

Die Komponenten CDA1 ($M_r = 1562$) sowie CDA3a und b ($M_r = 1480$ bzw. 1482) weisen im Hydrolysat (anders als CDA2) L-Glutaminsäure und nicht L-3-Methylglutaminsäure auf, was die Massendifferenz von 14 zwischen CDA1/CDA2 und CDA3a/CDA4a sowie CDA3b/CDA4b erklärt. Der Edman-Abbau mit Online-UV- und -MS-Detektion einer mit BNPS-Skatol gespaltenen Probe von CDA1 bestätigte den Austausch von 3-Methylglutaminsäure in Position zehn gegen Glutaminsäure bei ansonsten identischer Sequenz. Da für die $[M + H]^+$ -Ionen von CDA3a/b und von CDA4a/b im Produktionenspektrum keine Abspaltung von 98 auftrat, liegen diese Verbindungen nicht phosphoryliert vor. Die Massendifferenz von 80 u zwischen CDA3b und CDA1 sowie CDA4b und CDA2 kann durch den Austausch von D-3-Phosphohydroxyasparagin durch D-3-Hydroxyasparagin erklärt werden. Die Edman-Sequenzierung mit UV- und MS-Detektion einer mit BNPS-Skatol gespaltenen Probe von CDA4a/b lieferte beim sechsten Abbaucyclus ein PTH-Derivat mit der Masse 265, entsprechend der Masse des PTH-Derivates von 3-Hydroxyasparagin. Die Strukturen der Komponenten CDA3a und CDA4a mit einer Massendifferenz von zwei zu CDA3b bzw. 4b konnten mangels ausreichender Mengen noch nicht ermittelt werden.

Auffällig an den kanalbildenden CDA-Peptiden sind die zahlreichen sauren und aromatischen Reste. Möglicherweise unterstützt die Wechselwirkung von Ca^{2+} -Ionen mit den sauren Gruppen die Aggregation mehrerer CDA-Moleküle unter Bildung eines Kanals in der Membran. Am selektiven Ionentransport könnte dann das π -System mitbeteiligt sein. Zur Zeit werden Konformationsuntersuchungen mit Circulardichroismus und NMR-Spektroskopie in Gegenwart von Ca^{2+} -Ionen durchgeführt, die hierzu Hinweise liefern sollen.

Experimentelles

Für die Produktion von CDA wurde der Stamm *Streptomyces coelicolor* A3(2) 2377 [11] eingesetzt. Produktionsmedien: Medium 1: Mannit 20, Sojapepton 10, Fleischextrakt 10 g L^{-1} , Histidin 250, Uracil 100 mg L^{-1} , pH = 7.4; Medium 2: Mannit 20, Hefextrakt 20 g L^{-1} , Histidin 250, Uracil 100 mg L^{-1} , pH = 7.4.

ESI-MS- und MS-MS-Spektren wurden mit einem Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer API III (Sciex, Thornhill, Kanada) aufgenommen, das mit einer druckluftunterstützten Elektrospray-Quelle ausgerüstet war. Die NMR-Experimente wurden an einem AMX-600-Spektrometer (Bruker, Karlsruhe) mit einem inversen $^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}$ -Tripelresonanzprobenkopf bei 305 K durchgeführt. Die ^{31}P -NMR-Spektren wurden an einem DRX-250-Spektrometer (Bruker, Karlsruhe) gemessen.

Für die Sequenzierungen wurde ein Proteinsequenzer 476A (ABI, Weiterstadt) verwendet. Die GC- oder GC-MS-Untersuchungen wurden mit einem Gaschromatograph Sichromat I (Siemens) mit N-selektivem Detektor und Spektraphysics-4290-Integrator oder einem Massenspektrometer MAT 112S (Finnigan, Bremen) mit AMD-Intectra-Datensystem durchgeführt. Als Säulen wurden Glas- oder Fused-Silica-Kapillaren (20 m \times 0.3 mm oder 0.25 mm, L-Chirasil-Val, $d_f = 0.13 \mu\text{m}$) verwendet.

RP-18-HPLC: Für die semipräparativen Trennungen (Nucleosil C18, 5 μm , 250 \times 8 mm, Grom, Herrenberg) wurde eine Niederdruckgradientenpumpe (Waters, Eschborn) mit einem Photodiodenarray-Detektor 990 verwendet; Als mobile Phasen dienten Trifluoressigsäure (0.1 %, Laufmittel A) und Acetonitril mit 0.1 % Trifluoressigsäure (Laufmittel B). Für die HPLC-MS-Kopplung wurde ein HPLC-System (Applied Biosystems ABI 140A, Weiterstadt) wie in Lit. [12] beschrieben verwendet.

