

- [9] B. F. Abrahams, S. J. Egan, R. J. Robson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3535–3536.
- [10] B. Olenyuk, J. A. Whiteford, A. Fechtenkotter, P. S. Stang, *Nature* **1999**, *398*, 796–799.
- [11] Beispiele für Koordinationspolymere mit Hohlräumen: a) G. B. Gardner, D. Venkataraman, J. S. Moore, S. Lee, *Nature* **1995**, *374*, 792–793; b) D. Venkataraman, G. B. Gardner, S. Lee, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11600–11601; c) O. M. Yaghi, G. Li, H. Li, *Nature* **1995**, *378*, 703–706; d) T. J. Hennigar, D. C. MacQuarrie, P. Losier, R. D. Rogers, M. J. Zaworotko, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1044–1046; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 972–973; e) I. M. Müller, T. Röttgers, W. S. Sheldrick, *Chem. Commun.* **1998**, 823–824.
- [12] a) S. R. Batten, B. F. J. Hoskins, R. J. Robson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5385–5386; b) R. W. Gable, B. F. Hoskins, R. Robson, *Chem. Commun.* **1990**, 1677–1678; c) B. F. Abrahams, S. R. Batten, H. Hamit, B. F. Hoskins, R. Robson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1794–1796; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1690–1692.
- [13] D. M. L. Goodgame, D. A. Grachvogel, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 217–219; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 153–156.
- [14] a) M. C. Hong, W. P. Su, R. Cao, M. Fujita, J. X. Lu, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 427–431; b) M. C. Hong, Y. J. Zhao, W. P. Su, R. Cao, M. Fujita, Z. Y. Zhou, A. S. C. Chan, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [15] Kristallstrukturanalyse: Die Intensitätsdaten wurden mit einem Bruker-CCD-Diffraktometer bei Raumtemperatur aufgenommen, Graphit-Monochromator, Mo_{Ka} -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Alle Berechnungen wurden an einem HP-Computer mit der Version 5.10 des SHELXTL-PL-Pakets ausgeführt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methoden verfeinert. Kristallstrukturdaten für **1** mit zwei Wassermolekülen pro Formeleinheit: farblose Nadel, $0.24 \times 0.18 \times 0.16 \text{ mm}$, $C_{90}H_{90}N_{31}O_{27}Ag_5S_{12}Cl_2$, $M_r = 3248.64$, monoklin, Raumgruppe $C2/c$; $a = 28.1019(20)$, $b = 16.8556(11)$, $c = 27.9278(21) \text{ \AA}$, $\beta = 117.9154(15)^\circ$, $V = 11689.3(25) \text{ \AA}^3$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.846 \text{ g cm}^{-3}$, $Z = 4$; $F(000) = 6472$; $\mu(Mo_{\text{Ka}}) = 1.493 \text{ mm}^{-1}$; 38967 Reflexe wurden aufgenommen, davon wurden 7252 mit $|F_o| \geq 2.0\sigma(|F_o|)$ als beobachtet eingestuft; $R_1 = 0.057$; $wR_2 = 0.184$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurde als „supplementary publication no. CCDC-139799“ 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).

Von Glucose zu Cyclooctan-Carbaglucose: eine neue Klasse von Kohlenhydratmimetika

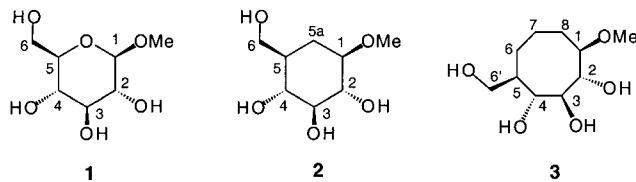
Wei Wang, Yongmin Zhang, Matthieu Sollogoub und Pierre Sinaÿ*

Synthetische Kohlenhydrate sind als potentielle Therapeutika von zunehmend großer Bedeutung.^[1] Eine mögliche In-vivo-Hydrolyse derartiger Wirkstoffe durch Glycosidasen hat die Suche nach nicht hydrolysierbaren Oligosaccharidmimetika angeregt. Eine Möglichkeit bietet der Austausch des

