

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).

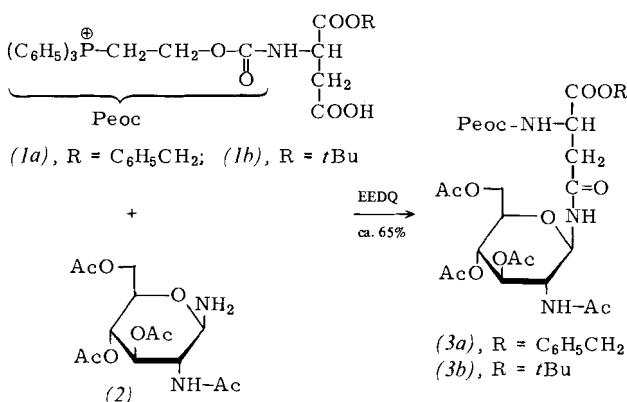
Synthese von Glycopeptiden: Selektive Aminodeblockierung an 2-Phosphonioethoxycarbonyl-geschützten Asparagin-N-Acetylglucosamin-Bausteinen^[**]

Von Horst Kunz und Hermann Kauth^[*]

Professor Leopold Horner zum 70. Geburtstag gewidmet

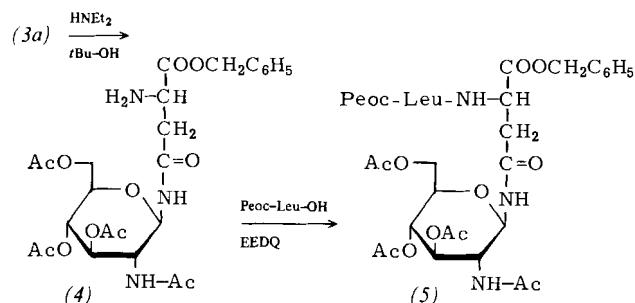
Glycoproteine^[1] üben wichtige biologische Funktionen aus. Bei der Synthese von Glycopeptiden sind anders als bei der Peptid-Synthese zusätzlich die funktionellen Gruppen der Kohlenhydratreste zu berücksichtigen. Die Reaktionen werden durch die Glycosid-Bindung zwischen dem Kohlenhydrat- und dem Peptidteil 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.

Nach 30 min bei Raumtemperatur entsteht aus (3a) der N-deblockierte γ -N-Glycosyl-asparagin-benzylester (4) kristallin mit 67% Ausbeute. Unter den Bedingungen wird der primäre Ester an C-6 des Glucosamins nicht angegriffen.

Gegenüber dem häufig verwendeten Benzyloxycarbonyl(Z)-Rest bietet die Peoc-Schutzgruppe bei den Glycosyl-Peptiden drei Vorteile:

- 1) Die Hydrogenolyse führt bei einer zu (3a) analogen Zgeschützten Verbindung zur unselektiven N- und C-terminalen Deblockierung^[7a].
- 2) Bei der basischen Spaltung des Benzylesters neben der Z-Gruppe werden auch die O-Acetylgruppen entfernt^[4a]. Zugleich besteht wie auch bei sauren Bedingungen die Gefahr der Umlagerung im Asparagin-Teil^[7].
- 3) Die N-Glycosyl-Knüpfung über das Z-Asparaginsäure-anhydrid und damit die Trennung des gewünschten 4-Amids vom ebenfalls entstehenden 1-Amid der Asparaginsäure kann so vermieden werden^[8].

Bei (3a) ist neben der selektiven Abspaltung der Peoc-Schutzgruppe die hydrogenolytische C-terminalen Deblockierung bei intakten Estergruppen am Kohlenhydratteil möglich.

An der freien Aminogruppe von (4) kann die Peptidkette gezielt aufgebaut werden; so lässt sich mit Peoc-Leucin^[3] z. B. in Dichlormethan unter der Einwirkung von EEDQ der Peoc-Glycosyldipeptidester (5) in einer Ausbeute von ca. 60% synthetisieren.

Arbeitsvorschrift

(3a): Zu 6.7 g (12 mmol) (1a)^[3] in 80 mL wasserfreiem CHCl₃ werden zwischen -10°C und -5°C eine ebenfalls gekühlte Lösung von 4.2 g (12 mmol) (2) in 60 mL CHCl₃ und anschließend 3.26 g (13.2 mmol) festes EEDQ gegeben. Man röhrt ca. 12 h und lässt dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Dann wird die Lösung je dreimal mit 50 mL 0.5 N HCl und mit H₂O ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet; nach dem Abdampfen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wird das Rohprodukt an 300 g silanisiertem Silicagel, 70-230 mesh (Merck), mit Chloroform/Methanol (25:1) chromatographiert. Ausbeute: 7.2 g (65%), amorph, Zers.: 100-110°C.

(4): Zu 6 g (6.5 mmol) (3a) in 150 mL *tert*-Butylalkohol gibt man 50 mL einer 20proz. Lösung von Diethylamin in *tert*-Butylalkohol und röhrt 30 min bei Raumtemperatur. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wird in 100 mL CH₂Cl₂ aufgenommen, viermal mit 50 mL H₂O geschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach erneutem Verdampfen des Lösungsmittels unter verminderter Druck und Umkristallisieren aus Chloroform/Ether erhält man 2.4 g (67%) der kristallinen und analysenreinen Verbindung (4). Fp = 149-150°C (Zers.).

