

Ringgröße abhängt^[4b]. So erhält man beispielsweise die Ausgangsverbindung von **1** in der einstufigen Synthese nur mit 4.6% Ausbeute^[1b]. Bei der hier beschriebenen Methode ist die Gesamtausbeute an **1** einschließlich der Herstellung der Synthesebausteine um nahezu eine Größenordnung höher. Zudem liefert die Eintopfreaktion nur Produkte mit bestimmten Strukturmerkmalen. So lassen sich nur cyclische Systeme, die aus einem einzigen Monomertyp bestehen, leicht realisieren. Der ringförmige Kohlenwasserstoff **2** konnte daher nicht in einem Schritt hergestellt werden, sondern erst nach Synthese eines *meta*-*para*-verknüpften Dimers. Aus demselben Grund ist die gezielte Funktionalisierung von Makrocyclen in einer Eintopfreaktion nicht leicht. Die Cyclisierung von funktionalisierten Synthesebausteinen führt jedoch zu Ringen, in denen die funktionellen Gruppen entsprechend der Reihenfolge der Monomere angeordnet sind, wie die alternierenden *tert*-Butylgruppen in **1** zeigen. Kürzlich konnten wir auch zeigen, daß große dreidimensionale Käfigverbindungen durch doppelte Cyclisierung verzweigter Bausteine in hohen Ausbeuten zugänglich sind^[8], was im Eintopfverfahren sicherlich nicht möglich ist.

Die hier beschriebenen Cyclisierungen, in Verbindung mit unserer Synthese der Phenylacetylenbausteine, eröffnen weitreichende Möglichkeiten zur Herstellung großer, definierter organischer Strukturen. Die geometrisch möglichen Strukturen, die durch Cyclisierung verschiedener Phenylacetylenmonomere erhalten werden können (Verbindung über 60-, 120- und 180°-Winkel), sind im Prinzip alle aus einem trigonalen Gitter konstruierbaren Ausschnitte. Tabelle 1 zeigt die Zahl der möglichen planaren cyclischen Geometrien, die aus Bausteinen mit drei bis zehn Phenylacetyleneinheiten erhalten werden können^[9]. Diese Molekülgerüste sollten für die Konstruktion von neuen Mesogenen, von Bausteinen für sich selbstorganisierende Monoschichten oder von am Reißbrett entworfenen organischen Kristallen nützlich sein.

Tabelle 1. Beziehung zwischen den zu verknüpfenden Monomereinheiten und der resultierenden Struktur.

Anzahl an Monomereinheiten[a]	3	4	5	6	7	8	9	10
Anzahl der möglichen cyclischen Geometrien[b]	1	1	1	4	5	16	37	120

[a] Als Monomere wurden *ortho*-, *meta*- und *para*-Phenylacetylene verwendet.

[b] Definiert als ein „geschlossener Weg“ in einem zweidimensionalen trigonalen Gitter.

Experimentelles

2: Ein mit einem Septum verschlossener Kolben, in dem $[Pd(dba)_3]$ ($dba =$ Dibenzylidenaceton) [10] (0.15 g, 0.26 mmol), Triphenylphosphoran (0.41 g, 1.56 mmol) und Kupfer(I)-iodid (0.05 g, 0.26 mmol) vorgelegt wurden, wurde evakuiert und anschließend mit Stickstoff gefüllt. Nach Zugabe von 75 mL wasserfreiem Triethylamin (TEA) wurde die Lösung auf 70 °C erhitzt. Das α -Iod- ω -ethinyl-Dodecamer (0.50 g, 3.0 mmol) wurde in einer Mischung aus 25 mL Triethylamin und 25 mL Benzol aufgenommen und mit einer Pumpe (Fluß = 2.5 mL h⁻¹) zu dem Katalysator gespritzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung weitere 5 h bei 90 °C gehalten und dann mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Lösung wurde mit 1N wäßriger HCl-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2) gereinigt. Zweimalige Kristallisation (1. MeOH/ CH_2Cl_2 , 2. Tolul) ergab **2** als farbloses kristallinen Feststoff in 70% (0.324 g) Ausbeute.

Charakteristische Daten für **2**: 1H -NMR (200 MHz, $[D_6]Benzol$): $\delta = 7.84$ (*t*, $J = 1.3$ Hz, 1 H, H-C1), 7.67 (*d*, $J = 1.3$ Hz, 2 H, H-C2), 7.42 (*s*, 4 H, H-C1'), 1.10 (*s*, 9 H, $(CH_3)_3C$ -); ^{13}C -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 151.8$ (C2a), 132.4 (C1), 131.6 (C1'), 128.7 (C2), 123.1 (C1a und C1'a), 91.0 (C≡C), 89.2 (C≡C), 34.7 ($CH_3)_3C$, 31.2 ($CH_3)_3C$ -); MS (FAB) m/z 1539 [($M + H$)⁺]; korrekte Elementaranalyse.

