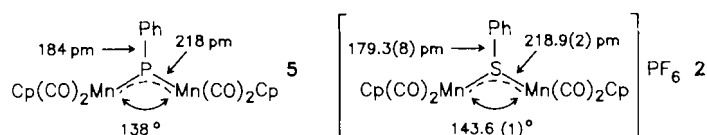


Tellur-Homologe von **2**^[6], Komplex **4**, eine Mn–Mn-Bindung und damit pyramidale Koordination an S bzw. Te aufweisen, enthält **2** trigonal-planar koordiniertes S^[7]. Die Bindungsverhältnisse in **2** entsprechen damit völlig denen im isoelektronischen **5**^[11,21] (Schema 1).



Schema 1. Vergleich der Strukturen von **2** und **5**.

Entsprechend zeigt **2** das für „-diyl“-Komplexe wie **5** charakteristische UV/VIS-Spektrum^[11,2,8], das durch eine intensive langwellige Absorption bei 17860 cm⁻¹ charakterisiert ist (Abb. 1).

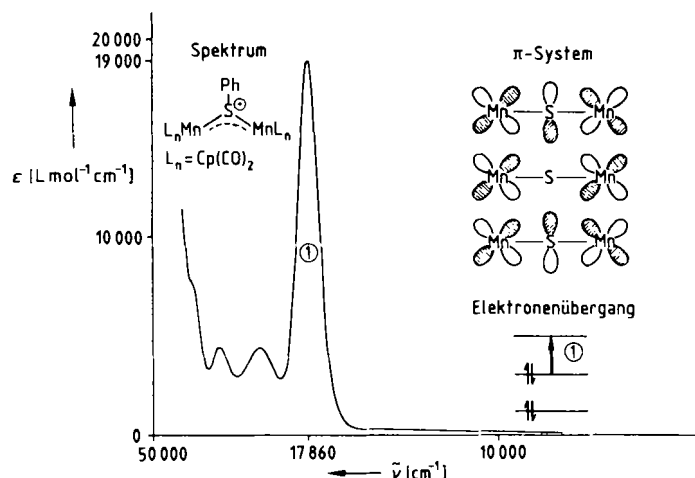


Abb. 1. UV/VIS-Spektrum von **2** (20°C, CH₂Cl₂). Die intensive Bande bei 17860 cm⁻¹ kommt durch einen Übergang im Dreizentren-4π-Elektronen-System Mn=S=Mn zustande.

Die Tatsache, daß **2** in der offenen Form (Mn=S=Mn), **3** dagegen in der valenzisomeren geschlossenen Form (Mn–S–Mn) kristallisiert, obwohl sich beide Verbindungen nur im Substituenten R an S und im Gegenion (bei **3**: ClO₄⁻) unterscheiden, zeigt, daß zwischen den beiden Formen nur ein geringer Energieunterschied bestehen kann. Die in der fünften Hauptgruppe für Stibandylkomplexe [(L_nM)₂SbR] aus Abfangreaktionen abgeleitete^[2,9] Valenzisomerie zwischen der allylanionanalogen^[2,8] offenen und der cyclopropylanionanalogen^[2,10] geschlossenen Form ist dort nur in einem Fall direkt belegt^[11]. Die Existenz von **2** und **3** läßt erwarten, daß sich bei den Komplexen [(L_nM)₂YR]⁺, Y = S, Se, Te, das Valenzisomerengleichgewicht wesentlich besser steuern läßt.

Experimentelles

2: 100 mg (0.35 mmol) **1** (hergestellt analog zur Vorschrift in [3]) werden unter N₂ in 10 mL Toluol gelöst und unter Rühren mit 88 mg (0.35 mmol) AgPF₆ versetzt. Die Farbe schlägt sofort von blau nach violett um. Nach 20 min Rühren wird Toluol im Hochvakuum entfernt; der Rückstand wird in 20 mL CH₂Cl₂ aufgenommen und unter N₂ über 2 cm silanisiertes Kieselgel filtriert. Kristallisation bei –30°C ergibt analysenreines **2**. Ausbeute: 27 mg (25% bezogen auf Mn). IR (CH₂Cl₂): ν[cm⁻¹] = 2051 s, 2015 s, 1986 s, 1935 w; ¹H-NMR (293 K, CD₂Cl₂): δ = 5.29 (s, 10 H), 6.95–7.55 (m, 5 H).

