

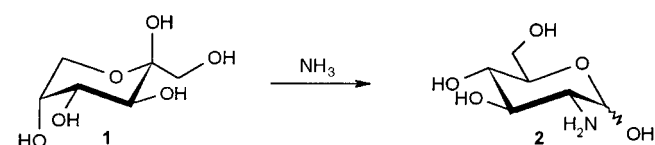
- [4] E. Fluck, G. Heckmann, W. Plass, M. Spahn, H. Borrmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1223–1224.
- [5] G. Heckmann, S. Plank, H. Borrmann, E. Fluck, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1998**, 624, 1116–1122.
- [6] E. Fluck, G. Heckmann in *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry (Herrmann/Brauer)*, Vol. 3 (Hrsg.: H. H. Karsch), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 165–167.
- [7] E. Fluck, M. Spahn, G. Heckmann, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1991**, 601, 65–72.
- [8] E. Fluck, G. Heckmann, *Rev. Heteroat. Chem.* **1994**, 12, 121–143.
- [9] E. Gorbunowa, G. Heckmann, E. Fluck, M. Westerhausen, R. Janoschek, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2444–2445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2349–2350.
- [10] a) A. Durif in *The Chemistry of Inorganic Homo- and Heterocycles*, Vol. 2 (Hrsg.: I. Haiduc, D. B. Sowerby), Academic Press, London, **1987**, S. 659–679; b) H. H. Karsch, *Z. Naturforsch. B* **1982**, 37, 284–291.
- [11] NMR-Spektren: Bruker AM 400 (^1H : 400.134 MHz); $^1\text{H}[^{31}\text{P}]$: Bruker AM 200 (^1H : 200.132 MHz); [D_8]Toluol-Kapillare als externer Lock (5-mm-Ø-NMR-Röhrchen). Digitale Auflösung (Hz/pkt), Scanzahl, Referenz: $^{13}\text{C}[^1\text{H}]$: 0.15, 52500, TMS; $^{31}\text{P}[^1\text{H}]$: 0.08, 1200, H_3PO_4 (85%, extern); ^1H : 0.3, 32, TMS; ^{17}O (373 K): 3.0, 660 000, H_2O . $\delta(^{17}\text{O})$ der 37proz. wäßrigen HCl bei **4**: $\delta = 27.5$; ^{17}O der wäßrigen NaOH bei **4a**: $\delta = 5.3$; $\Delta\nu_{1/2}$ jeweils 55 Hz. $\delta(^1\text{H})$ der 37proz. HCl bei **4**: $\delta = 7.00$; der wäßrigen NaOH bei **4a**: $\delta = 3.77$. Spektrensimulationen: Bruker WIN-DAISY, Version 4.0. Dekonvolution: Bruker WIN1D-NMR, Version 6.0. Meßtemperatur: **4** 300 K; **4a** 358 K; **4a** deuteriert in D_2O 365 K. Isotopieverschiebungen: $^1\Delta^{31}\text{P}_\text{A}(^{13}\text{C}^\text{x}) = -0.009$ relativ zum $[\text{U-}^{13}\text{C}]$ -Isotopomer; $^{13}\text{CH}_2/^{13}\text{CHD}$ $^1\Delta^{13}\text{C}(^2\text{H}) = -0.38$; CH_2/CHD $^1\Delta^1\text{H}(^2\text{H}) = -0.020$ [aus $^1\text{H}[^{31}\text{P}]$ -Spektren].^[20, 23]
- [12] E. Fluck, G. Heckmann, R. Janoschek, E. Gorbunowa, M. Westerhausen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] R. C. Hirst, D. M. Grant, E. G. Paul, *J. Chem. Phys.* **1966**, 44, 4305–4315.
- [14] Z. S. Novikova, A. A. Prishchenko, I. F. Lutsenko, *J. Gen. Chem. USSR* **1977**, 2409–2410; *Zh. Obshch. Khim.* **1977**, 47, 2636–2637.
- [15] L. Maier, *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 1948–1956.
- [16] M. M. Crutchfield, C. F. Callis, R. R. Irani, G. C. Roth, *Inorg. Chem.* **1962**, 1, 813–817.
- [17] D. B. Trowbridge, G. L. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2181–2182.
- [18] D. B. Trowbridge, D. M. Yamamoto, G. L. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3816–3824.
- [19] G. Heckmann, E. Fluck, *Rev. Heteroat. Chem.* **1994**, 11, 65–87.
- [20] G. Heckmann, F. Rosche, F. Weller, E. Fluck, *Phosphorus Sulfur Silicon* **1996**, 115, 3–18.
- [21] J. A. Gerlt, P. C. Demou, S. Mehdi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2848–2856.
- [22] I. P. Gerothanassis, J. Lauterwein, *Magn. Reson. Chem.* **1986**, 24, 1034–1038.
- [23] P. E. Hansen, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Chem.* **1988**, 20, 207–255.
- [24] L. C. Thomas, R. A. Chittenden, *Spectrochim. Acta* **1970**, 26a, 781–800.

