

## Baeyer-Villiger-Oxidation mit Wasserstoffperoxid in fluorierten Alkoholen: Lactonbildung nach einem nichtklassischen Mechanismus\*\*

Albrecht Berkessel,\* Marc R. M. Andreea,  
Hans Schmickler und Johann Lex

Die Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen zu Estern oder Lactonen ist von großem Wert für die organische Synthese.<sup>[1,2]</sup> Als Oxidationsmittel werden überwiegend Persäuren, z. B. die 3-Chlorperbenzoësäure, eingesetzt. Wasserstoffperoxid als Sauerstoffquelle bietet gegenüber Persäuren zahlreiche Vorteile, insbesondere fällt (außer Wasser) kein Nebenprodukt an. Von gespannten Cycloalkanonen wie Cyclobutanonen ist lange bekannt, dass sie bei Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxid rasch und mit hohen Ausbeuten in  $\gamma$ -Butyrolactone übergehen.<sup>[3]</sup> Die Baeyer-Villiger-Oxidation ungespannter Ketone wie Cyclohexanon **1** zu  $\epsilon$ -Caprolacton **2** mit Wasserstoffperoxid ist dagegen erheblich schwieriger [Gl. (1)]. Bis vor kurzem waren für zufrieden stellende



Umsätze und Ausbeuten der Einsatz von hochkonzentriertem Wasserstoffperoxid, lange Reaktionszeiten und/oder heterogene<sup>[4]</sup> oder homogene Katalysatoren wie Übergangsmetallkomplexe,<sup>[5,6]</sup> Arsonsäuren<sup>[7]</sup> oder Organoselensäuren<sup>[8,9]</sup> notwendig. Wir berichteten allerdings kürzlich, dass die Baeyer-Villiger-Oxidation von **1** zu **2** in 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol (HFIP) als Lösungsmittel glatt und effektiv verläuft, wenn Brønsted-Säuren wie *para*-Toluolsulfonsäure als Katalysator zugesetzt werden.<sup>[10,11]</sup> Zur Entwicklung einer allgemein anwendbaren Methode für die Baeyer-Villiger-Oxidation von ungespannten Ketonen mit Wasserstoffperoxid haben wir den Mechanismus dieser bemerkenswert effektiven und einfach auszuführenden Reaktion untersucht. Wie sich herausstellte, entsteht **2** aus **1** in einem zweistufigen Prozess, bei dem ein isolierbares Intermediat auftritt, das im ersten Schritt aus dem Keton und  $H_2O_2$  gebildet wird. Dieses Intermediat konnte eindeutig als das Bis-Peroxid 7,8,15,16-Tetraoxadispiro[5.2.5.2]hexadecan identifiziert werden. Im zweiten Schritt isomerisiert das Tetraoxan zu zwei Äquivalenten des Produkts Lacton. Diese Reaktion ist eine bislang unbekannte säurekatalysierte Peroxidumlagerung, die durch

das Kationen-stabilisierende Lösungsmittel HFIP ermöglicht wird.

Ein erster Hinweis auf die Entstehung und den Zerfall eines Zwischenprodukts folgte aus der Beobachtung, dass bei ca. 30°C der Umsatz der Ketone wie **1**, 2-Methylcyclohexanon oder Cyclopantanone rascher verläuft als die Bildung der Lactone. Darüber hinaus war bemerkenswert, dass Campher – dessen Baeyer-Villiger-Oxidation mit Persäuren wohlbekannt ist – praktisch nicht umgesetzt wird.<sup>[1,2,13]</sup> Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass unter unseren Reaktionsbedingungen die Lactonbildung nicht nach dem „klassischen“ Mechanismus der Baeyer-Villiger-Reaktion verläuft. Zur weiteren Untersuchung wurde **1** in  $[D_2]HFIP$  unter  $^{13}C$ -NMR-Kontrolle oxidiert (Abbildung 1). Bei 55°C führte die Umsetzung von **1** mit 1.3 Äquivalenten wässrigem Wasserstoffperoxid (50%) in Gegenwart von einem Kristall *p*-Toluolsulfonsäure mit 71% Ausbeute zu **2**;  $\epsilon$ -Hydroxycapronsäure **4** entstand als Nebenprodukt (29%, Abbildung 1,

