

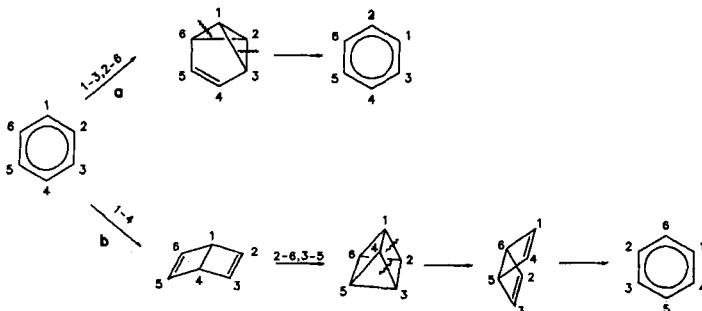
- [4] Zur Herstellung von Chinonen und Hydrochinonen mit captodativen Substituenten siehe: T. Kitagawa, J. Toyoda, K. Nakasui, H. Yamamoto, I. Murata, *Chem. Lett.* **1990**, 897–900. Bisher konnten aus diesen modifizierten Komponenten noch keine CT-Komplexe vom Chinhidron-Typ erhalten werden.
- [5] a) J. H. Burckhalter, F. H. Tendick, E. M. Jones, W. F. Holcom, A. L. Rawline, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1894–1901; b) S. Oae, M. Yoshihara, W. Takagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 951–958; c) H. M. Leichester, *Org. Synth. Coll. Vol. 2*, 238–240; d) S. Oae, M. Yoshihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2082–2086.
- [6] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165–195.
- [7] Äquimolare Mengen von **4** und Benzochinon wurden in wasserfreiem Benzol gelöst. Die Lösung ließ man langsam abdampfen.
- [8] Die Kristalldaten wurden auf einem Rigaku-AFC-5R-Diffraktometer mit  $\text{Cu}_\text{K}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator) gesammelt. Die Struktur wurde mit den Monte-Carlo-Direkten-Methoden mit Hilfe des MULTAN-78-Programmsystems gelöst und verfeinert nach  $F^2$  mit voller Matrix nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate mit analytischer Absorptionskorrektur. Es wurden die folgenden Kristalldaten ermittelt:  $C_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}_2$ , monoklin,  $C2/c$ ,  $a = 6.636$ ,  $b = 9.758$ ,  $c = 24.510 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90.29^\circ$ ;  $V = 1587.1 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $R = 0.035$ . Der Hauptabstand zwischen den Ebenen von Hydroxyphenylrest und Benzochinongerüst betrug  $3.13 \text{ \AA}$  und der  $\text{O} \cdots \text{O}$ -Abstand innerhalb der H-Brücke lag bei  $2.743(2) \text{ \AA}$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [9] Die Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] in Benzochinon selbst [10] bzw. für die Benzochinon-Komponente in **5** betrugen: a)  $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen 1.334, 1.327; b)  $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen 1.474, 1.479; c)  $\text{C}=\text{O}$ -Bindungen 1.222, 1.228.
- [10] F. van Bolhuis, C. T. Kiers, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1978**, 34, 1015–1016.
- [11] K. Kubinyi, G. Kereszty, *Spectrochim. Acta Part A* **1989**, 45, 421–429.
- [12] a) A. Hordvik, *Acta Chem. Scand.* **1966**, 20, 1885–1891; b) J. D. Lee, M. W. R. Bryant, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1969**, 25, 2094–2101; c) M. Aida, C. Nagata, *Theor. Chim. Acta* **1986**, 70, 73–80.

## Doppelt überbrückte Prismen- und Dewar-Benzol-Intermediate im Verlauf einer ungewöhnlichen photochemischen Umlagerung von tricyclischen Phthalsäureestern\*\*

Von Rolf Gleiter\* und Björn Treptow

Professor Günther Maier zum 60. Geburtstag gewidmet

Beim Bestrahlen von alkylsubstituierten Benzolderivaten in Lösung ( $\lambda > 250 \text{ nm}$ ) entstehen in der Regel Isomere, in denen die Alkylgruppen an andere Positionen des Rings gebunden sind<sup>[11]</sup>. Dieser Prozeß wird durch die Bildung von Valenzisomeren des Benzols, wie Benzvalen, Dewar-Benzol und Prismen, als kurzlebige Intermediate erklärt. Daß diese Zwischenstufen entstehen, deuten Isotopenmarkierungsex-



Schema 1. Mögliche Umlagerungen, die über Valenzisomere des Benzols als Intermediate verlaufen.

