

Schema 4. (5) MSA-Schmelze, 100 °C, 15 min, 22 % 3, 50–60 % 16; (6) KOH, Methanol/H<sub>2</sub>O (1:1), Rückfluß, 1 h, 100%; (7) Cu<sub>2</sub>O, 2,2'-Bipyridyl, Chinolin a) Raumtemperatur, 7 d, b) 185 °C, 17 h 72 % 17; (8) BH<sub>3</sub> · THF, 25 °C, 4 h; NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 25 °C, 18 h, 100% Rohprodukt; (9) CrO<sub>3</sub>; Aceton, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 25 °C, 1 h, 56%; (10) NaH, THF, HCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Methanol (kat.), 25 °C, 22 h; Eisessig, 4-Methylphenylsulfonylazid, Triethylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 30 h, 52%; (11) Methanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10:1), Hg-Hochdruckbrenner, Duran-Filter, 25 °C, 45 min, 98 % 18; (12) KOH, Ethanol, H<sub>2</sub>O, Rückfluß, 3 h, 72%; (13) Oxalylchlorid. Dimethylformamid (DMF), Toluol, 100%; (14) Mercaptopyridin-1-oxid Na-Salz, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), *tert*-Butylthiol, Toluol, Rückfluß, 3 h, 68 % 1. – Die Zahlen an den Gerüsten von 1 und 2 sind die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-chemischen Verschiebungen ( $\delta$ -Werte).

Die sehr subtile Strukturabhängigkeit der für die Pagodan-Synthese zentralen Photo-Benzo/Benzo-Cycloaddition macht für den analog konzipierten Aufbau der Isopagodane einen Umweg notwendig. Die hier präsentierte Reaktionsfolge von 3 (letztlich von Isodrin) zu den [2.2.1.1]- und [1.1.1.1]Isopagodan-Grundgerüsten ist auch für die Herstellung funktionalisierter Derivate (**D**) brauchbar. Stimulierend sind erste elektrochemische und ESR-Befunde: Als eine der frappierenden, letztlich aber durch die Rechnungen<sup>[16]</sup> belegten Besonderheiten der Isopagodan-Reihe wird z.B. **2** über das direkt nachweisbare, cyclisch delokalisierte Radikalkation (**E**) zu einem Dikation (**F**) oxidiert, welches ausreichend persistent ist, um auch die 2-Elektronen-Reduktion observierbar zu machen<sup>[5, 17]</sup>.

Eingegangen am 23. Juli 1993 [Z 616]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

- [1] W.-D. Fessner, H. Prinzbach (*The Pagodane Route to Dodecahedranes*) in *Cage Hydrocarbons* (Hrsg.: G. A. Olah), Wiley, New York 1990, S. 353; G. Lutz, R. Pinkos, B. A. R. C. Murty, P. R. Spurr, W.-D. Fessner, J. Wörth, H. Fritz, L. Knothe, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 1992, 125, 1741; J. P. Melder, R. Pinkos, H. Fritz, J. Wörth, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10213; R. Pinkos, J.-P. Melder, K. Weber, D. Hunkler, H. Prinzbach, *ibid.* 1993, 115, 7173.
- [2] H. Prinzbach, B. A. R. C. Murty, W.-D. Fessner, J. Mortensen, J. Heinze, G. Gescheidt, F. Gerson, *Angew. Chem.* 1987, 99, 488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 457; T. Drewello, W.-D. Fessner, A. J. Kos, C. B. Lebrilla, H. Prinzbach, P. von R. Schleyer, H. Schwarz, *Chem. Ber.* 1988, 121, 187; G. K. Surya Prakash, V. V. Krishnamurthy, R. Herges, R. Bau, H. Yuan, G. A. Olah, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7764.
- [3] K. Weber, H. Prinzbach, R. Schmidlin, F. Gerson, G. Gescheidt, *Angew. Chem.* 1993, 105, 907; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 875.
- [4] G. Sedelmeier, W.-D. Fessner, R. Pinkos, C. Grund, B. A. R. C. Murty, D. Hunkler, G. Rihs, H. Fritz, C. Krüger, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 1986, 119,

3442; B. A. R. C. Murty, P. R. Spurr, R. Pinkos, C. Grund, W.-D. Fessner, D. Hunkler, H. Fritz, W. R. Roth, H. Prinzbach, *Chimia* 1987, 41, 32; J. P. Melder, F. Wahl, H. Fritz, H. Prinzbach, *ibid.* 1987, 41, 426.

