

Schema 2. Synthese von Deglycobleomycin A₂.

LiOH, THF/CH₃OH/H₂O 3:1:1; 0 °C, 1.5 h, 98%) zu **20** und anschließende direkte Verknüpfung mit synthetisch hergestelltem Tetrapeptid S **22**^[17] zu **23**^[18] (3 Äquiv. Dicyclohexylcarbodiimid (DDC), 1.0 Äquiv. HOBT, 2.5 Äquiv. NaHCO₃, DMF, 25 °C, 72 h, 64%) verlief ohne Einführung weiterer Schutzgruppen. Die abschließende Deblockierung von **23** (Trifluoressigsäure (TFA), 25 °C, 45 min, 60%) ergab Deglycobleomycin A₂ **1**^[18], das nach den Ergebnissen von ¹H-NMR- und IR-Spektroskopie sowie normaler und hochauflösender Massenspektrometrie, aber auch von Dünnschichtchromatographie und HPLC mit authentischem Material^[19] identisch war.

Eingegangen am 15. Oktober 1992 [Z 5629]

- [1] M. Ohno, M. Otsuka in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics* (Hrsg.: G. Lukacs, M. Ohno), Springer, New York, 1990, S. 387.
- [2] T. Takita, Y. Umezawa, S. Saito, H. Morishima, H. Naganawa, H. Umezawa, T. Tsuchiya, T. Miyake, S. Kageyama, S. Umezawa, Y. Muraoka, M. Suzuki, O. Otsuka, M. Narita, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 521; Y. Aoyagi, K. Katano, H. Suguna, J. Primeau, L.-H. Chang, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5537; T. Takita, Y. Umezawa, S. Saito, H. Morishima, H. Umezawa, Y. Muraoka, M. Suzuki, M. Otsuka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 671; S. Saito, Y. Umezawa, H. Morishima, T. Takita, H. Umezawa, M. Narita, M. Otsuka, S. Kobayashi, M. Ohno, *ibid.* 1982, 23, 529; Y. Aoyagi, H. Suguna, N. Murugesan, G. M. Ehrenfeld, L.-H. Chang, T. Ohgi, M. S. Shekhani, M. P. Kirkup, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5237.
- [3] H. Umezawa, *Pure Appl. Chem.* 1971, 28, 665.

- [4] H. Umezawa, T. Takita, S. Saito, Y. Muraoka, K. Takahashi, H. Ekimoto, S. Minamide, K. Nishikawa, T. Fukuoka, T. Nakatani, A. Fujii, A. Matsuda in *Bloemycin Chemotherapy* (Hrsg.: B. I. Sikic, M. Rosenweig, S. K. Carter), Academic Press, Orlando, FL, USA, 1985, S. 289.
- [5] T. Owa, A. Haupt, M. Otsuka, S. Kobayashi, N. Tomioka, A. Itai, M. Ohno, T. Shiraki, M. Uesugi, Y. Sugiyara, K. Maeda, *Tetrahedron* 1992, 48, 1193; B. J. Carter, K. S. Reddy, S. M. Hecht, *ibid.* 1991, 47, 2463; D. L. Boger, R. F. Menezes, Q. Dang, W. Yang, *BioMed. Chem. Lett.* 1992, 2, 261.
- [6] D. L. Boger, R. F. Menezes, Q. Dang, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4333.
- [7] Strukturbestimmung von Pyrimidoblaumsäure: a) T. Yoshioka, Y. Muraoka, T. Takita, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Antibiot.* 1972, 25, 625; Synthese: b) Y. Umezawa, H. Morishima, S. Saito, T. Takita, H. Umezawa, S. Kobayashi, M. Otsuka, M. Narita, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6630; c) M. Otsuka, M. Narita, M. Yoshida, S. Kobayashi, M. Ohno, Y. Umezawa, H. Morishima, S. Saito, T. Takita, H. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 520; d) H. Arai, W. K. Hagmann, H. Suguna, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6631; e) Y. Aoyagi, M. S. Chorghade, A. A. Padmapriya, H. Suguna, S. M. Hecht, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6291.
- [8] D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, CA, USA, 1987.
- [9] E. Ott, *Chem. Ber.* 1919, 52, 656; C. Grundmann, G. Weisse, S. Seide, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1952, 577, 77.
- [10] D. L. Boger, Q. Dang, *Tetrahedron* 1988, 44, 3379; D. L. Boger, Q. Dang, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1631.
- [11] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1737; D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *ibid.* 1981, 103, 2127.
- [12] M. Otsuka, M. Yoshida, S. Kobayashi, M. Ohno, Y. Umezawa, H. Morishima, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2109.
- [13] D. J. Hart, *Chem. Rev.* 1989, 89, 1447.
- [14] Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, S. Tsukagoshi, E. Fujita, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1148; T. Yamada, H. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1987, 293, 1986, 915.
- [15] Das Zinnolat **10** erwies sich als wirksamer als das Titanenolat (TiCl₄, 20–30 % Ausbeute, **11a**:**11b** = 9:1) und ergab die gleichen Produkte mit ähnlicher Diastereoselektivität. Das Di-n-butylboronylenolat war unwirksam.
- [16] Die Isomere *anti*-**11a** und *syn*-**11a** wurden durch ihre unabhängige Umsetzung zu **12** korreliert, die absolute Konfiguration am neu entstandenen Asymmetriezentrum wurde durch die Umsetzung von **12** zu natürlich vorkommender (–)-Pyrimidoblaumsäure **2** wie auch durch den Einbau in Deglycobleomycin A₂ bestimmt. Die Zuordnung der relativen Konfigurationen von *anti*-**11a** und *syn*-**11a** erfolgte durch ihre unabhängige Umsetzung zum Cyclocarbamat, das durch NaBH₄-Reduktion des Acyloxazolidinons zum primären Alkohol und anschließende Reaktion mit Phosgen entsteht. Die axiale und die äquatoriale Anordnung des Thiomethylsubstituenten wurde über ¹H-NMR-Kopplungskonstanten, Halbwertsbreiten und 2D-¹H-¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Die Epimerisierung von *anti*-**11a** zu *syn*-**11a** geschieht an dem MeS-tragenden C-Atom.
- [17] D. L. Boger, R. F. Menezes, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4331.
- [18] **12**: $[\alpha]_D^{25} - 19.3$ ($c = 0.29$, CHCl₃), Fp = 122–124 °C (EtOAc-Hexan); **13**: $[\alpha]_D^{25} - 10.8$ ($c = 0.36$, EtOH), Fp = 157–159 °C (iPrOH-Hexan), Lit. [7e]: $[\alpha]_D^{25} - 7.5$ ($c = 1.0$, EtOH), Fp = 159–162 °C (iPrOH); **14**: $[\alpha]_D^{25} - 35.6$ ($c = 0.8$, H₂O), Fp = 220–222 °C (EtOH-Hexan), Lit. [7b]: -32.8 ($c = 0.75$, H₂O), Fp = 223–225 °C (EtOH), Lit. [7e]: $[\alpha]_D^{25} - 33.6$, Fp = 220–222 °C; (–)-Pyrimidoblaumsäure **2**: $[\alpha]_D^{25} - 26.7$ ($c = 0.12$, H₂O); **15**: $[\alpha]_D^{25} - 1.1$ ($c = 0.2$, CHCl₃), Fp = 121–123 °C (EtOAc-Hexan); **16**: $[\alpha]_D^{25} + 37.7$ ($c = 0.6$, EtOH), Fp = 69–72 °C (iPrOH-Hexan), Lit. [7e]: $[\alpha]_D^{25} + 14.8$ ($c = 1.0$, EtOH), Fp = 64–66 °C (iPrOH); **17**: $[\alpha]_D^{25} + 20.8$ ($c = 0.4$, H₂O), Fp = 221–223 °C (EtOH-Hexan), Lit. [7e]: $[\alpha]_D^{25} + 20.8$ ($c = 0.65$, H₂O), Fp = 221 °C (EtOH); *epi*(+)-Pyrimidoblaumsäure: $[\alpha]_D^{25} + 20.1$ ($c = 0.1$, H₂O); **19**: $[\alpha]_D^{25} + 18.3$ ($c = 0.08$, CH₃OH); **20**: $[\alpha]_D^{25} - 12.5$ ($c = 0.07$, CH₃OH); **23**: $[\alpha]_D^{25} - 21$ ($c = 0.03$, CH₃OH).
- [19] D. L. Boger, R. F. Menezes, W. Yang, *BioMed. Chem. Lett.* 1992, 2, 959.

