

- [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): *LASY-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^[1].

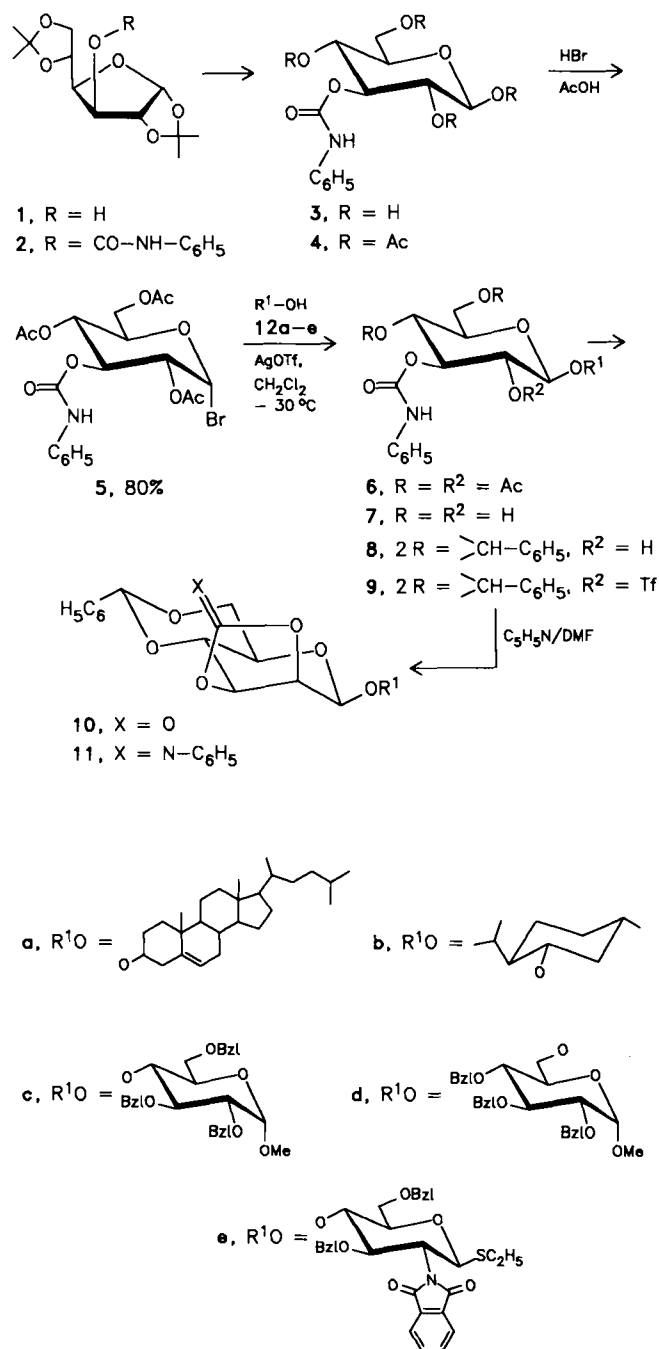
Man β 1-4GlcNAc β 1-4GlcNAc β 1-Asn

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^[2] begünstigen. Die bisher beschriebenen β -Mannosid-Synthesen gehen von 2,3-carbonyl^[3], 2-*O*-mesyl^[4] oder benzylgeschützten Mannosyl-Donoren aus, die mit Silbersilicat^[5] oder -zeolith^[6] 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^[2]. Mit 3,6-*O*-benzylgeschützten *N*-Acetylglucosamin-Derivaten entsteht auch nach diesem Verfahren, zum Teil ausschließlich, das α -Mannosid^[7,8]. 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^[9]. Allen diesen Verfahren ist gemeinsam, daß neben den gewünschten β -Mannosiden entweder α -Mannoside^[3,8] oder β -Glucoside^[9] 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^[10,11]. Die S_N2 -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 \rightarrow 2 [12]: H₂C₆-N=C=O; 2 \rightarrow 3: H₂SO₄/H₂O/Dioxan; 3 \rightarrow 4: Ac₂O/Pyridin; 6 \rightarrow 7: K₂CO₃, MeOH; 7 \rightarrow 8: H₂C₆-CH(OMe)₂, HBF₄/Et₂O; 8 \rightarrow 9: (F₃CSO₂)₂O/CH₂Cl₂/Pyridin. - Tf = F₃CSO₂, C₃H₅N = 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^[13] 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 β -Mannosiden **10** über die Inversion von Glucosiden **6** an C-2 nach Schema 1.

