

II Ergebnisse

1 β -(1→4)-verknüpfte Galactodisaccharide: Effektive Synthesen durch Feinabstimmung von Donor- und Akzeptor-Reaktivitäten

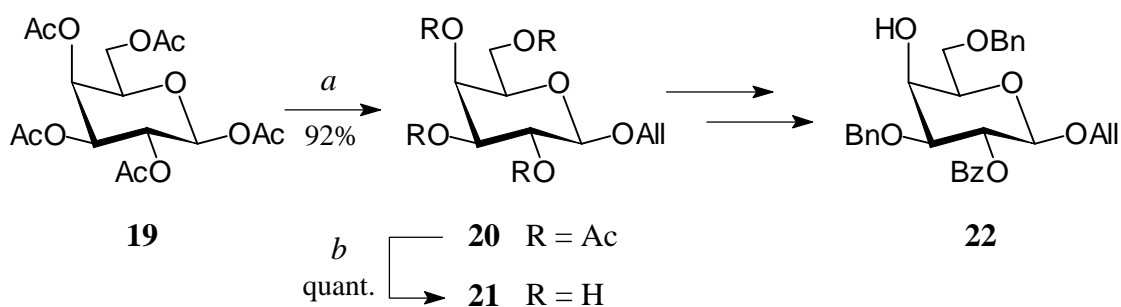
Um einen möglichst einfachen und mit hohen Ausbeuten verlaufenden Aufbau β -(1→4)-verknüpfter Galactodisaccharide zu ermöglichen, wurde zunächst versucht, durch Variation sowohl gängiger Donortypen als auch verschieden substituierter Akzeptoren effektive Kombinationen zu ermitteln. Diese wurden anschließend dazu benutzt, differenziert geschützte Disaccharide bereitzustellen, die sich auf Grund einer selektiv entfernbaren 4-OH-Schutzgruppe als Bausteine für die spätere Oligosaccharid-Synthese eignen.

1.1 Synthese eines differenziert geschützten Akzeptors

Die Evaluation verschiedener Glycosylierungspartner für den Aufbau β -(1→4)-verknüpfter Galactodisaccharide erforderte zunächst die Synthese eines 4-OH-freien Akzeptors, der als Referenz für die Effektivität unterschiedlicher Donortypen dienen sollte.

(1,2) Als Ausgangsverbindung wurde hierfür das Allyl- β -D-galactopyranosid (**21**)^[92] genutzt, das durch eine modifizierte Synthese aus Galactose-pentaacetat **19**^[93] über das Tetraacetat **20** in guten Ausbeuten erhalten wurde (Schema 7). Ausschlaggebend für die Wahl des Allyl-Aglycons war hierbei die Existenz einer Reihe von Methoden,^[94] die eine selektive Abspaltung dieser Gruppe und somit eine spätere Funktionalisierung am anomeren Zentrum ermöglichen.

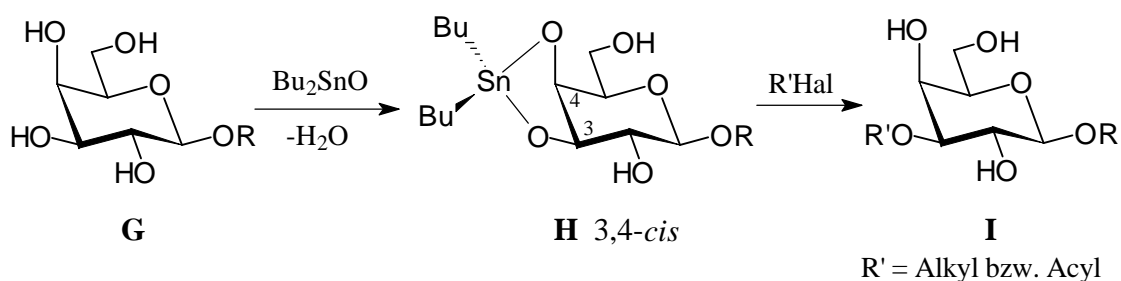
Das Substitutionsmuster des Akzeptors wurde so gewählt, daß es den Anforderungen der angestrebten Oligosaccharid-Synthese möglichst genau entsprechen sollte. Um eine spätere β -Verknüpfung zu gewährleisten, war daher die Nutzung eines nachbargruppenaktiven Benzoylestere in 2-Stellung erforderlich, während *O*-Benzyl-Reste in



Schema 7. Zugang zum Allyl- β -D-galactopyranosid (**21**). (a) 1. HBr/AcOH, CH₂Cl₂;
2. AlOH, Ag₂CO₃, CH₂Cl₂.

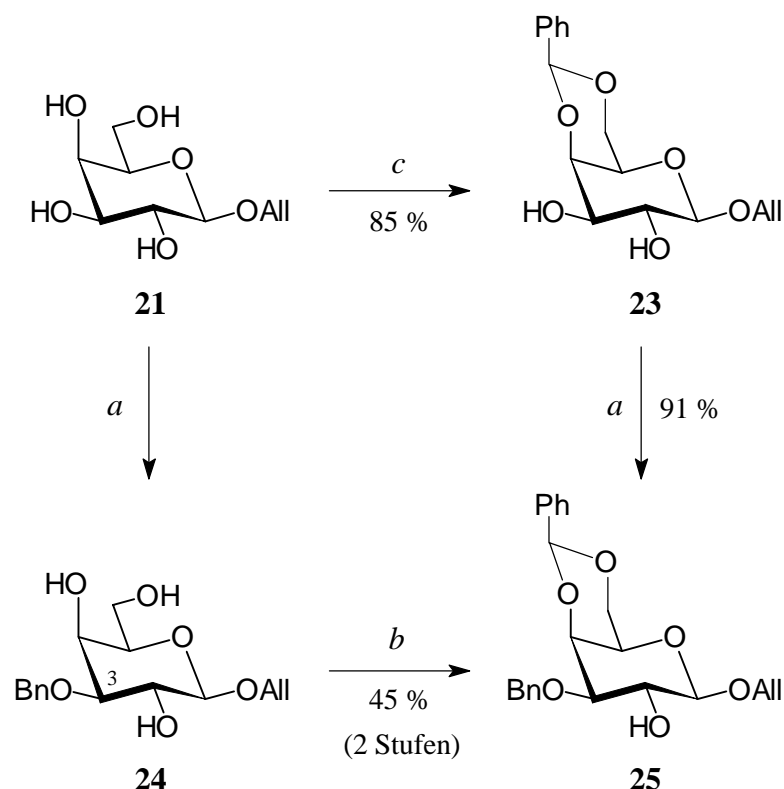
den Positionen 3 und 6 bekanntermaßen die Reaktivität sowohl von Glycosyl-Donoren als auch -Akzeptoren erhöhen.^[81] Dementsprechend resultierte als primäres Synthesziel das 4-OH-freie Allylgalactosid **22** (Schema 7).

Für die Generierung des gewünschten Schutzgruppenmusters wurde angestrebt, die unterschiedlichen, aber unter vielen Reaktionsbedingungen oft ähnlich reaktiven Hydroxylgruppen durch eine möglichst kurze Folge regioselektiver Reaktionen zu differenzieren. Hierfür haben sich, insbesondere im hier vorliegenden Fall der *D-galacto*-Konfiguration, verschiedene, auf der Bildung zinnorganischer Intermediate basierende Methoden als sehr effizient erwiesen.^[95] So entsteht z.B. bei der Reaktion eines OH-freien Galactosids **G** mit Dibutylzinnoxid (Bu₂SnO) das Stannyliden-Acetal **H** auf Grund der *cis*-Anordnung der Hydroxylgruppen bevorzugt in 3,4-Stellung (Schema 8). Die anschließende Alkylierung erfolgt im Normalfall mit guter Regioselektivität an dem equatorialen Sauerstoffatom:



Schema 8. Regioselektive Alkylierung bzw. Acylierung von β -D-Galactosiden über 3,4-*cis*-Stannyliden-Acetale.^[95]

- (3) Analog zu literaturbekannten Umsetzungen^[95,96] wurde deshalb zunächst das Allyl- β -D-galactopyranosid (**21**) mit Dibutylzinnoxid in das entsprechende Stannyliden-Derivat übergeführt (Schema 9). Die anschließende Alkylierung mit Benzylbromid unter Zugabe von Tetrabutylammoniumbromid (Bu_4NBr) lieferte den Benzylether **24**, der allerdings nach säulenchromatographischer Trennung des erhaltenen Reaktionsgemisches noch teilweise durch Nebenprodukte verunreinigt war. Das Rohprodukt (51%) wurde deshalb anschließend direkt zum 2-OH-freien Benzyliden-Derivat **25** umgesetzt, um an dieser
- (5a) Stelle die nachfolgende Einführung der Benzoylgruppe zu ermöglichen. Nach Lösen in geringen Mengen DMF und Zugabe von Benzaldehyd-dimethylacetal und *p*-Toluolsulfonsäure (TsOH) wurde die Reaktion bei 60 °C und 50 mbar (Entfernung des entstehenden Methanols) durchgeführt.^[97] Dies lieferte die 4,6-*O*-Benzyliden-Verbindung **25**, die in 45proz. Ausbeute (ausgehend von **21** über 2 Stufen) in der Form farbloser Kristalle isoliert werden konnte.

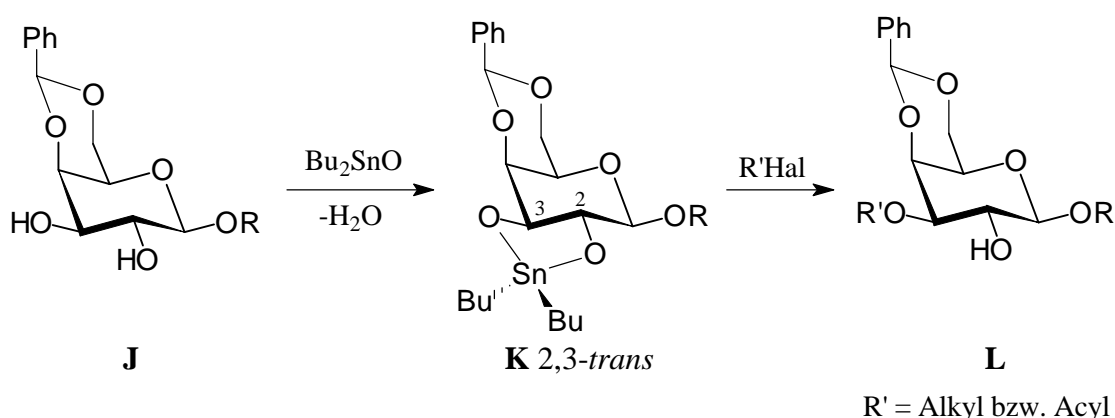


Schema 9. Regioselektive Benzylierung der Galactoside **21** und **23**.

(a) 1. Bu_2SnO , Toluol; 2. BnBr , Bu_4NBr ; Toluol; (b) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, TsOH, DMF; (c) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, TsOH, CH_3CN .

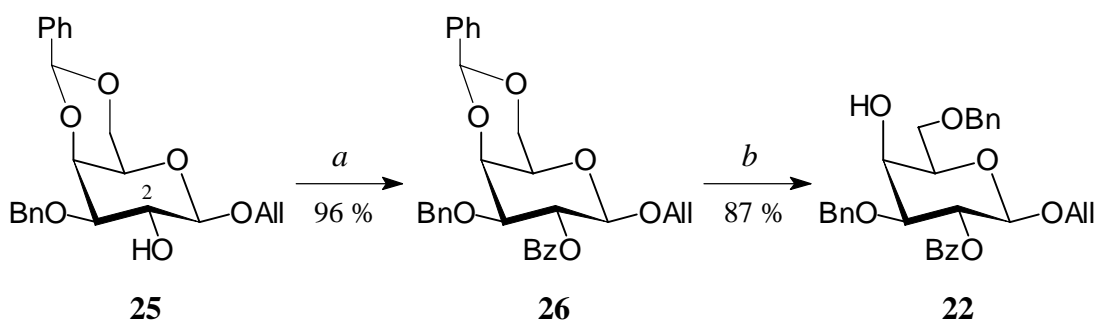
Die im ersten Reaktionsschritt erfolgte regioselektive Benzylierung der 3-OH-Gruppe zeigte sich nun eindeutig im ^{13}C -NMR-Spektrum von **25**, da hier das C-3-Signal einen für Alkylierungen typischen Tieffeld-Shift im Vergleich zu dem unsubstituierten **21** aufweist.

- (4) Eine deutlich höhere Gesamtausbeute konnte dagegen für die umgekehrte Reaktionsfolge erreicht werden (Schema 9). Das Allyl- β -D-galactopyranosid (**21**) wurde zunächst zur Benzyliden-Verbindung **23** umgesetzt, wobei in diesem Fall die Reaktion in Acetonitril bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Kristallisation ergab schließlich **23**, isolierbar als farblose Nadeln in 85proz. Ausbeute.
- (5b) Die anschließende Benzylierung des durch Reaktion mit Dibutylzinnnoxid generierten Stannyliden-Intermediats, daß sich lediglich in 2,3-Stellung ausbilden kann (**K** in Schema 10, R = All),^[95] führte mit hoher Regioselektivität nahezu ausschließlich zum 3-O-Benzyl-Ether **25**, der in 91proz. Ausbeute erhalten werden konnte. Dies steht in Einklang mit der schon früher gemachten Beobachtung, daß Stannyliden-Acetale, die eine *trans*-Anordnung der Hydroxylgruppen aufweisen, bevorzugt an dem Sauerstoff mit benachbarten axialem Substituenten angegriffen werden.^[95,98]



Schema 10. Regioselektivität der Alkylierung bzw. Acylierung von *trans*-konfigurierten 2,3-Stannyliden-Acetalen.^[95,98]

- (6) Zur Einführung des für die gewünschte Nachbargruppenbeteiligung notwendigen Benzylesters in 2-Stellung wurde anschließend **25** mit Benzoylchlorid in einem Dichlormethan/Pyridin-Gemisch umgesetzt (Schema 11). Die durch *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP) katalysierte Reaktion lieferte das vollständig geschützte **26** (96%), das in kristalliner Form erhalten wurde.



Schema 11. Synthese von Akzeptor **22**.

(a) BzCl, Py, DMAP, CH₂Cl₂; (b) NaBH₃CN, HCl/Et₂O, THF.

- (7) Die Generierung des gewünschten Schutzgruppenmusters wurde abschließend durch die reduktive Öffnung des Benzyliden-Acetals von **26** erreicht. Die Umsetzung mit Natriumcyanoborhydrid und salzsaurem Diethylether nach Garegg^[99] führte mit hoher Regioselektivität zum 6-*O*-Benzyl-Ether **22** (87%), so daß der gewünschte Akzeptor **22**, ausgehend vom Allyl-β-D-galactopyranosid (**21**), nunmehr in vier Reaktionsstufen mit einer ausgezeichneten Gesamtausbeute von 65% zugänglich ist.

1.2 Glycosylierungen des Modellakzeptors

Auf der Suche nach effizienten Glycosylierungssystemen für die Synthese β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide sollten zunächst verschiedene Glycosyl-Donoren mit Akzeptor **22** zur Reaktion gebracht werden, um so aus der großen Anzahl bekannter Donortypen und Aktivierungsmethoden die effektivsten Kombinationen auswählen zu können. Dazu wurden zunächst die literaturbekannten Donoren **27** - **32** (Abbildung 8) synthetisiert.^[100]

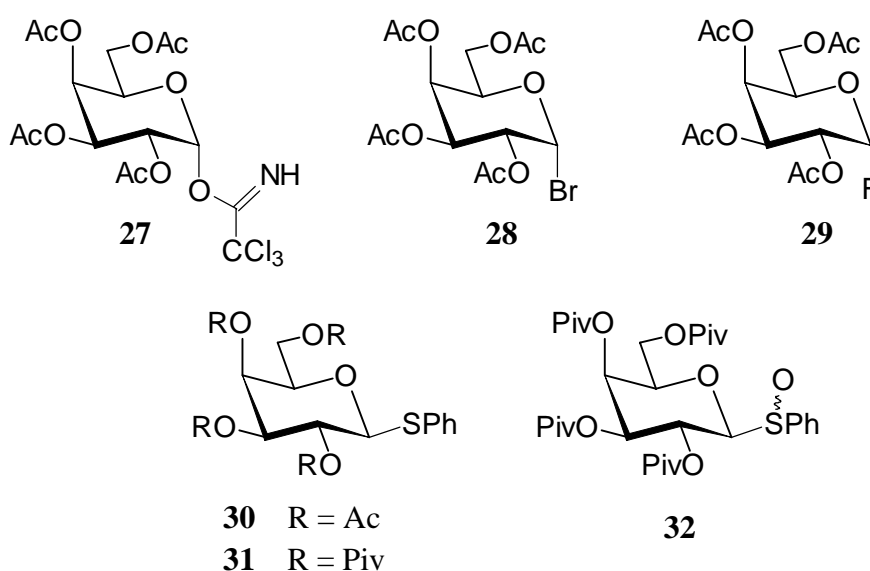
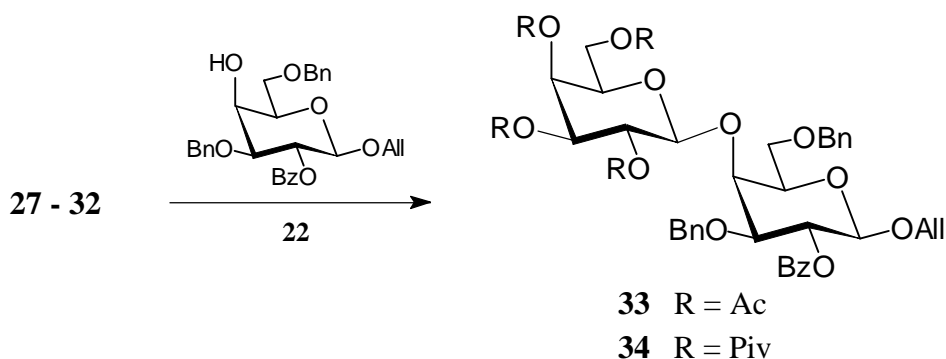


Abb. 8. In den Modellglycosylierungen verwendete peracylierte Donoren **27** - **32**.^[100]

Die Ergebnisse der anschließenden Glycosylierung von Akzeptor **22** unter Verwendung verschiedener Aktivierungsmethoden zu den Disacchariden **33** bzw. **34** sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tab. 2. Ergebnisse der Glycosylierung von Akzeptor **22**.

Eintrag	Versuch	Donor	Aktivierung ^[a]	Disaccharid	Ausbeute [%]
1		27	TMSOTf ^[b]	33	-- ^[j]
2		28	Hg(CN) ₂ ^[c]	33	36
3		29	SnCl ₂ /AgOTf ^[d]	33	25
4		29	Cp ₂ HfCl ₂ /AgOTf ^[e]	33	29
5		30	NIS/AgOTf ^[f]	33	19
6		30	DMTST ^[g]	33	-- ^[j]
7	(8)	30	MeOTf ^[h]	33	41 ^[k]
8	(9a)	31	MeOTf ^[h]	34	48
9	(9b)	32	Tf ₂ O ^[i]	34	56

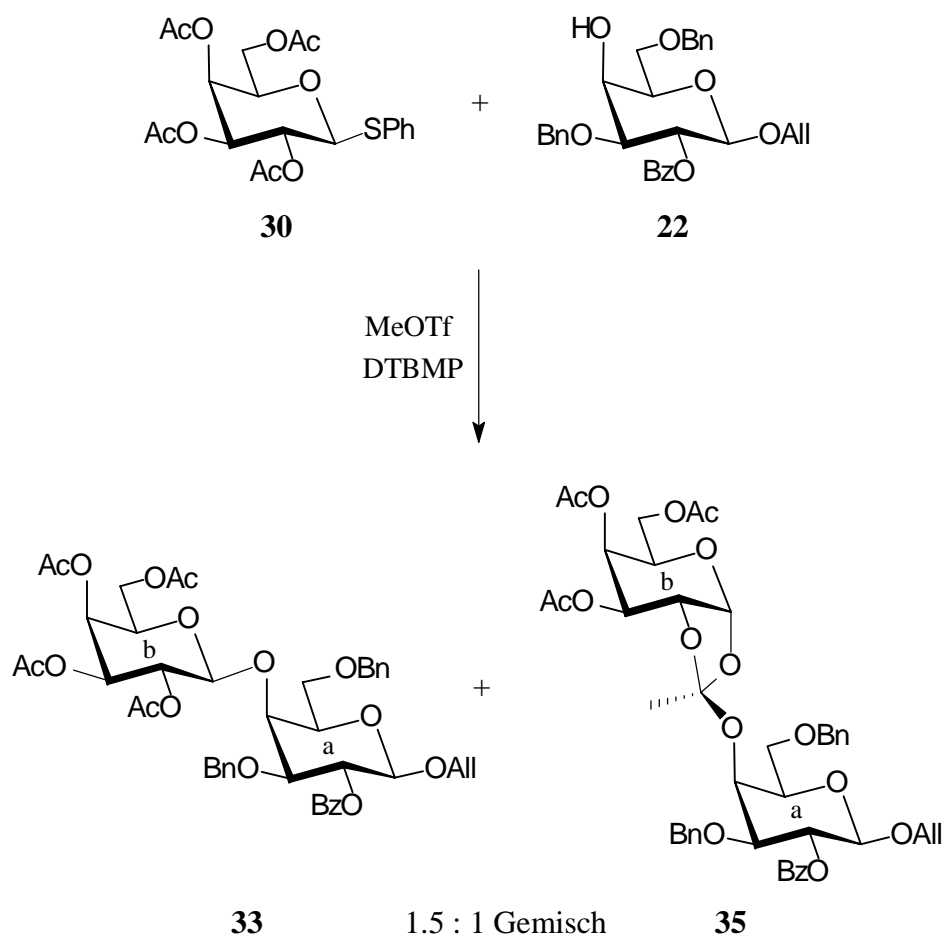
^[a] Reaktionsbedingungen: CH₂Cl₂, MS 4Å, Argon-Atmosphäre. – ^[b] -20 °C, 1 h. – ^[c] CH₃CN, MS 3Å, RT, 2 h. – ^[d] -10 - 0 °C, 3 h. – ^[e] 2,6-Lutidin; -30 °C - RT, 3 h. – ^[f] -20 °C - RT, 16 h. – ^[g] DTBMP, 0 °C, 2 h. – ^[h] DTBMP, RT, 16 h. – ^[i] DTBMP, -60 - 0 °C, 1.5 h. – ^[j] Akzeptor **22** wurde quantitativ zurückgewonnen. – ^[k] Als 1.5:1 Mischung mit dem entsprechenden Orthoester **35**; Ausbeute nach Kristallisation: 33%.

Bei Verwendung des Trichloracetimidats **27** und Aktivierung mit Trimethylsilyltriflat (TMSOTf)^[62] konnte durch DC-Kontrolle des Reaktionsverlaufes einzig die Zersetzung des Donors detektiert werden; demzufolge wurde der Akzeptor **22** nahezu quantitativ zurückgewonnen (Eintrag 1). Die Aktivierung des Bromids **28** mit

Quecksilber(II)cyanid^[56] und des Fluorids **29** mit Zinn(II)chlorid/Silbertriflat^[59b] (SnCl₂/AgOTf) bzw. Hafnocendichlorid/Silbertriflat^[60b,c] (Cp₂HfCl₂/AgOTf) lieferte das gewünschte Disaccharid **33**, wenn auch in mäßigen Ausbeuten (Einträge 2 - 4). Dies ist im Falle des Bromids **28** erneut auf die konkurrierende Zersetzung des Donors zurückzuführen, während bei Verwendung des Fluorids **29** trotz beträchtlicher Mengen an Donor und Akzeptor im Reaktionsgemisch nach der angegebenen Reaktionszeit kein detektierbarer Fortgang der Glycosylierung zu erkennen war. Wurde Thioglycosid **30** mit *N*-Iodsuccinimid/Silbertriflat^[70] (NIS/AgOTf) oder Dimethyl(methylthio)sulfoniumtriflat^[68,69] (DMTST) aktiviert (Einträge 5 und 6), konnte auch hier nur die weitgehende Zersetzung des Donors beobachtet werden. Bei Verwendung von Methyltriflat^[67,68] (MeOTf, Eintrag 7) und Zugabe von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) zeigte die DC-Kontrolle dagegen eine substanzielle Abnahme des Akzeptors unter gleichzeitiger Bildung des Disaccharids **33** an. Die Analyse der NMR-Spektren des nach Säulenchromatographie erhaltenen Produkts ergab jedoch, daß es sich hierbei um ein Gemisch von **33** und dem entsprechenden Orthoester **35** handelte, der durch Angriff der Hydroxylgruppe an das verbrückende C-Atom des Carboxoniumions entsteht (Schema 2, Weg b, S. 12). Die charakteristischen ¹H- und ¹³C-NMR-Signale von Ring b beider Produkte (Schema 12) – aus den Spektren des Gemisches entnommen – sind in Tabelle 3 wiedergegeben, wobei die Strukturzuordnung von Orthoester **35** durch die nachfolgend beschriebene Isolierung des strukturell verwandten Orthoesters **48** bestätigt wurde (siehe Kapitel 1.5).

Tab.3. Charakteristische ¹H- und ¹³C-NMR-Signale und Kopplungskonstanten *J* von Digalactosid **33** und Orthoester **35**.

	1 ^b -H	CH ₃ (¹ H)	C-1 ^b	CH ₃ (¹³ C)	quart. C	<i>J</i> _{1b,2b}	<i>J</i> _{2b,3b}
Digalactosid 33	4.90	1.98-2.15	101.2	20.8	--	7.9	10.6
Orthoester 35	5.90	1.71	98.1	24.0	120.5	4.9	6.5



Schema 12. Orthoester-Bildung bei Verwendung von Thio-Donor **30**.

Das Auftreten von Orthoester-Nebenprodukten ist für Glycosid-Synthesen mehrfach dokumentiert^[51f,82,101-103] und hat für die hier vorliegende Aktivierung von 2-*O*-Acetylgeschützten Thioglycosiden mit MeOTf^[102] sowie im Fall der Aktivierung von Sulfoxiden mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid^[103] (Tf₂O) Präzedenz in der Literatur. Obwohl die Orthoester-Bildung bei 2-*O*-Acyl-Gruppen-tragenden Glycosyl-Donoren, bedingt durch die Ausbildung eines cyclischen 1,2-Acyloxoniumions, einen inhärenten Reaktionsweg darstellt, ist sie nur selten dominierend, denn die Lewis-sauren Aktivierungsbedingungen (z.B. SnCl₂, Hg(CN)₂, etc.) bewirken schon während der Reaktion eine säurekatalysierte Umlagerung der gebildeten Orthoester zum β-Glycosid.^[102,104] Dementsprechend wurde auch in den oben beschriebenen Glycosylierungen Disaccharid **33** in Reinform erhalten, ohne daß Orthoester **35** im

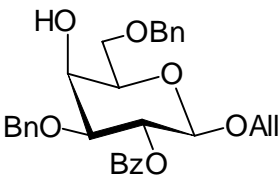
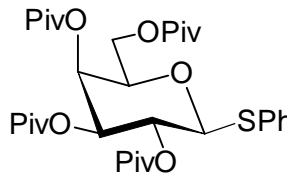
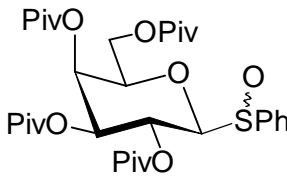
¹H-NMR-Spektrum erkannt werden konnte. Im Falle der Aktivierung von Thioglycosiden durch MeOTf sind durch die Gegenwart einer Pyridin-Base wie DTBMP hingegen aprotische Bedingungen gegeben, so daß Orthoester durchaus beständig sind.

