

schung mehrmals mit Et₂O, gibt unter kräftigem Rühren verdünnte NH₃-Lösung (25 mL, 25% NH₃:H₂O = 1:4) zu und extrahiert die Mannich-Base *anti*-3 mit CH₂Cl₂ oder Et₂O (3 × 50 mL, je 1 min) [8]. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Na₂SO₄. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ohne zu erwärmen.

Eingegangen am 28. Mai,
veränderte Fassung am 9. Juli 1994 [Z 6977]

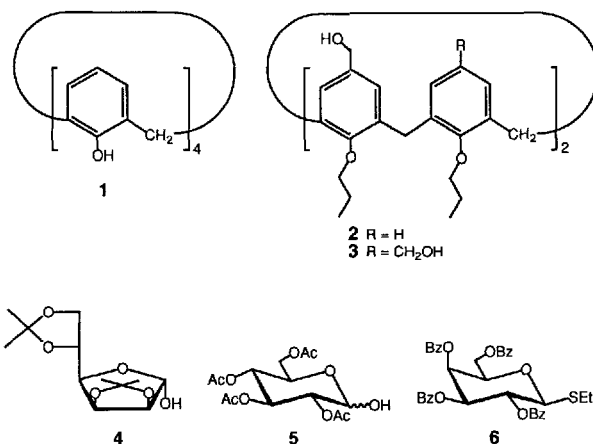
- [1] N. Risch, A. Esser, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 233.
[2] M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, **46**, 1791.
[3] a) J. P. Yardley, H. Fletcher III, P. B. Russel, *Experientia* **1978**, **34**, 1124; b) G. Oszbach, A. Neszmélyi, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 211; c) A. Neszmélyi, H. Lotter, A. Kiss, I. Pelczer, G. Oszbach, *ibid.* **1991**, 917; d) D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1984**, **67**, 1593; e) D. Seebach, M. Schiess, W. B. Schweizer, *Chimia* **1985**, **39**, 272; f) A. R. Katritzky, P. A. Harris, *Tetrahedron* **1990**, **46**, 987; g) E. G. Nolen, A. Allocco, M. Broody, A. Zuppa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 73.
[4] a) H. Böhme, M. Haake, *Adv. Org. Chem.* **1976**, **9**, 107; b) E. F. Kleinman in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), 1. Aufl., Pergamon, Oxford, **1991**, S. 893; c) E. Winterfeldt, *J. Prakt. Chem.* **1994**, **336**, 91; d) U. Westerwelle, N. Risch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, **34**, 1775; e) U. Westerwelle, A. Esser, N. Risch, *Chem. Ber.* **1991**, **124**, 571.
[5] N. Risch, A. Esser, *Z. Naturforsch. B* **1989**, **44**, 208.
[6] J. E. Baldwin in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), 1. Aufl., Pergamon, Oxford, **1991**, S. 63.
[7] R. Fuks, G. S. King, H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **1969**, **81**, 702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, **8**, 675.
[8] Einige Mannich-Basen *anti*-3 neigen im unterschiedlichen Ausmaß dazu, in wäßriger alkalischer Lösung zu zerfallen. Dies ließ sich jedoch bei zügiger Aufarbeitung in jedem Fall fast völlig unterbinden.

Zuckercalixarene: Synthese von Calix[4]arenen mit O-Glycosylsubstituenten am oberen oder unteren Rand**

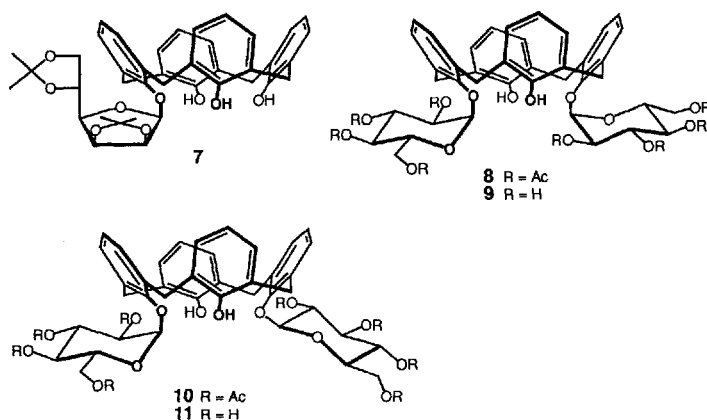
Alberto Marra, Marie-Christine Scherrmann,
Alessandro Dondoni*, Alessandro Casnati, Patrizia Minari und Rocco Ungaro*

