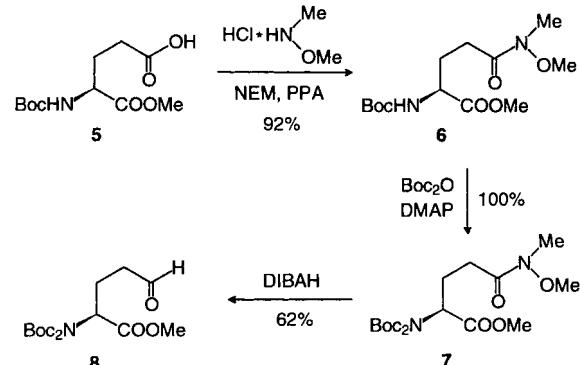


- [5] H. Salez, A. Wardani, M. Demeunynck, A. Tatibouët, J. Lhomme, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *66*, 1271–1274.
 [6] A. Tatibouët, N. Fixler, M. Demeunynck, J. Lhomme, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2891–2898.
 [7] A. Lorente, M. Fernandez-Saiz, J.-F. Espinosa, C. Jaime, J.-M. Lehn, J.-P. Vigueron,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

einem Aldehyd anbietet.^[10] 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**^[11] umgesetzt. Um der Protonierung des Dianions **10** vorzubeugen, wurde das NH-Proton durch eine zweite Boc-Schutzgruppe ersetzt.^[12] Das so geschützte Weinreb-Amid **7** wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) unter Bildung von **8** reduziert.

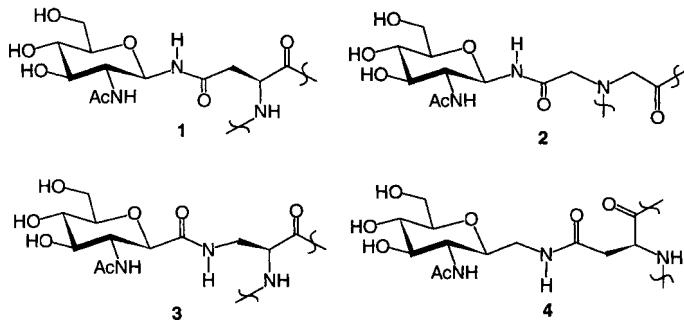


Stereoselektive Synthese eines C-glycosidischen Analogons des *N*-Glucosamid-*N*-Asparagins**

Fred Burkhardt, Matthias Hoffmann und Horst Kessler*

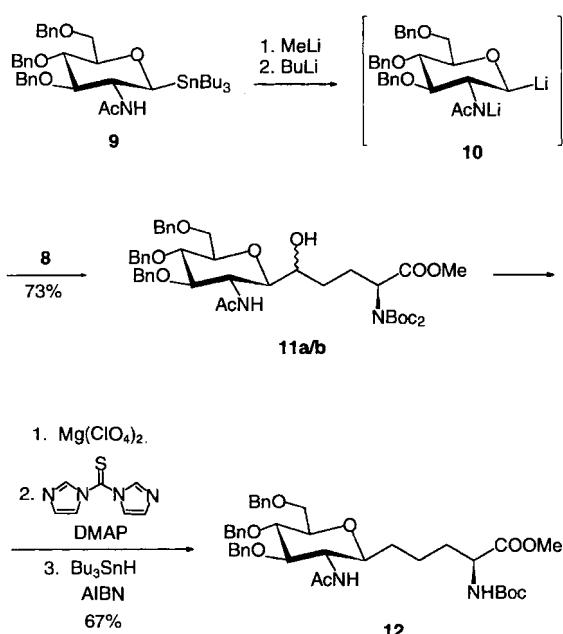
Professor Hans Paulsen zum 75. Geburtstag gewidmet

In der Wirkstoffforschung sind Glycopeptide unter anderem als Modifikation von biologisch aktiven Peptiden von Interesse. Beispiele zeigen, daß durch die Glycosylierung die Bioverfügbarkeit verbessert,^[1] die Resistenz gegenüber Proteasen erhöht,^[2] die Wasserlöslichkeit gesteigert^[3] und die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden kann.^[4] In der Regel wurden bisher solche Glycosylaminosäuren hergestellt, die die natürlichen O- bzw. N-glycosidischen Verknüpfungen zwischen Zucker und Aminosäure enthalten.^[5] Zur Verbesserung der metabolischen Stabilität sind C-glycosillierte Aminosäuren^[6] 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*⁴-(2-Acetamido-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-L-asparagin (Asn(β -GlcNAc)) **1** analog ist. Bereits bekannte Analoga sind das Glycopeptoid **2**,^[7] das erst kürzlich von uns beschriebene Retroamid **3**,^[8] sowie das C-Glycosylanalogon **4**.^[9]



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

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



[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. F. Burkhardt, 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.

