

Abbildung 6. Lichtmikroskopische Aufnahmen einer freitragenden Polyisobutenemembran aus einem dreiarmigen Sternpolymer mit drei ionischen Kopfgruppen je Molekül, die eine 300 µm weite Öffnung überspannt (Blick von der Seite). Von unten wird ein geringer Überdruck (100–1000 Pa) angelegt und die Membran wölbt sich (a→c). Die Deformation ist bei Druckminderung reversibel und kann mehrfach wiederholt werden.

- [8] G. Bronze, R. Jerome, P. Teyssie, C. Marco, *Polym. Bull.* **1981**, *4*, 241.
- [9] M. Möller, E. Mühlleisen, J. Omeis in *Physical Networks—Polymers and Gels* (Hrsg.: W. Burchard, S. B. Ross-Murphy), Elsevier, London, **1990**, S. 45–64.
- [10] a) S. Bagrodia, Y. Mohajer, G. L. Wilkes, R. F. Storey, J. P. Kennedy, *Polym. Bull.* **1983**, *9*, 174; b) M. R. Tant, G. L. Wilkes, R. Storey, J. P. Kennedy, *Polym. Bull.* **1985**, *13*, 541.
- [11] R. Santos, J. P. Kennedy, M. Walters, *Polym. Bull.* **1984**, *11*, 261.
- [12] a) J. P. Kennedy, L. R. Ross, J. E. Lackey, O. Nuyken, *Polym. Bull.* **1981**, *4*, 67; b) J. P. Kennedy, L. R. Ross, O. Nuyken, *Polym. Bull.* **1981**, *5*, 5.
- [13] R. F. Storey, Y. Lee, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **1991**, *29*, 317.
- [14] Die Glastemperatur der Polymere ($T_g = -63^\circ\text{C}$) wurde mit Differenzialkalorimetrie (DSC) bestimmt.
- [15] Die Dicke der Filme ist gegeben durch den Quotienten aus Grenzflächenkonzentration und Dichte der Polymere, die Grenzflächenkonzentration durch den Quotienten aus molarer Masse der Polymere und der Avogadro-Konstanten.
- [16] C. Luap, W. A. Goedel, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1343.
- [17] Die Fluidität der Monoschicht kann überprüft werden, indem man Staubpartikel auf die Oberfläche gibt und ihre Bewegung beim Transfer verfolgt.

ionischen Kopfgruppen führt zu elastischen freitragenden Membranen, vorausgesetzt, dass die übertragenen Polymere mehrere ionische Gruppen pro Kette tragen. Die Polymere werden nach dem Transfer durch Aggregation der ionischen Endgruppen vernetzt und ermöglichen somit eine gleichmäßige und spannungsfreie Übertragung der Monoschicht.

Eingegangen am 25. Oktober 2000,
veränderte Fassung am
4. April 2001 [Z15990]

Nitroglycal-Verknüpfung: ein breit anwendbarer und effizienter Weg zur Synthese von O-Glycanen**

