

- [1] N. Burford, J. Passmore, J. C. P. Sanders in *From Atoms to Polymers, Isoelectronic Analogies* (Hrsg.: J. F. Liebman, A. Greenberg), VCH, Weinheim, 1989, S. 53–108; S. Brownridge, I. Krossing, J. Passmore, H. D. B. Jenkins, H. K. Roobottom, *Coord. Chem. Rev.* 2000, 197, 397–481; J. Beck, *Coord. Chem. Rev.* 1997, 163, 55–70.
- [2] J. Passmore, G. Sutherland, P. S. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1980, 330–331.
- [3] C. G. Davies, R. J. Gillespie, J. J. Park, J. Passmore, *Inorg. Chem.* 1971, 10, 2781–2784.
- [4] R. C. Burns, R. J. Gillespie, J. F. Sawyer, *Inorg. Chem.* 1980, 19, 1423–1439; R. Faggiani, R. J. Gillespie, J. F. Sawyer, J. E. Vekris, *Acta Crystallogr. Sect. C* 1989, 45, 1847–1853.
- [5] S. Ulvenlund, K. Stahl, L. Bengtsson-Kloo, *Inorg. Chem.* 1996, 35, 223–230.
- [6] J. D. Corbett, *Inorg. Chem.* 1968, 7, 198–208.
- [7] J. Beck, C. J. Brendel, L. Bengtsson-Kloo, B. Krebs, M. Mummert, A. Stankowski, S. Ulvenlund, *Chem. Ber.* 1996, 129, 1219–1226.
- [8] J. D. Corbett, A. Hershaft, *Inorg. Chem.* 1963, 2, 979–985.
- [9] M. Ruck, Z. *Anorg. Allg. Chem.* 1998, 624, 521–528.
- [10] J. Beck, T. Schlörb, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1997, 124, 125–305.
- [11] R. J. Gillespie, W. Luk, E. Maharajh, D. R. Slim, *Inorg. Chem.* 1977, 16, 892–896.
- [12] J. Beck, G. Bock, *Angew. Chem.* 1995, 107, 2739–2741; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2559–2561.
- [13] TURBOMOLE, Version 4: M. Häser, R. Ahlrichs, *J. Comput. Chem.* 1989, 10, 104–111; R. Ahlrichs, M. Baer, M. Häser, H. Horn, C. Koelman, *Chem. Phys. Lett.* 1989, 162, 165–169.
- [14] MOLPRO, Version 96.4; MOLPRO ist ein Paket von Ab-initio-Programmen und wurde geschrieben von H.-J. Werner und P. J. Knowles mit Beiträgen von R. D. Amos, A. Bernhardsson, A. Berning, P. Celani, D. L. Cooper, M. J. O. Deegan, A. J. Dobbyn, F. Eckert, C. Hampel, G. Hetzer, T. Korona, R. Lindh, A. W. Lloyd, S. J. McNicholas, F. R. Manby, W. Meyer, M. E. Mura, A. Nicklass, P. Palmieri, R. Pitzer, G. Rauhut, M. Schütz, H. Stoll, A. J. Stone, R. Tarroni und T. Thorsteinsson.
- [15] S. Bobev, S. C. Sevov, *Angew. Chem.* 2000, 112, 4274–4276; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 4108–4110.
- [16] B. M. Gimarc, D. S. Warren, *Inorg. Chem.* 1993, 32, 1850–1856; M. W. Schmidt, M. S. Gordon, *Inorg. Chem.* 1985, 24, 4503–4506; R. H. Ahlrichs, S. Brode, C. Ehrhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 7260–7264; G. Trinquier, J.-P. Daudey, N. Komiha, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 7210–7212.
- [17] G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Universität Göttingen, 1997.
- [18] W. Herrendorf, H. Bärnighausen, HABITUS, Universitäten Karlsruhe und Gießen, 1993.
- [19] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, 1997.

## Chemoenzymatisch-chemische Synthese eines (2-3)-Sialyl-T-Threonin-Bausteins und dessen Einsatz in der Synthese der N-terminalen Sequenz von Leukämie-assoziiertem Leukosialin (CD43)\*\*