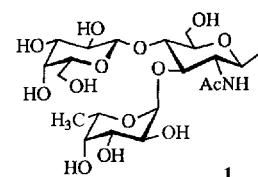
- [5] M. Wollenweber, Dissertation, Universität Freiburg, 1993.
- [6] R. Herges, H. Neumann, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, unveröffentlicht.
- [7] Die neuen Verbindungen sind durch Elementaranalysen und spektroskopische Daten (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS) charakterisiert. Nomenklatur und Bezeichnung der polycyclischen Gerüste wurden mit dem POLCYC-Programm von G. Rücker und C. Rücker (*Chimia* 1990, 44, 116) erstellt. 1: Undecacyclo-[9.9.0.0<sup>2</sup>.5.0<sup>2</sup>.12.0<sup>2</sup>.15.0<sup>3</sup>.7.0<sup>6</sup>.10.0<sup>8</sup>.12.0<sup>11</sup>.18.0<sup>13</sup>.17.0<sup>16</sup>.20]icosan; 2: Undecacyclo[13.7.0.0<sup>1</sup>.11.0<sup>2</sup>.6.0<sup>4</sup>.22.0<sup>5</sup>.9.0<sup>7</sup>.11.0<sup>10</sup>.18.0<sup>10</sup>.22.0<sup>12</sup>.17.0<sup>16</sup>.21]docosan.
- [8] W.-D. Fessner, G. Sedelmeier, P. R. Spurr, G. Rihs, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4626; J. P. Melder, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 1991, 124, 1271.
- [9] M. Wollenweber, D. Hunkler, M. Keller, L. Knothe, H. Prinzbach, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1993, 130, 32.
- [10] W. von E. Doering, W. R. Roth, R. Breuckmann, H. J. Figge, L. Figge, H. W. Lennartz, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 1988, 121, 1.
- [11] R. Thiergardt, M. Keller, M. Wollenweber, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 21, 3397.
- [12] R. Schwesinger, H. Schlempfer, *Angew. Chem.* 1987, 99, 1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 1164; R. Schwesinger, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* 1990, 38, 1214.
- [13] R. Schwesinger, R. Link, G. Thiele, H. Rotter, D. Honert, H.-H. Limbach, F. Männle, *Angew. Chem.* 1991, 103, 1376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1372.
- [14] J. F. M. Oth, H. Rötteler, G. Schröder, *Tetrahedron Lett.* 1970, 11, 61; J. A. Berson, R. F. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 3658; N. C. Yang, T. Noh, H. Gan, S. Halfon, B. J. Hrnjez, *ibid.* 1988, 110, 5919.
- [15] W.-D. Fessner, C. Grund, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3133; F.-G. Klärner, U. Artschwager-Perl, W.-D. Fessner, C. Grund, R. Pinkos, J.-P. Melder, H. Prinzbach, *ibid.* 1989, 30, 3137; T. Otten, H. Müller-Bötticher, D. Hunkler, H. Fritz, H. Prinzbach, *ibid.* 1992, 33, 4153.
- [16] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* 1985, 41, 3901.
- [17] Unveröffentlichte Untersuchungen mit Prof. Dr. J. Heinze und A. Forsthuber (Freiburg) sowie Prof. Dr. F. Gerson und Dr. G. Gescheidt (Basel).

## Synthese von N-Glycopeptid-Clustern mit Lewis<sup>x</sup>-Antigen-Seitenketten und deren Bindung an Trägerproteine \*\*

Karsten von dem Bruch und Horst Kunz \*

Professor Erich Wünsch zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Trisaccharid-Determinante 3-*O*- $\alpha$ -Fucosyl-*N*-acetyllactosamin 1 – das Lewis<sup>x</sup>-Antigen – ist sowohl in Glycoproteinen als auch in Glycolipiden der Membranen von Säugetierzellen gefunden worden<sup>[1]</sup>. Sie wird während der Embryonalentwicklung und Zeldifferenzierung mit Beginn des 8-Zell-Stadiums durch  $\alpha$ -1-3-Fucosylierung der I-Determinante als SSEA-1-Antigen (SSEA = stage-specific embryonic antigen) gebildet und



[\*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. K. von dem Bruch  
Institut für Organische Chemie der Universität  
J.-J.-Becher-Weg 18–20, D-55099 Mainz  
Telefax: Int. + 6131/39-4786

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. K. von dem Bruch dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktoranden-Stipendium und der Hoechst AG für einen Doktoranden-Fortbildungspreis.