Die unerwünschte Orthoester-Bildung läßt sich unterdrücken, indem man zum Schutz der 2-OH-Gruppe statt des Acetats z. B. die Pivaloylgruppe (*t*BuCO) verwendet,^[105] welche infolge des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylrestes den Angriff des Nucleophils am verbrückenden C-Atom erschwert und somit die β -Glycosid-Bildung unterstützt. Dementsprechend wurde anschließend der perpivaloylierte Thio-Donor **31** zur Glycosylierung von **22** eingesetzt (Eintrag 8, Tabelle 2). Bei ansonsten identischen Reaktionsbedingungen wurde, wie erhofft, in diesem Fall kein Orthoester detektiert, wohingegen Disaccharid **34** in immerhin 48proz. Ausbeute entstand. Das beste Ergebnis konnte schließlich mit dem ebenfalls perpivaloylierten Sulfoxid **32** erreicht werden, dessen Aktivierung mit Tf₂O Disaccharid **34** in einer Ausbeute von 56% zugänglich machte (Eintrag 9).

1.3 Beurteilung der bisherigen Ergebnisse

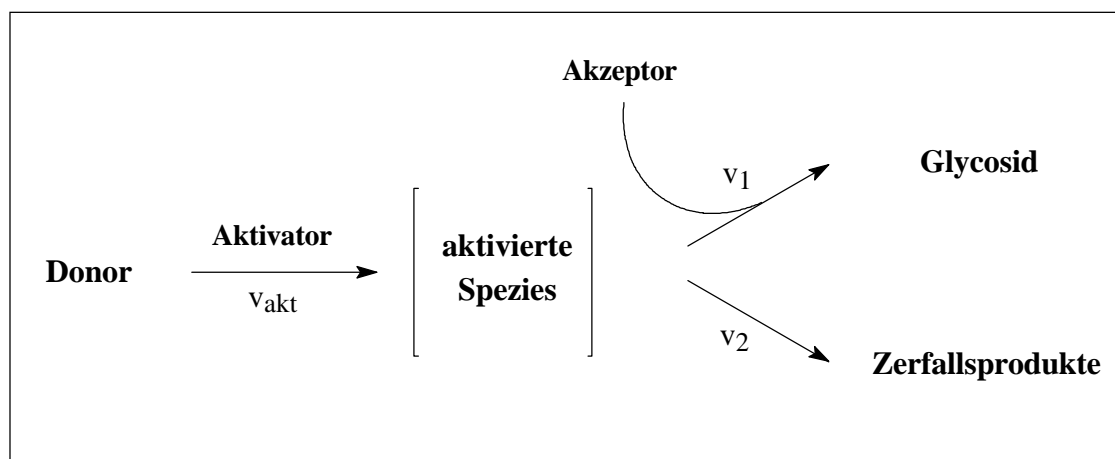
Die Glycosylierung des hinsichtlich seiner 4-OH-Reaktivität ausgesprochen inreaktiven Akzeptors **22** stellt sicherlich ein anspruchsvolles synthetisches Problem dar, das für eine Bewertung der verschiedenen Glycosylierungsmethoden bezüglich eines möglichst breiten Einsatzes herangezogen werden kann. Sucht man nach Faktoren, die für die beobachtete Überlegenheit der Thioglycosid- und Sulfoxid-Aktivierung bestimmend sind, so sind zunächst die deutlichen Unterschiede hinsichtlich Reaktionsbedingungen und -verlauf auffallend (Tabelle 4).

Tab. 4. Reaktionsbedingungen der beiden erfolgreichen Glycosylierungsmethoden.

	 22 Akzeptor	 31 Donoren	 32 Donoren
Aktivierung		MeOTf	Tf ₂ O
Fortschritt der Aktivierung		langsam	vollständig nach 10 min
Reaktionszeit		16 h	1.5 h
Reaktionstemperatur		25 °C	-60 bis 0 °C

Während sich verschiedene Akzeptoren zwanglos nach ihrer *Reaktivität* einordnen lassen, zeigt sich, daß dieser Begriff für die Beschreibung der erfolgreichen Donor/Aktivator-Systeme alleine nicht ausreicht. So stimmen die beiden Verfahren letztendlich nur in ihrem Ergebnis (hohe Ausbeute an Disaccharid) und nicht in dem Weg dorthin überein. Will man daher die jeweiligen Methoden hinsichtlich ihrer *Effektivität* beurteilen, so darf die "Reaktivität" einer Kombination Donor/Aktivator keinesfalls isoliert vom jeweiligen Akzeptor betrachtet werden.

Deshalb sollen im folgenden anhand eines stark vereinfachten Reaktionsschemas, das sich aus Donor, Aktivator, Akzeptor und den Produkten zusammensetzt, die unterschiedlichen Reaktionsverläufe verdeutlicht werden (Schema 13).



Schema 13. Mögliche Reaktionswege einer Glycosylierung.

Zu Beginn einer Glycosylierung wird zunächst ein Donor-Molekül durch den Aktivator in eine aktivierte Spezies überführt, deren genaue Struktur im Normalfall nicht bekannt ist. Für diese besteht nun anschließend die Möglichkeit, entweder mit dem Akzeptor zum gewünschten Glycosid zu koppeln oder andererseits in Richtung nicht näher definierter Zerfallsprodukte abzureagieren. Die Geschwindigkeiten v dieser einzelnen Reaktionsschritte unterscheiden sich für die jeweiligen Glycosylierungsmethoden deutlich und haben letztendlich verschiedene Reaktionsverläufe zur Folge.

Effektive Verfahren für die Glycosylierung inreaktiver Akzeptoren müssen demzufolge zwei Bedingungen erfüllen. Voraussetzung ist zunächst, daß die Bildung des Glycosids gegenüber dem Zerfall bevorzugt ist ($v_1 > v_2$). Darüber hinaus muß allerdings v_1 genügend groß sein, um so eine realistische Reaktionszeit zu ermöglichen. Sind beide Bedingungen erfüllt, so ist die Geschwindigkeit der Aktivierung v_{akt} letztendlich zweitrangig. Beispielsweise werden Sulfoxide schon bei tiefen Temperaturen (-60 °C) effektiv und vergleichsweise schnell durch Tf_2O aktiviert, wobei unter diesen Bedingungen die aktivierte Spezies gegenüber dem Zerfall stabil ist ($v_{akt} > v_1 > v_2$). Dagegen erfolgt die Aktivierung von Thioglycosiden durch $MeOTf$ selbst bei

Raumtemperatur um viele Größenordnungen langsamer, dennoch reagiert auch hier die in niedrigen Konzentrationen vorliegende aktivierte Spezies schneller zum Glycosid ab, als zu zerfallen ($v_1 > v_{akt} > v_2$).

Ineffektive Verfahren lassen sich ebenfalls in zwei Gruppen einteilen. Zunächst handelt es sich hierbei um Glycosylierungsmethoden, in denen zwar sehr schnell die jeweiligen Donoren aktiviert werden, hierzu jedoch eine vergleichsweise hohe Temperatur benötigt wird (-30 bis 0 °C, Thioglycosid-Aktivierung durch DMTST, Trichloracetimidat-Methode, etc.) Dies hat für inaktive Akzeptoren (v_1 ist gering) zur Folge, daß auf Grund der hohen Konzentration an reaktiven Teilchen bei diesen Temperaturen Zerfallsreaktionen dominierend werden ($v_{akt} > v_2 > v_1$). Obwohl also sehr effektiv "reaktive" Spezies generiert werden, korreliert dies nicht notwendigerweise mit hohen Ausbeuten, da auch der Zerfall eines Glycosyl-Donors letztendlich eine, wenn auch unerwünschte, "Reaktion" darstellt.

Demgegenüber verläuft die Fluorid-Aktivierung durch $\text{SnCl}_2/\text{AgOTf}$ bzw. $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgOTf}$ ähnlich langsam wie im Fall der MeOTf -vermittelten Thioglycosid-Aktivierung. Die geringeren Ausbeuten sind jedoch ein Hinweis darauf, daß in diesen Fällen abweichende aktivierte Spezies gebildet werden, die eine Reaktion mit dem Akzeptor deutlich benachteiligen (v_1 verringert sich weiter).

Eine universell verwendbare Glycosylierungsmethode zeichnet sich demzufolge dadurch aus, daß die generierte aktivierte Spezies unter den Aktivierungsbedingungen stabil ist und die Reaktion zum Glycosid in einer für präparative Maßstäbe ausreichenden Geschwindigkeit erfolgt. Die guten Ergebnisse sowohl im Falle Thioglycosid- als auch der Sulfoxid-Aktivierung zeigen, daß beide Methoden trotz der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zumindest annähernd diesen Anforderungen genügen.

1.4 Einfluß des Substitutionsmusters auf die Reaktivität der Akzeptoren:

Synthese von partiell allylierten Akzeptoren

Die beschriebenen Modellversuche haben verdeutlicht, daß sowohl die Thioglycosid-Aktivierung durch MeOTf als auch die Sulfoxid-Methode für die Glycosylierung eines inreaktiven Akzeptors befriedigende Ergebnisse liefern. Deshalb sollte im folgenden versucht werden, durch Variation des Substitutionsmusters des Akzeptors dessen Reaktivität auf die verwendeten Galactosyl-Donoren abzustimmen.

Bei der Entwicklung alternativer Substitutionsmuster war der Grundgedanke, daß die Reaktivität der 4-OH-Gruppe der D-Galactose maßgeblich durch den sterischen Einfluß der benachbarten Substituenten beeinflusst wird. Unterstützt wurde diese Annahme z.B. durch Ergebnisse von Hindsgaul, der zur Generierung einer Kohlenhydrat-Bibliothek unter anderem völlig ungeschützte D-Galactoside als Akzeptoren nutzte.^[106] Der erhaltene beträchtliche Anteil an (1→4)-verknüpften Produkten zeigt, daß bei freiem Zugang die 4-Position in ihrer Reaktivität den weiteren Hydroxylgruppen durchaus vergleichbar ist.

Zur Verifizierung dieses sterischen Einflusses wurde deshalb der sukzessive Ersatz der 3-O- und 6-O-Benzyl-Ether durch Allylgruppen ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) angestrebt. Dabei basierte die Wahl der Allylgruppe auf folgenden Überlegungen:

- Verwendung eines weniger voluminösen ("schlanken") Substituenten
- Beibehalt der Alkylsubstitution auf Grund des positiven elektronischen Einflusses
- Einsatz einer gängigen Schutzgruppe, für deren spätere Entfernung literaturbekannte Methoden^[94] verfügbar sind

Der zuletzt genannte Gedanke sollte gewährleisten, daß die im nachfolgenden beschriebenen Modelluntersuchungen später auch den Ansprüchen der Synthese genügen. Es wurde deshalb z.B. auf den Einsatz von Methylethern als "kleinster"

denkbarer Alkyl-Schutzgruppe verzichtet, da sich diese nur äußerst schwierig abspalten lassen.^[94a]

Ebenfalls auf Grund synthetischer Gesichtspunkte wurde die bisher verwendete anomere Allylgruppe durch die *p*-Methoxyphenyl-Gruppe (*p*MP) ersetzt, da dadurch die selektive Freisetzung des anomeren Zentrums durch oxidative Abspaltung mittels Cerammoniumnitrat^[107] (CAN) oder 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon^[108] (DDQ) möglich wird. Weiterhin sollte die literaturbekannte direkte Umwandlung von *p*MP-Glycosiden in die entsprechenden Thioglycoside^[109] die spätere Generierung dieses Donortyps auf einfache Weise ermöglichen.

Da sich schließlich im Verlauf der bisherigen Versuche die 2-*O*-Pivaloyl-Gruppe als effektiv erwiesen hat, sollten im folgenden die beiden Akzeptoren **36** und **37** synthetisiert werden.

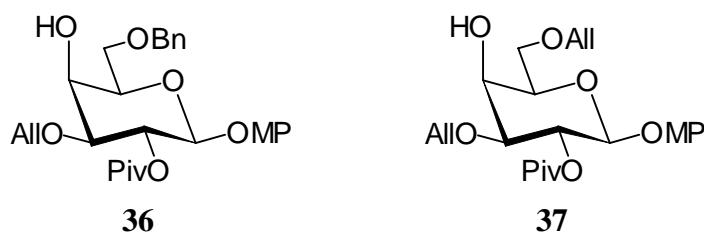
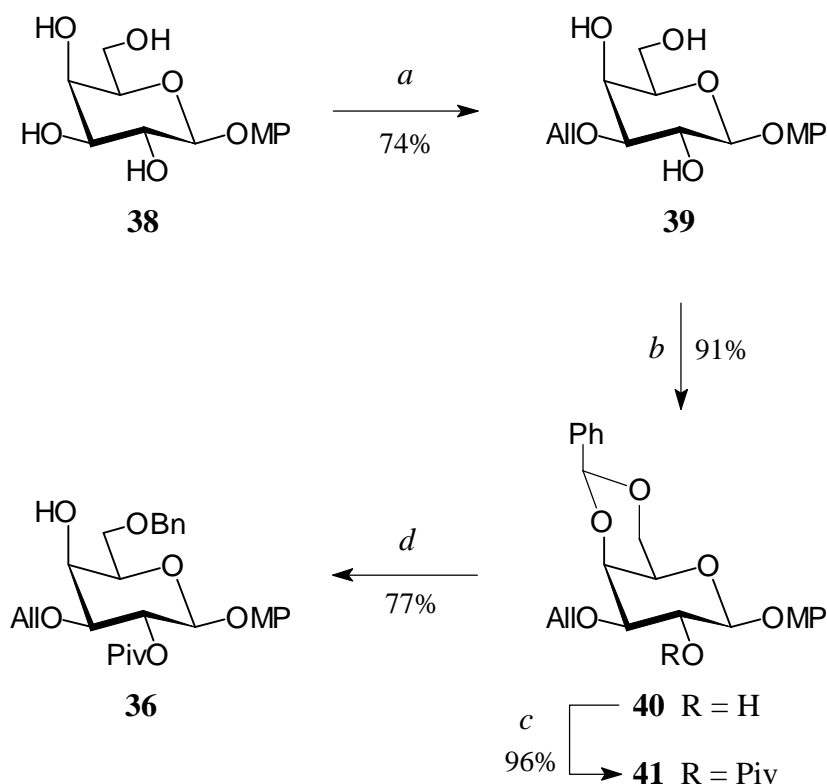


Abb. 9. Modifizierte Akzeptoren zur Überprüfung des sterischen Einflusses auf die Glycosylierung.

- (10) Für die Darstellung der 6-*O*-Benzyl-Verbindung **36** wurde das vollständig ungeschützte (*p*-Methoxyphenyl)- β -D-galactopyranosid (**38**)^[110] zunächst mittels der Bu_2SnO -Methode regioselektiv in 3-Stellung allyliert.^[111] Im Unterschied zur Benzylierung des Allyl- β -D-galactopyranosids (**21**) konnte in diesem Fall der Allylether **39** in guten Ausbeuten (74%) nach Säulenchromatographie isoliert werden (Schema 14). Es erwies sich als vorteilhaft, die Allylierung des unter Standardbedingungen erhaltenen Stannyliden-Derivates in THF unter Zugabe von Bu_4NBr durchzuführen, wobei die verwendete Menge an Lösungsmittel maßgeblich den Anteil an mehrfach allylierten Nebenprodukten beeinflusst.

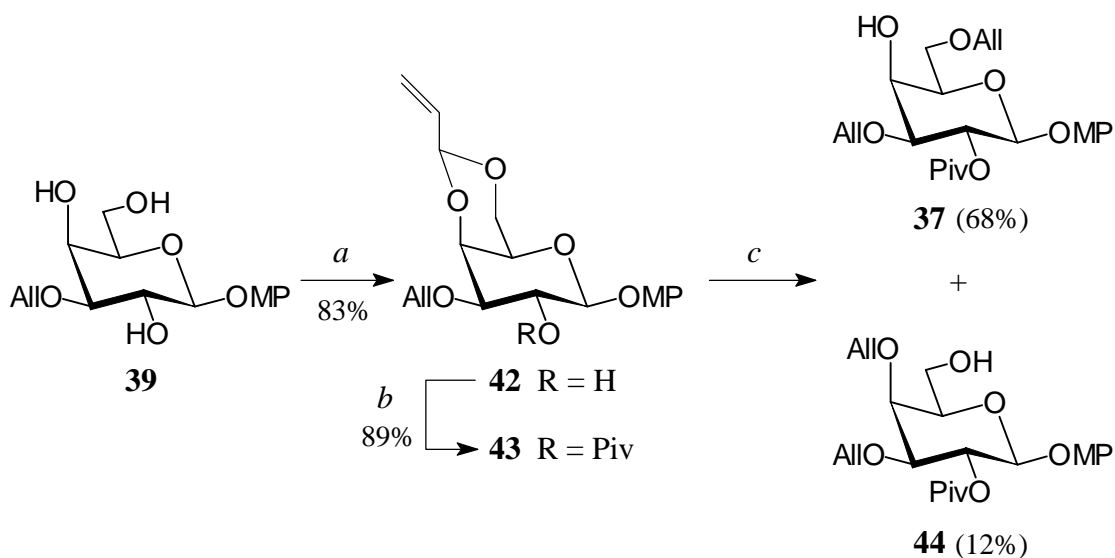
Der erhaltene Allylether **39** wurde anschließend – in Analogie zur Synthese des 3,6-Di-*O*-benzylierten Akzeptors **22** – weiter umgesetzt (Schema 14). Das nach Einführung der (11) Benzylidengruppe durch Reaktion mit Benzaldehyd-dimethylacetal in THF erhaltene, (12) kristalline **40** (91%) wurde nachfolgend mittels Pivaloylchlorid unter DMAP-Zugabe an (13) O-2 verestert (\rightarrow **41**, 96%). Die regioselektive Öffnung des cyclischen Acetals durch Natriumcyanoborhydrid ergab schließlich den 4-OH-freien Akzeptor **36** in einer Ausbeute von 77%.



Schema 14. Generierung des 6-*O*-Bn-Akzeptors **36**. (a) 1. Bu_2SnO , Toluol; 2. AlBr_3 , Bu_4NBr , THF; (b) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, TsOH , THF; (c) PivCl , DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (d) NaBH_3CN , $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$, THF.

Zur Generierung der 3,6-Di-*O*-allyl-Substitution von Akzeptor **37** war zunächst beabsichtigt, die ausgearbeitete Reaktionsfolge durch Verwendung eines 4,6-*O*-Acrolein-Acetals ($\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{OR})_2$) beizubehalten, da dieses – literaturbekannt^[112] – mittels Hydriden zum 6-*O*-Allyl-Ether hochregioselektiv geöffnet werden kann.

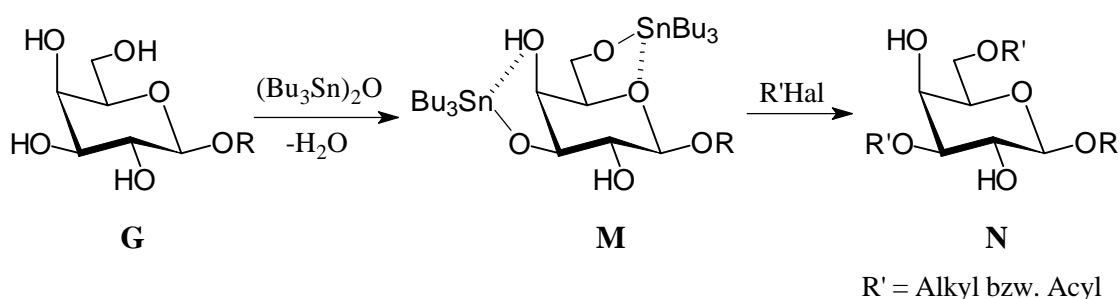
- (14) Hierzu wurde der 3-*O*-Allyl-Ether **39** zunächst mit Acrolein-dimethylacetal unter Säurekatalyse in 83proz. Ausbeute zum kristallinen, 2-OH-freien **42** umgesetzt
- (15) (Schema 15). Die anschließende Pivaloylierung ergab das vollständig geschützte **43** (89%), welches nachfolgend – entsprechend den für die Öffnung der Benzyliden-Acetale verwendeten Bedingungen – mit Natriumcyanoborhydrid und Chlorwasserstoff umgesetzt wurde.^[112] Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums des nach Säulenchromatographie erhaltenen Produkts ergab jedoch, daß neben dem gewünschten 4-OH-freien **37** (68%) auch der entsprechende 4-*O*-Allyl-Ether **44** (12%), d.i. ein 5:1-Gemisch der Regioisomeren (¹H-NMR), entstanden ist, deren Trennung weder durch nochmaliges Aufreinigen an Kieselgel noch durch Kristallisation gelang.



Schema 15. Bildung der Regioisomeren **37** und **44**. (a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{OMe})_2$, TsOH, THF; (b) PivCl, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (c) NaBH_3CN , $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$, THF, 30 min.

Da dieses Gemisch nicht sinnvoll als Akzeptorkomponente in einer Glycosylierungsreaktion brauchbar war, mußte im folgenden ein alternativer Zugang für Verbindung **37** erarbeitet werden, der zudem das gewünschte Schutzgruppenprofil in möglichst wenigen Reaktionsstufen generieren sollte.

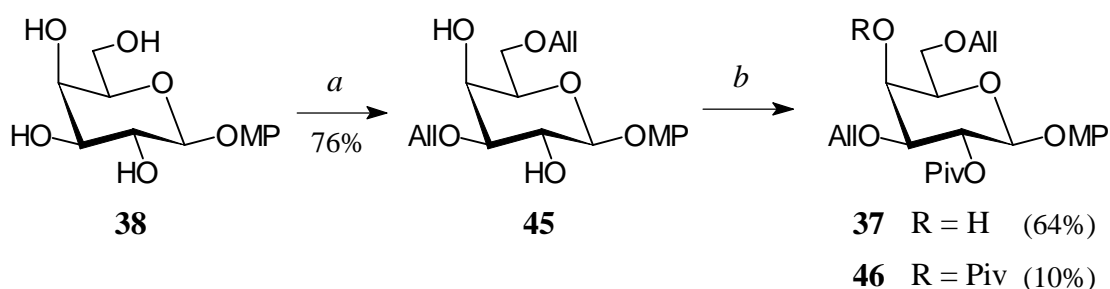
Neben den bisher in dieser Arbeit genutzten Stannyliden-Verbindungen OH-freier Monosaccharide haben sich zur selektiven Alkylierung weiterhin die bei der Reaktion mit Bistributylzinnoxid $[(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}]$ entstehenden Tributylstannyl-Ether als äußerst nützlich erwiesen.^[95] Im Falle der β -D-Galactoside bilden diese sich präferentiell in den Positionen O-3 und O-6, da die benachbarte *cis*-ständige Hydroxylgruppe bzw. der Ringsauerstoff die koordinative Stabilisierung des Zinnatoms ermöglichen (Schema 16):



Schema 16. Regioselektivität der Alkylierung bzw. Acylierung von β -D-Galactosiden via Tributylstannyl-Ether.^[95]

(16a) Das (*p*-Methoxyphenyl)- β -D-galactopyranosid (**38**) wurde zunächst mit Bistributylzinnoxid in Toluol erhitzt und anschließend unter Zugabe von Tetrabutylammoniumiodid (Bu_4NI) mit Allylbromid alkyliert.^[113] Dieses Verfahren ergab in der Tat den gewünschten 3,6-Di-*O*-allyl-Ether **45** in 76proz. Ausbeute (Schema 17). Die korrekte Substitution konnte wiederum durch Analyse der ^{13}C -NMR-Signale von **45** bewiesen werden, die für C-3 und C-6 im Vergleich zum unsubstituierten **38** einen eindeutigen Shift in Richtung höherer Frequenzen erkennen ließen.

Basierend auf einer Versuchsreihe, in der **45** mit jeweils unterschiedlichen Mengen an Pivaloylchlorid, Base (Pyridin, Et_3N) und dem als Katalysator fungierenden DMAP umgesetzt wurde, konnte die anschließend notwendige Pivaloylierung mit einer befriedigenden Selektivität bezüglich der Veresterung in 2-Stellung erreicht werden.



Schema 17. Synthese von Akzeptor **37**. (a) 1. $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, Toluol; 2. AllBr, Bu_4NI , Toluol; (b) PivCl (2.5 Eq.), Py (2 Eq.), Et_3N (2 Eq.), DMAP (0.2 Eq.), CH_2Cl_2 .

- (17) Optimale Ausbeuten an 2-Pivaloat **37** wurden erhalten, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur in Gegenwart von Pyridin und Triethylamin durchgeführt wurde und weiterhin der DMAP-Anteil 0.2 Äquivalente nicht überschritt. Unter diesen Bedingungen konnte, neben geringen Anteilen an dipivaloyliertem **46** (~10%) und nicht umgesetztem **45** (~20%), das gewünschte **37** in einer Ausbeute von 64% isoliert werden (Schema 17). Weitere Katalysatorzugabe führte zwar zu einem vollständigem Umsatz, jedoch wurde in diesem Fall hauptsächlich das Dipivaloat **46** erhalten.

Der auf diese Weise in nur zwei Reaktionsstufen aus dem (*p*-Methoxyphenyl)- β -D-galactopyranosid (**38**) erhaltene, 3,6-diallylierte Akzeptor **37** zeichnet sich somit sowohl durch seinen einfachen Zugang als auch durch die präparativ befriedigende Gesamtausbeute (49% über 2 Stufen) aus.

