

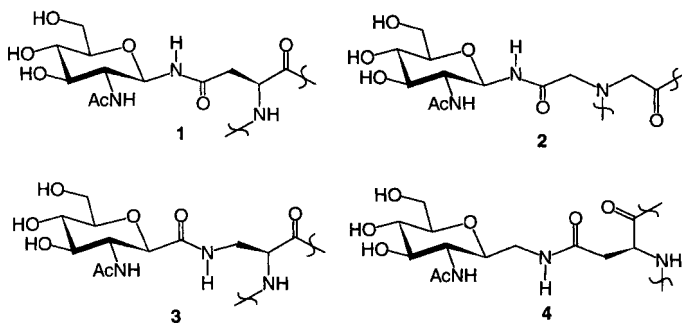
- [5] H. Salez, A. Wardani, M. Demeunynck, A. Tatibouët, J. Lhomme, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 66, 1271–1274.
 [6] A. Tatibouët, N. Fixler, M. Demeunynck, J. Lhomme, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2891–2898.
 [7] A. Lorente, M. Fernandez-Saiz, J.-F. Espinosa, C. Jaime, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *Tetrahedron 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“ Azahelicen 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,^[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-glycosylierte 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-Glycosylanalogen **4**.^[9]

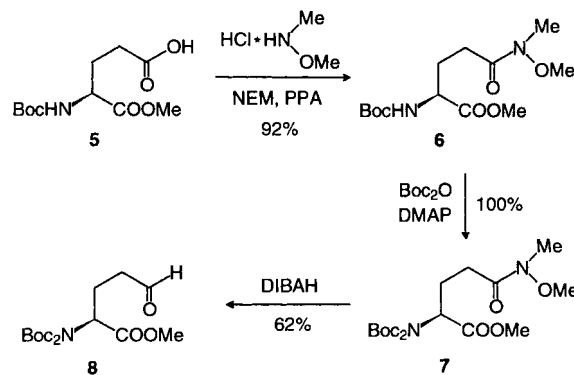


Der Schlüsselschritt der hier beschriebenen Synthese ist die Kupplung des Glycosyldianions **10** mit dem Aminosäurealdehyd **8**. Umsetzungen einiger Glycosyldianionen mit einfachen Elektrophilen haben ergeben, daß deren direkte Alkylierung schwierig ist und sich aus diesem Grund eine C-C-Knüpfung mit

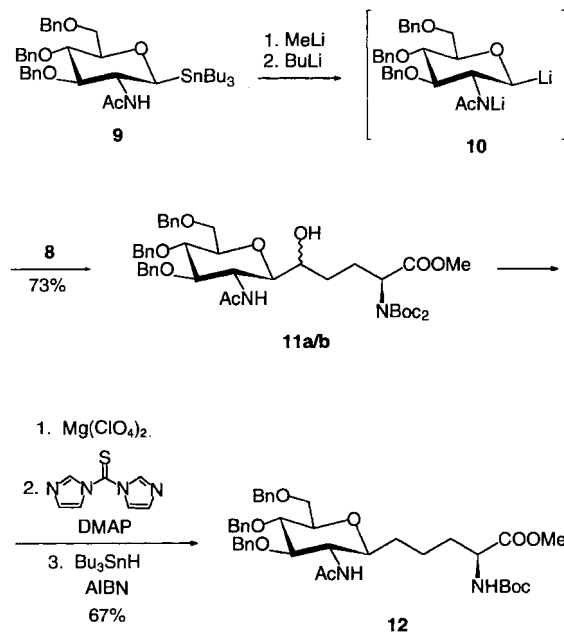
[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. F. Burkhart, Dr. M. Hoffmann
 Institut für Organische Chemie und Biochemie
 der Technischen Universität München
 Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
 Telefax: Int. + 89/289-13210
 E-mail: kessler@artus.org.chemie.tu-muenchen.de

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

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.



Zur Bildung des Glycosyldianions **10** wurde die Zinnverbindung **9**^[8] zunächst mit Methyllithium 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-glycosylierte Aminosäure **12** in 67% Ausbeute.^[17]



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

Eingegangen am 20. Dezember 1996 [Z9912]

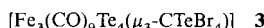
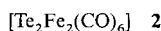
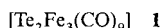
Stichworte: Aminosäuren • C-Glycoside • Glykokonjugate • Peptidmimetika

- [1] a) G. Arsequell, J. S. Haurum, T. Elliot, R. A. Dwek, A. C. Lellouch, *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. Hruby, *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. Vliegthart, *Biochemistry* **1994**, *33*, 13 524–13 530; 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. Kottenhahn, *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*, 10 639–10 641; 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 MeLi·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**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.15 (m, 1H, Ar-H), 5.21 (d, 1H, NHAc, J = 11.5 Hz), 5.04 (d, 1H, NH-C(α), J = 10.9 Hz), 4.85–4.75 (m, 2H, PhCH₂), 4.65–4.50 (m, 4H, PhCH₂), 4.23 (m, 1H, H-α), 3.67 (s, 3H, CH₃O), 3.70–3.55 (m, 5H), 3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.82–1.15 (m, 6H), 1.41 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 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⁺ + 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 Multipletts im Kreuzsignal) abgeleitet und beweist mit ca. 8 Hz die β-Konfiguration an C-1.

Synthese und Charakterisierung des Cubanclusters [Fe₃(CO)₉Te₄(μ₃-CTeBr₄)] 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 SO₂Cl₂ berichtet^[4] und untersuchen auch weiterhin Reaktionen von Hauptgruppenelement-Übergangsmetall-Clustern mit halogenhaltigen Verbindungen. Hier beschreiben wir die Reaktion von **1** mit CBr₄, die als Endprodukt den ungewöhnlichen Tellur-Eisen-Carbid-Cluster **3** ergibt.



Die Reaktion von **1** mit CBr₄ in MeCN im Verhältnis 2:1 liefert zunächst **2** (Ausb. 96%) und FeBr₂. Nach Zusatz von mehr als einem Moläquivalent CBr₄ 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 zersetzt sich innerhalb von 3–5 min zu einem metallischen Niederschlag; in fester Form ist es dagegen unbegrenzt haltbar. Der elementaranalytisch bestimmte Kohlenmonoxidgehalt 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 P_{cmn}. Der Cluster liegt auf einer Spiegelebene, die ihn in zwei spiegelbildliche Hälften teilt (Abb. 1). Die Struktur läßt sich am besten als ein Fe₃Te₄C-Cuban beschreiben, bei dem die Eisenatome jeweils drei CO-Liganden tragen und das Kohlenstoffatom zusätzlich an eine quadratisch-planare TeBr₄-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 [PhTeBr₃]₂ und Salzen von [TeBr₆]^{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 Hauptgruppenelement-Übergangsmetall-Clusterverbindungen wohl bekannt, 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.