

- [26] a) M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, *14*, 3–22; b) G. Rodighiero, F. Dall'Acqua, D. Averbeck in *Psoralen DNA Photobiology*, Vol. 1 (Hrsg.: F. P. Gasparro), CRC, Boca Raton, FL, USA, **1988**, S. 37–114.
- [27] F. Dall'Acqua, M. Terbojevich, S. Marciani, D. Vedaldi, M. Recher, *Chem. Biol. Interact.* **1978**, *21*, 103–115.
- [28] Fluoreszenzdaten: **1a'** ($\lambda_{\text{ex}} = 302 \text{ nm}$); $\lambda_{\text{em}} = 482 \text{ nm}$, **1b'** ($\lambda_{\text{ex}} = 304 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 502 \text{ nm}$), **2a** ($\lambda_{\text{ex}} = 335 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 512 \text{ nm}$).
- [29] J. D. McGhee, P. H. von Hippel, *J. Mol. Biol.* **1974**, *86*, 469–489.
- [30] F. Tjerneld, B. Nordén, B. Ljunggren, *Photochem. Photobiol.* **1979**, *29*, 1115–1118.
- [31] Die Spektren wurden auf einem Jasco-J500-Circulardichroismus-Spektrometer, das für LD umgerüstet worden war, gemessen.
- [32] R. V. Prigodich, C. T. Martin, *Biochemistry* **1990**, *29*, 8017–8019.
- [33] T. M. Rana, C. F. Meares, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2457–2458.
- [34] K. J. A. Davis, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 9895–9901.
- [35] T. A. Dix, J. Aikens, *Chem. Res. Toxicol.* **1993**, *6*, 218.

Eine vielseitige Festphasensynthese von N-verknüpften Glycopeptiden

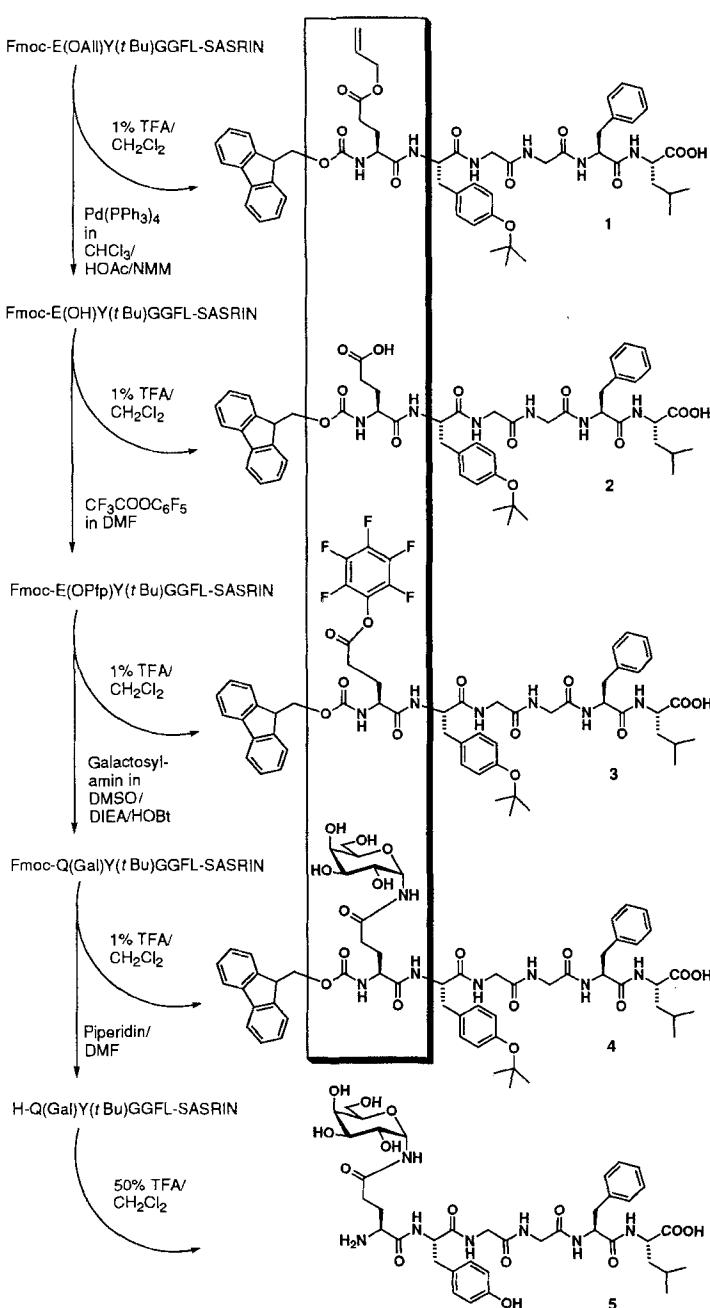
Dirk Vetter*, David Tumelty, Sunil K. Singh und Mark A. Gallop