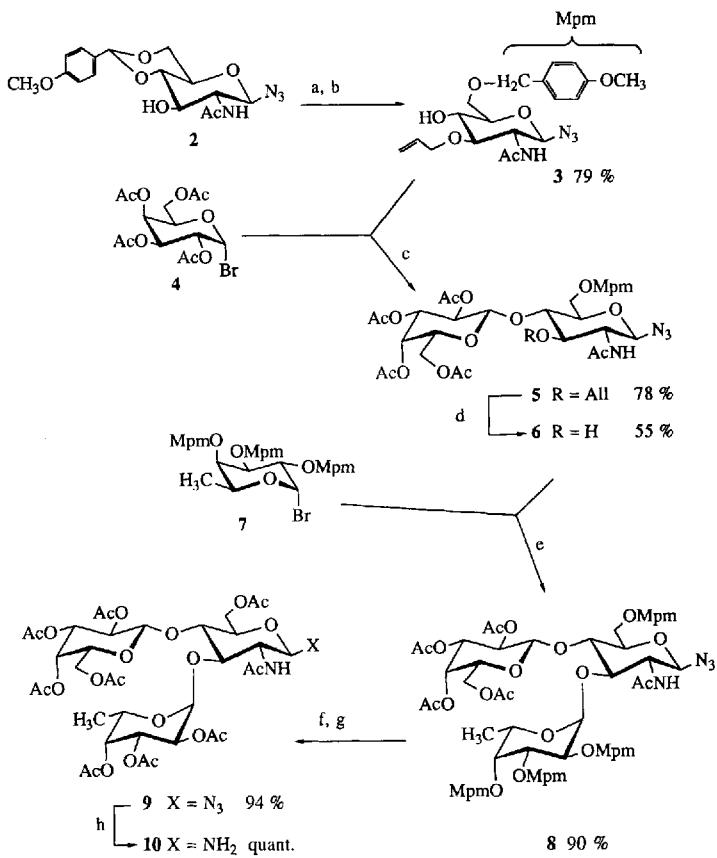
später durch weitere Fucosylierung (Lewis<sup>y</sup>-Antigen) und/oder Sialylierung nahezu komplett maskiert<sup>[1, 2]</sup>. Das an der Galactoseeinheit  $\alpha$ (2-3)-oder  $\alpha$ (2-6)-sialyierte Glycan (Sialyl-Lewis<sup>x</sup>) ist weit verbreitet und in der Zell-Zell-Erkennung ein wichtiges Signal für die Zelladhäsions-Lectine (E-Selectin, ELAM-1).

Die Erkennung von Sialyl-Lewis<sup>x</sup> durch E-Selectin steuert, z.B. bei Entzündungen, die Rekrutierung der neutrophilen Granulozyten und deren Invasion in den Entzündungsherd<sup>[3]</sup>. Im Gegensatz zu Sialyl-Lewis<sup>x</sup> tritt das Lewis<sup>x</sup>-Antigen im gesunden Erwachsenen nur in wohldefinierter Verteilung auf, und zwar auf Granulozyten, in den Nierentubuli, auf gastrointestinalen Epithelzellen sowie auf Zellen der Milz und des Gehirns<sup>[4, 5]</sup>. Ganz anders ist die Verteilung des Lewis<sup>x</sup>-Antigens bei der Tumorenentwicklung, bei der in dem Maße, in dem die Zellwachstum kontrollierenden Zell-Zell-Erkennungen verlorengehen, das Lewis<sup>x</sup>-Antigen in der Zellmembran akkumuliert. Glycokonjugate mit Lewis<sup>x</sup>-Antigen-Struktur sind daher als tumorassoziierte Antigene von besonderem Interesse. Da Clusterstrukturen stark erhöhte Antigenität zeigen<sup>[6]</sup> und in natürlichen Glycoproteinen die antennären Oligosaccharidseitenketten eine mehrfache Präsentation der Saccharid-Determinanten bewirken, haben wir das Ziel verfolgt, Glycopeptide mit zwei Lewis<sup>x</sup>-Antigen-Seitenketten aufzubauen, die eine biantennäre Lewis<sup>x</sup>-Antigen-Struktur simulieren können.

