

# Von einem Cyclobutadien-Dianion zu einem Cyclobutadien: Synthese und strukturelle Charakterisierung eines tetrasilylsubstituierten Cyclobutadiens\*\*

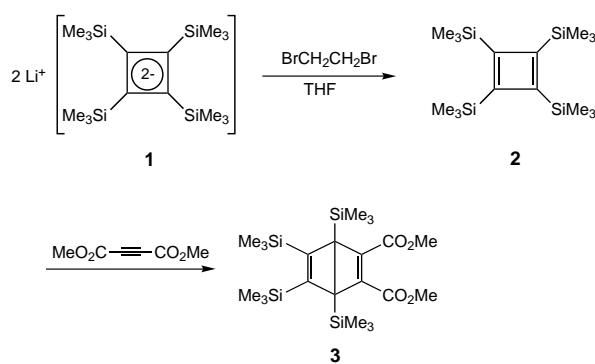
Akira Sekiguchi,\* Masanobu Tanaka, Tsukasa Matsuo und Hideyoshi Watanabe

Die faszinierende Chemie von Cyclobutadien (CBD) und seinen Derivaten ist im Hinblick auf ihre Strukturen, Eigenschaften und Reaktivitäten studiert worden.<sup>[1, 2]</sup> Der Grundkörper, CBD, wurde zum ersten Mal durch oxidative Behandlung von  $[(\eta^4\text{-C}_4\text{H}_4)\text{Fe}(\text{CO})_3]$  mit  $\text{Ce}^{IV}$  erzeugt.<sup>[3]</sup> Es folgte – unter Anwendung von photochemischen Reaktionen – seine Beobachtung bei tiefen Temperaturen in Edelgas-Matrizes<sup>[4]</sup> oder bei Raumtemperatur in einem Hemicarben-Käfig.<sup>[5]</sup> Einige durch sterische Effekte stabilisierte Cyclobutadien-Derivate konnten sogar isoliert und durch Röntgenstrukturanalyse strukturell aufgeklärt werden.<sup>[6]</sup> In den meisten Fällen wurden diese Verbindungen durch Photolyse von Cyclopentadienon-Derivaten oder Diazoverbindungen gewonnen. Die Methoden, die zur Herstellung der Cyclobutadiene verwendet werden, sind jedoch meistens sehr mühselig, und die Photoreaktionen führen häufig zu unerwünschten Nebenprodukten.<sup>[7]</sup>

Kürzlich gelang uns die Synthese des Dilithium-Salzes **1** des Tetrakis(trimethylsilyl)cyclobutadien-Dianions, des ersten aromatischen CBD<sup>2-</sup>-Ions mit einem 6- $\pi$ -Elektronen-System, durch Reaktion des Cobaltkomplexes des Cyclobutadien-Derivats **2** mit Lithium in THF.<sup>[8]</sup> Ein interessanter Aspekt dabei ist, dass CBD<sup>2-</sup> eine der besten Vorstufen für CBD selbst sein könnte. Hier berichten wir über einen neuen und einfachen Weg von einem CBD-Dianion zu einem CBD-Derivat mittels einer Zwei-Elektronen-Oxidation.

Zur Oxidation des Anions von **1** setzten wir 1,2-Dibromethan ein. Die Reaktion von **1** mit einem Überschuss an  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  in THF bei Raumtemperatur lieferte Tetrakis(trimethylsilyl)cyclobutadien **2** in 64% Ausbeute (Schema 1).<sup>[15]</sup> Bei dieser Umsetzung war es ganz wichtig, die Reaktionszeit (ca. 1 min) genau einzuhalten, um reines CBD **2** zu erhalten. Bei längerer Reaktionsdauer enthielt das Produkt zusätzlich das Diels-Alder-Cycloaddukt von **2** mit aus dem  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  entstandenen Ethen. **2** reagierte leicht mit Acetylendicarbonsäuredimethylester unter quantitativer Bildung eines 1:1-Addukts, des Dewar-Benzol-Derivats **3**.<sup>[9]</sup>

Mittels Vakuum-Sublimation (ca. 100 °C/0.01 Torr) ließ sich reines **2** in Form von lufempfindlichen, hellroten Kristallen isolieren. **2**, das erste CBD-Derivat mit vier Heteroatom-Substituenten, wurde anhand der NMR-Spektren charakteri-