Gottfried A. Winterfeld und Richard R. Schmidt*

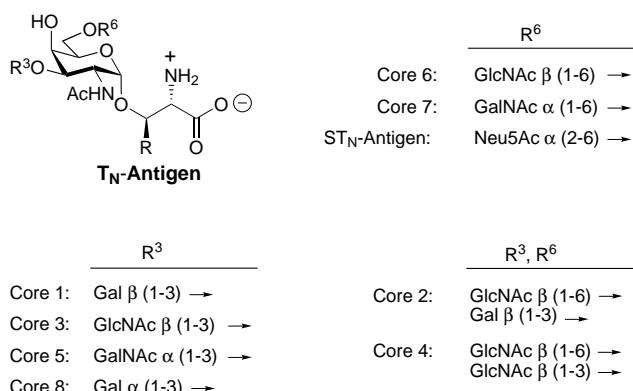
Das Interesse an Mucin-Glycopeptiden ist in den letzten Jahren stark gewachsen, weil diese eine fundamentale Bedeutung für biologische Prozesse wie Befruchtung, Infektion durch Parasiten, Entzündung, Immunabwehr, Zellwachstum und Zell-Zell-Adhäsion aufweisen.^[1] Die Synthese der charakteristischen α -glycosidischen Verknüpfung zwischen 2-Acetamido-2-desoxy-D-galactopyranose und der Hydroxygruppe von L-Serin und L-Threonin erwies sich als schwierig. Die meisten Arbeiten über die Synthese von O-verknüpften Glycopeptiden basieren im Wesentlichen auf dem von Paulsen et al. im Jahr 1978 eingeführten Konzept: Die Glycosylierungen werden mit Glycosyldonoren durchgeführt, die eine Nachbargruppen-inaktive Azidgruppe als latente Aminogruppe in 2-Stellung sowie eine Abgangsgruppe am anomeren Zentrum aufweisen.^[2, 3] Über enzymatische Synthesen wurde ebenfalls berichtet, z.B. die Synthese von Core 1 sowie das entsprechende sialylierte Produkt.^[4] Core-Strukturen sind die direkt an das Protein gebundene Verknüpfungsregion der Saccharide.^[19] Wir konnten zeigen, dass zur Synthese der einfachsten Mucinstruktur, des T_N -Antigens, die Michael-Addition an 2-Nitrogalactal eine effiziente Alternative sein kann.^[5] Dieser prinzipiell neue Zugang wurde jetzt zu einer vielseitigen und leistungsfähigen stereoselektiven Methode weiterentwickelt, die 3-O- und 6-O-verzweigte Mucinstrukturen zugänglich macht.

Alle Mucin-Core-Basisstrukturen enthalten am reduzierenden Ende ein mit L-Serin oder L-Threonin α -glycosidisch verknüpftes N-Acetylgalactosamin. Acht für Mucine typische Core-Basisstrukturen wurden bis jetzt identifiziert; sie tragen am 6-O- oder am 3-O-Atom oder an beiden Positionen weitere Glycosylreste, was zu komplexen O-Glycanen führt (Schema 1). Um zu zeigen, dass die Nitroglycal-Anknüpfung eine Schlüsselreaktion für die Synthese aller Mitglieder der Mucinfamilie ist, haben wir zwei 6-O-verzweigte Zielmoleküle (ST_N -Antigen und Core 7) und ein Zielmolekül mit 3-O-Verzweigung (Core 1) ausgewählt und über die Reaktionssequenzen I–III (Schema 2 und 3) hergestellt.

Für die Reaktionssequenzen I und II sowie für die Synthese des T_N -Bausteins ist das Nitroglycal **2** die entscheidende Synthesewischenstufe. **2** kann aus dem geschützten Galactal **1**^[6] in einer Zweistufen-Eintopsynthese durch Addition von Acetylchlorid an die Doppelbindung und nachfolgende Elimi-

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dr. G. A. Winterfeld
Fachbereich Chemie, Universität Konstanz, Fach M 725
78457 Konstanz (Deutschland)
Fax: (+49) 7531-883-135
E-mail: Richard.Schmidt@uni-konstanz.de

