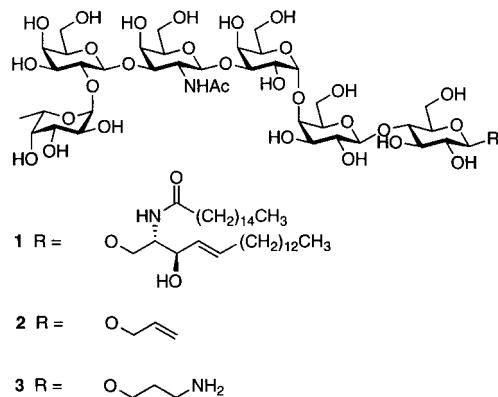


1070 unabhängige Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]. – Kristallstrukturdaten von **2**:  $C_2H_2Ag_3N_9O_3$ , monoklin, Raumgruppe  $C2/c$  (Nr. 15),  $a = 11.129(1)$ ,  $b = 8.000(1)$ ,  $c = 10.956(1)$  Å,  $\beta = 98.07(1)$ °,  $V = 965.78(17)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 3.602$  Mgm<sup>-3</sup>,  $R = 0.0325$  für 1115 unabhängige Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]. – Die Daten wurden bei 293 K auf einem Enraf-Nonius CAD4-Diffraktometer (**1**) und einem Bruker-SMART-CCD-Flächen-detektorsystem (**2**) gesammelt; Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.71073$  Å),  $\omega$ -Scan,  $3 < \theta < 26$ ° (**1**),  $3 < \theta < 31$ ° (**2**), empirische Absorptionskorrektur ( $\psi$ -Scan (**1**) und SADABS (**2**)), Strukturlösung mit Direkten Methoden (SIR97), Verfeinerung nach dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrat-Verfahren gegen  $F^2$  (SHELX-97). Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die Diagramme wurden mit dem SCHAKAL-97-Programm erstellt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-120338 und CCDC-120339 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [12] Die topologische Beschreibung des (3,4)-verknüpften Netzes mit vier Knoten in **1** lautet  $(4 \cdot 10^2)_{\text{Ag}}(4 \cdot 8 \cdot 10)_{\text{ta}}(4^2 \cdot 8^3 \cdot 10)_{\text{Ag}}(4^2 \cdot 6 \cdot 8 \cdot 10^2)_{\text{ta}}$  und die des (3,4)-verknüpften Netzes mit zwei Knoten in **2**  $(4 \cdot 6 \cdot 8)_{\text{Ag}}(4 \cdot 6^2 \cdot 8^3)_{\text{ta}}$ .
- [13] F. R. Benson, *Chem. Rev.* **1947**, 41, 1.
- [14] M. E. Brown, G. M. Swallowe, *Thermochim. Acta* **1981**, 49, 333, zit. Lit.
- [15] B. Morosin, R. G. Dunn, R. Assink, T. M. Massis, Y. Fronabarger, E. N. Duesler, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1997**, 53, 1609.
- [16] X. G. Zhou, Z. E. Huang, R. F. Cai, L. X. Zhang, X. F. Hou, X. J. Feng, H. Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 563, 101.
- [17] R. D. Holm, P. L. Donnelly, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, 28, 1887.
- [18] a) S. K. Debb, A. D. Yoffe, *Trans. Faraday Soc.* **1959**, 55, 106; b) M. J. Sole, A. D. Yoffe, *Proc. R. Soc.* **1964**, A 277, 498.
- [19] H. M. Montagu-Pollock, *Proc. R. Soc.* **1962**, A 269, 219.
- [20] M. J. Sole, A. D. Yoffe, *Proc. R. Soc.* **1964**, A 277, 523, zit. Lit.

Allylgruppe verknüpft ( $\rightarrow$ **2**), die nach Oxidation zum Aldehyd die Kupplung an das Carrier-Protein KLH (keyhole limpet hemocyanin; Hämocyanin der Schlüsselloch-Napfschnecke *Megathura crenulata*) ermöglichte. Die Impfung



mit dem Konjugat führte bei Patienten mit fortgeschrittenem und rezidivierendem Prostatakrebs zu hohen Antikörperspiegeln.<sup>[4]</sup> Im Arbeitskreis von Schmidt wurde das geschützte Globo-H-Hexasaccharid nach der Trichloracetimidat-Methode hergestellt.<sup>[5]</sup>

