

6b, c: Zu einer Lösung von 10 mmol **5b**, c in 30 mL Diethylether gibt man bei -78°C nacheinander 1.78 g (11 mmol) Hexamethyldisilazan und 1.84 g (12 mmol) Bromtrimethylsilan in je 5 mL Diethylether, erwärmt innerhalb von 20 h auf 20°C , filtriert, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und destilliert.

Eingegangen am 19. April 1990 [Z 3923]

- [1] R. W. Saalfrank, A. Stark, M. Bremer, H.-U. Hummel, *Angew. Chem.* 102 (1990) 292; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 311.
 [2] E. Ziegler, G. Kollenz, H. Igel, *Monatsh. Chem.* 102 (1971) 1769.
 [3] Eine allgemeine Diskussion zur Aciditätssteigerung durch Metall-Komplexierung findet man bei R. P. Houghton: *Metal Complexes in Organic Chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge 1979, S. 114–116; vgl. hierzu auch M. W. Rathke, P. J. Cowan, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 2622; M. W. Rathke, M. A. Nowak, *Synth. Commun.* 15 (1985) 1039; J. Skarzewski, *Tetrahedron* 45 (1989) 4593; S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* 102 (1990) 273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 256.
 [4] S. Muria, K. Hasegawa, N. Sonoda, *Angew. Chem.* 87 (1975) 668; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 636; H. Alper, G. Vasapollo, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2617.

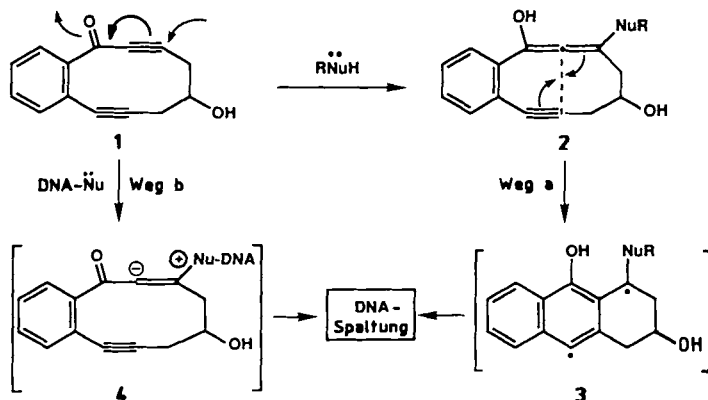
Golfomycin A, eine neukonzipierte Verbindung mit DNA-Spaltungs- und Antitumor-Aktivität**

Von K. C. Nicolaou*, Golfo Skokotas, S. Furaya, H. Suemune und D. Colette Nicolaou

Naturstoffe stehen wegen ihrer faszinierenden Molekülstrukturen und ihrer biologischen Wirkungen schon immer im Mittelpunkt des Interesses vieler Chemiker^[1]. Speziell konzipierte Moleküle („Designer-Moleküle“) mit bestimmten chemischen und biologischen Eigenschaften könnten das Arsenal an Naturstoffen komplementieren und die Möglichkeiten der Chemie, biologisch wirksame und therapeutisch nützliche Verbindungen zur Verfügung zu stellen, verbessern. Hier werden nun Konzipierung und Synthese sowie die chemischen und biologischen Eigenschaften von Golfomycin A^[2] beschrieben, einem neuen Agens mit DNA-Spaltungs^[3] und Antitumor-Aktivität.

