

- denstellend, da in unserem Fall dabei auch die Isopropyliden-Schutzgruppen abgespalten wurden [15c]. a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638; b) K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *ibid.* **1985**, *107*, 7515; c) H. Hayashi, K. Nakanishi, C. Brandon, J. Marmur, *ibid.* **1973**, *95*, 8749.
- [16] Die Oxidation von Benzylalkoholen zu Aldehyden mit CAN wurde beschrieben: W. S. Trahanovsky, L. B. Young, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5777.
- [17] Da dieser Dendrimer typ unsymmetrische Verzweigungszentren aufweist, die zu Oberflächen mit höheren fraktalen Dimensionen führen [1 a, 3 a, 17 a–c], sollte es mit ihm möglich sein, eine chirale Umgebung zu erhalten. a) B. B. Mandelbrot, *Fractals: Form, Chance and Dimensions*, W. H. Freeman, New York, **1977**; *The Fractal Geometry of Nature*, W. H. Freeman, New York, **1982**; b) B. H. Kaye, *A Random Walk Through Fractal Dimensions*, VCH, Weinheim, New York, **1989**; c) A. B. Blumen, H. Schnörer, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 158; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 113. Eine vorläufige Untersuchung der Eigenschaften dieser Dendrimere ergab eine Beziehung zwischen der optischen Drehung und der Generationsnummer sowohl bei den Dendronen mit R = H als auch beim Dendrimer **8a**. Wir fanden eine annähernde Proportionalität von molarer optischer Drehung und Zahl der Monomer-Bausteine. Die molare optische Drehung pro Verzweigungssegment des PMP/Isopropyliden-geschützten Dendrims beträgt: 1. Generation -143° (molare Drehung -143° ; 1 Baustein; $[\alpha]_D^{25} = -45.6$ ($c = 3.0$ in CHCl_3)); 2. Generation -165° (molare Drehung -49° ; 3 Bausteine; $[\alpha]_D^{25} = -75.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)); 3. Generation -156° (molare Drehung -109° ; 7 Bausteine; $[\alpha]_D^{25} = -82.0$ ($c = 13.6$ in CHCl_3)); 4. Generation -189° (molare Drehung -283° ; 15 Bausteine; $[\alpha]_D^{25} = -105.2$ ($c = 4.25$ in CHCl_3)); Dendrimer **8a** -163° (molare Drehung -734° ; 45 Bausteine; $[\alpha]_D^{25} = -92.7^\circ$ ($c = 0.8$ in CHCl_3)).

Synthese des Nonamannan-Fragmentes eines stark mannosehaltigen Glycoproteins**

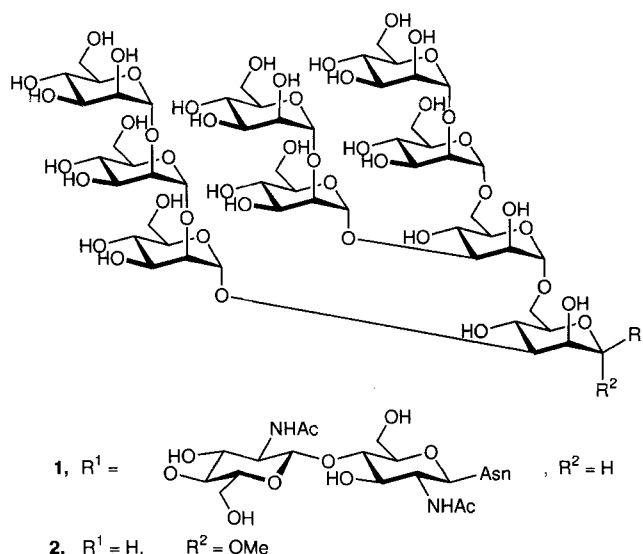
Peter Grice, Steven V. Ley*, Jörg Pietruszka und Henning W. M. Priepe

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrom) ist eine bösartige retrovirale Krankheit, die sich durch eine charakteristische Immunsuppression mit Begleitsymptomen wie gesteigerter Anfälligkeit für Infektionen, sekundäre Neoplasmen und neurologische Symptome auszeichnet. Trotz intensiver internationaler Forschungsbemühungen ist diese durch den HIV (human immunodeficiency virus) verursachte Erkrankung des Immunsystems bisher nicht heilbar. So ist sie in den Vereinigten Staaten die derzeit vierthäufigste Todesursache bei Männern im Alter zwischen 15 und 54 Jahren^[1].

