

Synthese neuartiger kohlenhydratbasierter Cannabinoidderivate

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Patricia Alexandra Hafner

aus Bad Urach

Tübingen

2023

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

01.08.2023

Dekan:

Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

Mein Dank gilt:

An dieser Stelle möchte ich meine Dankbarkeit gegenüber allen Personen zum Ausdruck bringen, die mich auf vielfältige Weise bei der Anfertigung meiner Promotion unterstützt haben. Besonders erwähnen möchte ich:

Meinem Doktorvater Prof. Dr. *Thomas Ziegler*, der mir die Promotion ermöglichte. Auch möchte ich mich für die Überlassung des interessanten und anspruchsvollen Themas bedanken, sowie die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis. Dank des von Ihm vorgebrachten Vertrauens war es mir möglich, mich auf wissenschaftlicher Ebene frei zu entfalten.

Prof. Dr. *Martin E. Maier* danke ich für die Tätigkeit als 2. Berichterstatter.

Dr. *Gregor Lemanski* danke ich für jede Unterstützung in organisatorischen oder chemischen Fragestellungen, sowie bei Unterstützungen zu IUPAC-Problemen. Außerdem danke ich ihm für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Petra Schülze danke ich für ihre stetige Hilfsbereitschaft, Aufreiben von allem möglichen was man jemals brauchen könnte und das Messen der Elementaranalysen.

Dr. Jochen Neumaier für die Hilfe bei allen technischen Problemen, sei es mit der LaFlash oder mit dem Computer.

Ein Dank an die Massenabteilung bestehend aus Dr. *Dorothee Wistuba*, Dr. *Norbert Grzegorzek*, Dr. *Peter Haiss* und *Claudia Krause* für das messen sämtlicher Massenspektren, seien sie auch noch so wild.

Vielen Dank an Dr. *Markus Kramer*, *Priska Kolb* und *Dominik Brzecki* der NMR-Abteilung für die Instandhaltung der Geräte und der Möglichkeit selbständig an den Hochfeldgeräten messen zu dürfen. Außerdem für die Hilfestellung bei etwaigen Fragen.

Bei der Chemikalienentsorgung und -beschaffung.

Bei allen Praktikanten für deren Einsatz.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises Ziegler, insbesondere *Annette Berroth*, Dr. *Axel Daikeler*, *Katharina Fegert*, *Carsten Jeuck*, Dr. *Alexander Klaiber*, Dr. *Jurij Kessler*, *Dennis Köhn*, *Christian Mahlenbrey*, *Vincent Mehrmann*, *Florian Menzel*, Dr. *Jochen Neumaier*, Dr. *Felix Preusch*, Dr. *Laura Sršan*, *Simon Stocker*, und *Tobias Zweiböhmer*.

Simon Stocker für dessen Freundschaft. Ein Dank an meine Boxenkollegen *Florian Menzel*, *Vincent Mehrmann* und *Christian Mahlenbrey* ohne die der Laboralltag nicht zu dem geworden wäre, was er war.

Meiner Familie und extended Familie für mehr als hier aufgezählt werden kann, ohne die so vieles in meinem Leben nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Zielsetzung	1
2 Theoretischer Hintergrund	4
2.1 Über die Cannabinoide THC und CBD	4
2.1.1 Biosyntheseweg und Metabolismus	5
2.1.2 Synthese in der Literatur	7
2.2 O-Glycoside	10
2.2.1 Königs-Knorr-Reaktion.....	12
2.2.2 Trichloracetimidat-Methode oder Reaktion nach <i>Schmidt</i>	13
2.3 C-Aryl-Glycoside	16
2.3.1 Darstellungsmethoden	17
2.4 Mitsunobu-Reaktion	23
3 Ergebnisse und Diskussion	25
3.1 Synthese der Cannabinoide	26
3.2 Glycosylierung von Δ^8-THC	28
3.2.1 Königs-Knorr-Reaktion.....	29
3.2.2 Trichloracetimidat-Methode.....	33
3.2.3 Gezielte Bildung des O- und C-Glycosids	36
3.3 Bildung der Uronsäure-Δ^8-THC-ester	39
3.4 Bildung der Heptansäure-Δ^8-THC-ester	43
3.5 Bindungsbildung über die C6-Position	45
3.5.1 S _N 2-Reaktion	45
3.5.2 Mitsunobu-Reaktion	46
3.6 Glycosylierung von CBD	49
3.6.1 Königs-Knorr-Reaktion.....	49
3.6.2 Trichloracetimidat-Methode.....	51
3.6.3 Gezielte Bildung des O- und C-Glycosids	52
3.7 Bindungsbildung über die C6-Position	57

4 Zusammenfassung	61
4.1 Glycosylierung der Cannabinoide	61
4.2 Veresterung	63
4.3 Mitsunobu-Reaktion	64
5 Experimenteller Teil	66
5.1 Arbeitstechniken.....	66
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	68
5.3 Synthese der Verbindungen	69
6 Anhang	112
6.1 Abkürzungsverzeichnis.....	112
6.2 NMR-Spektren	115
7 Literatur	159

1 Einleitung und Zielsetzung

Bereits in der Antike wird über den Konsum verschiedener Halluzinogene wie Opium, Cannabis oder Alkohol berichtet.^[1] Halluzinogene sind Substanzen, die, wenn in nicht letalen Dosen zu sich genommen, eine Veränderung des Bewusstseinszustandes hervorrufen und die Wahrnehmung verändern können. Dabei variiert die Wirkung des eingesetzten Halluzinogens von Konsument zu Konsument.^[1,2]

Die Maya und Azteken (250 v. Chr.) nutzten unter anderem Psilocybin haltige Pilze (**A**) und Nicotin haltige Tabakblätter (**B**) bei Heilungsritualen oder religiösen Zeremonien, um spirituelle Erfahrungen zu erleben. Sibirische Schamanen nutzten dagegen Fliegenpilze um vermeintlich prophetische Kräfte zu erlangen.^[3,4]

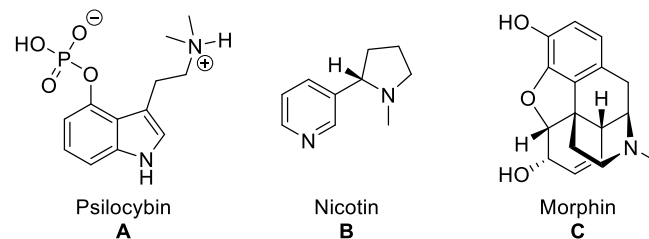


Abbildung 1: Die Naturstoffe Psilocybin **A**, Nicotin **B** und Morphin **C**.

Opium ist der getrocknete Milchsaft unreifer Samenkapseln aus dem Schlafmohn (*Papaver somniferum*). Er enthält über 37 unterschiedliche Alkaloide, wobei Morphin **C** einen großen Anteil unter den enthaltenen Alkaloiden ausmacht.^[5] Die Samen wurden in der Antike zur Gewinnung von Essen, Öl, Medizin und möglicherweise für religiöse Zeremonien genutzt.^[2,6] Während der Kolonialzeit war Opium, neben anderen Waren wie Tee, Zucker oder Baumwolle eine wichtige Handelsware.^[7] Dieser Handel führte im 19. Jahrhundert zu politischen Spannungen und Konflikten einschließlich des sogenannten „ersten Opium-Kriegs“ zwischen Großbritannien und China.^[8] 1806 gelang Friedrich Sertürner die Isolation des Morphins **C** aus den Samen der Pflanze. Es gilt als die erste erfolgreiche Isolation eines Alkaloids aus einer Pflanze und ermöglichte neue Anwendungen als Schmerzmittel in der Schmerzbehandlung.^[9]

Auch andere Pflanzen, wie beispielsweise Hanfpflanzen wurden aufgrund ihrer vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten geschätzt. Wie bei anderen Pflanzen, gibt es verschiedene Arten, die allerlei Zusammensetzungen der Inhaltsstoffe enthalten und damit unterschiedliche Anwendungsbereiche haben.^[10] Hanf wurde in der antiken chinesischen Kultur für verschiedene Zwecke genutzt. Eine der wichtigsten Anwendungen war die Verwendung der Fasern der Hanfpflanze zur Herstellung von Kleidung und Papier. Darüber hinaus wird zusätzlich auch vom Einsatz der Samen und Blätter in der traditionellen chinesischen Medizin berichtet, beispielsweise bei der Schmerzbehandlung oder Entspannung.^[11–14]

Cannabis ist das lateinische, beziehungsweise botanische, Wort für Hanf und bezieht sich auf die gesamte Pflanze. Die bekannte Bezeichnung „Marihuana“ bezieht sich auf die getrockneten Blüten der weiblichen *Cannabis sativa* Pflanze.^[15]

In der Hanfpflanze werden eine Vielzahl an Naturstoffen, unter anderem Flavone, Terpene Alkaloide, *n*-Alkane und Cannabinoide produziert. Die Konzentration jedes Cannabinoids variiert je nach Art und Geschlecht der Hanfpflanze.^[16] Die bekanntesten Cannabinoide sind (–)- Δ^9 -*trans*-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) **D** sowie (–)-*trans*-Cannabidiol (CBD) **1**, welche in den Blüten der Hanfpflanzen *Cannabis sativa* und *Cannabis indica* am meisten vorkommen. Δ^9 -THC ist eine psychotrope (psychoaktive) Substanz, während CBD eine nicht-psychotrope Substanz ist. Δ^8 -THC **2** unterscheidet sich strukturell zum Δ^9 -THC in der Position der Doppelbindung in der Cyclohexeneinheit und wirkt schwächer psychotrop als das Δ^9 -THC.^[17]

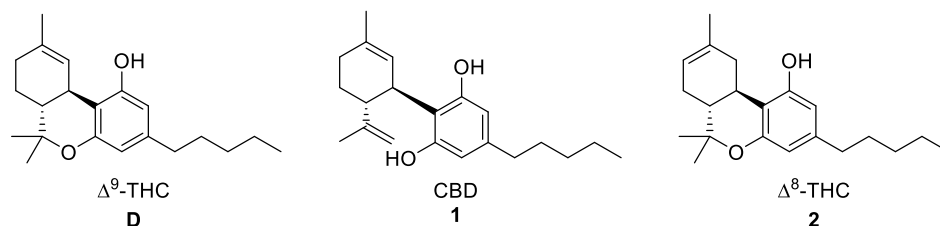


Abbildung 2: Die Cannabinoide Δ^9 -THC **D**, CBD **1** und Δ^8 -THC **2**.

In den letzten Jahren wird die medizinische Anwendung der Cannabispflanze als entzündungshemmendes Mittel,^[18–20] Krebsmedikament^[21,22] und bei neurologischen Krankheiten^[23,24] immer häufiger diskutiert. 2018 wurde CBD-Extrakt als Behandlungsmethode bei epileptischen Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gaustaut oder Dravet-Syndrom von der Amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen.^[25] Da die CBD-Extrakte aus den Cannabispflanzen extrahiert werden, unterliegen sie Schwankungen der Inhaltsstoffe. Die Standardisierung dieser Inhaltsstoffe mit einheitlicher

Konzentration ist daher von großer Bedeutung für die medizinische Anwendung von Cannabis. Dies wird über die Kultivierung der Pflanze bei regulierten Temperaturen und Lichtverhältnissen versucht zu erreichen.^[26] Die synthetische Darstellung der Cannabinoide ist eine weitere Methode zum Erhalt einer einheitlichen Konzentration und deshalb ebenfalls von großem Interesse für die Industrie.^[27]

Da Cannabinoide aufgrund ihrer lipophilen Struktur nur schlecht wasserlöslich sind (Δ^9 -THC 2.8 mg/L bei 23 °C)^[28], stellt dies ein Hindernis für die medizinische Anwendung dar. Um dies zu umgehen, gibt es Studien, in denen von der Entwicklung von CBD-Nanopartikel Suspensionen oder Mizell-Systemen berichtet wird. Eine weitere Möglichkeit liegt in, analog der Acetylsalicylsäure, der Deprotonierung der Hydroxylgruppen und Bildung eines CBD-Salzes. Mittels Deprotonierung können dabei jedoch nur Konzentrationen bis zu 78 mg/l erreicht werden. Ein weiterer Nachteil hierbei liegt in der hohen Anfälligkeit der Oxidation des deprotonierten CBDs.^[29–32]

Kohlenhydrate sind in der Natur allgegenwärtig vertreten. Sie kommen als Mono-, Di- oder Polysaccharide vor und sind an vielen biologischen und biochemischen Funktionen maßgeblich beteiligt. Die Verbindungen sind gut bioverträglich und können ebenfalls chemisch modifiziert und angepasst werden, was zu einer weiteren Erweiterung der Anwendungsmöglichkeiten führt.^[33] Die Nutzung von Kohlenhydraten zur Steigerung der Hydrophilie eines lipophilen Moleküls wurde schon 2016 durch *Zhu* und Mitarbeiter angewandt. Durch Einführen eines Galactosemoleküls an Chrysin zum Chrysin- β -D-galactopyranosid steigt die Wasserlöslichkeit des Derivates.^[34]

Das Ziel dieser Arbeit liegt in der synthetischen Darstellung kohlenhydratbasierter Cannabinoide. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf der Bildung der Bindung der Cannabinoide CBD **1** sowie Δ^8 -THC **2** mit einem Kohlenhydrat an den Positionen C1 und C6. Da ungeschützte Kohlenhydrate wasserlöslich sind, wird durch die Wahl des Kohlenhydrates als Reaktionspartner vermutet, die Lipophilie der Cannabinoide herabzusenken und so die Wasserlöslichkeit erheblich zu erhöhen.

2 Theoretischer Hintergrund

In diesem Kapitel soll ein kurzer Überblick über Themen und Reaktionen mit exemplarischen Beispielen aus der Literatur gegeben werden, die für diese Arbeit von Belang sind.

Es wird zunächst auf die Wirkungsweise, den Biosyntheseweg und den Metabolismus der Cannabinoide eingegangen. Abschließend werden Synthesen aus der Literatur vorgestellt. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf den Cannabinoiden THC und CBD (Abschnitt 2.1). Anschließend wird in Abschnitt 2.2 eine kurze Übersicht zu *O*-Glycosiden gegeben, wobei insbesondere auf die *Königs-Knorr*-Reaktion und Trichloracetimidat-Methode eingegangen wird. Abschnitt 2.3 befasst sich mit in der Natur vorkommenden und synthetisch hergestellten *C*-Glycosiden und deren Darstellungsmöglichkeiten. Abschließend wird die *Mitsunobu*-Reaktion vorgestellt.

2.1 Über die Cannabinoide THC und CBD

1940 wird CBD erstmals aus den Pflanzen *Cannabis sativa*^[35] und *Cannabis indica*^[36] isoliert. Erst 1964 erfolgt die erste bekannte Isolation des Δ^9 -THCs von *Mechoulam*.^[37] Cannabinoide binden als Liganden an die spezifischen Cannabinoid-Rezeptoren CB₁ und CB₂. Diese werden somit aktiviert. Sie sind Teil des Endocannabinoid-Systems, die Isolation derer, beziehungsweise genauer ihrer spezifischer Proteine, gelang in den 1990er Jahren.^[38–40] Die CB₁-Rezeptoren liegen vorwiegend in den Nervenzellen, im Besonderen im Kleinhirn. Die CB₂-Rezeptoren sind hauptsächlich im Immunsystem vorzufinden.^[41] Für die psychotrope Wirkung sind überwiegend die CB₁-Rezeptoren verantwortlich, die Bekämpfung von Schmerz und Entzündungen sind auf die CB₂-Rezeptoren zurückzuführen.^[41] Obwohl CBD an sich keine psychoaktive Substanz^[17] ist, kann es die Wirkungsweise des psychoaktiven Δ^9 -THC beeinflussen, indem es agonistisch an die Rezeptoren bindet und diese somit inhibiert.^[31] In folgender Abbildung 3 sind die Isomere des Δ^9 -THCs (**D** – **G**) dargestellt. Diese sind sowohl auf die Cannabinoide CBD und Δ^8 -THC übertragbar. Sowohl das (–)-*trans*- Δ^9 -THC **D**, (–)-*trans*- Δ^8 -THC **2** als auch das (–)-*trans*-CBD **1** sind die natürlich vorkommenden Isomere.^[42] In der vorliegenden Arbeit wird nur auf diese eingegangen und deshalb als Δ^9 -THC, Δ^8 -THC und CBD bezeichnet.

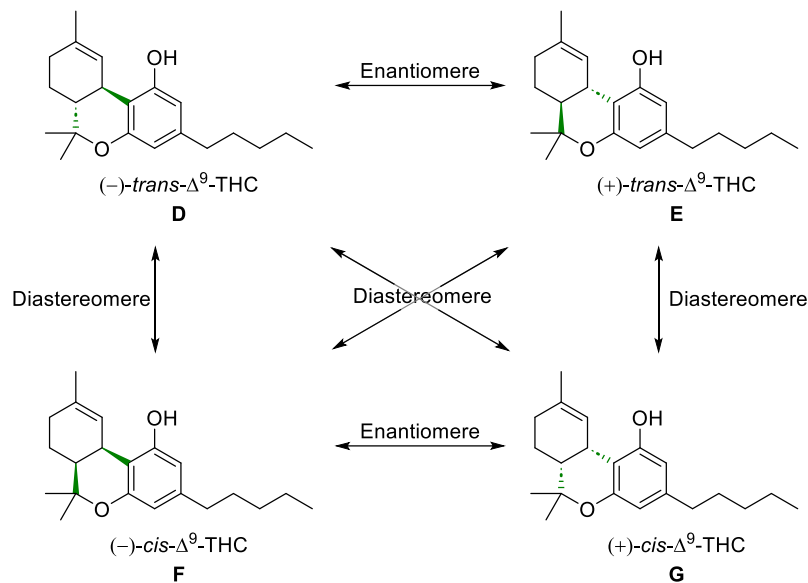
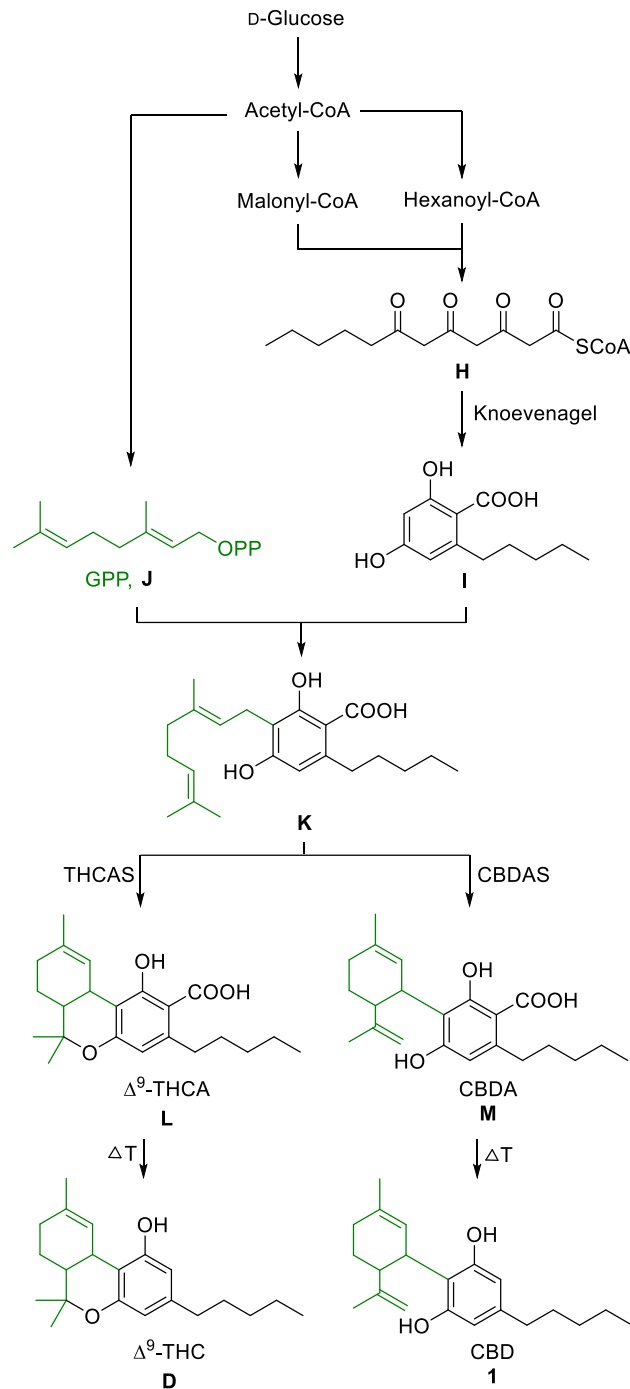


Abbildung 3: Isomere des Δ^9 -THCs.

2.1.1 Biosyntheseweg und Metabolismus

In Schema 1 wird der Biosynthese-Weg der Cannabinoide CBD **1** und Δ^9 -THC **D** vorgestellt. Ausgehend von D-Glucose wird Acetyl-CoA erhalten, welches im Polyketidweg zu Hexanoyl-CoA und Malonyl-CoA umgesetzt wird. Nach Addition dreier Malonyl-CoA an Hexanoyl-CoA wird **H** erhalten, welches in einer Intramolekularen *Knoevenagel*-Reaktion zur Olivetolsäure **I** kondensiert wird. Die Olivetolsäure **I** wird mit dem Terpen Geranylpyrophosphat (GPP, **J**) zur Cannabigerol-Säure **K** kondensiert. Anschließend wird **K** unterschiedlich enzymatisch umgewandelt. Die Synthase THCAS bildet Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure **L**, die Synthase CBDAS die Cannabidiolsäure **M**. Als letztes werden die Säuren **L** und **M** nach Einwirkung von Licht oder Wärme zu den jeweiligen Cannabinoiden Δ^9 -Tetrahydrocannabinol **D** und Cannabidiol **1** decarboxyliert.^[43]

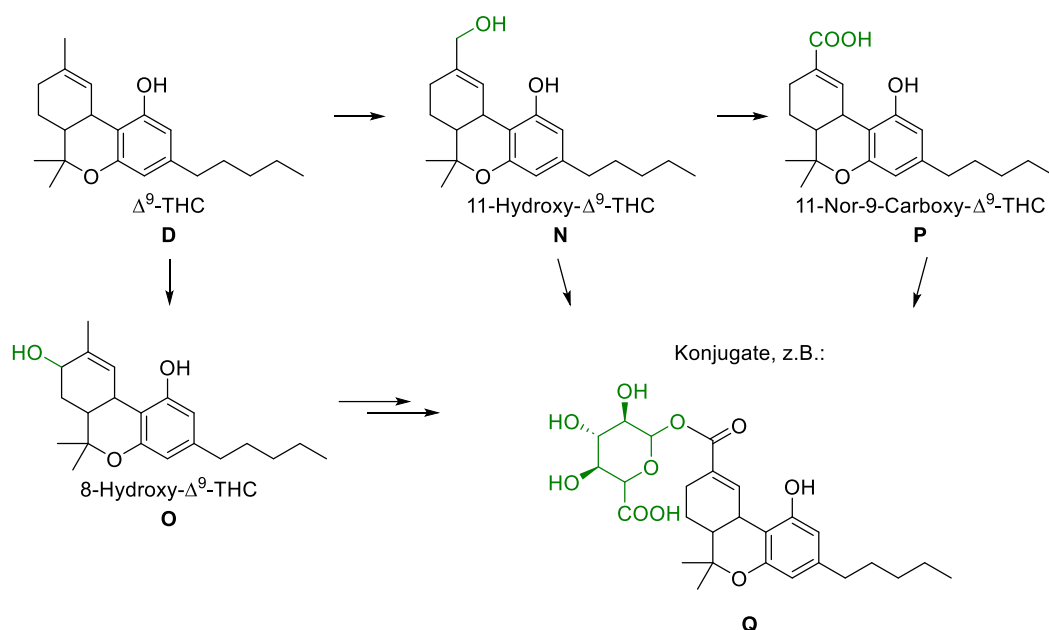


Schema 1: Biosyntheseweg der Cannabinoide Δ^9 -THC **D** und CBD **1** ausgehend von D-Glucose.

Δ^9 -THC und CBD werden größtenteils in der Leber verstoffwechselt. Die Metabolisierung besteht aus Oxidationen und enzymatischen Hydroxylierungen.^[41] Der Hauptmetabolit (11-Hydroxy- Δ^9 -THC) **N** entsteht durch Oxidation der Methylgruppe und ist ebenfalls psychotrop. Durch Oxidation am Aliphaten wird der Metabolit **O** (8-Hydroxy- Δ^9 -THC) erhalten.^[44] **N** wird anschließend zu 11-Nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (**P**) oxidiert. Dieser Metabolit wirkt nicht mehr psychotrop. **P** und die Zusammensetzung von **P** mit einem

Glucuronid (**Q**) sind die Hauptendprodukte des Metabolismus und werden aus dem Organismus ausgeschieden (Schema 2).^[45,46] Aufgrund des lipophilen Charakters der Cannabinoide werden diese jedoch nicht sofort, sondern je nach Konsumhäufigkeit über mehrere Tagen und Wochen bis hin zu Monaten aus dem Körper ausgeschieden.^[41]

Der Metabolismus von CBD und Δ^8 -THC ist dem des Δ^9 -THCs sehr ähnlich, die oben beschriebenen Oxidationen und Hydroxylierungen laufen ebenfalls ab. Allerdings wird ein Großteil des aufgenommenen CBDs im Vergleich zu Δ^9 -THC unverändert aus dem Organismus ausgeschieden.^[45,47]



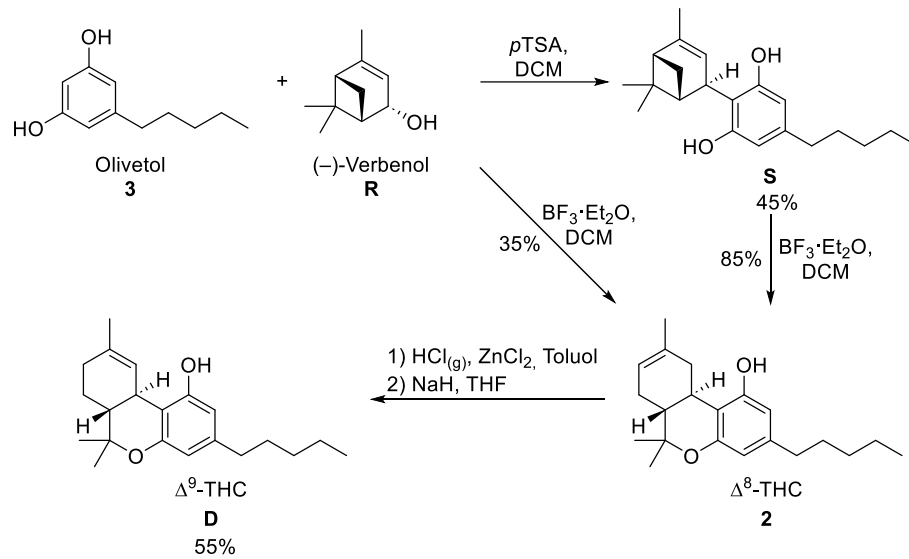
Schema 2: Hauptmetabolite des Δ^9 -THCs.

2.1.2 Synthese in der Literatur

Die gezielte synthetische Darstellung von Cannabinoiden ist von großem Interesse. In der Literatur finden sich zahlreiche Ansätze zur stereospezifischen Synthese der Cannabinoide und ihrer Derivate. Der Einfluss verschiedener Säuren auf die Bildung von Δ^9 - und Δ^8 -THC wird ebenfalls behandelt.^[48–52]

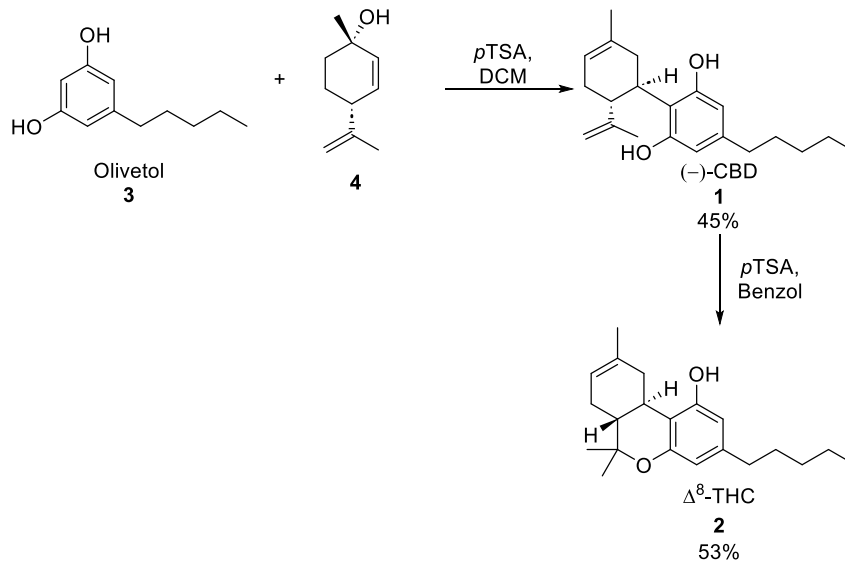
Die erste vollständig stereoselektive Synthese von (–)-*trans*- Δ^9 -THC erfolgt von *Mechoulam* und Mitarbeiter drei Jahren nach der ersten Isolation aus einer Pflanze.^[53] Zunächst wird Δ^9 -THC **D** in einer *Friedel-Crafts*-Alkylierung von Olivetol **3** und (–)-Verbenol **R** gebildet. Bei Nutzen von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ entsteht direkt **2**, mittels *p*TSA wird zunächst Olivetylverbenyl **S**

gebildet, welches anschließend mittels $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zum $(-)$ - Δ^8 -THC **2** umgesetzt wird. Die Isomerisierung zu Δ^9 -THC **D** erfolgt anschließend.



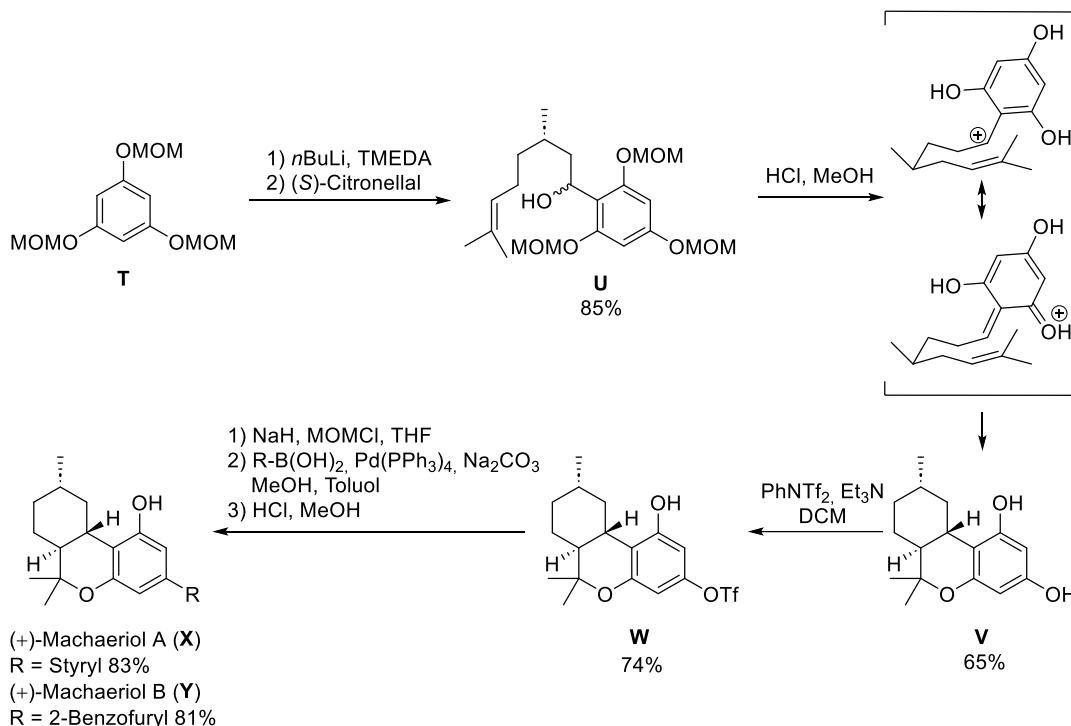
Schema 3: Stereoselektive Synthese von *Mechoulam* 1967.^[53]

Ein anderes Terpensubstrat, *cis-p*-Mentha-2,8-dien-1-ol **4**, nutzen *Petrzilla* und Mitarbeiter 1969. In einer elektrophilen aromatischen Substitution erhalten sie CBD und Δ^8 -THC ausgehend von Olivetol **3** und *cis-p*-Mentha-2,8-dien-1-ol **4** mit $p\text{TSA}$.^[54]



Schema 4: Synthese von *Petrzilla*.^[54]

2004 stellen *Adams* und Mitarbeiter einen Syntheseweg eines Hexahydrocannabinolderivates vor, welches unter anderem über eine *Diels-Alder*-Cyclisierung abläuft. Allerdings erwähnen die Autoren die erhaltene Stereospezifität nicht.^[55,56]



Schema 5: Syntheseweg nach *Adams*.

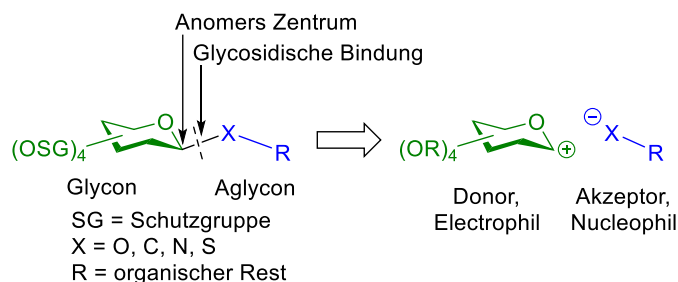
Zunächst wird **T** lithiiert um (*S*)-Citronellal einzuführen, wodurch das Substrat **U** erhalten wird. Dieses wird in einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zu **V** umgesetzt, wobei ebenfalls die MOM-Schutzgruppen entfernt werden. Nach Einführen eines Triflates (**W**) wird zuerst die freie Hydroxygruppe nochmals mit MOMCl geschützt, um anschließend in einer *Suzuki*-Kupplung umgesetzt werden zu können. Hierbei wird zum einen ein Styryl-Rest, zum anderen ein 2-Benzofuryl-Rest eingeführt. Nach anschließender MOM-Entschützung wird das (+)-Machaeriol A (**X**) und B (**Y**) erhalten.

Bloemendal und Mitarbeiter entwickeln 2020 eine one-flow-Synthese zur Darstellung eines Gemischs von Δ^8 - und Δ^9 -THC ausgehend von Olivetol **3** und Citral oder (–)-Verbenol **R**.^[48] Von einer Continuous-Flow Synthese von (–)-CBD **1** zu (–)- Δ^8 - und Δ^9 -THC **2**, **D** wird 2023 ebenfalls berichtet.^[57]

2.2 O-Glycoside

Glycoside sind organisch-chemische Verbindungen mit der allgemeinen Struktur Kohlenhydrat-X-organischer Rest, dargestellt in Schema 6.

Ein Kohlenhydrat dient dabei als Donor und wird als Glycon bezeichnet. Er besitzt am anomeren Zentrum eine gute Abgangsgruppe, die anderen Hydroxygruppen des Kohlenhydrates sind oft zur gezielten weiteren Synthese mit Schutzgruppen maskiert. Das Aglycon fungiert als Akzeptor und kann entweder ein weiteres Kohlenhydrat oder ein anderer organischer Rest sein, wie beispielsweise eine Hydroxygruppe. Wenn das Aglycon ein weiteres Kohlenhydrat ist, wird das Produkt aus der Reaktion als Disaccharid bezeichnet. Glycon und Aglycon werden über eine glycosidische Bindung verknüpft. Je nach Atom werden die Glycoside als *O*-, *C*-, *N*- oder Thioglycoside bezeichnet.^[58]



Schema 6: Retrosynthetischer Schnitt der Glycosylierung.

Viele Kohlenhydrate, die in der Natur gefunden werden, sind als Di- oder Polysaccharide, Glycoproteine oder Glycolipide über eine *O*-glycosidische Bindung verknüpft und spielen eine wichtige Rolle in biologischen Prozessen. Sie werden unter anderem in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie eingesetzt.^[33,59] Als erstes Antibiotikum gegen Tuberkulose wird beispielsweise Streptomycin **AA** eingesetzt.^[60]

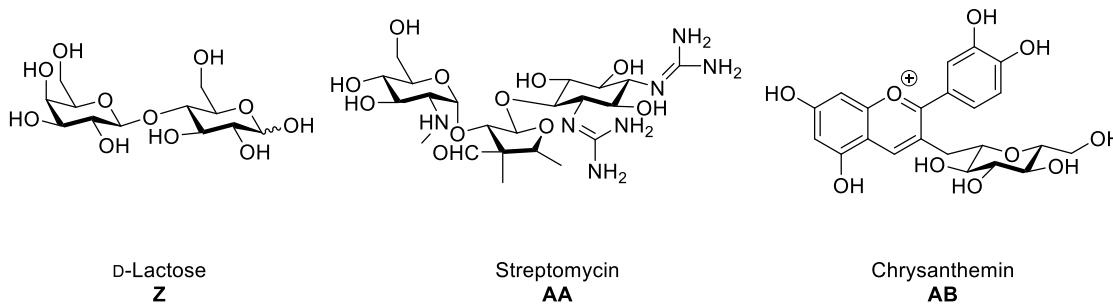
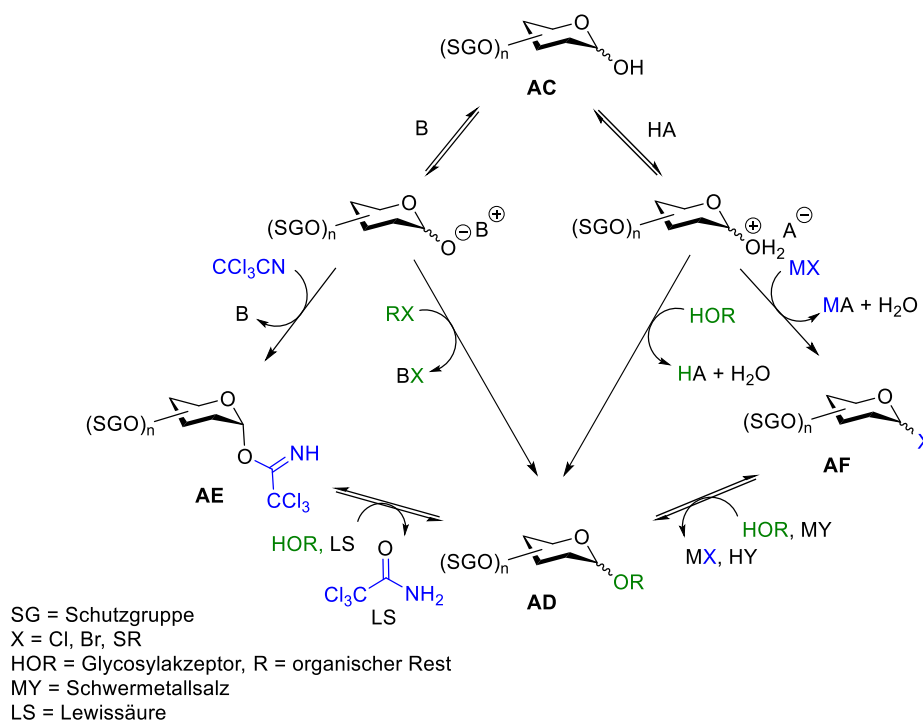


Abbildung 4: Beispiele von in der Natur vorkommenden *O*-Glycosiden.

In Pflanzen kommen sogenannte Anthocyane vor, welche aus Kohlenhydraten mit glycosidisch gebundenen Anthocyanidinen aufgebaut sind. Ein Vertreter ist das sogenannte Chrysanthem AB, welches unter anderem in Chrysanthenen vorkommt. Die Anthocyanidine verleihen Blüten und Früchte eine intensive Färbung. Dies hilft den Pflanzen dabei, Insekten anzulocken und UV-Licht der Sonne zu absorbieren um die Energie als Wärme an die Pflanze abgeben zu können. Außerdem ist es ihnen möglich, freie Radikale abzufangen, was in Menschen beispielsweise zur Entzündungshemmung dient. Die Farbe der Anthocyanidine sind unter anderem von dem pH-Wert abhängig. Im sauren Milieu überwiegt die Rotfärbung, im basischen vor allem Blau- und Violettfärbungen.^[61–63]

In dem Bereich der Glycosylierung gibt es eine Vielzahl an möglichen Methoden und Bedingungen, die je nach spezifischer glycosidischer Bindung variieren können. Die Wahl der Glycosylierungsmethode ist von vielen Faktoren abhängig.^[64] Beispielsweise von dem eingesetzten Substrat und Lösemittels, von der Stabilität des eingesetzten Aglycons oder entstehendes Produkt gegenüber den Reaktionsbedingungen. Ein weiterer Faktor liegt in dem Einfluss der Schutzgruppe an der Position 2 des Kohlenhydrates und dem damit verbundenen Nachbargruppeneffekt.



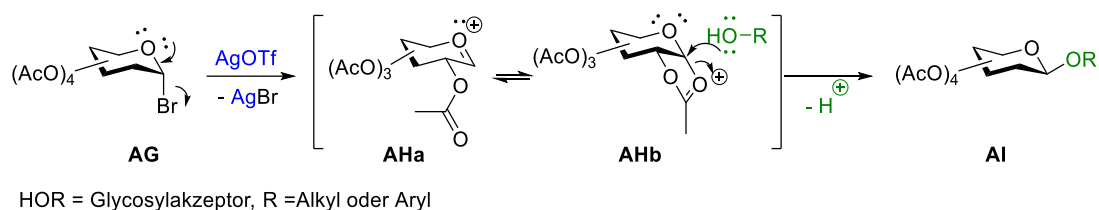
Schema 7: Darstellungsmöglichkeiten des O-Glycosids.

In Schema 7 sind vier Methoden zur schematischen Glycosid Bindungsbildung dargestellt. Zunächst erfolgt die Aktivierung des Substrates **AC**, dies kann entweder durch den Einsatz einer Base oder einer Säure geschehen. Das basisch aktivierte Substrat kann entweder umgehend zum gewünschten Produkt **AD** alkyliert werden oder zunächst der Glycosiddonor **AE** gebildet werden (Reaktion nach *Schmidt*). Das Substrat, welches durch eine Säure aktiviert wird, kann ebenso umgehend mit einem Alkohol zu dem gewünschten Produkt **AD** umgesetzt werden (*Fischer-Helferich-Methode*) oder zunächst zum Glycosiddonor **AF** umgesetzt werden (*Königs-Knorr-Reaktion*). Wird der Weg der Glycosiddonorbildung gewählt, wird im nächsten Schritt der gebildete Donor (**AE** bzw. **AF**) aktiviert. Mit Abspaltung der Abgangsgruppe wird das Akzeptormolekül möglichst stereoselektiv und mit hohen Ausbeuten transferiert, um somit das *O*-Glycosid **AD** zu generieren.^[65]

Im Folgenden werden die *Königs-Knorr*^[66] und Reaktion nach *Schmidt*^[67] vorgestellt. Mit ihnen lassen sich auf elegante Weise komplexe *O*-Glycoside synthetisieren.

2.2.1 Königs-Knorr-Reaktion

Die *Königs-Knorr*-Reaktion, 1901 entwickelt von den Chemikern *Wilhelm Königs* und *Eduard Knorr*, ist eine weit verbreitete Methode zur Synthese von *O*-Glycosiden.^[66,68] Mittels der Reaktion werden Alkyl- oder Aryl-*O*-Glycoside aus den korrespondierenden Alkyl- oder Arylalkoholen und einem Glycosylhalogenid in Gegenwart eines Schwermetallsalzes oder einer Lewissäure gebildet. Zunächst wird das α - oder β - Glycosylhalogenid (hier: α -Glycosylbromid **AG**) gebildet. Dieses reagiert mit dem Aktivator (hier: Silbertriflat) zum Oxocarbeniumion **AHa**. Mittels Nachbargruppenbeteiligung wird das Acyloxolaniumion **AHb** gebildet, dieses wird vom Glycosylakzeptor (HOR) über einen S_N2-Mechanismus am anomeren Zentrum angegriffen. Nach der Abspaltung eines Protons wird das β -*O*-Glycosid **AI** erhalten. In manchen Fällen wird zu der Reaktion eine Base zugegeben, um das Proton abzufangen.^[69]



Schema 8: Mechanismus der *Königs-Knorr*-Reaktion.

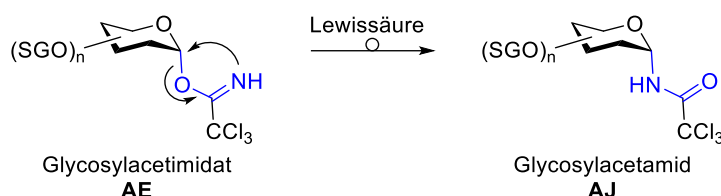
Die Stabilität und Reaktivität des Glycosylsubstrats hängt vom Halogenid, der Temperatur, den Schutzgruppen und dem Aktivator ab: Im Allgemeinen sind Chloride und Fluoride stabiler als Bromide, wohingegen Iodide dazu tendieren, instabiler zu sein.^[70] Die Reaktionen dieser Halogenide erfolgen bei oder unterhalb der Raumtemperatur unter Inertbedingungen, da diese Verbindungen aufgrund ihrer thermodynamischen Instabilität leicht eliminiert oder hydrolysiert werden können. Als Aktivator werden Schwermetallsilbersalze (Ag_2CO_3 , AgOTf , Ag_2O , AgNO_3 , AgClO_4 etc.) verwendet.^[71] Nach *Helferich*^[72] werden Quecksilbersalze (HgI_2 , HgCl_2 , $\text{Hg}(\text{CN})_2$ etc) genutzt. In der Literatur wird ebenfalls die Nutzung von Lewissäuren und Phasentransfer-Reaktionen beschrieben.^[73–77] Die *Königs-Knorr*-Reaktion ist Regiospezifisch, da sie immer am anomeren Zentrum des Glycosyldonors stattfindet. Mittels Nachbargruppeneffekt an der Position C2^[78] kann sowohl aus α - als auch aus β -Glycosylhalogeniden das β -*O*-Glycosid gebildet werden (Ester-, Phenylthiogruppe). Ohne den Nachbargruppeneffekt dominiert der Anomere Effekt und es wird primär das α -*O*-Glycosid gebildet (Alkyl-, Benzylgruppe).^[59,79]

2.2.2 Trichloracetimidat-Methode oder Reaktion nach Schmidt

Die hier beschriebene Reaktion nach *Schmidt* wurde von *Richard Schmidt*^[67] 1984 entwickelt. Sie wird auch als Trichloracetimidat-Methode bezeichnet. Eine weitere Reaktion, die als *Schmidt*-Reaktion bezeichnet wird und auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, bezieht sich auf den Abbau von Carbonsäuren und Ketonen zu primären Aminen beziehungsweise Carbonsäureamiden.^[69]

Mittels der Trichloracetimidat-Methode werden Glycosyltrichloracetimide anhand von katalytischem Lewissäureeinsatz mit dem Glycosylakzeptor zu *O*-Glycosiden umgesetzt. Die elektronenarmen Nitrile gehen zur Bildung des Trichloracetimidates eine basenkatalysierte Addition an der anomeren Hydroxygruppe ein (siehe Schema 7, **AE**). Die Bildung des α - oder β -Trichloracetimidates hängt von der Wahl der Base ab: Das α -Anomer ist das thermodynamisch Stabilere und wird beim Einsatz von starken Basen (z.B. Natriumhydrid oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)) oder schwachen Basen mit langen Reaktionszeiten (z.B. K_2CO_3 , 48 h) gebildet. Das kinetische β -Anomer wird mit schwachen Basen und kurzen Reaktionszeiten (z.B. K_2CO_3 , 3 h) gebildet.^[58,80,81] Vorteilhaft gegenüber den Glycosyl-Halogeniden ist, dass die Trichloracetimide über mehrere Monate hinweg bei -20 °C lagerbar sind. Die gebildeten Trichloracetimide werden mit einer katalytischen Menge an Lewissäure aktiviert (TMSOTf , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), wobei Trichloracetamid freigesetzt wird (Schema 7). Dieses

weist weder Säure- noch Baseneigenschaften auf, wodurch die Lewis säure-katalyse ermöglicht wird, da nach der Addition des Alkohols die Lewis säure regeneriert wird.^[79,82–84] Analog zur *Königs-Knorr*-Reaktion läuft die Reaktion mit Nachbargruppenbeteiligung über eine S_N2 -Reaktion ab. So bilden im Fall der Glucose und Galactose α -Trichloracetimide β -*O*-Glycoside, im Fall der Mannose wird das α -*O*-Glycosid gebildet.^[58,67]

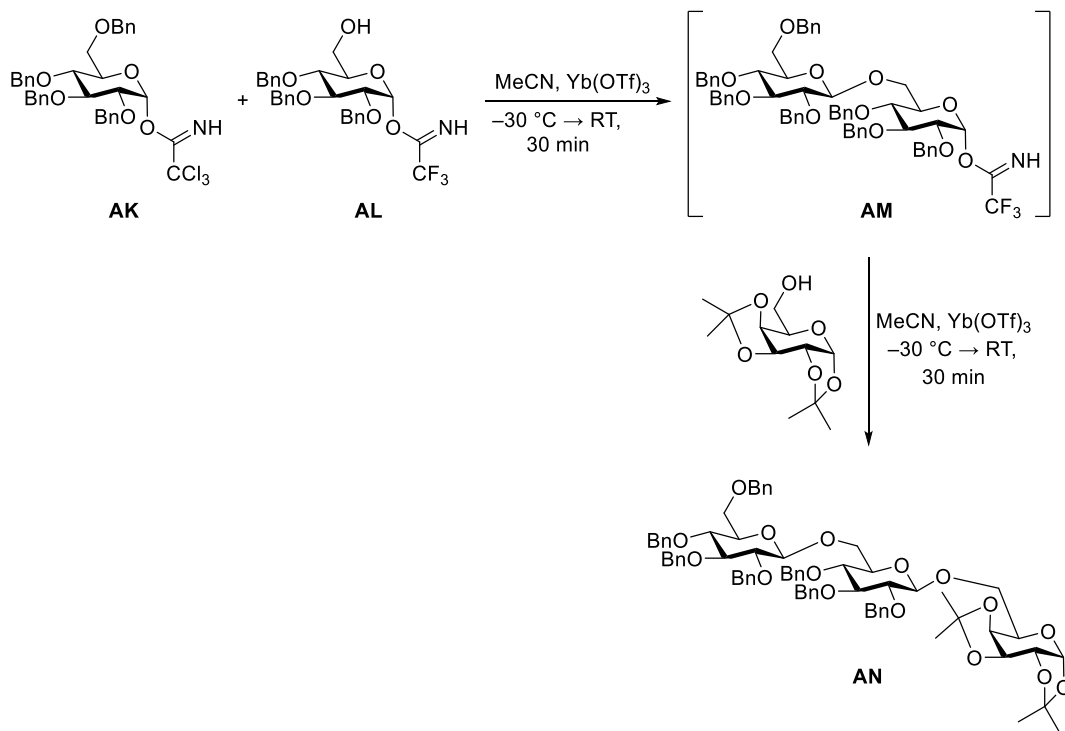


Schema 9: Umlagerung des Trichloracetimidates.

Die hohe Reaktivität der Glycosyltrichloracetimide kann zu unerwünschten Nebenreaktionen führen. Wenn der Glycosylakzeptor sehr unreaktiv ist, ist es möglich, dass sich das Acetimidat **AE** zum Acetamid **AJ** umlagert (Schema 9). Dieses ist im Vergleich sehr unreaktiv und geht keine Glycosylierung ein.^[58] Um dem vorzubeugen, wird das sogenannte „*inverse procedure*“ genutzt: Zu einer Lösung aus HOR und Lewis säure wird erst anschließend das Glycosyltrichloracetimidat zugegeben.^[85]

In der Literatur werden viele Anwendungen der Reaktion nach *Schmidt* beschrieben, da diese auf viele Substrate anwendbar ist. Ein weiterer Vorteil ist, dass keine Schwermetallsalze, sondern Lewis säuren zum Einsatz kommen welche nicht äquimolar eingesetzt werden müssen.

Eine Methode, mehrere Glycosylierungen „*one pot*“ ablaufen zu lassen, wurde von *Adinolfi* und Mitarbeitern entwickelt (Schema 10).^[86,87] Indem sie die verschiedenen Reaktivitäten der Nitrile ausnutzen wurden zunächst die Trichloracetoneitrile **AK** aktiviert, erst nachfolgend erfolgt die Aktivierung der weniger reaktiven Trifluoracetoneitrile **AL**. Somit ist es ihnen gelungen, mehrere Glycosylierungen selektiv hintereinander schalten zu können.



Schema 10: Synthesesequenz von *Adinolfi* und Mitarbeitern.^[87]

2.3 C-Aryl-Glycoside

Als C-Aryl-Glycoside werden Verbindungen bezeichnet, deren aromatisches Aglycon durch eine direkte C-C-Bindung mit dem Kohlenhydrat verknüpft sind. Diese glycosidische Bindung führt zu einer höheren Stabilität gegenüber enzymatischer und chemischer Hydrolyse.^[88] Wegen ihrer potentiellen Bioaktivität und synthetischen Herausforderungen, sind sie in der Literatur von wissenschaftlichem Interesse. Die erstmalige Isolierung von Vitexin **AO** und Isovitexin aus dem Puriri-Baum gelang *Perkin* 1898.^[89,90] Die endgültige Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie gelang erst im Jahr 1968.^[91]

C-Aryl-Glycoside sind zahlreich in der Natur vertreten und finden beispielsweise Anwendung in der Kosmetik- oder Lebensmittelindustrie. Sie werden unter anderem als Aromen und Farbstoffe in Lebensmitteln eingesetzt.^[92] Die Karminsäure **AP**, gewonnen aus den Koschenilleschildläusen, ist der Hauptbestandteil des Farbstoffes Karmin,^[93,94] welcher auch heute noch als E120 als Lebensmittelzusatz verwendet wird.^[95] Ein Beispiel für die Stoffklasse der C-Glycoside ist das aus Xylose synthetisch hergestellte Pro-XylanTM **AQ**, welches als Anti-Aging-Mittel genutzt wird.^[96]

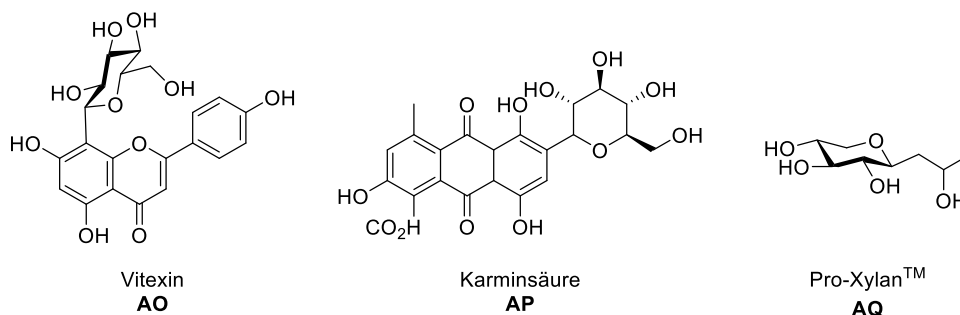


Abbildung 5: Die C-Glycoside Vitexin **AO**, Karminsäure **AB** und Pro-XylanTM **AQ**.

Andere Vertreter der C-Aryl-Glycoside sind aufgrund der oben erwähnten potenziellen biologischen Aktivität für die Pharmaindustrie von großem Interesse. Beispielsweise weisen das Pluramycin Kidamycin **AR**^[97] und Medermycin **AS**^[98] antibakterielle und antitumorale Eigenschaften auf. Die Wirkungsweise der Pluramycine beruht auf der selektiven Interkalation und Alkylierung der DNS, wobei der Kohlenhydratbaustein für die molekulare Erkennung verantwortlich ist.^[99] Aquayamycin **AT**, ein Angucyclin, gilt als erstes entdecktes C-Arylglycosid Antibiotikum.^[100] Weitere C-Aryl-Glycoside, werden synthetisch hergestellt und nutzen die in der Natur vorkommenden O-Glycoside als strukturelle Grundlage, da diese, wie bereits erwähnt, anfälliger gegenüber der Hydrolyse sind.^[101] Beispielsweise leitet sich

Empagliflozin **AU** von Phlorizin **AV** ab und wurde zur Behandlung von Typ II Diabetes synthetisch entwickelt.^[102]

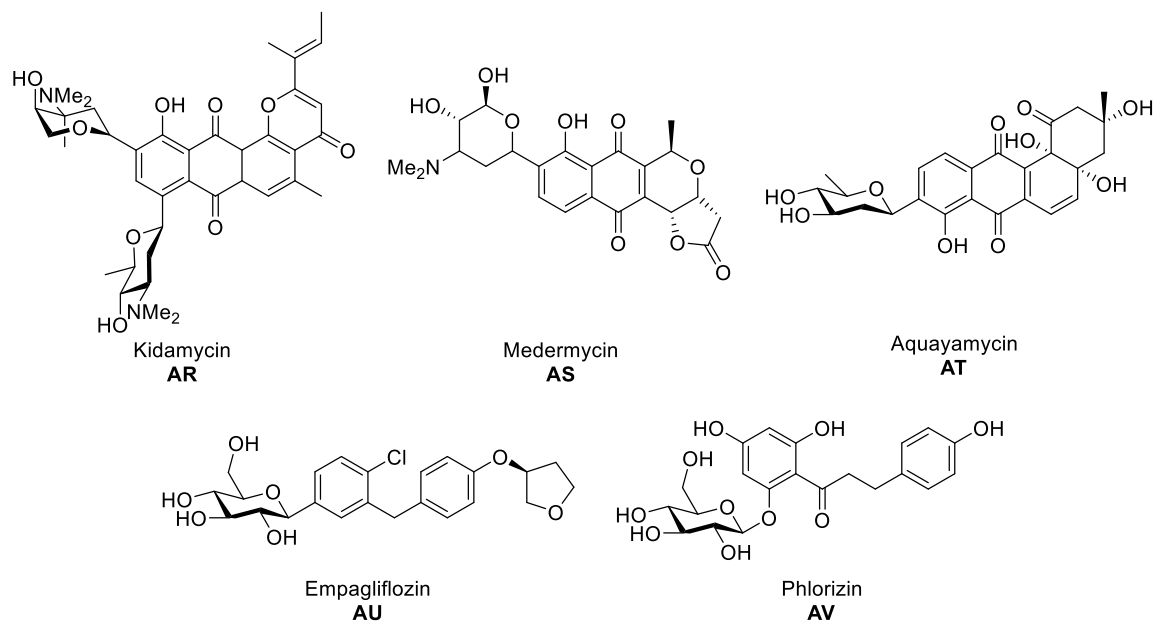
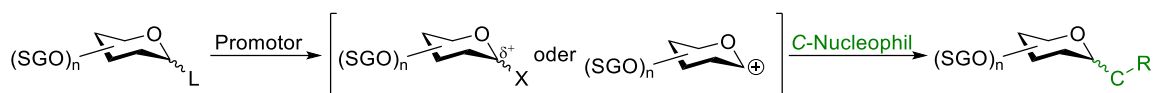


Abbildung 6: Ausgewählte C-Glycoside.

In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten beschrieben, eine C-C-Bindung zur Darstellung von C-Glycosiden zu knüpfen. Eine direkte C-C-Bindungsbildung kann beispielsweise durch den Einsatz von kationischen, elektrophilen, anionischen oder radikalischen Spezies oder durch Übergangsmetallkomplexe erreicht werden. Alternativ kann die C-C-Bindungsbildung auch nach einer intramolekularen Umlagerung stattfinden, dies ist beispielsweise bei der *Claisen*-, *Ramberg-Bäcklund*-, *1,2-Wittig*- oder *O* → *C*-Umlagerung der Fall.^[103–106]

2.3.1 Darstellungsmethoden

Bei der Bildung der Bindung über eine kationische oder elektrophile Spezies existieren eine Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten mit breitgefächerten Abgangsgruppen (L, Schema 11) von Halogeniden über Phosphaten bis hin zu Glycalen. Als Nucleophile können π -, σ -Nucleophile, Phenole und Phenolate fungieren.^[105]



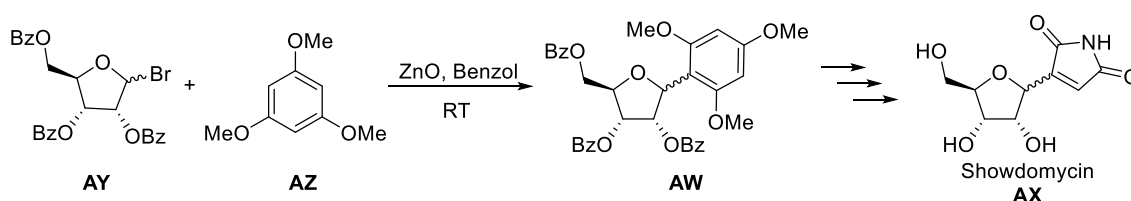
L = Halogen (X), OH, OC(=NH)CX₃, OPO(POR)₂, SR, SOR, SO₂R, OR

R = organischer Rest

Weitere Derivate: Glycal, 1,2-Anhydro Kohlenhydrat

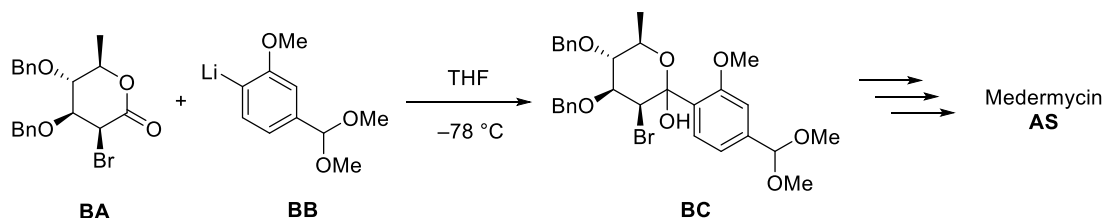
Schema 11: C-Glycosylierung via kationischer oder elektrophiler Spezies.

Dabei ähneln die Reaktionsbedingungen mit Halogeniden oder Acetimidate als Donor denen derer zur Bildung von *O*-Glycosiden.^[106] Mittels der Herangehensweise einer *Friedel-Crafts* Reaktion können verschiedene Glycosyldonoren durch Lewisäuren aktiviert werden. So gelang *Kalvoda* und Mitarbeiter 1970 eine Vorstufe (**AW**) zur Synthese des C-Nucleosids Showdomycin **AX** mittels Glycosylhalogenid **AY**, 1,3,5-Trihydroxybenzol **AZ** und Zinkoxid.^[107]



Schema 12: Ausschnitt der Darstellung von Showdomycin **AX** nach *Kalvoda* und Mitarbeiter.^[107]

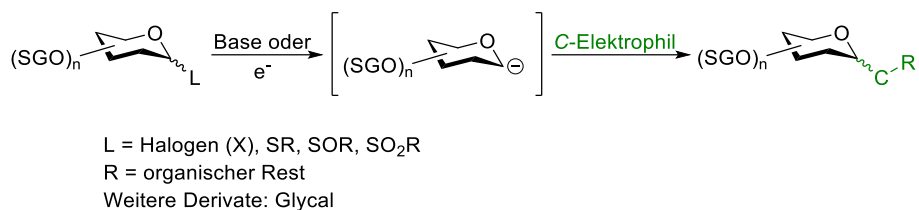
Ein weiteres Beispiel hierzu wurde 1990 von *Tatsuta* und Mitarbeitern angewandt: Die Addition des Nucleophils **BA** an das Kohlenhydratlacton **BB** zur Totalsynthese von Medermycin **AS**.^[108]



Schema 13: Ausschnitt der Darstellung von Medermycin **AS** nach *Tatsuta* und Mitarbeiter.^[108]

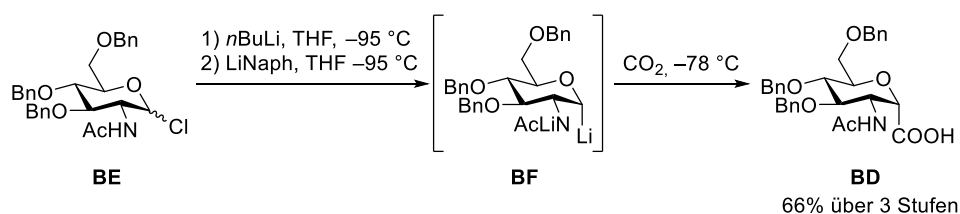
Die Verwendung von Glycosylanionen entspricht einem „umgekehrten Polaritäts“ oder „Umpolungs“-Ansatz (Schema 14). Sie können durch Einführung einer elektronenziehenden Gruppe am anomeren Zentrum gebildet werden. Diese Vorgehensweise bietet aufgrund der

limitierten Auswahl an arylischen C-Elektrophilen einen kleineren Anwendungsbereich, welcher bei der Nutzung von Übergangsmetallen umgangen wird (Schema 16).^[105]



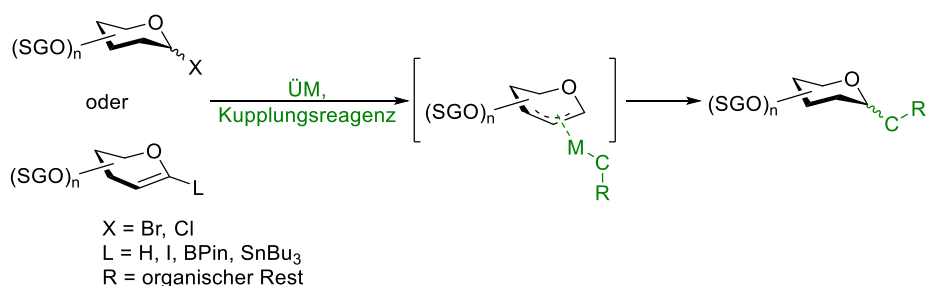
Schema 14: C-Glycosylierung via anionischer Spezies.

In der Literatur beschreiben *Thiem* und Mitarbeiter die Einführung einer Carboxylgruppe (**BD**) am anomeren Zentrum eines *N*-Acetylglucosamin-derivates **BE** über das Dilithiumintermediat **BF**.^[109]



Schema 15: Darstellung der α -C-Carboxylsäure **BD** über eine anionische Spezies.^[109]

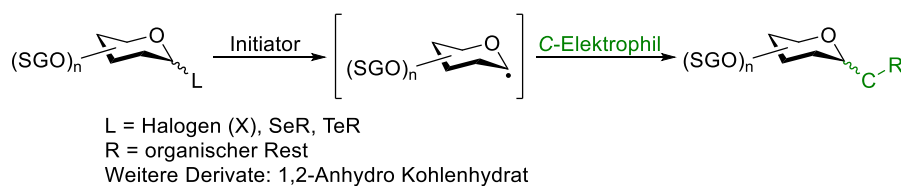
Die Verwendung von stannierten Glycalen wird in der Literatur häufiger diskutiert, da diese unter anderem durch direkte Deprotonierung (z.B. mittels *t*-BuLi oder Lochmann-Schlosser-Base) und anschließendem Umsatz von Tributylzinnerivaten (z.B. Bu₃SnCl) generiert werden können.^[110,111] Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, stannierte Glycale aufgrund ihrer hohen Stabilität unter anderem gegenüber Feuchtigkeit lange bei niedrigen Temperaturen lagern zu können. Allerdings weisen sie eine erhöhte Toxizität auf.^[111,112] Die Verwendung von stannierten Glucalen unter Pd-katalysierter *Stille*-Kupplungs-Bedingung wird erstmals 1990 von *Beau*^[113] und *Friesen*^[114] beschrieben.



Schema 16: C-Glycosylierung via Übergangsmetallkomplexen.

Von einer C-Glycosidbildung unter *Negishi*-Kupplungs-Bedingungen berichten *Gong* und Mitarbeiter 2007. Der Umsatz von Mannosylbromiden und -Chloriden mit primären Zinkreagenzien unter NiCl₂·PyBox Katalyse liefert die Mannoside mit guter α -Selektivität.^[115]

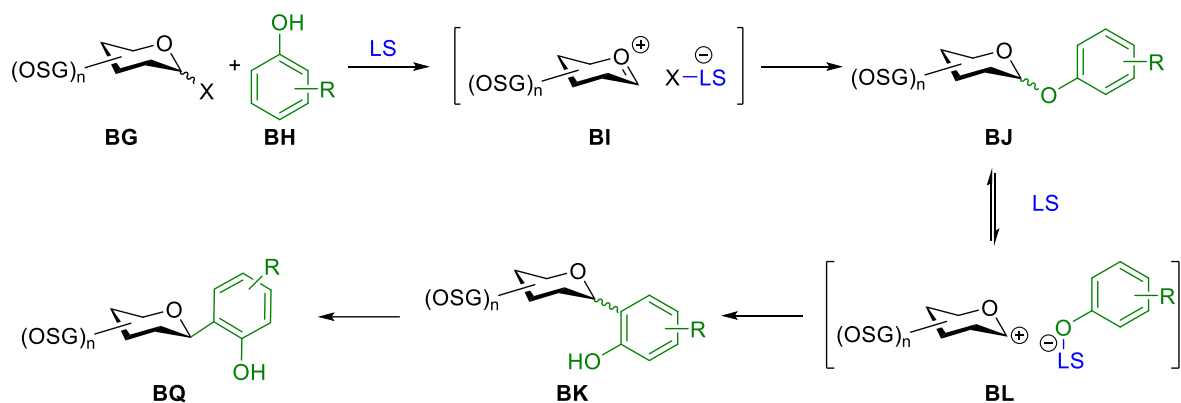
Eine weitere Möglichkeit, C-Glycoside darzustellen, ist über einen radikalischen Mechanismus (Schema 17). Hierbei wird ein Glycosylradikal mittels eines Initiators (z.B. AIBN) erzeugt und mit einem C-Elektrophil umgesetzt.^[105] In der Literatur sind einige Beispiele vorhanden, die eine hohe α -Selektivität aufweisen.^[106,116–118]



Schema 17: Darstellung der C-Glycosylierung via radikalischer Spezies.

Es sind ebenfalls einige Reaktionen bekannt, in der die C-Glycosidbildung durch eine Umlagerungsreaktionen stattfindet: Hierzu zählen unter anderem die *Claisen*-Umlagerung, *Ramberg-Bäcklund*-Umlagerung, 1,2-*Wittig*-Umlagerung und die *O* → *C*-Umlagerung.^[105]

In der vorliegenden Arbeit ist die anomerische *O* → *C*-Umlagerung von Bedeutung und soll im Folgenden erläutert werden. Sie wurde 1988 unabhängig voneinander von *Suzuki*^[119] sowie *Kometani*^[120] und Mitarbeitern entwickelt. Die Umlagerung wird in der Literatur als „Fries-artig“ beschrieben. Die *Fries*-Umlagerung beschreibt die Umwandlung phenolischer Ester zu den korrespondierenden *ortho* und/oder *para* substituierten phenolischen Ketonen und Aldehyden in Gegenwart einer Lewis- oder Brønstedt-Säure.

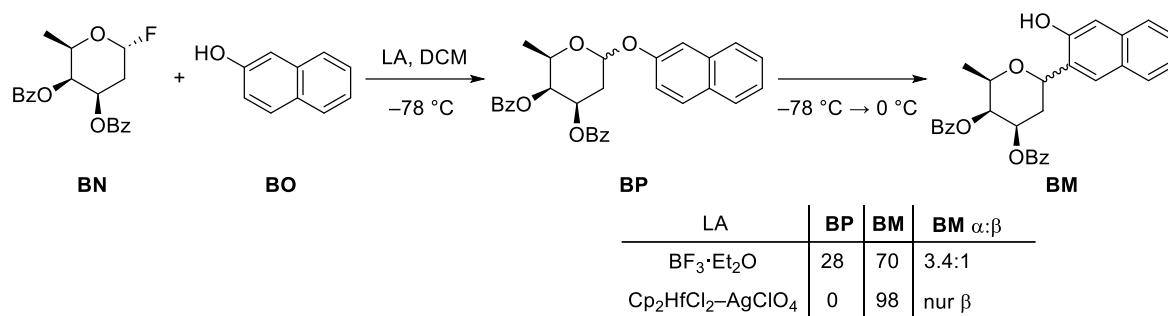


X = F, OH, OAc, OMe, OC(=NH)CCl₃,
 OPO(PPh)₂, Glycale
 R = organischer Rest
 LS = Lewisäure

Schema 18: Mechanismus der *O* → *C*-Umlagerung.

Die anomerische *O* → *C*-Umlagerung läuft via einer kationischen Spezies ab. Sie tritt bei einer Vielzahl an Abgangsgruppen, darunter Fluoriden,^[119,121] Trifluoracetimidaten^[122] und Phosphaten^[123] auf.

In Schema 18 wird der Mechanismus *O* → *C*-Umlagerung dargestellt. Zunächst wird der Glycosyldonor **BG** mittels einer Lewisäure aktiviert und mit dem Phenol **BH** umgesetzt, was zur Bildung des Oxocarbeniumions **BI** führt. Die Bildung des *O*-Glycosids kann schon bei niedrigen Reaktionstemperaturen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgen. Nach Erhalt des *O*-Glycosids **BJ** erfolgt *in situ* die Umlagerung zum *C*-Glycosid **BK**. Dies erfolgt, bei höheren Reaktionstemperaturen als im ersten Reaktionsschritt, über die erneute Aktivierung mittels Lewisäure, zu dem Phenolat-Oxonium-Ionenpaar **BL** und anschließender Rekombination durch Bildung der *C*-*C* Bindung in *ortho*-Position zur Hydroxylgruppe. Das Ionenpaar **BL** steht dabei im Gleichgewicht mit dem *O*-Glycosid **BJ**. Findet somit keine Umlagerung von **BL** zum *C*-Glycosid **BK** statt, erfolgt die Rückreaktion zum *O*-Glycosid **BJ**. Dies ist ein großer Unterschied zum Mechanismus der *C*-Glycosidbildung über eine *Friedel-Crafts*-Reaktion mit vollständig geschützten Arensubstraten. Eine Rückreaktion des Oxocarbeniumions zum Edukt ist hier nicht möglich. Ist die Nucleophilie des Arensubstrats nicht hoch genug, reagiert das Oxocarbeniumion in unerwünschten Nebenreaktionen ab.^[103,104,124,125]

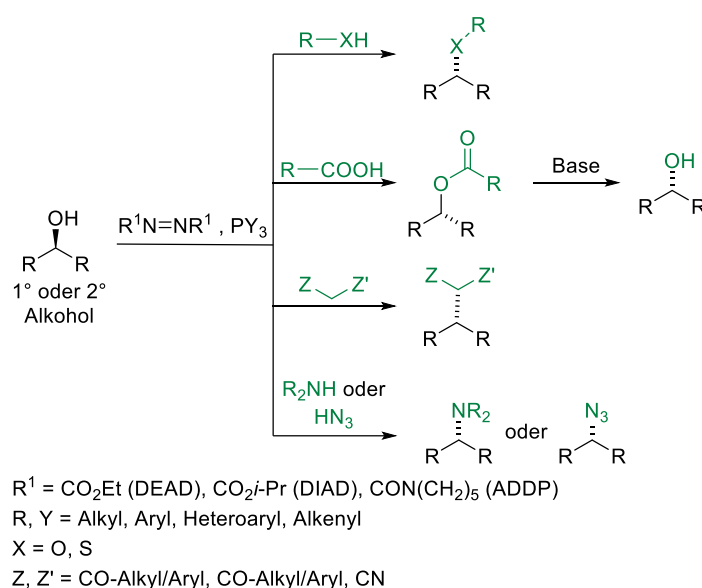


Schema 19: Untersuchungen zur $O \rightarrow C$ Umlagerung von *Suzuki* und Mitarbeitern.^[126,127]

In Untersuchungen von *Suzuki* und Mitarbeitern^[126,127] zeigt sich, dass bei niedrigen Temperaturen (unter 0 °C) und bei Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ein α, β -Anomerengemisch des C-Glycosids **BM** erhalten wird. Ebenfalls erfolgte in ihren Untersuchungen die quantitative Umlagerung erst bei Temperaturen über 0 °C. Bei Verwendung der stärkeren Lewisäure $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$ wird bei 0 °C alleinig das β -Anomer erhalten (Schema 19). Daraus wird geschlossen, dass nach der kinetischen Bildung des α, β -Anomerengemischs **BP** anschließend die Anomerisierung zum thermodynamisch stabileren Anomer (**BQ**, Schema 18) stattfindet.^[103,124,127]

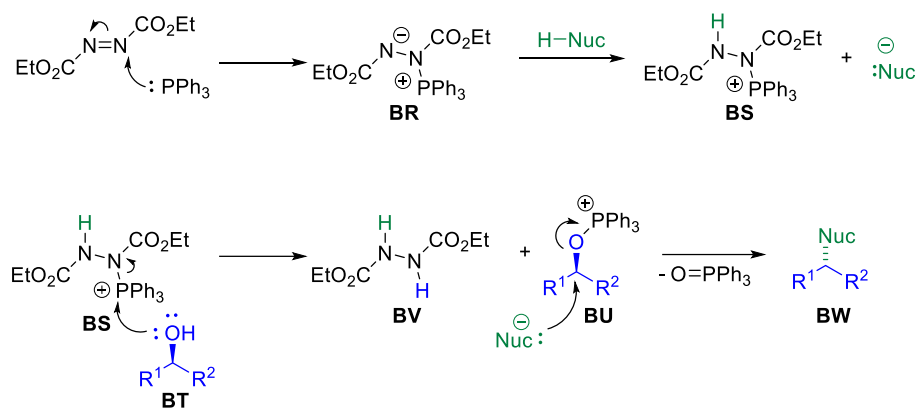
2.4 Mitsunobu-Reaktion

Die *Mitsunobu*-Reaktion wurde von *Oyo Mitsunobu* entwickelt und 1986 publiziert.^[128,129] Mittels dieser Reaktion lassen sich primäre oder sekundäre Alkohole mit einer Vielzahl an Nucleophilen in Gegenwart eines Dialkylazodicarboxylates und eines Trialkyl- oder Triarylphosphines substituieren. Wie in Schema 20 gezeigt, kann ein Alkohol zu einem Ether oder Sulfid, einem Addukt oder einem Alkylamid, -Azid substituiert werden. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, den invertierten Alkohol durch Einsatz eines Esters mit anschließender Verseifung zu generieren.



Schema 20: Mögliche Substrate der *Mitsunobu*-Reaktion.

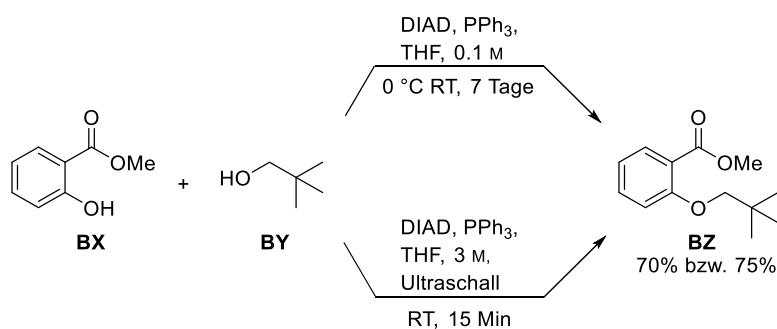
In Schema 21 ist der Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion dargestellt. Zunächst erfolgt die Bildung des Betains **BR**, welches durch den Angriff von Triphenylphosphan an das Diethylazodicarboxylat (DEAD) entsteht. Als nächstes wird das Nucleophil von **BR** deprotoniert, wobei sich **BS** bildet. Bei der Aktivierung des Alkohols **BT** wird das Triphenylphosphoniumion auf den Alkohol übertragen (**BU**) und als Nebenprodukt Hydrazinderivat **BV** freigesetzt. Als letzten Schritt im Mechanismus erfolgt eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion des deprotonierten Nucleophils mit dem Oxyphosphoniumsalz **BU**, was zur Inversion der Konfiguration des Produktes **BW** und Abspaltung von Triphenylphosphanoxid führt. Die Triebkraft dieser Reaktion ist die Bildung der Phosphor-Sauerstoff-Bindung.^[69,130–132]



Schema 21: Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion.

