

- [1] Dieser Ausdruck erschien erstmals als Titel eines Vortrags, den D. J. Cram am 5. Mai 1990 beim C. David Gutsche Symposium der Washington University, St. Louis, MI, hielt.
- [2] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1048–1051; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1024–1027.
- [3] A. M. A. van Wageningen, P. Timmerman, J. P. M. van Duynhoven, W. Verboom, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 639–654; b) P. Timmerman, W. Verboom, F. C. J. M. van Veggel, J. P. M. van Duynhoven, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2437–2440; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2345–2348.
- [4] J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1997**, *385*, 50–52.
- [5] J. M. Rivera, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 819–820.
- [6] Analog dem entsprechenden Ethylester hergestellt. Siehe: J. Villieras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924–926.
- [7] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203–6205.
- [8] A. Metzger, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 911–914; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 862–865.
- [9] Durch saure Hydrolyse von 1,3,5-Tris(cyanomethyl)-2,4,6-triethylbenzol erhalten. Siehe: C. Walsdorff, W. Saak, S. Pohl, *J. Chem. Res. (S)* **1996**, 282–283.
- [10] D. J. Iverson, G. Hunter, J. F. Blount, J. R. Damewood, Jr., K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6073–6083; A. Metzger, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 682–684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 649–652.
- [11] Alle neuen Verbindungen wurden durch hochauflösende NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert.
- [12] J. Rebek, Jr., *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 255–264. Alle Spektren wurden mit einem 600-MHz-Bruker-DRX-Spektrometer aufgenommen.
- [13] Siehe Lit. [16]. Eingesetzte Gemische: $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_6$, $\text{CDCl}_3/[\text{D}_{12}]\text{Mesitylen}$, $[\text{D}_{10}]p\text{-Xylo}/[\text{D}_{12}]\text{Mesitylen}$ und $[\text{D}_{10}]p\text{-Xylo}/\text{C}_6\text{D}_6$.
- [14] a) J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1996**, *382*, 239–241; b) R. Meissner, X. Garcias, S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 77–85.
- [15] S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022. Hohlräumvolumina werden bei der Berechnung wegen der erforderlichen Porenblockierung leicht unterschätzt. Daher ermittelt man größere als die beschriebenen PC-Idealwerte. Die am besten bindenden Substanzen in dieser Untersuchung lieferten einen mittleren PC von 0.59 ± 0.09 (PC ist der Quotient aus Gast- oder Gästevolumen und Hohlräumvolumen).
- [16] Die Molekülberechnungen wurden mit dem Programm Macromodel Version 5.5 und dem Amber*-Kraftfeld durchgeführt. Zur Definition eines Hohlräums mußten die Poren blockiert werden. Dazu wurden die äquatorialen Wasserstoffatome an den Sechsringen der beteiligten Module gegen Cyclopropylgruppen ersetzt. Die Volumina basieren auf statischen Strukturen und wurden entsprechend Lit. [15] berechnet.
- [17] Die zwölf Phenylgruppen der Glycolurileinheiten sind so ausgerichtet, daß ihre Kanten zum Hohlräum weisen, was die Tieffeldverschiebung der Gastsignale bei der Komplexierung erklärt.
- [18] Die Ferrocenderivate wurden mit MacSpartan Plus und ihre Volumina mit MacroModel berechnet.
- [19] Das Dimer **12·12** war in $[\text{D}_{12}]\text{Mesitylen}$ unzureichend, das Dimer **11·11** nur mäßig löslich. Dies beruht möglicherweise auf der schlechten Formkomplementarität der beiden eingeschlossenen Mesitylenmoleküle mit den Hohlräumen (PC 0.57 bzw. 0.51).
- [20] K. T. Chapman, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3075–3077.
- [21] T. Szabo, G. Hilmersson, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6193–6194.

Effiziente Synthese von Oligosacchariden: Totalsynthese eines Glycosylphosphatidyl-inositol-Ankers aus *Trypanosoma brucei***

Daniel K. Baeschlin, André R. Chaperon, Virginie Charbonneau, Luke G. Green, Steven V. Ley,* Ulrich Lücking und Eric Walther

