

# Neue Methoden zur Glycosid- und Oligosaccharidsynthese – gibt es Alternativen zur Koenigs-Knorr-Methode?

Neue synthetische Methoden (56)

Von Richard R. Schmidt\*

Professor Rudolf Gompper zum 60. Geburtstag gewidmet

Glycoproteine, Glycolipide und Glycophospholipide (=Glycokonjugate) sind Bestandteile von Membranen. Dabei ist der oligosaccharidische Teil für Zell-Zell-Erkennung und -Wechselwirkung zuständig; er fungiert als Rezeptor für Proteine, Hormone und Viren und determiniert Immunreaktionen. Diese Bedeutung hat das Interesse an Oligosacchariden und Glycokonjugaten stimuliert. Mit ihnen sollte es gelingen, die molekulare Basis dieser Phänomene aufzuklären und neue physiologische Wirkprinzipien abzuleiten. Große Fortschritte der Oligosaccharidsynthese sind mit der Koenigs-Knorr-Methode erzielt worden, bei der Halogenosen in Gegenwart von Schwermetallsalzen zur Glycosylübertragung auf Nucleophile dienen. Die Nachteile dieses Verfahrens haben zu einer intensiven Suche nach neuen Methoden geführt. In diesem Beitrag werden solche Methoden diskutiert. Dabei ist insbesondere auf die Glycosid- und Saccharibildung durch 1-O-Alkylierung, auf die Trichloracetimidat-Methode und auf die Aktivierung über Glycosylsulfoniumsalze und Glycosylfluoride hinzuweisen.

## 1. Einleitung

Kohlenhydrate und Proteine wurden lange Zeit völlig unterschiedlich beurteilt. Den Proteinen wurde aufgrund enzymatischer Aktivität (das heißt als Träger spezifischer Information) besondere Bedeutung zugesprochen. Entsprechende Eigenschaften der Kohlenhydrate waren nicht erwiesen; sie wurden als Gerüstbestandteile, als Schutzgruppen sowie als Energiespeicher angesehen. Die große Zahl biologischer Polymere, in denen Kohlenhydrate und Proteine kovalent miteinander verknüpft sind (=Glycoproteine), war bis Anfang der fünfziger Jahre noch nicht bekannt. Deshalb wurden oft große Anstrengungen unternommen, „Zuckerunreinigungen“ aus Proteinen oder „Proteinunreinigungen“ aus Zuckern zu entfernen. Erst in den letzten zwanzig Jahren wurde gezeigt, daß kovalent verknüpfte Glycokonjugate aus Kohlenhydraten und Proteinen ubiquitär unter anderen als Membranbestandteile (Abb. 1) vorkommen<sup>[1–3]</sup>. Glycokonjugate aus Kohlenhydraten und Lipiden (=Glycolipide) oder Phospholipiden (=Glycophospholipide) werden ebenfalls in Zellmembranen angetroffen<sup>[4]</sup>. Bei diesen Substanzen trägt vor allem der Kohlenhydratteil die biologische Information<sup>[5,6]</sup>.

Die Membranen verschiedenartiger Zellen unterscheiden sich voneinander in der Zusammensetzung, in der Anordnung und in der Beweglichkeit der Komponenten. Eine zentrale Aufgabe des Immunsystems im Säugetier-Organismus ist die Erkennung von Strukturen als körpereigen und körperfremd<sup>[7]</sup>. Das Immunsystem überwacht die Konstanz der zellulären Oberflächen im Organismus. Es reagiert, wenn die Toleranzgrenzen der körpereigenen Oberflächenstrukturen überschritten werden.

Membranglycoproteine und -lipide, genauer gesagt deren oligosaccharidische Bestandteile, determinieren diese

Toleranzgrenzen<sup>[2,5,8]</sup>. Diese Stoffe sind somit für spezifische Immunreaktionen von entscheidender Bedeutung. Sie erfüllen wichtige Funktionen bei der Zell-Zell-Erkennung und -Wechselwirkung, bei der Zellwachstumskontrolle und Krebsentstehung und bei der Wechselwirkung mit bioaktiven Faktoren wie Enzymen, Hormonen, Bakteriotoxinen und Viren. Beispielsweise verändern sich die Glycospingolipide signifikant, wenn bösartiges Zellwachstum einsetzt. Dabei wird vor allem die Struktur des hydrophilen Kohlenhydratrests vereinfacht<sup>[8]</sup>.

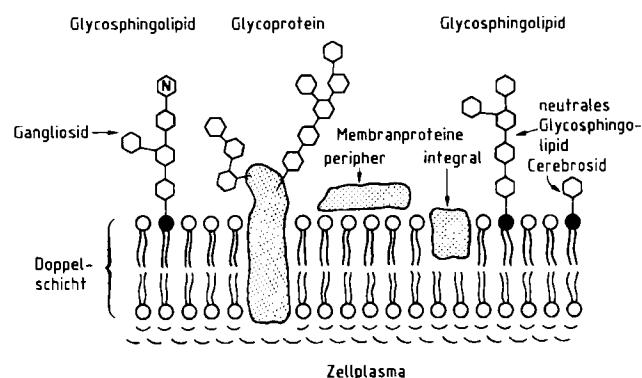


Abb. 1. Zellmembran von Erythrozyten mit Kohlenhydrat- und Proteinbestandteilen, schematisch. Die Sechsecke symbolisieren Hexopyranose-Einheiten, das Sechseck mit eingezeichnetem N deutet eine N-Acetylneuraminsäure-Einheit an. O = in der Doppelschicht kennzeichnet ein Phosphoglycerol- oder -sphingolipid, ● = steht für ein Ceramid.

In der hier skizzierten Bedeutung der Glycokonjugate ist eine große Herausforderung für den präparativ arbeitenden Chemiker zu sehen: Synthese und Modifizierung der oligosaccharidischen Bausteine sowie deren Verknüpfung mit Lipiden, Phospholipiden und Proteinen sind zur Gewinnung von Erkenntnissen über die molekulare Wirkungsweise bis hin zur Ableitung neuer physiologischer Wirkprinzipien unerlässlich, weil einheitliche Verbindun-

\* Prof. Dr. R. R. Schmidt  
Fakultät Chemie der Universität  
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

gen aus biologischem Material oft nur schwer zugänglich sind.

## 2. Synthese komplizierter Oligosaccharide – allgemeine Aspekte

### 2.1. Allgemeine Anmerkungen

Oligosaccharide sind durch eine weit größere Verknüpfungsvielfalt als die anderen natürlichen Biopolymere – Peptide oder Proteine sowie Ribo- und Desoxyribonucleotide – gekennzeichnet. Der Vergleich der Isomerenzahl von Di-, Tri-, Tetra- und Pentasacchariden sowie entsprechenden Peptiden und Nucleotiden in Tabelle 1<sup>[9]</sup> demonstriert dies eindrucksvoll. Die große strukturelle Vielfalt bestimmt Zucker und insbesondere Oligosaccharide geradezu zu Trägern biologischer Information. Anders als bei Peptiden und Nucleotiden, bei denen die Information lediglich durch Anzahl und Sequenz der Monomereinheiten festgelegt ist, kann die Information bei Oligosacchariden außerdem durch die Verknüpfungsstelle, die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Verknüpfung der Glycosideinheiten sowie durch Verzweigungsstellen ausgedrückt werden. Deshalb können Polymere aus Kohlenhydraten wesentlich mehr Information pro Baustein enthalten als Proteine und Nucleinsäuren.

Die strukturelle Vielfalt hat jedoch ihren Preis bei der Biosynthese komplizierter Oligosaccharide. „Reißverschlußverfahren“ sind unbekannt. Die Bildung einer Saccharidbindung erfordert im allgemeinen ein eigenes Enzym; daher ist der Aufwand erheblich größer als bei der Synthese von Proteinen und Nucleinsäuren. Es ist daher auch nicht überraschend, daß komplizierte Polysaccharide mit entsprechenden Aufgaben unbekannt sind.

Die chemische Synthese von Oligosacchariden ist ebenfalls komplizierter als die anderer Biopolymere. Bis vor wenigen Jahren war die eindeutige Synthese von Di- und Trisacchariden eine hervorragende Leistung<sup>[10-12]</sup>. Man hat

Tabelle 1. Isomeriemöglichkeiten bei Biopolymeren [9]. D- und L-Formen sind nicht berücksichtigt.

Produkt	Zusammensetzung	Peptide, Nucleinsäuren [a]	Zahl der Isomere Saccharide [b]
Monomer	Z	1	1
Dimer	Z <sub>2</sub>	1	11
Trimer	Z <sub>3</sub>	1	120
Tetramer	Z <sub>4</sub>	1	1424
Pentamer	Z <sub>5</sub>	1	17872
Monomer	Z	1	1
Dimer	YZ	2	20
Trimer	XYZ	6	720
Tetramer	WXYZ	24	34560
Pentamer	VWXYZ	120	2144640

[a] 3' → 5'-verknüpfte Desoxyribo- oder Ribonucleinsäuren. [b] Bezogen auf Hexopyranosen (Glc, Gal, Man, ...).

erst in den letzten Jahren gelernt, Oligosaccharide aufzubauen<sup>[13, 14]</sup>. Jede Synthese eines Oligosaccharids erwies sich dabei als eigenständiges Problem, dessen Lösung Methodenkenntnis, Erfahrung und experimentelles Geschick erfordert. Universelle Reaktionsbedingungen scheint es für die chemische in-vitro-Synthese ebenso wenig wie für die biologische in-vivo-Synthese zu geben.

Bei einer Disaccharidsynthese werden zwei polyfunktionelle Zuckerkomponenten miteinander verknüpft. Regioselektivität ist im allgemeinen dann gegeben, wenn die glycosylierende Komponente (Glycosyldonor) selektiv geschützte Hydroxygruppen und eine aktivierende Gruppe am anomeren Zentrum und die Zuckerkomponente mit der freien Hydroxygruppe (Glycosylacceptor) Schutzgruppen an allen übrigen Hydroxygruppen aufweist (Abb. 2). Für das Verknüpfen sind daher aufwendige Schutzgruppenstrategien und geeignete Verfahren zur Aktivierung des anomeren Zentrums Voraussetzung. Die Reaktion muß außerdem diastereoselektiv hinsichtlich  $\alpha$ / $\beta$ -Verknüpfung gestaltet werden.

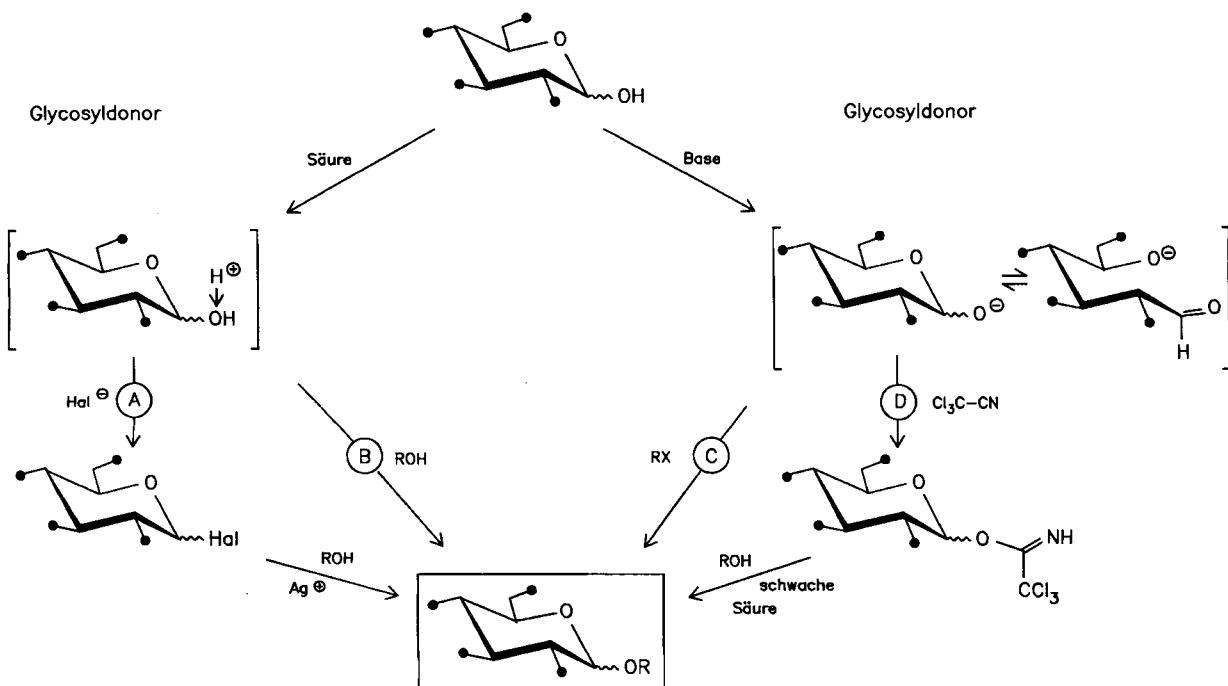


Abb. 2. Synthese von Glycosiden und Sacchariden, schematisch. R = Alkyl, Aryl bzw. (Mono-)Saccharidrest. A Koenigs-Knorr-Methode (Halogenose-Aktivierung). B Fischer-Helferich-Methode (Säure-Aktivierung). C 1-O-Alkylierung (Base-Aktivierung). D Trichloracetimidat-Methode (Base-Säure-Aktivierung); statt Trichloracetonitril können auch andere Reagenzien vom Typ A=B oder A=B=C (z. B. Ketenimine R<sub>2</sub>C=C=NR) verwendet werden.

## 2.2. Oligosaccharide nach der Koenigs-Knorr-Methode

Nach der klassischen Koenigs-Knorr-Methode aus dem Jahre 1901 und zwischenzeitlich entwickelten effizienten Varianten findet die Aktivierung über Halogenosen (Halogen = Brom, Chlor) in Gegenwart von Schwermetallsalzen (vorzugsweise Silbersalzen) statt<sup>[13-16]</sup>. Neuere Übersichten<sup>[13, 14]</sup> ergeben folgendes Bild:

- 1) Die Reaktivität der Glycosyldonoren, d. h. der Halogenosen, wird durch Wahl des Halogenids, des Katalysators (= Promotors) und des Schutzgruppenmusters in relativ weiten Bereichen variiert.
- 2) Diastereoselektivität der Verknüpfung wird erreicht durch
  - a) Beteiligung der Nachbargruppen für  $\beta$ -Glycoside von D-Glucose, D-Glucosamin, D-Galactose, D-Galactosamin und  $\alpha$ -Glycoside von D-Mannose, L-Fucose, L-Rhamnose,
  - b) in-situ-Anomerisierung der  $\alpha$ -Halogenosen zu den reaktiveren  $\beta$ -Halogenosen<sup>[17]</sup>, die bevorzugt zu den thermodynamisch stabileren  $\alpha$ -Glycosiden von D-Glucose, D-Glucosamin, D-Galactose und D-Galactosamin reagieren (Ausnutzung des anomeren Effektes), und
  - c) Heterogenkatalyse<sup>[18]</sup>, die gute Erfolge bei der schwierigen  $\beta$ -D-Mannose-Verknüpfung liefert.
- 3) Die Reaktivität der Glycosylacceptoren, die bei D-Glucopyranose etwa die Abstufung Wasser > Methanol > Ethanol > 6-OH- > 3-OH- > 2-OH- > 4-OH-Gruppe von D-Glucose ergibt, wird durch Wahl der Schutzgruppen (sterische und elektronische Effekte) und durch Modifizierung der Struktur (z. B. 1,6-Anhydridbildung) angepaßt<sup>[13]</sup>.

Die Anwendung dieser Erfahrungen führte zu hervorragenden Ergebnissen<sup>[13, 14]</sup>.

Allerdings hat auch die Entwicklung wirkungsvoller Varianten wesentliche (prinzipielle) Nachteile der Oligosaccharidsynthese nach der Koenigs-Knorr-Methode nicht beseitigen können. Einige dieser Nachteile seien hier kurz erwähnt:

- 1) Relativ drastische Bedingungen zur Erzeugung der Halogenosen,
- 2) geringe thermische Stabilität der Halogenosen, die häufig nur in situ und bei tiefer Temperatur erzeugt werden können; dadurch kommen oft sterisch uneinheitliche und zuweilen gar unreine Verbindungen zum Einsatz.
- 3) hohe Hydrolyseempfindlichkeit der Halogenosen,
- 4) hoher Preis der Schwermetallsalze und
- 5) Risiken beim Einsatz von Schwermetallsalzen besonders bei Großansätzen (Toxizität bei Quecksilbersalzen; Explosionsgefahr bei Silberperchlorat, zuweilen gemindert durch Anwendung in katalytischen Mengen).

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, konkurrenzfähige Glycosid- und Saccharidsynthesen zu entwickeln, die keine Schwermetallsalze erfordern<sup>[19]</sup>. Die generelle Bedeutung dieser Verfahren wurde bis vor kurzem jedoch zurückhaltend kommentiert<sup>[13]</sup>.

## 2.3. Ableitung neuer Prinzipien zur Glycosidsynthese

Die Glycosidsynthese nach der Koenigs-Knorr-Methode ist eine Zweistufenreaktion (Abb. 2, Weg A): Einführung einer Abgangsgruppe am anomeren Zentrum und katalysierte nucleophile Substitution dieser Abgangsgruppe.

Für sterisch einheitliche  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Verknüpfung müssen im allgemeinen beide Schritte sterisch kontrolliert ablaufen. Dies geschieht vor allem durch Ausnutzung von stereoelektronischen Effekten (anomerer und inverser anomerer Effekt) und Nachbargruppen-Effekten sowie durch Katalysatorwahl (siehe Abschnitt 2.2). Die säurekatalysierte Glycosylierung nach Fischer-Helferich (Abb. 2, Weg B) im Sinne einer normalen Acetalbildung verzichtet naturgemäß auf eine isolierbare Zwischenstufe und hat unter anderem aufgrund der Reversibilität kaum Bedeutung bei der Synthese komplizierter Saccharide erlangt. An eine neue Glycosidsynthese sind folgende Anforderungen zu stellen<sup>[19]</sup>:

- 1) Im ersten Schritt einfache, sterisch einheitliche Aktivierung des anomeren Zentrums unter Bildung eines stabilen Glycosyldonors, der wahlweise  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Struktur aufweist und
- 2) im zweiten Schritt sterisch einheitlicher, unter Inversion oder Retention am anomeren Zentrum verlaufender, irreversibler Glycosyltransfer auf den Acceptor in hoher chemischer Ausbeute; dabei darf die Konfiguration anderer glycosidischer Bindungen nicht tangiert werden. Auf die Verwendung von Schwermetallsalzen soll verzichtet werden.

Die einfachste Form der Aktivierung neben der Säure-Aktivierung (Abb. 2, Weg A und B) besteht in der Base-Aktivierung unter Bildung des 1-Alkoxids einer Pyranose oder Furanose (Abb. 2, Weg C und D). Ob nun durch direkte 1-O-Alkylierung (Abschnitt 3; Abb. 2, Weg C) eine beiden Anforderungen gerecht werden kann, erscheint fraglich: Ring-Ketten-Tautomerie und Anomerisierung, Instabilität aldehydischer Zwischenstufen in basischem Milieu und mangelnde oder undifferenzierte Reaktivität des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Alkoxids lassen nur geringe Erwartungen für eine stereokontrollierte Glycosid- und Oligosaccharidsynthese zu; oder gibt es unerkannte Lenkprinzipien?

Mehr Erfolg als die direkte 1-O-Alkylierung verspricht ein Verfahren, bei dem das durch Basen-Einwirkung intermediär erzeugte 1-Alkoxid von einem Dreifachbindungs-System A=B (oder einem Allensystem A=B=C) als stabile Zwischenstufe stereokontrolliert abgefangen wird (Abb. 2, Weg D). Da die Bildung stabiler Zwischenstufen durch unabhängige Katalyse des Aktivierungs- und des Glycosylierungsschrittes gefördert wird, bleibt nach der basischen Aktivierung (erste Stufe) als einfachste Form der Katalyse für die Glycosylierung (zweite Stufe) die Einwirkung einer schwachen Säure, die zu irreversibler Acetalbildung führt. Daran muß sich auch die Wahl der Mehrfachbindungssysteme A=B (oder A=B=C) orientieren. Dieses offensichtlich einfache Konzept wurde in der Trichloracetimidat-Methode verwirklicht (Abschnitt 4). Außerdem soll auf andere Imidat-Methoden und andere 1-O-Aktivierungsmethoden mit Base-Katalyse eingegangen werden.

Der Austausch der anomeren Hydroxygruppe von Kohlenhydraten gegen Chlor und Brom nach der Koenigs-Knorr-Methode wurde in den letzten Jahren insbesondere auf die elektronegativen Elemente Stickstoff, Schwefel und Fluor ausgedehnt. Es werden deshalb auch neuere Ergebnisse mit anderen Elementen als Abgangsgruppen (Abschnitt 5) diskutiert.

Die Beispiele in dieser Übersicht geben typische Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Oligosaccharidsynthese wieder.

### 3. Direkte 1-O-Alkylierung

#### 3.1. Allgemeine Anmerkungen

Die direkte 1-O-Alkylierung von Furanosen und Pyranosen mit einfachen Alkylierungsmitteln, insbesondere Methyljodid und Dimethylsulfat, ist seit langem bekannt<sup>[20-27]</sup>. Dabei bilden sich je nach Reaktionsbedingungen bevorzugt  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Glycoside. Außerdem erhielten Bredereck und Hambisch<sup>[28]</sup> aus Tetra-*O*-methylglucose und der entsprechenden Halogenose in basischem Medium Trehalosegemische in mäßigen Ausbeuten.

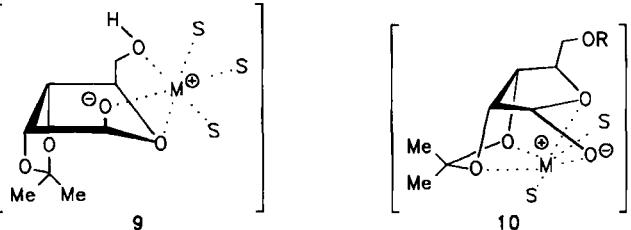
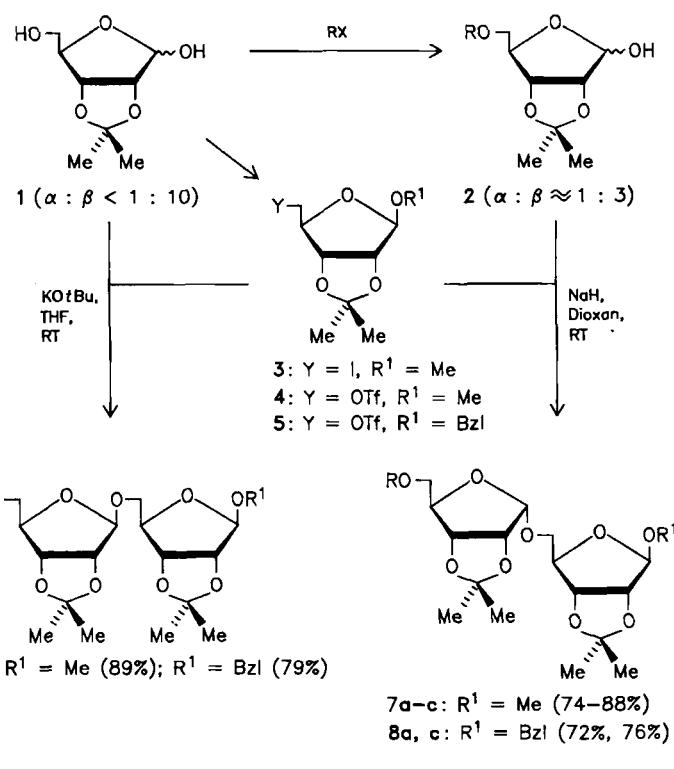
Die Ring-Ketten-Tautomerie bei Zuckern zwischen den beiden anomeren Formen und der acyclischen Form (Abb. 2, Weg C) liefert bereits drei mögliche Zentren für den Angriff des Alkylierungsmittels, sofern alle übrigen Hydroxygruppen durch Schutzgruppen blockiert sind. Somit sind für Ausbeute, Regioselektivität und Stereoselektivität der direkten 1-O-Alkylierung wenigstens die folgenden Faktoren bestimmd:

- 1) Die Stabilität der erzeugten deprotonierten Spezies,
- 2) das Ring-Ketten-Tautomeriegleichgewicht und dessen Dynamik,
- 3) die relative Reaktivität der drei *O*-deprotonierten Spezies.