Charakteristische Daten für **1**: 1H -NMR (200 MHz, $[D_6]Benzol$): $\delta = 8.09$ (*t*, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-C1'), 7.98 (*t*, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-C1), 7.70 (*d*, $J = 1.4$ Hz,

1 H, H-C2), 7.42 (*dd*, $J = 1.6$, 7.9 Hz, 2 H, H-C2'), 6.86 (*t*, $J = 7.9$ Hz, 1 H, H-C3'), 1.10 (*s*, 9 H, $(CH_3)_3C$ -); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 151.7$ (C2a), 135.3 (C1'), 132.4 (C1), 131.0 (C2'), 128.6 (C2), 128.4 (C3'), 123.6 (C1'a), 123.1 (C1a), 89.8 (C≡C), 88.6 (C≡C), 34.8 ($CH_3)_3C$ -), 31.1 ($CH_3)_3C$ -; hochauflösendes MS (70 eV, EI) m/z $C_{60}H_{48}$: ber. 768.3756, gef. 768.3774; korrekte Elementaranalyse. Die Kristalle von **1** lieferten kein interpretierbares Beugungsmuster.

Eingegangen am 5. Februar 1992 [Z 5168]

- [1] Beispiele makrocyclischer Kohlenwasserstoffe finden sich in: a) Annulene: I. D. Campbell, G. Eglington, W. Henderson, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 87–89; b) H. A. Staab, K. Neunhoeffer, *Synthesis* **1974**, 424; c) Coronaphene: F. Diederich, H. A. Staab, *Angew. Chem. 1978*, 90, 383–385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 372–374; d) F. Vögtle, K. Kadei, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 903–907; e) K. Kadei, F. Vögtle, *ibid.* **1991**, 124, 909–913; f) Cylene: A. de Meijere, F. Jaekel, A. Simon, H. Borrman, J. Köhler, D. Johnels, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3935–3941.
- [2] Beispieleweise: a) T. W. Bell, F. Guzzo, M. G. B. Drew, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3115–3122; b) T. W. Bell, A. Firestone, *ibid.* **1986**, 108, 8109–8111; c) R. C. Helgeson, J.-P. Mazaleyrat, D. J. Cram, *ibid.* **1981**, 103, 3929–3931; d) G. R. Newkome, H.-W. Lee, *ibid.* **1983**, 105, 5956–5957; e) J. L. Toner, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2707–2710; f) J. E. B. Ranshoff, H. A. Staab, *ibid.* **1985**, 26, 6179–6182; g) M. Dobler, M. Dumic, M. Egli, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 793–795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 792–794.
- [3] Eine Struktureinheit mit einer Größe im Nanometerbereich wurde kürzlich beschrieben: T. H. Webb, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 363–365.
- [4] Allgemeines zur Makrocyclisierung a) L. Rossa, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 113, 1–86; b) L. Mandolini *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, 22, 1–110.
- [5] J. Zhang, J. S. Moore, Z. Xu, R. Aguirre, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2273–2274.
- [6] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Nagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467–4470; b) L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253–257; c) H. A. Dieck, R. F. Heck, *ibid.* **1975**, 93, 259–263.
- [7] Vorteile starrer Struktureinheiten in der Synthese von großen Ringen werden in [4a] diskutiert.
- [8] Z. Wu, J. S. Moore, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] Die Anzahl der planaren cyclischen Geometrien, die sich von Sequenzen aus *ortho*-, *meta*- und *para*-Phenylacetylenmonomeren ableiten, wurde mit Hilfe der Kombinatorik ermittelt. Man erhält die Ausschnitte, indem man systematisch ein zweidimensionales, trigonales Gitter mit n Schritten durchwanderte. Unten sind als Beispiel die vier Isomere dargestellt, die man aus Sequenzen von sechs monomeren Einheiten erhält.



[10] M. F. Rettig, P. M. Maitlis, *Inorg. Synth.* **1977**, 17, 134–137.

Synthese von C-Glycopeptiden durch radikalische Addition von Glycosylbromiden an Dehydroalaninderivate**

Von Horst Kessler*, Valentin Wittmann, Matthias Köck und Matthias Kottenhahn

Professor Ernst Bayer zum 65. Geburtstag gewidmet

Glycoproteine sind in lebenden Organismen weit verbreitet, und ihr Kohlenhydratanteil spielt eine fundamentale Rolle bei vielen Prozessen der molekularen Erkennung^[1, 2]. Die Oligosaccharidseitenkette beeinflußt die Konformation und