Die Heyns-Umlagerung in neuem Licht: außergewöhnlich einfache Synthese von D-Lactosamin aus Lactulose**

Tanja M. Wrodnigg und Arnold E. Stütz*

Professor Robin Ferrier zum 60. Geburtstag gewidmet

In den fünfziger Jahren berichteten Heyns und Koch über die Bildung von D-Glucosamin **2** aus D-Fructose **1** und Ammoniak (Schema 1).^[1] Je nach Reaktionsbedingungen lagen die Ausbeuten an isoliertem Produkt bei dieser Reaktion meist um 10%, in wenigen Ausnahmefällen wurden knapp 30% erhalten.^[2] Durch Reaktion von D-Fructose mit primären und sekundären Aminen erhielt Carson^[3] ebenso wie Heyns und Mitarbeiter in der Folge auch N-substituierte D-Glucosaminderivate. Die Gruppe von Heyns sowie Anet^[4] untersuchten auch das Verhalten anderer Ketohexosen^[5]



Schema 1. Heyns-Umlagerung von D-Fructose **1**.

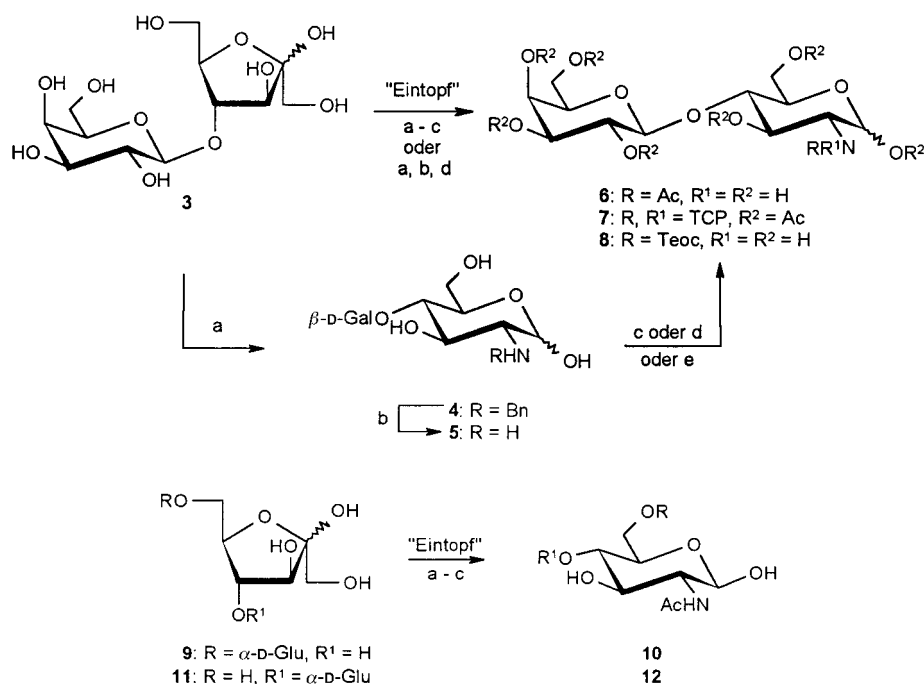
sowie die Reaktion von D-Fructose mit aromatischen Aminen^[6] und Aminosäuren.^[7] Generell gelang es nur selten, Ausbeuten von mehr als 20% zu erzielen. Abgesehen von diesen Studien wurden bis heute keine präparativ brauchbaren Anwendungen der Heyns-Umlagerung bekannt.

