

- [18] C. W. Jefford, A. J. J. Boukouvalas, *Synthesis* **1988**, 391–393.
- [19] a) J. R. Sanderson, K. Paul, P. R. Story, D. D. Denson, J. A. Alford, *Synthesis* **1975**, 159–161; b) J. R. Sanderson, R. J. Wilterdink, A. G. Zeiler, *Synthesis* **1976**, 479–481.
- [20] K. J. McCullogh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, G. J. White, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 34; K. J. McCullogh, 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. McCullogh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 35; b) K. J. McCullogh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, *J. Chem. Res. Miniprint* **1980**, 629–650; c) K. J. McCullogh, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 36–37; d) K. J. McCullogh, 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. McCullogh, 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.

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.^[1] Anders als bei Oligopeptiden^[2] und Oligonucleotiden,^[3] 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.^[4] Ein Erfolg bei dieser herausfordernden Aufgabe würde mehrere Vorteile gegen-

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^[5–11] sind *O*-Glycosyltrichloracetimidate^[12] 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.^[13]

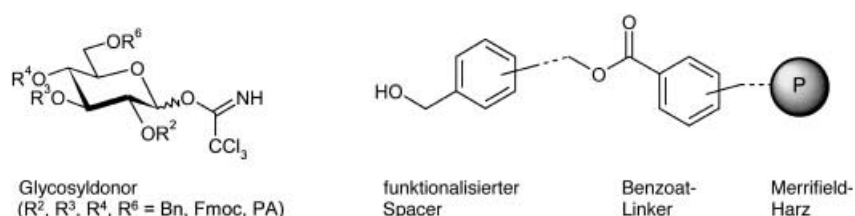
Ein zusätzlicher Anspruch an Festphasen-Oligosaccharidsynthesen ist die Möglichkeit des Einbaus von Verzweigungen, die man bei vielen Oligosacchariden und Glycokongugaten, aber nicht bei Peptiden und Oligonucleotiden findet. Bei der Kettenverlängerung und -verzweigung ist somit neben permanent geschützten 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,^[12,14] neue Linkertypen^[14] und die Synthese verzweigter Oligosaccharide^[12e,15] 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 reaktiverer Ester unter sehr milden Alkoholylsebedingungen
- 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*-Glycosyltrichloracetimidaten 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-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)- und/oder Phenoxyacetyl(PA)-Gruppen für temporären Schutz, diese Gruppen können selektiv in Anwesenheit des Benzoatlinkers abgespalten werden (mit NEt_3 bei Fmoc, Freisetzung von 9-Methylenfluoren; mit NaOMe (0.5 Äquiv.) oder MeNH_2 in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ bei PA, Freisetzung von Phenoxyacetat)

[*] 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 (Bewilligungs-nr. HRPN-CT-2000-00001/GLYCO-TRAIN).



Schema 1. Festphasensynthese basierend auf einem Benzoat-Linker mit 1,4-Bis-(hydroxymethyl)benzol als bifunktionellem Spacer, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) und Phenoxyacetyl (PA) als temporären Schutzgruppen, die Verzweigungen ermöglichen, und O-Glycosyltrichloracetimidaten als reaktiven Glycosyldonoren.

