

SYNTHESE EINER TETRASACCHARIDEINHEIT DES KAPSELPOLY-SACCHARIDES VON *Streptococcus pneumoniae* TYP 9V*

HANS PAULSEN UND BERND HELPAF

Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13 (Bundesrepublik Deutschland)

(Eingegangen am 3. Februar 1988; angenommen am 4. April 1988)

ABSTRACT

In the synthesis of 8-methoxycarbonyloctyl *O*-(α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2-acetamido-2-deoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranoside, which represents a component of the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type 9V, the key step was the coupling of α -D-Galp-(1 \rightarrow 3)- β -D-ManpNAc-(1 \rightarrow 4)-D-Glc as glycosyl donor with 8-ethoxycarbonyloctyl 6-*O*-acetyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside as glycosyl acceptor by use of the imidate method. Only the β -imidate of the trisaccharide could be employed in this glycosidation reaction to give stereoselectively the tetrasaccharide in high yield. The α -imidate of the trisaccharide led to hydrolysis of the imidate group.

ZUSAMMENFASSUNG

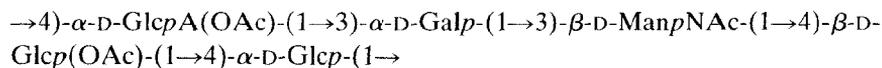
In der Synthese von 8-Methoxycarbonyloctyl-*O*-(α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2-acetamido-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranosid, welches in dem Kapselpolysaccharid von *Streptococcus pneumoniae* Typ 9V enthalten ist, ist der Schlüsselschritt die Kopplung eines dargestellten Trisaccharidblockes der Struktur α -D-Galp-(1 \rightarrow 3)- β -D-ManpNAc-(1 \rightarrow 4)-D-Glc als Glycosyldonator mit 8-Ethoxycarbonyloctyl-6-*O*-acetyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid als Glycosylakzeptor nach dem Imidatverfahren. Die Glycosidierungsreaktion gelingt stereoselektiv in hoher Ausbeute zum Tetrasaccharid nur mit dem β -Imidat des Trisaccharides. Mit dem α -Imidat des Trisaccharides erfolgt eine Hydrolyse der Imidatgruppierung.

EINFÜHRUNG

Bei den grampositiven Bakterien *Streptococcus pneumoniae* findet man als Oberflächenkomponente eine Schicht von Kapselpolysacchariden, die die immuno-

*LXXXIX. Mitteilung der Serie "Bausteine von Oligosacchariden". LXXXVIII. Mitteil., siehe Zit. 1.

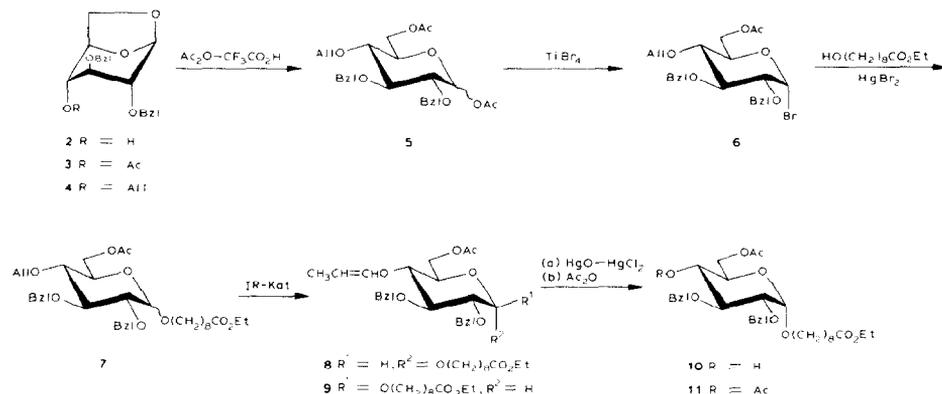
genen Determinanten der Mikroorganismen darstellen². Von *Streptococcus pneumoniae* sind zahlreiche Serotypen bekannt³, bei denen die typspezifischen Kapselpolysaccharide erheblichen strukturellen Variationen unterliegen. In etlichen Typen kommt β -glycosidisch verknüpfte 2-Acetamido-2-desoxy-D-mannose oder die entsprechende Urnsäure als wichtiges Bauelement vor. Die Herstellung einer solchen β -glycosidischen Bindung zur reaktionsträgen 4-OH-Gruppe der D-Glucose stellt ein besonderes Problem dar. In einer vorhergehenden Veröffentlichung⁴ haben wir hierfür eine Lösung angegeben und eine Reihe von Oligosaccharidsequenzen verschiedener Typen von *Streptococcus pneumoniae* synthetisiert. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Synthese eines Tetrasaccharides mit Spacer, dessen Kohlenhydratkomponente in dem Kapselpolysaccharide von *Streptococcus pneumoniae* Typ 9V enthalten ist. Die "repeating unit" dieses Typs besitzt die Struktur⁵ **1**.



1

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Es war vorgesehen, aus der Pentasaccharidsequenz **1** die Tetrasaccharideinheit zu synthetisieren, die keine D-Glucuronsäure enthält und an der endständigen D-Glucoseeinheit α -glycosidisch mit einem Spacer verknüpf ist. Für die Synthese wird die folgende Strategie entwickelt. Es soll eine Blocksynthese durchgeführt werden, wobei das von uns⁴ schon früher synthetisierte Strukturelement β -D-ManpNAc-(1 \rightarrow 4)-D-Glc zunächst am nicht reduzierenden Ende α -glycosidisch um eine D-Galactoseeinheit verlängert wird. Anschließend soll der so erhaltene Trisaccharidblock β -glycosidisch an ein geeignetes D-Glucosederivat geknüpft werden, das am anomeren Zentrum die Spacereinheit enthält. Für dieses Aufbau-



schema sind zunächst die geeigneten Glycosylakzeptoren und -donatoren zu synthetisieren.

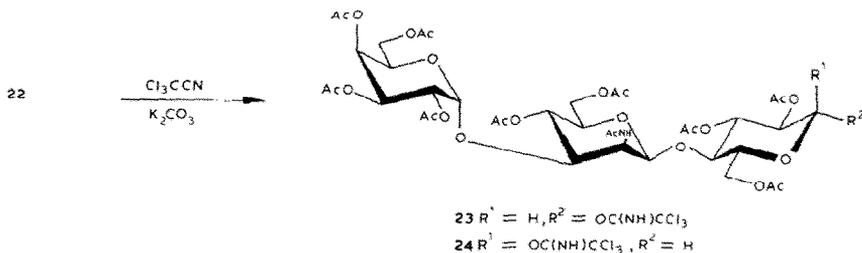
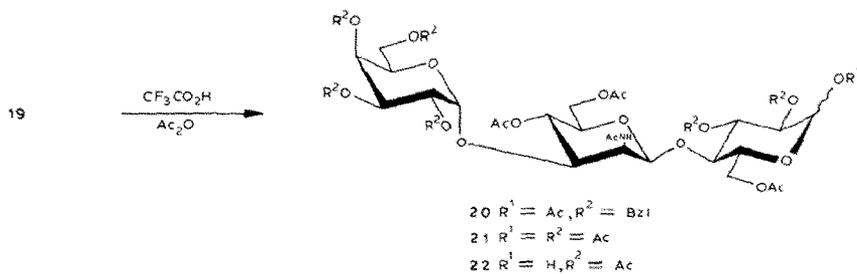
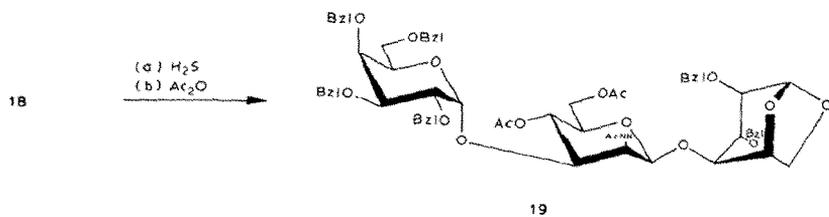
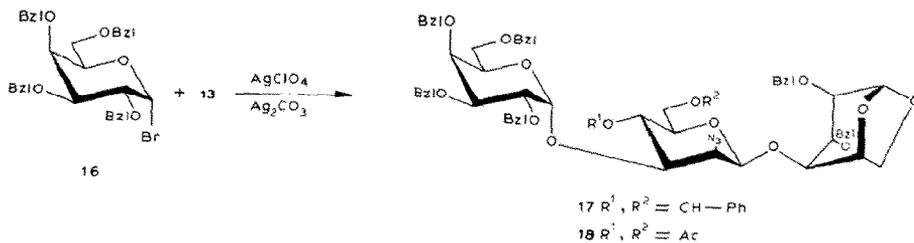
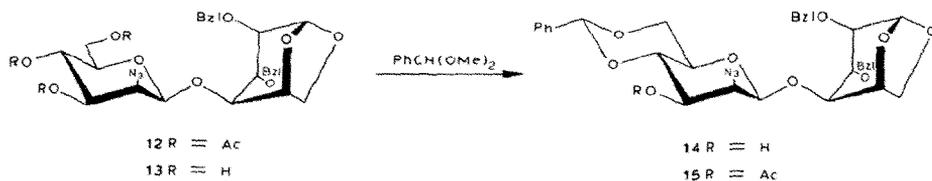
Für die Darstellung des spacerhaltigen Glycosylakzeptors dient als Ausgangsprodukt die 1,6-Anhydroverbindung **2**, die durch säurekatalysierte Cyclisierung aus Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucofuranosid⁶ nach Michel⁷ leicht zu erhalten ist. Eine essentielle Präsenz von Trihalogenethanol bei der Cyclisierung, wie sie angegeben wird, ist nach unseren Befunden nicht notwendig. Aus **2** ist leicht das Acetat **3** und die gewünschte Allylverbindung **4** zu erhalten. Die Acetolyse in Gegenwart von Trifluoressigsäure liefert das Acetat **5**, das sich quantitativ mit Titanatetrambromid⁸ in das Glycosylbromid **6** überführen läßt.

