

Bausteine von Oligosacchariden, IX¹⁾

Stereoselektive Synthese α -glycosidisch verknüpfter Di- und Oligosaccharide der 2-Amino-2-desoxy-D-glucopyranose

Hans Paulsen* und Wolfgang Stenzel

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

Eingegangen am 6. Oktober 1977

1,6;2,3-Dianhydro-4-O-benzyl- β -D-mannopyranose (**1**) wird mit Natriumazid zum Derivat **3** der 2-Azido-2-desoxy-D-glucopyranose (**11**) geöffnet. Die durch saure Acetolyse erhältliche 1,6-Di-O-acetyl-3,4-di-O-benzyl-Verbindung **10** ist in das α -Bromid **13** überführbar, das mit Tetraethylammoniumchlorid unter kontrollierten Bedingungen zum β -Chlorid **14** invertiert werden kann. Das Chlorid **14** ist für selektive α -Glycosid-Synthesen bestens geeignet. Mit entsprechend blockierten Sacchariden läßt sich **14** unter mildesten Bedingungen bei Gegenwart von Silberperchlorat in guten Ausbeuten zu Oligosacchariden mit hohen Anteilen an α -Glycosid umsetzen. So liefert **14** mit **17** das Disaccharid **19**, mit **20** das Trisaccharid **26** und mit **27** das Tetrasaccharid **34**. Die Entblockierung der Saccharide wird beschrieben.

Building Units for Oligosaccharides, IX¹⁾

Stereoselective Synthesis of α -Glycosidically Linked Di- and Oligosaccharides of 2-Amino-2-deoxy-D-glucopyranose

1,6;2,3-Dianhydro-4-O-benzyl- β -D-mannopyranose (**1**) reacts with sodium azide to give the derivative **3** of 2-azido-2-deoxy-D-glucopyranose (**11**). Acid acetolysis of **11** yields the 1,6-di-O-acetyl-3,4-di-O-benzyl derivative **10**. This is transformed to the α -bromide **13** which can be inverted under controlled conditions into the β -chloride **14**. Compound **14** is most suitable for selective syntheses of α -glycosides. It reacts with partially blocked saccharides in the presence of silver perchlorate under mildest conditions, forming predominantly α -glycosides in good yields. For example, **14** gives with **17** the disaccharide **19**, with **20** the trisaccharide **26**, and with **27** the tetrasaccharide **34**. The deblocking reactions of the saccharides are described.

2-Amino-Zucker sind als bedeutende Bausteine in Glycoproteinen^{2,3)}, Lipo- und Mucopolysacchariden, Gangliosiden⁴⁾ und Aminoglycosid-Antibiotika⁵⁾ enthalten. Sie kommen sowohl in α -glycosidischer wie β -glycosidischer Bindung vor. Bei Aminoglycosid-Antibiotika wird nahezu ausschließlich die α -Verknüpfung gefunden. Bei Glycoproteinen

¹⁾ VIII. Mitteil.: H. Paulsen, W. Stenzel und Č. Kolár, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2785.

²⁾ A. Gottschalk, *Glycoproteins*, Elsevier, Amsterdam 1972.

³⁾ G. A. Jamieson und T. J. Greenwalt, *Glycoproteins of Blood Cells and Plasma*, J. B. Lippincott 1972.

⁴⁾ E. A. Balazs und R. W. Jeanloz, *The Aminosugars IIA*, Academic Press, New York 1965.

⁵⁾ S. Umezawa, *Adv. Carbohyd. Chem. Biochem.* **30**, 111 (1975).

herrscht zwar die β -Verknüpfung vor, jedoch enthalten eine Reihe serologisch aktiver Substanzen, z. B. vom Typ der Blutgruppensubstanzen A, als Endgruppe der determinanten Oligosaccharid-Kette einen α -glycosidisch verknüpften 2-Amino-Zucker⁶⁻⁸⁾. Diese Gruppierung ist für die hohe Spezifität der Antikörper-Reaktion dieser Verbindungen verantwortlich. Die Entwicklung einer effektiven stereoselektiven α -Glycosid-Synthese von 2-Amino-Zuckern, für die es bisher kein direktes Verfahren gab, ist somit ein aktuelles, drängendes Problem.

Als einziges gängiges Verfahren, um zu dieser Verknüpfungsart zu kommen, steht die Nitrosoglycal-Methode von Lemieux und Nagabhushan⁹⁾ zur Verfügung. Hiernach wird Nitrosylchlorid an Glycale addiert. Die dabei erhältlichen dimeren 2-Nitroso- α -D-pyranosylchloride reagieren in guter Ausbeute stereoselektiv mit entsprechend blockierten Sacchariden zu α -verknüpften 2-Oximinoglycosiden, die anschließend noch stereoselektiv zu 2-Aminoglycosiden reduziert werden müssen. Die stereochemische Lenkung dieser Reduktion ist nicht unproblematisch und führt in der *galacto*-Reihe nicht zum Erfolg¹⁰⁾.

Die bei unsubstituierten Zuckern bewährten Methoden der α -Glycosid-Synthese sind bei 2-Amino-Zuckern nicht anwendbar. So liefert das Verfahren der Halogenid-Ionen-Katalyse, das sich besonders bei D-Galactose und L-Fucose bewährt hat^{11, 12)}, auch bei 2-Amino-Zuckern mit einer nicht nachbargruppenaktiven Blockierung an der 2-Amino-Gruppe nur Anomerengemische der Glycoside. Das von Helferich¹³⁾ angewandte Verfahren der kinetisch kontrollierten Inversion zu β -Halogeniden¹⁴⁾ führt auch hier nicht zum Erfolg. Wir haben das hierfür besonders geeignet erscheinende sehr stabile 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-(diphenoxyphosphorylamino)- α -D-glucopyranosyliodid dargestellt¹⁵⁾. Diese Verbindung ließ sich jedoch nicht mit Chlorid- bzw. Bromid-Anionen zum β -Halogenderivat invertieren.

Um den Schwierigkeiten, die aus der Gegenwart der 2-Amino-Gruppe erwachsen, zu begegnen, erschien es vorteilhaft, den Glycosidierungsschritt nicht mit 2-Amino-, sondern mit 2-Azido-Zuckern durchzuführen. Die Azido-Gruppe ist nicht nachbargruppenaktiv und kann in einer späteren Stufe der Synthese leicht durch Hydrierung in eine Amino-Gruppe umgewandelt werden. Die Gewinnung von 2-Azido-Zuckern durch nucleophile Substitution ist jedoch erheblich erschwert, da nach Richardson und Hough¹⁶⁾ einer nucleophilen Substitution an C-2 des Pyranose-Systems starke polare Wechselwirkungen entgegenstehen. Ein gangbarer Weg dürfte aber die nucleophile Öffnung von Epoxiden mit Natriumazid in polaren Lösungsmitteln sein. Das fixiert in der ⁴C₁-Konformation vorliegende Methyl-2,3-anhydro-4,6-O-benzyliden- α -D-mannopyranosid wird

⁶⁾ K. O. Lloyd in Int. Rev. Science, Org. Chem. Series Two, Vol. 7, S. 261, Ed. G. O. Aspinall, Butterworth, London 1976.

⁷⁾ M. E. Etzeler, B. Anderson, S. Beychok, F. Gruezo, K. O. Lloyd, W. G. Richardson und E. A. Kabat, Arch. Biochem. Biophys. **141**, 588 (1970).

⁸⁾ N. K. Kochetkov, V. A. Derivitskaya und N. P. Arbatskii, Eur. J. Biochem. **67**, 129 (1976).

⁹⁾ R. U. Lemieux, J. James und T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 48 (1973).

¹⁰⁾ R. U. Lemieux, persönliche Mitteilung.

