

Wie die hier beschriebenen Experimente zeigen, sind Isobenzole keineswegs exotische Reaktionszwischenstufen, sondern auf unterschiedlichen Wegen leicht zugänglich. Es ist nicht ausgeschlossen, daß derartige Benzolisomere auch bei der Bildung kondensierter Arene durch Hochtemperaturpyrolyse von Alkinen durchlaufen werden. Das sollte insbesondere dann gelten, wenn die bei Temperaturen  $> 800^\circ\text{C}$  dominierenden Ringschlußreaktionen von 1,3-Hexadien-5-inen durch 1,6-C,H-Insertion von Alkenylidencarbon-Zwischenstufen<sup>[11]</sup> wegen fehlender konformativer Voraussetzungen benachteiligt sind; dies ist für das aus **9a** durch 1,2-Phenylwanderung entstehende Carben wahrscheinlich.<sup>[12]</sup> Auch nach Dimeren des Typs **13** sollte bei der Pyrolyse von aromatischen Kohlenwasserstoffen mit 1,3-Hexadien-5-in-Substruktur<sup>[14]</sup> in Zukunft gezielt gesucht werden.

### Experimentelles

Synthese von **9a–d**: Die Verbindungen **9a** und **9c** wurden durch Reaktion von 9-Trimethylsilylfluoren-9-ylolithium und 1,3-Diphenylpropinon bzw. 1,5-Diphenyl-1,4-pentadiin-3-on<sup>[10]</sup> in Diethylether bei  $-40^\circ\text{C}$  hergestellt (Ausbeute 69 bzw. 57%). **9b** wurde aus Fluoren-9-ylidetriphenylphosphan und 3-Phenylpropinal in Trichlormethan erhalten (Ausbeute 70%) und **9d** aus Cyclopenta[def]phenanthrenyllithium und 1,5-Diphenyl-1,4-pentadiin-3-on<sup>[10]</sup> in Tetrahydrofuran (Ausbeute 75%).

**9a**: Schmp.  $118^\circ\text{C}$  ( $116^\circ\text{C}$ )<sup>[13]</sup>;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.87$  (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.49 (m, 3H), 7.36 (m, 6H), 7.22 (m, 1H), 6.86 (dt, 1H), 6.46 (d, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.7$ , 140.4, 140.1, 138.2, 137.5, 131.7, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 127.4, 126.6, 125.5, 124.9, 122.5, 122.2, 119.4, 102.4, 92.2; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3056$  (w), 3030 (w), 2180 (w), 1567 (w), 1488 (w), 1442 (s), 782 (s), 757 (s), 728 (s), 694 (s),  $687\text{ cm}^{-1}$  (s).

**9b**: Schmp.  $91\text{--}92^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.58$  (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.37 (m, 6H), 7.25 (dt, 1H), 6.76 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.2$ , 140.7, 139.4, 138.2, 136.9, 131.6, 129.3, 129.1, 128.8, 128.6, 127.4, 127.2, 124.9, 123.3, 120.3, 119.8, 119.7, 103.7, 100.9, 88.7; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3049$  (w), 2923 (w), 2183 (w), 1619 (w), 1440 (m), 840 (s), 728 (s),  $688\text{ cm}^{-1}$  (s).

**9c**: Schmp.  $137^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.70$  (d, 2H), 7.65 (m, 6H), 7.41 (dd, 6H), 7.36 (dt, 2H), 7.30 (dt, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 145.2$ , 140.3, 137.5, 131.8, 129.5, 129.1, 128.6, 127.5, 125.5, 122.9, 119.6, 101.3, 97.9, 88.9; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3052$  (w), 3029 (w), 2186 (w), 1448 (m), 1442 (s), 779 (w), 752 (s), 720 (s),  $683\text{ cm}^{-1}$  (s).

**9d**: Schmp.  $210^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.52$  (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.73 (m, 4H), 7.64 (t, 2H), 7.45 (m, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 146.7$ , 136.4, 135.8, 131.9, 129.6, 128.6, 128.0, 127.4, 125.8, 125.1, 123.2, 122.8, 103.9, 97.3, 88.4; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3036$  (w), 2186 (w), 1489 (s), 1441 (s), 822 (s), 755 (s),  $689\text{ cm}^{-1}$  (s).