Nicole Bézay, Gregor Dudziak, Andreas Liese und Horst Kunz\*

Professor Dieter Hoppe zum 60. Geburtstag gewidmet

In Synthesen polyfunktioneller Natur- und Wirkstoffe können enzymatische Reaktionen eine große Hilfe sein. Das gilt in besonderem Maße für Synthesen von Oligosacchariden und deren Glycokonjugaten, da mit Hilfe von Glycosyltransferasen<sup>[1]</sup> und Glycosidasen<sup>[2]</sup> nicht nur zahlreiche Schutzgruppenmanipulationen vermieden, sondern die glycosidischen Verknüpfungen in der Regel auch regio- und stereoselektiv hergestellt werden können. Mit Erfolg sind enzymatische Verlängerungen der Saccharidketten insbesondere zur Gewinnung von Sialinsäure enthaltenden Oligosacchariden und Glycopeptiden verwendet worden, wobei diese enzymatischen Reaktionen den Abschluss der gesamten Synthese bilden.<sup>[3]</sup> Wenn jedoch die enzymatisch synthetisierten Sialylglycokonjugate als Bausteine in weiterführenden chemischen Synthesen, z. B. von Glycopeptiden, eingesetzt werden sollen, dann müssen die zahlreichen funktionellen Gruppen derselben mit selektiv entfernbarer Schutzgruppen blockiert werden.

Wie dieses Problem gelöst werden kann, beschreiben wir hier am Beispiel der Synthese einer N-terminalen Glycopeptidsequenz aus Leukosialin (CD43) mit der (2-3)-Sialyl-T-Antigen-Saccharidseitenkette. Leukosialin<sup>[4]</sup> mit dem tumorassozierten Sialyl-T-Antigen [Neu5Ac( $\alpha$ 2→3)Gal- $(\beta$ 1→3)GalNAc( $\alpha$ 1→O)Ser/Thr] wird auf Leukozyten von Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie<sup>[5]</sup> und mit anderen aberranten Kohlenhydraten auch auf Colon-Karzinomzellen<sup>[6]</sup> gefunden. Die (2-3)-Sialyl-T-Struktur wurde zudem als Antigen auf Brustkrebszelllinien nachgewiesen.<sup>[7]</sup> Glycopeptide mit (2-3)-Sialyl-T-Struktur sind daher wie die regioisomeren (2-6)-Sialyl-T-Antigen-Analoga<sup>[8]</sup> und die Sialyl-T<sub>N</sub>-Antigen-Glycopeptide<sup>[9]</sup> für die Entwicklung von Antitumor-Vakzinen interessant.

Die chemische Synthese von Sialyl-T-Antigen-Threonin-Konjugaten<sup>[10]</sup> erfordert viele Schutzgruppenmanipulationen und drei stereoselektive Glycosylierungen, unter denen die Sialosidsynthese besonders anspruchsvoll ist. Die chemoen-

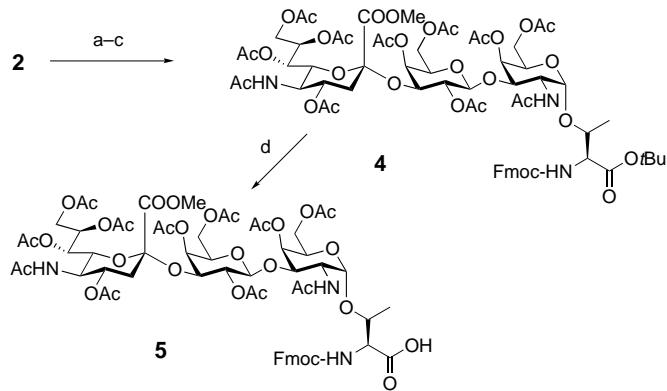
[\*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. N. Bézay  
Institut für Organische Chemie  
Universität Mainz  
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)  
Fax: (+49) 6131-3924786  
E-mail: hokunz@mail.uni-mainz.de  
Dr. G. Dudziak, Dr. A. Liese  
Forschungszentrum Jülich GmbH  
Institut für Biotechnologie  
52425 Jülich (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, von der Stiftung „Rheinland-Pfalz für Innovation“ und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

