

- [6] a) F. Guérat-Voegelein, D. Guénard, F. Lavelle, M.-T. Le Goff, L. Mangatal, P. Potier, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 992–998; b) C. S. Swindell, N. E. Krauss, S. B. Horwitz, I. Ringel, *ibid.* **1991**, *34*, 1176–1184; c) G. Appendino, H. C. Ozen, P. Gariboldi, B. Gabetta, E. Bombardelli, *Fioterapia* **1993**, *64*, 47–81; d) A. N. Boa, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 47–75.
- [7] a) W. D. Howard, S. N. Timasheff, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 1342–1346; b) S. B. Horwitz, *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, *13*, 134–136; c) R. B. Dye, S. P. Fink, R. C. Williams, Jr., *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 6874–6850; d) M. A. Jordan, R. J. Toso, H. Thrower, L. Wilson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 9552–9556; e) E. Nogales, S. G. Wolf, I. A. Khan, R. F. Ludueña, K. H. Downing, *Nature* **1995**, *375*, 424–427.
- [8] a) J. M. Andreu, J. Bordas, J. F. Diaz, J. Garcia de Ancos, R. Gil, F. J. Medrano, E. Nogales, E. Pantos, E. Towns-Andrews, *J. Mol. Biol.* **1992**, *226*, 169–184; b) J. M. Andreu, J. F. Diaz, R. Gil, J. M. de Pereda, M. Garcia de Lacoba, V. Peyrot, C. Briand, E. Towns-Andrews, J. Bordas, *J. Biol. Chem.* **1994**, *31785*–31792.
- [9] a) J. F. Diaz, J. M. Andreu, *Biochemistry* **1993**, *32*, 2747–2755; b) J. F. Diaz, M. Menendez, J. M. Andreu, *ibid.* **1993**, *32*, 10067–10077.
- [10] Y. Han, A. G. Chaudhary, M. D. Chordia, D. L. Sackett, D. G. I. Kingston, S. B. Hastic, *Mol. Biol. Cell* **1994**, *5*, 284a.
- [11] a) G. I. Georg, T. C. Boge, H. Park, R. H. Himes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 615–620; b) C. Combeau, A. Commerçon, C. Mioskowski, B. Rousseau, F. Aubert, M. Goeldner, *Biochemistry* **1994**, *33*, 6676–6683; c) S. Rao, N. E. Krauss, J. M. Heerding, C. S. Swindell, I. Ringel, G. A. Orr, S. B. Horwitz, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 3132–3134; d) C. S. Swindell, J. M. Heerding, N. E. Krauss, S. B. Horwitz, S. Rao, I. Ringel, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1446–1449; e) D. Dasgupta, H. Park, G. C. Harriman, G. I. Georg, R. H. Himes, *ibid.* **1994**, *37*, 2976–2980. Der Ester 7-[*(m*-Azido-*o*-nitro)benzoyl]taxol wurde ebenfalls als Photoaffinitätsanalogon genutzt: J. M. Carbone, V. Farina, S. Rao, S. I. Hauck, S. B. Horwitz, I. Ringel, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 513–515.
- [12] W. Mellado, N. F. Magri, D. G. I. Kingston, R. Garcia Arenas, G. A. Orr, S. B. Horwitz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *124*, 329–336.
- [13] A. E. Mathew, M. R. Mejillano, J. P. Nath, R. H. Himes, V. J. Stella, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 145–151.
- [14] Unsere Gesamtabschätzung an **2** betrug ca. 70%.
- [15] Die direkte Veresterung der 7-Hydroxygruppe in 2'-(2,2,2-Trichlorethyl)oxycarbonyltaxol (N. F. Magri, D. G. I. Kingston, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 797–802) mit 7-Dimethylaminocumarin-4-essigsäure gelang unter einer Reihe von experimentellen Bedingungen nicht, wahrscheinlich wegen einer starken sterischen Hinderung, wie Molekülmodelle vermuten lassen.
- [16] ROESY-Experimente zeigten, daß sich in CDCl_3 die Cumareinheit in Verbindung **3** in der Nähe der Protonen H-3 und H-7 des Taxolteils befinden muß, da nennenswerte NOE-Effekte mit dem Proton H-3C der Cumareinheit beobachtet wurden. Kreuzpeaks zwischen den Signalen der aromatischen Taxolprotonen wurden nicht gefunden, was die Annahme stützt, daß sich die entsprechenden Ringe nicht nahe kommen (keine Clusterbildung), was in einem unpolaren Lösungsmittel auch zu erwarten war (D. G. Vander Velde, G. I. Georg, G. L. Grunewald, C. W. Gunn, L. A. Mitscher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11650–11651).
- [17] K. C. Nicolaou, C. Riener, M. A. Kerr, D. Rideout, W. Wrasidlo, *Nature* **1993**, *364*, 464–466.
- [18] a) H. M. Deutsch, J. A. Glinski, M. Hernandez, R. D. Haugwitz, V. L. Narayanan, M. Suffness, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 788–792; b) Z. Zhao, D. G. I. Kingston, A. R. Crosswell, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1607–1611; c) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, E. N. Pitsinos, W. Wrasidlo, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1672; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1583–1587; d) L. G. Paloma, R. K. Guy, W. Wrasidlo, K. C. Nicolaou, *Chem. Biol.* **1994**, *1*, 107–112; e) K. C. Nicolaou, J. Renaud, P. G. Nantermet, E. A. Couladouris, R. K. Guy, W. Wrasidlo, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2409–2420; f) R. B. Greenwald, A. Pendri, D. Bolikal, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 331–336; g) Y. Ueda, J. D. Matisella, A. B. Mikkilineni, V. Farina, J. O. Knipe, W. C. Rose, A. M. Casazza, D. M. Vyas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 247–252.
- [19] Auf Objekträgern gewachsene PtK2-Zellen wurden ca. 12 h mit dem Taxolderivat **4** ($1 \mu\text{M}$) kultiviert, zweimal mit Phosphat-gepufferten Salzlösung gewaschen, ohne Fixierung in einem 0.13 M Glycin-Puffer (pH 8.6, 0.20 M NaCl, 70% Glycerin) aufgezogen und beobachtet. Die Zellen wurden wie bei C. de Inés, D. Leynadier, I. Barasoain, V. Peyrot, P. García, C. Briand, G. A. Renner, C. Temple, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 75–84, beschrieben kultiviert und photografiert.

