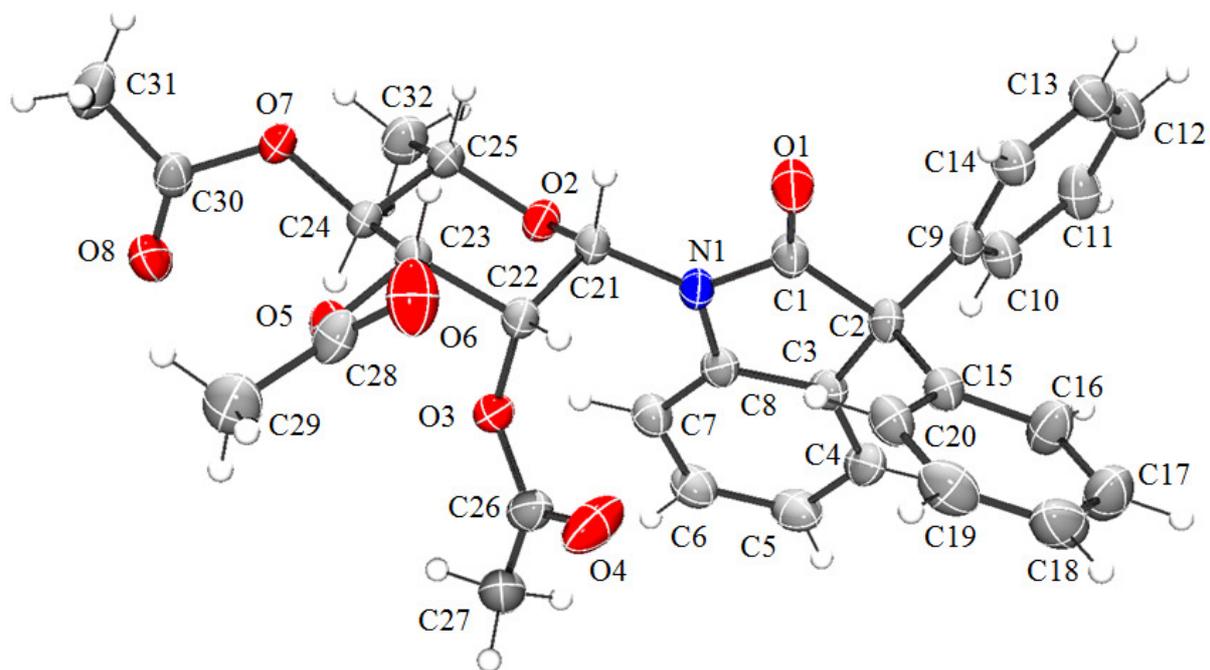


Abbildung 37: ORTEP-Darstellung von Verbindung 63a mit 50% Wahrscheinlichkeit der Elipsoide

Verbindung **63a** kristallisierte in einem orthorhombischen Kristallgitter mit der Raumgruppe $P2_12_12_1$. Die Bindungslängen und Bindungswinkel entsprechen den theoretisch zu erwartenden Werten.

3.6.4 Die Desacetylierung

Die Entschützung der dargestellten *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindole erfolgte im Basischen, unter ZEMPLÉN-Bedingungen (**Abbildung 38**). Hierzu wurde der entsprechende Ausgangsstoff in Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen Natriummethanolat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für mehrere Stunden bei 25°C gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch durch die Zugabe von Essigsäure neutralisiert und das Lösungsmittel entfernt. Anschließend wurde der verbleibende Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das gewünschte Produkt in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.

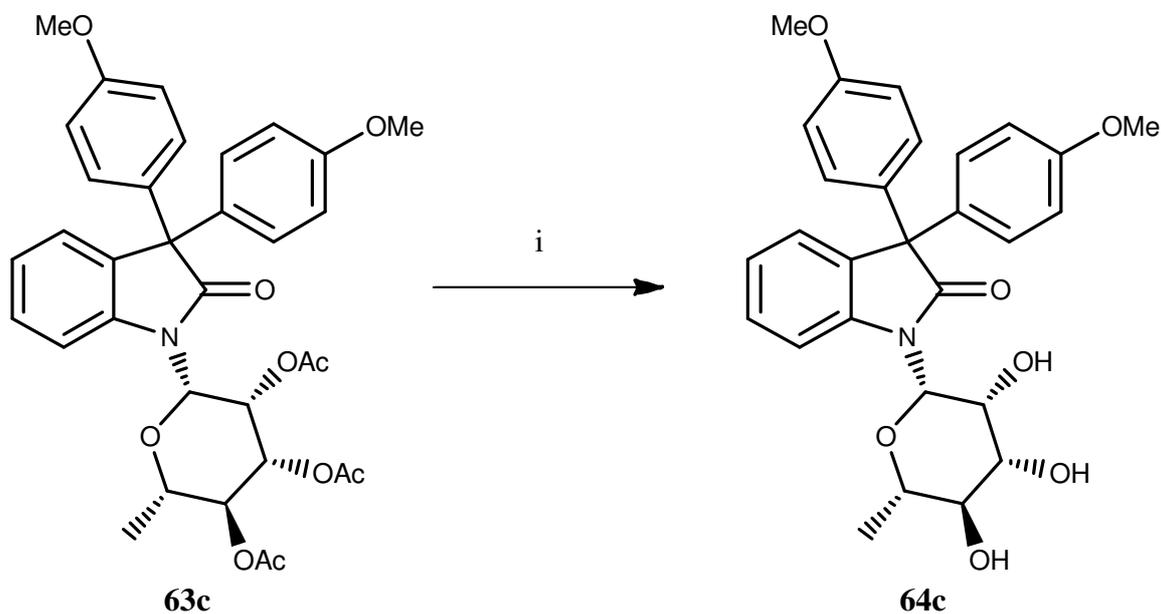
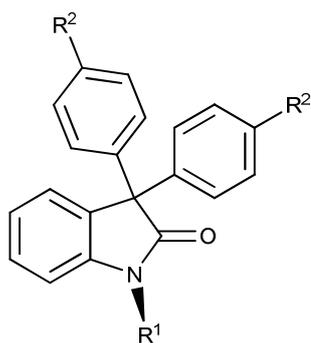
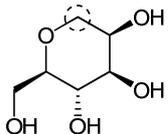
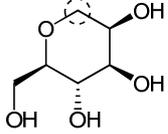
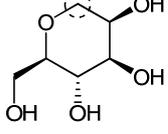
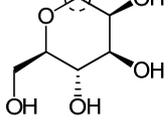
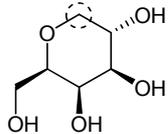
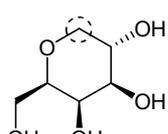
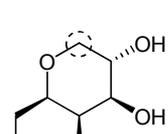


Abbildung 38: Desacetylierung der *N*-glykosidierte 3,3-Diaryloxindole am Beispiel von Verbindung **63c**; Bedingungen und Reagenzien: i) MeOH, NaOMe, 20°C.

Eine Übersicht über die erhaltenen Produkte und die dazugehörigen Ausbeuten ist **Tabelle 10** zu entnehmen. Die Ausbeuten bewegen sich im guten Bereich von **75%** bis **86%**. Alle Produkte fielen als farblose Feststoffe an.

Tabelle 10: Ergebnisse der Synthese der entschützten *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindole

Verbindung	R ¹	R ²	Ausbeute(%)
64a	 β-L-Rhamnose	H	80
64b	 β-L-Rhamnose	CH ₃	77
64c	 β-L-Rhamnose	OCH ₃	81
64d	 β-L-Rhamnose	N(CH ₃) ₂	86
64e	 β-D-Glukose	OCH ₃	82

64f		H	76
	β -D-Mannose		
64g		CH ₃	78
	β -D-Mannose		
64h		OCH ₃	84
	β -D-Mannose		
64i		N(CH ₃) ₂	80
	β -D-Mannose		
64j		H	75
	β -D- Galaktose		
64k		CH ₃	78
	β -D- Galaktose		
64l		OCH ₃	79
	β -D-Galaktose		

Die Verbindungen **64a** bis **64l** konnten in Ausbeuten von **75%** bis **86%** dargestellt werden. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte zeigen keine signifikanten Differenzen. Es lassen sich keinerlei Trends durch den Einfluss der vorhandenen Substituenten erkennen. Der sehr unpolare Charakter des heterocyclischen Systems bewirkt, trotz der freien Hydroxylgruppen

des Kohlenhydratrestes, eine sehr gute Löslichkeit der Produkte in den gängigsten organischen Lösungsmitteln, wie Methanol, Essigsäureethylester oder Aceton. Dies könnte sich als vorteilhaft für die biologische Verfügbarkeit erweisen.

3.6.5 Biologische Testung

Für die Testung der dargestellten *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindole auf eine eventuell vorhandene biologische Aktivität wurden diese an Dr. Jamshed Iqbal (Associate Professor) am „Department of Pharmacy COMSATS“ des „Institute of Information Technology“ in Abbottabad/Pakistan gesandt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen standen jedoch bis zur Veröffentlichung dieser Arbeit noch aus.

3.6.6 Zusammenfassung

Die Lewis-Säure-vermittelte Reaktion von Isatin-*N*-glykosiden der Zucker L-Rhamnose, D-Mannose, D-Glukose und D-Galaktose mit elektronenreichen Aromaten ermöglichte die Darstellung der *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindole. Diese ließen sich unter Zemplen-Bedingungen entschützen. Sowohl die geschützten, als auch die entschützten Verbindungen wurden zur Testung auf biologische Aktivität an Dr. Jamshed Iqbal (Associate Professor) am „Department of Pharmacy COMSATS“ des „Institute of Information Technology“ in Abbottabad/Pakistan gesandt.

3.7 Darstellung von 2-(Glykosylthio)-3,3-aryl-3H-indolen

3.7.1 Einführung

Ähnlich wie das Oxindol ist auch das Thioindol (**65**) ein bedeutender Heterocyclus für die Darstellung komplexer Verbindungen. Dem Thioindol (**65**) konnte unter anderem eine schmerzstillende Wirkung nachgewiesen werden.¹⁰⁰ Aus dem *Streptomyces*-Stamm CNR-698 konnte das Ammosamid A (**66**) isoliert werden, welches auf der Grundstruktur des Thioindols basiert.¹⁰¹ Dem Ammosamid A (**66**) und anderen Vertretern dieser Substanzklasse konnten durch HUGHES et. al. cytotoxische Eigenschaften gegen HCT-116-Zellen (humane Darmtumorzelllinie) nachgewiesen werden.¹⁰²

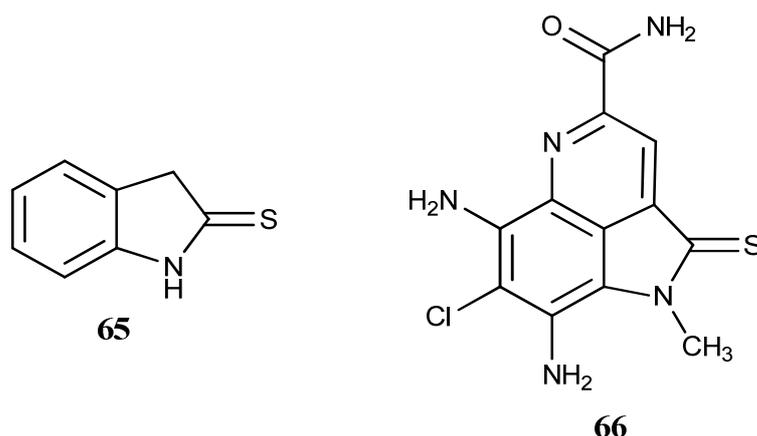


Abbildung 39: Thioindol (**65**) und Ammosamid A (**66**)

Die Darstellung von Thioamiden, ausgehend von Säureamiden, erfolgt in der Regel unter Verwendung von LAWESSONS Reagenz (**67**). Der Vorteil in der Nutzung dieses Reagenz im Vergleich zu Phosphorpentasulfid liegt in der Selektivität des Reagenz und damit in der Akzeptanz zahlreicher funktioneller Gruppen.^{103,104,105} Die Affinität von LAWESSONS Reagenz beschränkt sich in der Regel auf Carbonylfunktionen und Säureamid-Strukturen.^{106,107} Erst der Einsatz drastischer Bedingungen führt zum Angriff auf andere funktionelle Gruppierungen, wie zum Beispiel Carbonsäureester und Alkohole.^{108,109}

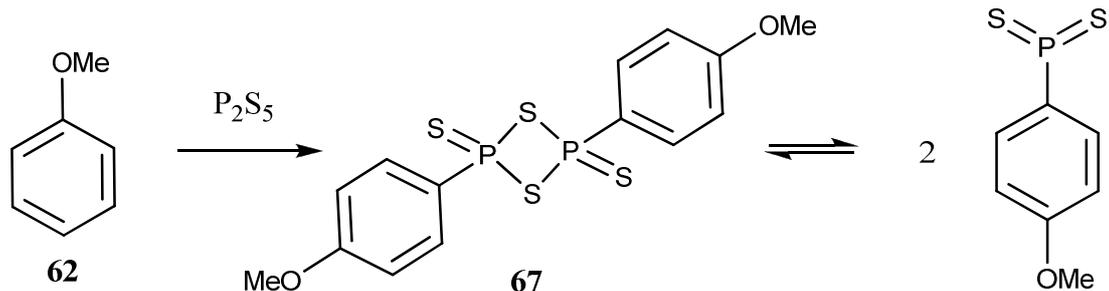


Abbildung 40: Darstellung des Lawessons-Reagenz

Abbildung 40 zeigt die Darstellung des LAWESSONS Reagenz ausgehend von Anisol (**62**) und Phosphorpentoxid. Das gebildete Produkt liegt in dem gezeigten Gleichgewicht zwischen der monomeren Einheit und der dimeren Verbindung vor. Die Thionierung von Carbonylverbindungen mit dem LAWESSONS Reagenz ist vergleichbar mit dem Mechanismus der WITTIG-Reaktion.¹¹⁰

3.7.2 Reaktionen

Die Darstellung der 3,3-Diaryl-indolin-2-thione, die als Ausgangsstoff für die Synthese der 2-(Glykosylthio)-3,3-diaryl-3H-indole dienen, wird in **Abbildung 41** gezeigt. Die Herstellung erfolgt durch die Umsetzung des entsprechenden 3,3-Diaryloxindols mit LAWESSONS-Reagenz (**67**) in Toluol bei 111°C. Die anschließende säulenchromatografische Aufreinigung ergab die in **Tabelle 11** aufgeführten Verbindungen. Die Reaktionen ergaben die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten. Die Verbindungen fielen als farblose Feststoffe an, die vor Lichteinstrahlung geschützt gelagert werden mussten.

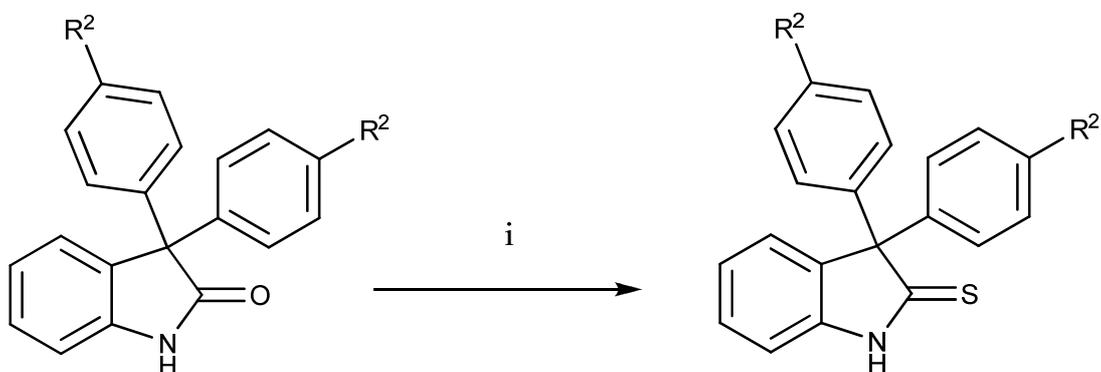


Abbildung 41: Darstellung der 3,3-Diaryl-Indolin-2-thione, Bedingungen und Reagenzien: i) LAWESSONS-Reagenz, Toluol, 111°C.

Theoretischer Teil

Die erhaltenen 3,3-Diaryl-indolin-2-thione stellen aktivierte Derivate des entsprechenden 3,3-Diaryloxindols dar. Die Deprotonierung des Stickstoffatoms der 3,3-Diaryl-indolin-2-thione steigert die Nukleophilie des Systems. Die gesteigerte Reaktivität ermöglicht den Umsatz mit Elektrophilen, wie z.B. Alkylhalogeniden, wobei ein Angriff sowohl am Stickstoff- als auch am Schwefelatom erfolgen kann. Die Position ist abhängig von der Wahl des Elektrophils. Sterisch aufwendige Elektrophile greifen bevorzugt am Schwefel-Atom an, während kleine, sterisch wenig anspruchsvolle Elektrophile bevorzugt am Stickstoffatom angreifen.

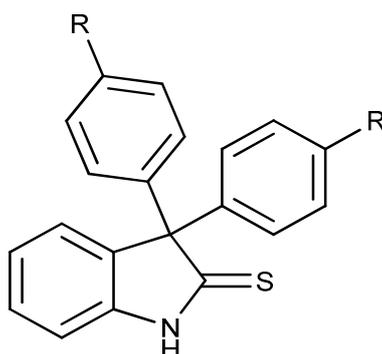


Tabelle 11: Ergebnisse der Synthese der 3,3-Diaryl-Indolin-2-thione

Verbindung	R	Ausbeute (%)
68a	OCH ₃	74
68b	H	81

Die Reaktion der 3,3-Diaryl-indolin-2-thione mit aktivierten Zucker-Derivaten führt zu 2-(Glykosylthio)-3,3-diaryl-3H-indolen. Diese sind strukturell verwandt mit den *N*-glykosidierten 3,3-Diaryl-oxindolen.

Die Darstellung des benötigten Acetobromzuckers erfolgte nach literaturbekannten Vorschriften.¹¹¹ Das Pentaacetat der Glukose bzw. Galaktose wurde durch die Acetylierung des freien Zuckers mit Hilfe von Acetanhydrid erhalten. Dazu wurde der freie Zucker in Pyridin gelöst (5ml pro 1g Zucker), die Lösung auf 0°C gekühlt und mit Acetanhydrid versetzt (5ml pro 1g Zucker). Das Reaktionsgemisch wurde für 12h bei 0°C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Gemisch auf Eiswasser gegeben und der entstandene farblose Feststoff abfiltriert und getrocknet. Das so gewonnene Pentaacetat der entsprechenden Pyranose wurde anschließend in trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu diesem Gemisch wurde eine 33%ige Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig hinzugegeben und für 30-45 Minuten (DC-Kontrolle) bei 20°C gerührt. Nach beendeter

Reaktion wurde die Lösung auf 5°C gekühlt und mit kaltem Heptan verdünnt. Das Gemisch wurde auf Eiswasser gegeben und die wässrige Phase mit einem Heptan-Dichlormethan-Gemisch (2:1) extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend mit kaltem Wasser und mit wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Acetobromzucker wurden auf diese Weise als farblose Feststoffe gewonnen. **Abbildung 42** zeigt die Synthese am Beispiel der Acetobromglukose (**70a**).

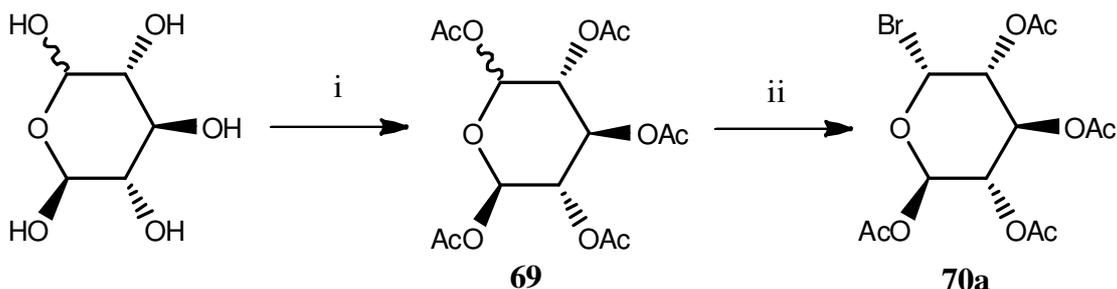


Abbildung 42: Darstellung von Acetobromglukose. Bedingungen und Reagenzien: i) Pyridin, Ac₂O, 0°C, 12h, ii) DCM, HBr (40% in Eisessig), 0°C→20°C, 30-45 min.

Analog wurde die entsprechende Acetobromgalaktose (**70b**) gewonnen. Zur Darstellung der 2-(Glykosylthio)-3,3-diaryl-3H-indole wurden 2.2 Äquivalente 3,3-Diaryl-Indolin-2-thion in DMF vorgelegt, auf 0°C gekühlt und mit 2.2 Äquivalenten Natriumhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wurde ein Äquivalent Acetobromzucker zu der Lösung hinzugegeben und die Lösung langsam auf 20°C erwärmt. Nach vollendeter Reaktion wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt. Der dadurch ausgefallene Feststoff wurde filtriert und anschließend säulenchromatografisch aufgereinigt. **Abbildung 43** zeigt den Reaktionsverlauf für die Synthese der 2-(Glykosylthio)-3,3-diaryl-3H-indole am Beispiel der Reaktion des 3,3-Bis(4-methoxyphenyl)indolin-2-thions (**68a**) mit α-D-Acetobromglukose (**70**).

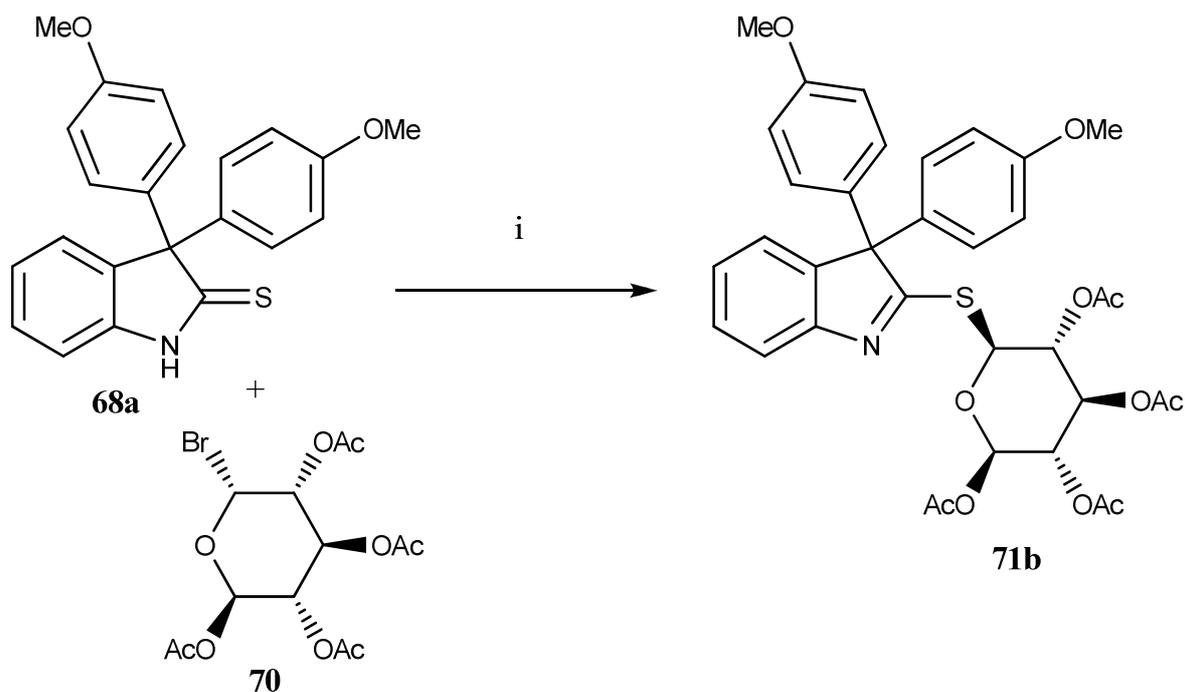


Abbildung 43: Darstellung der 2-(Glykosylthio)-3,3-diphenyl-3H-indole, Bedingungen und Reagenzien: i) DMF, NaH, 12h, 20°C.

Auf diese Weise konnten die Verbindungen **71a-71d** in Ausbeuten von **72%** bis **83%** dargestellt werden. Die Ausbeuten dieser Reaktionen liegen damit im guten Bereich. Die genauen Angaben zu den einzelnen Verbindungen sind **Tabelle 12** zu entnehmen. Alle Produkte fielen als farblose Feststoffe an.

Die Desacetylierung der erhaltenen 2-(Glykosylthio)-3,3-aryl-3H-indole war nicht erfolgreich. Mit Hilfe der DC-Kontrolle konnte eine Zersetzung der Ausgangsverbindung beobachtet werden. Dies entsprach allerdings den Erwartungen, da die Thioimid-Struktur durch nukleophile Basen angegriffen werden kann und so die Abspaltung des entsprechenden Thiols bewirkt wird.

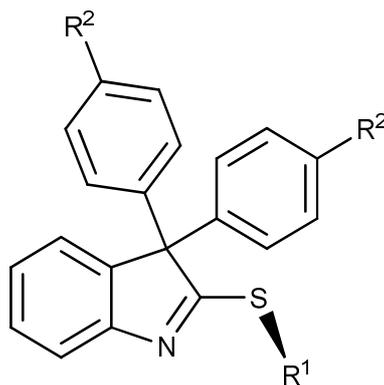


Tabelle 12: Ergebnisse der Synthese der 2-(Glykosylthio)-3,3-diaryl-3H-indole

Verbindung	R ¹	R ²	Ausbeute (%)
71a	 β-D-Glc(Acetyl)	H	72
71b	 β-D-Glc(Acetyl)	OCH ₃	79
71c	 β-D-Gal(Acetyl)	H	77
71d	 β-D-Gal(Acetyl)	OCH ₃	83

Die Ausbeuten für die erhaltenen Produkte liegen in einem sehr engen Bereich beieinander. Dies lässt den Schluss zu, dass die Ausbeuten der Reaktion weder von den jeweiligen Substituenten am aromatischen System, noch vom eingesetzten Zuckerderivat abhängig sind.

3.7.3 Strukturaufklärung

Für Verbindung **71b** wurden die zweidimensionalen $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY und das $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-NMR-Experimente durchgeführt und die Ergebnisse auf Hinweise für die vollständige Strukturaufklärung untersucht. Allerdings konnten den 2D-NMR-Spektren keine genauen Informationen entnommen werden. Hilfreich waren allerdings die eindimensionalen NMR-Spektren von Verbindung **71b**. Zur Feststellung, ob die Anknüpfung des Zucker-Substituenten im Fall von Verbindung **71b** am S- oder am N-Atom des entsprechenden 3,3-Diaryl-Indolin-2-thions erfolgte, wurden die Lagen des H-1' und C-1' mit den entsprechenden Signalen für Verbindung **63g** verglichen.

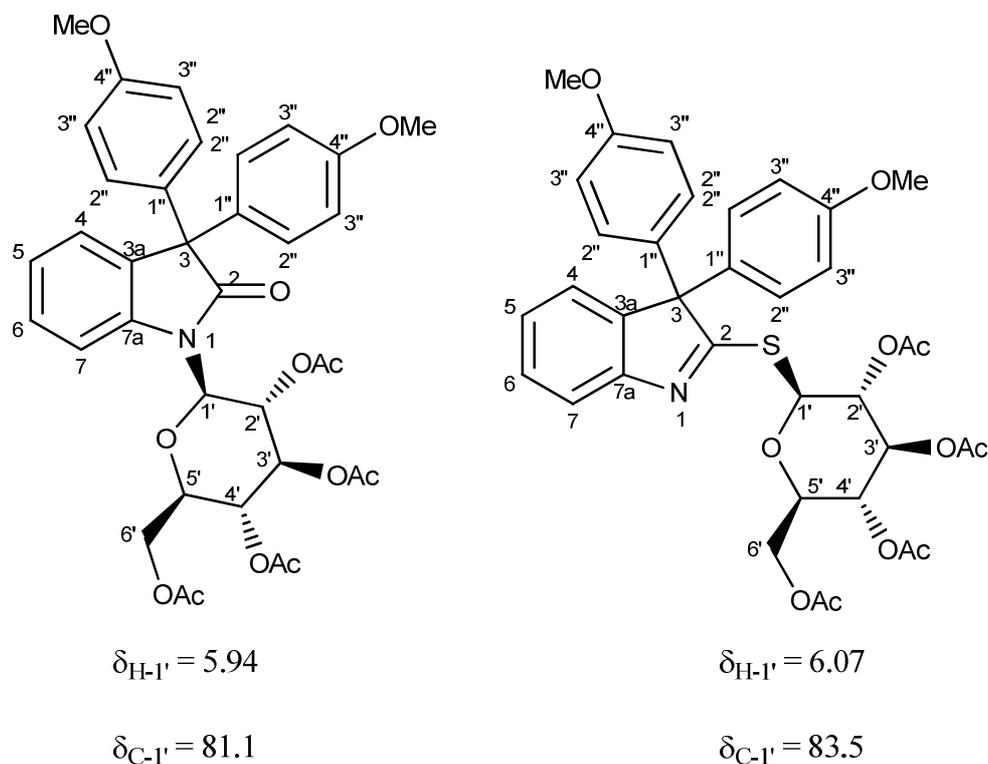


Abbildung 44: Vergleich zwischen Verbindung **63g** und Verbindung **71b** (NMR: Aceton- d_6 , 300 MHz)

Es konnte festgestellt werden, dass das Signal des H-1' für Verbindung **71b** im Gegensatz zur Lage des H-1' von Verbindung **63g** um $\Delta \delta = 0.13$ ppm zum Tieffeld hin verschoben ist. Dies spricht für eine Verknüpfung des Zuckers am Schwefel-Atom. Der +M-Effekt des Schwefels ist im Vergleich zum Stickstoff weniger stark ausgeprägt, was auf die Größe des Schwefels zurückzuführen ist. Dies führt zu einer geringeren Elektronendichte an Position 1', was die zu beobachtende Tieffeldverschiebung bewirkt.

Ein Vergleich der Verschiebungen der Lage des C-1' im ^{13}C -NMR-Spektrum beider Verbindungen ergab ein ähnliches Ergebnis. Das Signal des C-1' von Verbindung **71b** ist um $\Delta\delta = 2.4$ ppm zum C-1'-Signal für Verbindung **63g** ins Tieffeld verschoben. Die Gründe sind die gleichen wie für die Tieffeldverschiebung des H-1' Signals.

Ein weiterer Hinweis auf die Verknüpfung am Schwefelatom liefert der Vergleich der $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY und $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-NMR-Spektren der Verbindungen **71b** und **63g**. Für Verbindung **63g** können im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum Korrelationen zwischen H-1' und H-7 beobachtet werden. Ähnliche Korrelationen sind für Verbindung **71b** nicht zu verzeichnen. Das Fehlen dieser Korrelationen ist auf die räumliche Distanz zwischen H-1' und H-7 zurückzuführen.

Die β -Konfiguration der Produkte konnte mit Hilfe der zweidimensionalen $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY- und $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-NMR-Experimente für Verbindung **71b** nachgewiesen werden. Es konnten die signifikanten Korrelationen zwischen H-1', H-3' und H-5' beobachtet werden. Diese können nur dann auftreten, wenn die Verbindung als β -Anomer in Lösung in der $^4\text{C}_1$ -Sesselkonformation vorliegt. Analoge Beobachtungen konnten für Verbindung **71d** gemacht werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Reaktion stereospezifisch das β -konfigurierte Produkt der jeweils eingesetzten Zucker liefert.

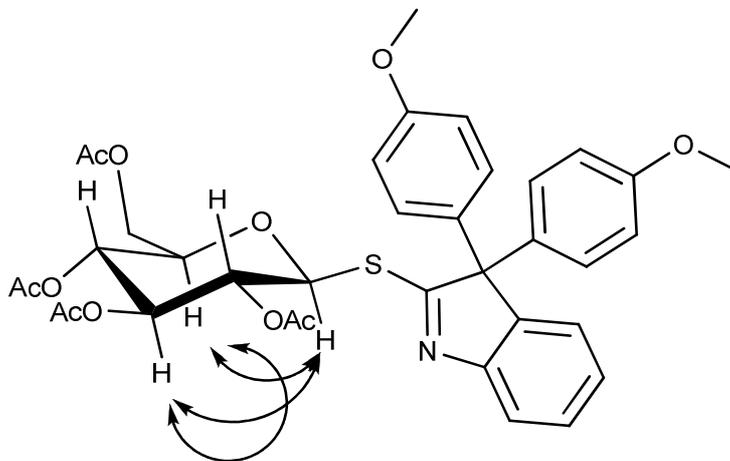


Abbildung 45: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Korrelationen für Verbindung **71b**

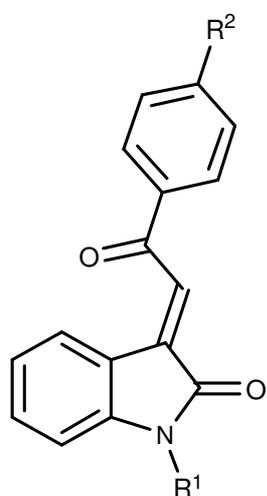
3.7.4 Zusammenfassung

Die Darstellung der 2-(Glykosylthio)-3,3-diaryl-3H-indole gelang durch die Reaktion des entsprechenden Brom-Zuckers mit dem gewünschten 3,3-Diaryl-Indolin-2-thion, welches zunächst durch die Umsetzung von 3,3-Diaryloxindolen mit LAWESSONS Reagenz erhalten wurde. So konnte eine den *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindolen strukturell sehr ähnliche Verbindungsklasse dargestellt werden, die ebenfalls für die Untersuchung auf biologische Aktivität an Dr. Jamshed Iqbal (Associate Professor) am „Department of Pharmacy COMSATS“ des „Institute of Information Technology“ in Abbottabad/Pakistan gesandt wurden.

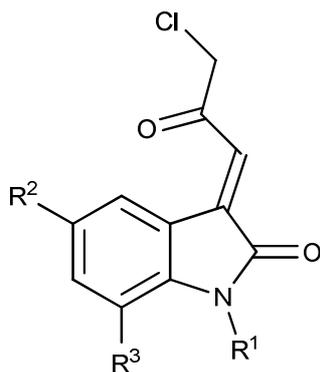
4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden diverse Reaktionstypen für die Synthese glykosidierter Heterozyklensysteme erfolgreich angewendet.

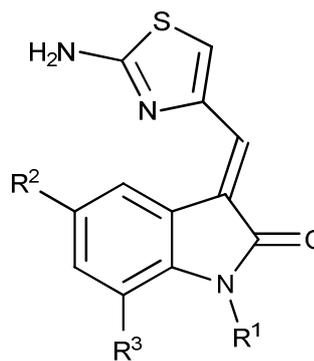
Basierend auf den Ergebnissen von M. BECKER gelang es **11 Beispiele** für die Aldolkondensation von verschiedenen Isatin-*N*-glykosiden mit unterschiedlich substituierten Acetophenonen zu erhalten. Im Rahmen des Melanomverbundes der Deutschen Krebshilfe e.V. wurden diese Verbindungen für die Testung auf eventuell vorhandene antiproliferative Wirkung auf Humankrebszelllinien bereitgestellt. Die Ausbeuten für die Darstellung dieser Verbindungen liegen im moderaten bis guten Bereich. Mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten und mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse im Fall von Verbindung **27a** gelang es, die Struktur dieser Verbindungsklasse vollständig aufzuklären. Die Entschützung der erhaltenen Derivate war nicht möglich. **6 Beispielen** konnte in ersten Untersuchungen eine signifikante antiproliferative Wirkung gegen die bösartige Melanomkrebzelllinie SK-Mel 147 nachgewiesen werden.



- 27a:** R¹= Rhm(Acetyl); R²= NO₂; 78%
27b: R¹= Rhm(Acetyl); R²= Cl; 49%
27c: R¹= Rhm(Acetyl); R²= F; 65%
27d: R¹= Rhm(Acetyl); R²= OCH₃; 45%
27e: R¹= Man(Acetyl); R²= NO₂; 70%
27f: R¹= Man(Acetyl); R²= Cl; 52%
27g: R¹= Man(Acetyl); R²= F; 63%
27h: R¹= Man(Acetyl); R²= CF₃; 69%
27i: R¹= Man(Acetyl); R²= OMe; 42%
27j: R¹= Glc(Acetyl); R²= NO₂; 71%
27k: R¹= Glc(Acetyl); R²= CF₃; 67%
27l: R¹= Gal(Acetyl); R²= NO₂; 71%
27m: R¹= Gal(Acetyl); R²= F; 64%
27n: R¹= Gal(Acetyl); R²= CF₃; 66%

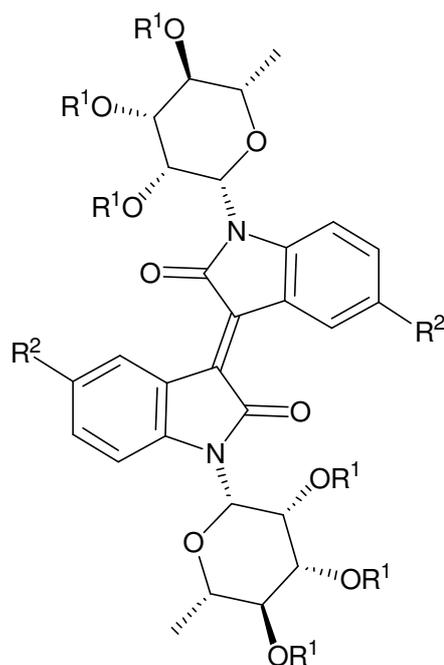


- 37a:** R¹= H; R²= H; R³= H; 50%
37b: R¹= Me; R²= H; R³= ; 51%
37c: R¹= Ph; R²= H; R³= ; 20%
37d: R¹= H; R²= F; R³= H; 70%
37e: R¹= H; R²= Cl; R³= H; 60%
37f: R¹= H; R²= Br; R³= H; 71%
37g: R¹= H; R²= I; R³= H; 40%
37h: R¹= H; R²= OCF₃; R³= H; 56 %
37i: R¹= H; R²= Me; R³= Me; 31%
37j: R¹= H; R²= H; R³= F; 80%
37k: R¹= H; R²= H; R³= Cl; 79%
37l: R¹= H; R²= H; R³= Br; 75%
37m: R¹= Rhm(Acetyl); R²= H; R³= H; 26%
37n: R¹= Man(Acetyl); R²= H; R³= H; 33%

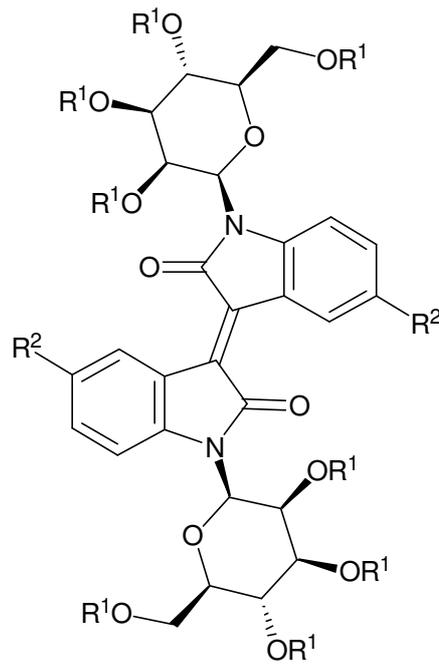


- 50a:** R¹= H; R²= H; R³= H; 80%
50b: R¹= Me; R²= ; R³= ; 45%
50c: R¹= Ph; R²= ; R³= ; 30%
50d: R¹= H; R²= F; R³= H; 76%
50e: R¹= H; R²= Cl; R³= H; 84%
50f: R¹= H; R²= Br; R³= H; 79%
50g: R¹= H; R²= I; R³= H; 83%
50h: R¹= H; R²= OCF₃; R³= H; 75%
50i: R¹= H; R²= Me; R³= Me; 31%
50j: R¹= H; R²= H; R³= F; 69%
50k: R¹= H; R²= H; R³= Cl; 61%
50l: R¹= H; R²= H; R³= Br; 55%

Die WITTIG-Reaktion verschiedener Isatinderivate mit 1-Chlor-3-(triphenylphosphoranyliden)propan-2-on ergab **14 Beispiele** der (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropylidene)indolin-2-one, die im Anschluss mit Thioharnstoff zu **12 Beispielen** der (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)-indolin-2-one umgesetzt wurden. Mit Hilfe der Röntgenstrukturanalysen für Verbindungen **37a** und **37l** konnte die Struktur der (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropylidene)indolin-2-one vollständig bewiesen werden.

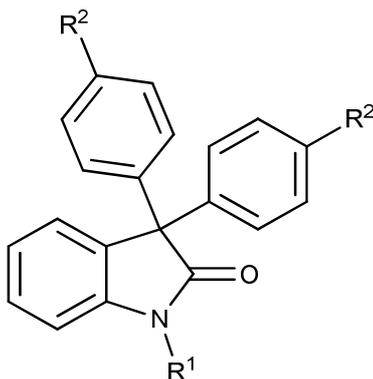


- 58a:** $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{H}$, 83%
58b: $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{CH}_3$, 89%
58c: $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, 83%
58d: $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 80%
58e: $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, 78%
59a: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, 85%
59b: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, 71%
59c: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, 81%
59d: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 78%
59e: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, 49%



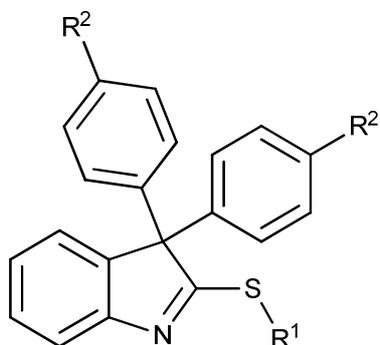
- 58f:** $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{H}$, 72%
58g: $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{CH}_3$, 75%
58h: $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 68%
58i: $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, 65%
59f: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, 80%
59g: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, 77%
59h: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 65%
59i: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, 51%

Mit Hilfe der von BOGDANOV et al. entwickelten Reaktionsbedingungen gelang es **9 Beispiele** *N,N'*-Di-glykosidierte Isoindigos darzustellen und diese unter ZEMPLÉN-Bedingungen zu entschützen. Durch spezielle 2D-NMR Experimente und die Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse für Verbindung **58b** konnte die Struktur dieser Verbindungsklasse vollständig bewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktion nur mit zwei von fünf verwendeten Zuckersubstituenten erfolgreich verlief.