[*] Prof. P. Sinaÿ, Dr. W. Wang, Dr. Y. Zhang, Dr. M. Sollogoub
Ecole Normale Supérieure
Département de Chimie, UMR 8642
24 rue Lhomond, 75231 Paris, Cedex 05 (Frankreich)
Fax: (+33) 1-44323397
E-mail: pierre.sinay@ens.fr

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

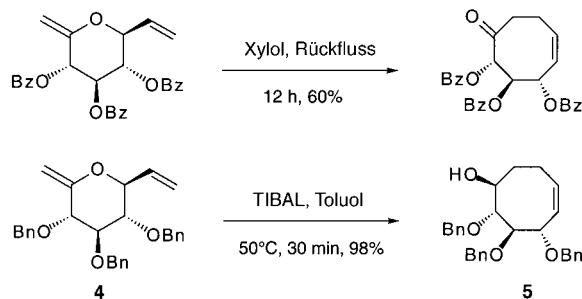
endocyclischen Sauerstoffatoms von Aldohexopyranosiden durch eine Methylengruppe. Die resultierenden 5a-Carba-zucker sind hydrolysestabil. Die chemische Synthese von 5a-Carbaalohexopyranosiden ist weitgehend entwickelt.^[2] Eine interessante Alternative besteht in der Verwendung eines Cyclooctanrings als Gerüst für die OH-Gruppen des Kohlenhydrats. Der Ersatz des endocyclischen Sauerstoffatoms in Methyl- β -D-glucopyranosid **1** durch eine Methylengruppe führt so zum Cyclohexan-Kohlenhydratmimetikum **2** und der Austausch gegen drei Methylengruppen zum neuartigen Cyclooctan-Kohlenhydratmimetikum **3** (Schema 1).



Schema 1. Methyl- β -D-glucopyranosid **1** sowie die Cyclohexan- und Cyclooctan-Analoga **2** bzw. **3**.

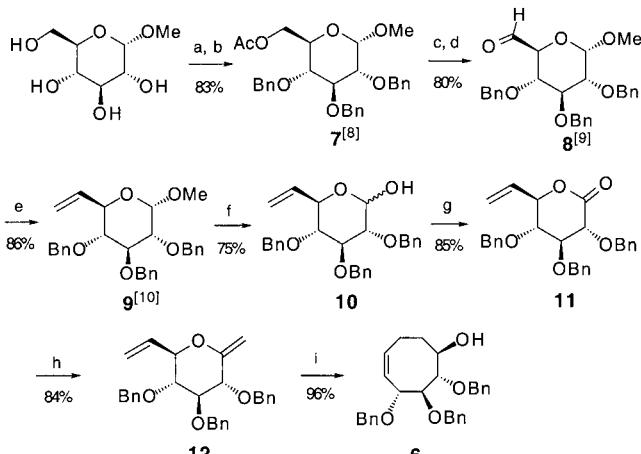
Hintergrund dieses Konzeptes ist der, dass die unterschiedlichen (Gleichgewichts-) Konformere von Cyclooctanderivaten^[3] neue interessante Hydroxygruppen-Anordnungen bieten könnten, die sich von denen, die durch die klassische Pseudorotation^[4] bei pyranoiden Ringsystemen möglich sind, unterscheiden. Der Einbau dieser neuartigen carbocyclischen Zuckermimetika in Oligosaccharide ist von besonderem Interesse hinsichtlich möglicher biologischer Wirkungen (z. B. Glycosidase-Inhibierung); derartige Anwendungen sollten von der leichten Zugänglichkeit nichtklassischer Konformere profitieren.