Die Entdeckung neuer Glycopeptidliganden für wichtige biologische Rezeptoren wird dadurch erschwert, daß die Synthese von Glycopeptiden sehr aufwendig ist^[1, 2]. Eine konvergente Synthese würde einen vereinfachten Zugang zu Glycopeptiden ermöglichen, aber nur in wenigen Arbeiten wurde diese Strategie verfolgt. Zwar gelang die O-Glycosylierung von immobilisierten serinhaltigen Peptiden durch Umsetzung mit peracetyliertem Glucosazolin^[3], doch eine vollständige N-Glycosylierung wurde bislang nur in Lösung erreicht^[4, 5]. Ein Beispiel aus jüngerer Zeit ist die Synthese von Glycoproteinfragmenten durch Kupplung von N-Acetylglucosaminylamin und verwandten Oligosaccharidylaminen an Asparaginsäureseitenketten entsprechender Peptide^[6, 7].

Hier wird eine neue Methode zur Festphasensynthese von N-verknüpften Glycopeptiden vorgestellt. Ziel weiterführender Arbeiten ist es, mit diesem Ansatz auch Glycopeptidbibliotheken durch Anwendung kombinatorischer Methoden zu erhalten^[8].

Der Schlüsselschritt unserer Strategie ist die Verknüpfung eines ungeschützten Glycosylamins mit einem Pentafluorphenyl(Pfp)-Carbonsäureester der Seitenkette eines immobilisierten Peptids. Eine große Zahl von Glycosylaminen ist kommerziell erhältlich oder durch Umsetzung der freien Saccharide mit wäßrigem Ammoniak in einem Schritt leicht zugänglich^[9]. Die resultierenden 1-Amino-1-desoxyzucker sind β -Anomere; nur wenn eine axiale 2-Hydroxygruppe benachbart ist, wie in Mannose oder Lyxose, wird das α -Anomer erhalten^[10]. Für die Aktivierung der Fluorenylmethoxycarbonyl-(Fmoc)- und *tert*-Butyl(*t*Bu)-geschützten immobilisierten Peptide werden Glutamin- oder Asparaginsäure eingebaut, die an der γ - bzw. β -Carboxygruppe als Allyl(All)-Ester geschützt wurden. Anschließend werden die Allylester hydrolysiert und die Pfp-Ester gebildet^[11]. Nach der Verknüpfung des Peptids mit einem Glycosylamin werden die restlichen Schutzgruppen entfernt und die freien Glycopeptide durch Abspalten von der Festphase erhalten.

Dieses Vorgehen wurde am Beispiel Gln(Gal)-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu **5** optimiert^[12]. Durch Verwendung eines Polystyrolharzes, das mit einem sehr säurelabilen Linker modifiziert worden war (super acid sensitive resin, SASRIN), konnte das jeweilige Peptid auf jeder Stufe der Reaktionssequenz abgespalten (\rightarrow **1–5**) und dann charakterisiert werden^[13]. Schema 1 zeigt den Reaktionsverlauf, Abbildung 1 die entsprechenden HPL-Chromatogramme der Rohprodukte.



Schema 1. Beispiel für die Festphasensynthese N-verknüpfter Glycopeptide. Die Reaktionsfolge Desalylierung-Esteraktivierung-Glycosylamin-Kondensation (eingeklammter Bereich) wurde an den synthetisierten immobilisierten Peptid durchgeführt. Jeder Schritt, einschließlich der Pfp-Esterbildung, ließ sich durch Charakterisieren des jeweils abgespaltenen Peptids (1–5) verfolgen (siehe Abb. 1).

Die Synthese begann mit dem Aufbau des vollständig geschützten Peptids an der Festphase. Dann wurde der Allylester in einem Gemisch aus Chloroform, *N*-Methylmorpholin (NMM) und Essigsäure unter Erhaltung der *N*-terminalen

[*] Dr. D. Vetter, Dr. D. Tumelty, Dr. S. K. Singh, Dr. M. A. Gallop
Affymax Research Institute
4001 Miranda Avenue, Palo Alto, CA 94304 (USA)
Telefax: Int. + 415/424-9860