Eingegangen am 14. November 1996 [Z9771]

**Stichworte:** Arene · Cycloaromatisierungen · Isomerisierungen

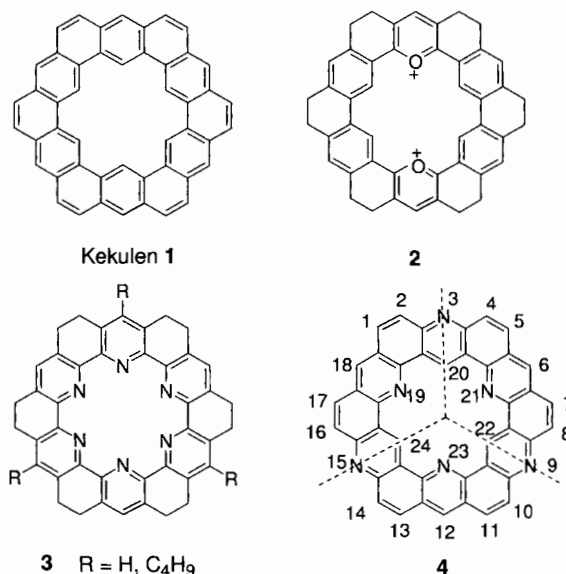
- [1] H. Hopf, H. Musso, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 704, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 680.
- [2] a) L. T. Scott, M. M. Hashemi, D. T. Meyer, H. B. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7082; b) G. Zimmermann, U. Nüchter, S. Hagen, M. Nüchter, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4747; c) P. W. Rabideau, A. H. Abdourazak, H. E. Folsom, Z. Marcinow, A. Sygula, R. Sygula, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7891.
- [3] W. R. Roth, H. Hopf, C. Horn, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1765.
- [4] M. Christl, M. Braun, G. Müller, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 471; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 473.
- [5] a) U. Nüchter, Dissertation, Universität Leipzig, **1996**; b) V. Francke, Diplomarbeit, Technische Universität Braunschweig, **1995**; c) M. Nüchter, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [6] Kristallstrukturdaten von **13a**·2C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>: C<sub>60</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>4</sub>, monoklin,  $P2_1/c$ ,  $a = 1281.2(2)$ ,  $b = 1937.3(3)$ ,  $c = 1893.4(3)$  pm,  $\beta = 100.674(14)^\circ$ ,  $V = 4.6181\text{ nm}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu = 0.3\text{ mm}^{-1}$ ,  $T = -100^\circ\text{C}$ . Blaßgelbe Tafel,  $0.8 \times 0.4 \times 0.12\text{ mm}^3$ , Siemens-P4-Diffraktometer, 9875 Intensitäten ( $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ), davon 8000 unabhängig ( $R_{\text{int}} = 0.059$ ). Strukturlösung mit Direkten Methoden; Strukturverfeinerung anisotrop gegen  $F^2$  (Programm SHELXL-93, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen); H-Atome mit Riding-Modell;  $wR(F^2) = 0.250$ , mit konventionellem  $R(F) = 0.082$ , 577 Parameter, 765 Restraints; max.  $\Delta\rho = 1361\text{ en}^{-3}$ . Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-174“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk).

- [7] S. H. Tucker, M. Whalley, *J. Chem. Soc.* **1949**, 50; siehe auch J. Curtze, R. Dach, K. H. Duchardt, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2197.
- [8] Übersicht über Allen-Dimerisierungen: H. Hopf in *The Chemistry of the Allenes* (Hrsg.: S. R. Landor), Academic Press, London, **1982**, S. 525; siehe auch H. Hopf, O. Kretschmer, L. Ernst, L. Witte, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 875.
- [9] H. Hopf, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 703; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 732; siehe auch *Nachr. Chem. Tech.* **1975**, *23*, 253.
- [10] H. Hauptmann, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1293, zit. Lit.
- [11] a) J. Hofmann, G. Zimmermann, unveröffentlichte Ergebnisse; b) K. Schulz, unveröffentlichte Ergebnisse; c) A. Altmann, Diplomarbeit, Universität Leipzig, **1995**.
- [12] S. Hagen, G. Zimmermann, H. Berger, H. Hopf, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] T. K. Dougherty, K. S. Y. Lau, F. L. Hedberg, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5273–5280.
- [14] Eine solche Situation liegt beispielsweise bei 7,10-Diethinylfluoranthren vor, das sich unter den Bedingungen der Blitzvakuumpyrolyse zu Corannulen umlagert [2a].

