

**Synthese sulfatierter Glucuronyl-
N-acetyllactosamin-Strukturen als Vorläufer
für das HNK-1 Kohlenhydratepitop**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Karin Gorziza
aus Hamburg

Hamburg 2002

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Thiem

2. Gutachter: Prof. Dr. B. Meyer

Tag der Disputation: 22. November 2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1997 bis Oktober 2002 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. J. Thiem am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. J. Thiem möchte ich für die interessante Themenstellung, den gewährten wissenschaftlichen Freiraum und die freundliche und großzügige Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit danken.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Aufbau des Nervensystemes und der Neuronen	1
1.2. Glykokonjugate des Nervensystemes	3
1.2.1. Glycolipide	3
1.2.2. Glycoproteine und Proteoglycane	5
1.2.3. Sulfatierte Glucuronylglycolipide und -proteine	6
1.3. Zielsetzung	12
2. Synthese des 3-O-SO₃-GlcUAβ(1→3)Galβ(1→4)GlcNAc-Trisaccharids	13
2.1. Methoden zur Glycosidsynthese	13
2.2. Synthese von Akzeptorstrukturen	17
2.2.1. Untersuchungen zur Akzeptorsynthese ausgehend von Galactose und <i>N</i> -Acetylglucosamin	18
2.2.2. Syntheseweg über Azidonitratisierung	21
2.2.3. Synthese des Lactosaminakzeptors	24
2.3. Synthese von Glucuronyldonoren	28
2.3.1. Versuche zur TEMPO-Oxidation	29
2.3.2. Untersuchungen zu Reaktionen mit D-Glucuronsäure-γ-lacton	32
2.3.3. Jones-Oxidation	35
2.4. Glycosylierungen	43
2.5. Deblockierungsversuche und Sulfatierungen	50
3. Zusammenfassung / Summary	58
4. Experimenteller Teil	62
5. Gefahrenhinweise	121
6. Literatur	124

Verwendete Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Äq.	Äquivalente
absol.	absolut
Ac	Acetyl
All	Allyl
Ar	Aryl
Asn	Asparagin
Bz	Benzoyl
Bn	Benzyl
CAM	Cell adhesion molecule
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
Cer	Ceramid
CSA	Camphersulfonsäure
DBU	1,8-Diazabicyco[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
Fuc	Fucose
Gal	Galactose
GalNAc	<i>N</i> -Acetylgalactosamin
Glc	Glucose
GlcNAc	<i>N</i> -Acetylglucosamin
GlcUA	Glucuronsäure
Hal	Halogenid
HNK-1	Human natural killer cells
3-HPA	3-Hydroxypicolinsäure
MAG	Myelin-associated glycoprotein
MALDI	Matrix assisted laser desorption ionisation
Man	Mannose
MCPBA	3-Chlorperbenzoesäure

Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
NCAM	Neural cell adhesion molecule
NOR	Nor-Harmarn
P0	Protein zero
PAPS	3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PNS	Peripheres Nervensystem
PSA	Polysialinsäure
PTC	Phasentransferkatalyse
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
SGGL	Sulfatiertes Glucuronylglycolipid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidin- <i>N</i> -oxyl-Radikal
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilyl
Tr	Trityl
UDP	Uridin-5'-diphosphat
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1. Aufbau des Nervensystemes und der Neuronen

Das Nervensystem ist Träger der interzellulären Kommunikation im Organismus. Sein Aufbau ist wesentlich komplexer als der anderer Organe. Als zelluläre Bausteine des Nervengewebes fungieren die Neuronen, die zuständig für die Informationsaufnahme, -verarbeitung und -weiterleitung sind.^{1,2} Diese werden ergänzt durch die Gliazellen (Neuroglia), die das neuronale Hüll- und Stützgewebe bilden.

Vom Zellkörper eines Neurons gehen feine Verästelungen aus, die so genannten Dendriten (Abb. 1). Jedes Neuron besitzt noch einen einzelnen, besonders langen Fortsatz, Axon oder Neurit genannt. Ähnlich wie die Dendriten verzweigt sich dieses Axon gegen Ende und bildet eine große Anzahl von Kontaktstellen (Synapsen) mit anderen Rezeptorzellen aus.³ In den Axonendigungen sind viele kleine Membranbläschen (synaptische Vesikel) vorhanden, in denen Überträgersubstanzen (Neurotransmitter, z.B. Acetylcholin und Noradrenalin) gespeichert sind. Diese Neurotransmitter diffundieren bei der Erregungsübertragung durch den synaptischen Spalt zu einem spezialisierten Teil der Membran der Rezeptorzelle^{4,5}, werden dort reversibel für kurze Zeit gebunden und lösen damit eine Weiterleitung des Signales in der Rezeptorzelle aus.

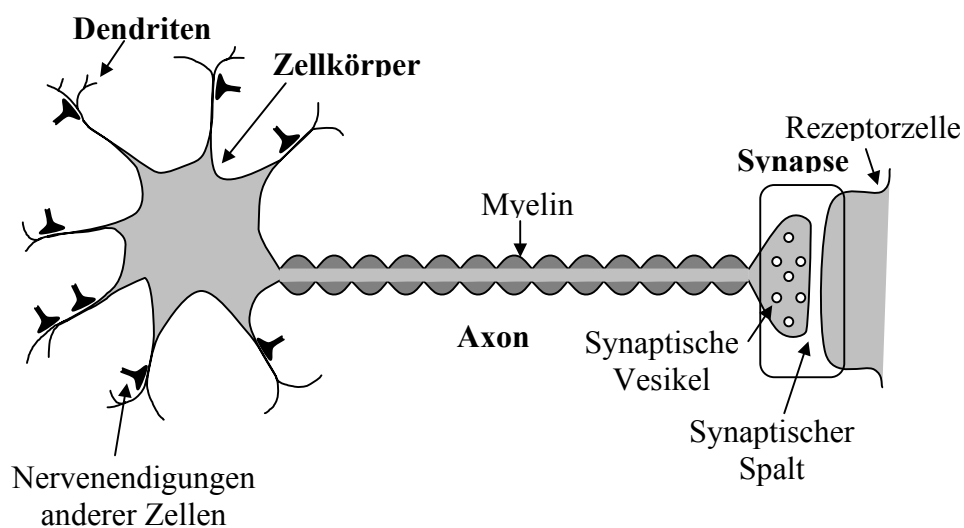


Abb. 1 Aufbau einer Nervenzelle. In dieser vereinfachten Darstellung ist nur eine Synapse skizziert.

Gleichzeitig fungiert ein Neuron über seine Dendriten ebenfalls als Rezeptorzelle. So entsteht ein hoch verschaltetes neuronales Netzwerk.

Wie mit einem Isolierband ist das Axon von vielen Plasmamembran-Lagen der Gliazelle konzentrisch umwickelt. Diese Lagen werden als Myelin⁶ bezeichnet und im ZNS (Zentralnervensystem) von flachen, cytoplasmafreien Auswüchsen der Oligodendrocyten und im PNS (peripheres Nervensystem) von den Schwann-Zellen gebildet.⁷ An dem auf diese Weise vom extrazellulären Medium isolierten Axon befinden sich in regelmäßigen Abständen unmyelinisierte Knoten mit Anhäufungen von Natriumkanälen.⁸ Bei der Weiterleitung des Nervenimpulses springt das Aktionspotenzial über die vom Myelin isolierten Bezirke hinweg.⁹ Somit beschleunigt die Anwesenheit von Myelin die Fortpflanzung des Aktionspotenzials erheblich.¹⁰ Eine derartige Beschleunigung wäre sonst nur durch einen wesentlich größeren Axonquerschnitt erreichbar. Durch die Myelinisierung wurde die äußerst kompakte Struktur des Nervensystem und damit die Miniaturisierung von Hirn und Rückenmark im Laufe der Evolution ermöglicht.

Der Verlust von Myelin dagegen verursacht eine starke Erniedrigung der Nervenleitungsgeschwindigkeit mit schwerer Schädigung der Nervensystemfunktion, so wie es bei den demyelinierenden Neuropathien Multiple Sklerose und Guillain-Barré-Syndrom gefunden wird.¹¹

1.2. Glykokonjugate des Nervensystemes

1.2.1. Glycolipide

Glykokonjugate sind an den Zelloberflächen neuronaler Zellen hoch angereichert und haben neben vielfältigen biochemischen und zellbiologischen Funktionen einen entscheidenden Einfluss auf Zell-Zell-Erkennungsprozesse. Obwohl sie viele Eigenschaften mit Glycolipiden und Glycoproteinen anderer Gewebearten teilen, gibt es qualitative und quantitative Unterschiede bezüglich ihrer Funktion.

Den Hauptanteil der Glykokonjugate des Nervensystemes bilden die Glycolipide. Diese setzen sich aus einer Kohlenhydrat-Komponente, die z.B. Galactose- (Gal) und *N*-Acetylneuraminsäure-Einheiten (NeuAc) enthalten kann, und einem Lipidteil, dem Ceramid (Cer), zusammen. Das Ceramid wird aus einer langkettigen, ungesättigten Base, dem Sphingosin, und einer amidisch gebundenen Fettsäure gebildet (Abb. 2). Daher werden diese Glycolipide auch als Sphingolipide bezeichnet.

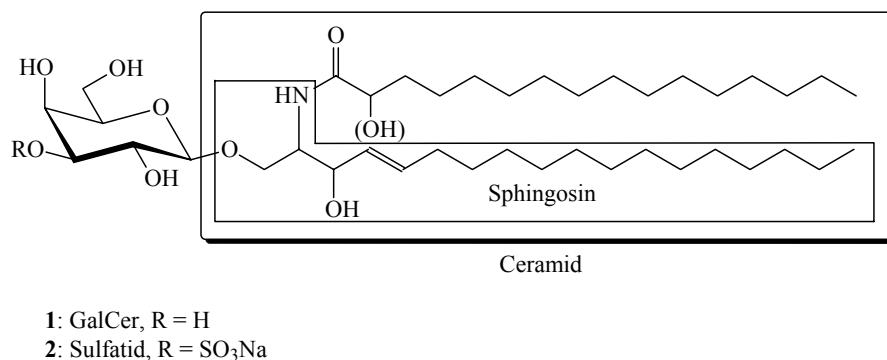


Abb.2 Galactosylceramid und Sulfatid.

Die häufigsten konjugierten Saccharide im Gehirn sind die besonders im Myelin angereicherten Galactolipide.¹² Galactosylceramid **1** besteht aus Galactose, die β -glycosidisch mit einem Ceramid verknüpft ist. Ca. 25 % der Galactosylceramide kommen als Sulfatid¹³ **2** vor, d.h. die 3-Position der Galactose ist sulfatiert.¹⁴ Zusätzliche Modifikationen werden durch unterschiedliche Kettenlängen der Ceramide und die mögliche α -Hydroxylierung der Fettsäure erreicht. Auf diese Weise besitzt schon das einfachste Glykokonjugat Galactosylceramid vielfältige strukturelle Variationsmöglichkeiten.

Aufgrund des hohen Anteiles der Galactolipide im Myelin liegt die Vermutung nahe, dass GalCer eine wichtige Rolle bei der Myelinierung und der Funktion des Myelins übernimmt. Um dies zu bestätigen, wurde die Biosynthese der für die Galactolipid-Bildung im Gehirn verantwortlichen UDP-Galactose-Ceramidgalactosyltransferase in Mäusen genetisch gestört.^{15, 16} Die so gezüchteten Tiere mit einem Mangel an Galactosylceramid zeigten Anzeichen von Fehlmyelinierung, die sich typischerweise in einer Reduktion der Nervenleitungsgeschwindigkeit einschließlich Tremor, Ataxie und einem frühen Tod der Versuchstiere konstatiert. Myelin wird also auch bei Abwesenheit von Galactolipiden gebildet, weist aber in diesem Fall verminderte Funktionsfähigkeit auf und ist instabil. Aus diesen beschriebenen und anderen Untersuchungen lässt sich ableiten, dass Galactolipide im Nervensystem folgende Aufgaben übernehmen: Sie sind verantwortlich für die richtige Anordnung der Lipide in der Myelinmembran,¹³ für geeignete Strukturen der nichtmyelinisierten Bereiche auf den Axonen^{17, 18} und sie dienen langfristig der Myelinerhaltung.^{15, 16}

Weitere wichtige Glycolipide des Nervensystemes sind die Neuraminsäure-haltigen Ganglioside.^{19, 20} Bekannt sind ungefähr 100 Mitglieder der Gangliosid-Familie, die in ihrer Kohlenhydratstruktur und im Aufbau des Ceramids variieren.²¹ Das einfachste besteht aus zwei Saccharideinheiten - NeuAc α (2-3)Gal β 1-Cer **3** (GM4) - und kommt im menschlichen Myelin vor (Abb. 3). Die komplexesten Ganglioside sind dagegen aus 15 oder mehr Zuckerbausteinen in verzweigter Anordnung aufgebaut.

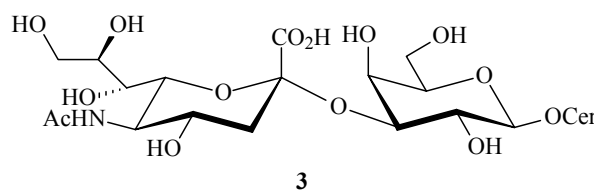


Abb. 3 Beispiel für ein Gangliosid: GM4.

Ganglioside sind von Bedeutung bei der Entstehung und Reparatur des Nervensystemes. Sie induzieren das Wachstum von Neuriten und steuern ihre Anknüpfung an Zielorgane durch Vermittlung spezifischer Zellkontakte.^{22, 23} Die Reparatur beschädigter Nervenfasern lässt sich *in vivo* und *in vitro* mit Hilfe von geeigneten Sphingolipiden beschleunigen, da sowohl das Wachstum als auch die Neubildung der Neuriten gefördert wird.²⁴

Die Biosynthese der höheren Hauptganglioside erfolgt schrittweise unter Einwirkung spezifischer Transferasen aus einfachen Zuckerstrukturen.²⁵ Werden einige dieser Enzyme in Mäusen in ihrer Funktion gestört, können nur noch die einfacheren Ganglioside exprimiert werden.^{26, 27} Zunächst entwickeln sich diese Mäuse normal und zeigen nur moderate Nervensystemschäden. Eine gründlichere Untersuchung weist jedoch auf eine erhöhte Degeneration der Neuriten und eine reduzierte Myelinierung hin.²⁸ Die Expression der höheren Ganglioside im Gehirn ist also nicht notwendig für die grobe Entwicklung, sondern für den Erhalt des Nervensystemes.

1.2.2. Glycoproteine und Proteoglycane

Der Anteil von Glycoproteinen an Glycokonjugaten im Gehirn beträgt nur ca. 17 %, meistens in *N*-glycosidisch verknüpfter Form.²⁹ Weitere 2 % lassen sich den Proteoglycanen zuordnen.³⁰ Letztere kommen zu 63 % als Chondroitinsulfat, zu 25 % als Hyaluronsäure und zu 12 % als Heparansulfat vor.³¹ Hyaluronsäure besteht aus sich wiederholenden [GlcUA β (1-3)GlcNAc β (1-4)]-Einheiten und ist nicht proteingebunden. Beim protein-konjugierten Chondroitinsulfat dagegen sind die [GlcUA β (1-3)GalNAc β (1-4)]-Einheiten teilweise sulfatiert ähnlich dem Heparansulfat, bei dem aber die Glucuronsäure-Komponente α -glycosidisch mit *N*-Acetylglucosamin verknüpft ist.³² Proteoglycane im Gehirn sind von Bedeutung bei der Zellwanderung und bei Zell-Zell-Adhäsionsprozessen.¹¹

Glycoproteine sind im Nervensystem besonders stark auf Zelloberflächen und synaptischen Vesikeln vertreten.³¹ Funktionell sind sie in Zell-Zell-Erkennungsprozessen, in Neurotransmission, Myelinierung und anderen Nervensystemfunktionen involviert.³¹ Glycoproteine im Nervengewebe sind strukturell denen in anderen Geweben sehr ähnlich. Zwei bestimmte Arten treten bevorzugt im Nervensystem auf: Polysialinsäure (Abb. 4) und sulfatierte Glucuronylglycoproteine (vgl. Kapitel 1.2.3.).

NCAM (neural cell adhesion molecule) ist ein Glycoprotein, das weit verbreitet im Nervensystem und in einigen nicht-neuronalen Geweben ist.³³ Während der Embryonalentwicklung trägt NCAM große Mengen an Polysialinsäuren (PSA), die aus linearen Ketten mit 50 bis 200 Einheiten α (2-8)-verknüpfter *N*-Acetylneuraminsäure (4) bestehen.³⁴ Während der postnatalen Phase wird PSA auf die Regionen reduziert, die zu

neuronaler Flexibilität neigen. Wahrscheinlich liegt die Funktion der sperrigen, anionischen Ketten darin, Zell-Zell-Kontakte zu reduzieren und dadurch Zellwanderung und Neuritenbildung zu erhöhen. Der experimentelle oder später in der Entwicklung auftretende Verlust von PSA führt zu dichter Positionierung der Zellmembranen, erhöhter Zelladhäsion und verringerter Zell- oder Neuritenwanderung.³⁵ PSA auf NCAM, dem dominierenden PSA-Träger im Nervensystem, kommt also eine Schlüsselrolle bei der Regulation von Zell-Zell-Wechselwirkungen während der Entwicklung zu.

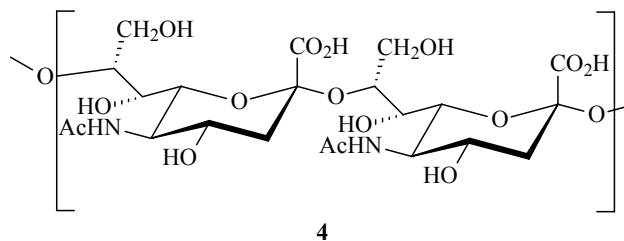


Abb. 4 Polysialinsäure.

1.2.3. Sulfatierte Glucuronylglycolipide und -proteine

Eine einzigartige Klasse von anionischen Glycosphingolipiden stellen die sulfatierten Glucuronylglycolipide (SGGLs) dar, die bei der Immunreaktion der demyelinierenden Polyneuropathien entdeckt wurden.^{36, 37} Bei diesem Krankheitsbild kommt es zu abnormen Wucherungen Antikörper-produzierender Plasmazellen, wodurch eine erhöhte Anzahl von Antikörpern, z.B. Immunglobuline M (IgM), vorhanden ist.³⁸ Da diese Antikörper monoklonal sind, werden sie auch als Paraproteine und der Symptomkomplex entsprechend als Paraproteinämie bezeichnet. Die im unnatürlichen Überschuss vorliegenden IgM-Paraproteine reagieren mit einzelnen Komponenten menschlicher Rückenmarksnerven^{39, 40} und bewirken auf diese Weise eine Demyelinierung.⁴¹

Diese Antigene konnten isoliert und analysiert werden.^{42, 43, 44} Dabei handelt es sich um zwei saure Glycosphingolipide mit einer Lactose-, ein bis zwei Lactosamineinheiten und Ceramid als Lipidanteil (Abb. 5). Hauptsächlich wurde das Antigen **5** mit $n = 1$ isoliert, es treten aber auch geringe Mengen des höheren Homologen **6** auf. Das wesentliche Merkmal dieser beiden Verbindungen ist die sulfatierte terminale Glucuronsäure, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht

bei Glycolipiden in höheren Organismen bekannt war, sondern nur bei Proteoglycanen, wie z.B. Heparin. Heparinketten setzen sich aus alternierenden (1-4)-verknüpften β -D-Glucuronsäure-, α -L-Iduronsäure- und α -D-Glucosamineinheiten zusammen, die teilweise Sulfatgruppen tragen, und sind an Blutgerinnungsprozessen beteiligt.⁴⁵

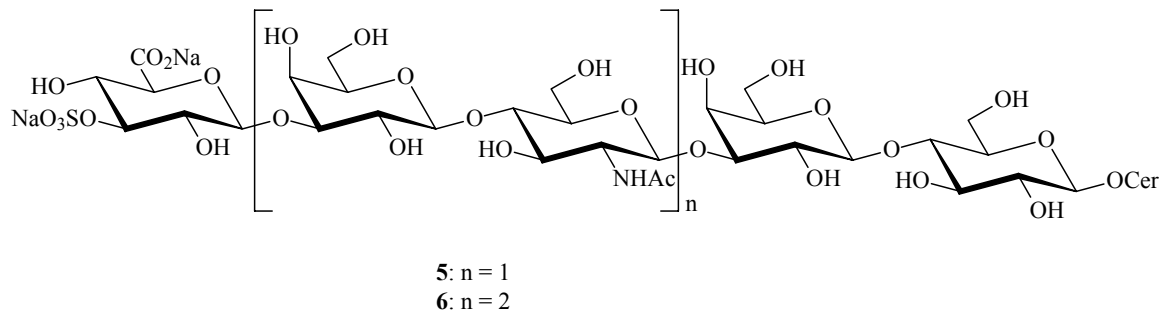


Abb. 5 Sulfatierte Glucuronylglycolipide.

Dass die SGGLs bevorzugt im PNS exprimiert werden, könnte an ihrem Core-Oligosaccharid liegen, das aus einem Neolactotetraosylceramid mit der Struktur $\text{Gal}\beta(1-4)\text{GlcNAc}\beta(1-3)\text{Gal}\beta(1-4)\text{Glc}\beta 1\text{-Cer}$ besteht. Dieses Core-Saccharid wird hauptsächlich außerhalb des ZNS exprimiert und ist auch Kernstruktur von einem anderen bekannten PNS-Gangliosid (3'-LM1).⁴⁶

Die sulfatierten Glucuronylglycolipide werden vom monoklonalen Antikörper HNK-1 erkannt,⁴⁷ der primär „human natural killer cells“ bindet. Die Partialstruktur der SGGLs, auf die der HNK-1 Antikörper reagiert, wird daher auch als HNK-1 Kohlenhydratepitop bezeichnet. Inzwischen wurden einige Glycoproteine im Nervensystem entdeckt, die ebenfalls von dem HNK-1 Antikörper gebunden werden. Zu diesen HNK-1-reaktiven Verbindungen zählen einige der so genannten CAMs (cell adhesion molecules), wie MAG,⁴⁸ P0,⁴⁹ NCAM,⁵⁰ L1,⁵⁰ Tenascin⁵⁰ und einige Proteoglycane.⁵¹ Zelladhäsionsmoleküle sind membrangebundene Glycoproteine, die spezifische Bindungen zwischen verschiedenen Zellen herstellen können. Da es sich dabei um wichtige funktionelle Moleküle handelt, wird angenommen, dass das HNK-1 Kohlenhydratepitop ebenfalls eine wichtige Funktion bei molekularen Erkennungsprozessen auch bei der normalen Entwicklung des Nervensystemes übernimmt.⁵² Des weiteren könnte das Epitop in der Erhaltung der Blut-Hirn-Schranke⁵³ involviert sein.

NCAM, das schon im Zusammenhang mit Polysialinsäuren erwähnt wurde, zählt zu den primären Zelladhäsionsmolekülen, d.h. es wird schon zu Beginn des Embryonalstadiums gebildet.^{54, 55} Indem es spezifische Bindungen zwischen gleichen Adhäsionsmolekülen verschiedener Zellen erzeugt, ist es an der Entstehung des Nervensystemes beteiligt. Es sorgt sowohl für Wechselwirkungen der Neuronen untereinander⁵⁶ als auch mit den Gliazellen;⁵⁷ dabei regelt es auch ihre Verteilung im Gewebe^{58, 59} und repariert beschädigte Nervenzellen.⁶⁰

MAG (myelin-associated glycoprotein) ist ein Immunglobulin-ähnliches Zelladhäsionsmolekül und Spurenbestandteil von Myelin. Während der Embryonalentwicklung stellt es eine Verknüpfung zwischen Neuronen und Gliazellen her.^{61, 62}

P0 (protein zero) ist das am häufigsten vorkommende Glycoprotein des peripheren Myelins und zuständig für seine Bildung und Stabilität.⁶³ 1996 konnte von H. Voshol *et al.* ein Oligosaccharid aus Rinder-P0 isoliert und seine Struktur aufgeklärt werden: Es enthält das sulfatierte Trisaccharid (3-SO₃-O-GlcUAβ(1-3)Galβ(1-4)GlcNAc) als terminale Sequenz einer *N*-glycosidisch mit Asparagin verknüpften Oligosaccharidkette.⁶⁴ Wie bei anderen *N*-Glycoproteinen gibt es eine verzweigte pentasaccharidische Core-Struktur, die in Abbildung 6 fett markiert ist.⁶⁵ Von da aus verzweigen sich die Oligosaccharidketten weiter, so dass von oligoantennären Verbindungen⁶⁶ gesprochen wird. Bei der gefundenen Substanz **7** handelt es sich um eine diantennäre Struktur.

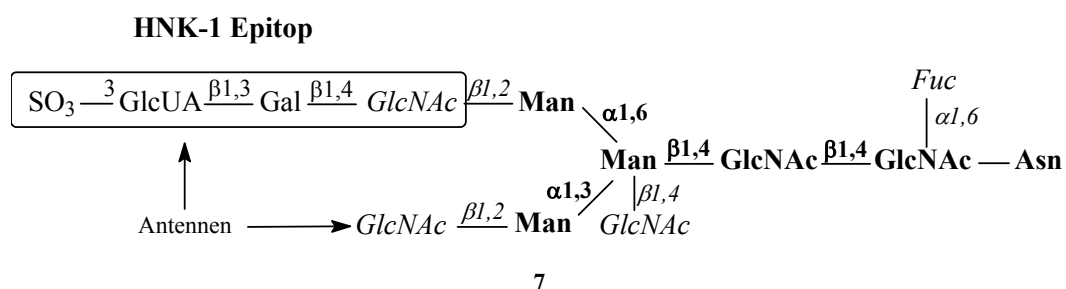


Abb. 6 Sulfatiertes Glucuronylglycoprotein auf P0. Fett markiert sind die Kohlenhydrat-Bausteine der pentasaccharidischen Core-Region, kursiv die auch bei vielen anderen *N*-Glycoproteinen bekannten Verzweigungen.

Ein Vergleich dieser auf P0 entdeckten Verbindung mit den beiden SGGLs **5** und **6** (Abb. 5) zeigt als Gemeinsamkeit das sulfatierte Trisaccharid. Da dies das einzige übereinstimmende

Element ist, sollte dieses Epitop essentiell für die Reaktion mit dem HNK-1 Antikörper sein. B. Schmitz *et al.*⁶⁷ beschreiben diesen Teil der Glycolipide als verantwortlich für die biologische Aktivität, wogegen ein Glycolipid mit nur einer sulfatierten Glucuronsäure inaktiv ist. Inwieweit der "Backbone" des Oligosaccharids von funktioneller Bedeutung ist, muss noch geklärt werden. Des weiteren wird angenommen, dass die HNK-1 Determinante wichtig für die Funktion von P0 ist, denn das Glycoprotein verliert seine adhäsiven Eigenschaften, wenn die Biosynthese des Kohlenhydrats blockiert wird.^{68, 69} Ebenso ist das HNK-1 Kohlenhydratepitop wohl in weitere Zell-Zell-Wechselwirkungen wie Zellwanderung⁷⁰ und Neuritenwachstum⁷¹ involviert.

Da die innere Struktur des sulfatierten Trisaccharides das in verschiedenen Glycolipiden und -proteinen weit verbreitete *N*-Acetyllactosamin (Gal β (1-4)GlcNAc) ist, muss eine Glucuronyltransferase das Schlüsselenzym bei seiner Biosynthese sein. Die *in vivo*-Synthese von β -Glucuronsäurekonjugaten, die bei Stoffwechselvorgängen von Bedeutung sind, wurde schon sehr umfassend untersucht. Dabei handelt es sich um einen körpereigenen Desaktivierungs- oder Entgiftungsmechanismus, bei dem vorher unpolare Substanzen durch Bindung an die Glucuronsäure wasserlöslich werden und somit über die Niere oder die Galle ausgeschieden werden können.⁷² Die darin involvierten UDP-Glucuronyltransferasen (EC 2.4.1.17) sind kommerziell erhältlich und übertragen als Nucleotidzucker aktivierte Glucuronsäure (UDP-GlcUA) auf hauptsächlich mit Hydroxy-, Carboxy- oder Amin-Funktionen ausgestattete Akzeptoren. Im Fall des HNK-1 Kohlenhydratepitopes konnten zwei spezifische Arten von Glucuronyltransferasen aus Rattengehirn isoliert werden: Beide nutzen UDP-GlcUA, die eine überträgt GlcUA auf den Glycolipidakzeptor⁷³ und die andere auf den Glycoproteinakzeptor.^{74, 75}

Ebenfalls wichtig für die Biosynthese der Glucuronylglycolipide und -proteine ist eine Sulfotransferase,⁷⁶ die hochspezifisch eine Sulfatgruppe an die 3-Position der Glucuronsäure bindet. 1997 wurde dieses Enzym, das eine aktivierte Sulfat-Funktion in Form von PAPS (3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat) überträgt, von H. Bakker *et al.* kloniert.⁷⁷

Gelänge die Herstellung dieser beschriebenen Enzyme im größeren Maßstab, so könnte ihr Einsatz die präparative Synthese des sulfatierten Trisaccharids in wenigen Schritten ermöglichen. Auf diese Weise ließe sich eine aufwändige Schutzgruppenchemie vermeiden, denn die in der Kohlenhydratsynthese bekannten Transferasen sind unter äußerst milden

Bedingungen (Raumtemperatur, Normaldruck und physiologischen pH-Werten) hochaktiv und ermöglichen Reaktionen mit hoher Stereospezifität.

Kürzlich konnten weitere HNK-1-tragende Glycoformen **8**, **9** und **10** auf P0 charakterisiert werden (Abb. 7).⁷⁸ Verglichen mit der zuerst entdeckten Struktur, ist das HNK-1 Epitop hier mit dem gegenüberliegenden Mannose-Arm der Core-Region verknüpft. Bemerkenswert ist die Struktur **10**, bei der auch die 6-Position des *N*-Acetylglucosamins sulfatiert ist. Hieraus lässt sich ableiten, dass es eine 6-*O*-Sulfo-GlcNAc-Transferase gibt, die bisher im Gewebe des PNS nicht gefunden wurde. Welche funktionelle Bedeutung das Vorhandensein dieser Glycoformenvielfalt auf P0 hat, muss noch geklärt werden.

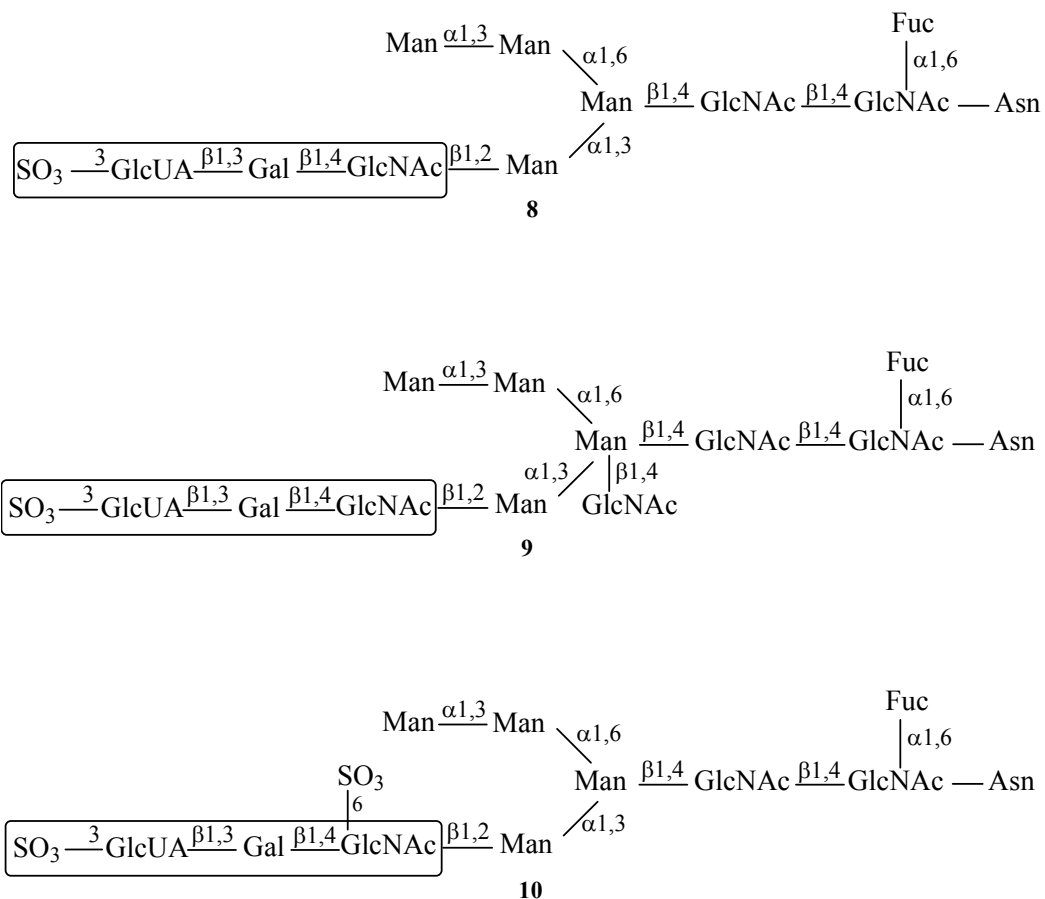


Abb. 7 Weitere Strukturen der auf P0 gefundenen HNK-1-tragenden *N*-Glycane. Markiert ist das HNK-1 Epitop.

Als erstes Beispiel für eine 3-sulfatierte Glucuronsäure, die zusammen mit einer Sialinsäure in einem Proteoglycan vorkommt, wurde 1999 von H. Wakabayashi *et al.* ein Tetrasaccharid

beschrieben (Abb. 8).⁷⁹ Diese ungewöhnliche Zuckerstruktur ist am reduzierenden Ende über Xylose mit einem in menschlichem Urin vorhandenen Protein verknüpft. Bei diesem Protein handelt es sich um Thrombomodulin, einen spezifischen Blutgerinnungsfaktor-Rezeptor. Die exakte Glycosylierungsstelle im Protein ist noch nicht bekannt, angenommen wird aber eine *O*-glycosidische Bindung, die meistens über die OH-Gruppe in der Seitenkette eines Serins oder Threonins erfolgt.

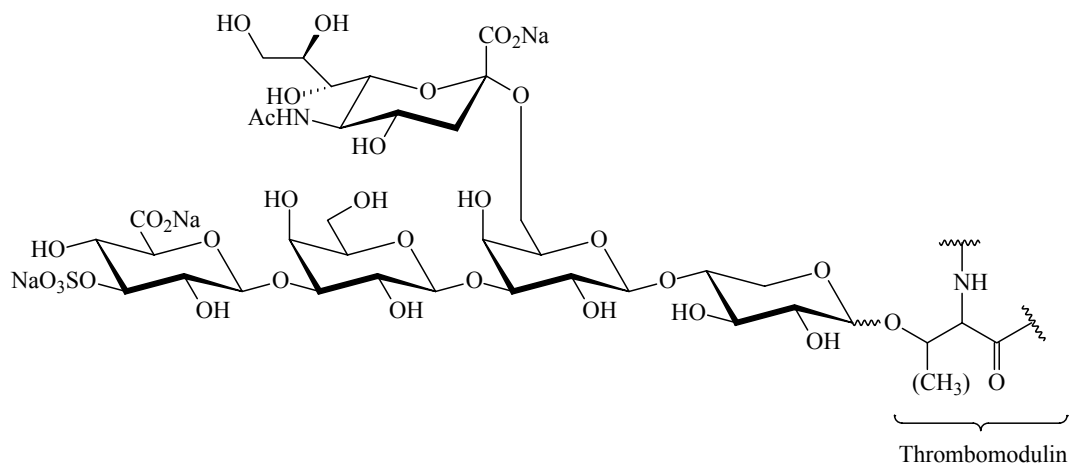


Abb. 8 Proteoglycan mit 3-sulfatierter Glucuronsäure und Sialinsäure.

1.3. Zielsetzung

Die vorstehenden Ausführungen über das HNK-1 Kohlenhydratepitop haben gezeigt, wie wichtig diese Struktur im Zusammenhang mit neurologischen Prozessen ist und dass weitere interessante Untersuchungsergebnisse zu erwarten sind. Oft können solche natürlich vorkommenden Oligosaccharide nur in sehr geringen Mengen aus biologischem Material isoliert werden, die bestenfalls für Strukturaufklärungen ausreichend sind. Somit sind gezielte chemische Synthesen dieser Verbindungen im größeren Maßstab hilfreich bei der Ermittlung ihrer biochemischen Funktionen und Eigenschaften.

1990 wurde erstmals von T. Ogawa *et al.* eine sehr aufwändige Synthese der beiden sulfatierten Glucuronylglycosphingolipide **5** und **6** (Abb. 5) vorgestellt.^{80, 81, 82} Es folgten weitere: 1996 von A. Hasegawa *et al.*⁸³ und kürzlich von N. E. Nifant'ev *et al.*⁸⁴

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Ausarbeitung einer möglichst einfachen Synthese des sulfatierten Trisaccharids **12** (Abb. 9), die auch im größeren Maßstab durchführbar ist. Dazu sollen verschieden geschützte Glucuronsäuredonoren und Lactosaminakzeptorstrukturen dargestellt werden, deren optimale Glycosylierungsbedingungen zu testen sind. Für die Einführung der Uronsäure-Funktion sind geeignete Oxidationsmethoden zu ermitteln.

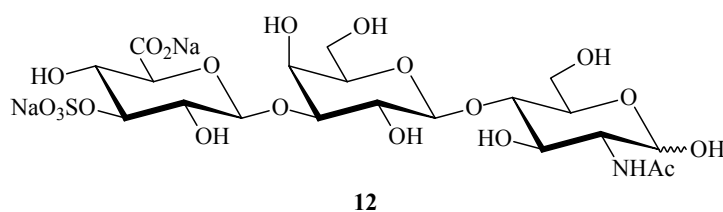


Abb. 9 Das HNK-1 Kohlenhydratepitop.

2. Synthese des 3-O-SO₃-GlcUA β (1 $\rightarrow$ 3)Gal β (1 $\rightarrow$ 4)GlcNAc-Trisaccharids

2.1. Methoden zur Glycosidsynthese

Zur Synthese von Oligosacchariden stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Bei den drei gängigsten handelt es sich um die Koenigs-Knorr-Reaktion, die Thioglycosid- und die Trichloracetimidat-Methode. Ihr gemeinsames Prinzip ist, dass ein am anomeren Zentrum aktivierter Glycosyldonor unter Einsatz eines geeigneten Katalysators an einen Kohlenhydrat-Akzeptor, der in der Regel nur eine freie Hydroxygruppe trägt, gekoppelt wird.

Die älteste und immer noch wichtige Methode ist die Koenigs-Knorr-Reaktion,⁸⁵ bei der ein als Glycosylhalogenid aktivierter Donor unter Katalyse von Silber- oder Quecksilbersalzen, wie z.B. Silbercarbonat, Quecksilberbromid oder Quecksilbercyanid, mit der Alkoholkomponente zum entsprechenden Glycosid reagiert. Hierbei ist die Stereoselektivität stark abhängig von dem Substituenten an C-2, der benachbarten Position des anomeren Zentrums. Befindet sich dort eine Acylfunktion, z.B. eine Acetyl-, Benzoyl- oder Pivaloylgruppe, so bildet sich nach Abspaltung des Halogenids bevorzugt ein Acyloxoniumion, das hauptsächlich zum 1,2-*trans*-Produkt reagiert (Abb. 10). Unter Nachbargruppenaktivierung entstehen somit in der D-Gluco- und D-Galacto-Reihe die entsprechenden β -Glycoside, während D-Mannosyldonoren α -glycosidisch verknüpft werden.

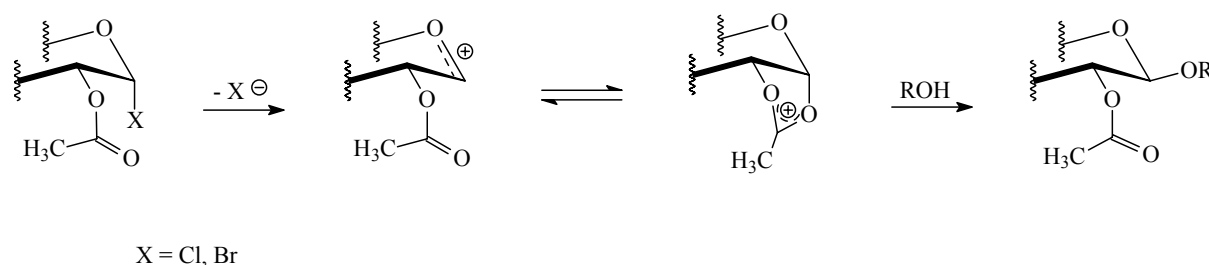


Abb. 10 Mechanismus der Koenigs-Knorr-Synthese unter Nachbargruppenbeteiligung.

Die Darstellung von 1,2-*cis*-Glycosiden lässt sich durch den Einsatz von nicht nachbargruppenaktiven Substituenten, wie z.B. Benzylfunktionen, erreichen. Als Donoren können dabei α -Halogenide eingesetzt werden, die dann *in situ* anomerisiert und zum

α -Glucosid bzw. α -Galactosid umgesetzt werden. Alternativ dazu ist auch der direkte Einsatz der labileren β -Halogenide bekannt.⁸⁶ Die Synthese der entsprechenden β -1,2-*cis*-Mannoside kann aus α -Halogeniden unter heterogener Katalyse mit Silbersilikat⁸⁷ oder durch intramolekulare Glycosylierung⁸⁸ erfolgen, gestaltet sich aber wesentlich problematischer, da α -Mannoside aufgrund des verstärkten anomeren Effektes die bevorzugten Produkte sind.

Eine neuere Entwicklung unter den Donoren stellen die Glycosylfluoride dar, die 1981 von T. Mukaiyama *et al.*⁸⁹ vorgestellt wurden. Sie zeichnen sich durch eine höhere Stabilität aus und können durch Einsatz von fluorophilen Katalysatoren, wie z.B. BF₃-Etherat⁹⁰ oder AgOTf,⁹¹ aktiviert werden.

Die anfangs erwähnten Thioglycoside⁹² sind ebenfalls sehr stabile Verbindungen, die schon zu Beginn einer Synthesesequenz eingeführt werden können und so gleichzeitig das anomere Zentrum schützen. Bei den meisten gängigen Schutzgruppen-Reaktionen wirkt ihre Anwesenheit nicht störend. Üblich ist ihre Darstellung aus peracetylierten Kohlenhydraten und Thiolen oder ihren Trimethylsilylethern unter Katalyse von Lewis-Säuren.^{93, 94} Durch Reaktion mit Elektrophilen werden sie zum Sulfoniumion aktiviert, das über ein intermediär gebildetes Oxocarbeniumion zum *O*-Glycosid umgesetzt wird. Thioglycoside ermöglichen eine sehr flexible Synthesestrategie, da sie sich in Halogenide oder andere aktivierte Verbindungen überführen lassen und auf diese Weise auch alternativen Glycosylierungsverfahren zugänglich sind. Als Katalysatoren für die Aktivierung sind Methylierungsreagenzien,⁹⁵ wie z.B. Methyljodid oder Dimethyl(methylthio)sulfoniumtriflat (DMTST), oder auch Haloniumionen-Quellen,⁹⁶ z.B. Kupfer(II)-bromid, von Bedeutung.

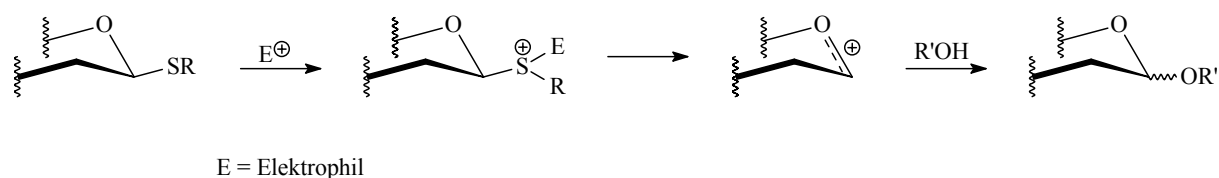


Abb. 11 Mechanismus der Glycosylierung beim Einsatz von Thioglycosiden.

Die dritte wichtige Methode ist das von R. R. Schmidt *et al.*⁹⁷ entwickelte Trichloracetimidat-Verfahren. Als Donoren werden *O*-Glycosyltrichloracetimide eingesetzt, die aus den entsprechenden 1-OH-freien Kohlenhydraten unter basenkatalysierter Addition von

Trichloracetonitril hergestellt werden (Abb. 12). Durch Einsatz unterschiedlich starker Basen lassen sich selektiv α - oder β -Imidate herstellen.⁹⁸ Das thermodynamisch günstigere α -Produkt entsteht bei Verwendung von starken Basen wie Natriumhydrid oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Mit Kaliumcarbonat als schwache Base dagegen wird unter kinetischer Reaktionskontrolle bevorzugt der β -Donor gebildet.

Da die Imidate sehr reaktiv sind, können sie bei der Syntheseplanung erst vor dem Glycosylierungsschritt eingeführt werden, d.h. für das anomere Zentrum wird eine temporäre Schutzgruppe benötigt, die direkt vor der Imidat-Einführung abgespalten werden muss.

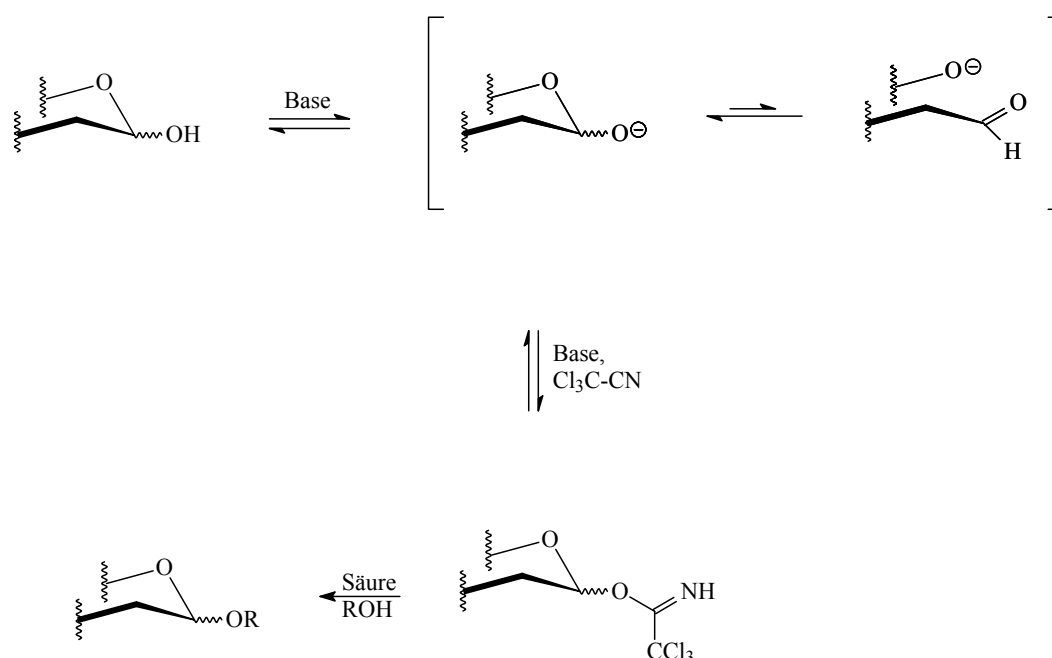


Abb. 12 Prinzip der Trichloracetimidat-Methode.

Die Imidat-Donoren lassen sich unter Katalyse von Lewis-Säuren, wie BF₃-Etherat oder Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf), mit verschiedenen Nucleophilen, insbesondere Alkohol-Komponenten, zu den jeweiligen Glycosiden umsetzen (Abb. 12). Wie bei der Koenigs-Knorr-Reaktion wird die Stereochemie der neuen Bindung dabei von der Nachbargruppe beeinflusst: Mit nachbargruppenaktiven Substituenten an C-2 werden reine β -Glucoside bzw. β -Galactoside unabhängig von der anomeren Konfiguration des verwendeten Imidats erhalten.

Bei der Trichloracetimidat-Methode ist der Glycosylierungsschritt prinzipiell auch ohne Nachbargruppenbeteiligung möglich, ein anomenreines Produkt zu erhalten, gestaltet sich in diesem Fall jedoch schwieriger. Bis zu einem gewissen Grad lässt sich die Stereochemie über die Wahl des Katalysators, des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur und -zeit dirigieren. So sind z.B. bei Verwendung von Dichlormethan in Gegenwart von BF₃-Etherat bei möglichst tiefen Temperaturen erfolgreiche Umsetzungen von α -Imidaten zu ihren entsprechenden β -Glycosiden bekannt.^{99, 100} Beschrieben ist auch die Erhöhung der Stereoselektivität durch den Einsatz des stärkeren Katalysators TMS-Triflat in Propionitril als Lösungsmittel.¹⁰¹ In diesem Fall wird angenommen, dass sich nach Abspaltung der Imidat-Funktion ein α -Nitril-Konjugat bildet, das den Angriff des Alkohols von der β -Seite begünstigt.

