

R/CR' siehe 3-6 (oben)

Da sowohl Cobaltverbindungen der Zusammensetzung $[(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Co}(\text{L})(\text{CNR})]^{[12]}$ als auch Diaryldiazoalkane gut zugänglich sind, sollten sich weitere Ketenimine auf diesem zweistufigen Weg herstellen lassen. Isocyanidkomplexe dürften sich damit ebenso wie Carbenkomplexe^[1, 13] als nützliche Bausteine für Heterocyclensynthesen etablieren.

Eingegangen am 28. August 1989 [Z 3523]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] R. Aumann, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1512; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1456, zit. Lit.
- [2] D. J. Yarrow, J. A. Ibers, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 8590.
- [3] a) H. Werner, B. Heiser, C. Burschka, *Chem. Ber.* 115 (1982) 3069; b) H. Werner, B. Heiser, H. Otto, *ibid.* 118 (1985) 3932; c) Überblick: H. Werner in A. de Meijere, H. tom Dieck (Hrsg.): *Organometallics in Organic Synthesis*, Springer, Heidelberg 1987, S. 51.
- [4] a) A. Höhn, H. Werner, *Chem. Ber.* 121 (1988) 881; b) U. Brekau, *Dissertation*, Universität Würzburg 1989.
- [5] *Arbeitsvorschriften*: a) 3: Eine Lösung von 1.0 mmol 1 in 15 mL Aceton wird bei -78°C mit einer Lösung von 1.0 mmol Ph_2CN_2 in 5 mL Aceton versetzt und nach Entfernen des Kältebades 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 20 mL Ether extrahiert. Nach Abkühlen des Extraktes auf -78°C bilden sich rotbraune Nadeln; Ausbeute 63%; Fp = 135°C (Zers.). b) 4: Umkristallisation aus Benzol/Pentan (1:1); rotbraune Kristalle; Ausbeute 54%; Fp = 130°C (Zers.). c) 5: Aufarbeitung direkt nach Erwärmen auf Raumtemperatur; Umkristallisation aus Benzol/Pentan (1:1); dunkelgrüne Kristalle; Ausbeute 68%; Fp = 45°C (Zers.). d) 6: Aufarbeitung direkt nach Erwärmen auf Raumtemperatur; dunkelgrüne Kristalle aus Ether bei -78°C , Ausbeute 63%; Fp = 47°C (Zers.). – Alle Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen.
- [6] Spektroskopische Daten: 3: M_r = 407 (MS); IR (KBr): $\nu(\text{NCC}) = 1700\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, C_6D_6): δ = 7.36 (m, C_6H_5), 4.25 (d, $J_{\text{PH}} = 0.9\text{ Hz}$, C_5H_3), 3.97 (d, $J_{\text{PH}} = 0.9\text{ Hz}$, NCH_3), 0.32 (d, $J_{\text{PH}} = 8.9\text{ Hz}$, PMe_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (22.5 MHz, C_6D_6): δ = 207.1 (d, $J_{\text{PC}} = 18.6\text{ Hz}$, $=\text{C}=\text{C}$), 152.4, 146.5, 128.2, 127.1, 125.3, 122.9 (stets s, C_6H_5), 84.9 (d, $J_{\text{PC}} = 1.7\text{ Hz}$, C_5H_3), 46.2 (d, $J_{\text{PC}} = 2.6\text{ Hz}$, NCH_3), 19.4 (d, $J_{\text{PC}} = 28.2\text{ Hz}$, PMe_3), 11.0 (d, $J_{\text{PC}} = 2.6\text{ Hz}$, $=\text{CPh}_2$). 