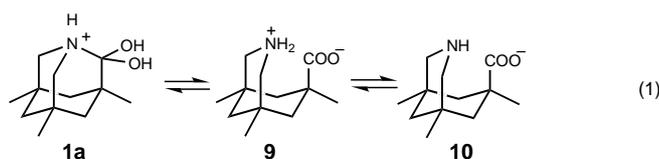


trapolation des gemessenen pH-Werts einer zu 50% neutralisierten Lösung auf den Anfangszeitpunkt der Titration) versagt allerdings bei **1**, weil dieses Amid sehr schnell hydrolysiert wird, wenn man es in Wasser auflöst, das ein halbes Äquivalent HCl enthält (ein in D₂O aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum enthält nach 45 s keine Signale von **1** mehr). Titriert man die Lösung mit einer Base, so ergeben sich zwei Dissoziationen mit scheinbaren pK_s-Werten von 4.57 und 10.56 (bei 25 °C). Wir sehen hierin die Dissoziationen der durch Ringöffnung entstehenden Aminosäure: Die ¹³C-NMR-Verschiebungen (D₂O, 1% Acetonitril als Standard) der Lösung von δ = 188.1 und 187.8 bei pH 7.45 bzw. pH 12.5 können den Carboxylat-Kohlenstoffatomen des Zwitterions **9** bzw. des Anions **10** zugeordnet werden [Gl. (1)]. Bei pH 3.30



gibt es in diesem Bereich des Spektrums jedoch keine Absorption, stattdessen tritt ein neuer Peak bei δ = 106.3 auf. Dieses Signal kann ziemlich sicher dem Orthoamid-Kohlenstoffatom im Hydrat **1a** der konjugierten von **1** zugeordnet werden;^[11] das sehr ähnlich substituierte Kohlenstoffatom des *N*-methylierten **7** (das vollständig charakterisiert ist), absorbiert in CDCl₃ bei δ = 111.

Eingegangen am 21. Oktober 1997 [Z11056]

Schlagwörter: Amide • Käfigverbindungen • Ketone • Stereoelektronische Effekte

- [1] K. S. Jeong, K. Paris, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 550–551; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 555–556. Wir danken Prof. Rebek, Jr., für detaillierte experimentelle Anweisungen zur Synthese von **2**.
- [2] **3**: H. Pracejus, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 988–993. **4**: E. I. Levkoeva, E. S. Nikitskaya, L. N. Yakhontov, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1971**, *3*, 378–384. **5**: G. M. Blackburn, C. J. Skaipe, I. T. Kay, *J. Chem. Res. Miniprint* **1980**, 3650–3669; V. Somayaji, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2676–2686.
- [3] Kristallstrukturanalyse von **1**: C₁₂H₁₉NO, M_r = 193.28, Kristallabmessungen 0.40 × 0.20 × 0.10 mm, monoklin, Raumgruppe P2₁/c (Nr. 14), a = 8.962(8), b = 6.298(16), c = 19.399(7) Å, β = 97.38(5)°, V = 1085.4(29) Å³, Z = 4, ρ_{ber} = 1.183 Mg m⁻³, μ = 0.074 mm⁻¹, 2θ_{max} = 49.98°, Mo_{Kα}, λ = 0.71069 Å; Datensammlung im ω/2θ-Modus, T = 150(2) K. Von 2040 gemessenen Reflexen waren 1909 unabhängig (R_{int} = 0.0268). Die Datenreduktion erfolgte mit dem Programm TEXSAN. Die Kristallstruktur wurde durch Direkte Methoden (SIR92) gelöst und nach dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren gegen F² verfeinert (SHELXL-93). Endgültige R-Werte (1909 Reflexe, 137 Parameter): R₁[I > 2σ(I)] = 0.0557, wR₂ = 0.1232, S = 1.143, (w = 1/[σ²(F_o) + (0.0526P)² + 0.3815P]) mit P = (F_o² + 2F_c²)/3. Die Wasserstoffatome wurden geometrisch fixiert und mit isotropen Temperaturfaktoren nach einem Reitermodell verfeinert. Max./min. Restelektronendichte: 0.165/–0.201 e Å⁻³. Die Carbonylgruppe ist auf zwei Positionen fehlgeordnet. Die angegebenen C-O- und C-N-Bindungslängen geben die gewichteten Mittelwerte der beiden fehlgeordneten Fragmente wieder. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung be-

schriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100711“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [4] Der Winkel von 325.7° liegt nahe bei den Werten für acyclische tertiäre Amine und stimmt mit der Winkelsumme überein, die für die drei Bindungen der N-Atome in Diazabicyclooctan gemessen wurde: S. Sorriso in *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F, Teil 1* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1982**, S. 1.
- [5] F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1–S19. Die C-O-Bindung in **1** scheint durch den Einfluß des benachbarten Stickstoffatoms gegenüber der eines einfachen Ketons verkürzt zu sein: Der Mittelwert für Cyclohexanone liegt bei 1.211(9) Å.
- [6] Der Begriff „Verdrillungswinkel“ (twist angle) wurde definiert von: F. K. Winkler, J. D. Dunitz, *J. Mol. Biol.* **1971**, *59*, 169. Es handelt sich dabei nicht um einen Torsionswinkel.
- [7] Als einfache Amide betrachten wir Verbindungen mit nur einer N=C=O-Gruppierung. Die Rotationsbarriere wird erheblich herabgesetzt, wenn das Stickstoffatom eine zweite C=O-Gruppe oder eine C=S-Gruppe trägt.
- [8] Relevante bekannte Strukturen: A. Greenberg, C. A. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6951–6957.
- [9] Das MeN⁺-Derivat von **7** ist von besonderem Interesse in bezug auf den umgekehrten anomeren Effekt^[10] und war das Hauptziel dieser Arbeit. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Struktur und Konformation dieser Verbindung werden in Kürze veröffentlicht werden.
- [10] C. L. Perrin, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11901–11935.
- [11] Protonierte Hydrate wie **1a**, energiereiche Intermediate bei der säurekatalysierten Hydrolyse von normalen Amidinen, sind aus verdrillten Amidinen besonders leicht zugänglich^[12] und werden im vorliegenden Fall durch das Adamantan-Gerüst zusätzlich stabilisiert.
- [12] N. H. Werstiuk, R. S. Brown, Q. Wang, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 524–532.

Amidoglycosylierung von polymergebundenen Glycalen: eine komplette Festphasensynthese des Oligosaccharidteils der Blutgruppenderminante Lewis^b **

Changsheng Zheng, Peter H. Seeberger und Samuel J. Danishefsky*

Blutgruppenderminanten sind eine Klasse von Zelloberflächen-Glycokonjugaten, die an einer Reihe von Funktionen wie Zell-Zell-Adhäsion, Kontrolle des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung sowie an der Immunantwort beteiligt sind.^[1] Das Anbinden viraler und bakterieller Pathogene verläuft oft ebenfalls über die Bindung von Kohlenhydraten an der Zelloberfläche.^[2] Dabei ist die Blutgruppendermi-

[*] Prof. Dr. S. J. Danishefsky, Dr. C. Zheng, Dr. P. H. Seeberger
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
Box 106, 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
Fax: (+1) 212-772-8691
E-mail: c-kandell@ski.mskcc.org

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Nr. CA-28824) unterstützt.

nante Lewis^b (Le^b) von besonderem Interesse, da sie die Anbindung von *Helicobacter pylori* an die Magenschleimhaut-Epithelzellen des Menschen vermittelt.^[3] *H. pylori* verursacht klinischen Studien zufolge Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre.^[4] Die Infektionen werden derzeit mit antimikrobiellen Therapien bekämpft.^[5] Da die Anbindung der Bakterien Voraussetzung für die Infektion ist,^[6] könnten niedermolekulare Analoga der Le^b-Antennenstruktur eine Alternative zur Therapie mit Breitbandantibiotika bieten.