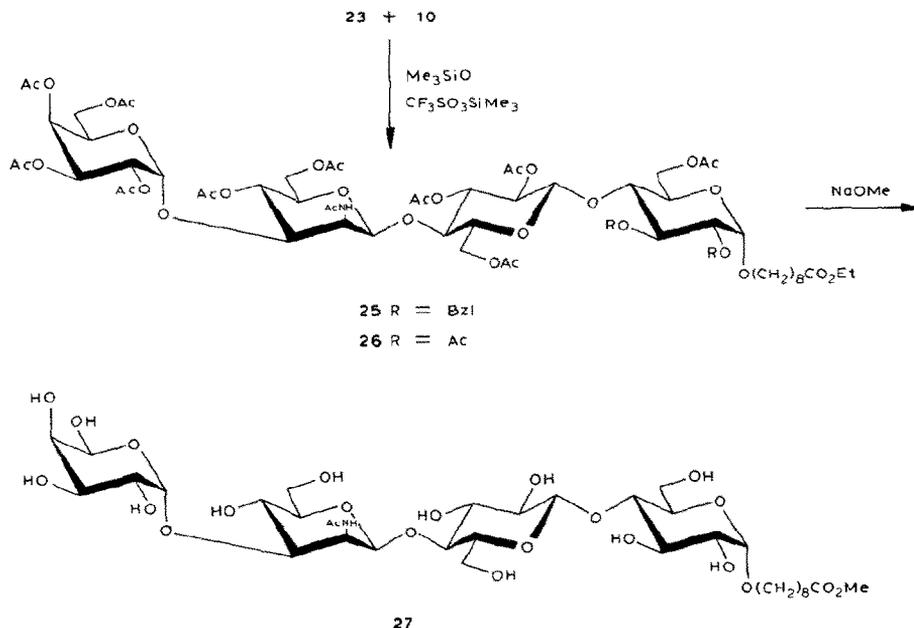
Die Glycosidierungsreaktion von **6** mit 8-Ethoxycarboonyloctanol⁹ ergibt in Gegenwart von Quecksilberbromid zu 85% **7**. Die Glycosidierung verläuft nicht selektiv, denn man erhält das α - und β -Anomere im Verhältnis 2,8:1. Das Anomerengemisch ist auf dieser Stufe nicht zu trennen. Lagert man jedoch die Allyletherderivate mit (1,5-Cyclooctadien)bis(methyldiphenylphosphan)iridium(I)-hexafluorophosphat¹⁰ in die Enolether **8** und **9** um, so sind die Anomeren auf dieser Stufe chromatographisch gut zu trennen. Im gewünschten Hauptprodukt wird mit Quecksilbersalzen¹¹ der Enolether zum Glycosylakzeptor **10** gespalten. Das aus **10** erhältliche Acetat **11** bestätigt im ¹H-N.m.r.-Spektrum die angegebene Struktur.

Zum Aufbau des Trisaccharidblocks als Glycosyldonor wird das von uns⁴ schon früher benutzte Disaccharid **12** verwendet. Die Entacetylierung von **12** liefert **13**. Hieraus ist durch Umsetzung mit Benzaldehyddimethylacetal¹² das selektiv geschützte Produkt **13** zu erhalten. Die Acetylierung von **14** ergibt **15** aus dessen ¹H-N.m.r.-Spektrum erkennbar ist, daß OH-3' acetyliert ist. Zur Kettenverlängerung an der OH-3'-Gruppe in **14** wird vorteilhaft das am besten durch Halogenierung mit Titanatetrambromid⁸ zugängliche D-Galactosederivat¹³ **16** verwendet. In Gegenwart von Silberperchlorat-Silbercarbonat ergibt die Umsetzung des Bromids **16** mit **13** in 59% das Trisaccharid **17**. Die Reaktion verläuft nahezu stereoselektiv und ergibt das entsprechende β -Produkt nur in Spuren. Die neu hergestellte α -glycosidische Verknüpfung wird durch das ¹H-N.m.r.-Spektrum belegt, in dem man das H-1"-Signal bei δ 5.52 mit einer Kopplung von $J_{1'',2''}$ 3.5 Hz beobachtet.

Zur Umwandlung des Trisaccharides **17** wird zunächst mit Trifluoressigsäure die Benzylidengruppe abgespalten und das erhaltene Diol zu **18** nachacetyliert. Die Azidogruppe in **18** wird mit Schwefelwasserstoff¹⁴ reduziert und durch *N*-Acetylierung in die Acetamidoverbindung **19** überführt. Im nächsten Schritt erfolgt die Öffnung des 1,6-Anhydrorings durch Acetolyse in Gegenwart von Trifluoressigsäure. Man gelangt zu **20**, das als Anomerengemisch im Verhältnis α : β wie 1,4:1 vorliegt. Durch Hydrogenolyse von **20** werden dann sämtliche Benzyletherschutzgruppen abgespalten. Das gebildete Produkt wird unmittelbar zum Undekaacetat **21** acetyliert.

Für den Glycosidierungsschritt mit dem Trisaccharidblock soll aufgrund der guten Erfahrungen in dieser Substanzklasse das Imidatverfahren^{15,16} angewendet





werden. Hierfür muß die anomere Hydroxylgruppe freigesetzt werden. Durch Behandlung von **21** mit Piperidin¹⁷ gelangt man zum selektiv an C-1 entblockierten Produkt **22**. Diese Verbindung wird in Dichlormethan in Gegenwart von Kaliumcarbonat an Trichloracetonitril addiert. Hierbei beobachtet man eine relativ langsame Imidatbildung. Es wird zunächst das β -Imidat **23** gebildet, dessen Anteil nach 26 h ein Maximum erreicht. Erst nach 5 Tagen ist die vollständige Isomerisierung zum thermodynamisch stabileren α -Imidat **24** abgeschlossen. Die beiden Imidate **23** und **24** sind chromatographisch leicht trennbar. So erhält man aus einem Ansatz nach 26 h Reaktionszeit mit 58% die optimale Ausbeute an β -Imidat **23** neben 21% α -Imidat **24**. Dieses Ergebnis ist wichtig, da die anomeren Imidate jetzt getrennt auf ihre Reaktivität bei der Glycosidierungsreaktion überprüft werden können.