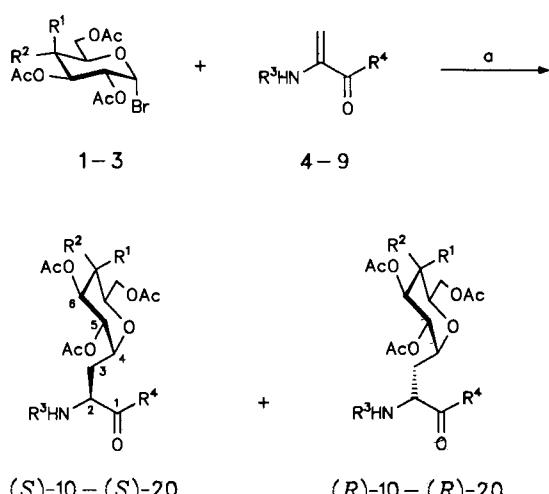
[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. V. Wittmann, Dipl.-Chem. M. Köck, Dr. M. Kottenhahn
Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. V. W., M. K. und M. K. danken dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium.

die Löslichkeit eines Proteins und kann vor proteolytischem Abbau schützen^[3]. In den meisten Fällen sind die Zuckerreste *N*-glycosidisch an Asparagin oder *O*-glycosidisch an hydroxyhaltige Aminosäuren geknüpft. Zum Verständnis der Kohlenhydrat-Peptid-Wechselwirkungen sind ungewöhnliche, stabilere Verknüpfungsmuster von Interesse.

Wir berichten hier über eine einfache Synthese von C-Glycopeptiden auf radikalischerem Wege nach der Zinnhydridmethode von Giese et al.^[4]. Diese neue Substanzklasse^[5] leitet sich formal von den entsprechenden Serin-*O*-Glycopeptiden durch das Fehlen des anomeren Sauerstoffatoms ab; die Verbindungen weisen daher eine verkürzte Seitenkette auf.

Die Verknüpfung erfolgte durch Umsetzung der Glycosylbromide **1–3** mit den urethanisch geschützten Dehydroalaninderivaten^[6] **4–9** unter Zusatz von $\text{Bu}_3\text{SnH}/\alpha,\alpha'$ -Azobisisobutyronitril (AIBN) nach Schema 1 in Ausbeuten bis zu

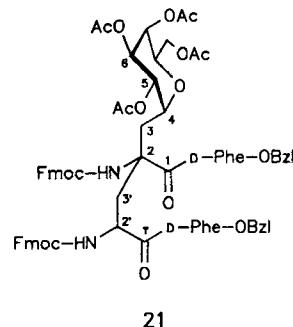


Schema 1. Synthese der C-Glycoside **10–20** durch radikalische Addition von Glycosylbromiden an Dehydroalaninderivate. (S) und (R) bezeichnen die Konfiguration an C-2. 1: $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$; 2: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$; 3: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = O-(2,3,4,6\text{-Tetra-}O\text{-acetyl-}\beta\text{-D-galactopyranosyl})$; 4: $R^3 = \text{Fmoc}$, $R^4 = \text{OBzl}$; 5: $R^3 = \text{Z}$, $R^4 = \text{OBzl}$; 6: $R^3 = \text{Boc}$, $R^4 = \text{OBzl}$; 7: $R^3 = \text{Fmoc}$, $R^4 = \text{Phe-OBzl}$; 8: $R^3 = \text{Fmoc}$, $R^4 = \text{D-Phe-OBzl}$; 9: $R^3 = \text{Fmoc-Pro}$, $R^4 = \text{Ala-OBzl}$. a) Bu_3SnH , AIBN, wasserfreies Toluol, $50\text{--}65^\circ\text{C}$ (vgl. Arbeitsvorschrift). Abkürzungen siehe Tabelle 1.

73 % (Tabelle 1)^[5, 7, 8]. Edukte und Reagentien wurden nach dem Erwärmen auf die Reaktionstemperatur zeitgleich vermischt. Als Nebenprodukt konnte jeweils der an C-1 entha-

logenierte Zucker isoliert werden. Das langsame Zutropfen einer Lösung von Zinnhydrid und AIBN in Toluol zur Reaktionslösung führt zu einem merklichen Rückgang der Ausbeuten. Wie zu erwarten war^[9], lieferten die Reaktionen – zumindest beim Einsatz der Monosaccharide **1** und **2** – Produkte mit stereochemisch einheitlicher (> 97 %) α -Konfiguration am „anomeren“ Zentrum. Lediglich beim Einsatz des Lactosylbromids **3** fielen geringe Mengen der β -C-Glycoside an (12 % bei Umsetzung mit **4**, 4 % bei Umsetzung mit **5**). Im Gegensatz zu der hohen Diastereoselektivität am Zucker führt die H-Atom-Übertragung auf C-2 der Aminosäure zu Epimerengemischen. Die Isomerenverhältnisse variieren in Abhängigkeit von der eingesetzten Schutzgruppe am N-Terminus der Aminosäure. Die beste Selektivität (3.8:1 zugunsten des (2S)-Epimers) ergab der Einsatz von Boc- $\Delta\text{Ala-OBzl}$ **6**. Die Epimerengemische lassen sich durch HPLC trennen. Nach Abspalten der urethanischen Schutzgruppe ist eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel im Gramm-Maßstab ohne weiteres möglich.

