

70% Ausbeute, bezogen auf **2**, erhalten. Eine analytische Hochdruck-Chromatographie (Nucleosil, Toluol/*n*-Hexan, Fluß = 1 mL pro min, *t*_R = 3.68 min) sowie ¹H-NMR- und Massenspektren belegen Reinheit und Struktur von **1**. Das ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CD₂Cl₂, Zuordnung durch COSY und NOE) entspricht mit Ausnahme der am „oberen“ Ring eingetretenen Veränderungen weitgehend dem ¹H-NMR-Spektrum der Vorstufe **2**. Im Massenspektrum (LSI-MS positiv) findet man den erwarteten Peakcluster um den Basispeak *m/z* 1507, der durch das [M + 3H]⁺-Ion verursacht wird. Die Hochauflösung für M⁺ und [M + 2H]⁺ bestätigt die Zusammensetzung C₁₀₆H₈₈N₈O₂.

Die Absorptionsspektren von **1** und **2** sind im langwelligen, durch die Porphyrin-Chromophore bestimmten Teil nahezu deckungsgleich; dies bedeutet, daß es praktisch keinen Einfluß auf die Porphyrin-Chromophore hat, ob sie mit einer chinoiden oder einer nicht-chinoiden Brücke verbunden sind, was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen an entsprechenden einfach überbrückten Systemen ist^[21]. Im Gegensatz zu den bisher untersuchten Porphyrin-Chinon-Cyclophanen^[1–4] sind aber in **1** und **2** jeweils zwei unterschiedliche Porphyrin-Chromophore cyclophanartig miteinander verknüpft, von denen das in der Mitte ein Tetraarylporphyrin ist, das untere dagegen ein Octaalkyldiarylporphyrin. Die Absorptionen von **1** und **2** zeigen, daß die Spektren weder im Bereich der Soret-Bande noch der Q-Banden einer einfachen Überlagerung der Absorptionen dieser beiden Chromophore entsprechen. Vor allem die Soret-Banden von **1** und **2** sind im Vergleich zu denen isolierter Porphyrine mit entsprechenden Substitutionsmustern kurzwellig verschoben, und sie treten nicht als getrennte Absorptionen auf, die den in **1** und **2** vorliegenden Porphyrin-Chromophoren zuzuordnen wären. Offenbar ist dies die Folge von elektronischen Wechselwirkungen zwischen den beiden Porphyrin-Einheiten in **1** und **2**.

Bei den Fluoreszenzspektren wird für **1** eine Fluoreszenzlösung mit deutlicher Lösungsmittelabhängigkeit beobachtet; die auf die nicht-chinoiden Triade **2** bezogene „relative Quantenausbeute“ der Fluoreszenz von **1** beträgt nahezu unabhängig von der Anregungswellenlänge in *n*-Hexan 42%, in Toluol 7% und in Dichlormethan 2.5%, was in qualitativer Übereinstimmung mit vorläufigen Ergebnissen der Messung der Fluoreszenz-Lebensdauern ist^[13]. Unklar bleibt aber auch hier die Beteiligung der Porphyrin(1)-Porphyrin(2)-Untereinheit (z.B. hinsichtlich der Frage Elektronen- versus Energie-Übertragung). Einen Beitrag hierzu erwarten wir von weiteren Untersuchungen an dem in diesem Zusammenhang synthetisierten Porphyrin(1)-Porphyrin(2)-Cyclophan **10**, über das an anderer Stelle berichtet wird^[14]: **10** entspricht in bezug auf die Wechselwirkung