¹¹⁾ P. A. Gent und R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1975**, 1779.

¹²⁾ R. U. Lemieux und H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4063 (1975).

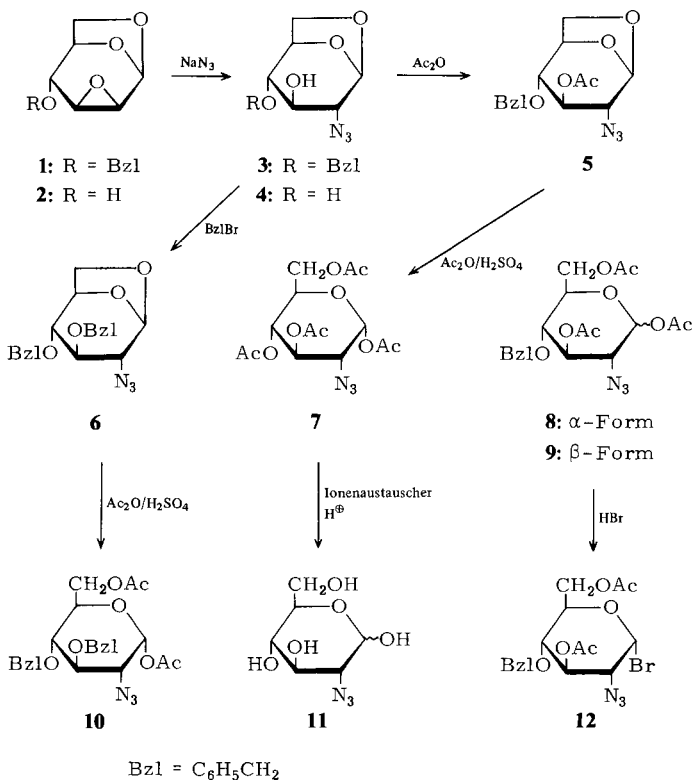
¹³⁾ B. Helferich, W. M. Müller und S. Karch, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1514.

¹⁴⁾ R. U. Lemieux und J. Hayami, Can. J. Chem. **43**, 2162 (1962).

¹⁵⁾ H. Paulsen und H. Böttcher, unveröffentlichte Ergebnisse.

¹⁶⁾ Y. Ali, A. C. Richardson, C. F. Gibbs und L. Hough, Carbohydr. Res. **7**, 255 (1968).

gemäß der *Fuerst-Plattner-Regel*¹⁷⁾ mit Natriumazid zum *trans*-Öffnungsprodukt der entsprechenden 3-Azido-*altro*-Verbindung umgesetzt¹⁸⁾. Um eine 2-Azido-*gluco*-Verbindung zu erhalten, müßte demnach ein *manno*-Epoxid eingesetzt werden, das fixiert in der umgekehrten ¹C₄-Konformation vorliegt. Dieses wären die nach den Verfahren von Černý^{19, 20)} gut zugänglichen 1,6-Anhydro-Verbindungen **1** und **2**.



Mit Natriumazid reagiert das *manno*-Epoxid **1** in wäßrigem Ethanol zum Öffnungsprodukt **3**²¹⁾. Die Struktur ergibt sich aus dem NMR-Spektrum des aus **3** durch Acetylierung erhaltenen Acetats **5**. Hieraus geht hervor, daß das gewünschte *Fuerst-Plattner*-Produkt der *gluco*-Konfiguration mit der Azido-Gruppe an C-2 gebildet worden war. Die Kopplungskonstanten sprechen dafür, daß in **5** eine in Richtung auf eine Boot-Konformation abgeflachte Sesselform des Pyranoseringes vorliegt. Das durch Hydrierung von **1** erhältliche unsubstituierte *manno*-Epoxid **2** kann in ganz entsprechender Weise mit Natriumazid zur 2-Azido-*gluco*-Verbindung **4** umgesetzt werden.

Durch kontrollierte Acetolyse mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure läßt sich der 1,6-Anhydro-Ring in **5** öffnen. Man erhält ein

¹⁷⁾ A. Fuerst und P. A. Plattner, Proc. Int. Congr. Pure Appl. Chem. **1941**, 404.

¹⁸⁾ R. D. Guthrie und D. Murphie, J. Chem. Soc. **1963**, 5288.

¹⁹⁾ T. Trnka und M. Černý, Collect. Czech. Chem. Commun. **36**, 2216 (1971).

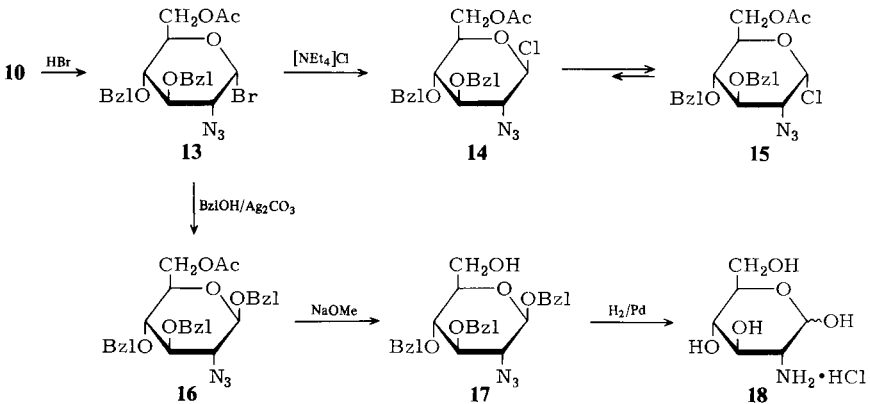
²⁰⁾ M. Černý, J. Pacák und J. Staněk, Collect. Czech. Chem. Commun. **30**, 1151 (1965).

²¹⁾ H. Paulsen, H. Kobernick, W. Stenzel und P. Köll, Tetrahedron Lett. **1975**, 1493.

Anomerengemisch der Acetate **8** und **9**, das chromatographisch auftrennbar ist. Wird die Acetolysezeit erheblich verlängert, so tritt zusätzlich eine Abspaltung der Benzylgruppe an C-4 ein. Als Hauptprodukt wird dann das kristalline α -Tetraacetat **7** erhalten. Unter den entsprechenden Acetolysebedingungen ist **7** auch direkt aus **4** darstellbar. Durch saure Spaltung von **7** mit Ionenaustauscher ist der Grundkörper, die freie 2-Azido-2-desoxy-D-glucopyranose (**11**) zu gewinnen. Bei der Reaktion von **7** unter alkalischen Bedingungen treten erhebliche Nebenreaktionen auf.

Aus dem Anomerengemisch der Acetate **8** und **9** wird durch Umsetzung mit HBr in Methylchlorid oder Titanatetrbromid das α -Bromid **12** erhalten. HBr in Eisessig ist für die Reaktion ungeeignet, da unter diesen Bedingungen die Azido-Gruppe verändert und der Benzylether an C-4 gespalten werden kann. Mit Methanol/Pyridin reagiert **12** zu einem Anomerengemisch der Methylglycoside. Die Reaktion zum α -Bromid **12** verläuft verhältnismäßig träge. Das Tetraacetat **7** kann auch bei langen Reaktionszeiten mit HBr/Methylchlorid nur unvollständig umgesetzt werden. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit einer parallel durchgeführten Studie über die Reaktionsfähigkeit von Halogeniden²²⁾. Danach nimmt die Bildungstendenz und die Reaktivität von Pyranosylhalogeniden mit steigender Zahl der Benzylether-Gruppen zu, mit wachsender Zahl der Acetyl-Gruppen dagegen ab. Reaktiver als die Monobenzylether **8** + **9** sollte somit der Dibenzylether **10** sein. Dieser ist aus **3** durch Benzylierung zu **6** und anschließende Acetolyse zu **10** gut zugänglich. In **10** liegt ferner eine günstige Schutzgruppenkombination vor, die bei späteren Synthesen die selektive Entblockierung der primären Hydroxyl-Gruppe ermöglicht, die dann für weitere Aufbaureaktionen zur Verfügung steht.