4: M_r = 435 (MS); IR (KBr): $\nu(\text{NCC}) = 1690\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, C_6D_6): δ = 7.55 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0\text{ Hz}$, C_6H_4), 6.94 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0\text{ Hz}$, C_6H_4), 4.31 (d, $J_{\text{PH}} = 0.8\text{ Hz}$, C_5H_3), 4.00 (d, $J_{\text{PH}} = 0.6\text{ Hz}$, NCH_3), 2.05 (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.02 (s, $\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}_3$), 0.38 (d, $J_{\text{PH}} = 8.9\text{ Hz}$, PMe_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, C_6D_6): δ = 207.9 (d, $J_{\text{PC}} = 17.8\text{ Hz}$, $=\text{C}=\text{C}$), 149.4, 143.7, 134.5, 131.8 (stets s, C_6H_4), 84.9 (s, C_5H_3), 46.2 (d, $J_{\text{PC}} = 2.8\text{ Hz}$, NCH_3), 21.1 (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 20.9 (s, $\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}_3$), 19.0 (d, $J_{\text{PC}} = 27.8\text{ Hz}$, PMe_3), 10.7 (s, br, $=\text{C}(p\text{-Tol})_2$). 5: M_r = 405 (MS); IR (KBr): $\nu(\text{NCC}) = 1625\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, C_6D_6): δ = 9.05 (d, br, $J_{\text{HH}} = 7.5\text{ Hz}$, C_6H_4), 7.73 (m, C_6H_4), 4.54 (d, $J_{\text{PH}} = 0.5\text{ Hz}$, C_5H_3), 2.66 (s, NCH_3), 0.46 (d, $J_{\text{PH}} = 10.2\text{ Hz}$, PMe_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, C_6D_6): δ = 175.2 (d, $J_{\text{PC}} = 18.7\text{ Hz}$, $=\text{C}=\text{C}$), 142.8, 137.9, 136.8, 134.2, 125.7, 125.5, 122.7, 122.3, 121.5, 120.4, 120.1, 118.9 (stets s, C_6H_4), 101.9 (s, $=\text{C}(\text{C}_{12}\text{H}_9)$), 83.8 (s, C_5H_3), 45.0 (s, NCH_3), 16.4 (d, $J_{\text{PC}} = 28.3\text{ Hz}$, PMe_3). 6: IR (KBr): $\nu(\text{NCC}) = 1626\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, C_6D_6): δ = 9.11 (d, br, $J_{\text{HH}} = 8.2\text{ Hz}$, C_6H_4), 7.19 (m, br, C_6H_4 und C_6H_3), 5.03 (q, $J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, CHMePh), 4.80 (q, $J_{\text{HH}} = 6.9\text{ Hz}$, CHMePh), 4.39 (d, $J_{\text{PH}} = 0.6\text{ Hz}$, C_5H_3), 4.27 (d, $J_{\text{PH}} = 0.5\text{ Hz}$, C_5H_3), 1.56 (d, $J_{\text{HH}} = 6.8\text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 1.01 (d, $J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 0.44 (d, $J_{\text{PH}} = 10.1\text{ Hz}$, PMe_3), 0.43 (d, $J_{\text{PH}} = 10.2\text{ Hz}$, PMe_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, C_6D_6): δ = 162.9 (d, $J_{\text{PC}} = 18.9\text{ Hz}$, $=\text{C}=\text{C}$), 160.4 (d, $J_{\text{PC}} = 17.5\text{ Hz}$, $=\text{C}=\text{C}$), 145.8, 144.6, 143.1, 142.6, 138.5, 138.0, 135.7, 135.5, 134.0, 133.7, 128.3, 127.8, 127.7, 127.1, 126.8, 126.6, 125.5, 125.3, 125.2, 121.7, 121.5, 121.1, 120.5, 120.2, 116.6, 116.5 (stets s, C_6H_4 und C_6H_3), 97.7 (s, $=\text{C}(\text{C}_{12}\text{H}_9)$), 96.7 (s, $=\text{C}(\text{C}_{12}\text{H}_9)$), 82.8 (s, C_5H_3), 82.7 (s, C_5H_3), 58.1 (s, CHMePh), 56.2 (CHMePh), 21.7 (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 17.7 (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 16.4 (d, $J_{\text{PC}} = 27.8\text{ Hz}$, PMe_3), 16.2 (d, $J_{\text{PC}} = 27.9\text{ Hz}$, PMe_3).
- [7] J. Wolf, R. Zolk, U. Schubert, H. Werner, *J. Organomet. Chem.* 340 (1988) 161.
- [8] H. Werner, B. Juthani, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 473 (1981) 107.
- [9] a) C. L. Stevens, J. C. French, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 4398; b) S. Otsuka, A. Nakamura, T. Yoshida, *J. Organomet. Chem.* 7 (1967) 339.

