

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 Verufen 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*-TfOH 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 eingedunstet. 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, 6H), 2.01 (s, 6H), 4.16 (s, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 352 (0.6) [*M*⁺ + 2], 350 (1.6) [*M*⁺], 165 (100), 110 (57); HR-MS: ber. für C₁₈H₁₉³⁵ClO₃S (*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 [Z 9959]

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. Hussion 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 Ketencetalen 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-Tripeptidanaloga in optisch aktive *cis*- β -Lactame angewendet werden. Diese Synthese ähnelt der Biosynthese von Penicillin [9a]. Ähnliche hochenantioselektive Pummerer-artige Reaktionen von chiralen, nichtracemischen aliphatischen Sulfoxiden, die durch einige 1-Ethoxyvinylester – darunter auch **2a** und **b** – initiiert wurden, lieferten ebenfalls α -Acyloxysulfide [9b, c].
- [9] a) Y. Kita, N. Shibata, N. Kawano, T. Tojho, 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**, 35, 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 CD52 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 Glycoasparagin-Baustein mit der Fmoc-Methode synthetisiert und in Lösung zum Aufbau einer Tripeptidsequenz des menschlichen Chorion-Gonadotropins (hCG) verwendet wurde.^[5] Jetzt wählen wir den Glycopeptidteil **1** des Antigens CD52, der ein N-gebundenes Core-Pentasaccharid enthält, als Ziel einer Festphasensynthese.

Das Antigen CD52, ein GPI-verankertes Glycoprotein, kommt auf nahezu allen menschlichen Lymphocyten 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 Knochenmarkstransplantaten eingesetzt.^[6] Wie Strukturuntersuchungen ergaben, ist CD52 ein bemerkenswertes Glycoprotein: Seine Peptidkette ist außerordentlich kurz; sie besteht aus nur zwölf Aminosäureresten. CD52 ist damit das kürzeste Zelloberflächenglycoprotein, das bisher gefunden wurde.^[6b] Die Peptideinheit enthält nur eine einzige N-glycosidische und gar keine O-glycosidische Bindung; das macht sie zu einem idealen Synthesziel 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.^[3u, 5] Den Benzylrest als Schutzgruppe in Oligosacchariden zu verwenden, hat mehrere Vorteile. Erstens sind benzylierte 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 + 48/462-4680

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

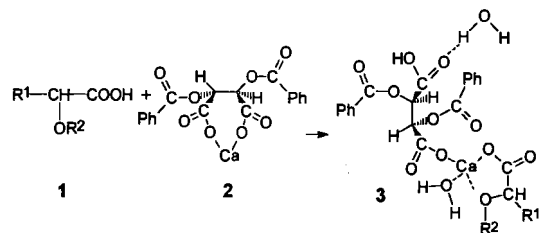
[**] Diese Arbeit wurde durch die Special Coordination Funds der Wissenschafts- und Technikagentur der japanischen Regierung und durch das CREST-Programm der japanischen Wissenschafts- und Technikvereinigung gefördert. Z.-W. Guo bedankt sich für ein RIKEN-Forschungsstipendium und bei Dr. Y. Ito für viele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

