

Abb. 1. Molekülstruktur von (8) (ohne H-Atome; Schwingungsellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit) mit den wichtigen Bindungslängen (pm; $\sigma = 0.2$ pm). Weitere Bindungsdaten: O—P—N 120.6(1)°, O—P—Cr 111.4(1)°, N—P—Cr 128.0(1)°, Cr—C_{ax} 188.4(2) pm, Cr—C_{eq} 190.2–191.4(2) pm.

(CO)₅CrL [L = (Me₃Si)₂NP=N⁺tBu, tBuHNP=N⁺SiMe₃]^[3c] trigonal-planar koordiniert. Der extrem kurze P—N_{Amin}-Abstand^[7] sowie die P=O-Bindungslänge, die mit der Bindungslänge in Trimethylphosphanoxid vergleichbar ist^[8], sind mit einer pseudoallylischen Wechselwirkung R₂N[⊖]—P[⊖]—O[⊖] vereinbar. Dies ist in Einklang mit der nahezu planaren Anordnung des C₂N—P=O-Skeletts; der Diederwinkel zwischen der C₂N- und der NPO-Ebene beträgt nur 1.6°. Der P—Cr-Abstand ist signifikant kürzer als in entsprechenden Iminophosphan-Komplexen^[3c], was auf bessere π -Acceptoreigenschaften des Aminooxophosphan-Liganden zurückzuführen sein sollte. Diese Eigenschaften resultieren aus der höheren Orbitalelektro negativität des Phosphors in (8) gegenüber der in den Iminophosphanen.

Arbeitsvorschrift

Alle Umsetzungen werden unter N₂ in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt.

(7): 4.4 g (22 mmol) (4) und 5.0 g (23 mmol) Cr(CO)₆, gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran (THF), werden in einem Photoreaktor bei –5 °C solange bestrahlt, bis etwa 2/3 der berechneten CO-Menge entstanden sind. Anschließend wird die Lösung auf 50 ml eingeeengt und unumgesetztes Cr(CO)₆ abfiltriert. Der Rückstand nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird zweimal aus *n*-Hexan umkristallisiert; Ausbeute 2.8 g (32%) (7), Fp = 95–98 °C (Zers.).

(8): In eine Lösung von 2.1 g (5.3 mmol) (7) in 20 ml Ether werden bei –30 °C etwa 15 mmol über CaCl₂ getrocknetes SO₂ eingeleitet. Unumgesetztes SO₂ wird bei –30 °C abgezogen und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Das Rohprodukt nach dem Abziehen des Lösungsmittels sowie des entstandenen tBuNSO [ca. 80% (8)] wird durch Sublimation bei 50 °C/0.1 Torr gereinigt; Ausbeute 0.9 g (43%) (8), Fp = 93–96 °C (Zers.).

Eingegangen am 9. Januar 1980,
ergänzt am 8. April 1980 [Z 542 b]

CAS-Registry-Nummern:

(4): 63950-84-5 / (6): 74563-07-8 / (7): 74592-15-7 / (8): 74592-16-8 / SO₂: 7446-09-5 / tBuNSO: 38662-39-4 / Cr(CO)₆: 13007-92-6.

- [1] E. Niecke, H. Zorn, B. Krebs, G. Henkel, Angew. Chem. 92, 737 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 9 (1980).
- [2] H. Quast, M. Heuschmann, 2nd Int. Symposium on Inorganic Ring Systems, Göttingen 1978; Angew. Chem. 90, 921 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 867 (1978), zit. Lit.
- [3] E. Niecke, R. Kröher, G. Ringel, Chemiedozententagung, Marburg 1977; G. Ringel, Dissertation, Universität Göttingen 1977; S. Pohl, J. Organomet. Chem. 142, 185, 195 (1977); E. Niecke, G. Ringel, S. Pohl, noch unveröffentlicht.
- [4] H. Zorn, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1975.
- [5] O. J. Scherer, N. Kuhn, H. Jungmann, Z. Naturforsch. B 33, 1321 (1978).