Die thermisch oder durch Triisobutylaluminium (TIBAL) ausgelöste Claisen-Umlagerung von 2-Methylen-6-vinyltetrahydropyran, die unter Einschub einer C_2 -Einheit Cyclooctanderivate liefert, wurde in eleganter Weise von Paquette et al.^[5] für die Synthese von Naturstoffen mit achtgliedrigen Ringen entwickelt. Kürzlich wurde diese Methode in Form einer thermischen^[6] und einer Al^{III}-katalysierten Reaktion^[7] auch auf Kohlenhydrate angewendet (Schema 2).



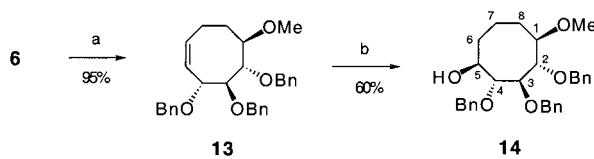
Schema 2. Thermische oder TIBAL-katalysierte Claisen-Umlagerung ungesättigter Monosaccharidderivate. Bn = PhCH₂; Bz = PhCO.

Wie in Schema 3 gezeigt, wurde das Cyclooctanolderivat **6**, das Enantiomer des Cyclooctanol **5**, problemlos durch eine TIBAL-katalysierte sigmatrope Umlagerung des Glucosederivats **12** in 96 % Ausbeute erhalten, das seinerseits ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid über eine achtstufige Synthesesequenz leicht zugänglich war.



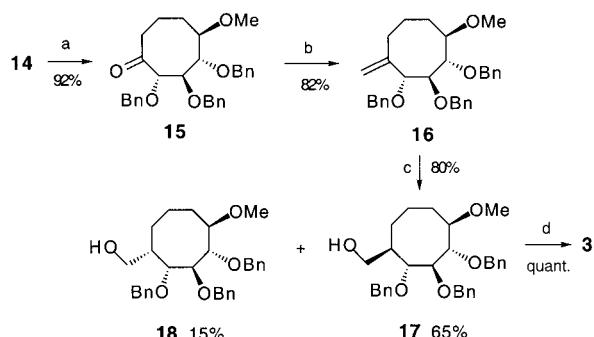
Schema 3. a) BnBr (6 Äquiv.), NaH (8 Äquiv.), DMF , RT, 2.5 h, quant.; b) TMSOTf (kat.), Ac_2O , CH_2Cl_2 (absolut), $-55^\circ \rightarrow -50^\circ \text{C}$, 1.5 h; c) $\text{NaO-Me}/\text{MeOH}$, 2 h, quant; d) PCC (1.1 Äquiv.), 4-Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 (absolut), 0°C , 2 h; e) BuLi (3 Äquiv.), $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (3 Äquiv.), THF (absolut), $-78^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1.5 h; f) $\text{TfOCH}/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/28/5), 80°C , 2.5 h; g) PCC (3 Äquiv.), 4-Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 (absolut), $0^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h; h) Tebbe-Reagens (3 Äquiv.), Py/THF (1/1), $-78^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min; i) $i\text{Bu}_3\text{Al}$, Toluol, 50°C , 30 min. Abkürzungen: RT = Raumtemperatur; TMS = Trimethylsilyl; Tf = Trifluormethansulfonyl; PCC = Pyridinium-chlorochromat; Py = Pyridin.

Die Methylierung von **6** führte zu Verbindung **13**, die durch regio- und stereoselektive Hydroborierung in 60% Ausbeute in das Cyclooctanolderivat **14** überführt wurde (Schema 4).



Schema 4. a) NaH , MeI (2.8 Äquiv.), DMF , RT, 2 h; b) 1.) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2 Äquiv.), THF , RT, 1 h; 2.) 11-proz. wässrige NaOH -Lösung, 35-proz. wässrige H_2O_2 -Lösung, $0^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1.5 h.