Chemische Modifizierungen (anschließende Reinigung jeweils über RP-18-HPLC): 1) Partialhydrolyse mit NaOH: CDA2 (0.1 mg) wurde 30 min mit NaOH in H_2O (1 N, 0.5 mL) bei RT umgesetzt. 2) Enzymatische Spaltung mit Endoproteinase Asp-N: Partiell hydrolysiertes CDA2 (ca. 50 μg) wurde mit Endoproteinase Asp-N (2 μg , „Sequence Grade“, Boehringer, Mannheim) in Natriumphosphat-Puffer (100 μL , pH = 8) 24 h bei 36 °C inkubiert. 3) BNPS-Skatol-Spaltung: CDA2 (0.1 mg) wurde 30 min in 70 % Essigsäure mit einer Lösung von 3-Brom-2-(*o*-nitrophenylsulfonyl)skatol (Sigma, St. Louis) in Essigsäure (0.5 mL, 6 mM) umgesetzt. 4) Amidierung mit 2-Propylamin: CDA2 (0.2 mg), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU, 2.5 mg), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT, 1.16 mg) und 2-Propylamin (1 μL) wurden in DMF/Acetonitril (20 μL bzw. 0.5 mL) gelöst und die Produkte nach 4 h bei RT gereinigt.

Eingegangen am 19. August 1996 [Z9373]

Stichworte: Antibiotika · Ionenkanäle · Peptide · Strukturaufklärung

- [1] a) J. H. Lakey, E. J. A. Lea, B. A. M. Rudd, H. M. Wright, D. A. Hopwood, *J. Gen. Microbiol.* **1983**, *129*, 3565–3573; b) D. A. Hopwood, H. M. Wright, *ibid.* **1983**, *129*, 3575–3579.
- [2] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* **1978**, *167*, 187–196.
- [3] L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1983**, *53*, 521–528.
- [4] G. Bodenhausen, D. J. Reuben, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *69*, 185–188.
- [5] A. Bax, M. F. Summers, *J. Magn. Reson.* **1986**, *108*, 2093–2094.
- [6] H.-O. Kalinowski, S. Berger, ¹³C-NMR-Spektroskopie (Hrsg.: S. Braun), Thieme, Stuttgart, 1984.
- [7] J. Jeener, B. H. Maier, P. Bachmann, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546–4553.
- [8] M. M. Vestling, M. A. Kelly, C. Fenselau, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1994**, *8*, 786–790.
- [9] P. Roeperstorff, J. Fohlman, *Biomed. Mass. Spectrom.* **1984**, *11*, 601.
- [10] J. C. Sheehan, H. G. Zachau, W. Lawson, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3349–3355.
- [11] B. A. Rudd, D. A. Hopwood, *J. Gen. Microbiol.* **1979**, *114*, 35–45.
- [12] J. W. Metzger, C. Kemper, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, *Anal. Biochem.* **1994**, *219*, 261–277.

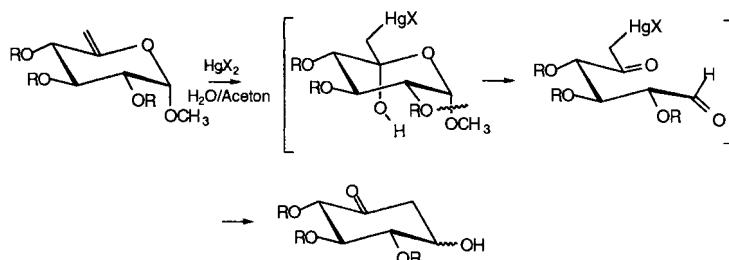
Neuartiger Ringschluß von Hex-5-enpyranosiden zu carbocyclischen Verbindungen

Sanjoy Kumar Das, Jean-Maurice Mallet und Pierre Sinaÿ*

Kohlenhydrate wurden oft als Ausgangsverbindungen für die Synthese enantiomerenreiner Naturstoffe und verwandter Substanzen genutzt, die nicht zu den Kohlenhydraten gehören.^[1] Eine attraktive Umsetzung ist der intramolekulare Ringschluß von Kohlenhydraten zu carbocyclischen Verbindungen, die einen direkten Zugang zu hochfunktionalisierten Cyclohexanen ermöglicht. Der Ringschluß kommt meist durch den Angriff eines Carbanions (C-6) am elektrophilen Carbonylzentrum (C-1) zustande. Ein frühes Beispiel hierfür ist die Grosheintz-Fischer-Synthese^[2] von Desoxynitroinositolen aus 6-Desoxy-6-nitrohexosen.

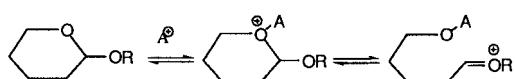
Durch eine Reaktion von Ferrier aus dem Jahr 1979 können leicht zugängliche Hex-5-enpyranoside in Gegenwart von Quecksilber(II)chlorid bequem zu hochfunktionalisierten Cyclohexanen umgesetzt werden.^[3] Durch die Hydroxymercurierung des Vinyletherrestes eines Hex-5-enpyranosides wird ein instabiles Hemiacetal erhalten, das nach Abspaltung von Methanol (Schema 1) eine Dicarbonylverbindung bildet. Diese liefert über eine aldolähnliche intramolekulare Cyclisierung ein substituiertes Cyclohexan. Hierzu wurden Untersuchungen^[4] zum Mechanismus und zur Stereochemie sowie unterschiedliche Reaktionsbedingungen^[5] publiziert. Da hochfunktionalisierte Cyclohexane bei mehreren Naturstoffklassen eine wichtige Rolle spielen, wurde durch diese bemerkenswerte Umlagerung – die Ferrier-II-Reaktion^[6] – ein praktikabler Zugang zu einer großen Zahl bioaktiver Substanzen wie Aminocyclitolen, Pseudozukern und Inositolen geebnet.^[7] Ein wichtiger Schritt der Ferrier-II-Reaktion ist die Abspaltung eines Alkohols, z. B. von Methanol (Schema 1), so daß der für die Aldolreaktion notwendige elektrophile Aldehyd entsteht.