## Synthese von 3,9,15,19,21,23-Hexaazakekulen

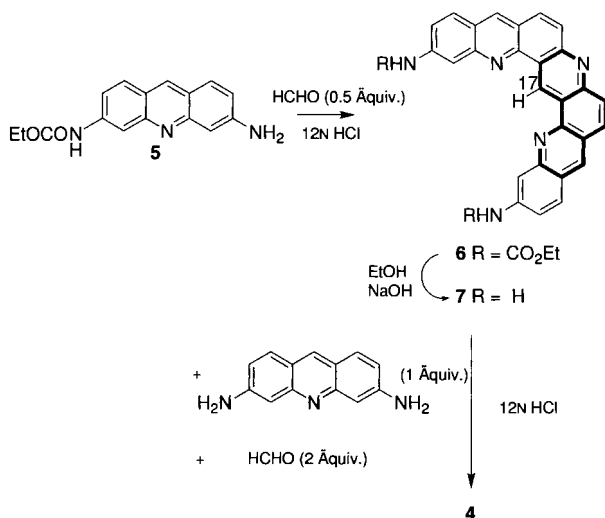
Arnaud Tatibouët, Richard Hancock, Martine Demeunynck\* und Jean Lhomme

Kekulen **1** wurde 1978 von Diederich und Staab als erste Verbindung aus der Klasse der Cycloarene oder Coronaphene synthetisiert.<sup>[1]</sup> Die elektronische Struktur von Kekulen (annulärentypig oder benzoid) ist höchst interessant.<sup>[2a]</sup>  $^1\text{H-NMR}$ -Ergebnisse<sup>[2b]</sup> und eine aktuelle theoretische Studie<sup>[2a]</sup> deuten auf eine benzoide Struktur hin. Die Synthese von Cycloarenen ist eine Herausforderung, und bisher wurden nur sehr wenige Beispiele beschrieben. Dodecahydro-18,21-dioxoniacekulen **2**<sup>[3]</sup> und die Dodecahydrohexaazakekulene **3**<sup>[4]</sup> sind die einzigen heteroaromatischen Analoga des Kekulen, die bisher synthetisiert wurden. Im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese von heterocyclischen Analoga der Träger-Base<sup>[5]</sup> untersuchten wir die Reaktion von 3-Aminoacridin mit Formaldehyd. Interessanterweise entsteht dabei ein neuartiger, vollständig ungesättigter Heptacyclus, Acridino[3,4-*j*]benzo[*b*]-1,7-phenanthrolin.<sup>[6]</sup> Auf der Grundlage dieses Ergebnisses entwickelten wir eine Strategie zur Synthese von 3,9,15,19,21,23-Hexaazakekulen **4**, dessen Stickstoffatome abwechselnd am inneren und



[\*] Dr. M. Demeunynck, A. Tatibouët, R. Hancock, J. Lhomme  
LEDSS, CNRS/Université J. Fourier  
BP 53, F-38041 Grenoble Cedex (Frankreich)  
Telefax: Int. + 476514382  
E-mail: Martine.Demeunynck@ujf-grenoble.fr

äußeren Rand des Cycloarens angeordnet sind. Verbindung **4** sollte sich durch Kondensation von drei Molekülen Proflavin (3,6-Diaminoacridin) mit drei Molekülen Formaldehyd aufbauen lassen. Vor der Kondensation muß eine  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Proflavins geschützt werden, um eine Polymerisation zu verhindern. Wir verwendeten die Ethoxycarbonyl-Schutzgruppe, da sie unter den stark sauren Bedingungen bei der Kondensation stabil ist. Das einfach geschützte Proflavin 6-Amino-3-(ethoxycarbonylamino)acridin **5**<sup>[7]</sup> reagiert langsam mit Paraformaldehyd in 12 N HCl; nach drei Wochen wurde 2,14-Di(ethoxycarbonylamino)acridino[3,4-*b*]benzo[*b*]-1,7-phenanthrolin **6** in 84% Ausbeute erhalten (Schema 1). Die Stöchiometrie der Reaktion war entscheidend: Bei einem Molverhältnis Formaldehyd:Proflavin von 1:2 entsteht bevorzugt **6**, mit einem Formaldehyd-



Schema 1. Synthese des Hexaazakekulens **4**.

