

(6.67);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_5]\text{Py}$ , 300 K):  $\delta = 7.20$  (m, Tol), 7.16 (s, 8H; ArH), 5.28 (d,  $J = 11.6$  Hz, 4H; *endo-CH*<sub>2</sub>), 3.26 (d,  $J = 11.6$  Hz, 4H; *exo-CH*<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H; Tol), 1.16 (s, 36H; *t*Bu), 0.26 (s, 9H; SiMe<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_5]\text{Py}$ , 300 K):  $\delta = 308.1$  (W $\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.57 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Zur Röntgenstrukturanalyse taugliche Kristalle wurden durch Kristallisieren aus THF/Toluol erhalten. Die solvatisierte Verbindung  $\{[\text{calix}[4]\text{aren}]\text{W}\equiv\text{CSiMe}_3\}[\text{Li}(\text{thf})_3]$  **4**, die kein LiCl enthält, konnte isoliert werden.

**5**: BuLi (6.6 mL, 1.65 N Lösung, 10.89 mmol) wurde bei  $-30^\circ\text{C}$  tropfenweise zu einer Suspension von **1** ( $3 \times \text{C}_6\text{H}_6$  (4.08 g, 3.60 mmol) in 80 mL Toluol gegeben. Man ließ die resultierende rote Lösung in 14 h auf Raumtemperatur erwärmen und gab 50 mL THF zu. Alle flüchtigen Stoffe wurden im Vakuum verdampft, und 100 mL Et<sub>2</sub>O wurden zum Rückstand gegeben. Durch Filtration wurde ein weißer, pulverförmiger Feststoff abgetrennt, und zum braunen Filtrat wurden 10 mL THF gegeben. Erneut wurden alle flüchtigen Stoffe im Vakuum entfernt, 30 mL *n*-Hexan zum Rückstand gegeben, und grünliches  $\text{Li}[\text{calix}[4]\text{aren}]\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \cdot \text{LiCl} \cdot 2\text{THF} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$  wurde isoliert und im Vakuum getrocknet (Ausb. 2.2 g, 53%). Elementaranalyse: ber. (gef.): C 64.00 (64.30), H 7.71 (8.13);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_5]\text{Py}$ , 300 K):  $\delta = 7.15$  (s, 8H; ArH), 5.22 (d,  $J = 11.6$  Hz, 4H; *endo-CH*<sub>2</sub>), 4.08 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.62 (m, 8H; thf), 3.23 (d,  $J = 11.6$  Hz, 4H; *endo-CH*<sub>2</sub>), 1.80 (m, 2H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.59 (m, 8H; *t*Bu), 1.46 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.16 (s, 36H; *t*Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_5]\text{Py}$ , 300 K):  $\delta = 276.6$  (W(CPr)),  $J_{\text{CW}} = 278$  Hz, 48.3 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.5 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Protonierung und Deprotonierung von **5**: PyHCl (0.22 g, 1.9 mmol) wurde zu einer Lösung von **5** (2.2 g, 1.9 mmol) in Et<sub>2</sub>O (100 mL) gegeben und die Lösung 2 h gerührt. Ein weißer Feststoff wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und zum Rückstand Pentan gegeben. **6** wurde als brauner Feststoff isoliert und im Vakuum getrocknet (0.97 g, 57%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 K):  $\delta = 10.0$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H; W(CPr)H), 7.07 (s, 8H; ArH), 5.47 (m, 2H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.95 (d,  $J = 12.2$  Hz, 4H; *endo-CH*<sub>2</sub>), 3.24 (d,  $J = 12.2$  Hz, 4H; *exo-CH*<sub>2</sub>), 1.69 (m, 2H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 36H; *t*Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 K):  $\delta = 272$  (W(CPr)H),  $J_{\text{CW}} = 180$ ,  $J_{\text{CH}} = 142$  Hz, 41.6 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.5 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.5 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Setzt man **6** mit einer stöchiometrischen Menge BuLi bei  $-30^\circ\text{C}$  in Toluol um, so erhält man reines **5**, wie  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch festgestellt wurde.

**7**: AgNO<sub>3</sub> (0.3 g, 1.76 mmol) wurde zu einer Lösung von **5** (1.97 g, 1.69 mmol) in THF (100 mL) gegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Alle flüchtigen Stoffe wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) extrahiert. Die entstandene tiefrote Lösung wurde 24 h bei  $-25^\circ\text{C}$  aufbewahrt, wobei 0.5 g (30%) rote, nadelförmige Kristalle von  $\{[\text{calix}[4]\text{aren}]\text{W}\equiv\text{C}(\text{Ag})(n\text{Pr})\}$  erhalten wurden. Elementaranalyse: ber. (gef.): C 58.13 (57.95), H 6.00 (6.03);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_5]\text{Py}$ , 300 K):  $\delta = 7.25$  (s, 8H; ArH), 5.31 (d,  $J = 11.6$  Hz, 4H; *endo-CH*<sub>2</sub>), 4.74 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.35 (d,  $J = 11.6$  Hz, 4H; *exo-CH*<sub>2</sub>), 2.0 (m, 2H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H;  $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.19 (s, 36H; *t*Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_5]\text{Py}$ , 300 K):  $\delta = 272$  (W(CPr)Ag), 50.0 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27.9 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.6 ( $\text{WCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Die Röntgenstrukturanalyse wurde mit aus Pyridin umkristallisiertem **7**(py)<sub>2</sub> durchgeführt.