- [10] Spektroskopische Daten, 8: IR (C_6H_6): $\nu(\text{N}=\text{C}=\text{C}) = 2018\text{ cm}^{-1}$; 9: IR (C_6H_6): $\nu(\text{N}=\text{C}=\text{C}) = 2030\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, C_6D_6): δ = 7.48 (m, C_6H_4), 2.74 (s, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, C_6D_6): δ = 176.0 (s, $=\text{C}=\text{C}$), 138.8, 135.8, 126.5, 125.2, 121.7, 120.8 (stets s, C_6H_4), 71.3 (s, $=\text{C}(\text{C}_{12}\text{H}_9)$), 37.6 (s, NCH_3). 10: IR (C_6H_6): $\nu(\text{N}=\text{C}=\text{C}) = 2020\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, C_6D_6): δ = 7.31 (m, C_6H_4), 4.62 (q, $J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, CHMePh), 1.36 (d, $J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (22.5 MHz, C_6D_6): δ = 177.2 (s, $=\text{C}=\text{C}$), 142.1, 138.7, 135.9, 129.0, 127.7, 126.6, 126.4, 125.3, 121.6, 120.8 (stets s, C_6H_4), 73.1 (s, $=\text{C}(\text{C}_{12}\text{H}_9)$), 63.6 (s, CHMePh), 24.4 (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$).
- [11] G. R. Krow, *Angew. Chem.* 83 (1971) 455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 435.
- [12] a) H. Werner, S. Lotz, B. Heiser, *J. Organomet. Chem.* 209 (1981) 197; b) B. Heiser, H. Werner, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 16 (1986) 527; B. Strecker, *Diplomarbeit*, Universität Würzburg 1987.
- [13] K. H. Dötz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 587.

Festphasen-Synthese von Glycopeptidamiden unter milden Bedingungen: Morphiceptin-Analoga**

Von Eduard Bardaji, Josep L. Torres*, Pere Clapès, Fernando Albericio, George Barany und Gregorio Valencia

Die entscheidende Rolle von Membran-Glycoproteinen in vielen biologischen Prozessen hat die Peptidchemiker ange-regt, Methoden zur Synthese von Glycoproteinen auszu-arbeiten^[1]. Dies ist eine besonders schwierige Aufgabe, weil die glycosidische Bindung säure- und basenempfindlich ist^[2]. In Gegenwart von Basen reagieren *O*-Glycosyl- β -hydroxycarbonsäure-Derivate (d. h. Glycosylserin oder -threonin) unter β -Eliminierung^[3]. Die Zuckereinheit von Glyco-peptiden kann auch durch Säuren gespalten^[4] oder anomerisiert werden^[5].

Viele synthetische opioide Derivate sind C-terminale Ami-de^[6]. Wir haben vor kurzem gezeigt, daß die Aufnahme von Zuckereinheiten in die fünfte Position eines Enkephalin-amids zu sehr aktiven Antinociceptin-Analoga führt^[7], und wir haben eine anpassungsfähige Methode entwickelt, um solche Glycopeptide in großen Mengen in Lösung zu produ-zieren^[8]. Diese vielversprechenden Resultate legen es nahe, ein einfaches Verfahren für die schnelle Herstellung von Gly-copeptidamid-Analoga für pharmakologische Tests zu ent-wickeln. Ein Festphasen-Verfahren hätte in dieser Hinsicht bedeutende Vorteile^[9].

[*] Dr. E. Bardaji, Dr. J. L. Torres, Dr. P. Clapès, Dr. G. Valencia
Unit for Peptide Chemistry and Biochemistry, C.I.D.-C.S.I.C.
Jordi Girona 18-26, E-08034-Barcelona (Spanien)

