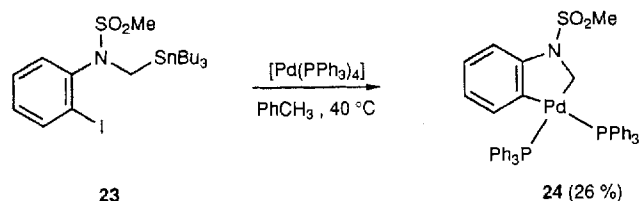
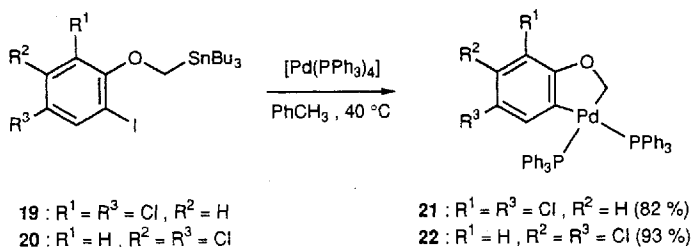


Das der Synthese von **3** zugrundeliegende Prinzip konnte auch auf die Herstellung substituierter Oxapalladacyclen angewendet werden. Auf diese Weise wurden ausgehend von den Aryldichloridstannanen **19** und **20** die Oxapalladacyclen **21** bzw. **22** erhalten (Schema 5). Das Aminomethylstannan **23** reagierte mit  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  zum neuartigen Azapalladacyclus **24** (Tabelle 1), einem farblosen Feststoff, der in  $\text{CDCl}_3$  langsam zerfällt. Die geringe Ausbeute könnte auf die reduktive Eliminierung zu 1,2-Dihydrobenzazet zurückzuführen sein<sup>[31]</sup>.



Schema 5.

Die hier beschriebenen Synthesen der Oxa- und Azapalladacyclen erweitern das Methodenarsenal zur Herstellung von Metallacyclen beträchtlich. Diese Palladacyclen sind neue Beispiele aus der noch wenig untersuchten Verbindungsklasse der Alkyl-(aryl)palladium(II)-Komplexen<sup>[3, 8, 11]</sup>. Mit der Synthese von **3** und verwandten Palladacyclen sind wir nun in der Lage, ihre Rolle bei der Knüpfung von C(Aryl)-C(Aryl)-Bindungen genauer zu untersuchen. Unser Interesse gilt darüber hinaus auch katalytischen Umsetzungen mit iodhaltigen Stannanen wie **6**, **7** und **23**.

Eingegangen am 5. Juli 1994 [Z 7099]

- [1] Wichtige Übersichten: B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421; Y. Zhang, G. Wu, G. Angel, E. Negishi, *ibid.* **1990**, *112*, 8590; M. M. Abelman, L. E. Overman, *ibid.* **1988**, *110*, 2328; F. E. Meyer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6487; B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Surkithalingam, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5565.
- [2] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- [3] M. Catellani, G. P. Chiusoli, C. Castagnoli, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407*, C30; M. Catellani, G. P. Chiusoli, *ibid.* **1992**, *425*, 151; *ibid.* **1992**, *437*, 369, zit. Lit.
- [4] O. Reiser, M. Weber, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1071; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1037; K. Albrecht, O. Reiser, M. Weber, B. Knierem, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 383.
- [5] Beispiele für weitere Palladium-katalysierte Domino-Reaktionen, die wahrscheinlich über  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Metallacyclen verlaufen: B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2183; B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *ibid.* **1994**, *116*, 4255, zit. Lit.
- [6] C.-S. Li, C.-H. Cheng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 710.
- [7] C.-H. Liu, C.-S. Li, C.-H. Cheng, *Organometallics* **1994**, *13*, 18.
- [8] B. A. Markies, P. Wijkens, H. Kooijman, A. L. Spek, J. Boersma, G. van Koten, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1420.
- [9] M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, C27; M. Catellani, B. E. Mann, *ibid.* **1990**, *390*, 251; G. Bocelli, M. Catellani, S. Ghelli, *ibid.* **1993**, *458*, C12, zit. Lit.

