

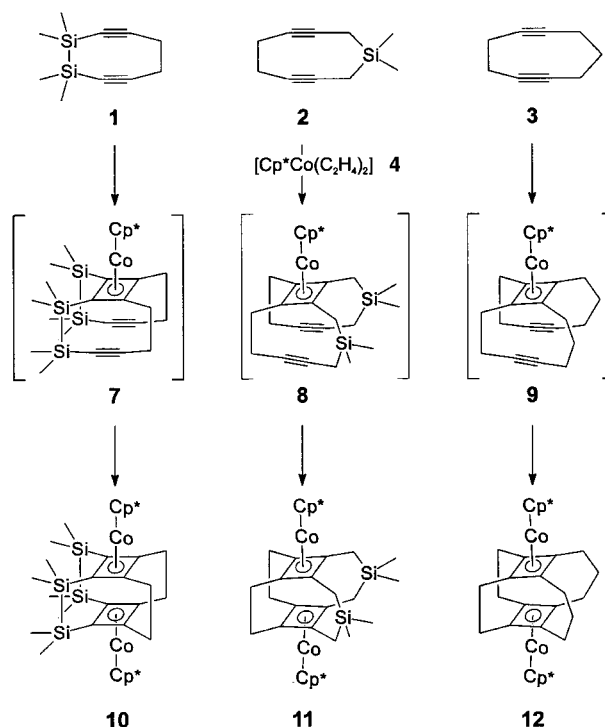
- [11] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturdaten) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101208“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] Der $O4(n+1)-O4(n)-O4(n-1)$ -Winkel zwischen den O4-Atomen aufeinanderfolgender Glucosesterne kann um folgende Mittelwerte schwanken: 120° (α -CD), 128° (β -CD), 135° (γ -CD).
- [13] J. Jacob, K. Geßler, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, W. Saenger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 626–629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 606–609.
- [14] T. Steiner, *Chem. Commun.* **1997**, 727–734.
- [15] K. Harata in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, Kap. 9.

Drei- und vierfache [2 + 2]-Cycloadditionen cyclischer Diene als Folge sterischer Effekte – auf dem Weg zu Polymeren**

Gebhard Haberhauer, Frank Rominger und Rolf Gleiter*

Cyclische Diene können sowohl über einen intra- als auch über einen intermolekularen Weg mit metallorganischen Komplexen reagieren. Im letzteren Fall sollten definierte Oligomere oder Polymere gebildet werden. Die Polymere können einerseits in einer leiterähnlichen Form bestehend aus metallstabilisierten Cyclobutadienringen vorliegen; andererseits ist auch ein zweidimensionales Netz aus aromatischen Ringen, die durch Kohlenwasserstoffbrücken miteinander verbunden sind, möglich. Zur gezielten Auswahl einer der Reaktionswege ist deshalb die Kenntnis des Reaktionsmechanismus von entscheidender Bedeutung. Ein Schlüsselintermediat in den Reaktionen von zwei oder mehreren Alkineinheiten mit Metallkomplexen ist das Metallacyclopentadien, das von Yamazaki, Wakatsuki et al.^[1] vorgeschlagen und auch isoliert wurde. Aus dieser Hypothese folgerten wir für cyclische Diene zwei Reaktionsmöglichkeiten: Bei großen Ringen sollte bevorzugt die intramolekulare Reaktion stattfinden, bei kleineren cyclischen Diinen hingegen die intermolekulare Route eingeschlagen werden.^[2] Im letzteren Fall betrug der Oligomerisierungsgrad stets zwei, d. h., nur Cyclobutadieno-Superphane entstanden. Bei der Verwendung von Diinen mit einer Disilyltetramethylbrücke auf der einen Seite und einer relativ langen und flexiblen Kette (C_4H_8 , C_5H_{10}) auf der anderen^[3] waren die Ausbeuten an Superphanen recht hoch. Bei unserer Suche nach höheren

Oligomeren stellten wir die Hypothese auf, daß kurze Ketten auf beiden Seiten oder eine kurze zusammen mit einer sterisch anspruchsvollen Brücke die Bildung höherer Oligomere begünstigen sollte. Zur Überprüfung dieser These untersuchten wir die Reaktion von 1,1,2,2-Tetramethyl-1,2-disilacycloocta-3,7-diin **1**,^[4] 1,1-Dimethyl-1-silacyclonona-3,7-diin **2**^[4] und Cyclonona-1,5-diin **3**^[4] mit Bis(ethylen)(1,5-pentamethylcyclopentadienyl)cobalt **4**, (η^5 -Cycloocta-1,5-dien)(η^5 -cyclopentadienyl)cobalt **5** und (η^4 -Cycloocta-1,5-dien)[η^5 -(methoxycarbonyl)cyclopentadienyl]cobalt **6** (Schema 1).



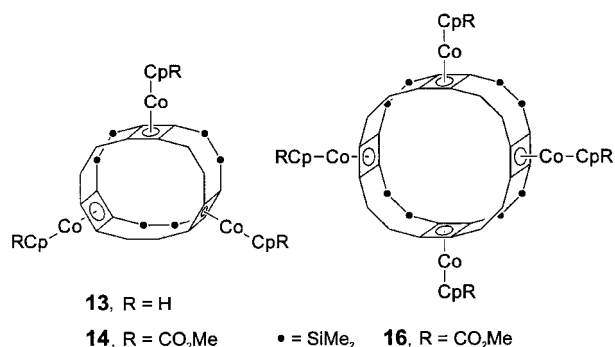
Schema 1.

Die Umsetzung von **1–3** mit **4** bei 60°C lieferte die entsprechenden Superphane **10–12**. Alle drei Superphane gehören zur Punktgruppe C_{2v} . Die Strukturen von **10–12** konnten durch Kristallstrukturanalysen eindeutig bestätigt werden.^[5] Die ausschließliche Bildung der C_{2v} -Isomere kann dadurch begründet werden, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Bildung eines tricyclischen Metallacyclus ist.^[1,3] Die Ausbeuten der Superphane **10–12** sind gering (12, 10 bzw. 3 %)^[6] verglichen mit denen, die bei der Reaktion von **4** mit 1,1,2,2-Tetramethyl-1,2-disilacycloundeca-3,10-diin und 1,1,2,2-Tetramethyl-1,2-disilacyclododeca-3,11-diin erhalten werden (50–60 %).^[3] Die niedrigen Ausbeuten sind vermutlich darauf zurückzuführen, daß in den tricyclischen Zwischenstufen **7–9** aufgrund der kurzen Brücken die Konformation bevorzugt eingenommen wird, in der die Dreifachbindungen und der Cyclobutadienring näherungsweise coplanar sind. Nur der relativ große Platzbedarf des Cp^* -Rings erzwingt eine Konformation, in der beide Alkineinheiten in relative Nähe zueinander in den Halbraum unterhalb des Cyclobutadienringes gezwungen werden.

[*] Prof. Dr. R. Gleiter, Dipl.-Chem. G. Haberhauer, Dr. F. Rominger
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Fax: (+49) 6221-54-4205

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 247), vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG, Ludwigshafen, gefördert.

Um zu höheren Oligomeren zu gelangen, verringerten wir den Platzbedarf des Liganden und ersetzten den Cp*- durch den Cp-Ring, d.h. **4** durch **5** und **6**. Tatsächlich lieferte die Reaktion von **1** mit **5** und **6** nicht die entsprechenden Superphane in nachweisbaren Mengen, statt dessen entstanden die Trimere **13** und **14** in 20 bzw. 35% Ausbeute. Zur



Bildung von **13**^[6] und **14**^[6] haben formal drei Diine mit drei CpCo-Fragmenten reagiert. Die Strukturen der Trimere wurden anhand ihrer spektroskopischen Daten^[5] sowie einer Kristallstrukturanalyse (**13**; Abb. 1) zugeordnet.^[7, 8] Man sieht, daß sich in **13** die Silylbrücken auf einer Seite des Ringes

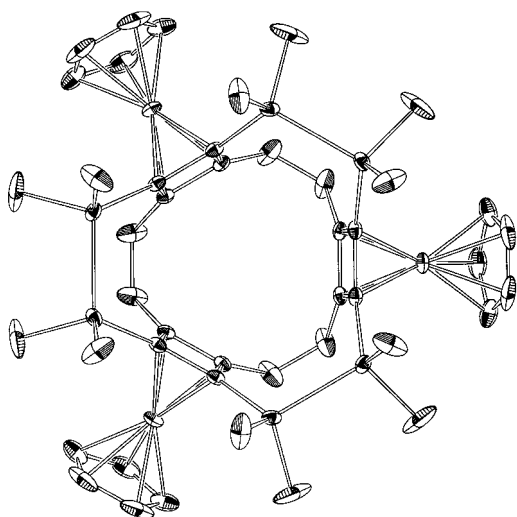


Abb. 1. Struktur von **13** im Kristall.