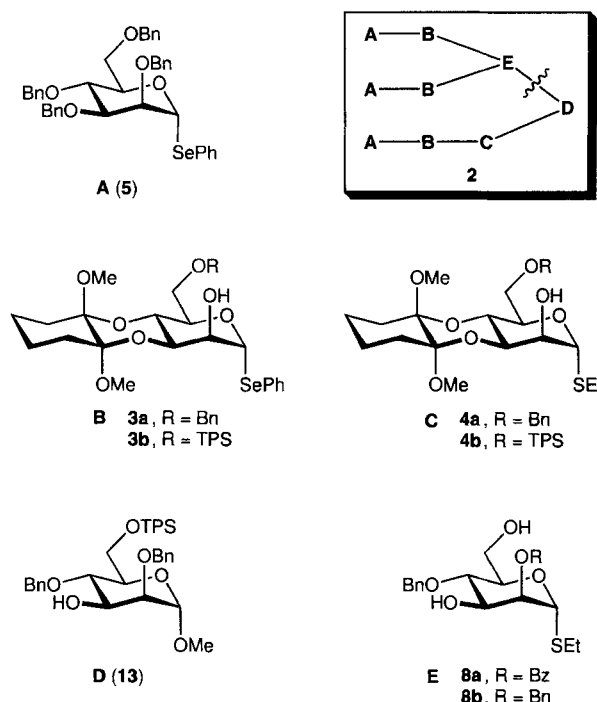
Für die HIV-Infektion spielt das stark glycosylierte Oberflächen-Glycoprotein gp120 eine entscheidende Rolle, denn es ist sowohl für die Anbindung an und das Eindringen des Virus in die Zellen als auch für die antivirale Immunantwort essentiell. Nach neueren Forschungsergebnissen sind Glycane der Virus-hülle mögliche Angriffspunkte für eine Immuntherapie und/oder für die Entwicklung eines Impfstoffes^[2]. Bisher wurden 29 N-gebundene Oligosaccharide identifiziert^[3], wovon die meisten vom Mannosid-Typ sind, wie das häufig vorkommende Undecasaccharid **1**^[4]. Im Hinblick auf die bemerkenswerte In-vitro-Aktivität von Antikörpern gegen den Nonamannanrest im HIV-1-Glycoprotein gp120^[5] ist die Synthese dieses Oligosaccharids von besonderem Interesse^[6]. Wir beschreiben hier die Herstellung des Modell-Nonasaccharids **2** unter Anwendung der in unserer Gruppe für die Oligosaccharidsynthese entwickelten Cyclohexan-1,2-diacetal(CDA)-Methode^[7].

[*] Prof. Dr. S. V. Ley, Dr. P. Grice, Dr. J. Pietruszka, Dr. H. W. M. Priepe
University of Cambridge, Department of Chemistry
Lensfield Road, GB-Cambridge CB21EW (Großbritannien)
Telefax: Int. +1223/336-442

[**] Cyclohexan-1,2-diacetale in Synthesis, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde gefördert vom BP Research Endowment (S. V. L.), vom Zeneca Strategic Research Fund, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Postdoktorandenstipendium für J. P.) und von Schering Agrochemicals Ltd, jetzt AgrEvo (H. W. M. P.). – 1.–3. Mitteilung: [7 a–c].