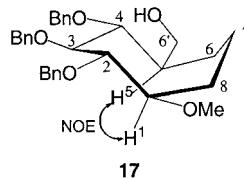
Die Oxidation von **14** lieferte das Cyclooctanon **15**, das mit dem Tebbe-Reagens $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\mu\text{-Cl})(\mu\text{-CH}_2)\text{AlMe}_2]$ zum Methylenderivat **16** umgesetzt wurde. In der anschließenden regioselektiven Hydroborierung wurden das Cyclooctan-Kohlenhydratmimetikum **17** und das α -L-Ido-Isomer **18** erhalten, die säulenchromatographisch getrennt werden können (Schema 5).



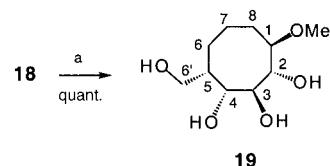
Schema 5. a) PCC (3 Äquiv.), CH_2Cl_2 (absolut), 0°C , 2 h; b) Tebbe-Reagens (2 Äquiv.), Py/THF (1/1), $-78^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 min; c) 1.) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2 Äquiv.), THF , RT, 1 h; 2.) 11-proz. wässrige NaOH -Lösung, 35-proz. wässrige H_2O_2 -Lösung, $0^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h; d) H_2 , Pd/C , EtOAc , MeOH , RT, 2 h.

Den 3J -Kopplungen im ^1H -NMR-Spektrum zufolge liegt **17** in der Sessel-Wannen-Konformation (Schema 6) vor. Der $\text{H}_1\text{-H}_5$ -NOE-Effekt bestätigt die β -D-Gluco-Konfiguration. Die Interpretation des ^1H -NMR-Spektrums von **18** ist angesichts der bekannten Flexibilität von Idopyranosiden wesentlich komplizierter.^[11]

Die entschützten Cyclooctan-Kohlenhydratmimetika **3** und **19** wurden durch katalytische Hydrierung von **17** bzw. **18** in guter Ausbeute erhalten (Schema 5 bzw. 7). Sie sind die ersten



Schema 6. Die der Verbindung **17** zugeordnete Sessel-Wannen-Konformation.



Schema 7. Bildung von **19**, einem Mimetikum von Methyl- α -L-Idopyranosid **20**, durch Abspaltung der Schutzgruppen von **18**: a) H_2 (170 kPa), Pd/C , Ethylacetat/Methanol (1/1), RT, 2 h.

Verbindungen einer neuen Klasse synthetischer Carbazucker, die nun für biologische Studien zu Verfügung stehen.

Eingegangen am 11. Februar 2000 [Z14684]

- [1] a) C. A. A. von Boeckel, M. Petitou, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1741–1750; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1671–1690; b) *Complex Carbohydrates in Drug Research* (Hrsg.: K. Bock, H. Clausen), Munksgaard, **1994** (Alfred Benzon Symposium 36); c) D. Zopf, S. Roth, *The Lancet* **1996**, *347*, 1017–1021; d) *Glycoscience* (Hrsg.: H. Driguez, J. Thiem), Springer, Berlin, **1997**; e) M. Petitou, J.-P. Héraut, A. Bernat, P.-A. Driuez, P. Duchaussoy, J.-C. Lormeau, J.-M. Herbert, *Nature* **1999**, *398*, 417–422; f) P.-A. Driuez, I. Lederman, J.-M. Straßel, J.-M. Herbert, M. Petitou, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9512–9520.
- [2] a) D. H. R. Barton, S. D. Gérot, J. Cléophax, A. S. Machado, B. Quiclet-Sire, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1184–1186; b) T. Suami, S. Ogawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 21–90; c) J. Marco-Contelles, C. Pozuelo, M. L. Jimeno, L. Martinez, A. Martinez-Grau, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2625–2631; d) S. Ogawa in *Carbohydrate Mimics, Concepts and Methods* (Hrsg.: Y. Chapleur), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, S. 87–106; e) Y.-Q. Tang, C. Maul, R. Höfs, I. Sattler, S. Grabley, X.-Z. Feng, A. Zeeck, R. Thiericke, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 149–153.
- [3] a) F. A. L. Anet, M. St. Jacques, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2585–2586; b) J. E. Anderson, E. S. Glazer, D. L. Griffith, R. Knorr, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1386–1395; c) F. A. L. Anet, J. Krane, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 5029–5032; d) D. M. Pawar, E. M. Moody, E. A. Noe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4586–4589.
- [4] J. F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley-Interscience, New York, **1971**.
- [5] a) L. A. Paquette, D. Friedrich, R. D. Rogers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3841–3849; b) L. A. Paquette, C. M. G. Philippo, N. H. Vo, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1356–1365, zit. Lit.
- [6] B. Werschun, J. Thiem, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2905–2906; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2793–2794.
- [7] M. Sollogoub, J.-M. Mallet, P. Sinaï, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 370–372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 362–364.
- [8] W. R. Kobertz, C. R. Bertozzi, M. D. Bednarski, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1894–1897.

