

Diese Synthese illustriert die Vielseitigkeit von Glycalen als Donor- und als Acceptorbausteinen, nutzt 1,2-Glycalepoxide sowie ihre N-Sulfonylaziridin-Analoga vorteilhaft und ist wegberetend 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 aktiviertes 4Å-Molekularsieb zugefügt und das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Weiterhin unter Argon wurden 2.34 g (12.33 mmol) SnCl<sub>2</sub> und 2.56 g (12.33 mmol) AgClO<sub>4</sub> 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<sub>4</sub> getrocknet und eingedunstet. Die flashchromatographische Trennung (Ethylacetat/Hexan 1/4) gab 2.10 g (51 %) **3** als weißen Schaum.  $[\alpha]_D^{20} = -78.9$  ( $c = 0.555$  in CHCl<sub>3</sub>); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3040, 3000, 2905, 2860, 2830, 1820, 1800, 1710, 1635, 1585, 1570, 1480, 1460, 1440, 1415, 1370, 1350, 1300, 1260, 1205, 1145, 1100, 950, 735, 695$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.09$  (d,  $J = 8.12$  Hz, 2H),  $8.00$  (d,  $J = 8.26$  Hz, 2H),  $7.66$  (m, 4H),  $7.59$  (d,  $J = 6.74$  Hz, 4H),  $7.56$  (t,  $J = 7.27$  Hz, 1H),  $7.30-7.50$  (m, 22H),  $7.16-7.26$  (m, 10H),  $7.09$  (m, 2H),  $6.99$  (t,  $J = 7.59$  Hz, 2H),  $6.89$  (t,  $J = 7.97$  Hz, 1H),  $6.43$  (d,  $J = 6.08$  Hz, 1H),  $5.46$  (bs, 1H),  $5.38$  (bs, 1H),  $5.35$  (d,  $J = 3.42$  Hz, 1H),  $4.89$  (d,  $J = 11.35$  Hz, 1H),  $4.75-4.80$  (m, 4H),  $4.72$  (d,  $J = 5.88$  Hz, 2H),  $4.69$  (d,  $J = 4.27$  Hz, 2H),  $4.36-4.55$  (m, 5H),  $4.28$  (q,  $J = 6.51$  Hz, 1H),  $4.17$  (bd,  $J = 5.46$  Hz, 1H),  $3.90-4.00$  (m, 6H),  $3.85$  (d,  $J = 2.99$  Hz, 1H),  $3.82$  (d,  $J = 2.89$  Hz, 1H),  $3.56-3.78$  (m, 4H),  $1.07$  (m, 24H); FAB-HRMS (C<sub>99</sub>H<sub>106</sub>O<sub>20</sub>Si<sub>2</sub>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 beschickt 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  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und eine Lösung von 187 mg (0.96 mmol) AgBF<sub>4</sub> 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<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Einengen gab die chromatographische Trennung (Ethylacetat/Hexan 1/3) 193 mg (75 %) **6** als weißen Schaum.  $[\alpha]_D^{20} = -126.4$  ( $c = 0.505$  in CHCl<sub>3</sub>); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3500, 3040, 3000, 2905, 2840, 1820, 1800, 1705, 1635, 1590, 1440, 1410, 1255, 1195, 1100, 1080, 1035, 815, 730, 695$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.09$  (pseudo-t, 4H),  $7.08-7.65$  (m, 46H),  $6.90$  (t,  $J = 7.65$  Hz, 3H),  $6.76$  (d,  $J = 6.91$  Hz, 2H),  $6.12$  (d,  $J = 6.59$  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 (C<sub>120</sub>H<sub>141</sub>NO<sub>26</sub>Si<sub>3</sub>Na): ber.: 2150.8668; gef.: 2150.8765.

Eingegangen am 9. März 1994 [Z6744]

- 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. Fukushi, S. Hakomori, E. Nudelman, N. Cochran, *ibid.* 1984, 259, 4681; c) Y. Fukushi, 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:  $[\alpha]_D^{20} = -72.7$  ( $c = 0.1$  in MeOH); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3350, 2940, 2900, 2830, 1650, 1550, 1365, 1300, 1155, 1070, 1030$  cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 5.95$  (m, 1H),  $5.32$  (d,  $J = 17.25$  Hz, 1H),  $5.14-5.19$  (m, 2H),  $5.04$  (d,  $J = 3.83$  Hz, 1H),  $5.02$  (d,  $J = 3.50$  Hz, 1H),  $4.68$  (d,  $J = 8.15$  Hz, 2H),  $4.51$  (d,  $J = 5.70$  Hz, 1H),  $3.40-4.38$  (m, 27H),  $1.96$  (s, 3H),  $1.23$  (m, 6H); FAB-HRMS (C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>24</sub>Na): ber.: 900.3325; gef.: 900.3310.

