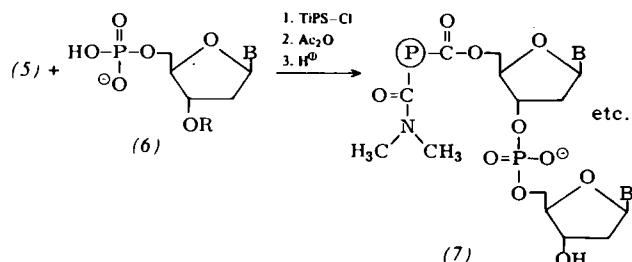


bei Raumtemperatur oder mit 1 N wässriger Natronlauge bei 0°C in 30 min wieder abgespalten werden kann. Die Abspaltung der α -Ethoxyethylgruppe vom trägegebundenen Nucleosid (4) gelingt quantitativ durch 15 h Schütteln in Eisessig/Wasser/Methanol (3:4:3, v/v) bei Raumtemperatur. Das Produkt (5) wird nach gründlichem Waschen mit Pyridin, Ethanol/Wasser (1:1, v/v) und Ether im Vakuum bei 40°C getrocknet.



Trägegebundenes Dinucleotid (7)

1 g Träger (5) (85 μ mol gebundenes Nucleosid) wird in 10 ml Pyridin mit 4 mmol Nucleotid (6) und 8 mmol TIPS-Cl 8 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wird mit Pyridin gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es folgen 16 h Schütteln mit Acetanhydrid/Pyridin (1:1, v/v, 10 ml) bei Raumtemperatur, Waschen mit Pyridin und Ether sowie die Abspaltung der α -Ethoxyethylgruppe. Nach Waschen und Trocknen von (7) kann die Nucleotidkette erneut verlängert werden.

Die Verwendung einer alkalilabilen Verankerung und einer säurelabilen 3'-O-Schutzgruppe ermöglicht es, die in einer

möglich ist, unter denen die N-Acylgruppen erhalten bleiben, können die Rumpfsequenzen nach chromatographischer Isolierung erneut verwendet werden.

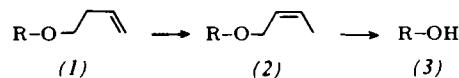
Eingegangen am 20. Mai 1976,
in veränderter Form am 16. Juni 1976 [Z 484b]

- [1] Festphasensynthese von Oligonucleotiden, 10. Mitteilung. – 9. Mitteilung: H. Köster u. S. Geussenhainer, Angew. Chem. 84, 712 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 713 (1972).
- [2] B. Gutte u. R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 91, 501 (1969).
- [3] H. Köster, H. Blöcker, R. Frank, S. Geussenhainer u. W. Kaiser, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 356, 1585 (1975).
- [4] H. Köster u. W. Heidmann, Angew. Chem. 88, 576 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, Nr. 9 (1976).
- [5] A. Holy u. J. Smrt, Collect. Czech. Chem. Commun. 31, 3800 (1966).

Spaltung von Allylethern mit Pd/C^[**]

Von Roland Boss und Rolf Scheffold^[*]

Allylether (1) sind unter basischen und sauren Bedingungen weitgehend stabil. Dieser Eigenschaften wegen wird die Allylgruppierung oft als Schutzgruppe für Alkohole verwendet. Die Entfernung der Schutzgruppe geschieht meistens durch



Isomerisierung des Allylethers zum entsprechenden Enolether (2) mit anschließender, durch H⁺ oder Hg²⁺^[1] katalysierter Hydrolyse oder oxidativer Spaltung^[2].

Tabelle 1. Umgesetzte Allylether.

Allylether	Reaktionsbedingungen [a]	Produkt	Ausb. [%] [b]
(4) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Pd/C Methanol/H ₂ O/H ⁺ 6 Std. Rückfluß	(4a) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}$	>95
(5) $n\text{-C}_8\text{H}_{17}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Pd/C Methanol/H ₂ O/H ⁺ 6 Std. Rückfluß	(5a) $n\text{-C}_8\text{H}_{17}-\text{OH}$	>95
(6) $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Pd/C H ₂ O/H ⁺ 6 Std. 80°C	(6a) $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$	>95
(7) $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Pd/C Methanol/H ₂ O/H ⁺ 24 Std. Rückfluß	(7a) $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	>95
(8)	Pd/C wasserfr. Methanol/TsOH 20 Std. Rückfluß	(8a)	84
(9)	Pd/C Dioxan/H ₂ O/H ⁺ 6 Tage Raumtemperatur	(9a)	78
(10)	Pd/C Ethanol/H ₂ O/H ⁺ 3 Std. Rückfluß	(10a)	84

[a] Wo nicht anders vermerkt, wurde als Säure (H⁺) Perchlorsäure in Konzentrationen von 1 bis 5 mmol/Liter verwendet.

[b] Die Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Material.

Kondensationsreaktion nicht umgesetzten 3'-OH-Gruppen durch Acylierung zu blockieren und damit das Auftreten von Fehlsequenzen zu vermeiden. Außerdem können so vor jeder Kondensation auch die heterocyclischen Basen nachacyliert werden. Da die Abspaltung vom Träger unter Bedingungen

[*] Lic. Chem. R. Boss und Prof. Dr. R. Scheffold
Institut für Organische Chemie der Universität
Erlachstraße 9a, CH-3012 Bern (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.298-0.74) unterstützt.

Da die bekannten Methoden^[3] der Allyletherspaltung beim Glycidnitrillylether (9) nicht zum Alkohol (9a) führten, untersuchten wir die heterogen katalysierte Isomerisierung von Allylthern zu *cis*-Enoalthern. Wir fanden, daß sich als Katalysator vor allem Palladium auf Aktivkohle^[4] eignet.

Wird die Isomerisierung unter Bedingungen durchgeführt, unter denen der *cis*-Enoalther hydrolysiert, erhält man direkt die Spaltprodukte, Alkohol und Propionaldehyd. Da sich sowohl der Katalysator als auch der Propionaldehyd ($K_p = 49^\circ\text{C}$) sehr leicht abtrennen lassen, ist diese Allylether-Spaltung von großem Nutzen (vgl. Beispiele in Tabelle 1). Daß die Allylschutzgruppe selektiv neben anderen Schutzgruppen entfernt werden kann, zeigt das Beispiel des Glycerin-1-allyl-2,3-dibenzylethers (7).

Der zu spaltende Allylether wird in einem Lösungsmittelgemisch (siehe Tabelle 1) in Gegenwart einer Spur *p*-Toluolsulfinsäure oder Mineralsäure (z. B. Perchlorsäure) und einer katalytischen Menge Palladium auf Aktivkohle einige Stunden auf 60 bis 80°C erwärmt^[5]. Bei empfindlichen Substraten, z. B. dem Glycidnitril (9), kann die Spaltung unter Verlängerung der Reaktionsdauer (bis zu ca. 6 Tagen) auch bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

2,5-Dihydrofuran läßt sich mit diesem Verfahren in Methanol/Wasser glatt zu 4-Hydroxybutanal spalten, während 3-Methoxycyclohexen unter vergleichbaren Bedingungen unverändert bleibt. Diese Befunde lassen vermuten, daß eine *cis*oide Konformation der Allylether-Partialstruktur Voraussetzung für die durch Palladium katalysierte Isomerisierung ist^[3].

Arbeitsvorschriften:

Glycerin-1,2-dibenzylether (7a): 1.00 g (3.2 mmol) (7) werden in 10 ml Methanol und 2 ml Wasser gelöst und mit 0.1 g Palladium auf Aktivkohle sowie 0.1 g *p*-Toluolsulfinsäure versetzt. Die Suspension wird unter Rühren 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators wird mit Ether extrahiert, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand destilliert. Die Ausbeute an (7a) ($K_p = 150^\circ\text{C}/0.05$ Torr^[2]) beträgt 0.85 g (97%).

Methyl-2-(4-hydroxymethyl-2-methoxy-6-oxo-4-vinyl-1-cyclohexenyl)acrylat (8a): 3.9 g (13.3 mmol) (8) werden in 170 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.6 g Palladium auf Aktivkohle und 0.3 g *p*-Toluolsulfinsäure wird die Suspension unter Rühren 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat im Rotationsverdampfer auf die Hälfte eingeengt, mit gesättigter NaCl-Lösung und Eis versetzt und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer verbleibt ein schwach gelbes Öl, das beim Trocknen am Hochvakuum kristallisiert. Schmelzpunkt nach einmaligem Umkristallisieren aus Ether: 87 bis 89°C . Ausbeute: 3.0 g (84%).

Eingegangen am 15. Juli 1976 [Z 497]

CAS-Registry-Nummern:

(4): 1746-13-0 / (4a): 108-95-2 / (5): 3295-97-4 / (5a): 111-87-5 / (6): 123-34-2 / (6a): 56-87-5 / (7): 59991-88-7 / (7a): 59991-89-8 / (8): 59991-90-1 / (8a): 59991-91-2 / (9): 59991-92-3 / (9a): 59991-93-4 / (10): 20860-14-4 / (10a): 58-22-0 / Palladium: 7440-05-3.

[1] R. Gigg u. C. D. Warren, J. Chem. Soc. C 1968, 1903.

[2] J. Cunningham, R. Gigg u. C. D. Warren, Tetrahedron Lett. 1964, 1191.

[3] T. J. Prosser, J. Am. Chem. Soc. 83, 1701 (1961); C. C. Price u. W. H. Snyder, ibid. 83, 1773 (1961); H. C. Clark u. H. Kurosawa, Inorg. Chem. 12, 357, 1566 (1973); E. J. Corey u. J. W. Suggs, J. Org. Chem. 38, 3224 (1973).

[4] Wir verwendeten den Hydriertkatalysator 10% Palladium auf Aktivkohle der Firma Fluka. Orientierende Untersuchungen mit Rhodium auf Aktivkohle ergaben ebenfalls positive Resultate; Ruthenium und Platin auf Aktivkohle erwiesen sich als weniger brauchbar. Dies steht im Einklang mit Befunden, wonach Palladium bei Hydrierungen die größte Tendenz zur Verschiebung von Doppelbindungen aufweist. Vgl. dazu P. N. Rylander, Adv. Chem. Ser. 98, 150 (1971).

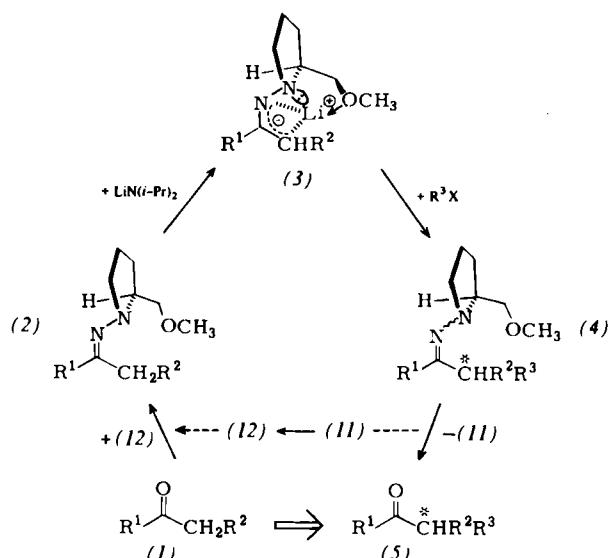
[5] Erwartungsgemäß wird die Allyletherspaltung schon durch Spuren von „Katalysatorgiften“ wie Thiophenol und Kaliumcyanid blockiert. Es ist deshalb empfehlenswert, die Reaktionsgefäß mit Chromschwefelsäure zu reinigen, mit Kalilauge auszuschwenken und mit entionisiertem Wasser zu spülen.

Asymmetrische Synthese von α -substituierten Ketonen durch Metallierung und Alkylierung chiraler Hydrazone^[**]

Von Dieter Enders und Herbert Eichenauer^[•]

Wirksame asymmetrische Synthesen unter C—C-Verknüpfung und simultaner Erzeugung eines neuen Chiralitätszentrums sind selten. Eine Methode großer Anwendungsbreite zur regio- und enantioselektiven α -Alkylierung von Ketonen gibt es noch nicht. Asymmetrische Alkylierungen von Cyclohexanon über Metall-Derivate chiraler Imine^[1] gelingen nur in unbefriedigenden chemischen und optischen Ausbeuten.

Wir haben nun eine Methode entwickelt, die die asymmetrische Synthese von α -substituierten Ketonen (5) in guten chemischen Ausbeuten und in teilweise hoher Enantiomerenreinheit gestattet. Hierzu überführt man die Ketone (1) in die chiralen Hydrone (2), metalliert mit Lithium-diisopropylamid zu den Metall-Derivaten (3)^[2], alkyliert zu (4) und regeneriert die nun substituierten Ketone (5) durch Ozonolyse oder Hydrolyse.



Als chirales Hilfsreagens benutzen wir (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (12), das aus der käuflichen Aminosäure (*S*)-Prolin (6) in großen Mengen hergestellt werden kann. Die Gesamtausbeute an (12) beträgt 53% (Weg A) oder 55% (Weg B). In beiden Fällen genügt es, (*S*)-Prolinol (7) sowie (12) durch Destillation zu reinigen^[3]. Das chirale Hydrazin (12) [farbloses Öl, $K_p = 56-57^\circ\text{C}/3$ Torr, $^1\text{H-NMR}$]

[•] Dr. D. Enders und cand. chem. H. Eichenauer
Institut für Organische Chemie der Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen

[**] Diese Arbeit wurde durch ein Liebig-Stipendium des Verbandes der Chemischen Industrie an D. E. unterstützt. Den Herren E. Röcker und K. Schneider danken wir für die Darstellung von Verbindung (12).