

Bausteine von Oligosacchariden, XXXIII¹⁾

Synthese von β -glycosidisch verknüpften L-Rhamnose-haltigen Disacchariden

Hans Paulsen*, Wolfram Kutschker und Oswald Lockhoff

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 30. Januar 1981

Das 2,3,4-Tri-*O*-benzyl- α -L-rhamnopyranosylbromid (**4**) ist eine reaktive Halogenose, die sich bei Gegenwart eines Silbersilikatkatalysators mit Sacchariden, die eine reaktive Hydroxylgruppe enthalten, in guter Selektivität zu β -glycosidisch verknüpften Disacchariden umsetzen lässt. Die $\beta(1 \rightarrow 4)$ - und $\beta(1 \rightarrow 3)$ -verknüpften Disaccharide der L-Rhamnose **6**, **17** und **27** mit L-Rhamnose und D-Galactose als Hydroxylkomponenten wurden auf diesem Wege dargestellt. Durch Entblockierung wurden die freien Disaccharide **8**, **19** und **31** erhalten.

Building Units for Oligosaccharides, XXXIII¹⁾

Synthesis of β -Glycosidically Linked Disaccharides of L-Rhamnose

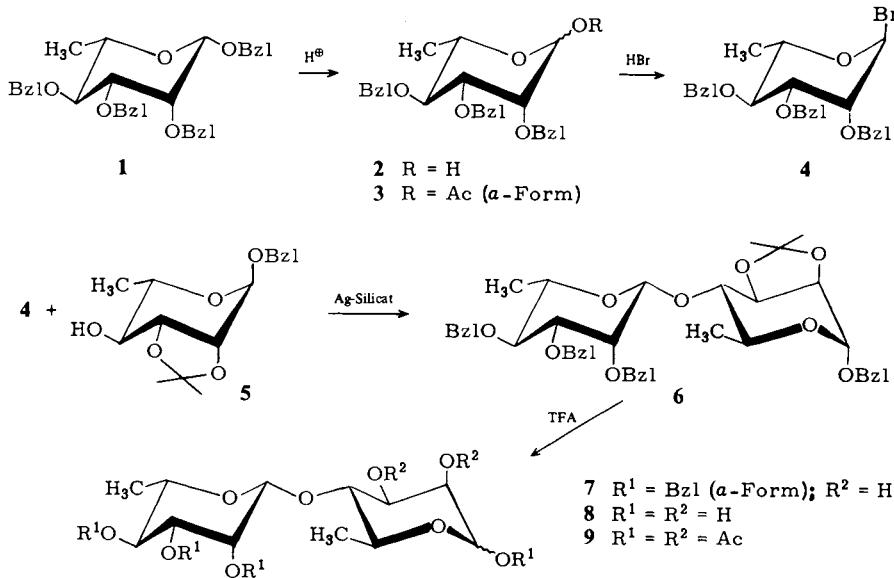
The 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-rhamnopyranosyl bromide (**4**) is a reactive halogenose which in the presence of a silver silicate catalyst reacts with saccharides containing a reactive hydroxyl group to give a β -glycosidically linked disaccharide with good selectivity. The three $\beta(1 \rightarrow 4)$ and $\beta(1 \rightarrow 3)$ linked disaccharides of L-rhamnose **6**, **17**, and **27** were made in this way with either L-rhamnose or D-galactose as hydroxyl group component. Subsequent deprotection gave the free disaccharides **8**, **19**, and **31**, respectively.

Die selektive Synthese von Di- und Oligosacchariden, die in β -glycosidischer Bindung D-Mannose-Einheiten enthalten, ist ein schwieriges Problem, für das erst in jüngster Zeit Lösungen gefunden wurden. Wir setzten 6-*O*-Acetyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosylbromid bei Gegenwart eines aktivierten Silberkatalysators zu β -glycosidisch verknüpften Oligosacchariden um²⁾. Es zeigte sich anschließend, daß noch bessere Ausbeuten bei gleicher Selektivität mit einem unlöslichen Silbersilikatkatalysator zu erzielen waren³⁾. Mit 4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-*O*-carbonyl- α -D-mannopyranosylbromid^{4,5)} und 2,3:4,6-Di-*O*-cyclohexyliden- α -D-mannopyranosylchlorid^{6,7)}, die beide auch an C-2 einen nicht nachbargruppenaktiven Substituenten enthalten, lassen sich ebenfalls β -glycosidisch verknüpfte Disaccharide mit Erfolg gewinnen.

Die bei der Darstellung von β -D-Mannopyranosiden angewandten Methoden sollten auch zur Gewinnung von β -L-Rhamnopyranosiden geeignet sein. Diese Verknüpfungsart ist von besonderem Interesse, da sie in Bakterienpolysacchariden mit antigener Wirkung vorkommt⁸⁾. Für die β -Glycosidsynthese können α -L-Rhamnopyranosylbromide mit entsprechenden Substituenten wie der 2,3-Carbonyl⁹⁾- oder der 2,3-Cyclohexyliden-Gruppe¹⁰⁾ und, wie wir jetzt zeigen, mit Benzylethergruppen eingesetzt werden.

Bei der letzteren Reaktion hat sich, wie bei der Darstellung von β -D-Mannopyranosiden, der Einsatz des Silbersilikatkatalysators gut bewährt.

