

- [8] G. Brauer, E. Zintl, *Z. Phys. Chem. Abt. B* 37 (1937) 323.  
[9] K. Yvon, W. Jeitschko, E. Parthé (Laboratoire de Cristallographie aux Rayons-X, Université de Genève): *LAZY-PULVERIX, A Program to calculate X-Ray and Neutron-Diffraction Powder Patterns*. 1977.  
[10] A. Rabenau, H. Schulz, *J. Less-Common Met.* 50 (1976) 155.  
[11] B. A. Boukamp, R. A. Huggins, *Phys. Lett.* A 58 (1976) 231.  
[12] G. Gandolfi, *Mineral. Petrogr. Acta* 13 (1967) 67.  
[13] E. Zintl, G. Brauer, *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* 41 (1935) 297.  
[14] D. E. Sands, D. H. Wood, W. J. Ramsey, *Acta Crystallogr.* 16 (1963) 316.

## β-Mannoside aus β-Glucosiden durch intramolekulare nucleophile Substitution unter Konfigurationsumkehr\*\*

Von Horst Kunz\* und Wolfgang Günther

Glycokonjugate finden wegen ihrer immunologischen sowie pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften zunehmende Beachtung für Synthesen selektiver Wirkstoffe. Ein zentrales Strukturelement der als Serum- und Membrankomponenten weitverbreiteten *N*-Glycoproteine ist die β-Mannosyl-chitobiose in der Core-Region<sup>[1]</sup>.

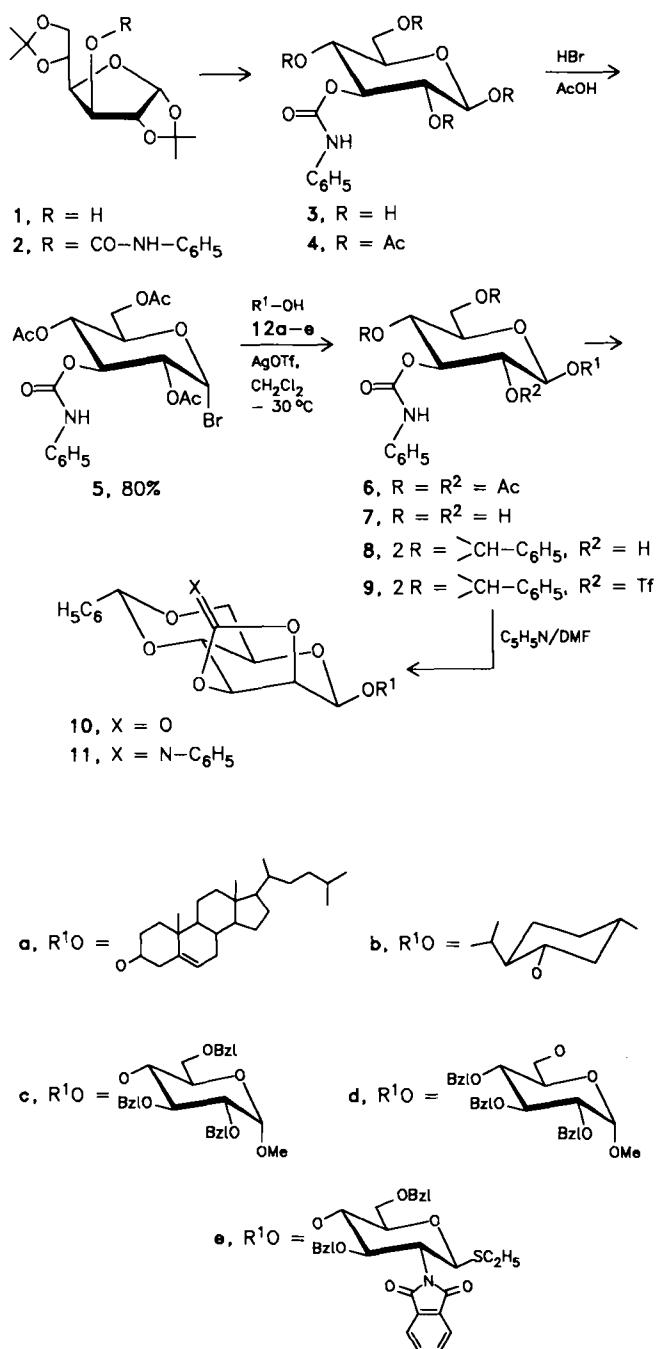
Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1-Asn