Wir stießen auf diese interessante und vielseitige Reaktion in Zusammenhang mit dem Bedarf an größeren Mengen verschiedener O-glycosylierter N-Acetyl-D-glucosamine, beispielsweise N-Acetyl-D-lactosamin **6**, eines Bestandteils des Sialyl-Lewis-X-Epitops.^[8] Disaccharide dieses Typs sind konventionell über vielstufige chemische Synthesen^[9] unter Anwendung von Schutzgruppenstrategien oder durch enzymatische Methoden zugänglich.^[10] Die besten chemischen Verfahren in Hinblick auf Ausbeuten an isolierten Produkten und Maßstabsvergrößerung gehen von Lactose aus und ermöglichen die Herstellung von **6** (Schema 2) und geeigneten Derivaten in sieben bis neun Reaktionsschritten und in Gesamtausbeuten von 10 bis höchstens 30%.^[11] Enzymkatalysierte Synthesen nutzten D-Galactosidasen aus unterschiedlichen Quellen^[10, 12–14] oder D-Galactosyl-Transferasen^[15, 16] in Kombination mit anderen Enzymen, die der Cofaktor-Wiedergewinnung dienten.

Die Heyns-Umlagerung von Lactulose **3** (Schema 2) wurde mit Benzylamin in Substanz und durch Umsetzung des erhaltenen Rohproduktes mit Eisessig in Methanol erzielt. N-Benzyl-D-lactosamin **4** konnte so in 65–70% Ausbeute

[*] Prof. Dr. A. E. Stütz, Dipl.-Ing. T. M. Wrodnigg
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Stremayrgasse 16, A-8010 Graz (Österreich)
Fax: (+43) 316-873-8740
E-mail: stuetz@orgc.tu-graz.ac.at

[**] Diese Arbeit wurde vom österreichischen FWF, Wien (Projekt 10805 CHE), unterstützt.



Schema 2. a) BnNH_2 , 40°C , dann AcOH/MeOH ; b) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH ; c) MeOH , Ac_2O , NaHCO_3 ; d) Tetrachlorphthalsäureanhydrid, NEt_3 , MeOH , dann Ac_2O , Pyridin; e) Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester, NaHCO_3 , H_2O .

isoliert werden. NMR-spektroskopisch ließ sich auch ein geringer Anteil des entsprechenden D-Mannosaminderivates nachweisen.

Die N-Benzylgruppe in **4** wurde durch konventionelle katalytische Hydrierung über Palladiumhydroxid in Methanol abgespalten. Durch Zugabe von Acetanhydrid zum Reaktionsgemisch wurde anschließend freies **5** zu **6** umgesetzt. Die Gesamtausbeute dieser dreistufigen Sequenz lag zwischen 38 und 45 %. Durch Hydrierung von **4** in verdünnter HCl konnte weiters freies D-Lactosamin als Hydrochlorid erhalten werden.

Die beschriebene Sequenz, die auch als Eintopfverfahren durchgeführt werden kann, bedarf keiner Schutzgruppenmanipulationen oder aufwendigen Chromatographiemethoden und ist in größerem Maßstab anwendbar. In Abhängigkeit vom verwendeten Acylierungsmittel ist auch eine breite Palette N-modifizierter Derivate von **6** in guten Ausbeuten zugänglich. Beispielsweise wurden durch Einsatz von Tetrachlorphthalsäureanhydrid^[17] und Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester^[18] die entsprechenden N-Tetrachlorphthaloyl(TCP)- bzw. N-(2,2,2-Trichlorethyl)oxycarbonyl(Teoc)-geschützten D-Lactosamine **7** und **8** erhalten.