überschuß entstehen auch andere Verbindungen wie Träger-Basen-analoge Tetrahydrochinazolin- sowie Dihydrooxazin-Derivate.<sup>[5]</sup> Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **6** fällt die starke Abschirmung des inneren Protons H-17 auf ( $\delta = 11.3$ ). Die Abspaltung der Ethoxycarbonylgruppen unter basischen Bedingungen (EtOH, NaOH) lieferte 2,14-Diaminoacridino[3,4-*b*]benzo[*b*]-1,7-phenanthrolin **7** in 68% Ausbeute. Diese polare Verbindung wurde in deuterierter Trifluoressigsäure ([D]TFA)  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch untersucht; das Spektrum zeigt ein Singulett bei  $\delta = 12.24$  für das Proton H-17. Zur Synthese von **4** wurden stöchiometrische Mengen an **7** und Proflavin mit zwei Äquivalenten Paraformaldehyd in 12 N HCl umgesetzt. Nach einwöchigem Rühren bei 50 °C war **7** laut HPLC-Analyse vollständig verbraucht. Die Reaktionsmischung wurde basisch eingestellt, wobei ein dunkelbrauner Feststoff ausfiel. Dessen NMR-Spektrum in [D]TFA deutete auf ein Hauptprodukt, das später als das gewünschte Hexaazakekulen **4** identifiziert wurde, sowie auf mehrere Nebenprodukte. Das Massenspektrum bestätigte die Bildung von **4** ( $m/z$  606 [ $M^+$ ]) sowie von zwei Verbindungen mit höherer Masse ( $m/z$  815, 829).<sup>[8]</sup> Verbindung **4** war in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich, so daß nach dem Waschen des Rohprodukts mit Dichlormethan, Methanol und DMF reines Hexaazakekulen **4** zurückblieb. Die Elementaranalyse wurde dreimal durchgeführt; die Daten entsprechen der Struktur von **4**·10 H<sub>2</sub>O ( $\text{C}_{42}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ); das Hydratwasser konnte auch durch gründliches Trocknen im Vakuum nicht entfernt werden. Von einer in Trifluoressigsäure gelösten Probe von **4** wurde ein hochaufgelöstes Massenspektrum aufgenommen (Positiv-Ionen-FAB):  $m/z$  607.1631 [ $(M + \text{H})^+$ ] (ber. 607.1671

für  $\text{C}_{42}\text{H}_{18}\text{N}_6$ ). Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ([D]TFA) enthielt nur vier Signale (im Intensitätsverhältnis 1:1:2:2): ein Singulett bei  $\delta = 12.98$  für die inneren Protonen H-20, H-22 und H-24, ein Singulett bei  $\delta = 9.90$  für H-6, H-12 und H-18 sowie zwei Dubletts bei  $\delta = 9.39$  und 8.98 für die restlichen zwölf Protonen. Für die UV/Vis- und die Fluoreszenz-spektroskopische Analyse wurde **4** in Chloroform/Trifluoressigsäure (98/2) gelöst. Die Lösung weist Absorptionsmaxima bei  $\lambda_{\text{max}} = 429, 404, 383, 332$  sowie 249 nm auf und fluoresziert intensiv blau: Die Fluoreszenzemission (Anregung bei 331 nm) trat zwischen 420 und 560 nm mit Maxima bei 452, 481 und 514 nm auf.