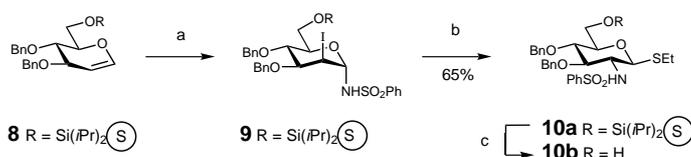
Viele Kohlenhydrat-Antigene der A-, B-, H- und Lewis-Familien konnten zwar in Lösung synthetisiert werden, allerdings unter großem Arbeits- und Zeitaufwand.^[6] Die Entwicklung generell anwendbarer Methoden zur schnellen Synthese von Oligosacchariden wäre besonders im Hinblick auf die Syntheseautomatisierung erstrebenswert. Wir haben uns mit einem Ansatz beschäftigt, bei dem Glycale als Schlüsselverbindungen für die Synthese von Oligosacchariden und Glykokonjugaten verwendet werden.^[7] Diese Strategie ließ sich auch auf die Festphasensynthese von komplexen Verbindungen anwenden.^[7]

Bei der Synthese von Verbindungen auf der Basis von 2-Desoxy-2-acetylamidoglucose (GlcNAc) und -galactose (GalNAc) in Lösung wird die Sulfonamidoglycosylierung eingesetzt. Diese Reaktionssequenz beginnt mit der Addition eines Halogenoniumarensulfonamids an ein Glycal wie **1** und liefert dann Verbindungen des Typs **2** (Schema 1). Diese reagieren mit Glycalacceptoren wie **3** zu den Produkten **4**. Die C2- α -Sulfonamidgruppe kann nach unterschiedlichen Synthesevorschriften in eine C2- α -Acetamidofunktion umgewandelt werden.^[8]

Unsere vorherigen Ansätze zur Festphasensynthese der Blutgruppenderminanten ließen eine wesentliche Einschränkung unserer Methode erkennen: Die Glycalmethode ermöglichte es zwar, in Lösung und an der festen Phase schnell und präzise β -glucosidische und β -galactosidische Bindungen zu knüpfen, wenn C2 eine Oxygruppe aufwies.^[9] Die Vorschrift für die Sulfonamidoglycosylierung ließ sich aber nicht auf die Festphasensynthese übertragen, wahrscheinlich wegen der für die Katalyse der Kupplung benötigten Silbersalze. Wir mußten daher die Knüpfung der *N*-Acetyl-glycosidischen Bindung, die in vielen biologisch wichtigen Blutgruppenderminanten und Gangliosiden vorkommt, durch Azaglycosylierung in Lösung durchführen.^[10] Eine Synthese, die die effiziente Knüpfung β -2-aminoglucosidischer Bindungen ermöglicht, würde natürlich den Zugang zu vielen biologisch wichtigen Verbindungen stark vereinfachen.

Unsere Strategie, die zum Erfolg führte, basiert auf einer Verbesserung der Sulfonamidoglycosylierung, die zuerst in Lösung durchgeführt wurde. Eingehende Studien ergaben, daß direkte Kupplungen mit gehinderten Acceptoren entweder nicht oder nur in geringen Ausbeuten möglich waren. Eine Modifikation wurde entwickelt, um die Probleme bei Reaktionen gehinderter oder aus anderen Gründen nur schwach reaktiver Acceptoren zu umgehen. Diese Variante der Sulfonamidierung verläuft über eine Umlagerungs-Kupplungs-Sequenz mit einem 2- β -Iod-1- α -arylsulfonamidonor. Die vorherige Umwandlung **2** \rightarrow **5** durch Reaktion mit Ethanthiolat erwies sich dabei als vorteilhaft. Verbindungen des Typs **5** dienen nun als effektiver Donor bei der Reaktion mit einem weniger reaktiven, gehinderten Glycalacceptor wie **6**, wenn Methyltrifluormethansulfonat(triflat) als Promotor verwendet wird.