und die Ethanobrücken auf der anderen befinden. Aufgrund dessen hat die von den drei Einheiten gebildete Röhre eine konische Form. Der weiteste Durchmesser beträgt 6.9 Å, der engste 4.5 Å. Bei der Reaktion von **1** mit **6** wurde auch das Tetramer **16** in 8–10% Ausbeute isoliert. Dessen Struktur wurde anhand der spektroskopischen Daten zugeordnet.^[6] Wie auch bei **13** und **14** lassen die NMR-Daten die Schlußfolgerung zu, daß sich die Silyl- und Ethanobrücken auf entgegengesetzten Seiten des Ringes befinden. Für die daraus resultierende konische Form des Ringes berechneten wir (AM1^[10]) einen Wert von 8.4 Å für den weitesten und einen Wert von 5.5 Å für den engsten Durchmesser. Die Verbindungen **13**, **14** und **16** gehören zur Klasse der gürtelförmigen Kohlenwasserstoffe^[11], die in der letzten Zeit sehr intensiv

bearbeitet wurden und für die mehrere Zugänge beschrieben worden sind.^[11–14]

Auch bei der Reaktion von **3** mit [Cp*Co(C₂H₄)₂] bei 60 °C entstand eine Verbindung (**15**), bei der wir aufgrund der HR-MS- und der ¹H-NMR-Daten annehmen, daß es sich um ein Trimer handelt. Durch die Umsetzungen von **1** und **3** konnten wir zeigen, daß höhere Oligomere cyclischer Diine zugänglich sind.

Eingegangen am 24. Juni 1998 [Z12043]

Stichwörter: Cobalt • Cycloadditionen • Diine • Superphane

- [1] Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, T. Kobayashi, Y. Sugawara, *Organometallics* **1987**, 6, 1191; Y. Wakatsuki, O. Nomura, K. Kitaura, K. Morokuma, H. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1907, zit. Lit.
- [2] R. Gleiter, M. Merger, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2532; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2420.
- [3] R. Gleiter, H. Stahr, B. Nuber, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4607.
- [4] G. Haberhauer, R. Roers, R. Gleiter, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8679.
- [5] G. Haberhauer, F. Rominger, R. Gleiter, B. Nuber, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [6] Ausgewählte spektroskopische Daten von **10**–**16**. **10**: ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 0.35 (s, 12H), 0.38 (s, 12H), 1.9 (m, 8H), 2.1 (s, 30H); ¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = –2.7 (q), –1.5 (q), 11.8 (q), 23.6 (t), 65.0 (s), 86.6 (s), 88.6 (s); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB): m/z ber.: 772.2593, gef.: 772.2629. – **11**: ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 0.2 (s, 12H), 1.29 (d, 4H), 1.34 (d, 4H), 1.9 (m, 8H), 2.0 (s, 30H); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 0.6 (q), 1.0 (q), 9.8 (q), 13.0 (t), 20.9 (t), 71.3 (s), 72.8 (s), 87.1 (s); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB): m/z ber.: 712.2741, gef.: 712.2733. – **12**: ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 1.8 (m, 20H), 1.9 (s, 30H); ¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 11.1 (q), 21.6 (t), 25.0 (t), 28.2 (t), 73.8 (s), 75.2 (s), 88.3 (s); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB): m/z ber.: 624.2576, gef.: 624.2587. – **13**: ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 60 °C): δ = 0.2 (s, 18H), 0.4 (s, 18H), 2.1–2.3 (m, 12H), 4.7 (s, 15H); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB): m/z ber.: 948.1541, gef.: 948.1528. Die geringe Löslichkeit von **13** in den gebräuchlichen Lösungsmitteln ließ keine Aufnahme eines ¹³C-NMR-Spektrums zu. – **14**: ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 0.2 (s, 18H), 0.3 (s, 18H), 2.0–2.3 (m, 12H), 3.6 (s, 9H), 4.9 (t, 6H), 5.4 (t, 6H); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = –1.0 (q), 2.8 (q), 27.0 (t), 51.5 (q), 69.5 (s), 83.0 (d), 83.1 (d), 86.4 (s), 92.7 (s), 167.9 (s); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB): m/z ber.: 1122.1706, gef.: 1122.1708. – **15**: ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 1.6–2.2 (m, 30H), 1.8 (s, 45H); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB): m/z ber.: 936.3865, gef.: 936.3867. Die geringe Menge an **15** ließ keine Aufnahme eines ¹³C-NMR-Spektrums zu. – **16**: ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 0.2 (s, 24H), 0.4 (s, 24H), 2.2 (s, 16H), 3.6 (s, 12H), 5.0 (s, 8H), 5.5 (s, 8H); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = –0.1 (q), 2.4 (q), 27.4 (t), 51.7 (q), 68.1 (s), 82.9 (d), 83.0 (d), 86.5 (s), 93.4 (s), 168.0 (s); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB): m/z ber.: 1496.2274, gef.: 1496.2233.
- [7] Etwa 30% der Silyleneinheiten im Einkristall von **13** sind fehlgeordnet. In diesem Teil nehmen die Si₂(CH₃)₄-Gruppen eine δ- bzw. λ-Konformation statt einer Konformation mit Symmetrieebene ein.
- [8] Kristallstrukturanalyse von **13**: C₄₅H₆₃Co₃Si₆, M_r = 949.28, trigonal, Raumgruppe R3m, Kristallgröße: 0.45x0.09x0.08 mm³, a = 21.024(1), c = 9.031(1) Å, hexagonale Achsen, V = 3456.9(2) Å³, F(000) = 1494, Z = 3, ρ_{ber.} = 1.37 g cm^{–3}, μ = 1.25 mm^{–1}, MoKα-Strahlung, λ = 0.71073 Å, T = 200(2) K; Siemens-CCD-Diffraktometer; insgesamt wurden 8557 Reflexe gemessen, davon 1470 unabhängig, 1360 mit I > 2σ(I). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (Programm SHELXTL^[9]). Die Verfeinerung aller Nichtwasserstoffatome erfolgte mit anisotropen Auslenkungsparametern gegen F². R1 = 0.035, wR2 = 0.081. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur-faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-102941“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien

angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [9] Siemens SHELXTL 5.03, Siemens Analytical X-Ray, 1994.
 [10] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902.
 [11] Übersicht: A. Schröder, H.-B. Mechelburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1994**, 172, 180.
 [12] S. Kammermeier, P. G. Jones, R. Herges, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2834; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2669; *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2200.
 [13] F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 892; P. R. Ashton, N. S. Isaacs, F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, C. M. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 981; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 966.
 [14] W. Josten, S. Neumann, F. Vögtle, M. Nieger, K. Hägele, M. Przybylski, F. Beer, K. Müllen, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2089.

Ein Zugang zu Glykokonjugat-Bibliotheken durch Mehrkomponentenreaktionen

Oswald Lockhoff*

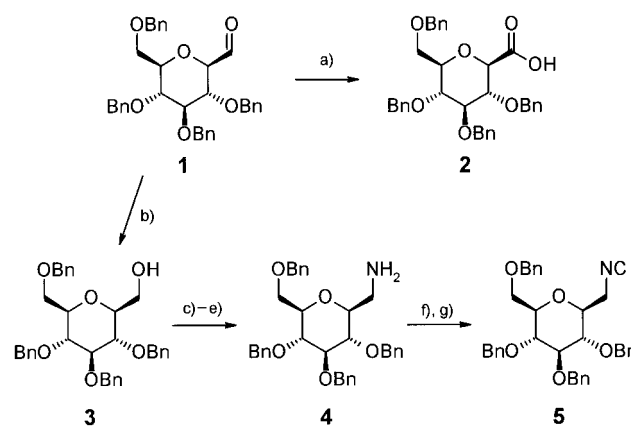
Die kombinatorische Synthese von Substanzbibliotheken und deren breite biologische Untersuchung im Hochdurchsatz-Screening ist ein Ansatz, um Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zu identifizieren. Auf diese Weise sind große Substanzbibliotheken von Peptiden,^[1] Oligonucleotiden^[2] und niedermolekularen organischen Verbindungen^[3] aufgebaut und untersucht worden. Trotz ihrer großen biologischen Bedeutung^[4] entzogen sich jedoch die Oligosaccharide bisher weitgehend einem solchen Zugang und dadurch auch dem Hochdurchsatz-Screening. Nur in wenigen Fällen sind die heute verfügbaren Methoden zur Knüpfung glycosidischer Bindungen^[5] mit den Anforderungen einer automatisierbaren Synthese kompatibel. In jüngster Zeit hat dieses Gebiet jedoch an Dynamik gewonnen^[6] und wird in Zukunft zu neuen Lösungen führen.

