

**Gezielter Aufbau von  $\beta$ -(1→4)-verknüpften  
Oligomeren der D-Galactose:  
Effiziente Wege zu Tri-, Tetra- und Hexagalactosiden**

Vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte

Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Markus Oberthür  
aus Darmstadt

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. Lichtenthaler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. J. Lindner
Tag der Einreichung:	2. November 1999
Tag der mündlichen Prüfung:	20. Dezember 1999

Darmstadt 1999

D 17

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. LICHTENTHALER am Institut für Organische Chemie des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt in der Zeit von Oktober 1995 bis August 1999 durchgeführt.

Mein Dank gilt all jenen, die mich im Verlauf meiner Dissertation unterstützt haben: Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. LICHTENTHALER für die interessante Aufgabenstellung und die stets freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit und für die mir übertragene Verantwortung als wissenschaftlicher Assistent; allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die mich auf meinem Weg begleitet haben – insbesondere den Herrn Dr. V. DIEHL, Dr. H.-U. MAY, Dr. S. IMMEL und S. PETERS – für das überaus angenehme Arbeitsklima, die Hilfsbereitschaft und die fachlichen Diskussionen; den Herrn I. RIEMANN und P. WITTMAYER für ihr Engagement während ihres Hauptvertiefungs-Praktikums; meinen ELTERN und vor allem meiner Frau ANGELA für die liebevolle Unterstützung. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

**Tagungsbeitrag:**

"Evaluation of various Galactosyl Donors and Acceptors for the Generation of  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-linked Galacto-oligosaccharides"

S. K. Das, M. Oberthür, F. W. Lichtenthaler: Poster präsentiert beim 9<sup>th</sup> *European Carbohydrate Symposium*, Utrecht, **1997**, Abstract A76.

# Inhaltsverzeichnis

## I Einleitung und Problemstellung

1	Natürliches Vorkommen oligomerer und polymerer Kohlenhydrate .....	1
2	Zur Verwendung der D-Galactose in Biopolymeren .....	2
3	Cyclodextrine und verwandte Analoga .....	6
4	Synthese von Oligosacchariden .....	11
4.1	Grundlegende Prinzipien .....	11
4.2	Bisherige Synthesen $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide .....	14
4.3	Konzepte zur Generierung neuer cyclischer Oligosaccharide .....	17
5	Problemstellung .....	20

## II Ergebnisse

1	$\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Galactodisaccharide: Effektive Synthesen durch Feinabstimmung von Donor- und Akzeptor-Reaktivitäten .....	21
1.1	Synthese eines differenziert geschützten Akzeptors .....	21
1.2	Glycosylierungen des Modellakzeptors .....	26
1.3	Beurteilung der bisherigen Ergebnisse .....	31
1.4	Einfluß des Substitutionsmusters auf die Reaktivität der Akzeptoren: Synthese von partiell allylierten Akzeptoren .....	34
1.5	Glycosylierung der modifizierten Akzeptoren .....	40
1.6	Generierung von differenziert geschützten Disacchariden .....	46
1.6.1	Synthese der 4- <i>O</i> -Acetyl-geschützten Galactosyl-Donoren .....	47
1.6.2	$\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Disaccharide mit einer 4- <i>O</i> -Acetyl-Funktion .....	51
1.7	Versuche zur Glycosylierung eines 4-OH-freien Phenylthioglycosids .....	54

2	$\beta$ -(1→4)-verknüpfte Galactooligosaccharide .....	57
2.1	Selektives Entschützen der terminalen 4-OH-Funktion und Generierung von Trigalactosiden .....	57
2.2	Digalactoside mit anomerer Thiophenyl- und Sulfoxid-Funktion.....	59
2.3	Aufbau $\beta$ -(1→4)-verknüpfter Tetra- und Hexagalactoside .....	62
3	Studien zur Cyclisierung $\beta$ -(1→4)-verknüpfter Galactooligosaccharide.....	65
3.1	Zugang zu 4-OH-freien Oligosacchariden mit anomerer Donor-Funktion...65	
3.2	Cyclisierungsversuche .....	70
3.3	Mögliche Alternativen für ein weiteres Vorgehen .....	73
4	Abspaltung der Schutzgruppen: OH-freie Oligogalactoside .....	77
4.1	Entschützung des Mono- und des Disgalactosids .....	77
4.2	Darstellung der ungeschützten Oligogalactoside .....	84
4.3	Übersicht der NMR-spektroskopischen Daten der acetylierten und vollständig entschützten $\beta$ -(1→4)-verknüpften Galactooligosaccharide.....	92
5	Zusammenfassung .....	97

### III Experimenteller Teil

	Allgemeine Vorbemerkungen .....	102
(1)	<i>Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-<math>\beta</math>-D-galactopyranosid (20)</i> .....	104
(2)	<i>Allyl-<math>\beta</math>-D-galactopyranosid (21)</i> .....	105
(3)	<i>Allyl-3-O-benzyl-<math>\beta</math>-D-galactopyranosid (24)</i> .....	106
(4)	<i>Allyl-4,6-O-benzyliden-<math>\beta</math>-D-galactopyranosid (23)</i> .....	107
(5)	<i>Allyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-<math>\beta</math>-D-galactopyranosid (25)</i> .....	107
(6)	<i>Allyl-2-O-benzoyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-<math>\beta</math>-D-galactopyranosid (26)</i> ...	109
(7)	<i>Allyl-2-O-benzoyl-3,6-di-O-benzyl-<math>\beta</math>-D-galactopyranosid (22)</i> .....	110

(8)	<i>Allyl-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-O-benzoyl-3,6-di-O-benzyl-β-D-galactopyranosid (33)</i> .....	111
(9)	<i>Allyl-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2-O-benzoyl-3,6-di-O-benzyl-β-D-galactopyranosid (34)</i> .....	112
(10)	<i>(4-Methoxyphenyl)-3-O-allyl-β-D-galactopyranosid (39)</i> .....	113
(11)	<i>(4-Methoxyphenyl)-3-O-allyl-4,6-O-benzyliden-β-D-galactopyranosid (40)</i> .....	114
(12)	<i>(4-Methoxyphenyl)-3-O-allyl-4,6-O-benzyliden-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (41)</i> .....	115
(13)	<i>(4-Methoxyphenyl)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (36)</i> .....	116
(14)	<i>(4-Methoxyphenyl)-3-O-allyl-4,6-O-(prop-2-enyliden)-β-D-galactopyranosid (42)</i> .....	117
(15)	<i>(4-Methoxyphenyl)-3-O-allyl-2-O-pivaloyl-4,6-O-(prop-2-enyliden)-β-D-galactopyranosid (43)</i> .....	118
(16)	<i>(4-Methoxyphenyl)-3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosid (45)</i> .....	119
(17)	<i>(4-Methoxyphenyl)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (37)</i> und <i>(4-Methoxyphenyl)-3,6-di-O-allyl-2,4-di-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (46)</i> .....	120
(18)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (47)</i> und <i>3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactopyranose-1,2-[(4-methoxyphenyl)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid-4-yl]-orthoacetat (48)</i> .....	122
(19)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (49)</i> und Orthoester <b>50</b> .....	123
(20)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (53)</i> .....	124
(21)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (54)</i> .....	126
(22)	<i>Phenyl-3-O-allyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (60)</i> .....	127

(23)	<i>Phenyl-3-O-allyl-4,6-O-benzyliden-1-thio-β-D-galactopyranosid (61)</i> .....	128
(24)	<i>Phenyl-3-O-allyl-4,6-O-benzyliden-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (62)</i> .....	129
(25)	<i>Phenyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (63)</i> ..	129
(26)	<i>Phenyl-4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (55)</i> .....	130
(27)	<i>Phenyl-4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosylsulfoxid (56)</i> .....	131
(28)	<i>Phenyl-3,6-di-O-allyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (64)</i> .....	133
(29)	<i>Phenyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (65)</i> .....	134
(30)	<i>Phenyl-4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (57)</i> .....	134
(31)	<i>Phenyl-4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosylsulfoxid (56)</i> .....	135
(32)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (66)</i> .....	137
(33)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (67)</i> .....	138
(34)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (69)</i> .....	140
(35)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (70)</i> .....	141
(36)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-(3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (71)</i> .....	142
(37)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (72)</i> .....	143

- (38) *Phenyl-(4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (68)* . 144
- (39) *Phenyl-(4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (74)* ..... 145
- (40) *Phenyl-(4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosylsulfoxid (73)*. 146
- (41) *(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>2</sub>-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (75)* ..... 148
- (42) *(4-Methoxyphenyl)-[(3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>3</sub>-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (77)* ..... 149
- (43) *(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>4</sub>-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (79)* ..... 150
- (44) *(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>2</sub>-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (76)* ..... 151
- (45) *(4-Methoxyphenyl)-[(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>3</sub>-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (78)* ..... 152
- (46) *(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>4</sub>-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (80)* ..... 153
- (47) *Phenyl-(4-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>4</sub>-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (81)* ..... 154