und erlauben eine UV-spektroskopische Verfolgung der Spaltproduktbildung

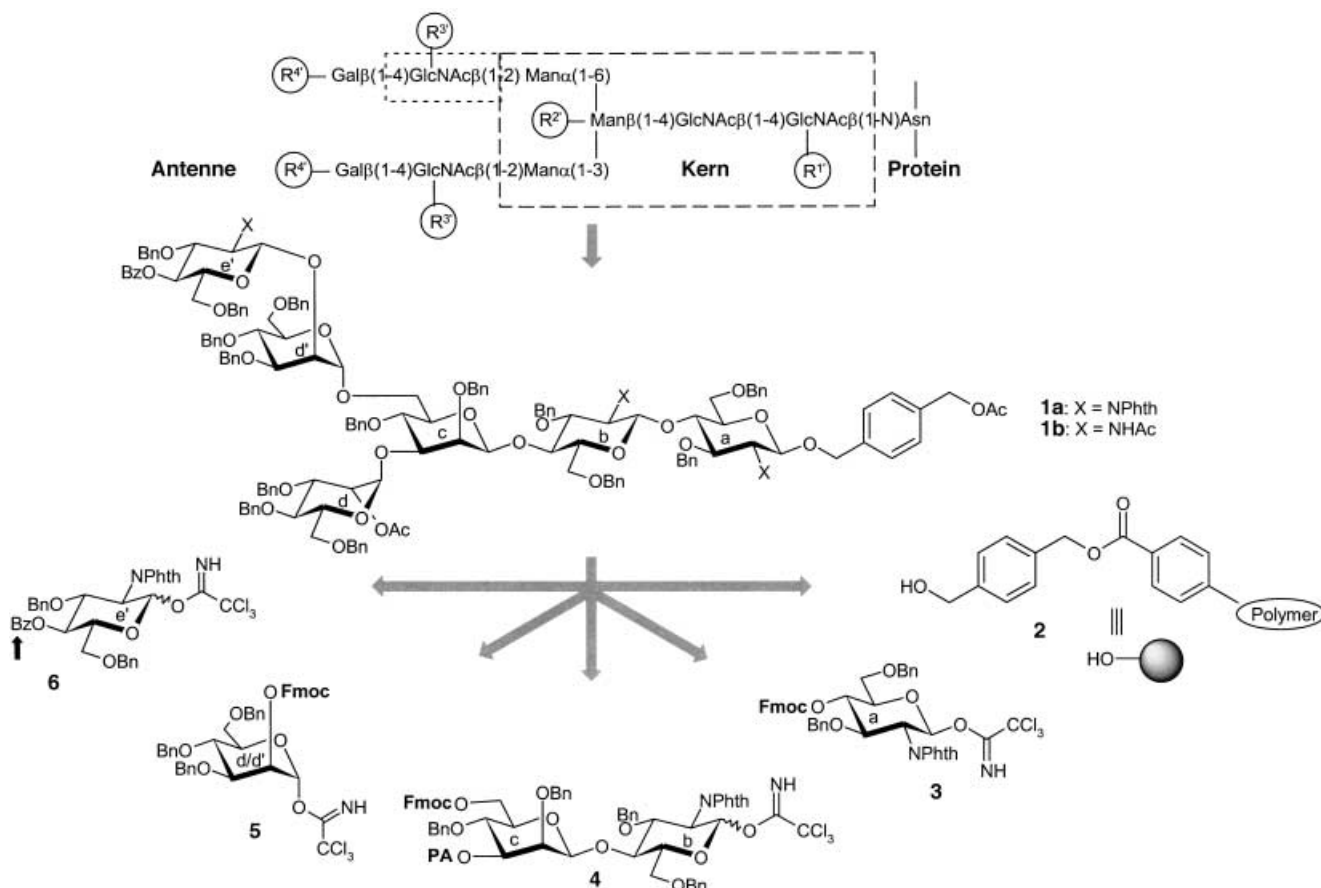
7) der Abspaltung des Zielmoleküls vom Harz durch NaOMe (4 Äquiv.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

Diese einfache auf Estern basierende Methode ist effizient, wie im Folgenden gezeigt wird. Besonders schwierig gestaltet sich die Synthese komplexer N-Glycane,^[16] die aus einem verzweigten Kernpentasaccharid mit verschiedenen, antennenartigen Zuckerseitenketten bestehen (Schema 2, $R^1-R^4 = \text{H}$ oder Zuckerrest).

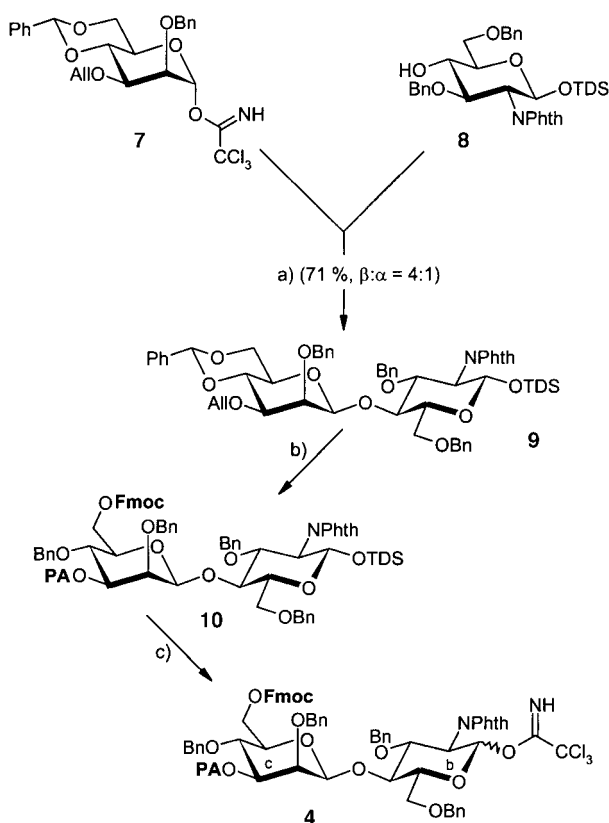
Die Effizienz unserer Strategie wurde anhand der Synthese des Hexasaccharids **1a** geprüft, das das Kernpentasaccharid und einen GlcNAc-Rest aufweist. Die Retrosynthese führt zum Spacer-Linker-Polymer **2**, das das früher eingesetzte 1,4-Bis(hydroxymethyl)benzol^[17] als Spacer enthält, und zu den Glycosyldonoren **3–6**. Infolgedessen ist der orthogonale