Wichtig bei der Auswahl des Nucleophils ist dessen Acidität. Der pK_s -Wert der besagten Komponente sollte kleiner als 15, bevorzugt aber unter 11 sein, da ansonsten die Deprotonierung nicht stattfindet. Das anfänglich genutzte DEAD ist stark toxisch und potentiell explosiv.^[133] Auch werden bei Verwendung von DEAD und Nucleophilen mit einem pK_s von 11 – 15 geringere Ausbeuten wegen der geringeren Basizität des Betains (**BR**) erzielt.^[134] In der Literatur finden sich zahlreiche Vertreter, wie beispielsweise DIAD (Diisopropylazodicarboxylat) oder ADDP (1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin), welche die beschriebenen Probleme von DEAD umgehen können und deshalb inzwischen bevorzugt eingesetzt werden.^[135,136]

Mitsunobu-Reaktionen zwischen Phenolen und Alkoholen sind in der Literatur beschrieben. Exemplarisch wird dazu hier eine Arbeit von *Lepore* und *He* vorgestellt.^[137]

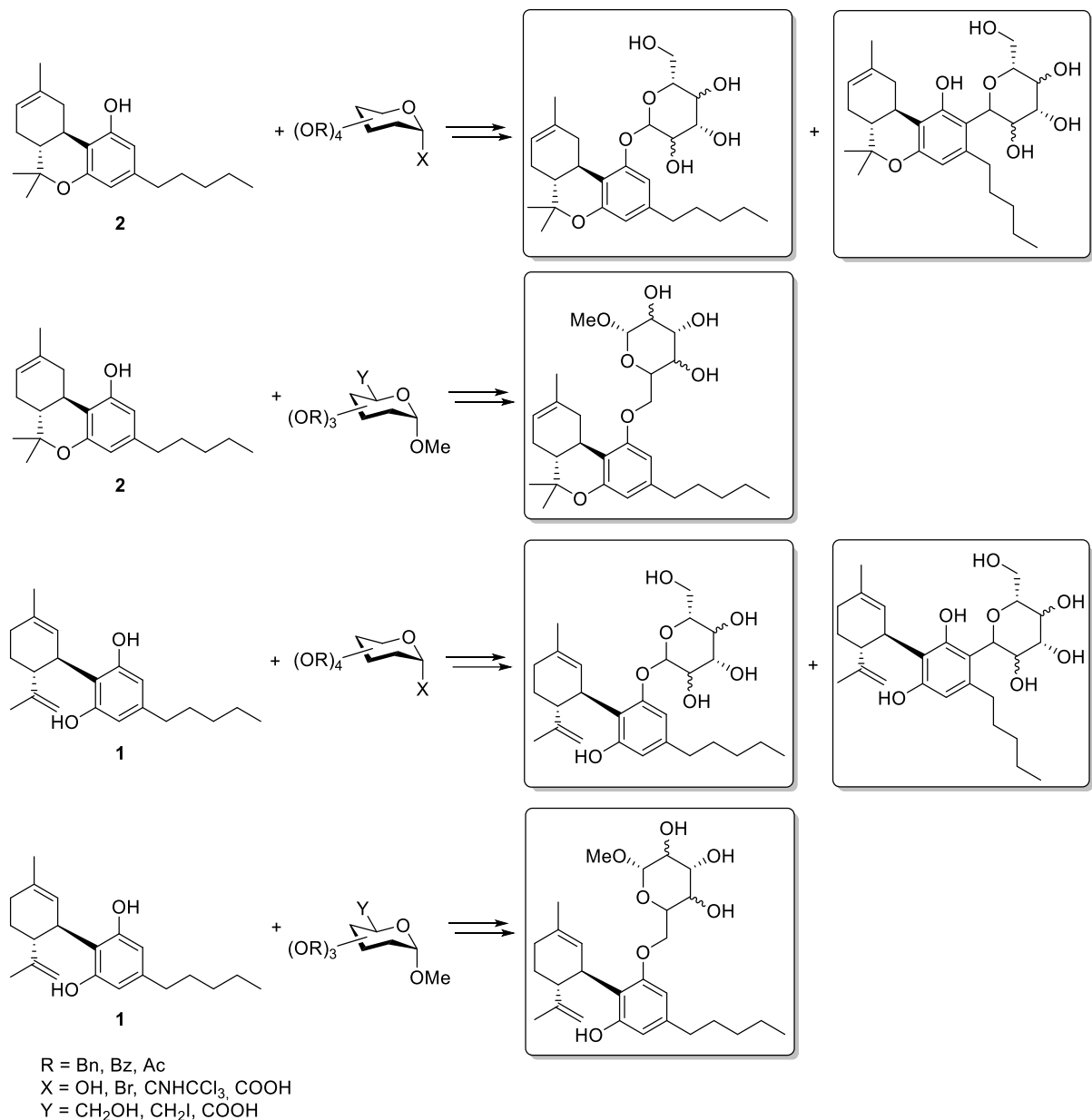


Schema 22: Durchgeführte *Mitsunobu*-Reaktion von *Lepore* und *He*.^[137]

Durch die Verwendung von Ultraschall sowie einer Konzentrationserhöhung, konnte in der Reaktion von dem sterisch gehinderten Phenol **BX** mit **BY** die Reaktionszeit sieben Tagen auf 15 Minuten verringert werden. Dabei wird das Produkt **BZ** in einer ähnlichen Ausbeute von 75% (70% ohne Ultraschall) erhalten.

3 Ergebnisse und Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung von Cannabinoiden, welche mit einem Kohlenhydrat verknüpft sind. Hierzu werden verschiedene Verknüpfungsmethoden an den Positionen 1 und 6 der Kohlenhydrate Glucose, Galactose und Mannose mit den Cannabinoiden Cannabidiol (CBD **1**) und Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC **2**) untersucht. Zur besseren Veranschaulichung ist das Ziel dieser Arbeit in Schema 23 dargestellt.

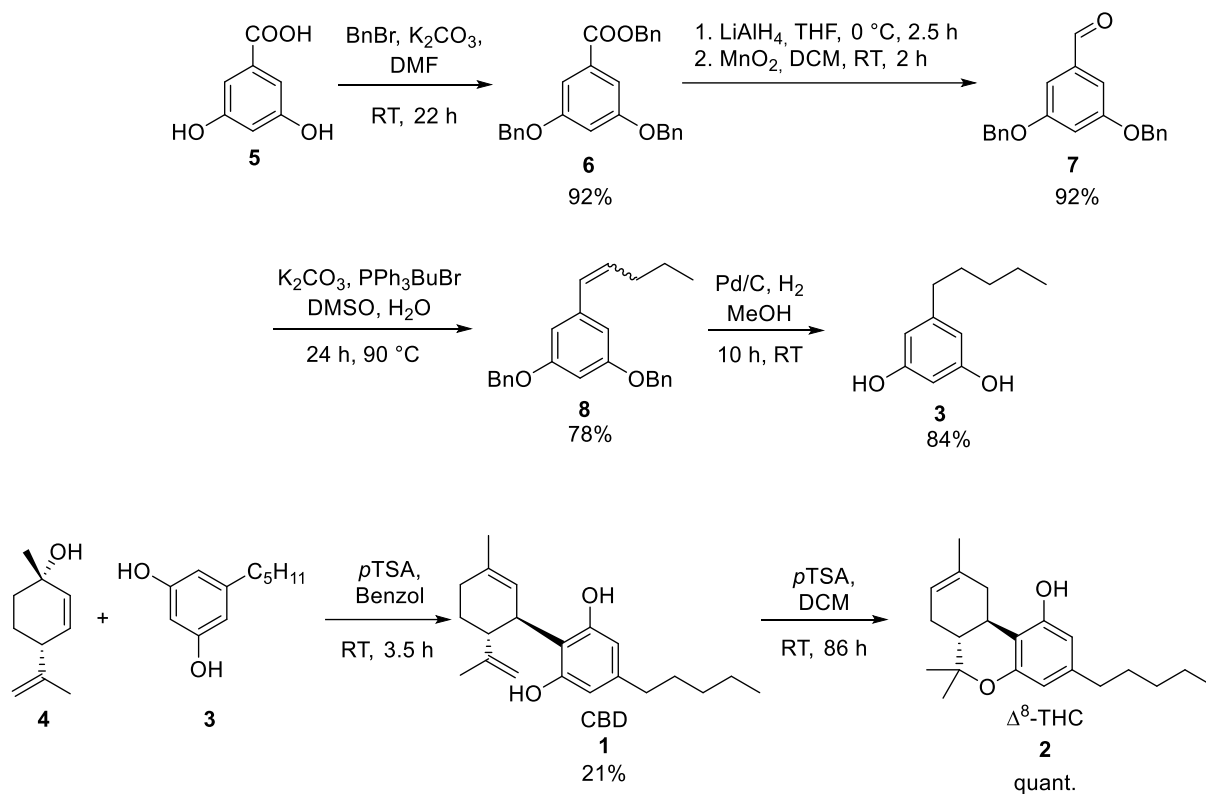


Schema 23: Untersuchte Verknüpfungen der Kohlenhydrate mit Cannabinoiden.

Im nachfolgenden Kapitel wird zunächst die Synthese der verwendeten Cannabinoide beschrieben. Anschließend wird deren Umsatz mit den synthetisierten Kohlenstoffverbindungen aufgeführt. Hierbei wird zur besseren Übersicht zunächst auf die Reaktionen mit Δ^8 -THC eingegangen, die Umsetzung mit CBD erfolgt im Anschluss (ab Abschnitt 3.6). Da die Synthese der Edukte der Reaktionen beider Cannabinoide identisch ist, wird zu Beginn der jeweiligen Abschnitte der Reaktionen mit Δ^8 -THC die Synthese der verwendeten Kohlenstoffverbindungen erläutert. Nachfolgend wird die Glycosylierung mittels *Königs-Knorr*- und Trichloracetimidat-Methode, die Veresterung an der C1- und an der C6-Position, die *Mitsunobu*-Reaktion sowie einzelne Reaktionen, welche zur gezielten Bildung des *O*- oder des *C*-Glycosids dienen sollen, beschrieben und diskutiert.

3.1 Synthese der Cannabinoide

Die Synthese von CBD **1** erfolgt mittels elektrophiler aromatischer Substitution^[48] von *cis-p*-Mentha-2,8-dien-1-ol mit Olivetol (Schema 24). Im Rahmen der Masterarbeit wurde zunächst ein effizienter Syntheseweg zu Bildung von Olivetol entwickelt.^[138] Ausgehend von der 3,5-Dihydroxybenzoesäure **5** wird Olivetol **3** in 5 Schritten synthetisiert. Zunächst wird **5** Benzylgeschützt, um nachfolgend die Estergruppe zum Aldehyd zu reduzieren. Dazu wird **6** erst zum Alkohol reduziert und anschließend oxidiert. Die Alkylkette wird in der darauffolgenden *Wittig*-Reaktion eingeführt (**8**), im letzten Schritt wird sowohl das Alken reduziert als auch die Benzyl-Schutzgruppen abgespalten. Die Darstellung von **1** erfolgt analog der Literatur^[54] mittels Olivetol **3** und *cis-p*-Mentha-2,8-dien-1-ol **4** mit *p*TSA.



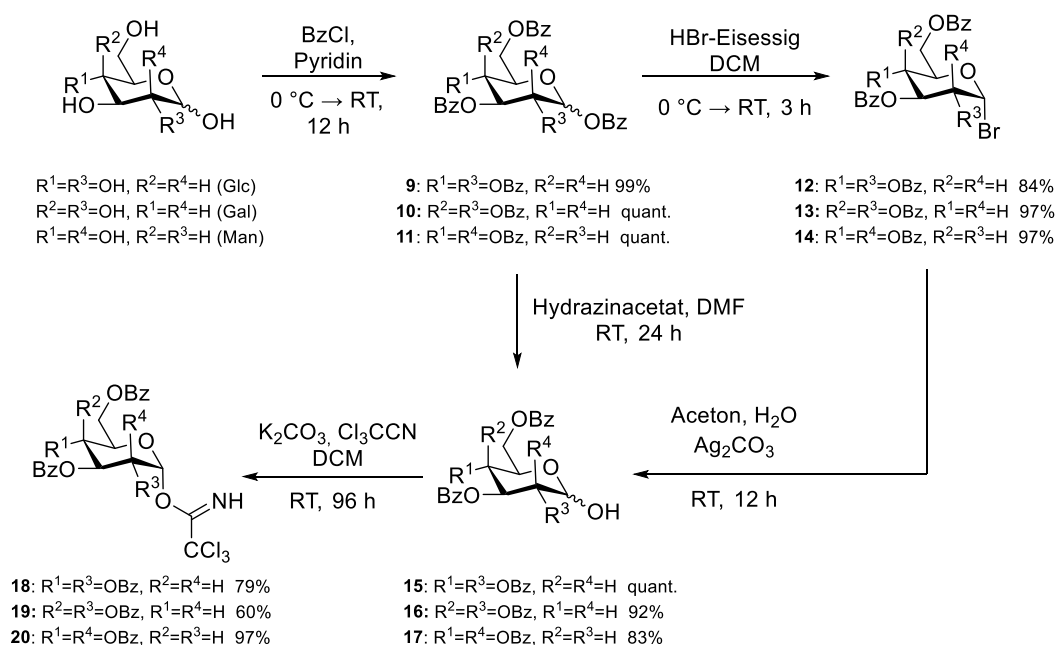
Schema 24: Synthese der Cannabinoide CBD und Δ^8 -THC.

Nach der Bildung von CBD **1** erfolgt die Cyclisierung zu Δ^8 -THC **2**. Je nach Auswahl der Säure und des Lösemittels kann die Bildung der THC-Isomere beeinflusst werden.^[49] Für die Cyclisierung des CBDs können dabei sowohl Lewis- als auch Brønstedt-Säure verwendet werden. Das thermodynamisch stabilere Δ^8 -THC-Isomer^[139] wird mittels *p*-Toluolsulfonsäure in DCM über längere Reaktionszeiten in quantitativer Ausbeute erhalten.

Da Δ^8 -THC im Vergleich zu CBD wegen der Cyclisierung eine statt zwei freier Hydroxygruppen besitzt, wird zuerst die Bindungsknüpfung zwischen Kohlenhydrat und Δ^8 -THC und anschließend zwischen Kohlenhydrat und CBD erläutert und diskutiert.

3.2 Glycosylierung von Δ^8 -THC

Eine gängige Methode zur Bindungsknüpfung zwischen einem Kohlenhydrat und einer Hydroxygruppe liegt in der Glycosylierung.^[58] Die Synthese der eingesetzten Glycone zur *Königs-Knorr*- und Trichloracetimidat-Methode erfolgt für die Monosaccharide Glucose, Galactose und Mannose nach literaturbekannten Methoden und wird im folgenden Schema 25 dargestellt.



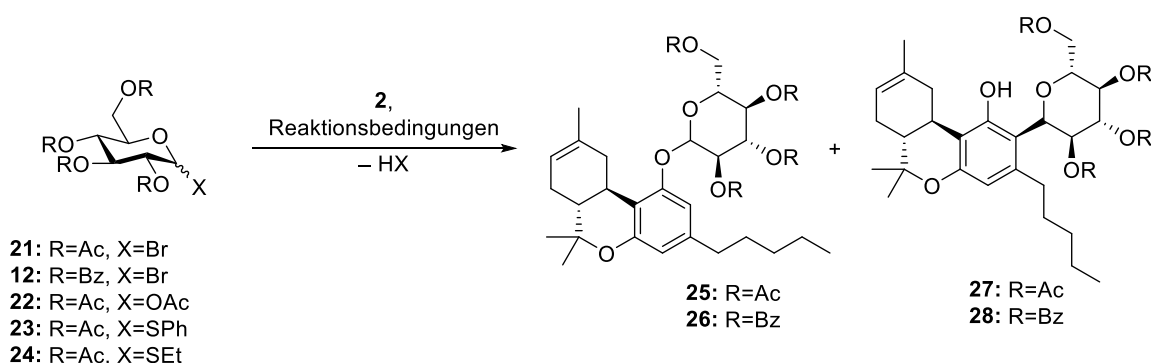
Schema 25: Syntheseweg von **18**, **19** und **20**.

Ausgehend von den Kohlenhydraten D-Glucose, D-Galactose und D-Mannose erfolgt nach der Benzoylschätzung die Bromierung^[34] des anomeren Zentrums in sehr guten Ausbeuten (84% bis 97%). Die Bromide **12**, **13** und **14** werden als Glycone in der *Königs-Knorr*-Reaktion^[66] eingesetzt. Für die Trichloracetimidat-Methode^[67] wird ein Trichloracetimidat am anomeren Zentrum benötigt. Dazu werden entweder die gebildeten Bromide zu den ungesättigten Kohlenhydraten **15**, **16** und **17** hydrolysiert^[80] (**15** quantitativ, **16** 92% **17** 83%) oder ausgehend vom vollständig geschützten Kohlenhydrat mittels Hydrazinacetat und DMF gezielt das anomere Zentrum entschützt (**15** 84%, **16** 82%, **17** 80%).^[81] Dabei unterscheiden sich die Ausbeuten beider Wege nicht signifikant. Beispielsweise wird im Fall der Glucose bei der Bildung von **15** über das Bromid eine Ausbeute von 91% über zwei Stufen erhalten, bei der direkten Umwandlung wird eine Ausbeute von 84% erzielt. Um ausschließlich die thermodynamisch stabileren α -Trichloracetimidate zu erhalten, wird in der Umsetzung von **15**, **16** und **17** K_2CO_3 als Base und 72 Stunden Reaktionszeiten gewählt.^[67] Hierbei liefert das

Mannosederivat **20** eine nahezu quantitative Ausbeute (97%), das Galactosederivat **19** eine Ausbeute von 60% und das Derivat der Glucose **18** 79%.

3.2.1 Königs-Knorr-Reaktion

Die Bromide **12**, **13** und **14** werden analog dem oben genannten Syntheseweg ebenfalls mit Acetyl- statt Benzoylschutzgruppen synthetisiert. Hierbei zeigt sich, dass die *Königs-Knorr*-Reaktion bei der Nutzung von Benzoylschutzgruppen bessere Ausbeuten liefern (30% vs. 8%).



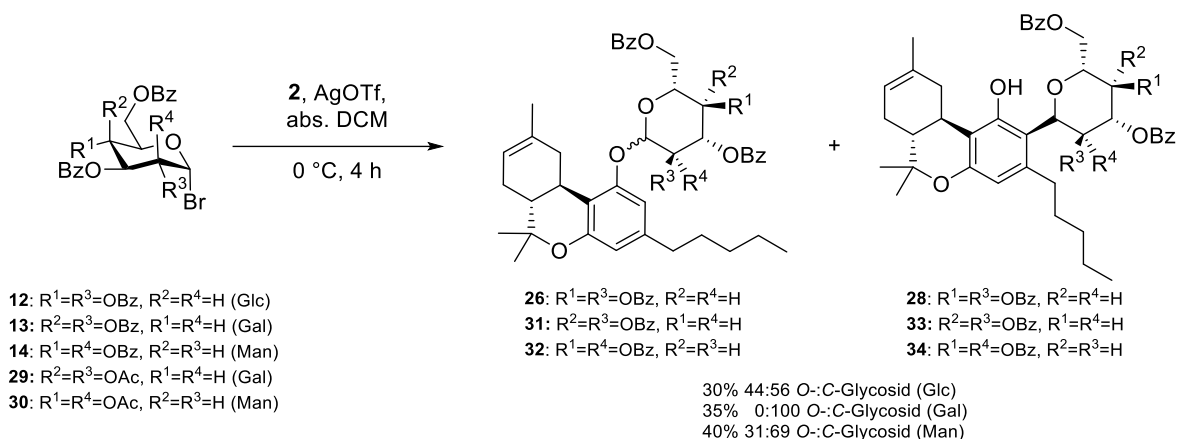
Schema 26: Darstellung der *Königs-Knorr*-Reaktion mit Glucosederivaten.

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Reaktionsbedingungen der durchgeführten *Königs-Knorr*-Reaktionen aus Schema 26 dargestellt. Versuche, das *O*-Glycosid **25** bzw. **26** darzustellen, scheitern zunächst (Eintrag 1-6). Auch der Versuch *in situ* ein Iodid darzustellen, funktioniert weder mit dem 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-D-glucopyranosid **22** noch mit den Thioglycosiden **23** und **24** (Eintrag 9-11). Die mit Acetylschutzgruppen beste Ausbeute von 8% wird unter Verwendung von AgOTf (Eintrag 8) erreicht.

Tabelle 1: Übersicht der getesteten Reaktionsbedingungen mit Glucosederivaten in DCM. ^{a)}Na₂SO₄ zugegeben.
*Ausbeute *O*- und *C*-Glycosid Gemisch.

Eintrag	Substrat	Reagenz	Temp.	Reaktionszeit	Ausbeute*
1 ^[140]	21	Ag ₂ CO ₃	RT	24 h	0%
2 ^[86]	21	NaOH, Ag ₂ CO ₃	RT	4 h	0%
3	21	Et ₃ N, Ag ₂ CO ₃	RT	24 h	0%
4	21	anh. DIPEA, Ag ₂ CO ₃	RT	48 h	0%
5	21	1.0 eq. AgNO ₃	0 °C	6 h	0%
6	21	1.0 eq AgO	0 °C → RT	24 h	0%
7	21	1.0 eq. AgOTf	0 °C → RT	26 h	7%
8	21^{a)}	1.0 eq. AgOTf	0 °C	48 h	8%
9 ^[141]	22	NIS, BF ₃ ·Et ₂ O	0 °C	24 h	0%
10 ^[141]	23	NIS, BF ₃ ·Et ₂ O	0 °C	24 h	0%
11	24	NIS, BF ₃ ·Et ₂ O	0 °C	24 h	0%
12 ^[77]	12	1.0 eq. AgOTf	-15 °C	4 h	0%
13 ^[77]	12	2.0 eq. AgOTf	-15 °C	4 h	0%
14	12^{a)}	1.5 eq. AgOTf	0 °C	4 h	30%
15	12^{a)}	2.0 eq. AgOTf	0 °C → RT	24 h	20%
16 ^[71]	12	Ag ₂ CO ₃ , TMSOTf	0 °C	1.5 h	29%
17 ^[66]	12	1 eq. Ag ₂ CO ₃	RT	24 h	0%

Eine Steigerung der Ausbeute auf bis zu 30% ist sowohl durch Verwendung von Benzoylschutzgruppen, als auch durch die Zugabe von wasserfreiem Na₂SO₄ (Eintrag 8, 14 und 15) möglich. Durch die Zugabe von Na₂SO₄ zusätzlich zu den inerten Bedingungen können eventuelle Spuren von Wasser aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. Es zeigt sich ebenfalls, dass bei einer durchgängigen Reaktionstemperatur von -15 °C sowie bei Erwärmung auf Raumtemperatur die Ausbeute vermindert wird (Eintrag 12, 0%; Eintrag 15 20%). Auch die in der Literatur^[71] beschriebene Kombination eines Silbersalzes mit einer Lewissäure führt zu einer mit Eintrag 14 vergleichbaren Ausbeute von 29% (Eintrag 16). Da bei der Reaktion mit Ag₂CO₃ keine Produktbildung beobachtet wird, wird vermutet, dass die Glycosylierung nur mittels Lewissäure abläuft (Eintrag 17). Die sich hieraus ergebenden Reaktionsbedingungen führen, angewendet auf die Bromide der Galactose **13** und Mannose **14** zu Ausbeuten von 35% bzw. 34% (Tabelle 2, Schema 27).



Schema 27: Königs-Knorr-Reaktion.

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen übertragen auf Galactose und Mannose. ^{a)}Na₂SO₄ zugegeben. *Ausbeute säulenchromatographisch bestimmt, O- und C-Glycosid Gemisch.

Eintrag	Substrat	Reagenz	Temp.	Reaktionszeit	Ausbeute*
1	29	1.0 eq. AgOTf	0 °C	3 h	0%
2	30	1.0 eq. AgOTf	0 °C	3 h	0%
3	13^{a)}	1.5 eq. AgOTf	0 °C	4 h	35%
4	14^{a)}	1.5 eq. AgOTf	0 °C	4 h	34%

Hierbei zeigt sich wiederum, dass mit Acetyl-Schutzgruppen (**29**, **30**) keine Ausbeute isoliert werden kann. In den Tabellen 1 und 2 sind die Gesamtausbeuten der Reaktion dargestellt. Bei der Reaktion mittels AgOTf entsteht neben dem O-Glycosid (**26**, **31**, **32**) auch das C-Glycosid (**28**, **33**, **34**). Da die R_f-Werte beider Glycoside nahezu identisch sind und sie eine identische molekulare Masse besitzen, wird die Entstehung beider Glycoside erst in den aufgenommenen NMR-Spektren ersichtlich. In Abbildung 7 ist der Bereich der Kohlenhydratsignale der ¹H-NMR-Spektren des O-Glycosids **26** (blau), des C-Glycosids **28** (grün) sowie des Gemisches (rot) abgebildet. Es sind die Verschiebungen der Signale erkennbar, am markantesten das Verschwinden des Signals des C8 im Fall des C-Glycosids (6.35 ppm, blau) und das Verschieben des Signals des C10 (6.58 ppm, blau zu 5.96 ppm, grün).

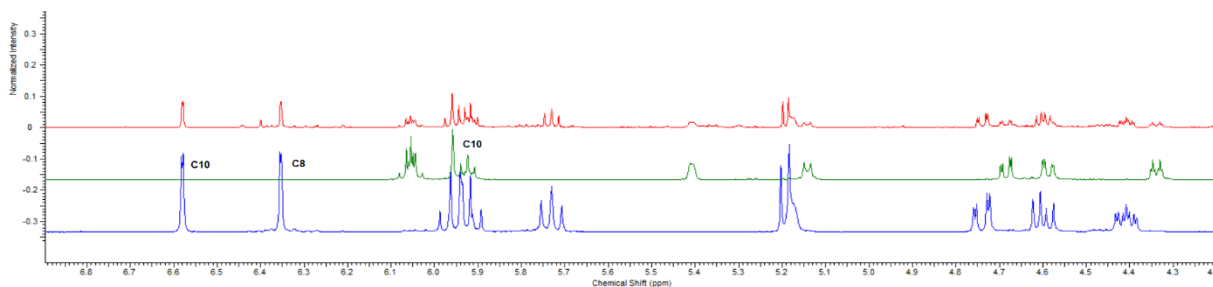
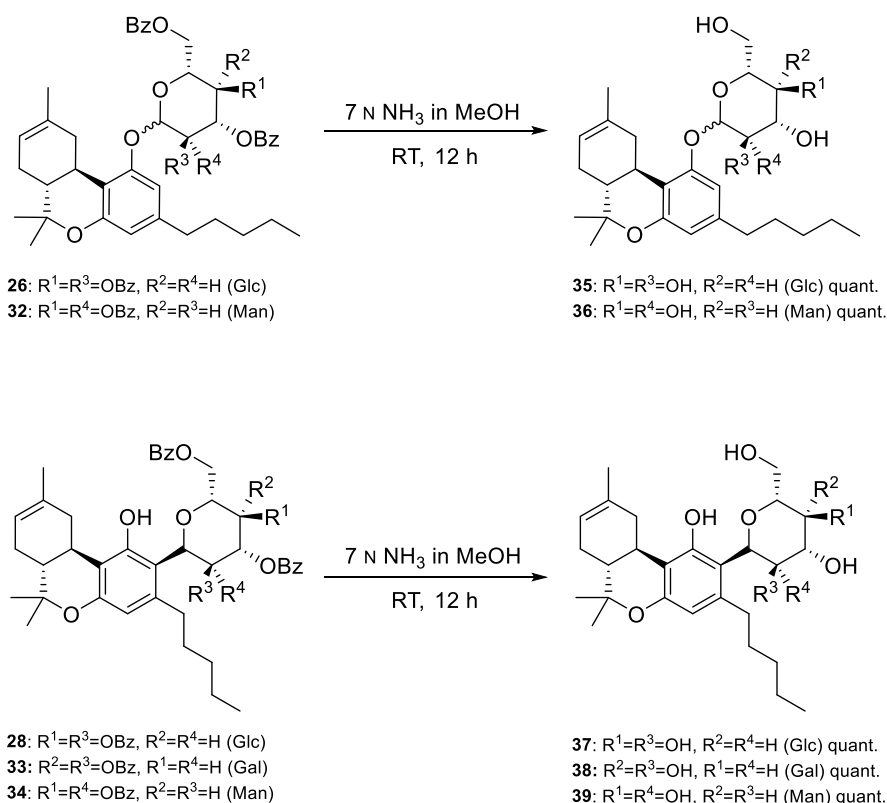


Abbildung 7: Ausschnitt der ¹H-NMR-Spektren des O-Glycosids **26** (blau), des C-Glycosids **28** (grün) sowie des Gemisches (rot).

Um das Verhältnis der Bildung bestimmen zu können, müssen sie voneinander getrennt werden. Dies ist nach mehrfacher säulenchromatographischen Aufreinigung mit sphärischem und *reversed-phase* Kieselgel möglich. Hierbei zeigt sich, dass das Glucosederivat **12** ein Verhältnis von 44:56 *O*-Glycosid:*C*-Glycosid bildet, das Galactosederivat **13** ausschließlich das *C*-Glycosid und das Mannosederivat **14** ein Verhältnis von 31:69 *O*-Glycosid:*C*-Glycosid. Auch die überstöchiometrische Zugabe von AgOTf (Tabelle 1, Eintrag 15) führt nicht zu einer Veränderung der Verhältnisse. Die hier auftretende *Fries*-artige Umlagerung von *O*- zu *C*-Glycosiden ist in der Literatur mit Phenolen bekannt.^[104] Sie wird beobachtet, wenn die *ortho*-Position des Phenols frei ist und in der Reaktion Lewisäuren eingesetzt werden.

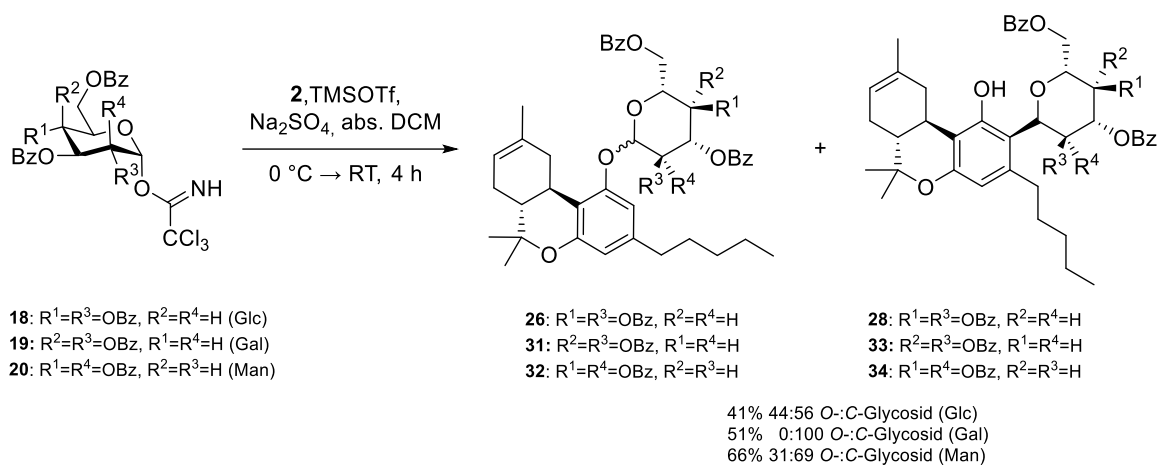
Die anschließende Entschützung unter modifizierten *Zémlen*-Bedingungen^[142] führt in quantitativen Ausbeuten zu den in Schema 28 dargestellten, gewünschten Zielmolekülen **35**, **36**, **37**, **38** und **39**.



Schema 28: Entschützen der Verbindungen **26**, **28**, **32**, **33** und **34**.

3.2.2 Trichloracetimidat-Methode

Die Synthese der für die Reaktion nach *Schmidt* benötigten Trichloracetimide der Glucose **18**, Galactose **19** und Mannose **20** wurde in Abschnitt 3.2 erläutert. Es wird die Benzoyl-Schutzgruppe gewählt, da diese für die angewandte Reaktion stabiler ist als Acetyl-Schutzgruppen. Reaktivere Ether-Schutzgruppen^[58] wurden nicht ausgewählt, da es anschließend zu Problemen bei der Hydrierung mit der Doppelbindung des Cannabinoids kommt (siehe Abschnitt 3.3). In Tabelle 3 sind die getesteten Reaktionsbedingungen der Reaktion zusammengefasst, welche in Schema 29 dargestellt wird.



Schema 29: Trichloracetimidat-Methode.

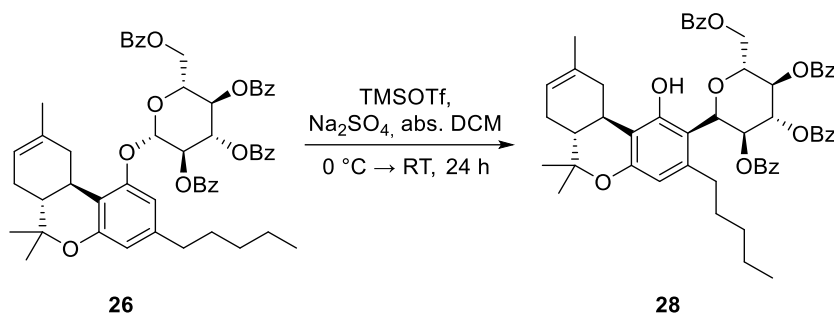
Tabelle 3: Übersicht der Reaktionsbedingungen in DCM. ^{a)}kein Na₂SO₄ zugegeben, *Ausbeute *O*- und *C*-Glycosid Gemisch.

Eintrag	Substrat	Reagenz	Temp.	Reaktionszeit	Ausbeute*
1	18	0.07 eq. TMSOTf	RT	2 h	0%
2	18	1.0 eq. TMSOTf	RT	4 h	37%
3	18	1.0 eq. TMSOTf	0 °C	1.5 h	23%
4	18	0.5 eq. TMSOTf	0 °C → RT	4 h	41%
5 ^[143]	18^{a)}	2.0 eq. TMSOTf	0 °C	6 h	0%
6	18	1.0 eq. TMSOTf	0 °C	72 h	10%
7	18^{a)}	1.0 eq. TMSOTf	-40 °C	5 h	7%
8	18	0.5 eq. TMSOTf	-15 °C	4 h	33%
9 ^[144]	18	1.0 eq. AgOTf	-40 °C	5 h	0%
10	18	1.0 eq. AgOTf	-15 °C	4 h	0%
11	18	0.5 eq. BF ₃ ·Et ₂ O	0 °C → RT	3 h	0%
12	18	1.0 eq. BF ₃ ·Et ₂ O	0 °C	3 h	46%
13	18	0.5 eq. TMSOTf	RT	3 h	30%
14	19	0.5 eq. TMSOTf	0 °C → RT	4 h	51%
15	20	0.5 eq. TMSOTf	0 °C → RT	4 h	66%

Die Ausbeute von 41% (Eintrag 4) zeigt, dass die Zugabe von 0.5 eq. TMSOTf genügt, um vergleichbare oder bessere Ausbeuten als bei der Reaktion mit einem Äquivalent zu erhalten (Eintrag 2, 37% und Eintrag 3, 23%). Ebenfalls zeigt sich, dass die beste Ausbeute erlangt wird, wenn bei der Zugabe des TMSOTfs die Temperatur bei 0 °C liegt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt wird (Eintrag 4, 41%). Bei Reaktionstemperaturen unter oder bei durchgehend 0 °C, sowie bei Reaktionstemperaturen dauerhaft über 0 °C verringert sich die Ausbeute (Eintrag 4 (41%) vs. 3 (23%), 6 (10%), 7 (7%), 8 (33%) sowie 13 (30%)). Die verminderten Ausbeuten bei Eintrag 5 (0%) und 7 (7%) lassen darauf schließen, dass die Zugabe von Na₂SO₄ die Ausbeute steigert. Bei der Verwendung von AgOTf als Reagenz wird keine Reaktion beobachtet (Eintrag 9 und 10). Die Nutzung von BF₃·Et₂O bei 0 °C (Eintrag 12) liefert mit 46% die beste Ausbeute des Glucosederivates **18**, allerdings wird eine stärkere Zersetzung der Edukte beobachtet als bei der Nutzung von TMSOTf. Die Reaktionsbedingungen aus Eintrag 4 sind auf die Derivate der Galactose **19** und Mannose **20** übertragen worden und liefern höhere Ausbeuten als die des Glucosederivates **18** (Eintrag 14; 51% und Eintrag 15; 66%). Die jeweiligen Ausbeuten geben das erhaltene Gemisch aus *O*- (**26**, **31**, **32**) und *C*-Glycosid (**28**, **33**, **34**) an. Die Verhältnisse sind analog den Verhältnissen der

Königs-Knorr-Reaktion. So bildet sich mit dem Glucosederivat **18** ein Verhältnis von 44:56 *O*-Glycosid:*C*-Glycosid. Das Derivat der Galactose **19** bildet ebenfalls ausschließlich das *C*-Glycosid und das Mannosederivat **20** ein Verhältnis von 31:69 *O*-Glycosid:*C*-Glycosid. Hierbei ist zu beachten, dass mit dem α -Anomer der Glucose und der Galactose ausschließlich das β -Anomer gebildet wird, mit der Mannose ausschließlich das α -Anomer. Das ist darauf zurückzuführen, dass im Fall der Mannose aufgrund der Nachbargruppenbeteiligung das α -*O*-Glycosid **32** entsteht.^[58]

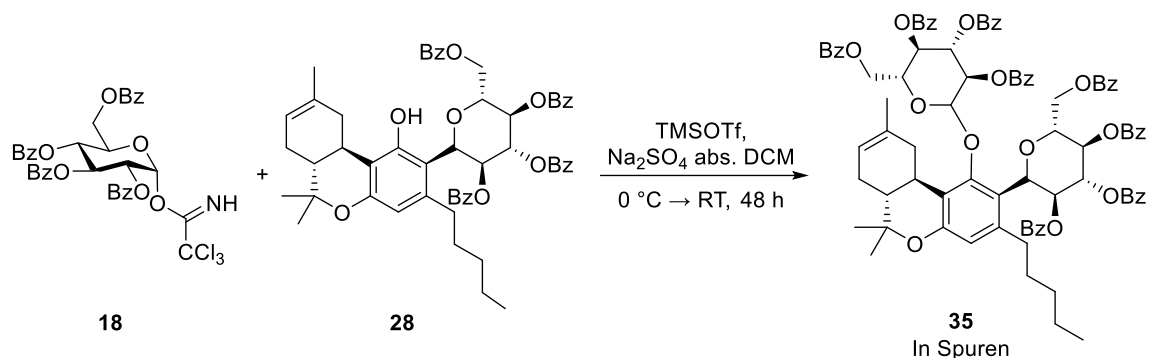
In der Literatur^[104] wird beschrieben, dass durch die Verwendung von Acetonitril anstelle von DCM die Bildung des *C*-Glycosids begünstigt wird. Bei der Reaktion des Trichloracetimidats **18** zu **28** in abs. Acetonitril wird jedoch keine Produktbildung beobachtet. Beim Versuch, das reine *O*-Glycosid **26** zum *C*-Glycosid **28** in DCM umzulagern, wird lediglich die erneute Bildung des Gemischs festgestellt, welches sich auch nicht durch die Zugabe mehrerer Äquivalente TMSOTf verändern lässt (Schema 30).



Schema 30: Umlagerungsversuch von *O*- zu *C*-Glycosid.

Die anschließende Entschützung der gebildeten Produkte **35**, **36**, **37**, **38** und **39** verläuft in allen Fällen in nahezu quantitativer Ausbeute.

Als nächstes wird versucht, das *C*-Glycosid **28** unter den entwickelten Reaktionsbedingungen erneut zu glycosylieren um das bis-Glycosid **35** zu erhalten (Schema 31).



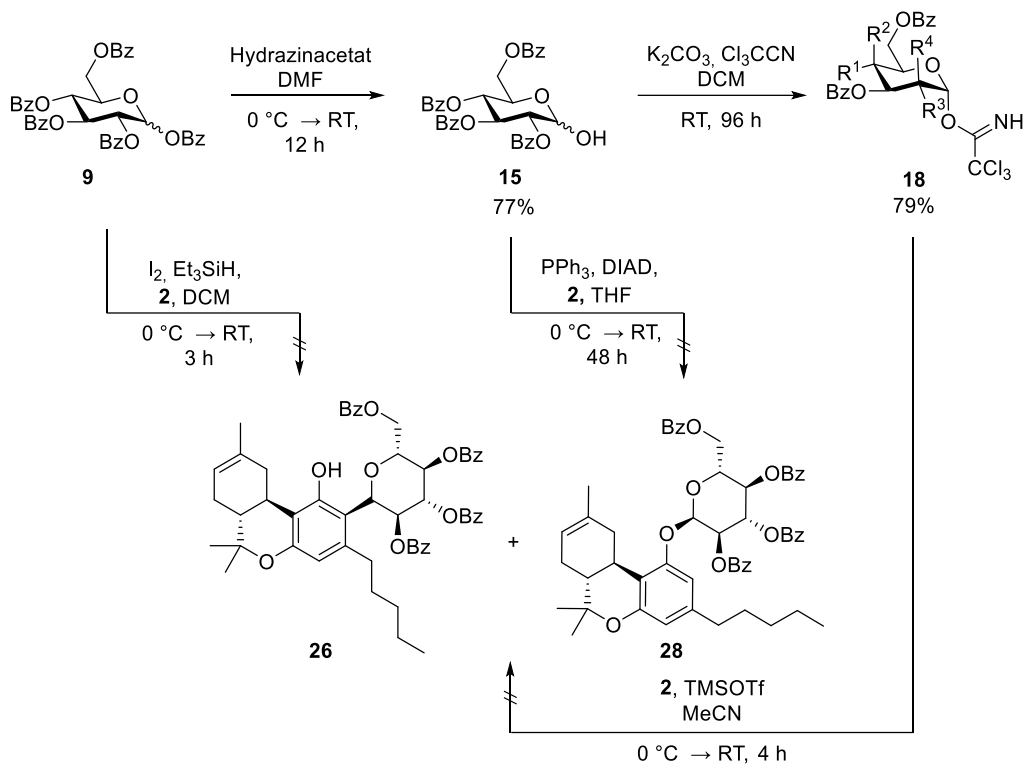
Schema 31: Doppelglycosylierungsversuch mit **18**.

Das gewünschte Produkt **35** kann in der Masse detektiert, aber nicht isoliert werden.

3.2.3 Gezielte Bildung des *O*- und *C*-Glycosids

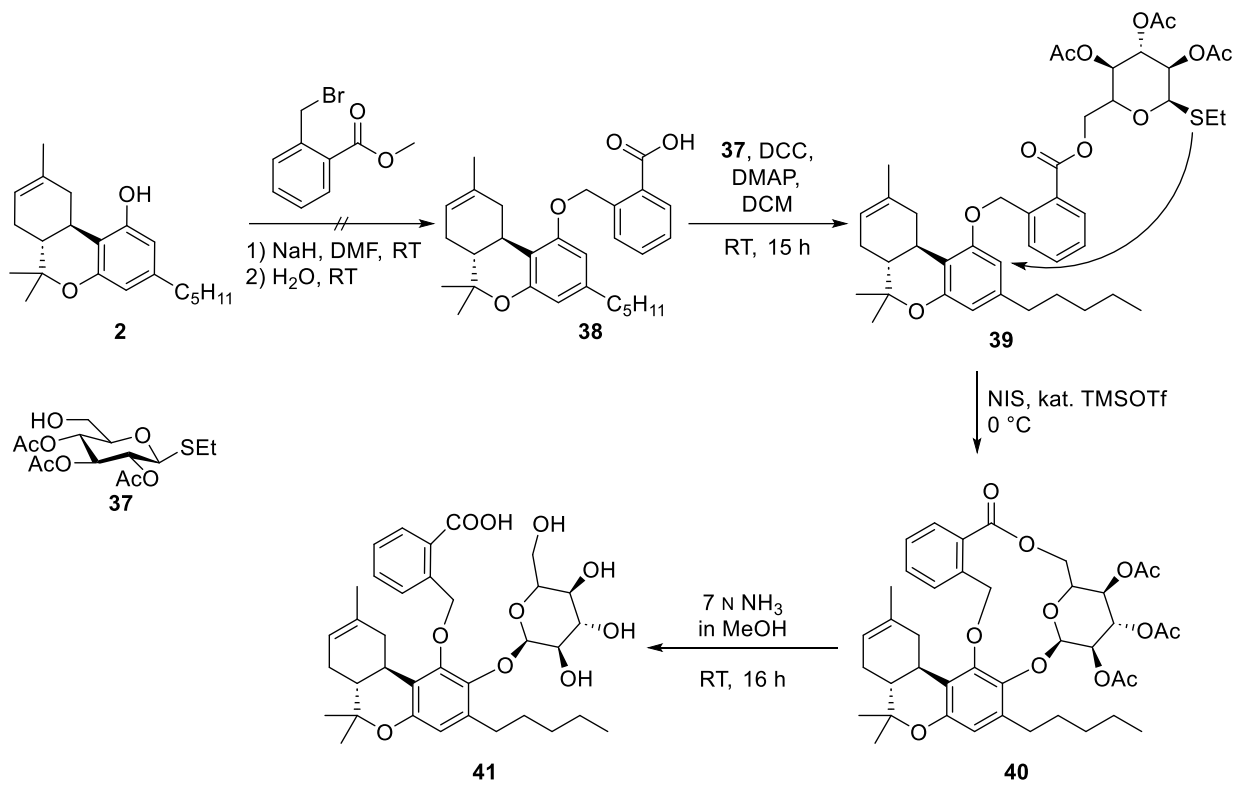
Im nachfolgenden Schema 32 sind Reaktionen aufgezeigt, mit denen gezielt das *O*- oder das *C*-Glycosid (**26** und **28**) der Glucose gebildet werden soll. In der Literatur^[100] wird die β -selektive Synthese von *C*-Arylglycosiden beschrieben. Hierbei wird **9** mittels Iods und Triethylsilan aktiviert, in dem *in situ* ein Glycosyliodid gebildet wird. Dies reagiert mit dem Aromaten (Δ^8 -THC, **2**). Nach der anschließenden *Fries*-artigen Umlagerung, soll allein das β -*C*-Arylglycosid erhalten werden. Mittels einer *Mitsunobu*-Reaktion ist es möglich, alleinig das *O*-Glycosid **26** herzustellen, da unter diesen Reaktionsbedingungen keine Lewissäure benötigt wird. Allerdings wird sowohl bei der *Mitsunobu*-Reaktion als auch bei der Reaktion über das Glycosyliodid keine Produktbildung beobachtet, im Fall der *Mitsunobu*-Reaktion konnten die Edukte reisoliert werden.

Es wird ebenso keine Produktbildung bei der Glycosylierung in abs. Acetonitril beobachtet.^[104]



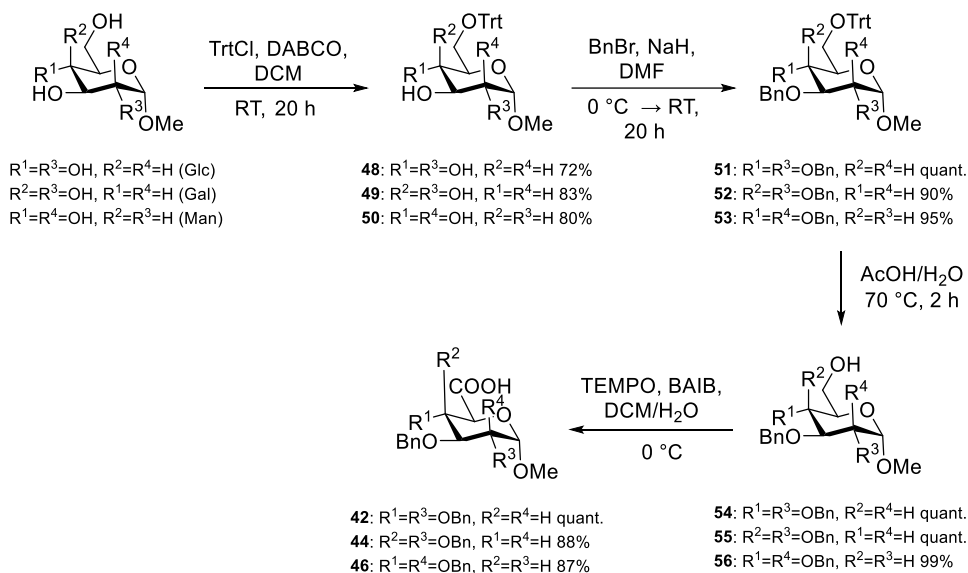
Schema 32: Durchgeführte Reaktionen zur gezielten Bildung der Glycoside **26** und **28**.

Als nächstes wird versucht, durch die Blockierung der Hydroxygruppe ausschließlich das C-Glycosid zu erhalten (Schema 33). Hierzu wird die von *Ziegler* und *Lemanski* entwickelten Methode zur intramolekularen Glycosylierung angewandt.^[145–147] Zunächst soll das Methyl-2-(brommethyl)benzoat an das Δ^8 -THC **2** eingeführt werden. Nach der Verseifung der Methylgruppe wird das Produkt **38** erhalten, welches dann mit dem Kohlenhydrat **37** zu **39** umgesetzt wird. Als nächstes erfolgt die intramolekulare C-Glycosidbildung durch den Angriff der Thiogruppe. Anschließend kann das Molekül **40** unter modifizierten *Zemplén*-Bedingungen zu Produkt **41** entschützt werden. Die Reaktion des Methyl-2-(brommethyl)benzoats mit **2** führt zu keiner Produktbildung, weshalb die Route nicht weiter verfolgt wird.

Schema 33: Geplante Darstellung des C-Glycosids **41**.

3.3 Bildung der Uronsäure- Δ^8 -THC-ester

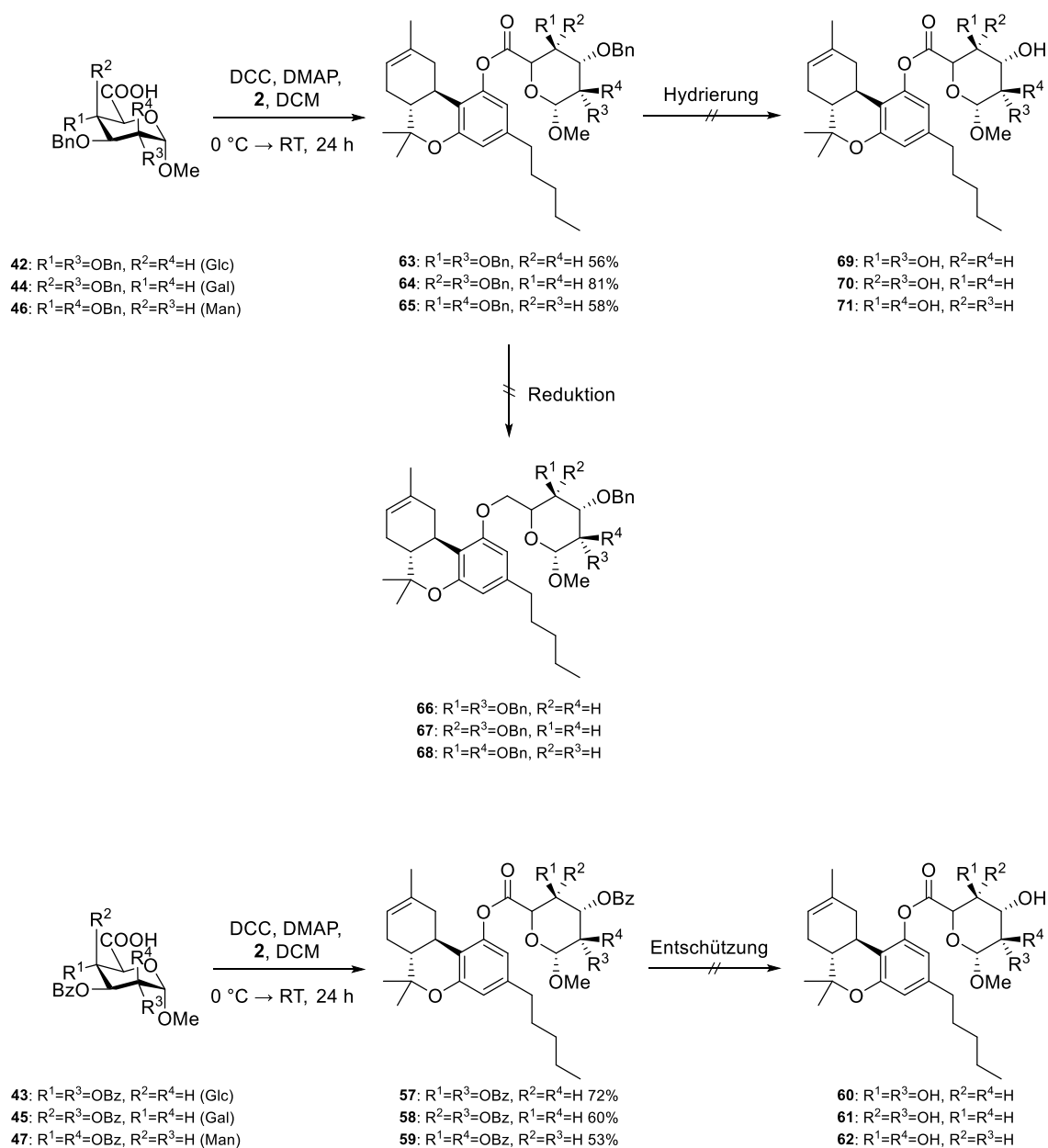
Als nächstes wird die Verknüpfung des Kohlenhydrats mit Δ^8 -THC über eine Esterbindung untersucht. Hierzu werden zunächst die Uronsäuren der Glucose **42**, **43** der Galactose **44**, **45** und der Mannose **46**, **47** nach etablierten Methoden synthetisiert (Schema 34).^[148–150]



Schema 34: Darstellung der Uronsäuren.

Um die α/β -Anomerenbildung zu vermeiden, wird für die Reaktionssequenz von Kohlenhydraten ausgegangen, deren C1 Position methoxygeschützt ist. Zunächst wird das Kohlenhydrat selektiv an Position 6 trityliert (**48** 72%, **49** 83%, **50** 80%). Nach der anschließenden Benzylschützung in sehr guten Ausbeuten (**51** quantitativ, **52** 90%, **53** 95%) wird die Tritylschutzgruppe im Säuren abgespalten um zu den Alkoholen **54**, **55** und **56** zu gelangen. Dies gelingt in quantitativen Ausbeuten. Anschließend wird mittels TEMPO-katalysierter Oxidation die Carbonsäuren **42**, **44** und **46** erhalten. Mit der Uronsäure der Glucose **42** wird eine quantitative Ausbeute erreicht, mit den Uronsäuren der Galactose **44** und Mannose **46** werden ebenfalls hohe Ausbeuten erlangt (88% und 87%).

Dieselbe Reaktionssequenz wird auch im Fall der Benzoylschützung angewandt, die erhaltenen Ausbeuten der Uronsäuren **43**, **45**, **47** unterscheiden sich nicht signifikant (80% – 87%).



Schema 35: Veresterungen der Uronsäuren **42** - **47**.

In nachfolgender Tabelle 4 sind die Ausbeuten der jeweiligen Veresterungsmethode der Benzoyl- und Benzylgeschützten Uronsäuren **42** – **47** zusammengefasst. Die besten Ausbeuten zur Veresterung der Uronsäure mit Δ^8 -THC liefert die Veresterung unter *Steglich*-Bedingungen (Eintrag 1 (56%), 3 (81%), 6 (72%), 9 und 11 (53%)).^[151] Die Veresterung mittels EDC·HCl als Kupplungsreagenz (Eintrag 4, 8%)^[152] und Bildung eines Säurechlorids (Eintrag 8 (44%), 10 (18%) und 12 (10%))^[148] liefern niedrigere Ausbeuten. Insgesamt werden mit den benzylgeschützten Derivaten **42**, **44** und **46** höhere Ausbeuten erhalten als mit den benzoylgeschützten Derivaten **43**, **45** und **47**.

Tabelle 4: Übersicht der getesteten Veresterungen von **42** – **47** in DCM. ^{a)}THF als Lösemittel.

Eintrag	Substrat	Reagenz	Temp.	Reaktionszeit	Ausbeute
1 ^[151]	42	DCC, DMAP	0 °C → RT	24 h	56%
2 ^{[148]a)}	42	SOCl ₂ , DMF	0 °C	4 h	0%
3	44	DCC, DMAP	0 °C → RT	24 h	81%
4	44	EDC·HCl	RT	16 h	8%
5	46	DCC, DMAP	0 °C → RT	24 h	58%
6	43	DCC, DMAP	0 °C → RT	24 h	72%
7 ^[152]	43	EDC·HCl	RT	16 h	0%
8 ^{a)}	43	SOCl ₂ , DMF	0 °C	4 h	44%
9	45	DCC, DMAP	0 °C → RT	24 h	53%
10 ^{a)}	45	SOCl ₂ , DMF	0 °C	4 h	18%
11	47	DCC, DMAP	0 °C → RT	24 h	53%
12	47	SOCl ₂ , DMF	0 °C	4 h	10%

Als nächstes wird versucht, die synthetisierten Ester **57**, **58** und **59** zu **60** – **62** zu entschützen. Da die Benzoyl-Schutzgruppe allerdings ebenfalls über einen Ester die Hydroxygruppen schützt, ist die alleinige Abspaltung der Schutzgruppen, ohne das Kohlenhydratgerüst vom Δ^8 -THC abzuspalten, nicht möglich. Ebenfalls ist die Reduktion des benzylgeschützten Uronsäure- Δ^8 -THC-Esters **42** zum Ether **66** nicht erfolgreich (Schema 35). Die Reduktionen, welche in Tabelle 5 zusammengefasst sind, führen entweder zur Zersetzung des Produkts oder zu keiner Reaktion.

Tabelle 5: Übersicht der getesteten Reduktionen. k.R.= keine Reaktion, Zer. = Zersetzung.

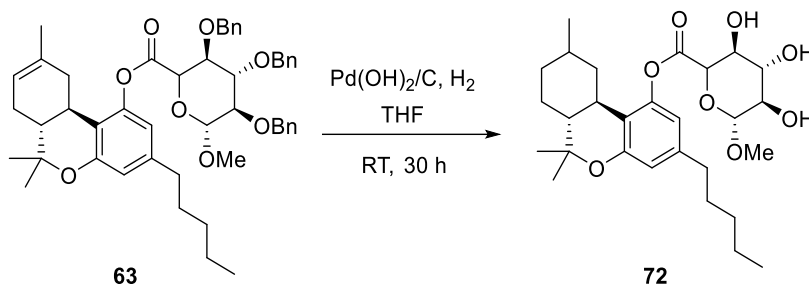
Eintrag	Substrat	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1 ^[153]	42	InBr ₃ , Et ₃ SiH, DCM 60 °C, 20 h	k.R.
2 ^[154]	42	BH ₃ ·THF, THF, RT, 144 h	k.R.
3 ^[155]	42	TiCl ₄ , TMSOTf, Et ₃ SiH, DCM, 0 °C → RT, 24 h	Zer.
4 ^[156]	42	1. DIBAL, THF –78 °C, 1 h 2. BF ₃ ·Et ₂ O, Et ₃ SiH, DCM, –20 °C, 20 h	Zer.

Auch die Entschützung der Benzylschutzgruppen zu **69** – **71** gelingt nicht. Der Versuch, die Benzylschutzgruppen mittels Palladium auf Aktivkohle in Methanol abzuspalten bleibt ebenfalls erfolglos. Da das Lösungsmittel Einfluss auf die Reaktion haben kann,^[157] werden als nächstes die Lösungsmittel Ethylacetat und THF getestet. Die Reaktionen liefern keine Reaktion (Tabelle 6, Eintrag 1 – 3).

Tabelle 6: Übersicht der getesteten Hydrierungen. k.R.= keine Reaktion.

Eintrag	Substrat	Reagenz	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute
1	42	Pd/C, H ₂	EtOAc	96 h	k.R.
2 ^[158]	42	Pd/C, H ₂	THF	72 h	k.R.
3	42	Pd/C, H ₂	MeOH	72 h	k.R.
4 ^[159]	42	Pd(OH) ₂ /C, H ₂	THF	30 h	92% 72
5 ^[159]	42	Pd(OH) ₂ /C, H ₂	THF	3 h	0%
6 ^[156]	42	PhSTMS, ZnI ₂ , Bu ₄ NI	DCM	48 h	0%

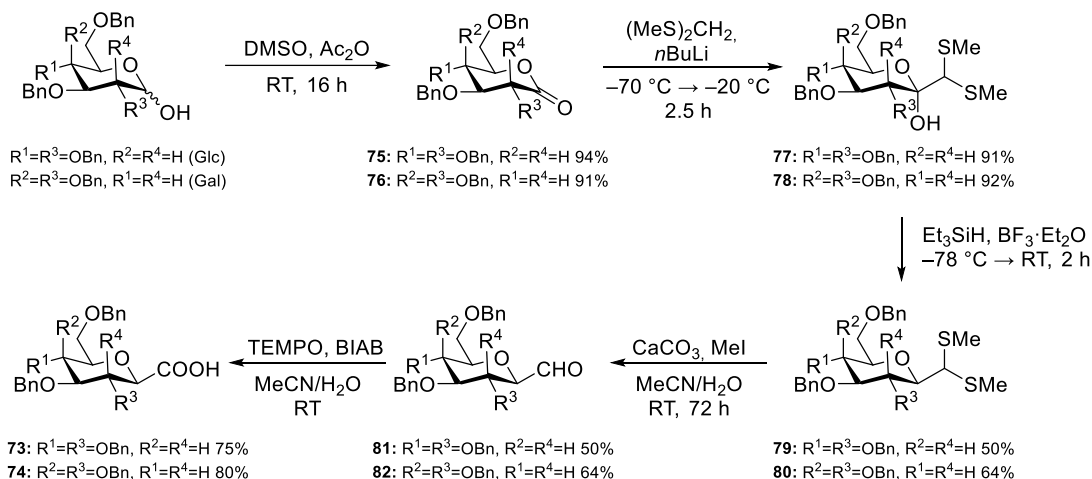
Mit der Verwendung des reaktiveren *Pearlman* Katalysators^[159](Eintrag 4) werden die Benzylschutzgruppen abgespalten. Es wird allerdings auch die Hydrierung der Doppelbindung des Tetrahydrocannabinols beobachtet was zur Bildung von **72** führt, dargestellt in Schema 36. Mit einer verkürzten Reaktionszeit wird nur die Hydrierung der Doppelbindung beobachtet, keine Abspaltung der Benzylschutzgruppen.

Schema 36: Hydrierung mittels *Pearlman* Katalysator.

Insgesamt liefert die Veresterung nach Steglich-Bedingungen mit den benzylgeschützten Säuren **42** (56%), **44** (81%) und **46** (68%) die höchsten Ausbeuten. Aufgrund der nicht erfolgten Abspaltung der Benzylschutzgruppen wird die Reaktionsroute verworfen.

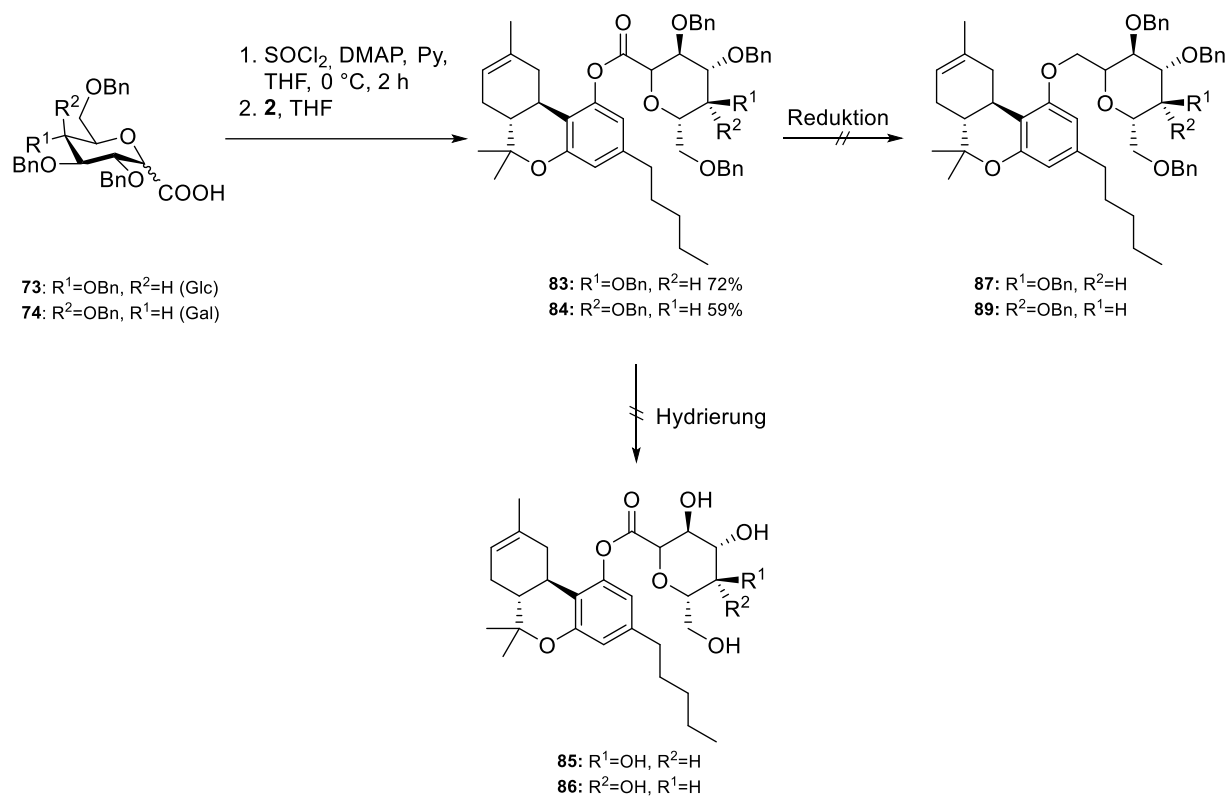
3.4 Bildung der Heptansäure- Δ^8 -THC-ester

Die Synthese von **73** und **74** erfolgt nach literaturbekannten Methoden und ist in nachfolgendem Schema 37 dargestellt.^[152]



Schema 37: Darstellung der Heptansäurederivate **73** und **74**.

Zunächst wird in einer *Albright-Goldman*-Oxidation^[160] das Glucono- **75** bzw. Galactonolacton **76** gebildet (94% und 91%). Die anschließende *Corey-Seebach*-Reaktion^[161,162] liefert **77** und **78** in sehr guten Ausbeuten von über 90%. Die nachfolgende Reduktion mittels Triethylsilan und $BF_3 \cdot Et_2O$ liefert das Glucose- **79** und Galactosederivat **80** mit Ausbeuten von 50% sowie 64%.^[162] Im nächsten Schritt werden die Thioacetale entschützt damit der entstehende Aldehyd final mittels TEMPO-Oxidation mit Ausbeuten von 75% und 80% zu den Heptansäuren **73** und **74** oxidiert wird.^[163]



Schema 38: Veresterung der Heptansäuren **73** und **74**.

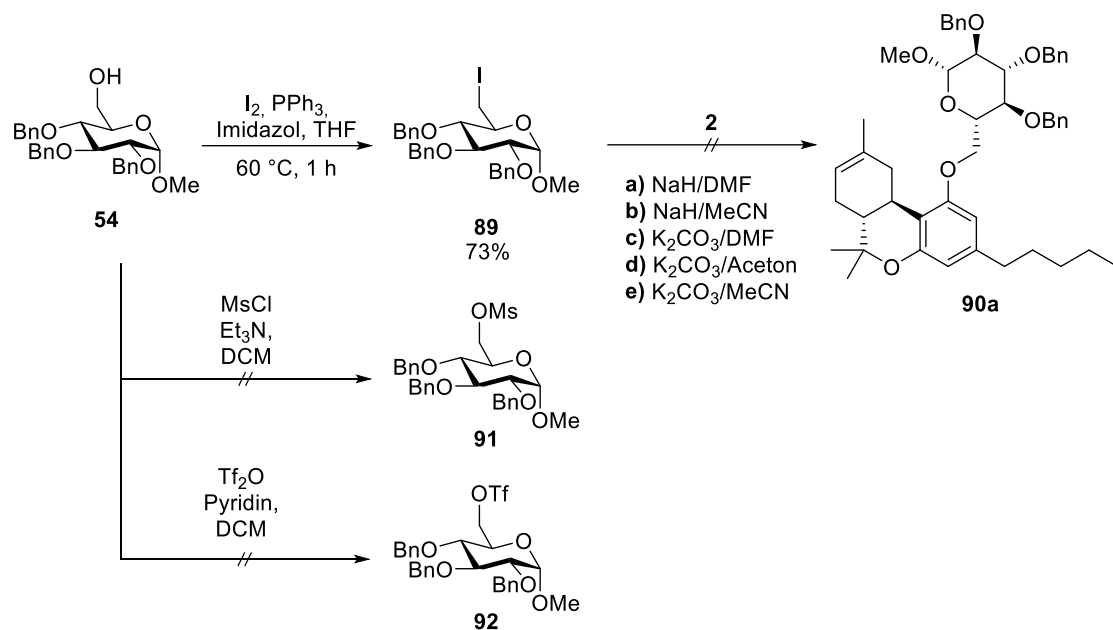
Die Veresterungen der Heptansäuren **73** und **74** mittels Säurechloriden liefern die gewünschten Produkte in Ausbeuten von 72% (**83**) und 59% (**84**). Da die Kohlenhydrate der gebildeten Ester allerdings ebenfalls über Benzylschutzgruppen geschützt sind, ist es nicht möglich, diese zu entschützen (**85**, **86**) oder zu reduzieren (**87**, **88**). Deshalb wird die Route ebenfalls verworfen.

3.5 Bindungsbildung über die C6-Position

Anschließend wird versucht, wie in Schema 39 dargestellt, über eine S_N2 - und eine *Mitsunobu*-Reaktion, die Bindungsbildung über die C6-Position der Kohlenhydrate D-Glucose, D-Galactose und D-Mannose mit Δ^8 -THC zu ermöglichen.

3.5.1 S_N2 -Reaktion

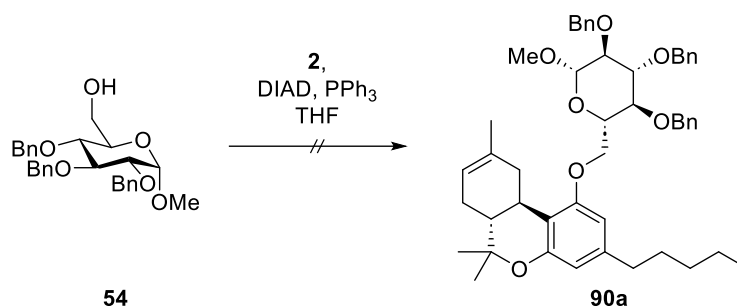
Das in Kapitel 3.3 synthetisierte Glucosederivat **54** wird in einer *Appel*-Reaktion in einer Ausbeute von 73% (**89**) iodiert.



Schema 39: *Appel*-Reaktion mit anschließender S_N2 -Reaktion.

Es ist allerdings nicht möglich, eine erfolgreiche S_N2 -Reaktion mittels **89** und **2** zu **90a** durchzuführen. Es kommt weder mit der Base NaH, noch mit ausgeheiztem K_2CO_3 in frisch absolutierten DMF, MeCN oder Aceton^[164] zur Reaktion. Die Einführung einer Mesylgruppe (**91**) oder eines Triflats (**92**) als bessere Abgangsgruppen schlugen ebenso fehl da keine Produktbildung beobachtet wird.

3.5.2 Mitsunobu-Reaktion

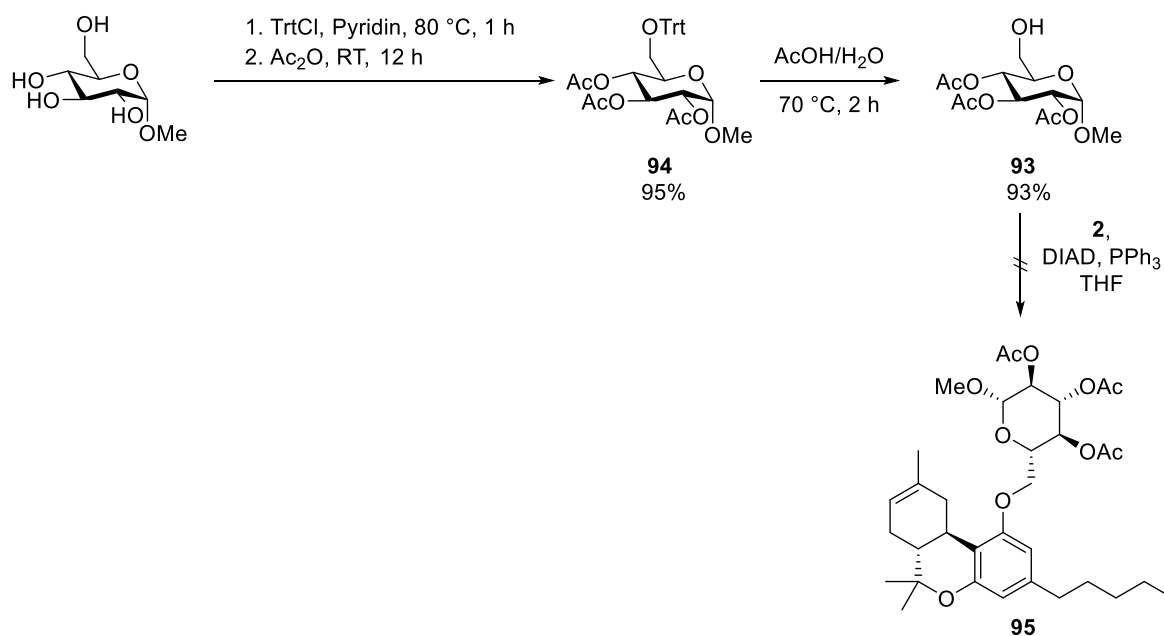
Schema 40: Mitsunobu-Reaktion mit **54**.

Die in Schema 40 abgebildete Reaktion führte nicht zur gewünschten Produktbildung, die genauen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 7 zu finden. Der Wechsel des Lösungsmittels oder die Verwendung von sehr frisch absolutiertem THF führt ebenfalls nicht zur Reaktion, auch eine Verlängerung der Reaktionszeit oder Erhöhung der Reaktionstemperatur zeigen keine Auswirkung. Auch bei der durchgeführten, 3 M konzentrierten Mitsunobu-Reaktion im Ultraschallbad^[137] (Tabelle 7, Eintrag 7) kann keine Reaktion der Edukte beobachtet werden.

Tabelle 7: Übersicht der getesteten Mitsunobu-Reaktionen. ^{a)}Frisch absolutiertes THF. k.R.= keine Reaktion. ^{b)}Reaktion im Ultraschallbad, auf 3 M konzentriert.

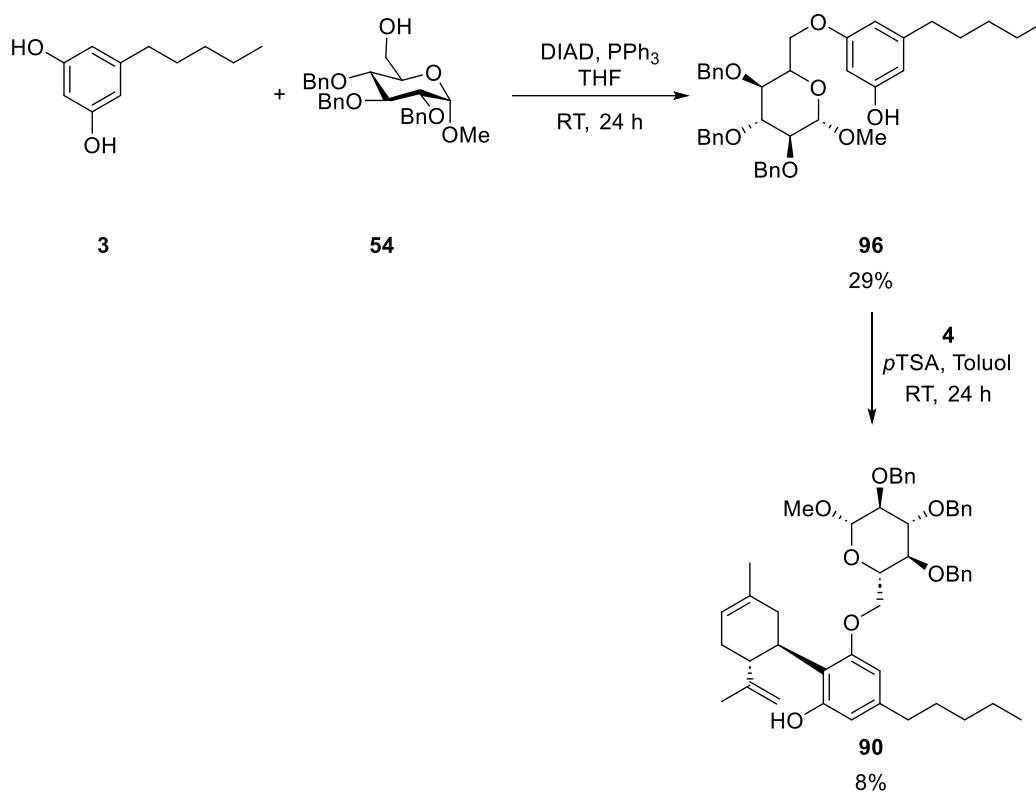
Eintrag	Substrat	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Temp.	Ausbeute
1	54	THF ^{a)}	20 h	60 °C	k.R.
2	54	THF	96 h	RT	k.R.
3	54	THF ^{a)}	40 h	0 °C → RT	k.R.
4	54	DCM	72 h	0 °C → RT	k.R.
5	54	MeCN	72 h	0 °C → RT	k.R.
6	93	THF ^{a)}	72 h	0 °C → RT	k.R.
7 ^[137]	54^{b)}	THF ^{a)}	1 h	RT	k.R.

Die Verwendung der Acetylschutzgruppen (**93**) anstatt des benzylgeschützten Derivats **54** führt ebenfalls nicht zu einer Reaktion (Schema 41). Es wird angenommen, dass Δ^8 -THC nicht sauer genug ist (pKs-Wert von ~ 10.6 ^[165]).



Schema 41: *Mitsunobu*-Reaktion mit acetylgeschützter Glucose **93**.

Da Olivetol ein kleineres Molekül und zudem saurer (pKs-Wert von 9.59 ^[165]) ist, wird untersucht, ob die *Mitsunobu*-Reaktion mit Olivetol stattfindet (Schema 42).



Schema 42: *Mitsunobu*-Reaktion mit Olivetol **3**.

Wie vermutet, kann bei der Reaktion von Kohlenhydratderivat **54** mit Olivetol **3** das Produkt **96** mit 29% Ausbeute dargestellt werden. Bei der anschließenden Kupplung mit *cis-p*-Mentha-2,8-dien-1-ol **4** konnte das gewünscht Produkt **90** mit einer Ausbeute von 8% erhalten werden. Dies ist im Vergleich zu der anfänglichen Synthese von CBD **1** mit 21% Ausbeute geringer, was an einer sterischen Hinderung vom eingeführten Glucosemolekül liegen kann.