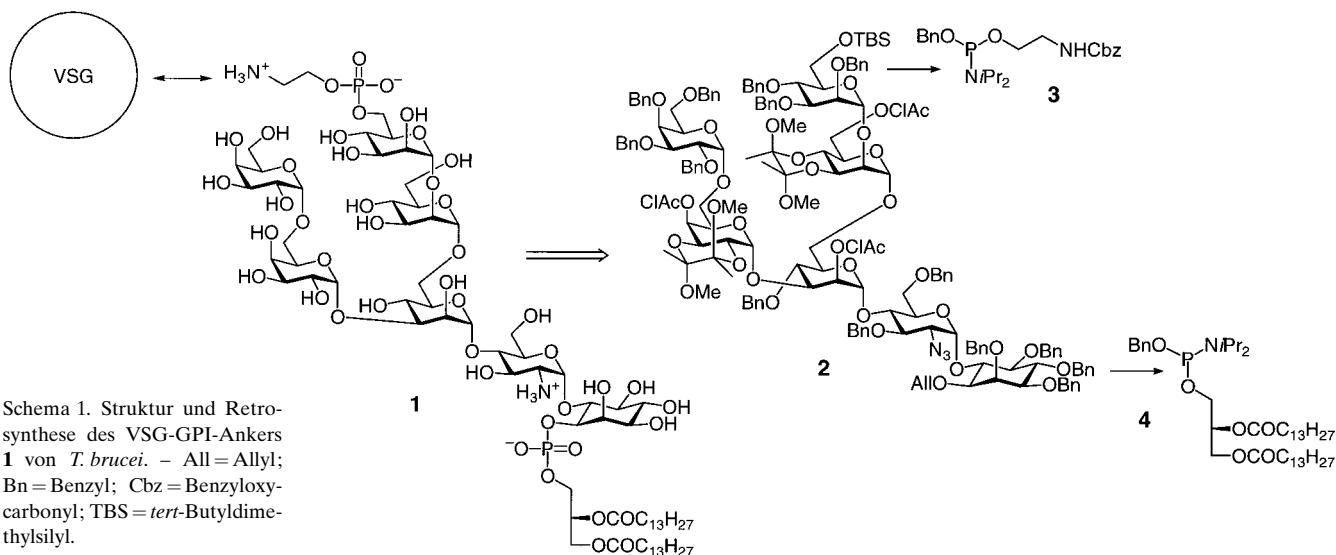
Glycoproteine und Glycolipide sind wesentliche Bestandteile der Oberfläche von eukaryontischen Zellen und spielen eine zentrale Rolle bei fundamentalen Prozessen der Immunabwehr, bei Entzündungen sowie bei viralen, bakteriellen und parasitären Infektionen.^[1] Intensive Untersuchungen zur biologischen Funktion von Kohlenhydraten haben zu einem erhöhten Bedarf an synthetisch hergestellten natürlichen und modifizierten Glykogenkongjugaten geführt. Obwohl in den vergangenen Jahren beeindruckende Fortschritte bei der Oligosaccharidsynthese erzielt wurden,^[2] sind weitere Innovationen nötig, denn die Synthese von komplexen Oligosacchariden ist – im Vergleich zur Peptid- und Oligonucleotidsynthese – immer noch eine herausfordernde und zeitaufwendige Aufgabe. Die 1,2-Diacetal-Methode, welche in unserem Labor unlängst entwickelt wurde, kann in vielen Fällen die Synthese von Oligosacchariden wesentlich vereinfachen, weil sie die Anzahl der nötigen Syntheseschritte verringert.^[3]

Der afrikanische Parasit *Trypanosoma brucei*, Verursacher der Schlafkrankheit, ist in den tropischen Gebieten Afrikas eine ernsthafte Bedrohung für Mensch und Tier.^[4] Dieser Parasit kann im Blut des Wirtes überleben, weil seine Zelloberfläche mit einer dichten Schicht von variablen Glycoproteinen (variant surface glycoproteins, VSGs) besetzt ist, die über Glycosylphosphatidylinosit(GPI)-Gruppen verankert sind.^[5] GPI-Anker kommen nicht nur in *T. brucei* vor, sondern sind in allen eukaryontischen Zellen zu finden. Ihre grundlegende Aufgabe ist es, Proteine in der Plasmamembran zu verankern. Viele verschiedene Proteine sind über GPI verankert, und ihre Rolle bei biologischen Erkennungsprozessen ist von großem Interesse.^[6]

Die Strukturen der VSG-GPI-Anker von *T. brucei* wurden 1988 aufgeklärt (Schema 1).^[7] Seither wurden die Strukturen weiterer Protein-GPI-Anker bestimmt und es wurde gezeigt, daß alle bisher bekannten Strukturen ein Trimannose-Glucosamin-Inositol-Rückgrat enthalten. Die Biosynthesewege von GPI-Ankern wurden teilweise aufgeklärt und führten zur Entdeckung neuer potentieller Angriffspunkte für Chemotherapeutika.^[8] Ein effizienter synthetischer Zugang zu VSG-GPI-Ankern von *T. brucei*, anderen GPI-Ankern und ihren Derivaten würde die weitere Untersuchung der Biosynthese dieser Moleküle und ihrer Rolle als Proteinanker erleichtern. Bis heute sind drei Totalsynthesen^[9] und mehrere Synthesen

[*] Prof. Dr. S. V. Ley, D. K. Baeschlin, Dr. A. R. Chaperon, V. Charbonneau, Dr. L. G. Green, U. Lücking, Dr. E. Walther
Department of Chemistry, University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-336442
E-mail: svl1000@cam.ac.uk

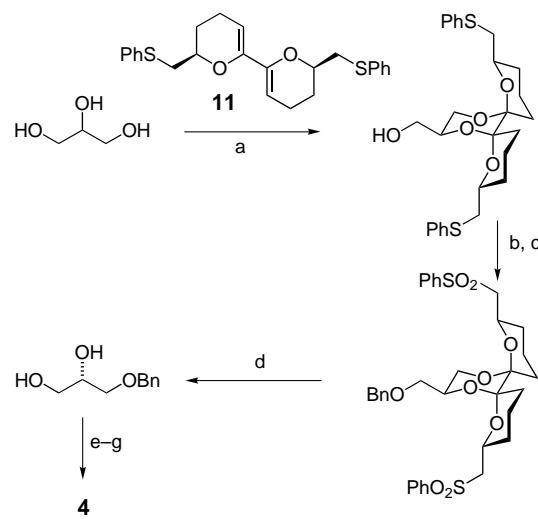
[**] Diese Arbeit wurde von den Firmen BP, Novartis, Zeneca und Glaxo-Wellcome (S.V.L.), vom Schweizerischen Nationalfonds (D.K.B., A.C., E.W.) sowie von der EU (U.L.) gefördert.