[*] Prof. P. Sinaÿ, Dr. S. K. Das, Dr. J.-M. Mallet
Département de Chimie, URA 1686
École Normale Supérieure
24 rue Lhomond
F-75231 Paris Cedex 05 (Frankreich)
Telefax: Int. + 33/144 32 3397
E-mail: sinay@chimene.ens.fr



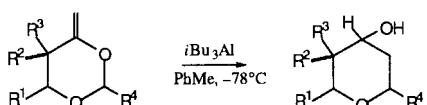
Schema 1. Vorschlag zum Mechanismus der Ferrier-II-Reaktion [7].

Wir stellen hier eine weitere direkte Umsetzung von Hex-5-enpyranosiden zu hochfunktionalisierten Cyclohexanen vor, die ohne Spaltung der glycosidischen Bindung abläuft. Diese neue Kohlenhydrat-Umlagerung wurde aufgrund zweier Tatsachen entwickelt: 1) Bei der selektiven Spaltung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung im Glycopyranosidring mit geeigneten Elektrophilen wurden gelegentlich acyclische Produkte gebildet (Schema 2)^[8] und 2) Von den vielen bekannten Reaktionen der



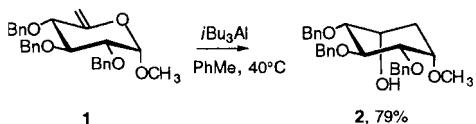
Schema 2. *endo*-Aktivierung während der Glycosidspaltung.

Vinylacetale,^[9] zu denen Hex-5-enpyranoside gehören, ermöglicht die reduktive Umlagerung mit Triisobutylaluminium einen leichten Zugang zu substituierten Cyclobutanen,^[10] Cyclopropanen,^[11] Tetrahydrofuranen^[12] und Tetrahydropyranen^[13] (Schema 3).



Schema 3. Ablauf der stereochemisch kontrollierten Petasis-Synthese [13] von substituierten Tetrahydropyranen aus substituierten Vinylacetalen.

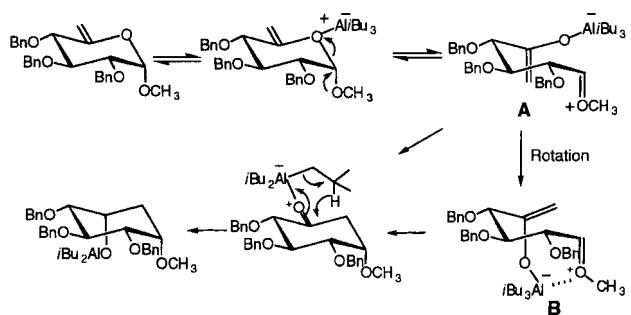
So führte die Umsetzung des bekannten Vinylacetals **1**^[14] mit vier Äquivalenten Triisobutylaluminium (TIBAl) bei 40 °C zum Austausch des Sauerstoffatoms gegen ein Kohlenstoffatom im Ring (Schema 4). Der sekundäre Alkohol **2**, das alleinige Pro-



Schema 4. Ein typisches Beispiel für die neuartige Kohlenhydrat-Umlagerung.

dukt, wurde durch die abschließende stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe mit TIBAl gebildet (79 % Ausbeute). Darüber hinaus konnten 20 % des Edukts zurückgewonnen werden.

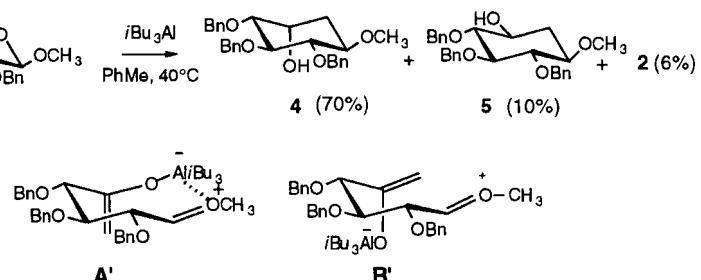
Der Mechanismus, nach dem **2** gebildet wird, ist noch spekulativ (Schema 5); der einleitende Schritt ist wahrscheinlich die Koordinierung des Aluminiumatoms (TIBAl) vom endocyclischen enolischen Sauerstoffatom.^[15] Nach dieser *endo*-Aktivierung findet die gewünschte Ringöffnung zum zwitterionischen



Schema 5. Möglicher Mechanismus der Umlagerung; Bn = Benzyl.