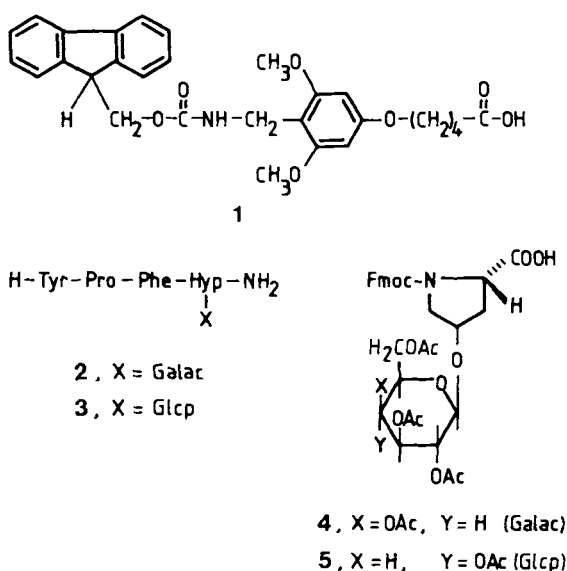
Dr. F. Albericio
Department of Organic Chemistry, University of Barcelona
E-08028-Barcelona (Spanien) und
Department of Chemistry, University of Minnesota
Minneapolis, MN 55455 (USA)

Dr. G. Barany
Department of Chemistry, University of Minnesota
Minneapolis, MN 55455 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der Comisión Interdepartamental para la Ciencia y la Tecnología (BIO88-0694), dem Biotechnology Action Programme (BAP.0412.E (JR)), den National Institutes of Health (GM 28934 und 42722) und der NATO (Collaborative Research Grant 0841/88) gefördert. Wir danken Herrn E. Crusi (University of Barcelona) für die NMR-Daten und Dr. J. Rivera sowie Frau M. Guerra (Laboratory of Mass Spectrometry, C.I.D.-C.S.I.C., Barcelona) für die FAB-MS-Analysen. – Abkürzungen: Boc, *tert*-Butoxycarbonyl; DCC, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid; DMF, *N,N*-Dimethylformamid; FAB-MS, „Fast Atom Bombardment“-Massenspektrometrie; Fmoc, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl; galac, Galactopyranosyl; glcp, Glucopyranosyl; HOBt, 1-Hydroxybenzotriazol; HPLC, Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie; Hyp, Hydroxyprolin; MBHA, *p*-Methylbenzhydrylamin; PAL, 5-[4-(9-Fluorenylmethoxy-carbonylaminoethyl)-3,5-dimethoxyphenoxy]valeriansäure; Su, *N*-Hydroxysuccinimidyl; TFA, Trifluoressigsäure.

Die Standard-Strategie mit Boc/MBHA^[9] für die Synthese von C-terminalen Amidern erfordert im letzten Schritt die Spaltung mit wasserfreiem Fluorwasserstoff und ist deshalb für die Festphasen-Synthese von Glycopeptidamiden nicht geeignet. Eine attraktive Alternative könnte von *N*^ε-9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)-Schutzgruppen Gebrauch machen^[10]. Außerdem müßten noch geeignete Ankergruppen für die Kupplung an das Harz gefunden werden^[11]. Leider ist eine 4-Hydroxybenzoesäuregruppe geradezu prädestiniert, mit Ammoniak/Methanol unter β -Eliminierung der Glycosyleinheit zu reagieren^[12].

Neuere Ergebnisse legen es nahe^[13, 14], daß C-terminale Peptidamide mit der Fmoc-Schutzgruppentechnik hergestellt werden können; im letzten Schritt findet eine Acidolyse statt. Wir beschreiben nun den Einbau von 5-[4-(Fmoc-Aminomethyl)-3,5-dimethoxyphenoxy]valeriansäure (PAL) **1** in ein Aminomethylpolystyrol und die anschließende Synthese der Glycosylderivate *O*^{1,4}-(β -D-Galactopyranosyl)-[Hyp⁴]-morphiceptin **2** und *O*^{1,4}-(β -D-Glucopyranosyl)-[Hyp⁴]-morphiceptin **3**.