Verbindung **4** ist in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich, weist aber – vermutlich infolge Protonierung – eine geringe Löslichkeit in starken Säuren wie Methansulfonsäure und Trifluoressigsäure auf. Sie ist das erste synthetisierte, vollständig ungesättigte, heterocyclische Analogon von Kekulen **1**. Wie das Ergebnis der massenspektrometrischen Analyse bereits andeutet,<sup>[8]</sup> sollte sich die Strategie zur Synthese von **4** auf die Herstellung von „erweiterten“ Heptaazahelicenen übertragen lassen.

### Experimentelles

**6:** Zu einer Lösung von **5**<sup>[7]</sup> (0.5 g, 1.8 mmol) in 12 N HCl (100 mL) wurde Paraformaldehyd (0.026 g, 0.9 mmol) gegeben und die Mischung drei Wochen bei 50 °C gerührt. Die Lösung wurde in 10 N NaOH getropft. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet (0.42 g, 0.75 mmol, 84% Ausbeute). Analytisch reine Proben wurden durch Flash-Chromatographie an Kieselgel erhalten (Essigsäureethylester). Schmp. 320 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 11.30$  (s, 1H, H-17), 10.27 (s, 2H, 2NH), 9.00 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.27 (d, 2H,  $J = 9.4$  Hz), 8.18 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.98 (d, 2H,  $J = 9.4$  Hz), 7.85 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 4.27 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (t, 6H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 153.56, 151.07, 148.28, 147.035, 141.50, 135.73, 131.88, 129.34, 128.98, 127.08, 124.67, 123.22, 122.98, 120.46, 113.35, 60.62, 14.43$ ; UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 427 (7700), 362 (37400), 332 (41600), 280 (41300), 257 nm (71000); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB, *m*-Nitrobenzylalkohol-Matrix):  $m/z$ : ber. 556.1985, gef. 556.1972 [ $(M + \text{H})^+$ ].

**7:** Eine Lösung von **6** (1.6 g, 2.9 mmol) in Ethanol (100 mL) und 10 N NaOH (10 mL) wurde 24 h bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde **7** durch Zugabe von Wasser ausgefällt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser, Methanol und Diethylether gewaschen und dann getrocknet (0.81 g, 1.9 mmol, 68% Ausbeute). Analytisch reine Proben wurden durch Flash-Chromatographie an Kieselgel erhalten (Essigsäureethylester). Schmp. > 320 °C; Elementaranalyse ( $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{N}_5 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ ): ber. (gef.): C 75.51 (74.94), H 4.46 (4.37), N 16.31 (15.86);  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, [D]TFA):  $\delta = 12.24$  (s, 1H, H-17), 9.40 (s, 2H), 9.05 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 8.62 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz), 8.38 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 151.68, 151.11, 150.22, 147.07, 135.56, 132.13, 129.47, 129.27, 125.23, 124.63, 120.98, 120.81, 120.59, 104.65$ ; MS (Positiv-Ionen-FAB):  $m/z$ : 412 [ $(M + \text{H})^+$ ].

**4:** Eine Mischung aus **7** (0.102 g, 0.25 mmol), Proflavin (0.053 g, 0.26 mmol) und Paraformaldehyd (0.015 g, 0.5 mmol) in 12 N HCl (30 mL) wurde 7 d bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von verdünnter  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung basisch eingestellt. Der dabei aufgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet (0.105 g). Durch Waschen der Rückstand mit Dichlormethan (3 × 40 mL), DMF (3 × 40 mL) und Methanol (3 × 40 mL) wurde **4** in reiner Form erhalten (0.017 g, 0.028 mmol, 10% Ausbeute). Schmp. > 320 °C; Elementaranalyse ( $\text{C}_{42}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ): ber. (gef.): C 64.12 (63.74), H 4.87 (5.13), N 10.68 (10.91);  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, [D]TFA):  $\delta = 12.98$  (s, 3H, H-20, -22, -24), 9.9 (s, 3H, H-6, -12, -18), 9.39 (d, 6H,  $J = 9.9$  Hz), 8.98 (d, 6H,  $J = 9.9$  Hz); UV/Vis ( $\text{CHCl}_3/\text{TFA}$ , 98/2):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 429 (13000), 404 (18900), 383 (18000), 332 (63700), 249 nm (62600); HR-MS (Positiv-Ionen-FAB):  $m/z$ : ber. 607.1671, gef. 607.1631 [ $(M + \text{H})^+$ ].

