

nischen Kettenende und dem Ammonium-Gegenion eine wichtige Rolle spielen. Mechanistische und theoretische Untersuchungen zu dieser Hypothese sind im Gange^[8].

Eingegangen am 16. Mai 1988 [Z 2761]

- [1] M. T. Reetz, R. Ostarek, K.-E. Piejko, D. Arlt, B. Bömer, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1108. Übersicht: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1028; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 994.
- [2] O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. Rajan-Babu, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5706; W. R. Hertler, D. Y. Sogah, O. W. Webster, B. M. Trost, *Macromolecules* 17 (1984) 1417.
- [3] M. T. Reetz, R. Ostarek, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 213.
- [4] Dies hängt damit zusammen, daß die Thiolat-Ionen während des Kettenwachstums wieder eliminiert werden können und dann neue Ketten starten.
- [5] Carbanionen mit Ammonium-Gegenionen sind in der Literatur erwähnt, wurden jedoch nur selten charakterisiert. Siehe z.B.: W. Schlenk, J. Holtz, *Chem. Ber.* 49 (1916) 603; G. Wittig, M. Heintzeller, M. W. Wetterling, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 557 (1947) 201; I. N. Roshkov, I. L. Kunnyants, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* 199 (1971) 614; A. Brändström, U. Junggren, *Acta Chem. Scand.* 25 (1971) 1469.
- [6] Spektroskopische Daten des Salzes 2a: ^{13}C -NMR (D_6THF): $\delta = 14.2, 15.9, 17.2, 20.6, 24.9, 26.4, 56.5, 58.9, 75.8, 170.9$; im IR-Spektrum (THF) ist die Carbonylschwingung erwartungsgemäß aufgespalten (1740 und 1680 cm^{-1}).
- [7] Siehe z.B.: W. K. Busfield, J. M. Methven, *Polymer* 14 (1973) 137; Y. K. Han, J. M. Park, S. K. Choi, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* 20 (1982) 1549; W. Fowells, C. Schuerch, F. A. Bovey, F. P. Hood, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 1396.
- [8] Erste Untersuchungen zur Taktizität von Poly(ethylacrylat) der Molmasse 4000 deuten auf ein überwiegend ataktisches Produkt hin; Solvenseffekte wurden noch nicht untersucht.

Der *p*-Nitrocinnamylloxycarbonyl(Noc)-Rest – eine säurestabile, unter neutralen Bedingungen entfernbare Aminoschutzgruppe für Peptid- und Glycopeptidsynthesen**

Von Horst Kunz* und Joachim März

Beim Versuch, Glycopeptide zu synthetisieren^[1], stößt man immer wieder auf einen Mangel an Schutzgruppen, die einerseits für die Handhabung zuverlässig stabil sind und andererseits unter milden, nahezu neutralen Bedingungen wieder entfernt werden können. Neben den klassischen benzylischen^[2] und den zweistufigen Schutzgruppen^[3] erfüllen diese Anforderungen die Allylester^[4] und die Allyloxycarbonyl-Schutzgruppe^[5] am besten. Sie können von den blockierten Funktionen durch Palladium(0)-katalysierte Allylübertragung unter praktisch neutralen Bedingungen entfernt werden. Dabei bleiben selbst die empfindlichen *O*-Glycosyl-Serin- und -Threonin-Bindungen erhalten^[4].

Wir haben nun das Prinzip der Allylschutzgruppen in der *p*-Nitrocinnamylloxycarbonyl(Noc)-Schutzgruppe so abgewandelt, daß Säurestabilität und Kristallisationsneigung erhöht und eine starke UV-Absorption ($\lambda_{\max} = 310 \text{ nm}$) gegeben ist. Zugleich bleibt die Abspaltbarkeit unter Neutralbedingungen erhalten. Sowohl der Cinnamylester^[6] als auch die Cinnamylloxycarbonylgruppe^[7] erfüllen diese Bedingungen nicht, weil sie bereits bei der *tert*-Butylester- bzw. -carbamat-Spaltung mit HCl in Ether angegriffen werden. Zur Herstellung eines Einführungsreagens für die Noc-Gruppe wird aus *p*-Nitrobenzaldehyd und Acetaldehyd *p*-Nitrozimtaldehyd^[8] gewonnen und dieser mit Natriumtetrahydorborat zum *p*-Nitrozimtalkohol reduziert.