1.5 Glycosylierung der modifizierten Akzeptoren

Der Vergleich der Strukturen der beiden Akzeptoren **36** und **37** mit dem in den Modellglycosylierungen verwendeten Akzeptor **22** zeigt Abbildung 10. Neben den "zweidimensionalen" Strukturformeln (oberer Reihe) sind zusätzlich die Kugel-Stab-Modelle (mittlere Reihe) sowie raumerfüllende CPK-Darstellungen (untere Reihe) der energetisch günstigsten Konformationen im Vakuum gezeigt.^[114]

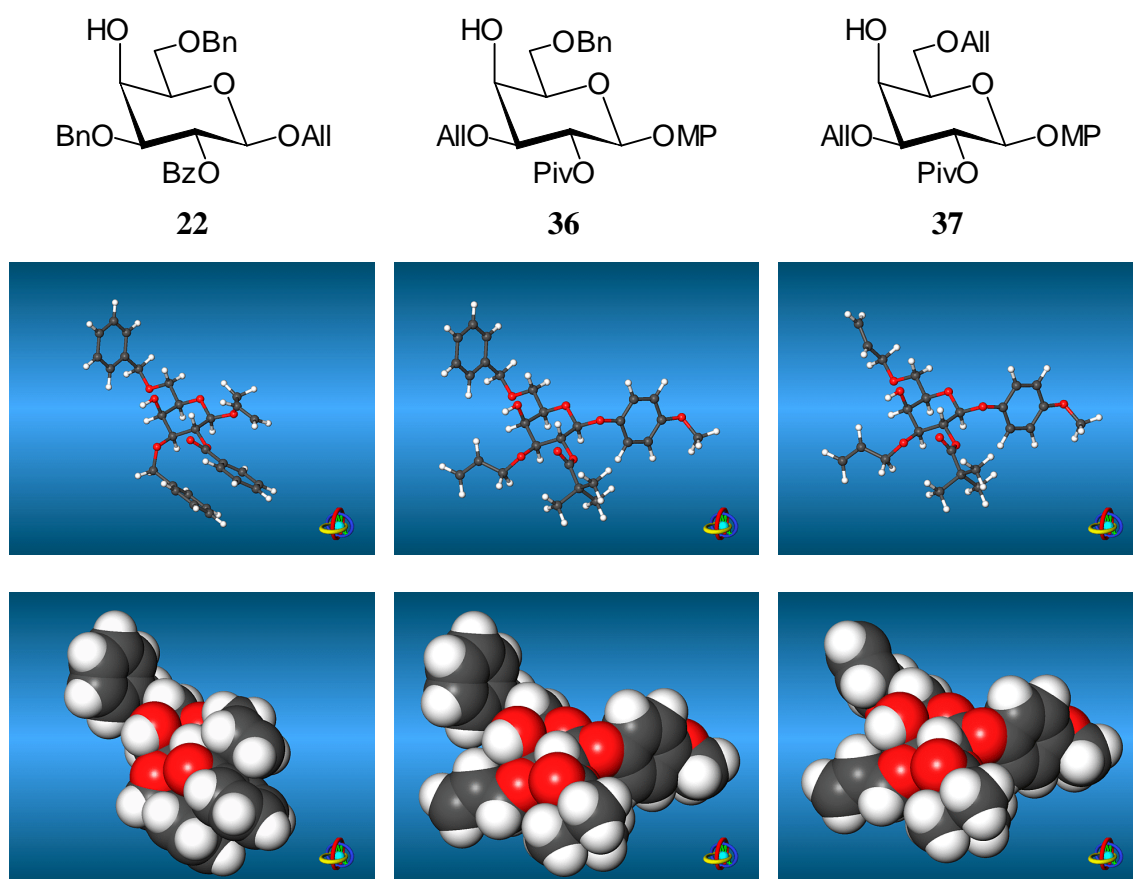


Abb. 10. Strukturen der unterschiedlich substituierten Galactosyl-Akzeptoren **22** (3,6-Di-*O*-Bn), **36** (3-*O*-All-6-*O*-Bn) und **37** (3,6-Di-*O*-All).

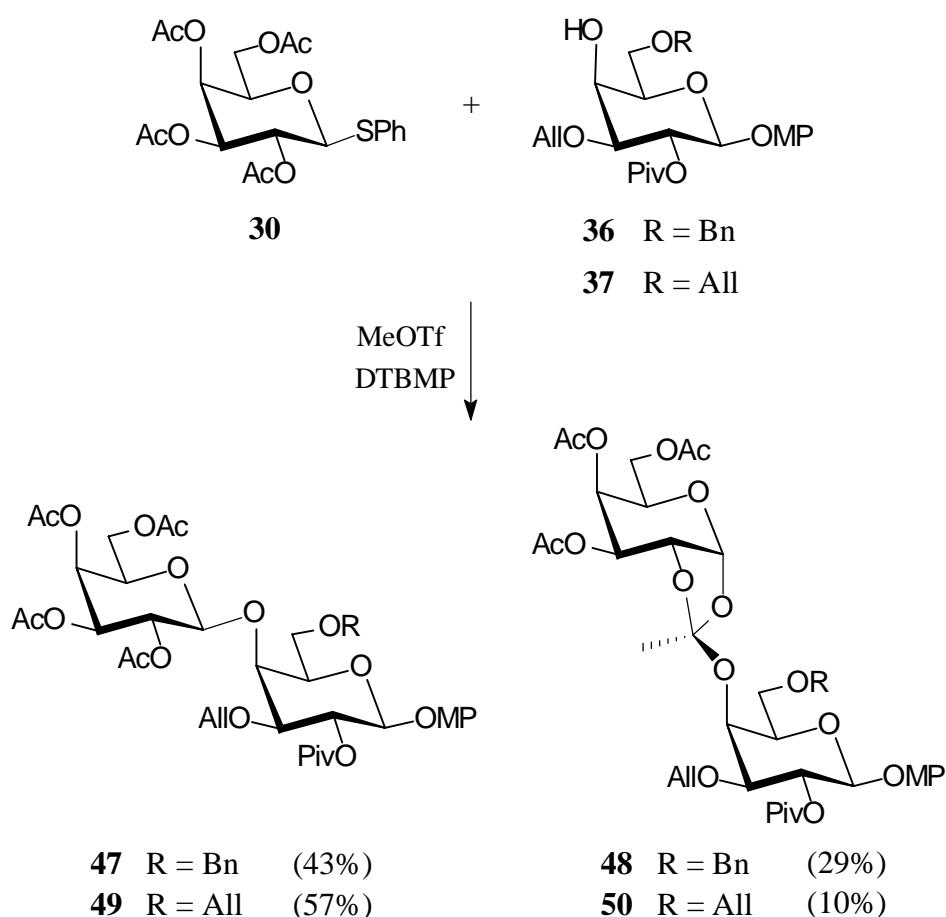
Obere Reihe: Struktur-Formeln. Mittlere Reihe: Kugel-Stab-Modelle.

Untere Reihe: CPK-Darstellungen.

Insbesondere die CPK-Darstellungen lassen in allen drei Fällen die schwierige Zugänglichkeit der freien OH-Gruppe erkennen und unterstreichen somit den grundsätzlichen sterischen Einfluß der benachbarten Schutzgruppen auf die Reaktivität

der 4-OH-Gruppe von Galactosyl-Akzeptoren. Darüber hinaus zeigt sich allerdings auch, daß trotz der geringeren Raumerfüllung der Allylgruppen an O-3 bzw. O-6 (Akzeptoren **36** und **37**) der Angriff eines Galactosyl-Donors auf die 4-OH-Gruppe weiterhin schwierig erscheint. Der mögliche positive Einfluß der Allylgruppen auf die Disaccharid-Bildung sollte daher zunächst durch Glycosylierungen mit dem acetylierten Thioglycosid **30** sowie den beiden perpivaloylierten Donoren **31** und **32** überprüft werden.

- (18) Die Glycosylierung der modifiziert blockierten *p*MP-Galactoside **36** und **37** mit dem
 (19) vollständig acetylierten Thioglycosid **30** ergab erneut neben den Disacchariden **47** bzw. **49** als weitere Produkte die jeweiligen Orthoester **48** und **50**:



Schema 18. Glycosylierungen mit Thio-Donor **30**.

Während die Bildung der jeweiligen Orthoester keineswegs überraschte, so erwiesen sich die erhaltenen Disaccharid/Orthoester-Verhältnisse als nur schwer voraussagbar. Die den Ausbeuten entsprechenden Verhältnisse von 1.5:1 (**47/48**) bzw. 6:1 (**49/50**) deuten darauf hin, daß im hier untersuchten Fall von Akzeptoren mit axialer 4-OH-Gruppe die Bildung der thermodynamisch günstigeren Disaccharide durch sterische Hinderung auf Seiten des Akzeptors (**22** bzw. **36**) zurückgedrängt wird. Dies steht interessanterweise Untersuchungen von Danishefskij entgegen,^[102] der für sterisch gehinderte, allerdings *gluco*-konfigurierte Glycal-Akzeptoren eine genau entgegengesetzte Selektivität erhielt. Daher werden erst weitergehende Untersuchungen, insbesondere bezüglich des sterischen Einflusses auf Akzeptor-Seite, eine umfassende Beschreibung der vorliegenden Verhältnisse ermöglichen.

Orthoester **48** konnte durch Säulenchromatographie des erhaltenen Gemisches isoliert werden, so daß in diesem Fall eine eindeutige Strukturbestätigung durch Analyse der NMR-Daten möglich war. Ein Vergleich der Signale, die für den die Orthoester-Verknüpfung ausbildenden Ring b erhalten wurde, mit den der Literatur entnommenen Resonanzen des *exo*-Orthoesters **51**^[115] und dem α -verknüpften Disaccharid **52**^[116] zeigt Tabelle 5.

Die stark abweichenden Werte von Disaccharid **52** bewiesen zunächst, daß im vorliegenden Fall keine α -glycosidische Verknüpfung realisiert ist. Dies konnte für das isolierte Produkt **48** zu Beginn nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, da auch für ein entsprechendes α -Produkt eine kleine Kopplungskonstante $J_{1b,2b}$ charakteristisch wäre.

Tab. 5. Charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Orthoester **48** und **51** und des α -verknüpften Disaccharids **52**.

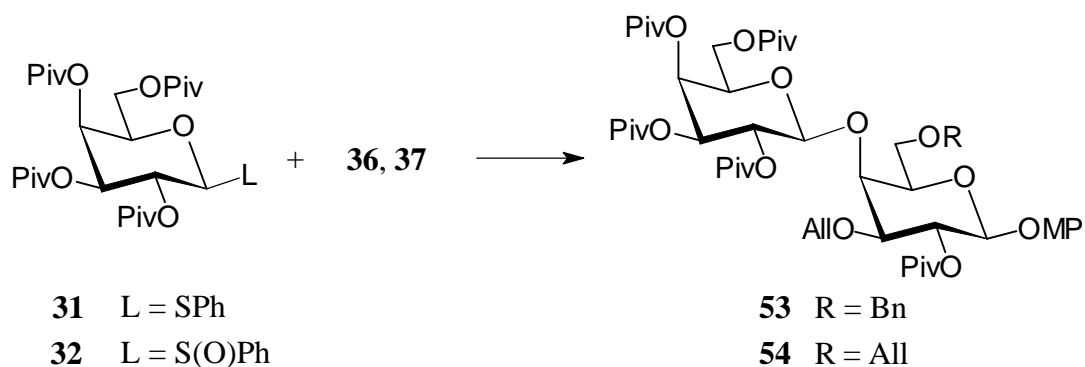
	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$
48 ^[a]	5.94	4.37	5.00	5.40	4.50	4.07-4.16	5.0	6.8	3.5
51	5.75	4.24	5.07	5.42	4.32	4.13-4.16	4.8	6.5	3.4
52 ^[a]	5.06	5.23	5.36	5.54	4.60	4.04-4.12	3.6	11.2	3.2

^[a] Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Ring b.

Die praktisch perfekte Übereinstimmung der für **48** erhaltenen chemischen Verschiebungen mit den Werten des *tert*-Butoxy-Orthoesters **51** sind dagegen ein anschaulicher Hinweis auf das Vorliegen des gleichen Strukturelementes in beiden Verbindungen. Die Bestätigung der *exo*-Konfiguration von **48** gelang durch die Messung eines NOESY-Spektrums, das eine Wechselwirkung der Methylgruppe und den 3-H- und 5-H-Protonen ergab. Schließlich deuten die ähnlichen Kopplungskonstanten darauf hin, daß Ring b von Orthoester **48** in einer verzerrten, an C-1 abgeflachten Sessel-Konformation vorliegt, welche für **51** sowohl im Festkörper (röntgenkristallographisch) als auch in Lösung (durch computergestützte Analyse der Kopplungskonstanten) nachgewiesen wurde.^[115]

Bei Verwendung der pivaloylierten Donoren **31** und **32** wurden die in Tabelle 6 zusammengefaßten Ergebnisse erhalten.

Tab. 6. Glycosylierung der Akzeptoren **36** und **37**.



Eintrag	Versuch	Donor	Akzeptor	Disaccharid	Ausbeute [%]
1	(20a)	31 ^[a]	36	53	64
2	(20b)	32 ^[b]	36	53	77
3	(21a)	31 ^[a]	37	54	70
4	(21b)	32 ^[b]	37	54	71

^[a] CH₂Cl₂, MeOTf, DTBMP, MS 4Å, RT, 16 h.

^[b] CH₂Cl₂, Tf₂O, DTBMP, -60 - 0 °C, 1.5 h.

Für die in allen Fällen erreichte Erhöhung der Ausbeute an Disaccharid auf durchschnittlich 70% ist vor allem die Substitution in 3-Stellung entscheidend, was der Vergleich mit der bei Verwendung des 3-O-Benzyl-geschützten Akzeptors **22** erhaltenen Ausbeuten (46 bzw. 52%) verdeutlicht. Der Ersatz der Benzylgruppe in 6-Stellung führt dagegen nur für den Thioglycosid Donor **31** zu einer weiteren Steigerung der Ausbeute, während diese im Falle des Sulfoxids **32** sich geringfügig verringert.

Es bleibt abschließend festzuhalten, daß die für die Glycosylierung der beiden Akzeptoren **36** und **37** mit peracylierten Donoren erreichten Ausbeuten von durchschnittlich 70% ein präparativ nützliches Niveau erreicht haben. Somit konnte gezeigt werden, daß die Verwendung der im Vergleich zu Benzylgruppen sterisch weniger anspruchsvollen Allylether zum Schutz der Positionen O-3 und O-6 tatsächlich eine signifikante Erhöhung der Akzeptor-Reaktivität zur Folge hat. Die hier ausgearbeiteten Schutzgruppenprofile sollten deshalb anschließend auf entsprechende Thioglycosid- und Sulfoxid-Donoren übertragen werden, um so Bausteine für β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Galactooligosaccharide zu erhalten.

1.6 Generierung von differenziert geschützten Disacchariden

Für die angestrebten Oligosaccharid-Synthesen war es notwendig, einen möglichst effektiven Zugang zu Disacchariden beider Substitutionsmuster (3-*O*-Allyl-6-*O*-benzyl bzw. 3,6-Di-*O*-allyl) zu erarbeiten. Diese sollten weiterhin eine selektiv abspaltbare *O*-4-Schutzgruppe aufweisen, um so eine spätere Kettenverlängerung an dieser Stelle zu ermöglichen. Hierfür wurde die Acetylgruppe ausgewählt, so daß als primäres Syntheseziel die Donoren **55** - **58** resultierten.

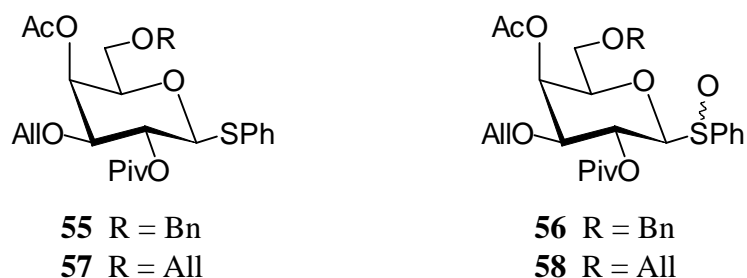


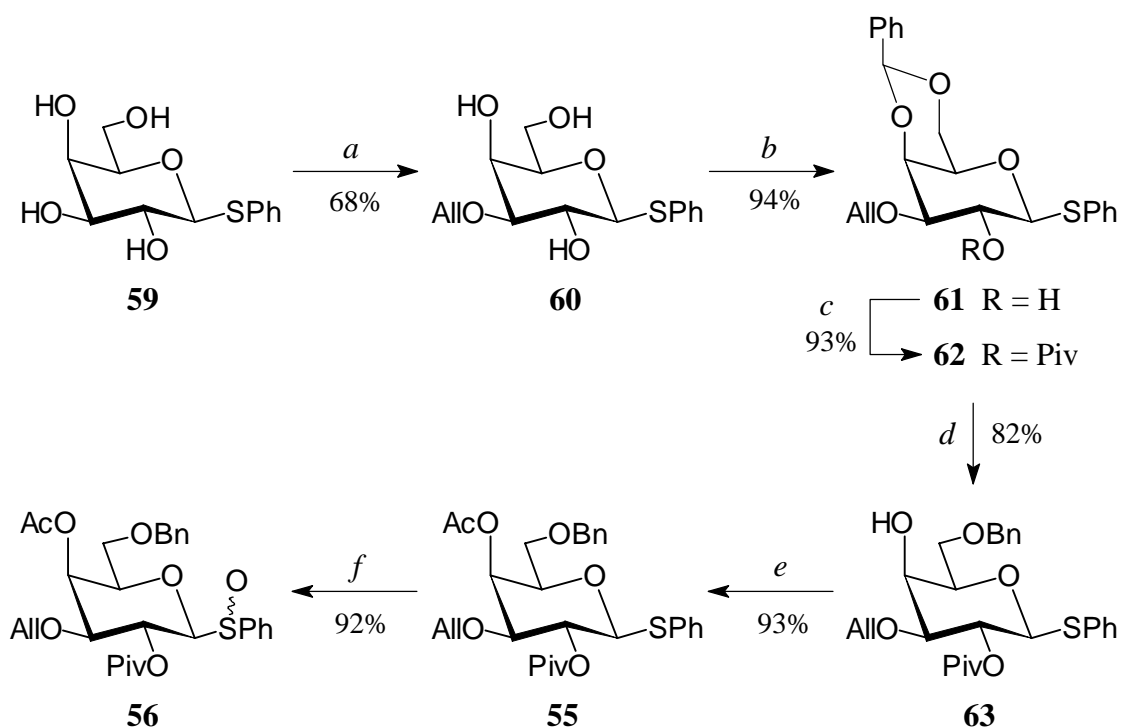
Abb. 11. 4-*O*-Acetyl geschützte Thioglycosid- und Sulfoxid-Donoren.

Gründe für den Einsatz einer 4-*O*-Acetyl-Schutzgruppe waren hierbei zunächst die einfache und mit guten Ausbeuten (Ac_2O , DMAP) verlaufende Einführung dieser Schutzgruppe. Darüber hinaus sollte ihr späteres Entfernen problemlos durch eine selektive Verseifung, z.B. durch Natriummethanolat, in Gegenwart der isolierten 2-*O*-Pivaloyl-Ester möglich sein, da zu deren Abspaltung deutlich drastischere Bedingungen (KOH , LiOH)^[94a,100e] notwendig sind.

1.6.1 Synthese der 4-*O*-Acetyl-geschützten Galactosyl-Donoren

Im Hinblick auf einen möglichst kurzen und direkten Syntheseweg wurde zunächst angestrebt, die gewünschten Donoren aus dem gut zugänglichen, OH-freien Phenylthio- β -D-galactopyranosid (**59**)^[100d] aufzubauen. Dazu sollten die bisher erarbeiteten Reaktionsfolgen (siehe Kapitel 1.4, Schemata 14, 17) zunächst übertragen, die 4-OH-Gruppe geschützt (Thioglycosid-Donoren **55** und **57**) und schließlich die Sulfoxide **56** und **58** durch Oxidation mit *m*CPBA generiert werden.

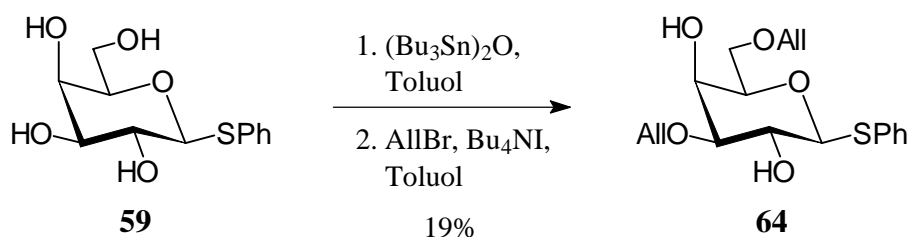
- (22) Im Falle der 6-*O*-Benzyl-Substitution konnte in der Tat die bisherige Reaktionsfolge beibehalten werden, wobei durch selektive Allylierung von **59** zunächst der 3-*O*-Allyl-Ether **60** in 68proz. Ausbeute erhalten wurde (Schema 19).



Schema 19. Synthese der 6-*O*-benzylierten Donoren **55** und **56**. (a) 1. Bu_2SnO , Toluol; 2. AlI_2Br , Bu_4NBr , THF; (b) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, TsOH, THF; (c) PivCl , DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (d) NaBH_3CN , $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$, THF; (e) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; (f) *m*CPBA, CH_2Cl_2 .

- (23) Die weiteren Umsetzungen, d.h. Generierung der Benzyliden-Verbindung **61** (94%),
 (24) Pivaloylierung (\rightarrow **62**, 93%), und anschließende Öffnung des Benzylidenringes zum
 (25) 4-OH-freien Thioglycosid **63** (82%), wurden entsprechend der Synthese des *p*MP-Analogons **36** durchgeführt.
- (26) Die nachfolgende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid unter DMAP-Katalyse verlief
 (27) problemlos und ergab den Thio-Donor **55** in 93proz. Ausbeute. Dessen Oxidation mittels *m*CPBA führte schließlich zum Sulfoxid **56** (92%) als 1:1-Gemisch der beiden Diastereomere.

Zur Generierung der 3,6-diallyl-substituierten der Donoren **57** und **58** sollte das OH-freie Phenylthio- β -D-galactopyranosid (**59**) durch Allylierung des entsprechenden Stannylether-Derivates in den 3,6-Di-*O*-allyl-Ether **64** überführt werden. Entgegen den Ergebnissen der analog durchgeführten, glatt verlaufenden Reaktion von *p*MP-Galactosid **38** (siehe Schema 17) konnte in diesem Fall das gewünschte Produkt **64** allerdings in nur geringen Ausbeuten (19%) erhalten werden (Schema 20).

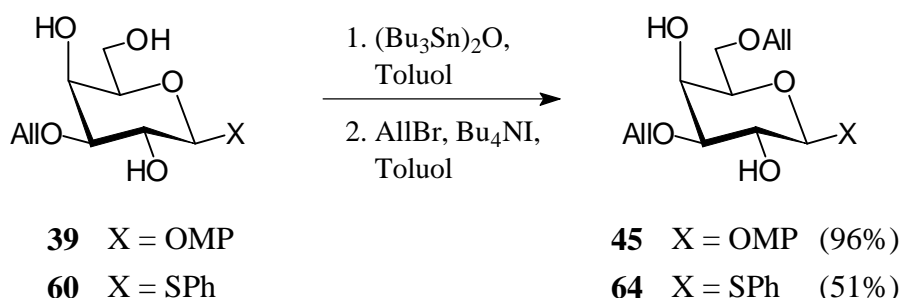


Schema 20. Diallylierung von Thioglycosid **59**.

Während der Allylierung entsteht ein Produktgemisch, das laut DC und $^1\text{H-NMR}$ -Daten neben monoallylierten Produkten (u.a. 3-*O*-Allyl-Ether **60**) auch verschiedene mehrfach allylierte Verbindungen enthält. Deren Bildung deutet darauf hin, daß für den Verlust der Regioselektivität die uneinheitliche Ausbildung der Stannylether-Derivate verantwortlich ist, da unter den Reaktionsbedingungen eine direkte Allylierung der freien Hydroxylgruppen nur in geringem Maße erfolgt. Gründe für diesen Reaktionsverlauf sind

offensichtlich in der Gegenwart des Schwefelatoms zu suchen, das möglicherweise durch Koordination des Zinnzentrums, z.B. im Falle eines 2-*O*-Stannyl-Ethers, die alleinige Ausbildung des 3,6-Derivates verhindert.

Um den Einfluß der Thiofunktion genauer zu beleuchten, wurden daher sowohl das in (16b) 3-Stellung allylierte *p*MP-Galactosid **39** als auch Thioglycosid **60** mit $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ (28) umgesetzt (Schema 21).

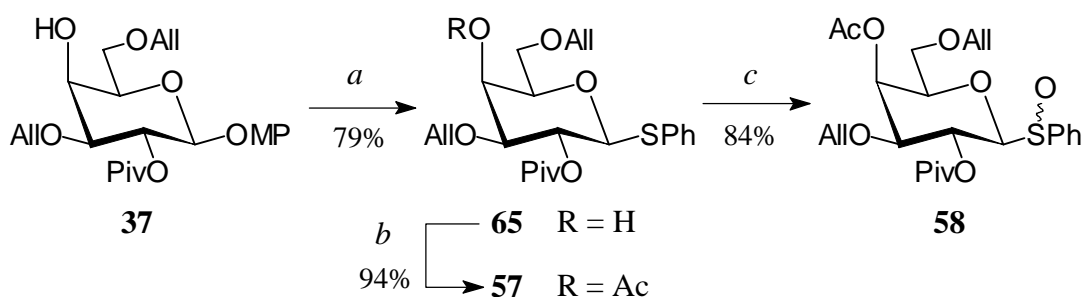


Schema 21. 6-*O*-Allylierung der 3-*O*-Allyl-Galactoside **39** und **60**.

Während sich im Falle des *O*-Glycosids **39** der 6-*O*- SnBu_3 -Ether nahezu quantitativ ausbildet, und dementsprechend Diallyl-Verbindung **45** in 96proz. Ausbeute erhalten wird, läßt sich die analoge Thio-Verbindung **64** nur in deutlich geringerem Maße (51%) isolieren. Da auch in diesem Fall allylierte Nebenprodukte entstehen, ist erneut die nicht-regioselektive Bildung der zinnorganischen Zwischenstufe als Ursache für den Erhalt eines Produktgemisches anzunehmen.

Um dennoch zu den gewünschten Donoren **57** und **58** zu gelangen, wurde statt dessen auf das 4-OH-freie *p*MP-Galactosid **37** zurückgegriffen (Schema 22). Dieses sollte nach einer von Magnusson veröffentlichten Vorgehensweise,^[109] die allerdings bisher nicht auf Substrate mit freier Hydroxylgruppe angewendet wurde, direkt in das entsprechende Thioglycosid **65** übergeführt werden.

- (29) Dazu wurde **37** mit Thiophenol (PhSH) in Dichlormethan bei Raumtemperatur gelöst und mit Bortrifluorid-diethyletherat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) als Katalysator versetzt. Die optimale Ausbeute von 79% konnte für die Thiolyse der *p*MP-Gruppe erreicht werden, wenn die Reaktion nach 15 min durch Zugabe von Triethylamin gestoppt wurde, da bei längerer Reaktionszeit die Bildung von Nebenprodukten einsetzte. Das so erhaltene **65** wurde
- (30) anschließend zu Thio-Donor **57** acetyliert (94%). Die ebenfalls durchgeführte alternative Reaktionsfolge, d.h. Acetylierung des 4-OH-freien *p*MP-Galactosids **37** und nachfolgende Generierung der Phenylthiofunktion zum gewünschten **57**, verläuft mit ähnlichen Ausbeuten, jedoch erwies sich in diesem Fall die säulenchromatographische Abtrennung des bei der Thiolyse entstehenden *p*-Methoxyphenols als äußerst schwierig.



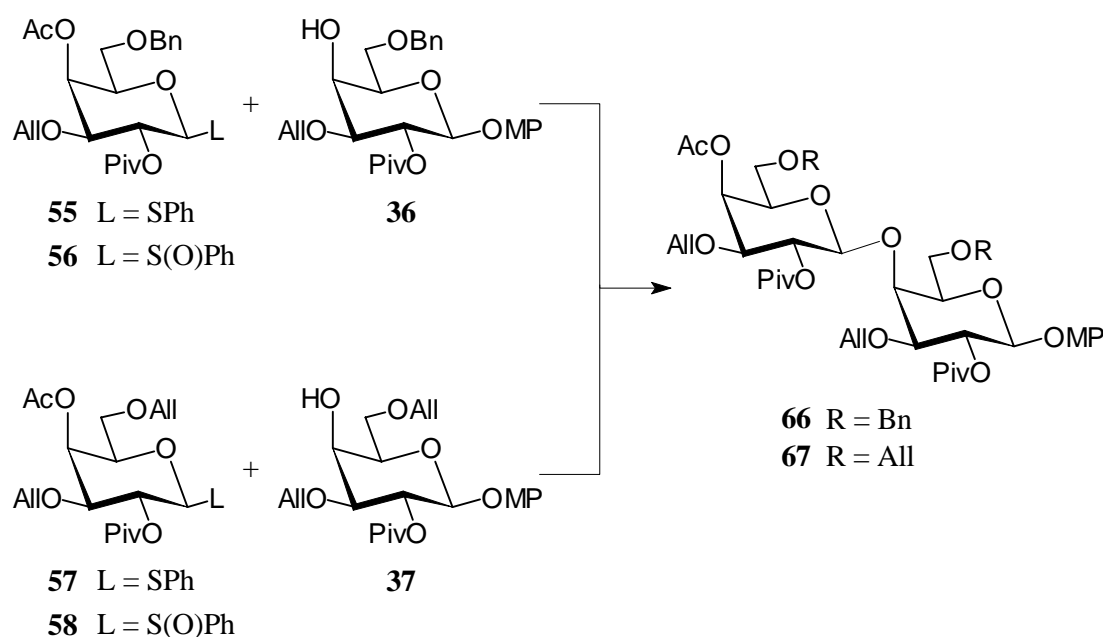
Schema 22. (a) PhSH, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; (b) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ;
(c) *m*CPBA, CH_2Cl_2 .

- (31) Die Oxidation von **57** mittels *m*CPBA ergab abschließend Sulfoxid **58**, das in einer Ausbeute von 84% als Diastereomergemisch (1:1) anfiel.

1.6.2 β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Disaccharide mit einer 4-O-Acetyl-Funktion

Nachdem die Donoren **55** - **58** in kurzen Reaktionssequenzen und guter Gesamtausbeute zugänglich gemacht wurden, erfolgte anschließend deren Kopplung mit den Akzeptoren **36** und **37** zu den Disacchariden **66** (6-O-Bn) und **67** (6-O-All). Die Ergebnisse dieser Glycosylierungen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tab.7. Darstellung der 4-O-Ac-geschützten Disaccharide **66** und **67**.



Eintrag	Versuch	Donor	Akzeptor	Disaccharid	Ausbeute [%]
1	(32a)	55 ^[a]	36	66	69
2	(32b)	56 ^[b]	36	66	81
3	(33a)	57 ^[a]	37	67	82
4	(33b)	58 ^[b]	37	67	86

^[a] Thioglycosid (2 Eq.), Akzeptor (1 Eq.), MeOTf (4 Eq.), DTBMP (6 Eq.), CH₂Cl₂, MS 4Å, RT, 16 h.

^[b] Sulfoxid (2 Eq.), Akzeptor (1 Eq.), Tf₂O (1.2 Eq.), DTBMP (6 Eq.), CH₂Cl₂, -60 - 0 °C, 1.5 h.

Für die Generierung des 6-*O*-Bn-geschützten Disaccharids **66** zeigt ein Vergleich der ersten beiden Einträge, daß bei Verwendung des Sulfoxids **56** eine deutlich höhere Ausbeute erreicht werden kann, weshalb diese Methode trotz der zusätzlichen Reaktionsstufe, die zur Synthese von Sulfoxid **56** notwendig ist, in diesem Fall vorzuziehen ist. Die Glycosylierungen des 3,6-diallylierten Akzeptors **37** (Einträge 3 und 4) zu Disaccharid **67** unterscheiden sich für die beiden Donoren **57** und **58** dagegen kaum in den erhaltenen Ausbeuten (82 bzw. 86%), so daß hier die direkte Kopplung mit Thioglycosid **57** als überlegen angesehen werden kann.

Die β -Verknüpfung der D-Galactose-Einheiten zeigt sich eindeutig in den NMR-Spektren der beiden Disaccharide. Wie das ^1H -NMR-Spektrum des 6-*O*-benzylierten Disaccharids **66** (Abbildung 12) verdeutlicht, ist trotz der Überlagerung der Signale von 1^b-H und 2^b-H deutlich die charakteristische große Kopplungskonstante $J_{1^b,2^b} = 8\text{ Hz}$ zu erkennen.

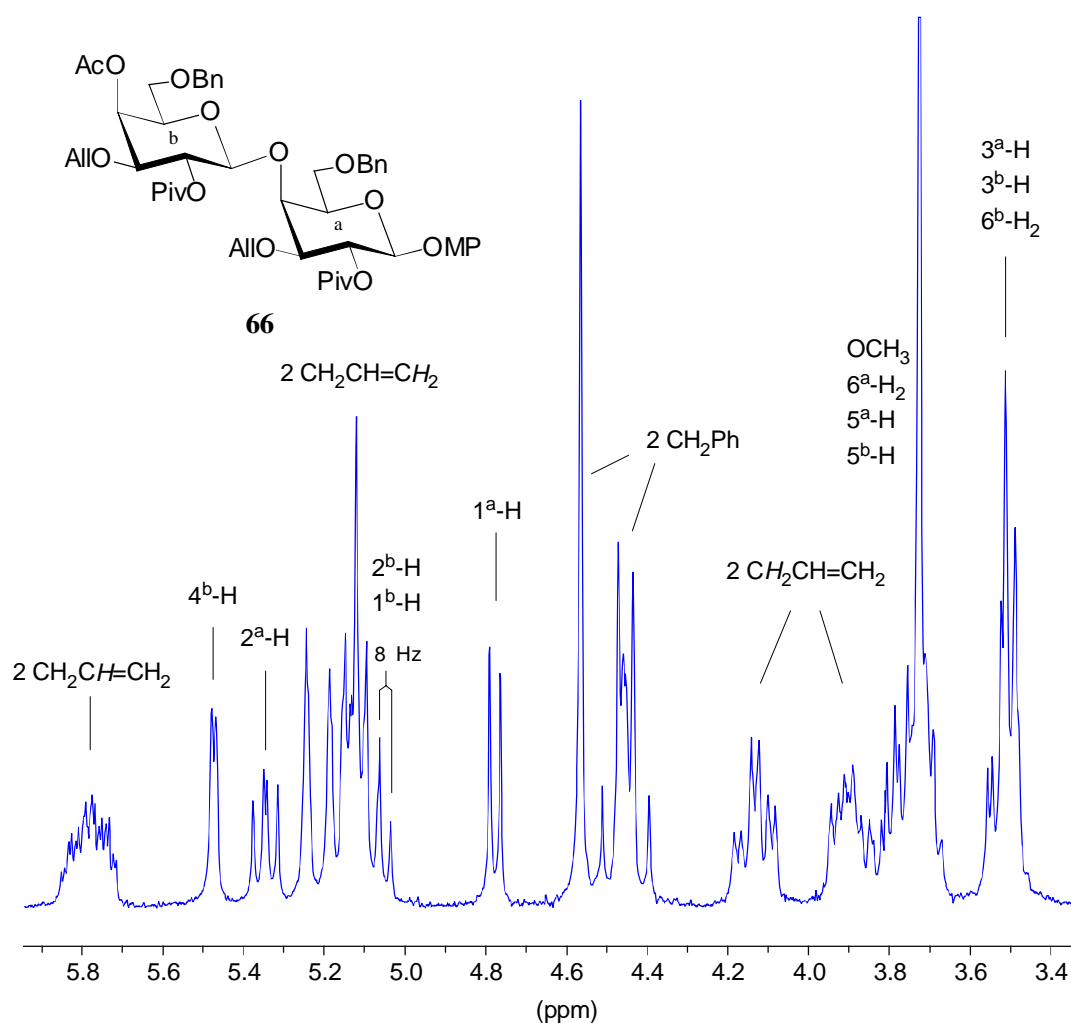


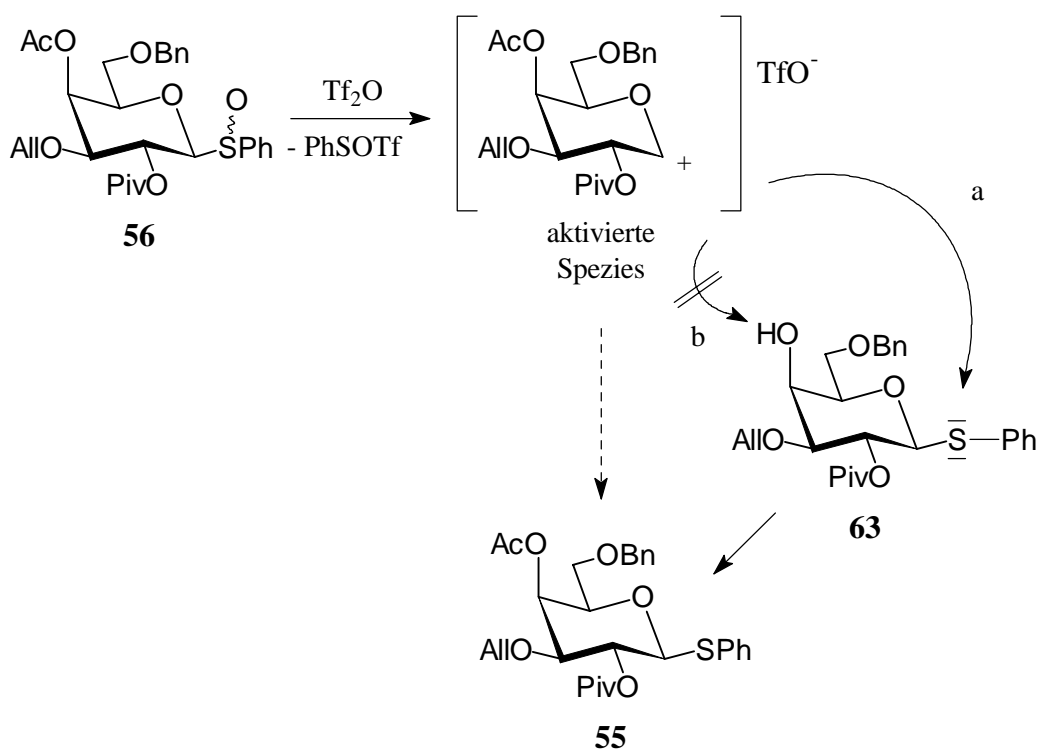
Abb.12. Charakteristische ^1H -NMR-Signale (300 MHz, CDCl_3) des β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Digalactosids **66**.

Ein analoges ^1H -NMR-Spektrum wurde für das Disaccharid **67** erhalten. Zum weiteren Strukturbeweis der β -Verknüpfung können außerdem in beiden Fällen sowohl die C-H-entkoppelten als auch die unentkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren herangezogen werden, in denen die Signale für C-1^b jeweils bei $\delta = 99.2$ erscheinen und zudem eine charakteristische geminale Kopplungskonstante $^1J_{\text{C-1}^b,\text{H}}$ von ca. 160 Hz aufweisen.

1.7 Versuche zur Glycosylierung eines 4-OH-freien Phenylthioglycosids

Im Hinblick auf die angestrebten Oligosaccharid-Synthesen könnte auch im Fall der 3,6-diallylierten Verbindungen ein Vorteil der Sulfoxid-Methodik in der Möglichkeit bestehen, statt – wie in den bisher vorgestellten Disaccharid-Synthesen – eines *O*-Glycosids direkt ein OH-freies Thioglycosid als Akzeptor verwenden zu können. Das so erhaltene Disaccharid könnte als anomeres Thioglycosid anschließend, entweder direkt oder durch nachfolgende Oxidation zum Sulfoxid, als Donor eingesetzt werden, so daß letztendlich eine Minimierung der notwendigen Operationen auf Oligosaccharid-Ebene erreicht wird.

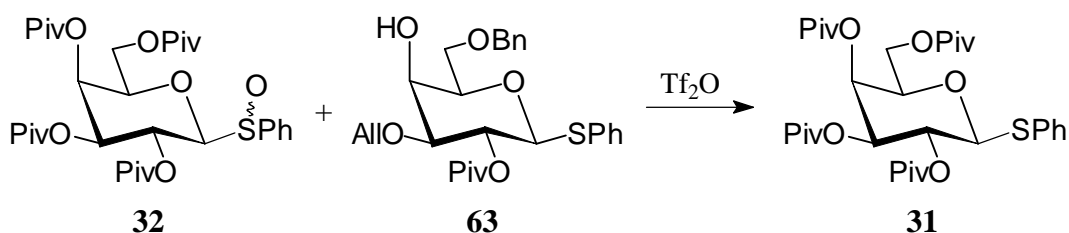
Aus diesem Grund wurde versuchsweise in der 6-*O*-Bn-Serie Sulfoxid **56** mit dem im Verlauf der Synthese hergestellten 4-OH-freien Thioglycosid **63** unter identischen Bedingungen gekoppelt. Leider konnte in diesem Fall einzig das in 4-Stellung acetylierte Thioglycosid **55** als Produkt isoliert werden, während Akzeptor **63** nur noch in geringen Mengen vorhanden war.



Schema 23. Postulierter Reaktionsverlauf der Glycosylierung von Thio-Akzeptor **63**.

Da eine Wanderung der Acetylgruppe unter den Glycosylierungsbedingungen nicht sehr wahrscheinlich ist, bildet sich **55** mutmaßlich durch einen Angriff des Glycosyl-Donors **56** am Schwefelatom des Phenylthioglycosids **63** (Schema 23, Weg a) statt an der Hydroxylgruppe des Akzeptors (Weg b).

Zur Überprüfung dieser Rationalisierung wurde nachfolgend Thio-Akzeptor **63** mit dem perpivaloylierten Donor **32** umgesetzt, da auf Grund des unterschiedlichen Substitutionsmusters von Donor und Akzeptor die beiden theoretisch möglichen Reaktionsabläufe – I) Wanderung der Estergruppe, II) Angriff am Schwefelatom des Phenylthio-Aglycons – sich durch die gebildeten Produkte unterscheiden. Tatsächlich wurde in diesem Fall einzig die Bildung des perpivaloylierten **31** (Schema 24) beobachtet, während das in 4-Stellung pivaloylierte Derivat von **63** – als Folge einer Acylwanderung – nicht detektiert werden konnte.

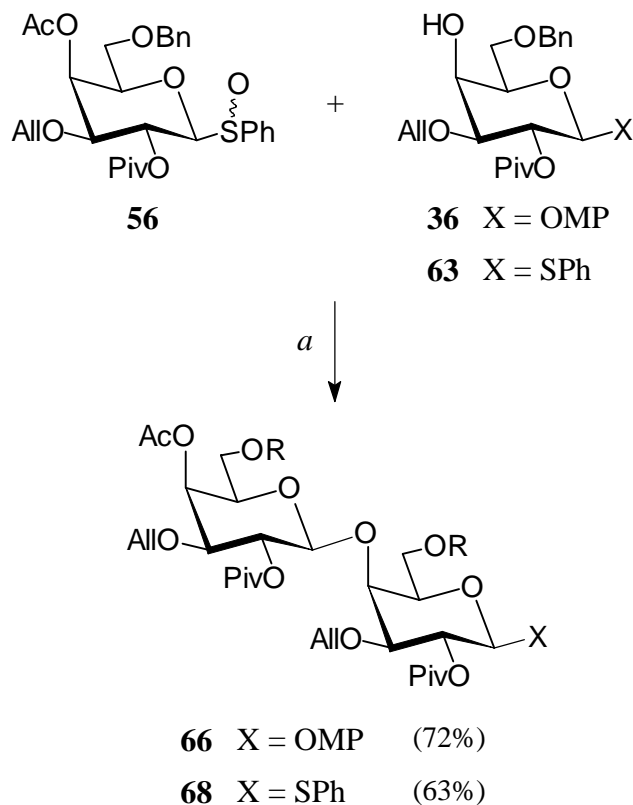


Schema 24. Bildung des Thioglycosids **31** durch Aglycon-Transfer unter den Bedingungen der Sulfoxid-Aktivierung.

Analoge Ergebnisse sind literaturbekannt^[66] und wurden außerdem im Rahmen dieser Arbeit in Modellstudien mit anderen Donor/Thioglycosid-Akzeptor-Kombinationen erhalten. Das Schwefelatom ist demnach nucleophiler als die zu glycosylierende 4-OH-Gruppe der D-Galactose, so daß die Einsatzmöglichkeiten der Thioglycosid-Akzeptoren im vorliegenden System deutlich eingeschränkt sind.

Daß die erfolgreiche Glycosylierung des 4-OH-freien Thioglycosids **63** durch Sulfoxid **56** dennoch möglich ist, konnte schließlich anhand der Aktivierung von **56** mit

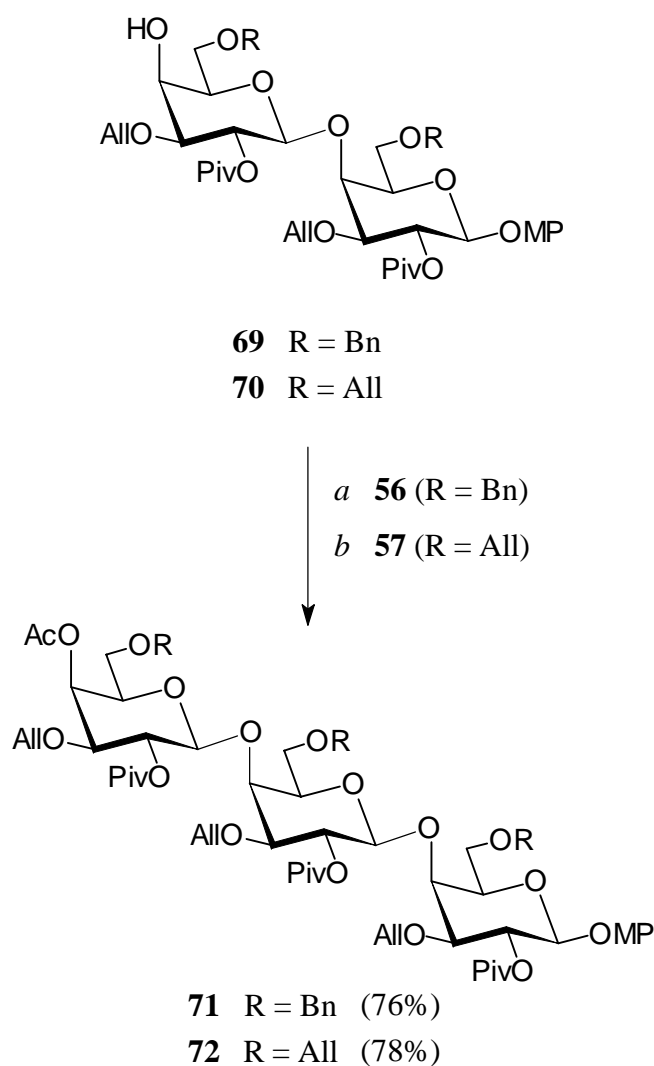
Trifluormethansulfonsäure (TfOH) unter Zusatz von Triethylphosphit (TEP) zum Abfangen der entstehenden Phenylsulfensäure (PhSOH) gezeigt werden.



Schema 25. TfOH-Aktivierung von Sulfoxid **56**.

(a) **56** (3 Eq.), Akzeptor (1 Eq.), TfOH (0.3 Eq.), TEP (3 Eq.), CH₂Cl₂.

- (32c) Diese literaturbekannte,^[72] alternative Methode zur Aktivierung von Sulfoxiden ergab bei Verwendung des *p*MP-Akzeptors **36** das schon zuvor dargestellte Disaccharid **66** in einer Ausbeute von 72%, wobei allerdings der Einsatz von drei Äquivalenten des Donors notwendig war (Schema 24). Ist diese Methode auch bei einem *O*-glycosidischen Akzeptor der bisher verwendeten Tf₂O-Aktivierung unterlegen, so erweist sie sich für die Glycosylierung von Thioglycosid-Akzeptor **63** als vorteilhaft.
- (38) Obwohl auch hier geringe Mengen an Phenylthioglycosid **55** im DC detektiert wurden, konnte das gewünschte Thio-Disaccharid **68** (63%) als Hauptprodukt isoliert werden. Dennoch liegen die erreichten Ausbeuten deutlich hinter den Ergebnissen der Tf₂O-Aktivierung zurück, weshalb eine mögliche Eignung dieser Methode für die Synthese von Oligosacchariden erst in weiteren Versuchen überprüft werden muß.



Schema 27. Glycosylierung zu den Trigalactosiden **71** und **72**.

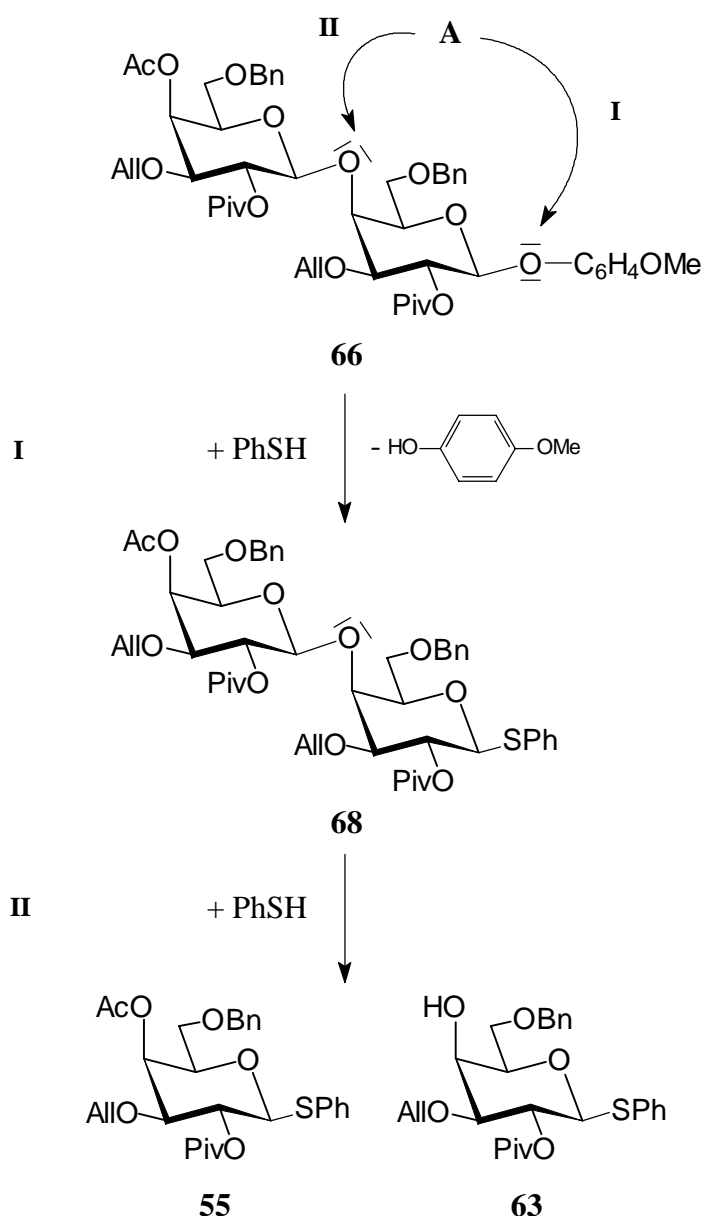
(a) Tf_2O , DTBMP, CH_2Cl_2 ; (b) MeOTf, DTBMP, CH_2Cl_2 .

Die in den Synthesen des Disaccharids **66** bzw. seines Thio-Analogons **68** noch in akzeptablen Ausbeuten verlaufende Aktivierung von Sulfoxid **56** mit TfOH führte im vorliegenden Fall nur in 23proz. Ausbeute zu Trigalactosid **71**. Die TfOH-Aktivierung wurde daher – auf Grund der mangelnden Eignung für höhere Oligosaccharid-Akzeptoren – im folgenden nicht weiter verwendet.

2.2 Digalactoside mit anomerer Thiophenyl- und Sulfoxid-Funktion

Auf dem Weg zu höheren Galactooligosacchariden, wie z.B. einem Tetra- oder einem Hexasaccharid, wurde der bisher verfolgte lineare Weg zugunsten eines konvergenteren Zuganges verlassen. Eine sukzessive Verlängerung der Oligosaccharidkette um je zwei Galactosyleinheiten (konvergente Blocksynthese) ermöglicht es, die Zahl der notwendigen Glycosylierungsreaktionen zu minimieren. Dementsprechend wurde zunächst ein effizienter Weg zu verschiedenen Disacchariden mit Donorfunktionen am anomeren Zentrum (SPh, S(O)Ph) untersucht.

Auf der Stufe des Monosaccharids konnte die Phenylthiofunktion erfolgreich durch Reaktion eines entsprechenden *p*-Methoxyphenyl-Galactosids mit Thiophenol unter BF₃-Katalyse generiert werden (siehe Kapitel 1.6.1, Schema 22). Bei der analogen Umsetzung des Disaccharids **66** zunächst bei Raumtemperatur zeigte die DC-Kontrolle auch nach längerer Reaktionszeit (4 h) nur einen vernachlässigbaren Reaktionsfortgang an. Die Durchführung der Umsetzung bei höherer Temperatur (50 °C) führte zwar laut DC zunächst zur Bildung des gewünschten Produktes, jedoch konnten noch vor vollständigem Umsatz weitere Reaktionsprodukte detektiert werden (Schema 28).



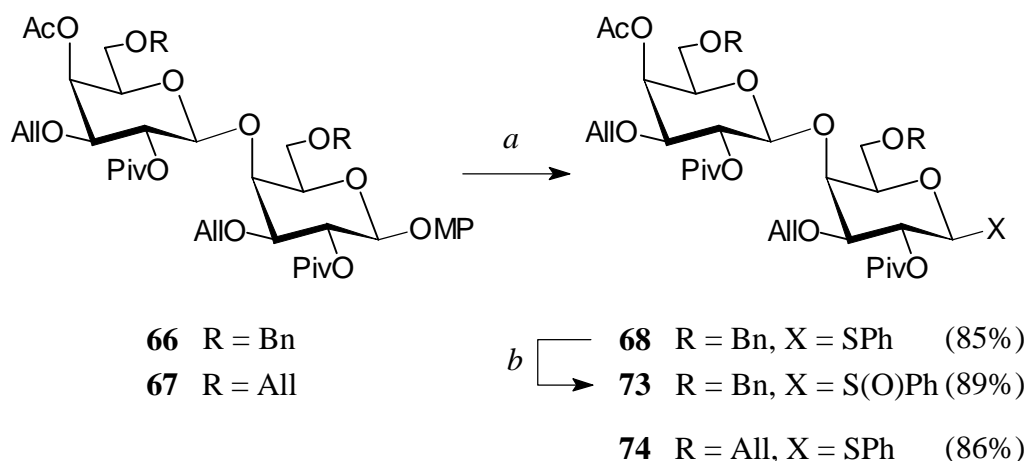
Schema 28. Nebenproduktbildung bei der Thiolyse des Digalactosids **66**.

A = Säure.

Die säulenchromatographische Auftrennung eines solchen Ansatzes bestätigte die schon auf Grund der jeweiligen R_f -Werte angestellte Vermutung, daß es sich hierbei um Abbauprodukte handelt. So konnten neben dem gewünschten Thio-Disaccharid **68** (65%) die beiden Monosaccharide **55** und **63** isoliert werden. (Schema 28). Deren Bildung läßt darauf schließen, daß nach dem säurekatalysierten Austausch der pMP-Gruppe (Aktivierung I) zum Thio-Disaccharid **68** sich ein Angriff des im Überschuß

vorliegenden Thiophenols auf die interglycosidische Bindung (Säurekatalyse II) anschließt. Es stellte sich nun die Frage, welche Reaktionskomponente als Säure **A** aktivierend im unerwünschten zweiten Schritt wirkt, da neben der Lewis-Säure BF_3 sowohl Thiophenol als auch das entstehende *p*-Methoxyphenol acide Wasserstoffatome besitzen. Um den möglichen negativen Einfluß der beiden letzteren zu eliminieren, wurde die Umsetzung deshalb unter aprotischen Bedingungen durchgeführt. Da der Ersatz des Protons durch die Lewis-saure Trimethylsilylgruppe (SiMe_3 , TMS) die Nucleophilie des Thiophenol-Derivates nicht wesentlich beeinträchtigen sollte, wurde demzufolge Phenylthiotrimethylsilan (PhSSiMe_3) eingesetzt. Bei ansonsten identischen (38b) Bedingungen (0.7 Eq. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 50 °C) konnten erfreulicherweise keinerlei Abbauprodukte detektiert werden, so daß das gewünschte Thioglycosid **68** nach 2 h (39) Reaktionszeit in 85proz. Ausbeute isoliert werden konnte. Im Falle des 3,6-Allylgeschützten **67** lieferte die analoge Umsetzung das Thio-Disaccharid **74** in ähnlich guter Ausbeute (86%, Schema 29).

Diese Ergebnisse zeigen, daß für die Aktivierung der internen glycosidischen Bindung ihre Protonierung durch Brønstedt-Säuren verantwortlich ist. Die Verwendung TMS-geschützter Thiole ermöglicht dagegen die Reaktionsführung unter aprotischen Bedingungen und verhindert auf diesem Weg die Bildung von Abbauprodukten.

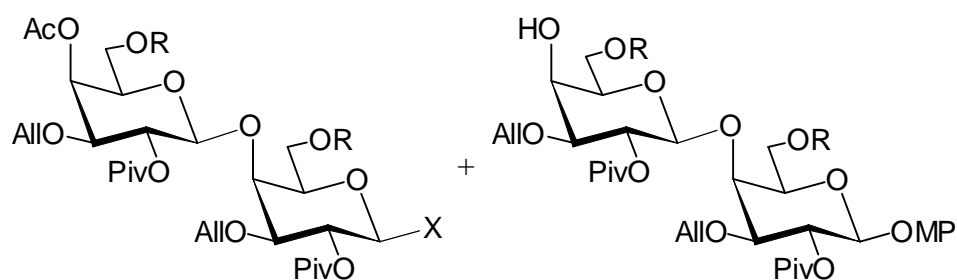


Schema 29. Generierung der Disaccharid-Donoren **68**, **73** und **74**. (a) PhSSiMe_3 (4 Eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.7 Eq.), $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; (b) Ac_2O (1.1 Eq.), H_2O_2 (1.2 Eq.), Kieselgel, CH_2Cl_2 .

Für die Oxidation zum Sulfoxid **73** wurde das 6-*O*-Benzyl-geschützte Thioglycosid **68** zunächst – wie im Falle der Monosaccharide – mit *m*CPBA (1 Eq.) bei -78 °C umgesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch keine vollständige Produktbildung beobachtet werden, wobei auch ein langsames Erwärmen der Reaktionsmischung auf (40) Raumtemperatur den Umsatz nicht erhöhte. Bessere Ausbeuten konnten dagegen mit der Kombination der Reagenzien Ac₂O/H₂O₂/Kieselgel^[117] erzielt werden (Schema 29). Die Oxidation mit der in situ generierten Peroxoessigsäure verlief hier glatt zum Sulfoxid **73**, das nach Säulenchromatographie in 89% Ausbeute als 2:1 Mischung der beiden Diastereomere (zugunsten der unpolaren Verbindung) erhalten wurde.

2.3 Aufbau β-(1→4)-verknüpfter Tetra- und Hexagalactoside

Ein erster Prüfstein für die Nützlichkeit der bisher dargestellten Donoren und Akzeptoren lag in der Synthese der Tetrasaccharide **75** (6-*O*-Bn) und **76** (6-*O*-All). Im ersten Falle wurde Alkohol **69** mit dem Sulfoxid-Donor **73** unter den gewohnten (41) Bedingungen glycosyliert, wodurch Tetrasaccharid **75** in 76proz. Ausbeute erhalten (44) wurde. Entsprechend wurde Alkohol **70** mit dem Thioglycosid **74** unter Aktivierung mit MeOTf zum Tetrasaccharid **76** in 77proz. Ausbeute gekoppelt (Schema 30). (42) Die anschließende selektive Verseifung der terminalen Acetylgruppen mit (45) Natriummethanolat in Methanol führte zu den beiden Akzeptoren **77** (6-*O*-Bn) und **78** (43) (6-*O*-All), die nachfolgend erneut mit den entsprechenden Donoren **73** und **74** zu den (46) Hexasacchariden **79** und **80** in Ausbeute von 78 bzw. 77% glycosyliert wurden.

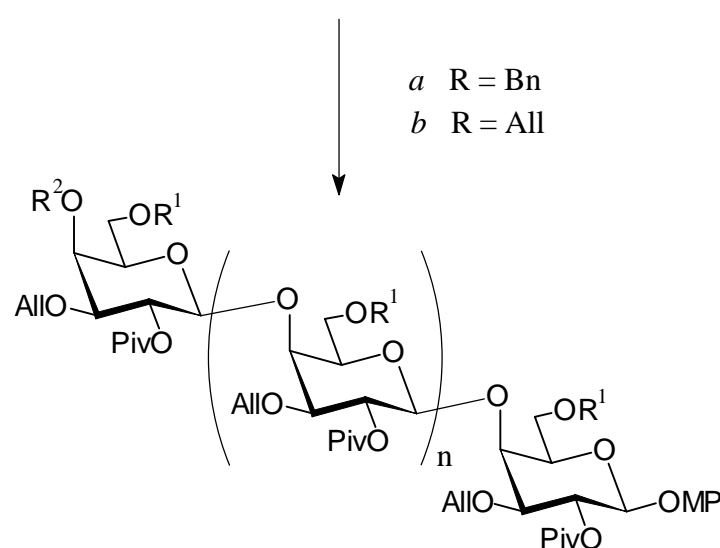


73 X = S(O)Ph, R = Bn

69 R = Bn

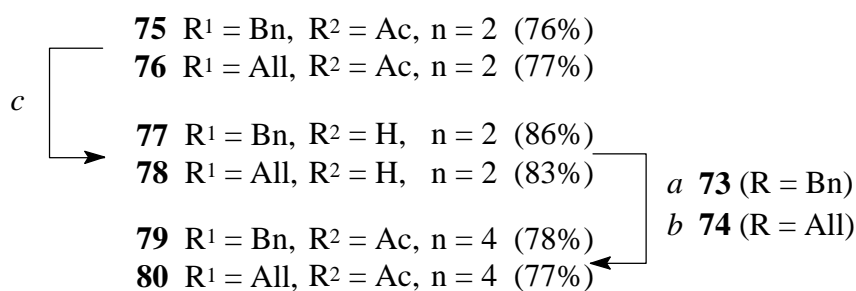
74 X = SPh, R = All

70 R = All



a R = Bn

b R = All



Schema 30. Synthese der Tetra- und Hexasaccharide **75** – **80**. (a) Tf₂O, DTBMP, CH₂Cl₂; (b) MeOTf, DTBMP, CH₂Cl₂; (c) NaOMe, MeOH.

Die β -Verknüpfung der neu generierten glycosidischen Bindung konnte wiederum durch die chemische Verschiebung der 1-H- bzw. der C-1-Signale in den jeweiligen NMR-Spektren bewiesen werden, die für die anomeren Protonen mit $\delta = 4.84 - 5.05$ und für die C-1-Atome bei $\delta = 99.4 - 99.9$ in jeweils typischen Bereichen liegen. Erwies sich

auch insbesondere im Fall der Hexasaccharide **79** und **80** eine Zuordnung aller Signale zu den einzelnen Kohlenhydrat-Ringen als schwierig, so zeigen gerade die ähnlichen chemischen Verschiebungen der jeweiligen Signalgruppen die identische Verknüpfung der Galactose-Einheiten an.

Die erhaltenen Ausbeuten bei den hier eingesetzten komplexen Donoren und Akzeptoren sind somit nur geringfügig niedriger als bei den entsprechenden Disaccharid-Synthesen, was eindrucksvoll die Effizienz der in dieser Arbeit ausgearbeiteten Glycosylierungssysteme bestätigt.

Auf Grund der konvergenten Strategie konnte z. B. das 3,6-diallylierte Hexagalactosid **80** in lediglich zehn Reaktionsstufen, wobei der längste lineare Weg sieben Stufen beinhaltet, und in einer Gesamtausbeute von 10% (bezogen auf das ungeschützte *p*MP-Galactosid **38**) zugänglich gemacht werden. Insbesondere die geringe Stufenzahl belegt, daß durch die hier etablierte Reaktionsfolge β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Galacto-oligosaccharide einfach und effektiv erhalten werden können.

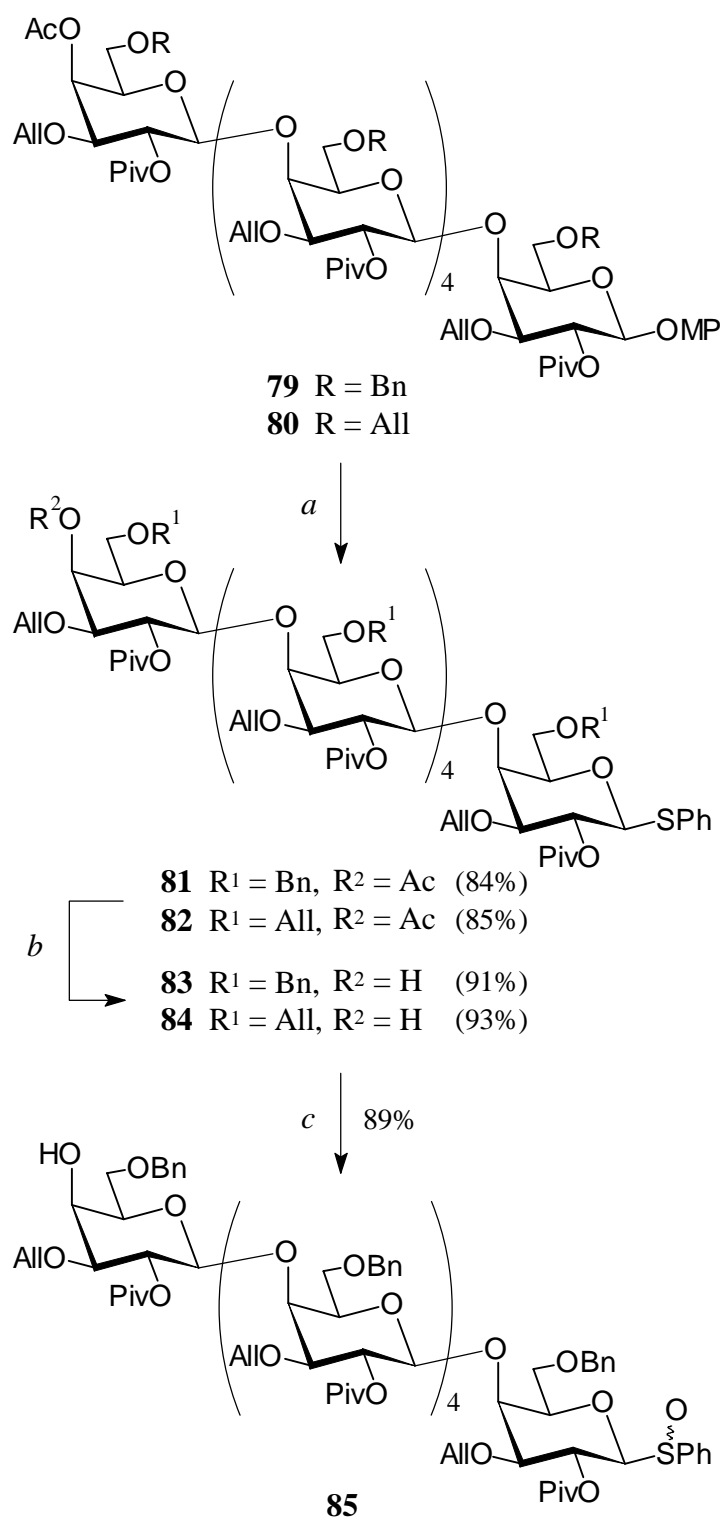
3 Studien zur Cyclisierung β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide

In den bisher durchgeführten Synthesen der Cyclodextrine bzw. ihrer Analoga wurden bezüglich des verwendeten Monomers verschiedene Ansätze verfolgt (siehe Einleitung, Kapitel 4.3). Neben der Cyclisierung der entsprechenden linearen Oligosaccharide führten auch die Aktivierung von kleineren Ausgangsmolekülen unter intermediärer Kondensation und anschließendem Ringschluß zum Erfolg. Dementsprechend sollten im Rahmen dieser Arbeit die beiden erwähnten Ansätze hinsichtlich ihrer Praktikabilität für die Generierung der Cyclogalactine untersucht werden.

3.1 Zugang zu 4-OH-freien Oligosacchariden mit anomerer Donor-Funktion

Die angestrebte Synthese des α -Cyclogalactins **5** durch Cyclisierung einer linearen Vorstufe erforderte die beiden Hexagalactoside **79** (6-*O*-Bn) und **80** (6-*O*-All) an der terminalen 4-OH-Position selektiv zu entschützen und das *p*-Methoxyphenyl-Aglycon durch eine entsprechende Glycosyldonor-Funktion zu ersetzen. Bezüglich der Reihenfolge der notwendigen Schritte bot es sich an, die in dieser Arbeit entwickelte Phenylthioglycosid-Synthese mittels PhSSiMe₃/BF₃·OEt₂ an den Beginn zu stellen, da dieses Verfahren erfolgreich auf die vollständig geschützten Disaccharide **66** und **67** angewendet wurde.

- (47) Hierzu wurden die Hexagalactoside **79** und **80** jeweils in 1,2-Dichlorethan gelöst und
(50) nacheinander mit PhSSiMe₃ und BF₃·OEt₂ versetzt. Nach einer Reaktionszeit von fünf bzw. drei Stunden bei 50 °C konnten so die beiden Thioanaloga **81** und **82** in Ausbeuten von 84 bzw. 85% nach Säulenchromatographie erhalten werden (Schema 31). Die beschriebenen Umsetzungen verdeutlichen eindrucksvoll die Effektivität der hier ausgearbeiteten Methode. Die außerordentlich milden Bedingungen führen dazu, daß selbst im Falle der eingesetzten komplexen Oligosaccharide keinerlei Abbauprodukte auch nach längerer Reaktionszeit (8 h) detektiert werden konnten. Dies sollte einen universellen Einsatz dieses Verfahrens im Bereich der Kohlenhydrat-Chemie ermöglichen.



Schema 31. Generierung der hexameren Cyclisierungsvorstufen **84** und **85**.

(a) PhSSiMe₃, BF₃·OEt₂, ClCH₂CH₂Cl; (b) NaOMe, MeOH;

(c) Ac₂O, H₂O₂, Kieselgel, CH₂Cl₂.

- (48) Die beiden erhaltenen Thioglycoside **81** und **82** wurden anschließend mittels (51) Natriummethanolat zu den 4-OH-freien **83** und **84** entschützt (91 bzw. 93%). Auf diesem Weg wurde für die 6-*O*-Allyl-Serie mit **84** ein entsprechend modifiziertes Oligosaccharid erhalten, das in einer Cyclisierungsreaktion durch Aktivierung mit MeOTf eingesetzt werden kann. Da sich bei der Synthese der 6-*O*-Benzyl-geschützten Oligosaccharide die Tf₂O-Aktivierung von Sulfoxid-Donoren als überlegen erwiesen hat, wurde das analoge Hexasaccharid **83** in einem abschließenden Schritt zu Sulfoxid **85** umgesetzt. Hierzu wurde – unter Berücksichtigung der in der Synthese von (49) Disaccharid **73** gemachten Erfahrungen – erneut mittels der Kombination Ac₂O/H₂O₂/Kieselgel in Dichlormethan oxidiert, woraufhin Sulfoxid **85** in hoher Ausbeute (89%) erhalten werden konnte.

Der in Abbildung 13 gezeigte Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **85** verdeutlicht die schwierige Signalzuordnung der einzelnen Ringprotonen. Der Strukturbeweis kann hier auf Grund verschiedener charakteristischer Signale erfolgen. Die Oxidation zum Sulfoxid hat eine deutliche Verschiebung mehrerer Resonanzen zur Folge: 1^{a} -H (niedrigere Frequenz), 2^{a} -H (höhere Frequenz) und die beiden *ortho*-ständigen H-Atome des Phenylringes (niedrigere Frequenz). Die Stabilität des Hexasaccharids unter den Reaktionsbedingungen wird – neben dem korrekten Massenpeak im MS-Spektrum – durch die Verhältnisse der Signalintensitäten bestätigt, so z.B. für die isolierten Signale der Allylgruppe ($\delta = 5.65\text{-}5.89$, 6 H, $6 \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) im Vergleich zu der Intensität des 2^{a} -H-Signals (1 H).

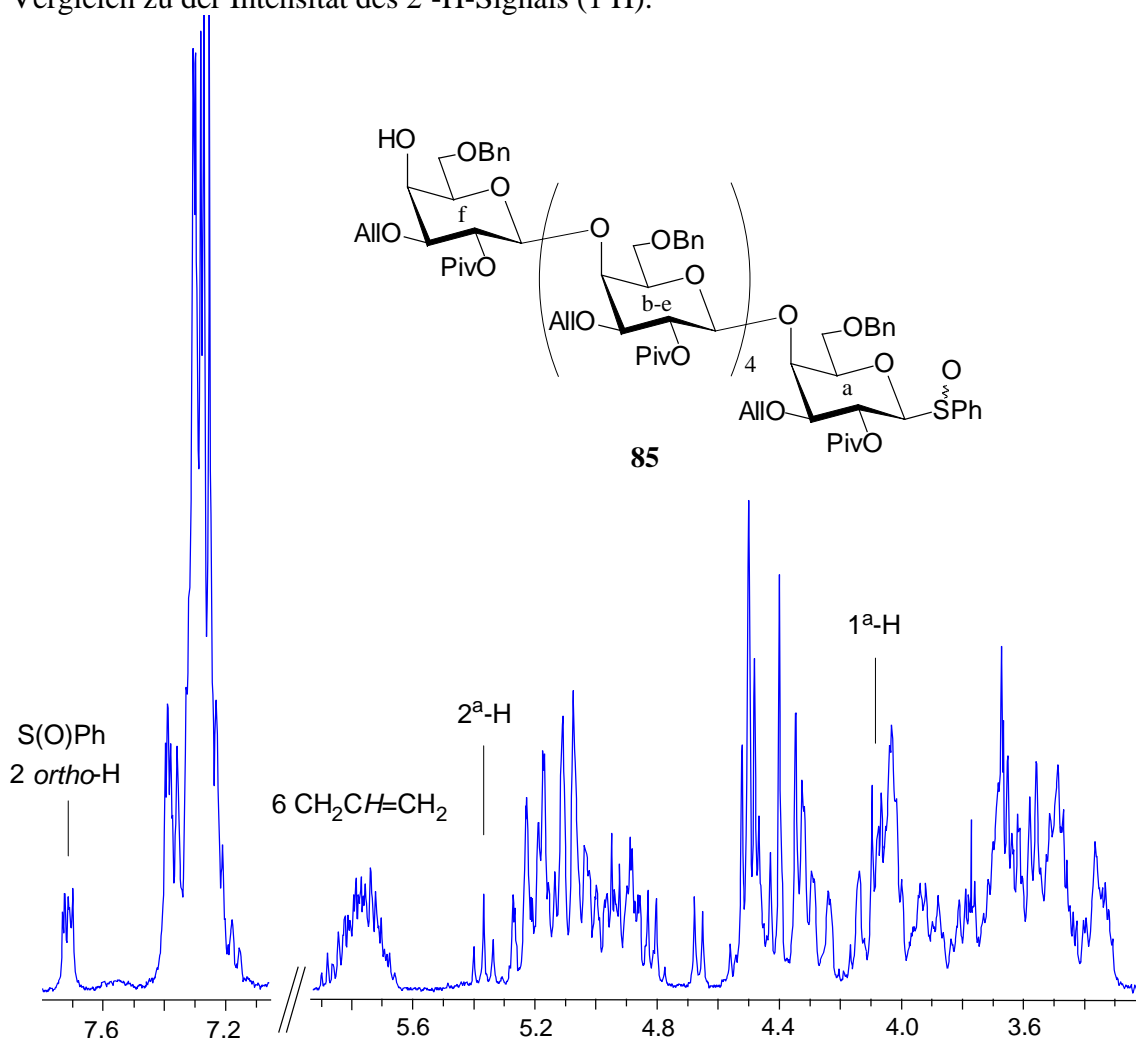
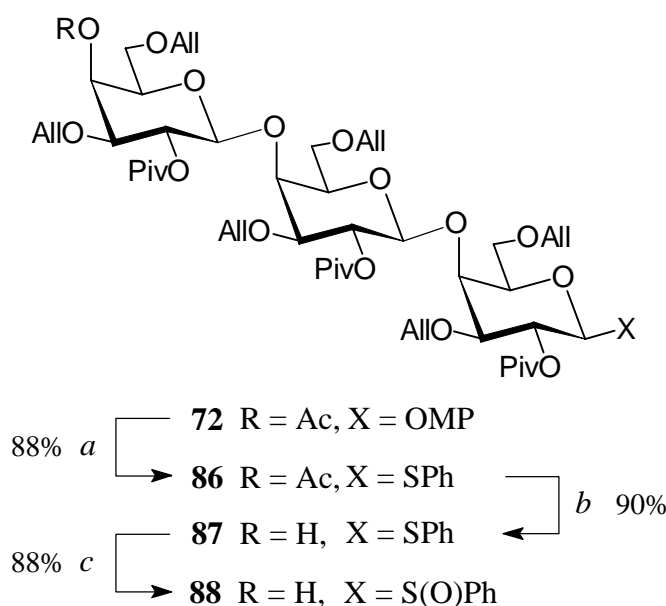


Abb.13. Zum Strukturbeweis von **85** herangezogene Signale des ^1H -NMR-Spektrums (300 MHz, CDCl_3).

Als Ausgangsmonomere für die Kondensations/Cyclisierungs-Variante wurden entsprechend modifizierte Trisaccharide ausgewählt, da für den Einsatz von Disaccharid-Monomeren eine größere Anzahl möglicher Nebenprodukte zu erwarten gewesen wäre. Ursache hierfür ist die im Vergleich zu einem Trisaccharid erhöhte Donor-Reaktivität, die dementsprechend die Bildung von langkettigen Oligomeren wahrscheinlicher erscheinen läßt.

Das 3,6-Allyl-geschützte Trisaccharid **72** wurde als Ausgangspunkt für die Synthese des entsprechenden 4-OH-freien Thioglycosids **87** bzw. des Sulfoxids **88** ausgewählt (Schema 32). In einer der Synthese der Hexasaccharide entsprechenden Reaktionsfolge (52) wurde **72** zunächst zum vollständig geschützten Thio-Trisaccharid **86** umgesetzt (88%), (53) das danach mittels Natriummethanolat selektiv zum 4-OH-freien Monomer **87** entschützt wurde (90%). Anschließend Oxidation durch Ac₂O/H₂O₂/Kieselgel ergab schließlich Sulfoxid **88** in einer Ausbeute von 88%.



Schema 32. Generierung der 3,6-Diallyl-geschützten Cyclisierungsvorstufen **87** und **88**.

(a) PhSSiMe₃ (4 Eq.), BF₃·OEt₂ (0.7 Eq.), ClCH₂CH₂Cl; (b) NaOMe, MeOH; (c) Ac₂O (1.1 Eq.), H₂O₂ (1.2 Eq.), Kieselgel, CH₂Cl₂.