Kürzlich berichteten wir über die Einstellung der Reaktivität (Reaktivitäts-Tuning) von Glycosyldonoren durch selektive Einführung von unterschiedlichen Schutz- und Abgangsgruppen, wodurch eine hocheffiziente Synthese von Oligosacchariden möglich wird^[7]. Mit Blick auf die hierdurch verfügbaren vier Reaktivitätsstufen führten wir das Zielmolekül **2** retrosynthetisch auf die fünf Fragmente A–E zurück (Schema 1)^[8]. Die

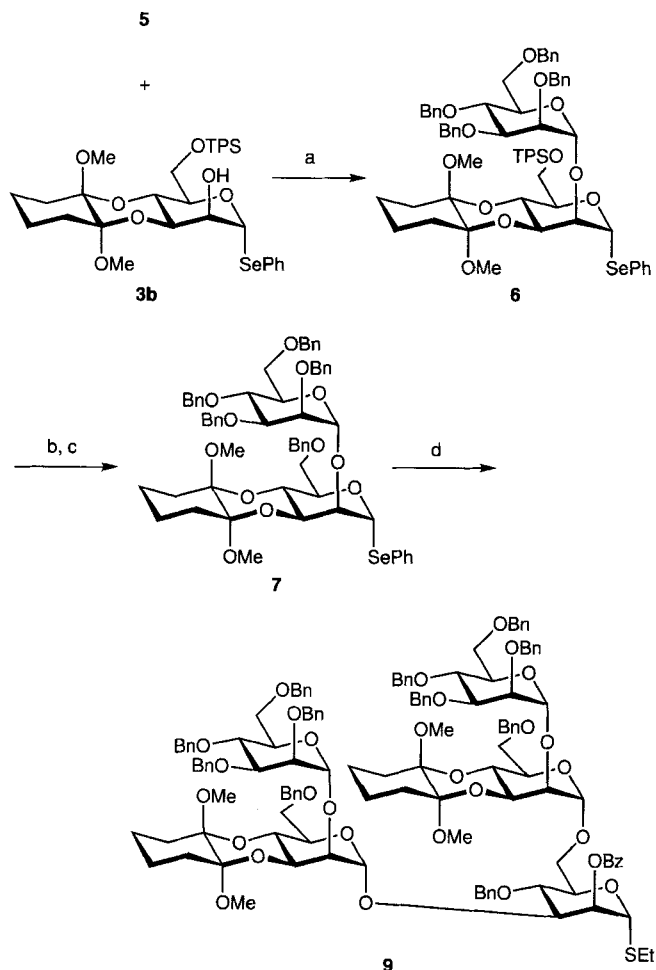


Schema 1. Für die Synthese von **2** (schematische Darstellung rechts oben) benötigte Bausteine A–E.

Kupplung eines Pentasacchariddonors an einen Tetrasaccharid-acceptor zum Nonasaccharid sollte der letzte Schritt der Synthese sein. Die Synthesen der beiden Fragmente sollten problemlos verlaufen, da die CDA-Schutzgruppe die Reaktivität von Glycosyldonoren im Vergleich zu der von per-O-benzylierten Verbindungen herabsetzt (Reaktivität $A > B$)^[7]. Eine weitere Reaktivitätsabstufung wurde durch Nutzung der höheren Reaktivität von Phenylseleno-Glycosiden im Vergleich zu der

Ethylthioanaloga (Reaktivität $B > C, E$) erreicht, während das O-Glycosid **D** in Gegenwart von Iodonium-Quellen nahezu unreaktiv ist^[9].