Als Ausgangsprodukt wurde das Benzyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -L-rhamnopyranosid (1) eingesetzt, das wir durch direkte Benzylierung von L-Rhamnose darstellen konnten. Die saure Hydrolyse von 1 in Dioxan liefert die Tri-*O*-benzylverbindung 2¹¹), die in Lösung als Anomerengemisch vorliegt. Die Nachacetylierung von 2 ergibt das Monoacetat 3, bei dem die α -Form stark überwiegt (α : β = 12:1). Durch Umsetzung von 3 mit Benzylalkohol bei Gegenwart von Bortrifluorid ist direkt das Benzyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-rhamnosid zu erhalten. Dieses weist im ¹³C-NMR-Spektrum die große Kopplung von $J_{C-1,1-H}$ = 167.4 Hz auf, während für 1 eine entsprechende kleine Kopplung von $J_{C-1,1-H}$ = 155.5 Hz gefunden wird. Damit ist die β -Konfiguration in 1 sichergestellt¹²). Aus 3 ist ferner mit HBr in Methylchlorid leicht das α -Bromid 4 zu erhalten. Dieses ist äußerst reaktiv und empfindlich und muß daher unmittelbar zur Glycosidsynthese eingesetzt werden. Das ¹H-NMR-Spektrum von 4 stimmt mit der angegebenen Struktur überein.

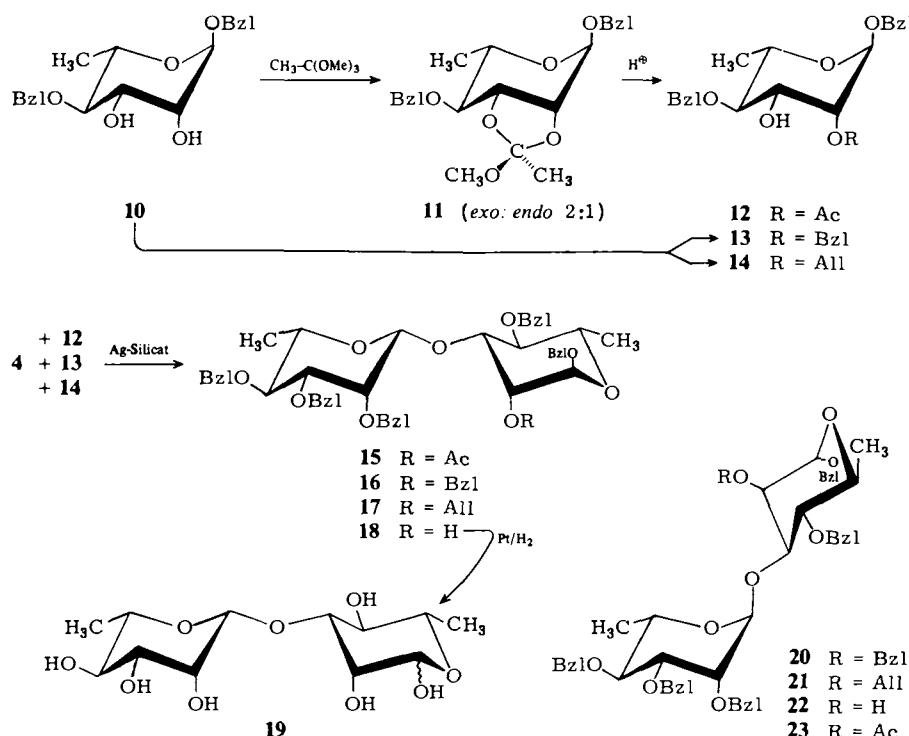


Als Kupplungskomponente mit freier 4-OH-Gruppe wurde das L-Rhamnosederivat **5**¹³⁾ gewählt. Es ist bekannt, daß die 4-OH-Gruppe hier äußerst reaktiv und sogar mit der Reaktivität einer primären Hydroxylgruppe vergleichbar ist³⁾. Bei Gegenwart von Silbersilicat liefert die Umsetzung von **4** und **5** in hoher Ausbeute ausschließlich das β -verknüpfte Disaccharid **6**. Durch Hydrolyse von **6** mit Trifluoressigsäure ist das Derivat **7** zu erhalten, das nach Hydrogenolyse aller Benzylethergruppen das gewünschte freie L-Rhamnose-Disaccharid **8**⁹⁾ liefert. Die Nachacetylierung von **8** führt zum erwarteten Hexaacetat **9**, das als Anomerengemisch erhalten wird.

Für die Herstellung eines $\beta(1 \rightarrow 3)$ -verknüpften Disaccharides aus zwei L-Rhamnose-Einheiten wurden die verschiedenen substituierten Kupplungskomponenten **12**, **13** und **14** hergestellt, das die Kupplungseigenschaften erläutern wird.

erprobt. Das Acetat **12** ließ sich aus **10** über den Orthoester **11** darstellen, der sich selektiv¹⁴⁾ zu **12** öffnen ließ. Die Derivate **13** und **14** waren durch selektive Alkylierung aus **10** nach einem Phasentransfer-Verfahren nach *Pozsgay*¹⁵⁾ darzustellen.

