

- [13] J. Szejtli, A. Lipták, I. Jodál, P. Fügedi, P. Nánási, A. Neszmélyi, *Starch/Stärke* 32 (1980) 165.
- [14] Die Bestimmung von K_a über die Verschiebung des Signals von H-3 in DM β CD ergab einen Wert von $3055 \text{ mol}^{-1} \text{ kg}$; über das PMe₃-Signal von 1 erhielten wir einen Wert von $3270 \text{ mol}^{-1} \text{ kg}$.
- [15] Die Bestimmung von K_a über die Verschiebung des Signals von H-3 in DM β CD ergab einen Wert von $2270 \text{ mol}^{-1} \text{ kg}$; bei Verwendung des Signals der CH₂-Gruppe des PEt₃-Liganden von 2 erhielten wir einen Wert von $4110 \text{ mol}^{-1} \text{ kg}$.
- [16] Der Komplex 2 bildet mit α CD und DM α CD in D₂O keine Addukte.
- [17] Die Fast-Atom-Bombardment(FAB)-Massenspektrometrie hat sich als bequemes Mittel zur Untersuchung der Adduktbildung zwischen methylierten Cyclodextrinen und neutralen organischen Molekülen, organischen Ammoniumsalzen sowie metallorganischen Kationen und Neutralkomplexen erwiesen (P. R. Ashton, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2103). Eine FAB-MS-Analyse der Mischungen von DM β CD mit den Phosphanplatin-Komplexen 1 und 2 führte in erster Linie zu Peaks, die den Molekülmassen von [DM β CD-„PtPR₃“] entsprechen, d.h. die Adduktbildung verläuft unter Eliminierung eines Ammin- und zweier Chlorid-Liganden. Das Massenspektrum einer Mischung von DM β CD mit *trans*-[Pt(PMe₃)₂Cl₂] weist hingegen einen Peak auf, der auf den Verlust eines Chlorid-Liganden hinweist, sowie einen Peak, der der Molekülmasse des 1:1-Addukts [DM β CD-*trans*-[Pt(PMe₃)₂Cl₂]] entspricht.

Eine synthetische, heparin-ähnliche Verbindung, die Antithrombin III aktiviert, obwohl sie ein offenketiges Fragment an Stelle der α -L-Idopyranuronsäure enthält**

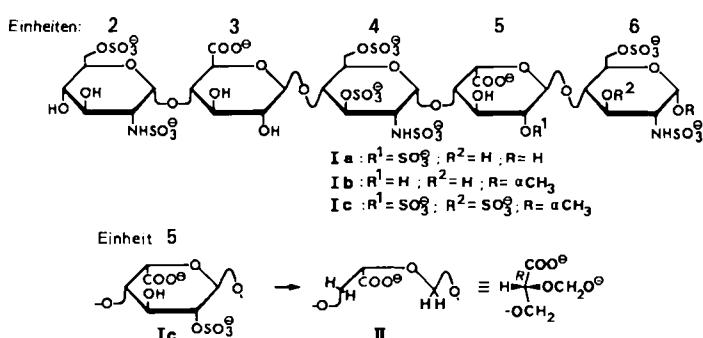
Von Constant A. A. van Boeckel*, Jan E. M. Basten,
Hans Lucas und Sjoerd F. van Aelst

Das synthetisch zugängliche^[1], sulfatierte Pentasaccharid **Ia** (Schema 1) ist das Fragment des Anticoagulans Heparin, an das Antithrombin III (AT-III) bindet. **Ia** katalysiert die AT-III-vermittelte Desaktivierung des Coagulationsfaktors Xa (Anti-Xa-Aktivität in einem amidolytischen Assay = 590 U/mg), jedoch nicht die von Thrombin. Kürzlich wurde gezeigt^[2,5], daß nahezu alle geladenen Gruppen des Heparinfragments **Ia** an der AT-III-Aktivierung beteiligt sind. Das synthetische Analogon **Ic** mit einer zusätzlichen 3-O-Sulfatgruppe an der Einheit 6 hat sogar eine höhere Aktivität (Anti-Xa-Aktivität = 1270 U/mg) als das natürliche Fragment^[3].