Eingegangen am 27. Juni,  
ergänzte Fassung am 13. September 1996 [Z 9262]

**Stichworte:** Alkylidine • Calixarene • Wolframverbindungen

- [1] a) H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreissl, R. R. Schrock, U. Schubert, K. Weiss, *Carbyne Complexes*, VCH, Weinheim, 1988; b) W. A. Nugent, J. M. Mayer, *Metal-Ligand Multiple Bonds*, Wiley, New York, 1988; c) A. Mayr, C. M. Bastos, *Prog. Inorg. Chem.* **1992**, 40, 1; d) A. Mayr, H. Hoffmeister, *Adv. Organomet. Chem.* **1991**, 32, 227.
- [2] J. S. Murdzek, R. R. Schrock, *High oxidation State Alkylidyne Complexes*, Kapitel 5 in Lit. [1a], S. 165 ff.
- [3] K. Weiss, *Catalytic Reactions of Carbyne Complexes*, Kapitel 6 in Lit. [1a], S. 206.
- [4] Zur Metallierung von Calix[4]aren siehe: a) S. G. Bott, A. W. Coleman, J. L. Atwood, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 610–611; b) M. M. Olmstead, G. Sigel, H. Hope, X. Xu, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8087–8091; c) G. E. Hofmeister, F. E. Kahn, S. F. Pedersen, *ibid.* **1989**, 111, 2318–2319; d) G. E. Hofmeister, E. Alvarado, J. A. Leary, D. I. Yoon, S. F. Pedersen, *ibid.* **1990**, 112, 8843–8851; e) B. M. Furphy, J. M. Harrowfield, D. L. Kepert, B. W. Skelton, A. H. White, F. R. Wilner, *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 4231–4236.
- [5] a) F. Corazza, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 640–641; b) *ibid.* **1990**, 1083–1084; c) F. Corazza, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 4465–4468; d) J. A. Acho, L. H. Doerrer, S. J. Lippard, *ibid.* **1995**, 34, 2542–2556; e) J. A. Acho, T. Ren, J. W. Yun, S. J. Lippard, *ibid.* **1995**, 34, 5226–5233.
- [6] a) L. Li, M. Hung, Z. Xue, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12746–12750; b) R. R. Schrock, K.-Y. Shih, D. A. Dobbs, W. M. Davis, *ibid.* **1995**, 117, 6609–6610.

- [7] Röntgenstrukturanalyse von **3**:  $\text{C}_{51}\text{H}_{57}\text{W} \cdot 0.5 \text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{MgN}_6 \cdot 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $M_r = 1325.5$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 22.038(3)$ ,  $b = 12.415(2)$ ,  $c = 25.171(3)$  Å,  $\beta = 98.74(1)^\circ$ ,  $V = 6806.9(17)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.293 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $F(000) = 2740$ ,  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71069$  Å),  $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 17.86 \text{ cm}^{-1}$ . Kristallabmessungen  $0.20 \times 0.25 \times 0.38 \text{ mm}^3$ . Die Struktur wurde mit der Schweratommethode gelöst, und alle Nichtwasserstoffatome außer fehlgeordneten wurden anisotrop verfeinert. Das Gastmolekül (Pyridin, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N) und das Solvensmolekül (N<sub>4</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>) wiesen hohen Temperaturfaktoren auf, was auf Fehlordnung schließen ließ. Die beste Anpassung wurde durch Verteilen der Atome auf zwei Positionen, I und II, erhalten, auf denen sie isotrop mit Besetzungszahlen von 0.65 bzw. 0.35 verfeinert werden konnten. Das N-Atom des Pyridin-Gastmoleküls konnte nicht zweifelsfrei von den C-Atomen unterschieden werden. Während der Verfeinerung wurde das fehlgeordnete Pyridin-Solvensmolekül als regelmäßiges Hexagon behandelt. Alle Wasserstoffatome außer denen des fehlgeordneten Pyridinmoleküls, die nicht berücksichtigt wurden, konnten in Differenz-Fourier-Karten lokalisiert und im letzten Verfeinerungsschritt mit festem  $U_{\text{iso}} = 0.08 \text{ Å}^2$  einbezogen werden. Für 7981 bei 295 K auf einem Rigaku-AFC6S-Diffraktometer im Bereich  $6 < 2\theta < 50^\circ$  registrierte unabhängige Reflexe mit  $I > 2\sigma(I)$  war  $R = 0.053$  ( $wR2 = 0.133$ ). Alle Berechnungen wurden auf einem Quansan-PC mit Pentiumprozessor durchgeführt. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur-faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-127“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).
- [8] a) F. A. Cotton, W. Schwotzer, E. S. Shamsoum, *Organometallics* **1984**, 3, 1770; *J. Organomet. Chem.* **1985**, 296, 55; b) U. Schubert, *Solid State Structure of Carbyne Complexes*, Kapitel 2 in Lit. [1a], S. 40.
- [9] A. Zanotti-Gerosa, E. Solari, L. Giannini, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Chem. Commun.* **1996**, 119–120.
- [10] Eine weitergehende Diskussion über die B-Position kann wegen der geringen Besetzung nicht geführt werden. Die kürzesten Abstände sind die zwischen C61A und dem B-Ring des Calixarens, die zwischen 3.54(3) und 3.88(2) Å liegen sowie die zwischen C66A und den Atomen des C-Rings 3.75(3) bis 3.90(2) Å.
- [11] P. Hofmann, *Electronic Structures of Transition Metal Carbyne Complexes*, Kapitel 3 in Lit. [1a], S. 74.
- [12] Siehe Lit. [2], S. 189–190.
- [13] a) G. R. Clark, C. M. Cochrane, K. Marsden, W. R. Roper, L. J. Wright, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 315, 211–230; b) G. R. Clark, C. M. Cochrane, W. R. Roper, L. J. Wright, *ibid.* **1980**, 199, C35–C38.