## Strategie für den Zusammenbau verzweigter Oligosaccharide mit der Festphasenmethode: kurze Synthese der Blutgruppenderminante Lewis<sup>b</sup> 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<sup>b</sup>-Determinante beschrieben<sup>[1]</sup>. Im folgenden geht es um die Lewis<sup>b</sup>-Determinante<sup>[2]</sup>. 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<sup>b</sup>-Blutgruppenderminante ist derzeit von besonderem Interesse: Borén et al. haben kürzlich das Le<sup>b</sup>-Blutgruppenanti-

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

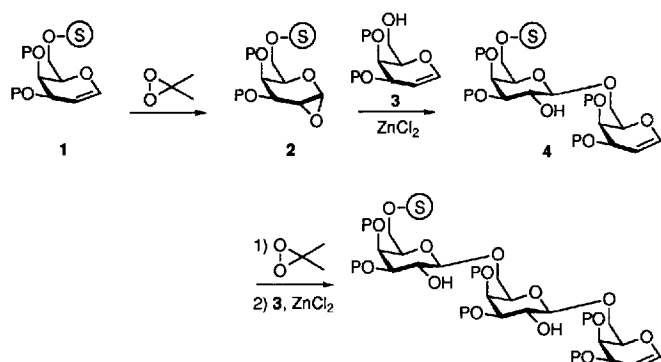
[+] Weitere Adresse: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center  
1275 York Avenue, New York, N.Y. 10021 (USA)

[\*\*] 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.

- [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. Tatsuta, *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-

gen als einen Mediator für die Bindung des Bakteriums *Helicobacter pylori* an menschliche Magenepithelzellen identifiziert<sup>[3]</sup>. Durch ein Le<sup>b</sup>-Hexasaccharid und ein lösliches Neoglycopeptid-Konjugat der Le<sup>b</sup>-Antigendeterminante konnte die Bindung von Bakterien hocheffizient inhibiert werden. Da *H. pylori*, wie in klinischen Studien gezeigt wurde, ein auslösender Faktor für Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre ist<sup>[4]</sup>, sollten derartige Infektionen durch antimikrobielle Behandlungen bekämpft werden können<sup>[5]</sup>. Da die Anbindung des Bakteriums eine Voraussetzung für die Infektion ist<sup>[6]</sup>, sind lösliche Le<sup>b</sup>-Rezeptor-Analoga Kandidaten für eine Therapie ohne Breitbandantibiotika.

Die Synthese der Le<sup>b</sup>-(Typ 1)-Domäne war schwieriger als die von Le<sup>y</sup> (Typ 2), da bei Typ-1-Determinanten Lactal kein geeignetes Ausgangsmaterial ist. Wir konnten allerdings unsere kürzlich entdeckte Methode zur Oligosaccharidsynthese auf einem polymeren Träger<sup>[7]</sup> vorteilhaft einsetzen und erweitern. Die Strategie ist in Schema 1 zusammengefaßt: Polymergebundenes Glycal **1** wird durch Bildung des 1,2-Anhydroderivats **2** als Glyco-

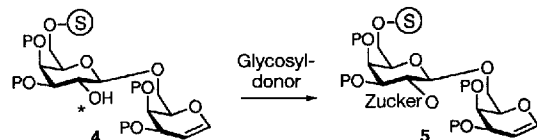


Schema 1. Strategie zur Festphasensynthese von Oligosacchariden nach der Glycal-Methode. S = polymerer Träger, P = Schutzgruppe.

syldonor aktiviert. **2** reagiert mit dem Acceptorglycal **3** zum Disaccharid **4**. Das Verfahren wird iterativ fortgesetzt. Die Selbstregulation dieser Methode und die drastische Vereinfachung, da nur am Ende der Synthese eine Reinigung erforderlich ist, wurden beschrieben<sup>[7, 8]</sup>.

Da bei jedem Glycosylierungsschritt eine sekundäre Hydroxygruppe freigesetzt wird (markiert durch einen Stern in Schema 2), kann diese als Glycosylacceptor mit einem Donor aus der Lösung reagieren. Die Glycalbrücke in **5**, das noch an den polymeren Träger gebunden ist, kann dann verlängert werden. So wird bei minimalem Einsatz von Schutzgruppentechniken eine Verzweigung an C2 erreicht<sup>[9]</sup>.