- Chem. Commun.* **1989**, 1267–1268; d) M. Meldal, K. J. Jensen, *ibid.* **1990**, 483–485; e) A. M. Jansson, M. Meldal, K. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6991–6994; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1699–1700; f) H. Paulsen, G. Merz, S. Peters, U. Weichert, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1165–1173; g) B. Luning, T. Norberg, C. Riversa-Baeza, J. Tejbrant, *Glycoconj. J.* **1991**, 8, 450–455; h) S. Peters, T. Bielfeldt, M. Meldal, K. Bock, H. Paulsen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5067–5070; i) T. Bielfeldt, S. Peters, M. Meldal, K. Bock, H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 881–883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 857–859; j) S. Peters, T. Bielfeldt, M. Meldal, K. Bock, H. Paulsen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6445–6448; k) R. Polt, L. Szabo, T. Treiberg, Y. Li, V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10249–10258; l) A. C. Bauman, J. S. Broderick, R. M. Dacus IV, D. A. Grover, L. S. Trzupsek, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7019–7022; m) K. B. Reimer, M. Meldal, K. Kusumoto, K. Fukase, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 925–932; n) W. Kosch, J. Marz, H. Kunz, *React. Polym.* **1994**, 22, 181–194; o) H. Paulsen, T. Bielfeldt, S. Peters, M. Meldal, K. Bock, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 364–379, 381–387; p) M. K. Christensen, M. Meldal, K. Bock, H. Cordes, S. Mouritsen, H. Elsen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1299–1310; q) J. Rademann, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1995**, 269, 217–225; r) O. Seitz, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 901–904; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 803–805; s) S. Rio-Anneheim, H. Paulsen, M. Meldal, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1070–1080; t) E. Meinjohannis, A. Vargas-Berenguel, M. Meldal, H. Paulsen, K. Bock, *ibid.* **1995**, 2165–2175; u) S. Peters, T. L. Lowary, O. Hindsgeul, M. Meldal, K. Bock, *ibid.* **1995**, 3017–3022; v) Y. Nakahara, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1996**, 292, 71–81; w) A. M. Jansson, K. J. Jensen, M. Meldal, J. Lomako, W. M. Lomako, C. E. Olsen, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1001–1006; x) O. Seitz, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 813–826.
- [4] Festphasensynthese von N-Glycopeptiden: a) S. Lavielle, N. C. Ling, R. C. Guillemin, *Carbohydr. Res.* **1981**, 89, 221–228; b) H. Kunz, B. Dombo, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 732–734; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 711–713; c) L. Otvos, Jr., K. Wroblewski, E. Kollat, A. Perczel, M. Hollosi, G. D. Fasman, H. C. J. Retl, J. Thurin, *Peptide Res.* **1989**, 2, 362–366; d) L. Otvos, Jr., L. Urge, M. Hollosi, K. Wroblewski, G. Graczyk, G. D. Fasman, J. Thurin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5889–5892; e) M. Meldal, K. Bock, *ibid.* **1990**, 31, 6987–6990; f) C. Unverzagt, S. Kelm, J. C. Paulsen, *Carbohydr. Res.* **1994**, 251, 285–301; g) D. Vetter, D. Tumelty, S. K. Singh, M. A. Gallop, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 94–97; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 60–63.
- [5] I. Matsuo, Y. Nakahara, Y. Ito, T. Nukada, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Biorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 1455–1463.
- [6] a) M.-Q. Xia, M. Tone, L. Packman, G. Hale, H. Waldmann, *Eur. J. Immunol.* **1991**, 21, 1677–1684; b) M.-Q. Xia, G. Hale, M. R. Lifely, M. A. J. Ferguson, D. Campbell, L. Packman, H. Waldmann, *Biochem. J.* **1993**, 293, 633–640; c) A. Treumann, M. R. Lifely, P. Schneider, M. A. J. Ferguson, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 6088–6099.
- [7] Y. Nakahara, H. Iijima, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3321–3324.
- [8] **1**: $[\alpha]_D^{25} = -38.0$ ($c = 0.1$ in H_2O); HPLC-Retentionszeit = 9.82 min (Lichro-CART-Säule 10×250 mm; Eluent: 2.6% $iPrOH$ in H_2O , $3 mL \cdot min^{-1}$); 1H -NMR (600 MHz, D_2O , $\delta(HDO) = 4.43$ als Standard, $60^\circ C$): $\delta = 5.10$ (d, 1H, $J(1,2) = 1.0$ Hz, $H-1^A$), 5.02 (d, 1H, $J(1,2) = 8.9$ Hz, $H-1^B$), 4.90 (d, 1H, $J(1,2) = 1.7$ Hz, $H-1^A$), 4.80 (dd, 1H, $H-\alpha^{Asp}$), 4.76 (s, 1H, $H-1^B$), 4.70–4.74 (m, 2H, $H-\alpha^{Asn, Ser}$), 4.61 (br. d, $J(1,2) = 7.6$ Hz, 1H, $H-1^A$), 4.47–4.32 (m, 10H, $H-\alpha^{3 \times Ser, 2 \times Thr, Pro, 2 \times Glu, H-\beta^{2 \times Thr}$), 4.00–3.50 (m, 42H, $H-\alpha, \alpha^{Gly, H-\beta, \beta^{4 \times Ser, H-\delta, \delta^{Pro, H-2,3,4,5,6,6'}$ von fünf Zuckerringen), 2.90–2.72 (m, 4H, $H-\beta, \beta^{Asp, Asn}$), 2.31–2.25 (m, 5H, $H-\gamma, \gamma^{2 \times Gln, \beta^{Pro}$), 2.20–1.99 (m, 7H, $H-\beta, \beta^{2 \times Gln, \beta, \gamma, \gamma^{Pro}$), 2.06 (s, 3H, Ac), 2.00 (s, 3H, Ac), 1.19 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz, $H-\gamma^{2 \times Thr}$); ESI-MS ($C_{79}H_{129}N_{17}O_{49}$, $M_r = 2101.0$): m/z (Positiv-Ionen-Modus) 1103.2 [(Na, K-Salz von **1** + $2Na$) $^{2+}$, ber. 1103.5], 743.3 [(Na, K-Salz von **1** + $3Na$) $^{3+}$, ber. 743.4]; m/z (Negativ-Ionen-Modus) 1079.6 [(K, Na-Salz von **1** – $2H$) $^{2-}$, ber. 1079.7]; MALDI-TOF-MS: m/z (Positiv-Ionen-Modus) 2102.7 [($M+1$) $^+$], 2125.7 [($M+Na$) $^+$], 2141.0 [($M+K$) $^+$], 2147.1 [(Na-Salz + Na) $^+$], 2163.3 [(K-Salz + Na) $^+$], 2169.4 [(2Na-Salz + Na) $^+$].

