

Nach 30 min bei Raumtemperatur entsteht aus (3a) der N-deblockierte  $\gamma$ -N-Glycosyl-asparagin-benzylester (4) kristallin mit 67% Ausbeute. Unter den Bedingungen wird der primäre Ester an C-6 des Glucosamins nicht angegriffen.

Gegenüber dem häufig verwendeten Benzylloxycarbonyl(Z)-Rest bietet die Peoc-Schutzgruppe bei den Glyco-Sy-Peptiden drei Vorteile:

- 1) Die Hydrogenolyse führt bei einer zu (3a) analogen Z-geschützten Verbindung zur unselektiven N- und C-terminalen Deblockierung<sup>[7a]</sup>.
- 2) Bei der basischen Spaltung des Benzylesters neben der Z-Gruppe werden auch die O-Acetylgruppen entfernt<sup>[4a]</sup>. Zugleich besteht wie auch bei sauren Bedingungen die Gefahr der Umlagerung im Asparaginteil<sup>[7]</sup>.
- 3) Die N-Glycosyl-Knüpfung über das Z-Asparaginsäureanhydrid und damit die Trennung des gewünschten 4-Amids vom ebenfalls entstehenden 1-Amid der Asparaginsäure kann so vermieden werden<sup>[8]</sup>.

Bei (3a) ist neben der selektiven Abspaltung der Peoc-Schutzgruppe die hydrogenolytische C-terminale Deblockierung bei intakten Estergruppen am Kohlenhydrateil möglich.

An der freien Aminogruppe von (4) kann die Peptid-Kette gezielt aufgebaut werden; so läßt sich mit Peoc-Leucin<sup>[3]</sup> z. B. in Dichlormethan unter der Einwirkung von EEDQ der Peoc-Glycosyldipeptidester (5) in einer Ausbeute von ca. 60% synthetisieren.

#### Arbeitsvorschrift

(3a): Zu 6.7 g (12 mmol) (1a)<sup>[3]</sup> in 80 mL wasserfreiem  $\text{CHCl}_3$  werden zwischen  $-10^\circ\text{C}$  und  $-5^\circ\text{C}$  eine ebenfalls gekühlte Lösung von 4.2 g (12 mmol) (2) in 60 mL  $\text{CHCl}_3$  und anschließend 3.26 g (13.2 mmol) festes EEDQ gegeben. Man rührt ca. 12 h und läßt dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Dann wird die Lösung je dreimal mit 50 mL 0.5 N HCl und mit  $\text{H}_2\text{O}$  ausgeschüttelt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet; nach dem Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt an 300 g silanisierendem Silicagel, 70–230 mesh (Merck), mit Chloroform/Methanol (25 : 1) chromatographiert. Ausbeute: 7.2 g (65%), amorph, Zers.:  $100-110^\circ\text{C}$ .

(4): Zu 6 g (6.5 mmol) (3a) in 150 mL *tert*-Butylalkohol gibt man 50 mL einer 20proz. Lösung von Diethylamin in *tert*-Butylalkohol und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird in 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, viermal mit 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$  geschüttelt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach erneutem Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Umkristallisieren aus Chloroform/Ether erhält man 2.4 g (67%) der kristallinen und analysenreinen Verbindung (4),  $\text{Fp} = 149-150^\circ\text{C}$  (Zers.).

Eingegangen am 20. März 1981 [Z 884b]

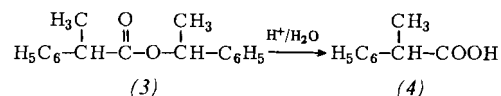
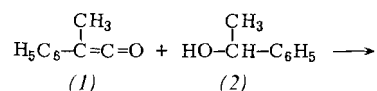
### Basekatalysierte asymmetrische Induktion der Reaktion von Methyl(phenyl)keten mit 1-Phenylethanol: Gewinnung von Hydratropasäure in hoher Enantiomerenreinheit

Von Joachim Jähme und Christoph Rüchardt<sup>[\*]</sup>

Professor Werner Reif zum 60. Geburtstag gewidmet

Chirale sekundäre Alkohole können mit unsymmetrisch substituierten Ketenen stereoselektiv zu Estern reagieren<sup>[1,2]</sup>. Eine asymmetrische Induktion ist ebenfalls zu beobachten, wenn diese Ketene mit Methanol oder anderen achiralen Alkoholen unter Katalyse durch chirale tertiäre Amine wie Acetylcholin umgesetzt werden<sup>[2,3]</sup>.

Wir berichten nun über die stereoselektive Bildung des Hydratropasäure-1-phenylethylesters (3) aus Methyl(phenyl)keten (1) und 1-Phenylethanol (2) und über die neuartige drastische Steigerung der Stereoselektivität durch Zusatz achiraler Basen wie Pyridin und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. Diese Entdeckung ermöglicht die Gewinnung von Hydratropasäure (4) in hoher Enantiomerenreinheit.