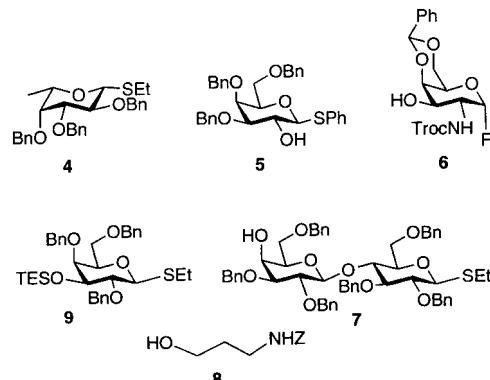
Wir berichten hier über eine andere hocheffiziente Synthese des Globo-H-Hexasaccharids **3** (Abbildung 1), bei der erstmals ein Hexasaccharid durch fünf aufeinanderfolgende Glycosylierungen aufgebaut wird, ohne daß die Schutzgruppen der Zwischenstufen geändert werden müssen. Das neue Verfahren liefert aus den leicht zugänglichen Bausteinen **4**–**9** (Schema 1) das geschützte Hexasaccharid **19**, aus dem die

## Hochkonvergente „Zwei-Wege-Strategie“ zur Synthese des tumorassoziierten Antigens Globo-H<sup>\*\*</sup>

Tong Zhu und Geert-Jan Boons\*

Menschliche Krebszellen enthalten oft tumorassoziierte Glycosphingolipide (GSL).<sup>[1]</sup> Mehrere GSL-Antigene sind Adhäsionsmoleküle und können die Metastasierung von Tumorzellen unterstützen. Es wurde gezeigt, daß die aktive Immunisierung mit GSL zur Induktion oder Erhöhung von Antikörpertitern führen kann, und mehrere Arbeiten deuten darauf hin, daß diese Antikörper die Metastasierung unterdrücken können.<sup>[2]</sup>

Danishefsky et al. synthetisierten die Saccharideinheit des tumorassoziierten Antigens Globo H<sup>[3]</sup> **1** durch Aufbau nach der Glycalsemthe. Die Saccharideinheit wurde mit einer



Schema 1. Bausteine für die Synthese von **3**.

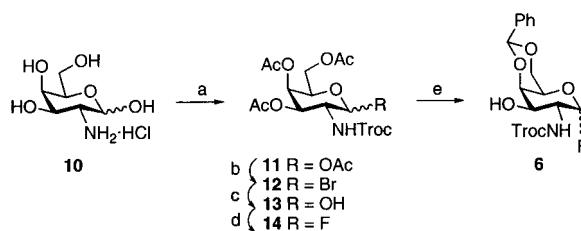
gewünschte Verbindung **3** durch Abspalten der Schutzgruppen erhalten wurde (Schema 3). Wesentliches Merkmal der neuen Glycosylierungssequenz ist die Kombination aus einer „Zwei-Wege-Glycosylierung“ (siehe unten) mit einer chemoselektiven und orthogonalen Glycosylierung.<sup>[6]</sup> Diese Strategie nutzt sowohl die Reaktivitätsunterschiede der anomeren Austrittsgruppen als auch die sorgfältige Kontrolle der Nucleophilie von Zuckerhydroxygruppen und Silylthern. Der Aminopropyl-Spacer wurde zur definierten Anknüpfung an ein Carrier-Protein eingebaut.<sup>[7]</sup>

[\*] Prof. Dr. G.-J. Boons, Dr. T. Zhu  
Complex Carbohydrate Research Center  
220 Riverbend Road, Athens, GA 30605 (USA)  
Fax: (+1) 706-542-44-12  
E-mail: gjboons@ccrc.uga.edu