Andere O-glycosylierte D-Fructosen verhielten sich analog. Durch Abbrechen der Reaktion zum Zeitpunkt der höchsten Aldosaminkonzentration konnte in nahezu jedem untersuchten Fall die Bildung von Artefakten wie 1-Aminodesoxy-D-fructose unterdrückt werden. Ähnlich wie im Fall von **4** lagen die nicht optimierten Ausbeuten der entsprechenden O-glycosylierten D-Glucosamine in diesem zweistufigen Verfahren zwischen 40 und 70 %. Die jeweiligen N-Acetyl-derivate wie N-Acetyl-6-O-(α-D-glucopyranosyl)-D-glucosamin **10** (40 %) aus Isomaltulose **9** und N-Acetylmaltosamin **12** (33 %) aus Maltulose **11** sind ebenfalls in sehr guten Gesamtausbeuten zugänglich.

Die Methode erwies sich mit allen bisher untersuchten Disacchariden deutlich effizienter als im Fall der unsubstituierten D-Fructose. Dieser Befund läßt sich zwanglos anhand der ausgeprägten destabilisierenden Glycosylwirkungen der großen Glycosylreste an O-4 mit den übrigen polaren Gruppen, insbesondere 5-OH, am Ketopyranose-Ring erklären, die offenbar die Triebkraft der Reaktion zugunsten des Aldosamins wesentlich beeinflussen.

Ein weiteres anschauliches Beispiel ist die Ringerweiterung des hochsubstituierten und gespannten Ketofuranoserings von Isomaltulose **9** zum wesentlich entspannteren Sessel der 2-Aminodesoxy-pyranose in Verbindung **10**.

Experimentelles

Eine Mischung aus O-Glycosyl-D-fructose (100 mmol) und Benzylamin (700 mmol)

wurde bei 40°C gerührt, bis die weitgehende Umwandlung der Ausgangsverbindung in ein etwas unpolareres Hauptprodukt dünnschichtchromatographisch ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 2/4/1) nachweisbar war. Konventionelles Entfernen^[2] des überschüssigen Benzylamins lieferte ein Rohprodukt, das in Methanol/Eisessig (25/1) gelöst und 12 h bei 25°C gehalten wurde. Nun wurde $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 %, 2 g) zugegeben und die Lösung der 2-Benzylaminodesoxyaldose bei Normaldruck unter H_2 gerührt. Nach quantitativem Umsatz und Entfernen des Katalysators durch Filtration wurde dem Filtrat festes NaHCO_3 und Ac_2O im Überschuß zugesetzt. Das jeweilige N-acetylierte Produkt wurde nach dem Entfernen der flüchtigen Anteile unter vermindertem Druck durch Filtration durch eine Schicht Kieselgel (Merck 60) mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (8/4/1) als Elutionsmittel isoliert. Verbindung **6** erwies sich NMR-spektroskopisch identisch mit kommerziell verfügbarem Material (Sigma, A 7791). Die NMR-Spektren (300 MHz) von **10** und **12** in D_2O entsprechen publizierten Daten.^[19]

7: Verbindung **7** wurde aus **5**·HCl nach Lit. [17] hergestellt. ^{13}C -NMR (50.9 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 162.4, 140.5, 129.8, 126.5$ (TCP), 100.9 (C-1'), 90.3 (C-1), 76.5 (C-4), 71.1, 71.0, 70.8, 69.2, 67.2, 67.7 (C-3, C-5, C-2', C-3', C-4', C-5'), 60.8, 60.6 (C-6, C-6'), 53.5 (C-2). Die Signale der N,O-Acetylgruppen befanden sich in den erwarteten Bereichen.