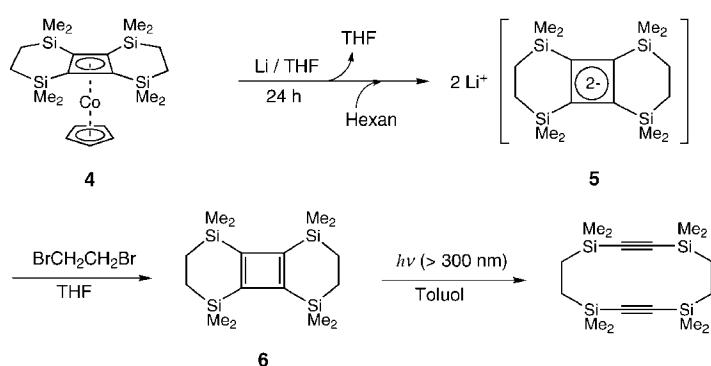


Schema 1. Synthese und Abspaltungreaktion von Tetrakis(trimethylsilyl)cyclobutadien **2**.

siert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2** in  $[\text{D}_6]\text{Benzol}$  wurde für die Methylgruppen nur ein einziges Signal bei  $\delta = 0.15$  beobachtet. Das  $^{29}\text{Si-NMR}$ -Spektrum zeigte ein Signal bei  $\delta = -16.7$ , welches gegenüber dem von **1** ( $\delta = -23.7, \Delta\delta = 7.0$ ) tieffeldverschoben ist. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **2** wurden zwei Signale bei  $\delta = 0.0$  (Methyl-Kohlenstoffatome) und  $\delta = 172.1$  (quartäre Kohlenstoffatome) registriert. Auch das Signal bei  $\delta = 172.1$  war durch die Zweielektronen-Oxidation gegenüber dem von **1** ( $\delta = 104.1, \Delta\delta = 68.0$ ) verschoben. Für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle von **2** wurden bisher nicht erhalten.<sup>[10]</sup>

Das nächste Ziel war ein überbrücktes CBD-Derivat, das 3,3,6,6,9,9,12,12-Octamethyl-3,6,9,12-tetrasilatricyclo[6.4.0.0<sup>2,7</sup>]dodeca-1(8),2(7)-dien **6**. Diese Verbindung sollte es gestatten, Informationen darüber zu bekommen, wie sich die Struktur des Cyclobutadien-Rings ändert, wenn dieser durch zwei sechsgliedrige Ringe fixiert ist. Dazu wurde eine neue Vorstufe, **5**, durch Reaktion des Cobaltkomplexes **4** mit Lithium in THF hergestellt.<sup>[11, 12]</sup> Die Reaktion von **5** mit  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  in THF zum Cyclobutadien-Derivat **6** verlief glatt (Schema 2). **6** konnte anhand der NMR-Spektren und einer Röntgenstrukturanalyse eindeutig identifiziert werden.

Die Sammlung der Röntgenbeugungsdaten erfolgte bei 105 K. Eine ORTEP-Zeichnung von **6** ist in Abbildung 1 wiedergegeben.<sup>[13]</sup> Der zentrale viergliedrige Ring von **6** hat eine planare, rechteckige Struktur mit lokalisierten C-C-Doppelbindungen. Die internen Bindungswinkel des viergliedrigen Rings liegen zwischen 89.5(4) und 90.3(4) $^\circ$  (im



Schema 2. Synthese und photochemische Reaktion von Octamethyl-3,6,9,12-tetrasilatricyclo[6.4.0.0<sup>2,7</sup>]dodeca-1(8),2(7)-dien **6**.

[\*] Prof. Dr. A. Sekiguchi, Dipl.-Chem. M. Tanaka, Dr. T. Matsuo, H. Watanabe  
Department of Chemistry, University of Tsukuba  
Tsukuba, Ibaraki 305-8571 (Japan)  
Fax: (+81) 298-53-4314  
E-mail: sekiguchi@staff.chem.tsukuba.ac.jp

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur (Förder-Nummern 10304051, 12020209, 12042213) und dem Fonds der TARA (Tsukuba Advanced Research Alliance) unterstützt.