Für die Synthese der Glycosylmorphiceptine wurde die Ankergruppe **1** (2 Äquiv.) an ein Aminomethyl-polystyrol (1 % vernetzt, 200–400 mesh, 0.65 mÄquiv. Aminomethylgruppen pro Gramm Harz) in DMF mit der DCC/HOBt-Technik gekuppelt. Nach Entfernen der Fmoc-Gruppe von **1** mit Piperidin/DMF (1/4) ließen sich die Tetrapeptide **2** und **3** glatt mit den entsprechenden Bausteinen **4** und **5**^[15] synthetisieren; aus **4** und **5** wurden dazu vorher in situ die HOBt-Ester mit DCC in CH₂Cl₂ hergestellt. Die restlichen Fmoc-Aminosäuren wurden mit der gleichen Prozedur angehängt^[16]. Nach Fertigstellung der Kette wurde die Fmoc-Gruppe mit Piperidin/DMF (1/4) entfernt. Zur Abspaltung der Acetylgruppen vom Zuckerteil wurde Hydrazin/Methanol verwendet, und zwar am trägergebundenen Peptid. Überschüssiges Hydrazin ließ sich einfach mit Methanol und CH₂Cl₂ auswaschen. Die Desacetylierung mit Hydrazin/Methanol (4/1) war nach 2 h bei 25 °C vollständig^[17–19]. Die acidolytische Abspaltung des Peptids vom Träger unter gleichzeitiger Bildung des C-terminalen Amids gelang mit TFA/CH₂Cl₂ (7/3) in 2.5 h bei 25 °C. Außerdem wurde dabei die *tert*-Butylschutzgruppe von der Tyrosin-Seitenkette entfernt. Auf diesem Weg wurden die Glycopeptidamid-Analoga **2** und **3** in fast quantitativer Ausbeute (bezogen auf die Spaltung) erhalten^[20]. Die Reinheit betrug zunächst 90 bzw.

75%. Beide Verbindungen wurden durch halbsynthetische Umkehrphasen-HPLC gereinigt. Die fertigen Produkte fielen in über 99% Reinheit an, wie die analytische HPLC ergab. Das FAB-MS war korrekt^[21, 22].

Fazit: Wir haben die kürzlich beschriebene PAL-Einheit **1**^[13] zur Synthese von Glycopeptidamiden benutzt. Unter den Bedingungen der Spaltung wird die glycosidische Bindung nicht angegriffen, und die C-terminalen Amide werden glatt und in guten Ausbeuten erhalten. Darüber hinaus läßt sich die Abspaltung der Schutzgruppen von der Zuckereinheit am Träger durchführen. Diese Resultate sind die ersten Beispiele für die Synthese von Glycopeptidamiden am festen Träger.

Eingegangen am 2. Oktober,
ergänzte Fassung am 27. November 1989 [Z 3570]

