

knüpften Oligomeren voraus, könnten templatgesteuerte Reaktionen mit 2',5'-verknüpfter RNA möglicherweise nicht ganz zu vermeiden gewesen sein. Da isomere Verknüpfungen kein Hindernis per se für die Bildung von Templatkopien sind, könnte 2',5'-verknüpfte RNA (oder solche mit gemischten Verknüpfungen) sehr wohl einen positiven Beitrag zur Evolution der heutigen Nucleinsäuren geleistet haben.

Eingegangen am 16. Oktober 1996,
veränderte Fassung am 20. März 1997 [Z 9661]

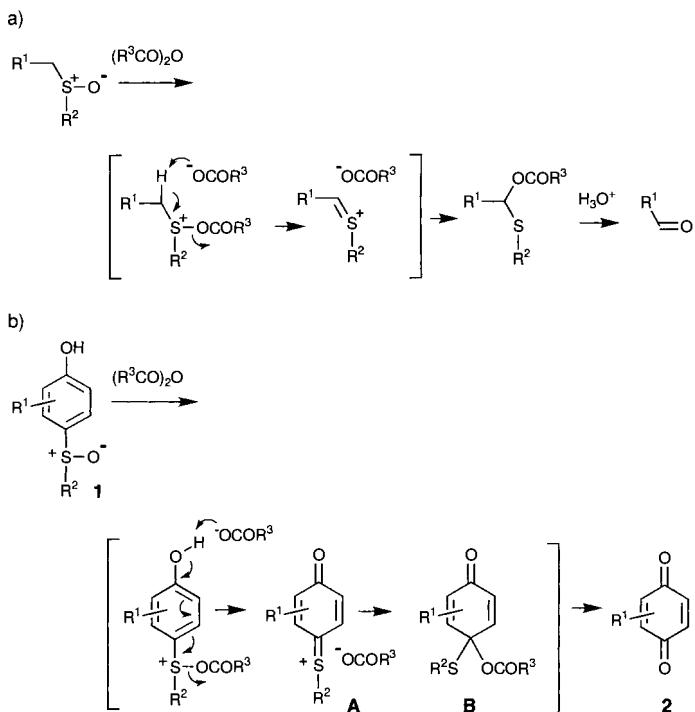
Stichworte: Molekulare Erkennung · Molekulare Evolution · Oligomerisierungen · RNA · Templat synthesen

- [1] a) R. Parthasarathy, M. Malik, S. M. Fridley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 7292–7296; b) M. M. Dhingra, R. H. Sarma, *Nature* **1978**, *272*, 798–801; c) A. R. Srinivasan, W. K. Olson, *Nucleic Acids Res.* **1986**, *14*, 5461–5479; d) A. Anukanth, P. K. Ponnuswamy, *Biopolymers* **1986**, *25*, 729–752.
- [2] a) H. Hashimoto, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6255–6256; b) K.-E. Jung, C. Switzer, *ibid.* **1994**, *116*, 6059–6061; c) H. Robinson, K.-E. Jung, C. Switzer, A. H.-J. Wang, *ibid.* **1995**, *117*, 837–838; d) J. P. Dougherty, C. J. Rizzo, R. Breslow, *ibid.* **1992**, *114*, 6254–6255; e) R. Jin, W. H. Chapman, A. R. Srinivasan, W. K. Olson, R. Breslow, K. J. Breslauer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10568–10572; f) R. Kierzek, L. He, D. H. Turner, *Nucleic Acids Res.* **1992**, *20*, 1685–1690; g) P. A. Giannaris, M. J. Damha, *ibid.* **1993**, *21*, 4742–4749.
- [3] A. M. Michelson, C. Monny, *Biochem. Biophys. Acta* **1967**, *149*, 107–126.
- [4] a) I. Hirao, Y. Ishido, K.-I. Miura, *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* **1983**, *12*, 193–196; b) R. Alul, G. D. Hoke, *Antisense Res. Dev.* **1995**, *5*, 3–11; c) H. Sawai, J. Seki, H. Ozaki, *J. Biomol. Struc. Dyn.* **1996**, *13*, 1043–1051; d) T. P. Prakash, K.-E. Jung, C. Switzer, *Chem. Commun.* **1996**, 1793–1794; e) T. L. Sheppard, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9810–9811.
- [5] J. R. Lorsch, D. P. Bartel, J. W. Szostak, *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 2811–2814.
- [6] G. Ertem, J. P. Ferris, *Nature* **1996**, *379*, 238–240.
- [7] T. Wu, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 317–322.
- [8] D. A. Usher, A. H. McHale, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, *73*, 1149–1153.
- [9] a) L. E. Orgel, *Nature* **1992**, *358*, 203–209; b) G. F. Joyce, *Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biol.* **1987**, *LII*, 41–51.
- [10] J. P. Ferris, G. Ertem, *Science* **1992**, *257*, 1387–1389.
- [11] a) R. Lohrmann, L. E. Orgel, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 853–855; b) H. Sawai, *J. Mol. Evol.* **1988**, *27*, 181–186.