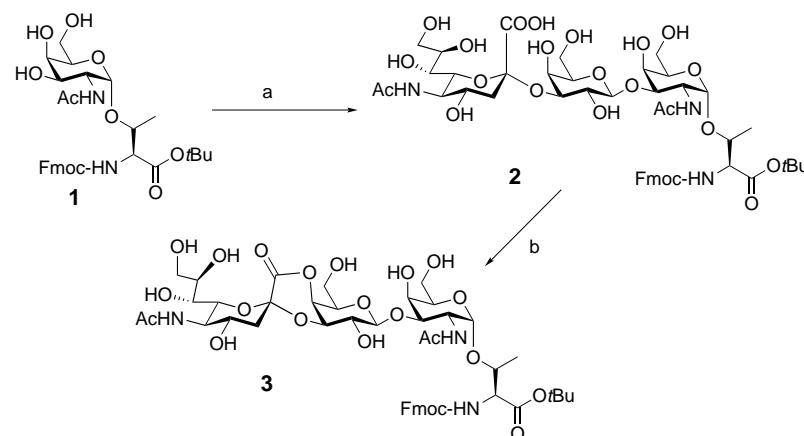
zymatische Synthese von Sialyl-T-Threoninestern kann von dem einfach und in größeren Mengen zugänglichen *N*-Fmoc-*O*-(*N*-Acetylgalactosaminyl)threonin-*tert*-butylester **1**<sup>[11]</sup> ausgehen. Durch regio- wie stereoselektive Galactosylierung, katalysiert durch eine Galactosidase aus Rinderhoden, und sich *in situ* anschließende enzymatische Sialylierung erhält man in einem Eintopfverfahren das Sialyl-T-Threonin-Derivat **2** (Schema 1).<sup>[12]</sup> Die zunächst unüberwindlich scheinende geringe Löslichkeit von **1** in Wasser konnte durch Einschluss der hydrophoben Fmoc-Einheit in  $\beta$ -Cyclodextrindimethyl-ether (zweifacher Überschuss zum Substrat **1**) soweit verbessert werden, dass **2** in 50 % Gesamtausbeute (100 mg) erhalten wurde. Wegen der geringeren Stabilität der Sialyltransferase in schwach saurer Lösung werden die Reaktionen bei pH 6.5 und zur Vermeidung von Inhibierung durch Cytidinphosphat in Gegenwart von alkalischer Phosphatase durchgeführt.

Für den Einsatz von **2** als Baustein in Glycopeptidsynthesen müssen dessen zahlreiche Funktionen im Kohlenhydratteil mit Schutzgruppen versehen werden. Besonders wichtig ist eine Blockierung der Carboxygruppe der Sialinsäure. Die Schutzgruppe für diese Funktionalität muss zu den Schutzgruppen im Peptidteil orthogonal stabil sein. Versetzt man **2** in wasserfreiem Methanol mit saurem Ionenaustauscher entsteht nicht der Methylester, sondern das 4-Lacton **3** und vermutlich das 2-Lacton (laut MALDI-TOF-MS (cca-Matrix): *m/z* 1076.8, ber. 1077.1 [*M* – Na<sup>+</sup>]; cca =  $\alpha$ -Cyanizimtsäure). Im Unterschied zu den Lactonen der chemisch synthetisierten, vollständig geschützten Sialyl-T-Threonin-Derivate<sup>[10, 13, 14]</sup> und zu 4-Lactonen der Sialyl-LewisX-Glycopeptide<sup>[15]</sup> ist das Lacton **3** sowie sein Isomer bei weiteren Umsetzungen nicht stabil. Daher wurde ein alternativer Schutz der Kohlenhydratfunktionen von **2** entwickelt, indem dieses zunächst mit Acetanhydrid/Pyridin (1/3) umgesetzt wird. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur und dreimaligem Abdestillieren von Toluol liegen ein vollständig O-acetylierte Verbindung und ein gemischtes Anhydrid vor. Durch Zugabe einer 0.1-proz. Lösung von Hünigs Base (*N*-Ethylidiisopropylamin, DIPEA) in Methanol wird das Anhydrid zum *N*-Acetylneuraminsäuremethylester solvolytiert. Die gleichzei-

tig stattfindende partielle Deacetylierung wird durch abermalige Umsetzung mit Acetanhydrid/Pyridin korrigiert, wodurch der vollständig geschützte Sialyl-T-Threonin-Baustein **4** in 61 % Ausbeute erhalten wird (Schema 2). Die Acidolyse des *tert*-Butylesters lieferte den Fmoc-geschützten (2-3)-Sialyl-T-Threonin-Baustein **5**, der in die Festphasensynthese des N-terminalen Glycoheptadecapeptids mit einer Sialyl-T-Antigen-Seitenkette aus Leukosialin eingesetzt wurde.