Zwischenprodukt **A** statt. Dieses cyclisiert vermutlich direkt über eine *twist*-Form,^[15] wobei es seine Geometrie während der Dauer der Reaktion beibehält und damit das „stereochemische Gedächtnis“ des anomeren Zentrums ist. Alternativ würde eine Rotation zum Zwischenprodukt **B** führen, das über einen sechsgliedrigen Ring in Sesselkonformation cyclisieren würde. Hierbei befindet sich das Enolat in der Nähe der C-O- π -Bindung (enge Ionenpaarbildung), da sich das positiv geladene Sauerstoffatom und die negativ geladene Aluminiumeinheit elektrostatisch anziehen. In beiden Fällen läuft die intramolekulare Aldolkondensation nach dem bevorzugten *6-exo*-trig-Prozeß ab.^[16] Die abschließende Reduktion der Ketogruppe mit TIBAl liefert nach intramolekularer Wasserstoffübertragung von der weniger gehinderten β -Seite ausschließlich den Alkohol **2**.

Das Vinylacetal **3** ergab unter den gleichen Reaktionsbedingungen (Schema 6) die drei sekundären Alkohole **4** in 70, **5** in 10 und **2** in 6 % Ausbeute (in Tabelle 1 sind die physikalischen und



Schema 6. Umlagerung bei einem β -Glucosid.

spektroskopischen Daten aufgelistet). Interessanterweise behalten **4** und **5** zu 80 % die stereochemische Information des anomeren Zentrums. Auch diese Reaktion kann entweder über das Ionenpaar **A'** oder über das Zwischenprodukt **B'** verlaufen. Eine charakteristische Eigenschaft dieser neuen Synthese hochfunktionalisierter Cyclohexane ist also die Erhaltung der stereochemischen Information am anomeren Zentrum des Ausgangsglycosids. Sie verläuft damit anders als die Ferrier-II-Reaktion, bei der eine Abspaltung des Aglycons über eine *exo*-Konformation erforderlich ist.

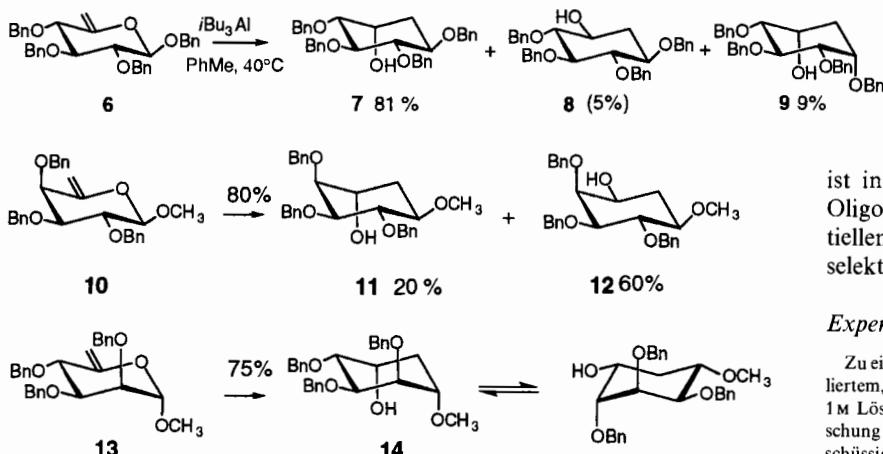
In gleicher Weise wurde das Benzylglucosid **6** glatt zum Alkohol **7** (Ausbeute 81 %) umgesetzt, wobei auch **8** (5 %) und **9** (9 %) als Nebenprodukte isoliert wurden. Verbindung **7** wurde kürzlich in racemischer Form aus *myo*-Inositol synthetisiert (Schema 7).^[17]

Unter den gleichen Bedingungen wurden die Vinylacetale **10** und **13** umgesetzt (Schema 8), die aus Methyl- β -D-galactopyranosid und Methyl- α -D-mannopyranosid hergestellt wurden

Tabelle 1. Physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen 2, 4, 5, 7–9, 11, 12 und 14 [a].