[\*\*] Wir danken Dr. John Glushka für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Klassische Strategien zum Aufbau von Oligosacchariden zeichnen sich durch Änderungen an den Schutzgruppen zwischen den Glycosylierungsschritten aus. Derartige Manipulationen steigern die Linearität und verringern die Effizienz der Oligosaccharidsynthese. Zwei-Wege-Glycosylierungsstrategien sowie chemoselektive und orthogonale Glycosylierungsmethoden verkürzen das Verfahren, da die Abspaltung von Schutzgruppen entfällt. Bei der Zwei-Wege-Glycosylierung dient ein Saccharidderivat zunächst als Glycosyldonor, das entstandene Produkt wird aber im nächsten Verknüpfungsschritt sofort als Glycosylacceptor eingesetzt.<sup>[8]</sup> Diese Reaktionssequenz läßt sich mit Glycosyldonoren und -acceptoren durchführen, die beide eine freie Hydroxygruppe haben. Um die Selbstkondensation des Glycosyldonors zu vermeiden, muß die Hydroxygruppe des Glycosylacceptors wesentlich reaktiver sein als die des Donors. Eine komplementäre Methode nutzt die Tatsache, daß ein Silyl-geschütztes (z.B. Triethylsilyl, *tert*-Butyldimethylsilyl) Thioglycosid als Glycosyldonor und -acceptor dienen kann. In der Regel sind Silylether bei Glycosylierungen, die durch *N*-Iodsuccinimid/Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (NIS/TMSOTf)<sup>[9]</sup> oder Iodoniumdicollidinperchlorat (IDCP)<sup>[10]</sup> vermittelt werden, ausreichend stabil. Thioglycoside dieser Derivate können daher als Glycosyldonoren wirken. Die Produkte dieser Verknüpfungsreaktionen sind dagegen sehr gute Acceptor, wenn sie mit Glycosylfluoriden in Gegenwart von  $[Cp_2ZrCl_2]/AgOTf$  ( $Cp$ =Cyclopentadienyl, OTf=Trifluormethansulfonat) glycosyliert werden.<sup>[12]</sup> Chemoselektive Glycosylierungsmethoden beruhen darauf, die Reaktivität der anomeren Austrittsgruppe so zu steuern, daß Bausteine mit abnehmender Reaktivität am anomeren Zentrum verknüpft werden, ohne daß die Schutzgruppen zwischen den Glycosylierungsschritten geändert werden müssen. Orthogonale Glycosylierungsverfahren verwenden Saccharidbausteine mit orthogonalen Reaktivitäten der Austrittsgruppen, die demzufolge unabhängig aktiviert werden können.

Die Monosaccharidbausteine **4**,<sup>[13]</sup> **5**,<sup>[14]</sup> **7**<sup>[15]</sup> und **9**<sup>[16]</sup> wurden nach Standardmethoden synthetisiert. Die Herstellung des Glycosylfluorids **6** war hingegen komplizierter (Schema 2).

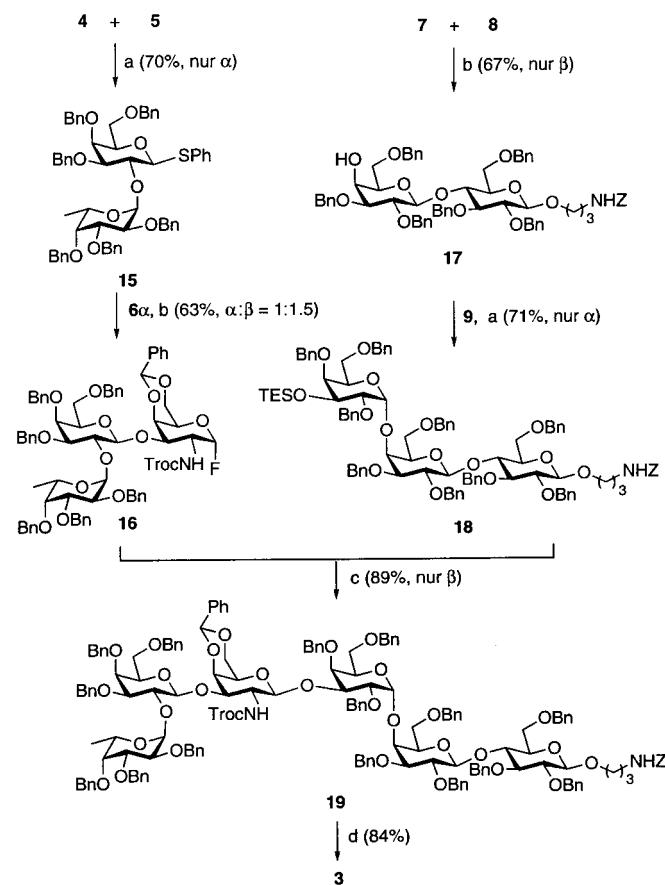


Schema 2. Synthese des Monosaccharid-Bausteins **6**. a)  $TrocCl, NaHCO_3, H_2O$ , dann  $Ac_2O$ , Pyridin (78% über zwei Stufen); b)  $HBr/HOAc$  (33%),  $CH_2Cl_2$ ; c)  $Ag_2CO_3$ , Aceton/Wasser (100% über zwei Stufen); d)  $DAST, CH_2Cl_2, -40^\circ C$  (92%,  $\alpha:\beta = 5:1$ ); e)  $K_2CO_3$ ,  $MeOH$  (75%), dann  $PhCH(OMe)_2, CSA, MeCN$  (78%).