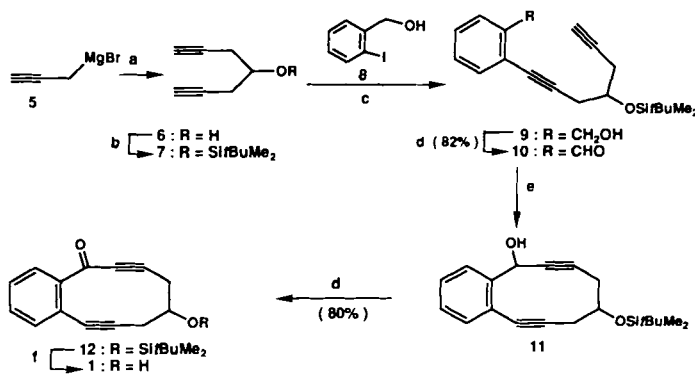
Schema 1 ist das Resultat mechanistischer Überlegungen, die zur Konzipierung von Verbindung **1** als möglicherweise DNA-spaltendes Molekül geführt haben. Zwei alternative Mechanismen erschienen für die Reaktion von **1** mit Nucleophilen/DNA plausibel: Ein nucleophiler Angriff, z.B. durch einen Cofaktor oder durch DNA, an der Alkinon-Funktion würde zum Allen-en-in **2** führen, das, wie aufgrund früherer Resultate^[4] zu erwarten war, leicht zum Diradikal **3** cyclisieren sollte. Dieses sollte dann DNA radikalisch spalten (Weg a in Schema 1). Die andere Möglichkeit wäre ein

nucleophiler Angriff der DNA an **1**, wodurch die Spezies **4** entstünde; deren Folgereaktionen sollten zu einer nucleophilen Spaltung von DNA führen (Weg b in Schema 1). Die hohe Spannung von **1** sollte die postulierten Reaktionen erleichtern.



Schema 1. Konzipierung von Verbindung **1** anhand mechanistischer Überlegungen/plausible Mechanismen der DNA-Spaltung durch **1**. Weg a: radikalischer, Weg b: nucleophiler Mechanismus.

Die Synthese von Golfomycin A **1** (Schema 2) beginnt mit der Reaktion des Grignard-Reagens **5** (Überschuß) mit Ethylformiat zum Diin **6**^[5] (80%); dieses wurde zu Verbindung **7** silyliert (95%). Die Pd(PPh₃)₄-Cu-katalysierte^[6] Kupplung von **7** mit dem Aryliodid **8** führte zu Verbindung **9** (70%), die nach Oxidation mit MnO₂ den Aldehyd **10**



Schema 2. Synthese von Golfomycin A **1**. a) 1.0 Äquiv. HCOOEt, THF, 0°C , 2 h, 80%; b) 1.2 Äquiv. *t*BuMe₂SiCl, 1.2 Äquiv. Imidazol, DMF, 25°C , 8 h, 95%; c) 0.6 Äquiv. **5**, 0.03 Äquiv. Pd(PPh₃)₄, 0.1 Äquiv. CuI, *n*BuNH₂, 0°C , 3 h, 70%; d) MnO₂ im Überschuß, CH₂Cl₂, 25°C , 4 h, 82%; e) 1.0 Äquiv. KN(SiMe₃)₂, THF, -78°C , 45 min, 51%; f) 4.0 Äquiv. HF-CH₃CN, 25°C , 3 h, 89%.

[*] Prof. K. C. Nicolaou, Dr. G. Skokotas, Dr. S. Furaya[*].

Dr. H. Suemune, Dr. D. C. Nicolaou
 Department of Chemistry
 Research Institute of Scripps Clinic
 1066 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
 und
 Department of Chemistry
 University of California
 San Diego, La Jolla, CA 92093 (USA)

[*] Gastwissenschaftler (1989/1990) von Takeda Chemical Industries, Japan.

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert. Wir danken Dr. Dee H. Huang, Research Institute of Scripps Clinic, für seine Hilfe bei den NMR-Untersuchungen, Raj Chadha, University of California, San Diego, für seine Hilfe bei den Röntgenstrukturuntersuchungen und Professor B. Snider, Brandeis University, für die hilfreichen Diskussionen zur Chemie konjugierter Allene.

(82%) lieferte. Intramolekulare Addition des aus **10** mit KN(SiMe₃)₂ erhaltenen Acetylids an die Aldehyd-Funktion ergab den zehngliedrigen cyclischen Alkohol **11** (51%); dieser wurde schonend oxidiert (80%) und schließlich zum gewünschten Produkt **1**^[5] desilyliert (89%).

Golfomycin A **1** spaltet in der Tat DNA pH-abhängig (Abb. 1). Methylthioglycolat als Cofaktor verminderte die Aktivität von **1**, statt sie zu verstärken; dagegen hatte Catalase keinen meßbaren Einfluß auf die DNA-Spaltung.

