

Fortschritte bei der selektiven chemischen Synthese komplexer Oligosaccharide

Von Hans Paulsen*

Dank verbesserter Methoden ist heute durch chemische Synthese eine Vielzahl komplexer Oligosaccharide zugänglich, an denen Konformationen und Wechselwirkungen mit Proteinen untersucht werden können. Derartige Studien sind von besonderer Bedeutung, da die Oligosaccharidketten von Glycoproteinen und Glycolipiden, die in der Plasmamembran verankert sind, eine Rolle bei der Zell-Zell-Interaktion spielen, da sie Rezeptoren für Enzyme, Hormone, Proteine und Viren sind, und da sie die antigenen Eigenschaften von Zellen bestimmen. In diesem Fortschrittsbericht werden systematisch die Synthesemethoden erläutert, die zur selektiven Verknüpfung von Sacchariden zu Oligosacchariden entwickelt wurden. Hierbei werden bevorzugt Synthesen von Oligosacchariden behandelt, die biologisch wichtig sind.

1. Einleitung

Ab Mitte der fünfziger Jahre, mit Einführung neuer Synthesemethoden und analytischer Trennverfahren sowie mit den Möglichkeiten der Strukturaufklärung mit neuen physikalisch-chemischen Methoden, nahm die Chemie der Kohlenhydrate, insbesondere die der Monosaccharide, einen großen Aufschwung. Zahlreiche neue Zucker wurden in der Natur gefunden. Besonders stimulierend wirkte die Entdeckung ungewöhnlicher Aminosucker in Aminoglycosid-Antibiotica und in bakteriellen Polysacchariden^[1]. Die Entwicklung stereo- und enantioselektiver Synthesemethoden ermöglichte es, nahezu jeden Zucker und Aminosucker durch Umwandlung aus gut zugänglichen anderen Sacchariden herzustellen. Es wurde das sich in der übrigen Organischen Chemie erst später entwickelnde Interesse für asymmetrische Synthesen teilweise schon vorweggenommen. Auch gelang es, die Techniken der Modifizierung von Zuckern auf komplexe Aminoglycosid-Antibiotica anzuwenden, um abgewandelte Produkte zu gewinnen^[2].

Anfang der siebziger Jahre fand *Leloir*^[3] die Zucker-Nucleotid-Verbindungen, was zur Aufklärung der Biosynthese der Polysaccharide führte; dies rückte die Kohlenhydrate wieder in den Mittelpunkt des Interesses vieler Biochemiker. Hatte man die Polysaccharide bisher nur als Stützmaterial und als Energiespender angesehen, so erkannte man jetzt die Bedeutung der schwer zu untersuchenden komplexen Glycokonjugate^[4-6], die außer einer Oligosaccharidkette einen Protein-, Lipid- oder Phospholipidteil enthalten. Es zeigte sich, daß es vor allem der Oligosaccharidrest der Glycokonjugate ist, der die biologischen Funktionen dieser Substanzklasse bestimmt. In der Folge hat eine stürmische Entwicklung der Biochemie der Glycokonjugate eingesetzt.

Glycolipide, die mit dem Lipidteil in der Membrandoppelschicht verankert sind, bestimmen unter anderem die antigenen Eigenschaften von Zellen^[7]; der Oligosaccharidteil, der aus der Membranoberfläche herausragt, ist die Determinante, deren Struktur für die Spezifität der Immunreaktionen entscheidend ist^[8]. Die Glycoproteine an Zelloberflächen, bei denen ebenfalls der Oligosaccharid-

rest freiliegt, spielen eine Rolle bei der interzellulären Erkennung^[9,10]. Sie sind Rezeptoren für Enzyme, Hormone, Proteine und Viren. Sie können den Transport von Proteinen zwischen den Zellen regulieren und sind damit als Signalsubstanzen im Zellstoffwechsel anzusehen^[4,10]. Auch sind Glycoproteine für die Konzentration der Wassermoleküle an der Membran und für den Durchtritt von Ionen durch die Membran von Bedeutung. Der Oligosaccharidteil der Glycoproteine schützt ferner die Peptidkette gegen einen proteolytischen Angriff. Diese vielfältigen Funktionen werden gegenwärtig intensiv untersucht. Es scheint sich das prophetische Wort von *Nathan Sharon* zu erfüllen: "We know now that the specificity of many natural polymers is written in terms of sugar residues, not of amino acids or nucleotides"^[4a].

Die Fortschritte auf diesem Gebiet verdanken wir der Perfektionierung der chemischen, physikalischen und enzymatischen Methoden der Strukturaufklärung in den letzten Jahren^[10]. Insbesondere die Hochfeld-NMR-Spektroskopie hat wesentlich zur schnellen Strukturaufklärung der Oligosaccharidkette von Glycoproteinen beigetragen. Von einer erheblichen Anzahl von Glycoproteinen und Glycolipiden ist die Sequenz des Oligosaccharidteils heute bekannt. Ferner weiß man, daß vorwiegend die endständigen Zuckerreste der Oligosaccharide – die Determinanten oder „Antennen“ – für die Spezifität der biologischen Wirkung entscheidend sind. Die präparativ arbeitenden Organiker sind jetzt aufgefordert, Sequenzen derartiger Oligosaccharid-Determinanten chemisch zu synthetisieren, da das biogene Material oft schwer zugänglich ist. Modifizierte Determinanten könnten Aufschluß über die Art der Haftstellen und somit über den Mechanismus der biologischen Wechselwirkung zwischen Oligosaccharid-Hapten und dem hiermit reagierenden Antikörper oder Protein geben. In diesem Beitrag soll über die Fortschritte bei der selektiven chemischen Synthese von Oligosacchariden berichtet werden.

2. Selektive Synthese von Oligosacchariden

2.1. Allgemeines

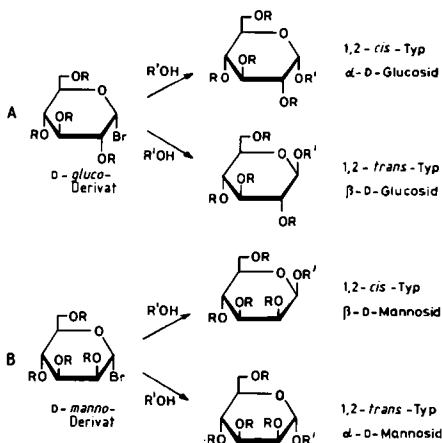
Noch vor wenigen Jahren war die Herstellung eines Disaccharids eine hervorragende Leistung, und Synthesen

[*] Prof. Dr. H. Paulsen
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

von Trisacchariden mit unterschiedlichen Bausteinen und Verknüpfungsarten gelangen nur in Einzelfällen^[11, 12]. Man hat jedoch gelernt, auch Oligosaccharide aufzubauen; es sei aber betont, daß jede Synthese eines Oligosaccharids ein eigenständiges Problem bleiben wird, zu dessen Lösung erhebliche systematische Studien und ein gutes Stück Know-how notwendig sind. Universelle Reaktionsbedingungen wird es für derartige Synthesen kaum geben.

Bei einer Oligosaccharid-Synthese sind zwei polyfunktionelle Reaktionspartner zu verknüpfen; beide müssen sich selektiv blockieren und deblockieren lassen. In der Glycosylkomponente muß das anomere Zentrum freisetzbar und funktionalisierbar sein, in der Hydroxykomponente muß selektiv nur die für die Verknüpfung notwendige Hydroxygruppe deblockiert werden. Es ist zu bedenken, daß die Reaktivitäten des anomeren Zentrums der Glycosylkomponente und auch der OH-Gruppe des Reaktionspartners sehr stark von ihren jeweiligen Blockierungsmustern abhängen; diese können den Verknüpfungsschritt maßgeblich beeinflussen. Weiterhin sind konformative und sterische Einflüsse sowie die Molekülgröße der beiden Partner von Bedeutung. Der Verknüpfungsschritt soll in guter Ausbeute möglichst stereoselektiv zu nur einem der beiden möglichen Anomere führen, um eine aufwendige Trennung zu vermeiden, die bei größeren Oligosacchariden äußerst schwierig ist. Alle diese Abhängigkeiten zeigen, daß die Reaktionsbedingungen für jeden Verknüpfungsschritt sorgsam erprobt werden müssen. Daher sind Festkörper-Synthesen von Oligosacchariden, wie sie bei Peptiden und Nucleotiden mit Erfolg angewendet werden, wenig aussichtsreich. Versuche in dieser Richtung haben nicht zu anwendbaren Verfahren geführt^[13].

Bei der Synthese größerer Oligosaccharide sind Glycosylhalogenide die wichtigsten Edukte, deren Reaktivität sich über die Blockierungsgruppen in weiten Grenzen variieren und anpassen läßt. Von den vielen für diese Reaktion zur Verfügung stehenden Katalysatoren sind die für den jeweiligen Zweck geeigneten auszuwählen. Eine Anzahl anderer Methoden zur Glycosidverknüpfung hat bisher nur teilweise Anwendung bei Oligosaccharid-Synthesen gefunden.



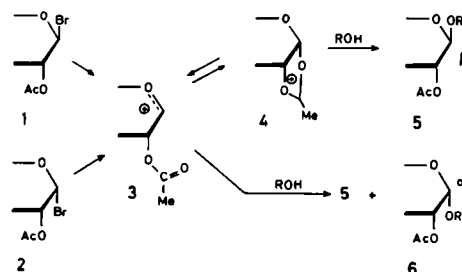
Da die Methoden zur Verknüpfung zweier Zuckerreste unter Bildung einer 1,2-cis- oder 1,2-trans-glycopyranosidischen Bindung völlig unterschiedlich sind, werden beide Reaktionstypen getrennt behandelt. Bei dem 1,2-cis-Typ A wird die Knüpfung einer α-glycosidischen Bindung in der

gluco- und galacto-Reihe sowie der β-glycosidischen Bindung in der manno-Reihe behandelt. Entsprechend bezieht sich der 1,2-trans-Typ B auf die Knüpfung der β-glycosidischen Bindung der gluco- und galacto-Reihe, sowie der α-glycosidischen Bindung der manno-Reihe. Damit sind die wesentlichen, in biologisch wichtigen Oligosacchariden vorkommenden Strukturen erfaßt.

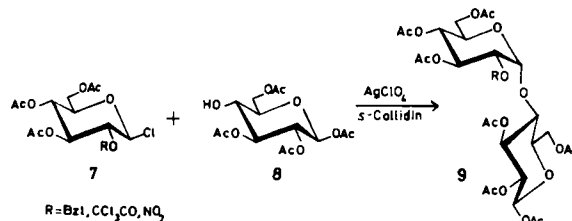
2.2. Knüpfung von 1,2-cis-glycopyranosidischen Bindungen

2.2.1. α-Glycopyranoside der gluco- und galacto-Reihe

Pyranosylhalogenide, an deren 2-OH ein nachbargruppenaktiver Substituent das H-Atom ersetzt, reagieren nach Abspaltung des Halogenid-Ions, ganz gleich, ob man von der β-Form 1 oder der α-Form 2 ausgeht, über 3 zum Dioxocarbenium-Ion (Acetoxonium-Ion) 4, das gegenüber dem reaktiveren Oxocarbenium-Ion 3 stabilisiert ist^[14]. Mit einem Alkohol reagiert 4 unter nucleophiler Ringöffnung an C-1 aus sterischen Gründen nur zum β-Glycosid 5. Diese Reaktionsfolge wird ausgenutzt, um stereoselektiv β-Glycoside zu synthetisieren (Abschnitt 2.3). Bei der Umsetzung mit weniger reaktiven Alkoholen kann teilweise auch 3 reagieren, so daß ein Anomerengemisch aus 5 und 6 entsteht.



Die erste Voraussetzung für eine α-Glycosid-Synthese ist demnach, daß das H-Atom von 2-OH des Pyranosylhalogenids durch einen nicht nachbargruppenaktiven Substituenten ersetzt sein muß. Wie die Reaktionsfolge 7→9 zeigt, wurden hierfür eine Reihe von Substituenten erprobt^[15]; am günstigsten ist die Benzylgruppe, da dann eine gute Reaktivität des Halogenids gewahrt wird. Bei der ebenfalls viel benutzten Trichloracetylgruppe ist das Halogenid stabiler, aber dessen Reaktivität auch geringer.



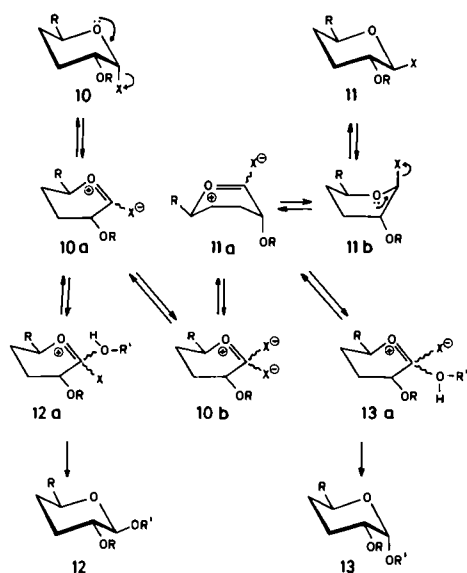
Um ein α-Glycosid zu synthetisieren, muß man vom instabileren β-Halogenid 7 ausgehen und die nucleophile Substitution mit der Alkoholkomponente so lenken, daß sie möglichst vollständig unter Inversion im Sinne einer S_N2-Reaktion abläuft. Dies ist in einem wenig polaren Lö-

[*] Nach den Regeln der International Union of Biochemistry wurden folgende Abkürzungen verwendet: Ac = Acetyl, Bz = Benzoyl, Bzl = Benzyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl, Trt = Trityl. Andere Abkürzungen werden im Text erklärt.

sungsmittel wie Dichlormethan oder Ether in Gegenwart eines Katalysators wie AgClO_4 oder $\text{AgClO}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ möglich. So ließ sich 7 ($\text{R}=\text{Bzl}$) mit 8, das eine 4-OH-Gruppe sehr geringer Reaktivität enthält, zum Maltose-Derivat 9 umsetzen (43%)^[15]. Analoge Reaktionen sind mit 7 ($\text{R}=\text{CCl}_3\text{CO}$) durchführbar^[16].

Dieses Verfahren ist jedoch nur bei relativ stabilen, isolierbaren β -Halogeniden möglich. In der Mehrzahl der Fälle ist das labile β -Halogenid gar nicht herstellbar oder zumindest nur schwer handhabbar. Dies gilt besonders für Disaccharidhalogenide, die zum Aufbau größerer Einheiten verwendet werden sollen. Insofern ist das Verfahren nur begrenzt anwendbar.

Synthese von α -Glycosiden über in-situ-Anomerisierung von α -Glycosylhalogeniden: Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, müßte die α -Glycosid-Synthese direkt von dem leichter zugänglichen, stabileren α -Glycosylhalogenid 10 ausgehen. Nach Lemieux et al.^[17] steht das α -Halogenid 10 in einem Gleichgewicht mit dem instabileren β -Halogenid 11; die Gleichgewichtseinstellung wird durch Halogenid-Ionen katalysiert. Besonders in einem Lösungsmittel geringer Polarität wie Dichlormethan kann aus dem α -Halogenid 10 das Ionenpaar 10a und aus dem β -Halogenid 11 – über das Konformer 11b – das Ionenpaar 11a entstehen. Beide Ionenpaare 10a und 11a stehen über das Ionen-Tripel 10b im Gleichgewicht^[18]. Im Gleichgewichtszustand ist der Anteil am stabileren 10 hoch; das β -Halogenid 11 wird durch den anomeren Effekt, der bei Halogen-Substituenten besonders wirksam ist, destabilisiert.



Bei einer unter Inversion verlaufenden nucleophilen Reaktion von Glycosylhalogeniden wie 10 und 11 mit Alkoholen $\text{R}'\text{OH}$ ist die Gesamtenergiebarriere der Reaktionsfolge $11 \rightarrow 11a \rightarrow 13a \rightarrow 13$ niedriger als die der Reaktionsfolge $10 \rightarrow 10a \rightarrow 12a \rightarrow 12$, d. h. die Bildung des α -Glucosids 13 ist schneller als die des β -Glucosids 12^[18]. Eine Lenkung der Gesamtreaktion unter Ausnutzung dieser Reaktionsgeschwindigkeitsdifferenz ermöglicht eine vom α -Halogenid 10 ausgehende, selektive α -Glycosidsynthese. Ist diese Differenz groß genug, so läßt sich selektiv das α -Glycosid 13 erhalten, auch wenn die Konzentration von 11 bzw. 11a gering ist. Die Einstellung des Gleichwichts

tes $10 \rightleftharpoons 11$ muß allerdings schnell sein, damit ständig neues 11 und 11a aus 10 entsteht.