#### 3.2. Direkte 1-O-Alkylierung von D-Ribofuranose und D-Mannofuranose

Unsere ersten Versuche gingen vom Iod-Derivat **3** als Alkylierungsmittel, der 2,3,5-geschützten D-Ribose **2a** und mehreren Basen zur 1-O-Deprotonierung aus. Dieses System erwies sich aber als zu wenig reaktiv<sup>[29]</sup>. Einführung der Trifluormethylsulfonyl(Triflat)abgangsgruppe veränderte jedoch die Situation grundlegend: Bei der Umsetzung der 5-*O*-ungeschützten D-Ribose **1** mit einem Äquivalent Base und den Triflaten **4** und **5** wurden ausschließlich, das heißt regio- und diastereoselektiv, die  $\beta$ -verknüpften Disaccharide **6** in hervorragenden Ausbeuten isoliert (Schema 1)<sup>[30]</sup>. Das Ergebnis wurde zunächst der Bevorzugung der  $\beta$ -Furanoseform im Edukt **1** und der höheren Acidität der anomeren Hydroxygruppe im Vergleich mit der primären 5-Hydroxygruppe zugeschrieben.

Daß diese Deutung nicht zutrifft, ließ sich durch Einführung von raumerfüllenden Schutzgruppen in 5-*O*-Position von **1** nachweisen: Bei den Derivaten **2a-c** führte die 1-O-Alkylierung mit den Triflaten **4** bzw. **5** praktisch nur zu den  $\alpha$ -verknüpften Disacchariden **7a-c** bzw. **8a, c**, obwohl das  $\beta$ -Anomer in den 1-*O*-protonierten Edukten über-

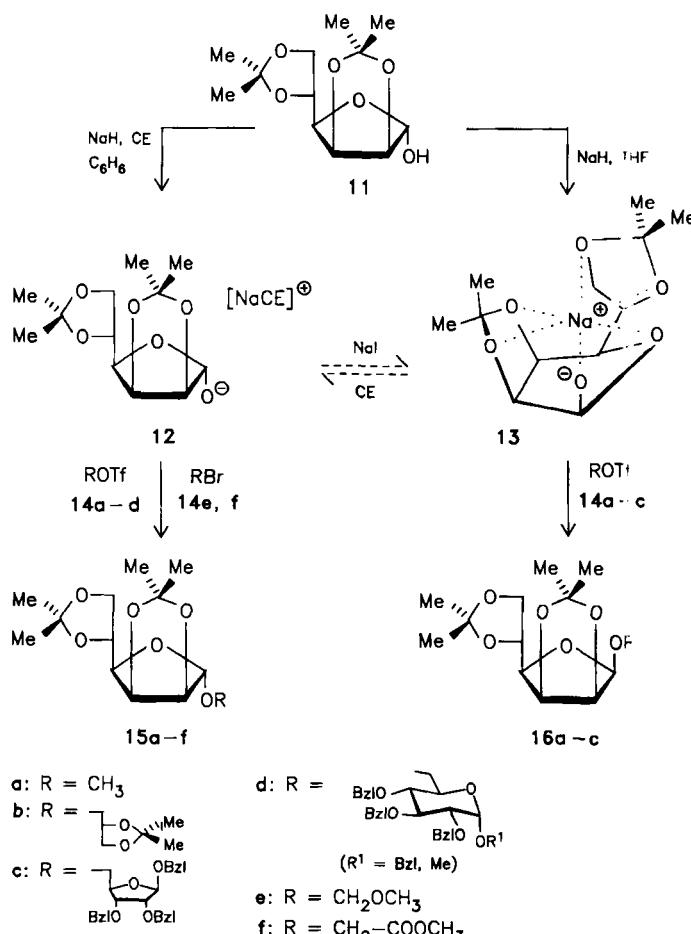


Schema 1. **a**: R = Trityl, **b**: R = Methoxytrityl, **c**: R = *tert*-Butyldimethylsilyl.  
- THF = Tetrahydrofuran, Tf = Trifluoromethylsulfonyl, Bzl = Benzyl, S (in **9** und **10**) = Solvensmoleküle.

wiegt. Außer dem sterischen Einfluß des 5-*O*-Substituenten wurde deshalb die Bildung unterschiedlicher Komplexe **9** und **10** des Metallions der Base mit den intermedialen 1-Oxiden diskutiert<sup>[30]</sup>.

Der Einfluß der intramolekularen Metallion-Komplexbildung wurde durch Untersuchungen an der D-Mannofuranose **11** noch erhärtet<sup>[31,32]</sup>. Im Gegensatz zur Synthese der  $\alpha$ -Mannofuranoside **15** ist die stereoselektive Synthese von  $\beta$ -D-Mannofuranosiden **16** nach den üblichen Glycosidierungsmethoden schwierig durchzuführen<sup>[10,12]</sup>. Der 1,2-*cis*-Anordnung der funktionellen Gruppen in **11** stehen ungünstige sterische und elektronische Wechselwirkungen sowie der anomere Effekt als stereoelektronischer Effekt entgegen. Erwartungsgemäß wird deshalb bei der Umsetzung von **11** mit Methyljodid und Silberoxid in Dimethylformamid (DMF) („Kuhn-Methylierung“) das  $\alpha$ -Anomer **15** erhalten<sup>[33]</sup>. Jedoch liefert das Natriumsalz von **11** mit Methyljodid in Benzol das  $\beta$ -Anomer **16** als Hauptprodukt<sup>[33]</sup>. Formel **13** zeigt, daß das  $\beta$ -Oxid fast ideale Kronenether-Geometrie aufweist; dadurch könnte die  $\beta$ -Konfiguration in weniger solvatisierenden Medien stabilisiert, jedoch die Reaktivität verringert werden<sup>[31,32]</sup>. Gute  $\beta$ -Selektivität ist deshalb mit besonders reaktionsfähigen Elektrophilen durch kinetische Produktkontrolle zu erwarten.

Nach dieser Arbeitshypothese haben wir **11** mit den Triflaten **14a–c** alkyliert. Dabei wurden praktisch ausschließlich die  $\beta$ -D-Mannofuranoside **16a–c** erhalten. Außerdem konnte der erwartete Einfluß der Reaktivität des Elektrophils auf das Anomerenverhältnis durch Umsetzungen mit dem  $\alpha$ -Halogenether **14e** und dem  $\alpha$ -Halogenester **14f** bestätigt werden<sup>[32]</sup> (Schema 2).



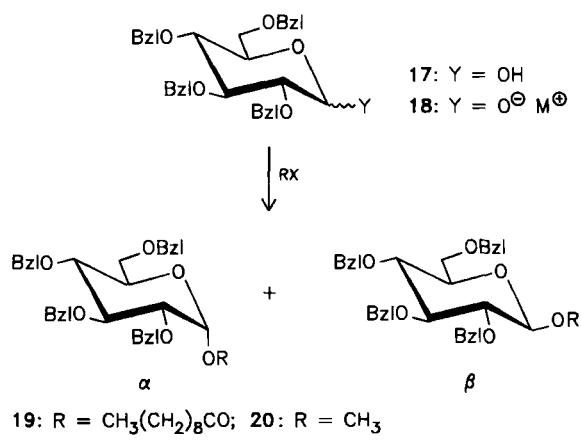
Schema 2. CE = Dibenzo[18]krone-6.

Sollte die intramolekulare Komplexbildung für die hohe  $\beta$ -Selektivität maßgeblich sein, so sollten stärker solvatisierende Bedingungen die  $\alpha$ -Selektivität fördern. Diese Vorstellung wurde durch Zusatz von äquimolaren Mengen des Kronenethers Dibenzo[18]krone-6 bestätigt<sup>[31,32]</sup>: Alle Alkylierungsmittel **14a–f** lieferten nun ausschließlich die  $\alpha$ -D-Mannofuranoside **15a–f**. Zusatz von Natriumiodid führt zur Konkurrenz der Natrium-Ionen um den Kronenether, so daß das Anion **12** teilweise wieder in das Anion **13** übergeht.

### 3.3. Direkte 1-O-Alkylierung von Glycopyranosen mit primären Triflaten

Lassen sich die hervorragenden Ergebnisse hinsichtlich Ausbeute, Regio- und Stereoselektivität bei der direkten 1-O-Alkylierung von geschützter und partiell ungeschützter D-Ribofuranose und D-Mannofuranose auch auf Glycopyranosen übertragen? Um diese Frage zu beantworten, wur-

den zunächst Umsetzungen mit 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucose **17** untersucht<sup>[34,35]</sup> (Schema 3).



Schema 3. Umsetzung von **17** via **18**, Y = O<sup>⊖</sup> Li<sup>⊕</sup>, mit RX = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>COCl führt zu **19**; Umsetzung von **17** via **18**, Y = O<sup>⊖</sup> Na<sup>⊕</sup>, mit RX = CH<sub>3</sub>OTf **14a** führt zu **20**.

Nach Pfeffer et al.<sup>[36]</sup> liegt **17** bei Raumtemperatur in Benzol oder THF in einem Anomerenverhältnis von  $\alpha:\beta \approx 3:2$  vor. Der neuere Wert von 4 : 1<sup>[37]</sup> ist jedoch mit unseren Ergebnissen besser in Einklang. Dieses Verhältnis wird durch 1-O-Lithierung zu **18**, Y = O<sup>⊖</sup> Li<sup>⊕</sup>, nicht wesentlich verändert<sup>[36]</sup>. Untersucht man jedoch die Acylierung dieser lithiierten Spezies mit Decanoylchlorid in Abhängigkeit vom Lösungsmittel und der Temperatur, so erhält man andere Relationen (Abb. 3). Höhere Temperatur begünstigt insbesondere in Benzol das  $\beta$ -Produkt **19β**<sup>[36]</sup>.

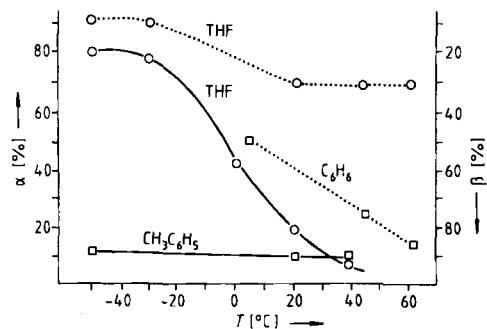


Abb. 3. Umsetzung von Tetrabenzylglucosid **17** via **18**, Y = O<sup>⊖</sup> Li<sup>⊕</sup>, mit Decanoylchlorid zu **19a, b** (...) und von **17** via **18**, Y = O<sup>⊖</sup> Na<sup>⊕</sup>, mit Methyltriflat **14a** zu **20a, b** (—) in Abhängigkeit von der Temperatur und vom Lösungsmittel.

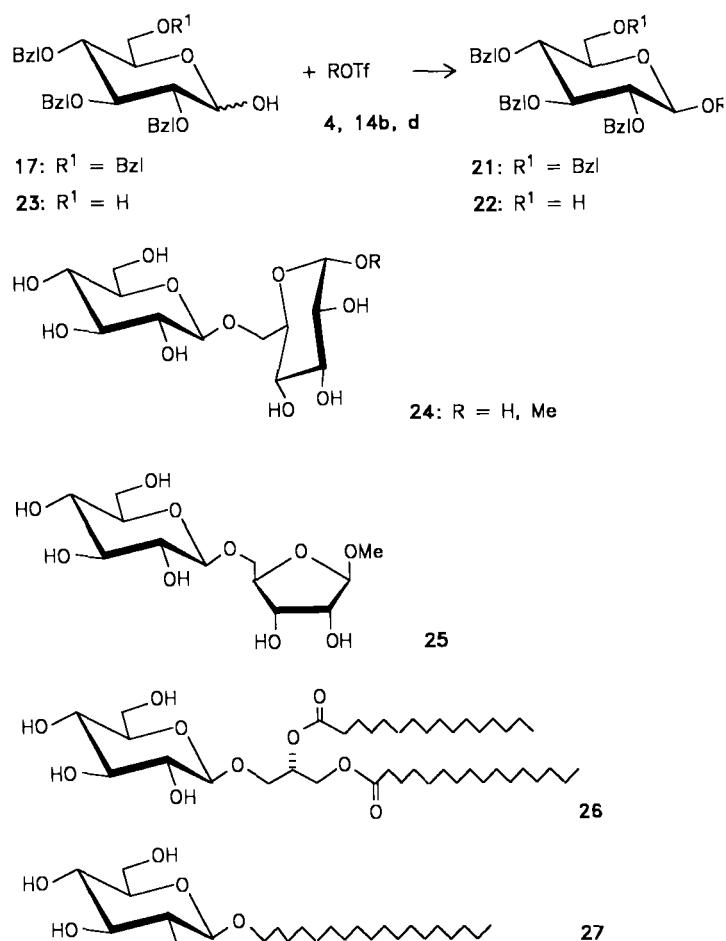
Mit dem 1-O-Natrium-Salz **18**, Y = O<sup>⊖</sup> Na<sup>⊕</sup>, und Methyltriflat **14a** wurde im Prinzip das gleiche Ergebnis erhalten<sup>[35]</sup> (Abb. 3); höhere Temperatur begünstigt jedoch noch eindeutiger das  $\beta$ -Produkt **20b**. Dieses Ergebnis wurde durch die Geschwindigkeit der  $\alpha/\beta$ -Anomerisierung und erhöhte Nucleophilie des  $\beta$ -Oxidsalzes **18b** erklärt<sup>[34,35]</sup>. Anders als bei Mannofuranose **11** hatte Kronenether-Zugabe keine signifikante Wirkung, so daß intramolekulare Komplexbildung keine dominierende Rolle spielen dürfte<sup>[29,35]</sup>.

Die 1-O-Methylierung von Tetrabenzylglucosid **17** zeigt einen Weg zur Stereokontrolle dieser Reaktion, der auch bei der Umsetzung mit den Triflaten **4** und **14b, d** erfolgt.

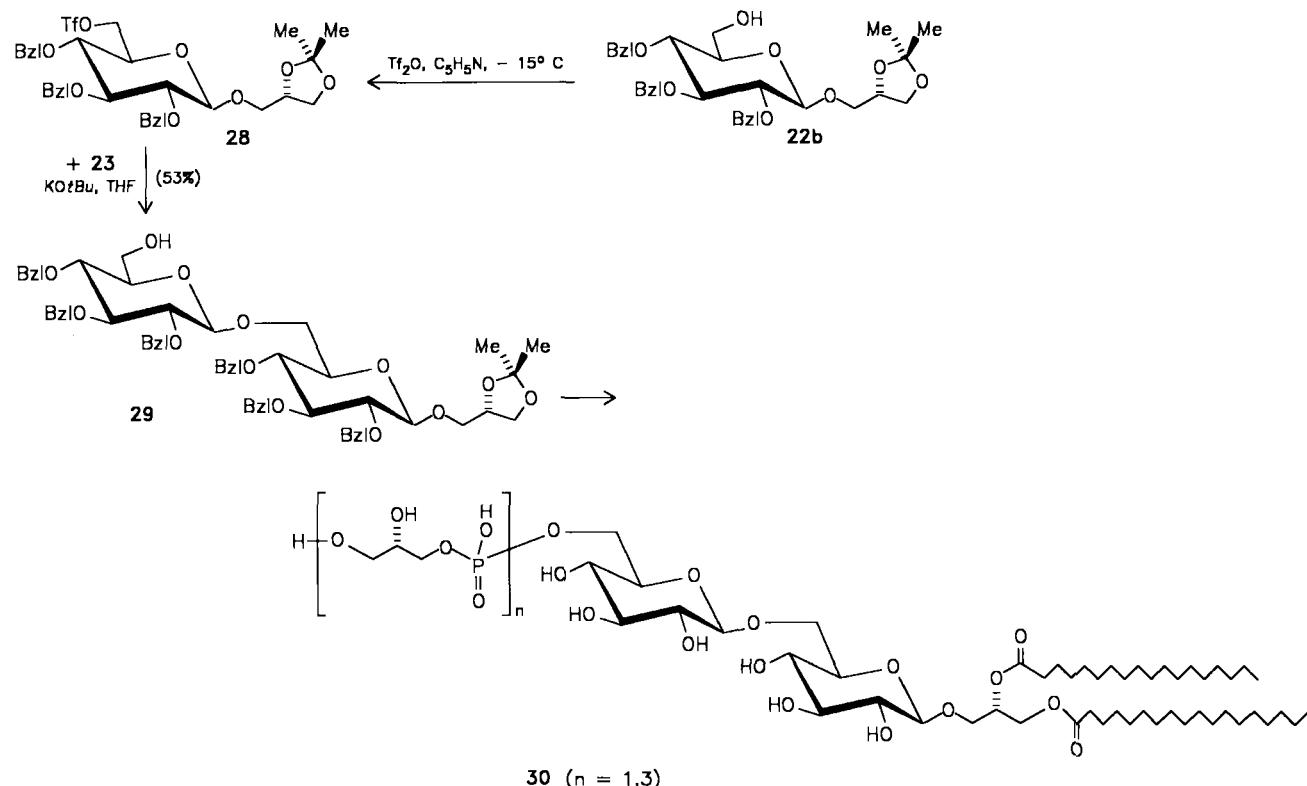
reich war. Mit Natriumhydrid in Dioxan wurden bei Raumtemperatur praktisch ausschließlich  $\beta$ -Glycoside **21** erhalten. Auch das partiell geschützte Glucosederivat **23** reagiert regioselektiv, wenn ein Äquivalent Base eingesetzt wird; dabei entstehen lediglich die  $\beta$ -Anomere **22**. Durch Schutzgruppenabspaltung wurden so die Disaccharide **24** und **25** sowie die Glycolipid-Analoga **26** und **27** auf einfache Weise in vorzüglicher Ausbeute hergestellt (Schema 4). Auf diesem Weg ließen sich auch komplexe Lipoteicholsäure-Carrier-Fragmente **30** aufbauen (Schema 5)<sup>[38,39]</sup>. **22b** wurde zunächst in das Triflat **28** übergeführt, das mit **23** direkt das 6'-*O*-ungeschützte Disaccharidglycerin-Derivat **29** ergab. **29** lieferte in wenigen Stufen die Verbindungen **30**. Ebenso konnten 6-*O*-ungeschützte 2,3,4-Tri-*O*-benzylgalactose und 2,3,4-Tri-*O*-benzylxylose zu  $\beta$ -Pyranosiden umgesetzt werden<sup>[34,40]</sup>.

Der Einfluß von sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen auf die Stereochemie der Glycoside wurde mit der 6-*O*-Methoxytritylgruppe in Verbindung **32** untersucht<sup>[34,35]</sup>. Bei tiefer Temperatur, d.h. im Bereich langamerer Anomerisierung, bildete sich mit dem Triflat **14d** in der Tat das Isomaltosederivat **33**, das anschließend zu **31** deblockiert wurde. Das Triflat **14b** lieferte unter den gleichen Bedingungen jedoch ausschließlich das  $\beta$ -Glycosid **34** und nach Abspaltung der säurelabilen Schutzgruppen das  $\beta$ -Glucopyranosylglycerin **35** (Schema 6). Nach den oben entwickelten Vorstellungen dürfte diese Differenzierung auf sterischen Unterschieden und Reaktivitätsunterschieden der Triflate beruhen.

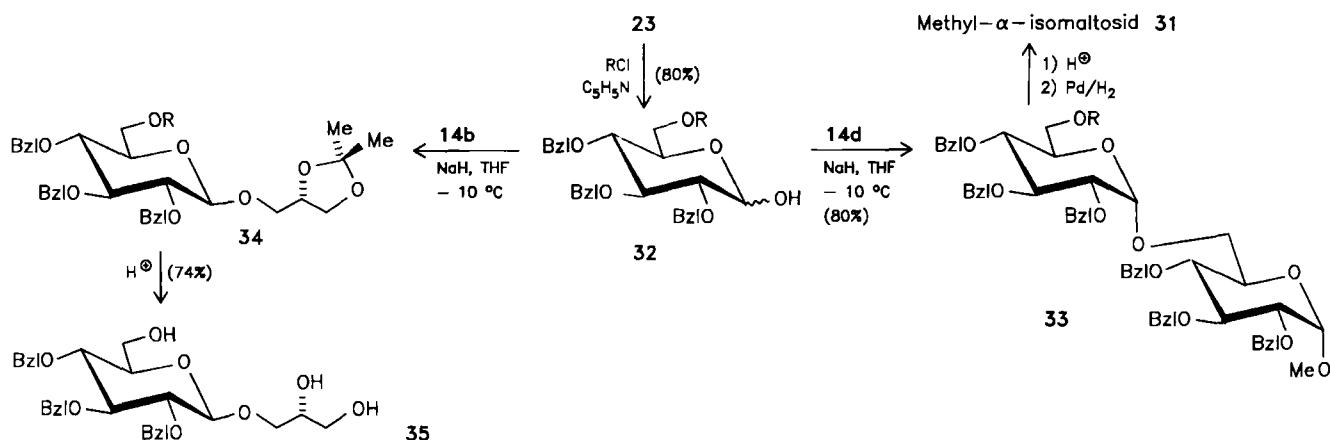
Wie die Synthese von  $\beta$ -D-Mannofuranosiden, so ist auch die  $\beta$ -D-Mannopyranosidsynthese mit besonderen Schwierigkeiten verbunden<sup>[13]</sup> (siehe Abschnitt 2.2). Die Ausnutzung des Befundes, daß bei höheren Temperaturen



Schema 4. Umsetzung von **17** zu **21**: NaH, Dioxan, RT; von **23** zu **22**: KOr-Bu, THF, RT. **24** entsteht aus **17** oder **23** und **14d** via **21** bzw. **22**; und **25** entsteht aus **17** oder **23** und **4** via **21** bzw. **22**.



Schema 5. **22b** ist das Produkt aus **23** und **14b**.

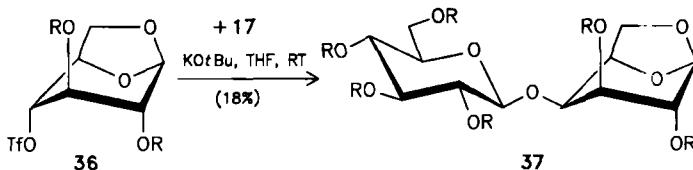


Schema 6. R = Methoxytrityl.

bevorzugt das thermodynamisch weniger stabile Anomer entsteht (vgl. Abb. 3), ermöglichte jedoch die gezielte Synthese von  $\beta$ -Mannopyranosiden<sup>[32]</sup>.