Bei der Synthese des Lewis<sup>x</sup>-Trisaccharids haben wir zwei methodische Prinzipien angewandt: a) Die Azidfunktion diente als anomere Schutzgruppe des Glucosamin-Bausteins und gleichzeitig als Vorläufer der anomeren Aminogruppe, die später für die N-glycosidische Bindung zum Peptid benötigt wird. b) Um die für die Glycopeptidesynthese erforderliche Säurestabilität der glycosidischen Bindungen zu gewährleisten<sup>[7]</sup> wurde die  $\alpha$ -Fucose in 4-Methoxyphenylmethyl(Mpm)-geschützter Form eingeführt. Die Mpm-Gruppen lassen sich in Gegenwart der Azidfunktion selektiv entfernen und durch Acetylgruppen ersetzen<sup>[7, 8]</sup>.

Das 4,6-(4-Methoxybenzyliden)-geschützte *N*-Acetylglucosaminylazid **2**<sup>[7, 8]</sup> wurde mit Allylbromid in Gegenwart von Bariumhydroxid<sup>[9]</sup> in Dimethylformamid (DMF) in den entsprechenden 3-*O*-Allylether überführt und dieser durch regioselektive reduktive Acetalöffnung<sup>[10]</sup> mit Natriumcyanoborhydrid/Trifluoressigsäure zum Glucosaminazid **3** mit selektiv deblockierter 4-OH-Funktion umgesetzt (Schema 1). Angesichts der säurelabilen 6-*O*-Mpm-Gruppe erfordert die Glycosylierung von **3** sorgfältig gewählte Reaktionsbedingungen. Die Umsetzung mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-galactopyranosylbromid **4**<sup>[11]</sup> (1.2 Äquiv.) gelang mit Silbertrifluormethansulfonat (2.3 Äquiv.) in Gegenwart von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (1 Äquiv.) und führte selektiv zum  $\beta$ -Glycosid **5**. Eine alternative Reaktionsführung in Gegenwart von Quecksilbercyanid, die bei der Synthese der Lewis<sup>a</sup>-Glycopeptide<sup>[12]</sup> erfolgreich war, ergab ausschließlich den unerwünschten Orthoester. Die Allylspaltung in **5** erfolgte durch Isomerisierung mit Palladiumchlorid/Natriumacetat<sup>[13]</sup> in Essigsäure. Die Azidfunktion war unter diesen Bedingungen stabil, allerdings beeinträchtigte die Säurelabilität der Mpm-Gruppe die Ausbeute an **6**. Die Allylspaltung kann an einem zu **5** analogen Lactosamin, das in 6-Position eine Benzoyl- statt der Mpm-Gruppe trägt, optimiert werden, doch erfordert die Synthese dieses Derivats zwei zusätzliche Schritte. Zur Einführung der  $\alpha$ -Fucosid-Einheit diente Mpm-geschütztes Fucopyranosylbromid **7**<sup>[2]</sup>, das mit dem Acceptor **6** nach dem in-situ-Anomerisierungs-Verfahren<sup>[14]</sup> stereoselektiv zum geschützten Lewis<sup>x</sup>-Trisaccharid **8** umgesetzt wurde.

Mit Cerammoniumnitrat<sup>[10b]</sup> ließen sich aus **8** die Mpm-Gruppen ohne Angriff auf die Azidfunktion entfernen<sup>[7, 12]</sup>.

