

- [6] a) F. Guérrette-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, *Fitoterapia* **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. Bordsas, J. F. Díaz, J. García 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. Díaz, R. Gil, J. M. de Pereda, M. García de Lacoba, V. Peyrot, C. Briand, E. Towns-Andrews, J. Bordsas, *J. Biol. Chem.* **1994**, *31785*–31792.
- [9] a) J. F. Díaz, J. M. Andreu, *Biochemistry* **1993**, *32*, 2747–2755; b) J. F. Díaz, 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. Hastie, *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. Carboni, 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. García 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 Gesamtausbeute an **2** betrug ca. 70%.
- [15] Die direkte Veresterung der 7-Hydroxygruppe in 2'-[(2,2,2-Trichloräthyl)oxycarbonyl]taxol (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<sub>3</sub> die Cumarineinheit 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 Cumarineinheit 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. Riemer, 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. Couladouros, 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. Matiske, 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 Objektträgern gewachsene PtK2-Zellen wurden ca. 12 h mit dem Taxolderivat **4** (1 µM) kultiviert, zweimal mit Phosphat-gepufferter 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 photographiert.

## 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 Wirkstoffforschung 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 -nucleotiden sowie deren Analoga, dann aber auch bei kleinen organischen Molekülen erreicht<sup>[1]</sup>. Trotz der möglichen Bedeutung<sup>[2]</sup> 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 der klassischen mehrstufigen Synthese<sup>[3]</sup> am Beispiel der Herstellung von einer systematischen Reihe von Trisacchariden gegenübergestellt. In diesem hypothetischen Beispiel sollen alle sechs  $\alpha$ -fucosylierten  $\beta$ Gal(1  $\rightarrow$  3) $\beta$ GlcNAc-OR hergestellt werden. Einige dieser Trisaccharide sind Blutgruppen-Antigene<sup>[2]</sup>, 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 Acceptoren für die unabhängigen  $\alpha$ -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.

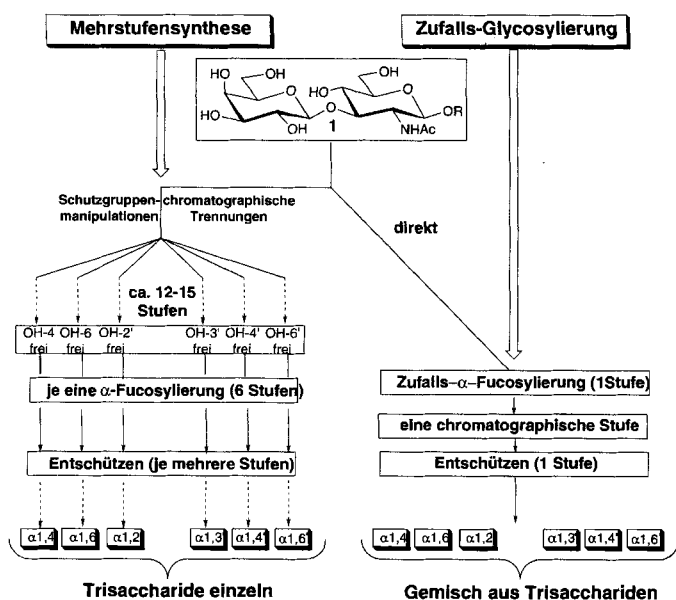


Abb. 1. Herstellung der sechs möglichen  $\alpha$ -Fucoside aus 1 sowohl durch systematische, mehrstufige Synthese als auch durch Zufalls-Glycosylierung.