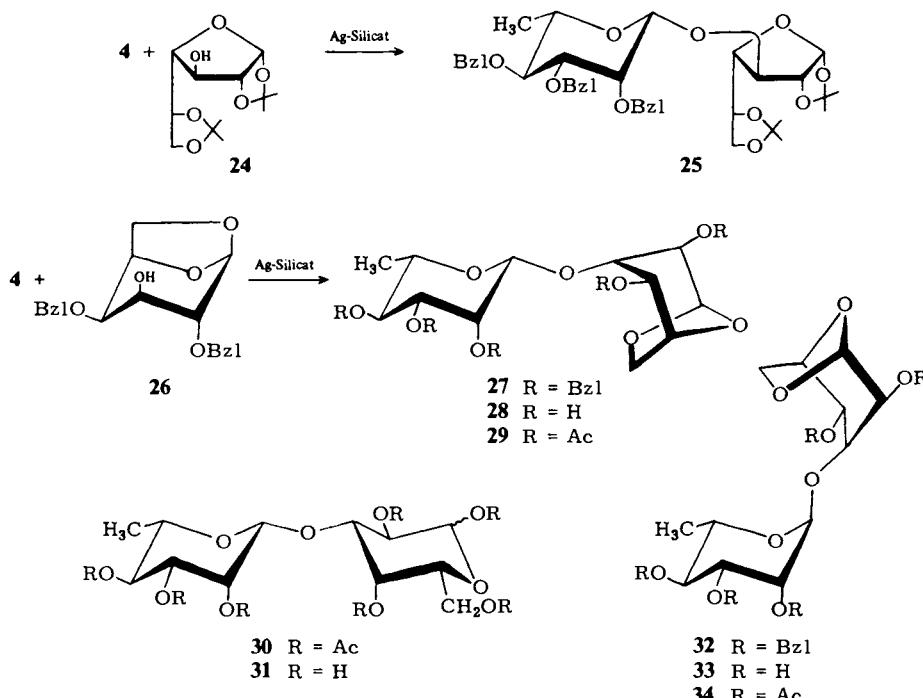
Im Acetat **12** ist die Reaktivität der 3-OH-Gruppe offensichtlich schlecht. Die Umsetzung von **4** mit **12** bei Gegenwart von Silbersilicat in Dichlormethan liefert zu nur 45% das β -glycosidisch verknüpfte Disaccharid **15**. Bei der Umsetzung von **4** mit **13** in Toluol liegt die Gesamtausbeute bei 80%, jedoch ist die Stereoselektivität unbefriedigend, denn es wird ein β : α -Verhältnis **16**:**20** von 2:1 gefunden. Die höchste Reaktivität der 3-OH-Gruppe liegt offensichtlich bei benachbarter Allylethergruppierung in **14** vor. Die Reaktion von **4** mit **14** in Toluol bei Gegenwart von Silbersilicat ergibt jetzt in 85proz. Gesamtausbeute ein β : α -Anomerenverhältnis **17**:**21** von 6:1.



Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Tris(triphenylphosphan)rhodium(I)-chlorid¹⁶⁾ zur Abspaltung der Allylgruppe behandelt. Das erhaltene **18** + **22** wird nachacetyliert zu **15** + **23**, aus dem sich jetzt reines **15** mit 67% Ausbeute isolieren lässt. Zur Entblockierung wird alkalisch entacetyliert, sodann werden durch Hydrogenolyse die Benzylethergruppen abgespalten zum gewünschten freien Disaccharid **19**.

Zur Herstellung eines β (1 \rightarrow 3)-verknüpften Disaccharides aus L-Rhamnose und D-Galactose wurde zunächst die Umsetzung von **4** mit **24**¹⁷⁾ überprüft. Bekanntermaßen ist die 3-OH-Gruppe im Furanosederivat **24** nur wenig reaktiv. Es wurde auch ein kom-

plexes Gemisch erhalten, aus dem das β -glycosidisch verknüpfte Disaccharid **25** zu 25% isoliert werden kann. Es erscheint daher günstiger, auf das bewährte Derivat **26**¹⁸⁾ als Reaktionspartner zurückzugreifen.



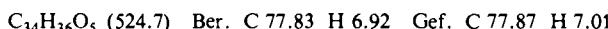
In Dichlormethan war bei der Umsetzung von **4** mit **26** bei Gegenwart von Silbersilikat die Selektivität schlecht. Man erhielt zu 85% ein β : α -Gemisch **27**:**32** im Verhältnis 3:2. Führt man dagegen die Reaktion in Toluol aus, in dem generell Anomerisierungsreaktionen von Halogeniden unterdrückt werden¹⁹⁾, so ist die Stereoselektivität befriedigend. Das β : α -Verhältnis **27**:**32** beträgt bei ebenfalls 85% Gesamtausbeute jetzt 7:1. Zur Isolierung wird das Gemisch zur Abspaltung der Benzylethergruppen der Hydrogenolyse unterworfen unter Bildung von **28** + **33**. Die Nachacetylierung liefert **29** + **34**, von denen **29** jetzt mit 68% Ausbeute rein isoliert werden kann. Die β -glycosidische Verknüpfung wird durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie sichergestellt ($J_{\text{C}-\text{I},\text{I}'-\text{H}} = 161$ Hz). Durch Acetolyse mit Trifluoressigsäure in Acetanhydrid ist **29** in nahezu quantitativer Ausbeute in das Heptaacetat **30** überführbar, das als Anomerengemisch im Verhältnis α : β -Form = 4:1 anfällt. Durch Entacetylierung mit katalytischen Mengen Natriummethylat in Methanol ergibt sich aus **30** das vollständig entblockierte Disaccharid **31**.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung der Untersuchungen und der Bereitstellung eines Stipendiums an W.K. Auch der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sei für ihre Hilfe gedankt.