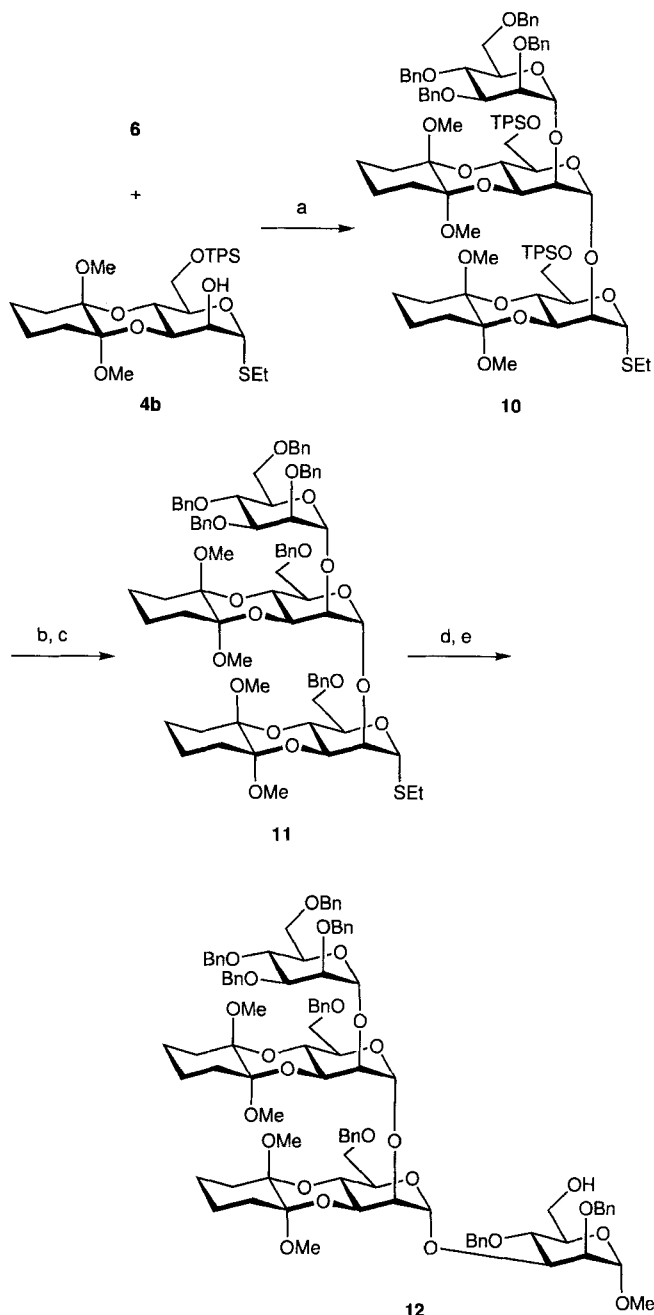
Die selektive Benzylierung an O-6 des CDA-geschützten Mannosendonors, die direkt zu den Bausteinen **3a** (**B**) und **4a** (**C**) geführt hätte, gelang nicht^[8]. Daher wurden stattdessen die 6-O-*tert*-Butyldiphenylsilyl(TPS)-Ether **3b** und **4b** hergestellt und im weiteren Verlauf der Synthese die Schutzgruppen unter geeigneten Bedingungen abgespalten sowie die freigesetzten Funktionen erneut geschützt. Das Disaccharid **6** wurde aus **5** (**A**) und **3b** in einer raschen Reaktion (Reaktionsdauer < 10 min) in 55% Ausbeute unter selektiver Aktivierung mit dem Promotor *N*-Iodosuccinimid/Trifluormethansulfonsäure (NIS/TfOH) erhalten (Schema 2). Die anschließende Reaktionssequenz aus Desi-



Schema 2. a) NIS/TfOH(kat.), Dichlorethan/Et₂O (1/1), 4-Å-Molekularsieb, 55%; b) TBAF/AcOH(3%), THF; c) NaH, BnBr (Bn = PhCH₂), DMF, 84% (zwei Stufen); d) **8a** (0.4 Äquiv.), NIS/TfOH(kat.), Dichlorethan/Et₂O (1/1), 4-Å-Molekularsieb, 80%.

lylierung und Benzylierung lieferte das Saccharid **7** in 84% Ausbeute, das direkt an den Acceptor **8a** (**E**) zum Pentasaccharid **9** gekuppelt wurde (80% Ausbeute). Durch den Nachbargruppeneffekt der Benzoylgruppe in der 2-Position von **8a** wird nicht nur eine hohe α -Selektivität in der folgenden Kupplungsreaktion gewährleistet, sondern die Bildung von **9** erst möglich, denn die analoge 2-O-Benzylverbindung **8b** reagiert schneller mit NIS als das Disaccharid **7**.