- [6] (8) kristallisiert monoklin, Raumgruppe P2₁/n, $a = 1126.2(3)$, $b = 2186.4(5)$, $c = 632.6(2)$ pm, $\beta = 100.65(3)^\circ$, $V = 1530.8 \cdot 10^6$ pm³, $Z = 4$ (bei –130 °C). Die Verfeinerung mit den Strukturdaten von 2661 beobachteten Reflexen konvergierte zum ungewichteten R-Wert von 3.5%.
- [7] Eine vergleichbare Bindungslänge wird in Ionen vom Typ [N[–]—P[–]—N⁺]⁺ beobachtet: S. Pohl, Z. Naturforsch. B 32, 1342 (1977); A. H. Cowley, M. C. Cushner, J. S. Szobota, J. Am. Chem. Soc. 100, 7784 (1978).
- [8] D. E. C. Corbridge: The Structural Chemistry of Phosphorus. Elsevier, Amsterdam 1974.

Eine elektrochemisch einföhrbare Aminoschutzgruppe für die Peptidsynthese^[**]

Von Mohamed Hassen Khalifa, Günther Jung und Anton Rieker^[*]

Sterisch gehinderte Phenole des Typs (1) lassen sich in Acetonitril elektrochemisch zu den Phenoxylum-Ionen oxidieren, die in Gegenwart von Nucleophilen (Wasser bzw. Alkohole und Amine) *p*-Chinole bzw. *p*-Chinolderivate^[1,2] bilden. Diese Synthese verläuft in der Regel mit so hoher Spezifität und Ausbeute, wie sie bei chemischen Oxidationen selten erreicht wird.

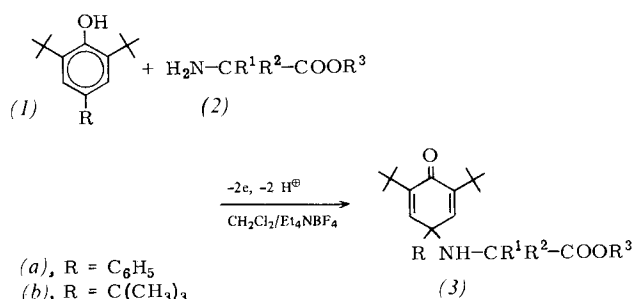
Wir berichten über die Anwendung der elektrochemischen Oxidation 2,4,6-trisubstituierter Phenole zur Synthese neuer *N*-geschützter Aminosäure- und Peptidderivate. Dazu eignet sich das aus 2,6-Di-*tert*-butyl-1,4-benzochinon durch Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid und Reduktion mit Zink/HCl leicht zugängliche 3,5-Di-*tert*-butyl-4-biphenylol^[3,4] (1a). Die Einführung der neuen Schutzgruppe 3,5-Di-*tert*-butyl-4-oxo-1-phenyl-2,5-cyclohexadienyl (PChd) gelingt durch anodische Oxidation von (1a) in Dichlormethan in Gegenwart der freien Aminosäureester (2) bei einem Anodenpotential von +1300 mV vs. Ag/0.01 M Ag[⊖] an der Platinelektrode in ungeteilter Zelle.

Die *N*-(PChd)-Aminosäureester (3a) (Tabelle 1) bilden sich in den meisten Fällen glatt, mit hoher Selektivität und racemisierungsfrei. Mehrfunktionelle Aminosäuren müssen bis auf die zu schützende Aminogruppe blockiert werden.

Die alkalistabile PChd-Gruppe läßt sich mit 50% Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan innerhalb von 15 min bei 25 °C quantitativ abspalten. Dabei entsteht aus der Schutzgruppe wieder ein Phenol (4)^[5], das vom Aminosäureester (5) leicht durch Extraktion mit Diethylether zu trennen ist.

Diese milden Acidolysebedingungen ermöglichen eine selektive Verwendung neben Benzyloxycarbonyl-, Benzyloxy- und Benzylester-Schutzgruppen, auch bei Synthesen mit repetitiven Kupplungs- und Deblockierungsschritten.

Besonders vorteilhaft ist die quantitative hydrogenolytische Abspaltung mit Pd/C (10%) in Methanol, wobei die



[*] Dr. M. H. Khalifa, Prof. Dr. G. Jung, Prof. Dr. A. Rieker [†]
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen 1

[†] Korrespondenzautor.