Lemieux et al.^[18] benutzten bei dieser von ihnen als Halogenid-Ionen-katalysierte Glycosidierung bezeichneten Reaktion Tetraalkylammoniumhalogenide als Katalysatoren für die Gleichgewichtseinstellung. Die Reaktion hat sich in vielen Fällen bewährt. Sie erfordert sehr reaktive Pyranosylhalogenide und benötigt relativ lange Reaktionszeiten. Die hohe Selektivität spricht für eine Reaktionsfolge über das äußerst reaktive β -Halogenid-ähnliche Ionenpaar 11a. Die bevorzugte Bildung des α -Glycosids ist nicht auf den anomeren Effekt zurückzuführen. Verwendet man bei der Umsetzung ein polares Lösungsmittel, so können getrennte Ionenpaare mit Oxocarbenium-Ionen-ähnlichen Kationen auftreten, und die Selektivität nimmt erheblich ab. Auch bei der nachträglichen Isomerisierung der Glycoside entstehen Anomerengemische.

Die Reaktion vom α -Halogenid 10 zum α -Glycosid 13 gelingt in Dichlormethan auch mit den löslichen Katalysatoren Quecksilbercyanid und -bromid sowie mit Silberperchlorat und -trifluormethylsulfonat (-triflat) mit hoher Selektivität^[19]. Diese Katalysatoren sind sogar viel wirksamer als Tetraethylammoniumhalogenide, so daß weniger reaktive Halogenide unter sehr viel milderen Bedingungen umgesetzt werden können^[19-21]. Wir nehmen an, daß das α -Halogenid mit den Quecksilber- und Silbersalzen Komplexe bildet, die den Ionenpaaren 10a, 10b und 11a ähneln, deren genaue Struktur jedoch nicht bekannt ist (X wäre BrHgBr_2 , BrHg(CN)_2 bzw. ClO_4 oder CF_3SO_3).

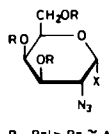
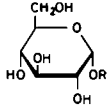
Die Energiebarriere der Reaktionsfolge $11a \rightarrow 13a \rightarrow 13$ und auch die von $10a \rightarrow 12a \rightarrow 12$ dürfte durch die Metallsalze erniedrigt werden, so daß insgesamt beide Reaktionstypen beschleunigt werden. Es ist dabei zu beachten, daß bei zu starker Katalyse die Differenz zwischen den Bildungsgeschwindigkeiten von 13 und 12 abnehmen kann, die Reaktion wird weniger selektiv. Auch wenn bei der Reaktion des α -Halogenids 10 mit AgClO_4 oder AgCF_3SO_3 vollständig Glycosylperchlorate^[14] bzw. -triflate entstehen, ist die bevorzugte Bildung von 13 analog zu erklären ($\text{X} = \text{ClO}_4$ oder CF_3SO_3)^[20, 21].

Der Verlauf derartiger Oligosaccharid-Synthesen wird im wesentlichen durch die Reaktivität des Halogenids, des Katalysators und des Alkohols beeinflusst^[21]; die Reaktionen sind in wenig polaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan, eventuell als Gemisch mit Toluol, durchzuführen.

Die Reaktivität des Halogenids ist in erster Linie durch Variation der Substituenten an seinen Hydroxygruppen zu beeinflussen (siehe Tabelle 1). Benzylverbindungen sind stets reaktiver als Acetyl- oder Benzoyl-Derivate. Hierbei kommt es weniger auf die Stellung der Benzyloxygruppen an als auf ihre Zahl. Dies zeigt sich auch an der Anomerisierungsgeschwindigkeit gemischt-substituierter α -Glycosylhalogenide und an Vergleichsreaktionen^[22]. Trichloracetylgruppen verringern, Desoxygruppierungen erhöhen jeweils in hohem Maße die Reaktivität des Halogenids. Bromide sind stets reaktiver als Chloride, aber weniger stabil.

Der wichtigste Parameter zur Beeinflussung des Reaktionsverlaufs ist der Katalysator. Tetraethylammoniumhalogenide setzen als milde Katalysatoren eine sehr gute Reaktivität der beiden Reaktionspartner voraus. Wird mit dem mildesten Katalysator Tetraethylammoniumchlorid nach

Tabelle 1. Reaktivität von Halogeniden, Katalysatoren und Alkoholen bei der Oligosaccharid-Synthese.

Halogenid	Katalysator	Alkohol
 $R \sim \text{Bzl} > \text{Bz} \approx \text{Ac}$ $X \sim \text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$	Et_4NBr / Molekularsieb 4 Å $\text{Hg}(\text{CN})_2$ $\text{Hg}(\text{CN})_2 / \text{HgBr}_2$ HgBr_2 / Molekularsieb 4 Å AgClO_4 , Ag_2CO_3 Ag-Triflat , Ag_2CO_3	$\text{HO-CH}_3 \gg \text{HO-CH}_2\text{R} > 6\text{-OH}$  $6\text{-OH} \gg 3\text{-OH} > 2\text{-OH} > 4\text{-OH}$

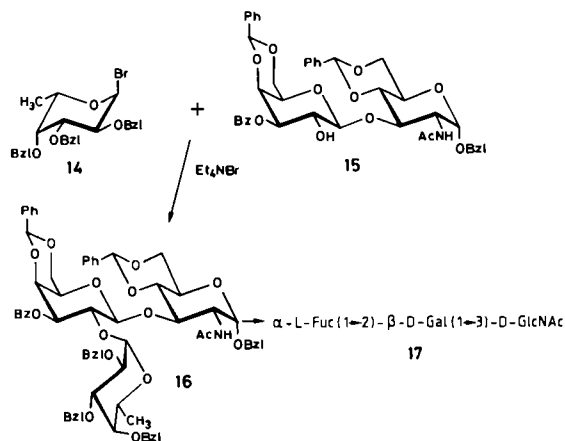
der Originalvorschrift gearbeitet^[18], so ist Dichlormethan mit einem geringen Zusatz Dimethylformamid als Lösungsmittel zu verwenden. Wirksamer sind Quecksilberverbindungen, die auch im Gemisch in verschiedenen Verhältnissen verwendet werden können (siehe Tabelle 1). Am wirksamsten sind Silberperchlorat und -triflat, die jedoch auch die Reaktion des α -Halogenids zum β -Glycosid katalysieren, so daß die Stereoselektivität abnehmen kann; dies läßt sich durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur verhindern.

Die Reaktivität des Alkohols ist in der Regel kaum zu beeinflussen. Allgemein ist zu sagen, daß auch hier Alkyl-substituierte Derivate reaktiver sind als Acyl-substituierte^[23]. Sekundäre Hydroxygruppen an Pyranosen, die im wesentlichen für Saccharidverknüpfungen infrage kommen, weisen eine mittlere Reaktivität auf. Sie sind besonders für die Umsetzung mit reaktiven Halogeniden geeignet, wobei eine hohe Selektivität erreicht wird. Primäre Hydroxygruppen wie 6-OH von Zuckern oder wie die des Serins sind erheblich reaktiver. Hier sind die Differenzen der Bildungsgeschwindigkeiten von α - und β -Glycosid kleiner und die Stereoselektivität nimmt ab. In diesen Fällen muß ein milder Katalysator gewählt oder – wie oben beschrieben – das reine β -Halogenid als Edukt verwendet werden. Das β -Glycosid läßt sich auch durch kontrollierte Inversionstechnik herstellen^[24–26], wobei das β -Halogenid dann unmittelbar zur Reaktion gebracht werden muß. Die reaktivste Hydroxygruppe weist Methanol auf; dessen Reaktionen sind daher am wenigsten mit denen von Sacchariden vergleichbar.

Bei allen Glycosidsynthesen ist auf strengsten Ausschluß von Feuchtigkeit zu achten, d. h. man muß unter Stickstoff oder Argon arbeiten, und es sind die gleichen Techniken wie beim Arbeiten mit empfindlichen Organometallverbindungen anzuwenden. Spuren von Feuchtigkeit führen häufig zu erheblichen Ausbeuteminderungen und verursachen mitunter einen anderen Reaktionsverlauf. Daneben empfiehlt es sich, die Umsetzungen im Dunkeln durchzuführen.

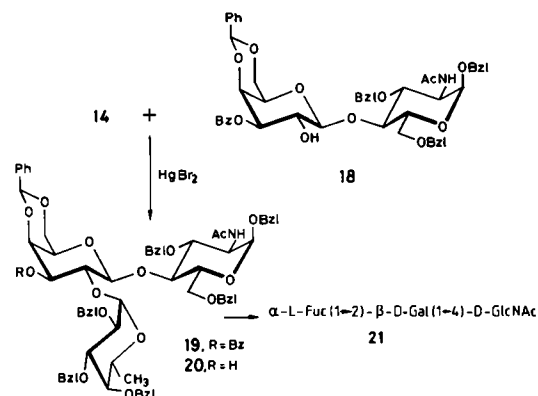
Einfluß der Reaktivität des Katalysators: Am günstigsten ist das in-situ-Anomerisierungs-Verfahren auf das Halogenid der L-Fucose 14 anwendbar. In Gegenwart von Tetraethylammoniumbromid reagiert 14 mit dem Disaccharid 15 stereoselektiv in 80% Ausbeute zum Trisaccharid 16^[27]; dessen Deblockierung ergibt 17, die Trisaccharid-Determinante der Blutgruppensubstanz H (Typ 1).

Analog wurden α -L-Fuc(1 \rightarrow 2)-[α -D-Gal(1 \rightarrow 3)]-D-Gal, die Trisaccharid-Determinante der Blutgruppensubstanz B (Typ 1)^[28], und β -D-Gal(1 \rightarrow 3)-[α -L-Fuc(1 \rightarrow 4)]-D-GlcNAc,



die Trisaccharid-Determinante der Lewis-a-Blutgruppensubstanz^[29,30], hergestellt.

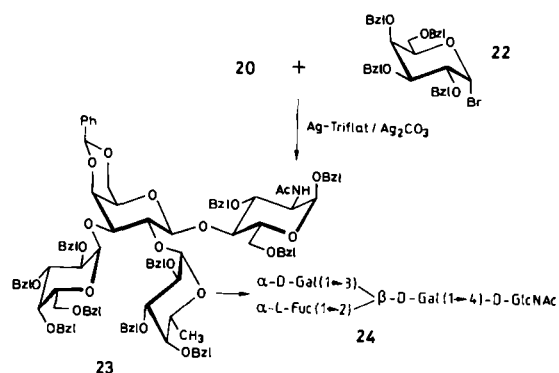
Im Disaccharid 18 ist überraschenderweise die 2-OH-Gruppe erheblich weniger reaktiv als die im sehr ähnlichen 15. Die Disaccharide 15 und 18 sind in der nicht-reduzierenden Einheit identisch und unterscheiden sich nur in der Verknüpfungsart; in 15 liegt eine 1 \rightarrow 3-, in 18 eine 1 \rightarrow 4-Verknüpfung vor. 18 reagiert mit dem Fucosylbromid 14



in Gegenwart von Tetraethylammoniumchlorid zum Trisaccharid 19 in nur 30% Ausbeute; mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ als Katalysator werden 40%, mit $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{HgBr}_2$ 50% und mit HgBr_2 sogar 80% erzielt, wobei stereoselektiv nur das α -Glycosid entsteht^[21]. Aus 19 ist 21 erhältlich, die Determinante der Blutgruppensubstanz H (Typ 2)^[21,31].

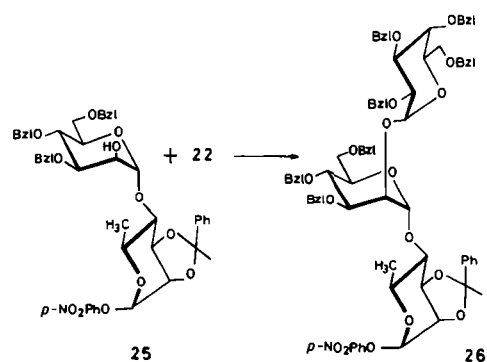
Beim L-Fucose-Derivat liegen die Verhältnisse so günstig, daß bei der in-situ-Anomerisierung – anders als bei D-Galactose- und D-Glucose-Derivaten – auch im polaren Lösungsmittelsystem Nitromethan/Toluol die Selektivität kaum abnimmt. In Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ sind in Nitromethan/Toluol die Disaccharide α -L-Fuc(1 \rightarrow 3)-L-Fuc^[32], α -L-Fuc(1 \rightarrow 4)-L-Fuc^[33] und α -L-Fuc(1 \rightarrow 2)-L-Fuc^[34] mit guter Selektivität zu erhalten. Die Determinante der Lewis-d-Blutgruppensubstanz wurde synthetisiert, indem stufenweise zwei L-Fucose-Reste Tetraethylammoniumbromidkatalysiert in 1,2-Dichlormethan an β -D-Gal(1 \rightarrow 4)-D-GlcNAc angeknüpft wurden^[35].

Mit dem Pyranosylbromid der D-Galactose, 22, und mit der entsprechenden D-Glucose-Verbindung lassen sich nach dem in-situ-Anomerisierungs-Verfahren in Gegenwart von Tetraethylammoniumhalogenid stereoselektiv α -glycosidische Verknüpfungen herstellen. So gelang die Synthese der Trisaccharid-Determinante der Blutgruppensubstanz B^[28] und die von α -D-Glu(1 \rightarrow 2)-D-Gal^[36,37].



Häufig sind jedoch bei anspruchsvolleren Oligosaccharid-Synthesen die Hydroxygruppen weniger reaktiv, so daß ein reaktiverer Katalysator erforderlich ist. Das Trisaccharid **20** bildet mit dem Galactopyranosylbromid **22** in Gegenwart von Tetraethylammoniumchlorid praktisch kein Verknüpfungsprodukt **23**; mit Quecksilberbromid und Molekularsieb 4 Å erhält man 80%, mit Silbertriflat/Silbercarbonat 77% reines α -verknüpftes Tetrasaccharid **23**^[27]. Es ist zu beachten, daß die Reaktion mit Triflat bei -25°C ausgeführt werden muß, um die Stereoselektivität zu erhalten. Bei der Wahl des Katalysators ist stets ein Kompromiß zwischen Ausbeute und Selektivität zu suchen. Das Tetrasaccharid **23** kann zu **24**, der Tetrasaccharid-Determinante der Blutgruppensubstanz B (Typ 2), deblockiert werden^[27].

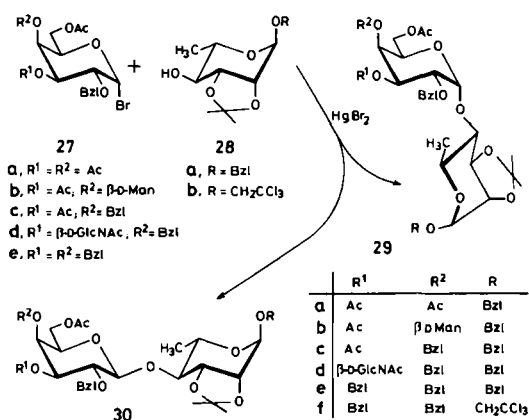
Mit guter Stereoselektivität läßt sich das Trisaccharid **26**, das deblockiert (α -D-Gal(1 \rightarrow 2)- α -D-Man(1 \rightarrow 4)- α -L-Rha) in der „repeating unit“ eines Salmonella-Lipopolysaccharids enthalten ist, aus dem Galactose-Derivat **22** und dem Disaccharid **25** herstellen^[38]. Als Katalysator wird Silbertriflat/*s*-Collidin in Toluol bei -70 bis 20°C verwendet.



Das Galactopyranosylbromid **22** reagiert in einem polaren Lösungsmittelsystem wie Nitromethan/Benzol weniger selektiv als in Dichlormethan oder Toluol. Wie einige Beispiele^[39, 40] zeigen, wird als Hauptprodukt zwar die α -glycosidisch verknüpfte Verbindung erhalten, der Anteil an β -glycosidischem Produkt ist aber erheblich.

Der Einfluß der Reaktivität des Halogenids und der Hydroxykomponente wurde an einer Modellreaktion zwischen verschiedenen substituierten Galactosylbromiden **27** und den Rhamnosiden **28a** und **28b** untersucht^[41]. Unter standardisierten Bedingungen ($\text{HgBr}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) wurde jeweils die Selektivität bestimmt. Die 4-OH-Gruppe der Rhamnose-Derivate **28** ist fast so reaktiv wie eine primäre 6-OH-Gruppe. Bei Komponenten mit reaktiven Hydroxygruppen kann bei der Glycosid-Synthese die Selektivität erheblich

abnehmen, da die Reaktion **10** \rightarrow **13** teilweise bereits durch die Reaktion **10** \rightarrow **12** ersetzt wird. Es ist dann notwendig, die Selektivität durch Minderung der Reaktivität des Halogenids oder durch Verwendung eines schwächeren Katalysators zu erhöhen.



Die Bromide **27a** bis **27e** sind – wie nach Tabelle 1 zu erwarten – sehr unterschiedlich reaktiv; Benzylgruppen erhöhen, Acetylgruppen erniedrigen die Reaktivität; ein zusätzlicher Glycosylrest aktiviert nur wenig stärker als eine Benzylgruppe.