3.2 Cyclisierungsversuche

Nachdem durch die oben beschriebene Vorgehensweise eine Reihe von Verbindungen zur Verfügung stand, die auf Grund ihrer freien terminalen 4-OH-Gruppe bei gleichzeitig aktivierbarer, anomerer Donorfunktion zur Cyclisierung befähigt sind, wurden im folgenden das 6-*O*-Bn-geschützte Hexasaccharid **85** (S(O)Ph), das 3,6-Diallyl-Hexasaccharid **84** (SPh) und die 3,6-diallylierten Trisaccharide **87** (SPh) und **88** (S(O)Ph) im 0.1 mmol-Maßstab unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt. Die experimentellen Einzelheiten dieser Cyclisierungsversuche sind in Tabelle 8 zusammengefaßt, wobei sich die einzelnen Versuche durch die Art der Zugabe und die Konzentration der linearen Vorläufer unterschieden. Die Bezeichnung der Zugabe-Variante bezieht sich auf die Reihenfolge, in der die jeweiligen Oligosaccharide und die Aktivierungsreagenzien zur Reaktion gebracht wurden. "Normal" bezeichnet hierbei die schon während der Oligosaccharid-Synthesen verwendete Abfolge, d.h. Aktivierung der Sulfoxide bei -60 °C durch Zugabe von Tf₂O und anschließende Erwärmung auf Raumtemperatur bzw. Aktivierung der Thioglycoside durch Zugabe von MeOTf bei Raumtemperatur. Die "inverse" Vorgehensweise bestand dagegen aus dem Vorlegen der in Dichlormethan gelösten Aktivierungskomponente bei den jeweiligen Reaktionstemperaturen und dem anschließenden langsamen Zutropfen der Monomere. Eintrag 1 zeigt zum Vergleich die Bedingungen der bisherigen Oligosaccharid-Synthesen.

Tab. 8. Reaktionsbedingungen der Cyclisierungsversuche.

Eintrag	Versuch	Monomer	Aktivierung ^[a]	Zugabe	Konzentration [mol/L]	
					Monomer	Aktivator
1		bisherige Oligosaccharid-Synthesen	Tf ₂ O	normal	0.07 ^[b]	0.06
			MeOTf		0.03 ^[b]	0.4
2	(55a)	85	Tf ₂ O	normal	0.002	0.002
3	(55b)	85	Tf ₂ O	invers ^[d]	0.006 ^[c]	0.24 ^[d]
4	(55c)	84	MeOTf	normal	0.1	0.2
5	(55d)	84	MeOTf	invers ^[e]	0.006 ^[c]	0.4 ^[d]
6	(55a)	88	Tf ₂ O	normal	0.05	0.05
7	(55b)	88	Tf ₂ O	invers ^[d]	0.006 ^[c]	0.24 ^[d]
8	(55c)	87	MeOTf	normal	0.1	0.2
9	(55c)	87	MeOTf	normal	0.02	0.06
10	(55d)	87	MeOTf	invers ^[e]	0.006 ^[c]	0.56 ^[d]

^[a] Alle Reaktionen wurden in CH₂Cl₂ unter Argon durchgeführt.

Reaktionstemperaturen: Sulfoxide -60 °C - RT; Thioglycoside RT.

^[b] Akzeptorkonzentration. ^[c] Endkonzentration. ^[d] Anfangskonzentration.

^[e] Die Zugabe des Sulfoxids erfolgte über einen Zeitraum von 1 h bei -60 °C.

^[f] Die Zugabe erfolgte über einen Zeitraum von 6 h bei RT.

Der Verlauf der Cyclisierungsversuche wurde anschließend durch Entnahme von analytischen Proben dünnschichtchromatographisch verfolgt. Naturgemäß ist das Laufverhalten der entsprechenden Cyclogalactin-Derivate nicht bekannt. Die gewünschten Produkte sollten aber auf Grund fehlender freier Hydroxylgruppen deutlich höhere R_F-Werte als die eingesetzten Cyclisierungsvorstufen oder mögliche Oligomere aufweisen, wobei diese Annahme auch durch die Erfahrung bisheriger Cyclooligosaccharid-Synthesen gestützt wird.^[43,44,46-48]

Die *Sulfoxid-Aktivierung* von Hexasaccharid **85** wurde zunächst bei hoher Verdünnung (0.002 M, Eintrag 2) durchgeführt, wobei diese Konzentration sich an den bisher durchgeführten erfolgreichen Cyclisierungen linearer Oligosaccharide orientierte.^[43,44,46-48] Während des Erwärmens der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur konnte in diesem Fall nur ein äußerst langsames Abnehmen von **85** im DC beobachtet werden. Dies wurde auf eine unzureichende Aktivierung zurückgeführt, da im Falle der bisherigen Oligosaccharid-Synthesen stets das entsprechende Sulfoxid nach erfolgter Aktivierung im DC nicht mehr nachzuweisen war. Deshalb wurde in einem zweiten Versuch (Eintrag 3) die oben beschriebene inverse Prozedur verwendet, um so zu Beginn eine zur Aktivierung von **85** eine ausreichend hohe Konzentration von Tf₂O zu erhalten, während im Verlauf der Zugabe die erreichte Verdünnung erneut eine Cyclisierung begünstigen sollte. Dieser Wechsel des Zugabemodus hatte zwar eine verbesserte Aktivierung zur Folge, jedoch konnte im DC einzig die Bildung von Produkten mit niedrigem R_F-Wert beobachtet werden, was auf die Bildung oligomerer Verbindungen hinwies. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Aktivierung des Trisaccharids **88** erhalten (Einträge 6 und 7). Sowohl bei normaler Zugabe, wobei die Reaktion hier zur Verbesserung der Aktivierung deutlich konzentrierter (0.05 M) durchgeführt wurde, als auch bei inversem Modus konnte hauptsächlich ein Gemisch polarer Produkte erhalten werden.

Diese ernüchternden Ergebnisse setzten sich auch im Falle der *Thioglycosid-Aktivierung* durch MeOTf fort. In allen durchgeführten Umsetzungen (Einträge 4, 5, 8-10) konnte lediglich ein äußerst schleppender Reaktionsfortgang beobachtet werden; hierbei entstanden keinerlei unpolare Produkte. Die nach längerer Reaktionszeit (24 h) detektierte Abnahme des jeweiligen linearen Oligosaccharids ging erneut einzig mit der Bildung von polaren Oligomeren bzw. Abbauprodukten einher.

3.3 Mögliche Alternativen für ein weiteres Vorgehen

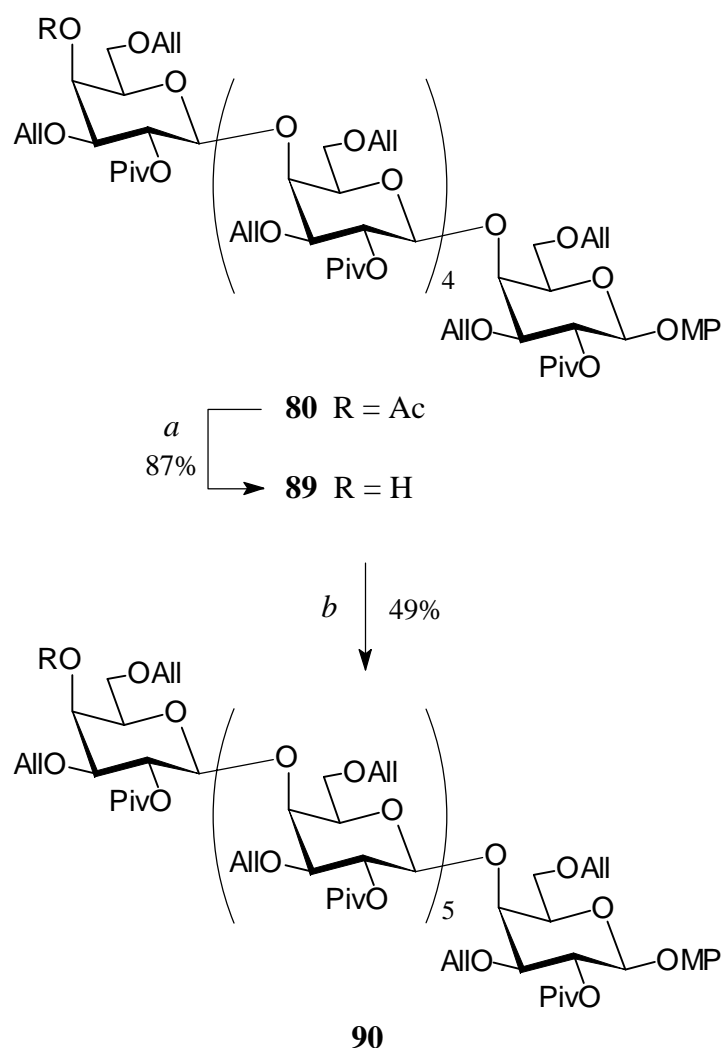
Waren den bisher durchgeführten Cyclisierungsversuche verschiedener β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide auch kein Erfolg vergönnt, so lassen sich dennoch die jeweiligen Beobachtungen dazu nutzen, mögliche Alternativen für ein weiteres Vorgehen zu entwickeln. Zusammenfassend haben die hier vorgestellten Versuche folgende Einblicke ermöglicht:

- Die verwendeten Sulfoxid-Donoren werden nur unvollständig durch Tf_2O aktiviert, wenn für einen Ringschluß vorteilhafte hohe Verdünnungen vorliegen. Bei konzentrierten Lösungen neigen die aktivierten Spezies eher zur Reaktion untereinander als zur Cyclisierung.
- Die durch MeOTf aktivierten Thioglycoside zeigen keinerlei Tendenz zur Ringbildung, sei es bei hoher Verdünnung oder in konzentrierter Lösung. Die Bildung von Oligomeren bzw. Abbauprodukten ist deutlich geringer als im Falle der Sulfoxide.

Das Ausbleiben der Cyclisierung und die ebenfalls nur langsame Bildung anderer Produkte weisen darauf hin, daß es sich insbesondere im Falle der beiden hexameren Oligosaccharide **84** und **85** um besonders reaktionsträge Verbindungen handelt. Da zudem bei Verwendung des Thioglycosids **84** auch bei Konzentrationen, die den Verdünnungen der bisherigen Oligosaccharid-Synthesen entsprechen, kein nennens-werter Umsatz zu beobachten ist, ist offenbar der Grund weniger in der Effizienz der MeOTf -Aktivierung als vielmehr in dem hexameren linearen Vorläufer selbst zu suchen. Um diese Einschätzung zu belegen, sollte die schwierige Zugänglichkeit der terminalen 4-OH-Gruppe deshalb anhand einer weiteren Glycosylierung beurteilt werden, indem das

(56) Hexasaccharid **80** zunächst deacetyliert (\rightarrow **89**, 87%) und nachfolgend mit dem

(57) Monosaccharid-Donor **57** gekoppelt wurde (Schema 33). Im Gegensatz zu den bisher durchgeführten Glycosylierungen konnte in diesem Fall lediglich eine Ausbeute von 49% an Heptasaccharid **90** erreicht werden.



Schema 33. Synthese des Heptasaccharids **90**. (a) NaOMe, MeOH; (b) **57** (2.5 Eq.), MeOTf, DTBMP, CH₂Cl₂.

Die Ursachen für diese auch in anderen Fällen beobachtete geringe Reaktivität von Oligosaccharid-Akzeptoren sind in der direkten sterischen Umgebung der Hydroxylgruppen zu suchen. Wird diese bei Monosacchariden, wie z.B. den hier verwendeten Akzeptoren **36** und **37**, hauptsächlich durch die direkt benachbarten Substituenten bestimmt, so ist bei längeren Oligosacchariden darüber hinaus deren dreidimensionales Erscheinungsbild in Lösung entscheidend. Die Einnahme einer oder mehrerer bevorzugter Molekül-Konformationen kann deshalb zur Folge haben, daß eine – wie im hier vorliegenden Fall – "terminale" Hydroxylgruppe nicht unbedingt eine

exponierte Stellung am Ende der Kette einnehmen muß, sondern durchaus durch weiter entfernte Pyranose-Ringe bzw. durch deren Schutzgruppen abgeschirmt werden kann.

Wie auch immer die dreidimensionale Struktur der hier eingesetzten 4-OH-freien Hexasaccharide **84** und **85** in Lösung aussehen mag, sie scheint zumindest für die angestrebte Cyclisierung nicht vorteilhaft zu sein. Um die angestrebte Generierung cyclischer Galactooligosaccharide dennoch zu ermöglichen, sollten deshalb in Zukunft lineare Oligosaccharide eingesetzt werden, *die auf Grund ihrer größeren Flexibilität in Lösung eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die notwendige räumliche Nähe der beiden terminalen Kettenenden aufweisen, indem sie eine cyclische bzw. helicale Molekül-Konformation begünstigen*. Die gewünschte Erhöhung der Flexibilität sollte sich einerseits durch eine Verlängerung der Kettenlänge erreichen lassen. Die erfolgreiche Cyclisierung eines linearen Octasaccharids im Falle der Totalsynthesen des γ -Cyclodextrins **4** durch Ogawa^[44] verdeutlicht beispielsweise, daß sich Oligosaccharide dieser Länge, wenn auch in niedrigen Ausbeuten (<10%), durchaus cyclisieren lassen. Eine zweite Möglichkeit, die räumliche Annäherung der Kettenenden zu begünstigen, kann durch Variation der verwendeten Schutzgruppen erreicht werden. Die Struktur des α -Cyclogalactins **5** (siehe Einleitung, Kapitel 3, Abbildung 7) – die letztendlich die maximale Annäherung der Kettenenden darstellt – verdeutlicht, daß auf der 2-OH-/3-OH-Seite des Torus insgesamt zwölf Schutzgruppen ihren Platz finden müssen. Die bisherigen negativen Ergebnisse legen deshalb nahe, daß insbesondere die sechs Pivaloylgruppen auf Grund des großen sterischen Anspruches ihrer *tert*-Butyl-Reste eine für die Cyclisierung günstige Molekül-Konformation destabilisieren. Da auf Grund der β -Verknüpfung der Einsatz einer Estergruppe in 2-Stellung notwendig ist, bieten sich somit die alternative Verwendung der Benzoyl- oder idealerweise der Acetylgruppe an (Abbildung 14).

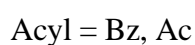
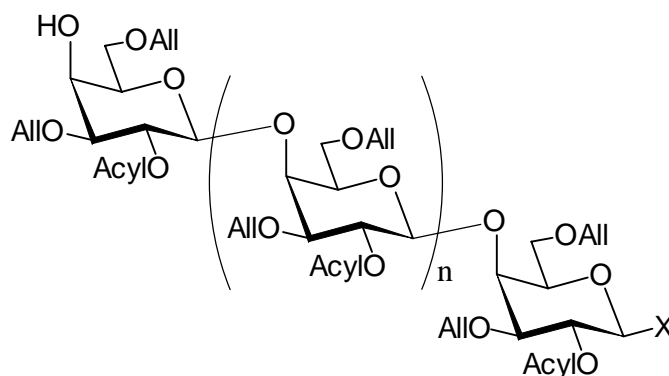


Abb. 14. Mögliche lineare Vorläufer für cyclische Produkte.

Insbesondere im Falle der Verwendung von 2-*O*-Acetylgruppen sollte der Nutzen, der durch die deutliche Verminderung des sterischen Anspruches erreicht wird, eine möglicherweise als Nebenreaktion ablaufende Orthoesterbildung akzeptabel erscheinen lassen.

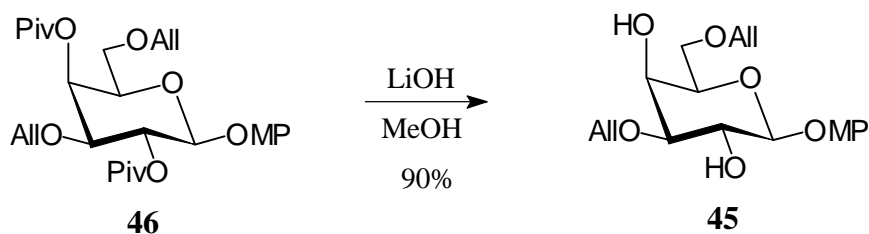
Zur Synthese dieser potentiellen Vorläufer für weitere Cyclisierungsversuche sei abschließend bemerkt, daß diese nicht notwendigerweise unter Entwicklung eines völlig neuen Zuganges aufgebaut werden müssen. Um eine erste Einschätzung ihrer Cyclisierungsfähigkeit zu erhalten, bietet sich vielmehr an, die in dieser Arbeit in guten Ausbeuten zugänglich gemachten Oligosaccharide zu nutzen. Diesem Ansatz nach könnte z.B. das 4-OH-freie Hexasaccharid **84** als Ausgangsverbindung für ein entsprechendes 2-*O*-Acetyl-geschütztes Derivat dienen, indem in einer dreistufigen Sequenz zunächst eine temporäre Schutzgruppe in 4-Stellung eingeführt wird, die Pivaloylgruppen gegen Acetate ausgetauscht werden und abschließend die terminale 4-OH-Gruppe wieder freigesetzt wird. Diese Vorgehensweise, die zudem nicht unbedingt die Isolierung aller Intermediate erfordern muß, sollte die gewünschten Oligosaccharide in ausreichenden Mengen zugänglich machen, die einen ersten Einsatz in Cyclisierungsreaktionen ermöglicht.

4 Abspaltung der Schutzgruppen: OH-freie Oligogalactoside

Um die im Verlauf dieser Arbeit erhaltenen Galactooligosaccharide als Modellverbindungen für die Untersuchung der strukturellen Eigenschaften von β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften D-Galactanen verwenden zu können, mußten diese abschließend in ihrer ungeschützten Form zugänglich gemacht werden. Hierfür wurde die notwendige Ausarbeitung effektiver Bedingungen für das Abspalten der vorhandenen Schutzgruppen zunächst auf Mono- bzw. Disaccharid-Ebene vorgenommen und anschließend auf die synthetisch wertvolleren Oligosaccharide übertragen. Als Ausgangsverbindungen für die im folgenden beschriebene Generierung der OH-freien Oligosaccharide wurden hierbei zunächst 3,6-Diallyl-geschützte Derivate gewählt, da neben den vorhandenen Estergruppen nur Allylether entfernt werden mußten.

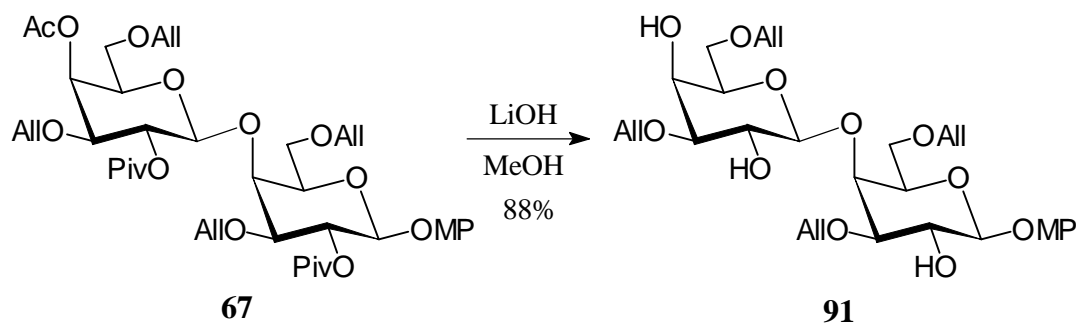
4.1 Entschützung des Mono- und des Digalactosids

Als Modellverbindung für die Entfernung der Acylgruppen wurde das als Nebenprodukt angefallene 2,4-Dipivaloat **46** gewählt. Für die Abspaltung der isolierten Pivaloate in 2- und 4-Stellung erwies es sich als vorteilhaft, die Verseifung durch Hydroxidionen in siedendem Methanol durchzuführen.^[100e] Dazu wurde das vollständig geschützte **46** mit LiOH (10 Eq. pro Pivaloylgruppe) versetzt und in Methanol für sechzehn Stunden unter (16c) Rückfluß erhitzt, so daß der 3,6-Di-O-allyl-Ether **45** in 90% Ausbeute regeneriert werden konnte.



Schema 34. Abspaltung der isolierten Pivaloate an O-2 und O-4.

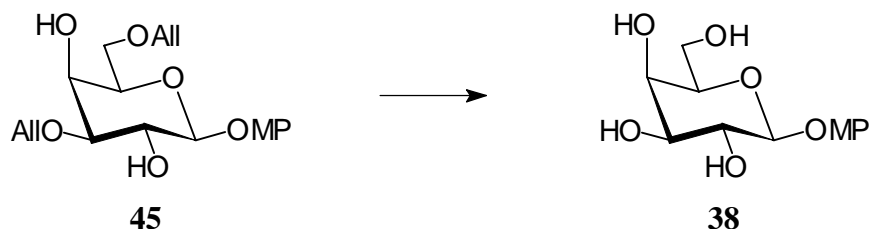
- (58) Die Entfernung der Estergruppen aus dem in 4-Stellung acetylierten Disaccharid **67** verlief unter diesen Bedingungen ebenso problemlos und lieferte das 2,4-OH-freie **91** (88%).



Schema 35. Entfernung der Estergruppen von Digalactosid **67**.

Als weniger trivial erwies sich die anschließende Abspaltung der Allylgruppen – nicht ganz unerwartet, da schon die große Anzahl literaturbekannter Methoden^[94] zum Entfernen der Allylgruppe erkennen ließ, daß in diesem Fall keine Standardbedingungen existieren würden. Das der Mehrzahl der Verfahren zugrunde liegende Prinzip beinhaltet zunächst eine katalytische Isomerisierung der allylischen Doppelbindung zum entsprechenden Prop-2-enylether. Als Katalysatoren kommen hierbei in den meisten Fällen Metalle (heterogen) bzw. Metall-Komplexe (homogen) zur Anwendung.^[94b] Der so erhaltene Enolether kann dann anschließend auf Grund seiner Säurelabilität hydrolytisch zum entschützten Alkohol und Propionaldehyd gespalten werden.

Da für die hier vorliegende 3,6-Diallyl-Substitution der D-Galactose nicht auf bekannte Bedingungen zurückgegriffen werden konnte, wurde zur Ausarbeitung effizienter Entschützungs-Bedingungen zunächst Diallylether **45** als Modellschubstanz zum OH-freien **38** umgesetzt. Tabelle 9 faßt die Resultate der verwendeten Verfahren zusammen, wobei Methoden zum Einsatz kamen, die schon erfolgreiche Anwendung auf Allyl-geschützte Kohlenhydrate gefunden haben.

Tab. 9. Modellversuche zur Entallylierung von 3,6-Di-*O*-allyl-Ether **45**.

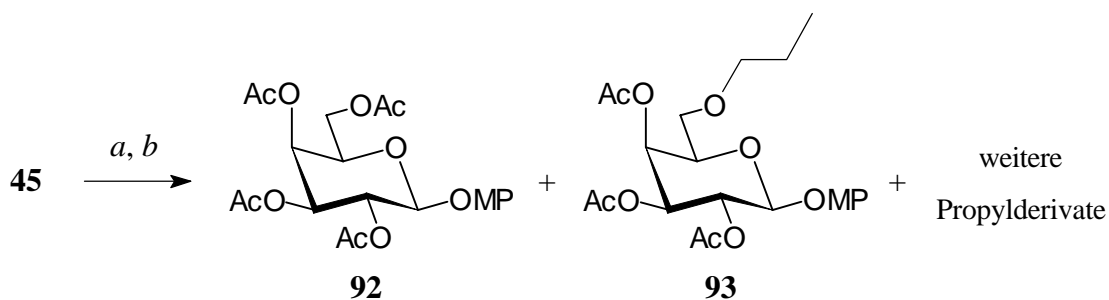
Eintrag	Versuch	Methode	Ausbeute [%]
1		Pd-C/MeOH/TsOH	20
2	(59a)	1. (Ph ₃ P) ₃ RhCl in EtOH/H ₂ O 9:1 2. 1 M HCl/Aceton	47
3	(59b)	<i>trans</i> -PdCl ₂ (NH ₃) ₂ in <i>t</i> BuOH	88
4	(59c)	DIBAL/[NiCl ₂ (dppp)] in Et ₂ O/THF	89 ^[a]
5	(59d)	NaBH ₄ /[NiCl ₂ (dppp)] in THF/EtOH 4:1	85 ^[a]

^[a] Unter zwischenzeitlicher Isolierung des peracetylierten **92** (s. Text).

Die Verwendung von Palladium auf Aktivkohle^[118] in Methanol und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure (Eintrag 1) unter Rückflußbedingungen führte zu einem Produktgemisch, in dem das gewünschte OH-freie **38** nur in geringen Anteilen vorhanden war.

Wurde der Wilkinson-Katalysator (Ph₃P)₃RhCl zur Isomerisierung der Doppelbindung eingesetzt,^[119] so konnte nach anschließender Hydrolyse **38** in besseren Ausbeuten (47%, Eintrag 2) isoliert werden, jedoch entstanden erneut in nicht unerheblichen Mengen mehrere Nebenprodukte. Nach Acetylierung des Reaktionansatzes (Ac₂O/Py/DMAP) und Säulenchromatographie konnte neben dem Peracetat **92** eines dieser Nebenprodukte abgetrennt und NMR-spektroskopisch als 6-*O*-Propyl-Ether **93** identifiziert werden (Schema 36). Da auch im ¹H-NMR-Spektrum eines Gemisches der weiteren Nebenprodukte deutlich die Signale von Propylgruppen zu erkennen waren, scheint in

diesem Fall die Hydrierung der Allylgruppe eine prominente Nebenreaktion darzustellen. Der hierfür notwendige Wasserstoff entstammt aus dem als Lösungsmittel verwendeten Ethanol, das gleichzeitig zu Acetaldehyd oxidiert wird.^[120]



Schema 36. Nebenprodukte bei Verwendung des Wilkinson-Katalysators.

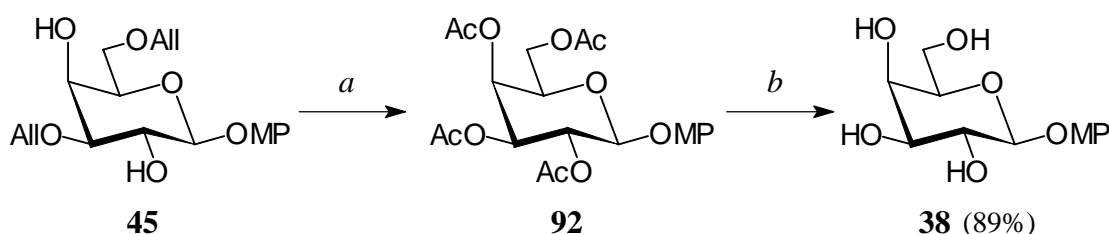
- (a) 1. $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (0.3 Eq.), DBU, EtOH/H₂O 9:1, 2. 1 M HCl, Aceton;
 (b) Ac₂O, Py, DMAP.

Könnte man die beiden zuvor vorgestellten Verfahren noch am ehesten als "Standardmethoden" für die Abspaltung von Allylgruppen in Kohlenhydraten bezeichnen, so zeigen die unbefriedigenden Ergebnisse, daß zur Etablierung einer effizienten Entschützung Bedingungen zum Einsatz kommen mußten, die bisher geringere Anwendung erfahren haben. Nachdem sich einige Verfahren als nicht brauchbar erwiesen hatten ($\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$;^[121] KO^tBu-katalysierte Isomerisierung^[122]), konnte schließlich durch Verwendung von *trans*-PdCl₂(NH₃)₂^[123] eine Entfernung der beiden Allylgruppen in sehr guten Ausbeuten (Eintrag 3) erreicht werden. Dazu wurde **45** zusammen mit dem Katalysator (0.33 Eq. pro Allylgruppe) in *tert*-Butanol unter Rückfluß sechs Stunden erhitzt, wobei unter diesen Bedingungen nach erfolgter Isomerisierung auch die Abspaltung der gebildeten Enolether erfolgt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und anschließender Säulenchromatographie konnte **38** in 88% Ausbeute erhalten werden.