(48)	<i>Phenyl-[(3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>5</sub>-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (83)</i>	155
(49)	<i>Phenyl-[(3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>5</sub>-3-O-allyl-6-O-benzyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosylsulfoxid (85)</i>	156
(50)	<i>Phenyl-(4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>4</sub>-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (82)</i>	157
(51)	<i>Phenyl-[(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>5</sub>-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (84)</i>	158
(52)	<i>Phenyl-(4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (86)</i>	159
(53)	<i>Phenyl-(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-1-thio-β-D-galactopyranosid (87)</i>	160
(54)	<i>Phenyl-(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosylsulfoxid (88)</i>	161
(55)	<i>Versuche zur Cyclisierung der Tri- und Hexasaccharide</i>	163
(56)	<i>(4-Methoxyphenyl)-[(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>5</sub>-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (89)</i>	164
(57)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(4-O-acetyl-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>5</sub>-3,6-di-O-allyl-2-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosid (90)</i>	165
(58)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosid (91)</i>	166
(59)	<i>(4-Methoxyphenyl)-β-D-galactopyranosid (38)</i>	167
(60)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (94)</i>	169

(61)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-β-D-galactopyranosid (95)</i>	170
(62)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-(3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-allyl-O-β-D-galactopyranosid (96)</i>	171
(63)	<i>(4-Methoxyphenyl)-[(3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>3</sub>-3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosid (97)</i>	173
(64)	<i>(4-Methoxyphenyl)-[(3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>5</sub>-3,6-di-O-allyl-β-D-galactopyranosid (98)</i>	174
(65)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-(2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (99)</i>	175
(66)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-β-D-galactopyranosid (100)</i>	176
(67)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)]<sub>4</sub>-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosid (101)</i>	177
(68)	<i>(4-Methoxyphenyl)-[(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>5</sub>-β-D-galactopyranosid (102)</i>	178
(69)	<i>(4-Methoxyphenyl)-[(3-O-allyl-6-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>3</sub>-3-O-allyl-6-O-benzyl-β-D-galactopyranosid (103)</i>	178
(70)	<i>(4-Methoxyphenyl)-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-[(2,3-di-O-acetyl-6-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)]<sub>2</sub>-(1→4)-2,3-di-O-acetyl-6-O-benzyl-β-D-galactopyranosid (104)</i>	180
(71)	<i>(4-Methoxyphenyl)-[(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)]<sub>3</sub>-β-D-galactopyranosid (105)</i>	181

<b>IV Literaturverzeichnis</b>	182
--------------------------------	-----

## Anmerkungen:

Die im Text fettgedruckten Zahlen bezeichnen die zugehörigen Strukturformeln und werden auch anstelle der Verbindungsnamen verwendet. Hochgestellte Zahlen verweisen auf Literaturzitate. Die vor dem linken Textrand in Klammern gesetzten Zahlen beziehen sich auf die im *Experimentellen Teil* beschriebenen Versuche; teilweise werden diese Versuchsnummern auch in Tabellen angegeben.

<i>a</i>	=	axial
Abb.	=	Abbildung
Ac	=	Acetyl
All	=	Allyl
Bn	=	Benzyl
BrAc	=	Bromacetyl
Bu	=	Butyl
Bz	=	Benzoyl
CAN	=	Cerammoniumnitrat
CD	=	Cyclodextrin
CGal	=	Cyclogalactin
CGTase	=	Cyclodextringlucosyltransferase
Cp	=	Cyclopentadienyl
DBU	=	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	=	Dünnschichtchromatogramm
DDQ	=	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DIBAL	=	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	=	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin
DMF	=	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMTST	=	Dimethyl(methylthio)sulfoniumtrifluor-methansulfonat
dppp	=	1,3-Di-(diphenylphosphino)-propan
DTBMP	=	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin

<i>e</i>	=	equatorial
Eq.	=	Äquivalente
Et	=	Ethyl
Galp	=	Galactopyranose, -pyranosyl
ges.	=	gesättigt
GlcP	=	Glucopyranose, -pyranosyl
Lit.	=	Literatur
<i>m</i> CPBA	=	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	=	Methyl
MP	=	Methoxyphenyl
MS	=	Molekularsieb
NIS	=	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	=	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	=	Phenyl
Piv	=	Pivaloyl
Py	=	Pyridin
quart.	=	quartär
RT	=	Raumtemperatur
Schmp.	=	Schmelzpunkt
TEP	=	Triethylphosphit
Tf	=	Trifluormethansulfonyl
THF	=	Tetrahydrofuran
TMS	=	Trimethylsilyl
Tres	=	Tresyl (SO <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )
Ts	=	<i>p</i> -Toluolsulfonyl

## I Einleitung und Problemstellung

## 1 Natürliches Vorkommen oligomerer und polymerer Kohlenhydrate

Kohlenhydrate zeichnen sich durch ihre funktionelle Diversität und ihr ubiquitäres Auftreten in der belebten Natur aus<sup>[1-4]</sup> (Abbildung 1). So dient die Stärke in Pflanzen bzw. das Glycogen im tierischen Organismus als *Energiereserve*, wobei beide Speicherformen gleichzeitig eine leicht mobilisierbare Kohlenstoffquelle für den Stoffwechsel darstellen.<sup>[5,6]</sup> Eine zweite herausragende Funktion der Kohlenhydrate liegt in ihrer Nutzung als *Gerüstsubstanzen*.<sup>[7]</sup> Prominente Beispiele hierfür sind die in Pflanzen vorkommende Cellulose und das von Krustentieren und Insekten verwendete Chitin, welche zur Stabilisierung der Zellwand bzw. des Exoskeletts genutzt werden und somit die Ausbildung dreidimensionaler Strukturen ermöglichen.

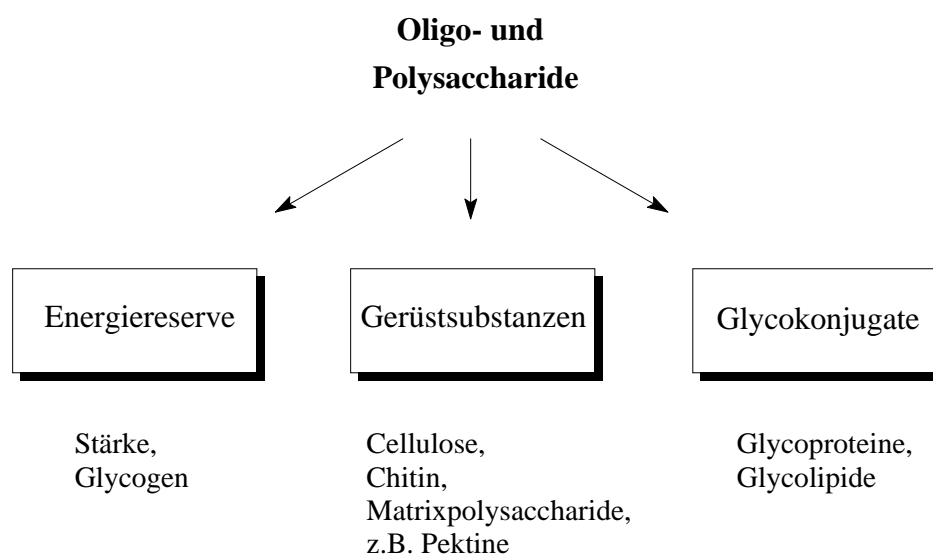


Abb. 1. Verwendung oligomerer und polymerer Kohlenhydrate in der Natur.

Neben der Nutzung als Biopolymere sind Kohlenhydrate schließlich Bestandteil der *Glycokonjugate*, in denen Oligosaccharide kovalent an Proteine (Glycoproteine) oder Lipide (Glycolipide, Lipopolysaccharide) gebunden sind.<sup>[8-13]</sup> Zunächst beeinflusst dies die physikalischen Eigenschaften – so z.B. die Hydrophilie – der glycosylierten Komponenten.<sup>[14]</sup> Des Weiteren sind die oftmals exponiert an der Oberfläche von Zellen vorliegenden Kohlenhydrat-Strukturen an Erkennungsprozessen beteiligt,<sup>[8-13,15,16]</sup>



Die so erzeugten Strukturen, in denen abwechselnd helicale Bereiche neben ungeordneten Domänen vorliegen, bilden nach intermolekularer Assoziation der regelmäßigen Sequenzen Hohlräume aus. Durch Einlagerung von Wasser entstehen so stabile Gele, die in idealer Weise für die Strukturbildung von Wasserpflanzen geeignet sind.<sup>[19]</sup>

D-Galactane mit einem gleichförmigen Verknüpfungsmuster findet man als Seitenketten der Pektin-Polysaccharide, die Bestandteil der Primärzellwand höherer Pflanzen sind.<sup>[20]</sup> Diese  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften Polymere sind an der Quervernetzung der in eine Matrix aus Kohlenhydraten und Zellwandproteinen eingelagerten Cellulosefibrillen beteiligt und tragen so zu einer mechanischen Stabilisierung der Zellwand bei (Abbildung 3).