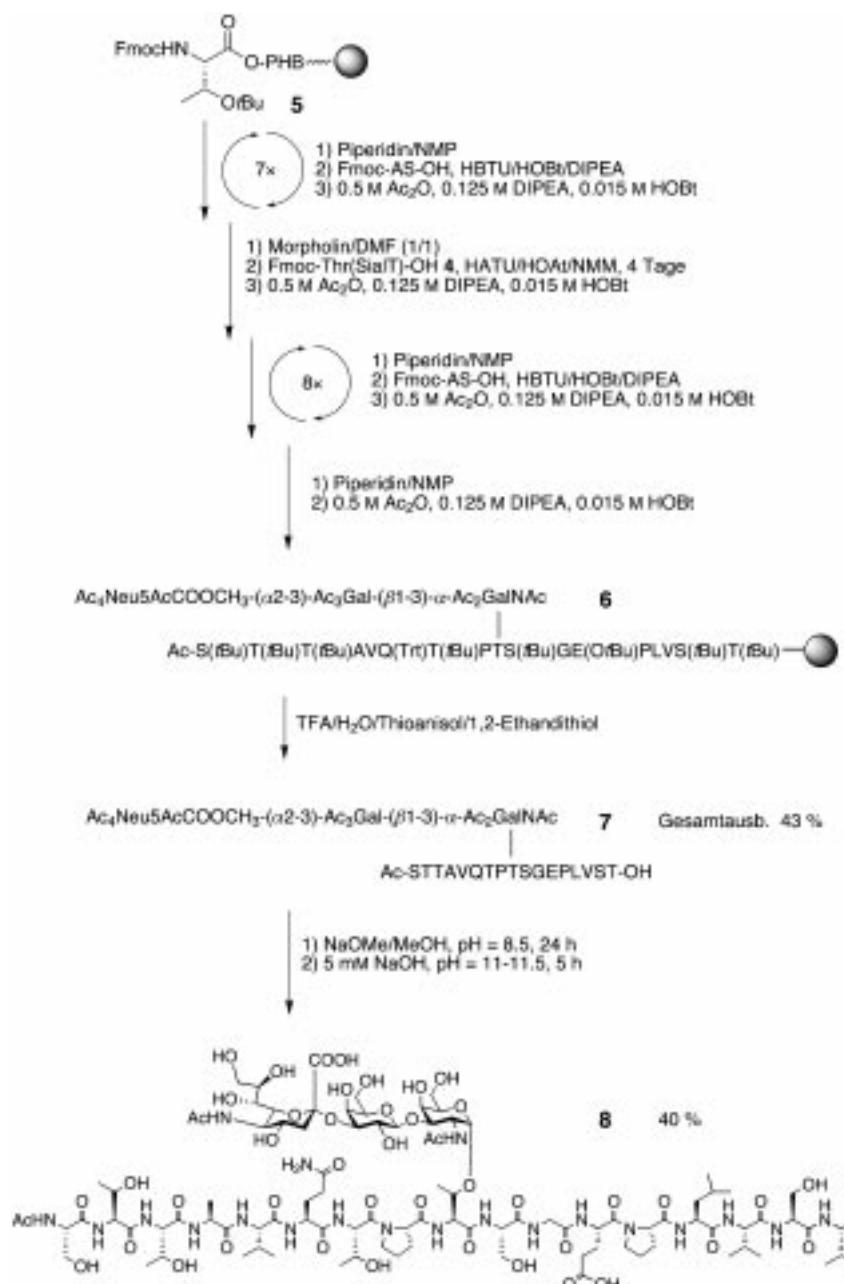
Schema 2. a) Ac<sub>2</sub>O/Pyridin; b) MeOH, *i*Pr<sub>2</sub>EtN; c) Ac<sub>2</sub>O/Pyridin, 61 % über drei Schritte, d) Trifluoressigsäure (TFA), 60 min, 84 %.



Schema 1. a) Lactose,  $\beta$ -Galactosidase (Rinderhoden) und CMP-Neu5Ac, Sialyltransferase und alkalische Phosphate aus Kälberdarm in Gegenwart von Rinderserumalbumin, 2,6-Di-*O*-methyl- $\beta$ -cyclodextrin in Wasser, pH 6.5, Ausbeute 50%;<sup>[12]</sup> b) Dowex 50W (H<sup>+</sup>-Form) in Methanol. Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

An TentaGelS-Harz,<sup>[16]</sup> welches über den säurelabilen Wang-Anker<sup>[17]</sup> mit Fmoc-Threonin-*O*-*tert*-butylether zu **6** beladen ist, werden mit einem Peptid-Synthesizer<sup>[18]</sup> die ersten sieben Aminosäuren nach Fmoc-Strategie angekuppelt (Schema 3). Zur Abspaltung der Fmoc-Gruppe wurde das Harz dreimal jeweils 2.5 Minuten mit einer 20-proz. Lösung von Piperidin in *N*-Methylpyrrolidon (NMP) behandelt. Die Kupplungen wurden mit einem fünffachen Überschuss an der jeweiligen Fmoc-Aminosäure, *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU),<sup>[19]</sup> 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (HOBT) und Hünigs Base (DIPEA) durchgeführt. Nicht umgesetzte Aminogruppen wurden mit Ac<sub>2</sub>O/*i*Pr<sub>2</sub>EtN/HOBt (4/1/0.12) in NMP acetyliert.

