

$T = 24 \pm 1^\circ\text{C}$ im Meßbereich $2.0^\circ < \theta < 22.5^\circ$, ω -Scan, variable Scan-Breite, Meßzeit $t_{\max} = 60$ s. Von 6867 gemessenen Reflexen sind nach Mitteilung und Korrektur einer leichten Zersetzung 2548 (NO) unabhängige Reflexe mit $I > 1.0\sigma(I)$ und 262 (NV) Parameter „full matrix least squares“ verfeinert worden. $R = 0.036$; $R_w = 0.030$; GOF = 2.259. – Die Strukturlösung erfolgte mit Patterson-Methode und Differenz-Fourier-Technik; empirische Absorptionskorrektur ($\mu = 7.7 \text{ cm}^{-1}$). Die Wasserstofflagen sind Differenz-Fourier-Synthesen entnommen und mit kollektivem isotropen Temperaturfaktor verfeinert. Anomale Dispersion ist berücksichtigt. Nach dem letzten Verfeinerungscyclus beträgt die Restelektronendichte $+0.41 \text{ e}^{-3} \text{ \AA}^{-3}$ bei einem shift/err < 0.00 . – Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53960, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[7] E. Maréchal, J. P. Tortai, *C.R. Acad. Sci. Paris* 267 (1968) 467.

Anwendung der Dimethyl(phenyl)silyl-Gruppe als Äquivalent einer Hydroxyfunktion bei der Synthese eines L-glycero- α -D-manno-Heptopyranosid-haltigen Trisaccharids aus der dephosphorylierten „inner core“-Region von *Neisseria meningitidis* **

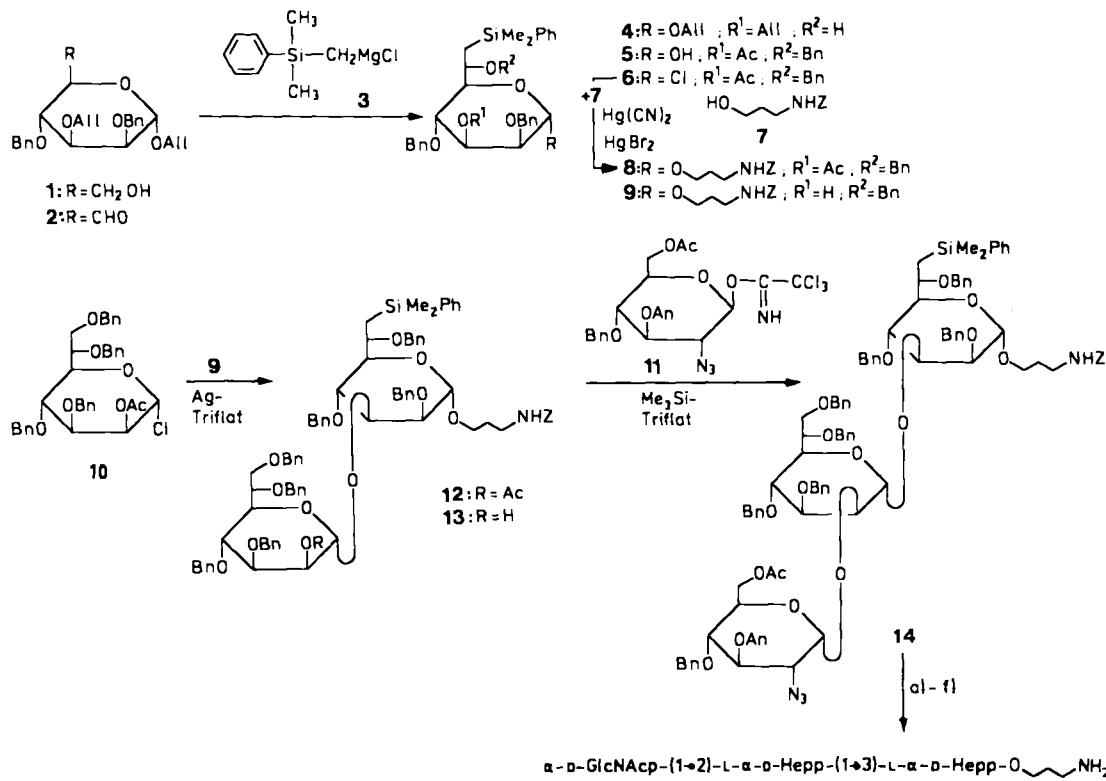
Von Geert J. P. H. Boons, Mark Overhand,
Gijs A. van der Marel und Jacques H. van Boom *