Um zu prüfen, ob der Einbau eines Chiralitätszentrums in den Dehydroaminosäurebaustein eine Erhöhung der Diastereoselektivität zur Folge hat, wurden die enantiomeren Dipeptide **7** und **8** und das Tripeptid **9** umgesetzt. In allen drei Fällen wird jedoch ein mehr oder weniger starker Verlust der Selektivität beobachtet (Tabelle 1). Auch führt die Verwendung dieser α,β -ungesättigten Carbonsäureamide zu einem Rückgang der Ausbeuten. Aus elektronischen Gründen^[10]



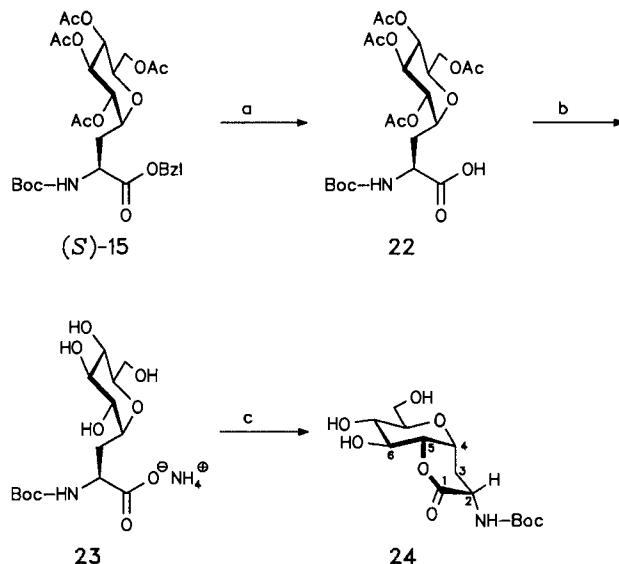
kommt es zur Addition an eine zweite Dehydroalanineinheit. Beim Einsatz von Fmoc- $\Delta\text{Ala-D-Phe-OBzl}$ **8** entsteht so zum Beispiel ein einzelnes Diastereomer der Verbindung **21**^[11] in 53 % Ausbeute. Der Anstieg der Stereoselektivität lässt sich mit dem Prinzip der doppelten Stereodifferenzierung^[12] erklären.

Tabelle 1. Ergebnisse der radikalischen Addition der Glycosylbromide **1–3** an die Dehydroalaninderivate **4–9** nach Schema 1. Verwendete Abkürzungen: Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, Z = Benzoyloxycarbonyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, ΔAla = Dehydroalanin, TA-gal = *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-*D*-galactopyranosyl)- α (1 → 3), TA-glc = *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-*D*-glucopyranosyl)- α (1 → 3), HA-lac = *C*-(2,3,6,2',3',4',6'-Hepta-*O*-acetyl-*D*-lactosyl)- α (1 → 3).

Bromid	Dehydroalaninderivat	Produkt [a]	Ausbeute [b]	S:R [c]
1	Fmoc- $\Delta\text{Ala-OBzl}$	4	Fmoc-Ala(TA-gal)-OBzl	(S)-10/(R)-10 65 %
1	Z- $\Delta\text{Ala-OBzl}$	5	Z-Ala(TA-gal)-OBzl	(S)-11/(R)-11 60 %
1	Boc- $\Delta\text{Ala-OBzl}$	6	Boc-Ala(TA-gal)-OBzl	(S)-12/(R)-12 61 %
2	Fmoc- $\Delta\text{Ala-OBzl}$	4	Fmoc-Ala(TA-glc)-OBzl	(S)-13/(R)-13 73 %
2	Z- $\Delta\text{Ala-OBzl}$	5	Z-Ala(TA-glc)-OBzl	(S)-14/(R)-14 55 %
2	Boc- $\Delta\text{Ala-OBzl}$	6	Boc-Ala(TA-glc)-OBzl	(S)-15/(R)-15 65 %
3	Fmoc- $\Delta\text{Ala-OBzl}$	4	Fmoc-Ala(HA-lac)-OBzl	(S)-16/(R)-16 55 %
3	Z- $\Delta\text{Ala-OBzl}$	5	Z-Ala(HA-lac)-OBzl	(S)-17/(R)-17 13 %
1	Fmoc- $\Delta\text{Ala-Phe-OBzl}$	7	Fmoc-Ala(Ta-gal)-Phe-OBzl	(S)-18/(R)-18 45 %
1	Fmoc- $\Delta\text{Ala-D-Phe-OBzl}$	8	Fmoc-Ala(TA-gal)-D-Phe-OBzl	(S)-19/(R)-19 23 %
1	Z-Pro- $\Delta\text{Ala-Ala-OBzl}$	9	Z-Pro-Ala(TA-gal)-Ala-OBzl	(S)-20/(R)-20 40 %