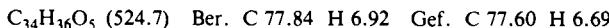
Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch an Kieselgel GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Laufmittel s. Text. Anfärbung: Ethanol/Schwefelsäure 10:1. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck) 0.15 – 0.30 mesh. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 270, interner Standard TMS. Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter 141 in 10-cm-Küvetten. Alle Glycosidsynthesen werden unter Stickstoff und strengstem Feuchtigkeitsausschluß ausgeführt. Die Lösungsmittel werden destilliert und absolut wasserfrei gemacht. Die Katalysatoren und Trockenmittel werden vor der Reaktion i. Hochvak. getrocknet.

Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -L-rhamnopyranosid (1): 10 g (54 mmol) L-Rhamnose werden in 100 ml Dioxan gelöst. Es werden 10 g NaH als 80proz. Ölsuspension in kleinen Portionen hinzugefügt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden 37 ml (0.32 mmol) Benzylchlorid zugegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird überschüssiges NaH und Benzylchlorid durch 100 ml Methanol zersetzt. Es wird i. Vak. eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der leicht braun gefärbte Sirup wird in heißem Petrolether aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisieren 10 g (36%) reines Produkt aus. Schmp. 74.1 °C; $[\alpha]_D^{20} = +77^\circ$ (c = 1.5 in CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 4.40 s, 2-H 3.91 d, 3-H 3.43 dd, 4-H 3.64 t, 5-H 3.31 m, 6-H 1.41 d, PhCH₂ 7.10 – 7.30, PhCH₂ 4.30 – 5.00; J_{2,3} = 3.0, J_{3,4} = 9.3, J_{4,5} = 9.2, J_{5,6} = 6.0 Hz.



Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosid: 300 mg (0.61 mmol) α -Acetat **3** werden in 4 ml Methylenchlorid gelöst. Dazu werden 1 g (9 mmol) Benzylalkohol und 0.6 ml BF₃-Etherat gegeben und die Reaktionslösung 30 min bei Raumtemp. gerührt. Dünnenschichtchromatographisch (Toluol/Essigester 12:1) zeigte sich, daß die Reaktion unter Bildung eines einzigen Produktes beendet ist. Die Lösung wird mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser und wäßriger Ammoniaklösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wird i. Vak. bis zu einem Sirup eingeengt, der dünnenschichtchromatographisch rein ist. Das α -Benzylrhamnosid ist nicht kristallisiert zu erhalten. Ausb. 303 mg (95%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -14.1^\circ$ (c = 2.6 in CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 4.84 d, 2-H 3.80 dd, 3-H 3.90 dd, 4-H 3.64 t, 5-H 3.76 m, 6-H 1.34 d, PhCH₂ 7.00 – 7.40, PhCH₂ 4.30 – 5.00; J_{1,2} = 1.7, J_{2,3} = 3.1, J_{3,4} = 9.2, J_{4,5} = 9.2, J_{5,6} = 6.0 Hz.



2,3,4-Tri-O-benzyl-L-rhamnopyranose (2): 10 g (23 mmol) **1** werden in 200 ml Dioxan und 40 ml 6 N HCl 30 h auf 95 °C erwärmt. Es wird i. Vak. eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen und mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zum Sirup eingeengt. Die Kristallisation erfolgt aus Isopropylalkohol. Ausb. 6.0 g (72.4%). Schmp. 90 °C; $[\alpha]_D^{20} = -15.0^\circ$ (c = 1.0 in CHCl₃); Lit.¹¹⁾ Schmp. 90 – 92 °C, $[\alpha]_D^{20} = -15.4^\circ$ in CHCl₃.

1-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranose (3): 2.1 g (6.3 mmol) **2** werden in 90 ml Pyridin und 20 ml Acetanhydrid gelöst und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktion wird im DC (Toluol/Essigester 6:1) verfolgt. Es wird i. Vak. eingeengt, mit Chloroform aufgenommen, mit 2 N HCl, Wasser, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zum Sirup eingeengt. Die anomeren Acetate sind säulenchromatographisch (20 g Kieselgel 60, Toluol/Essigester 40:1) trennbar. Es werden 1.8 g (55%) α -Acetat und als zweite Fraktion 150 mg (4%) β -Acetat, beide als Sirup, erhalten. α -Form: $[\alpha]_D^{20} = -9.2^\circ$ (c = 1.1 in CHCl₃). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 6.11 d, 2-H 3.72 dd, 3-H 3.81 dd, 4-H 3.66 t, 5-H 3.75 m,

6-H 1.31 d, OAc 1.99 s, *PhCH*₂ 7.00–7.40, *PhCH*₂ 4.40–5.00; *J*_{1,2} = 1.9, *J*_{2,3} = 3.0, *J*_{3,4} = 9.2, *J*_{4,5} = 9.4, *J*_{5,6} = 6.0 Hz.