- [10] A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83; C. Dücker-Benfer, R. van Eldik, A. J. Canty, *Organometallics* **1994**, *13*, 2412.
- [11] B. A. Markies, A. J. Canty, J. Boersma, G. van Koten, *Organometallics* **1994**, *13*, 2053, zit. Lit.
- [12] a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1079; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1023; b) *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6426; c) *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 739.
- [13] Ein verwandter Prozeß, der zu Benzocyclobutenen führt, ist beschrieben worden: G. Dyker, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103.
- [14] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- [15] Neuere Übersichtsartikel: T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803; K. Ritter, *ibid.* **1993**, 735.
- [16] Synthese eines anderen Typs von Palladacyclen durch Transmetallierung unter Ausnutzung des Chelateffekts: H. Nishiyama, M. Matsumoto, T. Matsukura, R. Miura, K. Itoh, *Organometallics* **1985**, *4*, 1911.
- [17] P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 215; M. L. Kurtzweil, D. Loo, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 421.
- [18] E. Piers, Y.-F. Lu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 926; J. C. Bradley, T. Durst, *ibid.* **1991**, *56*, 5459.
- [19] W. Adam, L. Hadjarapoglu, K. Peters, M. Sauter, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8603; W. Adam, M. Sauter, C. Zunkler, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1115.
- [20] D. Seyferth, S. B. Andrews, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 151; D. Seyferth, S. B. Andrews, R. L. Lambert, *ibid.* **1972**, *37*, 69.
- [21] J. J. Eisch, J. E. Galle, A. Piotrowski, M.-R. Tsai, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5051.
- [22] a) A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Res.* **1986**, *67*, 565; b) A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093.
- [23] Eine ähnliche Reaktion ist bei einem mit **3** verwandten Nickelacyclus beobachtet worden: J. Cámpora, E. Gutiérrez, A. Monge, P. Palma, M. L. Poveda, C. Ruiz, E. Carmona, *Organometallics* **1994**, *13*, 1728.
- [24] Y. Yamamoto, T. Tanase, T. Yanai, T. Asano, K. Kobayashi, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *456*, 287, zit. Lit.
- [25] C. H. Davies, C. H. Gaine, M. Green, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 357.
- [26] H. Urata, H. Suzuki, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 235.
- [27]  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Komplexe als Zwischenstufen wurden  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch [9, 10] in den Reaktionsmischungen mit Benzylbromid und Allyliodid nachgewiesen.
- [28] R. G. Pearson, P. E. Figdore, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1541.
- [29] Eine verwandte Synthese ausgehend von Vinyltriflats ist beschrieben worden: M. H. Kowalski, R. J. Hinkle, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2783; R. J. Hinkle, P. J. Stang, M. H. Kowalski, *ibid.* **1990**, *55*, 5033.
- [30] Eine Reaktion zwischen zwei Aryl- $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Komplexen ist jüngst von Dyker für die Bildung von Aryl-Aryl-Bindungen vorgeschlagen worden [12c].
- [31] E. M. Burgess, L. McCullagh, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1580; G. Pfister-Guillouzo, F. Gracian, A. Senio, M. Letulle, J.-L. Ripoll, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5753; W. Sander, J. Morawietz, *ibid.* **1993**, *34*, 1913, zit. Lit.