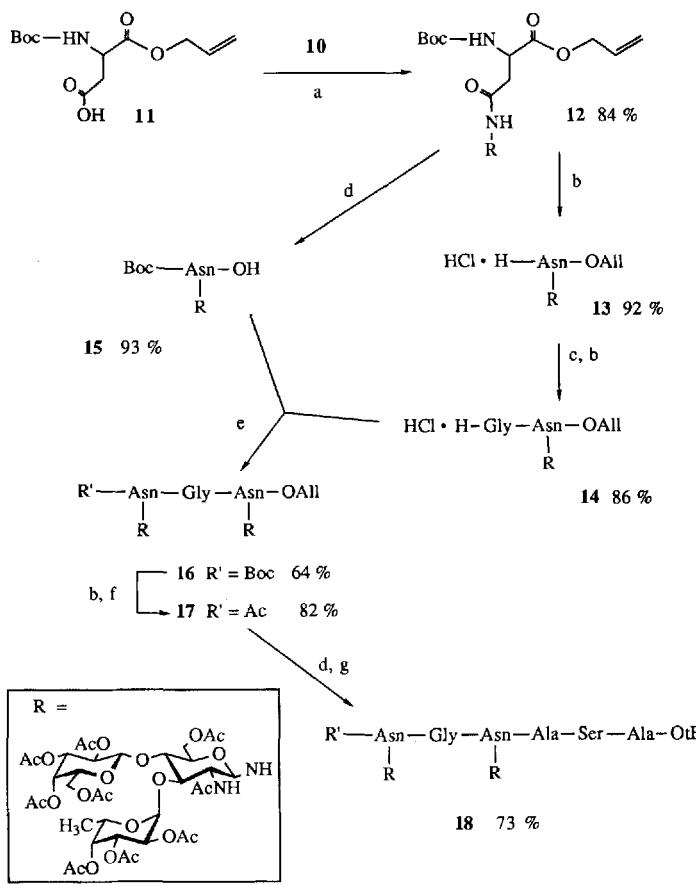


Schema 1. a)  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2/\text{DMF}$ ; b)  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{DMF}$ ; c)  $\text{AgOTf}$ , 2,6-*t*Bu-Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Toluol}$  1:1; d)  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $50^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{Et}_4\text{NBr}$ , 2,6-*t*Bu-Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$  1:1; f)  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  9:1; g)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridine; h)  $\text{H}_2/\text{Raney-Ni}$ ,  $i\text{PrOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ .

Acetylierung der freigesetzten OH-Gruppen ergab das *O*-Acetyl-geschützte Lewis<sup>x</sup>-Azid **9**. Dessen katalytische Hydrierung zum Trisaccharidamin **10** gelang über neutral gewaschenem Raney-Nickel in Isopropylalkohol<sup>[15]</sup>. Unter diesen Bedingungen wird ei  $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -Acylverschiebung vermieden.

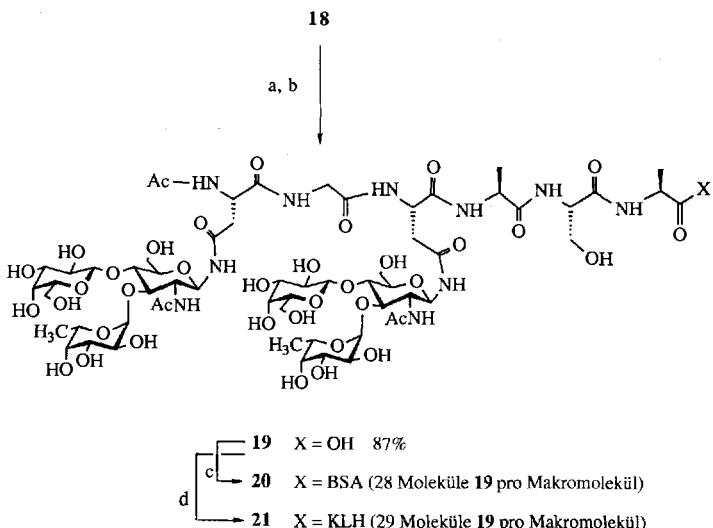
Das geschützte Trisaccharidamin wurde mit Boc-Asparaginsäure- $\alpha$ -allylester **11**<sup>[16]</sup> zum *N*-Glycosylasparagin-Konjugat **12** verknüpft, wobei sich Isobutyl-2-isobutoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (IDQ)<sup>[17]</sup> als Kondensationsmittel bewährte. Die durch die *O*-Acetyl-Schutzgruppen induzierte Stabilisierung der *O*-glycosidischen Bindungen gegen Säuren<sup>[7]</sup> wird darin deutlich, daß die Boc-Gruppe aus **12** mit  $\text{HCl}/\text{Diethylether}$  völlig selektiv und ohne Saccharidspaltung entfernt werden kann. Kettenverlängerung des Produkts **13** und erneute Entfernung der Boc-Gruppe ergab den N-deblockierten Lewis<sup>x</sup>-Dipeptidallylester **14** in einer Gesamtausbeute von 86 %. Alternativ wurde der Allylester **12** selektiv durch  $\text{Rh}^{1+}$ -katalysierte Isomerisierung gespalten<sup>[16]</sup>. Kondensation von **15** und **14** unter der Einwirkung des wasserlöslichen 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propyl-carbodiimids (EDC) in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT)<sup>[18]</sup> lieferte das mit zwei Lewis<sup>x</sup>-Einheiten verknüpfte Tripeptid **16**.

