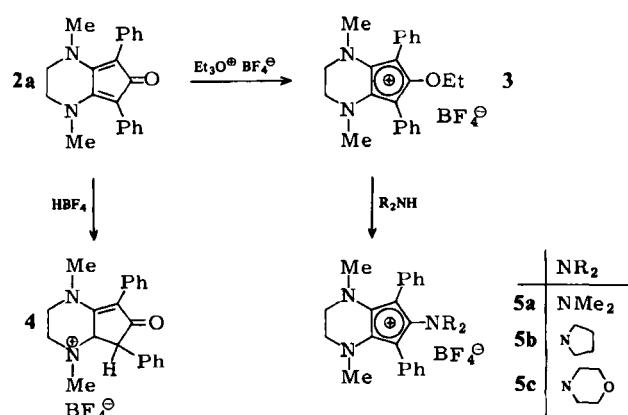


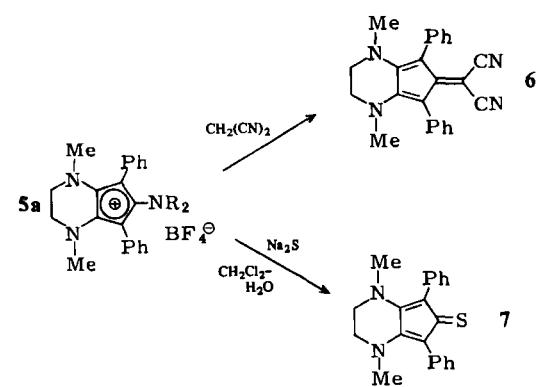
der einfacher  $\beta$ -Aminovinylcarbonylverbindungen vergleichbare *O*-Nucleophilie hin.



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  $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25°C, 1 h), und es resultiert in praktisch quantitativer Ausbeute das Ethoxycyclopentadienyl-Salz **3**<sup>[7]</sup> 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-tetrahydropyrazin-6-ylum-tetrafluoroborate **5**<sup>[7]</sup>.

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 ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\max}(\lg\epsilon)=305$  (4.13), 388 (4.49), 645 nm (2.72)]; **7** ist das erste stabile Cyclopentadienthion. Mit Malononitril (NaH, Tetrahydrofuran,  $\Delta$ , 10 min) gelangt man zu dem donor-acceptor-substituierten Fulven **6** [80%,  $\text{Fp}=230^\circ\text{C}$  (Zers.), blauglänzende Plättchen; UV/VIS ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\max}(\lg\epsilon)=391$  (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. Bichimayer, *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%,  $\text{Fp}=219-222^\circ\text{C}$ , rotviolette Nadeln (aus Ethanol); UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\max}(\lg\epsilon)=305$  (4.49), 510 nm (2.51); IR (KBr):  $\nu=1667, 1611, 1595 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.77$  (s; 6 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.24 (s; 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.16 (s; 10 H, Aren-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=41.90$  (q;  $\text{CH}_3$ ), 49.80 (quint;  $\text{C}-2/3$ ), 98.59 (s;  $\text{C}-5/7$ ), 125.21 (d;  $\text{C}-p$ ), 127.12, 130.97 (d;  $\text{C}-o/m$ ), 133.76 (s;  $\text{C}-i$ ), 150.87 (s;  $\text{C}-4a/7a$ ), 195.00 (s;  $\text{C}-6$ ). - **2b**: 61%, Zers. > 320°C, schwerlösliches rotviolettes Pulver; IR (KBr):  $\nu=1660, 1632, 1607 \text{ cm}^{-1}$ . - **3**: UV/VIS ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ):  $\lambda_{\max}=292, 420, 735 \text{ nm}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.03$  (t; 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.79 (s; 6 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.70 (q; 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.67 (s; 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.23 (s; 10 H, Aren-H). - **5a**: 87%,  $\text{Fp}=146^\circ\text{C}$  (Zers.), blaue Nadeln (aus  $i\text{PrOH}$ ); UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\max}(\lg\epsilon)=286$  (4.01), 353 (3.40), 438 (sh), 624 nm (2.71); IR (KBr):  $\nu=1622, 1597, 1565, 1053 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.64$  (s; 12 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.48 (s; 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.24 (s; 10 H, Aren-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=41.62$  (q;  $\text{NCH}_3$ ), 45.59 (q;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 49.77 (t;  $\text{C}-2/3$ ), 95.90 (s;  $\text{C}-5/7$ ), 128.10 (d;  $\text{C}-p$ ), 128.73, 132.61 (d;  $\text{C}-o/m$ ), 134.54 (s;  $\text{C}-i$ ), 150.93 (s;  $\text{C}-4a/7a$ ), 176.83 (s;  $\text{C}-6$ ). - **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 saure und baselabil ist<sup>[1]</sup>.

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<sup>[2]</sup>. Dabei treten aber Substanzverluste durch Adsorption an die Zinksalze ein.