## Vinylglycoside in der Oligosaccharidsynthese: eine Strategie für die Herstellung von Trisaccharidbibliotheken, basierend auf einer latentaktiven Glycosylierung\*\*

Geert-Jan Boons\*, Barbra Heskamp und Floris Hout

Glycokonjugate sind an einer Vielzahl biologischer Prozesse beteiligt, und (Oligo)saccharide können neue Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe liefern<sup>[1]</sup>. „Verbindungs-bibliotheken“, die mit den Methoden der kombinatorischen Chemie erhalten wurden, haben große Aufmerksamkeit erregt, da aus ihrem Pool neue Leitstrukturen für neue Medikamente stammen können<sup>[2]</sup>. Das Methodenarsenal der kombinatorischen Chemie wurde im wesentlichen für die Herstellung von Peptid- und Nucleinsäurebibliotheken sowie von Bibliotheken kleinerer organischer Moleküle entwickelt<sup>[2]</sup> – nur wenige Arbeiten befassen sich mit kombinatorischer Kohlenhydratchemie<sup>[3,4]</sup>. Die Entwicklung der kombinatorischen Kohlenhydrat-

[\*] Dr. G. J. Boons, Dr. B. Heskamp, F. Hout  
School of Chemistry The University of Birmingham  
Edgbaston, GB-Birmingham B15 2TT (Großbritannien)  
Telefax: Int. +121/414 4403  
E-mail: giboons@chemwww.bham.ac.uk

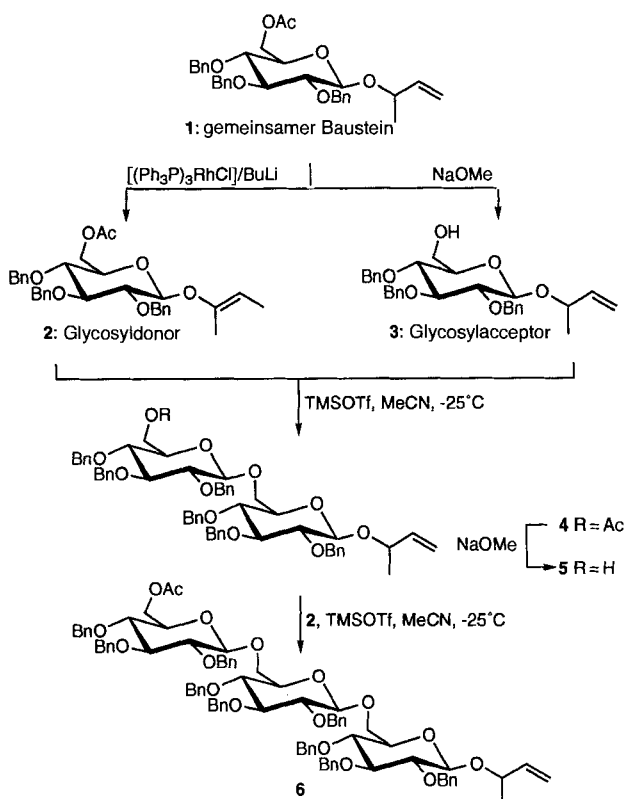
[\*\*] Vinylglycosides in Oligosaccharide Synthesis, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) gefördert.

chemie wird durch eine Reihe von Faktoren kompliziert<sup>[5]</sup>, wobei die Vielzahl an funktionellen Gruppen und das Fehlen einer allgemeinen Methode zur Knüpfung von Glycosidbindungen die wichtigsten sind<sup>[6]</sup>.