Aus **10** ist jetzt mit HBr/Methylchlorid oder mit Titanatetrbromid das für alle weiteren Untersuchungen bestens geeignete α -Bromid **13** ohne Schwierigkeiten mit 68% Ausb. kristallin erhältlich. Die Eignung von **13** für Glycosid-Synthesen ergibt sich aus der Umsetzung mit Benzylalkohol/Silbercarbonat unter *Koenigs-Knorr*-Bedingungen, die



zum β -Benzylglycosid **16** führt. Dieses kann partiell zu dem wichtigen Baustein **17** entblockiert werden, der als Kopplungskomponente für 1,6-verknüpfte Disaccharide gut geeignet ist. An **17** wurde auch die vollständige Entblockierungsreaktion getestet. Durch

²²⁾ H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell und W. Stenzel, Carbohydr. Res., im Druck.

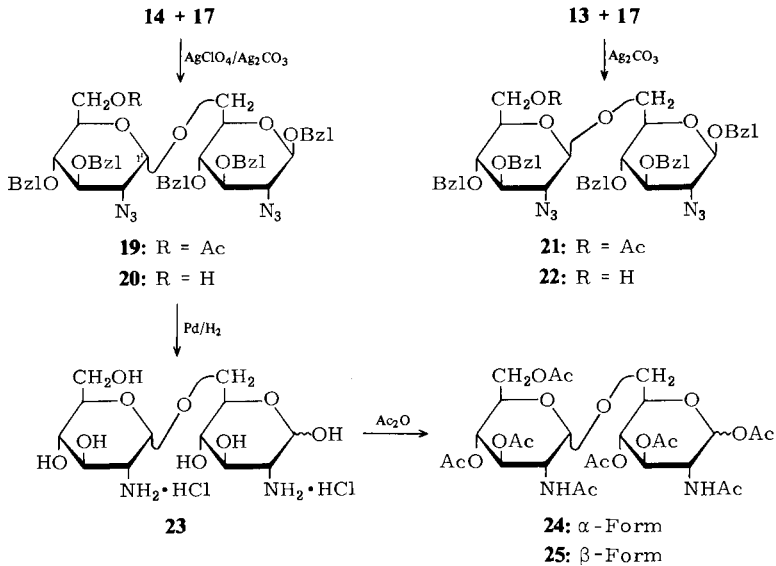
katalytische Hydrierung in Eisessig oder Dioxan/Salzsäure ist das bekannte Hydrochlorid des Glucosamins **18** erhältlich, das nach Acetylierung ein Pentaacetat liefert.

Für eine α -Glycosid-Synthese wird ein reaktives β -Halogenid benötigt. Es war daher zu prüfen, ob sich das α -Bromid **13** in einer kinetisch kontrollierten Inversionsreaktion mit Chlorid-Ionen zum β -Chlorid **14** umsetzen ließ. Behandelt man **13** mit Tetraethylammoniumchlorid in Acetonitril, so beobachtet man einen sehr schnellen Abfall der stark positiven optischen Drehung von **13**, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration des Tetraethylammoniumchlorids abhängt. Für eine kontrollierte Umwandlung von **13** in **14** ist die Reaktion polarimetrisch genau zu verfolgen. Werden gleiche Mengen von **13** und Tetraethylammoniumchlorid eingesetzt, so geht die positive Drehung von $+105^\circ$ von **13** innerhalb weniger Minuten zurück und erreicht nach 10 bis 11 min ein Minimum von -28° , bei dem die Konzentration des gebildeten β -Chlorids **14** am höchsten ist. An diesem Punkt muß die Inversionsreaktion durch Zugabe eines nicht polaren Lösungsmittels wie Toluol unterbrochen und das Tetraethylammoniumchlorid durch Ausschütteln mit Wasser entfernt werden. Sofortiges Einengen der Lösung ergibt ein Produkt, das nach der Analyse des 270-MHz-NMR-Spektrums die Struktur **14** besitzt und nur zu etwa 10% mit dem α -Chlorid **15** verunreinigt ist. Das β -Chlorid **14** anomerisiert bei langem Aufbewahren zu **15**, so daß es möglichst unmittelbar nach der Darstellung zur Glycosid-Synthese eingesetzt werden sollte.

Unterbricht man die Inversionsreaktion von **13** nach **14** am Minimum der optischen Drehung nicht, so erfolgt Weiterreaktion des β -Chlorids **14** mit anwesenden Chlorid-Ionen unter Inversion zum stabilen α -Chlorid **15**. Diese Reaktion verläuft jedoch langsamer. So sind nach insgesamt 60 min etwa 50% von **14** in **15** umgewandelt. Nach mehreren Stunden erhält man nahezu quantitativ **15**, das sich auch durch sein charakteristisches NMR-Spektrum als α -Pyranosylhalogenid zu erkennen gibt.

Zur Darstellung eines α -verknüpften Disaccharids wurde frisch hergestelltes β -Chlorid **14** mit dem Derivat **17** umgesetzt. Hierbei zeigte sich, daß beide Komponenten in Methylencchlorid bei Gegenwart von Silbercarbonat und katalytischen Mengen Silberperchlorat bereits bei -5°C in etwa 15 min umgesetzt werden konnten. Bei der Reaktion ist sorgfältiger Feuchtigkeitsausschluß und Arbeiten unter Stickstoff notwendig. Setzt man **14** in etwa 1.5 molarem Überschuß ein, so wird **17** praktisch vollständig glycosidiert. Es ist dann ein Rohprodukt an Disaccharid mit 89% Ausbeute kristallin zu isolieren, das zu 85% das α -Glycosid **19** und zu 15% das β -Anomere **21** enthält.

Die α -Verknüpfung von **19** geht aus dem 270-MHz-NMR-Spektrum hervor. Hierfür charakteristisch ist die chemische Verschiebung des 1'-H von $\delta = 5.00$ und die kleine axial-equatorial-Kopplung $J_{1',2'} = 3.4$ Hz. Das Signal von 2'-H tritt, wie zu erwarten, als Doppeldublett bei höherem Feld ($\delta = 3.35$) als die übrigen Ringprotonen auf. Die Komponenten **19** und **21** unterscheiden sich kaum chromatographisch. Hydrolysiert man jedoch das Rohprodukt **19** + **21** zu **20** + **22**, so kann aus diesem Gemisch leicht der kleine Anteil des β -Glycosids **22** durch Chromatographie abgetrennt werden. Im NMR-Spektrum von **22** sind die beiden anomeren Protonen gerade so aufgelöst, daß sie sich bei $\delta = 4.35$ zu einem Triplet überlagern. Man findet zwei diaxial-Kopplungen von jeweils 7.4 Hz. Das β -verknüpfte Disaccharid **21** kann auch aus dem α -Bromid **13** und **17** bei Gegenwart von Silbercarbonat dargestellt werden, jedoch sind die Reaktionszeiten erheblich länger und die Ausbeute ist wesentlich kleiner.