## Diastereomerenreine Mannich-Basen durch Addition von Enaminen an ternäre Iminiumsalze\*\*

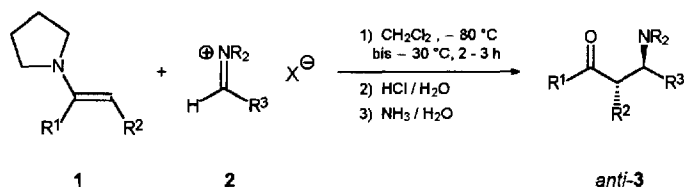
Nikolaus Risch\* und Michael Arend

$\beta$ -Aminocarbonylverbindungen bilden eine attraktive Substanzklasse und finden vielfältige Anwendungen als polyfunktionelle Synthesebausteine, so im Bereich der Synthese von Pharmaca, im Pflanzenschutz oder auch bei der Herstellung von Naturstoffen<sup>[2]</sup>. Der effiziente Zugang zu stereochemisch einheitlichen Mannich-Basen ist, wenn man einmal von  $\beta$ -Aminocarbonsäuren und deren Derivaten absieht, bislang jedoch kaum entwickelt<sup>[3]</sup>.

[\*] Prof. Dr. N. Risch, Dipl.-Chem. M. Arend  
 Fachbereich Chemie und Chemietechnik der Universität-Gesamthochschule  
 Warburger Straße 100, D-33098 Paderborn  
 Telefax: Int. + 5251/60-3245

[\*\*] Stereoselektive Synthese von Mannich-Basen. 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 1. Mitteilung: [1].









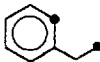
Unsere Methode der Umsetzung von (*E*)-Enaminen **1** (ausgehend von Aldehyden oder Ketonen) mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen **2** weist im Vergleich zur klassischen Mannich-Reaktion<sup>[2]</sup> grundlegende Vorteile auf (Schema 1). Die Reaktion kann in aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, und die hohe Konzentration an Iminium-Ionen gewährleistet auch bei tiefer Temperatur hohe Reaktionsgeschwindigkeiten.



Schema 1. Diastereoselektive Addition von (*E*)-Enaminen **1** an ternäre Iminiumsalze **2**.

Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen entstehen keine unerwünschten Nebenprodukte. Vielmehr erhält man in guten bis exzellenten Ausbeuten nahezu diastereomerenreine  $\beta$ -Aminoaldehyde oder  $\beta$ -Aminoketone *anti*-**3** (siehe Tabelle 1),

Tabelle 1. Diastereoselektive Addition von (*E*)-Enaminen **1** an ternäre Iminiumsalze **2**.

| Nr.     | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | NR <sub>2</sub>                | X <sup>-</sup> [a]             | <i>anti</i> - <b>3</b> :<br><i>syn</i> - <b>3</b> [b] | Ausb.<br>[%] |
|---------|---|---|---|--------------------------------|--------------------------------|---|--------------|
| 1 a     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | Ph  | Ph  | NMe <sub>2</sub>               | ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>  | ≥ 99: ≤ 1   | 92           |
| 1 b     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | Ph  | Ph  | NMe <sub>2</sub>               | Cl <sup>-</sup>                | ≥ 99: ≤ 1   | 94           |
| 1 c [c] | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | Ph  | Ph  | NMe <sub>2</sub>               | AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> | ≥ 99: ≤ 1   | 94           |
| 2       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | Ph  |  | AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> | ≥ 99: ≤ 1                      | 87  |              |
| 3       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | Ph  |  | AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> | ≥ 99: ≤ 1                      | 93  |              |
| 4 a     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | Ph  |  | AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> | ≥ 99: ≤ 1                      | 89  |              |
| 4 b     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | Ph  |  | Cl <sup>-</sup>                | ≥ 99: ≤ 1                      | 94  |              |
| 5       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   |  |  | Cl <sup>-</sup>                | ≥ 96: ≤ 4                      | 89  |              |
| 6       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | 4-NO <sub>2</sub> Ph  |  | Cl <sup>-</sup>                | ≥ 96: ≤ 4                      | 85  |              |
| 7       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | <i>i</i> Pr   |  | Cl <sup>-</sup>                | ≥ 99: ≤ 1                      | 76  |              |
| 8       | H   | <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>  | Ph  | NMe <sub>2</sub>               | AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> | ≥ 99: ≤ 1   | 91           |
| 9       |  | Ph  | Ph  | NMe <sub>2</sub>               | AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> | ≥ 99: ≤ 1   | 72           |
| 10      | Ph  | Me  | Ph  | NMe <sub>2</sub>               | Cl <sup>-</sup>                | ≥ 96: ≤ 4   | 91           |