Vor kurzem sind die Strukturen der größten dephosphorylierten Oligosaccharide der L2-, L3- und L5-Serotyp-Lipo-

polysaccharide aus *Neisseria meningitidis* aufgeklärt worden^[1]. Die „core“-Region setzt sich aus einer strukturell invarianten „outer core“-Lacto-N-neotetrose-Einheit und aus einer „inner core“-Region mit Mikroheterogenität zusammen. Aus immunologischen Studien^[2] geht hervor, daß sich die Determinanten für die Serotyp-Spezifität und die Kreuzreaktivität der Lipopolysaccharide größtenteils in der „inner core“-Region der Oligosaccharide befinden. Weiterhin ergab sich, daß Ethanolaminophosphat-Substituenten in nativen Lipopolysacchariden serologisch ohne größere Bedeutung sind.

Um das Verhalten der „inner core“-Region als Antigen und die Spezifität von Antikörpern gegen diese Region untersuchen zu können, haben wir das dephosphorylierte „inner core“-L5-Trisaccharid **15** synthetisiert, das eine Aminopropylgruppe zur Verknüpfung mit einem makromolekularen Träger enthält (Schema 1).

Wesentlich für die Synthese von **15** ist die Zugänglichkeit geeignet geschützter L-glycero-D-manno-Heptopyranosid-Bausteine (L-D-Hepp). Frühere Untersuchungen^[3] ließen vermuten, daß das Allyl- α -D-manno-hexodialdo-1,5-pyranosid **2** durch Umsetzung mit dem Grignard-Reagens **3** um eine Hydroxymethylengruppe zum Schlüsselbaustein L-D-Hepp **4** verlängert werden kann. **4** enthält an C-7 eine Dimethyl(phenyl)silyl-Gruppe als Äquivalent einer Hydroxygruppe. Das Substrat **2** wurde durch Swern-Oxidation aus Verbindung **1** erhalten, die in 30 % Ausbeute aus Allyl- α -D-manno-pyranosid^[4] hergestellt wurde. **2** und **3** reagieren tatsächlich mit



Schema 1. a) Dioxan, CH_3OH , 4N NaOH (29:9:2, v/v), 3 h, 50°C . b) Pyridin, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$, H_2O (30:10:1, v/v), H_2S , 18 h, 20°C . c) Ac_2O , Pyridin (1:1, v/v), 3 h, 20°C . d) AcOH , AcOOH , NaOAc , KBr , 2 h, $10-20^\circ\text{C}$. e) CH_3OH , NaOCH_3 . f) Pd-C , 18 h, 1 bar. – Ag- und $\text{Me}_3\text{Si}-\text{Triflat}$ = Silber- bzw. Trimethylsilyltrifluormethansulfonat. All = Allyl, Bn = Benzyl, An = Anisoyl, Z = Benzyloxycarbonyl.

[*] Prof. Dr. J. H. van Boom, Drs. G. J. P. H. Boons, M. Overhand, Dr. G. A. van der Marel
Gorlaeus Laboratories
P.O. Box 9502, NL-2300 RA Leiden (Niederlande)

[**] Diese Arbeit wurde durch das WHO-Programm für die Entwicklung von Impfstoffen gefördert.

guter Diastereomeren-Reinheit^[3] ($\geq 95\%$) in 70 % Ausbeute zum Schlüsselbaustein **4** [$[\alpha]^{20}_{\text{D}} + 26.9$ ($c = 0.99$, CHCl_3)]. Durch die folgenden gängigen Reaktionsschritte konnte **4** in einer Gesamtausbeute von 42 % in Verbindung **5** übergeführt werden: Benzylierung^[5], einstufige Desalylierung^[6], Acetylierung und regioselektive Desacetylierung^[7]. Durch

Umsetzung von **5** mit dem Vilsmeier-Reagenz^[8] (Chlordin-methylformamidiniumchlorid) wurde Verbindung **6** erhalten, die sich mit **7** in situ unter Helferich-Bedingungen^[9] in Ether zu **8** kuppeln ließ [Ausbeute: 76%; $[\alpha]_D^{20} + 32.4$ ($c = 1.05, \text{CHCl}_3$); 300 MHz-¹H-NMR ($\text{CDCl}_3, \text{TMS}$): $\delta = 4.90$ (1-H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz), 5.17 (3-H, $J_{2,3} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz), 1.35 (7a-H und 7b-H)]. Zemplén-Desacetylierung von **8** führte quantitativ zu **9**.