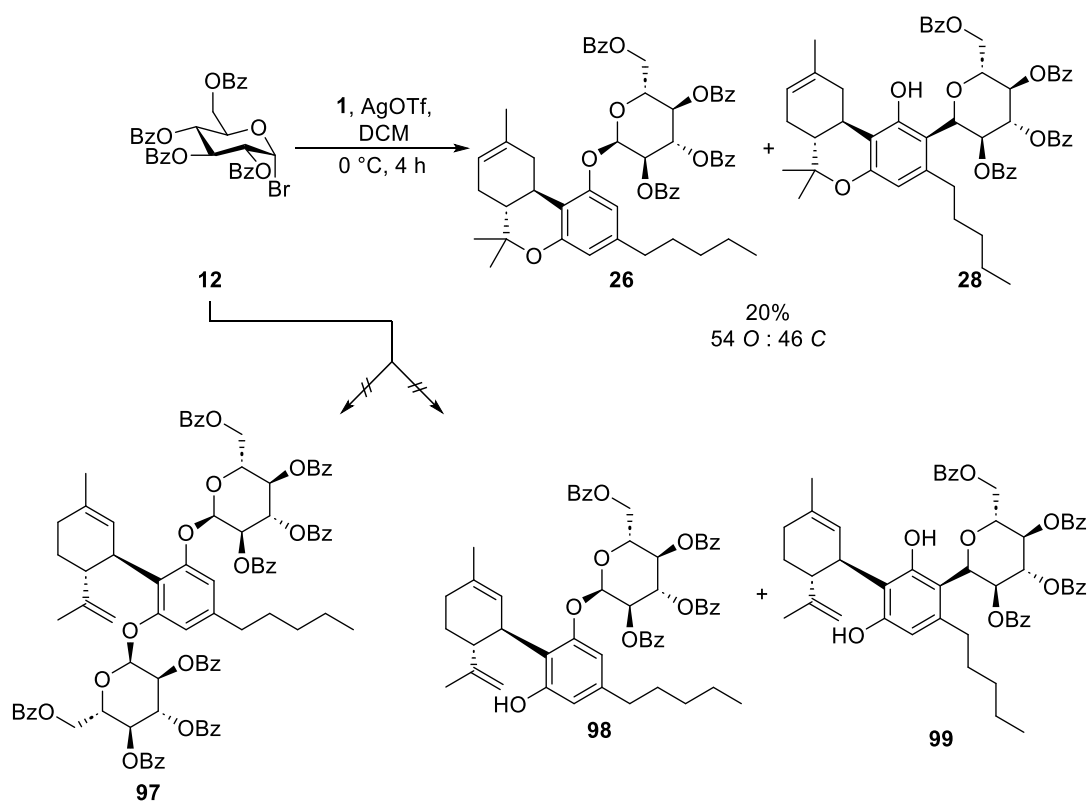
Als nächstes wird die Synthese kohlenhydrathaltiger Cannabidiolderivate untersucht. Die erfolgreiche Synthese von **35**, **36**, **37**, **38** und **39** wird im Folgendem versucht auf CBD zu übertragen.

3.6 Glycosylierung von CBD

Die ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen für die Glycosylierungen der Kohlenhydratderivate **12**, **13**, **14**, **18**, **19** und **20** der Glucose, Galactose und Mannose mit Δ^8 -THC werden auf CBD angewandt. Die Synthese der eingesetzten Derivate **12**, **13**, **14**, **18**, **19** und **20** wurde bereits in Abschnitt 3.2 erläutert.

3.6.1 Königs-Knorr-Reaktion

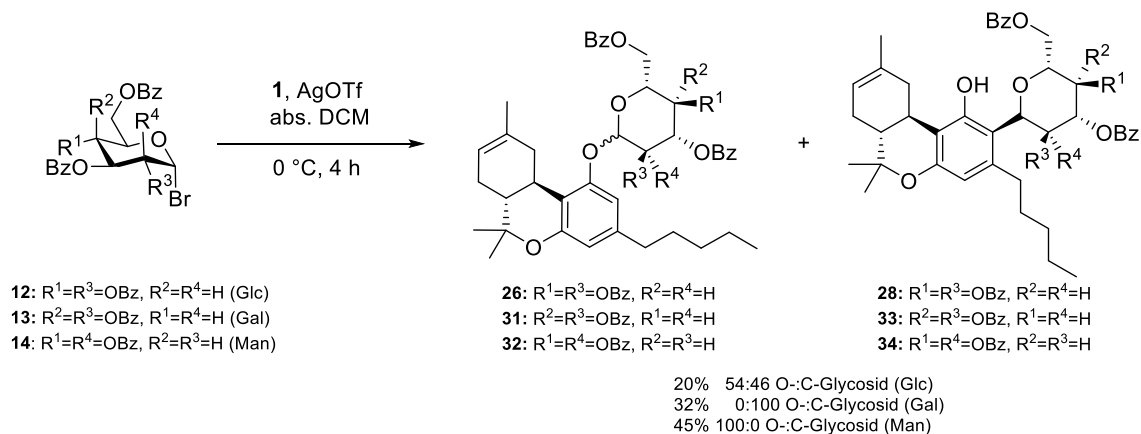
Da CBD **1** im Vergleich zu Δ^8 -THC **2** zwei freie Hydroxylgruppen besitzt, wird zunächst angenommen, dass eine Glycosylierung an beiden Hydroxylgruppen (**97**) möglich ist (Schema 43).



Schema 43: Durchgeführte *Königs-Knorr*-Reaktion.

Die Umsetzung von CBD **1** mit 2 Äquivalenten des Glycosylbromids **12** und 3 Äquivalenten AgOTf bildet lediglich das einfach glycosylierte Produkt **26** und **28** (22%). Die Verwendung der ursprünglichen Äquivalente aus den ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen mit Δ^8 -THC (1.00 eq. Kohlenhydrat, 1.5 eq. AgOTf) führt nicht zu einer signifikanten Verminderung der erhaltenen Ausbeute (22% vs. 20%), weshalb für das Galactosederivat **13** und Mannosederivat **14** ebenfalls die ursprünglichen Äquivalente eingesetzt werden, wobei Ausbeuten von 32% und

45% erzielt werden (Schema 44). Es zeigt sich, dass CBD in der Reaktion zu Δ^8 -THC cyclisiert und damit die Produkte **26** und **28** gebildet werden. Dies ist auf die eingesetzte Lewis-Säure zurückzuführen.



Schema 44: Königs-Knorr-Reaktion mit CBD.

Tabelle 8: Ausbeute der Königs-Knorr-Reaktion (1.5 eq. AgOTf, DCM, 0 °C, 4h) mit CBD **1** und Δ^8 -THC **2**.

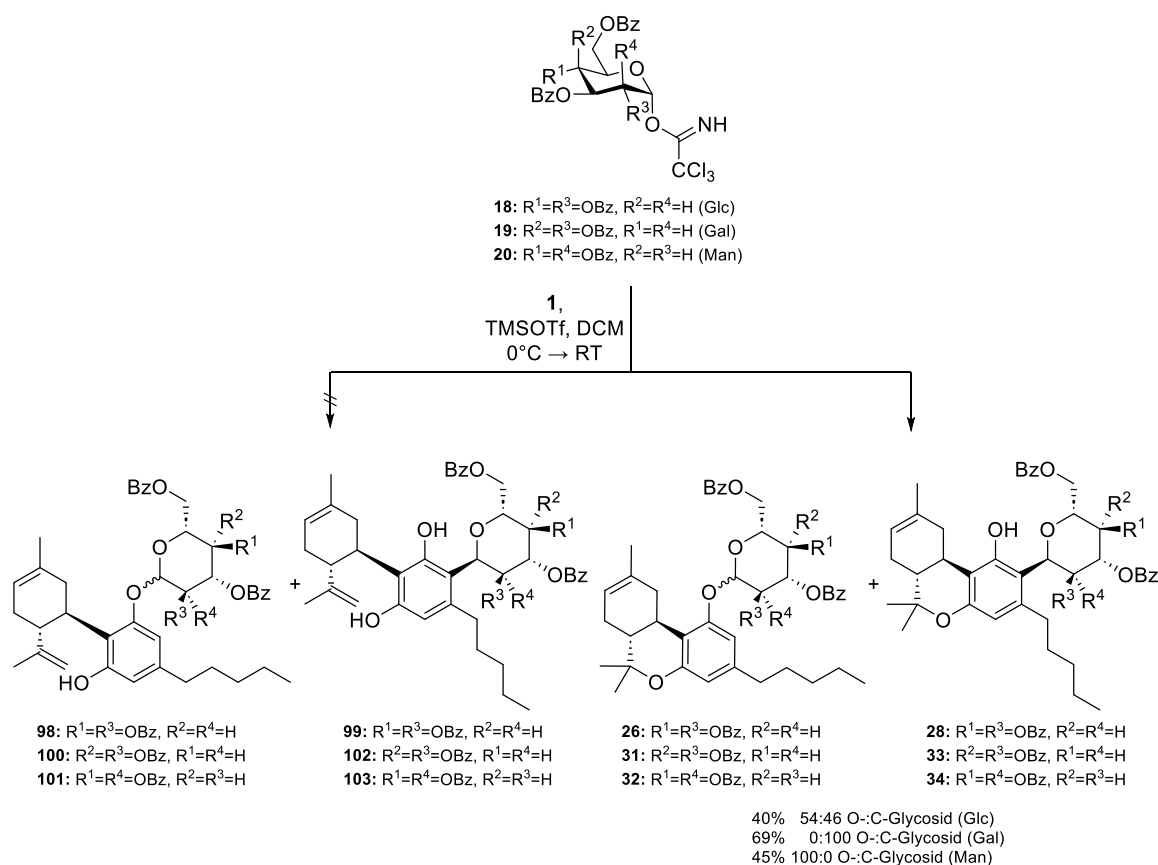
Eintrag	Substrat	Ausbeute	davon		Cannabinoid
			O-Glycosid	C-Glycosid	
1	12	20%	54% 26	46% 28	CBD
2	13	32%	0% 31	100% 33	
3	14	45%	100% 32	0% 34	
4	12	30%	44% 26	56% 28	Δ^8 -THC
5	13	35%	0% 31	100% 33	
6	14	34%	31% 32	69% 34	

In Tabelle 8 sind die Ausbeuten und O-:C-Glycosid Verhältnisse der Königs-Knorr-Reaktion mittels den Cannabinoiden CBD und Δ^8 -THC dargestellt. Die Verhältnisse der Bildung des O- und des C-Glycosids unterscheiden sich in den Fällen der jeweiligen Kohlenhydrate. Im Fall des Bromids der Glucose **12** bildet sich mit CBD mehr O-Glycosid **26** als C-Glycosid **28** (44:56 O-:C-Glycosid). Bei der Umsetzung mit Δ^8 -THC erfolgt in der gleichen Reaktion eine Veränderung der Verhältnisse, es wird ein Verhältnis von 44:56 O-:C-Glycosid gebildet. Mit dem Bromid der Galactose **13** entsteht, analog zur Reaktion mit Δ^8 -THC, mit CBD ebenfalls nur das C-Glycosid **33**. Im Fall des Bromids der Mannose **14** ist die größte Veränderung des Verhältnisses zu beobachten. Hier entsteht ausschließlich das α -O-Glycosid **32**, wohingegen mit Δ^8 -THC ein Verhältnis von 40% 31:69 O-:C-Glycosid gebildet wird. Die Ausbeuten der Reaktionen mit Glucose und Galactose sind im Vergleich zu den Reaktionen mit Δ^8 -THC nicht höher. Eine höhere Ausbeute wird allein bei der Reaktion der Mannose erreicht (45% mittels

CBD vs. 34% mittels Δ^8 -THC). Die Verwendung anderer Silbersalze (Ag_2CO_3 , AgO und AgNO_3), führt ebenfalls nicht zur Bildung eines CBD-Glycosids. Auch die Reaktion in abs. Acetonitril anstatt von abs. DCM führt ebenfalls nicht zur Produktbildung.

3.6.2 Trichloracetimidat-Methode

Die Verbindungen **18**, **19** und **20** werden analog der Trichloracetimidat-Methode mit Δ^8 -THC mit einer Lewissäure umgesetzt. Wie erwartet, erfolgt *in situ* eine Cyclisierung des CBDs zum Δ^8 -THC (Schema 45).



Schema 45: Trichloracetimidat-Methode mit CBD.

Die Verhältnisse der gebildeten O- und C-Glycoside der Glucose (**26**, **28**), Galactose (**31**, **33**) und Mannose (**32**, **34**) unterscheiden sich nicht im Vergleich zu den in der *Königs-Knorr*-Reaktion mit CBD erhaltenen Produkte (Schema 45).

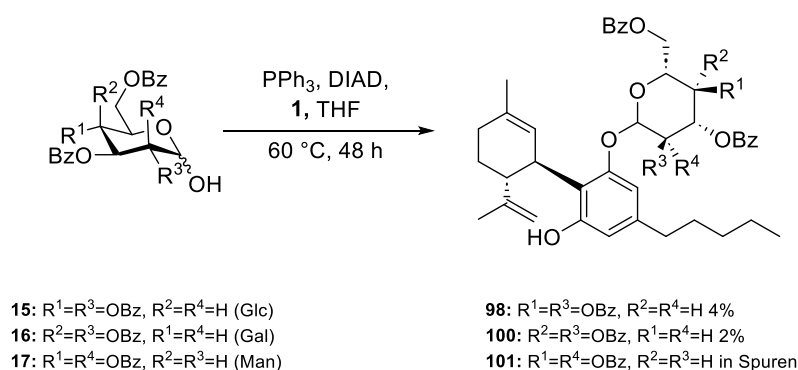
Tabelle 9: Ausbeute der Trichloracetimidat-Methode (0.5 eq. TMSOTf, DCM, 0 °C → RT, 4h) mit Δ^8 -THC und CBD.

Eintrag	Substrat	Ausbeute	davon		Cannabinoid
			O-Glycosid	C-Glycosid	
1	18	40%	54% 26	46% 28	CBD
2	19	69%	0% 31	100% 33	
3	20	45%	100% 32	0% 34	
4	18	41%	44% 26	56% 28	Δ^8 -THC
5	19	51%	0% 31	100% 33	
6	20	66%	31% 32	69% 34	

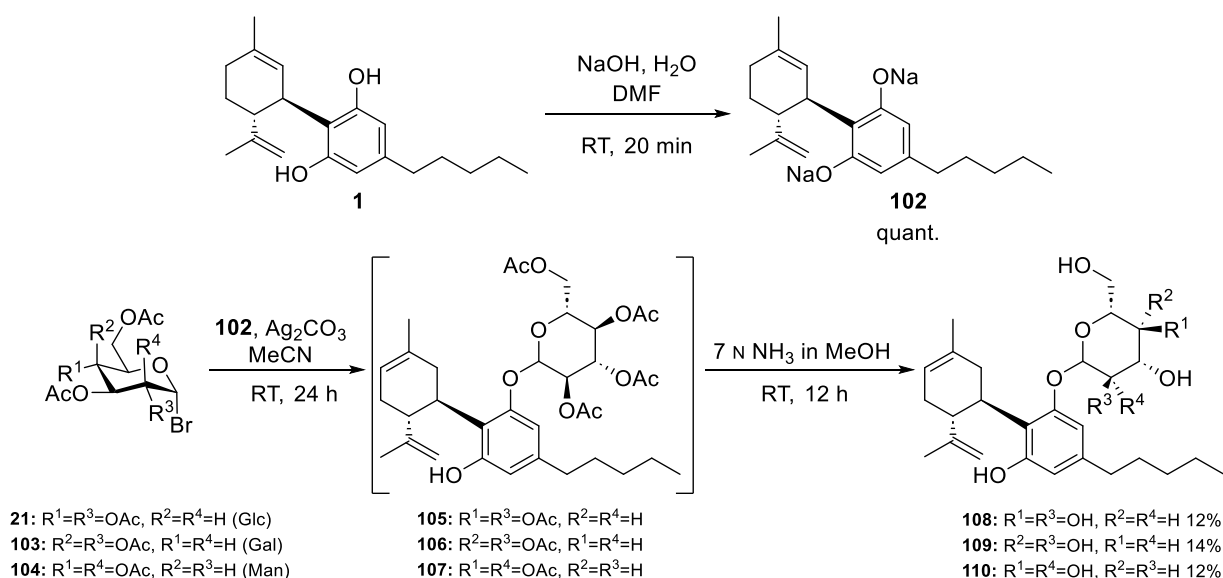
In Tabelle 9 sind die Ausbeuten und *O*-:*C*-Glycosid Verhältnisse der Trichloracetimidat-Methode mittels den Cannabinoiden CBD und Δ^8 -THC dargestellt. Bei Verwendung von CBD **1** anstatt von Δ^8 -THC **2** ändert sich die Ausbeute im Fall des Substrats der Glucose **18** nicht signifikant (40% vs. 41%). Dagegen wird mit dem Derivat der Galactose **19** eine deutliche Ausbeutensteigerung auf 69% beobachtet. Mit dem Substrat der Mannose **20** sinkt mit Einsatz von CBD statt Δ^8 -THC die erhaltene Ausbeute auf 45% anstelle von 66%. Allerdings bildet sich mit **20** allein das *O*-Glycosid **32** und kein Gemisch aus *O*- und *C*-Glycosid, was wiederum zu einer höheren Ausbeute an *O*-Glycosid **32** führt. Analog den Reaktionen mit Δ^8 -THC, wird mit dem Mannosederivat **20** das α -Anomer gebildet. Die auf Glucose **18** und Galactose **19** basierenden Glycoside **26** und **31** bilden das β -Anomer.

3.6.3 Gezielte Bildung des *O*- und *C*-Glycosids

Zunächst werden die Versuche zur gezielten Bildung der *O*-Glycoside erläutert. Hierzu werden die in Schema 46 dargestellten, an Position 1 ungeschützten, benzoylgeschützten Derivate der Glucose **15**, Galactose **16** und Mannose **17** in einer *Mitsunobu*-Reaktion mit CBD umgesetzt.

Schema 46: *Mitsunobu*-Reaktion mit CBD.

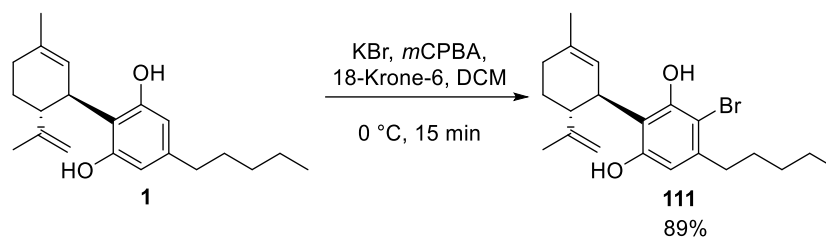
Auch bei der Verwendung von frisch absolutiertem THF weisen die Reaktionen bei Raumtemperatur keinen Umsatz auf. Bei einer Temperatur von 60 °C konnten nach 48 h die Reaktionsprodukte **98** und **100** mit einer Ausbeute von 4% bzw. 2% isoliert werden, **101** wird lediglich massenspektrometrisch detektiert. Um die Ausbeute zu steigern, wird eine alternative Route erstellt. Zunächst wird das Natriumsalz des CBDs hergestellt (**102**), um dieses anschließend in einer S_N-artigen Reaktion mit den Glycosylbromiden **21**, **103**, und **104** umzusetzen.



Schema 47: Bildung des Natriumsalzes **102** mit anschließender Umsetzung.

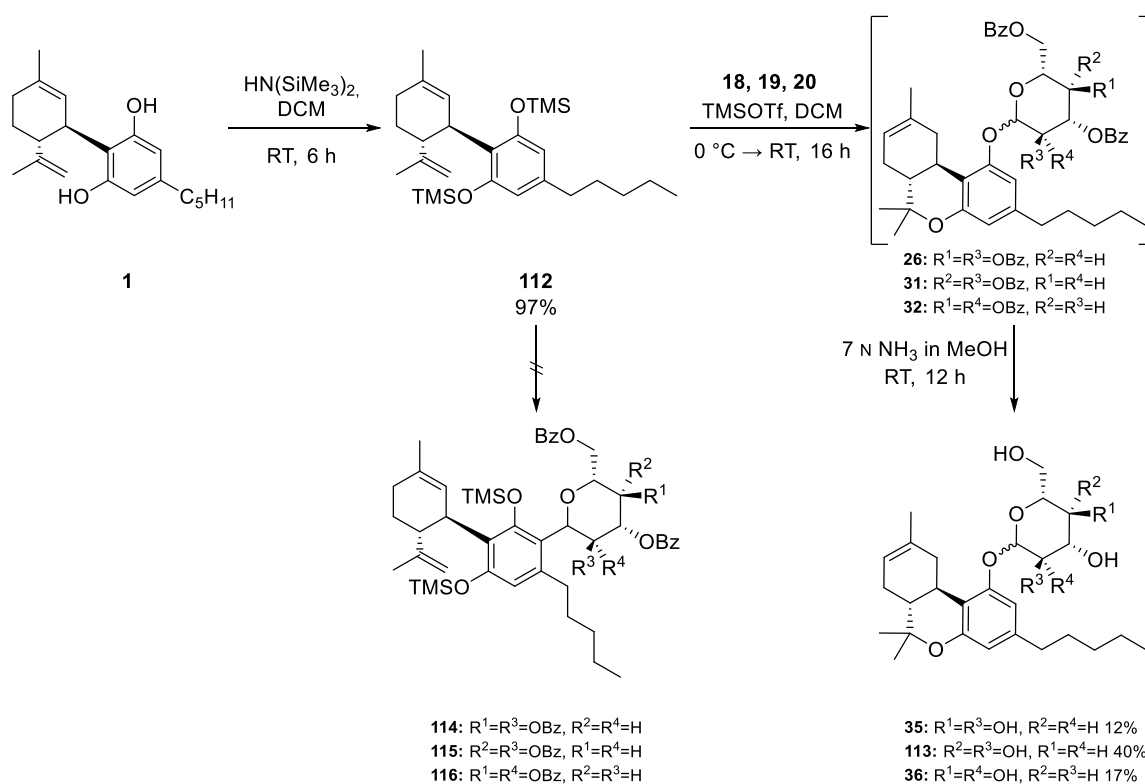
Wie in Schema 47 dargestellt, erfolgt die quantitative Bildung des Natriumsalzes **102** in 20 Minuten und wird anschließend lyophilisiert. Das so erhaltene Natriumsalz **102** ist thermisch nicht lange stabil und muss deshalb bei -20 °C gelagert und innerhalb einer Woche umgesetzt werden. Beim Umsatz von **102** mit den Bromiden **21**, **103**, und **104** werden die jeweiligen acetylierten *O*-Glycoside **105**, **106**, und **107** erhalten. Trotz Verwendung verschiedener Lösemittel und deren Gemische gelang es nicht, unbekannte Verschmutzungen mit identischem R_f-Wert mittels *normal-phased*, *reversed-phased* und sphärischem Kieselgel abzutrennen. Die acetylierten *O*-Glycoside **105**, **106**, und **107** werden deshalb mit Ausnahme eines massenspektroskopischen Nachweises ohne weitere Analytik zu den *O*-Glycosiden **108**, **109**, und **110** entschützt und im Anschluss vollständig aufgereinigt. Im Fall der Glucose **21** und Mannose **103** werden Ausbeuten von 12% über 2 Stufen erhalten. Die Galactose **104** erzielt die größte Ausbeute mit 14%.

Des Weiteren wird versucht, mit dem Bromierten CBD **111** C-Glycoside herzustellen (Schema 48). Die Bromierung erfolgt analog der Literatur mit einer Ausbeute von 89%.^[166] Der Umsatz mit Glucosederivaten, welche an der Position C1 (**15**) und an der Position C6 (**93**) ungeschützt sind, führt zu keiner Reaktion.



Schema 48: Darstellung des Bromierten CBDs **111**.

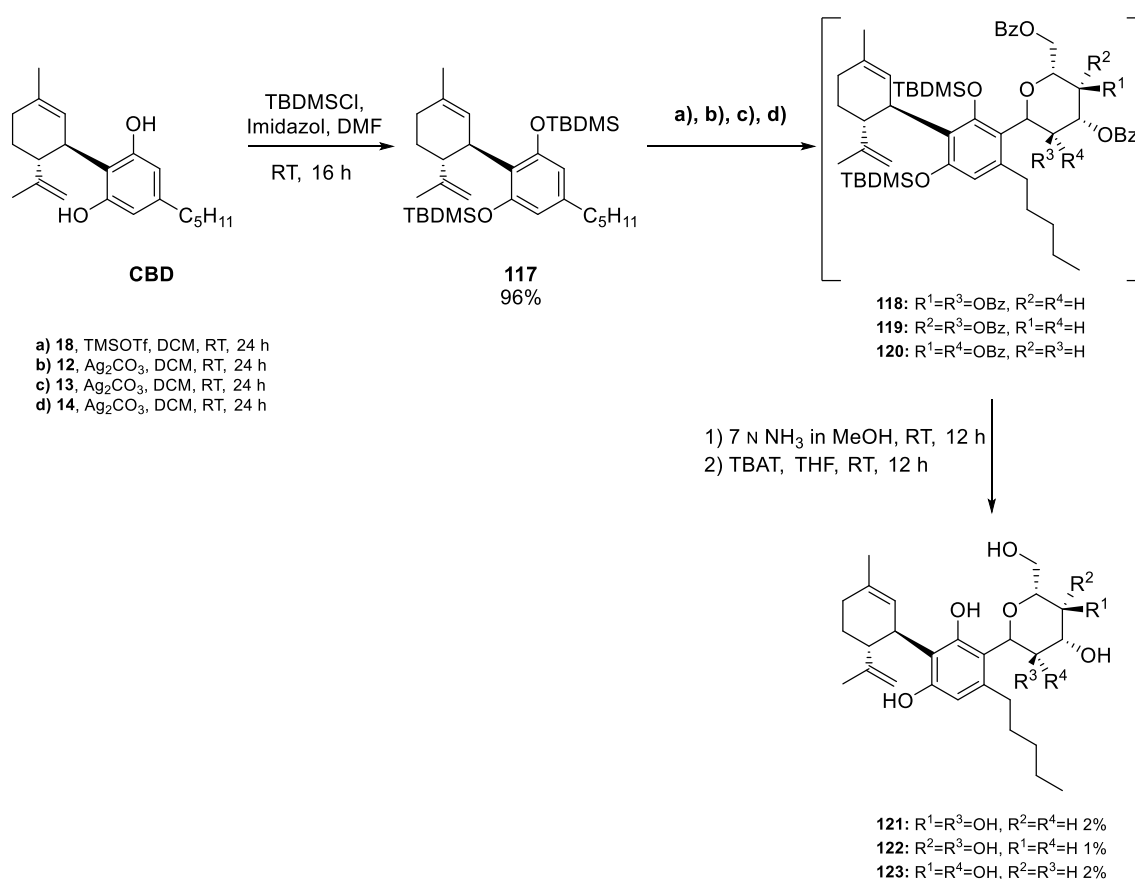
Um die Bildung des *O*-Glycosids zu verhindern, werden die freien Hydroxygruppen des CBDs mit einer geeigneten Schutzgruppe blockiert. Anschließend wird versucht, das Kohlenhydrat am Kohlenstoff einzuführen. Hierbei fungiert das jeweilige elektrophile Glycosid als Donor und das jeweilig geschützte CBD als Akzeptor.^[103]



Schema 49: Trimethylsilylschätzung von CBD.

Bei der Reaktion des Trimethylsilylgeschützten CBDs **112** und den Trichloracetimidaten **18**, **19** und **20** bilden sich ausschließlich die *O*-Glycoside **26**, **31** und **32** (Schema 49). Diese werden

lediglich massenspektroskopisch detektiert. Es gelang wiederum nicht, sie für die weitere Analytik säulenchromatographisch aufzutrennen. Nach der Entschützung zu **35**, **113** und **36** werden die Produkte sauber erhalten. Im Fall des Glycosids der Galactose **113** erfolgt dies mit einer Ausbeute von 40% über zwei Stufen, in den Fällen der Glycoside der Glucose **35** und der Mannose **36** mit Ausbeuten von 12% bzw. 17% über 2 Stufen. Die NMR-Analytik der erhaltenen Glycoside **35**, **113** und **36** zeigt allein die Bildung des *O*-Glycosids des Δ^8 -THCs an, die gewünschten *C*-Glycoside **114**, **115** und **116** des CBDs konnten nicht nachgewiesen werden. Deshalb wird als nächstes CBD mit den säurestabileren *tert*-Butyldimethylsilyl Ethern (**117**) geschützt (Schema 50).



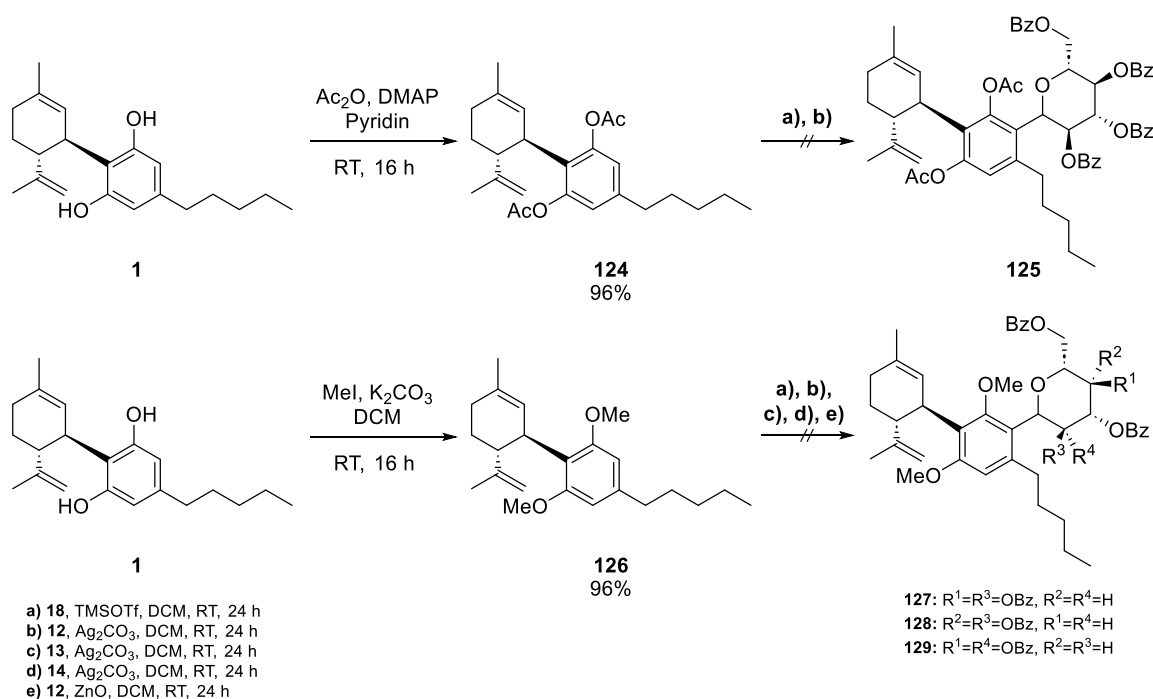
Schema 50: Syntheseweg mit TBDMS-geschütztem CBD **117**.

Nach der Umsetzung von **117** mit den Bromiden **12**, **13** und **14** und Ag₂CO₃ werden die gewünschten Produkte **118**, **119** und **120** massenspektroskopisch detektiert. Trotz Verwendung verschiedener Lösemittel und deren Gemische gelang es nicht, unbekannte Verschmutzungen mit identischem R_f-Wert mittels *normal-phased*, *reversed-phased* und sphärischem Kieselgel abzutrennen, weshalb **118**, **119** und **120** zunächst entschützt werden. Nach den Abspaltungen der Schutzgruppen werden die Produkte **121**, **122** und **123** ebenfalls massenspektroskopisch

nachgewiesen. Aufgrund der unvollständigen Trennung von unbekanntem Verschmutzungen ist es allerdings nicht möglich, ausreichend aufgereinigte Substrate zu erhalten weshalb abschließend nicht vollständig gesagt werden kann, ob die *O*-Glycoside **108**, **109** und **120** oder die *C*-Glycoside **121**, **122** und **123** entstanden sind. Deshalb wird ein alternativer Weg mit optimierter Reaktionsführung zur größeren Selektivität angestrebt.

Die Verwendung des wasserstabilen $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ anstatt von TMSOTf oder AgOTf führt sowohl mit dem Trichloracetimidat **18** als auch mit dem Bromid **12** zu keiner Reaktion.^[167]

Alternativ wird, wie in Schema 51 dargestellt, CBD acetylgeschützt (**124**) und methylgeschützt (**126**). In den durchgeführten Reaktionen mit den Kohlenhydratbromiden **12**, **13** und **14** und dem Trichloracetimidat **18** wird weder mit Ag_2CO_3 , ZnO noch mit TMSOTf eine Reaktion beobachtet und die jeweiligen Edukte **124** und **126** können reisoliert werden.

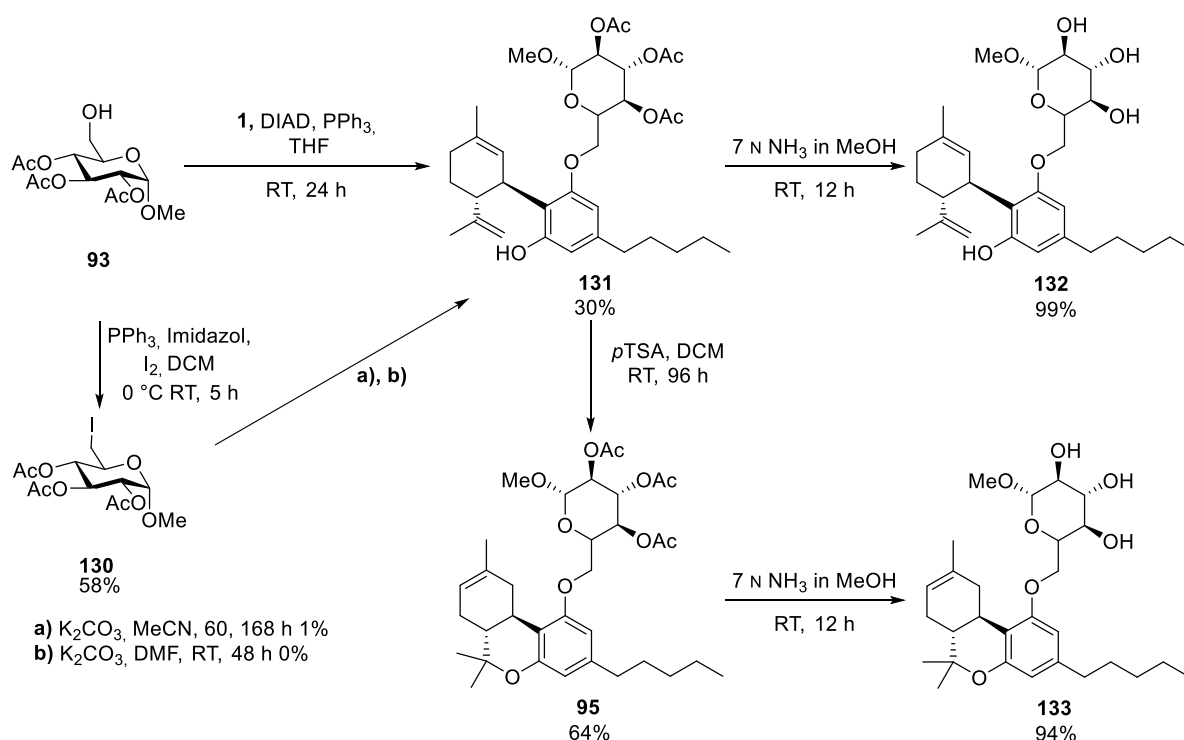


Schema 51: Acetyl- und Methylschützung von CBD.

3.7 Bindungsbildung über die C6-Position

In Schema 52 sind zwei verschiedene Ansatzpunkte der Bindungsbildung des CBDs mit der C6-Position der Glucose dargestellt.

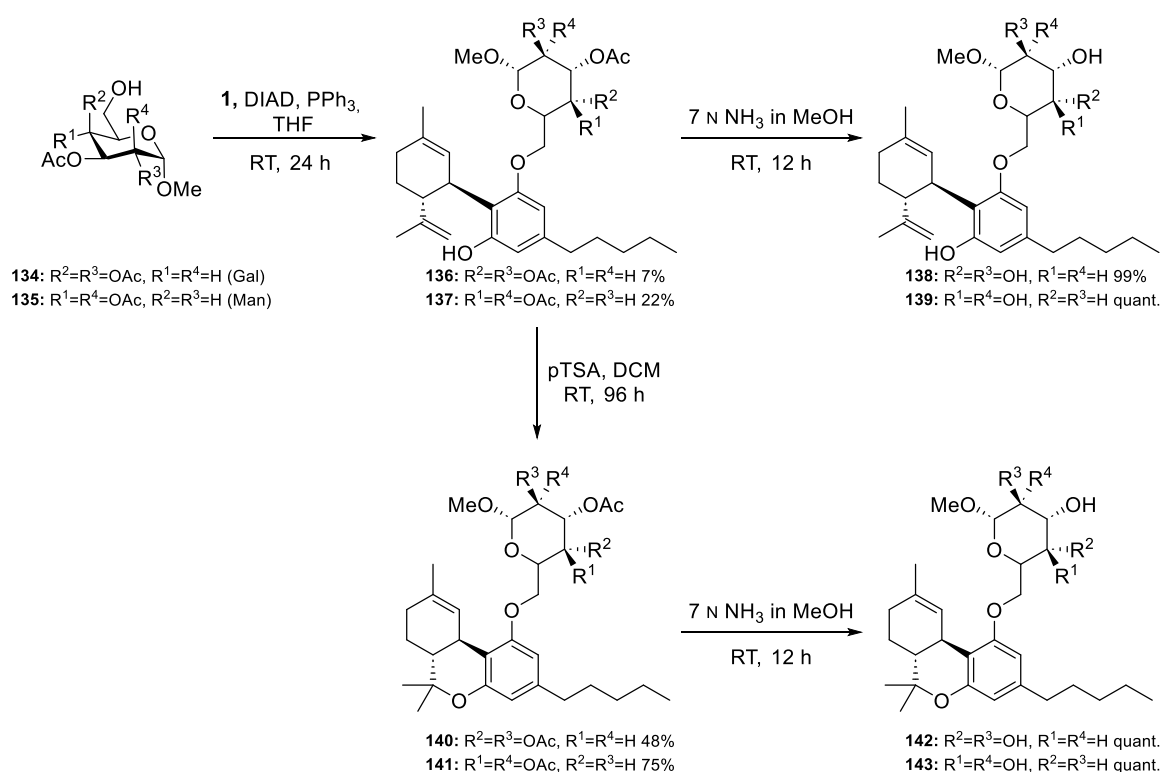
Um zum gewünschten Produkt **131** zu gelangen, wird eine *Mitsunobu*-Reaktion durchgeführt. Im Vergleich zu Δ^8 -THC (pKs-Wert von ~ 10.6 ^[165]) und Olivetol (pKs-Wert von 9.59 ^[165]), ist CBD (pKs-Wert von 9.13 ^[165]) am sauersten, was die Vermutung nahe legt, dass die *Mitsunobu*-Reaktion mit CBD am erfolgversprechendsten abläuft. Jene durchgeführte *Mitsunobu*-Reaktion mit dem Alkohol **93** liefert das Produkt der Reaktion mit einer Ausbeute von 30%. Die Ausbeute lässt sich weder durch eine Reaktionsverlängerung von vier Tagen noch durch Erhitzen auf $60\text{ }^\circ\text{C}$ steigern. In einem alternativen Weg zur Ausbeuteerhöhung wird das reaktivere Iodid als Abgangsgruppe eingesetzt. Hierzu wird der Alkohol **93** zunächst mittels einer *Appel*-Reaktion zu **130** umgesetzt, um anschließend in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit einer der Hydroxygruppen des CBDs zur Reaktion gebracht zu werden. In den Reaktionen zu **131** mit K_2CO_3 als Base und Acetonitril bzw. DMF als Lösemittel kann allerdings lediglich bei der Reaktion mit Acetonitril eine Ausbeute von 1% erhalten werden. In der Reaktion mit DMF wird kein Umsatz beobachtet. Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu den Ergebnissen der durchgeführten $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen mit Δ^8 -THC (Abschnitt 3.5.1).



Schema 52: Reaktionen an der C6-Position mit dem Alkohol **93**.

Das erhaltene Produkt **131** wird anschließend in fast quantitativer Ausbeute unter modifizierten *Zemplen*-Bedingungen^[142] entschützt, um zu dem gewünschten Produkt **132** zu gelangen. Es ist zudem möglich, **131** mittels *p*-Toluolsulfonsäure mit 64% Ausbeute zu **93** zu cyclisieren. Durch die anschließende modifizierte *Zemplen*-Entschützung von **93** wird das Zielmolekül **133** mit einer Ausbeute von 94% erhalten, welches in den durchgeführten Reaktionen mit Δ^8 -THC nicht erhalten werden konnte. Diese Reaktionssequenz wird ebenfalls mit den Alkoholen der Galactose **134** und Mannose **135** durchgeführt und ist in nachfolgendem Schema 53 dargestellt.

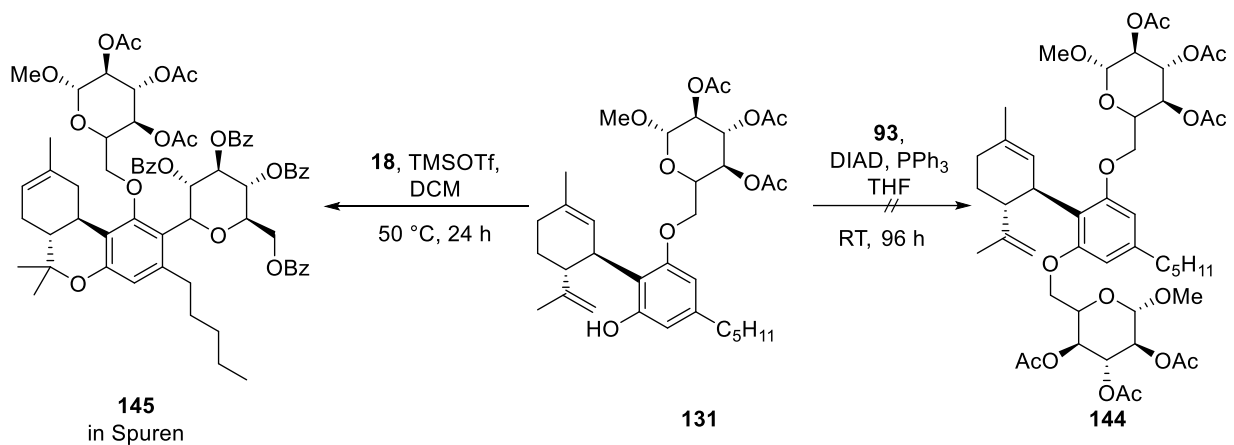
Im Fall des Derivates der Galactose **134** läuft die *Mitsunobu*-Reaktion zu **136** mit einer Ausbeute von 7% ab. Auch gelingt die Cyclisierung zu **140** mit einer Ausbeute von 48% schlechter als mit dem Derivat der Glucose. Alleinig die Entschützung zu **138** und **142** sind gleich der Glucose und liefern quantitative Ausbeuten. Die Ausbeuten mit dem Alkohol der Mannose **135** sind mit 22% bei der *Mitsunobu*-Reaktion (**137**) und 75% bei der anschließenden Cyclisierung zu **141** gleich, oder höher als mit der Glucose und Galactose. Die Entschützung laufen ebenfalls quantitativ ab. Durch die erfolgreiche Cyclisierung der Cannabidiolderivate **131**, **136** und **137** ist die Darstellung der Δ^8 -THC-derivate **95**, **140** und **141** möglich, welche durch eine direkte *Mitsunobu*-Reaktion nicht erfolgt.



Schema 53: *Mitsunobu*-Reaktion mit anschließender Entschützung und Cyclisierung.

Die Verwendung mehrerer Äquivalente der eingesetzten Reagenzien, eine Steigerung der Reaktionstemperatur auf 60 °C oder Reaktionsdauer auf fünf Tage führen zu keiner Verbesserung der Ausbeute.

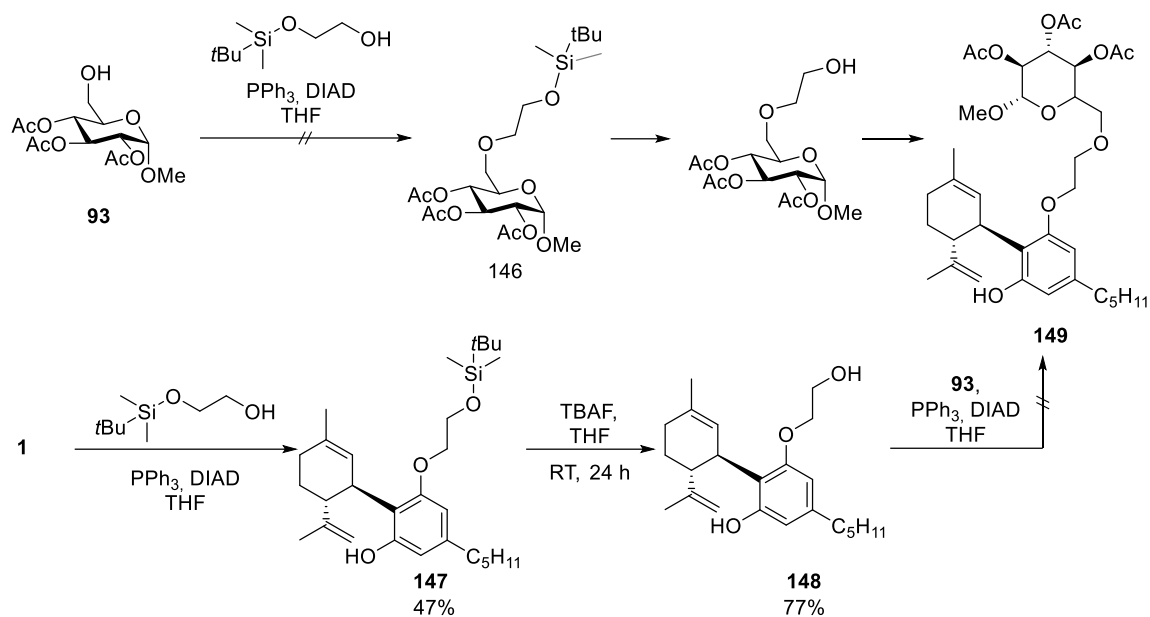
Es wurde ebenfalls versucht, **131** nochmals in einer *Mitsunobu*-Reaktion umzusetzen. Das Produkt mit zwei eingeführten Glucosederivaten **144** kann nicht isoliert werden.



Schema 54: Versuche zur Doppelglycosylierung.

Einzig bei der Reaktion von **131** nach der Trichloracetimidat-Methode kann die Bildung des Produktes **145** massenspektrometrisch in Spuren nachgewiesen werden (Schema 54).

Falls die Reaktivität sterisch von dem CBD-Gerüst beeinflusst wird, wird untersucht, ob durch den Einbau eines Linkers zwischen Kohlenhydrat und CBD der Umsatz gesteigert werden kann (Schema 55). Damit es nicht zur Selbstkondensation des Ethylenglycols kommt, wird das kommerziell erhältliche, an einer Seite TBDMS-geschützte Ethylenglycol eingesetzt. Dieses soll im nächsten Schritt geschützt werden um anschließend in einer *Mitsunobu*-Reaktion umgesetzt zu werden. Dieses Vorhaben wird von zwei Seiten angegangen.



Schema 55: Syntheseweg zur Darstellung des über Ethylenglycol verbrückten Glycosids.

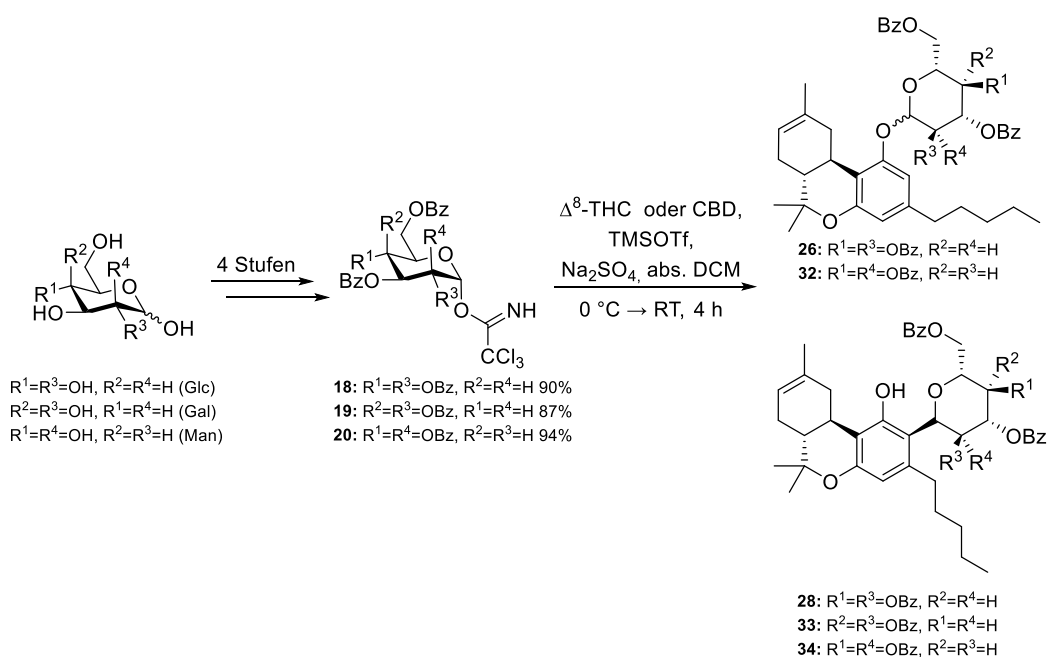
Auf der einen Seite wird der Linker an das Kohlenhydratderivat **146** eingeführt, auf der anderen Seite wird der Linker an CBD eingeführt. Mit dem Alkohol **93** wird keine Reaktion beobachtet. Mit CBD wird der Linker mit einer Ausbeute von 47% eingeführt (**147**), die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe erfolgt mit einer Ausbeute von 77%. Bei der anschließenden *Mitsunobu*-Reaktion zu **149** kann allerdings kein Umsatz beobachtet werden. Möglicherweise ist der pKs-Wert des eingesetzten Moleküls **148** nicht niedrig genug, um in einer *Mitsunobu*-Reaktion umgesetzt werden zu können.

4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Methoden zur Synthese neuer kohlenhydratbasierter Cannabinoidderivate untersucht. Die Verknüpfung erfolgt an der C1- beziehungsweise C6-Position der Kohlenhydrate D-Glucose, D-Galactose und D-Mannose mit den Cannabinoiden Δ^8 -THC und CBD.

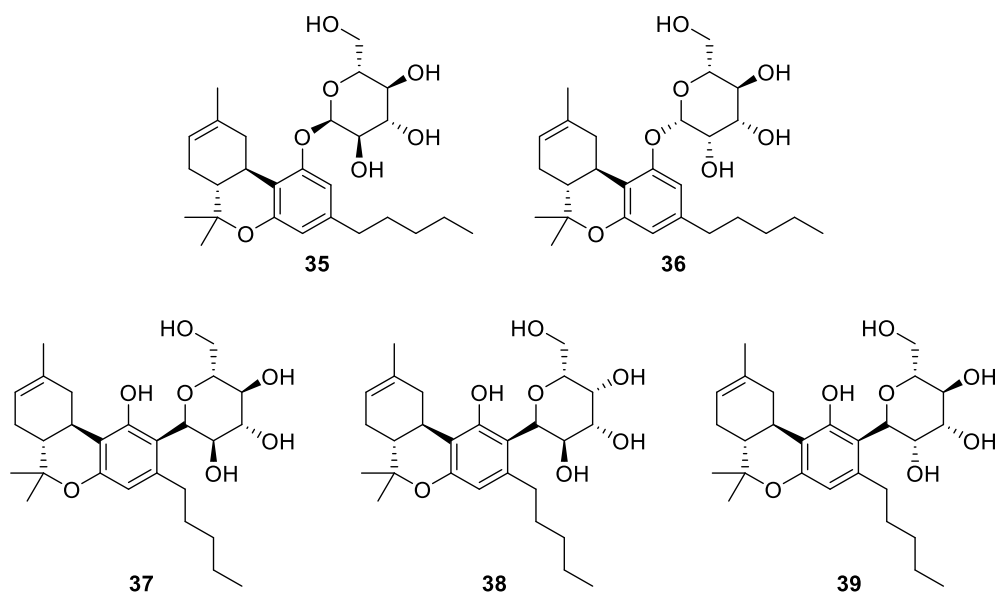
4.1 Glycosylierung der Cannabinoide

Die *Königs-Knorr*-Reaktion und Trichloracetimidat-Methode wurden mit verschiedenen Substraten der Kohlenhydrate der Glucose, Galactose und Mannose untersucht. Als Produkte werden nicht allein die *O*-Glycoside **26** und **32** erhalten, sondern ein Gemisch aus *O*- und *C*-Glycosid, welche in Abhängigkeit des eingesetzten Kohlenhydrates variiert (Schema 56, Tabelle 10).



Schema 56: Bildung der Glycoside.

Nach anschließender *Zemplen*-Reaktion werden die in Abbildung 8 dargestellten, fünf entschützten Glycoside **35** – **39** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Abbildung 8: Entschützte Glycoside **35 – 39**.

Da als Reagenz eine Lewissäure zum Einsatz kommt, erfolgt bei der Glycosylierung von CBD immer die Cyclisierung zum Δ^8 -THC Glycosid. Bei Verwendung anderer Silbersalze wird keine Produktbildung beobachtet. Die Verhältnisse der gebildeten *O*- und *C*-Glycoside sind in der *Königs-Knorr*-Reaktion (Einsatz der Bromide **12**, **13** und **14**) und Trichloracetimidat-Methode (Einsatz der Trichloracetimide **18**, **19** und **20**) identisch. Die Trichloracetimidat-Methode erzielt eine höhere Ausbeute, allerdings sind diese eher im mittleren Bereich des Möglichen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Ausbeute und Verhältnisse der gebildeten Glycoside.

Eintrag	Substrat	<i>O</i> : <i>C</i> -Glycosid	Ausbeute		Cannabinoid
			Trichloracetimidat	<i>Königs-Knorr</i>	
1	18 bzw 12	54:46	40%	20%	CBD
2	19 bzw 13	0:100	69%	32%	
3	20 bzw 14	100:0	45%	45%	
4	18 bzw 12	44:56	41%	30%	Δ^8 -THC
5	19 bzw 13	0:100	51%	35%	
6	20 bzw 14	31:69	66%	34%	

Zur gezielten Bildung der *O*-Glycoside **35**, **36**, **108 – 110** wurden die an der C1-Position ungeschützten Substrate in einer *Mitsunobu*-Reaktion eingesetzt, im Fall von Δ^8 -THC ohne Produktbildung, mit CBD konnten **108** und **109** mit bis zu 4% Ausbeute erhalten werden.

Die Bildung des Natriumsalzes des CBDs mit anschließender Umsetzung des Kohlenhydratbromids liefert die gezielte Bildung der in Abbildung 9 nachfolgend dargestellten *O*-Glycoside des CBDs **108** – **110** in Ausbeuten von 15% über 2 Stufen.

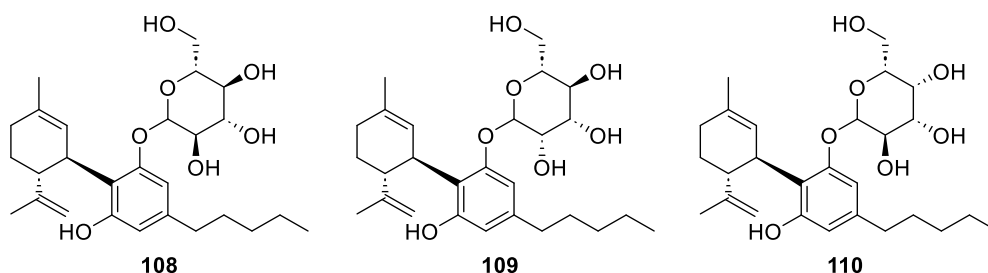


Abbildung 9: Gebildete *O*-Glycoside des CBDs **108** – **110**.

4.2 Veresterung

Die Veresterung von Δ^8 -THC wird an der C6-Position mit den Uronsäuren der Glucose (**42**, **43**), Galactose (**44**, **45**) und Mannose (**46**, **47**) durchgeführt. Sie verläuft in guten bis sehr guten Ausbeuten (56% – 81%). Die Veresterung mittels der Heptansäure der Glucose **73** und Galactose **74** liefert ebenfalls gute Ausbeuten von 72% und 59% (Tabelle 11).

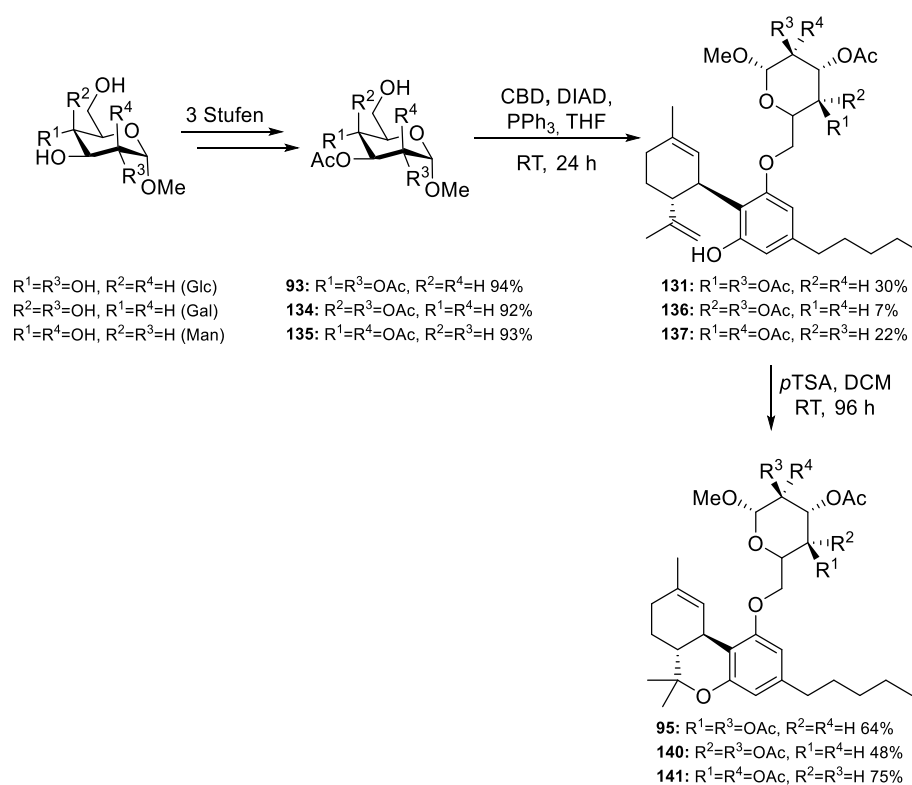
Tabelle 11: Ausbeuten der dargestellten Uron- und Heptansäureester. ^{a)}Benzylgeschützt, ^{b)}Benzoylgeschützt.

Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute
1	42 (Glc) ^{a)}	63	56%
2	44 (Gal) ^{a)}	64	81%
3	46 (Man) ^{a)}	65	58%
4	43 (Glc) ^{b)}	57	72%
5	45 (Gal) ^{b)}	58	60%
6	47 (Man) ^{b)}	59	53%
7	73 (Glc) ^{a)}	83	72%
8	74 (Gal) ^{a)}	84	59%

Es werden acht geschützte THC-Kohlenhydrat-Ester mit guten Ausbeuten dargestellt und charakterisiert. Der darauffolgende Schritt der Abspaltung der Benzyl- beziehungsweise Benzoylschutzgruppen, um zum OH-freien Produkt zu gelangen, wird mit verschiedenen Methoden angegangen. Die Bildung der gewünschten Produkte erfolgt allerdings nicht.

4.3 Mitsunobu-Reaktion

Die durchgeführten *Mitsunobu*-Reaktionen mit Δ^8 -THC führten zu keiner Produktbildung. Die *Mitsunobu*-Reaktion mit Olivetol liefert das gewünschte Produkt mit 29% Ausbeute, dieses kann anschließend mit *cis-p*-Mentha-2,8-dien-1-ol zu dem Δ^8 -THC-Derivat umgesetzt werden. Die *Mitsunobu*-Reaktionen mit CBD liefern die höchsten Ausbeuten: Im Fall des Derivates der Glucose **93** mit 30%, das Derivat der Mannose **135** erzielt eine Ausbeute von 22%. Mit dem Derivat der Galactose **134** wird eine Ausbeute von 7% erhalten. Anschließend konnten die Produkte **131**, **136** und **137** in guten Ausbeuten cyclisiert werden, um zu den bisher nicht dargestellten Δ^8 -THC Derivaten **95**, **140** und **141** zu gelangen (64% Glc, 48% Gal, 75% Man) (Schema 57).



Schema 57: *Mitsunobu*-Reaktion der Verbindungen **93**, **134** und **135**.

Abschließend ist es gelungen, die Derivate des CBDs **131**, **136** und **137** als auch die des Δ^8 -THCs **95**, **140** sowie **141** in quantitativer Ausbeute zu entschützen, um zu den sechs Verbindungen **132**, **132**, **138**, **139**, **142** und **143** zu gelangen (Abbildung 10).

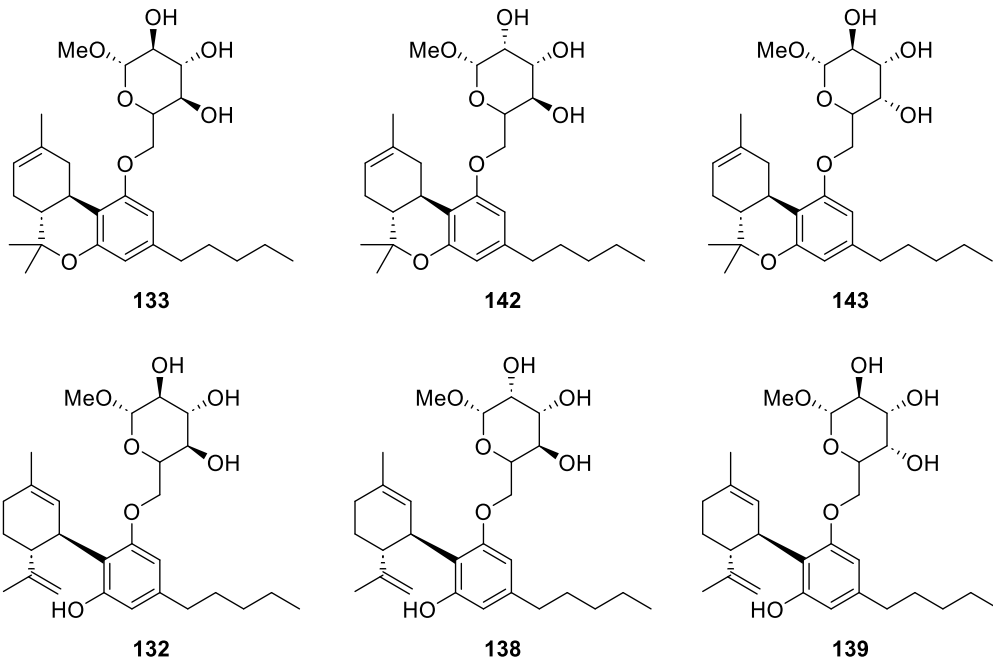


Abbildung 10: Verbindungen **132**, **132**, **138**, **139**, **142** und **143**.

Ein doppelt substituiertes Cannabinoid konnte nur in der Massenspektrometrie detektiert werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Arbeitstechniken

Die verwendeten Reagenzien oder Lösemittel wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen oder von folgenden Firmen bezogen: Sigma Aldrich, abcr, Arcos Organics, Alfa Aesar, Applichem, Merk, Fluka, Carbolution Chemicals und flouroChem. Alle verwendeten Lösemittel wurden in technischer Qualität bezogen und nach literaturbekannten Methoden gereinigt.^[168]

Alle luftempfindlichen Reaktionen wurden, falls nicht anders beschrieben, mittels Schlenk-Technik unter Stickstoff-Schutzatmosphäre zum Ausschluss von Wasser und Sauerstoff durchgeführt. Die dabei verwendeten Lösemittel wurden nach literaturbekannten Methoden getrocknet und über Molekularsieb gelagert. Zur Charakterisierung der hergestellten Verbindungen wurden folgende Geräte und Methoden verwendet.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden an einem Bruker Avance AVIII-400, Bruker Avance III HDX 600 und einem Bruker AVIII-700 NMR-Spektrometer aufgenommen, nach dem jeweiligen Lösemittelrestprotonensignal referenziert und angegeben (¹H-NMR CDCl₃ 7.26, DMF-d₇ 2.75, 2.92, 8.03; ¹³C-NMR CDCl₃ 77.2, DMF-d₇ 29.8, 34.9, 163.2).^[169]

Die ¹³C-NMR-Spektren sind ¹H-breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Signalzuordnung der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren erfolgt durch Aufnahme von DEPT- und Korrelationspektren (¹H-¹H-COSY, ¹H-¹³C-HSQC, ¹H-¹³C-HMBC, ¹H-¹H-ROESY). Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben, Kopplungskonstanten in Hz.

Massenspektrometrie

Die Aufnahmen der Elektronenspray-Ionisations-Massenspektren (LR-ESI-MS) wurden von der Abteilung für Massenspektrometrie der Universität Tübingen an einem amaZon SL der Firma Bruker aufgenommen. Die HR-ESI-MS wurden an einem Bruker Daltonics Maxis 4 G aufgenommen.

Säulen- und Dünnschichtchromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurden Glassäulen verschiedener Durchmesser und Längen verwendet, die mit Kieselgel 60 M der Firmen Macherey-Nagel und thermoScientific mit Korngröße von 0,04–0,063 mm gepackt wurden. Die Präparative Flash-Chromatographie wurde an einer Kombination von Besta HD 2-400 Pumpen und Dynamax UV-1 Absorbance Detektor durchgeführt. Als Säulen wurden wiederverwendbare Kunststoff-Kartuschen der Götec GmbH verwendet, die mit Kieselgel der Firma Macherey-Nagel und thermoScientific mit Korngröße von 0,04–0,063 mm gepackt wurden. Ebenfalls verwendet wurde C18-RP-Kieselgel der Firma thermoScientific, mit einer Korngröße von 48-65 nm. Das verwendete sphärische Kieselgel wurde von der Firma Biotage bezogen. Die verwendeten Lösemittelgemische werden in den jeweiligen Arbeitsvorschriften angegeben. Diese waren von technischer Qualität, wurden aber vor Gebrauch destilliert.

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel beschichtete Polyesterfolien mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey-Nagel (POLYGRAM® SIL G/UV254) verwendet.

Zur Detektion wurde eine UV-Lampe bei 254 nm sowie Sprühreagenzien (Schwefelsäure 5% in Ethanol, Molybdänblau- und Anisaldehyd-Lösung) zur Derivatisierung verwendet. Die DC-Platten wurden in der Hitze entwickelt.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden an einem Büchi Melting Point M-560 gemessen.

Elementaranalyse

Die Elementaranalyse wird auf einem Gerät der Firma HEKAtech GmbH, Modell Euro EA 3000 durchgeführt.

Polarimetrie

Die Drehwerte wurden an einem Perkin Elmer Model 341 Polarimeter gemessen (Glasküvette 1 = 1 dm, 20 °C, 589 Na-Lampe). Für die Messungen wurde Chloroform von HPLC-Qualität verwendet.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Königs-Knorr Glycosylierung^[77]

Das Cannabinoid (1.00 eq) und AgOTf (1.50 eq) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in abs. DCM gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und das Zuckerbromid (1.00 eq) zugegeben. Nach 4 Stunden bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel abfiltriert und mit MeOH nachgespült. Nach Einengung am Vakuum wird das Rohprodukt mit DCM verdünnt. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung (je 1 x) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung liefert das Produkt.

AAV 2: Trichloracetimidat-Methode^[143]

Das Trichloracetimidat (1.00 eq.) und Cannabinoid (0.85 eq.) werden mit wasserfreiem Na_2SO_4 unter Stickstoff-Atmosphäre in abs. DCM gelöst und bei Raumtemperatur 40 Minuten gerührt, nachdenen das Reaktionsgemisch auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und TMSOTf (0.50 eq.) zugegeben wird. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Et_3N neutralisiert, Na_2SO_4 abfiltriert und alle flüchtigen Stoffe am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

AAV 3: Mitsunobu-Reaktion

Das Cannabinoid (1.00 eq.), das Kohlenhydrat (1.05 eq.) und PPh_3 (1.15 eq.) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in abs. THF gelöst. Die Reaktionslösung wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und DIAD (1.15 eq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wonach das Lösemittel am Vakuum entfernt wird. Säulenchromatographische Aufreinigung liefert das Produkt.

AAV 4: Entschützung der Bz/Ac-Gruppe^[142]

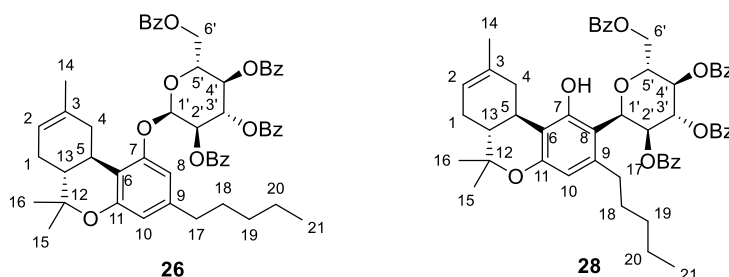
Das Substrat wird in 7 M NH_3 in Methanol gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen aller flüchtigen Stoffe am Vakuum wird das Produkt ohne weitere Aufreinigung erhalten.

AAV 5: *Steglich*-Veresterung^[152]

Die Kohlenhydrat-Uronsäure (1.00 eq.) und DMAP (10 mol%) werden in DCM gelöst. Δ^8 -THC (1.00 eq.) wird in DCM gelöst und zur gekühlten Lösung zugegeben. Anschließend wird DCC (1.00 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wonach der ausgefallene Feststoff über Celite filtriert wird. Säulenchromatographische Aufreinigung liefert das Produkt.

5.3 Synthese der Verbindungen

Δ^8 -THC-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- β -D-glucopyranosid (**26**) und 8-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- β -D-glucopyranosyl)- Δ^8 -THC (**28**)



Nach **AAV 1** wird Δ^8 -THC (47.7 mg, 151 μ mol, 1.00 eq.) und AgOTf (58.0 mg, 227 μ mol, 1.50 eq.) mit 1-Brom-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose (100 mg, 151 μ mol, 1.00 eq.) in 4 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produktgemisch **26** und **28** (40.0 mg, 45.0 μ mol, 30% (44*O*:56*C*)) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 2** wird 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyltrichloracetimidat (300 mg, 405 μ mol, 1.00 eq.) mit Δ^8 -THC (108 mg, 344 μ mol, 85 mol%) und TMSOTf (37 μ L 202 μ mol, 50 mol%) in 5 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produktgemisch aus **26** und **28** (144 mg, 167 μ mol, 41% (44*O*:56*C*)) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 1** wird CBD (47.7 mg, 151 μ mol, 1.00 eq.) und AgOTf (58.0 mg, 227 μ mol, 1.50 eq.) mit 1-Brom-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranose (100 mg, 151 μ mol, 1.00 eq.) in 4 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produktgemisch **26** und **28** (27.0 mg, 30.0 μ mol, 20% (54*O*:46*C*)) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 2** wird 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyltrichloracetimidat (200 mg, 270 μ mol, 1.00 eq.) mit CBD (85.0 mg, 270 μ mol, 1.00 eq.) und TMSOTf (60.0 μ L, 270 μ mol, 50 mol%) in 5 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produktgemisch **26** und **28** (97.0 mg, 109 μ mol, 40% (54*O*:46*C*)) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 3** wird CBD (80.0 mg, 254 μ mol, 1.00 eq.), Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (304 mg, 509 μ mol, 2.00 eq.), PPh₃ (144 mg, 547 μ mol, 2.15 eq.) und DIAD (107 μ L, 547 μ mol, 2.15 eq.) in 4 mL abs. THF 96 Stunden umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 3:1) liefert das Produktgemisch **26** und **28** (8.00 mg, 8.96 μ mol, 4% *O*- und *C*-Glycosid) als farbloses Öl.

Analytik *O*-Glycosid **26**

R_f = 0.45 (PE:EE 5:1)

$[\alpha]_D^{20} = -49.0$ (c = 1.0; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 915.37101 m/z (theor. 915.37148).

Elementaranalyse: C 73.66, H 6.46 (theor. C 73.97, H 6.32).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.17$ – 7.26 (m, 20H, OCOC₆H₅), 6.58 (s, 1H, H₁₀), 6.35 (s, 1H, H₈), 6.01–5.88 (m, 2H, H_{4'}, _{3'}), 5.73 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz, H_{2'}), 5.23–5.15 (m, 2H, H_{1'}, ₂), 4.78–4.71 (m, 1H, H_{6a'}), 4.64–4.56 (m, 1H, H_{6b'}), 4.45–4.37 (m, 1H, H_{5'}), 3.01 (dd, 1H, *J* = 16.9 Hz, *J* = 3.7 Hz, H_{4a}), 2.29 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{4b}), 2.06–1.95 (m, 1H, H₅), 1.91–1.52 (m, 8H, H_{17,14,13,1}), 1.29–1.08 (m, 7H, H_{19,18,15}), 1.06–0.82 (m, 8H, H_{21,20,16}) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.2, 165.7, 165.3, 164.7$ (OCOC₆H₅), 157.8 (C₇), 154.0, (C₉), 142.8 (C₆), 135.1 (C₃), 133.5, 133.3, 133.2, 130.1, 129.9, 129.8, 129.8, 129.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9 (OCOC₆H₅), 118.5 (C₂), 113.9 (C₁₁), 112.7 (C₈), 108.0 (C₁₀), 101.6 (C_{1'}), 76.5 (C₁₂), 72.7 (C_{4'}), 72.6 (C_{5'}), 71.2 (C_{3'}), 69.7 (C_{2'}), 63.6 (C_{6'}), 44.6 (C₁₃), 36.2 (C₄), 35.5 (C₁₇), 31.4 (C₁), 31.3 (C₅), 30.4 (C₁₈), 27.5 (C₂₀), 27.3 (C₁₅), 23.3 (C₁₄), 22.5 (C₁₉), 17.9 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Analytik *C*-Glycosid **28**

R_f = 0.45 (PE:EE 5:1)

$[\alpha]_D^{20} = -139.0$ (c = 1.0; CHCl₃).

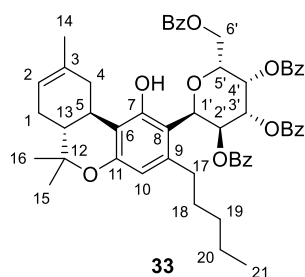
HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 915.37166 m/z (theor. 915.37148).

Elementaranalyse: C 73.66, H 6.46 (theor. C 73.97, H 6.32).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.17–7.28 (m, 20H, OCOC₆H₅), 6.09–6.02 (m, 2H, H_{1'}, 3'), 5.96–5.90 (m, 2H, H_{4'}, 10), 5.41 (br. s., 1H, H₂), 5.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{2'}), 4.70–4.66 (m, 1H, H_{6a'}), 4.61–4.56 (m, 1H, H_{6b'}), 4.34 (m, 1H, H_{5'}), 3.30 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{4a}), 2.82 (m, 1H, H₅), 2.63 (m, 1H, H_{19a}), 2.20–2.10 (m, 2H, H_{19b}, 1a), 1.88–1.74 (m, 3H, H₁₃, 4b, 1b), 1.61–1.54 (m, 3H, H₁₄), 1.48–1.41 (m, 2H, H₂₀), 1.37 (s., 3H, H₁₆), 1.31–1.23 (m, 6H, H₁₇, 18, 20), 1.10 (s, 3H, H₁₅), 0.91–0.83 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 166.1, 165.6, 165.0, 164.0 (OCOC₆H₅), 156.4 (C₈), 155.5 (C₉), 139.8 (C₁₂), 135.1 (C₃), 133.5, 133.3, 133.2, 132.9, 129.9, 129.8, 129.8, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1 (OCOC₆H₅), 118.9 (C₂), 113.0 (C₁₁), 110.3 (C₁₀), 110.0 (C₆), 90.6 (C₇), 77.8 (C_{2'}), 76.6 (C_{5'}), 73.7 (C_{1'}), 70.2 (C_{3'}), 68.9 (C_{4'}), 62.1 (C_{6'}), 45.0 (C₁₃), 35.7 (C₄), 32.8 (C₁₉), 31.8 (C₅), 31.7 (C₁₇), 30.2 (C₂₀), 27.9 (C₁), 27.4 (C₁₆), 23.4 (C₁₄), 22.6 (C₁₈), 18.1 (C₁₅), 14.0 (C₂₁) ppm.

8-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)-β-D-galactopyranosyl-Δ⁸-THC (**33**)



Nach **AAV 1** wird Δ⁸-THC (48.0 mg, 152 μmol, 1.00 eq.) und AgOTf (58.0 mg, 227 mmol, 1.50 eq.) mit 1-Brom-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-galactopyranose (100 mg, 152 μmol, 1.00 eq.) in 4 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produkt **33** (48.0 mg, 54.0 μmol, 35%) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 2** wird 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl-α-D-galactopyranosyltrichloracetimidat (200 mg, 270 μmol, 1.00 eq.) mit Δ⁸-THC (72.0 mg, 229 μmol, 85 mol%) und TMSOTf (49.0 μL, 270 μmol, 50 mol%) in 5 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produkt **33** (123 mg, 138 μmol, 51%) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 1** wird CBD (48.0 mg, 152 μmol, 1.00 eq.) und AgOTf (58.0 mg, 227 mmol, 1.50 eq.) mit 1-Brom-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-galactopyranose (100 mg, 152 μmol, 1.00 eq.) in 4 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc

99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produkt **33** (43.0 mg, 48.0 μmol , 32%) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 2** wird 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranosyltrichloracetimidat (300 mg, 405 μmol , 1.00 eq.) mit CBD (127 mg, 405 μmol , 1.00 eq.) und TMSOTf (73.0 μL , 405 μmol , 1.00 eq.) in 5 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produkt **33** (250 mg, 280 μmol , 69%) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 3** wird CBD (80.0 mg, 254 μmol , 1.00 eq.), Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid (304 mg, 509 μmol , 2.00 eq.), PPh_3 (144 mg, 547 μmol , 2.15 eq.) und DIAD (107 μL , 547 μmol , 2.15 eq.) in 4 mL abs. THF 96 Stunden umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 3:1) liefert das Produkt **33** (2.00 mg, 2.24 μmol , 2%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.45$ (PE:EE 5:1)

$[\alpha]_D^{20} = -68.4$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

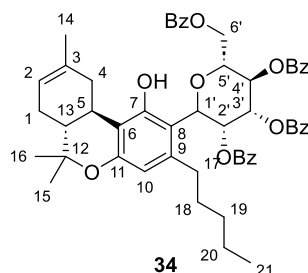
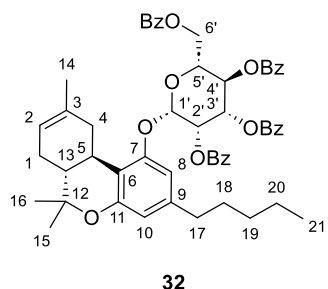
HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 915.37219 m/z (theor. 915.37148).

Elementaranalyse: C 73.84, H 6.57 (theor. C 73.97, H 6.32).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.18\text{--}7.18$ (m, 20H, OCOC_6H_5), 6.35 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H_2'), 6.24 (s, 1H, H_{10}), 6.16 (dd, $J = 3.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H_4'), 5.84 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_3'), 5.61 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_1'), 5.37 (br. s, 1H, H_2), 4.81 (br. s., 1H, H_{OH}), 4.72 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_{6a}'), 4.50–4.44 (m, 1H, H_5'), 4.42–4.34 (m, 1H, H_{6b}'), 3.48 (m, 1H, H_{17a}), 3.10 (dd, $J = 16.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.97 (m, 1H, H_{17b}), 2.51 (m, 1H, H_5), 2.09–2.02 (m, 1H, H_{1a}), 1.83–1.69 (m, 4H, $\text{H}_{4b,13,18}$), 1.68–1.55 (m, 7H, $\text{H}_{1b,14,16}$), 1.50–1.35 (m, 7H, $\text{H}_{15,19,20}$), 0.88–0.84 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.4, 166.1, 165.8, 165.4$ (OCOC_6H_5), 154.7 (C_7), 153.0 (C_8), 143.6 (C_9), 134.7 (C_3), 133.4, 133.1, 133.1, 132.9, 130.0, 129.9, 129.8, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.5, 129.4, 129.4, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0 (OCOC_6H_5), 119.1 (C_2), 114.3 (C_{11}), 109.9 (C_6), 108.9 (C_{10}), 76.9 (C_{12}), 74.8 (C_5'), 73.7 (C_1'), 73.6 (C_2'), 69.7 (C_3'), 69.2 (C_4'), 61.8 (C_6'), 44.2 (C_{13}), 35.8 (C_4), 32.4 (C_{19}), 32.3 (C_{17}), 31.6 ($\text{C}_{5,18}$), 27.7 ($\text{C}_{1,15}$), 23.4 (C_{14}), 22.9 (C_{20}), 22.6, 17.8 (C_{16}), 14.1 (C_{21}) ppm.