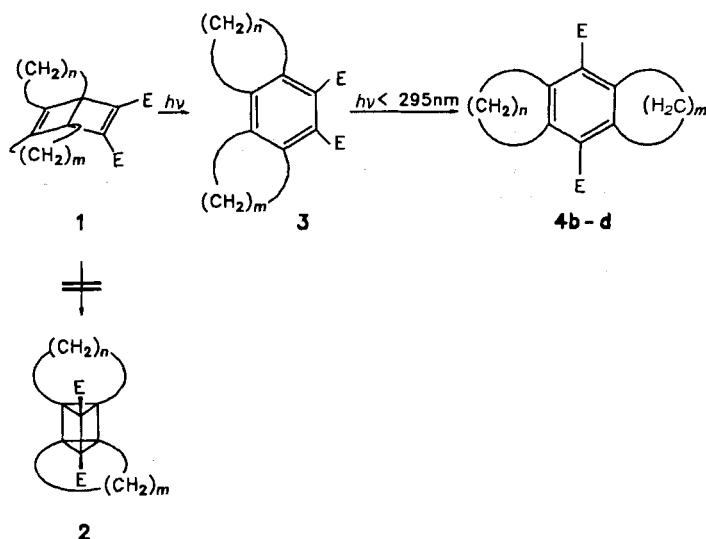
[\*] Prof. Dr. R. Gleiter, Dipl.-Chem. B. Treptow  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, W-6900 Heidelberg

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG (Ludwigshafen) gefördert.

perimente an<sup>[11]</sup>. Mögliche Umlagerungen, die den Austausch der Positionen  $1 \leftrightarrow 2$  und/oder  $1 \leftrightarrow 3$  bewirken, sind in Schema 1 dargestellt.

Aus zwei Gründen interessierten wir uns für den Mechanismus dieser lichtinduzierten Ringumlagerung in Benzolderivaten: 1) Wir nahmen an, daß ein Verketten von benachbarten Zentren eines Benzolderivats eines der Intermediate stabilisieren könnte, und 2) hofften wir, mit diesem „Seiltrick“ einige der bislang nicht zugänglichen doppelt überbrückten Dewar-Benzol- und Prismenderivate zu erzeugen<sup>[2]</sup>.

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen waren die zweifach überbrückten Dewar-Benzolderivate **1**, die aus Cycloalkinen und Acetylendicarbonsäuredimethylester leicht erhalten werden konnten<sup>[2, 3]</sup>. Werden diese mit Licht der Wellenlänge größer 295 nm bestrahlt, entstanden ausschließlich die valenzisomeren Phthalsäureesterderivate **3** (Schema 2). Es



Schema 2. Verbindungen **1–4**: a:  $n, m = 4$ ; b:  $n, m = 5$ ; c:  $n, m = 6$ ; d:  $n = 4$ ,  $m = 5$ ; E = COOMe.

konnten weder die Prismane **2** erhalten werden, noch gab es Hinweise auf das Vorhandensein eines photochemischen Gleichgewichts zwischen **1** und **3**. Das Belichten mit ungefiltertem Licht einer Hg-Hochdrucklampe führte zu den isomeren Terephthalsäureestern **4**; im Fall von **3a** wurde kein Umlagerungsprodukt beobachtet.

Anfangs beschränkten wir unsere weiterführenden Experimente auf **3b**, da es am einfachsten herzustellen ist und die größten Ausbeuten an **4b** liefert<sup>[3]</sup>. Durch Variation der Wellenlänge (282 nm) konnten zwei weitere Verbindungen, das Prismen **5b** und das Dewar-Benzol **6b**, erhalten werden. Sie wurden anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ - und UV-Spektren eindeutig identifiziert (Tabelle 1). Durch Bestrahlen wurden beide Verbindungen schnell und quantitativ zu **4b** isomerisiert; folglich sind sie dessen unmittelbare Vorstufen (Schema 3).

