

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 79101-85-2 / (1c): 79101-86-3 / (1e): 79101-87-4 / (2a): 79101-88-5 / (2b): 79101-89-6 / (2c): 79101-90-9 / (2d): 79101-91-0 / (2e): 79101-92-1 / (3a): 79101-93-2 / (3b): 79101-94-3 / (3c): 79101-95-4 / (3d): 79101-96-5 / (3e): 79101-97-6 / (4a): 79101-98-7 / (4b): 79101-99-8 / (4c): 79107-00-4 / (4d): 79102-01-5 / (4e): 79102-02-6 / N-Methylsulfamidsäure: 4112-03-2 / N-Ethylsulfamidsäure: 4626-94-2 / N-Benzylsulfamidsäure: 46119-69-1.

- [1] a) Übersicht: A. Lawson, R. B. Tinkler, Chem. Rev. 70, 593 (1970); b) H. Teufel, US-Pat. 3 041 366 (1962); Chem. Abstr. 62, 14 705 g (1965); c) W. J. Houlihan, US-Pat. 3 278 532 (1964); Chem. Abstr. 65, P 20 154 c (1965).
- [2] G. Hamprecht, K. H. König, G. Stubenrauch, Angew. Chem. 93, 151 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, 151 (1981).
- [3] Die Verbindungen (1) wurden durch Umsetzung der entsprechenden S-Alkyl-N-phenylisothiobornstoffe mit Chlorameisensäure-methylester und 1 Äquiv. 10 N NaOH in CH_2Cl_2 hergestellt.
- [4] Alle beschriebenen Verbindungen ergeben korrekte Elementaranalysen und passende IR- und ^1H -NMR-Spektren.
- [5] (2a): P_2/c , $a = 1044.2(2)$, $b = 803.7(2)$, $c = 2055.7(4)$ pm, $\beta = 91.24(2)^\circ$, $Z = 4$, Syntex-P2₁-Diffraktometer, $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, 1853 beobachtete ($I > 2\sigma_I$), nicht absorptionskorrigierte Reflexe, $2\theta < 115^\circ$, $R = 0.043$; (3a): P_1 , $a = 894.4(3)$, $b = 1066.1(3)$, $c = 1106.8(4)$ pm, $\alpha = 94.22(3)$, $\beta = 92.02(3)$, $\gamma = 128.98(3)^\circ$, $Z = 2$, Syntex-P2₁-Diffraktometer, $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, 2040 beobachtete ($I > 2\sigma_I$), absorptionskorrigierte, bei -60°C vermessene Reflexe, $2\theta < 115^\circ$, $R = 0.047$.
- [6] Beispiele: (2e): $\delta = 1.20$ (d, 6H), 3.70 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 7.25 (m, 10H); (3e): $\delta = 1.32$ (d, 6H), 4.57 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.40 (m, 10H). Wir danken Dr. H. Bremer für die NMR-Spektren.
- [7] J. A. Kloek, K. Leschinsky, J. Org. Chem. 43, 3824 (1978); T. Bartholomew, I. T. Kay, J. Chem. Res. 1977, 2813.

Synthese von Glycopeptiden:

Selektive Carboxydeblockierung an vollständig geschützten Glucosylserin-Derivaten^[**]

Von Horst Kunz und Michael Buchholz^[*]

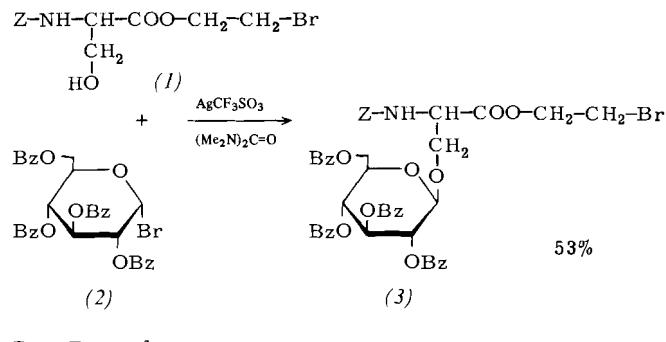
Professor Leopold Horner zum 70. Geburtstag gewidmet

In Glycoproteinen des Bindegewebes und der Schleimstoffe^[1a] wie auch in anderen physiologisch wichtigen Glycoproteinen, z. B. in blutgruppenaktiven Sialoglycopeptiden aus menschlichen Erythrocyten^[1b], ist der Kohlenhydrat- mit dem Proteinteil O-glycosidisch verknüpft. In manchen Globulinen, z. B. in Immunglobulinen des Kaninchens^[2], ist die O-glycosidische Bindung zum Serin und zum Threonin neben der häufigeren N-Acetylglucosamin-Asparagin-Verknüpfung zu finden. Die O-glycosidisch gebundenen Serin- und Threoninbausteine sind nicht nur säureempfindlich, sondern sie zeigen auch eine charakteristische Alkalilabilität: Es tritt leicht β -Eliminierung des Zuckeranteils^[3] ein, wobei ungesättigte Aminosäure-Derivate gebildet werden^[1a, 4].