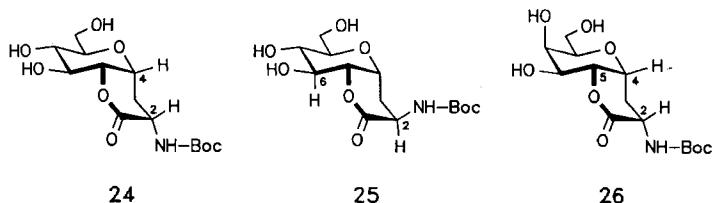
[a] (S) und (R) beziehen sich auf die Konfiguration an C-2 der glycosidierten Aminosäure. Die Produkte wurden durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie sowie FAB-Massenspektrometrie charakterisiert. [b] Gesamtausbeuten der α -Anomere nach Kieselgelchromatographie. Das Auftreten von β -Anomeren konnte bis auf zwei Fälle (12 % bei **16**, 4 % bei **17**) innerhalb der Nachweisgrenze (< 3 %) nicht beobachtet werden. [c] Die Isomerenverhältnisse wurden entweder durch Integration entsprechender Signale im ^1H -NMR-Spektrum oder durch Integration der HPLC-Chromatogramme bestimmt. Für die Verbindungen **16** und **17** wurde die Konfiguration an C-2 nicht zugeordnet (vgl. Text).

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-2 der Aminosäuren erfolgte durch NMR-spektroskopische Untersuchung der konformationell eingeschränkten Lactone **24**, **25** und **26** (siehe Schema 3) und anschließende Verfeinerung der Strukturen durch Moleküldynamikrechnungen. Die Lactone wurden ausgehend von den entsprechenden C-Glycosylalaninderivaten (*S*)-**15**, (*R*)-**15** und (*S*)-**12** in drei Schritten synthetisiert (Schema 2). Die Zuordnung der Protonen



Schema 2. Exemplarische Reaktionssequenz zur Synthese von Verbindung **24**. Die Lactone **25** und **26** wurden in analoger Weise aus den Verbindungen (*R*)-**15** bzw. (*S*)-**12** erhalten. a) H_2 , 10% Pd-C, MeOH, Raumtemperatur, 1 h; b) NH_3 , MeOH, Raumtemperatur, 14 h; c) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDCI), Hydroxybenzotriazol (HOBT), Dimethylacetamid (DMA)/THF (1:1), Raumtemperatur, 14 h. Alle drei Reaktionen verliefen quantitativ.

und Kohlenstoffatome erfolgte anhand von COSY- bzw. HMQC^[13]-Spektren. Als Lösungsmittel dienten die Gemische $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ (1:2) für die Lactone **24** und **26** und $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ (1:1.4) für **25**. Reines $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ konn-



Schema 3. Strukturformeln der zur Zuordnung der absoluten Konfiguration an C-2 synthetisierten Lactone **24**–**26**.

te wegen zu starker Überlagerung im ^1H -NMR-Spektrum nicht verwendet werden. Ein HMBCS-270-Experiment^[14] bestätigte die Cyclisierung zum δ -Lacton ($^3J_{\text{C},1, \text{H}-5}$). Die $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten wurden aus den 1D-Spektren nach entsprechender Apodisierung entnommen, die Interprotonendistanzen aus 500 MHz-ROESY-Spektren^[15] (Mischzeit 150 ms). Mit diesen Daten konnte eine diastereotope Zuordnung der beiden an C-3 gebundenen Protonen vorgenommen werden. Bereits eine qualitative Betrachtung der ROESY-Spektren zeigt als Hauptunterscheidungsmerkmal zwischen den Lactonen **24** und **25** ein Kreuzsignal zwischen H-2 und H-4 für Verbindung **24** bzw. zwischen H-2 und H-6 für Verbindung **25**. Dies spricht für die Zuordnung

der absoluten Konfiguration gemäß Schema 3: (2*S*) bei Verbindung **24** und (2*R*) bei Verbindung **25**. Zur Quantifizierung der Ergebnisse wurden mit den Interprotonendistanzen (25 Abstände für Verbindung **24** und 16 Abstände für **25**) als experimentellen Randbedingungen restrained MD-Simulationen (Discover^[16]) durchgeführt^[17]. Die berechneten Strukturen (Abb. 1) lassen sich problemlos mit den gemessenen Abständen und Kopplungskonstanten (Tabelle 2) vereinbaren. Eine freie MD-Simulation über 300 ps zeigte die