- [1] J. Weiser, H. A. Staab, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 602–603; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 623–625; C. Krieger, J. Weiser, H. A. Staab, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6055–6058; H. A. Staab, J. Weiser, E. Baumann, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2275–2284; H. A. Staab, J. Weiser, M. Futscher, G. Voit, A. Rückemann, C. Anders, *ibid.* **1992**, *125*, 2285–2301.
- [2] H. A. Staab, G. Voit, J. Weiser, M. Futscher, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2303–2310; H. A. Staab, C. Krieger, C. Anders, A. Rückemann, *ibid.* **1994**, *127*, 231–236, zit. Lit.
- [3] H. A. Staab, M. Tercel, R. Fischer, C. Krieger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1531–1534; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, Nr. 14; F. Pöllinger, H. Heitele, M. E. Michel-Beyerle, M. Tercel, H. A. Staab, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *209*, 251–257.
- [4] H. A. Staab, T. Carell, A. Döhling, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 223–229.
- [5] Dargestellt aus 1,8-Dichloranthrachinon über 1,8-Dicyanoanthrachinon und Anthrachinon-1,8-dicarbonsäure in Anlehnung an M. E. Rogers, B. A. Averill, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3308–3314.
- [6] S. Akiyama, S. Misumi, M. Nakagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *33*, 1293–1298; **1962**, *35*, 1829–1836.
- [7] Elementaranalytische und spektroskopische Daten bestätigen die angenommene Struktur.
- [8] R. Young, C. K. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 898–909; siehe auch J. L. Sessler, J. Hughdahl, M. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2838–2840.
- [9] In Anlehnung an Porphyrin-Synthesen von M. J. Gunter und L. N. Mander (*J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4792–4795).
- [10] O. Bortolini, S. Campestrini, F. Di Furia, G. Modena, G. Valle, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5467–5469; S. Campestrini, F. Di Furia, G. Modena, O. Bortolini, *ibid.* **1990**, *55*, 3658–3660.
- [11] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [12] In Anlehnung an A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476.
- [13] F. Pöllinger, H. Heitele, M. Michel-Beyerle, unveröffentlicht.
- [14] T. Carell, H. A. Staab, unveröffentlicht; T. Carell, Dissertation, Universität Heidelberg, **1993**.

Hochkonvergente Synthese der Blutgruppen-determinante Lewis^y in konjugatbildender Form**

Victor Behar* und Samuel J. Danishefsky*

Professor R. U. Lemieux gewidmet

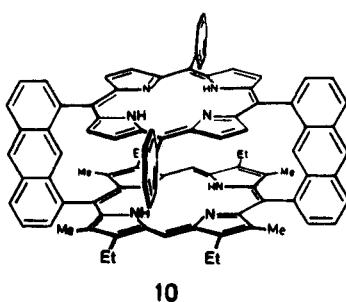
Die Funktion von Kohlenhydraten als Botenmoleküle bei biologischen Prozessen wird erst seit neuerem gewürdigt^[1, 2]. Kohlenhydratmoleküle, die genaue Strukturinformationen enthalten, liegen nicht frei, sondern als Glycokonjugate, d. h. als Glycoproteine und Glycolipide, vor. Die Isolierung der Konjugate in homogener Form ist kompliziert, so daß eine Synthese vorteilhafter ist^[3, 4].

Die Kohlenhydratdomänen der Blutgruppensubstanzen kommen als Glycoproteine und Glycolipide vor und sind weit verbreitet. Zunächst wurde ihre Rolle bei der Bestimmung von Blutgruppenspezifitäten untersucht^[5]. Überraschenderweise sind Konjugate, die den Blutgruppensubstanzen ähneln, in einigen Fällen Marker für die Tumorbildung^[6]. Tumor-Antigen-Faktoren auf Kohlenhydratbasis können auf diagnostischen Gebiet, für Wirkstofffreisetzung oder idealerweise bei der Immuntherapie eingesetzt werden^[7].

[*] Prof. S. J. Danishefsky^[1, 2], V. Behar
Department of Chemistry, Havemeyer Hall
Columbia University
New York, N.Y. 10027 (USA)
Telefax: Int. + 212/854-7142

[+] Weitere Adresse: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Avenue, New York, N.Y. 10021 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Grants HL 25848 und AI 16943) gefördert. V. B. dankt für ein Pfizer-Promotionsstipendium.



zwischen den beiden Porphyrin-Einheiten genau der Triade **1**, von der sich **10** nur durch das Fehlen der Chinon-Brücke unterscheidet.