Das hier beschriebene Verfahren bietet einen einfachen Zugang zu einer neuartigen C-glycosylierten Aminosäure. Der orthogonale geschützte Baustein ist in wenigen Reaktionsschritten und in guten Ausbeuten im Grammässtab darstellbar.

Ein eingegangen am 20. Dezember 1996 [Z 9912]

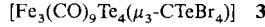
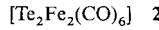
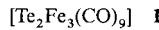
Stichworte: Aminosäuren · C-Glycoside · Glycokonjugate · Peptidmimetica

- [1] a) G. Arsequell, J. S. Haurum, T. Elliot, R. A. Dwek, A. C. Lelouch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1739–1745; b) J. F. Fisher, A. W. Harrison, G. L. Bundy, K. F. Wilkinson, B. D. Rush, M. J. Ruwart, *J. Med. Chem.* **1992**, *34*, 3140–3143.
- [2] J. Kihlberg, J. Åhman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 161–169.
- [3] W. König, C. Kdar, J. Sandow, *Pept. Chem. 25th 1987* **1988**, 591–596.
- [4] R. Polt, F. Porecca, L. Szabo, V. J. Hrubý, *Glycoconj. J.* **1993**, *10*, 261.
- [5] a) H. Kunz, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1223–1232; b) M. Meldal, K. Bock, *Glycoconj. J.* **1994**, *11*, 59; c) H. Paulsen, S. Peters, T. Bielfeldt, *New Compr. Biochem.* **1995**, *29a*, 87–121.
- [6] a) J. Hofsteenge, D. R. Müller, T. de Beer, A. Löffler, W. J. Richter, J. F. G. Vliegenthart, *Biochemistry* **1994**, *33*, 13524–13530; b) R. H. Hall, K. Bischofberger, S. J. Eitelmann, A. Jordaan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 743–753; c) G. Simchen, E. Pürkner, *Synthesis* **1990**, 525–527; d) L. Colombo, G. Casiraghi, A. Pittalis, G. Rassu, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3897–3900; e) H. Kessler, V. Wittmann, M. Köck, M. Kottenthal, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 874–877; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 902–904; f) J. R. Axon, A. L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 549–550; g) M. K. Gurjar, A. S. Mainkar, M. Syamala, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2343–2346; h) C. R. Bertozzi, D. G. Cook, W. R. Kobertz, F. Gonzalez-Scarano, M. D. Bednarski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10639–10641; i) L. Petruš, J. N. BeMiller, *Carbohydr. Res.* **1992**, *230*, 197–200; j) O. Frey, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2194–2195; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2026–2027.
- [7] U. K. Saha, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3635–3638.
- [8] M. Hoffmann, F. Burkhart, G. Hessler, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1519–1532.
- [9] L.-X. Wang, J.-Q. Fan, Y. C. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1975–1978.
- [10] a) V. Wittmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1138–1140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1091–1093; b) O. Frey, M. Hoffmann, V. Wittmann, H. Kessler, P. Uhlmann, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2060–2069; c) M. Hoffmann, H. Kessler, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6067–6070.
- [11] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [12] K. Gunnarson, V. Ragnarson, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 944–951.
- [13] Durch die Verwendung von $\text{MeLi} \cdot \text{LiBr}$ zur Deprotonierung und BuLi zur Transmetallierung konnten diese Schritte vollständig entkoppelt werden. Dadurch konnte die Ausbeute der gewünschten Produkte durch um ca. 15% gesteigert werden. M. Hoffmann, H. Kessler, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1903–1906.
- [14] Im Unterschied zu den bisher beschriebenen Umsetzungen wurde die Reaktion unmittelbar nach der Zugabe des Aldehyds mit wässriger Ammoniumchloridlösung abgebrochen.
- [15] J. A. Stafford, M. F. Brackeen, D. S. Karanewsky, N. L. Valvano, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7873–7876.
- [16] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585.
- [17] Analytische Daten von **12**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.15$ (m, 15H, Ar-H), 5.21 (d, 1H, NHAc , $J = 11.5$ Hz), 5.04 (d, 1H, $\text{NH-C}(=\text{O})$, $J = 10.9$ Hz), 4.85–4.75 (m, 2H, PhCH_2), 4.65–4.50 (m, 4H, PhCH_2), 4.23 (m, 1H, $\text{H-}\alpha$), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 3.70–3.55 (m, 5H), 3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.82–1.15 (m, 6H), 1.41 (s, 9H, 3CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.2$, 170.2, 155.4, 138.4, 138.1, 138.0, 128.4–126.8, 83.0, 79.8, 78.8, 78.1, 74.7, 74.3, 73.3, 68.9, 55.1, 53.3, 52.1, 32.2, 31.0, 28.2, 23.4, 21.0; MS (ESI): m/z : 727 [$M^+ + \text{Na}$].
- [18] Die Kopplung des Protons H-2, das im DQF-COSY-NMR-Spektrum leicht zuzuordnen ist, mit dem Proton H-1 wurde aus der Gesamtkopplung von H-2 (Breite des Multiplets im Kreuzsignal) abgeleitet und beweist mit ca. 8 Hz die β -Konfiguration an C-1.