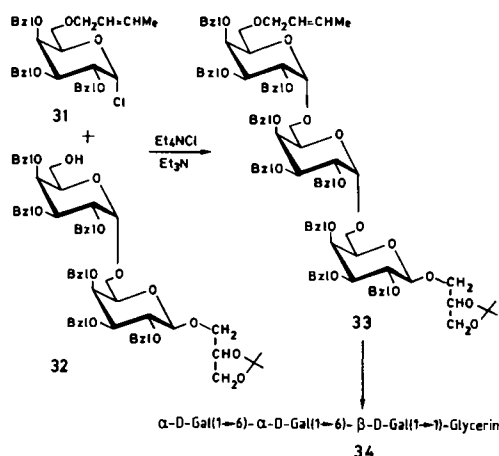
Das am wenigsten reaktive Bromid **27a** ergibt mit **28a** einheitlich das α -verknüpfte Disaccharid **29a**. Das reaktivste Halogenid **27e** setzt sich dagegen mit **28a** zum Gemisch (19:81) der Anomere **29e** und **30e** um, d. h. die β -Form ist das Hauptprodukt. Die gemischtsubstituierten Verbindungen **27b** bis **27d** haben eine mittlere Reaktivität: Das Disaccharidhalogenid **27b** reagiert mit **28a** nahezu ausschließlich zum α -verknüpften Trisaccharid **29b**, **27c** ergibt mit **28a** ein α : β -Produktgemisch aus **29c** und **30c** (88:12), und aus **27d** und **28a** entstehen **29d** und **30d** im Verhältnis 16:84. Diese Beispiele zeigen deutlich, wie die Selektivität durch die Reaktivität des Halogenids beeinflusst werden kann^[41].

Wird die Reaktivität der Hydroxygruppe im Rhamnosid **28** durch Austausch der Benzylgruppe gegen eine Trichlorethylgruppe gesenkt, so setzt sich **28b** unter Standardbedingungen mit dem reaktivsten Halogenid **27e** zum Anomerengemisch **29f/30f** (81:19) um. Das Verhältnis der Produkte ist genau umgekehrt zu dem der Produkte der Reaktion von **27e** mit **28a**. Bei anderen Glycosidierungen mit **28b** ist der gleiche Effekt zu beobachten. Es ist somit möglich, durch Variation der Substituenten der Hydroxykomponente deren Reaktivität und damit die Selektivität der Reaktion zu beeinflussen^[41].

Auch durch Verwendung eines anderen Katalysators läßt sich die schlechte Selektivität der Reaktion von **27e** mit **28a** verbessern. In Gegenwart von Tetraethylammoniumbromid anstelle von HgBr_2 reagiert **27e** mit **28a** nahezu ausschließlich zu **29e**, wobei allerdings Ausbeuteminderungen eintreten können^[20]. Bei empfindlichen Di- und Trisaccharidhalogeniden ist die Tetraethylammoniumhalogenid-katalysierte Reaktion nicht möglich, da sie viel zu lange Zeit und erhöhte Temperaturen benötigt; Di- und Trisaccharidhalogenide müssen möglichst schnell mit den aktivsten Katalysatoren umgesetzt werden.

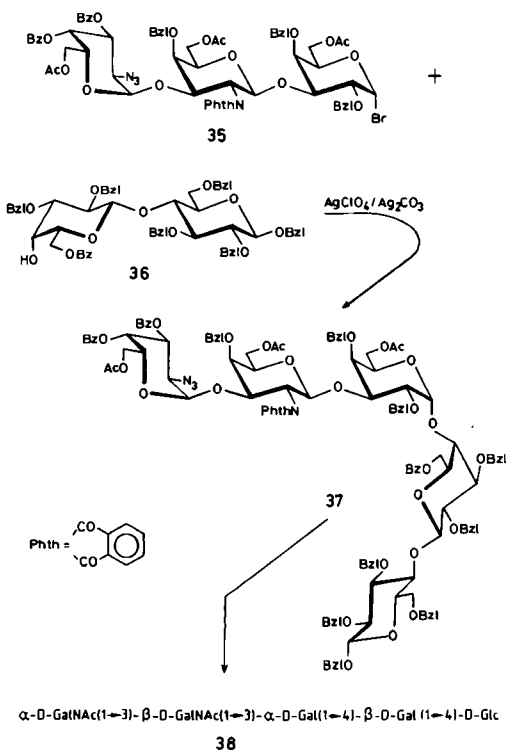
Daß auch aus Verbindungen mit sehr reaktiven 6-OH-Gruppen selektiv α -Glycoside hergestellt werden können,

zeigt die Synthese von α -D-Glc(1 \rightarrow 6)-D-Gal und α -D-Gal(1 \rightarrow 6)-D-Gal^[42, 43]. Hier wurde die milde Tetraethylammoniumhalogenid-Katalyse angewendet, um eine gute Selektivität zu erreichen. Unter diesen Bedingungen gelang es auch, das Halogenid **31** mit dem Disaccharid **32** zu einem Trisaccharid-Glycerid **33** umzusetzen, das zu **34** deblockiert werden konnte^[44].



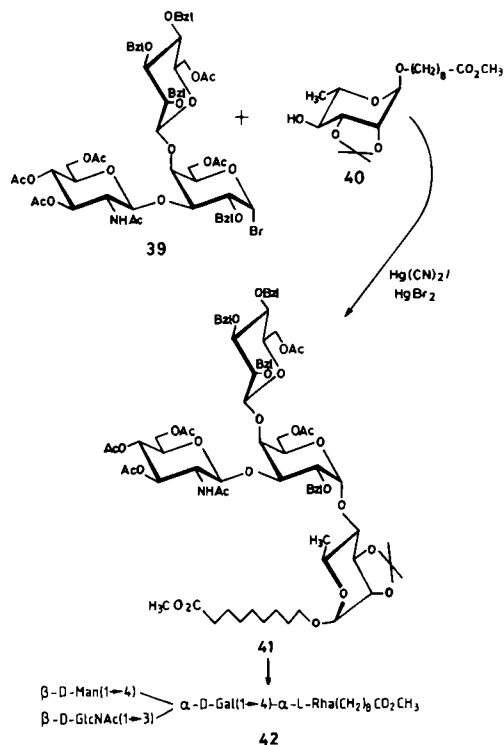
Zusammenfassend läßt sich folgende Aussage treffen^[21, 41]: Reaktive Halogenide lassen sich mit Verbindungen, die Hydroxygruppen mittlerer Reaktivität enthalten, mit sehr guter Selektivität zu α -Glycosiden umsetzen; der Katalysator ist auf die Reaktivität der Hydroxygruppe abzustimmen. Bei sehr reaktiven Hydroxygruppen muß die Reaktivität des Halogenids oder des Katalysators vermindert werden, um eine befriedigende Selektivität hinsichtlich der Anomerenverteilung zu erhalten, oder man muß von reinem β -Halogenid ausgehen.

Blocksynthesen: Da bei dem Verfahren der in-situ-Anomerisierung eine sehr reaktive, β -Halogenid-ähnliche Zwischenstufe zu einem durch den anomeren Effekt stabilisierten α -Glycosid reagiert, ist diese Verknüpfungsweise



äußerst effektiv. Sie ist auch geeignet, um vorgefertigte Oligosaccharid-Einheiten zu größeren Molekülen zu verknüpfen. Dies dürfte ein wichtiger Weg sein, um zu komplexen Oligosacchariden zu gelangen. Bei der Synthese längerer Saccharidketten ist es daher günstig, für den Verknüpfungsschritt der Blöcke eine α -glycosidische Bindung auszuwählen. Diese Strategie sei an der Synthese der Pentasaccharidkette des Forssman-Antigens, **38**, gezeigt^[45, 46].

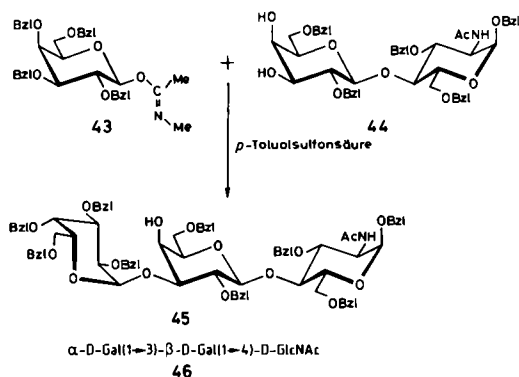
Da die beiden Galactose-Einheiten α -glycosidisch verknüpft sind, ist es am günstigsten, das Trisaccharidhalogenid **35** mit dem Hydroxydisaccharid **36**, einem Lactose-Derivat, zu kuppeln. Allerdings sind spezielle Methoden zur Herstellung und Handhabung von so empfindlichen Halogeniden wie **35** notwendig. Das Bromid **35** wird aus dem Acetyl-Derivat unter Feuchtigkeitsausschluß mit TiBr_4 hergestellt^[45, 46]. **35** läßt sich dann mit **36** in Gegenwart von $\text{AgClO}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ zum Pentasaccharid **37** in 28% Ausbeute kuppeln^[45, 46]. Dies ist bei der schlechten Reaktivität der 4-OH-Gruppe des Lactose-Derivats **36** ein vorzügliches Ergebnis. Die Deblockierung liefert **38**, das Pentasaccharid-Hapten des Forssman-Antigens. Auf einem ähnlichen Wege wurde auch die Tetrasaccharid-Kette des Globosids (P-Antigen) synthetisiert^[47].



Ein anderes Beispiel für eine Blocksynthese ist die Kupplung des verzweigten Trisaccharidhalogenids **39** mit dem Rhamnose-Derivat **40**^[48]. Die 4-OH-Gruppe in **40** ist, wie bereits diskutiert, äußerst reaktiv; da aber die Reaktivität des Halogenids **39**, das zwei Glycosylreste enthält, nicht mehr zu variieren ist, wird selbst mit dem mildestmöglichen Katalysator $\text{HgBr}_2/\text{Hg}(\text{CN})_2$ ein – allerdings trennbares – 1:1-Anomerenmisch der Tetrasaccharide erhalten^[48]. Das α -glycosidisch verknüpfte Produkt **41** läßt sich zum Tetrasaccharid **42** deblockieren, dessen Zuckerseil die Repetiereinheit (repeating unit) des Lipopolysaccharids von *Escherichia coli* 075 ist; an seinem reduzierenden Ende ist ein Spacer gebunden, der eine direkte Kupp-

lung mit einem Protein ermöglicht. Es wird auf diese Weise ein synthetisches Antigen gewonnen, das als Determinante den Tetrasaccharidteil von **42** enthält.

Imidat-Verfahren und Methoden mit anderen Abgangsgruppen: Von Sinaý et al.^[23,49] wurde gefunden, daß der *N*-Methylacetimidoyloxyrest eine gute Abgangsgruppe ist, die sich für Glycosid-Synthesen eignet. β -Imidate wie **43** lassen sich durch Umsetzung von Pyranosylhalogeniden mit *N*-Methylacetamid und Silberoxid in Gegenwart von Diisopropylamin herstellen. Sie sind so stabil, daß sie isoliert und gelagert werden können; mit Hydroxykomponenten reagieren sie in Nitromethan in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure und Molekularsieb 4 Å unter Inversion zu α -Glycosiden.



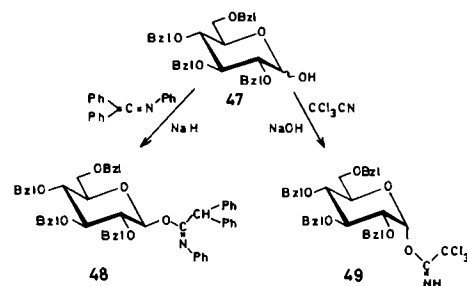
Als Beispiel sei die Synthese des Trisaccharids **46** genannt, das ein Bauelement der Determinante der Blutgruppensubstanz B ist^[50]. Das Imidat **43** ergibt mit dem Disaccharid **44** selektiv mit guter Ausbeute das α -glycosidisch verknüpfte Trisaccharid **45**, das dann zu **46** entblockiert werden kann. Es reagiert nur die reaktivere 3'-OH-Gruppe.

Verschiedene Oligosaccharide sind auf diesem Wege hergestellt worden^[23,49]. Glucose-, Galactose- und Fucose-Derivate sind für den Glycosidierungsschritt geeignet. Das Trisaccharid **21**^[51] und das Tetrasaccharid **24**^[52] können auch nach dem Imidat-Verfahren synthetisiert werden, wenn anstelle der Halogenide **14** bzw. **22** die entsprechenden Imidate verwendet werden.

Das Verfahren hat den Nachteil, daß Imidate erst aus Pyranosylhalogeniden hergestellt werden müssen, mit denen man nach dem Verfahren der in-situ-Anomerisierung direkt zum Ziel kommen kann. Die Ausbeuten liegen in beiden Fällen in gleicher Größenordnung. Imidate wie **43** reagieren nur dann gut, wenn ausschließlich Benzyl-Substituenten im Zuckerteil enthalten sind, d. h. es muß ein Substitutionsmuster vorliegen, das am anomeren Zentrum die höchste Reaktivität bewirkt. Schon bei Anwesenheit einer Acylgruppe im Molekül ist die Reaktivität der Imidate sehr viel schlechter. Disaccharid-Imidate konnten bisher nicht zur Reaktion gebracht werden^[41].

Es ist auch vorgeschlagen worden, aus einer an 1-OH unsubstituierten Komponente wie **47** ein Imidat direkt herzustellen^[53a]. Mit einem Ketenimin reagiert **47** zum β -Imidat **48**, mit Trichloracetonitril dagegen zum α -Imidat **49**. Beide Verbindungen sind für Disaccharid-Synthesen verwendbar, wobei aus **48** bevorzugt α -Glycoside, aus **49** hingegen β -Glycoside entstehen. Ob das Verfahren sich

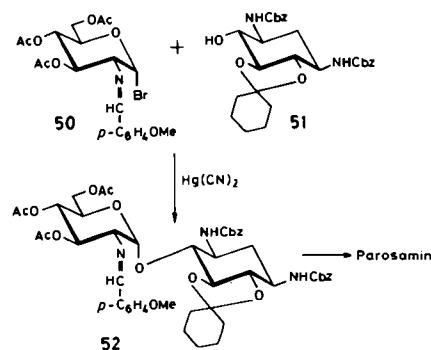
durchsetzen wird und ausreichend selektiv ist, muß abgewartet werden.



Prekäre β -glycosidische Verknüpfungen, z. B. von D-Mannose-^[53b] oder L-Rhamnose-Derivaten^[53c], sind aus den α -Imidaten nicht herstellbar. Man erhält hierbei unter Retention α -Glycoside, die gut auf anderem Wege (vgl. Abschnitt 2.3.3) erhältlich sind. Verbindungen mit schwefelhaltigen Abgangsgruppen wie (2-Pyridyl)-^[54], (2-Pyrimidinyl)-^[55] oder (2-Benzothiazolyl)-1-thio- β -glycoside^[56] wurden bei Glycosid-Synthesen ebenso verwendet wie Ammonium-^[57] und Sulfonium-Verbindungen^[58]. Für Reaktionen in Acetonitril wurde ein Nitrilium-Ion als Zwischenstufe postuliert, dessen Folgereaktion die Glycosid-Synthese lenkt^[55,59]. Nach einem anderen Verfahren werden Alkali-stabile Saccharide mit freier 1-OH-Gruppe in Natriumalkoholate umgewandelt und dann mit dem Triolat der Alkoholkomponente zum Glycosid alkyliert^[60]. Alle diese Verfahren haben bisher keine breitere Anwendung in der Oligosaccharid-Synthese gefunden.

2.2.2. 2-Amino-2-desoxy- α -D-glycopyranoside der gluco- und galacto-Reihe

Zur Herstellung von α -Glycosiden von 2-Aminozuckern ist es – wie in Abschnitt 2.2.1 diskutiert – erforderlich, daß sich an C-2 ein nicht nachbargruppenaktiver Substituent befindet. 2-Acylaminozucker sind demnach für α -Glycosid-Synthesen ungeeignet. So reagieren 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetamido-2-desoxy-D-glucosylhalogenide entweder unter Nachbargruppenbeteiligung zu Oxazolinen oder – und das bevorzugt – zu β -Glycosiden. Als nicht nachbargruppenaktive Substituenten am Stickstoff haben sich die Diphenylphosphono-^[61] und die 2,4-Dinitrophenylgruppe^[62] erwiesen. Weiterhin wurden *p*-Methoxybenzyliden-Verbindungen wie **50** verwendet^[63].



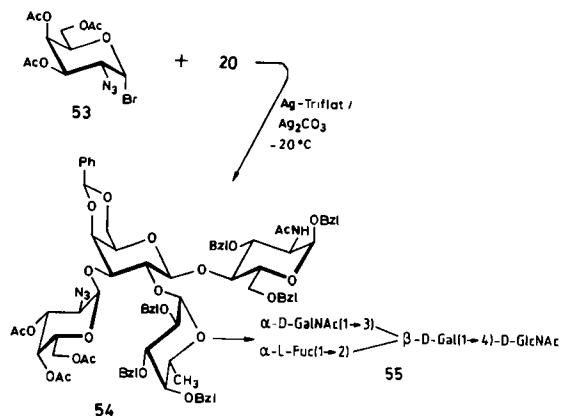
50 reagiert mit dem Desoxystreptamin-Derivat **51** in Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ bevorzugt zum α -Glycosid **52**, das zu Parosamin deblockiert werden kann^[64]. Auf ähnli-

chem Wege wurden Dihydrostreptamin^[65] und Neamin^[66] synthetisiert. Ferner wurden zahlreiche andere Amino Zucker, deren Aminogruppe nicht an C-2 gebunden ist, für Glycosid-Synthesen von Glycosid-Antibiotica eingesetzt^[63], wobei sie sich wie normale Zucker (Abschnitt 2.2.1) verhalten.