Kürzlich wurde eine Strategie zur Herstellung von Saccharidbibliotheken vorgestellt, die auf zufälliger Glycosylierung beruhte<sup>[4]</sup>. Diese Methode vermeidet zwar aufwendige Schutzgruppentechniken, führt jedoch nicht zu definierten Verbindungsbibliotheken. Dadurch könnte die Identifizierung einer aktiven Substanz in einer solchen Bibliothek Probleme bereiten. Der Schlüssel für den erfolgreichen Aufbau einer definierten Kohlenhydratbibliothek ist eine Technik zur schnellen Herstellung von Bausteinen, die dann ihrerseits in kontrollierter und kombinatorischer Weise zusammengefügt werden können<sup>[5]</sup>.

Wir präsentieren hier eine effiziente Methode zur Herstellung von Trisaccharidbibliotheken, die eine bekannte latentaktive Glycosylierung nutzt und die den zuvor beschriebenen Anforderungen genügt<sup>[7]</sup>.

Wie in Schema 1 gezeigt, basiert die Effizienz einer latent-aktiven Glycosylierung auf der Möglichkeit, sowohl einen Glycosyldonor als auch einen Glycosylacceptor aus einem gemeinsa-

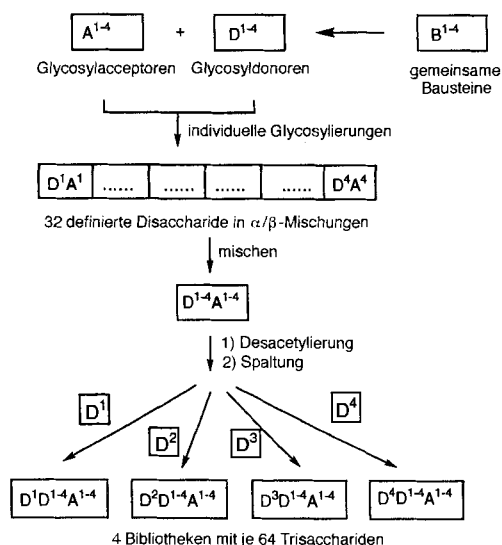


Schema 1. TMSOTf = Me<sub>3</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

men Baustein herzustellen. So ist durch Entfernen der Acetyl-schutzgruppe aus Verbindung 1 der Glycosylacceptor 3 zugänglich, und durch Isomerisierung der anomeren Allylethergruppe von 1 der Vinylglycosyldonor 2. Der Glycosyldonor 2 wurde mit dem Acceptor 3 in Gegenwart von TMSOTf gekuppelt, was in hervorragender Ausbeute zum  $\beta$ -verknüpften Dimer 4 führte (89%,  $\alpha/\beta$ : 1/20). Das Disaccharid 4 kann nun seinerseits durch Entfernen der Acetylschutzgruppe in einen Glycosylacceptor und durch Isomerisierung der Allylethergruppe in einen Glycosyldonor überführt werden. Diese Verbindungen können nun zur Oligosaccharidsynthese eingesetzt werden – beispielsweise

erhält man durch Kupplung der Verbindungen 5 und 2 das Trisaccharid 6.

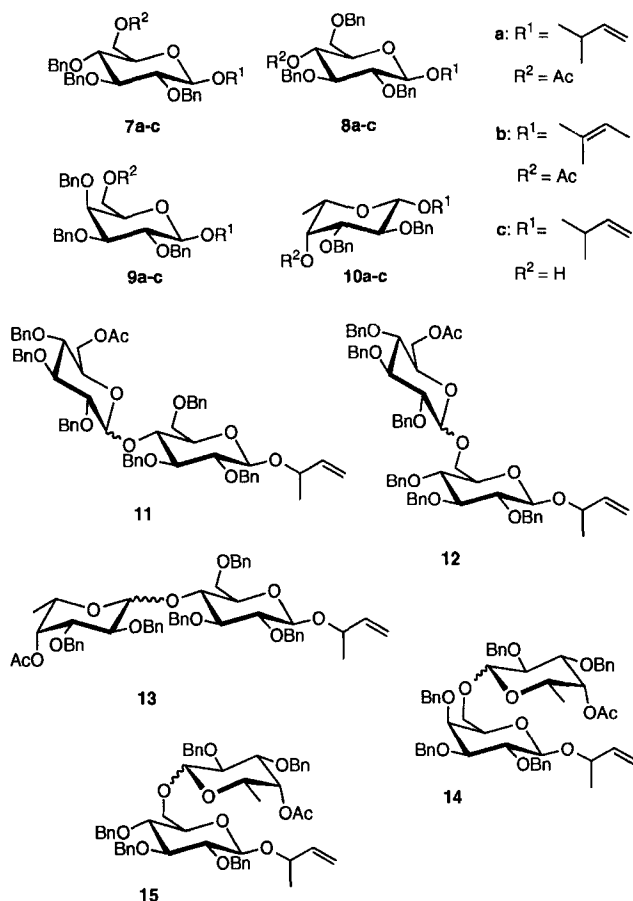
Die Allyl-Vinyl-Glycosylierung faßten wir daher als wirkungsvolle Methode zum Aufbau von Oligosaccharidbibliotheken ins Auge. So lassen sich beispielsweise vier Grundbausteine ( $B^{1\rightarrow4}$ , z. B. 1, vgl. Schema 1 und 2) in je vier Vinylglycosyl-