Herstellung von Oligosaccharid-Bibliotheken durch Zufalls-Glycosylierung**

Osamu Kanie, Frank Barresi, Yili Ding, Jill Labbe, Albin Otter, L. Scott Forsberg, Beat Ernst und Ole Hindsgaul*

Die Anwendung der Kombinatorischen Chemie in der Wirkstofforschung zur raschen gleichzeitigen Synthese von Verbindungen oder Gemischen aus einer Vielzahl von Verbindungen ist eine neue Herausforderung für die Organische Chemie. Gewaltige Erfolge wurden zunächst bei Oligopeptiden und -nukleotiden sowie deren Analoga, dann aber auch bei kleinen organischen Molekülen erreicht^[1]. Trotz der möglichen Bedeutung^[2] von Oligosaccharid-Bibliotheken sowohl für die Entdeckung von kohlenhydratbindenden Rezeptoren als auch für die Identifizierung von neuen Leitstrukturen (z. B. von Zelladhäsionsinhibitoren) wurde die Herstellung solcher Bibliotheken bislang kaum in Angriff genommen. Dies ist wahrscheinlich auf die erheblichen Schwierigkeiten zurückzuführen, die auftreten würden, wenn man mit den gegenwärtig verfügbaren Glycosylierungs- und Schutzgruppentechniken mehrwertige Monosaccharide zu brauchbaren Oligosaccharidgemischen umsetzen wollte.

Wir berichten hier über erste Resultate, mit einer neuen Strategie zur Zufalls-Glycosylierung Oligosaccharid-Bibliotheken zu erhalten. Das Ziel ist dabei, Produktgemische (typischerweise aus Trisacchariden) herzustellen, in denen jedes der möglichen gewünschten Oligosaccharide vorhanden ist und die ihrerseits durch einen biologischen Test zu bewerten sind. In Abbildung 1 ist die Strategie der Zufalls-Glycosylierung der klassischen mehrstufigen Synthese^[3] am Beispiel der Herstellung von einer systematischen Reihe von Trisacchariden gegenübergestellt. In diesem hypothetischen Beispiel sollen alle sechs α -fucosyierte β Gal(1 → 3) β GlcNAc-OR hergestellt werden. Einige dieser Trisaccharide sind Blutgruppen-Antigene^[2], die mit Antikörpern, Enzymen und Rezeptoren wechselwirken. Die konventionelle, mehrstufige Synthese würde die einzelnen Fucosyl-Trisaccharide liefern: Ausgehend vom ungeschützten Disaccharid-Glycosid-acceptor **1** mit sechs freien OH-Gruppen würden zunächst 12–15 Reaktionsschritte benötigt, um die sechs entsprechend geschützten Acceptor für die unabhängigen α -Fucosylierungen zu erhalten. Zur anschließenden Entfernung der Schutzgruppen wären für jedes Trisaccharid erneut – je nach Zahl der verwendeten, unterschiedlichen Schutzgruppen – mehrere Stufen erforderlich. Die Schutzgruppenchemie wäre bei jedem weiteren Disaccharid-Acceptor eine andere. So würde die Synthesesequenz zum Anknüpfen der Schutzgruppen erheblich länger, wenn in **1** statt Gal etwa Glc vorläge. Von Nachteil ist auch, daß nach beinahe jeder Stufe in diesem Syntheseansatz eine chromatographische Reinigung erforderlich ist.