Diese Verzweigung kann an jeder Pyranoseposition der wachsenden Kette angebracht werden. Dazu müssen alle zuvor erzeugten Hydroxygruppen auf der „Polymerseite“ (dem nichtreduzierenden Ende) der wachsenden Domäne



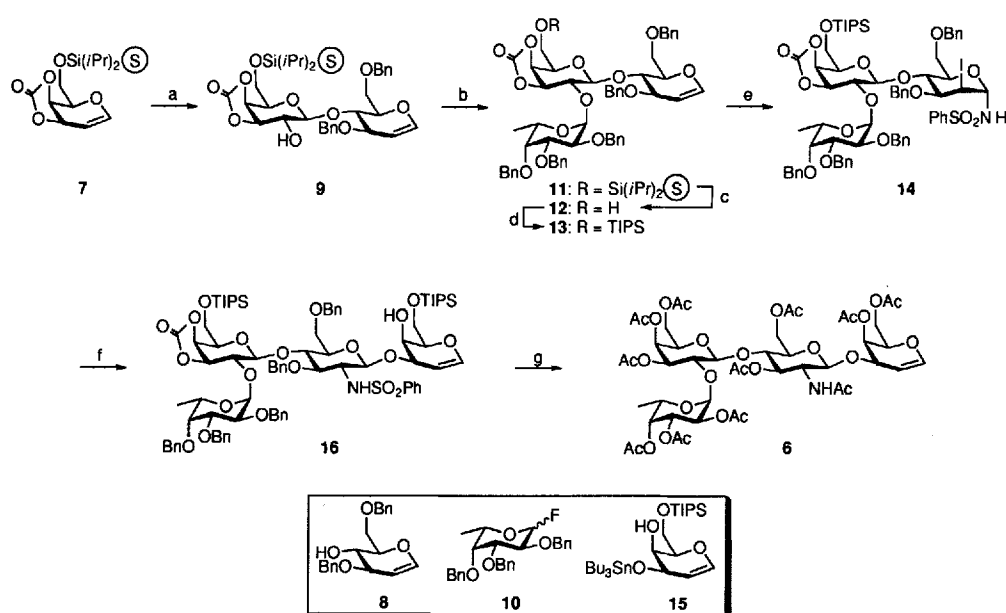
Schema 2. Synthese komplexer verzweigter Kohlenhydrate mit der Festphasenmethode. S = polymerer Träger, P = Schutzgruppe.

geschützt werden. Das polymergebundene Oligosaccharid sollte also je nach Erfordernis als Donor oder als Acceptor dienen können.

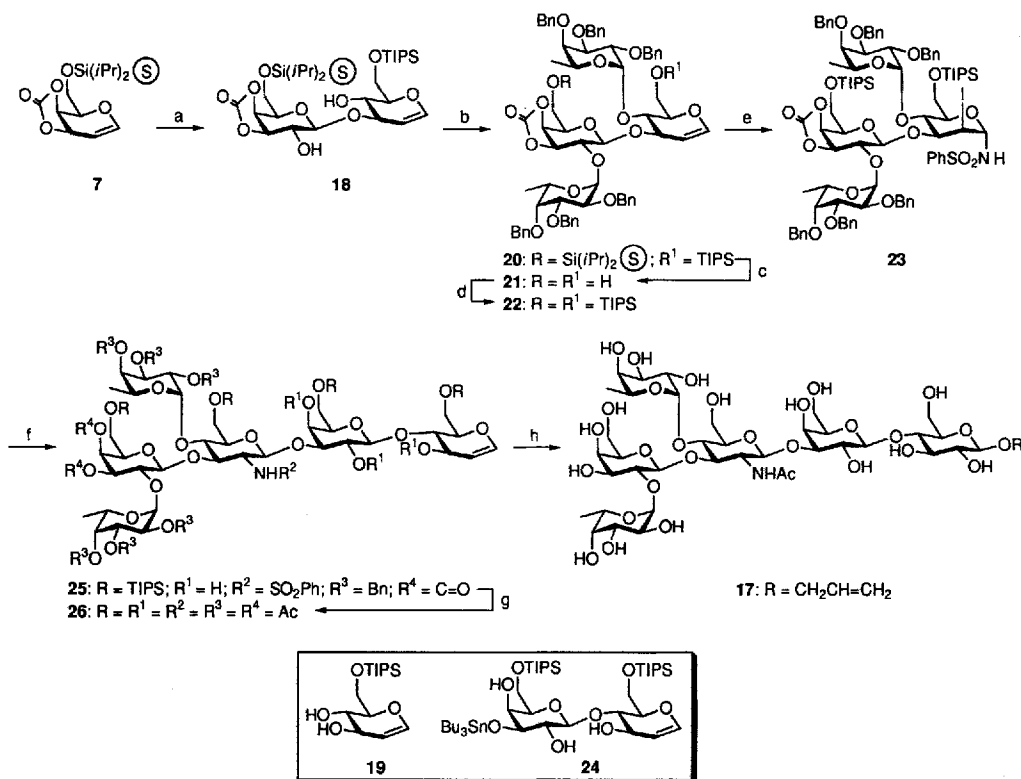
Das Tetrasaccharidglycal **6** mit H(Typ 2)-Blutgruppenspezifität war unser erstes Zielmolekül (Schema 3). Das polymergebundene Galactal **7**<sup>[10]</sup> wurde mit 3,3-Dimethyldioxiran<sup>[11]</sup> zum entsprechenden 1,2-Anhydrozucker umgesetzt, der als Glycosyldonor mit dem Glycal **8** das polymergebundene Disaccharid **9** gab<sup>[12]</sup>. Dieses war nun der Glycosylacceptor in der Reaktion mit Fucosylfluorid **10**<sup>[13]</sup>. Das entstandene polymergebundene **11** wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) vom Träger abgespalten. Das Trisaccharidglycal **12** wurde so in 50 % Gesamtausbeute ausgehend von **7** erhalten<sup>[14]</sup>.