- 2: $[\alpha]_D^{20} = -9$ ($c = 0.8$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.3\text{--}7.1$ (m, 15H, arom. H), 4.85–4.6 (m, 6H, 3- $\text{-CH}_2\text{Ph}$), 4.09 (t, 1H, $J(2,3) = 9.3$, $J(3,4) = 9.3$ Hz, H-3), 3.98 (ddd, 1H, $J(5,\text{OH}) = 9.5$, $J(4,5) = 3.3$, $J(5,6\text{e}) = 3.8$, $J(5,6\text{a}) = 2.0$ Hz, H-5), 3.6 (ddd, 1H, $J(1,2) = 2.9$, $J(1,6\text{a}) = 2.0$, $J(1,6\text{e}) = 3.8$ Hz, H-1), 3.55 (d, 1H, OH), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.33 (dd, 1H, H-2), 3.29 (dd, 1H, H-4), 2.2 (dt, 1H, $J(6\text{a},6\text{e}) = 15.0$ Hz, H-6e), 1.25 (dt, 1H, H-6a).
- 4: Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +8$ ($c = 1.7$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.3$ (15H, arom. H), 4.8–4.55 (m, 6H, 3- $\text{-CH}_2\text{Ph}$), 4.05 (ddd, 1H, $J(4,5) = 3.1$, $J(5,6\text{a}) = 2.0$, $J(5,6\text{e}) = 4.4$, $J(5,\text{OH}) = 1.6$ Hz, H-5), 3.73 (t, 1H, $J(2,3) = 9.3$, $J(3,4) = 9.3$ Hz, H-3), 3.60 (ddd, 1H, $J(1,2) = 9.1$, $J(1,6\text{a}) = 12.0$, $J(1,6\text{e}) = 4.4$ Hz, H-1), 3.4 (s, 3H, OMe), 3.36 (dd, 1H, H-4), 3.30 (dd, 1H, H-2), 2.28 (dt, 1H, $J(6\text{a},6\text{e}) = 14.0$ Hz, H-6e), 1.2 (ddd, 1H, H-6a).
- 5: weiß, fest, Schmp. 95 °C; $[\alpha]_D^{20} = +35$ ($c = 0.7$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.3\text{--}7.15$ (s, 15H, arom. H), 5.0–4.6 (m, 6H, 3- $\text{-CH}_2\text{Ph}$), 3.5–3.1 (m, 5H, Ringprotonen), 3.4 (s, 3H, OMe), 2.29 (dt, 1H, $J(1,6\text{e}) = 4.0$, $J(5,6\text{e}) = 4.0$, $J(6\text{a},6\text{e}) = 12.0$ Hz, H-6e), 1.3 (ddd, 1H, $J(1,6\text{a}) = 12.0$, $J(5,6\text{a}) = 12.0$ Hz, H-6a).
- 7: weiß, fest, Schmp. 70 °C; $[\alpha]_D^{20} = -3$ ($c = 0.95$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.2$ (m, 20H, arom. H), 4.9–4.5 (m, 8H, 4- $\text{-CH}_2\text{Ph}$), 4.01 (m, 1H, H-5), 3.85 (ddd, 1H, $J(1,2) = 9.4$, $J(1,6\text{a}) = 11.3$, $J(1,6\text{e}) = 4.3$ Hz, H-1), 3.75 (t, 1H, $J(2,3) = 9.4$, $J(3,4) = 9.4$ Hz, H-3), 3.4 (t, 1H, H-2) 3.4 (dd, 1H, H-4), 2.42 (bs, OH), 2.28 (dt, 1H, $J(5,6\text{e}) = 4.3$, $J(6\text{a},6\text{e}) = 13.7$ Hz, H-6e), 1.30 (dd, 1H, $J(5,6\text{a}) = 4.0$ Hz, H-6a).
- 8: weiß, fest, Schmp. 121 °C; $[\alpha]_D^{20} = +25$ ($c = 0.95$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 7.2$ (m, 20H, arom. H), 4.92–4.55 (m, 8H, 4- $\text{-CH}_2\text{Ph}$), 3.55–3.34 (m, 4H, Ringprotonen), 3.23 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 2.28 (ddd, 1H, $J = 11.5$, $J = 4.2$, $J = 4.2$ Hz, H-6e), 1.37 (ddd, 1H, $J(\text{all}) = 11.5$ Hz, H-6a).
- 9: Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +20$ ($c = 0.9$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.3\text{--}7.1$ (20H, arom. H), 4.9–4.5 (m, 8H, 4- $\text{-CH}_2\text{Ph}$), 4.1 (t, 1H, $J(2,3) = 9.2$, $J(3,4) = 9.2$ Hz, H-3), 4.0 (m, 1H, H-5), 3.9 (m, 1H, H-1), 3.7 (d, 1H, $J(5,\text{OH}) = 9.4$ Hz, OH), 3.32 (dd, 1H, $J(1,2) = 2.8$ Hz, H-2), 3.3 (dd, 1H, $J(4,5) = 3.4$ Hz, H-4), 2.2 (dt, 1H, $J(1,6\text{e}) = 3.9$, $J(5,6\text{e}) = 3.9$, $J(6\text{a},6\text{e}) = 15.0$ Hz, H-6e), 1.3 (dt, 1H, $J(1,6\text{a}) = 2.0$, $J(5,6\text{a}) = 2.0$, $J(5,6\text{e}) = 2.0$ Hz, H-6a).
- 11: weiß, fest, Schmp. 117 °C; $[\alpha]_D^{20} = +3$ ($c = 1$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.3\text{--}6.9$ (m, 15H, arom. H), 4.8–4.32 (m, 6H, 3- $\text{-CH}_2\text{Ph}$), 3.95 (t, 1H, $J(1,2) = 8.7$, $J(2,3) = 8.7$ Hz, H-2), 3.73 (dd, 1H, H-3), 3.55 (m, 1H, H-5), 3.48 (ddd, 1H, $J(1,6\text{a}) = 10.7$, $J(1,6\text{e}) = 4.0$ Hz, H-1), 3.42 (m, 1H, H-4), 3.2 (s, 3H, OMe), 1.86 (ddd, 1H, $J(5,6\text{a}) = 2.9$, $J(6\text{a},6\text{e}) = 13.5$ Hz, H-6a), 1.72 (ddd, 1H, $J(5,6\text{e}) = 4.0$ Hz, H-6e).
- 12: weiß, fest, Schmp. 97 °C; $[\alpha]_D^{20} = +17$ ($c = 0.8$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.3$ (m, 15H, arom. H), 5.09, 4.55 (2d, 2H, $J = 12.5$ Hz, - CH_2Ph), 4.8 (s, 2H, - CH_2Ph), 4.70 (ABq, 2H, $J = 11.9$ Hz, - CH_2Ph), 3.85 (dd, 1H, $J(3,4) = 2.4$, $J(4,5) = 1.5$ Hz, H-4), 3.79 (t, 1H, $J(1,2) = 9.0$, $J(2,3) = 9.0$ Hz, H-2), 3.47 (ddd, 1H, $J(5,6\text{a}) = 11.8$, $J(5,6\text{e}) = 5.0$ Hz, H-5), 3.4 (s, 3H, OMe), 3.32 (dd, 1H, H-3), 3.10 (ddd, 1H, $J(1,6\text{a}) = 11.8$, $J(1,6\text{e}) = 5.0$ Hz, H-1), 2.1 (s, 1H, OH), 2.05 (ddd, 1H, $J(6\text{a},6\text{e}) = 11.8$ Hz, H-6e), 1.67 (ddd, 1H, H-6a).
- 14: Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -20$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.2$ (m, 15H, arom. H), 4.7–4.4 (m, 6H, 3- $\text{-CH}_2\text{Ph}$), 3.95 (ddd, 1H, $J(4,5) = 4.0$, $J(5,6\text{a}) = 8.0$, $J(5,6\text{e}) = 4.0$, $J(5,\text{OH}) = 9.6$ Hz, H-5), 3.75 (dd, 1H, $J(2,3) = 6.0$, $J(3,4) = 2.7$ Hz, H-3), 3.62 (dd, 1H, $J(1,2) = 7.8$ Hz, H-2), 3.62 (dd, 1H, H-4), 3.50 (ddd, 1H, $J(1,6\text{e}) = 8.0$, $J(1,6\text{a}) = 4.0$ Hz, H-1), 3.32 (s, 3H, OMe), 2.35 (d, 1H, OH), 2.01 (dt, 1H, $J(6\text{a},6\text{e}) = 13.0$ Hz, H-6e), 1.65 (ddd, 1H, H-6a).