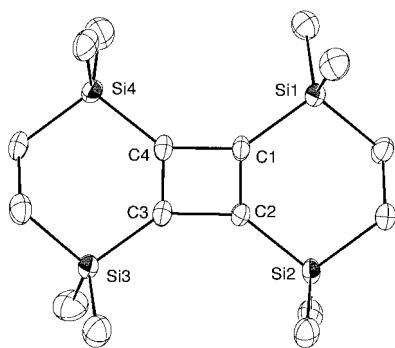


Abbildung 1. ORTEP-Zeichnung der Struktur von **6** (thermische Ellipsoide für 50% Wahrscheinlichkeit; Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit wegen weggelassen). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Winkel [ $^\circ$ ]: C1-C2 1.364(7), C1-C4 1.578(6), C2-C3 1.583(6), C3-C4 1.353(7), C1-Si1 1.863(5), C2-Si2 1.854(5), C3-Si3 1.861 (5), C4-Si4 1.859(5); C2-C1-C4 90.1(4), C2-C1-Si1 126.5(4), C4-C1-Si1 143.4(4), C1-C2-C3 89.5(4), C1-C2-Si2 128.4 (4), C3-C2-Si2 142.0(4), C4-C3-C2 90.3(4), C4-C3-Si3 126.7 (4), C2-C3-Si3 142.9(4), C3-C4-C1 90.1(4), C3-C4-Si4 128.0(4), C1-C4-Si4 141.9(4).

Mittel  $90.0^\circ$ ), die Winkelsumme beträgt  $360.0^\circ$ . Wie die Diederwinkel von  $1.1(4)^\circ$  für C1-C2-C3/C1-C3-C4 und  $1.0(4)^\circ$  für C1-C2-C4/C2-C3-C4 anzeigen, ist der zentrale Vierring praktisch planar. Die C-C-Doppelbindungslängen ( $\text{C1}=\text{C2}$  1.364(7),  $\text{C3}=\text{C4}$  1.353(7) Å) sind vergleichbar mit der typischen C-C-Doppelbindungslänge (1.34 Å). Dagegen sind die C-C-Einfachbindungslängen ( $\text{C1}-\text{C4}$  1.578(6),  $\text{C2}-\text{C3}$  1.583(6) Å) länger als die typische C-C-Einfachbindungslänge (1.54 Å).

Der Hauptgrund für die Verlängerung der Einfachbindungen dürfte in der sterischen Abstoßung zwischen den Methylgruppen an den Si-Atomen liegen. Ähnliche strukturelle Merkmale waren in den mit zwei siebengliedrigen Ringen anellierten Cyclobutadienen, dem 3,3,7,7,10,10,14,14-Octamethyl-5,12-dithiatricyclo[7.5.0.0<sup>2,8</sup>]tetradeca-1(9),2(8)-dien (1.344 und 1.600 Å)<sup>[6b]</sup> und 3,3,7,7,10,10,14,14-Octamethyltricyclo[7.5.0.0<sup>2,8</sup>]tetradeca-1(9),2(8)-dien (1.339 und 1.597 Å),<sup>[6c]</sup> festgestellt worden. Die Si-C-Bindungslängen (quartäre Kohlenstoffatome) in **6** (1.854(5) – 1.863(5) Å, im Mittel 1.859 Å) sind völlig normal. Die Positionen der vier Si-Atome weichen leicht von der Ebene des Vierrings C1-C2-C3-C4 ab. Die Abwinkelung der Si-C-Bindungen gegenüber der Ebene C1-C2-C3-C4 beträgt 0.97(2) – 3.70(2) Å.

Da die hier beschriebenen Cyclobutadiene durch die vier Silylgruppen deutlich verändert sind, haben wir auch ihre Reaktivitäten studiert. Die Zweielektronen-Reduktion von **2** und **6** mit Lithium in THF führte innerhalb weniger Stunden zur quantitativen Rückbildung der entsprechenden Dianionen **1** und **5**. Das heißt, die gegenseitige Umwandlung von CBD und CBD<sup>2-</sup> ist hier leicht möglich. **2** wurde in [D<sub>8</sub>]Toluol mit einer 500-W-Quecksilber-Hochdrucklampe unter Verwendung eines Filters ( $\lambda > 300$  nm) bei Raumtemperatur belichtet. Dabei entstand unter Spaltung der C-C-Bindungen ausschließlich Bis(trimethylsilyl)acetylen. Ein Tetrahedran-Derivat wurde unter diesen Bedingungen nicht gefunden. Von Interesse ist, dass im Falle von **6** bei der Bestrahlung das zugehörige cyclische Diin, 2,2,5,5,8,8,11,11-Octamethyl-2,5,8,11-tetrasilacyclododeca-1,6-diin **7**, gebildet wurde (Sche-