Die Glycosidierung des Acceptors **9** mit dem Donor **10**, der durch eine ähnliche^[10] Hydroxymethylen-Addition über ein Silan dargestellt werden konnte, gelang mit Silbertriflat^[11] in Abwesenheit von Basen und führte in 72% Ausbeute zum Disaccharid **12** [$[\alpha]_D^{20} + 19.8$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); 300 MHz-¹H-NMR ($\text{CDCl}_3, \text{TMS}$): $\delta = 5.12$ (1-H, $J_{1,2} = 1.5$ Hz), 4.87 (1-H, $J_{1,2} = 2.0$ Hz), 1.36 (7a-H und 7b-H)].

Der Glycosylimidat-Donor **11** konnte über eine dreistufige Synthesesequenz aus 1,6-Anhydro-2-azido-2-desoxy-3-O-anisoyl-4-O-benzyl-β-D-glucopyranose^[12] erhalten werden, und zwar durch Acetolyse^[13], Desacetylierung^[17] an C-1 und anschließende Umsetzung mit Trichloracetonitril in Gegenwart von Kaliumcarbonat^[14].

Das Disaccharid **12** wurde durch Zemplén-Desacetylierung in Verbindung **13** übergeführt. **13** konnte mit dem Glycosyl-Donor **11** in Gegenwart von Trimethylsilyl-triflat^[15] und 4 Å-Molekularsieb (CH_2Cl_2) in 92% Ausbeute zum vollständig geschützten Trisaccharid **14** gekuppelt werden [$[\alpha]_D^{20} + 83.8$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); 300 MHz-¹H-NMR ($\text{CDCl}_3, \text{TMS}$): $\delta = 5.27$ (1'-H, $J_{1,2} = 1.5$ Hz), 4.79, 4.71 (1''-H, $J_{1,2} = 3.0$), 1.36 (7a-H und 7b-H)].

Mit NaOH wurden zunächst die Basen-labilen Schutzgruppen von **14** abgespalten. Dann wurde die Azidgruppe mit H_2S reduziert^[16] und die Aminfunktion sowie die beiden Hydroxygruppen mit Essigsäureanhydrid reacetyliert. Anschließend erfolgte die Abspaltung der Dimethyl(phenyl)silyl-Gruppe durch KBr und AcOOH in der Dunkelheit^[17]. Die beiden O-Acetylgruppen ließen sich unter Zemplén-Bedingungen abspalten. Zuletzt wurden die Benzyloxycarbonylgruppe und die Benzylgruppen hydrogenolytisch entfernt (*tert*-Butylalkohol/Wasser/Essigsäure 5:1:1). Das dabei entstehende Rohprodukt **15** wurde chromatographisch an Sephadex LH-20 gereinigt. Die sechstufige Umwandlung von **14** in das ungeschützte, α-glycosidisch verknüpfte Trisaccharid **15** verläuft mit einer Gesamtausbeute von 30% [$[\alpha]_D^{20} + 103.7$ ($c = 1.0, \text{H}_2\text{O}$); 300 MHz-¹H-NMR (D_2O , bezogen auf HDO, $\delta = 4.75$): $\delta = 5.34$ (1'-H, $J_{1,2} = 1.5$ Hz), 5.07 (1''-H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz), 4.81 (1-H, $J_{1,2} = 1.5$ Hz)]. Die angegebenen Daten stimmen sowohl mit den Daten für andere synthetische Oligosaccharide mit L-D-Hepp-Einheiten^[18] als auch mit den Daten des Naturstoffs überein, der – bis auf den Spacer – dieselbe Sequenz^[1 b] aufweist.

Der hier beschriebene Syntheseweg macht deutlich, daß die Dimethyl(phenyl)silyl-Gruppe als Maskierung für Hydroxygruppen sich nicht nur mit gebräuchlichen Reaktionen der Zuckerchemie zum selektiven Schutz von Hydroxygruppen verträgt, sondern auch mit gängigen und stereoselektiven Kupplungsreaktionen von Glycosiden vereinbar ist.

