

Bausteine von Oligosacchariden, X¹⁾

Synthese α -1 \rightarrow 4- und α -1 \rightarrow 3-verknüpfter Disaccharide der 2-Amino-2-desoxy-D-glucopyranose nach der Azid-Methode

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

Das reaktive 2-Azido- β -chlorid **7** reagiert in Gegenwart von Silberperchlorat mit den Kupplungskomponenten **6** und **14** stereoselektiv zu den α -1 \rightarrow 4- und α -1 \rightarrow 3-verknüpften Disacchariden **8** und **15**. Durch Acetolyse, Hydrierung, Peracetylierung und Hydrolyse sind hieraus die beiden freien *N*-acetylierten Disaccharide **13** und **20** erhältlich. Das Triacetat **16** kann in einen Disaccharid-Syntheseblock umgewandelt werden. Mit Titanatetrabromid liefert **16** das α -Bromid **21**, das zum β -Chlorid **22** invertiert werden kann. **22** reagiert gleichermaßen stereoselektiv mit **14** zum α -Trisaccharid **23** (62%).

Building Units for Oligosaccharides, X¹⁾

Synthesis of α -1 \rightarrow 4 and α -1 \rightarrow 3 Linked Disaccharides of 2-Amino-2-deoxy-D-glucopyranose by the Azide Method

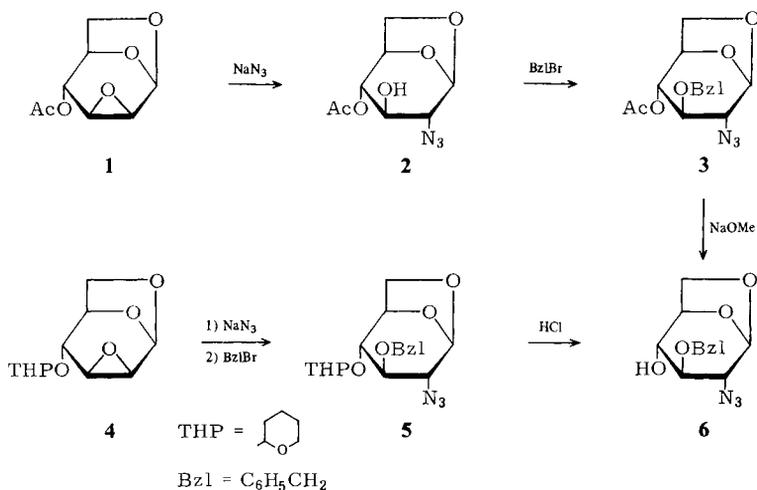
The reactive 2-azido- β -chloride **7** reacts in the presence of silver perchlorate with the saccharides **6** and **14** stereoselectively to give the α -1 \rightarrow 4 and α -1 \rightarrow 3 linked disaccharides **8** and **15**, respectively. The deblocked *N*-acetylated disaccharides **13** and **20** are obtained by acetolysis, hydrogenation, and hydrolysis of **8** and **15**. The triacetate **16** can be transformed into a disaccharide building unit. **16** gives the α -bromide **21** with titanium tetrabromide. **21** is inverted to the β -chloride **22** which reacts stereoselectively with **14** to give the α -trisaccharide **23** (62%).

In der vorhergehenden Arbeit¹⁾ hatten wir ein Verfahren entwickelt, nach dem stereoselektiv α -Glycoside von 2-Aminozuckern dargestellt werden können. Hierbei werden instabile β -Halogenide von 2-Azidozuckern in Gegenwart von Silbercarbonat und katalytischen Mengen von Silberperchlorat mit einer geeignet blockierten zweiten Saccharid-Einheit umgesetzt. Es gelang so, in hohen Ausbeuten zu α -1,6-verknüpften Di- und Oligosacchariden zu gelangen. Die primäre 6-OH-Gruppe ist aber bei Glycosidierungsreaktionen die reaktivste Hydroxylgruppe. Es war daher zu prüfen, ob das von uns entwickelte Verfahren gleichermaßen zur Herstellung von Glycosiden mit wesentlich reaktionsträgeren sekundären OH-Gruppen geeignet ist. Eine stereoselektive Synthese von α -1,3- und α -1,4-verknüpften Aminozuckerdisacchariden gibt es bisher nicht.

¹⁾ IX. Mittel.: H. Paulsen und W. Stenzel, Chem. Ber. 111, 2334 (1978), vorstehend.

α -1,4-Verknüpftes Aminozucker-Disaccharid

Die 4-OH-Gruppe ist bei Pyranose-Verbindungen der *gluco*-Konfiguration in der 4C_1 -Konformation äußerst unreaktiv²⁾, in der inversen 1C_4 -Konformation dagegen für Glycosidierungsreaktionen durchaus zugänglich³⁾. Wir wählten daher als Kopplungskomponente für den Halogenzucker **7** die in der 1C_4 -Konformation vorliegende 1,6-Anhydro-Verbindung **6** mit freier 4-OH-Gruppe. Der 1,6-Anhydro-Baustein hat außerdem den Vorteil, daß er bei gemischten Substituenten selektiv entblockiert werden kann.