Im Unterschied dazu wird bei der Zufalls-Glycosylierung (Abb. 1) das ungeschützte Disaccharid **1** direkt und nur bis zu

[*] Prof. O. Hindsgaul, O. Kanie, F. Barresi, Y. Ding, J. Labbe, A. Otter
Department of Chemistry, University of Alberta
Edmonton, AB T6G 2G2 (Kanada)
Telefax: Int. + 403/492-7705

L. S. Forsberg
Complex Carbohydrate Research Center, University of Georgia
Athens, GA (USA)
Dr. B. Ernst
Ciba, Central Research Laboratories, Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde durch einen Steacie Fellowship Award vom Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada an O. H. ermöglicht und finanziell durch Ciba-Canada unterstützt. Frau Y. Kanie danken wir für ihre Hilfe bei den HPLC-Trennungen.

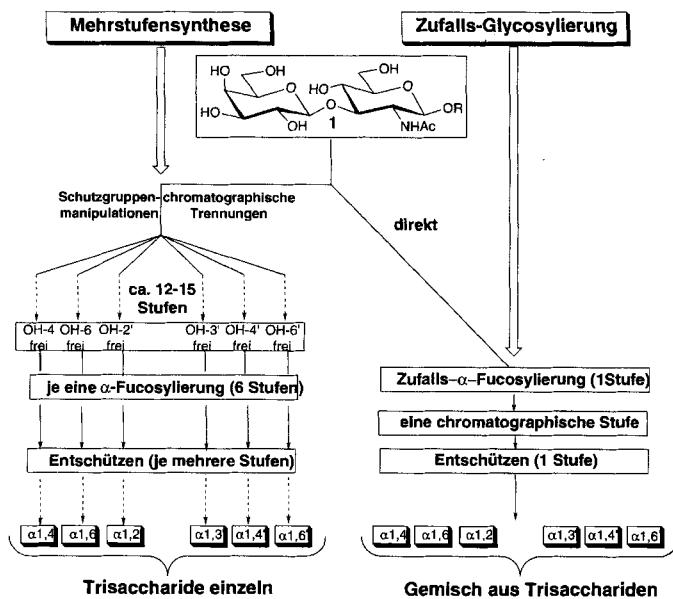


Abb. 1. Herstellung der sechs möglichen α -Fucoside aus 1 sowohl durch systematische, mehrstufige Synthese als auch durch Zufalls-Glycosylierung.

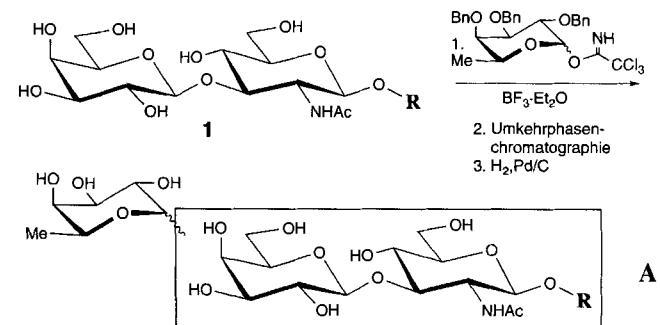
einem geringen Umsatz (ca. 30 %) mit einem geeigneten Donor α -fucosiert, so daß in nur einem Schritt hauptsächlich Trisaccharide erhalten werden. Diese können durch einen chromatographischen Reinigungsschritt von nichtumgesetztem 1 sowie von mehrfach glycosidierten Tetrasacchariden abgetrennt werden. In ebenfalls nur einer Stufe können die Schutzgruppen, die sich ohnehin nur am Glycosiddonor befinden, abgespalten werden. Somit wären lediglich zwei chemische Umsetzungen zur Darstellung der gleichen sechs Trisaccharide erforderlich, wie sie auch durch die mehrstufigen Synthesen erhalten werden könnten, – nun allerdings als Gemisch. Erst wenn durch einen biologischen Test nachgewiesen wurde, daß dieses Oligosaccharidgemisch (z. B. als Enzymsubstrat oder als Inhibitor der Kohlenhydrat-Protein-Erkennung bei der Zelladhäsion) eine biologische Aktivität aufweist, müßte die aktive Verbindung auf klassische Weise – Isolierung durch Affinitäts- oder konventionelle Chromatographie und Aufklärung ihrer Struktur oder systematische Mehrstufensynthese – identifiziert werden.