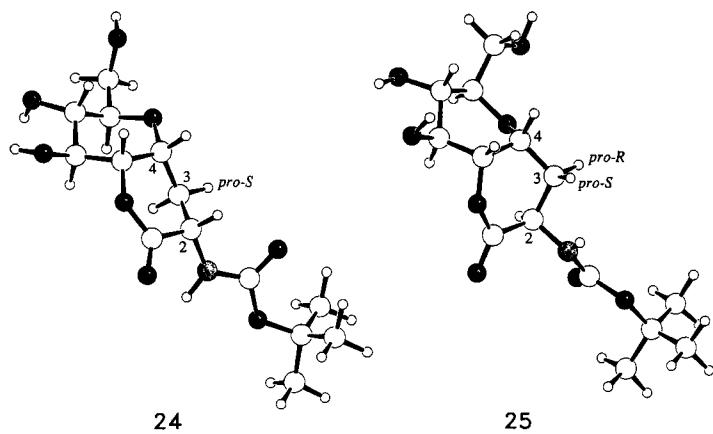


Abb. 1. MD-Strukturen der Lactone **24** und **25**. Kohlenstoff: weiß; Wasserstoff: schwarz; Stickstoff: gepunktet.

Stabilität der erhaltenen Strukturen. Um die Konfiguration am Zentrum C-2 zu überprüfen, wurden die Rechnungen unter identischen Bedingungen mit umgekehrter Startkonfiguration durchgeführt. Wie erwartet, traten nun zum Teil erhebliche Differenzen zu den NMR-spektroskopisch erhaltenen Interprotonendistanzen auf. Beim Lacton **26** (Galactose-Reihe) beobachtet man, in Analogie zu **24**, starke ROEs zwischen H-2 und H-4 sowie H-2 und H-5, was ebenfalls auf die (2*S*)-Konfiguration schließen lässt. Auch hier bestätigen die $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten (Tabelle 2) die Zuordnung. Die absoluten Konfigurationen der Lactosylverbindungen **16** und **17** wurden bisher nicht bestimmt; Analogieschlüsse legen nahe, daß die Hauptprodukte ebenfalls die (2*S*)-Epimere sind. Die Überführung der C-Glycoside (*S*)-**12** und (*S*)-**15** in die Verbindungen (*S*)-**10**, (*S*)-**11**, (*S*)-**18**, (*S*)-**19** bzw. (*S*)-**13**, (*S*)-**14** bestätigte schließlich, daß die übrigen Hauptprodukte ebenfalls die natürliche (2*S*)-Konfiguration an der Aminosäure aufweisen.

Tabelle 2. Ausgewählte $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten der Verbindungen **24**–**26**.

$^3J(\text{H},\text{H})$	2,3(<i>pro-R</i>)	2,3(<i>pro-S</i>)	4,3(<i>pro-R</i>)	4,3(<i>pro-S</i>)
24	13.1	6.5	9.4	6.6
25	6.6	12.1	4.3	3.7
26	12.7	7.6	5.7	8.1

Das hier beschriebene Verfahren liefert in einem einzigen Reaktionsschritt und mit hoher Diastereoselektivität am anomeren Zentrum nichtnatürliche C-Glycosylaminosäuren und -peptide ausgehend von einfach zugänglichen Edukten. Die Produkte zeichnen sich durch eine hohe chemische Stabilität aus und sind als potentielle Glycosidase-Inhibitoren und zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Peptiden von Interesse.

Arbeitsvorschrift

Die geschützte Dehydroaminoäure und 1.2 bis 2 Äquivalente des Glycosylbromids werden in wasserfreiem Toluol gelöst (ca. 0.1 M) und auf etwa 60 °C erwärmt. Unter Inertgas gibt man nun 1.2 bis 2 Äquivalente Bu₃SnH und katalytische Mengen AIBN zu.

Nach dem Abreagieren der Dehydroaminoäure (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Acetonitril aufgenommen und zum Entfernen der Zinnverbindungen dreimal mit Hexan extrahiert. Das Acetonitril wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das verbleibende Öl an Kieselgel chromatographiert. Die so erhaltenen Produkte sind Diastereomengemische aus L- und D-Aminosäuren.

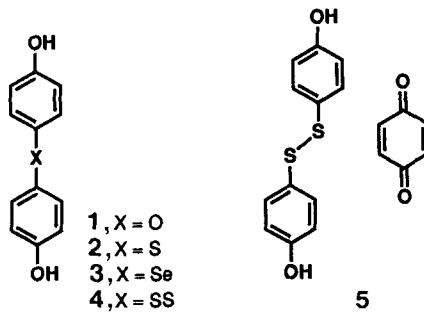
Eingegangen am 27. Januar 1992 [Z 5151]