Zur Erklärung der gesamten photochemischen Umlagerungssequenz haben wir das Benzvalen **7b**, das [5]Metacyclophan **8b** und das Dewar-Benzol **9b** als zusätzliche Intermediate angenommen. Die nahezu quantitative Umsetzung von **3b** zu **4b** über diese sehr komplexe Serie von Umlagerungen begründen wir wie folgt: Durch die kurze 1,3-Brücke wird **8b** so stark verbogen, daß eine beträchtliche Spannung entsteht<sup>[4]</sup>. Diese kann unter den gegebenen Bedingungen entweder durch die Rückreaktion oder in mehreren Schritten über das Prismen **5b** zu **4b** abgebaut werden. Die Rückreaktion wird normalerweise zur Erklärung der Umlagerung von

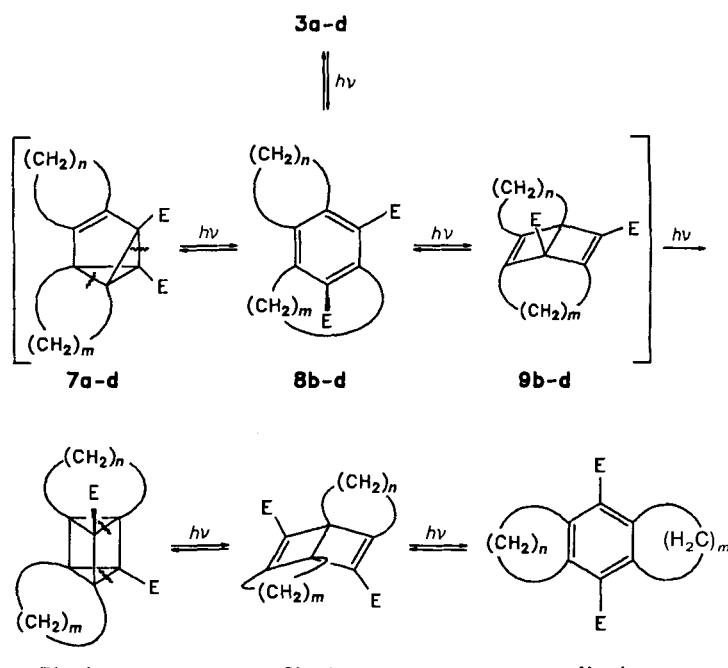
Tabelle 1. Ausgewählte spektroskopische Daten der Verbindungen **1a, d, 4b-d, 5b** und **6b, c**.