S-glycosyierte Cyclopeptide **

Von *Manfred Gerz, Hans Matter und Horst Kessler*

Die immense biologische Bedeutung natürlicher Glycopeptide^[1–3] legt den Gedanken nahe, Modifikationen derselben zu pharmazeutischen Zwecken einzusetzen. Ein Ziel

[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dr. M. Gerz, Dr. H. Matter
Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

ist dabei die Erhöhung der Stabilität einer solchen Substanz unter physiologischen Bedingungen. Während der Peptidteil durch Cyclisierung vor der Proteolyse durch Exopeptidasen geschützt werden kann, bietet sich für die Stabilisierung der Glycosidbindung des Saccharideils der Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel an. Die höhere chemische Stabilität von *S*-Glycosylaminosäuren ist durch Untersuchungen von Baran und Drabarek belegt^[4]. Cyclische *S*-Glycopeptide werden zweckmäßigerweise durch Peptidsynthese mit glycosylierten Aminosäurebausteinen hergestellt, da eine nachträgliche Glycosylierung cyclischer Peptide aufgrund ihrer Konformation unter Umständen nicht möglich ist. Durch den Vergleich der Raumstruktur eines cyclischen *S*-Glycopeptides als Modellverbindung mit analogen cyclischen Glycopeptiden ist ein Studium von Peptid-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen möglich.

Wir beschreiben nun einen neuen Zugang zu *S*-glycosylierten Cysteinderivaten (siehe Tabelle 1) und deren Verwendung zur Synthese des cyclischen glycosylierten Hexapeptids *cyclo*-(D-Pro¹-Phe²-Ala³-Cys⁴(β-D-galactopyranosyl)-Phe⁵-Phe⁶-). Dessen Struktur in [D₆]DMSO wurde durch Kombination von 2D-NMR-Spektroskopie und Moleküldynamik(MD)-Simulationen bestimmt und mit den Strukturen analoger Hexapeptide verglichen.

Die bisherigen Synthesen von *S*-Glycosylcysteinbausteinen^[4-6] lieferten *S*-glycosyierte Aminosäurederivate, deren Amino-, Carboxy- und Hydroxyfunktionen nicht orthogonal geschützt waren und die sich damit für die Peptidsynthese nicht eigneten. Eine Ausnahme bildet die kürzlich von Eloffson et al. vorgestellte *S*-Glycosylierung C-terminal ungeschützter Fmoc-Aminosäuren unter Lewis-Säure-Katalyse, deren Produkte zur Festphasensynthese linearer *S*-Glycopeptide eingesetzt wurden^[7].

Zur Darstellung eines *tert*-Butoxycarbonyl(BOC)-geschützten Glycosylcysteinderivates mit freier Carboxyfunktion wird *N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)cystin zunächst mit Triethylphosphoran^[8] reduziert (92%), und das erhaltene Cysteinderivat mit Natriumhydrid in das Dianion überführt, welches mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-galactopyranosylbromid (Acetobromgalactose) in 66% Ausbeute zur *S*-Glycosylaminosäure umgesetzt werden kann (Weg A). Eine höhere Ausbeute erzielen wir durch Reduktion und Deprotonierung in einem Schritt (Weg B): Reduktion von *N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)cystin mit Natrium in flüssigem Ammoniak liefert direkt das S,O-Dianion, das nach Entfernen des Ammoniaks in wasserfreiem THF aufgenommen wird und nach Umsetzung mit Acetobromgalactose in 75% Ausbeute das gewünschte β-Thiogalactosid ergibt (Schema 1).

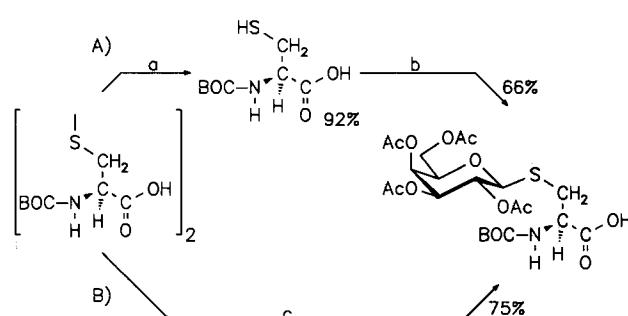
Aufgrund von Reinigungsproblemen bei Produkten mit freier Carboxyfunktion werden auch die *S*-glycosylierten, *C*- und *N*-terminal geschützten Cysteinderivate dargestellt, die im Gegensatz zu den erstgenannten gut durch Chromatographie an Kieselgel zu reinigen waren. Ogawa et al. setzten