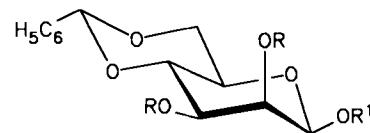
	β -Glucosid [a]		β -Mannosid 10			
	Ausb. [%]	$\delta(\text{C-1})$ [b]	Ausb. [%] [c]	$[\alpha]_D^{25} (c)$ [d]	$\delta(\text{C-1})$ [b]	
6a	40 [c]	99.7	10a	65	- 91.8 (0.5)	94.3
6b	65	98.8	10b	80	- 149.3 (1.0)	92.8
6c	67	100.1	10c	67	- 43.3 (1.0)	95.6
6d	69	100.7	10d	66	- 32.9 (1.0)	94.9
6e	82	100.1	10e	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}C -NMR (CDCl_3). [c] Bezogen auf **8**, das aus dem jeweiligen Glucosid **6** in ca. 75% Ausbeute erhalten wird. [d] In CH_2Cl_2 . [e] Unter Verwendung von Silber-4-hydroxyvalerat [14].

Insbesondere setzt sich der reaktionsträge, für direkte β -Mannosylierungen nicht verwendbare^[7] Acceptor **12e** (mit Benzyl-Schutzgruppen in 3- und 6-Position) mit **5** in 82% Ausbeute zum gewünschten β -Glucosid **6e** um. Zur Umwandlung der β -gluco- **6** in die β -manno-Verbindungen **10/11** werden die *O*-Acetyl-Gruppen mit K_2CO_3 in Methanol entfernt. Im resultierenden Zucker **7** werden die 4- und die 6-Hydroxygruppe als Benzylidenacetal geschützt (\rightarrow **8**). Beide Reaktionen laufen mit 85–90% Ausbeute ab. Die freie 2-Hydroxygruppe der β -Glucoside **8** wird für die Konfigurationsumkehr nun mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid/Pyridin zu den (isolierbaren) Triflaten **9** aktiviert. Sie können direkt durch Erwärmen in Pyridin/Dimethylformamid auf 75°C in die β -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- β -mannosid **10** und geringen Anteilen des entsprechenden Iminocarbonats **11**. Letzteres ist im Falle des β -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 β -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 β -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 β -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 β -Mannoside **10** wird ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch belegt. Bedingt durch die 2,3-Carbonat-Gruppierung zeigen die β -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 ^1H -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- β -mannosid **13b**, dessen C-1-Signal und insbesondere dessen C-1/H-1-Kopplung die β -Mannosid-Struktur belegen. Auch $J_{1,2} (\approx 1 \text{ Hz})$ im ^1H -NMR-Spektrum von **13b** hat den für β -Mannoside typischen kleinen Wert.



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

Die Reaktionsfolge nach Schema 1 ermöglicht es somit, die schwierig herzustellende β -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. Leubhn, *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. Leubhn, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1047.
- [8] T. Ogawa, T. Kitajima, T. Nukada, *Carbohydr. Res.* **123** (1983) C 5.
- [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^[1]. In diesem Zusammenhang haben wir durch Umsetzung von Dimethylgalliumchlorid mit 3-Dimethylamino- oder 3-Diethylaminopropyllithium^[2], von Methylgalliumdichlorid mit 3,3'-Methyliminobis(propylmagnesiumchlorid) oder von Galliumtrichlorid mit 3,3',3''-Nitrilotris(propylmagnesiumchlorid)^[3] die interessanten neuen Organogalliumverbindungen **1–4** mit intramolekularer Basenstabilisierung erhalten.

1–4 sind farblose Feststoffe, die nur langsam von Luft-sauerstoff 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.