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. J. März
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 gefördert.

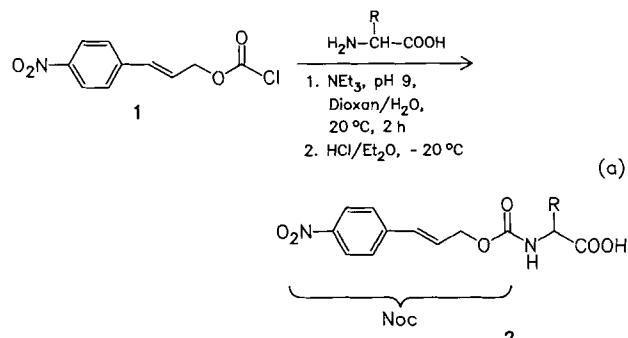


Tabelle 1. Gemäß Gleichung (a) hergestellte *p*-Nitrocinnamylloxycarbonyl(Noc)-aminoäuren 2.

Verbin-dung	Amino-säure	Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{22}$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$)
2a	Ile	95	93	+21.0
2b	Ser	98	76	+15.2 [a]
2c	Phe	85	68	+26.8
2d	Ala	81	93-95	+ 2.3
2e	Leu	64	86	- 3.68
2f	Val	61	72	+ 8.1
2g	Asp(OH)-OrBu	72	Öl	+14.8

[a] $c = 1$, Aceton.

Letzterer ergibt mit Phosgen den Chlorameisensäure-*p*-nitrocinnamylester 1. Dieser reagiert selbst oder nach Umwandlung in den analogen *N*-Hydroxysuccinimid-Aktivester bei pH 9 unter pH-stat-Bedingungen mit Aminosäuresalzen in hohen Ausbeuten zu in der Regel kristallinen *p*-Nitrocinnamylloxycarbonyl(Noc)-aminoäuren 2 [Gl. (a); Tabelle 1].

Aufgrund der Stabilität der Noc-Schutzgruppe lassen sich die Noc-Aminosäuren 2 mit Aminosäure-*tert*-butyl- oder -allylestern^[9] sowohl unter Einwirkung von Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ) [Methode B in Gl. (b)]^[10] als auch nach dem modifizierten Carbodiimid-Verfahren [Methode A in Gl. (b), DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, HOEt = 1-Hydroxybenzotriazol]^[11] glatt zu Noc-Dipeptidestern 3 (Tabelle 2) umsetzen.

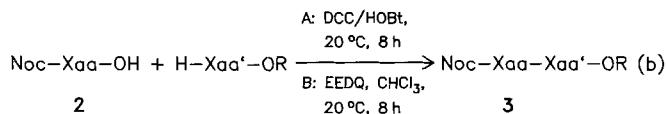
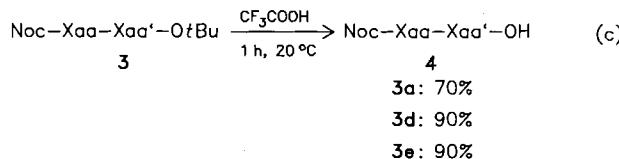


Tabelle 2. Gemäß Gleichung (b) hergestellte Noc-Dipeptidester 3.

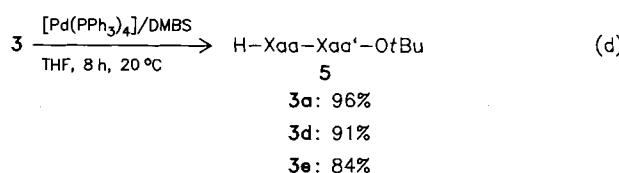
Verbin-dung	Xaa-Xaa'	OR	Methode	Ausb. [%]	Fp [°C]
3a	Ile-Phe	OrBu	A	93	86-89
3a	Ile-Phe	OrBu	B	84	104-105
3b	Ser-Phe	OrBu	B	96	54
3c	Phe-Leu	OrBu	B	92	98-99
3d	Ala-Phe	OrBu	B	92	65-67
3e	Val-Phe	OrBu	B	97	70-72
3f	Phe-Val	OAllyl	B	93	134
3g	Phe-Ala	OAllyl	B	91	148

Nach dem EEDQ-Verfahren erhält man leichter reine Verbindungen, wie der Vergleich der nach A und B erhaltenen Proben von 3a zeigte. Deshalb wurden die übrigen Noc-Dipeptidester 3 nach diesem Verfahren hergestellt.

