

- [1] D. Lloyd: *Non-benzenoid Conjugated Carbocyclic Compounds*, Elsevier, Amsterdam 1984, zit. Lit.
- [2] K. Hafner, *Angew. Chem.* 75 (1963) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 165; *Pure Appl. Chem. Suppl.* 2 (1971) 1; K. Hafner, H.-P. Krimmer, *Angew. Chem.* 92 (1980) 202; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 199; K. Hafner, *Pure Appl. Chem.* 54 (1982) 939; K. Hafner, B. Stowasser, H.-P. Krimmer, S. Fischer, M. C. Böhm, H. J. Lindner, *Angew. Chem.* 98 (1986) 646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 630; E. Heilbronner, Z.-Z. Yang, *ibid.* 99 (1987) 369 bzw. 26 (1987) 360; J. D. Dunitz, C. Krüger, H. Irngartinger, E. F. Maverick, Y. Wang, M. Nixdorf, *ibid.* 100 (1988) 415 bzw. 27 (1988) 387.
- [3] A. Toyota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48 (1975) 1152.
- [4] K. Hafner, G. F. Thiele, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2567.
- [5] Von allen beschriebenen Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen erhalten.
- [6] R. Y. Levina, N. N. Mezentsova, O. V. Lebeda, *Zh. Obshch. Khim.* 29 (1955) 1079; B. F. Hallam, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc.* 1958, 646; K. Alder, H.-J. Ache, F. H. Flock, *Chem. Ber.* 93 (1960) 1888; C. F. Wilcox, Jr., R. R. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 3866; H. L. Lentzner, W. E. Watts, *Tetrahedron* 27 (1971) 4343.
- [7] T. Kauffmann, J. Ennen, H. Lhotak, A. Rensing, F. Steinseifer, A. Woltermann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 321; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 328.
- [8] Aus Natriumcyclopentadienid kann nach diesem Verfahren auch das unsubstituierte 1,2-Dicyclopentadienylethan erhalten werden (farblose Kristalle,  $F_p = 10^\circ\text{C}$ , Ausb. 41%).
- [9] H. Sauter, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* 84 (1972) 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 296; H. Sauter, B. Gallenkamp, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 110 (1977) 1382.
- [10] Kristalldaten für 10: Triklin,  $P\bar{1}$ ,  $Z=1$ ,  $a=955.2(4)$ ,  $b=866.4(4)$ ,  $c=621.2(3)$  pm,  $\alpha=105.39(1)^\circ$ ,  $\beta=95.82(1)^\circ$ ,  $\gamma=115.21(1)^\circ$ . Mo $K_\alpha$ -Strahlung, 1991 unabhängige Reflexe, davon 1741 beobachtet ( $I > 2\sigma(I)$ ), 141 Parameter verfeinert,  $R=0.062$ ,  $R_w=0.053$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53098, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden. Wir danken Herrn Prof. Dr. H. J. Lindner und Herrn Dr. H. Paulus für die Röntgenstrukturerforschung.
- [11] K.-P. Zeller in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie*, Bd. 5/2c, Thieme, Stuttgart 1985, S. 127, zit. Lit.
- [12] T. Sugimoto, M. Shibata, S. Yoneda, Z. Yoshida, Y. Kai, K. Miki, N. Kasai, T. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7032; M. Oda, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 7.

## Koordination in zweiter Sphäre: Addukte von Phosphaniübergangsmetall-Komplexen an $\beta$ -Cyclodextrin und Methylderivate\*\*

Von David R. Alston, Alexandra M. Z. Slawin, J. Fraser Stoddart\*, David J. Williams und Ryszard Zarzycki

Über die Zweitsphären-Koordination<sup>[1]</sup> von Übergangsmetallkomplexen, die hydrophobe Liganden enthalten, mit Cyclodextrinen ist noch wenig bekannt<sup>[2]</sup>. Nur zwei derartige supramolekulare Addukte konnten durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden<sup>[3]</sup>. In beiden Fällen dringt der hydrophobe Ligand durch die größere Öffnung des Rezeptormoleküls, d.h. auf der Seite der sekundären Hydroxygruppen, in den Innenraum des Cyclodextrins ein.  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen ergaben, daß der hydrophobe Ligand auch in Lösung in den Innen-