### 3.4. Direkte 1-O-Alkylierung mit sekundären Triflaten

Die direkte 1-O-Alkylierung von Kohlenhydraten mit primären Triflaten ist aufgrund der einfachen Durchführung, der Ausbeuten und der Stereoselektivität zu einem einfachen Verfahren für Glycosid- und Saccharidsynthesen geworden. Die Frage war nun, ob die weniger stabilen und weniger leicht nucleophil substituierbaren sekundären Triflate ähnlich gut reagieren. Nach den bisherigen Untersuchungen überwiegen Zersetzungreaktionen<sup>[40]</sup>. Als bescheidenes Ergebnis sei die Bildung des Disaccharids 37 aus dem 1,6-Anhydroglucose-triflat 36 und Tetrabenzyl-glucose 17 erwähnt<sup>[40]</sup>. Dieses Beispiel demonstriert das Ungewöhnliche dieses Konzepts zur Disaccharidsynthese: Durch Inversion der Konfiguration am Triflatzentrum gehören Edukt und Produkt nicht mehr der gleichen Zuckerrreihe an (Schema 7).

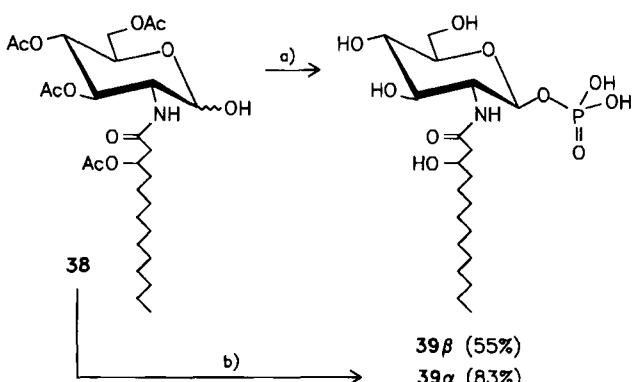


Schema 7. R = BzL.

### 3.5. 1-O-Acylierung und 1-O-Phosphorylierung

Die Möglichkeiten zur Regio- und Stereokontrolle bei der 1-O-Alkylierung sollten mehr als bisher auch zur Lenkung der 1-O-Acylierung und 1-O-Phosphorylierung herangezogen werden<sup>[41]</sup>. Hinzuweisen ist insbesondere auf die selektive 1-O-Acylierung von ungeschützter Lactose<sup>[42]</sup> und auf die 1-O-Phosphorylierung von Glucosamin<sup>[43]</sup>. So wird aus dem 3,4,6-Tri-O-acetylglucosamin-Derivat 38 und Dibenzylphosphorsäurechlorid in Anlehnung an Arbeiten von Granata und Berlin<sup>[44]</sup> mit Thallium(1)-ethanolat als Base in Benzol/Acetonitril nach Schutzgruppenabspaltung das  $\beta$ -Phosphat 39 $\beta$  erhalten<sup>[43]</sup> (Schema 8). Mit Bu-

tyllithium als Base in THF bei -60 °C wird analog das  $\alpha$ -Phosphat 39 $\alpha$  in hoher Ausbeute gewonnen<sup>[43]</sup>.



Schema 8. a) 1) TIOEt, Benzol/Acetonitril, 2) Dibenzylphosphorsäurechlorid, 3) H<sub>2</sub>/Pd, 4) NaOMe; b) 1) BuLi, THF, 2) bis 4) wie a).

### 3.6. Sterische Effekte, Chelateffekte und stereoelektronische Effekte bei der 1-O-Alkylierung

Primäre Triflate sind ausgezeichnete Reagenzien für die regio- und stereoselektive 1-O-Alkylierung von Kohlenhydraten; dabei müssen nicht einmal alle übrigen Hydroxygruppen des Nucleophils geschützt sein. Bei den untersuchten Furanosen könnte nach den bisherigen Erkenntnissen die Stereokontrolle vor allem auf sterischen Effekten und Chelateffekten beruhen, während bei den Pyranosiden die Anomerisierungsgeschwindigkeit und die unterschiedliche Nucleophilie des  $\alpha$ - und des  $\beta$ -Oxid-Atoms maßgebend sind. Insbesondere die erhöhte Nucleophilie des  $\beta$ -Oxid-Atoms bei den untersuchten Gluco-, Galacto- und Mannopyranosiden ist bemerkenswert, weil dadurch bevorzugt das thermodynamisch weniger stabile Anomer erhalten wird.

Geht man davon aus, daß die untersuchten Pyranosiden überwiegend oder ausschließlich in der  $^4\text{C}_1$ -Konformation vorliegen, so kann die höhere Nucleophilie des  $\beta$ -Oxids einem sterischen Effekt in Verbindung mit einem stereoelektronischen Effekt zugeschrieben werden, der auf der Abstoßung freier Elektronenpaare oder auf Dipoleffekten beruht (Abb. 4)<sup>[19,35,45]</sup>. Dieser Effekt<sup>[46]</sup> sollte bei den Pyranosyl- $\beta$ -oxiden mit drei freien Elektronenpaaren am Oxid-

Atom stärker ausgeprägt sein als bei Pyranosiden, bei denen ein solcher Effekt für die unterschiedliche Reaktivität von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomeren kürzlich ebenfalls diskutiert wurde<sup>[47,48]</sup>.

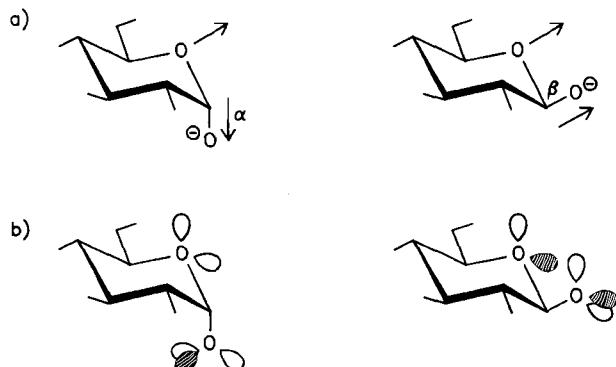


Abb. 4. Erhöhte Nucleophilie des  $\beta$ -Oxids: Erläuterung a) durch ungünstige Dipol-Dipol-Wechselwirkung, b) durch Abstoßung freier Elektronenpaare.

Aus den gleichen Gründen wie der thermodynamisch wirksame anomere Effekt bei der  $\alpha$ -Mannopyranose sollte dieser kinetisch wirksame stereoelektronische Effekt<sup>[45]</sup> beim Mannopyranosyl- $\beta$ -oxid besonders ausgeprägt sein, so daß trotz sterischer Hinderung  $\beta$ -Mannopyranoside erhalten werden. Bei  $\alpha$ - und  $\beta$ -Furanosyloxiden dürfte sich der stereoelektronische Effekt aus konformativen Gründen weniger stark unterscheiden. Die Bedeutung dieses Effektes für kinetisch kontrollierte reversible Reaktionen geht aus den Ergebnissen über die *O*-Glycosyl-trichloracetimidat-Bildung hervor (siehe Abschnitt 4.1).

#### 4. *O*-Glycosyl-trichloracetimide und andere 1-*O*-aktivierte Kohlenhydrate – Synthese und Reaktionen

##### 4.1. Die Trichloracetimidat-Methode – Synthese von *O*-Glycosyl-trichloracetimiden

Die direkte 1-*O*-Alkylierung der Kohlenhydrate hat gezeigt, daß die am 1-*O*-Atom deprotonierten Pyranosen und Furanosen wie Alkoholate reagieren. Die höhere Acidität der halbacetalischen 1-OH-Gruppe könnte zwar die Nucleophilie des 1-Oxid-Atoms herabsetzen; der stereoelektronische Effekt sollte jedoch diesen Einfluß teilweise kompensieren.

Dieses Ergebnis und die beobachtete Stereokontrolle legen nahe, daß Pyranosen und Furanosen durch Basekatalyse direkt und stereokontrolliert an geeignete Dreifachbindungssysteme A≡B oder Allensysteme A=B=C (siehe Abb. 2) addiert werden können. So erhaltene stabile Zwischenstufen sollten dann bei geeigneter Wahl der Zentren A und B oder A, B und C in Gegenwart von Säure gute Glycosyldonoreigenschaften haben. Das bei der Glycosidbildung freiwerdende Wasser wird so in zwei getrennten Schritten auf das aktivierende Agens übertragen, das durch Wasseranlagerung die Energie für den Gesamtprozeß liefert. Dieses einfache Konzept sollte die Anforderungen an eine gute Glycosid- und Saccharidsynthese (siehe Abschnitt 2.3) erfüllen.

Unter diesen Gesichtspunkten sind *O*-Glycosyl-imide geeignete Zwischenstufen, sofern sie unter Basekatalyse direkt aus Nitrilen oder Keteniminien als stabile Zwischenstufen erhalten werden können und bei Säureeinwirkung ein hohes Glycosylübertragungspotential haben (vgl. Abb. 2). Für die von Sinay et al.<sup>[49]</sup> erstmals hergestellten *O*- $\beta$ -Glycosyl-*N*-methylacetimide trifft dies aber nicht zu; sie müssen aufwendig aus  $\alpha$ -Halogenosinen in Gegenwart von drei Äquivalenten Silberoxid hergestellt werden. Außerdem sind nur die  $\beta$ -Imide bekannt, die sich zudem als wenig reaktiv bei der säurekatalysierten Glycosidierung erwiesen haben<sup>[13]</sup> (siehe Abschnitt 4.3).

Bekanntlich werden Alkohole von elektronenarmen Nitrilen, z.B. Trichloracetonitril, unter Basekatalyse direkt und reversibel zu *O*-Alkyl-trichloracetimiden addiert (Abb. 5, X=Cl)<sup>[50]</sup>. Diese Imidatsynthese hat den Vorteil, daß die freien Imide als stabile Addukte isoliert werden können, die weniger hydrolyseanfällig als ihre Salze sind. Die Pionierarbeiten zu dieser Reaktion wurden bereits von Nef<sup>[51]</sup> geleistet; sie hat zwischenzeitlich interessante Anwendungen gefunden<sup>[52]</sup>.

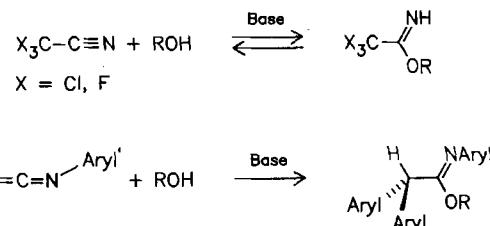
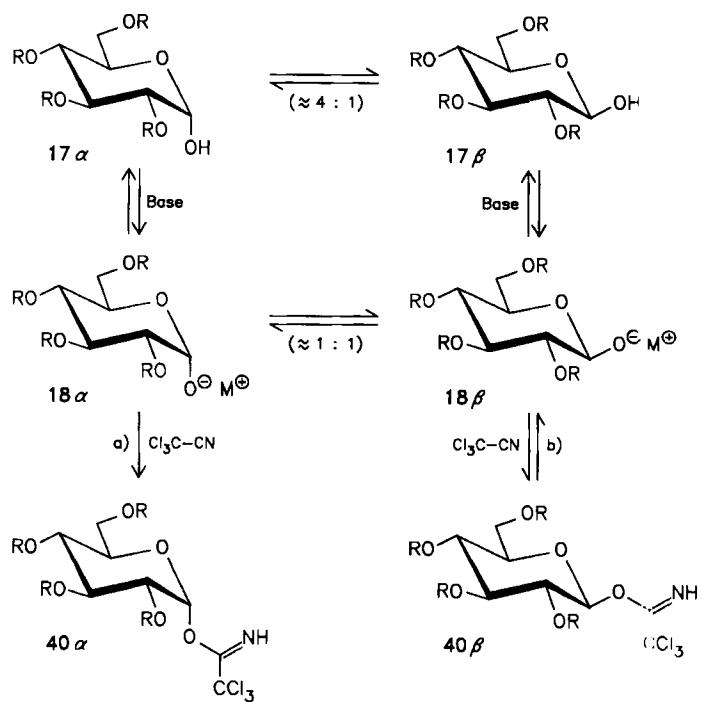


Abb. 5. Basekatalysierte Addition von Alkoholen an aktivierte Nitrile und Ketenimine.

Läßt sich nun die basekatalysierte Herstellung der *O*-Alkyl-trichloracetimide unter milden Bedingungen auch auf *O*-Glycosyl-trichloracetimide übertragen? Das Ergebnis unserer Untersuchungen an Tetrabenzylglucose 17 mit Natriumhydrid als Base war zunächst überraschend, im Lichte der Resultate der direkten 1-*O*-Alkylierung (Abschnitt 3) jedoch verständlich: In annähernd quantitativer Ausbeute ließ sich das *O*- $\alpha$ -Glucopyranosyl-trichloracetimidat 40a isolieren<sup>[53]</sup> (Schema 9). Zur Reinigung von 40a reichte eine einfache Kieselgelfiltration aus<sup>[54,55]</sup>. 40a ist kristallin und bei +5°C ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen unverändert lagerungsfähig, während z.B. die entsprechende  $\alpha$ -Bromhalogenose nur kurzfristig bei -80°C haltbar ist<sup>[17]</sup>. Auch bei höheren Temperaturen (z.B. in wasserfreiem Toluol bei +110°C) ist 40a erstaunlich stabil.

Eine detailliertere Untersuchung zeigte, daß nach dem Oxid durch eine sehr schnelle und reversible Addition bevorzugt oder ausschließlich das  $\beta$ -Trichloracetimidat 40b gebildet wird (Abb. 6a). Dieses anomerasiert jedoch in einer langsameren basekatalysierten Reaktion (via Rückreaktion, Oxid-Anomerisierung und erneuter Addition) praktisch vollständig zum durch den anomeren Effekt stabilisierten  $\alpha$ -Trichloracetimidat 40a mit dem elektronenziehenden 1-Substituenten in axialer Position<sup>[19,45]</sup>. Daß das 1-Oxid-Atom in 18b deutlich reaktiver als in 18a ist, konnte durch Verwendung von festem Kaliumcarbonat als Base gezeigt werden (Abb. 6b). Kaliumcarbonat katalysiert



Schema 9. a) Thermodynamisch kontrollierte Produktbildung; b) kinetisch kontrollierte Produktbildung. R = BzL, M = Na, K.

zwar die Addition noch verhältnismäßig gut und praktisch quantitativ, hat aber auf die Rückreaktion nur einen geringen Einfluß. Dadurch konnte auch das  $\beta$ -Anomer **40 $\beta$**  als reine Verbindung in 78% Ausbeute isoliert werden, das ähnliche Stabilität wie **40 $\alpha$**  aufweist. Die entsprechenden  $\beta$ -Halogenosen werden intermediär erzeugt<sup>[13]</sup>.

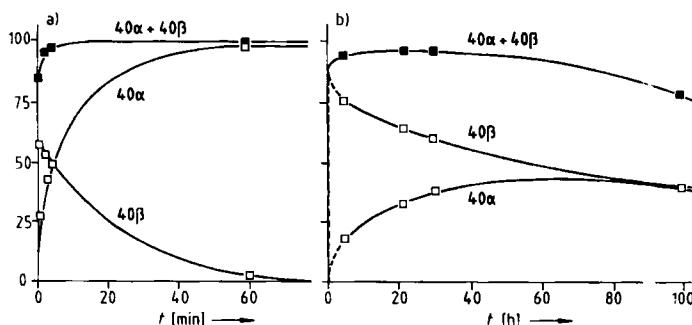


Abb. 6. Verlauf der basekatalysierten Bildung von O-(Tetrabenzylglucopyranosyl)-trichloracetimidat **40 $\alpha$**  und **40 $\beta$**  aus Tetra-O-benzylglucopyranose **17** und Trichloracetonitril a) mit NaH, b) mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base.

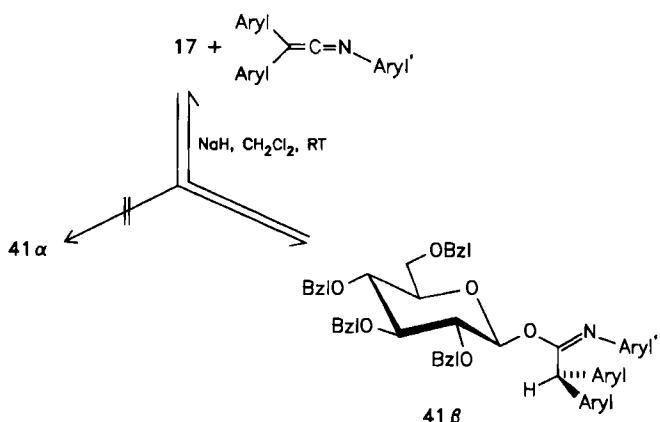
Die kinetisch kontrollierte rasche Bildung des  $\beta$ -Trichloracetimidats **40 $\beta$**  und die thermodynamisch kontrollierte langsamere Bildung des  $\alpha$ -Trichloracetimidats **40 $\alpha$**  stützen die Vorstellung, daß die höhere Nucleophilie von **18 $\beta$**  vor allem auf einen stereoelektronischen Effekt zurückzuführen ist.

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Zwischenzeit für andere Kohlenhydrate, für Kohlenhydrate mit anderen Schutzgruppen, für 2-Azido-2-desoxy- und für 2-Desoxy-2-phthalimidozucker erhalten<sup>[19, 45, 53-74]</sup>. Die stereoselektive Anomere Aktivierung von Kohlenhydraten oder Derivaten über *O*-Glycosyl-trichloracetimidate gelingt bei allen wichtigen *O*-geschützten Hexopyranosen (Glucose, Galactose, Mannose, Glucosamin und Galactosamin), Hexofu-

ranosen, Pentopyranosen, Pentofuranosens sowie Glucopyranuronsäure und Muraminsäure. Damit ist die erste Anforderung an eine neue Glycosid- oder Saccharidsynthese (siehe Abschnitt 2.3) erfüllt. Andere Nitrile, z. B. Trifluoracetonitril, haben sich nicht als so erfolgreich wie Trichloracetonitril erwiesen<sup>[19]</sup>.

Die verschiedenen schnelle Bildung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -*O*-Glycosyl-trichloracetimidate, die Reversibilität der Reaktion und die unterschiedliche kinetische Stabilität der Anomere wurde zur Produktlenkung eingesetzt. Die Einschränkung der Reversibilität sollte ausschließlich zum Produkt der kinetisch kontrollierten Reaktion führen. Dieses Ergebnis wurde für die Umsetzung mit *N*-substituierten Keteniminen erwartet, da im Additionsprodukt das H-Atom an ein C-Atom gebunden ist (Abb. 5) und unter den Bedingungen der direkten Imidatbildung nicht leicht abgespalten wird. Somit ist dieses Produkt vor Rückspaltung geschützt.

Wie erwartet, wurden bei der Reaktion von Tetrabenzylglucose **17** mit *N*,<sub>2</sub>,<sub>2</sub>-Triarylketeniminen und Natriumhydrid als Base ausschließlich die *O*- $\beta$ -Glucosyl-imidate **41 $\beta$**  erhalten<sup>[19, 53, 54]</sup> (Schema 10). Der starke anomere Effekt



Schema 10. Aryl, Aryl' = Phenyl, *p*-Chlorophenyl etc.

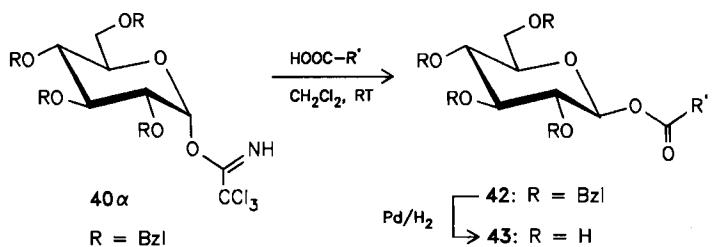
bei der *O*-Benzyl-geschützten Mannopyranose wurde bei diesen Reaktionen kinetisch und thermodynamisch bemerkbar<sup>[19]</sup>: Mit Trichloracetonitril und Natriumhydrid als Base ließ sich nur das  $\alpha$ -Imidat isolieren, mit *N*,<sub>2</sub>,<sub>2</sub>-Triarylketeniminen wurde trotz sterischer Beanspruchung der  $\beta$ -Seite nur das  $\beta$ -Imidat gebildet. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der diskutierten stereoelektronischen Effekte.

## 4.2. Reaktionen der *O*-Glycosyl-trichloracetimidate

Die Bedeutung der *O*-Glycosyl-trichloracetimidate beruht letztlich nur auf ihrem Glycosylierungspotential unter Säurekatalyse. Dieses Potential konnte in zahlreichen Untersuchungen bestätigt werden.

### 4.2.1. Carbonsäuren und Phosphorsäuren als *O*-Nucleophile

Die direkte Glycosylierung von Brønsted-Säuren ist eine besonders vorteilhafte Eigenschaft dieser neuen Glycosyldonoren<sup>[53, 74]</sup>. Carbonsäuren liefern mit dem *O*- $\alpha$ -Glycosyl-trichloracetimidat **40 $\alpha$**  durch Inversion der Konfiguration am anomeren Zentrum  $\beta$ -*O*-Acylverbindungen **42**<sup>[53, 69]</sup>



Schema 11. Beispiele für Säuren  $\text{HOOC}-\text{R}$ : Ameisensäure (70% Ausbeute an 42), Essigsäure (84%), Benzoësäure (82%),  $\alpha$ -Chlorbenzoësäure (80%), Acetylsalicylsäure (87%), Methyl-2,3-O-isopropylidenribosiduron-säure (66%), 3-Indolessigsäure (78%).

(Schema 11). Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur mit äquimolaren Mengen Säure ohne Zugabe eines weiteren Katalysators durchgeführt. Die Beispiele zeigen die Vielseitigkeit dieser einfachen und milden Methode zur 1-*O*-Glycosylierung von Carbonsäuren, die auch zur Modifizierung von Pharmazeutika von Interesse sein kann<sup>[75]</sup>. Die Methode unterscheidet sich prinzipiell von der üblichen 1-*O*-Acylierung von Pyranosen und Furanosen (siehe Abschnitt 3.5) und der Trichloracetonitril-aktivierten Veresterung von Carbonsäuren<sup>[76]</sup>. Die Reaktionen sind außerdem weniger aufwendig als entsprechende Reaktionen mit den Halogenose-abgeleiteten Sinaÿ-Imidaten (siehe Abschnitt 4.3)<sup>[77]</sup>. Die Umsetzung von Carbonsäuren mit Trichloracetimidaten kann auch zur Racemattrennung genutzt werden<sup>[69]</sup>.

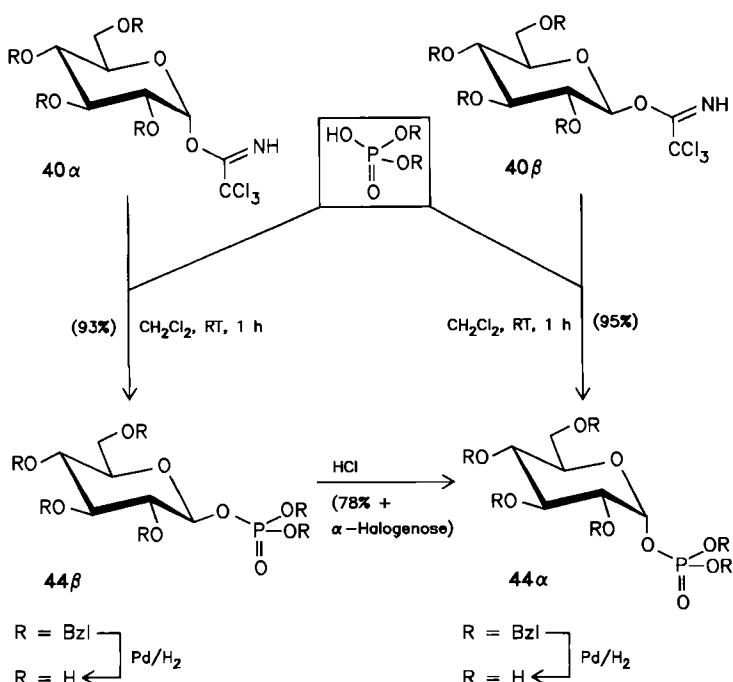
Glycosylphosphate und Glycophospholipide sind Zwischenstufen beim biologischen Glycosyltransfer und Membranbestandteile (siehe Abschnitt 1). Synthesen dieser Verbindungen aus 1-*O*-ungeschützten oder 1-*O*-acylierten Kohlenhydraten verliefen hauptsächlich mit geringen  $\alpha/\beta$ -Selektivitäten. Verbesserungen in dieser Hinsicht wurden vor allem in den letzten Jahren gefunden<sup>[64]</sup> (siehe auch Abschnitt 3.5<sup>[43, 44]</sup>).