Isolierung der Chinonmono-*O,S*-acetal-Intermediate der Pummerer-artigen Umlagerung von *p*-Sulfinylphenolen mit 1-Ethoxyvinylestern**

Yasuyuki Kita,* Yoshifumi Takeda, Masato Matsugi, Kiyosei Iio, Kentoku Gotanda, Kenji Murata und Shuji Akai

Aliphatische Sulfoxide reagieren mit Säureanhydriden in einer Pummerer-Umlagerung zu *O,S*-Acetalen. Weil sich diese einfach zu Carbonylverbindungen hydrolysieren lassen, sind Reaktionen dieser Art in vielen organischen Synthesen verwendet worden (Schema 1a).^[1] Analoge Reaktionen aromatischer Sulfoxide wurden dagegen nicht intensiv untersucht. Pumme-



Schema 1. a) Pummerer-Umlagerung von aliphatischen Sulfoxiden; b) Pummerer-artige Umlagerung von aromatischen Sulfoxiden.

rer-artige Umlagerungen von *p*-Sulfinylphenolen **1** scheinen gut zur effizienten Herstellung von *p*-Chinonen **2** über die *O,S*-Acetale **B** geeignet zu sein und sind nicht zuletzt wegen ihres Mechanismus interessant (Schema 1b). Thematisch ähnliche Studien wurden von Jung et al. über die Reaktion von Säureanhydriden mit 3,5-Dimethyl-4-(methylsulfinyl)phenol^[2] und mit 4-Methyl-2-(arylsulfinyl)phenolen publiziert.^[3, 4] Die Hauptprodukte dieser Umsetzungen wurden durch konjugierte Addition von Nucleophilen an Sulfoniumionen (wie **A**) erhalten, während die *O,S*-Acetale (wie **B**) nur in sehr niedrigen Ausbeuten^[2] oder in wenigen Fällen^[4] anfielen. Zur selben Zeit, zu der die Veröffentlichungen von Jung et al.^[3, 4] erschienen, berichteten wir über Pummerer-artige Umlagerungen vollständig substituierter *p*-Sulfinylphenole **1** mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) zur effizienten Synthese von *p*-Chinonen **2**.^[5] Wir dehnten diese Methode auf in *ortho*-Stellung unsubstituierte *p*-Sulfinylphenole **1** unter Verwendung von TFAA und Allyltrimethylsilan^[6] aus und auch auf Silylether von **1**, was uns die selektive Herstellung von Dihydrochinonen ermöglichte.^[7] Nach diesen bemerkenswerten Ergebnissen sind auf diesem Weg neuartige *ipso*-Substitutionen möglich, wodurch schwefelhaltige funktionelle Gruppen am Phenolring in sauerstoffhaltige umgewandelt werden können.

Obwohl diese Reaktionen alle sicherlich über die Chinonmono-*O,S*-acetal **B** verlaufen, konnten wir diese Acetalintermediate in keinem Fall isolieren oder spektroskopisch identifizieren. Die Schwierigkeit der Isolierung von **B** wurde bereits mehrfach beschrieben,^[2–4] sie ist wahrscheinlich auf die als Initiatoren verwendeten Säureanhydride zurückzuführen, die man verwendet, da Säuren oder Gegenionen aus den Reagentien leicht mit **B** reagieren würden. Die Isolierung des Acetals **B** ist wegen der Nützlichkeit dieser Verbindungen sowohl als wertvolle Synthone als auch als Beleg für den von uns postulierten Reaktionsmechanismus von Interesse. Hier berichten wir über die erstmalige Isolierung der *O,S*-Acetale **3** unter Verwendung der 1-Ethoxyvinylester **2a** und **b** zur Pummerer-artigen Umlage-