Trotz der Erfolge, die auf dem Gebiet der Glycosylierungen in den letzten zwanzig Jahren erzielt werden konnten, braucht jede neue Glycosidsynthese einen individuellen Lösungsansatz.^{102, 103} Das bedeutet, dass die Parameter Lösungsmittel, Katalysator, Reaktivität der Reaktionspartner und Reaktionstemperatur für jedes Problem optimal aufeinander abgestimmt werden sollten, um so bei besonders diffizilen Ansätzen überhaupt zu den gewünschten Produkten zu gelangen oder um bei einfacheren Reaktionen die Ausbeuten zu steigern.

2.2. Synthese von Akzeptorstrukturen

Bei retrosynthetischer Betrachtung der Zielverbindung **12** ist zu beachten, dass die empfindliche Sulfatfunktion in 3'-Position erst im vorletzten Schritt der Synthesesequenz eingeführt werden kann, da sie keine Glycosylierungsbedingungen übersteht. Die Deblockierung am Ende muss unter neutralen oder leicht basischen Bedingungen durchgeführt werden, weil die Sulfatgruppe nur als Salz stabil ist. Deshalb sollten Benzylschutzgruppen für die übrigen OH-Funktionen eine geeignete Wahl sein (Abb. 13).

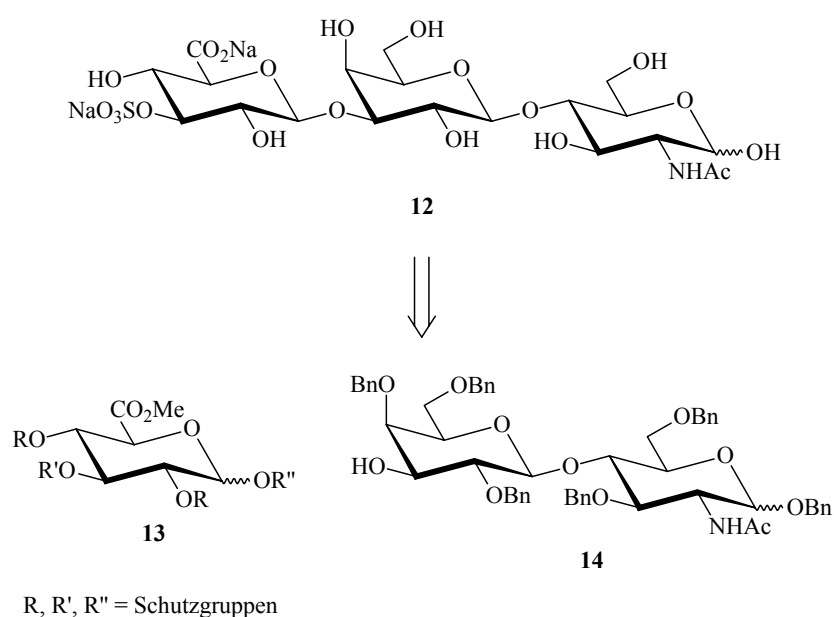


Abb. 13 Retrosynthetische Betrachtungen zur Darstellung der Zielverbindung.

Zweckmäßig sollte der Donor **13** ebenfalls in 2- und 4-Position benzylgeschützt sein. Dann müsste aber bei der Glycosylierung auf eine für die selektive Bildung des gewünschten β-Glycosids sehr hilfreiche nachbargruppenaktive Esterfunktion verzichtet werden (vgl. Kapitel 2.1.).

Für die Darstellung des 3'-OH-freien *N*-Acetyllactosaminakzeptors **14** sind prinzipiell zwei unterschiedliche Routen denkbar. *N*-Acetyllactosamin ist zwar kommerziell erhältlich, aber für synthetische Zwecke zu teuer. Beim Einsatz von preiswerter Lactose als Ausgangsmaterial sollte sich jedoch die *N*-Acetylgruppe einführen und die 3'-Position selektiv schützen lassen.

Bei der zweiten Variante wird das Disaccharid aus Galactose und käuflichem *N*-Acetylglucosamin aufgebaut.

2.2.1. Untersuchungen zur Akzeptorsynthese ausgehend von Galactose und *N*-Acetylglucosamin

Zunächst wird ein geeignet substituiertes Aglycon aus *N*-Acetylglucosamin (**15**) synthetisiert. Dazu wird im ersten Schritt das α -Benzylglycosid **16** durch eine Fischer-Glycosylierung hergestellt¹⁰⁴ und anschließend mit Benzaldehyddimethylacetal säurekatalysiert zur 4,6-benzylidengeschützten Verbindung **17** umgesetzt.^{105, 106} Die Einführung einer Benzylschutzgruppe an der freien 3-OH-Gruppe erfolgt unter Standardbedingungen mit Benzylbromid und Kaliumhydroxid.¹⁰⁷ Durch reduktive, regiospezifische Öffnung des Benzylidenringes nach der Methode von P. J. Garegg^{108, 109} gelingt die Darstellung des 4-OH-freien Akzeptor **19** aus Verbindung **18** (Abb. 14).

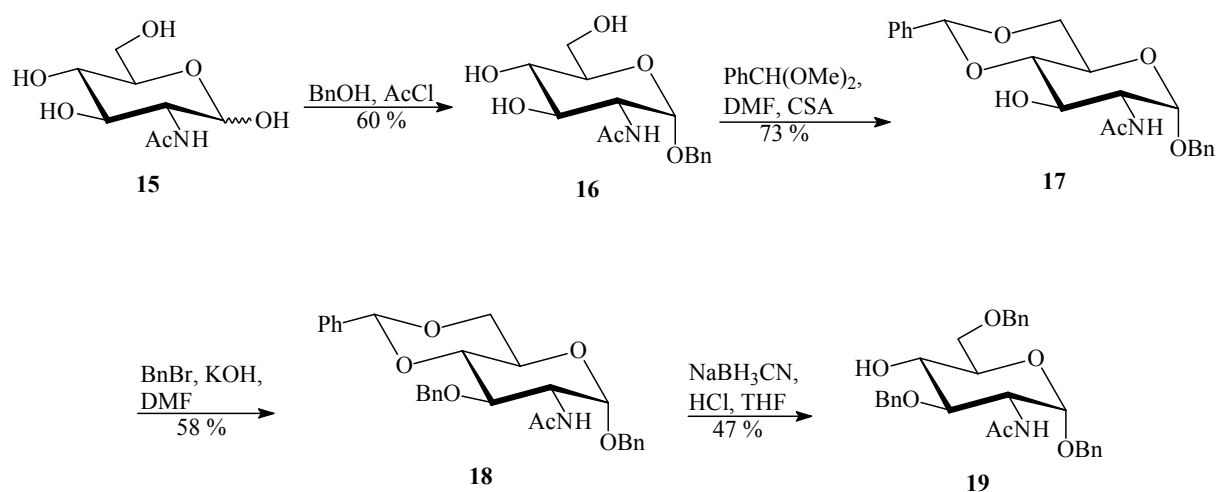


Abb. 14 Synthese eines 4-OH-freien *N*-Acetylglucosaminakzeptors.

Das partiell benzylierte Derivat **19** wird anschließend nach einer Vorschrift von Paulsen *et al.*^{110, 111} mit Acetobromgalactose¹¹² (**20**) als Donor und Quecksilber(II)-cyanid als Katalysator umgesetzt. Auf diese Weise wird unter Reaktion mit Nachbargruppenbeteiligung reines β -glycosidisch verknüpftes Produkt **21** erhalten. Nach Abspaltung der Acetylschutzgruppen unter Zémlen-Bedingungen¹¹³ wird Verbindung **22** mit freien Hydroxyfunktionen auf der Galactose-Seite erreicht (Abb. 15).

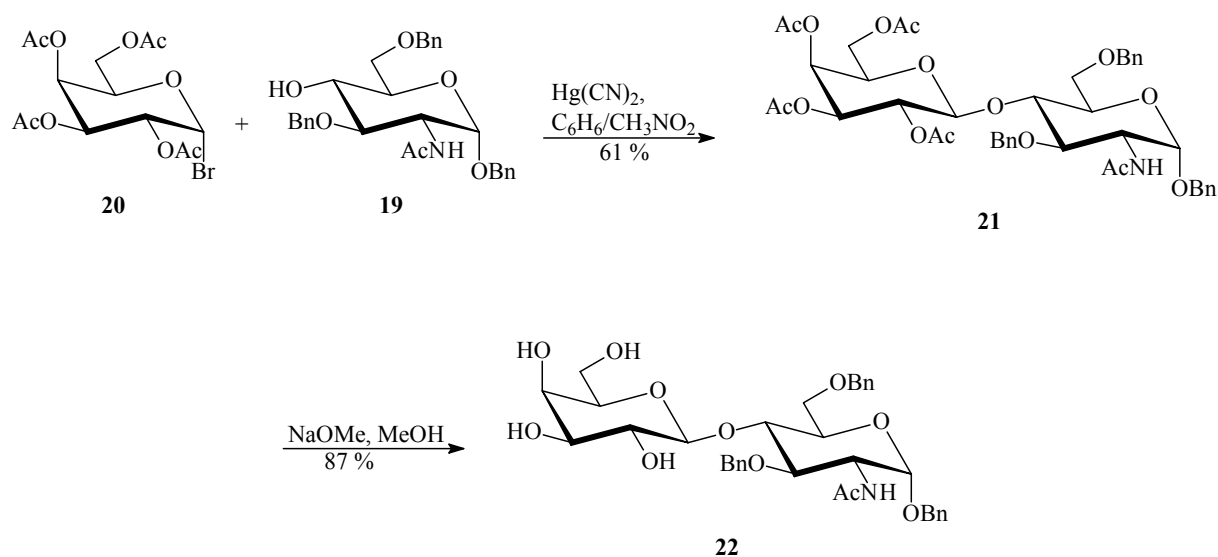


Abb. 15 Glycosylierung zum *N*-Acetylglucosamin.

Ein elegantes Verfahren, um die 3-Position von Galactose regioselektiv zu acylieren oder alkylieren, ist die Stannan-Methode.^{114, 115} Hierbei entsteht im ersten Schritt durch eine Kondensationsreaktion aus den beiden benachbarten 3- und 4-Hydroxygruppen mit Dibutylzinnoxid ein cyclisches Stannan. Während der Umsetzung muss das entstehende Wasser permanent entfernt werden, da sonst durch heterolytische Spaltung das Edukt wieder gebildet wird. Als azeotroper Schlepper wird oft Toluol verwendet, wobei sich hohe Reaktionstemperaturen und lange Umsetzungszeiten ergeben. Einfacher und schneller lässt sich die Reaktion in Methanol durchführen, wenn ständig geringe Menge abdestilliert werden.¹¹⁶

Anschließend wird das gebildete, dünnschichtchromatographisch jedoch nicht nachweisbare Stannan mit dem entsprechenden Alkyl- bzw. Acylhalogenid umgesetzt. In der Regel verläuft dieser Angriff regioselektiv an der äquatorialen 3-Position (Abb. 16). Für Alkylierungen hat sich der Einsatz von quartären Ammoniumhalogeniden bewährt.¹¹⁷

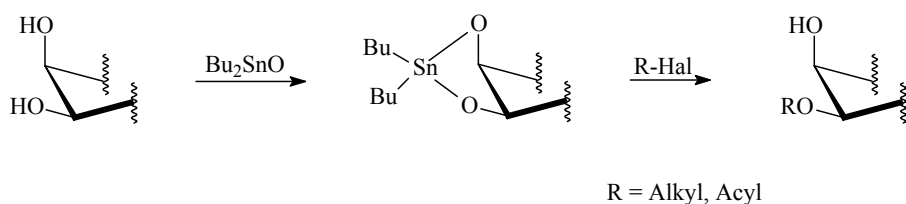


Abb. 16 Die Stannan-Methode.

Nach der beschriebenen Methode wird versucht, eine Allylgruppe in Position 3' von Verbindung **22** einzuführen. Anschließend sollen die freien OH-Funktionen benzyliert und die Allylgruppe wieder abgespalten werden, um so einen potenziellen, zur Zielverbindung **12** führenden Akzeptor zu erhalten. Doch weder bei Verwendung von Toluol oder Methanol als Lösungsmittel noch bei Gebrauch von Tetrabutylammoniumbromid können befriedigende Ergebnisse erzielt werden. Der gewünschte Allylether **23** wird in einer maximalen Ausbeute von nur 7 % erhalten. Als Hauptprodukt dieser Reaktion wird die 6'-allylierte Verbindung **24** erhalten (Abb. 17).

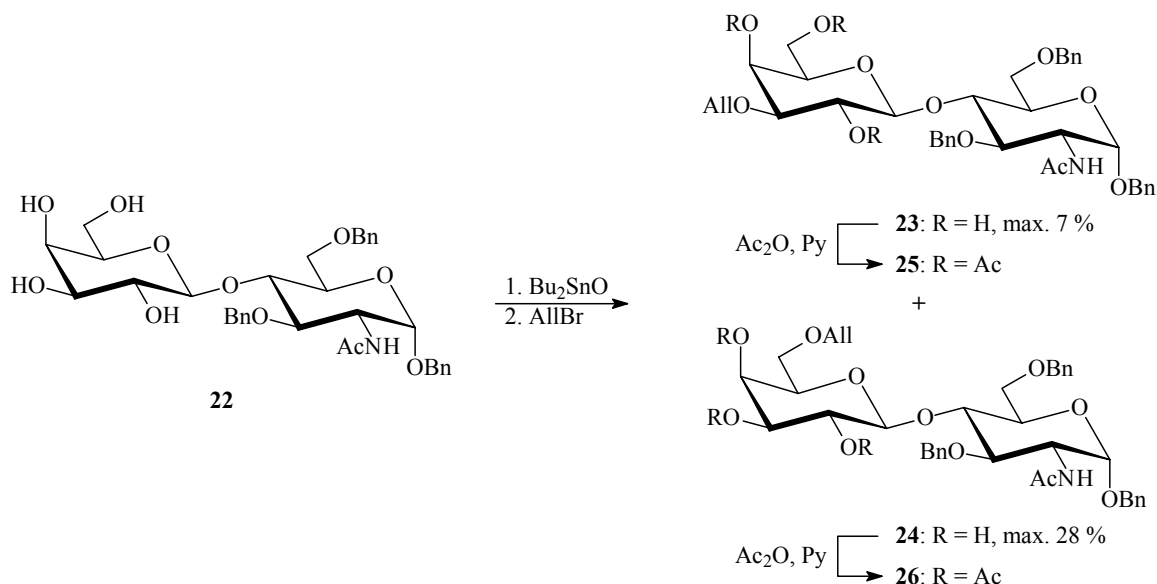


Abb. 17 Erfolgreiche 3'-Allylierung des *N*-Acetylglucosaminderivats.

Die Allylierungspositionen dieser beiden Substanzen und ihrer acetylierten Derivate **25** und **26** lassen sich durch NMR-spektroskopische Vergleiche ermitteln. In allen ¹H-NMR-Spektren sind die charakteristischen Signale für die Allylgruppe erkennbar: im Bereich von ca. 5.80 ppm für –CH=, ca. 5.40 ppm für =CH₂ und ca. 3.90 ppm für –OCH₂–. Die beiden Verbindungen **25** und **26** zeigen jeweils vier Singuletts für die Acetate. Deutlich ist die Hochfeldverschiebung für H-3' von 3.20 ppm bei **23** und 3.16 ppm bei **25** zu beobachten. Besonders bei der acetylierten Verbindung sind die vergleichbaren Werte für H-2', H-4', H-6a' und H-6b' im tieferen Feld gelegen (5.21 – 3.72 ppm). Entsprechend sind bei der ungewünschten Verbindung **26** die Signale für H-6a' und H-6b' bei wesentlich höherer Feldstärke (3.21 und 3.09 ppm) als für die vergleichbaren Ringprotonen (5.26 – 4.74 ppm) zu finden.

Die Stannan-Methode basiert darauf, dass der Sauerstoff der im ersten Schritt gebildeten Sn-O-Bindung nucleophiler als in der vorherigen Hydroxygruppe ist. Wird das Stannan jedoch nicht gebildet, so befindet sich die reaktivste OH-Gruppe bei Substanz **22** in 6'-Position. Warum gerade dieses *N*-Acetyllactosaminderivat sich unter den später erfolgreich erprobten Bedingungen (vgl. Kapitel 2.2.3.) nicht umsetzen lässt, bleibt hier ungeklärt, vor allem da ähnliche Lactose- und Lactosaminbausteine als geeignete Edukte in der Literatur beschrieben sind.¹¹⁸

2.2.2. Syntheseweg über Azidonitratisierung

Ein gängiger Weg zur Darstellung von Lactosaminderivaten aus Lactose ist die Azidonitratisierung nach R. U. Lemieux und R. M. Ratcliff.^{119, 120} Ausgehend von Hexa-*O*-acetyl-lactal (**27**), das nach einer Methode von L. Somsák *et al.*¹²¹ hergestellt wird, entstehen 2-Azidolactosylnitrate als Diastereomerengemisch **28a/b**. Anschließend wird die Nitratgruppe an C-1 durch eine Acetylgruppe ersetzt (**29**), die 2-Azidogruppe hydriert und das entstandene Amin acetyliert. Auf dieser Stufe können die beiden Diastereomeren **30** und **31** leicht getrennt werden (Abb. 18).

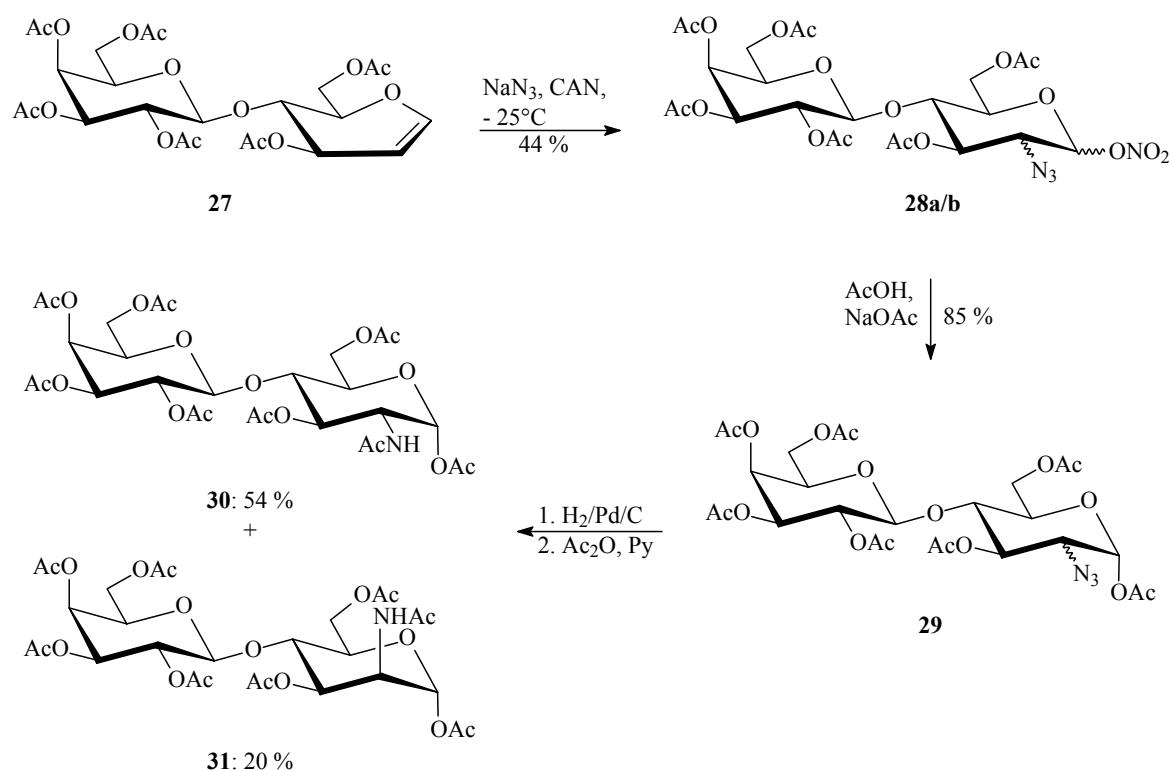


Abb. 18 Azidonitratisierung von Hexa-*O*-acetyl-lactal.

Im nächsten Schritt soll am anomeren Zentrum eine Benzylschutzgruppe eingeführt werden. Die absolute Konfiguration ist dabei nebensächlich, das Produkt sollte aber anomerenrein sein, um die Reinigung und Charakterisierung der noch folgenden Stufen einfacher zu gestalten. Ein literaturbekannter Weg zur Darstellung 1,2-*trans*-ständiger 2-Acetamido-2-desoxy-glycoside führt über das Oxazolin **32** (Abb. 19).¹²²

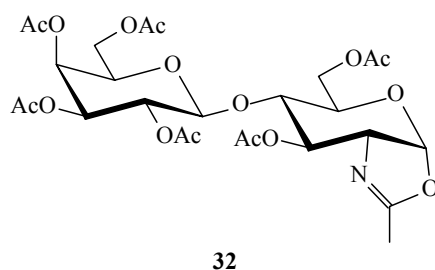


Abb. 19 Oxazolin von *N*-Acetyllactosamin.

Das Oxazolin wird aus dem Acetat unter Säurekatalyse gebildet^{123, 124} und nachfolgend wiederum unter sauren Bedingungen mit einem Alkohol stereoselektiv zum entsprechenden

β-Glycosid geöffnet. Im Fall des Lactosaminderivats **30** kann auf diesem Weg unter Einsatz verschiedener Lösungsmittel (1,2-Dichlorethan, Dichlormethan) und Katalysatoren (TMSOTf, BF₃·Et₂O) die Bildung des Oxazolins (**32**) nur in unbefriedigenden Ausbeuten erreicht werden. Die Fischer-Glycosylierung, die mit dem OH-freien *N*-Acetyllactosamin analog zur erfolgreichen Herstellung von Benzyl-2-acetamido-2-desoxy-α-glucopyranosid (**16**) durchgeführt wird, endet in Zersetzung des Edukts, ohne das gewünschte Produkt zu liefern. Alternativ dazu wird das ungeschützte Lactosamin nach einer Methode von W. Klotz *et al.*¹²⁵ mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMPU (1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidon) behandelt. Bei dem ähnlichen *N*-Benzylglucosamin entsteht dabei laut Literatur in akzeptabler Ausbeute das α-Anomer in großem Überschuss. Mit dem eingesetzten Lactosamin dagegen ist keine Reaktion zu beobachten.

Im nächsten Versuch wird die 1-Acetylgruppe selektiv abgespalten. Das sonst gängige Verfahren, die Verwendung von Essigsäurehydrazid,¹²⁶ ist bei dem 2-Acetamido-Derivat nicht effektiv. Stattdessen führt der ungewöhnliche Einsatz von Kieselgel in Methanol¹²⁷ zur 1-OH-freien Verbindung **33**, die anschließend unter basischen Bedingungen zu **34** benzyliert wird (Abb. 20). Die Gesamtausbeute für die letzten beiden Schritte liegt bei unzureichenden 22 %, was auch durch den Einsatz anderer Basen und Benzylhalogenide nicht gesteigert werden kann. Somit erweist sich auch der Weg über die Azidonitratisierung als ungeeignet für eine effiziente Akzeptorsynthese, besonders da noch weitere, nicht unproblematische Schritte über die Stannane folgen müssten.

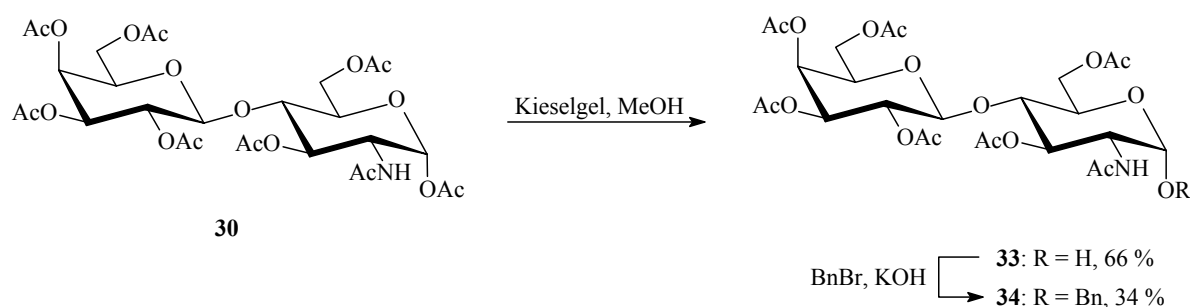


Abb. 20 Einführung einer Benzyl-Schutzgruppe am anomeren Zentrum von *N*-Acetyllactosamin.

2.2.3. Synthese des Lactosaminakzeptors

Ein eleganter Weg zur Darstellung von β-Glycosiden von *N*-Acetyllactosaminen ist die kürzlich beschriebene Methode von Lafont *et al.*¹²⁸ In einer Iodoacetoxylierung wird Hexa-*O*-acetyl-lactal (**27**) mit Iod und Kupfer(II)-acetat umgesetzt. Das intermediär gebildete Iodoniumion wird dabei so von dem Acetation angegriffen, dass stereoselektiv in sehr guter Ausbeute das mannosidische *trans*-Produkt **35** entsteht (Abb. 21).

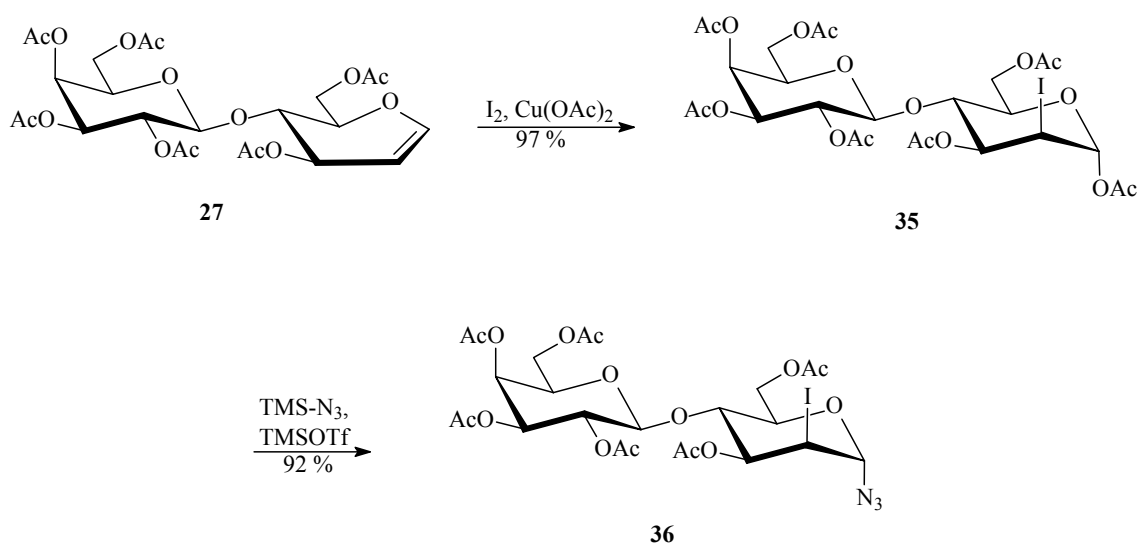


Abb. 21 Synthese einer *N*-Acetyllactosamin-Vorstufe.

In der Literatur¹²⁸ werden als Nachweis für die α-D-manno-Konfiguration von Verbindung **35** Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum angegeben: J_{1,2} = 2.3 Hz und J_{2,3} = 4.2 Hz. Genau genommen kann mit dieser Methode nur die D-manno-, aber nicht die anomere Konfiguration bestimmt werden, weil α- und β-Mannopyranoside sehr ähnliche Werte für J_{1,2} aufweisen. Da jedoch die Bildung von *trans*-Addukten bei der Iodoacetoxylierung von Glycalen erwiesen ist,¹²⁹ sollte hier das α-Anomer vorliegen. Aus dem Iodacetat **35** wird unter Einsatz von Trimethylsilylazid und Säurekatalyse mit guter Ausbeute das Azid **36** erzeugt. Der Erhalt der α-D-manno-Konfiguration wird durch den Verlauf des folgenden Syntheseschrittes bestätigt.

Als Nächstes erfolgt die Bildung des β-glycosidischen *N*-Acetyllactosamins. In Gegenwart eines Alkohols führt eine Staudinger-Reaktion an der anomeren Azidgruppe zum Iminophosphoran **36a**, das sich unter Eliminierung von Iodid an C-2 zu einem Aziridiniumion

36b umlagert. Dieses Intermediat reagiert sofort mit dem in der Lösung vorhandenen Alkohol zum β-Produkt **36c**. Anschließend wird das Anion mittels eines Ionenaustauschers durch Hydroxid ersetzt und die Verbindung unter Standardbedingungen zu Substanz **37** acetyliert (Abb. 22).

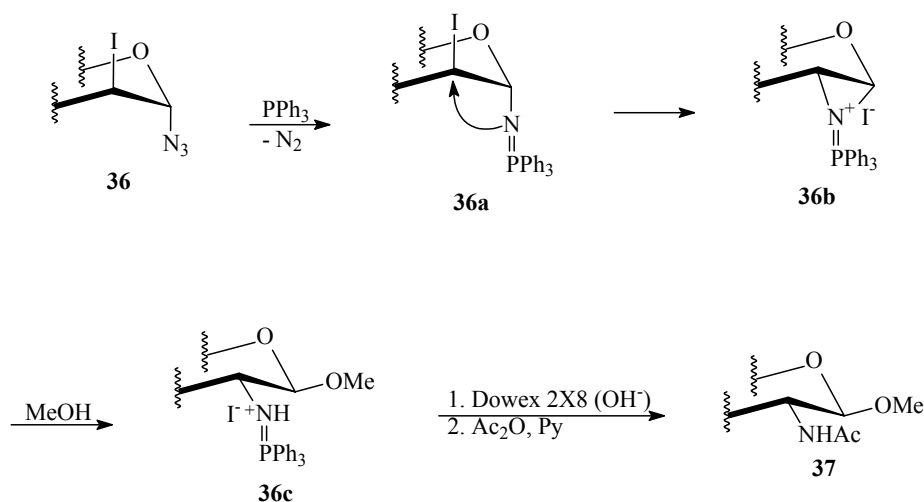


Abb. 22 Mechanismus zur Bildung des β-glycosidischen *N*-Acetyl-Lactosamins.

Auf diese Weise gelingt die beschriebene Darstellung des methylierten Lactosamins **37** in einer mäßigen Ausbeute von 37 %. Dagegen wird die in Position 1 benzylierte Substanz **39** anomerengrein in 62 % erhalten. Dieser Wert ist im Rahmen der Literaturangaben¹²⁸ für ähnliche verwendete Alkohole. Die gebildete β-D-gluco-Konfiguration zeigt sich im ¹H-NMR-Spektrum in den Kopplungskonstanten von $J_{1,2} = 7.6$ Hz und $J_{2,3} = 9.7$ Hz. Für die in dem Molekül neue NHAc-Gruppe lässt sich ein Dublett bei $\delta = 5.87$ ppm für die NH-Funktion ($J_{2,\text{NH}} = 9.7$ Hz) zuordnen. Für die Benzylgruppe sind charakteristische Signale im Aromaten-Bereich ($\delta = 7.35 - 7.25$ ppm) und für die Methylengruppe ($\delta = 4.86, 4.57$ (2 x d, $J_{\text{Ph-CH}} = 12.2$ Hz) ppm) erkennbar. Die anschließende Deacetylierung zu Verbindung **40** erfolgt quantitativ (Abb. 23).

Die bereits beschriebene Stannan-Methode (vgl. Kapitel 2.1.1.) liefert im Fall des 1-benzylgeschützten Lactosaminderivats **40** unter Verwendung von Dibutylzinnoxid in Methanol und anschließender Behandlung mit Allylbromid und Tetrabutylammoniumiodid in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 75 % regioselektiv die 3'-allylierte Verbindung **41** (Abb. 24). Wird die folgende Benzylierung der übrigen Hydroxyfunktionen in Form einer

Williamson'schen Ethersynthese mit Benzylbromid und Natriumhydrid durchgeführt, lässt sich das gewünschte Produkt nicht isolieren. Unter den Reaktionsbedingungen der inversen Phasentransferkatalyse^{130, 131} dagegen gelingt die Synthese des vollständig benzylierten Produkts **42** problemlos. Dabei wird das Edukt ohne Verwendung eines organischen Lösungsmittels in Natronlauge gelöst und mit Benzylchlorid und Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) als Katalysator versetzt. Die perbenzylierte Verbindung kann durch Zugabe von Toluol abgetrennt werden.

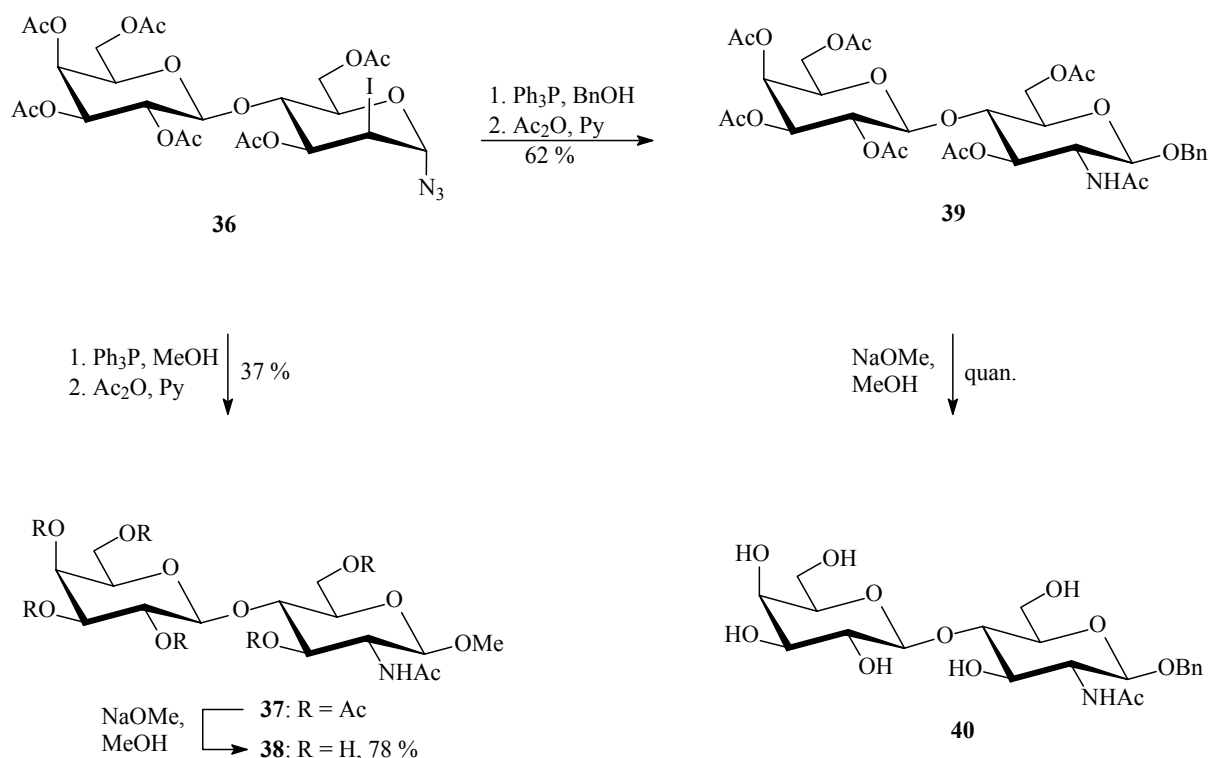


Abb. 23 Darstellung von Methyl- und Benzyl-Lactosamin.

Im letzten Schritt muss die Allylschutzgruppe von Verbindung **42** wieder abspalten werden. Dazu werden unterschiedliche Verfahren getestet, bei denen sich die Allylfunktion zum Vinylether umlagern soll, der dann leicht unter sauren Bedingungen gespalten werden kann. Bei der Reaktion der allylierten Substanz mit katalytischen Mengen an Palladium in einem Ethanol-Essigsäure-Gemisch¹³² lässt sich dünnschichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch kein neues Produkt erkennen. Im zweiten Versuch wird der Katalysator mit 4-Toluolsulfonsäure in Methanol suspendiert und mit dem Edukt unter Rückfluss erhitzt.¹³³ Hierbei bildet sich bereits nach kurzer Zeit ein nicht aufgeklärtes Substanzgemisch.

Wahrscheinlich werden unter diesen Bedingungen teilweise auch die Benzylschutzgruppen abgespalten. Erfolgreich dagegen ist der Einsatz des teuren Wilkinson-Katalysators Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid.¹³⁴ Hiermit kann das gewünschte Produkt **43** in einer Ausbeute von 68 % erhalten werden. Eine Verbesserung dieses Resultats wird erreicht, wenn auf den preiswerteren Katalysator Palladium(II)-chlorid zurückgegriffen wird.¹³⁵ Auf diese Weise kann die Ausbeute auf 79 % erhöht werden (Abb. 24). Die selektive Deblockierung lässt sich im ¹H-NMR-Spektrum am Fehlen der typischen Allyl-Signale erkennen.

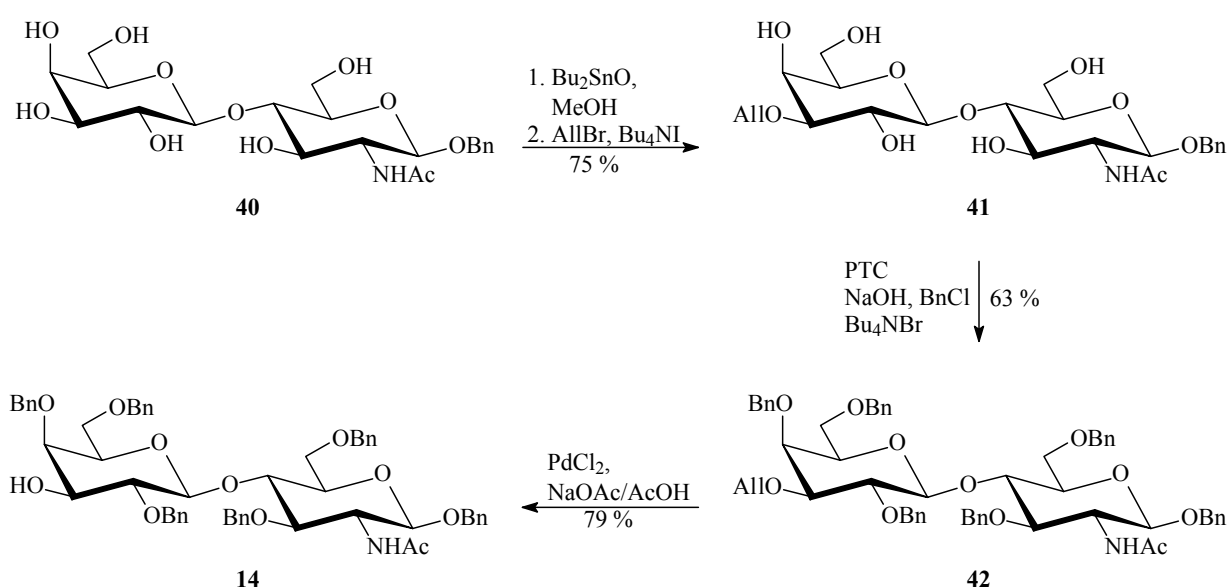
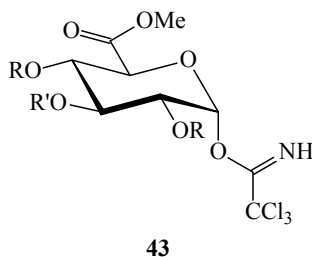


Abb. 24 Darstellung des 3'-OH-freien *N*-Acetyl lactosaminakzeptors.

Die in diesem Kapitel beschriebene Synthese des 3'-OH-freien Lactosaminakzeptors **43** lässt sich ausgehend von dem Lactal **27** in sieben Stufen durchführen. Dabei bewegen sich die Ausbeuten der einzelnen Schritte in einem akzeptablen Bereich (62 % bis quantitativ). Im folgenden muss die Eignung von Verbindung **43** als Akzeptor unter verschiedenen Glycosylierungsbedingungen mit unterschiedlichen Donoren getestet werden.

2.3. Synthese von Glucuronyldonoren

Bei der Syntheseplanung von möglichen Strukturen eines Donors stellt sich grundsätzlich die Frage, ob ein Glucose- oder ein Glucuronyldonor eingesetzt werden sollte. Uronyldonoren sind als wenig reaktiv bekannt, so dass eine Koenigs-Knorr-Reaktion mit einem als Halogenid aktivierten Donor nur mit einfachen Alkoholen in guten Ausbeuten gelingt.^{136, 137} Der Einsatz von Glucosedonoren einerseits kann die Glycosylierung erleichtern, andererseits muss dann die Oxidation der primären OH-Gruppe an dem über viele Stufen hergestellten Trisaccharid gelingen. Daher wird zunächst versucht, einen als Imidat aktivierten Glucuronyldonor **43** zu synthetisieren, der selektiv in 3-Position blockiert ist, um dort später die Sulfatfunktion einzuführen (Abb. 25). Als Schutzgruppe R' bietet sich die unter milden Bedingungen abspaltbare Allylgruppe an, die schon erfolgreich bei der Synthese des Akzeptors eingesetzt wurde (vgl. Kapitel 2.2.3.). Die 2- und 4-Hydroxygruppen können als Ester- oder Benzylfunktionen blockiert werden.



R, R' = Schutzgruppen

Abb. 25 Struktur eines Glucuronyldonors.

Zur Einführung der Säurefunktion gibt es prinzipiell folgende Möglichkeiten: Mit Hilfe von katalytischen Mengen des TEMPO-Radikals (2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidin-*N*-oxyl-Radikal) in einer Natriumhypochlorit-Lösung¹³⁸ lassen sich selektiv die primären Hydroxygruppen von Kohlenhydraten oxidieren. Eine weitere Option ist das käufliche D-Glucuronsäure-γ-lacton, das bereits in der 3-Position blockiert ist. Beim Einsatz selektiv geschützter sekundärer OH-Gruppen hat sich die Verwendung des Jones-Reagenzes¹³⁹ bewährt. Ebenso regiospezifisch wie die erste Methode verläuft die Reaktion von Sauerstoff in Gegenwart eines Platin-Katalysator mit einfachen Glycosiden.¹⁴⁰ Welche dieser Methoden

geeignet für die Darstellung des Glucuronyldonors **43** ist, wird in den folgenden Kapiteln untersucht.

2.3.1. Versuche zur TEMPO-Oxidation

In der ersten Versuchsreihe wird die Verwendbarkeit der TEMPO-Oxidation für die Synthese des selektiv geschützten Donors getestet. Bei diesem Verfahren wird als Oxidationsmittel ein Oxoammoniumsalz **44b** postuliert, das *in situ* aus dem TEMPO-Radikal **44a** durch Hypobromit freigesetzt wird (Abb. 26).^{141, 142} Bei der Reaktion mit dem Alkohol entsteht aus dem Kation das entsprechende Hydroxylamin **44c**, das mit dem Oxoammonium zum TEMPO-Radikal synproportioniert. Wie schon beschrieben, findet die Oxidation regiospezifisch an Position 6 statt. Im Edukt vorhandene Schutzgruppen, wie Acetylfunktionen, Isopropyliden-Gruppen, Benzyl- und Methylether, werden in der Literatur unter den angegebenen Reaktionsbedingungen als stabil befunden.¹³⁸ Ist das Ausgangsmaterial aufgrund vorhandener Substituenten in der wässrigen Hypochlorit-Lösung nicht löslich ist, kann die Reaktion auch unter Phasentransferkatalyse durchgeführt werden.

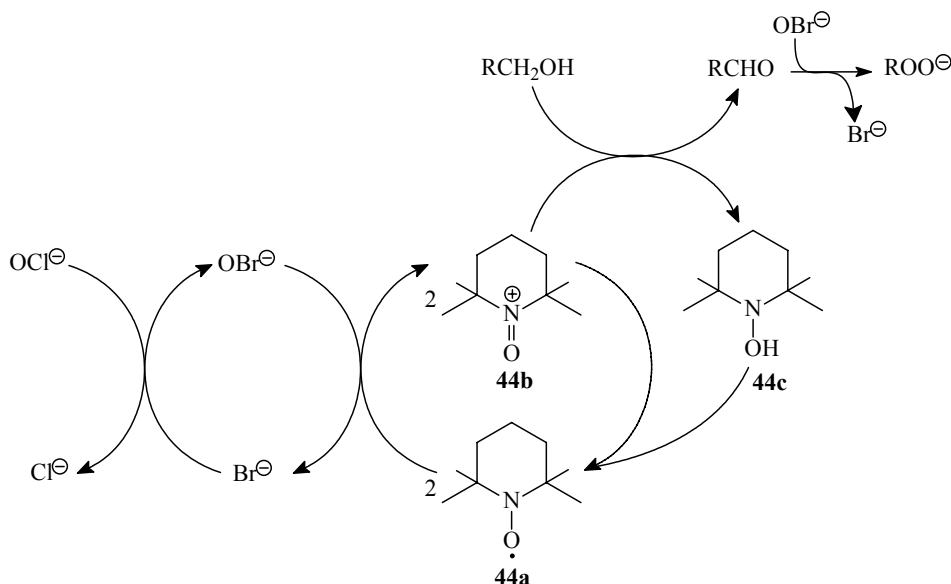


Abb. 26 Mechanismus der TEMPO-Oxidation.

Zunächst wird versucht, die Oxidation des einfachen α -Methylglucopyranosids **45** als Vorbereitung auf weiterführende Untersuchungen nachzuvollziehen. Die Synthese des Methylesters **46** lässt sich in allen in der Literatur¹³⁸ beschriebenen Schritten gut reproduzieren und ist in Abb. 27 unter Angabe der im eigenen Versuch erzielten Ausbeute skizziert.

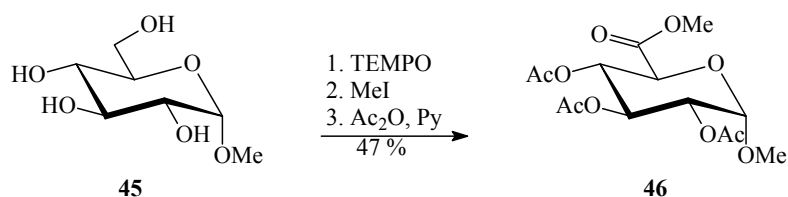


Abb. 27 TEMPO-Oxidation mit α -Methylglucopyranosid.

In den folgenden Versuchen wird an kommerziell erhältlichem 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose die frei zugängliche 3-Position modifiziert. Dazu kann mit Hilfe von Natriumhydrid und Allylbromid im ersten Schritt Verbindung **47** hergestellt werden.¹⁴³ An diesem 3-Allylether **47** lässt sich problemlos selektiv die 5,6-Isopropyliden-Schutzgruppe unter milden sauren Bedingungen abspalten.¹⁴⁴ Die unter Phasentransferkatalyse durchgeführte TEMPO-Oxidation mit dem 5,6-OH-freien Produkt **48** bleibt jedoch erfolglos: Zwei neu entstandene, nicht weiter identifizierte Produkte lassen im ¹H-NMR-Spektrum keine Allyl-Signale mehr erkennen (Abb. 28). Um diese synthetische Sackgasse zu umgehen, wird das anomere Zentrum benzylgeschützt. Dazu werden beide Isopropylidengruppen entfernt und die entstandene Substanz zwecks Reinigung zu Verbindung **49**¹⁴⁵ peracetyliert. Nach Abspaltung der Acetate werden nach einer Fischer-Glycosylierung und erneuter Peracetylierung die trennbaren Anomeren **50**¹⁴⁶ und **51** erhalten. Beide Anomere **50** und **51** werden im Anschluss einer Deacetylierung der TEMPO-Oxidation unterzogen. Dabei lassen sich dünnschichtchromatographisch zwar bei beiden Reaktionen neue Spots erkennen, bei NMR-spektroskopischer Untersuchung weisen diese Verbindungen jedoch keine Allylgruppe mehr auf.