In einem Schenkel eines Schlenck-Rohrs wurden (S)-(–)(2) oder *rac*-(2) und die Base, im anderen (1) unter Argon in Toluol oder Ether gelöst, thermostatisiert, rasch gemischt und bis zur Entfärbung von (1) umgesetzt. Nach Einengen im Vakuum wurde das Diastereomerenverhältnis des Esters (3) durch GC bestimmt (4m, 1% Reoplex 400 auf Chromosorb W/HP, 80–100 mesh,  $150^\circ\text{C}$ )<sup>[4]</sup>.

Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 1. In allen Fällen entsteht das *threo*-Diastereomer [(S,S)- und/oder (R,R)-Konfiguration] in größerer Ausbeute als die *erythro*-Verbindung [(R,S)- und/oder (S,R)-Diastereomer].

Während die Stereoselektivität der nicht katalysierten Reaktion von (1) mit (2) sowohl von den Anfangskonzentrationen (Versuch 1 und 2) als auch vom Verhältnis (1):(2) (Versuch 1 und 3) abhängt, wird sie bei der Pyridin-katalysierten Reaktion, die stark beschleunigt abläuft, von den gleichen Parametern weit weniger verändert (vgl. Versuch 8 und 9, 5 und 12). Auch bei inverser Reaktionsführung (vgl. Versuch 5 und 6 sowie 13 und 15) oder Verwendung der Base im Unterschuß (vgl. Versuch 5 und 7 sowie 9 und 11) ändert sich das Diastereomerenverhältnis von (3) kaum. Bei tiefen Temperaturen (Versuch 13–18) verläuft die Reaktion selektiver als bei  $25^\circ\text{C}$ ; der Solvenswechsel von Toluol zu Ether (Versuch 26–28) hat keinen nennenswerten Einfluß. Mit (S)-(–)(2) erreicht man das gleiche Diastereomerenverhältnis wie mit racemischem (2) (vgl. Versuch 13 und 14, 17 und 18 sowie 27 und 28). Die Stereoselektivität hängt stark von der katalysierenden Base ab (Versuch 19–25). Raumerfüllende Gruppen und sinkende Basizität lassen sich bei den Stickstoffbasen als selektivitätsmindernde Faktoren erkennen. Dimethyl(phenyl)phosphan als Base führt nur zu geringer Selektivität.

Bei der präparativen Durchführung der Reaktion von (S)-(–)(2) ( $c_0 = 0.064 \text{ mol/L}$ ) in Toluol mit (1) und Pyridin

[\*] Prof. Dr. C. Rüchardt, Dipl.-Chem. J. Jähme  
Chemisches Laboratorium der Universität  
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

[1] A. Gottschalk: Glycoproteins, 2. Aufl., Elsevier, Amsterdam 1972.

[2] Vgl. a) H. G. Garg, R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. 52, 246 (1976); b) *ibid.* 70, 47 (1979).

[3] H. Kunz, Chem. Ber. 109, 2670 (1976); Angew. Chem. 90, 63 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 67 (1978).

[4] a) G. S. Marks, R. D. Marshall, A. Neuberger, Biochem. J. 87, 274 (1963); b) A. Neuberger, *ibid.* 32, 1435 (1938).

[5] a) D. Belleau, G. Malek, J. Am. Chem. Soc. 90, 1651 (1968); b) D. Dunstan, L. Hough, Carbohydr. Res. 23, 17 (1972).

[6] C. H. Bolton, R. W. Jeanloz, J. Org. Chem. 28, 3228 (1963).

[7] a) A. Yamamoto, C. Miyashita, H. Tsukamoto, Chem. Pharm. Bull. 13, 1041 (1965); b) A. R. Battery, J. C. Robinson, J. Chem. Soc. 1955, 259.

[8] H. G. Garg, R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. 23, 437 (1972).

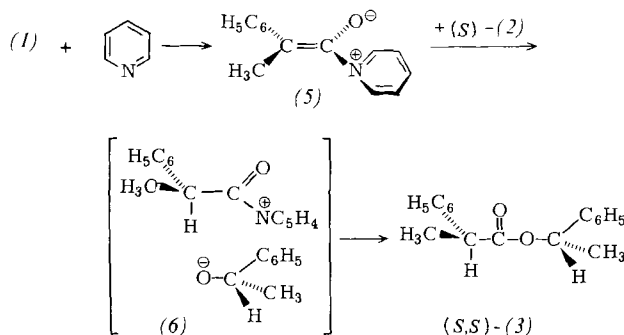
Tabelle 1. Diastereomerenverhältnis des Esters (3) bei der Umsetzung von Phenylmethylketen (1) mit racemischem 1-Phenylethanol (2) in Toluol mit und ohne Zusatz von Basen.