Interessanterweise sind aber für biologische Wechselwirkungen mit Proteinen nicht die kompletten Oligosaccharidstrukturen notwendig. Untersuchungen von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen zufolge werden häufig nur ausgewählte funktionelle Gruppen vom Receptor erkannt, die räumlich benachbart auf verschiedenen Monosaccharidbausteinen eines Oligosaccharids lokalisiert sein können.^[7] Daher ist die Synthese von Kohlenhydrat-Mimetika von Interesse, die die für eine spezifische Erkennung essentiellen funktionellen Gruppen in der richtigen räumlichen Anordnung tragen.^[8] Das heißt aber auch, daß die verschiedenen Kohlenhydratbausteine nicht zwingend über die schwierig aufzubauen

enden glycosidischen Bindungen verknüpft sein müssen, sondern auch auf andere Art gebunden sein können.

Eine geeignete Methode zur Herstellung von Bibliotheken niedermolekularer Verbindungen in Lösung sind Mehrkomponentenreaktionen.^[9] Solche kombinatorisch einsetzbaren Reaktionen wie die Ugi-Reaktion^[10] sollten sich auch zum Aufbau von Glykokonjugat-Bibliotheken heranziehen lassen, wenn entsprechende Kohlenhydrate mit Aldehyd-, Amin-, Carboxyl- und Isonitrilgruppen eingesetzt werden. Auf diese Weise sollten Bibliotheken aus Glycomimetika und Glykokonjugaten zu erstellen sein. Im folgenden beschreiben wir diesen Ansatz.^[11] Inzwischen wurden auch Ugi-Reaktionen an festen Phasen mit C-glycosidischen Aldehyden beschrieben.^[12]

Für erste Studien wurden als Kohlenhydratbausteine zunächst per-O-benzylierte C-Glycoside mit β -D-gluc-Konfiguration eingesetzt (Schema 1). Ausgangsverbindung war der



Schema 1. Synthese der C-glycosidischen Bausteine **1**, **2**, **4** und **5** für die Vierkomponentenreaktionen. a) KMnO_4 , $t\text{BuOH}$, H_2O , NaH_2PO_4 , pH 4.5, 81 %; b) LiBH_4 , THF, 95 %; c) TsCl , Pyridin; d) NaN_3 , DMF; e) NaBH_4 , NiCl_2 , EtOH/1,4-Dioxan, 71 % (drei Stufen); f) HCO_2Me , 40 °C, 87 %; g) $(\text{Cl}_3\text{C})_2\text{CO}$, DABCO, CH_2Cl_2 , 60 %. – Bn = Benzyl, DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

Glycosylaldehyd **1**, der in guten Ausbeuten aus Tetra-O-benzyl-D-glucosylaldehyd durch Dithianaddition zugänglich^[13] ist. Die Oxidation von **1** unter Masamune-Bedingungen^[14] lieferte die Glycosylcarbonsäure **2**. Eine reduktive Aminierung von **1** zum Glycosylmethylamin **4**^[15] verlief nicht selektiv, sondern lieferte **4** im Gemisch mit dem Alkohol **3**. Deshalb wurde **1** vollständig zu **3** reduziert und über das entsprechende Tosylat und Azid in das Amin **4** überführt, das nach N-Formylierung und Wasserabspaltung in das Isonitril **5** umgewandelt wurde. Damit standen alle vier Kohlenhydratkomponenten für die Ugi-Reaktion zur Verfügung. Sie sollten exemplarisch in Modellreaktionen eingesetzt werden (Schema 2). Als solche diente die Umsetzung von Benzaldehyd **6**, 4-Methoxybenzylamin **7**, Essigsäure **8** und Cyclohexylisonitril **9** zum Diamid **10**,^[16] von der ausgehend nacheinander die einzelnen Komponenten gegen einen oder mehrere glycosylierte Bausteine ausgetauscht werden sollten (Tabelle 1). Die Umsetzung des Glycosylaldehyds **1** mit **7–9** lieferte die diastereomeren Kondensationsprodukte **11h** und **11i**,^[17] die chromatographisch getrennt wurden. Das glycosylierte Amin

[*] Dr. O. Lockhoff
 Bayer AG, Zentrale Forschung, ZF-WF, Q18
 D-51368 Leverkusen
 Fax: (+49) 214-3050070
 E-mail: oswald-lockhoff.ol@bayer-ag.de