Core-Region

Die β-mannosidische Bindung ist unter den glycosidischen Verknüpfungen besonders schwierig herzustellen, da sowohl der anomere Effekt als auch die Nachbargruppeneffekte im Sinne der Koenigs-Knorr-Reaktionen nur die Bildung der α-Mannoside<sup>[2]</sup> begünstigen. Die bisher beschriebenen β-Mannosid-Synthesen gehen von 2,3-carbonyl-<sup>[3]</sup>, 2-O-mesyl-<sup>[4]</sup> oder benzylgeschützten Mannosyl-Donoren aus, die mit Silbersilicat<sup>[5]</sup> oder -zeolith<sup>[6]</sup> aktiviert werden. Mit Silbersilicat als Reagens sind komplexe Oligosaccharide der *N*-Glycoproteine aufgebaut worden. Eine ausreichende Selektivität in der β-mannosidischen Verknüpfung zum Glucosamin wird aber nur erreicht, wenn Glucosamin in Form von reaktiven 1,6-Anhydro-2-azido-Derivaten eingesetzt wird<sup>[2]</sup>. Mit 3,6-O-benzylgeschützten *N*-Acetylglucosamin-Derivaten entsteht auch nach diesem Verfahren, zum Teil ausschließlich, das α-Mannosid<sup>[7,8]</sup>. Eine weitere β-Mannosid-Synthese, nach der benzylgeschützte *N*-Acetylglucosamin-Derivate umgesetzt werden konnten, beruht auf der Epimerisierung von β-Glucosiden durch Oxidation und anschließende Reduktion in 2-Position<sup>[9]</sup>. Allen diesen Verfahren ist gemeinsam, daß neben den gewünschten β-Mannosiden entweder α-Mannoside<sup>[3,8]</sup> oder β-Glucoside<sup>[9]</sup> entstehen, die abgetrennt werden müssen.

Wir berichten hier über eine Methode, nach der β-Mannoside aus den gezielt zugänglichen β-Glucosiden über eine Konfigurationsumkehr an C-2 durch nucleophile Substitution erhalten werden<sup>[10,11]</sup>. Die S<sub>N</sub>2-Reaktion an C-2 der Glycoside gilt als schwierig, weil das coaxial orientierte einsame Elektronenpaar am Ringsauerstoff stört. Wir erreichen diese Reaktion dadurch, daß wir das einzuführende Sauerstoff-Nucleophil intramolekular im Sinne eines Nachbargruppeneffekts anbieten. Die Nachbargruppe wird über das *N*-Phenylurethan 2 der 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden-α-D-glucofuranose 1 gebildet, aus dem

über Hydrolyse zu 3 und Acetylierung zu 4 durch die übliche Umsetzung mit HBr/Eisessig der Glucosyl-Donor 5 aufgebaut wird (siehe Schema 1).



Schema 1. 1 → 2 [12]: H<sub>2</sub>C<sub>6</sub>-N=C=O; 2 → 3: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O/Dioxan; 3 → 4: Ac<sub>2</sub>O/Pyridin; 6 → 7: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; 7 → 8: H<sub>3</sub>C<sub>6</sub>-CH(OMe), HBF<sub>4</sub>/Et<sub>2</sub>O; 8 → 9: (F<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyridin. - Tf = F<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N = Pyridin.

Die zu 4 führenden Reaktionen laufen nahezu quantitativ ab. 2,4,6-Tri-O-acetyl-3-O-(*N*-phenylcarbamoyl)-α-D-glucopyranosylbromid 5 erhält man aus 4 in 80% Ausbeute. Die Synthese der β-Glucoside 6 wird nach dem Silbertriflat-Verfahren<sup>[13]</sup> durchgeführt und erbringt, noch nicht optimiert, durchweg Ausbeuten von 65–80%. Verluste entstehen allein durch Orthoesterbildung und damit verbundene Hydrolyse (siehe Tabelle 1). In keinem Falle wird das α-Glucosid beobachtet.

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

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

Tabelle 1. Synthese von  $\beta$ -Mannosiden 10 über die Inversion von Glucosiden 6 an C-2 nach Schema 1.