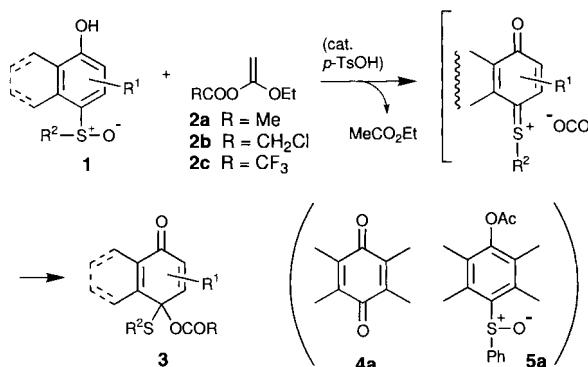
[*] Prof. Dr. Y. Kita, Y. Takeda, M. Matsugi, K. Iio, K. Gotanda, K. Murata, Dr. S. Akai

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamada-oka, Suita, Osaka 565 (Japan)
Telefax: Int. + 6/879-8229
E-mail: kita@phs.osaka-u.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur sowie vom Special Coordination Funds of the Science and Technology Agency (Japan) gefördert.

nung der *p*-Sulfinylphenole **1**^[8, 9]. Die selektive Umwandlung von **3** sowohl in die Chinone **4** als auch in das Dihydrochinon **6** wurde ebenso erreicht. Dieser Erfolg läßt sich darauf zurückführen, daß die Reaktion mit den Ketenacetalreagentien **2**^[10] unter nahezu neutralen Bedingungen durchgeführt werden kann, wobei das neutrale und stabile Ethylacetat das einzige Nebenprodukt ist.

Zunächst untersuchten wir die Pummerer-artige Reaktion von Tetramethyl-4-(phenylsulfinyl)phenol **1a** mit 1-Ethoxyvinylacetat **2a** (5 Äquiv.) unter unterschiedlichen Bedingungen. Die Reaktion verlief in wasserfreiem Acetonitril und wasserfreiem Toluol ohne Katalysator sehr langsam und benötigte hohe Temperaturen oder lange Reaktionszeiten, wobei sich unterschiedliche Produkte bildeten, aber nicht das *O,S*-Acetal **3a**. Die Reaktion ließ sich aber durch Zusatz einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfinsäure (*p*-TsOH) in wasserfreiem Toluol beschleunigen, so daß **3a** nach einer Stunde Röhren bei 60 °C in 69 % Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 1). Dieses Ergebnis unterscheidet sich völlig von dem, das bei der ganz ähnlichen Umsetzung von **1a** mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfinsäure in Toluol unter Rückfluß erhalten wurde: Hierbei entstand quantitativ das Acetat **5a**, das mit **2a** nicht weiterreagiert. Verwendete man statt **2a** das Chloracetat **2b** wurde das Acetal **3b** in 81 % Ausbeute erhalten. Mit dem reaktiveren Trifluoracetat **2c** entstand allerdings nicht das *O,S*-Acetal **3**, sondern das Benzochinon **4a** (40 % Ausbeute). Die Reaktionen mit 1-Ethoxyvinylbenzoat (R = Ph) und *p*-nitrobenzoat (R = *p*-NO₂C₆H₄) verliefen langsam und lieferten **4a** in niedrigen Ausbeuten (Schema 2). Das Chloracetat **2b** ist demzufolge das beste Reagens zur Herstellung des *O,S*-Acetals **3**.



Schema 2. Reaktion der *p*-Sulfinylphenole **1** mit den 1-Ethoxyvinylestern **2a–c**.