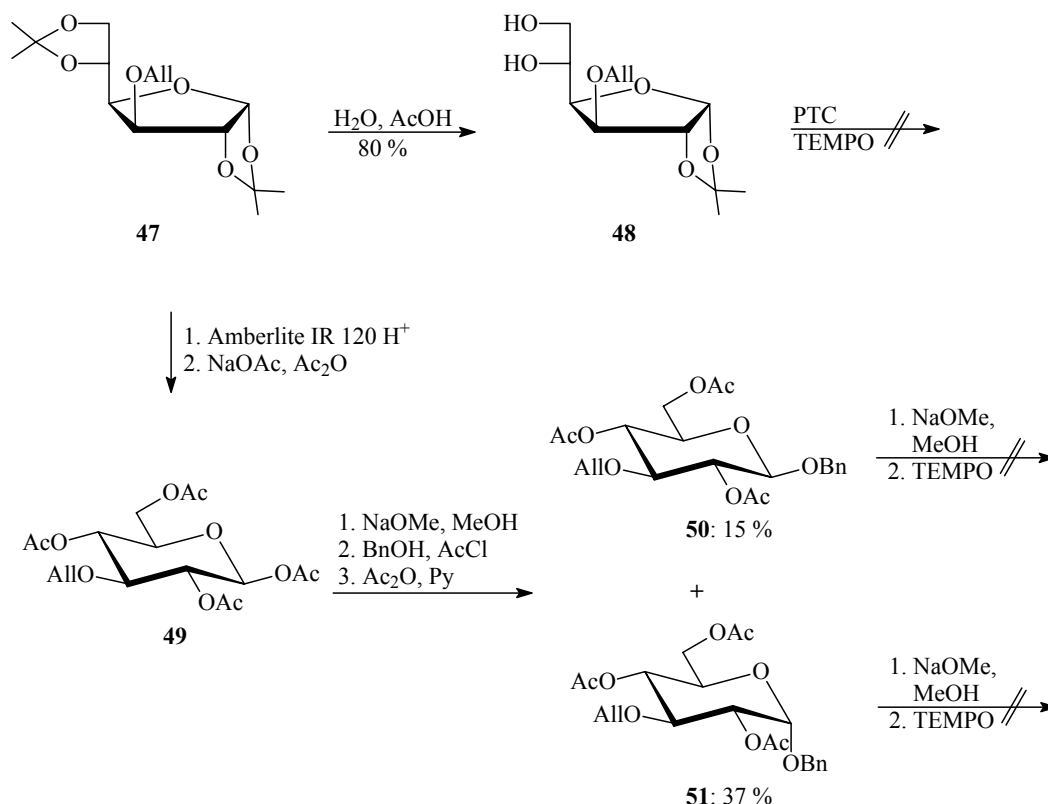


Abb. 28 Versuche zur TEMPO-Oxidation mit 3-Allylglucose-Derivaten.

Da sich die Allylschutzgruppe nach den vorangegangenen Untersuchungsergebnissen nicht mit den Reaktionsbedingungen der TEMPO-Oxidation vereinbaren lässt, wird für die nächste Synthesesequenz auf die Benzoylgruppe zurückgegriffen. Diese lässt sich zwar leicht in die 3-Position der 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranose einführen,¹⁴⁷ erstaunlicherweise tritt bei dem entstandenen Derivat **52** jedoch bei analoger Abspaltung der 5,6-Isopropyliden-Funktion eine Wanderung der Benzoylgruppe zur primären Hydroxygruppe auf (Abb. 29).

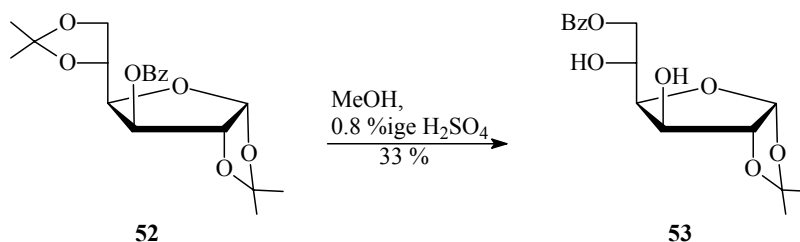


Abb. 29 Abspaltung der 5,6-Isopropyliden-Schutzgruppe mit Wanderung der Benzoylgruppe.

Nachweisbar ist diese 6-Benzoylgruppe NMR-spektroskopisch im HMBC-Experiment. Hier lässt sich deutlich eine Kopplung zwischen H-6a/b und der Carbonylfunktion der Schutzgruppe erkennen. Im Gegensatz zu Acetaten zeigen Benzoate im Allgemeinen eine wesentlich geringere Tendenz, ihre Position im Kohlenhydratring zu wechseln.¹⁴⁸ Da Verbindung **53** ungünstigerweise in 6-Position blockiert ist, erübrigt sich die TEMPO-Oxidation.

Im folgenden Versuch wird die im vorangegangenen Abschnitt beschriebene Syntheseroute auf 3-*O*-Benzyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**54**)¹⁴⁹ angewendet. In diesem Fall lässt sich die 5,6-Isopropylidengruppe problemlos, wie auch von R. C. Anderson *et al.*¹⁵⁰ beschrieben, abspalten. Bei Reaktion der gewonnenen Verbindung **55** unter den Bedingungen der TEMPO-Oxidation kann jedoch wiederum kein Produkt isoliert werden (Abb. 30).

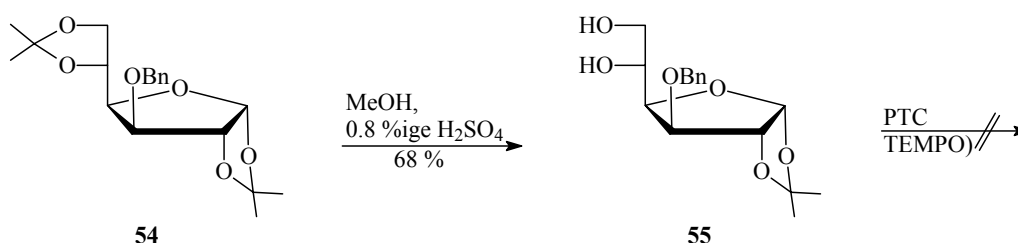


Abb. 30 Versuch zur TEMPO-Oxidation mit einer 3-benzylierten Glucofuranose.

Die durch das TEMPO-Radikal vermittelte selektive Oxidation der primären Alkoholgruppe ist auch für Polysaccharide, wie z. B. Stärke, beschrieben.¹⁵¹ Da sich jedoch schon der Einsatz von unterschiedlich blockierten Monosacchariden als problematisch erweist, wird von der Anwendung dieser Methode auf später synthetisierte Trisaccharide abgesehen.

2.3.2. Untersuchungen zu Reaktionen mit D-Glucuronsäure- γ -lacton

Als weiteres potenzielles Edukt für die Darstellung des Glucuronyldonors bietet sich das kommerziell erhältliche und schon die benötigte Säurefunktion tragende D-Glucuronsäure- γ -lacton (**56**) an (Abb. 31).

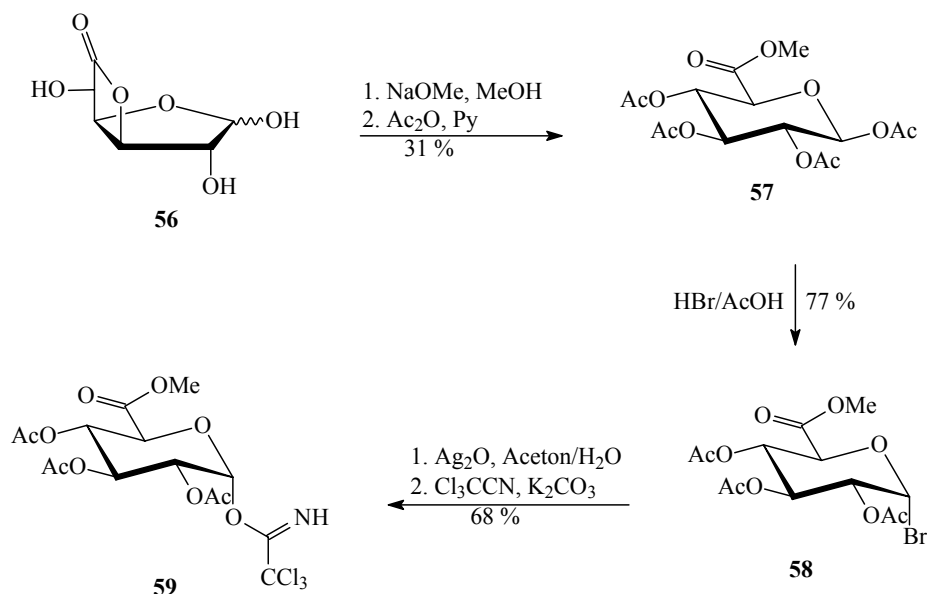


Abb. 31 Synthese eines einfachen peracetylierten Glucuronylimidats.

Üblicherweise wird dieses Lacton auch zur Synthese von einfachen Glucuronyldonoren, wie dem Bromid **58**, verwendet: Über die bekannte Stufe des β-Acetats **57**, das sich anomenenrein und kristallin aus dem Lacton **56** herstellen lässt, ist das ebenfalls kristalline Halogenid **58** nach der gängigen Methode mit Bromwasserstoff und Eisessig leicht erhältlich.¹⁵² Das Bromid kann anschließend durch sukzessive Behandlung mit Silber(I)-oxid und Trichloracetonitril mit Kaliumcarbonat in das α-Glucuronylimidat **59** umgewandelt werden.^{153, 154}

Um aus dem D-Glucuronolacton (**56**) einen selektiv in 3-Position blockierten Donor darzustellen, ist folgender, in Abb. 32 skizzierter Syntheseweg denkbar: Nach Einführung einer Schutzgruppe R an den freien OH-Funktionen wird das Lacton **60** auf dem üblichen Weg mit Natriummethanolat zu Verbindung **61** geöffnet. Auf dieser Stufe kann die 3-Hydroxygruppe mit einer Funktionalität R' versehen werden. Im letzten Schritt muss sich die furanose Form **62** unter Entfernung der R-Gruppen in die entsprechende Pyranose **63** überführen lassen.

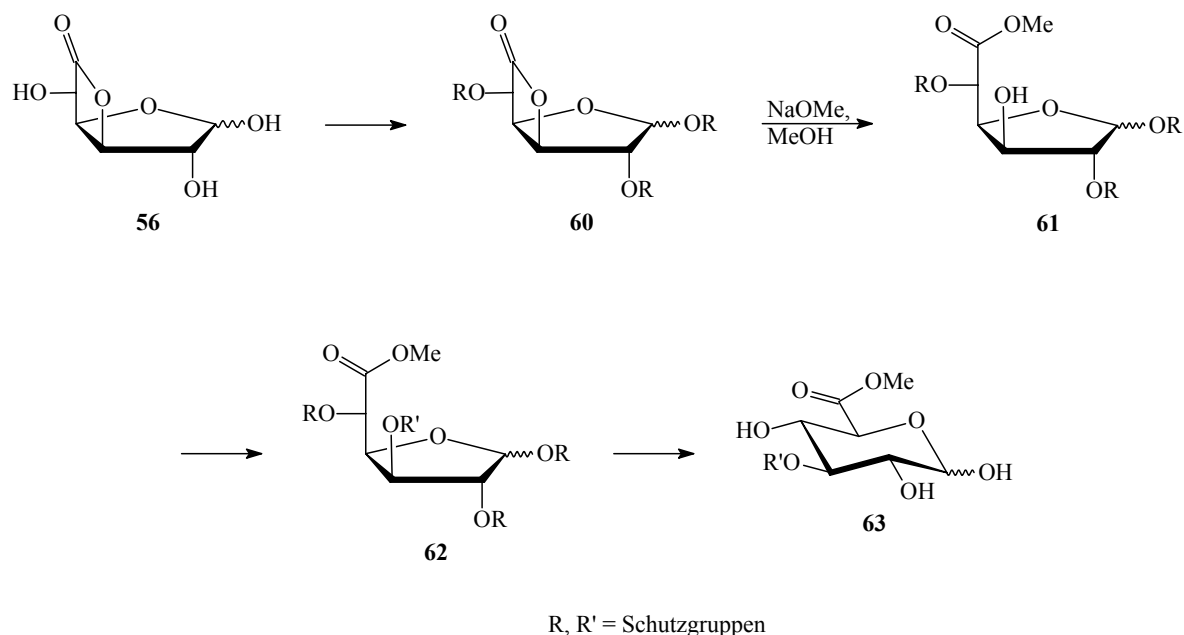


Abb. 32 D-Glucuronsäure-γ-lacton als potenzielles Edukt für 3-blockierte Glucuronyldonoren.

Bei der Realisierung dieser Synthesestrategie ist zunächst der wichtige Aspekt zu klären, welche temporären Schutzgruppen für R eingesetzt werden können. Esterfunktionen scheiden dabei aus, denn diese sollten sich zwar problemlos positionieren lassen, überstehen aber die mit Natriummethanolat durchgeführte Lactonöffnung nicht. Alkylierungsreaktionen unter Verwendung von wässrigen, starken Basen greifen schon im ersten Syntheseschritt den Lactonring an.¹⁵⁵ Auch Vorversuche mit Natriumhydrid in *N,N*-Dimethylformamid zeigen dünnschichtchromatographisch, dass das Lacton unter diesen Bedingungen instabil ist. Um dieses Problem zu umgehen, wird auf die Methoxymethyl-Schutzgruppe (MOM) zurückgegriffen. Diese kann durch eine Transacetalisierung¹⁵⁶ unter Einsatz von Formaldehyddimethylacetal in Gegenwart von Phosphorpentoxid eingeführt werden und ergibt das gewünschte Produkt **64** als reines α-Anomer (Abb. 33). Die anschließende Lactonringöffnung bleibt jedoch erfolglos.

Nach einer 1981 von T. Iversen und D. R. Bundle entwickelten Methode sind Benzylierungen auch unter Lewisäure-katalytischen Bedingungen möglich, wenn als Reagenz Benzyltrichloracetimidat eingesetzt wird.^{157, 158} Auf diese Weise kann das Lacton **56** zu Verbindung **65** benzyliert werden. Da das Imidat in großem Überschuss eingesetzt werden muss, entsteht als eigentliches Hauptprodukt der Reaktion Trichloracetamid, das sich auch nach mehrmaligen säulenchromatographischen Reinigungsschritten nicht vollständig

abtrennen lässt. Dennoch wird versucht, das geschützte Lacton **65** unter den oben beschriebenen Bedingungen zu öffnen, was jedoch auch in diesem Fall fehlschlägt.

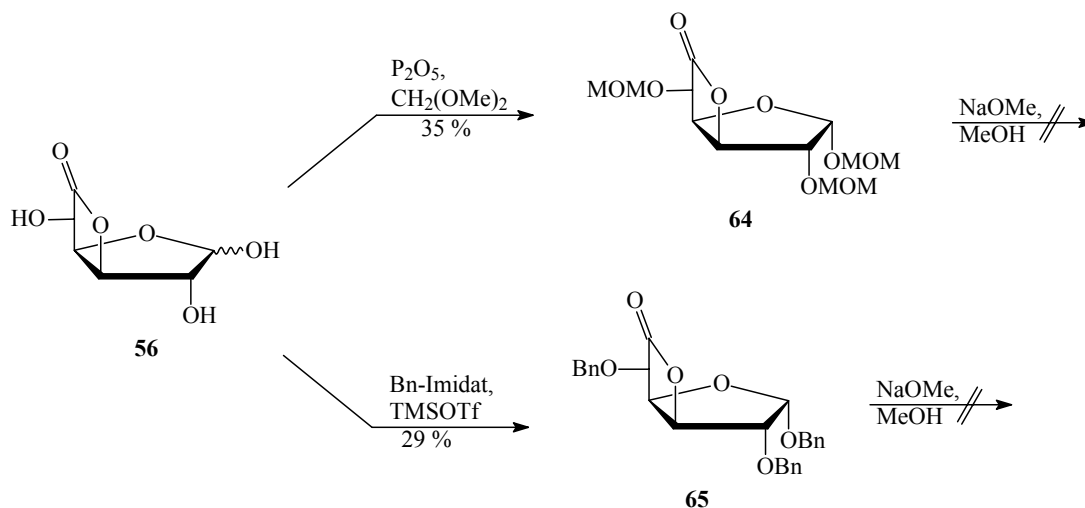


Abb. 33 Synthese des benzyl- bzw. MOM-geschützten D-Glucuronsäure-γ-lacton.

Somit wird das zunächst vielversprechend aussehende D-Glucuronsäure-γ-lacton (**56**) nur für die Synthese des einfachen Glucuronylimidats **59** genutzt, das zumindest als „Test-Donor“ für die später beschriebenen Glycosylierungen eingesetzt werden kann.

2.3.3. Jones-Oxidation

Die 1946 eingeführte Methode von Jones *et al.*¹³⁹ zur Chromsäure-vermittelten Oxidation von sekundären Alkoholen zu den entsprechenden Ketonen wurde in den Folgejahren auch in der Kohlenhydrat-Chemie etabliert. Hier hat sich das Verfahren bei der Oxidation der primären Hydroxygruppe von ansonsten vollständig substituierten Kohlenhydrat-Derivaten bewährt¹⁵⁹ und wird auch in neueren Publikationen trotz der in Kapitel 2.3. erläuterten Alternativen immer wieder zitiert.^{160, 161}

Um die Möglichkeiten der Jones-Oxidation zu untersuchen, wird zunächst das ursprünglich für die TEMPO-Oxidation synthetisierte Benzyl-3-allyl-α-D-glucopyranosid (**50**) als Ausgangssubstanz eingesetzt. Nach quantitativer Abspaltung der Acetylfunktionen kann die primäre OH-Gruppe selektiv mit der sperrigen Triphenylmethyl-Funktion¹⁶² zu Verbindung

67 blockiert werden (Abb. 34). Anschließend werden die beiden freien Positionen unter Standardbedingungen mit Benzoylchlorid acyliert. Ohne weitere Reinigung kann beim Rohprodukt die Abspaltung der Tritylfunktion mit Trifluoressigsäure¹⁶³ erfolgen und führt so zum 6-OH-freien Kohlenhydrat **68**.

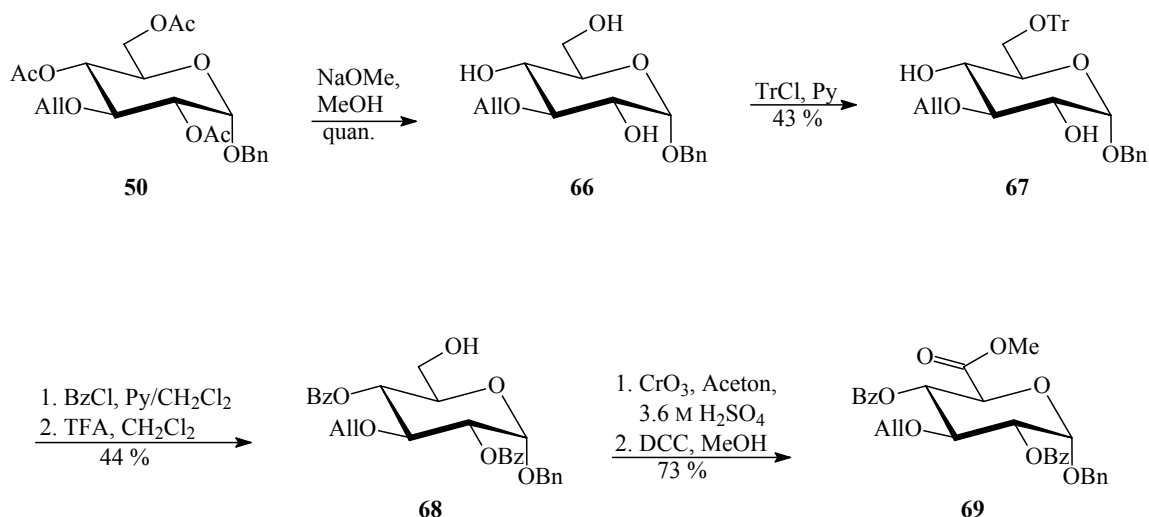


Abb. 34 Jones-Oxidation mit Benzyl-3-allyl-2,4-dibenzoyl- α -D-glucopyranosid.

Die Oxidation von Substanz **68** wird mit dem Jones-Reagenz, einer 2.5 M Lösung von Chromtrioxid in 3.6 M Schwefelsäure, in Aceton durchgeführt. Die dabei entstehende Säure wird direkt im Anschluss als Ester geschützt. Für diesen Reaktionsschritt sind verschiedene Methoden bekannt: Üblicherweise werden Methylester mit Hilfe des aufwändig herzustellenden Diazomethans gebildet.¹⁶⁰ Um diesen Schritt zu umgehen, wird zunächst versucht, die hier gebildete Glucuronsäure mit dem bei der TEMPO-Oxidation verwendeten Methylierungsreagenz Methyljodid (vgl. Kapitel 2.3.1.) umzusetzen, was jedoch nicht zum gewünschten Methylglucuronat führt. Da bei der TEMPO-Oxidation das ungeschützte Produkt ein Salz ist, wird in einem Testansatz die Glucuronsäure erst nach Behandlung mit Natronlauge methyliert. Im alkalischen Milieu werden auch die Benzoylfunktionen in Position 2 und 4 abgespalten, deshalb wird der Reaktionsansatz nochmal acetyliert. Aus dieser Reaktion können zwei Produkte isoliert werden, die bei NMR-spektroskopischer Betrachtung mehr als eine Methylgruppe aufweisen, keine bzw. nur eine Acetylfunktion tragen und daher nicht das geforderte Produkt darstellen können. Aufgrund dieses Ergebnisses wird auf eine detaillierte Analytik verzichtet und somit die beschriebene Veresterungsmethode als ungeeignet für dieses Problem befunden.

Zur Darstellung von Benzyluronaten ist analog zum Einsatz von Diazomethan die Verwendung von Phenylldiazomethan bekannt.¹⁶⁴ Ebenso verbreitet ist die Carbodiimid-Methode, bei der die Uronsäure mit Benzylalkohol in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid verestert wird.¹⁶⁵ Dieses Verfahren lässt sich sehr gut auf die Darstellung des Methylesters übertragen und so gelingt die Synthese des Uronats **69** mit einer passablen Ausbeute von 73 % über beide Stufe (Abb. 34).

Das Syntheseresultat wird durch das ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **69** bestätigt: Verglichen mit der Vorstufe **68** fehlen die Signale für die beiden Protonen H-6a und H-6b. Zusätzlich wird die Resonanz für H-5 nur als Dublett abgebildet statt wie vorher als ddd-System und die neue Methylgruppe ist als Singulett erkennbar. Im ¹³C-NMR-Spektrum tritt erwartungsgemäß für das C-6-Signal eine sehr starke Tieffeldverschiebung auf.

Um das synthetisierte Uronat **69** als Donor nutzen zu können, muss im nächsten Schritt die anomere Benzylgruppe abgespalten werden. Dabei scheidet die gängigste Methode, die katalytische Hydrierung an Palladium/Kohle, aufgrund der allylischen Doppelbindung aus. Ebenso inkompatibel mit dem vorhandenen Schutzgruppenmuster ist die bekannte Birch-Oxidation mit Natrium/Ammoniak.¹⁶⁶ Auch bei der oxidativen Debenzylierungsmethode von S. J. Angyal *et al.*,¹⁶⁷ bei der unter Einsatz von Chromtrioxid in Essigsäure Benzyl- in Benzoylgruppen umgewandelt werden, erweist sich die Allylgruppe in einem Testansatz als instabil. Das Verfahren von K. Fuji *et al.*,¹⁶⁸ die Benzylabspaltung mittels BF₃-Etherat in Ethanthiol, führt zu einem nicht trennbaren Produktgemisch. Bei Verwendung von BF₃-Etherat mit Natriumiodid in Acetonitril¹⁶⁹ wird dagegen gar keine Umsetzung beobachtet.

Da die Debenzylierung auf den beschriebenen Wegen erfolglos ist, wird versucht, die besonders störende Allylgruppe zu ersetzen. Die Abspaltung der Allylfunktion erfolgt unter den bei der Akzeptorsynthese erfolgreich erprobten Bedingungen (vgl. Kapitel 2.2.3.) mit Palladiumchlorid in Essigsäure/Natriumacetat (Abb. 35). Das dabei entstehende 3-OH-freie Uronat **70** wird im folgenden Schritt nach der bereits erläuterten Transacetalisierungsmethode zur Methoxymethyl-geschützten Verbindung **71** umgesetzt. Die anschließende Hydrierung lässt sich quantitativ durchführen und liefert so das 1-OH-freie Kohlenhydrat **72**, das mit DBU als starker Base und Trichloracetonitril¹⁷⁰ zum α-Imidat **73** reagiert.

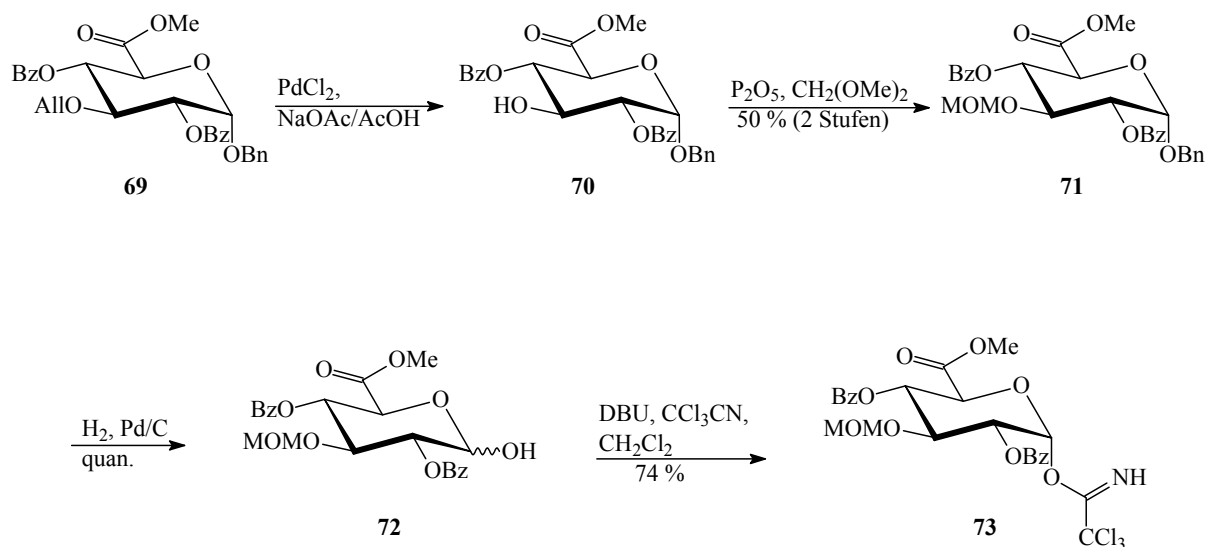


Abb. 35 Darstellung eines 2,4-Dibenzoyl-3-MOM-geschützten Glucuronyltrichloracetimidats.

Über diesen Umweg gelingt zwar die Darstellung eines potenziellen Donors, dieser ist jedoch aufgrund der langen, umständlichen Sequenz für eine effiziente Gesamtsynthese im Grunde ungeeignet. Zusätzlich müsste eine passende Methode ermittelt werden, um den stabilen MOM-Ether im späteren Syntheseverlauf wieder entfernen zu können. Daher wird im Folgenden versucht, mit den gewonnenen Erfahrungen dieses Syntheseweges effektivere Routen zur Herstellung anderer Donoren zu entwickeln.

Im nächsten Versuch wird das ebenfalls ursprünglich für die TEMPO-Oxidation vorgesehene 3-benzoylierte Derivat **52** nach Abspaltung der Isopropylidengruppen in einer Fischer-Glycosylierung zum α -Allylglucosid umgesetzt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in 6-Position zu Verbindung **74** trityliert (Abb. 36). Bei der folgenden basisch katalysierten Benzylierung ist zu erwarten, dass auch die 3-Benzoylgruppe ersetzt wird. Trotz dünnschichtchromatographischer Kontrolle und Überwachung der Reaktionszeit kann die Debenzoylierung nicht vermieden werden. Nach der anschließenden Tritylabsplattung wird so neben dem gewünschten α -Glucosid **76** auch das für weitere Synthesen unbrauchbare Tribenzyl-Produkt **75** erhalten. Im folgenden Schritt liefert die mit der 3-Allyl-Verbindung **68** schon erfolgreich getestete Jones-Oxidation auch nach mehrmaligen Versuchen nur eine äußerst unbefriedigende Ausbeute, was zusammen mit dem vorangegangenen Benzylierungsschritt den gesamten Syntheseweg inakzeptabel werden lässt.

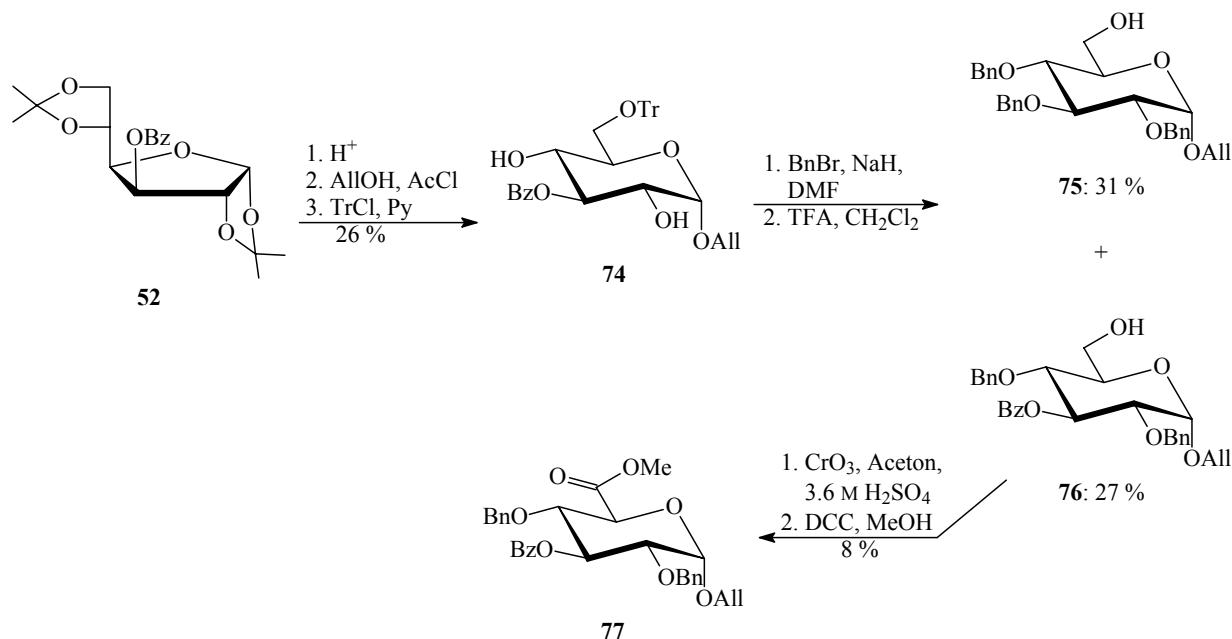


Abb. 36 Jones-Oxidation von Allyl-3-benzoyl-2,4-dibenzyl- α -D-glucopyranosid.

Wie die vorherigen Untersuchungen zeigen, ist das prinzipielle Vorhandensein einer 3-Allylfunktion neben Acylgruppen in 2- und 4-Position eine vielversprechende Ausgangsposition, wenn eine geeignete Schutzgruppe für das anomere Zentrum gefunden werden kann, die

1. unter den Reaktionsbedingungen der Jones-Oxidation stabil ist,
2. sich leicht einführen lässt,
3. unter Bedingungen abspaltbar ist, die die Acyl- und Allylfunktionen nicht beeinflussen, und
4. sowohl im basischen als auch im sauren Milieu stabil ist.

Eine Schutzgruppe, die alle diesen Eigenschaften in sich vereint, ist die 4-Methoxyphenyl-Funktion (PMP), die zuerst 1933 von B. Helferich *et al.*¹⁷¹ als Aglycon beschrieben wurde. Sie kann in einem einfachen Glycosylierungsschritt unter Lewissäure-Katalyse und Verwendung von *para*-Methoxyphenol eingeführt werden.¹⁷² Auf diese Weise lässt sich aus der peracetylierten Glucose **48** in 87%iger Ausbeute das kristalline β -Glucosid **78** gewinnen (Abb. 37). Nach Deacetylierung wird Produkt **79** erhalten, das entsprechend trityliert und ohne weitere Aufarbeitung zur vollständig geschützten Verbindung **80** benzyliert werden kann. Im nächsten Schritt wird die Tritylgruppe wieder abgespalten; das erhaltene 6-OH-freie Glucosid **81** kann nun unter Jones-Bedingungen oxidiert und anschließend verestert werden.

Die dabei erzielte Ausbeute von 50 % für diese Stufe (**82**) ist sicherlich noch steigerungsfähig, wenn die während der säulenchromatographischen Reinigung des Produktes auftretende Kristallisation vermieden werden kann. Die Abspaltung der 4-Methoxyphenyl-Gruppe gelingt im Allgemeinen unter neutralen, oxidativen Reaktionsbedingungen. Als Reagenz wird üblicherweise Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN)¹⁷³ verwendet, womit in diesem Fall in guter Ausbeute das 1-OH-freie Produkt **83** isoliert werden kann. Im letzten Schritt erfolgt mittels Trichloracetonitril und DBU die Synthese des α -Imidats **84**, das als möglicher Donor für die Glycosidsynthesen in Betracht kommt.

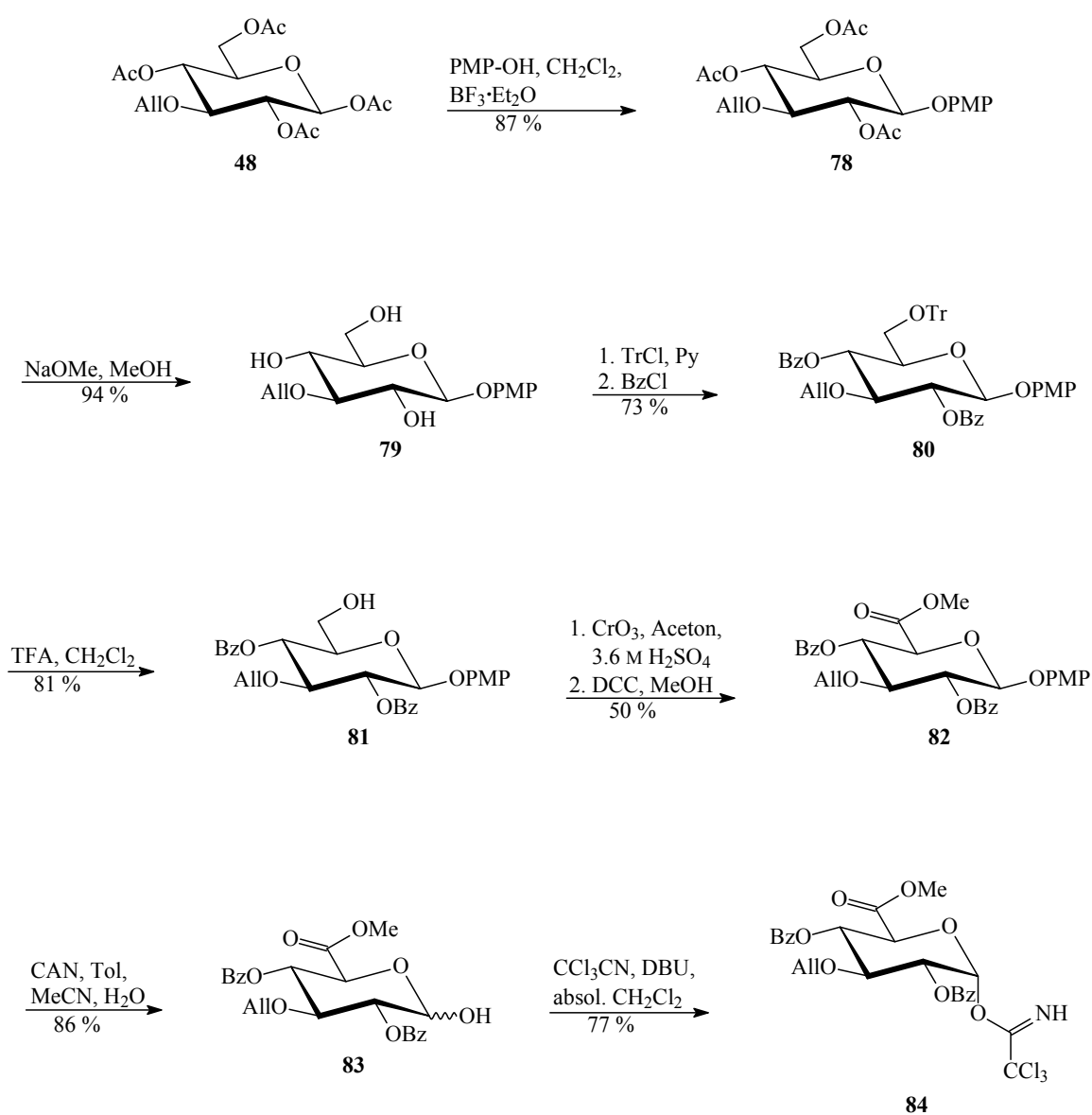


Abb. 37 Synthese eines 3-Allyl-2,4-dibenzoyl-geschützten Glucuronyltrichloracetimidats.

Nach dieser erfolgreich durchgeführten Synthesesequenz wird auf dem gleichen Weg ein analoger 2,4-pivaloylierter Donor **89** hergestellt (Abb. 38). Dazu wird das PMP-Glucosid **79** trityliert und ohne weitere Reinigung zum Derivat **86** pivaloyliert. Nach Abspaltung der Schutzgruppe in 6-Position wird nach Oxidation und Veresterung das Uronat **87** in befriedigender Ausbeute erhalten. Dann erfolgt die oxidative Abspaltung der PMP-Funktion und die Darstellung des α -Imidats **89**.

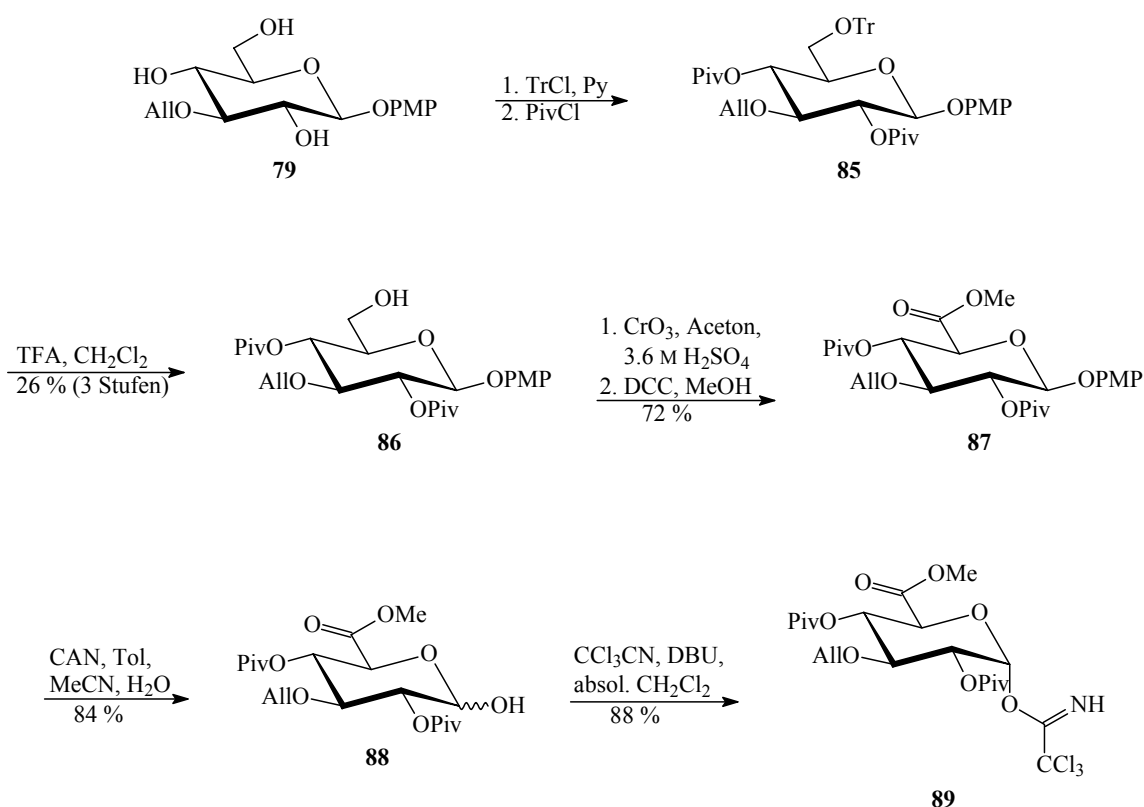


Abb. 38 Synthese eines 3-Allyl-2,4-dipivaloyl-geschützten Glucuronyltrichloracetimidats.

Beim letzten durchgeführten Donor-Syntheseweg wird das Imidat **93** hergestellt, das in 2- und 4-Position Benzyletherfunktionen trägt (Abb. 39). In diesem Fall muss nach der Tritylierung im Unterschied zu den vorherigen Synthesen der Reaktionsansatz aufgearbeitet werden, da für die nachfolgende Benzylierung das Lösungsmittel gewechselt wird. Die Ausbeute für die Oxidation und Veresterung von Verbindung **90** ist mit einem Wert von 71 % vergleichbar mit dem Ergebnis für die entsprechende pivaloyl-geschützte Verbindung **87**. Dagegen ist das Resultat für die Abspaltung des anomeren PMP-Substituenten zum 1-OH-freien Kohlenhydrat (**92**) mit nur 30 % ungewöhnlich niedrig. Außer dem gewünschten Produkt entstehen hier

auch viele, nicht weiter untersuchte Nebenprodukte. Im letzten Schritt erfolgt die Synthese des Glucuronylimidats **93** unter den schon beschriebenen Reaktionsbedingungen.

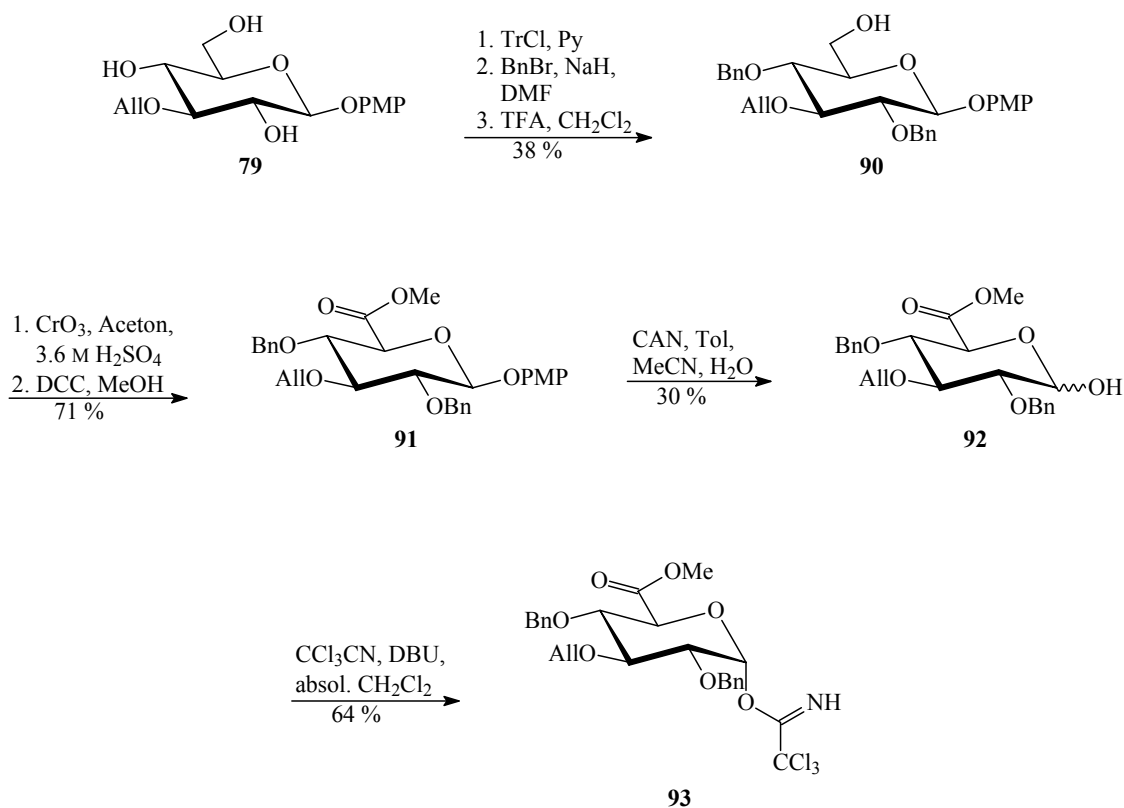


Abb. 39 Synthese eines 3-Allyl-2,4-dibenzyl-geschützten Donors.

Von der Platin-katalysierten Oxidation zur Darstellung von Glucuronyldonoren wird an dieser Stelle abgesehen, da insbesondere mit Hilfe der Jones-Oxidation eine Reihe unterschiedlich substituierter Donoren synthetisiert werden konnte, die bis auf das einfache Imidat **59** so wie eingangs gefordert selektiv in 3-Position geschützt sind (Abb. 40). Die 2- und 4-OH-Gruppen sind mit Pivaloyl- bzw. Benzoylfunktionen blockiert (**89**, **84**) oder benzyliert (**93**).

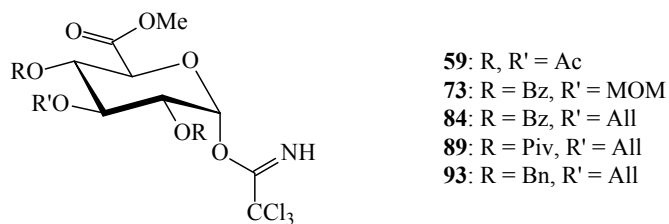


Abb. 40 Glucuronyldonoren für die Glycosidsynthese.

2.4. Glycosylierungen

Die in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten Glycosyl-Bausteine werden weiter zur Synthese der HNK-1 Trisaccharidstruktur eingesetzt. Für den ersten Glycosylierungsversuch werden als Donor das 3-Allyl-2,4-dibenzoyl-geschützte Glucuronyltrichloracetimidat **84** und als Akzeptor das an Position 3' freie *N*-Acetylactosaminderivat **14** verwendet (Abb. 41). Die in Toluol gelösten Komponenten werden bei 0 °C mit 0.2 Äquivalenten TMSOTf versetzt. Da sich unter diesen, bei ähnlichen Glycosidsynthesen^{172, 174} bewährten, Reaktionsbedingungen dünnschichtchromatographisch nur die sofortige Zersetzung des Donors zur 1-OH-freien Verbindung beobachten lässt, wird in einem nächsten Test die Versuchstemperatur auf – 40 °C herabgesetzt. Bei dieser niedrigen Temperatur ist keine Umsetzung erkennbar. Daher werden die Katalysatormenge und die Temperatur schrittweise erhöht, bis dünnschichtchromatographisch kein Imidat mehr detektierbar ist. Es bildet sich ein Produkt, das einen deutlich höheren R_F-Wert als der Akzeptor und der 1-OH-freie Donor aufweist.

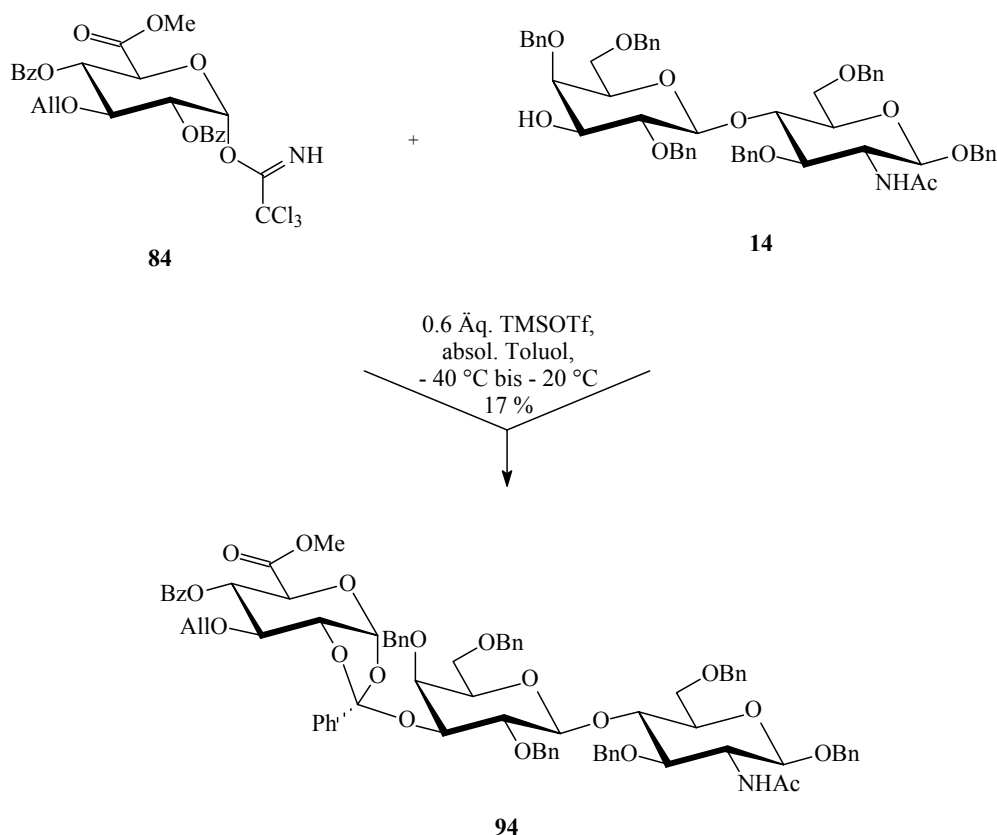


Abb. 41 Unerwünschte Synthese eines Orthoesters.