**12** konnte nun weiter modifiziert werden: Es wurde mit Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl) in den Silylether **13** und dieser mit Iodoniumdicollidinperchlorat ( $\text{I(coll)}_2\text{ClO}_4$ ) und  $\text{PhSO}_2\text{NH}_2$  in das Iodisulfonamid **14** überführt<sup>[15]</sup>, das mit dem Galactalstannylether **15** in 77 % Ausbeute zu **16** umgesetzt wurde<sup>[16]</sup>. Die Schutzgruppen des Tetrasaccharidglycals **16** wurden abgespalten und die Polyhydroxyverbindung unter Bildung von **6** peracetyliert (62 % Gesamtausbeute für drei Stufen).

Nach der erfolgreichen Synthese der gesamten H-Determinante durch sequenzielle Reaktionen an einem polymeren Träger und in Lösung konnten wir uns nun dem komplexeren Le<sup>b</sup>-Hexasaccharid **17** zuwenden (Schema 4). Das polymergebundene Galactal **7** wurde durch Epoxidieren mit 3,3-Dimethyldioxiran und Epoxidöffnung mit dem Glucal **19** in **18** überführt, das mit **10** zu **20** bisfucosyliert wurde. Die Abspaltung vom polymeren Träger mit TBAF gab **21** in 40 % Gesamtausbeute ausgehend von **7**. **21** wurde mit TIPSCl unter Bildung von **22** silyliert.



Schema 3. Synthese des Tetrasaccharids **6**. a) i: 3,3-Dimethyldioxiran,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; ii: **8**,  $\text{ZnCl}_2$ , THF; **10**,  $\text{Sn(OTf)}_2$ , Di-*tert*-butylpyridin, THF; c) TBAF, AcOH, THF; d) TIPSCl, Imidazol, DMF; e)  $\text{I(coll)}_2\text{ClO}_4$ ,  $\text{PhSO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f) **15**,  $\text{AgBF}_4$ , 4Å-Molekularsieb, THF; g) i: TBAF, AcOH, THF; ii:  $\text{Na/NH}_3$ ; iii:  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin. - S = polymerer Träger.



Schema 4. Synthese des konjugatbildenden Le<sup>b</sup>-Hexasaccharids 17. a) i: 3,3-Dimethyldioxiran, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii: 19, ZnCl<sub>2</sub>, THF; b) 10, Sn(OTf)<sub>2</sub>, Di-*tert*-butylpyridin, THF; c) TBAF, AcOH, THF; d) TIPSCl, Imidazol, DMF; e) I(coll)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub>, PhSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) 24, AgBF<sub>4</sub>, 4Å-Molekularsieb, THF; g) i: TBAF, AcOH, THF; ii: Na/NH<sub>3</sub>; iii: Ac<sub>2</sub>O, Pyridin; h) i: 3,3-Dimethyldioxiran, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii: Allylalkohol, ZnCl<sub>2</sub>; iii: NaOMe, MeOH. – S = polymerer Träger.

