

Einfache Festphasensynthese von Oligosacchariden – Herstellung eines Dodecasaccharids**

Kyriacos C. Nicolaou,* Nobuhide Watanabe, Jim Li, Joaquín Pastor und Nicolas Winssinger

Die Synthese von kombinatorischen Bibliotheken^[1] organischer Verbindungen für das biologische Screening ist und bleibt einer der bedeutendsten Engpässe bei der Entwicklung von Arzneimitteln. Kürzlich stellten wir einen repetitiven Ansatz^[2] für die Festphasensynthese von Oligosacchariden vor.^[3] Wir nutzten darin Thioglycoside als Kohlenhydratdonoren sowie einen photolabilen Linker^[4] und führten so die Totalsynthese eines Heptasaccharid-Phytoalexin-Elicitors (HPE) durch. Trotz ihrer Effizienz hat diese Methode einige Nachteile. So treten bei jedem Spaltungsschritt sowohl α - als auch β -Anomere auf, und das Spaltungsprodukt muß erneut aktiviert werden, bevor es auf der Festphase in die wachsende Oligosaccharidkette eingeführt werden kann. Wir berichten hier über eine neue Festphasensynthese-Technik, bei der diese beiden Probleme gelöst sind, indem ein Spacer zwischen dem photolabilen Linker und der anomeren Position des ersten Glycosids eingeführt wird; diese Technik scheint für eine Oligosaccharid-Synthese nach dem Baukastenprinzip ideal (Abb. 1). Wir konnten auf diese Weise das stereochemisch homogene Dodecasaccharid **1** herstellen (siehe Schema 2), das unseres Wissens das größte Oligosaccharid ist, das bislang an einer Festphase synthetisiert wurde. Da die beschriebene Methode allgemein anwendbar ist, könnte sie bei der Herstellung umfangreicher und vielfältiger Oligosaccharid-Bibliotheken von großem Nutzen sein.

Schema 1 zeigt die Schlüsselemente dieser neuen Synthesetechnik. Zunächst wurde ein Merrifield-Harz in Gegenwart von Cs_2CO_3 und $n\text{Bu}_4\text{NI}$ mit 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd beladen und das Produkt mit NaBH_4 zum Harz **6** reduziert (98% Ausbeute über 2 Schritte).^[5] Die Umsetzung des Thioglycosids **A**^[6] mit 4-Benzyloxybenzoesäure in Gegenwart von NIS^[7] (84%), gefolgt von der Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch Hydrierung (72%) lieferte den β -Glycosyl-(4-hydroxybenzoesäure)ester **7** (für Abkürzungen siehe Schemalegenden). Danach wurde **7** mit der Festphase **6** durch eine Mitsunobu-Reaktion^[8] verknüpft (\rightarrow **8**, 100%)^[5, 9]

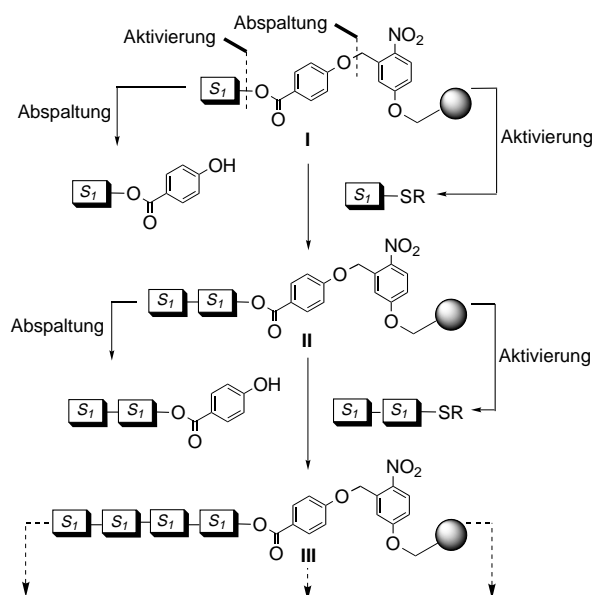
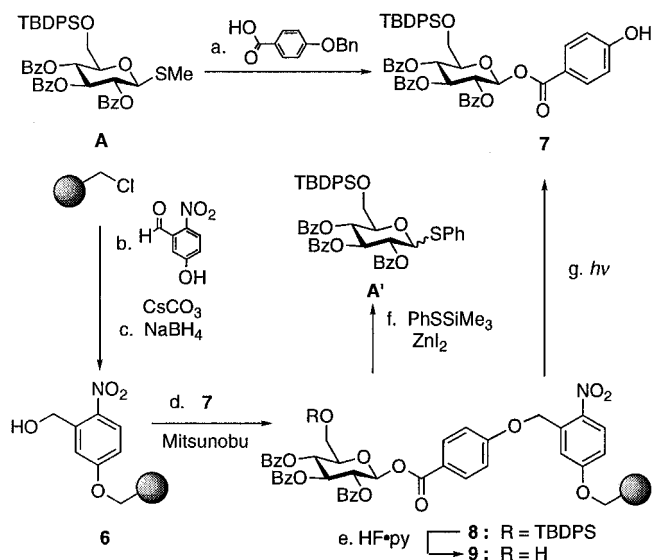