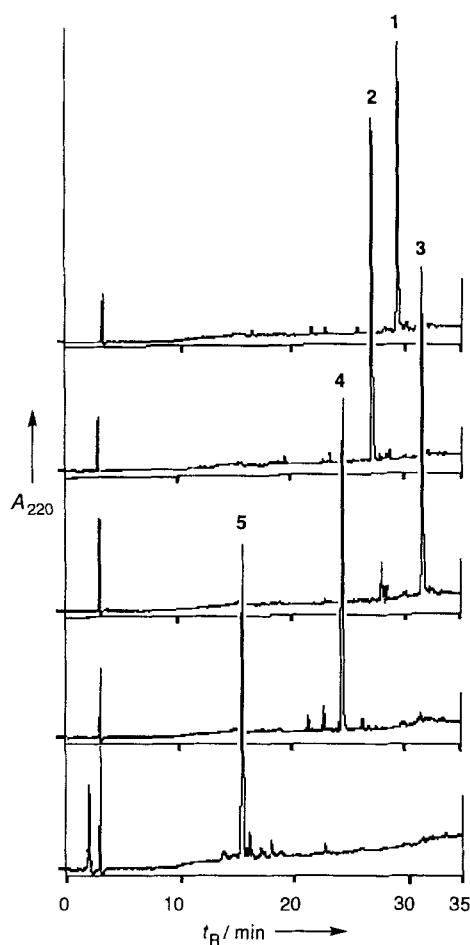


Abb. 1. Chromatogramme (analytische HPLC) der Rohprodukte direkt nach dem Abspalten von der Festphase (siehe Schema 1). Schrittweise läuft sich so die konvergente Festphasensynthese eines Glycopeptids verfolgen.

Fmoc-Gruppe Palladium(0)-katalysiert hydrolysiert^[14]. Unter Standard-Desallylierungsbedingungen mit Morpholin als Allyl-abfangreagens wird auch die Fmoc-Schutzgruppe abgespalten^[15].

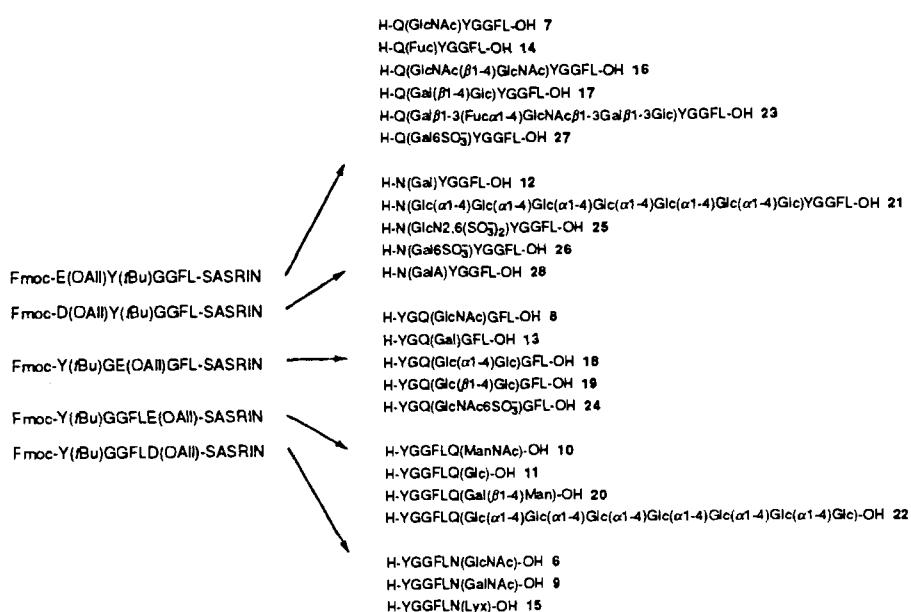
N-Hydroxysuccinimidyl(OSu)- und Pentafluorphenylester wurden für die Festphasenaktivierung der Carbonsäuregruppen in den Asparagin- und Glutaminsäureseitenketten in Erwägung gezogen, da mit beiden Aktivestern Glycosylamine vollständig amidiert werden können, ohne daß gleichzeitig die Saccharidhydroxygruppen verestert werden. Das effizienteste Reagens für die Aktivierung war Pentafluorphenyltrifluoracetat^[16] in Dimethylformamid(DMF)/Pyridin. Andere Reagentien wie Pentafluorphenol/Carbodiimid oder die Aktivierung mit Bis(*N*-hydroxysuccinimidyl)carbonat waren deutlich ungünstiger.

Versuche, Galactosylamin mit Fmoc-E(OSu)Y(*t*Bu)GGFL-SASRIN zu kondensieren, waren nicht erfolgreich, da der Succinimidylester weniger reaktiv ist und die Fmoc-Gruppe abgespalten wurde. Ein besseres Er-

gebnis wurde erzielt, indem der Glycosylaminüberschüß vermindert, die Reaktionszeit verkürzt und der entsprechende Pfp-Aktivester eingesetzt wurden; dabei wurde nur ein Nebenprodukt, das glutaminhaltige Peptid, erhalten. Wahrscheinlich reagiert Ammoniak, das von Resten an Ammoniumcarbonat stammt, die dem Zucker anhaften, oder durch Hydrolyse des Glycosylamins freigesetzt wird, mit dem Aktivester zum Carboxamid. Mehrere Ansätze zur Unterdrückung dieser Reaktion wurden geprüft. Dabei zeigte sich, daß ein Zusatz von *N,N*-Diisopropylethylamin (DIEA) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) die Bildung des Nebenproduktes wirksam verhindert. Die unerwünschte Peptidamidierung trat auch bei der verwandten Strategie zur Synthese von *N*-Glycopeptiden von Lansbury et al. auf, die Reste an Ammoniak durch ausgiebiges Gefriertrocknen der 1-Aminozucker entfernten^[17].