Peptid-Kohlenhydrat- und Kohlenhydrat-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen spielen in biologischen Prozessen eine wichtige Rolle^[1]. Um dieses Zusammenwirken besser zu verstehen und biologisch aktive Verbindungen zu entwickeln, die auf molekularem Erkennen basieren^[2], wurden mehrere synthetische Rezeptoren zur spezifischen Erkennung von Peptiden^[3] und Kohlenhydraten^[4–6] getestet. So wurden Resor[4]arene^[4], Cholaphane^[5] und Glycophane^[6] zur Kohlenhydraterkennung verwendet. Die Calixarene^[7] sind eine Klasse makrocyclischer Verbindungen, deren unterschiedliche Größen und Formen vor allem für die Erkennung von Metall-Ionen und apolaren organischen Molekülen genutzt wurden^[8]. Wasserlösliche nicht-ionische Calixarene^[9] sind wegen ihrer potentiellen Eignung als Enzymmimetika und molekulare Rezeptoren in wäßrigen Lösungen hochpolarer organischer Moleküle wie Aminosäuren und Kohlenhydraten von Interesse. Wir beschreiben nun die Synthese und vollständige Charakterisierung wohldefinierter

Zuckercalixarene, die in guten Ausbeuten durch O-Mono- und O-Polyglycosylierung von **1** an den phenolischen Gruppen (unterer Rand) und von **2** und **3** an den Hydroxymethylengruppen (oberer Rand) erhalten wurden. Obwohl sich nur das tetrasubstituierte Derivat **13** als wasserlöslich erwies, sind alle diese O-Glycoside von Interesse, da es die ersten Calixarene sind, die chirale, polyhydroxylierte Gruppen enthalten.



Zunächst wandten wir uns dem Problem zu, den unteren Rand durch eine Mitsunobu-Reaktion an den phenolischen Gruppen zu glycosylieren^[10, 11]. Mit 1.1 Äquivalenten α-D-Mannofuranosediäcetonid **4**^[12] reagierte Calix[4]aren **1** unter Standard-Mitsunobu-Bedingungen (1.5 Äquivalente Diethylazodicarboxylat (DEAD) und PPh₃, Toluol, 70 °C, 30 min) zum Monoglycosidaddukt **7**, das durch Flash-Chromatographie an Kieselgel in 71 % Ausbeute isoliert werden konnte. Die Verwen-



dung von 4.4 Äquivalenten **4** und schärferen Bedingungen (Toluol unter Rückfluß, 3 h) ergab eine komplexe Mischung von Verbindungen, die weder Mono- noch Bisglycoside enthielt. Ein Beleg für die β-glycosidische Bindung^[13] in **7** ist der *J*_{1,2}-Wert von 3.0 Hz im ¹H-NMR-Spektrum (Tabelle 1), und die cone-Konformation des Makrocyclus folgt aus den chemischen Verschiebungen und dem Multiplizitätsmuster der Protonensignale^[7, 14] sowie aus den chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome^[15] der Methylenbrücken. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppen am Zuckercalixaren **7** konnte nicht erreicht werden, da nur Monodesacetonisierung (4:1 AcOH:H₂O, Raumtemperatur, 6 h; Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, 90 °C, 1 h) oder erhebliche Zersetzung (4:1 AcOH:H₂O, 100 °C, 30 min) eintrat.

[*] Prof. A. Dondoni, Dr. A. Marra, Dr. M.-C. Scherrmann
Dipartimento di Chimica, Università di Ferrara
Via L. Borsari 46, I-44100 Ferrara (Italien)
Telefax: Int. + 532/240709

Prof. R. Ungaro, Dr. A. Casnati, Dr. P. Minari
Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Università di Parma
Viale delle Scienze, I-43100 Parma (Italien)
Telefax: Int. + 521/905472

[**] Wir danken Dr. M. Hamdan, Glaxo Research Center, Verona (Italien), für die massenspektrometrischen Bestimmungen.

