

- [3] a) L. Que, Jr. in *Bioinorganic Catalysis* (Hrsg.: J. Reedijk), Marcel Dekker, New York, 1993, S. 347–393; b) A. L. Feig, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* 1994, 94, 759–805.
- [4] Verwendete Abkürzungen: bpy = 2,2'-Bipyridin; tpa = Tris(2-pyridylmethyl)amin; TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid; CHP = Cumolhydroperoxid.
- [5] S. Ménage, M. Fontecave, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., *Angew. Chem.* 1995, 107, 198–199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 203–205.
- [6] Röntgentaugliche Kristalle von **3** wurden aus CH₃CN/Et₂O erhalten. Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 12.562(4)$, $b = 19.349(9)$, $c = 22.14(1)$ Å, $\beta = 103.76(3)^\circ$, $V = 5226(7)$ Å³, $Z = 4$. Mit 5311 beobachteten, unabhängigen Reflexen, $I > 2.0\sigma(I)$, die bei 172 K mit MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71069$ Å) bis zu $2\theta_{\max} = 56^\circ$ auf einem Enraf-Nonius-CAD-4-Röntgendiffraktometer aufgenommen wurden, wurde die Struktur mit Direkten Methoden gelöst und zu $R = 0.077$, $R_w = 0.070$ verfeinert. Einzelheiten der Strukturuntersuchung werden in Kürze veröffentlicht werden.
- [7] Die Katalysezyklen wurden für ein Katalysator:TBHP:Substrat-Verhältnis von 1:50:200 und eine Reaktionszeit von 5 min in CH₃CN unter Argon bei Raumtemperatur bestimmt.
- [8] Hergestellt aus [D₆]tBuMgCl nach C. Walling, S. A. Buckler, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 6032–6038.
- [9] Zuordnung der Pyridyl-Protonensignale von **3**: $\delta = 32$ (α -H), 19 (β -H), 6 (γ -H).
- [10] J. T. Groves, *J. Chem. Educ.* 1985, 62, 928–931.
- [11] a) R. J. Guajardo, S. E. Hudson, S. J. Brown, P. K. Mascharak, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7971–7977; b) A. Sauer-Masarwa, N. Herron, C. M. Fendrick, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* 1993, 32, 1086–1089.
- [12] Zum Vergleich: Das Raman-Spektrum der Fe-OO-Cumyl-Zwischenstufe zeigt Banden bei 454, 554, 574, 696, 728 und 792 cm⁻¹.
- [13] a) G. Tian, J. A. Berry, J. P. Klinman, *Biochemistry* 1994, 33, 226–234; b) J. S. Valentine, W. Nam, R. Y. Ho in *The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation* (Hrsg.: D. H. R. Barton, A. E. Martell, D. T. Sawyer), Plenum, New York, 1993, S. 183–198; c) W. Nam, R. Y. Ho, J. S. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7052–7054; d) J. W. Sam, X.-J. Tang, J. Peisach, *ibid.* 1994, 116, 5250–5256; e) O. M. Reinaud, K. H. Theopold, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 6979–6980; f) S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *ibid.* 1994, 116, 9785–9786.

Stereoselektive Synthese von Retro-Isomeren des *N*-Glucoasparagins**

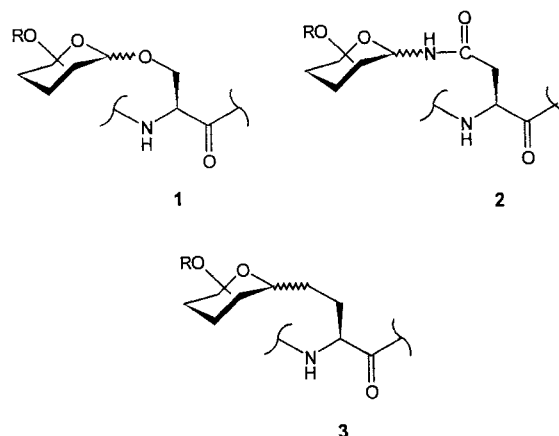
Oliver Frey, Matthias Hoffmann und Horst Kessler*

