

Saccharid-Peptid-Hybride als neuartige Oligosaccharidmimetica**

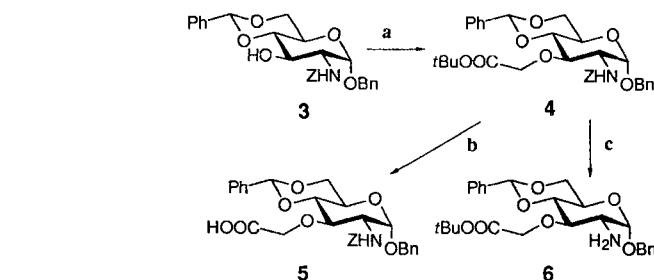
Hans Peter Wessel*, Catherine Mitchell,
Cinta Maria Lobato und Gérard Schmid

In den vergangenen Jahren ist die wichtige Rolle von Kohlenhydraten in physiologischen Prozessen zunehmend anerkannt worden, und die „Glykobiologie“ hat sich als neuer Forschungszweig etabliert. Im Zuge dieser Entwicklung ist auch das Interesse an Kohlenhydratmimetica gestiegen. Als Beispiel für Monosaccharidmimetica seien hier die hydroxylierten Piperidinderivate genannt, die insbesondere im Hinblick auf ihre Wirkung als Glycosidasehemmer untersucht wurden^[1]. Oligosaccharide wurden durch C-Disaccharide^[2] oder C,C-Trisaccharide^[3] mimetisiert, in denen das interglykosidische Sauerstoffatom durch eine Methylenbrücke ersetzt ist. In weiteren Disaccharidanaloga sind Pyranoseringe direkt^[4], über substituierte Methylengruppen^[5] oder über längere Einheiten^[6] miteinander verknüpft. Wir stellen hier neuartige Oligosaccharidmimetica vor, deren Monomere über Peptidbrücken miteinander verbunden sind.

Kohlenhydrataminosäuren, wie Muraminsäure^[7], sind als Naturstoffe bekannt, und sie sind auch synthetisiert worden, um beispielsweise als Peptidmimetikum zur Induktion von definierten Peptidkonformationen^[8] angewendet zu werden. Kohlenhydrataminosäuren vom Typ **1** enthalten einerseits ein intaktes Kohlenhydratepitop, können aber auch durch Ausbildung von Peptidbindungen umgesetzt werden. Für die Synthese hat dies gegenüber der Oligomerisierung über glykosidische Bindungen den Vorteil, daß keine Stereoisomeren entstehen; weiterhin sind Methoden zur Oligomerisierung von Aminosäuren in Lösung und auch an der Festphase in der Peptidchemie gut etabliert. So sollte die Oligomerisierung von gleich- oder verschiedenartigen Kohlenhydrataminosäuren und damit auch der Aufbau von neuartigen Verbindungsbibliotheken möglich sein. Dieser Ansatz sei hier am Beispiel der Synthese eines Tetramers, welches Derivate der Normuraminsäure **2**^[9] als Baustein enthält, erläutert^[10].

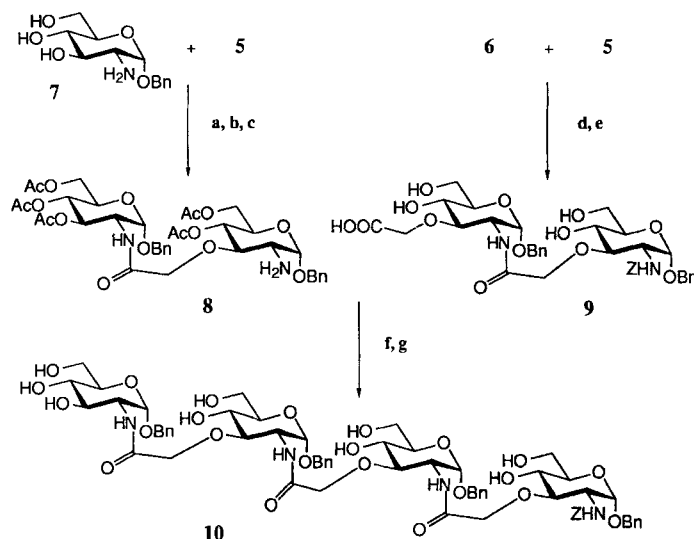


Eine Charakteristik dieses Bausteins ist das freie anomere Zentrum, welches die Möglichkeit bietet, nach Wahl hydrophobe Gruppen einzuführen, um die Bindung an Proteine zu erhöhen^[11]; wir haben hier Benzylglykoside verwendet. Für die Oligomerisierung geeignete Normuraminsäurederivate sind in sehr guter Ausbeute zugänglich; die Veretherung des bekannten^[12] Glucopyranosids **3** mit einem Bromessigsäureester ergibt Verbindung **4**, die wahlweise zur freien Säure **5** oder zum Amin **6** entschützt werden kann (Schema 1).