- [1] J. Montreuil in *Comprehensive Biochemistry, Band 19 BII* (Hrsg.: A. Neuberger, L. L. van Deenen), Elsevier, Amsterdam, 1982, S. 1–189.
- [2] N. Sharon, H. Lis, *Chem. Eng. News* 1981, 59 (13), 21–44.
- [3] a) K. Olden, J. B. Parent, S. L. White, *Biochem. Biophys. Acta* 1982, 650, 209–232; b) K. Olden, B. A. Bernard, M. J. Humphries, T.-K. Yeo, K.-T. Yeo, S. L. White, S. A. Newton, H. C. Bauer, J. B. Parent, *Trends Biochem. Sci.* 1985, 10, 78–82.
- [4] a) B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem.* 1983, 95, 633–634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, 22, 622–623; b) B. Giese, J. Dupuis, M. Leising, M. Nix, H. J. Lindner, *Carbohydr. Res.* 1987, 171, 329–341; c) B. Giese, T. Linker, R. Muhn, *Tetrahedron* 1989, 45, 935–940.
- [5] M. Kottenhahn, Dissertation, Universität Frankfurt, 1989. Die Synthese ähnlicher Verbindungen wurde kurzlich beschrieben: G. Simchen, E. Pürkner, *Synthesis* 1990, 525–527; L. Colombo, G. Casiraghi, A. Pittalis, G. Rassu, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3897–3900.
- [6] M. J. Miller, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3131–3132.
- [7] V. Wittmann, Diplomarbeit, Universität Frankfurt, 1990.
- [8] Beispieleweise (S)-15: $[\alpha]^{D}_{25} = 50.6$ ($c = 1$, CDCl₃); FAB-MS: m/z 610 ($M + H^+$); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 7.42$ –7.32 (m, 5H, C₆H₅), 5.35 (d, 1H, NH), 5.20 (dd, 1H, H-6), 5.30–5.14 (m, 2H, CH₂-Ph), 5.02 (dd, 1H, H-5), 4.96 (dd, 1H, H-7), 4.46 (m, 1H, H-2), 4.35 (ddd, 1H, H-4), 4.21 (dd, 1H, H-9b), 3.95 (dd, 1H, H-9a), 3.85 (ddd, 1H, H-8), 2.24 (ddd, 1H, H-3b), 2.08 (ddd, 1H, H-3a), 2.10–2.00 (4 s, 12H, OAc), 1.42 (s, 9H, Boc); $J(NH,2) = 7.2$, $J(4,5) = 5.3$, $J(5,6) = 8.7$, $J(6,7) = 7.4$, $J(7,8) = 8.6$, $J(8,9a) = 2.7$, $J(8,9b) = 4.8$, $J(9a,9b) = 12.2$ Hz; ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 171.4$, 170.6, 169.8, 169.4, 169.3, 154.9 (C=O), 135.0, 128.6, 128.5, 128.3 (C₆H₅), 80.1 (CMe₃), 69.9 (C-8), 69.8 (C-6), 69.5 (C-5), 68.7 (C-4), 67.9 (C-7), 67.3 (CH₂-Ph), 61.5 (C-9), 50.5 (C-2), 28.2 (C-3, C(CH₃)₃), 20.6 (4(CO)CH₃).
- [9] B. Giese, *Angew. Chem.* 1989, 101, 993–1004; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 969–980.
- [10] a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, 1986, S. 7–10; b) *Angew. Chem.* 1983, 95, 771–782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, 22, 753–764.
- [11] 21: FAB-MS: m/z 1425.5 ($M + H^+$); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 8.12$ (d, 1H, Phe-NH), 7.70–7.10 (m, 36 H, Arene), 7.05 (d, 1H, Phe-NH), 6.97 (s, 1H, NH), 5.73 (d, 1H, NH), 5.23–5.13 (m, 4,7, 2CH₂-Ph), 5.09 (dd, 1H, H-7), 5.04 (dd, 1H, H-5), 4.93 (dd, 1H, H-6), 4.90, 4.64 (je ddd, 2H, je Phe-H- α), 4.33, 3.85 (je m, 2H, Fmoc-CH₂), 4.27, 3.92 (je m, 2H, Fmoc-CH₂), 4.25 (ddd, 1H, H-4), 4.12 (dd, 1H, H-9b), 4.06 (ddd, 1H, H-2), 4.05, 3.94 (je m, 2H, je Fmoc-H-9), 3.74 (dd, 1H, H-9a), 3.30 (ddd, 1H, H-8), 3.10, 2.91 (je dd, 2H, Phe-H- β), 3.08, 3.00 (je dd, 2H, Phe-H- β), 2.62 (dd, 1H, H-3' β), 2.42 (dd, 1H, H-3b), 2.30 (dd, 1H, H-3'a), 1.94 (dd, 1H, H-3a), 2.07–1.94 (4 s, 12H, OAc); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 172.5$, 172.3, 172.2, 170.7, 169.9, 169.7, 169.6, 169.5, 155.9, 155.4 (C=O), 143.8–119.8 (Arene), 68.5 (C-8), 67.8 (C-4, C-5, CH₂-Ph), 67.3 (C-6, CH₂-Ph), 67.2 (C-7), 67.1 (2 Fmoc-CH₂), 61.2 (C-9), 60.8 (C-2), 54.9, 53.9 (je Phe-C- α), 51.2 (C-2'), 47.0, 46.8 (je Fmoc-C-9), 40.8 (C-3'), 37.4, 36.7 (je Phe-C- β), 32.5 (C-3), 20.9–20.6 (4 (CO)CH₃).
- [12] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 1985, 97, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 1–30.
- [13] A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Reson.* 1986, 67, 565–569.
- [14] H. Kessler, P. Schmieder, M. Köck, M. Kurz, *J. Magn. Reson.* 1990, 88, 615–618.
- [15] a) A. A. Bothner-By, R. L. Stevens, J. Lee, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 811–813; b) H. Kessler, C. Griesinger, R. Kerssebaum, K. Wagner, R. R. Ernst, *ibid.* 1987, 109, 607–609; c) C. Griesinger, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 1987, 75, 261–271.
- [16] A. T. Hagler in *The Peptides, Band 7* (Hrsg.: S. Udenfriend, J. Meienhofer, V. Hruby), Academic Press, Orlando, FL, USA, 1985, S. 214–296.
- [17] Die restrained MD-Simulationen wurden im Vakuum über eine Dauer von 150 ps durchgeführt. Der Zeitschritt für die Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen betrug hierbei 1.0 fs. Die Startstrukturen wurden interaktiv mit INSIGHT aufgebaut. Zur Berücksichtigung von Fehlern bei der Messung der ROESY-Kreuzsignalintensitäten und der Konvertierung in Abstände wurden von den experimentell erhaltenen Werten 5% subtrahiert bzw. addiert. Die Simulationen erfolgten zunächst für 5 ps bei einer Temperatur von 1000 K, danach für 10 ps bei 500 K und schließlich für weitere 135 ps bei 300 K. Zur Auswertung dienten nur die letzten 100 ps.