Schutz des Man-Rests **c** für die selektive Anbringung verschiedener Antennen in der 2-O-Position der Man-Reste **d** und **d'** erforderlich, wie für Baustein **4** gezeigt. Wegen des Fehlens eines hoch β -selektiven Mannosyldonors^[18,19] musste der erforderliche Man β (1-4)GlcN-Dissacchariddonor **4** in einer separaten Synthese hergestellt werden (Schema 3).

Die Synthese basiert auf einem kürzlich veröffentlichten direkten β -selektiven Mannosylierungsverfahren mit **7**^[18] als Donor und **8**^[20] als Acceptor, die das erwünschte β -Disaccharid **9** in guter Ausbeute lieferte ($\beta:\alpha = 4:1$, 71 %). Für die Einführung der temporären Schutzgruppen wurden zuerst unter Pd-Katalyse mit *tert*-Butylalkohol als Nucleophil^[21] die Allylschutzgruppen entfernt und die Phenoxyacetylierung ausgeführt; danach erbrachte die reduktive Öffnung der 4c,6c-O-Benzylidengruppe mit Boran in Anwesenheit von Dibutylborantriflat^[22] das erwünschte 6c-O-ungeschützte Zwischenprodukt, das nach der Reaktion mit Fmoc-Cl in Pyridin das Disaccharid **10** mit zwei orthogonalen temporären Schutzgruppen lieferte. Abspaltung der Silylgruppen mit HF-Pyridin und anschließende Reaktion mit Trichloracetoni-tril in Anwesenheit von Natriumhydrid als Base führten zum Glycosyldonor **4**, ohne die temporären Schutzgruppen zu beeinflussen; selbst die basenempfindliche Fmoc-Gruppe blieb erhalten. Die Bausteine **3**, **5** und **6** können nach früher beschriebenen Verfahren erhalten werden.^[12a,23]



Schema 2. Allgemeine Struktur komplexer N-Glycane und Retrosynthese der Festphasensynthese des Kernhexasaccharids **1**; Phth = Phthaloyl.



Schema 3. Synthese des benötigten Man β -(1-4)GlcN-Bausteins **4** mit orthogonalen temporären Schutzgruppen. a) TMSOTf, CH₂Cl₂, -50°C; b) 1. *trans*-[PdCl₂(NH₃)₂], *t*BuOH (68 %); 2. PACl, Py (88 %); 3. BH₃·THF, Bu₂BOTf (79 %); 4. FmocCl, Py (68 %); c) 1. HF·Py, THF (65 %); 2. CCl₃-CN, NaH (78 %); py = Pyridin, TDS = Thexyldimethylsilyl, All = Allyl.

Für die Festphasen-Oligosaccharidsynthese wurde Benzoesäuregruppen enthaltendes käufliches Merrifield-Harz gewählt. Als Spacer und Linker für die Benzoylgruppe wurde 1,4-Bis(hydroxymethyl)benzol^[17] eingesetzt. Nach einfacher Tritylierung lieferte die Reaktion mit dem Säurechlorid des Trägermaterials in Pyridin in Anwesenheit von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), Entfernen des Überschusses an Säurechlorid mit Methanol in Pyridin und schließlich Detritylierung mit Trifluoressigsäure in CH₂Cl₂ das Polymer **2** (Schema 4). Die Beladung konnte leicht durch die Menge an freigesetzten Tritylkationen ermittelt werden; die Verwendung von 0.146 mmol g⁻¹ trockenem Harz führte zu guten Ergebnissen, während höhere Beladungen die Gesamtausbeute der Oligosaccharidsynthese verringerten.