Eingegangen am 23. März 1994 [Z 6791]

Größere Fortschritte bei der Glycokonjugatsynthese setzen einen hohen Grad an Konvergenz, eine hohe Stereokontrolle und eine Verringerung der Zahl der Schutzgruppenmanipulationen voraus. Weiterhin muß die Kohlenhydratdeterminante für die Konjugatbildung mit Transportproteinen oder -lipiden geeignet sein^[8]. Wir zeigen nun am Beispiel einer geradlinigen Synthese der Lewis^y(Typ 2)-Determinante, wie Glycals als Glycosyldonor- und als Glycosylacceptorbausteine verwendet werden können^[9].

Das Le^y-Haptent wurde erstmals 1966 von Kabat, Lloyd et al.^[10a] als Blutgruppenglycoprotein isoliert. Später entdeckte Potapov^[10b] einen Antikörper für dieses Kohlenhydratantigen. Das Le^y-Antigen ist interessant, weil einige Glycoproteine und Glycolipide, die diese Unterstruktur enthalten, für das menschliche Darm^[11] und das menschliche Leber-Adenocarcinom^[12] verantwortlich sind. Le^y- und Le^x-Antigenstrukturen sind auch wegen der zahlreichen hochfucosylierten Polylactosaminglycolipide, die sich in anderen menschlichen Carcinomen anreichern, von Interesse^[13]. Unsere Synthese liefert eine Determinante, die mit der konjugatbildenden Einheit durch einen varierbaren Kohlenhydratspacer verbunden ist (Abb. 1). Durch einen geeigneten Abstand wird vermieden, daß das Protein- oder Lipidtransportmolekül die Erkennungseinheit der Determinante verzerrt.

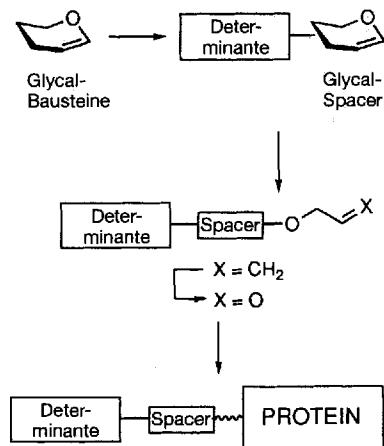
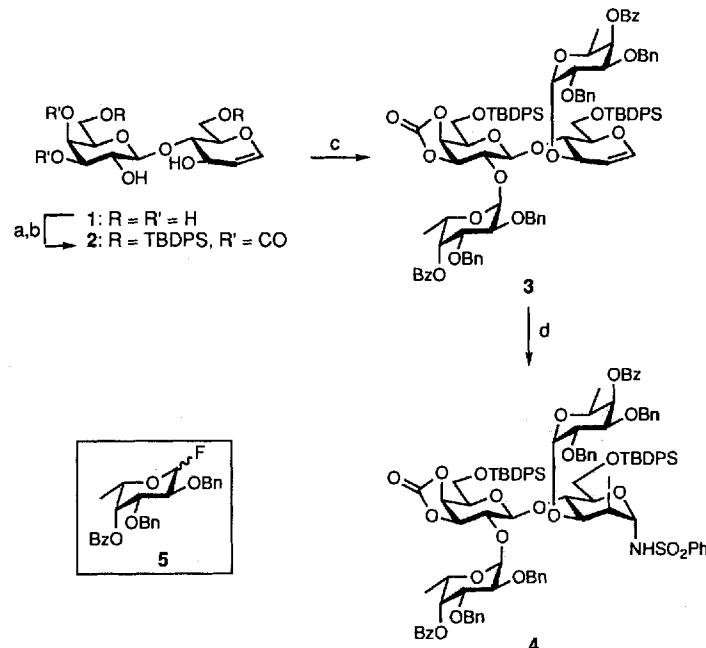