Durch Anwendung dieser Strategie sollten die ersten Phasen der Entdeckung von neuen Liganden bedeutend schneller durchlaufen werden können. Für den Erfolg dieser Strategie ist allerdings Voraussetzung, daß zwei Kriterien erfüllt werden. Erstens müssen durch die Zufalls-Glycosylierung Gemische gebildet werden, in denen alle möglichen Zielsaccharide – idealerweise in gleicher Mengen – vorhanden sind. Zweitens sollten zur Herstellung von großen Verbindungsbibliotheken, die über eine Mischung aus nur wenigen Oligosacchariden hinausgehen, die Zufalls-Glycosylierungen sequentiell durchgeführt werden können. Hier berichten wir, daß das erste Kriterium erfüllt werden kann. So haben wir α -Fucosylierungsbedingungen entwickelt, unter denen die Regiospezifität vernachlässigbar gering ist.

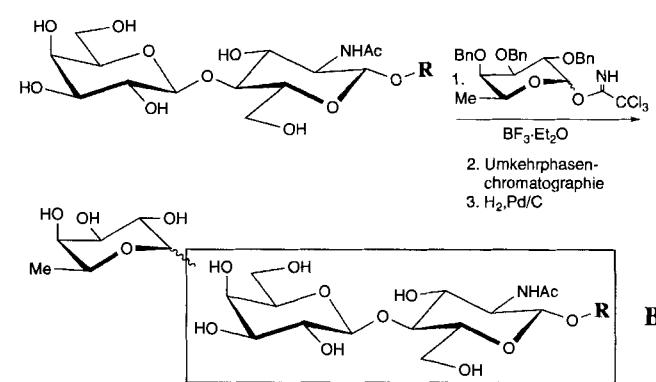
Bei der Zufalls-Glycosylierung von ungeschützten Oligosacchariden ist ein polares Lösungsmittel erforderlich, um die polyhydroxylierten Glycosidacceptoren zu lösen. DMF oder DMF/Acetonitril-Mischungen sind hier gleich gut geeignet. Die Fucosereste in den Oligosacchariden von Säugetieren sind α -L-konfiguriert, somit kommen aktivierte 2,3,4-Tri-O-benzyl-L-fucopyranosen als Glycosiddonoren in Frage. Fucosylbromid, -fluorid, -thioglycoside, -xanthate, -pentenylglycoside, -phosphite und -trichloracetimidate wurden mit gebräuchlichen Akti-

vierungsmitteln^[3] getestet. Allein die Trichloracetimidat-Methode von Schmidt und Kinzy^[3f] führte mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) als Promotor reproduzierbar zu einheitlichen Reaktionsprodukten.

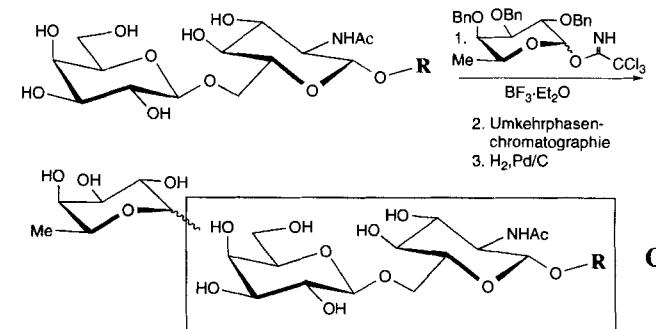
Als Disaccharid-Acceptoren wurden hydrophobe 8-p-Methoxyphenoxyoctylglycoside^[4] verwendet, da sie leicht isoliert und UV-detektiert werden können. So reagierten $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow n)\beta\text{GlcNAc-OR}$ ($n = 3, 4, 6$; R = $(\text{CH}_2)_8\text{OC}_6\text{H}_4-p\text{-OMe}$; Schema 1) mit Tri-O-benzylfucopyranosyltrichloracetimidat^[4f] (2.0



A



B



C

Schema 1. Darstellung der Trisaccharidgemische A, B und C durch Zufalls-Fucosylierung von $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow n)\beta\text{GlcNAc-OR}$ ($n = 3, 4, 6$; R = $(\text{CH}_2)_8\text{OC}_6\text{H}_4-p\text{-OMe}$).