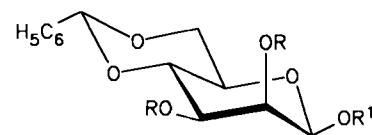
$\beta$ -Glucosid [a]			$\beta$ -Mannosid 10		
Ausb.	$\delta$ (C-1)		Ausb.	$[\alpha]^{23}_D$ (c)	$\delta$ (C-1)
[%]	[b]		[%]	[c]	[d]
6a	40 [e]	99.7	10a	65	- 91.8 (0.5) 94.3
6b	65	98.8	10b	80	- 149.3 (1.0) 92.8
6c	67	100.1	10c	67	- 43.3 (1.0) 95.6
6d	69	100.7	10d	66	- 32.9 (1.0) 94.9
6e	82	100.1	10e	65	- 24.5 (1.0) 96.6
		+ 11e		10	- 14.6 (0.5) 100.01

[a] Die Ausbeuten wurden nicht optimiert. [b] 100.1 MHz.  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ).  
 [c] Bezogen auf 8, das aus dem jeweiligen Glucosid 6 in ca. 75% Ausbeute erhalten wird. [d] In  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . [e] Unter Verwendung von Silber-4-hydroxyvalerat [14].

Insbesondere setzt sich der reaktionsträge, für direkte  $\beta$ -Mannosylierungen nicht verwendbare<sup>[7]</sup> Acceptor 12e (mit Benzyl-Schutzgruppen in 3- und 6-Position) mit 5 in 82% Ausbeute zum gewünschten  $\beta$ -Glucosid 6e um. Zur Umwandlung der  $\beta$ -gluco- 6 in die  $\beta$ -manno-Verbindungen 10/11 werden die  $O$ -Acetyl-Gruppen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in Methanol entfernt. Im resultierenden Zucker 7 werden die 4- und die 6-Hydroxygruppe als Benzylidenacetat geschützt ( $\rightarrow$  8). Beide Reaktionen laufen mit 85-90% Ausbeute ab. Die freie 2-Hydroxygruppe der  $\beta$ -Glucoside 8 wird für die Konfigurationsumkehr nun mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid/Pyridin zu den (isolierbaren) Triflaten 9 aktiviert. Sie können direkt durch Erwärmung in Pyridin/Dimethylformamid auf 75°C in die  $\beta$ -Mannoside 10 umgewandelt werden. Diese Inversion an C-2 läuft glatt und ohne Nebenreaktionen ab, weil der intramolekulare Angriff des Carbamoylsauerstoffs entropisch begünstigt ist. In Rohausbeuten von ca. 90% entsteht zunächst ein Gemisch aus dem 2,3- $O$ -Carbonyl- $\beta$ -mannosid 10 und geringen Anteilen des entsprechenden Iminocarbonats 11. Letzteres ist im Falle des  $\beta$ -Mannosylglucosamin-Derivats 11e zur Charakterisierung isoliert worden. Die Iminocarbonate lassen sich durch milde Hydrolyse einfach in die Carbonate 10 überführen. Im Dünnschichtchromatogramm der Reaktionsansätze sind neben den  $\beta$ -Mannosiden 10/11 keine weiteren Kohlenhydrat-Derivate nachweisbar. Das gluco-konfigurierte Edukt 8 wird vollständig umgesetzt, so daß eine chromatographische Isolierung der Mannoside 10 entfallen könnte. Sie wurde in diesen ersten Synthesen dennoch durchgeführt, um analysenreine  $\beta$ -Mannoside zu erhalten. Die Ausbeuten der Inversionsreaktionen liegen nach Chromatographie, bezogen auf die benzylidengeschützten gluco-Derivate 8, bei 65-80%. So erhält man insbesondere das in der Core-Region der *N*-Glycoproteine enthaltene Disaccharid  $\beta$ -Mannosyl-*N*-acetylglucosamin (mit Schutzgruppen: 10e) in 75% Ausbeute, ohne Nebenprodukte mit anderer Konfiguration an C-1 oder C-2 abtrennen zu müssen.

Die Struktur der  $\beta$ -Mannoside 10 wird  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch belegt. Bedingt durch die 2,3-Carbonat-Gruppierung zeigen die  $\beta$ -Mannoside 10 eine bemerkenswert große C-1/H-1-Kopplung mit  $J=171$  Hz, hochfeldverschobene Signale für C-1 bei  $\delta=93-96.5$  (siehe auch Tabelle 1) und eine relativ große Kopplungskonstante  $J_{1,2}\approx 3.5$  Hz im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum.