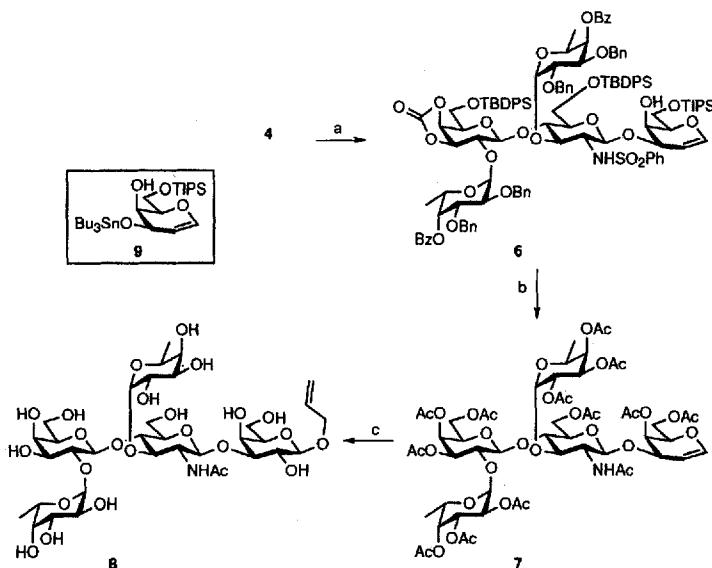
Abb. 1. Von Glycals zu Neoglycoproteinen.

Die Synthese der Le^y-Determinante begann mit dem Lactal^[14] (Schema 1). Zunächst wurden die beiden primären Hydroxygruppen als *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-Ether und die 3'- und 4'-Hydroxygruppen als cyclisches Carbonat unter Bildung von **2** geschützt. Die stereospezifische Einführung von zwei α -verknüpften Fucoseresten gab in einem Schritt das Tetrasaccharidglycal **3** in 51 % Ausbeute. Dabei wurde das Fucosylfluorid **5**^[15] als Donor nach einer Variante der Mukaiyama-Bedingungen eingesetzt^[16]. Glycal **3** ist bereits das Le^y-Haptent ohne die N-Acetylgruppe im Glucosering. Nach einer zuvor entwickelten Methode^[17] wurde **3** mit Iodoniumdicollidinperchlorat ($\text{I}(\text{coll})_2\text{ClO}_4$) und Benzolsulfonamid zum Iod sulfonamid **4** umgesetzt.

Die Azaglycosylierung mit dem Galactalstannylether **9**^[18] gab in Gegenwart von Silbertetrafluoroborat das Pentasaccharidglycal **6** in 75 % Ausbeute (Schema 2). Mit **6** kann man nun die Azaglycosylierungssequenz wiederholen oder das Glycal als Epoxid aktivieren und mit weiteren Glycosylierungen fortfahren. Diese Methode ist konvergenter, kürzer und einfacher als die bisherigen Versuchen zur Synthese von Le^y^[9].



Schema 1. a) TBDPSCl, Imidazol/DMF, 84 %; b) Carboonyldiimidazol, kat. Imidazol, THF, 65 %; c) 5, Di-*tert*-butylpyridin, AgClO_4 , SnCl_2 , Et_2O , 51 %; d) PhSO_2NH_2 , $\text{I}(\text{coll})_2\text{ClO}_4$, 94 %.



Schema 2. a) 9, AgBF_4 , 4 Å-Molekularsieb, THF, 75 %; b) i: TBAF, THF; ii: Na/NH_3 ; iii: Ac_2O , Pyridin, 52 %; c) i: 3,3-Dimethylidioxiran, Allylalkohol, ZnCl_2 , 72 %; ii: NaOMe , MeOH , quant.

Um eine konjugatbildende Form des Le^y-Haptens maßzuschneidern, konzentrierten wir uns auf die Synthese des Allylglycosids **8**. Die Sulfonamidgruppe wurde in die Acetamidgruppe überführt: Abspalten der Schutzgruppen in zwei Schritten und Peracetylieren gab das Acetamidoglycal **7**. Die Aktivierung des Glycals als Epoxid mit Dimethylidioxiran^[19] und die Epoxidöffnung mit Allylalkohol gab das gewünschte peracetylierte β -Allylpentasaccharid, das durch Methanolat zum β -Allylglycosid **8** des Le^y-Haptens desacyliert wurde^[20]. Der durch Ozonolyse von **8** erhaltene Aldehyd konnte nach der Methode von Bernstein und Hall^[8a] an Rinderserumalbumin (BSA) gebunden werden. Etwa 15 Pentasaccharideinheiten wurden so – wahrscheinlich an Lysinreste – angeknüpft.