Der unkatalysierte Glycosyltransfer von *O*-Glycosyl-trichloracetimidaten auf Phosphorsäuremono- und -diester

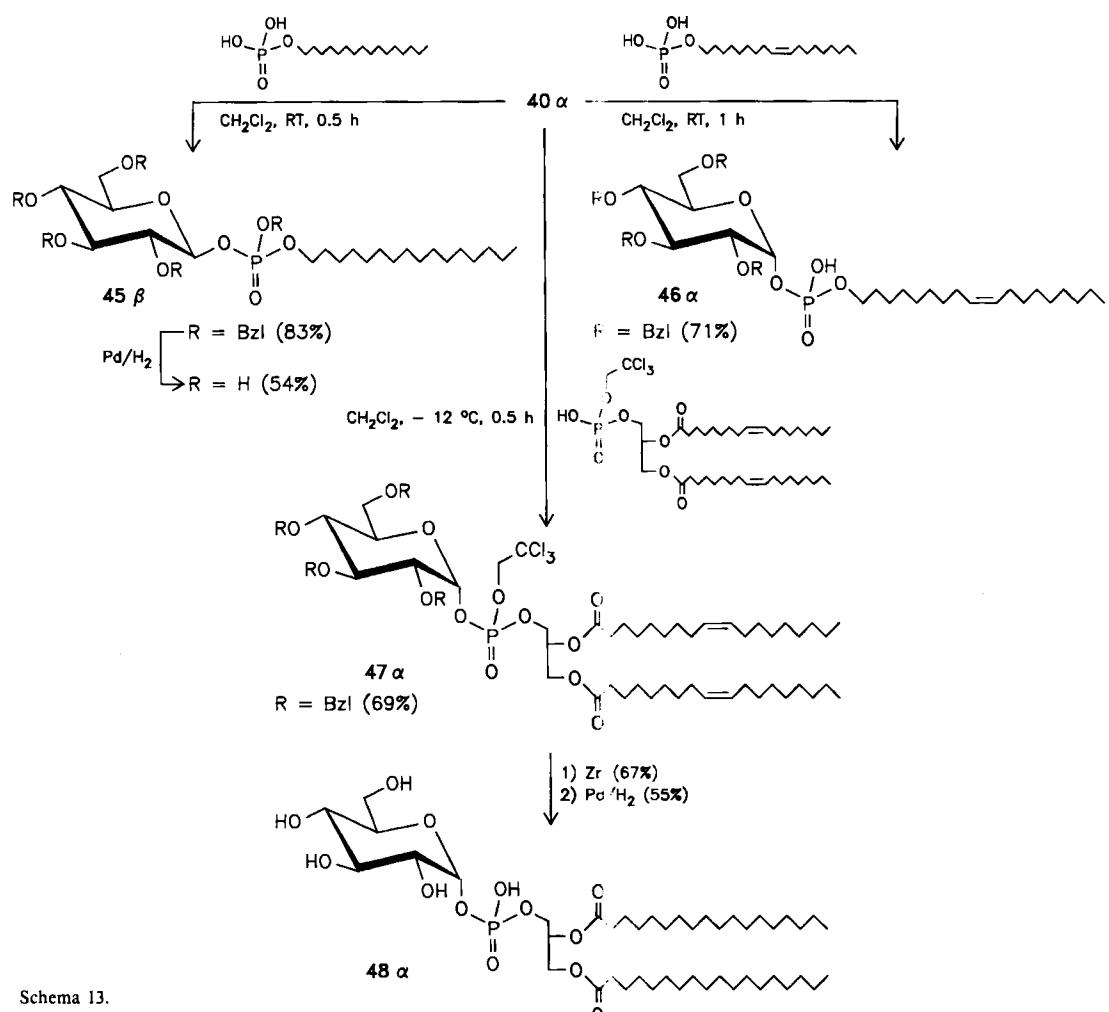
eröffnet einen einfachen Weg zu solchen Verbindungen. Die Umsetzung von 40 $\alpha$  mit sehr reinem Dibenzylphosphat lieferte unter Inversion das erwartete  $\beta$ -Phosphat 44 $\beta$  und entsprechend aus dem  $\beta$ -Trichloracetimidat 40 $\beta$  das  $\alpha$ -Phosphat 44 $\alpha$ <sup>[54, 58, 64]</sup> (Schema 12). Das  $\beta$ -Phosphat 44 $\beta$  anomerisiert bereits mit Spuren starker Säure rasch zum thermodynamisch stabileren  $\alpha$ -Phosphat 44 $\alpha$ . Demnach hängt das stereochemische Ergebnis dieser Glycosylphosphat-Bildung von der Reinheit und der Acidität des Phosphorsäureesters ab. Weitere Umsetzungen von 40 $\alpha$  insbesondere auch mit Phosphorsäuremonooestern unter Bildung von Glycophospholipiden bestätigten dies<sup>[64]</sup>. Mit sehr reinem Phosphorsäure-hexadecylester wurde das  $\beta$ -Glycosyl-hexadecylphosphat 45 $\beta$  gewonnen. Durch Zusatz von Bortrifluorid-Diethylether wird diese Reaktion stark beschleunigt und führt ausschließlich zum  $\alpha$ -Anomer 45 $\alpha$ . Entsprechende Beobachtungen gelangen bei der Umsetzung von 40 $\alpha$  zu den Verbindungen 46 $\alpha$  und 47 $\alpha$  und auch bei der Umsetzung von Galactopyranosyl-, Mannopyranosyl-, Talopyranosyl- und 2-Azido-2-desoxy-glucopyranosyl-trichloracetimidat<sup>[78]</sup> zu entsprechenden Glycosylphosphaten. Im allgemeinen wurde das durch den anomeren Effekt begünstigte  $\alpha$ -Produkt, mit dem auch die Natur normalerweise arbeitet, leichter oder bei Säurekatalyse ausschließlich erhalten. Reduktion und Hydrierung von 47 $\alpha$  ergaben das ungeschützte Glucophosphoglycerolipid 48 $\alpha$  (Schema 13).

#### 4.2.2. Alkoholkomponenten als *O*-Nucleophile – Synthese von Glycosiden, Oligosacchariden und Glykokonjugaten

Alkoholkomponenten als *O*-Nucleophile bedürfen zur Umsetzung mit *O*-Glycosyl-trichloracetimidaten im allgemeinen einer Säurekatalyse<sup>[53, 74]</sup>. Dabei hat sich Bortrifluorid-Ether bei  $-40^\circ\text{C}$  bis Raumtemperatur in Dichlormethan als Lösungsmittel am besten bewährt<sup>[54, 69]</sup>. Dies wird durch Umsetzungen des  $\alpha$ -Trichloracetimidats 40 $\alpha$  mit Cholesterin 49 $\alpha$  und den Glucosederivaten 49 zu den Glycosiden bzw. Disacchariden 50 $\alpha$  und 50 $\beta$  deutlich (Tabelle 2). Unter diesen Bedingungen wird in Gegenwart der nicht nachbargruppenaktiven 2-*O*-Benzyl-Schutzgruppe bevorzugt Inversion zum  $\beta$ -Produkt (1,2-*trans*) beobachtet. Die Inversion wird durch tiefe Temperatur gefördert; *p*-Toluolsulfinsäure oder andere Brønsted-Säuren haben sich als Katalysatoren zur Bildung des thermodynamisch instabilen  $\beta$ -Produkts nicht bewährt. Analoge Beobachtungen wurden bei der Synthese von (1 $\rightarrow$ 6)-verzweigter und linearer Cellotetraose 52 bzw. 53 aus dem Disaccharid 50c- $\beta$  über das Trisaccharid 51 und bei der Synthese der Glucuronat-disaccharide und -glycoside 55a-c bzw. 56 aus dem  $\alpha$ -Glucuronat-trichloracetimidat 54 $\alpha$  gemacht<sup>[56]</sup> (Schema 14). Prinzipiell ähnlich verhält sich auch *O*-Benzyl-geschütztes  $\alpha$ -Galactopyranosyl-trichloracetimidat<sup>[54]</sup>. Die Synthese von Digitoxin-glucopyranosiden verlief nach der Trichloracetimidat-Methode deutlich besser als nach der Koenigs-Knorr-Methode<sup>[80]</sup>. Außerdem wurden *O*-Glycosylserinbausteine zur Synthese von Glycopeptiden hergestellt<sup>[65, 81]</sup>.



Schema 12.



Schema 13.

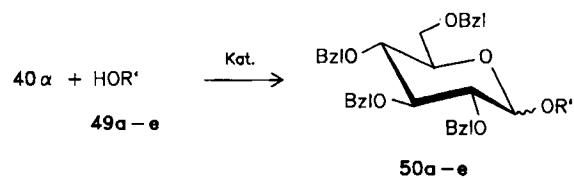


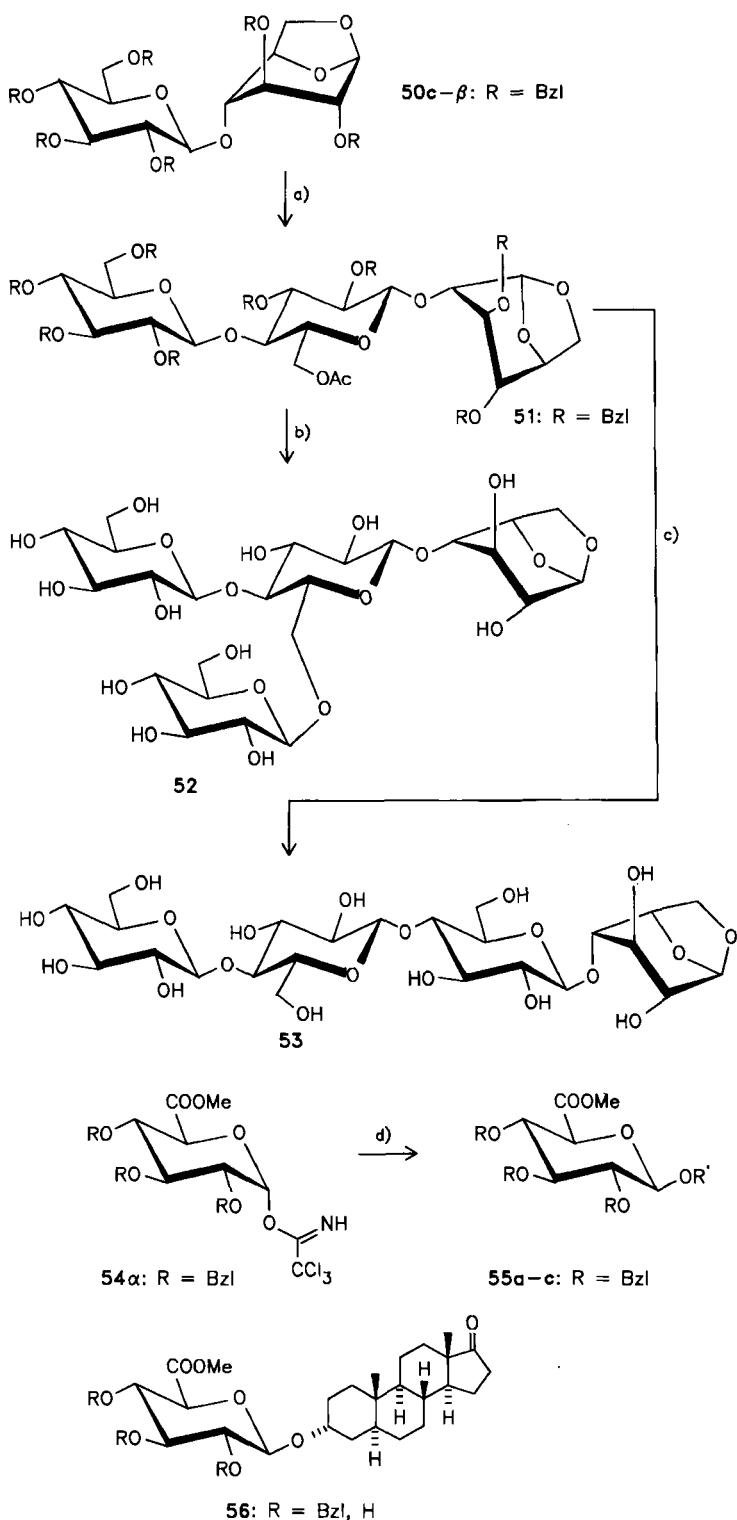
Tabelle 2. Umsetzung des Trichloracetimidats **40α** mit den Aczeptoren **49a-e** zu den entsprechenden Glycosiden **50α** und **50β**. R = Bzl. Katalysator A: Toluolsulfinsäure; B: Bor trifluorid-Diethylether.

49 HOR'	Kat.	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]	50α : 50β
	A	+20	2	70	2 : 1
	A	-10	48	80	1 : 1
	A	-40	36	61	1 : 8
	B	20	20	70	2 : 3
	B	-18	2.5	78	1 : 1
	B	-40	2	85	1 : 1 <sup>a</sup>
	B	-18	2.5	90	1 : 16
	B	-40	2	85	1 : 1 <sup>a</sup>
	B	-38	1.5	90	1 : 10
	B	-30	2.5	81	1 : 4
	B	-35	3.5	32	nur $\beta$

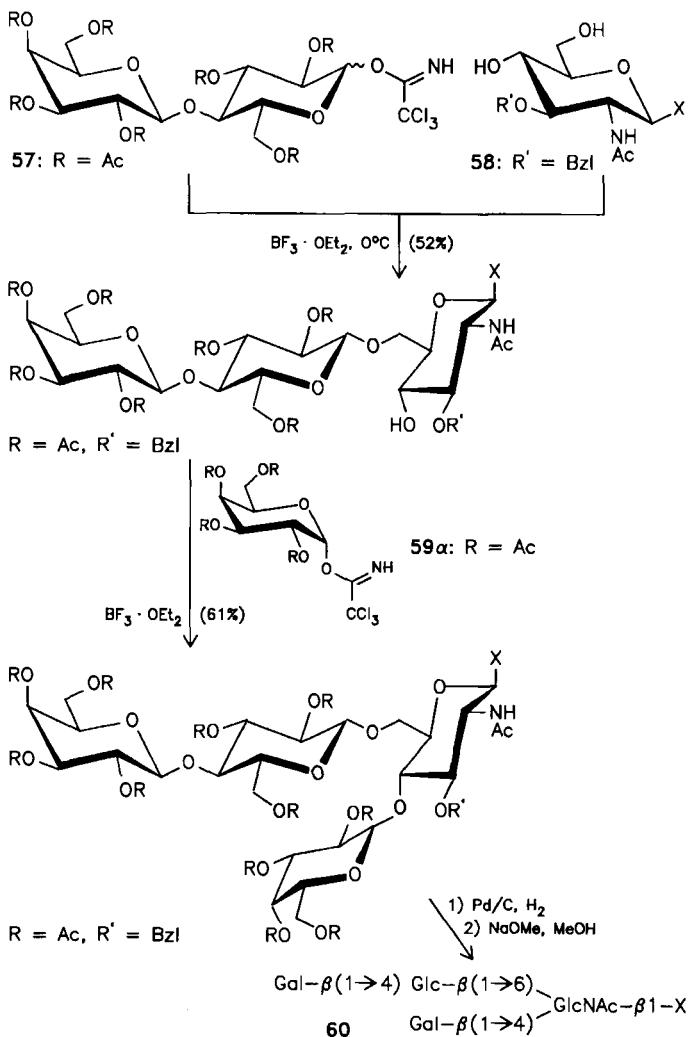
Die peracetylierten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Trichloracetimide von Glucose und Galactose liefern aufgrund von Nachbargruppenbeteiligung der 2-O-Acetylgruppe erwartungsgemäß ausschließlich  $\beta$ -Glycoside oder  $\beta$ -Saccharide (1,2-trans). Dies wird beispielsweise durch Synthese des Tetrasaccharid-Antigens **60** bestätigt. *Sinaj* und *Amvam-Zollo*<sup>[82]</sup> setzten die peracetylierten  $\alpha$ -Lactosyl- und  $\alpha$ -Galactopyranosyl-trichloracetimide **57** bzw. **59α** als Donoren mit 4,6-ungeschütztem N-Acetylglucosamin **58**, das außerdem mit einem Spacer versehen war, als Acceptor um (Schema 15). Entsprechende Synthesen nach der Koenigs-Knorr-Methode waren weit weniger erfolgreich<sup>[82]</sup>. Diese Autoren führten auch vergleichende Untersuchungen zur Synthese des N-Acetylallactosamins nach der Trichloracetimidat-Methode, nach mehreren Varianten der Koenigs-Knorr-Methode und nach der Orthoester-Methode (siehe Abschnitt 5) durch. Auch bei diesem Beispiel zeigte sich, daß die Trichloracetimidat-Methode zumindest konkurrenzfähig ist<sup>[82]</sup>. Das per-O-acetylierte  $\alpha$ -Glucosyl-trichloracetimidat **61α** eignete sich auch zur Glucosylierung der anomeren Hydroxygruppe von Tetraacetylglucose **62** (Schema 16). In guter Ausbeute ließ sich die  $\beta,\beta$ -verknüpfte Trehalose **63** isolieren, die nach der Koenigs-Knorr-Methode nur in geringer Ausbeute erhalten werden konnte<sup>[83]</sup>.

Mehrere Umsetzungen mit per-O-benzyliertem  $\alpha$ -Manopyranosyl-trichloracetimidat<sup>[54, 84]</sup> und  $O$ -glycosyierten Derivaten<sup>[85]</sup> lieferten mit Bor trifluorid-Ether als Katalysa-

tor und bei tiefer Temperatur als Tribut an den stärkeren anomeren Effekt bevorzugt oder ausschließlich  $\alpha$ -Glycoside und  $\alpha$ -Saccharide<sup>[54, 84, 85]</sup>. Entsprechende Resultate wurden auch mit dem *O*-Benzyl-geschützten  $\alpha$ -Rhamnopyranosyl-trichloracetimidat erhalten<sup>[84]</sup>. Infolge Nachbargruppenbeteiligung lieferte auch *O*-Acetyl-geschütztes  $\alpha$ -Mannopyranosyl-trichloracetimidat ausschließlich  $\alpha$ -Glycoside und  $\alpha$ -Saccharide (1,2-*trans*)<sup>[54]</sup>.

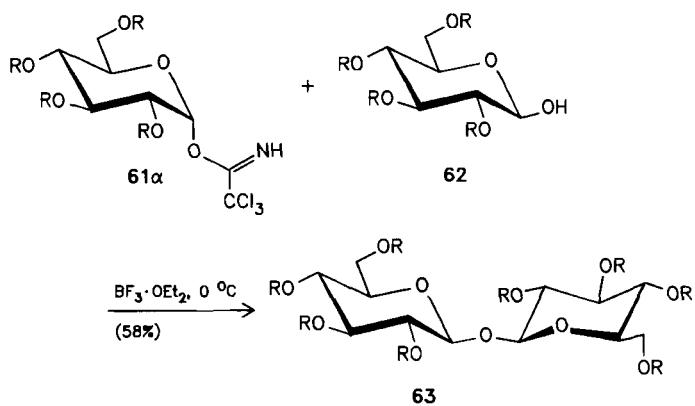


Schema 14. a-e siehe Tabelle 2. a) 1)  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{HOAc}/\text{Ac}_2\text{O}$ , 2)  $\text{BzI-NH}_2$ , 3)  $\text{Cl}_3\text{CCN}$ ,  $\text{NaH}$ , 4)  $49\text{c}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ; b) 1)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , 2)  $40\alpha$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , 3)  $\text{Pd/C, H}_2$ ; c) 1)-4) wie a), 5)  $\text{Pd/C, H}_2$ ; d)  $49\text{a-c}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $-25^\circ\text{C}$ .



Schema 15.  $X = \text{O-CH}_2\text{CH}_2-\text{O-CH}_2\text{CH}_2-\text{O-CH}_2\text{COOMe}$  (Spacer).

Wegen der großen Bedeutung von 2-Aminozuckern, insbesondere *N*-Acetylglucosamin und -galactosamin, in komplizierten Oligosacchariden und Glykonjugaten (siehe Abschnitt 1) ist deren stereoselektive Verknüpfung bei Glycosid- und Saccharidsynthesen von besonderem Interesse. Ein neues Glycosidierungsverfahren muß sich auf diesem Gebiet bewähren, um dem Anspruch breiter Anwendbarkeit zu genügen. Wir haben uns deshalb der Synthese von Oligosacchariden der „Core-Region“ von *O*-Glycoproteinen des Mucin-Typs zugewandt.

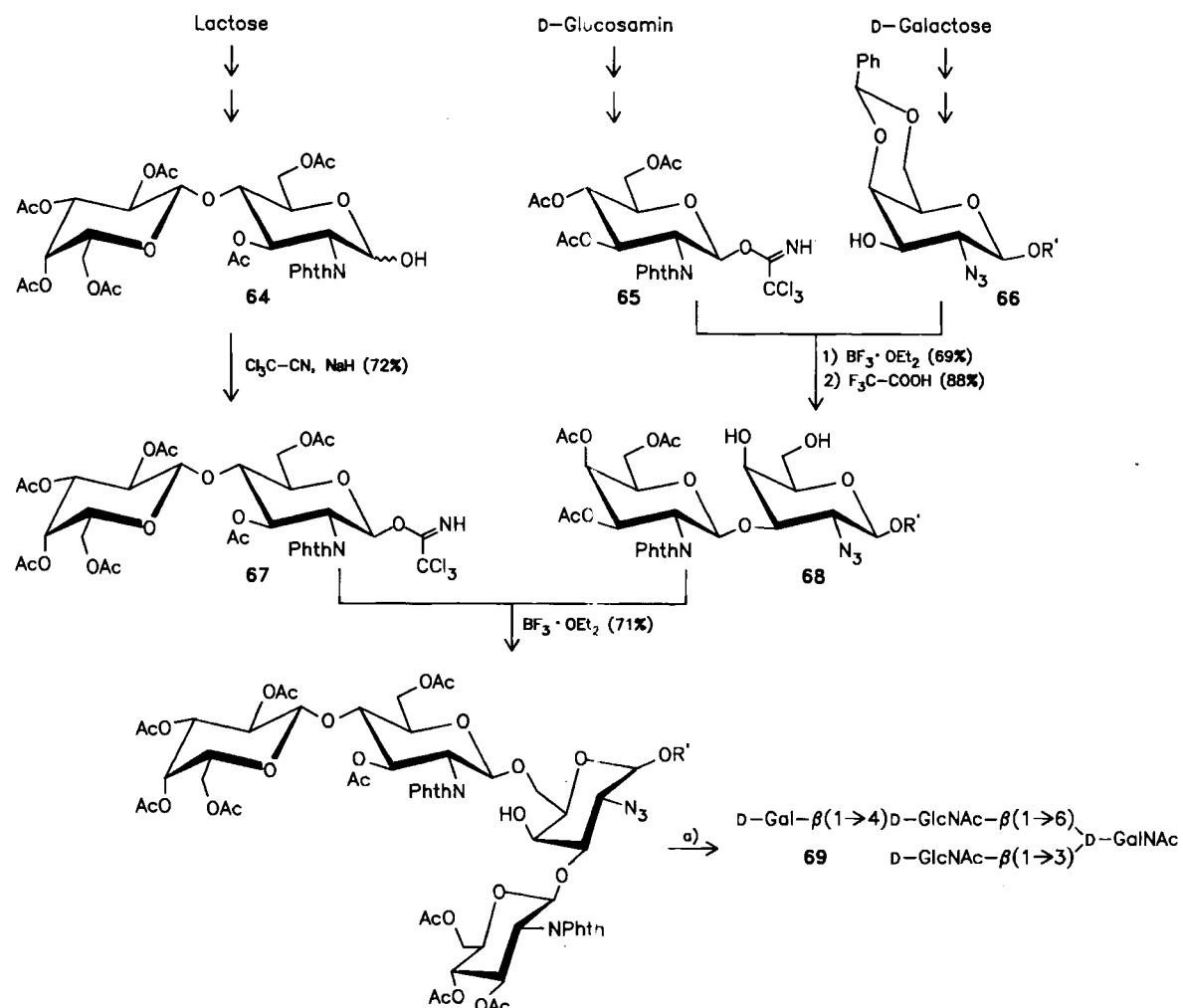


Schema 16.  $R = \text{Ac}$ .