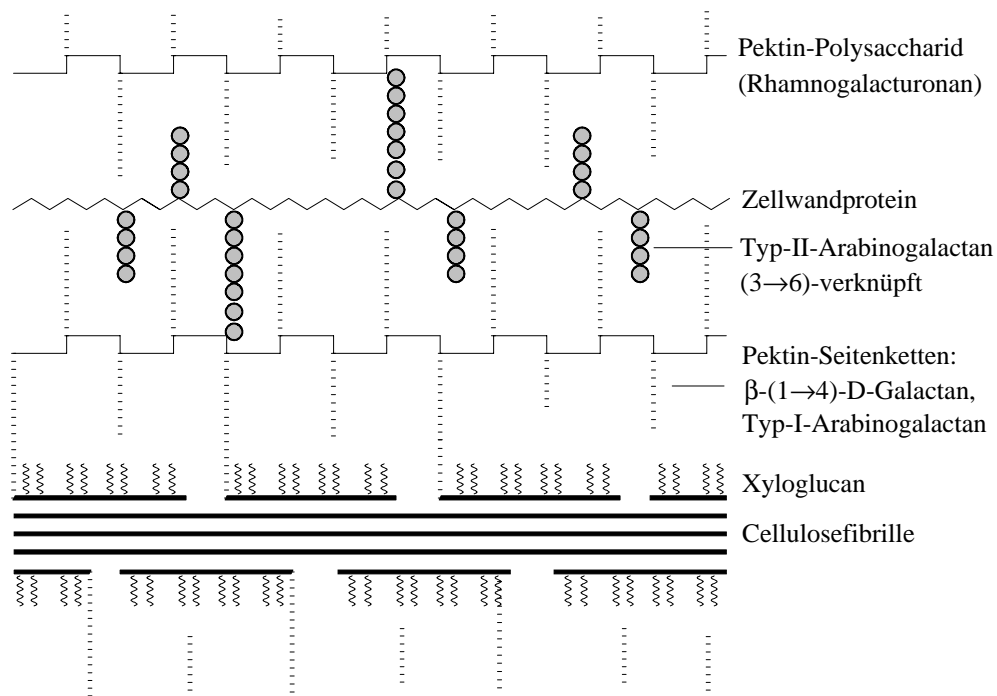


Abb. 3. Schematischer Aufbau der Primärzellwand nach Albersheim.<sup>[20c]</sup>

Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt der Schichtstruktur, die sich nach oben und unten in entsprechender Reihenfolge fortsetzt.

Obwohl der Anteil der D-Galactane – entweder unsubstituiert oder mit L-Arabinose glycosyliert als Typ-I-Arabinogalactan – von Pflanze zu Pflanze variiert, werden diese Polymere in einigen Fällen als eine Hauptkomponente der Matrixpolysaccharide gebildet.



Beispiele hierfür sind Samen verschiedener *Lupinus*-Arten,<sup>[21]</sup> Flachs,<sup>[22]</sup> Karotte,<sup>[23]</sup> Citrus-Pektin,<sup>[24]</sup> Tabak,<sup>[25]</sup> Tomate<sup>[26]</sup> und verschiedene Holzarten.<sup>[20a,27]</sup> Untersuchungen an Keimblättern von *Lupinus angustifolius* haben gezeigt, daß hier das D-Galactan als Reservepolysaccharid Verwendung findet,<sup>[28]</sup> wohingegen in den anderen Fällen über ihre genaue Bedeutung – neben der Nutzung als Gerüstsubstanz – wenig bekannt ist.

Für ein besseres Verständnis der Pflanzenzellwand ist es notwendig, die Funktionen der einzelnen Komponenten mit den realisierten, dreidimensionalen Strukturen zu korrelieren. Dies hat sich bisher allerdings als äußerst schwierig erwiesen, da die Isolierung von nativem Material ohne chemische Veränderung nahezu unmöglich ist. Bis heute ist daher über den exakten dreidimensionalen Aufbau der D-Galactane nur wenig bekannt. Vergleicht man jedoch die in Abbildung 4 gezeigten schematischen Strukturen eines  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften D-Galactans und der Amylose, dem helicalen, aus  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften D-Glucose-Einheiten aufgebauten Bestandteil der Stärke, so läßt sich durchaus ein ähnliches Erscheinungsbild vermuten. Diese Analogie beruht auf der in beiden Fällen realisierten axial-equatorialen Verknüpfung der Positionen 1 und 4, die für die interglycosidischen Bindungen zu einer vergleichbaren lokalen Geometrie führt.

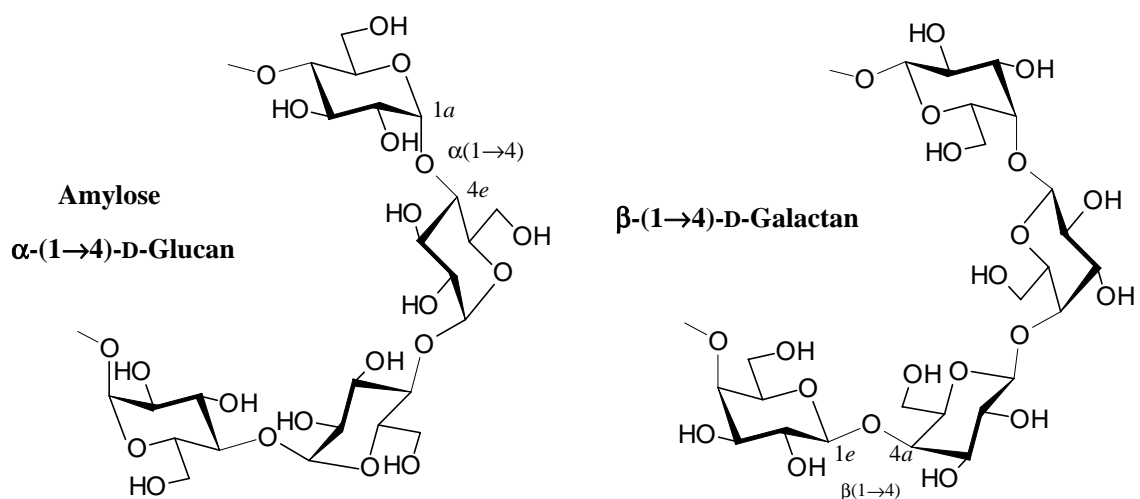


Abb. 4. Strukturelle Motive von Amylose und dem  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften D-Galactan.

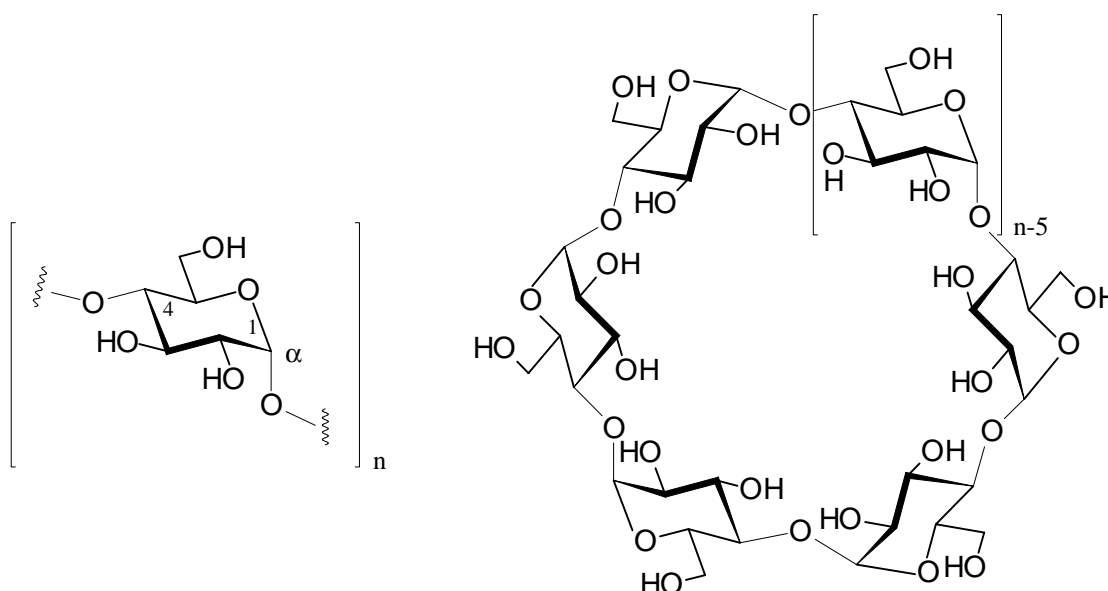
*a* = axial, *e* = equatorial.

Existieren wie im vorliegenden Fall keine Untersuchungen bezüglich der Gestalt eines Polysaccharids, die auf physikalischen Methoden beruhen (NMR, Röntgenstrukturanalyse), so sind dennoch Aussagen über die dreidimensionale Struktur des Polymers durch computergestützte Modellierungen möglich.<sup>[29]</sup> Im Falle der  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften D-Galactane ergaben die nach unterschiedlichen Methoden durchgeführten Konformationsanalysen<sup>[30-34]</sup> ausnahmslos, daß ein derart aufgebautes Polymer tatsächlich eine Helix ausbilden sollte und somit der allgemeine Vergleich mit der Amylose zulässig ist. Hierbei weisen die berechneten Parameter der Helix jedoch verständlicherweise deutliche Abweichungen auf, die letztendlich auf der unterschiedlichen Orientierung der glycosidischen Bindungen beruhen. So wurde für das D-Galactan eine Rechtsgängigkeit der Helix ( $6_1$ ) berechnet,<sup>[33]</sup> wohingegen z.B. eine kristalline Modifikation der Amylose (V-Amylose) eine linkshändige  $6_5$ -Helix einnimmt.<sup>[35]</sup>

Auch wenn die Ergebnisse der computergestützten Berechnungen weithin übereinstimmen, so bleibt anzumerken, daß es sich hierbei um recht weit zurückliegende Arbeiten über die Struktur der  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften D-Galactane handelt, die zudem nicht auf Kristallstrukturdaten höherer Oligomere beruhen. Daher wäre es wünschenswert, zumindest  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Galactooligosaccharide in Reinform zu erhalten, wobei auf Grund der schwierigen Isolierung aus natürlichen Quellen hierfür allerdings zunächst die Entwicklung einer chemischen Synthese dieser Modellverbindungen notwendig ist. Daran anschließend könnten Untersuchungen ihrer physikalischen Eigenschaften sowohl im Festkörper als auch in Lösung und darauf basierende, aktuelle computergestützte Berechnungen die Grundlage für ein besseres Verständnis der Struktur und der Funktion dieser Biopolymere innerhalb der Pflanzenzellwand bilden.

