

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung

1.1 Funktion und Aufgaben der Kohlenhydrat-Naturstoffe

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

1.2 Das therapeutische Potential von Kohlenhydraten

| | | |
|-------|---|---|
| 1.2.1 | <i>Targets</i> für kohlenhydratbasierendes <i>Drug Design</i> 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

2. Theoretischer Teil

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

| | | |
|-------|--|----|
| 2.1.1 | 2a-O-Glycosylierte Glucosyl-Donoren und 2a,3a-di-O-glycosylierte Glucosyl-Donoren. Disaccharid-Donoren ohne anchimere, β -dingierende 2a-Nachbargruppe | 30 |
| 2.1.2 | 3a-O-Glycosylierte Glucosyl-Donoren mit anchimerer, β -dingierender 2a-Nachbargruppe | 49 |
| 2.1.3 | 3a-O-Glycosylierte Glucal-Donoren | 60 |
| 2.1.4 | Synthese eines Xyl β (1 \rightarrow 3)Glc β -Tocopherol-Kongugats | 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 benzylierten Glucosyl-Donoren mit anchimerer, β -dingierender 2-Nachbargruppe | 83 |
| 2.2.3 | Lineare Saponinsynthese mit einem tribenzylierten Glucosyl-Donor mit anchimerer, β -dingierender 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-Tetrasaccharid-Saponinen | |
| 2.3.1 | Versuch der Synthese von $\text{Xyl}\beta(1\rightarrow3)\text{Xyl}\beta(1\rightarrow4)\text{Rha}\alpha(1\rightarrow2)\text{Fuc}\beta$ -Konjugaten durch sukzessiven Aufbau | 114 |
| 2.3.2 | Synthese von $\text{Xyl}\beta(1\rightarrow3)\text{Xyl}\beta(1\rightarrow4)\text{Rha}\alpha(1\rightarrow2)\text{Fuc}\beta$ -Konjugaten unter Verwendung eines $\text{Xyl}\beta(1\rightarrow4)\text{Rha}$ -Disaccharid-Bausteins | 120 |
| 2.3.3 | Synthese von $\text{Xyl}\beta(1\rightarrow3)\text{Xyl}\beta(1\rightarrow4)\text{Rha}\alpha(1\rightarrow2)\text{Fuc}\beta$ -Konjugaten unter Verwendung eines $\text{Xyl}\beta(1\rightarrow3)\text{Xyl}\beta(1\rightarrow4)\text{Rha}$ -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 anchimere, β -dingierende 2a-O-Nachbargruppe | 360 |
| 4.1.2 | Synthese mit 3a-O-glycosylierten Glucosyl-Donoren mit anchimerer, β -dingierender 2a-O-Nachbargruppe | 362 |
| 4.1.3 | Saponin- und Lipid-Glycokongugat-Synthesen mit einem 3a-O-glycosyliertem Glucal-Donor | 363 |
| 4.1.4 | Synthese eines $\text{Xyl}\beta(1\rightarrow3)\text{Glc}\beta$ -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 |