Eingegangen am 7. Dezember 1987 [Z 2530]

CAS-Registry-Nummern:

1: 114095-82-8 / **2**: 114095-84-0.

- [1] G. Huttner, H. D. Müller, A. Frank, H. Lorenz, *Angew. Chem.* **87** (1975) 714; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 705.
- [2] Übersicht: G. Huttner, K. Evertz, *Acc. Chem. Res.* **19** (1986) 406.
- [3] A. Winter, G. Huttner, L. Zsolnai, P. Kroneck, M. Gottlieb, *Angew. Chem.* **96** (1984) 986; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 975; A. Winter, G. Huttner, M. Gottlieb, I. Jibril, *J. Organomet. Chem.* **286** (1985) 317.
- [4] G. Huttner, H. Braunwarth, unveröffentlicht.
- [5] J. C. T. R. Burckett-St. Laurent, M. R. Caira, R. B. English, R. J. Haines, L. R. Nassimbeni, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 1077.
- [6] G. Huttner, S. Schuler, L. Zsolnai, M. Gottlieb, H. Braunwarth, M. Minelli, *J. Organomet. Chem.* **299** (1986) C4.
- [7] Röntgenstrukturanalyse von **2**: *a* = 678.0(2), *b* = 1316.9(6), *c* = 1303.4(6) pm, β = 95.16(3)°, Raumgruppe P₂₁/m, Z = 2. In der Raumgruppe P₂₁/m sind PF₆⁻-Ionen und Cp-Ringe über zwei Rotationsstellungen fehlgeordnet. In der Untergruppe P₂ bleibt die Fehlordnung des PF₆⁻-Ions bestehen. Die Verfeinerung in der Raumgruppe P₂₁/m [Programmsystem EXTL oder SHELXTL, Sheldrick (Göttingen), 1984] führte zum besseren Ergebnis (*R* = 0.047, *R*_w = 0.044). Der Phenylring liegt in der kristallographischen Spiegelebene, die beide Cp(CO)₂Mn-Fragmente symmetrieäquivalent macht, d. h. er ist wie bei Phosphandiyloxykomplexen aus der Ebene des M=X=M-Dreizentren-4π-Elektronen-Systems herausgedreht. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung von **2** können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52825, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [8] G. Huttner, J. von Seyerl, M. Marsili, H. G. Schmid, *Angew. Chem.* **87** (1975) 455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 434.
- [9] U. Weber, G. Huttner, O. Scheidsteger, L. Zsolnai, *J. Organomet. Chem.* **289** (1985) 357.
- [10] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **89** (1977) 589; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 572.
- [11] A. H. Cowley, N. C. Norman, M. Pakulski, D. L. Bricker, D. H. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 8211; A. M. Arif, A. H. Cowley, N. C. Norman, A. Guy Orpen, M. Pakulski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1267.

Festphasen-Synthese von Peptiden und Glycopeptiden an polymeren Trägern mit allylischen Ankergruppen**

Von Horst Kunz* und Berthold Dombo

Merrifields Idee, die Synthese von Peptiden polymergebunden durchzuführen, bedeutete einen großen Fortschritt^[1]. Sowohl in der ursprünglichen^[2] als auch in den heute gebräuchlichen Formen dieser Festphasen-Peptidsynthese^[3] ist die C-terminale Aminosäure als substituierter Benzylester entweder über ein Verbindungsglied („handle“, Spacer) oder direkt am Harz verankert. Zur Ablösung der synthetisierten Peptide vom Harz müssen starke Säuren eingesetzt werden. Dabei gehen die N-terminalen Schutzgruppen und die meisten Seitenketten-Schutzgruppen ebenfalls verloren. Alkoxybenzylester^[4,5] als Ankergruppen ermöglichen die Abspaltung mit Trifluoressigsäure. Mit Dialkoxybenzylestern als Ankergruppen^[6,7] gelingt

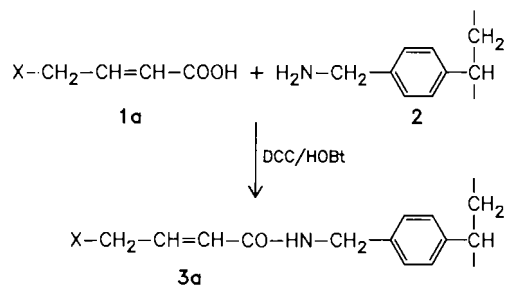
[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. B. Dombo
Institut für Organische Chemie der Universität
J.-J.-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

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

die Abspaltung bereits mit verdünnter Trifluoressigsäure. Als N_α -Schutzgruppe dient dann die Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-Gruppe^[8], da bei einer so säurelabilen Verankerung saure Bedingungen während des Kettenaufbaus sorgfältig vermieden werden müssen.