6 kann auf zwei Wegen dargestellt werden. Die durch Acetylierung von 1,6;2,3-Dianhydro-D-mannopyranose⁴⁾ dargestellte Verbindung **1** liefert mit Natriumazid unter Ringöffnung den Azidozucker **2**, der anschließend in das Benzylderivat **3** übergeführt wird. Die Hydrolyse von **3** ergibt dann **6**. Dieser Weg hat jedoch Nachteile, da die Ringöffnung zu **2** auch Nebenprodukte ergibt, so daß die Ausbeute unbefriedigend ist. Auch die Benzilylierung verläuft mit relativ geringer Ausbeute. Es ist daher der zweite Weg zu empfehlen, nach dem 1,6;2,3-Dianhydro-D-mannopyranose zum Tetrahydropyranyl-Derivat **4** umgesetzt wird. Bei diesem gelingt die Epoxid-Öffnung mit Natriumazid besser, und das erhaltene Produkt kann unmittelbar zum Derivat **5** benzilyliert werden, aus dem dann durch partielle saure Hydrolyse das gewünschte **6** gut zu erhalten ist.

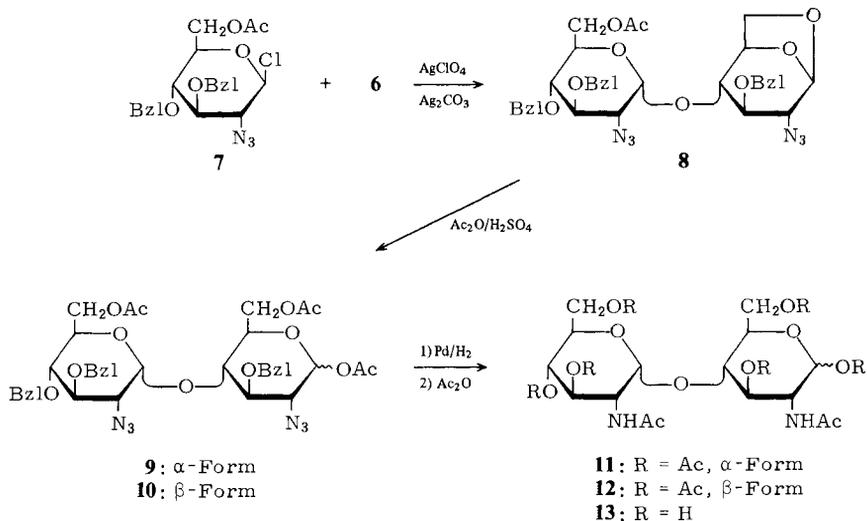
Das β -Chlorid **7** reagiert glatt mit **6** in Gegenwart von Silbercarbonat und katalytischen Mengen Silberperchlorat¹⁾ in Methylenchlorid zum Disaccharid **8**. Der Anteil am entsprechenden β -verknüpften Produkt ist gering. Als Nebenprodukt wird in geringer Menge ein α,α -1,1-verknüpftes Disaccharid⁵⁾ beobachtet, das aus **7** und der durch Hydrolyse entstandenen, an der 1-OH-Gruppe unsubstituierten Verbindung gebildet wird. Der Gesamtanteil an Disacchariden beträgt 66%. Aus dieser Mischung kristallisiert mit Ethanol das reine α -Produkt **8** in 54proz. Gesamtausbeute aus.

²⁾ J. M. Williams und A. C. Richardson, *Tetrahedron* **23**, 1369 (1967).

³⁾ D. Shapiro, A. J. Acher, J. Rabinsohn und A. Diver-Haber, *J. Org. Chem.* **36**, 832 (1971).

⁴⁾ M. Černý, J. Pacák und J. Staněk, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **30**, 1151 (1965).

⁵⁾ H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder, B. Sumfleth und W. Stenzel, *Tetrahedron Lett.* **27**, 2301 (1976).



Die Interpretation des 270-MHz-Spektrums von **8** wird dadurch sehr vereinfacht, daß beide Saccharid-Einheiten eine unterschiedliche Konformation aufweisen. Der in der ${}^4\text{C}_1$ -Konformation vorliegende Ring der nichtreduzierenden Einheit zeigt große axial-axial-Kopplungen, der Anhydrozucker dagegen kleine equatorial-equatorial-Kopplungen für die jeweiligen vicinalen Ringprotonen. Die α -Verknüpfung folgt aus dem Signal von 1'-H, das bei 4.83 ppm als Dublett mit $J_{1',2'} = 3.6$ Hz erscheint.

Zur Entblockierung wird zunächst **8** Acetolysebedingungen unterworfen, wobei unter Öffnung des 1,6-Anhydro-Ringes das Anomerengemisch der Acetate **9** + **10** in einem Verhältnis von 3:1 gebildet wird. Bei der Acetolyse muß die Schwefelsäure-Menge durch Vorversuche sorgfältig ermittelt werden, damit keine zusätzliche Glycosid-Spaltung auftritt. Das Hauptprodukt, die α -Form **9**, wurde durch Chromatographie rein erhalten.

Zur Hydrierung kann das Anomerengemisch **9** + **10** eingesetzt werden. Die Reaktion verlief am schnellsten und vollständigsten in einem Gemisch von Eisessig und Salzsäure. Das dabei gebildete Dihydrochlorid wurde anschließend sofort zum Octaacetat acetyliert. Man erhielt hierbei ein Anomerengemisch aus **11** + **12** gleichfalls im Verhältnis 3:1. Beide Acetate konnten durch Chromatographie rein erhalten werden. Die 270-MHz-NMR-Spektren waren weitgehend deutbar. Sie stimmten mit der α -Verknüpfung des Disaccharids überein und lieferten eine korrekte Zuordnung der Anomeren. Für **11** ergab sich $J_{1,2} = 3.5$, für **12** $J_{1,2} = 8.6$ Hz.