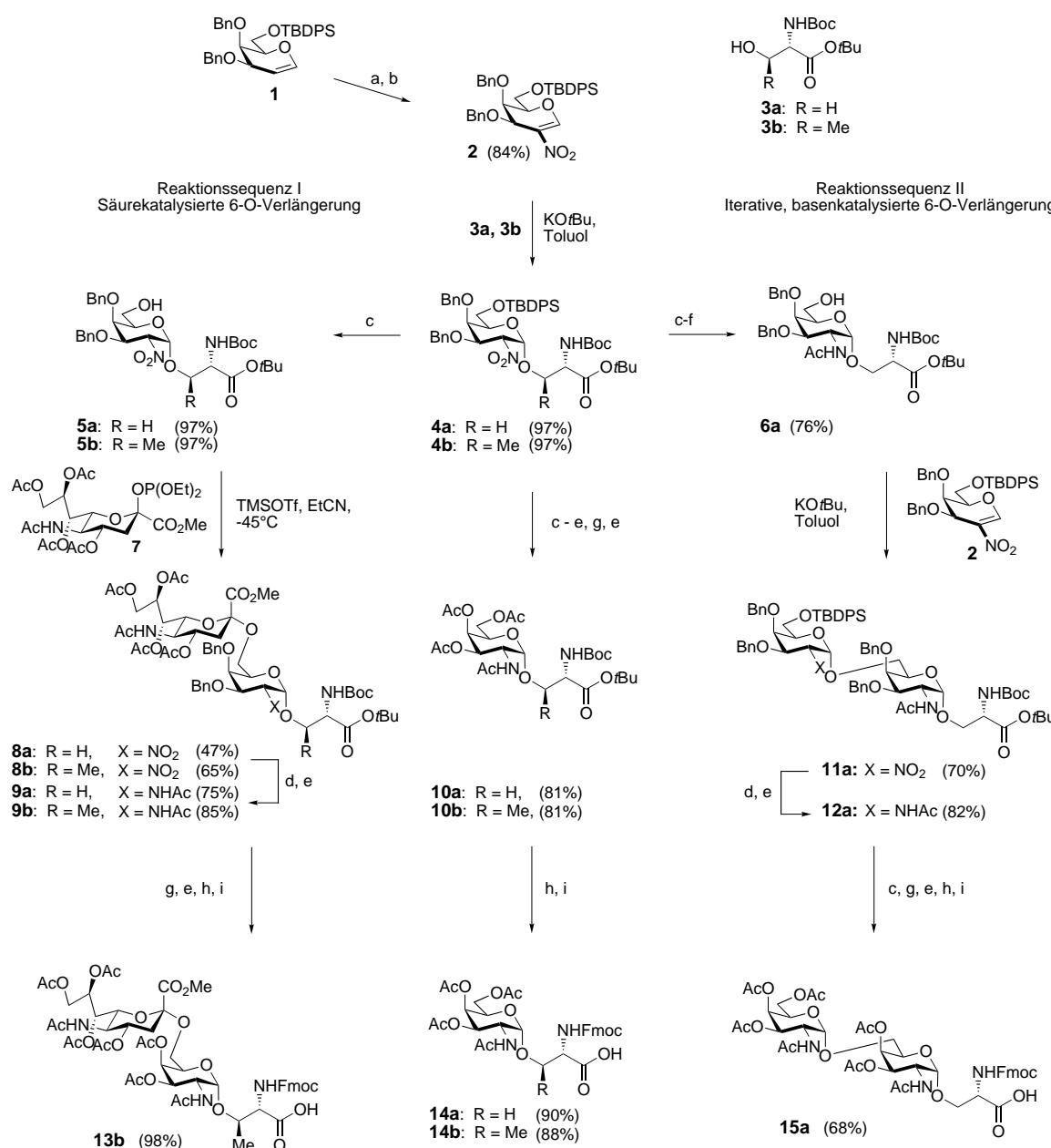
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der Europäischen Union (Bewilligung Nr. FAIR-CT 97-3142) unterstützt. G.A.W. dankt für ein Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes/RIKEN. Wir danken Herrn Dr. A. Geyer für seine Unterstützung bei der Strukturzuordnung mit Hilfe von NMR-Experimenten und Herrn Dr. K.-H. Jung für seine Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts.



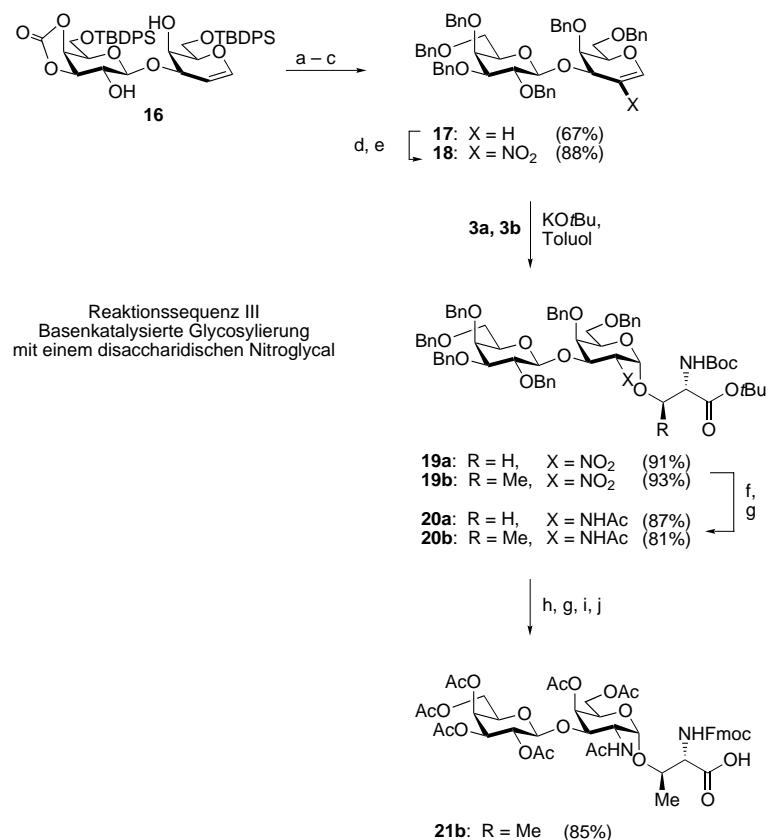
Schema 1. Core-Basisstrukturen von O-Glycanen des Mucin-Typs.