<b>1a:</b> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.79$ (s, 6H), 2.4–1.0 (m, 16H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.32 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 163.8, 150.3, 139.1, 57.6, 52.4, 27.0, 25.2, 24.5, 23.3$ ; UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\text{lg}e) = 188$ (4.23), 235 sh (3.67); korrekte C,H,O-Analyse
<b>1d:</b> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.78$ (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.35–2.25 (m, 2H), 2.2–1.1 (m, 16H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 163.3, 163.25, 150.4, 149.3, 143.5, 141.4, 62.7, 54.5, 51.6, 51.55, 31.1, 28.8, 28.1, 27.7, 27.65, 26.5, 24.4, 24.2, 22.9$ ; hochauflösendes MS: $m/z$ ( $M^+$ – $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ber.: 284.1413, gef.: 284.1386
<b>3a:</b> farblose Kristalle, $F_p = 148$ –150 °C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.83$ (s, 6H), 2.78 (t, $^3J(\text{H},\text{H}) = 6.0$ Hz, 4H), 2.57 (t, $^3J(\text{H},\text{H}) = 6.1$ Hz, 4H), 1.9–1.6 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.32 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 169.9, 139.3, 133.1, 130.1, 52.8, 28.4, 27.7, 23.3, 23.0$ ; UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\text{lg}e) = 213$ (4.4), 245 sh (3.45), 287 (2.85); korrekte C,H,O-Analyse
<b>3d:</b> farblose Kristalle, $F_p = 86$ °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.83$ (s, 6H), 2.85–2.7 (m, 8H), 1.9–1.5 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 169.8, 169.3, 145.3, 138.4, 136.7, 133.3, 129.4, 129.2, 52.2, 52.1, 31.5, 31.3, 28.6, 27.9, 27.2, 26.2, 23.0$ ; UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\text{lg}e) = 216$ (4.59), 252 sh (3.79), 288 (3.31); korrekte C,H,O-Analyse
<b>4b:</b> farblose Nadeln, $F_p = 149$ °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.87$ (s, 6H), 2.7–2.55 (m, 8H), 1.9–1.7 (m, 4H), 1.7–1.5 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 171.1, 137.2, 134.4, 51.9, 32.3, 31.8, 27.2$ ; UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\text{lg}e) = 208$ (4.27), 230 sh (3.70), 282 (3.06); hochauflösendes MS: $m/z$ ( $M^+$ ) ber.: 330.1831, gef.: 330.1826; korrekte C,H,O-Analyse
<b>4c:</b> farblose Nadeln, $F_p = 169$ °C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.88$ (s, 6H), 2.7–2.6 (m, 8H), 1.8–1.6 (m, 8H), 1.45–1.25 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.32 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 171.1, 135.5, 135.3, 51.8, 31.0, 29.2, 26.1$ ; UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\text{lg}e) = 206$ (4.62), 230 sh (3.91), 280 (3.19); hochauflösendes MS: $m/z$ ( $M^+$ ) ber.: 358.2144, gef.: 358.2150
<b>4d:</b> farblose Kristalle, $F_p = 118$ –119 °C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.88$ (s, 6H), 2.7–2.55 (m, 8H), 1.85–1.5 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.32 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 170.8, 137.2, 134.8, 131.0, 52.0, 32.2, 31.8, 27.4, 26.7, 22.4$ ; UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\text{lg}e) = 206$ (4.59), 228 sh (3.94), 282 (3.29); korrekte C,H,O-Analyse
<b>5b:</b> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.68$ (s, 6H), 2.5–2.35 (m, 2H), 2.25–2.1 (m, 2H), 2.0–1.1 (m, 16H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 170.5, 56.0, 54.5, 50.8, 48.4, 32.3, 28.6, 27.9, 24.5, 24.2$ ; UV/VIS ( <i>n</i> -Pentan): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\text{lg}e) = 203$ (3.85), 270 sh (2.85); hochauflösendes MS: $m/z$ ( $M^+$ ) ber.: 330.1831, gef.: 330.1827
<b>6b:</b> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.71$ (s, 6H), 2.9–2.7 (m, 2H), 2.5–2.35 (m, 2H), 2.1–1.4 (m, 16H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 173.9, 164.2, 134.6, 59.3, 50.8, 31.2, 30.9, 27.9, 27.3, 27.2$ ; UV/VIS ( <i>n</i> -Pentan): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\text{lg}e) = 218$ (4.17), 270 sh (3.47); hochauflösendes MS: $m/z$ ( $M^+$ ) ber.: 330.1831, gef.: 330.1819
<b>6c:</b> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.71$ (s, 6H), 3.0–2.8 (m, 2H), 2.4–2.15 (m, 4H), 2.15–1.3 (m, 18H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.47 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 174.2, 164.1, 136.8, 60.3, 50.7, 30.4, 27.3, 26.6, 25.9, 24.6, 24.2$ ; hochauflösendes MS: $m/z$ ( $M^+$ ) ber.: 358.2144, gef.: 358.2169

[5]Metacyclophanen zu 1,2-überbrückten Arenen herangezogen<sup>[5]</sup>, obwohl Benzvalenintermediate bisher nicht direkt beobachtet werden konnten, und diese Reaktion eigentlich die Sequenz in Schema 3 abbrechen sollte. In unserem speziellen Fall kann **8b** auch zum entspannten Terephthalsäureester **4b** weiterreagieren, weil in der postulierten unsymmetrischen Bootkonformation<sup>[6]</sup> von **8b** die Geometrie sowohl des Dewar-Benzols **9b** als auch des Prismans **5b** bereits vorgebildet ist. Die treibende Kraft dieser Reaktionsfolge ist die Irreversibilität der Prismabildung (**9b** → **5b**). Aufgrund der Wechselwirkung der Carbomethoxygruppen mit den Cyclopropaneinheiten des Prismans in **5b** werden die distalen Bindungen stabilisiert und eine Fragmentierung ist nur zu **6b** möglich<sup>[7]</sup>. Diese Argumentation wird dadurch bekräftigt, daß das Prisman **5b** beim Bestrahlen keine der Vorstufen, sondern ausschließlich **4b** ergab. Ein analoges Argument kann für den Abbau von **7b** angeführt werden. Im Bicyclobutanfragment wird die C-C-Bindung, die die Carbomethoxygruppen verbindet, aus denselben Gründen (hier eine zweifach vicinale Wechselwirkung) destabilisiert. Folglich wird die Spaltung dieser Bindung zum [5]Metacyclophan **8b**

gegenüber der Rückreaktion zum thermodynamisch stabileren Edukt **3b** kinetisch bevorzugt.