Sie ging von käuflichem *N*-Acetylgalactosaminhydrochlorid **10** aus, dessen Aminogruppe durch Umsetzen mit 2,2,2-Trichlorethoxy carbonylchlorid (TrocCl) in wäßriger  $NaHCO_3$ -Lösung als 2,2,2-Trichlorethylcarbamat geschützt wurde.<sup>[17]</sup> Das so erhaltene Produkt wurde mit Acetanhydrid

in Pyridin in 78% Gesamtausbeute zur Verbindung **11**<sup>[18]</sup> acetyliert. Die anomere Acetylgruppe in **11** wurde in drei Reaktionsschritten durch Fluorid ersetzt: Umsetzen von **11** mit  $HBr$  in Essigsäure/Dichlormethan lieferte das Bromid **12**,<sup>[17]</sup> das sofort mit  $Ag_2CO_3$  in Aceton/Wasser in quantitativer Ausbeute zum Lactol **13**<sup>[19]</sup> hydrolysiert wurde. Die Reaktion von **13** mit Diethylaminoschweifeltrifluorid (DAST)<sup>[20]</sup> in Dichlormethan lieferte das Glycosylfluorid **14** als trennbares Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 5:1$ ). Die getrennten Anomere von **14** wurden durch Abspalten der *O*-Acetyl-Schutzgruppen mit Kaliumcarbonat in Methanol und anschließendes Umsetzen mit Benzaldehyddimethylacetal in Acetonitril in Gegenwart von Camphersulfonsäure (CSA) als Katalysator in die partiell geschützten Derivate **6a**/**6b** überführt (Gesamtausbeute 78%). Diese Reaktionssequenz zeigt, daß Glycosylfluoride mehrere Schutzgruppenreaktionen eingehen können und unter milden sauren und basischen Bedingungen stabil sind.

Mit den nun in größeren Mengen vorhandenen Monosaccharidbausteinen konnte das vollständig geschützte Hexasaccharid **19** aufgebaut werden (Schema 3). Die IDCP-vermittel-



Schema 3. Synthese des Hexasaccharids **3**. a) IDCP,  $CH_2Cl_2/Et_2O$  (1:5), 4-Å-Molekularsieb; b) NIS/TMSOTf, 4-Å-Molekularsieb,  $MeCN, -40^\circ C$ ; c)  $[Cp_2ZrCl_2], AgOTf, CH_2Cl_2, 4\text{-}\text{\AA}\text{-Molekularsieb}$ ; d) 1.  $Zn, HOAc$ ; 2.  $Ac_2O$ , Pyridin; 3.  $Pd(OAc)_2, EtOH, H_2$ .

te Glycosylierung des geschützten Thioglycosyldonors **4** mit dem partiell entschützten Glycosylacceptor **5** in Dichlormethan/Diethylether lieferte **15** als reines  $\beta$ -Anomer in 70% Ausbeute (Schema 3). Die beobachtete Chemoselektivität

beruht darauf, daß 6-Desoxyzucker reaktivere Glycosyldonoren sind als die zugehörigen 6-Hydroxyderivate. Außerdem sind Thioethylglycoside erheblich reaktiver als die analogen Thiophenylglycoside.<sup>[21]</sup> Nach Aktivierung der anomeren Thiophenylgruppe in **15** mit dem thiophileren Reagens NIS/TMSOTf lieferte die Umsetzung mit dem Glycosylfluorid **6a** das Trisaccharid **16** als trennbares Anomerengemisch.<sup>[22]</sup> Bei der gleichen Reaktion mit **6b** erhielten wir ein schwer zu bearbeitendes Produktgemisch. Das  $\beta$ -Fluorid ist vermutlich erheblich reaktiver und unter den Glycosylierungsbedingungen aktiviert. Die niedrigere Reaktivität des  $\alpha$ -Anomers lässt sich mit dem durch einen starken anomeren Effekt stabilisierten Grundzustand erklären. Auch mit einem Derivat von **6**, das statt der Troc-Schutzgruppe eine Phthalimidgruppe enthielt, wurde das Trisaccharid nur in geringer Ausbeute erhalten. In diesem Fall schirmt die raumerfüllende Phthalimidgruppe die Hydroxygruppe an C-3 ab und verringert dadurch ihre Nucleophilie.