Die OH-4-Gruppe im Glycosylakzeptor **10** ist relativ reaktionsträge, so daß der Glycosidierungsschritt einen guten Test auf die Leistungsfähigkeit des Glycosidierungsverfahren darstellt. Zunächst wird das α -Imidat **24** mit **10** in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat¹⁸ umgesetzt. Hierbei erhält man jedoch nach kurzer Zeit das Hydrolyseprodukt **22** aus dem Imidat und das Verknüpfungsprodukt nur in Spuren. Setzt man dagegen das reaktivere β -Imidat **23** mit **10** in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat¹⁸ um, so ist nach wenige Minuten die Reaktion beendet, und man kann in 73% das Tetrasaccharid **25** isolieren. Das ¹H-N.m.r.-Spektrum von **25** zeigt für H-1' bei δ 4.72 eine Resonanz mit der Kopplungskonstanten $J_{1',2'}$ 7.8 Hz und damit eindeutig die neue β -glycosidische Verknüpfung an. Der Verknüpfungs-

TABELLE I

¹H-N.M.R.-DATEN DER PYRANOSERING-PROTONEN

Verbin- dung	Chemische Verschiebung (δ) und Multiplizität											Kopplungskonstanten (erster Ordnung) (Hz)						Lösungs- mittel
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}				
<i>D-Glucose-Monosaccharid-Einheit</i>																		
2	5.44m	3.36m	3.61m	3.61m	4.52d	4.20dd	3.73dd					0.9	6.0	7.3	CDCl ₃			
3	5.46s	3.34m	3.51m	4.74m	4.56dd	4.12dd	3.74dd					0.9	5.9	7.3	CDCl ₃			
4	5.31s	3.20m	3.20m	3.42m	4.44m	3.81dd	3.56dd					1.0	5.7	7.3	CDCl ₃			
5	6.30d	3.61dd	3.90dd	3.41dd	3.90m	4.26m	4.26m	3.5	9.6	9.1	10.2				CDCl ₃			
6	6.36d	3.46dd	3.98dd	3.44dd	4.09ddd	4.30m	4.30m	3.7	9.1	9.1	10.3				CDCl ₃			
7	4.79d	3.52dd	4.20dd	3.45dd	4.43m	4.43m	4.43m	3.6	9.6	9.0	9.9				C ₆ D ₆			
8	4.70d	3.47dd	3.90dd	3.57dd	3.86ddd	4.26dd	4.21dd	3.7	9.9	9.2	10.5	2.5	4.9	12.4	CDCl ₃			
9	4.38d	3.39dd	3.55dd	3.64dd	3.51ddd	4.33dd	4.19dd	8.1	9.3	9.1	10.1	2.2	5.4	12.4	CDCl ₃			
10	4.74d	3.50dd	3.81dd	3.42dd	3.77ddd	4.42dd	4.20dd	3.8	10.0	9.2	10.4	4.9	2.2	12.6	CDCl ₃			
11	4.72d	3.58dd	3.92dd	5.00dd	3.86ddd	4.21dd	3.99dd	3.8	10.0	9.8	10.7	4.1	2.3	12.8	CDCl ₃			
<i>D-Mannose-Einheit</i>																		
12	5.02d	4.16dd	4.98dd	5.28dd	3.61ddd	4.20m	4.20m	0.9	3.7	9.9	10.0	2.8	4.9		CDCl ₃			
13	4.83s	3.92d	3.62dd	3.69dd	3.19m	3.71m	3.71m	1.4	3.8	9.1	9.0				CDCl ₃			
14	4.98d	4.09dd	3.79m	3.79m	3.31ddd	4.27dd	3.82dd	1.1	3.7	9.9	9.6	4.8	9.0	10.1	CDCl ₃			
15	5.03d	4.30dd	5.05dd	3.85dd	3.42ddd	4.27dd	4.00dd	1.0	3.7	9.9	10.1	4.8	9.0	10.3	CDCl ₃			
17	4.47d	3.71dd	3.54dd	3.50dd	3.06ddd	4.12dd	4.03dd	0.9	3.7	9.9	10.0	8.7	4.7	9.9	C ₆ D ₆			
18	4.63dd	3.76dd	3.44dd	5.63dd	3.23ddd	4.26dd	4.20dd	0.9	3.5	9.5	9.8	4.4	2.4	12.1	C ₆ D ₆			
19	4.61s	4.97m	4.26m	5.48m	4.02m	4.02m	4.02m								C ₆ D ₆			
20	5.07m	5.07m	4.01dd	5.41dd	3.43ddd	4.46dd	4.08dd	4.2	8.6	8.0	8.0	3.3	3.3	12.0	C ₆ D ₆			
21	4.67d	5.01ddd	4.04dd	5.33dd	3.23ddd	4.35dd	3.99dd	1.2	4.2	9.2	9.7	4.9	2.4	12.2	C ₆ D ₆			
22	4.77s	4.90dd	4.00dd	5.28dd	3.13ddd	4.28dd	4.00dd	4.4	4.4	9.4	9.7	4.9	3.0	12.5	C ₆ D ₆			
23	4.49d	4.92ddd	3.98dd	5.28dd	3.08ddd	4.28dd	3.91dd	1.4	4.4	9.5	9.9	4.9	2.5	12.6	C ₆ D ₆			
24	4.81d	4.99ddd	4.05dd	5.31dd	3.33ddd	4.35dd	4.04dd	1.4	4.5	9.4	9.7	4.8	2.6	12.6	C ₆ D ₆			
25	4.52d	4.91ddd	3.97dd	5.29dd	3.13ddd	4.32dd	3.91dd	1.6	4.2	9.7	9.4	4.4	2.2	12.5	C ₆ D ₆			
26	4.56s	4.98ddd	4.02dd	5.30dd	3.25ddd	4.37dd	3.99dd	4.3	4.3	9.7	9.2	4.7	3.2	12.0	C ₆ D ₆			
27	4.20d	4.06dd	3.79dd					1.4	4.0	10.0					CD ₃ OD			

D-Glucose-Einheit (1→4)-gebunden an D-Mannose															
12	5.45s	3.33s	3.74m	3.94s	4.68dd	4.01dd	3.77dd	0.9	6.0	7.3	CDCl ₃				
13	5.44s	3.33s	3.79m	3.88s	4.65d	3.93d	3.73dd	0.9	5.8	7.3	CDCl ₃				
14	5.48s	3.35s	3.74m	3.94s	4.93d	4.04dd	3.78dd	0.9	5.7	7.3	CDCl ₃				
15	5.47s	3.35s	3.74m	3.91s	4.66d	4.03d	3.78dd	5.8	5.8	7.1	CDCl ₃				
17	5.66s	3.43s	3.97m	3.72s	4.27d	3.79d	3.55dd	5.7	5.7	7.2	C ₆ D ₆				
18	5.65s	3.43s	3.95m	3.82s	4.43d	3.87d	3.57dd	5.6	5.6	7.2	C ₆ D ₆				
19	5.56s	3.40s	3.91s	3.61s	4.51d	3.73d	3.42dd	5.9	5.9	7.2	C ₆ D ₆				
20	6.57d	3.51dd	4.14dd	3.70dd	4.14m	4.59dd	4.44dd	4.7	1.8	12.1	C ₆ D ₆				
21	6.59d	5.27dd	5.77dd	3.79dd	4.20dd	4.54dd	4.47dd	3.5	10.1	9.3	C ₆ D ₆				
22	5.46d	5.07dd	5.91dd	3.90dd	4.35dd	4.64dd	4.55dd	3.4	10.2	9.4	C ₆ D ₆				
23	5.92d	5.51dd	5.39dd	3.73dd	3.30m	4.37m	4.37m	8.0	9.5	8.9	10.0	C ₆ D ₆			
24	6.83d	5.26dd	5.94dd	3.89dd	4.42dd	4.59dd	4.53dd	3.7	10.0	9.7	10.1	4.2	2.5	12.3	C ₆ D ₆
25	4.72d	5.28dd	5.36dd	3.71dd	3.28m	4.30m	4.30m	7.8	9.8	8.8	9.9	C ₆ D ₆			
26	4.48d	5.17dd	5.37dd	3.64dd	3.37dd	4.50dd	4.35dd	7.8	9.5	8.8	10.0	3.7	1.8	12.1	C ₆ D ₆
27	4.40d	3.28dd	3.50dd	3.65				8.0	9.3	8.8					CD ₃ OD
D-Glucose-Einheit (1→4)-gebunden an D-Glucose															
25	4.75d	3.50dd	4.22dd	3.83dd	4.11dd	4.71dd	4.36dd	3.6	9.4	8.9	9.8	1.9	5.9	11.5	C ₆ D ₆
26	5.05d	5.08dd	5.92dd	3.73dd	4.13	4.65dd	4.29dd	3.8	9.8	9.0	10.2	1.8	4.0	12.2	C ₆ D ₆
27	4.16d	3.44dd	3.75					3.7	9.8						CD ₃ OD
D-Galactose-Einheit															
16	6.51d	3.98m	3.98m	3.98m	4.20dd	3.56m	3.56m	3.0							CDCl ₃
17	5.52d	4.01dd	4.29m	4.29m	4.29m	4.18dd	3.83dd	3.5	10.1						C ₆ D ₆
18	4.96d	4.21dd	4.09dd	4.47m	4.47m	3.79dd	3.66dd	3.5	9.9	2.6					C ₆ D ₆
19	4.80d	4.24m	4.24m	4.65m	4.65m	3.89dd	3.72dd	3.5							C ₆ D ₆
20	5.18d	4.27dd	4.14m	4.14m	4.79m	3.91m	3.91m	3.4	10.3						C ₆ D ₆
21	5.62d	5.40dd	5.94m	5.94m	5.43dd	4.68dd	4.28dd	3.4	10.3						C ₆ D ₆
22	5.61d	5.41m	5.90m	5.90m	5.40dd	4.67dd	4.53dd	3.4	10.6						C ₆ D ₆
23	5.63d	5.41dd	5.97m	5.97m	5.47dd	4.67dd	4.29dd	3.5	10.5						C ₆ D ₆
24	5.60d	5.40dd	5.92m	5.92m	5.43dd	4.64dd	4.40dd	3.6	10.2						C ₆ D ₆
25	5.60d	5.40dd	5.93m	5.93m	5.43dd	4.63dd	4.27dd	3.5	10.4						C ₆ D ₆
26	5.61d	5.41dd	5.95m	5.95m	5.46dd	4.64dd	4.27dd	3.6	10.1						C ₆ D ₆
27	5.15d	3.79dd						3.9	10.4						CD ₃ OD