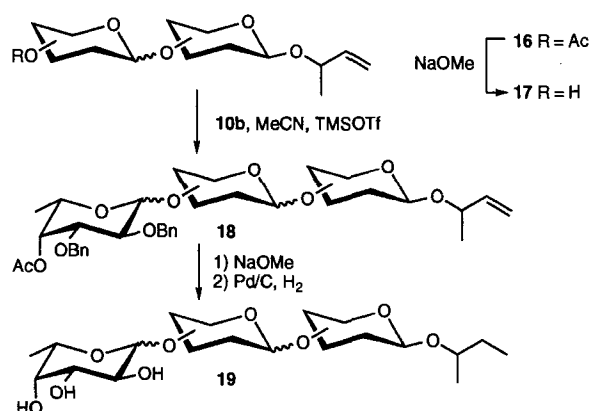
Schema 2.

donoren ( $D^{1\rightarrow4}$ , z. B. 2) und vier Allylglycosylacceptoren ( $A^{1\rightarrow4}$ , z. B. 3) überführen. Jeder Donor kann nun mit jedem Acceptor individuell gekuppelt werden, so daß man schließlich 32 Disaccharide in Form von 16 Anomermischungen<sup>[8]</sup> ( $D^{1\rightarrow4}A^{1\rightarrow4}$ , z. B. 4) erhält, die nun mit gängigen Methoden gereinigt und identifiziert werden können. Anschließend können die Disaccharide gemischt werden; nach Entfernung der Acetylgruppen erhält man eine Mischung von Glycosylacceptoren. Dieser Pool von Verbindungen kann nun aufgeteilt werden, und in anschließenden kombinatorischen Schritten kann jeder Pool von Glycosylacceptoren mit einem bestimmten Glycosyldonor ( $D^{1\rightarrow4}$ ) gekuppelt werden, was schließlich zu vier Bibliotheken von je 64 Trisacchariden führt ( $DD^{1\rightarrow4}A^{1\rightarrow4}$ ,  $D^2D^{1\rightarrow4}A^{1\rightarrow4}$ ,  $D^3D^{1\rightarrow4}A^{1\rightarrow4}$  und  $D^4D^{1\rightarrow4}A^{1\rightarrow4}$ ). Demnach lassen sich in einer minimalen Zahl von Syntheseschritten aus vier analogen Bausteinen 256 Trisaccharide herstellen. Es sollte berücksichtigt werden, daß die Bibliotheken wegen des benötigten Überschusses an Reagenzien anschließend gereinigt werden müssen. Als Methode der Wahl bietet sich die Ausschlußchromatographie an. Sie nutzt den Umstand, daß alle Saccharide der Bibliothek annähernd gleiche Molekulargewichte haben. Die gereinigten Bibliotheken können dann durch eine Kombination aus Massenspektrometrie und Analyse der Monosaccharidzusammensetzung charakterisiert werden<sup>[9, 10]</sup>. Zum Test der hier vorgestellten Methode wurde eine vergleichsweise kleine Bibliothek von 20 Trisacchariden präpariert<sup>[11]</sup>.

Im ersten Schritt wurden die Allyl-Glycosyl-Bausteine 7a und 10a durch Isomerisierung mit  $[(Ph_3P)_3RhCl]/BuLi$  in die Vinylglycosyldonoren 7b bzw. 10b überführt<sup>[12]</sup>. Die Glycosylacceptoren 7c–10c wurden durch Entfernung der Acetylschutzgruppen von den Komponenten 7a–10a erhalten. Anschließend wurden die Disaccharide 11–15 durch Kupplung der entsprechenden Donoren und Acceptoren hergestellt. Die Glycosylierungen fanden bei Raumtemperatur in Acetonitril unter Zugabe katalytischer Mengen TMSOTf statt. Unter diesen