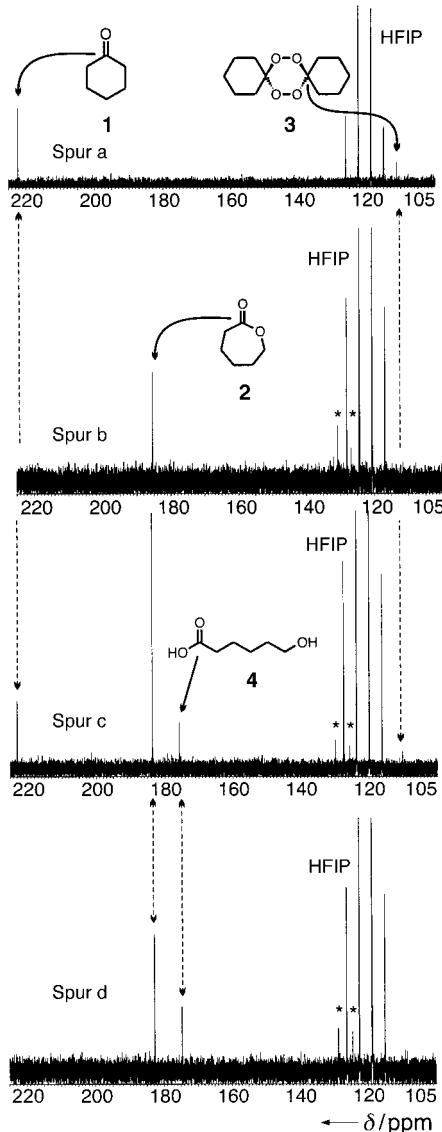


Abbildung 1. In-situ-NMR-Detektion des Verlaufs der Baeyer-Villiger-Oxidation von **1** mit Wasserstoffperoxid in  $[D_2]HFIP$  (\*: Signale von *p*-TsOH). Zu Einzelheiten siehe Text.

[\*] Prof. A. Berkessel, M. R. M. Andreea, Dr. H. Schmickler, Dr. J. Lex  
Institut für Organische Chemie  
Universität zu Köln  
Greinstrasse 4, 50939 Köln (Deutschland)  
Fax: (+49) 221-470-5102  
E-mail: berkessel@uni-koeln.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG, Ludwigshafen, gefördert. Wir danken Dr. Matthias Schäfer für Unterstützung bei der Interpretation der MS-Experimente.

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

Spur d). Die Behandlung von **1** mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  unter säurefreien Bedingungen bei Raumtemperatur ergab innerhalb weniger Minuten ein einziges Produkt, bei dem es sich jedoch *nicht* um **2** handelte. Die Verbindung zeigte im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ein charakteristisches Signal bei  $\delta = 110$  ppm, das auf ein Acetalartiges Strukturelement hinweist (Abbildung 1, Spur a). Bei analoger Reaktionsführung in größerem Maßstab in nichtdeuteriertem HFIP konnte dieses Primärprodukt isoliert werden, denn nach Anlegen von Vakuum (0.2 Torr) schied sich die Verbindung am Kühler in Form farbloser Kristalle ab. Durch Röntgenstrukturanalyse konnte das Primärprodukt eindeutig als das Spiro-Bisperoxid **3** identifiziert werden (Abbildung 2, Gleichung (2)).<sup>[14,15]</sup> Die NMR-spektroskopische

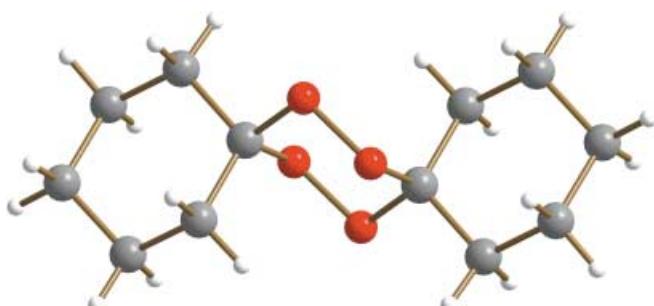
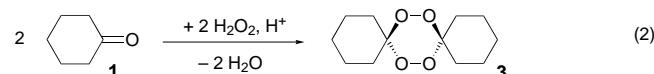