Tabelle 1. Physikalische Daten von **2**, **3** und **7–13** [a].

2: Schmp. 199–200 °C (aus Hexan); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.92 (d, 4H, J = 7.4 Hz; Ar), 6.78 (t, 2H, J = 7.4 Hz; Ar), 6.37 (s, 4H; Ar), 4.45, 3.14 (2 d, 8H, J = 13.2 Hz; 4 ArCH_2Ar), 4.16 (s, 4H; 2 CH_2OH), 3.97, 3.73 (2 t, 8H, J = 7.9 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.00–1.86 (m, 8H; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.05, 0.93 (2 t, 12H, J = 7.4 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); CI-MS (CH_4): m/z : 652.6 [M^+]

3: Schmp. 271–272 °C (aus CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.69 (s, 8H; Ar), 4.42, 3.15 (2 d, 8H, J = 13.0 Hz; 4 ArCH_2Ar), 4.34 (s, 8H; 4 CH_2OH), 3.84 (t, 8H, J = 7.5 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.94 (ψ -sext, 8H, J = 7.5 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.99 (t, 12H, J = 7.5 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); CI-MS (CH_4): m/z : 712.6 [M^+]

7: [α] $^{20}_D$ = –43 (c = 1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.91, 9.42, 8.65 (3 s, 3H; 3 OH), 7.20 (dd, 1H, J = 1.6, 7.5 Hz; Ar), 7.08–6.91 (m, 8H; Ar), 6.68, 6.67, 6.61 (3 t, 3H, J = 7.5 Hz; Ar), 5.38–5.33 (m, 2H; H-1, H-2), 4.90–4.85 (m, 1H; H-3), 4.65 (d, 1H, J = 13.8 Hz; H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.56 (d, 1H, J = 13.0 Hz; H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.55 (dt, 1H, $J_{4,5}$ = 6.3, $J_{5,6}$ = 5.8 Hz; H-5), 4.34 (d, 1H, J = 13.4 Hz; H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.23 (d, 1H, J = 13.7 Hz; H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.14 (d, 2H; 2H-6), 3.68 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 3.8 Hz; H-4), 3.47, 3.46, 3.43, 3.39 (4 d, 4H; H_{ax} von ArCH_2Ar), 1.84, 1.57, 1.43, 1.39 (4 s, 12H; 4 CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, ausgewählte Daten): δ = 5.50 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.0 Hz; H-1), 5.26 (dd, 1H; $J_{2,3}$ = 5.6 Hz; H-2); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 151.1, 150.8, 150.3, 149.4, 134.9, 134.7, 130.0–126.7, 121.5, 121.4, 120.9 (Ar), 113.4, 109.1 (2 O-C-O Acetonid), 106.4 (C-1), 79.1 (C-2), 78.5 (C-3), 76.9 (C-4), 73.2 (C-5), 66.4 (C-6), 32.0, 31.8 (2 C), 30.9 (4 ArCH_2Ar), 26.7, 25.3 (2 C), 24.2 (4 CH_3); FAB-MS: m/z : 667 [M^+ + H]

8: Schmp. 223 °C (aus Et_2O); [α] $^{20}_D$ = +95 (c = 0.9, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.16–7.09 (m, 4H; Ar), 6.79 (t, 2H, J = 7.5 Hz; Ar), 6.70–6.63 (m, 4H; Ar), 6.59 (t, 2H, J = 7.5 Hz; Ar), 5.85 (dd, 2H, $J_{2,3}$ = 10.3, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz; 2H-3), 5.49 (d, 2H, $J_{1,2}$ = 3.7 Hz; 2H-1), 5.40 (s, 2H; 2 OH), 5.26 (dd, 2H, $J_{4,5}$ = 10.4 Hz; 2H-4), 5.20 (dd, 2H; 2H-2), 4.70 (ddd, 2H, $J_{5,6a}$ = 4.8, $J_{5,6b}$ = 2.0 Hz; 2H-5), 4.54 (d, 4H, J = 14.0 Hz, 4 H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.49 (dd, 2H, $J_{6a,6b}$ = 12.4 Hz; 2H-6a), 4.14 (dd, 2H; 2H-6b), 3.40 (d, 4H; H_{ax} von ArCH_2Ar), 2.08, 2.04, 2.02, 1.88 (4 s, 24H; 8 CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 170.9 (2 C), 170.1 (4 C), 169.9 (2 C) (CH_3CO), 152.7, 151.9, 131.6–119.7 (Ar), 100.6 (2 C-1), 71.3 (2 C-2), 70.1 (2 C-3), 69.9 (2 C-5), 67.0 (2 C-4), 61.7 (2 C-6), 31.3 (2 ArCH_2Ar), 30.8 (2 ArCH_2Ar), 20.5–20.2 (8 CH_3CO); FAB-MS: m/z : 1086 [M^+ + H]