Azid-Verfahren: Am besten und am vielseitigsten anwendbar, um α -Glycoside von 2-Aminozuckern zu synthetisieren, ist das Azid-Verfahren^[24-27], bei dem gut zugängliche 2-Azidozucker^[24, 26, 67] die Edukte sind. Die Azidogruppe ist ein nicht nachbargruppenaktiver Substituent, der später leicht in eine Aminogruppe umgewandelt werden kann. Außerdem zeigen Azidozucker für Glycosid-Synthesen besonders günstige Löslichkeiten. Die Ausbeuten und Selektivitäten sind gut.

Das Verfahren hat den Vorteil, daß 2-Azido-2-desoxy-D-glycopyranosylhalogenide sowohl als β -Halogenid direkt, oder auch nach der Methode der in-situ-Anomerisierung als α -Halogenid selektiv zu α -Glycosiden umgesetzt werden können^[19]. Wählt man das Direktverfahren, so müssen in einer kontrollierten Anomerisierung primär die bei der Halogenierung erhaltenen 2-Azido-2-desoxy- α -D-glycopyranosylhalogenide mit Tetraethylammoniumhalogenid in Acetonitril in die 2-Azido-2-desoxy- β -D-glycopyranosylhalogenide umgewandelt werden^[24]. Diese Reaktion läßt sich gut polarimetrisch verfolgen und muß bei dem höchsten Anteil an β -Halogenid (höchster negativer Drehwert) durch Zugabe von Toluol gestoppt werden, da sonst eine Reanomerisierung eintritt. Die β -Chloride reagieren dann mit der Alkoholkomponente in Gegenwart von $\text{AgClO}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ unter mildesten Bedingungen in CH_2Cl_2 schnell mit guter Selektivität und Ausbeute zu den α -Glycosiden^[24]. Dieses Verfahren hat sich bei reaktiven Hydroxykomponenten bewährt, da hier die Methode der in-situ-Anomerisierung weniger selektiv ist.

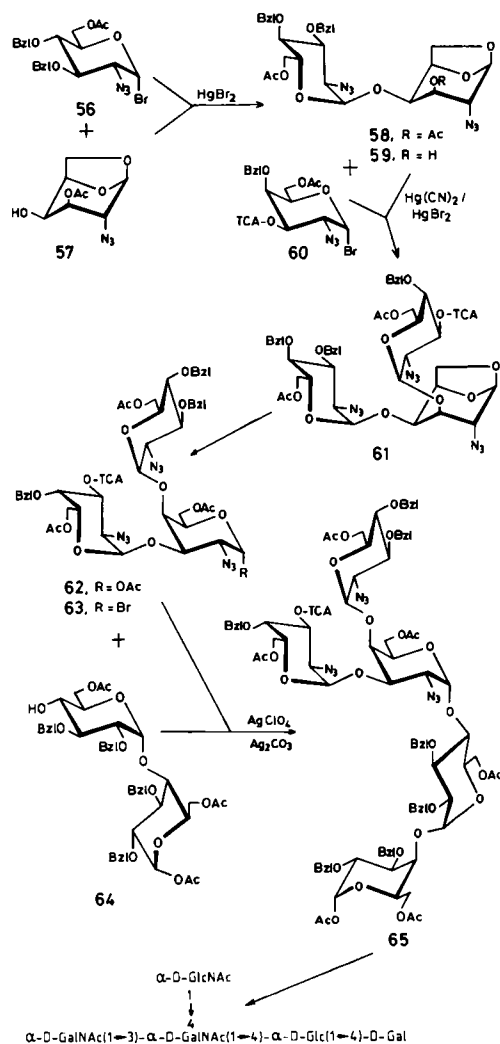
Für Verbindungen mit Hydroxygruppen mittlerer Reaktivität ist die Methode der in situ-Anomerisierung jedoch bestens geeignet; es gelten die gleichen Regeln, wie sie bereits in Abschnitt 2.2.1 bei den normalen Zuckern besprochen wurden. Die Selektivität ist auch hier durch die Art der Substituenten im Pyranosylhalogenid zu steuern. Im allgemeinen sind bei den Azidozuckern im Vergleich zu den normalen Zuckern bei ähnlichen Reaktionen etwas wirksamere Katalysatoren notwendig^[21].



Als Beispiel sei die Synthese der Tetrasaccharid-Determinante der Blutgruppensubstanz A genannt^[21]. Das 2-Azidogalactose-Derivat **53** kann mit dem Trisaccharid **20** in 75% Ausbeute selektiv zum Tetrasaccharid **54** umgesetzt

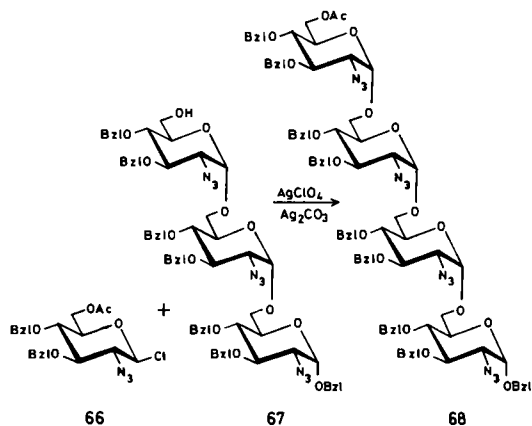
werden; dessen Deblockierung führt zu **55**, der Tetrasaccharid-Determinante der Blutgruppensubstanz A. Mit Silbertriflat läuft die Reaktion bei -20°C stereoselektiv, bei Raumtemperatur dagegen nicht stereoselektiv ab, sondern es entstehen α - und β -Produkte; der Katalysator ist zu aktiv und fördert dann auch die direkte Reaktion des α -Halogenids.

Mit der Azid-Methode sind unter Anwendung des Verfahrens der in-situ-Anomerisierung auch Blocksynthesen möglich. Ein sehr gutes Beispiel, um die Anwendungsbreite des Verfahrens zu demonstrieren, ist die Synthese eines verzweigten Pentasaccharides^[68], der repeating unit der O-spezifischen Kette des Lipopolysaccharides des Bakteriums *Shigella Dysenteriae* (Serotyp 2).

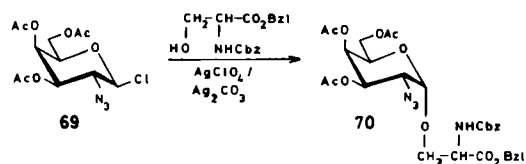


Zunächst wird das 2-Azido-glucopyranosylbromid **56** mit dem 1,6-Anhydrozucker **57** in Gegenwart von HgBr_2 zum α -glycosidisch verknüpften Disaccharid **58** gekuppelt. Nach Umwandlung von **58** in **59** kann dies über seine freie 3-OH-Gruppe mit dem Galactose-Derivat **60** (TCA = Trichloracetyl) α -glycosidisch verknüpft werden; das entstehende verzweigte Trisaccharid **61** wird über das Acetat **62** mit TiBr_4 ^[45] zum α -Bromid **63** umgesetzt. Die Kupplung mit dem Disaccharid **64** gelingt mit $\text{AgClO}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ und liefert stereoselektiv das Pentasaccharid **65**, obwohl die 4'-OH-Gruppe in **64** außerordentlich wenig reaktiv ist. Die Deblockierung von **65** führt dann zum gewünschten Pentasaccharid.

Bei Verbindungen mit reaktiven Hydroxygruppen wie der 6-OH-Gruppe, den OH-Gruppen des Serins und des Threonins sowie bei einfachen Alkoholen nimmt die Selektivität bei dem Verfahren der in-situ-Anomerisierung ab. Diesem Effekt ist hier nicht durch einen schwächeren Katalysator zu begegnen, denn die Katalyse mit Tetraethylammoniumhalogeniden läßt sich bei 2-Azido-Halogeniden nicht anwenden. Auch das Imidat-Verfahren ist ungeeignet, da Imidate von 2-Azido-Zuckern äußerst schlecht reagieren. Aus diesem Grunde muß man jetzt die durch kontrollierte Anomerisierung aus den α -Halogeniden erhaltenen β -Halogenide direkt verwenden. So läßt sich das durch sukzessiven Aufbau erhaltene Trisaccharid **67** mit dem β -Chlorid **66** zum α -verknüpften Tetrasaccharid **68** umsetzen^[24].



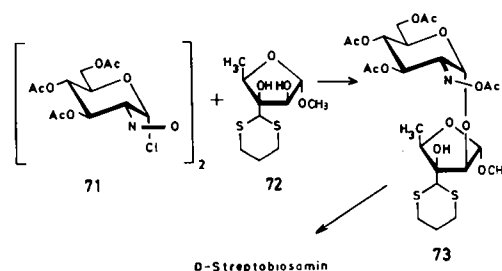
Besonders diffizil ist die Reaktion mit Serin und Threonin. Die Reaktion mit einem β -Halogenid muß in einem Gemisch aus Dichlormethan und Toluol durchgeführt werden, da Toluol die Reanomerisierung des β -Chlorids verlangsamt. Mit $\text{AgClO}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ gelingt es, das kristalline Galactose-Derivat **69** mit hoher Selektivität und guter Ausbeute zum α -Glycosid **70** umzusetzen^[69]. Ein Threonin-Derivat reagiert analog. Beide Produkte ließen sich durch Anknüpfung eines Galactoserestes in Disaccharid-Aminosäuren umwandeln, die die Determinanten des T-Antigens sind^[69].



Nitroso-Halogenid-Verfahren: Von Lemieux et al.^[70, 71] wurde ein völlig anderes Verfahren zur Synthese von α -Glycosiden entwickelt. Durch Addition von Nitrosylchlorid an Tri-*O*-acetylglucal wird ein Nitrosochlorid **71** erhalten, das als Dimer vorliegt. Dies kann mit Hydroxykomponenten – auch mit solchen verminderter Reaktivität – zu einem α -Glycosid umgesetzt werden. Das Produkt ist eine 2-Hydroxyimino-Verbindung, die nach Acetylierung zum Amino-Derivat reduziert werden muß. In der *gluco*-Reihe ist dies mit Diboran stereoselektiv möglich, so daß α -glycosidisch verknüpfte Disaccharide des Glucosamins entstehen.

Die Methode sei anhand der Synthese des D-Streptobiosamins erläutert^[72]. Die Nitroso-Komponente **71** rea-

giert mit dem Streptose-Derivat **72** zu einem Produkt, das nach Acetylierung das α -Glycosid **73** liefert, dessen Reduktion mit Diboran und Deblockierung das freie Disaccharid ergibt; auf die gleiche Weise wurde das natürliche L-Streptobiosamin synthetisiert^[72].



Auch eine Reihe modifizierter Gentamycin-Derivate ist auf diesem Wege hergestellt worden^[73, 74]. Allerdings wird zuweilen eine Abnahme der Stereoselektivität beobachtet^[74, 75]. α -Glycoside des Galactosamins können nach diesem Verfahren nicht erhalten werden, da 2-Acetoxyimino-Derivate bevorzugt zu Glycosiden des Talosamins reduziert werden.

2.2.3. β -D-Mannopyranoside und β -L-Rhamnopyranoside

Bei Mannose-Derivaten ist im Gegensatz zu Glucose- und Galactose-Derivaten die für die Lenkung der Glycosid-Synthese wichtige Hydroxygruppe an C-2 axial angeordnet. Gleiches gilt für L-Rhamnose-Derivate. Ist das H-Atom von 2-OH durch einen nachbargruppenaktiven Substituenten ersetzt, so kann sich aus einem Mannopyranosylhalogenid analog zu Reaktion 1–4 eine Acetoxonium-Zwischenstufe bilden, in der die Konfiguration an C-1 und C-2 umgekehrt zu der in **4** ist. Die Öffnung der Zwischenstufe durch Angriff eines Nucleophils an C-1 führt dann zu α -D-Mannopyranosiden. Diese Reaktion läuft sehr gut ab, und es ist daher verhältnismäßig einfach, α -glycosidische Verknüpfungen mit D-Mannose herzustellen. Auf diesem Wege wurden auch bereits eine Reihe höherer Mannose-Oligosaccharide synthetisiert (Abschnitt 2.3.3).

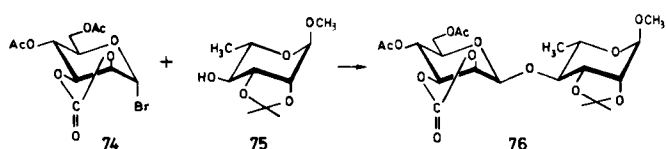
Die Knüpfung einer β -D-mannopyranosidischen Bindung ist dagegen am schwierigsten. In Gegenwart eines nachbargruppenaktiven Substituenten an C-2 erhält man nur α -Glycoside, aber auch bei anderen Substituenten an C-2 ist häufig die α -Glycosidbildung die bevorzugte Reaktion. Das schwierige Problem liegt darin, daß ein relativ stabiles α -Halogenid unter Inversion in ein instabiles β -Glycosid umgewandelt werden muß. Das Verfahren der in-situ-Anomerisierung, wie es bei der α -Glycosid-Synthese sehr erfolgreich angewendet werden kann, ist hier nicht möglich. Alle in Tabelle 1 angegebenen Katalysatoren sind für diese Glycosidierung ungeeignet; sie würden die Anomerisierung zum reaktiven β -Halogenid fördern, so daß das unerwünschte α -Glycosid als Hauptprodukt entstünde. Aus diesem Grund erhält man aus α -D-Mannopyranosylhalogeniden ohne Nachbargruppenbeteiligung unter diesen Bedingungen α -D-Mannoside.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurden aufwendige Synthesewege beschritten^[76–79]. Es wurde eine Glycosid-Synthese mit D-Glucose unter Nachbargruppenbeteiligung durchgeführt, die relativ leicht stereoselektiv das β -Glucopyranosid ergibt. Die 2-OH-Gruppe der *gluco*-Einheit wurde selektiv deblockiert, zur Ketogruppe oxidiert

und dann wieder selektiv reduziert, wodurch man zu einem β -Mannopyranosid gelangte. Besonders der in vielen Glycoproteinen vorkommende Baustein β -D-Man(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcNAc konnte bis zu einer in jüngster Zeit vorgestellten Lösung des Problems^[80] nur auf diesem komplizierten Weg hergestellt werden^[78, 79].

Nur ein unlöslicher Silberkatalysator sollte die Reaktion des α -Halogenids zum β -Glycosid fördern, da in heterogener Phase die Anomerisierung zum reaktiven β -Halogenid stark eingeschränkt wird und die Reaktion des α -Halogenids unter Inversion bevorzugt zum Zuge kommt. Hierbei ist ein möglichst reaktives Halogenid und ein Hydroxy-Derivat hinreichender Reaktionsfähigkeit zu wählen, damit die Selektivität einigermaßen erhalten bleibt. Bei unreaktiven Hydroxy-Derivaten steigt der Anteil an α -Glycosid wieder an, so daß dieses sogar zum Hauptprodukt werden kann. Das damit nur beschränkt anwendbare Verfahren dürfte auch für Blocksynthesen nicht in Frage kommen. Günstigste Katalysatoren sind Silberoxid und das reaktivere Silbersilicat, das auf einem Träger, z. B. Aluminiumoxid, abgeschieden wird^[81].

Reaktionen mit unlöslichen Silber-Katalysatoren: Das D-Mannose-Derivat **74**^[82] reagiert in Gegenwart von Silberoxid und Molekularsieb 4 Å in guter Ausbeute (bis 91%) mit dem Rhamnose-Derivat **75** zum β -verknüpften Disaccharid **76**^[82-84]. Die Umsetzung verläuft nur deshalb so gut, weil die 4-OH-Gruppe des Rhamnose-Derivats **75** fast so reaktiv ist wie eine primäre Hydroxygruppe. Verbindungen mit sekundären Hydroxygruppen mittlerer Reaktivität reagieren mit wesentlich geringerer Ausbeute mit **74**^[85, 86]. Das Bromid **74** ist mit seinen Acyl-Substituenten ein stabiles, wenig reaktives Halogenid und daher nicht universell anwendbar.