Wir konzentrierten uns nun auf den Aufbau des Trisaccharids **18**. Die NIS/TMSOTf-vermittelte Glycosylierung des partiell geschützten Lactosyldonors **7** mit dem Spacer **8** führte zu **17**, das als reines  $\beta$ -Anomer in 67% Ausbeute erhalten wurde. Massenspektrometrische Untersuchungen des noch nicht gereinigten Reaktionsgemisches ließen keine Selbstkondensation oder Oligomerisierung von **7** erkennen. Dieses durchaus erwartete Ergebnis beruht auf der höheren Reaktivität der primären Hydroxygruppe von **8** als der sekundären axialen Hydroxygruppe von **7**. Die Anomerenselektivität dieser Glycosylierung beruht auf der Bildung eines intermediären  $\alpha$ -Nitriliumions, das durch den Alkohol zum  $\beta$ -Anomer substituiert wird.<sup>[23, 24]</sup> **17** wurde sofort in einer IDCP-vermittelten Glycosylierung mit **9** zum Trisaccharid **18** als einzigem Anomer umgesetzt.

Das vollständig geschützte Hexasaccharid **19** konnte durch Verknüpfen der Trisaccharide **16** und **18** in Gegenwart von  $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]/\text{AgOTf}$  in Dichlormethan erhalten werden. Die Reaktion erfolgte nahezu augenblicklich, und das Produkt wurde in 89% Ausbeute isoliert. Der Acceptor wurde nicht desilyliert, und die Reaktion verlief erheblich langsamer, wenn für die Kupplung ein Trisaccharidacceptor mit freier Hydroxygruppe eingesetzt wurde. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Triethylsilyl(TES)-Einheit den Glycosylacceptor bei der  $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]/\text{AgOTf}$ -vermittelten Glycosylierung aktiviert. Die gleiche Schutzgruppe ist aber bei einer IDPC-gestützten Glycosylierung absolut stabil.

Die Verbindung **19** wurde in drei Stufen entschützt: Durch Behandeln mit aktiviertem Zink in Essigsäure wurde die Troc-Schutzgruppe entfernt und die freie Aminogruppe mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Zum Schluß wurden die Benzylgruppen, das Benzylidenacetal und die Benzylloxycarbonylgruppe durch katalytische Hydrierung an Palladium abgespalten, und die gewünschte Verbindung **3** wurde in 84% Ausbeute isoliert. 1D- ( $^1\text{H}$ , gCOSY; 800 MHz) und 2D-NMR-Spektren (gCOSY, HSQC, TOCSY und gHMBC) bestätigten die korrekte Konfiguration am anomeren Zentrum jeder Glycosidbindung.<sup>[25]</sup>

Wir haben hier einen hochkonvergenten Zugang zur Synthese eines Spacer-modifizierten Hexasaccharids beschrieben, das Bestandteil des tumorassoziierten Antigens Globo-H

ist. Nach Herstellung der leicht zugänglichen Synthesesteine konnte das vollständig geschützte Hexasaccharid **19** in fünf Glycosylierungsschritten effizient aufgebaut werden. Es ist zu erwarten, daß ähnliche Strategieprinzipien auch für die Synthese anderer biologisch wichtiger Oligosaccharide verwendet werden können.

Eingegangen am 20. Mai,  
veränderte Fassung am 4. August 1999 [Z 13451]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3495–3497