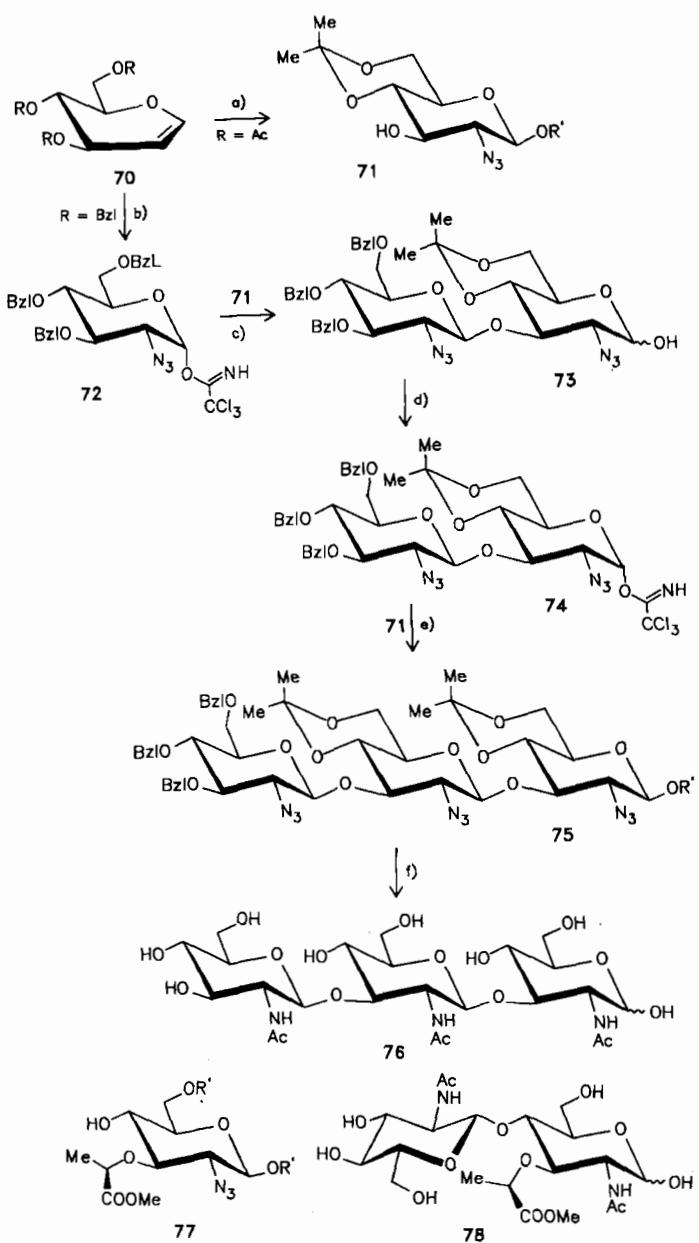
Epitheliale Schleimabsonderungen bestehen hauptsächlich aus Glycoproteinen, deren Oligosaccharidteil über 2-Acetamido-2-desoxy-D-galactose O-glycosidisch an die Aminosäuren L-Serin oder L-Threonin gebunden ist<sup>[2a,3]</sup>. Mit dem Galactosamin ist häufig Galactose zu einer Gal- $\beta$ (1→3)GalNAc-Disaccharideinheit verknüpft. Aus Schleimabsonderungen wurde jedoch auch ein neuer Verbindungstyp isoliert, der die GlcNAc- $\beta$ (1→3)GalNAc-Disaccharideinheit enthält<sup>[66]</sup>. Verbindungen mit dieser Struktur interessieren im Hinblick auf Fehlleistungen des Bronchialtrakts. Unter anderen wurde das Tetrasaccharid 69 als „Core-Region“ von Glycoproteinen identifiziert, die aus Bronchialschleimabsonderungen von Patienten mit chronischer Bronchitis oder cystischer Fibrose isoliert wurden<sup>[86]</sup>. Dieses Tetrasaccharid ließ sich nach der Trichloracetimidat-Methode in einer konvergenten Synthese gewinnen<sup>[65,66]</sup>. Dazu wurde Lactose in das N-Phthaloyllactosamin 64 übergeführt, dessen stabiles Trichloracetimidat 67 als Lactosaminyl-Donor diente. Der Disaccharid-Acceptor 68 wurde entsprechend aus Glucosamin über dessen Trichloracetimidat 65 und aus Galactose über dessen Azidoderivat 66 hergestellt. Die Bortrifluorid-Ether-katalysierte Verknüpfung zum geschützten Tetrasaccharid verlief wie bei der Synthese von 68 bedingt durch die N-Phthaloylgruppe  $\beta$ -spezifisch. Schutzgruppenabspaltung führte zum Tetrasaccharid 69 (Schema 17).

Das vielfältige Auftreten von Glucosamin in  $\beta$ -glucosidischer Verknüpfung erfordert unterschiedliche Schutzgruppenstrategien. Deshalb wurde auch die  $\beta$ -glycosidische Verknüpfung von 2-Azido-2-desoxy-D-glucose mit O-Benzyl- und O-Isopropylidenschutzgruppen nach dem Trichloracetimidat-Verfahren untersucht<sup>[68]</sup>. Dabei wurde hohe Diastereoselektivität der Reaktion nicht durch Nachbargruppenbeteiligung, sondern allein durch strikte Konfigurationsumkehr im Trichloracetimidat erwartet. Als Beispiel soll das Trisaccharid 75 des Kapselpolysaccharids von *Neisseria meningitidis* (Serogruppe L) dienen<sup>[87]</sup>. Aus dem D-Glucal 70 (R = Bzl) wurde das O-Benzyl-geschützte 2-Azidoglucosyl-trichloracetimidat 72 als Donor synthetisiert, der mit dem aus dem D-Glucal 70 (R = Ac) erhaltenen 3-O-ungeschützten 2-Azidoglucosederivat 71 als Acceptor unter Bortrifluorid-Ether-Katalyse ausschließlich das  $\beta$ (1→3)-verknüpfte Disaccharid 73 lieferte. 73 wurde in das  $\alpha$ -Trichloracetimidat 74 überführt, das als Disacchariddonor mit dem Glycosylacceptor 71  $\beta$ -spezifisch das Trisaccharid 75 und durch Schutzgruppenabspaltung das erwartete Trisaccharid 76 ergab (Schema 18). Auf dem gleichen Weg wurde aus dem Imidat 72 und dem Muraminsäurederivat 77 die Disaccharideinheit 78 des Zellwand-Peptidoglycans von Bakterien aufgebaut<sup>[79]</sup>.

Auch die Synthese von  $\alpha$ -Glucopyranosiden 80a, b (1,2-cis) und insbesondere von  $\alpha$ -Galactopyranosiden 80c, d



Schema 17. Phth = Phthaloyl, R' = *tert*-Butyldimethylsilyl. a) 1)  $\text{N}_2\text{H}_4$ , 2) Pyridin,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 3)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , 4)  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ , 5)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ .

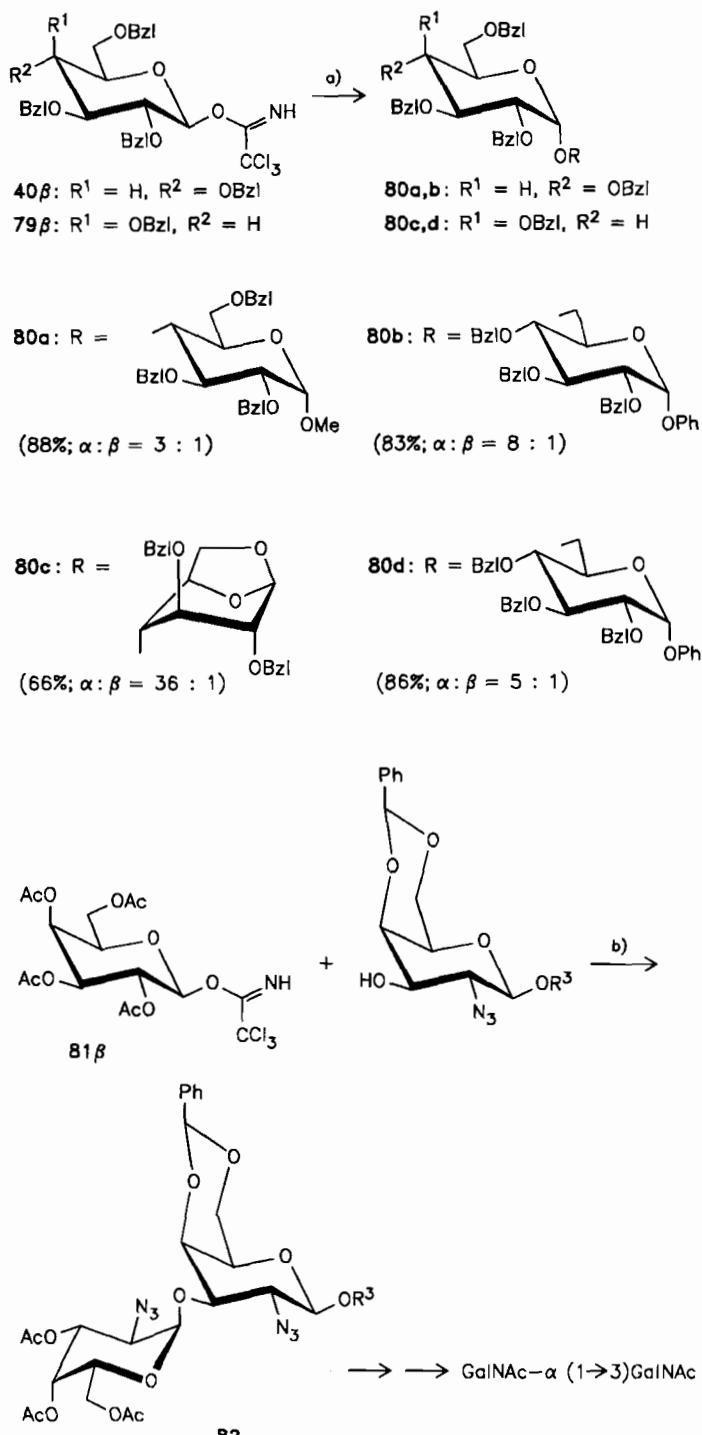


**Schema 18.** R' = *tert*-Butyldimethylsilyl. a) 1) Azidonitrierung mit (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, 2) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, Imidazol (Gesamtausbeute 52%); b) 1) Azidonitrierung (53%), 2) Cl<sub>3</sub>C—CN, NaH (98%); c) 1) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (92%), 2) Bu<sub>4</sub>NF (68%); d) Cl<sub>3</sub>CCN, NaH (62%); e) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, -10°C (70%); f) 1) Bu<sub>4</sub>NF, Ac<sub>2</sub>O (70%), 2) CF<sub>3</sub>COOH (100%), 3) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin (75%), 4) Pd/C, H<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O (100%), 5) NaOMe, MeOH (100%).

(1,2-*cis*) gelang mit den *O*-Benzyl-geschützten  $\beta$ -Trichloracetimidaten **40 $\beta$**  bzw. **79 $\beta$**  (Schema 19)<sup>[88]</sup>. Bei diesen Reaktionen wurden gute Ergebnisse mit Diethylether als Lösungsmittel und Trimethylsilyltriflat als Katalysator erhalten. Dieser Katalysator bewährte sich auch bei der Synthese von  $\alpha$ -Glycosiden des Glucosamins und des Galactosamins (beide 1,2-*cis*)<sup>[65]</sup>. So konnte aus dem  $\beta$ -Trichloracetimidat der 2-Azido-2-desoxygalactose **81 $\beta$**  das  $\alpha$ -verknüpfte Disaccharid **82** diastereoselektiv gewonnen werden.

Die in Abschnitt 1 diskutierte Bedeutung von Membranbestandteilen zeigt, wie notwendig die Entwicklung von

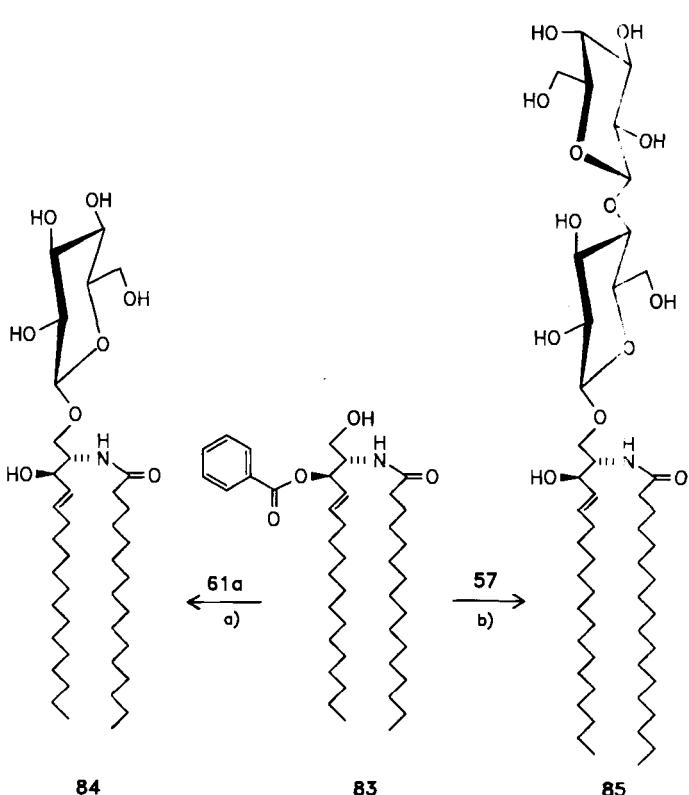
Glycosphingolipidsynthesen ist. Den erforderlichen Acceptor *D*-*erythro*-Ceramid haben wir als 3-*O*-Benzoylderivat **83** nach einem von uns entwickelten Verfahren hergestellt<sup>[89]</sup>. Die Glycosylierung von **83** mit der Trichloracet-



**Schema 19.** R' = *tert*-Butyldimethylsilyl. a) Et<sub>2</sub>O, HOR, RT, 1 h, TiOSiMe<sub>3</sub>; b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C, TfOSiMe<sub>3</sub> (70%).

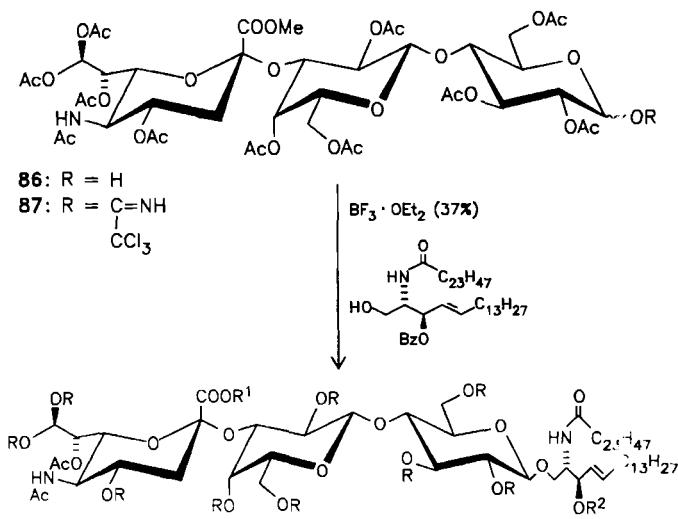
imidat-Methode<sup>[67]</sup> lieferte bessere Ergebnisse als mit der Koenigs-Knorr- oder Helferich-Weis-Methode<sup>[90]</sup>: So wurde mit *O*-acyliertem  $\alpha$ -Glycosyl-trichloracetimidat **61 $\alpha$**  das Glucosylcerbroside **84** und mit dem *O*-acylierten  $\alpha$ -Lactosyl-trichloracetimidat **57** das Lactosylcerbroside **85**

gewonnen<sup>[91]</sup> (Schema 20). Solche Verbindungen haben sich als aktive Prinzipien in der Wundheilung erwiesen<sup>[71]</sup>.



Schema 20. a) 1)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (55%), 2)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$  (100%); b) 1)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (36% bezogen auf eingesetztes **83**, 72% bezogen auf umgesetztes **83**), 2)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$  (87%).

Kürzlich konnten Ogawa et al. mit der Trichloracetimidat-Methode auch das  $G_{M3}$ -Gangliosid **89**<sup>[92]</sup> sowie Asialo- $G_{M1}$ - und Asialo- $G_{M2}$ -Ganglioside<sup>[93]</sup> synthetisieren. Das auf klassischem Wege hergestellte Trisaccharid **86** wurde in guter Ausbeute in das  $\alpha$ -Trichloracetimidat **87** übergeführt und mit einem Ceramidderivat in Anwesenheit von



Schema 21. Bz = Benzoyl.

Bortrifluorid-Ether umgesetzt. Das erhaltene geschützte  $G_{M3}$ -Gangliosid **88** wurde zu **89** deblockiert<sup>[93]</sup> (Schema 21).

Die bisherigen Befunde ergeben für die *O*-Glycosidbildung mit der Trichloracetimidat-Methode folgendes Bild: Durch Säurekatalyse werden Glycoside und Saccharide im allgemeinen unter milden Bedingungen in sehr guten Ausbeuten und häufig sterisch einheitlich erhalten. Dabei lassen sich in Abhängigkeit von Katalysatoren und Schutzgruppen zumindest die gleichen Reaktivitäten wie im Halogenose/Silbertriflat-System erreichen. Mit sehr wenig reaktiven Glycosylacceptoren ist zuweilen Imidatumumlagerung und/oder Glycosylfluoridbildung zu beobachten<sup>[70, 72]</sup>. Nach jetziger Erfahrung wird bei Hexopyranosiden ein sterisch einheitlicher Reaktionsverlauf durch folgende Spezifikationen gefördert:

- 1) Nachbargruppenbeteiligung liefert 1,2-*trans*-Glycoside, das heißt  $\beta$ -Glycoside bei D-Glucose, D-Glucosamin, D-Galactose, D-Galactosamin und  $\alpha$ -Glycoside bei D-Mannose und L-Rhamnose.
  - 2) Schutzgruppen ohne Nachbargruppenwirkung führen bei tiefen Temperaturen mit Bortrifluorid-Ether als Katalysator bevorzugt zu Inversionsprodukten. Auf diese Weise konnten aus  $\alpha$ -Trichloracetimidaten 1,2-*trans*-Glycoside, das heißt  $\beta$ -Glycoside von D-Glucose, D-Glucosamin, D-Muraminsäure, D-Glucuronsäure, D-Galactose und D-Galactosamin hergestellt werden.
  - 3) Schutzgruppen ohne Nachbargruppenwirkung führen mit dem stärkeren Katalysator Trimethylsilyltriflat bevorzugt zum thermodynamisch stabileren Produkt. Mit diesem Verfahren wurden 1,2-*cis*-Glycoside, das heißt  $\alpha$ -Glycoside von D-Glucose, D-Glucosamin, D-Galactose und D-Galactosamin hergestellt.

Nur wenige wesentliche Bindungstypen von Naturstoffen (wie  $\alpha$ -L-Fucoside,  $\beta$ -D-Mannoside und  $\beta$ -L-Rhamnoside) wurden bisher noch nicht detailliert untersucht. Lediglich die  $\beta$ -D-Mannose- und die  $\beta$ -L-Rhamnose-Verknüpfung dürften nach dem jetzigen Stand der Methodenentwicklung problematisch sein. Somit kann auch die zweite Anforderung an eine neue Saccharid-Synthese (siehe Abschnitt 2.3) bereits nach wenigen Jahren Forschungsarbeit als „weitgehend erfüllt“ bezeichnet werden.

Die Erfolge mit den *O*-Glycosyl-trichloracetimidaten haben die Untersuchung der *O*-Glycosyl-*N*,2,2-triarylacetimidate **41** in den Hintergrund gedrängt<sup>[53,54]</sup>. Substituentenvariation im Imidatteil könnte „Glycosyldonoren nach Maß“ zugänglich machen. Nachteilig mag sich jedoch der Raumbedarf der triarylsubstituierten Imidatgruppe für Reaktionen am anomeren Zentrum und die notwendige Abtrennung des großen Triarylacetamid-Moleküls vom Reaktionsprodukt auswirken.

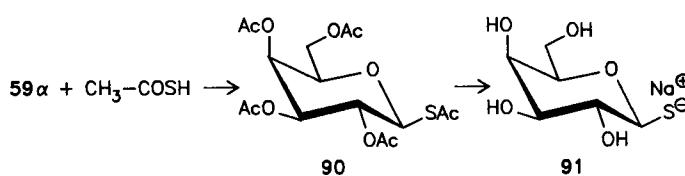
### 4.2.3. N-, S- und C-Nucleophile

Bisher wurden nur wenige Untersuchungen mit *N*-Nucleophilen durchgeführt. Stickstoffwasserstoffsäure als starke Säure lieferte mit 40α ohne weiteren Katalysator erwartungsgemäß das α-Azid<sup>[69]</sup>. Stickstoffheterocyclen erforderten jedoch eine Säurekatalyse; so ergaben Bis(trimethylsilyl)-

thylsilyl)uracil und -thymin mit Bortrifluorid-Ether als Katalysator bereits bei Raumtemperatur ausschließlich  $\beta$ -verknüpfte Nucleoside<sup>[69, 94, 95]</sup>. Umsetzungen von **40a** in Acetonitril als Lösungsmittel mit Carbonsäuren als Aktivator lieferten über Nitriliumsalze *N,N*-bisacylierte *N*-Glucoside<sup>[69]</sup>. Entsprechende Umsetzungen mit *O*-Glycosyl-*N*-methyl-acetimidaten<sup>[49]</sup> zeigen die deutlich höhere Reaktivität der *O*-Glycosyl-trichloracetimidate.

Das starke Interesse an 1-Thioaldosen und 1-Thioglycosiden<sup>[41, 55, 96, 97]</sup>, neuerdings auch als Schutzgruppen und zur Glycosylübertragung (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2), war Anlaß, die hohe Reaktivität der *O*-Glycosyl-trichloracetimidate zur Glycosylierung von *S*-Nucleophilen zu untersuchen<sup>[55]</sup>. 1-Thioglycoside wurden bisher vor allem durch direkte nucleophile Substitution von Halogenosen mit Thiolaten oder durch *S*-Alkylierung von Metallsalzen der 1-Thioaldosen (siehe Abschnitt 3) hergestellt<sup>[41, 96, 98, 99]</sup>.