Diese Synthese illustriert die Vielseitigkeit von Glycalen als Donor- und als Acceptorbausteinen, nutzt 1,2-Glycalepoxide sowie ihre N-Sulfonylaziridin-Analoga vorteilhaft und ist weg-bereitend für weitere Synthesen dieser Art. Die biologischen Eigenschaften solcher an Transportproteine geknüpfte Systeme werden untersucht.

Experimentelles

3: Zu 2.00 g (2.47 mmol) **2** wurden 4.44 g (9.86 mmol) Fucosylfluorid **5** gegeben. Von dieser Mischung wurde fünfmal Benzol azeotrop abdestilliert und der Rückstand zwei Stunden im Vakuum getrocknet. Unter Argon wurden dann 2.77 mL (12.33 mmol) Di-*tert*-butylpyridin, 16 mL wasserfreier Ether und 2.0 g frisch aktivierte 4Å-Molekularsieb zugefügt und das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Weiterhin unter Argon wurden 2.34 g (12.33 mmol) SnCl_2 und 2.56 g (12.33 mmol) AgClO_4 zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 72 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 5 mL gesättigter Bicarbonatlösung wurde das Gemisch durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit 50 mL Ethylacetat verdünnt und je zweimal mit gesättigter Bicarbonat-, Kupfersulfat- und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und eingekocht. Die flashchromatographische Trennung (Ethylacetat/Hexan 1/4) gab 2.10 g (51%) **3** als weißen Schaum. $[\alpha]_D = -78.9$ ($c = 0.555$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3040, 3000, 2905, 2860, 2830, 1820, 1800, 1710, 1635, 1585, 1570, 1480, 1460, 1440, 1415, 1370, 1350, 1300, 1260, 1205, 1145, 1100, 950, 735, 695 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (d, $J = 8.12 \text{ Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J = 8.26 \text{ Hz}$, 2H) 7.66 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 6.74 \text{ Hz}$, 4H), 7.56 (t, $J = 7.27 \text{ Hz}$, 1H), 7.30–7.50 (m, 22H) 7.16–7.26 (m, 10H), 7.09 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 7.59 \text{ Hz}$, 2H), 6.89 (t, $J = 7.97 \text{ Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J = 6.08 \text{ Hz}$, 1H), 5.46 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H), 5.35 (d, $J = 3.42 \text{ Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J = 11.35 \text{ Hz}$, 1H), 4.75–4.80 (m, 4H), 4.72 (d, $J = 5.88 \text{ Hz}$, 2H), 4.69 (d, $J = 4.27 \text{ Hz}$, 2H), 4.36–4.55 (m, 5H), 4.28 (q, $J = 6.51 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (bd, $J = 5.46 \text{ Hz}$, 1H), 3.90–4.00 (m, 6H), 3.85 (d, $J = 2.99 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J = 2.89 \text{ Hz}$, 1H), 3.56–3.78 (m, 4H), 1.07 (m, 24H); FAB-HRMS ($\text{C}_{99}\text{H}_{106}\text{O}_{20}\text{Si}_2\text{Na}$): ber.: 1694.6740; gef.: 1694.6787.