Bedingungen wurde jedes Disaccharid als Mischung von Anomeren ( $\alpha/\beta \approx 1/1$ , Ausbeuten über 70%) erhalten<sup>[8]</sup>. Dann wurden Proben der fünf Disaccharide ( $\alpha/\beta$ -Mischungen) vereinigt (Bibliothek 16), so daß man nach Abspaltung der Acetylschutzgruppen einen Pool von Disaccharidacceptoren erhielt (Bibliothek 17) (Schema 3). Nun wurde der Vinylglycosyldonor **10b**



Schema 3.

auf kombinatorische Art mit dem Acceptorpool **17** gekuppelt, so daß eine voll geschützte Trisaccharidbibliothek von 20 unterschiedlichen Verbindungen entstand (**18**). Die Reaktion fand unter Standardbedingungen mit Glycosyldonor im Überschuß (2 Äquivalente) statt. Das FAB-Massenspektrum (FAB = Fast Atom Bombardment) der Rohmischung zeigte, daß keine Disaccharide mehr vorhanden waren und daß sich Trisaccharide

gebildet hatten<sup>[13]</sup>. Ein hoher Anteil an nichtumgesetztem Donor wurde ebenfalls detektiert. Bibliothek **18** wurde nun mit LH-20-Gelfiltrations-Säulenchromatographie gereinigt; das anschließende FAB-Massenspektrum der entsprechenden Fraktionen zeigte ausschließlich Peaks von Trisacchariden. Schließlich wurde die Bibliothek **19** durch Entfernen der Schutzgruppen durch Basenbehandlung und anschließender Hydrierung über Pd/C erhalten<sup>[14]</sup>. Unter diesen Bedingungen wurden die Allyleinheiten am reduzierenden Ende der Saccharide in Isobutylgruppen umgewandelt. Alternativ können die Allylgruppen auch leicht durch Isomerisierung und säurekatalysierte Spaltung entfernt werden.

Da die Bildung der glycosidischen Bindung nicht in jedem Fall gleichermaßen erfolgreich verläuft, ist eine zusätzliche Qualitätskontrolle nötig. Deshalb wurde die Monosaccharidzusammensetzung analysiert. Dazu wurde eine Probe der Bibliothek bei 100 °C 4 h mit einer 2 M Lösung von Trifluoressigsäure behandelt und die entstandene Mischung aus Monosacchariden mit einem Dionex-HPLC-System mit einer PA1-Trennsäule und einem gepulsten amperometrischen Detektor analysiert<sup>[15]</sup>. Hierbei ergab sich, daß Glucose, Galactose und Fucose annähernd in dem für die Bibliothek berechneten Verhältnis vorlagen<sup>[16]</sup>.

Die hier diskutierte Strategie zur Herstellung von Saccharidbibliotheken ist sehr effizient, und aus einer kleinen Zahl gemeinsamer Bausteine kann eine relativ große Zahl von Trisacchariden synthetisiert werden. Darüber hinaus wird die schwierige stereoselektive Bildung der Glycoside vermieden, weshalb relativ „reine“ Mischungen erhalten werden. Dieser Aspekt gewinnt besondere Bedeutung, wenn eine aktive Verbindung in der Bibliothek vorhanden ist. Die Struktur einer aktiven Verbindung kann über ein Dekonvolutionsverfahren ermittelt werden, welches über eine iterative Nachsynthese erfolgen muß<sup>[2]</sup>. Die benötigten Subbibliotheken können in guter Ausbeute aus den zuvor synthetisierten Mono- und Disacchariden erstellt werden. Allgemeine Vorschriften für die Sequenzierung von Oligosacchariden gibt es noch nicht. Zur Zeit werden die Verbindungsbibliotheken in einem Screeningprogramm untersucht. Die hierbei erhaltenen Resultate werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Eingegangen am 17. Juni,  
 ergänzte Fassung am 5. August 1996 [Z 9236]

**Stichworte:** Glycosylierungen · Kombinatorische Chemie · Oligosaccharide · Verbindungsbibliotheken

- [1] a) A. Varki, *Glycobiology*, **1993**, 3, 97; b) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683.
- [2] a) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233; b) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *ibid.* **1994**, 37, 1385; c) N. K. Terrett, M. Gardner, D. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135.
- [3] Wir verwenden in dieser Veröffentlichung den Ausdruck „kombinatorische Kohlenhydratchemie“ zur Beschreibung der kombinatorischen Synthese von Oligosacchariden. Andere Autoren haben denselben Ausdruck für die Herstellung von modifizierten Monosaccharid-Bibliotheken verwendet: M. Goebel, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6043.
- [4] O. Kanie, F. Barresi, Y. Ding, J. Labbe, A. Otter, L. S. Forsberg, B. Ernst, O. Hindsgaul, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2912; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2720.
- [5] M. J. Sofia, *Drugs Discovery Today*, **1996**, 1, 27.
- [6] a) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 155; b) R. R. Schmidt, *ibid.* **1986**, 98, 213 bzw. **1986**, 25, 212; c) B. Fraser-Reid, U. E. Udodong, Z. Wu, H. Ottoson, J. R. Merritt, S. Rao, C. Roberts, R. Madsen, *Synlett* **1992**, 12, 927; d) P. Fugedi, P. J. Garegg, H. Löhn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.* **1987**, 4, 97; e) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503; f) G. J. Boons, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1095.
- [7] a) G. J. Boons, S. Isles, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3593; b) G. J. Boons, S. Isles, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4262–4271.