[a] Tetrachloroaluminate sind leicht zugänglich (durch Umsetzung der Iminiumchloride mit AlCl<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C; anschließend werden die Tetrachloroaluminate mit Et<sub>2</sub>O ausgefällt), wenig hygroskopisch und daher besonders gut zu handhaben (ähnlich wie Methyleniminiumtetrachloroaluminate) [5]. Wegen des sich bei der Aufarbeitung bildenden Al(OH)<sub>3</sub>-Niederschlages sind sie jedoch für die Herstellung von Mannich-Basen im Multi-Gramm-Maßstab weniger geeignet. Hier verwendet man vorteilhafterweise frisch bereitete Iminiumchloride. [b] Die Diastereomerenverhältnisse wurden stets an den Rohprodukten mit <sup>1</sup>H- oder <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie bestimmt (Auswertung der Integrale der CHN-Protonen). [c] Ähnliche Resultate (92%, ≥ 99% *ds*) erhält man in THF. Führt man die Reaktion unter Rückfluß aus (10 min), so erhält man die Mannich-Base in 78% Ausb. mit 94% *ds* (in THF: 87%, 82% *ds*). Analoge Ergebnisse erhält man mit dem entsprechenden Chlorid und Perchlorat. Die Reaktion erfolgt nicht in Et<sub>2</sub>O, vermutlich weil das Iminiumsalz in diesem Medium so gut wie unlöslich ist.

die zudem in der Regel kristallin anfallen. Ternäre Iminiumsalze **2** sind schon lange bekannt und bequem zugänglich<sup>[4a]</sup>, haben aber überraschenderweise im Gegensatz zu den Methyleniminiumsalzen, z.B. dem Eschenmoser-Salz, bisher kaum Anwendungen gefunden<sup>[4]</sup>. Durch ihren Einsatz läßt sich der Rahmen der klassischen Mannich-Reaktion von der Aminomethylierung zur Aminoalkylierung erweitern. Außerdem ist hervorzuheben, daß unsere Methode mit preiswerten Grundchemikalien auskommt und auch für empfindliche Substrate gut geeignet sein dürfte (milde Reaktionsbedingungen).

Die bisherigen Versuche zeigen (Tabelle 1), daß die Stereoselektivität der Addition bemerkenswerterweise weder durch die Art des von uns verwendeten (*E*)-Enamins noch durch die Art des ternären Iminiumsalzes beeinflusst wird. Die Variation von R<sup>3</sup>, NR<sub>2</sub> und von X<sup>-</sup> führt stets zu vergleichbaren Ergebnissen: Abgesehen von einer Ausnahme (Tabelle 1, Nr. 6) weisen die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Rohprodukte jeweils nur die Signale eines Diastereomers auf. Auch der Wechsel des Reaktionsmediums von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zum stärker komplexierenden THF hat, zumindest bei tiefen Temperaturen, keinen erkennbaren Einfluß auf den stereochemischen Verlauf. Die Tatsache, daß die Reaktion unter Rückfluß in THF weniger stereoselektiv verläuft als in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ist vermutlich auf die höhere Temperatur (aufgrund des höheren Siedepunktes von THF) zurückzuführen (Tabelle 1, Nr. 1c). Einem Produkt (Tabelle 1, Nr. 2) konnte durch Vergleich der NMR-Daten mit denen einer literaturbekannten Verbindung (Röntgenstrukturanalyse vorhanden)<sup>[3b, c]</sup> eindeutig die *anti*-Konfiguration zugeordnet werden. Aufgrund der Interpretation der NMR-Spektren und der nur geringen Wahrscheinlichkeit der völligen Umkehr des stereochemischen Reaktionsverlaufes durch die vorgenommenen Variationen nehmen wir auch für die anderen Mannich-Basen die *anti*-Konfiguration an.