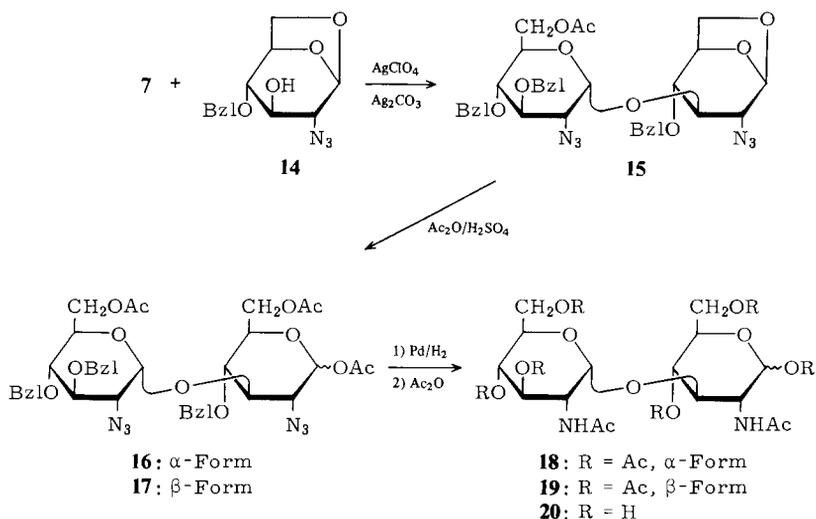
Durch Umsetzung mit methanolischem Ammoniak ist aus dem Anomerengemisch **11** + **12** das freie *N*-acetylierte Disaccharid **13** zu gewinnen. Diese Verbindung stimmte in den Daten mit einem entsprechenden Produkt überein, das wir⁶⁾ bereits früher auf einem vollständig anderen Wege gewonnen hatten.

⁶⁾ H. Heyns, K. Propp, R. Harrison und H. Paulsen, Chem. Ber. **100**, 2655 (1967).

α -1,3-Verknüpftes Aminozucker-Disaccharid

Als Kopplungskomponente zur Gewinnung eines 1,3-verknüpften Disaccharids stand uns die Verbindung **14** mit freier 3-OH-Gruppe zur Verfügung¹⁾. Es sei bemerkt, daß in der ¹C₄-Konformation, in der **14** vorliegt, die axiale 3-OH-Gruppe im allgemeinen nur sehr wenig reaktiv ist. An dieser Verbindung konnte somit die Leistungsfähigkeit der „Azid“-Methode sehr gut erprobt werden.

Das β -Halogenid **7** setzt sich mit **14** in Gegenwart von Silbercarbonat und katalytischen Mengen Silberperchlorat sehr gut zum Disaccharid **15** um. Der Anteil an entsprechendem β -Glycosid ist äußerst gering. Es kristallisiert bereits direkt aus dem Reaktionsansatz ein Disaccharid-Rohprodukt in 67proz. Ausbeute aus, aus dem durch Umkristallisieren in 52proz. Ausbeute das reine α -Disaccharid **15** isoliert werden kann. Vergleichbare Ausbeuten an **15** wurden bei Verwendung von molaren Mengen Silberperchlorat und sym. Collidin⁷⁾ erzielt. Als Säurefänger konnte auch das bequemer abzutrennende Polyvinylpyridin⁸⁾ eingesetzt werden. Das NMR-Spektrum von **15** ist, da zwei Ringe unterschiedlicher Konformation vorliegen, vollständig lösbar. Die Kopplungskonstante von 1'-H beträgt 3.5 Hz, womit die α -Konfiguration der glycosidischen Bindung sichergestellt ist.



Die Öffnung des Anhydro-Ringes in **15** gelingt durch Acetolyse, wobei das Anomerengemisch **16** + **17** im Verhältnis 4:1 erhalten wird. Die als Hauptprodukt gebildete α -Form **16** wurde durch Chromatographie rein isoliert und NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Zur Abspaltung der Benzyl-Gruppen und Reduktion der Azido-Gruppen wurde das Anomerengemisch **16** + **17** in Eisessig/Salzsäure hydriert und das dabei erhaltene Dihydrochlorid ohne Reinigung zum Octaacetat-Gemisch **18** + **19** nachacetyliert. Das als

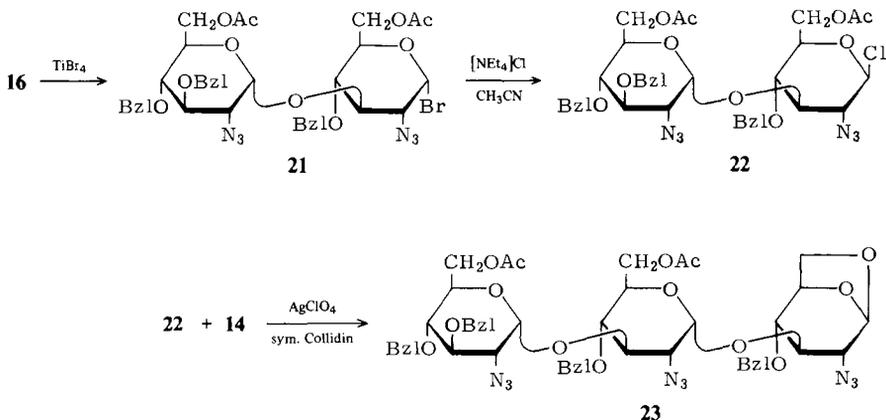
⁷⁾ K. Igarashi, J. Irisawa und T. Honma, Carbohydr. Res. **39**, 341 (1975).