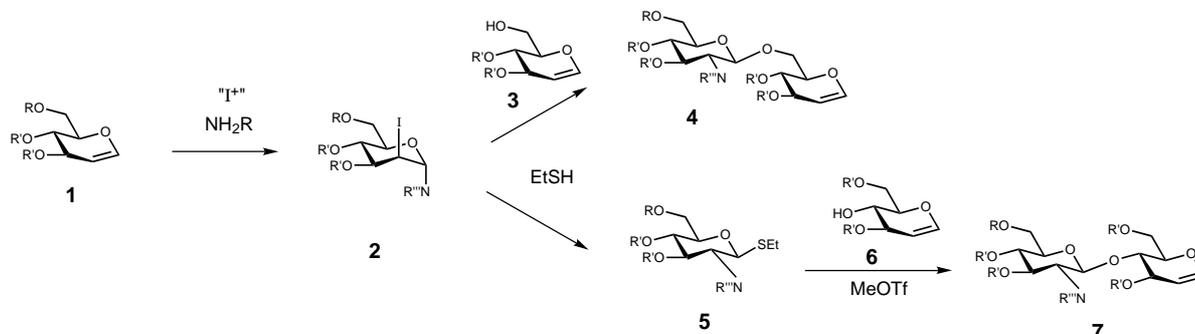
Wir waren deshalb an der Übertragung der Methode für die zweistufige Sulfonamidoglycosylierung auf die Festphasensynthese interessiert. Nachfolgend beschreiben wir die erfolgreiche Umwandlung von festphasengebundenen Glycalen in Ethylsulfanyl-2-amidoglucosyldonoren. Diese Donoren wurden anschließend in der Knüpfung von β (1,3)-, β (1,4)- und β (1,6)-2-aminoglucosidischen Bindungen mit Glycalacceptoren verwendet. Diese neue Methode ebnete den Weg zur Festphasensynthese des Lewis^b-Pentasaccharidglycals. Das polymergebundene Glucal **8**^[8] wurde mit Iod-*sym*-collidinperchlorat in das Iodsulfonamid **9** umgewandelt (Schema 2).



Schema 2. Synthese des festphasengebundenen Ethylsulfanyl-2-amidoglucosyldonors **10**. a) I(Coll)₂ClO₄, PhSO₂NH₂, CH₂Cl₂, 0 °C; b) LHMDS/EtSH, DMF, -40 \rightarrow 0 °C; c) TBAF/AcOH, THF, 40 °C, 18 h. Bn = Benzyl, $\text{\textcircled{S}}$ = Polystyrol. Coll = *sym*-Collidin (2,4,6-Trimethylpyridin), LHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

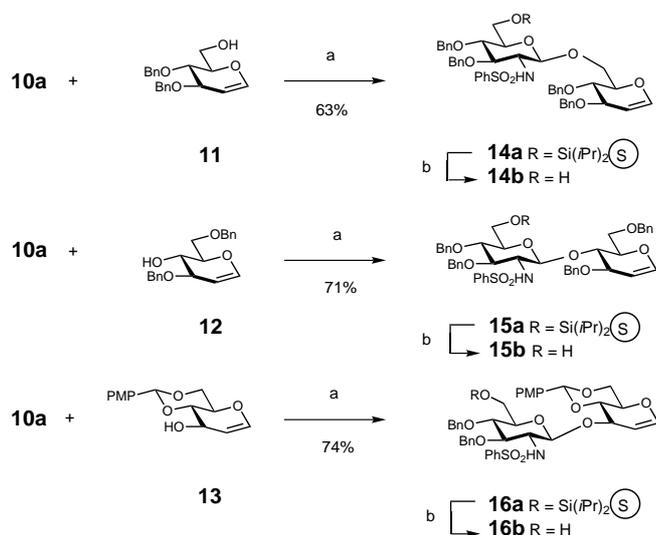
Die Umlagerung und Substitution durch Ethanthiolat führten zum geschützten Ethylsulfanylglucosyldonor **10** (65 %).

Vor kurzem konnten wir zeigen, daß festphasengebundene Thioglycoside, die eine geschützte C2-Funktionalität enthal-



Schema 1. Umwandlung eines festphasengebundenen Glycals in einen Thiodonor für die Amidoglycosylierung. R = Schutzgruppe oder Festphase; R', R'', R''' = Schutzgruppen; Tf = Triflat.