Das mit I(coll)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub> und PhSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> aus 22 erhaltene Iodsulfonylamid 23 wurde mit dem Lactal 24 zum Hexasaccharidglycol 25 in 55% Ausbeute umgesetzt<sup>[16]</sup>. Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgte in zwei Stufen: Mit TBAF wurden die Silylether gespalten und mit Na/NH<sub>3</sub> die aromatischen Schutzgruppen reaktiv entfernt. Das Rohprodukt wurde in 51% Gesamtausbeute (drei Stufen) unter Bildung von 26 peracetyliert. 26 wurde über den 1,2-Anhydrozucker in das Allylglycosid 17 überführt, das leicht zum Aldehyd (R = CH<sub>2</sub>CHO) ozonolysiert wurde. Dieser wurde nach der Methode von Bernstein und Hall<sup>[17]</sup> an menschliches Serumalbumin (HSA) gebunden. Etwa 33 Hexasaccharideinheiten wurden so – vermutlich an Lysinreste – angeknüpft.

Wir konnten also unsere Festphasenmethode zur Herstellung komplexer Kohlenhydratdomänen ausgehend von Glycalen auf die Synthese verzweigter Saccharide ausdehnen. Diese sind an wichtigen Systemen in biologischen Erkennungsprozessen beteiligt<sup>[18]</sup>. Im einzelnen wurde die Determinante für die Bindung von *H. pylori* an menschliche Mageneithelzellen stereospezifisch und auf einfache Weise hergestellt. Dabei konnte auf komplexe Schutzgruppentechniken weitgehend verzichtet werden. Die biologischen Eigenschaften unseres neuen Glycoproteins werden untersucht.

Die Entwicklung der Festphasenmethode steht sicher noch am Anfang eines vielversprechenden Weges<sup>[19]</sup>. Wir werden Variationen und neue Anwendungen dieser Methode an anderer Stelle beschreiben.

### Experimentelles

6: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, Galactal-H1), 5.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NHAc), 5.35 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.17–5.09 (m, 2H), 4.97–4.90 (m, 2H),

4.81 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, Galactal-H2), 4.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.44–4.06 (m, 8H), 3.88–3.77 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 2.18–1.97 (m, 33H, COCH<sub>3</sub>), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Fucose-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.80, 170.77, 170.72, 170.67, 170.62, 170.34, 170.21, 170.09, 170.01, 169.99, 169.65, 144.92 (Galactal-C1), 100.22, 98.83, 98.58, 95.55, 74.48, 73.38, 73.13, 73.06, 71.48, 71.01, 70.68, 67.97, 67.42, 67.18, 67.05, 65.94, 64.83, 62.35, 62.22, 60.88, 60.37, 54.21, 23.23, 22.15, 20.85, 20.82, 20.79, 20.76, 20.65, 20.61, 20.57, 15.51 (Fucose-C6); IR (Film): ν̄ = 3368.7 (NH), 2965.6, 2934.6, 1746.5 (C=O), 1537.5, 1435.9, 1371.3, 1228.5, 1065.0, 1046.0 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –51.1 (c = 1.8 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); FAB-HRMS (C<sub>46</sub>H<sub>63</sub>NNaO<sub>28</sub>): ber.: 1100.3434; gef.: 1100.3436.

