

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung

1.1 Funktion und Aufgaben der Kohlenhydrat-Naturstoffe

1.1.1 Verbundwerkstoffe und Energieriferanten durch strukturelles Design	2
1.1.2 Kohlenhydrate und das Glycom - die dritte Kette des Lebens	3
1.1.3 Glykonjugate - funktionales Finetuning der Kohlenhydratkette	4

1.2 Das therapeutische Potential von Kohlenhydraten

1.2.1 Targets für kohlenhydratbasierendes Drug Design und Glycotherapeutica	6
---	---

1.3 Vakzinierung und (Tumor)-Immuntherapie

1.3.1 Wirkungsweise des Immunsystems; humorale und zellvermittelte Immunantwort	8
1.3.2 Entwicklung von Tumor-Vakzinen.....	10

1.4 Immunoadjuvantien

1.4.1 Wirkprinzipien von Immunoadjuvantien	11
--	----

1.5 Saponine als Immunoadjuvantien

1.5.1 Vorkommen der Saponine	14
1.5.2 Die besondere Wirkweise von Saponin-Adjuvantien	14
1.5.3 Quillaja-Saponine.....	17
1.5.4 Adjuvansaktive Bestandteile des Quillaja-Saponin-Gemisches.....	17
1.5.5 Der Einsatz von QS-21 als Immunoadjuvans	21
1.5.6 Saponin-Adjuvantien anderer Herkunft.....	23
1.5.7 Struktur-Wirkungsbeziehung von Saponin-Adjuvantien	25

1.6 Weitere pharmakologischen Eigenschaften der Saponine

 27 |

2. Theoretischer Teil

 30 |

2.1 Entwicklung von konvergenten Synthesestrategien zum Aufbau von QS-21-Trisaccharid-Saponinen

2.1.1 2a-O-Glycosyierte Glucosyl-Donoren und 2a,3a-di-O-glycosyierte Glucosyl-Donoren. Disaccharid-Donoren ohne anchimeric, β -dirigierende 2a-Nachbargruppe	30
2.1.2 3a-O-Glycosyierte Glucosyl-Donoren mit anchimerer, β -dirigierender 2a-Nachbargruppe	49
2.1.3 3a-O-Glycosyierte Glucal-Donoren	60
2.1.4 Synthese eines Xyl β (1 \rightarrow 3)Glc β -Tocopherol-Konjugats.....	68
2.1.5 Synthese von gespacerter Varianten	72

2.2 Entwicklung von linearen Synthesestrategien zum Aufbau von QS-21-Trisaccharid-Saponinen	
2.2.1 Saponinsynthese mit einem funktionalisierten Glucal-Donor.....	82
2.2.2 Lineare Saponinsynthese einem benzylidenierten Glucosyl-Donoren mit anchimerer, β -dirigierender 2-Nachbargruppe.....	83
2.2.3 Lineare Saponinsynthese mit einem tribenzylierten Glucosyl-Donor mit anchimerer, β -dirigierender 2-O-Nachbargruppe.....	88
2.2.4 Lineare Saponinsynthese mit einem tribenzylierten Glucal-Donor	89
2.2.5 Aufbau von QS-21-abgeleiteten Trisaccharid-Cholesterol-Saponinen.....	90
2.2.6 Aufbau von QS-21-abgeleiteten Trisaccharid-Cholestan-Saponinen	92
2.2.7 Synthese von Allobetulin-Konjugaten.....	94
2.2.8 Lineare Synthese von Saponinen über regioselektive 3a-Funktionalisierung von 4,6-O-Benzyliden- β -D-glucopyranosyl-Konjugaten.....	98
2.2.9 Abschließende Oxidation der Trisaccharid-Steroid- und Triterpenoid-Konjugate zu QS-21-strukturanalogen Trisaccharid-Saponinen	103
2.3 Entwicklung von Synthesestrategien zum Aufbau von QS-21-Tetasaccharid-Saponinen	
2.3.1 Versuch der Synthese von Xyl β (1 \rightarrow 3)Xyl β (1 \rightarrow 4)Rha(1 \rightarrow 2)Fuc β -Konjugaten durch sukzessiven Aufbau	114
2.3.2 Synthese von Xyl β (1 \rightarrow 3)Xyl β (1 \rightarrow 4)Rha(1 \rightarrow 2)Fuc β -Konjugaten unter Verwendung eines Xyl β (1 \rightarrow 4)Rha-Disaccharid-Bausteins	120
2.3.3 Synthese von Xyl β (1 \rightarrow 3)Xyl β (1 \rightarrow 4)Rha(1 \rightarrow 2)Fuc β -Konjugaten unter Verwendung eines Xyl β (1 \rightarrow 3)Xyl β (1 \rightarrow 4)Rha-Trisaccharid-Bausteins	128
2.3.4 Entwicklung von Synthesestrategien zum Aufbau von bisdesmosidischen Triterpenoid-Saponinen	137
3. Experimenteller Teil.....	351
3.1 Allgemeines.....	151
3.2 Beschreibung der Versuche	153
3.3 Abbildungen der Spektren.....	287
4. Zusammenfassung	359
4.1 Entwicklung von konvergenten Synthesestrategien zum Aufbau des QS-21-Trisaccharids und dazu analoger Neosaponine	360
4.1.1 Synthese mit 2a-O-glycosylierten Glucosyl-Donoren ohne anchimer, β -dirigierende 2a-O-Nachbargruppe	360
4.1.2 Synthese mit 3a-O-glycosylierten Glucosyl-Donoren mit anchimerer, β -dirigierender 2a-O-Nachbargruppe.....	362
4.1.3 Saponin-und Lipid-Glycokonjugat-Synthesen mit einem 3a-O-glycosyliertem Glucal-Donor	363
4.1.4 Synthese eines Xyl β (1 \rightarrow 3)Glc β -Tocopherol-Konjugats.....	364
4.1.5 Synthese von gespacerter Varianten	366

4.2	Entwicklung von linearen Synthesestrategien zum Aufbau von QS-21-analogen Trisaccharidsaponinen	368
4.3	Entwicklung von Synthesestrategien zum Aufbau von QS-21-Tetrasaccharid-Saponinen.....	373
4.4	Synthese des bisdesmosidischen Oleanolsäure-Saponins <i>Chikusetsusaponin IVa</i> unter Einsatz eines Glucuronsäure-Donors	376
4.5	Synthese eines neutralen bisdesmosidischen Oleanolsäure-Saponins – ein Naturstoff aus <i>Ranunculus fluitans</i>	377
4.6	Entwicklung QS-21-abgeleiteter Trisaccharid-Hederagenin-Saponin-Bausteine für die Synthese von bisdesmosidischen Neosaponinen.....	379
5.	Literaturverzeichnis	381