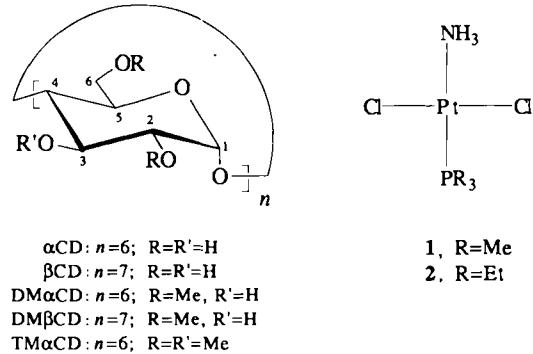
[\*] Dr. J. F. Stoddart, Dr. D. R. Alston [\*], Dr. R. Zarzycki  
Department of Chemistry, The University  
Sheffield S3 7HF (Großbritannien)

Dr. D. J. Williams, A. M. Z. Slawin  
Chemical Crystallography Laboratory  
Department of Chemistry, Imperial College  
London SW7 2AY (Großbritannien)

[\*] Neue Adresse:  
Smith Kline & French Research Ltd  
The Frythe, Welwyn AL6 9AR (Großbritannien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Johnson Matthey Technology Centre und vom Science and Engineering Research Council in the United Kingdom gefördert.

raum eindringt, jedoch erhält man dabei keine eindeutige Information über die für die Adduktbildung bevorzugte Rezeptorseite<sup>[4]</sup>. Viele Triarylphosphanübergangsmetall-Komplexe werden als Katalysatoren<sup>[5]</sup> und einige bei der Behandlung rheumatoider Arthritis eingesetzt<sup>[6]</sup>. In Fortführung unserer Arbeiten zur Zweitsphären-Koordination<sup>[1]</sup> untersuchten wir nun die Adduktbildung von Triarylphosphanplatin-Komplexen mit Cyclodextrinen und Methylderivaten in wässriger Lösung. Dabei fanden wir das erste kristalline Cyclodextrin-Addukt, in dem das Substratmolekül an der Seite des Rezeptors gebunden ist, die die primäre Hydroxygruppe trägt, also an der Seite mit der kleineren Öffnung.



Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer 1:1-Mischung (5.7 mM) von *trans*-[Pt(PMe<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)] 1 und  $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ CD) in D<sub>2</sub>O ist das Signal für die H-3-Protonen im Innenraum des CD-Moleküls gegenüber dem freien Rezeptor um 0.037 ppm zu höheren Frequenzen verschoben. Für die Methylprotonen des PMe<sub>3</sub>-Liganden des Komplexes 1 findet man allenfalls eine Verschiebung zu höheren Frequenzen (um 0.104 ppm). Hieraus läßt sich schließen, daß der PMe<sub>3</sub>-Ligand von 1, wie andere hydrophobe Liganden, in den Innenraum des Cyclodextrins eindringt. Die damit verbundenen Differenzen der chemischen Verschiebung ändern sich mit der Konzentration des 1:1-Addukts in einer Weise, daß auf eine 1:1-Stöchiometrie geschlossen werden kann. Die quantitative Auswertung<sup>[7]</sup> dieser Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebung in D<sub>2</sub>O bei 22°C ergibt für die Bindungskonstante  $K_a$  des Addukts einen Mittelwert<sup>[8]</sup> von 2950 mol<sup>-1</sup> kg. Dies entspricht einer freien Bildungsenergie ( $-\Delta G^\circ$ ) von 19.6 kJ mol<sup>-1</sup>.  $K_a$  ist um den Faktor zehn größer als die bislang<sup>[3]</sup> für Addukte zwischen  $\alpha$ CD und anderen Übergangsmetallkomplexen gefundenen<sup>[9]</sup>. Interessanterweise findet man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer 1:1-Mischung von 1 und  $\alpha$ CD in D<sub>2</sub>O keine Änderung der chemischen Verschiebung (bezogen auf die Reinsubstanzen), d.h. es wird kein Addukt gebildet.

Eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[10]</sup> von Einkristallen<sup>[11]</sup> des Adduktes  $\beta$ CD·1 (Abb. 1) ergab, daß bei 57% der Addukte der PMe<sub>3</sub>-Ligand von 1 in der kleineren Öffnung des  $\beta$ CD-Torus steckt, die von den primären Hydroxygruppen flankiert wird (Abb. 1 unten). In den restlichen 43% der Addukte scheint 1 eine stark fehlgeordnete Fläche zu bilden, die auf der größeren (die sekundären Hydroxygruppen tragenden) Öffnung des  $\beta$ CD-Torus wie ein Deckel aufliegt. Der Vergleich des Innendurchmessers von  $\alpha$ CD (4.7–5.2 Å)<sup>[12]</sup> und  $\beta$ CD (6.0–6.4 Å)<sup>[12]</sup> mit dem van-der-Waals-Durchmesser des PMe<sub>3</sub>-Liganden (6.0 Å) erklärt, warum  $\alpha$ CD kein Addukt mit 1 bildet. Daß der PMe<sub>3</sub>-Durchmesser nahe am Minimum des  $\beta$ CD-Innendurchmessers liegt, dürfte die Ursache dafür sein, daß man bei  $\beta$ CD·1 keine nennenswerten Rezeptor-Substrat-Kontakte findet.

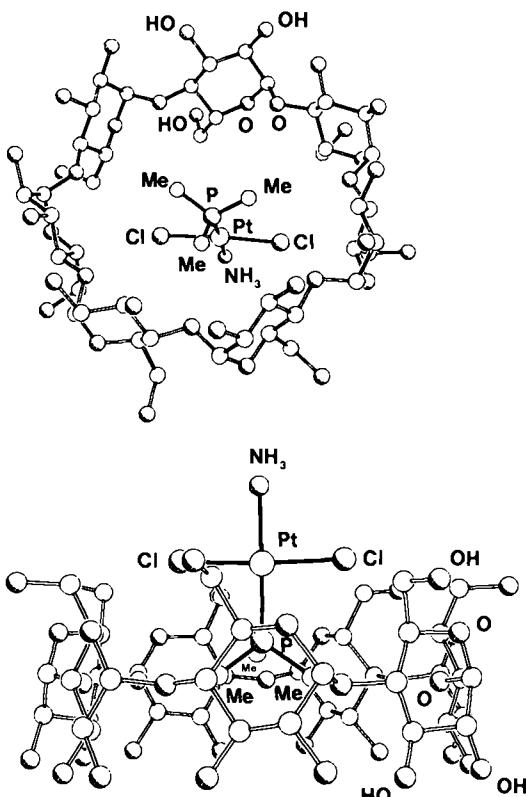


Abb. 1. Oben: Struktur des Addukts  $\beta$ CD·1 im Kristall; Blick auf die Seite des  $\beta$ -Cyclodextrins mit den sekundären Hydroxygruppen. Nur der  $\text{PMe}_3$ -Ligand ragt in den Innenraum des Cyclodextrinmoleküls hinein, und zwar von der Seite der primären Hydroxygruppen. Der nicht aufgelöste Teil des Addukts, der in einer Ebene parallel zu der Seite liegt, die die sekundären Hydroxygruppen hat, ist ebenso wie die peripher angeordneten Wassermoleküle zur besseren Übersicht weggelassen. Unten: In der Seitenansicht erkennt man, wie tief der  $\text{PMe}_3$ -Ligand in den Innenraum des  $\beta$ -Cyclodextrins eindringt. – Kristalldaten: orthorhombisch,  $a = 19.431(7)$ ,  $b = 24.082(12)$ ,  $c = 32.503(11)$  Å,  $V = 15209$  Å $^3$ ; Raumgruppe C222<sub>1</sub>,  $Z = 8$ ,  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 50$  cm $^{-1}$ , 4733 unabhängige Reflexe mit  $|F_0| \geq 3\sigma(|F_0|)$ ,  $\theta \leq 58^\circ$ ,  $R(R_w) = 0.113$  (0.100) [10].