Die Reaktion des Polymers **2** als Acceptor mit dem Glycosyldonor **3** in CH₂Cl₂ bei -40°C in Anwesenheit von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) als Katalysator (0.2 Äquiv.) lieferte das gewünschte glycosylierte Polymer. Dies wurde durch Spaltung analytischer Mengen Harz mit NaOMe (4 Äquiv.) in CH₂Cl₂/MeOH (8:1) durch die Bildung des 4-Hydroxymethylbenzylglycosids **11** (R=H) gezeigt (siehe *Experimentelles*). Alternativ führte die Reaktion von **11** (R=Fmoc)^[23] mit dem Merrifield-Harz in Anwesenheit von Diisopropylcarbodiimid und DMAP in CH₂Cl₂ zum gleichen Polymer.

Die Kettenverlängerung an der Festphase folgte einem einfachen standardisierten Verfahren. Behandlung des Poly-

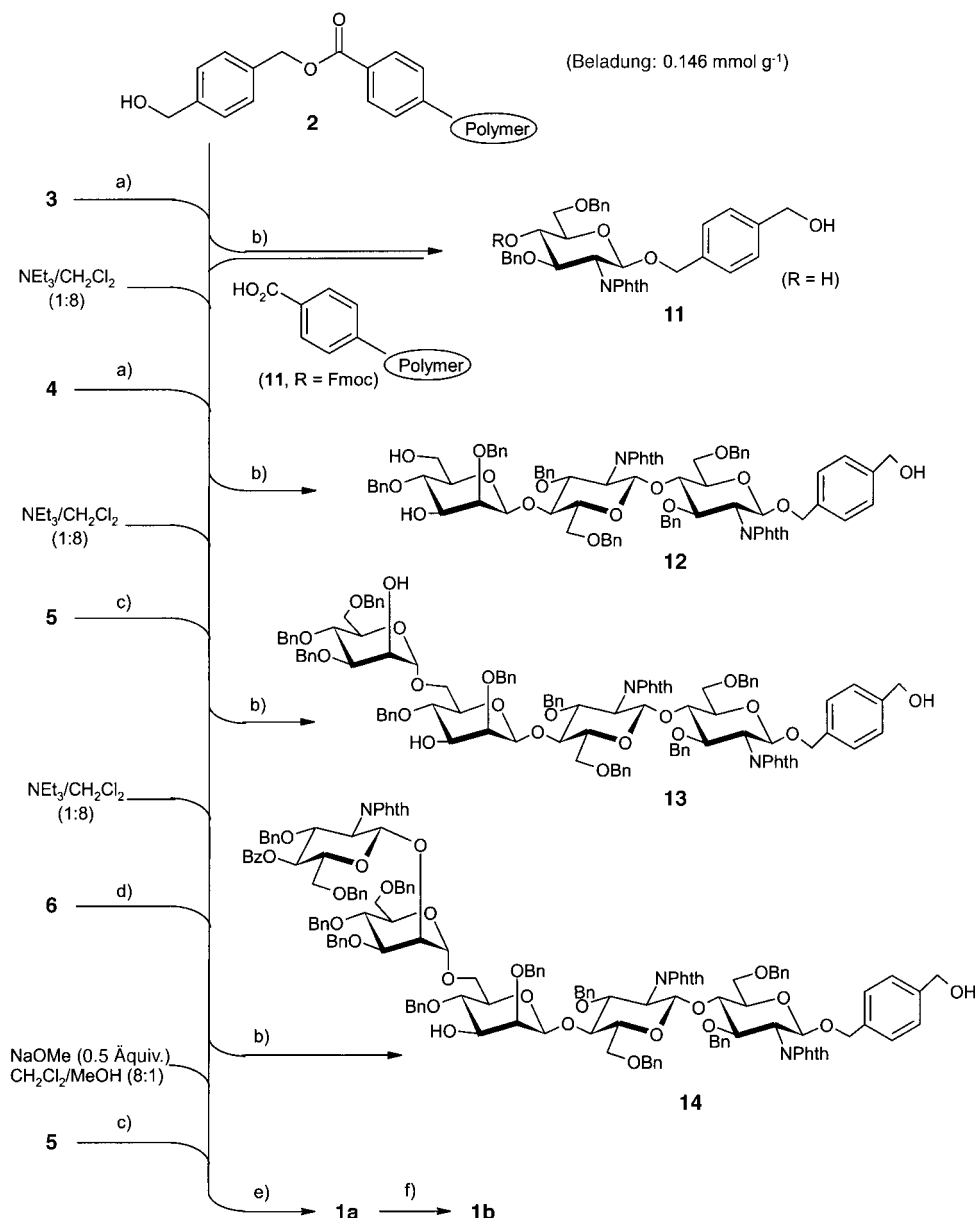
mers, an das der Fmoc-enthaltende Glucosaminrest gebunden war, mit NEt₃ in CH₂Cl₂ (1:8) führte zur Abspaltung der Fmoc-Gruppe. Nach Waschen mit CH₂Cl₂/THF (1:1) und Glycosylierung mit dem Donor **4** in CH₂Cl₂ bei -20°C in Anwesenheit von TMSOTf (0.35 Äquiv.) als Katalysator wurde das gewünschte Trisaccharid erhalten, was durch Verfolgung der Reaktion durch Abspaltung des Glycosids **12** von einer kleinen Harzprobe gezeigt wurde (siehe *Experimentelles*). Nach Waschen mit CH₂Cl₂/THF und Wiederholung der gleichen Prozedur mit den Donoren **5** und **6** wurden das Tetrasaccharid **13** und das Pentasaccharid **14** erhalten. Die Antenne sollte durch Einfügen des Bausteins **6** vervollständigt werden, weshalb eine Benzoylgruppe als Schutzgruppe für die 4-Hydroxygruppe gewählt wurde. So konnte die selektive Abspaltung der PA-Schutzgruppe an 3c-O mit NaOMe (0.5 Äquiv.) in CH₂Cl₂/MeOH (8:1) ohne Freisetzung anderer Gruppen durchgeführt werden. Waschen mit CH₂Cl₂/MeOH und CH₂Cl₂/THF sowie Glycosylierung mit dem Donor **5** lieferte das gewünschte Hexasaccharid am Polymer, das in weiteren Kettenverlängerungsschritten eingesetzt werden kann. Präparative Abspaltung unter den für die Abspaltung zu Analyse Zwecken gewählten Bedingungen und anschließende O-Acetylierung mit Acetanhydrid lieferten nach Chromatographie das reine Zielmolekül **1a**, was durch NMR-Daten belegt werden konnte (siehe *Experimentelles*). Die Gesamtausbeute lag bei 19% nach elf Schritten, dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 86% pro Schritt. Die Abspaltung der N-Phthaloylgruppen unter Standardbedingungen^[24] und anschließende N,O-Acetylierung lieferte **1b**, dessen physikalische Daten^[23] ebenfalls im Einklang mit der zugeordneten Struktur stehen.