Eingegangen am 9. Dezember 1996 [Z9863]

**Stichworte:** Arene · Azakekulen · Heterocyclen · Polycyclen · Stickstoff

- [1] F. Diederich, H. A. Staab, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 383–385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 372–374.
- [2] a) H. Jiao, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2548–2551; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2383–2386; b) H. Vogler, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 229–232.
- [3] A. R. Katritzky, C. M. Marson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3279–3283.
- [4] a) J. E. B. Ransohoff, H. A. Staab, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6179–6182; b) T. W. Bell, A. Firestone, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8109–8111.

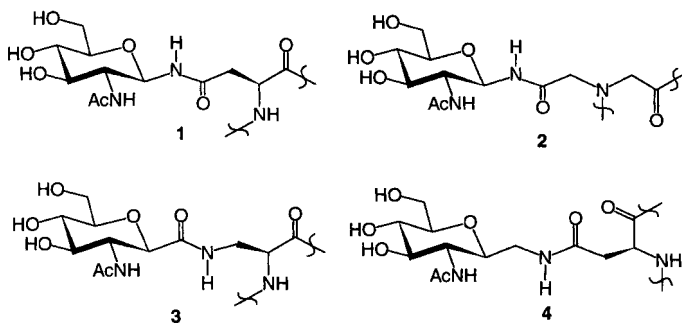
- [5] H. Salez, A. Wardani, M. Demeunynck, A. Tatibouët, J. Lhomme, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 66, 1271–1274.  
 [6] A. Tatibouët, N. Fixler, M. Demeunynck, J. Lhomme, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2891–2898.  
 [7] A. Lorente, M. Fernandez-Saiz, J.-F. Espinosa, C. Jaime, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5261–5264.  
 [8] Das Signal bei  $m/z$  815 kann einem „erweiterten“ Diaminoheptaazaheligen zugeordnet werden, das durch die Kondensation von zwei Molekülen des Diaminoheptacyclus **7** mit Formaldehyd entsteht. Zu teilweise hydrierten „erweiterten“ Azahelicenen siehe: T. W. Bell, H. Jousselin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6283–6284.

## Stereoselektive Synthese eines C-glycosidischen Analogons des *N*-Glucoasparagins\*\*

Fred Burkhart, Matthias Hoffmann und Horst Kessler\*

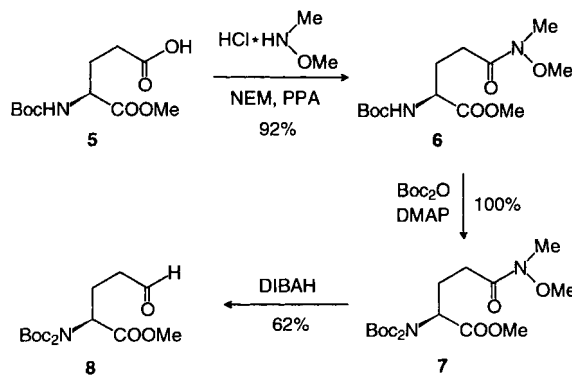
Professor Hans Paulsen zum 75. Geburtstag gewidmet

In der Wirkstoffforschung sind Glycopeptide unter anderem als Modifikation von biologisch aktiven Peptiden von Interesse. Beispiele zeigen, daß durch die Glycosylierung die Bioverfügbarkeit verbessert,<sup>[1]</sup> die Resistenz gegenüber Proteasen erhöht,<sup>[2]</sup> die Wasserlöslichkeit gesteigert<sup>[3]</sup> und die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden kann.<sup>[4]</sup> In der Regel wurden bisher solche Glycosylaminosäuren hergestellt, die die natürlichen O- bzw. N-glycosidischen Verknüpfungen zwischen Zucker und Aminosäure enthalten.<sup>[5]</sup> Zur Verbesserung der metabolischen Stabilität sind C-glycosylierte Aminosäuren<sup>[6]</sup> von Interesse, da diese aufgrund einer C-C-Bindung am anomeren Zentrum eine erhöhte Stabilität gegenüber Enzymen, Säuren und Basen aufweisen. Wir berichten hier über die Synthese einer C-Glycosylaminosäure, deren Struktur der von *N*<sup>4</sup>-(2-Acetamido-2-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-L-asparagin (Asn( $\beta$ -GlcNAc)) **1** analog ist. Bereits bekannte Analoga sind das Glycopeptoid **2**,<sup>[7]</sup> das erst kürzlich von uns beschriebene Retroamid **3**<sup>[8]</sup> sowie das C-Glycosylanalogen **4**.<sup>[9]</sup>