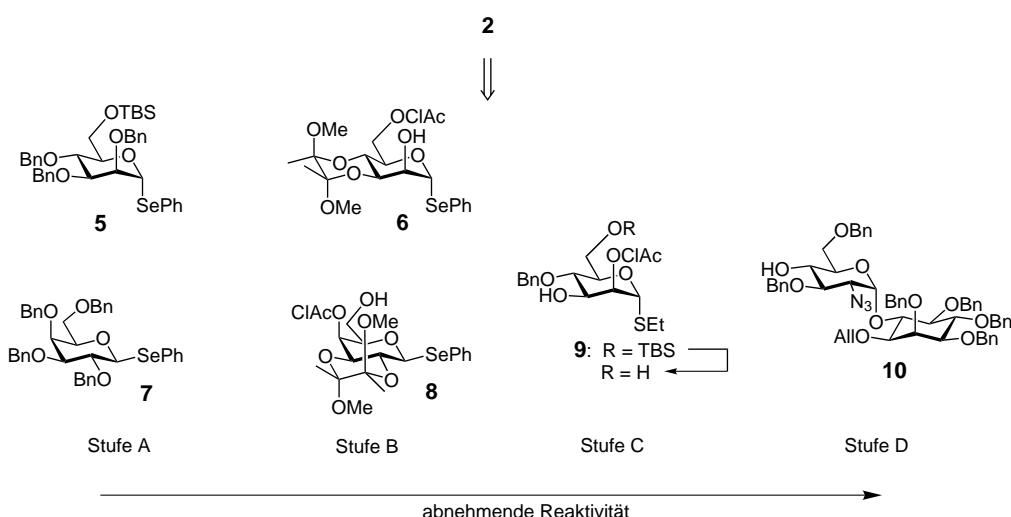
Schema 1. Struktur und Retrosynthese des VSG-GPI-Ankers **1** von *T. brucei*. – All = Allyl; Bn = Benzyl; Cbz = Benzyloxy-carbonyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

von Teilstrukturen^[10] von GPI-Ankern veröffentlicht worden. Wir berichten hier über eine effiziente und flexible Synthese des GPI-Ankers **1** mit Methoden, die zuvor von unserer Arbeitsgruppe entwickelt worden sind.

Für unsere Synthese wählten wir eine hochkonvergente Strategie, die sowohl die Synthese von unterschiedlichen Derivaten des GPI-Ankers erlaubt als auch die Anzahl der Manipulationen am wachsenden Oligosaccharid minimiert. Der GPI-Anker **1** wurde retrosynthetisch auf das Kohlenhydratgrundgerüst **2** und die beiden Phosphatgruppen-haltigen Seitenketten **3** und **4** zurückgeführt (Schema 1). Das Grundgerüst **2** sollte aus den sechs Bausteinen **5–10** aufgebaut werden (Schema 2). Wir erwarteten, daß sich die Reaktivitäten der Glycosiddonoren **5–9** durch die Verwendung von 2,3-Butandiondiacetal(BDA)-Schutzgruppen^[11] und geeigneten anomeren Abgangsgruppen auf vier Stufen abnehmender Reaktivität (A, B, C, D) einstellen lassen sollten. Dieses Vorgehen sollte den Aufbau des Kohlenhydratgrundgerüsts in nur sechs Schritten ermöglichen. Die Phosphoramidite **3** und **4** sind leicht zugänglich: Eine Synthese von **3** ist bekannt,^[9a] und **4** kann wie von uns beschrieben^[12] über eine Desymmetrisierung von Glycerin mit dem chiralen Bis(dihydropyran) **11** hergestellt werden (Schema 3). Das Pseudo-



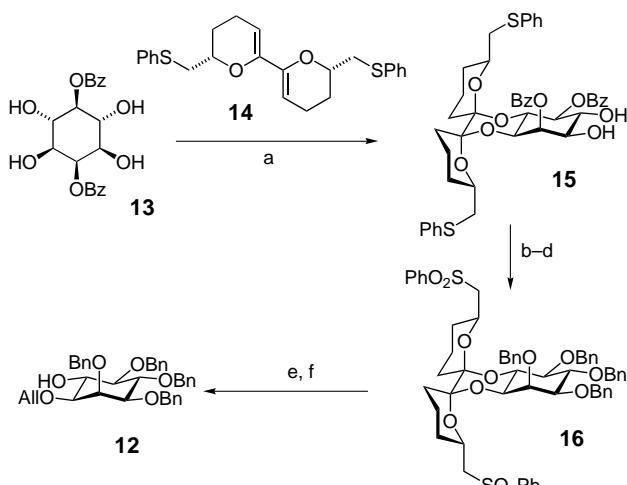
Schema 3. Desymmetrisierung von Glycerin. a) **11**, (\pm)-Camphersulfinsäure (CSA), CHCl_3 , Δ , 88% ($ee \geq 98\%$); b) BnBr , NaH , DMF , 90%; c) $m\text{CPBA}$, CH_2Cl_2 , 98%; d) $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF , 0°C , 93%; e) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COCl}$, Pyridin, 84%; f) 10% Pd/C , H_2 , EtOAc , 80%; g) $\text{BnOP}(\text{NiPr}_2)_2$, Tetrazol, CH_2Cl_2 , 85%. – $m\text{CPBA}$ = *meta*-Chlorperbenzoësäure; TMS = Trimethylsilyl.



Schema 2. Retrosynthetische Zerlegung von **2** in die Bausteine **5–10**, die in vier Reaktivitätstufen gegliedert sind: Stufe A: reaktivster Glycosiddonor; Stufe B: Die Diacetalgruppe verringert die Reaktivität; Stufe C: Wechsel von Se zu S verringert die Reaktivität; Stufe D: inert, d.h. keine Reaktivität.

disaccharid **10** sollte sich aus entsprechend geschützten Monomeren, einem Glycosiddonor und einem D-*myo*-Inositol synthetisieren lassen.