Abb. 1. Allgemeine Festphasensynthese-Strategie nach dem Baukastenprinzip zur Herstellung komplexer Oligosaccharide unter Einsatz eines photolabilen Linkers und Thioglycosid-Donoren. Die Anbindung an das Polymer ist als grauer Kreis gezeigt.



Schema 1. Synthese des photolabilen Linkers, Beladung und Abspaltung vom Harz. a) 4-Benzyloxybenzoesäure (1.3 Äquiv.), NIS (1.2 Äquiv.), TfOH (Kat.), CH_2Cl_2 , 25 °C, 2 h, 84%; HCO_2NH_4 (10.0 Äquiv.), 10% Pd-C, MeOH/THF (1/1), 25 °C, 2.5 h, 72%; b) 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (4.0 Äquiv.), Cs_2CO_3 (4.0 Äquiv.), $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (0.1 Äquiv.), DMF, 80 °C, 12 h; c) NaBH_4 (5.0 Äquiv.), THF/EtOH (95/5), 0 °C, 4 h, 98%; d) **7** (3.0 Äquiv.), $n\text{Bu}_3\text{P}$ (3.0 Äquiv.), DIAD (3.0 Äquiv.), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.0 Äquiv.), THF, 25 °C, 6 h, 100%; e) HF·py, THF, 25 °C, 15 h; f) PhSSiMe_3 (6.0 Äquiv.), ZnI_2 (2.5 Äquiv.), $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (1.0 Äquiv.), $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 40–45 °C, 3 h, 92%; g) $h\nu$, THF, 25 °C, 6 h, 95%. Bn = Benzyl; Bz = Benzoyl; DIAD = Diisopropylazodicarboxylat; NIS = N-Iodosuccinimid; py = Pyridin; TBDPS = *t*-Butyldiphenylsilyl; TfOH = Trifluormethansulfonsäure.

und die Silylgruppe mit HF·py abgespalten (\rightarrow **9**, 100%). Die Verbindung **8** weist aufgrund ihrer Struktur folgende Vorteile auf: a) Das anomere Zentrum liegt ausschließlich in der β -Konfiguration vor, die während der gesamten Synthese erhalten bleibt. b) Eine Spaltung zum stereochemisch homogenen Produkt **7** ist möglich (ideal für die Analytik und