Komplexierungsvermittelte Racematspaltung von Carbonsäuren mit *O,O'*-Dibenzoylweinsäure**

András Mravik,* Zsolt Böcskei, Zoltán Katona, Imre Markovits und Elemér Fogassy

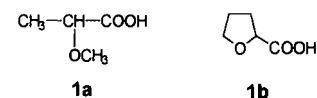
Racemische Carbonsäuren werden im allgemeinen durch optisch aktive Basen aus natürlichen oder synthetischen Quellen gespalten. Einige der in der Natur vorkommenden Amine (Brucin, Strychnin) sind äußerst toxisch und nur in einer enantiomeren Form erhältlich. Weinsäure und deren Derivate sind im Gegensatz dazu relativ kostengünstige, nichttoxische Spaltungsreagentien, welche selbst in großem Maßstab in beiden enantiomeren Formen erhältlich sind. Derivate nicht natürlicher Weinsäure sind zwar teurer als die Enantiomere, doch können die Stereoisomere von *O,O'*-Dibenzoylweinsäure zu den gleichen Kosten auf rein synthetischem Wege durch fraktionierende Kristallisation^[1] hergestellt werden. Wir berichten im folgenden über neue Anwendungen für *O,O'*-Dibenzoylweinsäure als Spaltungsreagens für Carbonsäuren. *O,O'*-Dibenzoylweinsäure wird zur Spaltung racemischer Basen eingesetzt. Die Umwandlung in das neutrale Calciumsalz **2** ergibt jedoch eine Verbindung mit basischen Eigenschaften, die mit Säuren Salze bilden kann. Mit den Enantiomeren geeigneter Säuren **1** bildet **2** gut kristallisierende gemischte Calciumsalze **3**, wodurch eine ausgezeichnete Racematspaltung dieser Säuren möglich wird (Schema 1).



Schema 1. Bildung gemischter Calciumsalze während der Racematspaltung von Carbonsäuren mit Dibenzoylweinsäure.

Eine an das Chiralitätszentrum gebundene komplexierende Gruppe spielt bei der Kristallisation und weiter bei der Erkennung der Enantiomere eine wichtige Rolle. Das Spaltungsreagens **2** selbst bildet beim Ausfällen eine voluminöse, kristalline Masse, die sich nicht abfiltrieren läßt. Sie ist jedoch in heißem Ethanol oder Methanol leicht löslich. In diesen Lösungsmitteln kann sie durch Erwärmen von Dibenzoylweinsäure und Calciumoxid *in situ* hergestellt werden.

Die heiße Lösung von **2** in geeigneten Alkoholen wurde mit den racemischen Säuren **1a** oder **1b** und anschließend mit Wasser versetzt. Beim Abkühlen (oder Impfen) begannen die Salze **3a** bzw. **3b** auszufallen. So wurde **1a** in wäßrigem



[*] A. Mravik, Z. Katona, I. Markovits, Prof. Dr. E. Fogassy
Department of Organic Chemical Technology
Technical University of Budapest
P.O. Box 91, H-1521 (Ungarn)
Telefax: Int. +1/257-7128
E-mail: mravik@oct.bme.hu
Dr. Z. Böcskei
CHINOIN Pharmaceuticals, Budapest

[**] Die Arbeit an der Technical University of Budapest wurde vom Hungarian Research Fund (OTKA T 014887) und von der Varga József Foundation gefördert. Wir danken Prof. G. Pokol, Budapest, für die thermoanalytischen Messungen.