Wir haben hier eine hocheffiziente Festphasensynthese eines die Kernstruktur enthaltenden N-Glycanoligosaccharids vorgestellt, die in Bezug auf Zeitaufwand und Ausbeute Verfahren in Lösung überlegen ist. Das neue Linker- und temporäre Schutzgruppenmuster, das verschiedene Typen von Esterbindungen enthält, bietet den Vorteil, dass vom Trägermaterial (nach Abspaltung) ein Produkt mit Benzylglycon freigesetzt wird, welches durch Hydrogenolyse entfernt werden kann. Die Einfachheit und Effizienz der Kettenverlängerung und die Ablösung des Zielmoleküls vom Trägermaterial sollte auch eine Basis für die Entwicklung einer generell anwendbaren, automatisierten Oligosaccharidsynthese mit verschiedenen glycosidischen Bindungen sein.

Experimentelles

Allgemeines Verfahren zur Glycosylierung: Trockenes, mit Acceptor beladenes Harz wurde in einer Donor (3 Äquiv.) enthaltenden CH₂Cl₂-Lösung gequollen (15 mL g⁻¹ Harz). Die daraus resultierende Suspension wurde unter Argon auf -20°C gekühlt und 10 min. geschüttelt. Eine frisch bereitete 0.5 M TMSOTf-Lösung in CH₂Cl₂ (0.3 Äquiv.) wurde hinzugefügt und die Suspension eine weitere Stunde geschüttelt. Das Harz wurde abfiltriert, abwechselnd mit THF (3 × 15 mL g⁻¹ Harz) und CH₂Cl₂ (3 × 15 mL g⁻¹) gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

Allgemeine Verfahren zur Entschützung: Die Fmoc-Abspaltung wurde gemäß einer früher beschriebenen Prozedur ausgeführt.^[12b] Zur PA-Abspaltung wurde das trockene Harz in CH₂Cl₂ (10 mL g⁻¹ Harz) gequollen und die Suspension unter Argon 10 min geschüttelt. Eine Lösung aus 0.5 Äquiv. NaOMe in MeOH (10% des Gesamtvolumens) wurde hinzugefügt und die Mischung 10 min geschüttelt. Danach wurde das Harz abfiltriert und die Prozedur wiederholt, bis eine UV-Absorption