Der seltene, flexible Zucker α -L-Iduronsäure (Einheit 5) spielt in der Verbindung **Ia** eine besondere Rolle^[4]. Beispielsweise ist die Carboxygruppe der α -L-Idopyranuronsäure von **Ia** für die AT-III-Aktivierung von entscheidender Bedeutung^[5], und durch die Entfernung der 2-O-Sulfatgruppe (Schema 1, Verbindung **Ib**) sinkt die Aktivität auf ein Viertel der ursprünglichen^[2b]. Damit ergibt sich die Frage, ob die α -L-Idopyranuronsäure für die biologische Aktivität des Heparinfragments unentbehrlich ist. Um diese Frage zu beantworten, synthetisierten wir das offenkettige Analogon **II** (Schema 1 unten), in dem die α -L-Iduronsäure (Einheit 5) durch eine (R)-Glycerinsäure-2-O-CH₂-Einheit (2,3-*sec*-2,3-di-*nor*- α -L-Iduronsäure) ersetzt ist. Zusätzlich enthält **II** eine 3-O-Sulfatgruppe an der Einheit 6, um den Aktivitätsverlust durch die entfernte 2-O-Sulfatgruppe der Einheit 5 zu kompensieren (siehe oben).

Ein Hauptziel der Synthese von **II** (Schema 2) war die Herstellung der geschützten und aktivierten (R)-Glycerinsäure **7**, die über eine 2-Oxymethylenfunktion an die (wenig reaktive) 4-Hydroxygruppe von Verbindung **8**^[3a] gekuppelt werden konnte. Weil diese Reaktion formal der Bildung einer Glycosidbindung entspricht, übertrugen wir die Bedingungen der durch BF₃·OEt₂-katalysierten Glycosidierung mit Glycosylfluoriden^[6] auf die Kupplung des (R)-Glycerinsäure-2-O-CH₂F-Derivats **7**. Verbindung **7** stellten wir aus D-Serin 1 über den (R)-Glycerinsäuremethyl-ester **2** her^[7]. Wir schützten die primäre Hydroxygruppe von **2** selektiv mit dem DMT-Rest^[1], um anschließend die sekundäre Hydroxygruppe zu methoxymethylieren. Die in hoher Ausbeute erhaltene Verbindung **3** ergab nach milder Säurebehandlung **4**, das wir in zwei Stufen zu **5** allylierten (Gesamtausbeute 58%). Acetylyse von **5** ergab quantitativ **6**, aus dem wir die Schlüsselverbindung **7** in 70% Ausbeute durch Behandlung mit HF/Pyridin^[8] erhielten. Durch Reaktion von **7** mit **8** in Gegenwart von BF₃·OEt₂ erhielten wir in 84% Ausbeute das entsprechende Kupplungsprodukt, aus dem wir **9** in 40% Ausbeute durch Abspaltung der Allylschutzgruppe mit PdCl₂ freisetzen. Das Aglycon **9** wurde stereoselektiv mit dem bekannten Glycon **10**^[1c] in 65% Ausbeute mit HgBr₂/Hg(CN)₂ als Promotor verknüpft. Vom α -Produkt **12a** spalteten wir die Lävulinsäuregruppe ab und kuppelten dann mit dem Monosaccharid **11**^[9] zum völlig geschützten Analogon eines Pentasaccharids **13** in 50% Ausbeute. Verbindung **13** wurde in die gewünschte Substanz **II**^[10] in 22% Ausbeute durch folgende, bekannte^[1, 2c, 3a, 5] Reaktionssequenz überführt: 1. NaOH; 2. Me₃N·SO₃, DMF; 3. H₂/Pd; 4. Pyridin·SO₃, H₂O; Gelpermeationschromatographie.