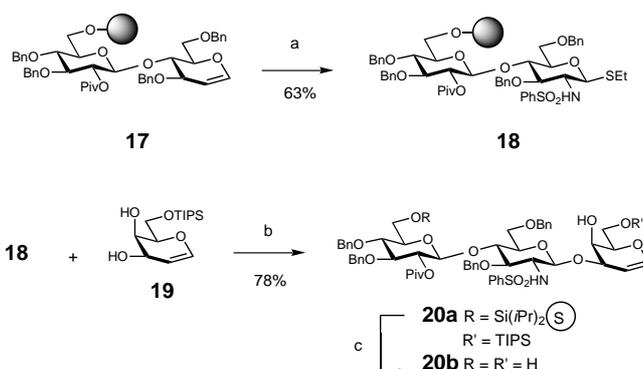
ten, durch Aktivierung mit Methyltriflat als Thiophil effizient mit Glycalacceptoren gekuppelt werden können.^[11] Die Stabilität des Glycals in den Kupplungsreaktionen wurde durch Zugabe eines Äquivalents der nichtnucleophilen Base Di-*tert*-butylpyridin (DTBP) sichergestellt. Diese Reaktion konnte auch erfolgreich auf die Ethylsulfanyl-2-amidoglycosyldonoren angewendet werden, wie die Bildung des β -2-aminoglycosidisch (1,4)-verknüpften Disaccharids **15a** und des β -2-aminoglycosidisch (1,3)-verknüpften Disaccharids **16a** in über 70% Ausbeute erkennen läßt (Schema 3). Das



Schema 3. Synthese von Disacchariden unter Verwendung eines polymergebundenen Ethylsulfanyl-2-aminoglycosyldonors. a) MeOTf, DTBP, Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 0° → 20 °C, 8 h; b) TBAF/AcOH, THF, 40 °C, 18 h. PMP = 4-Methoxyphenyl.

β -2-aminoglycosidisch (1,6)-verknüpfte Disaccharid **20a** wurde in geringeren Ausbeuten erhalten, was auch bei Reaktionen mit C2-Oxy-Donoren festgestellt wurde.

Ausgezeichnete Selektivitäten und gute Ausbeuten wurden auch bei der Knüpfung der β -2-aminoglycosidischen (1,3)-Bindung zwischen dem festphasengebundenen Disaccharid-donor **18** und dem zwei freie Hydroxygruppen enthaltenden Galactalceptor **19** erhalten. Das Trisaccharid **20a** wurde dabei als einziges Isomer in 78% Ausbeute isoliert (Schema 4). Nachdem eine effiziente Methode zur Knüpfung von β -2-amidoglycosidischen Bindungen entwickelt worden war, wurde diese Methode zur Synthese des Lewis^b-Pentasaccharidglycals angewendet (Schema 5). Unser vorhergehender Syntheseveruch scheiterte auf der Stufe der Sulfonamidoglycosylierung.^[12] Das Tetrasaccharidglycal **25** mußte vom polymeren Träger abgespalten werden und durch Synthese in Lösung in die Le^b-Oligosacchariddomäne in konjugierbarer Form überführt werden. Ausgehend von den früheren Ergebnissen wurde **25**^[12] nun in den Ethylsulfanyl-donor **26** überführt. Durch die Kupplung mit dem Galactalceptor **19** wurde das erwünschte Pentasaccharid **27a** in 71% Ausbeute erhalten (Schema 5). Die Abspaltung des Pentasaccharids wurde mit TBAF durchgeführt und lieferte **27b** in 20% Gesamtausbeute.