β-konfigurierte Peracetylzucker zu Methyl-β-thioglycosiden um^[9]. Z-Cys(Bu₃Sn)-OBzl (Z = Benzyloxycarbonyl), das durch azeotrope Stannylierung von Z-Cys-OBzl mit (Bu₃Sn)₂O in Toluol am Wasserabscheider dargestellt wurde^[10], ergibt bei der Umsetzung mit Pentaacetyl-β-D-galactose unter SnCl₄-Katalyse das β-konfigurierte Produkt in 51% Ausbeute. Unter Koenigs-Knorr-Bedingungen^[11] gelingt die *S*-Glycosylierung des gleichen Aminosäurederivats mit Acetobromgalactose und HgBr₂ in 60% Ausbeute. Die Glycosylierungsausbeute hängt deutlich vom Raumbedarf der Schutzgruppe der Aminofunktion ab: Die BOC-Schutzgruppe verhindert die Glycosylierung vollständig, auch bei gleichzeitigem Schutz der Carboxyfunktion durch die sterisch anspruchslose Allylgruppe (auf Schwierigkeiten bei der Glycosylierung von BOC-geschützten Aminosäuren stießen bereits Paulsen et al.^[12]). Mit der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe hingegen gelingt die Glycosylierung der Thiolfunktion in guten Ausbeuten, insbesondere bei gleichzeitigem Schutz der Säurefunktion als Allylester. Die Allylester wurden durch Veresterung der *N,N'*-geschützten Cysteinderivate mit Allylbromid nach dem Caesiumcarbonat-Verfahren hergestellt^[13] und die Disulfidbrücke anschließend mit Triethylphosphoran gespalten. Der Einsatz eines Disaccharids als Glycosyldonor vermindert die Ausbeute nicht, wie die in 85% Ausbeute verlaufende Thioglycosidierung von Acetobromcellulose mit Z-Cys-OAll beweist. Das Tripeptid BOC-Phe-Cys-Ala-OBzl ist jedoch unter den genannten Bedingungen nicht glycosylierbar; möglicherweise ist die Thiolfunktion in eine Wasserstoffbrücke eingebunden und damit zur Bildung des Thioglycosids nicht mehr reaktiv genug. In allen Fällen werden nur die β-Thioglycoside isoliert, wie von Zuckern mit einer Acetatfunktion in 2-Stellung zu erwarten. Tabelle 1 faßt die Ergebnisse der Glycosylierungsversuche zusammen.

Tabelle 1. Ausbeuten der Glycosylierungsversuche verschiedener Thiolaminosäurederivate unter Koenigs-Knorr-Bedingungen mit HgBr₂ als Promotor.

Acceptor	Donor	Ausb. [%]
Z-Cys(Bu ₃ Sn)-OBzl	Pentaacetyl-β-D-galactose	51 [a]
Z-Cys(Bu ₃ Sn)-OBzl	Acetobromgalactose	60
Z-Cys-OBzl	Acetobromgalactose	71
BOC-Cys-OBzl	Acetobromgalactose	-
BOC-Cys-OAll	Acetobromgalactose	-
BOC-D-Pen-OAll [b]	Acetobromgalactose	-
BOC-Phe-Cys-Ala-OBzl	Acetobromgalactose	-
Z-Cys-OAll	Acetobromgalactose	77
Z-Cys-OAll	Acetobromcellulose	85

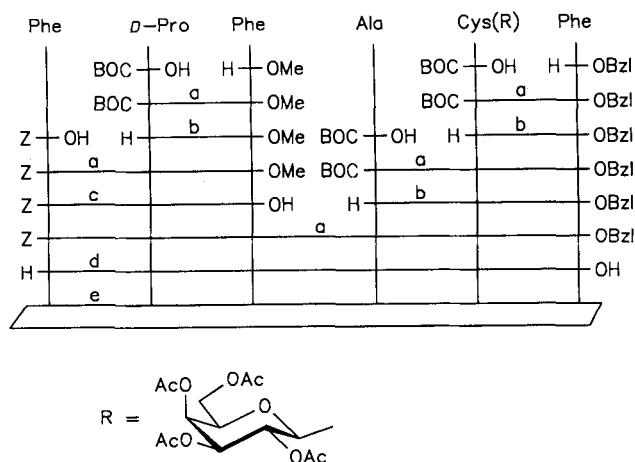
[a] SnCl₄ als Promotor; [b] D-Pen = D-Penicillamin [β,β -Dimethylcystein]. Z = Benzyloxycarbonyl.



Schema 1. a) Triethylphosphoran, THF/Wasser (9:1); b) 1. NaH, THF, 2. Acetobromgalactose; c) 1. Na, NH₃, flüssig, 2. Acetobromgalactose, THF.