⁸⁾ M. L. Hallensleben und H. Wurm, Angew. Chem. **88**, 192 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 163 (1976).

Hauptprodukt vorliegende α -Anomere **18** kann direkt durch Kristallisation gewonnen werden. Die vollständige Hydrolyse gelingt durch Behandeln des Anomeren-Gemisches **18** + **19** mit methanolischem Ammoniak. Man erhält dann das freie Disaccharid **20** in mikrokristalliner Form.

Ein weiterer Aufbau zu Oligosacchariden kann in der Weise erfolgen, daß sukzessiv weitere Monosaccharid-Einheiten angeknüpft werden¹⁾. Eine Alternative dieser schrittweisen Oligosaccharid-Synthese wäre ein Aufbau mit in gewünschter Weise vorgefertigten Di- oder Trisaccharid-Blöcken. Diese hätte den Vorteil, daß man die kleineren Blöcke besser reinigen kann und man sicher sein kann, daß Bauelemente mit einheitlicher glycosidischer Verknüpfung eingesetzt werden. Auch könnte man auf diese Weise die Anzahl der Reaktionsschritte bei der Oligosaccharid-Synthese vermindern. Wir haben daher geprüft, ob das Disaccharid **16** in einen derartigen Synthesebaustein umwandelbar ist, mit dem dann weitere Glycosid-Synthesen durchgeführt werden können.

Es wurde gefunden, daß **16** mit HBr in Methylenchlorid nur sehr langsam reagiert, daß aber eine erheblich schnellere Reaktion mit Titan-tetrabromid in Chloroform/Essigester stattfindet. Man erhält hierbei das α -Bromid **21**. Die β -Form **17** reagiert auch mit Titan-tetrabromid recht langsam, so daß es vorteilhaft ist, zur Gewinnung eines möglichst reinen Bromids **21** vom einheitlichen α -Anomeren **16** auszugehen. Im NMR-Spektrum von **21** wird wie bei analogen Monosaccharidbromiden das 1-H-Signal zu tieferem Feld verschoben. Es erscheint bei $\delta = 6.47$ mit kleiner Kopplungskonstante. Das Proton 1'-H ist gegenüber der Ausgangsverbindung unverändert geblieben, so daß die α -glycosidische Bindung beider Einheiten nicht angetastet wurde.



Das α -Bromid **21** läßt sich ähnlich wie das entsprechende Monosaccharid durch eine kinetisch kontrollierte Reaktion mit Tetraethylammoniumchlorid in Acetonitril zum instabilen β -Chlorid **22** invertieren. Hierbei nimmt die optische Drehung von $+75^\circ$ auf $+22^\circ$ ab. Beim Drehwertminimum ist die Reaktion durch Zugabe von Toluol zu unterbrechen. Man erhält dann einen Sirup, der nach den NMR-Daten zu 90% aus dem β -Chlorid **22** besteht, das unmittelbar weiter zur Glycosid-Synthese eingesetzt werden sollte. Das Signal von 1-H liegt, wie für eine β -Konfiguration zu erwarten, bei $\delta = 5.10$ und zeigt eine große Kopplungskonstante von 8.4 Hz.

Das Disaccharid-Chlorid **22** ließ sich nahezu genau so gut wie ein Monosaccharid mit der Kopplungskomponente **14** umsetzen. Als Kondensationsmittel wurde Silberperchlorat in molaren Mengen zugesetzt. Als Säurefänger diente sym. Collidin. In diesem Falle wurde die Hydroxyl-Komponente **14** in 1,8-fachem Überschuß eingesetzt, um eine möglichst vollständige Reaktion des Halogenids zu erreichen. Bei Raumtemperatur ergab sich nach 30 min eine nahezu quantitative Umsetzung von **22**. Das erhaltene Trisaccharid **23** war nach Reinigung in 62proz. Ausbeute als Sirup isolierbar. Der Anteil an β -Glycosid ist verschwindend gering. Das sehr komplizierte 270-MHz-NMR-Spektrum konnte teilweise durch Vergleich mit den Disacchariden interpretiert werden. Die α -glycosidische Verknüpfung beider Einheiten zeigte sich aus den Doppeldoublets von 2'-H und 2''-H, die beide eine kleine Kopplungskonstante $J_{1',2'}$ bzw. $J_{1'',2''}$ von 3.8 Hz aufweisen.

Diese Trisaccharid-Synthese ist als Modellreaktion aufzufassen. Sie zeigt, daß 1,6-Anhydrozucker gut zur Synthese von verknüpfungsfähigen Blöcken geeignet sind, da bei der acetylytischen Öffnung des Anhydro-Ringes sofort ein 1-O-Acetyl-Derivat entsteht, das erneut zur Halogenose umgesetzt werden kann. Es liegt auf der Hand, daß dieses Verfahren in vielfältiger Weise ausbaufähig ist.

Fräulein M. Armbrust danken wir sehr für ihre sorgfältige Mitarbeit an den Untersuchungen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für die Unterstützung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: Vergleiche vorhergehende Mitteil.¹⁾

4-O-Acetyl-1,6;2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose (**1**): 4.0 g (27.8 mmol) 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose⁴⁾ werden wie üblich acetyliert. Man erhält aus Methanol 4.24 g (82%) farblose Kristalle, Schmp. 143°C, $[\alpha]_D^{20} = 43^\circ$ ($c = 1.4$ in CHCl_3).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5$ (186.1) Ber. C 51.61 H 5.41 Gef. C 51.83 H 5.38

4-O-Acetyl-1,6-anhydro-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranose (**2**): 2.0 g (11.1 mmol) Epoxid **1**, 3.0 g Natriumazid, 3.0 g Ammoniumchlorid, 20 ml Ethanol und 5 ml Wasser werden 48 h unter Rückfluß erhitzt. Danach verdünnt man mit 50 ml CHCl_3 und extrahiert die wäßrige Phase mit CHCl_3 . Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält einen Sirup, der säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wird (Laufmittel Toluol/Aceton 9:1). Ausb. 920 mg (37%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$ ($c = 1.5$ in CHCl_3).