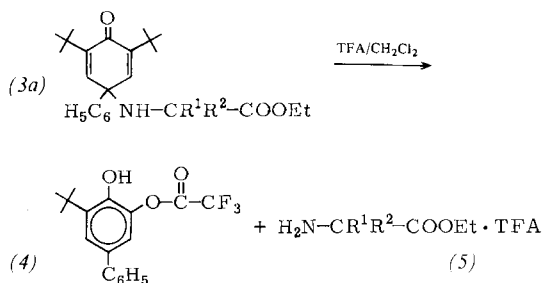
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Tabelle 1. Ausbeuten und physikalische Daten ausgewählter PChd-geschützter Aminosäure- (3a) und Peptidderivate.

N-PChd-Derivat	Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ [°]	R _F [g]
PChd-Gly-OH	90 [a]	167–168	—	0.30 (II)
PChd-L-Ala-OH	94 [a]	181–183	–125.9	0.45 (II)
PChd-Aib-OEt	97 [b]	88–89	—	0.26 (I)
PChd-Aib-OH	94 [c]	169–171	—	0.48 (II)
PChd-L-Leu-OBzl	89 [b]	86–87	–169.5	0.41 (I)
PChd-L-Leu-OH	60 [c]	131–133	–185.3	0.69 (II)
PChd-L-Pro-OBzl	59 [b]	144–145	+55.3	0.29 (I)
PChd-L-Pro-OH	57 [c]	81–82	+183.8	0.56 (II)
PChd-L-Leu-Gly-NH ₂	85 [d]	148	+51.3 [f]	0.58 (II)
PChd-L-Pro-L-Leu-Gly-NH ₂	75 [d]	116–118	+70.5	0.54 (II)

[a] Bezogen auf (1a) nach Verseifung von (3). [b] Bezogen auf (1a) (bei Umsetzungen von H-Aib-OEt mit (1a) im Verhältnis 1:1 beträgt die Ausbeute 82%). [c] Bezogen auf Verseifung von (3). [d] Bezogen auf die Kupplung von PChd-Leu-OH bzw. PChd-Pro-OH. [e] $c=1$, Ethanol. [f] $c=0.4$. [g] (I) Dichlormethan/Petrolether (3:2), (II) Chloroform/Methanol (8:1).

Schutzgruppe in ihrer Ausgangsform (1a) zurückerhalten wird. Diese Abspaltungsmethode ermöglicht die Verwendung neben allen hydrogenolysestabilen Schutzgruppen, z. B. der Boc-Gruppe.



Die Anwendbarkeit der PChd-Schutzgruppe in der Peptidsynthese wurde am Beispiel der Herstellung des MSH-Inhibitors H-L-Pro-L-Leu-Gly-NH₂^[6] überprüft (siehe Tabelle 1). Durch Kupplung von PChd-L-Leu-OH an H-Gly-NH₂ nach der DCC/HOBt-Methode wurde PChd-L-Leu-Gly-NH₂ erhalten. Das sowohl durch Acidolyse als auch Hydrogenolyse erzeugte H-L-Leu-Gly-NH₂ wurde dann mit PChd-L-Pro-OH nach derselben Methode zum gut kristallisierenden, eindeutig charakterisierten PChd-L-Pro-L-Leu-Gly-NH₂ umgesetzt, das bei der Hydrogenolyse chromatographisch reines, racematreies H-L-Pro-L-Leu-Gly-NH₂ ergab. Die neue Schutzgruppe erfüllt also die Anforderungen eindeutig verlaufender Peptidsynthesen^[7]. Die PChd-Gruppe ermöglicht eine schnelle Kontrolle von Reaktionsabläufen durch UV-Detektion. Die einfache Möglichkeit zur Wiedergewinnung des Phenols (1a) nach hydrogenolytischer Entfernung der Schutzgruppe dürfte vor allem bei großen Ansätzen von Vorteil sein.

Durch anodische Oxidation des Phenols (1b) in Gegenwart von Aminosäureestern (2) konnten N-(1,3,5-Tri-*tert*-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadienyl)-aminosäureester erhalten werden; jedoch ist hier die Ausbeute niedriger (<50%). Die Entfernung dieser N-Schutzgruppe gelingt nur durch katalytische Hydrierung. Schließlich kann die PChd-Gruppe auch zum Schutz der Carboxygruppe N-geschützter Aminosäuren elektrochemisch eingeführt werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