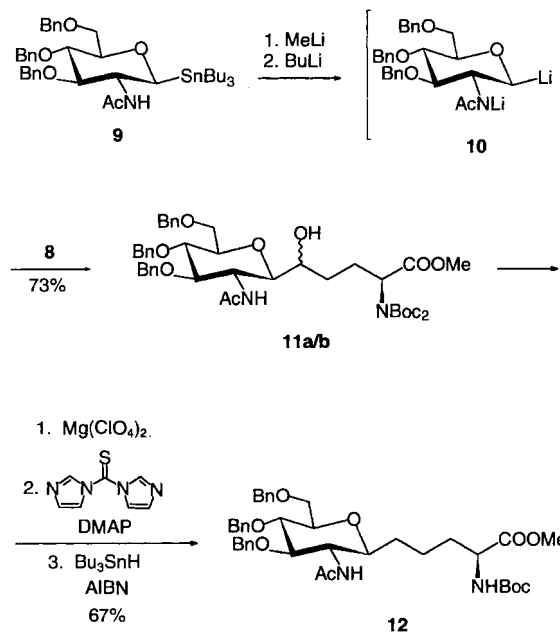


Der Schlüsselschritt der hier beschriebenen Synthese ist die Kupplung des Glycosyldianions **10** mit dem Aminosäurealdehyd **8**. Umsetzungen einiger Glycosyldianionen mit einfachen Elektrophilen haben ergeben, daß deren direkte Alkylierung schwierig ist und sich aus diesem Grund eine C-C-Knüpfung mit

einem Aldehyd anbietet.<sup>[10]</sup> Als Ausgangsverbindung zur Synthese von **8** diente der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschützte Glutaminsäuremethylester **5**. Dieser wurde mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid, *N*-Ethylmorpholin (NEM) und Propanphosphonsäureanhydrid (PPA) als Kupplungsreagens zum Weinreb-Amid **6**<sup>[11]</sup> umgesetzt. Um der Protonierung des Dianions **10** vorzubeugen, wurde das NH-Proton durch eine zweite Boc-Schutzgruppe ersetzt.<sup>[12]</sup> Das so geschützte Weinreb-Amid **7** wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) unter Bildung von **8** reduziert.



Zur Bildung des Glycosyldianions **10** wurde die Zinnverbindung **9**<sup>[8]</sup> zunächst mit Methyllithium deprotoniert und anschließend mit Butyllithium transmetalliert.<sup>[13]</sup> Nach Zugabe von **8**<sup>[14]</sup> wurden die diastereomeren C-glycosylierten Aminosäuren **11a,b** in äquimolaren Mengen in einer Ausbeute von 73% erhalten. Bei dieser Umsetzung fand keine Epimerisierung am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom statt. Nach Entfernung einer Boc-Schutzgruppe mit Magnesiumperchlorat<sup>[15]</sup> wurde die Hydroxyfunktion mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) zum entsprechenden Thiocarbonylimidazol umgesetzt.<sup>[16]</sup> Die anschließende radikalische Reduktion mit Tributylzinnhydrid und 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) lieferte die gewünschte, an C-1 ausschließlich  $\beta$ -konfigurierte<sup>[18]</sup> C-glycosylierte Aminosäure **12** in 67% Ausbeute.<sup>[17]</sup>



[\*] Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. F. Burkhart, Dr. M. Hoffmann  
 Institut für Organische Chemie und Biochemie  
 der Technischen Universität München  
 Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching  
 Telefax: Int. + 89/289-13210  
 E-mail: kessler@artus.org.chemie.tu-muenchen.de

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