21: Das polymergebundene Galactal 7 (Beladung: 0.75 mmol Glycal pro g) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter N<sub>2</sub> suspendiert, auf 0°C abgekühlt und dann mit einer Lösung von 3,3-Dimethyldioxiran versetzt. Das Gemisch wurde 40 min bei 0°C gerührt. Nach Entfernen der Lösung durch eine Fritte unter N<sub>2</sub> wurde der polymergebundene 1,2-Anhydrozucker mehrere Stunden im Vakuum (ca. 0.1 Torr) getrocknet. Unter N<sub>2</sub> wurde 19 (ca. 10 Mol-Äquiv., 0.5 M Lösung in THF) zugefügt. Die Suspension wurde auf –40°C abgekühlt und mit ZnCl<sub>2</sub> (ca. 2 Mol-Äquiv., 1.0 M Lösung in THF) versetzt. Die Mischung wurde in 2 h langsam auf Raumtemperatur gebracht und dann weitere 3–4 h gerührt. Das Polymer 18 wurde abfiltriert, einige Male mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet. Unter N<sub>2</sub> wurde zu 18 festes Sn(OTf)<sub>2</sub> (ca. 4 Mol-Äquiv.) gegeben, das Gemisch unter N<sub>2</sub> auf 0°C abgekühlt und 10 (ca. 5 Mol-Äquiv., 0.2 M Lösung in THF) sowie Di-*tert*-butylpyridin (ca. 8 Mol-Äquiv.) zugefügt. Man ließ die Suspension auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 8–10 h. Das Polymer 20 wurde je zweimal mit wasserfreiem THF, 1,4-Dioxan und nochmals THF gewaschen und im Vakuum getrocknet. 20 (100 mg) wurde in THF suspendiert, mit einem 1:3-Gemisch aus AcOH und TBAF (ca. 10 Mol-Äquiv., ca. 0.2 M TBAF) versetzt und die Mischung 18 h bei 40°C gerührt. Das Polymer wurde dreimal mit THF gewaschen und die vereinigten Waschlösungen eingengt. 21 wurde aus dem Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/Hexan 1/1) als farblos erhaltene (18 mg, 40% Gesamtausbeute ausgehend von 7). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40–7.25 (m, 30H, ArH), 6.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, Glucal-H1), 5.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, Fucose-H1), 5.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, Fucose-H1), 4.96 (dd, *J* = 10.8 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.90–4.56 (m, 13H), 4.43 (m, 1H), 4.15–4.06 (m, 4H), 3.97 (dt, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.87–3.65 (m, 10H), 3.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.69 (br, 1H, OH), 2.52 (br, 1H, OH), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Fucose-CH<sub>3</sub>), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Fucose-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.37 (C=O), 145.75 (Glucal-C1), 138.60, 138.52, 138.19, 137.61, 128.55, 128.52, 128.44, 128.24, 128.16, 128.07, 127.62, 127.56, 127.45, 98.71, 98.38, 97.65, 97.34, 79.26, 78.87, 78.67, 78.01, 77.79, 77.65, 76.37, 76.10, 74.92, 74.40, 74.16, 73.95, 72.86, 72.64, 72.53, 67.43, 67.29, 61.31, 60.90, 16.65 (Fucose-C6), 16.53 (Fucose-C6); IR (Film): ν̄ = 3467.0 (OH), 3029.6, 2923.6, 1807.2 (C=O), 1647.3, 1496.0, 1453.5, 1358.1, 1240.2, 1095.6, 1049.2, 738.5, 697.2; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –82.5 (c = 0.4 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); FAB-HRMS (C<sub>67</sub>H<sub>74</sub>NaO<sub>18</sub>): ber.: 1189.4772; gef.: 1189.4757.

25: Zu einem Gemisch aus 23 (60 mg, 34 μmol) und gepulvertem 4Å-Molekularsieb (200 mg) wurde unter N<sub>2</sub> eine Lösung von 24 (0.21 mmol) in wasserfreiem THF (1.5 mL) zugespritzt. Die gerührte Lösung wurde auf –78°C abgekühlt und eine Lösung von AgBF<sub>4</sub> (0.21 mmol) in wasserfreiem THF (0.25 mL) zugefügt. Die Mischung wurde gerührt und langsam auf Raumtemperatur gebracht. Die nun hellgelbe Suspension wurde unter Rühren 36 h auf 45°C erwärmt bis 23 dünn-schichtchromatographisch (EtOAc/Hexan 2/5) nicht mehr nachweisbar war. Die Mischung wurde mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 mL) versetzt und mit EtOAc (3 × 10 mL) ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographisch (EtOAc/Hexan 1/3) gereinigt und 25 als farbloses Öl erhalten (42 mg, 55%). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 8.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, PhSO<sub>2</sub>), 7.50–7.20 (m, 33H,

ArH), 6.52 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, NH), 6.30 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, Glucal-H1), 5.35–5.32 (m, 2H), 5.25 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.99–4.92 (m, 3H), 4.86–4.52 (m, 14H), 4.45 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.32–4.23 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.17 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.08–3.84 (m, 18H), 3.79–3.73 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.55 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 1.33 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, Fucose-CH<sub>3</sub>), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, Fucose-CH<sub>3</sub>), 1.20–0.98 (m, 84H, 4 × Si(iPr)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton):  $\delta = 145.66$  (C=O), 132.72, 131.48, 131.45, 131.28, 131.16, 130.77, 130.48, 121.31, 120.11, 119.86, 119.78, 119.25, 95.63, 94.70, 91.37, 89.64, 89.31, 86.52, 73.38, 72.24, 71.00, 70.71, 70.37, 69.80, 69.59, 69.06, 68.23, 67.92, 67.38, 67.10, 66.49, 65.67, 65.33, 64.60, 64.34, 64.03, 63.45, 63.30, 59.46, 58.83, 58.37, 54.45, 53.32, 49.86, 19.67 (Fucose-C6), 18.42 (Fucose-C6), 9.55, 9.48, 9.45, 9.31, 9.23, 3.82, 3.70, 3.64; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3491.9$  (OH), 3030.1, 2941.2, 2865.5, 1835.8, 1819.5, 1649.8, 1496.2, 1462.3, 1349.9, 1245.5, 1155.2, 1095.1, 1049.4, 882.2, 734.8, 692.0 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -33.8 ( $c = 2.0$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); FAB-HRMS (<sup>12</sup>C<sub>120</sub><sup>13</sup>CH<sub>179</sub>NNaO<sub>29</sub>Si<sub>4</sub>): ber.: 2278.1292; gef.: 2278.1296.