Das polymergebundene Octapeptid wurde aus dem Synthesizer in ein Reaktionsgefäß überführt und die Fmoc-Gruppe mit Morpholin/Dimethylformamid (DMF) in 1.5 h abgespalten. Zur Kupplung des wertvollen Sialyl-T-Threonin-Bausteins **5** wurden 1.1 Äquivalente desselben mit je 1.2 Äquivalenten *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU)<sup>[20]</sup> und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT) sowie 2.4 Äquivalenten *N*-Methylmorpholin (NMM) vier Tage mit dem harzgebundenen Peptid unter starkem Schütteln umgesetzt. Das polymergebundene Glycopeptid wurde in den Peptidsynthesizer überführt. Nach jeweiligem Capping mit Acetanhydrid wurden die weiteren acht Fmoc-Aminosäuren (in 40fachem Überschuss) unter Aktivierung mit HBTU/HOBt/DIPEA gekuppelt. Schließlich wurde die



Schema 3. Festphasensynthese an TentaGelS-Harz<sup>[16]</sup> mit Wang-Anker.<sup>[17]</sup> AS = Aminosäure, PHB = *p*-Hydroxybenzyl, Trt = Trityl = Triphenylmethyl.

Fmoc-Gruppe mit Piperidin/NMP (siehe oben) abgespalten und die terminale Aminogruppe acetyliert.

Das vollständig geschützte, harzgebundene Sialyl-T-Glycoheptadecapeptid **7** wurde mit Trifluoressigsäure(TFA)/Wasser/Thioanisol/1,2-Ethandithiol (87.5/5/5/2.5) vom Polymer abgespalten, wobei gleichzeitig alle *tert*-Butyl-Schutzgruppen aus den Aminosäureresten entfernt werden. Das Sialyl-T-Glycoheptadecapeptid **8** konnte nach 35 Stufen durch präparative HPLC in 43 % Gesamtausbeute (bezogen auf **6**; 27 mg ausgehend von 35 mg **5**) isoliert werden (Schema 3).<sup>[21]</sup>

Aus dem Kohlenhydratteil von **8** wurden die *O*-Acetylgruppen mit katalytischen Mengen Natriummethanolat in Methanol (pH 8.2–8.5) und der Methylester der *N*-Acetylneuraminsäure mit 5 mM wässriger NaOH-Lösung (pH 11–

11.5)<sup>[11]</sup> entfernt. Diese Deblockierung muss mittels analytischer HPLC verfolgt werden. Neben der Zielverbindung **9** fiel eine zweite Komponente an, die laut <sup>1</sup>H-NMR- und MS-Spektrum noch eine *O*-Acetylgruppe trägt. Durch präparative HPLC wurde das Glycoheptadecapeptid **9**,<sup>[22]</sup> welches dem N-Terminus des Leukosialins (CD43) mit der für Akute-Myeloische-Leukämie-Leukozyten typischen (2-3)-Sialyl-T-Antigenstruktur entspricht, in 40 % Ausbeute (10 mg) erhalten. Dieses synthetische Antigen wird gegenwärtig ebenso wie die analogen Glycopeptide mit den kürzeren T<sub>N</sub>- und T-Antigen-Sacchariden und das unglycosylierte Heptadecapeptid zur Immunisierung und Antikörper-Induktion eingesetzt.<sup>[9]</sup>

Eingegangen am 18. Januar 2001 [Z 16452]

- [1] Übersichten: a) Y. Ichikawa, R. Wang, C.-H. Wong, *Methods Enzymol.* **1994**, 247, 107; b) U. Gambert, J. Thiem, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 186, 21.
- [2] Übersicht: V. Kren, J. Thiem, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 24, 463.
- [3] a) C. Unverzagt, H. Kunz, J. C. Paulson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9308; b) C. Unverzagt, S. Kelm, J. C. Paulson, *Carbohydr. Res.* **1994**, 251, 285.
- [4] M. Fukuda, *Glycobiology* **1991**, 1, 347.
- [5] M. Fukuda, S. R. Carlsson, J. C. Klock, A. Dell, *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 12796.
- [6] D. Baeckström, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 11503.
- [7] I. Brockhausen, J.-M. Yang, J. Burchell, C. Whitehouse, J. Taylor-Papadimitriu, *Eur. J. Biochem.* **1995**, 233, 607.
- [8] a) H. Iijima, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1989**, 186, 95; b) D. Sames, X.-T. Chen, S. J. Danishefsky, *Nature* **1997**, 389, 587.
- [9] S. Keil, C. Claus, W. Dippold, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 366.
- [10] S. D. Kuduk, J. B. Schwarz, X. T. Chen, P. W. Glunz, D. Sames, G. Ragapunti, P. O. Livingston, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12474.
- [11] B. Liebe, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 629; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 618.
- [12] G. Dudziak, N. Bézay, T. Schwientek, H. Clausen, H. Kunz, A. Liese, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5865.
- [13] Y. Nakahara, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1998**, 309, 387.
- [14] Zur chemischen Synthese einer vollständig geschützten Vorstufe der Sialyl-T-Hydroxyaminosäure-Konjugate mit Sialinsäuremethylester-Schutz: S. Komba, M. Meldal, O. Werdelin, T. Jensen, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 415.
- [15] a) U. Sprengard, G. Kretzschmar, E. Bartnik, C. Hüls, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1104; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 990; b) U. Sprengard, M. Schudok, G. Kretzschmar, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 359; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 321.
- [16] E. Bayer, W. Rapp, *Chem. Pept. Proteins* **1986**, 3, 3.
- [17] S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1328.
- [18] Modell Perkin Elmer ABI 433A (Applied Biosystems).