Um Einblick in die Reaktionsweise von **1** zu erhalten, wurde seine Chemie untersucht. So wurde **1** durch 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) rasch zu einer intensiv

fluoreszierenden Verbindung umgewandelt (75%), der aufgrund ihrer spektroskopischen und chemischen Eigenschaften die Struktur **15** („Golfomycin B“) zugeordnet wurde (Schema 3). **15** reagierte schnell und quantitativ mit NaBH_4 bei 0 °C zu Verbindung **16**, deren *p*-Brombenzoat **17** (dargestellt aus **16**, 80%) röntgenstrukturanalytisch^[7] charakterisiert wurde.

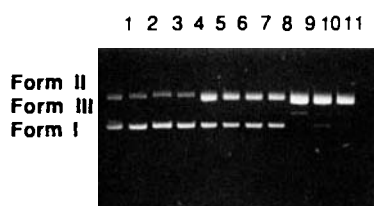
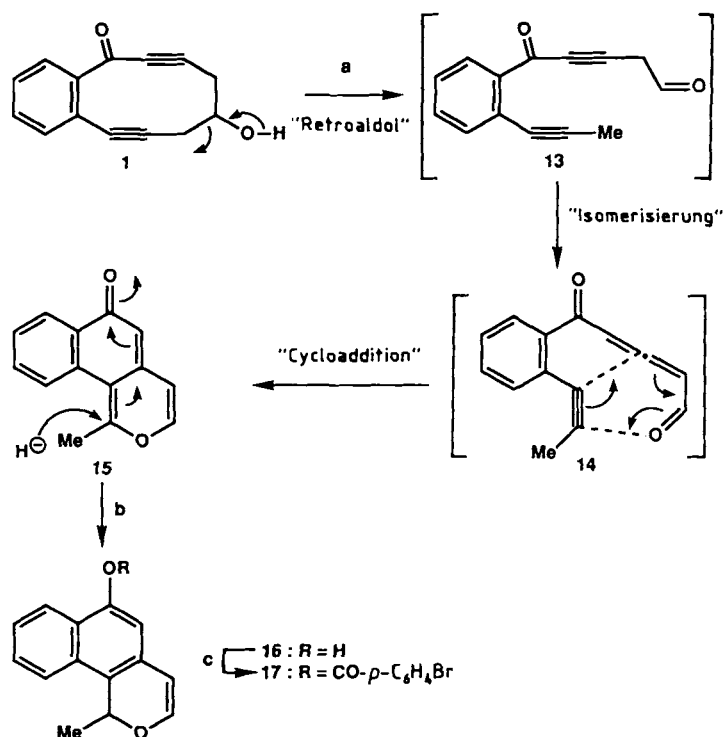


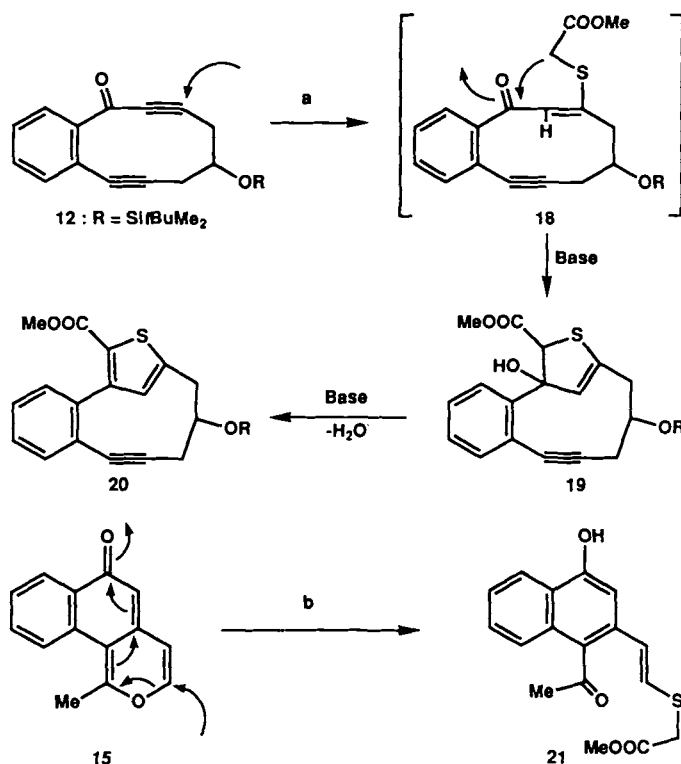
Abb. 1. DNA-Spaltung durch Golfomycin A **1** bei verschiedenen pH-Werten. $\Phi \times 174$ Form I DNA (50 μM pro Basenpaar) wurde 20 h bei 37 °C mit Golfomycin A **1** (1000 μM) in Puffern mit unterschiedlichem pH inkubiert und durch Elektrophorese (1 % Agarose-Gel, Ethidiumbromid-Färbung) analysiert. Bahn 1: DNA allein bei pH 8.5; Bahn 2–11 resultieren von den Spaltreaktionen bei pH 5.0, 6.0, 7.0, 7.4, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0 bzw. 10.7. Form I, II und III steht für Superknäuel-, für relaxierte bzw. für lineare DNA. Kontrollexperimente bei gleichen pH-Werten ohne **1** ergaben keine DNA-Spaltung.