Mit dem Ziel, die säure- und teils auch basenempfindlichen Glycopeptide^[9] in Festphasen-Synthesen aufbauen zu können, haben wir das erfolgreiche Prinzip der palladium(0)-katalysierten Deblockierung von Peptid- und Glycopeptid-allylestern^[10] sowie Allyloxycarbonyl(Aloc)-peptiden und -glycopeptiden^[11] zur Entwicklung eines polymeren Trägers mit allylischen Ankergruppen genutzt^[12]. Damit erreichen wir eine sowohl säure- als auch basenstabile Verankerung der aufzubauenden Peptid- bzw. Glycopeptidkette am Harz, die dennoch bei Raumtemperatur unter neutralen, schwach sauren oder schwach basischen Bedingungen^[10,11] abgelöst werden kann.

Zur Gewinnung von Polymeren mit allylischen Ankergruppen wie **3** eignet sich die Umsetzung von Harzen mit Aminomethylgruppen, z. B. von Aminomethyl-Polystyrol^[13] **2**, mit Halogenalkensäuren wie **1a**^[14], die eine Allylhalogenid-Teilstruktur haben. **2** enthält 0.8–3.3 mÄquiv. H_2N-CH_2 pro Gramm Harz. Diese Reaktion ist besonders einfach durchzuführen: **1a** und **2** werden mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Hydroxy-benzotriazol (HOBt)^[15] in CH_2Cl_2 zu **3a** kondensiert.



a, X = Br; b, X = OH

Eine vernetzende Alkylierung (Bildung vom Bromid-Ionen) wird bei dieser Reaktion nicht beobachtet. Unter den möglichen Ankergruppen hat die polare Crotonoylgruppe in **3** den Vorteil der hohen Säurestabilität; deshalb werden hier die Modellsynthesen von Peptiden und Glycopeptiden am Harz **3a** gezeigt. Der entsprechende Allylalkohol **3b** kann ebenfalls verwendet werden, doch besteht bei der Veresterung mit den C-terminalen Aminosäuren Racemisierungsgefahr.

Ausgehend vom Allylhalogenid-Harz **3a** erhält man mit den Caesiumsalzen^[16] N -geschützter Aminosäuren **4** (Molverhältnis 1:1.5) die [4-(Aminoacyloxy)crotonoyl]aminomethyl-Harze **5**. Die Ausbeuten (elementaranalytisch bestimmt) dieser bisher nicht optimierten Reaktionen liegen bei 70–82% (Tabelle 1).

Dank der hohen Säurestabilität der allylischen Esterbindung ist die N_α -Boc-Gruppe in den geschützten Amino-

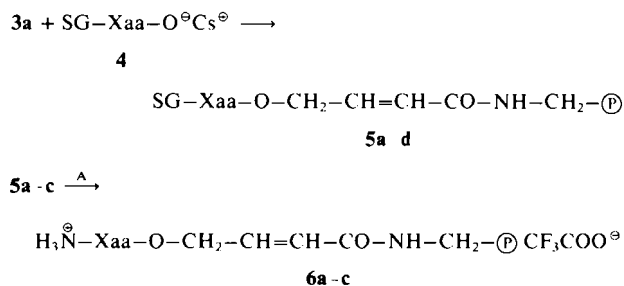


Tabelle 1. Verknüpfung der Aminosäuresalze **4** mit dem Harz **3a** zu geschützten Aminoacyl-Hycram-Harzen **5** und Abspaltung der Schutzgruppe SG (Schritt A) mit 50proz. $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 h) zu Aminoacyl-Hycram-Harzen **6**.