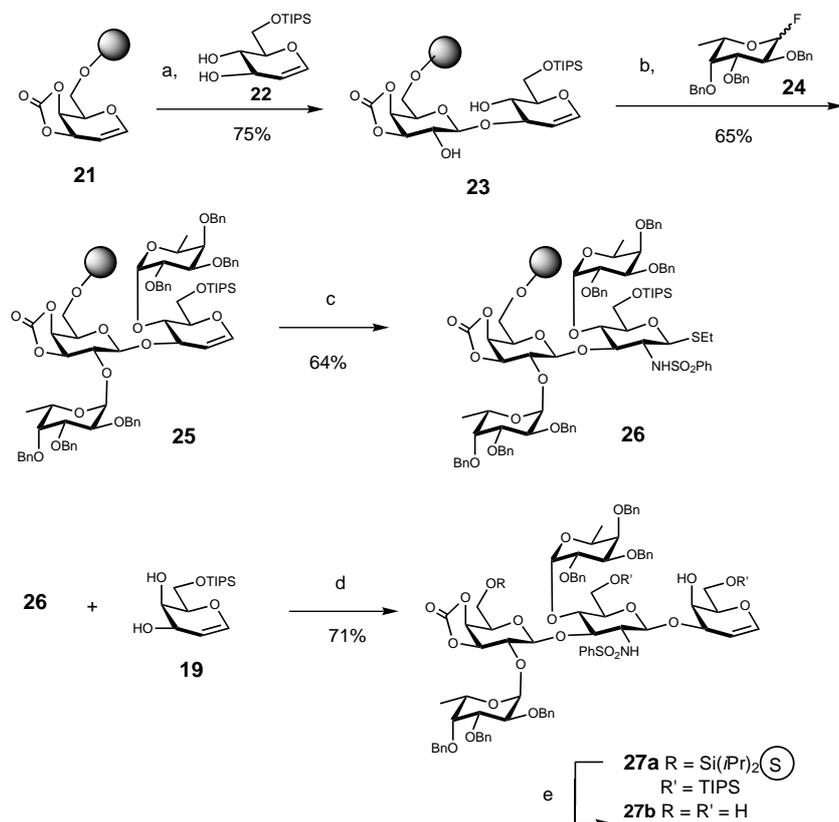
Schema 4. Verwendung eines festphasengebundenen Ethylsulfanyl-2-amino-glycosyldonors bei der Synthese eines Trisaccharids. a) 1. CH₂Cl₂, I(Coll)₂ClO₄, PhSO₂NH₂, 0 °C; 2. LHMDS/EtSH, DMF, -40 → 0 °C; b) MeOTf, DTBP, Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 0 → 20 °C, 8 h; c) TBAF/AcOH, THF, 40 °C, 18 h. ● = Polymer. TIPS = Triisopropylsilyl.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß uns mit der Glycalmethode ein großer Fortschritt bei der Festphasensynthese von Oligosacchariden gelungen ist. Eine neuartige Synthesevorschrift für die Überführung polymergebundener Glycals in Ethylsulfanyl-2-amidoglycosyldonoren wurde entwickelt, und die Kupplung dieser Glycosyldonoren konnte auf die Knüpfung unterschiedlicher glycosidischer Bindungen in guten Ausbeuten angewendet werden. Diese Neuerung hat zusammen mit anderen neuen Methoden zu einer starken Erweiterung der nun unter Verwendung der Glycalmethode mit polymergebundenen Glycosyldonoren zugänglichen glycosidischen Bindungen geführt. Die Vielfalt der biologisch wichtigen Oligosaccharide und Glycopeptide, die nun durch Festphasensynthese hergestellt werden können, wurde dementsprechend stark erweitert. Dies konnte an der Festphasensynthese des bisher nicht zugänglichen Lewis^b-Pentasaccharidglycals veranschaulicht werden. Die Festphasensynthese von immer komplizierteren Blutgruppenderminanten, Gangliosiden und Tumor-Antigen-Faktoren auf Kohlenhydratbasis ist nun in greifbare Nähe gerückt.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der polymergebundenen Ethylsulfanyl-2-amidoglycosyldonoren: Das polymergebundene Glycal (Beladung: 0.6 mmol Glycal g⁻¹) wurde in wasserfreiem CH₂Cl₂ unter N₂ suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Benzolsulfonamid (8 Äquiv.) und I(Coll)₂ClO₄ (5.5 Äquiv.) wurden zugegeben. Die Mischung wurde bei 0 °C 6 h gerührt und mit wäßriger Na₂S₂O₃-Lösung versetzt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit Wasser, Aceton, DMSO, Aceton, THF und CH₂Cl₂ gewaschen. Die Iodsulfonamid-Zwischenstufe wurde in wasserfreiem DMF suspendiert und auf -40 °C gekühlt. Dann wurden nacheinander Ethanthiol (20 Äquiv.) und LHMDS (8 Äquiv. einer 1.0 M Lösung in THF) zugegeben. Die Suspension wurde in 3 h auf 0 °C erwärmt und weitere 5 h gerührt. Eine gesättigte, wäßrige NH₄Cl-Lösung wurde zugegeben, und das Polymer wurde abfiltriert und mit Wasser, Aceton, DMSO, Aceton und THF gewaschen.