63a: R ¹ = Rhm(Acetyl); R ² = H; 94%	64a: R ¹ = Rhm; R ² = H; 80%
63b: R ¹ = Rhm(Acetyl); R ² = Me; 56%	64b: R ¹ = Rhm; R ² = Me; 77%
63c: R ¹ = Rhm(Acetyl); R ² = OMe; 98%	64c: R ¹ = Rhm; R ² = OMe; 81%
63d: R ¹ = Rhm(Acetyl); R ² = NMe ₂ ; 90%	64d: R ¹ = Rhm; R ² = NMe ₂ ; 86%
63e: R ¹ = Man(Acetyl); R ² = H; 59%	64e: R ¹ = Glc; R ² = OMe; 82%
63f: R ¹ = Man(Acetyl); R ² = Me; 55%	64f: R ¹ = Man; R ² = H; 76%
63g: R ¹ = Man(Acetyl); R ² = OMe; 95%	64g: R ¹ = Man; R ² = Me; 78%
63h: R ¹ = Man(Acetyl); R ² = NMe ₂ ; 80%	64h: R ¹ = Man; R ² = OMe; 84%
63i: R ¹ = Gal(Acetyl); R ² = H; 66%	64i: R ¹ = Man; R ² = NMe ₂ ; 80%
63j: R ¹ = Gal(Acetyl); R ² = Me; 62%	64j: R ¹ = Gal; R ² = H; 75%
63k: R ¹ = Gal(Acetyl); R ² = OMe; 92%	64k: R ¹ = Gal; R ² = Me; 78%
63l: R ¹ = Glc(Acetyl); R ² = OMe; 85%	64l: R ¹ = Gal; R ² = OMe; 79%

Die Friedel-Crafts-Reaktionen von verschiedenen Isatin-*N*-Glykosiden mit elektronenreichen Aromaten unter optimierten Bedingungen lieferten **12 Beispiele** für *N*-glykosidierte 3,3-Diaryloxindolderivate, deren Entschützung im basischen unter Zemplen-Bedingungen erfolgreich war. Die Röntgenstrukturanalyse für Kristalle von Verbindung **63a** bewies die Struktur der *N*-glykosidierte 3,3-Diaryloxindole vollständig.



71a: R¹= Glc(Acetyl); R²= H; 72%

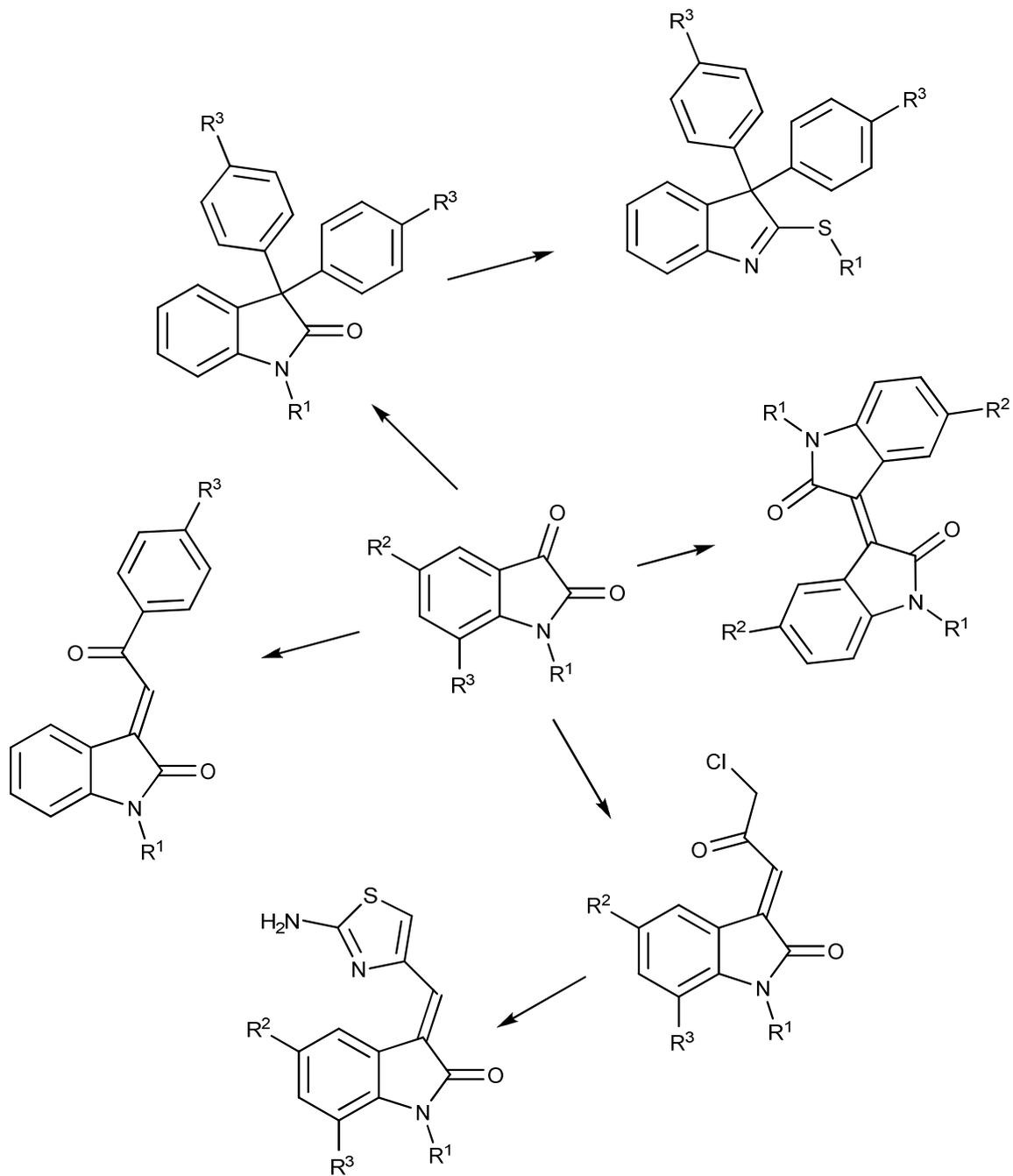
71b: R¹= Glc(Acetyl); R²= OMe; 79%

71c: R¹= Gal(Acetyl); R²= H; 77%

71d: R¹= Gal(Acetyl); R²= OMe; 83%

Durch die Reaktion der aktivierten Zuckerderivate Acetobromglukose und Acetobromgalaktose mit den entsprechenden 3,3-Diarylindolin-2-thionen gelang es **4 Beispiele** für die Verbindungsklasse der 2-(Glykosylthio)-3,3-diphenyl-3H-indole in guten Ausbeuten darzustellen. Durch die Untersuchung der 2D-NMR-Spektren konnte die Verknüpfung über den Schwefel der Thioamidfunktion nachgewiesen werden. Die Entschützung dieser Verbindungen war nicht möglich.

Übersicht



5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

¹H-NMRSpektroskopie: Geräte der Firma Bruker: AM 250, Avance 250, AC 250 (250 MHz), ARX 300, Avance 300 (300 MHz), Varian VXR 500 S, Avance 500 (500 MHz). Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. Kalibrierung der Spektren: $\delta = 0.00$ ppm für Tetramethylsilan, $\delta = 7.26$ ppm für Deuteriochloroform, 2.50 ppm für d₆-DMSO und 2.05 ppm für d₆-Aceton. Charakterisierung der Signalaufspaltungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, t = Triplett, „t“ = Pseudotriplett, q = Quartett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multiplett, br = breit. Die Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet. Abkürzungen für Signalzuordnungen: Ar = Aromat.

¹³C-NMR-Spektroskopie: Geräte der Firma Bruker: AM 250, Avance 250, AC 250 (250 MHz), ARX 300, Avance 300 (300 MHz), VXR 500 S, Avance 500 (500 MHz). Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. Kalibrierung der Spektren: $\delta = 77.00$ ppm für Deuteriochloroform, $\delta = 39.70$ ppm für d₆-DMSO und 30.83 ppm für d₆-Aceton. Charakterisierung der Signalaufspaltungen: q = Quartett, d = douplett. Abkürzungen für Signalzuordnungen: Ar = Aromat.

Massenspektrometrie: AMD MS40, AMD 402 (AMD Intectra), Varian MAT CH 7, MAT 731.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS): Finnigan MAT 95 oder Varian MAT 311, Bruker FT CIR, AMD 402 (AMD Intectra).

Infrarot-Spektroskopie: Bruker IFS 66 (FT IR), Nicolet 205 FT IR, Nicolet Protege 460, Nicolet 360 Smart Orbit (ATR), KBr, Nujol, kapillar und ATR, Abkürzungen für Signalzuordnungen: w (weak) = schwach, m (medium) = mittel, s (strong) = stark, br (broad) = breit.

Elementaranalysen: LECO CHNS-932, Thermoquest Flash EA 1112.

Experimenteller Teil

Röntgenkristallstrukturanalyse: Bruker X8Apex Diffraktometer mit CCD-Kamera (Mo-Ka und Graphit Monochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Die Bestimmung der Raumzelle erfolgt mit Hilfe des Bruker Programms XPREP und die Lösung der Struktur erfolgte über die Routine des SHELX-97 Programmpaketes. Verfeinerungen von Strukturen erfolgten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate des Bruker SHELX Programms (Vers. 5.10, Bruker analytical X-ray systems, 1997).^{112,113} Die Darstellung der Molekülstrukturen erfolgte mit Hilfe von Ortep 3.¹¹⁴

Schmelzpunkte: Mikroheiztisch HMK 67/1825 Küstner, Leitz Laborlux 12 POL S mit Heiztisch Mettler FP 90, Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Säulenchromatographie: Chromatographische Trennung erfolgte an Merck Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm, 70-230 mesh) als Normal- bzw. Flash-Chromatographie. Alle Laufmittel wurden destilliert verwendet.

Dünnschichtchromatographie: Merck DC-Fertigfolien Kieselgel 60 F254 auf Aluminiumfolie und Macherey-Nagel Fertigfolien Alugram® Sil G/UV254. Detektion unter UV-Licht bei 254 nm und/oder 366 nm. Tauchreagenz: Vanillin-Schwefelsäure-Tauchreagenz (1 g Vanillin in 100 ml Stammlösung bestehend aus 85% Methanol, 14% Essigsäure und 1% Schwefelsäure) und anschließender Wärmebehandlung.

Chemikalien und Arbeitstechniken: Wasserfreie Lösungsmittel wurden, soweit nicht kommerziell erworben, nach üblichen Laboratoriumsmethoden gewonnen.^{115,116} Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss (Argonatmosphäre) in Schlenk-Kolben durchgeführt, die vorher evakuiert, ausgeheizt und mit trockenem Argon gespült wurden.

Pharmakologische Untersuchung

Die Untersuchungen zur antiproliferativen Wirkung der *N*-glykosidierten 3-(2-Oxo-2-arylethyliden)indolin-2-one wurden von Prof. Dr. med. Manfred Kunz am Universitätsklinikum Leipzig durchgeführt. Zur Feststellung der halbmaximalen Inhibitionskonzentration (IC₅₀) der getesteten Substanzen wurden die Melanomzellen SK-Mel 147 zunächst 24h vor der Stimulation in 96-Well-Mikrotiter-Platten bei einer Dichte von 1×10^3 Zellen/Vertiefung in 100 Mikroliter DMEM Medium mit 10% fötalem Kälberserum

Experimenteller Teil

und $100 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$ Penicillin und $100 \text{ ug} \cdot \text{ml}^{-1}$ Streptomycin ausplattiert. Anschließend wurden die Zellen mit der entsprechenden Testverbindungen (Konzentrationen von 100 mM bis 0,001 mM) für 24 h in 100 ml Medium inkubiert. Die Zellviabilität wurde mit Hilfe des kolorimetrischen WST-1-Tests (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) gemessen. Dieser Zellviabilitätstest basiert auf der Spaltung des Tetrazolium-Salzes 4-[3-(4-Iodphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1.6-benzoldi-sulfonat (WST-1) durch mitochondriale Dehydrogenasen in metabolisch aktiven Zellen. Die Lebensfähigkeit wurde durch den Vergleich mit Zellen bestimmt, die mit testsubstanzfreiem Trägermedium behandelt wurden (100%, n=6 Experimente für jede IC50-Bestimmung). Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurden durch eine $\log(\text{Agonist})$ vs Wirkung Regression mit variabler Steigung und der 50% igen Inhibitionskonzentration (IC50) angepasst. Die Werte wurden durch den Einsatz von PRISM[®] Version 3.0 erhalten (GraphPad, San Diego, CA, USA).

Die Reihenfolge der charakterisierten Verbindungen entspricht der Reihenfolge im Hauptteil.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

(AAV1a) Darstellung der Aldoladditionsprodukte

Es werden 1 Äquiv. des entsprechenden Isatin-N-glykosides und 2 Äquiv. der Methylenkomponente in Ethanol gelöst. Zu der Lösung gibt man eine äquimolare Menge Triethylamin und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung mit Toluol verdünnt und anschließend bei vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie (Heptan/Essigsäureethylester, v:v = 3:1→2:1).

(AAV1b) Dehydratisierung der Aldoladditionsprodukte

Es werden 1 Äquiv. Aldoladditionsprodukt des entsprechenden Isatin-N-glykosids und 1.1 Äquiv. 4-(Dimethylamino)pyridin in trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu der Lösung werden 1.1 Äquiv. Triethylamin und 1.1 Äquiv. Methansulfonylchlorid gegeben. Das Kältebad wird entfernt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase jeweils dreimal mit 1M NaHCO₃-Lsg, 1M NaHSO₄-Lsg und gesättigter NaCl-Lsg gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Filtrat bei vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie (Heptan/Essigsäureethylester, v:v = 2:1).

(AAV2) WITTIG-Reaktion der Isatinderivate

1 Äquiv. des Isatinderivats wird mit 1.1 Äquiv. des entsprechenden Phosphorylids in 1,4-Dioxan für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt. (Heptan/Essigsäureethylester, v: v = 3:1).

(AAV3) Darstellung der (E)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)-oxindol-derivate

0,9 Äquiv. Thioharnstoff werden mit 1 Äquiv. der (E)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)oxindolderivate in Ethanol bei 78°C umgesetzt. Das Produkt dieser Reaktion

Experimenteller Teil

fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird durch Filtration und anschließendes Waschen mit kaltem EtOH aufgereinigt und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

(AAV4) Darstellung der *N,N'*-di-glykosidierten Isoindigoderivate

2,2 Äquiv. P(NEt₂)₃ werden zu einer Lösung von 2 Äquiv. *N*-glykosyl-isatin in CH₂Cl₂ bei -60°C zugetropft. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch langsam auf 20°C erwärmen. Nach beendeter Reaktion (Kontrolle per DC) wird das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt. (Eluent: Heptan / Essigsäureethylester, v: v = 3:1).

(AAV5) Desacetylierung der *N,N'*-Diglykosidierten Isoindigoderivate

Die Desacetylierung der *N,N'*-diglykosidierten Isoindigoderivate erfolgt unter Zemplén-Bedingungen. Ein Äquiv. des *N,N'*-diglykosidierten Isoindigoderivats wird in einer Lösung von katalytischen Mengen NaOMe in MeOH für 12 Stunden bei 20°C gerührt. Das ausgefallene Produkt wird durch Filtration von der Mutterlauge abgetrennt und einmal mit kaltem MeOH und zweimal mit kaltem Heptan gewaschen. Anschließend wird das Produkt im Hochvakuum getrocknet.

(AAV6) Darstellung der 3,3-Diaryloxindol Verbindungen

Ein Äquiv. des entsprechenden Isatinderivats wird in 10 Äquiv. der entsprechenden aromatischen Verbindung gelöst und mit 1 Äquiv. wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt, bis kein Ausgangsstoff mehr vorhanden ist (DC-Kontrolle). Zur Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie (Heptan/Essigsäureethylester, v:v = 5:1).

(AAV7) Desacetylierung der *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindole

Die Desacetylierung der *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindole erfolgt unter Zemplén-Bedingungen. 1 Äquiv. des *N*-glykosidierten 3,3-Diaryloxindols wird in einer Lösung von NaOMe in MeOH (5mol%) für 12 Stunden bei 20°C gerührt. Nach vollendeter Reaktion wird die Reaktionslösung mit AcOH neutralisiert, mit Wasser verdünnt und anschließend mit

Experimenteller Teil

Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und zum Schluss wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es bedarf keiner weiteren Aufreinigung.

(AAV8) Darstellung der Indolin-2-thione

Ein Äquiv. der entsprechenden 3,3-Diaryloxindolverbindung wird in Toluol gelöst und mit 0.3 Äquiv. Reagenz versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur Vollendung der Reaktion (DC-Kontrolle) unter Rückfluss gekocht (mindesten 4 Stunden). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und die Reinigung des erhaltenen Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatografie (Heptan/Essigsäureethylester, v:v = 4:1).

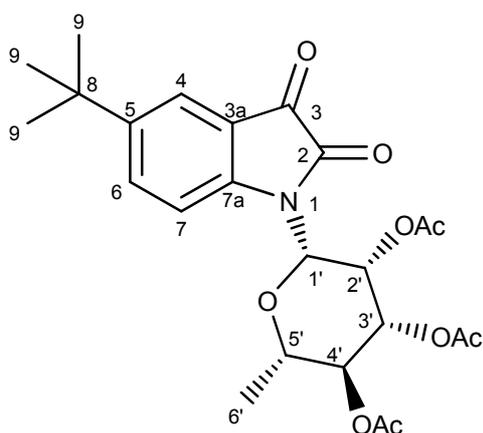
(AAV9) Darstellung der 2-(Glykosylthio)-3,3-aryl-3H-indole

Ein Äquiv. des entsprechenden Acetobromzuckers und 2,2 Äquiv. des jeweiligen 3,3-Diaryl-Indolin-2-thions werden in DMF gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Zu dem Gemisch werden zwei Äquiv. Natriumhydrid hinzugefügt und die Lösung für 30 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmt und für weitere 12 Stunden gerührt. Nach vollendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Lösung mit Wasser versetzt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatografisch aufgereinigt. (Heptan / Essigsäureethylester, v: v = 3:1).

5.3 Synthetisierte Verbindungen

5.3.1 Synthetisierte N-glykosidierte Isatine

5-Tertbutyl-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)isatin (19e)



Ein Äquivalent 5-Tertbutyl-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)anilin (15.2mmol, 6.5g) wurde in 10 Äquivalenten Oxalylchlorid (152.0mmol, 19.3g) gelöst, mit insgesamt einem Äquivalent AlCl₃ (15.2mmol, 2.0g) versetzt und 1.5h bei 55°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die anschließende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1) ergaben Verbindung **19e** (4.7g, 65%) als orangen

Feststoff. Mp = 152-154°C, Anomerengemisch: 10:1 (β:α).

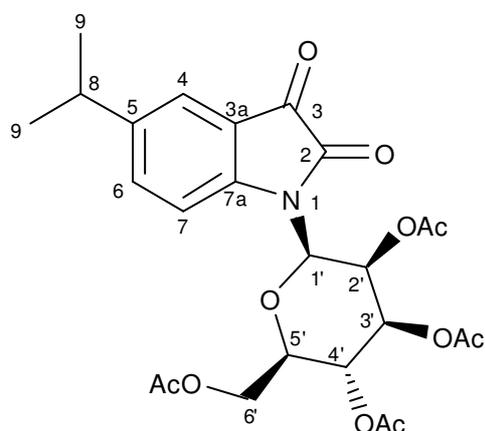
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): β-Anomer: δ = 7.68-7.57 (m, 2H, Ar), 7.47-7.45 (m, 1H, Ar), 5.83 (d, ³J_{1',2'} = 1.4Hz, 1H, H-1'), 5.56 (dd, ³J_{2',1'} = 1.4Hz, ³J_{2',3'} = 2.8Hz, 1H, H-2'), 5.28-5.15 (m, 2H, H-3', H-4'), 3.79-3.70 (m, 1H, H-5'), 2.09, 1.97, 1.88 (3 s, 3xCOOCH₃), 1.34 (d, ³J_{6',5'} = Hz, 3H, H-6'), 1.28 (s, 9H, H-9). Aufgrund von starken Überlappungen kann kein separater Signalsatz für das α-Anomer angegeben werden.

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 182.2 (C-3), 169.9, 169.5, 169.5 (3xCOOCH₃), 157.4 (C-2), 147.5 (C-5), 146.9 (C-7a), 134.9 (C-6), 121.9 (C-4), 117.7 (C-3a), 115.3 (C-7), 80.2 (C-1'), 74.0 (C-2'), 70.4 (C-3'), 70.3 (C-4'), 69.9 (C-5'), 34.4 (C-8), 31.0 (C-9), 20.7, 20.7, 20.4 (3xCOOCH₃), 17.6 (C-6'). Aufgrund der geringen Signalintensität für das α-Anomer kann kein separater ¹³C NMR-Signalsatz angegeben werden.

MS (EI, 70 e V): m/z (%) = 475 (M⁺, 20), 273 (98), 258 (3), 213 (28), 171 (43), 153 (100), 129 (4), 111 (95).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₄H₃₀NO₉ [M+H]⁺ 476.19168 und für C₂₄H₃₀NO₉ [M+Na]⁺ 498.17345. Gefunden 476.19168 und 498.17355.

5-Isopropyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)isatin (19h)



Ein Äquivalent 5-Isopropyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)anilin (10.7mmol, 5.0g) wurde in 10 Äquivalenten Oxalylchlorid (107.0mmol, 13.6g) gelöst, mit insgesamt einem Äquivalent AlCl₃ (10.7mmol, 1.4g) versetzt und 1.5h bei 55°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die anschließende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1) ergaben Verbindung **19h** (3.3g, 60%) als orangen Feststoff. Mp 85-87°C, Anomerengemisch: 9:1 (β : α)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): β -Anomer: δ = 7.49-7.46 (m, 1H, Ar), 7.42-7.40 (m, 2H, Ar), 5.87 (d, ³J_{1',2'} = 1.4Hz, 1H, H-1'), 5.59 (dd, ³J_{2',1'} = 1.4Hz, ³J_{2',3'} = 3.4Hz, 1H, H-2'), 5.42-5.36 (m, 1H, H-3'), 5.30- 5.25 (m, 1H, H-4'), 4.35-4.17 (m, 2H, H-6'), 3.91- 3.85 (m, 1H, H-5'), 2.95-2.81 (sept, ³J_{8',9'} = 6.8Hz, 1H, H-8) , 2.12, 2.09, 1.98, 1.88 (4 s, 4xCOOCH₃), 1.22 (d, ³J_{9,8} = 6.8Hz, 6H, H-9). α -Anomer: δ = 7.45-7.38 (m, 3H, H-4, H-6, H-7); 5.91 (dd, ³J_{1',2'} = 7.0 Hz, ³J_{2',3'} = 3.8 Hz, 1H, H-2'); 5.77 (d, ³J_{1',2'} = 7.0 Hz, 1H, H-1'); 5.69 (dd, ³J_{3',4'} = 5.7 Hz, ³J_{2',3'} = 3.8 Hz, 1H, H-3'); 5.15 (dd, ³J_{3',4'} = 5.7 Hz, ³J_{4',5'} = 4.4 Hz, 1H, H-4'); 2.17, 2.16, 2.04, 2.02 (4s, 4 COOCH₃); 1.23 (d, ³J = 7.0 Hz, 6H, CH(CH₃)₂) Aufgrund von Überlappungen können nicht alle Signale angegeben werden.

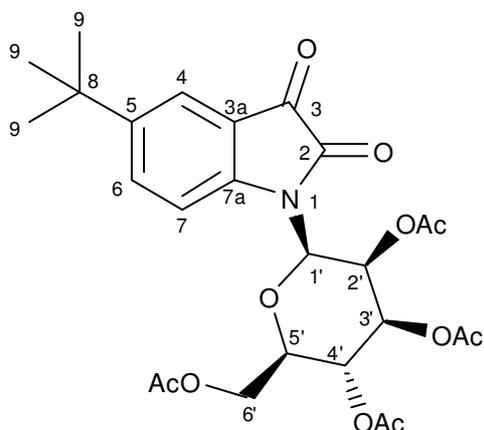
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): β -Anomer: δ = 181.9 (C-3), 170.4, 169.6, 169.4, 169.4 (4xCOOCH₃), 157.2 (C-2), 147.0 (C-5), 145.2 (C-7a), 136.1 (C-6), 122.8 (C-4), 118.1 (C-3a), 115.5 (C-7), 80.3 (C-1'), 75.5 (C-2'), 70.4 (C-3'), 70.0 (C-4'), 65.1 (C-5'), 62.1 (C-6'), 33.3 (C-8), 23.7 (C-9), 20.7, 20.7, 20.6, 20.4 (4xCOOCH₃). Aufgrund der geringen Signalintensität für das α -Anomer kann kein seperater ¹³C NMR-Signalsatz angegeben werden.

CH-Analyse: Berechnet für C₂₅H₂₉NO₁₁ (519.5): C, 57.80, H, 5.63, N, 2.70. Gefunden: C, 58.13, H, 6.00, N, 2.80.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 519 (M⁺, 21), 331 (88), 271 (9), 229 (9), 188 (41), 169 (100), 139 (15), 127 (35), 109 (89).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₅H₃₀NO₁₁ [M+H]⁺ 520.18134 und für C₂₅H₂₉NO₁₁ [M+Na]⁺ 542.16328. Gefunden 520.18223 und 542.16478.

5-Tertbutyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)isatin (19i)



Ein Äquivalent 5-Tertbutyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)anilin (10.5mmol, 5.0g) wurde in 10 Äquivalenten Oxalylchlorid (105.0mmol, 13.23g) gelöst, mit insgesamt einem Äquivalent AlCl_3 (10.5mmol, 1.4g) versetzt und 1.5h bei 55°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die anschließende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1) ergaben Verbindung **19i** (3.5g, 62%) als orangen

Feststoff. Mp = 88-90°C, Anomerengemisch: 10:1 (β : α).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): β -Anomer: δ = 7.70-7.56 (m, 2H, Ar), 7.44-7.42 (m, 1H, Ar), 5.87 (d, $^3J_{1',2'} = 1.4\text{Hz}$, 1H, H-1'), 5.59 (dd, $^3J_{2',1'} = 1.4\text{Hz}$, $^3J_{2',3'} = 3.4\text{Hz}$, 1H, H-2'), 5.42-5.25 (m, 2H, H-3', H4'), 4.35-4.17 (m, 2H, H-6'), 3.91-3.85 (m, 1H, H-5'), 2.12, 2.09, 1.98, 1.88 (4 s, 4xCOOCH₃), 1.34-1.20 (s, 9H, H-9). Aufgrund von starken Überlappungen kann kein separater Signalsatz für das α -Anomer angegeben werden.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 182.0 (C-3), 170.4, 169.7, 169.5, 169.4 (4xCOOCH₃), 157.3 (C-2), 147.6 (C-5), 146.7 (C-7a), 134.9 (C-6), 122.0 (C-4), 117.8 (C-3a), 115.2 (C-7), 80.3 (C-1'), 75.6 (C-2'), 70.4 (C-3'), 70.0 (C-4'), 65.1 (C-5'), 62.2 (C-6'), 34.6 (C-8), 31.2 (C-9), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (4xCOOCH₃).). Aufgrund der geringen Signalintensität für das α -Anomer kann kein separater $^{13}\text{C NMR}$ -Signalsatz angegeben werden.

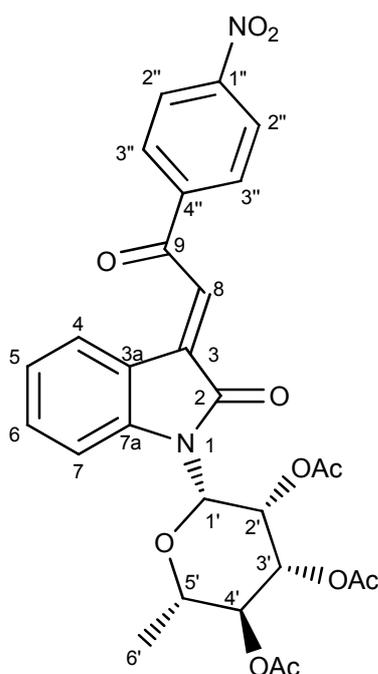
CH-Analyse: Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_{11}$ (533.52): C, 58.53, H, 5.86, N, 2.63. Gefunden: C, 58.46, H, 6.34, N, 2.45.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 533 (M^+ , 11), 331 (52), 271 (6), 202 (17), 169 (100), 127 (14), 109 (45).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534.19696 und für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_{11}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 556.17893. Gefunden 534.1969 und 556.17909.

5.3.2 Synthetisierte *N*-glykosidierte 3-(2-Oxo-2-arylethylidene)indolin-2-one

(*E*)-3-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamno-pyranosyl)-indolin-2-on (**27a**)



(AAV1) Verbindung **19a** (0.48mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Nitroacetophenon (0.96mmol, 159mg) und NEt_3 (0.96mmol, 97mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH_2Cl_2 aufgenommen und mit NEt_3 (0.96mmol, 97mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO_2Cl (0.96mmol, 110mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27a** (212.1mg, 78% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 160-161°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.40 (brs, 1H, Ar) 8.37-8.34 (m, 2H, Ar), 8.24-8.25 (m, 2H, Ar), 7.80 (s, 1H, H-8), 7.54-7.51 (m, 1H, Ar), 7.38-7.33 (m, 1H, Ar), 7.06-7.00 (m, 1H, Ar), 5.92 (d, $^3J_{1',2'} = 1.5\text{Hz}$, 1H, H-1'), 5.59 (dd, $^3J_{2',1'} = 1.5\text{Hz}$, $^3J_{2',3'} = 3.0\text{Hz}$, 1H, H-2'), 5.30-5.18 (m, 2H, H-3', H4'), 3.82-3.71 (m, 1H, H-5'), 2.09, 1.98, 1.84 (3 s, 3xCOOCH₃), 1.36 (d, $^3J_{5',6'} = 6.2\text{Hz}$, 3H, H-6).

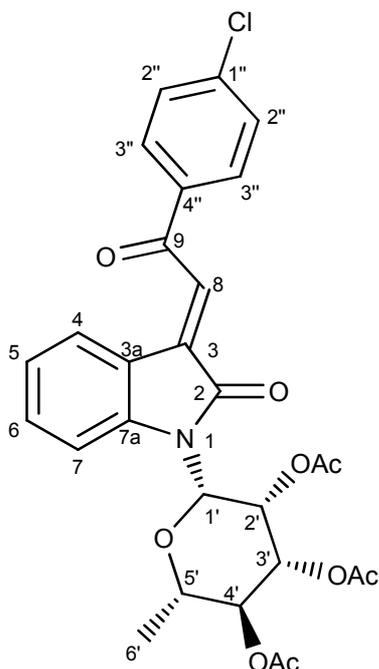
$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, Aceton- d_6): δ = 191.6 (C-9), 171.4, 171.4, 171.2 (3xCOOCH₃), 168.2 (C-2), 152.6, 145.9, 144.0, 138.1 (5xC_{Qu}), 134.7 (C-H), 131.8 (2xC-H), 128.8 (C-H), 127.2 (C-H), 125.8 (2xC-H), 124.5 (C-H), 121.8 (C_{Qu}), 116.3 (C-H), 82.3 (C-1'), 75.3 (C-2'), 72.3 (C-3'), 71.9 (C-4'), 71.7 (C-5'), 21.7, 21.6, 21.4 (3xCOOCH₃), 18.9 (C-6').

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 556 (M^+ , 12), 294 (9), 273 (63), 213 (10), 171 (20), 153 (80), 111 (72).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 567.16094 und für $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_{11}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 589.14288. Gefunden 567.16135 und 589.14317.

Experimenteller Teil

(*E*)-3-(2-(4-Chlorphenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-indolin-2-on (**27b**)



(AAV1) Verbindung **19a** (0.48mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Chloracetophenon (0.96mmol, 149mg) und NEt₃ (0.96mmol, 97mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NEt₃ (0.96mmol, 97mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO₂Cl (0.96mmol, 110mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27b** (130.8mg, 49% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 160-162°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24-8.21 (m, 1H, Ar) 8.01-7.98 (m, 2H, Ar), 7.75 (s, 1H, H-8), 7.52-7.43 (m, 3H, Ar), 7.33-7.27 (m, 1H, Ar), 7.00-6.95 (m, 1H, Ar), 5.93 (d, ³J_{1',2'} = 1.5Hz, 1H, H-1'), 5.59 (dd, ³J_{2',1'} = 1.5Hz, ³J_{2',3'} = 3.0Hz, 1H, H-2'), 5.29-5.17 (m, 2H, H-3', H-4'), 3.81-3.71 (m, 1H, H-5'), 2.08, 1.96, 1.82 (3 s, 3xCOOCH₃), 1.34 (d, ³J_{5',6'} = 6.2Hz, 3H, H-6').

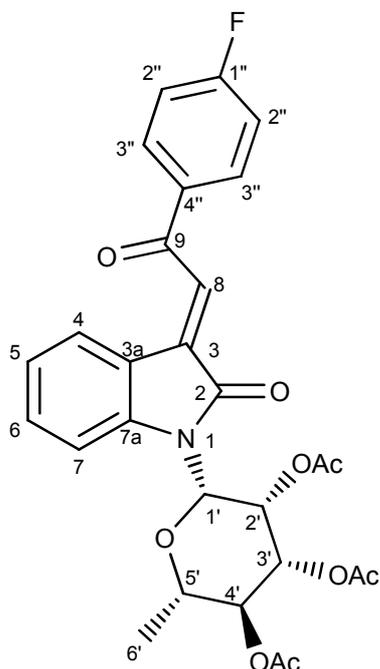
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.6 (C-9), 169.8, 169.6, 169.6 (3xCOOCH₃), 166.7 (C-2) 143.3, 140.3, 135.7, 135.6 (4xC_{Qu}), 132.0 (C-H), 130.1 (2xC-H), 129.1 (2xC-H), 127.1 (C-H), 126.1 (C-H), 122.9 (C-H), 120.0 (C_{Qu}), 113.8 (C-H), 80.4 (C-1'), 73.9 (C-2'), 70.5 (C-3'), 70.2 (C-4'), 70.0 (C-5'), 20.6, 20.6, 20.4 (3xCOOCH₃), 17.5 (C-6').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 555 (M⁺ [Cl³⁵], 22), 557 (M⁺ [Cl³⁷], 11), 312 (9), 283 (13), 273 (70), 255 (11), 213 (14), 171 (28), 153 (89), 139 (35), 111 (84).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₈H₂₆³⁵ClNO₉ [M+H]⁺ 556.13689, C₂₈H₂₆³⁷ClNO₉ [M+H]⁺ 558.13546, C₂₈H₂₆³⁵ClNaNO₉ [M+Na]⁺ 578.11883 und für C₂₈H₂₆³⁷ClNaNO₉ [M+Na]⁺ 580.11740. Gefunden 556.13773, 558.13504, 578.11996 und 580.11797.

Experimenteller Teil

(*E*)-3-(2-(4-Fluorphenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4'-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnosyl)-indolin-2-on (**27c**)



(AAV1) Verbindung **19a** (0.48mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Fluoracetophenon (0.96mmol, 133mg) und NEt_3 (0.96mmol, 97mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH_2Cl_2 aufgenommen und mit NEt_3 (0.96mmol, 97mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO_2Cl (0.96mmol, 110mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27c** (168.3mg, 65% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 200-202°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.22-8.19 (m, 1H, Ar), 8.14-8.09 (m, 2H, Ar), 7.79 (s, 1H, H-8), 7.53-7.50 (m, 1H, Ar), 7.34-7.28 (m, 1H, Ar), 7.22-7.16 (m, 2H, Ar), 7.02-6.96 (m, 1H, Ar), 5.93 (d, $^3J_{1',2'} = 1.5\text{Hz}$, 1H, H-1'), 5.60 (dd, $^3J_{2',1'} = 1.5\text{Hz}$, $^3J_{2',3'} = 3.0\text{Hz}$, 1H, H-2'), 5.29-5.18 (m, 2H, H3', H-4'), 3.81-3.72 (m, 1H, H-5'), 2.09, 1.98, 1.84 (3 s, 3xCOOCH₃), 1.36 (d, $^3J_{5',6'} = 6.0\text{Hz}$, 3H, H-6').

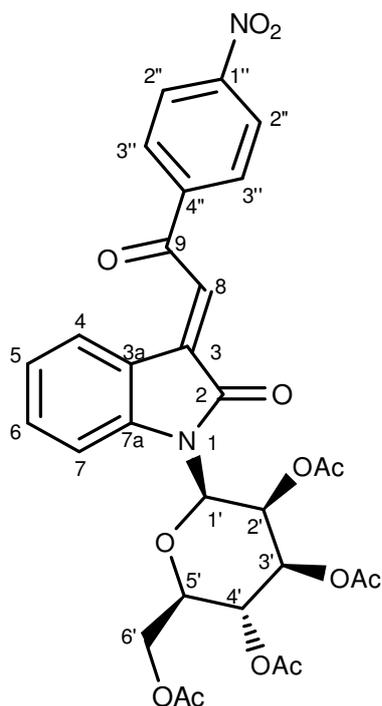
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = 103.34 (s, C-F).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 189.4(C-9), 169.9, 169.7, 169.7 (3xCOOCH₃), 166.9 (C-2), 165.5 (d, $^1J_{1'',\text{F}} = 256.3\text{ Hz}$, C-1''), 143.2 (C-4), 135.4(C-3), 133.9 (d, $^4J_{4'',\text{F}} = 2.7\text{ Hz}$, C-4''), 132.01 (C-H), 131.6 (d, $^3J_{3'',\text{F}} = 9.6\text{ Hz}$, C-3''), 127.1 (C-H), 126.6 (C-H), 123.0 (C-H), 120.1 (C_{Qu}), 116.1 (d, $^2J_{2'',\text{F}} = 22.0\text{ Hz}$, C-2''), 113.9 (C-H), 80.4 (C-1'), 74.0 (C-2'), 70.5 (C-3'), 70.3 (C-4'), 70.1 (C-5'), 20.7, 20.7, 20.5 (3xCOOCH₃), 17.6 (C-6').

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 539 (M^+ , 22.00), 296 (10), 273 (66), 213 (14), 171 (24), 153 (90), 123 (47), 111 (75).

HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FNO}_9$ [M]⁺ 539.15861. Gefunden 529.159206.

(E)-3-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indolin-2-on (27e)



(AAV1) Verbindung **19f** (0.42mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Nitroacetophenon (0.84mmol, 139mg) und NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO₂Cl (0.84mmol, 96mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27f** (183.6mg, 70% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 187-189°C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.41-8.34 (m, 3H, Ar), 8.26-8.20 (m, 2H, Ar), 7.81 (s, 1H, H-8), 7.50 ("d", ³J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.35 (dt, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.04 (dt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, Ar), 5.96 (d, ³J_{1',2'} = 1.6 Hz, 1H, H-1'), 5.61 (dd, ³J_{2',1'} = 1.6 Hz, ³J_{2',3'} = 3.3Hz, 1H, H-2'), 5.46-5.28 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.35-4.19 (m, 2H, H-6'), 3.93-3.86 (m, 1H, H-5'), 2.11, 2.09, 1.99, 1.84 (4 s, 4xCOOCH₃).

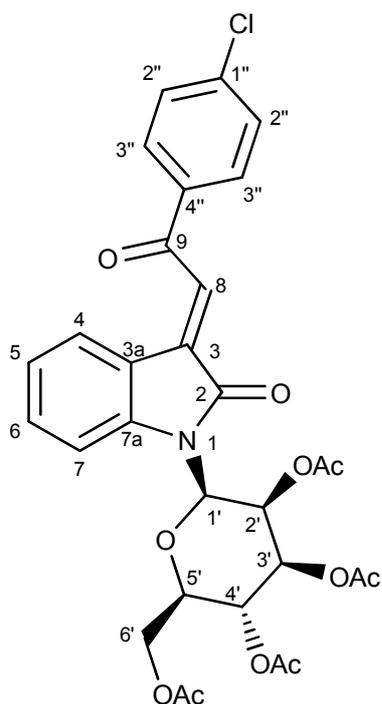
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 189.0 (C-2), 170.4, 169.6, 169.6, 166.7 (4xCOOCH₃), 150.5, 143.6, 142.0, 137.0(4xC_{Qu}), 132.8 (C-H), 129.7 (C-H), 127.7 (C-H), 124.7 (C-H), 124.0 (C-H), 123.2 (C-H), 120.0 (C_{Qu}), 114.0 (C-H), 80.6 (C-1'), 75.5 (C-5'), 70.5 (C-3'), 69.9 (C-4'), 65.2 (C-2'), 62.2 (C-6'), 20.7, 20.7, 20.6, 20.4 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 624 (M⁺, 20), 331 (66), 294 (13), 169 (94), 127 (19), 109 (73).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₀H₂₈NO₁₃ [M]⁺ 624.15859. Gefunden 624.160026.

Experimenteller Teil

(*E*)-3-(2-(4-Chlorphenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)indolin-2-on (27f)



(AAV1) Verbindung **19f** (0.42mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Chloracetophenon (0.84mmol, 130mg) und NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO₂Cl (0.84mmol, 96mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27g** (134.1mg, 52% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 80-82°C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.24-8.21 (m, 1H, Ar), 8.01-7.98 (m, 2H, Ar), 7.76 (s, 1H, H-8), 7.49-7.45 (m, 1H, Ar), 7.33-7.25 (m, 1H, Ar), 7.02-6.95 (m, 1H, Ar), 5.94 (d, ³J_{1',2'} = 1.6Hz, 1H, H-1'), 5.58 (dd, ³J_{2',1'} = 1.6 Hz, ³J_{2',3'} = 3.3Hz, 1H, H-2'), 5.42-5.26 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.31-4.17 (m, 2H, H-6'), 3.89-3.83 (m, 1H, H-5'), 2.08, 2.06, 1.95, 1.81 (4 s, 4xCOOCH₃).