### 3 Cyclodextrine und verwandte Analoga

Cyclodextrine sind eine Klasse von cyclischen Oligosacchariden, die beim enzymatischen Abbau des helicalen Stärkebestandteils Amylose durch Cyclodextringlucosyltransferasen (CGTasen) bakteriellen Ursprungs, z. B. aus *Bacillus macerans*, gebildet werden.<sup>[36]</sup> Die CGTasen entfernen dabei aus der aus  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften D-Glucopyranosyl-Einheiten aufgebauten Amylose längere Fragmente, deren Enden anschließend kondensiert werden. Hauptprodukte sind Moleküle, die aus sechs (**2**,  $\alpha$ -CD), sieben (**3**,  $\beta$ -CD) und acht (**4**,  $\gamma$ -CD) D-Glucose-Einheiten aufgebaut sind, während kleinere Ringe wie das Pentamer **1** nicht gebildet werden (Abbildung 5).



	<b>1</b>	$n = 5:$	$cyclo[\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-D-Glcp-(1}\rightarrow\text{)]}_5$
$\alpha$ -CD	<b>2</b>	$n = 6:$	$cyclo[\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-D-Glcp-(1}\rightarrow\text{)]}_6$
$\beta$ -CD	<b>3</b>	$n = 7:$	$cyclo[\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-D-Glcp-(1}\rightarrow\text{)]}_7$
$\gamma$ -CD	<b>4</b>	$n = 8:$	$cyclo[\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-D-Glcp-(1}\rightarrow\text{)]}_8$

Abb. 5. Strukturen der Cyclodextrine.

Diese cyclischen Moleküle ähneln einem hohlen Kegelstumpf (Torus), wobei der Hohlraum (Kavität) im Gegensatz zu der hydrophilen Außenseite einen vergleichsweise

hydrophoben Charakter besitzt. Die hierauf beruhende Fähigkeit, Einschlußverbindungen mit einer Vielzahl organischer Moleküle auszubilden,<sup>[37]</sup> ist Ursache für das große Interesse, das den Cyclodextrinen entgegengebracht wird. Beispiele für die vielfältigen Anwendungsgebiete<sup>[38]</sup> umfassen zum Einen den Bereich der Grundlagenforschung, in dem Cyclodextrine bzw. modifizierte Derivate in Untersuchungen über die Wirt-Gast-Katalyse<sup>[36a,39]</sup> oder zum Aufbau supramolekularer Strukturen<sup>[36a,40]</sup> (Catenane, Rotaxane) eingesetzt werden. Darüber hinaus existiert eine umfangreiche industrielle Nutzung, die von polymer gebundenen Cyclodextrinen als stationäre Phase bei chromatographischen Trennungen<sup>[41]</sup> über die Solubilisierung und Stabilisierung von Arzneimitteln und Kosmetika bis hin zur Maskierung von Geruchsstoffen reicht.<sup>[38]</sup>

Die breite Nutzung cyclischer Oligosaccharide hat dazu geführt, daß mittlerweile eine große Anzahl chemisch modifizierter Derivate der Cyclodextrine<sup>[36a,42]</sup> existieren. Darüber hinaus wurden neben den natürlich vorkommenden  $\alpha$ -CD **2**<sup>[43]</sup> und  $\gamma$ -CD **4**<sup>[44]</sup> auch eine Reihe nicht-natürlicher Cyclooligosaccharide synthetisiert<sup>[45]</sup> (bzgl. der Strategien zum Aufbau: siehe Kapitel 4.3). So konnten neben dem aus Spannungsgründen beim enzymatischen Stärkeabbau nicht entstehenden Cyclo- $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 4)-glucopentaosid (**1**)<sup>[46]</sup> unter anderem entsprechende *manno*- (Cyclomannine)<sup>[47]</sup> und *altro*-Analoga<sup>[48]</sup> (Cycloaltrine, bzgl. Nomenklatur: Lit.<sup>[49a]</sup>) erhalten werden.

Für die Synthese weiterer Cyclodextrin-Analoga, die sich in der Konfiguration des Kohlenhydrat-Monomeren und/oder der Art ihrer Verknüpfung unterscheiden können, sollten vorzugsweise solche Verbindungen gewählt werden, deren interessante Eigenschaften die nachfolgende, arbeitsaufwendige Totalsynthese rechtfertigen. Ein Weg zu einer gezielten Modifizierung der Kavität läßt die in Kapitel 2 vorgestellte, berechnete helicale Struktur der  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften D-Galactane erkennen. In Analogie zur Amylose würde dessen Abbau durch ein hypothetisches Enzym zu den bisher unbekanntem Cyclogalactinen führen (Abbildung 6), die auf Grund der entgegengesetzten Orientierung der interglycosidischen Bindung (equatoriale  $\beta$ -Verknüpfung zu der axialen

4-OH-Gruppe) im Vergleich zu den Cyclodextrinen eine invertierte Ausrichtung der Pyranose-Einheiten aufweisen sollten.

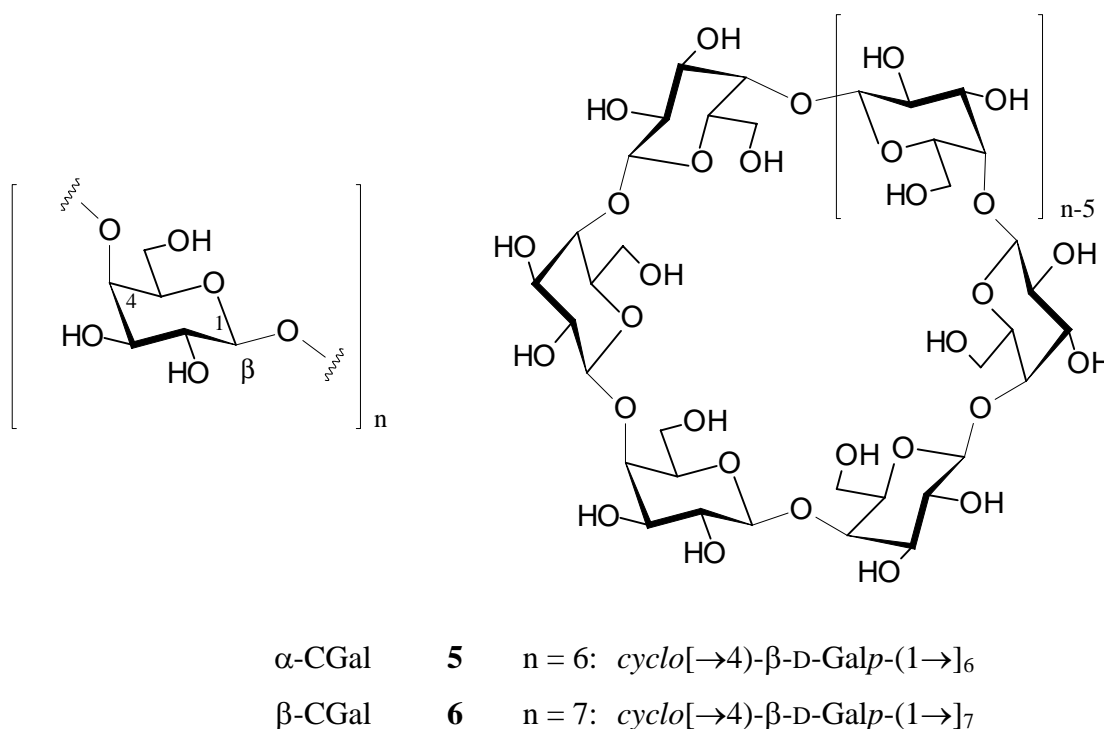


Abb. 6. Struktur der bisher noch unbekanntenen  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften Cyclogalactine.

Die Auswirkungen dieses "Umstülpens" des Cyclodextrin-Moleküls verdeutlichen die Ergebnisse der computergestützten Modellierung dieser Verbindungen.<sup>[49]</sup> Die in Abbildung 7 (oben) gezeigten Minimumsenergie-Strukturen des  $\alpha$ -CDs **2** und des  $\alpha$ -Cyclogalactins **5** sowie deren molekulare Kontaktoberflächen<sup>[50]</sup> in punktierter Form lassen die konische Gestalt beider Moleküle erkennen. An der engeren Seite befinden sich die primären 6-OH-Gruppen, wogegen die sekundären 2-OH-/3-OH-Gruppen der D-Glucose- bzw. D-Galactose-Einheiten entlang der weitgeöffneten Seite liegen.

Die für die Bildung von Einschlußverbindungen wichtige Gestalt des Hohlraumes veranschaulichen die überlagerten Querschnitte durch die Kontaktoberfläche der beiden Moleküle (Abbildung 7, unten).