II zeigte eine hervorragende AT-III-vermittelte Anti-Xa-Aktivität (150 U/mg). Die biologische Aktivität des heparin-artigen Fragments bleibt also erhalten, wenn man den komplex gebauten Zucker α -L-Iduronsäure durch eine lineare Kette mit einer korrekt orientierten Carboxygruppe ersetzt. Eine vorläufige Konformationsanalyse zeigte, daß die konformative Beweglichkeit des linearen Teils von **II** stark eingeschränkt ist. Aus vicinalen ¹H-¹H-Kopplungskonstanten und aus Kern-Overhauser-Enhancement-Daten von **II** geht hervor, daß die Glycerinsäure-Einheit eine Konformation bevorzugt, die der Rückseite (O-4, C-4, C-5, O) der α -L-Idopyranuronsäure in der ¹C₄-Form entspricht. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte die Einführung ähnlich „offener“ Einheiten in andere biologisch aktive Kohlenhydrate eine breite Anwendung in der Chemie von

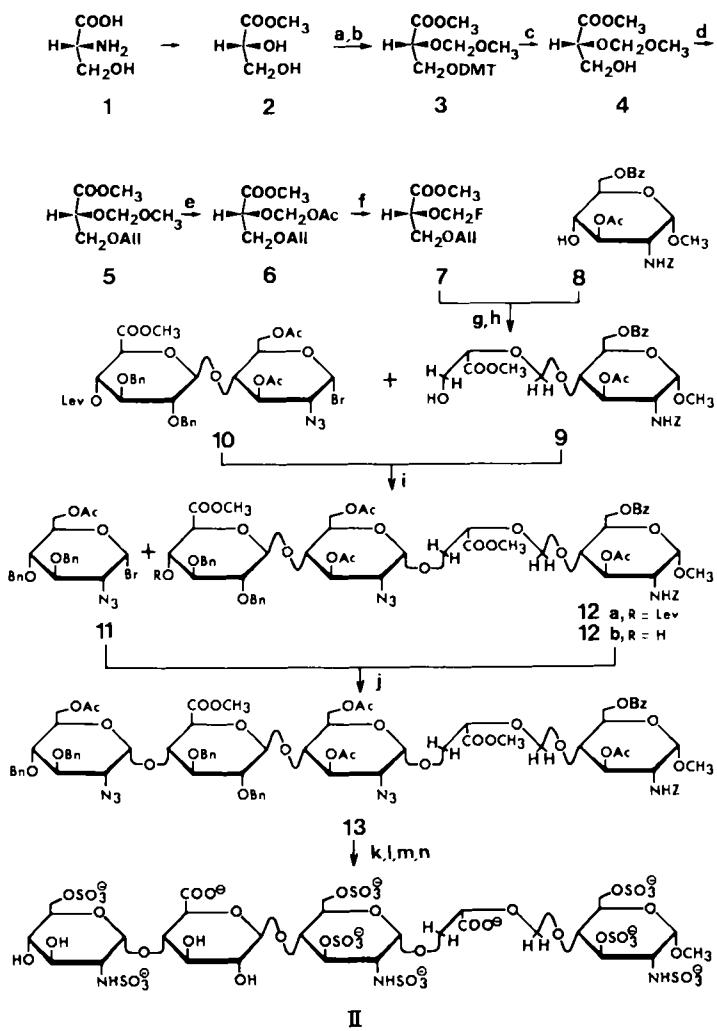


Schema 1. Verbindung **Ia** entspricht der Region des Heparins, die Antithrombin aktiviert. Verbindungen **Ib** und **Ic** sind synthetische Analoga, die weniger reaktiv (**Ib**) bzw. reaktiver (**Ic**) sind als das natürliche Derivat **Ia**. Die Synthese des Analogons **II** wird in dieser Mitteilung beschrieben. In **Ic** wurde die α -L-Iduronsäure (Einheit 5) durch einen (R)-Glycerinsäure-OCH₂-Rest ersetzt.

[*] Dr. C. A. A. van Boeckel, J. E. M. Basten, H. Lucas, S. F. van Aelst
Organon International B.V.
Scientific Development Group
Postfach 20, NL-5340 BH Oss (Niederlande)

[**] Dr. J.-R. Mellema und Herrn G. N. Wagenaars danken wir für das ¹H-NMR-Spektrum von **II**, Drs. R. Gebhard für die Hilfe bei der Synthese, Herrn T. G. van Dinther für die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivitäten und Dr. H. C. J. Ottenheim für hilfreiche Diskussionen.