**Stichwörter:** Antigene • Chemoselektivität • Glycosylierungen • Oligosaccharide

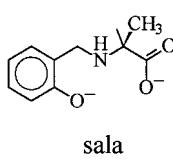
- [1] S. Hakomori, *Acta Anat.* **1998**, *161*, 79–90.
- [2] T. Toyokuni, A. K. Singhal, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 231–242.
- [3] a) M. T. Bildeau, T. K. Park, S. Hu, J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, P. O. Livingston, S. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7840–7841; Synthesen von Teilen der Verbindung **1** wurden beschrieben; b) S. Nunomura, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5681–5684; c) L. Lay, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 509–514; d) L. Lay, L. Panza, G. Russo, D. Colombo, F. Ronchetti, E. Adobati, S. Canevari, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 533–538.
- [4] a) G. Ragupathi, T. K. Park, S. Zhang, I. J. Kim, L. Gruber, S. Adluri, K. O. Lloyd, S. J. Danishefsky, P. O. Livingston, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 66–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 125–128; b) G. Ragupathi, S. F. Slovin, S. Adluri, D. Sames, I. J. Kim, H. M. Kim, M. Spassova, W. G. Bornmann, K. O. Lloyd, H. I. Scher, P. O. Livingston, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 590–594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 563–566.
- [5] J. M. Lassaletta, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, 1417–1423.
- [6] Übersicht über Strategien der Oligosaccharidsynthese: G. J. Boons, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095–1121.
- [7] H. J. Jennings, R. K. Snood in *Neoglycoconjugates, preparation and application* (Hrsg.: Y. C. Lee, R. T. Lee), Academic, San Diego, **1994**, S. 325.
- [8] a) G. J. Boons, T. Zhu, *Synlett* **1997**, *7*, 809–811; b) T. Zhu, G.-J. Boons, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2000–2003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1898–1900.
- [9] a) G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334; b) P. Konradsson, U. E. Uddong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313–4316.
- [10] G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275–278.
- [11] a) T. Ziegler, U. Seidl, *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 813–831; b) T. Ziegler, K. Neumann, E. Eckhardt, G. Herold, G. Pantkowski, *Synlett* **1991**, *10*, 699–701; c) T. Zhu, G. J. Boons, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2187–2190.
- [12] K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6879–6882.
- [13] H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1985**, 105–114.
- [14] L. Yan, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9239–9248.
- [15] J. M. Lassaletta, R. R. Schmidt, *Synlett* **1995**, 925–927.
- [16] D. Seebach, H. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Tahisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281–1308.
- [17] a) T. B. Windholz, D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2555–2557; b) M. Imoto, H. Yoshimura, T. Shimamoto, B. Sakaguchi, S. Kusumoto, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2205–2214.
- [18] K. Higashi, H. Susaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2019–2022.
- [19] J. C. Castro-Palomino, G. Ritter, S. R. Fortunato, S. Reinhardt, L. J. Old, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2081–2085; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1998–2001.
- [20] G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5–8.
- [21] a) H. M. Zuurmond, S. C. van der Laan, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Carbohydr. Res.* **1991**, *215*, C1–3; b) H. M. Zuurmond, G. H. Veeneman, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Carbohydr. Res.* **1993**, *241*, 153–164; c) Z. Zhang, I. R. Ollmann, X. Ye, R. Wischnat, T. Bassov, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734–753.

- [22] Die bei der Synthese des Disaccharids **15** erzielte niedrige Anomerenselektivität ist ein Nachteil der vorgestellten Strategie. Durch Verwendung der Bausteine **4**, **6** und Phenyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-*O*-lävulinoyl-1-thio- $\beta$ -D-galactopyranosid wurde die Verbindung **16** stereoselektiv und in hoher Gesamtausbeute erhalten. Diese Methode erfordert allerdings zwei zusätzliche Syntheseschritte (Einführung und Abspaltung des Lävulinoylrests).
- [23] a) R. R. Schmidt, J. Michel, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 141–169; b) R. R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer, *Synlett* **1990**, 694–696; c) Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt, R. R. Schmidt, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9985–9988; d) R. R. Schmidt, H. Gaden, H. Jatzke, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 327–330.
- [24] Auch andere Autoren haben Glycopyranosylacetonitriliumionen in der Kohlenhydratchemie genutzt, siehe z.B.: a) J. Pougny, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4073–4076; b) R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244–1251; c) A. I. Rattcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 747–750.
- [25] Ausgewählte NMR-Daten:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 800 MHz):  $\delta = 5.14$  (d,  $^3J$  (H,H) = 2.7 Hz, 1H; H-1'''), 4.80 (d,  $^3J$  (H,H) = 3.7 Hz, 1H; H-1''), 4.52 (d,  $^3J$  (H,H) = 7.7 Hz, 1H; H-1'''), 4.46 (d,  $^3J$  (H,H) = 7.7 Hz, 1H; H-1''''), 4.42 (2d,  $^3J$  (H,H) = 7.3 Hz, 8.1 Hz, 2H; H-1, H-1');  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 150 MHz):  $\delta = 103.9$  (C-1'''), 103.2 (C-1, C-1'), 101.7 (C-1''''), 100.7 (C-1''), 99.5 (C-1''''').