| Versuch Nr. | c <sub>0</sub> (2) [mol/L] | Base [a]         | (1):(2):Base Mol-Verh. | T [°C] | (3) threo:erythro [b] |
|-------------|----------------------------|------------------|------------------------|--------|-----------------------|
| 1           | 1.0                        | —                | 1:50                   | 25     | 71:29                 |
| 2           | 0.2                        | —                | 1:40                   | 25     | 60:40                 |
| 3           | 1.0                        | —                | 1:10                   | 25     | 63:37                 |
| 4           | 1.0                        | Py               | 1:10:5                 | 25     | 84:16                 |
| 5           | 1.0                        | Py               | 1:10:1                 | 25     | 84:16                 |
| 6           | 1.0                        | Py               | 1:10:1 [c]             | 25     | 84:16                 |
| 7           | 1.0                        | Py               | 1:10:0.1               | 25     | 82:18                 |
| 8           | 1.0                        | Py               | 1:1:1                  | 25     | 83:17                 |
| 9           | 0.1                        | Py               | 1:1:1                  | 25     | 84:16                 |
| 10          | 0.1                        | Py               | 1:1:0.6                | 25     | 87:13                 |
| 11          | 0.1                        | Py               | 1:1:0.1                | 25     | 86:14                 |
| 12          | 0.1                        | Py               | 1:10:1                 | 25     | 81:19                 |
| 13          | 0.1                        | Py               | 1:1:1                  | -40    | 89:11                 |
| 14 [d]      | 0.1                        | Py               | 1:1:1                  | -40    | 88:12                 |
| 15          | 0.1                        | Py               | 1:1:1 [c]              | -40    | 90:10                 |
| 16          | 0.1                        | Py               | 1:1:1 [c]              | -80    | 91:9                  |
| 17          | 0.1                        | Py               | 1:10:20                | -40    | 90:10                 |
| 18 [d]      | 0.1                        | Py               | 1:10:20                | -40    | 89:11                 |
| 19          | 0.1                        | DABCO            | 1:1:1                  | -40    | 90:10                 |
| 20          | 0.1                        | 4-Pic            | 1:1:1                  | -40    | 89:11                 |
| 21          | 0.1                        | NEt <sub>3</sub> | 1:1:1                  | -40    | 86:14                 |
| 22          | 0.1                        | DMA              | 1:1:1                  | -40    | 76:24                 |
| 23          | 0.1                        | DIEA             | 1:1:1                  | -40    | 72:28                 |
| 24          | 0.1                        | 2,6-Lu           | 1:1:1                  | -40    | 66:34                 |
| 25          | 0.1                        | DMPP             | 1:1:1                  | -40    | 60:40                 |
| 26          | 0.1 [e]                    | Py               | 1:1:1                  | -40    | 88:12                 |
| 27          | 0.1 [e]                    | Py               | 1:10:20                | -40    | 87:13                 |
| 28 [d]      | 0.1 [e]                    | Py               | 1:10:20                | -40    | 87:13                 |

[a] Py = Pyridin; DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan; 4-Pic = 4-Picolin; NEt<sub>3</sub> = Triethylamin; DMA = N,N-Dimethylanilin; DIEA = Diisopropyl(ethyl)amin; 2,6-Lu = 2,6-Lutidin; DMPP = Dimethyl(phenyl)phosphan. [b] (R,R)+(S,S):(R,S)+(S,R). [c] Inverse Reaktionsführung: Base und (1) wurden gemischt und dann mit (2) versetzt. [d] Versuch mit (S)-(-)-(2). [e] Versuch in Diethylether.

im Molverhältnis 1:1:1 bei 0°C isolierten wir in 77% Ausbeute das Diastereomeregemisch von (3) (nach GC (S,S):(R,S)=88:12), aus dem durch einmaliges Umlösen aus n-Pentan das reine (S,S)-Diastereomer (3) gewonnen wurde. Durch Hydrolyse des Rohproduktes mit konz. HCl erhielten wir (S)-(+)-Hydratropasäure (S)-(+)-(4) mit  $[\alpha]_D^{25}$ (Aceton) +69.9<sup>[5]</sup>. Dies entspricht 73.2% optischer Reinheit oder einem Enantiomerenverhältnis 87:13 in Übereinstimmung mit den Befunden in Tabelle 1. Da (S)-(-)-1-Phenylethanol (2) zurückgewonnen werden kann, dient es lediglich als optisch aktiver Hilfsstoff: Hydratropasäure ist bei einmaligem Umlösen von (3) auf diesem Weg in hoher Enantiomerenreinheit zugänglich. Dabei läßt sich sogar die Isolierung des empfindlichen Ketens (1) umgehen, wenn man es in situ aus Hydratropasäurechlorid mit Triethylamin in Toluol erzeugt (Molverhältnis 1:1, 2 h, 25°C) und anschließend bei 0°C mit Pyridin und (S)-(-)-(2) umsetzt (Molverhältnis 1:1:1). Nach 1 h isolierten wir 59% (3) im Diastereomerenverhältnis (S,S):(R,S)=79:21.