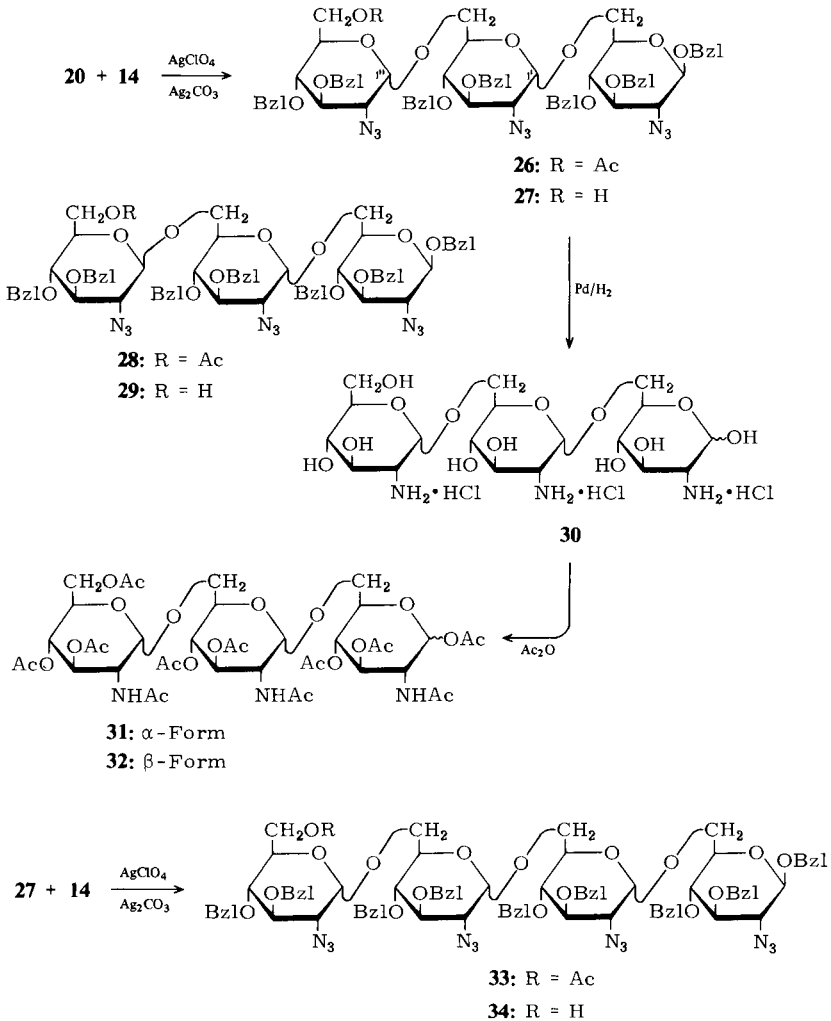
Für die Entblockierung von **20** erwies sich die Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator in Dioxan/Salzsäure als am günstigsten. Unter diesen Bedingungen wird die gebildete Glycosid-Bindung nicht gespalten, da sie durch die Ammonium-Gruppe an C-2 stabilisiert wird. Als entblockiertes Produkt wird das stark hygroskopische Dihydrochlorid **23** erhalten. Zur Charakterisierung erfolgte eine Acetylierung zum Octaacetatgemisch **24** + **25**. Proben der Anomeren wurden durch Chromatographie rein gewonnen. Bei beiden NMR-Spektren waren jeweils die beiden anomeren Protonen sichtbar. Für **24** (α -Form) ist $J_{1,2} = 3.9$ und $J_{1',2'} = 3.8$ Hz und für **25** (β -Form) $J_{1,2} = 8.7$ und $J_{1',2'} = 3.8$ Hz.

Die selektiv entblockierte Disaccharid-Einheit **20** stellt einen ausgezeichneten Baustein für weitere Aufbaureaktionen dar. Unter den Bedingungen der beschriebenen α -Glycosid-Synthese reagiert **20** mit dem β -Chlorid **14** zum Trisaccharid, das mit 85% Ausbeute kristallin isoliert werden kann und zu 80% das α -Glycosid **26** enthält. Nach partieller Deacetylierung zu **27** und **29** ist das Nebenprodukt **29** gleichfalls leicht durch Chromatographie abtrennbar. Im α -Glycosid **27** sind im 270-MHz-NMR-Spektrum die anomeren Protonen $1'$ -H und $1''$ -H bei $\delta = 4.29$ und 5.03 zu erkennen. Beide weisen eine Kopplung von 3.4 Hz auf. Beim β -Glycosid **29** ist nur $1''$ -H bei $\delta = 4.35$ als Dublett mit der Kopplung 7.6 Hz zu erkennen.

Zur Entblockierung wurde **27** wiederum in Dioxan/Salzsäure hydriert. Das dabei erhaltene Trihydrochlorid **30** erwies sich als recht hygroskopisch und relativ labil. Die Acetylierung von **30** ergab das Undecaacetat als Anomerengemisch **31** + **32**, in dem aber die α -Form **31** mit 80% überwiegt. Vom Hauptprodukt **31** sind im 270-MHz-NMR-Spektrum die drei anomeren Protonen mit Kopplungskonstanten von 3.6 Hz erkennbar. Alle elf Acetyl-Signale sind im Bereich 1.90 bis 2.21 ppm vollständig aufgelöst.

Der Aufbau der Saccharid-Kette kann weiter mit dem selektiv entblockierten Trisaccharid-Baustein **27** fortgesetzt werden. Unter den Bedingungen der α -Glycosid-

Synthese ergibt **27** mit dem β -Chlorid **14** ein Tetrasaccharid in 68proz. Ausbeute, das als Hauptprodukt **33** enthält. Nach partieller Deacetylierung kann der geringe Anteil an β -Glycosid chromatographisch abgetrennt werden, so daß reines Tetrasaccharid **34** erhältlich ist. Im 270-MHz-NMR-Spektrum sind bei **34** die anomeren Protonen nicht mehr zuzuordnen, da sie teilweise von den Signalen der Methylenprotonen der Benzyl-ether-Gruppen überlagert werden. Durch die Azid-Gruppe sind jedoch die interessierenden drei 2-H-Signale zu hohem Feld verschoben und können isoliert beobachtet werden. Die Kopplungen $J_{1',2'}$, $J_{1'',2''}$ und $J_{1''',2'''}$ weisen kleine Werte von 3.6 Hz auf, was für die α -glycosidische Anknüpfung der neuen Einheit spricht.



Die präparativen Möglichkeiten zur Darstellung höherer Oligosaccharide sind damit sicher noch nicht erschöpft. Die guten Löslichkeitseigenschaften sowie das chromato-

graphische Verhalten der benzylierten Oligosaccharide lassen mit großer Sicherheit weitere Verknüpfungsschritte zu. Grenzen scheinen jedoch bei der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Analyse derartiger aus einheitlichen Bausteinen aufgebauter Oligomere zu liegen. Dieses Problem wird bereits bei dem Tetrasaccharid **34** sichtbar.

Fräulein *M. Armbrust* danken wir für ihren Einsatz bei der Mithilfe an diesen Untersuchungen. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für die gewährte Hilfe gedankt.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch auf Alu-Fertigfolien (Merck GF₂₅₄) kontrolliert. Anfärbung: Ethanol/Schwefelsäure (3:1) oder 0,2proz. Naphthoresorcin-Lösung in Ethanol/2N H₂SO₄ (1:1). – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck). – Präp. SC-Chromatographie: Fertigplatten der Fa. Merck (20 × 20 cm, Kieselgel PF₂₅₄). – $^1\text{H-NMR}$: Varian T 60 und HA 100, Bruker WH 270 und Perkin-Elmer R 32. Innerer Standard TMS. – Optische Drehung: Perkin-Elmer Polarimeter 141 (10-cm-Küvette). – IR: Perkin-Elmer-Spektrometer 257, in KBr oder als Film. – Lösungs- und Kondensationsmittel: Methylchlorid wurde unter Rückfluß über P₄O₁₀ gekocht, destilliert und über basischem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 1, Fa. Woelm) aufbewahrt. Silbersalze wurden bis zur Gewichtskonstanz i. Hochvak. getrocknet.

