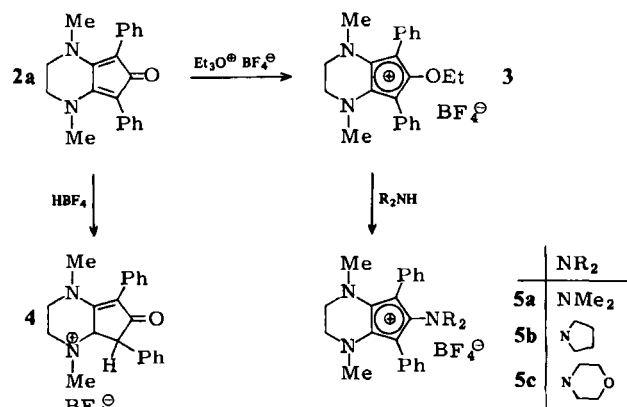


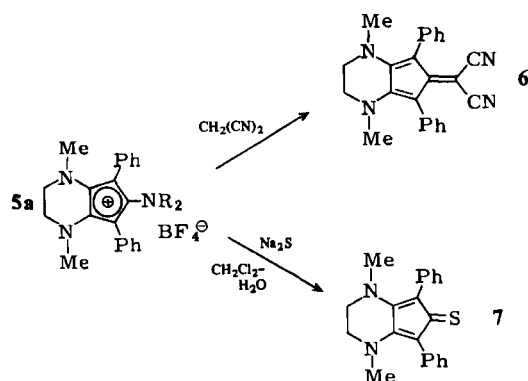
der einfacher β -Aminovinylcarbonylverbindungen vergleichbare *O*-Nucleophilie hin.



Die Protonierung von 2a mit Tetrafluoroborsäure gibt das gelbe Salz 4 [100%, $\text{Fp} = 197^\circ\text{C}$ (Zers.); IR (KBr): $\nu = 1707, 1673, 1618, 1600, 1084 \text{ cm}^{-1}$]. Statt der erwarteten *O*-Protonierung hat also C-Protonierung stattgefunden. Bei der Umsetzung von 2a mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat tritt hingegen nur *O*-Alkylierung ein (1.2 Äquivalente frisch bereitetes $\text{Et}_3\text{O}^+ \text{BF}_4^-$, CH_2Cl_2 , 25°C , 1 h), und es resultiert in praktisch quantitativer Ausbeute das Ethoxycyclopentadienylum-Salz 3^[7] als grünes Öl, das gelegentlich amorph erstarrt.

3 ist bis etwa 40°C stabil, jedoch sehr feuchtigkeitsempfindlich. Zu thermisch noch stabileren Cyclopentadienylum-Salzen gelangt man durch Umsetzung von 3 mit sekundären Aminen (die Reaktionslösung, die 3 enthält, wird sukzessive mit 3 Äquivalenten Amin und mit Wasser versetzt, die Dichlormethanphase wird abgetrennt, getrocknet und mit Ether überschichtet). Es entstehen die blauen 6-Amino-1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydrocyclopentapyrazin-6-ylum-tetrafluoroborate 5^[7].

Mit der Synthese der kristallisierten, stabilen Cyclopentadienylum-Salze 5 ist man stabilen Cyclopentadienylum-Salzen mit Triplett-Grundzustand ein gutes Stück nähergekommen. Die UV/VIS-Spektren von 3 und 5 zeigen, daß mit abnehmender Donorstärke des Substituenten in 6-Position (Pyrrolidino, Dimethylamino, Morpholino, Ethoxy) das längstwellige Absorptionsmaximum entsprechend der berechneten (HMO) Verkleinerung des HOMO-LUMO-Abstandes bathochrom verschoben wird (620, 624, 635, 735 nm). Es sollte also auch Substituentenkombinationen im Rahmen der Modellverbindungen 3 und 5 geben, die einen Triplett-Grundzustand ermöglichen.



3 und 5 können als Ausgangsmaterialien für die Herstellung weiterer Cyclopentadien-Derivate genutzt werden.