5	SG-Xaa	Ausb. [%]	6	Xaa
a	Boc-Ala	82	a	Ala
b	Boc-Ile	70	b	Ile
c	Boc-Leu	73	c	Leu
d	Z-Ala	80		

acyl-Hycram-Harzen **5a–c** selektiv mit Trifluoressigsäure/Dichlormethan abspaltbar (Schritt A). Die so erhaltenen polymergebundenen Salze **6** werden in die für Festphasen-Peptidsynthesen typischen Synthesecyclen^[1] eingeführt. Dabei setzt man im Kupplungsschritt B Ethyldiisopropylamin, N -geschützte Aminosäure (SG-Xaa-OH), DCC und HOBt (5:5:6:6 mmol)^[15] mit 1 mÄquiv. Aminoacyl-Hycram-Harz **6** unter Schütteln in ca. 50 mL Dichlormethan oder Dichlormethan/DMF um. Zum Nachwaschen verwendet man die gleichen Lösungsmittel. Durch schrittweise Verlängerung werden so die polymergebundenen Peptide und Glycopeptide **7** bis **10** aufgebaut (Tabelle 2).

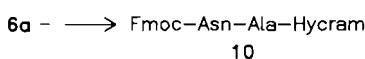
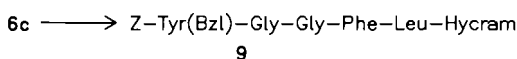
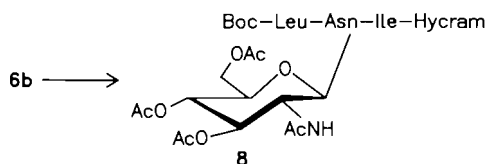
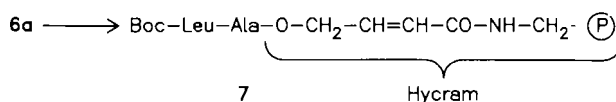


Tabelle 2. Schrittweiser Aufbau der polymergebundenen Peptide und Glycopeptide **7** bis **10**. Normale Bedingungen für Schritt B siehe Text.

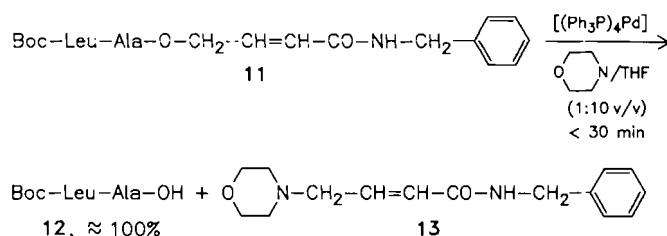
Reaktion	Schritt(e)	Reagentien etc.
6a → 7	B1	B1: Boc-Leu-OH, 2 h
6b → 8	B2, A, B3	B2: Boc-Asn(Ac ₃ GlcNAc)-OH in CH_2Cl_2 /DMF, 12 h B3: Boc-Leu-OH, CH_2Cl_2 , 8 h
6c → 9	B4, A, B5, A, B5, A, B6	B4: Boc-Phe-OH, 2 h B5: Boc-Gly-OH, 2 h B6: Z-Tyr(Bzl)-OH, 5 h
6a → 10	B7	B7: Fmoc-Asn-OH, DMF, 3 h

Die Kupplung mit Fmoc-Asn-OH (Schritt B7) wird zur Vermeidung der Nitrilbildung mit geringerem Reagensüberschuß (2:2:2:2) durchgeführt. Sie ist offenbar unvollständig, denn bei der späteren Abspaltung vom Harz wird freies Alanin gefunden.

Zur besseren Beurteilung der Abspaltungsreaktion haben wir das niedermolekulare Gegenstück **11** von **7** aus

dem *N*-Benzylamid der 4-Bromcrotonsäure^[14] synthetisiert.

Die Pd⁰-katalysierte Spaltung von **11** zu **12** und **13** läuft in der von uns schon beschriebenen Weise^[10,11] in weniger als 30 min selektiv und quantitativ ab^[17,18].



Völlig analog reagiert das polymergebundene Peptid **7**. Innerhalb von 2 h erreicht man die praktisch quantitative Abspaltung vom Harz (Schritt C). Auch das Glycotripeptid **14** und das am Tyrosin geschützte Leu-Enkephalin **15** werden auf diese Weise glatt vom Hycram-Polymer abgelöst (Tabelle 3).