Professor Richard R. Schmidt zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Vergrößerung der Strukturvielfalt bei Peptiden ist zum Auffinden neuer Leitstrukturen für das Wirkstoffdesign wichtig. Zu diesem Zweck werden zunehmend Kohlenhydratreste in Peptide eingebaut, da sie die biologische Aktivität modulieren, die Bioverfügbarkeit erhöhen oder das Löslichkeitsverhalten der Verbindungen verbessern können^[1]. Werden die Zucker entsprechend der natürlichen Verknüpfung O-glycosidisch an einen Serinrest (**1**) oder N-glycosidisch an den Amidstickstoff von Asparagin (**2**) gebunden, so erhält man Glycopeptide, deren glycosidische Bindungen labil gegenüber Basen^[2], Säuren^[3] oder Enzymen^[4] sind. Eine stabilere Verbindung zwischen Kohlenhydrateinheit und Peptidrückgrat resultiert durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung (C-Glycosid **3**). Bisher sind jedoch nur wenige Beispiele für C-glycosylierte Aminosäuren bekannt, bei denen entweder das O- bzw. N-Atom isoster durch eine Methyleninheit ersetzt^[5] oder der Sauerstoff entfernt wurde^[6].

* Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. O. Frey, Dipl.-Chem. M. Hoffmann
Institut für Organische Chemie und Biochemie der
Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
Telefax: Int. + 89/3209-3210
E-mail: kessler@joshua.org.chemie.tu-muenchen.de

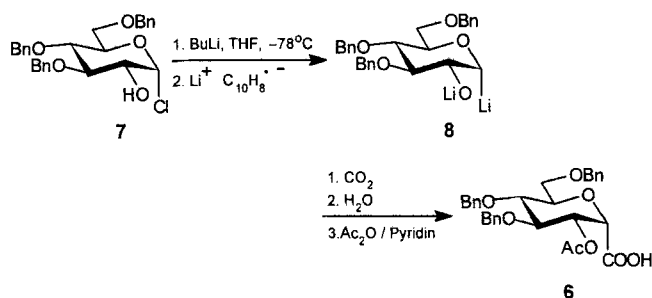
** Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.



Wir berichten nun über einen einfachen und stereoselektiven Zugang zu den Heptonamiden **4** und **5**, bei denen die Amidgruppe zwischen Zucker und Aminosäure gegenüber den natürlichen N-Glycosiden invertiert ist (Retroamid) und somit die Pyranose C-glycosidisch an die Aminosäure gebunden ist. Zwar sind in der Literatur einige Beispiele für Heptonamide bekannt^[7], jedoch besteht bei keinem die Retroamidbindung zwischen dem Kohlenhydratrest und einer Aminosäure.

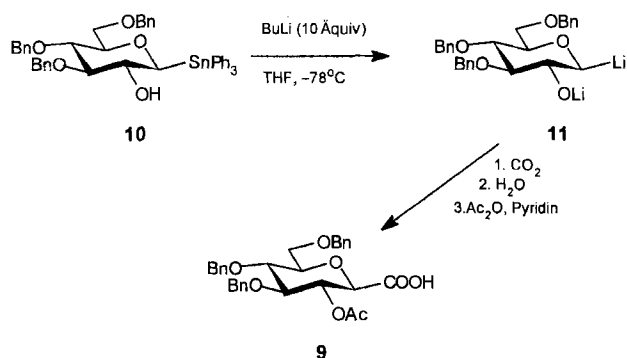
Zur Synthese der Zielverbindungen **4** und **5** mußten die entsprechenden von Glucose abgeleiteten Zuckersäuren und ein Aminosäurederivat mit β -ständiger Aminofunktion gewonnen werden, um diese dann zu koppeln. Hierbei ist besonders die α -konfigurierte Säure von Interesse, da bisher nur in einem Fall von einer α -Heptonsäure berichtet wurde^[7b], während die β -konfigurierten Säuren schon länger bekannt sind^[8].

Die Synthese der benötigten α -Heptonsäure **6** wurde mit einem von uns beschriebenen Verfahren durchgeführt^[9]: Das Chlorhydrin **7** wurde mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit Hilfe von Naphthalinlithium in das Dianion **8** überführt. Dieses wurde mit Kohlendioxid abgefangen. Die Säure wurde Flash-chromatographisch gereinigt und zu **6** acetyliert, um Nebenreaktionen im Kupplungsschritt zum Amid zu vermeiden. Die α -Heptonsäure **6** konnte auf diese Weise ausgehend von **7** in 57% Gesamtausbeute erhalten werden.