Bei NMR-spektroskopischer Betrachtung zeigt die neue Verbindung **94** auf den ersten Blick die erwarteten, charakteristischen Signale für die Allyl-, Benzyl- und Benzoylgruppen. Auch das Massenspektrum bestätigt die Darstellung des gewünschten Trisaccharids. Bei genauerer Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums fällt jedoch auf, dass die Kopplungskonstante $J_{1'',2''}$ mit einem Wert von 3.1 Hz viel zu niedrig für die gewünschte 1,2-*trans*-Verknüpfung ist. Auch die Verschiebungen für H-1'' und H-2'' liegen bei tieferem Feld als erwartet. Dieses Ergebnis und der vergleichsweise hohe R_F -Wert sprechen dafür, dass es sich bei der neu gebildeten Substanz **94** nicht um das Trisaccharid, sondern um einen Orthoester mit der gleichen Masse handelt. Den eindeutigen Beweis liefert die Aufnahme eines HMBC-Spektrums: Hier fehlt die Kopplung zwischen H-1'' und C-3' bzw. C-1'' und H-3', d.h. es liegt an dieser Stelle im Molekül keine glycosidische Bindung vor. Ebenso lässt sich keine Kopplung zwischen H-2'' und einer Carbonylgruppe beobachten, die Benzoylfunktion in der Position 2'' ist also nicht mehr vorhanden. Im ¹³C-Spektrum findet sich das Signal für C-1'' ungewöhnlich hochfeldverschoben bei $\delta \approx 90$ ppm, während die Werte für C-1 und C-1' im üblichen Bereich von $\delta \approx 100$ ppm liegen. Bemerkenswert ist auch, dass sich NMR-spektroskopisch nur eine Verbindung nachweisen lässt, obwohl prinzipiell die Bildung von zwei diastereomeren Orthoestern denkbar ist.

Bei der nachbargruppenunterstützten Glycosylierung kann die Alkoholkomponente prinzipiell auch am elektrophilen C-Atom des Nachbarsubstituenten angreifen, wie Route b in Abbildung 42 demonstriert. Untersuchungen haben gezeigt, dass mit einer sterisch eher anspruchsvollen Pivaloylfunktion an C-2 (R = *tert*-Butyl) bevorzugt das β-Glycosid gebildet wird.^{175, 176} Dagegen kann die Anwesenheit einer Acetylgruppe (R = CH₃) auch zur Synthese des entsprechenden Orthoacetats führen.

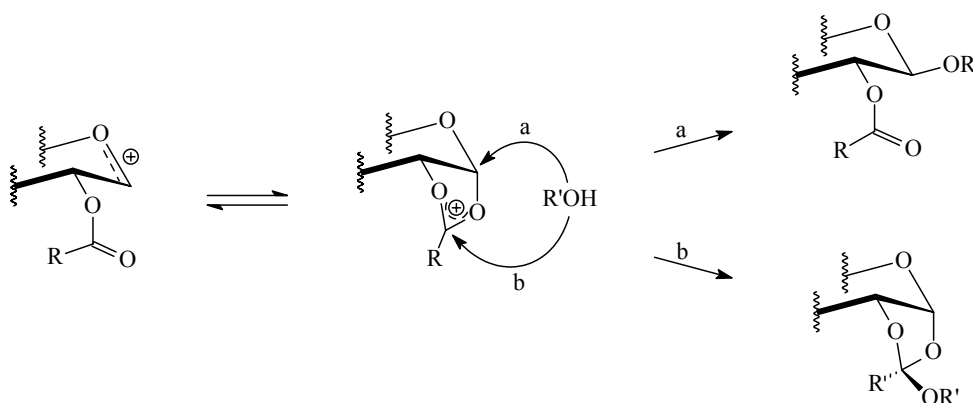


Abb. 42 Mögliche Bildung eines Orthoesters bei der Glycosidsynthese mit Nachbargruppenbeteiligung.

Besonders beim Einsatz von Glucuronsäure-Derivaten als Glycosyldonoren wird das Problem der Orthoesterbildung häufig beobachtet und durch Verwendung von Benzoyl- oder den bereits erwähnten Pivaloylgruppen zu vermeiden versucht.¹⁶⁰ Beim Vergleich der beiden Möglichkeiten bietet die aromatische Acylfunktion den Vorteil einer einfacheren Abspaltung im weiteren Syntheseverlauf.¹⁶⁰ Daher wird überprüft, ob sich die Glycosylierung mit dem Glucuronyldonor **84** mit anderen Kombinationen von Katalysatoren (BF₃-Etherat, TMSOTf) und Lösungsmitteln (Dichlormethan, Toluol) bei Temperaturen von –40 °C bis Raumtemperatur doch durchführen lässt. Außer der Bildung des Orthoesters **94** kann jedoch keine Reaktion beobachtet werden.

Im nächsten Versuch wird das 3-Allyl-2,4-dipivaloyl-geschützte Imidat **89** mit dem Akzeptor **14** umgesetzt (Abb. 43):

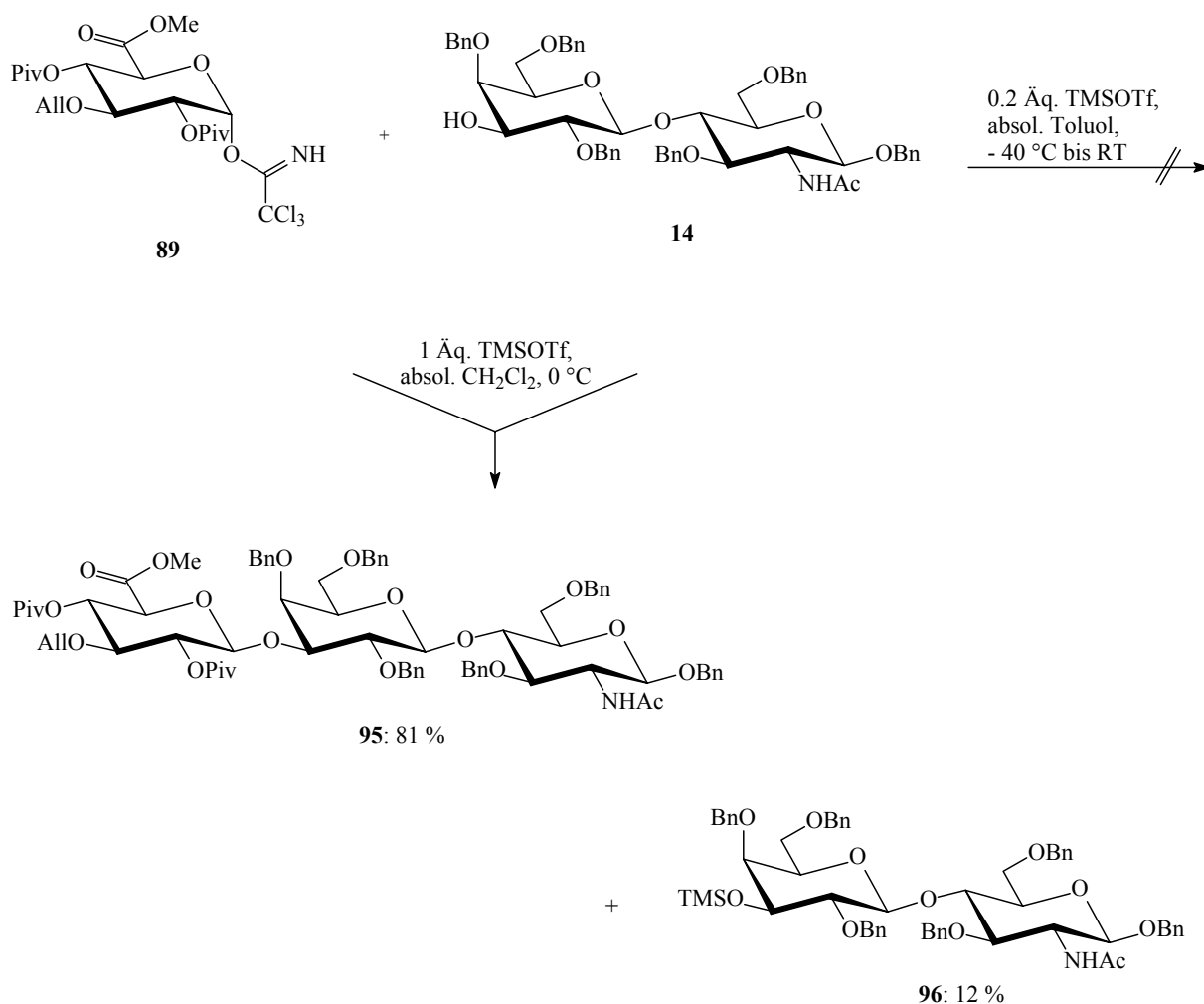


Abb. 43 Glycosylierung zum 2''',4''-Dipivaloyl-geschützten Trisaccharid.

Unter den Reaktionsbedingungen, die mit dem Donor **84** zur Bildung des Orthoesters geführt haben, wird keine Umsetzung beobachtet. Erst beim Einsatz von einem ganzen Äquivalent TMSOTf als Katalysator und einer Reaktionstemperatur von 0 °C gelingt die Synthese des gewünschten Trisaccharids **96**. Mit einem kleinen Überschuss des Akzeptors (1.1 Äquivalente bezüglich des Donors) lässt sich eine befriedigende Ausbeute von 81 % erzielen. Dabei wird ein geringer Teil des Akzeptors als trimethylsilyliertes Derivat **96** aus der Reaktion erhalten.

Bei TMSOTf-katalysierten Glycosylierungsreaktionen besteht die Möglichkeit, dass die freie Hydroxyfunktion des Akzeptors silyliert wird.¹⁷⁷ Die in diesem Fall gebildete Trifluormethansulfonsäure stellt dann den eigentlichen Katalysator dar, der aus dem Donor das Acyloxoniumion erzeugt. Dieses reagiert mit dem silylierten und somit aktivierten Nucleophil zum Glycosid. Beim Einsatz des Akzeptors im Überschuss kann so unter Umständen auch der TMS-Akzeptor isoliert werden. Die Abspaltung dieser Trimethylsilyl-Schutzgruppe ließe sich unter milden Bedingungen, sauer oder alkalisch,¹⁷⁸ durchführen und sollte auf diese Weise die Rückgewinnung des Akzeptors **14** ermöglichen. Da es sich in diesem Fall aber nur um geringe Akzeptor-Mengen handelt, wird darauf verzichtet.

Beim Glycosylierungsprodukt **95** lässt sich die neu geknüpfte β-glycosidische Bindung NMR-spektroskopisch nachweisen: In der HMBC-Analyse ist ein Cross-Peak zwischen C-1“ und H-3‘ erkennbar und das carbonylische Kohlenstoffatom der Pivaloylgruppe zeigt eine Kopplung mit H-2“, so dass ein Orthoester ausgeschlossen werden kann. Die β-Konfiguration wird zum einen durch die Kopplungskonstante von $J_{1'',2''} = 6.6$ Hz und zum anderen durch die 1,3-diaxialen bzw. entsprechenden Anordnungen von H-1“ zu H-3‘, H-3“ und H-5“ im NOESY-Experiment bestätigt.

Die erfolgreich erprobten Glycosylierungsbedingungen, ein Äquivalent TMSOTf bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C, werden nun auf den benzoyl-blockierten Donor **84** aus der ersten Versuchsreihe angewendet. Tatsächlich gelingt auf diesem Weg die Synthese des Trisaccharids **97** in einer Ausbeute von 51 % ohne Bildung des Orthoesters (Abb. 44). Im Vergleich zum Orthobenzoat **94** ist wie erwartet im ¹H-NMR-Spektrum das Signal für H-1“ von 5.76 zu 5.12 ppm hochfeldverschoben. Auch die Kopplungskonstante $J_{1'',2''}$ weist für Verbindung **97** einen β-typischen Wert von 7.6 Hz statt der vorherigen 3.1 Hz auf.

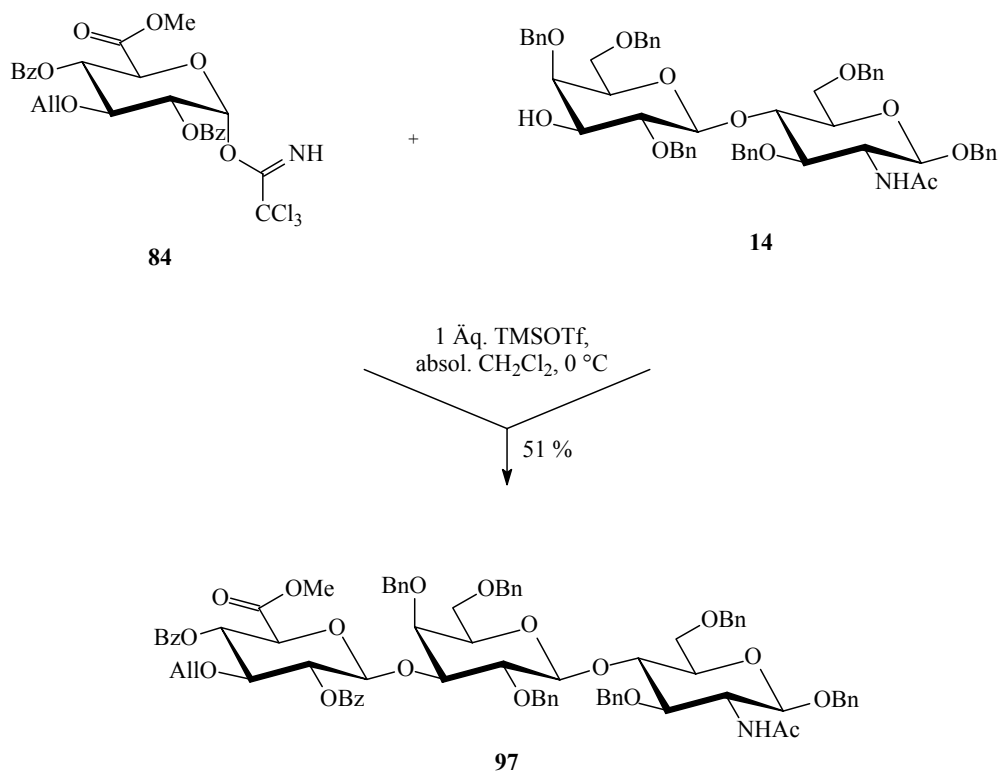


Abb. 44 Synthese des 2⁶,4⁶-Dibenzyl-geschützten Trisaccharids.

Leider lassen sich diese positiven Ergebnisse weder auf den 2,4-Dibenzoyl-3-MOM-geschützten Donor **73** noch auf das 3-Allyl-2,4-dibenzyl-Imidat **93** übertragen. Auch Variationen in den Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Katalysator, Reaktionszeit und Temperatur) liefern nicht die gewünschten Trisaccharide.

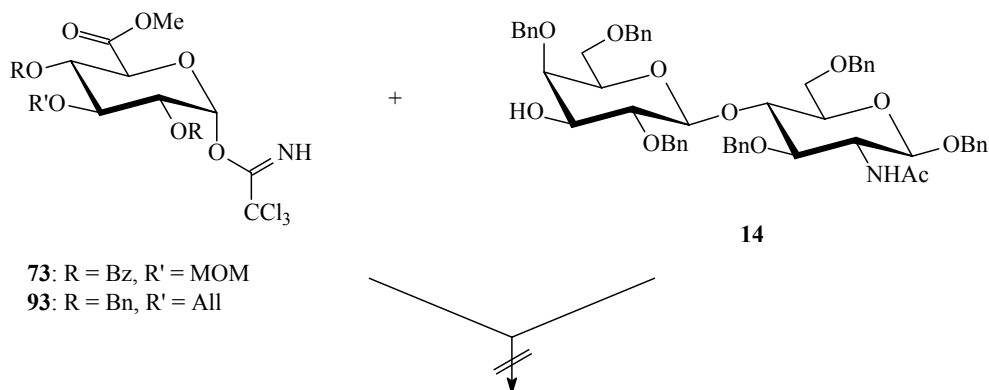


Abb. 45 Erfolgreiche Glycosylierungsversuche.

Für den Aufbau eines weiteren Trisaccharids wird das peracetylierte Glucuronylimidat **59** mit dem Lactosaminakzeptor **14** umgesetzt (Abb. 46). Wie bereits erläutert, kann besonders die Kombination aus Glucuronyldonor mit Acetylfunktion in Nachbarstellung zum anomeren Zentrum bei der Glycosidsynthese zur Bildung von Orthoestern führen. In diesem Fall wird jedoch nur das β-verknüpfte Trisaccharid **98** in einer Ausbeute von 55 % isoliert.

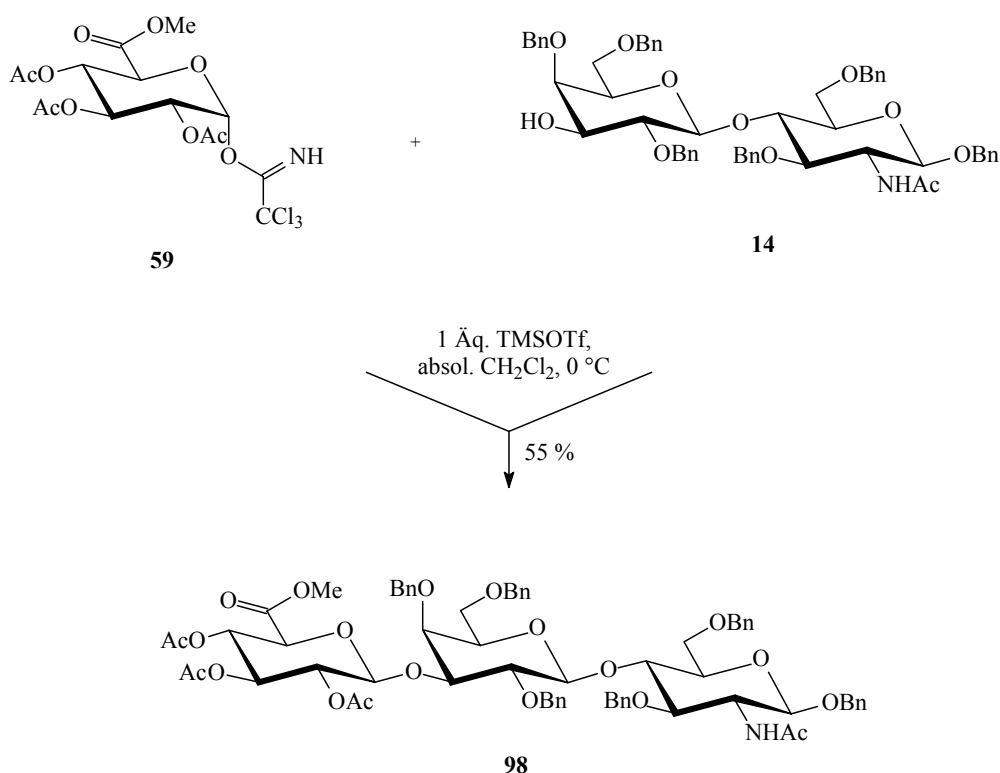
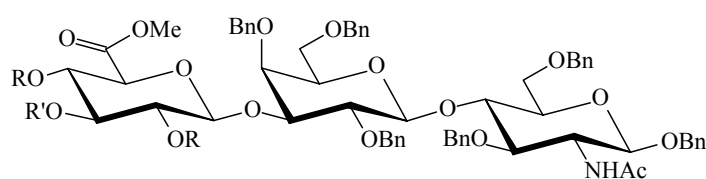


Abb. 46 Glycosylierung zum 2“,3“,4“-Triacetyl-geschützten Trisaccharid.

An dieser Stelle ist abzuwägen, ob eine Sulfatierung in Position 3“ nach Abspaltung der Estergruppen gelingen könnte. Untersuchungen von N. Salmaso *et al.*¹⁷⁹ haben gezeigt, dass eine Selektivität bei Sulfatierungen von Monosacchariduronsäuren nicht gegeben ist. Dagegen ist bei ungeschützten (1-4)-verknüpften Polysacchariden wie Heparansulfaten die gezielte Einführung von Sulfatfunktionen in den Positionen 2 und 6 möglich.¹⁸⁰ Es wird vermutet, dass intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den Amingruppen und den 3-Hydroxyfunktionen auftreten, so dass letztere nicht sulfatiert werden. Somit ist die selektive Sulfatierung von Verbindung **98** nach ihrer Deacetylierung zwar ohne Aussicht auf Erfolg,

das Trisaccharid bietet sich aber zum Testen der Reaktionsbedingungen für die folgenden Entschützungsversuche an.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit Hilfe der Imdidat-Methode die Trisaccharide **95**, **97** und **98** synthetisiert werden konnten und im weiteren Verlauf für Deblockierungs-Sulfatierungsversuche und zur Verfügung stehen (Abb. 47).



95: R = Piv, R' = All

97: R = Bz, R' = All

98: R, R' = Ac

Abb. 47 Synthetisierte Trisaccharide.

2.5. Deblockierungsversuche und Sulfatierungen

Die in einer achtzehnstufigen Synthese erhaltenen Trisaccharide **95** und **97** sollen nun in Position 3“ sulfatiert werden. Dazu werden zunächst die Allylgruppen unter den bei der Akzeptorsynthese erfolgreich erprobten Bedingungen mit Palladiumchlorid in Essigsäure/Natriumacetat entfernt und auf diese Weise die 3“-OH-freien Verbindungen **99** und **100** in sehr guten Ausbeuten von 88 % bzw. 79 % erhalten (Abb. 48).

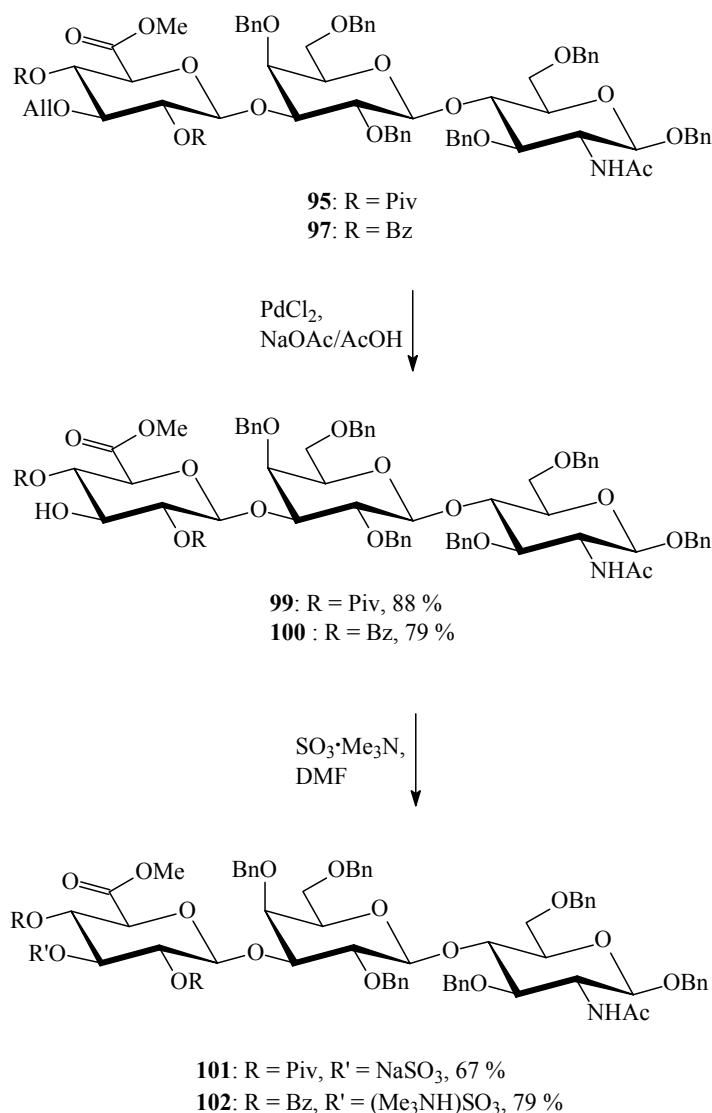


Abb. 48 Deallylierung mit anschließender Sulfatierung der Trisaccharide **95** und **97**.

Bei den gängigen Sulfatierungsreagenzien handelt es sich um Komplexe aus Schwefeltrioxid und Pyridin oder Trialkylaminen.¹⁸¹ Die Einführung der Sulfatfunktion erfolgt bei den beiden

Trisacchariden **99** und **100** mit Hilfe des Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplexes in *N,N*-Dimethylformamid bei 50 °C und einer Reaktionsdauer von 24 h. Auch bei längeren Reaktionszeiten und Zugabe von weiteren Äquivalenten Sulfatierungsreagenz ist in beiden Fällen die Umsetzung nicht vollständig. Edukte und Produkte lassen sich jedoch sehr gut aufgrund ihrer großen Polaritätsdifferenzen säulenchromatographisch an Kieselgel trennen. Da die Sulfate als Ammoniumsalze vorliegen, wird üblicherweise das Trimethylammoniumion gegen Na⁺ auf einer Ionenaustauschersäule gewechselt. Bei der Darstellung des 2“,4“-Dipivaloyl-geschützten Sulfats **101** gelingt dies problemlos und führt so zu einer Ausbeute von 67 %. Dagegen ist das 2“,4“-Dibenzoyl-geschützte Sulfat **102** mit Na⁺ als Gegenion instabil und zerfällt wieder zum Edukt **100**. Aufgrund dieser Erfahrung wird Verbindung **102** beim nächsten Sulfatierungsexperiment auf der Stufe des Trimethylammoniumsalzes belassen.

Das Vorhandensein der Sulfatgruppe lässt sich besonders deutlich im IR-Spektrum erkennen. Hier zeigt Substanz **101** eine scharfe, intensive Bande bei $\nu_{\max} = 1262 \text{ cm}^{-1}$, die charakteristisch für die S=O-Valenzschwingung dieser Funktion ist. Im NMR-Spektrum verursacht die Einführung einer Sulfatgruppe im Allgemeinen eine Tieffeldverschiebung von 6 ppm bis 8 ppm bei den α -Kohlenstoffatomen und 0.4 ppm bis 0.7 ppm bei ihren benachbarten Protonen.¹⁸² Im Fall von Verbindung **101** ändert sich die chemische Verschiebung für H-3“ sogar um 1 ppm von 3.60 ppm zu 4.65 ppm und für C-3“ um 4 ppm. Für Substanz **102** betragen die Verschiebungsdifferenzen 1.1 ppm für H-3“ und 5 ppm für C-3“.

In den folgenden Schritten sollen die Methylester gespalten und die Ester- und Benzylschutzgruppen unter Erhalt der Säure- und Sulfatfunktionen entfernt werden. Als Testverbindung mit blockierter Säuregruppe wird zunächst das Sulfat-freie Trisaccharid **98** eingesetzt. Bei Abwesenheit von Sulfatfunktionen hat sich zur Freisetzung der Säurefunktion bei gleichzeitiger Abspaltung von Acetyl- oder Benzoylgruppen der Einsatz von Natronlauge in THF¹⁸³ bzw. wässrigem Methanol¹⁸⁴ bewährt. Unter diesen Reaktionsbedingungen soll die Bildung von α,β -ungesättigten Uronsäurederivaten durch basenkatalysierte β -Eliminierung vermieden werden (Abb. 49).

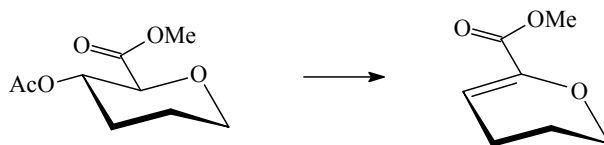


Abb. 49 Basenkatalysierte β -Eliminierung bei Uronsäurederivaten.

Die mit dem Trisaccharid **98** durchgeführten Testansätze dienen dazu, grundlegende Erfahrungswerte für die Deblockierung der beiden Trisaccharide **101** und **102** zu sammeln. Da von Substanz **98** nur geringe Mengen zur Verfügung stehen, werden die Untersuchungen allein mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie und Dünnschichtchromatographie ausgewertet.

Im ersten Versuch wird die in Tetrahydrofuran gelöste Verbindung **98** mit 1 M Natronlauge versetzt und über Nacht gerührt (Abb. 50).

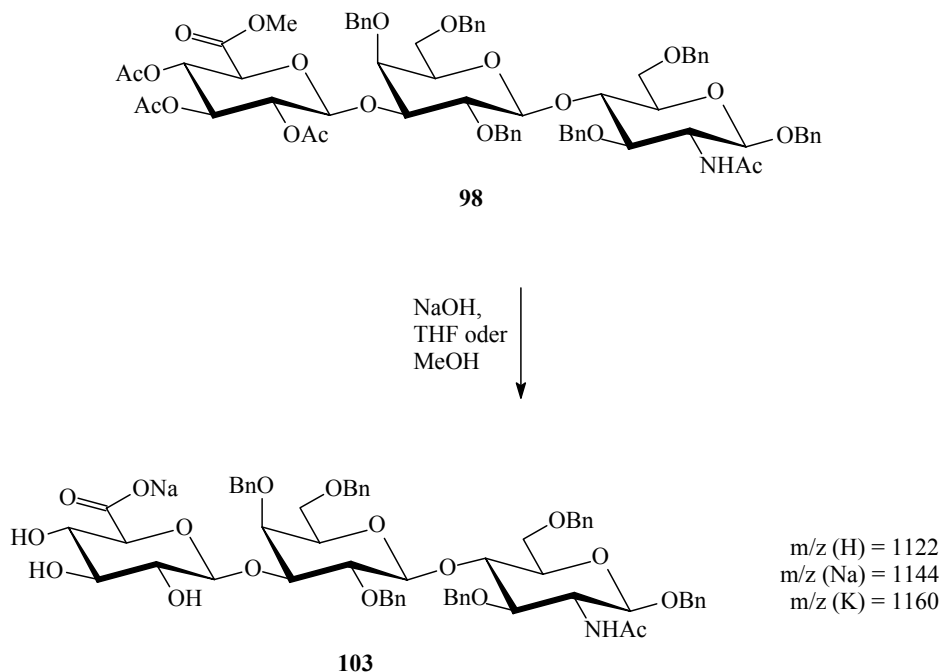


Abb. 50 Spaltung des Methylesters und Deacetylierung.

Dünnschichtchromatographisch lässt sich die vollständige Umsetzung zu einem Produkt mit einem deutlich niedrigeren R_f -Wert als das geschützte Edukt beobachten. Im MALDI-Massenspektrum wird die Bildung des deacetylierten Produktes **103** bestätigt; zu einem möglichen Eliminierungsprodukt gehörende Peaks werden, wie erwartet, nicht gefunden. Das gleiche Ergebnis liefert die analoge Reaktion mit Methanol-Wasser als Lösungsmittel.

In einem weiteren Test werden die von T. Ogawa *et al.* angewendeten Entschützungsbedingungen⁸² zur Darstellung des sulfatierten Glucuronylglycolipids **5** (Abb. 5, Kapitel 1.2.3.) auf das Trisaccharid **98** übertragen. Hierbei wird zunächst mit Lithiumhydroxid in wässrigem Tetrahydrofuran der Methylester unter kontrollierter Reaktionstemperatur von –15 °C bis 0 °C gespalten. Anschließend werden die im Molekül vorhandenen Acetylgruppen mit Natriummethanolat in Tetrahydrofuran/Methanol bei Raumtemperatur entfernt. Dünnschichtchromatographische und MALDI-spektrometrische Untersuchungen zeigen neben dem bekannten Produkt **103** zusätzliche Spots bzw. Peaks, die sich nicht weiter zuordnen lassen. Somit erweist sich diese Methode als weniger geeignet für eine erfolgreiche Deblockierung.

Da im finalen Syntheseschritt die Abspaltung der Benzylschutzgruppen erfolgen muss, wird diese Reaktion an Verbindung **103** getestet. Die Hydrierung erfolgt unter Standardbedingungen in Methanol mit Überdruck (Abb. 51).

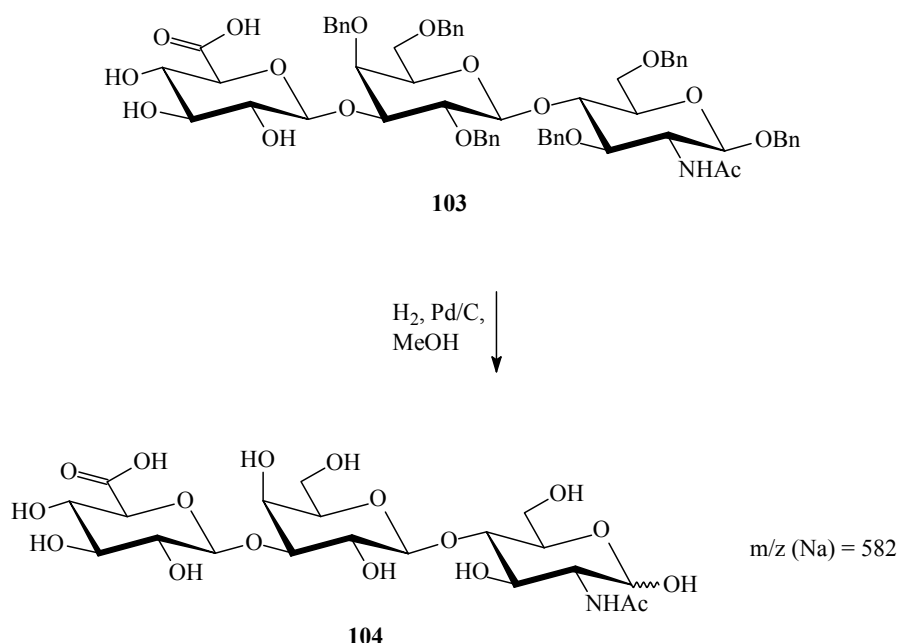


Abb. 51 Hydrierung zum OH-freien Trisaccharid.

Nach sieben Tagen Reaktionszeit und wiederholter Zugabe von Palladium/Kohle ist auf dem Dünnschichtchromatogramm nur noch ein Fleck detektierbar. Das dazugehörige MALDI-TOF-Spektrum zeigt die für das OH-freie Trisaccharid **104** erwartete Masse $(M + Na)^+$ bei $m/z = 582$.

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Deblockierungsbedingungen werden nun auf das Sulfat **101** angewendet. Der Einsatz von 3 M Natronlauge als Verseifungsreagenz in Methanol wurde von J.-C. Jacquinet¹⁸⁵ auch in Gegenwart von empfindlichen Sulfatfunktionen als erfolgreich beschrieben. Eine Reaktion unter diesen drastischen Bedingungen liefert jedoch laut MALDI-TOF-Analyse ein Signal bei $m/z = 1228$, das zu einem Sulfat-freien Produkt mit noch einer Pivaloylgruppe passt, dessen mögliche Struktur als Verbindung **105a** in Abbildung 52 dargestellt ist.

Um die Reaktionsbedingungen abzumildern, wird im folgenden Versuch mit 1 M Natronlauge in Tetrahydrofuran gearbeitet. Nach 24 h Reaktionszeit sind im Massenspektrum neben einem Peak $(M + Na)^+$ für das gewünschte Produkt **105b** bei $m/z = 1246$ auch die Massen von Verbindungen erkennbar, die wahrscheinlich noch eine Pivaloylgruppe tragen, entweder ohne (**105a**) oder mit Sulfatfunktion (**105c**). Nach Verlängerung der Reaktionszeit und weiterer Zugabe von Natronlauge sind nur noch die Signale für die wahrscheinlich Sulfat-freie Verbindung **105a** und das Produkt **105b** sichtbar.

Die bereits beschriebene Methode von Ogawa *et al.*, die sich bei sukzessivem Einsatz von Lithiumhydroxid und Natriummethanolat schon beim Sulfat-freien Trisaccharid **98** als problematisch erwiesen hat, wird trotzdem auf das 2“,4“-Dipivaloyl-geschütztes Sulfat **101** angewendet. In diesem Fall zeigt das MALDI-Spektrum keine der bekannten, in Abbildung 52 angeführten Massen, sondern nur Signale, deren sinnvolle Zuordnung Schwierigkeiten bereitet.

Ein weiteres Verfahren zur Verseifung von Methylestern wurde 1990 von H. Lucas *et al.*¹⁸⁶ bei der Synthese von Heparin-Strukturen vorgestellt. Hier wird eine Lösung von Lithiumhydroperoxid in Tetrahydrofuran bei 0 °C eingesetzt, anschließend erfolgt die Abspaltung der vorhandenen Acylfunktionen durch methanolische Natronlauge. Obwohl die Methode in der Literatur vor der Einführung von Sulfatfunktionen angewendet wurde, scheint in diesem Fall ein Versuch aufgrund der bisherigen unbefriedigenden Ergebnisse lohnenswert.

Bei der folgenden Massen-Analyse lässt sich auf diese Weise zwar das Produkt finden, aber ebenso ein Peak bei $m/z = 1330$, der zu Verbindung **105c** passt, und eine bekannte Masse $m/z = 1144$, die mit der des Sulfat-freien Trisaccharides **103** übereinstimmt. Weder eine Verlängerung der Reaktionszeit noch eine Erhöhung der Basenkonzentration ändern das Resultat.

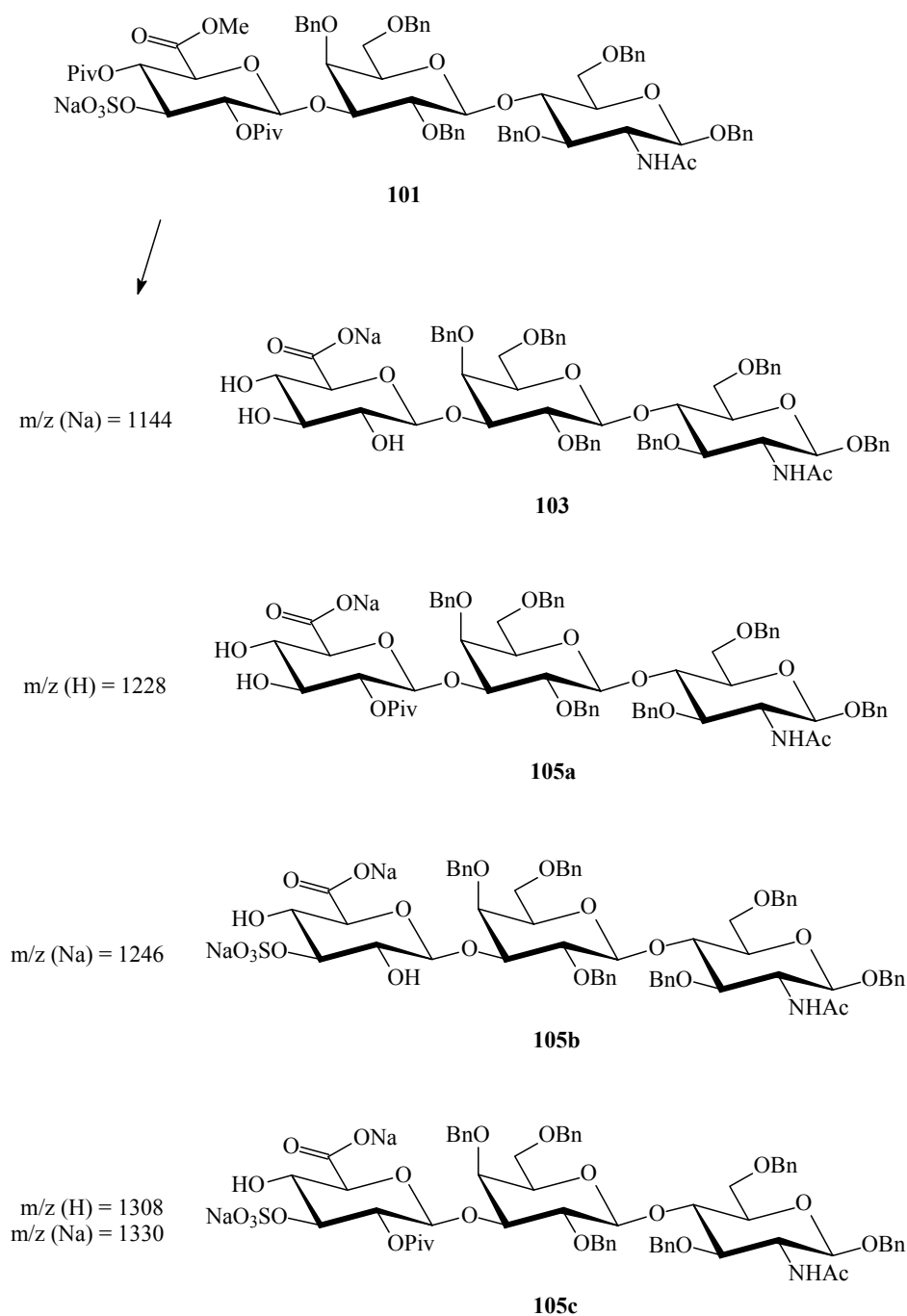


Abb. 52 Mögliche Entschützungsprodukte, deren Massen in MALDI-TOF-Untersuchungen gefunden werden konnten. Bei Verbindung **105b** und **105c** könnte sich die Pivaloylfunktion auch in Position 4“ befinden.

Allen Versuchen, das 2“,4“-Dipivaloyl-geschützte Sulfat **101** zu deblockieren, ist gemeinsam, dass die Spaltung des Methylesters offenbar keine Probleme bereitet, während die Entfernung der zweiten Pivaloylgruppe teilweise mit dem Verlust der Sulfatfunktion verbunden ist. Mit diesen Kenntnissen wird nun versucht, die Debenzoylierung von Sulfat **102** in Angriff zu nehmen, die erfahrungsgemäß einfacher verlaufen sollte.¹⁶⁰

Im ersten Experiment wird als Entschützungsverfahren der Einsatz von Lithiumhydroperoxid/Natronlauge untersucht. Hierbei zeigt sich im MALDI-TOF-Massenspektrum das Signal bei $m/z = 1246$ für das gewünschte Produkt **106a**, ein Peak bei $m/z = 1350$, der einer monobenzoylierten Verbindung **106b** entsprechen könnte, und die bekannte Masse des Sulfat-freien Trisaccharides **103** (Abb. 53).

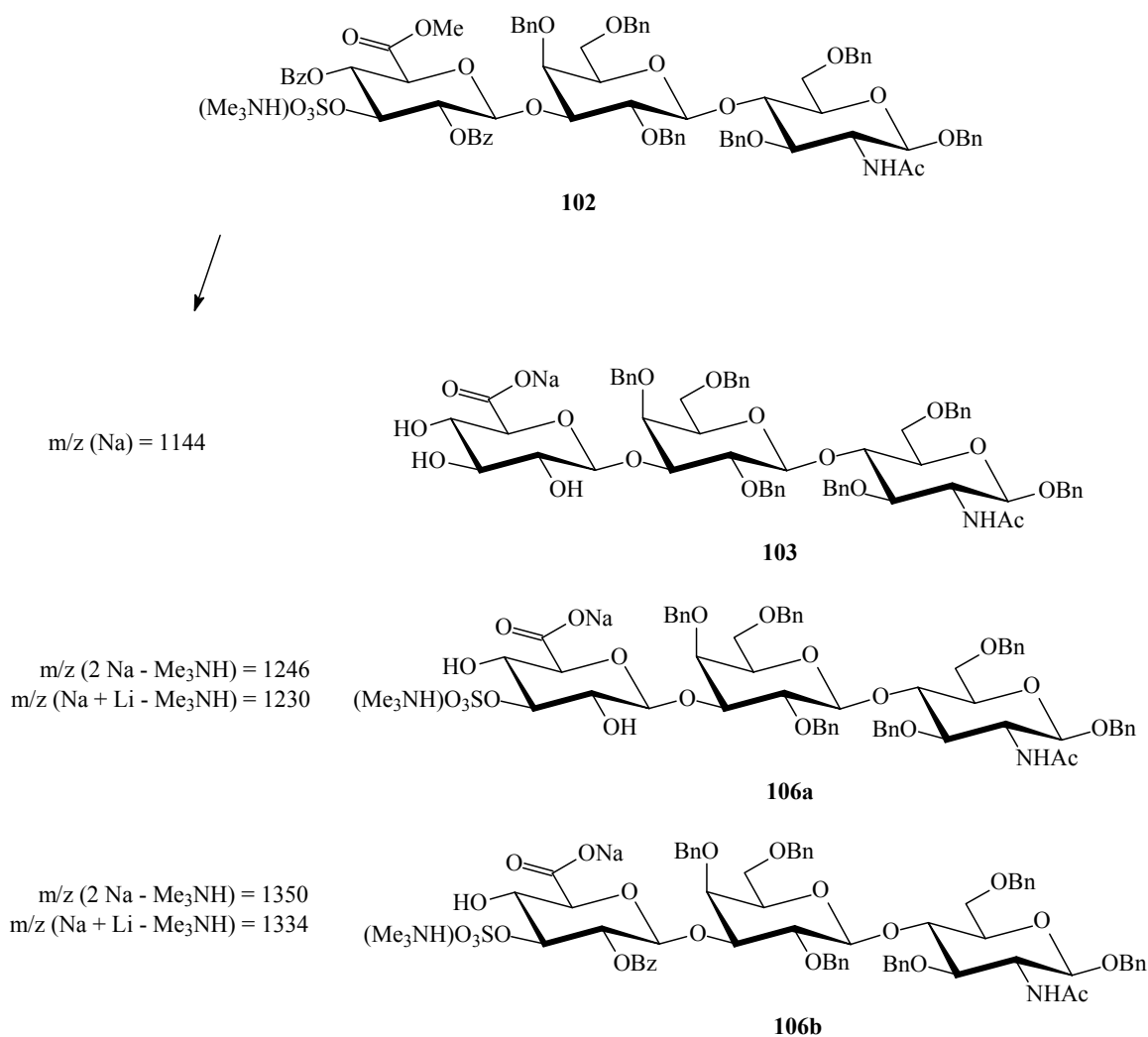


Abb. 53 Mögliche Deblockierungsprodukte laut MALDI-TOF-Analyse. Die Li-enthaltenden Massen treten bei Ansätzen mit Li-Reagenzien auf. Die Benzoylgruppe von Verbindung **106b** könnte sich auch in Position 4“ befinden.

Nach Erhöhung der Reaktionsdauer und weiterer Zugabe von Natronlauge ist zwar das Signal für Verbindung **106b** im Massenspektrum verschwunden, gleichzeitig sind aber neue, nicht charakterisierbare Peaks erkennbar.

Alle weiteren Verfahren, die an dem Sulfat **101** getestet wurden, führen ebenfalls zu dem Produktspektrum, das in Abbildung 53 skizziert ist. Beim 2“,4“-Dibenzoyl-Trisaccharid **102** bereitet die Freisetzung der Säurefunktion also auch keine Schwierigkeiten, während die Abspaltung der Benzoylschutzgruppen unter Erhalt der Sulfatfunktion ein Problem darstellt.

Des weiteren muss berücksichtigt werden, dass die MALDI-TOF-Massenspektrometrie zwar generell eine ausgezeichnete Methode zur Analyse von Kohlenhydrat-Strukturen darstellt, dennoch können in einigen Fällen unter den Messbedingungen Zersetzungen auftreten. Bei den als labil bekannten sulfatierten Kohlenhydraten können daher unter Umständen auch die Massen der entsprechenden desulfatierten Verbindungen im Spektrum gefunden werden, obwohl diese in der Probe selbst gar nicht vorhanden sind.¹⁸⁷ Bei allen Untersuchungen mit sulfatierten Kohlenhydraten wurden deshalb verschiedene Matrices getestet und nur die jeweils optimalen Bedingungen angegeben. Trotzdem kann das Auftreten der beschriebenen desulfatierten Verbindungen möglicherweise auch durch die Messung bedingt sein.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Acyl-freien Trisaccharidsulfate **105b** und **106a** in Testansätzen bereits synthetisiert werden konnten. Bevor jedoch eine Entschützung im präparativen Maßstab erfolgen kann, ist eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen oder eine Entwicklung von ausgefeilteren Methoden anzustreben. Die Hydrierung der sulfatierten Trisaccharide **105b** und **106a** ist aufgrund zu geringer Substanzmengen aus den beschriebenen Testansätzen im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt worden. Obwohl in der Literatur beschrieben ist, dass ähnliche sulfatierte Verbindungen unter diesen Reaktionsbedingungen entschützt werden konnten, ist die katalytische Hydrierung solcher Substanzen nicht trivial. Für das Sulfat-freie Trisaccharid **104** konnte die erfolgreiche Debenzylierung massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

3. Zusammenfassung

Die Glycokonjugate des Nervensystemes sind an den Zelloberflächen neuronaler Zellen hoch angereichert. Eine strukturelle Besonderheit stellen hierbei die sulfatierten Glucuronylglycoproteine und -lipide dar. Letztere wurden zuerst bei der Untersuchung von demyelinierenden Polyneuropathien entdeckt. In diesem Zusammenhang konnte eine verstärkte Vermehrung von Antikörpern beobachtet werden, die in einer Autoimmunreaktion mit den Glycosphingolipiden **5** und **6** wechselwirken. Diese beiden Glycolipide tragen als terminale Sequenz eine sulfatierte Glucuronyl-*N*-acetylactosamin-Einheit **12**, welche vom monoklonalen Antikörper HNK-1 erkannt und deshalb auch als HNK-1 Kohlenhydratepitop bezeichnet wird. Mit Hilfe dieses Antikörpers wurde das Antigen auf einigen Zelladhäsionsmolekülen lokalisiert und zum Teil strukturell aufgeklärt. Als gemeinsames Element aller charakterisierten Glycoproteine und -lipide wurde das sulfatierte Trisaccharid **12** identifiziert, dem wichtige Funktionen im Zusammenhang mit neurobiologischen Prozessen zugeschrieben werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Syntheseweg entwickelt, der über die sulfatierten Trisaccharide **101** und **102** einen Zugang zum HNK-1 Kohlenhydratepitop **12** bietet. Dazu wurden ein *N*-Acetylactosamin-Akzeptor **14** und verschiedene, für die spätere Einführung der Sulfatgruppe selektiv in Position 3 blockierte Glucuronyldonoren **73**, **84**, **89** und **93** synthetisiert. Die Akzeptordarstellung gelang ausgehend von Hexa-*O*-acetyl-lactal in sieben Stufen über die Synthese des Benzyl-2-acetamido-2-desoxy- β -D-lactosids **39** nach der Methode von D. Lafont *et al.*¹²⁸ Über eine temporäre Allylfunktion wurde die für den Glycosylierungsschritt notwendige 3'-OH-freie Position bereit gestellt.