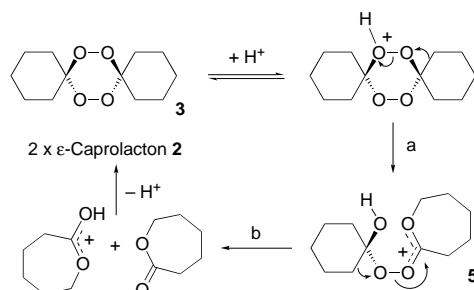
Abbildung 2. Struktur von **3** im Kristall.



schen Daten von isoliertem **3** stimmten mit denen überein, die bei der In-situ-Umsetzung von **1** mit Wasserstoffperoxid in HFIP erhalten wurden.

Die Behandlung von isoliertem **3** in HFIP mit katalytischen Mengen starker Säuren (z.B. *p*-TsOH) induzierte die rasche und quantitative Umlagerung zu **2**. Beispielsweise zeigte das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum einer Lösung von **3** in wasserfreiem  $[\text{D}_2]\text{HFIP}$  eine vollständige Umsetzung innerhalb von Sekunden an (unter Wärmeentwicklung; Abbildung 1, Spur b). Mit zunehmendem Wassergehalt von HFIP wird die Umlagerung langsamer, und es entstehen größere Anteile an Nebenprodukt **4** (Abbildung 1, Spur c). Aus dem zeitlichen Verlauf (nicht abgebildet) der Entstehung von **4** konnte geschlossen werden, dass die Bildung nicht durch Sekundärhydrolyse von **2** verläuft, sondern dass die beiden Produkte **2** und **4** parallel entstehen. Das wasserfreie Harnstoff-Clathrat des Wasserstoffperoxids lieferte fast reines **2** und nur Spuren von **4** (NMR-Kontrolle, nicht abgebildet). Auch im Fall des Cyclopentanons führt die Umsetzung mit Wasserstoffperoxid in HFIP zur Bildung eines analogen Peroxids, wie die Entstehung eines neuen Resonanzsignals bei  $\delta = 124.58$  ppm belegt. Mit Campher konnte in Gegenwart von  $\text{H}_2\text{O}_2$  kein entsprechendes Signal beobachtet werden. Somit scheint das Reaktivitätsmuster von Ketonen bezüglich der Baeyer-Villiger-Oxidation mit Wasserstoffperoxid in HFIP durch den ersten Reaktionsschritt bestimmt zu sein, d.h. durch die Bildung des peroxidischen Intermediats [Gl. (2)].

Wir interpretieren unsere experimentellen Beobachtungen anhand des in Schema 1 wiedergegeben Mechanismus. Nach Protonierung lagert **3** zum Lactonium-Kation **5** um (Schritt a, Schema 1). Die Fragmentierung des Kations **5** unter begleitender Umlagerung des zweiten Sechsringes ergibt zwei Äquivalente **2** (Schritt b, Schema 1). Es ist bemerkenswert,



Schema 1. Postulierter Mechanismus der Umlagerung von **3** in **2**.

dass das Cyclohexyl-spiro-bisperoxid **3** bereits 1940 erstmalig isoliert und charakterisiert wurde (bei frühen Versuchen, die Baeyer-Villiger-Oxidation von **1** mit Wasserstoffperoxid auszuführen).<sup>[16]</sup> Die damaligen Autoren konnten das Peroxid **3** nicht in **2** umlagern und zogen den korrekten Schluss, dass **3** kein Intermediat der Baeyer-Villiger-Oxidation mit Persäuren sein kann.<sup>[16]</sup> Eine Reihe weiterer peroxidischer Addukte von **1** mit Wasserstoffperoxid ist beschrieben,<sup>[17–20]</sup> und vielfach wurde versucht, diese in **2** umzulagern. In üblichen organischen Lösungsmitteln konnten jedoch weder durch Brønsted- noch durch Lewis-Säure-Katalyse brauchbare Lacton-Ausbeuten erreicht werden.<sup>[21–23]</sup> Eingeleitet durch Homolyse der O-O-Bindung(en), führt Thermolyse zum Zerfall der Peroxide.<sup>[24–26]</sup>