schritt verläuft völlig selektiv und liefert mit Retention unter Nachbargruppenbeteiligung nur das β -glycosidisch verknüpfte Produkt. Das unterschiedliche Verhalten von α - und β -Imidat ist bemerkenswert. Offenbar ist das α -Imidat **24** im Hinblick auf die reaktionsträge OH-4-Gruppe nicht mehr reaktiv genug und die parallel einsetzende Hydrolyse wird zur Hauptreaktion. Mit dem reaktiveren β -Imidat **23** ist die Verknüpfungsreaktion gerade noch und mit sehr guter Ausbeute möglich.

Zur Entblockierung werden in **25** zunächst hydrogenolytisch die zwei Benzylethergruppierungen abgespalten, und das resultierende Diol wird zu **26** nachacetyliert. Aus **26** kann in nahezu quantitativer Ausbeute durch katalytische alkalische Entacetylierung das entblockierte Tetrasaccharid **27** freigesetzt werden. Hierbei wird der Ethylester des Spacers in den Methylester umgewandelt. In dem $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektrum von **27** findet man die erwarteten Signale der anomeren Protonen H-1''' bei δ 5.15 ($J_{1''',2''}$ 3.9 Hz), H-2'' bei δ 4.20 ($J_{1'',2''}$ 1.4 Hz), H-1' bei δ 4.40 ($J_{1',2'}$ 8.0 Hz) und H-1 bei δ 4.16 ($J_{1,2}$ 3.7 Hz). Die Tieffeldverschiebung von H-2'' nach δ 4.06 wird durch die benachbarte Acetamidofunktion hervorgerufen¹⁹. Mit **27** steht eine Verbindung zur Verfügung, die sowohl an Proteine als auch an feste Träger gekoppelt⁹ werden kann.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter 241 oder 243 in 1-dm-Küvetten bei 589 nm. $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektren: Bruker WH 270 oder WM 400, innerer Standard Tetramethylsilan. Bei Messungen in D_2O beziehen sich die chemischen Verschiebungen auf die DOH-Resonanz bei δ 4.64. Zur Zuordnung der Protonen wurden vielfach 2D-N.m.r.-Experimente durchgeführt. Die Kopplungskonstanten wurden 1. Ordnung ausgewertet. Die bei 1,6-Anhydroverbindungen auftretenden kleinen Fernkopplungen wurden nicht berücksichtigt. Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel-Fertigfolie (Merck, GF₂₅₄) verfolgt. Detektion: Ethanol- H_2SO_4 10:1 (v/v) und Wärmebehandlung. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (230–400 mesh) bei Mitteldruck. Alle Lösungsmittel wurden destilliert. Die Glycosidsynthesen wurden in einer N_2 -Atmosphäre unter strengstem Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Bei Silbersalzkatalyse wurde unter Lichtausschluß in Braunglaskolben gearbeitet.

1,6-Anhydro-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucofuranose (2). — Eine Lösung von Methyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucofuranosid⁶ (10.0 g, 26.7 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (500 mg) in Benzol (80 mL) wird unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 h (D.c.: Toluol–Aceton 4:1, v/v) wird eingengt und in Diethylether aufgenommen. Es wird mit 10%iger NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Eine Chromatographie an Kieselgel wird mit Toluol–Ethylacetat 20:1 \rightarrow 10:1 (v/v) als Laufmittel durchgeführt; Ausb. 4.88 g (53%), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -54° (*c* 1.6, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoserings siehe Tab. I): δ 7.39–7.24 (m, 10 H, 2 Ph), 4.53 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.52, 4.42 (2 d, 2 H, J 12.2 Hz, CH_2Ph), OH gegen Deuterium ausgetauscht.

Anal. Ber. für $C_{20}H_{22}O_5$ (342.4): C, 70.16; H, 6.48. *Gef.:* C, 69.98; H, 6.44.

4-O-Acetyl-1,6-anhydro-2,3-di-O-benzyl-β-D-glucopyranose (3). — Verbindung **2** (52 mg, 0.15 mmol) wird in Pyridin (3 mL) aufgenommen und bei 0° mit Acetanhydrid (1.5 mL) versetzt. Nach 1.5 h bei Raumtemperatur (D.c.: Toluol–Ethylacetat 5:1, v/v) wird im Hochvakuum eingeengt und der Rückstand mehrfach mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Toluol–Ethylacetat 15:1, v/v) gereinigt; Ausb. 56 mg (96%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} -36^\circ$ (c 1.2, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.38–7.20 (m, 10 H, 2 Ph), 4.65, 4.57 (2 d, 2 H, J 12.1 Hz, CH_2Ph), 4.48, 4.40 (2 d, 2 H, J 12.3 Hz, CH_2Ph), 2.13 (s, 3 H, CH_3CO).

Anal. Ber. für $C_{22}H_{24}O_6$ (384.4): C, 68.74; H, 6.29. *Gef.:* C, 68.71; H, 6.37.

4-O-Allyl-1,6-anhydro-2,3-di-O-benzyl-β-D-glucopyranose (4). — Zu einer bei 0° gerührten Lösung von **2** (3.34 g, 9.75 mmol) und NaH (281 mg, 11.7 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (100 mL) wird langsam Allylbromid (1.56 g, 12.9 mmol) getropft. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt (D.c.: Toluol–Ethylacetat 4:1, v/v). Es wird bei 0° Methanol (5 mL) zugegetropft, nach 1 h im Hochvakuum eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die getrocknete organische Phase im Vakuum eingeengt. Zur Reinigung wird mit Toluol–Ethylacetat 20:1 (v/v) chromatographiert; Ausb. 3.25 g (87%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} -50^\circ$ (c 1.0, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.17–7.08 (m, 10 H, 2 Ph), 5.76 (m, 1 H, Allyl), 5.13 (m, 1 H, Allyl), 5.05 (m, 1 H, Allyl), 4.41 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.40, 4.33 (2 d, 2 H, J 12.0 Hz, CH_2Ph), 3.91 (m, 2 H, Allyl).

Anal. Ber. für $C_{23}H_{26}O_5$ (382.5): C, 72.23; H, 6.85. *Gef.:* C, 72.01; H, 6.63.

1,6-Di-O-acetyl-4-O-allyl-2,3-di-O-benzyl-α,β-D-glucopyranose (5). — Eine Lösung von **4** (3.14 g, 8.21 mmol) in Acetanhydrid (60 mL) wird bei 0° mit Trifluoroessigsäure (4 mL) versetzt. Nach 1 h (D.c.: Toluol–Ethylacetat 4:1, v/v) wird mit Toluol verdünnt, im Hochvakuum eingeengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Es wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol–Ethylacetat 20:1 (v/v) gereinigt. Die Anomeren können chromatographisch nicht getrennt werden; Ausb. 3.75 g (94%), Sirup; das $^1\text{H-N.m.r.}$ zeigt ein Anomerenverhältnis $\alpha:\beta$ wie 2.6:1; $^1\text{H-N.m.r.}$ des α -Anomeren (270 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.40–7.25 (m, 10 H, 2 Ph), 5.87, 5.23, 5.16 (3 m, 3 H, Allyl), 4.93, 4.79 (2 d, 2 H, J 11.0 Hz, CH_2Ph), 4.70, 4.63 (2 d, 2 H, J 11.4 Hz, CH_2Ph), 4.34, 4.07 (2 m, 2 H, Allyl), 2.16, 2.07 (2 s, 6 H, 2 CH_3CO).

Anal. Ber. für $C_{27}H_{32}O_8$ (484.6): C, 66.93; H, 6.66. *Gef.:* C, 66.49; H, 6.48.