1,6-Anhydro-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranose (3): 20 g (85,5 mmol) Epoxid **1**, 35 g Natriumazid und 35 g Ammoniumchlorid werden in einem Gemisch aus 400 ml Ethanol und 100 ml Wasser 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit Wasser bis zur vollständigen Lösung der Salze verdünnt und mit CHCl₃ extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und zum kristallinen Rückstand eingedampft. Ausb. 16,6 g (70%), Schmp. 96°C (Methanol), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6^\circ$ ($c = 1,1$ in CHCl₃).

IR (KBr): 2105 cm⁻¹ (N₃). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 60 MHz): 1-H $\delta = 5,40$ s (b)²³⁾, 2-H 3,20 d (b), 4-H 3,35 d (b), PhCH₂ 4,60 s, Ph 7,2; $J_{1,2} \approx 1,5$, $J_{1,3} \approx 1$, $J_{2,3} \approx J_{3,4} \approx 3$ Hz.

C₁₃H₁₅N₃O₄ (277,3) Ber. C 56,31 H 5,45 N 15,15 Gef. C 56,41 H 5,46 N 14,97

1,6-Anhydro-2-azido-2-desoxy-β-D-glucopyranose (4): 1,44 g (10 mmol) Epoxid **2**, 2,8 g Natriumazid, 2,8 g Ammoniumchlorid, 40 ml Ethanol und 8 ml Wasser werden 5 Tage unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit 100 ml CHCl₃ verdünnt, die wäßrige Phase abgetrennt und mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und i. Vak. eingedampft, wobei eine gelblich gefärbte kristalline Masse zurückbleibt, die sich aus Essigester/Petrolether umkristallisieren läßt. Ausb. 1,04 g (56%), Schmp. 115–117°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33^\circ$ ($c = 1$ in Ethanol).

$^1\text{H-NMR}$ ([D₅]Pyridin, 60 MHz): 1-H $\delta = 5,65$ s (b)²³⁾, 2-H 3,58 s (b), 3-H 4,0 m, 4-H 4,0–4,2, 5-H 4,80, 6en-H 4,2–4,4, 6ex-H 3,65 dd. $J_{1,2} \approx 1$, $J_{2,3} = J_{3,4} \approx 3$, $J_{4,5} = 1,2$, $J_{5,6\text{en}} \approx 1$, $J_{5,6\text{ex}} = 5,6$, $J_{6\text{en},6\text{ex}} = 7,0$ Hz.

C₆H₉N₃O₄ (187,1) Ber. C 38,50 H 4,84 N 22,40 Gef. C 38,57 H 4,87 N 20,94

3-O-Acetyl-1,6-anhydro-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranose (5): 200 mg (0,722 mmol) **3** werden wie üblich mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, mit CHCl₃ extrahiert, der Extrakt getrocknet und zum Sirup eingedampft. Ausb. 220 mg (95%), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +85^\circ$ ($c = 0,93$ in CHCl₃).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): 1-H $\delta = 5,50$ s (b)²³⁾, 2-H 3,20 d (b), 3-H 5,06 m, 4-H 3,28 m, 5-H 4,60 m, 6en-H 3,99 dd, 6ex-H 3,70 dd, 3-OAc 2,10, PhCH₂ 4,7, Ph 7,35. $J_{1,2} \approx 1$, $J_{2,3} \approx J_{3,4} \approx 2,7$, $J_{1,3} \approx J_{2,4} \approx J_{3,5} \approx 1$, $J_{5,6\text{en}} = 1,4$, $J_{5,6\text{ex}} = 5,4$, $J_{6\text{en},6\text{ex}} = 7,6$ Hz.

C₁₅H₁₇N₃O₅ (319,3) Ber. C 56,42 H 5,37 N 13,15 Gef. C 55,95 H 5,34 N 12,80

²³⁾ b = durch Fernkopplungen verbreitertes Signal.

1,6-Anhydro-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranose (6): 20 g (0.072 mol) **3** werden in 200 ml trockenem DMF gelöst und mit 12.8 g Bariumhydroxid, 56 g Bariumoxid und 14.4 ml Benzylbromid 5 h gerührt. Danach wird mit 400 ml CHCl₃ versetzt, filtriert und der Rückstand sorgfältig mit CHCl₃ nachgewaschen. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft, zuletzt zur Entfernung des DMF bei 0.1 Torr. Es wird in 100 ml CHCl₃ aufgenommen, mit Wasser geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der zurückgebliebene Sirup wird durch Zugabe von wenig Ether zur Kristallisation gebracht. Ausb. 26.1 g (98%), Schmp. 68°C, $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ ($c = 1$ in CHCl₃).

IR (KBr): 2100 cm⁻¹ (N₃). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 1-H δ = 5.42 s (b)²³, 2-H 3.25 s (b), 3-H, 6en-H, 6ex-H 3.6–4.2, 4-H 3.40 m, 5-H 4.6–4.8 m, Ph 7.25 s, PhCH₂ 4.6 (Zentrum AB). $J_{1,2} \approx 1$, $J_{2,3} \approx 1.5$, $J_{3,4} \approx 1.5$, $J_{4,5} \approx 1.5$ Hz.

C₂₀H₂₁N₃O₄ (367.4) Ber. C 65.37 H 5.76 N 11.43 Gef. C 65.30 H 5.75 N 11.29

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-α-D-glucopyranose (7)

a) 50 mg (0.13 mmol) **4** werden bei 0°C mit 1 ml Acetanhydrid und 0.1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 30 min bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wird mit 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt, mit CHCl₃ extrahiert, mit wenig Kieselgel gerührt, filtriert und zum Sirup eingedampft, der nach Zugabe von wenig Ether kristallisiert. Ausb. 79 mg (82%), Schmp. 118–120°C, $[\alpha]_D^{20} = +125^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 1-H δ = 6.21 d, 2-H 3.61 dd, 3-H 5.40 dd, 4-H 5.01 dd, 5-H 3.8 bis 4.2 m, 6a-,6b-H 3.8–4.2 m, OAc 2.05, 2.03 s, 2.17 s. $J_{1,2} = 3.7$, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 9.0$ Hz. – ¹H-NMR (C₆D₆, 90 MHz): 1-H δ = 6.25 d, 2-H 3.05 dd, 3-H 5.50 dd, 4-H 5.17 t, 5-H 4.0, 6a-, 6b-H 4.0–4.5, OAc 1.61 s, 1.72 s, 1.75 s. $J_{1,2} = 3.7$, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 9.0$ Hz.

b) 1.0 g (3.6 mmol) **3** werden mit 30 ml Nitromethan, 3 ml Acetanhydrid und 0.1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 12 h bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert, die organische Phase abgetrennt, einmal mit Wasser und einmal mit Petroläther (30/50°C) gewaschen und zum Sirup eingedampft, der bei Zusatz von wenig Ether kristallisiert. Ausb. 950 mg (71%). Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren.

1,3,6-Tri-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy-α- und -β-D-glucopyranose (8 und 9): 800 mg (2.8 mmol) 1,6-Anhydrozucker **3** werden bei Raumtemp. mit einem Gemisch aus 30 ml Nitromethan, 3 ml Acetanhydrid und 0.4 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 3 h stehengelassen (DC-Kontrolle, Laufmittel Toluol/Aceton 9:1). Danach gibt man 30 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung hinzu und rührt bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Das Reaktionsprodukt wird mit CHCl₃ extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft. Ausb. 1.08 g (92%) Anomerengemisch **8** + **9**. Dieses Gemisch, das laut NMR-Spektrum (Integral der 1-H-Protonen) im Verhältnis α:β = 3:2 vorliegt, wurde zur Darstellung des Glycosylbromids **12** eingesetzt. Die präp. SC-Trennung einer kleinen Menge des Gemisches lieferte die reinen Anomeren zur analytischen Untersuchung (Laufmittel Toluol/Aceton 9:1).