Zur Erklärung der Bildung von **15** aus **1** unter basischen Bedingungen wurden folgende Reaktionsschritte angenommen (Schema 3): a) Retroaldol-Reaktion (**1** \rightarrow **13**), b) baseninduzierte Isomerisierung (**13** \rightarrow **14**) und c) intramolekulare [4 + 2]-Cycloaddition (**14** \rightarrow **15**)^[8]. Tieftemperatur-¹H-NMR-Untersuchungen zeigten die vorübergehende Anwesenheit von **13** im Reaktionsgemisch [–20 \rightarrow 25 °C, δ = 9.77 (t, J = 2.5 Hz; CHO)]; es wurden aber unter diesen Bedingungen keine Signale von **14** entdeckt (vermutlich aufgrund der Schnelligkeit der Cyclisierung).



Schema 3. Chemie von Golfomycin A **1**: a) 1.0 Äquiv. DBU, Benzol-THF, 25 °C, 0.5 h, 75%; b) 4.0 Äquiv. NaBH_4 , MeOH, 0 °C, 15 min, 97%; c) 1.5 Äquiv. *p*-Brombenzoylchlorid, 2.0 Äquiv. Et_3N , CH_2Cl_2 , 25 °C, 2 h, 80%.

Die Umsetzung von Golfomycin A und B **1** bzw. **15** mit Nucleophilen wurde dann mit Methylthioglycolat als Modell-Reagens untersucht (Schema 4). Der Silylether **12** reagierte mit dem Reagens im Überschuß bei 10 °C unter basischen Bedingungen glatt zu den Verbindungen **19** (55%; ein Isomer, Konfiguration nicht bestimmt) und **20** (20%), ver-



Schema 4. Addition von Methylthioglycolat an Golfomycin A und B **1** bzw. **15**: a) 5.0 Äquiv. $\text{HSCH}_2\text{COOMe}$, 5.0 Äquiv. DBU, THF, 10 °C, 75%; b) 5.0 Äquiv. $\text{HSCH}_2\text{COOMe}$, 1.5 Äquiv. DBU, THF, 25 °C, 67%.

mutlich über das Addukt **18**^[9]. Unter ähnlichen Bedingungen ergibt **15** das 1,6-Addukt **21** (67%), wobei das Nucleophil mit der entgegengesetzten Regioselektivität wie bei der Hydrid-Reduktion (**15** \rightarrow **16**, Schema 3) angreift^[10]. Die leichte Reaktion sowohl von **12** als auch von **15** mit Nucleophilen ist vermutlich dem Abbau von Spannung und dem Zuwachs an Aromatizität (bei **15**) zuzuschreiben. Ein offenkettiges Analogon zu **1** zeigt tatsächlich weder die gleiche Reaktivität, noch spaltet es unter den gleichen Bedingungen DNA. Die Befunde sprechen stark für einen nucleophilen (Weg a, Schema 1) und nicht für einen Radikal-Mechanismus (Weg b) bei der Spaltung von DNA durch Golfomycin A **1** (ähnliches gilt für Golfomycin B **15**).