Schema 1. a) $\text{BrCH}_2\text{COOtBu}$, KOH, Dioxan, 55 °C, 2 h, 91 %; b) KOCMe_3 , THF, H_2O , 0 °C, 2 min, 95 %; c) H_2 , Pd/C, MeOH/THF, Raumtemperatur (RT), 1.5 h, 96 % (Z = Benzylloxycarbonyl).

Kopplungen zu Dimeren wurden mit gemischten Anhydriden durchgeführt (Schema 2). Als terminaler Baustein wurde das bekannte^[13] Benzylglucopyranosid **7** gewählt. Die von **5** und **6** mitgebrachten Benzylidenschutzgruppen wurden zweckmäßigerweise auf der Stufe der Dimere entfernt, da sich eine spätere Abspaltung als problematisch erwies. Für die Aktivierung der sehr polaren Säure **9** wurde 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT)^[14] gewählt. Die Reaktion läßt sich in DMF als Lösungsmittel durchführen.



Schema 2. a) ClCOOtBu , NEt_3 , THF/MeCN, RT, 12 h; Ac_2O , Py, 87 %; b) AcOH 80 %, 80 °C, 1.5 h; Ac_2O , Py, RT, 18 h, 90 %; c) H_2 , Pd/C (10 %), Dioxan/ H_2O , RT, 1.5 h, 95 %; d) ClCOOtBu , NEt_3 , THF/MeCN, RT, 30 h, 84 %; e) AcOH 80 %, 80 °C, 1.5 h; 0.3 M NaOMe, Dioxan/MeOH, RT, 10 h, 85 %; f) CDMT, *N*-Methylmorpholin, DMF, 50 °C, 18 h; Ac_2O , Py, 40 %; g) 0.3 M NaOMe, Dioxan/Methanol, RT, 2.5 h, 81 %.

Diese Synthese zum Tetramer **10**^[15] demonstriert den effizienten Zugang zu einer neuen Klasse von Oligosaccharidmimetica, die Hybride von Peptiden und Sacchariden sind.

Experimentelles

Eine Suspension von 771 mg **9** in 3 mL DMF wird mit 176 mg CDMT in Gegenwart von 121 μL *N*-Methylmorpholin während 1.5 h aktiviert und mit einer Lösung von 789 mg **8** in 2 mL DMF versetzt. Nach 18 h Rühren bei 50 °C wird das Reaktionsgemisch eingengt und mit Ac_2O /Pyridin acetyliert. Die Lösung wird eingengt und über Kieselgel mit Essigester/Hexan als Elutionsmittel chromatographiert. Die reinen Produktfraktionen (684 mg, 40 %) werden in 6 mL Methanol und 4 mL Dioxan in Gegenwart von 1 mL 0.3 M Natriummethanolatlösung in Methanol desacetyliert. Neutralisation mit Ionenaustauscher (Amberlite IR 120 H^+) und Chromatographie über Kieselgel (Essigester/Methanol/Wasser 85:10:5) ergibt reines, amorphes **10** (81 %).

Eingegangen am 18. Juli 1995 [Z 8225]

[*] Dr. H. P. Wessel, C. Mitchell, Dr. C. M. Lobato, Dr. G. Schmid
Pharma Division, Präklinische Forschung
F. Hoffmann-La Roche AG
CH-4002 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. + 61/688 6459
E-mail: hans@p.wessel@roche.com

[**] Wir danken Roland Keller für experimentelle Hilfe. G. Mitchell war Praktikantin 1993 von der Universität Basel, z. Zt. Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg. Dr. C. M. Lobato war Postdoktorandin 1994 von der Universität Barcelona (Spanien), z. Zt. Institut für Organische Chemie der Universität Basel (Schweiz).