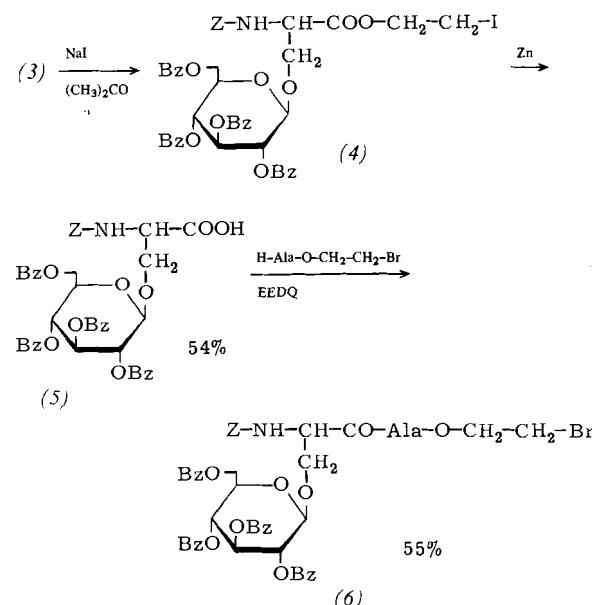
Modellverbindungen aus Benzyloxycarbonyl(Z)- oder Dinitrophenyl(Dnp)-Serin- und -Threoninmethyl- oder -benzylestern^[5], die für das Studium der β -Eliminierung hergestellt wurden, sind für eine gezielte Glycopeptid-Synthese wenig geeignet, da die selektive Abspaltung der N- und C-terminalen Schutzgruppen an ihnen nicht gelingt. Nach Garg und Jeanloz^[6] wird bei der acidolytischen Abspaltung der Z-Gruppe an Glycosyl-Z-serin-methylestern weitgehend die O-Glycosidbindung gespalten; auch die alkalische Verseifung gelingt nicht, unter β -Eliminierung wird vielmehr das Glycosid zerstört.

Wir berichten über die selektive C-terminale Deblockierung an Glucosyl-Z-serinestern unter Verwendung der 2-Brommethylester-Schutzgruppe^[7]. Grundlegend für diesen

Syntheseweg ist der Befund, daß der Z-Serin-2-brommethylester (1) nach der „Triflat-Methode“^[8] mit 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-bromid (2) zum voll geschützten β -Glucosyl-Z-serin-2-brommethylester (3)^[9] reagiert.



Der 2-Brommethylester wird unter diesen Bedingungen vom CF₃SO₃Ag nicht angegriffen. Störend und ausbeutemindernd ist nur die teilweise Hydrolyse des 1-Bromzuckers (2). Sowohl nach den klassischen Koenigs-Knorr-Verfahren mit Ag₂CO₃ oder Ag₂O als auch nach neueren Varianten, z. B. mit Silbersalicylat^[10] oder mit Quecksilbersalzen, verzeichneten wir bei analogen Umsetzungen der Acetobromglucose mit (1) geringere Ausbeuten und mehrere Nebenprodukte, unter denen häufig der entsprechende Orthoester den größten Anteil stellte. Lage und Aufspaltung des Signals des anomeren Protons im ^1H -NMR-Spektrum ($\delta = 4.83$, $J_{1,2} = 8$ Hz) und das ^{13}C -NMR-Signal für C-1 ($\delta = 101.2$)^[11] beweisen die β -Konfiguration des Glucosids (3). Der C-terminale Schutz des Serin-glucosids (3) wird selektiv aufgehoben, indem zunächst mit Natriumiodid in Aceton (60 min, Raumtemperatur) der Iodethylester (4) hergestellt wird, der dann im Eintopfverfahren (48 h, 40–50 °C) mit Zink reduktiv zu (5) fragmentiert wird.