Was ist die Besonderheit des Lösungsmittels HFIP, die die lang gesuchte Umlagerung von **3** in **2** ermöglicht? HFIP bildet starke H-Brücken mit Anionen aus und stabilisiert dadurch „nackte“ Kationen und Radikalkationen.<sup>[27–29]</sup> Wir ziehen daraus den Schluss, dass HFIP 1) nicht nur die Protonierung von **3** ermöglicht (Schema 1), sondern darüber hinaus 2) die Umlagerung des resultierenden Kations dadurch erleichtert, dass konkurrierende Abfangreaktionen mit Nucleophilen unterdrückt werden. Die Heftigkeit, mit der die Peroxidumlagerung in HFIP im Vergleich zu anderen Lösungsmitteln abläuft, zeigt sich eindrucksvoll bei der IR-thermographischen Detektion des Reaktionsverlaufs (Abbildung 3): Mit gleichen Anteilen an **3** und *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator führt die Reaktion in wasserfreiem HFIP zu einem unmittelbaren Temperaturanstieg von mehr als  $20^\circ\text{C}$ , wäh-

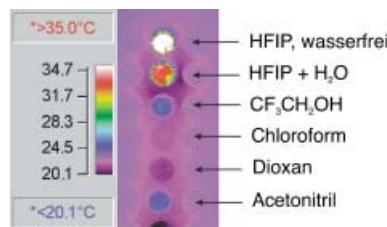


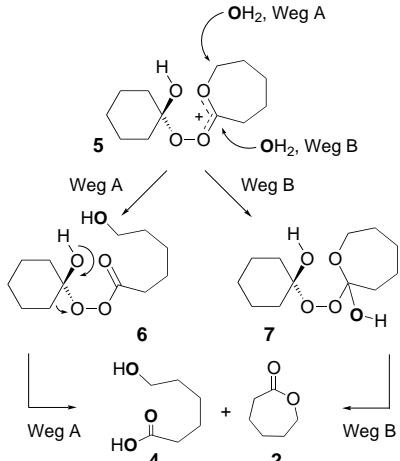
Abbildung 3. IR-thermographisches Lösungsmittel-Screening der säurekatalysierten Umlagerung von **3**.

rend in allen anderen Lösungsmitteln die Wärmeentwicklung wesentlich schwächer ausgeprägt ist. In Abbildung 3 ist auch der reaktionsverlangsamtende Effekt des Zusatzes von Wasser zu HFIP deutlich erkennbar (Reaktionsgefäß 1 und 2 von oben).

Schließlich soll noch auf den Mechanismus eingegangen werden, nach dem **4** aus **3** gebildet wird. Prinzipiell kann ein Wassermolekül an das Siebenring-Lactonium-Kation **5** auf zweierlei Weise addieren (Schema 2): Der nucleophile Angriff am  $\epsilon$ -Kohlenstoffatom (Weg A, Schema 2) ergibt das ringgeöffnete Produkt **6**, das dem Criegee-Intermediate einer

weiterhin zeigen, dass im Fall von **1** das Nebenprodukt **4** durch Parallelreaktion und nicht durch Sekundärhydrolyse des Hauptprodukts **2** gebildet wird. Die Ergebnisse der Isotopenmarkierung deuten darauf hin, dass ein intermediär auftretendes Lactonium-Kation **5** den „Verzweigungspunkt“ zwischen Umlagerung (die zum Lacton **2** führt) und der Abfangreaktion mit Wasser (die **4** ergibt) bildet. In weiteren Arbeiten auf diesem Gebiet wird gegenwärtig untersucht, ob die Verwendung von fluorierten Alkoholen als Lösungsmittel weitere neuartige Reaktionsformen von energiereichen Verbindungen wie Peroxiden ermöglicht.

Eingegangen am 17. Mai 2002 [Z19329]



Schema 2. Postulierte Reaktionswege zu **4** und **2**.