Scheme 4. Synthese des Zielmoleküls **1** am funktionalisierten Trägermaterial **2** mit **3–6** als Glycosyldonoren. a) TMSOTf, CH₂Cl₂; b) NaOMe (4 Äquiv.), CH₂Cl₂/MeOH (8:1); c) TMSOTf, CH₂Cl₂/Et₂O (4:1), -20°C; d) TMSOTf, CH₂Cl₂/MeCN (4:1), -40°C; e) 1. NaOMe, MeOH (4 Äquiv.); 2. Ac₂O, Py; f) 1. H₂NCH₂CH₂NH₂, BuOH; 2. Ac₂O, Py.

der Waschlösung im Dünnschichtchromatogramm nicht mehr nachweisbar war. Zuletzt wurde das Harz abwechselnd mit THF (3 × 15 mL g⁻¹ Harz) und CH₂Cl₂ (3 × 15 mL g⁻¹ Harz) gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Die Abspaltung des Produkts folgte einem früher beschriebenen Verfahren.^[12c]

MALDI-MS-Daten der Zwischenstufen: **11**: $m/z = 632.2$ [$M+Na^+$]; C₃₆H₃₅NO₈ (609.67) – **12**: $m/z = 1446.8$ [$M+Na^+$]; C₈₄H₈₂N₂O₁₉ (1423.55) – **13**: $m/z = 1880.6$ [$M+Na^+$]; C₁₁₁H₁₁₀N₂O₂₄ (1856.06) – **14**: $m/z = 2454.7$ [$M+Na^+$]; C₁₄₆H₁₃₉N₃O₃₁ (2431.67).

1a: MALDI-MS: $m/z = 2970.6$ [$M+Na^+$]; C₁₇₇H₁₇₁N₃O₃₈ (2948.25); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): Zuckerrest a: δ = 4.91 (d, ³J_{1,2} = 8.5 Hz, 1H, 1-H), 4.15 (2-H), 4.07 (3-H), 4.17 (4-H), 3.24 (5-H), 3.37 ppm (2H, 6-H); Zuckerrest b: δ = 5.20 (d, ³J_{1,2} = 8.2 Hz, 1H, 1-H), 4.15 (2-H), 4.19 (3-H), 4.00 (4-H), 3.18 (5-H), 3.37 ppm (2H, 6-H); Zuckerrest c: δ = 4.61 Hz (dd, ³J_{1,2} < 1.0 Hz, 1H, 1-H), 3.86 (2-H), 3.6 (3-H), 3.84 (4-H), 3.1 (5-H), 3.68, 3.60 ppm (2H, 6-H); Zuckerrest d: δ = 5.12 (dd, ³J_{1,2} < 1.0 Hz, 1H, 1-H), 5.48 (2-H), 3.96 (3-H), 3.82 (4-H), 3.92 (5-H), 3.69 ppm (2H, 6-H); Zu-

ckerrest d': δ = 4.49 (dd, ³J_{1,2} < 1.0 Hz, 1H, 1-H), 4.01 (2-H), 3.69 (3-H), 3.42 (4-H), 3.31 (5-H), 3.17, 2.81 ppm (2H, 6-H); Zuckerrest e': δ = 4.98 (1-H), 4.34 (2-H), 4.28 (3-H), 5.35 (t, ³J = 9.4 Hz, 1H, 4-H), 3.04 (5-H), 3.42 ppm (2H, 6-H). ¹³C-NMR (150.9 MHz, CDCl₃): Zuckerrest a: δ = 97.1 (C-1), 56.7 (C-2), 76.3 (C-3), 75.5 (C-4), 74.5 ppm (C-5); Zuckerrest b: δ = 96.7 (C-1), 55.6 (C-2), 76.8 (C-3), 90.3 (C-4), 74.8 ppm (C-5); Zuckerrest c: δ = 102.4 (C-1), 77.9 (C-2), 80.9 (C-3), 74.1 (C-4, C-5), 68.9 ppm (C-6); Zuckerrest d: δ = 99.5 (C-1), 68.5 (C-2), 78.1 (C-3), 72.4 (C-4), 67 ppm (C-5); Zuckerrest d': δ = 97.0 (C-1), 73 (C-2), 76.8 (C-3), 74 (C-4), 72.2 (C-5), 69.6 ppm (C-6); Zuckerrest e': δ = 97.0 (C-1), 55.1 (C-2), 76.6 (C-3), 72.7 (C-4), 72.8 (C-5), 69.7 ppm (C-6).

