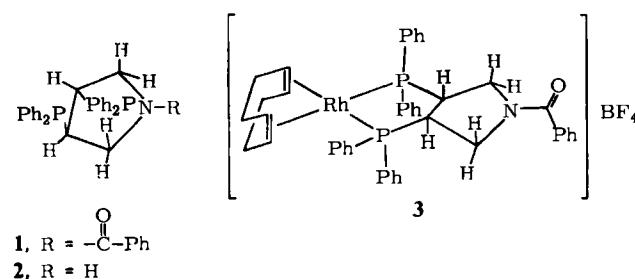


- [3] L. W. Hessel, C. Romers, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 88 (1969) 545; T. Lis, B. Jezowska-Trzebiatowska, *Acta Crystallogr.* B 33 (1977) 2112.
[4] E. M. Holt, S. L. Holt, W. F. Tucker, R. O. Asplund, K. J. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2621; W. F. Tucker, R. O. Asplund, S. L. Holt, *Arch. Biochem. Biophys.* 166 (1975) 433.
[5] F. A. Cotton, J. G. Norman Jr., *Inorg. Chim. Acta* 6 (1972) 411.
[6] F. A. Cotton, W. Wang, *Inorg. Chem.* 21 (1982) 2675.
[7] A. R. E. Baikie, M. B. Hursthouse, D. B. New, P. Thornton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 62.
[8] A. C. Skapski, M. L. Smart, *Chem. Commun.* 1970, 658.
[9] A. Birnbaum, F. A. Cotton, Z. Dori, D. O. Marler, G. M. Reissner, W. Schwotzer, M. Shaia, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 2723.
[10] A. Bino, F. A. Cotton, Z. Dori, S. Koch, H. Küppers, M. Millar, J. C. Sekutowski, *Inorg. Chem.* 17 (1978) 3245.

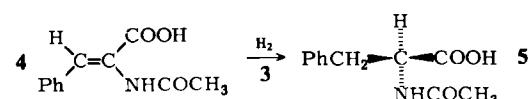
Asymmetrische Hydrierung von α -(Acetylamino)zimtsäure mit einem neuen Rhodiumkomplex; die Konzeption eines optimalen Liganden**

Von Ulrich Nagel*

Rhodiumkomplexe mit optisch aktiven Bisphosphanen ermöglichen die asymmetrische Hydrierung von prochiralen Olefinen in zum Teil hohen optischen Ausbeuten^[1]. In diesem Beitrag wird das neue 1,2-Bisphosphoran 1 (Benzoylpyrphos) vorgestellt, das für die Hydrierung von α -(Acetylamino)acrylsäuren zu (*S*)-*N*-Acylaminosäuren konzipiert wurde.



Der neue Komplex $\{(R,R)\text{-P,P'-[N-Benzoylpyrrolidin-3,4-diyl]bis(diphenylphosphoran]-1,5-cyclooctadienyl}\text{Rh-BF}_4$ 3 katalysiert die Hydrierung von α -(Acetylamino)zimtsäure 4 zu (*S*)-*N*-Acetylphenylalanin 5 mit 99% ee. Die Hydrierung kann – im Gegensatz zu Hydrierungen mit anderen enantioselektiven Katalysatoren – ohne Verlust an Selektivität unter Druck durchgeführt werden. Dabei nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit (0.8 min^{-1} bei 1 bar, 40 min^{-1} bei 50 bar) linear mit dem Wasserstoffdruck zu. Auch hohe Umsatzzahlen (10000 mol Substrat pro mol Katalysator) verringern die Selektivität nicht und können bei 50 bar Wasserstoffdruck in nur 10 h erreicht werden.

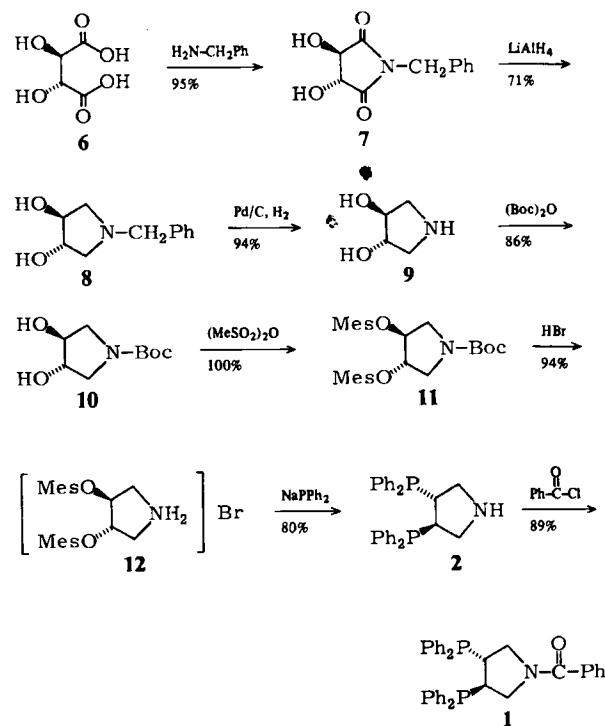


Im Liganden 1 wurden sämtliche bekannten Strukturlemente, die die optische Ausbeute bei der Hydrierung von Acrylsäurederivaten erhöhen können, vereinigt. Der Ligand ist unter den Katalysebedingungen chemisch stabil.

[*] Dr. U. Nagel
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Meiserstraße 1, D-8000 München 2

[**] Diese Arbeit wurde von der Degussa AG, Hanau, unterstützt.