[*] Abkürzungen: DMT = 4,4'-Dimethoxytrityl; All = Allyl; Lev = Lävulinoxy; Ac = Acetyl; Bz = Benzoyl; Bn = Benzyl; THF = Tetrahydrofuran; DMF = N,N-Dimethylformamid; MS = Molekularsieb.



Schema 2. a) DMT-Cl, THF/Pyridin, -5°C , 2 h (90%); b) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, Ethyldiisopropylamin, 40°C , 20 h (89%); c) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, RT, 2 h (89%); d) Allyloxycarbonyl-chlorid, Pyridin/CH₃CN, -35°C , 2 h (79%); Pd(Ph₃P)₄, Dioxan, 100°C , 0.5 h (82%); e) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}/\text{AcOH}$, RT, 2 h (99%); f) 70% HF/Pyridin, 0°C , 1 h (70%); g) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -20°C , 1 h (84%); h) PdCl_2 , AcOH/AcONa , 16 h, RT (40%); i) $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{HgBr}_2$, CH_2Cl_2 , MS 4 Å, 40 h, RT (65%); j) AgSO_3CF_3 , MS 4 Å, 2,6-Di-tert-butylpyridin, CH_2Cl_2 , -55°C , 2 h (50%); k) NaOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$, RT, 16 h (78%); l) $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{SO}_3$, DMF, 50°C , 24 h (58%); m) H_2 , Pd/C, $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, RT (90%); n) Pyridin-SO₃/Na₂CO₃/H₂O, RT (55%).

Glykonjugaten finden. Diesem Zweck kann die hier beschriebene Methode zur Einführung asymmetrisch substituierter $-\text{OCH}_2\text{O}-$ -Acetalfunktionen dienen.

Eingegangen am 5. Mai 1988 [Z 2745]

- [1] a) J. Choay, M. Petitou, J. C. Lormeau, P. Sinaÿ, B. Casu, G. Gatti, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **116** (1983) 492; b) P. Sinaÿ, J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri, *Carbohydr. Res.* **132** (1984) C 5; c) C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, J. N. Vos, A. J. M. de Jong, S. F. van Aelst, R. H. van den Bosch, J. M. R. Mertens, F. A. van der Vlugt, *J. Carbohydr. Chem.* **4** (1985) 293; d) Y. Ichikawa, R. Monden, H. Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 611.
- [2] a) M. Petitou, *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* **26** (1984) 221; b) M. Petitou, J. C. Lormeau, J. Choay, *Thromb. Haemostasis* **58** (1987) 7; c) T. Beetz, C. A. A. van Boeckel, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 5889.
- [3] a) C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, S. F. van Aelst, *Tetrahedron Lett.* **28** (1988) 803; b) C. A. A. van Boeckel, S. F. van Aelst, T. Beetz, D. G. Meuleman, T. G. van Dinther, H. C. T. Moelker, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1988**, im Druck.
- [4] a) D. R. Ferro, A. Provasoli, M. Ragazzi, G. Torri, B. Casu, G. Gatti, J.-C. Jacquinet, P. Sinaÿ, M. Petitou, J. Choay, *J. Am. Chem. Soc.* **108**

(1986) 6773; b) C. A. A. van Boeckel, S. F. van Aelst, G. N. Wagenaars, J.-R. Mellema, H. Paulsen, T. Peters, A. Pollex, V. Sinnwell, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **106** (1987) 19; c) H. Paulsen, A. Pollex, V. Sinnwell, C. A. A. van Boeckel, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 411.

- [5] a) C. A. A. van Boeckel, H. Lucas, S. F. van Aelst, M. W. P. van den Nieuwenhof, G. N. Wagenaars, J.-R. Mellema, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **107** (1987) 581; b) S. F. van Aelst, C. A. A. van Boeckel, *ibid.* **106** (1987) 593.