8: Einer wässrigen Lösung (5 %) von **5**·HCl, die NaHCO_3 im Überschuß enthielt, wurden 1.5 Äquivalente Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester^[18] zugegeben, und die erhaltene Mischung wurde bei 22°C gerührt, bis die gesamte Ausgangsverbindung reagiert hatte. Konventionelle Aufarbeitung^[18] und Reinigung an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}_{\text{konz.}}$, 300/100/2) lieferten **8**: $[\alpha]_D^{25} = +18$ ($c = 2.7$ in MeOH); ^{13}C -NMR (50.9 MHz, CD_3OD , 25°C): $\delta = 157.0$ (C=O), 105.1 (C-1'), 97.2 (CCl_3), 92.6 (C-1), 81.2 (C-4), 77.2 (C-5'), 75.7 (CH_2), 74.8 (C-3'), 72.7 (C-2'), 71.6, 71.3 (C-3, C-5), 70.4 (C-4'), 62.7 (C-6'), 61.9 (C-6), 57.5 (C-2).

Eingegangen am 30 Juni,
veränderte Fassung am 4. November 1998 [Z 12069]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 827–828

Stichwörter: Aminoaldehyde • Lactosamine • Lactulose • Kohlenhydrate • Umlagerungen

[1] K. Heyns, W. Koch, *Z. Naturforsch.* **1952**, 7, 486–488.

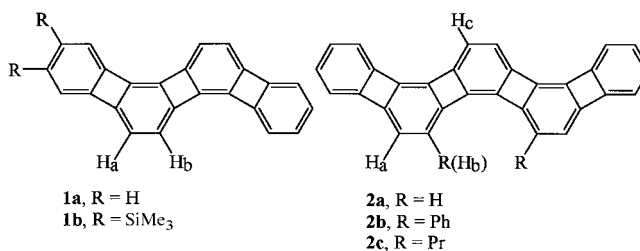
[2] K. Heyns, K.-H. Meinecke, *Chem. Ber.* **1953**, 86, 1453–1462.

- [3] a) J. F. Carson, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1881–1884; b) J. F. Carson, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5957–5959; c) J. F. Carson, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3728–3731.
- [4] E. F. L. J. Anet, *Aust. J. Chem.* **1957**, 10, 193–197.
- [5] K. Heyns, H. Paulsen, R. Eichstedt, M. Rolle, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2039–2049.
- [6] K. Heyns, W. Beilfuß, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 2680–2692; K. Heyns, W. Beilfuß, *Chem. Ber.* **1973**, 2693–2709.
- [7] a) K. Heyns, H. Breuer, H. Paulsen, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 1374–1386; b) K. Heyns, H. Breuer, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 2750–2762; c) K. Heyns, M. Rolle, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2439–2450.
- [8] M. Fukuda, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 207–215, zit. Lit.
- [9] a) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 851–867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 823–839; b) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503–1531; c) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21–123; d) P. J. Garegg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, 52, 179–205; e) P. P. Deshpande, H. M. Kim, A. Zatorski, T.-K. Park, G. Ragupathi, P. O. Livingston, D. Live, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1600–1614.
- [10] a) C.-H. Wong, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 569–593; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 521–546, zit. Lit.; b) R. L. Halcomb in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**, S. 279–315.
- [11] a) R. Kuhn, W. Kirschenlohr, *Liebigs Ann. Chem.* **1956**, 600, 135–143; b) R. T. Lee, Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.* **1979**, 77, 270–274; c) J. Alais, A. Veyrières, *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, 164–165; d) E. Lattová, L. Petrus, *Carbohydr. Res.* **1992**, 235, 289–293; e) E. Kaji, F. W. Lichtenthaler, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 791–803; f) G. Kretschmar, W. Stahl, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6341–6358.
- [12] a) K. Sakai, R. Katsumi, H. Ohi, T. Usui, Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, 11, 553–565; b) T. Usui, S. Kubota, H. Ohi, *Carbohydr. Res.* **1993**, 244, 315–323; c) G. F. Herrmann, Y. Ichikawa, C. Wandrey, F. C. A. Gaeta, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3091–3094; d) S. Takayama, M. Shimazaki, L. Qiao, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1123–1126; e) J. Fang, W. Xie, J. Li, P. G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 919–922.
- [13] T. Kimura, S. Takayama, H. Huang, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2503–2505; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2348–2350.
- [14] G. F. Hermann, U. Kragl, C. Wandrey, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1399–1400; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1342–1343.
- [15] a) C.-H. Wong, S. L. Haynie, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5418–5420; b) J. Thiem, T. Wiemann, *Synthesis* **1992**, 141–145; c) Y. Ichikawa, Y.-C. Lin, D. P. Dumas, G.-J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9283–9298.
- [16] A. Zervosen, L. Elling, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1836–1840.
- [17] J. S. Debenham, R. Madsen, C. Roberts, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3302–3303; J. C. Castro-Palomino, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5343–5346.
- [18] W. Dullenkopf, J. C. Castro-Palomino, L. Manzoni, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1995**, 296, 135–147.
- [19] S. Koto, N. Morishima, M. Owa, S. Zen, *Carbohydr. Res.* **1984**, 130, 73–83.