Synthese und Charakterisierung des Cubanclusters $[\text{Fe}_3(\text{CO})_9\text{Te}_4(\mu_3\text{-CTeBr}_4)]$ mit einer Carbid-Ecke und einer ungewöhnlichen tetraedrischen CTe₄-Einheit**

Jeffrey R. Eveland und Kenton H. Whitmire*

Cluster von Carbonylübergangsmetallkomplexen, die Tellur, ein Element aus der Gruppe 16, enthalten, wurden in den vergangenen Jahren eingehend untersucht;^[1] dabei wurde eine breite Palette von Verbindungen synthetisiert.^[2] Außerdem sind Komplexe mit Polytelluridliganden^[1] sowie solche mit Bindungen des Tellurzentrums zu Halogenid-Ionen^[3] bekannt. Wir haben vor kurzem über die Synthese einiger interessanter Tellurchlorid-Eisencarbonyl-Komplexe aus **1** und SO_2Cl_2 berichtet^[4] und untersuchen auch weiterhin Reaktionen von Hauptgruppen-element-Übergangsmetall-Clustern mit halogenhaltigen Verbindungen. Hier beschreiben wir die Reaktion von **1** mit CBr_4 , die als Endprodukt den ungewöhnlichen Tellur-Eisen-Carbid-Cluster **3** ergibt.



Die Reaktion von **1** mit CBr_4 in MeCN im Verhältnis 2:1 liefert zunächst **2** (Ausb. 96%) und FeBr_2 . Nach Zusatz von mehr als einem Moläquivalent CBr_4 bilden sich in drei bis vier Wochen bei -20°C tiefrote Kristalle von **3** in einer Ausbeute von 63%. **3** ist in den meisten organischen Lösungsmitteln – außer DMSO – unlöslich. Allerdings ist es in Lösung sehr wenig stabil und zerfällt innerhalb von 3–5 min zu einem metallischen Niederschlag; in fester Form ist es dagegen unbegrenzt haltbar. Der elementaranalytisch bestimmte Kohlenmonoxidehalt ist in Einklang mit der aus der Röntgenstrukturanalyse^[5] hergeleiteten Formel. Im IR-Spektrum von **3** in DMSO, das dem anderer Te-Fe-Cubane ähnelt,^[6] treten drei Absorptionsmaxima bei 2067, 2027 und 1981 cm^{-1} auf, was mit einer C_{2v} -Symmetrie bezüglich der Eisenzentren in Einklang ist.

3 · 2 MeCN kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe *Pcmn*. Der Cluster liegt auf einer Spiegelebene, die ihn in zwei spiegelbildliche Hälften teilt (Abb. 1). Die Struktur lässt sich am besten als ein $\text{Fe}_3\text{Te}_4\text{C}$ -Cubane beschreiben, bei dem die Eisenatome jeweils drei CO-Liganden tragen und das Kohlenstoffatom zusätzlich an eine quadratisch-planare TeBr_4 -Einheit gebunden ist. Die Te-Br-Abstände (im Mittel 2.665 Å) liegen im gleichen Bereich wie bei verwandten Te^{IV} -Verbindungen mit terminalen Br-Liganden, z. B. bei $[\text{PhTeBr}_3]_2$ und Salzen von $[\text{TeBr}_6]^{2-}$ (Bereich: 2.50–2.72 Å^[7]). Die Te-Fe-Abstände (im Mittel 2.606 Å) liegen in dem Bereich, den man üblicherweise bei Verbindungen mit einem Fe-Te-Clusterkern mit Cubangeometrie findet.^[8] Die Cubangeometrie ist bei Hauptgruppen-element-Übergangsmetall-Clusterverbindungen wohlbekannt, ein Carbid-Kohlenstoffatom als Cubanecke ist dagegen unseres Wissens noch beispiellos. Zudem kennen wir keine weitere strukturell charakterisierte Verbindung, bei der ein Kohlenstoffatom an vier Telluratome gebunden ist.

[*] Prof. Dr. K. H. Whitmire, Dr. J. R. Eveland
Department of Chemistry, Rice University
6100 Main Street, Houston, TX 77005-1892 (USA)
Telefax: Int. + 713/737-5652
E-mail: whitmir@rice.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und der Robert A. Welch Foundation gefördert.