Die Eigenschaften von Golfomycin A **1** und B **15** veranlaßten uns zu prüfen, ob diese Verbindungen Antitumor-Aktivität aufweisen. Tatsächlich zeigen erste in-vitro-Tests, daß Golfomycin A **1** das Wachstum von MB49-Blasenkrebs-Zellen bei Mäusen mit einem IC_{50} von 3.4 $\mu\text{mol L}^{-1}$ bei einer Einwirkzeit von 4 Tagen hemmt (37 °C, 7% CO_2)^[11,12]. Chemie und Biologie von Golfomycin A **1** demonstrieren die Möglichkeiten des „Molekül-Designs“: Verbindungen mit spezifischen chemischen und biologischen Eigenschaften lassen sich rational konzipieren und dann synthetisieren. In-vivo-Untersuchungen zur Antitumor-Aktivität von Golfomycin A **1** und weitere Arbeiten auf dem Gebiet des Molekül-Designs sind im Gange.

Eingegangen am 23. April 1990 [Z 3929]

- [1] Grundlegende neuere Literatur: a) E. J. Corey, X.-M. Cheng: *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York 1989; b) A.-U. Rahman, P. W. LeQuesne (Hrsg.): *Natural Products Chemistry III*, Springer, Berlin 1989; c) K. Hostettmann, P. J. Lea (Hrsg.): *Biologically Active Natural Products*, Oxford University Press, Oxford 1987.
- [2] Der Name Golfomycin wurde nach dem griechischen Namen Golfo von G. S. geprägt, die es als erste synthetisierte.
- [3] Einige Beispiele für speziell konzipierte DNA-spaltende Verbindungen siehe a) K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7247; b) K. C. Nicolaou, G. Skokotas, P. Maligres, G. Zuccarello, E. J. Schweiger, K. Toshima, S. Wendeborn, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1255; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1272; c) T. J. Povsic, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3059; d) R. P. Hertzberg, P. B. Dervan, *ibid.* 104 (1982) 313; e) H. E. Moser, P. B. Dervan, *Science* 238 (1987) 645; f) D. R. Corey, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8523; g) A. M. Pyle, E. C. Long, J. K. Barton, *ibid.* 111 (1989) 4520; h) D. S. Sigman, *ibid.* 111 (1989) 4941; i) M. Ohno, M. Otsuka, *ibid.* 112 (1990) 838; j) N. B. Mantlo, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2781.
- [4] Elegante Arbeiten zu diesem Mechanismus, siehe a) A. G. Myers, E. Y. Kuo, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8057; b) A. G. Myers, P. S. Dragovich, *ibid.* 111 (1989) 9130.
- [5] Alle neuen Verbindungen ergaben passende spektroskopische, analytische und/oder massenspektrometrische Daten. Ausbeuten beziehen sich auf spektroskopisch und chromatographisch reines Material. Einige ausgewählte physikalische Daten der wichtigsten Verbindungen (Ar = Aryl): **1**: schwachgelber Feststoff; zersetzt sich beim Erhitzen; $R_f = 0.36$ (Kieselgel, 70% Ether in Petrolether); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17$ (1 H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.46 (3 H, m, Ar), 4.16 (1 H, m, CH-OH), 2.92 (4 H, m, Propargyl), 2.58 (1 H, d, $J = 8.5$ Hz, OH); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3607, 3556, 3019, 2255, 2227, 1630, 1592, 1280, 1216, 668$; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.06$ (C=O), 136.30 (Ar), 133.07 (Ar), 132.67 (Ar), 129.19 (Ar), 128.13 (Ar), 124.44 (Ar), 95.80 (acetylenisch), 93.83 (acetylenisch), 85.12 (acetylenisch), 83.21 (acetylenisch), 65.14 (COH), 28.96 (Propargyl); UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 330$ ($\epsilon = 0.