C₂₉H₃₂O₆ (476.6) Ber. C 73.75 H 6.61 Gef. 73.69 H 6.59

2,3,4-Tri-O-benzyl-α-L-rhamnopyranosylbromid (**4**): 200 mg (0.4 mmol) **3** werden in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und für 4 min trockener Bromwasserstoff eingeleitet. Durch Einleiten von Stickstoff wird überschüssiges HBr verdrängt. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt und mehrmals mit Toluol abgezogen, um die entstandene Essigsäure zu entfernen. Der Sirup wird in Methylenchlorid aufgenommen und sofort zu Glycosidierungsreaktionen eingesetzt. Ausb. 200 mg (98%) Sirup. [α]_D²⁰ = -108° (c = 1.1 in CHCl₃). Lit.¹¹⁾ [α]_D²⁰ = -119° (c = 1.7 in CH₂Cl₂). - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 6.37 d, 2-H 3.96 dd, 3-H 4.22 dd, 4-H 3.67 t, 6-H 1.37 d, *PhCH*₂ 7.00–7.40, *PhCH*₂ 4.50–5.00; *J*_{1,2} = 1.2, *J*_{2,3} = 3.2, *J*_{3,4} = 9.2, *J*_{4,5} = 9.2, *J*_{5,6} = 6.0 Hz.

Benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-benzyl-β-L-rhamnopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden-α-L-rhamnopyranosid (**6**): 500 mg (1.7 mmol) **5**¹³⁾ werden in 10 ml Methylenchlorid mit 1.5 g Silbersilikat-katalysator³⁾ und 1.5 g Molekularsieb 3 Å (pulverisiert) unter Lichtausschluß 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird auf -15°C gekühlt und 850 mg (1.7 mmol) **4** in 5 ml Methylenchlorid hinzugegeben. Die Reaktion ist nach wenigen Minuten beendet, wie das DC (Toluol/Essigester 6:1) zeigt. Es wird mit 10 ml Methylenchlorid verdünnt und über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, i. Vak. zum Sirup eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (10 g Kieselgel 60, Toluol/Essigester 20:1). Ausb. 850 mg (70%) Sirup. [α]_D²⁰ = +15.7° (c = 1.2 in CH₂Cl₂). - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 5.03 d, 2-H 4.16 dd, 3-H 4.45 dd, 4-H 3.40 dd, 5-H 3.80 m, 1'-H 4.55 s, 2'-H 3.91 d, 3'-H 3.46 dd, 4'-H 3.62 t, 5'-H 3.32 m, *PhCH*₂ 7.00–7.40, *PhCH*₂ 4.00–5.00, Isopr.-CH₃ 1.51 s, 1.34 s; *J*_{1,2} = 1.0, *J*_{2,3} = 4.8, *J*_{3,4} = 7.0, *J*_{4,5} = 9.8, *J*_{5,6} = 6.1, *J*_{2',3'} = 2.8, *J*_{3',4'} = 9.2, *J*_{4',5'} = 9.2, *J*_{5',6'} = 6.0 Hz.

C₄₃H₅₀O₉ (710.9) Ber. C 72.65 H 7.09 Gef. C 71.70 H 6.96

Benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-benzyl-β-L-rhamnopyranosyl)-α-L-rhamnopyranosid (**7**): 250 mg (0.35 mmol) **6** werden 4 h bei 35°C in 5 ml einer 2proz. Lösung von Trifluoressigsäure in 96proz. Essigsäure gerührt. Es wird mehrmals mit Toluol i. Vak. abgezogen, um die Essigsäure zu entfernen. Es bleibt ein im DC (Toluol/Essigester 1:1) einheitlicher Sirup zurück. Ausb. 224 mg (95%). - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 4.99 d, 2-H 4.04 dd, 3-H 3.87 dd, 4-H 3.33 t, 5-H 3.71 m, 1'-H 4.55 s, 2'-H 3.91 d, 3'-H 3.46 dd, 4'-H 3.63 t, 5'-H 3.32 m, *PhCH*₂ 7.00–7.40, *PhCH*₂ 4.00–5.00; *J*_{1,2} = 1.4, *J*_{2,3} = 3.4, *J*_{3,4} = 9.1, *J*_{4,5} = 9.2, *J*_{5,6} = 6.0, *J*_{2',3'} = 3.0, *J*_{3',4'} = 9.2, *J*_{4',5'} = 9.1, *J*_{5',6'} = 6.0 Hz.

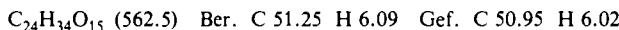
C₄₀H₄₆O₉ (670.8) Ber. C 71.62 H 6.92 Gef. C 71.28 H 7.20

4-O-β-L-Rhamnopyranosyl-L-rhamnopyranose (**8**): 220 mg (0.35 mmol) **7** werden in 5 ml Dioxan und 2 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 50 mg 10proz. Palladiumkohle wird 24 h hydriert. Es wird über Celite abfiltriert und i. Vak. zum Sirup eingeengt. Der Sirup ist im DC (MeOH/CHCl₃/H₂O 5:5:1) einheitlich. Ausb. 90 mg (92%). [α]_D²⁰ = +10.1° (c = 1.3 in Methanol). Lit.⁹⁾ [α]_D²⁰ = +4.3° (c = 2 in H₂O).

C₁₂H₂₂O₉ (310.3) Ber. C 46.45 H 7.15 Gef. C 46.10 H 7.01

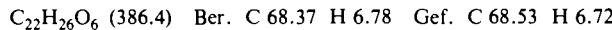
1,2,3-Tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-β-L-rhamnopyranosyl)-α-L-rhamnopyranose (**9**): 10 mg (0.03 mmol) **8** werden in 2 ml Pyridin und 0.5 ml Acetanhydrid 12 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird i. Vak. eingeengt und mehrmals mit Toluol abgezogen. Der Sirup wird säulenchromatographisch gereinigt. Ausb. 10 mg (55%) der α-Form als Sirup. [α]_D²⁰ = -6° (c = 0.3 in CH₂Cl₂).