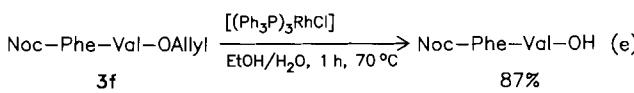
Dank der Säurestabilität der Noc-Gruppe können die *tert*-Butylester 3a-e mit Trifluoressigsäure innerhalb von 30 min selektiv und quantitativ zu 4 gespalten werden [Gl. (c)].



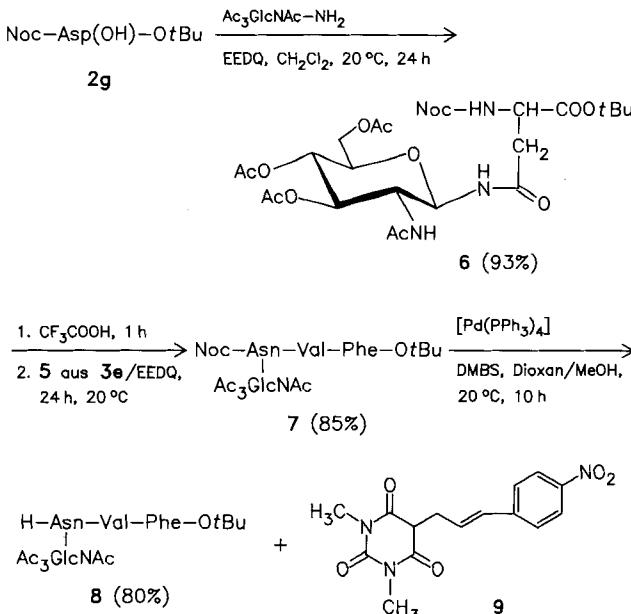
Durch Palladium(0)-katalysierte Allylgruppenübertragung kann die Noc-Gruppe unter Neutralbedingungen quantitativ und selektiv von den Verbindungen 3 abgespalten werden [Gl. (d)]. Die Reaktionszeiten sind deutlich länger als bei der unsubstituierten Allyloxycarbonyl(Aloc)-Schutzgruppe^[5] (bis zu 8 Stunden)^[12]. Daher ist Dimedon^[5] als Allylacceptor weniger geeignet, weil es mit der freigesetzten Aminokomponente zum Enaminoketon^[13] (Dche-Schutzgruppe) weiterreagiert. Als besonders geeigneter Allylacceptor erwies sich die praktisch nicht carbonylaktive CH-Säure *N,N'*-Dimethylbarbitursäure^[14] (DMBS, $pK_s = 4.7$), deren 5-(*p*-Nitrocinnamyl)-Derivat leicht von den freigesetzten Dipeptidestern 5 abzutrennen ist.



Besonders günstig ist, daß die neue Schutzgruppe Noc stabil gegenüber der Rhodium(I)-katalysierten Isomerisierung und Hydrolyse ist, durch die der Allylester selektiv gespalten wird [Gl. (e)]⁽⁹⁾.



Damit ist der Noc-Rest eine wertvolle, neutral abspaltbare Schutzgruppe, die sogar teilweise orthogonal stabil zum Schutz durch die unsubstituierte Allylgruppe ist. Seine Eignung in der Synthese von Glycopeptiden zeigt die Reaktionsfolge in Schema 1.