- [19] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927.
- [20] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.
- [21] **8:**  $[\alpha]_{D}^{23} = -52.9$  ( $c = 0.89$  in  $H_2O$ ),  $R_t = 34.6$  min (0.1% TFA in  $CH_3CN/H_2O$ , Gradient: 1/99 (0–5 min), dann in 45 min auf 50/50, anschließend auf 100/0 (50–55 min)); Positiv-Ionen-MALDI-TOF-MS (cca-Matrix):  $m/z$  (%): 2806.1 (29) [ $M+K^+$ ], 2790.2 (100) [ $M+Na^+$ ]; 400-MHz- $^1H$ -NMR (COSY,  $D_2O$ ):  $\delta = 5.39$  (s, 3H; H-4, H-7'', H-8''), 4.99–4.84 (m, 2H; H-1, H-4''), 4.80–4.70 (m, 1H; H-1'), 4.70–4.58 (m, 1H; E''), 4.58–4.38 (m, 6H; H-2', P $^a$  [4.54], S $^a$ ), 4.38–4.21 (m, 7H; H-2' [4.24], A $^a$  [4.31], L $^a$  [4.30], Q $^a$  [4.38], 3  $\times$  T $^b$ ), 4.21–3.98 (m, 5H; H-3' [4.05], V $^a$  [4.04, 4.14], 2  $\times$  T $^b$ ), 3.98–3.71 (m, 18H; H-3, H-5'', H-9'a, H-9''b, G $^a$ , S $^a$ , 3  $\times$  P $^b$ ,  $CH_3O$  [3.80]), 3.70–3.59 (m, 1H; 1  $\times$  P $^b$ ), [4.58–4.38 (m, 2H), 4.38–4.21 (m, 6H), 4.21–3.98 (m, 4H), 3.98–3.71 (m, 1H)] (H-4', H-5, H-5', H-6, H-6', H-6'', T $^b$ ), 2.58 (d $_{3b}$ , 1H; H-3''<sub>aq</sub>), 2.49–2.38 (m, 2H; E''), 2.34–1.76 (m, 16H; E $^b$  [2.03, 1.88], P $^b$ , P $^a$ , Q $^b$  [2.01, 1.90], Q $^a$  [2.30], V $^b$ ), 2.24, 2.18, 2.10, 2.06, 2.03, 2.00, 1.96, 1.82 (8  $\times$  s, 33H;  $CH_3CO$ ), 1.66–1.46 (m, 4H; H-3''<sub>ax</sub>, L $^b$ , L $^a$ ), 1.31 (d, 3H, J(A $^a$ , A $^b$ ) = 6.2 Hz; A $^b$ ), 1.26, 1.19 (2  $\times$  d, 6H, J(T $^b$ , T $^b$ ) = 4.8 Hz; T $^b$ ), 1.23–1.08 (m, 12H; T $^b$ ), 0.98–0.78 (m, 18H; L $^b$ , V $^b$ ); 100.6-MHz- $^{13}C$ -NMR (Breitband-Entkopplung, DEPT,  $D_2O$ ):  $\delta = 177.6$ , 176.9, 174.5, 174.3, 173.6, 173.3, 172.9, 172.7, 172.1, 171.7, 171.4 (C=O), 100.7 (C-1'), 99.2 (C-1), 97.0 (C-2''), 77.1 (C-3), 73.5 (T $^b$ ), 71.5, 71.2, 71.0, 70.2, 69.9, 69.5, 68.1, 67.4, 67.0, 66.8 (C-2', C-3', C-4, C-4', C-4'', C-5, C-5', C-6', C-7'', C-8'', T $^b$ ), 63.1 (C-9''), 62.0, 61.5, 61.3, 60.9 (C-6, C-6', S $^b$ ), 60.2, 59.4, 59.1, 59.0, 58.8, 57.9, 57.1, 57.0, 55.5, 55.2, 52.6, 52.4, 50.7, 49.6, 48.5 (C-2, C-5'', A $^a$ , E $^a$ , L $^a$ , P $^a$ , Q $^a$ , S $^a$ , T $^a$ , V $^a$ ), 53.6 ( $CH_3O$ ), 48.3, 47.8 (P $^b$ ), 42.1 (G $^a$ ), 39.5 (L $^b$ ), 36.6 (C-3''), 30.9 (Q $^a$ ), 30.2, 29.9 (V $^b$ ), 29.5, 29.4, 29.2 (E $^a$ , P $^b$ ), 26.8, 25.5, 24.6, 24.2 (E $^b$ , Q $^b$ , P $^b$ ), 24.2, 22.2, 22.0, 21.7, 21.6, 20.8, 20.7, 20.2, 20.1, 19.8, 18.7, 18.6, 18.3, 18.1, 17.7, 17.5 ( $CH_3CO$ , L $^b$ , L $^a$ , T $^b$ , V $^b$ ), 16.3 (A $^b$ ).