Mit Natriumsulfid in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ erhält man z. B. aus 5 das Cyclopentadienthion 7 [78%, $\text{Fp} = 195^\circ\text{C}$ (Zers.), blauglänzende Plättchen; UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 305 (4.13), 388 (4.49), 645 nm (2.72)]; 7 ist das erste stabile Cyclopentadienthion. Mit Malononitril (NaH, Tetrahydrofuran, Δ , 10 min) gelangt man zu dem donor-acceptor-substituierten Fulven 6 [80%, $\text{Fp} = 230^\circ\text{C}$ (Zers.), blauglänzende Plättchen; UV/VIS (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 391 (4.58), 4.05 (sh), 510 (sh), 602 nm (2.86)].

Eingegangen am 8. August 1983 [Z 506]

- [1] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* 6 (1973) 393.
- [2] R. Breslow, *Pure Appl. Chem.* 54 (1982) 927.
- [3] R. Gompper, M. Junius, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2883.
- [4] R. Gompper, K. Bichlmayer, *Angew. Chem.* 91 (1979) 170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 156.
- [5] W. Broser, H. Kurreck, P. Siegle, *Chem. Ber.* 100 (1967) 788.
- [6] D. M. Hall, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* 1945, 699.
- [7] 2a: Ausbeute 83%, $\text{Fp} = 219\text{--}222^\circ\text{C}$, rotviolette Nadeln (aus Ethanol); UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 305 (4.49), 510 nm (2.51); IR (KBr): $\nu = 1667, 1611, 1595 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.77$ (s; 6H, NCH_3), 3.24 (s; 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7.16 (s; 10H, Aren-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 41.90$ (q; CH_3), 49.80 (quint; C-2/3), 98.59 (s; C-5/7), 125.21 (d; C-p), 127.12, 130.97 (d; C-o/m), 133.76 (s; C-i), 150.87 (s; C-4a/7a), 195.00 (s; C-6). - 2b: 61%, Zers. $> 320^\circ\text{C}$, schwerlösliches rotviolett Pulver; IR (KBr): $\nu = 1660, 1632, 1607 \text{ cm}^{-1}$. - 3: UV/VIS (Ac_2O): $\lambda_{\text{max}} = 292, 420, 735 \text{ nm}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.03$ (t; 3H, OCH_2CH_3), 2.79 (s; 6H, NCH_3), 3.70 (q; 2H, OCH_2CH_3), 3.67 (s; 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7.23 (s; 10H, Aren-H). - 5a: 87%, $\text{Fp} = 146^\circ\text{C}$ (Zers.), blaue Nadeln (aus $i\text{PrOH}$); UV/VIS (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 286 (4.01), 353 (3.40), 438 (sh), 624 nm (2.71); IR (KBr): $\nu = 1622, 1597, 1565, 1053 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.64$ (s; 12H, NCH_3), 3.48 (s; 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7.24 (s; 10H, Aren-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 41.62$ (q; NCH_3), 45.59 (q; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 49.77 (t; C-2/3), 95.90 (s; C-5/7), 128.10 (d; C-p), 128.73, 132.61 (d; C-o/m), 134.54 (s; C-i), 150.93 (s; C-4a/7a), 176.83 (s; C-6). - 5b: blaue Nadeln (aus $i\text{PrOH}$), $\text{Fp} = 181^\circ\text{C}$ (Zers.). - 5c: 95%, grünblaue Nadeln (aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$), $\text{Fp} = 125^\circ\text{C}$ (Zers.).

Die Allylgruppe als mild und selektiv abspaltbare Carboxy-Schutzgruppe zur Synthese empfindlicher *O*-Glycopeptide**

Von Horst Kunz* und Herbert Waldmann

Glycoproteine mit *O*-glycosidischer Bindung zwischen Serin oder Threonin und Kohlenhydratseitenketten erfüllen als Membran-, Serum- und Bindegewebsbestandteile wichtige biologische Funktionen. Die Synthese von typischen Ausschnitten aus solchen Molekülen wird dadurch erschwert, daß die Glycosyl-Serin- bzw. -Threonin-Bindung zugleich säure- und baselabil ist^[1].

Durch reduktive Eliminierung der 2-Halogenethylester mit Zink sind die selektive Carboxy-Deblockierung und die C-terminale Kettenverlängerung an geschützten Glycosyl-Serin-Derivaten zu erreichen^[2]. Dabei treten aber Substanzverluste durch Adsorption an die Zinksalze ein.