Ähnlich erfreuliche Ergebnisse wurden mit einem erst kürzlich von Ogasawara entwickelten Verfahren^[124] erhalten, das eine Kombination von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) bzw. Natriumborhydrid und dem Komplex [NiCl₂(dppp)] nutzt (Einträge 4 und 5). Im Gegensatz zu den bisher verwendeten

Methoden erfolgt hier keine Isomerisierung der Doppelbindung, sondern die Bildung von Propen, daß nach einem von den Autoren vorgeschlagenen Mechanismus – bei Verwendung von DIBAL – durch eine Nickel-katalysierte Hydroaluminierungs-Eliminierungs-Sequenz entsteht.

Der Diallylether **45** wurde in Diethylether gelöst und mit dem Nickel-Katalysator (0.02 Eq.) versetzt. Nach Zugabe einer einmolaren DIBAL-Lösung in THF (6 Eq., 1.5 Eq. pro Allylgruppe, 1 Eq. pro OH-Gruppe) wurde der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden konnte das eingesetzte **45** nicht mehr detektiert werden, wohingegen die alleinige Bildung des OH-freien **38** zu erkennen war. Verließ die Abspaltung der Allylgruppen in diesem Fall nahezu quantitativ, so erwies sich jedoch die Isolierung von **38** als schwierig. Einerseits konnte aus dem Gemisch, das nach der Hydrolyse der im Verlauf der Reaktion entstandenen Aluminate erhalten wurde, das äußerst hydrophile **38** nicht extraktiv entfernt werden. Andererseits ließen sich die Aluminium-haltigen Nebenprodukte weder durch Filtrieren noch durch Säulenchromatographie entfernen, weil das Produkt jeweils in großen Mengen zurückgehalten wurde. Da die direkte Isolierung nur unter Ausbeuteverlusten verlief, wurde deshalb der gesamte Reaktionsansatz nach dem Aufkonzentrieren in einem Pyridin/Acetanhydrid-Gemisch acetyliert. Das hierbei gebildete, vollständig geschützte Derivat **92** konnte nun durch Extraktion mit einem unpolaren Lösungsmittel entfernt und schließlich chromatographiert werden. Die nachfolgende Verseifung der Acetate ergab schließlich das gewünschte OH-freie **38** in 89proz. Ausbeute.



Schema 37. Reaktionssequenz zur Isolierung des OH-freien **38**. (a) 1. DIBAL (5 Eq.). [NiCl₂(dppp)] (0.02 Eq.), Et₂O; 2. Ac₂O, Py, DMAP; (b) NaOMe, MeOH.

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die ersatzweise Verwendung von Natriumborhydrid (2 Eq. pro Allylgruppe) anstelle von DIBAL und Durchführung der Reaktion in einem Tetrahydrofuran/Ethanol-Gemisch^[124] zu ähnlich guten Ausbeuten an **38** führt. Auch in diesem Fall war es notwendig, zur Abtrennung der nun entstehenden Borate zwischenzeitlich zu acetylieren, so daß schließlich **38** in 85proz. Ausbeute erhalten werden konnte.

Für die nachfolgende Entallylierung des Disaccharids **91** wurde zunächst die einstufige, durch *trans*-PdCl₂(NH₃)₂ katalysierte Methode verwendet, da diese auf Grund der einfachen Aufarbeitung als besonders vorteilhaft erschien. Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen (0.33 Eq. Katalysator pro Allylgruppe, *t*BuOH, Rückfluß) durchgeführt, die im Falle des Monosaccharids **45** eine glatte Entschützung ergaben, wobei die Reaktionszeit auf sechzehn Stunden ausgedehnt wurde. Da dünnschichtchromatographisch die Bildung mehrerer Produkte detektiert werden konnte, wurde anschließend der Reaktionsansatz zur besseren Auftrennung direkt acetyliert (Ac₂O/Pyridin/DMAP). Die NMR-spektroskopische Analyse des erhaltenen Hauptproduktes zeigte allerdings, daß es sich hierbei nicht um das vollständig acetylierte Digalactosid **94** handelte, sondern erneut ein Teil der Allylgruppen zu Propylethern hydriert wurden. Überraschenderweise scheint auch *tert*-Butanol als Wasserstoff-Donor fungieren zu können, obwohl sich dies auf Grund der Abwesenheit eines α -Wasserstoffatoms im *tert*-Butyl-Rest nicht durch eine Netto-reduktion zum Aldehyd erklären läßt.

- (60) Erfolgreicher gestaltete sich dagegen die Generierung des OH-freien Digalactosids **95** bei Verwendung der Nickel-katalysierten Methode (Schema 38). Da das Fortschreiten der Reaktion dünnschichtchromatographisch auf Grund des Verschmierens der Komponenten nicht verfolgt werden konnte, wurde die Reaktionszeit zur Sicherheit auf sechzehn Stunden ausgedehnt.

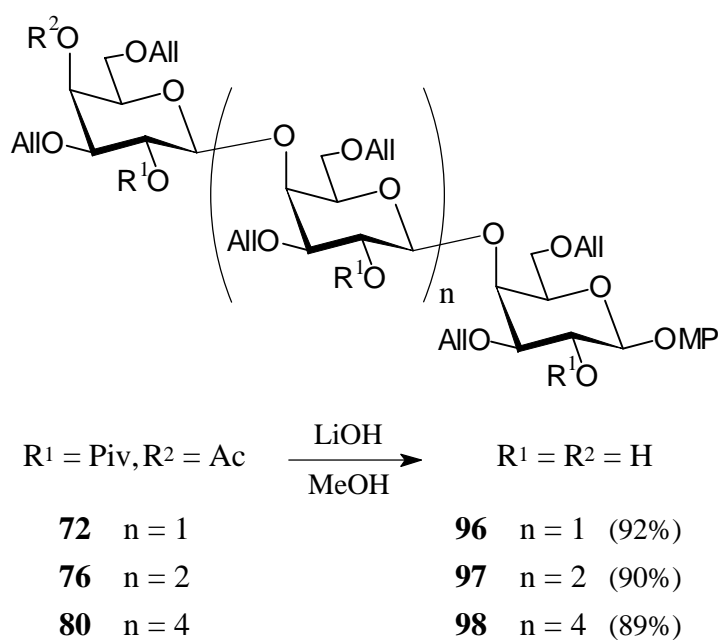
nur schwer abzuschätzen, da über die jeweilige Fähigkeit zur Wasserstoffübertragung in der Literatur zum Teil unterschiedlich berichtet wurde.^[125]

Um einen tieferen Einblick in die detaillierten Verhältnisse der Allyl-Propenyl-Isomerisierung und der konkurrierenden Hydrierung zu erhalten, ist es in Zukunft notwendig, weitere Modellstudien durchzuführen, die vor allem den Einfluß des Lösungsmittels untersuchen. Dies sollte die Einsatzmöglichkeiten der Allylgruppe weiter verbreitern, die – trotz ihrer im Rahmen der Oligosaccharid-Synthesen verdeutlichten Vorzüge – auf Grund der Schwierigkeiten bei ihrer Abspaltung noch immer limitiert sind.

4.2 Darstellung der ungeschützten Oligogalactoside

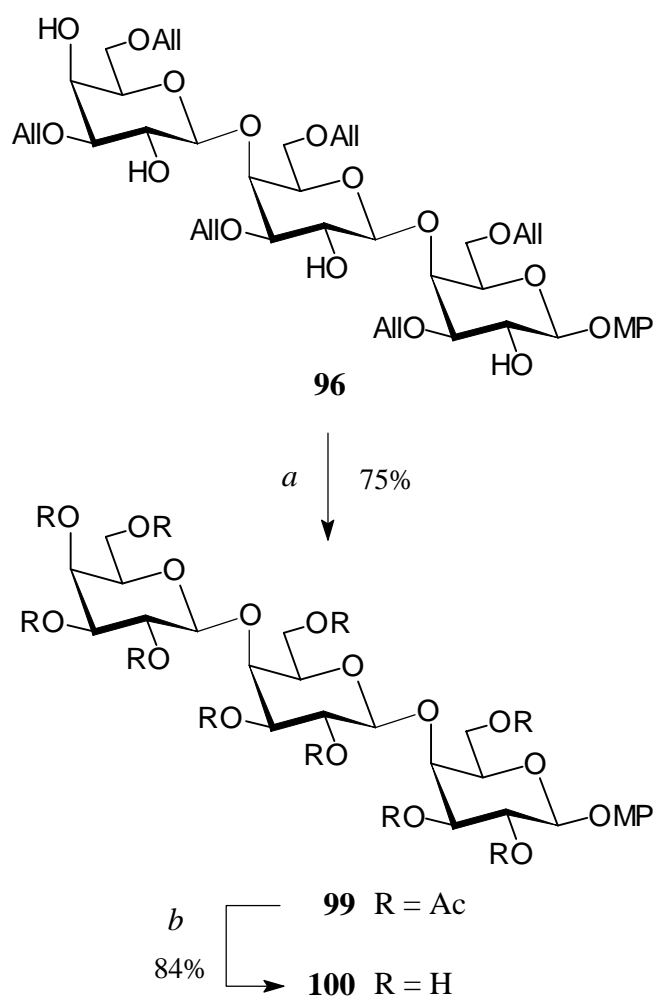
Für die angestrebte Synthese der höheren ungeschützten Oligosaccharide wurden als Ausgangsverbindungen erneut zunächst die jeweiligen 3,6-diallylierten Vorläufer **72**, **76** und **80** ausgewählt, da diese einfacher zugänglich als die in 6-Stellung benzylierten Analoga sind. Weiterhin boten diese hochallylierten Verbindungen die Möglichkeit, die bisher lediglich zum Entfernen einer anomeren Allylgruppe verwendete, Nickel-katalysierte Etherspaltung sowohl hinsichtlich ihrer Effizienz als auch der möglichen Grenzen für Kohlenhydrat-Substrate zu untersuchen.

- (62) Zunächst wurde nach Verseifung der Acylschutzgruppen durch Lithiumhydroxid jeweils
(63) das 2,4-OH-freie Trisaccharid **96**, Tetrasaccharid **97** und Hexasaccharid **98** erhalten
(64) (Schema 39), wobei die erreichten Ausbeuten von durchschnittlich 90% zeigen, daß dieses Verfahren problemlos auf höhere Oligosaccharide übertragbar ist.



Schema 39. Verseifung der Acylschutzgruppen.

- (65) Das so erhaltene Trisaccharid **96** wurde anschließend entallyliert, wobei in diesem Fall bei Verwendung von Natriumborhydrid die besten Resultate erzielt werden konnten (Schema 40). Auf der Stufe der acetylierten Verbindung **99** konnten im DC nur geringe Mengen an Nebenprodukten detektiert werden, was durch die gute Ausbeute (75%) insgesamt bestätigt wurde. Die Verseifung der Acetate ergab abschließend das vollständig entschützte **100** (84%).

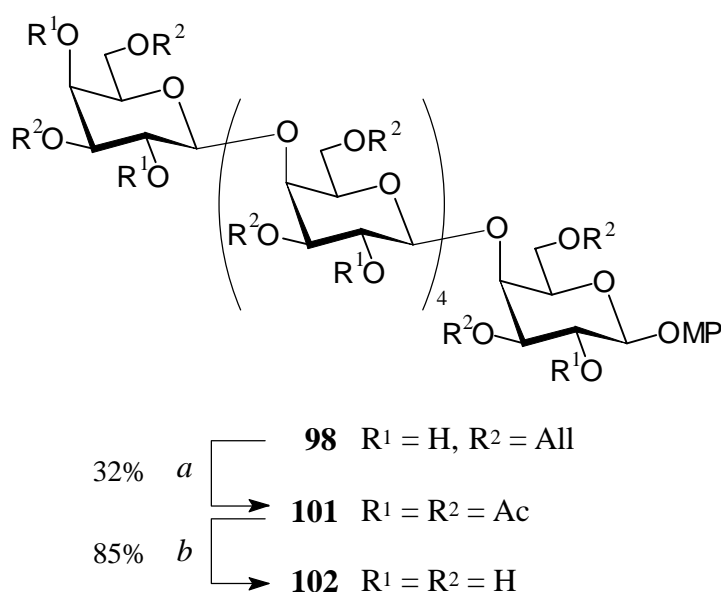


Schema 40. Generierung des entschützten Trisaccharids **100**.

- (a) 1. NaBH₄ (12 Eq.), [NiCl₂(dppp)] (0.12 Eq.), THF/EtOH 4:1;
 2. Ac₂O, Py, DMAP; (b) NaOMe, MeOH.

Verlief die Nickel-katalysierte Entallylierung mit Natriumborhydrid im Falle des insgesamt sechs Allylgruppen enthaltenden Trisaccharids **96** noch sehr effektiv, so konnte für Tetrasaccharid **97** unter ansonsten identischen Bedingungen kein vollständiges Entfernen der acht Allylgruppen beobachtet werden. Vielmehr dominierte nun erneut die Hydrierung einer oder mehrerer Doppelbindungen zu Propyl-Derivaten, obwohl sich in früheren Untersuchungen auch Nickel(II)-Katalysatoren (z.B. [NiCl₂(PPh₃)₂]) als ungeeignet für die Reduktion von Doppelbindungen erwiesen hatten.^[125a,c]

Analoge Ergebnisse wurden bei der Entschützung des Hexasaccharids **98** erhalten, wenn zur Abspaltung der Allylgruppen Natriumborhydrid benutzt wurde. Die Verwendung (67) von DIBAL ermöglichte dagegen den Zugang zum ungeschützten Hexasaccharid **102**, (68) auch wenn die erreichte Ausbeute (27% über 2 Stufen) keineswegs überzeugen konnte.

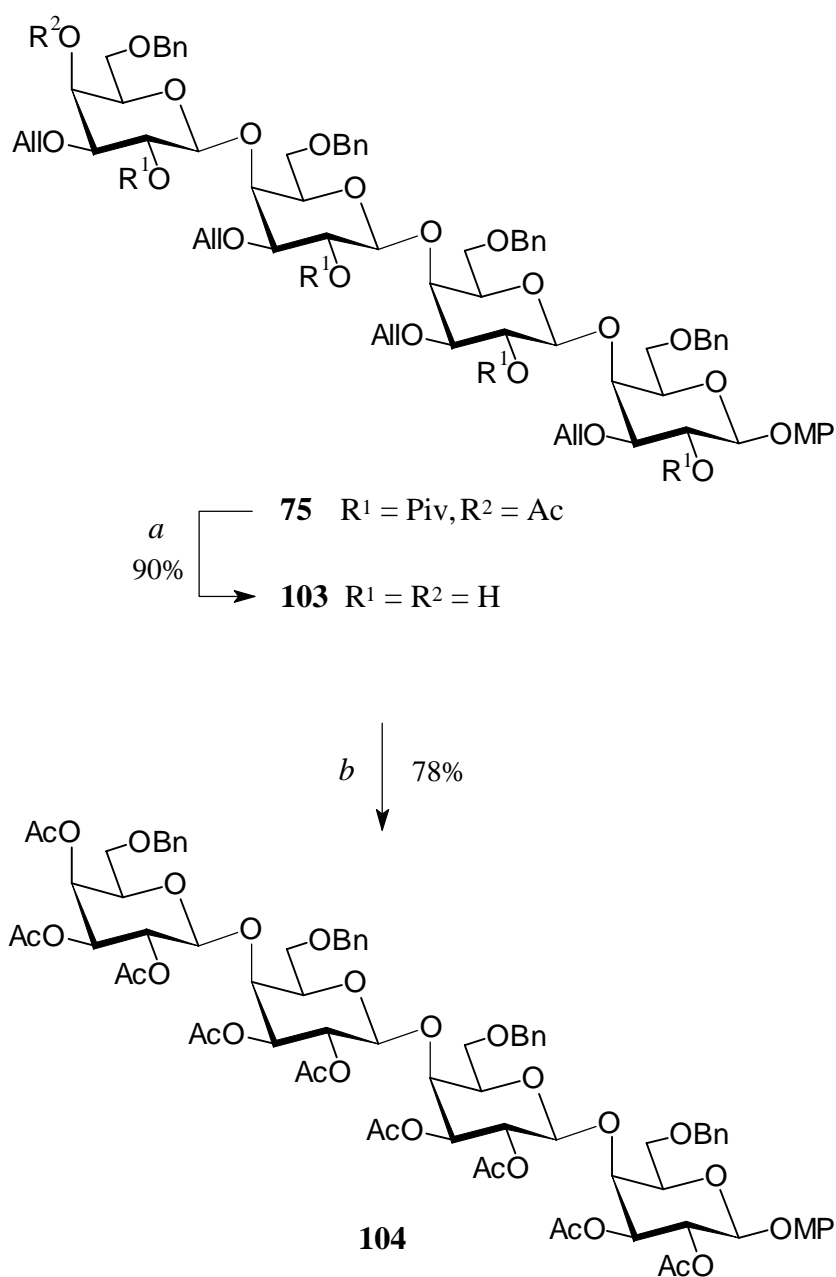


Schema 41. Synthese des OH-freien Hexasaccharids **102**. (a) 1. DIBAL (28 Eq.), $[\text{NiCl}_2(\text{dppp})]$ (0.02 Eq.), Et_2O ; 2. Ac_2O , Py, DMAP; (b) NaOMe, MeOH.

Obwohl die Reduktion der Doppelbindung in diesem Fall zurückgedrängt werden konnte, zeigte sich nach Entallylierung und anschließender Acetylierung des Gemisches deutlich die Bildung von mehreren Produkten, die ihrem ^1H -NMR-Spektrum nach Propyl-Derivate von **102** darstellen. Die Behandlung mit Natriummethanolat der nach säulenchromatographischen Auftrennung erhaltenen Hauptfraktion lieferte schließlich das ungeschützte **102** in der Form farbloser Kristallplättchen.

Die immer wieder beobachtete Bildung der Propyl-Derivate bei den nach unterschiedlichen Methoden durchgeführten Versuchen, die Allylgruppen der Mono-, Di- und Oligosaccharide abzuspalten, ist sicherlich auf den hohen sterischen Anspruch der Kohlenhydrat-Substrate generell zurückzuführen. Es ist anzunehmen, daß auf Grund des großen Raumbedarfs sich essentielle Zwischenstufen der jeweiligen Katalyse-Cyclen (Isomerisierung,^[94b] Propen-Bildung^[124]) nicht ausbilden und dafür alternative Cyclen (Hydrierung) dominierend werden. In diesem Zusammenhang ist insbesondere bemerkenswert, daß in den bisher hier vorgestellten Entallylierungen die NMR-Spektren der gebildeten Nebenprodukte wiederholt auf das Entstehen von Propylethern in 6-Stellung der Saccharide hinwiesen. Diese Beobachtung ließ hoffen, daß die Abspaltung der Allylgruppen der 6-*O*-benzylierten Galactooligosaccharide deutlich einheitlicher verlaufen und somit einen ergiebigeren Generierung der ungeschützten Verbindungen ermöglichen sollte.

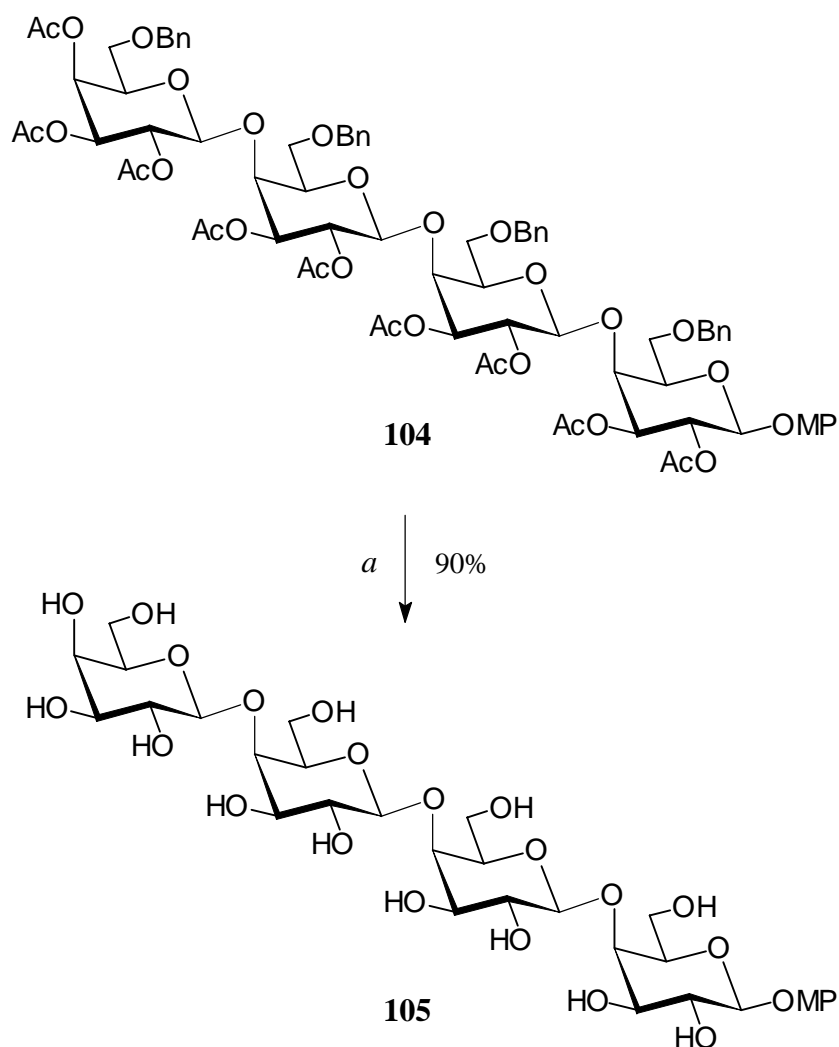
Die Überprüfung dieser Annahme ist im folgenden am Beispiel des bisher noch nicht zugänglich gemachten OH-freien Tetragalactosids **105** dargestellt. Das in 6-Stellung (69) benzylierte **75** wurde im ersten Schritt unter Standardbedingungen mit Lithiumhydroxid umgesetzt, was zur Abspaltung der fünf Acylgruppen führte (\rightarrow **103**, 90%). Die (70) nachfolgende Nickel-katalysierte Entallylierung wurde mit DIBAL durchgeführt, da dieses sich im Vergleich zu Natriumborhydrid für höhere Oligosaccharide als überlegen erwiesen hatte. Die Reaktion verlief tatsächlich deutlich einheitlicher zu einem definierten Produkt, so daß nach anschließender Umsetzung mit Acetanhydrid das peracetylierte, 6-*O*-benzylierte Tetragalactosid **104** erhalten wurde (Schema 42). Die geringe Menge an im DC detektierten Nebenprodukten und die Ausbeute von 78% bestätigen somit die Vermutung, daß in den bisherigen Fällen vor allem die Hydrierung der 6-*O*-Allyl-Gruppen ausschlaggebend für die uneinheitliche Produktbildung waren.



Schema 42. Zugang zum benzylierten Tetragalactosid **104**. (a) LiOH, MeOH; (b) 1. DIBAL (13.5 Eq.), $[\text{NiCl}_2(\text{dppp})]$ (0.02 Eq.), Et_2O ; 2. Ac_2O , Py, DMAP.

Die letzten Stufen zum vollständig OH-freien Tetragalactosid **105** beinhalteten die hydrogenolytische Abspaltung der vier Benzylgruppen und die anschließende Verseifung der Acetate.

- (71) Zur Entfernung der Benzylether wurden Bedingungen gewählt, die bekanntermaßen die anomere *p*-Methoxyphenyl-Gruppe tolerieren.^[126] Dazu wurde **104** in reiner Essigsäure gelöst und unter Atmosphärendruck mittels Palladium auf Aktivkohle fünf Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das erhaltene 6-OH-freie Tetrasaccharid war dünnschichtchromatographisch rein und wurde ohne weitere Aufreinigung direkt zum vollständig ungeschützten **105** verseift.



Schema 43. Entschützen des benzylierten **104**. (a) 1. Pd-C/H₂ (1 atm), AcOH;
2. NaOMe, MeOH.

Tetragalactosid **105** fiel als farbloses Pulver (90%) an. Da somit für diese beiden letzten Umsetzungen keine weitere Aufreinigung erforderlich war, konnte **105** insgesamt in

überaus befriedigender Ausbeute (63% über 3 Stufen) aus dem vollständig geschützten **75** zugänglich gemacht werden.

Die kritische Analyse der für die Entallylierungen der Oligosaccharide erhaltenen Ergebnisse verdeutlicht sowohl die Vorzüge als auch die Grenzen des hier verwendeten Nickel-katalysierten Verfahrens. Konnten bis auf der Ebene des Trisaccharids die allylierten Verbindungen problemlos entschützt werden, so erweist sich im Falle des Tetra- und des Hexasaccharids – vermutlich auf Grund sterischer Hinderung – die konkurrierende Hydrierung insbesondere der 6-*O*-Allyl-Gruppen als limitierend. Die Nutzung der 6-*O*-Benzyl-geschützten Verbindung eliminiert diesen Faktor und hat sich somit gegenüber den Allyl-geschützte Verbindungen als deutlich überlegen zur Generierung der OH-freien Verbindung erwiesen. Durch diesen Zugang sollten deshalb alle hier vorgestellten β -(1→4)-verknüpften Galactooligosaccharide in ausreichenden Mengen erhältlich sein, die zukünftige Untersuchungen bezüglich ihrer dreidimensionalen Struktur sowohl im Festkörper als auch in Lösung erlauben.

4.3 Übersicht der NMR-spektroskopischen Daten der acetylierten und vollständig entschützten β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Galactooligosaccharide

Die NMR-Spektren der hier zugänglich gemachten β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Galactooligosaccharide sind ein charakteristisches Erkennungsmerkmal dieser Verbindungen und können somit zur Strukturbestimmung von entsprechenden Polymeren herangezogen werden, die aus natürlichen Quellen isoliert wurden.^[21b,22a,26b,127] Abbildung 15 zeigt zunächst einen Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des peracetylierten Hexagalactosids **101**.