Fünf festphasengebundene Peptide aus Tyr(*t*Bu), Gly, Gly, Phe und Leu sowie Glu(OAll)- oder Asp(OAll) wurden hergestellt und mit 18 unterschiedlichen Mono- und Oligosaccharidylaminen kondensiert (Schema 2). Unter den erhaltenen 23 Glycopeptiden sind nach unserer Kenntnis die ersten Beispiele für synthetische Peptidkonjugate mit carboxylierten, mono- oder disulfatierten Kohlenhydraten. Die Produkte wurden durch HPLC gereinigt und durch FAB-MS sowie ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Diese konvergente Synthese von Glycopeptiden ist unter vielen Gesichtspunkten vorteilhaft: So wird ein aufwendiger Schutz der Saccharidkomponenten umgangen, da die Glycosylierung der letzte bindungsknüpfende Schritt der Synthese ist, und in allen Fällen entspricht die Konfiguration am anomeren Zentrum des Glycosylamins auch der im Glycopeptid. Die Ausbeuten an Glycopeptiden waren sowohl mit den einfachen Monosacchariden GlcNAc, GalNAc, ManNAc, Glc, Gal, Fuc und Lyx (→ 6–15) als auch mit den Disacchariden Chitobiose, Lactose, Maltose und Cellobiose (→ 16–19) quantitativ. Eine etwas geringere Ausbeute wurde mit Gal(β1-4)Man (→ 20) erhalten. Ungeladene Oligosaccharide, selbst so komplexe wie das Pentamer Lacto-*N*-fucopentaose II und das Heptamer Maltoheptaose (→ 21–23), gaben die entsprechenden Glycopeptide in Ausbeuten von 50–80 %. Allgemein niedrigere Ausbeuten von 30–50 % traten mit geladenen Sacchariden wie GlcN2,6(SO₃)₂



(→ 25), $\text{Gal}_6\text{SO}_3^-$ (→ 26, 27) und Galacturonsäure (→ 28) auf; davon ausgenommen ist $\text{GlcNAc}_6\text{SO}_3^-$ (→ 24, quantitativ). Die Ausbeuten hingen darüber hinaus nicht davon ab, ob das Peptid in der N- oder C-terminalen oder in der zentralen, auf beiden Seiten glycinflankierten Position glycosyliert worden war. Für die analogen asparagin- und glutaminsäurehaltigen Peptide wurden nahezu gleich hohe Ausbeuten erhalten.

Die intramolekulare Cyclisierung aktiver Asparaginsäuren in Peptiden, die zu Succinimiden oder anschließend zu Isoasparaginsäuren führt, ist eine bekannte Reaktion. Sie ist besonders ausgeprägt, wenn sich der Aktivester am N-Terminus einer Aminosäure mit kurzer Seitenkette, wie Gly und Ala, befindet^[17]. Durch das optimierte (stöchiometrische) Verhältnis zwischen Glycosylamin, DIEA und HOBT wurde in unseren Versuchen die Asparaginsäureimidbildung aus der Asp(OPfp)-Zwischenstufe wirksam unterdrückt^[18]. Eine ähnliche Optimierung wurde auch von Lansbury et al. eingehend beschrieben^[17].

In unserer Untersuchung wurden nicht die Standardbedingungen zur sauren Entschützung von Peptidseitenketten gewählt. Durch unsere etwas mildere Methode wurden übliche Peptidschutzgruppen für Seitenketten entfernt, ohne daß O-glycosidische Bindungen angegriffen werden. Dies galt mit einer Ausnahme: Bei der Synthese des fucosehaltigen Glycopeptids 23 wurden 50% des Produkts defucosyliert.

Die hier beschriebene Methode zur orthogonalen Entschützung und Festphasenaktivierung von Peptiden ist kompatibel mit herkömmlicher Fmoc-/Bu-Schutzgruppentechnik und sollte zur Einführung einer oder mehrerer Saccharidkomponenten in wohldefinierte Positionen eines oder mehrerer Peptide geeignet sein. Bei der Verknüpfung des Zuckers über die Glutamin- statt über die Asparaginsäureseitenkette ist unser Konzept allgemein anwendbar und soll auf die Synthese von Glycopeptidbibliotheken für breit angelegte parallele Wirkstoffsuchen ausgedehnt werden.

Experimentelles

Allgemeines: Fmoc-Glu(OAll)-OH und Fmoc-Asp(OAll)-OH waren von der Firma Proteptide. Die Festphasenpeptidsynthese, basierend auf FastMoc-Chemie, fand im ABI-431A-Automaten auf säurelabilen Polymerträgern statt (SASRIN, 0.96 mmol g⁻¹, oder Fmoc-Leu-SASRIN, 0.6 mmol g⁻¹, Bachem). Festphasen- aliquote wurden in 1% TFA/CH₂Cl₂ gespalten, wie vom Hersteller empfohlen. Analytische HPLC: C18-Umkehrphasen-Säule, linearer Gradient 5–95% Acetonitril in Wasser/TFA, Fließgeschwindigkeit 1 mL min⁻¹. Präparative HPLC: C18-Umkehrphasen-Säule, linearer Gradient 0–50% Acetonitril in Wasser/TFA.