6-O-Acetyl-4-O-allyl-2,3-di-O-benzyl-α-D-glucopyranosylbromid (6). — Zu einer Lösung von **5** (2.60 g, 5.37 mmol) in Dichlormethan (72 mL) und Ethylacetat (8 mL) wird portionsweise TiBr_4 (5.0 g) gegeben. Nach 4.5 h bei Raumtemperatur (D.c.: Toluol–Ethylacetat 6:1, v/v) wird Toluol (80 mL) und Acetonitril (30 mL) hinzugefügt. Der Ansatz wird mit wasserfreiem Natriumacetat (12.0 g) bis zur Entfärbung gerührt. Es wird durch eine mit Celite beschichtete Fritte filtriert, im Vakuum eingeengt, in Diethylether aufgenommen, erneut filtriert und eingeengt;

Ausb. 2.63 g (97%), Sirup; $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.39–7.23 (m, 10 H, 2 Ph), 5.86, 5.24, 5.16 (3 m, 3 H, Allyl), 4.94, 4.78 (2 d, 2 H, J 10.7 Hz, CH_2Ph), 4.70, 4.65 (2 d, 2 H, J 11.9 Hz, CH_2Ph), 4.36, 4.08 (2 m, 2 H, Allyl), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO).

Das Halogenid ist eine empfindliche Verbindung, die unmittelbar zur Glycosidsynthese eingesetzt werden muß.

8-Ethoxycarbonyloctyl-6-O-acetyl-4-O-allyl-2,3-di-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosid (7). — Ein Gemisch von 8-Ethoxycarbonyloctanol⁹ (0.95 g, 4.70 mmol), HgBr_2 (3.0 g), Molekularsieb 4Å (gepulvert, 3.0 g) und Dichlormethan (80 mL) wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0° gerührt. Das Bromid **6** (2.63 g, 5.20 mmol), gelöst in Dichlormethan (40 mL), wird in 1 h zugetropft. Nach 3 h wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 h (D.c.: Toluol–Ethylacetat 6:1, v/v) wird mit Dichlormethan verdünnt, filtriert, mit 10%iger KI-Lösung und Wasser gewaschen und die getrocknete organische Phase im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Produktgemisches erfolgt an Kieselgel mit Toluol–Ethylacetat 30:1 \rightarrow 20:1 (v/v) als Laufmittel. Die im $\alpha:\beta$ -Verhältnis von 2.8:1 entstandenen Anomeren lassen sich chromatographisch nicht trennen; Gesamtausb. 2.52 g (86%), Sirup; $^1\text{H-N.m.r.}$ des α -Anomeren (270 MHz, C_6D_6 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.37–7.06 (m, 10 H, 2 Ph), 5.81, 5.18 (2 m, 2 H, Allyl), 4.99 (d, 1 H, J 11.0 Hz, CHPh), 4.98 (m, 1 H, Allyl), 4.78 (d, 1 H, J 11.0 Hz, CHPh), 4.43 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.05 (m, 2 H, Allyl), 3.99 (q, 2 H, CO_2CH_2), 3.64, 3.24 (2 dt, 2 H, Spacer), 2.14 (dd, 2 H, Spacer), 1.75 (s, 3 H, CH_3CO), 1.65–1.47 (m, 4 H, Spacer), 1.38–1.11 (m, 8 H, Spacer), 1.00 (dd, 3 H, CH_3).

Anal. Ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_9$ (626.8): C, 68.99; H, 8.04. Gef.: C, 69.04; H, 8.11.

8-Ethoxycarbonyloctyl-6-O-acetyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(1-propenyl)- α -D-glucopyranosid (8) und 8-Ethoxycarbonyloctyl-6-O-acetyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(1-propenyl)- β -D-glucopyranosid (9). — Eine Lösung des Anomerengemisches **7** (1.83 g, 2.92 mmol) in Oxolan (100 mL) wird mit (1,5-Cyclooctadien)bis(methyldiphenylphosphan)iridium(I)-hexafluorophosphat¹⁰ (40 mg) versetzt. Die Lösung wird entgast und der Katalysator durch Einleiten von H_2 in die Reaktionsapparatur aktiviert. Es wird 4 h (D.c.: Toluol–Ethylacetat 6:1, v/v) bei Raumtemperatur unter N_2 -Atmosphäre belassen. Es wird eingeengt, in Diethylether aufgenommen und filtriert. Die Lösung wird eingeengt und die Produkte werden säulenchromatographisch (Toluol–Ethylacetat–Triethylamin 60:2:1, v/v) getrennt; Ausb. 1.25 g (68%) **8**, 0.45 g (25%) **9**.

Verb. 8: Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +38^\circ$ (c 0.8, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (400 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.39–7.20 (m, 10 H, 2 Ph), 6.16, 4.98 (2 dq, 2 H, $\text{CH}_3\text{-CH=CH}$), 4.84 (d, 1 H, J 10.7 Hz, CHPh), 4.79 (d, 1 H, J 12.6 Hz, CHPh), 4.74 (d, 1 H, J 10.7 Hz, CHPh), 4.64 (d, 1 H, J 12.6 Hz, CHPh), 4.13 (q, 2 H, CO_2CH_2), 3.62, 3.42 (2 dt, 2 H, Spacer), 2.29 (dd, 2 H, Spacer), 2.06 (s, 3 H, CH_3CO), 1.70–1.57 (m, 4 H, Spacer), 1.52 (dd, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH=CH}$), 1.43–1.28 (m, 8 H, Spacer), 1.25 (dd, 3 H, $\text{CH}_3\text{-Spacer}$).

Anal. Ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_9$ (626.8): C, 68.99; H, 8.04. Gef.: C, 68.78; H, 7.92.

Verb. 9: Sirup, $[\alpha]_D^{20} +6.0^\circ$ (*c* 1.8, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (400 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.38–7.24 (m, 10 H, 2 Ph), 6.15, 4.96 (2 dq, 2 H, $\text{CH}_3\text{-CH=CH}$), 4.92 (d, 1 H, *J* 11.5 Hz, CHPh), 4.78, 4.72 (2 d, 2 H, *J* 10.8 Hz, CH_2Ph), 4.71 (d, 1 H, *J* 11.5 Hz, CHPh), 4.11 (q, 2 H, CO_2CH_2), 3.92, 3.62 (2 dt, 2 H, Spacer), 2.27 (dd, 2 H, Spacer), 2.08 (s, 3 H, CH_3CO), 1.70–1.55 (m, 5 H, Spacer), 1.51 (dd, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH=CH}$), 1.45–1.26 (m, 7 H, Spacer), 1.22 (dd, 3 H, $\text{CH}_3\text{-Spacer}$).

Anal. Ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_9$ (626.8): C, 68.99; H, 8.04. Gef.: C, 68.69; H, 7.83.

8-Ethoxycarbonyloctyl-6-O-acetyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (10). — Zu einem Gemisch von Verbindung **8** (1.18 g, 1.88 mmol), HgO (900 mg, 4.16 mmol), Aceton (30 mL) und Wasser (3 mL) wird bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von HgCl_2 (900 mg, 3.31 mmol) in Aceton (10 mL) und Wasser (1 mL) getropft. Nach 1 h (D.c.: Toluol–Ethylacetat 6:1, v/v) wird filtriert, im Vakuum eingeengt, in Diethylether aufgenommen, mit 10%iger KI-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Zur Reinigung wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol–Ethylacetat 10:1 (v/v) chromatographiert; Ausb. 0.97 g (88%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} +170^\circ$ (*c* 1.2, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (400 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.40–7.25 (m, 10 H, 2 Ph), 5.00 (d, 1 H, *J* 11.7 Hz, CHPh), 4.75 (d, 1 H, *J* 12.5 Hz, CHPh), 4.74 (d, 1 H, *J* 11.7 Hz, CHPh), 4.65 (d, 1 H, *J* 12.5 Hz, CHPh), 4.12 (q, 2 H, CO_2CH_2), 3.62, 3.41 (2 dt, 2 H, Spacer), 2.29 (dd, 2 H, Spacer), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO), 1.68–1.57 (m, 4 H, Spacer), 1.34–1.29 (m, 8 H, Spacer), 1.25 (dd, 3 H, CH_3); OH gegen Deuterium ausgetauscht.

Anal. Ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_9$ (586.7): C, 67.56; H, 7.90. Gef.: C, 67.52; H, 7.56.

8-Ethoxycarbonyloctyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (11). — Eine Lösung von **10** (22.2 mg, 38 μmol) in Pyridin (2 mL) wird mit Acetanhydrid (1 mL) versetzt und 3 h (D.c.: Toluol–Ethylacetat 6:1, v/v) bei Raumtemperatur belassen. Es wird im Hochvakuum eingeengt und der Rückstand mehrfach mit Toluol codestilliert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch mit Toluol–Ethylacetat 30:1 (v/v); Ausb. 23.4 mg (98%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} +150^\circ$ (*c* 1.2, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (400 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.38–7.23 (m, 10 H, 2 Ph), 4.90 (d, 1 H, *J* 12.1 Hz, CHPh), 4.78 (d, 1 H, *J* 12.6 Hz, CHPh), 4.64 (d, 1 H, *J* 12.1 Hz, CHPh), 4.63 (d, 1 H, *J* 12.6 Hz, CHPh), 4.12 (q, 2 H, CO_2CH_2), 3.61, 3.43 (2 dt, 2 H, Spacer), 2.29 (dd, 2 H, Spacer), 2.06, 2.00 (2 s, 6 H, CH_3CO), 1.67–1.58 (m, 4 H, Spacer), 1.35–1.29 (m, 8 H, Spacer), 1.25 (dd, 3 H, CH_3).