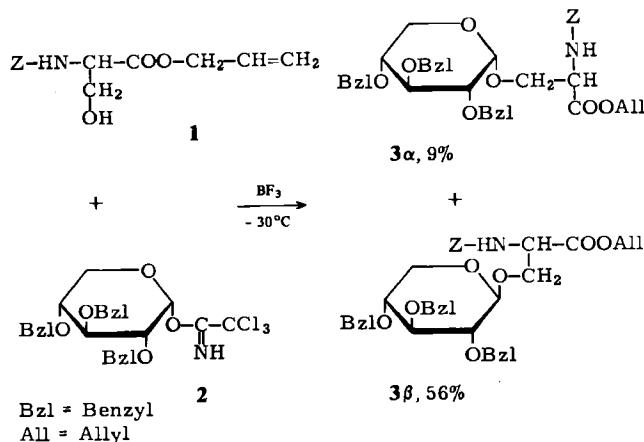
In der Allylgruppe hatten wir kürzlich eine Carboxy-Schutzgruppe gefunden, die bei der Peptidsynthese unter milden neutralen Bedingungen selektiv neben der Benzoyloxycarbonyl(Z)- und der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe abgespalten werden kann. Die dabei angewendete Isomerisierung des Allyrestes mit Tris(triphenylphosphinan)rhodium(I)-chlorid<sup>[3]</sup> in Ethanol/Wasser bei 70°C eignet sich auch zur Freilegung der Carboxyfunktion bei *N*-Glycosyl-Asparagin-Derivaten<sup>[4]</sup>. 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.

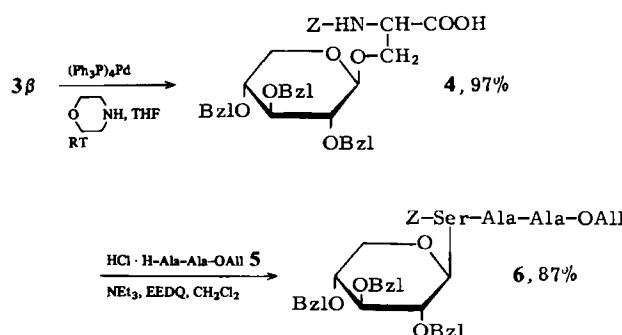
Glycopeptide und ein noch milderes Spaltungsverfahren für die Allylester.

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<sup>[5]</sup> (**1+2**) glycosyliert.



Leider verläuft die Reaktion nicht mit der erwarteten hohen  $\beta$ -Selektivität<sup>[5]</sup>. Erst durch säulenchromatographische Trennung an Silicagel erhält man das reine  $\beta$ -Xylosyl-Serin-Derivat **3β**. Es zeigt im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ein C-1-Signal bei  $\delta = 104.7$  mit  $J(^{13}\text{C}-\text{H}) = 166.2$  Hz ([D<sub>6</sub>]Aceton). Das C-1-Signal des  $\alpha$ -Anomers **3α** liegt bei  $\delta = 98.7$  (CD<sub>3</sub>OD). Elementaranalysen und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren sind ebenfalls in Einklang mit den Strukturen **3α** und **3β**.

Um die sehr labile *O*-glycosidische Bindung im Glycosyl-Serin-Derivat **3β** 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.<sup>[6]</sup> vielfältig zur Allylierung von Carbanionen verwendet hatten. Dazu wird der Allylrest von **3β** 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 Allylestes ist praktisch quantitativ.

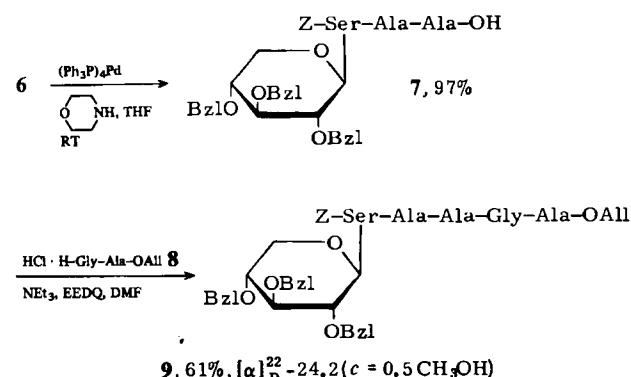


Sämtliche übrigen säure-, base- und reduktionsempfindlichen Funktionen des Glycosyl-Serin-Derivats **3β** bleiben vollständig unberührt. Die freie Carbonsäure **4** wird elementaranalytisch und spektroskopisch identifiziert ( $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 104.9$ , C-1;  $J(^{13}\text{C}-\text{H})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

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

region eines extrazellulären Glycoproteins der Alge *Porphyridium crutum*<sup>[7]</sup> orientiert, wird die C-terminale Kettenverlängerung an **4** zunächst mit dem Dipeptidallylester **5**<sup>[4]</sup> in Gegenwart von Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ)<sup>[8]</sup> 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** ( $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 102.8$ , C-1 ([D<sub>6</sub>]Dimethylsulfoxid)) um die Dipeptideinheit **8** ergibt in Dimethylformamid (DMF) den angestrebten Glycopolypeptid-allylester **9**, dessen Struktur wiederum elementaranalytisch und spektroskopisch ( $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 102.9$ , C-1,  $J(^{13}\text{C}-\text{H}) = 163$  Hz ([D<sub>6</sub>]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 Glycopolypeptid-allylester **3α**, **3β**, **6** und **9** kristallin sind.

#### Arbeitsvorschrift

##### *N*-Benzoyloxycarbonyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -D-xylopyranosyl)-L-serin **4**:

Zu 0.9 g (1.32 mmol) **3β** 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 2 N HCl und mit Wasser extrahiert und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Verdampfen des Dichlormethans im Vakuum löst man den Rückstand in Ether, filtriert die Lösung und dampft sie ein. **4** verbleibt als weißer amorfer Feststoff; Ausbeute 0.82 g (97%),  $[\alpha]_D^{22} + 18.3$  ( $c 1$ , CHCl<sub>3</sub>),  $^1\text{H}$ -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-Kibers, O. L. Rodin, D. J. Chapman, *Biochem. J.* 165 (1977) 1.

[8] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1651.