1b: MALDI-MS: $m/z = 2706.3$ [$M+Na^+$]; C₁₅₉H₁₇₁N₃O₃₅ (2684.1); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.62 (1a-H), 4.36 (1b-H), 4.56 (1c-H), 5.16 (1d-H), 4.80 (1d'-H), 5.00 ppm (1e'-H). ¹³C-NMR (150.9 MHz, CDCl₃): δ = 99.8 (C-1a), 100.3 (C-1b), 101.7 (C-1c), 99.7 (C-1d), 98.7 (C-1d'), 97.8 ppm (C-1e').

Eingegangen am 11. April 2002,
veränderte Fassung am 21. August
2002 [Z19076]

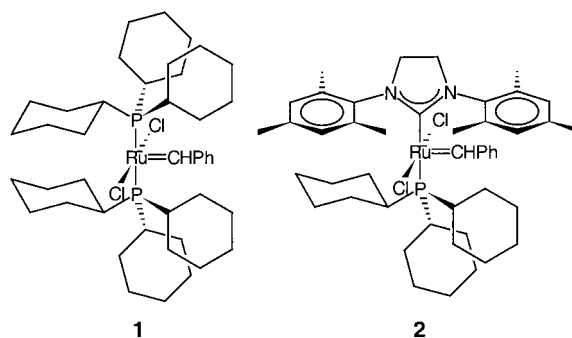
- [1] A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97–130; B. Hart, G. W. Hart, P. Sinaï, *Carbohydrates in Chemistry and Biology, Part II: Biology of Saccharides*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] M. Bodzansky, *Peptide Chemistry: A Practical Textbook*, 2. Aufl., Springer, Verlag, Berlin, **1993**.
- [3] G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 375–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367–383.
- [4] Für eine aktuelle Übersicht über Festphasen-Oligosaccharidsynthesen siehe: P. H. Seeberger, W.-C. Haase, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4349–4393. a) Für Festphasen-Oligosaccharidsynthesen mit automatisiertem Synthesizer siehe: O. J. Plante, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Science* **2001**, 291, 1523–1527; b) E. R. Palmacci, O. J. Plante, P. H. Seeberger, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 595–606.
- [5] a) T. Zhu, G.-J. Boons, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2382–2389; b) T. Zhu, G.-J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10222–10223; c) K. C. Nicolaou, N. Watanabe, J. Li, J. Pastor, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1636–1638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1559–1561; d) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. DeRoos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 449–452.
- [6] R. Liang, L. Yan, J. Loebach, M. Ge, Y. Uozumi, K. Sekanina, N. Horan, J. Gildersleeve, A. Smith, K. Biswas, D. E. Kahne, *Science* **1996**, 274, 1520–1522.
- [7] Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5562–5566.
- [8] S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, 260, 1307–1309.
- [9] a) M. C. Hewitt, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4233–4243; b) R. B. Andrade, O. J. Plante, L. G. Melean, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **1999**, 1811–1814.
- [10] R. Rodebaugh, S. Joahi, B. Fraser-Reid, M. H. Geysen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5660–5663.
- [11] O. Seitz, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8766–8776.

- [12] a) M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Synthesis* **2001**, 2263–2272; b) X. Wu, M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2001**, 3, 747–750; c) F. Roussel, L. Knerr, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2066–2073; d) L. Knerr, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2803–2808; e) L. Knerr, R. R. Schmidt, *Synlett* **1999**, 1802–1804; f) J. Rademann, A. Geyer, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1309–1313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1241–1245; g) J. Rademann, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3650–3653; h) A. Heckel, E. Mross, K.-J. Jung, J. Rademann, R. R. Schmidt, *Synlett* **1998**, 171–173.
- [13] a) R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213–236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212–235; b) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21–123.
- [14] F. Roussel, L. Knerr, M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3043–3046.
- [15] F. Roussel, M. Takhi, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8540–8548.
- [16] Für jüngere Beispiele einer N-Glycansynthese in Lösung siehe: M. V. Chiesa, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3541–3554, zit. Lit. [5–15].
- [17] S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2116–2117.
- [18] Weitere Literaturangaben zur β -Mannopyranosidsynthese siehe: R. Weingart, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8753–8758.
- [19] Für eine hochselektive β -Mannopyranosidsynthese siehe: A. A.-H. Abdel-Rahman, S. Jonke, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3100–3103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2710–2716.
- [20] M. Grathwohl, *Diplomarbeit*, Universität Konstanz, **1997**.
- [21] T. Bieg, W. Szeja, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, 4, 441–446.
- [22] L. Liang, T.-H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 355–358.
- [23] R. R. Schmidt, X. Wu, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [24] O. Kanie, S. C. Crawley, M. M. Palcic, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.* **1993**, 243, 139–164.