IR: 2105 cm^{-1} (N_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 1-H $\delta = 5.50$ s, 2-H 3.26 s, 3-H 3.75 m, 4-H 4.60 s, 5-H 4.58 d, 6en-H 4.20 m, 6ex-H 3.6–4.0 m, 4-OAc 2.20 s. $J_{1,2} = J_{3,4} \approx 1.5$, $J_{6en,6ex} 7.5$ Hz.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (229.2) Ber. C 41.92 H 4.84 N 18.33 Gef. C 41.83 H 4.80 N 18.01

4-O-Acetyl-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose (**3**): 270 mg (1.18 mmol) **2**, 3 ml DMF, 1.5 g frisch hergestelltes Silberoxid und 1.5 ml Benzylbromid werden 1 h gerührt. Anschließend wird mit 30 ml CHCl_3 verdünnt, filtriert und i. Vak. eingedampft. Das sirupöse Reaktionsgemisch wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgetrennt (Toluol/Aceton 20:1). Als erste Fraktion erhält man 1,6-Anhydro-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose¹⁾. Als nächstes Produkt erhält man **3**, Ausb. 75 mg (20%), $[\alpha]_D^{22} = 40^\circ$ ($c = 1$ in CDCl_3).

IR: 2110 cm^{-1} (N_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.49$ s (b)⁹⁾, 2-H 3.24 s (b), 3-H 3.61 m, 4-H 4.78 s (b), 5-H 4.58 d, 6en-H 4.18 q, 6ex-H 3.78 q, PhCH_2 4.09, Ph 7.2–7.3, 4-OAc 2.06 s. $J_{1,2} \approx 1.5$, $J_{2,3} \approx 1.5$, $J_{3,4} = 1.5$, $J_{4,5} = 1.5$, $J_{5,6\text{en}} = 1.2$, $J_{5,6\text{ex}} = 5.4$, $J_{6\text{en},6\text{ex}} = 7.6$ Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ (319.3) Ber. C 56.42 H 5.37 N 13.15 Gef. C 56.72 H 5.33 N 12.80

1,6;2,3-Dianhydro-4-O-(tetrahydro-2-pyranyl)- β -D-mannopyranose (4): 2.51 g (17.2 mmol) 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose werden in 15 ml Dioxan gelöst und mit 2 ml (24 mmol) 2,3-Dihydro-4H-pyran und 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Man läßt die Lösung über Nacht stehen, verdünnt mit 50 ml CHCl_3 , schüttelt dreimal mit Wasser aus und dampft ein. Ausb. 3.40 g (88%) leicht verunreinigter Sirup. Aus Ether/Hexan erfolgt Kristallisation. Ausb. 2.70 g (70%), Schmp. 112–114°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 41^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (228.2) Ber. C 57.88 H 7.07 Gef. C 58.01 H 7.08

1,6-Anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(tetrahydro-2-pyranyl)- β -D-glucopyranose (5): 3.78 g (max. 14 mmol) Epoxid 4 (Rohprodukt), 5.7 g Natriumazid und 5.7 g Ammoniumchlorid werden in einem Gemisch aus 60 ml Ethanol und 15 ml Wasser 3 Tage unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit Wasser bis zur vollständigen Lösung der Salze verdünnt, mit CHCl_3 extrahiert, getrocknet und eingedampft. Ausb. 2.39 g (53%) Sirup, der ohne weitere Reinigung zur Benzylie- rung eingesetzt werden kann. — IR: 2110 cm^{-1} (N_3).

1.1 g (max. 4.0 mmol) Öffnungsprodukt, 10 ml DMF, 640 mg Bariumhydroxid, 2.8 g Barium- oxid und 0.72 ml Benzylbromid werden 6 h gerührt. Danach wird mit 20 ml CHCl_3 verdünnt, filtriert, mit Wasser extrahiert und die organische Phase erst i. Vak., dann i. Hochvak. eingedampft. Ausb. 1.27 g (87%) wenig verunreinigter Sirup. Eine Probe wurde zur Analyse durch präp. SC (Laufmittel Toluol/Aceton 9:1) gereinigt. Die Hauptmenge kann ohne Reinigung zur Abspaltung der Tetrahydropyranylgruppe eingesetzt werden.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ (361.4) Ber. C 59.82 H 6.41 N 11.62 Gef. C 59.59 H 6.22 N 11.31

1,6-Anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose (6)

a) 100 mg (0.31 mmol) 3 werden wie üblich nach Zemplén¹⁰⁾ entacetyliert. Ausb. 82 mg (95%) Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -5^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 1-H $\delta = 5.35$ s (b)⁹⁾, 2-H 3.45, 4-H 3.55, 5-H 4.45, 6en-H 4.12 q, 6ex-H 3.63 q. $J_{1,2} \approx 1.5$, $J_{2,3} \approx 1.5$, $J_{5,6\text{en}} = 1.2$, $J_{5,6\text{ex}} = 5.6$, $J_{6\text{en},6\text{ex}} = 7.2$ Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (277.3) Ber. C 56.31 H 5.45 N 15.15 Gef. C 56.74 H 5.56 N 14.57

b) 1.0 g (3.61 mmol) 5 werden in einem Gemisch aus 10 ml Ethanol und 1.5 ml konz. Salzsäure bei Raumtemp. stehengelassen. Danach dampft man i. Vak. ein und destilliert zweimal mit Ethanol nach. Es bleibt ein Sirup zurück, der säulenchromatographisch gereinigt wird (Toluol/Aceton 9:1). Ausb. 490 mg (64%). Das Produkt ist $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch identisch mit der nach Methode a) dargestellten Verbindung.