– $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H δ = 5.95 d, 2-H 5.19 dd, 5-H 3.81 m, 1'-H 4.68 d, 5'-H 3.48 m, OAc 6 Signale 1.95 – 2.24; $J_{1,2}$ = 2.0, $J_{1',2'}$ = 0.8 Hz.



Benzyl-4-O-benzyl-2,3-O-(methyl-orthoacetyl)- α -L-rhamnopyranosid (11): 600 mg (1.8 mmol) **10**^{20,21} werden in 10 ml Toluol und 3.25 ml Orthoessigsäure-trimethylester suspendiert. Nach Zugebung von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure wird 2 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird zweimal mit Eiswasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zu einem Sirup eingeengt, der im DC (Toluol/Essigester 6:1) einheitlich ist. Der Sirup wird unmittelbar weiter umgesetzt. Ausb. 650 mg (96%).

Benzyl-2-O-acetyl-4-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosid (12): 650 mg (1.6 mmol) **11** werden in 10 ml 90proz. Essigsäure gelöst und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Sobald nach dem DC (Toluol/Essigester 3:1) die Reaktion beendet ist, wird mehrmals i. Vak. mit Toluol abgezogen. Der erhaltene, leicht gelb gefärbte Sirup wird säulenchromatographisch gereinigt (10 g Kieselgel 60, Toluol/Essigester 15:1). Ausb. 430 mg (70%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 1.5$ in CH_2Cl_2). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H δ = 4.82 d, 2-H 5.19 dd, 3-H 4.14 dd, 4-H 3.36 t, 5-H 3.78 m, 6-H 1.34 d, PhCH_2 7.20 – 7.30, PhCH_2 4.40 – 4.90, OAc 2.19 s; $J_{1,2} = 1.5$, $J_{2,3} = 3.4$, $J_{3,4} = 9.4$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{5,6} = 6.2$ Hz.



Benzyl-2-O-acetyl-4-O-benzyl-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- β - und α -L-rhamnopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid (15 und 23)

a) 50 mg (0.13 mmol) **12** werden mit 100 mg Silbersilicatkatalysator, 100 mg Molekularsieb 3 Å und 65 mg (0.13 mmol) **4** unter den gleichen Bedingungen wie bei **6** beschrieben umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird der Ansatz säulenchromatographisch getrennt (7 g Kieselgel 60, Toluol/Essigester 25:1). Es werden 46 mg (45%) reines β -glycosidisch verknüpftes Disaccharid **15** als Sirup erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 1.5$ in CH_2Cl_2).

b) 110 mg (0.29 mmol) **14** werden in 5 ml Toluol mit 200 mg Silbersilicatkatalysator und 300 mg Molekularsieb 3 Å (pulverisiert) unter Lichtausschluß 1 h gerührt. Zu der auf -15°C gekühlten Lösung werden 150 mg (0.31 mmol) **4** in 3 ml Toluol langsam hinzugeropft. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemp. erwärmt. Die Reaktion ist nach 6 h beendet. Es wird mit 20 ml Toluol verdünnt, über Celite filtriert, mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. zum Sirup eingeengt, der säulenchromatographisch (10 g Kieselgel 60, Toluol/Essigester 10:1) gereinigt wird. Es werden 195 mg (85%) des Disaccharidgemisches **17** + **21** erhalten.

195 mg (0.24 mmol) des Gemisches **17** + **21** werden in 10 ml Toluol/Ethanol/Wasser (3:7:1) gelöst und auf 70°C erwärmt. Es werden 50 mg Tris(triphenylphosphan)rhodium(I)-chlorid hinzugefügt. Die Reaktion ist nach 4 h beendet (DC Toluol/Essigester 6:1). Es wird mit 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zum Sirup eingeengt. Der Sirup wird in 5 ml Aceton gelöst und mit 10 mg HgO und 0.5 ml einer mit HgCl_2 gesättigten Acetonlösung 15 min gerührt. Es wird abfiltriert, eingeengt und in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser, 10proz. KI-Lösung sowie Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zum Sirup von **18** + **22** eingeengt. Der Sirup wird in 5 ml Pyridin gelöst, mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird i. Vak. eingeengt und mehrmals mit Toluol nachdestilliert. Der Rohsirup (190 mg), der die Disaccharide **15** und **23** enthält, ist jetzt säulenchromatographisch auftrennbar (Toluol/Essigester 25:1).

β -Anomeres (15): Ausb. 152 mg (67%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +27.0^\circ$ ($c = 1.5$ in CH_2Cl_2). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H δ = 4.86 d, 2-H 5.67 dd, 3-H 3.38 dd, 4-H 3.67 t, 5-H 4.00 m, 1'-H 4.49 d, 2'-H 4.00 dd, 3'-H 4.58 dd, 4'-H 3.66 t, 5'-H 2.99 m, 6-H und 6'-H 1.46 d und 1.21 d, OAc

1.80 s, *PhCH₂* 7.00–7.40, *PhCH₂* 4.00–5.00; *J*_{1,2} = 1.8, *J*_{2,3} = 3.0, *J*_{3,4} = 9.4, *J*_{4,5} = 9.3, *J*_{5,6} = 6.0, *J*_{1,2'} = 0.8, *J*_{2',3'} = 2.8, *J*_{3',4'} = 9.2, *J*_{4',5'} = 9.2, *J*_{5',6'} = 6.0 Hz.