- [1] H. Kunz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 294.
- [2] K. Wakabayashi, W. Pigman, *Carbohydr. Res.* 35 (1974) 3.
- [3] R. Kuhn, I. Löw, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* B74 (1941) 219.
- [4] H. G. Garg, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 52 (1976) 246.
- [5] H. Kunz, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 11.
- [6] P. E. Hansen, B. A. Morgan in S. Udenfriend, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides*, Vol. 6, Academic Press, New York 1984, S. 269.
- [7] J. L. Torres, I. Haro, G. Valencia, F. Reig, J. M. Garcia-Antón, *Experientia* 45 (1989) 574; R. E. Rodriguez, F. D. Rodriguez, M. P. Sacristán, J. L. Torres, G. Valencia, J. M. Garcia-Antón, *Neurosci. Lett.* 101 (1989) 89.
- [8] J. L. Torres, I. Haro, E. Bardaji, G. Valencia, J. M. Garcia-Antón, F. Reig, *Tetrahedron* 44 (1988) 6131.
- [9] G. Barany, R. B. Merrifield in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides. Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 2, Academic Press, New York 1979, S. 1.
- [10] L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 3404.
- [11] Andere Arbeitsgruppen (B. Scolaro, L. Biondi, F. Filira, E. Peggion, R. Rochi in G. Jung, E. Bayer (Hrsg.): *Peptides 1988, Proceedings of the 20th European Peptide Symposium*, de Gruyter, Berlin 1989, S. 322; H. Paulsen, G. Merz, U. Weichert, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1365) berichten über die Synthese von Glycopeptidsäuren, die sie über die Fmoc-Chemie erhielten. Dabei wird zum Schluß ein *p*-Alkoxybenzylester, der als Ankergruppe dient, unter relativ milden Bedingungen mit TFA/CH₂Cl₂ abgespalten. Außerdem haben Kunz et al. (H. Kunz, B. Dombó, *Angew. Chem.* 100 (1988) 732; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 711) kürzlich über eine Glycopeptidsynthese mit allylischen Ankergruppen berichtet.
- [12] E. Atherton, C. J. Logan, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 538.
- [13] F. Albericio, G. Barany, *Int. J. Peptide Protein Res.* 30 (1987) 206; F. Albericio, N. Kneib-Cordonier, S. Biancalana, L. Gera, R. I. Masada, D. Hudson, G. Barany, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [14] Die neuere Literatur (P. Sieber, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2107; H. Rink, *ibid.* 28 (1987) 3787; G. Breipohl, J. Knolle, W. Stüber, *ibid.* 28 (1987) 5651; S. Funakoshi, E. Murayama, L. Guo, N. Fujii, H. Yajima, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 53 (1988) 2791; B. Penke, L. Nyerger, N. Klenk, K. Nagy, A. Asztalos in B. Penke, A. Török (Hrsg.): *Peptides, Chemistry, Biology, Interactions with Proteins*, de Gruyter, Berlin 1988, S. 121) beschreibt mehrere andere säurelabile Ankergruppen für die Synthese von Peptidamiden. Vermutlich eignen sich einige davon auch für die Synthese von Glycopeptidamiden.
- [15] Die Bausteine **4** und **5** wurden aus Z-Hyp-OBzl und dem entsprechenden per-*O*-acetylierten Zucker mit BF₃·Et₂O als Katalysator hergestellt (G. Magnusson, G. Noori, J. Dahmen, T. Frejd, T. Lave, *Acta Chem. Scand. B35* (1981) 213). Es schließt sich eine katalytische Hydrogenolyse an, um die Z- und Bzl-Gruppen zu entfernen; schließlich werden die Fmoc-Gruppen mit Fmoc-OSu eingeführt (P. B. W. Ten Kortenaar, B. G. Van Dijk, J. M. Peeters, B. J. Raaben, P. J. H. M. Adams, G. I. Tesser, *Int. J. Peptide Protein Res.* 27 (1986) 398). Die Verbindungen **4** und **5** waren laut ¹³C-NMR anomerenrein (nur zwei Signale in CDCl₃ für C1 bei δ = 99.7 und 99.3, entsprechend der *cis*- und *trans*-Formen von Hydroxyprolin; E. Breitmaier, W. Voelter: *¹³C-NMR Spectroscopy*, Verlag Chemie, Weinheim 1974, Kap. 5.4; J. M. Lacombe, A. A. Pavia, J. M. Rocheville, *Can. J. Chem.* 51 (1981) 473).
- [16] Die Inkorporation geschützter Fmoc-Aminosäuren wurde unter den früher beschriebenen Bedingungen für Kupplung und Freisetzung^[13] ausgeführt; hier wenden wir DCC/HOBt für die Kupplung an.
- [17] P. Schultheiss-Reiman, H. Kunz, *Angew. Chem.* 95 (1983) 64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 62; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 39.

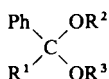
- [18] Die Abwesenheit von Peptiden im Filtrat der ausgewaschenen Reagentien Hydrazin/Methanol wurde durch HPLC geprüft.
- [19] Obwohl Glycosylhydroxyprolin unter basischen Bedingungen keine β -Eliminierung eingeht, entschieden wir uns für die hier beschriebene milde Behandlung, die sich auch auf andere, noch empfindlichere Glycopeptide übertragen lassen dürfte.
- [20] Nach der Spaltung war kein Peptid im Harz nachweisbar, wie die Aminosäureanalyse ergab.
- [21] Analytische HPLC von **2** und **3**: $t_R = 11.6$ min, $k = 3.5$. Bedingungen: 4.6×250 mm C₁₈-Kolonnen, $10 \mu\text{m}$, Elution mit 0.1% wäßrigem TFA oder mit 0.1% TFA in einem CH₃CN-Gradienten von 10 bis 100% organischem Lösungsmittel, 30 min, Fließgeschwindigkeit 0.9 mL min^{-1} , $\lambda = 215$ nm. FAB-MS von **2** und **3**: m/z 700 ($M + 1$), 722 ($M + \text{Na}$).
- [22] Die glycosidische Bindung wurde nicht angegriffen; dies geht daraus hervor, daß keinerlei zuckerfreie Peptide gefunden wurden. Diese Verbindungen wurden nach der gleichen Prozedur hergestellt und als HPLC-Standard benutzt ($t_R = 12.9$ min, $k = 3.9$, Bedingungen siehe [21]). Dieser Test wurde vor der Abspaltung des Glycopeptids vom Harz durchgeführt.