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 274 (1.4×10^4) nm; MS (Hochauflösung): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (M^+) 211.0759, gef. 211.0791. **15**: gelber Feststoff, $\text{Fp} = 172.3^\circ\text{C}$; $R_f = 0.33$ (Kieselgel, EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.53$ (1 H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 8.02 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.66 (1 H, t, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.60 (1 H, t, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.34 (1 H, d, $J = 5.4$ Hz, CH=CH-O), 6.61 (1 H, d, $J = 5.4$ Hz, CH=CH-O), 6.29 (1 H, s, C=CH-CO), 2.86 (3 H, s, Me); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1650, 1615, 1590, 1550, 1325, 1260, 1215, 933, 883, 845, 670 \text{ cm}^{-1}$; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 181.71$ (C=O), 159.15 (C=C(Me)O), 144.76 (C=CH-O), 140.31 (C=C-C=O), 134.36 (Ar), 132.02 (Ar), 129.97 (Ar), 112.16 (Ar), 113.17 (C=C(Me)O), 112.39 (C=CH-C=O), 112.18 (CH=CH-C=O), 23.02 (Me); UV (CH_2CN): $\lambda_{\text{max}} = 370$ ($\epsilon = 1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 278 (0.9×10^4), 240 (2.5×10^4), 212 (2.5×10^4) nm; MS: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (M^+) 210.0681, gef. 210.0666. **16**: gelbliches Öl, $R_f = 0.54$ (Kieselgel, 50% Ether in Petrolether); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (1 H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.65 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.48 (1 H, t, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.38 (1 H, t, $J = 8.4$ Hz, Ar), 6.52 (1 H, d, $J = 5.6$ Hz, CH=CH-O), 6.48 (1 H, s, C(OH)=CH), 6.06 (1 H, q, $J = 6.6$ Hz, O-CH-CH₃), 5.69 (1 H, d, $J = 5.6$ Hz, CH=CH-O), 1.50 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz, Me); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3596, 1641, 1616, 1559, 1420, 1309, 1228, 1218, 1119, 1069, 1048, 847, 765$ nm; UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 336, 280, 270, 248$ nm; MS: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (M^+) 212.0837, gef. 212.0813. **20**: gelbes Öl, $R_f = 0.47$ (Kieselgel, 20% Ether in Petrolether); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.74$ (1 H, d, $J = 7.4$ Hz, Ar), 7.59 (1 H, s, C=CH), 7.37 (1 H, m, Ar), 7.25 (2 H, m, Ar), 4.42 (1 H, m, CH-OSi), 3.73 (3 H, s, COOMe), 3.28 (1 H, m, C=C-CH), 2.97 (1 H, dd, $J = 14.2, 2.5$ Hz, C=C-CH), 2.72 (1 H, m, Propargyl), 2.49 (1 H, m, Propargyl), 0.90 (9 H, s, SiR₃), 0.13 (6 H, s, SiMe); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2954, 2858, 2246, 1714, 1472, 1282, 1097, 865, 723$; UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 288, 256, 234, 222$ nm; MS: ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (M^+) 413.1606, gef. 413.1587. **21**: farbloses Öl; $R_f = 0.27$ (Kieselgel, 50% Ether in Petrolether); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.19$ (1 H, d, $J = 7.0$ Hz, Ar), 7.61 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz, Ar), 7.52 (1 H, t, $J = 7.0$ Hz, Ar), 6.83 (1 H, s, CH=C-OH), 6.72 (1 H, d, $J = 15.4$ Hz, CH=CH-S), 6.56 (1 H, d, $J = 15.4$ Hz, CH=C-OH), 3.80 (3 H, s, COOMe), 3.53 (2 H, s, SCH₂COOMe), 2.62 (3 H, s, COMe); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3590, 1737, 1692, 1621, 1595, 1517, 1438, 1389, 1357, 1289, 1209, 1141, 1078, 1010$ nm; UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 362(\text{s}), 316, 290, 246$ nm; MS: ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (M^+) 317.0847, gef. 317.0879.
- [6] a) R. D. Stevens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 3313; b) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467; c) V. Rato-velomana, G. Linstrumelle, *Synth. Commun.* 11 (1981) 917.
- [7] Einzelheiten zur Röntgenstrukturanalyse werden an anderer Stelle veröffentlicht.
- [8] Die beobachtete zweite Welle von DNA-Spaltungsaktivität bei pH ≥ 9 könnte den Beginn dieser Reaktionskaskade anzeigen.
- [9] Offensichtlich addiert sich die SH-Gruppe des Methylthioglycolats *trans* an die Dreifachbindung von **18**; andernfalls wäre der Folgeschritt **18** \rightarrow **19** unmöglich. Übereinstimmend mit dieser Beobachtung ergaben MM2-Berechnungen, daß **18** um ca. 4.9 kcal mol⁻¹ weniger