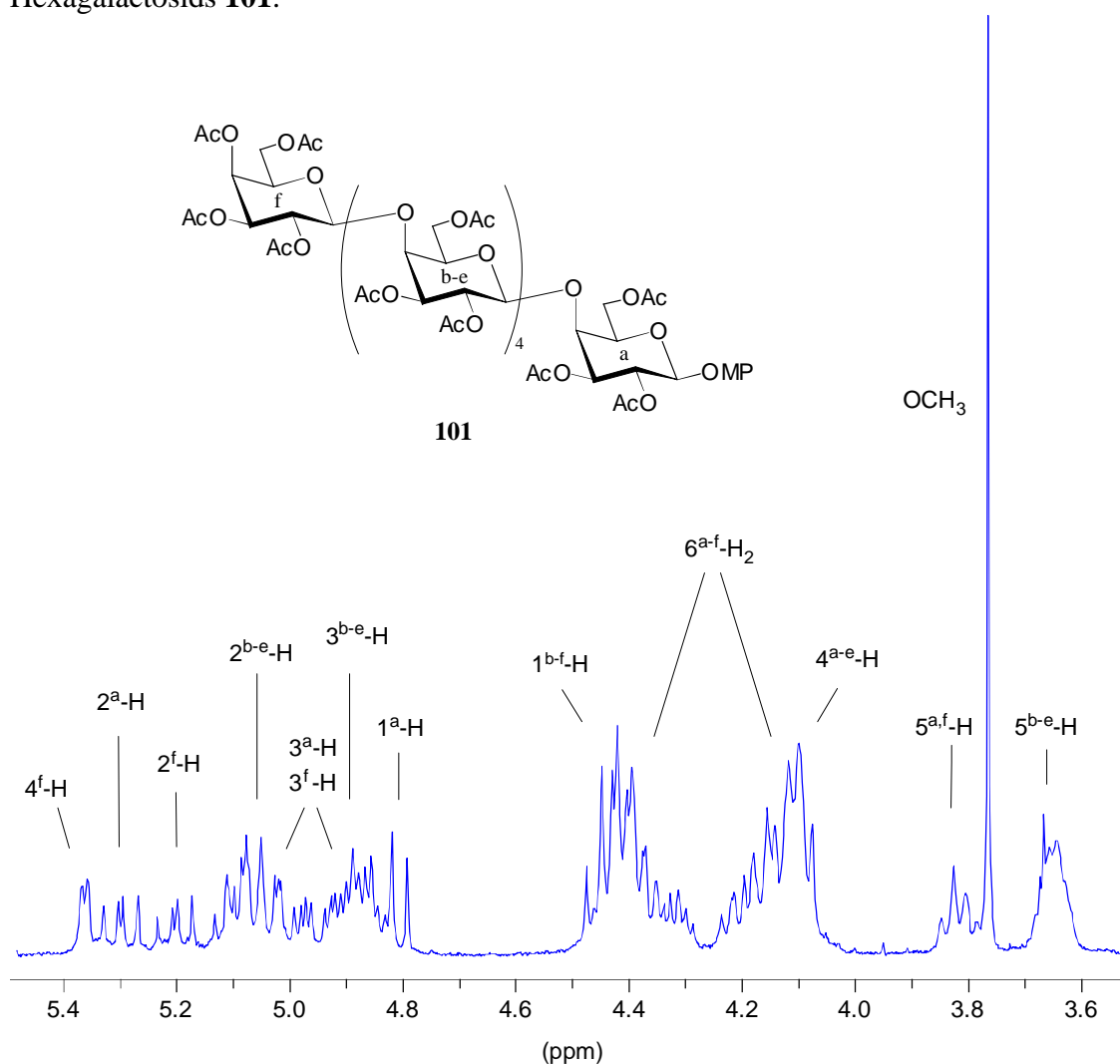


Abb.15. Signale der Ringprotonen im ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des peracetylierten Hexagalactosids **101**.

Die Signalzuordnungen verdeutlichen, daß die internen D-Galactose-Einheiten einen nahezu identischen Signalsatz ergeben, während die terminalen Reste leicht verschobene Resonanzen aufweisen. Dieser Trend setzt sich für die OH-freien Oligosaccharide fort und ist beispielsweise im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Hexagalactosid **102** zu erkennen (Abbildung 16).

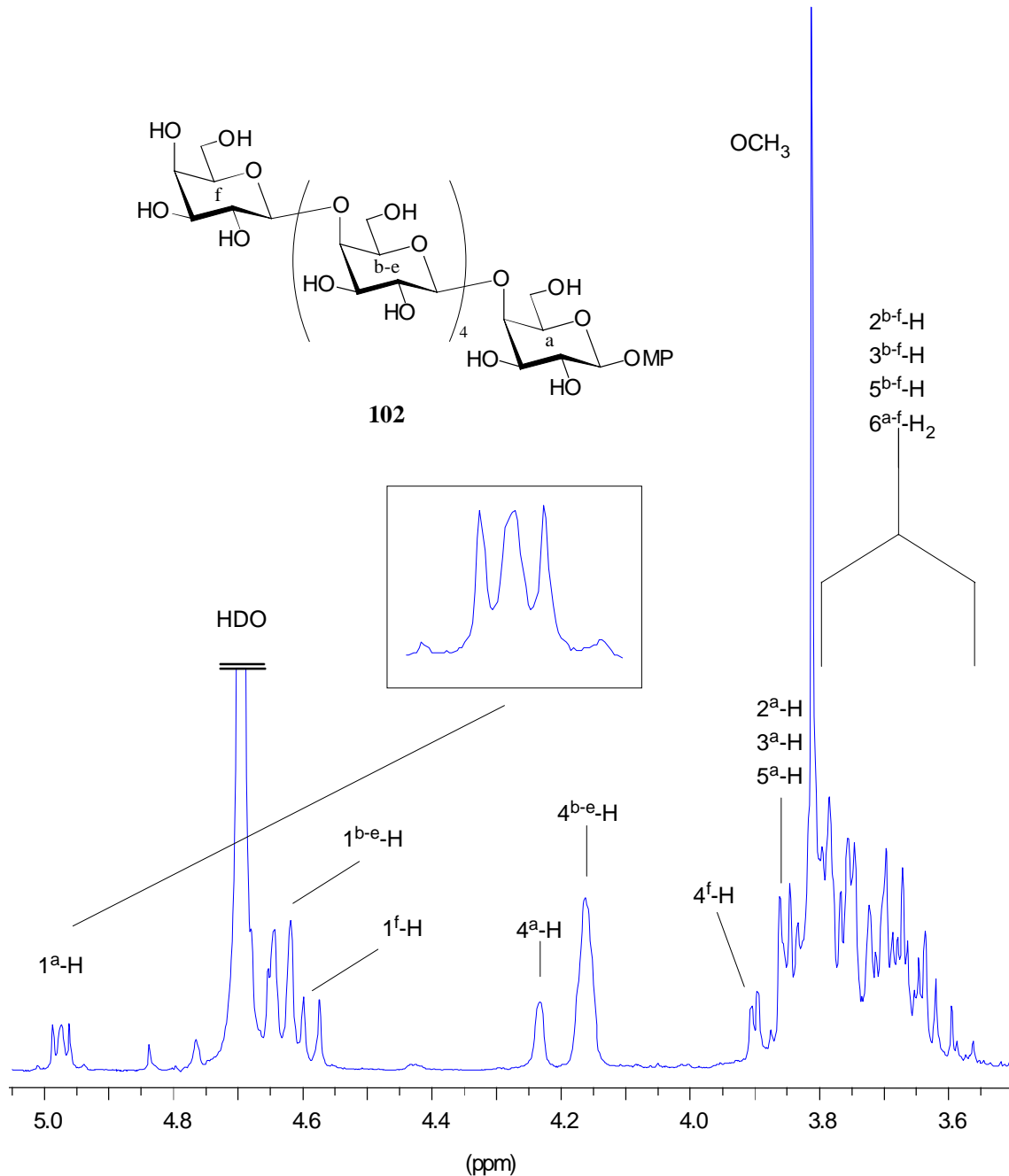


Abb.16. Charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Signale (300 MHz, D_2O) des OH-freien Hexagalactosids **102**.

Darüber hinaus erscheint für alle ungeschützten Oligogalactoside das Signal des terminalen 1-H-Prottons von Ring a nicht mehr als Dublett mit großer Kopplungskonstante (8 Hz), sondern als Multipllett (vergrößert in Abbildung 16). Das erhaltene Spektrum höherer Ordnung ist auf die zufällige Isochronie der Resonanzen von 2^a-H und 3^a-H zurückzuführen ($\delta = 3.86$); das zusammen mit 1^a-H ein ABX-Spinsystem ausbilden.^[128]

Zur besseren Übersicht sind nachfolgend die NMR-Daten für die hier dargestellten acetylierten Galactooligosaccharide (Tabelle 10) aufgeführt. Tabelle 11 enthält neben den Daten der OH-freien Verbindungen einen Signalsatz, der für ein aus Flachs isoliertes β -(1 \rightarrow 4)-verknüpftes D-Galactan erhaltenen wurde.^[22a] Vergleicht man zunächst dessen ¹H-Resonanzen mit den Signallagen der internen D-Galactose-Ringe, so fällt eine gute Übereinstimmung schon für Ring b des Trigalactosid **100** auf. Die Werte der Ringe b-e von Hexagalactosid **102** sind schließlich als nahezu identisch anzusehen. Die ¹³C-Resonanzen des D-Galactans entsprechen ebenfalls sehr gut den hier gemessenen chemischen Verschiebungen, wobei die durchgängige Abweichungen von ca. 1.2 ppm auf einen abweichenden internen Standard zurückzuführen sind.

Tab. 10. Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der acetylierten β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Galactooligosaccharide.

	Ring	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H ₂	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
94	a	4.85	5.30	4.95	4.16	3.82	4.34	100.3	69.0	73.1	74.0	72.0	63.2
	b	4.48	5.30	5.02	5.38	3.86	4.10	101.8	68.5	70.6	66.8	70.6	61.3
99	a	4.83	5.33	4.95	4.14	3.78	4.36	100.5	69.0	73.0	73.6	72.3	63.4
	b	4.43	5.11	4.91	4.14	3.68	4.28	101.5	69.1	73.2	73.8	72.3	63.4
	c	4.50	5.19	5.02	5.37	3.78	4.14	101.6	68.8	70.7	66.9	70.7	61.3
104	a	4.85	5.30	4.97	4.12	3.78	3.78	100.4	69.6	73.2	71.8	74.4	69.1
	b,c	4.45	5.10	4.97	4.15	3.56	3.48	100.4	69.6	73.2	73.6	72.3	69.2
		4.59					3.67	101.2					69.8
d	4.51	5.25	4.97	5.47	3.78	3.40	101.7	68.7	71.0	67.4	71.9	71.9	67.2
101	a	4.81	5.30	4.95	4.15	3.82	4.38	100.4	68.6	72.1	72.1	72.1	63.3
	b-e	4.38	5.10	4.89	4.15	3.66	4.15	101.3	68.8	–	–	–	63.4
							4.38	101.5		73.9	73.9	73.9	73.9
f	4.38	5.21	5.01	5.37	3.82	4.15	101.8	69.1	70.7	66.8	70.7	70.7	61.3

Alle Spektren wurden in CDCl_3 vermessen. Die chemischen Verschiebungen von Multipletts sind in zentrierter Form angegeben. Genaue Werte können dem Experimentellen Teil entnommen werden. Die grau unterlegten Signale lassen sich nicht eindeutig den jeweiligen Ringen zuordnen.

Tab. 11. Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der OH-freien β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Galactooligosaccharide.

	Ring	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H ₂	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
95 ^[a]	a	4.94	3.87	3.87	4.24	3.87	3.78	104.6	73.4	75.9	79.8	77.3	63.2
	b	4.64	3.64	3.64	3.92	3.70	3.87	107.1	74.3	75.6	71.5	78.0	63.8
100 ^[a]	a	4.97	3.85	3.85	4.24	3.87	3.78	104.5	73.9	76.0	80.3	77.3	63.3
	b	4.69	3.78	3.78	4.19	3.66	3.87	107.2	74.7	76.1	80.0	77.4	63.4
	c	4.61	3.66	3.66	3.91	3.66	3.87	107.3	74.2	75.6	71.5	78.0	63.8
105 ^[a]	a	4.97	3.86	3.86	4.24	3.86	3.69	104.8	73.8	75.9	80.2	77.2	63.2
	b,c	4.65	3.59	3.59	4.17	3.69	3.69	107.2	74.6	76.0	80.3	77.3	63.3
		4.67			3.86	3.86	107.2	74.7	76.1	80.4	77.3	63.5	
	d	4.60	3.59	3.59	3.91	3.69	3.86	107.2	74.2	75.6	71.4	77.9	63.8
102 ^[a]	a	4.97	3.86	3.86	4.23	3.86	3.68	104.5	73.9	75.6	80.0	77.3	63.3
	b-e	4.63	3.68	3.68	4.16	3.68	3.68	107.1	74.2	76.0	80.2	77.4	63.4
							3.86	107.1	74.6	80.4	77.4	63.6	
f	4.59	3.68	3.68	3.90	3.68	3.86	107.1	74.6	76.1	71.4	78.0	63.8	
\rightarrow 4)- β -D-Galp-(1 \rightarrow	^[b]	4.65	3.72	3.89	4.20	3.80	3.84	105.9	73.3	74.8	79.2	76.0	62.2

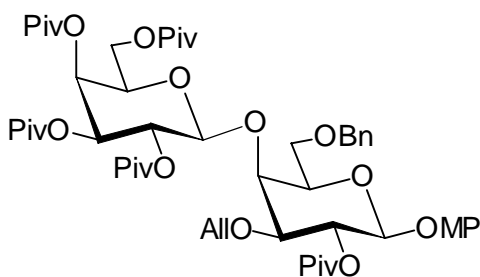
^[a] Die Spektren wurden in D₂O mit Natrium-2,2,3,3-tetra-²deutero-3-trimethylsilylpropionat ($\delta_{\text{H,C}} = 0.00$) gemessen. Die chemischen Verschiebungen von Multipletts sind in zentrierter Form angegeben. Die grau unterlegten Signale lassen sich nicht eindeutig den jeweiligen Ringen zuordnen.

^[b] NMR-Daten eines aus Flachs isolierten β -(1 \rightarrow 4)-verknüpften D-Galactans nach Lit.^[22a], gemessen in D₂O mit [D₆]-DMSO als internem Standard.

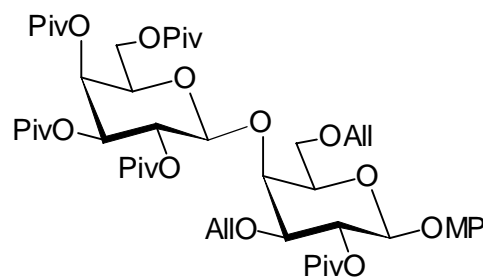
5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, basierend auf der Entwicklung tragfähiger Glycosylierungsbedingungen zunächst einen einfachen und effizienten Zugang für β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Galactooligosaccharide zu ermöglichen. Darauf aufbauend sollten diese dann in Monomere zur Generierung der bislang noch unbekannt, jedoch auf Grund von Modellierungen höchst interessanten, Cyclodextrin-analogen "Cyclogalactine" übergeführt werden. Darüber hinaus war es erforderlich, die ungeschützten Oligogalactoside als Modellsubstanzen für β -(1 \rightarrow 4)-D-Galactane zugänglich zu machen. Hierbei konnten die folgenden Ergebnisse erzielt werden:

1. Modellstudien zur Glycosylierung der bekanntermaßen inaktiven 4-OH-Gruppe der D-Galactose ermöglichten durch Abstimmung von Donor- und Akzeptor-Reaktivitäten die Etablierung von effizienten Kopplungsbedingungen. Auf *Donor*-Seite erwiesen sich sowohl die MeOTf-vermittelte Aktivierung von Thioglycosiden als auch die Aktivierung von Sulfoxiden durch $\text{ Tf}_2\text{O}$ gegenüber anderen Donor/Aktivator-Kombinationen als überlegen. Für die Reaktivität des *Akzeptors* konnte gezeigt werden, daß diese entscheidend von dem sterischen Anspruch der in Nachbarschaft zur 4-OH-Funktion verwendeten Schutzgruppen abhängig ist. Durch Nutzung von Allylgruppen zum Schutz der Positionen 3 und/oder 6 konnten so die beiden Modell-Digalactoside **53** und **54** in präparativ nützlichen Ausbeuten erhalten werden.

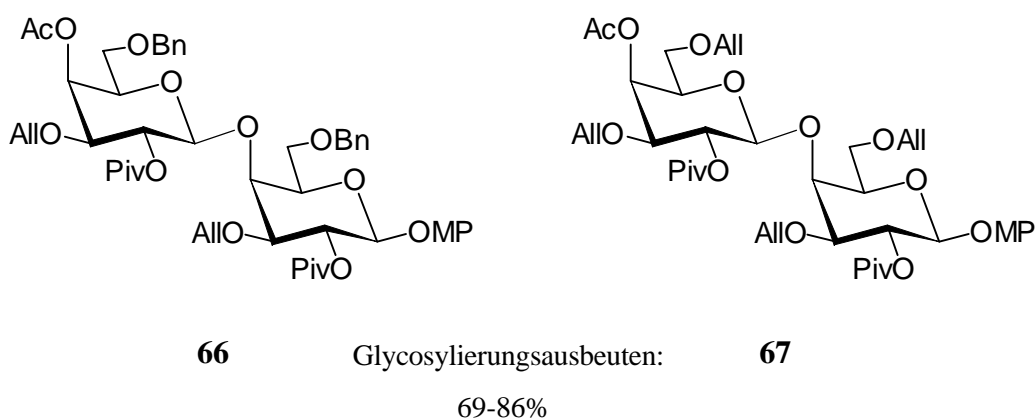
**53**

Glycosylierungsausbeuten:

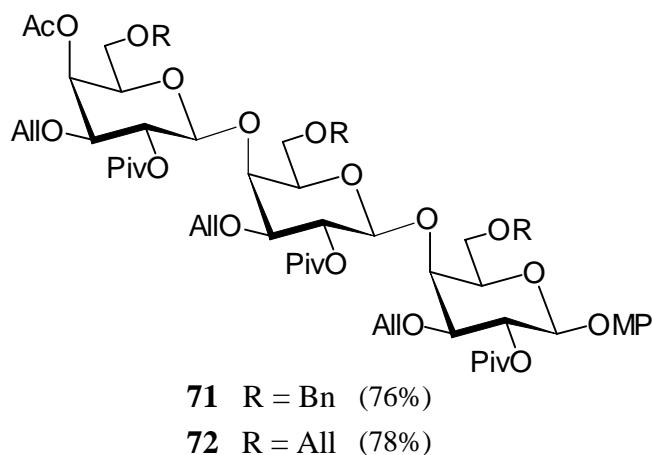
**54**

64-77%

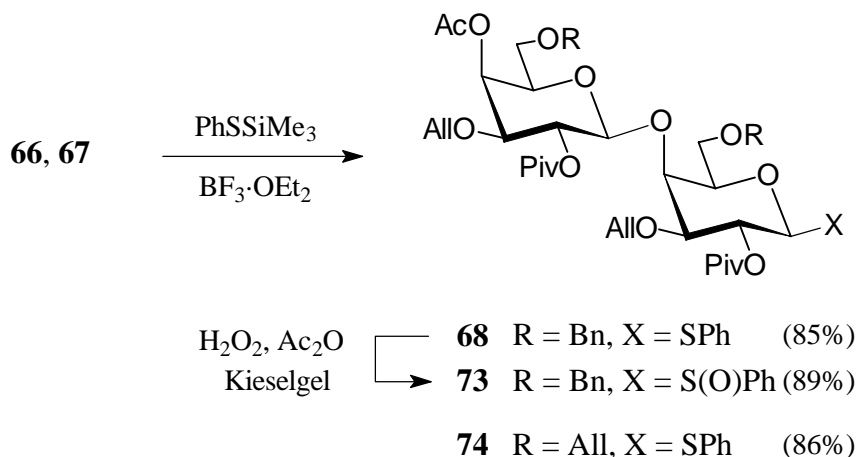
2. Die Zweckmäßigkeit der auf Akzeptor-Ebene erarbeiteten Schutzgruppenmuster hinsichtlich der Generierung β -(1 \rightarrow 4)-verknüpfter Galactooligosaccharide wurde anschließend durch Entwicklung von entsprechenden 4-*O*-Acetyl-geschützten Thioglycosid- und Sulfoxid-Donoren überprüft. Dies ermöglichte zunächst den Zugang zu den Digalactosiden **66** (6-*O*-Bn) und **67** (6-*O*-All) in jeweils ausgezeichneten Ausbeuten, wobei für **66** die Sulfoxid-Methode bzw. für das 3,6-diallylierte **67** die Thioglycosid-Aktivierung zu den besten Ergebnissen führte.



Durch Glycosylierungen der nachfolgend durch selektive Abspaltung der Acetylgruppen generierten Disaccharid-Akzeptoren (**66** \rightarrow **69** und **67** \rightarrow **70**) zu den Trigalactosiden **71** (6-*O*-Bn) und **72** (6-*O*-All) konnte schließlich das hohe Anwendungspotential der hier erarbeiteten Methoden demonstriert werden.

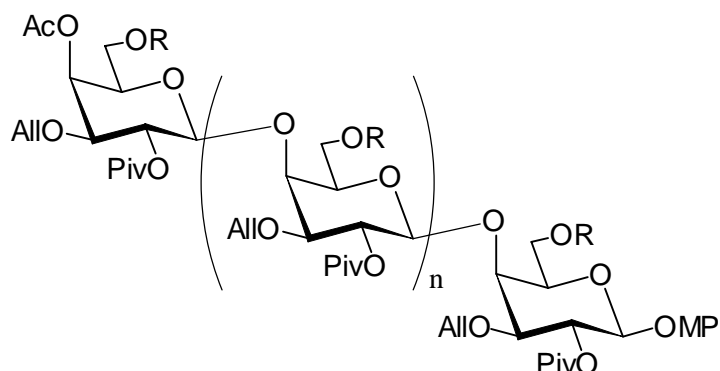


3. Die konvergente Synthese höherer Oligogalactoside wurde anschließend durch Überführung der Disaccharide **66** und **67** in das Sulfoxid **73** und das Thioglycosid **74** ermöglicht.



Für die Synthese der Thioglycoside **68** und **74** konnte ein Verfahren für den Ersatz der anomeren *p*-Methoxyphenyl-Gruppe entwickelt werden, das durch die Verwendung von Trimethylsilyl-geschütztem Thiophenol (PhSSiMe₃) und den hieraus resultierenden aprotischen Bedingungen insbesondere für Oligosaccharid-Substrate hervorragend geeignet ist. Weiterhin konnte durch die erfolgreiche Oxidation von **68** zum Sulfoxid **73** mittels Peroxoessigsäure (in situ aus H₂O₂ und Ac₂O erzeugt) die hohe Effizienz dieses Verfahrens verdeutlicht werden, das bisher nur auf Monosaccharide angewendet wurde.

Die erhaltenen Digalactosid-Donoren wurden anschließend für den Aufbau der Tetra- bzw. Hexagalactoside **75**, **76**, **79** und **80** genutzt. Im Verlauf der Glycosylierungen zeigte sich erneut die hervorragende Eignung der ausgearbeiteten Schutzgruppenmuster in diesem System, wobei die Ausbeuten konstant hohe Werte aufwiesen. Dies ermöglichte den erstmaligen Zugang zu β-(1→4)-verknüpften Galactooligosacchariden dieser Länge, der zudem auf direkte und effiziente Weise erreicht werden konnte.



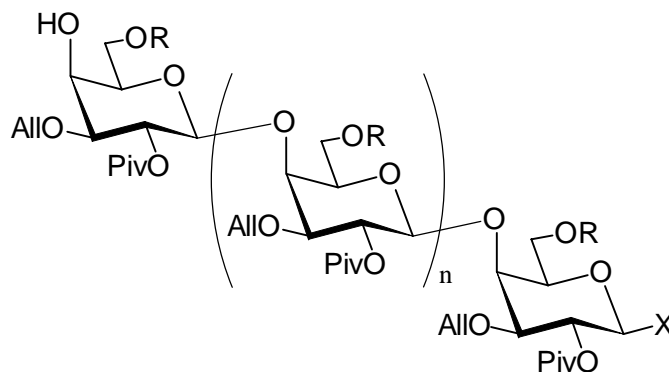
75 R = Bn, n = 2

76 R = All, n = 2

79 R = Bn, n = 4

80 R = All, n = 4

4. Aus den generierten Oligomeren konnten verschiedene Verbindungen erhalten werden, die neben einer freien, terminalen 4-OH-Gruppe am anomeren Zentrum eine Thio- bzw. Sulfoxid-Funktion aufweisen. Der erfolgreiche Einsatz der auf Disaccharid-Ebene ausgearbeiteten Methoden zur Generierung der beiden anomeren Abgangsgruppen unterstreicht nochmals deren hervorragende Eignung auch für höhere Oligosaccharide.



87 R = All, X = SPh n = 1

88 R = All, X = S(O)Ph n = 1

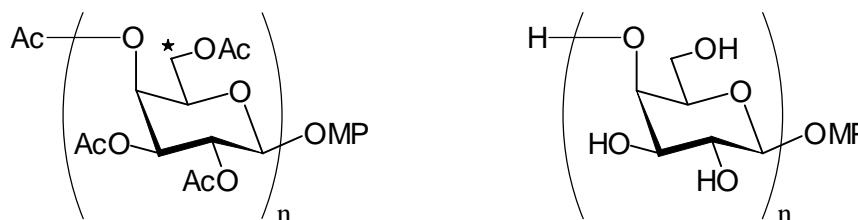
84 R = All, X = SPh n = 4

85 R = Bn, X = S(O)Ph n = 4

Die Aktivierung dieser Verbindungen wurde anschließend unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, jedoch konnten in keinem Fall cyclische Derivate isoliert werden. Als Ursache hierfür kann die schwierige Zugänglichkeit der terminalen 4-OH-

Funktion angesehen werden, die sich auch im Falle der Glycosylierung von Hexasaccharid **89** zu Heptasaccharid **90** (49proz. Ausbeute) zeigte.

5. Durch Abspaltung der Schutzgruppen wurden sämtliche hier dargestellten Oligosaccharide sowohl in acetylierter (Tetrasaccharid **104** als 6-*O*-Bn-Derivat) als auch in freier Form zugänglich gemacht und charakterisiert. Basierend auf intensiven Modellstudien gelang hierbei die schwierige Abspaltung der Allylgruppen unter Verwendung von DIBAL bzw. Natriumborhydrid mittels eines durch $[\text{NiCl}_2(\text{dppp})]$ katalysierten Verfahrens.



94 $n = 2$
99 $n = 3$
104 $n = 4$ (*6-*O*-Bn)
101 $n = 6$

95 $n = 2$
100 $n = 3$
105 $n = 4$
102 $n = 6$

Während das Trigalactosid **100** problemlos aus der 3,6-diallylierten Vorstufe erhalten wurde, erwies sich für die Gewinnung der höheren Oligogalactoside die Nutzung der 6-*O*-benzylierten Verbindungen als vorteilhaft. Die OH-freien Stammverbindungen stehen somit für Untersuchungen bezüglich ihrer Struktur zur Verfügung, die eine Grundlage für ein genaueres Verständnis der Pflanzenzellwand bilden können.