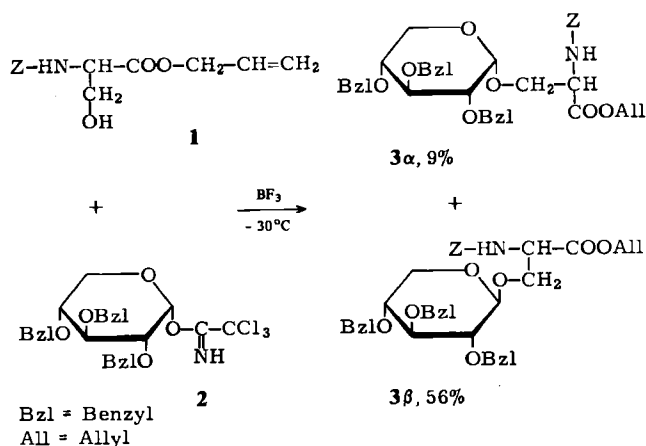
In der Allylgruppe hatten wir kürzlich eine Carboxy-Schutzgruppe gefunden, die bei der Peptidsynthese unter milden neutralen Bedingungen selektiv neben der Benzoyloxycarbonyl(Z)- und der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe abgespalten werden kann. Die dabei angewendete Isomerisierung des Allylrestes mit Tris(triphenylphosphan)rhodium(I)-chlorid^[3] in Ethanol/Wasser bei 70°C eignet sich auch zur Freilegung der Carboxyfunktion bei *N*-Glycosyl-Asparagin-Derivaten^[4]. Wir beschreiben hier die Übertragung der Methode auf die Synthese labiler *O*-

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. H. Waldmann
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.

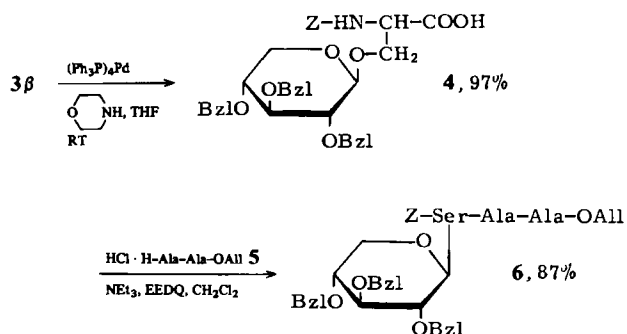
Glycopeptide und ein noch milderes Spaltungsverfahren für die Allylester.

Zunächst wird der Z-Serin-allylester **1**, der aus Z-Serin und Allylbromid in 6proz. wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Dichlormethan in Gegenwart von Methyltriocetylammmoniumchlorid gewonnen wird, mit 2,3,4-Tri-O-benzyl-xylopyranose nach dem Trichloracetimidat-Verfahren^[5] (**1 + 2**) glycosyliert.



Leider verläuft die Reaktion nicht mit der erwarteten hohen β -Selektivität^[5]. Erst durch säulenchromatographische Trennung an Silicagel erhält man das reine β -Xylosyl-Serin-Derivat **3 β** . Es zeigt im ^{13}C -NMR-Spektrum ein C-1-Signal bei $\delta=104.7$ mit $J(^{13}\text{C-H})=166.2$ Hz ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$). Das C-1-Signal des α -Anomers **3 α** liegt bei $\delta=98.7$ (CD_3OD). Elementaranalysen und ^1H -NMR-Spektren sind ebenfalls in Einklang mit den Strukturen **3 α** und **3 β** .

Um die sehr labile O-glycosidische Bindung im Glycosyl-Serin-Derivat **3 β** nicht zu zerstören, haben wir ein noch schonenderes Verfahren zur Spaltung des Allylesters als die Rhodium-katalysierte Isomerisierung gesucht, und dieses in der Palladium(0)-katalysierten Allylübertragung gefunden, die *Trost et al.*^[6] vielfältig zur Allylierung von Carbanionen verwendet hatten. Dazu wird der Allylrest von **3 β** unter Argon in Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur mit ca. 10 Mol-% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) auf Morpholin (10facher Überschuß) als akzeptierendes Nucleophil übertragen. Die Spaltung des Allylesters ist praktisch quantitativ.