- [22] **9:** Positiv-Ionen-ESI-MS:  $m/z$  (%): 1210.3 (15) [ $(M+2Na^+)/2$ ], 1207.3 (10) [ $(M+H^++K^+)/2$ ], 1199.3 (40) [ $(M+H^++Na^+)/2$ ], 1188.3 (100) [ $(M+2H^+)/2$ ]; 400-MHz- $^1H$ -NMR (COSY,  $D_2O$ ):  $\delta = 4.85$  (d, 1H, J(H-1, H-2) = 3.0 Hz; H-1), 4.66–4.58 (m, 1H; E $^a$ ), 4.58–4.53 (m, 1H; 1  $\times$  P $^a$ ), 4.53–4.47 (m, 2H; 1  $\times$  S $^a$ , 1  $\times$  T $^a$ ), 4.46–4.39 (m, 3H, J(H-1', H-2') = 7.9 Hz; H-1', 2  $\times$  S $^a$ ), 4.39–4.09 (m, 12H; H-4, A $^a$  [4.31], L $^a$  [4.29], 1  $\times$  P $^a$  [4.36], Q $^a$  [4.36], 4  $\times$  T $^a$ , 3  $\times$  T $^b$  [4.26]), 4.18–4.09 (m, 3H; H-2, 1  $\times$  T $^b$ , 1  $\times$  V $^a$ ), 4.09–3.89 (m, 6H; H-3 [4.00], H-3' [4.00], H-4', H-9''a, 1  $\times$  T $^b$  [4.05], 1  $\times$  V $^a$ ), 3.88–3.71 (m, 10H; G $^a$ , S $^b$ , 2  $\times$  P $^b$ ), [3.88–3.71 (m, 2H), 3.71–3.49 (m, 12H)] (H-4'' [3.60], H-5, H-5', H-5'', H-6a, H-6b, H-6'a, H-6b, H-6'', H-7'', H-8'', H-9''b, 2  $\times$  P $^b$ ), 3.49–3.41 (m, 1H; H-2'), 2.70 (dd, 1H, J(H-3''<sub>aq</sub>, H-3''<sub>ax</sub>) = 12.3 Hz, J(H-3''<sub>aq</sub>, H-4'') = 3.7 Hz; H-3''<sub>aq</sub>), 2.46–2.38 (m, 2H; E $^b$ ), 2.29 (t, 2H, J(Q $^b$ , Q $^a$ ) = 7.5 Hz; Q $^a$ ), [2.25–2.12 (m, 1H), 2.08–1.89 (m, 12H)] (E $^b$  [2.02], P $^b$ , P $^a$ , Q $^b$  [2.02, 1.90], V $^b$ ), 2.00, 1.96, 1.94 (3  $\times$  s, 9H;  $CH_3CO$ ), 1.89–1.78 (m, 1H; E $^b$ ), 1.71 (t, 1H, J(H-3''<sub>aq</sub>, H-3''<sub>ax</sub>) = J(H-3''<sub>ax</sub>, H-4'') = 12.0 Hz; H-3''<sub>ax</sub>), 1.64–1.47 (m, 3H; L $^b$ , L $^a$ ), 1.31 (d, 3H, J(A $^a$ , A $^b$ ) = 7.0 Hz; A $^b$ ), [1.26 (d, 3H, J(T $^b$ , T $^b$ ) = 5.9 Hz), 1.20 (d, 3H, J(T $^b$ , T $^b$ ) = 6.4 Hz), 1.18–1.08 (m, 9H)] (T $^b$ ), 0.88 (m, 12H; V $^b$ ), 0.83 (d, 6H, J(L $^b$ , L $^b$ ) = 5.9 Hz; L $^b$ ); 100.6-MHz-NMR ( $D_2O$ ):  $\delta = 177.8$ , 177.0, 176.6, 174.6, 173.3, 173.2, 172.7, 171.9, 171.7, 171.4, 170.9, 170.8 (C=O), 104.6 (C-1'), 99.0 (C-2''), 77.4, 75.8, 74.9, 73.0, 71.8, 71.1, 68.9, 68.8, 68.4, 68.3, 67.3, 67.0, 66.9 (C-2', C-3, C-3', C-4, C-4', C-4'', C-5, C-5', C-6', C-7'', C-8'', T $^b$ ), 62.8 (C-9''), 61.4, 61.2, 61.0 (C-6, C-6', S $^b$ ), 60.5, 59.5, 59.3, 59.1, 57.2, 55.7, 55.4, 52.9, 52.6, 51.9, 50.9, 49.8 (C-2, C-5'', A $^a$ , E $^a$ , L $^a$ , P $^a$ , Q $^a$ , S $^a$ , T $^a$ , V $^a$ ), 48.5, 48.0 (P $^b$ ), 42.3 (G $^a$ ), 39.7 (L $^b$ ), 39.5 (C-3''), 31.2 (Q $^a$ ), 30.4, 30.2 (V $^b$ ), 29.7, 29.4 (E $^a$ , P $^b$ ), 27.0, 25.8, 24.7 (E $^b$ , Q $^b$ , P $^b$ ), 24.5, 22.2, 21.8, 21.1, 18.9, 18.8, 18.5, 18.2, 17.8, 17.7 ( $CH_3CO$ , L $^b$ , L $^a$ , T $^b$ , V $^b$ ), 16.6 (A $^b$ ); das Signal für C-1 konnte nicht zugeordnet werden.