- [8] Erfolgt eine Glycosylierung in Acetonitril bei niedriger Temperatur, so wird hauptsächlich das  $\beta$ -Anomer erhalten. a) J. Pougny, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4073; b) R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1244; c) R. R. Schmidt, J. Michel, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, 1, 441; d) A. J. Rattcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 747; e) Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 47, 9985. Diese Anomerelektivität geht bei Raumtemperatur verloren. In individuellen Glycosylierungen wurden die Disaccharide **12**–**15** fucosyliert; bei jeder glycosidischen Verknüpfung wurde Anomerengemische erhalten. Außer den hier vorgestellten Reaktionen wurden viele weitere Glycosylierungen unter diesen Bedingungen durchgeführt, wobei stets ein Anomerengemisch erhalten wurde (unveröffentlichte Ergebnisse). Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, daß in einzelnen Fällen eines der Anomere überwiegt.
- [9] J. W. Metzger, K. H. Wiesmüller, V. Gnau, J. Brunjes, G. Jung, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 894.
- [10] M. R. Hardy, R. R. Towdend, Y. C. Lee, *Anal. Biochem.* **1988**, 170, 54.
- [11] Die hergestellte Bibliothek hat einen hohen Fucoseanteil und besteht aus Trisacchariden mit zwei Massenwerten [13].
- [12] G. J. Boons, S. Isles, A. Burton, *Chem. Commun.* **1996**, 141.
- [13] Es wurden Peaks bei  $m/z$  1221 und 1327 ( $[M + Na]^+$ ) beobachtet, die Trisaccharide mit einer bzw. zwei Fucose-Einheiten entsprechen. Die Massenwerte der Disaccharide betragen 872 und 978 und konnten nicht nachgewiesen werden.
- [14] Im FAB-Massenspektrum erschienen die erwarteten Peaks bei  $m/z$  551 und 567 ( $[M + Na]^+$ ) zu sehen.
- [15] Siehe die technische Anmerkung 20 von Dionex.
- [16] Erwartete Produktverhältnisse Fuc/Glc/Gal:1.0/0.8/0.15; gef.: 1.0/0.9/0.2. Die Disaccharid-Bibliothek wurde unter Verwendung gleicher Mengen an Disacchariden hergestellt.

## 5-*exo* oder 6-*endo*? Theoretische Untersuchungen von Übergangsstrukturen der Umlagerungen von 4-Penten-1-oxyl-Radikalen\*\*

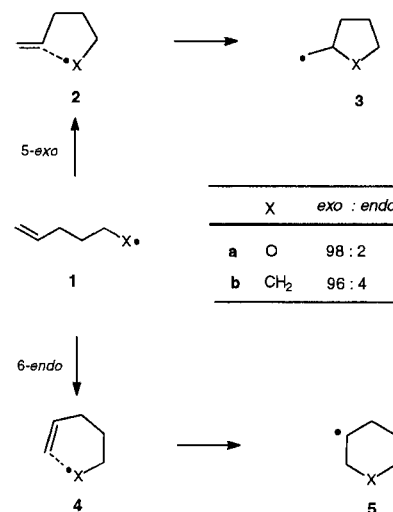
Jens Hartung\*, Ralf Stowasser, Daniel Vitt und Gerhard Bringmann\*

Professor Siegfried Hünig zum 75. Geburtstag gewidmet

Neuere Studien zur stereoselektiven Synthese substituierter Tetrahydrofurane über Alkoxy-Radikale zeigen, daß diese Intermediate vielversprechende Kandidaten für nützliche, präparative Reaktionen sind<sup>[1]</sup>. Trotz der hohen Reaktivität [ $k^{exo} = (5 \pm 2) \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ ] cyclisiert das 4-Penten-1-oxyl-Radikal **1a** regioselectiv; Derivate von **1a** reagieren sogar stereoselektiv. Zur Beantwortung der Frage nach der hohen *exo*-Selektivität des zu **1a** isoelektronischen 5-Hexen-1-yl-Radikals **1b** wurden bereits einige semiempirische und einfachere ab-initio-Rechnungen durchgeführt<sup>[2]</sup>. Trotzdem blieb die Vorhersage von Radikalselektivitäten in Cyclisierungsreaktionen eine schwierige Aufgabe, da die Berechnungen von Radikalreaktionen mit der Unrestricted-Hartree-Fock-Methode (UHF-Methode) zu „Spin-Vergiftungen“ in den Übergangszuständen der Reaktionen führt. Zur Korrektur der Fehler, die aus dem UHF-Ansatz herrühren, und zur Optimierung der relativen Bildungswärmen muß man häufig im Anschluß an die Geometrieoptimierungen

aufwendige Konfigurationswechselwirkungsrechnungen (CI-Rechnungen) durchführen<sup>[3]</sup>.