2.82 g (10 mmol) (1a), 20 mmol (2) und 2.14 g (20 mmol) 2,6-Dimethylpyridin werden in 150 ml Dichlormethan ge-

löst, das 0.1 M an Et₄NBF₄ ist. Nach Sättigung mit N₂ wird in einer ungeteilten Zelle^[2] an Pt-Netz-Elektroden elektrolysiert. Das Anodenpotential wird anfänglich so gewählt (ca. +1000 mV vs. Ag/0.01 M Ag⁺), daß der Strom unterhalb 130 mA liegt. Im Laufe der Elektrolyse nimmt die Stromstärke ab; das Elektrodenpotential wird dann schrittweise auf +1300 mV erhöht und die Reaktion bis zum völligen Verbrauch von (1a) weitergeführt. Danach wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrfach mit Diethylether ausgezogen. Zur Trennung des öligen Rückstands aus PChd-Aminosäureester (3a) und 2,6-Dimethylpyridin genügt eine Filtration über Kieselgel (Eluens Petrolether 60–90 °C/Dichlormethan 2:1) und Kristallisation aus Alkohol. Ölige PChd-Aminosäureester (Gly, Ala) können auch sofort nach Extraktion mit 0.2 N NaOH in CH₃OH/H₂O (4:1) verseift werden.

Eingegangen am 3. März 1980 [Z 543]

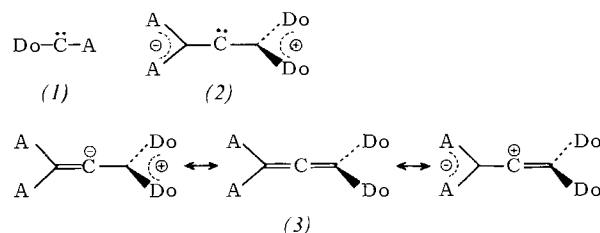
- [1] A. Ronlán, V. D. Parker, J. Chem. Soc. C 1971, 3214.
- [2] A. Rieker, E.-L. Dreher, H. Geisel, M. H. Khalifa, Synthesis 1978, 851.
- [3] A. Rieker, P. Ziemek, Z. Naturforsch. B 20, 640 (1965).
- [4] A. Rieker, K. Scheffler, Justus Liebig's Ann. Chem. 689, 78 (1965).
- [5] Vgl. analog: A. Nishinaga, K. Nakamura, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch, R. Griethammer, Tetrahedron 35, 2493 (1979).
- [6] R. A. Boissonnas, St. Guttman, P. A. Jaquenoud, J.-P. Waller, Helv. Chim. Acta 38, 1491 (1955).
- [7] E. Wünsch in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Band XV/1, Thieme, Stuttgart 1974.

Die Ambiphilie von 1,1-Diethoxy-4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)-1,2-butadien^[**]

Von Rolf W. Saalfrank, Winfried Paul und Heide Liebenow^[*]

Elektronenreiche bzw. elektronenarme Allene, z. B. Tetraakis(dimethylamino)allen bzw. Allentetracarbonsäure-tetraethylester, reagieren am Zentralatom C² mit Elektrophilen bzw. Nucleophilen zu dipolaren Produkten^[1]. Ambiphile Carbene, z. B. Chlor(methoxy)carben, zeigen gegenüber elektronenreichen bzw. elektronenarmen Olefinen elektrophile bzw. nucleophile Selektivität^[2]. Ersetzt man nun in einem ambiphilen Carben (1) den Donor-Substituenten (Do) durch ein stabilisiertes Anion und den Acceptor-Substituenten (A) durch ein stabilisiertes Kation, so gelangt man zu einem dipolaren Carben (2), das auch als Allen (3) betrachtet werden kann. Wir haben nun gefunden, daß derartige Donor/Acceptor-substituierte Allene ebenfalls ambiphil sind, d. h. am Zentralatom C² sowohl nucleophil als auch elektrophil reagieren können.

Bei der Umsetzung von Hexafluoracetone (4) mit (2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphoran (5) entsteht das thermisch überraschend stabile 3-(Diethoxymethylen)-2,2,2-tri-



[*] Univ.-Doz. Dr. R. W. Saalfrank, Dipl.-Chem. W. Paul, cand. H. H. Liebenow
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

[**] 5. Mitteilung der Reihe Donor/Acceptor-substituierte Allene. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 4. Mitteilung: R. W. Saalfrank, E. Ackermann, H. Winkler, R. Böhme, Chem. Ber., im Druck.