## Molekulare Hybridmaterialien durch kovalente Verknüpfung anorganischer Polyoxometallate und organischer konjugierter Systeme\*\*

Bubin Xu, Yongge Wei, Charles L. Barnes und Zhonghua Peng\*

Die Polyoxometallat(POM)-Chemie hat in den letzten zwei Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht. Zahlreiche neue Strukturtypen mit faszinierenden Topologien und bemerkenswerten elektronischen, optischen und katalytischen Eigenschaften wurden entwickelt.<sup>[1–4]</sup> Parallel zum raschen Fortschritt auf dem Gebiet dieser anorganischen Metall-Sauerstoff-Clusteranionen ist die Forschung über konjugierte organische Polymere vorangeschritten,<sup>[5–8]</sup> wie sich nicht zuletzt daran zeigt, dass der Chemie-Nobel-Preis des Jahres 2000 an drei Forscher für Arbeiten über konjugierte Systeme ging.<sup>[9]</sup>

POM und organische konjugierte Verbindungen sind elektronisch aktive Stoffe mit ganz ähnlichen elektrischen und optischen Eigenschaften wie Photochromie, Elektrochromie, Leitfähigkeit, aber völlig unterschiedlichem molekularem Aufbau. Die elektronischen Eigenschaften der anorganischen Cluster beruhen dabei auf den d $\pi$ -Elektronen, die der organischen Systeme dagegen auf den delokalisierten  $\pi$ -Elektronen. Obwohl in beiden Forschungsbereichen beträchtliche Erfolge erzielt werden konnten, waren Versuche, die beiden Komponenten kovalent zu verknüpfen, bislang wenig erfolgreich.<sup>[10, 11]</sup> Derartige Hybridmaterialien verbinden nicht nur die Vorteile der organischen Verbindung, wie einfache Herstellung und genau einstellbare Struktureigenschaften, mit denen der anorganischen Cluster, die ausgeprägte Wechselwirkung zwischen den delokalisierten  $\pi$ -Elektronen des organischen Systems und den d-Elektronen der Clustereinheit kann auch zu interessanten synergistischen Effekten führen. Diese Materialien mit ihren einzigartigen Strukturen sind von großem Interesse nicht nur für Synthetiker und Materialwissenschaftler, sondern auch für Theoretiker und Experimentalphysiker.

Im Folgenden berichten wir über die Pd-katalysierte Synthese derartiger Hybridmaterialien und beschreiben die erste Pd-katalysierte Umsetzung eines Iod-funktionalisierten Hexamolybdates mit Ethinylarenen. Diese Reaktion eröffnet ein faszinierendes Forschungsgebiet und eine Möglichkeit, eine Vielzahl von Hybridmaterialien mit kovalenten Bindungen zwischen POM-Clustern und organischen konjugierten Segmenten kontrolliert und gezielt herzustellen.

[\*] Prof. Z. Peng, B. Xu, Dr. Y. Wei  
Department of Chemistry  
University of Missouri – Kansas City  
Kansas City, MO 64110 (USA)  
Fax: (+1) 816-235-5502  
E-mail: pengz@umkc.edu  
Dr. C. L. Barnes  
Elmer O. Schlemper X-ray Diffraction Center  
Department of Chemistry  
University of Missouri – Columbia  
Columbia, MO 65211 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der University of Missouri, Kansas City, unterstützt.