nierung von Essigsäure erhalten werden (Schema 2).^[5] An diesen Glycosyldonor **2** können geschütztes Serin **3a** und Threonin **3b** in praktisch quantitativer Ausbeute stereoselektiv addiert werden, und es entstehen die gewünschten α -verknüpften 2-Nitroglycoside **4a** bzw. **4b**. Die basenkatalysierte Glycosylierung wird bei Raumtemperatur mit 0.1 Äquivalenten Kalium-*tert*-butoxid durchgeführt; sie ist mit Serin nach 10 Minuten und mit Threonin nach 2 Stunden beendet. Im Vergleich zu perbenzyliertem Nitrogalactal^[5] weist der Glycosyldonor **2** mit einer sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe am 6-O-Atom eine deutlich höhere Reaktivität und Stereokontrolle auf.

Aus den Glycosiden **4a** und **4b** werden die peracetylierten T_N-Antigene **10a** und **10b** durch Entfernen der Silylschutz-



Schema 2. Synthese der T_N-Antigen-, ST_N-Antigen- und Core-7-Bausteine für die Glycopeptidsynthese; a) HNO₃, Ac₂O; b) Et₃N, CH₂Cl₂; c) TBAF, AcOH, THF; d) Raney-Ni T4 (Pt), H₂, EtOH; e) Ac₂O, Pyridin; f) NaOMe, MeOH; g) Pd/C, H₂, AcOH, MeOH; h) TFA, CH₂Cl₂; i) Fmoc-ONSu, NaHCO₃, MeCN, H₂O. Ac = Acetyl, Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Fmoc = Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl, Su = Succinimidyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TFA = Trifluoressigsäure.



Schema 3. Synthese des Core-Struktur-1-Bausteins für die Glycopeptidsynthese; a) NaOMe, MeOH; b) TBAF, THF; c) BnBr, NaH, DMF; d) HNO₃, Ac₂O; e) Et₃N, CH₂Cl₂; f) Raney-Ni T4 (Pt), H₂, EtOH; g) Ac₂O, Pyridin; h) Pd/C, H₂, AcOH, MeOH; i) TFA, CH₂Cl₂; j) Fmoc-ONSu, NaHCO₃, MeCN, H₂O.

gruppe, Reduktion der Nitrogruppe mit Raney-Nickel T4/H₂,^[5] N-Acetylierung und weiteren Schutzgruppenmanipulationen erhalten (Schema 2). Die bekannten Bausteine für die Glycopeptidsynthese, **14a**^[7, 8] und **14b**,^[7, 8] werden durch Abspaltung der Boc- und *tert*-Butylschutzgruppe und Einführung der Fmoc-Schutzgruppe erhalten.