Jüngste Fortschritte bei der theoretischen Beschreibung von Radikaladditionen an Olefine<sup>[3]</sup> weckten unser Interesse, die Reaktionsverläufe **1a**  $\rightarrow$  **3a** und **1a**  $\rightarrow$  **5a** des 4-Penten-1-oxyl-Radikals **1a** besser zu verstehen. Dazu führten wir semi-



empirische (AM1, PM3) und ausgewählte ab-initio-Rechnungen (UHF/6-31G\*, UQCISD/6-31G\*\*/UHF/6-31G\*, UHF/6-31+G\*, UHF/6-311+G\*, UBP/DZVP d.h. DFT<sup>[4]</sup>) durch. In unsere Untersuchungen nahmen wir außerdem das 5-Hexen-1-yl-Radikal **1b** auf, da es unseres Wissens noch nicht mit diesen Methoden bearbeitet worden war.

Die mit den verschiedenen Methoden berechneten energetisch günstigsten Übergangsstrukturen **2** und **4** lassen sich von Cyclohexan-Konformationen ableiten (Abb. 1)<sup>[5,6]</sup>. Die 5-*exo-trig*-Übergangsstrukturen **2a** und **2b** sind allerdings deutlich abgeflacht und werden anschaulicher mit einer Briefumschlag-Konformation der jeweiligen gesättigten Fünfring-Verbindung beschrieben. Die wichtigsten geometrischen Parameter, der Abstand  $r_1$  des Radikalzentrums zu dem Kohlenstoffatom C<sup>5</sup> und derjenige zum zweiten C-Atom der  $\pi$ -Bindung  $r_2$ , der Winkel  $\phi$  des radikalischen Angriffs auf die olefinische Doppelbindung und die Torsionswinkel  $\delta_1$  und  $\delta_2$ , die ein Maß für die Umhybridisierung an C<sup>5</sup> und C<sup>6</sup> im Übergangszustand der Reaktion sind, unterscheiden sich je nach Rechenmethode deutlich voneinander (Abb. 2, Tabelle 1). Die berechneten relativen Bildungswärmen ( $\Delta H_f$ ) und die entsprechenden Erwartungswerte des Spinoperators  $\hat{S}^2$  ( $\langle \hat{S}^2 \rangle$ -Werte) der Intermediate **1**–**5** sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

Die Daten in Tabelle 2 verdeutlichen, daß die semiempirischen Verfahren nicht für die Beschreibung der Alkoxyradikal-Cyclisierungen geeignet sind. Selbst unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen semiempirischer Methoden bevorzugt AM1 die Bildung des thermodynamisch günstigeren 6-*endo*-Addukts **5a** bezüglich der Differenzen der berechneten Aktivierungsenthalpien  $\Delta H_{exo}^* - \Delta H_{endo}^* = \Delta \Delta H^*$ , während PM3 zu keiner eindeutigen Aussage führt<sup>[7]</sup>. Die ab-initio-Rechnungen hingegen liefern Resultate, die gut im Einklang mit den experimentellen Befunden stehen. Beträgt der UHF/3-21G\*-berechnete Unterschied für  $\Delta \Delta H^*$  nur  $-3.90 \text{ kJ mol}^{-1}$ , so führt eine Vergrößerung des Basissatzes (UHF/6-31G\*) zu einer Differenz der Aktivierungsenthalpien von  $\Delta \Delta H^* = -9.70 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Diese Rechengröße stimmt sowohl qualitativ als auch quantitativ sehr gut mit dem experimentellen  $\Delta \Delta G^*$ -Wert dieser Reaktion bei

[\*] Dr. J. Hartung, Prof. Dr. G. Bringmann, Dipl.-Chem. R. Stowasser, Dipl.-Chem. D. Vitt  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-97074 Würzburg  
Telefax: Int. + 931/888 4755  
E-mail: hartung@chemie.uni-wuerzburg.de  
bringman@chemie.uni-wuerzburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 347 „Selektive Reaktionen Metall-aktivierter Moleküle“ und im Normalverfahren) sowie durch den Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für J. H. und R. S. sowie Sachbeihilfen) gefördert. Herrn Dipl.-Chem. Martin Stahl danken wir für hilfreiche Diskussionen.