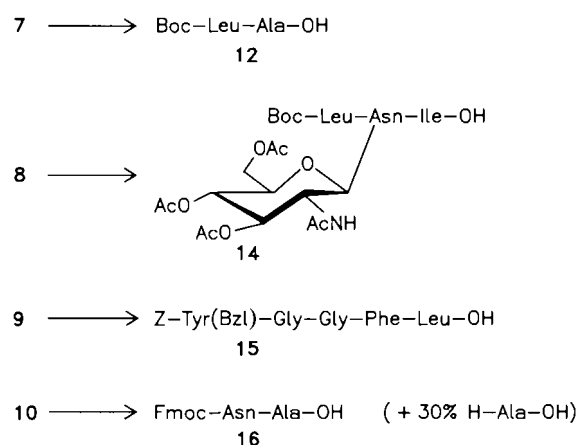


Tabelle 3. Abspaltung der Peptide und Glycopeptide **12** und **14** bis **16** vom Harz. Normale Bedingungen für Schritt C: 90 mg [(Ph₃P)₄Pd] pro mÄquiv. Peptid oder Glycopeptid in 50 mL THF und 5 mL Morpholin.

Reaktion	Schritt(e)	Reagentien etc.	Ausb. [%]
7 → 12 [19]	C1	siehe oben, 2 h	98 (bez. auf 5a) 80 (bez. auf 3a)
8 → 14 [20]	C1	siehe oben, 10 h	76 (bez. auf 5b)
9 → 15 [21]	C1	siehe oben, 12 h	63 (bez. auf 5c)
10 → 16 [22]	C2	wie oben, aber in 30 mL THF und 1 g Dimedon, 2 h; Auswaschen von 16 mit Methanol	48 (bez. auf 5a)

Wegen der unvollständigen Kupplung zu **10** liegt die Ausbeute an Fmoc-Dipeptid **16** niedrig. Es wird aber kein Dipeptid gefunden, dessen Fmoc-Gruppe verloren ging. Anfallendes Alanin (aus unumgesetztem **6a**) und Dimedon werden chromatographisch über eine kurze Säule mit Kieselgel (Methanol/Dichlormethan) abgetrennt. Die Gesamtausbeuten des Glycotripeptids **14** und des Pentapeptids **15** sind beachtlich, wenn man bedenkt, daß in keinem der Fälle eine Nachkupplung erfolgte. Daraus läßt sich schließen, daß die Pd⁰-katalysierte Abspaltungsreaktion auch bei den komplizierteren harzgebundenen Produkten **8** und **9** sehr effektiv verläuft. Die in Chloroform/Methanol chromatographierten (**14**) oder aus Methanol/Chloroform umgefällten Produkte (**15**) halten etwas Methanol

fest. Ihre Identität wird durch die 400 MHz-¹H-NMR-Spektren gesichert^[20,21].

Die polymeren Träger wie **3a** mit allylischen Ankergruppen haben folgende Vorteile:

1. Die Festphasen-Synthese von Peptiden und Glycopeptiden an diesen Trägern kann sowohl mit säure- als auch mit basenlabilen Schutzgruppen durchgeführt werden.
2. Die Abspaltung der synthetisierten Produkte vom Träger gelingt sehr effektiv unter nahezu neutralen Bedingungen.
3. Säure- (Boc) und basenlabile (Fmoc oder OAc in **14**) Schutzgruppen sowie die empfindlichen Glycosidbindungen bleiben bei der Abspaltung erhalten.

Eingegangen am 18. Dezember 1987,
veränderte Fassung am 9. Februar 1988 [Z 2548]