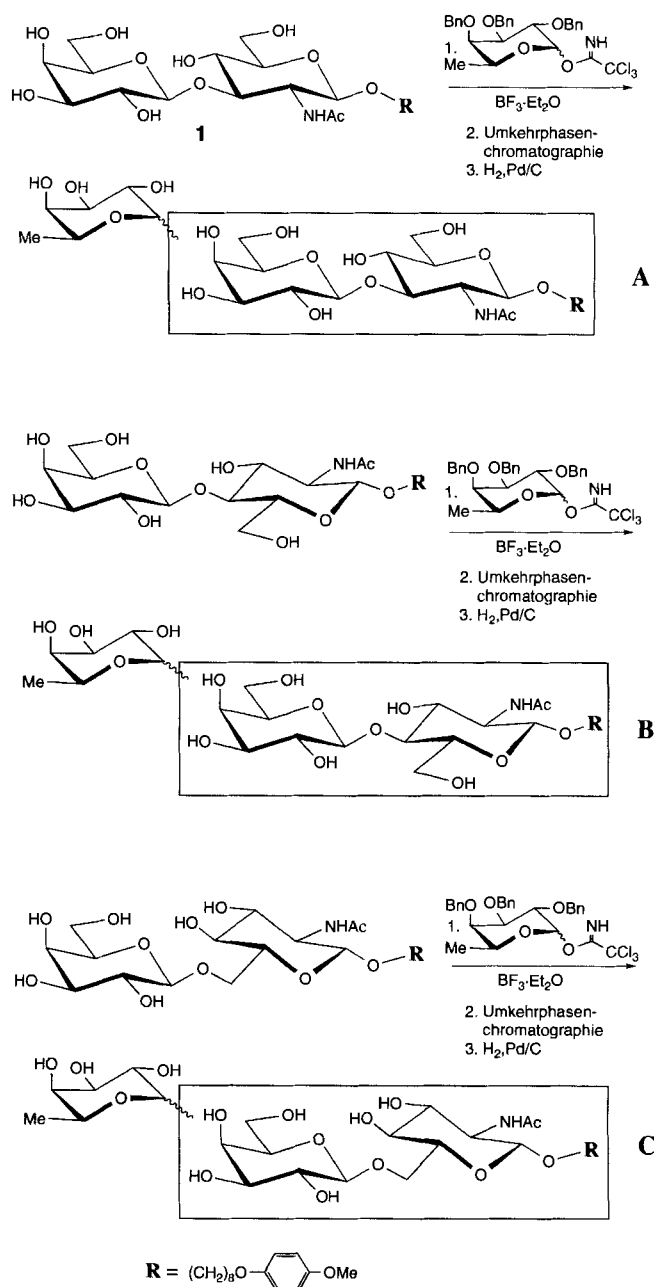
einem geringen Umsatz (ca. 30%) mit einem geeigneten Donor  $\alpha$ -fucosyliert, so daß in nur einem Schritt hauptsächlich Trisaccharide erhalten werden. Diese können durch einen chromatographischen Reinigungsschritt von nichtumgesetztem 1 sowie von mehrfach glycosidierten Tetrasacchariden abgetrennt 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 Synthese 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -L-konfiguriert, somit kommen aktivierte 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-L-fucopyranosen als Glycosiddonoren in Frage. Fucosylbromid, -fluorid, -thioglycoside, -xanthate, -pentenylglycoside, -phosphite und -trichloracetimide wurden mit gebräuchlichen Akti-

vierungsmitteln<sup>[3]</sup> getestet. Allein die Trichloracetimidat-Methode von Schmidt und Kinzy<sup>[3f]</sup> 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<sup>[4]</sup> verwendet, da sie leicht isoliert und UV-detektiert werden können. So reagierten  $\beta\text{Gal}(1 \rightarrow n)\text{-}\beta\text{GlcNAc-OR}$  ( $n = 3, 4, 6$ ;  $\text{R} = (\text{CH}_2)_8\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OMe}$ ; Schema 1) mit Tri-*O*-benzylfucopyranosyltrichloracetimidat<sup>[4f]</sup> (2.0



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

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 fucosylierten Disaccharid-Acceptoren bestand. Die nichtumgesetzten Acceptoren (ohne Benzylgruppen) konnten leicht durch Umkehrphasenchromato-