Diese *S*-Glycosylcysteinderivate werden weiterhin zur Synthese des cyclischen Glyco-Hexapeptids *cyclo*-(D-Pro¹-Phe²-Ala³-Cys⁴(β-D-galactopyranosyl)-Phe⁵-Phe⁶-) eingesetzt. Wie in Schema 2 dargestellt, erhält man durch eine [3 + 3]-Fragmentkondensation das lineare Hexapeptid, das nach Cyclisierung (Azidodiphenylphosphat, NaHCO₃) und Desacetylierung (NaOCH₃/Methanol) das gewünschte Produkt liefert. Diese Verbindung ergänzt die bereits beschriebenen sequenzhomologen *N*- und *O*-Glycopeptide^[14, 15] *cyclo*-(D-Pro¹-Phe²-Ala³-Xaa⁴-Phe⁵-Phe⁶-) [mit Xaa = Gln(N-2-acetamido-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl) oder Ser(O-β-lactopyranosyl)].

Zur Strukturaufklärung des vollständig deblockierten cyclischen Glycopeptids wurden alle ¹H- und ¹³C-Kerne NMRspektroskopisch zugeordnet (zur Methodik siehe Lit.^[14-16]). Als experimentelle Parameter wurden sowohl homo- und



Schema 2. Synthese des cyclischen Glycopeptids *cyclo*-(D-Pro¹-Phe²-Ala³-Cys⁴(β -tetra-O-acetyl-galactopyranosyl)-Phe⁵-Phe⁶). a) EtN=C=N(CH₂)₃-NMe₂·HCl (EDCI), 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (HOBT), THF/Dimethylacetamid (2:1); b) Trifluoressigsäure (TFA), Dichlormethan; c) 1*N* NaOH, 2-Propanol; d) H₂, Pd/C; Methanol; e) Azidodiphenylphosphat, NaHCO₃, Dimethylformamid (DMF), Z = Benzyloxycarbonyl.

heteronukleare Kopplungskonstanten als auch 43 NOE-Werte aus den Spektren extrahiert. Die aus der quantitativen Analyse der NOEs erhaltenen Abstände wurden bei den daraufliegenden MD-Simulationen zur Konformationsanalyse als Distanzbeschränkungen mit einbezogen. Im GROMOS-Kraftfeld wurden zusätzliche Parameter für die thioglycosidische Bindung eingeführt: Der C-S-Abstand von 181 pm und der C-S-C-Winkel von 100.2° wurden nach röntgenkristallographischen Daten für β -Thioglycoside gewählt^[17]. Die Kraftkonstanten wurden gegenüber *O*-Glycosiden nicht verändert.

Die aus einer MD-Simulation in DMSO^[16] als Solvens erhaltene gemittelte Struktur (mit einer zusätzlichen Energieminimierung, um physikalisch unrealistische Artefakte zu

eliminieren) ist in Abbildung 1 als Stereodarstellung wiedergegeben. Zwei transanulare Wasserstoffbrücken (Ala³-NH \cdots OC-Phe⁶ und Phe⁶-NH \cdots OC-Ala³) schließen zwei Standard- β -Schleifen ein: Im „unten“ Molekülteil wird eine sehr starre β II'-Schleife mit D-Pro¹ in der i+1-Position gefunden, in der entgegengesetzten Hälfte resultiert aus den MD-Simulationen eine β I-Schleife. Eine detaillierte Analyse der NOEs in diesem Strukturelement führt allerdings – wie auch bei einer Reihe analoger Peptide – zu der Annahme, daß aufgrund innerer Dynamik zwei oder mehrere Schleifenstrukturen (β I, β II) im Gleichgewicht vorliegen^[14, 15]. Das Muster der Peptid-Wasserstoffbrückenbindungen wird durch die Glycosylierung einer Aminosäure in i+1-Position einer β -Schleife nicht beeinflußt. Dies legen Vergleiche der Konformation des Thioglycopeptids mit der Struktur des analogen, unglycosylierten Peptides *cyclo*-(D-Pro¹-Phe²-Ala³-Ser⁴-Phe⁵-Phe⁶) im Kristall und in Lösung nahe^[15].