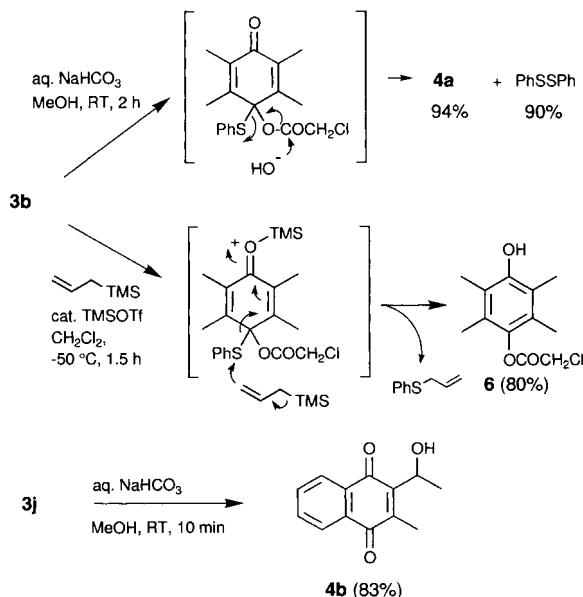
Ähnlich der Herstellung von **3a** und **b** wurden Reaktionen mit den unterschiedlichen *p*-Sulfinylphenolen **1b–g** und den Naphthalolen **1h–j** mit **2a** und **b** durchgeführt (Tabelle 1). Gewöhnlich waren die Reaktionen bei Raumtemperatur oder bei 60 °C nach einigen Stunden beendet. Nach dem Abbrechen der Reaktion mit Et₃N oder K₂CO₃ wurden die Reaktionslösungen eingeeignet, und durch rasche chromatographische Reinigung an SiO₂ wurden die Produkte **3** in mittleren bis hohen Ausbeuten isoliert. Die Verbindungen wurden spektroskopisch identifiziert und können im Kühlschrank unter Stickstoff gelagert werden. Gewöhnlich wurden mit **2b** höhere Ausbeuten an **3** erhalten. Sowohl aliphatische als auch aromatische Sulfinylverbindungen können so umgesetzt werden. Allyl-, Ester- und Hydroxygruppen stören die Reaktion nicht (Nr. 9–11). Die in *ortho*-Stellung unsubstituierten Produkte **3f** und **g** bildeten sich ebenfalls in guten Ausbeuten (Nr. 6, 7).

Tabelle 1. Umsetzungen der *p*-Sulfinylphenole **1a–j** mit den 1-Ethoxyvinylestern **2a** oder **b** zu den *O,S*-Acetalen **3a–l** [a].

Nr.	1	2	T [°C]	t [h]	3	R	Ausb. [%]
1			60	1		Me	69
2			60	1		CH ₂ Cl	81
3			20 → 60	9		Me	86
4			60	2		CH ₂ Cl	80
5			20	15		CH ₂ Cl	74
6			60	2		CH ₂ Cl	51
7			20	2		CH ₂ Cl	65
8			20	4		CH ₂ Cl	81
9			60	1		CH ₂ Cl	77
10			60	1			80[b]
11			20	24			84
12			60	3			71

[a] *p*-TsOH (0.01–0.05 Äquiv.) in Toluol. Näheres siehe *Experimentelles*. [b] 1:1-Diastereomerengemisch.

Behandelte man **3b** bei Raumtemperatur mit wäßrigem NaHCO₃ in Methanol wurde selektiv das Chloracetat verseift und die Phenylthiogruppe eliminiert, und es entstanden das Chinon **4a** und das Disulfid PhSSPh in 94 bzw. 90 % Ausbeute. In Gegenwart katalytischer Mengen an Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) reagierte **3b** hingegen mit Allyltrimethylsilan zum Dihydrochinon **6** (80 % Ausbeute) und zum Allylphenylsulfid. Aus **3j** entstand unter milden alkalischen Bedingungen in wenigen Minuten das Chinon **4b** (83 % Ausbeute; Schema 3). Unter geeigneten Reaktionsbedingungen ließen sich



Schema 3. Umsetzung der *O,S*-Acetale **3b** und **j** zu den Chinonen **4a** bzw. **b** sowie zum Dihydrochinon **6**.

also sowohl Chinone als auch Dihydrochinone selektiv aus **3** herstellen, was ebenfalls den Reaktionsmechanismus stützt, den wir in Arbeiten zur Herstellung der Chinone und Dihydrochinone aus den *p*-Sulfinylphenolderivaten^[5–7] postuliert haben.