## Thermische Umwandlung einer Helixstruktur in ein dreidimensionales, chirales Gerüst\*\*

John D. Ranford,\* Jagadese J. Vittal,\* Daqing Wu und Xiandong Yang

Immer mehr Festkörper werden durch rationales Design nach den Prinzipien des Kristall-Engineerings entwickelt.<sup>[1]</sup> Das Ziel beim Kristall-Engineering ist die Synthese dreidimensionaler Strukturen mit bestimmten praktisch nutzbaren Eigenschaften. Dabei konnten bisher einige metallorganische Verbindungen zur Synthese neuartiger Architekturen eingesetzt werden, die es in bisher bekannten, natürlich vorkommenden Festkörpern nicht gibt.<sup>[2]</sup> Wir interessieren uns gegenwärtig für die Synthese offener 3D-Gerüste mit großen, chiralen Hohlräumen; solche Festkörper mit chiralen Kanälen kann man z.B. vielleicht zur Enantiomerentrennung und zur Reinigung von Wirkstoffen einsetzen. Im Prinzip kann man diese chiralen Koordinationspolymere bei der Selbstorganisation chiraler oder achiraler Bausteine erhalten. Zawortko



Die meisten Metallionen gehen in Gegenwart von dreizähnigen Liganden bevorzugt zu zwei dieser chelatisierenden Einheiten eine Bindung ein und bilden dabei eine oktaedrische Einheit. Die Koordinationssphäre um  $\text{Cu}^{\text{II}}$  ist dabei jedoch verzerrt, und wenn der Ligand nicht besonders flexibel ist, bindet  $\text{Cu}^{\text{II}}$  nur einen Liganden. Die verbleibende(n) Bindungsstelle(n) wird (werden) vom Lösungsmittel, von Anionen oder von verbrückenden Liganden besetzt. Wir verwendeten die letztere Variante zur Herstellung Phenolat-verbrückter, dimerer  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexe mit *N*-(2-Hydroxybenzyl)-L-alanin ( $\text{H}_2\text{sala}$ ). Dieser Ligand kontrolliert im Fall von  $\text{Cu}^{\text{II}}$  die Donoren der axialen Koordinationsstellen. Gibt man Kupfer(II)-acetat zu  $\text{H}_2\text{sala}$ , entsteht ein Polymer aus Dimeren,  $[[[\text{Cu}(\text{sala})_2(\text{H}_2\text{O})_n]] \mathbf{1}$ , wie durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen wurde (Abbildung 1).<sup>[8]</sup>

Die Liganden besetzen die Koordinationsstellen in der quadratischen Ebene des quadratisch-pyramidalen  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Zentrums mit dem Phenolat-O-Atom, dem Carboxylat-O-Atom und dem sekundären Amin-N-Atom und bilden so ein Phenolat-verbrücktes Dimer. Die beiden apicalen Koordinationsstellen sind entweder von Wasser oder von Carboxylatbrücken besetzt, und je nachdem, wie diese Stellen besetzt sind, sieht auch die supramolekulare Architektur aus. Wenn das Amin-N-Atom eine Koordinationsbindung eingeht, entsteht ein neues chirales Zentrum, d.h., der sala-Ligand liegt im Komplex als ein Diastereomer vor, in dem das H-Atom am sekundären N-Atom und das am  $\text{Ca}$ -Atom wegen sterischer Wechselwirkungen bezüglich der C-N-Bindungssachse *trans* zueinander stehen.<sup>[9]</sup> Eine axiale Bindungsstelle im Dimer ist mit einem Wassermolekül besetzt (Bindungsstelle B), die

[\*] Dr. J. D. Ranford, Dr. J. J. Vittal, D. Wu, X. Yang

Department of Chemistry

National University of Singapore

Lower Kent Ridge Road, 119260 Singapore (Singapur)

Fax: (+65) 779-1691

E-mail: chmjdr@nus.edu.sg

chmjv@nus.edu.sg

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National University of Singapore unterstützt (RP970614 für J.D.R. und RP970618 für J.J.V.).