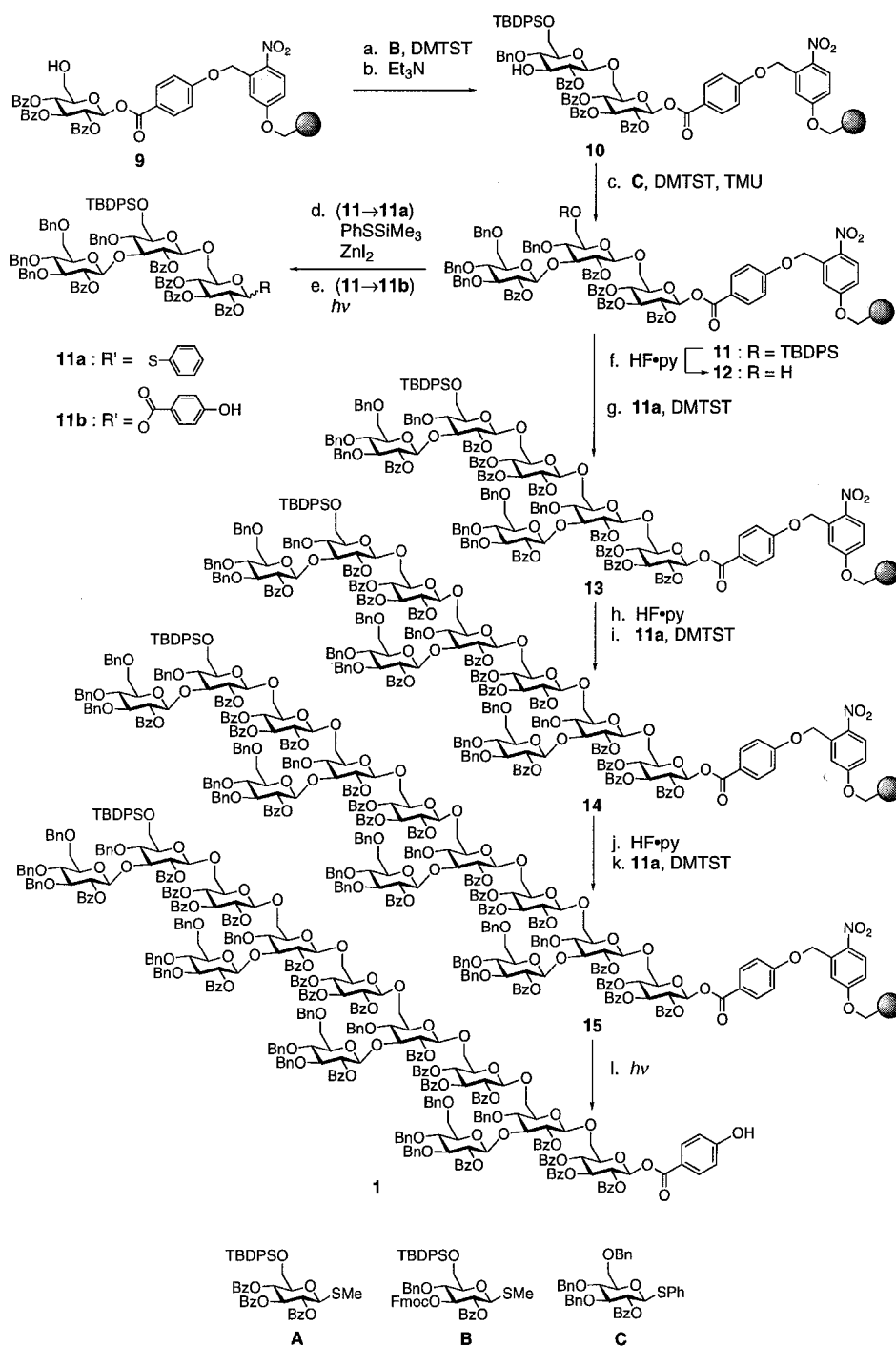
[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. N. Watanabe, J. Li, Dr. J. Pastor, N. Winssinger
Department of Chemistry und
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 619-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und

Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Suizdak für ihre Hilfe bei den NMR- bzw. massenspektroskopischen Analysen. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health, USA, dem Skaggs Institute for Chemical Biology, der CaP CURE Foundation, dem japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur (Stipendium für N. W.), dem spanischen Ministerium für Erziehung und Wissenschaft (Stipendium für J. P.) sowie den Firmen Merck, DuPont-Merck, Schering Plough, Hoffmann La Roche und Amgen gefördert.

weitere Untersuchungen). c) Bei der Abspaltung vom Harz kann gleichzeitig eine Aktivierung^[10] durch Bildung eines Thioglycosids stattfinden. Dies entspricht der ersten Stufe einer möglichen weiteren Reaktionssequenz. Die beiden letztgenannten Reaktionen wurden wie in Schema 1 gezeigt durchgeführt und lieferten die Verbindungen **7** (*hv*, THF, 25 °C, 95 %) bzw. **A**^[11] (PhSSiMe₃, ZnI₂, *n*Bu₄NI, 92 %).^[12]