[a] Alle Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen.



Schema 8. Umlagerung bei einem β -Galactosid und einem α -Mannosid.

(Schema 9). Bei **10** behindert die axialständige Benzyloxygruppe an C-4 wahrscheinlich die Reduktion von der β -Seite her, so daß als Hauptprodukt **12** (60%) entsteht.

Wir haben einen neuen stereoselektiven Zugang zu substituierten Cyclohexanen aus Hex-5-enpyranosiden entwickelt, wobei die stereochemische Information des anomeren Zentrums erhalten bleibt. Eine Anwendung auf Di- und Oligosaccharide

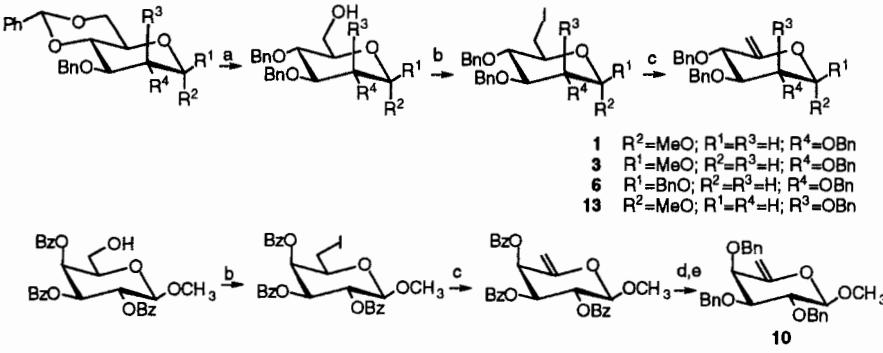
ist insofern attraktiv, als dadurch Pseudodi- und Oligosaccharide,^[18] also Verbindungen von potentiell biologischem Interesse, schnell und stereoselektiv synthetisiert werden können.^[19]

Experimentelles

Zu einer Lösung von **1** (200 mg, 0.45 mmol) in 15 mL frisch destilliertem, trockenem Toluol wurden bei 0 °C 1.8 mL (1.8 mmol) einer 1M Lösung von Triisobutylaluminium in Toluol gegeben; die Mischung wurde 6 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde das überschüssige Triisobutylaluminium mit eiskaltem Wasser hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, eingeelegt und durch Flash-Chromatographie (Cyclohexan:Ethylacetat 2:1) gereinigt. Das Produkt **2** (158 mg) wurde in 79% Ausbeute als Sirup isoliert.