Die β -Heptonsäure **9** wurde wieder in Analogie zu einem von uns entwickelten Verfahren zur stereoselektiven Synthese von β -C-Glycosiden^[9b, 10] hergestellt: Die Triphenylzinnverbindung **10**^[9] wurde mit *n*-Butyllithium im Überschuß deprotoniert und zu **11** transmetalliert. Das resultierende Dianion wurde wieder mit Kohlendioxid abgefangen. Die Säure wurde wie für **6** beschrieben gereinigt und acetyliert. Die β -Heptonsäure **9** konnte so bezogen auf **10** in 82% Gesamtausbeute isoliert werden.

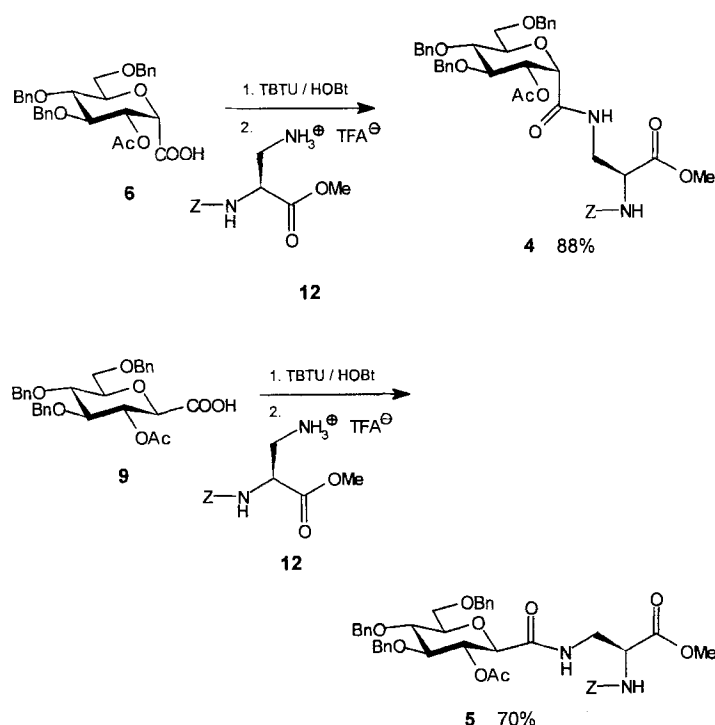
Das zur Kupplung mit den Zuckersäuren **6** und **9** benötigte β -Aminoalaninderivat **12** wurde gemäß einer Vorschrift von



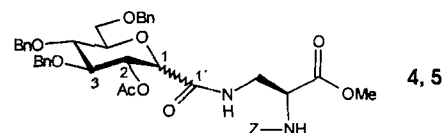
Ranganathan et al., ausgehend von Z-geschütztem Asparaginmethylester mit Hilfe von Iodbis(trifluoroacetoxy)benzol, synthetisiert^[11]. Der Aminosäurebaustein **12** wurde als Trifluoroacetat erhalten und ohne Reinigung für die weiteren Reaktionen verwendet.

Die Kupplung der Säure- mit der Aminkomponente wurde zuerst in Anlehnung an Arbeiten von Bemiller et al.^[12] durch Synthese eines gemischten Anhydrids der Zuckersäure und anschließende Umsetzung mit dem Amin **12** durchgeführt. Im Falle der α -Heptonsäure **6** konnte nach chromatographischer Reinigung das Kupplungsprodukt **4** in 82% Ausbeute erhalten werden. Die β -Heptonsäure **9** ließ sich mit dieser Methode jedoch nur in 55% Ausbeute zu **5** umsetzen.

Wurden für die Kupplung die klassischen Peptidkupplungsreagentien *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU)^[13] und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) unter Zusatz von zwei Äquivalenten Diisopropylethylamin (DIPEA) in *N*-Methylpyrrolidon (NMP) als Lösungsmittel eingesetzt, so konnte **4** in 88% und **5** in 70% Ausbeute isoliert werden.