Da damit der Beweis erbracht war, daß dieses Prinzip funktioniert, untersuchten wir, ob die Methode auch auf komplizierter gebaute Verbindungen anwendbar ist. Wir wählten dazu das mit Phytoalexin-Elicitoren^[13] verwandte Dodecasaccharid **1** als Zielmolekül, dessen erfolgreiche Synthese in Schema 2 gezeigt ist. Zunächst wurde **9** mit dem Donor **B** in Gegenwart des Aktivators DMTST^[14] gekuppelt und die Fmoc-Gruppe durch Et₃N entfernt (→**10**, 90 % ausgehend von **9**).^[15] Danach wurde der dritte Baustein, das Thioglycosid **C**, mit Hilfe von DMTST und Tetramethylharnstoff mit dem an das Harz gebundenen Disaccharid verknüpft (→**11**, 78 %); durch Entfernen der Silylgruppe mit HF·py in THF entstand **12**. Die photolytische Abspaltung des Glycosyl-(4-hydroxybenzoesäure)esters vom Polymer **11** (*hv*, THF, 25 °C) lieferte ausschließlich das β-Anomer von **11b** (63 % Gesamtausbeute aus **8**, Schema 1 und 2). In Gegenwart von PhSSiMe₃, ZnI₂ und *n*Bu₄NI wurde bei 40–45 °C das Trisaccharid vom Polymer **11** abgespalten, wobei gleichzeitig eine Aktivierung unter Bildung des Phenylthioglycosid-Donors **11a** stattfand (76 %). Durch Glycosylierung nach der DMTST-Methode wurde das Polymer **12** mit dem Baustein **11a** beladen, wobei das polymergebundene Hexasaccharid **13** entstand (61 % aus **11**). Die zweimalige Wiederholung des Prozesses aus Desilylierung und Beladung mit dem Trisaccharid **11a** führte über die Verbindung **14** zum polymergebundenen Dodecasaccharid **15**. Die photolytische Abspaltung vom Harz (*hv*, THF,



Schema 2. Festphasensynthese des Dodecasaccharids **1** mit den Schlüssel-Thioglycosid-Donoren **A–C**.^[6] a) **B** (3.0 Äquiv.), DMTST (12.0 Äquiv.), Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h; b) Et₃N/THF (1/4), 25 °C, 1 h, 90 % über 2 Stufen; c) **C** (3.0 Äquiv.), DMTST (12.0 Äquiv.), TMU (12.0 Äquiv.), Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h, 78 %; d) PhSSiMe₃ (6.0 Äquiv.), ZnI₂ (2.5 Äquiv.), *n*Bu₄NI (1.0 Äquiv.), CICH₂CH₂Cl, 40–45 °C, 2 h, 76 %; e) *hv*, THF, 25 °C, 15 h, 63 % aus **8**; f) HF·py, THF, 25 °C, 15 h; g) **11a** (3.0 Äquiv.), DMTST (12.0 Äquiv.), Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h, 61 % über 2 Stufen; h) HF·py, THF, 25 °C, 15 h; i) **11a** (3.0 Äquiv.), DMTST (12.0 Äquiv.), Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h, 56 % über 2 Stufen; j) HF·py, THF, 25 °C, 15 h; k) **11a** (3.0 Äquiv.), DMTST (12.0 Äquiv.), Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h, 54 % über 2 Stufen; l) *hv*, THF, 25 °C, 20 h, 10 % Gesamtausbeute aus **8**. Bn = Benzyl; Bz = Benzoyl; DMTST = (Dimethylthio)methylsulfoniumtrifluormethansulfonat; Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl; py = Pyridin; TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl; TMU = Tetramethylharnstoff.

25 °C) lieferte schließlich die Zielverbindung, das freie Dodecasaccharid **1** (Tabelle 1),^[16] als alleiniges Stereoisomer (ca. 10 % Gesamtausbeute an isoliertem Produkt^[17] aus **8**).

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Eigenschaften von **1**, **11a** und **11b**.

11a (β -Anomer): $R_f = 0.49$ (Kieselgel, Essigester/*n*-Pentan 1/2); $[\alpha]_D^{25} = +29.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 2926, 2857, 1732, 1602, 1453, 1364, 1264, 1094, 1070, 1027, 847, 748, 709 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96\text{--}7.00$ (m, 60 H, Ar-H), 5.66 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 5.28–5.21 (m, 2 H), 5.15–5.09 (m, 3 H), 4.86 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.73 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.65 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.59–4.39 (m, 7 H), 4.25 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 3.83–3.76 (m, 5 H), 3.72–3.66 (m, 3 H), 3.59–3.55 (m, 2 H), 3.52–3.50 (m, 1 H), 3.38–3.36 (m, 1 H), 0.98 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.8, 165.4, 165.1, 164.5, 136.9, 138.6, 138.0, 137.7, 137.5, 135.8, 135.5, 133.7, 133.4, 133.1, 132.9, 132.8, 132.6, 132.1, 129.9, 129.8, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.1, 128.1, 127.9, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 100.9, 100.1, 85.5, 83.0, 79.5, 78.5, 78.3, 75.9, 75.7, 75.6, 75.1, 75.0, 74.9, 74.1, 74.0, 73.9, 73.5, 70.8, 69.2, 68.7, 67.9, 62.5, 26.8, 19.8$; ES⁺-MS: ber. für $\text{C}_{103}\text{H}_{98}\text{O}_{20}\text{SSiNa}$ $[M+\text{Na}]^+$: 1739, gef.: 1739.