Obere Fraktion, **8**: $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ$ ($c = 0.96$ in CHCl₃). – IR(KBr):2105 cm⁻¹ (N₃). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 1-H δ = 6.18 d, 2-H 3.40 dd, 3-H 5.49 dd, 4-,5-H 3.6–4.1, 6a-,6b-H 4.20, OAc 2.0 s, 2.14 s, PhCH₂ 4.48 s, Ph 7.20. $J_{1,2} = 2.8$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 8.4$ Hz.

C₁₉H₂₃N₃O₈ (421.4) Ber. C 54.15 H 5.50 N 9.97

8 Gef. C 53.05 H 5.39 N 9.96

9 Gef. C 53.83 H 5.42 N 9.96

Untere Fraktion, **9**: $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ ($c = 1$ in CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 1-H δ = 5.59 d, 2-H 3.54 dd, 3-H 5.19 dd, 4-,5-H 3.6–3.8, 6a-,6b-H 5.20 d, OAc 2.0 s, 2.03 s, 2.14 s, PhCH₂ 4.47 s, Ph 7.20. $J_{1,2} = 8.5$, $J_{2,3} = 10.5$, $J_{3,4} = 8.7$ Hz.

1,6-Di-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-α-D-glucopyranosid (10): 10.0 g (2.7 mmol) 1,6-Anhydrozucker **6** werden in 100 ml Nitromethan gelöst und bei –5°C mit 10 ml Acetanhydrid

und 0.4 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 30 min wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt, die organische Phase abgetrennt, eingengt, in CHCl_3 aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und zum kristallinen Rückstand eingedampft. Nach Kristallisation aus Methanol erhält man 8.3 g reines α -Acetat (65%). Schmp. 97°C , $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 1-H $\delta = 6.17$ d, PhCH_2 4.85 s, Ph 7.26, OAc 1.94 s, 2.08 s. $J_{1,2} = 2.8$ Hz.

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ (469.5) Ber. C 61.34 H 5.79 N 8.95 Gef. C 61.44 H 5.86 N 8.77

2-Azido-2-desoxy-D-glucopyranose (11): 200 mg (0.52 mmol) **7** werden mit 5 ml Methanol, 2 ml Wasser und 2 ml Ionenaustauscher IR 120 H^\oplus 8 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit 10 ml Methanol verdünnt, durch Celite filtriert und zum Sirup eingedampft. Ausb. 104 mg (95%), $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ ($c = 3.1$ in Ethanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 60 MHz): 1- H_α $\delta = 5.16$ d, 1- H_β 4.50 d. $J_{1\alpha,2} = 3.4$, $J_{1\beta,2} = 6.6$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (205.4) Ber. C 35.09 H 5.40 N 20.46 Gef. C 34.20 H 5.40 N 18.67

3,6-Di-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (12)

a) 300 mg (0.71 mmol) Triacetat-Anomerengemisch **8** + **9** werden mit einer bei Raumtemp. gesättigten, auf 0°C gekühlten Lösung von Bromwasserstoff in CHCl_3 versetzt. Nach 3 h wird eingedampft, der zurückbleibende Sirup in Ether aufgenommen, die Lösung mit wenig Kiesel gerührt, filtriert und eingedampft. Im DC (Laufmittel Toluol/Aceton 9:1) sind neben dem gewünschten Reaktionsprodukt wenig Ausgangsverbindung sowie Hydrolyseprodukt zu finden. Das Rohprodukt enthält laut NMR-Spektrum (Integral des 1-H Signals) 75% α -Bromid **12**. Eine Probe wurde zur Bestimmung der physikalischen Daten durch präp. SC gereinigt (Toluol/Aceton 9:1). $[\alpha]_D^{22} = +147^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

IR (KBr): 2100 cm^{-1} (N_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 1-H $\delta = 6.34$ d, 2-H 3.60 dd, 3-H 5.55 dd, 6a-H 4.2, PhCH_2 4.52 s, Ph 7.2, 3-OAc 2.03 s. $J_{1,2} = 4.0$, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{3,4} = 9.0$ Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_6$ (442.3) Ber. C 46.17 H 4.56 Br 18.07 N 9.50

Gef. C 45.70 H 4.77 Br 18.84 N 9.06

b) 1 mmol 1-O-Acetylverbindung **8/9** wird mit 10 ml CH_2Cl_2 , 1 ml Essigester und 416 mg (1.5 mmol) Titanatetrbromid 16 h stehengelassen. Danach wird mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt, dreimal mit eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 65–80%.

6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (13)

a) In eine Lösung von 6.0 g (12.8 mmol) Diacetat **10** in 60 ml absol. CH_2Cl_2 wird bei 0°C 1 h getrockneter Bromwasserstoff eingeleitet. DC-Kontrolle ist erforderlich (Laufmittel Toluol/Aceton 9:1). Nach Ende der Reaktion wird eingedampft und mit Toluol nachdestilliert, bis der Geruch nach Essigsäure und Bromwasserstoff verschwunden ist. Der Sirup wird in 50 ml Ether aufgenommen, die Lösung mit wenig Kieselgel entfärbt, filtriert und mit Petrolether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach kurzem Stehenlassen erfolgt die Kristallisation. Ausb. 4.25 g (68%), Schmp. 84°C , $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

IR (KBr): 2105 cm^{-1} (N_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 1-H $\delta = 6.27$ d, 2-H 3.55 dd, 3-H 4.00 dd, 4-H 3.60 dd, 5-H 4.12 m, 6a-,6b-H 4.22, Ph 7.24–7.30, PhCH_2 4.55–4.85. $J_{1,2} = 3.5$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 8.5$, $J_{4,5} = 10.0$ Hz.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$ (490.3) Ber. C 53.89 H 4.93 Br 16.30 N 8.57

Gef. C 53.92 H 4.89 Br 15.98 N 8.40

b) Die Darstellung mit Titanatetrbromid kann wie bei **12** nach Methode b) erfolgen. Ausb. 65–80%.

6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosylchlorid (14): 1.5 g (3.27 mmol) Bromid **13** in 150 ml absol. Acetonitril werden mit 1.5 g (9.09 mmol) Tetraethylammoniumchlorid versetzt. Die Reaktion wird polarimetrisch verfolgt. Bei Erreichen des Drehwertminimums, nach etwa 10 min, wird die Lösung sofort in 250 ml Toluol gegossen, viermal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Ausb. 1.29 g (95%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3), $[\alpha]_D^{30} = -37^\circ$ ($c = 1$ in Acetonitril).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.02$ d, 2-,4-H 3.4, 6a-,6b-H 4.18 q und 4.34 q, OAc 2.00 s, Ph 7.2 m, PhCH_2 4.1–4.9. $J_{1,2} = 8.7$, $J_{5,6a}$, $J_{5,6b} = 1.9$ und 4.2, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ (445.9) Ber. C 59.26 H 4.97 Cl 7.95 N 9.42

Gef. C 60.01 H 4.65 Cl 7.53 N 9.22

6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-α-D-glucopyranosylchlorid (15): 150 mg (0.33 mmol) α-Bromid **13** werden in 15 ml Acetonitril gelöst und mit 150 mg (0.91 mmol) Tetraethylammoniumchlorid versetzt. Man läßt über Nacht stehen und arbeitet wie für **14** beschrieben auf. Ausb. 122 mg (90%) Sirup (leicht mit Hydrolyseprodukt verunreinigt), $[\alpha]_D^{30} = +57^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 1-H $\delta = 5.94$ d, PhCH_2 4.82 s und 4.68 (Zentrum AB), OAc 2.00 s. $J_{1,2} = 3.7$ Hz.