Äquiv.) in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.2 Äquiv.) in DMF (Raumtemperatur, 2 h) jeweils zum gewünschten komplexen Gemisch, das zu etwa 30 % aus den fucosierten Disaccharid-Acceptoren bestand. Die nichtumgesetzten Acceptoren (ohne Benzylgruppen) konnten leicht durch Umkehrphasenchromato-

graphie (Gradientenelution)^[6] von den Tri- (drei Benzylgruppen) und den Tetrosacchariden (sechs Benzylgruppen) abgetrennt werden. Das durch Hydrogenolyse der Trisaccharidfraktion erhaltene Produktgemisch wurde auf C-18-Harz^[5] adsorbiert, das daraufhin mit Wasser gewaschen wurde, um Abbauprodukte des Fucosyldonors zu entfernen; die Trisaccharide wurden anschließend mit Methanol eluiert.

Die ¹H-NMR-Spektren der drei so erhaltenen Trisaccharidgemische sind in Abbildung 2 dargestellt. Da die Ausgangs-

den nicht identifiziert; da aber das ¹H-NMR-Spektrum sechs Dubletts für die 1-H-Atome aufweist, ist anzunehmen, daß alle sechs α -Fucosyl-Trisaccharide entstanden sind und im Gemisch in ähnlichen Mengen vorliegen. Das charakteristische Quartett des 5-H des Fucoserestes im Lewis^a-Blutgruppentrисaccharid $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow 4)[\alpha\text{Fuc}(1 \rightarrow 3)]\beta\text{GlcNAc-OR}$ tritt hier ebenfalls bei $\delta \approx 4.8$ auf.

Auch in dem durch Zufalls-Fucosylierung von $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow 6)\beta\text{GlcNAc-OR}$ erhaltenen Gemisch C konnten alle sechs erwarteten α -Fucosyl-Trisaccharide nachgewiesen werden, von denen allerdings keines ein ungewöhnlich verschobenes 5-H-Signal aufweist.

Wegen der zahlreichen Befunde^[3], die auf eine höchst unterschiedliche Reaktivität der Hydroxygruppen hinweisen, hatte man erwartet, daß die weit überwiegend gebildeten Produkte der Fucosylierung durch eine Glycosylierung der am wenigsten sterisch abgeschirmten primären OH-Funktionen an C-6 und C-6' entstehen würden. Dies war bei allen drei Reaktionen eindeutig nicht der Fall. Das größte Verhältnis von Hauptprodukt zu dem am wenigsten gebildeten α -Fucosid beträgt lediglich 3:1, und alle Isomere sind im Gemisch in mindestens der halben statistisch zu erwartenden Menge vorhanden. Da sich die Mischungsverhältnisse nach geringem Umsatz (10%) und nach sehr langer Reaktionszeit (16 h) nicht unterscheiden, ist klar, daß die Produktverteilung kinetisch kontrolliert ist. Die Tat-

sache, daß alle OH-Gruppen des Disaccharid-Acceptors eine derart ähnliche Reaktivität aufweisen, ist erstaunlich und zweifellos nicht einfach zu erklären. Da Schutzgruppen an den OH-Gruppen fehlen, wird der Angriff des Glycosyldonors sicher nicht durch eine zusätzliche sterische Abschirmung beeinträchtigt. Darüber hinaus findet die Reaktion in DMF, einem sehr polaren, H-Brücken bildenden Lösungsmittel statt, weshalb die miteinander reagierenden Moleküle wahrscheinlich über intramolekulare H-Brücken komplexe Anordnungen bilden.

Mit weiteren Untersuchungen zur Zufalls-Glycosylierung von ungeschützten Oligosaccharid-Acceptoren wollen wir derzeit klären, ob mit dieser Methode Oligosaccharid-Bibliotheken allgemein zugänglich sind. Dazu muß zunächst gezeigt werden, daß auch andere Zucker als Fucose für nichtregiospezifische Glycosylierungen geeignet sind^[11]. Methoden zur Einstellung einer gewünschten Konfiguration am anomeren Zentrum müssen entwickelt werden, um auch bevorzugt β -Glycoside herzustellen, falls dies gewünscht wird. Es ist allerdings bemerkenswert, daß bereits mit der vorliegenden, recht primitiven Version der Zufalls-Glycosylierung alle 18 möglichen $\alpha\text{Fuc}(1 \rightarrow m)[\beta\text{Gal}(1 \rightarrow n)\beta\text{GlcNAc}]$ -Trisaccharide ($n = 3, 4, 6$; $n \neq m$) aus ihren ungeschützten Disaccharidvorstufen^[12] äußerst schnell und leicht hergestellt werden konnten.