9: Schmp. 194–197 °C (aus MeOH/AcOEt); [α] $^{20}_D$ = +143 (c = 0.8, CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 7.15–7.09, 7.01–6.96 (2 m, 8H; Ar), 6.76, 6.68 (2 t, 4H, J = 7.5 Hz; Ar), 5.46 (d, 2H, $J_{1,2}$ = 3.9 Hz; 2H-1), 5.05, 3.41 (2 d, 4H, J = 13.5 Hz; 2 ArCH_2Ar), 4.72, 3.40 (2 d, 4H, J = 13.0 Hz; 2 ArCH_2Ar), 4.53 (ddd, 2H, $J_{4,5}$ = 9.9, $J_{5,6a}$ = $J_{5,6b}$ = 3.3 Hz; 2H-5), 4.29 (dd, 2H, $J_{2,3}$ = 9.9, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz; 2H-3), 3.94–3.87 (m, 4H; 4H-6), 3.84 (dd, 2H; 2H-2), 3.62 (dd, 2H; 2H-4)

10: Schmp. 242–244 °C (aus Et_2O); [α] $^{20}_D$ = +29 (c = 0.9, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.17–7.04, 6.82–6.50 (2 m, 12H; Ar), 5.88 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 10.5, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz; H-3a), 5.70, 5.28 (2 s, 2H; 2 OH), 5.55 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 8.2, $J_{2,3}$ = 9.4 Hz; 2H-2), 5.42 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz; H-1a), 5.34 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 9.5 Hz; H-3b), 5.30 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 10.6 Hz; H-4a), 5.26 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 9.8 Hz; H-4b),

5.14 (dd, 1H; H-2a), 5.07 (ddd, 1H, $J_{5,6a}$ = 3.8, $J_{5,6b}$ = 1.6 Hz; H-5a), 4.87 (d, 1H; H-1b), 4.70–4.61 (m, 3H; H-6a, 2 H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.49 (d, 1H, J = 14.5 Hz; H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.40 (d, 1H, J = 13.2 Hz; H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.33 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ = 12.6 Hz; H-6b), 4.25 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 4.4, $J_{6a,6b}$ = 12.4 Hz; H-6a), 4.11 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ = 2.5 Hz; H-6b), 3.60 (ddd, 1H; H-5b), 3.39–3.28 (m, 4H; 4 H_{ax} von ArCH_2Ar), 2.14, 2.04, 1.86 (3 s, 24H; 8 CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 171.1, 170.7, 170.4, 170.2, 169.8, 169.7, 169.5, 169.3 (8 CH_3CO), 153.0, 152.9, 152.6, 149.1, 134.4–119.2 (Ar), 103.4 (C-1b), 101.0 (C-1a), 72.6 (C-3b), 72.0 (C-5b), 71.9 (C-2a), 70.6 (C-2b), 70.1 (C-3a), 69.4 (C-5a), 68.4 (C-4b), 68.0 (C-4a), 62.0 (C-6a), 61.3 (C-6b), 31.6, 31.3, 31.0, 30.3 (4 ArCH_2Ar), 20.6–20.1 (8 CH_3CO); FAB-MS: m/z : 1086 [M^+ + H]