Das ST_N-Antigen **13b** hat einen α -verknüpften N-Acetylneuraminsäurerest am 6-O-Atom der T_N-Struktur. Ein geeigneter Glycosylacceptor für die säurekatalysierte Sialylierung kann durch Entfernen der Silylgruppe an der 6-Position mit einer gepufferten Tetrabutylammoniumfluorid(TBAF)-Lösung in THF erhalten werden (Schema 2, Reaktionssequenz I).^[9] Die Nitroglycoside **5a** und **5b** werden mit dem Neuraminsäurephosphit **7**^[10] unter Lewis-Säurekatalyse sialyliert. Bei -45°C in Propionitril als Lösungsmittel werden die α -verknüpften Sialoside **8a** und **8b** erhalten. Die Nitrogruppe dieser Disaccharide wird dann zur Aminogruppe reduziert und N-Acetylierung liefert die Derivate **9a** und **9b**. Die Entfernung der Benzylschutzgruppen, Peracetylierung, Entfernung der *tert*-Butylschutzgruppe und Austausch der Boc- durch die Fmoc-Schutzgruppe liefert den bekannten ST_N-Baustein **13b**^[11, 12] für die Glycopeptid-Synthese.

Core 7 weist einen zweiten α -verknüpften Galactosaminrest an der 6-Position der T_N-Struktur auf. Dieser Zucker sollte durch iterative Michael-Addition einföhrbar sein (Schema 2, Reaktionssequenz II). Nach der Deblockierung von **4a** an der 6-Position (siehe oben) wird die Nitrogruppe

zur Aminogruppe reduziert und dann N-acetyliert. Der so erhaltene Glycosylacceptor **6a** wird erneut mit **2** glycosyliert, und es entsteht stereoselektiv das α -Glycosid **11a**. Dieser zweite Glycosylierungszyklus wird durch Reduktion der Nitrogruppe und N-Acetylierung des Amins abgeschlossen (\rightarrow **12a**). Aus **12a** entsteht durch den Ersatz aller Schutzgruppen an den Zuckerresten durch Acetylgruppen, Entfernung der Boc- und *tert*-Butylreste und Einföhrung der Fmoc-Schutzgruppe **15a**.^[13]

Die Effizienz der Nitroglycal-Verknüpfung konnte durch die Synthese von unsubstituierten und 6-O-substituierten O-Glycanen durch Verlängerung einer synthetisierten T_N-Struktur gezeigt werden; nun sollte Core 1 hergestellt werden, um die Methode für den Aufbau von 3-O-verzweigten Strukturen und für den Einsatz von disaccharidischen Glycanen bei der Nitrierung und bei der Michael-Addition zu prüfen. Edukt war das disaccharidische Glycal **16**,^[14] das in das per-O-benzylisierte Derivat **17** überführt wurde (Schema 3, Reaktionssequenz III). An **17** wird Acetylchlorid addiert und nach der Eliminierung von Essigsäure – wie für **1** beschrieben^[5] – entsteht das entsprechende Nitroglycal **18**. Dieser Michael-Acceptor wurde mit **3a** und **3b** unter Standardbedingungen glycosyliert und so die beiden α -Glycoside **19a** und **19b** erhalten. Die Reduktion der Nitrogruppen verlief ebenso erfolgreich wie oben beschrieben und führte nach N-Acetylierung zu den Acetamidoglycosiden **20a** und **20b**. Wie bei der Synthese von **15a** wurden die Benzylschutzgruppen durch Acetylgruppen ersetzt, die

Schutzgruppen am Aminosäurerest entfernt und anschließend die Fmoc-Schutzgruppe eingeführt und so das bereits beschriebene^[7b,g, 15] Zielmoleköl **21b**^[16] erhalten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Synthesen der T_N- und ST_N-Antigene sowie der Core-7- und Core-1-Strukturen durch Michael-Additionen an Nitroglycale als Schlüsselreaktion erfolgreich durchgeführt werden können. Die Nitroglycal-Verknüpfung konnte iterativ angewandt werden und mit auf anomeren Abgangsgruppen basierenden Glycosylierungen^[17] oder mit der Glycalstrategie^[18] verbunden werden. Die einfach zugänglichen Nitroglycale sowie das stereochemisch eindeutige Ergebnis der basenkatalysierten Glycosylierungen bestätigen die Bedeutung dieser neuen Methode.