„normalen“ Baeyer-Villiger-Oxidation entspricht. Der Zerfall dieses Intermediats ergibt **4** und ein Äquivalent **2**. Der Angriff des Wassers am Acyl-Kohlenstoffatom von **5** (Weg B, Schema 2) ergibt das Bis-Hemiperhydrat **7**, das auf analoge Weise zu **4** und **2** weiterreagieren kann. Mit  $^{18}\text{O}$ -markiertem Wasser sollte man zwischen den Wegen A und B unterscheiden können: Nach Weg A muss die  $^{18}\text{O}$ -Markierung in der (alkoholischen) Hydroxygruppe von **4** wiederzufinden sein, während nach Weg B das  $^{18}\text{O}$ -Atom in die Carboxygruppe von **4** eingebaut werden sollte (Schema 2). Die GC-MS-Analyse einer in Gegenwart von  $^{18}\text{OH}_2$  ausgeführten Umlagerung von **3** zeigte, dass 1) ein Sauerstoffatom des gebildeten **4** aus dem  $^{18}\text{OH}_2$  stammte und dass sich 2) dieses Sauerstoffatom in der Carboxyfunktion befand. Folglich erscheint Weg B (Schema 2) als der vernünftigste Mechanismus für die Bildung des Nebenprodukts **4**. Es sei erwähnt, dass diese mechanistische Vorstellung Analogien zum Hydrolysemechanismus von Orthoestern aufweist, die strukturell mit den Intermediaten **5** und **7** (Schema 2) verwandt sind.<sup>[30]</sup>

Wir konnten zeigen, dass die Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen mit Wasserstoffperoxid in HFIP nach einem neuartigen Mechanismus über ein Spiro-Bisperoxid als Intermediat verläuft. Besonders bemerkenswert ist, dass durch Verwendung des Kationen-stabilisierenden Lösungsmittels HFIP ein bislang unbekannter Reaktionskanal für 2,3,5,6-Tetroxane – die protonierungsinduzierte Umlagerung zu Lactonen – zugänglich wird. In „konventionellen“ Lösungsmitteln tritt diese Reaktion praktisch nicht auf. Wir konnten

- [1] G. R. Krow, *Org. React.* **1993**, *43*, 251–798.
- [2] M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737–750.
- [3] a) M. J. Bogdanowicz, T. Ambelang, B. M. Trost, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 923–926; b) B. M. Trost, J. M. Balkovec, M. K. T. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4974–4983.
- [4] a) A. Corma, L. T. Nemeth, M. Renz, S. Valencia, *Nature* **2001**, *412*, 423–425; b) A. Corma, M. T. Navarro, L. Nemeth, M. Renz, *Chem. Commun.* **2001**, 2190–2191.
- [5] A. Gusso, C. Baccin, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics* **1994**, *13*, 3442–3451.
- [6] G. Strukul, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1256–1267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1198–1209.
- [7] S. E. Jacobson, F. Mares, P. M. Zambri, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6938–6946.
- [8] G.-J. ten Brink, J.-M. Vis, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2429–2433.
- [9] P. A. Grieco, Y. Yokoyama, S. Gilman, Y. Ohfune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 870–871.
- [10] A. Berkessel, M. R. M. Andrae, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2293–2295.
- [11] In Lit. [12] wird über die unkatalysierte Baeyer-Villiger-Oxidation von **1** und anderen ungespannten Ketonen in HFIP berichtet. Wie in Lit. [10] beschrieben, wurde der katalytische Effekt von Brønsted-Säuren auf diese Reaktion in unserem Laboratorium entdeckt.
- [12] K. Neimann, R. Neumann, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2861–2863.
- [13] J. L. Mateos, H. Menchaca, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2026–2028.
- [14] Für die Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden durch Umkristallisieren von **3** aus Methanol erhalten. Kristallstrukturdaten für **3**:  $C_{12}H_{20}O_4$ ,  $M_r = 228.28$ , farblose Plättchen,  $0.20 \times 0.20 \times 0.10$  mm, triklin,  $a = 5.7373(6)$ ,  $b = 5.9759(7)$ ,  $c = 9.3955(11)$  Å,  $\alpha = 85.143(6)$ °,  $\beta = 87.743(7)$ °,  $\gamma = 62.874(5)$ °,  $V = 285.67(6)$  Å $^3$ , Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $Z = 1$ ,  $d_{ber.} = 1.327$  g cm $^{-3}$ ,  $\mu = 0.098$  mm $^{-1}$ ,  $T = 100$  K. 3049 gemessene Reflexe, davon 1593 symmetrieeunabhängige. Die Verfeinerung von 114 Parametern führte zu  $R_1 = 0.045$  und  $\omega R_2 = 0.095$  unter Berücksichtigung von 1037 beobachteten Reflexen mit  $I > 2\sigma(I)$ . Die Datensammlung erfolgte mit einem Nonius-KappaCCD-Diffraktometer ( $2\theta_{max} = 60^\circ$ , Mo $K\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073$  Å)), Graphitmonochromator,  $\varphi/\omega$ -Scans. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for the Solution of Crystal Structures, Universität Göttingen, 1997), die anschließende Verfeinerung erfolgte gegen  $F^2$  unter Verwendung aller unabhängigen Reflexe mit anisotropen thermischen Parametern für C und O und isotropen Parametern für H (G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for the Refinement of Crystal Structures, Universität Göttingen, 1997). CCDC 185714 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] a) P. Groth, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 1301–1302; b) P. Groth, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2608–2630.
- [16] W. Dilthey, M. Inckel, H. Stephan, *J. Prakt. Chem.* **1940**, *154*, 219–237.
- [17] R. Criegee, W. Schnorrenberg, J. Becke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 565, 7–21.