11: Schmp. 210–212 °C (aus MeOH/AcOEt); [α] $^{20}_D$ = +29 (c = 0.8, CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 7.18–7.00 (m, 8H; Ar), 6.86, 6.79, 6.69, 6.66 (4 t, 4H, J = 7.5 Hz; Ar), 5.37 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.8 Hz; H-1), 5.17 (d, 1H, J = 13.8 Hz; H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.96 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.8 Hz; H-1b), 4.74 (d, 2H, J = 13.2 Hz; 2 H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.66 (d, 1H, J = 13.4 Hz; H_{ax} von ArCH_2Ar), 4.64 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 9.9, $J_{5,6a}$ = $J_{5,6b}$ = 3.2 Hz; H-5a), 4.24 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 10.0, $J_{3,4}$ = 9.2 Hz; H-3a), 3.96 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 9.2 Hz; H-2b), 3.92 (d, 2H; 2H-6a), 3.89 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 2.3, $J_{6a,6b}$ = 11.9 Hz; H-6a), 3.82 (dd, 1H, H-2a), 3.78 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ = 5.2 Hz; H-6b), 3.67 (dd, 1H; H-4a), 3.66 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 9.0 Hz; H-3b), 3.60 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 9.3 Hz; H-4b), 3.50–3.36 (m, 4H; 4 H_{ax} von ArCH_2Ar), 3.33 (ddd, 1H; H-5b)

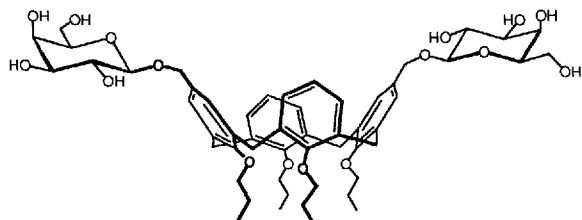
12: Schmp. 227–228 °C (aus $\text{CH}_3\text{OH/H}_2\text{O}$); [α] $^{20}_D$ = –25 (c = 0.9, CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 6.65 (s, 4H; Ar), 6.27–6.16 (m, 6H; Ar), 4.48, 4.20 (2 d, 4H, J = 11.0 Hz; 2 ArCH_2O), 4.24, 2.93 (2 d, 8H, J = 13.3 Hz; 4 ArCH_2Ar), 4.06 (d, 2H, $J_{1,2}$ = 7.7 Hz; 2H-1), 3.71, 3.57 (2 t, 8H, J = 7.5 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.62 (dd, 2H, $J_{3,4}$ = 3.3, $J_{4,5}$ = 0.8 Hz; 2H-4), 3.58 (dd, 2H, $J_{5,6a}$ = 4.6, $J_{6a,6b}$ = 11.3 Hz; 2H-6a), 3.53 (dd, 2H, $J_{5,6b}$ = 5.3 Hz; 2H-6b), 3.35 (dd, 2H, $J_{2,3}$ = 9.6 Hz; 2H-2), 3.29 (ddd, 2H; 2H-5), 3.24 (dd, 2H; 2H-3), 1.82–1.66 (m, 8H; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.85, 0.78 (2 t, 12H, J = 7.4 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ = 158.3, 157.5, 137.0, 136.9, 135.6, 132.2, 130.2, 129.4, 129.3, 123.2 (Ar), 103.7 (2 C-1), 78.0, 77.9 (4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 76.8 (2 C-5), 75.1 (2 C-3), 72.6 (2 C-2), 72.0 (2 ArCH_2O), 70.4 (2 C-4), 62.6 (2 C-6), 31.9 (4 ArCH_2Ar), 24.5, 24.3 (4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 11.0, 10.6 (4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); FAB-MS: m/z : 1000 [M^+ + K]