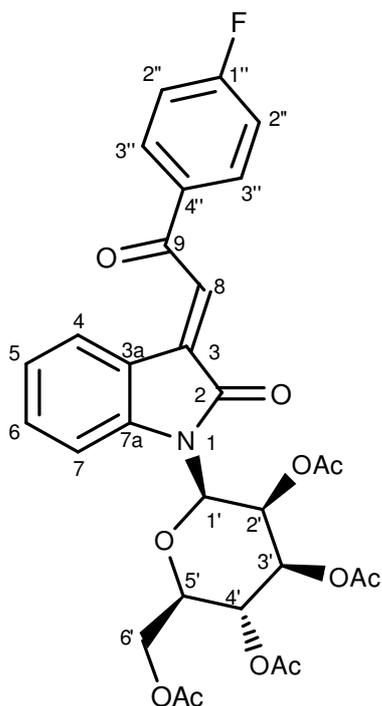
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 189.6 (C-9), 170.4, 169.6, 169.6, 169.5 (4xCOOCH₃), 166.8 (C-2), 143.2, 140.4, 135.7, 135.5 (4xC_{Qu}), 132.0 (C-H), 130.1 (2xC-H), 129.2 (2xC-H), 127.2 (C-H), 126.3 (C-H), 123.0 (C-H), 120.1 (C_{Qu}), 113.9 (C-H), 80.5 (C-1'), 75.4 (C-5'), 70.5 (C-3'), 70.0 (C-4'), 65.3 (C-2'), 62.2 (C-6'), 20.7, 20.6, 20.6, 20.4 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 613 (M⁺ [³⁵Cl], 10), 615 (M⁺ [³⁷Cl], 11), 441 (12), 331 (35), 169 (100), 146 (13), 127 (12), 109 (36).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₀H₂₉³⁵ClNO₁₁ [M+H]⁺ 614.14236, C₃₀H₂₉³⁷ClNO₁₁ [M+H]⁺ 616.14114, C₃₀H₂₈³⁵ClNaNO₁₁ [M+Na]⁺ 636.12431 und für C₃₀H₂₈³⁷ClNaNO₁₁ [M+Na]⁺ 638.12309. Gefunden 614.14306, 616.14199, 636.12571 und 638.12441.

Experimenteller Teil

(*E*)-3-(2-(4-Fluorphenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)indolin-2-on (**27g**)



(AAV1) Verbindung **19f** (0.42mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Fluoracetophenon (0.84mmol, 116mg) und NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO₂Cl (0.84mmol, 96mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27h** (158.1mg, 63% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 158-160°C.

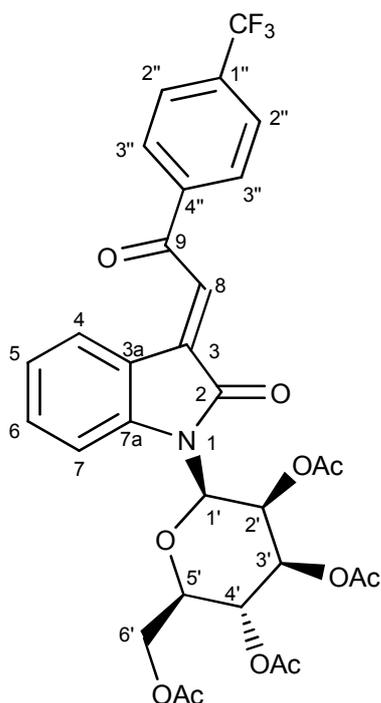
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22-8.20 (m, 1H, Ar), 8.14-8.09 (m, 2H, Ar), 7.80 (s, 1H, H-8), 7.50-7.47 („d“, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.33-7.28 (dt, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, Ar), 7.22-7.16 (m, 2H, Ar), 7.03-6.97 (dt, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, Ar), 5.98 (d, $^3J_{1',2'}$ = 1.5Hz, 1H, H-1'), 5.62 (dd, $^3J_{2',1'}$ = 1.5 Hz, $^3J_{2',3'}$ = 3.2 Hz, 1H, H-2'), 5.42 („t“, J = 10.0 Hz, 1H, H-4'), 5.32 (dd, $^3J_{3',4'}$ = 10.2 Hz, $^3J_{3',2'}$ = 3.4 Hz, 1H, H-3'), 4.34-4.20 (m, 2H, H-6'), 3.93-3.87 (m, 1H, H-5'), 2.11, 2.09, 1.99, 1.84 (4 s, 4xCOOCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.4 (C-9), 170.4, 169.6, 169.6, 169.5 (4xCOOCH₃), 166.8 (C-2), 166.2 (d, $^1J_{1',F}$ = 256.4 Hz, C-1') 143.1 (C-4), 135.2 (C-3), 133.8 (d, $^4J_{4',F}$ = 2.8 Hz, C-4'), 131.9 (C-H), 131.6 (d, $^3J_{3',F}$ = 9.4 Hz, C-3'), 127.1 (C-H), 126.8 (C-H), 123.0 (C-H), 120.1 (C_{Qu}), 116.1 (d, $^2J_{2',F}$ = 22.0 Hz, C-2'), 113.9 (C-H), 80.5 (C-1'), 75.5 (C-5'), 70.5 (C-3'), 70.0 (C-4'), 65.3 (C-2'), 62.2 (C-6'), 20.7, 20.7, 20.6, 20.4 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 597 (M⁺, 47,91), 331 (74), 296 (12), 267 (22), 239 (14), 211 (16), 169 (100), 123 (63), 109 (81).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₀H₂₈FNO₁₁ [M]⁺ 597.16409. Gefunden 597.16456.

(E)-3-(2-(4-Trifluormethylphenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indolin-2-on (27h)



(AAV1) Verbindung **19f** (0.42mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Trifluormethylacetophenon (0.84mmol, 158mg) und NEt_3 (0.84mmol, 43mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH_2Cl_2 aufgenommen und mit NEt_3 (0.84mmol, 43mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO_2Cl (0.84mmol, 96mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27i** (187.7mg, 69% Ausbeute) als orangen Feststoff. $\text{Mp} = 98\text{-}100^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.36\text{-}8.33$ (m, 1H, Ar), $8.20\text{-}8.17$ (m, 2H, Ar), 7.82 (s, 1H, H-8), 7.80-7.77 (m, 2H, Ar), 7.51-7.48 (m, 1H, Ar), 7.36-7.30 (m, 1H, Ar), 7.05-7.00 (m, 1H, Ar), 5.97 (d, $^3J_{1',2'} = 1.5$ Hz, 1H, H-1'), 5.62 (dd, $^3J_{2',1'} = 1.5$ Hz, $^3J_{2',3'} = 3.4$ Hz, 1H, H-2'), 5.42 (t, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-4'), 5.32 (dd, $^3J_{3',4'} = 10.2$ Hz, $^3J_{3',2'} = 3.4$ Hz, 1H, H-3'), 4.35-4.20 (m, 2H, H-6'), 3.92-3.87 (m, 1H, H-5'), 2.11, 2.09, 1.98, 1.84 (4 s, 4xCOOCH₃).

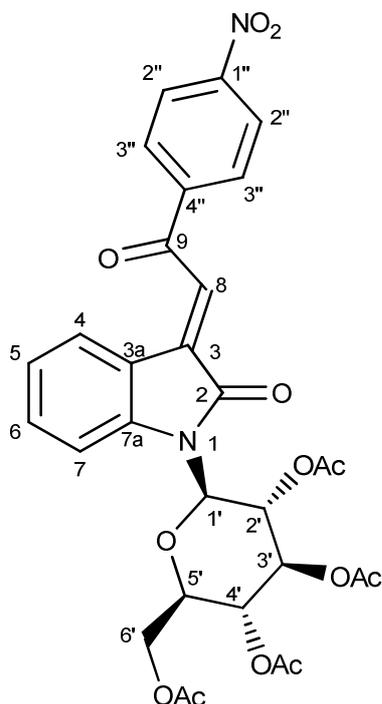
$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = 113.86$ (s, CF₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 189.7$ (C-9), 170.3, 169.6, 169.5, 169.5 (4xCOOCH₃), 166.7 (C-2), 143.3, 140.0, 136.2 (3xC_{Qu}), 134.7 (q, $^3J_{\text{CF}_3\text{-C}2''} = 32.0$ Hz, C-1''), 132.4 (C-H), 128.9 (C-3''), 127.3 (C-H), 125.8 (q, $^3J_{\text{CF}_3\text{-C}2''} = 3.7$ Hz, C-2''), 125.5 (C-H), 123.4 (q, $^1J_{\text{F-CF}_3} = 272.0$ Hz, C-2''), 123.0 (C-H), 120.0 (C_{Qu}), 113.9 (C-H), 80.5 (C-1'), 75.3 (C-2'), 70.4 (C-3'), 69.9 (C-4'), 65.2 (C-5'), 62.1 (C-6'), 20.6, 20.6, 20.5, 20.3 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 647 (M⁺, 42), 331 (80), 317 (28), 289 (18), 173 (57), 169 (100), 145 (50), 127 (39), 109 (82).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₁H₂₈F₃NO₁₁ [M]⁺ 624.15859. Gefunden 647.16114.

(E)-3-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)indolin-2-on (27j)



(AAV1) Verbindung **19I** (0.42mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Nitroacetophenon (0.84mmol, 139 mg) und NEt_3 (0.84mmol, 43mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH_2Cl_2 aufgenommen und mit NEt_3 (0.84mmol, 43mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO_2Cl (0.84mmol, 96mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27k** (186.2mg, 71% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 205-207°C.

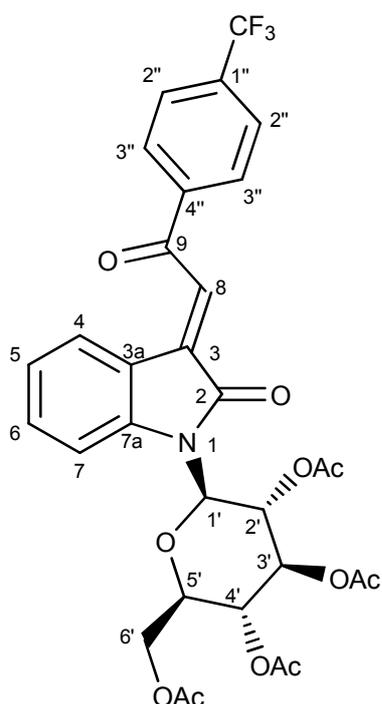
^1H NMR (300 MHz, Aceton- d_6): δ = 8.46-8.34 (m, 5H, Ar), 7.88 (s, 1H, H-8), 7.61-7.58 (m, 1H, Ar), 7.53-7.48 (m, 1H, Ar), 7.15-7.09 (m, 1H, Ar), 5.97 (d, $^3J_{1',2'} = 9.4$ Hz, 1H, H-1'), 5.72 (,t", $^3J = 9.4$ Hz, H-2'), 5.55 (,t", $^3J = 9.4$ Hz, H-4'), 5.36 (,t", $^3J = 9.4$ Hz, H-3'), 4.35-4.21 (m, 3H, H-5', H-6'), 2.05, 2.04, 1.96, 1.83 (4 s, 4xCOOCH₃).

^{13}C NMR (63 MHz, Aceton- d_6): δ = 191.5 (C-9), 171.6, 171.2, 171.0, 170.5 (4xCOOCH₃), 168.7 (C-2), 152.6, 144.0, 138.2 (4xC_{Qu}), 135.2 (C-H), 131.8 (2xC-H), 129.2 (C-H), 127.3 (C-H), 125.9 (2xC-H), 124.9 (C-H), 121.7 (C_{Qu}), 81.3 (C-1'), 76.1 (C-2'), 74.8 (C-3'), 69.8 (C-4'), 69.6 (C-5'), 63.6 (C-6'), 21.6, 21.6, 21.5, 21.2 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 624 (M⁺, 10), 331 (59), 294 (9), 169 (100), 150 (20), 127 (19), 109 (73).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₀H₂₈NO₁₃ [M]⁺ 624.15859. Gefunden 624.15896.

(E)-3-(2-(4-Trifluormethylphenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)indolin-2-on (27k)



(AAV1) Verbindung **191** (0.42mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Trifluormethylacetophenon (0.84mmol, 158mg) und NEt_3 (0.84mmol, 43mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH_2Cl_2 aufgenommen und mit NEt_3 (0.84mmol, 43mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO_2Cl (0.84mmol, 96mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **271** (182.2mg, 67% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 160-162°C.

^1H NMR (300 MHz, Aceton- d_6): δ = 8.31-8.28 (m, 3H, Ar), 7.94-7.91 (m, 2H, Ar), 7.84 (s, 1H, H-8), 7.57-7.54 (m, 1H, Ar), 7.48-7.43 (m, 1H, Ar), 7.10-7.05 (m, 1H, Ar), 5.94 („t“, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H-1'), 5.69 („t“, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H-2'), 5.53 („t“, $^3J = 9.6$ Hz, 1H, H-4'), 5.33 („t“, $^3J = 9.6$ Hz, 1H, H-3'), 4.33-4.19 (m, 1H, H-5', H-6'), 2.02, 2.00, 1.93, 1.80 (4 s, 4xCOOCH₃).

^{19}F NMR (282 MHz, Aceton- d_6): δ = 113.86 (s, CF₃).

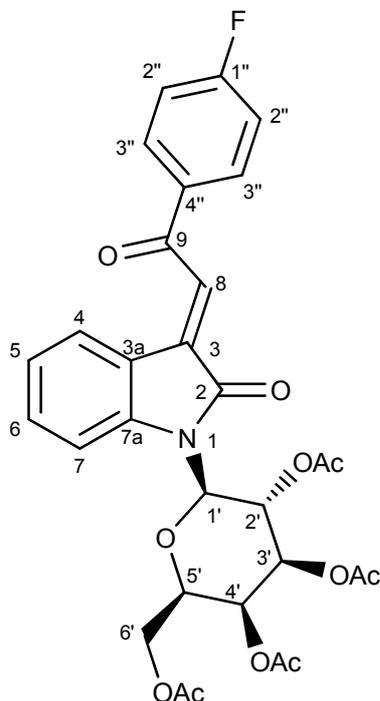
^{13}C NMR (63 MHz, Aceton- d_6): δ = 191.9 (C-9), 171.6, 171.2, 171.1, 170.6 (4xCOOCH₃), 168.7 (C-2), 144.8, 142.5, 137.9 (3xC_{Qu}), 135.9 (q, $^3J_{\text{CF}_3\text{-C}2''} = 32.0$ Hz, C-1''), 135.1 (C-H), 131.2 (C-3''), 129.1 (C-H), 127.8 (q, $^3J_{\text{CF}_3\text{-C}2''} = 3.7$ Hz, C-2''), 127.7 (C-H), 125.7 (q, $^1J_{\text{F-CF}_3} = 272.0$ Hz, C-2''), 124.8 (C-H), 121.7 (C_{Qu}), 114.5 (C-H), 81.3 (C-1'), 76.1 (C-2'), 74.8 (C-3'), 69.8 (C-4'), 69.6 (C-5'), 63.6 (C-6'), 21.6, 21.6, 21.5, 21.2 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 647 (M⁺, 14), 331 (55), 317 (13), 289 (8), 169 (100), 145 (23), 127 (21), 109 (81).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₁H₂₈F₃NO₁₁ [M]⁺ 624.15859. Gefunden 647.16031.

Experimenteller Teil

(*E*)-3-(2-(4-Fluormethylphenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopyranosyl)indolin-2-on (27l)



(AAV1) Verbindung **19j** (0.42mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Fluoracetophenon (0.84mmol, 116mg) und NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO₂Cl (0.84mmol, 96mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27n** (160.6mg, 64% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = XX°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.25-8.19 (m, 3H, Ar), 7.83 (s, 1H, H-8), 7.61-7.48 (m, 3H, Ar), 7.38-7.32 (m, 2H, Ar), 7.13-7.07 (m, 1H, Ar), 5.97 (d, ³J_{3',4'} = 9.2 Hz, 1H, H-1'), 5.82 (,t', ³J = 9.4 Hz, 1H, H-2'), 5.60 (dd, ³J_{3',4'} = 3.3 Hz, ³J_{5',4'} = 0.9 Hz, 1H, H-4'), 5.46 (dd, ³J_{3',2'} = 10.0 Hz, ³J_{3',4'} = 3.3 Hz, 1H, H-3'), 4.60-4.56 (m, 1H, H-5'), 4.32-4.11 (m, 2H, H-6'), 2.31, 1.98, 1.95, 1.87 (4 s, 4xCOOCH₃).

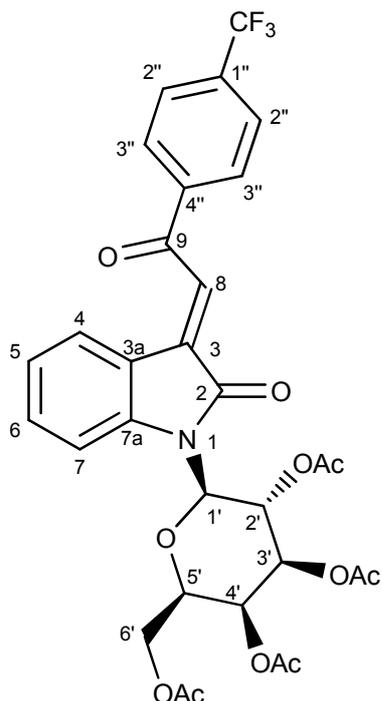
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = 71.74 (s, C-F).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.3 (C-9), 171.5, 171.5, 171.2, 170.7 (4xCOOCH₃), 168.6 (C-2), 167.9 (d, ¹J_{1',F} = 254.2 Hz, C-1'') 144.7 (C-3), 137.0 (C-7a), 136.0 (d, ⁴J_{4',F} = 2.8 Hz, C-4''), 134.5, (C-H), 133.6 (d, ³J_{3',F} = 9.9 Hz, C-3''), 128.9 (C-H), 128.6 (C-H), 124.7 (C-H), 121.9 (C_{Qu}), 117.8 (d, ²J_{2',F} = 22.0 Hz, C-2''), 114.0 (C-H), 81.4 (C-1'), 74.7 (C-2'), 72.9 (C-3'), 69.5 (C-4'), 67.4 (C-5'), 63.5 (C-6'), 21.7, 21.5, 21.5, 21.2 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 597 (M⁺, 30), 331 (94), 317 (13), 289 (12), 211 (11), 169 (98), 146 (17), 127 (26), 123 (60), 109 (68).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₀H₂₉FNO₁₁ [M+H]⁺ 598.1719 und für C₃₀H₂₈FNaNO₁₁ [M+Na]⁺ 620.15386. Gefunden 598.1714 und 620.15455.

(E)-3-(2-(4-Trifluormethylphenyl)-2-oxoethylidene)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyl)indolin-2-on (27m)



(AAV1) Verbindung **19j** (0.42mmol, 200mg) wurde in 4ml abs. EtOH gelöst, mit 4-Trifluormethylacetophenon (0.84mmol, 158mg) und NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt und 12h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das LM entfernt, der Rückstand mit 4ml abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und mit NEt₃ (0.84mmol, 43mg) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter Rühren wurde MeSO₂Cl (0.84mmol, 96mg) hinzugefügt und das Gemisch für 12h bei 20°C gerührt. Die wässrige Aufarbeitung und die nachfolgende säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1), ergaben Verbindung **27o** (179.5mg, 66% Ausbeute) als orangen Feststoff. Mp = 91-93°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.36-8.33 (m, 3H, Ar), 7.98-7.95 (m, 2H, Ar), 7.88 (s, 1H, H-8), 7.56-7.51 (m, 2H, Ar), 7.16-7.10 (m, 1H, Ar), 5.96 (d, ³J_{3',4'} = 9.2 Hz, 1H, H-1'), 5.81 (s, t^{cc}, ³J = 9.2 Hz, 1H, H-2'), 5.60 (dd, ³J_{3',4'} = 3,2 Hz, ³J_{5',4'} = 0.8 Hz, 1H, H-4'), 5.45 (dd, ³J_{3',2'} = 10.0 Hz, ³J_{3',4'} = 3,2 Hz, 1H, H-3'), 4.61-4.56 (m, 1H, H-5'), 4.31-4.11 (m, 2H, H-6'), 2.31, 1.98, 1.95, 1.86 (4 s, 4xCOOCH₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = 113.85 (s, CF₃).

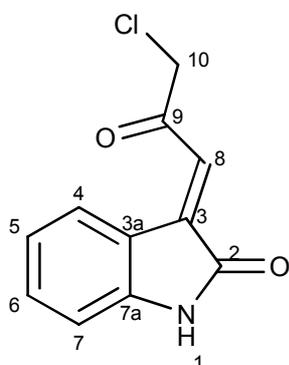
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 191.9 (C-9), 171.6, 171.5, 171.1, 170.8 (4xCOOCH₃), 168.6 (C-2), 145.0, 142.5, 138.0 (3xC_{Qu}), 135.9 (q, ³J_{CF3-C2''} = 32.0 Hz, C-1''), 135.0 (C-H), 131.2 (C-3''), 129.1 (C-H), 127.8 (q, ³J_{CF3-C2''} = 3.7 Hz, C-2''), 127.7 (C-H), 125.7 (q, ¹J_{F-CF3} = 272.0 Hz, C-2''), 124.8 (C-H), 121.8 (C_{Qu}), 114.2 (C-H), 81.5 (C-1'), 74.7 (C-2'), 72.9 (C-3'), 69.4 (C-4'), 67.4 (C-5'), 63.5 (C-6'), 21.7, 21.5, 21.5, 21.2 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 647 (M⁺, 18), 331 (96), 317 (16), 289 (13), 169 (96), 145 (20), 127 (20), 109 (56).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₁H₂₈F₃NO₁₁ [M]⁺ 624.15859. Gefunden 647.16008.

5.3.3 Synthetisierte (*E*)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)indolin-2-one

(*E*)-3-(10-Chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (**37a**)



(AAV2) Isatin (500mg, 3.4mmol) und Verbindung **35** (1300mg, 3.5mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37a** als orangen Feststoff (373mg, 50%). Mp = 175-177°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.81 (s, 1H, NH), 8.33 („d“, ³J_{4,5} = 7.9Hz, 1H, H-4), 7.38 (dt, ³J_{6,7} = 7.7Hz, ⁴J_{4,6} = 0.7Hz, 1H, H-6), 7.10 (s, 1H, H-8), 7.00 (dt, ³J_{4,5} = 7.7Hz, ⁴J_{5,7} = 0.9Hz, 1H, H-5), 6.88 (d, 1H, H-7), 4.80 (s, 2H, H-10).

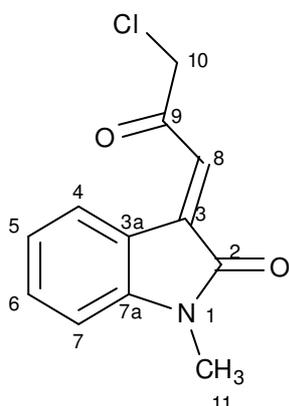
¹³C NMR (63MHz, DMSO-*d*₆): δ = 192.3 (C-9), 168.0 (C-2), 145.3 (C-3a), 136.8 (C-7a), 133.6 (C-8), 127.4 (C-6), 123.9 (C-5), 121.8 (C-4), 119.7 (C-3a), 110.3 (C-7), 50.6 (C-10).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3306.1 (w), 3256.0 (w), 3176.8 (w), 3146.2 (w), 3079.8 (w), 3059.0 (w), 3024.8 (w), 2969.7 (w), 2929.2 (w), 2845.0 (w), 1727.9 (m), 1711.4 (m), 1693.7 (s), 1681.0 (s), 1626.9 (m), 1604.6 (s), 1583.8 (m), 1558.1 (m), 1505.5 (w), 1460.9 (s), 1417.8 (m), 1393.0 (m), 1375.3 (m), 1326.1 (s), 1289.9 (m), 1260.0 (w), 1213.1 (s), 1164.5 (w), 1148.8 (m), 1148.8 (m), 1095.8 (m), 1077.0 (s), 1024.0 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 221 (M⁺, 18), 187 (19), 172 (100), 144 (8), 116 (33).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₁H₇³⁵ClNO₂ [M-H]⁻ 220.01708 und für C₁₁H₇³⁷ClNO₂ [M-H]⁻ 222.01442. Gefunden 220.01736 und 222.01449.

(E)-3-(10-Chlor-9-oxopropyliden)-1-methylindolin-2-on (37b)



(AAV2) 1-Methylisatin (500mg, 3.1mmol) und Verbindung **35** (1200mg, 2.4mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37b** als orangen Feststoff (373mg, 51%). Mp = 166-168°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.35 („d“, ³J_{4,5} = 7.5Hz, 1H, H-4), 7.47 (dt, ⁴J_{4,6} = 1.1Hz, ³J_{6,7} = 7.5Hz, 1H, H-6), 7.17 (s, 1H, H-8), 7.10-7.03 (m, 2H, H-5, H-7), 4.87 (s, 2H, H-10), 3.17 (s, 3H, H-11).

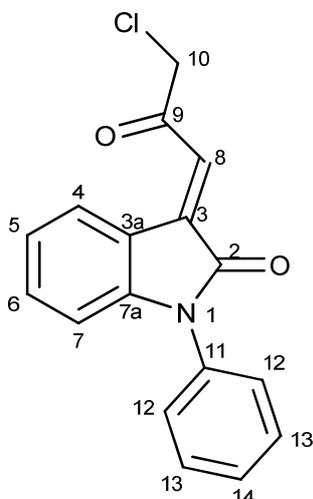
¹³C NMR (63MHz, DMSO-d₆): δ = 192.3 (C-9), 166.7 (C-2), 146.2 (C-3a), 135.8 (C-7a), 133.5 (C-8), 127.0 (C-6), 124.5 (C-5), 122.3 (C-4), 119.1 (C-3a), 109.1 (C-7), 50.6 (C-10), 26.0 (C-11).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3385.5 (w), 3105.9 (w), 3055.9 (w), 3012.2 (w), 2944.6 (w), 2883.7 (w), 1922 (w), 1712.4 (m), 1686.9 (s), 1650.9 (w), 1623.7 (m), 1599.1 (s), 1538.2 (w), 1504.9 (w), 1486.9 (m), 1466.1 (s), 1422.7 (m), 1398.6 (w), 1382.6 (m), 1369.0 (s), 1335.3 (br, m), 1297.3 (m), 1255.1 (m), 1174.8 (w), 1155.3 (s), 1103.8 (s), 1084.3 (m), 1045.4 (m), 1025.5 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 201 (M⁺, 91), 186 (100), 173 (21), 158 (38), 130 (36), 89 (1).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₂H₁₁ClNO₂ [M+ H]⁺ 236.04728 und 238.04466 und für C₁₂H₁₀ClNO₂ [M+Na]⁺ 258.02923 und 260.02660. Gefunden 236.04719, 238.04470, 258.02887 und 260.02667.

(E)-3-(10-Chlor-9-oxopropyliden)-1-phenylindolin-2-on (37c)



(AAV2) 1-Phenylisatin (500mg, 2.2mmol) und Verbindung **35** (1370mg, 2.5mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37c** als orangen Feststoff (130mg, 20%). Mp = 144-146°C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.46 (d, ³J_{4,5} = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.63-7.38 (m, 6H, Ph, H-6), 7.29 (s, 1H, H-8), 7.14 ("t", ³J_{4,5} = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, ³J_{6,7} = 7.9 Hz, 1H, H-7), 4.92 (s, 2H, H-10).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 191.6 (C-2), 167.0 (C-9), 146.6 (C-3), 138.2 (C-7a), 133.7 (C-11), 133.7 (C-H), 129.7 (2x C-H), 128.9, 128.4 (2x C-H), 126.5 (2x C-H), 123.5, 123.4 (2x C-H), 119.9 (C-3a), 109.6 (C-H), 49.8 (C-10).

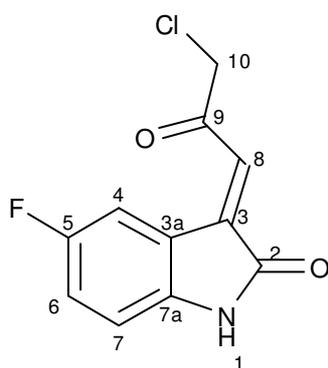
IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3108.0 (w), 3055.0 (w), 3040.5 (w), 2978.4 (w), 2957.6 (w), 2918.0 (w), 2852.7 (w), 1721.0 (m), 1694.5 (s), 1625.9 (m), 1597.3 (s), 1503.0 (m), 1462.1 (m), 1384.3 (m), 1363.1 (s), 1319.2 (m), 1302.6 (m), 1215.9 (m), 1184.3 (m), 1160.4 (m), 1148.3 (m), 1093.4 (m), 1077.0 (m), 1038.4 (m), 1025.3 (m), 1004.1 (m).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₇H₁₂ClNO₂ (297.74): C, 68.58, H, 4.06, N, 4.70. Gefunden: C, 68.67, H, 4.57, N, 4.60.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (M⁺ [³⁷Cl], 10), 297 (M⁺ [³⁵Cl], 33), 248 (100), 220 (25), 203 (64), 191 (14), 151 (25).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₇H₁₃ClNO₂ ([M+H]⁺, [³⁷Cl]) 300.06054. Gefunden 300.06077.

(E)-5-Fluor-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (37d)



(AAV2) 5-Fluorisatin (500mg, 3.0mmol) und Verbindung **35** (1200mg, 3.4mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37d** als orangen Feststoff (505mg, 70%). Mp = 175-177°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.85 (brs, 1H, H-1), 8.12 (dd, ³J_{4,F} = 9.6Hz, ⁴J_{4,6} = 2.6Hz, 1H, H-4), 7.26 (m, 1H, H-6), 7.15-7.18 (s, 1H, H-8), 6.90-6.85 (m, 1H, H-7), 4.88 (s, 1H, H-10).

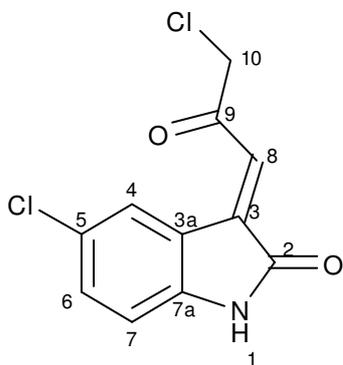
¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ = 192.6 (C-9), 168.0 (C-2), 157.3 (d, ¹J_{5,F} = 236.0Hz, C-5), 141.6 (d, ⁴J_{3,F} = 1.6Hz, C-3), 136.4 (d, ⁴J_{5,F} = 2,7Hz, C-7a), 125.2 (d, ⁵J_{8,F} = 1.0Hz, C-8), 120.5 (d, ³J_{3a,F} = 9.9Hz, C-3a), 120,0 (d, ²J_{4,F} = 23,7Hz, C-4), 114.1 (d, ²J_{6,F} = 26.4Hz, C-6), 111.2 (d, ³J_{7,F} = 8.25Hz, C-7), 50.7 (C-10).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3165.9 (w), 3117.6 (w), 3071.0 (w), 3042.8 (w), 2979.4 (w), 2932.3 (w), 2886.4 (w), 2844.1 (w), 2765.5 (w), 2712.4 (w), 1854.3 (w), 1783.6 (w), 1709.8 (m), 1692.4 (s), 1650.9 (w), 1632.7 (w), 1616.0 (m), 1470.4 (s), 1392.2 (m), 1353.2 (m), 1321.5 (m), 1301.0 (m), 1253.6 (m), 1240.5 (m), 1188.0 (s), 1172.0 (m), 1125.2 (m), 1079.5 (s), 1012.3 (m).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₁H₇ClFNO₂ (239.63): C, 55.13, H, 2.94, N, 5.85. Gefunden: C, 55.03, H, 2.99, N, 5.80.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 239 (M⁺ [³⁵Cl], 15), 241 (M⁺ [³⁷Cl], 5), 205 (32), 190 (100), 134 (58), 107 (26).

(E)-5-Chlor-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (37e)



(AAV2) 5-Chlorisatin (500mg, 2.7mmol) und Verbindung **35** (1100mg, 3.1mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37e** als orangen Feststoff (420mg, 60%). Mp = 169-171°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.93 (brs, 1H, H-1), 8.33 (d, ⁴J_{4,6} = 2.0Hz, 1H, H-4), 7.43 (dd, ⁴J_{4,6} = 2.0Hz, ³J_{6,7} = 8.3Hz, 1H, H-6), 7.15 (s, 1H, H-8), 6.88 (d, ³J_{7,6} = 8.3Hz, 1H, H-7), 4.88 (s, 1H, H-10).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 192.5 (C-9), 167.7 (C-2), 144.0 (C-7a), 135.8 (C-3), 132.9 (C-8), 126.8 (C-5), 125.5 (C-6), 125.4 (C-4), 121.1 (C-7), 111.7 (C-3a), 50.7 (C-10).

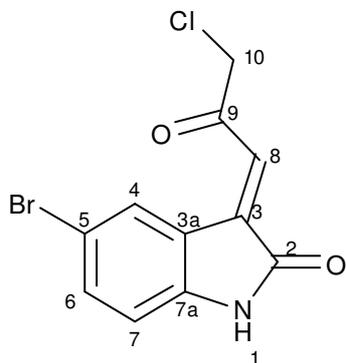
IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3162.1 (w), 3113.3 (w), 3042.8 (w), 2964.6 (w), 2924.2 (w), 2861.7 (w), 2836.2 (w), 1717.9 (w), 1694.2 (s), 1651.1 (w), 1633.3 (m), 1607.2 (m), 1556.3 (w), 1445.8 (m), 1417.1 (w), 1384.4 (m), 1358.2 (m), 1311.8 (m), 1248.3 (w), 1219.6 (m), 1164.3 (w), 1153.2 (w), 1107.0 (w), 1082.0 (s), 1062.1 (m), 1012.3 (w).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₁H₇Cl₂NO₂ (256.08): C, 51.59, H, 2.76, N, 5.47. Gefunden: C, 51.42, H, 3.16, N, 5.99.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (M⁺ [³⁵Cl], 14), 299 (M⁺ [³⁷Cl], 9), 223 (11), 221 (28), 208 (31), 206 (100), 152 (16), 150 (45), 123 (15).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₁H₈Cl₂NO₂ [M+H]⁺ 255.99266 und für C₁₁H₇Cl₂NO₂ [M+Na]⁺ 277.97460. Gefunden 255.99289 und 277.97442.

(E)-5-Brom-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (37f)



(AAV2) 5-Bromisatin (500mg, 2.2mmol) und Verbindung **35** (860mg, 2.4mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulen-chromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37f** als orangen Feststoff (472mg, 71%). Mp = 177-179°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.94 (brs, 1H, H-1), 8.47 (d, ⁴J_{4,6} = 1.9Hz, 1H, H-4), 7.56 (dd, ⁴J_{4,6} = 1.9Hz, ³J_{6,7} = 8.3Hz, 1H, H-6), 7.14 (s, 1H, H-8), 6.84 (d, ³J_{7,6} = 8.3Hz, 1H, H-7), 4.88 (s, 1H, H-10).

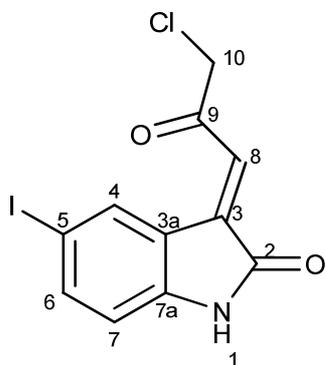
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 192.5 (C-2), 167.6 (C-9), 144.3 (C-3), 135.7 (C-7a), 135.6 (C-6), 129.6 (C-8), 125.4 (C-4), 121.6 (C-3a), 113.2 (C-5), 112.2 (C-7), 50.7 (C-10).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3155.1 (w), 3112.7 (w), 3039.1 (w), 3015.1 (w), 2922.5 (w), 2857.7 (w), 2691.1 (w), 1717.6 (m), 1696.9 (s), 1632.6 (m), 1605.0 (m), 1556.8 (w), 1537.8 (w), 1504.3 (w), 1484.2 (w), 1446.6 (m), 1384.9 (m), 1357.1 (m), 1309.4 (m), 1276.5 (m), 1252.7 (m), 1237.4 (m), 1281.3 (m), 1162.5 (w), 1151.1 (w), 1107.0 (w), 1079.7 (s), 1053.3 (m), 1009.1 (m).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₁H₇BrClNO₂ (300.54): C, 43.96, H, 2.35. Gefunden: C, 43.88, H, 2.75.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 301 (M⁺ [⁸¹Br], 19), 299 (M⁺ [⁷⁹Br], 15), 267 (29), 265 (28), 252 (98), 250 (100), 196 (39), 194 (40), 115 (33).

(E)-5-Iod-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (37g)



(AAV2) 5-Iodisatin (500mg, 1.8mmol) und Verbindung **35** (1116mg, 2.0mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37g** als orangen Feststoff (249mg, 40%). Mp = 184-186°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.92 (s, 1H, NH), 8.65 (d, ⁴J_{4,6} = 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.71 (dd, ³J_{6,7} = 8.2 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.13 (s, 1H, H-8), 6.74 (d, ³J_{6,7} = 8.2 Hz, 1H, H-7), 4.88 (s, 2H, H-10).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 192.8, 167.7 (2xC_{qu}), 145.0, 141.7 (2xC-H), 135.8, 135.6 (2xC_{qu}), 125.5 (C-H_r), 122.3 (C_{qu}), 113.0 (C-H), 84.8 (C_{qu}), 51.0 (C-10).

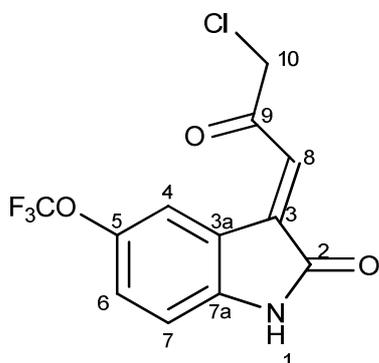
IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3151.9 (w), 3109.6 (w), 3077.3 (w), 3032.6 (w), 3010.8 (w), 2918.6 (w), 2848.7 (w), 2827.0 (w), 2713.6 (w), 2686.7 (w), 1741.3 (w), 1716.0 (m), 1697.4 (s), 1650.0 (w), 1629.4 (m), 1601.9 (m), 1573.4 (m), 1556.2 (w), 1504.1 (w), 1487.1 (w), 1479.0 (w), 1470.7 (w), 1439.8 (m), 1383.8 (m), 1356.2 (m), 1306.7 (m), 1272.9 (m), 1216.7 (m), 1161.2 (w), 1150.3 (m), 1107.5 (w), 1077.6 (s), 1049.2 (m), 1005.8 (w).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₁H₇ClINO₂ (347.54): C, 38.02, H, 2.03, N, 4.03. Gefunden: C, 38.52, H, 2.38, N, 4.04.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 349 (M⁺ [³⁷Cl], 13), 347 (M⁺ [³⁵Cl], 43), 313 (12), 298 (100), 242 (32), 128 (5), 115 (13).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₁H₆ClN₂OS ([M-H]⁻, [³⁷Cl]) 347.91106. Gefunden 347.91137.

(E)-5-Trifluormethoxy-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (37h)



(AAV2) 5-Trifluormethoxyisatin (500mg, 2.2mmol) und Verbindung **35** (1320mg, 2.4mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37h** als orangen Feststoff (372mg, 56%). Mp = 156-158°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.01 (s, 1H, NH), 8.35 (s (br), 1H, H-4), 7.42 (dd, ³*J*_{6,7} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{4,6} = 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.19 (s, 1H, H-8), 6.97 (d, ³*J*_{6,7} = 8.7 Hz, 1H, H-7), 4.90 (s, 2H, H-10).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 192.9 (C-2), 168.3 (C-9), 144.6 (C-3), 143.0 (q, ³*J*_{C,F} = 2.2 Hz, C-5), 136.3 (C-7a), 126.8 (C-8), 125.9 (C-6), 120.9 (C-4), 120.7 (C-3a), 120.4 (q, ¹*J*_{C,F} = 255.8 Hz, OCF₃), 111.6 (C-7), 51.1 (C-10).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -57.36 (s, OCF₃).

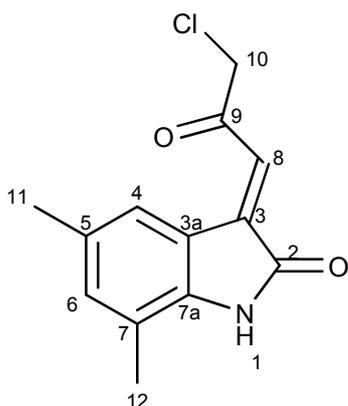
IR (ATR, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 3173.8 (w), 3142.3 (w), 3080.2 (w), 2968.0 (w), 2924.6 (w), 2880.8 (w), 2837.9 (w), 2705.7 (w), 1721.9 (m), 1698.9 (s), 1633.7 (m), 1616.3 (m), 1469.7 (s), 1416.8 (w), 1398.0 (w), 1361.8 (m), 1307.7 (m), 1266.2 (s), 1250.7 (s), 1234.5 (s), 1207.1 (s), 1187.5 (s), 1153.7 (s), 1128.4 (s), 1097.4 (m), 1077.9 (s), 1016.8 (m).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₂H₇ClF₃NO₃ (305.64): C, 47.16, H, 2.31, N, 4.58. Gefunden: C, 47.35, H, 2.17, N, 4.40.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 307 (M⁺ [³⁷Cl], 1), 305 (M⁺ [³⁵Cl], 2), 78 (74), 63 (100), 47 (23), 46 (14), 45 (31).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₂H₇ClF₃NO₃ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 305.00611. Gefunden 305.005491.