Die Acetyl-geschützten  $\alpha$ -Glucosyl- und  $\alpha$ -Galactosyl-trichloracetimidate **61a** bzw. **59a** liefern mit Thiolen in Anwesenheit von Bortrifluorid-Ether als Katalysator  $\beta$ -konfigurierte 1-Thioglycoside in hoher Ausbeute. Überraschenderweise wurden mit dem Benzyl-geschützten  $\alpha$ -Trichloracetimidat **40a** unter gleichen Bedingungen ausschließlich  $\alpha$ -konfigurierte 1-Thioglucoside erhalten. Da der anomere Effekt von Alkyl-1-thioglycosiden etwa dem von Alkylglycosiden entspricht<sup>[100]</sup>, sollten selbst bei thermodynamischer Produktkontrolle beide Anomere entstehen<sup>[100]</sup>. Offensichtlich findet die Glycosylübertragung auf *S*-Nucleophile in diesem Falle nach einem anderen Mechanismus statt. Es wird angenommen, daß wie bei  $S_{Ni}$ -Reaktionen die Konfiguration durch intramolekulare Reaktion in einem engen Ionenpaar erhalten bleibt<sup>[55]</sup>.



Schema 22.

Wie Carbonsäuren reagiert Thioessigsäure beispielsweise mit dem Acetyl-geschützten  $\alpha$ -Galactosyl-trichloracetimidat **59a** ohne weiteren Katalysator direkt zur 1-Acetylthioverbindung **90**. Durch Acetylgruppen-Abspaltung wird bequem die bekannte 1-Thio- $\beta$ -D-Galactopyranose als Natriumsalz **91** erhalten (Schema 22)<sup>[101]</sup>.

In der Natur gibt es strukturell sehr verschiedene C-Glycoside mit interessanten biologischen Eigenschaften<sup>[102]</sup>. Außerdem wurden C-Glycoside als Teilstrukturen zahlreicher Naturstoffe erkannt, weshalb sie als chirale Bausteine für Naturstoffsynthesen von Interesse sind<sup>[103]</sup>. Diese große biologische und präparative Bedeutung hat zu entsprechend umfangreichen Forschungen auf diesem Gebiet geführt<sup>[104]</sup>. Hier sollen lediglich erfolgreiche Untersuchungen mit *O*-Glycosyl-trichloracetimidaten als Glycosyldonoren und Phenolethern<sup>[59, 105]</sup>, Silylenolethern<sup>[72]</sup>, Trimethylsilylcyanid<sup>[72]</sup> sowie Allyltrimethylsilan<sup>[72]</sup> als C-Aczeptoren erwähnt werden. Diese Ergebnisse belegen den großen Anwendungsbereich von *O*-Glycosyl-trichloracet-

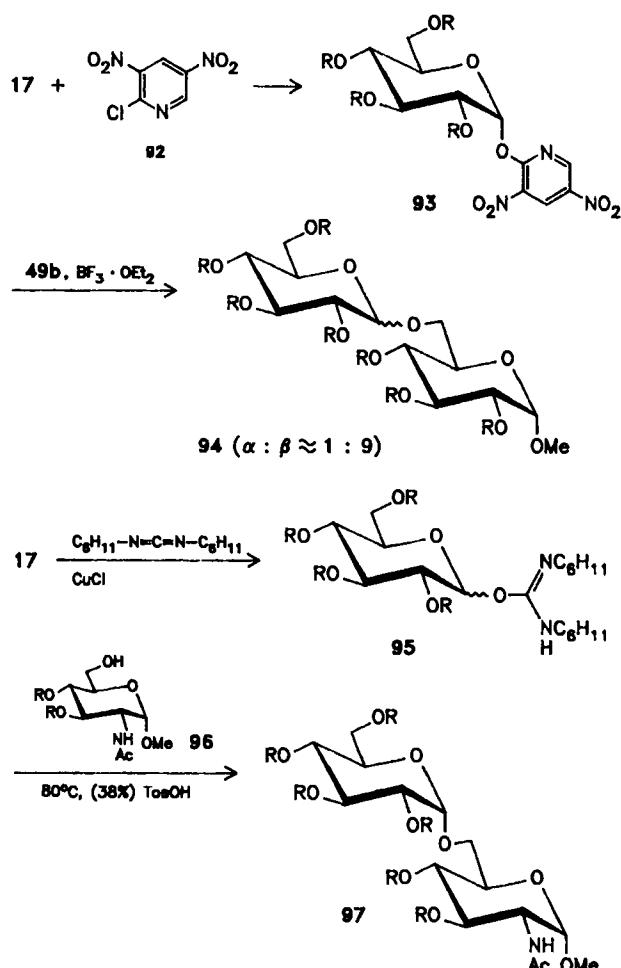
imidaten als Glycosyldonoren. Entsprechende Umsetzungen mit Halogenosen konnten bisher nicht verifiziert werden.

#### 4.3. Andere Imidat-Methoden und Methoden mit Imidat-analogen Zwischenstufen

Die von *Sinay* et al.<sup>[49]</sup> aus  $\alpha$ -Halogenosen und *N*-substituierten Säureamiden (vor allem *N*-Methylacetamid) mit drei Äquivalenten Silberoxid erzeugten  $\beta$ -*O*-Glycosyl-imidate wurden bereits früher diskutiert (siehe<sup>[13]</sup> und Abschnitt 4.1). Diese Verbindungen wurden unter Protonenkatalyse (vor allem mit *p*-Toluolsulfonsäure; siehe dazu auch<sup>[69]</sup>) zur Übertragung besonders reaktiver Hexopyranosylreste (hauptsächlich Tetrabenzylgalactose, Tribenzylfucose und Tetrabenzylglucoside) eingesetzt; dabei trat unter Inversion  $\alpha$ -glycosidische Verknüpfung ein<sup>[49, 77, 82, 106]</sup>. Nachbargruppenaktive Schutzgruppen wie 2-*O*-Acetylgruppen führen zur Orthoesterbildung und nicht direkt zum Glycosid oder Saccharid<sup>[77]</sup>. Aufgrund der aufwendigen Synthese und der vergleichsweise geringen Reaktivität sind diese Imide bisher nur für spezielle Anwendungen herangezogen worden<sup>[106]</sup>. Die erforderlichen Halogenosen wurden teilweise aus den 1-*O*-unsubstituierten Zuckern mit dem Vilsmeier-Haack-Reagens  $\text{Me}_2\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{CHCl}\text{Cl}^{\ominus}$  hergestellt<sup>[106]</sup>. *Gross* et al.<sup>[107]</sup> haben spektroskopisch nachgewiesen, daß die *O*-Glycosyl-iminiumester bei tiefen Temperaturen beständig sind und mit Glycosyl-acceptoren zu Disacchariden umgesetzt werden können. Allerdings sind dazu außerdem zwei Äquivalente Silbertoluolsulfonat erforderlich, so daß Chlorid gebunden und Toluolsulfonsäure frei wird. Dabei werden zwar gute chemische Ausbeuten, jedoch erwartungsgemäß geringe  $\alpha$ / $\beta$ -Selektivitäten erhalten. Prinzipiell die gleichen Probleme treten bei der Aktivierung des anomeren Zentrums mit 2-Fluor-1-methylpyridinium-toluolsulfonat auf<sup>[108, 109]</sup>.

Zur Aktivierung von Kohlenhydraten schlugen *Mukaiyama* et al.<sup>[110]</sup> auch den 3,5-Dinitro-2-pyridyl-Rest vor, der leicht durch Umsetzung mit der entsprechenden 2-Chlorverbindung **92** in Anwesenheit von Base, Kaliumfluorid und Kronenether eingeführt werden kann. Dabei wurde mit Tetrabenzylglucoside **17** nicht unerwartet bevorzugt das  $\alpha$ -Produkt **93** gebildet. Unter der Einwirkung von Bortrifluorid-Ether konnten primäre Alkohole und einfache sekundäre Alkohole in guten chemischen Ausbeuten und Stereoselektivitäten in  $\beta$ -Glucoside (z. B. **94**) übergeführt werden. Dieser Glycosyltransfer kommt dem bei der Trichloracetimidat-Methode am nächsten. Wege zur gezielten Herstellung der entsprechenden  $\beta$ -konfigurierten Zwischenverbindungen wurden noch nicht entwickelt, und schwieriger glycosylierbare Hydroxygruppen wurden noch nicht untersucht.

Andere Imidat-analoge Gruppen sind die von *Ishido* et al.<sup>[111]</sup> eingeführten Isoharnstoffgruppen. Sie werden aus Carbodiimiden in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid in situ erzeugt und bei etwa 80°C mit Nucleophilen umgesetzt. Als Nucleophile dienten Phenole<sup>[111, 112]</sup>, Thiophenol<sup>[111, 112]</sup>, Carbonsäuren<sup>[111, 113, 117]</sup> und Kohlenhydrate<sup>[111, 114]</sup>. Die Glycoside wurden in teils mäßigen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten. Bei der Umsetzung von **17** mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid entstand



Schema 23. R = BzL.

intermediär das *O*-Glucosylisoharnstoffderivat 95, das mit dem Glucosaminderivat 96 unter drastischen Bedingungen in das  $\alpha$ -Disaccharid 97 übergeführt wurde (Schema 23).

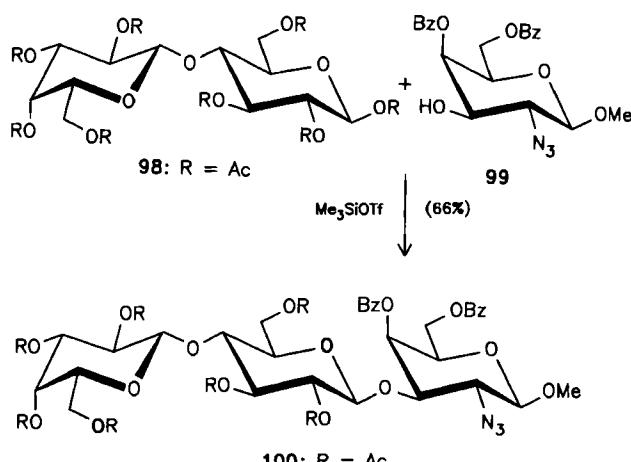
#### 4.4. 1-*O*-Acylverbindungen und Orthoesterbildung

Der Nachteil der geringen Aktivierung des Glycosylrestes für einen Glycosyltransfer, der zumindest bei der Isoharnstoffbildung offensichtlich wird, trifft in noch stärkerem Maße auf die Carbonat-Aktivierung zu<sup>[115]</sup>. Disaccharide konnten erst durch Schmelzkondensation bei 160–180°C hergestellt werden.

Werden die Glycosyldonor-eigenschaften der 1-*O*-substituierten Zucker herabgesetzt, so kann auch durch entsprechend starke Säureaktivierung Glycosylierung erzielt werden, ein Verfahren, das auf säurelabile Zucker nicht anwendbar ist. Solche Reaktionen sind vor allem mit einfachen Alkoholen als Aczeptoren erfolgreich. Letztlich nähert man sich auf diesem Wege den Bedingungen der Fischer-Helferich-Methode (Abb. 2), die auf eine 1-*O*-aktivierte Zwischenstufe verzichtet und das Glycosyldonoropotential lediglich durch starke Säuren aufbaut.

Bereits Helferich und Schmitz-Hillebrecht<sup>[116]</sup> haben 1-*O*-acylierte Zucker mit Lewis-Säuren (vor allem ZnCl<sub>2</sub>) in einfache *O*-Glycoside übergeführt<sup>[10, 117, 118]</sup>. Mit Zinntetrachlorid konnten Hanessian und Banoub<sup>[119]</sup> Disaccharide herstellen. Mit Eisen(III)-chlorid und Tetramethylharnstoff als Säurefänger gelang Kiso und Anderson<sup>[120]</sup> die Verknüpfung von 1-*O*-acetylierten *N*-Acetylglucosaminen

mit primären und sekundären Hydroxygruppen von Zuckern zu Disacchariden. Dihydrooxazole sind vermutlich Zwischenstufen bei diesen Reaktionen. Ebenso wurden mit Bortrifluorid-Ether aus 1-*O*-acylierten *N*-Phthaloylglucosamin- oder -lactosaminderivaten einfache *O*-Glycoside hergestellt<sup>[121]</sup>. In den letzten Jahren ermöglichte insbesondere Trimethylsilyltriflat als Katalysator gute Erfolge bei der *N*<sup>[122]</sup> und *O*-Glycosidsynthese<sup>[13, 123]</sup>. Ogawa et al.<sup>[123]</sup> konnten auf diesem Wege primäre Alkoholgruppen von Zuckern erfolgreich umsetzen. Paulsen und Paal<sup>[13, 124]</sup> gelang die Reaktion mit entsprechenden sekundären Hydroxygruppen. Beispielsweise wurde peracetylierte Lactose 98 mit der 3-*O*-ungeschützten Azido-galactose 99 in das  $\beta$ -verknüpfte Trisaccharid 100 übergeführt (Schema 24). In



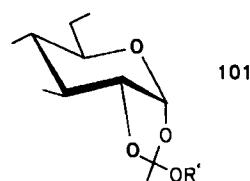
Schema 24.

allen untersuchten Fällen hatte der Glycosyldonor nachbargruppenaktive Schutzgruppen, so daß Stereoselektivität gegeben war. Auch Orthoester-Zwischenstufen wurden diskutiert. Diese einfachen Verfahren sind eine wertvolle Erweiterung der Oligosaccharidsynthese.

Eine interessante Variante der Glycosidsynthese ist die von Hanessian und Banoub<sup>[125]</sup> untersuchte Umsetzung von 1-*O*-Acylzuckern, welche nachbargruppenaktive Schutzgruppen enthalten, mit Amidacetalen als Aczeptoren und Zinntetrachlorid als Katalysator.

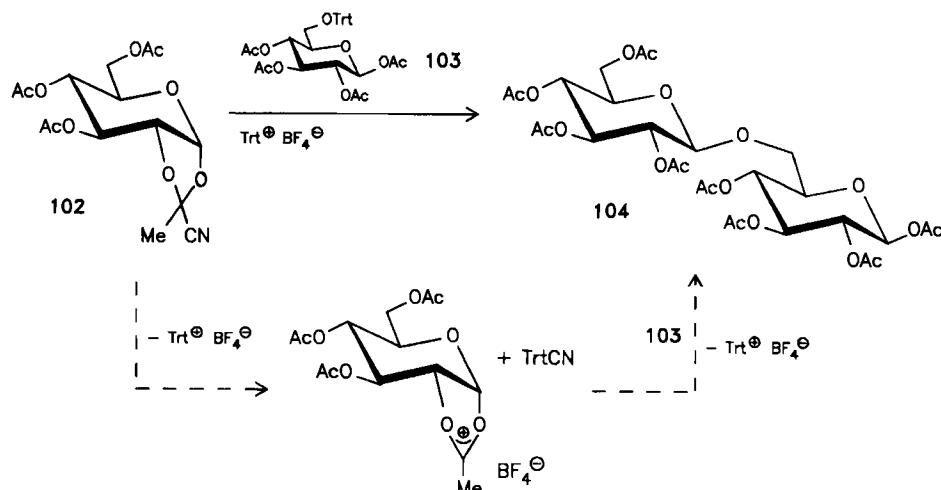
1-*O*-Acylzucker mit *O*-Benzylschutzgruppen wurden von Mukaiyama et al.<sup>[126]</sup> mit Tritylperchlorat aktiviert. Beispielsweise ergab das Bromacetat der Tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucose dabei bevorzugt  $\alpha$ -Glycoside. Untersuchungen von uns<sup>[127]</sup> zur direkten Reduktion der Carbonylgruppe von 1-*O*-Acylzuckern waren bei der Synthese einfacher Glycoside erfolgreich.

Die Synthese von Orthoestern aus Halogenosen und deren Quecksilbersalz-katalysierte Umlagerung in Glycoside und Saccharide ist schon lange bekannt<sup>[10, 13]</sup>. Aus der alkylierenden Wirkung von Orthoestern (siehe 101) folgt



eine Aktivierung der C–O-Glycosidbindung für einen Glycosyltransfer. Es ist deshalb nicht überraschend, daß Carbonsäuren diese Bindung unter Bildung von 1-*O*-Acylverbindungen öffnen<sup>[128]</sup>. Vor allem Kochetkov et al.<sup>[129]</sup> haben die Orthoester-Methode weiterentwickelt. Ein Nachteil dieser Methode war die Bildung von 2-*O*-unsubstituierten

dynamisch stabileren  $\alpha$ -Saccharide bevorzugt entstehen, dürften die Möglichkeiten der reaktiven 1,2-Anhydride nicht ausgeschöpft sein. Einen Hinweis in dieser Richtung liefert die Synthese des Ribopyranosids 108: Ausgehend von der 2-*O*-Mesylverbindung 106 und dem Natriumsalz von 7-Hydroxy-4-methylcumarin 107 wurde über die An-



Schema 25.

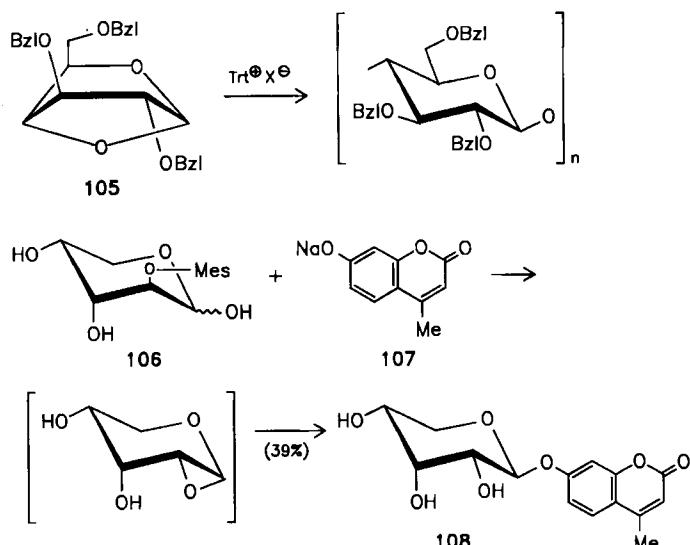
ierten Zuckern durch konkurrierende Protonierung am 2-O-Atom<sup>[130]</sup>. Durch Absfangen der Acyloxonium-Zwischenstufe mit Cyanid konnte diese Nebenreaktion nun vermieden werden<sup>[129]</sup>. Das aus Pentaacetylglucose erzeugte Ketal 102 wurde nach Bredereck et al.<sup>[131]</sup> mit dem 6-*O*-Tritylglucosederivat 103 in Anwesenheit von Trityltetrafluoroborat als Katalysator in guter Ausbeute in Peracetogentibiose 104 übergeführt. 102 bildet zunächst Triphenylacetonitril und eine Acyloxonium-Zwischenstufe, die den Tritylether 103 irreversibel zum Disaccharid 104 spaltet (Schema 25). Das Auftreten starker Säuren (z. B. HBF<sub>4</sub>) wird auf diese Weise vermieden. Dieses Verfahren wurde unter anderem zur Synthese von Polysacchariden wie  $\alpha(1 \rightarrow 3)$ -L-Rhamnan<sup>[132]</sup> eingesetzt. Den gleichen Vorteil brachte auch die Einführung einer Alkylthiogruppe<sup>[133]</sup>. *O*-Tritylzucker als Acceptoren und Tritylperchlorat als Coaktivator führen in guten Ausbeuten zu 1,2-*trans*-verknüpften Disacchariden der Glucose, Galactose, Mannose und Rhamnose<sup>[133, 134]</sup>.

#### 4.5. Anhydrozucker als Zwischenstufen

Anstelle von Orthoestern lassen sich auch Anhydroverbindungen als aktivierte Zwischenstufen verwenden. So setzten Micheel et al.<sup>[135]</sup> beispielsweise die 1,4-Anhydro- $\alpha$ -D-glucopyranose 105 zur Synthese polymerer Zucker ein. Mit Tritylhexafluorophosphat und -hexafluoroantimonat entstanden Polymere mit reiner  $\beta(1 \rightarrow 4)$ -Verknüpfung.

Viel naheliegender ist es jedoch, die stark aktivierten 1,2-Anhydrozucker zur Glycosidsynthese heranzuziehen. Brigs Anhydrid wurde so zur Synthese der Disaccharide Maltose<sup>[136]</sup>, Maniocese<sup>[137]</sup>, Sucrose<sup>[138]</sup> und Trehalose<sup>[139]</sup> verwendet. Durch Umsetzen mit den 4-*O*-ungeschützten Glucosederivaten bei 130°C in wasserfreiem Toluol wurden Disaccharide allerdings nur in mäßigen Ausbeuten erhalten<sup>[140]</sup>. Analog verlief der Versuch zur Synthese von Iridoidglycosiden<sup>[141]</sup>. Da bei diesen Reaktionen die thermo-

hydroverbindung durch kontrollierte Ringöffnung ausschließlich 1,2-*trans*-Verknüpfung erreicht<sup>[142]</sup> (Schema 26). Acyclische Enolether-epoxide wurden ebenfalls zur Glycosidsynthese vorgeschlagen<sup>[143]</sup>.

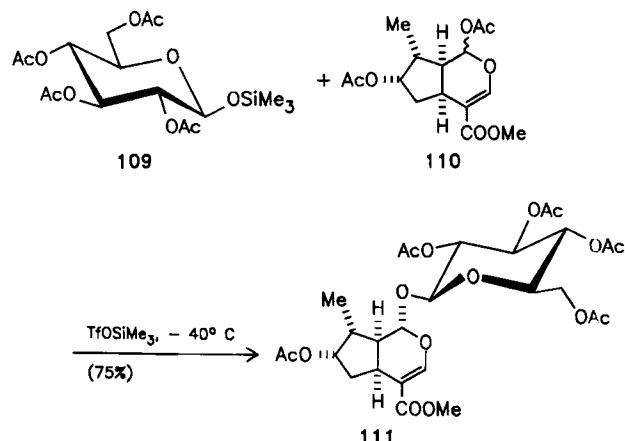


Schema 26.

#### 4.6. 1-*O*-Silylierte Zucker als Zwischenstufen

1-*O*-Trimethylsilylglycoside, welche aus den 1-*O*-ungeschützten Zuckern anomererenrein zugänglich sind<sup>[144]</sup>, haben sich nach Tietze et al.<sup>[144, 145]</sup> bei der Phenylglycosid-Synthese bewährt. Mit *O*-silylierten Phenolen als Acceptoren und Trimethylsilyltriflat als Katalysator wurden mit nachbargruppenaktiven Acylschutzgruppen fast ausschließlich  $\beta$ - und mit den inaktiven Benzylschutzgruppen bevorzugt die entsprechenden  $\alpha$ -Glucopyranoside in guten chemischen Ausbeuten erhalten. Auf diesem Wege ließen

sich bei tiefer Temperatur unter Retention der Konfiguration auch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glycoside mit 1,1'-Diacetalstruktur synthetisieren<sup>[146]</sup>. Mit dieser Methode gelang es, Iridoglycoside herzustellen<sup>[147]</sup>. Beispielsweise wurde aus dem 1-O-silylierten Glucosederivat **109** und Loganoldiacetat **110** als Acceptor das Loganin-pentaacetat **111** aufgebaut (Schema 27).



Schema 27.

Das Glycosylierungspotential der *O*-silylierten Glycoside dürfte das normaler Glycoside kaum übertreffen, so daß der Katalysator und die Hexamethyldisiloxan-Bildung für den Reaktionsablauf maßgeblich sind. Die Stereokontrolle findet über Nachbargruppenbeteiligung oder über den anomeren Effekt statt; die Retention der Konfiguration der 1-*O*-silylierten Zwischenstufe bei der 1,1'-Diacetalbildung dürfte auf eine intermediäre 1-*O*-Alkoxyalkylie rung zurückzuführen sein. Entsprechende Ergebnisse bei der 1-*O*-Alkylierung lassen sich ebenso deuten<sup>[29,32]</sup>. Diese Interpretation wird auch durch die Trifluormethansulfonsäureanhydrid-aktivierte Trehalosebildung gestützt<sup>[148]</sup>. Bei allen diesen Reaktionen liegen etwa die Bedingungen der Transglycosidierung<sup>[149]</sup> oder der Fischer-Helferich-Methode vor, welche für die Synthese komplizierter Oligosaccharide nicht geeignet sind.