Für die Synthese des Tetrasaccharids **12** war zunächst das Trisaccharid **10** herzustellen (Schema 3). Hierzu wurde die für

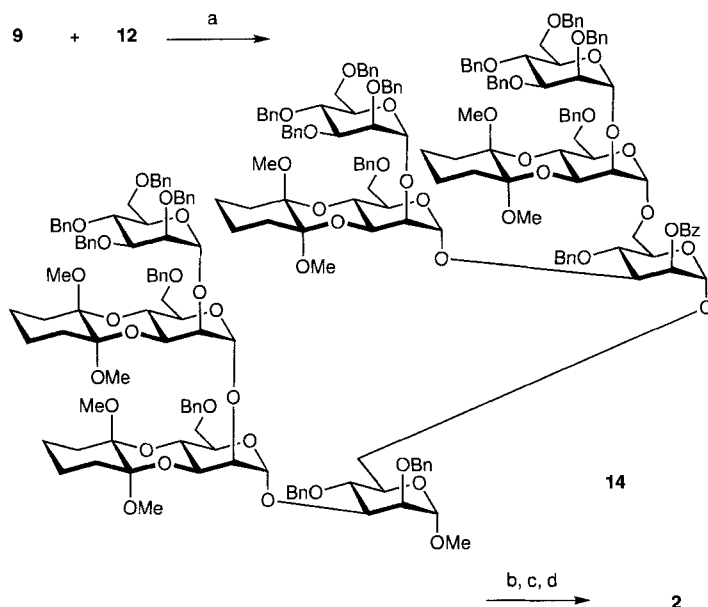


Schema 3. a) NIS/TfOH(kat.), Dichlorethan/Et₂O (1/1), 4-Å-Molekularsieb, 80%; b) TBAF/AcOH(3%), THF; c) NaH, BnBr, DMF, 70% (zwei Stufen); d) **11** (1.1 Äquiv.), NIS/TfOH(kat.), Dichlorethan/Et₂O (1/1), 4-Å-Molekularsieb; e) TBAF/AcOH(3%), THF, 66% (zwei Stufen).

die selektive Kupplung der Monosaccharide zum Disaccharid **6** notwendige Reaktivitätsabstufung allein durch gezielte Wahl der Schutzgruppen erreicht. Dagegen wurde für die Synthese von **10** eine unterschiedliche Reaktivität der Glycosylbausteine ausschließlich durch Verwendung der Ethylthio-Abgangsgruppe (**4b**) statt der Phenylselenogruppe (**3b**) ermöglicht, wobei die gleichen Schutzgruppen vorlagen. Das Trisaccharid **10** wurde so in sehr guter Ausbeute (80%) erhalten und gab nach Abspaltung der Silylschutzgruppen und Benzylierung das Saccharid **11** in 70% Ausbeute über zwei Stufen. Durch Aktivierung des Donors **11** mit dem Promotor NIS/TfOH und Kupplung an den Acceptor **13** wurde das geschützte Tetrasaccharid erhalten, das mit Tetrabutylammoniumfluorid(TBAF)/Essigsäure unter Bil-

derung des Glycosylacceptors **12** entschützt wurde (66 % Ausbeute über zwei Stufen).