- [6] K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1155.
- [7] C. M. Lok, J. P. Ward, D. A. van Dorp, *Chem. Phys. Lipids* **16** (1976) 115.

- [8] M. Hayashi, S. Hashimoto, R. Noyori, *Chem. Lett.* **1984**, 1747.

- [9] H. Paulsen, W. Stenzel, *Chem. Ber.* **111** (1978) 2334.

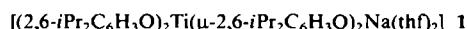
- [10] ¹H-NMR-Daten (360 MHz, D_2O , HOD als Referenzsignal). Die ¹H-NMR-Signale von **II** konnten durch 2D-COSY-NMR-Spektren vollständig zugeordnet werden. Die folgenden Resonanzsignale sind wichtig: Einheit 6: 5.03 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 3.48 (dd, $J=3.6, 9.4$ Hz, 1H, H-2), 4.45 (dd, $J=9.4, 9.9$ Hz, 1H, H-3), 3.42 (s, 3H, OCH₃); Einheit 5: 4.91, 5.11 (AB, $J=7.5$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.85, 4.12 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}$), 4.41 (t, $J=2.4$ Hz, 1H, CHCOO⁰); Einheit 4: 5.12 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 3.42 (dd, $J=3.6, 9.4$ Hz, 1H, H-2), 4.37 (dd, $J=9.4, 9.9$ Hz, 1H, H-3); Einheit 3: 4.61 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, H-1); Einheit 2: 5.61 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 3.25 (dd, $J=3.6, 9.4$ Hz, 1H, H-2), 3.62 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, H-3), 3.56 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, H-4); $[\alpha]_D^{20} = +92.7$ ($c=0.91$, H₂O).

Synthese und Struktur von $[\text{NaTi}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O})_4(\text{py})_2]$: Eine dimere Verbindung mit einer neuartigen Phenoxidbrücke**

Von Loren D. Durfee, Phillip E. Fanwick und Ian P. Rothwell*

In den letzten Jahren ist das Interesse an Struktur und Bindung bei Hauptgruppenelement-Verbindungen wieder aufgelebt^[1]. Bei den Alkalimetall-Verbindungen untersucht man vor allem die Bedeutung von π -Bindungen zwischen Metallatom und organischem Fragment^[2]. Bei unseren Studien zur Chemie der Natriumamalgam-Reduktion von Titan(IV)-aryloxiden^[3] haben wir ein ungewöhnliches Doppelsalz von Natrium und Titan isoliert, das aus einer dimeren Einheit besteht, die durch eine einzigartige Natriumphenoxid-Brücke zusammengehalten wird.

Die Reduktion der Tetraaryloxide $\text{Ti}(\text{OR})_4$, $\text{R} = 2,6\text{-iPr}_2\text{C}_6\text{H}_3$ oder $2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, mit Na/Hg (1 Äquiv.) in THF ergibt blaugrüne Produkte, die sowohl Natrium als auch Titan enthalten. Im Falle des sterisch anspruchsvolleren 2,6-Diisopropylphenoxids wurde die Verbindung



erhalten und strukturell charakterisiert^[3]. Das weniger voluminöse 2,6-Dimethylphenoxid ergibt ein schwieriger zu charakterisierendes Produkt. Versuche zur Abtrennung des Natriums aus der Verbindung durch Behandlung mit Pyridin schlugen fehl; sie führten zu tiefvioletten Feststoffen^[4], die in Kohlenwasserstoffen nur sehr wenig löslich sind. Nach zahlreichen Versuchen gelang es schließlich, aus heißer Toluollösung Einkristalle von



zu erhalten.

Nach einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse^[5] hat **2** ein pentakoordiniertes Titanzentrum, welches von vier Aryloxid-Sauerstoffatomen und einem Pyridin-Stickstoff-

[*] Prof. I. P. Rothwell, Dr. L. D. Durfee, Dr. P. E. Fanwick
Department of Chemistry, Purdue University
West Lafayette, IN 47907 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der US National Science Foundation gefördert.