#### 4.7. 1-*O*-Sulfonierte Zucker als Zwischenstufen

Die Erzeugung einer besseren Abgangsgruppe durch 1-*O*-Toluolsulfonylbildung ist lange bekannt<sup>[150,151]</sup>. Diese Verbindungen wurden durch Umsetzung der entsprechenden  $\alpha$ -Halogenosen mit Silbertoluolsulfonat hergestellt, wobei überwiegend  $\alpha$ -Toluolsulfonate erhalten wurden. Einführung eines elektronenziehenden Acylrests oder einer Carbonylgruppe am 6-*O*-Atom stabilisiert nach Schuerch et al. die 1-*O*-Toluolsulfonylgruppen<sup>[151]</sup>. Dadurch konnten, insbesondere in Ether als Lösungsmittel, bevorzugt  $\alpha$ -Glycopyranoside von Glucose und Galactose im Falle einer 2-*O*-Benzylschutzgruppe erhalten werden. Die Stereochemie dieser Reaktion läßt sich über eine Oniumzwischenstufe mit Ether als Reaktionspartner erklären<sup>[16,152]</sup>. Die entsprechende *p*-Nitrobenzolsulfonylverbindung von 2,3,4,6-Tetrabenzylglucose, die intermediär aus Silbertriflat, *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid und Triethylamin erzeugt wurde, lieferte in Dichlorethan als Lösungs-

mittel  $\beta$ -Glucopyranoside<sup>[153]</sup>. In Anwesenheit von Dimethylacetamid unter sonst gleichen Bedingungen entstanden jedoch  $\alpha$ -Saccharide<sup>[154]</sup>, vermutlich über eine Iminiumester-Zwischenstufe (siehe Abschnitt 4.3). Der Glycosyldonor wurde dabei in vierfachem Überschuß eingesetzt.

Durch Einführung einer stark elektronenziehenden Gruppe am 2-*O*-Atom (Mesyl-, *p*-Nitrobenzoyl- und Benzoylgruppe) gelang es, den S<sub>N</sub>2-Charakter der Substitution am anomeren C-Atom so weit zu verstärken, daß  $\beta$ -Glycopyranoside von Glucose<sup>[155]</sup>, Galactose<sup>[156]</sup> und sogar Mannose<sup>[157]</sup> und Rhamnose<sup>[157]</sup> erhalten werden konnten. Der Aufwand an Reagentien sowie die schwierige Stereokontrolle von Zwischenstufe und Endprodukt stehen einer breiteren Anwendung dieser prinzipiell naheliegenden Methode im Wege. Offensichtlich ist der Weg über die Halogenose und deren Silbertriflat-Aktivierung nach Hanessian und Banoub<sup>[158]</sup> im Sinne einer Variante der Koenigs-Knorr-Methode wesentlich effizienter.

Untersuchungen zur 1-*O*-Aktivierung mit dem Mitsunobu-Reagens haben ebenfalls keine generelle Bedeutung erlangt<sup>[159,160]</sup>.

#### 5. Abgangsgruppen mit anderen Elementen als Sauerstoff am anomeren Zentrum: O/Element-Austausch zur 1-*O*-Aktivierung

Der Austausch der anomeren Hydroxygruppe durch bessere Abgangsgruppen, z. B. durch Chlor und Brom, ist in der Koenigs-Knorr-Methode verwirklicht, die von der Coaktivierung durch halophile Metallsalze Gebrauch macht<sup>[13]</sup>. Aus Stabilitätsgründen konnten sich die reaktiven Iodverbindungen nicht durchsetzen<sup>[151a,161]</sup>. Als Metallsalze haben sich vor allem Silber- und Quecksilbersalze bewährt. Die Einführung von Silbertriflat als Homogenkatalysator durch Hanessian und Banoub<sup>[158]</sup> und von Silbersilicat als Heterogenkatalysator durch Paulsen et al.<sup>[13,18]</sup> haben die Effizienz und Anwendungsbreite dieser Methode wesentlich gefördert. Auch andere Metallsalze wurden untersucht<sup>[162,163]</sup>.

Anhand der umfangreichen Literatur über die Koenigs-Knorr-Methode soll hier erörtert werden, inwieweit andere Elemente als Abgangsgruppen am anomeren Zentrum eingeführt und stereokontrolliert durch *O*-Nucleophile ausgetauscht werden können. Von den elektronegativen Elementen, die vor allem zur nucleophilen Substitution geeignet sind, bleiben nach Sauerstoff (Abschnitt 4), Chlor, Brom und Iod (siehe oben) die Elemente Stickstoff, Schwefel, Phosphor und Fluor, von denen die beiden ersten in mehreren Bindungsformen auftreten könnten.

##### 5.1. Ammonium-, Sulfonium-, Phosphonium- und Nitrilium-Zwischenstufen

Ammonium-, Sulfonium- und Phosphoniumgruppen sind für die Bildung stabilisierter Carbeniumionen als Abgangsgruppen geeignet, haben jedoch unterschiedliche Austrittstendenz. Schuerch et al.<sup>[151b,164-166]</sup> untersuchten diese Gruppen am anomeren Zentrum von Kohlenhydraten. Aus  $\alpha$ -Brom-2,3,4,6-tetrabenzylglucose und -galactose wurden mit tertiären Aminen, Dialkylsulfiden und tertiären Phosphananen die Oniumverbindungen erzeugt. NMR-

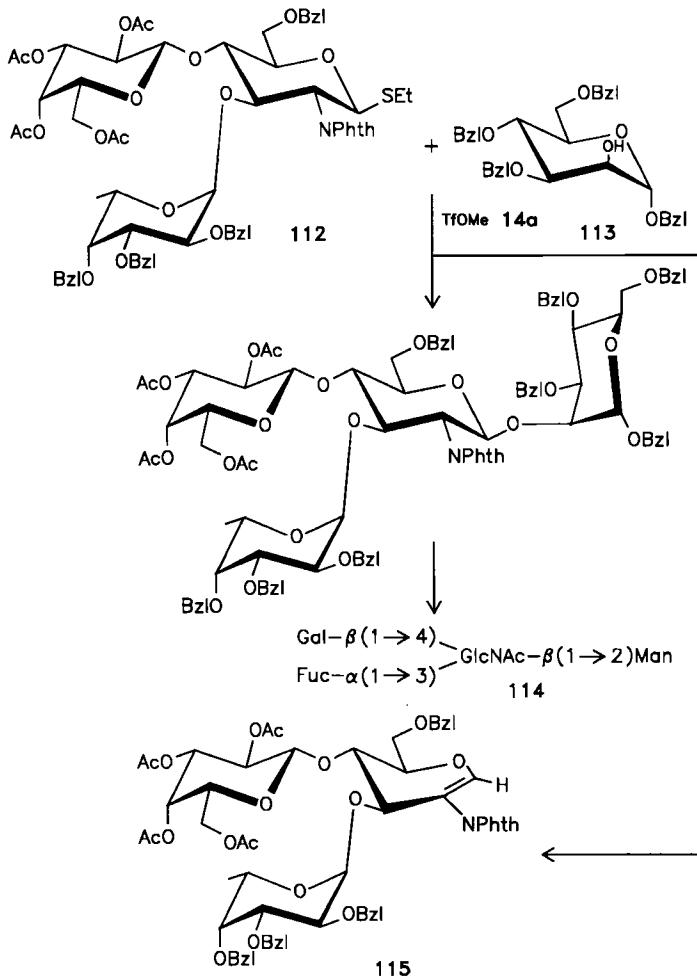
Daten belegen die  $\beta$ -Konfiguration, die nach dem inversen anomeren Effekt<sup>[167]</sup> erwartet wird. Methanolysestudien zeigen die erwartete Reaktivitätsfolge Sulfonium- > Ammonium- > Phosphoniumverbindungen<sup>[165]</sup>; bei den wenig reaktiven Phosphoniumverbindungen erübrigten sich weitere Untersuchungen. Als Produkte wurden vor allem  $\alpha$ -Glycoside erhalten. Untersuchungen zur Disaccharidsynthese mit einem reaktiven 6-*O*-ungeschützten Glucopyranosid und verschiedenen Ammoniumabgangsgruppen lieferten bescheidene Ergebnisse hinsichtlich Ausbeute und Stereoselektivität. Als beste Lösungsmittel erwiesen sich Diethylether und Triethylamin/Aceton<sup>[166]</sup>.

*Lönn* berichtete nun kürzlich über gute Glycosidierungsresultate mit Sulfoniumgruppen als Abgangsgruppen<sup>[168-170]</sup>. Dabei wurden  $\beta$ -Alkylthioderivate des *N*-Phthaloylglucosamins mit Methyltriflat *S*-methyliert; durch Phthaloylamidogruppen-Kontrolle entstanden  $\beta$ -Glycoside in guten Ausbeuten. Beispielsweise wurde aus dem Trisaccharid 112 als Donor und dem Mannosederivat 113 als Acceptor das Tetrasaccharid 114 aufgebaut<sup>[170]</sup>, das als Strukturelement von Glycopeptiden im Urin von Patienten mit Fucosidose gefunden wird<sup>[171]</sup>. Die bereits von *Kronzer* und *Schuerch*<sup>[165]</sup> beobachtete 1,2-Eliminierung (hier zum Glycalderivat 115) tritt als Konkurrenzreaktion auf (Schema 28). Auf dem gleichen Wege wurde ein Nonasaccharid hergestellt. Glycosidierungen mit nicht nachbargruppenaktiven Schutzgruppen am 2-*O*-Atom liefern in hohen Ausbeuten  $\alpha,\beta$ -Gemische; mit Diethylether als Lösungsmittel

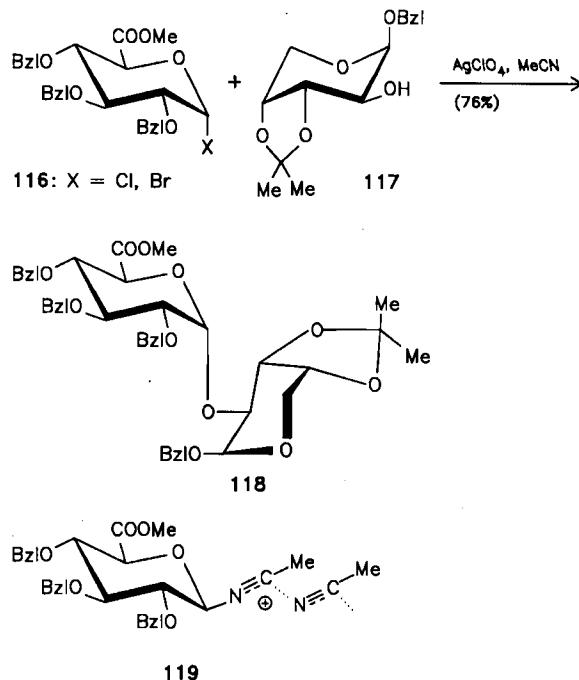
wurde die beste  $\alpha$ -Selektivität beobachtet<sup>[168]</sup>. Über neue Wege zur Synthese von Thioglycosiden berichteten *Hanesian* et al.<sup>[172]</sup> sowie *Nicolaou* et al.<sup>[173]</sup>.

Glycosyldisulfide, -sulfonsäureester und -sulfone sind als Glycosyldonoren praktisch unbrauchbar<sup>[174]</sup>.

Die Nitrilgruppe fungiert in Nitriliumpverbindungen insbesondere dann als Abgangsgruppe, wenn formal stabile Carbeniumionen entstehen. Die Austrittseigenschaften werden in einem Nitril als Lösungsmittel gefördert, da durch die Bildung von Nitriliump-Nitril-Konjugaten der nucleophile Angriff am Nitriliump-C-Atom behindert wird<sup>[16, 175]</sup>. Wir haben deshalb  $\alpha$ -Halogenglucuronsäuredervative 116 in Acetonitril als Lösungsmittel durch Einwirkung von Silberperchlorat in das *N*-Glucosylnitriliump-Acetonitril-Konjugat 119 übergeführt, das aufgrund des inversen anomeren Effektes als  $\beta$ -Verbindung anfällt<sup>[16, 176]</sup>. Mit Glycosylacceptoren, z. B. dem Arabinosederivat 117, wurden Disaccharide, z. B. 118, in sehr guten Ausbeuten und  $\alpha$ -Selektivitäten erhalten (Schema 29). Entsprechend konnte Riburonsäure  $\beta$ -glycosidisch verknüpft werden<sup>[176]</sup>. Mit Cladinose wurde in der Erythromycinsynthese ein analoges Verfahren angewandt<sup>[177]</sup>.



Schema 28.



Schema 29.

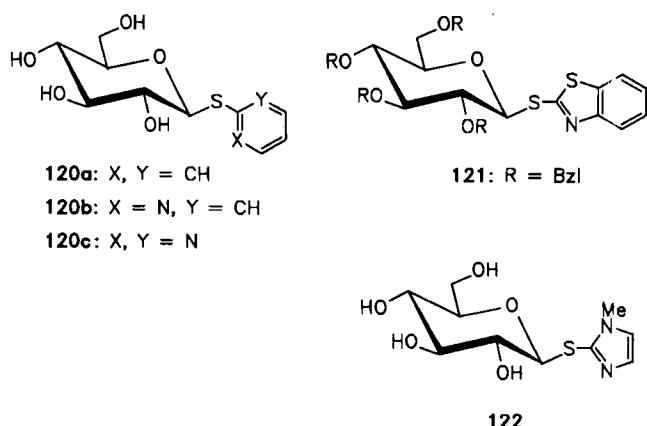
Nitriliumsalze liefern *N*-Acylglycosylamine und Glycosylamine<sup>[49, 69, 178]</sup>. Deren Umsetzung zu Diazoniumverbindungen führt ebenfalls zu Glycosyldonoren<sup>[179]</sup>.

## 5.2. Aktivierung von Thioglycosiden durch thiophile Metallsalze und *N*-Bromsuccinimid

Die anomere Alkylthiogruppe in Glycosiden und Sacchariden kann aufgrund guter Stabilität als Schutzgruppe und aufgrund Schwefel-spezifischer Reaktionen zur selektiven Aktivierung verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Besonders naheliegend ist die selektive Aktivierung von Thioglycosiden mit thiophilen Metallsalzen. Erste systematische Untersuchungen mit Quecksilber(II)-salzen wur-

den von Ferrier et al.<sup>[180, 181]</sup> sowie VanCleve<sup>[182]</sup> durchgeführt. Durch Verwendung von Phenylquecksilbertriflat konnten Garegg et al.<sup>[183]</sup> Phenyl- $\beta$ -thioglycoside von Tetrabenzylglucose und -galactose in guten Ausbeuten und  $\alpha$ -selektiv in Disaccharide überführen; Phenyl- $\beta$ -thioglycoside von Tetraacylgucose und -galactose lieferten wechselnde Ergebnisse, deren Ursache nicht geklärt ist.

Vergleichende Untersuchungen von Hanessian et al.<sup>[184]</sup> zur Protonenaktivierung von Phenylthio- und Pyridin-2-yl-thioglucopyranosid 120a bzw. 120b demonstrieren den drastischen Effekt des Heteroatoms („remote activation“) als basischen Anker für das Proton und als bessere Abgangsgruppe, bedingt durch negative induktive Wirkung. Diesen Effekt hatten Mukaiyama et al.<sup>[185]</sup> bereits mit Vorteil bei der Glycosylierung mit dem Benzothiazolylthioglucosid 121 und Kupfer(II)-triflat als Katalysator genutzt. Hanessian et al.<sup>[184]</sup> untersuchten die O-ungeschützten Glycosylthioheterocyclen 120b, c und 122 mit Quecksilber(II)-nitrat als Katalysator in Acetonitril als Lösungsmittel und reaktiven Glycosylacceptoren (Schema 30). Sie erhielten Glucoside und das Disaccharid Glc(1→6)Gal in guten Ausbeuten, allerdings mäßigen  $\alpha$ / $\beta$ -Selektivitäten. Die Benzothiazolylthioaktivierung wurde auch bei der Erythromycinsynthese erfolgreich eingesetzt<sup>[177]</sup>.



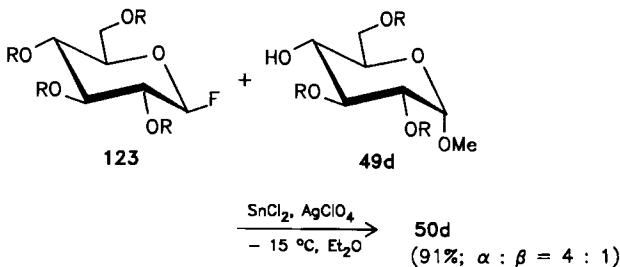
Schema 30.

Außer Protonen und vielen Metallsalzen sind Bromonium-Ionen thiophil. Insofern dienen Thioglycoside über die Einführung von Bromid auch als bequeme Edukte zur Synthese von 1-bromierten Zuckern<sup>[186]</sup>. Ist das Gegenion des Bromonium-Ions ein schlechtes Nucleophil wie bei N-Bromsuccinimid (NBS), so sollten sich in Konkurrenz beispielsweise Alkohole als Nucleophile einführen lassen. Dies konnte bereits von Hanessian et al.<sup>[184]</sup> bestätigt werden. Nicolaou et al.<sup>[173]</sup> gingen von Phenylthioglycosiden aus und fanden eine breite Anwendbarkeit dieser Methode; die  $\alpha$ / $\beta$ -Selektivitäten waren jedoch häufig gering. Besonders wertvoll dürfte die beschriebene „intramolekulare Glycosidierung“ zu 1,6-Anhydroderivaten sein.

### 5.3. Aktivierung durch Fluorid

In den letzten Jahren hat auch Fluorid als Abgangsgruppe am anomeren Zentrum Interesse gefunden<sup>[187]</sup>. Formal schließt sich damit der Kreis zur Koenigs-Knorr-Me-

thode. Als schlechtere Abgangsgruppe führt Fluorid im Vergleich mit Chlorid und Bromid zu stabileren Zwischenstufen. Außerdem sind fluorophile Eigenschaften nicht nur bei Schwermetallsalzen zu finden. Bereits diese Hinweise zeigen, daß reaktive Promotoren für die Aktivierung erforderlich sind. In den ersten Untersuchungen verwendeten Mukaiyama et al.<sup>[187]</sup> Zinn(II)-chlorid/Silberperchlorat zur Aktivierung. Ausgehend vom Glycosylfluorid 123 wurden gute  $\alpha$ -Selektivitäten bei der Synthese von Glycosiden und Disacchariden gefunden; mit dem 4-O-ungeschützten Glucosid 49d wurde bevorzugt die  $\alpha$ -Form des Maltosids 50d gebildet (Schema 31). Diese Methode



Schema 31. R = BzL.

verwendeten auch Nicolaou et al.<sup>[188, 189]</sup> zur Synthese von komplizierten Glycosiden und von Oligosacchariden, z. B. den Rhynchosporiden<sup>[189]</sup>. Der Glycosyltransfer gelang dabei durch Aktivierung mit 1.8 Äquivalenten Zinn(II)-chlorid und 1.8 Äquivalenten Silberperchlorat in Ether bei  $-15^\circ\text{C}$ .  $\beta$ -Verknüpfung wurde durch nachbargruppenaktive Acylschutzgruppen erreicht. Entsprechend erhielten Mukaiyama et al.<sup>[109]</sup> aus  $\beta$ -Ribofuranosylfluorid mit Zinn(II)-chlorid/Tritiyperchlorat als Promotor bevorzugt  $\alpha$ -Ribofuranoside und aus  $\alpha$ -Arabinofuranosylfluorid mit Zinn(II)-chlorid allein bevorzugt  $\beta$ -Arabinofuranoside. No-yori et al.<sup>[190]</sup> konnten Glycosylfluoride mit Tetrafluorsilan und mit Trimethylsilyl triflat aktivieren, wenn die Acceptoren als Trimethylsilylether vorlagen. Dabei wurden zwar gute Ausbeuten, jedoch häufig mäßige  $\alpha$ / $\beta$ -Selektivitäten erzielt.

Mukaiyama et al. stellten die isolierbaren Glycosylfluoride aus den 1-O-ungeschützten Verbindungen mit 2-Fluor-1-methylpyridinium-toluolsulfonat in Anwesenheit von Triethylamin her<sup>[108, 185, 187]</sup>. Dabei werden im allgemeinen Anomerengemische erhalten. Anomerisierungen zum thermodynamisch stabileren Fluorid konnten durchgeführt werden<sup>[109, 191]</sup>. Das Interesse an Glycosylfluoriden hat zu weiteren neuen Synthesen geführt<sup>[192]</sup>, bei denen sich insbesondere Diethylamino-schweifeltrifluorid (DAST) in Tetrahydrofuran bewährt hat<sup>[37, 193]</sup>. Nicolaou et al.<sup>[188]</sup> konnten Phenylthioglycoside durch Einwirkung von NBS/DAST und HF-Pyridin/NBS in Glycosylfluoride überführen.

Wegen der methodischen Analogie sind die Ergebnisse mit Glycosylfluoriden vor allem an denen der klassischen Koenigs-Knorr-Methode (d. h. mit Glycosylchloriden und -bromiden) zu messen. Im Sinne der Anforderungen an eine neue Glycosidsynthese, die in Abschnitt 2.3 formuliert wurden, ist jedoch mit den bisherigen Ergebnissen eine abschließende Beurteilung nicht möglich. Ähnlich den Trichloracetimidaten haben sich Glycosylfluoride bei-

spielsweise auch bei der Synthese von C-Glycosiden bewährt<sup>[104a, 194, 195]</sup>, so daß zumindest eine große Anwendungsbreite dieser Glycosyldonoren gewährleistet ist.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Trotz der Komplexität der Oligosaccharidsynthese sind durch neue Methoden und durch Modifizierungen der Koenigs-Knorr-Methode enorme Fortschritte erzielt worden. Die kontrollierte und ergiebige Synthese eines Oligosaccharids oder Glycokonjugats – vor einem Dezennium noch ein Traumziel – ist heute planbar und durchführbar.

Besonders hervorzuheben sind zwei neue Methoden: die stereokontrollierte direkte 1-O-Alkylierung von Zuckern, welche Saccharide auf besonders einfache Weise zugänglich macht, und die Trichloracetimidat-Methode, welche unter Ausnutzung kinetischer und thermodynamischer stereoelektronischer Effekte stereokontrolliert zu stabilen O-Glycosyl-trichloracetimidaten mit hohem Glycosylierungspotential führt. Beide Methoden benötigen keine Schwermetallsalze und sind auch für Großansätze tauglich. Interessante Perspektiven weisen auch die selektive Aktivierung von Alkyl- oder Arylthioglycosiden mit thiophilen Reagenzien sowie von Glycosylfluoriden mit fluorophilen Reagenzien auf.

Trotz des Fortschritts ist die chemische Oligosaccharidsynthese im allgemeinen auch heute noch keine quantitative, völlig diastereospezifische Reaktion. Insofern ist die Weiterentwicklung der vorhandenen Methoden geboten. Außerdem muß die regioselektive Reaktivität partiell geschützter Glycosylacceptoren erforscht und genutzt werden, wozu es Ansätze gibt<sup>[66, 70, 82, 196]</sup>.