Δ^8 -THC-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- α -D-mannopyranosid (32**) und
8-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- β -D-mannopyranosyl- Δ^8 -THC (34**)****



Nach **AAV 1** wird Δ^8 -THC (47.7 mg, 151 μ mol, 1.00 eq.) und AgOTf (58.0 mg, 227 μ mol, 1.50 eq.) mit 1-Brom-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-mannopyranose (100 mg, 151 μ mol, 1.00 eq.) in 4 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produktgemisch **32** und **34** (46.0 mg, 52.0 μ mol, 34% (31*O*:69*C*)) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 2** wird 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyltrichloracetimidat (400 mg, 540 μ mol, 1.00 eq.) mit Δ^8 -THC (144 mg, 459 μ mol, 0.85 eq.) und TMSOTf (49.0 μ L, 270 μ mol, 0.50 eq.) in 5 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produktgemisch **32** und **34** (318 mg, 356 μ mol, 66% (31*O*:69*C*)) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 1** wird CBD (47.7 mg, 151 μ mol, 1.00 eq.) und AgOTf (58.0 mg, 227 μ mol, 1.50 eq.) mit 1-Brom-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-mannopyranose (100 mg, 151 μ mol, 1.00 eq.) in 4 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produktgemisch **32** und **34** (61.0 mg, 68.0 μ mol, 45% *O*-Glycosid) als farblosen Feststoff.

Nach **AAV 2** wird 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyltrichloracetimidat (200 mg, 270 μ mol, 1.00 eq.) mit CBD (85.0 mg, 270 μ mol, 1.00 eq.) und TMSOTf (49.0 μ L 270 μ mol, 1.00 eq.) in 5 mL abs. DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EtOAc 99:1, sphärisches Kieselgel) liefert das Produktgemisch **32** und **34** (109 mg, 122 μ mol, 45% *O*-Glycosid) als farblosen Feststoff.

CBD(SiMe₃)₂ (100 mg, 218 μ mol, 1.00 eq.) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosyltrichloracetimidat (162 mg, 218 μ mol, 1.00 eq) werden unter Stickstoff-

Atmosphäre in 4 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden TMSOTf (47.0 µL, 218 µmol, 1.00 eq) zugegeben. Nach 30 Minuten wird die rote Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung durch Zugabe von Et₃N beendet. Alle flüchtigen Stoffe werden am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE:EE 5:1) wird das Rohprodukt nach **AAV 4** in 3 mL 7 N NH₃ in MeOH umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (EE pur) liefert das Produkt **32** (33.0 mg, 37.0 µmol, 17% *O*-Glycosid) als farblosen Feststoff.

Analytik *O*-Glycosid **32**

R_f = 0.45 (PE:EE 5:1)

$[\alpha]_D^{20} = -50.9$ (c = 1.0; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 915.37198 m/z (theor. 915.37148).

Elementaranalyse: C 73.23, H 7.16 (theor. C 73.97, H 6.32).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.01–7.14 (m, 20H, OCOC₆H₅), 6.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₈), 6.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₁₀), 6.14–6.08 (m, 1H, H_{4'}), 5.93 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_{3'}), 5.88 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{2'}), 5.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_{1'}), 5.41 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H₂), 4.51–4.47 (m, 1H, H_{6a'}), 4.40–4.35 (m, 2H, H_{5',6b'}), 3.23 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_{4a}), 2.81 (td, *J* = 11.0 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H₅), 2.33–2.26 (m, 2H, H₁₇), 2.12–2.05 (m, 1H, H_{1a}), 1.95–1.88 (m, 1H, H_{4b}), 1.84–1.72 (m, 5H, H_{14,13,1b}), 1.45–1.38 (m, 2H, H₁₈), 1.32 (s, 3H, H₁₅), 1.18–1.11 (m, 4H, H_{19,20}), 1.03 (s, 3H, H₁₆), 0.84–0.71 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 166.1, 165.4, 165.4, 165.4 (OCOC₆H₅), 155.2 (C₇), 154.8 (C₉), 143.1 (C₆), 135.2 (C₃), 133.6, 133.5, 133.2, 133.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.7, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3 (OCOC₆H₅), 119.1 (C₂), 112.6 (C₁₀), 112.3 (C₁₁), 106.5 (C₈), 95.9 (C_{1'}), 76.6 (C₁₂), 70.2 (C_{3'}), 70.1 (C_{2'}), 69.6 (C_{5'}), 66.3 (C_{4'}), 62.8 (C_{6'}), 45.0 (C₁₃), 36.9 (C₄), 35.8 (C₁₇), 31.9 (C₅), 31.5 (C₁₉), 30.7 (C₁₈), 27.9 (C₁), 27.6 (C₁₅), 23.3 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 18.6 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Analytik *C*-Glycosid **34**

R_f = 0.45 (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -132.7$ (c = 1.0; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 915.37198 m/z (theor. 915.37148).

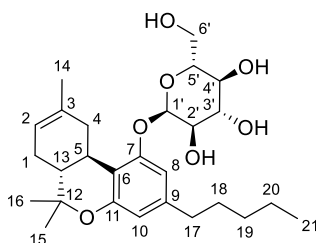
Elementaranalyse: C 73.23, H 7.16 (theor. C 73.97, H 6.32).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.26–7.25 (m, 20H, OCOC₆H₅), 6.21–6.15 (m, 2H, H_{1',3'}), 5.98 (dd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{2'}), 5.87 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_{3'}), 5.53 (d,

$J = 1.3$ Hz, 1H, H₁₀), 5.35 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H₂), 4.76–4.70 (m, 2H, H_{6'}), 4.35 (m, 1H, H_{5'}), 3.21 (dd, $J = 17.1$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.59–2.44 (m, 2H, H₁₇), 2.24 (m, 1H, H₅), 2.07–1.99 (m, 1H, H_{1a}), 1.72–1.62 (m, 4H, H_{4b,13,18}), 1.61–1.55 (m, 4H, H_{1b,14}), 1.47–1.37 (m, 4H, H_{19,20}), 1.26 (s, 3H, H₁₅), 0.97–0.94 (m, 3H, H₂₁), 0.58 (s, 3H, H₁₆) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.1, 165.7, 165.2, 165.1$ (OCOC₆H₅), 156.6 (C₇), 154.6 (C₉), 138.1 (C₈), 135.4 (C₃), 133.5, 133.3, 133.2, 133.0, 130.0, 129.9, 129.8, 129.6, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1 (OCOC₆H₅), 118.7 (C₂), 112.3 (C₆), 109.9 (C_{1'}), 108.1 (C₁₁), 79.0 (C₁₀), 76.6 (C₁₂), 76.5 (C_{5'}), 72.3 (C_{3'}), 71.5 (C_{2'}), 65.8 (C_{4'}), 61.9 (C_{6'}), 45.1 (C₁₃), 35.7 (C₄), 32.6 (C₁₇), 31.8 (C₅), 31.8 (C₁₉), 30.2 (C₁₈), 27.9 (C₁), 27.4 (C₁₅), 23.4 (C₁₄), 22.6 (C₂₀), 17.6 (C₁₆), 14.1 (C₂₁) ppm.

Δ^8 -THC- β -D-glucopyranosid (35)



35

Nach **AAV 4** wird Δ^8 -THC-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- β -D-glucopyranosid (100 mg, 112 μ mol, 1.00 eq.) in 10 mL 7 M NH₃ in Methanol umgesetzt. Das Produkt **35** (53.0 mg, 111 μ mol, quant.) wird als rosa Feststoff erhalten.

$R_f = 0.47$ (PE:EE 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -137.3$ ($c = 1.0$; CHCl₃).

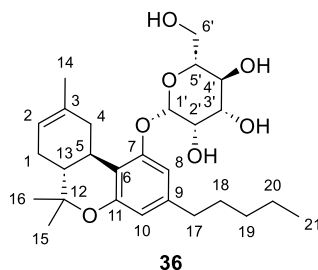
HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 477.28499 (theor. 477.28468).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.39$ (s, 2H, H_{8,10}), 5.39 (br. s, 1H, H₂), 4.89–4.85 (m, 1H, H_{1'}), 4.78–4.55 (br.s, 1H, H_{OH}), 3.90 (br. s., 1H, H_{6'}), 3.78 (br. s., 1H, H_{4'}), 3.68 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz, H_{3',2'}), 3.49–3.44 (m, 1H, H_{5'}), 3.16 (dd, 1H, $J = 17.0$ Hz, $J = 3.4$ Hz, H₄), 2.96–2.81 (m, 1H, H_{OH}), 2.69 (td, 1H, $J = 10.5$ Hz, $J = 4.8$ Hz, H₅), 2.48–2.44 (m, 2H, H₁₇), 2.04–2.13 (m, 1H, H₁), 1.85–1.73 (m, 3H, H_{4,13,1}), 1.69–1.64 (m, 3H, H₁₄), 1.56 (dt, 2H, $J = 14.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H₁₈), 1.37–1.34 (m, 3H, H₁₆), 1.33–1.25 (m, 4H, H_{20,19}), 1.05–1.03 (m, 3H, H₁₅), 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.5$ (C₇), 154.3 (C₉), 142.6 (C₁₁), 135.1 (C₃), 119.6 (C₂), 113.0 (C₆), 112.2 (C₁₀), 107.0 (C₈), 101.0 (C_{1'}), 76.5 (C₁₂), 76.4 (C_{2'}), 75.6 (C_{5'}), 73.7 (C_{3'}), 69.5

(C₄), 61.7 (C₆), 45.0 (C₁₃), 36.8 (C₄), 35.7 (C₁₇), 31.7 (C₅), 31.5 (C₁₉), 30.6 (C₁₈), 27.9 (C₁), 27.5 (C₁₅), 23.7 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 18.4 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Δ^8 -THC- α -D-mannopyranosid (**36**)



Nach **AAV 4** wird Δ^8 -THC-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- α -D-mannopyranosid (25 mg, 28 μ mol, 1.0 eq.) in 10 mL 7 M NH₃ in Methanol umgesetzt. Das Produkt **36** (13 mg, 29 μ mol, quant.) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.47$ (PE:EE 1:1)

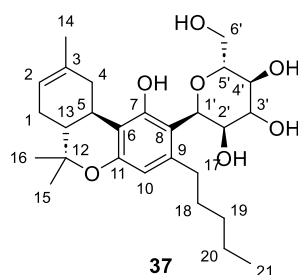
$[\alpha]_D^{20} = -65.4$ ($c = 1.0$; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 499.26700 (theor. 499.26662).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.54$ (s, 1H, H₈), 6.45 (br. s, 1H, H_{OH}), 6.36 (s, 1H, H₁₀), 6.16 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.86 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.65 (br. s., 1H, H_{1'}), 5.37 (br. s., 1H, H₂), 5.31–5.13 (m, 1H, H_{OH}), 4.61–4.45 (m, 1H, H_{OH}), 4.21 (br. s., 2H, H_{2', 4'}), 4.08 (br. s., 2H, H_{3'}), 3.98 (br. s., 1H, H_{6a'}), 3.74 (br. s., 1H, H_{6b'}), 3.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{5'}), 2.97 (br. s., 1H, H_{4a}), 2.63 (td, $J = 10.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 2H, H₅), 2.49–2.41 (m, 3H, H₁₇), 2.15–2.05 (m, 1H, H_{1a}), 1.84–1.75 (m, 3H, H_{13, 4b, 1b}), 1.66 (s., 3H, H₁₄), 1.60–1.50 (m, 2H, H₁₈), 1.36 (s, 3H, H₁₅), 1.33–1.25 (m, 4H, H_{20, 19}), 1.09–1.03 (m, 3H, H₁₆), 0.90–0.83 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.3$ (C₇), 154.5 (C₉), 142.8 (C₁₁), 134.4 (C₃), 119.4 (C₂), 112.3 (C₆), 111.6 (C₈), 106.3 (C₁₀), 98.3 (C_{1'}), 76.5 (C₁₂), 72.9 (C_{5'}), 71.8 (C_{3'}), 71.1 (C_{4'}), 66.1 (C_{2'}), 60.8 (C_{6'}), 45.0 (C₁₃), 36.8 (C₄), 35.8 (C₁₇), 31.6 (C₁₉), 31.5 (C₅), 30.7 (C₁₈), 27.8 (C₁), 27.5 (C₁₅), 23.5 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 18.4 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

8-β-D-Glucopyranosyl-Δ⁸-THC (37)



Nach **AAV 4** wird 8-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl)-β-D-glucopyranosyl-Δ⁸-THC (67 mg, 75 μmol, 1.00 eq.) in 10 mL 7 M NH₃ in Methanol umgesetzt. Das Produkt **37** (35 mg, 73 μmol, quant.) wird als rosa Feststoff erhalten.

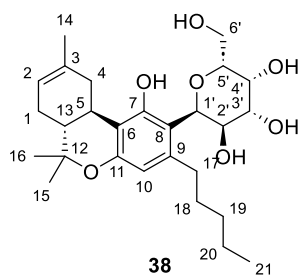
R_f = 0.47 (PE:EE 1:1)

[α]_D²⁰ = -66.7 (c = 1.0; CHCl₃).

HR-MS [M+Na]⁺: 477.28488 (theor. 477.28468).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.26–6.21 (m, 2H, H_{10,OH}), 5.34 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₂), 5.14 (br. s., 1H, H_{OH}), 4.59 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_{1'}), 3.98–3.91 (m, 1H, H_{6a'}), 3.81–3.89 (m, 3H, H_{6b', 5', 2'}), 3.67–3.62 (m, 1H, H_{3'}), 3.48 (br. s., 1H, H_{OH}), 3.42 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{4'}), 3.22 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H₄), 2.72–2.60 (m, 2H, H_{17a,5}), 2.38–2.31 (m, 1H, H_{17b}), 2.14–2.06 (m, 1H, H₁), 1.81–1.70 (m, 2H, H_{13,4}), 1.56–1.46 (m, 2H, H_{18,1}), 1.43 (s, 3H, H₁₄), 1.36–1.34 (m, 3H, H₁₅), 1.25–1.32 (m, 4H, H_{20,19}), 1.04 (s, 3H, H₁₆), 0.89–0.86 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 154.7 (C₇), 154.6 (C₉), 141.3 (C₈), 134.9 (C₃), 119.0 (C₂), 112.6 (C₆), 112.6 (C₁₁), 111.0 (C₁₀), 80.8 (C_{4'}), 79.2 (C_{1'}), 78.1 (C_{3'}), 76.6 (C₁₂), 72.3 (C_{5'}), 69.3 (C_{2'}), 61.2 (C_{6'}), 44.9 (C₁₃), 36.0 (C₄), 33.1 (C₁₇), 31.7 (C₅), 31.6 (C₁₉), 30.4 (C₁₈), 27.9 (C₁), 27.5 (C₁₅), 23.2 (C₁₄), 22.6 (C₂₀), 18.6 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

8-β-D-Galactopyranosyl-Δ⁸-THC (38)

Nach **AAV 4** wird 8-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl)-β-D-galactopyranosyl-Δ⁸-THC (100 mg, 112 μmol, 1.00 eq.) in 10 mL 7 M NH₃ in Methanol umgesetzt. Das Produkt **38** (53.0 mg, 111 μmol, quant.) wird als rosa Feststoff erhalten.

R_f = 0.47 (PE:EE 1:1)

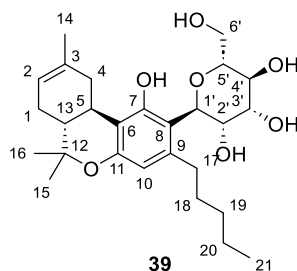
[α]_D²⁰ = -91.3 (c = 1.0; CHCl₃).

HR-MS [M+Na]⁺: 477.28500 (theor. 477.28468).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.29–6.17 (m, 2H, H_{OH}, 10, 8), 5.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H₂), 4.57–4.72 (br. s, 1H, H_{OH}), 4.25–4.38 (br. s, 1H, H_{OH}), 4.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{2'}), 3.89–3.73 (m, 2H, H_{6'}), 3.68–3.31 (m, 4H, H_{5',4',3',1'}), 3.24–3.14 (m, 1H, H_{4a}), 2.90 (br. s., 1H, H_{OH}), 2.73–2.66 (m, 1H, H₅), 2.59–2.43 (m, 2H, H₁₇), 2.15–2.07 (m, 1H, H_{1a}), 1.83–1.72 (m, 3H, H_{13,4,1b}), 1.68–1.63 (m, 3H, H₁₄), 1.59–1.41 (m, 2H, H₁₈), 1.39–1.34 (m, 3H, H₁₅), 1.34–1.24 (m, 4H, H_{20,19}), 1.11–1.02 (m, 3H, H₁₆), 0.92–0.82 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 156.4 (C₇), 154.3 (C₉), 142.7 (C₁₁), 135.0 (C₁₂), 134.8 (C₃), 119.2 (C₂), 113.0 (C₆), 112.1 (C₈), 106.8 (C₁₀), 77.9 (C_{1'}), 76.6 (C_{3'}), 75.7 (C_{5'}), 73.7 (C_{4'}), 70.1 (C_{2'}), 62.1 (C_{6'}), 44.6 (C₁₃), 35.9 (C₄), 35.7 (C₁₇), 31.9 (C₅), 31.5 (C₁₉), 30.6 (C₁₈), 27.7 (C₁), 27.5 (C₁₅), 23.5 (C₁₄), 22.6 (C₂₀), 18.5 (C₁₆), 14.1 (C₂₁) ppm.

8- β -D-Mannopyranosyl- Δ^8 -THC (39)



Nach **AAV 4** wird 8-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl)- β -D-mannopyranosyl- Δ^8 -THC (100 mg, 112 μ mol, 1.00 eq.) in 10 mL 7 M NH_3 in Methanol umgesetzt. Das Produkt **39** (53.0 mg, 111 μ mol, quant.) wird als farbloser Feststoff erhalten.

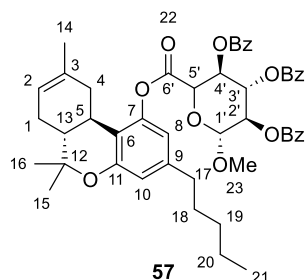
$R_f = 0.47$ (PE:EE 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -216.7$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 499.26702 (theor. 499.26662).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.23$ (s, 1H, H_{10}), 5.36 (br.s, 1H, H_2), 4.83 (s, 1H, $\text{H}_{4'}$), 4.19 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 4.07 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, $\text{H}_{6a'}$), 3.94–4.03 (m, 2H, $\text{H}_{5', 6b'}$), 3.75 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 3.40 (dt, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 3.28 (dd, 1H, $J = 17.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, H_{4a}), 2.65 (td, 1H, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.6$ Hz, H_5), 2.42–2.28 (m, 2H, H_{17}), 2.14–2.08 (m, 1H, H_{1a}), 1.83–1.72 (m, 3H, $\text{H}_{13, 4b, 1b}$), 1.56–1.46 (m, 5H, $\text{H}_{18, 14}$), 1.38–1.24 (m, 7H, $\text{H}_{20, 19, 15}$), 1.07 (s, 3H, H_{16}), 0.92–0.88 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.9$ (C_7), 154.3 (C_9), 138.7 (C_{11}), 135.1 (C_3), 118.9 (C_2), 112.6 (C_8), 111.7 (C_6), 110.4 (C_{10}), 81.2 ($\text{C}_{1'}$), 79.2 ($\text{C}_{3'}$), 76.6 (C_{12}), 75.2 ($\text{C}_{4'}$), 73.3 ($\text{C}_{2'}$), 66.6 (C_5), 61.3 ($\text{C}_{6'}$), 45.1 (C_{13}), 35.9 (C_4), 33.0 (C_{17}), 31.9 (C_5), 31.8 (C_{19}), 30.4 (C_{18}), 28.0 (C_1), 27.5 (C_{15}), 23.3 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 18.6 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosiduronsäure- Δ^8 -THC-ester (57)


Nach **AAV 5** wird Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosiduronsäure (200 mg, 384 μ mol, 1.00 eq.), DMAP (6.00 mg, 10 mol%), Δ^8 -THC (544 mg, 1.15 mmol, 3.00 eq.) und DCC (119 mg, 384 μ mol, 1.00 eq.) in 8 mL DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 10:1) liefert das Produkt **57** (340 mg, 416 μ mol, 72%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.38$ (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -52.8$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

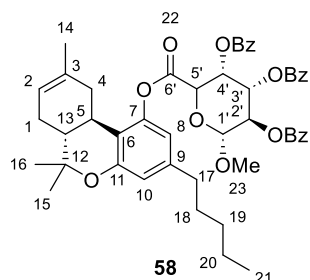
HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 839.34171 m/z (theor. 839.34018).

Elementaranalyse: C 70.50, H 6.60 (theor. C 70.42, H 6.58).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03\text{--}7.30$ (m, 15H, OCOC_6H_5), 6.55–6.52 (m, 2H, $\text{H}_{8,10}$), 6.27–6.22 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 5.99 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 5.42–5.37 (m, 3H, $\text{H}_{5',1',2}$), 4.78 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 2.96 (dd, $J = 17.1$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.52–2.44 (m, 3H, $\text{H}_{5,17}$), 2.10 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_{1a}), 1.93 (m, 1H, H_{4b}), 1.78–1.72 (m, 4H, $\text{H}_{13,14}$), 1.71–1.65 (m, 1H, H_{1b}), 1.62–1.53 (m, 2H, H_{18}), 1.36–1.26 (m, 7H, $\text{H}_{15,19,20}$), 0.99 (s, 3H, H_{16}), 0.93–0.87 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.8, 165.7, 165.6$ (OCOC_6H_5), 165.1 ($\text{C}_{6'}$), 154.4 (C_7), 149.2 (C_9), 142.9 (C_{12}), 134.0 ($\text{C}_{3,6}$), 133.5, 133.4, 133.2, 129.9, 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3 (OCOC_6H_5) 119.5 (C_2), 115.7 (C_{11}), 115.6 (C_8), 113.9 (C_{10}), 97.6 ($\text{C}_{1'}$), 71.7 ($\text{C}_{5'}$), 70.0 ($\text{C}_{3'}$), 69.7 ($\text{C}_{2'}$), 69.6 ($\text{C}_{4'}$), 56.2 (OCH_3), 44.5 (C_{13}), 36.0 (C_4), 35.4 (C_{17}), 31.6 (C_5), 31.5 (C_{19}), 30.4 (C_{18}), 27.6 (C_1), 27.4 (C_{15}), 23.5 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 18.4 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosiduronsäure- Δ^8 -THC-ester (**58**)



Nach **AAV 5** wird Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranosiduronsäure (200 mg, 384 μ mol, 1.00 eq.), DMAP (6.00 mg, 10 mol%), Δ^8 -THC (544 mg, 1.15 mmol, 3.00 eq.) und DCC (119 mg, 384 μ mol, 1.00 eq.) in 8 mL DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 10:1) liefert das Produkt **58** (188 mg, 230 μ mol, 60%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.38$ (PE:EE 2:1)

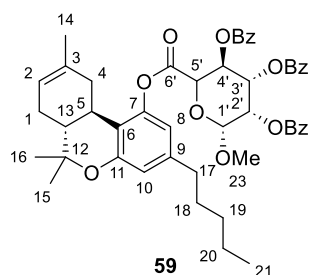
$[\alpha]_D^{20} = +16.5$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 839.34071 m/z (theor. 839.34018).

Elementaranalyse: C 70.45, H 6.82 (theor. C 70.42, H 6.58).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.14\text{--}7.25$ (m, 15H, OCOC_6H_5), 6.46 (s, 1H, H_8), 6.35 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 6.07 (dd, $J=10.8, 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 5.98 (d, $J=1.1$ Hz, 1H, H_{10}), 5.76 (dd, $J=10.8, 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 5.50 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.43 (br.s, 1H, H_2), 5.06 (br.s., 1H, $\text{H}_{5'}$), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 2.73 (dd, $J=17.0, 4.5$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.60 (td, $J=10.9, 4.9$ Hz, 1H, H_5), 2.22–2.08 (m, 3H, $\text{H}_{1a,17}$), 1.97–1.90 (m, 1H, H_{4b}), 1.78–1.72 (m, 2H, $\text{H}_{1b,13}$), 1.69 (s, 3H, H_{14}), 1.34 (s, 3H, H_{15}), 1.29–1.24 (m, 2H, H_{18}), 1.22–1.17 (m, 2H, H_{20}), 1.13–1.08 (m, 2H, H_{19}), 1.03 (s, 3H, H_{16}), 0.83 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.9, 165.7, 165.5$ (OCOC_6H_5), 164.9 ($\text{C}_{6'}$), 154.5 (C_7), 149.0 (C_9), 142.7 (C_3), 133.6 (C_{11}), 133.5, 133.1, 130.1, 129.8, 129.7, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2 (OCOC_6H_5), 119.9 (C_2), 115.6 (C_6), 115.5 (C_8), 114.0 (C_{10}), 98.0 ($\text{C}_{1'}$), 76.8 (C_{12}), 70.1 ($\text{C}_{4'}$), 69.4 ($\text{C}_{5'}$), 68.6 ($\text{C}_{2'}$), 67.9 ($\text{C}_{3'}$), 56.3 (OCH_3), 44.4 (C_{13}), 36.4 (C_4), 35.1 (C_{17}), 31.5 (C_{19}), 31.3 (C_5), 30.1 (C_{18}), 27.6 (C_{15}), 27.4 (C_1), 23.4 (C_{14}), 22.4 (C_{20}), 18.4 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-mannopyranosiduronsäure- Δ^8 -THC-ester (59)


Nach **AAV 5** wird Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- α -D-mannopyranosiduronsäure (200 mg, 384 μ mol, 1.00 eq.), DMAP (6.00 mg, 10 mol%), Δ^8 -THC (544 mg, 1.15 mmol, 3.00 eq.) und DCC (119 mg, 384 μ mol, 1.00 eq.) in 8 mL DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 10:1) liefert das Produkt **59** (164 mg, 201 μ mol, 53%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.38$ (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -161.4$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

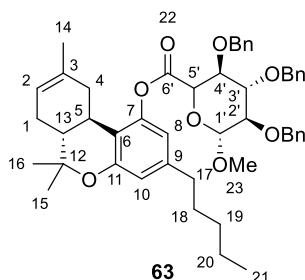
HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 839.34101 m/z (theor. 839.34018).

Elementaranalyse: C 70.45, H 6.82 (theor. C 70.42, H 6.58).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.16\text{--}7.28$ (m, 15H, OCOC_6H_5), 6.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_8), 6.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{10}), 6.29 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{4^{\cdot}}$), 5.96 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{3^{\cdot}}$), 5.73 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{2^{\cdot}}$), 5.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_2), 5.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{1^{\cdot}}$), 4.80 (ddd, $J = 9.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{5^{\cdot}}$), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 2.94 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.50–2.41 (m, 3H, $\text{H}_{5,17}$), 2.10–2.04 (m, 1H, H_{1a}), 1.75–1.71 (m, 1H, H_{4b}), 1.68–1.60 (m, 1H, H_{1b}), 1.57 (br. s., 4H, $\text{H}_{13,14}$), 1.55–1.51 (m, 2H, H_{18}), 1.35–1.24 (m, 7H, $\text{H}_{15,19,20}$), 0.96 (s, 3H, H_{16}), 0.91–0.88 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.8, 165.6, 165.4$ (OCOC_6H_5), 165.2 ($\text{C}_{6^{\cdot}}$), 154.4 (C_7), 149.3 (C_9), 142.9 (C_3), 133.9 (C_{11}), 133.6, 133.4, 133.3, 130.0, 129.8, 129.8, 129.1, 128.9, 128.9, 128.6, 128.4 (OCOC_6H_5), 119.5 (C_2), 115.7 (C_6), 115.5 (C_8), 113.9 (C_{10}), 99.2 ($\text{C}_{1^{\cdot}}$), 76.9 (C_{12}), 70.8 ($\text{C}_{5^{\cdot}}$), 70.0 ($\text{C}_{2^{\cdot}}$), 69.3 ($\text{C}_{3^{\cdot}}$), 67.7 ($\text{C}_{4^{\cdot}}$), 56.2 (OCH_3), 44.5 (C_{13}), 36.0 (C_4), 35.3 (C_{17}), 31.6 (C_{19}), 31.5 (C_5), 30.4 (C_{18}), 27.6 (C_1), 27.4 (C_{15}), 23.4 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 18.4 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosiduronsäure- Δ^8 -THC-ester (**63**)



Nach **AAV 5** wird Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosiduronsäure (200 mg, 418 μ mol, 1.00 eq.), DMAP (6.00 mg, 10 mol%), Δ^8 -THC (394 mg, 1.25 mmol, 3.00 eq.) und DCC (86.0 mg, 418 μ mol, 1.00 eq.) in 8 mL DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 10:1) liefert das Produkt **63** (180 mg, 232 μ mol, 56%) als farblosen Feststoff.

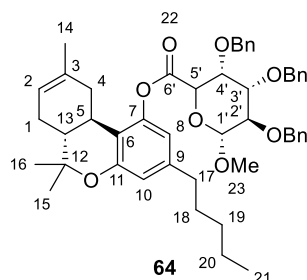
R_f = 0.66 (PE:EE 2:1)

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 839.34161 m/z (theor. 839.34018).

Elementaranalyse: C 70.52, H 6.61 (theor. C 70.42, H 6.58).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.24 (m, 24H, OCH₂C₆H₅), 6.57 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₈), 6.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁₀), 5.36 (br.s., 1H, H₂), 5.01 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂C₆H₅), 4.92 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, OCH₂C₆H₅), 4.87–4.83 (m, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂C₆H₅), 4.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH₂C₆H₅), 4.66 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_{1'}), 4.37 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{5'}), 4.10–4.06 (m, 1H, H_{3'}), 3.97–3.94 (m, 1H, H_{4'}), 3.64 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₂), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 2.88 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, H_{4a}), 2.56 (td, *J* = 10.9 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H₅), 2.48–2.42 (m, 2H, H₁₇), 2.10 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_{1a}), 1.86 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{4b}), 1.78–1.70 (m, 3H, H₁₃, H_{1b}), 1.60 (s, 3H, H₁₄), 1.58–1.50 (m, 2H, H₁₈), 1.38 (s, 3H, H₁₅), 1.32–1.26 (m, 4H, H₂₀, H₁₉), 1.08 (s, 3H, H₁₆), 0.89–0.86 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 167.4 (C_{6'}), 154.6 (C₇), 149.4 (C₉), 142.8 (C₁₂, H₁₁), 138.5, 138.0, 137.9 (OCH₂C₆H₅), 133.9 (C₃), 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 127.6 (OCH₂C₆H₅), 119.4 (C₂), 115.9 (C₆), 115.5 (C₈), 113.9 (C₁₀), 98.8 (C_{1'}), 81.4 (C_{3'}), 79.4 (C₂), 79.3 (C_{4'}), 75.9, 75.2, 73.7 (OCH₂C₆H₅), 70.7 (C_{5'}), 55.7 (OCH₃), 44.5 (C₁₃), 35.9 (C₄), 35.3 (C₁₇), 31.6 (C₁₉), 31.5 (C₅), 30.4 (C₁₈), 27.6 (C₁), 27.4 (C₁₅), 23.4 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 18.5 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-β-D-galactopyranosiduronsäure-Δ⁸-THC-ester (64)


Nach **AAV 5** wird Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-β-D-galactopyranosiduronsäure (200 mg, 418 μmol, 1.00 eq.), DMAP (6.00 mg, 10 mol%), Δ⁸-THC (394 mg, 1.25 mmol, 3.00 eq.) und DCC (86.0 mg, 418 μmol, 1.00 eq.) in 8 mL DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 10:1) liefert das Produkt **64** (263 mg, 339 μmol, 81%) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.45 (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -81.2$ (*c* = 1.0; CHCl₃).

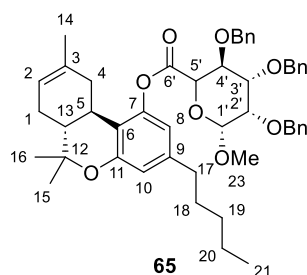
HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 797.40300 *m/z* (theor. 797.40239).

Elementaranalyse: C 73.66, H 7.73 (theor. C 73.76, H 7.71).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.24 (m, 15H, OCH₂C₆H₅), 6.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₈), 6.20 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁₀), 5.40 (br.s., 1H, H₂), 5.14 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂C₆H₅), 4.91–4.86 (m, 3H, OCH₂C₆H₅, H₁), 4.82–4.79 (m, 1H, OCH₂C₆H₅), 4.74–4.70 (m, 1H, OCH₂C₆H₅), 4.62–4.58 (m, 2H, OCH₂C₆H₅, H₂), 4.46–4.44 (m, 1H, H₃), 4.19 (ddd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₅), 4.10 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₄), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_{4a}), 2.56–2.50 (m, 1H, H₅), 2.41–2.30 (m, 2H, H₁₇), 2.09 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H_{1a}), 1.92–1.87 (m, 1H, H_{4b}), 1.76–1.69 (m, 2H, H_{13,1b}), 1.62 (s, 3H, H₁₅), 1.48–1.42 (m, 2H, H₁₈), 1.35 (s, 3H, H₁₄), 1.31–1.21 (m, 4H, H_{20,19}), 1.05 (s, 3H, H₁₆), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 167.6 (C₆), 154.4 (C₇), 149.3 (C₆), 142.8 (C_{9,12}), 138.4, 138.4, 138.2 (OCH₂C₆H₅), 133.7 (C₃), 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3 (OCH₂C₆H₅), 120.0 (C₂), 115.8 (C₁₁), 115.4 (C₈), 114.5 (C₁₀), 99.3 (C₁), 78.3 (C₄), 77.6 (C₃), 75.6 (C₅), 75.1 (OCH₂C₆H₅), 73.8 (OCH₂C₆H₅), 73.5 (OCH₂C₆H₅), 71.0 (C₂), 56.0 (OCH₃), 44.7 (C₁₃), 36.5 (C₄), 35.3 (C₁₇), 31.6 (C₅), 31.4 (C₁₉), 30.5 (C₁₈), 27.6 (C₁₅), 27.4 (C₁), 23.4 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 18.4 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosiduronsäure- Δ^8 -THC-ester (**65**)



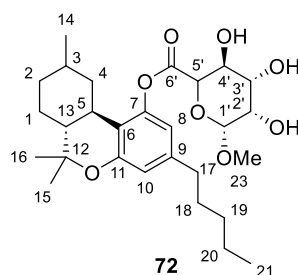
Nach **AAV 5** wird Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosiduronsäure (250 mg, 522 μ mol, 1.00 eq.), DMAP (8.00 mg, 10 mol%), Δ^8 -THC (493 mg, 1.57 mmol, 3.00 eq.) und DCC (108 mg, 522 μ mol, 1.00 eq.) in 8 mL DCM umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 10:1) liefert das Produkt **65** (235 mg, 303 μ mol, 58%) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.66 (PE:EE 2:1)

HR-ESI-MS $[M+Na]^+$: m/z 797.40257 m/z (theor. 797.40239).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.39–7.25 (m, 23H, $OCH_2C_6H_5$), 6.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_8), 6.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.39 (br.s., 1H, H_2), 5.02 (br. s., 1H, $H_{1'}$), 4.85–4.71 (m, 4H, $OCH_2C_6H_5$), 4.68–4.64 (m, 1H, $OCH_2C_6H_5$), 4.62–4.58 (m, 1H, $OCH_2C_6H_5$), 4.43 (br.s., 1H, H_5), 4.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.93 (dd, J = 7.8 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, $H_{3'}$), 3.81 (t, J = 3.3 Hz, 1H, H_2), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 2.99 (dd, J = 17.1 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H_{4a}), 2.58 (td, J = 10.9 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H_5), 2.46–2.36 (m, 3H, H_{17}), 2.09–2.15 (m, 1H, H_{1a}), 1.92–1.85 (m, 1H, H_{4b}), 1.80–1.72 (m, 2H, $H_{13, 1b}$), 1.66 (s, 3H, H_{14}), 1.52 (quin, J = 7.6 Hz, 2H, H_{18}), 1.39 (s, 3H, H_{15}), 1.31–1.25 (m, 4H, $H_{20, 19}$), 1.09 (s, 3H, H_{16}), 0.90–0.87 (m, 3H, H_{21}) ppm.

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.6 (C_6), 154.5 (C_7), 149.6 (C_9), 142.8 (C_{11}), 138.2, 138.1, 138.1 ($OCH_2C_6H_5$), 134.2 (C_3), 128.4, 128.3, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6 ($OCH_2C_6H_5$), 119.3 (C_2), 116.0 (C_6), 115.3 (C_8), 114.1 (C_{10}), 99.8 ($C_{1'}$), 78.5 (C_3), 76.9 (C_{12}), 75.8 ($C_{4'}$), 74.6 (C_2), 74.3, 73.0, 72.5 ($OCH_2C_6H_5$), 72.4 (C_5), 55.7 (OCH_3), 44.6 (C_{13}), 36.0 (C_4), 35.3 (C_{17}), 31.7 (C_5), 31.5 (C_{19}), 30.5 (C_{18}), 27.7 (C_1), 27.4 (C_{15}), 23.4 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 18.5 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl- β -D-mannopyranosiduronsäure-HHC-ester (72)

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosiduronsäure- Δ^8 -THC-ester (50 mg, 65 μ mol, 1.0 eq.) und Pd(OH)₂/C (13 mg, 25% w/w) werden in 25 mL THF gelöst. Nach 30 Stunden unter Wasserstoff-Atmosphäre wird das Reaktionsgemisch über Celite abfiltriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 1:2) liefert das Produkt **72** (30 mg, 59 μ mol, 92%) als farbloses Öl.

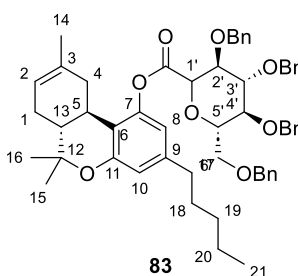
R_f = 0.54 (PE:EE 1:2)

$[\alpha]_D^{20} = -33.6$ ($c = 1.0$; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 529.27719 m/z (theor. 529.27750).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.55$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H₈), 6.45–6.42 (m, 1H, H₁₀), 4.90–4.87 (m, 1H, H_{1'}), 4.28–4.22 (m, 1H, H_{5'}), 4.19–4.10 (m, 1H, H_{4'}), 4.01–3.98 (m, 1H, H_{2'}), 3.94–3.90 (m, 1H, H_{3'}), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (br. s., 2H, H_{OH}), 2.57 (m, 1H, H₅), 2.51–2.46 (m, 2H, H₁₇), 2.43 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.08 (br. s., 1H, H_{OH}), 1.82 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_{1a}), 1.67–1.53 (m, 4H, H_{2, 18}), 1.48–1.38 (m, 1H, H_{4b, 13}), 1.36 (s, 3H, H₁₄), 1.34–1.24 (m, 4H, H_{19, 20}), 1.10–1.05 (m, 9H, H_{1b, 15, 16}), 0.89–0.86 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.1$ (C_{6'}), 154.9 (C₇), 154.6 (C₉), 149.0 (C_{12, 11}), 142.7 (C₃), 116.0 (C₆), 115.6 (C₈), 113.9 (C₁₀), 101.3 (C_{1'}), 70.9 (C_{3'}), 70.8 (C_{5'}), 69.8 (C_{2'}), 68.9 (C_{4'}), 55.7 (OCH₃), 49.6 (C₁₃), 36.4 (C₄), 35.2 (C₁₇), 31.9, 31.5 (C₁₉), 30.4 (C₁₈), 29.6 (C₅), 27.6 (C₁₄), 27.4 (C₁), 22.4 (C₂₀), 19.1 (C₁₅), 18.7 (C₁₆), 13.9 (C₂₁) ppm.

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosidheptansäure- Δ^8 -THC-ester (83)

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosidheptansäure (200 mg, 352 μ mol, 1.00 eq) und eine katalytische Menge DMAP werden unter Stickstoffatmosphäre in 1 mL Pyridin und 4 mL abs.

THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird SOCl₂ (39 µL, 528 µmol, 1.50 eq) zugegeben. Nach zwei Stunden wird Δ⁸-THC (110 mg, 352 µmol, 1.00 eq) zugegeben und nach einer weiteren Stunde wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 21 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc (20 mL) verdünnt, mit ges. NaCl-Lösung (2 × 20 mL) und Wasser (1 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 4:1) liefert das Produkt **83** (220 mg, 254 µmol, 72%) als farbloses Öl.

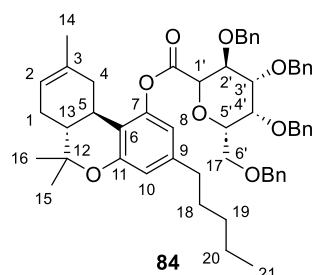
R_f = 0.73 (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -71.8$ (c = 1.0; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 887.44934 (theor. 887.44949).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 7.36–7.18 (m, 20H, OCH₂C₆H₅), 6.58 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H₁₀), 6.34 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H₈), 5.38 (br.s., 1H, H₂), 4.94 (s, 3H, OCH₂C₆H₅), 4.89 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, OCH₂C₆H₅), 4.85 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, OCH₂C₆H₅), 4.72 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, OCH₂C₆H₅), 4.64 (dd, 3H, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.9 Hz, OCH₂C₆H₅), 4.52 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, OCH₂C₆H₅), 4.15 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, H₁'), 3.96 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H₂'), 3.80–3.84 (m, 2H, H₃', 6a'), 3.78–3.73 (m, 2H, H₄', 6b'), 3.58–3.61 (m, 1H, H₅'), 2.89 (dd, 1H, *J* = 17.1 Hz, *J* = 4.2 Hz, H_{4a}'), 2.64 (td, 1H, *J* = 11.1 Hz, *J* = 4.9 Hz, H₅'), 2.41–2.49 (m, 3H, H₁₇'), 2.09 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H_{1a}'), 1.84–1.90 (m, 1H, H_{4b}'), 1.67–1.80 (m, 2H, H_{1b}', 13), 1.65 (s, 3H, H₁₄'), 1.53 (dt, 2H, *J* = 15.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, H₁₈'), 1.37 (s, 3H, H₁₅'), 1.26–1.35 (m, 4H, H₁₉', 20), 1.08 (s, 3H, H₁₆'), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₂₁') ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 167.0 (C=O), 154.6 (C₇'), 149.5 (C₉'), 142.8 (C₁₂', 11), 138.3, 138.2, 137.9 (OCH₂C₆H₅'), 134.1 (C₃'), 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6 (OCH₂C₆H₅'), 119.6 (C₂'), 116.2 (C₆'), 115.5 (C₁₀'), 113.9 (C₈'), 86.3 (C₄'), 80.2 (C₅'), 79.8 (C₂'), 78.6 (C₁'), 77.7 (C₃'), 75.6, 75.2, 75.1, 73.7 (OCH₂C₆H₅'), 68.7 (C₆'), 44.6 (C₁₃'), 36.0 (C₄'), 35.4 (C₁₇'), 31.6 (C₁₉'), 31.5 (C₅'), 30.5 (C₁₈'), 27.6 (C₁'), 27.4 (C₁₅'), 23.5 (C₁₄'), 22.5 (C₂₀'), 18.5 (C₁₆'), 14.1 (C₂₁') ppm.

2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-galactopyranosidheptansäure- Δ^8 -THC-ester (84)

2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-galactopyranosidheptansäure (200 mg, 352 μ mol, 1.00 eq.) und eine katalytische Menge DMAP wird unter Stickstoffatmosphäre in 1 mL Pyridin und 4 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird SOCl_2 (39.0 μ L, 528 μ mol, 1.50 eq.) zugegeben. Nach zwei Stunden wird Δ^8 -THC (110 mg, 352 μ mol, 1.00 eq.) zugegeben und nach einer weiteren Stunde wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 21 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc (20 mL) verdünnt, mit ges. NaCl-Lösung (2 \times 20 mL) und Wasser (1 \times 20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 4:1) liefert das Produkt **84** (180 mg, 208 μ mol, 59%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.73$ (PE:EE 2:1)

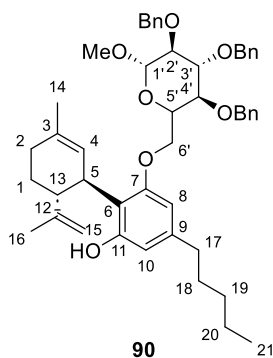
$[\alpha]_D^{20} = -114.0$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 887.44930 (theor. 887.44949).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40\text{--}7.21$ (m, 20H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.55 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_{10}), 6.31 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_8), 5.32 (br.s, 1H, H_2), 4.96 (dd, 2H, $J = 11.1$ Hz, $J = 3.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.79–4.63 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.43 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.32 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz, H_2), 4.08 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 4.06 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 3.72–3.63 (m, 3H, $\text{H}_{6a', 5', 4'}$), 3.61–3.58 (m, 1H, $\text{H}_{6b'}$), 2.82 (dd, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 4.4$ Hz, H_{4a}), 2.60 (td, 1H, $J = 11.0$ Hz, $J = 4.9$ Hz, H_5), 2.46–2.40 (m, 2H, H_{17}), 2.08–2.03 (m, 1H, H_{1a}), 1.84–1.78 (m, 1H, H_{4b}), 1.74–1.65 (m, 2H, $\text{H}_{13, 1b}$), 1.55–1.49 (m, 5H, $\text{H}_{18, 14}$), 1.34 (s, 3H, H_{15}), 1.25–1.32 (m, 4H, $\text{H}_{20, 19}$), 1.06 (s, 3H, H_{16}), 0.87 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.9$ (C=O), 154.6 (C_7), 149.7 (C_9), 142.8 ($\text{C}_{12, 11}$), 138.7, 138.5, 138.0, 137.8 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 134.2 (C_3), 128.5, 128.5, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 119.5 (C_2), 116.4 (C_6), 115.5 (C_{10}), 114.1 (C_8), 84.1 ($\text{C}_{4'}$), 79.2 ($\text{C}_{3'}$), 78.2 ($\text{C}_{5'}$), 76.5 ($\text{C}_{2'}$), 75.5, 74.7, 73.6 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 73.3 ($\text{C}_{1'}$), 72.4 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 68.3 (C_6), 44.7 (C_{13}), 36.0 (C_4), 35.4 (C_{17}), 31.6 (C_{19}), 31.6 (C_5), 30.5 (C_{18}), 27.7 (C_1), 27.5 (C_{15}), 23.4 (C_{14}), 22.6 (C_{20}), 18.7 (C_{16}), 14.1 (C_{21}) ppm.

Methyl-(2',3',4'-tri-*O*-benzoyl)-6'-CBD- α -D-glucopyranosid (**90**)



Nach **AAV 3** wird CBD (45.0 mg, 143 μmol , 1.00 eq.), Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (136 mg, 136 μmol , 2.05 eq.), PPh_3 (81.0 mg, 308 μmol , 2.15 eq.) und DIAD (60.0 μL , 308 μmol , 2.15 eq.) in 2 mL abs. THF umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 5:1) liefert das Produkt **90** (19.0 mg, 25.0 μmol , 18%) als farbloses Öl.

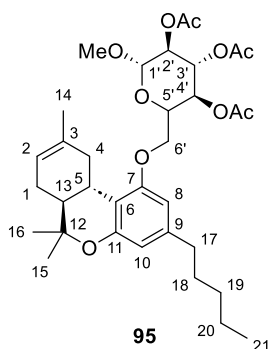
$R_f = 0.66$ (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +1.9$ (c = 1.0; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 783.42343 m/z (theor. 783.42312).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50\text{--}7.17$ (m, 15H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.32 (s, 1H, H_8), 6.14 (s, 1H, H_{10}), 5.54 (br. s., 1H, H_4), 5.01–4.70 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.57 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.54 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.50 (s, 1H, H_{15a}), 4.39 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.05 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_3), 4.02–3.98 (m, 3H, $\text{H}_{6',5}$), 3.90 (dt, $J = 9.9$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_5), 3.68–3.64 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 3.55 (dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 2.50–2.46 (m, 2H, H_{17}), 2.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{13}), 2.24–2.17 (m, 1H, H_{2a}), 2.11–2.09 (m, 1H, H_{2b}), 1.82–1.72 (m, 4H, $\text{H}_{14,1}$), 1.62–1.55 (m, 5H, $\text{H}_{18,16}$), 1.38–1.27 (m, 4H, $\text{H}_{20,19}$), 0.92–0.88 (m, 2H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.8$ (C_{11}), 155.8 (C_7), 147.1 (C_{12}), 143.9 (C_9), 142.7 (C_3), 138.7, 138.1, 138.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2, 126.9 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 124.3 (C_4), 115.0 (C_6), 110.8 (C_{15}), 109.9 (C_8), 103.8 (C_{10}), 98.1 ($\text{C}_{1'}$), 82.1 (C_3), 79.9 (C_2), 77.9 (C_4), 75.9, 75.2, 73.4 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 69.5 (C_5), 67.1 ($\text{C}_{6'}$), 55.2 (OCH_3), 46.0 (C_{13}), 36.0 (C_{17}), 35.6 (C_5), 31.5 (C_{19}), 30.9 (C_{18}), 29.9 (C_2), 27.5 (C_1), 23.7 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 19.3 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl-(2',3',4'-tetra-*O*-acetyl)-6'-*O*- Δ^8 -THC- α -D-glucopyranosid (95**)**


Methyl-(2',3',4'-tetra-*O*-acetyl)-6'-*O*-CBD- α -D-glucopyranosid (50 mg, 81 μ mol, 1.0 eq) und *p*TSA (7.0 mg, 41 μ mol, 0.5 eq) werden in 3 mL DCM gelöst und 96 Stunden bei RT gerührt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 20:1) liefert das Produkt **95** (48 mg, 78 μ mol, 96%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.44$ (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -14.4$ ($c = 1.0$; CHCl₃).

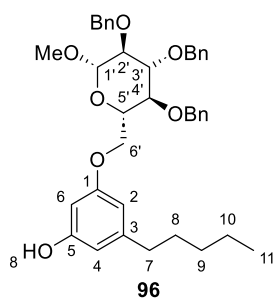
Elementaranalyse: C 66.173, H 7.913 (theor. C 66.21, H 7.85).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 639.31452 *m/z* (theor. 639.31397).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.33$ (s, 1H, H₁₀), 6.18 (s, 1H, H₈), 5.57–5.51 (m, 1H, H_{3'}), 5.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H₂), 5.16–5.08 (m, 1H, H_{4'}), 5.01–4.89 (m, 4H, H_{2'}, 1'), 4.19–4.12 (m, 1H, H_{5'}), 4.07–3.94 (m, 3H, H_{6'}), 3.44–3.40 (m, 3H, OCH₃), 3.25 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.70–2.62 (m, 1H, H₅), 2.53–2.44 (m, 2H, H₁₇), 2.16–2.08 (m, 4H, OCOCH₃, H_{1a}), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.04–2.02 (m, 3H, OCOCH₃), 1.87–1.76 (m, 2H, H_{4b}, 13), 1.71 (s, 3H, H₁₄), 1.68–1.52 (m, 3H, H₁₈, 1b), 1.41–1.29 (m, 7H, H₂₀, 19, 15), 1.10–1.06 (m, 3H, H₁₆), 0.93–0.87 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.2$, 170.2, 169.7 (OCOCH₃), 157.7 (C₇), 154.4 (C₆), 142.5 (C₁₁), 134.8 (C₃), 119.4 (C₂), 112.3 (C₉), 110.7 (C₁₀), 103.8 (C₈), 96.5 (C_{1'}), 76.5 (C₁₂), 70.9 (C_{2'}), 70.2 (C_{3'}), 69.7 (C_{4'}), 68.0 (C_{5'}), 66.9 (C_{6'}), 55.2 (OCH₃), 45.2 (C₁₃), 36.5 (C₅), 35.9 (C₁₇), 31.8 (C₁₉), 31.6 (C₁), 30.7 (C₁₈), 27.9 (C₄), 27.5 (C₁₅), 23.4 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 20.7, 20.7, 20.6 (OCOCH₃), 18.4 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-Olivetol- α -D-glucopyranosid (**96**)



Nach **AAV 3** wird Olivetol (100 mg, 555 μ mol, 1.00 eq.), Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (129 mg, 277 μ mol, 50 mol%), PPh_3 (102 mg, 388 μ mol, 70 mol%) und DIAD (76.0 μ L, 388 μ mol, 70 mol%) in 2 mL abs. THF umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 3:1) liefert das Produkt **96** (100 mg, 159 μ mol, 29%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (PE:EE 2:1)

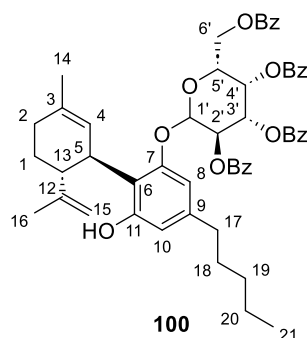
$[\alpha]_D^{20} = +10.6$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z 649.39166 (theor. 649.39148).

Elementaranalyse: C 74.63, H 7.48 (theor. C 74.73, H 7.40).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34\text{--}7.09$ (m, 15H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.23 (s, 1H, H_2), 6.17 (s, 1H, H_4), 6.15–6.11 (m, 1H, H_6), 4.95 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.72–4.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.57–4.64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{H}_{1'}$), 4.45 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.03–3.95 (m, 3H, $\text{H}_{3',6'}$), 3.83 (dt, 1H, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 3.64–3.68 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$), 3.55 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 2.43–2.38 (m, 2H, H_7), 1.49 (quin, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_8), 1.18–1.28 (m, 4H, $\text{H}_{9,10}$), 0.79–0.84 (m, 3H, H_{11}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7$ (C_1), 156.4 (C_5), 145.6 (C_3), 138.6, 138.0, 138.0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 108.2 (C_2) 107.3 (C_4), 99.4 (C_6), 98.2 ($\text{C}_{1'}$), 82.1 ($\text{C}_{3'}$), 79.8 ($\text{C}_{2'}$), 77.5 ($\text{C}_{5'}$), 75.8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 75.2 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 73.4 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 69.2 ($\text{C}_{4'}$), 66.4 ($\text{C}_{6'}$), 55.2 (OCH_3), 35.9 (C_7), 31.4 (C_8), 30.8 (C_9), 22.5 (C_{10}), 14.0 (C_{11}) ppm.

CBD-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- α -D-galactopyranosid (100**)**

CBD-Natriumsalz **102** (163 mg, 455 μ mol, 1.00 eq.), 1-Brom-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- α -D-galactopyranose (300 mg, 455 μ mol, 1.00 eq.) und Ag_2CO_3 (125 mg, 455 μ mol, 1.00 eq.) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL abs. MeCN gelöst. Nach 24 Stunden wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung, ges. NaCl-Lösung und Wasser (je 1×20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 7:1) liefert das Produkt **100** (77.0 mg, 86.2 μ mol, 19%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.48$ (PE:EE 2:1)

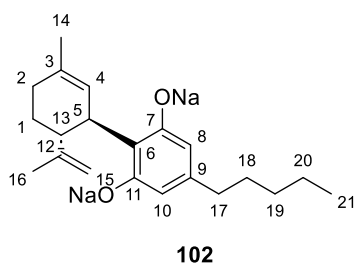
$[\alpha]_D^{20} = +8.5$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}-\text{H}]^-$: 891.37579 m/z (theor. 891.38006).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17\text{--}7.26$ (m, 20H, OCOC_6H_5), 6.47–6.37 (m, 2H, $\text{H}_{10,8}$), 6.08–6.01 (m, 2H, $\text{H}_{2',4'}$), 5.98 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.67 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 5.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.65–4.56 (m, 1H, $\text{H}_{5',6a'}$), 4.50–4.41 (m, 2H, $\text{H}_{15a,6b'}$), 4.36–4.31 (m, 2H, H_{15b}), 4.18 (br. s., 1H, H_5), 2.48–2.37 (m, 3H, $\text{H}_{17,13}$), 2.20 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_{1a}), 2.00 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_{1b}), 1.84–1.74 (m, 1H, H_{2a}), 1.72–1.62 (m, 7H, $\text{H}_{16,14,2b}$), 1.50 (dt, $J = 15.2$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{18}), 1.35–1.19 (m, 4H, $\text{H}_{20,19}$), 0.91–0.87 (m, 3H, H_{21}) ppm.

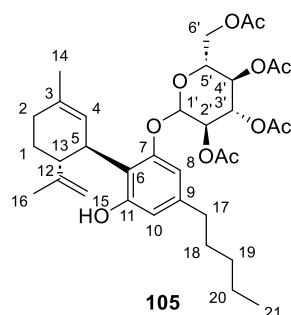
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0, 165.6, 165.3, 165.2$ (OCOC_6H_5), 155.8 (C_3), 155.2 (C_7), 142.8 (C_9), 133.6, 133.5, 133.5, 133.3, 133.2, 130.0, 130.0, 130.0, 129.8, 129.8, 129.7, 129.4, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3 (OCOC_6H_5), 127.6 (C_{12}), 124.1 (C_4), 119.4 (C_{11}), 112.7 (C_8), 111.4 (C_{15}), 110.8 (C_6), 110.2 (C_{10}), 101.4 ($\text{C}_{1'}$), 71.9 ($\text{C}_{3'}$), 71.3 ($\text{C}_{5'}$), 68.1 ($\text{C}_{2'}$), 65.1 ($\text{C}_{4'}$), 62.1 ($\text{C}_{6'}$), 46.1 (C_{13}), 36.6 (C_5), 35.5 (C_{17}), 31.5 (C_{19}), 30.5 (C_{18}), 30.3 (C_1), 28.0 (C_2), 23.5 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 18.9 (C_{16}), 14.1 (C_{21}) ppm.

CBD-Natriumsalz **102**



CBD (5.00 g, 15.9 mmol, 1.00 eq.) wird in 6.4 mL 5 M wässrige NaOH-Lösung und 10 mL DMF gelöst. Nach 10 Minuten wird die lila Reaktionslösung lyophilisiert. Der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

CBD-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl)- α -D-glucopyranosid (**105**)



CBD-Natriumsalz (300 mg, 837 μ mol, 1.00 eq.), 1-Brom-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- α -D-galactopyranose (344 mg, 837 μ mol, 1.00 eq.) und Ag_2CO_3 (231 mg, 837 μ mol, 1.00 eq.) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL abs. MeCN gelöst. Nach 24 Stunden wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung, ges. NaCl-Lösung und Wasser (je 1×20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 7:1) liefert das Produkt **105** (63.0 mg, 97.7 μ mol, 12%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.48$ (PE:EE 2:1)

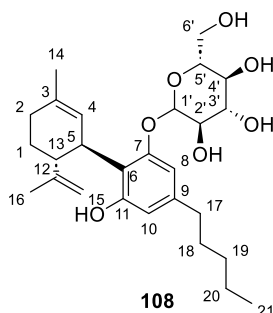
$[\alpha]_D^{20} = -17.6$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M-H}]^-$: 643.31220 m/z (theor. 643.31239).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.46$ (s, 1H, H_8), 6.33 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{10}), 5.94 (br. s., 1H, OH), 5.48 (br. s., 1H, H_4), 5.30–5.24 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 5.22–5.16 (m, 2H, $\text{H}_{2', 4'}$), 5.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.48 (s, 1H, H_{15a}), 4.36 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.17–4.09 (m, 2H, H_6), 4.02 (br. s., 1H, H_5), 3.71–3.65 (m, 1H, H_5), 2.51–2.47 (m, 2H, H_{17}), 2.47–2.40 (m, 1H, H_{13}), 2.27–2.12 (m, 2H, H_1), 2.09 (s, 3H, OCOCH_3), 2.04 (s, 3H, OCOCH_3), 2.00 (s, 3H, OCOCH_3), 1.83–1.72 (m, 5H, $\text{H}_{14, 2}$), 1.63 (s, 3H, H_{16}), 1.61–1.56 (m, 2H, H_{18}), 1.36–1.28 (m, 4H, $\text{H}_{20, 19}$), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.5$ (OCOCH_3), 170.3 (OCOCH_3), 169.4 (OCOCH_3), 169.1 (OCOCH_3), 155.8 (C_3), 155.0 (C_7), 142.8 (C_9), 139.5 (C_{12}), 124.1 (C_4), 119.4 (C_{11}), 112.7 (C_{10}), 111.2 (C_{15}), 110.6 (C_6), 109.8 (C_8), 100.6 ($\text{C}_{1'}$), 73.0 ($\text{C}_{3'}$), 71.7 ($\text{C}_{5'}$), 71.5 ($\text{C}_{4'}$), 68.3 (C_2), 62.0 (C_6), 46.1 (C_{13}), 36.4 (C_5), 35.6 (C_{17}), 31.5 (C_{19}), 30.6 (C_{18}), 30.4 (C_1), 28.2 (C_2), 23.6 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 20.8 (OCOCH_3), 20.6 (OCOCH_3), 20.6 (OCOCH_3), 20.5 (OCOCH_3), 18.9 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

CBD- α -D-glucopyranosid (**108**)



Nach **AAV 4** wird CBD-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl)- α -D-glucopyranosid (36 mg, 56 μmol , 1.0 eq.) in 3 mL 7 M NH_3 in MeOH umgesetzt. Das Produkt **108** (26 mg, 56 μmol , quant.) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE:EE 0:1)

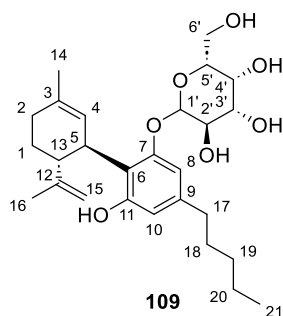
$[\alpha]_D^{20} = -70.9$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-MS $[\text{M-H}]^-$: 475.27027 m/z (theor. 475.27740).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.43$ (br. s., 1H, H_8), 6.35 (br. s., 1H, H_{10}), 6.11 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.51 (br. s., 1H, H_4), 4.88 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 4.69 (br. s., 1H, H_{15a}), 4.61 (s, 1H, H_{15b} , H_{OH}), 4.02 – 3.81 (4H, m, H_{OH} , $\text{H}_{2'}$, $4'$, $5'$), 3.74 – 3.64 (m, 3H, $\text{H}_{5'}$, $6'$), 3.64 – 3.43 (m, 4H, H_{OH} , $\text{H}_{3'}$), 2.98 (br. s., 1H, H_{13}), 2.49 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H_{17}), 2.41 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{1a}), 2.31 (br. s., 1H, H_{1b}), 2.24 – 2.16 (m, 1H, H_2), 1.86 – 1.72 (m, 8H, H_{14} , 18 , 2), 1.61 – 1.52 (m, 6H, H_{16}), 1.36 – 1.24 (m, 7H, H_{20} , 19), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.0$ (C_{11}), 154.8 (C_7), 150.2 (C_{12}), 143.3 (C_9), 140.2 (C_3), 123.8 (C_6), 116.9 (C_{10}), 112.1 (C_4), 110.2 (C_{15}), 107.0 (C_8), 100.8 ($\text{C}_{1'}$), 76.1 ($\text{C}_{5'}$), 75.5 ($\text{C}_{3'}$), 73.7 (C_2), 69.9 ($\text{C}_{4'}$), 62.1 (C_6), 45.0 (C_{13}), 37.3 (C_5), 37.2 (C_{17}), 35.8 (C_{18}), 31.4 (C_{19}), 30.7 (C_1), 29.9 (C_{14}), 27.7 (C_2), 23.6 (C_{20}), 23.6 , 22.5 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

CBD- α -D-galactopyranosid (**109**)



Nach **AAV 4** wird CBD-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- α -D-galactopyranosid (75 mg, 84 μ mol, 1.0 eq.) in 3 mL 7 M NH_3 in MeOH umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (EE pur) liefert das Produkt **109** (32 mg, 67 μ mol, 80%) als farblosen Feststoff.

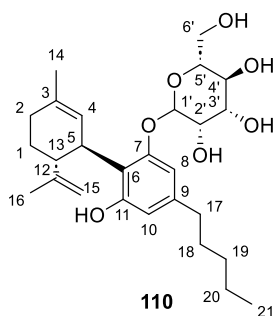
$R_f = 0.49$ (PE:EE 0:1)

$[\alpha]_D^{20} = -63.5$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS [M-H] $^-$: 475.27024 m/z (theor. 475.27740).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMF-d_7): $\delta = 6.57$ (s, 1H, H₈), 6.43 (s, 1H, H₁₀), 5.24 (br. s., 1H, H₄), 4.98–4.85 (m, 1H, H_{OH}), 4.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{OH}, H_{1'}), 4.61 (br. s., 2H, H_{OH}, H_{15a}), 4.43 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H₅), 3.92 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_{4'}), 3.82–3.66 (m, 4H, H_{6',5',2'}), 3.60 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_{3'}), 3.49 (br. s., 1H, H_{OH}), 3.26 (s, 1H, H₁₃), 2.46–2.39 (m, 2H, H₁₇), 2.20 (br. s., 1H, H_{1a}), 1.99 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_{1b}), 1.79–1.64 (m, 7H, H_{16, 14, 2a}), 1.55 (dt, $J = 15.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 4H, H₁₈), 1.35–1.26 (m, 5H, H_{20,19,2b}), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₂₁) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMF-d_7): $\delta = 158.0$ (C_{11,7}), 153.0 (C₁₂), 150.5 (C₃), 142.5 (C₉), 128.5 (C₄), 125.1 (C₆), 123.2 (C₁₀), 110.7 (C₁₅), 103.3 (C₈), 99.7 (C_{1'}), 77.2 (C_{5'}), 72.8 (C_{3'}), 71.1 (C_{2'}), 69.9 (C_{4'}), 62.2 (C_{6'}), 44.3 (C₁₃), 37.3 (C₅), 36.6 (C₁₇), 32.5 (C₁₈), 31.7 (C₁₉), 31.6 (C₁), 30.9 (C₂), 24.0 (C₁₄), 23.4 (C₂₀), 20.0 (C₁₆), 14.7 (C₂₁) ppm.

CBD- α -D-mannopyranosid (110)

CBD-Natriumsalz (300 mg, 837 μ mol, 1.00 eq.), 1-Brom-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl)- α -D-mannopyranose (344 mg, 837 μ mol, 1.00 eq.) und Ag_2CO_3 (231 mg, 837 μ mol, 1.00 eq.) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL abs. MeCN gelöst. Nach 24 Stunden wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung, ges. NaCl -Lösung und Wasser (je 1×20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE:EE 7:1) wird nach **AAV 4** das Glycosid in 3 mL 7 N NH_3 in MeOH umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 1:1, EE pur) liefert das Produkt **110** (48.0 mg, 101 μ mol, 23% über zwei Stufen) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.46$ (EE pur)

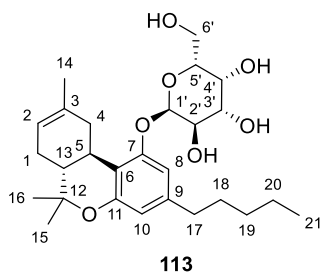
$[\alpha]_D^{20} = -17.9$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS [M-H]⁻: 475.27035 m/z (theor. 475.27335).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.56$ (s, 1H, H_8), 6.39 (br. s., 1H, H_{10}), 6.07 (br. s., 2H, H_{OH}), 5.56–5.42 (m, 2H, $\text{H}_{1',4}$), 5.20 (br. s., 2H, H_{OH}), 5.06 (d, $J = 18.9$ Hz, 2H, H_{OH}), 4.66–4.45 (m, 3H, H_{OH} , H_{15}), 4.19–4.09 (m, 2H, $\text{H}_{5',3'}$), 4.05 (br. s., 4H, $\text{H}_{6\text{a}',2'}$), 3.86–3.76 (m, 2H, $\text{H}_{6\text{b}',5}$), 3.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 3.12 (br. s., 1H, H_{OH}), 2.50–2.37 (m, 3H, $\text{H}_{13,17}$), 2.23–2.14 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{a}}$), 2.10–2.01 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{b}}$), 1.84–1.71 (m, 5H, $\text{H}_{14,1}$), 1.60–1.51 (m, 5H, $\text{H}_{18,16}$), 1.34–1.23 (m, 4H, $\text{H}_{20,19}$), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.8$ (C_{11}), 154.8 (C_7), 147.4 (C_{12}), 143.2 (C_9), 140.1 (C_3), 123.9 (C_4), 115.7 (C_6), 111.4 (C_{10}), 111.0 (C_{15}), 106.5 (C_8), 98.9 ($\text{C}_{1'}$), 72.8 ($\text{C}_{4'}$), 71.6 ($\text{C}_{2'}$), 71.1 ($\text{C}_{3'}$), 60.8 (C_6), 45.3 (C_{13}), 37.1 (C_5), 35.8 (C_{17}), 31.4 (C_{19}), 30.8 (C_{18}), 30.0 (C_2), 27.6 (C_1), 23.6 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 21.1 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Δ^8 -THC- β -D-galactopyranosid (**113**)



CBD(SiMe₃)₂ (100 mg, 218 μ mol, 1.00 eq.) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-galactopyranosyltrichloracetimidat (162 mg, 218 μ mol, 1.00 eq) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 4 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird TMSOTf (47.0 μ L, 218 μ mol, 1.00 eq) zugegeben. Nach 30 Minuten wird die rote Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung durch Zugabe von Et₃N beendet. Alle flüchtigen Stoffe werden am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE:EE 5:1) wird das Rohprodukt nach **AAV 4** in 3 mL 7 N NH₃ in MeOH umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (EE pur) liefert das Produkt **113** (4.00 mg, 8.00 μ mol, 47%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.49$ (PE:EE 0:1)

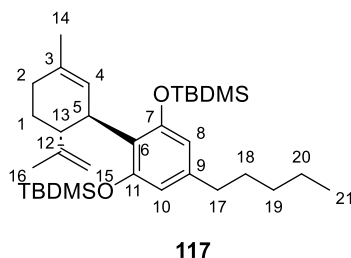
$[\alpha]_D^{20} = -58.8$ ($c = 0.5$; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M-Na]⁺: 499.26753 m/z (theor. 499.26717).

¹H-NMR (600 MHz, DMF-d₇): $\delta = 6.57$ (s, 1H, H₈), 6.43 (s, 1H, H₁₀), 5.24 (br. s., 1H, H₄), 4.98–4.85 (m, 1H, H_{OH}), 4.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{OH}, H_{1'}), 4.61 (br. s., 2H, H_{OH}, H_{15a}), 4.43 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H₅), 3.92 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_{4'}), 3.82–3.66 (m, 4H, H_{6',5',2'}), 3.60 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_{3'}), 3.49 (br. s., 1H, H_{OH}), 3.26 (s, 1H, H₁₃), 2.46–2.39 (m, 2H, H₁₇), 2.20 (br. s., 1H, H_{1a}), 1.99 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_{1b}), 1.79–1.64 (m, 7H, H_{16, 14, 2a}), 1.55 (dt, $J = 15.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 4H, H₁₈), 1.35–1.26 (m, 5H, H_{20,19,2b}), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, DMF-d₇): $\delta = 157.9$ (C₇), 154.4 (C₁₁), 142.4 (C₉), 135.0 (C₃), 119.5 (C₂), 113.1 (C₆), 111.1 (C₁₀), 107.3 (C₈), 102.4 (C_{1'}), 76.4 (C₁₂), 76.4 (C_{5'}), 74.6 (C_{3'}), 71.7 (C_{2'}), 69.1 (C_{4'}), 61.5 (C_{6'}), 45.6 (C₁₃), 36.9 (C₄), 35.8 (C₁₇), 31.8 (C₅), 31.7 (C₁₉), 30.9 (C₁₈), 28.0 (C₁), 27.4 (C₁₅), 23.4 (C₁₄), 22.6 (C₂₀), 18.2 (C₁₆), 13.9 (C₂₁) ppm.

(1R,2R)-7,11-Bis-(*tert*-butyldimethylsilane)-3-methyl-9-pentyl-13-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (117)^[170]



CBD (3.00 g, 9.54 mmol, 1.00 eq.), TBDMSCl (3.70 g, 24.6 mmol, 2.60 eq.) und Imidazol (3.25 g, 47.7 mmol, 5.00 eq.) werden unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt und in 5 mL abs. DMF gelöst. Die gelbe Lösung nach 24 Stunden mit Petrolether (60/90, 50 mL) versetzt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (2 × 20 mL) und Wasser (2 × 20 mL) gewaschen. Säulenchromatographische Aufreinigung (Pe:EE 9:1) liefert das Produkt **117** (5.09 g, 9.37 mmol, 98%) als farblosen Feststoff.

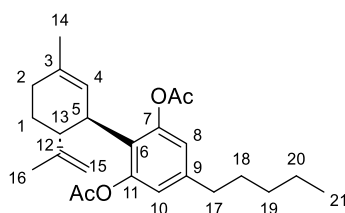
$R_f = 0.71$ (PE:EE 9:1)

HR-ESI-MS $[M+Na]^+$: 543.40509 m/z (theor. 543.40536).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.22$ (s, 2H, $H_{10, 8}$), 5.27–5.23 (m, 1H, H_4), 4.47–4.55 (m, 2H, H_{15}), 3.97–3.92 (m, 1H, H_5), 3.08–3.01 (m, 1H, H_{13}), 2.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{17}), 2.21–2.12 (m, 1H, H_{2a}), 2.05–1.97 (m, 1H, H_{2b}), 1.84–1.67 (m, 2H, H_1), 1.63 (s, 3H, H_{14}), 1.59 (s, 5H, $H_{18, 16}$), 1.38–1.26 (m, 4H, $H_{20, 19}$), 1.01 (s, 20H, TBDMS), 0.94–0.88 (m, 3H, H_{21}), 0.24 (s, 12H, TBDMS) ppm.

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 149.7$ (C_{12}), 140.5 ($C_{7, 11}$), 130.6 ($C_{3, 9}$), 127.3 (C_4), 122.2 (C_6), 111.9 ($C_{10, 8}$), 109.5 (C_{15}), 43.9 (C_{13}), 37.5 (C_5), 35.5 (C_{17}), 31.4 (C_{19}), 30.9 (C_2), 30.6 (C_{18}), 30.1 (C_1), 26.0 (TBDMS), 23.5 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 19.8 (C_{16}), 14.0 (C_{21}), -3.7 (TBDMS) ppm.

(1R,2R)-7,11-Diacetyl-3-methyl-9-pentyl-13-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (124)^[171]



124

CBD (1.00g, 3.18 mmol, 1.00 eq.) wird unter Stickstoff-Atmosphäre in 30 mL Pyridin gelöst. Es werden Acetanhydrid (962 μ L, 10.2 mmol, 3.20 eq) und eine katalytische Menge DMAP zugegeben. Nach 16 Stunden wird die Reaktionslösung eingeeengt, mit DCM (10 mL) verdünnt und die organische Phase mit Wasser, 1 N HCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung (je 1 \times 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 2:1) liefert das Produkt **124** (1.22 g, 3.06 mmol, 96%) als farbloses Öl.

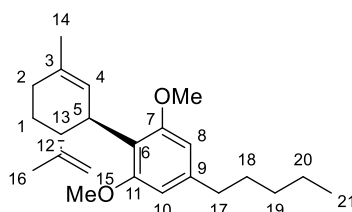
R_f = 0.76 (PE:EE 2:1)

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 421.23525 m/z (theor. 421.23548).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.72 (s, 2H, H_{10,8}), 5.21 (s, 1H, H₄), 4.56 (s, 1H, H_{15a}), 4.47 (s, 1H, H_{15b}), 3.57–3.48 (m, 1H, H₅), 2.71–2.62 (m, 1H, H₁₃), 2.58–2.51 (m, 2H, H₁₇), 2.10–2.28 (m, 6H, 2 \times OCOCH₃), 2.09–2.01 (m, 2H, H₂), 1.84–1.56 (m, 10H, H_{18,16,14,1}), 1.36–1.25 (m, 4H, H_{20,19}), 0.92–0.87 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.0 (OCOCH₃), 149.6 (C₇), 147.8 (C₁₁), 142.0 (C₉), 132.8 (C₁₂), 125.9 (C₈), 124.5 (C₁₅), 111.0 (C₁₀), 45.6 (C₁₃), 38.4 (C₅), 35.2 (C₁₇), 31.4 (C₄), 30.4 (C₁₈), 30.3 (C₁₉), 28.7 (C₁), 23.4 (OCOCH₃), 22.4 (C₂), 20.9 (C₂₀), 19.6 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

(1R,2R)-7,11-Dimethoxy-3-methyl-9-pentyl-13-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (126)^[172]



126

CBD (3.00 g, 9.95 mmol, 1.00 eq.) und K₂CO₃ (7.35 g, 53.3 mmol, 5.40 eq.) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 55 mL abs. DMF gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt, MeI (2.30 mL, 36.9 mmol, 3.70 eq.) zugegeben und anschließend auf Raumtemperatur

erwärmt. Nach 4 Stunden wird Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (2×100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 9:1) liefert das Produkt **126** (2.44 g, 7.11 mmol, 75 %) als farbloses Öl.

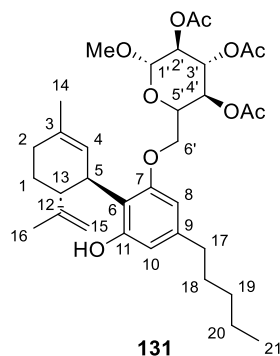
$R_f = 0.86$ (PE:EE 9:1)

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 365.24549 m/z (theor. 365.24565).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.35$ (s, 2H, $\text{H}_{10,8}$), 5.23 (s, 1H, H_4), 4.48–4.43 (m, 2H, H_{15}), 4.05–3.97 (m, 1H, H_5), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 2.92 (br. s., 1H, H_{13}), 2.59–2.51 (m, 2H, H_{17}), 2.27–2.14 (m, 1H, H_{2a}), 2.04–1.95 (m, 1H, H_{2b}), 1.81–1.73 (m, 2H, H_1), 1.69 (s, 3H, H_{14}), 1.65–1.60 (m, 4H, $\text{H}_{18,16}$), 1.39–1.30 (m, 4H, $\text{H}_{20,19}$), 0.96–0.89 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.7$ (C_6), 149.5 (C_{12}), 141.8 (C_9), 131.1 (C_3), 125.9 (C_4), 118.9 ($\text{C}_{11,7}$), 109.6 (C_{15}), 105.1 ($\text{C}_{10,8}$), 55.9 (OCH_3), 45.2 (C_{13}), 36.4 (C_5), 36.1 (C_{17}), 31.7 (C_{19}), 31.0 (C_2), 30.7 (C_{18}), 29.7 (C_1), 23.4 (C_{14}), 22.6 (C_{20}), 19.0 (C_{16}), 14.1 (C_{21}) ppm.

Methyl-(2',3',4'-tetra-*O*-acetyl)-6'-*O*-CBD- α -D-glucopyranosid (**131**)



Nach **AAV 3** wird CBD (100 mg, 318 μmol , 1.00 eq.), Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosid (107 mg, 366 μmol , 1.05 eq.), PPh_3 (96.0 mg, 366 μmol , 1.15 eq.) und DIAD (72.0 μL , 366 μmol , 1.15 eq.) in 4 mL abs. THF umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 5:1) liefert das Produkt **131** (56.0 mg, 91.0 μmol , 29%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.50$ (PE:EE 2:1)

Elementaranalyse: C 66.42, H 7.96 (theor. C 66.21, H 7.85).