Die Herstellung der Glucuronyldonoren basiert auf 3-allylierter D-Glucose, die aus 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose zugänglich ist. In einem Fall wurde das anomere Zentrum benzylgeschützt, für die anderen Synthesewege wurde auf die 4-Methoxyphenyl-Schutzgruppe zurückgegriffen. Die primären OH-Funktionen wurden temporär als Tritylether maskiert und anschließend die übrigen Hydroxygruppen benzoyl-, pivaloyl- oder benzylgeschützt. Die Oxidation der wieder freigesetzten primären Hydroxyfunktionen erfolgte nach dem Verfahren von Jones und nachfolgend die Veresterung der Säurefunktionen zu den Glucuronylderivaten **69**, **82**, **87** und **91**. Nach oxidativer Entfernung der anomeren 4-Methoxyphenyl-Schutzgruppen konnten aus den letzten drei Verbindungen die als

Trichloracetimide aktivierte Donoren **84**, **89** und **93** erhalten werden. Bei dem Benzylglycosid **69** wurde die 3-Allylgruppe gegen eine MOM-Schutzgruppe ausgetauscht und so nach Hydrierung das Trichloracetimidat-Derivat **73** synthetisiert. Zusätzlich wurde als weiterer Glucuronyldonor das einfache peracetylierte Trichloracetimidat **59** hergestellt.

Durch TMSOTf-vermittelte Glycosylierung gelang die Darstellung der Trisaccharide **95**, **97** und **98**, wobei sich die selektiv in Position 3“ allyl-blockierten Substanzen **95** und **97** in die gewünschten Sulfate **101** und **102** überführen ließen. Die komplette Entschützung des Sulfatfreien Trisaccharides **98** ließ sich massenspektrometrisch nachweisen.

3. Summary

The glycoconjugates of the nervous system are highly enriched at the cell surface of neural cells. The sulfoglucuronyl glycoproteins and glycolipids represent a structural peculiarity of these glycoconjugates. The latter were first discovered as immune targets in a demyelinating peripheral neuropathy. In this context, an enhanced propagation of antibodies, which interact with glycosphingolipids **5** and **6** during an autoimmune reaction, could be observed. Both of these glycolipids bear as terminal sequence a sulfated glucuronyl-*N*-acetylactosamine unit **12**, which is recognised by the monoclonal antibody HNK-1 and is thus also known as the HNK-1 carbohydrate epitope. With the help of this antibody, the antigen could be localised on several cell adhesion molecules and partial structural analysis conducted. The sulfated trisaccharide **12** was identified as a common element of all characterised glycoproteins and glycolipids, to which an important functional role in neurobiological processes is ascribed.

In the present work, a synthetic pathway was developed, which offers access to the HNK-1 carbohydrate epitope **12** via the sulfated trisaccharides **101** and **102**. The *N*-acetylactosamine acceptor **14** and various glucuronyl donors (**73**, **84**, **89** and **93**), which are selectively blocked at the 3 position and thus allow the introduction of the sulfate group at a later stage, were synthesised. The acceptor synthesis was achieved in seven steps, starting from hexa-*O*-acetylactal, via the benzyl-2-acetamido-2-desoxy- β -D-lactoside **39**, as described by D. Lafont *et al.*¹²⁸ A temporary allyl function was used to provide the free 3' position necessary for the following glycosylation step.

The synthesis of the glucuronyl donors is based on 3-*O*-allyl-D-glucose, which was obtained from 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranose. In one case, the anomeric centre was protected with a benzyl group, instead of the 4-methoxyphenyl group which was utilised in the other instances. The primary hydroxyl functions were temporarily masked as trityl ethers, and the remaining hydroxyl groups were protected as benzyl ethers, or benzoyl or pivaloyl esters. The oxidation of the deprotected primary hydroxyl group was conducted via the Jones method with subsequent esterification of the acid function to give the glucuronyl derivatives **69**, **82**, **87** and **91**. After oxidative removal of the anomeric 4-methoxyphenyl protecting groups, the latter three compounds can be converted to the trichloroacetimidate-activated donors **84**, **89** and **93**. In the case of the 1-benzylated compound **69**, the 3-allyl group was exchanged for an MOM protecting group, so that after hydrogenation the trichloroacetimidate

derivative **73** could be synthesised. In addition, the peracetylated trichloroacetimidate **59** was synthesised as a further glucuronyl donor.

By TMSOTf-mediated glycosylation, the trisaccharides **95**, **97** und **98** could be produced, whereby the substances **95** and **97**, selectively allyl-protected at the 3“ positions, could be transformed into the desired sulfates **101** and **102**. The complete deprotection of the sulfate-free trisaccharide **98** could be observed by mass spectroscopy.

4. Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden

Alle Reaktionen wurden *dünnschichtchromatographisch* auf Kieselgelfolien (DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck) verfolgt. Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption sowie Besprühen mit 20 %iger ethanolischer Schwefelsäure und anschließender Wärmebehandlung.

Säulenchromatographische Trennungen wurden an Kieselgel (Kieselgel 60, 230 – 400 mesh, Korngröße 40 – 63 µm, Merck oder ICN) mit den jeweils angegebenen Laufmitteln nach der Flaschentechnik mit Stickstoffüberdruck durchgeführt.

NMR-Spektren wurden an den Bruker Spektrometern AMX-400 (100.67 MHz bei ¹³C) und DRX-500 (125.77 MHz bei ¹³C) bei 300 K aufgenommen. Als interner Standard für die ¹H-NMR-Spektroskopie bei Messungen in organischen Lösungsmitteln diente Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm). Bei Messungen in D₂O wurde der Probe zur Kalibrierung etwas Aceton ($\delta = 2.22$ ppm) zugesetzt oder auf das Singulett bei 4.65 ppm geeicht. Sofern erforderlich wurden zur eindeutigen Zuordnung der Signale wurden ¹H-¹H-COSY-, ¹H-¹³C-COSY-, HMBC-, HMQC-, TOCSY- und NOESY-Experimente durchgeführt. Die Konnektivitäten der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Experimente ermittelt. Protonen verschiedener Ringsysteme wurden beginnend vom reduzierenden Zucker durch unterschiedliche Indizes (‘, ‘‘, ‘‘‘) gekennzeichnet.

MALDI-TOF-Massenspektren wurden an einem Bruker Biflex III in „positive reflector mode“ aufgenommen. Als Matrix wurden DHB (2,5-Dihydroxybenzoesäure), Nor (Nor-Harmarin) oder 3-HPA (3-Hydroxypicolinsäure) verwendet.

IR-Spektren wurden mit dem FTIR-Spektrometer ATI Mattson Genesis Series FTIR aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden mit einem ST-apotec Schmelzpunktbestimmungsgerät gemessen und sind unkorrigiert.

Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 341 (Natrium-D-Linie 589 nm, Küvettenlänge 1 dm) bestimmt.

Wässrige Lösungen wurden an einer Lyovac GT2 von Leybold-Heraeus *gefriergetrocknet*.

Druckhydrierungen wurden in einem Berghof-Maasen Laborautoklav durchgeführt.

Wasserfreie Lösungsmittel wurden unter der entsprechenden Qualitätsbezeichnung von der Firma Fluka bezogen oder nach den gängigen Methoden getrocknet und über Molsieb aufbewahrt. Wasserfreies Dichlormethan für Glycosylierungen wurde unmittelbar vor der Verwendung unter Argonatmosphäre über Calciumhydrid destilliert.

Die *Elementaranalysen* wurden in der Abteilung Zentrale Elementanalytik des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Deacetylierung

Die zu deacetylierende Verbindung wird in absol. Methanol gelöst und mit 1 M Natriummethanolat-Lösung versetzt, bis ein pH-Wert von 8 erreicht ist. Nach vollständiger Umsetzung wird mit Amberlite IR 120 H⁺ neutralisiert, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Gegebenenfalls erfolgt anschließend eine säulenchromatographische Reinigung.

AAV 2: Tritylierung

Eine ca. 0.2 M Lösung der 6-OH-freien Verbindung in absol. Pyridin, 2 bis 5 Äq. Tritylchlorid und eine Spatelspitze DMAP werden über Nacht bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und codestillativ mit Toluol unter vermindertem Druck eingengt. Der verbleibende Rückstand wird gegebenenfalls mit dem jeweils angegebenen Laufmittelgemisch säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3: Tritylabspaltung

Eine ca. 70 mM Lösung der Verbindung in Dichlormethan wird bei 0 °C tropfenweise mit 4 Äq. Trifluoressigsäure versetzt und gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch auf Eis gegossen und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit dem jeweils angegebenen Laufmittelgemisch gereinigt.

AAV 4: Jones-Oxidation mit anschließender Veresterung

4.1. Eine Lösung von 250 mg (2.5 mmol) Chromtrioxid in 1 ml 3.6 M Schwefelsäure (Jones-Reagenz) wird über einen Zeitraum von 1 h zu der in Aceton gelösten 6-OH-freien Verbindung getropft und bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt.

4.2. Das Rohprodukt wird in absol. Dichlormethan und absol. Methanol gelöst, bei 0 °C mit DMAP und DCC versetzt und unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wird filtriert, unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch mit dem jeweils angegebenen Laufmittelgemisch gereinigt.

AAV 5: Oxidative Abspaltung der 4-Methoxyphenolgruppe

Eine ca. 0.04 M Suspension des Glycosids in Toluol/Acetonitril/Wasser (1:1.5:1) wird mit 5 Äq. Cer(IV)-ammoniumnitrat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch mit dem jeweils angegebenen Laufmittelgemisch gereinigt.

AAV 6: Darstellung von Imidaten

Die 1-OH-freie Verbindung und 10 Äq. Trichloracetonitril werden unter Schutzgas in absol. Dichlormethan (ca. 1 ml pro 100 mg Edukt) gelöst. Langsam wird unter Rühren eine 1 M Lösung von DBU in Dichlormethan hinzugegetropft, bis die Lösung eine bleibende dunkelbraune Färbung aufweist. Zur Reinigung wird das Gemisch ohne vorherige Aufarbeitung säulenchromatographisch mit dem jeweils angegebenen Lösungsmittelgemisch getrennt.

AAV 7: Deallylierung

Eine ca. 6 %ige Lösung der allylierten Verbindung in Essigsäure/Wasser (20:1) wird mit 4.1 Äq. wasserfreiem Natriumacetat und 1.4 Äq. Palladiumchlorid versetzt und 1 bis 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit Essigester verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit dem jeweils angegebenen Laufmittelgemisch säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 8: Katalytische Hydrierung

Zur katalytischen Hydrierung wird die Verbindung in dem angegebenen Lösungsmittel aufgenommen, mit Pd/C (10 %) versetzt und unter Normaldruck hydriert. Nach vollständiger Umsetzung wird der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Gegebenenfalls erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung mit dem jeweils angeführten Laufmittelgemisch.

AAV 9: Acetylierung

Die OH-freie Verbindung wird in absol. Pyridin gelöst, gegebenenfalls unter Eiskühlung mit 3 Äq. Essigsäureanhydrid pro umzusetzender OH-Gruppe versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Toluol codestilliert. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie.

Benzyl-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (14)

Methode 1:

Die Deallylierung erfolgt nach AAV 7:

45 mg (47 μ mol) **42**, 18 mg (0.21 mmol) Natriumacetat, 12 mg (65 μ mol)

Palladiumchlorid, 900 μ l Essigsäure/Wasser (20:1), Reaktionszeit: 2 d

DC: Toluol/Essigester 2:1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 2:1.

C₅₆H₅₁NO₁₁ (924.10)

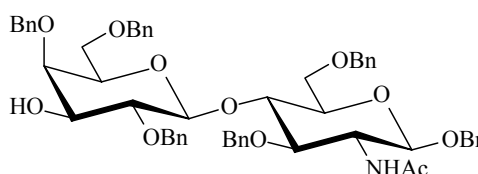
Ausbeute: 34 mg, 79 % d. Th.

Weißer Feststoff, Smp.: 44 °C

$[\alpha]_D^{20} = -18.0^\circ$ (c = 0.25, CHCl₃)

Ber.: C 72.79 H 6.65 N 1.52

Gef.: C 72.39 H 6.61 N 1.54



Methode 2:

43 mg (45 μ mol) **42** werden in 2 ml Ethanol/1,2-Dichlorethan/Wasser (9:4:1) gelöst und nach Versetzen mit 6 mg (13 μ mol) Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid 24 h unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird filtriert und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Toluol/Essigester (5:1) gereinigt.

Ausbeute: 28 mg, 68 % d. Th.

Weißer Schaum

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 – 7.12 (m, 30 H, Bn-Ar), 5.67 (d, 1 H, NH), 4.89 (d, 1 H, H-1), 4.82 – 4.77 (m, 3 H, 3 x Ph-CH₂), 4.70, 4.60 (2 x d, 2 x 1 H, 2 x Ph-CH₂), 4.53 – 4.46 (m, 4 H, 4 x Ph-CH₂), 4.38 – 4.33 (m, 3 H, H-1', 2 x Ph-CH₂), 4.25 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.03 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.92 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.78 (dd ~ d, 1 H, H-4'), 3.74 (dd, 1 H, H-6a), 3.72 (dd, 1 H, H-6b), 3.58 (ddd ~ dd, 1 H, H-5), 3.50 – 3.35 (m, 6 H, H-2, H-2', H-3', H-5', H-6a', H-6b'), 1.75 (s, 3 H, CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 7.1$, $J_{2,NH} = 8.1$, $J_{2,3} = 8.6$, $J_{3,4} = 7.6$, $J_{4,5} = 7.6$, $J_{5,6a} = 4.1$, $J_{5,6b} = 3.1$, $J_{6a,6b} = 10.2$, $J_{1',2'} = 7.1$, $J_{3',4'} = 2.6$, $J_{4',5'} < 1.0$, 2 x $J_{Ph-CH} = 11.2$, 2 x $J_{Ph-CH} = 11.7$, $J_{Ph-CH} = 12.2$, 12.7 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.46 (CH_3CO), 138.12 – 126.73 (Bn-Ar), 102.38 (C-1'), 98.36 (C-1), 79.76 (C-2'), 76.66 (C-3), 76.25 (C-4), 75.10 (C-4'), 74.54 (C-5), 74.38, 74.31 (2 x Ph- CH_2), 73.36 (C-3'), 73.12, 72.77 (2 x Ph- CH_2), 72.63 (C-5'), 72.50, 70.06 (2 x Ph- CH_2), 68.03 (C-6), 67.42 (C-6'), 54.74 (C-2), 22.83 (CH_3CO) ppm.

Benzyl-3-*O*-allyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (23) und Benzyl-6-*O*-allyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (24)

Methode 1:

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) Benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (**22**)¹¹¹ und 46 mg (0.18 mmol) Dibutylzinnnoxid in 30 ml Toluol wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Dabei wird das entstehende Wasser mit Hilfe eines Wasserabscheiders azeotrop entfernt. Der Ansatz wird mit 130 μl (1.5 mmol, 10 Äq.) Allylbromid und 25 mg (70 μmol) Tetrabutylammoniumbromid weitere 3 h unter Rückfluß gerührt. Zur Aufarbeitung wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und säulenchromatographisch mit Toluol/Essigester 1:3 gereinigt.

$\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$ (693.79)

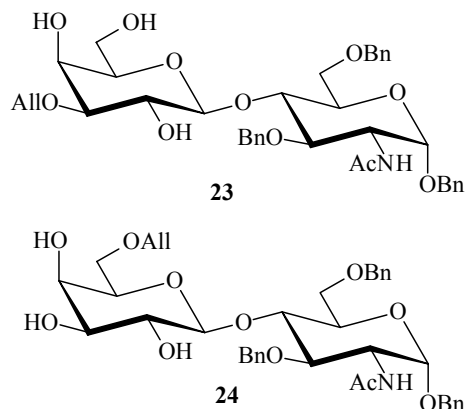
Ausbeute: 3 mg **23**, 3 % d. Th.,

28 mg **24**, 28 % d. Th.,

50 mg Edukt, 47 % d. Th.

Jeweils gelber Sirup

24 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.8^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl_3)



Methode 2:

Die Darstellung erfolgt analog zur Synthese von **40**:

97 mg (0.15 mmol) Benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (**22**)¹¹¹, 84 mg (0.34 mmol) Dibutylzinnnoxid, 10 ml absol. Methanol, 2 ml absol. DMF, 50 μl (0.6 mmol) Allylbromid

Säulenchromatographie: Toluol/Ethanol 7:1

Ausbeute: 7 mg **24**, 7 % d. Th.

Gelber Sirup

23

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.45 – 7.25 (m, 15 H, Bn-Ar), 6.06 – 5.96 (m, 1 H, =CH-), 5.38 – 5.16 (m, 2 H, =CH₂), 5.12 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.85 (d, 1 H, H-1), 4.72, 4.66 (2 x d, 2 x 1 H, 2 x Ph-CH₂), 4.60 – 4.51 (m, 3 H, 3 x Ph-CH₂), 4.38 (d, 1 H, H-1'), 4.25 – 4.09 (m, 3 H, All-OCH₂, H-2), 4.07 – 4.00 (m, 2 H, H-4, H-6a), 3.97 – 3.91 (m, 2 H, H-4', H-5), 3.81 (dd, 1 H, H-3), 3.78 – 3.71 (m, 2 H, H-6b, H-6a'), 3.66 (dd, 1 H, H-2'), 3.55 (dd, 1 H, H-6b'), 3.28 (ddd ~ t, 1 H, H-5'), 3.20 (dd, 1 H, H-3'), 1.95 (s, 3 H, CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 10.7$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{1',2'} = 7.6$, $J_{2',3'} = 9.7$, $J_{3',4'} = 3.6$, $J_{5',6b'} = 4.1$, $J_{6a',6b'} = 11.7$, $J_{\text{Ph-CH}} = 10.7$, 2 x $J_{\text{Ph-CH}} = 11.7$ Hz.

24

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.40 – 7.19 (m, 15 H, Bn-Ar), 5.82 – 5.72 (m, 1 H, =CH-), 5.20 – 5.02 (m, 3 H, =CH₂, Ph-CH₂), 4.85 (d, 1 H, H-1), 4.72, 4.65 (2 x d, 2 x 1 H, 2 x Ph-CH₂), 4.60 – 4.50 (m, 3 H, 3 x Ph-CH₂), 4.37 (d, 1 H, H-1'), 4.15 (dd, 1 H, H-2), 4.07 – 4.00 (m, 2 H, H-4, H-6a), 3.94 (ddd ~ dd, 1 H, H-5), 3.90 – 3.75 (m, 5 H, All-OCH₂, H-3, H-6b, H-4'), 3.58 – 3.52 (m, 2 H, H-2', H-5'^a), 3.43 – 3.39 (m, 2 H, H-6a'^a, H-6b'), 3.36 (dd, 1 H, H-3'), 1.89 (s, 3 H, CH₃CO) ppm.

^a Zuordnung ggf. vertauscht.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 10.7$, $J_{3,4} = 8.6$, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{5,6a} = 3.1$, $J_{6a,6b} = 11.2$, $J_{1',2'} = 7.6$, $J_{2',3'} = 9.7$, $J_{3',4'} = 3.6$, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{\text{Ph-CH}} = 11.7$, 12.2 Hz.

23

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 716.26 (M + Na)⁺, 732.85 (M + K)⁺

24

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 716.10 (M + Na)⁺, 732.52 (M + K)⁺

Benzyl-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-allyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (25)

Die Acetylierung erfolgt nach AAV 9:

7 mg (10 μ mol) **23**, 0.5 ml Pyridin und 0.1 ml Essigsäureanhydrid

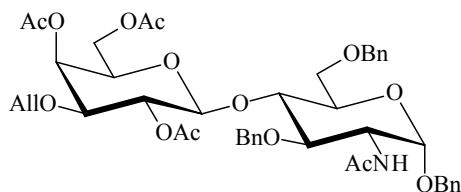
Säulenchromatographie: Toluol/Essigester 2:1.

C₄₄H₅₃NO₁₄ (819.90)

Ausbeute: 7 mg, 88 % d. Th.

Gelber Sirup

$[\alpha]_D^{20} = +13.7^\circ$ (c = 0.3, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.23 (m, 15 H, Bn-Ar), 5.76 – 5.65 (m, 1 H, =CH-), 5.21 (dd ~ d, 1 H, H-4'), 5.18 (d, 1 H, NH), 5.17 – 5.08 (m, 2 H, =CH₂), 4.95 (dd, 1 H, H-2'), 4.86 (d, 1 H, H-1), 4.82, 4.70, 4.59, 4.49, 4.39 (5 x d, 4 x 1 H, 1 x 2 H, 6 x Ph-CH₂), 4.37 (d, 1 H, H-1'), 4.13 (ddd ~ dt, 1 H, H-2), 4.06 – 3.99 (m, 1 H, All-OCH₂), 3.93 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.87 (dd, 1 H, H-6a'), 3.83 – 3.72 (m, 2 H, All-OCH₂, H-6b'), 3.68 (dd, 1 H, H-6a), 3.60 (ddd ~ t, 1 H, H-5), 3.55 (dd, 1 H, H-3), 3.50 (dd, 1 H, H-6b), 3.43 (ddd ~ t, 1 H, H-5'), 3.16 (dd, 1 H, H-3'), 2.00, 1.94, 1.93, 1.70 (4 x s, 4 x 3 H, 4 x CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,NH} = 8.1$, $J_{2,3} = 9.2$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{5,6a} = 3.1$, $J_{5,6b} = 2.0$, $J_{6a,6b} = 10.7$, $J_{1',2'} = 8.2$, $J_{2',3'} = 10.2$, $J_{3',4'} = 3.1$, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{5',6a'} = 7.1$, $J_{6a',6b'} = 11.7$, $2 \times J_{Ph-CH} = 11.7$, $J_{Ph-CH} = 12.2$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.00 – 169.20 (4 x CH₃C=O), 138.04 – 127.86 (Bn-Ar), 134.54 (=CH-), 117.56 (=CH₂), 100.92 (C-1'), 97.42 (C-1), 78.02 (C-3), 77.33, 76.58 (C-4, C-3'), 74.39, 74.01 (2 x Ph-CH₂), 71.54 (C-2'), 71.46 (C-5), 71.06 (C-5'), 70.87 (All-OCH₂), 70.26 (Ph-CH₂), 68.07 (C-6), 66.20 (C-4'), 61.81 (C-6'), 52.61 (C-2), 23.69 – 21.14 (4 x CH₃CO) ppm.

Benzyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-allyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (26)

Die Acetylierung erfolgt nach AAV 9:

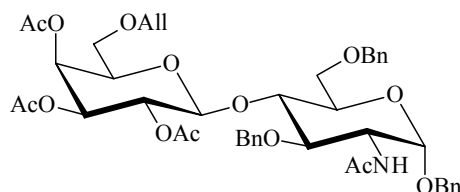
20 mg (29 μ mol) **24**, 0.5 ml Pyridin und 0.1 ml Essigsäureanhydrid
 Säulenchromatographie: Toluol/Essigester 2:1.

$C_{44}H_{53}NO_{14}$ (819.90)

Ausbeute: 21 mg, 88 % d. Th.

Gelber Sirup

$[\alpha]_D^{20} = +25.4^\circ$ (c = 0.5, $CHCl_3$)



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34 – 7.17 (m, 15 H, Bn-Ar), 5.72 – 5.61 (m, 1 H, =CH-), 5.26 (dd ~ d, 1 H, H-4'), 5.23 (d, 1 H, NH), 5.14 – 5.00 (m, 3 H, =CH₂, H-2'), 4.86 (d, 1 H, H-1), 4.84 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.74 (dd, 1 H, H-3'), 4.69, 4.59, 4.49, 4.40, 4.39 (5 x d, 5 x 1 H, 5 x Ph-CH₂), 4.37 (d, 1 H, H-1'), 4.16 (ddd ~ dt, 1 H, H-2), 3.96 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.80 – 3.74 (m, 1 H, All-OCH₂), 3.67 – 3.41 (m, 6 H, All-OCH₂, H-3, H-5, H-6a, H-6b, H-5'), 3.21 (dd, 1 H, H-6a'), 3.09 (dd, 1 H, H-6b'), 2.02, 1.90, 1.88, 1.73 (4 x s, 4 x 3 H, 4 x CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,NH} = 10.2$, $J_{2,3} = 9.2$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 9.2$, $J_{1',2'} = 10.2$, $J_{2',3'} = 10.6$, $J_{3',4'} = 3.3$, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{5',6a'} = 5.6$, $J_{5',6b'} = 7.6$, $J_{6a',6b'} = 9.7$, $2 \times J_{Ph-CH} = 11.7$, $J_{Ph-CH} = 12.2$ Hz.

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranose (**33**)

Eine Suspension von 170 mg (0.25 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-1,3,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranose (**30**)¹²⁰ und 200 mg Kieselgel in 12 ml absol. Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur stark gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingengt und säulenchromatographisch mit Chloroform/Methanol 100:1 gereinigt.

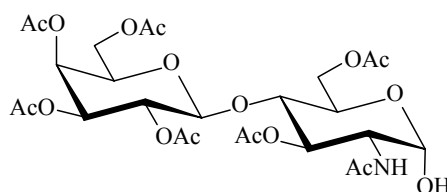
$C_{26}H_{37}NO_{17}$ (635.58)

Ausbeute: 106 mg, 66 % d. Th.,

37 mg (22 % d. Th.) Edukt

Weißer Feststoff

$[\alpha]_D^{20} = +18.6^\circ$ (c = 0.5, $CHCl_3$)



Ber.: C 49.13 H 5.87 N 2.20

Gef.: C 49.88 H 5.98 N 2.31

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.47 (d, 1 H, NH), 5.42 (dd, 1 H, H-3), 5.30 (dd, 1 H, H-4), 5.14 (dd ~ t, 1 H, H-1), 5.03 (dd, 1 H, H-2'), 4.94 (dd, 1 H, H-3'), 4.40 – 4.36 (m, 2 H, H-1', H-6a), 4.17 (ddd ~ dt, 1 H, H-2), 4.10 – 4.00 (m, 3 H, H-5, H-6a', H-6b'), 3.98 (dd, 1 H, H-6b), 3.89 (d, 1 H, 1-OH), 3.81 (ddd ~ t, 1 H, H-5'), 3.70 (dd, 1 H, H-4), 2.08, 2.05, 2.01, 2.00, 1.99, 1.94, 1.90 (7 x s, 7 x 3 H, 7 x CH_3CO) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{1,\text{OH}} = 3.8$, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{2,\text{NH}} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{5,6b} = 4.6$, $J_{6a,6b} = 11.7$, $J_{1',2'} = 7.9$, $J_{2',3'} = 10.7$, $J_{3',4'} = 3.6$, $J_{4',5'} = 1.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.51 – 170.37 (7 x CH_3CO), 101.40 (C-1'), 92.00 (C-1), 76.31 (C-4), 71.51 (C-3), 71.10, 70.90 (C-3', C-5'), 70.01 (C-2'), 68.75 (C-5), 67.02 (C-4'), 62.50, 61.10 (C-6, C-6'), 52.47 (C-2), 23.38 – 20.91 (7 x CH_3CO) ppm.

Benzyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (34)

Eine Lösung von 95 mg (0.16 mmol) **33** in 7 ml absol. DMF wird auf 70 °C erwärmt und unter Schutzgas mit 200 mg (3.6 mmol, 23 Äq.) Kaliumhydroxid-Pulver und 420 μl (3.5 mmol, 22 Äq.) Benzylbromid versetzt. Es wird langsam auf 130 °C erhitzt und 2.5 h gerührt (DC: Toluol/Methanol 20:1). Zur Aufarbeitung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt und säulenchromatographisch mit Dichlormethan/Methanol 50:1 gereinigt.

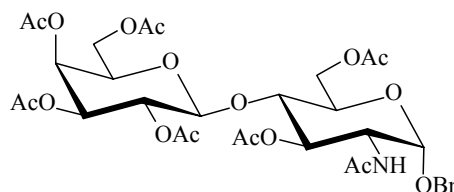
$\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_{17}$ (725.70)

Ausbeute: 40 mg, 34 % d. Th.

Gelber Sirup

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.6^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3)

(Lit.:¹⁸⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3))



Ber.: C 54.62 H 5.97 N 1.93

Gef.: C 54.43 H 5.91 N 1.88

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 – 7.25 (m, 5 H, Bn-Ar), 5.74 (d, 1 H, NH), 5.34 (dd, 1 H, H-4'), 5.24 (dd, 1 H, H-3), 5.12 (dd, 1 H, H-2'), 4.96 (dd, 1 H, H-3'), 4.86 (d, 1 H, H-1), 4.69 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.53 (d, 1 H, H-1'), 4.48 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.40 (dd, 1 H, H-6a), 4.23 (ddd ~ dt, 1 H, H-2), 4.12 – 4.06 (m, 3 H, H-6b, H-6a', H-6b'), 3.89 – 3.85 (m, 2 H, H-5, H-5'), 3.80 (dd ~ t, 1 H, H-4), 2.15, 2.13, 2.06, 2.05, 2.04, 1.97, 1.88 (7 x s, 7 x 3 H, 7 x CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{2,\text{NH}} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{5,6a} = 2.0$, $J_{6a,6b} = 11.7$, $J_{1',2'} = 7.6$, $J_{2',3'} = 10.7$, $J_{3',4'} = 3.6$, $J_{4',5'} = 1.0$, $J_{\text{Ph-CH}} = 12.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.00 – 169.20 (7 x CH₃C=O), 136.51 – 128.23 (Bn-Ar), 101.21 (C-1'), 96.39 (C-1), 76.34 (C-4), 71.61 (C-3), 71.03 (C-3'), 70.59 (C-5'), 70.13 (Ph-CH₂), 69.19 (C-2'), 68.66 (C-5), 66.60 (C-4'), 61.93 (C-6), 60.75 (C-6'), 52.01 (C-2), 23.11 – 20.52 (7 x CH₃CO) ppm.

Benzyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (39)

Eine Lösung von 1.48 g (2.03 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-(1→4)-3,6-di-*O*-acetyl-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosylazid (**36**)¹²⁸ in 5 ml absol. Dichlormethan wird unter Schutzgas mit 310 μl (3.1 mmol, 1.5 Äq.) Benzylalkohol versetzt. Zu der auf 0 °C gekühlten Reaktionsmischung wird über einen Zeitraum von 5 min eine Lösung von 610 mg (2.3 mmol, 1.1 Äq.) Triphenylphosphin in 3 ml absol. Dichlormethan getropft und unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur 4 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 15 ml Ethanol aufgenommen. Die Lösung wird auf eine Dowex 2X8 (OH⁻) Säule gegeben und mit Ethanol eluiert. Das Eluat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt, in 70 ml Methanol mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat aufgenommen und über Nacht gerührt. Zur Acetylierung wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, nach AAV 9 mit 70 ml

Pyridin/Essigsäureanhydrid (2:1) gerührt und säulenchromatographisch mit Essigester gereinigt.

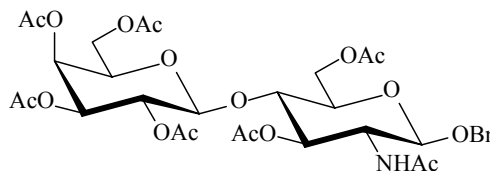
$C_{33}H_{43}NO_{17}$ (725.70)

Ausbeute: 904 mg, 62 % d. Th.

Gelber Sirup

$[\alpha]_D^{20} = -37.5^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

(Lit.:¹⁸⁹ $[\alpha]_D^{20} = -34.1^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$))



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.35 - 7.25$ (m, 5 H, Bn-Ar), 5.87 (d, 1 H, NH), 5.36 (dd, 1 H, H-4'), 5.11 (dd, 1 H, H-2'), 5.03 (dd, 1 H, H-3), 4.98 (dd, 1 H, H-3'), 4.86, 4.57 (2 x d, 2 x 1 H, Ph-CH₂), 4.53 (dd, 1 H, H-6a), 4.52 (d, 1 H, H-1'), 4.47 (d, 1 H, H-1), 4.17 – 4.10 (m, 4 H, H-2, H-6b, H-6a', H-6b'), 3.90 (ddd ~ t, 1 H, H-5'), 3.81 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.59 (ddd, 1 H, H-5), 2.14, 2.13, 2.06, 2.05, 2.04, 1.97, 1.93 (7 x s, 7 x 3 H, 7 x CH_3CO) ppm.

$J_{1,2} = 7.6$, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{2,NH} = 9.7$, $J_{3,4} = 8.2$, $J_{4,5} = 8.7$, $J_{5,6a} = 2.5$, $J_{5,6b} = 5.5$, $J_{6a,6b} = 12.0$, $J_{1',2'} = 7.6$, $J_{2',3'} = 10.4$, $J_{3',4'} = 3.6$, $J_{4',5'} = 1.0$, $J_{5',6a'} = 7.1$, $J_{Ph-CH} = 12.2$ Hz.

Das 1H -NMR-Spektrum ist mit dem Literaturspektrum¹⁹⁰ identisch.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.62 - 169.34$ (7 x CH_3CO), 136.99 – 127.85 (Bn-Ar), 100.99 (C-1'), 99.56 (C-1), 75.66 (C-4), 72.66 (C-5), 72.58 (C-3), 70.87 (C-3'), 70.70 (C-5'), 70.36 (Ph-CH₂), 69.12 (C-2'), 66.68 (C-4'), 62.34 (C-6), 60.84 (C-6'), 53.19 (C-2), 23.19 – 20.52 (7 x CH_3CO) ppm.

Benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosid (40)

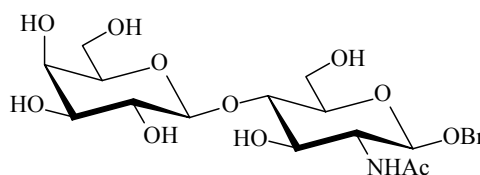
831 mg (1.15 mmol) **39** werden nach AAV 1 deacetyliert.

$C_{21}H_{31}NO_{11}$ (473.48)

Ausbeute: quantitativ

Weißer Kristalle, Smp.: 258 °C

(Lit.:¹⁸⁹ 265-266 °C)



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.3^{\circ}$ ($c = 0.1$, H_2O)

(Lit.:¹⁸⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.2^{\circ}$ ($c = 1.6$, DMSO))

Ber.: C 53.27 H 6.60 N 2.96

Gef.: C 53.28 H 6.60 N 2.94

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.56 - 7.45$ (m, 5 H, Bn-Ar), 4.98, 4.76 (2 x d, 2 x 1 H, Ph- $\underline{\text{CH}}_2$), 4.64 (d, 1 H, H-1), 4.55 (d, 1 H, H-1'), 4.10 (dd, 1 H, H-6a), 4.01 (dd ~ d, 1 H, H-4'), 3.94 (dd, 1 H, H-6b), 3.86 – 3.78 (m, 5 H, H-2, H-4, H-5', H-6a', H-6b'), 3.76 (dd, 1 H, H-3'), 3.72 (dd, 1 H, H-3), 3.66 (ddd, 1 H, H-5), 3.62 (dd, 1 H, H-2'), 2.02 (s, 3 H, CH_3CO) ppm.

$J_{1,2} = 8.6$, $J_{2,3}$, $J_{3,4} = 8.7$, 10.2, $J_{4,5} = 8.4$, $J_{5,6a} = 2.0$, $J_{5,6b} = 5.1$, $J_{6a,6b} = 12.2$, $J_{1',2'} = 7.6$, $J_{2',3'} = 9.9$, $J_{3',4'} = 3.6$, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{\text{Ph-CH}} = 12.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 175.00$ (CH_3CO), 137.01 – 128.81 (6 C, Bn-Ar), 103.19 (C-1'), 100.11 (C-1), 78.69 (C-5'), 75.67 (C-4), 75.13 (C-5), 72.82 (C-3), 72.68 (C-3'), 71.82 (Ph- $\underline{\text{CH}}_2$), 71.29 (C-2'), 68.87 (C-4'), 61.32 (C-6'), 60.40 (C-6), 55.37 (C-2), 22.45 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CO}$) ppm.

Benzyl-3-*O*-allyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (41)

2.2 g (4.6 mmol) **40** und 2.67 g (10.7 mmol, 2.3 Äq.) Dibutylzinnoxid werden in 60 ml absol. Methanol suspendiert. Am Rotationsverdampfer wird auf 70 °C erhitzt und das Vakuum so eingestellt, daß fortwährend geringe Menge des Solvens abdestillieren. Nach 2 h wird das Lösungsmittel vollständig entfernt. Das Stannan wird unter Schutzgas in 15 ml absol. DMF und 3.9 ml (46 mmol, 10 Äq.) Allylbromid gelöst, mit 1.7 g (4.6 mmol, 1 Äq.) Tetrabutylammoniumiodid versetzt und 2 h auf 100 °C erhitzt (DC: Toluol/Ethanol 1:1). Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch codestillativ mit Toluol zur Trockne eingeeengt und säulenchromatographisch mit Toluol/Ethanol 3:1 gereinigt.

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_{11}$ (513.54)

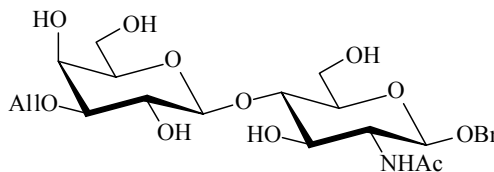
Ausbeute: 1.79 g, 75 % d. Th.

Weißer Feststoff, Smp.: 75 °C

$[\alpha]_D^{20} = -32.0^\circ$ ($c = 0.25$, MeOH)

Ber.: C 56.13 H 6.87 N 2.73

Gef.: C 56.28 H 6.95 N 2.75



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.30 - 7.25$ (m, 5 H, Bn-Ar), $6.03 - 5.94$ (m, 1 H, =CH-), $5.36 - 5.14$ (m, 2 H, =CH₂), $4.86, 4.60$ (2 x d, 2 x 1 H, Ph-CH₂), 4.47 (d, 1 H, H-1), 4.40 (d, 1 H, H-1'), $4.25 - 4.09$ (m, 2 H, All-OCH₂), 4.00 (dd ~ d, 1 H, H-4'), 3.95 (dd, 1 H, H-6a), 3.87 (dd, 1 H, H-6b), 3.80 (dd, 1 H, H-2), 3.76 (dd, 1 H, H-6a'), 3.68 (dd, 1 H, H-6b'), $3.63 - 3.59$ (m, 3 H, H-3, H-4, H-2'), 3.54 (ddd ~ d, 1 H, H-5'), 3.39 (ddd ~ dd, 1 H, H-5), 3.33 (dd, 1 H, H-3'), 1.94 (s, 3 H, CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 8.6$, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{5,6a} = 2.6$, $J_{5,6b} = 4.1$, $J_{6a,6b} = 12.2$, $J_{1',2'} = 8.1$, $J_{2',3'} = 7.6$, $J_{3',4'} = 3.1$, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{5',6a'} = 7.6$, $J_{5',6b'} = 4.6$, $J_{6a',6b'} = 11.2$, $J_{\text{Ph-CH}} = 12.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 174.00$ (CH₃CO), 139.17 (=CH-), $136.50 - 128.72$ (Bn-Ar), 117.48 (=CH₂), 105.08 (C-1'), 101.88 (C-1), 82.15 (C-3'), 81.08 (C-2'), 77.02 (C-5'), 76.67 (C-5), 74.16 (C-4), $71.81, 71.75, 71.64$ (C-3, All-OCH₂, Ph-CH₂), 67.02 (C-4'), 62.54 (C-6'), 62.07 (C-6), 56.67 (C-2), 22.98 (CH₃CO) ppm.

Benzyl-3-O-allyl-2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosid (42)

60 mg (0.12 mmol) **41** werden in 2.5 ml 33 %iger Natronlauge gelöst, auf 55 °C erhitzt und unter Rühren mit 50 mg (0.16 mmol, 1.3 Äq.) Tetrabutylammoniumbromid versetzt. Anschließend werden 75 µl (0.64 mmol, 5.3 Äq.) Benzylchlorid innerhalb 1 min hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wird 3 h bei 55 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch mit 2 ml Toluol versetzt und die abgetrennte organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Toluol/Essigester 5:1 gereinigt.

$C_{59}H_{65}NO_{11}$ (964.17)

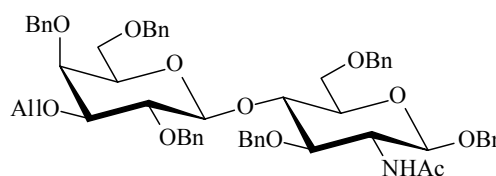
Ausbeute: 71 mg, 63 % d. Th.

Weißer Kristalle, Smp.: 113 °C

$[\alpha]_D^{20} = -35.3^\circ$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

Ber.: C 73.50 H 6.80 N 1.45

Gef.: C 73.48 H 6.82 N 1.53



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.38 - 7.18$ (m, 30 H, Bn-Ar), 5.98 – 5.88 (m, 1 H, =CH-), 5.73 (d, 1 H, NH), 5.35 – 5.15 (m, 2 H, =CH₂), 4.95 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.93 (d, 1 H, H-1), 4.87, 4.84, 4.78, 4.58, 4.54, 4.52, 4.50 (1 x s, 6 x d, 1 x 2 H, 6 x 1 H, 8 x Ph-CH₂), 4.42 (d, 1 H, H-1'), 4.39, 4.37, 4.30 (3 x d, 3 x 1 H, 3 x Ph-CH₂), 4.19 – 4.16 (m, 2 H, All-OCH₂), 4.04 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.96 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.87 (dd ~ d, 1 H, H-4'), 3.83 (dd, 1 H, H-6a), 3.77 (dd, 1 H, H-6b), 3.72 – 3.65 (m, 2 H, H-5, H-2'), 3.62 – 3.50 (m, 2 H, H-2, H-6a'), 3.42 – 3.37 (m, 2 H, H-5', H-6b'), 3.33 (dd, 1 H, H-3'), 1.81 (s, 3 H, CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 6.6$, $J_{2,NH} = 7.6$, $J_{2,3} = 7.8$, $J_{3,4} = 7.4$, $J_{4,5} = 7.4$, $J_{5,6a} = 4.8$, $J_{5,6b} = 3.3$, $J_{6a,6b} = 10.5$, $J_{1',2'} = 8.1$, $J_{2',3'} = 9.7$, $J_{3',4'} = 3.1$, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{Ph-CH} = 11.2$, 11.7, 12.0, 2 x $J_{Ph-CH} = 12.2$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 135.38$ (=CH-), 129.00 – 127.81 (Bn-Ar), 116.94 (=CH₂), 103.58 (C-1'), 99.51 (C-1), 82.53 (C-3'), 80.23 (C-2'), 77.68 (C-3), 77.24 (C-4), 75.76 (Ph-CH₂), 75.66 (C-5), 75.01, 74.10 (2 x Ph-CH₂), 73.92 (C-4'), 73.49 (Ph-CH₂), 73.46 (C-5'), 72.04 (Ph-CH₂), 71.08 (All-OCH₂), 69.24 (Ph-CH₂), 68.65 (C-6), 66.75 (C-6'), 55.29 (C-2), 22.45 (CH₃CO) ppm.

Benzyl-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-allyl- β -D-glucopyranosid (50) und Benzyl-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-allyl- α -D-glucopyranosid (51)

Eine Lösung von 1.09 g (4.96 mmol) 3-*O*-Allyl-D-glucopyranose¹⁴⁵ in 21 ml Benzylalkohol wird bei 0 °C mit 1 ml Acetylchlorid versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionstemperatur auf 100 °C erhöht und weitere 4 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, filtriert und codestillativ mit Toluol unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Zuerst wird der überschüssige Benzylalkohol durch Säulenfiltration mit Toluol und dann das Produkt mit Methanol eluiert. Danach wird

gemäß AAV 9 in 10 ml Pyridin und 4 ml Essigsäureanhydrid acetyliert und säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 4:1 gereinigt.

$C_{22}H_{28}O_9$ (436.46)

Ausbeute: 803 mg α -Produkt u.

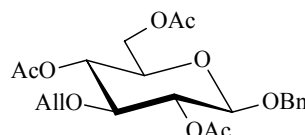
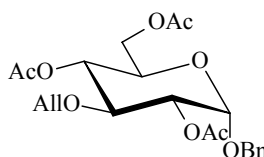
328 mg β -Produkt, 52 % d. Th.

Jeweils gelber Sirup

α : $[\alpha]_D^{20} = -10.6^\circ$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

β : $[\alpha]_D^{20} = -32.0^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

(β : Lit.:¹⁴⁶ $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ ($c = 2.5$, $CHCl_3$))



α -Anomer: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.37 - 7.29$ (m, 5 H, Bn-Ar), 5.85 – 5.74 (m, 1 H, =CH-), 5.24 – 5.10 (m, 3 H, =CH₂, H-1), 5.03 (dd ~ t, 1 H, H-4), 4.80 (dd, 1 H, H-2), 4.70, 4.53 (2 x d, 2 x 1 H, Ph-CH₂), 4.22 – 4.03 (m, 3 H, H-6a, All-OCH₂), 4.00 (dd, 1 H, H-6b), 3.95 – 3.85 (m, 2 H, H-3, H-5), 2.09, 2.07, 2.06 (3 x s, 3 x 3 H, 3 x CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.9$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{5,6a} = 4.8$, $J_{5,6b} = 2.5$, $J_{6a,6b} = 12.2$, $J_{Ph-CH} = 12.2$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.21$, 170.37, 169.81 (3 x CH₃C=O), 137.31 – 128.38 (Bn-Ar), 134.31 (=CH-), 116.97 (=CH₂), 95.74 (C-1), 77.13 (C-3), 74.11 (All-OCH₂), 73.47 (C-2), 70.39 (Ph-CH₂), 70.17 (C-4), 68.33 (C-5), 62.54 (C-6), 21.27 – 21.20 (3 x CH₃CO) ppm.

β -Anomer: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.37 - 7.26$ (m, 5 H, Bn-Ar), 5.81 – 5.70 (m, 1 H, =CH-), 5.21 – 5.03 (m, 4 H, =CH₂, H-2, H-4), 4.88, 4.61 (2 x d, 2 x 1 H, Ph-CH₂), 4.44 (d, 1 H, H-1), 4.22 (dd, 1 H, H-6a), 4.15 (dd, 1 H, H-6b), 4.06 – 4.01 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.60 – 3.53 (m, 2 H, H-3, H-5), 2.10, 2.07, 2.05 (3 x s, 3 x 3 H, 3 x CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 8.1$, $J_{2,3} = 9.2$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 9.6$, $J_{5,6a} = 5.1$, $J_{5,6b} = 2.6$, $J_{6a,6b} = 12.2$, $J_{Ph-CH} = 12.2$ Hz.

Das 1H -NMR-Spektrum des β -Anomers ist mit dem Literaturspektrum¹⁴⁶ identisch.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.23$, 169.70, 169.55 (3 x CH₃C=O), 137.35 – 128.15 (Bn-Ar), 134.67 (=CH-), 117.41 (=CH₂), 99.87 (C-1), 80.21 (C-3), 73.10 (All-OCH₂), 72.86

(C-2), 72.51 (C-5), 70.80 (Ph- $\underline{\text{CH}}_2$), 69.99 (C-4), 62.75 (C-6), 21.31 – 21.22 (3 x $\underline{\text{CH}}_3\text{CO}$) ppm.

6-*O*-Benzoyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**53**)

Eine Lösung von 7.68 g (21.1 mmol) 3-*O*-Benzoyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**52**)¹⁴⁷ in 33 ml MeOH wird mit 33 ml 0.8 %iger Schwefelsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (DC: Petrolether/Essigester 1:1). Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 2:1 gereinigt.

C₁₆H₂₀O₇ (324.33)

Ausbeute: 2.27 g, 33 % d. Th.,

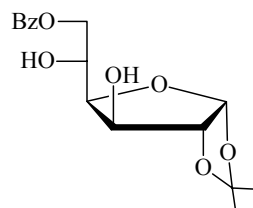
3.93 g (51 % d. Th.) Edukt

Weißes Pulver, Smp.: 196 °C

(Lit.:¹⁹¹ Smp.: 193-195 °C)

$[\alpha]_D^{20} = +10.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

(Lit.:¹⁹¹ $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ (c = 0.5, EtOH))



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 – 8.05, 7.61 – 7.55, 7.48 – 7.43 (3 x m, 5 H, Bz-Ar), 6.00 (d, 1 H, H-1), 4.70 (dd, 1 H, H-6a), 4.57 (d, 1 H, H-2), 4.51 (dd, 1 H, H-6b), 4.44 (d, 1 H, H-3), 3.39 (ddd ~ dt, 1 H, H-5), 4.18 (dd, 1 H, H-4), 1.48, 1.33 (2 x s, 2 x 3 H, 2 x CH₃) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 0$, $J_{3,4} = 3.1$, $J_{4,5} = 6.4$, $J_{5,6a} = 3.1$, $J_{5,6b} = 6.1$, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 133.84 – 128.92 (Bz-Ar), 112.29 ((CH₃)₂ $\underline{\text{C}}$), 105.39 (C-1), 85.61 (C-2), 79.75, 76.19 (C-3, C-4), 70.17 (C-5), 67.08 (C-6), 27.22, 26.59 ((CH₃)₂C) ppm.