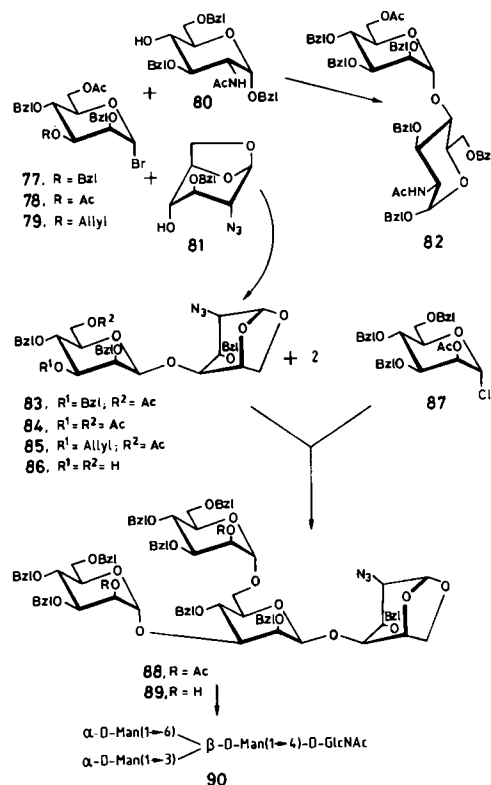


Sehr viel reaktiver ist die benzylierte Verbindung **77**, die sich mit 3-O-Acetyl-1,6-anhydro-2-O-benzyl-D-galactopyranose in Gegenwart des reaktiven Silbersilicat-Katalysators in Dichlormethan zu 70% zum entsprechenden β -glycosidisch verknüpften Disaccharid umsetzt^[80].

Setzt man das reaktive Halogenid **77** mit dem Glucosamin-Derivat **80**, das in der 4C_1 -Konformation^[*] vorliegt, in Gegenwart des Silbersilicat-Katalysators um, so entsteht zu 75% das unerwünschte α -glycosidisch verknüpfte Produkt **82**. Die 4-OH-Gruppe in **80** ist sehr wenig reaktiv, was sich in einer starken Abnahme der Selektivität auswirkt.

Wird dagegen **77** unter gleichen Bedingungen mit dem in der 1C_4 -Konformation vorliegenden Glucosamin-Derivat **81** umgesetzt, so gelangt man in bis zu 60% Ausbeute zum β -glycosidisch verknüpften Disaccharid **83**^[80]. Das Verhältnis von α - zu β -Produkt beträgt 1 : 6. Das zwei Acetylgruppen enthaltende, weniger reaktive Halogenid **78**

reagiert mit der gleichen Hydroxykomponente **81** zum β -Glycosid **84**; das α : β -Verhältnis beträgt jetzt nur 1 : 1, die Ausbeute 40%. Die nur wenig geringere Reaktivität der Halogenidkomponente wirkt sich schon in einer Verminderung der Selektivität aus, was zeigt, wie wichtig die Reaktivität des Halogenids ist.

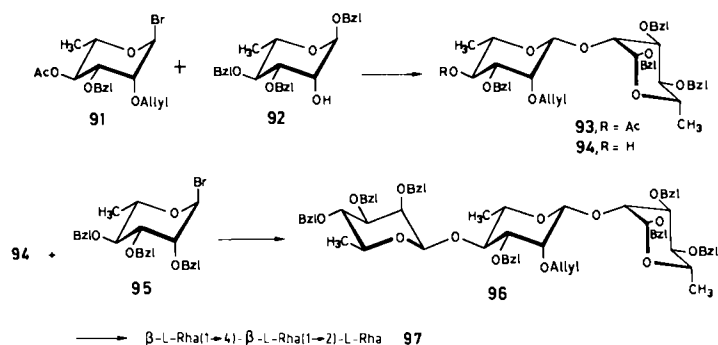


Allylsubstituenten verhalten sich wie Benzylsubstituenten, denn **79** reagiert mit **81** ebenfalls zu 60% zum β -Glycosid **85**, wobei ein α : β -Verhältnis von 1 : 6 gefunden wird. Die partielle Deblockierung von **85** ergibt das Disaccharid **86**, das unter den Bedingungen der α -Glycosid-Synthese in Gegenwart von Silbertriflat mit zwei Molekülen des Mannose-Derivats **87** in 80% Ausbeute zum Tetrasaccharid **88** gekuppelt werden kann^[80]. Die Deblockierung führt zum Tetrasaccharid **90**, einem Schlüsselbauelement der Kohlenhydratketten von Glycoproteinen, das in nahezu allen Glycoproteinen mit einer Saccharid-Asparagin-Verknüpfung als Verzweigungselement vorkommt und auf obigem Wege erstmals synthetisiert wurde^[80].

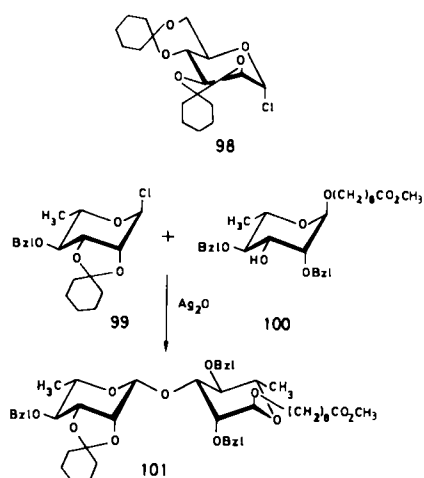
Die Verhältnisse bei L-Rhamnose- ähneln denen bei D-Mannose-Derivaten. Die Rhamnosehalogenide sind infolge der 6-Desoxygruppierung noch etwas reaktiver, was für die Selektivität der Reaktion günstig ist; sie sind allerdings schwieriger zu handhaben. Mit den benzylierten α -L-Rhamnopyranosylbromiden wurden zahlreiche β -glycosidisch verknüpfte Disaccharide hergestellt^[87, 88]. Als Beispiel sei die Synthese eines Trisaccharides mit zwei β -glycosidischen Verknüpfungen vorgestellt^[88]. Das Bromid **91** ist reaktiv genug, um mit dem an der 2-OH-Gruppe unsubstituierten Rhamnose-Derivat **92** selektiv zu reagieren. In Gegenwart von Silbersilicat erhält man in 70% Ausbeute ausschließlich das β -glycosidisch verknüpfte Disaccharid **93**. Nach Abspaltung des Acetylrests zu **34** reagiert dies mit dem Bromid **95** an 4'-OH zum Trisaccharid **96** unter ausschließlicher Bildung des β -Glycosids in 70% Ausbeute.

[*] Bei Pyranosen in der Sesselkonformation bezeichnet man mit 4C_1 die Konformation, in der sich C-1 unterhalb und C-4 oberhalb der Ebene C-2, C-3, C-5, O-5 befinden; in der inversen 1C_4 -Konformation befinden sich C-1 oberhalb und C-4 unterhalb dieser Ebene. Vgl. R. E. Reeves, *Adv. Carbohydr. Chem.* 6 (1951) 107.

Das deblockierte Trisaccharid **97** ist ein Bestandteil der Repetiereinheit des Lipopolysaccharids von *Shigella flexneri* Serotyp 6^[88].



Es sind auch die D-Mannose- und L-Rhamnose-Derivate **98** und **99** für eine β -Glycosid-Synthese vorgeschlagen worden^[89, 90]. Die Spiroketalgruppierung verleiht ihnen ebenfalls eine gute Reaktivität, so daß sie diesbezüglich den Benzylverbindungen ähneln. Das Mannose-Derivat **98** reagiert mit Zuckern mit primären 6-OH-Gruppen und mit solchen mit der gleich reaktiven 4-OH-Gruppe in guter Ausbeute (etwa 80%) zu β -glycosidisch verknüpften Verbindungen^[89]. Die weniger reaktiven Verbindungen mit sekundären Hydroxygruppen reagieren allerdings weniger selektiv, so daß in der Regel gleiche Anteile an α - und β -Form erhalten werden. Das Rhamnose-Derivat **99** ist wie das Chlorid **91** in seiner Reaktivität etwas günstiger. Beide Verbindungen ergeben ähnliche Anteile an β -Glycosid. Die Verknüpfung von **99** mit dem *rhamno*-Derivat **100**, das einen Spacer enthält, ergibt, z. B. in Gegenwart von Silberoxid, in 62% Ausbeute das β -verknüpfte Disaccharid **101**^[90]. Eine β -Glycosid-Synthese mit 1-*O*-Tosyl-Derivaten von D-Mannose gelang bisher nur mit Verbindungen mit primärer 6-OH-Gruppe^[91].



2.3. Knüpfung von 1,2-*trans*-glycopyranosidischen Bindungen

2.3.1. β -Glycopyranoside der *gluco*- und *galacto*-Reihe

Bei diesem Reaktionstyp handelt es sich um die älteste Form der Koenigs-Knorr-Synthese^[92]. Es wird hierbei ein α -D-Glycopyranosylhalogenid verwendet, dessen H-Atom an der 2-OH-Gruppe durch einen nachbargruppenaktiven

Substituenten, z. B. eine Acetyl- oder Benzoylgruppe, ersetzt ist; in Gegenwart eines unlöslichen Silberkatalysators sollte die Reaktion stärkeren S_N2 -Charakter haben und somit weitgehend unter Inversion ablaufen.

Bei Verwendung löslicher Silber- oder Quecksilber-Katalysatoren wird vermutlich zunächst das Oxocarbenium-Ion **3** gebildet, aus dem dann das stabilere cyclische Acetoxonium-Ion **4** entsteht. Der nucleophile Angriff an C-1 kann nur so erfolgen, daß man ein β -Glycosid **5** erhält. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß das Kation **4** nicht frei, sondern vermutlich als enges Ionenpaar vorliegt. Das Solvens-getrennte Kation **4** geht unmittelbar eine Kaskade von Acetoxonium-Umlagerungen ein, wobei unter Inversion an drei C-Atomen ein *ido*-konfiguriertes Produkt entsteht^[93, 94]. Derartige Umlagerungsprodukte sind bei Glycosid-Synthesen über das Kation **4** niemals beobachtet worden.

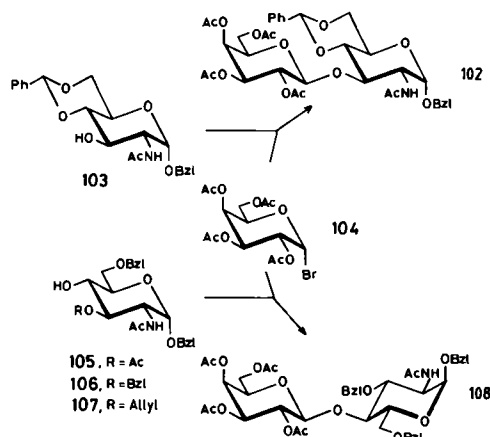
Die Edukte für die β -Glycosid-Synthese, das α -Glycosylhalogenid oder die stabilisierte Acetoxonium-Stufe **4**, sind auf jeden Fall weniger reaktionsfreudig als das hochreaktive β -Glycosylhalogenid, das Edukt für die α -Glycosid-Synthese (Abschnitt 2.2.1); dies kann zu Schwierigkeiten führen, die sich auch bei Blocksynthesen bemerkbar machen.

Prinzipiell ist es auch möglich, eine β -glycosidische Verknüpfung ohne Nachbargruppenbeteiligung des Substituenten an C-2 durchzuführen. Es müßten dann oberflächenreaktive, unlösliche Katalysatoren, z. B. Silbersilicat, verwendet werden, damit die Reaktion weitgehend nach einem S_N2 -Typ abläuft. Es lägen dann ähnliche Verhältnisse vor wie bei der Herstellung der β -D-Mannopyranoside. Derartige Reaktionen sind wegen der in Abschnitt 2.2.3 erörterten Schwierigkeiten weniger untersucht worden.

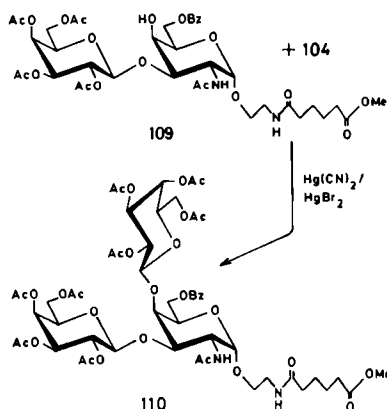
Reaktionen mit Silber- oder Quecksilber-Katalysatoren: Unlösliche Silber-Katalysatoren wie Ag_2O und Ag_2CO_3 , mit denen eine S_N2 -ähnliche Reaktion abläuft, haben den Nachteil, daß bei der Reaktion Wasser gebildet wird. Es ist daher eine Zugabe von Trockenmitteln wie Drierite notwendig. Bei der Oligosaccharid-Synthese sind die Ausbeuten relativ gering, so daß dieses Verfahren wenig geeignet ist.

Als sehr effektiv hat sich der Helferich-Katalysator $\text{Hg}(\text{CN})_2$ erwiesen^[95]. Die bei der Reaktion gebildete Blausäure kann entweichen oder ist nicht störend. Nur in Einzelfällen wurden 1-Cyano-Verbindungen als Nebenprodukt gebildet. Da die Reaktion über die Acetoxonium-Stufe **4** verlaufen dürfte, ist ein Lösungsmittelsystem mittlerer Polarität, z. B. Benzol/Nitromethan, am günstigsten, um die Ionisierung zu **4** zu erleichtern. Empfehlenswert ist es, Benzol durch das weniger giftige Toluol zu ersetzen. Die Reaktionen verlaufen in Toluol/Nitromethan völlig analog. Bei zu polaren Lösungsmitteln tritt leicht Zersetzung des Halogenids ein. Weniger polare Solventien wie Dichlormethan sind hingegen gut geeignet. Die Lösungsmittelverhältnisse sind kritisch und können insbesondere Selektivität und Ausbeute erheblich beeinflussen. Sie müssen sorgfältig optimiert werden. Bei Verbindungen mit wenig reaktiven OH-Gruppen können erhebliche Anteile an α -Glycosid auftreten, da vermutlich auch das Ion **3** unspezifisch weiterreagiert. $\text{Hg}(\text{CN})_2$ kann durch Zugabe von HgBr_2 aktiviert werden, wobei das Verhältnis beider Katalysatoren sorgfältig einzustellen ist.

Ein gutes Beispiel für die $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -katalysierte Reaktion ist die Umsetzung des Galactosylbromids **103** mit dem Glucosamin-Derivat **102** zum Disaccharid **102**, das in Benzol/Nitromethan (1:1) in 80% erhalten wird^[96,97].



Wesentlich weniger reaktiv als die 3-OH-Gruppe in **103** ist die 4-OH-Gruppe in den Glucosamin-Derivaten **105** bis **107**. An den Verbindungen **105** bis **107** läßt sich gut die Bedeutung des Substituentenmusters in der Hydroxykomponente demonstrieren^[23]. Allgemein sollten Alkylsubstituierte Verbindungen reaktiv sein (vgl. auch Tabelle 1). Die an 3-OH mit dem Acetylrest substituierte Verbindung **105** läßt sich mit dem Halogenid **104** nur in sehr geringer Ausbeute zum Disaccharid umsetzen. Die entsprechenden *O*-Benzyl- oder *O*-Allyl-Derivate **106** bzw. **107** reagieren dagegen mit **104** wesentlich besser^[23]. Das Disaccharid **108** entsteht aus **104** und **106** in Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in Benzol/Nitromethan; für die Synthese ist allerdings eine längere Reaktionszeit nötig als für die von **102**^[21,98]. Die Reaktion gelingt auch in Dichlormethan in Gegenwart von HgBr_2 und gepulvertem Molekularsieb 4 Å in über 70% Ausbeute, wobei die Qualität des Molekularsiebs von Bedeutung ist^[50]. Die Disaccharide **102** und **108** sind Bestandteile von Determinanten von Blutgruppensubstanzen.



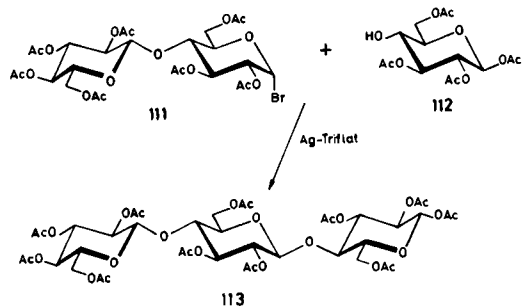
Das Disaccharid **109**, das einen Galactosaminrest mit einem Spacer enthält, ist durch Kupplung mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ und Zusatz von HgBr_2 in guter Ausbeute gewinnbar^[99]. An **109** läßt sich unter gleichen Bedingungen an die als weniger reaktionsfähig geltende 4-OH-Gruppe ein weiterer Galactoserest knüpfen, so daß das verzweigte Trisaccharid

110 entsteht^[99,100]. Die Reihenfolge der Einführung der beiden Galactosereste in das Galactosamin-Derivat ist von Bedeutung; das disubstituierte Produkt **110** erhält man nur dann in guter Ausbeute, wenn erst die 3-OH- und anschließend die 4-OH-Gruppe reagiert. Die Saccharide **109** und **110** sind Bestandteile des T-Antigens. Über den Spacer können sie an Proteine gekuppelt werden, wodurch man zu synthetischen Antigenen gelangt^[100].