Die Bandbreite der Methode, die durchweg hohen Ausbeuten und besonders die exzellenten *de*-Werte, die von anderen Verfahren – wenn überhaupt – nur im Ausnahmefall erreicht werden, werfen zwingend die Frage nach dem Mechanismus der Reaktion auf. Grundsätzlich kann man unsere Ergebnisse ähnlich wie Seebach et al. seine durch einen der Aldoladdition analogen Übergangszustand erklären, der durch elektrostatische Kräfte stabilisiert wird<sup>[3e]</sup>. Aber auch ein Mechanismus in der Art einer polaren [2s + 2s]-Cycloaddition, wie er bereits für zahlreiche Reaktionen zwischen sehr elektronenreichen und sehr elektronenarmen Alkenen postuliert wurde<sup>[6]</sup>, kann a priori nicht ausgeschlossen werden. Hierauf deutet unter anderem der Umstand, daß die Reaktion zwischen Inaminen und Iminiumsalzen vermutlich über ein viergliedriges Intermediat verläuft<sup>[7]</sup>.

Weitere Versuche zur Ausweitung unserer Methode (enantioselektive Varianten<sup>[1]</sup>, Synthese von primären und sekundären Mannich-Basen, Einsatz von (*Z*)-Enaminen, Verwendung von quartären Iminiumsalzen) werden auch die Klärung mechanistischer Fragestellungen vorantreiben. Darüber hinaus erscheint es lohnenswert zu erforschen, ob durch diastereoselektive Folgereaktionen an der prochiralen Carbonylgruppe (z.B. Reduktion oder Addition von metallorganischen Verbindungen) gezielt ein drittes stereogenes Zentrum aufgebaut werden kann.

### Experimentelles

*anti*-**3**: Die Reaktionen wurden in wasserfreien Apparaturen unter Argon ausgeführt. Eine Lösung des (*E*)-Enamins **1** (2.5 mmol) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) wird auf –80 °C abgekühlt. Dann gibt man das Iminiumsalz **2** (2.5 mmol) auf einmal unter Rühren zu. Anschließend rührt man noch 2–3 h, wobei man die Temperatur auf ca. –30 °C ansteigen läßt. Um in jedem Fall eine gute Ausbeute zu garantieren, ist es vorteilhaft, die Reaktionsmischung ca. 15 h bei dieser Temperatur im Eisschrank zu lagern, bevor man aufarbeitet. Hierzu versetzt man mit halbkonzentrierter Salzsäure (5 mL) und rührt ca. 10 min. Danach extrahiert man die Mi-

schung mehrmals mit Et<sub>2</sub>O, gibt unter kräftigem Rühren verdünnte NH<sub>3</sub>-Lösung (25 mL, 25% NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O = 1:4) zu und extrahiert die Mannich-Base *anti*-3 mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL, je 1 min) [8]. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ohne zu erwärmen.

Eingegangen am 28. Mai,  
veränderte Fassung am 9. Juli 1994 [Z 6977]