Experimentelles

2: Konzentrierte Salpetersäure (24 mL, 0.38 mol) wird bei 10°C unter konstantem Röhren tropfenweise zu Acetanhydrid (240 mL) gegeben. Die Kühlbadtemperatur wird auf ca. -10°C erniedrigt, um so die Reaktionstemperatur bei der Zugabe zwischen 10 und 20°C zu halten. Nach der Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf -50°C gekühlt, und es bildet sich ein Niederschlag. Zu der Mischung wird **1** (30 g, 0.053 mol) in Acetanhydrid (120 mL) innerhalb von 10 bis 15 min gegeben, und anschließend wird noch 30 min bei -50°C gerührt. Nach dem Erwärmen auf -22°C wird das Reaktionsmedium klar. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser (500 mL) gegossen, gesättigte Natriumchloridlösung (250 mL) zugegeben und mit Diethylether (3 \times 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel durch Koevapora-

tion mit Toluol entfernt. Das Rohprodukt (2-Nitrogalactose) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst und langsam unter Rühren zu einer eisgekühlten Lösung von Triethylamin (22 mL, 0.159 mol) in Dichlormethan (50 mL) gegeben. Nach der Zugabe wird das Kühlbad entfernt, und es wird noch 20 min gerührt. Die organische Phase wird mit 2n HCl gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4). Entfernen aller flüchtigen Bestandteile und säulenchromatographische Reinigung (Toluol/Ethylacetat 98:2) des Rückstandes lieferte **2** als leicht gelbes Öl (27 g, 84%). $[\alpha]_D^{25} = -7.5$ ($c = 12$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): $\delta = 7.77$ (s, 1H; 1-H), 7.61–7.60 (m, 3H; arom. H), 7.41–7.40 (m, 2H; arom. H), 7.34–7.14 (m, 15H; arom. H), 4.78 (d, $^3J_{3,4} = 3.5$ Hz, 1H; 3-H), 4.75 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H; benzyl. H), 4.68 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H; benzyl. H), 4.59–4.57 (m, 2H; 5-H, benzyl. H), 4.51 (d, $^2J = 12.0$ Hz, benzyl. H), 4.22–4.14 (m, 2H; 6-H, 6'-H), 3.81 (t, $^3J_{4,5} = 4.6$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.6$ Hz, 1H; 4-H), 1.05 (s, 9H; C_4H_9); FAB-MS: m/z : 610 [$M+\text{H}]^+$, 632 [$M+\text{Na}]^+$.

4b: **2** (13 g, 21.3 mmol) und **3b**^[5] (71 g, 25.6 mmol) werden im Hochvakuum getrocknet und dann in trockenem Toluol (250 mL) unter Argon gelöst. Dann wird eine Kalium-*tert*-butoxid-Lösung (2.1 mL einer 1M Lösung in THF) zugegeben und die Mischung 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäure (2 mL) angesäuert, und dann werden alle Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/Ethylacetat 20:1) und so **4b** als farbloses Öl (18.3 g, 97%) erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +53.3$ ($c = 5$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): $\delta = 7.61$ –7.60 (m, 4H; arom. H), 7.39–7.18 (m, 16H; arom. H), 5.32 (d, $^3J_{1,2} = 4.4$ Hz, 1H; 1-H), 4.96 (d, $^3J_{\text{NH},c} = 9.7$ Hz, 1H; NH), 4.93 (dd, $^3J_{2,1} = 4.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.6$ Hz, 1H; 2-H), 4.83 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H; benzyl. H), 4.77 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H; benzyl. H), 4.50 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H; benzyl. H), 4.43 (dd, $^3J_{3,2} = 10.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 2.9$ Hz, 1H; 3-H), 4.24–4.23 (br d, 1H; β -H), 4.06–4.05 (m, 2H; β -H, 4-H), 3.88 (br t, $^3J_{5,6} = 6.8$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.8$ Hz, 1H; 5-H), 3.74 (dd, $^3J_{6,5} = 7.6$ Hz, $^2J_{6,6} = 10.3$ Hz, 1H; 6-H), 3.68 (dd, $^3J_{6,5} = 5.9$ Hz, $^3J_{6,6} = 10.0$ Hz, 1H; 6'-H), 1.49, 1.45 (2 s, 18H; 2 C_4H_9), 1.04 (s, 9H; C_4H_9); FAB-MS: m/z : 907 [$M+\text{Na}]^+$.