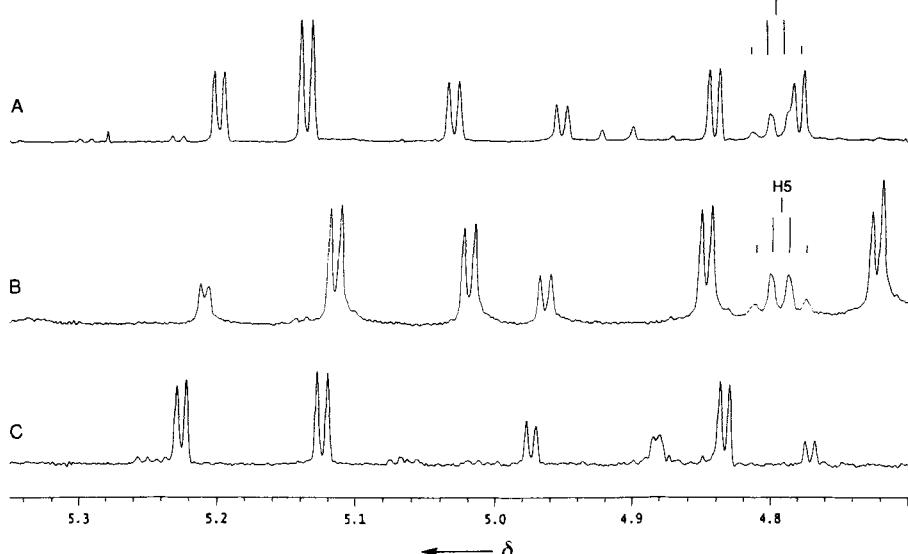


Abb. 2. ¹H-NMR-Spektren (500 MHz, 45 °C, CD₃OD) im Bereich der H-Atome am anomeren Zentrum der α -Fucosereste in den Trisacchariden, die durch Zufalls-Fucosylierung von $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow 3)\beta\text{GlcNAc-OR}$ (A), $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow 4)\beta\text{GlcNAc-OR}$ (B) oder $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow 6)\beta\text{GlcNAc-OR}$ (C) als Gemische erhalten wurden.

disaccharide nur β -Verknüpfungen aufweisen, sind die Dubletts ($J = 3-4$ Hz) im Bereich von $\delta = 4.7-5.3$ auf die 1-H-Atome der addierten α -Fucosereste zurückzuführen. Durch Fast-Atom-Bombardment(FAB)-Massenspektrometrie wurde bestätigt, daß es sich bei den Produkten um die erwarteten Trisaccharide handelt, die (infolge Überladung der Trennsäulen) mit difucosyierte Tetrosaccharide leicht verunreinigt waren. Deinen Anwesenheit zeigt sich auch anhand schwächerer Signale im ¹H-NMR-Spektrum. Die Integration der 1-H-Signale ergab, daß die Mischungen A und B etwa 20 % und das Gemisch C fast 5 % β -verknüpfte Fucose enthielten.

Das Produktgemisch A aus der Zufalls-Fucosylierung von $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow 3)\beta\text{GlcNAc-OR}$ wurde durch chromatographische Trennungen^[7] vor und nach der Entfernung der Schutzgruppen in die Isomere getrennt. Die Konfigurationen am anomeren Zentrum des Fucoserestes wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Durch eine Methylierungsanalyse^[8] wurde zugeordnet, an welchen Positionen die Fucosylgruppen eingeführt wurden^[9]. Danach sind die Fucosylreste zu 12% $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -, zu 22% $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -, zu 19% $\alpha(1 \rightarrow 2')$ -, zu 23% $\alpha(1 \rightarrow 3')$ -, zu 8% $\alpha(1 \rightarrow 4')$ - und zu 16% $\alpha(1 \rightarrow 6')$ -verknüpft. Bei einer statistischen Verteilung würde jedes Isomer zu 17% vorliegen. Abbildung 2a zeigt auch das charakteristische^[10], tieffeldverschobene Quartett ($\delta \approx 4.8$) des 5-H des Fucoserestes im Lewis^a-Blutgruppentrисaccharid $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow 3)[\alpha\text{Fuc}(1 \rightarrow 4)]\beta\text{GlcNAc-OR}$.