Benzyl-6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosid (16): 1 ml (9.6 mmol) Benzylalkohol, 1.2 g (4.34 mmol) Silbercarbonat, 1.2 g Drierite und 10 ml CHCl_3 werden 1 h gerührt, mit 2.0 g (4.08 mmol) Bromid **13** versetzt und 2 h weitergerührt. Dann wird durch Celite filtriert, eingedampft und mit Wasser nachdestilliert, bis der Geruch nach Benzylalkohol verschwunden ist. Der kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.59 g (74%), Schmp. 83°C , $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 4.33$ d, 2-,3-,4-H 3.4–3.5, 6a-,6b-H 4.19 q und 4.36 q, OAc 2.05 s, Ph 7.36, PhCH_2 4.5–5.0. $J_{1,2} = 7.8$, $J_{5,6} = 1.6$, $J_{5,6'} = 4.4$, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz.

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (517.6) Ber. C 67.30 H 6.03 N 8.12 Gef. C 66.98 H 6.05 N 7.97

Benzyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosid (17): 700 mg (1.47 mmol) Acetat **16** werden mit 10 ml Methanol und 0.2 ml n NaOCH_3 -Lösung versetzt und gerührt. Nach 2 h wird mit IR 120 H^\oplus neutralisiert, eingedampft, in Ether aufgenommen und mit Petrolether bis zur Trübung versetzt. Im Kühlschrank kristallisieren 540 mg (84%), Schmp. 94°C , $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (475.5) Ber. C 68.19 H 6.15 N 8.84 Gef. C 68.04 H 6.13 N 8.71

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese α-verknüpfter Di- und Oligosaccharide der 2-Azido-2-desoxy-D-glucose: 1 mmol Hydroxylykomponente wird mit 10 ml absol. CH_2Cl_2 , 550 mg (2 mmol) Silbercarbonat, 60 mg (0.3 mmol) Silberperchlorat und 1.0 g Drierite versetzt und 1 h bei Raumtemp. in einem lichtgeschützten Gefäß unter Feuchtigkeitsschluß gerührt. Dann wird auf -5°C gekühlt und im N_2 -Gegenstrom mit einer Lösung von 750 mg (1.5 mmol) β-Chlorid **14** in 2 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach 1 h wird mit 20 ml CH_2Cl_2 verdünnt, durch Celite filtriert, zweimal mit Wasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das bei der Reaktion als Hauptprodukt entstehende α-Glycosid wird entweder durch Kristallisation oder Säulenchromatographie gewonnen.

Silberperchlorat wurde vorzugsweise von der Firma Alfa Ventroni, Denvers, Mass. 01923, verwendet oder wie folgt dargestellt: 5.0 g (0.031 mmol) AgNO_3 in 30 ml Wasser werden mit 20 ml (0.04 mol) 2 n NaOH versetzt, das Silberoxid abfiltriert, ausgewaschen und in 3.6 g (0.025 mol) 70proz. Perchlorsäure in 1 h unter Rühren gelöst. Es wird 4 h auf 60°C erwärmt und über Celite filtriert, die Lösung i. Vak. eingengt und unter N_2 mit Benzol dreimal nachdestilliert, der Rückstand in 50 ml Benzol gelöst und mit absol. Hexan ausgefällt. Zur Reinigung wird nochmals aus

Toluol mit Hexan umgefällt und 8 h i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 4.8 g (77%) staubfeines hygroskopisches Pulver, das im Schlenkrohr aufzubewahren ist.

Benzyl-6-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (19): Aus 1.0 g (2.04 mmol) **17**. Das erhaltene Rohprodukt wird in warmem Methanol gelöst und die Lösung langsam abgekühlt. Nach Anreiben bzw. Animpfen erfolgt Kristallisation. Rohausb. 1.61 g (89%) mit β -Anomerem verunreinigtes Produkt. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 91 °C, $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 4.42$ d, 2-H 3.44 dd, 6a-,6b-H 3.77 d, 1'-H 5.00 d, 2'-H 3.55 dd, 5'-H 3.93 m, 6a',6b'-H 4.20 q und 4.29 q, OAc 2.00, Ph 7.25, PhCH_2 4.5–5.0. $J_{1,2} = 7.6$, $J_{2,3} = 10.1$, $J_{1',2'} = 3.4$, $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{5',6a'}$, $J_{5',6b'} = 1.9$ und 3.8 Hz.

$\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{10}$ (885.0) Ber. C 66.19 H 5.89 N 9.15 Gef. C 66.46 H 5.90 N 9.21

Benzyl-6-O-(2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α - und - β -D-glucopyranosyl)-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (20 und 22): 1.6 g (1.8 mmol) **19** (Rohprodukt) werden mit 4 ml CH_2Cl_2 , 16 ml Methanol und 0.4 ml N Natriummethylat-Lösung versetzt und 3 h gerührt. Danach wird mit Ionenaustauscher IR 120 H^\oplus neutralisiert, filtriert und eingedampft. Im DC sind über dem Fleck des α -Produkts **20** ca. 20% β -Anomeres **22** zu beobachten. Beide Substanzen können durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Toluol/Aceton 9:1) rein erhalten werden.

α -Produkt **20**: Ausb. 1.043 g (68%), Schmp. 35–37 °C (Kristallisation aus Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ ($c = 1.01$ in CHCl_3).

$\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_9$ (842.9) Ber. C 66.97 H 5.98 N 9.97

α Gef. C 66.79 H 5.96 N 9.66

β Gef. C 66.83 H 5.98 N 9.77

β -Produkt **22**: Ausb. 0.192 g (13%), Schmp. 110 °C, $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3) (Kristallisation aus Ether/Petrolether). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-,1'-H $\delta = 4.34$ d und 4.37 d, 5- und 5'-H 3.28 m und 3.81 m, Ph 7.32, PhCH_2 4.5–5.0. $J_{1,2} = J_{1',2'} = 7.4$ Hz.

2-Amino-6-O-(2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-D-glucose-dihydrochlorid (23): 300 mg (0.36 mmol) Disaccharid **20** werden in einem Gemisch aus 24 ml Dioxan und 6 ml 2 N HCl gelöst und in Gegenwart von 500 mg Palladium-Kohle (10%) 16 h bei Raumtemp. hydriert. Dann wird filtriert, eingedampft und mit Ethanol nachdestilliert, bis der Geruch nach Chlorwasserstoff verschwunden ist. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen. Mit Ether fällt man ein farbloses, stark hygroskopisches Pulver, das sich ohne Zersetzung nicht vollständig entwässern läßt. Das DC (*tert.*-Butylalkohol/Eisessig/Wasser 1:1:1) zeigt neben einem mit Ninhydrin anfärbbaren Hauptfleck geringfügige Verunreinigungen. Ausb. 122 mg (73%), $[\alpha]_D^{20} = +85^\circ$ ($c = 0.45$ in Wasser).