- [9] H. Hashimoto, K. Asano, F. Fuji, J. Yoshimura, *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 87–104.
 [10] K. Tatsuta, Y. Niwata, K. Umezawa, K. Toshima, M. Nakata, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 456–458.
 [11] B. Casu, M. Petitou, M. Provasoli, P. Sinaÿ, *Trends Biochem. Sci.* **1988**, *13*, 221–225.

Tris(pyrazolyl)methansulfonate: eine neue Klasse wasserlöslicher Liganden

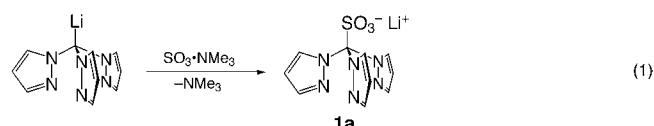
Wolfgang Kläui,* Michael Berghahn, Gerd Rheinwald und Heinrich Lang

Trofimenko hat 1966 mit Hydrotris(pyrazolyl)borat einen neuartigen tripodalen Stickstoffliganden in die Koordinationschemie eingeführt. Schon bald haben diese Anionen als Stickstoffchelatliganden weitreichende Anwendungen in der Koordinationschemie gefunden. Heute bilden die substituierten Hydrotris(pyrazolyl)borate (im Folgenden mit Tp abgekürzt) die am häufigsten verwendete Klasse von N_3 -Tripodliganden.^[1] Die Möglichkeit, den sterischen Anspruch der Liganden durch sperrige Substituenten in 3-Position des Pyrazolrings zu vergrößern, ist ein wichtiger Aspekt in der Chemie der Tp-Liganden.^[2] Solche sterisch anspruchsvolle Tp-Liganden spielen eine wichtige Rolle bei der Synthese verschiedener Enzymmodelle.^[3] So erhielt Vahrenkamp mit dem Liganden Tp^{Cum,Me}^[4] einen Zink-Hydroxid-Komplex, der z.B. aktivierte Ester, Amide und nichtaktivierte Phosphorsäureester hydrolysiert und somit als stöchiometrisches Modell für Esterasen, Peptidasen und Phosphatasen gilt.^[5] Allerdings ist es auf Grund der Unlöslichkeit dieses Komplexes in Wasser weder möglich, einen pK_s -Wert für ein Zinkgebundenes H_2O -Molekül in wässriger Lösung zu bestimmen, noch kann Wasser während einer Hydrolysereaktion zugegeben werden, um den Tp^{Cum,Me}-Zn-OH-Komplex zu regenerieren. Die Hydrolyse läuft daher nur stöchiometrisch und nicht katalytisch ab.^[6] Ein weiteres Problem der Hydrotris(pyrazolyl)borat-Liganden ist ihre hydrolyseempfindliche B-N-Bindung. Die Hydrolyse dieser Bindung kann auch durch Methylsubstituenten in 5-Position der Pyrazolringe nicht vollständig unterbunden werden.^[7]

Besonders im Bereich der Enzymmodelle ist es aber von großem Interesse, Komplexe zu erhalten, die unter physiologischen Bedingungen löslich und stabil sind. Die Einführung von wasserlöslich machenden funktionellen Gruppen in Hydrotris(pyrazolyl)borate ist bis heute ein ungelöstes Problem. Ausgehend von dieser Aufgabenstellung haben wir nach einem wasserlöslichen und hydrolysestabilen Liganden gesucht, der als eine Alternative zu den Hydrotris(pyrazolyl)boraten eingesetzt werden kann.