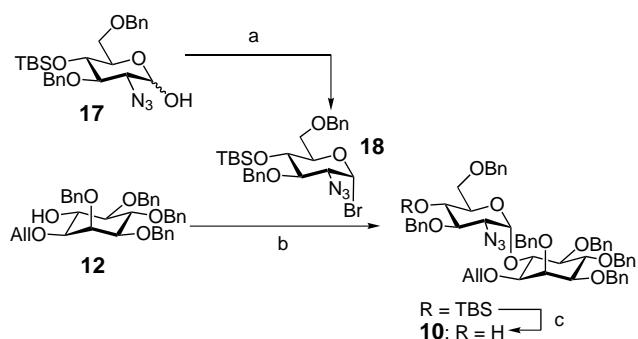
Trotz des großen Interesses an der biologischen Rolle von Inosithosphaten als sekundären Botenstoffen ist die Desymmetrisierung von *myo*-Inositol bis heute ein Problem.^[13] Die meisten Synthesen von *myo*-Inositen beinhalten eine Racematspaltung oder eine mit mäßiger Ausbeute verlaufende Desymmetrisierung.^[14] Wir haben bereits über eine Synthese von chiralem L-*myo*-Inositol unter Verwendung eines chiralen Bis(dihydropyran) berichtet,^[12] die hier in gleicher Weise für D-*myo*-Inositol **12** angewendet wurde (Schema 4). Selektives



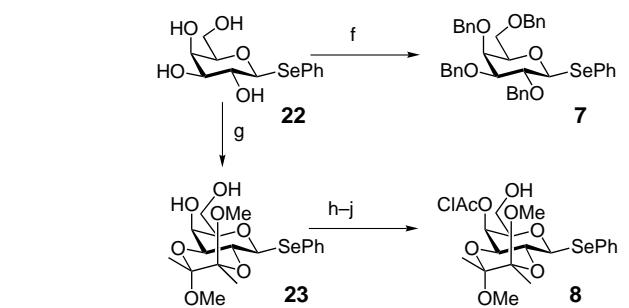
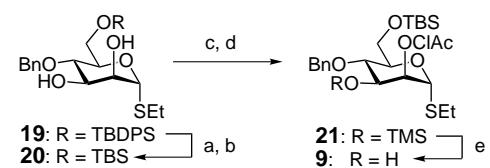
Schema 4. Desymmetrisierung von *myo*-Inositol **13**. a) **14**, $\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$, CHCl_3 , Δ , 71% ($ee \geq 98\%$); b) K_2CO_3 (aq.), MeOH ; c) NaH , BnBr , DMF , 56% (über 2 Stufen); d) mCPBA , CH_2Cl_2 , 93%; e) $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF , 0°C, 93%; f) $\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{OMe})_2$, Toluol , Δ , dann Allylbromid, Tetrabutylammoniumiodid (TBAI), 65%. – Bz = Benzoyl; DMF = Dimethylformamid.

Schützen eines der beiden enantiotopen Diolpaare von **13**^[15] mit dem chiralen Bis(dihydropyran) **14**^[16] lieferte das Dispiroketal **15** in 71% Ausbeute ($ee \geq 98\%$). Debenzoylierung, Per-O-benzylierung und Oxidation ergaben das Sulfon **16**. Die Dispiroketalgruppe wurde anschließend mit Lithiumhexamethyldisilazanid (LHMDS) abgespalten (93%). Die regioselektive Allylierung des intermediären Zinnacetals führte zum gewünschten Alkohol **12**. Das am Atom O6 allylierte Isomer, das als Nebenprodukt erhalten wurde, konnte isoliert und wiederverwendet werden. Das bekannte Azid **17**^[10c] wurde mit Thionylbromid und Imidazol in das Bromid **18** überführt (Schema 5),^[17] welches ohne weitere Reinigung unter Inversionsbedingungen nach Lemieux^[18] mit dem Inositol **12** gekuppelt wurde. Das gewünschte α -verknüpfte Produkt wurde mit ausgezeichneter Selektivität erhalten^[19] und durch Abspalten der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in das Pseudodisaccharid **10** überführt.

Der zentrale Baustein **9** wurde aus dem bekannten Mannosid **19**^[10c] hergestellt (Schema 6). Die äquatoriale Alkoholfunktion von **20** wurde durch Umsetzen mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) und Triethylamin (TEA) in CH_2Cl_2



Schema 5. Synthese des Pseudodisaccharids **10**. a) SOBr_2 , Imidazol, THF ; b) **18** (1.5 Äquiv.), TBAI, CH_2Cl_2 , Molekularsieb (4 Å), 3 d, 65%; c) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), THF , 95%.



Schema 6. Synthese der Bausteine **5-9**. a) TBAF, THF ; b) TBSCl , Imidazol, THF , 91% (über 2 Stufen); c) TMSCl , TEA, CH_2Cl_2 ; d) $(\text{ClAc})_2\text{O}$, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C, 79% (über 2 Stufen); e) 48proz. HF (aq.), CH_3CN , 95%; f) BnBr , NaH , DMF , 75%; g) Butandion, $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, (\pm)-CSA, MeOH , Δ , 67%; h) TBSCl , Imidazol, THF ; i) $(\text{ClAc})_2\text{O}$, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C, 80% (über 2 Stufen); j) 48proz. HF (aq.), CH_3CN , 95%; k) TBSCl , Imidazol, THF , 91%; l) BnBr , NaH , DMF , 82%; m) Butandion, $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, CSA, MeOH , Δ , 80%; n) $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, Toluol , Δ , dann $(\text{ClAc})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C, 95%. – $\text{TBDPS} = \text{tert-Butyldiphenylsilyl}$; TEA = Triethylamin.