Die vorgestellten Ergebnisse sind im Hinblick auf die direkte Herstellung von Chinonmonoacetalen aus den aromatischen Verstufen unter *nichtoxidierenden* Bedingungen von besonderem Interesse.^[11]

Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift: Unter Stickstoff wurden 0.82 g (5.0 mmol) **2b**^[9c, 10] und 9 mg (0.05 mmol) wasserfreies *p*-TsOH nacheinander zu einer Suspension von **1a** (0.27 g, 1.0 mmol) in 30 mL wasserfreiem Toluol gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 60 °C 1 h gerührt, dann ließ man sie auf Raumtemperatur abkühlen. Es wurden 0.007 mL Triethylamin zugegeben, anschließend wurde die Mischung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Flash-Chromatographie an SiO₂; Hexan/Ethylacetat, 8/1) gereinigt. **3b**: blaßgelbe Kristalle (81 % Ausbeute); Schmp. 132–133 °C (Hexan/Ethylacetat); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1776, 1662, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 (s, 6 H), 2.01 (s, 6 H), 4.16 (s, 2 H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1 H); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 352 (0.6) [M⁺ + 2], 350 (1.6) [M⁺], 165 (100), 110 (57); HR-MS: ber. für C₁₈H₁₉³⁵ClO₄S (*M*): 350.0742, gef.: 350.0727; Elementaranalyse: ber.: C 61.62, H 5.46; gef.: C 61.61, H 5.32.

Eingegangen am 3. Januar 1997 [Z9959]

Stichworte: Acetale · Chinone · Pummerer-Umlagerung · Schwefel

- [1] Übersichtsartikel: a) S. Oae, T. Numata, T. Yoshimura in *The Chemistry of the Sulphonium Group* (Hrsg.: C. J. M. Stirling, S. Patai), Wiley, New York, **1981**, S. 571; b) O. D. Lucchi, U. Miotti, G. Modena, *Organic Reactions*, Vol. 40, Wiley, New York, **1991**, Kap. 3; c) D. S. Grierson, H.-P. Husson in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 909; d) Y. Kita, N. Shibata, *Synlett* **1996**, 289–296. Kürzlich publizierte Beispiele: e) A. Hedhli, A. Baklouti, A. Cambon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 37, 6877–6878; f) A. Arnone, P. Bravo, M. Frigerio, G. Salani, F. Viani, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13485–13492.
- [2] R. R. King, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3784–3785.
- [3] M. E. Jung, C. Kim, L. von dem Bussche, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3248–3249.
- [4] M. E. Jung, D. Jachiet, S. I. Khan, C. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 361–364.
- [5] S. Akai, Y. Takeda, K. Iio, Y. Yoshida, Y. Kita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1013–1014.
- [6] S. Akai, Y. Takeda, K. Iio, K. Takahashi, N. Fukuda, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1997**, im Druck.
- [7] S. Akai, K. Iio, Y. Takeda, H. Ueno, K. Yokogawa, Y. Kita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2319–2320; Y. Kita, Y. Takeda, K. Iio, K. Yokogawa, K. Takahashi, S. Akai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7545–7548.
- [8] Hohenantioselektive Pummerer-artige Umlagerungen chiraler, nichtracemischer aliphatischer Sulfoxide konnten wir mit O-silylierten Ketenacetalen durchführen [1d]; die publizierten *ee*-Werte bei Säureanhydrid-initiierten asymmetrischen Pummerer-Reaktionen waren hingegen niedrig [1]. Diese Methode konnte effizient zur asymmetrischen Pummerer-artigen Cyclisierung chiraler, nichtracemischer Sulfoxide und auf die biomimetische Umwandlung von Arnstein-Tripeptidanologa in optisch aktive *cis*- β -Lactame angewendet werden. Diese Synthese ähnelt der Biosynthese von Penicillin [9a]. Ähnliche hohenantioselektive Pummerer-artige Reaktionen von chiralen, nichtracemischen aliphatischen Sulfoxiden, die durch einige 1-Ethoxyvinylester – darunter auch **2a** und **b** – initiiert wurden, lieferten ebenfalls α -Acyloxyulfide [9b, c].
- [9] a) Y. Kita, N. Shibata, N. Kawano, T. Tohjo, C. Fujimori, H. Ohishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5116–5121; b) Y. Kita, N. Shibata, N. Kawano, S. Fukui, C. Fujimori, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 38, 3575–3576; c) N. Shibata, M. Matsugi, N. Kawano, S. Fukui, C. Fujimori, K. Gotanda, K. Murata, Y. Kita, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 303–310.
- [10] Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2999–3005, zit. Lit.
- [11] Die Herstellung von *p*-Chinonmono-*O,O*-acetalen ist detailliert untersucht worden; die meisten Methoden hierzu beruhen allerdings auf der Oxidation von Phenolen oder Dihydrochinonen: a) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927–3930; b) E. C. L. Gautier, N. J. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Tayler, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2989–3008, zit. Lit.