Anal. Ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_{10}$ (628.8): C, 66.86; H, 7.70. Gef.: C, 67.00; H, 7.96.

1,6-Anhydro-4-O-(2-azido-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranose (13). — Eine Lösung von **12** (Zit. 4; 1.71 g, 2.61 mmol) in Methanol (30 mL) wird mit Natriummethoxidlösung (0.5%) in Methanol (2 mL) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur belassen (D.c.: Toluol–Ethanol 3:1, v/v). Es wird mit Ionenaustauscher Lewatit CP 3050 neutralisiert, filtriert und eingeengt; Ausb. 1.38 g (100%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} -116^\circ$ (*c* 1.1, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (400

MHz, CDCl_3 , Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 7.38–7.24 (m, 10 H, 2 Ph), 4.56 (d, 1 H, J 11.6 Hz, CHPh), 4.55 (d, 1 H, J 12.0 Hz, CHPh), 4.52 (d, 1 H, J 11.6 Hz, CHPh), 4.39 (d, 1 H, J 12.0 Hz, CHPh); OH gegen Deuterium ausgetauscht.

Anal. Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$ (529.5): C, 58.97; H, 5.90; N, 7.94. Gef.: C, 58.61; H, 5.74; N, 7.52.

1,6-Anhydro-4-O-(2-azido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranose (14). — Eine Lösung von **13** (1.37 g, 2.59 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (30 mL) wird mit Benzaldehyddimethylacetal (700 mg) und *p*-Toluolsulfonsäure (100 mg) versetzt. Das Gemisch wird 50 min im Vakuum auf 60° erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion (D.c.: Toluol–Ethanol 5:1, v/v) wird im Hochvakuum eingeengt und in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit Toluol–Ethanol 5:1 \rightarrow 3:1 (v/v); Ausb. 1.24 g (78%), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -116^\circ$ (*c* 1.6, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (400 MHz, CDCl_3 , Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 7.50–7.25 (m, 15 H, 3 Ph), 5.53 (s, 1 H, CHPh), 4.59 (d, 1 H, J 11.5 Hz, CHPh), 4.54 (d, 1 H, J 11.9 Hz, CHPh), 4.52 (d, 1 H, J 11.5 Hz, CHPh), 4.41 (d, 1 H, J 11.9 Hz, CHPh); OH gegen Deuterium ausgetauscht.

Anal. Ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9$ (617.7): C, 64.17; H, 5.71; N, 6.80. Gef.: C, 63.83; H, 5.62; N, 6.49.

4-O-(3-O-Acetyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-1,6-anhydro-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranose (15). — Verbindung **14** (31 mg, 50 μmol) wird in Pyridin (3 mL) aufgenommen und bei 0° mit Acetanhydrid (1.5 mL) versetzt. Nach 12 h (D.c.: Toluol–Ethanol 5:1, v/v) wird im Hochvakuum eingeengt, der Rückstand mehrfach mit Toluol codestilliert und mit Toluol–Ethylacetat 7:1 (v/v) an Kieselgel chromatographiert; Ausb. 32 mg (97%), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -124^\circ$ (*c* 1.1, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (400 MHz, CDCl_3 , Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 7.47–7.25 (m, 15 H, 3 Ph), 5.54 (s, 1 H, CHPh), 4.58 (d, 1 H, J 12.0 Hz, CHPh), 4.58, 4.53 (2 d, 2 H, J 11.5 Hz, CH_2Ph), 4.43 (d, 1 H, J 12.0 Hz, CHPh), 2.16 (s, 3 H, CH_3CO).

Anal. Ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (659.7): C, 63.72; H, 5.65; N, 6.37. Gef.: C, 63.80; H, 5.51; N, 6.19.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosylbromid¹³ (16). — Zu einer Lösung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-1-*O-p*-nitrobenzoyl- β -D-galactopyranose²⁰ (1.82 g, 2.64 mmol) in Dichlormethan (8 mL) und Ethylacetat (72 mL) wird TiBr_4 (2.0 g) gegeben. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird mit Toluol (60 mL) und Acetonitril (20 mL) verdünnt. Der Ansatz wird mit wasserfreiem Natriumacetat (5.0 g) bis zur Entfärbung gerührt. Es wird durch eine mit Celite beschichtete Fritte filtriert, im Vakuum eingeengt, in Diethylether aufgenommen, erneut filtriert und eingeengt; Ausb. 1.58 g (99%), Sirup; $^1\text{H-N.m.r.}$ (400 MHz, CDCl_3 , Protonen des Pyranoseringes siehe Tab. I): δ 7.39–7.23 (m, 20 H, 4 Ph), 4.96 (d, 1 H, J 11.0 Hz, CHPh), 4.84, 4.74 (2 d, 2 H, J 11.4 Hz, CH_2Ph), 4.74 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.56 (d, 1

H, 11.0 Hz, CHPh), 4.48, 4.41 (2 d, 2 H, J 11.6 Hz, CH₂Ph). Das Halogenid ist eine empfindliche Verbindung, die unmittelbar zur Glycosidsynthese eingesetzt werden muß.

O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-azido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-1,6-anhydro-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranose (**17**). — Verbindung **13** (812 mg, 1.31 mmol) wird zusammen mit Ag₂CO₃ (2.5 g) und Molekularsieb 4Å (gepulvert, 2.5 g) in Dichlormethan (30 mL) unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluß bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h wird auf 10° abgekühlt, AgClO₄ (250 mg) hinzugefügt und das Bromid **16** (1.58 g, 2.62 mmol), gelöst in Dichlormethan (20 mL), in 30 min zugetropft. Die Reaktion ist nach 15 h beendet (D.c.: Toluol–Ethylacetat 2:1, v/v). Es wird mit Dichlormethan verdünnt und filtriert, mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol–Ethylacetat 10:1 (v/v) gereinigt; Ausb. 881 mg (59%), Sirup, $[\alpha]_D^{20}$ -45° (c 1.1, Chloroform); ¹H-N.m.r. (400 MHz, C₆D₆, Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 7.51–7.06 (m, 35 H, 7 Ph), 5.15 (s, 1 H, CHPh), 5.02 (d, 1 H, J 11.1 Hz, CHPh), 4.81 (d, 1 H, J 11.5 Hz, CHPh), 4.69 (d, 1 H, J 12.1 Hz, CHPh), 4.56 (d, 1 H, J 11.5 Hz, CHPh), 4.52 (2 d, 2 H, J 11.3 und 12.1 Hz, 2 CHPh), 4.50 (d, 1 H, J 11.1 Hz, CHPh), 4.48 (d, 1 H, J 11.3 Hz, CHPh), 4.45 (d, 1 H, J 11.7 Hz, CHPh), 4.43 (d, 1 H, J 11.8 Hz, CHPh), 4.41, 4.37 (2 d, 2 H, J 1.7 Hz, CH₂Ph).

Anal. Ber. für C₆₇H₆₉N₃O₁₄ (1140.3): C, 70.57; H, 6.10; N, 3.69. Gef.: C, 70.21; H, 5.89; N, 3.21.

O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(4,6-di-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-1,6-anhydro-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranose (**18**). — Zu einem Gemisch aus Methanol (40 mL), Wasser (10 mL) und Trifluoressigsäure (1 mL) wird eine Lösung von **17** (736 mg, 0.65 mmol) in 1,4-Dioxan (10 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h (D.c.: Toluol–Ethanol 4:1, v/v) auf 70° erwärmt, mit Toluol verdünnt und im Hochvakuum eingeengt. Der Sirup wird in Pyridin (20 mL) aufgenommen und bei 0° mit Acetanhydrid (10 mL) versetzt. Nach 4 h bei Raumtemperatur wird im Hochvakuum eingeengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Die Reinigung wird an Kieselgel mit Toluol–Ethylacetat 6:1 (v/v) vorgenommen; Ausb. 598 mg (82%), Sirup, $[\alpha]_D^{20}$ -56° (c 1.1, Chloroform); ¹H-N.m.r. (400 MHz, C₆D₆, Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 7.39–7.05 (m, 30 H, 6 Ph), 4.94 (d, 1 H, J 11.5 Hz, CHPh), 4.73, 4.56 (2 d, 2 H, J 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.56 (d, 1 H, J 11.7 Hz, CHPh), 4.54 (d, 1 H, J 11.8 Hz, CHPh), 4.53 (d, 1 H, J 11.5 Hz, CHPh), 4.51 (d, 1 H, J 11.7 Hz, CHPh), 4.49 (d, 1 H, J 11.5 Hz, CHPh), 4.46 (d, 1 H, J 11.8 Hz, CHPh), 4.40, 4.37 (2 d, 2 H, J 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.24 (d, 1 H, J 11.5 Hz, CHPh), 1.59, 1.54 (2 s, 6 H, 2 CH₃CO).