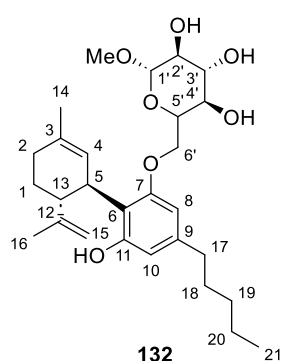
HR-ESI-MS $[\text{M}-\text{H}]$: 615.31834 m/z (theor. 615.31747).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.32$ (s, 1H, H_8), 6.25 (br. s., 1H, OH), 6.18 (s, 1H, H_{10}), 5.62 (br. s., 1H, H_4), 5.54–5.49 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 5.17 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 4.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.91 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 4.59 (s, 1H, H_{15a}), 4.46 (s, 1H, H_{15b}), 4.12 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 4.01 (br. s., 1H, H_5), 3.98–3.93 (m, 1H, H_{6a}), 3.92–3.88 (m, 1H, H_{6b}), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 2.50–2.45 (m, 3H, H_{17}), 2.42 (br. s., 1H, H_{13}), 2.18

(br. s., 1H, H_{2a}), 2.10–2.05 (m, 4H, OCOCH₃, H_{2b}), 2.02 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H, 2 × OCOCH₃), 1.85–1.74 (m, 5H, H_{14, 1}), 1.69 (s, 3H, H₁₆), 1.57 (dt, *J* = 15.1 Hz, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₈), 1.35–1.26 (m, 4H, H_{20, 19}), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 170.2, 170.2, 169.5 (OCOCH₃), 156.8 (C₁₁), 156.0 (C₇), 147.2 (C₁₂), 142.7 (C₉), 139.8 (C₃), 124.2 (C₄), 115.4 (C₆), 110.8 (C₁₅), 110.3 (C₈), 104.0 (C₁₀), 96.6 (C_{1'}), 70.8 (C_{2'}), 70.3 (C_{3'}), 69.0 (C_{4'}), 68.0 (C_{5'}), 67.2 (C_{6'}), 55.4 (OCH₃), 46.0 (C₁₃), 35.9 (C₁₇), 35.8 (C₅), 31.5 (C₁₉), 30.8 (C₁₈), 29.7 (C₂), 27.2 (C₁), 23.7 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 20.7, 20.7, 20.7 (OCOCH₃), 19.9 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Methyl-6'-*O*-CBD- α -D-glucopyranosid (**132**)



Nach **AAV 4** wird Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*-CBD- α -D-glucopyranosid (56 mg, 91 μ mol, 1.0 eq.) in 3 mL 7 M NH₃ in Methanol umgesetzt. Das Produkt **132** (44 mg, 89 μ mol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

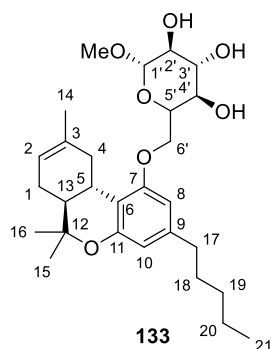
R_f = 0.6 (EE pur)

$[\alpha]_D^{20} = +33.9$ (*c* = 1.0; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 513.28294 *m/z* (theor. 513.28227).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.31 (s, 1H, H₈), 6.26 (s, 1H, H₁₀), 6.09 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.57 (br. s., 1H, H₄), 4.76 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H_{1'}), 4.54 (s, 1H, H_{15a}), 4.40 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{6'}), 4.03 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{6'}), 3.98 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H₅), 3.90–3.85 (m, 1H, H_{5'}), 3.82 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H_{3'}), 3.59–3.54 (m, 2H, H_{2', 4'}), 3.48–3.43 (m, 3H, OCH₃), 2.49–2.40 (m, 3H, H_{13, 17}), 2.24–2.15 (m, 1H, H_{2a}), 2.08–2.01 (m, 1H, H_{2b}), 1.82–1.68 (m, 3H, H₁₄), 1.64 (s, 3H, H₁₆), 1.57 (dt, *J* = 15.1 Hz, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₈), 1.36–1.21 (m, 6H, H_{20, 19}), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 157.1 (C₇), 155.8 (C₁₁), 147.2 (C₁₂), 142.7 (C₉), 139.6 (C₃), 124.4 (C₄), 115.2 (C₆), 110.8 (C₁₅), 110.0 (C₈), 104.4 (C₁₀), 99.3 (C_{1'}), 74.6 (C_{3'}), 72.1 (C_{2'}), 70.5 (C_{4'}), 70.3 (C_{5'}), 68.2 (C_{6'}), 55.3 (OCH₃), 45.9 (C₁₃), 35.9 (C_{5, 17}), 31.5 (C₁₉), 30.8 (C₁₈), 30.0 (C₂), 27.6 (C₁), 23.6 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 19.7 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Methyl-6'-O- Δ^8 -THC- α -D-glucopyranosid (133)

Nach **AAV 4** wird Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*- Δ^8 -THC- α -D-glucopyranosid (35 mg, 57 μ mol, 1.0 eq.) in 3 mL 7 M NH_3 in Methanol umgesetzt. Das Produkt **133** (26 mg, 53 μ mol, 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.6$ (EE pur)

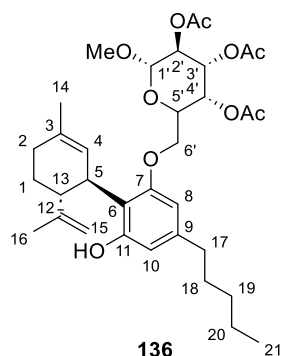
$[\alpha]_D^{20} = -171.2$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 513.28262 m/z (theor. 513.28227).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMF-d_7): $\delta = 6.45$ (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{10}), 6.26 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_8), 5.42 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_2), 5.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H_{OH}), 5.03 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_{OH}), 4.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_{OH}), 4.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H_{1a}), 4.32 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.16 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_{6b}), 3.84 (ddd, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_5), 3.68 (td, $J = 9.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 2H, H_3), 3.46–3.40 (m, 3H, $\text{H}_4, 2, 1'$), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 2.64 (td, $J = 11.1$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, H_5), 2.54–2.49 (m, 2H, H_{17}), 2.13 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_{4a}), 1.87–1.85 (s, 3H, H_{14}), 1.84–1.79 (m, 1H, H_{4b}), 1.72–1.56 (m, 4H, $\text{H}_{18, 13, 1b}$), 1.36–1.27 (m, 7H, $\text{H}_{20, 19, 15}$), 1.05 (s, 3H, H_{16}), 0.90–0.87 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMF-d_7): $\delta = 158.7$ (C_7), 154.7 (C_9), 142.5 (C_6), 134.8 (C_3), 119.8 (C_2), 112.2 (C_{11}), 110.3 (C_8), 104.2 (C_{10}), 100.9 ($\text{C}_{1'}$), 76.4 (C_{12}), 74.4 ($\text{C}_{3'}$), 73.0 ($\text{C}_{4'}$), 71.8 (C_2), 71.1 ($\text{C}_{5'}$), 68.3 (C_6), 54.7 (OCH_3), 45.8 (C_{13}), 36.9 (C_1), 35.9 (C_{17}), 32.2 (C_5), 31.7 (C_{19}), 31.1 (C_{18}), 28.0 (C_4), 27.4 (C_{15}), 23.2 (C_{14}), 22.6 (C_{20}), 18.1 (C_{16}), 13.9 (C_{21}) ppm.

Methyl-(2',3',4'-tetra-*O*-acetyl)-6'-*O*-CBD- α -D-galactopyranosid (**136**)



Nach **AAV 3** wird CBD (200 mg, 636 μ mol, 1.00 eq.), Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosid (107 mg, 366 μ mol, 1.05 eq.), PPh₃ (96.0 mg, 366 μ mol, 1.15 eq.) und DIAD (72.0 μ L, 366 μ mol, 1.05 eq.) in 4 mL abs. THF umgesetzt. Die Reaktionslösung wird 120 Stunden auf 45 °C gerührt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 5:1) liefert das Produkt **136** (40.0 mg, 65.0 μ mol, 10%) als farbloses Öl.

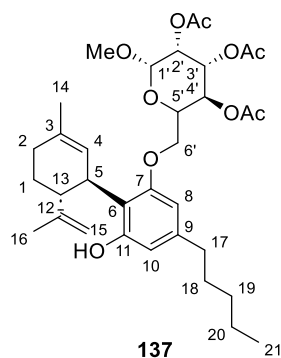
$R_f = 0.67$ (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +49.9$ ($c = 1.0$; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M-H]⁻: 615.31836 m/z (theor. 615.31747).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.33$ (s, 1H, H₁₀), 6.17 (s, 1H, H₈), 6.06 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.58–5.53 (m, 1H, H₄), 5.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{4'}), 5.39 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_{3'}), 5.19 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, H_{2'}), 5.03 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H_{1'}), 4.55 (s, 1H, H_{15a}), 4.38 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.29 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_{5'}), 3.97–3.85 (m, 3H, H_{6',5}), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 2.51–2.44 (m, 2H, H₁₇), 2.41 (br. s., 1H, H₁₃), 2.20 (br. s., 1H, H_{1a}), 2.17 (s, 3H, OCOCH₃), 2.10 (s, 4H, H_{1b}, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.83–1.73 (m, 5H, H_{2,14}), 1.62 (s, 3H, H₁₆), 1.59–1.54 (m, 2H, H₁₈), 1.37–1.24 (m, 4H, H_{19,20}), 0.91–0.86 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.4$, 170.2, 169.9 (OCOCH₃), 156.7 (C₇), 155.9 (C₉), 147.1 (C₃), 142.8 (C₁₁), 139.7 (C₆), 124.3 (C₄), 110.9 (C₁₅), 105.3 (C₁₂), 104.3 (C₈), 97.1 (C₁), 69.0 (C_{4'}), 68.2 (C_{2'}), 67.7 (C_{3'}), 67.5 (C_{6'}), 67.4 (C_{5'}), 55.6 (OCH₃), 45.9 (C₁₃), 35.9 (C_{5,17}), 31.5 (C₁₈), 30.8 (C₁₉), 30.1 (C₁), 27.8 (C₂), 23.6 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 20.8, 20.7, 20.6 (OCOCH₃), 19.6 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Methyl-(2',3',4'-tetra-*O*-acetyl)-6'-*O*-CBD- α -D-mannopyranosid (137)

Nach **AAV 3** wird CBD (100 mg, 318 μ mol, 1.00 eq.), Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosid (107 mg, 366 μ mol, 1.05 eq.), PPh_3 (96.0 mg, 366 μ mol, 1.15 eq.) und DIAD (72.0 μ L, 366 μ mol, 1.15 eq.) in 4 mL abs. THF umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 5:1) liefert das Produkt **137** (42 mg, 68 μ mol, 22%) als farbloses Öl.

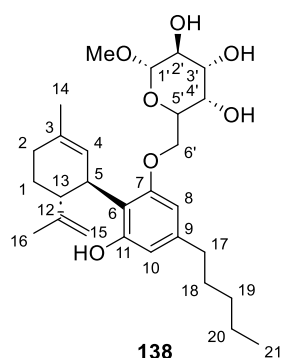
$R_f = 0.67$ (PE:EE 2:1)

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 639.31403 m/z (theor. 639.31397).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.33$ (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H_{10}), 6.19 (s, 1H, H_8), 6.01 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.57 (br. s., 1H, H_4), 5.42–5.24 (m, 3H, $\text{H}_{4'}$, $3'$, $2'$), 4.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.50 (s, 1H, H_{15a}), 4.38 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.15–4.08 (m, 1H, H_5), 4.07–3.97 (m, 2H, H_5 , $6a'$), 3.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{6b'}$), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 2.51–2.39 (m, 3H, H_{13} , 17), 2.22–2.18 (m, 1H, H_{1a}), 2.15 (s, 3H, OCOCH_3), 2.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{1b}), 2.04 (s, 3H, OCOCH_3), 2.02 (s, 3H, OCOCH_3), 1.85–1.75 (m, 4H, H_{14} , 2), 1.68 (s, 3H, H_{16}), 1.62–1.53 (m, 2H, H_{18}), 1.38–1.24 (m, 4H, H_{20} , 19), 0.92–0.85 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.1$, 170.0, 169.8 (OCOCH_3), 157.0 (C_7), 155.8 (C_9), 147.2 (C_3), 142.7 (C_{11}), 139.5 (C_6), 124.6 (C_4), 115.4 (C_{12}), 110.9 (C_{15}), 110.2 (C_{10}), 104.2 (C_8), 98.4 ($\text{C}_{1'}$), 69.7 ($\text{C}_{3'}$), 69.3 ($\text{C}_{4'}$), 69.2 ($\text{C}_{5'}$), 67.9 ($\text{C}_{6'}$), 66.6 ($\text{C}_{2'}$), 55.3 (OCH_3), 46.2 (C_{13}), 35.9 (C_{17}), 35.7 (C_5), 31.5 (C_{19}), 30.8 (C_{18}), 30.3 (C_1), 28.2 (C_2), 23.7 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 20.9, 20.8, 20.7 (OCOCH_3), 19.5 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl-6'-O-CBD- α -D-galactopyranosid (**138**)



Nach **AAV 4** wird Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*-CBD- α -D-galactopyranosid (23 mg, 37 μ mol, 1.0 eq.) in 3 mL 7 M NH₃ in Methanol umgesetzt. Das Produkt **138** (18 mg, 37 μ mol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

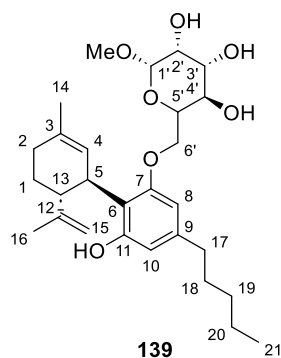
R_f = 0.6 (EE pur)

$[\alpha]_D^{20} = +7.0$ (c = 1.0; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 513.28243 m/z (theor. 513.28227).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.32 (s, 1H, H₈), 6.28 (s, 1H, H₁₀), 6.04 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.79–5.71 (br. s., 1H, H_{OH}), 5.55 (br. s., 2H, H_{OH}, H₄), 4.86–4.82 (m, 1H, H_{1'}), 4.55 (s, 3H, H_{15a}), 4.42 (s., 1H, H_{15b}), 4.16–4.05 (m, 3H, H_{6',4'}), 3.94 (br. s., 1H, H₁₃), 3.90–3.81 (m, 3H, H_{5',3',2'}), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 2.50–2.38 (m, 3H, H_{5,17}), 2.21 (br. s., 1H, H_{1a}), 2.06 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{1b}), 1.83–1.68 (m, 5H, H_{14,2}), 1.61 (s, 3H, H₁₆), 1.59–1.53 (m, 2H, H₁₈), 1.36–1.23 (m, 4H, H_{20,19}), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 156.9 (C₃), 155.8 (C₆), 149.0 (C₇), 147.5 (C₉), 142.8 (C₁₂), 124.4 (C₄), 115.1 (C₁₁), 110.7 (C₁₅), 110.0 (C₁₀), 104.2 (C₈), 99.5 (C_{1'}), 70.9 (C_{3',5'}), 69.5 (C_{2'}), 68.9 (C_{4'}), 68.0 (C_{6'}), 55.5 (OCH₃), 46.2 (C₁₃), 45.8 (C₅), 36.0 (C₁₇), 31.5 (C₁₉), 30.8 (C₁₈), 30.1 (C₁), 27.9 (C₂), 23.6 (C₁₄), 22.6, 22.5 (C₂₀), 20.0 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

Methyl-6'-O-CBD- α -D-mannopyranosid (139)

Nach **AAV 4** wird Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*-CBD- α -D-mannopyranosid (20 mg, 32 μ mol, 1.0 eq.) in 3 mL 7 M NH₃ in Methanol umgesetzt. Das Produkt **139** (16 mg, 32 μ mol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.6$ (EE pur)

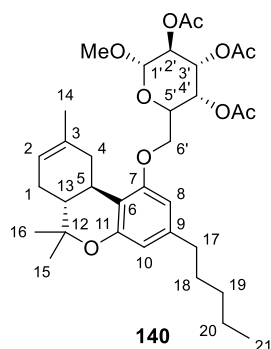
$[\alpha]_D^{20} = -2.4$ ($c = 1.0$; CHCl₃).

HR-ESI-MS [M+Na]⁺: 513.28283 m/z (theor. 513.28227).

¹H-NMR (600 MHz, DMF-d₇): $\delta = 6.36$ (s, 2H, H_{10,8}), 5.16 (br. s., 1H, H₄), 5.07 (br. s., 1H, H_{OH}), 4.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H, H_{1'}), 4.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{15a}), 4.42 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{15b}), 4.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H_{6a'}), 4.08 (ddd, $J = 6.2$ Hz, 1H, H₅), 4.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{6b'}), 3.83–3.78 (m, 2H, H_{5',3'}), 3.71–3.61 (m, 2H, H_{4',2'}), 3.49 (s, 1H, H₁₃), 3.42 (br. s., 1H, H_{OH}), 2.48–2.43 (m, 2H, H₁₇), 2.26–2.17 (m, 1H, H_{1a}), 1.96 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_{1b}), 1.76–1.68 (m, 2H, H₂), 1.65 (s, 3H, H₁₄), 1.63 (s, 3H, H₁₆), 1.56 (m, 2H, H₁₈), 1.36–1.25 (m, 4H, H_{20,19}), 0.90–0.86 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, DMF-d₇): $\delta = 149.9$ (C₃), 141.6 (C_{9,7}), 131.0 (C₁₂), 127.2 (C₄), 118.6 (C₁₁), 110.7 (C₁₅), 109.7 (C_{10,8}), 103.4 (C₆), 102.0 (C_{1'}), 72.6 (C_{3'}), 72.1 (C₂), 71.2 (C_{5'}), 69.8 (C_{6'}), 68.2 (C_{4'}), 54.5 (OCH₃) 44.6 (C₁₃), 36.5 (C₅), 35.9 (C₁₇), 31.8 (C₁₉), 31.2 (C₁₈), 30.8 (C₁), 30.2 (C₂), 23.2 (C₁₆), 22.6 (C₂₀), 22.2, 19.1 (C₁₄), 13.9 (C₂₁) ppm.

Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*- Δ^8 -THC- α -D-galactopyranosid (**140**)



Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*-CBD- α -D-galactopyranosid (40 mg, 65 μ mol, 1.0 eq) und *p*TSA (7.0 mg, 41 μ mol, 50 mol%) werden in 3 mL DCM gelöst und 96 Stunden bei RT gerührt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 20:1) liefert das Produkt **140** (30 mg, 49 μ mol, 75%) als farblosen Feststoff.

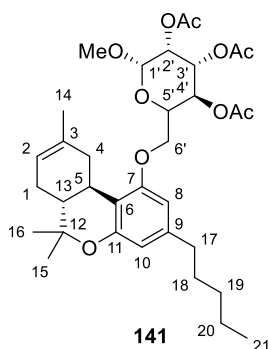
$R_f = 0.44$ (PE:EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -30.4$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 617.33148 m/z (theor. 617.33202).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.33$ (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{10}), 6.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_8), 5.59–5.55 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 5.46–5.39 (m, 2H, $\text{H}_{3', 2}$), 5.21 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 5.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.37 (ddd, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 4.05–3.97 (m, 2H, $\text{H}_{6'}$), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.25–3.15 (m, 1H, H_{4a}), 2.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H_5), 2.49 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 2H, H_{17}), 2.17–2.09 (m, 7H, H_{1a} , OCOCH_3), 1.98–2.02 (m, 4H, OCOCH_3), 1.83–1.71 (m, 3H, $\text{H}_{13, 4b, 1b}$), 1.72–1.67 (m, 3H, H_{14}), 1.59 (dt, $J = 14.9$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{18}), 1.41–1.24 (m, 7H, $\text{H}_{20, 19, 15}$), 1.09–1.06 (m, 3H, H_{16}), 0.92–0.88 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.5$, 170.2, 169.9 (OCOCH_3), 157.3 (C_7), 154.5 (C_9), 142.5 (C_6), 134.7 (C_3), 119.4 (C_2), 112.3 (C_4), 110.8 (C_{10}), 103.6 (C_8), 97.2 ($\text{C}_{1'}$), 76.6 (C_{12}), 68.8 ($\text{C}_{4'}$), 68.3 ($\text{C}_{2'}$), 67.7 ($\text{C}_{3'}$), 67.1 ($\text{C}_{5'}$), 66.0 ($\text{C}_{6'}$), 55.4 (OCH_3), 45.2 (C_{13}), 36.4 (C_4), 35.9 (C_{17}), 31.7 (C_{19}), 31.6 (C_5), 30.8 (C_{18}), 27.9 (C_1), 27.5 (C_{15}), 23.5 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 20.8, 20.7, 20.7 (OCOCH_3), 18.3 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*- Δ^8 -THC- α -D-mannopyranosid (141**)**


Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*-CBD- α -D-mannopyranosid (40 mg, 65 μ mol, 1.0 eq) und *p*TSA (7.0 mg, 41 μ mol, 50 mol%) werden in 3 mL DCM gelöst und 96 Stunden bei RT gerührt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 20:1) liefert das Produkt **141** (30 mg, 49 μ mol, 75%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.44$ (PE:EE 2:1)

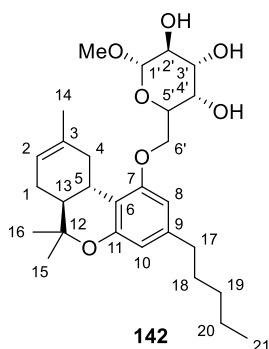
$[\alpha]_D^{20} = -73.6$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 639.31395 m/z (theor. 639.31397).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMF-d_7): $\delta = 6.40$ (s, 1H, H_{10}), 6.26 (s, 1H, H_8), 5.52–5.47 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 5.43 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_2), 5.31–5.27 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 5.25–5.21 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 4.89–4.87 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.21–4.11 (m, 3H, $\text{H}_{5', 6'}$), 3.52–3.49 (m, 1H, H_{4a}), 3.46–3.43 (m, 3H, OCH_3), 2.71–2.65 (m, 1H, H_5), 2.52–2.48 (m, 2H, H_{17}), 2.18–2.12 (m, 4H, H_{1a} , OCOCH_3), 2.11–2.08 (m, 3H, OCOCH_3), 2.00–1.98 (m, 3H, OCOCH_3), 1.77 (s, 3H, H_{14}), 1.74–1.66 (m, 2H, $\text{H}_{1b, 13}$), 1.62–1.54 (m, 3H, $\text{H}_{4b, 18}$), 1.26–1.37 (m, 7H, $\text{H}_{16, 20, 19}$), 1.08–1.04 (m, 3H, H_{15}), 0.89–0.87 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMF-d_7): $\delta = 170.2$, 170.1, 169.8 (OCOCH_3), 158.3 (C_7), 154.7 (C_6), 142.6 (C_{11}), 135.2 (C_3), 119.8 (C_2), 112.3 (C_9), 110.6 (C_{10}), 104.2 (C_8), 98.5 ($\text{C}_{1'}$), 76.4 (C_{12}), 69.8 ($\text{C}_{3'}$), 69.4 ($\text{C}_{2'}$), 69.1 ($\text{C}_{5'}$), 67.1 (C_6), 66.6 ($\text{C}_{4'}$), 54.9 (OCH_3), 45.9 (C_{13}), 37.1 (C_4), 35.9 (C_{17}), 32.1 (C_5), 31.7 (C_{19}), 31.1 (C_{18}), 28.0 (C_1), 27.4 (C_{15}), 23.2 (C_{14}), 22.6 (C_{20}), 20.3, 20.3, 20.2 (OCOCH_3), 18.1 (C_{16}), 13.9 (C_{21}) ppm.

Methyl-6'-O- Δ^8 -THC- α -D-galactopyranosid (**142**)



Nach **AAV 4** wird Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*- Δ^8 -THC- α -D-galactopyranosid (7.0 mg, 11 μ mol, 1.0 eq.) in 3 mL 7 M NH_3 in Methanol umgesetzt. Das Produkt **142** (5.0 mg, 11 μ mol, quant.) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.6$ (PE:EE 0:1)

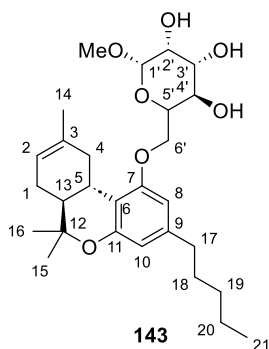
$[\alpha]_D^{20} = -14.2$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 513.28263 m/z (theor. 513.282227).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.32$ (d, $J = 15.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{8,10}$), 5.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H_2), 4.89 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_6'), 4.17–4.10 (m, 2H, $\text{H}_{4',5'}$), 3.91–3.81 (m, 2H, $\text{H}_{2',3'}$), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.26–3.18 (m, 1H, H_{4a}), 2.68–2.60 (m, 1H, H_5), 2.52–2.45 (m, 2H, H_{17}), 2.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{1a}), 1.84–1.74 (m, 3H, $\text{H}_{1b,4b,13}$), 1.71–1.53 (m, 5H, $\text{H}_{18,14}$), 1.41–1.21 (m, 7H, $\text{H}_{20,19,15}$), 1.11–1.08 (m, 3H, H_{16}), 0.92–0.87 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.6$ (C_7), 154.4 (C_9), 142.6 (C_6), 134.8 (C_3), 119.5 (C_2), 112.1 (C_{11}), 110.6 (C_{10}), 103.9 (C_8), 99.3 ($\text{C}_{1'}$), 76.5 (C_{12}), 71.2 ($\text{C}_{3'}$), 69.7 ($\text{C}_{2'}$), 69.2 ($\text{C}_{4'}$), 68.7 ($\text{C}_{5'}$), 66.9 ($\text{C}_{6'}$), 55.5 (OCH_3), 45.2 (C_{13}), 36.5 (C_4), 36.0 (C_{17}), 31.8 (C_5), 31.6 (C_{19}), 30.8 (C_{18}), 28.0 (C_1), 27.5 (C_{15}), 23.5 (C_{14}), 22.5 (C_{20}), 18.4 (C_{16}), 14.0 (C_{21}) ppm.

Methyl-6'-O- Δ^8 -THC- α -D-mannopyranosid (**143**)



Nach **AAV 4** wird Methyl-2',3',4'-tetra-*O*-acetyl-6'-*O*- Δ^8 -THC- α -D-mannopyranosid (11 mg, 18 μ mol, 1.0 eq.) in 3 mL 7 M NH_3 in Methanol umgesetzt. Das Produkt **143** (9.0 mg, 18 μ mol, quant.) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.6$ (EE pur)

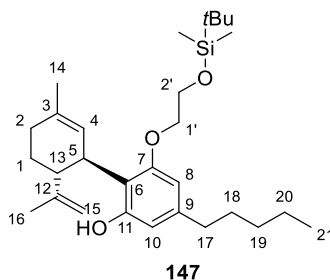
$[\alpha]_D^{20} = -73.2$ ($c = 1.0$; CHCl_3).

HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 513.28257 m/z (theor. 513.28227).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.34\text{--}6.28$ (m, 2H, $\text{H}_{10,8}$), 5.40 (br.s., 1H, H_2), 4.78 (s, 1H, $\text{H}_{1'}$), 4.34–4.14 (m, 2H, H_6), 3.99–3.79 (m, 4H, $\text{H}_{5',4',3',2'}$), 3.41–3.36 (m, 3H, OCH_3), 3.27 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.65 (td, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, H_5), 2.52–2.46 (m, 2H, H_{17}), 2.14–2.10 (m, 1H, H_{1a}), 1.84–1.75 (m, 3H, $\text{H}_{13,4b,1b}$), 1.70–1.65 (m, 3H, H_{14}), 1.60–1.56 (m, 2H, H_{18}), 1.40–1.24 (m, 7H, $\text{H}_{20,19,15}$), 1.10–1.04 (m, 3H, H_{16}), 0.90–0.87 (m, 3H, H_{21}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.8$ (C_7), 154.4 (C_9), 142.5 (C_6), 134.8 (C_3), 119.4 (C_2), 112.2 (C_{11}), 110.6 (C_8), 104.1 (C_{10}), 100.8 ($\text{C}_{1'}$), 76.5 (C_{12}), 71.9 ($\text{C}_{3'}$), 70.5 ($\text{C}_{4'}$), 70.1 (C_2), 69.4 ($\text{C}_{5'}$), 68.1 (C_6), 55.0 (OCH_3), 45.3 (C_{13}), 36.5 (C_4), 35.9 (C_{17}), 31.8 (C_5), 31.6 (C_{19}), 30.8 (C_{18}), 27.9 (C_1), 27.5 (C_{15}), 23.4 (C_{14}), 22.6 (C_{20}), 18.4 (C_{16}), 14.1 (C_{21}) ppm.

(1'R,2'R)-6-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)-5'-methyl-4-pentyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-ol (147)



(800 mg, 2.54 mmol, 1.00 eq.) CBD, 2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethanol (897 μL , 2.54 mmol, 2.00 eq.), PPh_3 (1.43 mg, 5.47 mmol, 2.15 eq.) und DIAD (1.00 mL, 5.47 mmol, 2.15 eq.) werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 12 mL abs. THF gelöst und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Stoffe werden am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 10:1) liefert das Produkt **147** (555 mg, 1.17 mmol, 47%) als farbloses Öl.

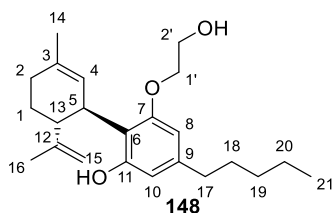
$R_f = 0.89$ (PE:EE 2:1)

ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 495.28 m/z .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.32$ (s, 1H, H_8), 6.26 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H, H_{10}), 6.00–5.94 (m, 1H, H_{OH}), 5.60–5.54 (m, 1H, H_4), 4.51 (s, 1H, H_{15a}), 4.38 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.08–3.88 (m, 5H, H_{OH} , $\text{H}_{2',1'}$), 2.52–2.46 (m, 2H, H_{17}), 2.30–2.06 (m, 2H, H_2), 1.82–1.75 (m, 5H, $\text{H}_{16,1}$), 1.67 (s, 3H, H_{14}), 1.64–1.56 (m, 2H, H_{18}), 1.38–1.27 (m, 4H, $\text{H}_{20,19}$), 0.95–0.88 (m, 12H, H_{21} , *Ht-Bu*), 0.11 (s, 6H, $\text{H}_{1',2'}$) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 157.3 (C₇), 155.7 (C₁₁), 147.2 (C₃), 142.6 (C_{6,9}), 139.3 (C₁₃), 124.6 (C₄), 115.3 (C₁₂), 110.9 (C₈), 109.6 (C₁₅), 104.3 (C₁₀), 69.7 (C_{1'}), 61.9 (C_{2'}), 46.3 (C₅), 36.0 (C₁₇), 35.5 (C₁₆), 31.5 (C₂₀), 30.8 (C₁₈), 30.4 (C₂), 28.2 (C₁₅), 23.6 (C₁), 22.5 (C₁₉), 18.3 (C₁₄), 14.0 (C₂₁), -5.3 (C_{3',4'}) ppm.

(1'R,2'R)-6-(2-Hydroxyethoxy)-5'-methyl-4-pentyl-2'-(prop-1-en-2-yl)-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-ol (148)



Das TBDMS geschützte CBD Derivat **147** (577 mg, 1.22 mmol, 1.00 eq) wird unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (530 µL, 1 M in THF, 1.50 eq) zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 Stunden wird die Reaktionslösung mit DCM (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE 10:1) liefert das Produkt **148** (335 mg, 934 µmol, 77%) als gelben Feststoff.

R_f = 0.93 (PE:EE 2:1)

HR-ESI-MS [M-H]⁻: 357.24422 m/z (theor. 357.24352).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.34 (br. s., 1H, H₈), 6.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₁₀), 6.14 (br. s., 2H, H_{OH}), 5.58 (br. s., 1H, H₄), 4.62 (s, 1H, H_{15a}), 4.48 (br. s., 1H, H_{15b}), 4.07–3.85 (m, 5H, H_{13, 2', 1'}), 2.53–2.45 (m, 2H, H₁₇), 2.42 (br. s., 1H, H₅), 2.28–2.16 (m, 1H, H_{2a}), 2.13–2.02 (m, 1H, H_{2b}), 1.85–1.74 (m, 5H, H_{1, 14}), 1.64–1.54 (m, 5H, H_{18, 16}), 1.37–1.26 (m, 4H, H_{20, 19}), 0.93–0.87 (m, 3H, H₂₁) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.7 (C₇), 155.9 (C₁₁), 148.4 (C₃), 142.9 (C₉), 140.0 (C₁₂), 124.1 (C₄), 115.2 (C₆), 110.4 (C₈), 110.1 (C₁₅), 103.9 (C₁₀), 69.4 (C_{1'}), 61.6 (C_{2'}), 45.8 (C₅), 36.3 (C₁₃), 35.9 (C₁₇), 31.5 (C₁₉), 30.8 (C₁₈), 30.0 (C₂), 27.7 (C₁), 23.7 (C₁₄), 22.5 (C₂₀), 20.4 (C₁₆), 14.0 (C₂₁) ppm.

6 Anhang

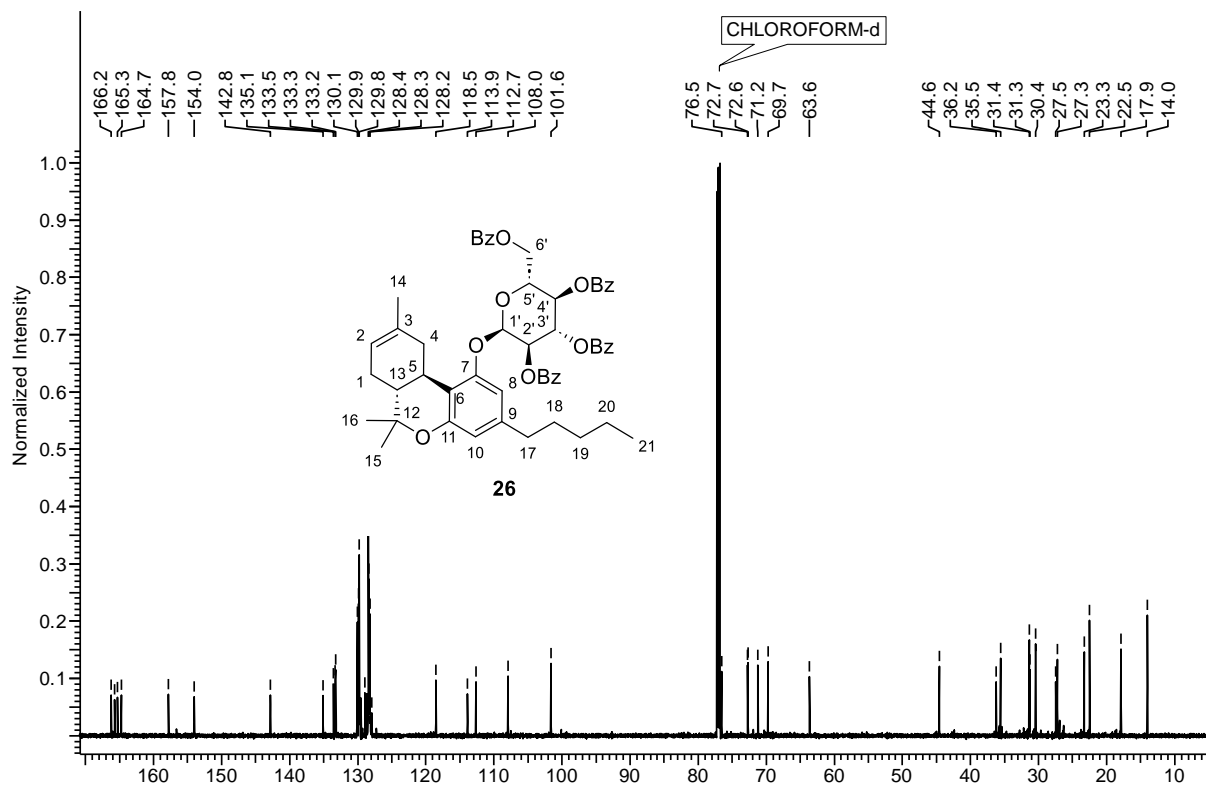
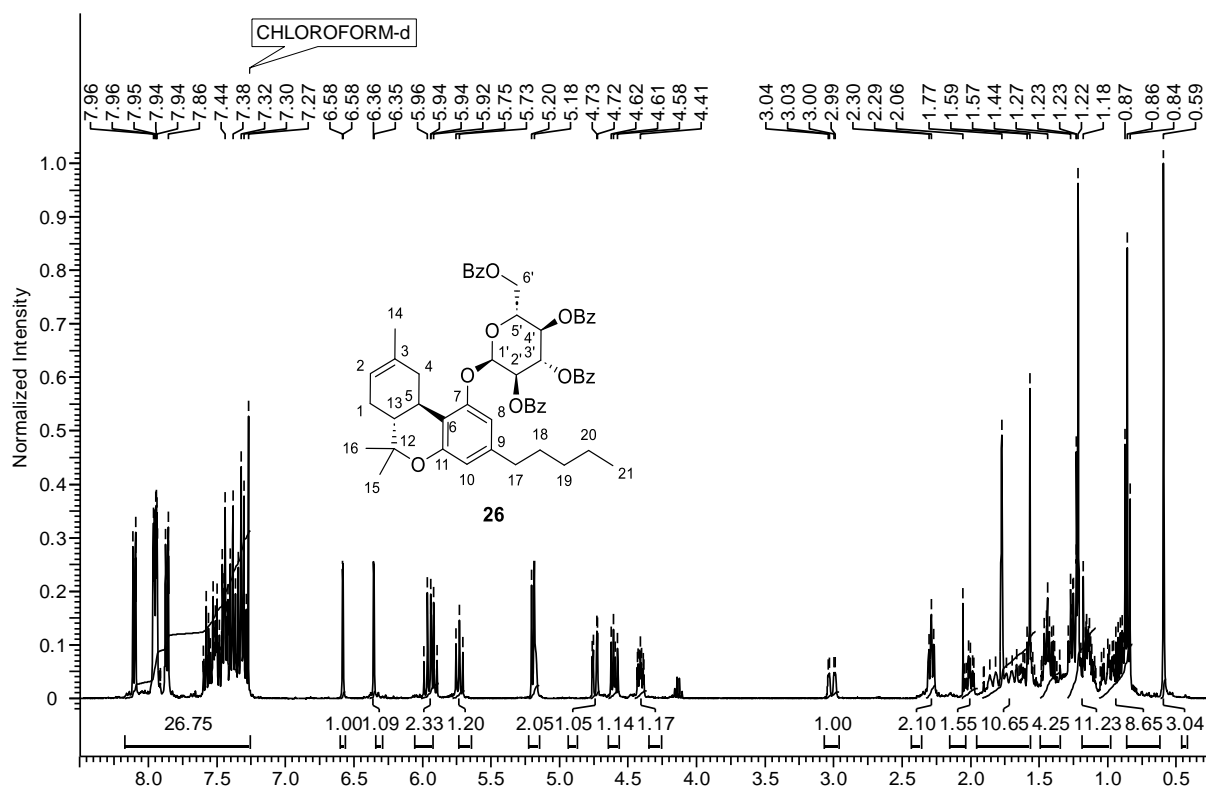
6.1 Abkürzungsverzeichnis

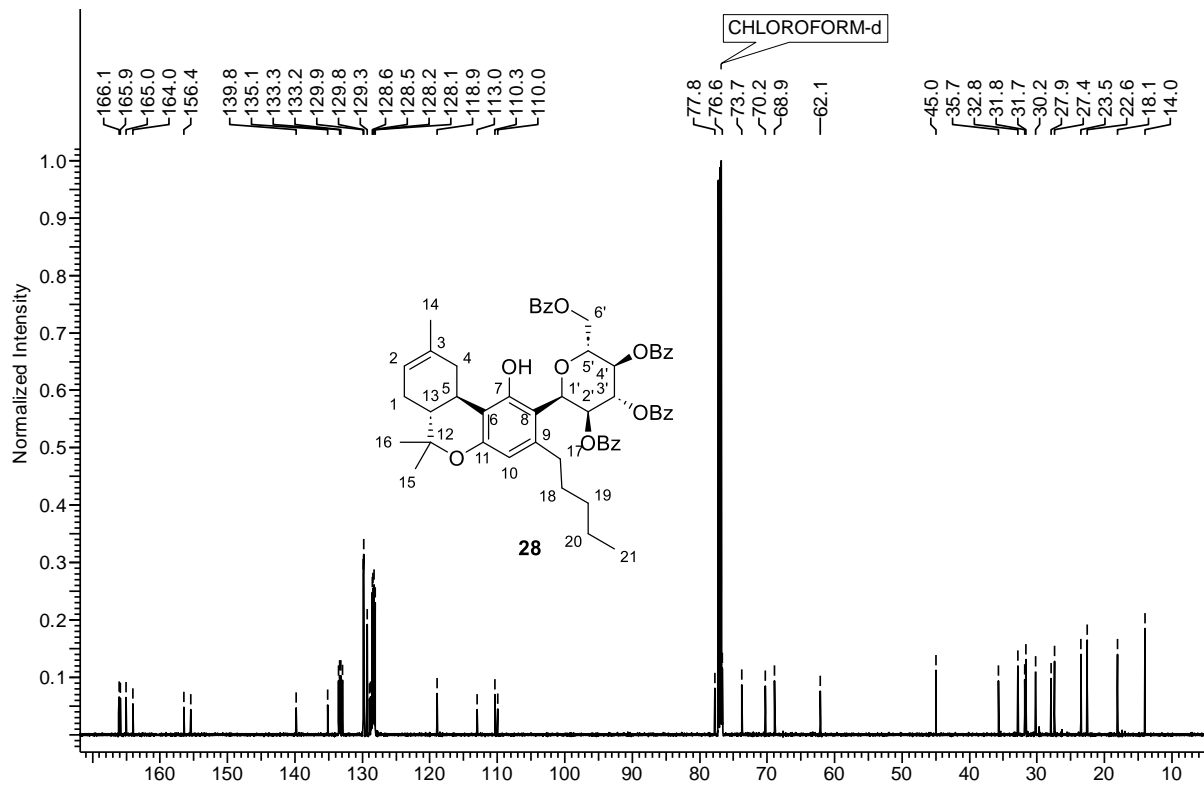
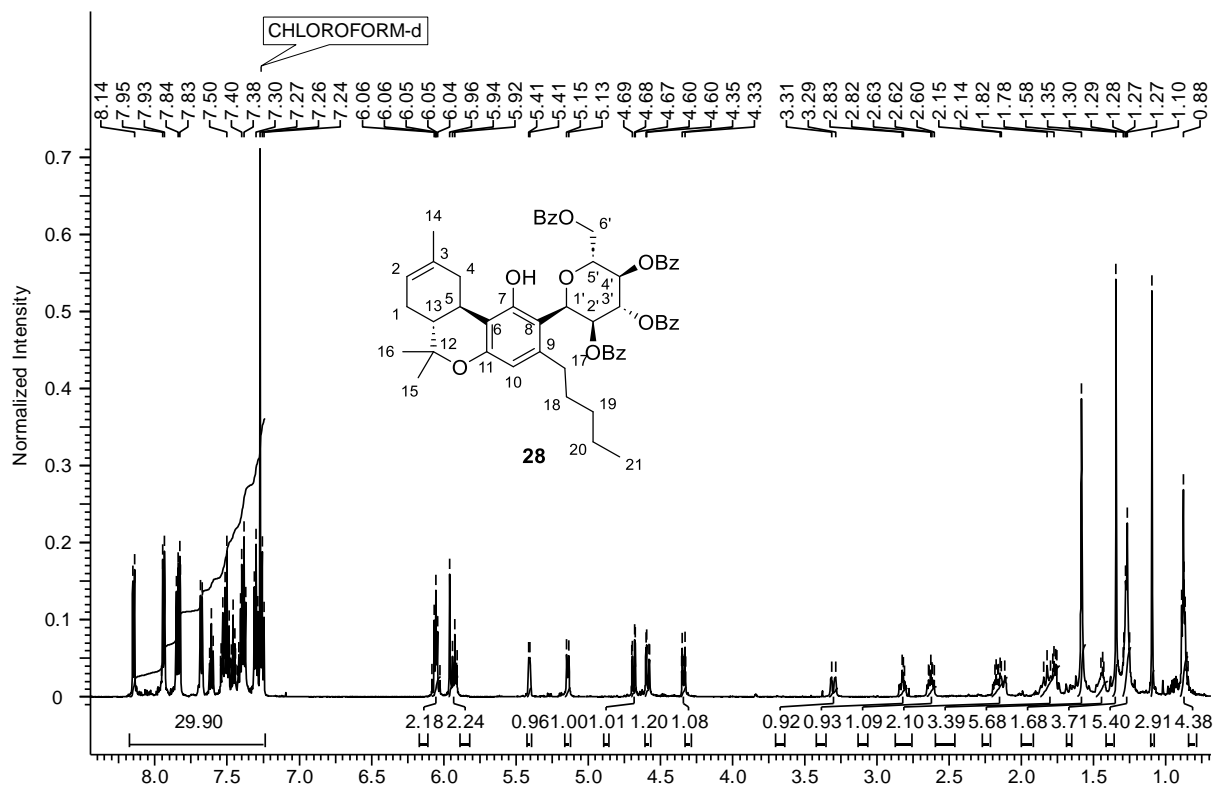
α	Stereodeskriptor für Kohlenhydrate
[α]	spezifischer Drehwinkel
°C	Temperatur in Grad Celsius
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin
aq	wässrig
β	Stereodeskriptor für Kohlenhydrate
BAIB	Diacetoxyiodobenzol
Bn	Benzyl
br. s.	Breites Singulett
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CBD	Cannadibiol
COSY	correlation spectroscopy (NMR)
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclocarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylamin

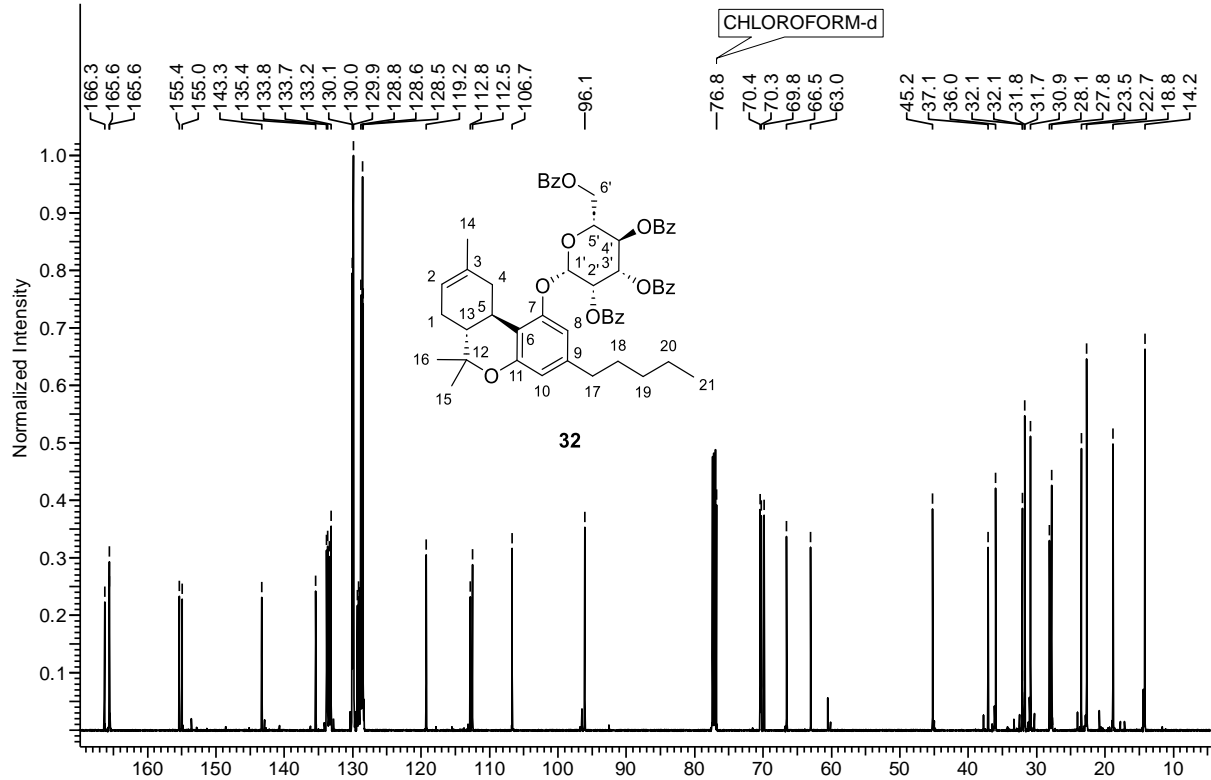
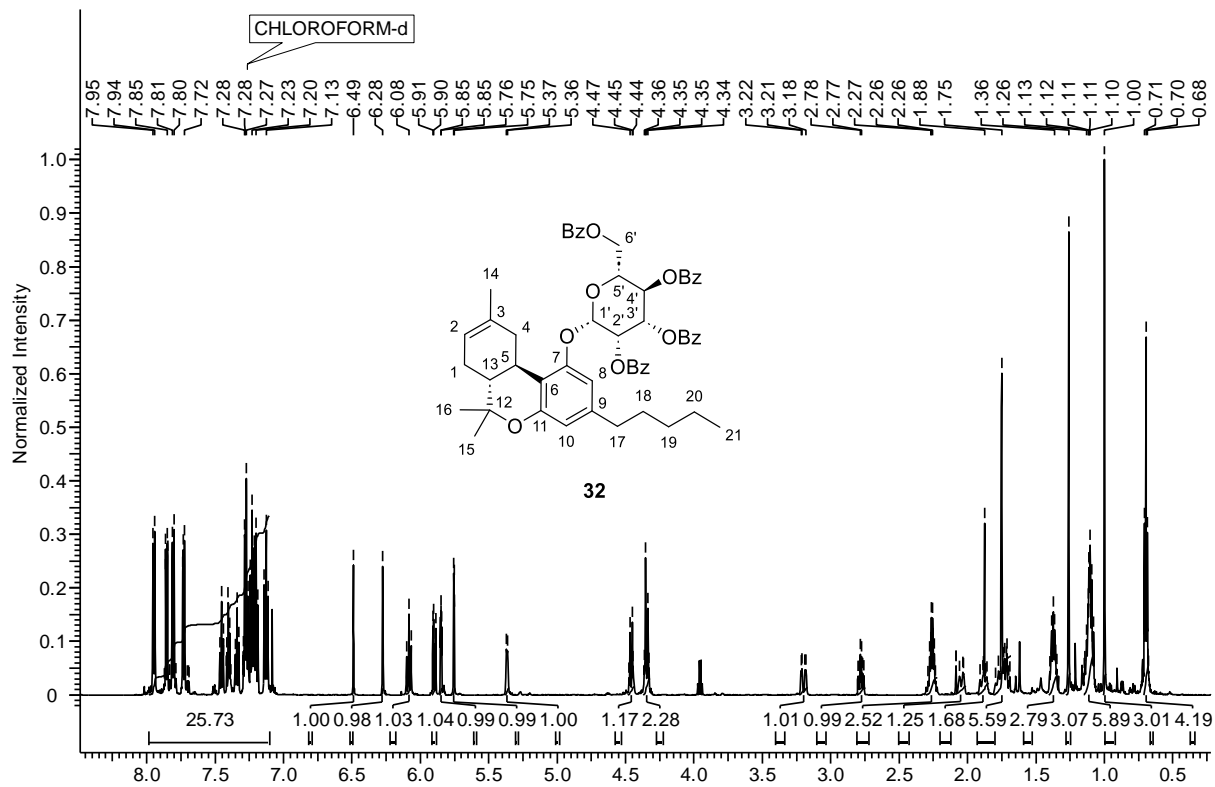
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DNS	Desoxyribonucleinsäure
dt	Dublett vom Triplett
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE/EtOAc	Ethylacetat
eq.	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
Gal	D-Galactose
ges.	gesättigt
Glc	D-Glucose
h	Stunde
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation (NMR)
HSQC	heteronuclear single quantum correlation (NMR)
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
M	molar
m	Multipllett
m/z	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
Man	D-Mannose
<i>m</i>CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesylat
N	normal
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance
OTf	Triflat
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether (60/90)

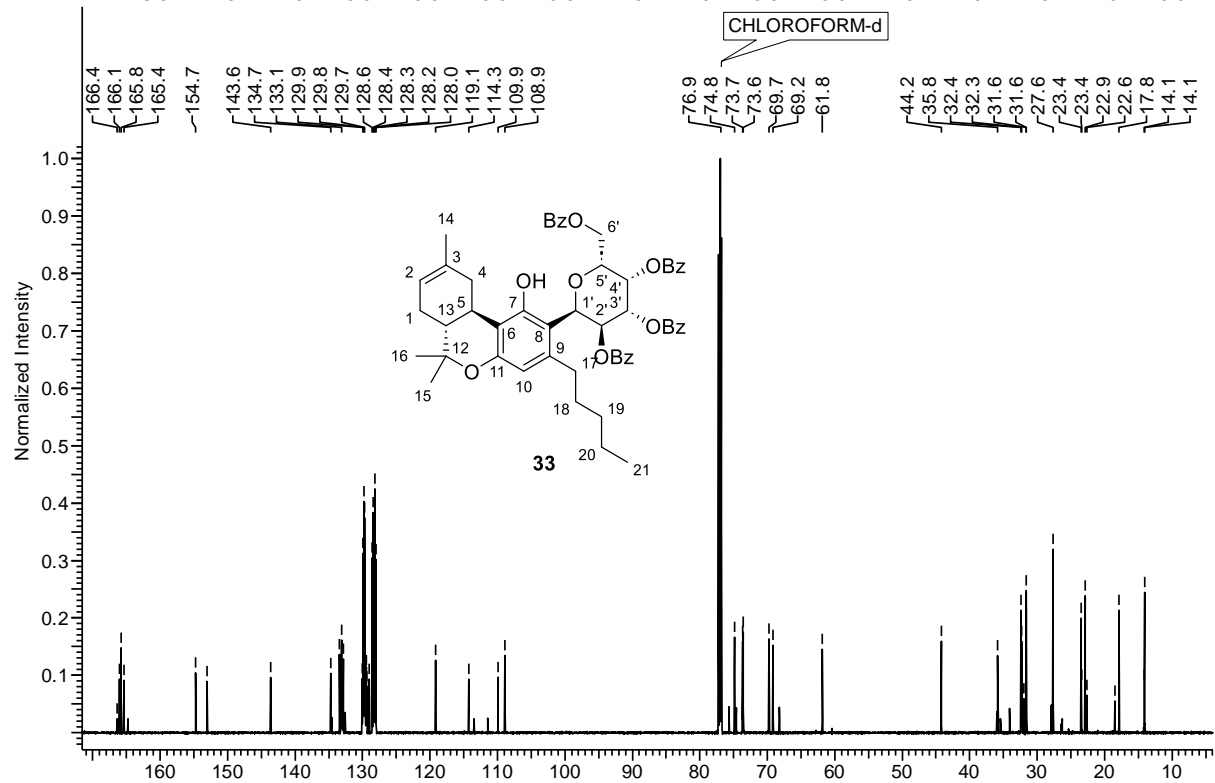
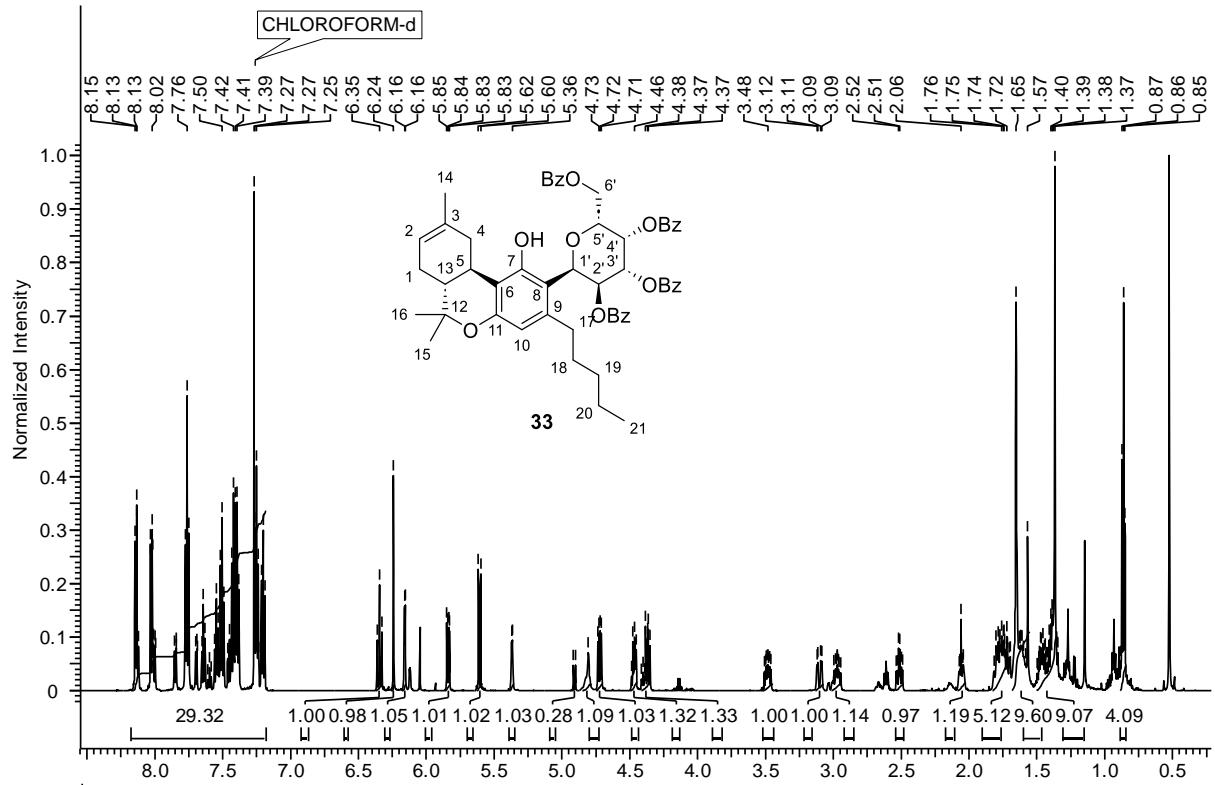
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
<i>p</i>TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
quant.	Quantitativ
R	organischer Rest
R_f	Retentionsfaktor
ROESY	rotating frame overhauser enhancement spectroscopy
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SG	Schutzgruppe
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THC	Tetrahydrocannabinol
theor.	theoretisch
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Flugzeit
Trt	Trityl
UV	Ultraviolett

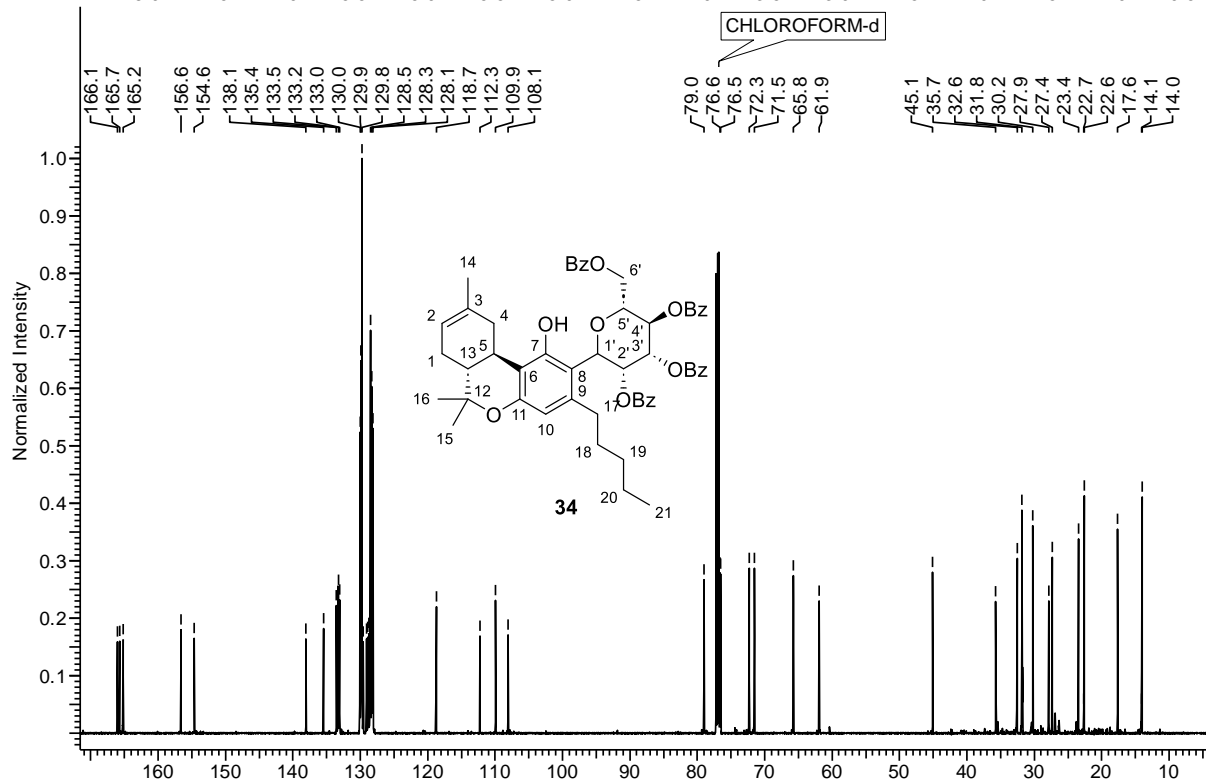
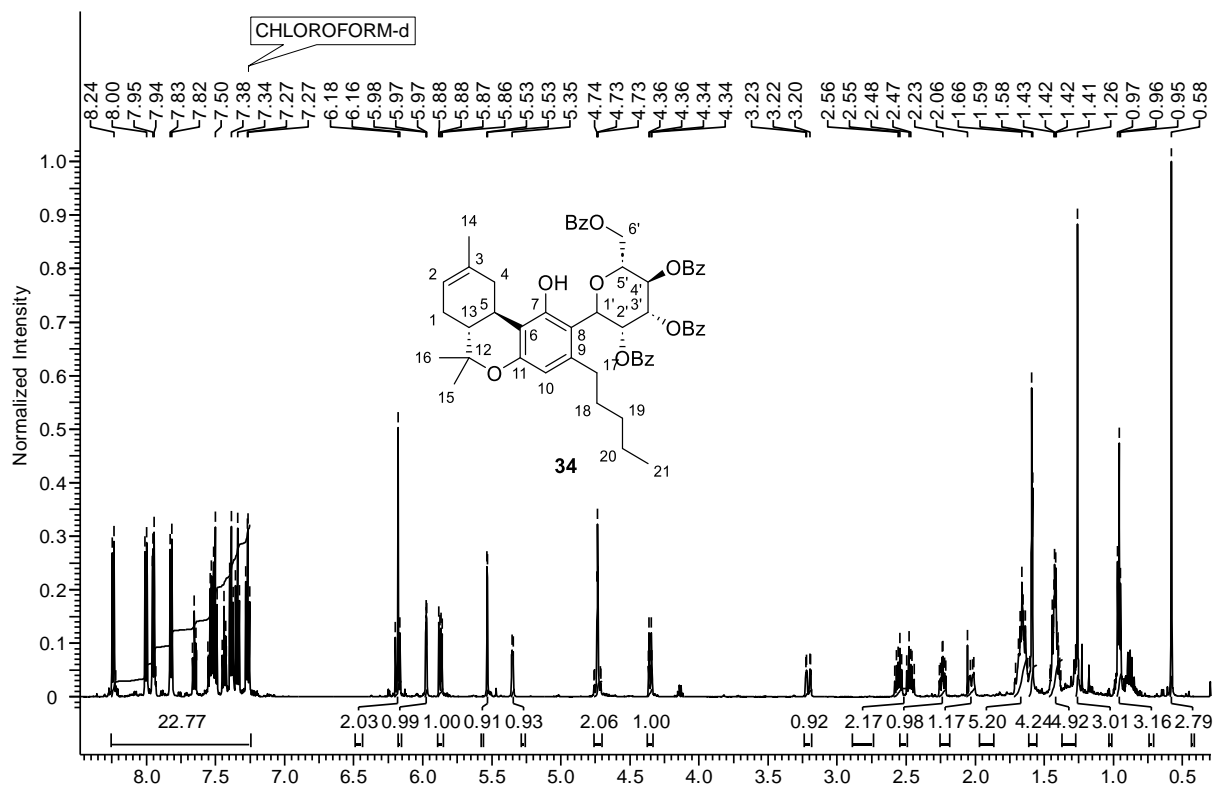
6.2 NMR-Spektren

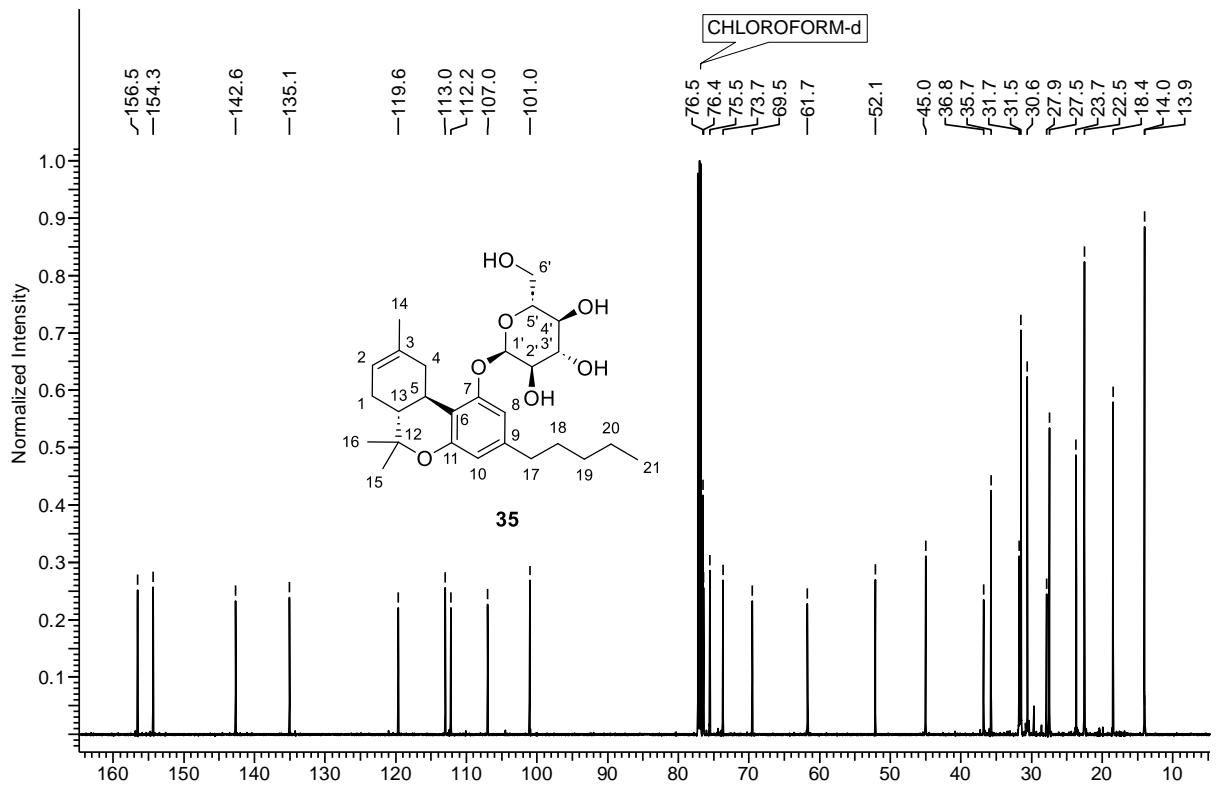
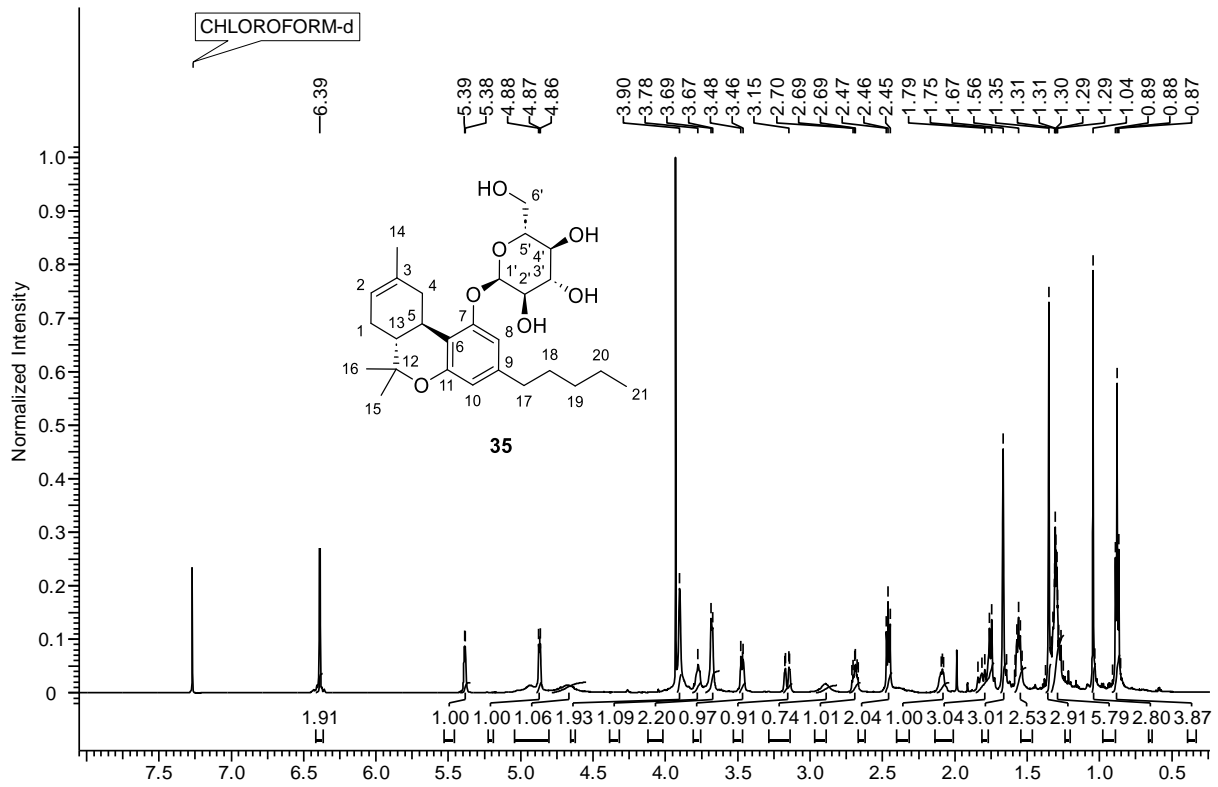


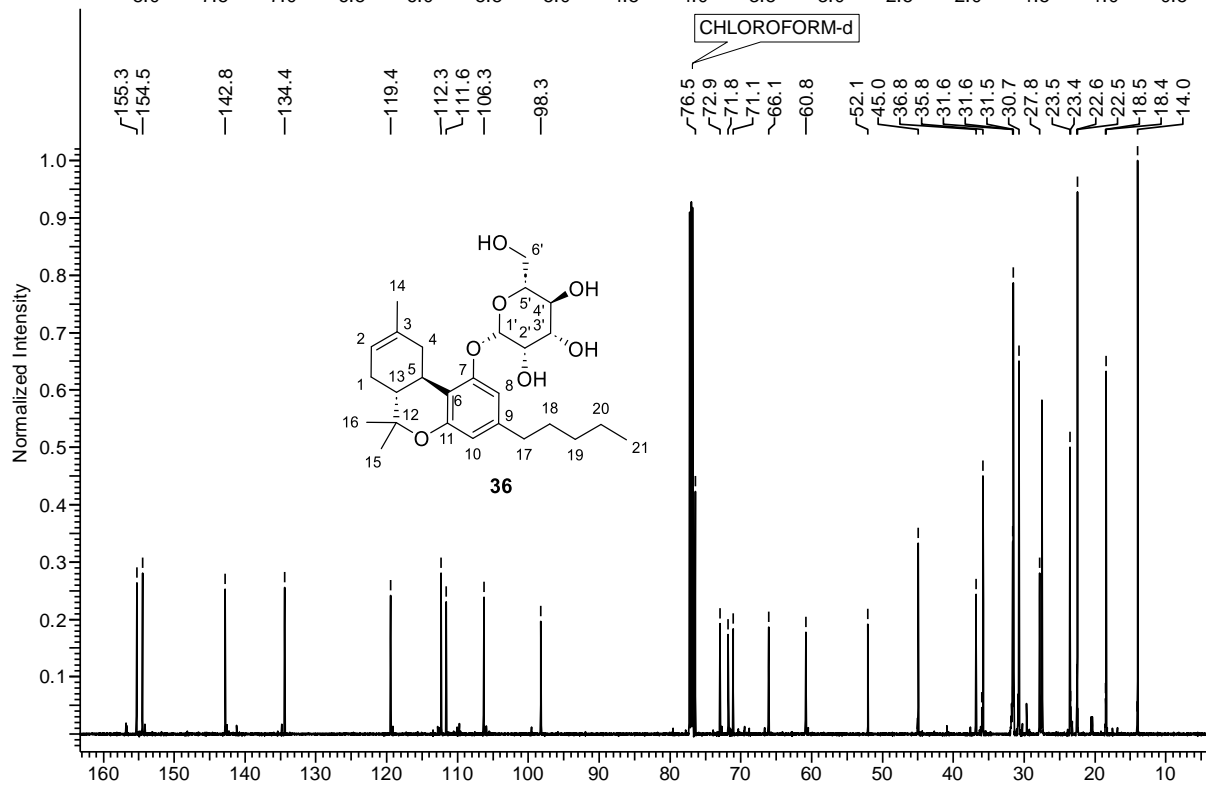
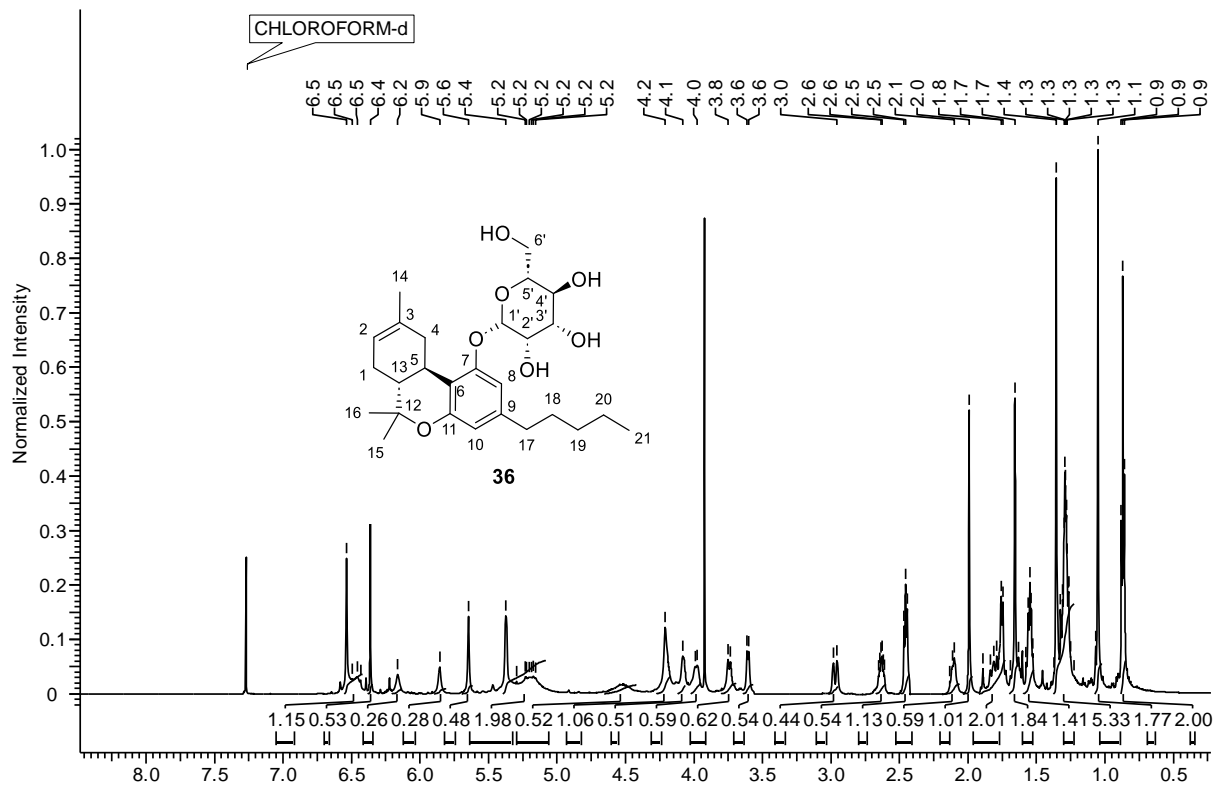


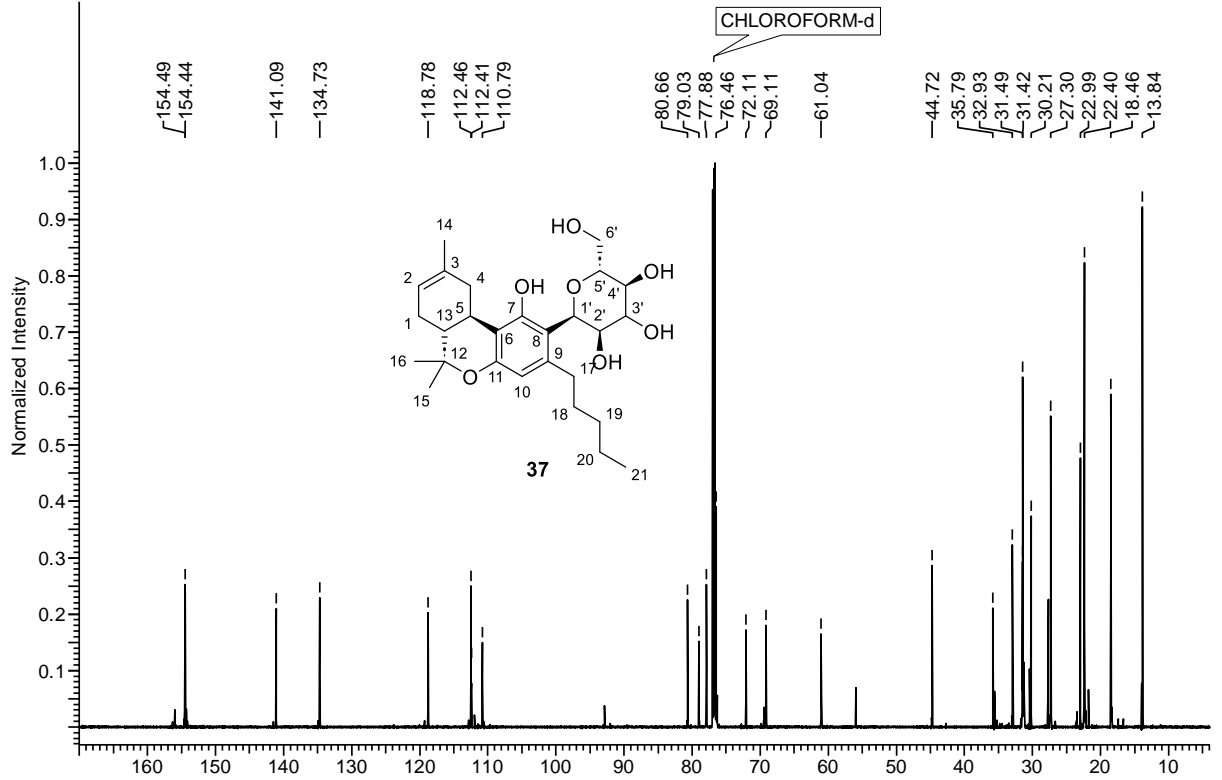
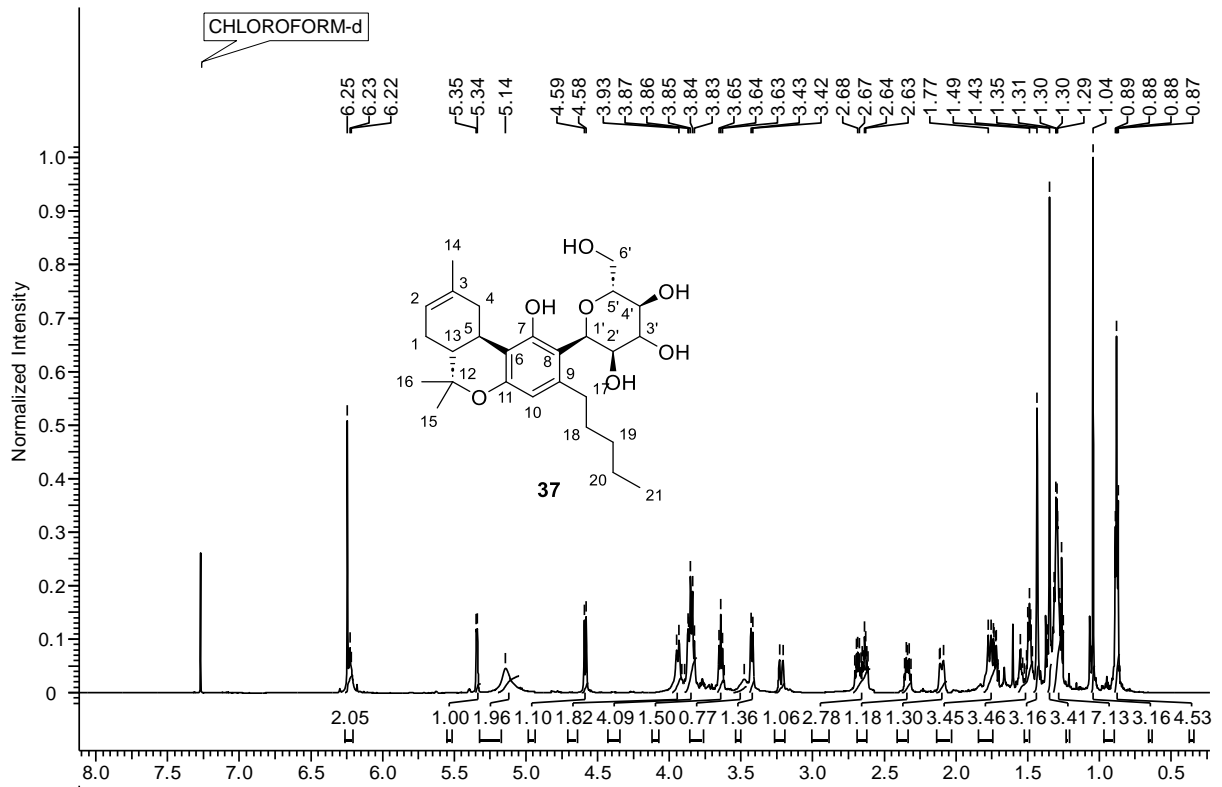