11b (β -Anomer): $R_f = 0.23$ (Kieselgel, Essigester/*n*-Pentan 1/2); $[\alpha]_D^{25} = +10.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3387, 3068, 2931, 1735, 1606, 1452, 1265, 1092, 1070, 1026, 744, 706 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04\text{--}7.00$ (m, 57 H, Ar-H), 6.61 (d, 2 H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ar-H), 6.43 (breites s, 1 H), 6.00 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, H_{A-1}), 5.82 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 5.65 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 5.36 (t, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H), 5.25 (t, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H), 5.14–5.07 (m, 2 H), 4.88 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.74 (d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.58–4.38 (m, 7 H), 4.24 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.00–3.94 (m, 2 H), 3.85–3.78 (m, 3 H), 3.69–3.50 (m, 6 H), 3.30 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1 H), 0.95 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.0 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.6, 165.5, 165.1, 164.9, 164.7, 164.6, 164.0, 163.7, 160.8, 138.6, 138.1, 137.7, 137.5, 135.7, 135.5, 133.5, 133.3, 133.2, 133.1, 133.0, 133.0, 132.6, 132.3, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.6, 127.5, 127.3, 121.1, 120.6, 115.5, 115.2, 100.5, 100.2, 92.5, 83.0, 79.5, 78.1, 75.8, 75.7, 75.4, 75.2, 75.0, 74.9, 74.2, 73.9, 73.6, 72.7, 71.7, 71.0, 70.5, 69.3, 69.2, 66.6, 62.7, 26.7, 19.1$; ES⁺-MS: ber. für $\text{C}_{104}\text{H}_{98}\text{O}_{23}\text{SiNa}$ $[M+\text{Na}]^+$: 1766, gef.: 1765; ES⁻-MS: ber. für $\text{C}_{104}\text{H}_{97}\text{O}_{23}\text{Si}$ $[M-\text{H}]^-$: 1741, gef.: 1741.

1: $R_f = 0.42$ (Kieselgel, Essigester/*n*-Pentan 1/1); $[\alpha]_D^{25} = -7.50$ ($c = 0.20$, CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3404, 3064, 2922, 2855, 1731, 1602, 1453, 1366, 1264, 1096, 1067, 1028, 746, 708 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97\text{--}6.96$ (m, 192 H, Ar-H), 6.62 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-H), 6.11 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, H_{A-1}), 5.85–5.76 (m, 4 H), 5.69 (dd, $J = 8.5, 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), 5.47 (t, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H), 5.34–5.28 (m, 4 H), 5.25–5.03 (m, 12 H), 4.90–4.67 (m, 12 H), 4.57–4.23 (m, 25 H), 4.17–3.92 (m, 12 H), 3.86–3.36 (m, 32 H), 3.30–2.83 (m, 12 H), 0.87 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); MALDI-MS: ber. für $\text{C}_{347}\text{H}_{320}\text{O}_{82}\text{SiNa}$ $[M+\text{Na}]^+$: 5869, gef.: 5869.

Die Vorteile dieser neuen Technik liegen in der Konvergenz bei Synthesen nach dem Baukastenprinzip, in den hohen Ausbeuten der Glycosylierungen, in der Erhaltung der stereochemischen Integrität während des Beladens und des Abspaltens sowie in der Flexibilität der Methode. Es können nun Strategien zur Herstellung umfassender kombinatorischer Oligosaccharid-Bibliotheken für chemisch-biologische und andere Untersuchungen entwickelt und angewendet werden.

Eingegangen am 8. Januar 1998 [Z11345]

Stichwörter: Festphasensynthesen • Glycoside • Oligosaccharide • Photolabile Linker • Thioglycoside

- [1] a) F. Balkenhohl, C. von dem Brunsche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2289–2337; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; c) M. A. Gallop, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. Foder, E. M. Gorden, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1251; d) E. M. Gorden, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. Foder, M. A. Gallop, *ibid.* **1994**, *37*, 1385–1401; e) W. H. Moos, G. D. Green, M. R. Pavia, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1993**, *28*, 315–324.