(E)-3-(3-Chlor-2-oxopropylidene)-5,7-dimethylindolin-2-on (37i)



(AAV2). 5,7-Dimethylisatin (500mg, 2.8mmol) und Verbindung **35** (1107mg, 3.1mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37i** als orangen Feststoff (223mg, 31%). Mp = 182-184°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.70 (s, 1H, NH), 8.02 (s, 1H, H-4 oder H-6), 7.06 (s, 1H, H-8), 7.03 (s, 1H, H-4 oder H-6), 4.85 (s, 2H, H-10), 2.23, 2.15 (2s, 6H, 2xCH₃).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 192.5 (C-2), 168.9 (C-9), 141.9 (C-3), 137.8 (C-7a), 135.7 (C-8), 130.6 (C-7), 125.6 (C-6), 123.5 (C-4), 119.9 (C-5), 119.5 (C-3), 51.0 (C-10), 20.8, 16.3 (2x CH₃).

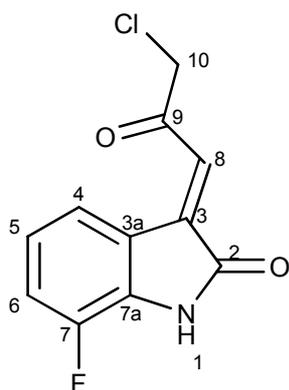
IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3180.0 (w), 3074.7 (w), 3015.7 (w), 2980.7 (w), 2935.5 (w), 2912.4 (w), 2856.6 (w), 1713.1 (m), 1689.5 (s), 1631.2 (m), 1612.8 (m), 1599.4 (m), 1475.5 (m), 1415.8 (m), 1397.1 (m), 1372.0 (w), 1323.5 (m), 1312.4 (m), 1296.7 (m), 1213.7 (m), 1168.9 (w), 1133.8 (w), 1085.0 (s), 1048.2 (m), 1015.3 (m).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₃H₁₂ClNO₂ (249.69): C, 62.53, H, 4.84, N, 5.61. Gefunden: C, 62.37, H, 5.04, N, 5.36.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (M⁺ [³⁷Cl], 10), 249 (M⁺, [³⁵Cl], 35), 215 (12), 200 (100), 144 (44), 78 (24), 63 (28).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₃H₁₂ClNO₂ ([M]⁺, [³⁵Cl]) 249.05511. Gefunden 249.054919.

(E)-7-Fluor-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (37j)



(AAV2) 7-Fluorisatin (500mg, 3.0mmol) und Verbindung **35** (1200mg, 3.4mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37j** als orangen Feststoff (580mg, 80%). Mp = 160-162°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.34 (brs, 1H, H-1), 8.16 (d, ⁴J_{4,6} = 7.7Hz, 1H, H-4), 7.36-7.29 (m, 1H, Ar), 7.17 (s, 1H, H-8), 7.06-6.99 (m, 1H, Ar), 4.87 (s, 1H, H-10).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.4 (C-9), 167.9 (C-2), 146.5 (d, ¹J_{F,7} = 242.1Hz, C-7), 135.8 (d, ³J_{F,3a} = 4.4Hz, C-3a), 132.2 (d, ²J_{F,7a} = 12.6Hz, C-7a), 125.6 (C-8), 123.5 (d, ³J_{F,5} = 3.3Hz, C-5), 122.5-122.4 (m, C-4, C-3), 120.2 (d, ²J_{F,6} = 17.1Hz, C-6), 50.7 (C-10).

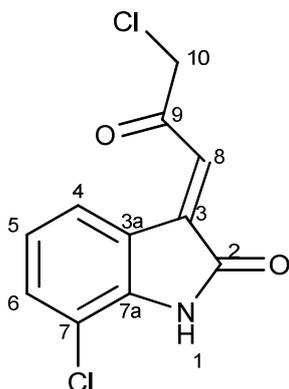
IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3406.0 (w), 3153.1 (w), 3081.4 (w), 3048.9 (w), 2974.7 (w), 2930.3 (w), 2814.9 (w), 1727.8 (w), 1698.1 (s), 1645.1 (m), 1619.6 (m), 1582.1 (m), 1556.7 (w), 1537.6 (w), 1530.9 (m), 1494.5 (m), 1443.7 (m), 1408.2 (w), 1392.7 (m), 1371.5 (w), 1349.6 (w), 1319.4 (m), 1294.3 (m), 1248.6 (m), 1215.8 (m), 1198.6 (s), 1076.9 (s), 1058.0 (m).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₁H₇ClFNO₂ (239.63): C, 55.13, H, 2.94, N, 5.85. Gefunden: C, 54.83, H, 2.90, N, 5.71.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 239 (M⁺ [³⁵Cl], 38), 241 (M⁺ [³⁷Cl], 11), 205 (13), 190 (100), 134 (80), 107 (29).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₁H₈ClFNO₂ ([M+H]⁺, [³⁵Cl]) 240.02221 und für C₁₁H₈ClFNO₂ ([M+Na]⁺, [³⁵Cl]) 262.00416, Gefunden 240.02259 und 262.00429.

(E)-7-Chlor-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (37k)



(AAV2) 7-Chlorisatin (500mg, 2.8mmol) und Verbindung **35** (1100mg, 3.1mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37k** als orangen Feststoff (615mg, 79%). Mp = 171-173°C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.24 (s, 1H, NH), 8.28 (d, ³J_{4,5} = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.46 (d, ³J_{5,6} = 8.2 Hz, 1H, H-6), 7.17 (s, 1H, H-8), 7.03 ("t", ³J_{4,5} = 7.9 Hz, ³J_{5,6} = 8.0 Hz, 1H, H-5), 4.88 (s, 2H, H-10a, H-10b).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 192.6 (C-2), 168.3 (C-9), 142.8 (C-3), 136.3 (C-7a), 133.2 (C-8), 126.1 (C-6), 125.9 (C-4), 123.2 (C-4), 121.8 (C-3a), 114.8 (C-7), 51.0 (C-10).

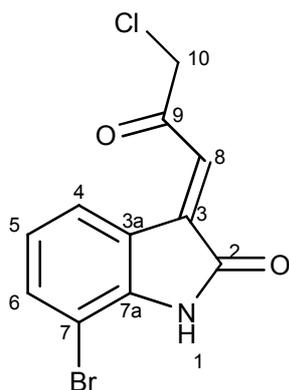
IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3180.8 (w), 3115.8 (w), 3071.2 (w), 2984.0 (w), 2945.7 (w), 2926.7 (w), 2869.5 (w), 2800.4 (w), 1720.1 (m), 1694.2 (s), 1627.2 (m), 1607.4 (s), 1572.6 (m), 1482.7 (m), 1453.7 (w), 1433.4 (m), 1384.7 (m), 1367.2 (w), 1323.2 (m), 1293.9 (m), 1254.7 (m), 1220.5 (m), 1212.8 (m), 1199.7 (m), 1163.5 (m), 1127.9 (m), 1114.6 (m), 1082.6 (s), 1064.0 (m), 1043.8 (m).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₁H₇Cl₂NO₂ (256.08): C, 51.59, H, 2.76, N, 5.47. Gefunden: C, 51.90, H, 3.29, N, 5.26.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 259 (M⁺ [³⁷Cl] [³⁷Cl], 3), 257 (M⁺ [³⁷Cl][³⁵Cl], 19), 255 (M⁺ [³⁵Cl] [³⁵Cl], 31), 206 (100), 150 (81), 123 (18), 114 (15), 63 (7).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₁H₆Cl₂NO₂ ([M-H]⁻, [³⁵Cl] [³⁵Cl]) 253.97811. Gefunden 253.97854.

(E)-7-Brom-3-(10-chlor-9-oxopropyliden)indolin-2-on (371)



(AAV2) 7-Bromisatin (500mg, 2.2mmol) und Verbindung **35** (860mg, 2.4mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **371** als orangen Feststoff (500mg, 75%). Mp = 189-191°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.09 (s, 1H, NH), 8.32 (d, ³J_{4,5} = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.58 (dd, ³J_{5,6} = 8.1 Hz, ³J_{4,6} = 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.15 (s, 1H, H-8), 6.97 ("t", ³J_{4,5} = 7.9 Hz, ³J_{5,6} = 8.0 Hz, 1H, H-5), 4.88 (s, 2H, H-10).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 192.3 (C-2), 167.9 (C-9), 144.2 (C-3), 136.2 (C-8), 135.9 (C-7a), 126.3 (C-6), 125.7 (C-5), 123.3 (C-4), 121.5 (C-3a), 102.6 (C-7), 50.7 (C-10).

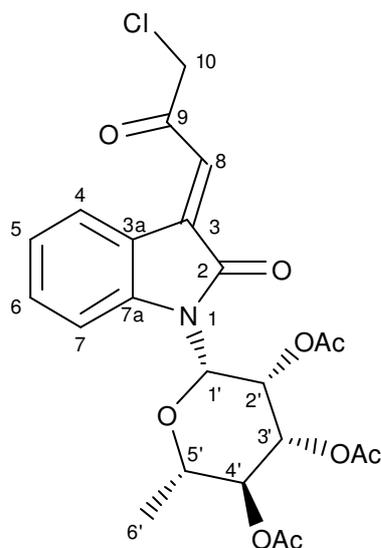
IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3402.2 (w), 3139.2 (w), 3063.6 (w), 2925.7 (w), 1726.8 (w), 1696.7 (s), 1682.0 (m), 1651.2 (w), 1629.1 (m), 1602.4 (m), 1573.4 (m), 1568.0 (m), 1556.5 (m), 1537.5 (w), 1519.7 (w), 1503.9 (w), 1475.7 (m), 1454.9 (w), 1426.8 (m), 1387.2 (m), 1372.8 (w), 1318.3 (m), 1281.7 (m), 1219.5 (m), 1203.5 (m), 1168.0 (w), 1117.7 (m), 1071.8 (s).

CH-Analyse: Berechnet für C₁₁H₇BrClNO₂ (300.54): C, 43.96, H, 2.35, N, 4.65. Gefunden: C, 43.69, H, 2.55, N, 4.65.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 301 (M⁺, [⁸¹Br], 17), 299 (M⁺, [⁷⁹Br], 13), 267 (12), 265 (12), 252 (98), 250 (100), 196 (27), 194 (27), 115 (28).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₁H₇Br³⁵ClNO₂ [M]⁺ 298.93432 und für C₁₁H₇Br³⁵ClNO₂ [M]⁺ 300.93137. Gefunden 298.934397 und 300.931224.

(E)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on (37m)



(AAV2) 1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)isatin (500mg, 1.2mmol) und Verbindung **35** (462mg, 1.3mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37m** als orangen Feststoff (194mg, 33%). Mp = 106-108°C.

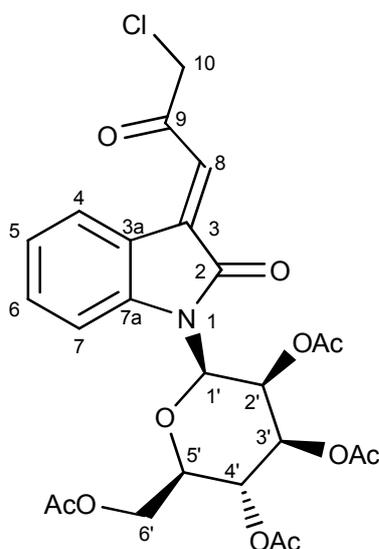
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.50 (d, ⁴J_{4,5} = 7.7Hz, 1H, H-4), 7.69 (d, ³J_{7,6} = 8.1Hz, 1H, H-7), 7.48 (dt, ⁴J_{4,6} = 1.3Hz, ³J_{6,7} = 8.1Hz, 1H, H-6), 7.28 (s, 1H, H-8), 7.09 (dt, ⁴J_{5,7} = 1.1Hz, ³J_{4,5} = 7.7Hz, 1H, H-5), 6.06 (d, ³J_{1',2'} = 1.5Hz, 1H, H-1'), 5.55 (dd, ³J_{2',1'} = 1.5Hz, ³J_{2',3'} = 3.0Hz, 1H, H-2'), 5.38 (dd, ³J_{3',2'} = 3.4Hz, ³J_{3',4'} = 10.3Hz, 1H, H-3'), 4.76 (s, 2H, H-10), 5.22 („t“, J = 10.3 Hz, 1H, H-4), 4.11-4.02 (m, 1H, H-5'), 2.09, 1.94, 1.79 (3s, 3x COOCH₃), 1.33 (d, ³J_{6',5'} = 6.2Hz, 3H, H-6').

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 193.8 (C-9), 171.4, 171.3, 171.2 (3xCOOCH₃), 168.2 (C-2), 146.0, 137.7 (2xC_{Qu}), 134.9 (C-H), 129.3 (C-H), 126.4 (C-H), 124.5 (C-H), 121.8 (C_{Qu}), 116.2 (C-H), 82.3 (C-1'), 75.2 (C-2'), 72.3 (C-3'), 71.9 (C-4'), 71.7 (C-5'), 51.92 (C-10), 21.7, 21.6, 21.4 (3xCOOCH₃), 18.9 (C-6').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 493 (M⁺ [³⁵Cl], 13), 495 (M⁺ [³⁷Cl], 5), 273 (75), 213 (15), 171 (24), 153 (94), 111 (82).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₃H₂₅ClNO₉ [M+H]⁺ 494.12124 und 496.11947 und für C₂₃H₂₄ClNaNO₉ [M+Na]⁺ 516.10318 und 518.10142. Gefunden 494.121192, 496.11994, 516.10414 und 518.10220.

(E)-3-(3-Chlor-2-oxopropyliden)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-indolin-2-on (37n)



(AAV2) 1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)isatin (500mg, 1.05mmol) und Verbindung **35** (554mg, 1.6mmol) werden in 10ml 1,4-Dioxan gelöst und für 24h bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch aufgereinigt (H:EE, 3:1). Man erhält Verbindung **37n** als orangen Feststoff (150mg, 26%). Mp = 93-95°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.49 (,d“, ³J = 7.4 Hz, 1H, H-4), 7.70 (,d“, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-7), 7.48 (dt, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, Ar), 7.27 (s, 1H, H-8), 7.10 (dt, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, Ar), 6.16 (d, ³J_{1',2'} = 1.6 Hz, 1H, H-1'), 5.58 (dd, ³J_{2',1'} = 1.6 Hz, ³J_{2',3'} = 3.3Hz, 1H, H-2'), 5.49-5.47 (m, 2H, H- 3', H4'), 4.76 (s, 2H, H-10), 4.35-4.25 (m, 3H, H-5', H- 6'), 2.08, 2.07, 1.95, 1.78 (4 s, 4xCOOCH₃).

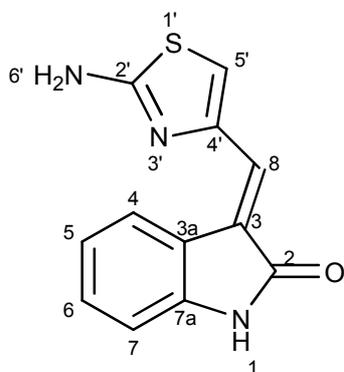
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 192.7 (C-2), 170.6, 170.3, 170.2, 170.2 (4xCOOCH₃), 167.2 (C_{Qu}), 144.9 (C_{Qu}), 136.7 (C-H), 133.9 (C-H), 128.3 (C-H), 125.5 (C-H), 123.6 (C_{Qu}), 120.9 (C-H), 115.3 (C-H), 81.3 (C-1'), 75.7 (C-5'), 71.3 (C-3'), 70.6 (C-4'), 65.9 (C-2'), 62.8 (C-6'), 50.9 (C-10), 20.7, 20.6, 20.6, 20.4 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 551 (M⁺, 5), 517 (10), 331 (45), 169 (100), 127 (16), 109 (57).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₅H₂₆ClNO₁₁ [M]⁺ 551.11889. Gefunden 551.11837.

5.3.4 Synthetisierte (*E*)-3-((2-Aminothiazol-4-yl)methylen)indolin-2-one

(*E*)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)indolin-2-on (**50a**)



(AAV3) Verbindung **37a** (150mg, 0.68mmol) und Thioharnstoff (**43**) (46mg, 0.61mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50a** fällt als gelber Feststoff an (118.7mg, 80%). Mp = 212-214°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.63 (s, 1H, NH), 8.79 (s, 1H, H-8), 7.65 (d, ³J_{4,5} = 7.5 Hz, 1H, H-4), 7.54 (s, 1H, H-5'), 7.20 ("dt", ³J_{6,7} = 7.7 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.03 (s, 2H, NH₂), 6.96 ("dt", ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, H-5), 6.83 (d, ³J_{6,7} = 7.7 Hz, 1H, H-7).

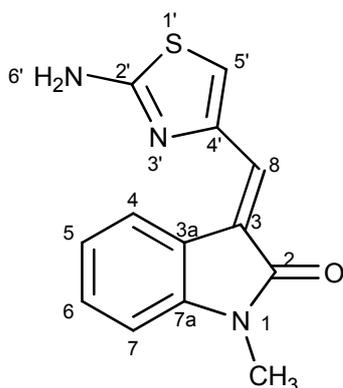
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167.1 (C-2), 166.3 (C-2'), 145.9 (C-4'), 140.2 (C-7a), 128.6 (C-8), 128.3 (C-6), 124.9 (C-3), 124.3 (C-3a), 120.9 (C-5), 119.3 (C-4), 116.1 (C-5'), 109.2 (C-7).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3430.3 (w), 3290.3 (w), 3123.5 (m), 3067.2 (w), 3055.0 (w), 3024.7 (w), 2896.3 (w), 2819.5 (w), 1703.7 (m), 1671.1 (s), 1621.7 (m), 1606.6 (m), 1595.9 (m), 1558.0 (w), 1539.4 (s), 1492.8 (m), 1465.6 (s), 1417.6 (w), 1373.9 (s), 1330.3 (m), 1315.5 (m), 1301.0 (m), 1290.1 (m), 1269.7 (m), 1248.3 (m), 1223.3 (m), 1195.8 (m), 1180.9 (m), 1152.3 (m), 1108.4 (m), 1096.4 (m), 1046.8 (m), 1023.5 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 243 (M⁺, 73), 215 (26), 210 (43), 119 (57), 94 (100).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₂H₉N₃OS [M]⁺ 243.04608. Gefunden 243.04621.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-1-methylindolin-2-on (50b)



(AAV3) Verbindung **37b** (150mg, 0.64mmol) und Thioharnstoff (**43**) (44mg, 0.57mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50b** fällt als gelber Feststoff an (66.0mg, 45%). Mp = 247-249°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 6.38 (d, ³J_{4,5} = 7.2 Hz, 1H, H-4) 6.26-6.25 (m, 2-H, H-5'), 6.12 ("dt", ³J_{6,7} = 8.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 5.87 ("dt", ³J_{5,4} = 8.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-5), 5.77 (d, ³J_{6,7} = 7.2 Hz, 1H, H-7), 3.62-3.59 (m, 5H, NH₂, Me).

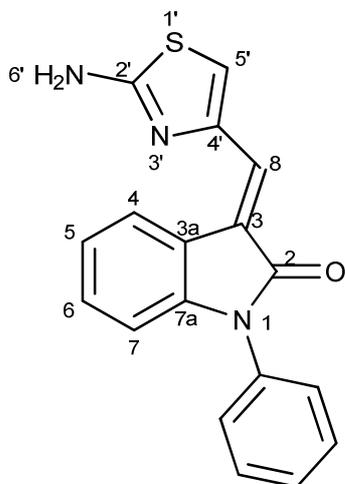
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 152.8 (C-2), 150.7 (C-2'), 125.5 (C-4'), 119.3 (C-7a), 113.5 (C-8), 109.1 (C-6), 106.3 (C-3), 105.6 (C-3a), 103.8 (C-5), 103.3 (C-4), 100.1 (C-5'), 92.2 (C-7), 8,68 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3270.9 (w), 3099.8 (s), 2915.0 (m), 2725.7 (m), 1673.2 (w), 1668.1 (w), 1650.3 (w), 1621.6 (s), 1616.1 (m), 1573.0 (m), 1564.1 (s), 1557.1 (s), 1538.0 (m), 1520.3 (m), 1505.2 (w), 1488.0 (m), 1468.8 (s), 1446.1 (w), 1434.4 (w), 1424.0 1382.5 (s), 1344.7 (m), 1297.4 (m), 1264.3 (m), 1235.2 (m), 1216.0 (m), 1155.2 (w), 1121.1 (m), 1095.9 (s), 1043.5 (m), 1020.5 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 257 (M⁺, 100), 229 (12), 224 (81), 193 (37), 165 (27), 158 (12), 128 (13), 97 (10).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₃H₁₁N₃OS [M]⁺ 257.06173. Gefunden 257.06185.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-1-phenylindolin-2-on (50c)



(AAV3) Verbindung **37c** (150mg, 0.50mmol) und Thioharnstoff (**43**) (35mg, 0.45mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50c** fällt als gelber Feststoff an (43.1mg, 30%). Mp = 184-186°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.11 (s, 2H, NH₂), 8.00 (s, 1H, H-5'), 7.83-7.80 (m, 2H, Ar) 7.65-7.52 (m, 5H, Ar), 7.33 ("t", ³J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.20 ("t", ³J = 7.4 Hz, 1H, H-6), 6.77 (d, ³J_{7,6} = 7.7 Hz, 1H, H-7).

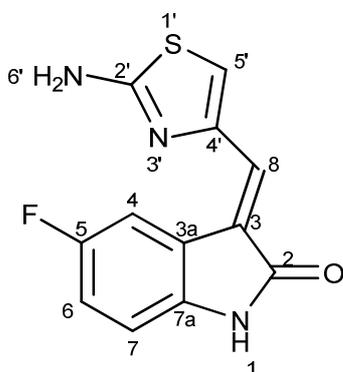
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 168.8 (C-2), 166.6 (C-2'), 141.8 (C-4'), 135.3 (C-7a), 133.2 (C-8), 129.9 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 128.6 (C-3), 126.9 (C-Ar), 124.1 (C_{Qu}), 123.2 (C-6), 123.0 (C-7), 122.6 (C-3a), 120.6 (C-4), 119.8 (C-5), 109.6 (C-5').

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3334.9 (w), 3044.4 (w), 2915.8 (m), 2895.1 (m), 1667.3 (w), 1660.5 (w), 1650.7 (w), 1640.0 (w), 1633.2 (w), 1621.1 (w), 1614.8 (w), 1592.6 (m), 1573.8 (m), 1567.3 (m), 1564.4 (m), 1556.9 (m), 1538.1 (w), 1519.9 (w), 1494.5 (s), 1466.0 (s), 1454.9 (w), 1446.4 (w), 1435.0 (w), 1417.2 (w), 1379.5 (s), 1331.2 (w), 1295.8 (m), 1243.6 (w), 1230.1 (w), 1199.0 (s), 1178.8 (m), 1138.3 (m), 1100.4 (m), 1072.9 (m), 1035.0 (m), 1007.0 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 319 (M⁺, 100), 291 (20), 286 (54), 220 (10), 204 (15).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₈H₁₄N₃OS [M+H]⁺ 320.08521 und für C₁₈H₁₃N₃NaOS [M+Na]⁺ 342.06781. Gefunden 320.08594 und 342.06781.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-5-fluorindolin-2-on (50d)



(AAV3) Verbindung **37d** (150mg, 0.63mmol) und Thioharnstoff (**43**) (43mg, 0.56mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50d** fällt als gelber Feststoff an (111.2mg, 76%). Mp = 271-273°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.56 (s, 1H, NH), 10.20 (s, 2H, NH₂), 7.89 (s, 1H, H-2'), 7.68 (s, 1H, H-8), 7.55 (dd, ³J_{4,F} = 8.7 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.6Hz, 1H, H-4), 7.11 ("dt", J = 9.3 Hz, 1H, H-6), 6.93 (dd, ³J_{7,5} = 8.7 Hz, ³J_{7,F} = 4.5 Hz, 1H, H-7).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -120.84 (s, F).

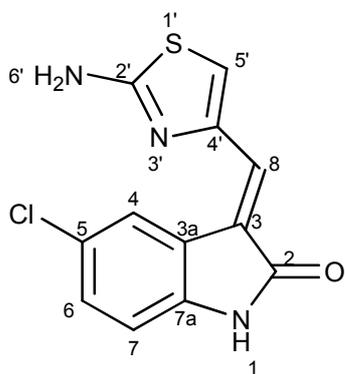
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.9 (C-2), 168.8 (C-2'), 158.2 (d, ¹J_{5,F} = 236.3 Hz, C-5), 136.9 (d, ⁴J_{3,F} = 1.7 Hz, C-3), 135.1 (C-4'), 125.1 (d, ⁴J_{7a,F} = 3.3 Hz, C-7a), 124.9 (d, ³J_{3a,F} = 9.4 Hz, C-3a), 123.5 (C-8), 119.8 (C-5'), 116.2 (d, ²J_{6,F} = 24.2 Hz, C-6), 111.5 (d, ³J_{7,F} = 8.3 Hz, C-7), 107.8 (d, ²J_{4,F} = 25.9 Hz, C-4).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3114.7 (w), 2952.9 (w), 2862.4 (w), 2799.0 (w), 2690.9 (w), 1692.6 (m), 1682.1 (w), 1628.9 (m), 1599.5 (s), 1574.3 (m), 1567.5 (m), 1537.8 (m), 1504.4 (w), 1479.6 (s), 1440.4 (m), 1434.8 (m), 1403.5 (w), 1349.6 (m), 1307.8 (m), 1280.6 (m), 1260.3 (m), 1233.8 (m), 1197.1 (s), 1161.8 (m), 1133.8 (m), 110.5 (m), 1082.1 (m), 1000.8 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 261 (M⁺, 100), 228 (57), 191 (10), 162 (10), 105 (11).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₁H₇FN₃OS [M]⁺ 261.03666. Gefunden 261.03665.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-5-chlorindolin-2-on (50e)



(AAV3) Verbindung **37e** (150mg, 0.56mmol) und Thioharnstoff (**43**) (40mg, 0.53mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50e** fällt als gelber Feststoff an (123.6mg, 84%). Mp = 259-261°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.67 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 2H, NH₂), 7.93 (s, 1H, H-5'), 7.93 (d, ³J_{6,7} = 1.5 Hz, 1H, H-4) 7.75 (s, 1H, H-8), 7.30 (dd, ³J_{6,7} = 8.3 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 6.95 (d, ³J_{7,6} = 8.3 Hz, 1H, H-7).

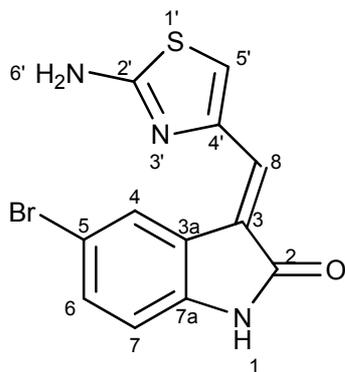
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.9 (C-2), 168.6 (C-2'), 139.4 (C-4'), 135.2 (C-7a), 129.3 (C-6), 126.5 (C-3), 125.3 (C-3a), 124.4 (C-8), 123.7 (C-4), 120.4 (C-7), 120.1 (C-5), 111.9 (C-5').

IR (ATR (w), cm⁻¹): ν̄ = 3337.3 (w), 3269.2 (w), 3118.0 (m), 2962.4 (s), 2853.0 (m), 2817.3 (m), 2726.4 (m), 1681.4 (w), 1657.4 (w), 1650.3 (w), 1632.4 (s), 1594.8 (m), 1567.2 (m), 1557.8 (m), 1538.3 (m), 1505.2 (w), 1469.5 (m), 1455.2 (m), 1445.6 (m), 1422.9 (w), 1417.5 (w), 1351.0 (m), 1316.7 (w), 1283.5 (m), 1238.6 (w), 1223.8 (w), 1200.0 (s), 1173.9 (w), 1137.2 (w), 1115.8 (w), 1102.8 (w), 1069.8 (m), 1001.7 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 277 (M⁺ [³⁵Cl], 100), 279 (M⁺ [³⁷Cl], 34), 244 (61), 218 (17), 207 (12), 178 (10).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₁H₇ClN₃OS [M]⁺ 277.00711. Gefunden 277.00666.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-5-bromindolin-2-on (50f)



(AAV3) Verbindung **37f** (150mg, 0.50mmol) und Thioharnstoff (**43**) (34mg, 0.45mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50f** fällt als gelber Feststoff an (114.5mg, 79%). Mp = 225-227°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.60 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 2H, NH₂), 7.90 (s, 1H, H-5'), 7.89 (d, ⁴J_{4,6} = 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.46 (s, 1H, H-8), 7.45 (dd, ³J_{6,7} = 8.3 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.4 Hz, 1H, H-6), 6.91 (d, ³J_{7,6} = 8.1 Hz, 1H, H-7).

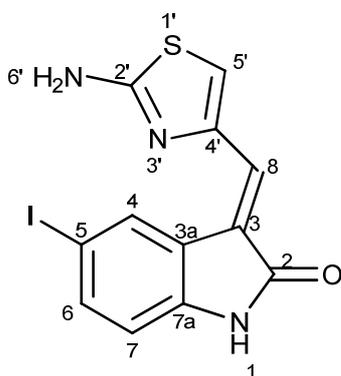
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.9 (C-2), 168.5 (C-2'), 139.7 (C-4'), 135.3 (C-7a), 132.1 (C-6), 125.6 (C-3), 124.3 (C-3a), 123.7 (C-8), 123.1 (C-4), 119.9 (C-7), 114.1 (C-5), 112.3 (C-5').

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3444.9 (w), 3330.8 (w), 3153.1 (w), 2974.5 (m), 2773.0 (w), 2742.3 (w), 2662.6 (w), 1657.4 (m), 1651.6 (m), 1614.2 (w), 1598.8 (m), 1573.8 (s), 1558.1 (m), 1538.0 (m), 1505.3 (m), 1467.3 (m), 1440.9 (m), 1393.2 (m), 1386.4 (m), 1347.6 (m), 1316.0 (m), 1280.9 (m), 1221.1 (m), 1198.4 (s), 1175.8 (w), 1130.6 (w), 1115.3 (w), 1059.8 (w), 1005.8 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 321 (M⁺ [⁸¹Br], 92), 323 (M⁺, [⁷⁹Br], 100), 288 (44), 281 (15), 262 (16), 242 (33), 207 (22), 200 (12), 191 (14), 172 (14), 107 (21).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₂H₈⁷⁹BrN₃OS [M]⁺ 320.95660 und C₁₂H₈⁸¹BrN₃OS [M]⁺ 322.95455. Gefunden 320.95677 und 322.97857.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-5-iodindolin-2-on (50g)



(AAV3) Verbindung **37g** (150mg, 0.43mmol) und Thioharnstoff (**43**) (30mg, 0.39mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50g** fällt als gelber Feststoff an (119.5mg, 83%). Mp = 235-237°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.67 (s, 1H, NH), 10.28 (s, 2H, NH₂), 8.00 (s, 1H, Ar), 8.00 (s, 1H, Ar), 8.00 (s, 1H, Ar), 7.89 (d, ³J_{6,7} = 8.7 Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, ³J_{7,6} = 8.7 Hz, 1H, H-7).

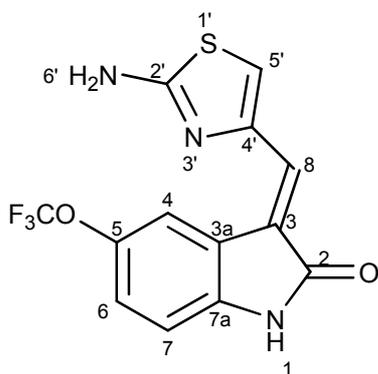
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 168.9 (C-2), 168.2 (C-2'), 140.2 (C-4'), 137.8 (C-7a), 135.1 (C-6), 128.7 (C-3), 125.9 (C-3a), 124.1 (C-8), 123.3 (C-4), 119.9 (C-7), 112.8 (C-5'), 85.3 (C-5).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 2946.0 (m), 2725.2 (w), 1681.5 (w), 1650.5 (w), 1632.6 (m), 1626.6 (m), 1621.9 (m), 1614.7 (m), 1573.6 (m), 1564.2 (s), 1556.5 (m), 1538.1 (m), 1531.8 (m), 1520.0 (m), 1504.8 (w), 1463.4 (m), 1455.5 (m), 1434.4 (m), 1417.5 (m), 1338.5 (m), 1417.5 (m), 1338.5 (m), 1312.2 (m), 1275.1 (m), 1216.6 (m), 1193.7 (s), 1132.4 (m), 1114.9 (m), 1049.4 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 369 (M⁺, 100), 336 (24), 310 (9), 242 (12), 128 (10).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₂H₈IN₃OS [M]⁺ 368.94273. Gefunden 368.94353.

(*E*)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-5-trifluormethoxyindolin-2-on (50h)



(AAV3) Verbindung **37h** (150mg, 0.49mmol) und Thioharnstoff (**43**) (34mg, 0.44mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50h** fällt als gelber Feststoff an (108.0mg, 75%). Mp = 223-225°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.68 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 2H, NH₂), 7.96 (s, 1H, Ar), 7.73-7.70 (m, 2H, H-5', H-4), 7.30-7.27 (m, 1H, H-6), 7.03 (d, ³*J*_{7,6} = 8.5 Hz, 1H, H-7).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -119.03.

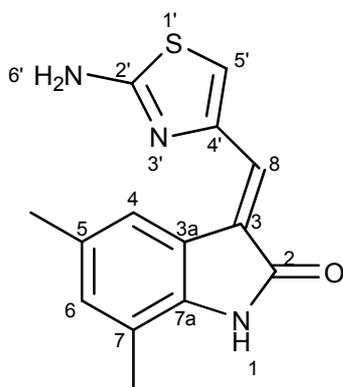
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.9 (C-2), 168.9 (C-2'), 143.5 (q, ³*J*_{C,F} = 1.7 Hz, C-5), 139.6 (C-4'), 135.3 (C-7a), 124.9 (C-3), 124.6 (C-3a), 124.1 (C-3a), 122.8 (C-8), 120.3 (q, ¹*J*_{C,F} = 255.8 Hz, OCF₃), 120.2 (C-7), 114.0 (C-5'), 111.4 (C-4).

IR (ATR, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 3194.1 (w), 3114.2 (w), 2883.8 (w), 2841.2 (w), 2777.6 (w), 2739.9 (w), 2691.7 (w), 2643.9 (w), 1658.9 (m), 1651.1 (m), 1633.8 (m), 1589.4 (m), 1557.6 (m), 1537.1 (m), 1531.6 (m), 1482.4 (m), 1464.4 (m), 1447.2 (m), 1405.5 (w), 1350.6 (m), 1316.4 (m), 1270.0 (s), 1238.4 (s), 1222.7 (s), 1201.5 (s), 1183.2 (s), 1156.3 (s), 1124.3 (m), 1050.0 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 327 (M⁺, 100), 294 (66), 281 (10), 228 (12), 207 (16), 119 (19), 109 (68).

HRMS (EI): Berechnet für C₁₃H₈F₃N₃OS [M]⁺ 327.02838. Gefunden 327.02829.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-5,7-dimethylindolin-2-on (50i)



(AAV3) Verbindung **37i** (150mg, 0.60mmol) und Thioharnstoff (**43**) (41mg, 0.54mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50i** fällt als gelber Feststoff an (45.4mg, 31%). Mp = 262°C (Zersetzung).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.32 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 2H, NH₂), 7.69 (s, 1H, H-5'), 7.69 (s, 1H, H-4), 7.26 (s, 1H, H-8), 6.89 (s, 1H, H-6), 2.24, 2.20 (2xs, 2xMe).

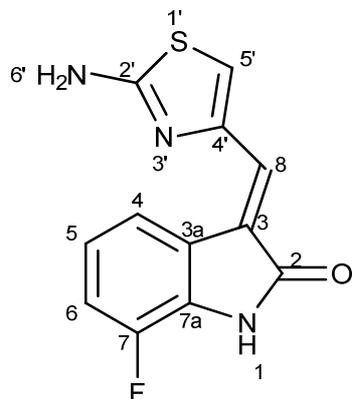
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169.2 (C-2), 168.8 (C-2'), 137.1 (C-4'), 135.4 (C-7a), 131.8 (C-6), 131.1 (C-3), 125.9 (C-3a), 123.1 (C-8), 121.6 (C-4), 119.7 (C-7), 118.3 (C-5'), 118.2 (C-5), 20.5, 15.98 (2xMe).

IR (ATR, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 3332.1 (w), 3175.8, (w), 3091.6 (m), 2971.7 (m), 2780.6 (m), 2743.8 (m), 1659.9 (w), 1651.2 (s), 1622.1 (w), 1613.8 (w), 1579.8 (w), 1579.8 (s), 1574.4 (s), 1557.9 (m), 1537.9 (w), 1519.9 (w), 1504.6 (w), 1479.8 (w), 1471.5 (w), 1463.1 (w), 1444.4 (m), 1416.8 (w), 1391.5 (w), 1346.6 (m), 1323.6 (m), 1286.8 (m), 1266.3 (m), 1248.7 (w), 1203.9 (s), 1152.3 (w), 1130.7 (w), 1099.0 (w), 1076.3 (w), 1048.6 (w), 1003.9 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 271 (M⁺, 100), 256 (29), 243 (30), 228 (23), 200 (12), 169 (13), 147 (16).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₄H₁₄N₃OS [M+H]⁺ 272.08521 und für C₁₄H₁₃N₃NaOS [M+Na]⁺ 294.06715. Gefunden 272.08517 und 294.06701.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-7-fluorindolin-2-on (50j)



(AAV3) Verbindung **37j** (150mg, 0.63mmol) und Thioharnstoff (**43**) (43mg, 0.56mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50j** fällt als gelber Feststoff an (101.0mg, 69%). Mp = 229-231°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.89 (s, 1H, NH), 9.97 (s, 2H, NH₂), 7.88 (s, 1H, Ar), 7.78 (s, 1H, Ar), 7.52 (d, ³J_{4,5} = 8.5 Hz, 1H, H-4), 7.25-7.19 (m, 2H, H-5', H-5), 7.13-7.06 (m, 1H, H-6).

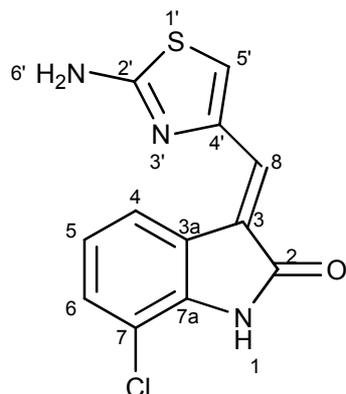
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.9 (C-2), 168.7 (C-2'), 146.6 (d, ¹J_{7,F} = 243.5 Hz, C-7), 135.1 (C-4'), 127.4 (d, ²J_{7a,F} = 13.0 Hz, C-7a), 126.5 (d, ³J_{3a,F} = 4.1 Hz, C-3a), 124.8 (d, ⁴J_{3,F} = 3.2 Hz, C-3), 123.6 (C-8), 123.1 (d, ⁴J_{4,F} = 6.0 Hz, C-4), 120.0 (C-5'), 116.6 (d, ²J_{6,F} = 11.0 Hz, C-6), 116.5 (d, ³J_{5,F} = 9.3 Hz, C-5).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3097.0 (w), 2955.1 (m), 2731.4 (w), 1633.3 (s), 1594.0 (m), 1564.4 (m), 1557.5 (m), 1538.3 (m), 1520.1 (w), 1503.8 (w), 1487.6 (m), 1461.3 (m), 1446.0 (m), 1417.2 (w), 1351.6 (m), 1313.3 (w), 1286.1 (w), 1253.1 (w), 1197.7 (s), 1139.1 (m), 1058.1 (m), 1035.4 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 261 (M⁺, 100), 233 (46), 228 (63), 191 (13), 162 (11), 147 (10).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₂H₉FN₃OS [M+H]⁺ 262.04449. Gefunden 262.04418.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-7-chlorindolin-2-on (50k)



(AAV3) Verbindung **37k** (150mg, 0.59mmol) und Thioharnstoff (**43**) (40mg, 0.53mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **50k** fällt als gelber Feststoff an (88.3mg, 61%). Mp = 232-234°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.76 (s, 1H, NH), 10.35 (s, 2H, NH₂), 7.96 (s, 1H, H-8), 7.84 (s, 1H, H-5'), 7.64 (d, ³J_{4,5} = 7.1 Hz, 1H, H-4), 7.32 (dd, ³J_{5,6} = 8.1 Hz, ⁴J_{4,6} = 0.6 Hz, 1H, H-6), 7.07 ("t", ³J = 7.8 Hz, 1H, H-5).

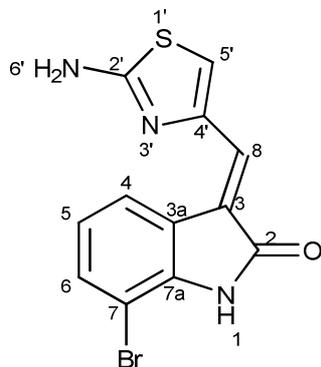
¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.8 (C-2), 168.7 (C-2'), 137.9 (C-4'), 135.2 (C-7a), 129.3 (C-6), 125.3 (C-3), 124.7 (C-3a), 123.8 (C-8), 123.3 (C-4), 120.2 (C-5), 119.0 (C-5'), 114.5 (C-7).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3115.3 (w), 3054.9 (w), 2912.8 (m), 2732.0 (w), 1712.6 (w), 1692.8 (w), 1688.4 (w), 1633.8 (s), 1596.8 (m), 1573.5 (m), 1567.3 (s), 1557.5 (m), 1537.9 (w), 1531.8 (w), 1520.0 (w), 1504.8 (w), 1474.8 (w), 1445.5 (m), 1417.2 (w), 1349.9 (m), 1311.3 (w), 1282.1 (w), 1242.6 (w), 1211.2 (m), 1176.0 (s), 1137.4 (m), 1060.6 (w), 1000.3 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 277 (M⁺ [³⁵Cl], 100), 279 (M⁺ [³⁷Cl], 39), 244 (78), 214 (14), 178 (12), 172 (11).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₂H₉ClN₃OS ([M+H]⁺, [³⁵Cl]) 278.01494 und für C₁₈H₉ClN₃OS ([M+H]⁺, [³⁷Cl]) 280.01211. Gefunden 278.01505 und 280.01227.