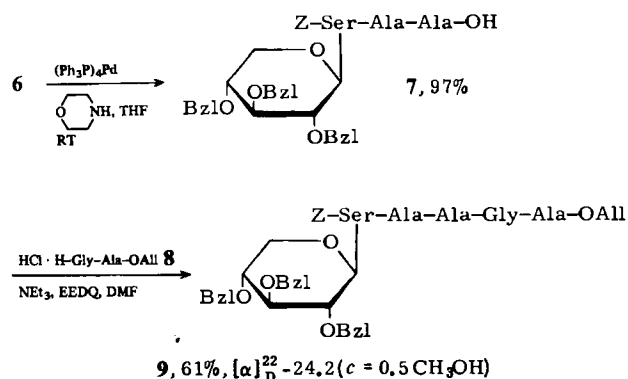


Sämtliche übrigen säure-, base- und reduktionsempfindlichen Funktionen des Glycosyl-Serin-Derivats **3 β** bleiben vollständig unberührt. Die freie Carbonsäure **4** wird elementaranalytisch und spektroskopisch identifiziert (^{13}C -NMR: $\delta=104.9$, C-1; $J(^{13}\text{C-H})=164$ Hz (CD_3OD)).

Zum Aufbau des Glycopenapeptids **9**, dessen Zusammensetzung sich an den Angaben über die Verknüpfungs-

region eines extrazellulären Glycoproteins der Alge *Porphyridium crumtum*^[7] orientiert, wird die C-terminale Kettenverlängerung an **4** zunächst mit dem Dipeptidallylester **5**^[4] in Gegenwart von Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ)^[8] vorgenommen. Sie ergibt in hoher Ausbeute den Glycotripeptidallylester **6**. Hier zeigt sich ein weiterer Vorteil der kleinen Allylgruppe, deren geringe Lipophilie die Löslichkeit und deren geringer sterischer Anspruch die Kondensationsreaktionen fördert.

Auch am komplexen Xylosyl-tripeptidester **6** läßt sich demonstrieren, daß der Allylrest Palladium(0)-katalysiert selektiv und quantitativ abgelöst werden kann. Die weitere Verlängerung des Produkts **7** (^{13}C -NMR: $\delta=102.8$, C-1 ($[\text{D}_6]\text{-Dimethylsulfoxid}$)) um die Dipeptideinheit **8** ergibt in Dimethylformamid (DMF) den angestrebten Glycopenapeptid-allylester **9**, dessen Struktur wiederum elementaranalytisch und spektroskopisch (^{13}C -NMR: $\delta=102.9$, C-1, $J(^{13}\text{C-H})=163$ Hz ($[\text{D}_6]\text{-Dimethylsulfoxid}$)) gesichert wird.



Die Allylgruppe hat sich somit selbst für anspruchsvolle Peptid- und Glycopeptidsynthesen als wertvolle achirale Carboxy-Schutzgruppe erwiesen, die mit den N-terminalen Z- und Boc-Schutzgruppen kombiniert werden kann. Bemerkenswert ist auch, daß die vier Glycopeptid-allylester **3 α** , **3 β** , **6** und **9** kristallin sind.

Arbeitsvorschrift

N-Benzyloxycarbonyl-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-xylopyranosyl)-L-serin **4**:

Zu 0.9 g (1.32 mmol) **3 β** in 10 mL THF gibt man unter Argon bei Raumtemperatur 0.15 g (0.13 mmol) $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ und tropft 1.15 mL (13 mmol) Morpholin zu. Nach 30 min wird THF im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 mL Dichlormethan aufgenommen, diese Lösung dreimal mit 30 mL 2N HCl und mit Wasser extrahiert und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Dichlormethans im Vakuum löst man den Rückstand in Ether, filtriert die Lösung und dampft sie ein. **4** verbleibt als weißer amorpher Feststoff; Ausbeute 0.82 g (97%), $[\alpha]_D^{22} +18.3$ (c 1, CHCl_3), ^1H -NMR: $\delta=4.31$ (d, $J_{1,2}=7.1$ Hz, 1 H, H-1).

Eingegangen am 26. August 1983 [Z 530]

- [1] Übersicht: J. Montreuil, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 37 (1980) 157.
- [2] a) H. Kunz, M. Buchholz, *Angew. Chem.* 93 (1981) 917; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 894; b) *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1859.
- [3] a) E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 3224; b) P. A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 1885.
- [4] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1712.
- [5] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* 92 (1980) 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 731.
- [6] Übersicht: B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 385.
- [7] J. Heaney-Kiberas, O. L. Rodin, D. J. Chapman, *Biochem. J.* 165 (1977) 1.
- [8] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1651.