Das 2,6-Per-O-methylderivat von  $\beta$ CD, Dimethyl- $\beta$ CD ( $\text{DM}\beta\text{CD}$ ), löst sich nicht nur in organischen Lösungsmitteln, sondern auch ca. 10mal besser als  $\beta$ CD in Wasser<sup>[13]</sup>. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer 1:1-Mischung von  $\text{DM}\beta\text{CD}$  und 1 (8.6 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$  weist Änderungen der chemischen Verschiebungen von 0.062 ppm für das H-3-Signal im Rezeptor und 0.034 ppm für die  $\text{PMe}_3$ -Signale des Substrats auf. Dies deutet auf eine Adduktbildung wie bei  $\beta$ CD hin<sup>[4]</sup>. Der mittlere  $K_a$ -Wert<sup>[14]</sup> für die Adduktbildung (3160 mol $^{-1}$  kg;  $-\Delta G^\circ = 19.8$  kJ mol $^{-1}$  bei 22°C) wurde aus der Konzentrationsabhängigkeit der Änderung der chemischen Verschiebungen von H-3 und  $\text{PMe}_3$  in  $\text{D}_2\text{O}$  bestimmt. Er zeigt, daß die Bindungsstärke vergleichbar ist mit derjenigen in  $\beta$ CD·1. Die  $\beta$ -Selektivität bei der Adduktbildung aus 1 und  $\alpha$ CD/ $\beta$ CD in  $\text{D}_2\text{O}$  wird auch bei den methylierten Dextrinen beobachtet:  $\text{DM}\beta\text{CD}$  bildet ein Addukt mit 1,  $\text{DM}\alpha\text{CD}$  nicht.

$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen zufolge entsteht aus  $\text{trans-}[Pt(\text{PEt}_3)\text{Cl}_2(\text{NH}_3)]$  2 (mit dem größeren hydrophoben Liganden  $\text{PEt}_3$ ) und  $\text{DM}\beta\text{CD}$  in  $\text{D}_2\text{O}$  ebenfalls ein Zweisphären-Koordinationsaddukt. Auch hier liegt der mittlere  $K_a$ -Wert<sup>[15]</sup> mit 3190 mol $^{-1}$  kg ( $-\Delta G^\circ = 19.8$  kJ mol $^{-1}$  bei 22°C) im Bereich des Wertes für den Komplex 1. Die Bindung zwischen  $\text{DM}\beta\text{CD}$  und neutralen quadratisch-planaren Platin(II)-Komplexen mit  $\text{PMe}_3$ - und  $\text{PEt}_3$ -Liganden sind folglich vergleichbar stark<sup>[16, 17]</sup>.

Die Ergebnisse können sowohl für die Entwicklung wasserlöslicher Katalysatoren von Nutzen sein, als auch der Entwicklung von Arzneimittel-Carriern dienen.

Eingegangen am 2. Mai 1988 [Z 2738]