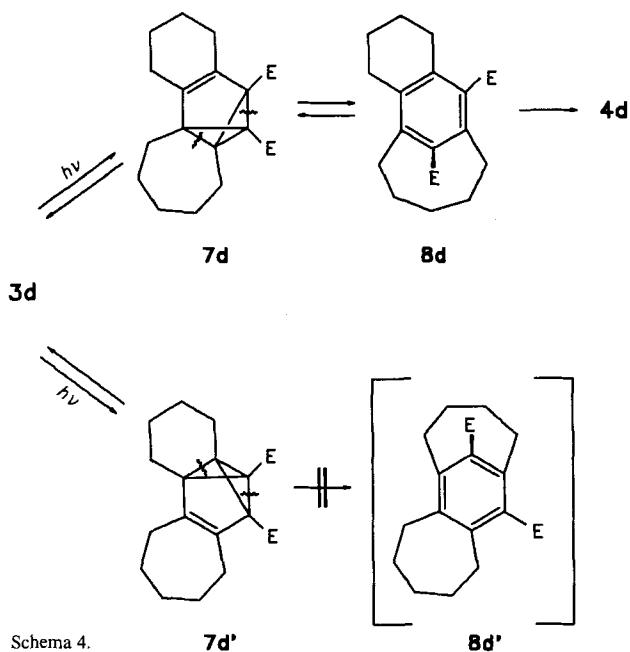
Die postulierten Intermediate **7b**, **8b** und **9b** sind bisher noch nicht nachgewiesen worden, wahrscheinlich aufgrund ihrer niedrigen Gleichgewichtskonzentrationen und ihrer erhöhten Reaktivität. Wie bereits erwähnt, geht **3a** die Umlagerung zu **4a** nicht ein. Auch bei längeren Reaktionszeiten und Bestrahlung mit Licht kürzerer Wellenlänge (254 nm) konnte nur eine langsame Polymerisation beobachtet werden, da ein potentielles [4]Metacyclophan **8a** unter den gegebenen Umständen nicht entstehen kann. Bislang sind alle Versuche, ein [4]Metacyclophan zu isolieren, gescheitert<sup>[8, 9]</sup>.



Schema 3. Reaktionssequenz der Umlagerung der Verbindungen **3b-d** in **4b-d**.

Dies ist auf die enorme Spannungsenergie dieser Verbindungen zurückzuführen. Daraus darf geschlossen werden, daß die Reaktion zu **4a** bereits auf der zweiten Stufe (**7a** → **8a**) abgebrochen wird. Weitere Hinweise, daß Benzvalen **7d** und [6]Metacyclophan **8c** gebildet werden, ergeben sich aus der Tatsache, daß sowohl **3c** als auch **3d** die Photoisomerisierung zu **4c** und **4d** eingehen. Unter identischen Bedingungen (im Vergleich zu **4b**<sup>[10]</sup>) sind jedoch die Umsätze an **4c** (30% nach 12 h) und **4d** (24% nach 12 h) deutlich geringer. Wegen der niedrigeren Gleichgewichtskonzentration konnte **5c** nur durch den typischen  $\delta$ -Wert der Protonen der Methoxygruppen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachgewiesen werden. Im Fall von **4d** ließ sich aus gleichem Grund keines der Intermediate vollständig charakterisieren. Der in beiden Fällen niedrigere Umsatz kann durch die postulierten Intermediate erklärt werden. Zum einen ist das [6]Metacyclophan **8c** durch die längere Brücke wesentlich stabiler<sup>[11]</sup> als sein niedrigeres Homologe **8b**. Dadurch werden die Reaktionsschritte, die zum Abbau der Ringspannung führen (**8c** → **5c** → **4c**), weniger zwingend. Zum anderen ist es auffällig, daß die Umlagerung von **3d** zu **4d** ungefähr halb so schnell wie die von **3b** zu **4b** (52% nach 12 h) erfolgt. Eine plausible Erklärung ist in Schema 4 skizziert.