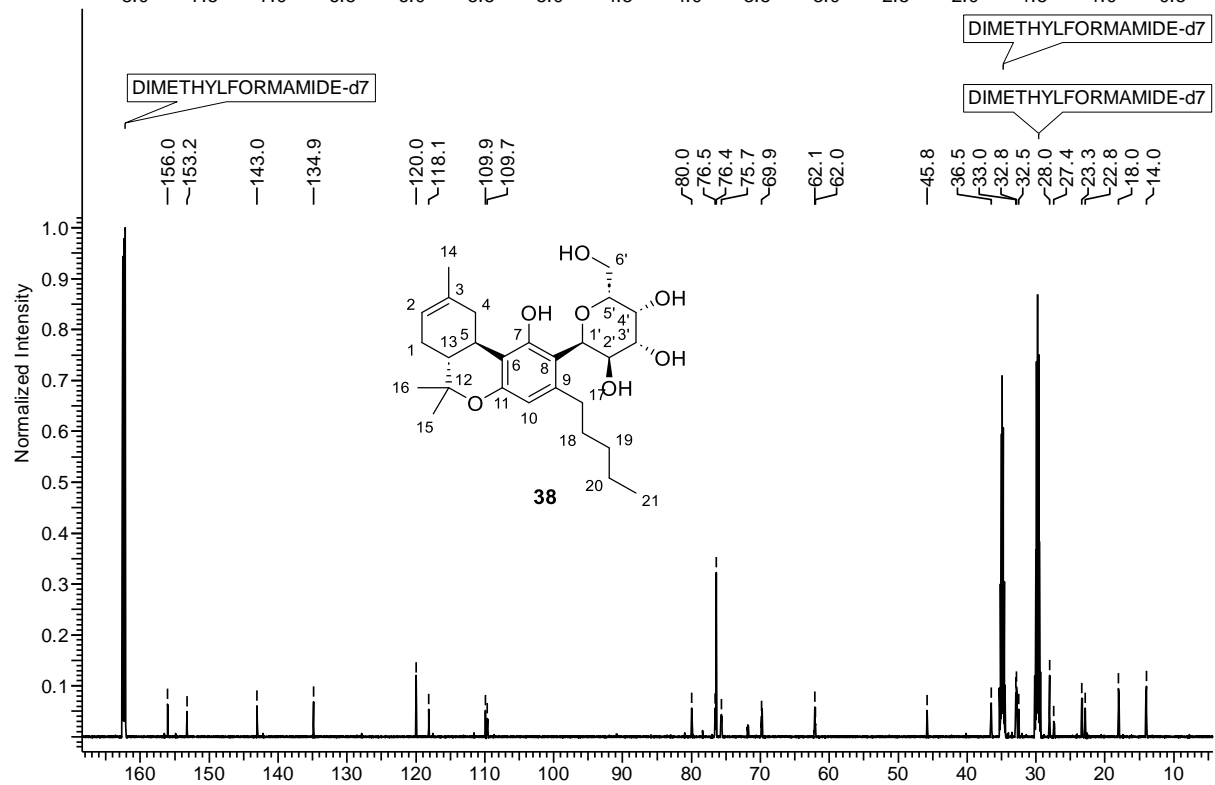
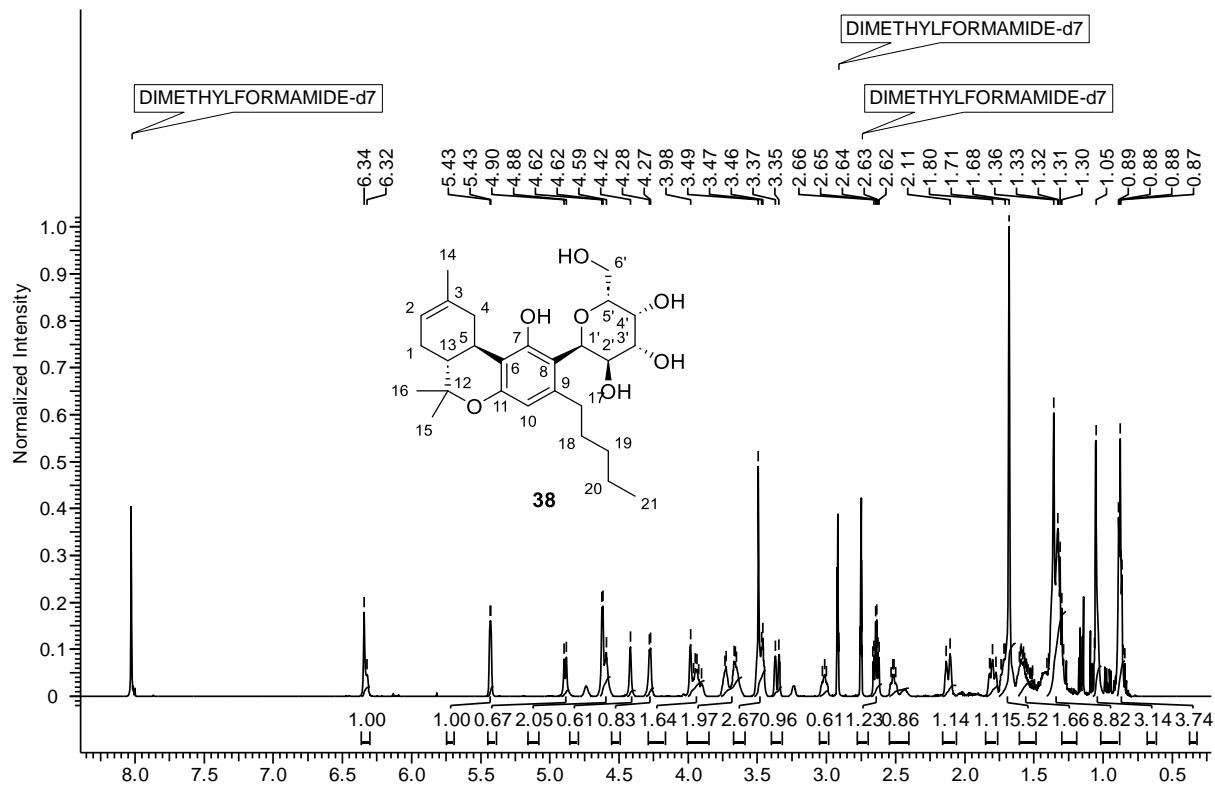


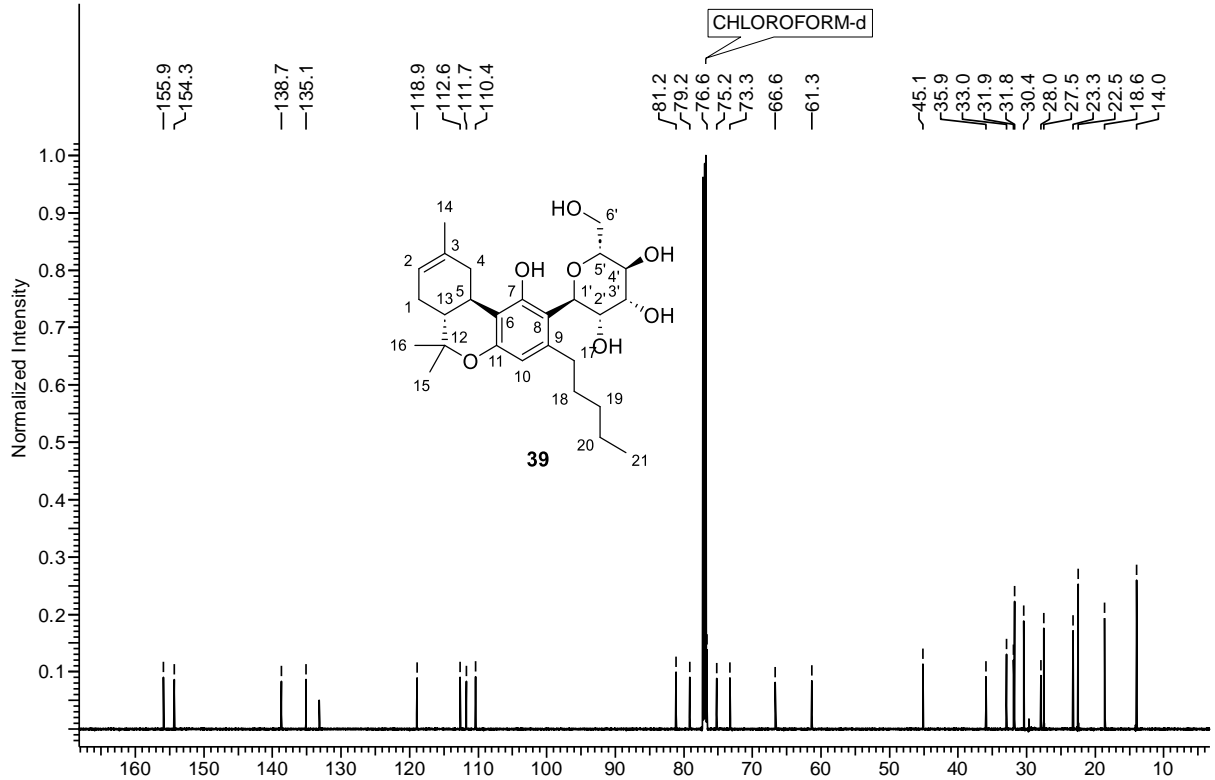
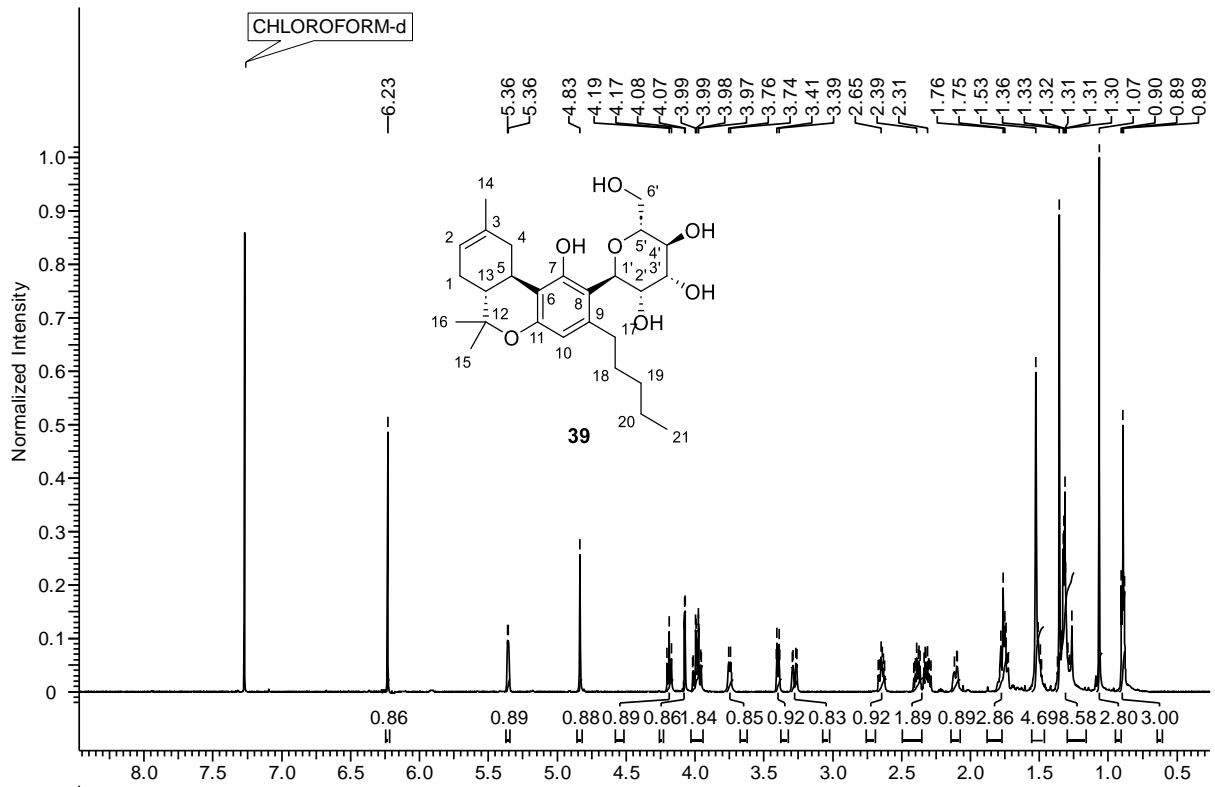


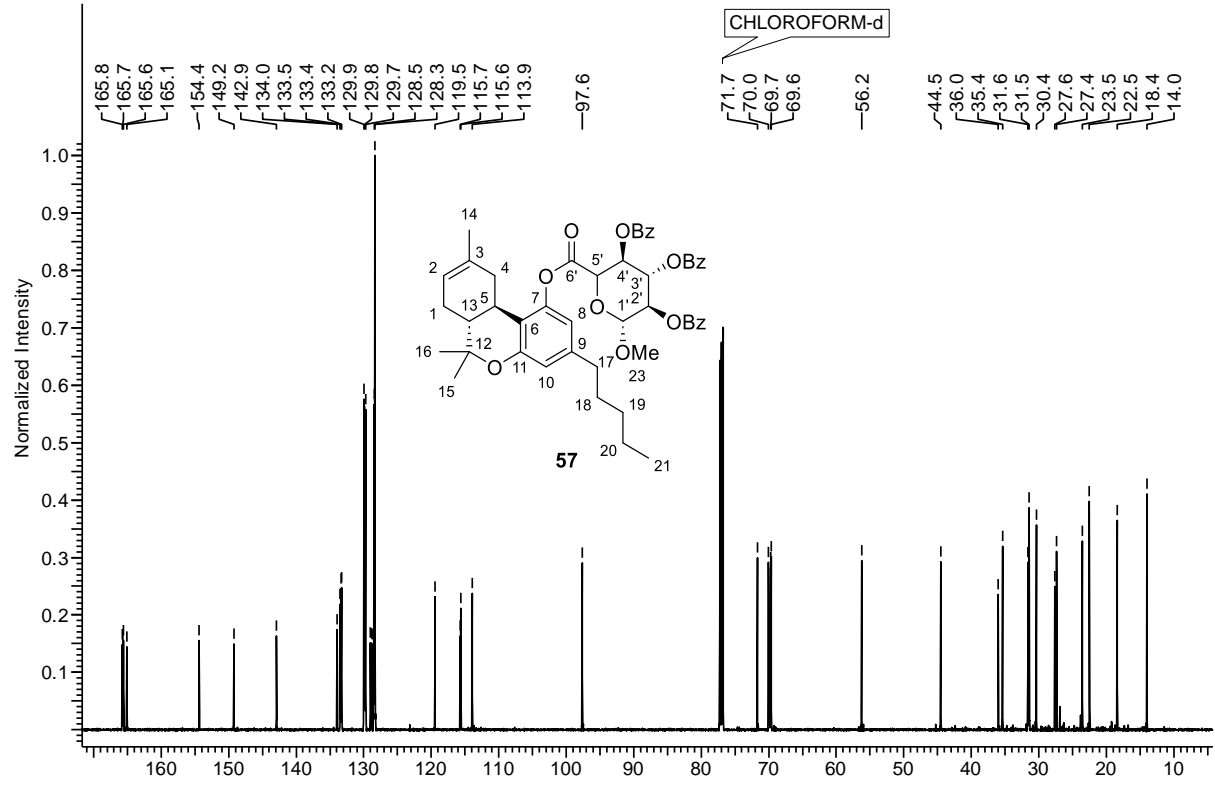
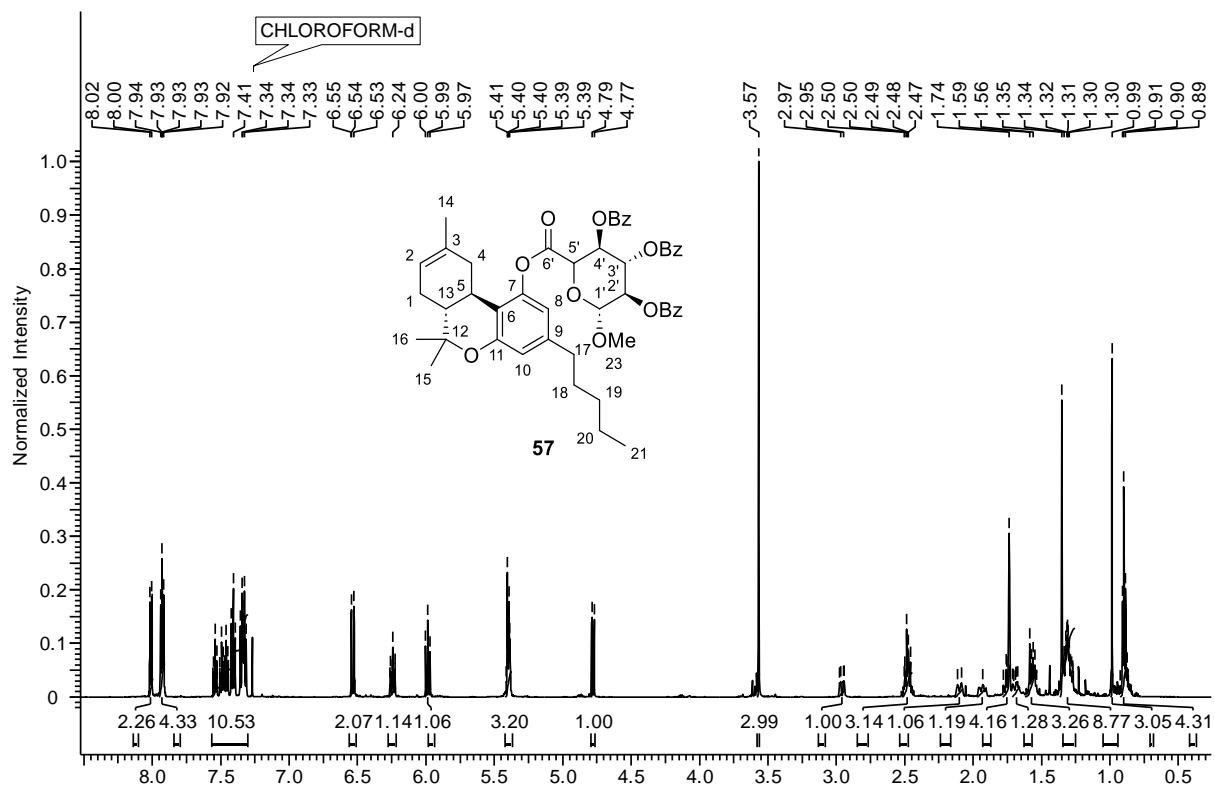


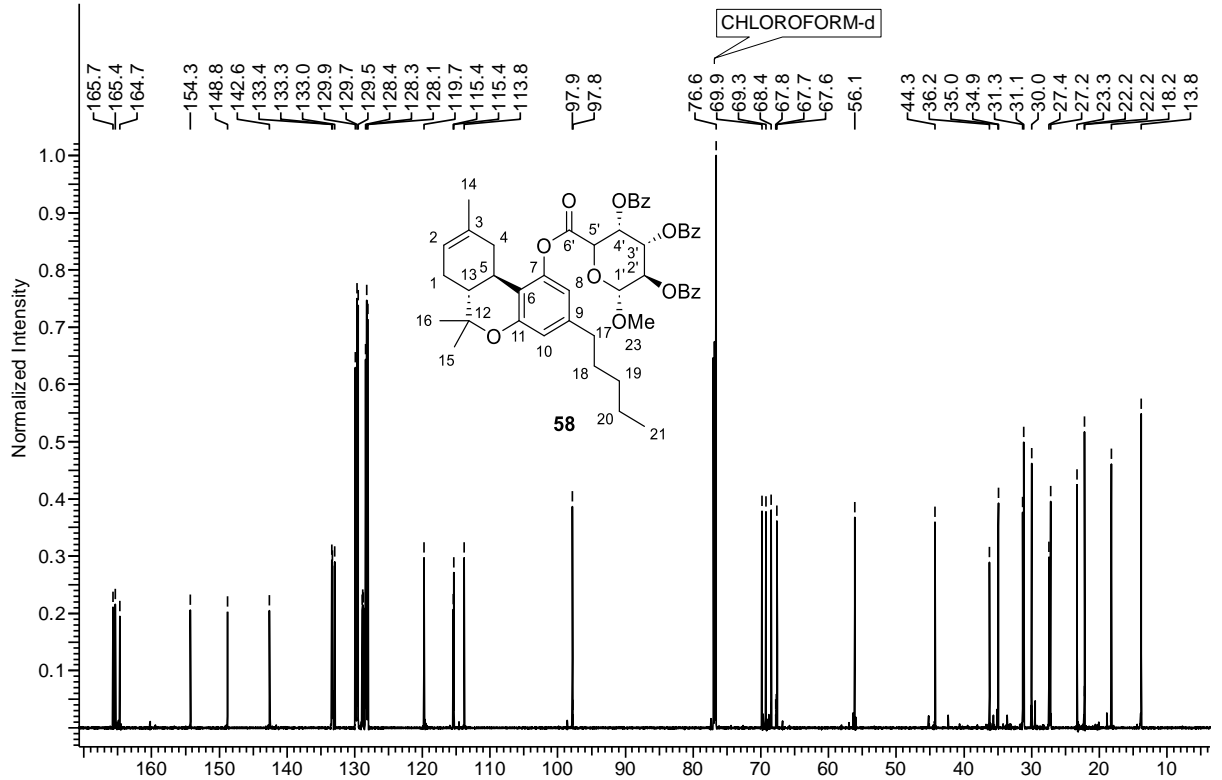
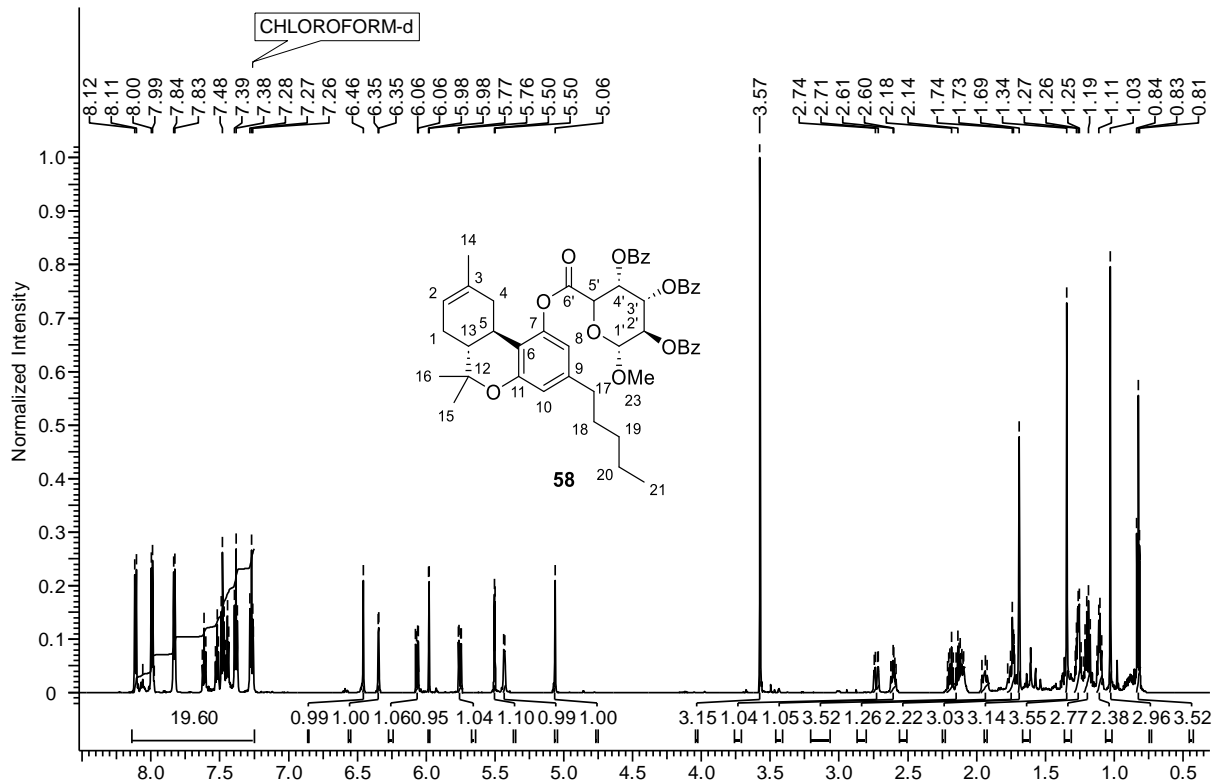


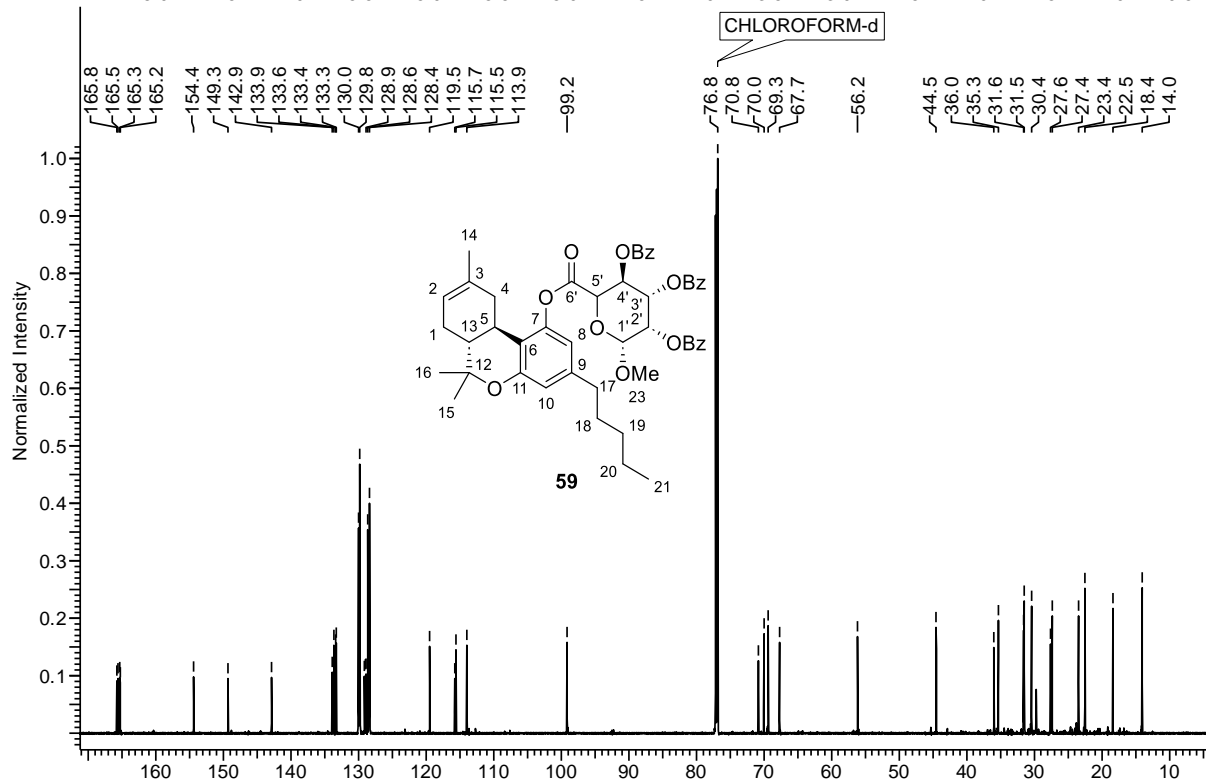
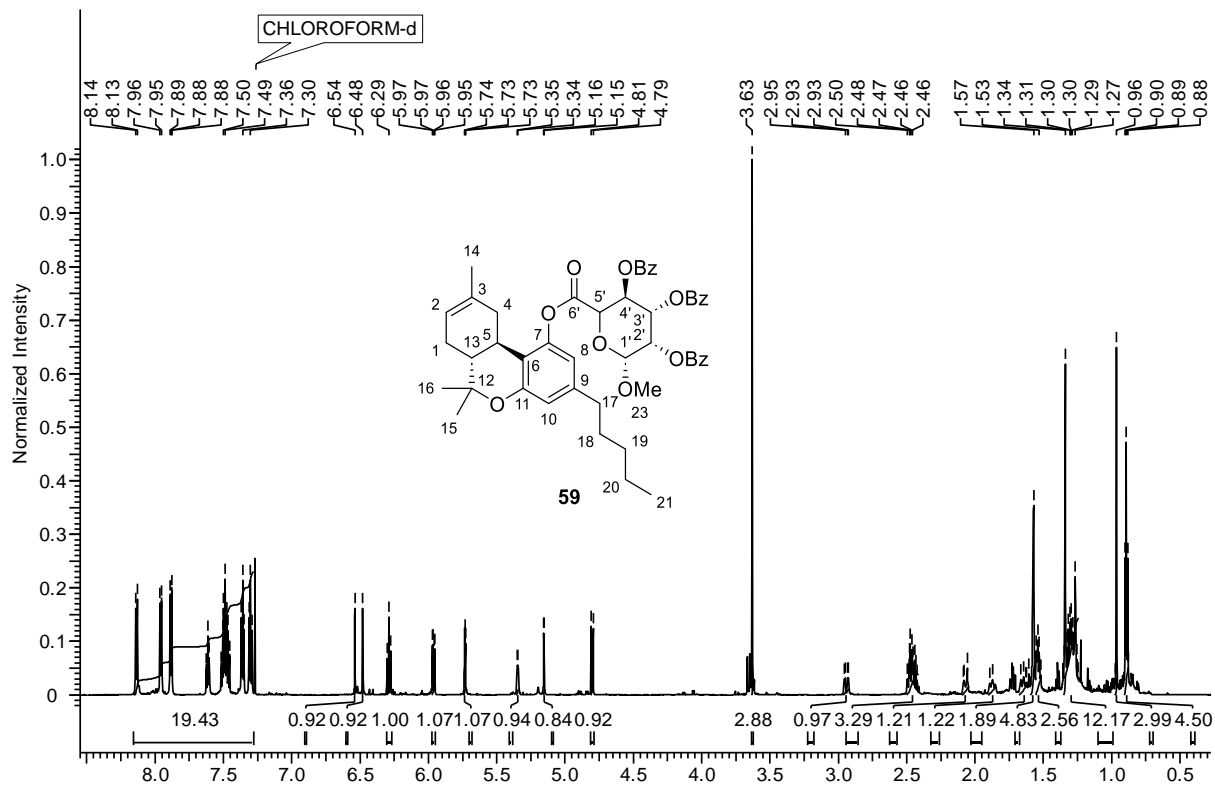


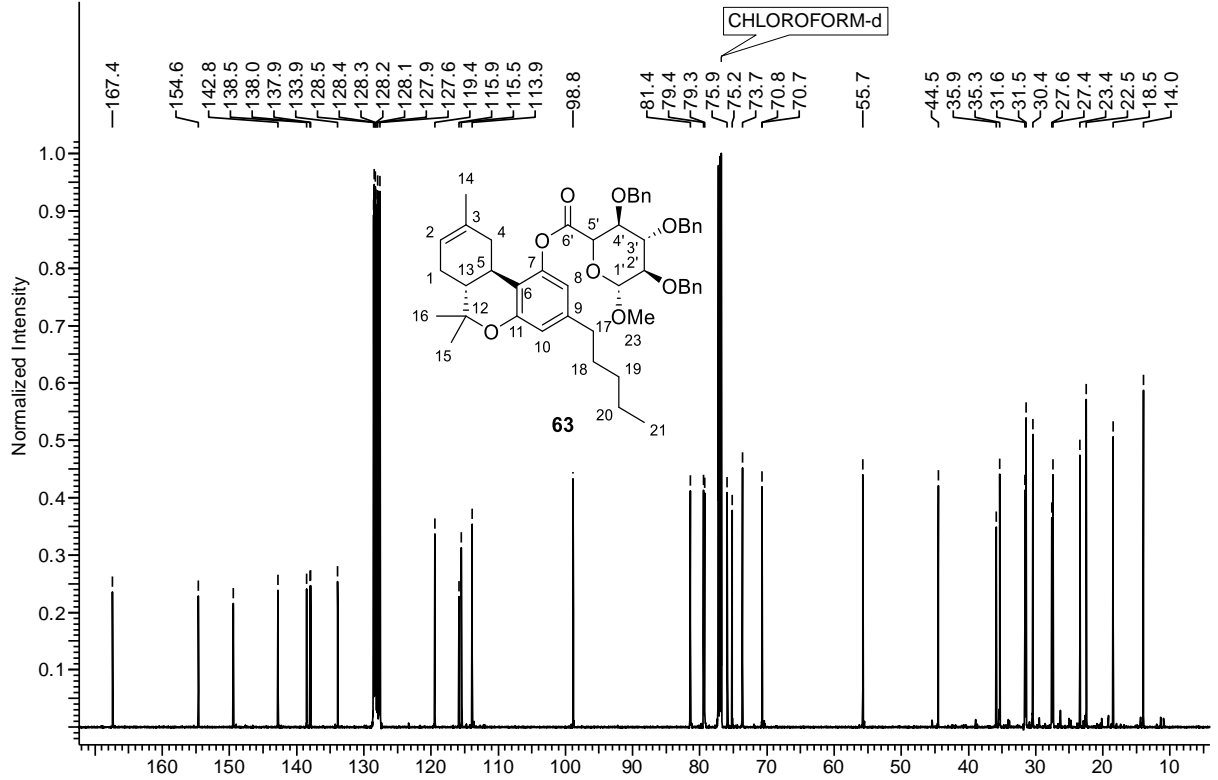
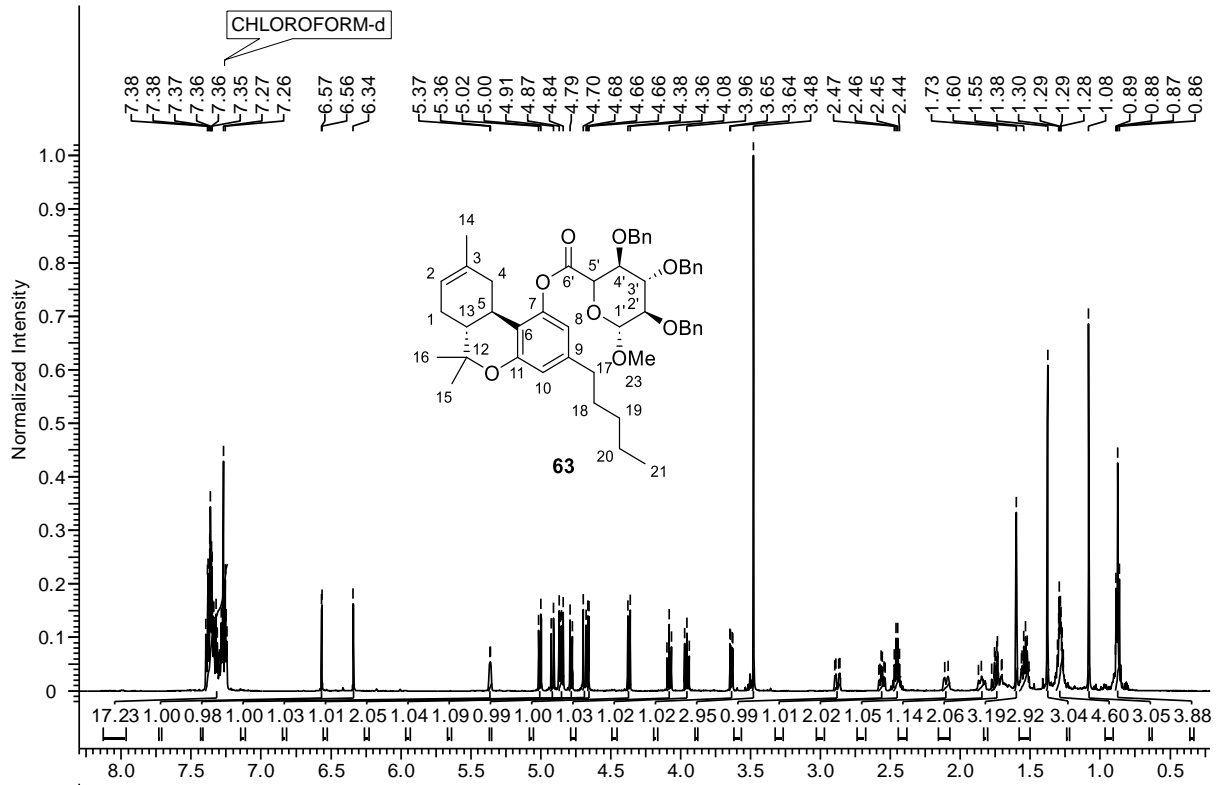


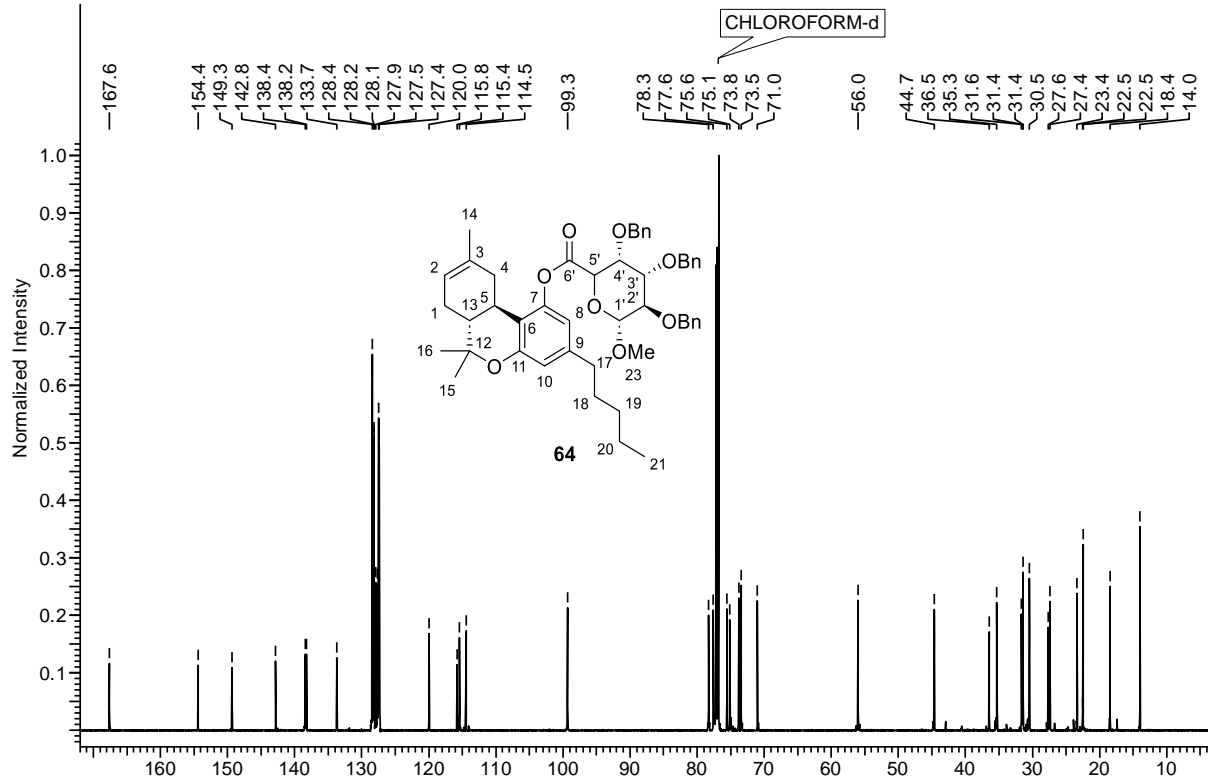
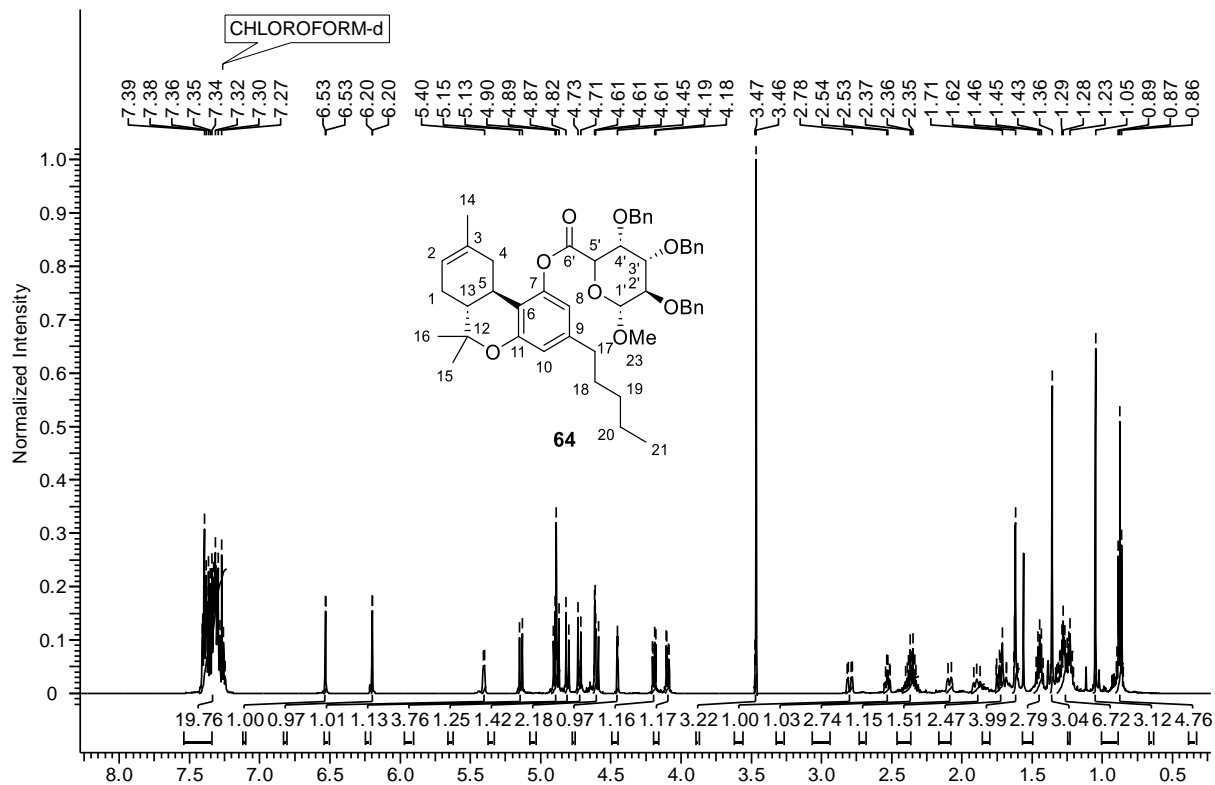


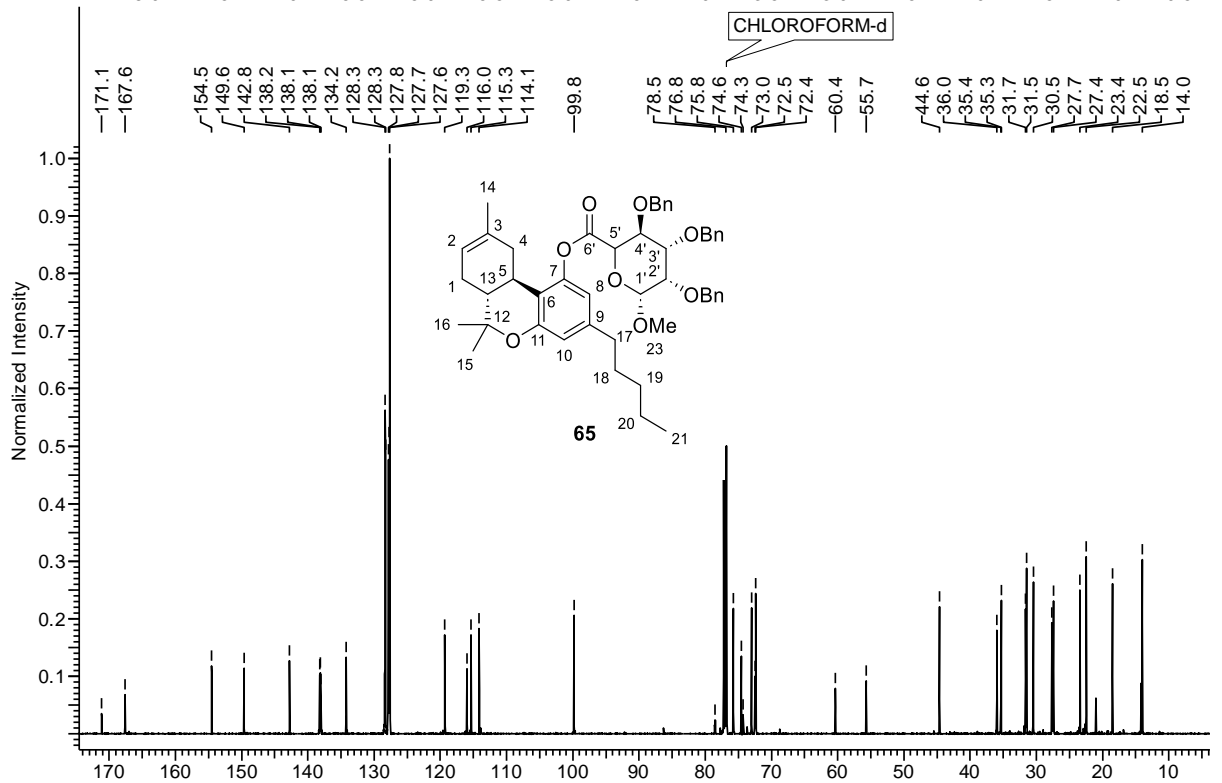
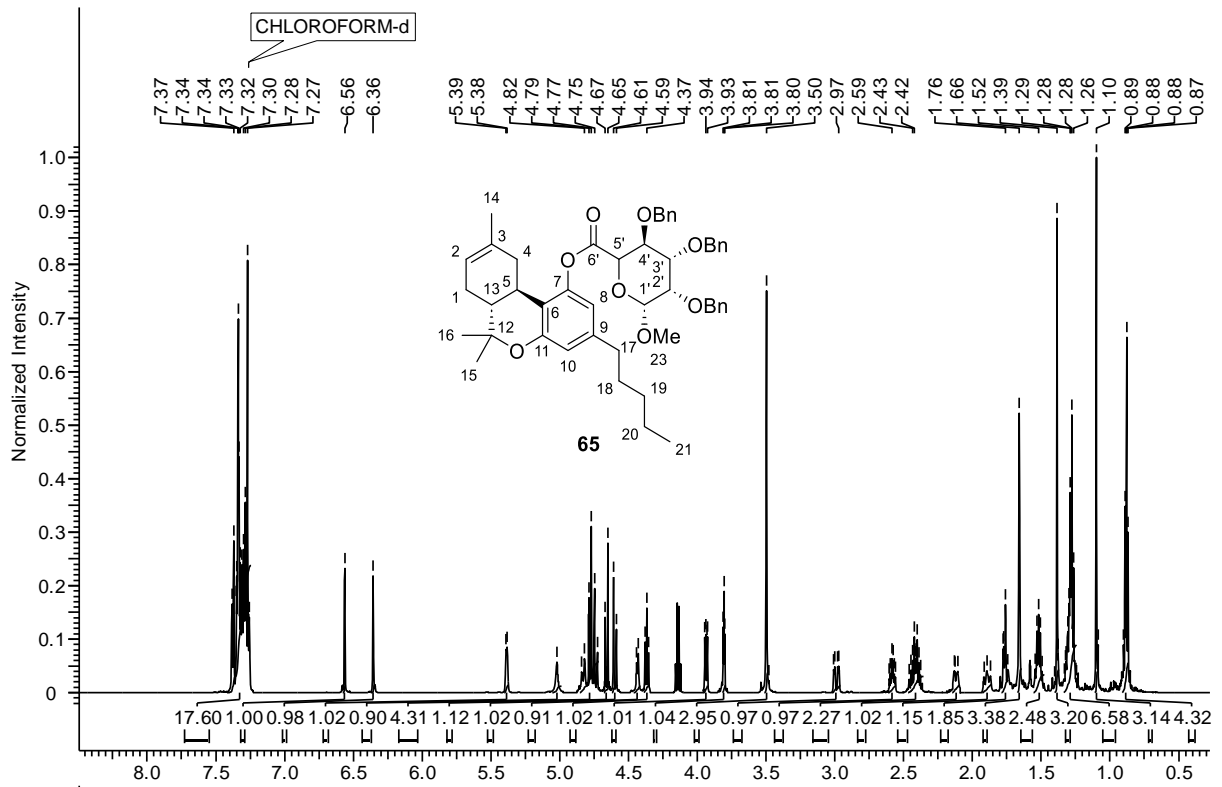


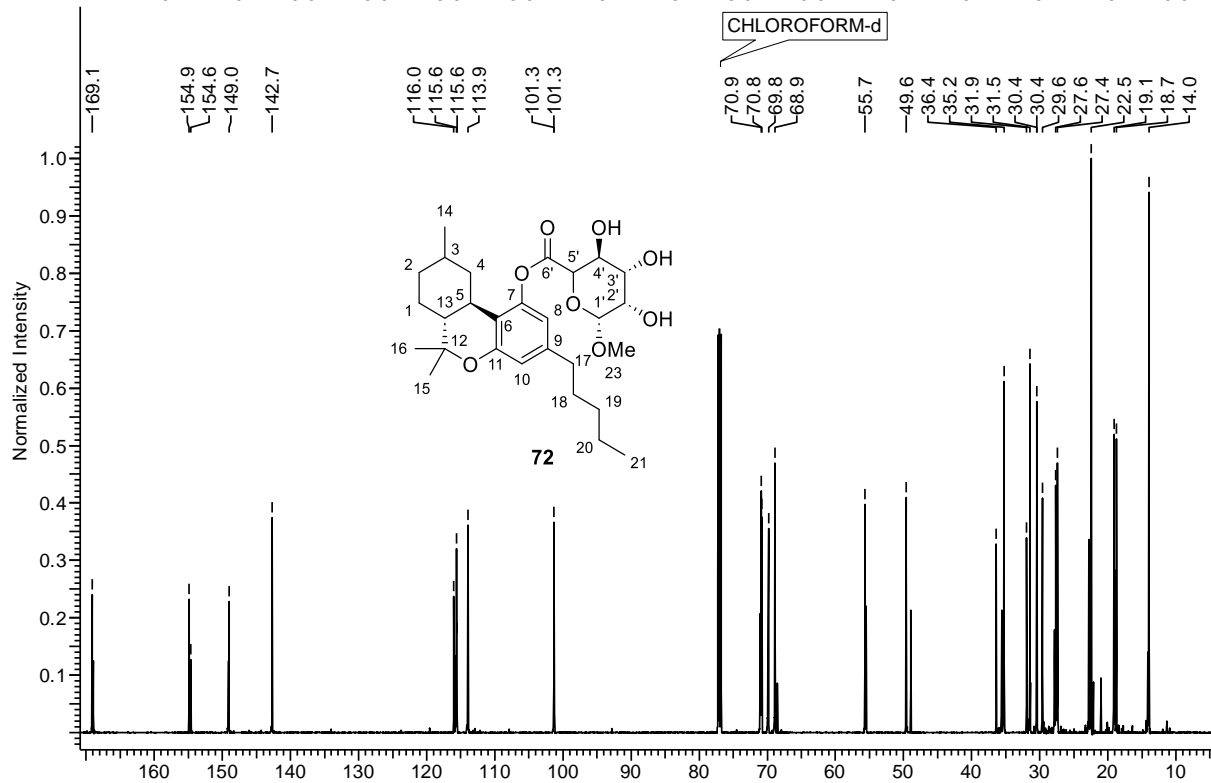
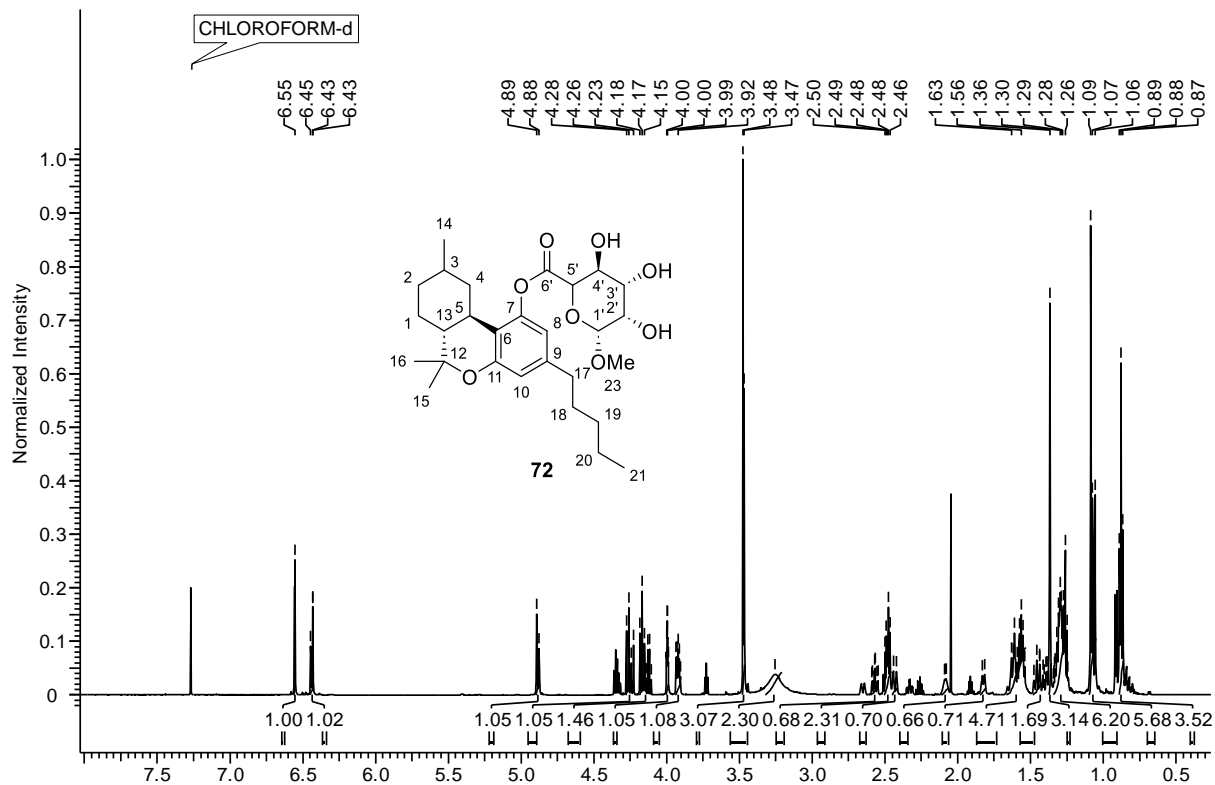


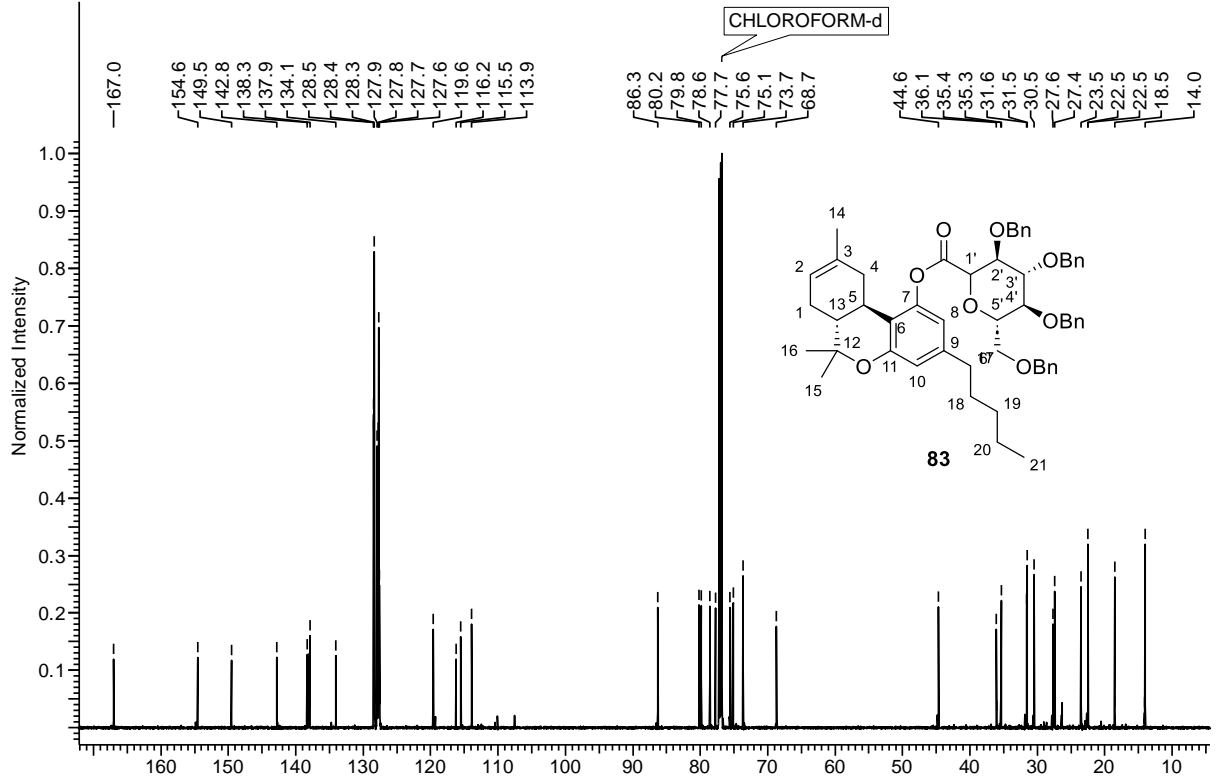
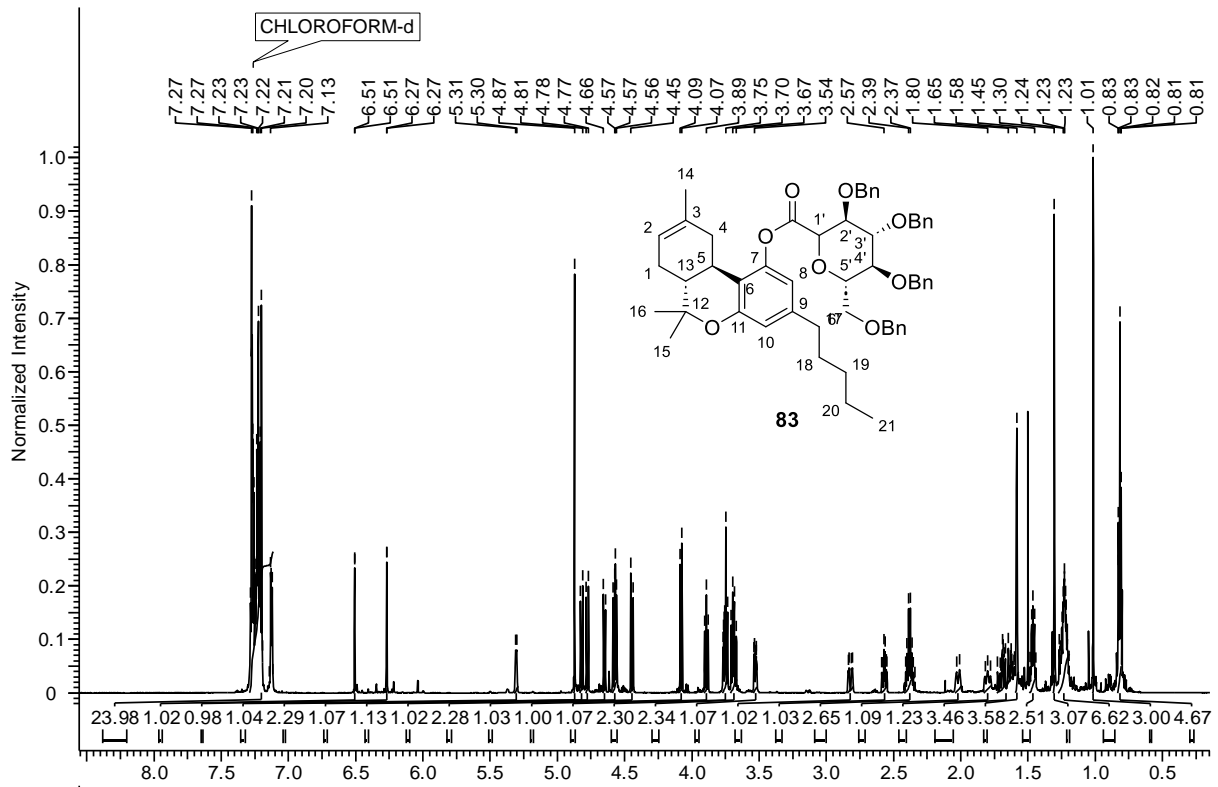


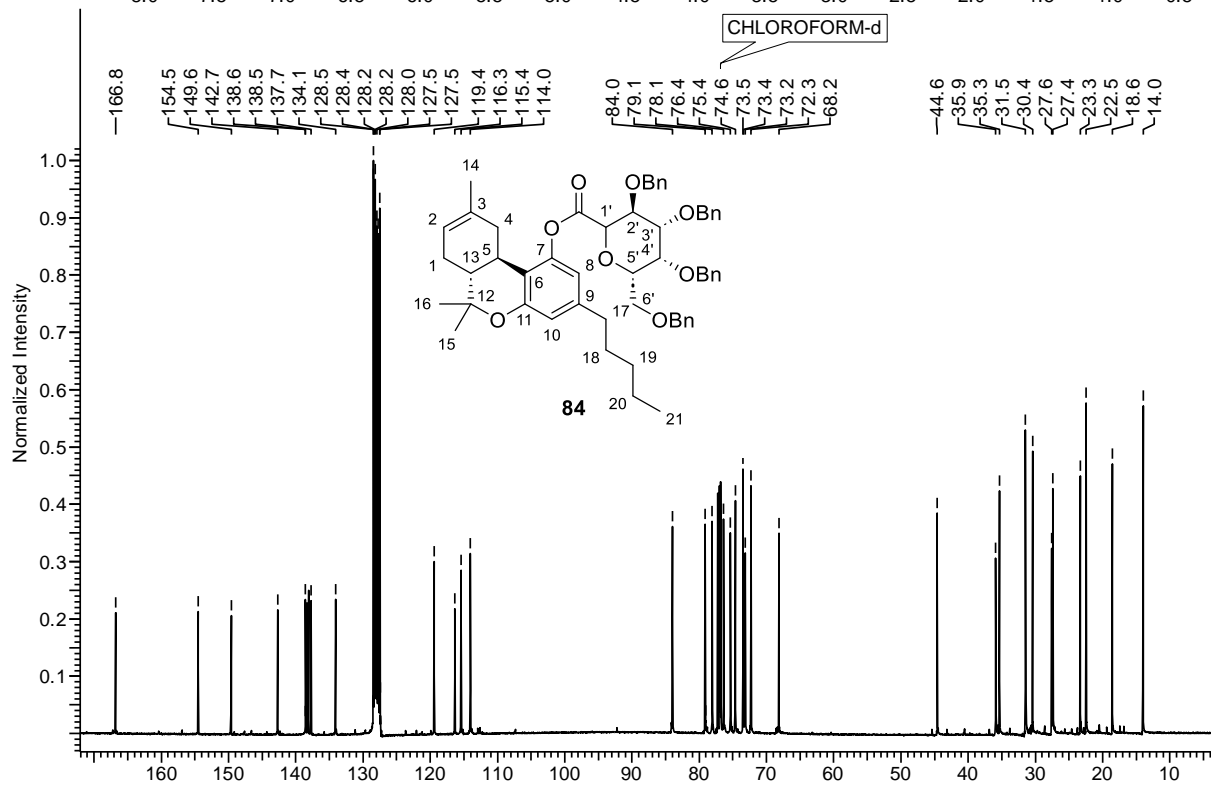
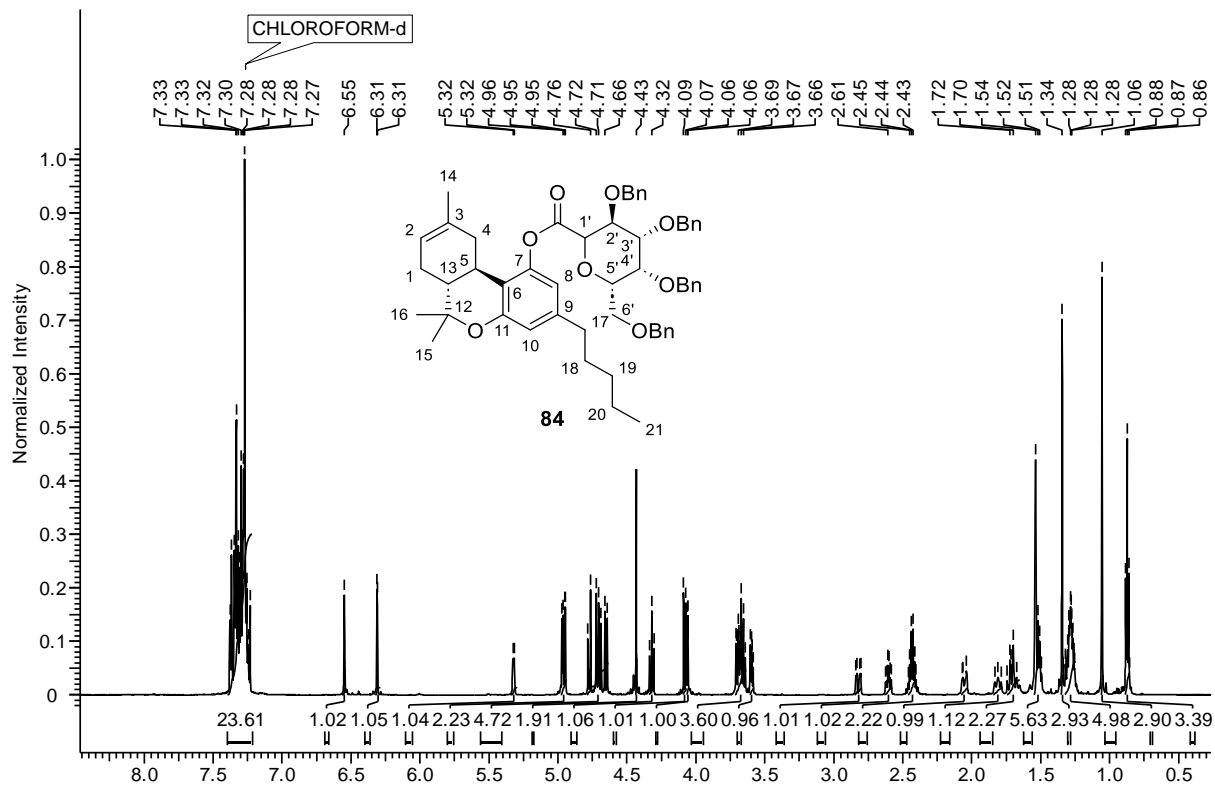


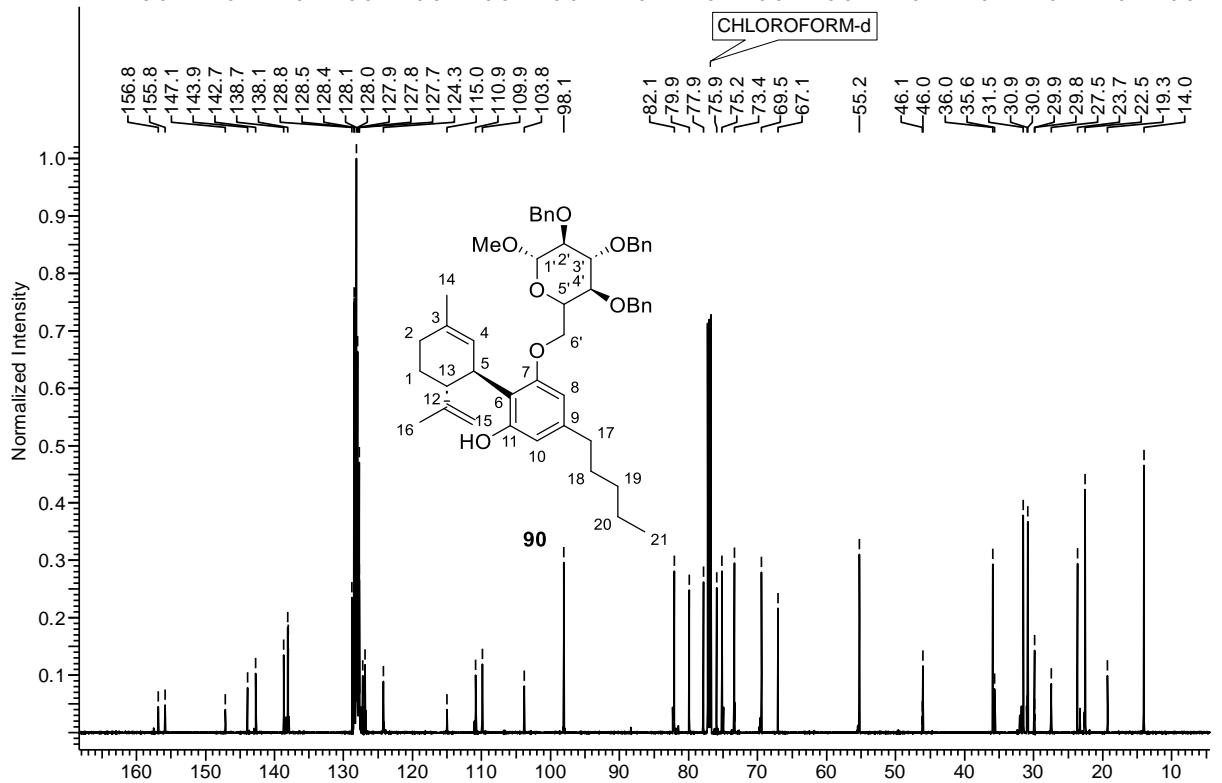
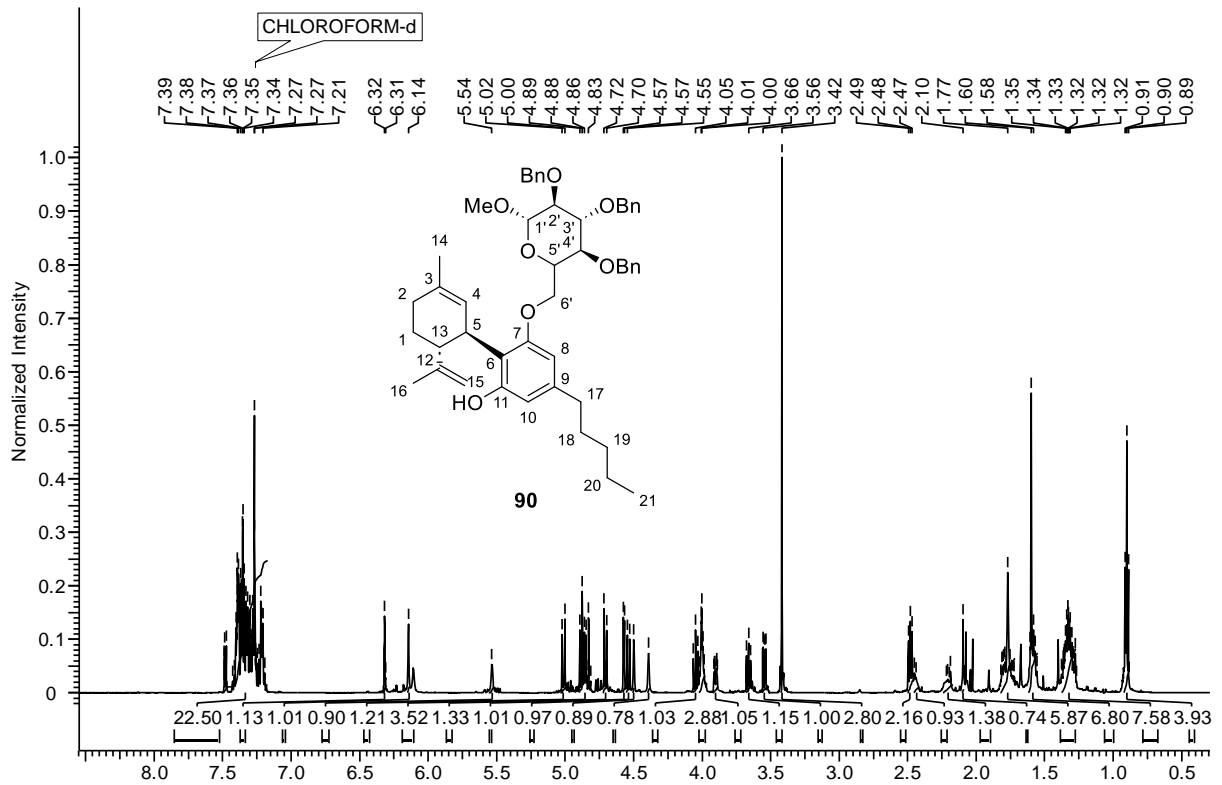


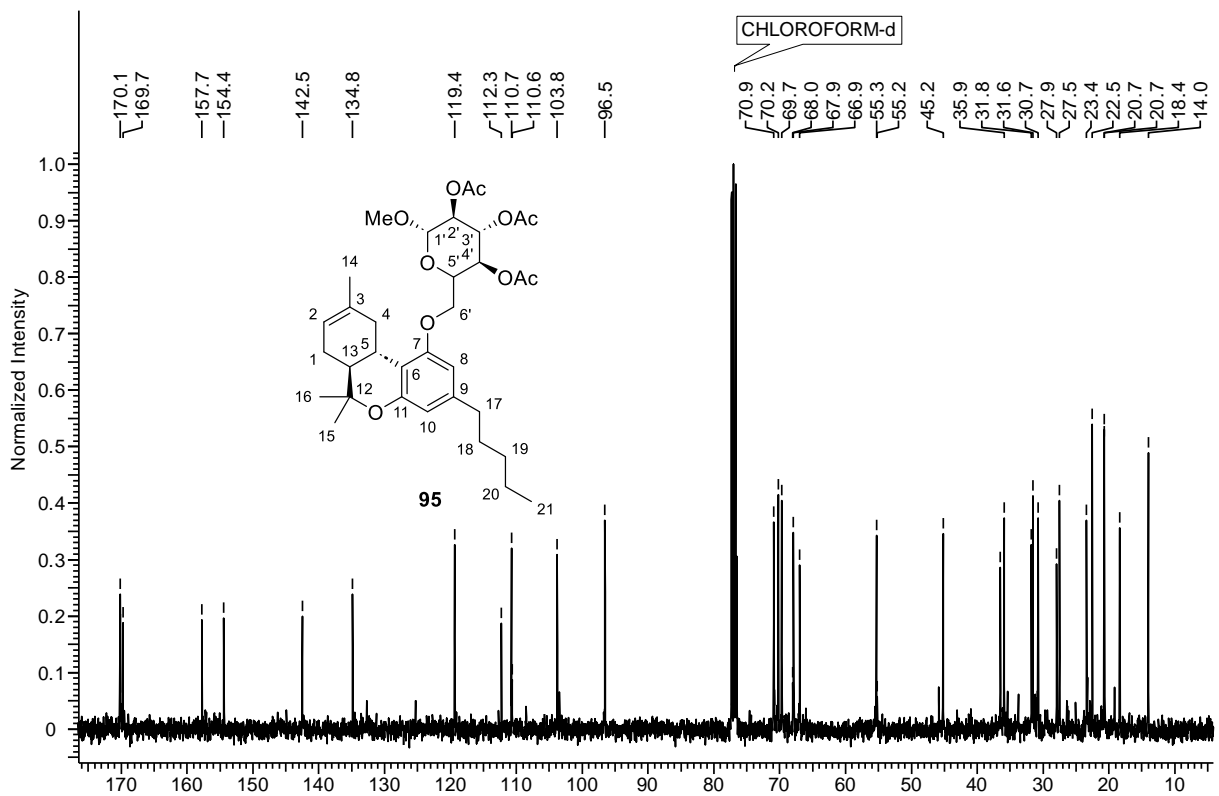
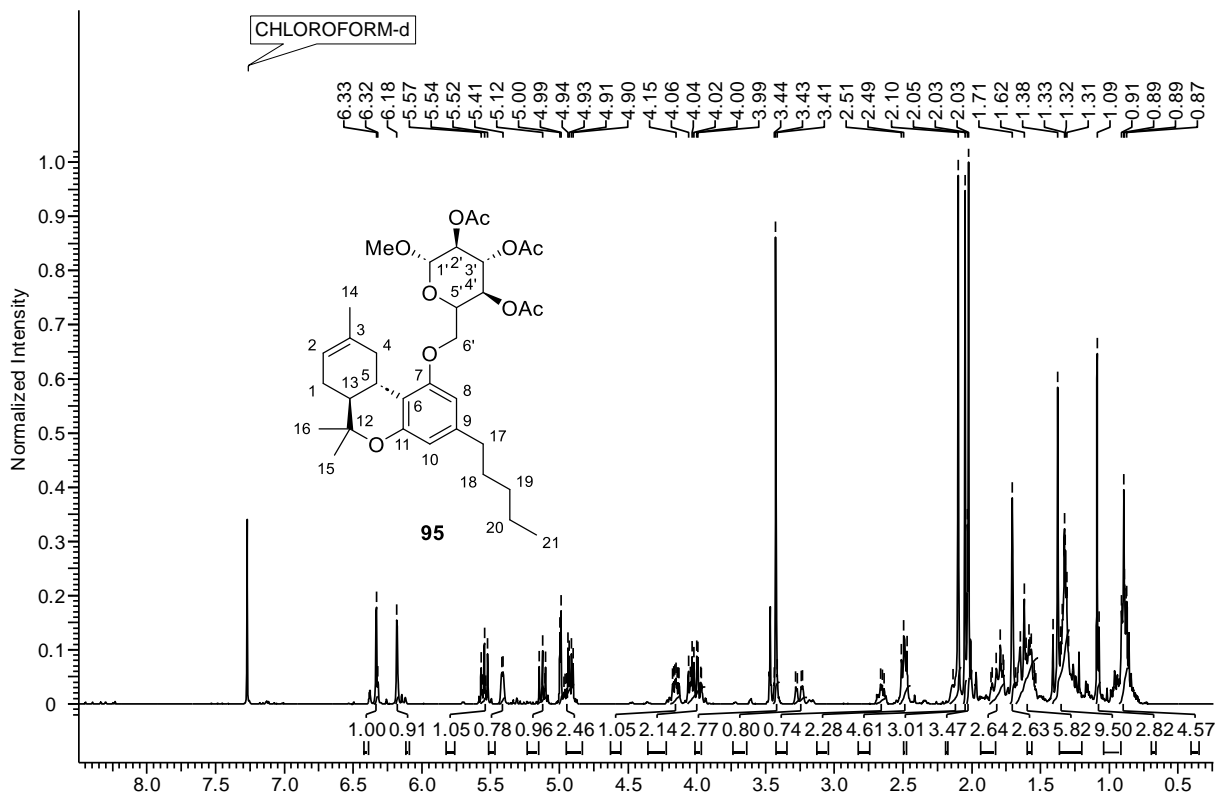