Die α - bzw. β -Konfiguration an den anomeren Zentren der Pyranosen wurde aus den H-1,H-2-Kopplungskonstanten abgeleitet: Sie betragen bei Verbindung **4** 3.2 Hz und bei **5** 9.2 Hz (Tabelle 1).



Schema 1. Numerierung von **4** und **5** in Analogie zu der des Edukts **7** (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. Ausgewählte ¹H- und ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen (δ -Werte) und Kopplungskonstanten (J [Hz]) sowie R_f -Werte und Ergebnisse der massenspektrometrischen Untersuchung von **4** und **5** [a, b].

Verb.	H-1	H-2	C-1	C-2	³ J (H-1,H-2) [Hz]	R_f [c]	m/z [d]
4	4.49	5.36	70.9	68.5	3.2	0.22	777
5	3.72	4.98	76.7	72.2	9.2	0.12	777

[a] NMR-Spektren in CDCl₃ bei 300 K, interner Standard TMS. ¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz. [b] Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Atome wie im Eduktzucker **7** numeriert (siehe Schema 1). [c] Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäure-ethyl-ester = 1/1. [d] FAB-MS in Nitrobenzylalkoholmatrix ($M + Na$)⁺.

Somit stehen zwei neue, unnatürlich glycosylierte Aminosäurebausteine zur Verfügung, die in guten Ausbeuten bezogen auf **7** bzw. **10** herstellbar sind. Zudem konnte die Z-Schutzgruppe von **4** und **5** selektiv mit H₂/Pd abgespalten werden, ohne daß dabei die Benzyletherschutzgruppen des Zuckers entfernt werden.

Eingegangen am 5. Mai 1995,
veränderte Fassung am 16. Juni 1995 [Z 7960]

Stichworte: C-Glycoside · Glycosylaminosäuren · Heptonamide

- [1] a) J. F. Fisher, A. W. Harrison, G. L. Bundy, K. F. Wilkinson, B. D. Rush, M. J. Ruwart, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3140–3143; b) J. Kihlberg, J. Ahman, B. Walse, T. Drakenberg, A. Nilsson, C. Söderberg-Ahlm, B. Bengtsson, H. Olsson, *ibid.* **1995**, *38*, 161–169.
- [2] K. Wakabayashi, W. Pigman, *Carbohydr. Res.* **1974**, *35*, 3–14.
- [3] a) F. K. Hartley, F. R. Jerons, *Biochem. J.* **1962**, *84*, 134–139; b) A. Gottschalk, W. H. Murphy, *Biochim. Biophys. Acta* **1961**, *46*, 81–90.
- [4] A. Gottschalk, *Glycoproteins: Their Composition, Structure and Function*, Elsevier, New York, **1972**, S. 361–364.
- [5] a) M. K. Gurjar, A. S. Mainkar, M. Syamala, *Tetrahedron* **1993**, *4*, 2343–2346; b) C. R. Bertozzi, P. D. Hoeprich, M. D. Bednarski, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6092–6094; c) L. Petrus, J. N. Bemiller, *Carbohydr. Res.* **1992**, *230*, 197–200.
- [6] H. Kessler, V. Wittmann, M. Köck, M. Kottenhahn, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 874–877; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 902–904.
- [7] a) G. Cruciani, K. A. Watson, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2589–2601; b) K. A. Watson, E. P. Mitchell, L. N. Johnson, C. J. Bichard, M. G. Orchart, G. W. J. Fleet, N. G. Oikonomakos, D. P. Leonidas, J. Son, *Biochemistry* **1994**, *33*, 5745–5758; c) J. N. Bemiller, R. J. Gilson, R. W. Myers, M. M. Santoro, M. P. Yadav, *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 93–100.
- [8] a) E. F. Fuchs, J. Lehmann, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2254–2260; b) H. Fritz, J. Lehmann, P. Schlesselmann, *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 71–92.
- [9] a) V. Wittmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1138–1140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1091–1093; b) M. Hoffmann, H. Kessler, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6067–6070.
- [10] O. Frey, M. Hoffmann, V. Wittmann, H. Kessler, P. Uhlmann, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2060–2069.
- [11] S. Ranganathan, D. Ranganathan, W. P. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3111–3114.
- [12] J. N. Bemiller, M. P. Yadav, V. N. Kalabokis, R. W. Myers, *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 111–126.
- [13] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927–1930.