ma 2).<sup>[14]</sup> Daraus muss man den Schluss ziehen, dass das Cyclobutadien-Ringsystem von **6** in Lösung bei Raumtemperatur eine gegenseitige Umwandlung der beiden Rechteck-Formen erfährt. Wahrscheinlich ist diese Bindungsverschiebung bei 105 K im Kristallgitter völlig blockiert.

### Experimentelles

**2:** Kristalle von **1** (160 mg, 0.32 mmol) wurden in ein mit Magnetrührer bestücktes Reaktionsgefäß gegeben, das dann evakuiert wurde. Entgastes THF (3 mL) und 1,2-Dibromethan (1.88 g, 10 mmol) wurden unter Vakuum einkondensiert. Die Lösung wurde kurze Zeit (1 min) gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Dann wurde, wieder unter Vakuum, entgastes Hexan (3 mL) einkondensiert. Nachdem das Lithiumbromid durch Filtration entfernt und das Filtrat eingedampft worden war, wurde der Rückstand sublimiert (ca. 100°C/0.01 Torr). Man erhielt hellrote Kristalle von **2** (70 mg, 64 %), Schmp. 122 – 123°C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, TMS):  $\delta = 0.15$  (s, 36 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, TMS):  $\delta = 0.0$  (CH<sub>3</sub>, 172.1 (C); <sup>29</sup>Si{<sup>1</sup>H}-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, TMS):  $\delta = -16.7$ ; HR-MS: ber. für C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>Si<sub>4</sub>: 340.1894; gef.: 340.1891.

**6** wurde, analog zu **2**, aus **4** hergestellt; die Ausbeute betrug 81 %. <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol, TMS):  $\delta = 0.07$  (s, 24 H, CH<sub>3</sub>), 0.77 (s, 8 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol, TMS):  $\delta = -3.1$  (CH<sub>3</sub>), 8.2 (CH<sub>2</sub>), 173.4(C); <sup>29</sup>Si{<sup>1</sup>H}-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, TMS):  $\delta = -18.8$ ; HR-MS: ber. für C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>Si<sub>4</sub>: 336.1581; gef.: 336.1581.

Eingegangen am 20. November 2000 [Z16138]

- [1] Übersicht: G. Maier, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 309.
- [2] Neuere theoretische Arbeiten: a) M. Balci, M. L. McKee, P. v. R. Schleyer, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 1246; b) M. Filatov, S. Shaik, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 116; c) W. S. S. Wu, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *301*, 37; d) R. Redington, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 10781; e) S. Zilberg, Y. Haas, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 10843; f) V. Gogonea, P. v. R. Schleyer, P. R. Schreiner, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1945; g) M. N. Glukovtsev, S. Laiter, A. Pross, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 6828; h) A. Balkova, R. J. Bartlett, *J. Phys. Chem.* **1994**, *101*, 8972.
- [3] W. Watts, J. D. Fitzpatrick, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3253.
- [4] T. Bally, S. Masamune, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 343, zit. Lit.
- [5] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1048; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1024.
- [6] a) H. Kimling, A. Krebs, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 952; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 932; b) H. Irngartinger, H. Rodewald, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 783; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 740; c) L. T. J. Delbaere, M. N. G. James, N. Nakamura, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1973; d) G. Maier, S. Pfriem, U. Schäfer, R. Matusch, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 552; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 520; e) H. Irngartinger, N. Riegler, K.-D. Malsch, K.-A. Schneider, G. Maier, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 214; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 211; f) O. Ermer, E. Heilbronner, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 414; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 402; g) H. Irngartinger, M. Nixdorf, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 415; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 403; h) G. Maier, R. Emrich, K.-D. Malsch, K.-A. Schneider, M. Nixdorf, H. Irngartinger, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2798; i) J. D. Dunitz, C. Krüger, H. Irngartinger, E. F. Maverick, Y. Wang, M. Nixdorf, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 415; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 387; j) H. Irngartinger, M. Nixdorf, N. H. Riegler, A. Krebs, H. Kimling, J. Pocklington, G. Maier, K.-D. Malsch, K.-A. Schneider, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 673; k) H. Irngartinger, M. Nixdorf, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 679; l) G. Maier, D. Born, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1085; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1050; m) G. Maier, F. Fleischer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 57; n) G. Maier, D. Born, I. Bauer, R. Wolf, R. Boese, D. Cremer, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 173; o) G. Maier, R. Wolf, H.-O. Kalinowski, R. Boese, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 191; p) G. Maier, R. Wolf, H.-O. Kalinowski, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 201; q) G. Maier, H. Rang, R. Emrich, *Liebigs Ann.* **1995**, *153*; r) G. Maier,