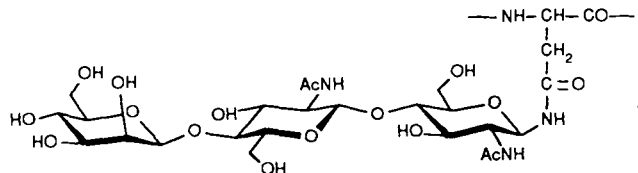
gespannt ist als das (Z)-Isomer. Die Konfiguration von **19** wurde nicht ermittelt.

- [10] Dieser auffallende Unterschied in der Regioselektivität könnte das Ergebnis einer Kombination von sterischen Effekten sein (Größe des Nucleophils und Umgebung des elektrophilen Zentrums).
- [11] Golfomycin **15** zeigt ebenfalls DNA-Spaltungs- und Antitumor-Aktivität, allerdings schwächer als Golfomycin **1** (ca. 10fach). Diese Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. D. Rideout, Research Institute of Scripps Clinic, durchgeführt.
- [12] Obwohl man versucht ist, einen Zusammenhang zwischen der Spaltung von DNA und der Antitumor-Aktivität zu sehen, muß dies mit Vorsicht getan werden, bis weitere Ergebnisse vorliegen.

Synthese eines β -Mannosyl-Chitobiosyl-Asparagin-Konjugates – eines zentralen Elements der Core-Region von N-Glycoproteinen**

Von Wolfgang Günther und Horst Kunz*

N-Glycoproteine sind als Membran- und Serumbestandteile in lebenden Organismen weit verbreitet. Zu ihnen gehören wichtige Funktionsträger der biologischen Selektivität wie die Immunglobuline und das Transferrin^[1]. In der Regel sind N-Glycoproteine durch eine N-glycosidische Bindung zwischen einer N-Acetylglucosamin- und der Amidfunktion einer Asparagin-Einheit gekennzeichnet. Auf der Kohlenhydratseite folgen eine weitere N-Acetylglucosamin- und eine Mannose-Einheit als Bausteine. Die Verknüpfungen sind $\beta(1 \rightarrow 4)$ -glycosidisch, so daß dieser Ausschnitt der Core- und Verknüpfungsregion als Man $\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{Asn } 1$ formuliert werden muß.



Die β -glycosidisch verknüpfte Mannose-Einheit in **1** nimmt einen zentralen Platz in den Oligosaccharid-Seitenketten der N-Glycoproteine ein, da sie, über Anbindung von α -Mannosid-Einheiten, der Ausgangspunkt der Verzweigungen in den antennären Saccharid-Seitenketten ist.

Die schwierige chemische Synthese von β -Mannosiden (Nachbargruppenbeteiligung und die thermodynamische Kontrolle begünstigen die Bildung von α -Mannosiden stark) gelang durch Verwendung von Silbersilicat-Katalysatoren^[2] und über Oxidation/Reduktion am C-2-Zentrum von Glucosiden^[3] effektiv. In beiden Fällen werden jedoch unerwünschte Anomere oder Epimere als Nebenprodukte erhalten, die abgetrennt werden müssen. Wir hatten 1988 eine gezielte β -Mannosid-Synthese vorgestellt, die auf der Inversion der Konfiguration an C-2 von Glucosiden beruht^[4] (Schema 1). Über das Glucosylglucosamin **2** wird durch intramolekulare nucleophile Substitution das β -Mannosylglucosamin **3** in einer Gesamtausbeute von 85% erhalten.

Das Thioglucosid **3** wird nun nach den Konzept von Lönn^[5] mit Phenylselenyltriflat^[6] aktiviert und mit dem

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. W. Günther
Institut für Organische Chemie der Universität
Joh.-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.