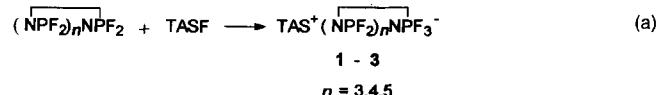
Das Gemisch B, das analog durch Zufalls-Fucosylierung von $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow 4)\beta\text{GlcNAc-OR}$ erhalten wurde, weist ein verblüffend ähnliches Muster im ¹H-NMR-Spektrum auf. Die Isomere wur-

Eingegangen am 14. August 1995 [Z8305]

Stichworte: Glycosylierungen · Kombinatorische Chemie · Oligosaccharide

- [1] Übersichtsartikel: a) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1251; b) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *ibid.* **1994**, *37*, 1385–1401.
- [2] A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97–130.
- [3] a) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184–201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155–173; b) R. R. Schmidt, *ibid.* **1986**, *98*, 213–236 bzw. **1986**, *25*, 212–235; c) H. Paulsen, *ibid.* **1990**, *102*, 851–867 bzw. **1990**, *29*, 823–839; d) O. Kanie, O. Hindsgaul, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 674–681; e) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503–1531; f) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21–124. Übersichtsartikel über die 1994 synthetisierten Oligosaccharide und die dabei verwendeten Methoden: g) „Glycosylation Methods in Oligosaccharide Synthesis“: F. Barresi, O. Hindsgaul in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), *Helvetica Chimica Acta*, Basel, **1995**, S. 281–330; h) *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1043–1087. Beispiel für eine hoch regioselektive Glycosylierung eines Disaccharid-Acceptors mit vier freien OH-Gruppen: i) S. J. Danielsky, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, K. Koseki, T. Oriyama, D. A. Griffith, C. H. Wong, D. P. Dumas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8329–8331.
- [4] B. Ernst, B. Wagner, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *7*, 165–171.
- [5] M. M. Palcic, L. D. Heerze, M. Pierce, O. Hindsgaul, *Glycoconjugate J.* **1988**, *5*, 49–63.
- [6] Die Trisaccharide wurden von C-18-Umkehrphasen-Säulen mit MeOH/H₂O (82/18) und die Tetrasaccharide mit MeOH/H₂O (90/10) eluiert.
- [7] Das Gemisch aus den benzylierten Oligosacchariden wurde an einer Kieselgelsäule mit einem Eluentengradienten (MeOH/CH₂Cl₂ (3/97) → CH₂Cl₂/MeOH/H₂O (60/35/6)) vorge trennt und nach Debenzylierung HPLC-chromatographisch an Whatman-PAC-Säulen (CH₃CN/H₂O 91/9) weiter fraktioniert.
- [8] Die Methylierungsanalyse (B. Lindberg, J. Lonngren, *Methods Enzymol.* **1978**, *50*, 3–33) wurde am Complex Carbohydrate Research Center, University of Georgia, durchgeführt.
- [9] Die Methylierungsanalyse ergab darüber hinaus, daß alle sechs α-Fucosyl-Trisaccharide eine 3-O-substituierte GlcNAc-Einheit und einen unsubstituierten Fuc-Rest enthalten.
- [10] R. U. Lemieux, K. Bock, L. T. J. Delbaere, S. Koto, V. S. Rao, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 631–653.
- [11] Orientierende Versuche ergaben, daß Tetra-O-benzyl-D-galactopyranosylchloracetimidat mit 1 unter Bildung aller sechs möglichen α-Galactosyl-Trisaccharide umgesetzt wird, deren relatives Verhältnis dem der Trisaccharide in den Gemischen A–C ähnelt.
- [12] βGal(1 → n)βGlcNAc-O(CH₂)_nOC₆H₄-p-OMe (*n* = 3, 4, 6) wurden durch mehrstufige Synthesen im Gramm-Maßstab synthetisiert und vollständig charakterisiert: Y. Ding, J. Labbe, O. Kanie, O. Hindsgaul, *Bioorg. Med. Chem.*, eingereicht.

(*n* = 3–17 sind bekannt^[6]); als Fluorid-Ionen-Donor wählten wir das gut in organischen Solventien lösliche (Me₂N)₃S⁺Me₃SiF₂[−] (TAS-fluorid)^[7]. Wie Strukturuntersuchungen an TAS⁺S₃N₃O₃F₄[−] zeigen^[8], geht im Anion einer der axialen Fluorosubstituenten des pentakoordinierten Schwefelzentrums starke nichtbindende Wechselwirkungen mit den anderen beiden Schwefelzentren ein, das Fluorid ist dreifach (1 + 2) koordiniert^[8]. Das S₃N₃O₃F₄[−] entspricht Phosphazan-Anion P₃N₃F₇[−] geht bereits bei –40 °C Folgereaktionen ein (Bildung von P₃N₃F₅NPF₂NPH₂NPF₅^{2−}^[9]). Die primären Fluorid-Additionsprodukte sind jedoch bei den höhlgliedrigen Ringen (NPF₂)_n (*n* = 4–6) isolierbar, wie diese Arbeit zeigt.