Schema 1. Verwendung der Noc-Schutzgruppe bei der Peptidsynthese

Wiederum zeigt sich in der Synthese von **8** die Säurestabilität der Noc-Gruppe und ihre komplett selektive Spaltbarkeit unter Neutralbedingungen. Die CH-Säure **9** ($\lambda_{max} = 277$ nm in Trifluoressigsäure) ist wie freies DMBS leicht von dem *N*-deblockierten Glycotripeptid **8** abzutrennen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für 5

1 mmol Noc-Dipeptid-*tert*-butylester **3a–e** wird in 30 mL sauerstofffreiem THF (oder Dioxan/Methanol) mit 0.78 g (5 mmol) *N,N'*-Dimethylbarbitursäure (DMBS), 0.26 g (0.1 mmol ≈ 10 Mol-%) Tetraakis(triphenylphosphan)palladium(0) und zusätzlich 0.26 g (1 mmol) Triphenylphosphan unter Lichtauschluß gerührt. Die ausfallende *N,N'*-Dimethyl-5-(*p*-nitrocinnamyl)barbitursäure **9** wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 80 mL CHCl₃ aufgenommen und viermal mit 0.5 N Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Die CHCl₃-Lösung wird nun fünfmal mit 0.5 N HCl ausgeschüttelt, und die vereinigten wäßrigen Lösungen werden einmal mit CHCl₃ extrahiert. Sodann wird die wäßrige Phase mit Na₂CO₃ auf pH 10–11 gebracht und fünfmal mit 50 mL CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen der CHCl₃-Lösung über MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum werden die zurückbleibenden Öle bei –20°C mit HCl-gesättigtem Ether versetzt und sofort im Vakuum eingedampft. Die Hydrochloride der Peptidester **5** werden aus Essigester/Petrolether oder CHCl₃/Petrolether umgefällt.

So wurde z. B. L-Valyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester als Hydrochlorid erhalten: Fp = 173–176°C; $[\alpha]_D^{25}$ des freien Esters = +3.1 ($c=1$, CHCl₃).

Eingegangen am 20. Mai 1988 [Z 2771]

- [1] H. Kunz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 294.
 - [2] M. Bergmann, L. Zervas, *Chem. Ber.* 65 (1932) 1192.
 - [3] Siehe z. B.: H. Kunz, S. Birnbach, *Angew. Chem.* 98 (1986) 354; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 360.
 - [4] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 49; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 71.
 - [5] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* 96 (1984) 426; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 436.
 - [6] D. Hennen, *Diplomarbeit*, Universität Mainz 1985.
 - [7] M. Kinoshita, K. Inomata, T. Kameda, H. Kotake, *Chem. Lett.* 1985, 515.
 - [8] a) S. G. Waley, *J. Chem. Soc.* 1948, 2008; b) G. Carrera, R. Ettore, F. Fava, G. Rolland, E. Testa, A. Vecchi, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 4391; c) H. B. W. Kortenaar, B. G. Van Dijk, J. M. Peeters, B. J. Raaben, N. M. Adams, G. I. Tesser, *Int. J. Pept. Protein Res.* 27 (1986) 398.
 - [9] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1712.
 - [10] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1651.
 - [11] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* 103 (1970) 788.
 - [12] K. Okasada, T. Chiba, Y. Nakamura, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1589.
 - [13] B. Halpern, L. B. James, *Aust. J. Chem.* 17 (1964) 1282.
 - [14] J. W. Clark-Lewis, M. J. Thompson, *J. Chem. Soc.* 1959, 1628.

Festphasensynthese von *O*-Glycopeptidsequenzen

Von *Hans Paulsen**, *Gunnar Merz* und *Udo Weichert*

Glycoproteine sind wegen ihrer zahlreichen biologischen Funktionen auf Zelloberflächen, bei Enzymen und Serumproteinen sowie Mucinen von erheblichem Interesse^[1]. Zur Aufklärung der Glycoproteinfunktionen sind auch Glycopeptide erwünscht, die einen Peptid- und einen Kohlenhydratteil enthalten. Die Synthese derartiger *O*-Glycopeptide wurde bisher stufenweise mit den normalen Peptidverknüpfungsmethoden durchgeführt^[2,3]. Es ergab sich die Frage, ob die für Peptide entwickelte Festphasensynthese^[4] auch hier einen schnelleren und einfacheren Zugang zu den gewünschten Verbindungen ermöglicht. Über einige geeignete Beispiele, mit denen diese Frage mit ja beantwortet wird, möchten wir hier berichten.

[*] Prof. Dr. H. Paulsen, Dipl.-Chem. G. Merz, Dipl.-Chem. U. Weichert
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13