- [2] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Deroose, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 449–550.
- [3] Für verwandte Arbeiten, die vor August 1996 erschienen, siehe Lit. [2]. Für neuere Arbeiten siehe: a) R. Rodebaugh, S. Joshi, B. Fraser-Reid, M. H. Geysen, G. M. Paul, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5660–5661; b) J. Rademann, R. R. Schmidt, *ibid.* **1997**, *62*, 3650–3653; c) I. Yukishige, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5562–5566; d) R. Liang, L. Yan, J. Loebach, M. Ge, Y. Uozumi, K. Sekanina, N. Horan, J. Gildersleeve, C. Thompson, A. Smith, K. Biswas, C. W. Still, D. Kahne, *Science* **1996**, *274*, 1520–1522; e) Y. Ito, O. Kanie, T. Ogawa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2691–2693; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2510–2512.
- [4] Für eine Reihe von photolabilen Linkern, die in der Festphasen-Oligosaccharid-Synthese verwendet wurden, siehe: a) U. Zehavi, B. Amit, A. Patchornik, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2281–2285; b) Lit. [3a]; für Synthesen von photolabilen Linkern siehe: c) C. P. Holmes, D. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *8*, 2318–2321; d) H. Venkatesan, M. M. Greenberg, *ibid.* **1996**, *61*, 525–529; e) A. Ajayagosh, R. V. N. Pillai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 777–780; für einen Übersichtsartikel über photolabile Schutzgruppen siehe: R. V. N. Pillai in *Organic Photochemistry*, Vol. 9 (Hrsg.: A. Padwa), Marcel Dekker, New York, **1987**, S. 225.
- [5] Die Ausbeute wurde anhand des Massengewinns des Polymers berechnet.
- [6] Die β -Konfiguration dieses und nachfolgender Glycosylierungsprodukte wurde durch die Benzoyloxygruppe in der C-2-Position des Glycosyldonors sichergestellt. Die Thioglycoside **A**–**C** wurden nach Standardmethoden hergestellt.
- [7] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334.
- [8] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [9] Die Ausbeuten dieser und nachfolgender Schritte beziehen sich auf die nach Photolyse erhaltenen, isolierten Produkte, die spektroskopisch und chromatographisch homogen waren.
- [10] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189–4192.
- [11] Die Verbindung **A'** wurde als Gemisch der α - und β -Anomere erhalten (ca. 1:1).
- [12] S. Hanessian, C. Bacquet, N. Lehong, *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, C3–C6.
- [13] Für einen Übersichtsartikel über Phytoalexin-Elicitoren siehe: A. Darvill, C. Augur, C. Bergmann, R. W. Carlson, J.-J. Cheong, S. Eberhard, M. G. Hahn, V.-M. Ló, V. Marfà, B. Meyer, D. Mohnen, M. A. O'Niell, M. D. Spiro, H. van Halbeek, W. S. York, P. Albersheim, *Glycobiology* **1992**, *2*, 181.
- [14] P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, 9.
- [15] Die Verbindungen **10**, **11** und **13** wurden direkt durch Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ionization (MALDI)-Massenspektroskopie der beads analysiert; siehe: a) G. Siuzdak, J. K. Lewis, *Combinatorial Chemistry*, im Druck; b) M. C. Fitzgerald, K. Harris, C. G. Shelvin, G. Siuzdak, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 979–982.
- [16] Zwar liegt eine vollständige Zuordnung der NMR-Signale von **1** außerhalb des Rahmens dieser Publikation, doch seien folgende charakteristische Signale erwähnt: Ein deutliches Signal für zwei der Arenprotonen des Spacers tritt bei $\delta = 6.61\text{--}6.63$ und ein Dublett für das anomere Proton H_{A1} am Spacer bei ca. $\delta = 6.10$ auf. Für jede der Trisaccharid-Untereinheiten liegen die Signale des ursprünglichen $\text{C}_A\text{-3-Protons}$ des Zuckerdonors **A** wie erwartet im Bereich $\delta = 5.76\text{--}5.80$. Nach jeder Verlängerung um eine Trisaccharideinheit nahm die Zahl der $\text{C}_A\text{-3-Protonensignale}$ jeweils um eins zu.
- [17] Die Ausbeuten beziehen sich auf isolierte, spektroskopisch homogene Produkte.