Im Falle von **3b** führen zwei identische Benzvalene zu **8b**, während für **3d** nur der Pfad über **7d** möglich ist. Die Alter-



Schema 4.

native über **7d'** würde zu einem nicht stabilen [4]Metacyclophan **8d'** führen. Ein sterischer Faktor (Verkettung der benachbarten Zentren) ist notwendig, da sich die Stammverbindung Phthalsäuremethylester durch Photolyse nicht gemäß Schema 3 isomerisieren lässt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, daß ein abgestimmtes Zusammenspiel von sterischen und elektronischen Effekten für das Entstehen von doppelt überbrückten Prismanen mit  $C_2$ -Symmetrie aus tricyclischen Phthalsäurederivaten verantwortlich ist. Zur Zeit werden noch Experimente durchgeführt, bei denen die Esterfunktionen durch andere Gruppen ersetzt wurden, um das elektronische Argument zu bestätigen.

Eingegangen am 13. Januar 1992 [Z 5119]

CAS-Registry-Nummern:

**1a**, 141634-78-8; **1b**, 130434-04-7; **1c**, 130434-06-9; **1d**, 141634-79-9; **3a**, 51037-17-3; **3b**, 130434-08-1; **3c**, 130434-09-2; **3d**, 141634-80-2; **4b**, 141634-81-3; **4c**, 141634-82-4; **4d**, 141663-42-5; **5b**, 141663-43-6; **5c**, 141663-44-7; **5d**, 141663-45-8; **6b**, 141634-83-5; **6c**, 141634-84-6; **6d**, 141634-85-7.

- [1] Übersichten: D. Bryce-Smith, A. Gilbert in *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 3 (Hrsg.: P. de Mayo), Academic Press, New York, 1980, S. 349–379; P. A. Wender, T. W. von Geldern in *Photochemistry in Organic Synthesis* (Hrsg.: J. D. Coyle), The Royal Society of Chemistry, 1986, S. 226–255.
- [2] R. Gleiter, B. Treptow, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1427.
- [3] H. Hogeveen, D. M. Kok in *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups, Suppl. C, Part 2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, 1983, Kap. 23, zit. Lit.
- [4] J. W. van Straten, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4667; L. W. Jenneskens, F. J. J. de Kanter, L. A. M. Turkenburg, H. J. R. de Boer, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4401.
- [5] L. W. Jenneskens, H. J. R. de Boer, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8941.
- [6] Röntgenstruktur eines [5]Metacyclophanes: L. W. Jenneskens, J. C. Klammer, H. J. R. de Boer, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, C. H. Stam, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 238.
- [7] H. Irngartinger, D. Kalfass, E. Litterst, R. Gleiter, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1987**, *43*, 266; R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2907; H. Günther, *ibid.* **1970**, 5173.
- [8] L. A. M. Turkenburg, J. W. van Straten, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3256; G. B. M. Kostermans, M. Hogenbirk, L. A. M. Turkenburg, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *ibid.* **1987**, *109*, 2855.
- [9] G. B. M. Kostermans, P. van Dansik, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7887; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4531.
- [10] Die Bestrahlungen wurden im 250 mL-Gefäß unter Argon mit einer Philips-HPK-125 W-Lampe bei Konzentrationen von  $0.003 \text{ mol L}^{-1}$  durchgeführt. Lösungsmittel: Diethylether.
- [11] S. Hirano, H. Hara, T. Hiyama, S. Fujita, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2219.