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

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

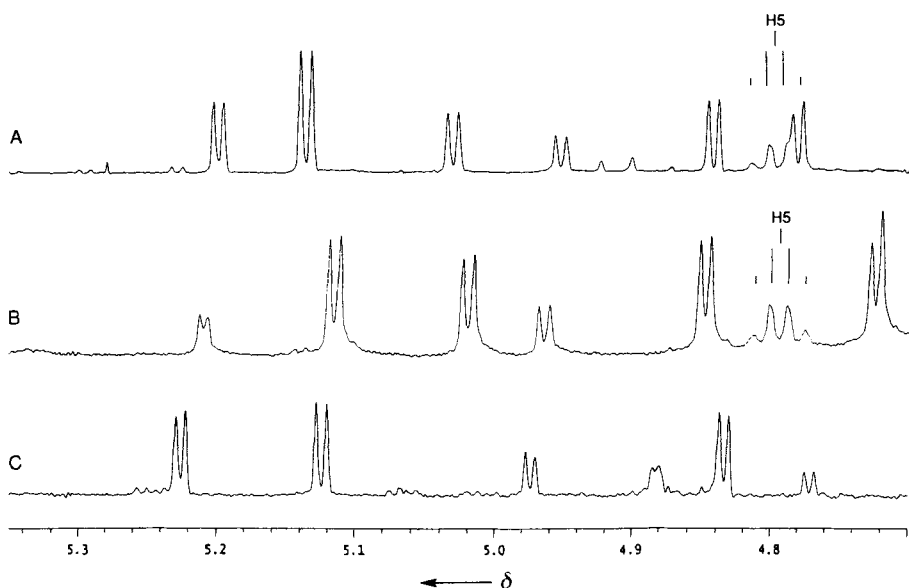


Abb. 2. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (500 MHz, 45 °C, CD<sub>3</sub>OD) im Bereich der H-Atome am anomeren Zentrum der α-Fucosylreste in den Trisacchariden, die durch Zufalls-Fucosylierung von βGal(1→3)βGlcNAc-OR (A), βGal(1→4)βGlcNAc-OR (B) oder βGal(1→6)βGlcNAc-OR (C) als Gemische erhalten wurden.

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 difucosylierten Tetrasacchariden leicht verunreinigt waren. Deren Anwesenheit zeigt sich auch anhand schwächerer Signale im <sup>1</sup>H-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 βGal(1→3)βGlcNAc-OR wurde durch chromatographische Trennungen<sup>[7]</sup> vor und nach der Entfernung der Schutzgruppen in die Isomere getrennt. Die Konfigurationen am anomeren Zentrum des Fucoserestes wurden <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Durch eine Methylierungsanalyse<sup>[8]</sup> wurde zugeordnet, an welchen Positionen die Fucosylgruppen eingeführt wurden<sup>[9]</sup>. Danach sind die Fucosylreste zu 12% α(1→4)-, zu 22% α(1→6)-, zu 19% α(1→2')-, zu 23% α(1→3')-, zu 8% α(1→4')- und zu 16% α(1→6')-verknüpft. Bei einer statistischen Verteilung würde jedes Isomer zu 17% vorliegen. Abbildung 2a zeigt auch das charakteristische<sup>[10]</sup>, tiefelfeldverschobene Quartett ( $\delta \approx 4,8$ ) des 5-H des Fucoserestes im Lewis<sup>x</sup>-Blutgruppentrisaccharid βGal(1→3)[αFuc(1→4)]-βGlcNAc-OR.

Das Gemisch B, das analog durch Zufalls-Fucosylierung von βGal(1→4)βGlcNAc-OR erhalten wurde, weist ein verblüffend ähnliches Muster im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum auf. Die Isomere wur-

den nicht identifiziert; da aber das <sup>1</sup>H-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<sup>x</sup>-Blutgruppentrisaccharid βGal(1→4)[αFuc(1→3)]βGlcNAc-OR tritt hier ebenfalls bei  $\delta \approx 4,8$  auf.

Auch in dem durch Zufalls-Fucosylierung von βGal(1→6)βGlcNAc-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<sup>[3]</sup>, 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 intra- und intermolekularer 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<sup>[11]</sup>. 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 αFuc(1→*m*)-[βGal(1→*n*)βGlcNAc]-Trisaccharide ( $n = 3, 4, 6; n \neq m$ ) aus ihren ungeschützten Disaccharidvorstufen<sup>[12]</sup> äußerst schnell und leicht hergestellt werden konnten.

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. Eng.* **1982**, 21, 155–173; b) R. R. Schmidt, *ibid.* **1986**, 25, 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. Leu-man), 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. Danishefsky, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, K. Koseki, T. Oriyama, D. A. Girfith, 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/H<sub>2</sub>O (82/18) und die Tetrasaccharide mit MeOH/H<sub>2</sub>O (90/10) eluiert.
- [7] Das Gemisch aus den benzylierten Oligosacchariden wurde an einer Kieselgel-säule mit einem Eluentengradienten (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3/97) → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O (60/35/6)) vorgetrennt und nach Debenzylierung HPL-chromatographisch an Whatman-PAC-Säulen (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 91/9) weiter fraktioniert.
- [8] Die Methylierungsanalyse (B. Lindberg, J. Lonngrén, *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  $\alpha$ -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-galactopyranosyltrichloracetimidat mit 1 unter Bildung aller sechs möglichen  $\alpha$ -Galactosyl-Trisaccharide umgesetzt wird, deren relatives Verhältnis dem der Trisaccharide in den Gemischen A–C ähnelt.
- [12]  $\beta$ Gal(1  $\rightarrow$  n) $\beta$ GlcNAc-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-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.