Eine neue Phenylentopologie: Totalsynthesen der zickzackförmigen [4]- und [5]Phenylene**

Christian Eickmeier, Daniel Holmes, Heiko Junga, Adam J. Matzger, Frank Scherhag, Moonsub Shim und K. Peter C. Vollhardt*

Unter den bisher synthetisierten Phenylentopologien – den linearen, gewinkelten und trigonalen^[1] – fehlt noch die Zickzack-Variante, die durch die Titelverbindungen **1a** und **2a** repräsentiert wird. Diese Verbindungen haben große Bedeutung als Substrukturmodelle für das eindimensionale Zickzack-Phenylenpolymer,^[2] für das zweidimensionale, auf dem Anti-Kekulen-Gerüst basierende Kohlenstoffnetzwerk^[1c, 2a, 3] und für die dreidimensionalen Kohlenstoff-Alloptropen O_h-C_{48} ^[4] und I_h-C_{120} (Archimeden).^[5] Von Interesse sind diese Verbindungen auch als Beispiele einer Familie von Phenylenisomeren mit verschiedenen Topologien, besonders im Vergleich mit den jeweiligen gewinkelten Isomeren, bei denen die Benzolringe die gleiche lokale Symmetrie aufweisen wie in den Zickzack-Isomeren und die Moleküle sich nur im Hinblick auf die Orientierung der Phenylenverknüpfungen unterscheiden.^[1a, 6] Schließlich sind die Zickzack-Topomere als zusätzliche Testverbindungen für die Genauigkeit heute üblicher Rechenverfahren verwendbar, bei denen sich die Phenylene als beliebte Modellverbindungen erwiesen haben.^[2, 3, 5, 6] Wir beschreiben hier die Synthese der Stammverbindungen **1a** und **2a** sowie der Derivate **1b**, **2b** und **2c**, von denen Kristallstrukturanalysen durchgeführt wurden.



Die Strategie zur Herstellung des zickzackförmigen [4]Phenylengerüsts von **1** orientierte sich anfangs an dem Verfahren, das bei der Herstellung des gewinkelten Topomers zum Erfolg geführt hatte.^[1a] Dabei wird die Regioselektivität der Pd-katalysierten Alkynylierung von 1,2-Diiodbiphenylen **3**

[*] Prof. Dr. K. P. C. Vollhardt, Dr. C. Eickmeier, D. Holmes, Dr. H. Junga, Dr. A. J. Matzger, Dr. F. Scherhag, M. Shim
Department of Chemistry, University of California at Berkeley
und
The Chemical Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory
Berkeley, CA 94720 (USA)
Fax: (+1) 510-643-5208
E-mail: vollhardt@cchem.berkeley.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE-9610430) unterstützt. C.E. und F.S. danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Postdoktorandenstipendien. A.J.M. erhielt ein Syntex-Promotionsstipendium (1994–1995) und war ACS Division of Organic Chemistry Graduate Fellow (1995–1996), finanziert durch die Rohm and Haas. Wir danken Dr. K. Oertle (Ciba-Geigy AG) für eine Spende an Chlordimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)silan und den Professoren J. M. Schulman und P. von R. Schleyer für Vorabdrucke ihrer Arbeiten.