13: [α] $^{20}_D$ = –33 (c = 0.4, CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 6.50 (s, 8H; Ar), 4.35, 4.13 (2 d, 8H, J = 11.3 Hz; 4 ArCH_2O), 4.24, 2.94 (2 d, 8H, J = 11.3 Hz; 4 ArCH_2Ar), 4.01 (d, 4H, $J_{1,2}$ = 7.5 Hz; 4H-1), 3.64 (t, 8H, J = 7.4 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.61 (dd, 4H, $J_{3,4}$ = 3.3, $J_{4,5}$ = 0.7 Hz; 4H-4), 3.59 (dd, 4H, $J_{5,6a}$ = 7.0, $J_{6a,6b}$ = 11.4 Hz; 4H-6a), 3.52 (dd, 4H, $J_{5,6b}$ = 5.3 Hz; 4H-6b), 3.34 (dd, 4H, $J_{2,3}$ = 9.7 Hz; 4H-2), 3.27 (ddd, 4H; 4H-5), 3.26 (dd, 4H; 4H-3), 1.80–1.68 (m, 8H; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.82 (t, 12H, J = 7.5 Hz; 4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ = 157.8, 136.2, 132.2, 130.2, 130.1 (Ar), 103.3 (4 C-1), 78.0 (4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 76.8 (4 C-5), 75.0 (4 C-3), 72.5 (4 C-2), 71.7 (4 ArCH_2O), 70.4 (4 C-4), 62.6 (4 C-6), 31.9 (4 ArCH_2Ar), 24.4 (4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 10.8 (4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); FAB-MS: m/z : 1384 [M^+ + K]

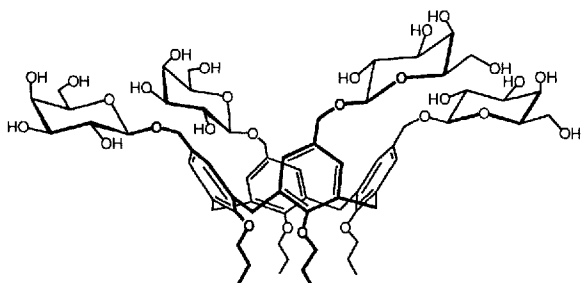
[a] 300 MHz- ^1H - und 75 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren.

Die einstündige Mitsunobu-Glycosylierung von **1** mit 2.2 Äquivalenten Tetraacetyl- α,β -D-glucopyranose **5**^[16] in Toluol bei Raumtemperatur lieferte – nach Flash-Chromatographie (4:1 Diethylether:Cyclohexan) – eine etwa 1:1-Mischung aus α,α -**8** und α,β -Bisglucosid **10** zusammen mit mehreren Nebenprodukten in einer Gesamtausbeute von 50%^[17]. Trennung durch HPLC (Kieselgel, 6 μm , 60 Å; 72:28 Cyclohexan:Ethylacetat; Detektion bei 280 nm) und Kristallisation aus Diethylether führte zu den Bisaddukten in reiner Form (jeweils 15%). Aus den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren dieser Verbindungen folgen eindeutig die Konfiguration der anomeren C-Atome und die cone-Konformation^[7] des Makrocyclus. Darüber hinaus wurde das 1,3-Substitutionsmuster von **8** durch die Existenz von nur zwei Arten diastereotoper C-Atome für die vier ArCH_2Ar -Methylengruppen im ^{13}C -NMR-Spektrum bewiesen^[18]. Das Substitutionsmuster von **10** konnte nicht auf die gleiche Art abgeleitet werden, da ein α,β -Bisglucosid in seinem NMR-Spektrum in jedem Falle Signale für vier verschiedene Methylengruppen zeigen sollte. Das 1,3-Substitutionsmuster von **10** wurde vielmehr aus dessen Analogie zum Isomer **8** abgeleitet^[19]. **8** und **10** ergaben bei der Desacetylierung mit Natriummethanolat in Methanol die entsprechenden ungeschützten Glucosylcalix[4]arene **9** bzw. **11**, die sich jedoch als wasserunlöslich erwiesen.