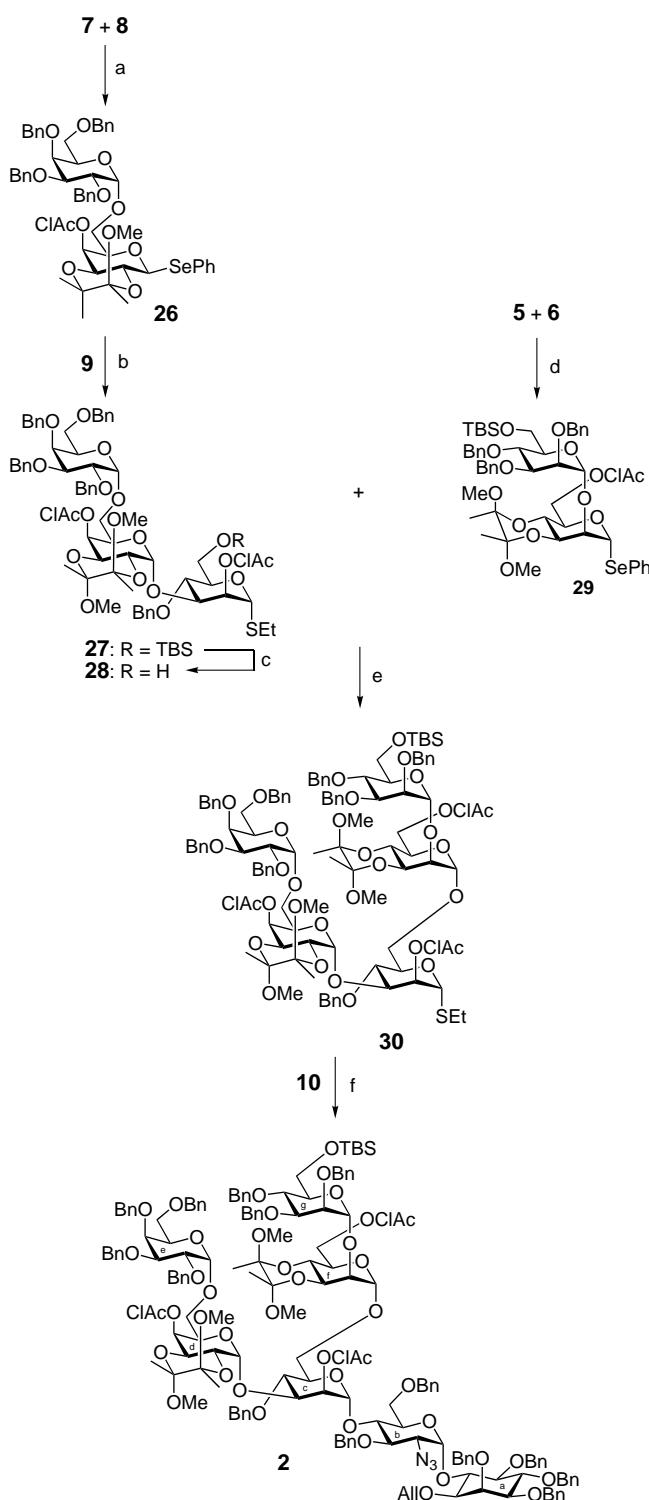
selektiv silyliert. Die anschließende Acylierung lieferte das vollständig geschützte Mannosid **21** in 79% Ausbeute. Andere Versuche, die Hydroxygruppen von **20** zu differenzieren,

z.B. durch Acylierung unter Phasentransferbedingungen, waren erfolglos. Durch Abspalten der Trimethylsilylgruppe mit einem Äquivalent wäßrigen Fluorwasserstoffs wurde der Acceptor **9** erhalten.^[20]

Die Galactoside **7** und **8** wurden beide aus dem gleichen, leicht zugänglichen Edukt **22**^[21] hergestellt (Schema 6). Die *trans*-Diol-Einheit von **22** wurde in einer Stufe geschützt und so das Diacetal **23** in 67 % Ausbeute erhalten. Durch selektive Silylierung, Acylierung und Entfernen der Silylgruppe ließ sich der Acceptor **8** synthetisieren. Per-O-benzylierung von **22** lieferte den Donor **7**. Die Mannoside **5** und **6** wurden ebenfalls aus einer gemeinsamen Vorstufe, dem leicht zugänglichen Selenid **24**,^[3c] hergestellt. Die *trans*-Diol-Einheit von **24** wurde als Diacetal geschützt und das Produkt **25** in 80 % Ausbeute isoliert. Nach Bildung des Zinnacetals wurde der primäre Alkohol selektiv acyliert und in den Acceptor **6** überführt. Der Donor **5** wurde durch Silylierung der primären Alkoholfunktion von **24** und anschließende Per-O-benzylierung hergestellt.