Eingegangen am 23. September 1996 [Z9585]

Stichworte: Acetale · Aluminium · Cyclohexane · Kohlenhydrate

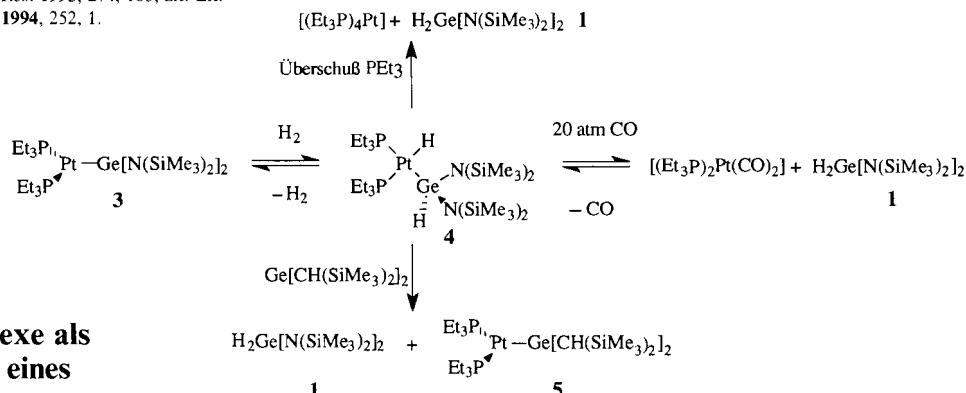


Schema 9. Synthese der Hex-5-enpyranoside:
a) LiAlH_4 , AlCl_3 , CH_2Cl_2 , Ether, 30 °C (80%); b) I_2 , Ph_3P , Imidazol, Toluol, 70 °C (80%); c) DBU , THF , Rückfluß (75%); d) MeONa , MeOH , RT; e) BnBr , NaH , DMF , RT (80%); Bz = Benzoyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

- [1] S. Hanessian, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 159; B. Fraser-Reid, C. Anderson, *Prog. Chem. Org. Nat. Synth. Methods* **1980**, *39*, 1; A. Vassela, *Mod. Synth. Methods* **1980**, *2*, 173; S. Hanessian, *Total synthesis of Natural Products, The Chiron Approach*, Pergamon, Oxford, 1983.
- [2] J. M. Grosheintz, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1479; T. Iida, M. Funabashi, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3203; J. Kovac, H. H. Baer, *Carbohydr. Res.* **1975**, *45*, 161, zit. Lit.; Übersichtsartikel: H. H. Baer, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1969**, *24*, 67.
- [3] R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1455.
- [4] N. Yamauchi, T. Terachi, T. Eguchi, K. Kakinuma, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4125; R. Blattner, R. J. Ferrier, S. R. Haines, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2413; A. S. Machado, D. Dubreuil, J. Cleophax, S. D. Gero, N. F. Thomas, *Carbohydr. Res.* **1992**, *233*, C5; P. Laszlo, A. Dudon, *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 587.
- [5] A. S. Machado, A. Olesker, G. Lukacs, *Carbohydr. Res.* **1985**, *135*, 231; N. Chida, M. Ohtsuka, K. Ogura, S. Ogawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2118; S. Adam, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 649.
- [6] Für eine Beschreibung der Ferrier-I-Reaktion siehe: R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, *20*, 67.
- [7] Übersichtsartikel: R. J. Ferrier, S. Middleton, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779.
- [8] C. B. Post, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1317; Y. Guindon, P. C. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2485; D. R. McPhail, J. R. Lee, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1905.
- [9] H. Frauenrath, *Synthesis* **1989**, 721.
- [10] R. Menicagli, C. Malanga, L. Lardicci, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2288.
- [11] R. Menicagli, C. Malanga, M. Guidi, L. Lardicci, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 171; R. Menicagli, C. Malanga, M. Dell'Innocenti, L. Lardicci, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5700.
- [12] N. A. Petasis, S. P. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6394.
- [13] N. A. Petasis, S. P. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 141.
- [14] N. Sakairi, H. Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5327.
- [15] T. Timori, H. Takahashi, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 649 und hier Zitat [4].
- [16] J. E. Baldwin, M. J. Lush, *Tetrahedron* **1982**, *19*, 2939.
- [17] J. Yu, J. B. Spencer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3234.
- [18] S. Ogawa, S.-I. Sasaki, H. Tsunoda, *Carbohydr. Res.* **1995**, *274*, 183, zit. Lit.
- [19] J. F. Duus, K. Bock, S. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1994**, *252*, 1.

π-Elektronen und eine höhere Ge-N-Bindungsstärke aus. $\text{Ph}_2\text{Ge}(\text{H})\text{NR}_2$ ist instabil und disproportioniert leicht zu Ph_2GeH_2 und $\text{Ph}_2\text{Ge}(\text{NR}_2)_2$. Außer $(\text{H}_3\text{Ge})_3\text{N}$ sind uns keine Aminogermane der Typen $\text{HGe}(\text{NR}_2)_3$, $\text{H}_2\text{Ge}(\text{NR}_2)_2$ und H_3GeNR_2 bekannt, und in der Tat werden Aminogruppen üblicherweise bei der Herstellung von Germanen durch Hydrierung als Abgangsgruppen verwendet, weshalb die leicht zugänglichen Verbindungen vom Typ $\text{Cl}_x\text{Ge}(\text{NR}_2)_y$ ($x, y \geq 1$; $x + y = 4$) als Vorstufen für Aminogermane unbrauchbar sind.^[8] Standardverfahren zur Synthese von Aminogermanen mit Reagentien wie LiAlH_4 und NaBH_4 liefern typischerweise die freien Amine. Vor kurzem synthetisierten wir die Germane **1** und $\text{H}_2\text{Ge}[\text{CH}(\text{SiMe}_3)_2]_2$ **2** sowohl in stöchiometrischen als auch in katalytischen Reaktionen mit wohldefinierten Germyleenmetallkomplexen $[(\text{R}_3\text{P})_2\text{MGeR}'_2]$ mit dreifach koordiniertem Metallzentrum der Gruppe 10.^[9] Diese Katalysatoren ähneln den bereits von Lappert und Mitarbeitern beschriebenen Verbindungen.^[10] Darüber hinaus stellten wir fest, daß Ni^0 -Komplexe wie $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ ($\text{cod} = 1,5\text{-Cyclooctadien}$) – auch ohne Zusatz von Phosphan – als Katalysatorvorstufen dienen können.