Der dreidimensionale Aufbau von unsymmetrischen Protonen-Elektronen-Transfersystemen mit Disulfidbrücke – der Bis(4-hydroxyphenyl)disulfid-Benzochinon-Komplex **

Von Kenichi Sugiura, Jiro Toyoda, Hiroshi Okamoto, Kaoru Okaniwa, Tadaoki Mitani, Atsushi Kawamoto, Jiro Tanaka und Kazuhiro Nakasui*

Bei dem über Wasserstoffbrücken verbundenen Charge-Transfer(CT)-Komplex 1,4-Benzochinhydrone wurde vor kurzem ein neuer Phasenübergang beobachtet, der unter hohem Druck auftritt. Hierbei handelt es sich um ein Phänomen gekoppelten Protonen-Elektronen-Transfers (PET)^[1], der zu einem Molekülverband von durch Wasserstoffbrücken verbundenen neutralen Radikalen führt^[2]. Ein solcher Übergang kann durch Messen der Druckabhängigkeit der O–H- und C=O-Streckschwingungen untersucht werden. Um unter milderer physikalischen Bedingungen ein neues PET-System zu erhalten, synthetisierten wir Chinhydrone mit größeren konjuguierten Systemen, und zwar 1,5-Dihalo-2,6-naphthochinhydrone, die tatsächlich auf die angewendeten Drücke reagierten^[2]. Wir berichten nun über weitere Molekülkomponenten, nämlich Bis(hydroxyphenyl)-systeme, die über Disulfidbrücken verbunden sind. Hierbei handelt es sich um Bis(4-hydroxyphenyl)disulfid 4, das ein unsymmetrisches PET-System mit einer dreidimensionalen Molekulanordnung erzeugt.



Eine der Strategien für das Moleküldesign neuer PET-Systeme ist die Substitution der Chinon- und Hydrochinongrundgerüste sowohl mit Donor- als auch mit Acceptorgruppen, so daß die letztendlich entstehenden neutralen Radikale durch den captodativen Effekt stabilisiert werden können^[3]. Die Versuche, auf diese Weise modifizierte Chinhydrone herzustellen, waren bisher jedoch nicht erfolgreich^[4]. Um auch unsymmetrische PET-Systeme zu entwickeln, synthetisierten wir die Protonen-Elektronen-Donoren 1–4^[5], die aus zwei über Sauerstoff-, Schwefel-, Selenatome oder Disulfidbrücken verknüpften Phenolresten bestehen. Diese Verbindungen zeigten folgende Charakteristika: 1) Die Austauschreaktionen können durch die verbrückenden Chalcogenatome

* Prof. Dr. K. Nakasui, Dr. J. Toyoda, Dr. H. Okamoto, Prof. Dr. T. Mitani Institute for Molecular Science Myodaiji, Okazaki 444 (Japan)
K. Sugiura, K. Okaniwa Department of Structural Molecular Science Graduate University of Advanced Studies Myodaiji, Okazaki 444 (Japan)
Dr. A. Kawamoto, Prof. Dr. J. Tanaka Department of Chemistry, Faculty of Science Nagoya University Chikusa-ku, Nagoya 464 (Japan)

** Diese Arbeit wurde durch ein Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (Nr. 03214103) vom Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur (Japan) gefördert.