Der Befund, daß mit racemischem 1-Phenylethanol (2) praktisch die gleiche Stereoselektivität bei der Synthese von (3) erzielt wird wie mit optisch aktivem (2), legt den Schluß nahe, daß die Übertragung des Protons und des Alkoholats auf ein Molekül Ketten (1) durch dasselbe Molekül (2) erfolgt und daß dabei die Protonenübertragung der entscheidende enantioselektive Schritt ist. Wir nehmen an, daß primär aus (1) und Pyridin ein Enolbetain, vermutlich in Konfiguration (5), entsteht. Dieses übernimmt in langsamer Reaktion bevorzugt „von unten“ ein Proton von (S)-



(2), wobei sich das Ionenpaar (6) bildet, das analog einer Ionenrekombination schnell zu (3) acyliert wird. Sogar im polaren Solvens Ether unterbleibt offenbar die Dissoziation des Ionenpaares (6), die bei Verwendung von rac-(2) zu einer Änderung der Stereoselektivität führen müßte<sup>[6]</sup>, weil dann der Acylierungsschritt selektivitätsbestimmend wäre. – Wir prüfen derzeit die Anwendungsbreite des Verfahrens und versuchen, das Prinzip der diastereoselektiven Protonenübertragung<sup>[8]</sup> auf andere Verbindungen zu übertragen.

Eingegangen am 10. März 1980,  
ergänzt am 5. Juni 1981 [Z 885]

- [1] a) E. Anders, E. Ruch, I. Ugi, *Angew. Chem.* 85, 16 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12, 25 (1973); b) siehe auch H. Pracejus, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 634, 23 (1960), zit. Lit.
- [2] H. Pracejus, *Fortschr. Chem. Forsch.* 8, 493 (1967).
- [3] a) H. Pracejus, G. Kohl, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 722, 1 (1969); b) H. Pracejus, *ibid.* 634, 9 (1960); c) T. Yamashita, H. Yasueda, Y. Miyauchi, N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 1532 (1977); T. Yamashita, H. Yasueda, N. Nakamura, *ibid.* 52, 2165 (1979).
- [4] Diastereomerenverhältnisse >9:1 sind mit dieser Methode nur mehr schlecht zu differenzieren.
- [5] (R)-(-)-Hydratropasäure hat den maximalen Drehwert  $[\alpha]_D^{25}$  –95.5 (c=1.5, Aceton); A. Fredga, *Ark. Kemi* 7, 241 (1955).
- [6] Die alternative Interpretation [7] der Resultate durch Bildung von racemischen N-(2-Phenylpropionyl)-pyridinium-Ionen aus (4) in einer Gleichgewichtsreaktion mit anschließender Acylierung von (2) wird zur Zeit geprüft.
- [7] Wir danken Prof. J. Kampmeier für diesen Vorschlag.
- [8] Siehe z. B. H. Matsushita, M. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48, 3715 (1975); L. Duhamel, *C. R. Acad. Sci. C* 282, 125 (1976).

## Experimentelle Elektronendichtebestimmung eines $\mu$ -Methylen-Komplexes vom Dimetallacyclopropan-Typ<sup>[\*\*]</sup>

Von Dore Augusto Clemente, Bernard Rees, Giuliano Bandoli, Marina Cingi Biagini, Barbara Reiter und Wolfgang A. Herrmann<sup>[\*]</sup>

Metallverbrückende Methylen-Spezies sind von entscheidender Bedeutung bei der durch Metall-Oberflächen

[\*] Dr. D. A. Clemente [†], Dr. B. Rees  
Institut de Chimie, Université Louis Pasteur  
Laboratoire de Cristallographie et Chimie Structurale  
F-67 070 Strasbourg-Cédex (Frankreich)  
Dr. G. Bandoli, Prof. Dr. M. Cingi Biagini  
Istituto di Chimica Generale ed Inorganica  
Via M. d'Azeglio 85, I-43 100 Parma (Italien)  
Prof. Dr. W. A. Herrmann, B. Reiter  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg 1

[†] Gegenwärtige Anschrift:  
Istituto di Chimica e Tecnologia dei Radioelementi C.N.R.  
Corso Stati Uniti, I-35 100 Padova (Italien)

[\*\*] Übergangsmetall-Methylen-Komplexe, 21. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom italienischen C.N.R. (Grant 780.176.803) sowie von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. – 20. Mitteilung: Ch. Bauer, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* 209, C 13 (1981).