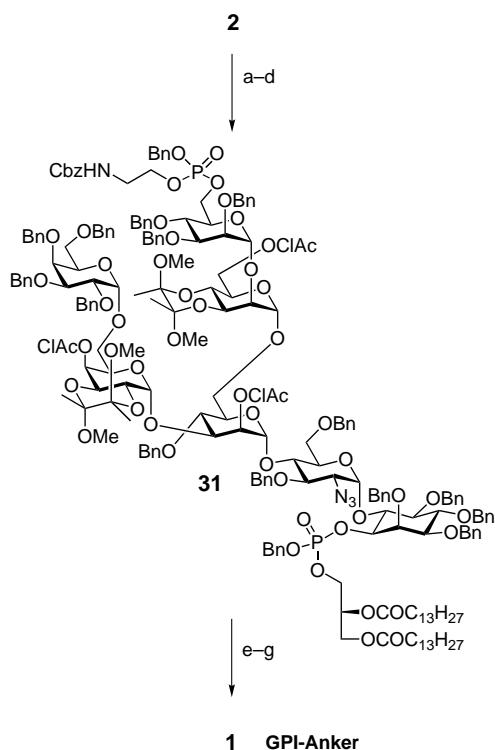
Nach Abschluß der Synthese aller Bausteine konnte mit der Herstellung des Kohlenhydratgrundgerüsts **2** begonnen werden (Schema 7). Die Aktivierung des Galactosyldonors **7** mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) und katalytischen Mengen von Trifluormethansulfonsäure (TfOH) oder Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf)^[22] in Gegenwart des Acceptors **8** lieferte das α -verknüpfte Digalactosid **26** in 75 % Ausbeute. Das unerwünschte, β -verknüpfte Isomer (14 %) konnte säulenchromatographisch abgetrennt werden. Die BDA- und die Chloracetatgruppe deaktivieren die Abgangsgruppe des Acceptors **8** genügend, um eine selektive Aktivierung des Donors **7** zu ermöglichen und jegliche Homokupplung zu verhindern. Das Digalactosid **26** wurde anschließend als Donor verwendet und mit Methyltrifluormethansulfonat (MeOTf)^[23] in Gegenwart des Mannosids **9** aktiviert, wobei das Trisaccharid **27** in 75 % Ausbeute isoliert wurde. In diesem Fall ist es die höhere Aktivität der Selenophenyl-Abgangsgruppe von **26**, die eine selektive Aktivierung in Gegenwart der Thioethylgruppe des Acceptors **9** bedingte. Die Silylschutzgruppe wurde durch Umsetzen mit Fluorwasserstoff entfernt, um eine weitere Glycosidierung des Alkohols **28** zu ermöglichen. Durch NIS/TMSOTf-Aktivierung wurde das Dimannosid **29** aus den Bausteinen **5** und **6** in ausgezeichneter Ausbeute und Anomerenreinheit erhalten. Wie im Falle des Digalactosids ist es die deaktivierende Wirkung der BDA- und der Chloracetatgruppe, die die Homokupplung des Acceptors **6** verhindert. Das Trisaccharid **28** wurde durch MeOTf-Aktivierung des Donors **29** 6-O-glycosidiert, und das Pentasaccharid **30** wurde in 75 % Ausbeute isoliert. Um eine intramolekulare Glycosidierung der primären Alkoholfunktion von **28** unter Bildung des entsprechenden Anhydrosaccharids zu unterdrücken, mußte ein Überschuß des Donors **29** (4 Äquiv.) verwendet werden. Der überschüssige Donor **29** konnte vollständig wiedergewonnen werden. Die Aktivierung des Thioethyldonors **30** mit NIS/TfOH in Gegenwart des Pseudodisaccharids **10** lieferte das Heptasaccharid **2** in 51 % Ausbeute.

Das Kohlenhydratgrundgerüst **2** wurde nun mit bekannten Reaktionen aus der Phosphoramiditchemie zum vollständig geschützten GPI-Anker ausgebaut, da sich dieses Vorgehen



Schema 7. Synthese des Kohlenhydratgrundgerüsts **2**. a) NIS (1 Äquiv.), TMSOTf (kat.), $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6/1), Molekularsieb (4 Å), 75%; b) 1 Äquiv., TfOMe (5 Äquiv.), Et_2O , Molekularsieb (4 Å), 75%; c) 48proz. HF (aq.), CH_3CN , 89%; d) NIS (1 Äquiv.), TMSOTf (kat.), $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1), Molekularsieb (4 Å), 87%; e) **29** (5 Äquiv.), MeOTf (5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , Molekularsieb (4 Å), 12 h, 75%; f) **30** (1.4 Äquiv.), NIS, TfOH (kat.), $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3/1), Molekularsieb (4 Å), 51%.

bei früheren Synthesen von GPI-Ankern gut bewährt hatte (Schema 8).^[19] Das desilylierte Heptasaccharid wurde mit dem Phosphoramidit **3** gekuppelt und in situ mit *meta*-Chlorper-



Schema 8. Phosphorylierung und Entschützen. a) 48proz. HF (aq.), CH_3CN , 75%; b) **3** (10 Äquiv.), Tetrazol (20 Äquiv.), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1), dann mCPBA ($-40 \rightarrow 25^\circ\text{C}$), 85%; c) PdCl_2 , NaOAc , $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}$ (19/1), 66% (81% bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial); d) **4** (10 Äquiv.), Tetrazol (20 Äquiv.), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1), dann mCPBA ($-40 \rightarrow 25^\circ\text{C}$), 81%; e) Pd/C , H_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3/3/1); f) $\text{H}_2\text{NNHC(S)SH}$, 2,6-Lutidin/ AcOH (3/1); g) TFA/ H_2O (9/1), 2 min, 90% (über 3 Stufen).

benzoësäure zum Phosphotriester oxidiert. Die Entfernung der Allylgruppe mit PdCl_2 ,^[24] gefolgt von Phosphorylierung mit **4** und Oxidation lieferte den vollständig geschützten GPI-Anker **31**.

Untersuchungen zur Entfernung der Diacetalgruppen hatten ergeben, daß die Hydrolyse der BDA-Gruppen durch die vorhergehende Abspaltung der Benzylgruppen erleichtert wird. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die folgende Entschützungssequenz durchgeführt. Die Hydrogenolyse von **31**

Tabelle 1. Ausgewählte spektroskopische Daten von **1**, **2** und **31**.^[a]

1: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{D}_2\text{O}$ (50/1), 60°C): $\delta = 4.67$ (s, 1 H; Man1-H), 4.83 (s, 1 H; Man1-H), 4.87 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 3.4$ Hz, 1 H; Gal1-H), 4.91 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 3.5$ Hz, 1 H; Gal1-H), 4.94 (s, 1 H; Man1-H), 5.35 (s, 1 H; Glu1-H); $^{31}\text{P-NMR}$ (243 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (3/1), 50°C): $\delta = 9.24$, 1.36; Matrix-assistierte-Laser-Desorptions/Ionisations-Flugzeit(MALDI-TOF)-MS (Matrix: Trihydroxyacetophenon, negativer Modus): m/z (%): 1864 (100) [$M^- - \text{H}$], 2947.6 (100)

2: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz): $\delta = 4.58$ (s, 1 H; f1-H), 4.85 (s, 1 H; e1-H), 5.19 (s, 1 H; d1-H), 5.27 (s, 1 H; g1-H), 5.42 (s, 1 H; c1-H), 5.70 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 3.7$ Hz, 1 H; b1-H); Fast-atom-bombardment(FAB)-MS: m/z (%): 3062 (95) [$M^+ + \text{Na}$], 2947.6 (100)