Ein geeignetes Ligandsystem sollte neben einer möglichst ähnlichen Anordnung der Donorzentren wie in den Hydrotris(pyrazolyl)borat-Liganden die Möglichkeit bieten, leicht hydrophile Gruppen einzufügen. Wir haben jetzt gefunden, dass die isosteren und isoelektronischen Tris(pyrazolyl)methan-Liganden geeignete Ausgangsverbindungen sind. In dieser Ligandenklasse, die erstmals von Hückel erwähnt und von Juliá vereinfacht zugänglich gemacht wurden, sind die B-N-Bindungen durch C-N-Bindungen ersetzt.^[8, 9] Das Methin-Proton des Tris(pyrazolyl)methans ist so acide, dass es sich durch Butyllithium abstrahieren lässt. Man erhält so eine reaktive Zwischenstufe, die sich mit Elektrophilen umsetzen lässt.^[10]

Da unsere Zielsetzung die Einführung einer hydrophilen Gruppe war, setzten wir lithiiertes Tris(pyrazolyl)methan mit Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex um und erhielten so nach Gleichung (1) das Lithiumsalz der Tris(pyrazolyl)methansulfonsäure **1a** (LiTpms). Durch eine Metathesereaktion mit Kaliumcarbonat enthält man das entsprechende Kaliumsalz **1b** (KTpms).



thansulfonsäure **1a** (LiTpms). Durch eine Metathesereaktion mit Kaliumcarbonat enthält man das entsprechende Kaliumsalz **1b** (KTpms).

Die Verbindung **1b** ist im Unterschied zu Tris(pyrazolyl)methan nur in Wasser gut und in Methanol nur noch mäßig löslich. Im Unterschied zu Tris(pyrazolyl)methan^[11] und besonders zum Hydrotris(pyrazolyl)borat-Liganden ist der hier beschriebene Ligand Tpms **1** über einen weiten pH-Bereich in wässriger Lösung stabil. Selbst bei pH 0 findet man erst nach mehreren Wochen geringe Mengen von freiem Pyrazol als Hydrolyseprodukt, bei pH 13 ist auch nach Wochen keine Zersetzung zu beobachten.

Im Hinblick auf die Verwendung der Tris(pyrazolyl)methansulfonate als neue Ligandenklasse für Enzymmodelle synthetisierten wir ausgehend von Tris(3-*tert*-butylpyrazolyl)methan analog zur Synthese von **1** den sterisch anspruchsvollen Liganden Tris(3-*tert*-butylpyrazolyl)methansulfonat **2a** (LiTpms^{tBu}^[12]).

Durch Metathesereaktion von **2a** mit Thalliumnitrat in Methanol/Wasser erhält man das entsprechende Thalliumsalz **2b** (TITpms^{tBu}). Dieses ist auf Grund der leichten Abtrennbarkeit von Thalliumsalzen eine sehr gute Ausgangsverbindung für Komplexe. Die Molekülstruktur von **2b** wurde durch Röntgenbeugung ermittelt (Abbildung 1).^[13] TITpms^{tBu} ist in protischen Lösungsmitteln stabil, die Verbindung zersetzt sich erst in Gegenwart von Mineralsäuren unter Bildung von Pyrazol.

[*] Prof. Dr. W. Kläui, M. Berghahn

Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)
Fax: (+49) 211-81-12287

E-mail: klaeui@uni-duesseldorf.de

Dr. G. Rheinwald, Prof. Dr. H. Lang
Institut für Chemie

Lehrstuhl für Anorganische Chemie
Straße der Nationen 62, 09107 Chemnitz (Deutschland)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.