Eingegangen am 8. Januar 2001 [Z16382]

- [1] a) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97–130; b) I. Brockhausen, *Biochem. Biophys. Acta* **1999**, 1473, 67–95.
- [2] H. Paulsen, W. Stenzel, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2334–2347; H. Paulsen, W. Stenzel, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2348–2357; H. Paulsen, C. Kolar, W. Stenzel, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2358–2369; H. Paulsen, C. Kolar, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 3190–3202.
- [3] a) B. Ferrari, A. A. Pavia, *Carbohydr. Res.* **1980**, 79, C1–C7; b) H. Paulsen, J.-P. Hölk, *Carbohydr. Res.* **1982**, 109, 89–107; c) G. Grundler, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1984**, 1826–1847; d) W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 265–276; e) H. Paulsen, W. Rauwald, U. Weichert, *Liebigs Ann.* **1988**, 75–86; f) W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1989**, 193, 33–47; g) Y. Nakahara, H. Iijima, S. Sibayama, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6897–6900; h) X.-T. Chen, D. Sames, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7760–7769; i) M. Elofsson, L. A. Salvador, I. Kihlberg, *Tetrahedron* **1997**, 53, 369–390; j) O. Seitz, *ChemBioChem* **2000**, 1, 214–246; k) H. Herzner, T. Reipen, M. Schultz, H. Kunz, *Chem. Ber.* **2000**, 100, 4495–4537.
- [4] a) S. Bay, O. Berthie-Vergnes, V. Biberovic, D. Cantacuzène, *Carbohydr. Res.* **1997**, 303, 25–31; b) G. Dudziak, N. Bézay, T. Schwientek, H. Clausen, H. Kunz, A. Liese, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5865–5869.
- [5] G. A. Winterfeld, Y. Ito, T. Ogawa, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1167–1171.
- [6] C. M. Timmers, S. C. M. Wigchert, M. A. Leeuwenburgh, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 91–97.
- [7] a) H. Paulsen, K. Adermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 739–750; b) B. Lüning, T. Norberg, I. Tejbrant, *Glycoconjugate J.* **1989**, 6, 5–19; c) L. Biondi, F. Filira, M. Gobbo, B. Scolaro, R. Rocchi, F. Cavaggioni, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, 37, 112–121; d) M. Gommer, H. Kunz, *Synlett* **1991**, 593–595; e) L. Szabó, I. Ramza, C. Langdon, R. Polt, *Carbohydr. Res.* **1995**, 6, 5–19; f) T. Vuljanic, K.-E. Bergquist, H. Clausen, S. Roy, J. Kihlberg, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7983–8000; g) M. Lenck, H. Kunz, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 322–334; h) S. D. Kuduk, J. B. Schwarz, X.-T. Chen, P. W. Glunz, D. Sames, G. Ragupathi, P. O. Livingston, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12474–12845.
- [8] Die NMR-Daten von **14a** und **b** stimmen sehr gut mit den in Lit. [7] angegebenen überein. Die gemessenen optischen Rotationen sind jedoch unterschiedlich: **14a**: $[\alpha]_D^{25} = +88.0$ ($c = 0.3$, CHCl_3), Lit. [7a]: $[\alpha]_D^{20} = +89.9$ ($c = 1$, CHCl_3), Lit. [7d]: $[\alpha]_D^{22} = +82.3$ ($c = 1$, CHCl_3), Lit. [7e]: $[\alpha]_D = +87.5$ ($c = 2$, CHCl_3), Lit. [7f]: $[\alpha]_D^{23} = +74.4$ ($c = 1$, CHCl_3), **14b**: $[\alpha]_D^{25} = +87.5$ ($c = 0.2$, CHCl_3), Lit. [7a]: $[\alpha]_D^{20} = +65.0$ ($c = 1.45$, CHCl_3), Lit. [7b]: $[\alpha]_D^{20} = +90$ ($c = 0.4$ –0.7, CHCl_3), Lit. [7c]: $[\alpha]_D^{25} = +64$ ($c = 1.5$, CHCl_3), Lit. [7d]: $[\alpha]_D^{22} = +75.8$ ($c = 1$, CHCl_3), Lit. [7e]: $[\alpha]_D = +59$ ($c = 0.5$, CHCl_3), Lit. [7f]: $[\alpha]_D^{23} = +72$ ($c = 0.72$, CHCl_3), Lit. [7g]: $[\alpha]_D^{23} = +63.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3), Lit. [7h]: $[\alpha]_D^{23} = +90.6$ ($c = 1.55$, CHCl_3).