Zur Identifizierung kann der Iodethylester (4) isoliert werden. Bei der heterogenen Fragmentierung ist in Abhängigkeit von der Qualität des Zinks nach 48 h noch Edukt (4) in der Mischung zu finden. Die N-terminale Schutzgruppe Z wird nicht angegriffen und auch die Glucosidbindung wird nicht gespalten, so daß mit diesem unter neutralen Bedingungen ablaufenden Prozeß die selektive

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. M. Buchholz
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, D-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Deblockierung des polyfunktionellen Seringlucosids (4) zur freien Carbonsäure (5) gelingt. Durch Verknüpfung von (5) mit Alanin-2-brommethylester unter Verwendung von 2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester (EEDQ) entsteht der Gluco-dipeptidester (6).

Die 2-Halogenethylester eröffnen demnach eine Möglichkeit, Glycopeptide gezielt C-terminal zu verlängern; die N-terminale Verlängerung gelingt über die selektive Abspaltung der 2-Triphenylphosphonioethoxycarbonyl(Peoc)-Schutzgruppe^[12].

Arbeitsvorschrift

(3): 5.1 g (0.02 mol) frisch hergestelltes $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ werden in 10 mL wasserfreiem CH_2Cl_2 bei -30°C unter N_2 (Feuchtigkeitsausschluß!) mit einer Lösung von 6.85 g (0.02 mol) (1)^[7], 10.6 g (0.016 mol) (2)^[13] und 2.3 g (0.02 mol) Tetramethylharnstoff in 30 mL wasserfreiem CH_2Cl_2 tropfenweise versetzt. Man röhrt anschließend 2 h bei -30°C und 5 h bei Raumtemperatur, filtriert vom ausgefallenen AgBr ab und wäscht die Lösung mit je 50 mL 0.05 N HCl, H_2O , 1proz. NaHCO_3 -Lösung und wiederum mit H_2O . Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Lösungsmittels wird durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Petrolether/Essigester, 2:1) gereinigt. Ausbeute 7.8 g (53%) des analysenreinen amorphen Feststoffes (3), $[\alpha]_D^{20} + 18.2$ ($c = 2.4$, CHCl_3).

(4): 0.5 g (0.54 mmol) (3) werden bei Raumtemperatur in 5 mL wasserfreiem Aceton mit 0.3 g (2 mmol) NaI ca. 1 h gerührt. (Die NaBr-Abscheidung ist dann beendet). Man fügt nun 0.26 g (4 mmol) Zinkpulver, welches mit 10proz. HCl angeätzt und dann getrocknet wurde, hinzu. Es wird bei 40–50 °C solange gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm (Toluol/Ethanol (9:1), Silicagel 60) kein (3) mehr angezeigt wird (ca. 48 h). Nach Filtrieren und Einen gen nimmt man in 20 mL CHCl_3 auf, filtriert wiederum und wäscht die organische Phase mit je 10 mL 0.05 N HCl, 10proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und mit H_2O . Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird unter verminderter Druck eingedampft, der Rückstand in Toluol/Ethanol (9:1) aufgenommen und über eine kurze Säule mit Silicagel 60 filtriert. Die freie Säure (4) wird mit Ethanol ausgewaschen. Man erhält 0.24 g (54%) (4) als analysenreinen, amorphen Feststoff; $[\alpha]_D^{20} + 7.8$ ($c = 2.37$, CHCl_3).

Eingegangen am 4. Mai 1981 [Z 884a]

- [1] a) A. Neuberger, A. Gottschalk, R. D. Marshall, R. G. Spiro, U. Lindahl, L. Rodén in A. Gottschalk: Glycoproteins, Elsevier, Amsterdam 1972, S. 450ff. bzw. S. 491ff.; b) G. F. Springer, H. J. Yang, D. Grohlich in R. Schauer, P. Boer, E. Buddecke, M. F. Kramer, J. F. G. Vlieghenhart, H. Wiegandt: Glycoconjugates, Thieme, Stuttgart 1979.
- [2] D. S. Smyth, S. Utsumi, Nature 216, 332 (1967).
- [3] R. Kuhn, J. Löw, Chem. Ber. 74, 219 (1941).
- [4] B. Anderson, P. Hoffman, K. Meyer, Biochim. Biophys. Acta 74, 309 (1953).
- [5] a) J. R. Vercellotti, N. Nienhaber, C. J. Chang, Carbohydr. Res. 13, 63 (1970), zit. Lit.; b) E. Rüde, M. Meyer-Delius, ibid. 8, 219 (1968).
- [6] H. G. Garg, R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. 52, 246 (1976).
- [7] H. Kunz, M. Buchholz, Chem. Ber. 112, 2145 (1979).
- [8] a) S. Hanessian, J. Banoub, Carbohydr. Res. 53, C 13 (1977); b) J. Banoub, D. R. Bundle, Can. J. Chem. 57, 2091 (1979); c) B. Erbing, B. Lindberg, T. Norberg, Acta Chem. Scand. B 32, 308 (1978); d) P. Garegg, T. Norberg, Acta Chem. Scand. B 33, 116 (1979).
- [9] (3) und (5) geben zufriedenstellende Analysen und passende Spektren.
- [10] G. Wulff, G. Röhle, Chem. Ber. 105, 1097 (1972).
- [11] J. M. Lacombe, A. A. Pavia, G. M. Roucheville, Can. J. Chem. 59, 473 (1981).
- [12] H. Kunz, H. Kauth, Angew. Chem. 93, 918 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, Nr. 10 (1981).
- [13] R. K. Ness, H. G. Fletcher, C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. 72, 2200 (1950).