17: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 6.00$  (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.37 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.20 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.18 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, Fucose-H1), 5.10 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H, Fucose-H1), 4.64 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.43–4.23 (m, 2H), 4.27 (dd,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.23–4.11 (m, 2H), 4.02–3.29 (m, 31H), 2.06 (s, 3H, NAc), 1.31 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, Fucose-CH<sub>3</sub>), 1.29 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, Fucose-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 173.20$  (C=O), 135.73 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 117.51 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 105.13, 103.30, 102.49, 101.62, 99.63, 96.86, 80.79, 80.67, 78.44, 76.67, 76.49, 75.89, 74.80, 74.59, 73.94, 73.61, 73.40, 71.55, 71.38, 71.16, 70.96, 70.42, 70.26, 70.14, 67.77, 67.30, 67.21, 62.79, 62.34, 61.99, 55.54, 22.97 (NCOCH<sub>3</sub>), 16.65 (2 × Fucose-C<sub>6</sub>); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3376.6$  (OH), 2924.2, 1652.5 (C=O), 1383.1, 1032.4 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12.8 ( $c = 0.25$  in MeOH); FAB-HRMS (C<sub>41</sub>H<sub>69</sub>NNaO<sub>29</sub>): ber.: 1062.3853; gef.: 1062.3837.

Eingegangen am 9. März 1994 [Z 6745]

- [1] V. Behar, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, Nr. 14.
- [2] Alternative Methoden für die Synthese von Le<sup>b</sup>-Oligosacchariden: a) S. S. Rana, J. J. Barlow, K. L. Matta, *Carbohydr. Res.* **1981**, *96*, 231; b) U. Spohr, R. U. Lemieux, *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 211.
- [3] T. Borén, P. Falk, K. A. Roth, G. Larson, S. Normark, *Science*, **1993**, *262*, 1892.
- [4] J. Alper, *Science* **1993**, *260*, 159.
- [5] a) D. Y. Graham, G. M. Lew, P. D. Klein, D. G. Evans, D. J. Evans, Z. A. Saeed, H. M. Malaty, *Ann. Intern. Med.* **1992**, *116*, 705; b) E. Hentschel, G. Brandstatter, B. Dragosics, A. M. Hirschl, H. Nemetz, K. Schutze, M. Tauber, H. Wurzer, *N. Engl. J. Med.* **1993**, *328*, 308.
- [6] N. Sharon in *The Lectins: Properties, Functions and Applications in Biology and Medicine* (Hrsg.: I. E. Liener, N. Sharon, I. J. Goldstein), Academic Press, New York, **1986**, S. 494–525.
- [7] a) S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, *260*, 1307. Weitere Literatur zu polymeren Trägern in der Oligosaccharidsynthese: b) G. H. Veenman, S. Notermans, R. M. J. Liskamp, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6695; c) A. Malik, H. Bauer, J. Tschakert, W. Voelter, *Chem. Ztg.* **1990**, *114*, 371; d) J. M. J. Fréchet in *Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Hodge, D. C. Sherrington), Wiley, Chichester, **1980**, Kapitel 8.
- [8] Kürzlich fanden van Boom et al. (C. M. Timmers, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, *112*, 609), daß die Glycosylierung eines bestimmten Acceptors mit dem  $\alpha$ -Epoxid von 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal nur ein 4:1-Gemisch von  $\beta$ - und  $\alpha$ -verbrückten Disacchariden gibt. Das Nebenprodukt war zuvor nicht gefunden worden [12], da es sich bei der chromatographischen Analyse wie der Ausgangsglycosylacceptor verhält. Nach den Ergebnissen von van Boom et al. ist mit einem komplizierteren Acceptor das  $\beta$ -Glycosid deutlich bevorzugt. Erst nach unserer ersten Veröffentlichung zu diesem Thema wurde klar, daß das Epoxid von 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucal ein sehr problematischer Glycosyldonor ist. Wir hatten ihn gelegentlich eingesetzt und dabei geringe Ausbeuten an  $\alpha$ -Glycosid erhalten. Die Schlußfolgerung, daß das Auftreten von  $\alpha$ -Glycosiden bei einigen Synthesen in Lösung den Wert der Festphasenmethode, bei der ganz andere Schutzgruppen verwendet werden, mindert, ist voreilig, wie wir an anderer Stelle zeigen werden.
- [9] Anwendung dieser Strategie bei der Synthese eines komplexen Saponins: J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8473.
- [10] Das verwendete Trägermaterial war mit 1% Divinylbenzol vernetztes Polystyrol. Es wurde nach bekannten Methoden funktionalisiert: T.-H. Chan, W.-Q. Huang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 909; M. J. Farrell, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877.
- [11] R. W. Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847.
- [12] R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661.
- [13] K. C. Nicolau, C. W. Hummel, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3126.
- [14] Da wir die Azaglycosylierung mit komplexen Acceptoren noch nicht im Festphasenmodus durchführen können, gehen wir an diesem Punkt zur Synthese in Lösung über.