Wie eingangs ausgeführt, ist jede chemische Oligosaccharidsynthese ein spezielles Problem, das Methodenkenntnis und experimentelles Geschick erfordert. Die unterschiedliche Reaktivität und Stereoselektivität von Donor und Acceptor, die zum Teil auf der Wirkung von Schutzgruppen und Nachbargruppen sowie auf sterischen Wechselwirkungen über den Raum und amphiphilen Eigenschaften beruhen, erschweren die Entwicklung generalisierbarer Reaktionsbedingungen für die Oligosaccharidsynthese – die Möglichkeiten der modernen chemischen Peptid- und Oligonucleotidsynthese sind hier nicht gegeben. Die Vielfältigkeit der Kombinationen von Zuckern mit sich selbst und mit anderen Zuckern (siehe Tabelle 1) hat auch die Natur zu einer speziellen Problemlösung gezwungen. Die Nachahmung dieser gezielten enzymatischen Verfahren im Laboratorium erforderte ein Arsenal von Enzymen, das heute in keiner Weise zur Verfügung steht, wenngleich interessante Anfangserfolge zu verzeichnen sind<sup>[197]</sup>.

*Mein Dank gilt meinen Mitarbeitern, die die direkte 1-O-Alkylierung und die Trichloracetimidat-Methode im Rahmen von Diplom- und Doktorarbeiten an der Universität Konstanz entwickelt haben. Es sind dies: G. Effenberger, A. Eßwein, M. C. Faas, G. Grundler, P. Hermentin, M. G. Hoffmann, K.-H. Jung, W. Kinzy, R. Kläger, A. Köhn, K. Laesecke, J. Lutz, J. Michel, U. Moering, M. Reichrath, M. Roos, E. Rücker, M. Stumpf, B. Wegmann, P. Zimmermann. – Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem*

*Fonds der chemischen Industrie danke ich für die Förderung dieser Arbeiten.*

Eingegangen am 21. Oktober 1985 [A 569]

- [1] a) N. Sharon, *Sci. Am.* 230 (1974), Nr. 5, S. 78; b) N. Sharon (Hrsg.): *Complex Carbohydrates, Their Biochemistry, Biosynthesis and Functions*. Addison Wesley, Reading, MA, USA 1975.
- [2] a) N. S. Sharon, H. Lis, *Chem. Eng. News* 59 (1981), Nr. 13, S. 21; b) N. Sharon, *Trends Biochem. Sci.* 9 (1984) 198.
- [3] J. Montreuil, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 37 (1980) 157.
- [4] S. J. Singer, *Annu. Rev. Biochem.* 43 (1974) 805.
- [5] S. Hakamori, *Annu. Rev. Biochem.* 50 (1981) 733, zit. Lit.
- [6] Y.-T. Li, S.-C. Li, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 40 (1982) 235.
- [7] F. M. Burnet (Hrsg.): *Self and not-self. Cellular Immunology Book one*. Melbourne University Press, Victoria/Cambridge University Press, London 1969.
- [8] T. Feizi, R. A. Childs, *Trends Biochem. Sci.* 10 (1985) 24; T. Feizi, *Nature (London)* 314 (1985) 53.
- [9] Ich danke Herrn A. Enhsen für die Berechnung dieser Zahlenwerte. – Siehe dazu auch [2a].
- [10] G. Wulff, G. Röhle, *Angew. Chem.* 86 (1974) 173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 157.
- [11] K. Igashiri, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 34 (1977) 243.
- [12] A. F. Bochkov, G. E. Zaikov: *Chemistry of the O-Glycosidic Bond; Formation and Cleavage*, Pergamon Press, Oxford 1979.
- [13] H. Paulsen, *Angew. Chem.* 94 (1982) 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 155, zit. Lit.
- [14] H. Paulsen, *Chem. Soc. Rev.* 13 (1984) 15.
- [15] R. R. Schmidt, P. Hermentin, *Chem. Ber.* 112 (1979) 2659.
- [16] R. R. Schmidt, E. Rücker, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1421.
- [17] R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4056.
- [18] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3102.
- [19] R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1343.
- [20] T. Purdie, J. C. Irvine, *J. Chem. Soc.* 83 (1903) 1021.
- [21] W. N. Haworth, *J. Chem. Soc.* 107 (1919) 8.
- [22] H. Bredereck, G. Hagelock, E. Hamsch, *Chem. Ber.* 87 (1954) 35.
- [23] R. Kuhn, H. Trischmann, J. Löw, *Angew. Chem.* 67 (1955) 32.
- [24] D. Roth, W. Pigman, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 4608.
- [25] D. M. Hall, O. A. Stanam, *Carbohydr. Res.* 12 (1970) 421.
- [26] A. H. Haines, K. C. Symes, *J. Chem. Soc. C* 1971, 2331; A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 33 (1976) 55.
- [27] A. Zamojski, H. Bazynska, *Roczn. Chem.* 49 (1975) 2113, zit. Lit.
- [28] H. Bredereck, E. Hamsch, *Chem. Ber.* 87 (1954) 38.
- [29] R. R. Schmidt, M. Reichrath, unveröffentlicht.
- [30] R. R. Schmidt, M. Reichrath, *Angew. Chem.* 91 (1979) 497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 466.
- [31] R. R. Schmidt, M. Reichrath, U. Moering, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3561.
- [32] R. R. Schmidt, U. Moering, M. Reichrath, *Chem. Ber.* 115 (1982) 39.
- [33] M. H. Randall, *Carbohydr. Res.* 11 (1969) 173.
- [34] R. R. Schmidt, U. Moering, M. Reichrath, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3565.
- [35] R. R. Schmidt, M. Reichrath, U. Moering, *J. Carbohydr. Chem.* 3 (1984) 67.
- [36] P. E. Pfeffer, G. G. Moore, P. D. Hoagland, E. S. Rothman, *ACS Symp. Ser.* 39 (1976) 155.
- [37] W. Rosenbrook, Jr., D. A. Riley, P. A. Lartey, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1.
- [38] J. J. Oltvort, C. A. A. van Boekel, J. H. de Koning, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 101 (1982) 87.
- [39] J. J. Oltvort, M. Kloosterman, C. A. A. van Boekel, H. van Boom, *Carbohydr. Res.* 130 (1984) 147.
- [40] R. R. Schmidt, U. Moering, unveröffentlicht.
- [41] Die leichtere durchzuführende 1-S-Alkylierung zur Synthese von Thioglycosiden ist lange bekannt: D. Horton, D. Hutson, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 18 (1963) 123.
- [42] F. Rouleau, D. Plusquellec, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 719; D. Plusquellec, F. Rouleau, E. Brown, *ibid.* 25 (1984) 1901.
- [43] M. Inage, H. Chaki, S. Kusumoto, T. Shiba, *Chem. Lett.* 1982, 1281.
- [44] A. Granata, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* 94 (1981) 165.
- [45] R. R. Schmidt, J. Michel, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 821.
- [46] Da dieser Effekt die gleiche Ursache hat wie der thermodynamisch wirksame anomere Effekt, wurde zur Kennzeichnung der Begriff „kinetischer anomerer Effekt“ vorgeschlagen [45].
- [47] V. G. S. Box, *Heterocycles* 19 (1982) 1939.
- [48] P. Deslongchamps: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford 1983, S. 29 ff.
- [49] a) J. R. Pougny, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4073; b) J. R. Pougny, J. C. Jacquinet, M. Nasr, M. L. Milat, P. Sinaÿ, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6762.

- [50] D. C. Neilson in S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of Amidines and Imides*, Wiley, New York 1975, S. 349 ff.
- [51] J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 287 (1895) 274.
- [52] a) F. Cramer, K. Pawelzik, H. Baldauf, *Chem. Ber.* 91 (1958) 1049; b) F. Cramer, H. Baldauf, *ibid.* 94 (1961) 976; c) F. C. Schäfer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.* 26 (1961) 412; d) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 218; e) T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1240.
- [53] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* 92 (1980) 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 731.
- [54] J. Michel, *Dissertation*, Universität Konstanz 1982.
- [55] R. R. Schmidt, M. Stumpf, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1249.
- [56] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* 94 (1982) 77; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 72; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 78.
- [57] R. R. Schmidt, G. Grundler, *Synthesis* 1981, 885.
- [58] R. R. Schmidt, M. Stumpf, J. Michel, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 405.
- [59] R. R. Schmidt, M. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 409.
- [60] R. R. Schmidt, G. Grundler, *Angew. Chem.* 94 (1982) 790; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 775; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1707.
- [61] R. R. Schmidt, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* 95 (1983) 417; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 406; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 543.
- [62] R. R. Schmidt, G. Grundler, *Angew. Chem.* 95 (1983) 805; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 776.
- [63] K. Laescke, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1910.
- [64] R. R. Schmidt, M. Stumpf, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 680.
- [65] G. Grundler, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1826.
- [66] G. Grundler, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* 135 (1985) 203.
- [67] R. R. Schmidt, R. Kläger, *Angew. Chem.* 97 (1985) 60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 65.
- [68] W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1537.
- [69] R. R. Schmidt, J. Michel, *J. Carbohydr. Chem.* 4 (1985) 141.
- [70] R. R. Schmidt, M. Faas, K. H. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1546.
- [71] R. R. Schmidt in P. Böger (Hrsg.): *Wirkstoffe im Zellgeschehen, Konstanzer Bibliothek Bd. 1*, Universitätsverlag Konstanz 1985, S. 55.
- [72] M. G. Hoffmann, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [73] R. R. Schmidt, noch unveröffentlicht.
- [74] R. R. Schmidt, Vortrag 1st Eur. Symp. Carbohydr. Glycoconjugates, Wien 1981.
- [75] J. E. Truelove, A. A. Hussain, H. B. Kostenbader, *J. Pharm. Sci.* 69 (1980) 231.
- [76] F. Cramer, K. Pawelzik, F. W. Lichtenthaler, *Chem. Ber.* 91 (1988) 1555.
- [77] P. Sinay, *Pure Appl. Chem.* 50 (1978) 1437.
- [78] A. Eßwein, *Diplomarbeit*, Universität Konstanz 1984. – Entsprechende Ergebnisse wurden auch mit Phosphonsäuren und Phosphinsäuren erhalten.
- [79] W. Kinzy, R. R. Schmidt, noch unveröffentlicht.
- [80] H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya, D. S. Fullerton, persönliche Mitteilung.
- [81] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 49; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 71.
- [82] P. H. Amvam Zollo, *Dissertation*, Universität Orléans 1983.
- [83] S. J. Cook, R. Khan, J. M. Brown, *J. Carbohydr. Chem.* 3 (1984) 341.
- [84] P. Fügedi, A. Liptak, P. Nanasi, *Carbohydr. Res.* 107 (1982) C 5.
- [85] T. Ogawa, Vortrag, Euchem Conference on Synthesis of Low-Molecular Weight Carbohydrates of Biological Significance, Stockholm, Juni 1982.
- [86] a) A. Slouiany, B. L. Slouiany, *J. Biol. Chem.* 253 (1978) 7301; b) G. Lamblin, M. Lhermitte, A. Boersma, P. Roussel, *ibid.* 255 (1980) 4545; c) E. F. Hounsell, M. Fukuda, M. E. Powell, T. Feizi, S. Hakamori, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 92 (1980) 1143; d) H. van Halbeek, L. Dorland, J. F. G. Vliegenthart, W. E. Hull, G. Lamblin, M. Lhermitte, A. Boersma, P. Russel, *Eur. J. Biochem.* 127 (1982) 7.
- [87] H. J. Jennings, C. W. Lugowski, F. E. Ashton, R. A. Ryan, *Carbohydr. Res.* 112 (1983) 105.
- [88] B. Wegmann, *Diplomarbeit*, Universität Konstanz 1985.
- [89] a) R. R. Schmidt, R. Kläger, *Angew. Chem.* 94 (1982) 215; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 210; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 393; b) P. Zimmermann, *Diplomarbeit*, Universität Konstanz 1984.
- [90] a) P. Tkaczuk, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4393; b) D. Shapiro, H. M. Flowers, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 3327; c) D. Shapiro, A. J. Achter, *Chem. Phys. Lipids* 22 (1978) 197; e) R. Gigg, *ibid.* 26 (1980) 287.
- [91] R. Kläger, *Dissertation*, Universität Konstanz 1985.
- [92] M. Sugimoto, T. Ogawa, *Glycoconjugate J.* 2 (1985) 5.
- [93] M. Sugimoto, T. Horisaki, T. Ogawa, *Glycoconjugate J.* 2 (1985) 11.
- [94] M. Hoffmann, *Diplomarbeit*, Universität Konstanz 1981.
- [95] U. Niedballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 82 (1970) 449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 461.
- [96] D. Horton, J. D. Wandler in W. Pigman, D. Horton, J. D. Wandler (Hrsg.): *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Vol. IB, Academic Press, New York 1980, S. 799–842.
- [97] Siehe [55], dort Lit. [5–11].
- [98] D. Horton, *Methods Carbohydr. Chem.* 2 (1963) 368, 433.
- [99] S. Hanessian, Y. Grindon, *Carbohydr. Res.* 86 (1980) C4.
- [100] a) E. L. Eliel, E. Juaristi, *ACS Symp. Ser.* 87 (1979) 95; b) A. J. Kirby: *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, Berlin 1983, S. 10.
- [101] a) D. Horton, M. J. Miller, *Carbohydr. Res.* 1 (1969) 335; b) V. Paces, J. Frgala, *J. Chromatogr.* 79 (1979) 373; c) I. Goodman, L. Salce, G. H. Hitchings, *J. Med. Chem.* 11 (1968) 516.
- [102] a) S. Hanessian, A. G. Pernet, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 33 (1976) 111; b) J. G. Buchanan in W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby (Hrsg.): *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 9, Springer, New York 1983, S. 284.
- [103] a) S. Hanessian: *Total Synthesis of Natural Products. The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford 1983; b) T. D. Inch, *Tetrahedron* 40 (1984) 3161.
- [104] a) G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1823; b) A. Giannis, K. Sandhoff, *ibid.* 26 (1985) 1479, zit. Lit.
- [105] G. Effenberger, *Dissertation*, Universität Konstanz 1985.
- [106] a) J. R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. Naulet, P. Sinaý, *Nouv. J. Chim.* 2 (1978) 389; b) J. C. Jacquinet, P. Sinaý, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 720; c) J. C. Jacquinet, *Tetrahedron* 35 (1979) 365; d) M.-L. Milat, P. Sinaý, *Angew. Chem.* 91 (1979) 501; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 464; e) J.-C. Jacquinet, P. Sinaý, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 319; f) J.-C. Jacquinet, D. Duchet, M.-L. Milat, P. Sinaý, *ibid.* 1981, 326; g) M.-L. Milat, P. Sinaý, *Carbohydr. Res.* 92 (1981) 183; h) M.-L. Milat, P. Amvam Zollo, P. Sinaý, *ibid.* 100 (1982) 263; i) P. H. Amvam Zollo, J.-C. Jacquinet, P. Sinaý, *ibid.* 122 (1983) 201; j) P. J. Garegg, T. Koarmström, *ibid.* 90 (1981) 61.
- [107] a) V. Dourtoglou, J.-C. Ziegler, B. Gross, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4371; b) V. Dourtoglou, B. Gross, *J. Carbohydr. Chem.* 2 (1983) 57.
- [108] T. Mukaiyama, Y. Hashimoto, Y. Hayashi, S. Shoda, *Chem. Lett.* 1984, 557.
- [109] T. Mukaiyama, Y. Hashimoto, S. Shoda, *Chem. Lett.* 1983, 935.
- [110] S. Shoda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1979, 847.
- [111] H. Tsutsumi, Y. Kawai, Y. Ishido, *Chem. Lett.* 1978, 629.
- [112] H. Tsutsumi, Y. Ishido, *Carbohydr. Res.* 88 (1981) 61.
- [113] H. Tsutsumi, Y. Ishido, *Carbohydr. Res.* 111 (1982) 75.
- [114] S. Horvat, L. Varga, J. Horvat, *Synthesis*, im Druck.
- [115] Y. Ishido, S. Inaba, A. Matsuno, T. Yoshino, H. Umezawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 1382.
- [116] B. Helferich, E. Schmitz-Hillebrecht, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 66 (1933) 378.
- [117] R. U. Lemieux, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 9 (1954) 1.
- [118] R. I. Sarybaeva, V. A. Afanas'ev, G. E. Zaikov, L. S. Shchelokova, *Russ. Chem. Rev.* 46 (1977) 722.
- [119] S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* 59 (1977) 261.
- [120] M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* 72 (1979) C 12.
- [121] J. Dahmén, T. Frejd, G. Magnusson, G. Noori, *Carbohydr. Res.* 114 (1983) 328.
- [122] a) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, B. Blunuf, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1234; b) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Angew. Chem.* 87 (1975) 417; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 421.
- [123] T. Ogawa, K. Beppu, S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.* 93 (1981) C 6.
- [124] H. Paulsen, M. Paal, *Carbohydr. Res.* 135 (1984) 53.
- [125] S. Hanessian, J. Banoub, *Tetrahedron Lett.* 1976, 657, 661.
- [126] T. Mukaiyama, S. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Lett.* 1984, 907.
- [127] R. R. Schmidt, J. Michel, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4787.
- [128] J. Leroux, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* 94 (1981) 108.
- [129] A. F. Bochkov, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 39 (1975) 355.
- [130] A. F. Bochkov, V. I. Betanely, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 30 (1973) 418.
- [131] H. Bredereck, A. Wagner, D. Geissel, P. Gross, U. Hütten, H. Oh, *Chem. Ber.* 95 (1962) 3056.
- [132] N. K. Kochetkov, N. N. Malysheva, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3093, zit. Lit.
- [133] N. K. Kochetkov, L. V. Backinowsky, Y. E. Tsvetkov, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3681.
- [134] L. V. Backinowsky, Y. E. Tsvetkov, N. F. Balan, N. E. Byramova, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 85 (1980) 209.
- [135] F. Micheel, O. E. Brodbeck, *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 1107, zit. Lit.
- [136] R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.* 31 (1953) 949.
- [137] G. Maghim, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 77 (1968) 575.
- [138] R. U. Lemieux, G. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 4117.
- [139] R. U. Lemieux, H. F. Bauer, *Can. J. Chem.* 32 (1954) 340.
- [140] P. C. Wyss, J. Kiss, W. Arnold, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 1847.
- [141] L.-F. Tietze, P. Marx, *Chem. Ber.* 111 (1978) 2441.
- [142] M. Claeysens, E. Saman, C. K. DeBruyne, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides* 5 (1978) 33.
- [143] F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, L. Toma, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 807.
- [144] L.-F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, *Synthesis* 1982, 946.
- [145] L.-F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4661.

- [146] a) L.-F. Tietze, U. Niemeyer, P. Marx, K. H. Glüsenkamp, L. Schwenen, *Tetrahedron* 36 (1980) 735; b) L.-F. Tietze, R. Fischer, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3239; c) *Angew. Chem.* 93 (1981) 1002; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 969.
- [147] L.-F. Tietze, R. Fischer, *Angew. Chem.* 95 (1983) 902; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 902.
- [148] A. A. Pavia, J. M. Rocheville, S. N. Ung, *Carbohydr. Res.* 79 (1980) 79.
- [149] T. G. Bonner, E. J. Bourne, S. McNally, *J. Chem. Soc.* 1962, 761.
- [150] B. Helferich, R. Goetz, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* 62 (1929) 2788.
- [151] a) R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 34 (1974) 79; b) T. J. Lucas, C. Schuerch, *ibid.* 39 (1975) 39; c) V. Maronsek, T. J. Lucas, P. J. Wheat, C. Schuerch, *ibid.* 60 (1978) 85; d) R. Eby, C. Schuerch, *ibid.* 50 (1976) 203; e) R. Eby, *ibid.* 70 (1979) 75; f) R. Eby, C. Schuerch, *ibid.* 77 (1979) 61.
- [152] G. Wulff, U. Schröder, J. Wichelhaus, *Carbohydr. Res.* 72 (1979) 280.
- [153] S. Koto, Y. Hamada, S. Zen, *Chem. Lett.* 1975, 587.
- [154] a) N. Morishima, S. Koto, S. Zen, *Chem. Lett.* 1982, 1039; b) S. Koto, N. Morishima, M. Owa, S. Zen, *Carbohydr. Res.* 130 (1984) 73.
- [155] R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 102 (1982) 131.
- [156] V. K. Srivastava, S. J. Sondheimer, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 86 (1980) 203.
- [157] V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 79 (1980) C13; *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1121.
- [158] S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* 53 (1977) C13.
- [159] a) G. Grynkiewicz, *Carbohydr. Res.* 53 (1977) C11; b) H. Achenbach, J. Witzke, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2384.
- [160] a) W. A. Szarek, H. C. Jarell, J. K. N. Jones, *Carbohydr. Res.* 57 (1977) C13; b) O. Mitsumobu, *Synthesis* 1981, 1.
- [161] J. F. Kronzer, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 34 (1974) 71.
- [162] P. J. Garegg, P. Ossowski, *Acta Chem. Scand.* 37 (1983) 249.
- [163] A. Lubineau, A. Malleron, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1713.
- [164] A. C. West, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 1333.
- [165] F. J. Kronzer, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 33 (1974) 273.
- [166] R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 39 (1975) 33.
- [167] R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* 43 (1965) 2205.
- [168] H. Lönn, *Chem. Commun. Univ. Stockholm* 1984, No. 2.
- [169] H. Lönn, *Carbohydr. Res.* 139 (1985) 105.
- [170] H. Lönn, *Carbohydr. Res.* 139 (1985) 115.
- [171] K. Yamashita, Y. Tachibana, S. Takada, I. Matsuda, S. Arashima, A. Kobata, *J. Biol. Chem.* 254 (1979) 4820.
- [172] S. Hanessian, Y. Guindon, *Carbohydr. Res.* 86 (1980) C3.
- [173] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2430.
- [174] R. J. Ferrier, R. H. Furneaux, P. C. Tyler, *Carbohydr. Res.* 58 (1977) 397.
- [175] Y. Pockier, D. N. Kevill, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1969) 4771, zit. Lit.
- [176] E. Rücker, *Dissertation*, Universität Konstanz 1980.
- [177] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garrett, 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. Mathews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3215.
- [178] A. A. Pavia, S. N. Ung-Chhun, J. L. Durand, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3158.
- [179] O. Larm, K. Larsson, M. Wannong, *Acta Chem. Scand.* B31 (1977) 475.
- [180] R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviyasar, *Carbohydr. Res.* 27 (1973) 55.
- [181] R. J. Ferrier, S. R. Haines, *Carbohydr. Res.* 127 (1984) 157.
- [182] J. W. VanCleve, *Carbohydr. Res.* 70 (1979) 161.
- [183] P. J. Garegg, C. Henrichson, T. Norberg, *Carbohydr. Res.* 116 (1983) 162.
- [184] S. Hanessian, C. Bacquet, N. Lehong, *Carbohydr. Res.* 80 (1980) C17.
- [185] T. Mukaiyama, T. Nakatsuka, S. Shoda, *Chem. Lett.* 1979, 487.
- [186] S. Koto, T. Uchida, S. Zen, *Chem. Lett.* 1972, 1049.
- [187] T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* 1981, 431.
- [188] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4189.
- [189] K. C. Nicolaou, J. L. Randall, G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5556.
- [190] S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1379.
- [191] Y. V. Voznij, L. N. Koikov, A. A. Galoyan, *Carbohydr. Res.* 132 (1984) 339.
- [192] G. H. Klemm, R. J. Kaufman, R. S. Sishu, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2927.
- [193] G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3.
- [194] Y. Araki, K. Watanabe, F.-H. Kuan, K. Itoh, N. Kobayashi, Y. Ishido, *Carbohydr. Res.* 127 (1984) C3.
- [195] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, A. Chucholowski, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1153.
- [196] H. Paulsen, M. Paal, D. Hadamczyk, K.-M. Steiger, *Carbohydr. Res.* 131 (1984) C1.
- [197] G. M. Whitesides, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* 97 (1985) 617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 617.