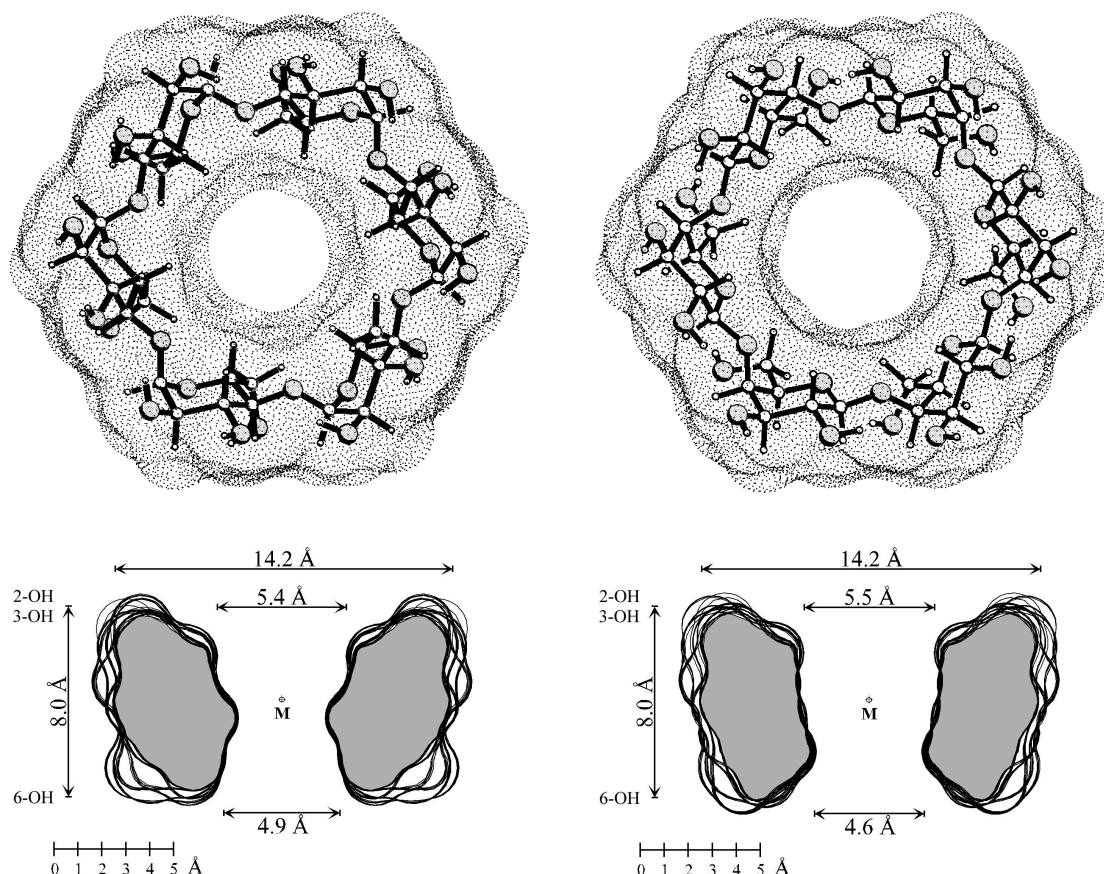


Abb. 7. Oben: Minimumsenergie-Struktur (Kugel-Stab-Modell) und Kontaktoberfläche in punktierter Form von **2** ( $\alpha$ -CD, links) und **5** ( $\alpha$ -CGal, rechts).<sup>[49]</sup> Die größere Öffnung des Torus (2-OH/3-OH-Seite) weist auf den Betrachter. Unten: Überlagerte Querschnitte durch die Kontaktoberfläche von **2** ( $\alpha$ -CD, links) und **5** ( $\alpha$ -CGal, rechts).<sup>[49]</sup> Die 2-OH/3-OH-Seite zeigt nach oben, die schmalere Seite mit den  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppen nach unten.

Im  $\alpha$ -CD **2** sind die Pyranoseringe derart orientiert, daß die axialen Wasserstoffatome 3-H und 5-H in Richtung des Hohlraumes zeigen, wobei die deutlich zu erkennende Auswölbung in der Mitte auf die 5-H-Atome zurückzuführen ist. Dagegen bewirkt die Inversion des Grundgerüsts im analogen  $\alpha$ -CGal **5** eine umgekehrte Orientierung der Kohlenhydrat-Einheiten, so daß sich nun im Inneren des Torus das H-2-Atom und der Ringsauerstoff befinden. Als Folge nimmt die Kavität des  $\alpha$ -Cyclogalactins **5** eine zylinderförmige Gestalt an und ist zudem etwa 20 % größer als im natürlichen  $\alpha$ -CD **2**.

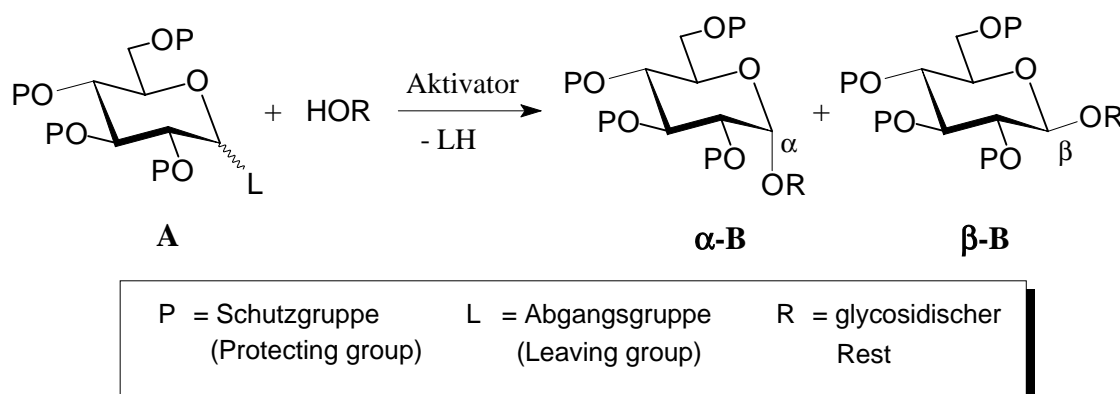
Neben diesen strukturellen Änderungen wirkt sich die Inversion nach den Berechnungen auch auf die Hydrophilie-Verteilung aus.<sup>[49]</sup> Ist die Außenseite des  $\alpha$ -CDs **2** bekanntermaßen hydrophil, so dehnt sich im Falle des  $\alpha$ -Cyclogalactins **5** ein hydrophober Bereich vom inneren Rand des Hohlraumes bis weit auf die äußere Oberfläche des Moleküls hinaus. Dagegen sollte der Innenraum von **5** in Relation zu dem des analogen  $\alpha$ -CD **2** einen deutlich weniger hydrophoben Charakter aufweisen.

Die computergestützte Modellierung der Cyclogalactine deutet in vielerlei Hinsicht auf eine interessante Ausweitung des Anwendungsprofils cyclischer Oligosaccharide hin. So sollte beispielsweise das  $\alpha$ -CGal **5** im Vergleich zum  $\alpha$ -CD **2** Einschlußverbindungen mit größeren Gastmolekülen ausbilden können, die zudem einen hydrophileren Charakter besitzen dürfen. Zur Überprüfung und Bestätigung dieser Aussagen ist es daher im folgenden notwendig, eine effiziente chemische Synthese für diese Substanzklasse zu entwickeln, da geeignete Enzyme, die  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-D-Galactane in Richtung cyclischer Molekülen abbauen, bisher nicht zur Verfügung stehen.

## 4 Synthese von Oligosacchariden

### 4.1 Grundlegende Prinzipien<sup>[51]</sup>

Für den Aufbau von Oligosacchariden definierter Struktur ist es auf Grund der unterschiedlichen Verknüpfungsmöglichkeiten notwendig, sowohl die Regio- als auch die Stereoselektivität der Bildung interglycosidischer Bindungen zu kontrollieren. Um die gewünschte *Regioselektivität* zu erreichen, verwendet man im Normalfall als Hydroxylkomponente einen Glycosyl-Akzeptor, der lediglich eine freie Hydroxylgruppe (HOR) besitzt. Die Umsetzung mit einem Glycosyl-Donor **A** – unter Austritt der anomeren Abgangsgruppe L des Donors – führt so zu dem Glycosid **B** (Schema 1). Hierbei wird L durch einen Aktivator in eine *reaktive* Austrittsgruppe transformiert, wobei die Aktivierung entweder katalytisch oder durch Zugabe zumindest equimolarer Mengen erreicht werden kann.



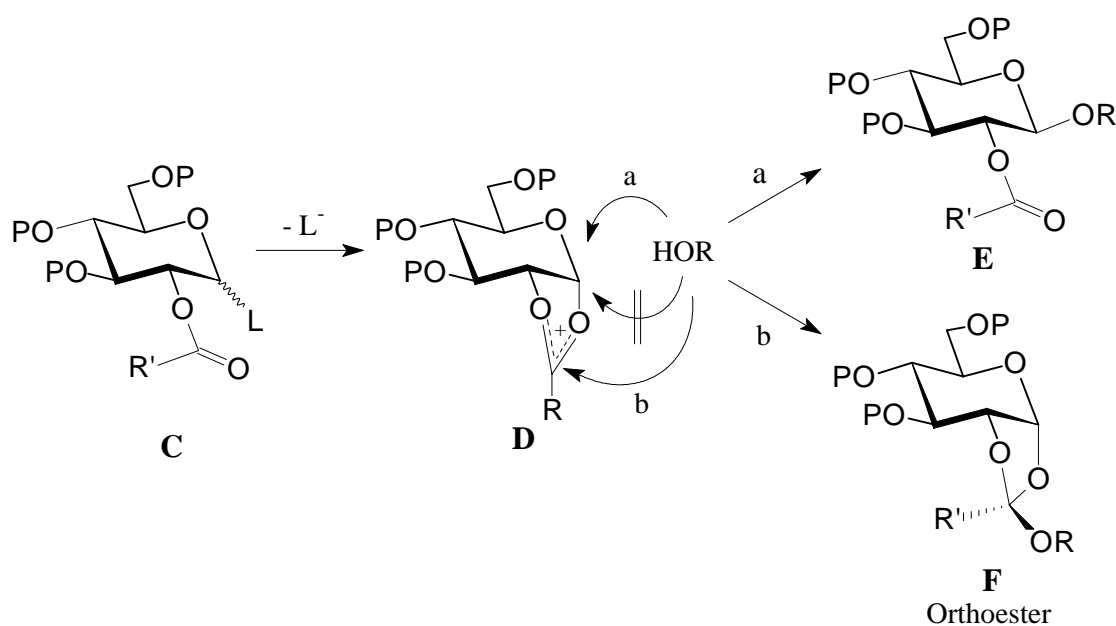
Schema 1. Prinzip der Glycosid-Synthese.