Ersatz der Boc-Gruppe durch die biologisch verträgliche *N*-Acetylgruppe, erneute  $\text{Rh}^{1+}$ -katalysierte Allylesterspaltung an **17** und Kondensation des Produkts mit einem Spacer-Tripeptidester unter Einwirkung von *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU)<sup>[19]</sup> führte zum Glycohexaspeptid **18**, das zwei Lewis<sup>x</sup>-Seitenketten in einer Form enthält, die zur Simulierung einer biantennären Präsentation geeignet ist.



Schema 2. a) IIDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) HCl/Et<sub>3</sub>O; c) Et(iPr)<sub>2</sub>N, Boc-Gly-OH, IIDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) [(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>RhCl], EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1, 70°C; e) Et(iPr)<sub>2</sub>N, EtN=C=N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub> (EDC), HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) Ac<sub>2</sub>O/Pyridin; g) TBTU, HOBT, H-Ala-Ser-Ala-OtBu, CH<sub>3</sub>CN.

Zur Deblockierung wurde zunächst der C-terminale *tert*-Butylester von **18** mit Amicinsäure gespalten. Die *O*-Acetylgruppen wurden durch Zemplén-Umesterung mit einer sehr verdünnten Na-Methanolat-Lösung in Methanol<sup>[20]</sup>, die auf feuchtem pH-Papier einen pH-Wert von 8.5 anzeigt, entfernt. Das erhaltene Glycohexasapeptid **19** mit zwei Lewis<sup>x</sup>-Antigen-Sei-



Schema 3. a) HCOOH, 20°C; b) MeOH/NaOMe, pH 8.5 auf luftfeuchtem pH-Papier; c) Rinderserumalbumin (BSA), EDC, N-Hydroxysuccinimid, Wasser, pH 5.7; d) KLH, EDC, N-Hydroxysuccinimid, Wasser, pH 5.7.

tenketten wurde durch Gelpermeationschromatographie an Sephadex G15 gereinigt und durch Hochfeld-NMR- sowie Fast-Atom-Bombardment(FAB)-Massenspektren charakterisiert<sup>[21]</sup>.

Die Ankupplung des Lewis<sup>x</sup>-Glycopeptides **19** an Rinderse rumalbumin (BSA) zum synthetischen Glycoprotein-Antigen **20** erfolgte analog einem schon bei T-Antigen-Glycopeptiden<sup>[22]</sup> erprobten Verfahren mit Hilfe von wasserlöslichem Carbodiimid/N-Hydroxysuccinimid<sup>[23]</sup> in Wasser bei pH 5.7. Zur Prüfung der zu induzierenden Antikörper gegen **20** wurde ein zweites Neoglycoprotein **21** aus **19** und dem Hämocyanin aus *Megathura crenulata* (KLH, keyhole limpet haemocyanin) her gestellt. Der Gehalt der Glycoproteine an synthetischem Lewis<sup>x</sup>-Antigen-Glycopeptid **19** wurde photometrisch nach der Phenol-Schwefelsäure-Methode<sup>[24]</sup> ermittelt, wobei völlig deblockiertes Lewis<sup>x</sup>-Trisaccharidazid aus **9** als Standard zur Eichung diente. Für beide Glycoproteine ergibt sich eine Belegung von ca. 30 Molekülen synthetischem Lewis<sup>x</sup>-Antigen-Glycopeptid pro Proteinmolekül. Damit stehen klar definierte Glykokonjugate, die Glycoproteine mit biantenärer Lewis<sup>x</sup>-Determinantenstruktur imitieren, für immunologische Modellversuche mit diesen tumorassoziierten Erkennungssignalen zur Verfügung.