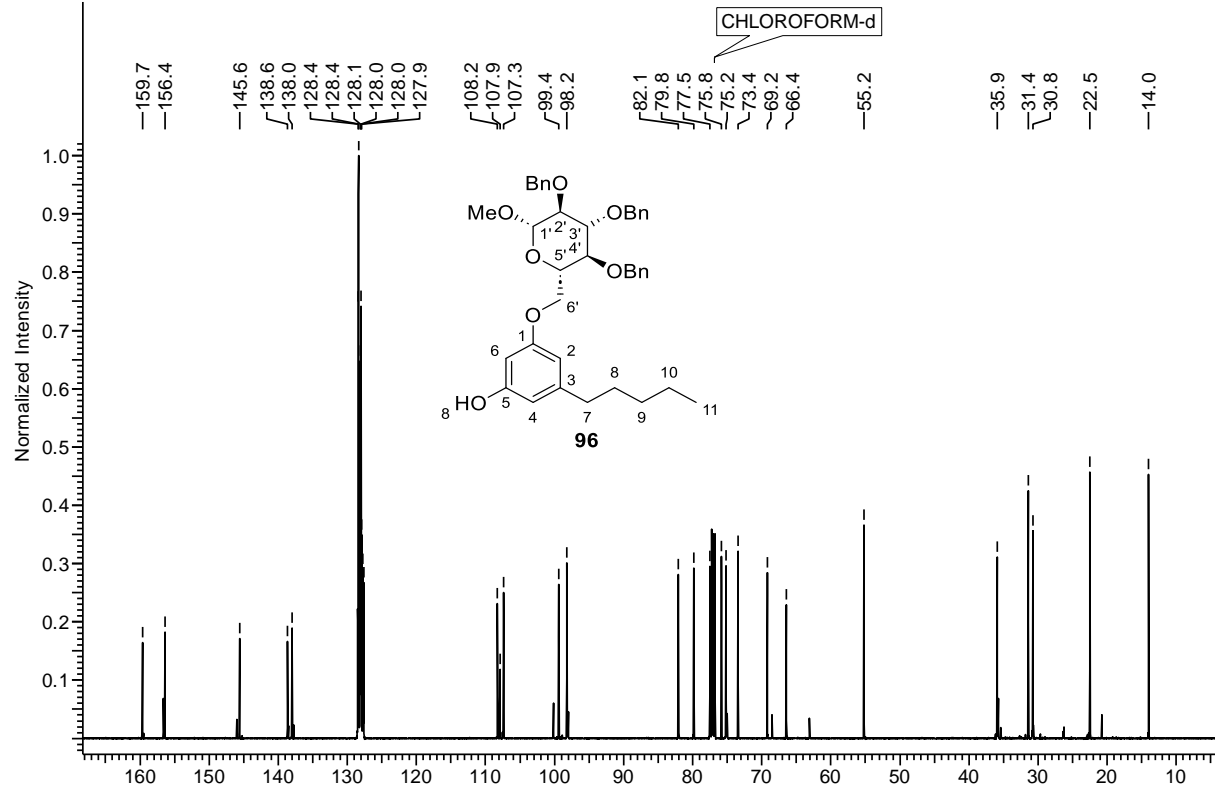
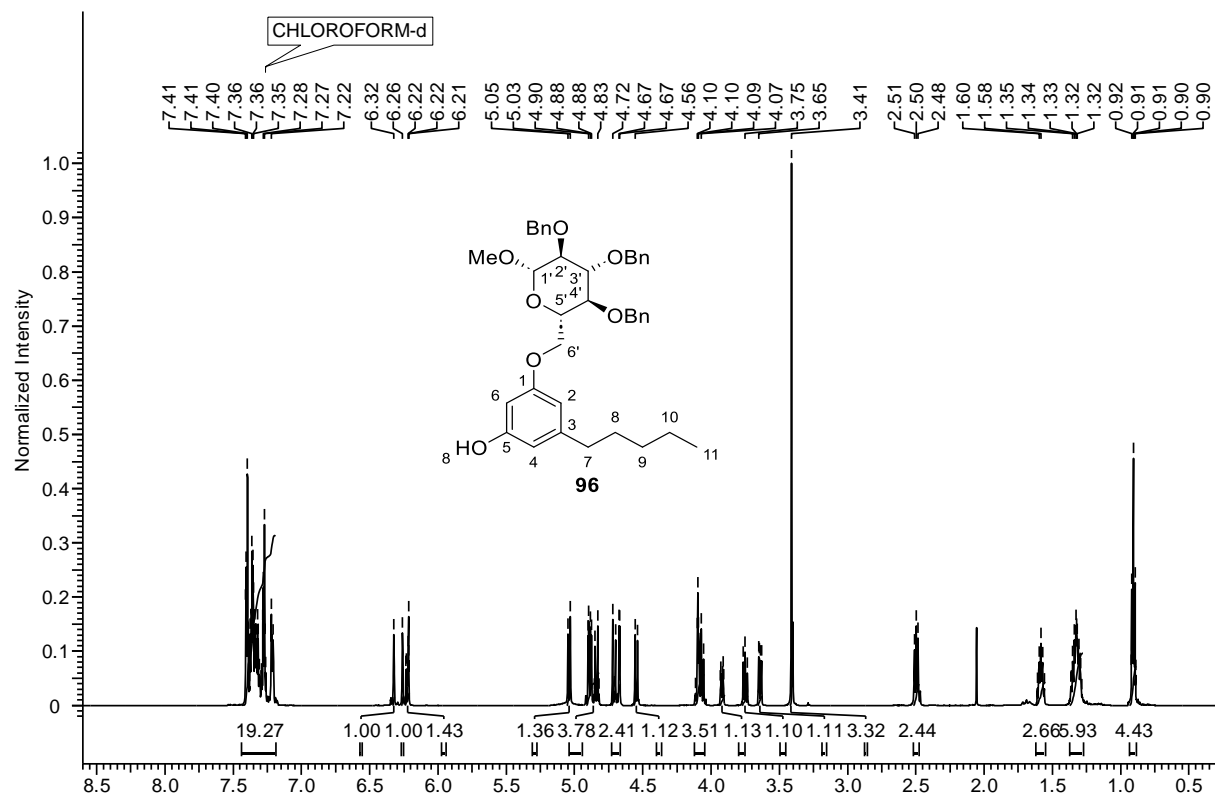


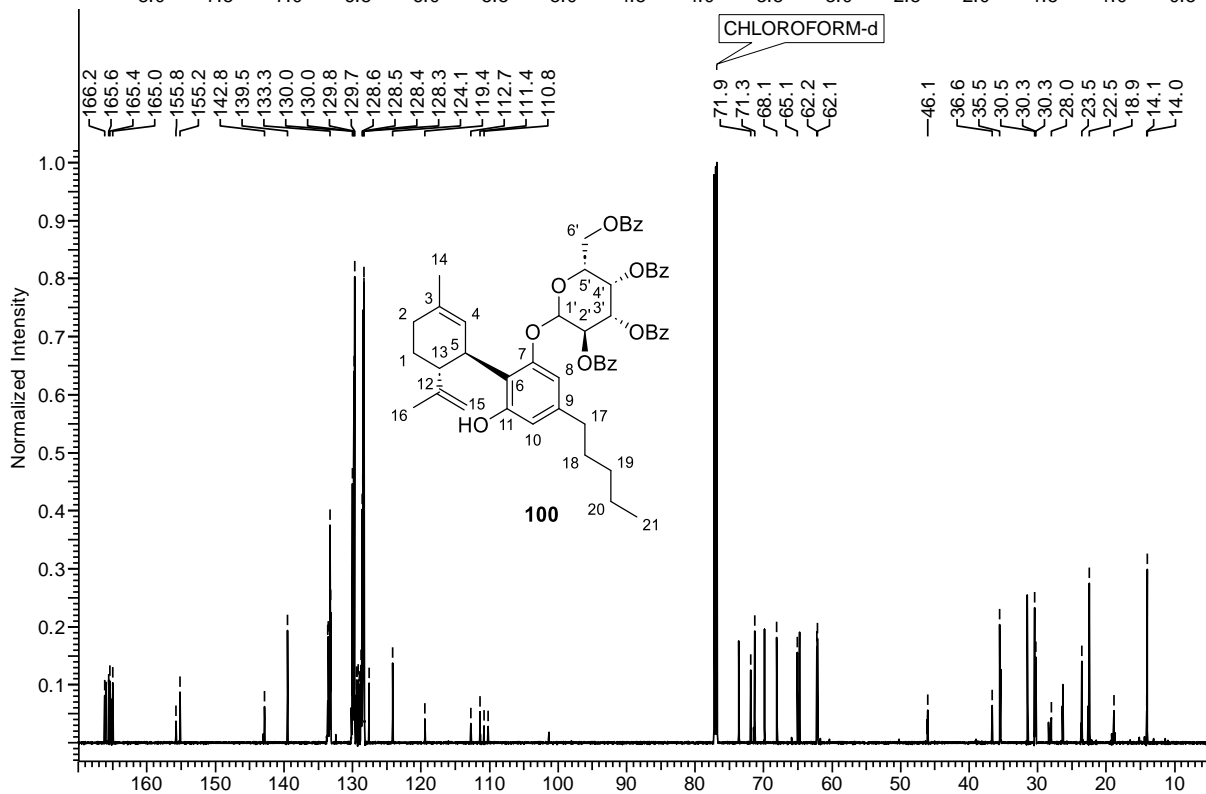
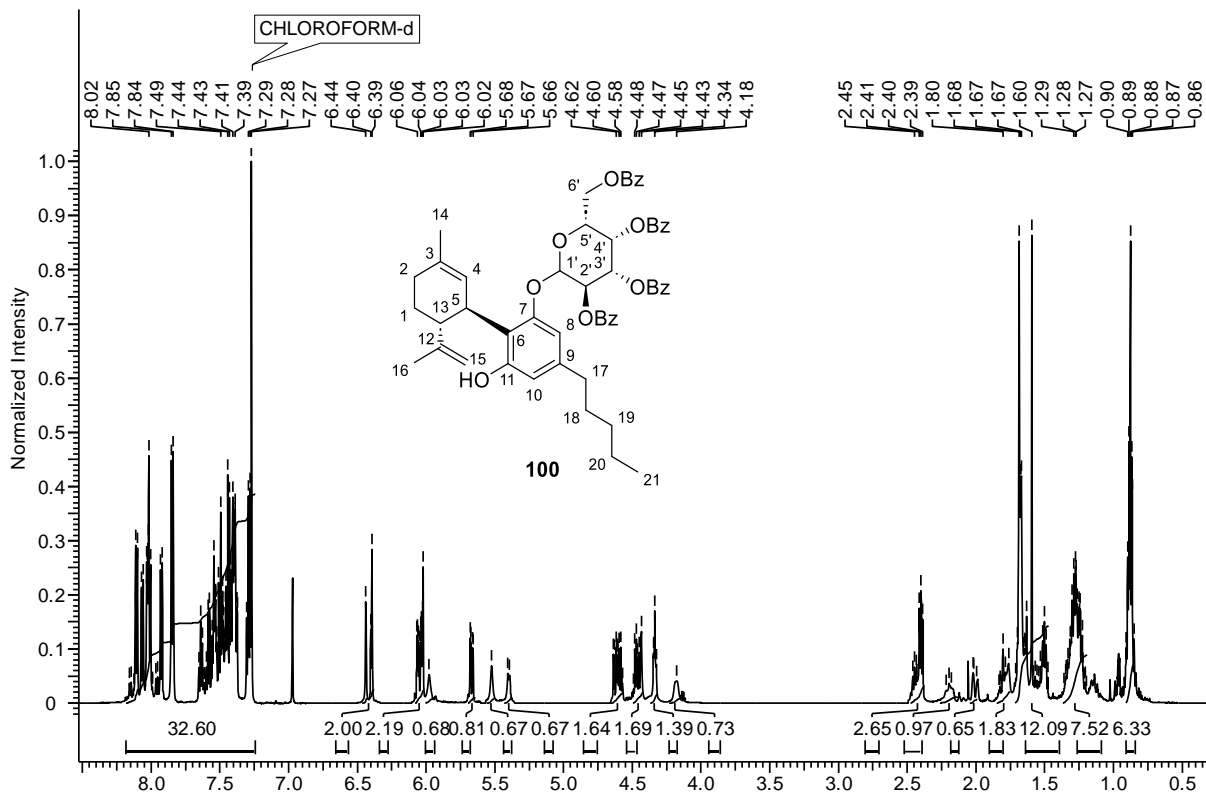


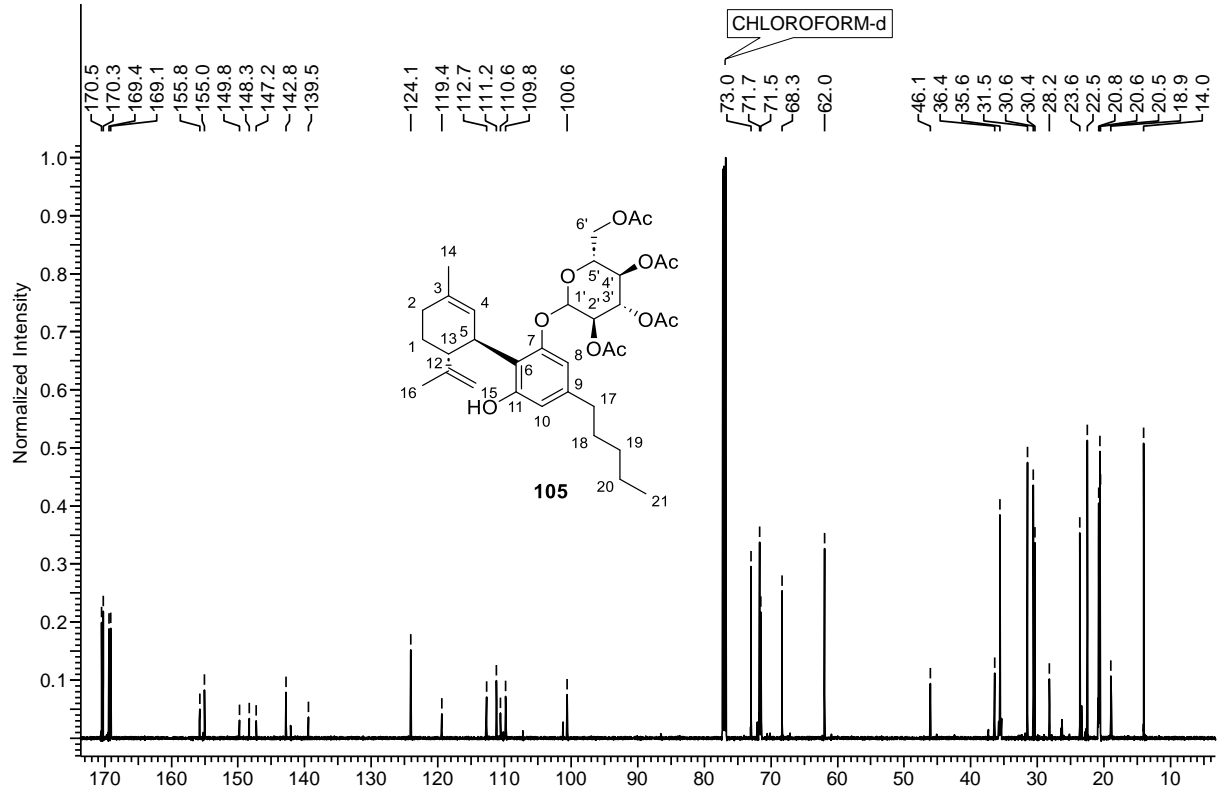
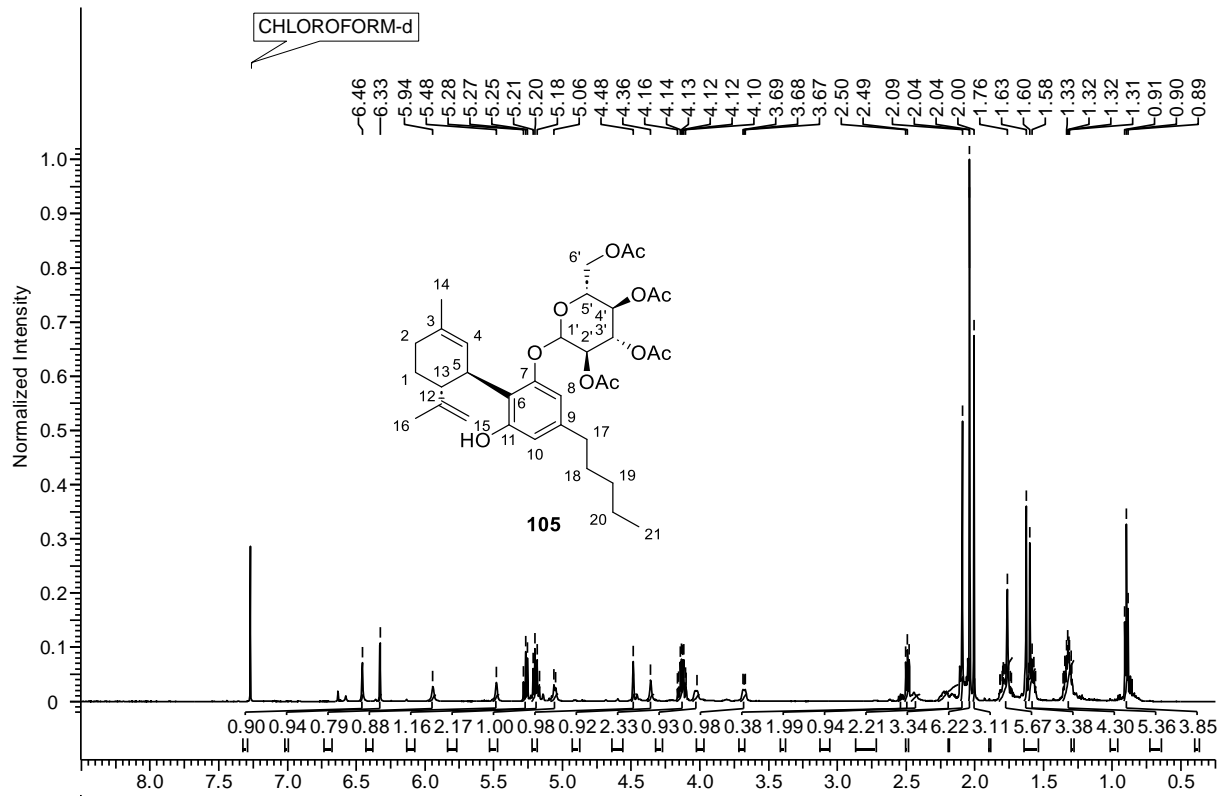


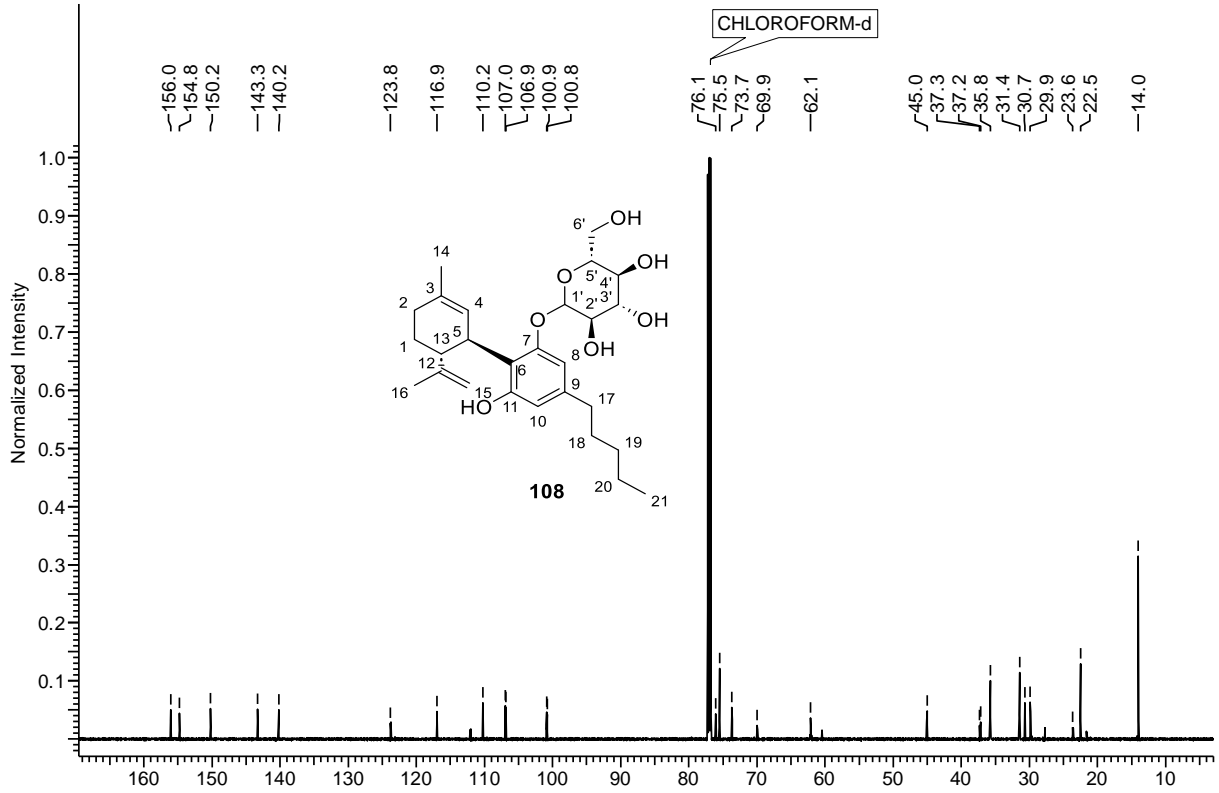
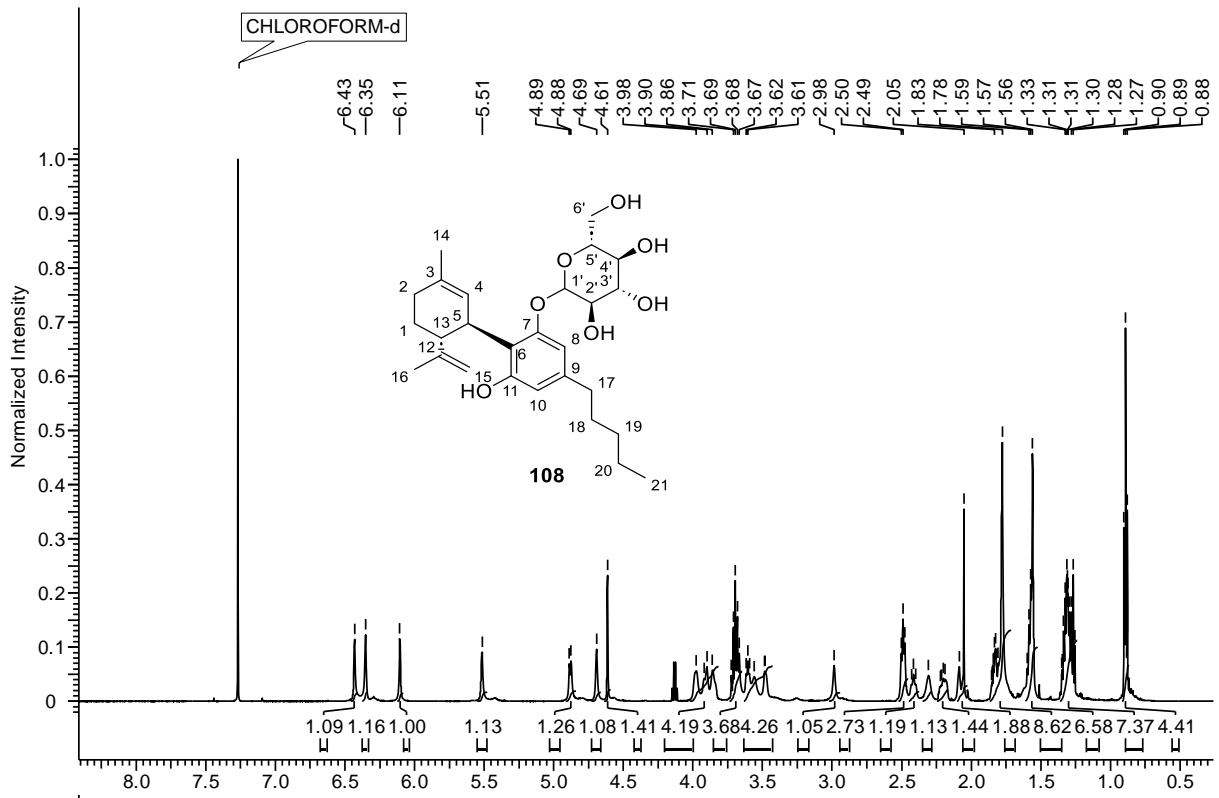


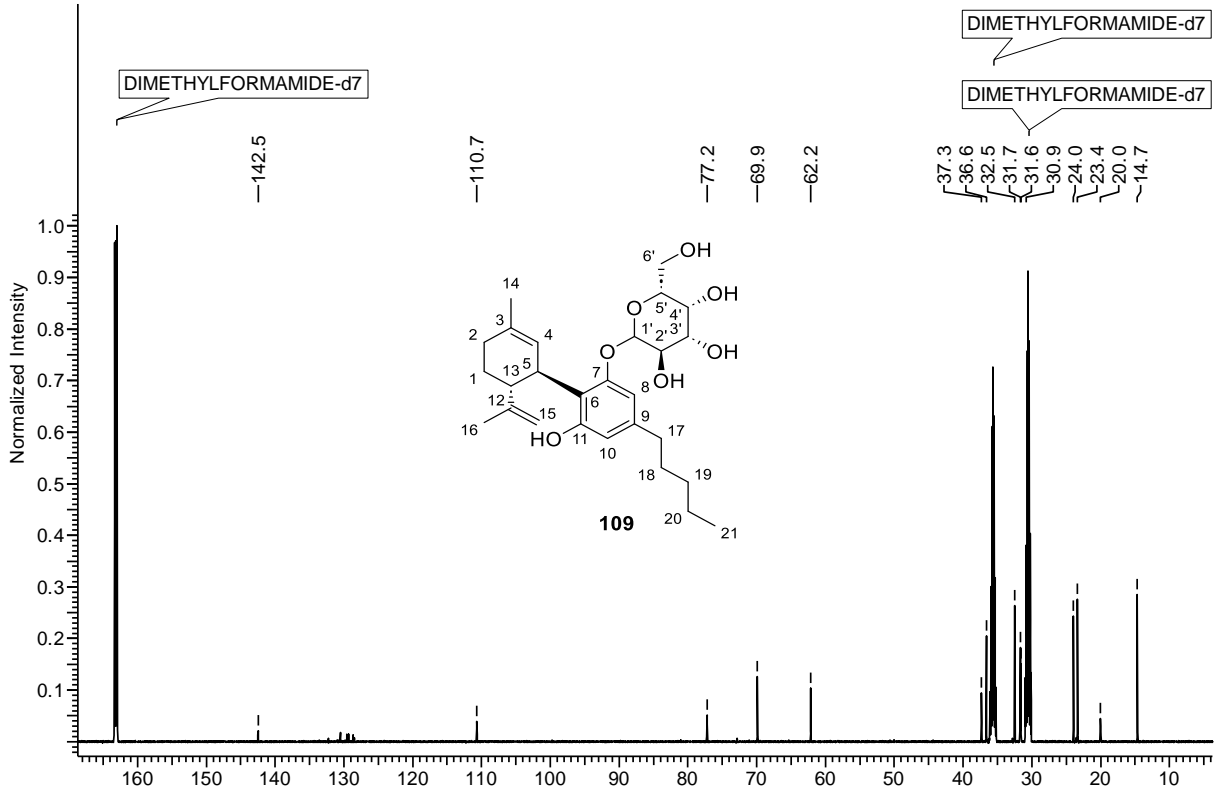
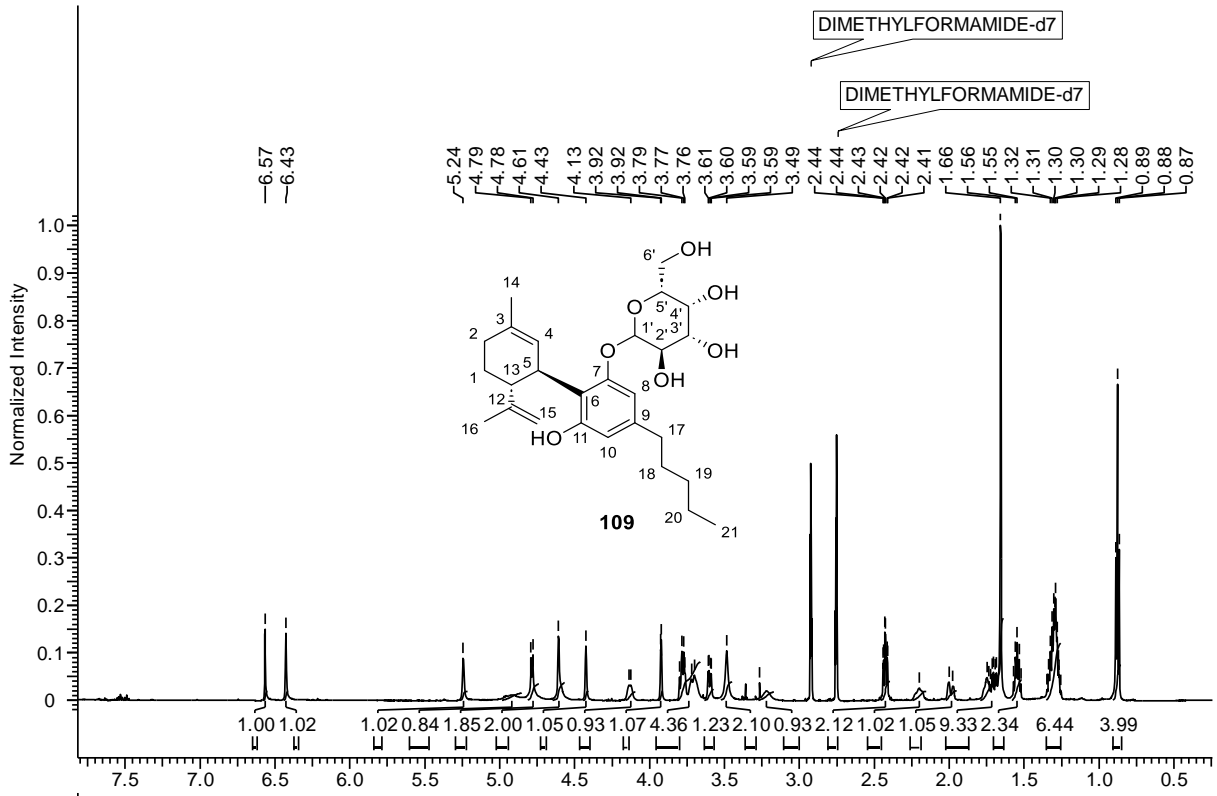


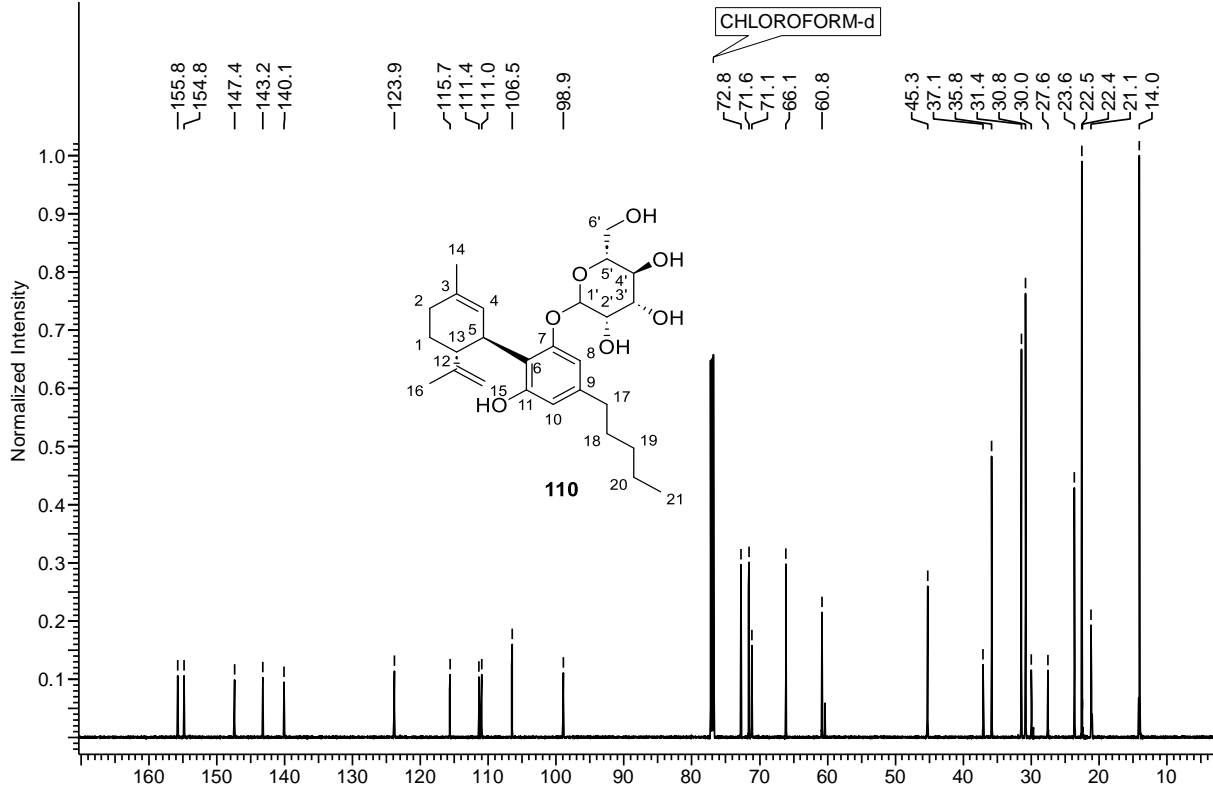
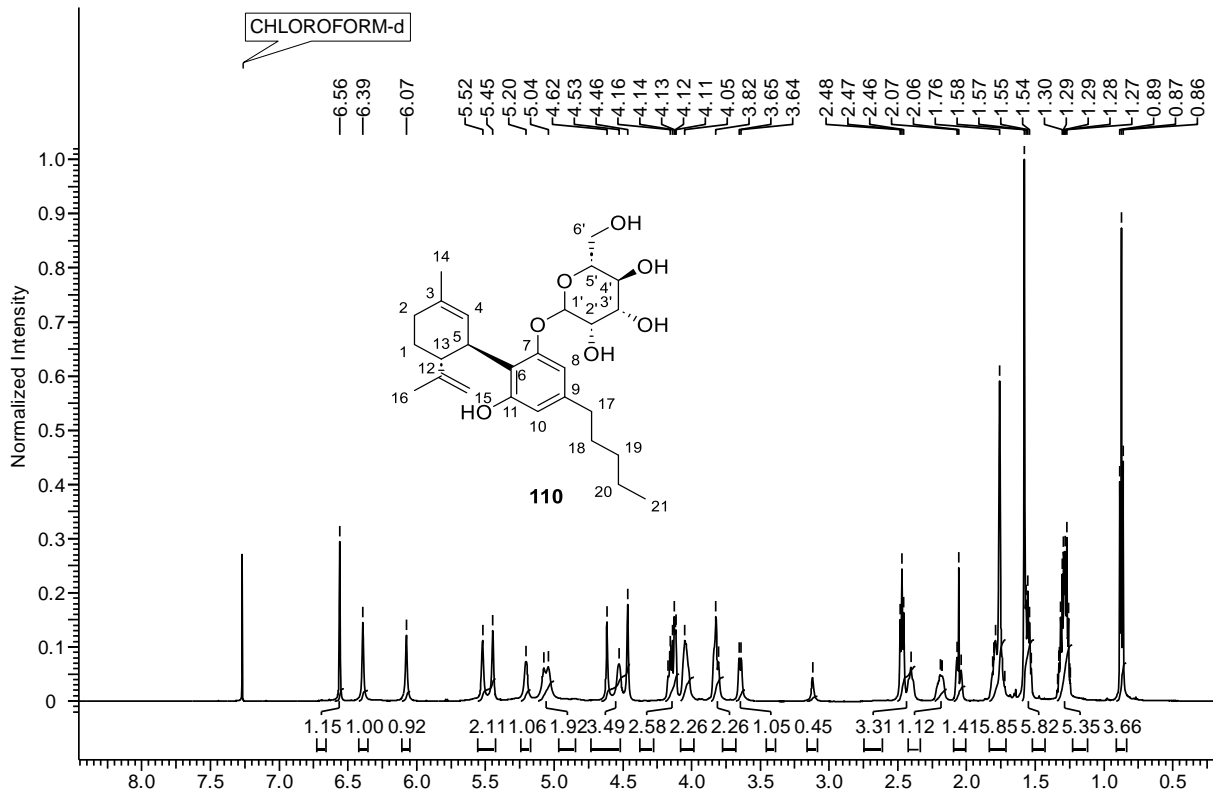


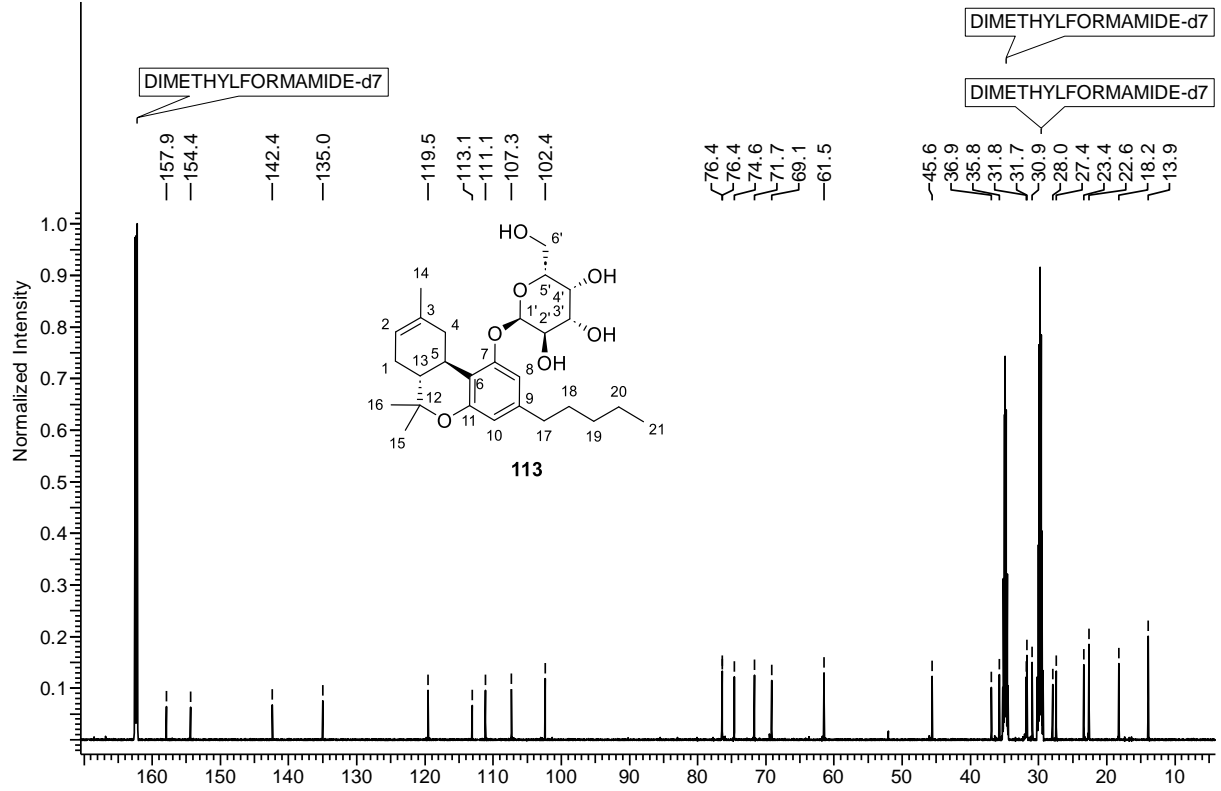
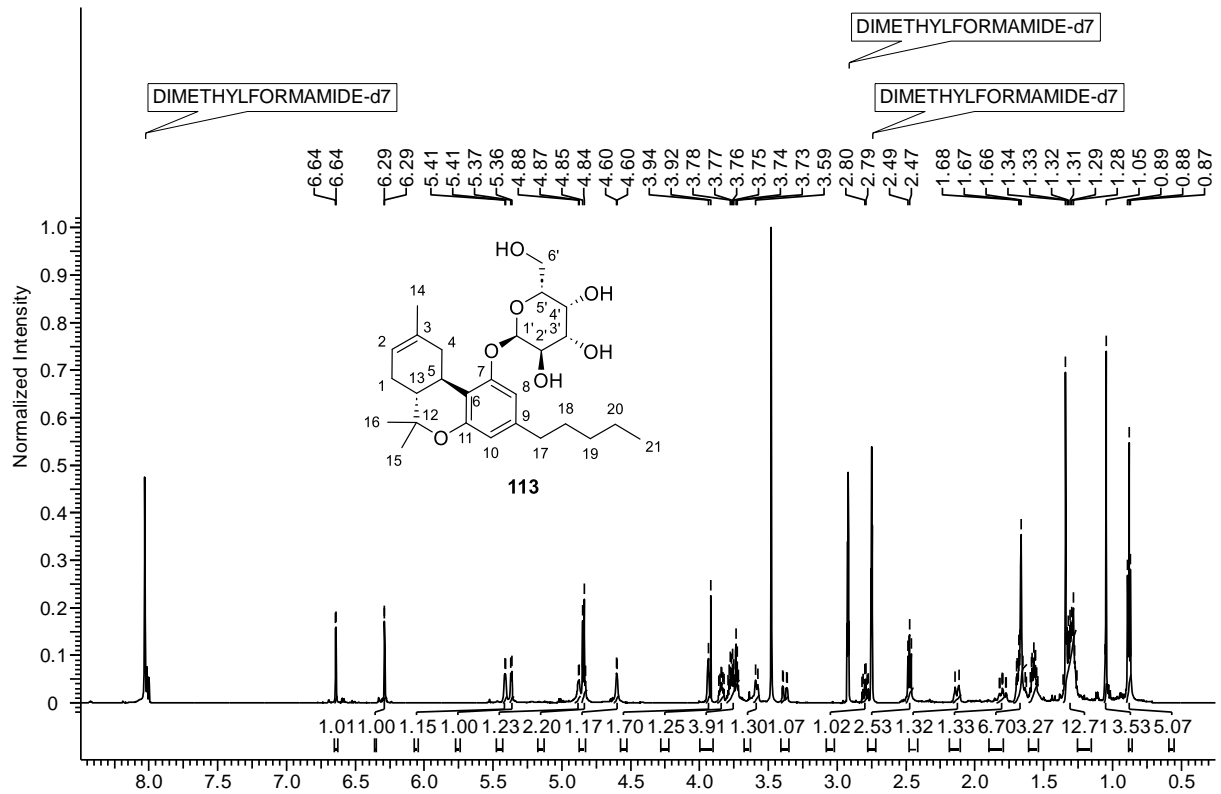


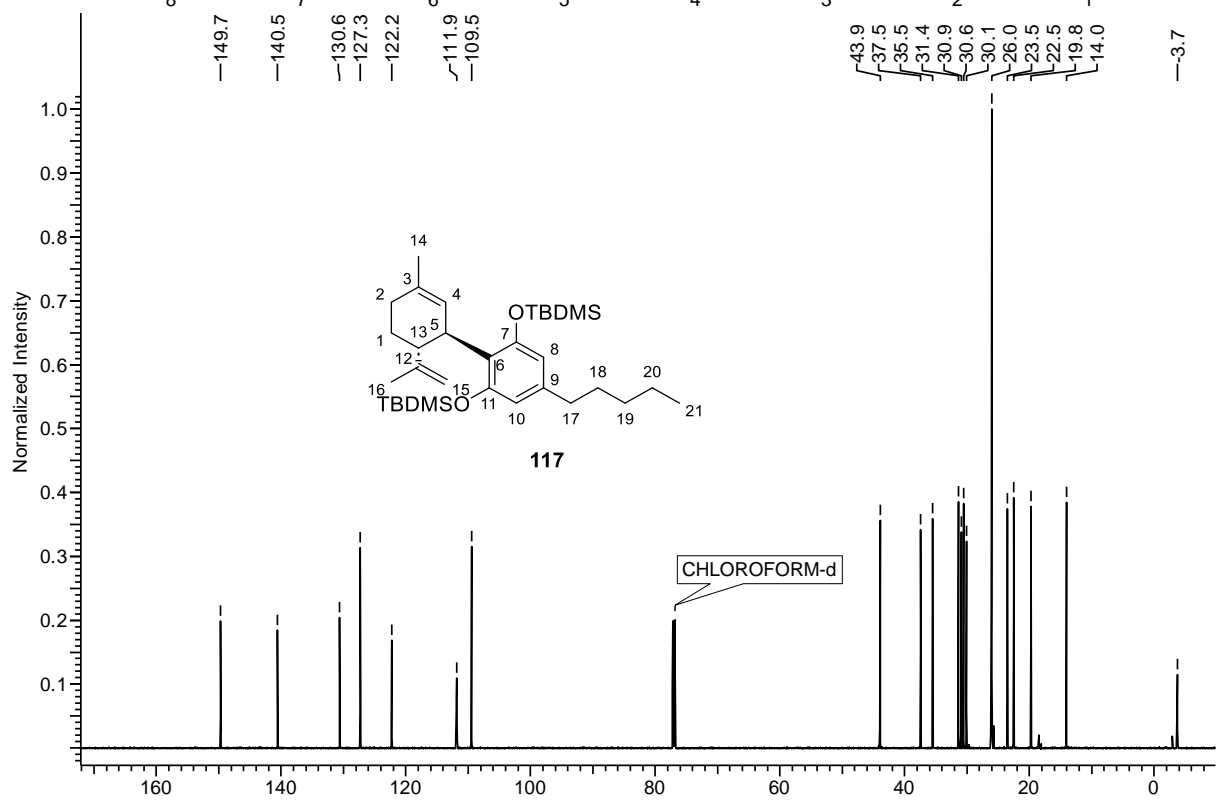
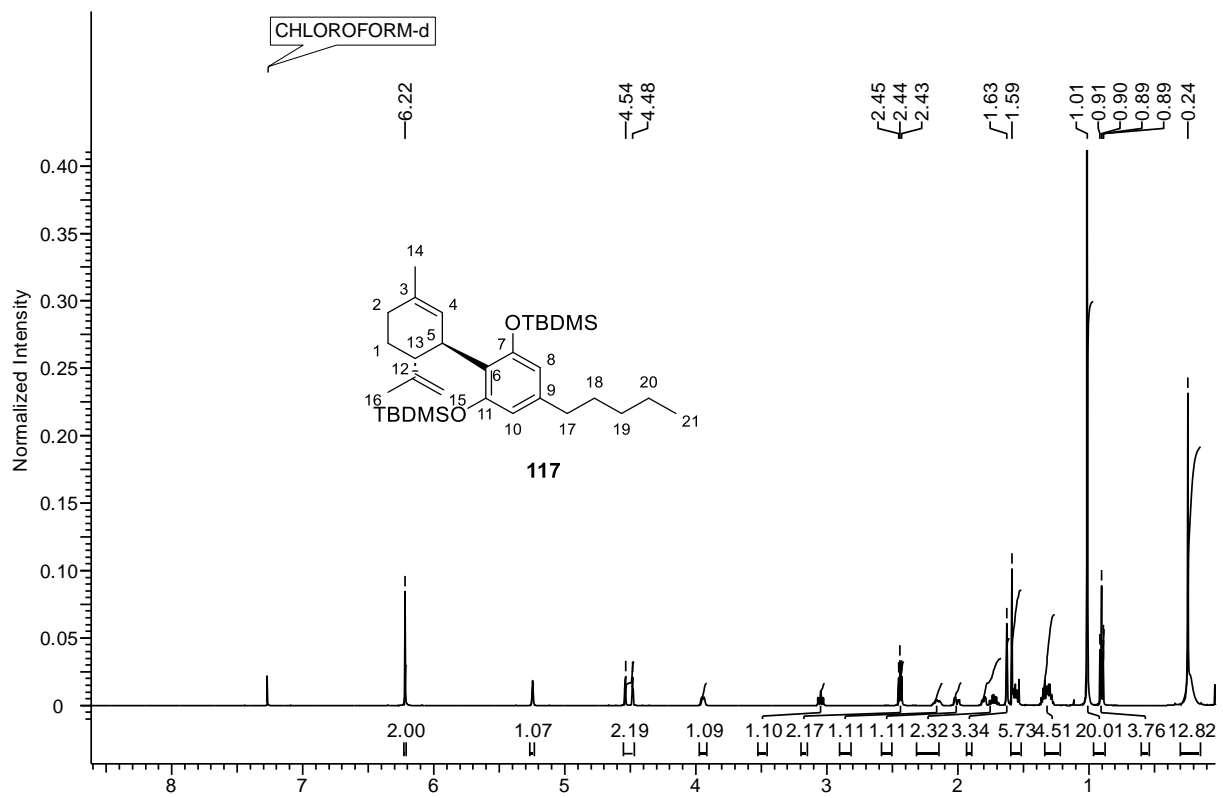


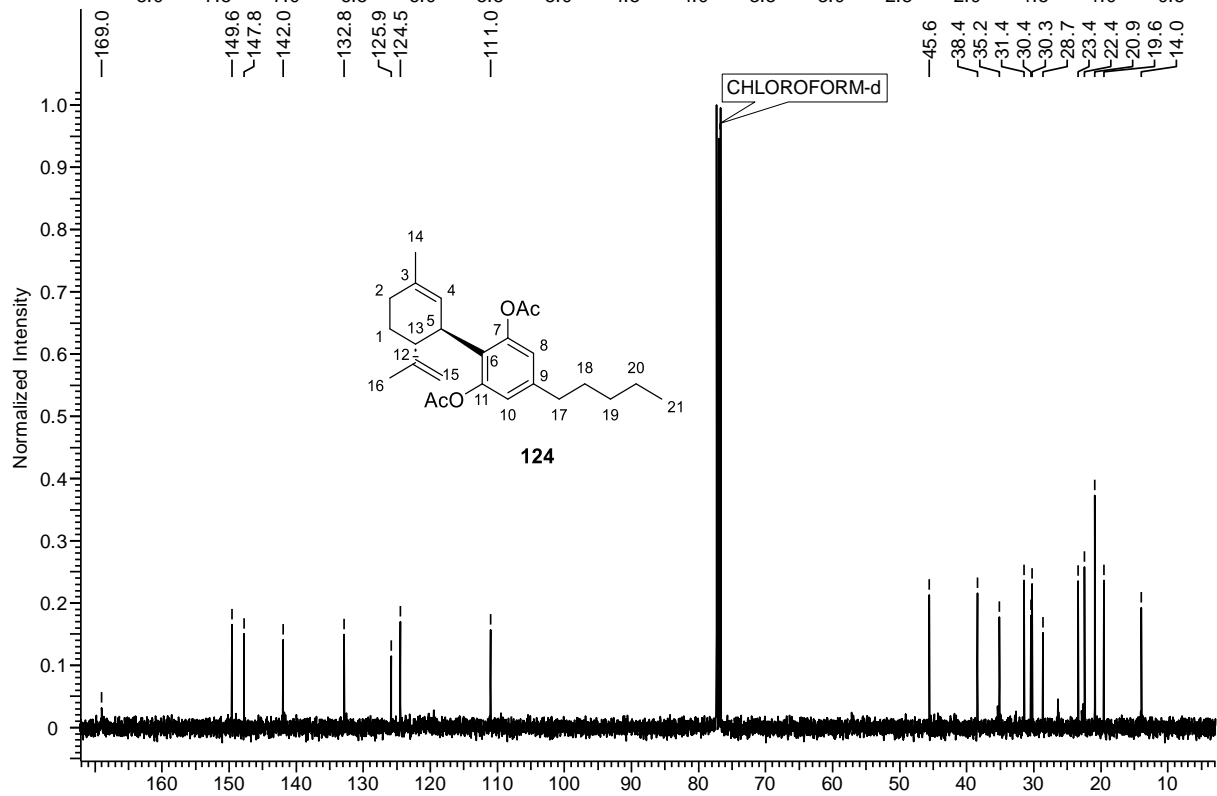
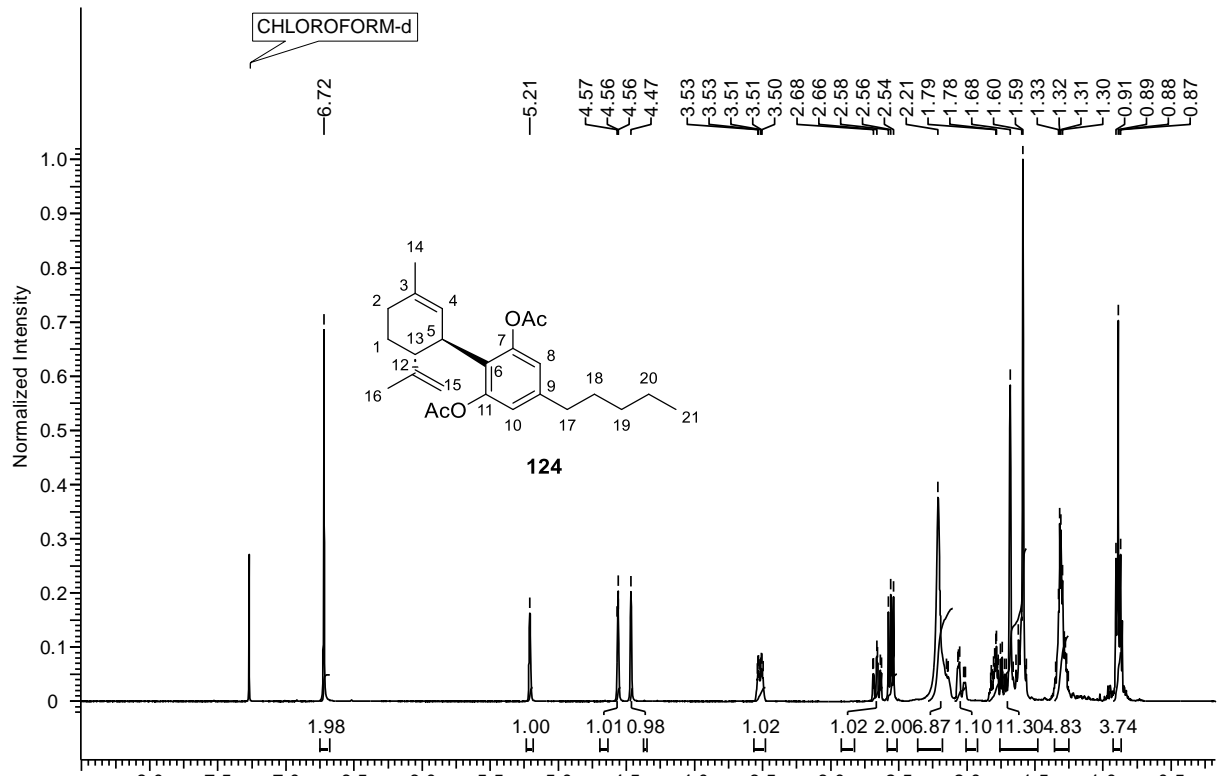


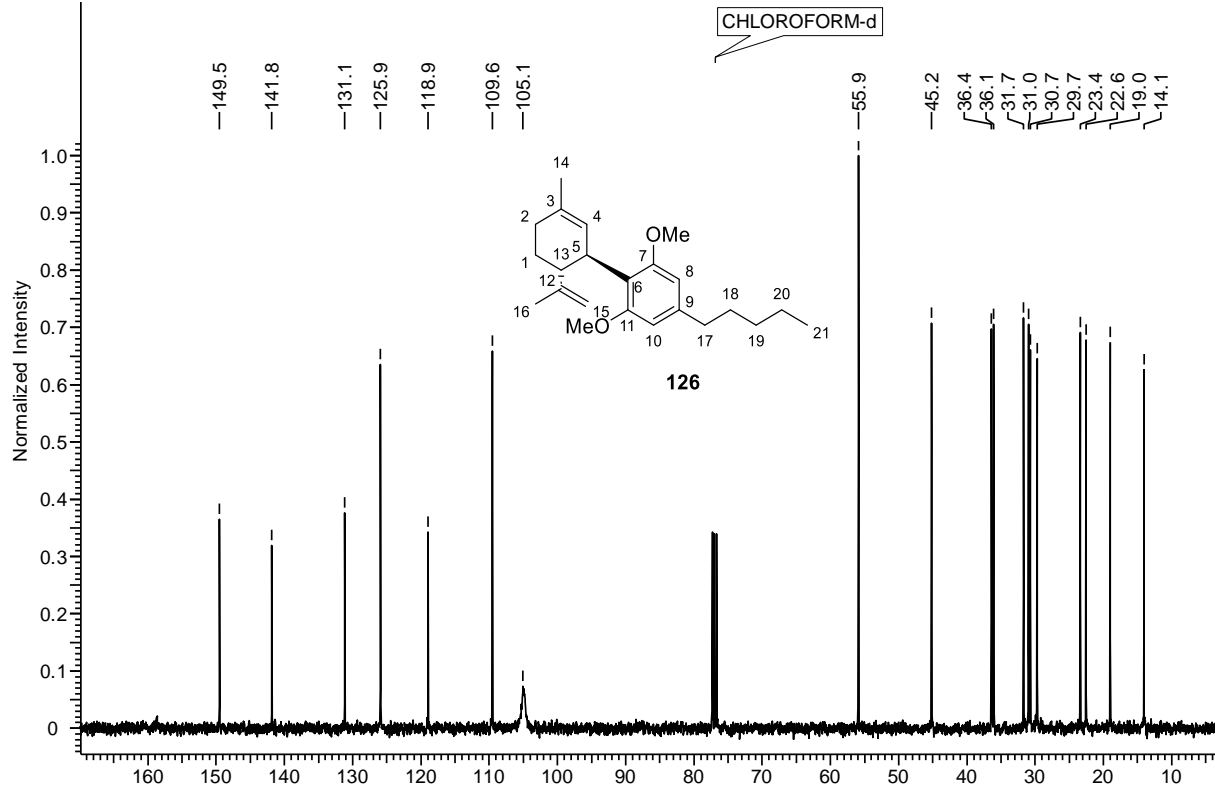
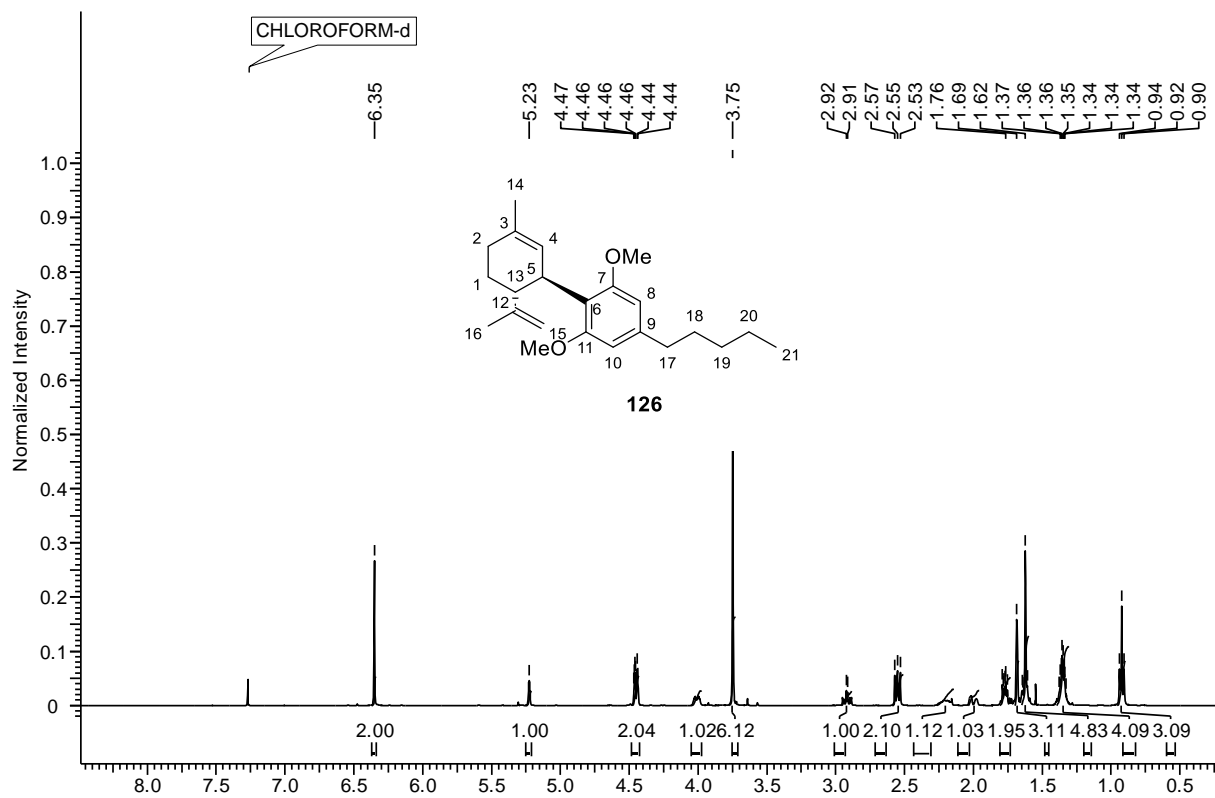


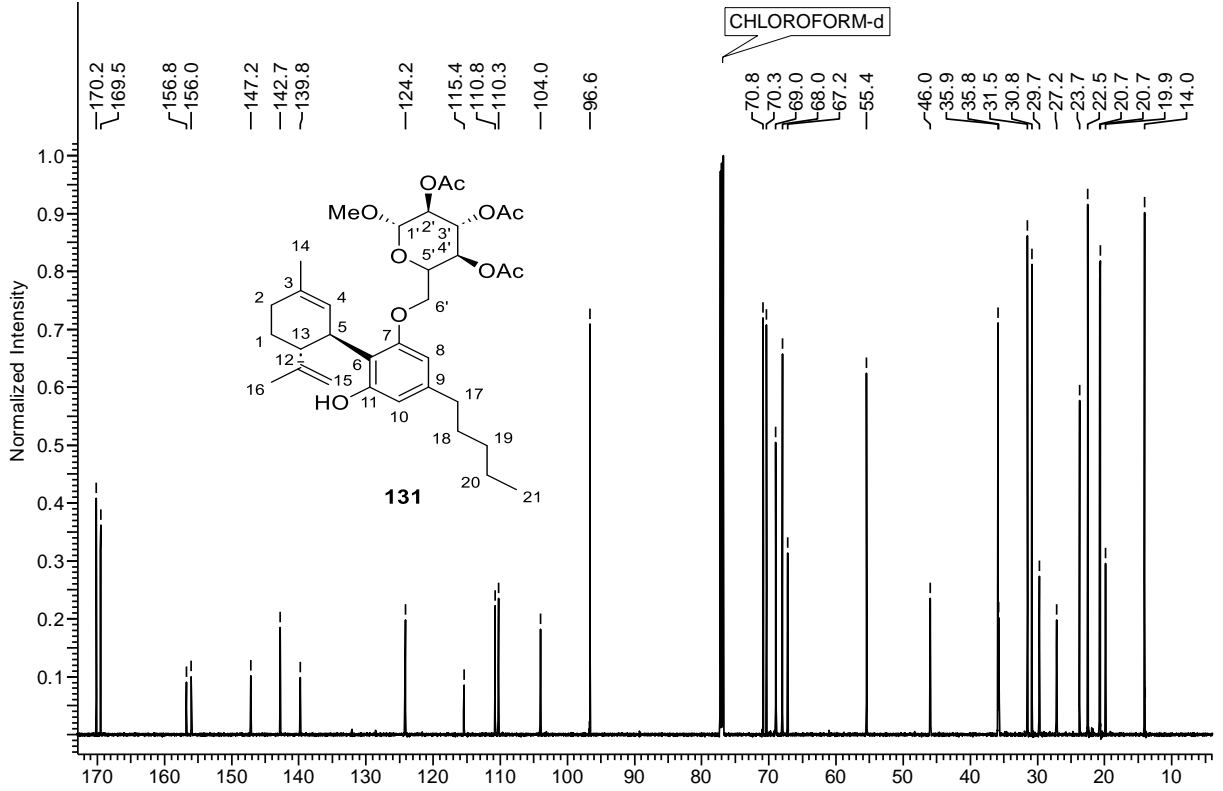
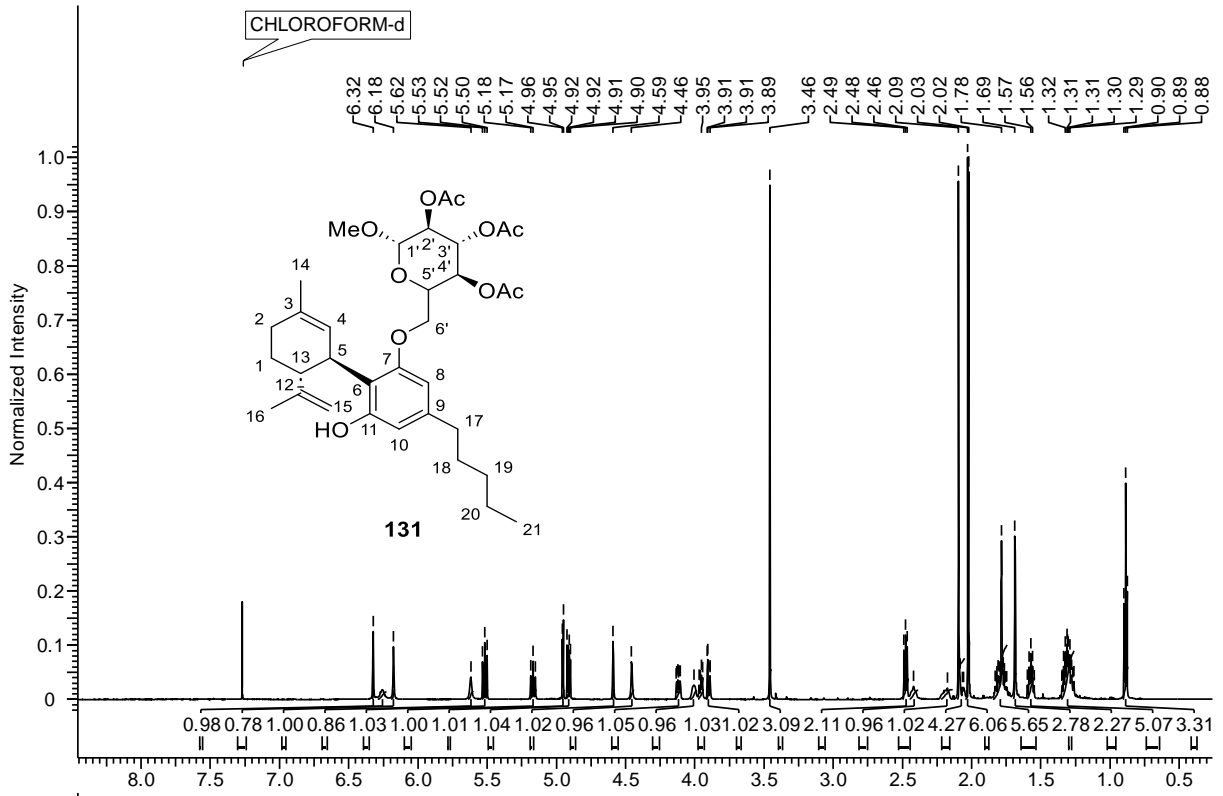


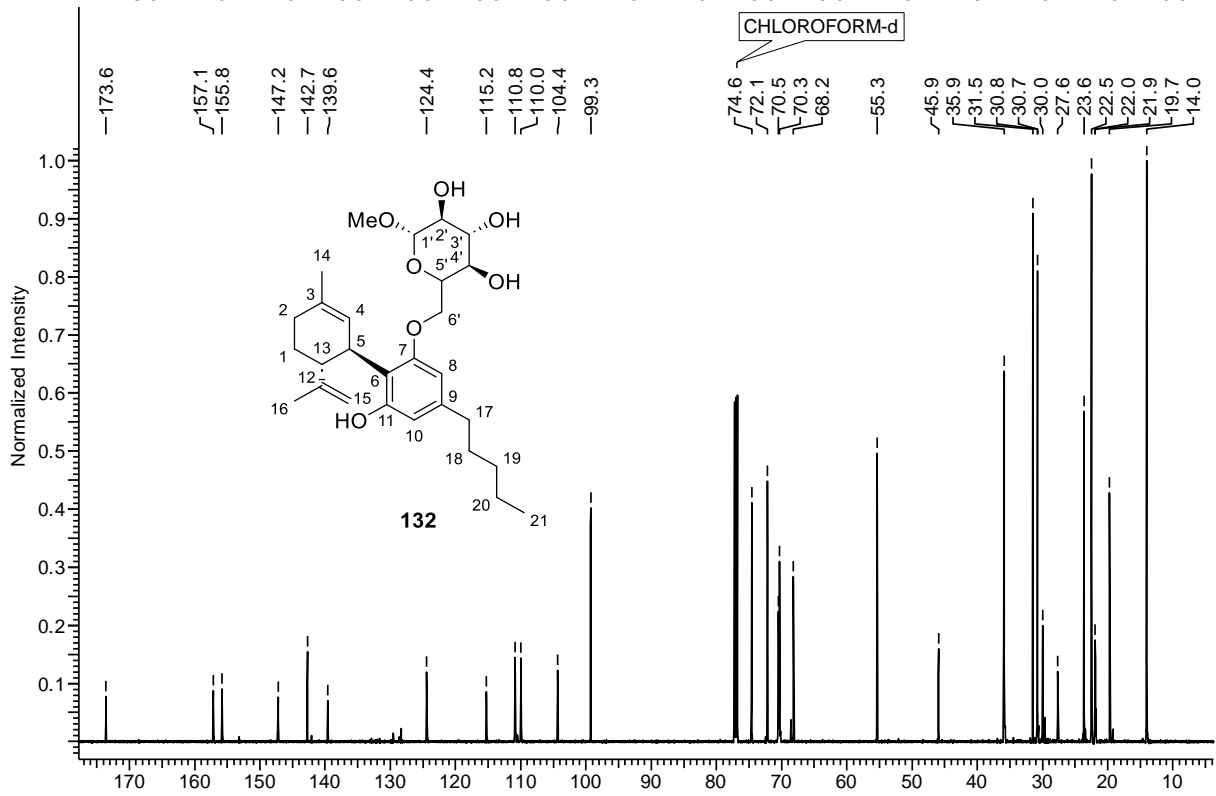
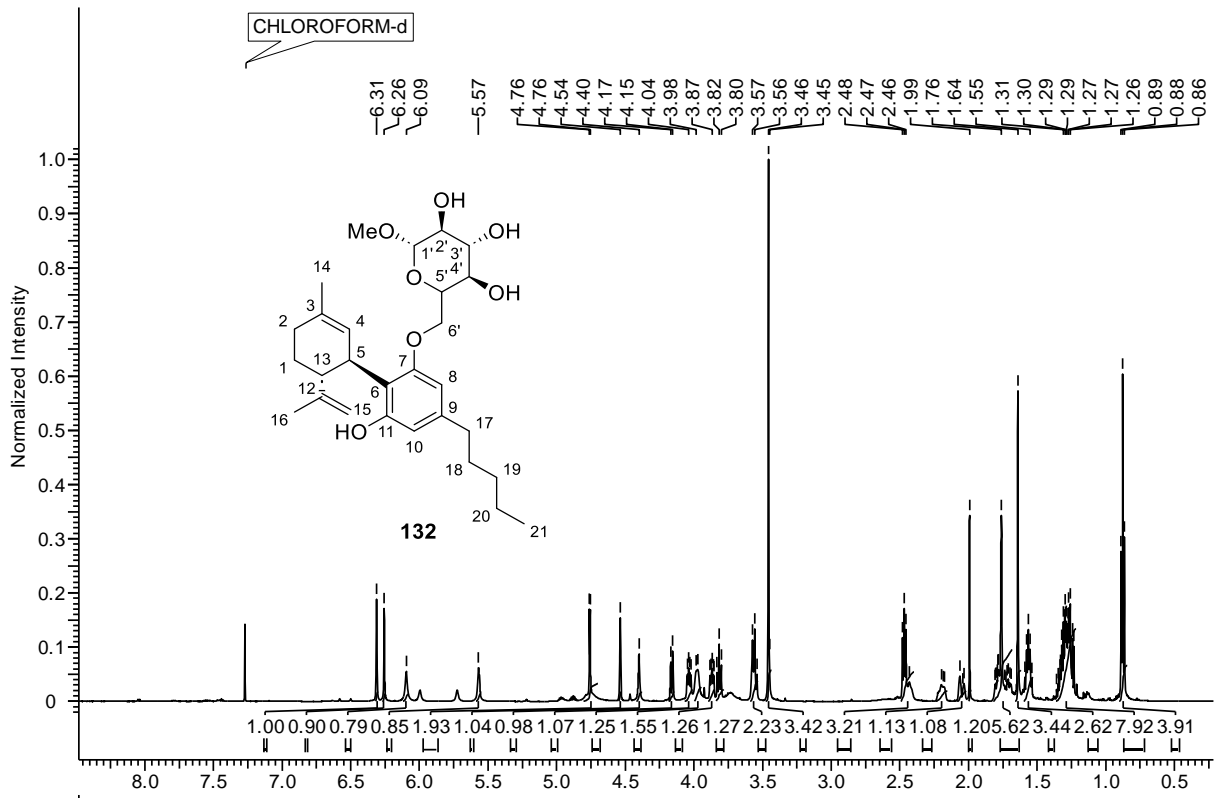


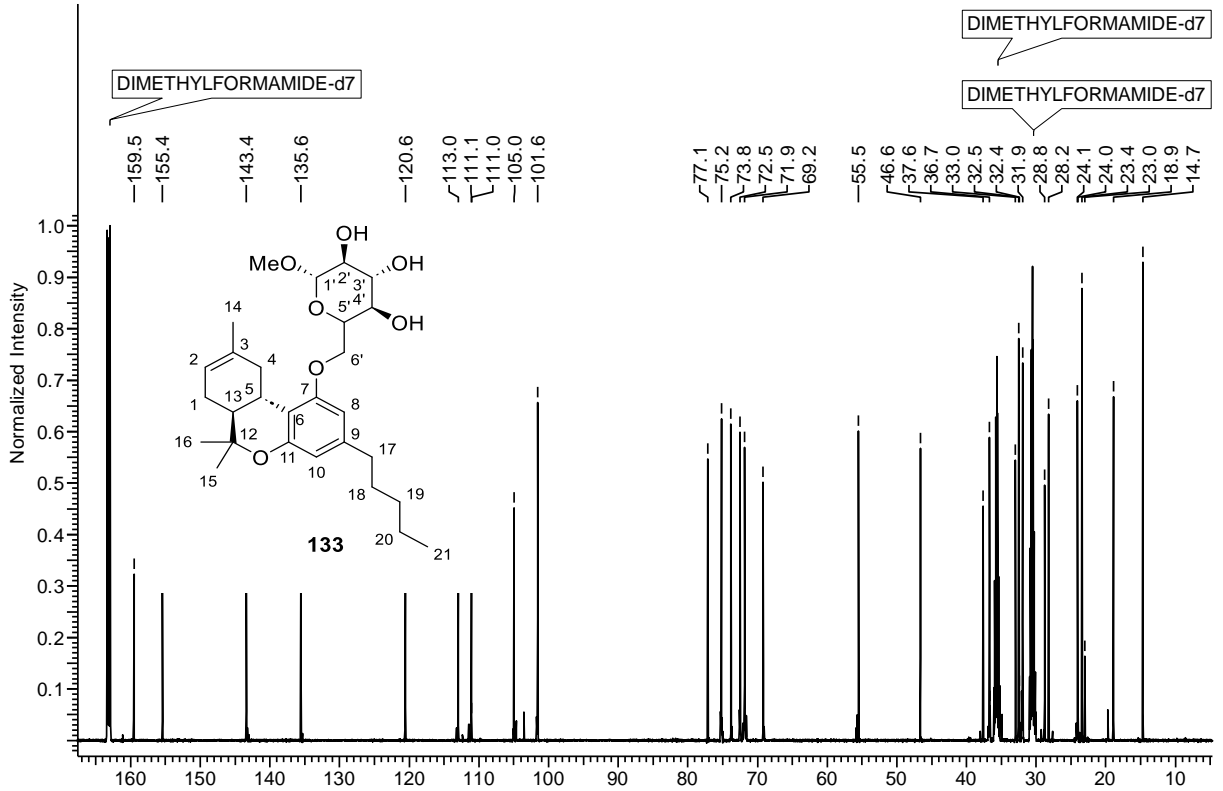
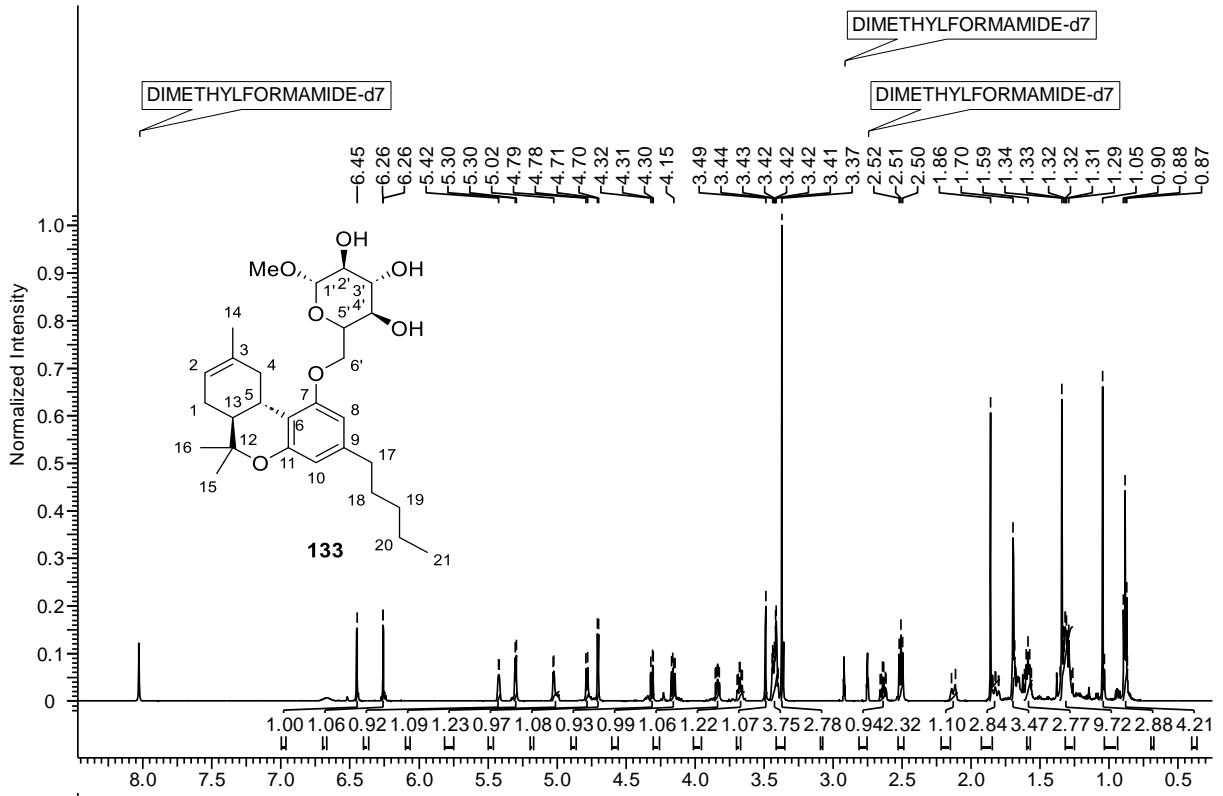