(E)-3-((2'-Aminothiazol-4'-yl)methylen)-7-bromindolin-2-on (501)



(AAV3) Verbindung **371** (150mg, 0.50mmol) und Thioharnstoff (**43**) (34mg, 0.45mmol) werden in 6ml EtOH auf 78°C erhitzt. Das Produkt dieser Reaktion fällt als gelber Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus und wird zur Aufreinigung filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Verbindung **501** fällt als gelber Feststoff an (79.7mg, 55%). Mp = 263-265°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.63 (s, 1H, NH), 10.29 (s, 2H, NH₂), 7.89 (s, 1H, H-8), 7.77 (s, 1H, H-5'), 7.66 (d, ³J_{4,5} = 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.46 (dd, ³J_{5,6} = 8.0 Hz, ⁴J_{4,6} = 0.7 Hz, 1H, H-6), 7.02 ("t", ³J = 7.8 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.9 (C-2), 168.8 (C-2'), 139.7 (C-4'), 135.0 (C-7a), 132.3 (C-6), 125.2 (C-3), 124.9 (C-3a), 123.7 (C-8), 123.6 (C-4), 120.1 (C-7), 119.4 (C-5), 102.7 (C-5').

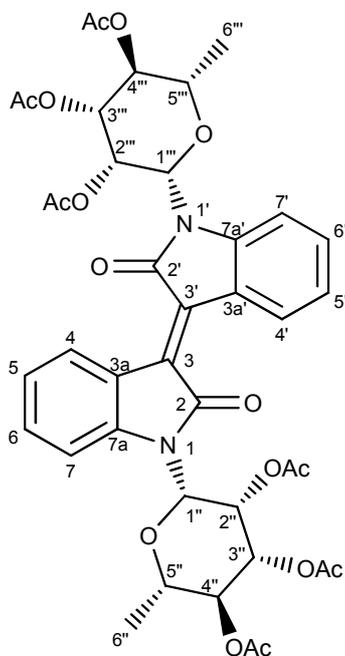
IR (ATR, cm⁻¹): ν̄ = 3115.1 (w), 3042.2 (w), 2944.8 (m), 2731.6 (w), 1668.2 (w), 1682.3 (w), 1633.6 (s), 1622.1 (m), 1599.0 (m), 1580.9 (m), 1573.5 (m), 1567.3 (m), 1557.0 (m), 1537.9 (m), 1531.7 (m), 1520.0 (w), 1504.6 (w), 1495.2 (w), 1479.4 (w), 1462.9 (w), 1446.1 (m), 1417.0 (w), 1353.7 (m), 1311.7 (w), 1283.1 (w), 1245.9 (w), 1218.4 (m), 1177.6 (s), 1141.1 (m), 1107.4 (w), 1056.9 (w), 1000.9 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 323 (M⁺ [⁸¹Br], 97), 321 (M⁺ [⁷⁹Br], 100), 290 (69), 288 (67), 241 (79), 214 (38), 200 (16), 172 (23).

HRMS (ESI): Berechnet für C₁₂H₉BrN₃OS ([M+H]⁺, [⁷⁹Br]) 321.96442 und für C₁₂H₉BrN₃OS ([M+H]⁺, [⁸¹Br]) 323.96237. Gefunden 321.96451, und 323.96231.

5.3.5 Synthetisierte *N,N'*-Di-glykosidierten-Isoindigos

1,1'-Di(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)isoindigo (**58a**)



(AAV4) Verbindung **19a** (200mg, 0.48mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH_2Cl_2 gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)phosphin (129mg, 0.52mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58a** wurde als (130mg, 83%) orange-brauner Feststoff erhalten. Mp = $130\text{-}132^\circ\text{C}$.

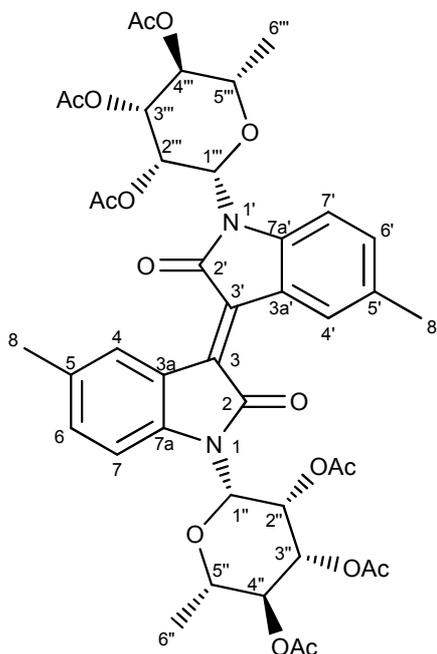
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.98 (dd, $^3J_{4,5} = 8.2\text{Hz}$, $^4J_{4,6} = 1.3\text{Hz}$, 2H, H-4, H-4'), 7.51 (dd, $^3J_{7,6} = 8.2\text{Hz}$, $^4J_{7,5} = 1.2\text{Hz}$, 2H, H-7, H-7'), 7.31 (ddd, $^3J_{6,7} = 8.2\text{Hz}$, $^3J_{6,5} = 7.5\text{Hz}$, $^4J_{6,4} = 1.3\text{Hz}$, 2H, H-6, H-6'), 7.02 (ddd, $^3J_{5,6} = 7.5\text{Hz}$, $^3J_{5,4} = 8.2\text{Hz}$, $^4J_{5,7} = 1.2\text{Hz}$, 2H, H-5, H-5'), 5.97 (d, $^3J_{1'',2''} = 1.5\text{Hz}$, 2H, H-1'', H-1'''), 5.59 (dd, $^3J_{2'',1''} = 1.5\text{Hz}$, $^3J_{2'',3''} = 3.1\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-2'''), 5.27- 5.16 (m, 4H, H-3'', H-3''', H-4'', H-4'''), 3.79-3.69 (m, 2H, H-5'', H-5'''), 2.09, 1.96, 1.85 (3s, 18H, 6x CH_3COO), 1.35 (d, $^3J_{6'',5''} = 6.2\text{Hz}$, 6H, 3xH-6'', 3xH-6''').

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 170.0, 169.7, 169.6 (6x CH_3COO), 166.7 (C-2, C-2'), 142.6 (C-7a, C-7a'), 132.8 (C-3, C-3'), 132.1 (C-6, C-6'), 129.1 (C-4, C-4'), 122.4 (C-5, C-5'), 121.6 (C-3a, C-3a'), 113.2 (C-7, C-7'), 80.6 (C-1'', C-1'''), 74.1 (C-5'', C-5'''), 70.7 (C-4'', C-4'''), 70.2 (C-3'', C-3'''), 70.1 (C-2'', C-2'''), 20.8, 20.8, 20.5 (6x CH_3COO), 17.7 (C-6'', C-6''').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 806 (M^+ , 61), 534 (9), 273 (44), 213 (17), 171 (25), 153 (95), 111 (73).

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 807.26071 und für $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_{16}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 829.24265. Gefunden 807.26139 und 829.2443.

1,1'-Di(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-5,5'-dimethylisoidigo (58b**)**



(AAV4) Verbindung **19b** (400mg, 0.92mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)phosphin (251mg, 1.01mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58b** wurde als (343mg, 89%) rot-brauner Feststoff erhalten. Mp = 242-244°C.

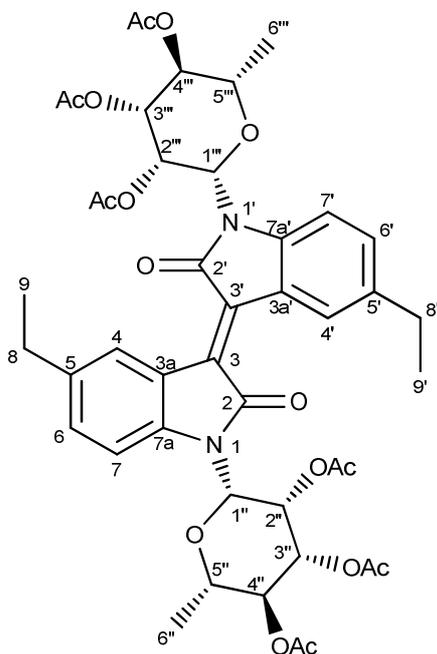
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.80 (d (br), ⁴J_{4,6} = 1.9Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.38 (d, ³J_{7,6} = 8.2Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.11 (dd (br), ³J_{6,7} = 8.2Hz, ⁴J_{6,4} = 1.9Hz, 2H, H-6, H-6'), 5.96 (d, ³J_{1'',2''} = 1.6Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.58 (dd, ³J_{2'',1''} = 1.6Hz, ³J_{2'',3''} = 3.0Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 5.28-5.17 (m, 4H, H-3'', H-3''', H-4'', H-4'''), 3.78-3.69 (m, 2H, H-5'', H-5'''), 2.34 (s (br), 6H, 2xCH₃), 2.09, 1.96, 1.88 (3s, 18H, 6xCH₃COO), 1.34 (d, ³J_{6'',5''} = 6.2Hz, 6H, 3xH-6'', 3xH-6''').

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 169.9, 169.7, 169.5 (6xCH₃COO), 166.8 (C-2, C-2'), 140.3 (C-5, C-5'), 132.9 (C-3, C-3'), 132.7 (C-7a, C-7a'), 131.6 (C-4, C-4'), 129.3 (C-6, C-6'), 121.7 (C-3a, C-3a'), 112.9 (C-7, C-7'), 80.4 (C-1'', C-1'''), 74.0 (C-2'', C-2'''), 70.7 (C-3'', C-3'''), 70.2 (C-4'', C-4'''), 70.1 (C-5'', C-5'''), 21.2 (2xCH₃), 20.8, 20.7, 20.5 (6xCH₃COO), 17.6 (C-6'', C-6'''). MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 834 (47) [M]⁺; 562 (17); 290 (26); 213 (10); 171 (17); 153 (83); 111 (59).

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 834 (M⁺, 47), 562 (17), 290 (26), 213 (10), 171 (17), 153 (83), 111 (59).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₂H₄₇N₂O₁₆ [M+H]⁺ 835.29201 und für C₄₂H₄₆N₂NaO₁₆ [M+Na]⁺ 857.27395. Gefunden 835.29147 und 857.27393.

1,1'-Di(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-5,5'-diethylisoindigo (58c)



(AAV4) Verbindung **19c** (400mg, 0.89mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)-phosphin (243mg, 0.98mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58c** wurde als (319mg, 83%) rot-brauner Feststoff erhalten. Mp = 211-213°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.83 (d, ⁴J_{4,6} = 1.8Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.40 (d, ³J_{7,6} = 8.3Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.13 (dd, ³J_{6,7} = 8.3Hz, ⁴J_{6,4} = 1.9Hz, 2H, H-6, H-6'), 5.96 (d, ³J_{1'',2''} = 1.5Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.57 (dd, ³J_{2'',1''} = 1.5Hz, ³J_{2'',3''} = 3.0Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 5.28-5.17 (m, 4H, H-3'', H-3''', H-4'', H-4'''), 3.79-3.69 (m, 2H, H-5'', H-5'''), 2.63 (q, ³J_{H,H} = 7.5Hz, 4H, 2xCH₂CH₃), 2.08, 1.96, 1.86 (3s, 18H, 6xCH₃COO), 1.34 (d, ³J_{6'',5''} = 6.2Hz, 6H, 3xH-6'', 3xH-6'''), 1.24 (t, ³J_{H,H} = 7.5Hz, 6H, 2xCH₂CH₃).

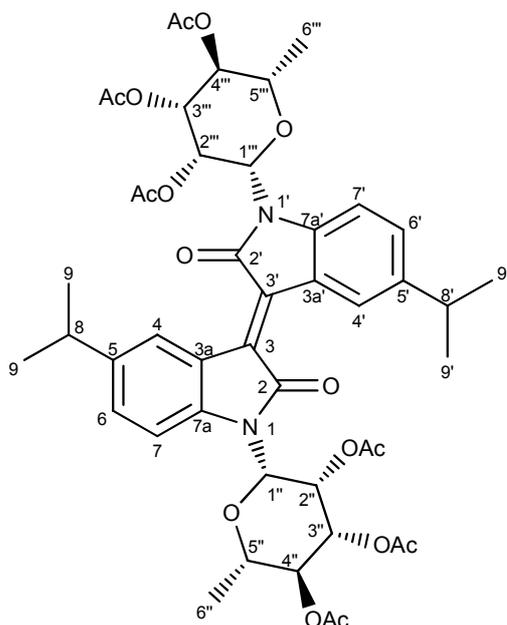
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 169.9, 169.7, 169.5 (6xCH₃COO), 166.8 (C-2, C-2'), 140.4 (C-5, C-5'), 138.2 (C-7a, C-7a'), 132.9 (C-3, C-3'), 131.5 (C-4, C-4'), 128.4 (C-6, C-6'), 121.7 (C-3a, C-3a'), 113.0 (C-7, C-7'), 80.3 (C-1'', C-1'''), 73.9 (C-2'', C-2'''), 70.7 (C-3'', C-3'''), 70.2 (C-4'', C-4'''), 70.1 (C-5'', C-5'''), 28.6 (2xCH₂CH₃), 20.8, 20.7, 20.5 (6xCH₃COO), 17.6 (C-6'', C-6'''), 16.0 (2xCH₂CH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₄₄H₅₀N₂O₁₆ (862.32): C, 61.25, H, 5.84, N, 3.25. Gefunden: C, 61.07, H, 6.10, N, 3.13.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 862 (M⁺, 18), 804 (5), 590 (10), 318 (26), 273 (32), 213 (12), 171 (25), 135 (91), 111 (83).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₄H₅₁N₂O₁₆ [M+H]⁺ 863.32331 und für C₄₄H₅₀N₂NaO₁₆ [M+Na]⁺ 885.30525. Gefunden 863.32301 und 885.3054.

1,1'-Di(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-5,5'-diisopropylisoidigo (58d**)**



(AAV4) Verbindung **19d** (400mg, 0.87mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)phosphin (237mg, 0.96mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58d** wurde als (309mg, 80%) rotbrauner Feststoff erhalten. Mp = 147-149°C.

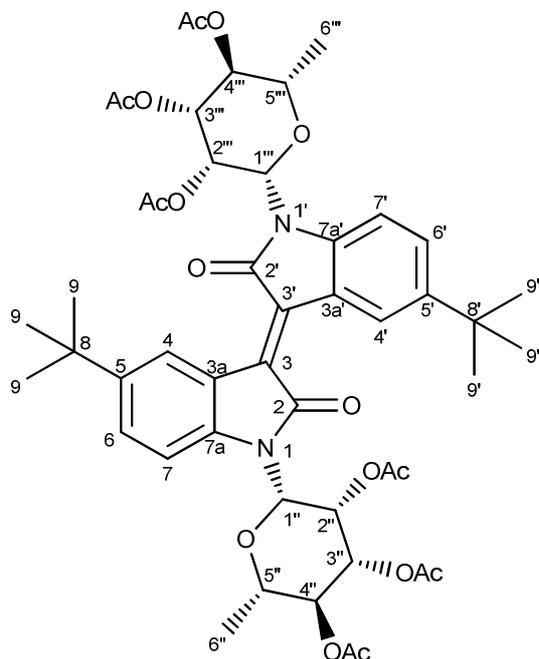
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.89 (d, ⁴J_{4,6} = 1.9Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.41 (d, ³J_{7,6} = 8.3Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.17 (dd, ³J_{6,7} = 8.3Hz, ⁴J_{6,4} = 1.9Hz, 2H, H-6, H-6'), 5.97 (d, ³J_{1'',2''} = 1.5Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.57 (dd, ³J_{2'',1''} = 1.5Hz, ³J_{2'',3''} = 3.0Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 5.30-5.16 (m, 4H, H-3'', H-3''', H-4'', H-4'''), 3.80-3.68 (m, 2H, H-5'', H-5'''), 2.91 (sept, ³J_{H,H} = 6.9Hz, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 2.08, 1.96, 1.86 (3s, 18H, 6xCH₃COO), 1.34 (d, ³J_{6'',5''} = 6.2Hz, 6H, 3xH-6'', 3xH-6'''), 1.27, 1.26 (2xd, ³J_{H,H} = 6.9Hz, 12H, 2xCH(CH₃)(a,b)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 169.7, 169.5 (6xCH₃COO), 166.9 (C-2, C-2'), 142.9 (C-5, C-5'), 140.5 (C-7a, C-7a'), 132.9 (C-3, C-3'), 130.0 (C-4, C-4'), 127.2 (C-6, C-6'), 121.7 (C-3a, C-3a'), 113.0 (C-7, C-7'), 80.3 (C-1'', C-1'''), 73.9 (C-2'', C-2'''), 70.7 (C-3'', C-3'''), 70.3 (C-4'', C-4'''), 70.2 (C-5'', C-5'''), 33.9 (2xCH(CH₃)₂), 24.1 (2xCH(CH₃)₂), 20.8, 20.7, 20.5 (6xCH₃COO), 17.6 (C-6'', C-6''').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 890 (M⁺, 39), 618 (9), 346 (19), 273 (14), 171 (13), 153 (54), 111 (45).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₆H₅₅N₂O₁₆ [M+H]⁺ 891.35461 und für C₄₆H₅₄N₂NaO₁₆ [M+Na]⁺ 913.33655. Gefunden 891.35584 und 913.33800.

1,1'-Di(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-5,5'-di(*tert*-butyl)isoindigo (58e)



(AAV4) Verbindung **19e** (400mg, 0.84mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)phosphin (229mg, 0.92mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58e** wurde als (301mg, 78%) rotbrauner Feststoff erhalten. Mp = 181-183°C.

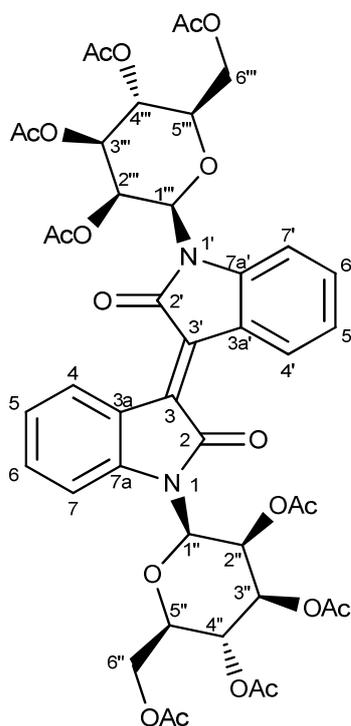
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.11 (d, ⁴J_{4,6} = 2.0Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.42 (d, ³J_{7,6} = 8.5Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.33 (dd, ³J_{6,7} = 8.5Hz, ⁴J_{6,4} = 2.0Hz, 2H, H-6, H-6'), 5.98 (d, ³J_{1'',2''} = 1.5Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.57 (dd, ³J_{2'',1''} = 1.5Hz, ³J_{2'',3''} = 3.2Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 5.29 (dd, ³J_{3'',2''} = 3.2Hz, ³J_{3'',4''} = 10.2Hz, 2H, H-3'', H-3'''), 5.20 (dd, ³J_{4'',3''} = 10.2Hz, ³J_{4'',5''} = 9.0Hz, 2H, H-4'', H-4'''), 3.76 (dq, ³J_{5'',6''} = 6.2Hz, ³J_{4'',5''} = 9.0Hz, 2H, H-5'', H-5'''), 2.09, 1.96, 1.86 (3s, 18H, 6xCH₃COO), 1.35 (s, 18H, 2xC(CH₃)₃), 1.34 (d (overlaid), 6H, 3xH-6'', 3xH-6''').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.9, 169.7, 169.5 (6xCH₃COO), 167.0 (C-2, C-2'), 145.0 (C-5, C-5'), 140.1 (C-7a, C-7a'), 133.0 (C-3, C-3'), 128.8 (C-4, C-4'), 126.4 (C-6, C-6'), 121.5 (C-3a, C-3a'), 112.6 (C-7, C-7'), 80.2 (C-1'', C-1'''), 73.9 (C-2'', C-2'''), 70.7 (C-3'', C-3'''), 70.3 (C-4'', C-4'''), 70.2 (C-5'', C-5'''), 34.7 (2xC(CH₃)₃), 31.4 (2xC(CH₃)₃), 20.8, 20.7, 20.5 (6xCH₃COO), 17.6 (C-6'', C-6''').

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 918 (M⁺, 100), 646 (16), 374 (21), 273 (16), 213 (6), 171 (14), 153 (55), 111 (48).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₈H₅₉N₂O₁₆[M+H]⁺ 919.38591 und für C₄₆H₅₈N₂NaO₁₆ [M+Na]⁺ 941.36785. Gefunden 919.38584 und 941.3685.

1,1'-Di(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)isoindigo (58f)



(AAV4) Verbindung **19f** (400mg, 0.84mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)phosphin (228mg, 0.92mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58f** wurde als (278mg, 72%) rot-brauner Feststoff erhalten. Mp = 144-146°C.

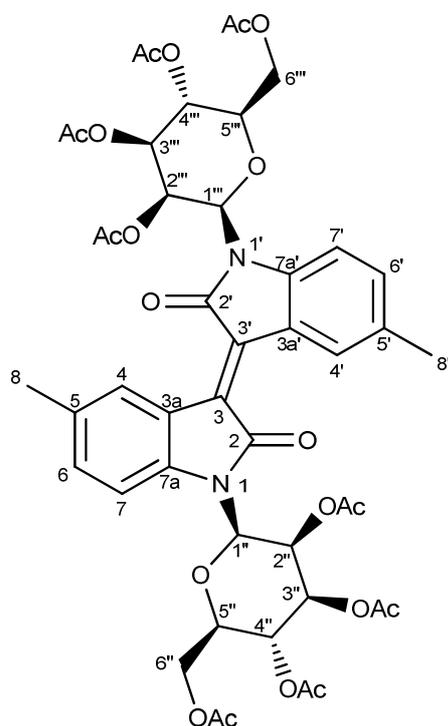
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.98 (dd (br), ³J_{4,5} = 8.2Hz, ⁴J_{4,6} = 1.2Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.49 (dd (br), ³J_{7,6} = 8.1Hz, ⁴J_{7,5} = 1.2Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.30 (ddd, ³J_{6,7} = 8.1Hz, ³J_{6,5} = 7.5Hz, ⁴J_{6,4} = 1.2Hz, 2H, H-6, H-6'), 7.03 (ddd, ³J_{5,6} = 7.5Hz, ³J_{5,4} = 8.2Hz, ⁴J_{5,7} = 1.2Hz, 2H, H-5, H-5'), 6.01 (d, ³J_{1'',2''} = 1.6Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.61 (dd, ³J_{2'',1''} = 1.6Hz, ³J_{2'',3''} = 3.4Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 5.42 (dd, ³J_{4'',3''} ≈ ³J_{4'',5''} ≈ 10.0Hz, 2H, H-4'', H-4'''), 5.29 (dd, ³J_{3'',2''} = 3.4Hz, ³J_{3'',4''} = 10.2Hz, 2H, H-3'', H-3'''), 4.31 (dd, ²J_{6'',a,6''b} = 12.4Hz, ³J_{6'',a,5''} = 4.9Hz, 2H, H-6''(a), H-6'''(a)), 4.23 (dd, ²J_{6'',b,6''a} = 12.4Hz, ³J_{6'',b,5''} = 2.6Hz, 2H, H-6''(b), H-6'''(b)), 3.88 (ddd, ³J_{5'',4''} = 9.8Hz, ³J_{5'',6''a} = 4.9Hz, ³J_{5'',6''b} = 2.6Hz, 2H, H-5'', H-5'''), 2.11, 2.08, 1.97, 1.86 (4s, 24H, 8xCH₃COO)

¹³C NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 169.7, 169.6, 169.5 (8xCH₃COO), 166.7 (C-2, C-2'), 142.5 (C-7a, C-7a'), 132.8 (C-3, C-3'), 132.1 (C-6, C-6'), 129.2 (C-4, C-4'), 122.5 (C-5, C-5'), 121.6 (C-3a, C-3a'), 113.3 (C-7, C-7'), 80.7 (C-1'', C-1'''), 75.6 (C-5'', C-5'''), 70.7 (C-3'', C-3'''), 69.9 (C-2'', C-2'''), 65.3 (C-5'', C-5'''), 62.3 (C-6'', C-6'''), 20.8, 20.7, 20.5 (8xCH₃COO)

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 922 (M⁺, 22), 331 (25), 169 (100), 109 (64).

HRMS (ESI): Berechnet für C₄₄H₄₇N₂O₂₀[M+H]⁺ 923.27167. Gefunden 923.2703.

1,1'-Di(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-5,5'-dimethylisoidigo (58g)



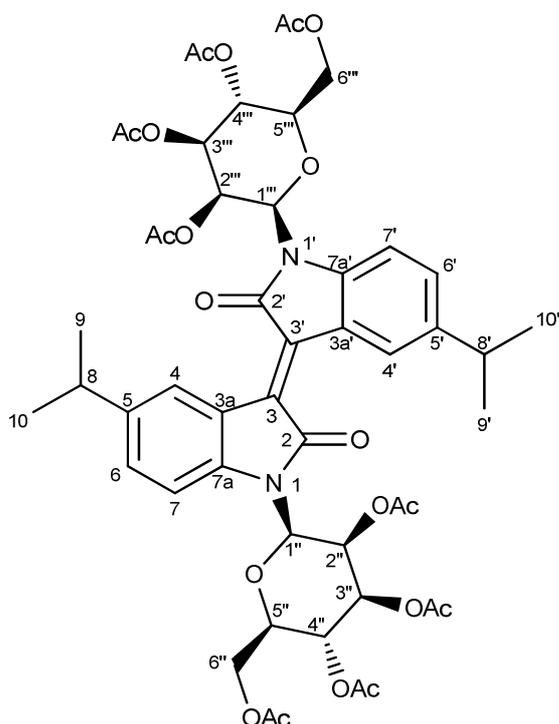
(AAV4) Verbindung **19g** (400mg, 0.81mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)-phosphin (221mg, 0.89mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58g** wurde als (290mg, 75%) rot-brauner Feststoff erhalten. Mp = 153-155°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.80 (d (br), ⁴J_{4,6} = 1.8Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.36 (d, ³J_{7,6} = 8.2Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.11 (dd (br), ³J_{6,7} = 8.2Hz, ⁴J_{6,4} = 1.8Hz, 2H, H-6, H-6'), 6.00 (d, ³J_{1'',2''} = 1.5Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.59 (dd, ³J_{2'',1'} = 1.5Hz, ³J_{2'',3''} = 3.4Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 5.42 (dd, ³J_{4'',3''} ≈ ³J_{4'',5''} ≈ 10.0Hz, 2H, H-4'', H-4'''), 5.28 (dd, ³J_{3'',2''} = 3.4Hz, ³J_{3'',4''} = 10.2Hz, 2H, H-3'', H-3'''), 4.29 (dd, ²J_{6'',a,6''b} = 12.4Hz, ³J_{6'',a,5''} = 4.9Hz, 2H, H-6''(a), H-6''(a)), 4.22 (dd, ²J_{6''b,6''a} = 12.4Hz, ³J_{6''b,5''} = 2.6Hz, 2H, H-6''(b), H-6''(b)), 3.86 (ddd, ³J_{5'',4''} = 9.9Hz, ³J_{5'',6''a} = 4.9Hz, ³J_{5'',6''b} = 2.6Hz, 2H, H-5'', H-5'''), 2.35 (s (br), 6H, 2xCH₃), 2.11, 2.08, 1.97, 1.88 (4s, 24H, 8xCH₃COO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 169.7, 169.6, 169.5 (8xCH₃COO), 166.8 (C-2, C-2'), 140.2, 132.9 (2xC, 2xC'), 132.7 (C-6, C-6'), 131.8 (C-5, C-5'), 129.4 (C-4, C-4'), 121.7 (C-3a, C-3a'), 113.0 (C-7, C-7'), 80.5 (C-1'', C-1'''), 75.5 (C-5'', C-5'''), 70.7 (C-3'', C-3'''), 70.0 (C-2'', C-2'''), 65.3 (C-4'', C-4'''), 62.3 (C-6'', C-6'''), 21.2 (2xCH₃), 20.8, 20.7, 20.7, 20.5 (8xCH₃COO).

CH-Analyse: Berechnet für C₄₆H₅₀N₂O₂₀ (950.89): C, 58.10, H, 5.30, N, 2.95. Gefunden: C, 58.11, H, 5.65, N, 2.86. **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 950 (M⁺, 62), 620 (10), 331 (18), 290 (19), 169 (100), 109 (71). **HRMS (ESI):** Berechnet für C₄₆H₅₁N₂O₂₀ [M+H]⁺ 951.3g0297 und für C₄₆H₅₀N₂NaO₂₀[M+Na]⁺ 973.28491. Gefunden 951.30297 und 973.28638.

1,1'-Di (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-5,5'-diisopropylisoidigo (58h)

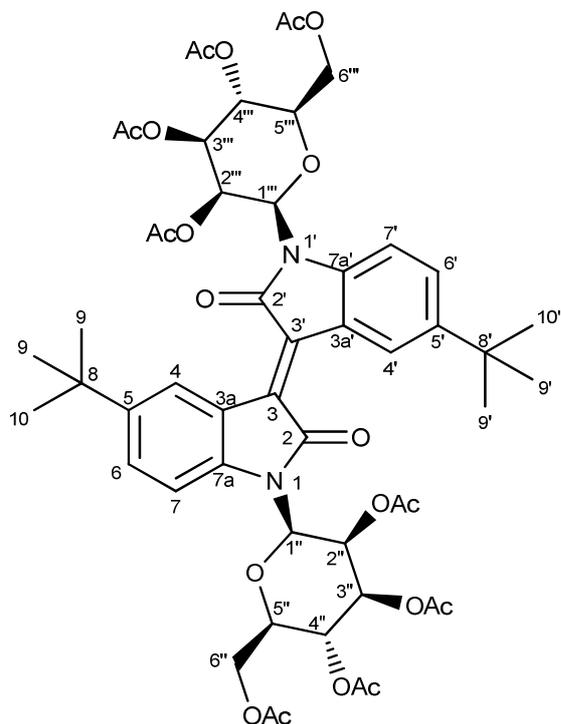


(AAV4) Verbindung **19h** (400mg, 0.77mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)phosphin (210mg, 0.85mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58h** wurde als (251mg, 68%) rot-brauner Feststoff erhalten. Mp = 143-145°C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.91 (d, ⁴J_{4,6} = 1.8Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.39 (d, ³J_{7,6} = 8.4Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.17 (dd, ³J_{6,7} = 8.4Hz, ⁴J_{6,4} = 1.8Hz, 2H, H-6, H-6'), 6.01 (d, ³J_{1'',2''} = 1.5Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.60 (dd, ³J_{2'',1''} = 1.5Hz, ³J_{2'',3''} = 3.3Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 5.42 (dd, ³J_{4'',3''} ≈ ³J_{4'',5''} ≈ 10.0Hz, 2H, H-4'', H-4'''), 5.31 (dd, ³J_{3'',2''} = 3.3Hz, ³J_{3'',4''} = 10.2Hz, 2H, H-3'', H-3'''), 4.30 (dd, ²J_{6'',a,6''b} = 12.4Hz, ³J_{6'',a,5''} = 5.0Hz, 2H, H-6''(a), H-6''(a)), 4.21 (dd, ²J_{6'',b,6''a} = 12.4Hz, ³J_{6'',b,5''} = 2.6Hz, 2H, H-6''(b), H-6''(b)), 3.88 (ddd, ³J_{5'',4''} = 9.7Hz, ³J_{5'',6''a} = 5.0Hz, ³J_{5'',6''b} = 2.6Hz, 2H, H-5'', H-5'''), 2.92 (sept, ³J_{H,H} = 6.9Hz, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 2.12, 2.09, 1.97, 1.86 (4s, 24H, 8xCH₃COO), 1.28, 1.27 (2xd, ³J_{H,H} = 6.9Hz, 12H, 2xCH(CH₃)(a,b)). ¹³C NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 169.7, 169.7, 169.5 (8xCH₃COO), 166.9 (C-2, C-2'), 143.0, 140.5, 132.9 (3xC, 3xC'), 130.1 (C-6, C-6'), 127.4 (C-4, C-4'), 121.7 (C-3a, C-3a'), 113.0 (C-7, C-7'), 80.5 (C-1'', C-1'''), 75.5 (C-5'', C-5'''), 70.7 (C-3'', C-3'''), 69.9 (C-2'', C-2'''), 65.3 (C-4'', C-4'''), 62.3 (C-6'', C-6'''), 34.0 (2xCH(CH₃)₂), 24.2, 24.1 (2xCH(CH₃)(a,b)), 20.8, 20.8, 20.7, 20.5 (8xCH₃COO).

CH-Analyse: Berechnet für C₅₀H₅₈N₂O₂₀ (1006.99): C, 59.64, H, 5.81, N, 2.78. Gefunden: C, 59.08, H, 5.54, N, 2.96. **MS (EI, 70eV):** m/z (%) = 1006 (M⁺, 41), 676 (5), 499 (4), 394 (5), 331 (7), 169 (39), 109 (16). **HRMS (ESI):** Berechnet für C₅₀H₆₀N₂O₂₀[M+H]⁺ 1007.36557 und für C₅₀H₅₉N₂NaO₂₀ [M+Na]⁺ 1029.34751. Gefunden 1007.36757 und 1029.3487.

1,1'-Di-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-5,5'-di(*tert*-butyl)isoindigo (58i**)**



(AAV4) Verbindung **19i** (200mg, 0.37mmol) wird unter Argonatmosphäre in 2ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -60°C gekühlt und mit 1.1 Äq. Tris(diethylamino)phosphin (102mg, 0.41mmol) versetzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmen. Verbindung **58i** wurde als (126mg, 65%) rotbrauner Feststoff erhalten. Mp = 159-161°C.

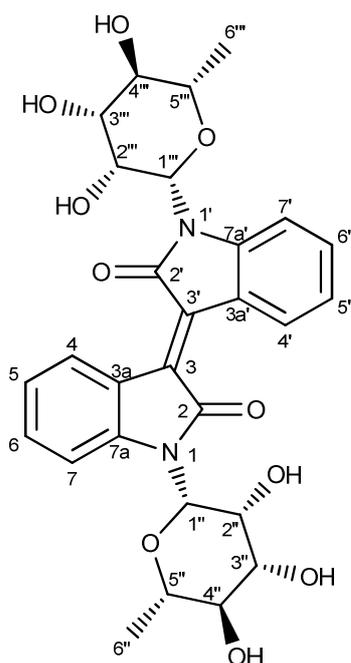
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.13 (d, ⁴J_{4,6} = 1.9Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.39 (d, ³J_{7,6} = 8.5Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.32 (dd, ³J_{6,7} = 8.5Hz, ⁴J_{6,4} = 1.9Hz, 2H, H-6, H-6'), 6.01 (d, ³J_{1'',2''} = 1.4Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.59 (dd, ³J_{2'',1''} = 1.4Hz, ³J_{2'',3''} = 3.3Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 5.41 (dd, ³J_{4'',3''} ≈ ³J_{4'',5''} ≈ 10.0Hz, 2H, H-4'', H-4'''), 5.33 (dd, ³J_{3'',2''} = 3.3Hz, ³J_{3'',4''} = 10.2Hz, 2H, H-3'', H-3'''), 4.30 (dd, ²J_{6'',a,6''b} = 12.4Hz, ³J_{6'',a,5''} = 5.1Hz, 2H, H-6''(a), H-6''(a)'), 4.22 (dd, ²J_{6''b,6''a} = 12.4Hz, ³J_{6''b,5''} = 2.4Hz, 2H, H-6''(b), H-6''(b)'), 3.89 (ddd, ³J_{5'',4''} = 9.9Hz, ³J_{5'',6''a} = 5.1Hz, ³J_{5'',6''b} = 2.4Hz, 2H, H-5'', H-5'''), 2.11, 2.08, 1.97, 1.86 (4s, 24H, 8xCH₃COO), 1.36 (s, 18H, 2xC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 169.7, 169.7, 169.5 (8xCH₃COO), 167.0 (C-2, C-2'), 145.2 (C-5, C-5'), 140.0 (C-7a, C-7a'), 133.1 (C-3, C-3'), 128.9 (C-6, C-6'), 126.6 (C-4, C-4'), 121.5 (C-3a, C-3a'), 112.6 (C-7, C-7'), 80.4 (C-1'', C-1'''), 75.5 (C-5'', C-5'''), 70.7 (C-3'', C-3'''), 70.0 (C-2'', C-2'''), 65.4 (C-4'', C-4'''), 62.4 (C-6'', C-6'''), 34.8 (2xC(CH₃)₃), 31.5 (2xC(CH₃)₃), 20.8, 20.8, 20.7, 20.5 (8xCH₃COO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 1034 (M⁺, 54), 704 (6), 499 (4), 331 (7), 169 (55), 109 (26).

HRMS (ESI): Berechnet für C₅₂H₆₃N₂O₂₀ [M+H]⁺ 1035.39687 und für C₅₂H₆₂N₂NaO₂₀ [M+Na]⁺ 1057.37881. Gefunden 1035.39767 und 1057.3789.

1,1'-Di(β -L-rhamnopyranosyl)isoindigo (59a**)**



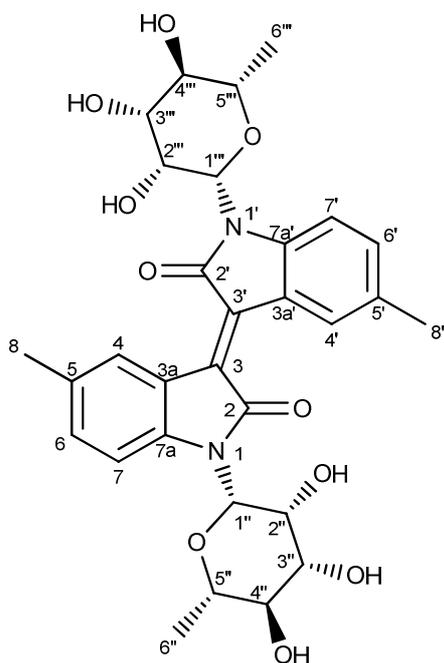
(AAV5) 100mg von Verbindung **58a** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt durch Filtration und anschließendes Waschen des Niederschlags mit 5ml kaltem MeOH und zweimal 5ml kaltem Heptan. Verbindung **59a** wurde als brauner Feststoff erhalten (58mg, 85% Ausbeute), Mp = 274-275°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.88 (dd (br), $^3J_{4,5}$ = 8.2Hz, $^4J_{4,6}$ = 1.3Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.62 (dd (br), $^3J_{7,6}$ = 8.2Hz, $^4J_{7,5}$ = 1.2Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.31 (ddd, $^3J_{6,7}$ = 8.2Hz, $^3J_{6,5}$ = 7.5Hz, $^4J_{6,4}$ = 1.3Hz, 2H, H-6, H-6'), 6.95 (ddd, $^3J_{5,6}$ = 7.5Hz, $^3J_{5,4}$ = 8.2Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.2Hz, 2H, H-5, H-5'), 5.62 (d, $^3J_{1'',2''}$ = 1.3Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.14 (d, $^3J_{\text{OH,H}}$ = 4.9Hz, 2H, 2xOH), 4.99 (d, $^3J_{\text{OH,H}}$ = 4.9Hz, 2H, 2xOH), 4.87 (d, $^3J_{\text{OH,H}}$ = 5.7Hz, 2H, 2xOH), 3.85 (ddd, $^3J_{2'',1''}$ = 1.3Hz, $^3J_{2'',3''}$ = 3.3Hz, $^3J_{2'',\text{OH}}$ = 4.9Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 3.52-3.45 (m, 2H, H-3'', H-3'''), 3.43-3.32 (m, 4H, H-4'', H-4''', H-5'', H-5'''), 1.28 (d, $^3J_{6'',5''}$ = 5.5Hz, 6H, 3xH-6'', 3xH-6''').

$^{13}\text{C NMR}$ (63MHz, DMSO- d_6): δ = 166.4 (C-2, C-2'), 144.3, 132.7 (2xC, 2xC'), 132.7 (C-6, C-6'), 128.1 (C-4, C-4'), 121.3 (C-5, C-5'), 120.9 (C, C'), 115.2 (C-7, C-7'), 82.7 (C-1'', C-1'''), 75.6, 71.5 (C-4'', C-4''', C-5'', C-5'''), 73.2 (C-3'', C-3'''), 72.0 (C-2'', C-2'''), 18.3 (C-6'', C-6''').

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.19732 und für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 577.17927. Gefunden 555.19807 und 577.18003.

5,5'-Methyl-1,1'-di(β -L-rhamnopyranosyl)isoidindigo (59b**)**



(AAV5) 100mg von Verbindung **58b** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt durch Filtration und anschließendes Waschen des Niederschlags mit 5ml kaltem MeOH und zweimal 5ml kaltem Heptan. Verbindung **59b** wurde als brauner Feststoff erhalten (50mg, 71% Ausbeute), Mp = 285-287°C.

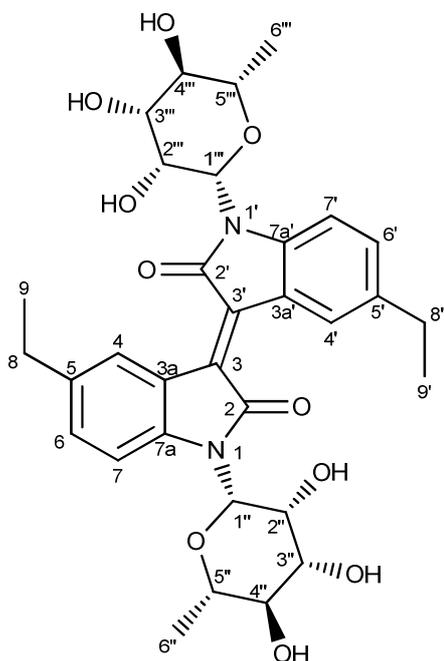
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.72 (d (br), $^4J_{4,6}$ = 1.9Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.49 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.3Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.12 (dd (br), $^3J_{6,7}$ = 8.3Hz, $^4J_{6,4}$ = 1.9Hz, 2H, H-6, H-6'), 5.62 (d, $^3J_{1'',2''}$ = 1.3Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.09 (d, $^3J_{\text{OH,H}}$ = 4.9Hz, 2H, 2xOH), 4.97 (d, $^3J_{\text{OH,H}}$ = 4.9Hz, 2H, 2xOH), 4.84 (d, $^3J_{\text{OH,H}}$ = 5.8Hz, 2H, 2xOH), 3.83 (ddd, $^3J_{2'',1''}$ = 1.3Hz, $^3J_{2'',3''}$ = 3.3Hz, $^3J_{2'',\text{OH}}$ = 4.9Hz, 2H, H-2'', H-2'''), 3.53-3.46 (m, 2H, H-3'', H-3'''), 3.42-3.32 (m, 4H, H-4'', H-4''', H-5'', H-5'''), 2.25 (s (br), 6H, 2xCH₃), 1.27 (d, $^3J_{6'',5''}$ = 5.6Hz, 6H, 3xH-6'', 3xH-6''').