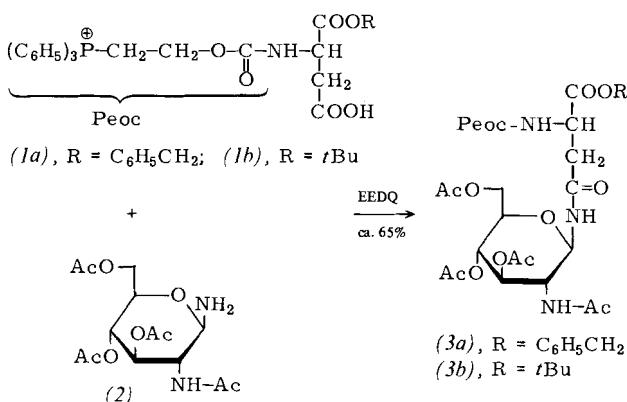
Synthese von Glycopeptiden: Selektive Aminodeblockierung an 2-Phosphonioethoxycarbonyl-geschützten Asparagin-N-Acetylglucosamin-Bausteinen^[**]

Von Horst Kunz und Hermann Kauth^[*]

Professor Leopold Horner zum 70. Geburtstag gewidmet

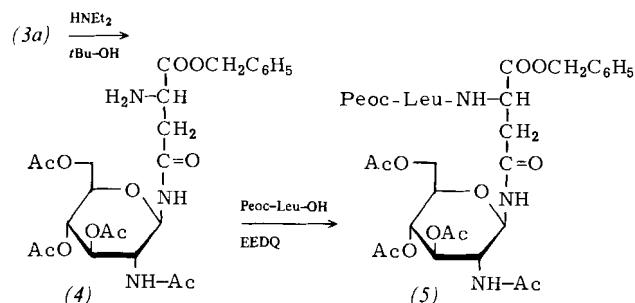
Glycoproteine^[1] üben wichtige biologische Funktionen aus. Bei der Synthese von Glycopeptiden sind anders als bei der Peptid-Synthese zusätzlich die funktionellen Gruppen der Kohlenhydratreste zu berücksichtigen. Die Reaktionen werden durch die Glycosid-Bindung zwischen dem Kohlenhydrat- und dem Peptidteil erschwert, da diese Bindung säureempfindlich ist; das macht die in der Peptidsynthese verwendeten, sauer abspaltbaren Schutzgruppen hier wenig geeignet^[2].

Deshalb haben wir die Base-empfindliche 2-Triphenylphosphonioethoxycarbonyl(Peoc)-Schutzgruppe^[3] zur Aminoblockierung an N-glycosylich gebundenen Asparagin-Bausteinen benutzt. Die N-glycosyliche Bindung ist sowohl gegen Säuren als auch gegen Basen^[1,4] stabiler als die O-glycosidische, so daß diese Verbindungen für Modellexperimente geeignet sind.



Zur Herstellung der Glycosylamine (3a) und (3b) wird N-Peoc-Asparaginsäure-benzyl- oder -tert-butylester (1) unter Verwendung von 2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester (EEDQ)^[5] mit 2-Acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-beta-D-glucopyranosylamin (2)^[4a,6] umgesetzt.

Die Struktur von (3a) und (3b) ist IR- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch gesichert. Die selektive Abspaltung der Peoc-Schutzgruppe gelingt besonders schonend in einer ca. 5proz. Lösung von Diethylamin in tert-Butylalkohol.



[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. H. Kauth
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.