Eingegangen am 7. Juni 1989 [Z 3381]

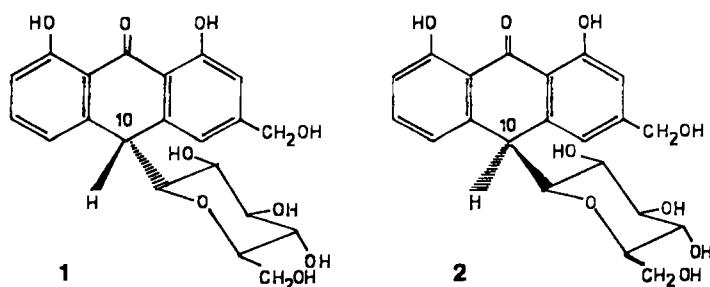
- [1] a) H. J. Jennings, M. Beurret, A. Gamian, F. Michon, *Antonie van Leeuwenhoek* 53 (1987) 519; b) H. J. Jennings, K. G. Johnson, L. Kenne, *Carbohydr. Res.* 121 (1983) 233; c) J. McLeod Griffis, H. Schneider, R. E. Mandrell, R. Yamasaki, G. A. Jarvis, J. J. Kim, B. W. Gibson, R. Hamaden, M. A. Apicella, *Rev. Infect. Dis.* 10 (suppl. 2), (1988) S 287.
- [2] H. J. Jennings, C. Lugowski, F. E. Ashton, *Infect. Immun.* 43 (1984) 407.
- [3] G. J. P. H. Boons, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 229.
- [4] A. Y. Chernyak, A. B. Levinsky, B. A. Dmitriev, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 128 (1984) 269.

- [5] S. Czernecki, G. Georgoulis, C. Provelenghion, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3535.
- [6] R. Boss, R. Scheffold, *Angew. Chem.* 88 (1976) 578; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 558.
- [7] G. Excoffier, D. Gagnaire, J.-P. Utille, *Carbohydr. Res.* 39 (1975) 368.
- [8] H. H. Bossard, R. Mory, M. Schmidt, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 1653.
- [9] B. Helferich, W. Olst, *Chem. Ber.* 95 (1962) 2612; b) H. M. Flowers, *Methods Carbohydr. Chem.* 6 (1972) 474.
- [10] G. J. P. H. Boons, P. A. M. van der Klein, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 107 (1988) 507; Verbindung **10** wurde bereits von Paulsen et al. [18a] auf anderem Weg dargestellt.
- [11] S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* 53 (1977) C13–C16.
- [12] M. Kloosterman, M. P. de Nijs, J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.* 5 (1986) 215.
- [13] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3102.
- [14] R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1343.
- [15] W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1537.
- [16] P. J. Garegg, M. Haraldsen, H. Lönn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.* 4 (1987) 231.
- [17] I. Flemming, P. E. J. Sanderson, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4429.
- [18] a) H. Paulsen, A. C. Heitmann, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 1061; b) H. Paulsen, A. Wulff, A. C. Heitmann, *ibid.* 1988, 1073; c) K. Driewisz, A. Banaszek, A. Zamojski, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1569.

Bestimmung der Konfiguration der beiden diastereomeren C-Glucosylanthrone Aloin A und B

Von Hans W. Rauwald*, Karsten Lohse und Jan W. Bats

Aloin [10-(β-D-Glucopyranosyl)-1,8-dihydroxy-3-hydroxymethyl-9(10H)-anthracenon], das in mindestens 68 Aloe-Arten^[1] vorkommt, ist Hauptinhaltsstoff und Hauptwirkstoff der weltweit als Arzneimittel verwendeten Drogen *Aloe barbadensis* und *Aloe capensis*. Der ersten Isolierung im Jahre 1851^[2] folgten 1945 die Ermittlung der korrekten Summenformel^[3] und 1952 die Bestimmung der Konstitutionsformel als C-Glucosylanthronerivat^[4]. Das bereits früher vermutete Vorkommen von Diastereomeren konnte 1979 durch HPLC-Trennung in die Aloine B **1** und A **2** bestätigt werden^[5, 6]. Durch Partialsynthese^[6] und ¹H-NMR-Analyse^[7] wurde gezeigt, daß der D-Glucosylrest in beiden Aloinen mit dem Anthronsystem β-verknüpft ist. Demnach unterscheiden sich **1** und **2** nur durch die Konfiguration an C10. Eine Konfigurationsbestimmung der beiden Diastereo-



mere anhand der ¹H-NMR-Spektren wie in^[6] ist nach neuern, umfassenden Untersuchungen nicht möglich, da keine signifikanten Unterschiede in den chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Signale beider Aloine bestehen^[7]. Die Konfigurationen mußten daher durch eine

[*] Prof. Dr. H. W. Rauwald, K. Lohse
Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität
Georg-Voigt-Straße 16, D-6000 Frankfurt am Main 11
Dr. J. W. Bats
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50