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.5 (C-2, C-2'), 142.2, 132.8 (2xC, 2xC'), 132.7 (C-6, C-6'), 129.8 (C, C'), 128.2 (C-4, C-4'), 120.9 (C, C'), 114.9 (C-7, C-7'), 82.5 (C-1'', C-1'''), 75.5, 71.6 (C-4'', C-4''', C-5'', C-5'''), 73.2 (C-3'', C-3'''), 72.0 (C-2'', C-2'''), 21.0 (2xCH₃), 18.3 (C-6'', C-6''').

CH-Analyse: Berechnet für C₃₀H₃₄N₂O₁₀ (582.60): C, 61.85, H, 5.88, N, 4.81. Gefunden: C, 62.02, H, 5.42, N, 4.65.

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₂H₃₉N₂O₁₀ [M+H]⁺ 611.25992 und für C₃₂H₃₈N₂NaO₁₀ [M+Na]⁺ 633.24187. Gefunden 611.25920 und 633.24153.

5,5'-Diethyl-1,1'-di(β -L-rhamnopyranosyl)isoidindo (59c**)**



(AAV5) 100mg von Verbindung **58c** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt durch Filtration und anschließendes Waschen des Niederschlags mit 5ml kaltem MeOH und zweimal 5ml kaltem Heptan. Verbindung **59c** wurde als brauner Feststoff erhalten (57mg, 81%Ausbeute), Mp = 306-308°C.

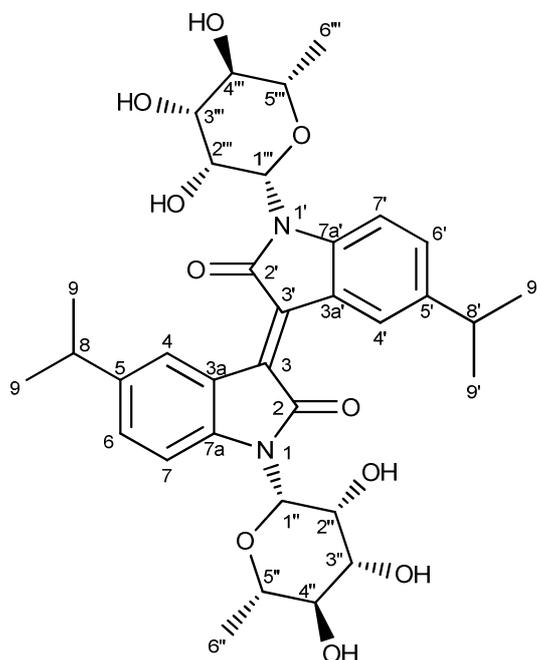
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.75 (d, $^4J_{4,6}$ = 1.7Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.52 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.3Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.16 (dd, $^3J_{6,7}$ = 8.3Hz, $^4J_{6,4}$ = 1.7Hz, 2H, H-6, H-6'), 5.63 (d, $^3J_{1'',2''}$ = 1.0Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.11, 4.98, 4.85 (3xbr, 6H, 6xOH), 3.84 (br, 2H, H-2'', H-2'''), 3.53-3.48 (m (br), 2H, H-3'', H-3'''), 3.42-3.31 (m, 4H, H-4'', H-4''', H-5'', H-5'''), 2.54 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.5Hz, 4H, 2xCH₂CH₃), 1.27 (d, $^3J_{6'',5''}$ = 5.2Hz, 6H, 3xH-6'', 3xH-6'''), 1.18 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.5Hz, 6H, 2xCH₂CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.5 (C-2, C-2'), 142.3, 136.5, 132.9 (3xC, 3xC'), 131.7 (C-6, C-6'), 127.3 (C-4, C-4'), 121.0 (C, C'), 115.0 (C-7, C-7'), 82.5 (C-1'', C-1'''), 75.5, 71.6 (C-4'', C-4''', C-5'', C-5'''), 73.2 (C-3'', C-3'''), 72.0 (C-2'', C-2'''), 28.3 (2xCH₂CH₃), 18.3 (C-6'', C-6'''), 16.4 (2xCH₂CH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₂H₃₈N₂O₁₀ (610.65): C, 62.94, H, 6.27, N, 4.59. Gefunden: C, 62.86, H, 5.99, N, 5.07.

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₂H₃₉N₂O₁₀ [M+H]⁺ 611.25992 und für C₃₂H₃₈N₂NaO₁₀ [M+Na]⁺ 633.24187. Gefunden 611.25920 und 633.24153.

5,5'-Diisopropyl-1,1'-di(β -L-rhamnopyranosyl)isoindigo (59d**)**



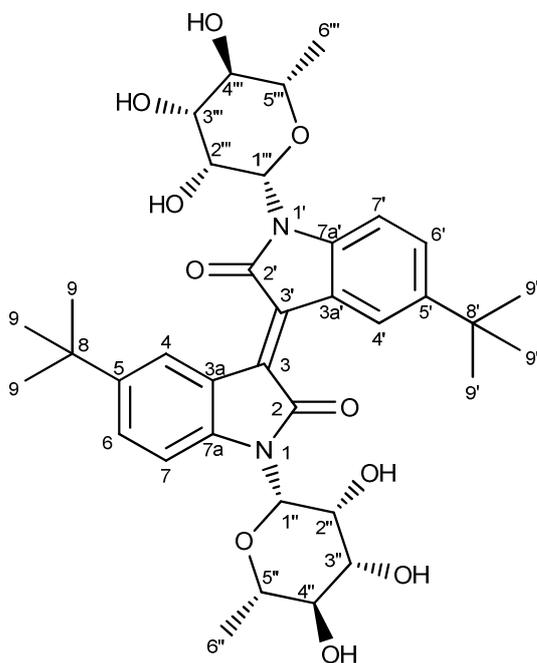
(AAV5) 100mg von Verbindung **58d** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt durch Filtration und anschließendes Waschen des Niederschlags mit 5ml kaltem MeOH und zweimal 5ml kaltem Heptan. Verbindung **59d** wurde als brauner Feststoff erhalten (56mg, 78%Ausbeute), Mp = 299-301°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.80 (d, $^4J_{4,6}$ = 1.8Hz, 2H, H-4, H-4'), 7.52 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.4Hz, 2H, H-7, H-7'), 7.19 (dd, $^3J_{6,7}$ = 8.4Hz, $^4J_{6,4}$ = 1.8Hz, 2H, H-6, H-6'), 5.63 (d, $^3J_{1'',2''}$ = 1.1Hz, 2H, H-1'', H-1'''), 5.11, 4.97, 4.85 (3xbr, 6H, 6xOH), 3.84 (br, 2H, H-2'', H-2'''), 3.54-3.48 (m (br), 2H, H-3'', H-3'''), 3.43-3.31 (m, 4H, H-4'', H-4''', H-5'', H-5'''), 2.82 (sept, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8Hz, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 1.27 (d, $^3J_{6'',5''}$ = 5.3Hz, 6H, 3xH-6'', 3xH-6'''), 1.21, 1.20 (2xd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8Hz, 12H, 2xCH(CH₃)₂(a,b)).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.5 (C-2, C-2'), 142.4, 141.2, 133.0 (3xC, 3xC'), 130.2 (C-6, C-6'), 126.0 (C-4, C-4'), 120.9 (C, C'), 115.0 (C-7, C-7'), 82.5 (C-1'', C-1'''), 75.4, 71.5 (C-4'', C-4''', C-5'', C-5'''), 73.1 (C-3'', C-3'''), 72.0 (C-2'', C-2'''), 33.5 (2xCH(CH₃)₂), 24.3 (2xCH(CH₃)₂), 18.3 (C-6'', C-6''').

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₄H₄₃N₂O₁₀ [M+H]⁺ 639.29122 und für C₃₄H₄₂N₂NaO₁₀ [M+Na]⁺ 661.27317. Gefunden 639.29195 und 661.27431.

5,5'-Di(*tert*-butyl)-1,1'-di(β -L-rhamnopyranosyl)isoindigo (59e**)**



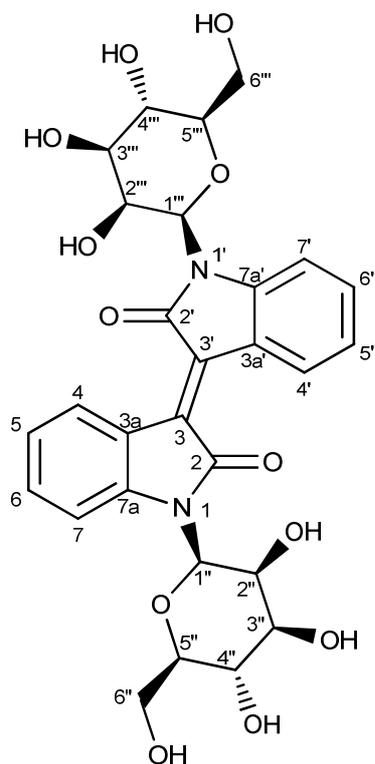
(AAV5) 100mg von Verbindung **58e** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatografisch (EE/EtOH 10:1). Verbindung **59e** wurde als brauner Feststoff erhalten (36mg, 49%Ausbeute), Mp = 249-251°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.99 (d, $^4J_{4,6} = 2.0\text{Hz}$, 2H, H-4, H-4'), 7.52 (d, $^3J_{7,6} = 8.6\text{Hz}$, 2H, H-7, H-7'), 7.35 (dd, $^3J_{6,7} = 8.6\text{Hz}$, $^4J_{6,4} = 2.0\text{Hz}$, 2H, H-6, H-6'), 5.62 (s (br), 2H, H-1'', H-1'''), 5.11 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 4.9\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.96 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 4.9\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.83 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 5.8\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 3.83 (m (br), 2H, H-2'', H-2'''), 3.55-3.48 (m (br), 2H, H-3'', H-3'''), 3.44-3.31 (m, 4H, H-4'', H-4''', H-5'', H-5'''), 1.29 (s, 18H, 2xC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 166.7 (C-2, C-2'), 143.4, 141.9, 133.1 (3xC, 3xC'), 129.2 (C-6, C-6'), 125.1 (C-4, C-4'), 120.7 (C, C'), 114.6 (C-7, C-7'), 82.5 (C-1'', C-1'''), 75.3, 71.5 (C-4'', C-4''', C-5'', C-5'''), 73.1 (C-3'', C-3'''), 72.0 (C-2'', C-2'''), 34.5 (2xC(CH₃)₃), 31.5 (2xC(CH₃)₃), 18.3 (C-6'', C-6''').

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₆H₄₇N₂O₁₀ [M+H]⁺ 667.32252 und für C₃₆H₄₆N₂NaO₁₀ [M+Na]⁺ 689.30447. Gefunden 667.32223 und 689.30401.

1,1'-Di(β -D-mannopyranosyl)isoindigo (59f**)**



(AAV5) 100mg von Verbindung **58f** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt durch Filtration und anschließendes Waschen des Niederschlags mit 5ml kaltem MeOH und zweimal 5ml kaltem Heptan. Verbindung **59f** wurde als brauner Feststoff erhalten (51mg, 81% Ausbeute), Mp = 297-299°C.

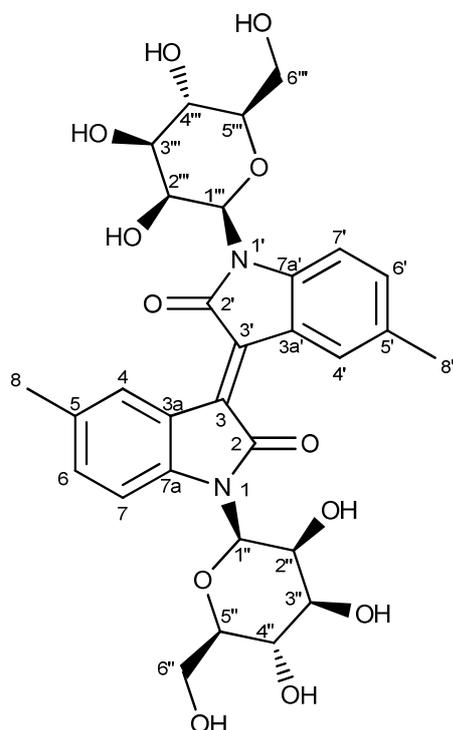
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.88 (dd (br), $^3J_{4,5} = 8.2\text{Hz}$, $^4J_{4,6} = 1.2\text{Hz}$, 2H, H-4, H-4'), 7.67 (d (br), $^3J_{7,6} = 8.2\text{Hz}$, 2H, H-7, H-7'), 7.31 (ddd, $^3J_{6,7} = 8.2\text{Hz}$, $^3J_{6,5} = 7.5\text{Hz}$, $^4J_{6,4} = 1.2\text{Hz}$, 2H, H-6, H-6'), 6.96 (ddd, $^3J_{5,6} = 7.5\text{Hz}$, $^3J_{5,4} = 8.2\text{Hz}$, $^4J_{5,7} = 1.1\text{Hz}$, 2H, H-5, H-5'), 5.63 (d, $^3J_{1'',2''} = 1.1\text{Hz}$, 2H, H-1'', H-1'''), 5.12 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 4.8\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.93 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 4.4\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.87 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 4.8\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.57 (t, $^3J_{\text{OH,H}} = 5.5\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 3.86-3.75 (m, 4H, H-2'', H-2''', H-6''(a), H-6'''(a)), 3.60-3.49 (m, 6H, H-3'', H-3''', H-4'', H-4''', H-6''(b), H-6'''(b)), 3.34-3.28 (m, 2H, H-5'', H-5''').

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.4 (C-2, C-2'), 144.4, 132.8 (2xC, 2xC'), 132.3 (C-6, C-6'), 128.0 (C-4, C-4'), 121.3 (C-5, C-5'), 120.8 (C, C'), 115.6 (C-7, C-7'), 82.7 (C-1'', C-1'''), 81.1 (C-5'', C-5'''), 73.5, 66.5 (C-3'', C-3''', C-4'', C-4'''), 71.8 (C-2'', C-2'''), 61.4 (C-6'', C-6''').

CH-Analyse: Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (586.54): C, 57.34, H, 5.16, N, 4.78. Gefunden: C, 57.33, H, 5.46, N, 4.95.

HRMS (ESI): Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 587.18715 und für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 609.16910. Gefunden 587.18783 und 609.17029.

1,1'-Di(β -D-mannopyranosyl)-5,5'-dimethylisoidigo (59g**)**



(AAV5) 100mg von Verbindung **58g** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt durch Filtration und anschließendes Waschen des Niederschlags mit 5ml kaltem MeOH und zweimal 5ml kaltem Heptan. Verbindung **59g** wurde als brauner Feststoff erhalten (50mg, 77% Ausbeute), Mp = 257-259°C.

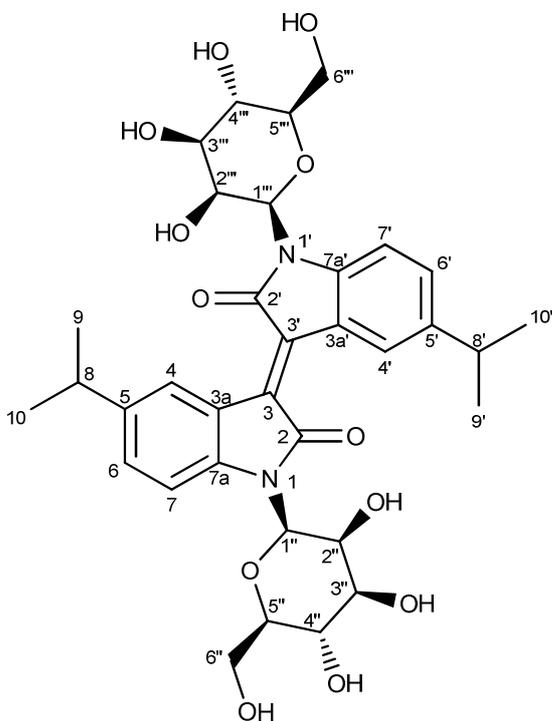
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.73 (d, $^4J_{4,6} = 1.4\text{Hz}$, 2H, H-4, H-4'), 7.55 (d, $^3J_{7,6} = 8.3\text{Hz}$, 2H, H-7, H-7'), 7.12 (dd, $^3J_{6,7} = 8.3\text{Hz}$, $^4J_{6,4} = 1.4\text{Hz}$, 2H, H-6, H-6'), 5.62 (d, $^3J_{1'',2''} = 1.1\text{Hz}$, 2H, H-1'', H-1'''), 5.09 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 4.4\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.94, 4.88 (2xbr, 4H, 4xOH), 4.56 (t, $^3J_{\text{OH,H}} = 5.5\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 3.85-3.74 (m, 4H, H-2'', H-2''', H-6''(a), H-6'''(a)), 3.59-3.47 (m, 6H, H-3'', H-3''', H-4'', H-4''', H-6''(b), H-6'''(b)), 3.34-3.27 (m, 2H, H-5'', H-5'''), 2.26 (s, 6H, 2xCH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.5 (C-2, C-2'), 142.2, 132.9 (2xC, 2xC'), 132.8 (C-6, C-6'), 129.8 (C, C'), 128.1 (C-4, C-4'), 120.9 (C, C'), 115.4 (C-7, C-7'), 82.6 (C-1'', C-1'''), 81.0 (C-5'', C-5'''), 73.5, 66.5 (C-3'', C-3''', C-4'', C-4'''), 71.9 (C-2'', C-2'''), 61.4 (C-6'', C-6'''), 21.0 (2xCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₀H₃₄N₂O₁₂ (614.60): C, 58.63, H, 5.58, N, 4.56. Gefunden: C, 58.17, H, 5.18, N, 4.32.

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₀H₃₅N₂O₁₂ [M+H]⁺ 615.21845 und für C₃₀H₃₄N₂NaO₁₂ [M+Na]⁺ 637.2004. Gefunden 615.21784 und 637.1999.

5,5'-Diisopropyl-1,1'-di(β -D-mannopyranosyl)isoindigo (59h**)**



(AAV5) 100mg von Verbindung **58h** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt durch Filtration und anschließendes Waschen des Niederschlags mit 5ml kaltem MeOH und zweimal 5ml kaltem Heptan. Verbindung **59h** wurde als brauner Feststoff erhalten (43mg, 65% Ausbeute), Mp = 287-289°C.

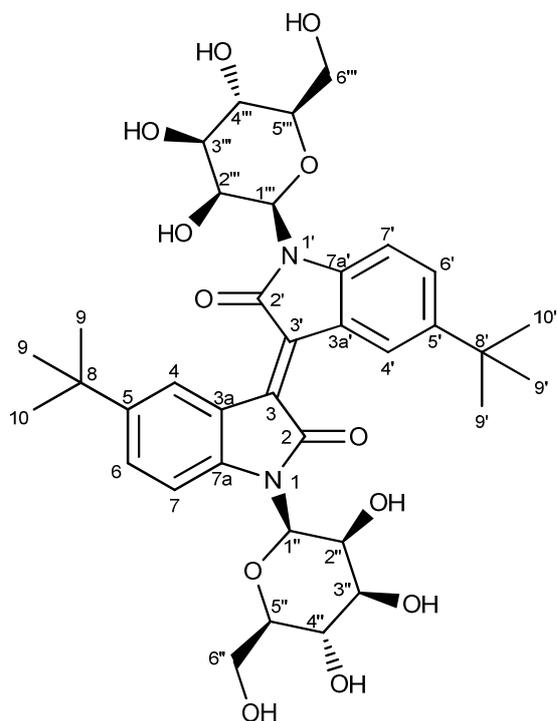
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.80 (d, $^4J_{4,6} = 1.9\text{Hz}$, 2H, H-4, H-4'), 7.58 (d, $^3J_{7,6} = 8.4\text{Hz}$, 2H, H-7, H-7'), 7.19 (dd, $^3J_{6,7} = 8.4\text{Hz}$, $^4J_{6,4} = 1.9\text{Hz}$, 2H, H-6, H-6'), 5.63 (d, $^3J_{1'',2''} = 1.1\text{Hz}$, 2H, H-1'', H-1'''), 5.10 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 4.9\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.91 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 4.9\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.84 (d, $^3J_{\text{OH,H}} = 5.5\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 4.56 (t, $^3J_{\text{OH,H}} = 5.6\text{Hz}$, 2H, 2xOH), 3.85-3.74 (m, 4H, H-2'', H-2''', H-6''(a), H-6'''(a)), 3.59-3.48 (m, 6H, H-3'', H-3''', H-4'', H-4''', H-6''(b), H-6'''(b)), 3.36-3.29 (m, 2H, H-5'', H-5'''), 2.83 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9\text{Hz}$, 2H, 2xCH(CH₃)₂), 1.22, 1.21 (2xd, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9\text{Hz}$, 12H, 2xCH(CH₃)(a,b)).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.6 (C-2, C-2'), 142.4, 141.2, 133.0 (3xC, 3xC'), 130.2 (C-6, C-6'), 125.9 (C-4, C-4'), 120.9 (C, C'), 115.4 (C-7, C-7'), 82.5 (C-1'', C-1'''), 80.9 (C-5'', C-5'''), 73.4, 66.5 (C-3'', C-3''', C-4'', C-4'''), 71.9 (C-2'', C-2'''), 61.5 (C-6'', C-6'''), 33.5 (2xCH(CH₃)₂), 24.3, 24.3 (2xCH(CH₃)(a,b)).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₄H₄₂N₂O₁₂ (670.70): C, 60.89, H, 6.31, N, 4.18. Gefunden: C, 60.76, H, 6.42, N, 4.44.

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₄H₄₃N₂O₁₂ [M+H]⁺ 671.28105 und für C₃₄H₄₂N₂NaO₁₂ [M+Na]⁺ 693.26300. Gefunden 671.28258 und 693.26447.

5,5'-Di(*tert*-butyl)-1,1'-di(β -D-mannopyranosyl)isoindigo (59i**)**



(AAV5) 100mg von Verbindung **58i** wurden in 4ml 0.1M methanolischer NaOMe-Lösung gelöst und bei 20°C gerührt. Das entschützte Produkt fällt als brauner Feststoff aus dem Reaktionsgemisch aus. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatografisch (EE/EtOH 10:1). Verbindung **59i** wurde als brauner Feststoff erhalten (34.5mg, 51% Ausbeute), Mp = 225-227°C.

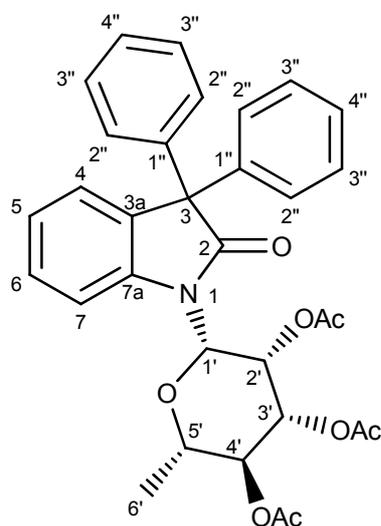
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.00 (d, $^4J_{4,6} = 1.9\text{Hz}$, 2H, H-4, H-4'), 7.58 (d, $^3J_{7,6} = 8.6\text{Hz}$, 2H, H-7, H-7'), 7.35 (dd, $^3J_{6,7} = 8.6\text{Hz}$, $^4J_{6,4} = 1.9\text{Hz}$, 2H, H-6, H-6'), 5.63 (s (br), 2H, H-1'', H-1'''), 5.23-4.92 (m, 3H, 6H, 6xOH), 4.70-4.52 (m, 2H, 2xOH), 3.86-3.74 (m, 4H, H-2'', H-2''', H-6''(a), H-6'''(a)), 3.61-3.45 (m, 6H, H-3'', H-3''', H-4'', H-4''', H-6''(b), H-6'''(b)), 3.40-3.30 (m, 2H, H-5'', H-5'''), 1.30 (s, 18H, 2xC(CH₃)₃).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 166.7 (C-2, C-2'), 143.4, 142.0, 133.2 (3xC, 3xC'), 129.2 (C-6, C-6'), 124.9 (C-4, C-4'), 120.6 (C, C'), 115.1 (C-7, C-7'), 82.5 (C-1'', C-1'''), 80.8 (C-5'', C-5'''), 73.4, 66.5 (C-3'', C-3''', C-4'', C-4'''), 71.9 (C-2'', C-2'''), 61.5 (C-6'', C-6'''), 34.5 (2xC(CH₃)₃), 31.5 (2xC(CH₃)₃).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₆H₄₇N₂O₁₂ [M+H]⁺ 699.31235 und für C₃₄H₄₂N₂NaO₁₂ [M+Na]⁺ 721.2943. Gefunden 699.31381 und 721.29635.

5.3.6 Synthetisierte *N*-glykosidierte 3,3-Diaryl-Oxindole

3,3-Diphenyl-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on (63a)



(AAV6) 200mg von Verbindung **19a** (0.48mmol) werden in in 20ml Benzol gelöst, mit 200mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63a** fällt als farbloser Feststoff an (250mg, 94%). Mp = 265-267°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.76 (m, 1H, Ar), 7.37-7.19 (m, 10H, Ar), 7.13-7.06 (m, 3H, Ar), 6.04 (d, ³J_{1',2'} = 1.5Hz, 1H, H-1'), 5.65 (dd, ³J_{2',1'} = 1.5Hz, ³J_{2',3'} = 3.4Hz, 1H, H-2'), 5.38 (dd, ³J_{3',2'} = 3.4Hz, ³J_{3',4'} = 10.1Hz, 1H, H-3'), 5.24 („t“, J = 10.1 Hz, 1H, H-4), 4.09-4.00 (m, 1H, H-5'), 2.08, 1.94, 1.78 (3 s, 3xCOOCH₃), 1.33 (d, ³J_{6',5'} = 6.0Hz, 3H, H-6').

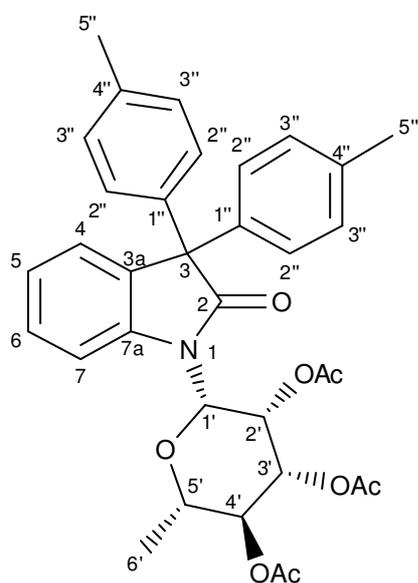
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 178.0 (C-2), 171.4, 171.2, 171.1 (3xCOOCH₃), 144.5, 142.9, 134.3, 134.3 (4xC_{Qu}), 130.4 (C-H), 130.2 (C-H), 130.1 (C-H), 130.0 (C-H), 129.7 (C-H), 129.3 (C-H), 128.9 (C-H), 127.5 (C-H), 124.5 (C-H), 116.3 (C-H), 82.5 (C-1'), 75.3 (C-5'), 72.4 (C-4'), 71.9 (C-3'), 71.8 (C-2'), 63.8 (C-3), 21.7, 21.7, 21.4 (3xCOOCH₃), 18.8 (C-6').

CH-Analyse: Berechnet für C₃₂H₃₁NO₈ (557.59): C, 68.93, H, 5.60, N, 2.51. Gefunden: C, 68.94, H, 5.77, N, 2.46.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 557 (M⁺, 57.47), 314 (10), 285 (40), 269 (25), 273 (61), 256 (22), 213 (19), 171 (25), 153(100), 111 (73).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₂H₃₁N₂O₈ [M]⁺ 557.20442. Gefunden 557.204724.

**3,3-Bis(4-methylphenyl)-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on
(63b)**



(AAV6) 200mg von Verbindung **19a** (0.48mmol) werden in 20ml Toluol gelöst, mit 200mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63b** fällt als farbloser Feststoff an (156mg, 56%). Mp = 114-116°C.

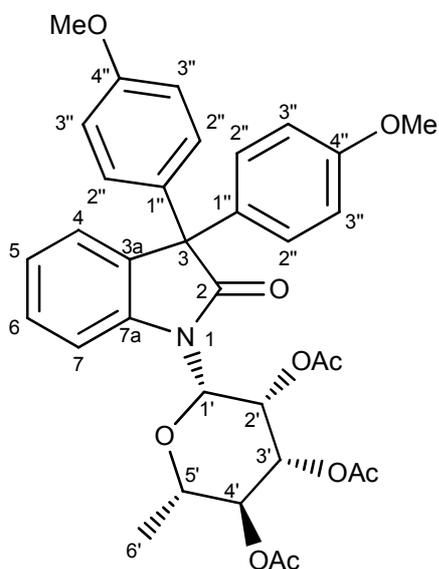
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.78-7.75 (m, 1H, Ar), 7.36-7.31 (m, 1H, Ar), 7.20-7.06 (m, 8H, Ar), 7.01-6.98 (m, 2H, Ar), 6.02 (d, ³J_{1',2'} = 1.5Hz, 1H, H-1'), 5.63 (dd, ³J_{2',1'} = 1.5Hz, ³J_{2',3'} = 3.4Hz, 1H, H-2'), 5.38 (dd, ³J_{3',2'} = 3.4Hz, ³J_{3',4'} = 10.2Hz, 1H, H-3'), 5.24 (,t", J = 9.6 Hz, 1H, H-4'), 4.10-4.00 (m, 1H, H-5'), 2.29, 2.27 (2 s, 2xMe), 2.09, 1.94, 1.78 (3 s, 3xCOOCH₃), 1.34 (d, ³J_{6',5'} = 6.2Hz, 3H, H-6').

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.3 (C-2), 171.4, 171.2, 171.1 (3xCOOCH₃), 142.4, 141.6, 140.0, 138.9, 138.4, 134.7 (4xC_{Qu}), 130.8 (2xC-H), 130.7 (2xC-H), 130.3 (2xC-H), 129.9 (2xC-H), 129.5 (C-H), 127.4 (C-H), 124.4 (C-H), 116.2 (C-H), 82.4 (C-1'), 75.3 (C-5'), 72.4 (C-4'), 71.9 (C-3'), 71.8 (C-2'), 63.1 (C-3), 21.9 (2xMe), 21.7, 21.7, 21.4 (3xCOOCH₃), 18.8 (C-6').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 585 (M⁺, 30), 312 (43), 284 (14), 273 (34), 222 (13), 213 (16), 171 (19), 153(100), 111 (53).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₄H₃₆NO₈ [M+H]⁺ 586.24354 und für C₃₄H₃₅NaNO₈ [M+Na]⁺ 608.22549. Gefunden 586.24393 und 608.2261.

**3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on
(63c)**



(AAV6) 300mg von Verbindung **19a** (0.72mmol) werden in 10ml Anisol gelöst, mit 200mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63c** fällt als farbloser Feststoff an (433mg, 98%). Mp = 114-116°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.62-7.60 (m, 1H, Ar), 7.21-7.15 (m, 1H, Ar), 7.05-6.99 (m, 3H, Ar), 6.97-6.94 (m, 1H, Ar), 6.92-6.86 (m, 2H, Ar), 6.75-6.67 (m, 4H, Ar), 5.87 (d, ³J_{1',2'} = 1.5Hz, 1H, H-1'), 5.49 (dd, ³J_{2',1'} = 1.5Hz, ³J_{2',3'} = 3.6Hz, 1H, H-2'), 5.24 (dd, ³J_{3',2'} = 3.5Hz, ³J_{3',4'} = 10.3Hz, 1H, H-3'), 5.10 (s, ¹J = 9.8 Hz, 1H, H-4'), 3.95-3.85 (m, 1H, H-5'), 3.63, 3.62 (2 s, 2xOMe), 1.95, 1.80, 1.65 (3 s, 3xCOOCH₃), 1.19 (d, ³J_{6',5'} = 6.2Hz, 3H, H-6').

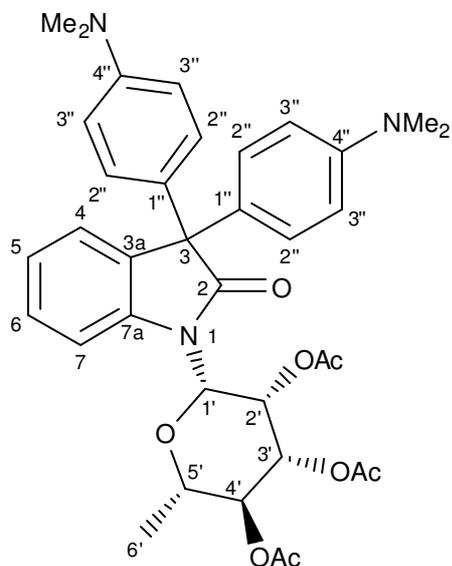
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.6 (C-2), 171.4, 171.2, 171.1 (3xCOOCH₃), 161.0, 160.7, 142.3, 136.6, 135.1, 134.9 (6xC_{Qu}), 131.5 (2xC-H), 131.1 (2xC-H), 129.4 (C-H), 127.4 (C-H), 124.4 (C-H), 116.2 (C-H), 115.4 (2xC-H), 82.4 (C-1'), 75.3 (C-5'), 72.4 (C-4'), 71.9 (C-3'), 71.8 (C-2'), 62.4 (C-3), 56.5, 56.4 (2xOMe), 21.7, 21.7, 21.4 (3xCOOCH₃), 18.9 (C-6').

CH-Analyse: Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₂ (617.64): C, 66.12, H, 5.71, N, 2.27. Gefunden: C, 66.33, H, 5.53, N, 2.36.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 617 (M⁺, 20), 344 (97), 316 (16), 273 (21), 238 (12), 207 (28), 171 (12), 153 (54), 111 (35).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₄H₃₅NO₁₀ [M]⁺ 617.22555. Gefunden 617.22491.

3,3-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-1-(2',3',4'-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on (63d)



(AAV6) 1000mg von Verbindung **19a** (2.38mmol) werden in 20ml DMA gelöst, mit 600mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63d** fällt als farbloser Feststoff an (1380mg, 90%). Mp = 130-132°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.58-7.55 (m, 1H, Ar), 7.22-7.10 (m, 4H, Ar), 7.03-6.96 (m, 3H, Ar), 6.65-6.62 (m, 4H, Ar), 5.87 (d, ³J_{1',2'} = 1.5Hz, 1H, H-1'), 5.66 (dd, ³J_{2',1'} = 1.5Hz, ³J_{2',3'} = 2.8Hz, 1H, H-2'), 5.28-5.18 (m, 2H, H-3', H-4'), 3.73-3.64 (m, 1H, H-5'), 2.91, 2.90 (2 s, 2xNMe₂), 2.08, 1.97, 1.81 (3 s, 3xCOOCH₃), 1.34 (d, ³J_{6',5'} = 6.2Hz, 3H, H-6').

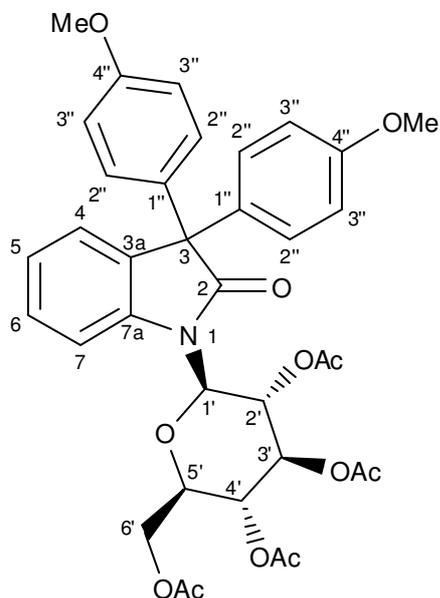
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 177.7 (C-2), 170.0, 169.5, 169.5 (3xCOOCH₃), 149.5, 149.2, 140.1, 133.9 (4xC_{Qu}), 129.4 (C-H), 128.6 (C-H), 126.9 (C-H), 125.5 (C-H), 122.6 (C-H), 113.7 (C-H), 112.4 (C-H), 112.1 (C-H), 80.5 (C-1'), 76.4 (C-5'), 73.8 (C-4'), 70.6 (C-3'), 70.4 (C-2'), 60.6 (C-3), 20.7, 20.7, 20.4 (3xCOOCH₃), 17.6 (C-6').

CH-Analyse: Berechnet für C₃₆H₄₁N₃O₈ (643.73): C, 67.17, H, 6.42, N, 6.53. Gefunden: C, 67.13, H, 6.50, N, 5.97.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 643 (M⁺, 24), 370 (18), 157 (33), 135 (9), 115 (25).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₆H₄₁N₃O₈ [M]⁺ 643.28882. Gefunden 643.28907.

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)indolin-2-on (63e)



(AAV6) 200mg von Verbindung **191** (0.42mmol) werden in 10ml Anisol gelöst, mit 220mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63e** fällt als farbloser Feststoff an (241mg, 85%). Mp = 108-110°C.

¹H NMR (250 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.63-7.60 (m, 1H, Ar), 7.38-7.32 (m, 1H, Ar), 7.25-7.22 (m, 1H, Ar), 7.16-7.04 (m, 5H, Ar), 6.90-6.84 (m, 4H, Ar), 5.94 (d, ³J_{2',1'} = 9.5Hz, 1H, H-1'), 5.73 („t“, ³J = 9.4Hz, 1H, H-2'), 5.49 („t“, ³J = 9.4Hz, 1H, H-3'), 5.37 („t“, ³J = 9.4Hz, 1H, H-4'), 4.32-4.20 (m, 3H, H-5', H-6'), 3.76, 3.75 (2 s, 6H, 2xOMe₂), 2.04, 2.03, 1.92, 1.41 (4 s, 4xCOOCH₃).

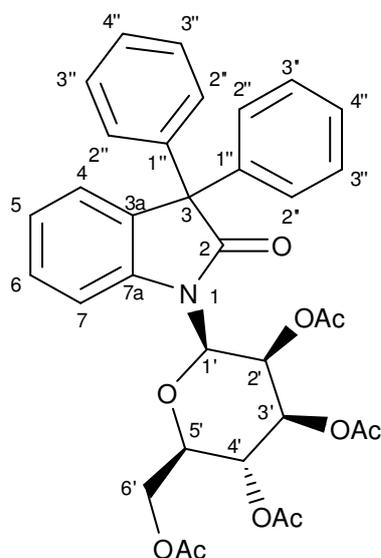
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 179.2 (C-2), 171.6, 171.1, 171.0, 170.2 (4x COOCH₃) 160.9, 160.8, 141.1, 136.2, 135.2, 134.6 (6xC_{Qu.}), 131.5 (C-H), 130.0 (C-H), 127.8 (C-H), 124.8 (C-H), 113.7 (C-H), 115.5 (C-H), 115.4 (C-H), 114.6(C-H), 81.1 (C-1'), 76.1 (C-5'), 75.0 (C-3'), 69.8 (C-4'), 69.0 (C-2'), 63.5 (C-6'), 62.6 (C-3), 56.5 (2xNMe₂), 21.6, 21.6, 21.4, 20.9 (4xCOOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₂ (675.68): C, 63.99, H, 5.52, N, 2.07. Gefunden: C, 64.17, H, 5.33, N, 1.87.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 675 (M⁺, 30.42), 344(99), 331 (29), 169 (100), 127 (11), 109 (34).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₂ [M]⁺ 675.23103, gefunden 675.23139.

3,3-Diphenyl-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indolin-2-on (63f)



(AAV6) 200mg von Verbindung **19f** (0.42mmol) werden in 20ml Benzol gelöst, mit 220mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63f** fällt als farbloser Feststoff an (152mg, 59%). Mp = 95-97°C.

¹H NMR (250 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.81-7.77, (m, 1H, Ar), 7.38-7.20 (m, 10H, Ar), 7.13-7.07 (m, 3H, Ar), 6.14 (d, ³J_{1',2'} = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 5.67 (dd, ³J_{2',1'} = 1.7 Hz, ³J_{2',3'} = 3.0 Hz, 1H, H-2'), 5.56-5.45 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.35-4.23 (m, 2H, H-5', H-6'), 2.08, 2.08, 1.95, 1.78 (4 s, 4xCOOCH₃).

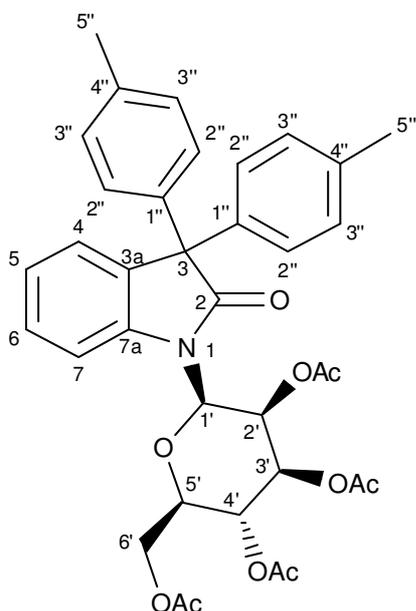
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.0 (C-2), 171.6, 171.2, 171.2, 171.1 (4xCOOCH₃), 144.5, 142.8, 142.4, 134.3 (4xC_{Qu}), 130.4 (2xC-H), 130.2 (2xC-H), 130.1 (2xC-H), 130.0 (2xC-H), 129.7 (C-H), 129.4 (C-H), 129.0 (C-H), 127.6 (C-H), 124.6 (C-H), 116.4 (C-H), 82.5 (C-1'), 76.7 (C-5'), 72.4 (C-3'), 71.6 (C-4'), 66.9 (C-2'), 63.8 (C-3), 63.7 (C-6'), 21.6, 21.6, 21.6, 21.4 (4xCOOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₄H₃₃NO₁₀ (615.63): C, 66.33, H, 5.40, N, 2.28. Gefunden: C, 66.86, H, 5.74, N, 2.28.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 615 (M⁺, 11.19), 331(23), 285 (24), 256 (14), 169 (97), 109 (68).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₄H₃₃NO₁₀ [M]⁺ 615.20990. Gefunden 615.210250.