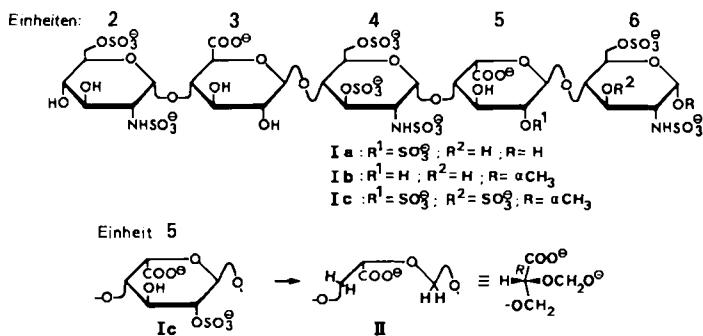
- [1] H. M. Colquhoun, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 98 (1986) 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 487; J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *Recl.: J. R. Neth. Chem. Soc.*, im Druck.
- [2] Die Zweisphären-Koordination von Übergangsmetall-Komplexen mit Cyclodextrinen wurde bereits beschrieben, jedoch konnte die Adduktbildung ausschließlich durch Befunde analytischer und spektroskopischer Messungen belegt werden: H. Ogino, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1303; H. Ogino, K. Ohata, *Inorg. Chem.* 23 (1984) 3312; B. Siegel, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6869; M. F. Czarniecki, R. Breslow, *ibid.* 100 (1978) 7771; R. Breslow, M. F. Czarniecki, J. Emert, H. Hamaguchi, *ibid.* 102 (1980) 762; G. L. Trainor, R. Breslow, *ibid.* 103 (1981) 154; R. Breslow, G. L. Trainor, A. Ueno, *ibid.* 105 (1983) 2739; W. J. le Noble, S. Srivastava, R. Breslow, G. L. Trainor, *ibid.* 105 (1983) 2745; A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 645; *J. Inclusion Phenom.* 2 (1984) 791; *Chem. Lett.* 1984, 2089; T. Matsue, U. Akiba, K. Suzuji, T. Osa, *Denki Kagaku* 53 (1985) 508; T. Matsue, D. H. Evans, T. Osa, N. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3411; A. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, F. Hamada, K. Murai, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 899; N. Kobayashi, T. Osa, *Chem. Lett.* 1986, 421; T. Matsue, T. Kato, U. Akiba, T. Osa, *ibid.* 1986, 843; Y. Maeda, N. Ogawa, Y. Takeshima, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1987, 627; A. Harada, K. Saeki, S. Takahashi, *Chem. Lett.* 1985, 1157; A. Harada, M. Takeuchi, S. Takahashi, *ibid.* 1986, 1893; A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1229; A. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, F. Hamada, K. Murai, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 438.
- [3] D. R. Alston, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 97 (1985) 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 786; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1602.
- [4] Die Schwierigkeiten, die bei einer Strukturaufklärung mit spektroskopischen Techniken auftreten können, sollen kurz am Beispiel der Adduktbildung mit einem organischen Substrat erläutert werden. Die Röntgenstrukturanalyse des 1:1-Addukts aus *p*-Nitrophenol und  $\alpha$ CD zeigt, daß die Nitrogruppe des Substrats von der Seite, die die sekundären Hydroxygruppen trägt, in den Innenraum des Rezeptormoleküls eindringt (K. Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50 (1977) 1416). Bei der Adduktbildung von *p*-Nitrophenol mit  $\text{TM}\alpha\text{CD}$  in Lösung dringt – dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zufolge – die Nitrogruppe des Substrats über die gleiche Seite in den Rezeptor ein (Y. Inoue, Y. Takahashi, R. Chūjō, *Carbohydr. Res.* 144 (1985) C9). Im Kristall hingegen ragt – laut Röntgenstrukturanalyse – die Hydroxygruppe des Substrats in die Öffnung des Rezeptors (K. Harata, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 3904).
- [5] L. H. Pignolet (Hrsg.): *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*. Plenum, New York 1983.
- [6] B. Armer, H. Schmidbaur, *Angew. Chem.* 82 (1970) 120; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 101; D. H. Brown, W. E. Smith, *Chem. Soc. Rev.* 9 (1980) 217.
- [7] D. R. Alston, T. H. Lilley, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1600.
- [8] Die Bestimmung von  $K_a$  über die Verschiebung des Signals von H-3 ergab einen Wert von 3200 mol $^{-1}$  kg; bei Verwendung des  $\text{PMe}_3$ -Signals von I erhielten wir einen Wert von 2700 mol $^{-1}$  kg.
- [9] Die  $K_a$ -Werte für Addukte von Cyclodextrinen mit organischen Derivaten in wässriger Lösung liegen im allgemeinen etwa im Bereich 10–10000 mol $^{-1}$  L.
- [10] Nicolet-R3m-Diffraktometer,  $\omega$ -Scans,  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung, Graphit-Monochromator. Die Kristalle wurden mit Epoxidharz bedeckt. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst und anisotrop verfeinert; der große Wert von  $R$  (siehe Legende zu Abb. 1) ist eine Folge der teilweisen Fehlordnung des Übergangsmetall-Komplexes (der einen beträchtlichen Anteil zur Gesamtstreuung beisteuert), der den Deckel über Öffnung des  $\beta$ CD-Torus bildet. Die Struktur enthält außerdem 5.5 teilweise fehlgeordnete Wassermoleküle auf elf verschiedenen, unterschiedlich besetzten Lagen an der Peripherie des CD-Rings. – Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (England), unter Angabe des vollständigen Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [11] 215 mg (0.18 mmol)  $\beta$ CD-Hydrat und 64 mg (0.18 mmol) 1 wurden bei 50°C in 8 mL 30proz. wässrigem Isopropylalkohol gelöst. Die heiße Lösung wurde filtriert und langsam (24 h) in einer geschlossenen Ampulle auf Raumtemperatur abgekühlt. Es bildeten sich zunächst kleine Kristalle, die in acht Wochen genügend wuchsen, um von ihnen eine Röntgenstrukturanalyse anfertigen zu können.
- [12] W. Saenger in J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol (Hrsg.): *Inclusion Compounds*, Vol. 2, Academic Press, London 1984, S. 231.

- [13] J. Szejtli, A. Lipták, I. Jodál, P. Fügedi, P. Nánási, A. Neszmélyi, *Starch/Stärke* 32 (1980) 165.
- [14] Die Bestimmung von  $K_a$  über die Verschiebung des Signals von H-3 in DM $\beta$ CD ergab einen Wert von  $3055 \text{ mol}^{-1} \text{ kg}$ ; über das PMe<sub>3</sub>-Signal von 1 erhielten wir einen Wert von  $3270 \text{ mol}^{-1} \text{ kg}$ .
- [15] Die Bestimmung von  $K_a$  über die Verschiebung des Signals von H-3 in DM $\beta$ CD ergab einen Wert von  $2270 \text{ mol}^{-1} \text{ kg}$ ; bei Verwendung des Signals der CH<sub>2</sub>-Gruppe des PEt<sub>3</sub>-Liganden von 2 erhielten wir einen Wert von  $4110 \text{ mol}^{-1} \text{ kg}$ .
- [16] Der Komplex 2 bildet mit  $\alpha$ CD und DM $\alpha$ CD in D<sub>2</sub>O keine Addukte.
- [17] Die Fast-Atom-Bombardment(FAB)-Massenspektrometrie hat sich als bequemes Mittel zur Untersuchung der Adduktbildung zwischen methylierten Cyclodextrinen und neutralen organischen Molekülen, organischen Ammoniumsalzen sowie metallorganischen Kationen und Neutralkomplexen erwiesen (P. R. Ashton, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2103). Eine FAB-MS-Analyse der Mischungen von DM $\beta$ CD mit den Phosphanplatin-Komplexen 1 und 2 führte in erster Linie zu Peaks, die den Molekülmassen von [DM $\beta$ CD-„PtPR<sub>3</sub>“] entsprechen, d.h. die Adduktbildung verläuft unter Eliminierung eines Ammin- und zweier Chlorid-Liganden. Das Massenspektrum einer Mischung von DM $\beta$ CD mit *trans*-[Pt(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] weist hingegen einen Peak auf, der auf den Verlust eines Chlorid-Liganden hinweist, sowie einen Peak, der der Molekülmasse des 1:1-Addukts [DM $\beta$ CD-*trans*-[Pt(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]] entspricht.

### Eine synthetische, heparin-ähnliche Verbindung, die Antithrombin III aktiviert, obwohl sie ein offenketiges Fragment an Stelle der $\alpha$ -L-Idopyranuronsäure enthält\*\*

Von Constant A. A. van Boeckel\*, Jan E. M. Basten,  
Hans Lucas und Sjoerd F. van Aelst

Das synthetisch zugängliche<sup>[1]</sup>, sulfatierte Pentasaccharid **Ia** (Schema 1) ist das Fragment des Anticoagulans Heparin, an das Antithrombin III (AT-III) bindet. **Ia** katalysiert die AT-III-vermittelte Desaktivierung des Coagulationsfaktors Xa (Anti-Xa-Aktivität in einem amidolytischen Assay = 590 U/mg), jedoch nicht die von Thrombin. Kürzlich wurde gezeigt<sup>[2,5]</sup>, daß nahezu alle geladenen Gruppen des Heparinfragments **Ia** an der AT-III-Aktivierung beteiligt sind. Das synthetische Analogon **Ic** mit einer zusätzlichen 3-O-Sulfatgruppe an der Einheit 6 hat sogar eine höhere Aktivität (Anti-Xa-Aktivität = 1270 U/mg) als das natürliche Fragment<sup>[3]</sup>.



Schema 1. Verbindung **Ia** entspricht der Region des Heparins, die Antithrombin aktiviert. Verbindungen **Ib** und **Ic** sind synthetische Analoga, die weniger reaktiv (**Ib**) bzw. reaktiver (**Ic**) sind als das natürliche Derivat **Ia**. Die Synthese des Analogons **II** wird in dieser Mitteilung beschrieben. In **Ic** wurde die  $\alpha$ -L-Iduronsäure (Einheit 5) durch einen (*R*)-Glycerinsäure-OCH<sub>2</sub>-Rest ersetzt.

[\*] Dr. C. A. A. van Boeckel, J. E. M. Basten, H. Lucas, S. F. van Aelst  
Organon International B.V.  
Scientific Development Group  
Postfach 20, NL-5340 BH Oss (Niederlande)

[\*\*] Dr. J.-R. Mellema und Herrn G. N. Wagenaars danken wir für das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **II**, Drs. R. Gebhard für die Hilfe bei der Synthese, Herrn T. G. van Dinther für die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivitäten und Dr. H. C. J. Ottenheim für hilfreiche Diskussionen.

Der seltene, flexible Zucker  $\alpha$ -L-Iduronsäure (Einheit 5) spielt in der Verbindung **Ia** eine besondere Rolle<sup>[4]</sup>. Beispielsweise ist die Carboxygruppe der  $\alpha$ -L-Idopyranuronsäure von **Ia** für die AT-III-Aktivierung von entscheidender Bedeutung<sup>[5]</sup>, und durch die Entfernung der 2-O-Sulfatgruppe (Schema 1, Verbindung **Ib**) sinkt die Aktivität auf ein Viertel der ursprünglichen<sup>[2b]</sup>. Damit ergibt sich die Frage, ob die  $\alpha$ -L-Idopyranuronsäure für die biologische Aktivität des Heparinfragments unentbehrlich ist. Um diese Frage zu beantworten, synthetisierten wir das offenkettige Analogon **II** (Schema 1 unten), in dem die  $\alpha$ -L-Iduronsäure (Einheit 5) durch eine (*R*)-Glycerinsäure-2-O-CH<sub>2</sub>-Einheit (2,3-*sec*-2,3-di-nor- $\alpha$ -L-Iduronsäure) ersetzt ist. Zusätzlich enthält **II** eine 3-O-Sulfatgruppe an der Einheit 6, um den Aktivitätsverlust durch die entfernte 2-O-Sulfatgruppe der Einheit 5 zu kompensieren (siehe oben).