$C_{49}H_{54}O_{10}$ (802.9) Ber. C 73.30 H 6.78 Gef. C 72.98 H 6.60

α-Anomeres (23): Ausb. 26 mg (11%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -17.5^\circ$ (*c* = 0.8 in $CHCl_3$). – 1H -NMR (270 MHz, C_6D_6): 1-H δ = 5.03 d, 2-H 5.64 dd, 1'-H 5.17 d, 6-H und 6'-H 1.42 d und 1.33 d, *OAc* 1.77 s; *J*_{1,2} = 1.8, *J*_{2,3} = 3.0, *J*_{1',2'} = 1.6 Hz.

Benzyl-2,4-di-O-benzyl-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α , β -L-rhamnopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid (16 + 20): 50 mg (0.11 mmol) **13**¹⁵⁾ werden wie bei **6** beschrieben mit 100 mg Silbersilikatkatalysator, 100 mg Molekularsieb 3 Å und 60 mg (0.11 mmol) **4** umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 75 mg (80%) Sirup erhalten, der nach dem DC (Toluol/Essigester 25:1) und dem 1H -NMR-Spektrum **16** und **20** im Verhältnis 3:2 enthält.

Benzyl-4-O-benzyl-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- β -L-rhamnopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid (18): 50 mg (0.06 mmol) **15** werden in 5 ml Methylchlorid und 1 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.1 ml N Natriummethylatlösung wird 5 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Ionen austauscher IR 120 H⁺ neutralisiert, abfiltriert und zum Sirup eingeengt. Ausb. 46 mg (98%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -18.2^\circ$ (*c* = 0.5 in $CHCl_3$). – 1H -NMR (270 MHz, C_6D_6): 1-H δ = 5.30 d, 2-H 4.04 dd, 3-H 3.24 d, 5-H 4.00 m, 1'-H 4.30 s, 2'-H 3.80 d, 3'-H 4.44 dd, 5'-H 3.02 m, 6-H und 6'-H 1.37 d und 1.21 d; *J*_{1,2} = 1.8, *J*_{2,3} = 3.0, *J*_{3,4} = 9.4, *J*_{4,5} = 9.4, *J*_{5,6} = 6.0, *J*_{2',3'} = 2.8, *J*_{3',4'} = 9.4, *J*_{4',5'} = 9.4, *J*_{5',6'} = 6.0 Hz.

$C_{47}H_{52}O_9$ (760.9) Ber. C 74.19 H 6.89 Gef. C 74.00 H 6.90

3-O- β -L-Rhamnopyranosyl-L-rhamnopyranose (19): 30 mg (0.04 mmol) **18** werden wie bei **8** beschrieben hydriert. Es bleibt ein amorphes Pulver zurück, das im DC ($CHCl_3$ /MeOH/H₂O 5:5:1) einheitlich ist. Ausb. 11 mg (96%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +4.1^\circ$ (*c* = 0.5 in CH_3OH).

$C_{12}H_{22}O_9$ (310.3) Ber. C 46.45 H 7.15 Gef. C 46.40 H 7.15

3-O-(2,3,4-Tri-O-benzyl- β -L-rhamnopyranosyl)-1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-galactofuranose (25): 50 mg (0.18 mmol) **24**¹⁷⁾, 100 mg Silbersilikatkatalysator, 100 mg Molekularsieb 3 Å und 90 mg (0.18 mmol) **4** werden unter den gleichen Bedingungen wie bei der Synthese von **6** beschrieben umgesetzt. Die Reaktion ist nach 1 h beendet. Es wird säulenchromatographisch gereinigt (7 g Kieselgel 60, Toluol/Essigester 15:1). Ausb. 30 mg (25%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +15.1^\circ$ (*c* = 0.5 in CH_2Cl_2). – 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 1-H δ = 5.77 d, 1'-H 4.44 s, 2'-H 3.86 d, 3'-H 3.46 dd, 4'-H 3.62 t, 5'-H 3.38 m, 6'-H 1.36 d, Isopr.- CH_3 1.30 s, 1.35 s, 1.45 s, 1.54 s, *PhCH₂* 7.00–7.40, *PhCH₂* 4.00–5.00; *J*_{1,2} = 4.0, *J*_{2,3'} = 2.8, *J*_{3',4'} = 9.2, *J*_{4',5'} = 9.0, *J*_{5',6'} = 6.0 Hz.

$C_{39}H_{48}O_{10}$ (676.8) Ber. C 69.21 H 7.15 Gef. C 68.91 H 6.95

1,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- β , α -L-rhamnopyranosyl)- β -D-galactopyranose (27 + 32): 120 mg (0.35 mmol) **26**¹⁸⁾ werden mit 200 mg Silbersilikatkatalysator und 300 mg Molekularsieb 3 Å (gepulvert) in Toluol 1 h bei Raumtemp. unter Lichtausschluß gerührt. Es wird auf –15°C gekühlt und 180 mg (0.37 mmol) **4** in 2 ml Toluol langsam zugetropft. Man läßt langsam auf Raumtemp. erwärmen. Es wird mit Toluol verdünnt, über Celite abfiltriert, mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zum Sirup eingeengt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (10 g Kieselgel 60, Toluol/Essigester 15:1) erhält man 226 mg (85%) des Gemisches **27** + **32** im Verhältnis 7:1, das chromatographisch nicht trennbar ist.