2: 0.2 g (0.12 mmol) Fmoc-E(OAll)Y(tBu)GGFL-SASRIN (0.6 mmol g⁻¹) wurde unter Stickstoff mit 5 mL CHCl₃, 0.66 mL HOAc, 0.32 mL N-Methylmorpholin, 0.4 g (0.32 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 0.4 g (1.53 mmol) PPh₃ desalhydiert. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und die Festphase anschließend mit CHCl₃, DMF und MeOH gewaschen. Der Anteil an Fmoc-E(OH)Y(tBu)GGFL-OH 2 am Produktgemisch betrug >95% (HPLC, Retentionszeit t_R = 27.36 min).

3: Zu 20 mg (12 μmol) Fmoc-E(OH)Y(tBu)GGFL-SASRIN in 0.1 mL wasserfreiem DMF wurden 20 μL Pyridin und 40 μL (0.23 mmol) Pentafluorphenyltrifluoracetat (Aldrich) gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und die Festphase anschließend mit DMF und CH₂Cl₂ gewaschen. Der Anteil an Fmoc-E(OPfp)Y(tBu)GGFL-OH 3 am Produktgemisch betrug >95% (HPLC, t_R = 31.53 min); FAB-MS: 1129.3 [(M + H)⁺].

4: 20 mg (12 μmol) Fmoc-E(OPfp)Y(tBu)GGFL-SASRIN in 0.66 mL wasserfreiem DMSO wurden mit 8 mg (45 μmol) Galactosylamin (Sigma), 4 μL DIEA (Aldrich) und 8 mg (59 μmol) HOBT (Advanced Chemtech) gemischt. Die Suspension wurde 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt und die Festphase anschließend mit DMSO und CH₂Cl₂ gewaschen. Der Anteil an Fmoc-Q(Gal)Y(tBu)GGFL-OH 4 am Produktgemisch betrug 95% (HPLC, t_R = 24.36 min); FAB-MS: 1168.5 [(M + Na)⁺].

5: 20 mg (12 μmol) Fmoc-Q(Gal)Y(tBu)GGFL-SASRIN wurden 15 min bei Raumtemperatur mit 0.4 mL Piperidin/DMF (1/5) geschüttelt. Nach Filtration wurden diese Schritte wiederholt und die Festphase mit DMF sowie CH₂Cl₂ gewaschen. Der Polymerträger wurde dann 15 min mit 1 mL 50% TFA/CH₂Cl₂ geschüttelt. Nach Filtration und Wiederholung dieses Schritts wurde der Träger ausgiebig mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden in Vakuum eingeengt, das Produkt wurde mit Ethylether gefällt und durch Zentrifugation

isoliert. Nach Lösen in Acetonitril/Wasser und Gefriertrocknung konnte die Rohsubstanz als weißer, wattenförmiger Feststoff (6.4 mg, 8 μmol, 66%) erhalten werden. Der Anteil an H-Q(Gal)YGGFL-OH 5 am Produktgemisch betrug 95% (HPLC, t_R = 15.52 min). Reinigung durch präparative HPLC. Die aufgefangenen und lyophilisierten Fraktionen lieferten 5.6 mg 5 (7.0 μmol, 58%). FAB-MS (berechnet/gefunden): 845/868.7 [(M + Na)⁺]; FAB-MS (hochauflösend, berechnet/gefunden): 868.3705/868.3708. Die β-Konfiguration der Gal-Gln-Bindung wurde ¹H-NMR-spektroskopisch (400 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C, TMS) bestätigt: δ = 4.682 (d, J = 9.0 Hz, Gal-H1).

Diagnostische analytische Daten repräsentativer Glycopeptide:

6: H-YGGFLN(GlcNAc)-OH, FAB-MS (berechnet/gefunden): 872/895.7 [(M + Na)⁺]; FAB-MS (hochauflösend, berechnet/gefunden): 895.3814/895.3822; ¹H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C, TMS): δ = 0.808 (d, J = 6.12 Hz, 3H; Leu-Me), 0.861 (d, J = 6.12 Hz, 3H; Leu-Me), 1.480 (m, 2H; Leu-βHs), 1.540 (m, 1H; Leu-γH), 1.774 (s, 3H; Ac), 4.787 (t, 1H, J = 9.38 Hz, GlcNAc-H1), 6.669 (d, J = 8.48 Hz, 2H; Tyr-H3, -H5), 7.006 (d, J = 8.48 Hz, 2H; Tyr-H2, -H6), 7.241 (d, J = 4.37 Hz, 5H; Phe), 8.261 (d, J = 8.88 Hz, 1H; Asn-βNH), 9.278 (s, 1H; Tyr-OH).