31 (zwei trennbare Paare von Diastereomeren): **31a:** $^{31}\text{P-NMR}$ (243 MHz): $\delta = 7.82$, 7.79, -0.02 , -0.12 ; **31b:** $^{31}\text{P-NMR}$ (243 MHz): $\delta = 6.89$, 6.88, 0.00, -0.12 ; FAB-MS: m/z (%): 3913 (45) [$M^+ + \text{H}$], 3800 (100) [$M^+ - \text{Cbz} + \text{H}$]

[a] Wenn nicht anders angegeben, wurden die ^1H - und $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektren in CDCl_3 (26°C), die FAB-Massenspektren mit saurer 3-Nitrobenzylalkohol-Matrix in positivem Modus aufgenommen.

mit Pd/C entfernte alle Benzylethergruppen sowie die Benzyloxycarbonylgruppe (Cbz) und überführte das Azid in das Amin. Die anschließende Umsetzung mit Hydrazindithiocarbonat^[25] deacylierte selektiv die Chloracetat- in Gegenwart der Alkylesterfunktionen. Abschließend wurden die BDA-Gruppen mit wässriger Trifluoressigsäure (TFA) hydrolysiert und der GPI-Anker **1** in 90% Ausbeute (über drei Stufen) isoliert. Ausgewählte spektroskopische Daten von **1**, **2** und **31** sind in Tabelle 1 zu finden.

Wir haben hier eine konvergente und effiziente Synthese des GPI-Ankers **1** beschrieben. Die Diacetal-Methode ermöglichte die Desymmetrisierung von *myo*-Inositol **13** und Glycerin, das selektive Schützen der Monomere **22** und **24** sowie die Abstimmung der Reaktivität der daraus resultierenden Bausteine **6** und **8**. Es ist offensichtlich, daß sich diese Strategie auch auf die Synthese weiterer GPI-Anker und ihrer Derivate anwenden läßt.

Ein eingegangen am 14. August 1998 [Z 12287]

Stichwörter: Acetale · Glycosylierungen · Inositphosphate · Oligosaccharide · Schutzgruppen

- [1] a) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683–720; b) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97–130.
- [2] a) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1562–1564; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1432–1433; b) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503–1531, zit. Lit.
- [3] a) L. Green, B. Hinzen, S. J. Ince, P. Langer, S. V. Ley, S. L. Warriner, *Synlett* **1998**, 440–442; b) N. L. Douglas, S. V. Ley, U. Lücking, S. L. Warriner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 51–65; c) P. Grice, S. V. Ley, J. Pietruszka, H. M. I. Osborn, H. W. M. Priepe, S. L. Warriner, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 431–440, zit. Lit.
- [4] I. Roditi in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), *Helvetica Chimica Acta*, Basel, **1995**, S. 259–279.
- [5] a) M. A. J. Ferguson, *Philos. Trans. R. Soc. London B* **1997**, 352, 1295–1303; b) M. J. McConville, M. A. J. Ferguson, *Biochem. J.* **1993**, 294, 305–324.
- [6] S. Udenfriend, K. Kodukula, *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 563–591.
- [7] M. A. J. Ferguson, S. W. Homans, R. A. Dwek, T. W. Rademacher, *Science* **1988**, 239, 753–759.
- [8] a) T. Kinoshita, K. Ohishi, J. Takeda, *J. Biochem.* **1997**, 122, 251–257; b) M. A. J. Ferguson, *Parasitology Today* **1994**, 10, 48–52, zit. Lit.
- [9] a) A. S. Campbell, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10387–10388; b) T. G. Mayer, B. Kratzer, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2289; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2177–2181; c) C. Murakata, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1992**, 235, 95–114; Berichtigungen siehe d) T. Ogawa, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 397–407.
- [10] a) P. J. Garegg, P. Konradsson, S. Oscarson, K. Ruda, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17727–17734; b) A. Crossman, J. S. Brimacombe, M. A. J. Ferguson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2769–2774; c) G. J. Boons, P. Grice, R. Leslie, S. V. Ley, L. L. Yeung, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8523–8526, zit. Lit.
- [11] a) N. L. Douglas, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, H. W. M. Priepe, S. L. Warriner, *Synlett* **1996**, 793–795; b) J.-L. Montchamp, F. Tian, M. E. Hart, J. W. Frost, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3897–3899; c) U. Berens, D. Leckel, S. C. Oepen, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8204–8208.
- [12] S. V. Ley, S. Mio, B. Meseguer, *Synlett* **1996**, 791–792.
- [13] B. V. L. Potter, D. Lampe, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2085–2125; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1933–1972.
- [14] a) D. C. Billington, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 83–122; b) Y. Watanabe, M. Nakatomi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1583–1586; c) B. Kratzer, T. G. Mayer, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6881–6884.
- [15] Y. Watanabe, M. Mitani, T. Morita, S. Ozaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 482–483.
- [16] S. V. Ley, S. Mio, B. Meseguer, *Synlett* **1996**, 787–788.
- [17] Modifizierte Darzens-Vorschrift: *The Merck Index*, 9. Aufl., Merck, Rahway, NJ, **1976**, S. ONR-22.

- [18] R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056–4062.
- [19] Spuren des β -verknüpften Produkts konnten nach dem nächsten Schritt problemlos abgetrennt werden.
- [20] Dieser Baustein wurde immer frisch hergestellt, da bereits nach wenigen Tagen Lagerung (selbst bei -20°C) eine Wanderung der Chloracetatgruppe zur C3-Hydroxygruppe festgestellt wurde.
- [21] A. Mallet, J.-M. Mallet, P. Sinay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2593–2608.
- [22] a) P. Konradsson, U. E. Uddong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313–4316; b) G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334.
- [23] H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 105–113.
- [24] T. Ogawa, H. Yamamoto, *Carbohydr. Res.* **1985**, *137*, 79–88.
- [25] C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3775–3778.