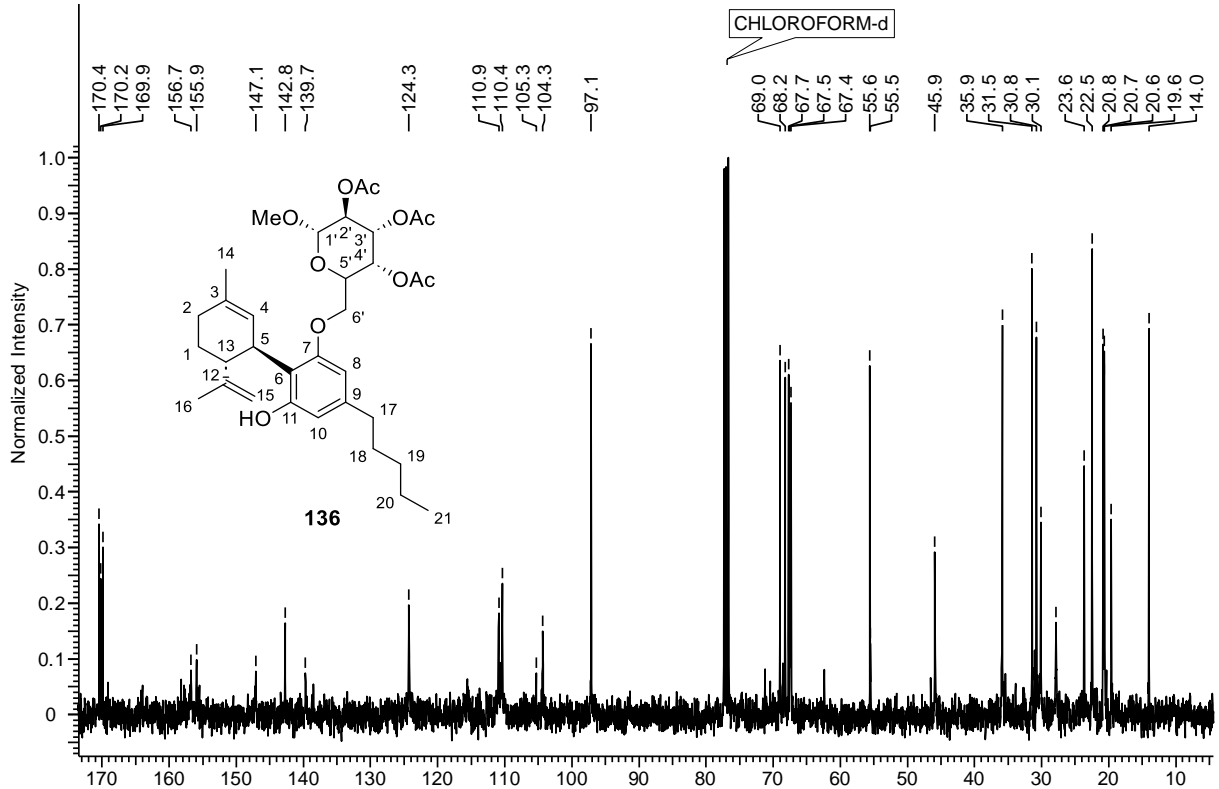
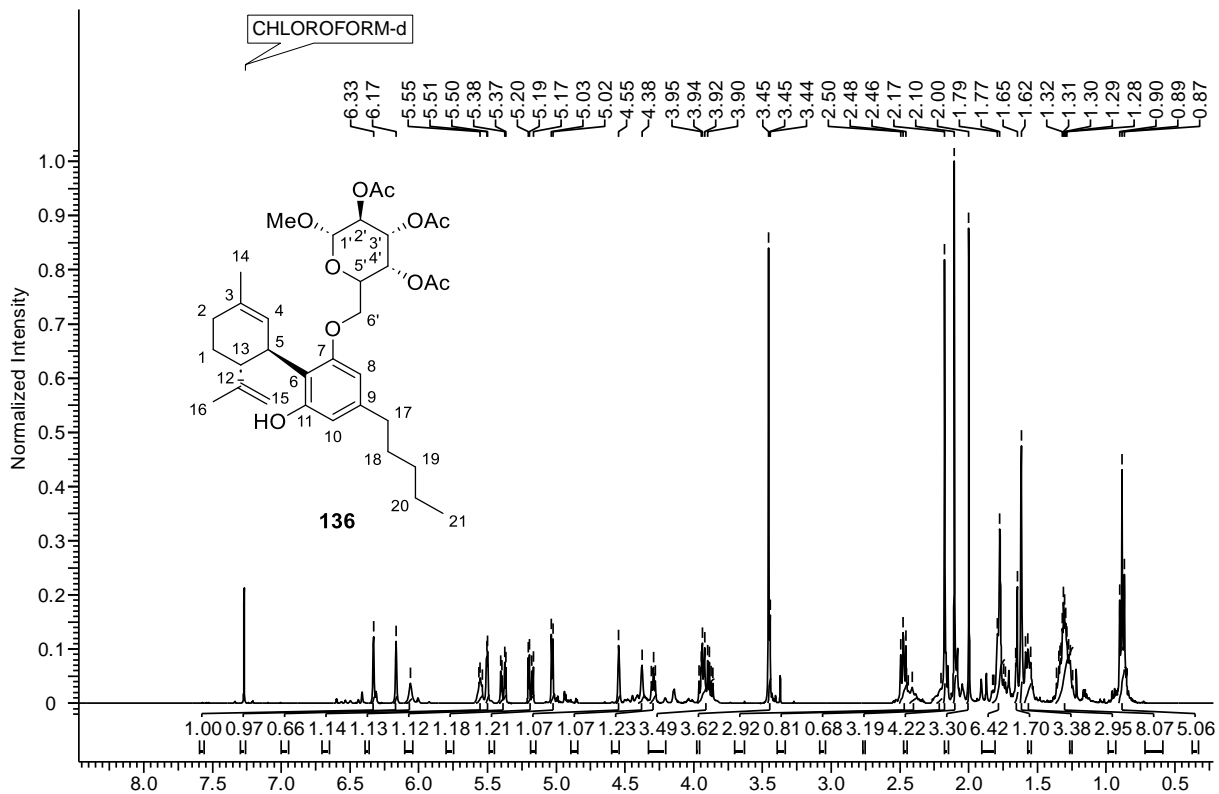


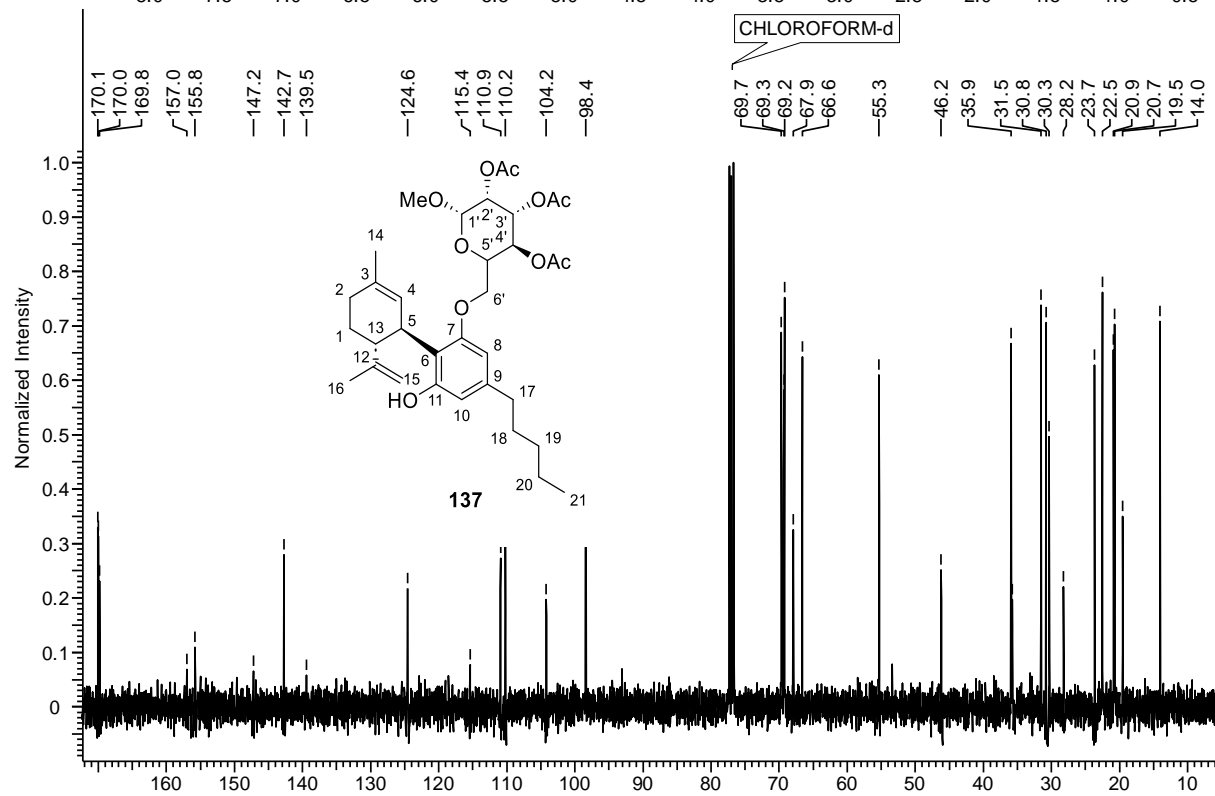
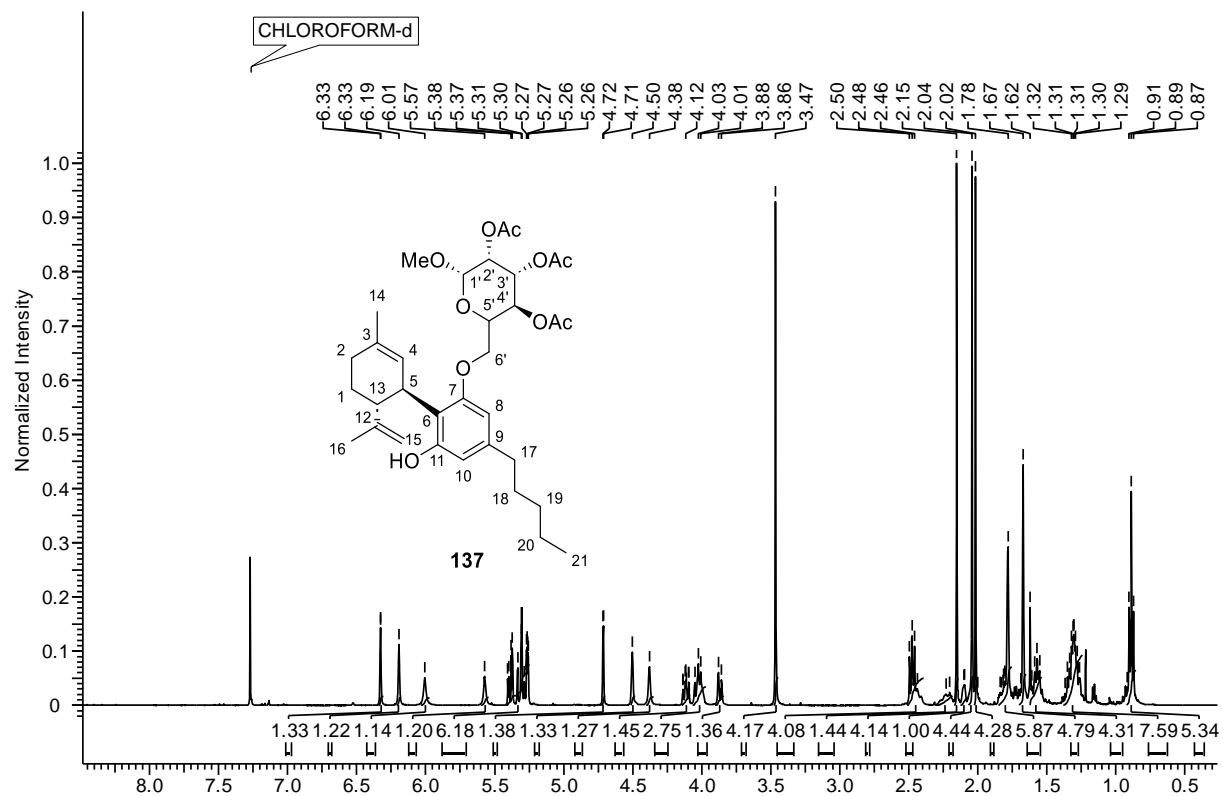


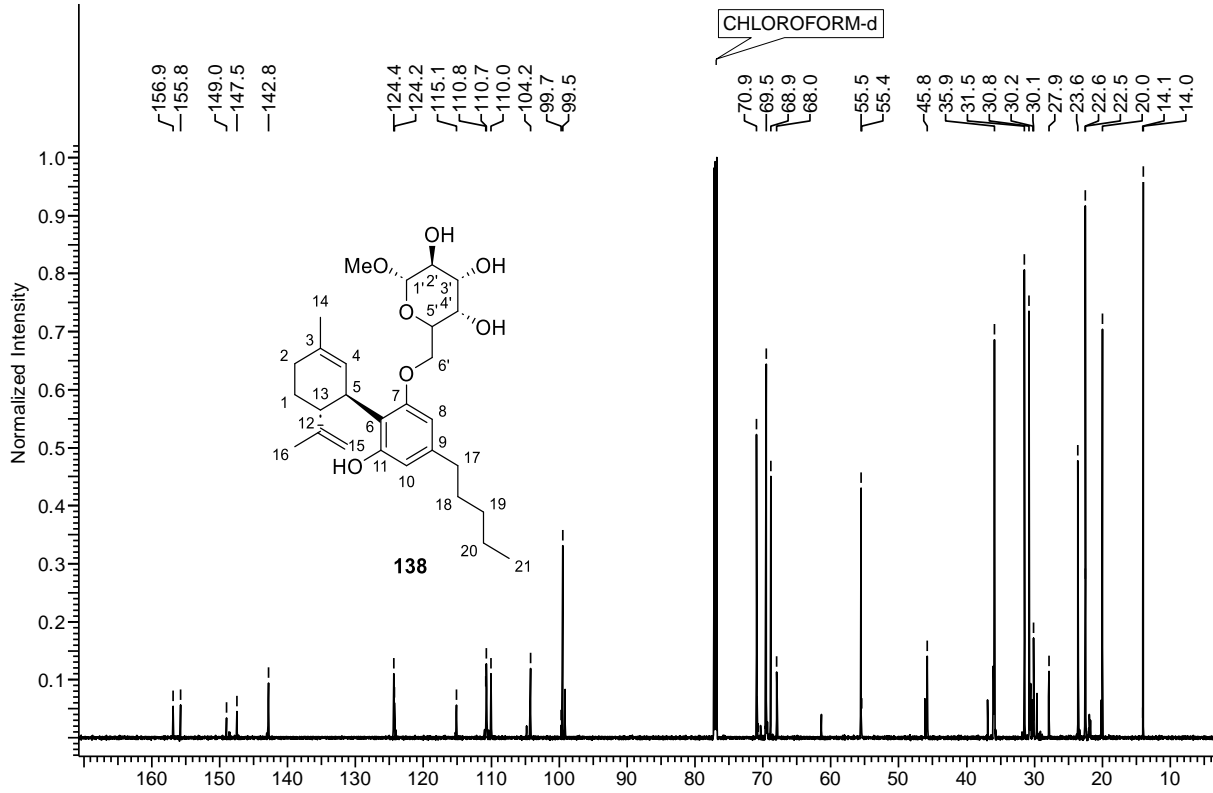
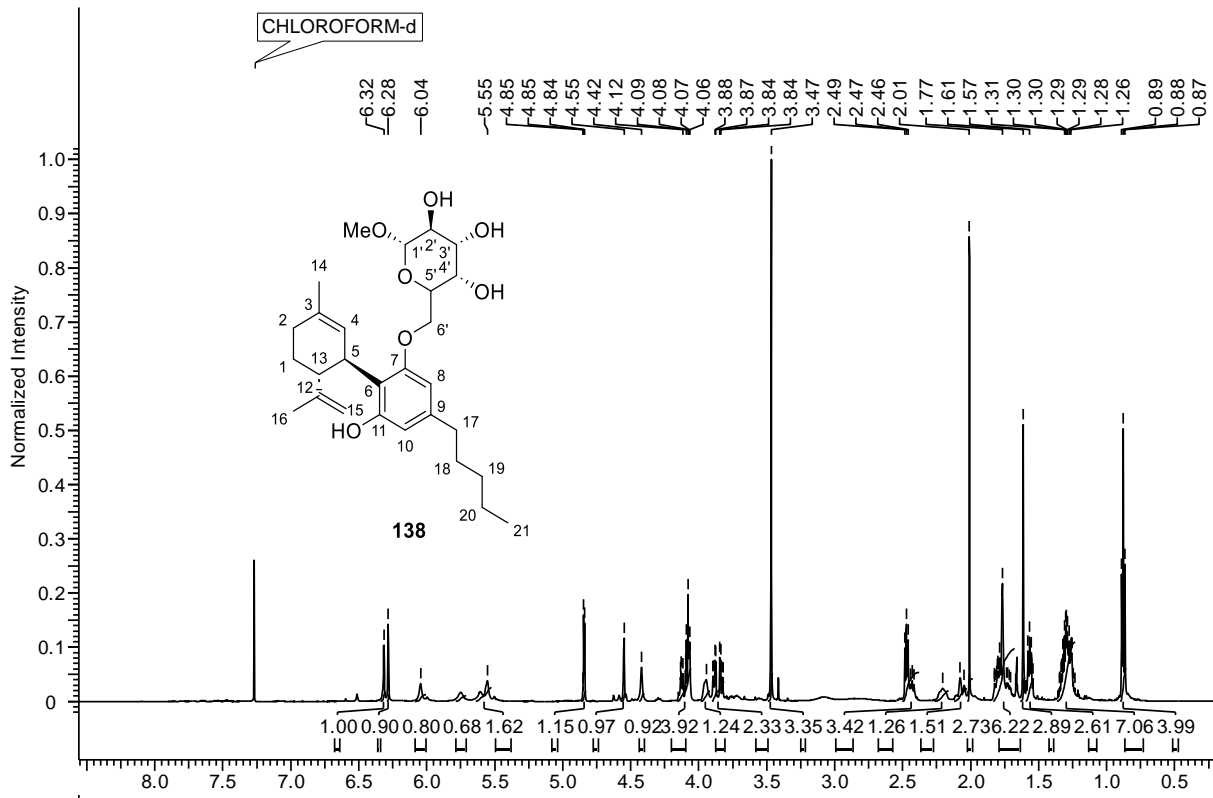


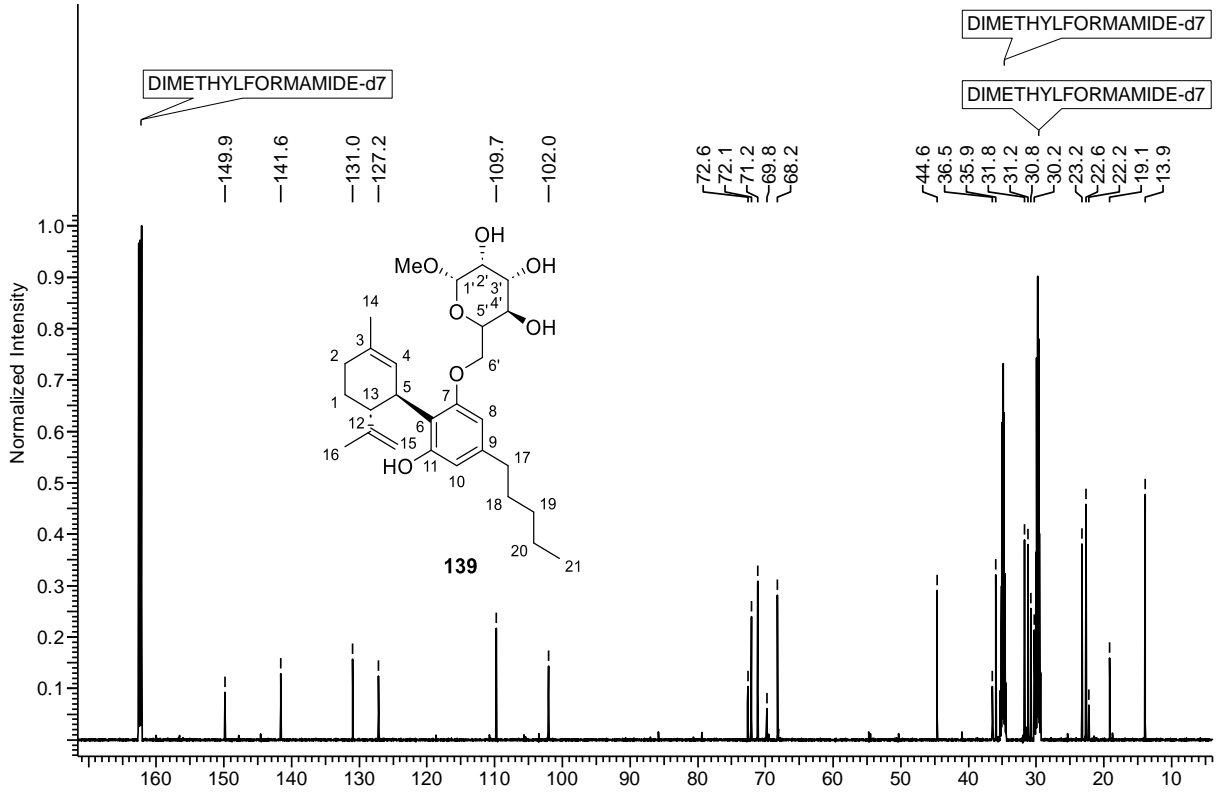
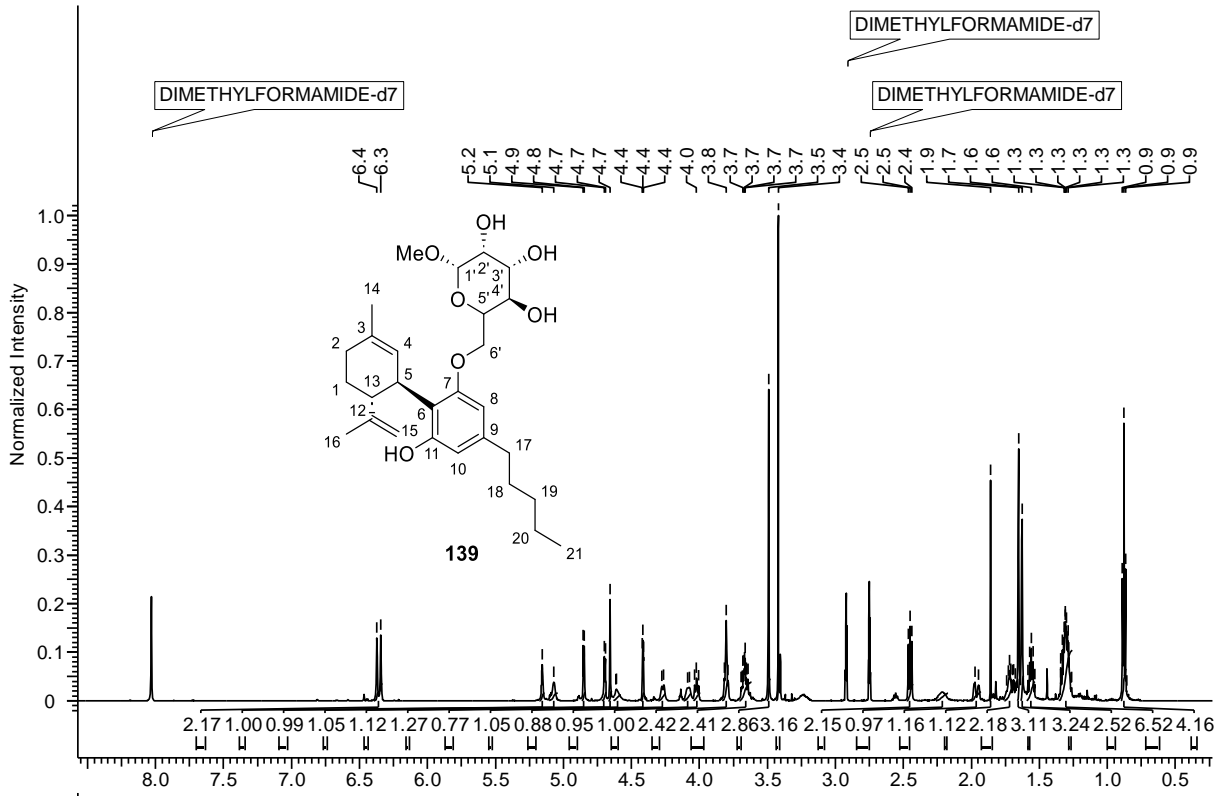


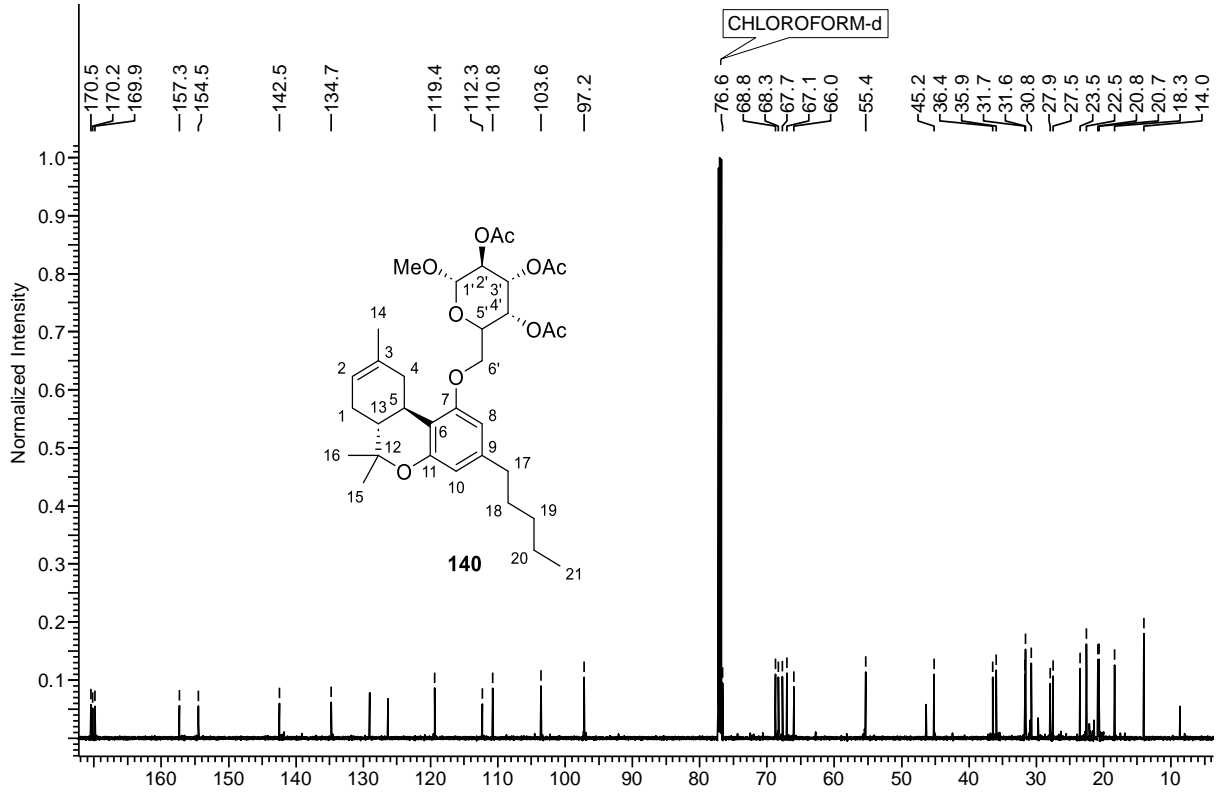
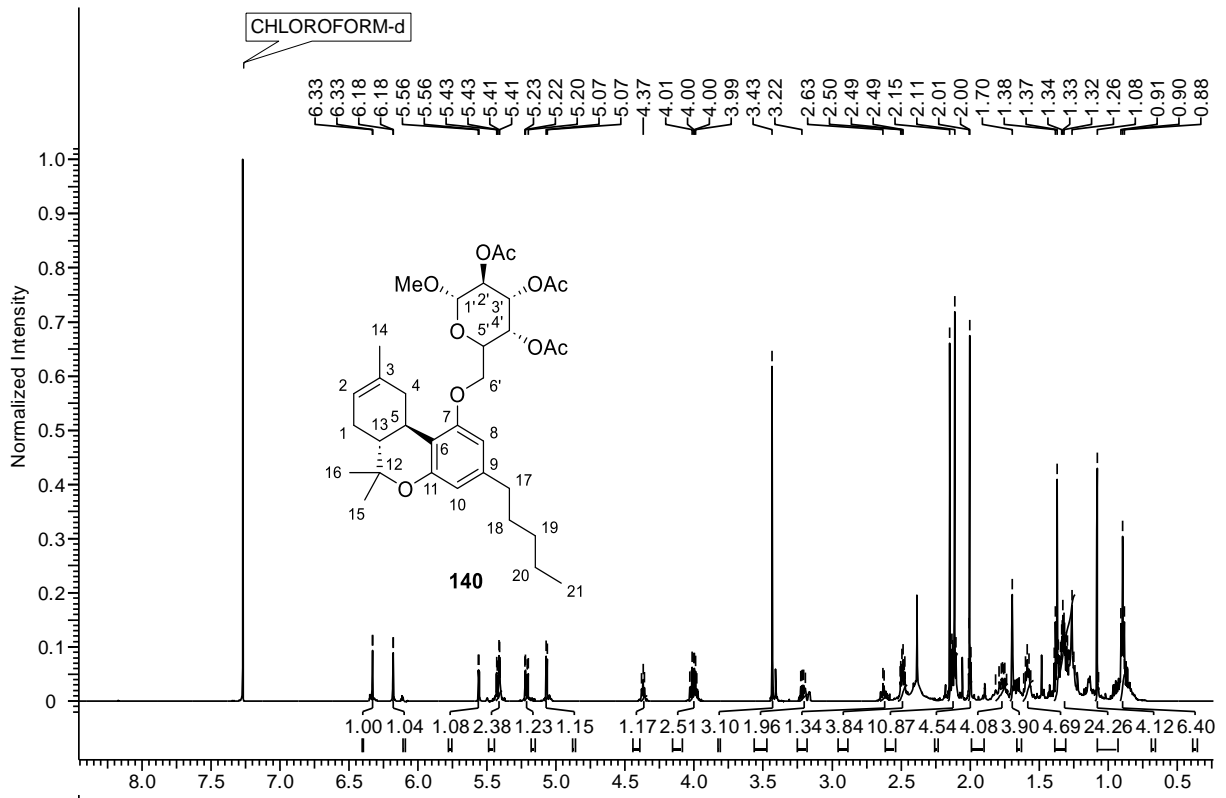


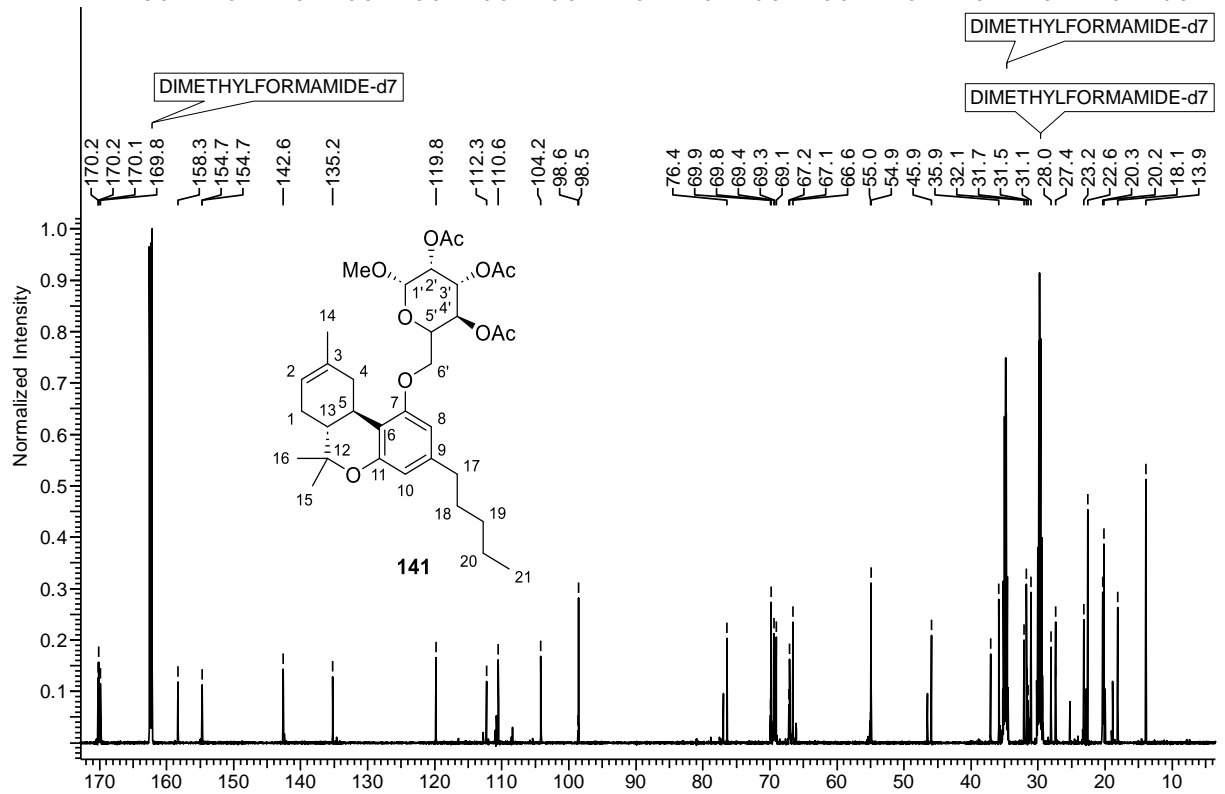
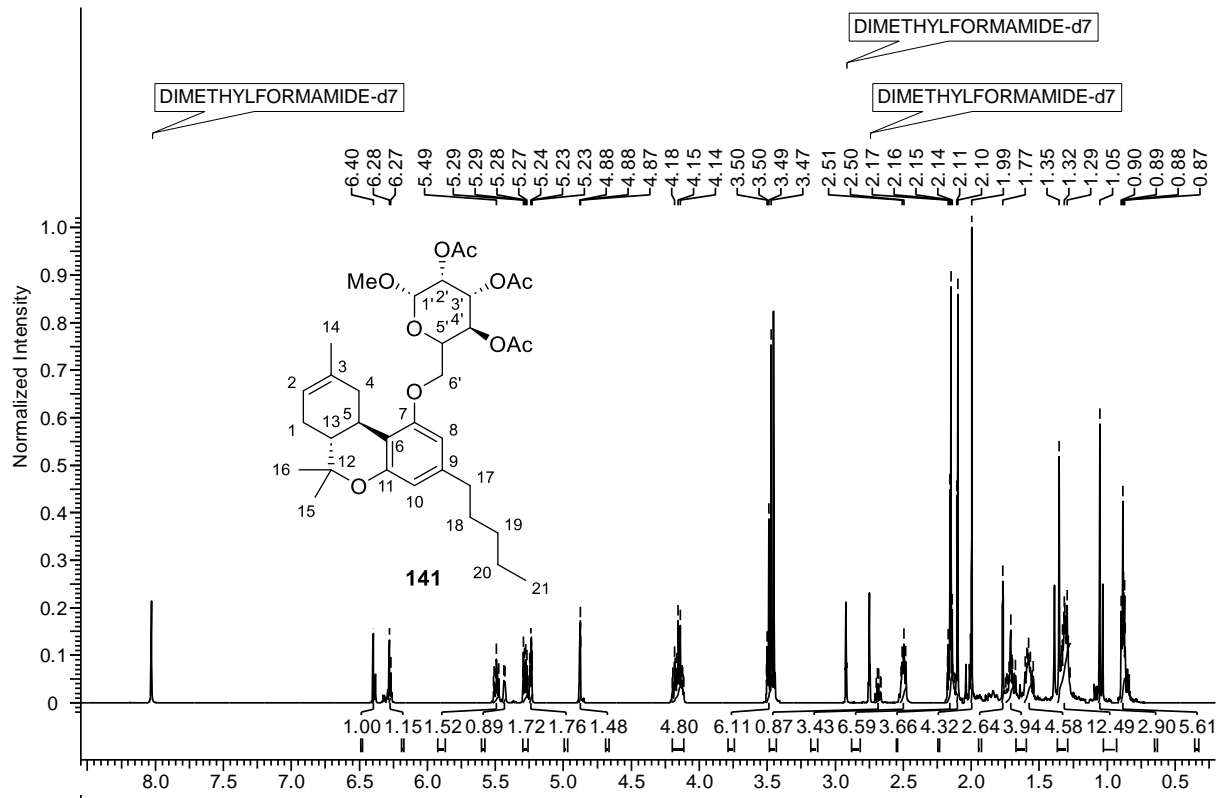


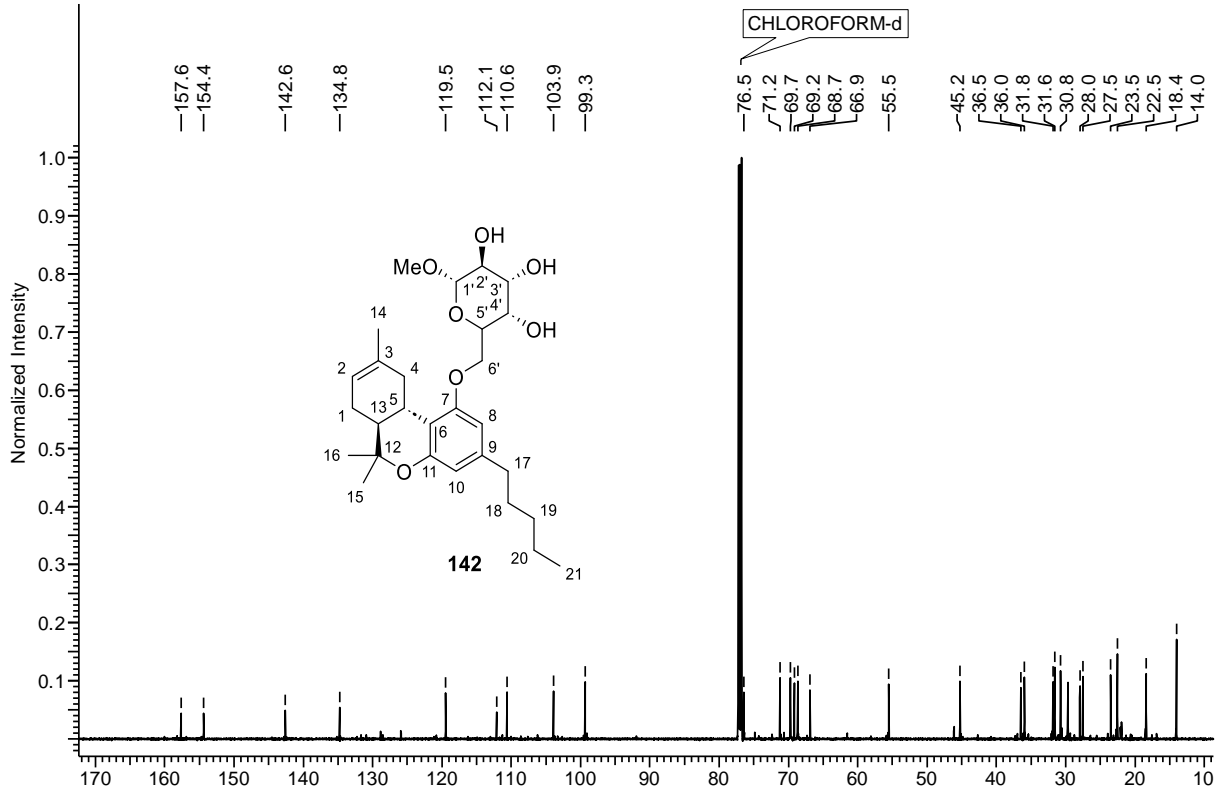
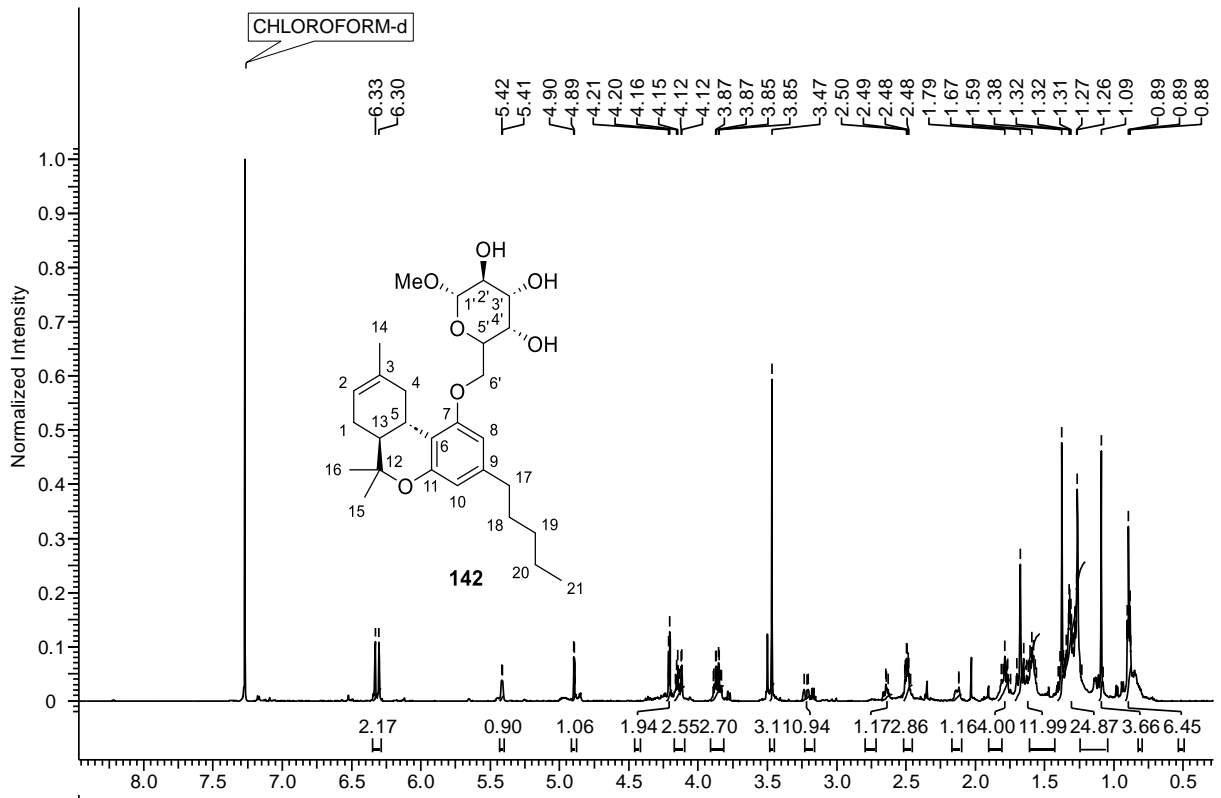


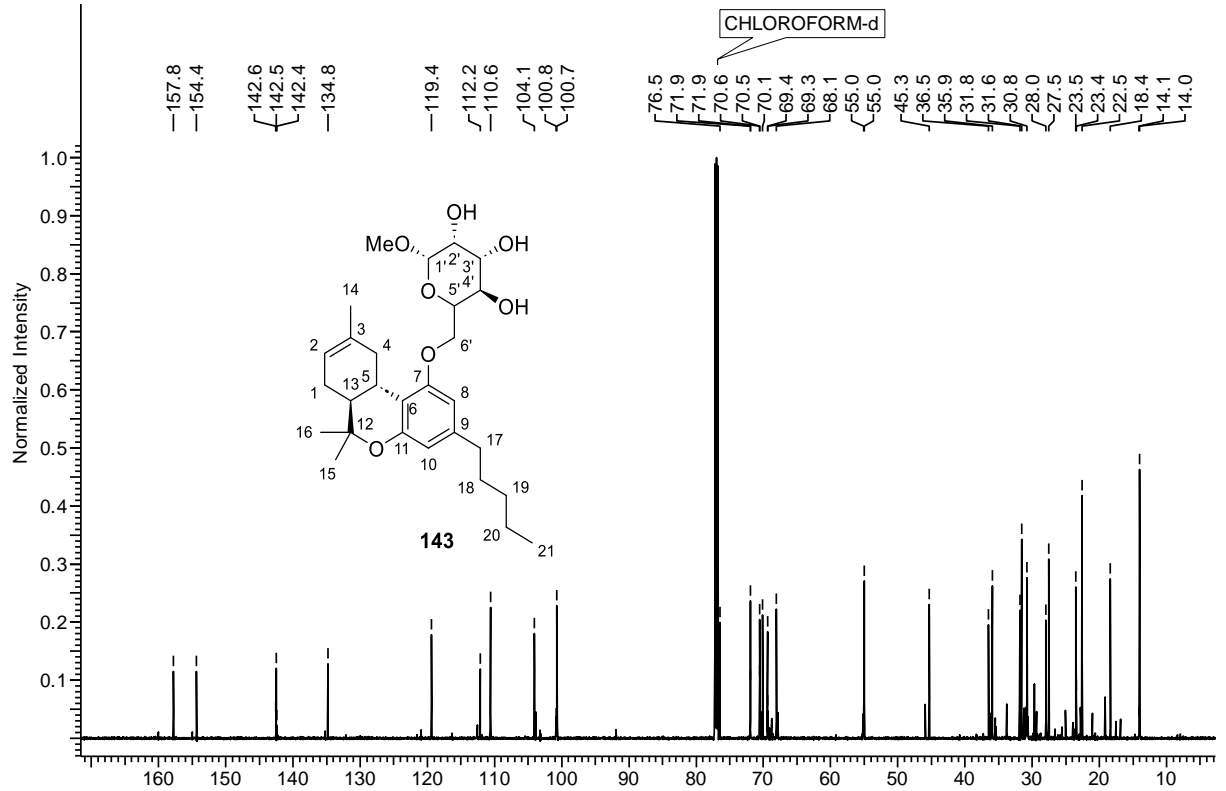
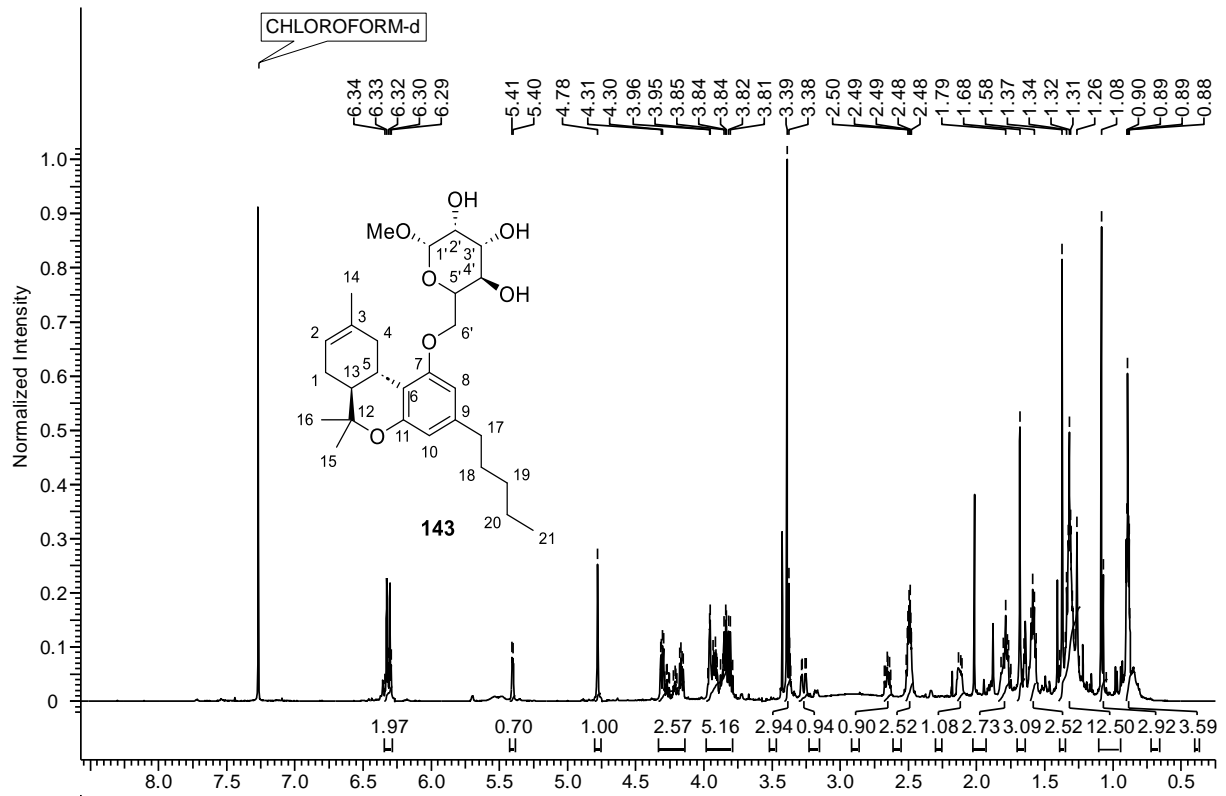


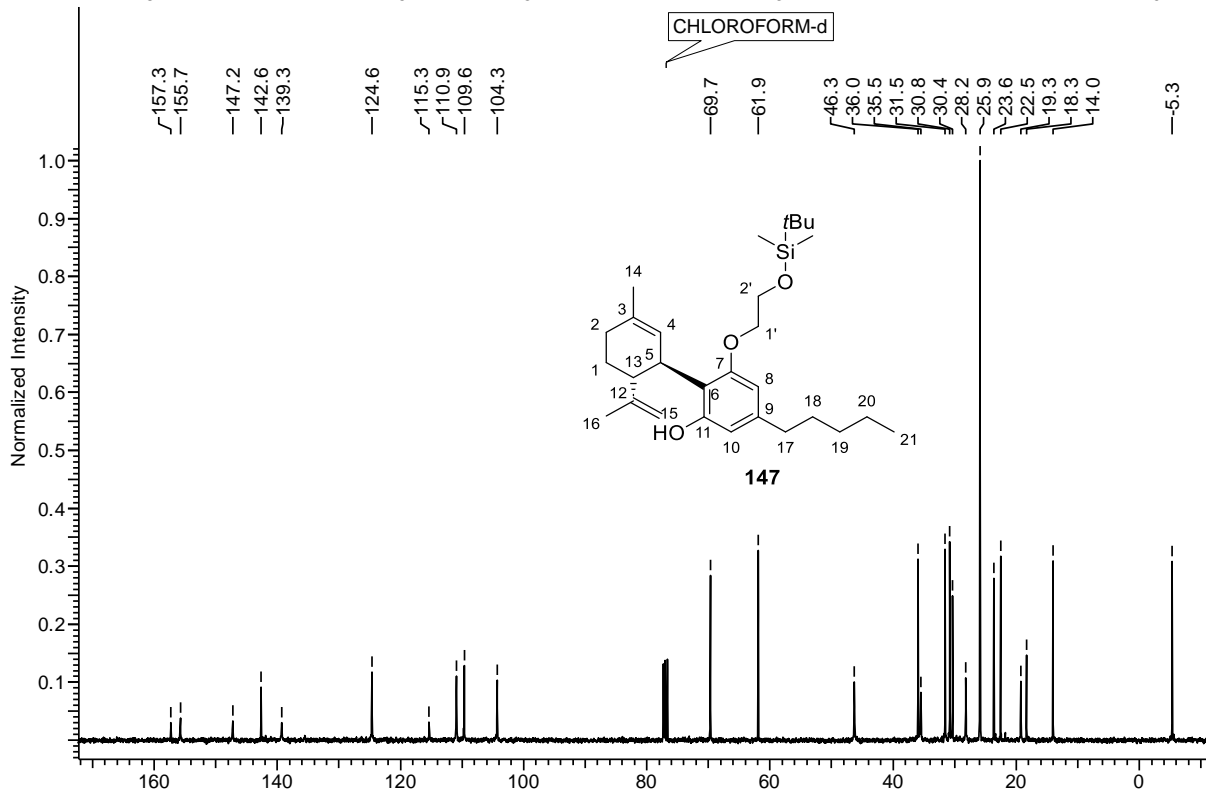
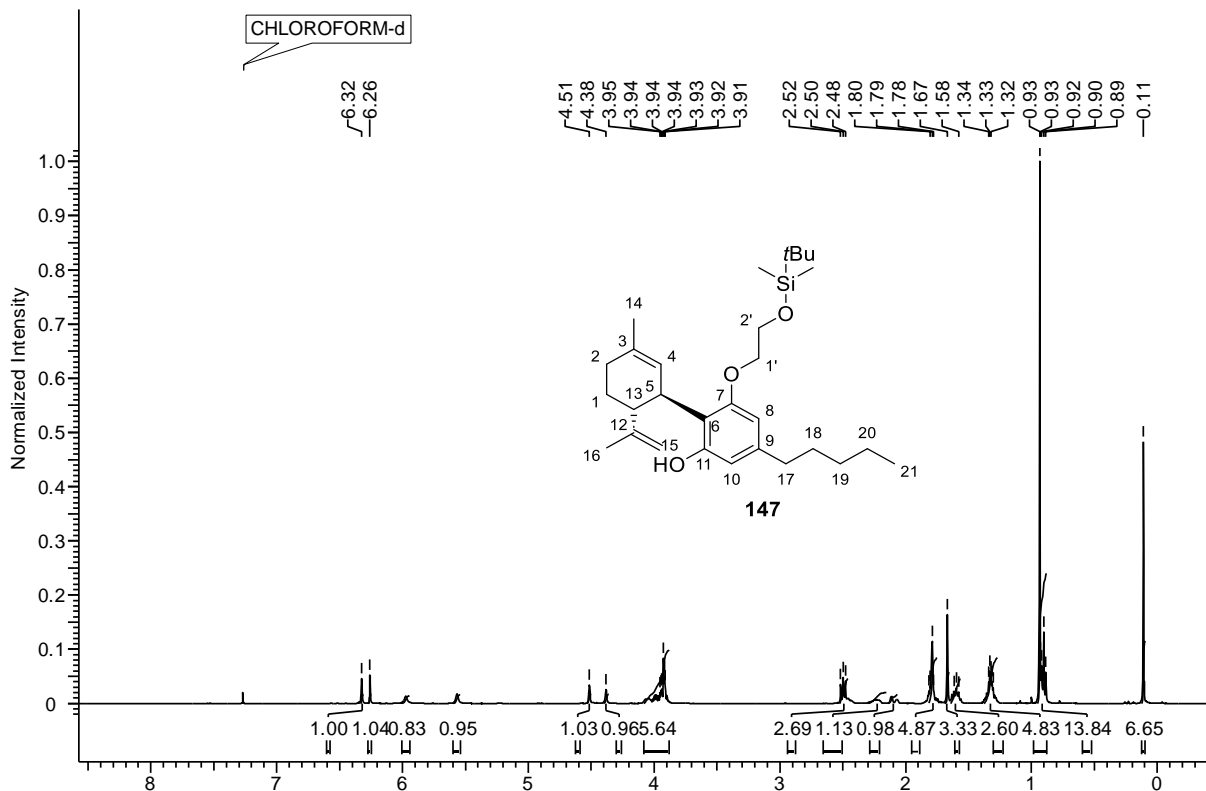


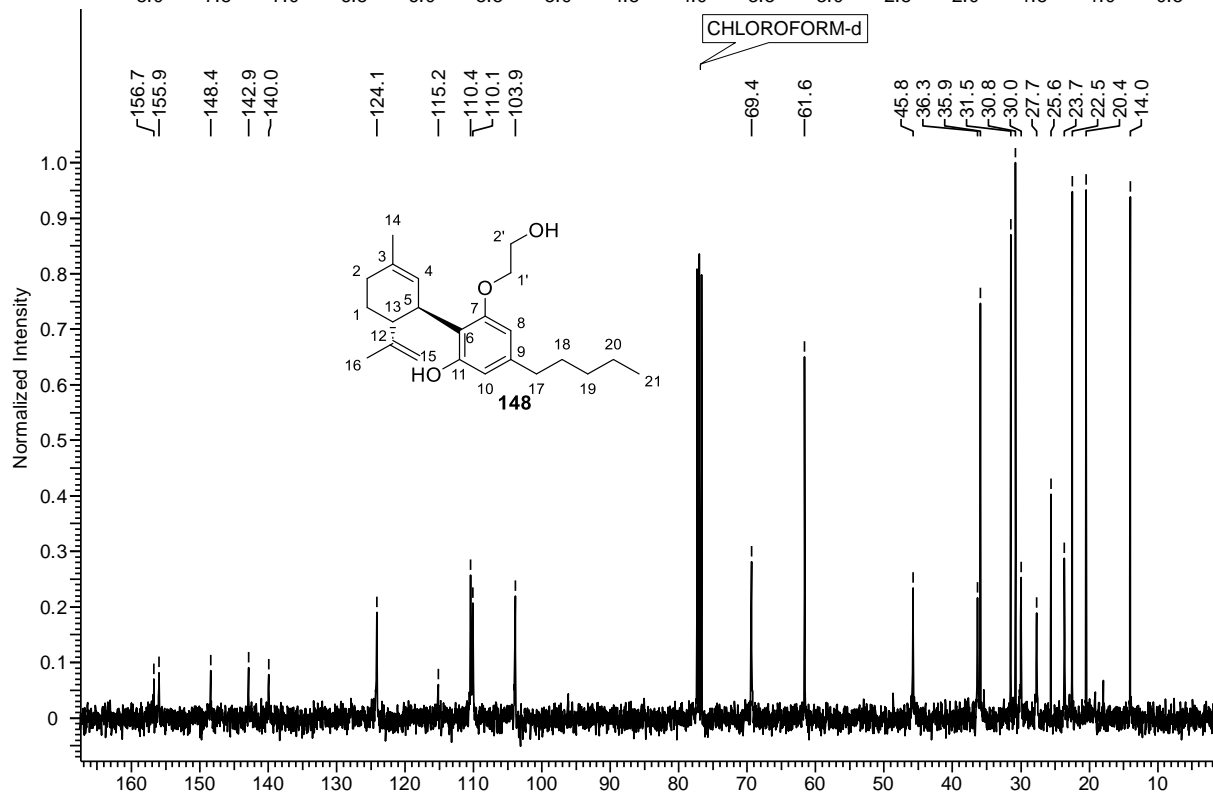
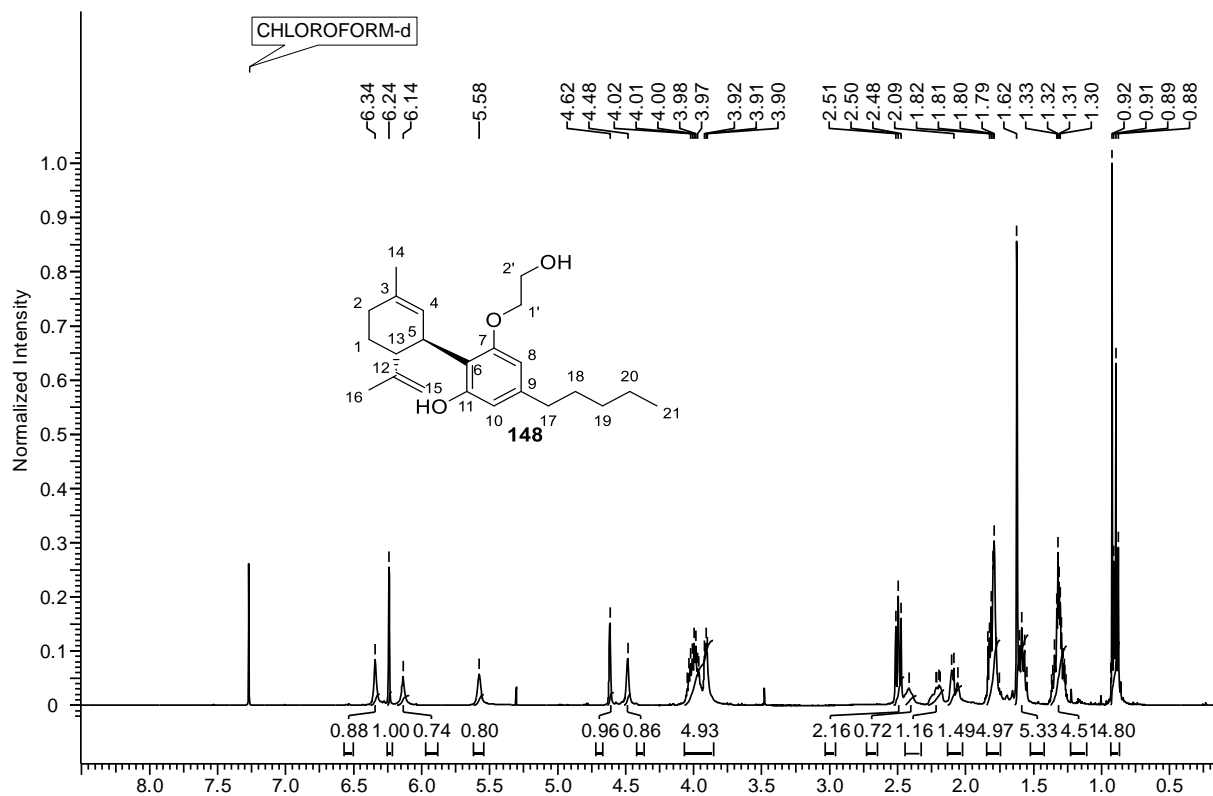












7 Literatur

- [1] A. S. Saroya, J. Singh, *Psychoactive Medicinal Plants and Fungal Neurotoxins*, Springer Singapore, **2020**.
- [2] M. D. Merlin, *Econ. Bot.* **2003**, *57*, 295–323.
- [3] H. Nyberg, *Karstenia* **1992**, *32*, 71–80.
- [4] F. J. Carod-Artal, *Neurol. (English Ed)* **2015**, *30*, 42–49.
- [5] B. D. Paul, C. Dreka, E. S. Knight, M. L. Smith, *Planta Med.* **1996**, *62*, 544–547.
- [6] A. Salavert, A. Zazzo, L. Martin, F. Antolín, C. Gauthier, F. Thil, O. Tombret, L. Bouby, C. Manen, M. Mineo, A. Mueller-Bieniek, R. Piqué, M. Rottoli, N. Rovira, F. Toulemonde, I. Vostrovská, *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–10.
- [7] A. Farooqui, *Almanack* **2016**, 52–73.
- [8] C. Feige, J. A. Miron, *Appli. Econ. Lett.* **2008**, *15*, 911–913.
- [9] C. Krishnamurti, S. S. C. C. Rao, *Indian J. Anaesth.* **2016**, *60*, 861–862.
- [10] J. Peng, M. Fan, C. An, F. Ni, W. Huang, J. Luo, *Pharmacol. Toxicol.* **2022**, *130*, 439–456.
- [11] H. L. Li, *Econ. Bot.* **1973**, *28*, 437–448.
- [12] P. Pacher, S. Bátkai, G. Kunos, *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 389–462.
- [13] H. L. Li, in *Cannabis Cult.*, Springer-Verlag, **2011**, pp. 51–62.
- [14] P. Prioreschi, D. Babin, *Nature* **1993**, *364*, 680.
- [15] J. Kanabus, M. Bryła, M. Roszko, M. Modrzewska, A. Pierzgalski, *Molecules* **2021**, *26*, 6723.
- [16] Z. Atakan, *Thera. Adv. Psychopharmacol.* **2012**, *2*, 241–254.
- [17] A. Thomas, G. L. Baillie, A. M. Phillips, R. K. Razdan, R. A. Ross, R. G. Pertwee, *Br. J. Pharmacol* **2007**, *150*, 613–623.
- [18] E. J. Downer, *Molecules* **2022**, *27*, 478–479.
- [19] E. Sangiovanni, M. Fumagalli, B. Pacchetti, S. Piazza, A. Magnavacca, S. Khalilpour, G. Melzi, G. Martinelli, M. Dell’Agli, *Phytother. Res.* **2019**, *33*, 2083–2093.
- [20] S. Burstein, *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23*, 1377–1385.
- [21] C. F. Almeida, N. Teixeira, G. Correia-da-Silva, C. Amaral, *Molecules* **2021**, *27*, 156–157.
- [22] S. D. McAllister, R. Murase, R. T. Christian, D. Lau, A. J. Zielinski, J. Allison, C. Almanza, A. Pakdel, J. Lee, C. Limbad, Y. Liu, R. J. Debs, D. H. Moore, P. Y. Desprez, *Breast Cancer Res. Treat.* **2011**, *129*, 37–47.

- [23] J. Fernández-Ruiz, O. Sagredo, M. R. Pazos, C. García, R. Pertwee, R. Mechoulam, J. Martínez-Orgado, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *75*, 323–333.
- [24] G. P. Silote, A. Sartim, A. Sales, A. Eskelund, F. S. Guimarães, G. Wegener, S. Joca, *Neuroanat.* **2019**, *98*, 104–116.
- [25] B. K. O’Connell, D. Gloss, O. Devinsky, *Epilepsy Behav.* **2017**, *70*, 341–348.
- [26] A. E. Odiaka, G. U. Obuzor, O. O. Oyedeji, M. Gondwe, Y. S. Hosu, A. O. Oyedeji, *Molecules* **2022**, *27*, 1689.
- [27] A. R. Aguillón, R. A. C. Leão, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. de Souza, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 5577–5600.
- [28] E. R. Garrett, C. A. Hunt, *J. Pharmacol. Sc.* **1974**, *63*, 1056–1064.
- [29] R. Štukelj, M. Benčina, M. Fanetti, M. Valant, M. Drab, A. Iglj, V. Kralj-Iglj, *Mater. Teh.* **2019**, *53*, 543–549.
- [30] E. Assadpour, A. Rezaei, S. S. Das, B. V. Krishna Rao, S. K. Singh, M. S. Kharazmi, N. K. Jha, S. K. Jha, M. A. Prieto, S. M. Jafari, *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 487.
- [31] T. Ziegler, E. Cosky, *Arhivoc* **2020**, *2021*, 198–205.
- [32] F. von Bruchhausen, S. Ebel, A. W. Frahm, E. Hackenthal, **1991**, 43–44.
- [33] T. K. Lindhorst, *ChiuZ* **2000**, *34*, 38–52.
- [34] Z.-Y. Zhu, L. Chen, F. Liu, L.-J. Chen, M. Meng, H.-Q. Sun, Y.-M. Zhang, *Arch. Pharm. Res.* **2016**, *39*, 1433–1440.
- [35] R. Adams, M. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 196–200.
- [36] A. Jacob, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1940**, 649–653.
- [37] Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646–1647.
- [38] W. A. Devane, L. Hanuš, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, *Science* **1992**, *258*, 1946–1949.
- [39] L. A. Matsuda, S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. C. Young, T. I. Bonner, *Nature* **1990**, *346*, 561–564.
- [40] D. Lu, D. E. Potter, in *Handb. Cannabis Relat. Pathol. Biol. Pharmacol. Diagnosis, Treat.*, Elsevier Inc., **2017**, pp. 553–563.
- [41] T. Dingerhann, *Schmerzmedizin* **2021**, *37*, 8–13.
- [42] M. A. Schafroth, G. Mazzocanti, I. Reynoso-Moreno, R. Erni, F. Pollastro, D. Caprioglio, B. Botta, G. Allegrone, G. Grassi, A. Chicca, F. Gasparini, J. Gertsch, E. M. Carreira, G. Appendino, *J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 2502–2510.
- [43] F. Degenhardt, F. Stehle, O. Kayser, in *Handb. Cannabis Relat. Pathol. Biol. Pharmacol. Diagnosis, Treat.*, Academic Press, **2017**, pp. 13–23.

- [44] S. Burstein, J. Rosenfeld, T. Wittstruck, *Science* **1972**, *176*, 422–423.
- [45] M. A. Huestis, *Handb. Exp. Pharmacol.* **2005**, *168*, 657–690.
- [46] T. Matsunaga, Y. Iwawaki, K. Watanabe, I. Yamamoto, T. Kageyama, H. Yoshimura, *Life Sci.* **1995**, *56*, 2089–2095.
- [47] I. Ujváry, L. Hanuš, *Cannabis Cannabinoid Res.* **2016**, *1*, 90–101.
- [48] V. R. L. J. Bloemendal, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3203–3215.
- [49] P. Marzullo, F. Foschi, D. A. Coppini, F. Fanchini, L. Magnani, S. Rusconi, M. Luzzani, D. Passarella, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2894–2901.
- [50] B. Jung, J. K. Lee, J. Kim, E. K. Kang, S. Y. Han, H.-Y. Lee, I. S. Choi, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 3749–3762.
- [51] G. Hoffmann, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 563–566.
- [52] M. V Westphal, M. A. Schafroth, R. C. Sarott, M. A. Imhof, C. P. Bold, P. Leippe, A. Dhopeswarkar, J. M. Grandner, V. Katritch, K. Mackie, D. Trauner, E. M. Carreira, J. A. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18206–18212.
- [53] R. Mechoulam, P. Braun, Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4552–4554.
- [54] T. Petrzilka, W. Haefliger, C. Sikemeier, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1102–1134.
- [55] A. G. Chittiboyina, C. R. Reddy, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1689–1691.
- [56] L. Xia, Y. R. Lee, *Synlett* **2008**, 1643–1646.
- [57] B. Bassetti, C. A. Hone, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6227–6231.
- [58] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, **2007**.
- [59] H. J. Nicolaou, K. C.; Mitchell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576–1624.
- [60] K. Hagymási, *Struct. Chem.* **2022**, *33*, 987–990.
- [61] R. Willstätter, E. K. Bolton, *Lieb. Ann. Chem.* **1917**, *412*, 136–148.
- [62] F. Blank, in *Der Stoffwechsel Sekundärer Pflanzenstoffe / Metab. Second. Plant Prod.*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1958**, pp. 300–353.
- [63] R. Mattioli, A. Francioso, L. Mosca, P. Silva, *Molecules* **2020**, *25*, 3809.
- [64] H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 155–173.
- [65] X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900–1934.
- [66] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Gesell.* **1901**, *34*, 957–981.
- [67] R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Lieb. Ann. Chem.* **1984**, *1984*, 1343–1357.
- [68] V. Kren, L. Martinkova, *Curr. Med. Chem.* **2012**, *8*, 1303–1328.

- [69] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, London, **2005**.
- [70] M. J. Hadd, J. Gervay, *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 61–69.
- [71] Y. Singh, A. V. Demchenko, *Chem. Eur. J.* **2019**, *26*, 1042–1051.
- [72] B. Helferich, E. Schmitz-Hillebrecht, *Ber. Dtsch. Chem. Gesell.* **1933**, *66*, 378–383.
- [73] I. E. Ackermann, D. V. Banthorpe, W. D. Fordham, J. P. Kinder, I. Poots, *Lieb. Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 79–81.
- [74] A. Lubineau, A. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1713–1716.
- [75] K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503–1531.
- [76] Y. Manabe, T. Matsumoto, Y. Ikinaga, Y. Tsutsui, S. Sasaya, Y. Kadonaga, A. Konishi, M. Yasuda, T. Uto, C. Dai, K. Yano, A. Shimoyama, A. Matsuda, K. Fukase, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6–10.
- [77] K. J. Jensen, Morten Meldal, Klaus Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, *0*, 2119–2129.
- [78] A. Demchenko, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 35–79.
- [79] R. Das, B. Mukhopadhyay, *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 401–433.
- [80] B. N. A. Mbadughat, F. M. Menger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4041–4044.
- [81] F. S. Ekholm, M. Poláková, A. J. Pawlowicz, R. Leino, *Synthesis* **2009**, *2009*, 567–576.
- [82] R. R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 212–235.
- [83] M. Dubber, O. Sperling, T. K. Lindhorst, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3901–3912.
- [84] X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900–1934.
- [85] R. R. Schmidt, A. Toepfer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3353–3356.
- [86] M. Adinolfi, A. Iadonisi, A. Pezzella, A. Ravidà, *Synlett* **2005**, *2005*, 1848–1852.
- [87] M. Adinolfi, A. Iadonisi, A. Ravidà, *Synlett* **2006**, *2006*, 583–586.
- [88] T. Bililign, B. R. Griffith, J. S. Thorson, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 742–760.
- [89] A. G. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1898**, *73*, 1019–1031.
- [90] A. G. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1900**, *77*, 416–423.
- [91] B. Gentili, R. M. Horowitz, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1571–1577.
- [92] Q. Wang, S. An, Z. Deng, W. Zhu, Z. Huang, G. He, G. Chen, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 793–800.
- [93] T. Eisner, S. Nowicki, M. Goetz, J. Meinwald, *Science* **1980**, *208*, 1039–1042.
- [94] P. Allevi, M. Anastasia, P. Ciuffreda, A. Fiecchi, A. Scala, S. Bingham, M. Muir, J. Tyman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1319–1320.
- [95] Regulation (EC) No 1333/2008, “European Parliament and of the Council,” can be found

- under <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32008R1333>, n.d.
- [96] A. Cavezza, C. Boule, A. Guéguiniat, P. Pichaud, S. Trouille, L. Ricard, M. Dalko-Csiba, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 845–849.
- [97] M. Furukawa, I. Hayakawa, G. Ohta, Y. Iitaka, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2989–2995.
- [98] S. Yin, Z. Liu, J. Shen, Y. Xia, W. Wang, P. Gui, Q. Jia, K. Kachanuban, W. Zhu, P. Fu, *Nat. Comm.* **2022**, *13*, 1–9.
- [99] D. Sun, M. Hansen, J. J. Clement, L. H. Hurley, *Biochemistry* **1993**, *32*, 8068–8074.
- [100] Y. Mei, N. Jiang, Y. Yang, W. Zhang, S. Qiu, H. Guo, J. Zhang, *Synlett* **2021**, *32*, 2075–2079.
- [101] D. C. Koester, A. Holkenbrink, D. B. Werz, *Synthesis* **2010**, 3217–3242.
- [102] X. J. Wang, L. Zhang, D. Byrne, L. Nummy, D. Weber, D. Krishnamurthy, N. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4090–4093.
- [103] K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495–1598.
- [104] É. Bokor, S. Kun, D. Goyard, M. Tóth, J.-P. Praly, S. Vidal, L. Somsák, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687–1764.
- [105] Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12281–12356.
- [106] Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913–9959.
- [107] L. Kalvoda, J. Farkaš, F. Šorm, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2297–2300.
- [108] K. Tatsuta, H. Ozeki, M. Yamaguchi, M. Tanaka, T. Okui, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5495–5498.
- [109] A. Schäfer, J. Thiem, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 24–29.
- [110] S. Hanessian, M. Martin, R. C. Desai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 926–927.
- [111] P. Lesimple, J. M. Beau, G. Jaurand, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6201–6204.
- [112] M. Bayer, F. Bächle, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.* **2018**, *37*, 347–369.
- [113] E. Dubois, J. M. Beau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *0*, 1191–1192.
- [114] R. W. Friesen, C. F. Sturino, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2572–2574.
- [115] H. Gong, R. Sinisi, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1908–1909.
- [116] T. Wakabayashi, M. Shiozaki, S. I. Kurakata, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 97–104.
- [117] P. R. Krishna, B. Lavanya, Y. Jyothi, G. V. M. Sharma, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 423–431.
- [118] S. Manabe, Y. Aihara, Y. Ito, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 9720–9722.
- [119] T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6935–6938.
- [120] K. Tatashi, *Synthesis* **1988**, *12*, 1005–1007.
- [121] T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *Synlett* **1991**, *1991*, 709–711.

- [122] J. -A Mahling, K. -H Jung, R. R. Schmidt, *Lieb. Ann. Chem.* **1995**, 1995, 461–466.
- [123] H. Herzner, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2965–2967.
- [124] R. G. dos Santos, A. R. Jesus, J. M. Caio, A. P. Rauter, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 15, 128–148.
- [125] K. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2175–2178.
- [126] T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4629–4632.
- [127] T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6185–6188.
- [128] O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 935–939.
- [129] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380–2382.
- [130] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127–164.
- [131] R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763–2772.
- [132] C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1751–1753.
- [133] A. Berger, K. D. Wehrstedt, *J. Loss Prev. Process Ind.* **2010**, 23, 734–739.
- [134] D. Hirose, M. Gazvoda, J. Košmrlj, T. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4712–4729.
- [135] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551–2651.
- [136] T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639–1642.
- [137] S. D. Lepore, Y. He, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8261–8263.
- [138] P. Hafner, Synthese von Olivetol, Masterarbeit, Eberhard Karls Universität (Tübingen), **2020**.
- [139] V. R. L. J. Bloemendal, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 3203–3215.
- [140] E. Fischer, R. Oetker, *Ber. Dtsch. Chem. Gesell.* **1913**, 46, 4029–4040.
- [141] B. R. Borade, R. Dixit, R. Kontham, *Org. Lett.* **2020**, 22, 8561–8565.
- [142] M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, 8, 367–368.
- [143] T. Guo, Q. Liu, L. Zhang, P. Wang, Y. Li, *Synth. Commun.* **2011**, 41, 357–371.
- [144] G. Wei, G. Gu, Y. Du, *J. Carboh. Chem.* **2003**, 22, 385–393.
- [145] G. Lemanski, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 2618–2630.
- [146] T. Ziegler, G. Lemanski, J. Hürttlen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 569–572.
- [147] G. Lemanski, T. Lindenberg, H. Fakhrnabavi, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, 19, 727–745.
- [148] S. Kelbysheva, L. N. Telegina, O. V. Abramova, T. V. Strelkova, N. S. Ikonnikov, A. N. Rodionov, M. G. Ezernitskaya, B. V. Lokshin, N. M. Loim, *Russ. Chem. Bull.* **2015**, 64, 2646–2654.

- [149] F. Preusch, Hexopyranoside Carboxylare Des Rhodiums, Dissertation, Eberhard Karls Universität (Tübingen), **2022**.
- [150] S. Stocker, Darstellung Neuer Katalytisch Aktiver Uronsäurebasierter Dirhodium-Komplexe, Masterarbeit, Eberhard Karls Universität (Tübingen), **2020**.
- [151] L. Sršan, Synthese Neuartiger Glycopeptide Und Neoglycopeptide, Dissertation, Eberhard Karls Universität (Tübingen), **2022**.
- [152] I. C. S. Wan, M. D. Witte, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7669–7673.
- [153] N. Sakai, T. Moriya, K. Fujii, T. Konakahara, *Synthesis* **2008**, 3533.
- [154] J. R. Dias, G. R. Pettit, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3485–3489.
- [155] M. Yato, K. Homma, A. Ishida, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5353–5359.
- [156] B. H. Lipshutz, M. C. Morey, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2419–2423.
- [157] R. A. Rajadhyaksha, S. L. Karwa, *Chem. Eng. Sci.* **1986**, *41*, 1765–1770.
- [158] M. Bayer, S. Stocker, C. Maichle-Mössmer, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 4347–4360.
- [159] W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1663–1664.
- [160] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1107–1110.
- [161] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 1077–1078.
- [162] F. Labéguère, J. P. Lavergne, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7271–7272.
- [163] A. Klaiber, Synthese Glykosidischer Bor- Und Zinnorganyle, Eberhard Karls Universität (Tübingen), **2022**.
- [164] F. K. Griffin, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2939–2942.
- [165] A. L. Dawidowicz, M. Olszowy-Tomczyk, R. Typek, *Fitoterapia* **2021**, *152*, 1–10.
- [166] M. Srebnik, R. Mechoulam, I. Yona, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1987**, 1423–1427.
- [167] S. Sato, T. Akiya, T. Suzuki, J. I. Onodera, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2611–2614.
- [168] W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier, **2017**.
- [169] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [170] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [171] I. Molina Pinilla, M. Bueno Martínez, J. A. Galbis, *Carboh. Res.* **2003**, *338*, 549–555.
- [172] S. Tchilibon, R. Mechoulam, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3301–3303.