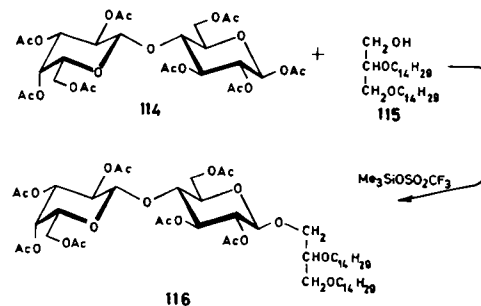
In einer Blocksynthese (Dichlormethan, $\text{Hg}(\text{CN})_2$) wurde das Halogenid von β -D-Gal(1 \rightarrow 4)-D-Gal mit 3-*O*-Acetyl-1,6-anhydro-2-*O*-benzyl-D-glucopyranose umgesetzt^[101]. Allerdings tritt bei dieser Reaktion teilweise Acylwanderung von 3-OAc nach 4-OH ein, so daß ein Gemisch des gewünschten β (1 \rightarrow 4)- und unerwünschten β (1 \rightarrow 3)-verknüpften Produktes entsteht.

Ein weiteres Reagens für die β -Glycosid-Synthese ist Silbertriflat^[102], das allerdings in äquimolaren Mengen in Dichlormethan bei -30 bis 0°C eingesetzt werden muß; als Säurefänger wird bevorzugt Tetramethylharnstoff oder, weniger günstig, *s*-Collidin verwendet. Nach diesem Verfahren sind ein **102** ähnelndes Disaccharid^[102] und ein Disaccharid, das eine β (1 \rightarrow 4)-Verknüpfung wie **110** enthält^[103], ebenso günstig herzustellen.

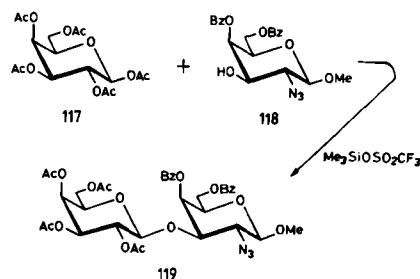
Die Leistungsfähigkeit des Silbertriflat-Verfahrens zeigt sich besonders an den Synthesen von Cellotriose-Derivaten. Es gelang, die sehr wenig reaktive 4'-OH-Gruppe in einem acetylierten Cellobiose-Derivat mit Acetobromglucose in Gegenwart von Silbertriflat in 53% zu einem Cellotriose-Derivat umzusetzen^[104]; ferner ist auch eine Blocksynthese gelungen^[104]. Das Cellobiosebromid **111** ergibt mit dem schlecht reagierenden Glucose-Derivat **112** in Gegenwart von Silbertriflat in 39% die Cellotriose **113**.



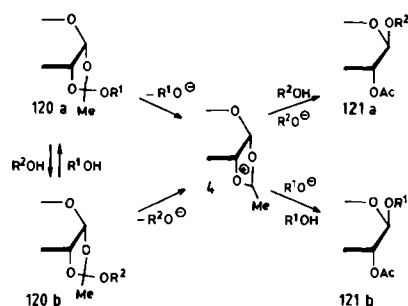
Kürzlich wurde Trimethylsilyltrifluormethylsulfonat (Trimethylsilyltriflat) als Kupplungsreagens für die β -Glycosid-Synthese vorgeschlagen. Es ist hierbei nicht notwendig, das Halogenid zu verwenden, vielmehr reagiert schon das β -1-*O*-Acetyl-Derivat. Es gelang, das Lactose-Derivat **114** mit dem Glycerin-Derivat **115** in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat und Molekularsieb 4 Å in 70% zum Glycosid **116** umzusetzen^[105a]. In der Zwischenzeit wendeten



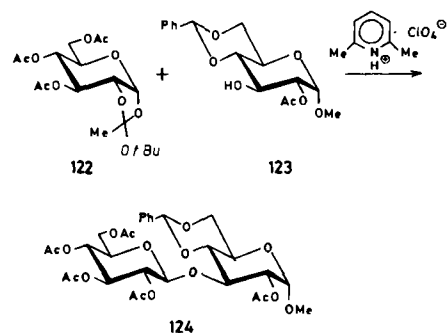
wir dieses Verfahren auch auf Verbindungen mit sekundären Hydroxygruppen an^[105]. Penta-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose **117** läßt sich in 70% in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat mit **118** zum Disaccharid **119** umsetzen. Die 3-OH-Gruppe in **118** ist ausgesprochen wenig reaktiv, und eine Verknüpfungsreaktion in Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ oder $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{HgBr}$ war hiermit nur in mäßiger Ausbeute und mit mangelnder Selektivität durchzuführen. Möglicherweise sind die oben beschriebenen Galactosylierungen ebenfalls nach diesem neuen Verfahren durchzuführen.



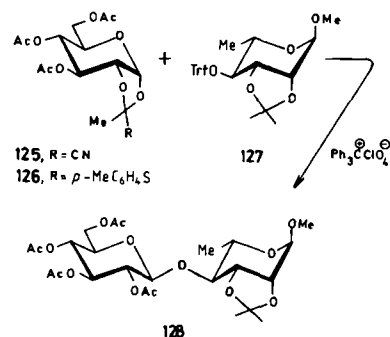
Orthoester-Methode: Die als Zwischenstufe bei der β -Glycosid-Synthese auftretenden cyclischen Acetoxonium-Ionen **4** müssen nicht unbedingt aus Pyranosylhalogeniden hergestellt werden; sie können auch aus Orthoestern durch Abspaltung eines Alkoxid-Ions, z. B. mit HgBr_2 , erhalten werden. Das Kation **4** reagiert mit der Hydroxy-Komponente unter *trans*-Öffnung zum β -Glycosid.



Bei der Orthoester-Methode ergeben sich nach *Kochetkov et al.*^[12, 106] zwei Komplikationen: Der bei der Abspaltung aus dem Orthoester **120a** zum Ion **4** gebildete Alkohol R^1OH konkurriert mit der umzusetzenden Alkoholkomponente R^2OH , so daß zwei Glycoside **121a** und **121b** entstehen können, wenn R^1OH nicht – z. B. durch Destillation – entfernt wird. Außerdem ist eine Umesterungs-Reaktion des Orthoesters **120a** mit der Alkoholkomponente R^2OH zum Orthoester **120b** möglich. Dieser kann allerdings über das Kation **4** ebenfalls in das Glycosid **121a** umgewandelt werden. Zur Vermeidung der Schwierigkeiten haben sich ein *tert*-Butylorthoester als Edukt und 2,6-Dimethylpyridiniumperchlorat als Katalysator als günstig erwiesen. Als Lösungsmittel kommen Dichlormethan oder, bei höheren Temperaturen, Chlorbenzol in Frage. Auf diesem Wege ließ sich aus **122** und **123** in etwa 50% das Disaccharid **124** erhalten^[107]. Es ist eine große Anzahl von Orthoestern hergestellt und umgesetzt worden^[106]. Auch Polysaccharide mit etwa 10–30 Saccharid-Einheiten ließen sich so synthetisieren; dabei wurden Verbindungen verwendet, die im gleichen Molekül eine Orthoester- und eine Hydroxyfunktion enthalten^[12, 106].



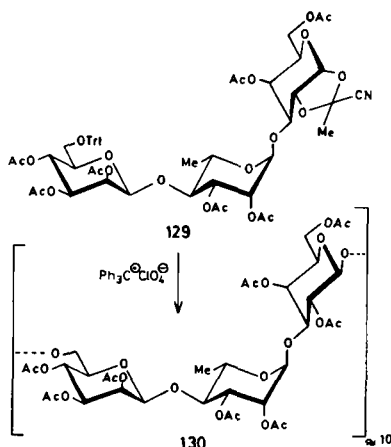
Trotzdem ist das Orthoester-Verfahren bei Verbindungen mit wenig reaktiven Hydroxygruppen kritisch. So ließ sich das Lactosamin-Derivat **108** nach der Orthoester-Methode – dabei wurde sogar ein durch Benzylsubstituenten aktivierter *tert*-Butylorthoester eingesetzt – in 52% Ausbeute herstellen; daneben entstanden 12% α -Glycosid^[108]. Mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ oder HgBr_2 erhält man dagegen 70 bis 80% β -Glycosid **108**^[21, 50].



Eine Modifizierung des Orthoester-Verfahrens ließ sich durch Verwendung der Cyano-Verbindung **125**^[109, 110] oder des Thioorthoesters **126**^[111] erreichen. Die Alkoholkomponente muß dann allerdings als Tritylether eingesetzt werden. Als Katalysator dient das Meerwein-Reagens Triphenylcarbeniumperchlorat. Das Triphenylcarbenium-Ion spaltet aus **125** die Nitrilgruppe, aus **126** den Thiolrest ab, wobei das cyclische Acetoxonium-Ion **4** entsteht; dies reagiert irreversibel mit dem Tritylether **127** unter Bildung des β -Glycosids **128** und des Triphenylcarbenium-Ions, das somit immer wieder regeneriert wird. Auf diese Weise benötigt man nur katalytische Mengen Triphenylcarbeniumperchlorat, und es entsteht keine Perchlorsäure^[110, 111]. Nach diesem Verfahren wird zwar **128** aus **125** in 90% Ausbeute erhalten, doch ist die 4-OH-Gruppe der Rhamnose-Derivate so reaktiv, daß mit den meisten einfacheren Verfahren **128** genauso gut synthetisiert werden kann. Nach diesem modifizierten Orthoester-Verfahren sind auch Rhamnose- und Galactose-Derivate über die 2-OH- bzw. 3-OH-Gruppe zu verknüpfen^[110]. Unvollständig ist die Reaktion dagegen mit Verbindungen mit wenig reaktiven 4-OH-Gruppen. Beim Vergleich mit den anderen direkten Methoden ist auch zu beachten, daß die Derivate **125** und **126** aus Pyranosylhalogeniden hergestellt werden müssen und die oft nicht einfache Synthese des Trityl-ethers einen zusätzlichen Schritt erfordert.

Von Interesse ist das modifizierte Orthoester-Verfahren primär für die Polysaccharid-Synthese^[112]. So reagiert das Trisaccharid **129** mit Triphenylcarbeniumperchlorat zum

Polymer **130**, das im Durchschnitt zehn Trisaccharid-Einheiten β -D-Man(1 \rightarrow 4)- α -L-Rham(1 \rightarrow 3)- β -D-Gal pro Molekül enthält; diese sind die Repetiereinheiten des O-antigenen Lipopolysaccharides von *Salmonella newington*.

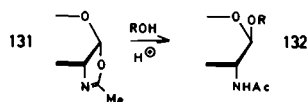


2.3.2. 2-Amino-2-desoxy- β -D-glycopyranoside der D-gluco- und D-galacto-Reihe

Bei den 2-Amino-Zuckern ist für den Verlauf der Glycosid-Synthese der Substituent an C-2 ebenfalls von entscheidender Bedeutung. Das acetylierte Pyranosylbromid eines 2-Acetamido-Zuckers ist äußerst labil und kann sich unter Nachbargruppenbeteiligung in ein 1,3-Oxazolin **131** umwandeln^[113]. Im Gegensatz zur bei normalen Zuckern auftretenden Acetoxonium-Zwischenstufe sind die stabileren Oxazoline isolierbar. Das acetylierte Pyranosylchlorid eines 2-Acetamido-Zuckers ist erheblich stabiler; es läßt sich mit Verbindungen mit reaktiven 6-OH-Gruppen in Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ zu β -Glycosiden umsetzen^[114].

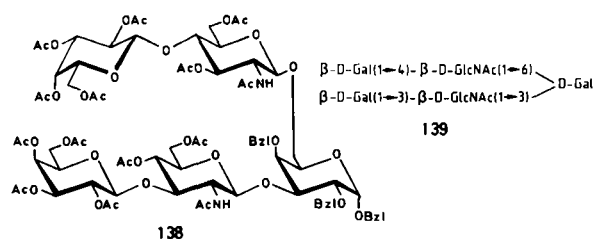
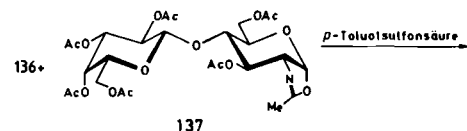
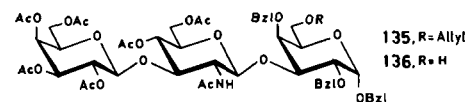
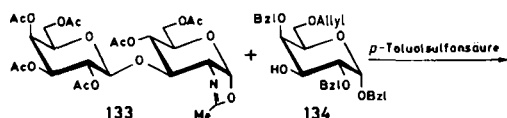
Acetylierte Pyranosylhalogenide, die einen nicht-nachbargruppenaktiven Substituenten wie die Dichloracetamido- oder 2,4-Dinitrophenylamino-Gruppe an C-2 enthalten, können mit Verbindungen mit 6-OH-Gruppen zu β -Glycosiden umgesetzt werden^[115, 116]. Ausbeute und Selektivität nehmen jedoch drastisch ab, wenn Derivate mit sekundären Hydroxygruppen bei der Glycosid-Synthese verwendet werden^[117]. Es ist daher empfehlenswert, die nachstehenden, erprobten Methoden zu benutzen.

Oxazolin-Verfahren: Die aus den Pyranosylhalogeniden zugänglichen Oxazoline **131** können ähnlich wie die Acetoxonium-Zwischenstufe **4** durch Hydroxykomponenten an C-1 angegriffen werden, wobei stereoselektiv die β -Glycoside **132** entstehen. Die Reaktion wird in Nitromethan/Benzol und in manchen Fällen in Dichlormethan durchgeführt, als Katalysator ist *p*-Toluolsulfonsäure erforderlich^[118].



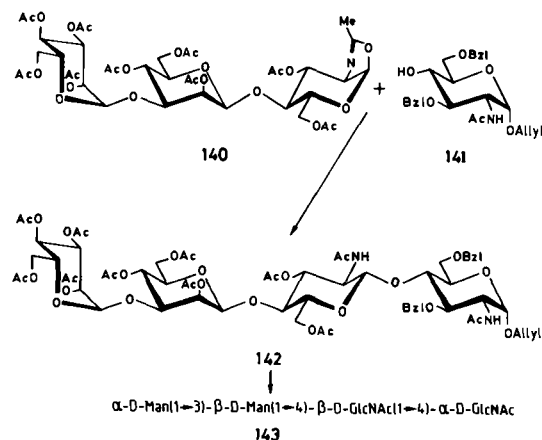
Inzwischen sind auch neuere Verfahren zur Herstellung der Oxazoline bekannt geworden. So lassen sich β -1-O-Acetyl-Derivate mit FeCl_3 ^[119] und die durch Umlagerung aus Allylglycosiden erhältlichen Propenylglycoside mit HgCl_2 in Oxazoline umwandeln^[120, 121], so daß diese Substanzklasse gut zugänglich ist. Viele Disaccharide wurden

nach dem Oxazolin-Verfahren hergestellt^[118]. Verbindungen mit 6-OH-Gruppen reagieren sehr gut^[122, 123], solche mit sekundären OH-Gruppen befriedigend^[123, 124], und auch solche mit wenig reaktiven 4-OH-Gruppen lassen sich umsetzen. So gelang die Synthese eines Chitobiose-Derivates in 43% Ausbeute^[125].



Nach dem Oxazolin-Verfahren lassen sich vorteilhaft Blocksynthesen durchführen, z. B. mit dem Oxazolin eines Lactosamins, **137**, und dem β (1 \rightarrow 3)-verknüpften Disaccharid **133**^[126]. Das Oxazolin **133** kann mit dem Galactose-Derivat **134** über dessen 3-OH-Gruppe durch Erhitzen in Nitromethan/Benzol in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure zum Trisaccharid **135** umgesetzt werden. Nach Deblockierung zu **136** reagiert dies in gleicher Weise mit dem Oxazolin **137** zum verzweigten Pentasaccharid **138**^[126]. Die Ausbeuten liegen etwa bei 50–70%. Das aus **138** erhältliche Oligosaccharid **139** enthält Strukturen, die in den Blutgruppensubstanzen II vorkommen. Die Kupplung mit dem Lactosamin-Derivat **133** ist nicht unproblematisch; so ließ es sich mit der 3-OH-Gruppe der Mannose nur schwer umsetzen^[127].

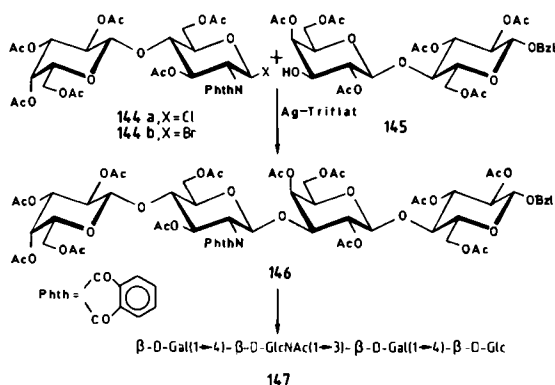
Inzwischen konnte auch ein Trisaccharid-Oxazolin, **140**, hergestellt werden. In Dichlormethan gelang die Kupplung von **140** mit **141** über dessen 4-OH-Gruppe, wobei



das Tetrasaccharid **142** in 22% Ausbeute entstand^[128]. Dies ist um so bemerkenswerter, als die 4-OH-Gruppe des Glucosamins äußerst wenig reaktiv ist. Das Tetrasaccharid **143** ist die Saccharidkette, mit der Asparagin-verknüpfte Glycoproteine an den Peptidrest geknüpft sind.