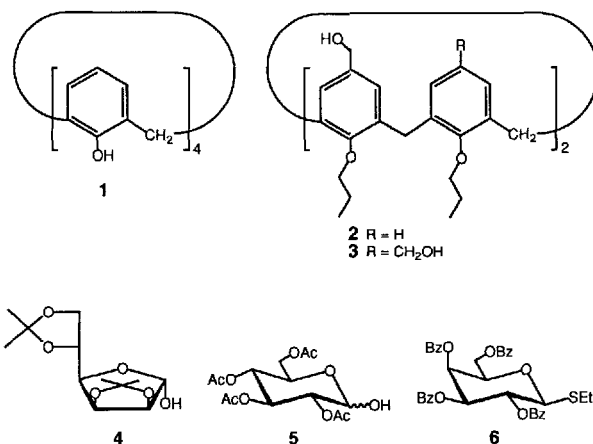
- [1] N. Risch, A. Esser, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 233.  
[2] M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, **46**, 1791.  
[3] a) J. P. Yardley, H. Fletcher III, P. B. Russel, *Experientia* **1978**, **34**, 1124; b) G. Oszbach, A. Neszmélyi, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 211; c) A. Neszmélyi, H. Lotter, A. Kiss, I. Pelczar, G. Oszbach, *ibid.* **1991**, 917; d) D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1984**, **67**, 1593; e) D. Seebach, M. Schiess, W. B. Schweizer, *Chimia* **1985**, **39**, 272; f) A. R. Katritzky, P. A. Harris, *Tetrahedron* **1990**, **46**, 987; g) E. G. Nolen, A. Allocco, M. Broody, A. Zuppa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 73.  
[4] a) H. Böhme, M. Haake, *Adv. Org. Chem.* **1976**, **9**, 107; b) E. F. Kleinman in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), 1. Aufl., Pergamon, Oxford, **1991**, S. 893; c) E. Winterfeldt, *J. Prakt. Chem.* **1994**, **336**, 91; d) U. Westerwelle, N. Risch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, **34**, 1775; e) U. Westerwelle, A. Esser, N. Risch, *Chem. Ber.* **1991**, **124**, 571.  
[5] N. Risch, A. Esser, *Z. Naturforsch. B* **1989**, **44**, 208.  
[6] J. E. Baldwin in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), 1. Aufl., Pergamon, Oxford, **1991**, S. 63.  
[7] R. Fuks, G. S. King, H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **1969**, **81**, 702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, **8**, 675.  
[8] Einige Mannich-Basen *anti*-3 neigen im unterschiedlichen Ausmaß dazu, in wäßriger alkalischer Lösung zu zerfallen. Dies ließ sich jedoch bei zügiger Aufarbeitung in jedem Fall fast völlig unterbinden.

## Zuckercalixarene: Synthese von Calix[4]arenen mit O-Glycosylsubstituenten am oberen oder unteren Rand\*\*

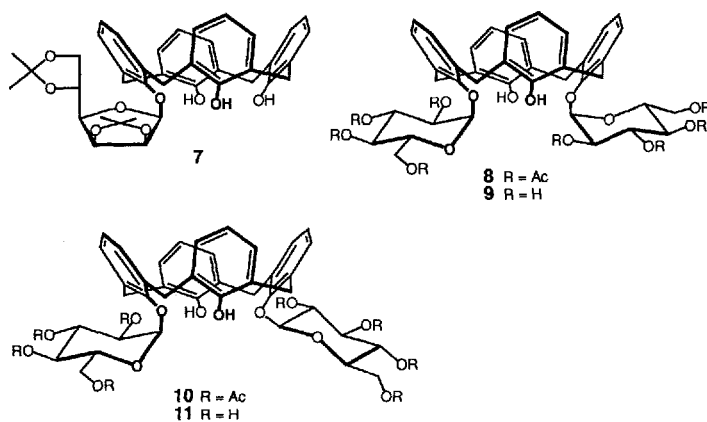
Alberto Marra, Marie-Christine Scherrmann,  
Alessandro Dondoni\*, Alessandro Casnati, Patrizia Minari und Rocco Ungaro\*