Ein Hauptziel der Synthese von **II** (Schema 2) war die Herstellung der geschützten und aktivierten (*R*)-Glycerinsäure **7**, die über eine 2-Oxymethylenfunktion an die (wenig reaktive) 4-Hydroxygruppe von Verbindung **8**<sup>[3a]</sup> gekuppelt werden konnte. Weil diese Reaktion formal der Bildung einer Glycosidbindung entspricht, übertrugen wir die Bedingungen der durch BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>-katalysierten Glycosidierung mit Glycosylfluoriden<sup>[6]</sup> auf die Kupplung des (*R*)-Glycerinsäure-2-O-CH<sub>2</sub>F-Derivats **7**. Verbindung **7** stellten wir aus D-Serin 1 über den (*R*)-Glycerinsäuremethyl-ester **2** her<sup>[7]</sup>. Wir schützten die primäre Hydroxygruppe von **2** selektiv mit dem DMT-Rest<sup>[1]</sup>, um anschließend die sekundäre Hydroxygruppe zu methoxymethylieren. Die in hoher Ausbeute erhaltene Verbindung **3** ergab nach milder Säurebehandlung **4**, das wir in zwei Stufen zu **5** allylierten (Gesamtausbeute 58%). Acetylyse von **5** ergab quantitativ **6**, aus dem wir die Schlüsselverbindung **7** in 70% Ausbeute durch Behandlung mit HF/Pyridin<sup>[8]</sup> erhielten. Durch Reaktion von **7** mit **8** in Gegenwart von BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> erhielten wir in 84% Ausbeute das entsprechende Kupplungsprodukt, aus dem wir **9** in 40% Ausbeute durch Abspaltung der Allylschutzgruppe mit PdCl<sub>2</sub> freisetzen. Das Aglycon **9** wurde stereoselektiv mit dem bekannten Glycon **10**<sup>[1c]</sup> in 65% Ausbeute mit HgBr<sub>2</sub>/Hg(CN)<sub>2</sub> als Promotor verknüpft. Vom  $\alpha$ -Produkt **12a** spalteten wir die Lävulinsäuregruppe ab und kuppelten dann mit dem Monosaccharid **11**<sup>[9]</sup> zum völlig geschützten Analogon eines Pentasaccharids **13** in 50% Ausbeute. Verbindung **13** wurde in die gewünschte Substanz **II**<sup>[10]</sup> in 22% Ausbeute durch folgende, bekannte<sup>[1, 2c, 3a, 5]</sup> Reaktionssequenz überführt: 1. NaOH; 2. Me<sub>3</sub>N·SO<sub>3</sub>, DMF; 3. H<sub>2</sub>/Pd; 4. Pyridin·SO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O; Gelpermeationschromatographie.

**II** zeigte eine hervorragende AT-III-vermittelte Anti-Xa-Aktivität (150 U/mg). Die biologische Aktivität des heparin-artigen Fragments bleibt also erhalten, wenn man den komplex gebauten Zucker  $\alpha$ -L-Iduronsäure durch eine lineare Kette mit einer korrekt orientierten Carboxygruppe ersetzt. Eine vorläufige Konformationsanalyse zeigte, daß die konformative Beweglichkeit des linearen Teils von **II** stark eingeschränkt ist. Aus vicinalen <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-Kopplungskonstanten und aus Kern-Overhauser-Enhancement-Daten von **II** geht hervor, daß die Glycerinsäure-Einheit eine Konformation bevorzugt, die der Rückseite (O-4, C-4, C-5, O) der  $\alpha$ -L-Idopyranuronsäure in der <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Form entspricht. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte die Einführung ähnlich „offener“ Einheiten in andere biologisch aktive Kohlenhydrate eine breite Anwendung in der Chemie von

[\*] Abkürzungen: DMT = 4,4'-Dimethoxytrityl; All = Allyl; Lev = Lävulinsäure; Ac = Acetyl; Bz = Benzoyl; Bn = Benzyl; THF = Tetrahydrofuran; DMF = N,N-Dimethylformamid; MS = Molekularsieb.