- [1] Übersicht: G. Barany, N. Kneib-Cordonier, D. G. Mullen, *Int. J. Pept. Protein Res.* **30** (1987) 705.
- [2] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 2149.
- [3] A. R. Mitchell, S. B. H. Kent, M. Engelhard, R. B. Merrifield, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2845.
- [4] S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 1328.
- [5] J. P. Tam, R. DiMarchi, R. B. Merrifield, *Int. J. Pept. Protein Res.* **16** (1980) 412.
- [6] R. C. Sheppard, B. J. Williams, *Int. J. Pept. Protein Res.* **20** (1982) 451.
- [7] M. Mergler, *Poster P60, Abstr. 10th Am. Pept. Symp.*, St. Louis 1987.
- [8] L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 3404.
- [9] H. Kunz, *Angew. Chem.* **99** (1987) 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 294.
- [10] a) H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **96** (1984) 49; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 71; b) *ibid.* **97** (1985) 885 bzw. **24** (1985) 883; c) *Helv. Chim. Acta* **68** (1985) 618; d) H. Kunz, H. Waldmann, C. Unverzagt, *Int. J. Pept. Protein Res.* **26** (1985) 493.
- [11] a) H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **96** (1984) 426; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 436; b) H. Kunz, H. Waldmann, C. Unverzagt in D. Theodoropoulos (Hrsg.): *Peptides 1986*, de Gruyter, Berlin 1987, S. 615.
- [12] H. Kunz, B. Dombo, *Dtsch. Pat.-Anm.* 3 720 269.3 (19. Juni 1987).
- [13] A. R. Mitchell, S. B. H. Kent, B. W. Erickson, R. B. Merrifield, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3795.
- [14] K. Ziegler, W. Schumann, E. Winkelmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **551** (1942) 117.
- [15] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **103** (1970) 788.
- [16] B. F. Gisin, *Helv. Chim. Acta* **56** (1973) 1476.
- [17] Übersichten über Pd⁰-katalysierte Allylübertragung zur CC-Bindungs-bildung siehe a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **13** (1980) 385; b) J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **51** (1979) 1235.
- [18] a) Erste Beobachtung der reduktiven Allylester-Spaltung durch Pd⁰-katalysierte Hydridübertragung siehe H. Hey, H.-J. Arpe, *Angew. Chem.* **85** (1973) 986; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** (1973) 928; siehe auch b) J. Tsuji, T. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 613; c) Pd⁰-katalysierte Hydrostannylierung von Allylcarbonaten: F. Guibe, Y. Saint M'Leux, *ibid.* **22** (1981) 3591; d) Allylcarbonat-, -carboxylat- und -carbamat-Spaltung durch Pd⁰-katalysierte Umesterung mit 2-Ethylhexanoat: P. D. Jeffrey, S. W. McCombie, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 587.
- [19] **12**: [α]_D²⁵ = -28.4 (c = 1, MeOH) (W. Danho, C. H. Li, *Int. J. Pept. Protein Res.* **3** (1971) 81; [α]_D²⁵ = -29.0 (c = 1, MeOH)), R_f = 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH 5:1). 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.13 (m, 1 H, NH, Ala), 5.33 (m, 1 H, NH, Urethan), 4.53 (m, 1 H, α-CH, Ala), 4.22 (m, 1 H, α-CH, Leu).
- [20] **14**: [α]_D²⁵ = -0.7 (c = 0.65, MeOH), R_f = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 5:1). 400 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.72 (d, J = 10 Hz, 1 H, β-NH, Asn), 8.32 (m, 1 H, α-NH, Asn), 7.99 (d, br., J = 10 Hz, NHAc), 7.08 (m, 1 H, NH, Ile), 6.9 (d, J = 10 Hz, 1 H, NH, Leu), 5.25–5.11 (m, 2 H, H-1, H-3, GlcNAc), 2.0, 1.95, 1.92 (3 x s, je 3 H, OAc), 1.34 (s, br. über Multiplett, 9 H, CH₃, Boc), 0.88 (m, 12 H, CH₃, Leu, Ile).
- [21] **15**: [α]_D²⁵ = +0.07, [α]_D²⁵ = +0.05, [α]_D²⁵ = -0.07 (c = 0.7, MeOH), R_f = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH 2:1). 400 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.5, 8.39, 8.17, 8.08, 7.54 (jeweils 1 H, NH), 7.46–7.05 (m, 17 H, arom. H von Phe, Z, Bzl, 2 H von Tyr), 6.88 (d, J = 10 Hz, 2 H, Tyr), 5.03 (s, 2 H, CH₂, Z), 4.89 (m, 2 H, CH₂, Bzl), 0.88 und 0.82 (je d, J = 7 Hz, je 3 H, CH₃, Leu).
- [22] **16**: [α]_D²⁵ = -13.4 (c = 0.8, DMF), R_f = 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH 1:1). 200 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.0–7.25 (m, 11 H, Fmoc, Amid-NH), 6.97 (s, br., 1 H, NH, Urethan), 3.92–3.70 (m, 4 H, α-CH, Asn, CH-CH₂, Fmoc), 1.2 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH₃, Ala).