Methoxymethyl-2,5-di-*O*-methoxymethyl- α -D-glucofuranosiduronsäure-3,6-lacton (**64**)

Eine Lösung von 540 mg (3.1 mmol) D-(+)-Glucuronsäure- γ -lacton (**56**) und 2.4 g (17 mmol) Diphosphorpentoxid in 30 ml (0.34 mol) Formaldehyddimethylacetal wird unter Eiskühlung und Schutzgas mit 20 Tropfen $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ versetzt und unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur 3 h gerührt (DC: Chloroform/Methanol 6:1). Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit Essigester verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 9:4 $\rightarrow$ 3:2 gereinigt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9$ (308.29)

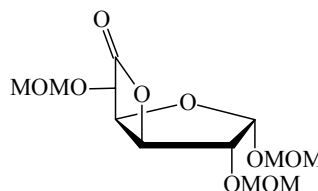
Ausbeute: 327 mg, 35 % d. Th.

Farbloser Sirup

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Ber.: C 46.75 H 6.54

Gef.: C 47.01 H 6.67



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.36$ (s, 1 H, H-1), 4.95 (dd, 1 H, H-3), 4.92 (d, 1 H, OCH_2O), 4.91 (d, 1 H, H-4^a), 4.84, 4.77, 4.69, 4.67, 4.40 (5 x d, 5 x 1 H, 5 x OCH_2O), 4.30 (d, 1 H, H-2^a), 4.28 (s, 1 H, H-5), 3.43, 3.34, 3.30 (3 x s, 3 x 3 H, 3 x OCH_3) ppm.

$J_{1,2} = 0$, $J_{2,3} = 6.6^b$, $J_{3,4} = 5.1^b$, $J_{4,5} = 0$, $J_{\text{OCH}_2\text{O}} = 6.6, 7.0, 7.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.70$ (C-6), 103.14 (C-1), 96.95, 96.90, 93.17 (3 x OCH_2O), 83.25 (C-5), 82.32 (C-4^c), 77.65 (C-3), 72.54 (C-2^c), 56.69, 56.54, 56.33 (3 x OCH_3) ppm.

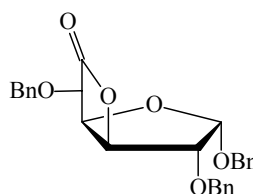
^{a, b, c} Zuordnung ggf. vertauscht.

Benzyl-2,5-di-*O*-benzyl- α -D-glucufuranosiduronsäure-3,6-lacton (65)

Eine Lösung von 224 mg (1.27 mmol) D-(+)-Glucuronsäure- γ -lacton (**56**) in 16 ml absol. Dioxan wird unter Wasserkühlung mit 2 ml (15.4 mmol) Benzyltrichloracetimidat und zwei Tropfen TMS-Triflat versetzt und unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur 3 h gerührt (DC: Chloroform/Methanol 6:1). Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz mit Essigester verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und codestillativ mit Toluol unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird mehrmals säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 15:1 $\rightarrow$ 2:1 gereinigt.

$C_{27}H_{26}O_6$ (446.50)

Ausbeute: 707 mg Rohprodukt*



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 – 7.26 (m, 15 H, Bn-Ar), 5.23 (s, 1 H, H-1), 4.98 (dd ~ t, 1 H, H-3), 4.96, 4.90 (2 x d, 2 x 1 H, 2 x Ph- $\underline{\text{CH}_2}$), 4.86 (d, 1 H, H-4^a), 4.84, 4.58, 4.42 (3 x d, 2 x 1 H, 1 x 2 H, 4 x Ph- $\underline{\text{CH}_2}$), 4.20 (s, 1 H, H-5), 4.16 (d, 1 H, H-2^a) ppm.

$J_{1,2} = 0$, $J_{2,3} = 6.6^b$, $J_{3,4} = 4.6^b$, $J_{4,5} = 0$, $J_{\text{Ph-CH}} = 11.7, 12.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.21 (C-6), 136.84 – 128.26 (18 C, Bn-Ar), 105.79 (C-1), 85.01 (C-5), 81.88 (C-4^c), 76.99 (C-3), 74.13 (C-2^c), 72.99, 72.77, 70.04 (3 x Ph- $\underline{\text{CH}_2}$) ppm.

* Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das Produkt mit Trichloracetamid (1:9) verunreinigt. Daraus ergibt sich rechnerisch eine Ausbeute von 167 mg Produkt, d.h. 29 % d. Th.

^{a, b, c} Zuordnung ggf. vertauscht.

Benzyl-3-*O*-allyl-6-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (67)

- 180 mg (412 μmol) **51** werden nach AAV 1 deacetyliert.
- Die anschließende Tritylierung erfolgt nach AAV 2:

130 mg Rohprodukt, 238 mg (854 μmol , 2 Äq.) Tritylchlorid, 2 ml Pyridin und eine Spatelspitze DMAP

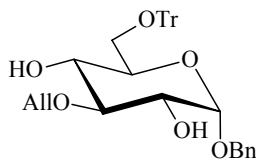
Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 40:1 $\rightarrow$ 3:1.

$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (552.67)

Ausbeute: 99 mg, 43 % d. Th.

Farbloser Sirup

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.8^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.25$ (m, 20 H, Bn-Ar, Tr-Ar), 6.02 – 5.92 (m, 1 H, =CH-), 5.32 – 5.17 (m, 2 H, =CH₂), 4.97 (d, 1 H, H-1), 4.76, 4.55 (2 x d, 2 x 1 H, Ph-CH₂), 4.50 – 4.20 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.82 (dd, 1 H, H-6a), 3.78 (dd, 1 H, H-6b), 3.71 (ddd ~ dt, 1 H, H-5), 3.61 (dd, 1 H, H-2), 3.55 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.51 (dd ~ t, 1 H, H-3) ppm.

$J_{1,2} = 3.8$, $J_{2,3} = 8.8$, $J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 8.8$, $J_{5,6a} = 3.5$, $J_{5,6b} = 4.6$, $J_{6a,6b} = 11.7$, $J_{\text{Ph-CH}} = 11.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.87$ (Ph₃C), 135.07 (=CH-), 129.69 – 127.26 (24 C, Bn-Ar, Tr-Ar), 117.25 (=CH₂), 98.05 (C-1), 82.62 (C-3), 73.86 (All-OCH₂), 72.81 (C-2), 71.32 (C-5), 70.22 (C-4), 70.03 (Ph-CH₂), 62.48 (C-6) ppm.

Benzyl-3-O-allyl-2,4-di-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid (68)

a) Die Benzoylierung erfolgt analog zur Darstellung von **80**:

90 mg (163 μmol) **67**, 400 μl Pyridin, 100 μl Dichlormethan, 76 μl (0.66 mmol) Benzoylchlorid, Reaktionszeit: über Nacht

b) Die Abspaltung der Tritylgruppe wird ohne vorherige säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes nach AAV 3 durchgeführt:

170 mg Rohprodukt (gelber Sirup), 2 ml Dichlormethan, 50 μl TFA in 500 μl Dichlormethan, Reaktionszeit: 30 min

DC: Petrolether/Essigester 3:1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 40:1 $\rightarrow$ 4:1.

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (518.56)

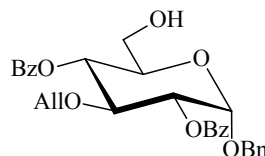
Ausbeute: 37 mg, 44 % d. Th.

Farbloser Sirup

$[\alpha]_D^{20} = +15.3^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

Ber.: C 69.49 H 5.83

Gef.: C 69.59 H 5.89



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10 - 8.06$, $7.64 - 7.59$, $7.51 - 7.46$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), $7.23 - 7.15$ (m, 5 H, Bn-Ar), $5.72 - 5.62$ (m, 1 H, $=\text{CH-}$), 5.32 (d, 1 H, H-1), 5.29 (dd ~ t, 1 H, H-4), 5.14 (dd, 1 H, H-2), $5.10 - 4.92$ (m, 2 H, $=\text{CH}_2$), 4.75 , 4.57 (2 x d, 2 x 1 H, Ph-CH_2), 4.33 (dd ~ t, 1 H, H-3), $4.24 - 4.10$ (m, 2 H, All-OCH₂), 3.95 (ddd ~ dt, 1 H, H-5), 3.71 (dd, 1 H, H-6a), 3.64 (dd, 1 H, H-6b) ppm.

$J_{1,2} = 4.1$, $J_{2,3} = 9.9$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{5,6a} = 2.0$, $J_{5,6b} = 3.8$, $J_{6a,6b} = 12.8$, $J_{\text{Ph-CH}} = 12.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.77$, 165.98 (2 x Bz-CO), $137.41 - 128.22$ (Bn-Ar, Bz-Ar), 133.72 ($=\text{CH-}$), 117.46 ($=\text{CH}_2$), 96.10 (C-1), 77.76 (C-3), 74.40 (All-OCH₂), 74.07 (C-2), 71.61 (C-4), 70.65 (C-5), 70.50 (Ph-CH_2), 61.59 (C-6) ppm.

Methyl-(benzyl-3-O-allyl-2,4-di-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid)-uronat (69)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 4:

- 4.1. 507 mg (666 μmol) **68**, 7 ml Aceton, 1.08 ml Jones-Reagenz (entspricht 2.7 mmol Chromtrioxid), Reaktionszeit: über Nacht
- 4.2. 345 mg Rohprodukt (farbloser Sirup), 90 μl Methanol, 30 ml absol. Dichlormethan, 161 mg (0.78 mmol, 1.2 Äq.) DCC und eine Spatelspitze DMAP

Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 4:1.

$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_9$ (546.57)

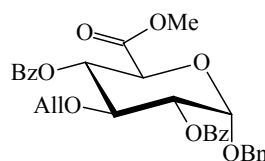
Ausbeute: 258 mg, 71 % d. Th.

Farbloser Sirup

$[\alpha]_D^{20} = +16.5^\circ$ ($c = 0.2$, CHCl_3)

Ber.: C 68.12 H 5.53

Gef.: C 68.01 H 5.41



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08 - 8.03$, $7.63 - 7.57$, $7.50 - 7.43$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), $7.25 - 7.15$ (m, 5 H, Bn-Ar), $5.73 - 5.62$ (m, 1 H, $=\text{CH-}$), 5.45 (dd ~ t, 1 H, H-4), 5.39 (d, 1 H, H-1), 5.18 (dd, 1 H, H-2), $5.13 - 4.95$ (m, 2 H, $=\text{CH}_2$), 4.80 , 4.59 (2 x d, 2 x 1 H, Ph-CH_2), 4.53 (d, 1 H, H-5), 4.30 (dd ~ t, 1 H, H-3), $4.23 - 4.14$ (m, 2 H, All- OCH_2), 3.67 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.2$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{\text{Ph-CH}} = 12.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.94$ (C-6), 165.86 , 165.65 (2 x Bz-CO), $137.04 - 128.22$ (Bn-Ar, Bz-Ar), 133.74 ($=\text{CH-}$), 117.63 ($=\text{CH}_2$), 96.08 (C-1), 76.69 (C-3), 74.37 (All- OCH_2), 73.20 (C-2), 72.15 (C-4), 70.83 (Ph-CH_2), 69.55 (C-5), 53.21 (OCH_3) ppm.

Methyl-(benzyl-2,4-di-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosid)-uronat (70)

Die Deallylierung erfolgt nach AAV 7:

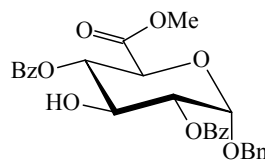
58 mg (106 μmol) **69**, 28 mg (0.34 mmol) Natriumacetat, 19 mg (0.1 mmol) Palladiumchlorid, 900 μl Essigsäure/Wasser (20:1), Reaktionszeit: 2 d

DC: Petrolether/Essigester 3:1.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_9$ (506.51)

Ausbeute: 54 mg Rohprodukt

Hellbrauner Sirup



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.01 - 7.96$, $7.55 - 7.50$, $7.41 - 7.36$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), $7.19 - 7.10$ (m, 5 H, Bn-Ar), 5.33 (d, 1 H, H-5), 5.30 (d, 1 H, H-1), 5.08 (dd, 1 H, H-2), 4.75 , 4.56 (2 x d, 2 x 1 H, Ph-CH_2), $5.51 - 4.42$ (m, 2 H, H-3, H-4), 3.62 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.9$, $J_{4,5} = 9.2$, $J_{\text{Ph-CH}} = 12.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.94$ (C-6), $133.96 - 128.21$ (18 C, Bn-Ar, Bz-Ar), 96.12 (C-1), 73.75 (C-2), 73.24 (C-5), 70.83 (Ph-CH_2), 70.21 (C-3), 69.20 (C-4), 53.28 (OCH_3) ppm.

Methyl-(benzyl-2,4-di-*O*-benzoyl-3-*O*-methoxymethyl- α -D-glucopyranosid)-uronat (71)

Eine Lösung von 49 mg **70** (Rohprodukt) in 650 μ l (7.3 mmol) Formaldehyddimethylacetal wird mit 20 mg (0.14 mmol) Diphosphorpentoxid und zwei Tropfen $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (DC: Petrolether/Essigester 3:1). Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Essigester verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 6:1 gereinigt.

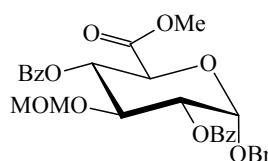
$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ (550.56)

Ausbeute: 26 mg, 50 % d. Th.

bez. **69** (2 Stufen)

Weißer Sirup

$[\alpha]_D^{20} = +7.3^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09 - 8.05$, $7.63 - 7.52$, $7.50 - 7.44$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), $7.28 - 7.17$ (m, 5 H, Bn-Ar), 5.47 (dd, 1 H, H-4), 5.37 (d, 1 H, H-1), 5.21 (dd, 1 H, H-2), 4.80 (d, 1 H, Ph- CH_2), 4.73 , 4.65 (2 x d, 2 x 1 H, OCH_2O), $4.58 - 4.50$ (m, 3 H, H-3, H-5, Ph- CH_2), 3.67 , 3.05 (2 x s, 2 x 3 H, 2 x OCH_3) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.9$, $J_{3,4} = 10.2$, $J_{4,5} = 9.2$, $J_{\text{OCH}_2\text{O}} = 6.8$, $J_{\text{Ph-CH}} = 12.2$ Hz.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 573.16 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 589.47 ($\text{M} + \text{K}$) $^+$

Methyl-(2,4-di-*O*-benzoyl-3-*O*-methoxymethyl-D-glucopyranose)-uronat (72)

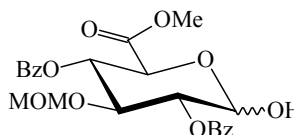
Die Hydrierung erfolgt nach AAV 8:

22 mg (40 μ mol) **71**, 1 ml Essigester, 10 mg Pd/C (10 %), Reaktionszeit: 4 h

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ (460.44)

Ausbeute: 20 mg, quantitativ

Weißer Feststoff



Anomerenverhältnis laut $^1\text{H-NMR}$: $\alpha/\beta = 5:1$

α -Anomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05 - 7.97$, $7.54 - 7.48$, $7.40 - 7.36$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), 5.64 (d, 1 H, H-1), 5.39 (dd ~ t, 1 H, H-4), 5.12 (dd, 1 H, H-2), 4.78 (d, 1 H, OCH_2O), 4.77 (d, 1 H, H-5), 4.60 (d, 1 H, OCH_2O), 4.47 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.56, 3.00 (2 x s, 2 x 3 H, 2 x OCH_3) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.2$, $J_{\text{OCH}_2\text{O}} = 7.1$ Hz.

Im $^1\text{H-NMR}$ lassen sich die meisten Signale des β -Anomers nicht zuordnen, da sie unter denen des α -Anomers liegen oder von zu geringer Intensität sind.

Methyl-(2,4-di-*O*-benzoyl-3-*O*-methoxymethyl- α -D-glucopyranosyl-trichloracetimidat)-uronat (73)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 6:

19 mg (27 μmol) **72**, 0.5 ml absol. Dichlormethan, 35 μl (0.35 mmol) Trichloracetonitril und 5 μl (0.18 Äq.) 1 M DBU-Lösung in Dichlormethan, Reaktionszeit: 4 h

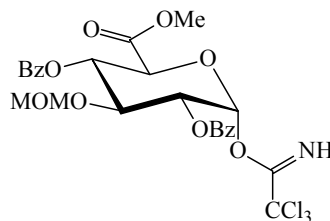
DC: Petrolether/Essigester 3:1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 6:1.

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_{10}$ (604.83)

Ausbeute: 18 mg, 74 % d. Th.

Farbloser Sirup

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.4^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.65$ (s, 1 H, NH), $8.11 - 8.02$, $7.63 - 7.55$, $7.50 - 7.40$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), 6.78 (d, 1 H, H-1), 5.56 (dd ~ t, 1 H, H-4), 4.48 (dd, 1 H, H-2), 4.73, 4.68 (2 x d, 2 x H, OCH_2O), 4.63 (d, 1 H, H-5), 4.56 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.66, 3.05 (2 x s, 2 x 3 H, 2 x OCH_3) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.9$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{\text{OCH}_2\text{O}} = 7.1$ Hz.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 627.53 (M + Na)⁺, 643.36 (M + K)⁺

Allyl-3-*O*-benzoyl-6-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (74)

a) Abspaltung der Isopropylidengruppen:

Eine Lösung von 3.93 g (10.8 mmol) 3-*O*-Benzoyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**52**)¹⁴⁷ in 30 ml Dioxan und 4 ml 2 N Salzsäure wird bei 80 °C über Nacht gerührt (DC: Essigester/Methanol 3:1). Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, filtriert, codestillativ mit Toluol unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und das Rohprodukt als brauner Schaum (2.81 g) erhalten.

b) Allyl-Glycosylierung:

Zu 13 ml Allylalkohol werden bei 0 °C 2.2 ml Acetylchlorid getropft und 1 h gerührt. Nach der Zugabe von 2.77 g 3-*O*-Benzoyl-D-glucose (Rohprodukt) in 13 ml Allylalkohol wird noch 4 h bei 70 °C gerührt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, filtriert, codestillativ mit Toluol unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und das Rohprodukt als brauner Sirup (2.64 g) erhalten

c) Die Tritylierung erfolgt nach AAV 2:

2.64 g Rohprodukt, 40 ml Pyridin, 5.8 g (21 mmol, 2.9 Äq.) Tritylchlorid und eine Spatelspitze DMAP

DC: Petrolether/Essigester 2: 1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 40:1 → 4:1.

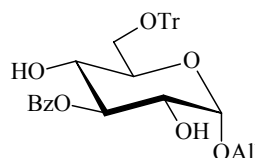
C₃₄H₃₂O₇ (552.62)

Ausbeute: 1.55 g, 26 % d. Th.

bez. **52** (3 Stufen)

Weißer Schaum

$[\alpha]_D^{20} = +36.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 – 8.11, 7.64 – 7.58, 7.52 – 7.46 (3 x m, 5 H, Bz-Ar), 7.40 – 7.25 (m, 15 H, Tr-Ar), 6.05 – 5.93 (m, 1 H, =CH-), 5.41 – 5.27 (m, 3 H, =CH₂, H-3), 5.04 (d, 1 H, H-1), 4.35 – 4.09 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.95 – 3.77 (m, 3 H, H-2, H-4, H-5), 3.50 – 3.42 (m, 2 H, H-6a, H-6b) ppm.

$J_{1,2} = 4.1$, $J_{5,6a} = 4.1$, $J_{5,6b} = 5.1$, $J_{6a,6b} = 10.6$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 146.87 (Ph_3C), 133.49 ($=\text{CH}-$), 133.27 – 127.26 (Bn-Ar, Tr-Ar), 118.34 ($=\text{CH}_2$), 97.59 (C-1), 76.70 (C-3), 71.67, 70.88, 69.43 (C-2, C-4, C-5), 68.90 (All- OCH_2), 62.14 (C-6) ppm.

Allyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (75) und Allyl-3-*O*-benzoyl-2,4-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (76)

a) Benzylierung:

716 mg (1.26 mmol) **74** werden unter Schutzgas in 14 ml absol. DMF gelöst, bei 0 °C portionsweise mit 155 mg (3.87 mmol) Natriumhydrid (60 %) versetzt und 1 h gerührt. Anschließend werden 610 μl (5.2 mmol) Benzylbromid bei 0 °C hinzugegeben und unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt (DC: Petrolether/Essigester 3:1). Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt.

b) Die Tritylabspaltung erfolgt nach AAV 3:

1 g Rohprodukt (brauner Sirup), 20 ml Dichlormethan, 2 x 300 μl TFA in jeweils 3 ml Dichlormethan, zweite TFA-Zugabe nach 1 h, Reaktionszeit: 2 h

Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 40:1 $\rightarrow$ 5:1.

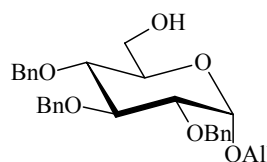
75 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (490.60)

Ausbeute: 194 mg, 31 % d. Th.

Gelber Sirup

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.5^\circ$ ($c = 2.0$, CHCl_3)

Lit.:¹⁹² $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44.1^\circ$ ($c = 2.56$, CHCl_3)

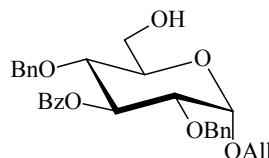


76 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (504.58)

Ausbeute: 174 mg, 27 % d. Th.

Gelber Sirup

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.3^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3)



75

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 – 7.26 (m, 15 H, Bn-Ar), 5.97 – 5.85 (m, 1 H, $=\text{CH}-$), 5.34 – 5.17 (m, 2 H, $=\text{CH}_2$), 5.00, 4.89, 4.84, 4.78, 4.66, 4.64 (6 x d, 6 x 1 H, 3 $\text{Ph}-\text{CH}_2$), 4.79

(d, 1 H, H-1), 4.18 – 3.96 (m, 3 H, All-OCH₂, H-3), 3.78 – 3.67 (m, 3 H, H-5, H-6a, H-6b), 3.56 – 3.49 (m, 2 H, H-2, H-4) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.2$, $J_{\text{Ph-CH}} = 10.7$, 11.2, 12.2 Hz.

Das ¹H-NMR-Spektrum ist mit dem Literaturspektrum¹⁹² identisch.

76

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.09 - 8.03$, $7.59 - 7.53$, $7.49 - 7.43$ (3 x m, 5 H, Bz-Ar), $7.21 - 7.10$ (m, 10 H, Bn-Ar), $5.99 - 5.87$ (m, 1 H, =CH-), 5.85 (dd ~ t, 1 H, H-3), $5.36 - 5.19$ (m, 2 H, =CH₂), 4.88 (d, 1 H, H-1), $4.60 - 4.50$ (m, 4 H, 4 x Ph-CH₂), $4.20 - 3.97$ (m, 2 H, All-OCH₂), $3.84 - 3.71$ (m, 4 H, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 3.56 (dd, 1 H, H-2) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{3,4} = 9.7$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 133.64$ (=CH-), $132.64 - 127.80$ (Bn-Ar, Bz-Ar), 118.34 (=CH₂), 95.54 (C-1), 76.71 (C-2), 75.78 , 74.22 (C-4, C-5), 74.51 (All-OCH₂), 72.46 (Ph-CH₂), 70.70 (C-3), 68.53 (Ph-CH₂), 61.58 (C-6) ppm.

Methyl-(allyl-2,4-di-O-benzyl-3-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid)-uronat (77)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 4:

- 4.1. 161 mg (319 μ mol) **76** in 3.3 ml Aceton, 520 μ l Jones-Reagenz (entspricht 1.3 mmol Chromtrioxid), Reaktionszeit: über Nacht
- 4.2. 64 mg Rohprodukt (weißer Feststoff), 8 ml absol. Dichlormethan, 50 μ l absol. Methanol, eine Spatelspitze DMAP, 30 mg (0.15 mmol, 1.2 Äq.) DCC

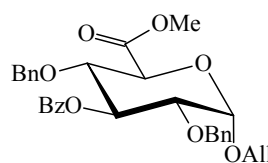
Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 6:1.

C₃₁H₃₂O₈ (532.59)

Ausbeute: 13 mg, 8 % d. Th.

Farbloser Sirup

$[\alpha]_D^{20} = +15.3^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 – 8.00, 7.62 – 7.56, 7.49 – 7.43 (3 x m, 5 H, Bz-Ar), 7.20 – 7.08 (m, 10 H, Bn-Ar), 6.01 – 5.89 (m, 1 H, =CH-), 5.84 (dd ~ t, 1 H, H-3), 5.40 – 5.20 (m, 2 H, =CH₂), 4.92 (d, 1 H, H-1), 4.55 – 4.48 (m, 4 H, 4 x Ph-CH₂), 4.37 (d, 1 H, H-5), 4.24 – 4.02 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.92 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.65 (dd, 1 H, H-2) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 9.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.74 (C-6), 133.64 (=CH-), 133.47 – 127.03 (Bn-Ar, Bz-Ar), 118.94 (=CH₂), 96.31 (C-1), 78.43 (C-4), 76.96 (C-2), 74.82 (All-OCH₂), 73.82 (C-3), 73.07 (Ph-CH₂), 70.52 (C-5), 69.25 (Ph-CH₂), 53.01 (OCH₃) ppm.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 555.01 (M + Na)⁺, 571.23 (M + K)⁺

4-Methoxyphenyl-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-allyl- β -D-glucopyranosid (78)

Eine Lösung von 3.02 g (7.78 mmol) peracetylierter 3-*O*-Allyl- β -D-glucose (**48**)¹⁴⁵ und 1.21 g (9.73 mmol, 1.25 Äq.) 4-Methoxyphenol in 20 ml absol. Dichlormethan wird bei 0 °C unter Schutzgas tropfenweise mit 1.2 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ versetzt. Nach 24 h Rühren bei 0 °C (DC: Toluol/Essigester 2:1) wird der Reaktionsansatz mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 4:1 → 2:1 gereinigt.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ (452.46)

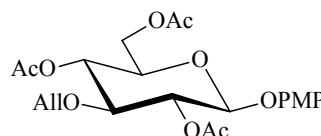
Ausbeute: 3.08 g, 87 % d. Th.

Weißer Kristalle, Smp.: 63-64 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.4^\circ$ (c = 0.25, CHCl_3)

Ber.: C 58.40 H 6.24

Gef.: C 58.17 H 6.30



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.97 – 6.79 (m, 4 H, PMP-Ar), 5.84 – 5.74 (m, 1 H, =CH-), 5.25 – 5.10 (m, 4 H, =CH₂, H-2, H-4), 4.85 (d, 1 H, H-1), 4.24 (dd, 1 H, H-6a), 4.15 (dd, 1 H, H-6b), 4.11 – 4.08 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (ddd, 1 H, H-5), 3.66 (dd, 1 H, H-3), 2.12, 2.10, 2.08 (3 x s, 3 x 3 H, 3 x CH₃CO) ppm.

$J_{1,2}$ = 8.1, $J_{2,3}$ = 9.2, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{5,6a}$ = 5.6, $J_{5,6b}$ = 2.6, $J_{6a,6b}$ = 12.2 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.14, 169.71, 169.54 (3 x CH₃C=O), 156.05 – 114.93 (PMP-Ar), 134.58 (=CH-), 117.57 (=CH₂), 100.92 (C-1), 80.11 (C-3), 73.19 (All-OCH₂), 72.76, 72.64 (C-2, C-5), 69.92 (C-4), 62.77 (C-6), 56.08 (OCH₃), 21.32, 21.28, 21.17 (3 x CH₃CO) ppm.

4-Methoxyphenyl-3-*O*-allyl- β -D-glucopyranosid (79)

3.05 g (6.74 mmol) **78** werden nach AAV 1 deacetyliert.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (326.35)

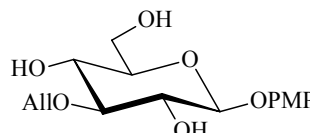
Ausbeute: 2.06 g, 94 % d. Th.

Weißer Feststoff, Smp.: 146 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -60.0° (c = 0.25, CHCl_3)

Ber.: C 58.89 H 6.79

Gef.: C 58.75 H 6.66



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.00 – 6.82 (m, 4 H, PMP-Ar), 6.04 – 5.94 (m, 1 H, =CH-), 5.32 – 5.21 (m, 2 H, =CH₂), 4.83 (d, 1 H, H-1), 4.53 – 4.26 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.94 (dd, 1 H, H-6a), 3.81 (dd, 1 H, H-6b), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.71 (dd ~ t, 1 H, H-2^a), 3.65 (dd ~ t, 1 H, H-4^a), 3.49 (ddd, 1 H, H-5), 3.42 (dd ~ t, 1 H, H-3) ppm.

$J_{1,2}$ = 7.6, $J_{2,3}$ = 9.2, $J_{3,4}$ = 9.2, $J_{4,5}$ = 9.2, $J_{5,6a}$ = 3.3, $J_{5,6b}$ = 5.1, $J_{6a,6b}$ = 12.0 Hz.

^a Zuordnung ggf. vertauscht.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.05 – 115.09 (PMP-Ar), 135.33 (=CH-), 117.97 (=CH₂), 102.34 (C-1), 83.87 (C-3), 75.86 (C-5), 74.64, 70.55 (C-2, C-4), 74.23 (OCH₂), 63.00 (C-6), 56.08 (OCH₃) ppm.

4-Methoxyphenyl-3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-benzoyl-6-*O*-trityl- β -D-glucopyranosid (80)

a) Die Tritylierung erfolgt nach AAV 2 ohne Aufarbeitung:

208 mg (637 μmol) **79**, 598 mg (2.15 mmol, 4.4 Äq.) Tritylchlorid und eine Spatelspitze DMAP in 4 ml absol. Pyridin

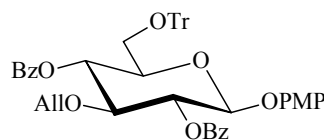
b) Anschließend wird das Rohprodukt benzoyliert:

Dazu wird der Reaktionsansatz mit 1 ml Dichlormethan verdünnt und 0.3 ml (2.6 mmol) Benzoylchlorid bei 0 °C versetzt und unter Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch auf Eis gegossen und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und codestillativ mit Toluol unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 40:1 $\rightarrow$ 6:1 gereinigt.

$\text{C}_{49}\text{H}_{44}\text{O}_9$ (776.88)

Ausbeute: 360 mg, 73 % d. Th.

Weißer Schaum



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 – 7.98, 7.79 – 7.75 (2 x m, 6 H, Bz-Ar), 7.58 – 7.03 (m, 19 H, Bz-Ar, Tr-Ar), 7.02 – 6.67 (m, 4 H, PMP-Ar), 5.55 – 5.43 (m, 2 H, =CH-, H-2), 5.29 (dd ~ t, 1 H, H-4), 5.00 (d, 1 H, H-1), 4.97 – 4.79 (m, 2 H, =CH₂), 3.98 – 3.92 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.87 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.70 (ddd, 1 H, H-5), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.31 (dd, 1 H, H-6a), 3.14 (dd, 1 H, H-6b) ppm.

$J_{1,2} = 8.1$, $J_{2,3} = 9.4$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{5,6a} = 6.8$, $J_{5,6b} = 2.3$, $J_{6a,6b} = 10.4$ Hz.

Da die Substanz zur Zersetzung neigt, konnten weitere analytische Daten nicht aufgenommen werden.

4-Methoxyphenyl-3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosid (81)

Die Tritylabspaltung erfolgt nach AAV 3:

159 mg (205 μ mol) **80** in 3 ml Dichlormethan, 60 μ l TFA in 800 μ l Dichlormethan,
Reaktionszeit: 30 min

DC: Petrolether/Essigester 1:1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 40:1 $\rightarrow$ 1:1.

$C_{30}H_{30}O_9$ (534.56)

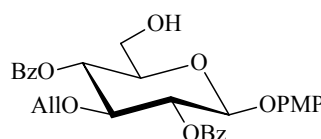
Ausbeute: 88 mg, 81 % d. Th.

Weißer Feststoff, Smp.: 155 °C

$[\alpha]_D^{20} = -19.0^\circ$ ($c = 0.2$, $CHCl_3$)

Ber.: C 67.41 H 5.66

Gef.: C 67.20 H 5.66



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.11 - 8.05$, $7.64 - 7.57$, $7.51 - 7.43$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), $6.93 - 6.85$ (m, 4 H, PMP-Ar), $5.65 - 5.56$ (m, 1 H, =CH-), 5.54 (dd, 1 H, H-2), 5.38 (dd ~ t, 1 H, H-4), 5.14 (d, 1 H, H-1), $5.08 - 4.91$ (m, 2 H, =CH₂), $4.15 - 4.04$ (m, 3 H, H-3, All-OCH₂), $3.84 - 3.72$ (m, 3 H, H-5, H-6a, H-6b), 3.74 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

$J_{1,2} = 7.6$, $J_{2,3} = 9.2$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.2$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 166.16 - 151.52$ (2 x Bz-CO, 2 x PMP-Ar), 134.58 (=CH-), $134.08 - 128.88$ (Bz-Ar), $119.03 - 114.96$ (PMP-Ar), 117.91 (=CH₂), 101.10 (C-1), 79.77 (C-3), 75.41 (C-5), 73.67 (All-OCH₂), 73.56 (C-2), 71.13 (C-4), 62.08 (C-6), 56.02 (OCH₃) ppm.

Methyl-(4-methoxyphenyl-3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosid)-uronat (82)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 4:

- 4.1. 616 mg (1.15 mmol) **81** in 17 ml Aceton, 2.3 ml Jones-Reagenz (entspricht 5.8 mmol Chromtrioxid), Reaktionszeit: 5 h
- 4.2. 562 mg Rohprodukt (gelber Schaum), 50 ml absol. Dichlormethan, 240 μ l Methanol, Spatelspitze DMAP, 32 mg (0.16 mmol, 1.2 Äq.) DCC

Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 4:1.

$C_{31}H_{30}O_{10}$ (562.57)

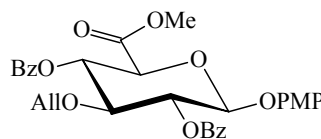
Ausbeute: 317 mg, 50 % d. Th.

Weißer Kristalle, Smp.: 154 °C

$[\alpha]_D^{20} = -16.0^\circ$ ($c = 0.2$, $CHCl_3$)

Ber.: C 66.19 H 5.37

Gef.: C 65.40 H 5.52



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.10 - 8.03$, $7.65 - 7.56$, $7.49 - 7.43$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), $6.97 - 6.73$ (m, 4 H, PMP-Ar), $5.68 - 5.50$ (m, 3 H, =CH-, H-2, H-4), 5.17 (d, 1 H, H-1), $5.12 - 4.96$ (m, 2 H, =CH₂), 4.30 (d, 1 H, H-5), $4.13 - 4.10$ (m, 2 H, All-OCH₂), 4.07 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.74 , 3.67 (2 x s, 2 x 3 H, 2 x OCH₃) ppm.

$J_{1,2} = 7.6$, $J_{2,3} = 8.6$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.2$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 167.90 - 151.50$ (2 x Bz-CO, C-6, 2 x PMP-Ar), 134.47 (=CH-), $130.21 - 128.93$ (Bz-Ar), $119.46 - 114.90$ (PMP-Ar), 119.46 (=CH₂), 101.22 (C-1), 78.94 (C-3), 73.56 (C-5), 73.47 (All-OCH₂), 73.27 (C-2), 71.67 (C-4), 56.03 , 53.28 (2 x OCH₃) ppm.

Methyl-(3-O-allyl-2,4-di-O-benzoyl- α/β -D-glucopyranose)-uronat (83)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 5:

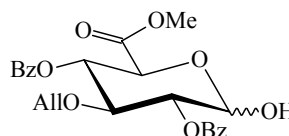
309 mg (549 μ mol) **82**, 3.8 ml Toluol, 5.7 ml Acetonitril, 3.8 ml Wasser, 1.5 g (2.8 mmol, 5 Äq.) Cer(IV)-ammoniumnitrat, Reaktionszeit: 30 min

DC: Petrolether/Essigester 2:1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 4:1 $\rightarrow$ 3:1.

$C_{24}H_{24}O_9$ (456.45)

Ausbeute: 216 mg, 86 % d. Th.

Gelber Feststoff



Anomerenverhältnis laut 1H -NMR: $\alpha/\beta = 5:1$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 – 8.02, 7.60 – 7.55, 7.46 – 7.39 (3 x m, 20 H, Bz-Ar), 5.74 (d, 1 H, H-1 α), 5.72 – 5.66 (m, 2 H, 2 x =CH-), 5.53 (dd ~t, 1 H, H-4 β), 5.46 (dd ~t, 1 H, H-4 α), 5.21 (dd, 1 H, H-2 β), 5.18 – 5.01 (m, 5 H, 2 x =CH₂, H-2 α), 4.96 (d, 1 H, H-1 β), 4.74 (d, 1 H, H-5 α), 4.30 (dd ~t, 1 H, H-3 α), 4.20 – 4.14 (m, 4 H, 2 x All-OCH₂), 4.07 (dd ~t, 1 H, H-3 β), 3.69, 3.67 (2 x s, 2 x 3 H, 2 x OCH₃) ppm.

α -Anomer: $J_{1,2}$ = 3.6, $J_{2,3}$ = 8.6, $J_{3,4}$ = 8.2, $J_{4,5}$ = 8.7 Hz.

β -Anomer: $J_{1,2}$ = 7.1, $J_{2,3}$ = 8.1, $J_{3,4}$ = 8.7, $J_{4,5}$ = 8.2 Hz.

α -Anomer: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.18 – 165.76 (2 x Bz-CO, C-6), 134.57 (=CH-), 133.86 – 128.89 (Bz-Ar), 117.90 (=CH₂), 90.61 (C-1), 75.68 (C-3), 74.04 (All-OCH₂), 72.79 (C-2), 71.31 (C-4), 70.06 (C-5), 53.19 (OCH₃) ppm.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ lassen sich die Signale des β -Anomers nicht zuordnen, da sie unter denen des α -Anomers liegen oder von zu geringer Intensität sind.

Methyl-(3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-trichloracetimidat)-uronat (**84**)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 6:

216 mg (473 μmol) **83**, 460 μl (4.55 mmol) Trichloracetonitril, 3 ml absol. Dichlormethan, 80 μl (0.18 Äq.) 1 M DBU-Lösung in Dichlormethan, Reaktionszeit: 2 h

Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 6:1.

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_9$ (600.84)

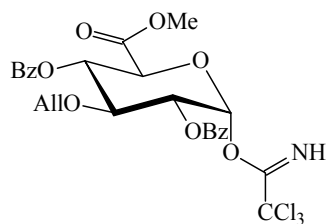
Ausbeute: 220 mg, 77 % d. Th.

Weißer Schaum

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 59.6° (c = 0.5, CHCl_3)

Ber.: C 51.98 H 4.03 N 2.33

Gef.: C 52.20 H 4.08 N 2.40



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.83 (s, 1 H, NH), 8.08 – 8.02, 7.63 – 7.57, 7.49 – 7.42 (3 x m, 10 H, Bz-Ar), 6.79 (d, 1 H, H-1), 5.73 – 5.62 (m, 1 H, =CH-), 5.55 (dd ~ t, 1 H, H-4), 5.45 (dd, 1 H, H-2), 5.15 – 4.95 (m, 2 H, =CH₂), 4.62 (d, 1 H, H-5), 4.35 (dd ~ t, 1 H, H-3), 4.20 – 4.17 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.67 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.96 – 161.50 (2 x Bz-CO, C-6, C=NH), 134.53 (=CH-), 133.94 – 128.92 (Bz-Ar), 118.10 (=CH₂), 93.60 (C-1), 76.10 (C-3), 74.43 (All-OCH₂), 71.92 (C-2), 71.66 (C-5), 71.42 (C-4), 53.38 (OCH₃) ppm.

4-Methoxyphenyl-3-O-allyl-2,4-di-O-pivaloyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranosid (85)

a) Die Tritylierung erfolgt nach AAV 2 ohne Aufarbeitung:

488 mg (1.5 mmol) **79**, 1.51 mg (5.41 mmol, 3.6 Äq.) Tritylchlorid, eine Spatelspitze DMAP, 9 ml absol. Pyridin

b) Anschließend wird das Rohprodukt pivaloyliert:

Dazu wird der Reaktionsansatz mit 2 ml Dichlormethan verdünnt und mit 1.1 ml (9.0 mmol) Pivaloylchlorid bei 0 °C versetzt und unter Erwärmen auf Raumtemperatur 5 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird das nicht umgesetzte Reagenz abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und mit Toluol codestilliert. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und codesillativ mit Toluol unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 850 mg Rohprodukt

Für analytische Zwecke wird eine kleine Menge säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 40:1 → 8:1 gereinigt.

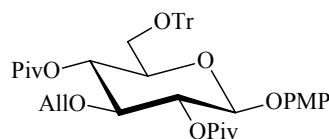
$\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{O}_9$ (736.90)

Weißer Feststoff, Smp.: 136 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.5^\circ$ (c = 0.1, CHCl_3)

Ber.: C 73.35 H 7.11

Gef.: C 73.83 H 7.32



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.35$, $7.24 - 7.08$, $6.75 - 6.71$ (3 x m, 19 H, PMP-Ar, Tr-Ar), $5.71 - 5.66$ (m, 1 H, $=\text{CH-}$), 5.23 (dd, 1 H, H-2), $5.11 - 4.98$ (m, 2 H, $=\text{CH}_2$), 4.90 (dd ~ t, 1 H, H-4), 4.85 (d, 1 H, H-1), $3.98 - 3.94$ (m, 2 H, All- OCH_2), $3.70 - 3.61$ (m, 2 H, H-3, H-5), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 3.26 (dd, 1 H, H-6a), 2.86 (dd, 1 H, H-6b), 1.18 , 0.85 (2 x s, 2 x 9 H, 2 x $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ppm.

$J_{1,2} = 8.1$, $J_{2,3} = 9.5$, $J_{3,4} = 9.4$, $J_{4,5} = 9.9$, $J_{5,6a} = 8.1$, $J_{5,6b} = 1.8$, $J_{6a,6b} = 10.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.88 - 155.82$ (2 x Piv-CO, 2 x PMP-Ar), 144.02 (Ph_3C), 134.53 ($=\text{CH-}$), $129.14 - 127.43$ (18 C, Tr-Ar), $118.97 - 114.92$ (PMP-Ar), 117.22 ($=\text{CH}_2$), 101.32 (C-1), 80.54 (C-3), 75.20 (C-5), 74.64 (OCH_2), 73.08 (C-2), 70.11 (C-4), 63.06 (C-6), 56.02 (OCH_3), 39.28 , 39.08 (2 x $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), $27.65 - 27.28$ (2 x $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ppm.

4-Methoxyphenyl-3-O-allyl-2,4-di-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosid (86)

Die Tritylabsplattung erfolgt nach AAV 3:

Rohprodukt aus Versuch **85** (~ 850 mg), 16 ml Dichlormethan, 750 μl TFA in 5 ml Dichlormethan, Reaktionszeit: 30 min

DC: Petrolether/Essigester 1:1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 40:1 $\rightarrow$ 3:1.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_9$ (494.58)

Ausbeute: 149 mg, 26 % d. Th.

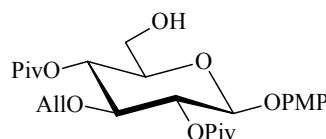
bez. **79** (3 Stufen)

Weißer Feststoff, Smp.: 107°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.4^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

Ber.: C 63.14 H 7.74

Gef.: C 63.25 H 7.75



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.92 - 6.78$ (m, 4 H, PMP-Ar), $5.82 - 5.72$ (m, 1 H, $=\text{CH-}$), 5.26 (dd, 1 H, H-2), $5.23 - 5.09$ (m, 2 H, $=\text{CH}_2$), 5.05 (dd ~ t, 1 H, H-4), 4.92 (d, 1 H, H-1), $4.12 - 4.06$ (m, 2 H, All- OCH_2), 3.79 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.68 (dd, 1 H, H-6a), $3.62 - 3.52$ (m, 2 H, H-5, H-6b), 1.23 , 1.22 (2 x s, 2 x 9 H, 2 x $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ppm.

$J_{1,2} = 8.1$, $J_{2,3} = 9.4$, $J_{3,4} = 9.4$, $J_{4,5} = 9.4$, $J_{5,6a} = 2.0$, $J_{5,6b} = 5.3$, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.17 - 151.52$ (2 x Piv-CO, 2 x PMP-Ar), 134.41 (=CH-), 118.51 – 114.98 (PMP-Ar), 117.29 (=CH₂), 100.87 (C-1), 80.06 (C-3), 75.19 (C-5), 73.01 (All-OCH₂), 72.68 (C-2), 70.13 (C-4), 62.03 (C-6), 56.02 (OCH₃), 27.58 – 27.53 (2 x (CH₃)₃C) ppm.

Methyl-(4-methoxyphenyl-3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosid)-uronat (87)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 4:

- 4.1. 1.42 g (2.87 mmol) **86** in 44 ml Aceton, 5.75 ml Jones-Reagenz (entspricht 14.4 mmol Chromtrioxid), Reaktionszeit: 4 h
- 4.2. 1.4 g Rohprodukt (gelber Feststoff), 90 ml absol. Dichlormethan, 640 μl Methanol, eine Spatelspitze DMAP und 680 mg (3.30 mmol, 1.2 Äq.) DCC

Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 5:1.

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$ (522.59)

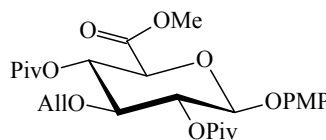
Ausbeute: 1.04 g, 72 % d. Th.

Weißer Feststoff, Smp.: 133 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.0^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3)

Ber.: C 62.06 H 7.33

Gef.: C 62.07 H 7.34



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.94 - 6.77$ (m, 4 H, PMP-Ar), 5.83 – 5.72 (m, 1 H, =CH-), 5.32 – 5.26 (m, 2 H, H-2, H-4), 5.23 – 5.09 (m, 2 H, =CH₂), 4.92 (d, 1 H, H-1), 4.16 – 4.08 (m, 2 H, All-OCH₂), 4.04 (d, 1 H, H-5), 3.78 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.75, 3.71 (2 x s, 2 x 3 H, 2 x OCH₃), 1.22, 1.21 (2 x s, 2 x 9 H, 2 x (CH₃)₃C) ppm.

$J_{1,2} = 7.9$, $J_{2,3} = 9.2$, $J_{3,4} = 9.4$, $J_{4,5} = 9.7$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.13$, 176.86 (2 x Piv-CO), 167.82 (C-6), 156.09, 151.48 (2 x PMP-Ar), 134.34 (=CH-), 119.02 – 114.94 (PMP-Ar), 117.46 (=CH₂), 101.11 (C-1), 79.65 (C-3), 73.64 (C-5), 73.12 (All-OCH₂), 72.30 (C-2), 70.94 (C-4), 56.02, 53.20 (2 x OCH₃), 39.25, 39.17 (2 x (CH₃)₃C), 27.60 – 27.52 (2 x (CH₃)₃C) ppm.

Methyl-(3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-pivaloyl- α/β -D-glucopyranose)-uronat (88)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 5:

1.00 g (1.91 mmol) **87**, 13 ml Toluol, 19 ml Acetonitril, 13 ml Wasser, 5.22 g

(9.53 mmol, 5 Äq.) Cer(IV)-ammoniumnitrat, Reaktionszeit: 45 min

DC: Petrolether/Essigester 2:1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 5:1.

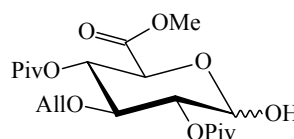
$C_{20}H_{32}O_9$ (416.47)

Ausbeute: 666 mg, 84 % d. Th.

Gelber Feststoff

Ber.: C 57.68 H 7.74

Gef.: C 57.89 H 7.80



Anomerenverhältnis laut $^1\text{H-NMR}$: $\alpha/\beta = 4:1$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87 - 5.74$ (m, 2 H, 2 x =CH-), 5.57 (d, 1 H, H-1 α), 5.24 - 5.07 (m, 6 H, 2 x =CH₂, H-4 α , H-4 β), 4.88 (dd, 1 H, H-2 β), 4.79 (dd, 1 H, H-2 α), 4.66 (d, 1 H, H-1 β), 4.48 (d, 1 H, H-5 α), 4.22 - 4.10 (m, 4 H, 2 x All-OCH₂), 4.00 (dd ~ t, 1 H, H-3 α), 4.00 (d, 1 H, H-5 β), 3.76 (dd ~ t, 1 H, H-3 β), 3.72, 3.70 (2 x s, 2 x 3 H, 2 x OCH₃), 1.24, 1.23, 1.22, 1.21 (4 x s, 4 x 9 H, 4 x (CH₃)₃C) ppm.

α -Anomer: $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 9.9$ Hz.

β -Anomer: $J_{1,2} = 7.9$, $J_{2,3} = 9.3$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.9$ Hz.