Für die zuerst entdeckten Synthesewege zu **1** wurden die Platinverbindungen **3** und **4** verwendet (Schema 1).^[11] Setzt man in Benzol gelöstes **4** in einem Autoklaven aus rostfreiem Stahl bei Raumtemperatur mit CO (20 atm) um, so erhält man **1** und $[(\text{Et}_3\text{P})_2\text{Pt}(\text{CO})_2]$.^[12] Beim Entfernen des Kohlenmonoxids entsteht wieder **4**. Mit $\text{Ge}[\text{CH}(\text{SiMe}_3)_2]_2$ reagiert **4** in Benzol ebenfalls zu **1** sowie zum neuen Germyleenplatinkomplex **5**.^[13] Das



Schema 1. Synthesewege zu **1**.

¹H-NMR-Spektrum von **1** zeigt Singulets bei $\delta = 5.69$ und 0.27 (Integrationsverhältnis 1:18) für die GeH- bzw. Me-Fragmente. Das ¹³C-NMR-Spektrum weist nur ein Signal bei $\delta = 4.51$ auf. Elementaranalysen und Massenspektren sowie die Isotopenverteilung des Moleküls bei m/z 396 stimmen mit der Struktur von **1** überein. In der Platin-Chemie gibt es viele stöchiometrische Reaktionen zur Synthese des neuartigen Bis(amino)germans **1**, aber in der Praxis ist keine von großem Nutzen. Für einen besseren Zugang zu **1**, nicht zuletzt im Hinblick auf katalytische Hydrierungen mit Germyleenmetallkomplexen, streben wir die Synthese der Nickelanaloga von **3** und **4** an.

Die Komplexe mit dreifach koordinierten Nickelzentrum wurden nach der allgemeinen Methode von Fahey und Mahan^[14] erhalten: Zu einer Lösung von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ wurden nacheinander zwei Äquivalente PR_3 ($\text{R} = \text{Et, Ph}$) und ein Äquivalent des Germyleens GeQ_2 ($\text{Q} = \text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$, $\text{N}(\text{SiMe}_3)_2$) gegeben,^[15] so daß **6** ($\text{Q} = \text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$, **6a**: $\text{R} = \text{Ph}$, **6b**: $\text{R} = \text{Et}$) bzw. **7** ($\text{Q} = \text{N}(\text{SiMe}_3)_2$, **7a**: $\text{R} = \text{Ph}$, **7b**: $\text{R} = \text{Et}$) quantitativ erhalten wurden [Gl. (1)].

Germylenübergangsmetallkomplexe als Hydrierkatalysatoren: Synthese eines Bis(amino)germans**

Kyle E. Litz, John E. Bender IV, Jeff W. Kampf und Mark M. Banaszak Holl*

Verbindungen, in denen Germanium sowohl an Wasserstoff als auch an Stickstoff gebunden ist, sind überraschend selten.^[1] Unter den bekannten Beispielen H_3GeN_3 ,^[2] H_3GeNCS ,^[3] H_3GeNCO ,^[3] $(\text{H}_3\text{Ge})_3\text{N}$,^[4] $\text{F}_3\text{CN} = \text{GeH}_2$,^[5] $\text{H}_3\text{GeN} = \text{NGeH}_3$,^[6] und $\text{Ph}_2\text{Ge}(\text{H})\text{NR}_2$ ^[7] sind die ersten drei Verbindungen mit Pseudohalogenliganden und ähneln insofern den gut beschriebenen Halogengermanen. Die vierte Verbindung, $(\text{H}_3\text{Ge})_3\text{N}$, zeichnet sich durch delokalisierte

[*] Prof. M. M. Banaszak Holl, K. E. Litz, Dr. J. W. Kampf
Chemistry Department, University of Michigan
Ann Arbor, MI 48109-1055 (USA)
Telefax: Int. + 313/763-2307
E-mail: mbanasza@umich.edu

J. E. Bender IV
Chemistry Department, Brown University
Providence, RI 02912 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der University of Michigan gefördert. Die Autoren danken der Firma Alfa-Aesar für eine großzügige Spende an $[\text{K}_2\text{PtCl}_4]$. J. E. B. dankt der National Science Foundation für ein Graduiertenstipendium.