Allgemeine Vorschrift für die Kupplung der polymergebundenen Ethylsulfanyl-2-amidoglycosyldonoren mit Glycalacceptoren: Das polymergebundene Ethylsulfanyl-2-amidoglycosid wurde in Gegenwart von aktiviertem Molekularsieb (4 Å; 2 mg auf 1 mg Polymer) in wasserfreiem CH₂Cl₂ unter N₂ suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Di-*tert*-butylpyridin (20 Äquiv.) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 30 min gerührt. Methyltriflat (20 Äquiv.) wurde tropfenweise zugegeben und der Ansatz



Schema 5. Festphasensynthese des Pentasaccharid-glycals der Lewis^b-Blutgruppenderminante. a) 1. DMDO, CH₂Cl₂; 2. **19**, ZnCl₂, THF; b) Sn(OTf)₂, DTBP, Molekularsieb (4 Å), THF/Toluol (1/4); c) 1. I(Coll)₂ClO₄, PhSO₂NH₂, CH₂Cl₂, 0 °C; 2. LHMDS/EtSH, DMF, -40 → 0 °C; d) MeOTf, DTBP, Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 0 → 20 °C, 8 h; e) TBAF/AcOH, THF, 40 °C, 18 h. DMDO = Dime-thyldioxiran.

langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde weitere 5 h gerührt. Triethylamin (60 Äquiv.) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde noch 15 min gerührt. Das Polymer wurde abfiltriert und in Aceton suspendiert, um es vom Molekularsieb zu trennen. Danach wurde das Polymer mit DMSO, Aceton, CH₂Cl₂ und THF gewaschen.

Analytische Proben aller Zwischenstufen und des Endprodukts wurden durch bereits beschriebene Methoden vom festen Träger abgespalten^[12] und durch Säulenchromatographie gereinigt.

10b: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H; SO₂Ph), 7.46 (m, 1H; SO₂Ph), 7.38 (m, 2H; SO₂Ph), 7.34–7.18 (m, 10H; Bn), 4.77–4.67 (m, 3H), 4.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11 Hz, 1H), 3.84–3.78 (m, 1H), 3.72–3.65 (m, 1H), 3.63–3.57 (m, 2H), 3.56–3.48 (m, 1H), 3.45–3.39 (m, 1H), 2.53 (q, J = 7.6 Hz, 2H; SCH₂), 1.91 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H; SCH₂CH₃); Positiv-Electrospray(ES)-MS: m/z: 566.2 (M⁺+Na⁺), Negativ-ES-MS: 578.2 (M⁻+Cl⁻).

27b: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.86 (m, 2H), 7.68–7.56 (m, 3H), 7.50–7.17 (m, 65H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.29–5.25 (m, 1H), 5.20–5.14 (m, 1H), 5.11–4.99 (m, 7H), 4.89–4.42 (m, 34H), 4.37–4.28 (m, 3H), 4.12–3.94 (m, 7H), 4.00–3.82 (m, 8H), 3.79–3.53 (m, 21H), 1.11–1.04 (dd, J = 6.3, 6.2 Hz, 6H); Positiv-ES-MS: 1490.5 (M⁺+Na⁺), Negativ-ES-MS: 1466.7 (M⁻–H⁺).

Eingegangen am 1. November 1997 [Z11109]

Stichwörter: Festphasensynthesen • Glycale • Glycosylierungen • Oligosaccharide

- [1] A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97; A. Giannis, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 178; T. Feizi, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1993**, *3*, 701.
 [2] P. Falk, T. Boren, S. Normark, *Methods Enzymol.* **1994**, *236*, 353, zit. Lit.
 [3] T. Boren, 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. Taufer, H. Wurzer, *N. Eng. J. Med.* **1993**, *328*, 308.
 [6] Synthese von Le^b-Oligosacchariden: S. S. Rana, J. J. Barlow, K. L. Matta, *Carbohydr. Res.* **1981**, *96*, 231; U. Spohr, R. U. Lemieux, *ibid.* **1988**, *174*, 211.
 [7] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380; P. H. Seeberger, M. T. Bilodeau, S. J. Danishefsky, *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 75.
 [8] D. A. Griffith, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5811; T. Hamada, A. Nishida, O. Yonemitsu, *ibid.* **1986**, *108*, 140.
 [9] C. Zheng, P. H. Seeberger, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1126.
 [10] J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1470.
 [11] Zu Kupplungen von Thiodonoren mit Glycalen siehe: P. H. Seeberger, M. Eckhardt, C. E. Gutteridge, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10064. Zur Aktivierung von Thiodonoren siehe: H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1985**, *135*, 105; *ibid.* **1985**, *139*, 115; *Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 301; P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9.
 [12] J. T. Randolph, K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5712.