Abhängigkeit der anomeren Stabilisierung von der Struktur bei Acetalen**

Von Hans-Dieter Beckhaus, Barbara Dogan, Sergej Verevkin, Johannes Hädrich und Christoph Rüchardt*

Professor Paul von Ragué Schleyer zum 60. Geburtstag gewidmet

Der anomere Effekt^[1] ist ein prominentes Beispiel für eine synergetische Wechselwirkung geminaler Substituenten an einem gesättigten Kohlenstoffatom. Nach diesem Konzept tragen die beiden Alkoxygruppen in Acetalen **1** stärker zur Stabilisierung des Moleküls bei, als es einer rein additiven Wirkung entspräche^[1c]. Obwohl man mit dieser Extrastabilisierung eine Reihe von Phänomenen erklärt, z. B. die konformative Präferenz und die Reaktivität von Glucosiden^[1e], kennt man nur wenige quantitative experimentelle Daten^[2, 3] der anomeren Stabilisierung und ihrer Beeinflussung durch Substituenten am anomeren Kohlenstoffatom. Das allgemein akzeptierte Modell^[1d] der „negativen Hyperkonjugation“ legt nahe, daß Alkyl- und Arylreste am zentralen C-Atom die anomere Stabilisierung verändern könnten.



- 1a**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$
1b: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$
1c: $R^1 = \text{H}$, $R^2, R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$
1d: $R^1 = \text{Me}$, $R^2, R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$
1e: $R^1 = \text{H}$, $R^2, R^3 = -\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2-$
1f: $R^1 = \text{Me}$, $R^2, R^3 = -\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2-$

Wir berichten hier über thermochemische Messungen an den aromatischen Acetalen **1a–f**. Die Standardbildungsenthalpien $\Delta H_f^\circ(\text{g})$ wurden aus den Verbrennungsenthalpien $\Delta H_c(\text{l})$ und den Verdampfungsenthalpien ΔH_v erhalten^[4] (Tabelle 1). Die Resultate früherer Messungen an aliphati-

Tabelle 1. Verbrennungsenthalpien $\Delta H_c(\text{l})$, Verdampfungsenthalpien ΔH_v und Standardbildungsenthalpien ΔH_f° von **1a–f** sowie Rechenwerte aus Gruppeninkrementen $\Delta H_{f, \text{calc}}$ [kcal mol⁻¹].

	$\Delta H_c(\text{l})$	ΔH_v	$\Delta H_f^\circ(\text{l})$	$\Delta H_f^\circ(\text{g})$	$\Delta H_{f, \text{calc}}$ [a, b]	$\Delta \Delta H$ [c]
1a	-1176.42 ± 0.39	14.21 ± 0.17	-79.93 ± 0.39	-65.72 ± 0.42	-64.62	1.10
1b	-1328.31 ± 0.42	13.15 ± 0.30	-90.41 ± 0.42	-77.26 ± 0.52	-76.94	0.32
1c	-1120.26 ± 0.33	15.72 ± 0.23	-67.77 ± 0.33	-52.05 ± 0.39	-52.92	-0.87
1d	-1267.03 ± 0.53	19.57 ± 0.12	-83.37 ± 0.53	-63.80 ± 0.54	-65.24	-1.44
1e	-1578.90 ± 0.30	16.04 ± 0.19	-91.79 [d] ± 0.30	-75.75 ± 0.36	-76.32	-0.57
1f	-1733.76 ± 0.55	13.63 ± 0.28	-103.74 ± 0.55	-90.11 ± 0.62	-88.64	1.47

[a] Gruppeninkremente siehe Tabelle 2. [b] Ringspannung ($7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Dioxacyclopentan, 2.5 für alle anderen Oxacyklen) und die Repulsion geminaler Methylgruppen am quaternären C-Atom ($2.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) wurden als additive Terme berücksichtigt. [c] $\Delta \Delta H = \Delta H_{f, \text{calc}} - \Delta H_f^\circ(\text{g})$. [d] $\Delta H_m = 4.44$.

schen Acetalen^[3] wurden mit zur Auswertung herangezogen.