Ein überraschender Festphaseneffekt: Entwicklung eines regenerierbaren, „spurlosen“ Linker-Systems für Festphasenreaktionen**

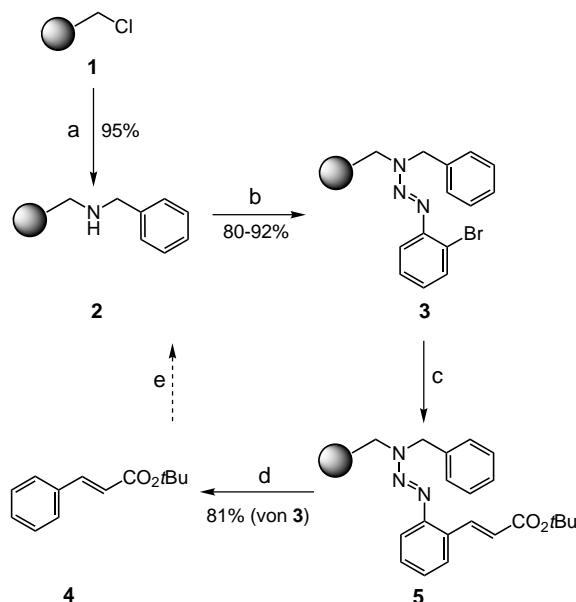
Stefan Bräse,* Dieter Enders, Johannes Köbberling und Frank Avemaria

Die Entwicklung des High-Throughput-Screening(HTS)-Verfahrens und die Nachfrage nach großen Substanzbibliotheken hat in letzter Zeit zu einer Reihe neuer Synthesestrategien geführt, die häufig als „Kombinatorische Chemie“ bezeichnet werden.^[1] Damit verbunden war eine Renaissance der Festphasensynthese. Während zunächst Substanzmischungen synthetisiert wurden, gewann in jüngster Zeit die parallele Festphasensynthese von Einzelsubstanzen wegen ihrer guten Automatisierbarkeit und der eindeutigen Testergebnisse beim HTS an Bedeutung. Die Strategien zum Aufbau organischer Verbindungen und deren Funktionalisierung sind dabei durch die Art der verwendeten Anbindung, des Linkers, begrenzt.^[2] Da die meisten Linker modifizierte, an einer Festphase immobilisierte Schutzgruppen sind, enthalten die von diesen abgespaltenen Verbindungen stets funktionelle Gruppen, die schon zu Beginn der Synthese im Molekül vorhanden sein müssen und nicht verändert werden können. Um diesen Nachteil zu vermeiden, muß der zu fixierende Synthesebaustein über eine solche Bindung an das Harz gekuppelt werden, so daß nach deren Spaltung am Zielmolekül nur eine C-H-Bindung, aber keine Funktionalität zurückbleibt (spurlose (traceless) Abspaltung). Dafür existieren bisher nur wenige und selten universelle Lösungen.^[3–5] Im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese funk-

tionalisierter Arene mit metallorganischen Methoden standen wir vor diesem Problem der Anbindung und spurlosen Abspaltung der Zielmoleküle. Die publizierten Strategien nach Ellman et al., Veber et al. sowie anderen^[3] mit den neuerdings käuflichen „Silyl-Linkern“ sind wegen der Länge der Synthese und der Empfindlichkeit des Linkers nur eingeschränkt verwendbar. Hier berichten wir über ein „Traceless-linker“-System ohne derartige Nachteile, das zudem wiederverwendbar ist.

Eine Möglichkeit, funktionisierte Arene in die entsprechenden Kohlenwasserstoffe umzuwandeln, besteht in der Reduktion von Diazoniumverbindungen. Da diese mit Aminen zu Triazenen^[6] reagieren, die sich unter milden sauren Bedingungen leicht in die Diazoniumverbindungen überführen lassen, erschien die Verwendung von Triazenen als Linker sehr aussichtsreich. Die Anbindung von Triazenen an die Festphase ist eine bisher selten angewandte Immobilisierungsmethode.^[7]

Käufliches Merrifield-Harz **1** (1% Divinylbenzol, 200–400 mesh, 0.72 mmol g⁻¹ Cl) läßt sich glatt mit Benzylamin zu **2** (Schema 1) oder mit Piperazin zum entsprechenden Harz umsetzen (90–97%).^[8] Die nachfolgende Kupplung wurde



Schema 1. Synthese von **3** und Heck-Reaktion: a) BnNH_2 , DMF, 48 h, 60°C ; b) ArN_2^+ , THF, $0\text{--}25^{\circ}\text{C}$; c) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Bu}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , NEt_3 , DMF, 24 h, 80°C , Ultraschall; d) HCl/THF oder $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{Cl}_2\text{HCO}_2\text{H}$; e) Regenerierung.

mit verschiedenen Diazoniumsalzen durchgeführt. Diese Salze wurden aus den primären aromatischen Aminen unter nichtwässrigen Bedingungen ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $t\text{BuONO}$) hergestellt. Um gute Ausbeuten (>80% Beladung) zu erzielen, erwies sich eine dreimalige Durchführung der Kupplung als zweckmäßig. Hierzu wurde das in THF gequollene Harz **2** oder das analoge Piperazin-Harz vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 1.0–1.5 Äquivalenten Diazoniumverbindung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 min geschüttelt. Danach wurde das Harz zweimal mit THF/ Et_3N (2/1) gewaschen und ggf. in einer erneuten Kupplung eingesetzt.

[*] Dr. S. Bräse, Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. J. Köbberling, F. Avemaria
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen
Fax: (+49) 241-8888127
E-mail: Braese@oc.RWTH-Aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Preis an D.E., Sonderforschungsbereich 380 und Transferbereich 11) und vom Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium an S.B.) unterstützt. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Hoechst AG, Bayer AG und Wacker Chemie für Chemikalienspenden.