- H. Rang, R. Emrich, H. Irngartinger, *Liebigs Ann.* **1995**, 161; s) G. Maier, F. Fleischer, *Liebigs Ann.* **1995**, 169; t) G. Maier, H. Rang, F. Fleischer, H.-O. Kalinowski, *Liebigs Ann.* **1995**, 173.
- [7] G. Maier, H. W. Lage, H. P. Reisenauer, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 976.
- [8] a) A. Sekiguchi, T. Matsuo, H. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5652; b) T. Matsuo, T. Mizue, A. Sekiguchi, *Chem. Lett.* **2000**, 896.
- [9] Spektroskopische Daten für **3**: Farblose Kristalle; Schmp. 92–93 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, TMS): δ = 0.31 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.32 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H]-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, TMS): δ = 1.6 (CH<sub>3</sub>), 1.7 (CH<sub>3</sub>), 51.0 (CH<sub>3</sub>), 65.7 (C), 148.1 (C=C), 163.3 (C=C), 172.7 (C=O); <sup>29</sup>Si[<sup>1</sup>H]-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, TMS): δ = –11.0, –3.2.
- [10] Eine Röntgenstrukturanalyse von **2** bei 120 K wies auf eine rechteckige Struktur des Cyclobutadienrings hin. Bedingt durch die schlechte Qualität der Kristalle war die Verfeinerung jedoch unbefriedigend.
- [11] Spektroskopische Daten für **4**: gelbe Kristalle; Schmp. 252–254 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>1</sub>]Chloroform, TMS): δ = 0.02 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 0.13 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 0.59–0.69 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.73–0.83 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4.92 (s, 5H, CH); <sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H]-NMR ([D<sub>1</sub>]Chloroform, TMS): δ = –1.0 (CH<sub>3</sub>), –0.3 (CH<sub>3</sub>), 8.6 (CH<sub>2</sub>), 79.1 (CH), 80.6(C); <sup>29</sup>Si[<sup>1</sup>H]-NMR ([D<sub>1</sub>]Chloroform, TMS): δ = –9.0.
- [12] Spektroskopische Daten für **5**: hellgelbe Kristalle; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol, TMS): δ = 0.35 (s, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (br.s, 8H, THF), 3.49 (br.s, 8H, THF); <sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H]-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol, TMS): δ = 2.5 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (THF), 68.7 (THF), 102.1 (C, quint, J(<sup>13</sup>C,<sup>6</sup>Li) = 1.2 Hz); <sup>29</sup>Si[<sup>1</sup>H]-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol, TMS): δ = –24.2; <sup>6</sup>Li[<sup>1</sup>H]-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol, TMS): δ = –5.1.
- [13] Kristallstrukturanalyse von **6**: Ein Einkristall (0.40 × 0.30 × 0.20 mm<sup>3</sup>) wurde für die Datenaufnahme in einer Glaskapillare abgeschmolzen. Die Beugungsdaten wurden bei 105 K auf einem MacScience-DIP2030-K-Image-Plate-Diffraktometer mit Graphit-monochromatisierter Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.71070 \text{ \AA}$ ) gesammelt. Kristalldaten: C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>Si<sub>4</sub>, M<sub>r</sub> = 336.78, monoklin, Raumgruppe = P2<sub>1</sub>/c,  $a = 9.5770(6)$ ,  $b = 19.631(2)$ ,  $c = 12.184(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 113.116(4)^\circ$ ,  $V = 2106.8(3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.062 \text{ g cm}^{-3}$ , GOF = 1.129. Der abschließende *R*-Wert war 0.0980 ( $R_w = 0.2550$ ) für 4736 Reflexe mit  $I_o > 2\sigma(I_o)$ . Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-152460“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenfrei 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).
- [14] E. Kloster-Jensen, G. A. Eliassen, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 565.
- [15] Ein alternativer Zugang zu **2**: G. Maier, J. Neudert, O. Wolf, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1719; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1674, voranstehende Zuschrift.