Im letzten Glycosylierungsschritt wurde durch Aktivierung des Pentasacchariddonors **9** in Gegenwart des Tetrasaccharidacceptors **12** schließlich das gewünschte Nonasaccharid **14** in einer enttäuschenden Ausbeute von nur 30 % erhalten (Schema 4). Vorläufige, erfolgreichere Versuche mit anderen Tetra-



Schema 4. a) NIS/TfOH(kat.), Dichlorethan/Et₂O (1/1), 4-Å-Molekularsieb, 30%; b) CF₃CO₂H/H₂O (20/1), 5 min, 43%; c) NaOCH₃/MeOH, Amberlite IR 120, 55%; d) Pd(OH)₂/Aktivkohle, MeOH, quant.

saccharidacceptoren deuten allerdings darauf hin, daß diese niedrige Ausbeute auf ungünstige sterische Verhältnisse zwischen den Reaktionspartnern zurückzuführen ist. Dieses Phänomen wurde kürzlich auch von anderen festgestellt^[10].

Entschützen von **14** lieferte ohne Komplikationen das Zielmolekül **2**: Sämtliche CDA-Schutzgruppen wurden mit Trifluoressigsäure/Wasser (20/1) unter Bildung des entsprechenden mehrwertigen Alkohols in akzeptabler Ausbeute entfernt (43 %, entspricht 81 % pro CDA-Einheit). Esterspaltung der Benzoylgruppe mit Natriummethanolat in Methanol bei 55 °C (kein Umsatz bei Raumtemperatur) und anschließende Abspaltung der Benzylschutzgruppen durch katalytische Hydrierung lieferten glatt das Nonasaccharid **2**^[11].

Wir haben somit eine kurze Synthese des Mannanfragmentes eines stark mannosehaltigen Oligosaccharids beschrieben, das auf der Oberfläche des HIV-1 vorkommt. Das geschützte Nonasaccharid **14** wurde effizient aus den Monosaccharidbausteinen mit nur einem Promotor-System (NIS/TfOH) zur Aktivierung der unterschiedlichen Glycosyldonoren und nur wenigen Schutzgruppenmanipulationen aufgebaut. Wir haben damit gezeigt, daß das Konzept der Reaktivitätsabstufung (Reaktivitäts-Tuning) bei Glycosiden ein wertvolles Hilfsmittel für den gezielten und schnellen Aufbau von komplexen Oligosacchariden ist. Ergänzende Untersuchungen zur Synthese eines Nonasaccharids mit einem β-O-Linker (statt der α-O-Methylgruppe), das an ein Protein angebunden und in dieser Form in weiterführenden biologisch-medizinischen Tests untersucht werden soll, werden zur Zeit durchgeführt.

Eingegangen am 24. Juli 1995 [Z 8250]