Die anomere Extrastabilisierung ermittelten wir durch Vergleich der Bildungsenthalpie-Inkremente von Alkyl- und Alkoxygruppen mit Acetalgruppen. Wir verwenden also nicht die Bildungsenthalpie einer einzelnen Verbindung in dem sonst üblichen Verfahren der isodesmischen Reaktion^[5], sondern Gruppeninkremente^[2], die aus mehreren homologen Strukturen errechnet wurden. Dadurch bekommt das Resultat eine breitere experimentelle Basis. Wir gingen von den bekannten Inkrementen ΔH_{alkyl} für Alkane^[6a] und Alkylbenzole^[6b] aus (Tabelle 2) und ermittelten

Tabelle 2. Bildungsenthalpie-Inkremente [kcal mol⁻¹] für Alkyl- (ΔH_{alkyl}), Alkoxy- (ΔH_{oxy}) und Acetalgruppen (ΔH_{diox}) [a].

	ΔH_{alkyl} [6]	ΔH_{oxy} [7]	ΔH_{diox}	
			aliphatisch [8]	aromatisch [b]
CH ₃	[C] -10.05	[O] -10.05	-	-
CH ₂	[2C] -5.13	[O,C] -8.0	[2O] -14.1	-
CH	[3C] -2.16	[O,2C] -6.3	[2O,C] -15.6	[2O, C _{Ph}] -18.9
C	[4C] -0.30	[O,3C] -4.7	[2O,2C] -17.9	[2O,C,C _{Ph}] -21.2

[a] Nachbaratome von CH₃ in eckigen Klammern; C_{Ph} bedeutet Phenyl-C-Atom und C ein sp³-C-Atom. [b] Aus den Acetalen der Tabelle 1.

die übrigen Inkremente nach der Methode des kleinsten Fehlerquadrates. Zuerst wurden aus den $\Delta H_f^\circ(\text{g})$ Werten von Dialkylethern^[7] die Inkremente der Alkoxygruppen ΔH_{oxy} errechnet. Die Aufteilung in die Ethergruppe O[2C] und die Gruppen mit C als Schlüsselatom und einem O-Atom als Nachbar CH₂[O,C], CH[O, 2C] und C[O,3C] erfolgte durch Festlegung der Methylgruppe: $\Delta H_f^\circ(\text{g})$ von CH₃[O] \equiv $\Delta H_f^\circ(\text{g})$ von CH₃[C] = $-10.05 \text{ kcal mol}^{-1}$. Anschließend wurden die Inkremente der Alkylgruppen mit zwei O-Atomen als Nachbarn (ΔH_{diox}) aus den Bildungsenthalpien der Acetale (Tabelle 1)^[8] errechnet. Die Güte der Anpassung erkennt man an den kleinen Differenzen $\Delta \Delta H$ (siehe Tabelle 1) zwischen dem Rechenwert $\Delta H_{f, \text{calc}}^\circ$, d. h. der Summe der Inkremente zuzüglich der Spannungsenthalpie, und $\Delta H_f^\circ(\text{g})$.

Die Inkremente ΔH_{oxy} für α -CH₂-, α -CH- und α -C-Atome in Ethern sind deutlich kleiner als die entsprechenden

[*] Prof. Dr. C. Rüchardt, Dr. H.-D. Beckhaus, Dr. B. Dogan, Dr. J. Hädrich Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

Dr. S. Verevkin
Kuibyshev Politechnisches Institut, Kuibyshev (UdSSR)

[**] Geminale Substituenteneffekte, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. S. V. dankt dem DAAD für ein Austauschstipendium. – 1. Mitteilung: [4c].