Nach basischer Entfernung der CO-Gruppe aus 10b und Acetylierung der 2- und 3-OH-Gruppen erhält man das entsprechende Di-*O*-acetyl- $\beta$ -mannosid 13b, dessen C-1-Signal und insbesondere dessen C-1/H-1-Kopplung die  $\beta$ -Mannosid-Struktur belegen. Auch  $J_{1,2}$  ( $\approx 1$  Hz) im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 13b hat den für  $\beta$ -Mannoside typischen kleinen Wert.



R	R	$\delta$ (C-1)	$J$ (C-1/H-1) [Hz]
10a	-CO-	94.3	170.9
13a	H	98.0	157.1
10b	-CO-	92.8	172
13b	Ac	95.9	155

Die Reaktionsfolge nach Schema 1 ermöglicht es somit, die schwierig herzustellende  $\beta$ -mannosidische Verknüpfung gezielt und effektiv aufzubauen.

Eingegangen am 25. März 1988 [Z 2678]

- [1] Übersicht siehe z. B.: J. Montreuil, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 37 (1980) 157.
- [2] H. Paulsen, M. Heume, Z. Györgydeak, R. Lebuhn, *Carbohydr. Res.* 144 (1986) 57, zit. Lit.
- [3] P. A. J. Gorin, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* 39 (1961) 2474.
- [4] V. K. Srivastava, C. J. Schuerch, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1121.
- [5] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3102.
- [6] P. J. Garegg, P. Ossowski, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 37 (1983) 249, zit. Lit.
- [7] H. Paulsen, R. Lebuhn, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1047.
- [8] T. Ogawa, T. Kitajima, T. Nukada, *Carbohydr. Res.* 123 (1983) C5.
- [9] C. Auge, C. D. Wassen, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 82 (1980) 85.
- [10] Kürzlich wurde über eine Konfigurationsumkehr an einfachen Galactosiden mit externen Nucleophilen berichtet: S. David, A. Fernandez-Mayoralas, *Carbohydr. Res.* 165 (1987) C 11.
- [11] Intramolekulare Konfigurationsumkehr an Neuraminsäure-Derivaten in 4-Position: H.-W. Hagedorn, R. Brossmer, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 2127.
- [12] A. F. Bochkov, I. V. Obruchnikov, N. K. Kochetkov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* 1971, 1282.
- [13] S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* 53 (1977) C 13.
- [14] G. Wulff, J. Wichelhaus, *Chem. Ber.* 112 (1979) 2847.

## Intramolekular stabilisierte Organogalliumverbindungen\*\*

Von **Herbert Schumann\***, **Uwe Hartmann**,  
**Andreas Dietrich** und **Joachim Pickardt**

Organometallverbindungen gewinnen für die Herstellung dünner Filme und epitaktischer Schichten zunehmend an Bedeutung. So werden beispielsweise für die Gasphasenabscheidung von Galliumarsenid sowohl Trimethylgallium als auch dessen weniger empfindliche Addukte mit Aminen und anderen Basen verwendet<sup>[1]</sup>. In diesem Zusammenhang haben wir durch Umsetzung von Dimethylgalliumchlorid mit 3-Dimethylamino- oder 3-Diethylaminopropyllithium<sup>[2]</sup>, von Methylgalliumdichlorid mit 3,3'-Methyleniminobis(propylmagnesiumchlorid) oder von Galliumtrichlorid mit 3,3',3''-Nitrilotris(propylmagnesiumchlorid)<sup>[3]</sup> die interessanten neuen Organogalliumverbindungen 1-4 mit intramolekularer Basenstabilisierung erhalten.

1-4 sind farblose Feststoffe, die nur langsam von Luftsauerstoff angegriffen werden. Sie lösen sich ausgezeichnet

[\*] Prof. Dr. H. Schumann, Dipl.-Chem. U. Hartmann, MSc. A. Dietrich, Prof. Dr. J. Pickardt  
 Institut für Anorganische und Analytische Chemie  
 der Technischen Universität  
 Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Firma Merck, Darmstadt, gefördert.