Die Rotation des Liganden unterscheidet die Ruthenium-Metathesekatalysatoren der ersten und zweiten Generation**

Christian Adlhart und Peter Chen*

Wir beschreiben hier die Untersuchung von Ruthenium-carben-katalysierten Olefin-Metathesen mit kombinierten quantenmechanischen/molekülmechanischen(QM/MM)-Verfahren. Die schrittweise Verbesserung der Ru-Metathesekatalysatoren^[1] verlangt nach einem tieferen Verständnis der mechanistischen Prinzipien, auf die sich die hohe Reaktivität und breite Substrattoleranz solcher Komplexe zurückführen lässt. Die erste Generation von Metathesekatalysatoren (z. B. [(Cy₃P)₂Cl₂Ru=CHPh] (**1**, Cy = Cyclohexyl)) basierte auf



Arbeiten von Grubbs et al.^[2] Eine zweite Generation (z. B. **2**), die im Wesentlichen auf Arbeiten von Grubbs et al.^[3] Nolan et al.^[4] und Hermann et al.^[5] zurückgeht, enthält im Unterschied zur ersten einen N-heterocyclischen Carbenliganden (NHC) anstelle des Phosphanliganden. Grubbs et al. zogen anhand umfangreicher kinetischer Untersuchungen in Lösung den Schluss, dass die Katalysatoren der zweiten Generation deshalb eine sehr hohe Reaktivität aufweisen, weil für den aktiven Carbenkomplex ein günstiges Verzweungsverhältnis ([$(L)Cl_2Ru=CHR$], $L = Cy_3P$, NHC) zwischen dem Eintritt in den Katalysezyklus und der Rückbindung von freiem Phosphan vorliegt.^[6] Ziel unserer Untersuchungen in der Gasphase war es, anhand von Substituenten- und Isotopeneffekten den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu identifizieren und den Einfluss des vorgelagerten Gleichgewichts auf die Aktivität der Katalysatoren zu untersuchen.^[7,8]

Aufgrund der zunehmenden Zahl an experimentellen Arbeiten zu Metathese-Katalysatoren schien eine theoretische Studie angebracht, zumal die jüngsten Fortschritte der QM/MM-Hybridverfahren die Möglichkeit bieten, große Organometallkomplexe mit vollständigen Ligandensätzen^[9] und die damit verbundene hohe konformationelle Flexibilität angemessen zu behandeln. Unsere Rechnungen zeigen, dass bei der Metathese mit Katalysatoren der ersten Generation (z. B. **1**) eine hohe Energiebarriere für die Rotation des Phosphanliganden überwunden werden muss, die durch dessen dreizählige Symmetrie erzwungen wird. Eine solche Barriere tritt bei den Katalysatoren der zweiten Generation (z. B. **2**) nicht auf, da der NHC-Ligand eine zweizählige Symmetrie aufweist. Welcher Schritt geschwindigkeitsbestimmend ist, sollte davon abhängen, ob die Metathesereaktion exotherm, thermoneutral oder endotherm verläuft.

Die Metathesereaktionen mit **1** und **2** wurden auf Quant-X-Alpha- (Compaq Tru64 Unix, V.5.3) und AMD-Athlon-Rechnern (Red Hat Linux, V.7.1) mit dem im Programmpaket ADF2000.02 (ADF = Amsterdam Density Functional)^[11] implementierten IMOMM-Ansatz berechnet.^[10] Als QM-Modell wurde die [(Me₃P)₂(Cl)₂Ru=CHPh]-Einheit mit Wasserstoffatomen als Dummies anstelle der Kohlenstoffatome in den eigentlichen Komplexen verwendet. Die α -Werte wurden durch DFT-Rechnungen am Modellsystem und am vollständigen System erhalten.^[12] Ruthenium wurde durch einen Triple- ζ -Basissatz^[13] und die übrigen Elemente durch polarisierte Double- ζ -Basissätze beschrieben. Die 1s²2s²2p⁶3s²3p⁶3d¹⁰-Elektronen des Rutheniumkerns, die 1s²2s²2p⁶-Elektronen der Chlor- und Phosphorkerne sowie die 1s²-Elektronen der Stickstoff- und Kohlenstoffkerne

[*] Prof. Dr. P. Chen, C. Adlhart
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Hönggerberg
8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41)1-632-1280
E-mail: chen@org.chem.ethz.ch

[**] Wir danken Prof. U. Röthlisberger und Dr. A. Magistrato für ihre Unterstützung bei der Einführung von QM/MM-Verfahren in unserer Arbeitsgruppe. Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds und von der Forschungskommission der ETH Zürich finanziell unterstützt.

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