6: Von 230 mg (0.12 mmol) Iodosulfonamid **4** wurde fünfmal wasserfreies Benzol azeotrop abdestilliert und der Rückstand im Vakuum zwei Stunden getrocknet. 2.4 mL einer Lösung von 15 Äquiv. des Stannylethers **9** in THF wurden addiert. (Die Lösung war durch azeotrope Entfernung von Wasser mit einer Dean-Stark-Falle, die mit frisch aktiviertem 4Å-Molekularsieb beschichtet war, aus 561 mg (1.80 mmol) 6-O-Triisopropylsilylgalactal und 673 μL (1.32 mmol) Bis(tributylzinn)oxid in 80 mL Benzol hergestellt worden.) Unter Argon wurde zu der gerührten Mischung 200 mg frisch aktiviertes, gepulvertes 4Å-Molekularsieb gegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 187 mg (0.96 mmol) AgBF_4 in 2.4 mL THF zugespritzt. In 15 h wurde die Mischung auf Raumtemperatur gebracht, wonach sie hellgelb war, und die Reaktion durch Zugabe von 2 mL gesättigter Bicarbonatlösung abgebrochen. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, das anschließend mit Ethylacetat sorgfältig gewaschen wurde. Die organischen Phasen wurden je zweimal mit gesättigter Bicarbonat- sowie Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen gab die chromatographische Trennung (Ethylacetat/Hexan 1/3) 193 mg (75%) **6** als weißen Schaum. $[\alpha]_D = -126.4$ ($c = 0.505$ in CHCl_3); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3500, 3040, 3000, 2905, 2840, 1820, 1800, 1705, 1635, 1590, 1440, 1410, 1255, 1195, 1100, 1080, 1035, 815, 730, 695 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (pseudo-t, 4H), 7.08–7.65 (m, 46H), 6.90 (t, $J = 7.65 \text{ Hz}$, 3H), 6.76 (d, $J = 6.91 \text{ Hz}$, 2H), 6.12 (d, $J = 6.59 \text{ Hz}$, 1H), 5.50 (bs, 1H), 5.45 (hs, 1H), 5.28 (pseudo-t, 2H), 3.03–4.91 (m, 36H), 1.09 (m, 45H); FAB-HRMS ($\text{C}_{120}\text{H}_{141}\text{NO}_{26}\text{SSi}_2\text{Na}$): ber.: 2150.8668; gef.: 2150.8765.

Eingegangen am 9. März 1994 [Z.6744]

- [1] a) M. L. Phillips, E. Nudelman, F. C. A. Gaeta, M. Perez, A. K. Singhal, S. Hakomori, J. C. Paulson, *Science* **1990**, *250*, 1130; b) M. J. Polley, M. L. Phillips, E. Wagner, E. Nudelman, A. K. Singhal, S. Hakomori, J. C. Paulson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 6224.
- [2] a) Y. Hirabayashi, A. Hyogo, T. Nakao, K. Tsuchiya, Y. Suzuki, M. Matsumoto, K. Kon, S. Ando, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 8144; b) U. Spohr, R. U. Lemieux, *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 211, zit. Lit.
- [3] Übersichten zu Glycosylierungen: a) K. Toshima, K. Matsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503; b) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155; c) R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212; d) R. R. Schmidt, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6, Pergamon Press, Oxford, **1991**, Kapitel 1 (2); e) R. R. Schmidt, *Carbohydrates, Synthetic Methods and Applications in Medicinal Chemistry, Part I*, VCH, Weinheim, **1992**, Kapitel 4.
- [4] Grundlegenden Arbeiten zu Glycalen als Glycosyldonoren bei der Glycosid-synthese: a) R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1417; b) R. U. Lemieux, B. Faser-Reid, *ibid.* **1965**, *43*, 1460; c) R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *ibid.* **1965**, *43*, 2190; d) J. Thiem, P. Ossowski, *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 287; e) J. Thiem, A. Prahst, T. Wendt, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1044*; f) J. Thiem in *Trends in Synthetic Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: D. Horton, L. D. Haw-

kins, G. L. McGarvey), American Chemical Society, Washington D. C., **1989**, Kapitel 8 (*ACS Symp. Ser.* **1989**, 386).