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

und Mitarbeiter beschrieben kürzlich die Bildung chiraler Architekturen aus achiralen molekularen Bausteinen<sup>[3]</sup> und wir die Strukturen zweier 3D-Gerüste, von denen eines über H-Brücken zusammengehalten wird und das andere, das sich aus einem  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Komplex mit einem chiralen Liganden bildet, über kovalente Bindungen.<sup>[4]</sup> Das über kovalente Bindungen geknüpfte Netzwerk konnte man auch bei der durch N-H … O-H-Brücken unterstützten topochemischen Dehydratisierung des H-Brückennetzwerks erhalten.

Die Selbstorganisation von Supramolekülen mit helicalen Strukturen durch einfaches Mischen von Liganden mit Metallionen war bisher einer der Schwerpunkte der supramolekularen Chemie.<sup>[5]</sup> In den meisten Fällen führt die Selbstorganisation von Metallionen mit mehrzähligen Liganden zur Bildung kovalent verknüpfter ein- bis drei- und sogar viersträngiger Metallohelicate.<sup>[5, 6]</sup> Der Einsatz helicaler, metallorganischer Polymere als Bausteine für 3D-Netzwerke scheint allerdings bisher nicht untersucht worden zu sein.<sup>[7]</sup> Wir beschreiben hier die Herstellung eines neuartigen, einsträngigen, helicalen Koordinationspolymers aus  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Ionen mit einfachen chiralen Aminosäurederivaten. Diese helicalen Polymermoleküle sind im festen Zustand parallel zueinander angeordnet. Beim Erhitzen verlieren die einsträngigen Helices Wasser und werden untereinander zu einem chiralen, offenen Netzwerk quervernetzt. Dies ist das erste Beispiel für die Umwandlung eines helicalen 1D-Stranges in eine chirale Gerüststruktur. Mit dieser thermischen Umwandlung, die offenbar durch N-H … O-H-Brücken unterstützt wird, geht eine Dehydratisierung einher.

Die meisten Metallionen gehen in Gegenwart von dreizähnigen Liganden bevorzugt zu zwei dieser chelatisierenden Einheiten eine Bindung ein und bilden dabei eine oktaedrische Einheit. Die Koordinationssphäre um  $\text{Cu}^{\text{II}}$  ist dabei jedoch verzerrt, und wenn der Ligand nicht besonders flexibel ist, bindet  $\text{Cu}^{\text{II}}$  nur einen Liganden. Die verbleibende(n) Bindungsstelle(n) wird (werden) vom Lösungsmittel, von Anionen oder von verbrückenden Liganden besetzt. Wir verwendeten die letztere Variante zur Herstellung Phenolat-verbrückter, dimerer  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexe mit *N*-(2-Hydroxybenzyl)-L-alanin ( $\text{H}_2\text{sala}$ ). Dieser Ligand kontrolliert im Fall von  $\text{Cu}^{\text{II}}$  die Donoren der axialen Koordinationsstellen. Gibt man Kupfer(II)-acetat zu  $\text{H}_2\text{sala}$ , entsteht ein Polymer aus Dimeren,  $[[[\text{Cu}(\text{sala})_2(\text{H}_2\text{O})_n]] \mathbf{1}$ , wie durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen wurde (Abbildung 1).<sup>[8]</sup>

Die Liganden besetzen die Koordinationsstellen in der quadratischen Ebene des quadratisch-pyramidalen  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Zentrums mit dem Phenolat-O-Atom, dem Carboxylat-O-Atom und dem sekundären Amin-N-Atom und bilden so ein Phenolat-verbrücktes Dimer. Die beiden apicalen Koordinationsstellen sind entweder von Wasser oder von Carboxylatbrücken besetzt, und je nachdem, wie diese Stellen besetzt sind, sieht auch die supramolekulare Architektur aus. Wenn das Amin-N-Atom eine Koordinationsbindung eingeht, entsteht ein neues chirales Zentrum, d.h., der sala-Ligand liegt im Komplex als ein Diastereomer vor, in dem das H-Atom am sekundären N-Atom und das am  $\text{Ca}$ -Atom wegen sterischer Wechselwirkungen bezüglich der C-N-Bindungssachse *trans* zueinander stehen.<sup>[9]</sup> Eine axiale Bindungsstelle im Dimer ist mit einem Wassermolekül besetzt (Bindungsstelle B), die