Phthalimid-Verfahren: Neben dem Oxazolin-Verfahren hat sich das Phthalimid-Verfahren^[129] als eine effektive Methode zur β -Glycosid-Synthese von 2-Amino-Zuckern erwiesen. Eine Phthalimidogruppe an C-2 ist sterisch recht anspruchsvoll und begünstigt die β -Form. Ihr wird eine Nachbargruppen-Aktivität bei der Glycosid-Synthese zugesprochen, die eine Lenkung zum β -Glycosid bewirkt^[129]. Als Katalysator der bei -50 bis -20°C in Dichlormethan durchgeführten Reaktion wird Silbertriflat in Gegenwart von *s*-Collidin verwendet. Der Phthalimidoest wird vom Oligosaccharid mit Hydrazin bei höheren Temperaturen abgespalten; dies ist bei Alkali-empfindlichen Oligosacchariden nicht unproblematisch.

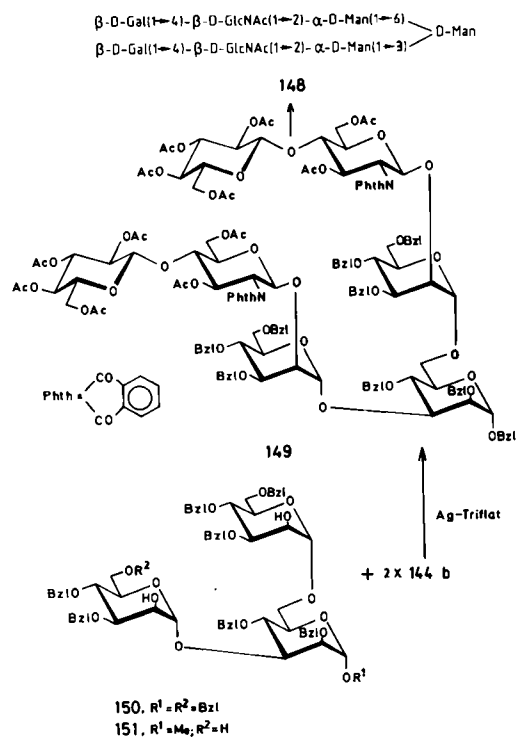
Eine Reihe von Disacchariden wurde nach diesem Verfahren hergestellt^[129]. An die 2-OH-Gruppe von Rhamnose oder Rhamnosetrisacchariden läßt sich mit 70% Ausbeute das 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-D-glucopyranosylbromid knüpfen^[130, 131]. Über die äußerst wenig reaktive 4-OH-Gruppe reagierte Muraminsäure in 38% mit 2-Desoxy-2-*N*-phthalimido-D-glucosylchlorid zu Muraminsäuredisacchariden^[132].



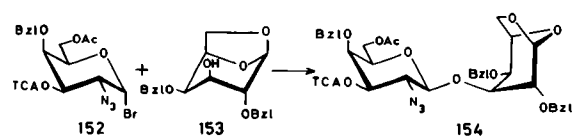
Auch das Phthalimid-Verfahren ist gut für eine Blocksynthese geeignet^[133, 135]. Das Phthalimid eines Lactosamins, **144a**, ließ sich mit dem Lactose-Derivat **145** über dessen 3-OH-Gruppe in 83% Ausbeute zum Tetrasaccharid **146** umsetzen; die daraus zu gewinnende Kohlenhydratkette **147** ist das Paraglobosid eines Glycolipids. Eine ähnliche Reaktion ergab nach dem Oxazolin-Verfahren ein Tetrasaccharid in 79% Ausbeute^[134]; danach scheint das Phthalimid-Verfahren etwas effektiver zu sein. Über eine Anknüpfung an Lactose-Derivate über deren wenig reaktive 4-OH-Gruppe ist bisher noch nicht berichtet worden; dies ist ein im Hinblick auf die Herstellung biologisch wichtiger Oligosaccharide noch nicht gelöstes Problem.

Durch Blocksynthese mit dem Pyranosylbromid **144b** konnten noch größere Oligosaccharide aufgebaut werden. Das Mannosetrisaccharid **150** läßt sich mit **144b** (Molverhältnis 1:2) in Gegenwart von Silbertriflat umsetzen, wobei das verzweigte Heptasaccharid **149** erhalten wird, eine Schlüsselstruktur im Kohlenhydrateil der Glycoproteine. Es enthält den verzweigten Mannosetrisaccharid-Baustein, an den zwei Lactosamin-„Antennen“ gebunden sind. Dies ist ein bemerkenswertes Ergebnis. Auf diesem Gebiet sind

sicher noch weitere Synthesen von biologisch interessanten Oligosacchariden zu erwarten.



Sonstige Verfahren: Auch 2-Azido-pyranosylhalogenide können zu β -Glycosiden umgesetzt werden, wenn sie genügend reaktiv sind. Hier muß der sehr aktive Silbersilicat-Katalysator genutzt werden, damit die Reaktion in heterogener Phase abläuft. Es liegen ähnliche Verhältnisse wie bei der β -Glycosid-Synthese mit Mannose-Derivaten vor (vgl. Abschnitt 2.2.3). Der Azidozucker **152** konnte bei -20°C in Dichlormethan mit dem Galactose-Derivat **153** zum Disaccharid **154** mit 73% Ausbeute gekuppelt werden^[46, 47]. Das Disaccharid **154** ist ein wichtiger Baustein für die Synthese der Tetrasaccharidkette des Globosids (P-Antigen)^[47].



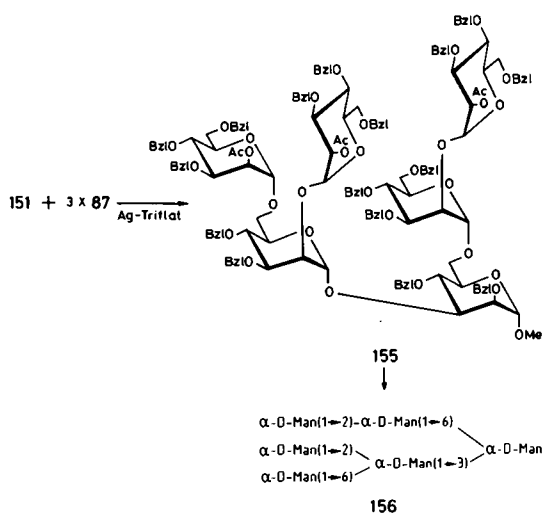
Über eine neue Disaccharid-Synthese, die von β -1-*O*-Acetyl-Derivaten von 2-Acetamido-Zuckern ausgeht, wurde kürzlich berichtet^[136]. Die 2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose kann in Dichlormethan mit FeCl_3 in Gegenwart von Tetramethylharnstoff mit verschiedenen Sacchariden mit freier Hydroxygruppe zu Disacchariden umgesetzt werden. Bei der Reaktion mit Verbindungen mit 6-OH erhält man etwa 80%, bei solchen mit 3-OH etwa 60% und bei solchen mit 4-OH etwa 40% Ausbeute an β -verknüpften Disacchariden. Möglicherweise verläuft die Reaktion über eine Oxazolin-ähnliche Zwischenstufe. Es lohnt sich, zu prüfen, ob dieses Verfahren ausbaufähig ist.

2.3.3. α -D-Mannopyranoside und α -L-Rhamnopyranoside

Für die α -Glycosid-Synthese in der *D-manno*- und der *L-rhamno*-Reihe gelten ähnliche Voraussetzungen wie bei

der β -Glycosid-Synthese der *gluco*- und *galacto*-Reihe; nur die Konfiguration an C-2 ist umgekehrt. Bei einer Nachbargruppen-unterstützten Glycosid-Synthese wird sich ein Acetoxonium-Ion bilden, das 4 ähnelt und selektiv zum α -Glycosid weiterreagiert. Es sind dementsprechend ähnliche Methoden wie bei der β -Glycosid-Synthese der D-Glucose und D-Galactose anzuwenden. Die Halogenide von D-Mannose und L-Rhamnose sind recht reaktiv, so daß α -glycosidische Saccharidverknüpfungen sehr gut gelingen. Auf diesem Gebiet sind auch beachtliche Fortschritte zum Aufbau größerer Oligosaccharid-Einheiten gemacht worden.

Reaktionen mit Quecksilber- und Silber-Katalysatoren: Als Katalysatoren für die Verknüpfungsreaktion haben sich neben $\text{Hg}(\text{CN})_2$ ^[137] Gemische von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ und HgBr_2 im Verhältnis 1 : 1 als günstig erwiesen^[138]. Das aus drei Mannoseresten bestehende Trisaccharid **150** läßt sich in einem Schritt durch Umsetzung eines an 6-OH und 3-OH nicht substituierten D-Mannose-Derivates mit 2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-D-mannopyranosylchlorid in Toluol/Nitromethan mit etwa 50% Ausbeute herstellen^[138]. Günstiger verläuft eine ähnliche Reaktion, bei der Silbertriflat in Gegenwart von Tetramethylharnstoff in Dichlormethan und ein Überschuß eines Mannopyranosylhalogenids verwendet werden. Man erhält so in 80% Ausbeute aus dem Disaccharid **86** durch Anknüpfung von zwei Mannoseresten das Tetrasaccharid **88**^[80], den verzweigten Schlüsselbaustein einer großen Anzahl von Glycoproteinen.

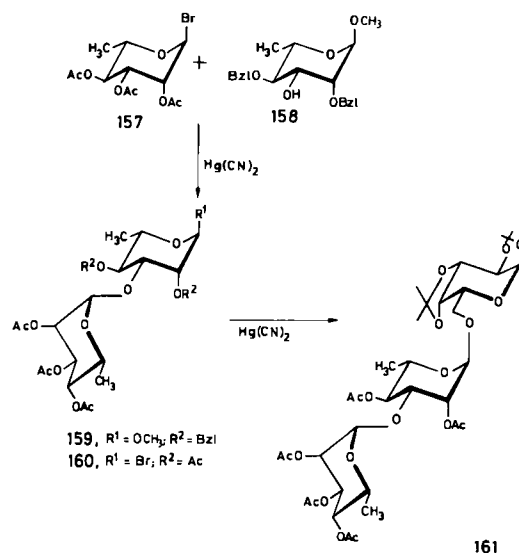


Zur Anknüpfung mehrerer Mannosereste hat sich das Verfahren mit Silbertriflat als sehr wirksam erwiesen. Das Mannosetrisaccharid **151** kann mit 60% Ausbeute in einem Schritt über die drei freien Hydroxygruppen mit drei weiteren Mannoseresten zum Hexasaccharid **155** verknüpft werden^[139]. Das freie Hexasaccharid **156** ist ein wichtiger Baustein der Mannoseketten enthaltenden Glycoproteine.

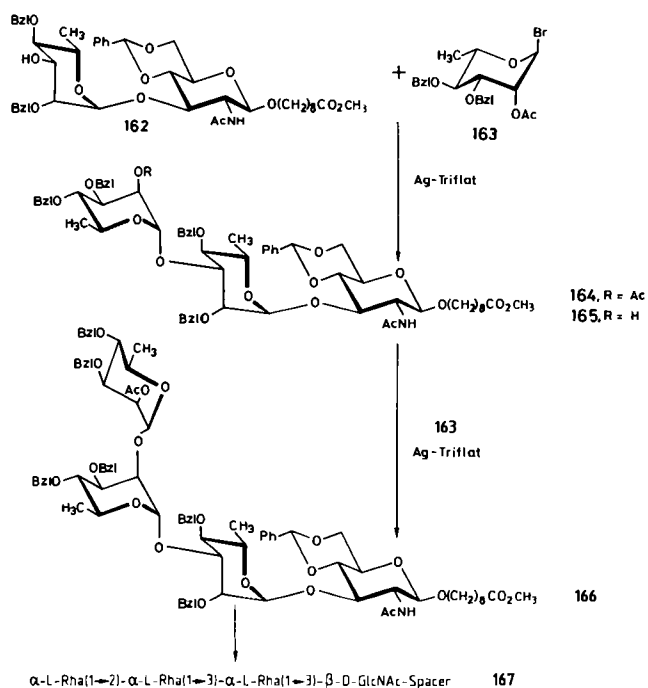
Dies Verfahren der gleichzeitigen Anknüpfung mehrerer Mannosereste ist mit erstaunlichem Erfolg auch zum Aufbau weiterer mannosehaltiger Oligosaccharide angewendet worden. Ein gegenüber **155** leicht modifiziertes Hexasaccharid aus sechs Mannoseresten^[140] und eine Reihe verwandter Pentasaccharide^[141, 142] wurden so hergestellt.

Die α -glycosidisch verknüpften Oligosaccharide der L-Rhamnose sind von erheblichem Interesse, weil sie als Bausteine in Repetiereinheiten verschiedener Lipopolysac-

charide von Bakterien relativ weit verbreitet sind. Durch Umsetzung von Halogeniden mit Hydroxykomponenten gelangt man hier schon mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in Benzol/Nitromethan in sehr guten Ausbeuten zu Disacchariden. So sind die L-Rhamnose-Disaccharide mit einer 1,2-Verknüpfung in 95%, mit einer 1,3-Verknüpfung in 78% und mit einer 1,4-Verknüpfung in 67% Ausbeute erhältlich^[143-145]. Auch Blocksynthesen mit Rhamnose-Disacchariden ließen sich realisieren. Das durch Umsetzung des Halogenids **157** mit **158** erhältliche 1,3-verknüpfte Rhamnose-Disaccharid **159** konnte ins Bromid **160** umgewandelt und dann mit 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose, das eine 6-OH-Gruppe enthält, zum Trisaccharid **161** umgesetzt werden^[146]; weitere Beispiele sind bekannt^[147].



Von den Oligosaccharid-Einheiten in Lipopolysacchariden sind insbesondere die aus *Shigella flexneri* synthetisiert worden, wobei sich auch hier die Silbertriflat-Methode bewährte. Als Beispiel sei die Synthese des Tetrasaccharids **166** genannt^[148]. Das Disaccharid **162** aus einem



D-Glucosamin- und einem L-Rhamnose-Derivat läßt sich über die 3'-OH-Gruppe mit dem L-Rhamnose-Halogenid **163** in 61% Ausbeute zum Trisaccharid **164** verknüpfen. Nach Umwandlung von **164** in **165** gelingt die Anknüpfung einer weiteren L-Rhamnose-Einheit zum Tetrasaccharid **166** mit 70% Ausbeute. Weitere Oligosaccharide, die Sequenzen aus der Kette **167** oder verschobene Sequenzen enthalten, konnten gleichfalls synthetisiert werden^[149-151].

Das Tetrasaccharid **167** trägt an der Glucosamin-Einheit einen Spacer, mit dem es an ein Protein gebunden werden kann. Es entsteht ein synthetisches Antigen, das als immunologische Determinante die Tetrasaccharid-Einheit von **167** enthält. Mit diesem Antigen lassen sich in einem Versuchstier Antikörper erzeugen, die gegen Bakterien gerichtet sind, die die Tetrasaccharid-Einheit von **167** als Repetiereinheit in den immundominanten O-spezifischen Seitenketten ihrer Lipopolysaccharide enthalten; sie sind somit therapeutisch und diagnostisch von Interesse.

3. Ausblick

Die ausgewählten Beispiele dieses Beitrags sollten zeigen, welche Fortschritte auf dem Gebiet der Oligosaccharid-Synthese gemacht worden sind und wie wichtig es ist, biochemisch interessante, selektiv verknüpfte Oligosaccharid-Sequenzen zu synthetisieren. Die neuen Synthesemethoden dürften fortan vielfältig zum Aufbau größerer Oligosaccharid-Einheiten genutzt werden; dabei wird man in Zukunft vermutlich in noch stärkerem Maße vorgefertigte Syntheseblöcke, z. B. Disaccharid-Einheiten, verwenden. Mit Sicherheit wird dieses Gebiet der Kohlenhydrat-Chemie in den nächsten Jahren an Bedeutung gewinnen und sich noch ausweiten. Die Untersuchungen dürften dazu beitragen, über die vielfältigen Funktionen der Glykokonguate, insbesondere der Glycolipide, weitere Aufschlüsse zu erhalten.