Stichworte: Kohlenhydrataminosäuren · Normuraminsäure · Oligosaccharidmimetica · Verbindungsbibliotheken

Ein Schritt auf dem Weg zu molekularen Drähten: Elektronenlokalisierung, -austausch und -transfer in vielkernigen Komplexen mit Alkinbrücken**

Vincent Grossshenny, Anthony Harriman* und Raymond Ziessel*

Der schrittweise Zusammenbau von vorgefertigten molekularen Modulen um ein Metallzentrum ist eine reizvolle Methode zur Herstellung von Vielkomponenten-Verbindungen, die sich zur Speicherung und zum Transport von Informationen eignen^[1]. Für einen schnellen und vollständigen Informationsaustausch zwischen den Komponenten muß die Brücke eine starke elektronische Kopplung der Komponenten gewährleisten. Eine solche Situation liegt, zumindest wenn die Elektronenübertragung über die Bindungen erfolgt, dann vor, wenn das Energieniveau der Brücke etwas über dem der Reaktanten liegt^[2]. Somit sind Alkene^[3–5] und Alkine^[6–9] offensichtlich vielversprechende Komponenten zum Aufbau der Brücken, wobei sich Alkine besonders für die Herstellung starrer, stabförmiger Anordnungen eignen^[10,11]. Die Eignung von Alkinen, weitreichende elektronische Kopplungen zu gewährleisten, wurde noch nicht richtig erforscht, wenn auch einige Systeme wegen ihrer nichtlinearen optischen Eigenschaften untersucht wurden^[12–15]. Wir beschreiben nun die Vorgänge nach der elektronischen Anregung von vielkernigen Komplexen, die aus einem Komplex aus Ruthenium(II)-bis(terpyridyl)-Untereinheiten, die über Ethindiy- oder Butindiybrücken kovalent mit einem nicht metallkoordinierenden Terpyridyl-Liganden verknüpft sind, erhalten wurden^[9]. Baut man in diesen Komplex ein weiteres Metallkation ein^[16,17], so erhält man eine lineare, photoaktive Struktur mit endständigen Ruthenium(II)-Einheiten (Schema 1), wobei das zentrale Kation M die photochemischen Eigenschaften bestimmt.

Die Stammverbindung [Ru^{II}bis(terpy)] wirkt bei Raumtemperatur nur schwach photosensibilisierend. Ein Grund hierfür ist, daß ein relativ energiearmer, am Metall zentrierter angeregter Zustand (MC) die strahlungslose Desaktivierung des energieärmsten angeregten Triplettzustands, der einen Metall-Ligand-Charge-Transfer (MLCT)-Charakter hat, zum Grundzustand induziert. Wird jedoch eine Alkin-Gruppierung in einen der Terpyridyl-Liganden eingebaut, so sinkt die Energie des MLCT-Triplettzustands, so daß auch dessen Mischen mit dem erwähnten MC-Orbital minimal wird^[9]. Somit führt die Anregung des MLCT-Übergangs in den [Ru^{II}bis(terpy)]-Untereinheiten der Zn^{II}-haltigen Komplexe **Ru₂Zn(1)** und **Ru₂Zn(2)** bei 20 °C in Acetonitril zu Lumineszenz. Die Emissionsmaxima λ_p dieser Verbindungen zeigen Rotverschiebung relativ zu dem der Stammverbindung, und die Quantenausbeuten der Lumineszenz (Φ_L) sind deutlich höher (Tabelle 1). Die Lebensdauer τ_T der Triplettzustände der dreikernigen Komplexe, gemessen in sauerstofffreiem Acetonitril, ist deutlich länger als die von [Ru^{II}bis(terpy)] (Tabelle 1) oder anderen einkernigen Komplexen mit einem energetisch ähnlich liegenden Triplett-Ni-

[*] Dr. R. Ziessel, V. Grossshenny
Laboratoire de Chimie, d'Electronique et de Photonique Moléculaires
Ecole Européenne Chimie, Polymère, Matériaux IPCMS, UMR 46
1, rue Blaise Pascal, F-67008 Strasbourg (Frankreich)
Telefax: Int. + 88416825
Prof. A. Harriman
Center for Fast Kinetics Research, The University of Texas at Austin
Austin, TX 78712 (USA)
Telefax: Int. + 512/4716095

[**] Diese Arbeit wurde von den NIH und vom CNRS unterstützt.