Festphasensynthese des Glycopeptidteils des Antigens CD 52 mit N-gebundenem Core-Pentasaccharid**

Zhong-Wu Guo, Yuko Nakahara, Yoshiaki Nakahara* und Tomoya Ogawa*

Mit dem Verständnis der biologischen Funktionen von Glycoproteinen als wichtige Erkennungssignale^[1] wuchs auch das Interesse an der Synthese von Glycopeptiden und Glycoproteinen.^[2] Von den verschiedenen Techniken, die für die Synthese von Glycopeptiden oder Glycoproteinfragmenten entwickelt wurden, eignet sich für größere Oligomere vor allem das Festphasenverfahren. Folgerichtig kam dieses Verfahren bei der Synthese von *O*-^[3] und *N*-Glycopeptiden^[4] zum Einsatz, wobei meist acetylierte Oligosaccharide als Bausteine dienten. Allerdings wurden bei allen beschriebenen Synthesen relativ einfache Oligosaccharideinheiten genutzt, während natürlich vorkommende Glycoproteine recht komplizierte Oligosaccharide enthalten können. Vor kurzem haben wir die Synthese eines *N*-Glycopeptids mit einem Core-Pentasaccharid abgeschlossen, bei der der Glycosasparagin-Baustein mit der Fmoc-Methode synthetisiert und in Lösung zum Aufbau einer Tripeptidsequenz des menschlichen Chorion-Gonadotropins (hCG) verwendet wurde.^[5] Jetzt wählten wir den Glycopeptidteil **1** des Antigens CD 52, der ein N-gebundenes Core-Pentasaccharid enthält, als Ziel einer Festphasensynthese.

Das Antigen CD 52, ein GPI-verankertes Glycoprotein, kommt auf nahezu allen menschlichen Lymphozyten vor. Monoklonale Antikörper gegen dieses Antigen sind wirksame Effektoren der Komplement-ausgelösten Lyse; sie wurden vielfach in vivo und in vitro zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen zwischen Transplantat und Wirt und der Abstoßung von Knochenmarktransplantaten eingesetzt.^[6] Wie Strukturuntersuchungen ergaben, ist CD 52 ein bemerkenswertes Glycoprotein: Seine Peptidkette ist außerordentlich kurz; sie besteht aus nur zwölf Aminosäureresten. CD 52 ist damit das kürzeste Zell-oberflächenglycoprotein, das bisher gefunden wurde.^[6b] Die Peptidheit enthält nur eine einzige N-glycosidische und gar keine O-glycosidische Bindung; das macht sie zu einem idealen Synthesenzieiel und zugleich zu einem einfachen Modell für strategische Untersuchungen zur Glycopeptidsynthese sowie für Studien über den Einfluß von N-glycosidisch gebundenen Oligosacchariden auf die Konformation und die biologische Funktion eines Glycopeptids.

Bei der Synthese der Zielverbindung **1** bedienten wir uns einer Strategie (dargestellt in Schema 1), die auf der Festphasensynthese mit Fmoc-Aminosäuren und benzylgeschützten Oligosacchariden basiert.^[3a, 5] Den Benzylrest als Schutzgruppe in Oligosacchariden zu verwenden, hat mehrere Vorteile. Erstens sind benzylisierte Zucker bei Glycosidierungsreaktionen sehr reaktiv,

[*] Dr. Yoshiaki Nakahara, Prof. Dr. T. Ogawa,^[+] Dr. Z.-W. Guo, Dr. Yuko Nakahara
The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)
Wako-shi, Saitama, 351-01 (Japan)
Telefax: Int. + 81/462-4680

[+] Zweite Anschrift: Graduate School for Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde durch die Special Coordination Funds der Wissenschafts- und Technikagentur der japanischen Regierung und durch das CREST-Programm der japanischen Wissenschafts- und Technikvereinigung gefördert. Z.-W. Guo bedankt sich für ein RIKEN-Forschungsstipendium und bei Dr. Y. Ito für viele hilfreiche Diskussionen. Wir danken Dr. S. Kurono und N. Dohmae für die Aufnahme der ESI- und MALDI-TOF-Massenspektren, Dr. J. Uzawa und seinen Mitarbeitern für die NMR-Messungen und Frau A. Takahashi für technische Unterstützung.