Aus der Umsetzung von TASF mit P₄N₄F₈ in CH₃CN bei –30 °C [Gl. (a)] konnte das Salz **1** in quantitativer Ausbeute als farbloser Festkörper, Schmp. 79 °C, isoliert werden. **2** und **3** verbleiben nach Abziehen der flüchtigen Produkte und des Lösungsmittels in nahezu analysenreiner Form als zähe, schwach gelbe Rückstände; die Schmelzpunkte der Verbindungen liegen unterhalb von 0 °C.

Eindeutig charakterisiert wurden die Produkte durch NMR-Spektroskopie sowie (im Falle von **1** und **3**) durch Röntgenstrukturanalyse. Die ¹⁹F- und ³¹P-NMR-Spektren der cyclischen Anionen zeigen bis zum Festpunkt des als Solvens benutzten CD₃CN jeweils nur ein Signal, alle Fluor- und Phosphorkerne sind aufgrund schneller Austauschvorgänge in den einzelnen Anionen äquivalent. Die beobachtete Aufspaltung der Signale (Tabelle 1) spricht für einen intramolekularen Austausch der Fluorosubstituenten zwischen den einzelnen Phosphorzentren.

Tabelle 1. ¹⁹F- und ³¹P-NMR-Daten von Cyclophosphazan-Ionen (CD₃CN-Lösung, –40 °C) [a].

Anion	$\delta^{31}\text{P}$	$\delta^{19}\text{F}$	<i>J(P,F)</i>
P ₃ N ₃ F ₇ [−]	– 5 (oct)	– 46 (quar)	258
P ₄ N ₄ F ₉ [−]	– 17.8 (dez)	– 53.43 (quin)	185.3
P ₅ N ₅ F ₁₁ [−]	– 23.77 (dod)	– 54.7 (sextett)	157.2
P ₆ N ₆ F ₁₃ [−]	– 21.4 (tede)	– 52.9 (sep)	136

[a] quar = Quartett, quin = Quintett, sep = Septett, oct = Oktett, dez = Dezett, dod = Dodecaplett, tede = Tetradecaplett.

In Abbildung 1 ist die Struktur des P₄N₄F₉[−]-Ions von **1** dargestellt^[10]. Durch die Addition des Fluorid-Ions an eines der tetrakoordinierten Phosphorzentren erfolgt – im Vergleich zum neutralen P₄N₄F₈^[11] – eine starke Konformationsänderung, die Sattel- geht in eine Bootkonformation über. Durch die starke syn-Neigung der F(1)P(1)F(2)-Achse nähert sich F(1) den anderen drei Ring-Phosphoratomen auf 275.3 pm (F(1)P(2)), 276.5 pm (F(1)P(4)) und 305.9 pm (F(1)P(3)). Diese Abstände sind deutlich kleiner als die Summe der van-der-Waals-Radien (325 pm); F(1) bildet die Spitze einer stark verzerrten quadratischen Pyramide, es liegt (1 + 3) tetrakoordiniert vor. Diese starken Wechselwirkungen lassen den raschen, intramolekularen Fluoraustausch in Lösung verstehen.

P₅N₅F₁₁[−] konnte bisher nur NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden (Tabelle 1). Der rasche Fluoraustausch in Lösung und die Flexibilität des PN-Gerüsts^[12] lassen erwarten,

Fluorphosphazan-Ionen: ein Weg zur Komplexierung von Fluorid-Ionen**

Enno Lork, Dieter Böhler und Rüdiger Mews*

Professor Herbert W. Roesky zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Einbindung von Anionen in molekulare Werte ist sowohl in der Anorganischen als auch in der Organischen Chemie ein aktuelles Forschungsthema^[1–3]. Entsprechende Versuche zur Komplexierung des Fluorid-Ions waren bisher wenig erfolgreich^[4]. Wir bemühen uns, mit multifunktionellen Schwefel- und Phosphorverbindungen dieses Ziel zu erreichen. Als Wirtmoleküle geeignet erschienen uns „Sulfanurfluorid“ (1,3,5-Tri fluor-1,3,5-trioxo-1λ⁶,3λ⁶,5λ⁶-2,4,6-trithiatriazin) (NS(O)F)₃^[5] und die isoelektronischen Cyclofluorophosphazene (NPF₂)_n.

[*] Prof. Dr. R. Mews, Dr. E. Lork

Institut für Anorganische und Physikalische Chemie der Universität Leobener Straße NW2, Postfach 330440, D-28334 Bremen
Telefax: Int. + 421-2184267

Dr. D. Böhler
Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Dr. P. G. Watson für hilfreiche Diskussionen.