$C_{47}H_{50}O_9$ (758.9) Ber. C 74.39 H 6.64 Gef. C 74.43 H 6.65

2,4-Di-O-acetyl-3-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-galactopyranose (29): 226 mg (0.30 mmol) des Gemisches **27** + **32** werden in 5 ml Dioxan und 2 ml Methanol gelöst, mit 50 mg 10proz. Palladiumkohle versetzt und hydriert. Anschließend wird mit Methanol

verdünnt, über Celite abfiltriert und i. Vak. zum Gemisch **28** + **33** eingeengt. Dieses wird in Pyridin/Acetanhydrid zu **29** + **34** acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Trennung (10 g Kieselgel 60, Toluol/Essigester 6:1) erhält man 123 mg (68%) des β -Glycosides **29** als Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +10.1^\circ$ ($c = 1.9$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.37$ s, 1'-H 4.52 d, 2'-H 5.40 dd, 3'-H 4.97 dd, 4'-H 5.07 t, 5'-H 3.50 m, 6'-H 1.28 d, 5 OAc 2.01 – 2.22; $J_{1',2'} = 1.0$, $J_{2',3'} = 3.4$, $J_{3',4'} = 9.6$, $J_{4',5'} = 9.4$, $J_{5',6'} = 6.0$ Hz.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$ (518.4) Ber. C 50.97 H 5.83 Gef. C 51.01 H 5.82

1,2,4,6-Tetra-O-acetyl-3-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-rhamnopyranosyl)-D-galactopyranose (**30**): 100 mg (0.2 mmol) **29** werden in 3 ml Acetanhydrid gelöst, mit 2 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt und 10 h auf 50 °C erwärmt. Es wird mit Toluol aufgenommen und mehrmals i. Vak. destilliert. Der Sirup ist im DC einheitlich und enthält das Gemisch der anomeren Acetate (α : β -Form wie 4:1). 3 mg des Sirups werden auf einer analytischen HPLC-Säule mit Toluol/Essigester 30:1 getrennt. Man erhält 1 mg einheitliches α -Acetat. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 6.65$ d, 1'-H 4.56 s, 5'-H 3.18 m, 6'-H 1.11 d, 7 OAc 1.65 – 1.92; $J_{1,2} = 4.5$ Hz.

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_{17}$ (620.5) Ber. C 50.32 H 5.84 Gef. C 50.08 H 5.69

3-O- β -L-Rhamnopyranosyl-D-galactopyranose (**31**): 50 mg (0.08 mmol) **30** werden in 3 ml Methanol gelöst, mit 0.1 ml N Natriummethylatlösung versetzt und 5 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Ionenaustauscher IR 120 H^\oplus neutralisiert, abfiltriert und eingeengt. Ausb. 25 mg (96%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ ($c = 0.9$ in CH_3OH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ (326.3) Ber. C 44.17 H 6.80 Gef. C 44.23 H 6.75

- 1) XXXII. Mitteil.: *H. Paulsen* und *H. Bünsch*, *Chem. Ber.* **114**, 3126 (1981).
- 2) *H. Paulsen* und *O. Lockhoff*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4027.
- 3) *H. Paulsen* und *O. Lockhoff*, *Chem. Ber.* **114**, 3102 (1981).
- 4) *P. A. J. Gorin* und *A. S. Perlin*, *Can. J. Chem.* **39**, 2474 (1961).
- 5) *G. M. Bebauld* und *G. G. J. Dutton*, *Carbohydr. Res.* **37**, 309 (1974).
- 6) *P. J. Garegg* und *T. Iversen*, *Carbohydr. Res.* **70**, C13 (1979).
- 7) *P. J. Garegg*, *T. Iversen* und *R. Johanssen*, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **34**, 505 (1980).
- 8) *K. Jann* und *O. Westphal* in *The Antigen* (M. Sela) Vol. III, S. 1, Academic Press, New York 1975.
- 9) *L. V. Backinowsky*, *N. F. Balan*, *A. S. Shashkov* und *N. K. Kochetkov*, *Carbohydr. Res.* **84**, 225 (1980).
- 10) *T. Iversen* und *D. R. Bundle*, *Carbohydr. Res.* **84**, C13 (1980).
- 11) *J. M. Fréchet* und *H. H. Baer*, *Carbohydr. Res.* **42**, 369 (1975).
- 12) *K. Bock* und *C. H. Pedersen*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 293; *Acta Chem. Scand. Ser. B* **29**, 258 (1975).
- 13) *J. S. Brimacombe* und *L. C. N. Tucker*, *Carbohydr. Res.* **5**, 36 (1967).
- 14) *J. F. King* und *A. D. Allbutt*, *Can. J. Chem.* **48**, 1754 (1970).
- 15) *V. Pozsgay*, *Carbohydr. Res.* **69**, 284 (1979).
- 16) *P. A. Gent* und *R. Gigg*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 277.
- 17) *S. Morgenlie*, *Acta Chem. Scand.* **27**, 3609 (1973).
- 18) *H. Paulsen*, *C. Kólař* und *W. Stenzel*, *Chem. Ber.* **111**, 2358 (1978).
- 19) *H. Paulsen* und *W. Stenzel*, *Chem. Ber.* **111**, 2334 (1978).
- 20) *A. H. Haines*, *Carbohydr. Res.* **1**, 214 (1974).
- 21) *A. Lipták*, *P. Fügedi* und *P. Nánaši*, *Carbohydr. Res.* **65**, 209 (1978).

[29/81]