- [9] S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2975–2979; S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 562–565.
- [10] T. J. Martin, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6123–6126; T. J. Martin, R. Brescello, A. Toepfer, R. R. Schmidt, *Glycoconjugate J.* **1993**, 10, 16–25.
- [11] a) B. Liebe, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 629–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 618–621; b) B. Liebe, H. Kunz, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1473–1482; c) J. B. Schwarz, S. D. Kuduk, X.-T. Chen, D. Sames, P. W. Glunz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2662–2673.
- [12] **13b**: $[\alpha]_D^{25} = +35.5$ ($c = 2.5$, CHCl_3), Lit. [11b]: $[\alpha]_D^{22} = +28.9$ ($c = 1.0$, MeOH), Lit. [11c]: $[\alpha]_D^{23} = +36.7$ ($c = 1.04$, CHCl_3).
- [13] **15a**: $[\alpha]_D^{25} = +88.8$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H; arom. H), 7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H; arom. H), 7.40–7.30 (m, 4H; arom. H), 5.45 (d, $^3J_{4,3} = 3.2$ Hz, 1H; 4a-H), 5.33 (d, $^3J_{4,3} = 2.6$ Hz, 1H; 4b-H), 5.21–5.17 (m, 2H; 3a-H, 3b-H) 4.88 (d, $^3J_{1,2} = 3.3$ Hz, 1H; 1a-H), 4.77 (d, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1H; 1b-H), 4.55–4.42 (m, 4H; β -H, β' -H, 2a-H), 4.35 (t, $^3J_{5,6} = 6.6$ Hz, $^3J_{5,6} = 5.6$ Hz, 1H; 5a-H), 4.28–4.23 (m, 3H; 5b-H, α -H, Fmoc-CH), 4.02 (dd, $^3J_{6,5} = 6.0$ Hz, $^2J_{6,6} = 11.2$ Hz, 1H; 6b-H), 3.95 (s, 2H; Fmoc-CH₂), 3.83 (dd, $^3J_{6,5} = 7.0$ Hz, $^2J_{6,6} = 11.1$ Hz, 1H; 6b'-H), 3.77 (t, $^3J_{6,6} = 9.6$ Hz, 1H; 6a-H), 3.34 (dd, $^3J_{6,5} = 5.0$ Hz, $^2J_{6,6} = 9.9$ Hz, 1H; 6a'-H), 2.14–1.86 (7 s, 21H; 5 OAc, 2 NHAc); $^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0$ –172.0 (8C), 145.3–121.0 (12C), 100.0 (1a-C), 99.1 (1b-C), 71.5 (Fmoc-CH₂), 70.1 (3a-C), 69.8 (3b-C), 69.3 (4a-C), 68.8 (2-C, 5a-C, 4b-C), 68.0 (5b-C), 67.4 (6a-C), 63.0 (6b-C), 57.7 (Fmoc-CH), 49.0 (2a-C), 48.7 (2b-C), 48.4 (a-C), 22.8, 22.7, 20.7 (2 C), 20.5; FAB-MS: m/z : 966 [$M+\text{Na}]^+$, 988 [$M+2\text{Na}-\text{H}]^+$.
- [14] M. T. Bilodeau, T. K. Park, S. Hu, J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, P. O. Livingston, S. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7840–7841.
- [15] N. Mathieu, H. Paulsen, M. Meldal, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2359–2368.
- [16] **21b**: Die NMR-Daten stimmen sehr gut mit den in Lit. [7b] angegebenen überein. Die gemessenen optischen Rotationen sind wiederum unterschiedlich: $[\alpha]_D^{25} = +25.7$ ($c = 2$, CHCl_3), Lit. [7b]: $[\alpha]_D^{21} = +67$ ($c = 0.4$ –0.7, CHCl_3), Lit. [7g]: $[\alpha]_D^{23} = +69.2$ ($c = 1$, CHCl_3).
- [17] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213–236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212–235; R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21–213.
- [18] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1482–1522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1380–1419.
- [19] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 851–867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 823–839.