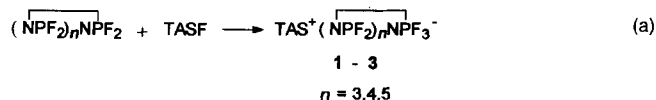
## Fluorophosphazenat-Ionen: ein Weg zur Komplexierung von Fluorid-Ionen\*\*

Enno Lork, Dieter Böhler und Rüdiger Mews\*

Professor Herbert W. Roesky zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Einbindung von Anionen in molekulare Wirte ist sowohl in der Anorganischen als auch in der Organischen Chemie ein aktuelles Forschungsthema<sup>[1–3]</sup>. Entsprechende Versuche zur Komplexierung des Fluorid-Ions waren bisher jedoch wenig erfolgreich<sup>[4]</sup>. Wir bemühen uns, mit multifunktionellen Schwefel- und Phosphorverbindungen dieses Ziel zu erreichen. Als Wirt-moleküle geeignet erschienen uns „Sulfanurfluorid“ (1,3,5-Trifluor-1,3,5-trioxo-1 $\lambda^6$ ,3 $\lambda^6$ ,5 $\lambda^6$ -2,4,6-trithiatiazin) (NS(O)F)<sub>3</sub><sup>[5]</sup> und die isoelektronischen Cyclofluorophosphazene (NPF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

(n = 3–17 sind bekannt<sup>[6]</sup>); als Fluorid-Ionen-Donor wählen wir das gut in organischen Solventien lösliche (Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>S<sup>+</sup>Me<sub>3</sub>SiF<sub>2</sub><sup>–</sup> (TAS-fluorid)<sup>[7]</sup>. Wie Strukturuntersuchungen an TAS<sup>+</sup>S<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>4</sub><sup>–</sup> zeigen<sup>[8]</sup>, geht im Anion einer der axialen Fluorsubstituenten des pentakoordinierten Schwefel-zentrums starke nichtbindende Wechselwirkungen mit den anderen beiden Schwefelzentren ein, das Fluorid ist dreifach (1 + 2) koordiniert<sup>[8]</sup>. Das S<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>4</sub><sup>–</sup> entsprechende Phospha-zen-Anion P<sub>3</sub>N<sub>3</sub>F<sub>7</sub><sup>–</sup> geht bereits bei –40 °C Folgereaktionen ein (Bildung von P<sub>3</sub>N<sub>3</sub>F<sub>5</sub>NPF<sub>2</sub>NPH<sub>2</sub>NPF<sub>2</sub><sup>–</sup><sup>[9]</sup>). Die primären Fluorid-Additionsprodukte sind jedoch bei den höhergliedrigen Ringen (NPF<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n = 4–6) isolierbar, wie diese Arbeit zeigt.



Aus der Umsetzung von TASF mit P<sub>4</sub>N<sub>4</sub>F<sub>8</sub> in CH<sub>3</sub>CN bei –30 °C [Gl. (a)] konnte das Salz 1 in quantitativer Ausbeute als farblos 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 Röntgen-strukturanalyse. Die <sup>19</sup>F- und <sup>31</sup>P-NMR-Spektren der cyclischen Anionen zeigen bis zum Festpunkt des als Solvens benutzten CD<sub>3</sub>CN 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 Fluorsubstituenten zwischen den einzelnen Phosphorzentren.

Tabelle 1. <sup>19</sup>F- und <sup>31</sup>P-NMR-Daten von Cyclophosphazenat-Ionen (CD<sub>3</sub>CN-Lösung, –40 °C) [a].

Anion	$\delta^{31}\text{P}$	$\delta^{19}\text{F}$	J(P,F)
P <sub>3</sub> N <sub>3</sub> F <sub>7</sub> <sup>–</sup>	– 5 (oct)	– 46 (quar)	258
P <sub>4</sub> N <sub>4</sub> F <sub>9</sub> <sup>–</sup>	– 17.8 (dez)	– 53.43 (quin)	185.3
P <sub>5</sub> N <sub>5</sub> F <sub>11</sub> <sup>–</sup>	– 23.77 (dod)	– 54.7 (sextett)	157.2
P <sub>6</sub> N <sub>6</sub> F <sub>13</sub> <sup>–</sup>	– 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 P<sub>4</sub>N<sub>4</sub>F<sub>9</sub><sup>–</sup>-Ions von 1 dargestellt<sup>[10]</sup>. Durch die Addition des Fluorid-Ions an eines der tetrakoordinierten Phosphorzentren erfolgt – im Vergleich zum neutralen P<sub>4</sub>N<sub>4</sub>F<sub>8</sub><sup>[11]</sup> – eine starke Konformationsänderung, die Sattel- geht in eine Bootkonformation über. Durch die starke syn-Neigung der F(1)P(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.

P<sub>5</sub>N<sub>5</sub>F<sub>11</sub><sup>–</sup> konnte bisher nur NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden (Tabelle 1). Der rasche Fluoraustausch in Lösung und die Flexibilität des PN-Gerüsts<sup>[12]</sup> lassen erwarten,

[\*] 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.