4-O-(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose (8): 277 mg (1.0 mmol) 6 werden mit 7¹⁾ nach der allge- meinen Arbeitsvorschrift¹⁾ umgesetzt. Das Rohprodukt (Sirup) wird durch Säulenchromato- graphie gereinigt (Toluol/Aceton 20:1). Ausb. 452 mg (66%) Sirup, aus Ethanol 371 mg (54%) farblose Kristalle, Schmp. 70–71°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.53$ s, 2-H 3.18 s (b)⁹⁾, 3-H 3.80 s (b), 4-H 3.56, 5-H 4.76 d, 6-H exo 3.75 dd, 6-H endo 4.10 dd, PhCH_2 4.5–4.9, 1'-H 4.83 d, 2'-H 3.34 dd, 3'-H 3.80 dd, 4'-H 3.52 dd, 5'-H 4.1 m, 6a'-,6b'-H 4.1 dd und 4.33 dd, OAc 2.00 s, Ph 7.2–7.5. $J_{1,2} = J_{2,3} = 1.5$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 2.5$, $J_{3,5} = 1.5$, $J_{5,6\text{ex}} = 5.6$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 10.4$, $J_{3',4'} = 8.8$, $J_{4',5'} = 9.2$ Hz.

$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_9$ (686.7) Ber. C 61.21 H 5.57 N 12.23 Gef. C 61.34 H 5.55 N 12.02

⁹⁾ b = verbreitertes Singulett.

¹⁰⁾ G. Zemplén und E. Pascu, Chem. Ber. 62, 1613 (1929).

1,6-Di-O-acetyl-4-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- α - und - β -D-glucopyranose (**9** und **10**): 350 mg (0.51 mmol) **8** werden mit einem Gemisch aus 28 ml Acetanhydrid, 12 ml Essigsäure und 0.2 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Man läßt 2 h stehen und fügt dann unter Rühren 0.5 g Natriumacetat hinzu. Danach gibt man 50 ml Wasser zu, extrahiert dreimal mit 30 ml CHCl_3 , trocknet und dampft zum Sirup ein. Ausb. 370 mg (92%) Anomerengemisch, laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum $\alpha:\beta = 80:20$, mit etwa 5% Nebenprodukt verunreinigt. Das α -Produkt **9** kann durch präp. SC (Laufmittel CHCl_3) erhalten werden. $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ ($c = 0.87$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): 1-H $\delta = 6.22$ d, 2-H 3.34 dd, 1'-H 5.55, OAc 2.00, 2.05 und 2.15, PhCH_2 4.5–5.0, Ph 7.30. $J_{1,2} = 3.8$, $J_{1',2'} = 3.8$ Hz.

$\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (788.1) Ber. C 59.38 H 5.63 N 10.65 Gef. C 60.20 H 6.42 N 9.75

2-Acetamido-4-O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,3,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α - und - β -D-glucopyranose (**11** und **12**): 320 mg (0.49 mmol) Triacetatgemisch **9** + **10** werden in einem Gemisch aus 15 ml Essigsäure und 1.5 ml 2 N HCl in Gegenwart von 400 mg Palladium-Kohle (10%) 48 h hydriert. Danach wird filtriert, eingedampft, mit Ethanol nachdestilliert und der amorphe Rückstand sorgfältig i. Hochvak. über P_4O_{10} getrocknet. Dann wird bei 0°C in 4 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt erhält man die Octaacetate **11** und **12** durch Säulenchromatographie (Laufmittel Toluol/Ethanol 5:1).

α -Acetat **11**: Ausb. 99 mg (36%), Schmp. $105-106^\circ\text{C}$ (aus Ethanol), $[\alpha]_D^{20} = +93^\circ$ ($c = 0.81$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 6.10$ d, 2-H ≈ 4.4 ddd, 3-H 5.25 dd, 1'-H 5.27 d, 2'-H ≈ 4.4 ddd, 3'-H 5.16 dd, 4'-H ≈ 4.1 , 5-,5'-H 3.86 m und 3.96 m, 6a-,6b-H und 6a',6b'-H 4.17 und 4.34, OAc und NAc 1.90 s, 1.91 s, 2.00 s, 2.00 s, 2.02 s, 2.07 s, 2.11 s. 2.26 s. $J_{1,2} = 3.5$, $J_{2,\text{NH}} = 9.6$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',\text{NH}'} = 9.6$, $J_{3',4'} = 9.6$ Hz.