Das Problem der *Stereoselektivität* einer Glycosylierung resultiert aus der Tatsache, daß im Verlauf der Reaktion am anomeren C-Atom des Glycosyl-Donors ein neues, asymmetrisches Zentrum generiert wird. In Schema 1 wird dies durch die beiden möglichen Produkte  $\alpha\text{-B}$  und  $\beta\text{-B}$  verdeutlicht. Für den relativen Anteil ihrer Bildung ist hierbei die Substitution in 2-Stellung von entscheidender Bedeutung, wobei im Falle



einer 2-*O*-Alkyl-Substitution (z. B. Benzyl, Allyl) auf Grund des anomeren Effektes das thermodynamisch stabilere  $\alpha$ -**B** oftmals bevorzugt entsteht.<sup>[51]</sup>

Selektiv zu einem  $\beta$ -Produkt **E** gelangt man, wenn zum Schutz von *O*-2 eine Estergruppe eingesetzt wird (Schema 2).<sup>[51]</sup> Diese vermag das nach Aktivierung von Donor **C** entstehende Carbokation durch *Nachbargruppenbeteiligung* zu stabilisieren, so daß ein cyclisches Carboxoniumion **D** resultiert. Der Alkohol kann nun nur von der Oberseite in Richtung des  $\beta$ -Produktes **E** angreifen (Weg a), wohingegen die  $\alpha$ -Seite nicht zugänglich ist. Auf Grund des ambidenten Charakters der cyclischen Zwischenstufe **D** kann allerdings der durch Angriff des Alkohols auf das verbrückende C-Atom entstehende Orthoester **F** resultieren (Weg b).



Schema 2. Einfluß der Nachbargruppenbeteiligung auf die Glycosylierung.

$R' = \text{Me, Ph, } t\text{Bu, etc.}$

Das bis heute noch ungelöste Problem, allgemein gültige Reaktionsbedingungen für Oligosaccharid-Synthesen zu finden, ist vor allem auf die schwer einzuschätzende Reaktivität der Glycosylierungspartner zurückzuführen, die durch die verwendeten Schutzgruppen sowie durch konformative und sterische Faktoren beeinflusst wird. Deshalb wurden im Verlauf der letzten Jahre eine große Anzahl an Glycosylierungs-

varianten entwickelt, die sich im Normalfall durch die Abgangsgruppe L und den verwendeten Aktivator unterscheiden.<sup>[51,52]</sup> Eine Übersicht der Kombinationen, mit denen in vielen Fällen gute und vor allem reproduzierbare Ergebnisse erzielt wurden, ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab. 1. Beispiele für Donor/Aktivator-Systeme in der Glycosid-Synthese.

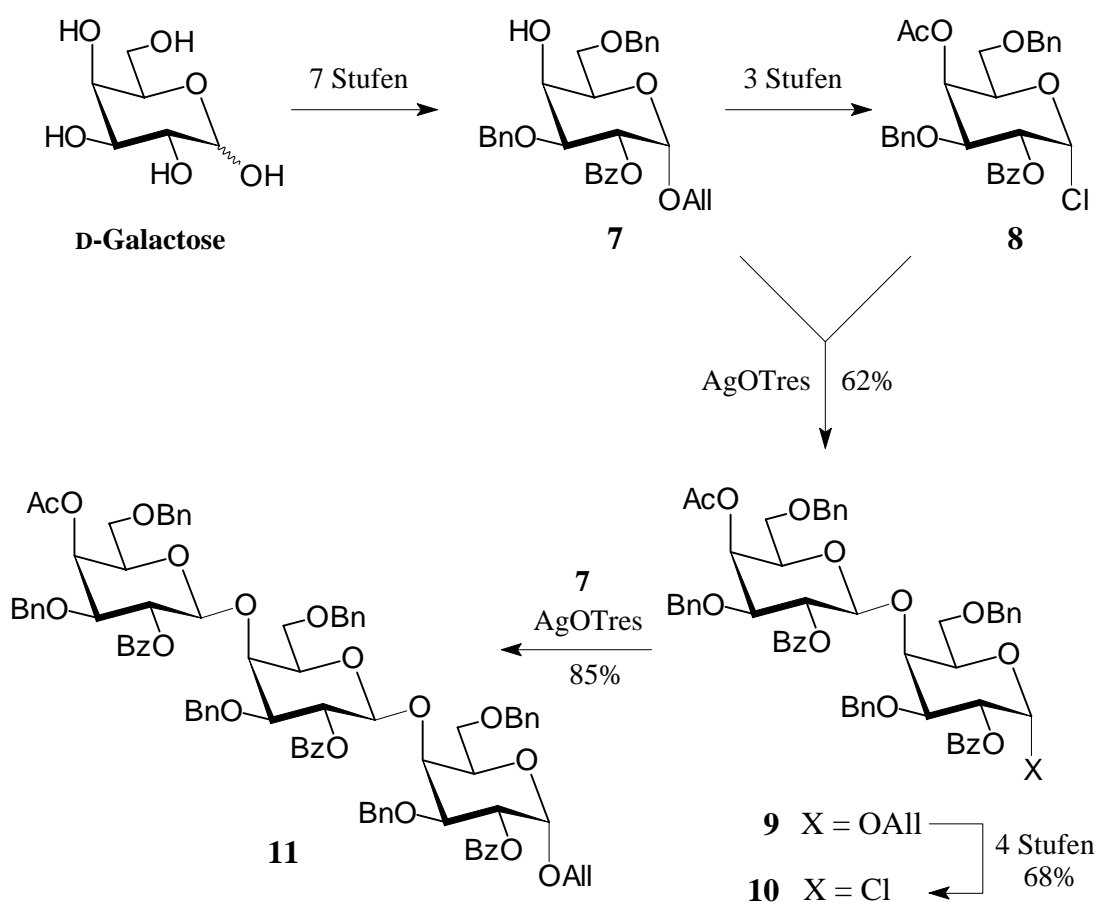
Anomere Abgangs- gruppe L des Glycosyl-Donors	Aktivierung	Literatur
Cl, Br	Ag(I)-Salze, Hg(II)-Salze, Bu <sub>4</sub> NBr	[53-58]
F	SnCl <sub>2</sub> /AgClO <sub>4</sub> bzw. AgOTf, Cp <sub>2</sub> HfCl <sub>2</sub> / AgClO <sub>4</sub> bzw. AgOTf	[43],[59] [60]
OC(NH)CCl <sub>3</sub>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , TMSOTf	[61],[62]
OAc	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , SnCl <sub>4</sub> , TMSOTf	[63-65]
SR	MeOTf, DMTST, NIS/TfOH	[66-70]
S(O)Ph	Tf <sub>2</sub> O, TfOH	[71],[72]

Weiterhin haben in den letzten Jahren enzymatische Synthesen an Bedeutung gewonnen.<sup>[73]</sup> Hierbei werden im Normalfall vollständig ungeschützte Akzeptoren eingesetzt, die entweder durch Glycosidasen oder Glycosyltransferasen glycosyliert werden, wobei die Regio- und Stereoselektivität der Verknüpfung von den eingesetzten Enzymen abhängig ist. Die Möglichkeit, auf eine aufwendige Schutzgruppenchemie verzichten zu können, ist somit als größter Vorteil der enzymatischen Umsetzungen anzusehen. Nachteilige Faktoren sind dagegen die oftmals schwierige Zugänglichkeit und die hohen Kosten der benötigten Enzyme sowie Probleme bei der Verwendung von Oligosaccharid-Donoren bzw. -Akzeptoren. Vielversprechender ist dagegen der chemoenzymatische Syntheseansatz,<sup>[73c,74]</sup> bei dem in Fällen, in denen durch "klassische" Methoden nur unbefriedigende Ergebnisse erzielt werden können, enzymatische Glycosylierungen von auf chemischen Wege hergestellte Substraten Anwendung finden.