12: H-N(Gal)YGGFL-OH, FAB-MS (berechnet/gefunden): 831/854.7 [(M + Na)⁺]; FAB-MS (hochauflösend, berechnet/gefunden): 854.3548/854.3548; ¹H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C, TMS): δ = 0.836 (d, J = 6.40 Hz, 3H; Leu-Me), 0.892 (d, J = 6.48, 3H; Leu-Me), 1.530 (m, 2H; Leu-βHs), 1.608 (m, 1H; Leu-γH), 4.031 (m, 1H; Asn-εH), 4.689 (t, J = 8.84 Hz, 1H; Gal-H1), 6.641 (d, J = 8.52 Hz, 2H; Tyr-H3, -H5), 7.045 (d, J = 8.52 Hz, 2H; Tyr-H2, -H6), 7.243 (d, J = 4.68 Hz, 5H; Phe), 7.944 (t, J = 5.52 Hz, 1H; Gly-NH), 8.346 (t, J = 5.83 Hz, 1H; Gly-NH), 8.810 (d, J = 8.76 Hz, 1H; Asn-βNH), 9.205 (s, 1H; Tyr-OH). – 12 wurde NOE-NMR-spektroskopisch untersucht, um die Frage nach Succinimidbildung und nachfolgender Transpeptidierung während der Aktivierung und Kondensation der Peptidseitenkette zu klären. Dazu wurden die isomeren Referenzglycopeptide H-N(Gal)YGGFL-OH und H-D(YGGFL-OH)-NH-Galβ aus den glycosylierten Aminosäuren Fmoc-N(Gal)-OH bzw. Fmoc-D(OH)-NH-Galβ hergestellt, wobei eine Succinimidbildung ausgeschlossen ist. Einstrahlen bei der Resonanzfrequenz des Amidprotons der Peptidbrücke zum Zuckerbaustein führte zu einem deutlichen NOE-Effekt am α -Proton des Isoasparagin-Isomers. Dieser NOE-Effekt trat weder beim Asparagin-Referenzisomer noch beim festphasensynthetisierten Glycopeptid 12 auf. Der Befund ist ein Hinweis darauf, daß während der konvergenten Synthese von 12 keine Transpeptidierung stattfindet. Details der NOE-Studie werden an anderer Stelle veröffentlicht.

16: H-Q(GlcNAc(β1-4)GlcNAcβ)-YGGFL-OH, FAB-MS (berechnet/gefunden): 1089/1090.6 [(M + H)⁺]; FAB-MS (hochauflösend, berechnet/gefunden): 1090.4945/1090.4953; ¹H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C, TMS): δ = 0.841 (d, J = 6.52 Hz, 3H; Leu-Me), 0.887 (d, J = 6.52 Hz, 3H; Leu-Me), 1.525 (m, 2H; Leu-βHs), 1.620 (m, 1H; Leu-γH), 1.771 (s, 3H; Ac), 1.809 (s, 3H; Ac), 2.156 (t, J = 7.80 Hz, 2H; Gln-γHs), 4.350 (d, J = 8.48 Hz, 1H; GlcNAc-H1'), 4.807 (t, J = 9.20 Hz, 1H; GlcNAc-H1), 6.627 (d, J = 8.44 Hz, 2H; Tyr-H3, -H5), 7.028 (d, J = 8.44 Hz, 2H; Tyr-H2, -H6), 7.242 (d, J = 4.36 Hz, 5H; Phe), 7.984 (t, J = 5.56 Hz, 1H; Gly-NH), 8.117 (t, J = 7.68 Hz, 1H; Gly-NH), 8.639 (d, J = 7.76 Hz, 1H; Gln-βNH), 9.203 (s, 1H; Tyr-OH).

Chromatographische Daten (HPLC-Retentionszeit t_R und photometrisch (Absorption bei 220 nm, A_{220}) bestimmter Anteil) sowie Ausbeuten nach präparativer HPLC einiger repräsentativer Glycopeptide (basiert auf 20 mg Festphase mit einer Beladung nach Angaben des Herstellers). – 8: 15.48 min, 99%, 7.3 mg (8.2 μmol, 69%); 10: 14.75 min, 91%, 7.0 mg (7.9 μmol, 41%); 11: 14.65 min, 99%, 6.5 mg (7.7 μmol, 41%); 19: 15.21 min, 92%, 7.0 mg (7.0 μmol, 58%); 20: 14.48 min, 76%, 6.4 mg (6.4 μmol, 33%); 22: 13.81 min, 89%, 11.7 mg (6.4 μmol, 34%); 26: 16.95 min, 51%, 3.3 mg (3.6 μmol, 30%).

