

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

(CO)₅CrL [L = (Me₃Si)₂NP=NR₂, tBuHNPC≡NSiMe₃]^[3c] trigonal-planar koordiniert. Der extrem kurze P—N_{Amin}-Abstand^[7] sowie die P=O-Bindungslänge, die mit der Bindungslänge in Trimethylphosphinoxid 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 $^\circ$. Der P—Cr-Abstand ist signifikant kürzer als in entsprechenden Iminophosphan-Komplexen^[3c], was auf bessere π -Acceptoreigenschaften des Aminoophosphan-Liganden zurückzuführen sein sollte. Diese Eigenschaften resultieren aus der höheren Orbitalelektronegativität 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 eingeengt 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 Strukturfaktoren von 2661 beobachteten Reflexen konvergierte zum ungewichteten R-Wert von 3.5%.
- [7] Eine vergleichbare Bindungslänge wird in Ionen vom Typ [N—P=O]⁺ beobachtet; S. Pohl, Z. Naturforsch. B 32, 1342 (1977); A. H. Cowley, M. C. Cusner, J. S. Szabota, J. Am. Chem. Soc. 100, 7784 (1978).
- [8] D. E. C. Corbridge: The Structural Chemistry of Phosphorus. Elsevier, Amsterdam 1974.

Eine elektrochemisch einführbare 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 Phenyloxylium-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.

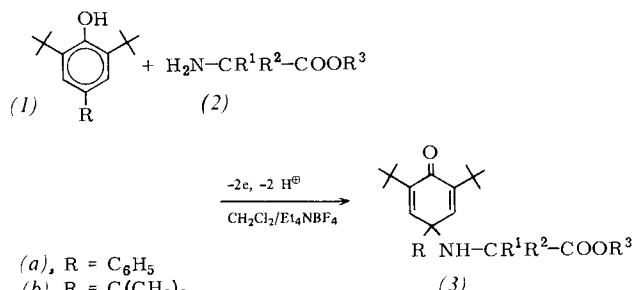
Wir berichten über die Anwendung der elektrochemischen Oxidation 2,4,6-trisubstituierter Phenole zur Synthese neuer N-geschützter Aminosäure- und Peptidderivate. Dazu eignet sich das aus 2,6-Di-tert-butyl-1,4-benzochinon durch Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid und Reduktion mit Zink/HCl leicht zugängliche 3,5-Di-tert-butyl-4-biphenylool^[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 Platinenelektrode in ungefilterter 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 Benzoyloxycarbonyl-, Benzoyloxy- 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.

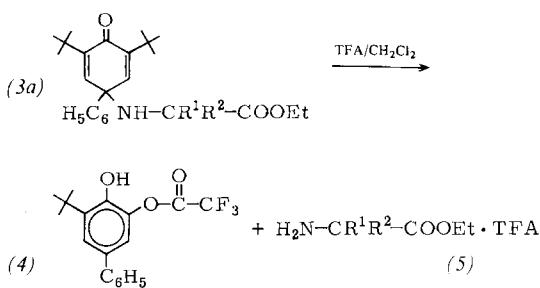
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

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

N-PChd-Derivat	Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ [e]	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*) zurückhalten 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 kristallisierten, eindeutig charakterisierten PChd-L-Pro-L-Leu-Gly-NH₂ umgesetzt, das bei der Hydrogenolyse chromatographisch reines, racematisches 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 ölichen 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]

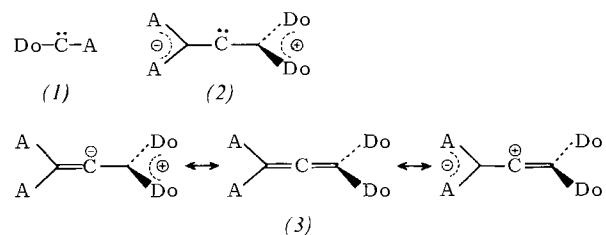
- [1] A. Ronlán, V. D. Parker, J. Chem. Soc. C 1971, 3214.
- [2] A. Rieker, E.-L. Dreher, H. Geisel, M. H. Khalifa, Synthesis 1978, 851.
- [3] A. Rieker, P. Ziemeck, Z. Naturforsch. B 20, 640 (1965).
- [4] A. Rieker, K. Scheffler, Justus Liebigs Ann. Chem. 689, 78 (1965).
- [5] Vgl. analog: A. Nishinaga, K. Nakamura, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch, R. Grießhammer, Tetrahedron 35, 2493 (1979).
- [6] R. A. Boissonnas, St. Guttmann, 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. Tetakis(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. HL 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.