α -Anomer: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.13$, 176.86 (2 x Piv-CO), 167.82 (C-6), 134.57 (=CH-), 117.27 (=CH₂), 96.54 (C-1), 79.09 (C-3), 74.31 (All-OCH₂), 73.28 (C-2), 71.23 (C-4), 69.08 (C-5), 53.25 (OCH₃), 27.53 - 27.47 (2 x (CH₃)₃C) ppm.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ lassen sich die Signale des β -Anomers nicht zuordnen, da sie unter denen des α -Anomers liegen oder von zu geringer Intensität sind.

Methyl-(3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-pivaloyl- α -D-glucopyranosyl-trichloracetimidat)-uronat (**89**)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 6:

656 mg (1.58 mmol) **88**, 1.52 ml (15.8 mmol) Trichloracetonitril, 8 ml absol. Dichlormethan, 200 μ l (0.12 Äq.) 1 M DBU-Lösung in Dichlormethan, Reaktionszeit: 2 h

Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 7:1.

$C_{22}H_{32}Cl_3NO_9$ (560.85)

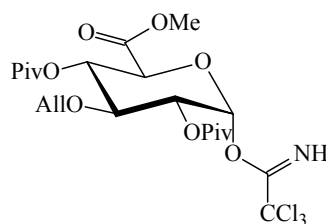
Ausbeute: 774 mg, 88 % d. Th.

Farbloser Sirup

$[\alpha]_D^{20} = +35.7^\circ$ (c = 0.5, $CHCl_3$)

Ber.: C 47.11 H 5.75 N 2.50

Gef.: C 47.25 H 5.82 N 2.61



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.69 (s, 1 H, NH), 6.65 (d, 1 H, H-1), 5.87 – 5.75 (m, 1 H, =CH-), 5.23 – 5.07 (m, 4 H, =CH₂, H-2, H-4), 4.38 (d, 1 H, H-5), 4.19 – 4.14 (m, 2 H, All-OCH₂), 4.04 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 1.22, 1.19 (2 x s, 2 x 9 H, 2 x (CH₃)₃C) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 10.2$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 134.30 (=CH-), 117.51 (=CH₂), 93.36 (C-1), 76.36 (C-3), 74.27 (All-OCH₂), 71.70 (C-2), 71.70 (C-5), 70.72 (C-4), 53.27 (OCH₃), 27.53 – 27.49 (2 x (CH₃)₃C) ppm.

4-Methoxyphenyl-3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**90**)

a) Die Tritylierung erfolgt nach AAV 2:

2.06 g (6.32 mmol) **79**, 6.0 g (22 mmol, 3.4 Äq.) Tritylchlorid, 3 Spatelspitzen DMAP und 30 ml absol. Pyridin (DC: Toluol/Essigester 1:1)

b) Anschließend wird das Rohprodukt benzyliert:

Dazu wird der in 45 ml absol. DMF gelöste Rückstand (~ 2 g, hellbrauner Schaum) unter Schutzgas bei 0 °C portionsweise mit 350 mg (13.5 mmol) Natriumhydrid (60 %) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur werden langsam unter Wasserkühlung 1.6 ml (14 mmol) Benzylbromid zugetropft. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (DC: Petrolether/Essigester 3:1) und zur Aufarbeitung vorsichtig mit Methanol gequenchet. Die Lösung wird eingeeengt, mit n-Butanol/Wasser codestilliert, in Essigester aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Toluol codestilliert.

c) Die Tritylabspaltung wird gemäß AAV 3 durchgeführt:

3.9 g Rohprodukt in 35 ml Dichlormethan, 5 x 800 µl TFA in jeweils 3 ml Dichlormethan, Reaktionszeit: 6 h

Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 40:1 → 3:1.

C₃₀H₄₄O₇ (516.68)

Ausbeute: 1.23 g, 38 % d. Th.

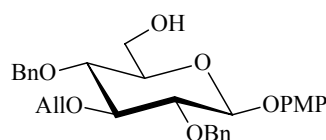
bez. **79** (3 Stufen)

Weißer Feststoff, Smp.: 118 °C

$[\alpha]_D^{20} = -20.0^\circ$ (c = 0.2, CHCl₃)

Ber.: C 71.13 H 6.76

Gef.: C 70.85 H 6.69



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.26 (m, 10 H, Bn-Ar), 7.00 – 6.81 (m, 4 H, PMP-Ar), 6.02 – 5.92 (m, 1 H, =CH-), 5.33 – 5.15 (m, 2 H, =CH₂), 5.00 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.91 (d, 1 H, H-1), 4.88, 4.80, 4.66 (3 x d, 3 x 1 H, 3 x Ph-CH₂), 4.44 – 4.27 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.86 (dd, 1 H, H-6a), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (dd, 1 H, H-6b), 3.61 – 3.53 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 3.41 (ddd, 1 H, H-5) ppm.

J_{1,2} = 7.3, J_{5,6a} = 2.8, J_{5,6b} = 4.8, J_{6a,6b} = 12.0, 2 x J_{Ph-CH} = 10.9 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.83, 151.52 (2 x PMP-Ar), 135.45 (=CH-), 128.95 – 128.22 (Bn-Ar), 118.54 – 115.11 (PMP-Ar), 117.27 (=CH₂), 102.89 (C-1), 84.57, 82.38, 77.75 (C-2, C-3, C-4), 75.63 (C-5), 75.55, 75.52 (2 x Ph-CH₂), 74.94 (All-OCH₂), 62.47 (C-6), 56.09 (OCH₃) ppm.

Methyl-(4-methoxyphenyl-3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid)-uronat (91)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 4:

- 4.1. 1.22 g (2.37 mmol) **90** in 36 ml Aceton, 4.7 ml Jones-Reagenz (entspricht 11.8 mmol Chromtrioxid), Reaktionszeit: 4 h
- 4.2. 1.1 g Rohprodukt (hellbrauner Sirup), 70 ml absol. Dichlormethan, 500 μ l Methanol, eine Spatelspitze DMAP und 516 mg (2.5 mmol, 1.2 Äq.) DCC

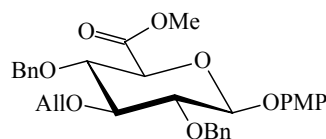
Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 6:1.

$C_{31}H_{44}O_8$ (544.69)

Ausbeute: 923 mg, 71 % d. Th.

Hellgelber Sirup

$[\alpha]_D^{20} = +27.4^\circ$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.39 - 7.26$ (m, 10 H, Bn-Ar), $7.01 - 6.80$ (m, 4 H, PMP-Ar), $6.02 - 5.90$ (m, 1 H, =CH-), $5.32 - 5.14$ (m, 2 H, =CH₂), 4.99 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.89 (d, 1 H, H-1), $4.83, 4.80, 4.63$ (3 x d, 3 x 1 H, 3 x Ph-CH₂), $4.43 - 4.27$ (m, 2 H, All-OCH₂), 3.94 (d, 1 H, H-5), 3.85 (dd ~ t, 1 H, H-4), $3.77, 3.70$ (2 x s, 2 x 3 H, 2 x OCH₃), 3.67 (dd, 1 H, H-2), 3.58 (dd ~ t, 1 H, H-3) ppm.

$J_{1,2} = 7.4$, $J_{2,3} = 9.2$, $J_{3,4} = 8.9$, $J_{4,5} = 9.7$, $2 \times J_{Ph-CH} = 10.9$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 167.82$ (C-6), 135.31 (=CH-), $128.84 - 128.25$ (Bn-Ar), $119.00 - 115.01$ (PMP-Ar), 117.37 (=CH₂), 103.42 (C-1), 83.82 (C-3), 81.87 (C-2), 79.32 (C-4), $75.55, 75.51$ (2 x Ph-CH₂), 74.96 (All-OCH₂), 74.84 (C-5), $56.07, 52.93$ (2 x OCH₃) ppm.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 567.16 ($M + Na$)⁺, 583.38 ($M + K$)⁺

Methyl-(3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-benzyl- α/β -D-glucopyranose)-uronat (92)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 5:

917 mg (1.68 mmol) **91**, 11 ml Toluol, 17 ml Acetonitril, 11 ml Wasser, 4.61 g (8.41 mmol, 5 Äq.) Cer(IV)-ammoniumnitrat, Reaktionszeit: 30 min

DC: Petrolether/Essigester 3:1, Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 4:1.

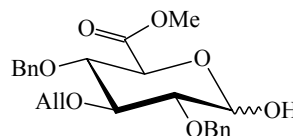
$C_{24}H_{38}O_7$ (438.56)

Ausbeute: 223 mg, 30 % d. Th.

Gelber Sirup

Ber.: C 67.28 H 6.59

Gef.: C 67.58 H 6.65



Anomerenverhältnis laut $^1\text{H-NMR}$: $\alpha/\beta = 5:1$

α -Anomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.26$ (m, 10 H, Bn-Ar), $6.02 - 5.91$ (m, 1 H, =CH-), $5.32 - 5.16$ (m, 3 H, =CH₂, H-1), 4.80, 4.79, 4.68, 4.60 (4 x d, 4 x 1 H, 4 x Ph-CH₂), 4.44 (d, 1 H, H-5), 4.40 – 4.27 (m, 2 H, All-OCH₂), 3.83 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.54 (dd, 1 H, H-2) ppm.

$J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.2$, $J_{3,4} = 8.9$, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{\text{Ph-CH}} = 10.9$, 11.7 Hz.

α -Anomer: $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.36$ (=CH-), 128.98 – 128.27 (Bn-Ar), 117.30 (=CH₂), 92.14 (C-1), 80.82 (C-3), 79.58 (C-4), 79.43 (C-2), 75.46 (Ph-CH₂), 75.18 (All-OCH₂), 73.96 (Ph-CH₂), 70.84 (C-5), 52.85 (OCH₃) ppm.

Sowohl im $^1\text{H-}$ als auch im $^{13}\text{C-NMR}$ lassen sich die Signale des β -Anomers nicht zuordnen, da sie unter denen des α -Anomers liegen oder von zu geringer Intensität sind.

Methyl-(3-O-allyl-2,4-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-trichloroacetimidat)-uronat (**93**)

Die Darstellung erfolgt nach AAV 6:

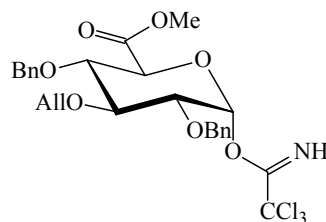
215 mg (490 μmol) **92**, 480 μl (4.8 mmol) Trichloroacetonitril, 30 ml absol. Dichlormethan, 60 μl (0.12 Äq.) 1 M DBU-Lösung in Dichlormethan, Reaktionszeit: 3 h

Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 6:1.

$C_{26}H_{38}Cl_3NO_7$ (582.95)

Ausbeute: 183 mg, 64 % d. Th.

Hellgelber Sirup



Anomerenverhältnis laut 1H -NMR: $\alpha/\beta = 10:1$

α -Anomer: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.62$ (s, 1 H, NH), 7.35 – 7.26 (m, 10 H, Bn-Ar), 6.47 (d, 1 H, H-1), 6.02 – 5.91 (m, 1 H, =CH-), 5.32 – 5.15 (m, 2 H, =CH₂), 4.83, 4.60 (2 x d, 2 x 1 H, 2 x Ph-CH₂), 4.70 (s, 2 H, Ph-CH₂), 4.45 – 4.29 (m, 2 H, All-OCH₂), 4.37 (d, 1 H, H-5), 3.92 (dd ~ t, 1 H, H-3), 3.77 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.73 (dd, 1 H, H-2), 3.70 (s, 3 H, OCH₃) ppm.

$J_{1,2} = 3.3$, $J_{2,3} = 9.5$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{Ph-CH} = 10.9$ Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 135.37$ (=CH-), 128.86 – 128.01 (Bn-Ar), 117.30 (=CH₂), 94.46 (C-1), 80.86 (C-3), 79.17 (C-4), 78.95 (C-2), 75.85 (Ph-CH₂), 74.94 (All-OCH₂), 73.49 (Ph-CH₂), 72.91 (C-5), 52.97 (OCH₃) ppm.

β -Anomer: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.82$ (d, 1 H, H-1) ppm. $J_{1,2} = 7.4$ Hz.

Sowohl im 1H - als auch im ^{13}C -NMR lassen sich die meisten Signale des β -Anomers nicht zuordnen, da sie unter denen des α -Anomers liegen oder von zu geringer Intensität sind.

Methyl-(3-*O*-allyl-4-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranose)-uronat-1,2-(benzyl-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosid-3-yl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-orthobenzoat (94)

21 mg (23 μ mol, 1 Äq.) Akzeptor **14** und 14 mg (23 μ mol, 1 Äq.) Donor **84** werden dreimal mit absol. Toluol codestilliert und anschließend unter Schutzgas zusammen mit einer Spatelspitze Molekularsieb 4 Å (Pulver) eine ½ h in 700 μ l absol. Toluol gerührt. Nach Abkühlen auf - 40 °C wird der Reaktionsansatz langsam mit einer 0.5 M Lösung von TMSOTf in absol. Toluol (10 μ l, 23 μ mol, 0.2 Äq.) versetzt. Da nach 2 h noch keine Umsetzung zu beobachten ist (DC: Toluol/Essigester 2:1), werden weitere 0.2 Äq.

¹³C-NMR* (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.47 (CH₃C=O), 169.52 (C-6^{''}), 165.71 (Bz-CO), 134.28 (=CH-), 134.11 – 128.06 (Bn-Ar, Bz-Ar), 117.56 (=CH₂), 103.46 (C-1[']), 99.00 (C-1), 90.37 (C-1^{''}), 81.03 (C-2[']), 77.85 (C-3), 77.30 (C-4), 76.27 (C-4[']), 75.63 (Ph-C=CH₂), 75.71 (C-3^{''}), 75.55 (C-5), 74.91, 74.64 (2 x Ph-C=CH₂), 74.35 (C-5^a), 73.96 (All-OCH₂), 73.88 (Ph-C=CH₂), 73.80 (C-3^a), 73.48 (Ph-C=CH₂), 72.85 (C-2^{''}), 71.35 (C-4^{''}), 71.27 (Ph-C=CH₂), 70.32 (C-5^{''}), 69.05 (C-6), 68.73 (C-6[']), 55.26 (C-2), 52.96 (OCH₃), 23.87 (CH₃CO) ppm.

* Die ^{13}C -NMR-Daten wurden aus den HMBC- und HMQC-Korrelationen zugeordnet. Dabei konnte das Signal für Ph-CO_3 nicht bestimmt werden.

^a Zuordnung ggf. vertauscht.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 1384.52 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 1400.47 ($\text{M} + \text{K}$)⁺

Benzyl-[methyl-(3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-uronat]-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (95**) und Benzyl-2,4,6-tri-*O*-benzyl-3-*O*-trimethylsilyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (**96**)**

127 mg (226 μmol , 1 Äq.) Donor **89** und 225 mg (243 μmol , 1.1 Äq.) Akzeptor **14** werden unter Schutzgas in 11 ml absol. Dichlormethan gelöst, mit einer Spatelspitze Molekularsieb 4 Å (Pulver) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf 0 °C abgekühlt und langsam mit 1.4 ml (1 Äq.) einer 0.17 M Lösung von TMSOTf in absol. Dichlormethan versetzt. Nach 1 h ist die Umsetzung vollständig (DC: Toluol/Essigsester 2:1). Es wird mit 150 μl Triethylamin neutralisiert, auf Raumtemperatur erwärmt, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Toluol/Essigester 8:1 $\rightarrow$ 4:1 gereinigt. Dabei werden das Trisaccharid **95** und der trimethylsilylierte Akzeptor **96** isoliert.

95

$\text{C}_{76}\text{H}_{91}\text{NO}_{19}$ (1322.55)

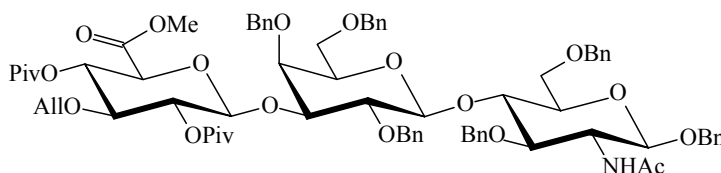
Ausbeute: 242 mg, 81 % d. Th.

Weißer Schaum

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Ber.: C 69.02 H 6.94 N 1.06

Gef.: C 69.35 H 7.01 N 1.08

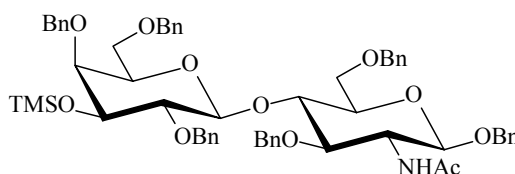


96

$\text{C}_{59}\text{H}_{69}\text{NO}_{11}\text{Si}$ (996.28)

Ausbeute: 30 mg, 12 % d. Th.

Hellgelber Sirup



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.5^\circ (c = 0.8, \text{CHCl}_3)$$

95

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30 - 7.10$ (m, 30 H, Bn-Ar), $5.72 - 5.60$ (m, 2 H, =CH-), 5.18 (dd ~ t, 1 H, H-4[“]), $5.13 - 5.00$ (m, 4 H, =CH₂, H-1[“], H-2[“]), $4.93 - 4.72$ (m, 5 H, H-1, 4 x Ph-CH₂), $4.55 - 4.40$ (m, 5 H, 5 x Ph-CH₂), $4.33 - 4.18$ (m, 4 H, H-1[‘], 3 x Ph-CH₂), 4.02 (dd ~ t, 1 H, H-3), $3.98 - 3.90$ (m, 3 H, H-4, All-OCH₂), $3.85 - 3.80$ (m, 2 H, H-3[‘], H-4[‘]), $3.73 - 3.65$ (m, 4 H, H-6a, H-6b, H-2[‘], H-5[“]), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), $3.59 - 3.45$ (m, 3 H, H-2, H-5, H-6a[‘]), $3.40 - 3.33$ (m, 3 H, H-5[‘], H-6b[‘], H-3[“]), 1.77 (s, 3 H, CH₃CO), $1.13, 1.06$ (2 x s, 2 x 9 H, 2 x (CH₃)₃C) ppm.

$J_{1,2} = 6.6$, $J_{2,3} = 7.4^{\text{a}}$, $J_{3,4} = 7.1^{\text{a}}$, $J_{1',2'} = 7.6$, $J_{2',3'} = 8.5$, $J_{3'',4''} = 9.7^{\text{b}}$, $J_{4'',5''} = 9.4^{\text{b}}$, 3 x $J_{\text{Ph-CH}} = 11.7$, $J_{\text{Ph-CH}} = 11.0, 11.4, 12.0$ Hz.

^{a,b} Zuordnung ggf. vertauscht.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.58$ (dd ~ t, 1 H, H-2[“]), 5.45 (d, 1 H, H-1[“]) ppm.

$J_{1'',2''} = 6.6$ Hz.

Die Aufnahme des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums in C_6D_6 dient nur der zusätzlichen Bestimmung der Kopplungskonstanten $J_{1'',2''}$, daher sind keine weiteren Signale angegeben.

$^{13}\text{C-NMR}^*$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.85, 177.52$ (Piv-CO), 170.32 (CH₃CO), 168.75 (C-6[“]), 134.02 (=CH-), $129.54 - 126.56$ (Bn-Ar), 113.61 (=CH₂), 100.81 (C-1[‘]), 99.19 (C-1[“]), 98.51 (C-1), 81.30 (C-2[‘]), 79.31 (C-3[“]), 77.71 (C-3), 76.63 (C-4^{“a}), 76.46 (C-4), 76.22 (C-3^{“a}), 75.08 (C-5), $74.88, 74.80, 73.49$ (3 x Ph-CH₂), 73.42 (C-5[‘]), $73.38, 73.09$ (2 x Ph-CH₂), 73.01 (C-5[“]), 72.03 (All-OCH₂), 71.63 (C-2[“]), 70.81 (Ph-CH₂), 70.57 (Ph-CH₂), 68.62 (C-6), 68.21 (C-6[‘]), 54.89 (C-2), 52.51 (OCH₃), $27.16 - 27.00$ (2 x (CH₃)₃C), 23.58 (CH₃CO) ppm.

* Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten werden aus den HMBC- und HMQC-Korrelationen zugeordnet.

^a Zuordnung ggf. vertauscht.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 1344.75 ($M + Na$)⁺, 1360.65 ($M + K$)⁺

96

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 – 7.14 (m, 30 H, Bn-Ar), 5.67 (d, 1 H, NH), 4.96 (d, 1 H, H-1), 4.89 – 4.84 (m, 3 H, 3 x Ph-CH₂), 4.77, 4.67 (2 x d, 2 x 1 H, 2 x Ph-CH₂), 4.61 – 4.53 (m, 4 H, 4 x Ph-CH₂), 4.45 – 4.40 (m, 3 H, H-1', 2 x Ph-CH₂), 4.32 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.10 (dd ~ t, 1 H, H-3), 4.00 (dd ~ t, 1 H, H-4), 3.85 – 3.77 (m, 3 H, H-4', H-6a, H-6b), 3.65 (ddd ~ dd, 1 H, H-5), 3.55 – 3.43 (m, 6 H, H-2, H-2', H-3', H-5', H-6a', H-6b'), 1.80 (s, 3 H, CH₃CO), 0.12 (s, 9 H, O-TMS) ppm.

$J_{1,2} = 6.6$, $J_{2,NH} = 8.1$, $J_{2,3} = 8.1$, $J_{3,4} = 7.6$, $J_{4,5} = 7.4$, $J_{5,6a} = 4.1$, $J_{5,6b} = 2.6$, $J_{6a,6b} = 10.7$, $J_{1',2'} = 6.4$, $J_{3',4'} = 2.5$, $J_{4',5'} < 1.0$, 2 x $J_{Ph-CH} = 11.2$, 2 x $J_{Ph-CH} = 11.7$, $J_{Ph-CH} = 12.2$, 12.7 Hz.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 1019.30 ($M + Na$)⁺, 1035.20 ($M + K$)⁺

Benzyl-[methyl-(3-*O*-allyl-2,4-di-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-uronat]-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (97)

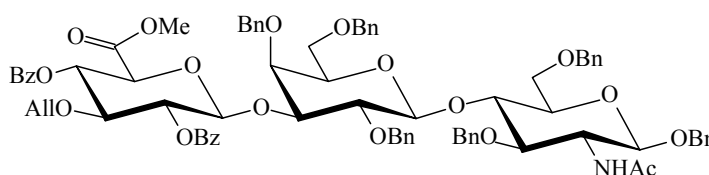
10 mg (17 μ mol, 1 Äq.) Donor **84** und 16 mg (17 μ mol, 1 Äq.) Akzeptor **14** werden zusammen mit einer Spatelspitze Molekularsieb 4 Å (Pulver) unter Schutzgas in 1 ml absol. Dichlormethan aufgenommen und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden bei 0 °C 100 μ l (1 Äq.) einer 0.17 M Lösung von TMSOTf in absol. Dichlormethan hinzugegeben. Nach 1 h wird die Reaktion durch Zugabe von 20 μ l Triethylamin abgebrochen und das auf Raumtemperatur erwärmte Gemisch filtriert. Es wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedunstet und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 2:1 gereinigt.

C₈₀H₈₃NO₁₉ (1362.53)

Ausbeute: 12 mg, 51 % d. Th.

Farbloser Sirup

$[\alpha]_D^{20} = -36.0^\circ$ (c = 0.2, CHCl₃)



Ber.: C 70.52 H 6.14 N 1.03

Gef.: C 70.45 H 6.02 N 0.95

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 – 7.96, 7.82 – 7.78, 7.55 – 7.40 (3 x m, 10 H, Bz-Ar), 7.30 – 7.08 (m, 30 H, Bn-Ar), 5.65 (d, 1 H, NH), 5.50 – 5.43 (m, 2 H, =CH-, H-4''), 5.36 (dd ~ t, 1 H, H-2''), 5.12 (d, 1 H, H-1''), 5.01 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.96 – 4.85 (m, 2 H, =CH₂), 4.79 (d, 1 H, H-1), 4.74, 4.68, 4.54 (3 x d, 3 H, 3 x Ph-CH₂), 4.50 – 4.38 (m, 4 H, 4 x Ph-CH₂), 4.32 – 4.23 (m, 4 H, H-1', 3 x Ph-CH₂), 4.18 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.02 (d, 1 H, H-5''), 3.97 – 3.79 (m, 6 H, H-3, H-4, H-4', H-3'', All-OCH₂), 3.72 (dd, 1 H, H-3'), 3.63 (dd, 1 H, H-6a), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.57 – 3.51 (m, 2 H, H-6b, H-2'), 3.47 – 3.40 (m, 3 H, H-2, H-5, H-6a'), 3.38 (ddd ~ t, 1 H, H-5'), 3.31 (dd, 1 H, H-6b'), 1.69 (s, 3 H, CH₃CO) ppm.

$J_{1,2}$ = 6.6, $J_{2,\text{NH}}$ = 6.6, $J_{5,6a}$ = 4.1, $J_{6a,6b}$ = 10.4, $J_{1',2'}$ = 6.3, $J_{2',3'}$ = 9.5, $J_{3',4'}$ = 2.2, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{5',6a'}$ = 6.9, $J_{5',6b'}$ = 5.1, $J_{6a',6b'}$ = 8.2, $J_{1'',2''}$ = 7.6, $J_{2'',3''}$ = 8.5, $J_{3'',4''}$ = 8.8, $J_{4'',5''}$ = 9.8, $J_{\text{Ph-CH}}$ = 11.1, 2 x 11.4, 2 x 11.7, 12.0 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.50, 165.06 (2 x Bz-CO), 134.52 (=CH-), 133.86 – 127.51 (Bn-Ar, Bz-Ar), 117.99 (=CH₂), 103.43 (C-1'), 101.64 (C-1''), 99.41 (C-1), 80.53, 80.47 (C-2', C-3'), 79.31 (C-3''), 77.53, 77.59 (C-3, C-4), 76.43 (C-4'), 75.57 (C-5), 75.48, 75.03 (2 x Ph-CH₂), 74.08 (All-OCH₂), 73.88 (Ph-CH₂), 73.73 (C-5''^a), 73.57, 73.50 (2 x Ph-CH₂), 73.42 (C-2''^a), 73.31 (C-5''), 72.09 (C-4''), 71.08 (Ph-CH₂), 69.11, 68.86 (C-6, C-6'), 55.00 (C-2), 53.15 (OCH₃), 23.86 (CH₃CO) ppm.

^a Zuordnung ggf. vertauscht.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 1384.76 (M + Na)⁺, 1400.72 (M + K)⁺

Benzyl-[methyl-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-D-glucopyranosyl)-uronat]-(1→3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosid (98)

16 mg (32 μmol, 1 Äq.) Imidat **59** und 33 mg (36 μmol, 1.1 Äq.) Akzeptor **14** werden zusammen mit einer Spatelspitze Molekularsieb 4 Å (Pulver) unter Schutzgas in 2 ml absol.

Dichlormethan aufgenommen. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf 0 °C abgekühlt und mit 195 µl (1 Äq.) einer 0.17 M Lösung von TMSOTf in absol. Dichlormethan tropfenweise versetzt. Die Zugabe von 40 µl Triethylamin erfolgt nach einer ¾ h Reaktionszeit. Es wird auf 0 °C erwärmt, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigester 2:1 gereinigt.

C₆₉H₇₇NO₂₀ (1240.37)

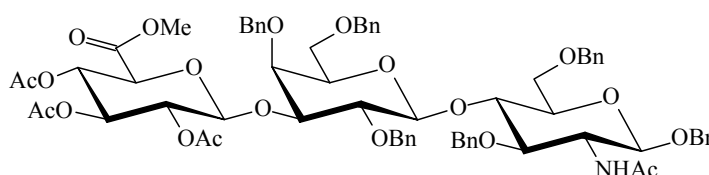
Ausbeute: 22 mg, 55 % d. Th.

Weißer Kristalle, Smp.: 169 °C

[α]_D²⁰ = -35.2° (c = 0.3, CHCl₃)

Ber.: C 66.82 H 6.26 N 1.13

Gef.: C 66.90 H 6.13 N 1.15



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.18 (m, 30 H, Bn-Ar), 5.26 (dd ~ t, 1 H, H-4''), 5.22 (dd ~ t, 1 H, H-3''), 5.11 (dd ~ t, 1 H, H-2''), 5.01 (d, 1 H, H-1''), 4.95 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.94 (d, 1 H, H-1), 4.88 – 4.77 (m, 3 H, 3 x Ph-CH₂), 4.61 – 4.49 (m, 5 H, 5 x Ph-CH₂), 4.41 – 4.34 (m, 3 H, H-1', 2 x Ph-CH₂), 4.25 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.06 (dd ~ t, 1 H, H-3), 4.00 – 3.93 (m, 3 H, H-4, H-4', H-5''), 3.78 (dd, 1 H, H-6a), 3.73 – 3.68 (m, 6 H, H-6b, H-2', H-3', OCH₃), 3.59 (ddd ~ dd, 1 H, H-5), 3.54 – 3.40 (m, 4 H, H-2, H-5', H-6a', H-6b'), 2.04, 2.01, 1.88, 1.84 (4 x s, 4 x H, 4 x CH₃CO) ppm.

J_{1,2} = 6.9, J_{2,3} = 8.1^a, J_{3,4} = 7.9^a, J_{5,6a} = 4.1, J_{5,6b} = 2.9, J_{6a,6b} = 10.7, J_{1',2'} = 6.1, J_{1'',2''} = 7.6, J_{2'',3''} = 8.9, J_{3'',4''} = 9.4, J_{4'',5''} = 9.4, J_{Ph-CH} = 10.7, 11.0, 11.5, 11.7, 2 x J_{Ph-CH} = 12.0 Hz.

^a Zuordnung ggf. vertauscht.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.47 – 169.90 (CH₃CO), 169.46 (C-6''), 128.99 – 127.80 (Bn-Ar), 103.37 (C-1'), 101.52 (C-1''), 99.43 (C-1), 81.04, 80.39 (C-2', C-3'), 77.85 (C-3), 77.21 (C-4), 76.45 (C-4'), 75.64 (C-5), 75.53, 75.47, 74.29, 74.00, 73.63 (5 x Ph-CH₂), 73.58 (C-5'), 72.79 (C-5''), 72.63 (C-3''), 71.90 (C-2''), 71.18 (Ph-CH₂), 69.88 (C-4''), 69.00 (C-6), 68.72 (C-6'), 55.84 (C-2), 53.22 (OCH₃), 21.00 – 20.93 (CH₃CO) ppm.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 1262.75 (M + Na)⁺, 1478.69 (M + K)⁺

Benzyl-[methyl-(2,4-di-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-uronat]-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (99)

Die Deallylierung erfolgt nach AAV 7:

390 mg (295 μ mol) **95**, 108 mg Natriumacetat, 174 mg (943 μ mol) Palladiumchlorid, 7.8 ml Essigsäure/Wasser (20:1), Reaktionszeit: 2 d

DC: Toluol/Essigester 3:1, zweimal chromatographieren; Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 2:1.

C₇₃H₈₇NO₁₉ (1282.49)

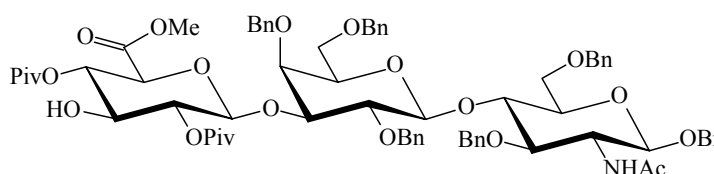
Ausbeute: 149 mg, 85 % d. Th.

Weißer Schaum

$[\alpha]_D^{20} = -33.0^\circ$ (c = 0.2, CHCl₃)

Ber.: C 68.37 H 6.84 N 1.09

Gef.: C 68.25 H 6.78 N 0.98



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.20 (m, 30 H, Bn-Ar), 5.42 (dd ~ t, 1 H, H-4''), 5.36 – 5.26 (m, 4 H, H-1, H-1'', H-2'', Ph-CH₂), 5.22, 5.17, 5.00, 4.88 (4 x d, 4 H, 4 x Ph-CH₂), 4.77 – 4.69 (m, 3 H, H-1', 2 x Ph-CH₂), 4.47 – 4.34 (m, 4 H, H-3, H-4, 2 x Ph-CH₂), 4.25 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.17 – 4.00 (m, 4 H, H-6a, H-2', H-3', H-4'), 3.96 – 3.90 (m, 2 H, H-6b, H-5''), 3.85 – 3.68 (m, 3 H, H-2, H-5, H-3''), 3.63 (dd, 1 H, H-6a'), 3.56 (dd, 1 H, H-6b'), 3.50 (ddd ~ t, 1 H, H-5'), 3.41 (s, 3 H, OCH₃), 1.61 (s, 3 H, CH₃CO), 1.27, 1.25 (2 x s, 2 x 9 H, 2 x (CH₃)₃C) ppm.

$J_{1,2} = 8.8$, $J_{1',2'} = 9.8$, $J_{5',6a'} = 2.0$, $J_{5',6b'} = 5.7$, $J_{6a',6b'} = 9.5$, $J_{1'',2''} = 7.6$, $J_{2'',3''} = 8.8$, $J_{3'',4''} = 9.5$, $J_{4'',5''} = 9.8$, $J_{\text{Ph-CH}} = 11.0, 11.3, 11.7, 12.0, 12.2$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.75, 177.39 (Piv-CO), 169.75 (C-6''), 129.02 – 127.91 (Bn-Ar), 103.83 (C-1'), 100.77 (C-1''), 99.86 (C-1), 81.64 (C-2'), 78.27 (C-3'), 77.84 (C-3), 77.21 (C-4, C-4'), 75.81 – 75.58 (C-5, 3 x Ph-CH₂), 75.05, 74.32 (C-5', C-2'', C-3''), 73.83, 73.76 (2 x Ph-CH₂), 73.54 (C-5''), 72.92 (C-4''), 71.07 (Ph-CH₂), 69.52 (C-6), 69.16 (C-6'), 56.72 (C-2), 52.41 (OCH₃), 27.52, 27.38 (2 x (CH₃)₃C), 24.05 (CH₃CO) ppm.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 1304.87 ($M + Na$)⁺, 1320.80 ($M + K$)⁺

Benzyl-[methyl-(2,4-di-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-uronat]-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (100)

Die Deallylierung erfolgt nach AAV 7:

115 mg (84 μ mol) **97**, 40 mg Natriumacetat, 60 mg (325 μ mol) Palladiumchlorid, 2.7 ml Essigsäure/Wasser (20:1), Reaktionszeit: über Nacht

DC: Toluol/Essigester 2:1, zweimal chromatographieren; Säulenchromatographie: Petrolether/Essigester 2:1.

C₇₇H₇₉NO₁₉ (1322.47)

Ausbeute: 88 mg, 79 % d. Th.,

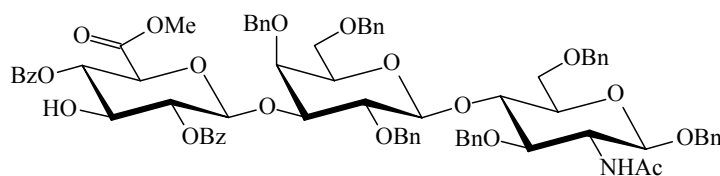
und 3 mg Edukt

Weißer Feststoff, Smp.: 120 °C

$[\alpha]_D^{20} = -25.6^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl₃)

Ber.: C 69.93 H 6.02 N 1.06

Gef.: C 70.05 H 6.03 N 1.15



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.08 - 8.03$, $7.92 - 7.89$, $7.50 - 7.46$ (3 x m, 10 H, Bz-Ar), $7.32 - 7.17$ (m, 30 H, Bn-Ar), 5.73 (d, 1 H, NH), 5.45 (dd ~ t, 1 H, H-4''), 5.33 (dd, 1 H, H-2''), 5.23 (d, 1 H, H-1''), 5.03 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.88 (d, 1 H, H-1), 4.82, 4.77, 4.66 (3 x d, 3 x H, 3 x Ph-CH₂), 4.56 - 4.44 (m, 4 H, 4 x Ph-CH₂), 4.40 - 4.32 (m, 3 H, H-1', 2 x Ph-CH₂), 4.27 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.19 (d, 1 H, H-5''), 4.05 (dd ~ t, 1 H, H-3''), 4.00 - 3.90 (m, 3 H, H-3, H-4, H-4'), 3.81 (dd, 1 H, H-3'), 3.73 (dd, 1 H, H-6a), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 - 3.62 (m, 2 H, H-6b, H-2'), 3.53 - 3.44 (m, 4 H, H-2, H-5, H-5', H-6a'), 3.39 (dd, 1 H, H-6b'), 1.79 (s, 3 H, CH₃CO) ppm.

$J_{1,2} = 6.3$, $J_{2,NH} = 6.3$, $J_{5,6a} = 4.2$, $J_{6a,6b} = 10.6$, $J_{1',2'} = 8.2$, $J_{2',3'} = 9.5$, $J_{3',4'} = 2.8$, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{5',6b'} = 4.7$, $J_{6a',6b'} = 8.2$, $J_{1'',2''} = 7.6$, $J_{2'',3''} = 8.8$, $J_{3'',4''} = 9.5$, $J_{4'',5''} = 9.8$, $J_{Ph-CH} = 11.0$, 3 x 11.4, 11.7, 12.0 Hz.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 134.04 – 127.51 (Bn-Ar, Bz-Ar), 103.42 (C-1'), 101.48 (C-1''), 99.40 (C-1), 80.51, 80.42 (C-2', C-3'), 77.37, 76.53, 76.49 (C-3, C-4, C-4'), 75.53, 75.06 (2 x Ph-CH₂), 74.91 (C-5, C-2''), 74.14, 73.90 (2 x Ph-CH₂), 73.85 (C-5', C-3''), 73.58 (Ph-CH₂), 73.32 (C-5''), 73.22 (C-4''), 71.10 (Ph-CH₂), 69.05, 68.77 (C-6, C-6'), 57.02 (C-2), 53.21 (OCH₃), 23.84 (CH₃CO) ppm.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 1344.59 (M + Na)⁺, 1360.55 (M + K)⁺

Benzyl-[methyl-(natrium-2,4-di-*O*-pivaloyl-3-*O*-sulfonato- β -D-glucopyranosyl)-uronat]-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (101)

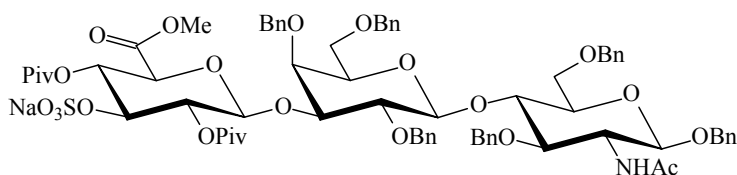
67 mg (52 μmol) **99** und 123 mg (884 μmol , 17 Äq.) Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex werden in 4 ml absol. *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit einer Spatelspitze Molekularsieb 4 Å (Perlform) versetzt. Nach 1 d Rühren bei 50 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 1.5 ml Methanol abgebrochen. Zur Aufarbeitung wird filtriert und Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Chloroform/Methanol 10:1 gereinigt und dabei das Edukt abgetrennt. Das Produkt wird in 20 ml Methanol aufgenommen, die Lösung auf eine Dowex 50WX8 (Na⁺) Säule gegeben und mit Methanol eluiert. Das Eluat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt, in 5 ml bidestilliertem Wasser aufgenommen und lyophilisiert.

$\text{C}_{73}\text{H}_{86}\text{NNaO}_{22}\text{S}$ (1384.53)

Ausbeute: 49 mg, 68 % d. Th.,
und 5 mg Edukt

Weißer Feststoff, Smp.: ~ 220 °C Zersetzung

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.0^\circ$ (c = 0.2, MeOH)



^1H -NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.35 – 7.10 (m, 30 H, Bn-Ar), 5.31 (dd, 1 H, H-4''), 5.23 (d, 1 H, H-1''), 5.15 (dd ~ t, 1 H, H-2''), 4.97, 4.91 (2 x d, 2 H, 2 x Ph-CH₂), 4.77 – 4.73 (m, 2 H, 2 x Ph-CH₂), 4.70 – 4.65 (m, 2 H, H-3'', Ph-CH₂), 4.54, 4.51, 4.46 (3 x d, 3 H, 3 x Ph-CH₂), 4.44 (d, 1 H, H-1), 4.33 – 4.26 (m, 3 H, H-1', 2 x Ph-CH₂), 4.13 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.02 (d, 1 H, H-5''), 3.91 – 3.84 (m, 3 H, H-4, H-3', H-4'), 3.79 (dd, 1 H, H-2), 3.73 (dd, 1 H, H-6a),

3.65 (dd ~ t, 1 H, H-2'), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.57 (dd, 1 H, H-6b), 3.52 (dd, 1 H, H-3), 3.45 (dd, 1 H, H-6b'), 3.38 (ddd ~ t, 1 H, H-5'), 3.35 – 3.30 (m, 2 H, H-5, H-6b'), 1.84 (s, 3 H, CH₃CO), 1.18, 1.12 (2 x s, 2 x 9 H, 2 x (CH₃)₃C) ppm.

$J_{1,2} = 8.1$, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{3,4} = 9.5$, $J_{5,6a} = 3.9$, $J_{5,6b} = 2.0$, $J_{6a,6b} = 10.5$, $J_{1',2'} = 7.4$, $J_{2',3'} = 8.4$, $J_{5',6a'} = 6.4$, $J_{5',6b'} = 5.6$, $J_{6a',6b'} = 8.7$, $J_{1'',2''} = 6.4$, $J_{2'',3''} = 7.4$, $J_{3'',4''} = 8.9$, $J_{4'',5''} = 10.4$, $J_{\text{Ph-CH}} = 10.4$, 10.7, 11.7, 2 x 12.0, 12.5 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 129.98 - 128.26$ (Bn-Ar), 104.28 (C-1'), 102.12 (C-1), 101.22 (C-1''), 82.72 (C-2'), 82.12 (C-3), 79.74, 79.25, 78.46, 77.74 (C-4, C-3', C-4', C-3''), 76.73 (Ph-CH₂), 76.61 (C-5^a), 76.57, 75.54 (2 x Ph-CH₂), 75.22 (C-5^a), 74.83, 74.76 (2 x Ph-CH₂), 74.24, 74.15 (C-2'', C-5''), 72.06 (Ph-CH₂), 71.57 (C-4''), 70.15 (C-6'), 69.61 (C-6), 56.59 (C-2), 53.70 (OCH₃), 28.17, 28.04 (2 x (CH₃)₃C), 23.38 (CH₃CO) ppm.

^a Zuordnung ggf. vertauscht.

MALDI-TOF (Nor, positive mode): 1406.19 (M + Na)⁺

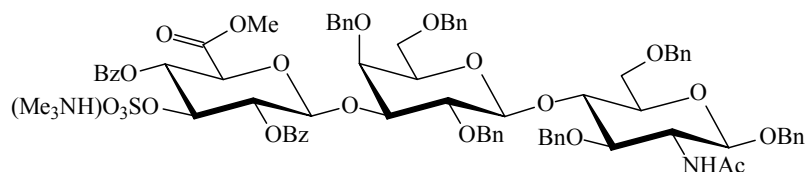
IR-Spektrum: $\nu_{\text{max}}(\text{KBr}) = 1262$ (S=O) cm⁻¹

Benzyl-[methyl-(trimethylammonium-2,4-di-*O*-benzoyl-3-*O*-sulfonato- β -D-glucopyranosyl)-uronat]-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (102)

19 mg (14 μ mol) **100** werden unter Schutzgas in 1.5 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 30 mg (216 μ mol, 15 Äq.) Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt (DC: Chloroform/Methanol 8:1). Der abgekühlte Reaktionsansatz wird mit 1 ml Methanol versetzt, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Chloroform/Methanol 12:1.

C₈₀H₈₈N₂O₂₂S (1461.63)

Ausbeute: 16 mg, 79 % d. Th.
und 1 mg Edukt



Weißer Schaum

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.6^\circ$ (c = 0.3, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.19 – 8.15, 8.07 – 8.02, 7.53 – 7.45 (3 x m, 10 H, Bz-Ar), 7.38 – 7.15 (m, 30 H, Bn-Ar), 5.54 – 5.44 (m, 2 H, H-2'', H-4''), 5.35 (d, 1 H, H-1''), 5.20 – 5.13 (m, 2 H, H-3'', Ph-CH₂), 4.92, 4.82, 4.63, 4.57 (4 x d, 4 H, 4 x Ph-CH₂), 4.52 – 4.28 (m, 9 H, H-1, H-1', H-5'', 6 x Ph-CH₂), 4.19 (d, 1 H, Ph-CH₂), 4.05 (dd ~ d, 1 H, H-4'), 3.90 – 3.78 (m, 3 H, H-2, H-4, H-3'), 3.71 (dd, 1 H, H-6a), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.56 – 3.35 (m, 6 H, H-3, H-6b, H-2', H-5', H-6a', H-6b'), 3.23 (ddd ~ dd, 1 H, H-5), 1.91 (s, 3 H, CH₃CO) ppm.

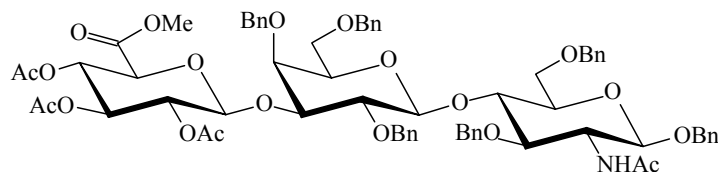
$J_{1,2} = 7.1$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.2$, $J_{5,6a} = 3.8$, $J_{6a,6b} = 10.7$, $J_{1',2'} = 7.6$, $J_{3',4'} = 3.1$, $J_{4',5'} < 1.0$, $J_{1'',2''} = 7.6$, $J_{4'',5''} = 9.9$, $J_{\text{Ph-CH}} = 11.2, 11.7, 12.0, 2 \times 12.2$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ = 140.75 – 128.56 (Bn-Ar, Bz-Ar), 104.06 (C-1'), 103.18 (C-1''), 102.04 (C-1), 82.98 (C-3'), 82.04 (C-3), 81.48 (C-2'), 78.86 (C-3''), 78.39 (C-4'), 77.83 (C-4), 76.65 (Ph-CH₂), 76.52 (C-5), 76.48, 75.64 (2 x Ph-CH₂), 74.98 (C-5'), 74.83, 74.56 (2 x Ph-CH₂), 74.34, 73.94, 72.72 (C-2'', C-4'', C-5''), 72.00 (Ph-CH₂), 70.20 (C-6), 69.51 (C-6'), 56.58 (C-2), 53.66 (OCH₃), 23.35 (CH₃CO) ppm.

MALDI-TOF (DHB, positive mode): 1446.39 (M – Me₃NH + Na + Na)⁺, 1462.36 (M – Me₃NH + Na + K)⁺

Arbeitsvorschriften der Deblockierungsversuche

Versuche zur Entschützung von Verbindung 98



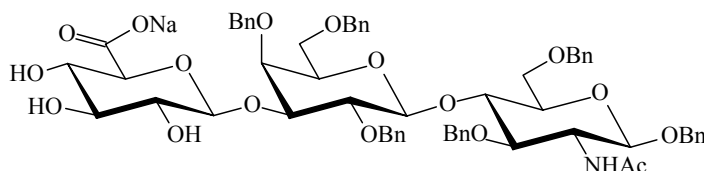
Test 1:

1 mg (0.8 μmol) **98** wird in 200 μl Tetrahydrofuran gelöst, mit 50 μl einer 1 M Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (DC: Chloroform/Methanol 4:1).

MALDI-TOF (3-HPA, positive mode): 1122.28 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 1144.29 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 1160.25 ($\text{M} + \text{K}$)⁺

Zuordnung:

103 $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{NNaO}_{17}$ (1121.44)



Test 2:

1 mg (0.8 μmol) **98** wird in 500 μl Tetrahydrofuran/Wasser (24:1) gelöst und bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 30 μl einer 1 M Lithiumhydroxid-Lösung versetzt. Innerhalb von 5 h wird die Temperatur allmählich auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht. Der Ansatz wird eingeeengt, anschließend in 1 ml einer 0.15 M Lösung von Natriummethanolat in Tetrahydrofuran/Methanol (1:1) aufgenommen und 3 h bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

MALDI-TOF (3-HPA, positive mode): 1128.37 ($\text{M} + \text{Li}$)⁺, 1144.30 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 1160.30 ($\text{M} + \text{K}$)⁺

Zuordnung:

103 $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{NNaO}_{17}$ (1121.44)

Test 3:

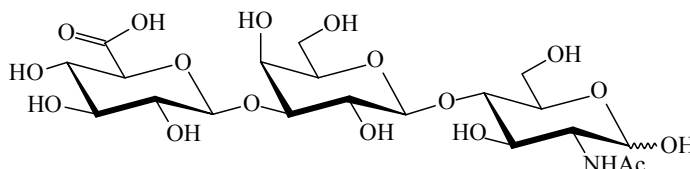
14 mg (13 μmol) **103** (als Säure) werden in 1.5 ml Methanol/Wasser (2:1) gelöst, mit 10 mg Pd/C (10 %) versetzt und im Autoklaven unter Wasserstoffatmosphäre (50 bar) bei

Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird einmal täglich dünnschichtchromatographisch kontrolliert (Chloroform/Methanol 4:1) und anschließend mit 10 mg Katalysator versetzt. Nach 7 d ist die Umsetzung vollständig und das Reaktionsgemisch wird zur Aufarbeitung über Celite filtriert.