## 4.2 Bisherige Synthesen $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide

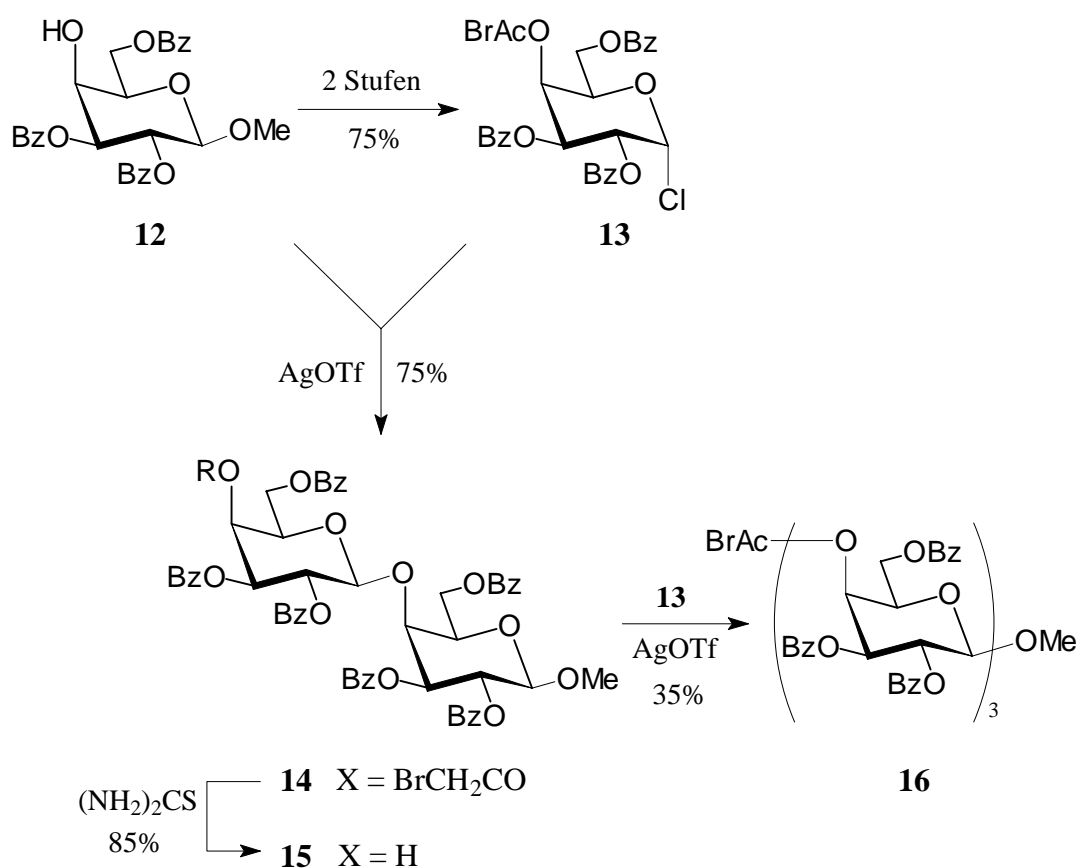
Primäres Ziel einer Vielzahl der bisher durchgeführten Synthesen war vor allem das  $\beta$ -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 4)-D-Galp-Disaccharid, da dieses Strukturelement sowohl im Bereich der von Pflanzen verwendeten Biopolymere (Agar, D-Galactane, siehe Kapitel 2) als auch in Glycokonjugaten<sup>[75]</sup> verbreitet ist. Nachdem derart verknüpfte Disaccharide oftmals als Komponenten einer Mischung aus Regioisomeren<sup>[76]</sup> bzw. Anomeren<sup>[77]</sup> anfielen, wurden darüber hinaus auch verschiedene stereoselektive<sup>[78]</sup> – darunter auch enzymatische<sup>[79]</sup> – Synthesen entwickelt. Die auf diesen Wegen zugänglichen Verbindungen sind allerdings im Normalfall auf Grund ihres Schutzgruppenmusters nicht für den Aufbau höherer Galactooligosaccharide geeignet, da dieser einen selektiven Schutz der terminalen 4-OH-Gruppe zur Kettenverlängerung erfordert.

Ein Verfahren zur Synthese eines Trisaccharids wurde zuerst von Schuerch entwickelt.<sup>[80]</sup> Der hier verwendete Akzeptor **7** (Schema 3) zeichnet sich durch den Einsatz von Benzylgruppen in den Positionen 3 und 6 aus, um auf diese Art den reaktivitätssteigernden Einfluß von Alkylsubstituenten<sup>[51d,81]</sup> zu nutzen. Die anschließende Kopplung mit dem Galactosyl-Chlorid **8** unter Aktivierung mit Silbertresylat (AgOTres, AgOSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) verlief in befriedigenden Ausbeuten (62%) zum Disaccharid **9**. Für die Synthese des Trisaccharids **11** wurde daraufhin **9** zu dem Disaccharid-Donor **10** umgesetzt, da ein selektives Freisetzen der 4-OH-Gruppe scheiterte. Die Glycosylierung von **7** lieferte schließlich das Trisaccharid **15** in 85% Ausbeute. Dieser überraschend hohen Ausbeute stehen allerdings einige gravierende Nachteile des Synthesekonzeptes entgegen. Neben der gescheiterten Abspaltung der terminalen 4-OH-Gruppe, die für weitere Umsetzungen jeweils die Generierung von Donoren aus synthetisch wertvollen Oligosacchariden zur Folge hätte, sind weiterhin äußerst aufwendige Schutzgruppenoperationen und insgesamt ein hoher präparativer Aufwand erforderlich, so daß dieser Weg insgesamt zeitaufwendig und unergiebig erscheint.



Schema 3. Generierung des Trisaccharids **11** nach Schuerch.<sup>[80]</sup>

Basierend auf diesen Erfahrungen stellte deshalb Kováč<sup>[82]</sup> ein alternatives Konzept vor, das unter Verwendung eines möglichst einheitlichen Schutzgruppenprofils durch konsequenten Einsatz von Benzoylgruppen einen einfacheren Zugang ermöglichen sollte. Dazu wurde Akzeptor **12**, der in lediglich zwei Stufen aus D-Galactose zugänglich ist, durch zwei weitere Umwandlungen in das Chlorid **13** überführt (Schema 4). Zum Schutz der 4-Position wurde in diesem Fall die Bromacetylgruppe (BrCH<sub>2</sub>CO) gewählt, die sich in Gegenwart anderer Estergruppen selektiv durch Thioharnstoff entfernen lässt.<sup>[83]</sup>



Schema 4. Synthese von Trisaccharid **16** nach Kováč.<sup>[82]</sup>

Die Kondensation der beiden Verbindungen unter Aktivierung mit Silbertriflat (AgOTf) ergab das gewünschte  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Disaccharid **14** in guter Ausbeute (74%, Schema 4). Die nachfolgende Glycosylierung des nach der Abspaltung der Bromacetylgruppe erhaltenen Akzeptors **15** mit Donor **13** offenbarte jedoch den negativen elektronische Einfluß der Esterschutzgruppen, so daß Trisaccharid **16** in lediglich 35% Ausbeute erhalten werden konnte.

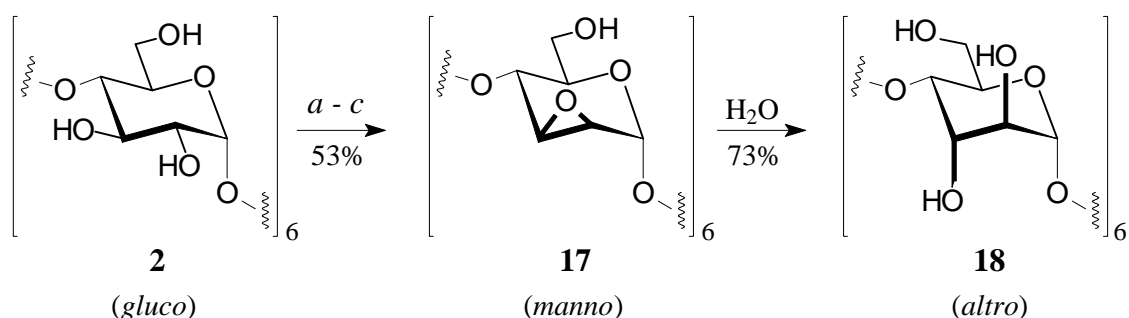
Die hier vorgestellten Synthesen der Trisaccharide **11** und **16** verdeutlichen eindrucksvoll, daß keines der Konzepte zufriedenstellend auf die Generierung höherer  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide anwendbar ist. Somit steht die Entwicklung eines möglichst kurzen Zuganges zu diesen Verbindungen durch Minimierung der Schutzgruppenmanipulationen und Verwendung effizienter Glycosylierungsverfahren noch aus.

### 4.3 Konzepte zur Generierung neuer cyclischer Oligosaccharide

Das große Interesse, daß den cyclischen Oligosacchariden entgegengebracht wird, hat zu einer Vielzahl erfolgreicher Synthesen von neuen Vertretern dieser Verbindungsklasse geführt.<sup>[42,45]</sup> Nach den Pionierarbeiten von Ogawa, die in der Totalsynthese des  $\alpha$ -Cyclodextrins **2**<sup>[43]</sup> ihren ersten Höhepunkt erlebten, wurden im Verlauf der letzten Jahre eine stetig wachsende Anzahl nicht-natürlicher Analoga zugänglich gemacht. Für deren chemische Synthese fanden verschiedene Konzepte Anwendung:

a) ausgehend von den natürlichen Cyclodextrinen:

$\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Cyclodextrin-Analoga, deren Kohlenhydrat-Einheiten eine abweichende Konfiguration aufweisen, lassen sich in manchen Fällen direkt aus den Cyclodextrinen gewinnen. Die Gruppe um Fujita entwickelte beispielsweise eine Synthese des  $\alpha$ -Cycloaltrins **18**,<sup>[48b]</sup> in der das all-*manno*-Epoxid **17** in einer vierstufigen Reaktionsfolge aus dem  $\alpha$ -CD **2** generiert wurde (Schema 5). Die Öffnung aller Epoxidgruppen von **17** durch Kochen in Wasser verlief anschließend äußerst selektiv in Richtung das *altro*-konfigurierten **18**, das zudem in einer ausgezeichneten Ausbeute (73%) erhalten werden konnte.