Eingegangen am 20. März 1981 [Z 884b]

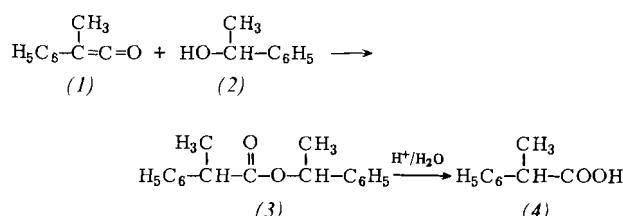
- [1] A. Gottschalk: Glycoproteins, 2. Aufl., Elsevier, Amsterdam 1972.
- [2] Vgl. a) H. G. Garg, R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. 52, 246 (1976); b) ibid. 70, 47 (1979).
- [3] H. Kunz, Chem. Ber. 109, 2670 (1976); Angew. Chem. 90, 63 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 67 (1978).
- [4] a) G. S. Marks, R. D. Marshall, A. Neuberger, Biochem. J. 87, 274 (1963); b) A. Neuberger, ibid. 32, 1435 (1938).
- [5] a) D. Belleau, G. Malek, J. Am. Chem. Soc. 90, 1651 (1968); b) D. Dunstan, L. Hough, Carbohydr. Res. 23, 17 (1972).
- [6] C. H. Bolton, R. W. Jeanloz, J. Org. Chem. 28, 3228 (1963).
- [7] a) A. Yamamoto, C. Miyashita, H. Tsukamoto, Chem. Pharm. Bull. 13, 1041 (1965); b) A. R. Battery, J. C. Robinson, J. Chem. Soc. 1955, 259.
- [8] H. G. Garg, R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. 23, 437 (1972).

Basekatalysierte asymmetrische Induktion der Reaktion von Methyl(phenyl)keten mit 1-Phenylethanol: Gewinnung von Hydratropasäure in hoher Enantiomerenreinheit

Von Joachim Jähme und Christoph Rüchardt^[*]
Professor Werner Reif zum 60. Geburtstag gewidmet

Chirale sekundäre Alkohole können mit unsymmetrisch substituierten Ketenen stereoselektiv zu Estern reagieren^[1,2]. Eine asymmetrische Induktion ist ebenfalls zu beobachten, wenn diese Ketene mit Methanol oder anderen achiralen Alkoholen unter Katalyse durch chirale tertiäre Amine wie Acetylchinin umgesetzt werden^[2,3].

Wir berichten nun über die stereoselektive Bildung des Hydratropasäure-1-phenylethylesters (3) aus Methyl(phenyl)keten (1) und 1-Phenylethanol (2) und über die neuartige drastische Steigerung der Stereoselektivität durch Zusatz achiraler Basen wie Pyridin und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Diese Entdeckung ermöglicht die Gewinnung von Hydratropasäure (4) in hoher Enantiomerenreinheit.



In einem Schenkel eines Schlenck-Rohrs wurden (S)-(-)-(2) oder *rac*-(2) und die Base, im anderen (1) unter Argon in Toluol oder Ether gelöst, thermostatisiert, rasch gemischt und bis zur Entfärbung von (1) umgesetzt. Nach Einengen im Vakuum wurde das Diastereomerieverhältnis des Esters (3) durch GC bestimmt (4 m, 1% Reoplex 400 auf Chromosorb W/HP, 80-100 mesh, 150°C)^[4].

Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 1. In allen Fällen entsteht das *threo*-Diastereomer [(S,S)- und/oder (R,R)-Konfiguration] in größerer Ausbeute als die *erythro*-Verbindung [(R,S)- und/oder (S,R)-Diastereomer].

Während die Stereoselektivität der nicht katalysierten Reaktion von (1) mit (2) sowohl von den Anfangskonzentrationen (Versuch 1 und 2) als auch vom Verhältnis (1):(2) (Versuch 1 und 3) abhängt, wird sie bei der Pyridin-katalysierten Reaktion, die stark beschleunigt abläuft, von den gleichen Parametern weit weniger verändert (vgl. Versuch 8 und 9, 5 und 12). Auch bei inverser Reaktionsführung (vgl. Versuch 5 und 6 sowie 13 und 15) oder Verwendung der Base im Unterschub (vgl. Versuch 5 und 7 sowie 9 und 11) ändert sich das Diastereomerieverhältnis von (3) kaum. Bei tiefen Temperaturen (Versuch 13-18) verläuft die Reaktion selektiver als bei 25°C; der Solvenswechsel von Toluol zu Ether (Versuch 26-28) hat keinen nennenswerten Einfluß. Mit (S)-(-)-(2) erreicht man das gleiche Diastereomerieverhältnis wie mit *racemischem* (2) (vgl. Versuch 13 und 14, 17 und 18 sowie 27 und 28). Die Stereoselektivität hängt stark von der katalysierenden Base ab (Versuch 19-25). Raumerfüllende Gruppen und sinkende Basizität lassen sich bei den Stickstoffbasen als Selektivitätsmindernde Faktoren erkennen. Dimethyl(phenyl)phosphoran als Base führt nur zu geringer Selektivität.

Bei der präparativen Durchführung der Reaktion von (S)-(-)-(2) ($c_0 = 0.064$ mol/L) in Toluol mit (1) und Pyridin

[*] Prof. Dr. C. Rüchardt, Dipl.-Chem. J. Jähme
Chemisches Laboratorium der Universität
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg