

Benzol sind in (1) bis (5) nicht aufgespalten und bleiben praktisch energiegleich). Darüber hinaus machen sie deutlich, daß die einsamen Elektronenpaare in den Phospholen (1) und (3) sowie sehr wahrscheinlich auch im Arsolen (5)

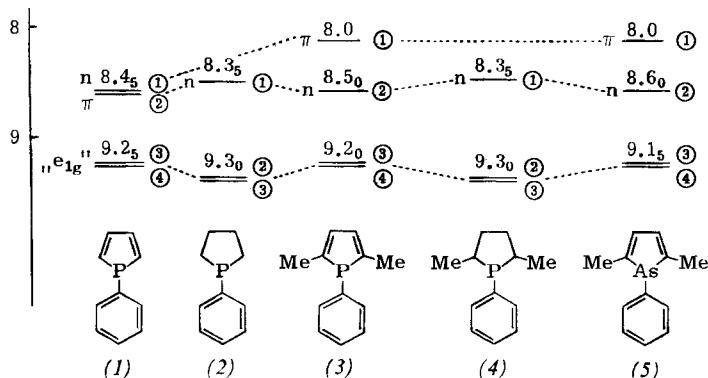


Abb. 2. Korrelationsdiagramm der obersten besetzten Molekül-orbitale in den Verbindungen (1)–(5).

sich nicht an einer cyclischen Fünfring-Konjugation beteiligen (die Sättigung des *cis*-Butadien-Systems im Fünfring hat keinen merklichen Einfluß auf die Energie der einsamen Elektronenpaare). Demnach bestehen Phosphole und Arsole in ihren Grundzustandskonformationen aus lokalisierten Dien-Systemen und einsamen Heteroatom-Elektronenpaaren. In diesem Sinne sind Phosphole und Arsole nicht-aromatisch.

Eingegangen am 19. Oktober 1972 [Z 732]

[1] 20. Mitteilung über Theorie und Anwendung der Photoelektronenspektroskopie. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 19. Mitteilung: A. Schweig u. W. Tiel, noch unveröffentlicht.

[2] a) L. D. Quin u. J. G. Bryson, J. Amer. Chem. Soc. 89, 5984 (1967); b) G. Märkl u. R. Potthast, Tetrahedron Lett. 1968, 1755; c) G. Märkl u. H. Haupmann, ibid. 1968, 3257; d) L. D. Quin, J. G. Bryson u. Ch. G. Marland, J. Amer. Chem. Soc. 91, 3308 (1969); e) P. C. Coggon, J. F. Engel, A. T. McPhail u. L. D. Quin, ibid. 92, 5779 (1970); f) W. Egan, R. Tang, G. Zon u. K. Mislow, ibid. 92, 1442 (1970); g) W. P. Ozbirn, F. A. Jacobson u. J. C. Clardy, Chem. Commun. 1971, 1062; h) W. Egan, R. Tang, G. Zon u. K. Mislow, J. Amer. Chem. Soc. 93, 6205 (1971); i) F. Mathey u. R. Mankowski-Favelier, Org. Magn. Res. 4, 171 (1972); j) T. Buntgaard u. H. J. Jacobson, Tetrahedron Lett. 1972, 3353; k) F. Mathey, Tetrahedron 28, 471 (1972); l) H. Lumbroso, D. M. Berlin u. F. Mathey, C. R. Acad. Sci. Paris C 274, 100 (1972); m) W. B. Farnham u. K. Mislow, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 469; n) R. H. Bowman u. K. Mislow, J. Amer. Chem. Soc. 94, 2861 (1972); o) G. Märkl u. H. Haupmann, Angew. Chem. 84, 438 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 439 (1972).

[3] a) D. A. Brown, J. Chem. Soc. 1962, 929; b) A. Rauk, J. D. Andose, W. G. Frick, R. Tang u. K. Mislow, J. Amer. Chem. Soc. 93, 6507 (1971); c) H. L. Hase, A. Schweig, H. Hahn u. J. Radloff, Tetrahedron, im Druck.

[4] a) E. N. Tsvetov u. M. I. Kabachnik, Russ. Chem. Rev. 1971, 97; b) A. N. Hughes u. C. Srivannavit, J. Heterocycl. Chem. 7, 1 (1970).

[5] Die Photoelektronenspektren wurden mit dem PS-16-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer Ltd., Beaconsfield (England), aufgenommen.

[6] Im Gegensatz dazu findet man im Spektrum des 1-Phenylpyrrols eine Aufspaltung der beiden Benzol-Banden von ca. 0.6 eV (W. Schäfer u. A. Schweig, unveröffentlichte Ergebnisse).

[7] P. J. Derrick, L. Asbrink, O. Edquist, B.-O. Jonsson u. E. Lindholm, Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 6, 203 (1971).

[8] Berechnete (MINDO/2 [9]) HOMO-Destabilisierung für 2,5-Dimethylcyclopentadien gegenüber Cyclopentadien: 0.45 eV.

[9] M. J. S. Dewar u. E. Haselbach, J. Amer. Chem. Soc. 92, 590 (1970); N. Bodor, M. J. S. Dewar, A. Harget u. E. Haselbach, ibid. 92, 3854 (1970).

[10] G. R. Brenton, D. C. Frost, C. A. McDowell u. I. A. Stenhouse, Chem. Phys. Lett. 5, 1 (1970).

Präparative Darstellung von (1 R)- und (1 S)-Monodeuteriopropanol durch enzymatische Austauschreaktionen

Von Helmut Günther, Florian Biller, Max Kellner und Helmut Simon^[*]

Die optische Aktivität chiraler Verbindungen des Typs $\text{CR}^1\text{R}^2\text{H}^2\text{H}$ und die Stereochemie ihrer Reaktionen sind von erheblichem Interesse^[1–4]. Chemische Methoden ihrer präparativen Darstellung führen nur selten zu hohen stereochemischen Reinheiten^[3,4]. Enzymatische Umsetzungen im präparativen Maßstab sind meist aufwendig^[5]. Bedeutend einfacher und allgemein anwendbar zur Darstellung der (R)- und (S)-Enantiomeren zahlreicher Verbindungen ist eine enzymkatalysierte Eintopf-Austauschreaktion^[6]. Dabei vermittelt eine Diaphorase den Austausch zwischen den Wasserstoffatomen der Pyridinnucleotid-Coenzyme und denen des Wassers. Durch die Reversibilität der NAD-abhängigen Dehydrogenasereaktionen erfolgt dadurch auch stereospezifischer Austausch zwischen den Wasserstoffatomen des Substrats und denen des Mediums.

Im folgenden wird die Darstellung der noch nicht beschriebenen (1 R)-[1-²H]- und (1 S)-[1-²H]-Propanole angegeben^[7]. Zugleich scheint hier der erste Fall vorzuliegen, bei dem beide Enantiomere einer durch Deuteriumsubstitution chiralen Verbindung im präparativen Maßstab dargestellt wurden.

Arbeitsvorschrift:

Bei allen im folgenden genannten Substanzen wurden vor der Inkubation labil gebundene Protium- durch Deuteriumatome ausgetauscht.

In 290 ml D_2O wurden bei 35 °C inkubiert: 22.4 mmol Phosphatpuffer (pD: 8.0), 100 mg Äthylendiamintetraessigsäure als Natriumsalz, 200 mg Albumin (fünfmal kristallisiert) aus Hühnereiweiß, 30 mg NAD^+ , 50 mg NADH, 5200 E Diaphorase^[**], 22500 E Hefe-Alkoholdehydrogenase^[***] und 10.5 ml n-Propanol. Der Austausch des pro-R-Protiums des Propanols wurde in einem Aliquot nach 25 Std. und 42 Std. NMR-spektroskopisch zu $97 \pm 5\%$ bestimmt. Das Propanol wurde mit trockenem, äthanolfreiem Äther extrahiert; die Lösung wurde konzentriert, und durch präparative Gaschromatographie ließen sich 7.0 ml Propanol mit 13.5 Vol.-% Wasser erhalten. Der 3,5-Dinitrobenzoësäureester dieses Propanols zeigte massenspektrometrisch^[8] 0.97 ± 0.01 Deuteriumatome pro Molekül.

Entsprechend wurden 10.5 ml [1,1-²H₂]-Propanol (Fa. C. Roth, Karlsruhe) 45 Std. in H_2O inkubiert und aufgearbeitet. Der Wassergehalt betrug 17.4 Vol.-%, und der 3,5-Dinitrobenzoësäureester enthielt 1.29 ± 0.01 Deuteriumatome pro Molekül. Der Austausch betrug in diesem Falle nur 71.3%.

In Tabelle 1 sind die spezifischen Drehwerte in Abhängigkeit von der Wellenlänge angegeben. Die Übereinstimmung der Absolutwerte zeigt, daß keine optisch aktiven Verunreinigungen in den Präparaten sind, da es äußerst

[*] Dr. H. Günther, Dr. F. Biller, Dr. M. Kellner und Prof. Dr. H. Simon
Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität
8 München 2, Arcisstraße 21

[**] Firma Boehringer in Mannheim; E.C. 1.6.4.3.

[***] Firma Boehringer in Mannheim; E.C. 1.1.1.1.

unwahrscheinlich wäre, daß diese in den Enantiomeren jeweils verschiedene Vorzeichen hätten.

Die molaren Drehungen von $(1R)$ -[1^2H]-Äthanol sowie des entsprechenden Propanols und Butanols betragen $[\alpha]_D = 0.14^\circ$ ^[5, 9], -0.29° bzw. -0.35° ^[10]. Zwischen Äthanol und Propanol besteht eine Differenz von 0.43° und zwischen Propanol und Butanol nur noch eine nicht mehr mit Sicherheit signifikante von 0.06° .

Tabelle 1. Spezifische Drehwerte $[\alpha]$ der Monodeuteriopropanole, auf wasserfreie Substanz und einen 2H -Gehalt von 1.0 Atomen pro Molekül berechnet.

λ [nm]	$(1R)$ -[1^2H]-Propanol $[\alpha]^{20}$ [°]	$(1S)$ -[1^2H]-Propanol $[\alpha]^{20}$ [°]
220	—	7.36 [b]
240	-5.17	5.29 [b]
257	-4.12	4.19
302	-2.65	2.70
365	-1.58	1.64
400	-1.24	1.29
500	-0.72	0.75
589	-0.50	0.51

[a] Die Messungen wurden mit dem Jasco-Spectral-Polarimeter J 5 durchgeführt. Die Präparate enthielten, falls nicht anders vermerkt, 15 Vol.-% Wasser.

[b] Werte an 3.5-proz. wäßrigen Lösungen bestimmt.

Brewster^[11] sagte voraus, daß $(1R)$ -[1^2H]-Butanol ca. 0.33° stärker nach links drehen würde als Äthanol.

Eingegangen am 3. Oktober 1972 [Z 736]

- [1] J. H. Brewster, Tetrahedron Lett. 1959, 23.
- [2] A. Streitwieser, Jr., I. Schwager, L. Verbit u. H. Rabitz, J. Org. Chem. 32, 1532 (1967).
- [3] D. Arigoni u. E. L. Eliel, Top. Stereochem. 4, 127 (1969).
- [4] L. Verbit, Progr. Phys. Chem. 7, 51 (1970).
- [5] H. R. Levy, F. A. Loewus u. B. Vennesland, J. Amer. Chem. Soc. 79, 2949 (1957).
- [6] M. A. Alizade, Dissertation, Technische Universität München 1970.
- [7] A. Streitwieser, Jr., L. Verbit u. S. Andreades, J. Org. Chem. 30, 2078 (1965), beschreiben ein $[1^2H]$ -Propanol mit $[\alpha]_D = +0.1^\circ$ ohne Angabe des Deuteriumgehalts. Aufgrund des bekannten sterischen Verlaufs bei chemischen Reduktionen der beschriebenen Art wird angenommen, daß das Präparat die S-Konfiguration hat.
- [8] H. Simon, H. Günther, M. Kellner, R. Tykva, F. Berthold u. W. Kolbe, Z. Anal. Chem. 243, 148 (1968).
- [9] H. Simon et al., unveröffentlicht.
- [10] V. E. Alihouse, D. M. Feigl, W. A. Sanderson u. H. S. Mosher, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3595 (1966).

Bortris(trifluoracetat) zur Abspaltung von Schutzgruppen in der Peptidchemie

Von J. Pless und W. Bauer^[*]

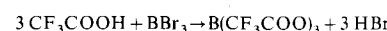
Borverbindungen wurden bisher selten für die Abspaltung von Schutzgruppen herangezogen^[1-4].

Wir fanden, daß in CH_2Cl_2 BBr_3 und BJ_3 , nicht aber BF_3 und BCl_3 , die in der Peptidchemie sehr häufig verwendete Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Z) unter sehr milden Bedingungen quantitativ abspalten, ohne OH-Gruppen von Serin und Threonin sowie SH-Gruppen von Cystein anzugreifen. Estergruppen werden allerdings teilweise zur Säure hydrolysiert. Als weiterer Nachteil erwies sich die

[*] Dr. J. Pless und W. Bauer
Pharmazeutisch-chemische Forschung, Sandoz AG
CH-4002 Basel (Schweiz)

Verwendung von CH_2Cl_2 , das längere Peptide schlecht löst.

Mit Trifluoressigsäure bildet BBr_3 Bortris(trifluoracetat) (BTFA)^[5]:



Für die Spaltungsversuche kann man BTFA in CH_2Cl_2 oder vorteilhafter in Trifluoressigsäure einsetzen. Es entfernt Z- und andere säurelabile Gruppen ebenso glatt wie BBr_3 , wobei aber keine Esterhydrolyse als Nebenreaktion beobachtet werden konnte. BTFA eignet sich außerdem für die glatte Abspaltung von Seitenketenschutzgruppen (siehe Tabelle 1), die bisher sehr drastische Bedingungen^[6, 7] erforderte.

Tabelle 1. Mit BTFA abspaltbare und nicht abspaltbare Schutzgruppen.

Abspaltbare Schutzgruppen:

Amino-Schutz: Z, Boc, Nps, Trt oder andere säurelabile Schutzgruppen
Carboxyl-Schutz: Benzyl (auch an Polymer gebunden)

Seitenketten-Schutz: Arg(NO_2), Arg(Tos), Cys(*p*-MeO-Bzl), Ser(Bzl), Thr(Bzl), Tyr(Bzl)

Nicht abspaltbare Gruppen:

COOMe, COOEt, R—OMe (Äther), —CONH—

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Äquivalente Mengen BBr_3 und CF_3COOH werden bei 0°C in CH_2Cl_2 zusammengegeben, wobei sich ein Niederschlag bildet. Das Reaktionsgemisch wird bei 20°C im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in CF_3COOH gelöst und die Lösung direkt für die Spaltung eingesetzt. Dazu löst man die geschützte Verbindung in CF_3COOH und versetzt bei 0°C mit mindestens 3 Äquivalenten BTFA in CF_3COOH . Für die Abspaltung von Nitro-, Tosyl- und *p*-Methoxybenzylgruppen werden 5 bis 8 Äquivalente BTFA benötigt. Bei zunehmender Kettenlänge des Peptides ist ein noch größerer Überschuß des Reagens erforderlich. Nach 1 Std. wird die Lösung bei Raumtemperatur eingedampft und der Rückstand aufgearbeitet. Die Borverbindungen können durch wiederholtes Abdampfen mit Methanol oder durch Chromatographie entfernt werden.

Das neue Reagens verhält sich somit ähnlich wie flüssiges HF, erfordert jedoch keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Apparaturen. Die Methode wurde bereits mit Erfolg bei der Herstellung von biologisch aktiven Peptiden angewendet.

Eingegangen am 20. Oktober 1972 [Z 740]

- [1] E. Schnabel, H. Klostermeyer u. H. Berndt, Liebigs Ann. Chem. 749, 90 (1971).
- [2] P. S. Manchand, Chem. Commun. 1971, 667.
- [3] J. F. W. McOmie, M. L. Watts u. D. E. West, Tetrahedron 24, 2289 (1968).
- [4] T. G. Bonner, E. J. Bourne u. S. McNally, J. Chem. Soc. 1960, 2929.
- [5] W. Gerrard, M. F. Lappert u. R. Schafferman, J. Chem. Soc. 1958, 3648.
- [6] St. Gutman: Peptide Symposium. Pergamon Press, London 1963, S. 41.
- [7] S. Sakakibara, Y. Shimonishi, Y. Kishida, M. Okada u. H. Sugihara, Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 2164 (1967).