Für die O-Glycosylierung des oberen Rands schien uns das symmetrisch Bishydroxymethylen-substituierte Calix[4]aren **2**^[20] geeignet, da seine cone-Struktur durch die vier *O*-Propylgruppen am unteren Rand fixiert ist. Da wir auf eine vollständig stereoselektive Glycosylierung abzielten^[21], wurde darüber hinaus ein Zucker als Glycosyldonor eingesetzt, der eine die Reaktion steuernde Schutzgruppe an C2 besitzt. Das stabile und leicht erhältliche Ethyl-1-thio-tetrazabenzoyl- β -D-galactosid **6**^[22] (2.4 Äquivalente) ließ man 30 min bei Raumtemperatur in Gegenwart von Kupfer(II)-triflat (2.4 Äquivalente), Acetonitril und einem 4 Å-Molekularsieb mit dem Acceptor **2** reagieren^[23]. Nach Abbruch der Reaktion mit Et_3N im Überschuß und Entfernen des Lösungsmittels wurde die Reaktionsmischung über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (1:1 Cyclohexan:Ethylacetat). Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand mit Natriumethanolat in Methanol behandelt und so das rohe β -verknüpfte Galactosylcalixaren **12** erhalten. In reiner Form wurde diese Verbindung (65% Ausbeute bezogen auf **2**) durch Chromatographie an einer Sephadex-LH-20-Säule (1:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH) isoliert. Auf ähnliche Weise wurde das Calixaren **3**^[24] mit vier Hydroxymethylengruppen durch sechs Äquivalente des Donors **6** in das β -verknüpfte Derivat **13** überführt (60% Ausbeute). Anders als das Bisgalactosid **12** löst sich das Tetra-



12



13

galactosid **13** bei Raumtemperatur in Wasser (bis zu 5 mM Lösung).

Wir haben hier also zwei Wege für das Anbringen von Zuckereinheiten an den Rändern von Calix[4]arenen beschrieben. Die resultierenden Zuckercalixarene sollten, genauso wie andere auf diese Art erhaltene Verbindungen, einen Zugang zur molekularen Erkennung polarer chiraler Substrate, speziell von Kohlenhydraten, sowohl in Wasser als auch in organischen Medien eröffnen.

Eingegangen am 30. Juni 1994 [Z 7087]

- [1] R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 347; F. A. Quiocho, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1293; N. Sharon, H. Lis, *Chem. Br.* **1990**, 679.
- [2] *Design and Synthesis of Organic Molecules Based on Molecular Recognition* (Hrsg.: G. van Binst), Springer, Berlin, **1986**; *Host-Guest Molecular Interactions: from Chemistry to Biology* (Ciba Found. Symp. **1991**, 158).
- [3] S. S. Yoon, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 823, zit. Lit.
- [4] Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5397; F. Diederich in *Cyclophanes, Monographs in Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**.
- [5] R.-P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1407.
- [6] J. M. Coterón, C. Vicent, C. Bosso, S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10066.
- [7] C. D. Gutsche in *Calixarenes, Monograph in Supramolecular Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**; *Calixarenes, a Versatile Class of Macrocyclic Compounds* (Hrsg.: J. Vicens, V. Böhrmer), Kluwer, Dordrecht, **1991**.
- [8] S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2409; P. D. Beer, C. A. P. Dickson, N. Fletcher, A. J. Goulden, A. Grieve, J. Hodacova, T. Wear, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 828; L. Zhang, A. Macias, T. Lu, J. I. Gordon, G. W. Gokel, A. E. Kaifer, *ibid.* **1993**, 1017; R. Ungaro, A. Arduini, A. Casnati, O. Ori, A. Pochini, F. Ugozzoli, *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry* (NATO ASI Ser. Ser. C **1994**, 371, 277).
- [9] Y. Shi, Z. Zhang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 375.
- [10] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [11] Über O-Glycosylierungen von Phenolen durch die Mitsunobu-Reaktion wurde berichtet: G. Grynkiewicz, *Carbohydr. Res.* **1977**, 53, c11; A. Lubineau, E. Meyer, P. Place, *ibid.* **1992**, 228, 191.
- [12] O. T. Schmidt, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 318.
- [13] Dies stimmt mit der bekannten Inversion der Konfiguration sekundärer Alkohole in der Mitsunobu-Reaktion überein. Siehe Lit. [10].
- [14] A. Casnati, A. Arduini, E. Ghidini, A. Pochini, R. Ungaro, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2221.
- [15] C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3372.
- [16] Synthese von **5** nach T. Itoh, H. Takamura, K. Watanabe, Y. Araki, Y. Ishido, *Carbohydr. Res.* **1986**, 156, 241.
- [17] Reaktion mit 1,1 Äquivalenten **5** ergab ein 3:1-Gemisch aus α - und β -Monoglucosiden (60%) sowie eine Mischung aus α , α - und α , β -Bisglucosiden (20%).