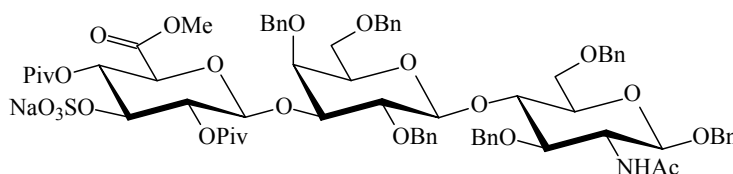
MALDI-TOF (DHB, positive mode): 582.45 ($M + Na$)⁺

Zuordnung:

104 C₂₀H₃₃NO₁₇ (559.16)



Versuche zur Entschüttung von Verbindung 101



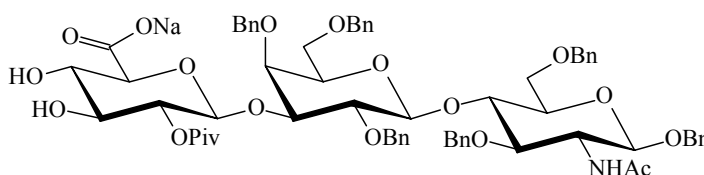
Test 4:

1 mg (0.7 μ mol) **101** wird in 400 μ l Methanol/Wasser (3:1) suspendiert, tropfenweise mit 50 μ l einer 3 M Natronlauge versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt.

MALDI-TOF (NOR, positive mode): 1206.46 ($M + H$)⁺, 1228.40 ($M + Na$)⁺

Zuordnung:

105a C₆₇H₇₆NNaO₁₈ (1205.50)



Test 5:

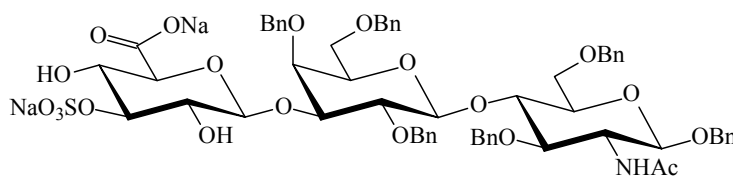
1 mg (0.7 μ mol) **101** wird analog zu *Test 1* umgesetzt (Reaktionszeit: 24 h).

MALDI-TOF (NOR, positive mode): 1206.57 ($M_1 + H$)⁺, 1228.58 ($M_1 + Na$)⁺, 1246.45 ($M_2 + Na$)⁺, 1308.38 ($M_3 + H$)⁺, 1330.40 ($M_3 + Na$)⁺

Zuordnung:

105a (M_1) $C_{67}H_{76}NNaO_{18}$

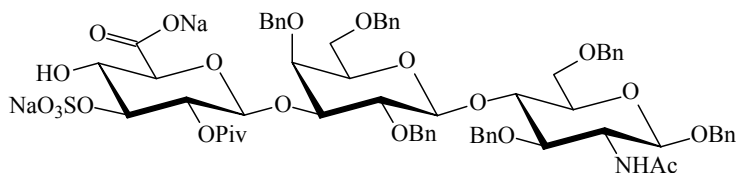
(1205.50)



105b

105b (M_2) $C_{62}H_{67}NNa_2O_{20}S$

(1223.38)



105c

105c (M_3) $C_{67}H_{75}NNa_2O_{21}S$

(1307.43)

Test 6:

Die Umsetzung erfolgt analog zu *Test 2*: 2.7 mg (2 μ mol) **101**, 1 ml Tetrahydrofuran/Wasser (24:1), 55 μ l einer 1 M Lithiumhydroxid-Lösung und 1 ml einer 1 M Lösung von Natriummethanolat in Tetrahydrofuran/Methanol (1:1).

MALDI-TOF (NOR, positive mode): 947.94, 1120.45, 1126.52, 1210.51

Keine Zuordnung.

Test 7:

3 mg (2 μ mol) **101** werden in 1 ml Tetrahydrofuran/Wasser (7:3) gelöst und bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 10 μ l Wasserstoffperoxid (30 %) und 20 μ l einer 1 M Lithiumhydroxid-Lösung versetzt. Nach 2 h Rühren bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 15 h bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit 30 μ l Methanol und 60 μ l einer 1 M Natronlauge versetzt. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer ersten MALDI-TOF-Analyse wird der Ansatz bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit weiteren 100 μ l einer 1 M Natronlauge versetzt und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Dann erfolgt eine zweite Massenanalyse.

1. MALDI-TOF (NOR, positive mode): 1128.62 ($M_1 + \text{Li}$)⁺, 1144.60 ($M_1 + \text{Na}$)⁺, 1206.56 ($M_2 + \text{H}$)⁺, 1228.56 ($M_2 + \text{Na}$)⁺, 1246.47 ($M_3 + \text{Na}$)⁺, 1308.59 ($M_4 + \text{H}$)⁺, 1314.50 ($M_4 + \text{Li}$)⁺, 1330.49 ($M_4 + \text{Na}$)⁺

2. MALDI-TOF (NOR, positive mode): $1128.72 (M_1 + Li)^+$, $1144.71 (M_1 + Na)^+$, $1230.54 (M_3 + Li)^+$, $1246.51 (M_3 + Na)^+$, $1308.55 (M_4 + H)^+$, $1330.56 (M_4 + Na)^+$

Zuordnung:

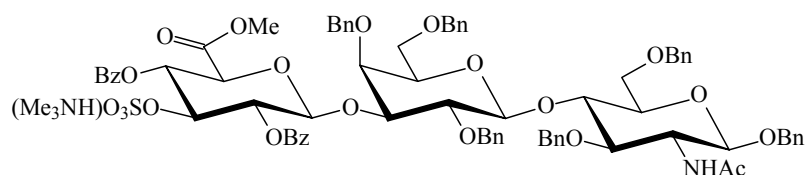
103 (M_1) $C_{62}H_{68}NNaO_{17}$ (1121.44)

105a (M_2) $C_{67}H_{76}NNaO_{18}$ (1205.50)

105b (M_3) $C_{62}H_{67}NNa_2O_{20}S$ (1223.38)

105c (M_4) $C_{67}H_{75}NNa_2O_{21}S$ (1307.43)

Versuche zur Entschützung von Verbindung 102



Test 8:

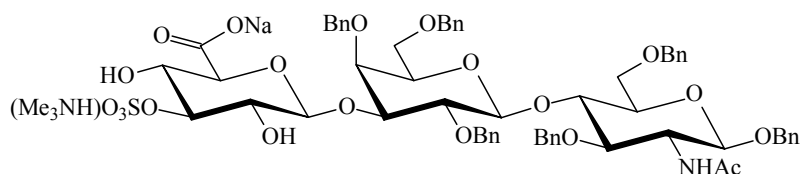
Die Durchführung erfolgt analog zu Test 7: 1 mg (0.7 μ mol) **102**, 1 ml Tetrahydrofuran/Wasser (8:2), 20 μ l 1 M Lithiumhydroxid-Lösung, 10 μ l Wasserstoffperoxid (30 %), 30 μ l Methanol, 60 μ l und 110 μ l 1 M Natronlauge.

1. MALDI-TOF (NOR, positive mode): $1128.46 (M_1 + Li)^+$, $1230.31 (M_2 - Me_3NH + Na + Li)^+$, $1246.30 (M_2 - Me_3NH + 2 Na)^+$, $1334.28 (M_3 - Me_3NH + Na + Li)^+$, $1350.29 (M_3 - Me_3NH + 2 Na)^+$
2. MALDI-TOF (NOR, positive mode): $1144.67 (M_1 + Na)^+$, $1230.51 (M_2 - Me_3NH + Na + Li)^+$, $1246.48 (M_2 - Me_3NH + 2 Na)^+$

Zuordnung:

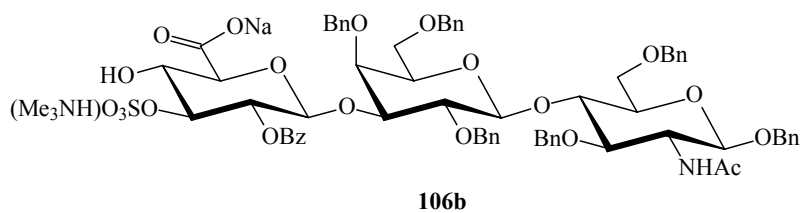
103 (M_1) $C_{62}H_{68}NNaO_{17}$ (1121.44)

106a (M_2) $C_{65}H_{77}N_2NaO_{20}S$
(1260.47)



106a

106b (M_3) $C_{72}H_{81}N_2NaO_{21}S$
(1364.50)



Test 9:

1 mg (0.7 μ mol) **102** wird analog zu *Test 5* umgesetzt.

MALDI-TOF (NOR, positive mode): 1144.46 ($M_1 + Na$)⁺, 1230.30 ($M_2 - Me_3NH + Na + Li$)⁺, 1246.28 ($M_2 - Me_3NH + 2 Na$)⁺, 1334.29 ($M_3 - Me_3NH + Na + Li$)⁺, 1350.46 ($M_3 - Me_3NH + 2 Na$)⁺

Zuordnung:

103 (M_1) $C_{62}H_{68}NNaO_{17}$ (1121.44)

106a (M_2) $C_{65}H_{77}N_2NaO_{20}S$ (1260.47)

106b (M_3) $C_{72}H_{81}N_2NaO_{21}S$ (1364.50)

5. Gefahrenhinweise

	R-Sätze	S-Sätze	Gefahren- symbole
Aceton	11-36-66-67	9-16-26	F, Xi
Acetonitril	11-23/24/25	16-27-45	F, T
Acetylchlorid	11-14-34	9-16-26-45	F, C
Allylalkohol	10-23/24/25- 36/37/38-50	36/37/39-38-45-61	T, N
Allylbromid	11-23/35-34-50	16-26-36/37/39-45-61	F, T, N
Benzoylchlorid	34	26-45	C
Benzylalkohol	20/22	26	Xn
Benzylbromid	36/37/38	39	Xi
Benzylchlorid	22-23-37/38-40-41	36/37-38-45	T
Benzyltrichloracetamid	36/37/38	26-36	Xi
Bortrifluoridetherat	15-34-48/23	26-36/37/39-45	F, T
n-Butanol	10-20	16	Xn
Calciumhydrid	15	7/8-24/25-43.6	F
Cer(IV)-ammoniumnitrat	8-36/37/38	17-26-36	F, Xi
Chloroform	22-38-40-48/20/22	36/37	Xn
3-Chlorperbenzoesäure	7-36/37/38	3/37-14.10-36/37/39	O, Xi
Chromtrioxid	49-8-E25-35-43-50/53	53-45-60-61	O, T, C, N
DBU	22-34-52/53	26-36/3739-45-61	C
Dibutylzinnoxid	25-36/67	22-26-37-45	T
1,2-Dichlorethan	45-11-E22-36/37/38	53-45	F, T
Dichlormethan	40	23.2-24/25-36/37	Xn
1,4-Dioxan	11-19-36/37-40	16-36/37	F, Xn
DCC	22-24-41-43	24-26-37/39-45	T
DMAP	25-36/38	37-45	T
N,N-Dimethylformamid	61-E20/21-36	53-45	T

	R-Sätze	S-Sätze	Gefahren- symbole
Diphosphorpentoxid	35	22-26-45	C
Essigester	11-36-66-67	16-26-33	F, Xi
Essigsäure	10-35	23.2-26-45	C
Essigsäureanhydrid	10-34	26-45	C
Ethanol	11	7-16	F
Formaldehyddimethylacetal	11	9-16-23.2-24/25	F
Kaliumhydroxid	35	26-37/39-45	C
Lithiumhydroxid	35	26-36/37/39-45	C
Methanol	11-23/24/25- 39/23/24/25	7-16-36/37-45	F, T
4-Methoxyphenol	22	24/25	Xn
Natriumhydrid	15-34	7/8-26-36/37/38-43.6-45	F, C
Natriumhydroxid	45	26-37/39-45	C
Natriummethanolat	11-14-34	8-16-26-43.6-45	F, C
Palladium/Aktivkohle	7-36/37/38	17-26-36	F, Xi
Palladiumchlorid	36/38	26-28.1	Xi
Petrolether	12-65	9-16-23.2-24-33-62	F+, Xn
Pivaloylchlorid	11-34-36/37	16-26-36/37/39-45	F, C
n-Propanol	11-41-67	7-16-24-26-39	F, Xi
Pyridin	11-20/21/22	26-28.1	F, Xn
Salzsäure	34-37	26-36/37/39-45	C
Schwefelsäure	35	26-30-45	C
Schwefeltrioxid- Trimethylamin-Komplex	34	26-36/37/39-45	C
Tetrabutylammoniumiodid	22	-	Xn
Tetrahydrofuran	11-19-36/37	16-29-33	F, Xi
TMS-Triflat	10	-	-
Toluol	11-20	16-25-29-33	F, Xn
Trichloracetonitril	23/24/25-51/53	45-61	T, N

	R-Sätze	S-Sätze	Gefahren- symbole
Triethylamin	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39	F,T
Trifluoressigsäure	20-35-52/53	9-26-27-28.1-45-61	C
Triphenylphosphin	43-48/20/22-50-53	22-24-37	Xn, C
Tris-(triphenylphosphin)- rhodium(I)-chlorid	36/38	-	Xi
Tritylchlorid	26-36/37/39-45	9-19-21	C
Wasserstoffperoxid	34	3-26-36/37/39-45	C

6. Literatur

- ¹ Z. W. Hall, *Molecular Neurobiology*, Sinauer, Sunderland, MA 1992.
- ² F. Hucho, *Neurochemistry - Fundamentals and Concepts*, VCH, Weinheim 1986.
- ³ S. tom Dieck, E. D. Gundelfinger, *Chem. unserer Zeit*, **34** (2000) 140-148.
- ⁴ J.-P. Changeux, *Spektr. d. Wiss.* (1994) 84-91.
- ⁵ N. Unwin, *J. Mol. Biol.* **229** (1993) 1101-1124.
- ⁶ R. Virchow, *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol.* **6** (1854) 562-572.
- ⁷ W. Stoffel, *Angew. Chem.* **102** (1990) 969-986; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 958-975.
- ⁸ B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2. Aufl., Sinauer, Sunderland, MA 1992.
- ⁹ M. L. Ranvier, *Leçons sur L'Histologie du Systeme Nerveux*, Librairie F. Savy, Paris 1878.
- ¹⁰ A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, *J. Physiol.* **117** (1952) 500-544.
- ¹¹ B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ (Eds.), *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, Weinheim 2000.
- ¹² W. T. Norton, S. E. Poduslo, *J. Neurochem.* **21** (1973) 759-773.
- ¹³ A. Bosio, E. Binczek, W. F. Haupt, W. Stoffel, *J. Neurochem.* **70** (1998) 308-315.
- ¹⁴ C. G. De Haas, M. Lopes-Cardozo, *Intl. J. Dev. Neurosci.* **13** (1995) 447-454.
- ¹⁵ T. Coetzee, N. Fujita, J. Dupree, R. Shi, A. Blight, K. Suzuki, B. Popko, *Cell* **86** (1996) 209-19.
- ¹⁶ A. Bosio, E. Binczek, W. Stoffel, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **93** (1996) 13280-13285.
- ¹⁷ T. Coetzee, K. Suzuki, B. Popko, *Trends Neurosci.* **21** (1998) 126-130.
- ¹⁸ J. L. Dupree, T. Coetzee, B. Popko, *J. Neurosci.* **18** (1998) 1642-1649.
- ¹⁹ G. Tettamanti, F. Bonali, S. Marchesini, V. Zambotti, *Biochim. Biophys. Acta* **296** (1973) 160-170.
- ²⁰ L. Svennerholm, P. A. Fredman, *Biochim. Biophys. Acta* **617** (1980) 97-109.
- ²¹ C. L. M. Stults, C. C. Sweeley, B. A. Macher, *Methods Enzymol.* **179** (1989) 167-214.
- ²² S. Hakomori, *J. Biol. Chem.* **266** (1990) 17552-17558.
- ²³ C. C. Blackburn, P. Swank-Hill, R. L. Schnaar, *J. Biol. Chem.* **261** (1986) 2873-2881.
- ²⁴ R. E. Baker, *Prog. Brain Res.* **73** (1988) 491-508.
- ²⁵ G. van Echten, K. Sandhoff, *J. Biol. Chem.* **268** (1993) 5341-5344.
- ²⁶ K. Takamiya, A. Yamamoto, K. Furukawa, S. Yamashiro, M. Shin, M. Okada, S. Fukumoto, M. Haraguchi, N. Takeda, K. Fujimura, M. Sakae, M. Kishikawa, H. Shiku, S. Aizawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93** (1996) 10662-11667.

- ²⁷ Y. Liu, R. Wada, H. Kawai, K. Sango, C. Deng, T. Tai, M. P. MacDonald, K. Araujo, J. N. Crawley, U. Bierfreund, K. Sandhoff, K. Suzuki, R. L. A. Proia, *J. Clin. Invest.* **103** (1999) 497-505.
- ²⁸ K. A. Sheikh, J. Sun, Y. Liu, H. Kawai, T. O. Crawford, R. L. Proia, J. W. Griffin, R. L. Schnaar, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96** (1999) 7532-7537.
- ²⁹ R. K. Margolis, C. Preti, D. Lai, R. U. Margolis, *Brain Res.* **112** (1976) 363-369.
- ³⁰ R. U. Margolis, R. K. Margolis, L. B. Chang, C. Preti, *Biochemistry* **14** (1975) 85-88.
- ³¹ R. K. Margolis, R. U. Margolis, *Neurobiology of Glycoconjugates*, Plenum Press, New York 1989.
- ³² J. Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996.
- ³³ U. Rutishauser, A. Acheson, A. K. Hall, D. M. Mann, J. Sunshine, *Science*, **240** (1988) 53-57.
- ³⁴ F. A. Troy, *Glycobiology*, **2**, (1992) 5-23.
- ³⁵ U. Rutishauser, L. Landmesser, *Trends Neurosci.* **19** (1996) 422-427.
- ³⁶ R. H. Charles, A. A. Ilyas, H. J. Willison, *Chem. Phys. Lipids* **42** (1986) 235-248.
- ³⁷ R. H. Charles, *Crit. Rev. Neurobiol.* **5** (1989) 1-28.
- ³⁸ A. A. Ilyas, R. H. Quarles, T. D. McIntosh, M. J. Dobersen, B. D. Trapp, M. C. Dalakas, R. O. Brady, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **81** (1984) 1225-1229.
- ³⁹ L. Fredo, T. Ariga, M. Saito, L. C. Macala, R. K. Yu, N. Latov, *Neurology* **261** (1985) 1420-1424.
- ⁴⁰ M. E. Shy, C. A. Gabel, E. C. Vietorisz, N. Latov, *J. Neuroimmunol.* **12** (1986) 291-298.
- ⁴¹ A. H. Tatum, *Ann. Neurol.* **33** (1993) 502-506.
- ⁴² D. K. H. Chou, A. A. Ilyas, J. E. Evans, C. Costello, R. H. Charles, F. B. Jungalwala, *J. Biol. Chem.* **261** (1986) 11717-11725.
- ⁴³ D. K. H. Chou, A. A. Ilyas, J. E. Evans, C. Costello, R. H. Charles, F. B. Jungalwala, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **128** (1985) 383-388.
- ⁴⁴ T. Ariga, T. Kohriyama, L. Fredo, M. Saito, K. Kon, S. Ando, M. Suzuki, M. E. Hemling, K. L. Rinehart, S. Kusunoki, R. K. Yu, *J. Biol. Chem.* **262** (1987) 848-853.
- ⁴⁵ A. R. Poole, *Biochem. J.* **236** (1986) 1-14.
- ⁴⁶ L. Svennerholm, K. Boström, P. Fredman, B. Jungbjer, A. Lekman, J.-E. Månsson, B.-M. Rynmark, *Biochim. Biophys. Acta* **1214** (1994) 115-123.
- ⁴⁷ T. Abo, C. M. Balch, *J. Immunol.* **127** (1981) 1024-1029.
- ⁴⁸ R. C. McGarry, S. L. Helfand, R. H. Quarles, J. C. Roder, *Nature* **306** (1983) 376-378.
- ⁴⁹ E. Bollensen, M. Schachner, *Neurosci. Lett.* **82** (1987) 77-82.

- ⁵⁰ J. Kruse, R. Mailhammer, H. Wernecke, A. Faissner, I. Sommer, C. Goridis, M. Schachner, *Nature* **311** (1984) 153-155.
- ⁵¹ R. C. Krueger, A. K. Henning, N. B. Schwartz, *J. Biol. Chem.* **267** (1992) 12149-12161.
- ⁵² M. Schachner, R. Martini, *Trends Neurosci.* **18** (1995) 183-191.
- ⁵³ T. Kanda, M. Yamawaki, T. Ariga, R. K. Yu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92** (1995) 7897-7901.
- ⁵⁴ G. M. Edelman, K. L. Crossin, *Annu. Rev. Biochem.* **60** (1991) 155-190.
- ⁵⁵ G. M. Edelman, *Annu. Rev. Biochem.* **54** (1985) 135-169.
- ⁵⁶ G. J. Cole, A. Loewy, L. Glaser, *Nature* **320** (1986) 445-447.
- ⁵⁷ G. Keilhauser, A. Faissner, M. Schachner, *Nature* **316** (1985) 728-730.
- ⁵⁸ U. Rutishauser, *Nature* **310** (1984) 549-554.
- ⁵⁹ G. M. Edelman, *Science* **219** (1983) 450-457.
- ⁶⁰ G. M. Edelman, *Biochemistry*, **27** (1988) 3533-3543.
- ⁶¹ M. Poltorak, R. Sadoul, G. Keilhauser, C. Landa, T. Fahrig, M. Schachner, *J. Cell. Biol.* **105** (1987) 1893-1899.
- ⁶² U. Bartsch, F. Kirchhoff, M. Schachner, *J. Comp. Neurol.* **284** (1989) 451-462.
- ⁶³ K. P. Giese, R. Martini, G. Lemke, P. Soriano, M. Schachner, *Cell* **71** (1992) 565-576.
- ⁶⁴ H. Voshol, C. W. E. M. van Zuylen, G. Orberger, J. F. G. Vliegenthart, M. Schachner, *J. Biol. Chem.* **271** (1996) 22957-22960.
- ⁶⁵ T. Lindhorst, *Chem. unserer Zeit* **34** (2000) 38-52.
- ⁶⁶ L. Jaenicke, S. Waffenschmidt, *Chem. unserer Zeit* **25** (1991) 29-43.
- ⁶⁷ B. Schmitz, M. Schachner, Y. Ito, T. Nakano, T. Ogawa, *Glycoconj. J.* **11** (1994) 345-352.
- ⁶⁸ M. T. Filbin, G. H. Tennekoon, *Neuron* **7** (1991) 845-855.
- ⁶⁹ M. T. Filbin, G. H. Tennekoon, *J. Cell Biol.* **122** (1993) 451-459.
- ⁷⁰ M. Bronner-Fraser, *Dev. Biol.* **123** (1987) 321-331.
- ⁷¹ R. Martini, Y. Xin, B. Schmitz, M. Schachner, *Eur. J. Neurosci.* **4** (1992) 628-639.
- ⁷² R. B. Silverman, *Medizinische Chemie*, VCH, Weinheim 1995.
- ⁷³ C. Kawashima, K. Terayama, M. Ii, S. Oka, T. Kawasaki, *Glycoconj. J.* **9** (1992) 307-314.
- ⁷⁴ S. Oka, K. Terayama, C. Kawashima, T. Kawasaki, *J. Biol. Chem.* **267** (1992) 22711-22714.
- ⁷⁵ K. Terayama, S. Oka, T. Seiki, Y. Miki, A. Nakamura, Y. Kozutsumi, K. Takio, T. Kawasaki, *Proc. Natl. Acad. U. S. A.* **94** (1997) 6093-6098.
- ⁷⁶ D. K. H. Chou, F. B. Jungalwala, *J. Biol. Chem.* **268** (1993) 330-336.

- ⁷⁷ H. Bakker, I. Friedmann, S. Oka, T. Kawasaki, N. E. Nifant'ev, M. Schachner, N. Mantei, *J. Biol. Chem.* **272** (1997) 29942-29946.
- ⁷⁸ R. Gutiérrez Gallego, J. L. Jiménez Blanco, C. W. E. M. Thijssen-van Zuylen, C. H. Gotfredsen, H. Voshol, J. Ø. Duus, M. Schachner, *J. Biol. Chem.* **276** (2001) 30834-30844.
- ⁷⁹ H. Wakabayashi, S. Natsuka, T. Mega, N. Otsuki, M. Isaji, M. Naotsuka, S. Koyama, T. Kanamori, K. Sakai, S. Hase, *J. Biol. Chem.* **274** (1999) 5436-5442.
- ⁸⁰ N. Nakano, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1597-1600.
- ⁸¹ N. Nakano, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 1569-1572.
- ⁸² N. Nakano, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **243** (1993) 43-69.
- ⁸³ Y. Isogai, T. Kawase, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.* **15** (1996) 1001-1023.
- ⁸⁴ A. V. Kornilov, A. A. Sherman, L. O. Kononov, A. S. Shashkov, N. E. Nifant'ev, *Carbohydr. Res.* **329** (2000) 717-730.
- ⁸⁵ W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34** (1901) 957-981.
- ⁸⁶ H. Paulsen, *Angew. Chem.* **94** (1982) 184-201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 155-173.
- ⁸⁷ H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **114** (1981) 3102-3114.
- ⁸⁸ Y. Ito, T. Ogawa, *Angew. Chem.* **106** (1994) 1843-1845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 1765-1767.
- ⁸⁹ T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* (1981) 431-432.
- ⁹⁰ M. Hayashi, S. Hashimoto, R. Noyori, *Chem. Lett.* (1984) 1747-1750.
- ⁹¹ K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 4853-4856.
- ⁹² P. Fügedi, P. J. Garreg, H. Lönn, T. Norberg, *Glycoconj. J.* **4** (1987) 97-108.
- ⁹³ M. O. Contour, J. Defaye, M. Little, E. Wong, *Carbohydr. Res.* **193** (1989) 283-287.
- ⁹⁴ V. Pozsgay, H. J. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 1375-1376.
- ⁹⁵ P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **149** (1986) C9-C12.
- ⁹⁶ R. K. Jain, K. L. Matta, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 4325-4328.
- ⁹⁷ R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **92** (1980) 763-764; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **19** (1980) 731-732.
- ⁹⁸ R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **50** (1994) 21-123.
- ⁹⁹ T. Takano, F. Nakatsubo, K. Murakami, *Cell. Chem. Technol.* **22** (1988) 135-145.
- ¹⁰⁰ P. Fügedi, P. Nanasi, J. Szejtli, *Carbohydr. Res.* **175** (1988) 173-181.
- ¹⁰¹ N. A. Kraaijeveld, C. A. A. van Boeckel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **108** (1989) 39-50.
- ¹⁰² H. Paulsen, *Chem. Soc. Rev.* **13** (1984) 15-45.

- ¹⁰³ H. Paulsen, *Angew. Chem.* **102** (1990) 851-867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 823-839.
- ¹⁰⁴ R. Kuhn, H. H. Baer, *Liebigs Ann. Chem.* **611** (1958) 236-241.
- ¹⁰⁵ T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley-Interscience, New York 1991.
- ¹⁰⁶ R. Albert, K. Dax, R. Pleschko, A. E. Stütz, *Carbohydr. Res.* **137** (1985) 282-290.
- ¹⁰⁷ E. Bjurling, P.-E. Jansson, F. Lindqvist, *Acta Chem. Scan.* **48** (1994) 589-595.
- ¹⁰⁸ P. J. Garegg, H. Hultberg, *Carbohydr. Res.* **93** (1981) C10-C13.
- ¹⁰⁹ P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Wallin, *Carbohydr. Res.* **108** (1982) 97-101.
- ¹¹⁰ H. Paulsen, Č. Kolář, *Tetrahedron Lett.* **31** (1979) 2881-2884.
- ¹¹¹ H. Paulsen, Č. Kolář, *Chem. Ber.* **114** (1981) 306-321.
- ¹¹² R. U. Lemieux, *Methods Carbohydr. Chem.* **2** (1963) 221-222.
- ¹¹³ G. Zémplen, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63** (1929) 1613-1618.
- ¹¹⁴ S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **41** (1984) 643-663.
- ¹¹⁵ D. J. Jenkins, B. V. L. Plotter, *Carbohydr. Res.* **256** (1994) 145-149.
- ¹¹⁶ M. N. Nashed, *Carbohydr. Res.* **60** (1978) 200-205.
- ¹¹⁷ S. David, A. Thieffry, A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1981) 1796-1801.
- ¹¹⁸ J. Alais, A. Maranduba, A. Veyrières, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 2383-2386.
- ¹¹⁹ R. U. Lemieux, R. M. Ratcliff, *D. O. S. 281634*, 1978, *Chem. Abstr.* **90** (1979) 87846k.
- ¹²⁰ R. U. Lemieux, R. M. Ratcliff, *Can. J. Chem.* **57** (1979) 1244-1251.
- ¹²¹ L. Somsák, I. Németh, *J. Carbohydr. Chem.* **12** (1993) 679-684.
- ¹²² W. P. Stöckl, H. Weidmann, *J. Carbohydr. Chem.* **8** (1989) 169-198.
- ¹²³ S. Nakabayashi, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **150** (1986) C7-C10.
- ¹²⁴ S.-I. Nishimura, H. Kuzuhara, Y. Takiguchi, K. Shimahara, *Carbohydr. Res.* **194** (1989) 223-231.
- ¹²⁵ W. Klotz, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* (1993), 683-690.
- ¹²⁶ G. Excoffier, D. Gagnaire, J.-P. Uille, *Carbohydr. Res.* **39** (1975) 368-373.
- ¹²⁷ M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, C. Valencia, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 1359-1362.
- ¹²⁸ D. Lafont, P. Boullanger, F. Carvalho, P. Vottero, *Carbohydr. Res.* **297** (1997) 117-126.
- ¹²⁹ D. Miljkovic, E. Djurendic, N. Vukojevic, K. Gasi, J. Csanadi, *Carbohydr. Res.* **233** (1992) 251-253.
- ¹³⁰ R. M. Nougier, M. Mchich, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3296-3298.

- ¹³¹ R. M. Nougier, M. Mchich, *Tetrahedron* **44** (1988) 2477-2481.
- ¹³² S. Sato, S. Nunomura, T. Nakano, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 4097-4100.
- ¹³³ R. Boss, R. Scheffold, *Angew. Chem.* **88** (1976) 578-579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **15** (1976) 558-559.
- ¹³⁴ R. Gigg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1980) 738-740.
- ¹³⁵ H. Iljima, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **186** (1989) 95-106.
- ¹³⁶ W. F. Goebel, F. H. Babers, *J. Biol. Chem.* **111** (1935) 347-353.
- ¹³⁷ B. Helferich, A. Berger, *Chem. Ber.* **90** (1957) 2492-2498.
- ¹³⁸ N. J. Davis, S. L. Flitsch, *Tetrahedron Lett* **34** (1993) 1181-1184.
- ¹³⁹ K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **148** (1946) 39-45.
- ¹⁴⁰ K. Heyns, H. Paulsen, *Adv. Carbohydr. Chem.* **17** (1962) 169-221.
- ¹⁴¹ P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 2559-2562.
- ¹⁴² A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bakkum, *Synthesis* (1996) 1153-1174.
- ¹⁴³ H. B. Mereyala, S. R. Gurrala, S. K. Mohan, *Tetrahedron* **55** (1999) 11331-11342.
- ¹⁴⁴ T. Naito, J. S. Nair, A. Nishiki, K. Yamashita, T. Kiguchi, *Heterocycles* **53** (2000) 2611-2616.
- ¹⁴⁵ K. Takeo, T. Nakaji, K. Shinmitsu, *Carbohydr. Res.* **133** (1984) 275-288.
- ¹⁴⁶ K. Takeo, S. Tei, *Carbohydr. Res.* **145** (1986) 293-306.
- ¹⁴⁷ A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, R.A. James, N. Koike, P. A. Procopiou, *J. Org. Chem.* **18** (1998) 6273-6280.
- ¹⁴⁸ A. H. Harris, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **33** (1976) 11-109.
- ¹⁴⁹ R. Meyer, M. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **29** (1946) 152-156.
- ¹⁵⁰ R. C. Anderson, R. C. Nabinger, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 2741-2744.
- ¹⁵¹ A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bakkum, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **113** (1994) 165-166.
- ¹⁵² G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin, L. A. Lindquist, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 3310-3315.
- ¹⁵³ R. R. Schmidt, G. Grundler, *Synthesis* (1981) 885-887.
- ¹⁵⁴ B. Fischer, A. Nudelman, M. Ruse, J. Herzig, H. E. Gottlieb, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4988-4993.
- ¹⁵⁵ K. Dax, H. Weidmann, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **33** (1976) 189-234.
- ¹⁵⁶ K. Fuji, S. Nakano, E. Fujita, *Synthesis* (1975) 276-277.

- ¹⁵⁷ T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1981) 1240-1241.
- ¹⁵⁸ J. D. White, G. N. Reddy, G. O. Spessard, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1624-1626.
- ¹⁵⁹ P. Kováč, *Carbohydr. Res.* **31** (1973) 323-330.
- ¹⁶⁰ S. G. Allen, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 468-469.
- ¹⁶¹ S. Rio, J.-M. Beau, J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **244** (1993) 295-313.
- ¹⁶² S. K. Chandhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979** 95-98.
- ¹⁶³ M. MacCoss, D. J. Cameron, *Carbohydr. Res.* **60** (1978) 206-209.
- ¹⁶⁴ C. G. Overberger, J. P. Anselme, *J. Org. Chem.* **28** (1963) 592-593.
- ¹⁶⁵ N. Pravdić, D. Keglević, *Carbohydr. Res.* **64** (1978) 319-322.
- ¹⁶⁶ C. M. McCloskey, *Adv. Carbohydr. Chem.* **12** (1957) 137-156.
- ¹⁶⁷ S. J. Angyal, K. James, *Carbohydr. Res.* **12** (1970) 147-149.
- ¹⁶⁸ K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 1661-1664.
- ¹⁶⁹ Y. W. Vankar, C. T. Rao, *J. Chem. Research (S)* (1985) 232-233.
- ¹⁷⁰ R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* (1984) 1343-1357.
- ¹⁷¹ B. Helferich, E. Schmitz-Hillebrecht, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **66** (1933) 378-383.
- ¹⁷² N. Karst, J.-C. Jacquinet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (2000) 2709-2717.
- ¹⁷³ T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 6291-6292.
- ¹⁷⁴ F. Bélot, J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **326** (2000) 88-97.
- ¹⁷⁵ S. Sato, S. Nunomura, T. Nakano, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 4097-4100.
- ¹⁷⁶ P. J. Garreg, L. Olsson, S. Oscarson, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 2200-2204.
- ¹⁷⁷ A. Wendt, *Dissertation*, Hamburg 1995.
- ¹⁷⁸ P. J. Kociński, *Protecting Groups*, Thieme Verlag, Stuttgart 1994.
- ¹⁷⁹ N. Salmaso, J. Kovensky, M. J. L. Castro, A. Fernandez Cirelli, *20th International Carbohydrate Symposium*, Hamburg, Poster B-377, 2000.
- ¹⁸⁰ J. Kovensky, A. Fernandez Cirelli, *Carbohydr. Res.* **303** (1997) 119-122.
- ¹⁸¹ E. E. Gilbert, *Chem. Rev.* **62** (1962) 549-589.
- ¹⁸² R. R. Contreras, J. P. Kamerling, J. F. G. Vliegthart, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **110** (1991) 85-88.
- ¹⁸³ J. Westman, M. Nilsson, *J. Carbohydr. Chem.* **14** (1995) 949-960.
- ¹⁸⁴ G. Blatter, J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **288** (1996) 109-125.
- ¹⁸⁵ J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **199** (1990) 153-181.
- ¹⁸⁶ H. Lucas, J. E. M. Basten, T. G. van Dinther, J. G. Meuleman, S. F. van Aelst, C. A. A. van Boeckel, *Tetrahedron* **46** (1990) 8207-8228.

-
- ¹⁸⁷ D. J. Harvey, *Mass Spectrom. Rev.* **18** (1999) 349-451.
- ¹⁸⁸ R. U. Lemieux, S. Z. Abbas, M. H. Burzynska, R. M. Ratcliff, *Can. J. Chem.* **60** (1982) 63-67.
- ¹⁸⁹ S. S. Rana, K. L. Matta, *Carbohydr. Res.* **113** (1983) C18-C21.
- ¹⁹⁰ K. Sato, H. Seki, A. Yoshitomo, H. Nanaumi, Y. Takai, Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.* **17** (1998) 703-728.
- ¹⁹¹ E. J. Reist, R. R. Spencer, B. R. Baker, *J. Org. Chem.* **23** (1958) 1757-1760.
- ¹⁹² A. Ernst, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **79** (1996) 1279-1294.

Allen denjenigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken:

Thomas, der geduldig meine Launen ertragen hat und es verstand, mich in schwierigen Phasen wieder aufzumuntern.

Meinen Eltern für Unterstützung jeglicher Art.

Synke für ihre Freundschaft, die weit über den Laboralltag hinausging, und für die vielen anregenden „Buchstabenrunden“.

Dem gesamten Arbeitskreis Thiem und den Ehemaligen für die gute Zusammenarbeit, insbesondere:

Björn für die Erkenntnis, dass aus ehemaligen Praktikanten sehr nette Laborkollegen werden können, auf die man nicht mehr verzichten möchte;

Angela für so manches Korrekturlesen und Verbreitung von australischem Sonnenschein;

Henk für die gemeinsame 3-Allylglucose-Kocherei und zahlreiche amüsante Einsichten;

Saskia für die vielen anregenden Diskussionen und Gespräche;

Nico und auch Lars für die prompten Messungen unzähliger, auch noch so aussichtsloser MALDIs;

Sven für die ausgiebigen Beratungen bei allen computerrelevanten Problemen;

Daniel für die Einweihung in die Geheimnisse der Biologen-Betreuung;

Swantje, die mir immer im entscheidenden Moment mit wichtigen Reagenzien aushelfen konnte;

Christian, mit dem bei kurzen Treffen im Gang immer einer netter Plausch möglich war;

Lilia, Joanna und Kirsten für die großzügige Hilfe und die Versorgung mit lebensnotwendigen Süßigkeiten;

Ira, GG und Angela, nicht nur für Organisatorisches und Laborbedarf;

Dr. Volker Sinnwell für die Hilfe bei NMR-spektroskopischen Problemen.

Lebenslauf

Karin Gorziza
geboren am 09.02.1971 in Hamburg

Schul Ausbildung

1977 – 1983

Grundschule und Orientierungsstufe in Hamburg

1983 – 1990

Goethe-Gymnasium in Hamburg

06/1990

Abitur

Studium

10/1990 – 12/1992

Grundstudium Chemie, Universität Hamburg

12/1992

Vordiplom

01/1993 – 10/1996

Hauptstudium Chemie, Universität Hamburg

11/1996 – 07/1997

Diplomarbeit bei Prof. Dr. J. Thiem, Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg, „Synthese neuartiger Akzeptoren und Untersuchungen zu

07/1997

ihrer enzymatischen Galactosylierung“

09/1997

Diplom

Beginn der vorliegenden Dissertation bei Prof. Dr. J. Thiem, Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

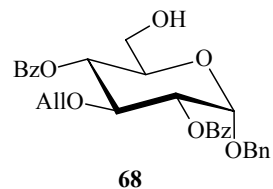
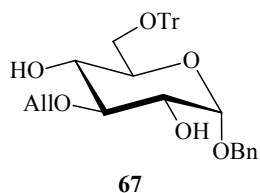
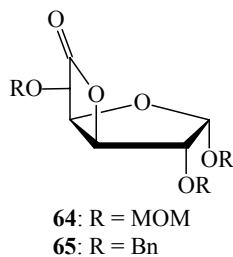
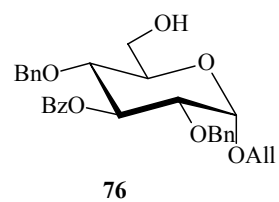
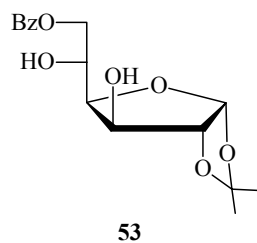
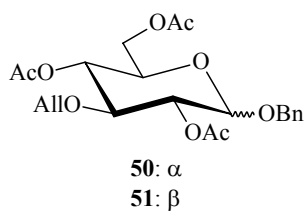
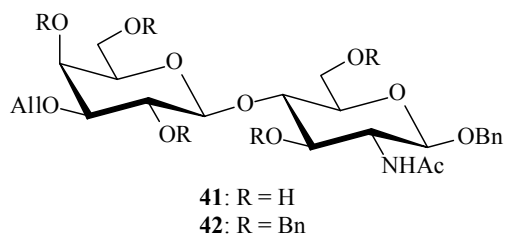
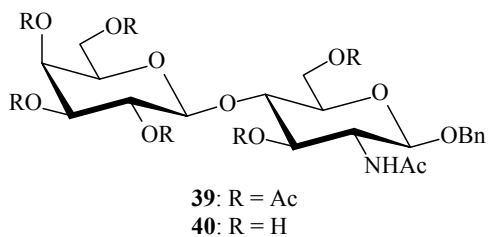
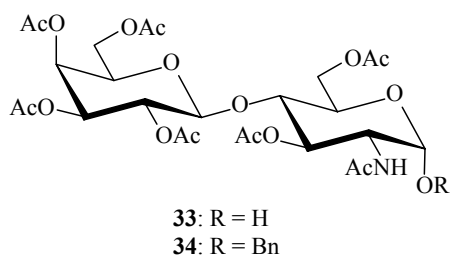
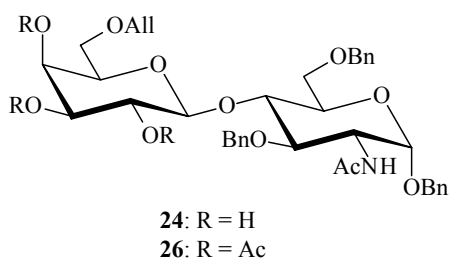
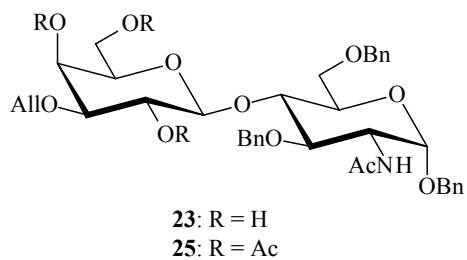
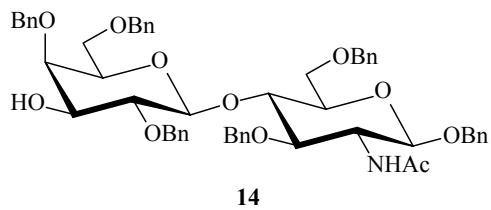
Beruflicher Werdegang

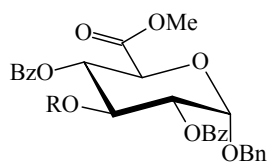
10/1996 – 03/1997

Lehrbeauftragte, Universität Hamburg,
Betreuung des Mediziner-Praktikums

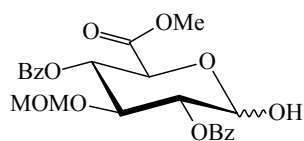
09/1997 – 06/2002

Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Sonderforschungsbereich 470 „Glycostrukturen in Biosystemen“

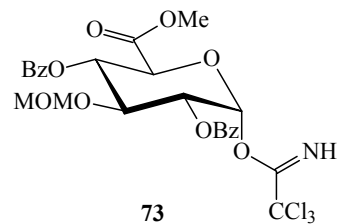




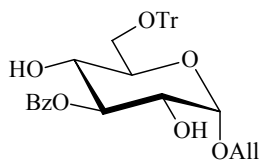
69: R = All
70: R = H
71: R = MOM



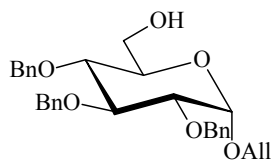
72



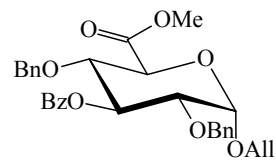
73



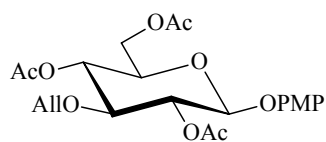
74



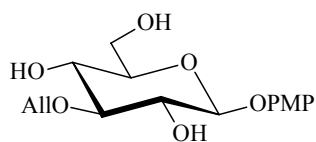
75



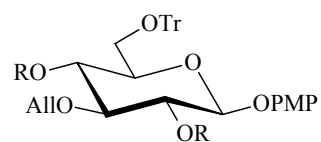
77



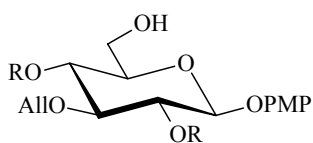
78



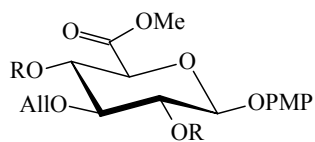
79



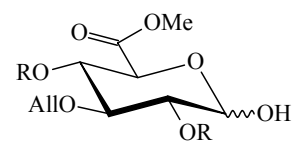
80: R = Bz
85: R = Piv



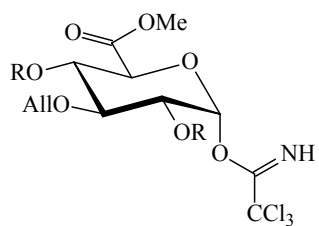
81: R = Bz
86: R = Piv
90: R = Bn



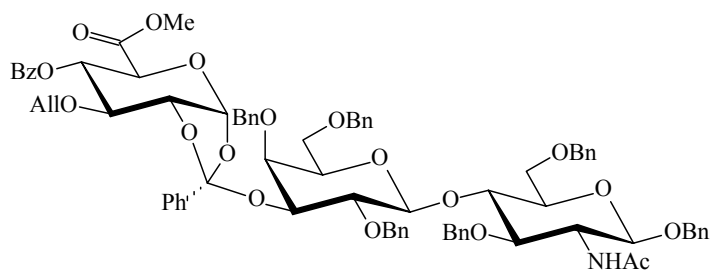
82: R = Bz
87: R = Piv
91: R = Bn



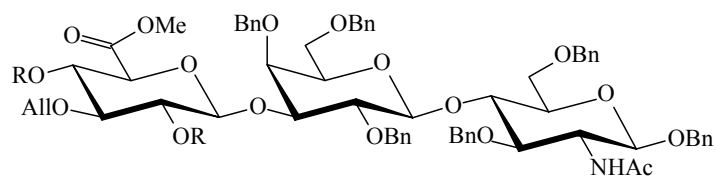
83: R = Bz
88: R = Piv
92: R = Bn



84: R = Bz
89: R = Piv
93: R = Bn

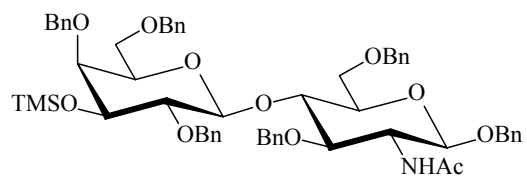


94

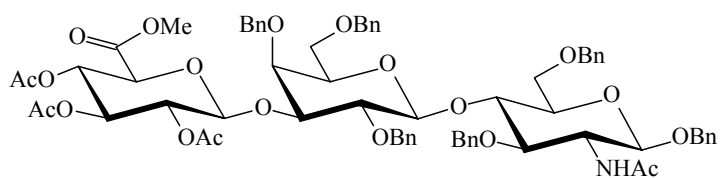


95: R = Piv

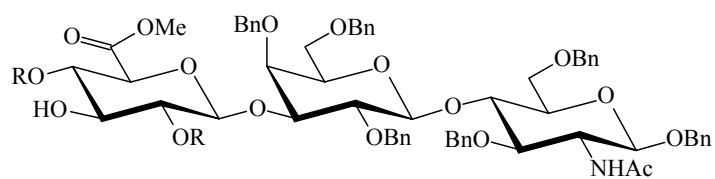
97: R = Bz



96

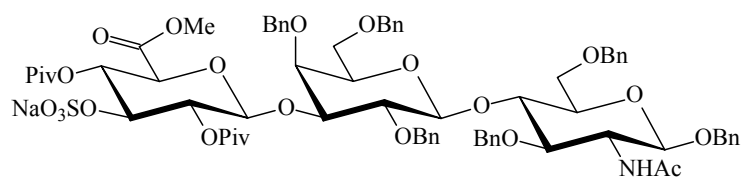


98

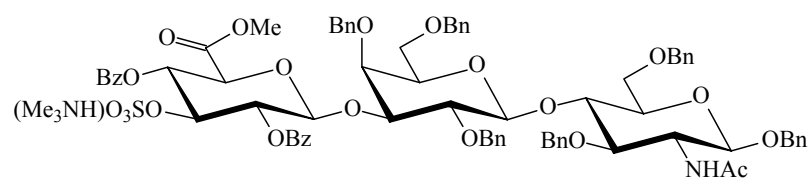


99: R = Piv

100: R = Bz



101



102