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{17}$ (676.6) Ber. C 49.70 H 5.97 N 4.14

α Gef. C 49.56 H 6.00 N 4.02

β Gef. C 49.22 H 5.91 N 4.07

β -Acetat **12**: Ausb. 28 mg (10%), Schmp. 200°C (aus Ethanol), $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.17$ d, 2-H 4.22 m, 3-H 5.17 dd, 4-H 4.03 dd, 5-H 3.78 m, 1'-H 5.26 d, 2'-H 4.38 ddd, 3'-H 5.1 dd, 4'-H 5.09, 5'-H 3.91 m, OAc und NAc 1.94 s, 1.94 s, 1.94 s, 2.03 s, 2.05 s, 2.14 s, 2.15 s, 2.15 s. $J_{1,2} = 8.6$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{1',2'} = 4.0$, $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{4',5'} = 10.0$, $J_{2,\text{NH}} = 9.4$ und 9.7 Hz.

2-Acetamido-4-O-(2-acetamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-D-glucopyranose (**13**): 152 mg (0.22 mmol) Octaacetatgemisch **11** + **12** werden mit 4 ml 20proz. methanolischem Ammoniak 24 h stehengelassen. Danach wird i. Hochvak. eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit Ether ausgefällt. Ausb. 72 mg (76%) mikrokristallines Pulver, Schmp. 150°C (Zers.) (Lit.⁶⁾ 150°C , Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ ($c = 0.5$ in Wasser) (Lit.⁶⁾ $[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ (Methanol).

3-O-(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose (**15**)

a) 280 mg (1 mmol) **14**¹⁾ werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift¹⁾ mit **7** umgesetzt. Das Rohprodukt wird in warmem Ethanol gelöst. Beim langsamen Abkühlen und Anreiben erfolgt Kristallisation. Ausb. 461 mg (67%), aus Ethanol 360 mg (52%) farblose Kristalle, Schmp. $110-111^\circ\text{C}$. Die Aufarbeitung der Mutterlaugen ergab weitere 51 mg (7%). $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ ($c = 2.1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.50$ s (b)⁹⁾, 2-H 3.31 s (b), 3-H 3.80 s (b), 5-H 4.65 d, 6-H exo 3.71 dd, 6-H endo 4.02 d, PhCH_2 4.5–5.0, 1'-H 4.81 d, 2'-H 3.37 dd, 3'-H 3.87 dd, 4'-H

3.49 dd, 5'-H 3.96 m, 6a-,6b-H 4.22 und 4.32, OAc 2.05 s, Ph 7.2–7.5. $J_{1,2}$, $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ und $J_{4,5} \approx 1.5$, $J_{5,6\text{ex}} = 5.5$, $J_{6\text{en},6\text{ex}} = 7.1$, $J_{1',2'}$ = 3.5, $J_{2',3'}$ = 10.0, $J_{3',4'}$ = 8.9, $J_{4',5'}$ = 9.7, $J_{5',6'}$ = 4.9 und 2.2, $J_{6a',6b'}$ = 12.1 Hz.

$C_{35}H_{38}N_6O_9$ (686.7) Ber. C 61.21 H 5.57 N 12.23 Gef. C 60.48 H 5.58 N 11.93

b) Eine Mischung von 280 mg (1.0 mmol) **14**, 10 ml CH_2Cl_2 , 0.2 ml (1.5 mmol) sym. Collidin (oder 1.0 g Polyvinylpyridin⁸⁾) und 310 mg (1.5 mmol) Silberperchlorat wird bei $-5^\circ C$ unter Rühren mit einer Lösung von 750 mg (1.5 mmol) β -Chlorid **7** in 2 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach 1 h wird mit 20 ml CH_2Cl_2 verdünnt, mit Wasser, verd. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der sirupöse Rückstand wird wie bei **9** aufgearbeitet. Ausb. wie bei a).

1,6-Di-O-acetyl-3-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- α - und - β -D-glucopyranose (**16** und **17**): 350 mg (0.51 mmol) 1,6-Anhydrozucker **15** werden analog **8** umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 30 min. Ausb. 395 mg (98%) Anomerengemisch α : β = 80:20. Das α -Anomere **16** kann durch präp. SC oder Säulenchromatographie isoliert werden (Toluol/Aceton 95:5). $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ ($c = 0.87$ in $CHCl_3$).

¹H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): 1-H $\delta = 6.29$, 2-H 3.46 dd, 1'-H 5.49 dd, 2'-H 3.45 dd, Ph CH_2 4.8–5.1, OAc 2.01, 2.08 und 2.15, Ph 7.32. $J_{1,2} = 3.7$, $J_{2,3} = J_{2',3'} = 10.4$ Hz.

$C_{39}H_{44}N_6O_{12}$ (788.1) Ber. C 59.38 H 5.63 N 10.65 Gef. C 59.59 H 5.51 N 10.42

2-Acetamido-3-O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α - und - β -D-glucopyranose (**18** und **19**): 400 mg (0.51 mmol) Triacetatgemisch **16** + **17** werden analog **9** + **10** hydriert und acetyliert. Aus dem Rohansatz erhält man durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Toluol/Ethanol 5:1) 169 mg (52%) **18** + **19**. 118 mg reines α -Acetat **18** kristallisieren aus Ethanol. Schmp. 218–219°C, $[\alpha]_D^{20} = +93^\circ$ ($c = 0.77$ in $CHCl_3$).

¹H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): 1-H $\delta = 6.13$ d, 2-H 4.57 ddd, 4-H 5.06 dd, 1'-H 5.05 d, 2'-H 4.34 ddd, 3'-H 5.26 dd, 4'-H 5.02 dd, NH 5.72 d und 5.78 d, OAc, NAc 1.94 s, 1.97 s, 1.98 s, 2.00 s, 2.02 s, 2.09 s, 2.13 s und 2.17 s. $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 10.4$, $J_{4,5} \approx 10$, $J_{NH,2} = 9.6$, $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{3',4'} = 9.5$, $J_{4',5'} \approx 10$, $J_{NH',2'} = 9.6$ Hz.