Zusammenfassend kann man feststellen, daß eine *N*-, *O*- oder *S*-Glycosylierung in der i+1-Position einer β -Schleife keinen dirigierenden Einfluß auf Struktur oder Dynamik des Peptidgerüsts ausübt. Vergleichende Konformationsstudien einer Reihe von glycosylierten Hexapeptiden legen den Schluß nahe, daß es möglich sein sollte, ein *in vitro* wirksames Peptid durch Einbau von Glycosylaminosäuren an geeigneter Position in seinen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften zu modifizieren, ohne die biologische Wirksamkeit der Stammverbindung zu verlieren. Man kann daher Saccharidsubstituenten mit ihren „Erkennungsfunktionen“ in gewissem Umfang an biologisch aktive Moleküle kuppeln, um der pharmakologischen Wirkung eine physiologische Adresse hinzuzufügen (Wechselwirkung mit Kohlenhydrat-bindenden Rezeptoren) und so wirkortspezifische Medikamente zu erzeugen. Die chemische und enzymatische Stabilität der vorgestellten Thioglycopeptide dürfte bei der Verwirklichung eines solchen Konzeptes eine wichtige Rolle spielen.

Eingegangen am 7. Oktober 1992 [Z 5614]

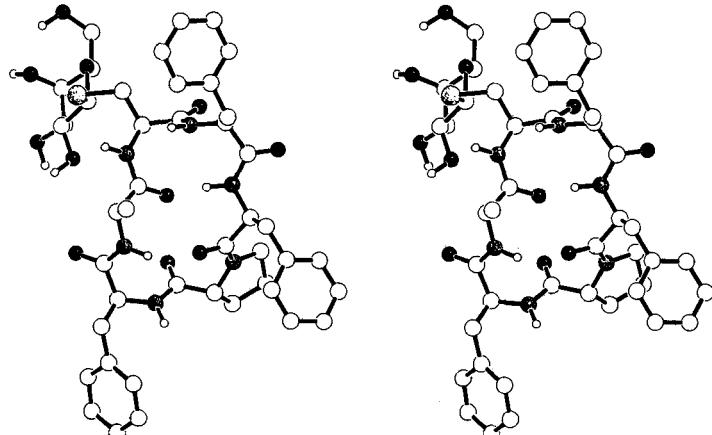


Abb. 1. Stereodarstellung der überwiegend populierten Konformation des cyclischen Glycopeptids *cyclo*-(D-Pro¹-Phe²-Ala³-Cys⁴(β -D-galactopyranosyl)-Phe⁵-Phe⁶) in [D₆]DMSO. Diese Struktur entspricht der Mittelung über die letzten 70 ps einer 100-ps-MD-Simulation in DMSO mit dem Programm paket GROMOS [18]. Die experimentellen Daten wurden aus 600 MHz-NOESY-Messungen abgeleitet. Sie wurden als Distanzbeschränkungen bei den MD-Simulationen verwendet. Die Vorgehensweise der Rechnungen entspricht einem bereits beschriebenen Standardprotokoll [10]. Die Seitenkettenkonformationen entsprechen denen der NMR-spektroskopisch bestimmten vorwiegend populierten Rotameren.

- [1] R. C. Hughes, *Glycoproteins*, Chapman and Hall, New York, 1983.
- [2] H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297–311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294–308, zit. Lit.
- [3] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 851–867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 823–838, zit. Lit.
- [4] E. Baran, S. Drabarek, *Pol. J. Chem.* **1978**, *52*, 941–946.
- [5] M. L. P. Monsigny, D. Delay, M. Vaculik, *Carbohydr. Res.* **1977**, *59*, 589–593.
- [6] K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1155–1156.
- [7] M. Elofsson, B. Wälse, J. Kihlberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7613–7616.
- [8] F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4623–4624.
- [9] T. Ogawa, M. Matsui, *Carbohydr. Res.* **1977**, *86*, C17–C21.
- [10] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643–663, zit. Lit.
- [11] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184–201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155–197, zit. Lit.
- [12] C. Kolar, U. Knödler, F. R. Seiler, H.-W. Fehlhaber, V. Sinnwell, M. Schultz, H. Paulsen, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 577–581.
- [13] S.-S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1286–1290.
- [14] H. Kessler, H. Matter, G. Gemmecker, A. Kling, M. Kottenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7550–7563.
- [15] H. Kessler, H. Matter, G. Gemmecker, M. Kottenthal, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4805–4818.
- [16] D. F. Mierke, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9466–9470.
- [17] A. Atkinson, J. R. Ruble, G. A. Jeffrey, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1981**, *37*, 1465–1467.
- [18] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual*, Biomos, Groningen, 1987.