- [5] R. R. Race, R. Sanger, *Blood Groups in Man*, 6. Aufl., Blackwell, Oxford, **1975**.
- [6] a) K. O. Lloyd, *Am. J. Clinical Path.* **1987**, *87*, 129; b) *Cancer Biol.* **1991**, *2*, 421.
- [7] a) T. Toyokuni, B. Dean, S. Cai, D. Boivin, S. Hakomori, A. K. Singhal, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 395; b) G. Dranoff, E. Jaffee, A. Lazenby, P. Golumbek, H. Levitsky, K. Brose, V. Jackson, H. Hamada, D. Paardoll, R. Mulligan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 3539; c) M.-H. Tao, R. Levy, *Nature* **1993**, *362*, 755.
- [8] a) M. A. Bernstein, L. D. Hall, *Carbohydr. Res.* **1980**, *78*, C1; b) R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 423; c) R. U. Lemieux, D. R. Bundle, D. A. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4076, zit. Lit.
- [9] Bisherige Synthesen: a) J. C. Jacquinet, P. Sinaÿ, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 720; b) S. Nilsson, H. Löhn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.* **1989**, *6*, 21; c) R. R. Schmidt, A. Toepfer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3353; d) W. Kinzy, A. Low, *Carbohydr. Res.* **1993**, *245*, 193.
- [10] a) K. O. Lloyd, E. A. Kabat, E. J. Layug, F. Gruezo, *Biochemistry* **1966**, *5*, 1489; b) M. I. Potapov, *Probl. Hematol. Blood Transfus. (USSR)* **1970**, *15*, 45.
- [11] T. Kaizu, S. B. Levery, E. Nudelman, R. E. Stenkamp, S. Hakomori, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 11254.
- [12] S. B. Levery, E. Nudelman, N. H. Anderson, S. Hakomori, *Carbohydr. Res.* **1986**, *151*, 311.
- [13] a) S. Hakomori, E. Nudelman, S. B. Levery, R. Kannagi, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 4672; b) Y. Fukushima, S. Hakomori, E. Nudelman, N. Cochran, *ibid.* **1984**, *259*, 4681; c) Y. Fukushima, E. Nudelman, S. B. Levery, S. Hakomori, H. Rauvala, *ibid.* **1984**, *259*, 10511.
- [14] W. N. Haworth, E. L. Hirst, M. M. T. Plant, R. J. W. Reynolds, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2644.
- [15] S. J. Danishefsky, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, K. Koseki, T. Oriyama, D. A. Griffith, C.-H. Wong, D. P. Dumas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8329.
- [16] T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431.
- [17] D. A. Griffith, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5811.
- [18] S. J. Danishefsky, K. Koseki, D. A. Griffith, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, T. Oriyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8331.
- [19] R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661.
- [20] 8: $[\alpha]_D = -72.7$ ($c = 0.1$ in MeOH); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3350, 2940, 2900, 2830, 1650, 1550, 1365, 1300, 1155, 1070, 1030 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 5.95$ (m, 1H), 5.32 (d, $J = 17.25 \text{ Hz}$, 1H), 5.14–5.19 (m, 2H), 5.04 (d, $J = 3.83 \text{ Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J = 3.50 \text{ Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J = 8.15 \text{ Hz}$, 2H), 4.51 (d, $J = 5.70 \text{ Hz}$, 1H), 3.40–4.38 (m, 27H), 1.96 (s, 3H), 1.23 (m, 6H); FAB-HRMS ($\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{NO}_{24}\text{Na}$): ber.: 900.3325; gef.: 900.3310.

Strategie für den Zusammenbau verzweigter Oligosaccharide mit der Festphasenmethode: kurze Synthese der Blutgruppendifferenzanteile Lewis^b in konjugatbildender Form**

John T. Randolph* und Samuel J. Danishefsky*

In der vorherigen Zuschrift haben wir die Anwendung der Glycalmethode bei der Synthese der Lewis^y-Determinante beschrieben^[1]. Im folgenden geht es um die Lewis^b-Determinante^[2]. Bei unserer Synthese wird das reduzierende Ende des Antigens mit einem geeigneten Baustein versehen, an den dann ein Transportprotein angeknüpft werden kann. Ein Spacermolekül (Lactose) wird eingebaut, um die Erkennungseinheit von der konjugatbildenden Einheit räumlich zu trennen.

Die Le^b-Blutgruppendifferenzanteile ist derzeit von besonderem Interesse: Borén et al. haben kürzlich das Le^b-Blutgruppenanti-

[*] Prof. S. J. Danishefsky^[†], Dr. J. T. Randolph
Department of Chemistry, Havemeyer Hall
Columbia University
New York, N.Y. 10027 (USA)
Telefax: Int. + 212/854-7142

[†] Weitere Adresse: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Avenue, New York, N.Y. 10021 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH, Grant AI 16943) gefördert. J. T. R. dankt für ein NIH/National-Research-Service-Award-Postdoktorandenstipendium.