$C_{28}H_{40}N_2O_{17}$ (676.6) Ber. C 49.70 H 5.97 N 4.14 Gef. C 49.63 H 5.97 N 4.04

2-Acetamido-3-O-(2-acetamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-D-glucopyranose (**20**): 100 mg (0.148 mmol) Octaacetatgemisch **18** + **19** werden analog **11** + **12** umgesetzt. Ausb. 49 mg (79%), Schmp. 203°C, $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ ($c = 0.96$ in Wasser).

$C_{16}H_{28}N_2O_{11}$ (424.4) Ber. C 45.28 H 6.65 N 6.60 Gef. C 44.32 H 6.81 N 6.25

6-O-Acetyl-3-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (**21**): 800 mg (0.99 mmol) Triacetat **16** werden in einem Gemisch aus 10 ml Chloroform und 1 ml Essigester mit 550 mg (1.5 mmol) Titan-tetra-bromid versetzt und 12 h bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wird mit 100 ml $CHCl_3$ verdünnt, mit 100 ml eiskalter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 785 mg (94%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ ($c = 1.5$ in Acetonitril).

¹H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): 1-H $\delta = 6.47$ d, 2-H 3.64 dd, 3-H 3.78 dd, 1'-H 5.52 d, 2'-H 3.42 dd, 3'-H 4.04 dd, OAc 2.03 s und 2.10 s, Ph CH_2 4.5–5.0, Ph 7.28–7.44. $J_{1,2} = 3.8$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{1',2'}$ = 3.8, $J_{2',3'}$ = 10.4 Hz.

$C_{37}H_{41}BrN_6O_{10}$ (809.7) Ber. C 54.89 H 5.10 Br 9.87 N 10.38

Gef. C 54.42 H 5.44 Br 9.11 N 9.82

6-O-Acetyl-3-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosylchlorid (**22**): 313 mg (0.39 mmol) Bromid **21** werden in

30 ml Acetonitril mit 330 mg (2.0 mmol) Tetraethylammoniumchlorid wie beim β -Chlorid **7** umgesetzt (Reaktionszeit 11 min). Ausb. 260 mg (87%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$ ($c = 1.0$ in Acetonitril). Das Produkt enthält laut 270-MHz-NMR-Spektrum 10% α -Chlorid. Es sollte möglichst kurz nach der Darstellung zur Glycosidsynthese eingesetzt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.10$ d, 2-,3-,4-H 3.5–3.75, 1'-H 5.43, 2'-H 3.46, 3'-H 4.01, 4'-H 3.5–3.75, OAc 2.02 s und 2.11 s, PhCH_2 4.52–5.05, Ph 7.25–7.47. $J_{1,2} = 8.4$, $J_{1',2'} = 3.9$, $J_{2',3'} = 10.4$, $J_{3',4'} = 9.0$ Hz.

$\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{ClN}_6\text{O}_{10}$ (765.2) Ber. C 58.08 H 5.40 Cl 4.62 N 10.98
Gef. C 58.64 H 6.30 Cl 3.96 N 8.57

O-(6-*O*-Acetyl-2-azido-3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(6-*O*-acetyl-2-azido-4-*O*-benzyl-2-desoxy- α -*D*-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-desoxy- β -*D*-glucopyranose (**23**): Die Lösung von 172 mg (0.62 mmol) **14** in 5 ml CH_2Cl_2 wird mit 0.04 ml (0.3 mmol) sym. Collidin und 150 mg (0.3 mmol) Silberperchlorat versetzt und auf -5°C gekühlt. Dann werden 231 mg (0.3 mmol) β -Chlorid **22** in 2 ml CH_2Cl_2 hinzugegeben und unter Lichtausschluß gerührt. Um Feuchtigkeit auszuschließen, wird unter Stickstoff gearbeitet. Nach 1 h wird mit 10 ml CH_2Cl_2 verdünnt, über Celite filtriert, dreimal mit 10 ml Wasser gewaschen, getrocknet und i. Hochvak. zum Sirup eingedampft. Das als Hauptprodukt entstehende Trisaccharid **23** kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Aceton 9:1) abgetrennt werden. Ausb. 292 mg (62%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$ ($c = 1.05$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.52$ s (b)⁹⁾, 2-H 3.37 s, 3-H 3.82 s (b), 4-H 3.49 s (b), 6-H exo 3.73 dd, 6-H endo 3.95 dd, 1'-H 5.00 d, 2'-H 3.28 dd, 4'-H 3.61 dd oder 3.64 dd, 5'-H 4.03 m, 6a'-,6b'-H 4.18–4.41, 1''-H 5.50 d, 2''-H 3.42 dd, 4''-H 3.61–3.64, 5''-H 4.03 m, 6a''-,6b''-H 4.18–4.41, OAc 2.00 s und 2.11 s, PhCH_2 4.66–5.05, Ph 7.3–7.45. $J_{1,2} \approx J_{2,3} \approx J_{3,4} \approx 1$, $J_{5,6\text{ex}} = 5.8$, $J_{6\text{en},6\text{ex}} = 7.6$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.4$, $J_{1'',2''} = 3.8$, $J_{2'',3''} = 10.3$ Hz.

$\text{C}_{50}\text{H}_{55}\text{N}_9\text{O}_{14}$ (1006.0) Ber. C 59.69 H 5.51 N 12.53 Gef. C 60.13 H 5.81 N 11.76

[335/77]