$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_9 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (467.2) Ber. C 30.85 H 5.61 N 5.99 Gef. C 29.28 H 5.61 N 4.93

2-Acetamido-6-O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,3,4-tri-O-acetyl-2-desoxy- α - und - β -D-glucopyranose (24 und 25): 100 mg (0.232 mmol) Dihydrochlorid **23** (Rohprodukt) werden bei 0 °C mit 2 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid versetzt und 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wird i. Vak. eingedampft, in 10 ml CHCl_3 aufgenommen und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die CHCl_3 -Phase wird auf 2–3 ml eingedampft und bis zur Trübung mit Ether versetzt. Beim Anreiben erfolgt Kristallisation. Das DC zeigt das Vorliegen eines Anomerengemisches von **24** + **25** (Toluol/Ethanol 4:1). Ausb. 115 mg (70%) Anomerengemisch. Durch fraktionierte Kristallisation aus CHCl_3 /Ether erhält man eine geringe Menge reines β -Produkt **25**. Schmp. 210–212 °C, $[\alpha]_D^{22} = +51^\circ$ ($c = 0.21$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) von **25**: 1-H $\delta = 5.67$ d, 3-,4-H 5.1–5.2, 6a-,6b-H 3.7–3.8, NH 6.35 d, 1'-H 4.95 d, 2'-H 4.38 ddd, 3',4'-H 5.1–5.2, 5'-H 3.95 m, 6a',6b'-H 4.06 dd und 4.24 dd,

NH' 5.69 d, OAc, NAc 1.95–2.14. $J_{1,2} = 8.7$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{4,5} = 10.6$, $J_{5,6} = 3.6$, $J_{2,\text{NH}} = 9.6$, $J_{5,6a',5,6b'} = 2.2$ und 4.4 , $J_{6a',6b'} = 12.2$, $J_{2',\text{NH}'} = 10.0$ Hz.

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{17}$ (672.6) Ber. C 49.70 H 5.97 N 4.14 Gef. C 49.67 H 5.98 N 4.04

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **24** wurde im Gemisch mit **25** ermittelt (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 6.04$ d, 2-H ≈ 4.38 m, 3-,4-H 5.05–5.31, 5-H 3.95 m, 1'-H 4.95 d, 2'-H 4.38 m, 3'-,4'-H 5.05 bis 3.31, 5'-H 3.95 m, NH,NH' 5.63 d und 6.17 d, OAc und NAc 1.91 s, 1.99 s, 2.00 s, 2.00 s, 2.03 s, 2.06 s, 2.08 s. $J_{1,2} = 3.9$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2,\text{NH}}$, $J_{2',\text{NH}'}$ = 9.1 und 9.7 Hz.

Benzyl-*O*-(6-*O*-acetyl-2-azido-3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-*O*-(2-azido-3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2-azido-3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -*D*-glucopyranosid (**26**): Aus 580 mg (0.688 mmol) Disaccharid **20**. Von dem nach Entfernen der Silbersalze erhaltenen Rohprodukt wird zur Analyse eine Probe durch präp. SC gereinigt (Toluol/Aceton 20:1). Man erhält **26** kristallin (Ether/Petrolether 60/70°C), Schmp. 80–82°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +73^\circ$ ($c = 0.93$ in CHCl_3). Die Hauptmenge wird ohne Reinigung zu **27** + **29** entacetyliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 4.35$ d, 2-H 3.40 dd, 3-H 3.53 dd, 5-H 3.72 m, 1'-H 4.92 d, 2'-H 3.31 dd, 3'-H 3.95 dd, 5'-H 3.68 m, 1''-H 5.03, 2''-H 3.35 dd, 3''-H 4.00 dd, 5''-H 3.88 m, 6a'',6b''-H 4.13 dd und 4.20 dd. $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{3',4'} = 8.8$, $J_{4',5'} = 8.8$, $J_{1'',2''} = 3.4$, $J_{2'',3''} = 10.2$, $J_{3'',4''} = 8.8$ Hz, $J_{5'',6a''}$, $J_{5'',6b''} = 1.4$ und 3.8 , $J_{6a'',6b''} = 12.0$ Hz.

$\text{C}_{69}\text{H}_{73}\text{N}_9\text{O}_{14}$ (1252.4) Ber. C 66.17 H 5.87 N 10.06 Gef. C 65.76 H 5.87 N 9.83

Benzyl-*O*-(2-azido-3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α - und - β -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-*O*-(2-azido-3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2-azido-3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- β -*D*-glucopyranosid (**27** und **29**): 1.01 g (max. 0.688 mmol) **26** (Rohprodukt) wird analog **19** entacetyliert und säulenchromatographisch aufgearbeitet. Dabei erhält man insgesamt 85% Trisaccharid, bezogen auf **26**.

α -Produkt **27**: Ausb. 559 mg (67%) Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -76^\circ$ ($c = 0.86$ in CHCl_3).

$\text{C}_{67}\text{H}_{71}\text{N}_9\text{O}_{13}$ (1210.3) Ber. C 66.48 H 5.91 N 10.41

α Gef. C 66.95 H 6.06 N 9.98

β Gef. C 66.57 H 5.99 N 10.03

β -Produkt **29**: Ausb. 149 mg (18%) Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

O-(2-Amino-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-*O*-(2-amino-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2-amino-2-desoxy-*D*-glucopyranose-trihydrochlorid (**30**): 120 mg (0.1 mmol) Trisaccharid **27** werden analog **20** hydriert. Ausb. 52 mg (86%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92^\circ$ ($c = 1.03$ in Wasser).

$\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{N}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (662.3) Ber. C 32.64 H 6.69 N 6.34 Gef. C 32.00 H 6.30 N 5.54

O-(2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-*O*-(2-acetamido-3,4-di-*O*-acetyl-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2-acetamido-1,3,4-tri-*O*-acetyl-2-desoxy-*D*-glucopyranose (**31** und **32**): 100 mg (0.164 mmol) Trihydrochlorid **30** werden bei 0°C mit 4 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 24 h wird eingedampft und mit Toluol nachdestilliert, bis der Geruch nach Pyridin verschwunden ist. Der sirupöse Rückstand wird in 15 ml Chloroform aufgenommen, die organische Phase dreimal mit wenig Wasser geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Es bleibt ein farbloser, amorpher Rückstand. Im DC (Toluol/Ethanol 5:1) zeigen sich zwei nur wenig aufgetrennte Flecken. Eine vollständige Auftrennung gelang nicht. Das NMR-Spektrum (CDCl_3) zeigt das Vorliegen eines Anomerengemisches an, das zu 80% α -Produkt **31** enthält. Ausb. 82.4 mg (52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H, $\delta = 6.15$ d, 2-H_a 4.30–4.46, 3-,4-H 5.08–5.27, 1',1''-H 4.90 d und 5.02 d, 2',2''-H 4.30–4.46, 6a''- und 6b''-H 4.07 q und 4.21 q, NH 5.70 d, 6.29 d und 6.46 d, OAc, NAc 1.90 s, 1.97 s, 2.04 s, 2.06 s, 2.07 s, 2.10 s, 2.15 s, 2–15 s, 2.15 s, 2.21 s. $J_{1,2} = 3.4$, $J_{1',2'} = J_{1'',2''} = 3.6$, $J_{6a'',6b''} = 12$, $J_{2,\text{NH}}$, $J_{2',\text{NH}'}$ = 9.6, 9.8, 9.2 Hz.

Benzyl-O-(2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-O-(2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-O-(2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 6)-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (34): 190 mg (0.154 mmol) Trisaccharid **27** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit **14** zum Tetrasaccharid umgesetzt. Das Hauptprodukt wird durch präp. SC (2 mm Schichtdicke, Laufmittel Toluol/Aceton 9:1) abgetrennt. Ausb. 169 mg (68%) **33** als Sirup.

Die Abtrennung des α -Anomeren **34** ist nach Abspaltung der 6-O-Acetylgruppe möglich, die analog zu **20** durchgeführt wird. Man erhält **34** durch präp. SC (0.5 mm Schichtdicke, Laufmittel Toluol/Aceton 9:1). Ausb. 91 mg (39%), $[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$ ($c = 1.24$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 4.34$ d, 1'-, 1''-, 1'''-H 4.98 d, 5.00 d, 5.03 d, 2'-, 2''-H 3.35 dd bzw. 3.37 dd. $J_{1,2} = 7.4$, $J_{2,3} = 10.6$, $J_{1',2'}$, $J_{1'',2''}$, $J_{1''',2'''}$ = 3.6 Hz.

[334/77]