Anal. Ber. für C₆₄H₆₉N₃O₁₆ (1136.3): C, 67.65; H, 6.12; N, 3.70. Gef.: C, 67.48; H, 6.02; N, 3.41.

O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-1,6-anhydro-2,3-di-O-

benzyl-β-D-glucopyranose (19). — Eine Lösung von **18** (598 mg, 0.53 mmol) in Pyridin (16 mL), Wasser (8 mL) und Triethylamin (4 mL) wird 15 min mit H₂S-Gas gesättigt. Man beläßt 12 h (D.c.: Toluol–Ethylacetat 1:1, v/v) bei 40°, engt im Hochvakuum ein und codestilliert mehrfach mit Toluol. Es wird in Pyridin (10 mL) aufgenommen und bei 0° mit Acetanhydrid (5 mL) versetzt. Nach 30 min wird im Vakuum eingeeengt, mehrfach mit Toluol codestilliert und das Produkt säulenchromatographisch mit Toluol–Ethylacetat 6:1 → 3:1 (v/v) gereinigt; Ausb. 494 mg (81%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} -36^\circ$ (c 1.2, Chloroform); ¹H-N.m.r. (400 MHz, C₆D₆, Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 7.52–7.00 (m, 30 H, 6 Ph), 6.63 (d, 1 H, *J*_{2',NH} 8.6 Hz, NH), 5.04 (d, 1 H, *J* 11.2 Hz, CHPh), 5.03 (d, 1 H, *J* 11.5 Hz, CHPh), 5.02 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.81 (d, 1 H, *J* 11.2 Hz, CHPh), 4.60 (d, 1 H, *J* 11.5 Hz, CHPh), 4.54 (d, 1 H, *J* 11.0 Hz, CHPh), 4.48 (d, 1 H, *J* 11.5 Hz, CHPh), 4.45 (d, 1 H, *J* 11.0 Hz, CHPh), 4.41 (d, 1 H, *J* 12.3 Hz, CHPh), 4.38 (d, 1 H, *J* 11.5 Hz, CHPh), 4.36 (d, 1 H, *J* 12.3 Hz, CHPh), 1.96, 1.60, 1.60 (3 s, 9 H, 3 CH₃CO).

Anal. Ber. für C₆₆H₇₃NO₁₇ (1152.3): C, 68.80; H, 6.39; N, 1.22. Gef.: C, 68.50; H, 6.18; N, 1.09.

O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy-β-D-mannopyranosyl)-(1→4)-1,6-di-O-acetyl-2,3-di-O-benzyl-α,β-D-glucopyranose (20). — Verbindung **19** (446 mg, 0.39 mmol) wird in Acetanhydrid (30 mL) aufgenommen und bei 0° mit Trifluoressigsäure (2 mL) versetzt. Nach 70 min (D.c.: Toluol–Ethylacetat 1:1, v/v) wird mit Toluol verdünnt, im Hochvakuum eingeeengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Eine Säulenchromatographie erfolgt an Kieselgel mit Toluol–Ethylacetat 4:1 (v/v). Die Anomeren können chromatographisch nicht getrennt werden; Ausb. 301 mg (62%), Sirup; das ¹H-N.m.r. zeigt eine Anomerenverhältnis α:β wie 1.4:1; ¹H-N.m.r. des α-Anomeren (270 MHz, C₆D₆, Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 7.43–7.02 (m, 30 H, 6 Ph), 5.96 (d, 1 H, *J*_{2',NH} 8.3 Hz, NH), 5.02 (d, 1 H, *J* 11.4 Hz, CHPh), 5.01 (d, 1 H, *J* 10.8 Hz, CHPh), 4.93 (d, 1 H, *J* 11.4 Hz, CHPh), 4.73 (d, 1 H, *J* 11.7 Hz, CHPh), 4.73, 4.69 (2 d, 2 H, *J* 11.0 Hz, CH₂Ph), 4.61 (d, 1 H, *J* 11.6 Hz, CHPh), 4.57 (d, 1 H, *J* 10.8 Hz, CHPh), 4.53 (d, 1 H, *J* 11.7 Hz, CHPh), 4.51 (d, 1 H, *J* 11.4 Hz, CHPh), 4.46 (d, 1 H, *J* 11.6 Hz, CHPh), 4.27 (d, 1 H, *J* 11.4 Hz, CHPh), 1.79, 1.73, 1.69, 1.50, 1.50 (5 s, 15 H, 5 CH₃CO).

Anal. Ber. für C₇₀H₇₉NO₂₀ (1254.4): C, 67.03; H, 6.35; N, 1.12. Gef.: C, 66.74; H, 6.43; N, 1.01.

O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy-β-D-mannopyranosyl)-(1→4)-1,2,3,6-tetra-O-acetyl-α,β-D-glucopyranose (21). — Verbindung **20** (276 mg, 0.22 mmol) wird in Methanol (20 mL) aufgenommen, mit Pd–C (300 mg, 10%) versetzt und bei Raumtemperatur 6 h (D.c.: Chloroform–Methanol–Wasser 100:41:1, v/v) unter Normaldruck hydriert. Es wird filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es wird in Pyridin (8 mL) gelöst, mit (4-Dimethylamino)pyridin (2 mg) versetzt und bei 0° Acetanhydrid (4 mL) hinzugefügt. Nach 2 h (D.c.: Toluol–Ethanol 7:1, v/v) wird im Hochvakuum eingeeengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Zur Reinigung wird eine Säulen-

chromatographie (Toluol–Ethanol 15:1, v/v) durchgeführt; Ausb. 211 mg (99%), Sirup; $^1\text{H-N.m.r.}$ des α -Anomeren (400 MHz, C_6D_6 , Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 5.86 (d, 1 H, $J_{2',\text{NH}}$ 8.6 Hz, NH), 1.97, 1.87, 1.87, 1.86, 1.86, 1.84, 1.81, 1.75, 1.74, 1.69, 1.69 (11 s, 33 H, 11 CH_3CO).

Anal. Ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{NO}_{26}$ (965.9): C, 49.74; H, 5.74; N, 1.45. Gef.: C, 50.05; H, 5.85; N, 1.38.

O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- α,β -D-glucopyranose (**22**). — Verbindung **21** (169 mg, 0.17 mmol) wird in Oxolan (12 mL) gelöst und mit Piperidin (0.6 mL) versetzt. Nach 17 h (D.c.: Toluol–Ethanol 5:1, v/v) bei Raumtemperatur wird mit Toluol verdünnt, im Vakuum eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit 0.5M HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Toluol–Ethylacetat 0.7:1 (v/v) chromatographiert; Ausb. 134 mg (83%), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44^\circ$ (c 1.2, Chloroform); das $^1\text{H-N.m.r.}$ zeigt ein Anomerenverhältnis $\alpha:\beta$ wie 2.5:1; $^1\text{H-N.m.r.}$ des α -Anomeren (400 MHz, C_6D_6 , Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 2.03, 1.90, 1.89, 1.88, 1.87, 1.87, 1.84, 1.78, 1.78, 1.72 (10 s, 30 H, 10 CH_3CO); OH und NH gegen Deuterium ausgetauscht.

Anal. Ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{NO}_{25}$ (923.8): C, 49.41, H, 5.78; N, 1.52. Gef.: C, 49.60; H, 5.75; N, 1.39.

O-[O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-trichloracetimidat (**23**) und O-[O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl]-trichloracetimidat (**24**). — Verbindung **22** (74.2 mg, 77 μmol) wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Trichloracetonitril (140 mg, 0.97 mmol) und geglühtem K_2CO_3 (35 mg) versetzt. Es wird 26 h bei Raumtemperatur turbulent gerührt (D.c.: Toluol–Ethylacetat 1:1, v/v). Die Reaktion muß abgebrochen werden, wenn noch unumgesetztes Edukt **21** vorliegt. Dazu wird mit Toluol verdünnt, filtriert und eingeeengt. Die Trennung der Produkte wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol–Ethylacetat 1.5:1 \rightarrow 1:1 (v/v) vorgenommen; Ausb. 49.7 mg (58%) **23**, 18.4 mg (21%) **24**.