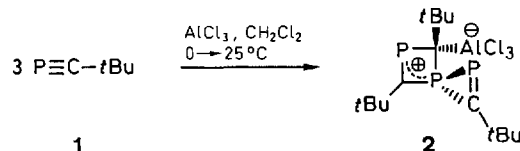
- [15] D. A. Griffith, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5811.
- [16] S. J. Danishefsky, K. Koseki, D. A. Griffith, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, T. Oriyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8331.
- [17] M. A. Bernstein, L. D. Hall, *Carbohydr. Res.* **1980**, *78*, C1.
- [18] Vgl. A. Giannis, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 178.
- [19] Neure Veröffentlichung zur chemoenzymatischen Synthese eines Glycopeptids auf einem festen Träger: M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1135.

## Erste Kohlenstoff-Phosphor-Aluminium-Käfige; Cyclooligomerisierung von Phosphaalkinen mit Trialkylaluminium-Verbindungen\*\*

Bernhard Breit, Andreas Hoffmann, Uwe Bergsträßer, Louis Ricard, François Mathey und Manfred Regitz\*

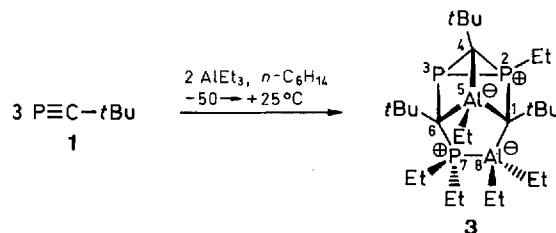
Professor Reinhard Schmutzler zum 60. Geburtstag gewidmet

Kürzlich haben wir gefunden, daß sich das Phosphaalkin **1** mit Aluminiumtrichlorid im Molverhältnis 3:1 unter Einbau der Lewis-Säure zum stabilen Komplex **2** spirocyclotrimerisieren läßt. Entfernt man das Metallhalogenid durch Zugabe von Dimethylsulfoxid in Gegenwart eines weiteren Äquivalents **1**, so gelingt der gezielte Aufbau von käfigartigen Phosphaalkincyclotetrameren<sup>[1]</sup>.



In der vorliegenden Mitteilung informieren wir über völlig andersartige Cyclooligomerisierungsprozesse von **1** mit Triethylaluminium: Unter Einbau der Lewis-Säure werden überraschenderweise hochselektiv Polycyclen erhalten, deren Zusammensetzung vom gewählten Solvens abhängt.

Läßt man das Reaktionsgemisch aus dem Phosphaalkin **1** und Triethylaluminium (Molverhältnis 3:2) in *n*-Hexan von -50 °C auf Raumtemperatur kommen, so kann man in 91proz. Ausbeute die Kohlenstoff-Phosphor-Aluminium-Verbindung **3**



[\*] Prof. Dr. M. Regitz, Dr. B. Breit, Dipl.-Chem. A. Hoffmann, Dr. U. Bergsträßer  
Fachbereich Chemie der Universität  
Erwin-Schrödinger-Straße, D-67663 Kaiserslautern  
Telefax: Int. + 631/205-2187  
Dr. L. Ricard, Prof. Dr. F. Mathey  
Ecole Polytechnique, Département de Chimie, D.C.F.G.  
F-91128 Palaiseau (Frankreich)

[\*\*] Phosphorverbindungen, 77. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 76. Mitteilung: W. Eisfeld, U. Bergsträßer, M. Slany, M. Regitz, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1527–1530.