## Eine neue Strategie zur Festphasensynthese von O-Glycopeptiden\*\*

Von Tim Bielfeldt, Stefan Peters, Morten Meldal,  
Klaus Bock und Hans Paulsen\*

Glycoproteine rücken wegen ihrer vielfältigen biochemischen Wirkungen in den letzten Jahren immer stärker in den Mittelpunkt des Interesses<sup>[1]</sup>. Sie sind in hohem Maße an Erkennungs- und Abwehrprozessen der Zelle beteiligt<sup>[2]</sup>. Als neuerer Befund sei die Wechselwirkung von Leukozyten mit Endothelzellen unter Mitwirkung der Rezeptoren der Lectin-Zelladhäsionsmolekül(LEC-CAM)-Familie genannt<sup>[3]</sup>. Teile von Glycoproteinen, die Saccharid- und Peptidreste enthalten, sind im Hinblick auf die Funktion dieser Segmente und die Spezifität der weiteren Biosynthese von Glycoproteinen von Interesse<sup>[4]</sup>. Die Isolierung derartiger Glycopeptide aus natürlichen Quellen ist oft schwierig, und in der Regel sind sie besser durch eine chemische Synthese zugänglich. Bei einer *O*-Glycopeptidsynthese wird sowohl für das Verfahren in Lösung als auch das Festphasenverfahren<sup>[5]</sup> zunächst ein Baustein synthetisiert, der  $\alpha$ -glycosidisch an der Hydroxygruppe des Threonins (Thr) oder Serins (Ser) einen acetylierten 2-Acetamido-2-desoxy-D-galactopyranose-(GalNAc)-Rest enthält. Die Aminosäure enthält bevorzugt das orthogonale Schutzgruppenmuster Fluoren-9-ylmethoxy-carbonyl (Fmoc)/tert-Butyl (*t*Bu)<sup>[6]</sup> oder Fmoc/Pentafluorophenyl (Pfp)<sup>[7]</sup>. Dieser Baustein mit Saccharidrest kann in einer normalen Festphasen-Peptidsynthese an beliebiger Stelle in eine Peptidkette eingeschleust werden<sup>[8]</sup>.

Die Gewinnung der glycosidischen Aminosäure erfordert jedoch eine Reihe von Syntheseschritten. Die Herstellung der  $\alpha$ -glycosidischen Bindung von GalNAc mit Thr oder Ser ist nur mit 2-Azido-2-desoxy-D-galactose als Glycosyldonor möglich<sup>[9]</sup>. Es folgt dann nach Reduktion und weiteren Schritten die Überführung in den aktivierte Ester der Aminosäure. Wir haben jetzt eine neue Strategie entwickelt, die den Syntheseweg zu *O*-Glycopeptiden drastisch verkürzt. Die Glycosidsynthese mit dem 2-Azido-2-desoxy-D-galactose-Donor wird direkt mit dem aktivierten Ester der Aminosäure durchgeführt. So erhält man in einer Stufe einen geeigneten Baustein, der 2-Azido-2-desoxy-D-galactose enthält und der direkt für die Peptidsynthese an der Festphase eingesetzt werden kann. Auf diesem Wege lassen sich Peptide gewinnen, die an beliebiger Stelle 2-Azido-2-desoxy-D-galactose-Reste  $\alpha$ -glycosidisch gebunden enthalten. Die Überführung der Azidogruppen in die Acetamidofunktionen kann nach Fertigstellung der Peptidkette am festen Träger erfolgen. Auch die Entacetylierung aller Zuckerreste ist am polymer gebundenen Peptid möglich. Im abschließenden Schritt wird das fertige Glycopeptid vom Harz abgespalten.

Das neue Verfahren lässt sich wie folgt realisieren: Mit dem Halogenid **1**<sup>[10]</sup> lassen sich die Aminosäurederivate **2** und **3**<sup>[11]</sup> in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AgClO}_4$  zu **4** und **5** glycosidieren. Die Stereoselektivität  $\alpha$ : $\beta$  beträgt 14:1 für Thr und 6:1 für Ser und ist höher als bei anderen Aminosäurederivaten<sup>[6]</sup>. Obwohl die Säurefunktion der Glycosylaminosäuren durch den Pfp-Rest stark aktiviert ist, lassen sich die Produkte durch präparative Umkehrphasen(RP)-HPLC mit Acetonitril/Wasser (RP-18, 7  $\mu\text{m}$ ) auch in Grammengen

[\*] Prof. Dr. H. Paulsen, Dipl.-Chem. T. Bielfeldt, Dipl.-Chem. S. Peters  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Dr. M. Meldal, Prof. Dr. K. Bock  
Department of Chemistry, Carlsberg Laboratory  
Gamle Carlsberg Vej 10, DK-2500 Copenhagen Valby (Dänemark)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Studienstiftung des Deutschen Volkes und der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie gefördert.