**3,3-Bis(4-methylphenyl)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indolin-2-on
(63g)**



(AAV6) 200mg von Verbindung **19f** (0.42mmol) werden in 20ml Toluol gelöst, mit 230mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63g** fällt als farbloser Feststoff an (148mg, 55%). Mp = 107-109°C.

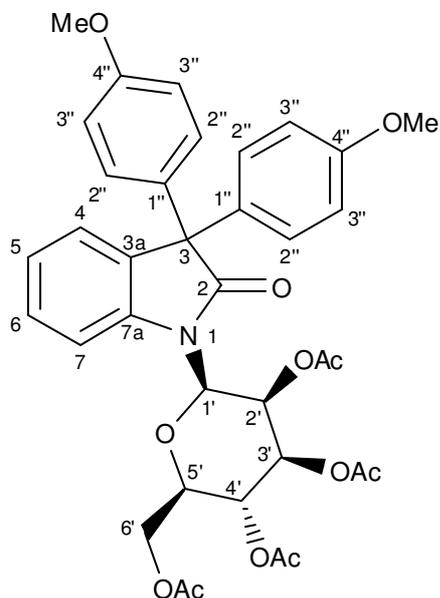
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.79-7.76, (m, 1H, Ar), 7.35-7.30 (m, 8H, Ar), 7.19-7.05 (m, 1H, Ar), 7.00-6.96 (m, 2H, Ar), 6.11 (d, ³J_{1',2'} = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 5.65 (dd, ³J_{2',1'} = 1.5 Hz, ³J_{2',3'} = 3.0 Hz, 1H, H-2'), 5.55-5.44 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.35-4.22 (m, 2H, H-5', H-6'), 2.29, 2.27 (2 s, 2xMe), 2.08, 2.07, 1.95, 1.78 (4 s, 4xCOOCH₃).

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.3 (C-2), 171.6, 171.2, 171.2, 171.1 (4xCOOCH₃), 142.3, 141.6, 140.0, 138.9, 138.5, 134.7 (6xC_{Qu}), 130.8 (2xC-H), 130.7 (2xC-H), 130.3 (2xC-H), 129.9 (C-H), 129.5 (C-H), 127.4 (C-H), 124.5 (C-H), 116.3 (C-H), 82.4 (C-1'), 76.7 (C-5'), 72.4 (C-3'), 71.6 (C-4'), 66.9 (C-2'), 63.8 (C-6'), 63.2 (C-3), 21.9, 21.6, 21.6, 21.4 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 643 (M⁺, 31), 331(22), 312 (57), 284 (12), 222 (10), 169 (100), 109 (33).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₀ [M]⁺ 643.24120. Gefunden 643.24124.

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)indolin-2-on (63h)



(AAV6) 300mg von Verbindung **19f** (0.63mmol) werden in 10ml Anisol gelöst, mit 300mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63h** fällt als farbloser Feststoff an (403mg, 95%). Mp = 119-121°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.78-7.75, (m, 1H, Ar), 7.35-7.29 (m, 1H, Ar), 7.18-6.98 (m, 6H, Ar), 6.88-6.80 (m, 4H, Ar), 6.10 (d, ³J_{1',2'} = 1.7 Hz, 1H, H-1'), 5.60 (dd, ³J_{2',1'} = 1.7 Hz, ³J_{2',3'} = 3.0 Hz, 1H, H-2'), 5.55-5.44 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.35-4.20 (m, 2H, H-5', H-6'), 3.76, 3.75 (2 s, 2xOMe), 2.07, 2.07, 1.94, 1.77 (4 s, 4xCOOCH₃).

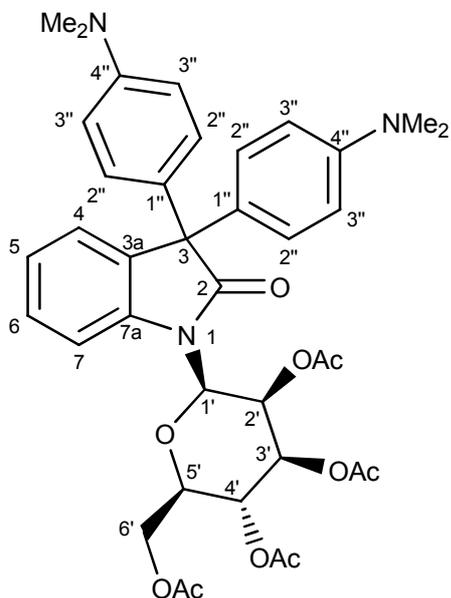
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.6 (C-2), 171.6, 171.2, 171.2, 171.1 (4xCOOCH₃), 161.0, 160.7, 142.3, 136.5, 135.0, 134.8 (6xC_{Qu}), 131.5 (2xC-H), 131.1 (2xC-H), 129.4 (C-H), 127.4 (C-H), 124.5 (C-H), 116.4 (C-H), 115.4 (2xC-H), 82.4 (C-1'), 76.7 (C-5'), 72.4 (C-3'), 71.6 (C-4'), 66.9 (C-2'), 63.8 (C-3), 63.8 (C-6'), 62.4 (C-3), 56.4 (2xOMe), 21.6, 21.6, 21.6, 21.4 (4xCOOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₂ (675.68): C, 63.99, H, 5.52, N, 2.07. Gefunden: C, 64.02, H, 5.44, N, 2.13.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 675 (M⁺, 28), 344 (100), 331 (12), 169 (47), 109 (15).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₂ [M]⁺ 675.23103. Gefunden 675.23126.

3,3-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-indolin-2-on (63i)



(AAV6) 200mg von Verbindung **19f** (0.42mmol) werden in 10ml DMA gelöst, mit 220mg AlCl_3 versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63i** fällt als farbloser Feststoff an (235mg, 80%). Mp = $102\text{-}104^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.53 (m, 1H, Ar), 7.20-7.10 (m, 3H, Ar), 7.03-6.95 (m, 4H, Ar), 6.64-6.61 (m, 4H, Ar), 5.90 (d, $^3J_{2',1'} = 1.5\text{Hz}$, 1H, H-1'), 5.68 (dd, $^3J_{1',2'} = 1.5\text{Hz}$, $^3J_{3',2'} = 3.4\text{Hz}$, 1H, H-2'), 5.43 (t, $^3J_{3',4'} = 10.0\text{Hz}$ 1H, H-4'), 5.30 (dd, $^3J_{4',3'} = 10.0\text{Hz}$, $^3J_{2',3'} = 3.4\text{Hz}$, 1H, H-3'), 4.33-4.18 (m, 2H, H-6'), 3.85-3.79 (m, 1H, H-5'), 2.90, 2.89 (2 s, 12H, 2xNMe₂), 2.12, 2.07, 1.97, 1.81 (4 s, 4xCOOCH₃).

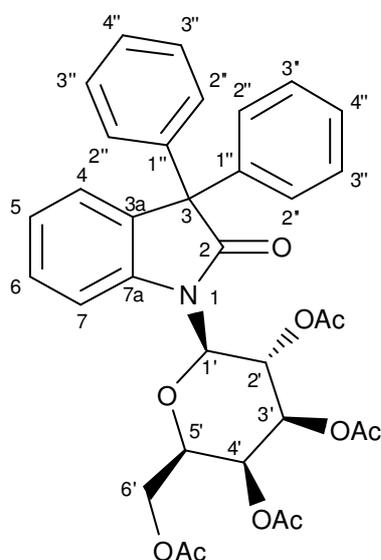
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 177.7 (C-2), 170.5, 169.7, 169.4, 169.4 (4x COOCH₃) 149.6, 149.3, 139.9, 133.9 (4xC_{Qu}), 129.4 (C-H), 128.5 (C-H), 128.4 (C-H), 126.8 (C-H), 125.5 (C-H), 122.7 (C-H), 113.7 (C-H), 112.3 (C-H), 112.0 (C-H) 80.7 (C-1'), 75.3 (C-2'), 70.5 (C-3'), 70.0 (C-4'), 65.4 (C-5'), 62.2 (C-6'), 60.6 (C-3), 40.4 (4xNMe₂), 20.7, 20.7, 20.6, 20.4 (4x COOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₈H₄₃N₃O₁₀ (701.76): C, 65.04, H, 6.18, N, 5.99. Gefunden: C, 64.91, H, 6.12, N, 5.39.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 701 (M⁺, 31.94), 370(14), 281 (10), 231 (12), 181 (21), 169 (23), 131 (28), 119 (29).

HRMS (ESI): Berechnet für C₂₃H₄₄N₃O₁₀ [M+H]⁺ 702.30212 und für C₂₃H₄₃N₃NaO₁₀ [M+Na]⁺ 724.28407. Gefunden 702.30336 und 724.28526.

3,3-Diphenyl-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyl)indolin-2-on (63j)



(AAV6) 200mg von Verbindung **19j** (0.42mmol) werden in 20ml Benzol gelöst, mit 400mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63j** fällt als farbloser Feststoff an (170mg, 66%). Mp = 110-112°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.64-7.61 (m, 1H, Ar), 7.44-7.28 (m, 8H, Ar), 7.23-7.14 (m, 5H, Ar), 5.95-5.86 (m, 2H, H-1, H-2), 5.58 (dd, ³J_{3',4'} = 3,4 Hz, ³J_{5',4'} = 0.9 Hz, 1H, H-4'), 5.41-5.37 (m, 1H, H-3'), 4.56 (dt, ³J_{6',5'} = 6.4 Hz, ³J_{4',5'} = 0.8 Hz, 1H, H-5'), 4.31-4.11 (m, 2H, H-6'), 2.30, 1.98, 1.92, 1.36 (4 s, 4xCOOCH₃).

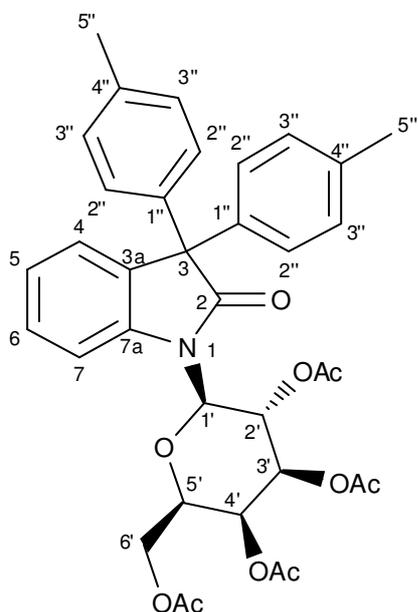
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.5 (C-2), 171.5, 171.5, 171.1, 170.4 (4xCOOCH₃), 144.4, 143.0, 141.5, 134.0 (4xC_{Qu.}), 130.6 (C-H), 130.3 (C-H), 130.2 (C-H), 130.0 (C-H), 130.0 (C-H), 129.3 (C-H), 129.1 (C-H), 128.0 (C-H), 124.9 (C-H), 114.3 (C-H), 81.4 (C-1'), 74.7 (C-2'), 73.1 (C-3'), 69.5 (C-4'), 66.7 (C-5'), 64.0 (C-6'), 63.3 (C-3), 21.7, 21.5, 21.4, 20.8 (4xCOOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₄H₃₃NO₁₀ (615.63): C, 66.33, H, 5.40, N, 2.28. Gefunden: C, 66.33, H, 5.05, N, 1.94.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 615 (M⁺, 28.01), 331(61), 285 (25), 169 (100), 127 (14), 109 (32).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₄H₃₃NO₁₀ [M]⁺ 615.20990. Gefunden 615.21111.

3,3-Bis(4-methylphenyl)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyl)indolin-2-on (63k)



(AAV6) 200mg von Verbindung **19j** (0.42mmol) werden in 10ml Toluol gelöst, mit 220mg AlCl₃ versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63k** fällt als farbloser Feststoff an (167mg, 62%). Mp = 111-113°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.62-7.59 (m, 1H, Ar), 7.42-7.36 (m, 1H, Ar), 7.27-7.24 (m, 1H, Ar), 7.16-7.05 (m, 9H, Ar), 5.94-5.86 (m, 2H, H-1, H-2), 5.58 (dd, ³J_{3',4'} = 3.4Hz, ³J_{5',4'} = 0.9 Hz, 1H, H-4'), 5.40-5.36 (m, 1H, H-3'), 4.54 (dt, ³J_{6',5'} = 6.6 Hz, ³J_{4',5'} = 0.9 Hz, 1H, H-5'), 4.30-4.10 (m, 2H, H-6'), 2.29, 2.28 (2 s, 2xMe), 2.30, 1.98, 1.92, 1.36 (4 s, 4xCOOCH₃).

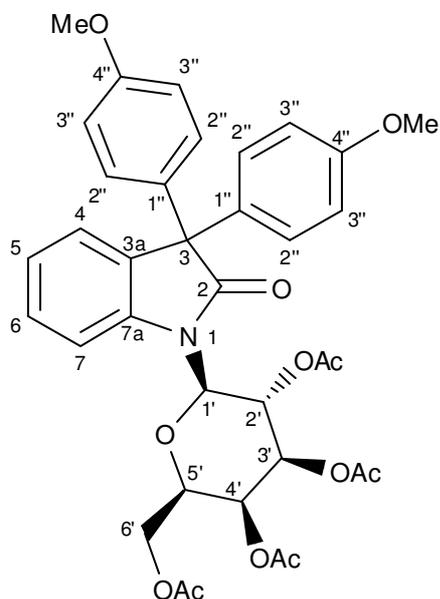
¹³C NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.8 (C-2), 171.5, 171.5, 171.1, 170.3 (4xCOOCH₃), 141.4, 140.3, 138.8, 138.6, 134.4 (5xC_{Qu.}), 130.8 (C-H), 130.6 (C-H), 130.0 (C-H), 130.0 (C-H), 129.9 (C-H), 127.9 (C-H), 124.8 (C-H), 114.1 (C-H), 81.3 (C-1'), 74.7 (C-2'), 73.2 (C-3'), 69.5 (C-4'), 66.7 (C-5'), 63.4 (C-6'), 63.3 (C-3), 21.9 (2xMe) 21.7, 21.5, 21.4, 20.8 (4xCOOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₀ (643.68): C, 67.17, H, 5.79, N, 2.18. Gefunden: C, 67.49, H, 5.75, N, 1.80.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 643 (M⁺, 52.00), 331 (77), 312 (52), 284 (10), 169 (100), 127 (8), 109 (20).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₀ [M]⁺ 643.24120. Gefunden 643.24204.

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyl)indolin-2-on (63l)



(AAV6) 200mg von Verbindung **19j** (0.42mmol) werden in 10ml Anisol gelöst, mit 220mg AlCl_3 versetzt und das entstandene Reaktionsgemisch für 3h auf 80°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1, H:EE). Verbindung **63l** fällt als farbloser Feststoff an (260mg, 92%). Mp = $104-106^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.44-7.41 (m, 1H, Ar), 7.33-7.25 (m, 1H, Ar), 7.18-7.06 (m, 6H, Ar), 6.83-6.77 (m, 4H, Ar), 5.84 (,t', $^3J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, $^3J_{3',2'} = 9.8\text{Hz}$, 1H, H-2'), 5.73 (d, $^3J_{2',1'} = 9.5\text{Hz}$, 1H, H-1'), 5.55 (d, $^3J_{3',4'} = 3:2\text{ Hz}$, 1H, H-4'), 5.16 (dd, $^3J_{2',3'} = 9:8\text{ Hz}$, $^3J_{4',3'} = 3,2\text{ Hz}$, 1H, H-3'), 4.25-4.09 (m, 3H, H-5', H-6'), 3.76 (s, 2xOMe), 2.29, 2.06, 1.97, 1.33 (4 s, 4xCOOCH₃).

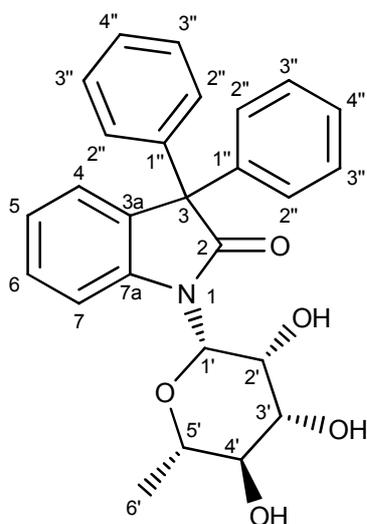
$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 178.1, 170.3, 169.9, 169.8 (4xCOOCH₃), 168.9 (C-2), 158.9, 158.6 (2xC-4'), 139.0 (C-7a), 134.5 (C-1'), 132.8 (C-3a), 132.7 (C-5), 129.9, 129.2 (2xC-2'), 128.1 (C-4), 126.0 (C-6), 123.3 (C-5), 113.8, 113.6 (2xC-3'), 112.0 (C-7), 79.7 (C-1'), 73.1 (C-2'), 71.5 (C-3'), 67.3 (C-4'), 64.6 (C-5'), 61.3 (C-6'), 61.0 (C-3), 55.2, 55.2 (2xOMe), 20.7, 20.6, 20.5, 19.6 (4xCOOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_{12}$ (675.68): C, 63.99, H, 5.52, N, 2.07. Gefunden: C, 64.03, H, 5.59, N, 2.06.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 675 (M^+ , 27), 344 (85), 331 (74), 169 (75), 127 (12), 109 (28).

HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_{12}$ $[\text{M}]^+$ 675.23103. Gefunden 675.23040.

3,3-Diphenyl-1-(β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on (64a)



(AAV6) 100mg von Verbindung **63a** (0.18mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64a** fällt als farbloser Feststoff an (62mg, 80%). Mp = 123-125°C.

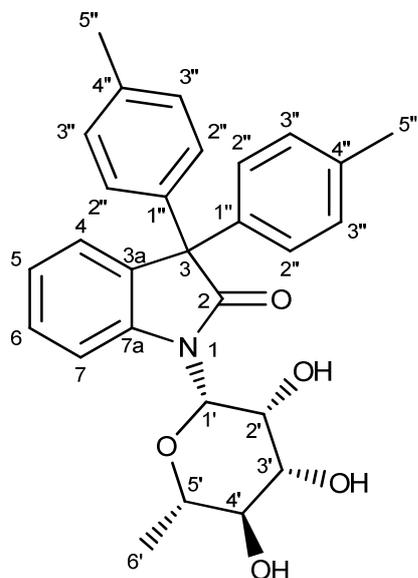
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75-7.72 (m, 1H, Ar), 7.34-7.20 (m, 12H, Ar), 7.07-7.02 (m, 1H, Ar), 5.63 (d, ³J_{1',2'} = 1.1Hz, 1H, H-1'), 4.53 (brs, 1H, OH), 4.22-4.02 (m, 3H, H-2', 2xOH), 3.70-3.47 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 1.35 (d, ³J_{6',5'} = 5.8Hz, 3H, H-6').

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 178.4 (C-2), 144.5, 144.0, 143.7, 134.0 (4xC_{Qu}), 130.4 (2xC-H), 130.2 (2xC-H), 130.1 (2xC-H), 130.0 (2xC-H), 129.3 (C-H), 129.1 (C-H), 128.9 (C-H), 127.0 (C-H), 124.1 (C-H), 117.2 (C-H), 113.8 (C-H), 84.6 (C-1'), 77.3 (C-2'), 75.8 (C-3'), 74.2 (C-4'), 73.8 (C-5'), 63.9 (C-3), 19.3 (C-6').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 431 (M⁺, 25), 285 (100), 256 (32), 208 (21), 165 (10).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₆H₂₅NO₅ [M]⁺ 431.17272. Gefunden 431.17278.

3,3-Bis(4-methylphenyl)-1-(β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on (64b)



(AAV) 100mg von Verbindung **63b** (0.17mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64b** fällt als farbloser Feststoff an (60mg, 77%). Mp = 128-129°C.

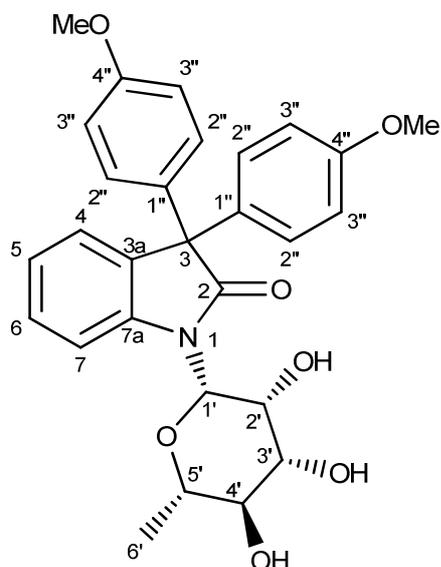
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.71-7.68 (m, 1H, Ar), 7.24-7.00 (m, 13H, Ar), 5.60 (d, ³J_{1',2'} = 1.3Hz, 1H, H-1'), 4.53 (brs, 1H, OH), 4.25-4.01 (m, 3H, H-2', 2xOH), 3.70-3.46 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 2.29, 2.28 (2 s, 2xOMe), 1.35 (d, ³J_{6',5'} = 5.6Hz, 3H, H-6').

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.8 (C-2), 143.9, 141.6, 140.9, 138.6, 138.4, 134.5 (6xC_{Qu}), 130.7 (2xCH), 130.6 (2xCH), 130.3 (2xCH), 129.2 (2xCH), 126.8 (2xCH), 124.0 (CH), 117.0 (CH), 84.6 (C-1'), 77.3 (C-5'), 75.8 (C-4'), 74.3 (C-3'), 73.8 (C-2'), 63.3 (C-3), 21.9 (2xMe), 19.3 (C-6').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 459 (M⁺, 49), 313 (100), 298 (20), 284 (31), 270 (29), 222 (43), 194 (13).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₈H₂₉NO₅ [M]⁺ 459.20402. Gefunden 459.20427.

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on (64c)



(AAV7) 200mg von Verbindung **63c** (0.32mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64c** fällt als farbloser Feststoff an (129mg, 81%). Mp = 125-127°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.71-7.68 (m, 1H, Ar), 7.24-7.12 (m, 6H, Ar), 7.06-7.01 (m, 1H, Ar), 6.88-6.82 (m, 4H, Ar), 5.60 (d, ³J_{1',2'} = 1.1Hz, 1H, H-1'), 4.54 (brs, 1H, OH), 4.15-3.99 (m, 3H, H-2', 2xOH), 3.79-3.46 (m, 9H, H-3', H-4', H-5', 2xOMe), 1.35 (d, ³J_{6',5'} = 5.6Hz, 3H, H-6').

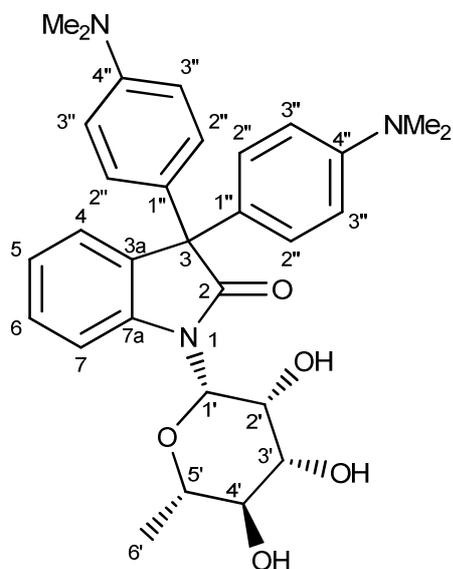
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.8 (C-2), 160.6, 160.4, 143.6, 136.2, 135.5, 134.5 (6xC_{Qu}), 131.2 (2xCH), 131.0 (2xCH), 128.8 (CH), 126.6 (CH), 123.7 (CH), 116.7 (CH), 115.1 (2xCH), 115.1 (2xCH), 84.3 (C-1'), 77.1 (C-5'), 75.6 (C-4'), 74.0 (C-3'), 73.5 (C-2'), 62.3 (C-3), 56.2 (2xNMe₂), 19.1 (C-6').

CH-Analyse: Berechnet für C₂₈H₂₉NO₇ (491,53): C, 68.42, H, 5.95, N, 2.85. Gefunden: C, 68.07, H, 6.16, N, 2.29.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 491 (M⁺, 19), 344 (100), 298 (12), 316 (22), 302 (11), 238 (18).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₈H₂₉NO₇ [M]⁺ 491.19385. Gefunden 491.19386.

3,3-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-1-(β-L-rhamnopyranosyl)indolin-2-on (64d)



(AAV7) 200mg von Verbindung **63d** (0.31mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64d** fällt als farbloser Feststoff an (138mg, 86%). Mp = 156-158°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.65-7.62 (m, 1H, Ar), 7.21-6.98 (m, 7H, Ar), 6.67-6.63 (m, 4H, Ar), 5.56 (d, ³J_{1',2'} = 1.1Hz, 1H, H-1'), 4.64 (brs, 1H, OH), 4.15-3.94 (m, 3H, H-2', 2xOH), 3.69-3.45 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 2.89, 2.88 (2xNMe₂), 1.34 (d, ³J_{6',5'} = 5.8Hz, 3H, H-6').

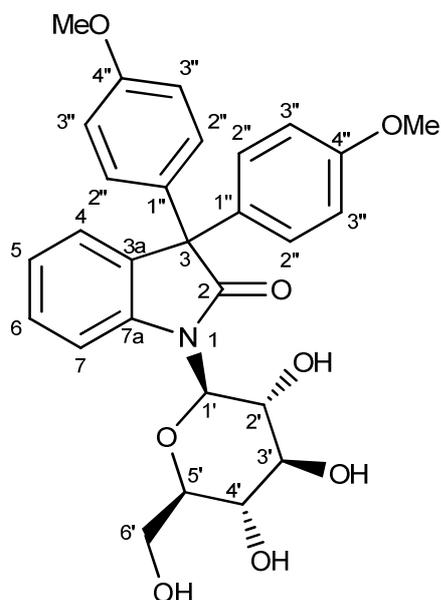
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 179.8 (C-2), 151.6, 151.5, 143.9, 135.7, 132.2, 131.5 (6xC_{Qu}), 130.9 (2xCH), 130.7 (2xCH), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 123.7 (CH), 116.5 (CH), 113.8 (C-H), 84.6 (C-1'), 77.3 (C-5'), 75.9 (C-4'), 75.9 (C-3'), 74.4 (C-2'), 62.4 (C-3), 41.5 (2xNMe₂), 19.3 (C-6').

CH-Analyse: Berechnet für C₃₀H₃₅N₃O₅ (517,62): C, 69.61, H, 6.82. Gefunden: C, 69.47, H, 6.96.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 517 (M⁺, 73), 370 (100), 342 (50), 262 (9), 223 (9), 183 (8).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₀H₃₅N₃O₅ [M]⁺ 517.25712. Gefunden 517.25699.

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(β-D-glukopyranosyl)indolin-2-on (64e)



(AAV7) 100mg von Verbindung **63e** (0.15mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64e** fällt als farbloser Feststoff an (61mg, 82%). Mp = 145-147°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ 7.36-7.33 (m, 1H, Ar), 7.28-7.16 (m, 6H, Ar), 7.10-7.05 (m, 1H, Ar), 6.89-6.78 (m, 4H, Ar), 5.49 (d, ³J_{1',2'} = 9.4 Hz, 1H, H-1'), 4.18-3.49 (m, 16H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', 4xOH, 2xOMe).

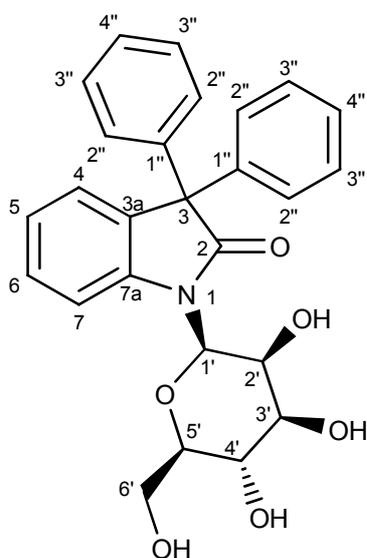
¹³C NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 179.2 (C-2), 160.9, 160.6, 142.4, 137.1, 135.4, 135.2 (6xC_{Qu.}), 131.6 (2xC-H), 131.4 (2xC-H), 129.6 (C-H), 127.7 (C-H), 124.2 (C-H), 115.3 (2xC-H), 114.2 (C-H), 84.3 (C-1'), 81.7 (C-5'), 80.3 (C-3'), 72.3 (C-2'), 70.9 (C-4'), 63.5 (C-6'), 62.7 (C-3), 56.5, 56.4 (2xOMe).

CH-Analyse: Berechnet für C₂₈H₂₉NO₈ (507,53): C, 66.26, H, 5.76. Gefunden: C, 65.76, H, 5.82.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 507 (M⁺, 30), 344 (100), 330 (11), 316 (35), 302 (16), 238 (26), 210 (9).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₈H₂₉NO₈ [M]⁺ 507.18877. Gefunden 507.18861.

3,3-Diphenyl-1-(β-D-mannopyranosyl)indolin-2-on (64f)



(AAV7) 100mg von Verbindung **63f** (0.16mmol) wurden in 8ml abs. MeOH und 2ml THF gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64f** fällt als farbloser Feststoff an (55mg, 76%). Mp = 133-134°C.

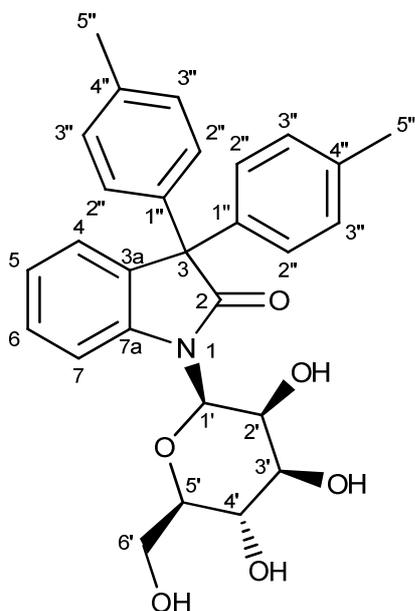
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.76-7.73 (m, 1H, Ar), 7.35-7.18 (m, 7H, Ar), 7.07-7.01 (m, 1H, Ar), 5.67 (d, ³J_{1',2'} = 1.1 Hz, 1H, H-1'), 4.54 (brs, 1H, OH), 4.23-3.47 (m, 9H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', 3xOH).

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.5 (C-2), 144.4, 144.0, 143.7, 134.0 (4xC_{Qu}), 130.4 (2xC-H), 130.2 (2xC-H), 130.1 (2xC-H), 130.0 (2xC-H), 129.4 (C-H), 128.9 (C-H), 126.9 (C-H), 124.0 (C-H), 117.5 (C-H), 84.8 (C-1'), 82.1 (C-5'), 76.0 (C-3'), 73.7 (C-4'), 69.3 (C-2'), 63.9 (C-3), 63.7 (C-6').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 447 (M⁺, 23), 285 (100), 270 (10), 256 (47), 208 (22), 180 (12), 165 (13).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₆H₂₅NO₆ [M]⁺ 447.16764. Gefunden 447.16804.

3,3-Bis(4-methylphenyl)-1-(β-D-mannopyranosyl)indolin-2-on (64g)



(AAV7) 100mg von Verbindung **63g** (0.16mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64g** fällt als farbloser Feststoff an (58mg, 78%). Mp = 139-140°C.

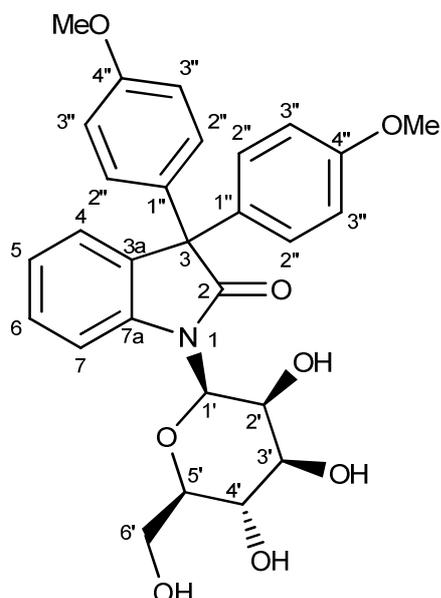
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.73-7.70 (m, 1H, Ar), 7.22-7.00 (m, 11H, Ar), 5.64 (d, ³J_{1',2'} = 1.3 Hz, 1H, H-1'), 4.55 (brs, 1H, OH), 4.23-3.72 (m, 9H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', 3xOH), 3.52-3.46 (m, 1H, H-5'), 2.29, 2.28 (2 s, 2xMe).

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.8 (C-2), 143.9, 141.5, 140.9, 138.6, 138.4, 134.4 (6xC_{Qu}), 130.7 (2xC-H), 130.6 (2xC-H), 130.3 (2xC-H), 130.1 (2xC-H), 129.2 (C-H), 126.8 (C-H), 123.9 (C-H), 117.3 (C-H), 84.8 (C-1'), 82.1 (C-5'), 76.0 (C-3'), 73.6 (C-4'), 69.3 (C-2'), 63.7 (C-6'), 63.3 (C-3), 21.9 (2xMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 475 (M⁺, 23), 313 (100), 298 (17), 284 (21), 270 (21), 222 (20).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₈H₂₉NO₆ [M]⁺ 475.19894. Gefunden 475.199822.

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(β-D-mannopyranosyl)indolin-2-on (64h)



(AAV7) 200mg von Verbindung **63h** (0.3mmol) wurden in 8ml abs. MeOH und 2ml THF gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64h** fällt als farbloser Feststoff an (126mg, 84%). Mp = 135-137°C.

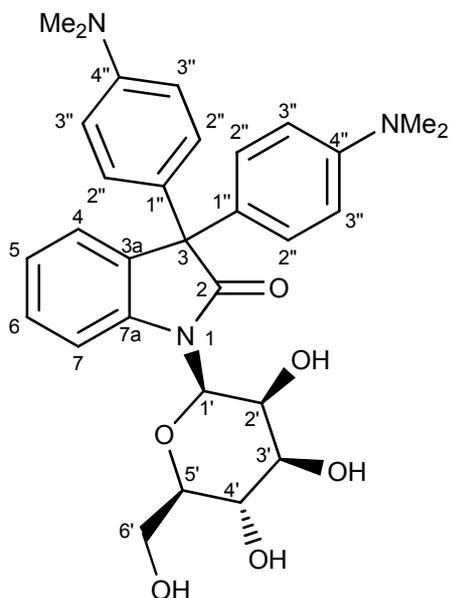
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.72-7.69 (m, 1H, Ar), 7.22-7.00 (m, 7H, Ar), 6.87-6.83 (m, 4H, Ar), 5.63 (d, ³J_{1',2'} = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 4.54-4.53 (m, 1H, OH), 4.18-3.72 (m, 7H, H-2', H-3', H-4', H-6', 2xOMe, 2xOH), 3.52-3.46 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 179.1 (C-2), 160.8, 160.6 (2xC-4''), 143.9, 136.4, 135.7, 134.7 (4xC_{Qu}), 131.4 (2xC-H), 131.3 (2xC-H), 129.2 (C-H), 126.8 (C-H), 123.9 (C-H), 117.3 (C-H), 115.4 (2xC-H), 115.3 (2xC-H), 84.8 (C-1'), 82.2 (C-5'), 76.0 (C-3'), 73.6 (C-4'), 69.4 (C-2'), 63.8 (C-6'), 62.6 (C-3), 56.4 (2xOMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 507 (M⁺, 30), 344 (100), 330 (13), 316 (36), 302 (17), 238 (26), 210 (9).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₈H₂₉NO₈ [M]⁺ 507.18877. Gefunden 507.18870.

3,3-Bis(4-(dimethylamino)phenyl)-1-(β-D-mannopyranosyl)-indolin-2-on (64i)



(AAV7) 200mg von Verbindung **63i** (0.28mmol) wurden in 6ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64i** fällt als farbloser Feststoff an (122mg, 80%). Mp = 149-151°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.65-7.62 (m, 1H, Ar), 7.19-6.98 (m, 7H, Ar), 6.67-6.63 (m, 4H, Ar), 5.59 (d, ³J_{1',2'} = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 4.61-4.14 (m, 3H, H-2', 2xOH), 3.95-3.40 (m, 7H, H-3', H-4', H-5', H-6', 2xOH), 2.89 (s, 2xNMe₂).

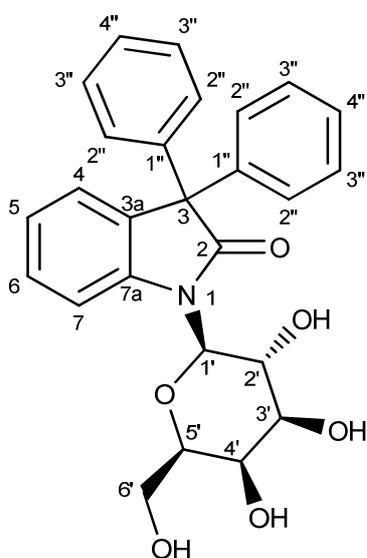
¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 179.8 (C-2), 151.6, 151.5, 143.9, 135.6, 132.1, 131.5, (6xC_{Qu}), 130.9 (2xC-H), 130.8 (2xC-H), 128.8 (C-H), 126.8 (C-H), 123.7 (C-H), 116.3 (C-H), 113.9 (2xC-H), 113.8 (2xC-H), 84.8 (C-1'), 82.1 (C-5'), 76.1 (C-3'), 73.5 (C-4'), 69.5 (C-2'), 63.8 (C-6'), 62.4 (C-3), 41.5 (2xOMe).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₀H₃₅N₃O₆ (533,62): C, 67.52, H, 6.61, N, 7.87. Gefunden: C, 67.46, H, 6.40, N, 7.10.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 277 (M⁺, 53), 413 (19), 370 (100), 342 (65), 326 (17), 281 (12), 251 (13), 223 (17), 207 (16).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₀H₃₅N₃O₆ [M]⁺ 533.25204. Gefunden 533.25108.

3,3-Diphenyl-1-(β-D-galaktopyranosyl)indolin-2-on (64j)



(AAV7) 100mg von Verbindung **63j** (0.16mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64j** fällt als farbloser Feststoff an (54mg, 75%). Mp = 149-151°C.

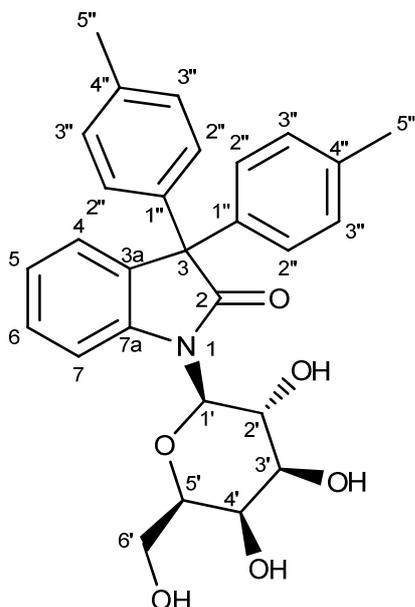
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.58-7.56 (m, 1H, Ar), 7.35-7.22 (m, 12H, Ar), 7.11-7.06 (m, 4H, Ar), 5.49 (d, ³J_{1',2'} = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 4.48-3.74 (m, 10H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', 4xOH).

¹³C NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.4 (C-2), 145.2, 143.4, 142.5, 134.4 (4xC_{Qu}), 130.6 (2xC-H), 130.3 (2xC-H), 130.0 (2xC-H), 129.9 (2xC-H), 129.7 (C-H), 129.1 (C-H), 128.7 (C-H), 127.7 (C-H), 124.2 (C-H), 114.6 (C-H), 84.3 (C-1'), 79.6 (C-2'), 76.7 (C-3'), 71.2 (C-4'), 68.5 (C-5'), 64.2 (C-3), 63.5 (C-6').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 447 (M⁺, 38), 285 (100), 256 (61), 208 (26), 180 (13), 165 (13).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₆H₂₅NO₆ [M]⁺ 447.16764. Gefunden 447.16766.

3,3-Bis(4-methylphenyl)-1-(β-D-galaktopyranosyl)indolin-2-on (64k)



(AAV7) 100mg von Verbindung **63k** (1.6mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64k** fällt als farbloser Feststoff an (58mg, 78%). Mp = 153-155°C.

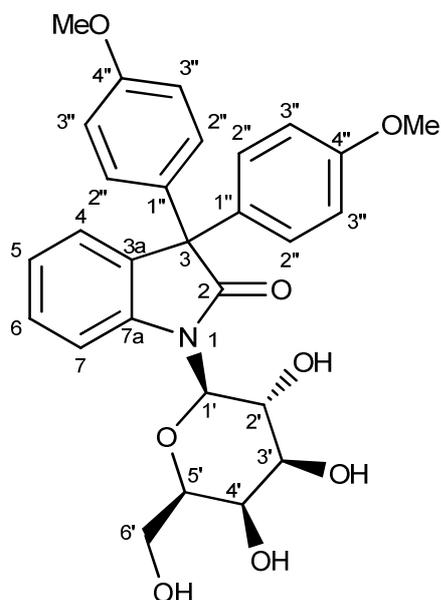
¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.56-7.53 (m, 1H, Ar), 7.28-7.04 (m, 11H, Ar), 5.47 (d, ³J_{1',2'} = 9.2 Hz, 1H, H-1'), 4.48-3.72 (m, 10H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', 4xOH), 2.29, 2.27 (2xMe).

¹³C NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 178.7 (C-2), 142.5, 142.3, 140.6, 138.6, 138.1, 134.8 (6xC_{Qu}), 130.6 (2xC-H), 130.5 (2xC-H), 130.5 (2xC-H), 130.2 (2xC-H), 129.5 (C-H), 127.6 (C-H), 124.1 (C-H), 114.5 (C-H), 84.3 (C-1'), 79.6 (C-2'), 76.7 (C-3'), 71.2 (C-4'), 68.5 (C-5'), 63.5 (C-3), 63.5 (C-6'), 21.9 (2xMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 475 (M⁺, 15), 313 (100), 298 (12), 284 (17), 270 (18), 222 (16).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₈H₂₉NO₆ [M]⁺ 475.19894. Gefunden 475.19925.