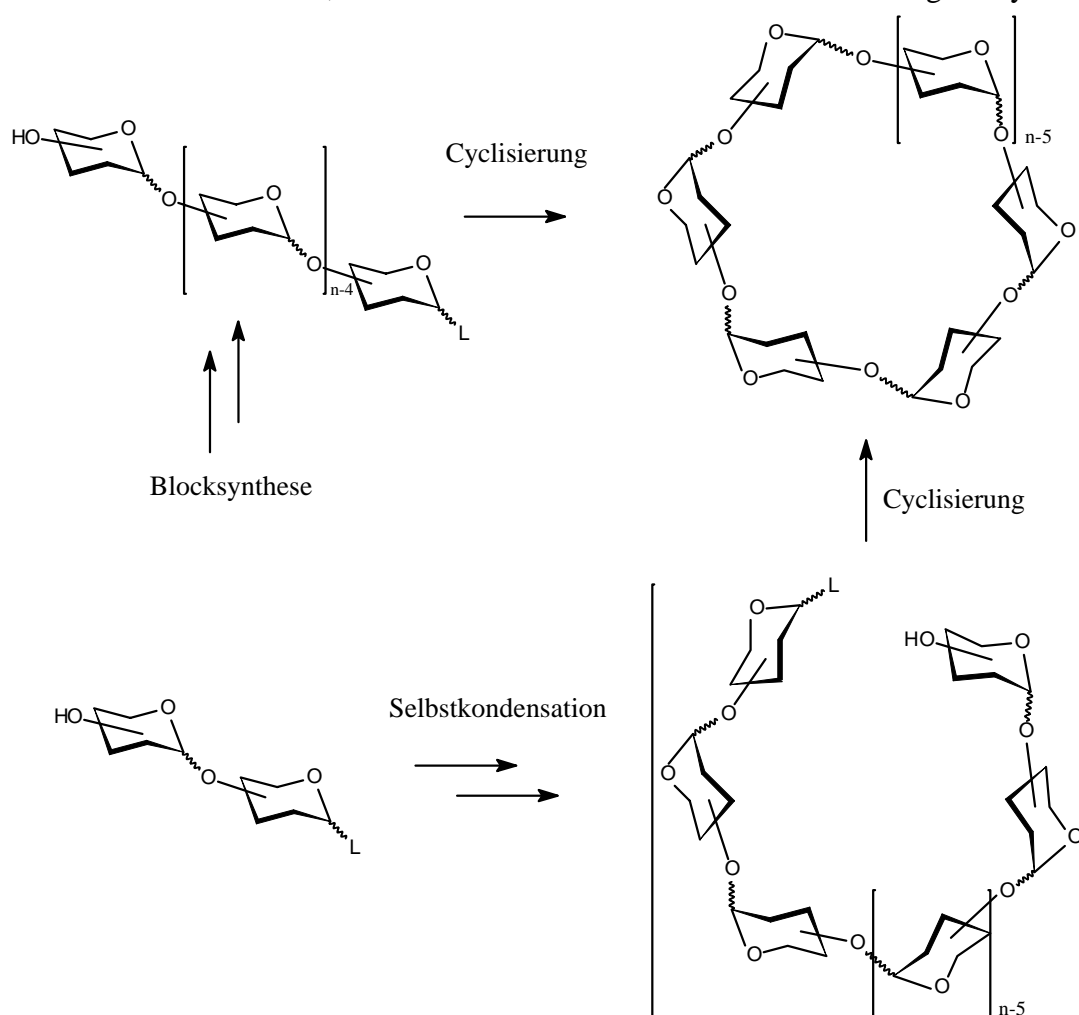


Schema 5. Generierung des  $\alpha$ -Cycloaltrins **18**.

(a)  $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ ; (b) 1.  $\text{NaH}$ , 2.  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ ; (c)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ .

## b) Cyclisierung linearer Vorläufer

Im Normalfall besteht leider keine Möglichkeit, für die Synthese eines Zielmoleküls auf die natürlichen Cyclodextrine zurückgreifen zu können. So existieren selbst für  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Analoga oftmals keine Methoden, die Konfiguration gezielt zu modifizieren. Zudem müssen Cyclooligosaccharide mit abweichendem Verknüpfungsmuster, wie z.B. das  $\alpha$ -Cyclogalactin **5**, grundsätzlich aus linearen Vorläufern aufgebaut werden, die sowohl eine freie OH-Funktion als auch eine anomere Abgangsgruppe aufweisen. Zu deren Cyclisierung wurden bisher zwei Strategien erfolgreich verwendet (Schema 6): I.) Verwendung eines linearen Oligosaccharids entsprechender Länge und II.) Nutzung von kürzeren Monomeren, die in situ zunächst kondensieren und nachfolgend cyclisieren.



Schema 6. Strategien zum Aufbau cyclischer Oligosaccharide aus linearen Vorstufen.

$n$  = Anzahl der Kohlenhydrat-Einheiten.

Eine Vielzahl der Cyclodextrin-Analoga konnten nach dem ersten Ansatz synthetisiert werden, wobei die benötigten linearen Oligosaccharide zunächst blockweise aus Di- bzw. Trisaccharid-Einheiten aufgebaut wurden. Beispiele hierfür sind vor allem die Arbeiten von Ogawa, der nach der schon erwähnten Synthese der natürlichen Cyclodextrine ( $n = 6$  und  $8$ )<sup>[43,44]</sup> auch ihre *manno*-Isomere unterschiedlicher Ringgröße ( $n = 5, 6, 7$  und  $8$ )<sup>[47]</sup> zugänglich machte. Weiterhin wurden auf diesem Wege auch verschiedene Analoga mit abweichendem Verknüpfungsmuster erhalten. Diese beinhalten beispielsweise neben den aus D-Glucose aufgebauten,  $\beta$ -(1→3)-<sup>[84]</sup> bzw.  $\beta$ -(1→6)-verknüpften Verbindungen<sup>[85]</sup> auch cyclische Oligosaccharide, in denen  $\alpha$ -(1→4)-verknüpfte L-Rhamnose-Einheiten<sup>[86]</sup> vorliegen.

Die Kondensations/Cyclisierungs-Methode wurde bisher vor allem von der Gruppe um Stoddard genutzt. Durch Verwendung von Disaccharid-Monomeren konnten so verschiedene,  $\alpha$ -(1→4)-verknüpfte Cyclooligosaccharide erhalten werden, die alternierend aus D- und L-Mannose,<sup>[87]</sup> D- und L-Rhamnose<sup>[87]</sup> bzw. D-Mannose und L-Rhamnose<sup>[88]</sup> aufgebaut sind. Weiterhin wurde die Cyclooligomerisierung von Di- und Trisacchariden dazu genutzt, neben den schon erwähnten, aus  $\beta$ -(1→3)-verknüpften D-Glucose-Einheiten aufgebauten Cyclooligosacchariden<sup>[89]</sup> auch die  $\alpha$ -(1→6)-verknüpften Analoga zu erhalten.<sup>[90]</sup> Schließlich sind cyclische Verbindungen, die aus  $\beta$ -verknüpften D-Galactofuranosen bestehen, unter Verwendung von Mono-, Di- und Trisaccharid-Monomeren zugänglich gemacht worden.<sup>[91]</sup>



## 5 Problemstellung

$\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte Galactooligosaccharide sind in vielerlei Hinsicht interessante Syntheseziele. So ist über die dreidimensionale Struktur der  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-D-Galactane nur wenig bekannt, obwohl diese Polymere von einigen Pflanzen als Hauptkomponente der Zellwand genutzt werden. Da diese Biomoleküle nur schwierig in Reinform und definierter Größe zu isolieren sind, könnte eine synthetische Generierung von entsprechenden Oligosacchariden die Basis für eine eingehende Untersuchung ihrer physikalischen und strukturellen Eigenschaften bilden.

Weiterhin lassen die aus  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpften D-Galactose-Einheiten aufgebauten Analoga der Cyclodextrine interessante Eigenschaften hinsichtlich ihres Komplexierungsverhaltens erwarten. Für eine angestrebte Totalsynthese dieser neuen Cyclooligosaccharide werden deshalb geeignete lineare Monomere benötigt, die eine anschließende Cyclisierung ermöglichen.

Bisher existieren allerdings keine tragfähigen Konzepte zum Aufbau  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide, die diese Verbindungen einfach und effektiv zugänglich machen. Als Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit sind deshalb zu nennen:

- Entwicklung von effizienten Kopplungsbedingungen für die Glycosylierung der bekanntermaßen inreaktiven 4-OH-Gruppe der D-Galactose zunächst auf Disaccharid-Ebene.
- Überprüfung der Leistungsfähigkeit der erarbeiteten Methoden hinsichtlich des Aufbaus  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide.
- Generierung von 4-OH-freien Oligosacchariden mit anomerer Donorfunktion als Ausgangspunkt für die Synthese cyclischer Derivate.
- Freisetzen der ungeschützten Stammverbindungen als Modellsubstanzen für  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfte D-Galactane.