Verb. 23: Amorphes Pulver, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +37^\circ$ (c 0.6, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, C_6D_6 , Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 8.56 (s, 1 H, NH), 5.75 (d, 1 H, $J_{2',\text{NH}}$ 8.6 Hz, NH), 1.91, 1.86, 1.84, 1.83, 1.78, 1.74, 1.67, 1.66, 1.65, 1.55 (10 s, 30 H, 10 CH_3CO).

Anal. Ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_{25}$ (1068.2): C, 44.98; H, 5.00; Cl, 9.96; N, 2.62. Gef.: C, 44.77; H, 5.10; Cl, 10.04; N, 2.49.

Verb. 24: Amorphes Pulver, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +62^\circ$ (c 1.4, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, C_6D_6 , Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 8.63 (s, 1 H, NH), 5.87 (d, 1 H, $J_{2',\text{NH}}$ 8.6 Hz, NH), 2.00, 1.86, 1.84, 1.84, 1.76, 1.74, 1.73, 1.72, 1.70, 1.61 (10 s, 30 H, 10 CH_3CO).

Anal. Ber. für $\text{C}_{40}\text{G}_{53}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_{25}$ (1068.2): C, 44.98; H, 5.00; Cl, 9.96; N, 2.62. Gef.: C, 44.91; H, 4.89; Cl, 10.14; N, 2.48.

8-Ethoxycarboonyloctyl-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-6-O-acetyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (25). — Eine Lösung von **10** (26.5 mg, 45 μ mol) und **23** (40.3 mg, 38 μ mol) in Dichlormethan (5 mL) wird bei Raumtemperatur unter N₂-Atmosphäre gerührt. Eine 40mM Lösung von Trimethylsilyltriflat¹⁸ in Dichlormethan wird langsam zugetropft. Nach 10 min (10 Tropfen) wird mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Mit Toluol–Ethylacetat 1.8:1 (v/v) als Laufmittel wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausb. 44.0 mg (78%), Sirup. [α]_D²⁰ +25° (c 0.8, Chloroform); ¹H-N.m.r. (400 MHz, C₆D₆, Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 7.51–7.03 (m, 10 H, 2 Ph), 5.77 (d, 1 H, $J_{2',NH}$ 8.8 Hz, NH), 5.10, 4.95 (2 d, 2 H, J 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.45, 4.38 (2 d, 2 H, J 12.0 Hz, CH₂Ph), 3.99 (q, 2 H, CO₂CH₂), 3.64, 3.24 (2 dt, 2 H, Spacer), 2.15 (dd, 2 H, Spacer), 1.91, 1.87, 1.84, 1.84, 1.80, 1.80, 1.77, 1.74, 1.69, 1.68, 1.57 (11 s, 33 H, 11 CH₃CO), 1.61–1.48 (m, 4 H, Spacer), 1.38–1.13 (m, 8 H, Spacer), 1.00 (dd, 3 H, CH₃).

Anal. Ber. für C₇₁H₉₇NO₃₃ (1492.5): C, 57.14; H, 6.55; N, 0.94. Gef.: C, 57.08; H, 6.38; N, 0.89.

8-Ethoxycarboonyloctyl-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid (26). — Verbindung **25** (37.5 mg, 25 μ mol) wird in Methanol (3.2 mL) und Ethylacetat (0.8 mL) aufgenommen, mit Pd–C (45 mg, 10%) versetzt und bei Raumtemperatur 1.5 h (D.c.: Toluol–Ethanol 5:1, v/v) unter Normaldruck hydriert. Es wird filtriert und im Vakuum eingengt, in Pyridin (2 mL) gelöst und bei 0° mit Acetanhydrid (1 mL) versetzt. Nach 4 h bei Raumtemperatur wird im Hochvakuum eingengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit Toluol–Ethylacetat 1:1 (v/v); Ausb. 31.8 mg (91%), Sirup, [α]_D²⁰ +27° (c 1.0, Chloroform); ¹H-N.m.r. (400 MHz, C₆D₆, Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 5.87 (d, 1 H, $J_{2',NH}$ 8.7 Hz, NH), 4.00 (q, 2 H, CO₂CH₂), 3.51, 3.16 (2 dt, 2 H, Spacer), 2.17 (dd, 2 H, Spacer), 1.95, 1.91, 1.88, 1.86, 1.85, 1.81, 1.78, 1.73, 1.72, 1.70, 1.68, 1.67, 1.66 (13 s, 39 H, 13 CH₃CO), 1.59–1.50 (m, 4 H, Spacer), 1.41–1.11 (m, 8 H, Spacer), 1.00 (dd, 3 H, CH₃).

Anal. Ber. für C₆₁H₈₉NO₃₅ (1396.4): C, 52.47; H, 6.42; N, 1.00. Gef.: C, 52.14; H, 6.27; N, 1.04.

8-Methoxycarboonyloctyl-O-(α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranosid (27). — Eine Lösung von **26** (23.4 mg, 17 μ mol) in Methanol (4 mL) wird mit Natriummethoxidlösung (0.5%) in Methanol (0.2 mL) versetzt und 22 h bei Raumtemperatur belassen (D.c.: Chloroform–Methanol–Wasser 5:4:1, v/v/v). Es wird mit Ionenaustauscher Lewatit CP 3050 neutralisiert, filtriert, eingengt und über

Sephadex-25–Wasser gereinigt; Ausb. 13.7 mg (93%), amorphes Pulver, $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$ (c 1.0, Methanol); $^1\text{H-N.m.r.}$ (400 MHz, CD_3OD , Protonen der Pyranoseringe siehe Tab. I): δ 3.65 (s, 3 H, CO_2CH_3), 2.32 (dd, 2 H, Spacer), 2.01 (s, 3 H, CH_3CO), 1.68–1.56 (m, 4 H, Spacer), 1.36–1.27 (m, 8 H, Spacer).

Anal. Ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{63}\text{NO}_{23}$ (877.9): C, 49.25; H, 7.23; N, 1.60. Gef.: C, 49.61; H, 7.35; N, 1.41.

DANK

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für die Unterstützung bei den Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

LITERATUR

- 1 H. PAULSEN, A. HUFFZIGER UND C. A. A. VAN BOECKEL, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1988) 411–418.
- 2 H. J. JENNINGS, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 41 (1983) 155–208.
- 3 K. KENNE UND B. LINDBERG, in G. O. ASPINALL, *The Polysaccharides* Vol. 2, Academic Press, New York, 1983, ss. 287–363.
- 4 H. PAULSEN, B. HELPAF UND J. P. LORENTZEN, *Carbohydr. Res.*, 179 (1988) 173–197.
- 5 M. B. PERRY, V. DAoust UND D. J. CARLO, *Can. J. Biochem.*, 59 (1981) 524–533.
- 6 J. M. J. FRECHET UND G. PELLE, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1975) 225–226.
- 7 J. MICHEL, Dissertation, Universität Konstanz, 1983.
- 8 H. PAULSEN UND A. BÜNSCH, *Angew. Chem.*, 92 (1980) 929–930; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1981) 2204–2215.
- 9 R. U. LEMIEUX, D. R. BUNDLE UND D. A. BAKER, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 4076–4083.
- 10 J. J. OLTVOORT, C. A. A. VAN BOECKEL, J. H. DE KONING UND J. H. VAN BOOM, *Synthesis*, (1981) 305–308.
- 11 R. GIGG UND C. D. WARREN, *J. Chem. Soc. C*, (1968) 1903–1911.
- 12 M. E. EVANS, *Carbohydr. Res.*, 21 (1972) 473–475.
- 13 F. J. KONZER UND C. SCHUERCH, *Carbohydr. Res.*, 33 (1974) 273–280.
- 14 T. ADACHI, Y. YAMADA, I. INOUE UND M. SANAYOSHI, *Synthesis*, (1977) 45–46.
- 15 R. R. SCHMIDT UND J. MICHEL, *Angew. Chem.*, 92 (1980) 763–764.
- 16 R. R. SCHMIDT, *Angew. Chem.*, 98 (1986) 213–236.
- 17 R. M. ROWELL UND M. S. FEATHER, *Carbohydr. Res.*, 4 (1967) 486–491.
- 18 T. OGAWA, K. BEPPU UND S. NAKABAYASHI, *Carbohydr. Res.*, 93 (1981) c6–c9.
- 19 A. S. GOUSTIN, T. P. KRICK UND J. S. ANDERSON, *Carbohydr. Res.*, 119 (1980) 258–262.
- 20 R. U. LEMIEUX, K. H. HENDRICKS, R. V. STICK UND K. JAMES, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 4056–4062.