Ein Versuch, die α - und β -Monoaddukte durch HPLC zu trennen, war nicht erfolgreich.

- [18] Die vier axialen Protonen der Methylenbrücken in **8** sind zufällig isochron, während das desacetylierte Derivat **9** deutlich getrennte Signale lieferte.
- [19] Weder von **10** noch vom desacetylierten Derivat **11** wurden für eine kristallographische Untersuchung geeignete Kristalle erhalten.
- [20] Synthese von **2** aus **1** in 25% Ausbeute nach A. Arduini, A. Casnati, M. Fabbi, P. Minari, A. Pochini, A. R. Sicuri, R. Ungaro, *Supramol. Chem.* **1993**, 1, 235.
- [21] Für Übersichtsartikel zu Glycosylierungen siehe H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 155; K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503.
- [22] Z. Pakulsky, D. Pierozynski, A. Zamojsky, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2975. **6** wurde von uns durch quantitative Perbenzoylierung von Ethyl-1-thio- β -D-galactopyranosid hergestellt.
- [23] Für Übersichtsartikel zu Thioglycosiden siehe P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Löhn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.* **1987**, 4, 97; P. Sinaï, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 519.
- [24] **3** wurde aus **1** durch Formylierung (T. Komori, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1992**, 901) und anschließende Reduktion mit NaBH₄ in Ethanol in einer Gesamtausbeute von 90% hergestellt.

Eine kurze Synthese von [3-¹⁵N]-3'-Azido-3'-desoxythymidin (N3-markiertes AZT) über 3-Nitro-AZT**

Xavier Ariza, Valentí Bou, Jaume Vilarrasa*, Valya Tereshko und J. Lourdes Campos

¹⁵N-markierte Nucleoside sind sehr nützlich, um Erkenntnisse über die Struktur von Nucleinsäuren, über die Bindung von Wirkstoffen und über Nucleinsäure-Protein-Wechselwirkungen zu gewinnen^[1]. Nach ihrem Einbau in DNA- und RNA-Fragmente können die Änderungen der ¹⁵N-H-Bindungen bei der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen oder in Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewichten direkt und elegant ¹H- oder ¹⁵N-NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Unter diesem Aspekt berichten wir hier am Beispiel der Synthese von 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT) **1**, einem weithin bekannten Nucleosid^[2], über eine neue, milde Methode zur N3-Markierung von Thymidinen und Uridinen. Die Vorschrift, die auf das Produkt jeder Pyrimidinnucleotidsynthese angewendet werden kann, beruht auf einer selektiven N-Nitrierung und der Substitution des gebildeten Nitramins durch ¹⁵NH₃^[3].

Zwar ist bekannt, daß Pyrimidinnucleoside je nach Substrat und Reaktionsbedingungen an einem O-Atom des Zuckers und/oder an C5 nitriert werden können^[4], doch wurde bislang nicht über die N-Nitrierung von Pyrimidinen berichtet. Um eine milde N-Nitrierung zu erreichen und die Hydrolyse des Nucleosides und die Abspaltung von Schutzgruppen zu vermeiden, nutzten wir unsere Erfahrungen bei der Nitrierung von Amiden unter milden Bedingungen^[5]. So schützten wir die Hydroxygruppe in AZT **1**^[6] mit einer geeigneten Gruppe und setzten das Produkt **2** mit Salpetersäure-trifluoressigsäure-anhydrid (Nitro-

[*] Prof. J. Vilarrasa, X. Ariza, Dr. V. Bou
Departament de Química Orgànica, Universitat de Barcelona
E-08028 Barcelona (Katalonien, Spanien)
Telefax: Int. + 3/339-7878
Dr. V. Tereshko^[+], Dr. J. L. Campos^[+]
Departament d'Enginyeria Química, Universitat Politècnica
E-08028 Barcelona (Katalonien, Spanien)

[+] Kristallstrukturanalyse

[**] Diese Arbeit wurde von der Dirección General de Investigación Científica y Técnica (Grants PB86-0137 und PB89-0277 an die Universitat de Barcelona sowie Grant PB90-0605 für V. T. und J. L. C.) gefördert; V. B. und X. A. danken dem Ministerio de Educación y Ciencia für Stipendien.