Eingegangen am 6. August 1993 [Z 6263]

- [1] H. C. Gooi, T. Feizi, A. Kapadia, B. B. Knowles, D. Solter, M. J. Evans, *Nature* **1981**, 292, 156.
- [2] H. C. Gooi, *Eur. J. Immunol.* **1983**, 13, 306.
- [3] a) M. L. Phillips, E. Nudelman, F. C. A. Gaeta, M. Perez, A. K. Singhal, S.-I. Hakomori, J. C. Paulson, *Science* **1990**, 250, 1130; b) M. J. Polley, M. L. Phillips, E. Wagner, E. Nudelman, A. K. Shinghal, S.-I. Hakomori, J. C. Paulson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, 88, 6224.
- [4] N. Fox, I. Damjanov, B. B. Knowles, D. Solter, *Cancer Res.* **1983**, 43, 669.
- [5] E. F. Hounsell, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 161.
- [6] Für den Galactose-Rezeptor der Hepatozyten haben Y. C. Lee et al. (siehe z.B.: R. T. Lee, Y. C. Lee, *Glycoconjugate J.* **1987**, 4, 317) gezeigt, daß di- und trivalente Galactosamin- und Galactoseliganden im Vergleich zu entsprechenden monovalenten Analoga eine um mehrere Zehnerpotenzen höhere Affinität aufweisen.
- [7] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1697.
- [8] C. Unverzagt, H. Kunz, *J. Prakt. Chem.* **1992**, 334, 570.
- [9] J. C. Jacquinet, P. Sinay, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 720.
- [10] a) P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Wallin, *Carbohydr. Res.* **1982**, 108, 97; b) R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 2371.
- [11] a) H. Ohle, W. Marecek, W. Bourjan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 833; b) L.-F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme, Stuttgart **1981**, S. 483.
- [12] J. März, H. Kunz, *Synthet.* **1992**, 589.
- [13] R. Bose, R. Scheffold, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 578; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 558.
- [14] R. U. Lemieux, J. I. Haymi, *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2162.
- [15] H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039, zit. Lit.
- [16] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1712.
- [17] Y. Kiso, H. Yajima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 942.
- [18] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 788.
- [19] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1927.
- [20] S. Peters, T. Bielefeldt, M. Meldal, K. Bock, H. Paulsen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1992**, 1163.
- [21] **19**: Amorpher Feststoff, Schmp. 225°C (Zers);  $[\alpha]^20 = -53.5$  ( $c = 1$ , Wasser);  $R_f = 0.33$  (MeOH/AcOH 50:1); FAB-MS (Glycerin, negative Ionisierung):  $m/z$  1595.2 ( $M - 1$ ); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 5.07$  (d, 2H,  $J_{1,2} = 2.4$  Hz, H-1, Fuc), 4.81–4.68 (m, 4H, 2  $\times$  H-1, GlcNAc, 2  $\times$  H-5, Fuc), 4.43 (d, 2H,  $J_{1,2} = 7.8$  Hz, H-1, Gal), 4.41 (t, 1H,  $J_{\text{NH}} = 5.3$  Hz,  $\alpha$ -H, Ser), 4.32, 4.18 (2, q, 1H,  $J_{\text{NH}} = 7.2$  Hz,  $\alpha$ -H, Ala); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 101.8$  (C-1, Gal), 98.6 (C-1, Fuc), 78.1 (C-1, GlcNAc), 61.1 ( $\beta$ -C, Ser), 55.4 ( $\alpha$ -C, Ser), 54.6 (C-2, GlcNAc), 50.3 ( $\alpha$ -C, Asn), 49.92, 49.85 ( $\alpha$ -C, Ala), 42.7 ( $\alpha$ -C, Gly), 36.78, 36.52 ( $\beta$ -C, Asn), 22.2 (CH<sub>3</sub>CONH, GlcNAc), 21.9 (CH<sub>3</sub>CONH, terminales AcNH), 17.05, 16.49 (CH<sub>3</sub>, Ala), 15.3 (CH<sub>3</sub>, Fuc).
- [22] H. Kunz, S. Birnbach, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 354; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 360.
- [23] a) E. Wünsch, F. Drees, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 110; b) F. Weygand, D. Hoffmann, E. Wünsch, *Z. Naturforsch. B* **1966**, 21, 426.
- [24] M. Dubois, K. A. Gilles, J. K. Hamilton, P. A. Rebes, F. Smith, *Anal. Chem.* **1956**, 28, 350.