Peptid-Kohlenhydrat- und Kohlenhydrat-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen spielen in biologischen Prozessen eine wichtige Rolle<sup>[1]</sup>. Um dieses Zusammenwirken besser zu verstehen und biologisch aktive Verbindungen zu entwickeln, die auf molekularem Erkennen basieren<sup>[2]</sup>, wurden mehrere synthetische Rezeptoren zur spezifischen Erkennung von Peptiden<sup>[3]</sup> und Kohlenhydraten<sup>[4–6]</sup> getestet. So wurden Resor[4]arene<sup>[4]</sup>, Cholaphane<sup>[5]</sup> und Glycophane<sup>[6]</sup> zur Kohlenhydraterkennung verwendet. Die Calixarene<sup>[7]</sup> sind eine Klasse makrocyclischer Verbindungen, deren unterschiedliche Größen und Formen vor allem für die Erkennung von Metall-Ionen und apolaren organischen Molekülen genutzt wurden<sup>[8]</sup>. Wasserlösliche nicht-ionische Calixarene<sup>[9]</sup> sind wegen ihrer potentiellen Eignung als Enzymmimetica und molekulare Rezeptoren in wäßrigen Lösungen hochpolarer organischer Moleküle wie Aminosäuren und Kohlenhydraten von Interesse. Wir beschreiben nun die Synthese und vollständige Charakterisierung wohldefinierter

Zuckercalixarene, die in guten Ausbeuten durch O-Mono- und O-Polyglycosylierung von **1** an den phenolischen Gruppen (unterer Rand) und von **2** und **3** an den Hydroxymethylengruppen (oberer Rand) erhalten wurden. Obwohl sich nur das tetrasubstituierte Derivat **13** als wasserlöslich erwies, sind alle diese O-Glycoside von Interesse, da es die ersten Calixarene sind, die chirale, polyhydroxylierte Gruppen enthalten.



Zunächst wandten wir uns dem Problem zu, den unteren Rand durch eine Mitsunobu-Reaktion an den phenolischen Gruppen zu glycosylieren<sup>[10, 11]</sup>. Mit 1.1 Äquivalenten α-D-Mannofuranosediäcetonid **4**<sup>[12]</sup> reagierte Calix[4]aren **1** unter Standard-Mitsunobu-Bedingungen (1.5 Äquivalente Diethylazodicarboxylat (DEAD) und PPh<sub>3</sub>, Toluol, 70 °C, 30 min) zum Monoglycosidaddukt **7**, das durch Flash-Chromatographie an Kieselgel in 71 % Ausbeute isoliert werden konnte. Die Verwen-



dung von 4.4 Äquivalenten **4** und schärferen Bedingungen (Toluol unter Rückfluß, 3 h) ergab eine komplexe Mischung von Verbindungen, die weder Mono- noch Bisglycoside enthielt. Ein Beleg für die β-glycosidische Bindung<sup>[13]</sup> in **7** ist der *J*<sub>1,2</sub>-Wert von 3.0 Hz im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Tabelle 1), und die cone-Konformation des Makrocyclus folgt aus den chemischen Verschiebungen und dem Multiplizitätsmuster der Protonensignale<sup>[7, 14]</sup> sowie aus den chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome<sup>[15]</sup> der Methylenbrücken. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppen am Zuckercalixaren **7** konnte nicht erreicht werden, da nur Monodesacetonisierung (4:1 AcOH:H<sub>2</sub>O, Raumtemperatur, 6 h; Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, 90 °C, 1 h) oder erhebliche Zersetzung (4:1 AcOH:H<sub>2</sub>O, 100 °C, 30 min) eintrat.

[\*] Prof. A. Dondoni, Dr. A. Marra, Dr. M.-C. Scherrmann  
Dipartimento di Chimica, Università di Ferrara  
Via L. Borsari 46, I-44100 Ferrara (Italien)  
Telefax: Int. + 532/240709

Prof. R. Ungaro, Dr. A. Casnati, Dr. P. Minari  
Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Università di Parma  
Viale delle Scienze, I-43100 Parma (Italien)  
Telefax: Int. + 521/905472

[\*\*] Wir danken Dr. M. Hamdan, Glaxo Research Center, Verona (Italien), für die massenspektrometrischen Bestimmungen.