- [1] a) E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingen-der, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 744; b) L. E. Fellows, *Chem. Br.* **1987**, 23, 847; c) N. M. Carpenter, G. W. Fleet, I. Cenci di Bello, B. Winchester, L. E. Fellows, R. J. Nash, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7261; d) M. L. Sinott, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171; e) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 319; f) H. Paulsen, M. Matzke, B. Orthen, R. Nuck, W. Reutter, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 953; g) G. Papandrou, M. K. Tong, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11682.
- [2] a) D. Rouzard, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1353; b) B. Giese, T. Witzel, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 540; c) O. R. Martin, F. Xie, R. Kakarla, R. Benhamza, *Synlett* **1993**, 165; d) B. Vauzeilles, D. Cravo, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *ibid.* **1993**, 522; e) A. Wei, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 88; f) L. Lay, F. Nicotra, C. Pangrazio, L. Panza, G. Russo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 333; g) H. Dietrich, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 975; h) R. Ferritto, P. Vogel, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 2077.
- [3] T. Haneda, P. G. Goekjian, S. H. Kim, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 490.
- [4] a) R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 581; b) J. Jurczak, T. Bauer, S. Jarosz, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4809; c) B. Giese, B. Rückert, K. S. Gröniger, R. Muhn, H. J. Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 997; d) R. W. Armstrong, B. R. Teegarden, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 915; e) H. P. Wessel, G. Englert, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 179.
- [5] a) B. Aebischer, J. H. Bieri, R. Prewé, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2251; b) J. M. Beau, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6189, 6193; c) S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, F. D. Harvey, C. J. Maring, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1256; d) I. M. Dawson, T. Johnson, R. M. Paton, R. A. C. Rennie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1339; e) W. B. Motherwell, B. K. Ross, M. J. Tozer, *Synlett* **1989**, 68; f) A. de Raadt, A. E. Stütz, *Carbohydr. Res.* **1991**, 220, 101; g) R. R. Schmidt, A. Beyerbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 983; h) H. M. Binch, A. M. Griffin, S. Schmidetzki, M. V. J. Ramsey, T. Gallagher, F. W. Lichtenthaler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 967.
- [6] a) S. Jarosz, D. Mootoo, B. Fraser-Reid, *Carbohydr. Res.* **1986**, 147, 59; b) S. M. Daly, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5713; c) J. Alzeer, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 177.
- [7] Muraminsäure = (R)-2-Amino-3-O-(1-carboxyethyl)-2-desoxy-D-glucose ist Bestandteil der Zellwand von Bakterien.
- [8] E. Graf von Roedern, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 687.
- [9] a) R. Gigg, P. M. Carroll, *Nature (London)* **1961**, 191, 495; b) T. Miyazaki, Y. Matsushima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2723.
- [10] Ein ähnlicher Ansatz ist kürzlich im Zusammenhang mit der Synthese von Nucleotidmimetica erwähnt worden: K. C. Nicolaou, H. Flörke, M. G. Egan, T. Barth, V. A. Estevez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1775.
- [11] Dissoziationskonstanten von Kohlenhydrat-Protein-Komplexen liegen allgemein nur im oberen mikromolaren Bereich, da Wasserstoffbrückenbindungen dominieren und starke hydrophobe Wechselwirkungen fehlen, vgl. C.-H. Wong, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 521.
- [12] P. C. Wyss, J. Kiss, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 58, 1833.
- [13] W. Meyer zu Reckendorf, B. Radatus, E. Bischof, R. Weber, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 869. Wir haben 7 aus dem N-Z-geschützten Vorläufer hergestellt (H. P. Wessel, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 263).
- [14] Z. J. Kaminski, *Synthesis* **1987**, 419.
- [15] Physikalische Daten von **10**: $[\alpha]_D^{20} = +125$ ($c = 0.2$ in Methanol); MS (Laser-desorption): m/z : 1353 (90%, $[M + Na]^+$); 1H -NMR (400 MHz, $[D_6]DMSO$, TMS): δ : 8.20 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, NH), 8.15 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, NH), 7.94 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, NH), 7.76 (br.d, 1 H, $J \approx 7.2$ Hz, NH).