Stichworte: AIDS · Mannoside · Oligosaccharide · Schutzgruppen

- [1] R. S. Cotran, V. Kumar, S. L. Robbins, *Robbins Pathologic Basis of Disease*, Saunders, Philadelphia, London, 1994, Kap. 6, zit. Lit.
- [2] J.-E. S. Hansen, H. Clausen, C. Nielsen, L. S. Teglbjærg, L. L. Hansen, C. M. Nielsen, E. Dabelsteen, L. Mathiesen, S.-i. Hakomori, J. O. Nielsen, *J. Virol.* **1990**, *64*, 2833–2840; J.-E. S. Hansen, C. Nielsen, M. Arendrup, S. Olofsson, L. Mathiesen, J. O. Nielsen, H. Clausen, *ibid.* **1991**, *65*, 6461–6467; J.-E. S. Hansen, C. M. Nielsen, C. Nielsen, P. Heedegaard, L. R. Mathiesen, J. O. Nielsen, *AIDS* **1989**, *3*, 635–641; A. Kobata, *Alfred Benzon Symp.* **1994**, *36*, 246–256; J.-E. S. Hansen, H. Clausen, T. Sørensen, T. White, H. H. Wandall, *ibid.* **1994**, *36*, 297–310; J.-E. S. Hansen, B. Hofmann, T. Sørensen, H. Clausen, *ibid.* **1994**, *36*, 414–427, zit. Lit.
- [3] T. Mizuuchi, M. W. Spellman, M. Larkin, J. Solomon, L. J. Basa, T. Feizi, *Biochem. J.* **1988**, *254*, 599–603.
- [4] H. Lis, N. Sharon, *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 3468; E. Li, S. Kornfeld, *ibid.* **1979**, *254*, 1600; L. Dorland, H. van Halbeek, J. F. G. Vliegthart, H. Lis, N. Sharon, *ibid.* **1981**, *256*, 7708.
- [5] W. E. G. Müller, H. C. Schröder, P. Reuter, A. Maidhof, G. Uhlenbruck, I. Winkler, *AIDS* **1990**, *4*, 159–162.
- [6] Zur Synthese von wichtigen Mannosid-Glycoprotein-Fragmenten: H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 851–867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 823–839, zit. Lit.; J. R. Merritt, E. Naisang, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4443–4449.
- [7] a) S. V. Ley, H. W. M. Priepe, S. L. Warriner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2410–2412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2290–2292; b) S. V. Ley, H. W. M. Priepe, *ibid.* **1994**, *106*, 2412–2414 bzw. **1994**, *33*, 2292–2294; c) P. Grice, S. V. Ley, J. Pietruszka, H. W. M. Priepe, E. P. E. Walther, *Synlett* **1995**, 781–784; d) T. Ziegler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2362–2365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2272–2275.
- [8] Die experimentellen Einzelheiten der Synthese der Fragmente werden an anderer Stelle publiziert.
- [9] S. Mehta, B. M. Pinto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3269–3276; H. M. Zuurmond, P. H. van der Meer, P. A. M. van der Klein, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 1091–1103; G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275–278; G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *ibid.* **1990**, *31*, 1331–1334.
- [10] Y.-M. Zhang, A. Brodzky, P. Sinaï, G. Saint-Marcoux, B. Perly, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1195–1216.
- [11] **2**: ¹H-NMR (500 MHz, D₂O, 297.3 K): δ = 5.29 (s, 1H, 1-H₂), 5.22 (s, 1H, 1-H₃), 5.19 (s, 1H, 1-H₄), 5.04 (s, 1H, 1-H₄), 4.93 (s, 3H, 1-H₂, 1-H₃, 1-H₄), 4.76 (s, 1H, 1-H₅), 4.61 (s, 1H, 1-H₅), 3.40–4.07 (m, 54H), 3.29 (s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 102.2, 102.2 (2 ×), 100.9, 100.6 (2 ×), 100.5, 99.4, 98.0 (anomeres C), 54.74 (OCH₃); MALDI-TOF-MS: m/z: 1513 ([M + Na]⁺). – MALDI = Matrixunterstützte Laserdesorption/ionisation, TOF = Flugzeit.

[S(NtBu)₃]²⁻ – ein zum Sulfit-Ion isoelektronisches, zum Radikalanion oxidierbares, kappenförmiges Dianion**

Roland Fleischer, Stefanie Freitag, Frank Pauer und Dietmar Stalke*

Professor Herbert W. Roesky zum 60. Geburtstag gewidmet

In der letzten Zeit haben wir uns die Aufgabe gestellt, neuartige Liganden mit Hauptgruppenelementen in niedrigen Oxidationsstufen als Zentralatom zu synthetisieren. Diese tripodalen Liganden haben aufgrund des freien Elektronenpaares am Zentralatom potentielle Lewis-Base-Eigenschaften; Metallatome

* Priv.-Doz. Dr. D. Stalke^[+], R. Fleischer^[+], Dr. S. Freitag, Dr. F. Pauer
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/392582

[+] Neue Adresse: Institut für Anorganische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg

** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Dr. D. Marsh, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen, danken wir für die Aufnahme der ESR-Spektren.