## Synthese konformativ fixierter Kohlenhydrate: Eine Skew-Bootkonformation der L-Iduronsäure in Heparin bestimmt dessen antithrombotische Aktivität

Sanjoy K. Das, Jean-Maurice Mallet, Jacques Esnault, Pierre-Alexandre Driguez, Philippe Duchaussoy, Philippe Sizun, Jean-Pascal Hérault, Jean-Marc Herbert, Maurice Petitou\* und Pierre Sinaÿ\*

Die konformative Flexibilität<sup>[1]</sup> von L-Iduronsäure, einer typischen Monosaccharidkomponente von Heparin, erklärt am wahrscheinlichsten dessen bemerkenswerte Anpassungsfähigkeit an Proteine und die verschiedenen, daraus resultierenden biologischen Aktivitäten.<sup>[2, 3]</sup> Die Analyse dieser Eigenschaft war aufgrund der komplexen Primärstruktur von Heparin Gegenstand einer langen Kontroverse.<sup>[4]</sup> Ein wesentlicher Durchbruch in der Heparinforschung waren die Identifizierung<sup>[5, 6]</sup> und die nachfolgende Totalsynthese<sup>[7, 8]</sup> einer wohl definierten Pentasaccharidsequenz der Heparinkette. Sie bindet spezifisch an Antithrombin (AT) – einen physiologischen Inhibitor aktivierter Blutkoagulationsfaktoren – und verstärkt seine Wirkung. Dies ist der molekulare Ursprung der antikoagulierenden und antithrombotischen Wirkung von Heparin.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten des synthetisierten Pentasaccharids in wässriger Lösung waren leicht zu ermitteln und lassen sich sehr gut mit dem Vorliegen der ungewöhnlichen <sup>2</sup>S<sub>0</sub>-Skew-Bootkonformation neben den klassischen <sup>4</sup>C<sub>1</sub>- und <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Sesselkonformationen der L-Iduronsäurekomponente erklären.<sup>[9]</sup> Bestätigt wurde dies durch Kraftfeldstudien und Energieberechnungen.<sup>[10]</sup> Danach ist das <sup>2</sup>S<sub>0</sub>-Konformer die Hauptkomponente im Konformationsgleichgewicht der L-Iduronsäure in diesem Pentasaccharid.<sup>[11]</sup>

Um die Beziehung zwischen der Konformation des Pentasaccharids und der AT-Aktivität aufzuklären, haben wir drei Pentasaccharide durch Totalsynthese hergestellt, in denen die L-Iduronsäureeinheit konformativ in der <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-, der <sup>4</sup>C<sub>1</sub>- oder der <sup>2</sup>S<sub>0</sub>-Form fixiert ist. Das bekannte,<sup>[12]</sup> methylierte, synthetische Pentasaccharid **1** (Schema 1) wurde aus mehreren Gründen als Referenzsubstanz gewählt. Einerseits bindet es stark an AT und blockiert selektiv den Blutkoagulationsfaktor Xa. Zweitens erleichtert sowohl das Vorliegen

[\*] Prof. P. Sinaÿ, Dr. S. K. Das, Dr. J.-M. Mallet, Dr. J. Esnault  
Département de Chimie, Associé au CNRS  
Ecole Normale Supérieure

24 Rue Lhomond, 75231 Paris cedex 05 (Frankreich)  
Fax: (+33) 1-44-32-33-97  
E-mail: pierre.sinay@ens.fr

Dr. M. Petitou, Dr. P.-A. Driguez, Dr. P. Duchaussoy, Dr. J.-P. Hérault, Dr. J.-M. Herbert  
Département Cardiovasculaire/Thrombose  
Sanofi-Synthélabo  
195 route d'Espagne, 31036 Toulouse cedex (Frankreich)  
Fax: (+33) 5-61-16-22-86  
E-mail: maurice.petitou@sanofi-synthelabo.com

Dr. P. Sizun  
DARA, Sanofi-Synthélabo  
371 rue du professeur Joseph Blayac, 34184 Montpellier cedex (Frankreich)