Besonders interessant sind die Wechselwirkungen der Oligosaccharid-Determinanten, z. B. bei Antigen-Antikörper-Reaktionen und Rezeptorwirkungen. Mit empirischen und semiempirischen Rechenmethoden wurden bereits recht gute Vorstellungen über die bevorzugten Konformationen von Oligosaccharidketten erhalten. Durch Hochfeld-NMR-Spektroskopie können Aussagen über die Konformationen der Oligosaccharide in Lösung gemacht werden. Nach beiden Methoden weisen Oligosaccharidketten keineswegs eine starke Flexibilität auf, sondern aufgrund der Wechselwirkungen der Molekülteile untereinander ist eine weitgehende Fixierung bestimmter Konformationen vorgegeben^[152]. Die so gewonnenen Erkenntnisse über die Topologie der Determinanten ermöglichen es zu untersuchen, welche Regionen an Proteine gebunden werden. Nach den bisherigen Befunden und Überlegungen dürfte die Bindung weniger durch Wasserstoffbrücken als vielmehr durch hydrophobe Wechselwirkungen zustande kommen^[152, 153]. Hierbei sollen hydrophobe Teile des Proteins von hydrophobierten Teilen des Oligosaccharids gebunden sein. Im Komplex sollen nach Verdrängung des Wassers die Hydroxygruppen des Oligosaccharids durch intramolekulare Wasserstoffbrücken so gebunden sein, daß in ihm eine hydrophobe Seite entsteht. Diese Problematik wird sicherlich Gegenstand weiterer aufregender Untersuchungen sein.

In diesem Überblick sind in erheblichem Maße die Ergebnisse meiner Mitarbeiter eingeschlossen. Der Arbeitsgruppe, die gemeinsam das Projekt „Oligosaccharid-Synthese“ mit Elan bearbeitet hat, möchte ich für ihren unermüdlichen Einsatz und das Durchhaltevermögen bei der Lösung dieses sehr schwierigen Problems danken. Dieser Dank gilt besonders M. Armbrust, A. Bünsch, H. Bünsch, J. P. Hölck, Č. Kolář, W. Kutschker, R. Lebuhn, O. Lockhoff, H. Nürnberger, M. Paal, D. Schnell und W. Stenzel.

Eingegangen am 19. Oktober 1981 [A 400]

- [1] W. Pigman, D. Horton: *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 4 Bde., Academic Press, New York 1970-1980.
- [2] S. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **30** (1974) 111.
- [3] L. F. Leloir, *Science* **172** (1971) 1299.
- [4] a) N. Sharon: *Complex Carbohydrates. Their Chemistry, Biosynthesis and Functions*, Addison Wesley, Reading, Mass. 1975; b) N. Sharon, H. Lis, *Chem. Eng. News* **58** (1981) Nr. 13, 21.
- [5] A. Gottschalk: *Glycoproteins*, 2 Bde., Elsevier, Amsterdam 1972.
- [6] M. J. Horowitz, W. Pigman: *The Glycoconjugates*, 2 Bde., Academic Press, New York 1978.
- [7] S. Hakomori: *Glycolipids of Animal Cell Membranes*, *Int. Rev. Sci., Org. Chem. Ser. Two* **7** (1976) 223.
- [8] S. Hakomori, A. Kobata: *Blood Group Antigens* in M. Sela: *The Antigens*, Vol. II, Academic Press, New York 1974, S. 79.
- [9] R. C. Hughes: *Membrane Glycoproteins*, Butterworths, London 1976.
- [10] J. Montreuil, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **37** (1980) 157.
- [11] H. Flowers: *Chemical Synthesis of Oligosaccharides*, *Meth. Enzym.* **50** (1978) 93.
- [12] N. K. Kochetkov, O. S. Shizhov, A. F. Bochkov: *Oligosaccharides: Synthesis and Determination of Structure*, *Int. Rev. Sci., Org. Chem. Ser. One* **7** (1973) 147.
- [13] J. M. Fréchet, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **22** (1972) 399; *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 604; R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **27** (1973) 63; G. Excoffier, D. Y. Gagnaire, M. R. Vignon, *ibid.* **46** (1976) 201, 215; **51** (1976) 280; S. H. Lee Chiu, L. Anderson, *ibid.* **50** (1976) 227.
- [14] K. Igarashi, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **34** (1977) 243.
- [15] K. Igarashi, J. Irisawa, T. Honma, *Carbohydr. Res.* **39** (1975) 341.
- [16] B. Helferich, W. M. Müller, S. Karbach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1514.
- [17] R. U. Lemieux, J. I. Haymi, *Can. J. Chem.* **43** (1965) 2162.
- [18] R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 4056.
- [19] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4027.
- [20] O. Lockhoff, Dissertation, Universität Hamburg 1980.
- [21] H. Paulsen, Č. Kolář, *Chem. Ber.* **114** (1981) 306.
- [22] H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell, W. Stenzel, *Carbohydr. Res.* **38** (1974) 312.
- [23] P. Sinaý, *Pure Appl. Chem.* **50** (1978) 1437.
- [24] H. Paulsen, W. Stenzel, *Chem. Ber.* **111** (1978) 2334.
- [25] H. Paulsen, W. Stenzel, *Chem. Ber.* **111** (1978) 2348.
- [26] H. Paulsen, Č. Kolář, W. Stenzel, *Chem. Ber.* **111** (1978) 2358.
- [27] H. Paulsen, Č. Kolář, *Chem. Ber.* **112** (1979) 3190.
- [28] R. U. Lemieux, H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 4069.
- [29] R. U. Lemieux, H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 4063.
- [30] R. U. Lemieux, D. R. Bundle, D. A. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 4076.
- [31] J. C. Jacquinet, P. Sinaý, *Tetrahedron* **32** (1976) 1693.
- [32] M. Dejter-Juszynski, H. M. Flowers, *Carbohydr. Res.* **37** (1974) 75.
- [33] M. Dejter-Juszynski, H. M. Flowers, *Carbohydr. Res.* **41** (1975) 308.
- [34] H. M. Flowers, *Carbohydr. Res.* **74** (1979) 177.
- [35] J. C. Jacquinet, P. Sinaý, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 720.
- [36] P. J. Garegg, I. J. Goldstein, T. Iversen, *Acta Chem. Scand. B* **30** (1976) 876.
- [37] P. A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1974**, 1446.
- [38] P. J. Garegg, H. Hultberg, C. Lindberg, *Carbohydr. Res.* **83** (1980) 157.
- [39] M. Encarnación Chacón-Fuertes, M. Martín-Lomas, *Carbohydr. Res.* **43** (1975) 51.
- [40] R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, B. Arreguin, A. Romo de Vivar, M. J. Castillo, *Carbohydr. Res.* **55** (1977) 113.
- [41] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **114** (1981) 3079.
- [42] R. A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 1835.
- [43] P. A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1521.
- [44] P. A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1779.
- [45] H. Paulsen, A. Bünsch, *Angew. Chem.* **92** (1980) 929; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 904; *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- [46] H. Paulsen, A. Bünsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2204.

- [47] H. Paulsen, A. Bünsch, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- [48] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3115.
- [49] J. R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. Naulet, P. Sinaÿ, *Nouv. J. Chim.* 2 (1978) 389.
- [50] J. C. Jacquinet, D. Duchet, M. L. Milat, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 326.
- [51] J. C. Jacquinet, P. Sinaÿ, *Tetrahedron* 35 (1979) 365.
- [52] M. L. Milat, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* 92 (1981) 183.
- [53] a) R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* 92 (1980) 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 731; b) R. R. Schmidt, I. Eur. Symp. Carbohydr. Glycoconjugates, Wien 1981; c) A. Lipták, *ibid.*
- [54] S. Hanessian, C. Bacquet, N. Lehong, *Carbohydr. Res.* 80 (1980) C 17.
- [55] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nanbair, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaran, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsu, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Ueyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3215.
- [56] T. Mukaiyama, T. Nakatsuka, S. Shoda, *Chem. Lett.* 1979, 487.
- [57] F. J. Kronzer, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 33 (1974) 273; R. Eby, C. Schuerch, *ibid.* 39 (1975) 33.
- [58] R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 50 (1976) 203.
- [59] R. R. Schmidt, E. Rücker, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1421.
- [60] R. R. Schmidt, M. Reichrath, O. Moering, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3561.
- [61] K. Heyns, K. Propp, R. Harrison, H. Paulsen, *Chem. Ber.* 100 (1967) 2655.
- [62] P. F. Lloyd, G. P. Roberts, *J. Chem. Soc.* 1965, 6910.
- [63] S. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 30 (1974) 111.
- [64] S. Umezawa, T. Miyazawa, T. Tsuchiya, *J. Antibiot.* 25 (1972) 530.
- [65] S. Umezawa, H. Sano, T. Tsuchiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48 (1975) 556.
- [66] A. Harayama, T. Tsuchiya, S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 3626.
- [67] a) R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 1244; b) N. V. Bovin, S. É. Zurabyan, A. Y. Khorlin, *Carbohydr. Res.* 98 (1981) 25.
- [68] H. Paulsen, H. Bünsch, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 47; *Chem. Ber.* 114 (1981) 3126.
- [69] H. Paulsen, J. P. Höck, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- [70] R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James, T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* 51 (1973) 7.
- [71] R. U. Lemieux, K. James, T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* 51 (1973) 42, 48.
- [72] H. Paulsen, P. Stadler, F. Tödter, *Chem. Ber.* 110 (1977) 1925.
- [73] M. Kugelmann, A. K. Mallams, H. F. Vernay, D. F. Crowe, D. Detre, M. Tanabe, D. M. Yasuda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1976, 1097.
- [74] M. Kugelmann, A. K. Mallams, H. F. Vernay, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1976, 1113, 1126.
- [75] K. Miyai, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 21 (1972) 45.
- [76] H. B. Borén, G. Ekborg, K. Eklind, P. J. Garegg, Å. Pilotti, C. G. Swan, *Acta Chem. Scand.* 27 (1973) 2639.
- [77] N. K. Kochetkov, B. Dimitriev, N. N. Malysheva, A. Y. Chernyak, E. M. Klimov, N. E. Bayramova, V. I. Torgov, *Carbohydr. Res.* 45 (1975) 283.
- [78] C. D. Warren, C. Augé, M. Laver, S. Suzuki, D. Power, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 82 (1980) 71.
- [79] C. Augé, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* 82 (1980) 85.
- [80] H. Paulsen, R. Leubhn, O. Lockhoff, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- [81] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3102.
- [82] G. M. Beabout, G. G. S. Dutton, *Carbohydr. Res.* 37 (1974) 309.
- [83] V. I. Betanelli, M. V. Ovchinnikov, I. V. Backinowsky, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 84 (1980) 211.
- [84] N. K. Kochetkov, V. I. Torgov, N. N. Malysheva, S. A. Shashkov, *Tetrahedron* 36 (1980) 1099.
- [85] M. A. E. Shaban, I. E. Ary, D. A. Jeanloz, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 45 (1975) 105.
- [86] M. A. E. Shaban, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 52 (1976) 115.
- [87] H. Paulsen, W. Kutschker, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3233.
- [88] H. Paulsen, W. Kutschker, unveröffentlicht.
- [89] P. J. Garegg, T. Iversen, *Carbohydr. Res.* 70 (1979) C 13; P. J. Garegg, T. Iversen, R. Johannsson, *Acta Chem. Scand. B* 34 (1980) 505.
- [90] T. Iversen, D. R. Bundle, *Carbohydr. Res.* 84 (1980) C 13.
- [91] V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 79 (1980) C 13.
- [92] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 34 (1901) 957.
- [93] H. Paulsen, W. P. Trautwein, F. Garrido Espinosa, K. Heyns, *Chem. Ber.* 100 (1967) 2822.
- [94] H. Paulsen, C. P. Herold, *Chem. Ber.* 103 (1970) 2450.
- [95] B. Helferich, K. Weis, *Chem. Ber.* 89 (1956) 314.
- [96] H. M. Flowers, R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 1377.
- [97] H. Paulsen, Č. Kolář, W. Stenzel, *Chem. Ber.* 111 (1978) 2370.
- [98] H. Paulsen, Č. Kolář, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2881.
- [99] J. C. Jacquinet, H. Paulsen, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1387.
- [100] H. Paulsen, J. C. Jacquinet, W. Rust, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- [101] D. Shapiro, A. J. Acher, Y. Rabinsohn, A. Diver-Haber, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 832.
- [102] S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* 53 (1977) C 13.
- [103] S. S. Rana, J. J. Barlow, K. L. Matta, *Carbohydr. Res.* 84 (1980) 353.
- [104] K. Takeo, T. Yasato, T. Kuge, *Carbohydr. Res.* 93 (1981) 148.
- [105] a) T. Ogawa, K. Beppu, S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.* 93 (1981) C 6; b) H. Paulsen, M. Paal, unveröffentlicht.
- [106] N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, *Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Comp.* 4 (1971) 77.
- [107] N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaja, V. J. Snyatkova, *Carbohydr. Res.* 16 (1971) 17.
- [108] J. C. Jacquinet, P. Sinaÿ, *Tetrahedron* 32 (1976) 1693.
- [109] A. F. Bochkov, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 39 (1975) 355.
- [110] V. I. Betanelli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 76 (1979) 252.
- [111] L. V. Backinowsky, Y. E. Tsvetkov, N. F. Balan, N. E. Byramova, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 85 (1980) 209.
- [112] N. K. Kochetkov, 10. Int. Symp. Carbohydr. Chem., Sydney 1980.
- [113] F. Mischeel, H. Köchling, *Chem. Ber.* 90 (1957) 1597.
- [114] T. Shiba, S. Kusumoto, H. Chaki, M. Inage, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3889.
- [115] A. J. Acher, D. Shapiro, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2652.
- [116] D. Bundle, N. Shaw, *Carbohydr. Res.* 21 (1972) 211.
- [117] D. Shapiro, Y. Rabinsohn, A. J. Acher, A. Diver-Haber, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 1464.
- [118] A. Y. Khorlin, S. E. Zurabyan, *Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Prod.* 6 (1975) 137.
- [119] K. L. Matta, O. P. Bahl, *Carbohydr. Res.* 21 (1972) 460.
- [120] M. A. Nashed, *Carbohydr. Res.* 71 (1979) 299.
- [121] M. A. Nashed, C. W. Slife, M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* 82 (1980) 237.
- [122] S. E. Zurabyan, T. P. Volosyur, A. Y. Khorlin, *Carbohydr. Res.* 9 (1969) 215.
- [123] S. E. Zurabyan, T. S. Antonenko, A. Y. Khorlin, *Carbohydr. Res.* 15 (1970) 21.
- [124] S. David, A. Veyrières, *Carbohydr. Res.* 40 (1975) 23.
- [125] C. D. Warren, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 53 (1977) 67.
- [126] C. Augé, S. David, A. Veyrières, *Nouv. J. Chim.* 3 (1979) 491.
- [127] J. Alais, A. Veyrières, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 377.
- [128] C. Warren, R. W. Jeanloz, G. Strecker, *Carbohydr. Res.* 71 (1979) C 5.
- [129] R. U. Lemieux, T. Takeda, B. Y. Chung, *ACS Symp. Ser.* 39 (1976) 90.
- [130] D. R. Bundle, S. Josephson, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 662; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 2736.
- [131] S. Josephson, D. R. Bundle, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 3073.
- [132] P. L. Durette, E. P. Meitzner, T. Y. Shen, *Carbohydr. Res.* 77 (1979) C 1.
- [133] M. M. Ponpipom, R. L. Bugianesi, T. Y. Shen, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1717.
- [134] T. Takamura, T. Chiba, H. Ishihara, S. Tejima, *Chem. Pharm. Bull.* 28 (1980) 1804.
- [135] J. Arnarp, J. Lönngren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1000; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 2070.
- [136] M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* 72 (1979) C 15.
- [137] K. L. Matta, R. H. Shash, O. P. Bahl, *Carbohydr. Res.* 77 (1979) 255.
- [138] J. Arnarp, J. Lönngren, *Acta Chem. Scand. B* 32 (1978) 696.
- [139] T. Ogawa, K. Sasajima, *Carbohydr. Res.* 93 (1981) 53.
- [140] T. Ogawa, K. Sasajima, *Carbohydr. Res.* 93 (1981) 231.
- [141] T. Ogawa, K. Sasajima, *Carbohydr. Res.* 93 (1981) 67.
- [142] T. Ogawa, K. Katani, M. Matsui, *Carbohydr. Res.* 64 (1978) C 3.
- [143] A. Lipták, P. Nánási, A. Neszmély, H. Wagner, *Tetrahedron* 36 (1980) 1261.
- [144] V. Pozsgay, P. Nánási, A. Neszmély, *Carbohydr. Res.* 90 (1981) 215.
- [145] A. Lipták, P. Nánási, *Carbohydr. Res.* 44 (1975) 313.
- [146] A. Lipták, P. Nánási, A. Neszmély, I. Riess-Maurer, H. Wagner, *Carbohydr. Res.* 93 (1981) 43.
- [147] C. Laffite, A. M. Nguyen Phuoc Du, F. Winternitz, R. Wylde, *Carbohydr. Res.* 67 (1978) 91.
- [148] D. R. Bundle, S. Josephson, *Carbohydr. Res.* 80 (1980) 75.
- [149] D. R. Bundle, S. Josephson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 2736.
- [150] S. Josephson, D. R. Bundle, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 3073.
- [151] D. R. Bundle, S. Josephson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 297.
- [152] R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.*, im Druck.
- [153] R. U. Lemieux, P. H. Boullanger, D. R. Bundle, D. A. Baker, A. Nagpurkar, A. Venot, *Nouv. J. Chim.* 2 (1978) 321.