Eingegangen am 28. Februar,
veränderte Fassung am 7. Juli 1994 [Z6717]

Stichworte: Festphasensynthese · Glycopeptide · Peptide

- [1] Übersicht über derzeitige Ansätze zur Wirkstoffsuche auf dem Kohlenhydratgebiet: J. Alper, *Bio/Technology* **1993**, *11*, 1093.
- [2] Übersicht zur Glycopeptidsynthese: H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294–308.
- [3] M. Hollósi, E. Kollát, I. Laczkó, K. F. Medzihradzky, J. Thurin, L. Otvös, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1531–1534.
- [4] A. L. Handlon, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3796–3797.
- [5] W. T. Shier, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 2078–2082.
- [6] S. T. Anisfeld, P. T. Lansbury, Jr., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5560–5561.
- [7] S. T. Cohen-Anisfeld, P. T. Lansbury, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10531–10537.
- [8] a) G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367–383; b) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1251; E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *ibid.* **1994**, *37*, 1385–1401.
- [9] L. M. Likhoshsterstov, O. S. Novikova, V. A. Derevitskaja, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1986**, *146*, C1–C5.

- [10] Die Aminierung und die nachfolgende Amidierung von 50 Mono- und Oligosacchariden wird an anderer Stelle beschrieben; D. Vetter, M. A. Gallop, unveröffentlicht.
- [11] a) D. Tumely, D. Vetter, V. Antonenko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1067–1068; b) Die selektive Desallylierung von Peptidseitenketten wurde eingeführt von H. Kunz, H. Waldmann, C. Unverzagt, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1985**, *26*, 493–497.
- [12] Die [Leu]Enkephalin-Sequenz YGGFL wurde gewählt, da die Glycosylierung eines verwandten Peptids dessen biologische Aktivität an Opiatrezeptoren erhöhte: R. E. Rodriguez, F. D. Rodriguez, M. P. Sacristán, J. L. Torres, G. Valencia, J. M. Garcia Antón, *Neurosci. Lett.* **1989**, *101*, 89–94.
- [13] O-verknüpfte Glycopeptide wurden bereits auf SASRIN-Trägern synthetisiert: B. Lüning, T. Norberg, J. Tejbrant, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1267–1268.
- [14] a) F. Albericio, G. Barany, G. B. Fields, D. Hudson, S. A. Kates, M. H. Lytle, N. A. Solé in *Peptides 1992* (Hrsg.: C. H. Schneider, A. N. Eberle), ESCOM Science Publishers B. V., Amsterdam, **1993**, S. 191–193. b) Die chemoselektive Abspaltung der Allylschutzgruppe in Gegenwart der Fmoc-Gruppe wurde bereits beschrieben: S. Rio, J. M. Beau, J. C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **1991**, *219*, 71–90; c) M. Ciommer, H. Kunz, *Synlett* **1991**, *8*, 593–595.
- [15] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 49–50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 71–72.
- [16] M. Green, J. Berman, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5851–5852.
- [17] M. Bodansky, J. Z. Kwei, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1978**, *12*, 69–74.
- [18] Der Aufbau der Sequenz Fmoc-Y(tBu)GD(OAll)GFL-SASRIN gelang nicht, da das N-terminale Tyrosin nicht eingeführt werden konnte. Stattdessen wurde nach Abspalten vom Träger ein verkürztes Produkt isoliert (70% nach HPLC, $m/z = 489$), das wahrscheinlich durch Lactamisierung von H-GD(OAll)GFL-SASRIN gebildet wird.

Na₂Ti₃Cl₈: von isolierten Ti²⁺-Ionen zu [Ti₃]⁶⁺-Clustern**

Dirk J. Hinz, Gerd Meyer*, Thorsten Dedecke und Werner Urland*

Neben den binären Chloriden NaCl, TiCl₂, TiCl₃ und TiCl₄ sowie dem gemischtvalenten Ti₇Cl₁₆^[11] sind für das Dreistoffsystem Na/Ti/Cl noch die ternären Verbindungen NaTiCl₃, NaTiCl₄ und Na₂TiCl₆ angegeben worden^[22], deren Existenz allerdings nicht durch Strukturanalysen belegt ist. Zu dem „Stoffinhalt“ des Systems Na/Ti/Cl gehören jedoch zweifelsfrei die ternären Chloride Na₂TiCl₄^[3, 4], Na₂Ti₃Cl₈ und Na₃TiCl₆^[5], die auf den pseudobinären Schnitten NaCl/TiCl₂ bzw. NaCl/TiCl₃ liegen, sowie das gemischtvalente Na₅Ti₃Cl₁₂^[5].

Von den neu aufgefundenen ternären Chloriden des Titans mit Natrium hat Na₂Ti₃Cl₈ überraschende Eigenschaften. Dies läßt sich bereits aus der „Nähe“ der Formel zu Ti₇Cl₁₆ = Ti_{0,5}Ti₃Cl₈ und Nb₃Cl₈^[6] vermuten. Diese enthalten (miteinander verknüpfte) [M₃(μ₁-Cl)₉(μ₂-Cl)₃(μ₃-Cl)-Baueinheiten, innerhalb derer die Metallatome über kovalente Einfachbindungen verknüpft sind; die Abstände im [Ti₃]-Cluster in Ti₇Cl₁₆^[11] betragen 295 pm.