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1-(β-D-galaktopyranosyl)indolin-2-on (64I)



(AAV7) 100mg von Verbindung **63I** (0.15mmol) wurden in 4ml abs. MeOH gelöst und mit 5mol% NaOMe versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 12h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung mit AcOH neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum entfernt. Verbindung **64I** fällt als farbloser Feststoff an (59mg, 79%). Mp = 147-149°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.56-7.53 (m, 1H, Ar), 7.27-7.15 (m, 11H, Ar), 7.09-7.04 (m, 11H, Ar), 6.88-6.78 (m, 11H, Ar), 5.47 (d, ³J_{1',2'} = 9.2 Hz, 1H, H-1'), 4.48-4.40 (m, 1H, H-2'), 4.33-4.31 (m, 1H, H-3'), 4.22-4.19 (m, 1H, H-4'), 4.10-4.08 (m, 1H, H-5'), 3.93-3.72 (m, 12H, H-6', 3xOH, 2xOMe).

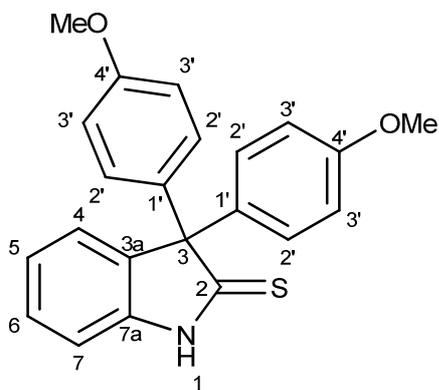
¹³C NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 179.0(C-2), 160.8, 160.5 (2xC-4''), 142.4, 137.3, 135.4, 135.1 (4xC_{Qu}), 131.6 (2xC-H), 131.3 (2xC-H), 129.5 (C-H), 127.6 (C-H), 124.1 (C-H), 114.5 (C-H), 84.3 (C-1'), 79.6 (C-2'), 76.7 (C-3'), 71.2 (C-4'), 68.5 (C-5'), 63.5 (C-3), 62.8 (C-6'), 56.5, 56.4 (2xOMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 507 (M⁺, 20), 344 (100), 316 (27), 302 (13), 238 (20), 210 (7).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₈H₂₉NO₈ [M]⁺ 507.18877. Gefunden 507.18846.

5.3.7 Synthetisierte 2-(Glykosylthio)-3,3-diaryl-3H-indole

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)indolin-2-thion (68a)



(AAV8) 3000mg 3,3-Bis(4-methoxyphenyl)indolin-2-on (8.68mmol) werden in Toluol gelöst und mit 1180mg Lawessons-Reagenz (2.92mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden auf 111°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC- Kontrolle) wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert. Die säulenchromatografische Reinigung (4:1, H:EE) ergab Verbindung **68a** als farblosen Feststoff (2320mg, 74%). Mp = 205-207°C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.83 (brs, 1H, NH), 7.49-7.29 (m, 7H, Ar), 7.25-7.22 (m, 1H, Ar), 7.05-6.99 (m, 4H, Ar), 3.99 (s, 2xOMe).

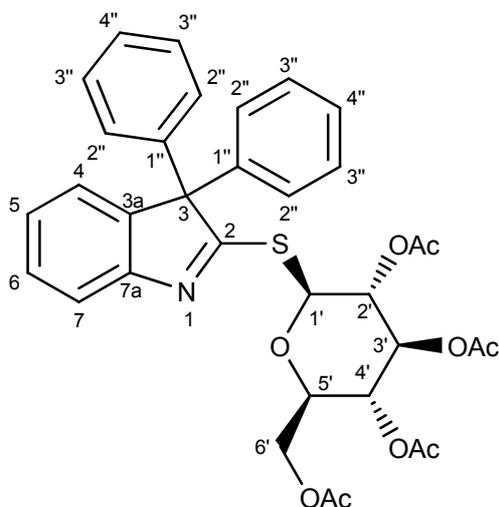
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 210.4 (C-2), 158.8 (C-4'), 141.3 (C-3a), 139.5 (C-7a), 134.9 (C-1'), 130.0 (C-2'), 128.1 (C-4), 126.2 (C-6), 124.3 (C-5), 113.5 (C-3'), 110.3 (C-7), 71.4 (C-3), 55.2 (2xOMe).

CH-Analyse: Berechnet für C₂₂H₁₉NOS (361.46): C, 73.10, H, 5.30, N, 3.88, S, 8.87. Gefunden: C, 72.86, H, 5.41, N, 3.71, S, 8.89.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 361 (M⁺, 100), 346 (9), 328 (21), 314 (8), 254 (8), 238 (7).

HRMS (EI): Berechnet für C₂₂H₂₀NO₂S [M+H]⁺ 362.12093 und für C₂₂H₁₉NaNO₂S [M+Na]⁺ 384.10287. Gefunden 362.12168 und 384.10334.

3,3-Diphenyl-2-((2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)thio)-3H-indol (71a)



(AAV9) 200mg von Verbindung **70a** (0.49mmol) und 145mg von Verbindung **68b** (0.48 mmol) wurden in 5ml DMF gelöst und bei 0°C wurden zu dem Gemisch zwei Äquivalente Natriumhydrid (24mg/60%ig) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei 0°C und anschließend für 12Stunden bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Die säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1) ergab Verbindung **71a** (219mg, 72%) als farblosen Feststoff. Mp = 85-87°C.

¹H NMR (250 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.57-7.54 (m, 1H, Ar), 7.41-7.28 (m, 8H, Ar), 7.22-7.19 (m, 3H, Ar), 7.14-7.10 (m, 2H, Ar), 6.06 (d, ³J_{1',2'} = 10.4 Hz, 1H, H-1'), 5.45 („t“, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-3'), 5.17-5.06 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.34-4.08 (m, 3H, H-5', H-6'), 2.02, 1.95, 1.89, 1.84 (4 s, 4xCOOCH₃).

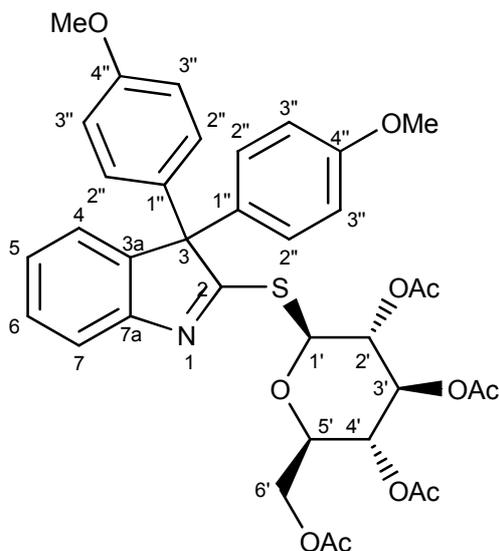
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 183.7 (C-2), 171.6, 171.1, 171.0, 170.7 (4xCOOCH₃), 155.6, 146.8, 142.6, 142.5 (4xC_{Qu.}), 130.6 (2xC-H), 130.5 (2xC-H), 130.2 (C-H), 130.0 (2xC-H), 130.0 (2xC-H), 129.6 (C-H), 129.5 (C-H), 128.0 (C-H), 124.9 (C-H), 114.3 (C-H), 83.5 (C-1'), 77.9 (C-5'), 75.4 (C-3'), 75.0 (C-3), 71.6 (C-2'), 70.1 (C-4'), 63.3 (C-6'), 21.76, 21.6, 21.5, 21.4 (4xCOOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₄H₃₃NO₉ (631.69): C, 64.65, H, 5.27, N, 2.22. Gefunden: C, 64.25, H, 5.49, N, 2.40.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 631 (M⁺, 1), 412 (3), 331 (34), 301 (50), 267 (28), 239 (9), 169 (84), 126 (23), 109(52) .

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₄H₃₄NO₉S [M+H]⁺ 632.19488 und für C₃₄H₃₃NNaO₉S [M+Na]⁺ 632.195575. Gefunden 835.29147 und 654.17765.

3,3-bis(4-methoxyphenyl)-2-((2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyl)thio)-3H-indol (71b)



(AAV9) 200mg von Verbindung **70a** (0.55 mmol) und 250mg von Verbindung **68a** (0.61 mmol) wurden in 5ml DMF gelöst und bei 0°C wurden zu dem Gemisch zwei Äquivalente Natriumhydrid (30mg/60%ig) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei 0°C und anschließend für 12Stunden bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Die säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1) ergab Verbindung **71b** (300mg, 79%) als farblosen Feststoff. Mp = 90-92°C.

¹H NMR (250 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.56-7.53 (m, 1H, Ar), 7.39-7.33 (m, 1H, Ar), 7.28-7.19 (m, 2H, Ar), 7.14-7.10 (m, 2H, Ar), 7.06-7.02 (m, 2H, Ar), 6.92-6.87 (m, 4H, Ar), 6.07 (d, ³J_{1',2'} = 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.47 (s, t, ³J = 9.3 Hz, 1H, H-3'), 5.18-5.08 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.34-4.10 (m, 3H, H-5', H-6'), 3.78 (2xOMe), 2.03, 1.97, 1.91, 1.88 (4 s, 4xCOOCH₃).

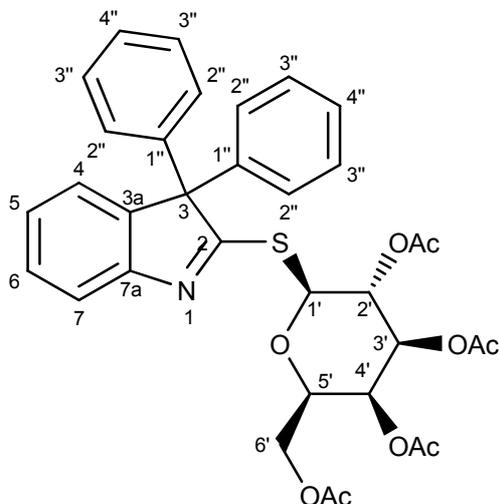
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 184.4 (C-2), 171.6, 171.2, 171.0, 170.7 (4xCOOCH₃), 161.2, 161.1, 155.4, 147.5, 134.3, 134.2 (6xC_{Qu.}), 131.1 (2xC-H), 129.9 (C-H), 127.1 (C-H), 125.9 (C-H), 121.4 (C-H), 115.8 (C-H), 83.5 (C-1'), 77.9 (C-5'), 75.4 (C-3'), 73.8 (C-3), 71.6 (C-2'), 70.1 (C-4'), 63.6 (C-6'), 56.5 (2xOMe), 21.6, 21.6, 21.5, 21.5 (4xCOOCH₃).

CH-Analyse: Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₁S (691.74): C, 62.51, H, 5.39, N, 2.02. Gefunden: C, 62.51, H, 5.57, N, 1.66.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 691 (M⁺, 1), 361 (83), 360 (100), 331 (24), 169 (61), 127 (9), 109 (29).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₁S [M]⁺ 691.20818. Gefunden 691.20763.

3,3-Diphenyl-2-((2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyl)thio)-3H-indol (71c)



(AAV9) 200mg von Verbindung **70b** (0.49 mmol) und 145mg von Verbindung **68b** (0.48 mmol) wurden in 5ml DMF gelöst und bei 0°C wurden zu dem Gemisch zwei Äquivalente Natriumhydrid (24mg/60%ig) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei 0°C und anschließend für 12Stunden bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Die säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1) ergab Verbindung **71c** (234mg, 77%) als farblosen Feststoff. Mp = 99-101°C.

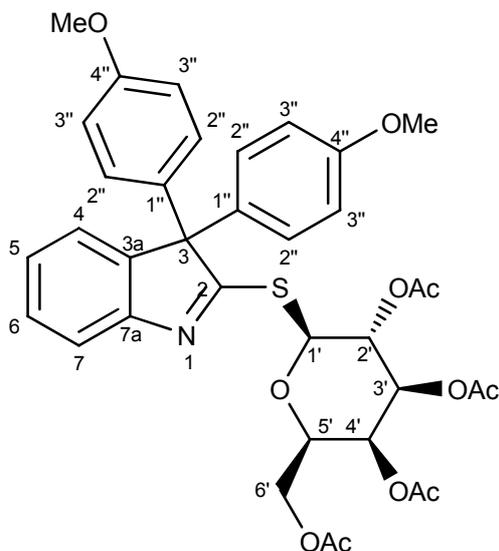
¹H NMR (250 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.57-7.55 (m, 1H, Ar), 7.40-7.27 (m, 8H, Ar), 7.24-7.19 (m, 3H, Ar), 7.17-7.11 (m, 2H, Ar), 6.07 (d, ³J_{1',2'} = 10.2Hz, 1H, H-1'), 5.51 (dd, ³J_{3',4'} = 3.4Hz, ³J_{4',5'} = 1.3Hz, 1H, H-4'), 5.39-5.24 (m, 2H, H-3', H-2'), 4.41 (dd, ³J_{3',4'} = 6.2Hz, ³J_{4',5'} = 1.1Hz, 1H, H-5'), 4.20-4.08 (m, 3H, H-5', H-6'), 2.13, 1.92, 1.87, 1.85 (4 s, 4xCOOCH₃).

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 183.8 (C-2), 171.7, 171.4, 171.0, 170.8 (4xCOOCH₃), 155.6, 146.8, 142.6, 142.5 (4xC_{Qu}), 130.6 (2xC-H), 130.5 (2xC-H), 130.2 (C-H), 130.0 (2xC-H), 130.0 (2xC-H), 129.6 (C-H), 129.5 (C-H), 127.3 (C-H), 126.2 (C-H), 121.4 (C-H), 83.9 (C-1'), 76.7 (C-2'), 75.0 (C-3), 73.4 (C-3'), 69.4 (C-4'), 68.9 (C-5'), 63.1 (C-6'), 21.5, 21.5, 21.4, 21.4 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 631 (M⁺, 2), 331(40), 301 (56), 269 (25), 169 (61), 127 (13), 109 (26).

HRMS (ESI): Berechnet für C₃₄H₃₃NO₉S [M+ H]⁺ 632.19488 und für C₁₂H₃₂NaNO₉S [M+Na]⁺ 654.17682. Gefunden 632.19418, und 654.17605.

3,3-Bis(4-methoxyphenyl)-2-((2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyl)thio)-3H-indol (71d)



(AAV9) 200mg von Verbindung **70b** (0.55 mmol) und 250mg von Verbindung **68a** (0.61 mmol) wurden in 5ml DMF gelöst und bei 0°C wurden zu dem Gemisch zwei Äquivalente Natriumhydrid (30mg/60%ig) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei 0°C und anschließend für 12Stunden bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Die säulenchromatografische Aufreinigung (H:EE, 3:1) ergab Verbindung **71d** (315mg, 83%) als farblosen Feststoff. Mp = 98-100°C.

¹H NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.54-7.52 (m, 1H, Ar), 7.37-7.31 (m, 1H, Ar), 7.26-7.24 (m, 1H, Ar), 7.20-7.17 (m, 1H, Ar), 7.15-7.09 (m, 2H, Ar), 7.05-7.02 (m, 2H, Ar), 6.90-6.86 (m, 4H, Ar), 6.05 (d, ³J_{1',2'} = 10.2Hz, 1H, H-1'), 5.51 (dd, ³J_{3',4'} = 3.4Hz, ³J_{4',5'} = 1.3Hz, 1H, H-4'), 5.38-5.24 (m, 2H, H-3', H-2'), 4.40 (dd, ³J_{3',4'} = 6.2Hz, ³J_{4',5'} = 1.1Hz, 1H, H-5'), 4.20-4.08 (m, 3H, H-5', H-6'), 3.78, 3.77 (2 s, 2xOMe), 2.13, 1.93, 1.88, 1.88 (4 s, 4xCOOCH₃).

¹³C NMR (63 MHz, Aceton-d₆): δ = 184.5 (C-2), 171.7, 171.4, 171.0, 170.8 (4xCOOCH₃), 161.2, 161.1, 155.4, 147.5, 134.4, 134.2 (6xC_{Qu}), 131.2 (2xC-H), 131.1 (2xC-H), 129.9 (C-H), 127.1 (C-H), 126.0 (C-H), 121.3 (C-H), 115.8 (2xC-H), 115.8 (2xC-H), 83.9 (C-1'), 76.7 (C-2'), 73.8 (C-3), 73.4 (C-3'), 69.4 (C-4'), 68.9 (C-5'), 63.1 (C-6'), 56.5 (2xOMe), 21.5, 21.5, 21.4, 21.4 (4xCOOCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 691 (M⁺, 1), 360 (100), 331 (18), 169 (23), 115 (14), 109 (11).

HRMS (EI): Berechnet für C₃₆H₃₇NO₁₁S [M]⁺ 691.20870. Gefunden 691.20818.

Experimenteller Teil

Kristalldaten zu Verbindung 27a

Empirical formula	$C_{28}H_{26}N_2O_{11}$
Formula weight	566.51
Temperature	173 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group (H.-M.)	$P2_12_12_1$
Space group (Hall)	P 2ac 2ab
Unit cell dimensions	$a = 7.6844 (3) \text{ Å}$ $\alpha = 90.0^\circ$ $b = 16.3169 (6) \text{ Å}$ $\beta = 90.0^\circ$ $c = 22.2670 (7) \text{ Å}$ $\gamma = 90.0^\circ$
Volume	$2791.96 (17) \text{ Å}^3$
Z	4
Density (calculated)	1.348 Mg m^{-3}
Absorption coefficient	0.11 mm^{-1}
F (000)	1184
Crystal size	$0.81 \times 0.15 \times 0.10 \text{ mm}$
Θ range for data collection	$5.0\text{--}48.4^\circ$
Index ranges	$-9 \leq h \leq 10, -22 \leq k \leq 21, -25 \leq l \leq 31$
Reflections collected	31760
Independent reflections	8128 [R (int) = 0.043]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.990 and 0.920
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	8128 / 0 / 374
Goodness-of-fit on F2	1.02
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0241, wR2 = 0.0604
R indices (all data)	R1 = 0.0292, wR2 = 0.0621
Largest diff. peak and hole	0.37 and -0.18 e.Å^{-3}

Experimenteller Teil

Kristalldaten zu Verbindung 37a

Empirical formula	$C_{11}H_8ClNO_2$
Formula weight	221.63
Temperature	173 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group (H.-M.)	P_1
Space group (Hall)	-P 1
Unit cell dimensions	$a = 4.7222 (1) \text{ \AA}$ $\alpha = 77.483 (1)^\circ$ $b = 7.2826 (2) \text{ \AA}$ $\beta = 85.422 (1)^\circ$ $c = 14.3351 (3) \text{ \AA}$ $\gamma = 83.211 (1)^\circ$
Volume	$477.14 (2) \text{ \AA}^3$
Z	2
Density (calculated)	1.543 Mg m^{-3}
Absorption coefficient	0.38 mm^{-1}
F (000)	228
Crystal size	$0.41 \times 0.27 \times 0.20 \text{ mm}$
Θ range for data collection	$5.9\text{--}62.0^\circ$
Index ranges	$-6 \leq h \leq 6, -10 \leq k \leq 9, -18 \leq l \leq 20$
Reflections collected	6897
Independent reflections	2986 [R (int) = 0.013]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.929 and 0.862
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	6897 / 0 / 140
Goodness-of-fit on F2	1.08
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.031, wR2 = 0.083
R indices (all data)	R1 = 0.034, wR2 = 0.086
Largest diff. peak and hole	0.40 and -0.39 e.\AA^{-3}

Experimenteller Teil

Kristalldaten zu Verbindung 37I

Empirical formula	$C_{11}H_7BrClNO_2$
Formula weight	300.54
Temperature	173 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group (H.-M.)	<i>P</i>
Space group (Hall)	-P 1
Unit cell dimensions	$a = 5.2955 (3) \text{ \AA}$ $\alpha = 68.300 (3)^\circ$ $b = 9.1445 (6) \text{ \AA}$ $\beta = 85.494 (3)^\circ$ $c = 11.8531 (7) \text{ \AA}$ $\gamma = 80.950 (3)^\circ$
Volume	$526.54 (6) \text{ \AA}^3$
Z	2
Density (calculated)	1.896 Mg m^{-3}
Absorption coefficient	4.14 mm^{-1}
F (000)	296
Crystal size	$0.60 \times 0.18 \times 0.06 \text{ mm}$
Θ range for data collection	$4.9\text{--}71.7^\circ$
Index ranges	$-7 \leq h \leq 7$, $-12 \leq k \leq 12$, $-16 \leq l \leq 16$
Reflections collected	14325
Independent reflections	3067 [R (int) = 0.039]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.789 and 0.190
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3067 / 0 / 149
Goodness-of-fit on F2	1.06
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0801, wR2 = 0.0982
R indices (all data)	R1 = 0.0457, wR2 = 0.108
Largest diff. peak and hole	0.36 and -0.48 e.\AA^{-3}

Experimenteller Teil

Kristalldaten zu Verbindung 58b

Empirical formula	$C_{42}H_{46}N_2O_{16} \cdot CH_2Cl_2$
Formula weight	919.73
Temperature	173 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group (H.-M.)	$P2_12_12$
Space group (Hall)	P 2 2ab
Unit cell dimensions	a = 16.6672 (7) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 33.1447 (12) Å $\beta = 90^\circ$ c = 8.1871 (3) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	4522.8 (3) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.351 Mg m ⁻³
Absorption coefficient	0.22 mm ⁻¹
F (000)	1928
Crystal size	0.58 × 0.25 × 0.22 mm
Θ range for data collection	2.2-28.0°
Index ranges	$-22 \leq h \leq 22$, $-37 \leq k \leq 43$, $-10 \leq l \leq 9$
Reflections collected	29532
Independent reflections	10912 [R (int) = 0.043]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.954 and 0.885
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	10912 / 0 / 577
Goodness-of-fit on F2	1.07
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0516, wR2 = 0.1196
R indices (all data)	R1 = 0.0821, wR2 = 0.1307
Largest diff. peak and hole	0.45 and -0.35 e.Å ⁻³

Experimenteller Teil

Kristalldaten zu Verbindung 63a

Empirical formula	$C_{32}H_{31}NO_8$
Formula weight	557.58
Temperature	173 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic,
Space group (H.-M.)	$P2_12_12_1$
Space group (Hall)	P 2ac 2ab
Unit cell dimensions	a = 12.8591 (2) Å $\alpha = 90.00^\circ$ b = 14.2792 (2) Å $\beta = 90.00^\circ$ c = 15.2290 (2) Å $\gamma = 90.00^\circ$
Volume	2796.31 (7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.324 Mg m ⁻³
Absorption coefficient	0.10 mm ⁻¹
F (000)	1176
Crystal size	0.28 × 0.27 × 0.14 mm
Θ range for data collection	5.0–52.5°
Index ranges	$-17 \leq h \leq 18$, $-18 \leq k \leq 20$, $-20 \leq l \leq 21$
Reflections collected	32050
Independent reflections	7963 [R (int) = 0.013]
Completeness to $\Theta = 30.00^\circ$	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.987 and 0.974
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	32050 / 0 / 394
Goodness-of-fit on F2	1.05
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.040, wR2 = 0.094
R indices (all data)	R1 = 0.0601, wR2 = 0.0868
Largest diff. peak and hole	0.17 and -0.18 e.Å ⁻³

Experimenteller Teil

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen dazu verwendet habe und die den benutzten Werken entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Diese Dissertation wurde bisher von mir an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt.

Aurach, Mai 2013

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Kleeblatt
Vorname: Dennis Ulf
Geburtsdatum: 10.09.1983
Geburtsort: Lübeck
Nationalität: Deutsch
Familienstand: Verheiratet seit 2010

Schulausbildung

1989-1993 Gebrüder Grimm Grundschule Lübeck
1993-1997 Carl-Jakob-Burckhardt Gymnasium Lübeck
1997-2003 Ernst Barlach-Gymnasium Schönberg (M.-V.)
Juni 2003 Erhalt des Abiturs

Wehrdienst

Juli 2003-
April 2004 1. Marinesicherungsbataillon Plön

Studium

Oktober 2004 Aufnahme des Studiums der Chemie an der Universität Rostock
Oktober 2009-
September 2010 Anfertigung der Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. h.c. Langer an der Universität Rostock
Thema: „Synthese von thioanalogen Indirubin-*N*-glykosiden und Indolochinoxalin-*N*-glykosiden“
September 2010 Erhalt des Diploms (1,6)
Oktober 2010-
März 2012 Promotion an der Universität Rostock in der Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Langer

Weitere Tätigkeiten im Rahmen des Studiums/der Promotion

Oktober 2010-

Experimenteller Teil

März 2012 Tätigkeit als Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Langer an der Universität Rostock

Betreuung von Grund- und Hauptpraktika der Organischen Chemie im Studiengang Chemie/Bachelor-Master

Beruf

Seit April 2012 Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Leiter der Abteilung „Quality and Compliance“ am Standort Schnelldorf

Liste der Publikationen

Dennis Kleeblatt, Baraa Siyo, Martin Hein, Viktor Iaroshenko, Jamshed Iqbal, Alexander Villinger, Peter Langer*, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 886-895.

“Synthesis of *N,N'*-Diglycosylated Isoindigos”.

Friedrich Erben, Dennis Kleeblatt, Marcel Sonneck, Martin Hein, Holger Feist, Thomas Fahrenwaldt, Christine Fischer, Abdul Matin, Jamshed Iqbal, Michael Plötz, Jürgen Eberle, Peter Langer*, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, accepted.

“Synthesis and Antiproliferative Activity of Selenoindirubins and Selenoindirubin-*N*-glycosides”.

6. Literaturverzeichnis

- ¹ Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777–2812.
- ² R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, New York, **1992**.
- ³ Thieme Chemistry (Hrsg.): *Römpp Online*. Version 3.1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2007**.
- ⁴ Millan, M. J.; Marin, P.; Bockaert, J.; la Cour, C. M., *Trends in Pharmacological Sciences*, **2008**, 29, 454-464.
- ⁵ Walther, D. J.; Peter, J.-U.; Winter, S.; Höltje, M.; Paulmann, N.; Grohmann, M.; Vowinckel, J.; Alamo-Bethencourt, V.; Wilhelm, C. S.; Ahnert-Hilger, G.; Bader, M., *Cell*, **2003**, 115, 851-862.
- ⁶ Pötsch, W. R.: *Lexikon bedeutender Chemiker*, 1. Auflage, Leipzig: VEB bibliografisches Institut, **1988**.
- ⁷ Maskey, R.P.; Grün-Wollny, I.; Fiebig, H. H., Laatsch H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 597-599.
- ⁸ Maskey, R.P.; Grün-Wollny, I.; Fiebig, H. H., Laatsch H. *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 623-625.
- ⁹ Hein, M.; Michalik, D.; Langer, P., *Synthesis*, **2005**, 3531-3534.
- ¹⁰ Hein, M.; Phuong, N. T. B.; Michalik, D.; Görls, H.; Lalk, M.; Langer, P., *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 5741-5745.
- ¹¹ Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R., *J. Antibiot.* **1977**, 30, 275-282.
- ¹² Rüegg, UT.; Burgess, GM., *Trends in Pharmacological Science*, **1989**, 10, 218-220.
- ¹³ Karaman, M.W.; Herrgard, S.; Treiber, D.K.; Gallant, P.; Atteridge, C.E.; Campbell, B.T.; Chan, K.W.; Ciceri, P.; Davis, M.I.; Edeen, P.T.; Faraoni, R.; Floyd, M.; Hunt, J.P.; Lockhart, D.J.; Milanov, Z.V.; Morrison, M.J.; Pallares, G.; Patel, H.K.; Pritchard, S.; Wodicka, L.M.; Zarrinkar, P.P., *Nat. Biotechnol.*; **2008**, 26, 127-132.
- ¹⁴ Marminon, C.; Anizon, F.; Moreau, P.; Léonce, S.; Pierré, A.; Pfeiffer.; B, Renard, P.; Prudhomme, M., *J Med Chem.*, **2002**, 45, 1330-9.
- ¹⁵ O'Brian, C.A.; Ward, N.E., *Journal of the National Cancer Institute*, **1990**, 82, 1734-5.
- ¹⁶ Fabre, S.; Prudhomme, M.; Rapp, M., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1993**, 1, 193-6.

-
- ¹⁷ Bush, J.A.; Long, B.H.; Catino, J.J.; Bradner, W.T., *Journal of Antibiotics*, **1987**, 40, 668-78.
- ¹⁸ Fabre, S.; Prudhomme, M.; Sancelme, M.; Rapp, M., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1994**, 2, 73-7.
- ¹⁹ Arakawa, H.; Iguchi, T.; Morita, M.; Yoshinari, T.; Kojiri, K.; Suda, H.; Okura, A.; Nishimura, S., *Cancer Research*, **1995**, 55, 1316-20.
- ²⁰ Kunz, M.; Driller, K. M.; Hein, M.; Libnow, S.; Hohensee, I.; Ramer, R.; Hinz, B.; Berger, A.; Eberle, J.; Langer, P., *ChemMedChem*, **2010**, 5, 534-539.
- ²¹ Biginelli, P., *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360-413.
- ²² Wang, L.-M.; Jiao, N.; Qiu, J.; Yu, J.-J.; Liu, J.-Q.; Guo, F.-L.; Liu, Y., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1, 339-343.
- ²³ Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; S'aez, J. A.; Domingo L. R.; Mongin, F.; *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3144-3157.
- ²⁴ Trost, B. M.; Brennan, M. K., *Synthesis*, **2009**, 18, 3003-3025.
- ²⁵ Sakai, S.; Aimi, N.; Yamaguchi, K.; Ohhira, H.; Hori, K.; Haginiwa, J., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 715-718.
- ²⁶ Aimi, N.; Yamaguchi, K.; Sakai, S.; Haginiwa, J.; Kubo, A., *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 3444-3449.
- ²⁷ Sakai, S.; Aimi, N.; Yamaguchi, K.; Yamanaka, E.; Haginiwa, J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1982**, 1, 1257-1262.
- ²⁸ Sandmeyer, T., *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 234-242
- ²⁹ Holt, S. J.; Sadler, P. W., *Proc. Roy. Soc. (London)*, **1958**, 148, 481-494.
- ³⁰ Stollé, R., *Chem. Ber.*, **1913**, 46, 3915-3916.
- ³¹ da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. J., *Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 12, 273-324.
- ³² Preobrazhenskaya, M. N.; Yartseva, I. V.; Ektova, L. V., *Dokl. Chem.*, **1974**, 215, 219-222.
- ³³ Sausville, E. A.; Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Meijer L.; Louarn-Leost, M.; Kunick, C.; Schultz, R.; Lahusen, T.; Headlee, D.; Stinson, S.; Arbuck, S. G.; Senderowicz, A., *Pharmacol. Ther.*, **1999**, 82, 285-292.
- ³⁴ Fischer, P.M.; Lane, D.P., *Current Medicinal Chemistry*, **2000**, 7, 1213-1245.
- ³⁵ Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J.; Noble, M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M.; Damiens, E.; Marko, D.; Tang, W.; Eisenbrand, G.; Meijer, L., *Nature Cell Biology*, **1999**, 1, 60-67.
- ³⁶ Weinberg, R.A., *Spektrum der Wissenschaft Spezial 5 Krebsmedizin*, **1995**, 7-17.

- ³⁷ Coleman, K.G.; Lyssikatos, J.P.; Yang, B.V., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **1997**, 32, 171-179.
- ³⁸ Meijer, L.; Borgne, A.; Mulner, O.; Chong, J.P.J.; Blow, J.J.; Inagaki, N.; Inagaki, M.; Delcros, J.G.; Moulinoux, J.P., *European Journal of Biochemistry*, **1997**, 243, 527-36.
- ³⁹ Zariwala, M.; Liu, J.; Xiong, Y., *Oncogene*, **1998**, 17, 2787-98.
- ⁴⁰ Rialet, V.; Meijer, L., *Anticancer Research*, **1991**, 11, 1581-90.
- ⁴¹ Ohashi, M.; Sugikawa, E.; Nakanishi, N.; *Japanese Journal of Cancer Research*, **1995**, 869, 819-27.
- ⁴² Kitagawa, M.; Higashi, H.; Takahashi, I.S.; Okabe, T.; Ogino, H.; Taya, Y.; Hishimura, S.; Okuyama, A., *Oncogene*, **1994**, 9, 2549-57.
- ⁴³ Someya, A.; Tanaka, N.; Okuyama A., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **1994**, 198, 536-45.
- ⁴⁴ Libnow, S.; Hein, M.; Michalik, D.; Langer, P., *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 6907-6909.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ Belen'kaya, R. S.; Boreko, E. I.; Zemtsova, M. N.; Kalinina, M. I.; Timofeeva, M. M., *Pharmaceutical Chem. Jour.*; **1981**, 15, 171-176.
- ⁴⁷ Reinhard Brückner: *Reaktionsmechanismen*. 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**, 458-466.
- ⁴⁸ Jie Jack Li: *Organic Name Reactions*, 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, **2006**, 621.
- ⁴⁹ K.P.C. Vollhardt, N. E. Schore: *Organische Chemie*, 4. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 888-892.
- ⁵⁰ Wittig G.; Pommer H., *DBP 954247*, **1956**.
- ⁵¹ Wittig G.; Pommer H., *Chem. Abstr.*, **1959**, 53, 2279.
- ⁵² Zhang, X.-C.; Cao, S.-H.; Shi, M.; Wei, Y., *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, **2011**, 47, 5, 1548-1550.
- ⁵³ Sebahar, P. R.; Williams, R. M., *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, 122, 5666-5667.
- ⁵⁴ Tan, Bin, Candeias, N, R.; Barbas, C. F., *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, 133, 4672-4675.
- ⁵⁵ Pettersson, B.; Hasimbegovic, V.; Bergman, J., *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 2, 238-239.

- ⁵⁶ Bestmann, H.J.; Koschatzky, K.H.; Vostrowsky, O., *Chem. Ber.*, **1979**, 112, 1923.
- ⁵⁷ Schlosser, M.; Christmann, K.F., *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 1, 708.
- ⁵⁸ Liu, Y.Y.; Thom, E.; Liebman, A.A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1979**, 16, 799.
- ⁵⁹ Wittig, G.; Haag, W., *Chem. Ber.*, **1955**, 88, 1654.
- ⁶⁰ Vedejs, E.; Peterson, M. J., *Topics in Stereochemistry*, **1994**, 21, 1.
- ⁶¹ Fleming, A., *Br. J. Exp. Pathol.*, **1929**, 10, 226-36.
- ⁶² Wilby, M. J.; Hutchinson, P.J., *CNS Drug Rev.*, **2004**, 10, 281-94.
- ⁶³ Lutz, U.C.; Batra, A., *Psychiatr. Prax.*, **2010**, 37, 271-8.
- ⁶⁴ White, E. H., *Bioorg. Chem.*, **1971**, 1, 92-122.
- ⁶⁵ Keller, G.A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, 84, 3264-3268.
- ⁶⁶ Fraga, H., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2008**, 7, 146-158.
- ⁶⁷ Gallardo-Godoy, A.; Gever, J.; Fife, K.L.; Silber, B.M.; Prusiner, S.B.; Renslo, A.R., *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 1010-21.
- ⁶⁸ Brandt, A.; Cerquetti, M.; Corsi, G.B.; Pascucci, G.; Simeoni, A.; Martelli, P.; Valcavi, U. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, 30, 764-767.
- ⁶⁹ The Merck Index: *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 14. Auflage (Merck & Co., Inc.), Whitehouse Station, NJ, USA, **2006**.
- ⁷⁰ Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2588-2603.
- ⁷¹ Evans, D. A.; Gage, J. R.; *Org. Synth.*, **1989**, 68, 83-91.
- ⁷² Evans, D. A.; Allison, B. A.; Yang, M. G.; *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 4457-4460.
- ⁷³ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894-902.
- ⁷⁴ List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C.; *Org. Lett.*, **2001**, 3, 573-575.
- ⁷⁵ Bayer, A.; Emmerling, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1870**, 3, 514-517.
- ⁷⁶ Römpp Online-Version 3.2, **2012**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- ⁷⁷ Puchalska, M.; Połec-Pawlak, K.; Zadrozna, I.; Hryszko, H.; Jarosz, M., *Journal of Mass Spectrometry*, **2004**, 39, 1441-1449.
- ⁷⁸ Wang, L.; Liu, X.; Chen, R., US Patent 6566341, **2003**, *Chem. Abstr.*, 138, 379213.
- ⁷⁹ Wang, L.; Liu, X.; Chen, R., WO Patent 03051900, **2003**, *Chem. Abstr.*, 139, 47135.
- ⁸⁰ Sassatelli, M.; Saab, E.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4827-4830.

-
- ⁸¹ Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Messaoudi, S.; Anizon, F.; Debiton, E.; Barthomeuf, C.; Prudhomme, M.; Moreau, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 88-100.
- ⁸² Sassatelli, M.; Bouchikhi, F.; Aboab, B.; Anizon, F.; Dorian, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P., *Anti-Cancer Drugs*, **2007**, 18, 1069-1074.
- ⁸³ Bouchikhi, F.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Moreau, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2705-2710.
- ⁸⁴ Libnow, S.; Hein, M.; Langer, P., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 289-291.
- ⁸⁵ Lathourakis, G. E.; Litinas, K. E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 5, 491-492.
- ⁸⁶ Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F.; Musin, L. I.; Musin, R.Z., *Synthesis*, **2010**, 19, 3268-3270.
- ⁸⁷ Romanova, I. P.*; Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F.; Larionova, O. A.; Latypov, S. K.; Balandina, A. A.; Yakhvarov, D. G.; Sinyashin, O. G., *Mendeleev Commun.*, **2009**, 19, 306-308.
- ⁸⁸ Romanova, I. P.; Bogdanov*, A. V.; Mironov, V. F.; Shaihtudinova, G.R.; Larionova, O. A.; Latypov, S. K.; Balandina, A. A.; Yakhvarov, D. G.; Saifina, A.F. Sinyashin, O. G., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2548-2557.
- ⁸⁹ Baeyer; Lazarus, *Chemische Berichte*, **1885**, 18, 2642.
- ⁹⁰ Danaila, *Chem. Zentralbl.*, **1910**, 81, 1148.
- ⁹¹ Bergman, J.; Eklund, N., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 1445-1450.
- ⁹² Ijaz, A. S.; Parrick, J.; Yahya, A., *Journal of Chemical Research, Miniprint*, **1990**, 4, 833-848.
- ⁹³ Klumpp, D. A.; Yeung, K. Y.; Prakash, K. S.; Olah, G. A., *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63, 4481-4484.
- ⁹⁴ Reynolds T. B.; Redeker A. G., *JAMA*, **1970**, 213, 2273.
- ⁹⁵ Reynolds, T. B.; Peters, R. L.; Yamada, S., *N Engl. J. Med.*, **1971**, 285, 813-820.
- ⁹⁶ Nicolaou, K. C.; Chen, D. Y.-K.; Huang, X.; Ling, T.; Bella, M.; Snyder, S. A., *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, 126, 12888-12896.
- ⁹⁷ Uddin M. K.; Reignier S. G, Coulter T, Montalbetti C.; Grånäs C.; Butcher S. , Krog-Jensen C.; Felding J., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, **2007**, 2854-2857.
- ⁹⁸ Natarajan, A.; Fan, Y.H.; Chen, H.; Guo, Y.; Iyasere, J.; Harbinski, F.; Christ WJ, Aktas H, Halperin J.A., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 1882-1885.

- ⁹⁹ Christensen, M.K.; Erichsen, K.D.; Trojel-Hansen, C.; Tjørnelund, J.; Nielsen, S.J.; Frydenvang, K.; Johansen, T.N.; Nielsen, B.; Sehested, M.; Jensen, P.B.; Ikaunieks, M.; Zaichenko, A.; Loza, E.; Kalvinsh, I.; Björkling, F., *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7140-5.
- ¹⁰⁰ Takada, S.; Ishizuka, N.; Sasatani, T.; Makisumi, Y.; Jyoyama, H., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1984**, 32, 877-886.
- ¹⁰¹ Hughes, C. C.; MacMillan, J. B.; Gaudêncio, S. P.; Jensen, P. R.; Fenical, W., *Angew. Chem. Int Ed.*, **2009**; 48, 725-7.
- ¹⁰² Hughes, C. C.; MacMillan, J. B.; Gaudencio, S. P.; Fenical, W.; La Clair, J. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 728-732.
- ¹⁰³ Lecher, H. Z.; Greenwood, R. A.; Whitehouse, K. C.; Chao, T. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5018.
- ¹⁰⁴ Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S.-O., *Org. Synth.*, **1990**, 7, 372.
- ¹⁰⁵ Cava, M. P.; Levinson, M. I., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5061-5087.
- ¹⁰⁶ Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilsson, N. H.; Lawesson, S.-O., *Bull. Soc. Chim. Belg.*; **1978**, 87, 223.
- ¹⁰⁷ Shabana, R.; Scheibye, S.; Clausen, K.; Olesen, S. O.; Lawesson, S.-O., *Nouv. J. Chim.*; **1980**, 4, 47.
- ¹⁰⁸ Jones, B. A.; Bradshaw, J. S., *Chem. Rev.*, **1984**, 84, 17.
- ¹⁰⁹ Nishio, Takehiko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 4, 205.
- ¹¹⁰ Padwa A.; Danca, M. D., *Organic Letters*, **2002**, 715.
- ¹¹¹ Orth, R.; Pitscheider, M.; Sieber, S. A., *Synthesis*, **2010**, 2201-2206.
- ¹¹² Sheldrick, G. M.: SHELXS-97: Program for the Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany **1997**.
- ¹¹³ Sheldrick, G. M. (2004). SADABS. Version 2. University of Göttingen, Germany.
- ¹¹⁴ Farrugia, L. J., *J. Appl. Cryst* , **1997**, 30, 565.
- ¹¹⁵ Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G., *Praxis der organischen Chemie*, VCH Weinheim, **1996**.
- ¹¹⁶ *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol 1-8, Ed.-in-Chief L.A. Paquette, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**.