- [18] C. W. Jefford, A. J. J. Boukouvalas, *Synthesis* **1988**, 391–393.
- [19] a) J. R. Sanderson, K. Paul, P. R. Story, D. D. Denison, J. A. Alford, *Synthesis* **1975**, 159–161; b) J. R. Sanderson, R. J. Wilterdink, A. G. Zeiler, *Synthesis* **1976**, 479–481.
- [20] K. J. McCullagh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, G. J. White, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 34; K. J. McCullagh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, G. J. White, *J. Chem. Res. Miniprint* **1980**, 601–628.
- [21] S. Matsugo, I. Saito in *Organic Peroxides* (Hrsg.: W. Ando), Wiley, Chichester, **1992**, S. 157–194.
- [22] M. Miura, M. Nojima, S. Kusabayashi, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1980**, 1950–1954.
- [23] A. Isard, F. Weiss, Fr. 1,533,936 **1968** [Chem. Abstr. **1969**, 71, 112434s].
- [24] L. F. R. Cafferata, G. N. Eyler, E. L. Svartman, A. I. Canizo, E. Alvarez, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 411–414.
- [25] L. F. R. Cafferata, G. N. Eyler, E. L. Svartman, A. I. Canizo, E. J. Borkowski, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1058–1061.
- [26] a) K. J. McCullagh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 35; b) K. J. McCullagh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, *J. Chem. Res. Miniprint* **1980**, 629–650; c) K. J. McCullagh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 36–37; d) K. J. McCullagh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, *J. Chem. Res. Miniprint* **1980**, 651–676.
- [27] F. L. Schadt, P. von R. Schleyer, T. W. Bentley, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2335–2338.
- [28] L. Eberson, M. P. Hartshorn, J. J. McCullough, O. Persson, F. Radner, *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 1024–1028.
- [29] L. Eberson, M. P. Hartshorn, O. Persson, F. Radner, *Chem. Commun.* **1996**, 2105–2112.
- [30] P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1986**, S. 72–84.

über Verfahren in Lösung mit sich bringen: 1) Die erforderlichen standardisierten Bausteine könnten kommerziell zugänglich gemacht werden, 2) ein Überschuss an Bausteinen und/oder Reagentien könnte eingesetzt werden, um hohe Ausbeuten zu erzielen, 3) die Synthese könnte sehr viel schneller durchgeführt werden und 4) Reinigungsprozeduren würden vereinfacht.

Eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Festphasensynthese von Oligosacchariden ist die Verfügbarkeit einer effizienten und hoch stereoselektiven Glycosylierungsmethode. Von den verschiedenen für diesen Zweck eingesetzten Glycosyldonoren<sup>[5–11]</sup> sind *O*-Glycosyltrichloracetimidate<sup>[12]</sup> wegen ihrer guten Glycosyldonoreigenschaften in Anwesenheit von nur katalytischen Mengen einer (Lewis-)Säure geeignet. In Verbindung mit Lösungsmittel- und Temperatureffekten, Art des Katalysators, Schutzgruppenmuster und Nachbargruppenbeteiligung ist es mit diesen Donoren möglich, die Stereoselektivität der Reaktion am anomeren Zentrum zu kontrollieren.<sup>[13]</sup>

Ein zusätzlicher Anspruch an Festphasen-Oligosaccharidsynthesen ist die Möglichkeit des Einbaus von Verzweigungen, die man bei vielen Oligosacchariden und Glycokonjugaten, aber nicht bei Peptiden und Oligonucleotiden findet. Bei der Kettenverlängerung und -verzweigung ist somit neben permanent geschützten funktionellen Gruppen, die erst nach Beendigung der Festphasen-Oligosaccharidsynthese freigesetzt werden, ein geeignetes temporäres Schutzgruppenmuster notwendig. Dieses ermöglicht aufgrund von Orthogonalität die Verzweigung und sollte auch die Anforderungen des Linkers berücksichtigen, der eine zusätzliche temporäre funktionelle Gruppe benötigt.

In Weiterführung unserer jüngsten Arbeiten über temporäre Schutzgruppen,<sup>[12,14]</sup> neue Linkertypen<sup>[14]</sup> und die Synthese verzweigter Oligosaccharide<sup>[12a,15]</sup> berichten wir hier über eine neue Strategie, die generell anwendbar sein sollte. Wie in Schema 1 gezeigt besteht das System aus folgenden Komponenten:

- 1) einem Merrifield-Harz
- 2) einem Benzoatester als Linker, dieser bietet die gewünschte Stabilität gegenüber Säuren und Basen und erlaubt die Abspaltung reaktiver Ester unter sehr milden Alkoholysebedingungen
- 3) einer durch Benzylspacer vermittelten Bindung zum anomeren Zentrum des Zuckerrests am reduzierenden Ende; nach Produktabspaltung führt dies zu einem strukturell definierten Zielmolekül, welches unter Standard-Hydrogenolysebedingungen entschützt werden kann
- 4) *O*-Glycosyltrichloracetimidate als Glycosyldonoren mit den oben beschriebenen Vorteilen
- 5) hauptsächlich Benzylgruppen für permanenten Schutz von Hydroxyfunktionalitäten und Phthaloyl-, Dimethylmaleoyl- oder Azidogruppen für die Maskierung von Aminofunktionalitäten
- 6) 9-Fluorenlmethyloxycarbonyl(Fmoc)- und/oder Phenoxyacetyl(PA)-Gruppen für temporären Schutz, diese Gruppen können selektiv in Anwesenheit des Benzoatlinkers abgespalten werden (mit NEt<sub>3</sub> bei Fmoc, Freisetzung von 9-Methylenfluoren; mit NaOMe (0.5 Äquiv.) oder MeNH<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH bei PA, Freisetzung von Phenoxyacetat)

## Effiziente Festphasensynthese eines komplexen, verzweigten N-Glycanhexasaccharids: Verwendung eines neuartigen Linkers und temporären Schutzgruppenmusters\*\*

Xiangyang Wu, Matthias Grathwohl und Richard R. Schmidt\*

Oligosaccharide sind wichtige Bestandteile vieler biologischer Prozesse, weswegen das Interesse an ihnen in den letzten Jahren zugenommen hat.<sup>[1]</sup> Anders als bei Oligopeptiden<sup>[2]</sup> und Oligonucleotiden,<sup>[3]</sup> die routinemäßig mithilfe standardisierter Bausteine an polymeren Trägern durch automatisierte Synthese hergestellt werden, gibt es bis jetzt noch keine generell anwendbare Methode für die Festphasensynthese komplexer Oligosaccharide.<sup>[4]</sup> Ein Erfolg bei dieser herausfordernden Aufgabe würde mehrere Vorteile gegen-

[\*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dipl.-Chem. X. Wu, Dr. M. Grathwohl  
Fachbereich Chemie  
Universität Konstanz  
78457 Konstanz (Deutschland)  
Fax: (+49) 7531-88-3135  
E-mail: richard.schmidt@uni-konstanz.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Europäischen Union (Bewilligungsnr. HRPN-CT-2000-00001/GLYCO-TRAIN).