Ersetzt man in Ti_{0,5}Ti₃Cl₈ Titan der Oxidationsstufe IV durch Na⁺, so gelangt man zu Na₂Ti₃Cl₈. In der bei Raumtemperatur bestimmten Kristallstruktur^[7] liegen ebene Schichten aus Titanatomen (besser: Ti²⁺-Ionen) nach Art einer ausgedünnten dichtensten Kugelpackung mit jeweils vier äquidistanten Nachbarn

($d = 372$ pm) vor (Abb. 1, oben). Es besteht Isotypie mit Na₂Mn₃Cl₈^[8]. Dichtest gepackte Schichten von Chlorid-Ionen sind wie in 3R-MoS₂ gemäß AABCC gestapelt; drei Viertel aller Oktaederlücken sind geordnet mit Mn²⁺/Ti²⁺, ein Viertel aller trigonal-prismatischen Lücken ebenfalls geordnet mit Na⁺ besetzt.

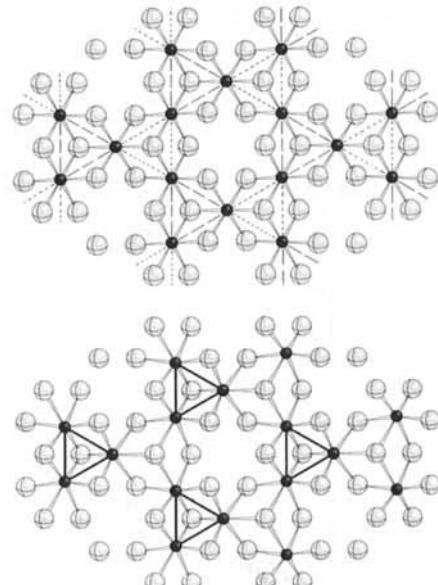


Abb. 1. Cl-Ti-Cl-Schichtpaket in der Raumtemperatur- (oben) und Tieftemperaturform (unten) von Na₂Ti₃Cl₈. Die Phasenumwandlung kann als Peierls-Verzerrung entlang dreier Richtungen innerhalb der Titan-Ebene aufgefaßt werden.

Messungen der magnetischen Suszeptibilität wurden mit einem SQUID-Magnetometer (Quantum Design, MPMS5) bei 2–300 K bei einer Feldstärke von $H = 1000$ Oe vorgenommen. Zur Berücksichtigung der diamagnetischen Korrektur von Na₂TiCl₄ und Na₂Ti₃Cl₈ wurden von Selwood^[9] tabellierte Inkrementwerte zugrunde gelegt. Die Messungen ergaben beim Abkühlen eine drastische Abnahme des magnetischen Moments bei etwa 200 K (vgl. Abb. 2). Auch röntgenographische Untersuchungen an Pulverproben ober- und unterhalb dieser „kritischen“ Temperatur wiesen auf starke Veränderungen hin, wie ein Vergleich der Gitterkonstanten (hexagonale Aufstellung) belegen möge: 293 K: $a = 743.32(8)$, $c = 1972.1(5)$ pm; 100 K: $a = 697.9(1)$, $c = 2027.1(6)$ pm. Aufgrund der Schrumpfung der a -Achse (und der einhergehenden Dilatation der c -Achse) konnte vermutet werden, daß in den Ebenen aus Titanatomen parallel (001) ein Übergang von isolierten Ti²⁺-Ionen (d²-Konfiguration) zu [Ti₃]⁶⁺-Clustern stattgefunden haben muß. Die magnetischen Momente bei 300 K ($\mu = 2.55 \mu_B$) und 150 K ($\mu = 1.49 \mu_B$) entsprechen gut jenen, die man bei Na₂TiCl₄ (300 K; $\mu = 2.56 \mu_B$; isolierte Ti²⁺-Ionen) bzw. Ti₇Cl₁₆ (150 K; $\mu = 1.25 \mu_B$; [Ti₃]-Cluster) beobachtet.

Den Beweis für die Triebkraft des hier beobachteten Phasenüberganges liefert eine Einkristall-Strukturbestimmung bei 183 K^[7]. Hierzu wurde derselbe Kristall wie für die Strukturbestimmung bei Raumtemperatur benutzt; erstaunlicherweise wurde er durch die erheblichen mechanischen Beanspruchungen, wie sie die oben aufgeführten Änderungen der Gitterkonstanten mit sich bringen, nicht zerstört. Dies hängt wohl damit zusammen, daß die Phasenumwandlung, beginnt sie erst einmal an einer Stelle, durch den gesamten Kristall forschreiten kann. Die lokalen Änderungen bei der Umwandlung sind in Abbil-

[*] Prof. Dr. G. Meyer, Prof. Dr. W. Urland, Dr. D. J. Hinz, Dipl.-Chem. T. Dedecke
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Callinstraße 9, D-30167 Hannover
Telefax: Int. + 511/762-3006

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