Er enthält keine P–O- oder P–N-Bindungen, die bei langen Reaktionszeiten solvolysiert werden^[2], und er erzwingt eine eindeutige, starre Konformation (λ -Konformation) des fünfgliedrigen Metallacyclus^[3]. Variation des Substituenten am Stickstoffatom von 1 hat keinen großen Einfluß auf die katalytische Aktivität und die Selektivität der resultierenden Rhodiumkomplexe. Nur mit 2 (R = H) ist die katalytische Hydrierung langsamer, was auf einer oxidativen Addition von N–H an Rh¹ beruhen könnte. Auch Substituenten an der Phenylgruppe von 4 beeinflussen die optische Ausbeute nur wenig; so ergeben z. B. die 4-Hydroxy-, 4-Methoxy-, 4-Hydroxy-3-methoxy- oder 3,4-Methylendioxy-Derivate alle über 95% ee.



Boc = $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; Mes = $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$

Schema 1.

1 wurde aus natürlicher (R,R)-(+)-Weinsäure 6 in acht Stufen (Gesamtausbeute 36%) erhalten (Schema 1). Versuche, (S,S)-3,4-Dihydroxypyrrrolidin 9 über Tartrimid herzustellen, schlugen fehl; daher wurde N-Benzyltartrimid 7 verwendet. Über 8, 9 und 10 gelangt man zum Bismesylat 11, in dem die Boc-Schutzgruppe abgespalten werden muß, da 11 mit Natriumdiphenylphosphid unter Eliminierung reagiert. Die Umsetzung von 12 ist kritisch und verläuft nur in Dimethylformamid (DMF) in brauchbaren Ausbeuten^[5]. – Als einziges optisch aktives 3,4-Dihydroxypyrrrolidin wurde bisher nach Abschluß unserer Arbeiten das *N*-Phenyllderivat beschrieben^[2].

Ein besonderer Vorteil des neuen Liganden liegt darin, daß der *N*-Substituent variiert werden kann, so daß sich der Ligand an seinen Verwendungszweck anpassen läßt. Zwei an Polymere gebundene chirale Bisphosphane (DIOP und PPM) sind bekannt^[1,4]. Vorversuche mit an Merrifield-Harz oder Silicagel gebundenem 2 ergaben Heterogenkatalysatoren, die 4 in Methanol mit 95% ee hydrieren – eine Enantioselektivität, die bei Heterogenkatalysen vorher nie erreicht wurde. Dabei ist die Hydrierung mit dem Silicagel-gebundenen Katalysator nur wenig langsamer als in Lösung; der abfiltrierte Katalysator konnte

sogar ohne Minderung der Selektivität wiederverwendet werden.

Eingegangen am 10. Mai 1982,
in veränderter Fassung am 27. März 1984 [Z 36]
Auf Wunsch des Autors erst jetzt veröffentlicht

- [1] V. Caplar, G. Comisso, V. Sunjic, *Synthesis* 1981, 85.
- [2] J. Bourson, L. Oliveros, *J. Organomet. Chem.* 229 (1982) 77.
- [3] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6262.
- [4] G. L. Baker, S. J. Fritschel, J. R. Stille, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2954.
- [5] Arbeitsvorschrift: Man versetzt eine Lösung von 10.5 g (27.5 mmol) $\text{NaPPh}_2\text{-Dioxan}$ in 60 mL DMF bei -35°C mit 2.6 g (7.6 mmol) 12 und röhrt ca. 12 h bei -12°C , zieht das Solvens ab, fügt Wasser hinzu, extrahiert mit Ether und fällt 2 mit 2 n HCl als Hydrochlorid. Mit Benzoylchlorid entsteht daraus 1 [farblos, $\text{Fp} = 180-182^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 153$ ($c = 2.84$, Toluol), Umfällung aus Toluol/Hexan]. 1 reagiert mit $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4^-$ zu 3 [gelb, in Methanol sehr gut löslich, Umfällung mit Ether]. - Typischer Versuch: 2.05 g (10 mmol) 4 in 30 mL Methanol wurden mit 1 mg (0.0012 mmol) 3 versetzt und in einem 50 mL-Stahlautoklav unter im Mittel 40 bar H_2 geführt (ca. 12 h bei RT). Die Lösung wurde nach Zusatz von 1 mL 0.1 n HCl eingedampft, mit NaOH aufgenommen und durch Extraktion mit Dichlormethan vom Katalysator befreit. Die wäßrige Phase wurde angesäuert und mit Essigester extrahiert. Durch Abziehen des Essigesters erhielt man reines 5 in quantitativer Ausbeute. Die optische Reinheit betrug nach Messungen mit dem Polarimeter 99%; Referenzwert: Drehwert einer gereinigten Probe, der auf 0.1 mit dem Literaturwert [6] $[\alpha]_D^{25} + 47.4$ ($c = 1.95\%$, Ethanol) übereinstimmte.
- [6] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauf, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5948.

Der Allyloxycarbonyl(Aloc)-Rest – die Verwandlung einer untauglichen in eine wertvolle Aminoschutzgruppe für die Peptidsynthese**

Von Horst Kunz* und Carlo Unverzagt

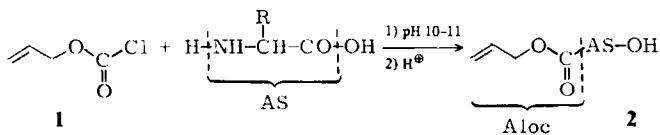
Bei der Synthese empfindlicher Peptide und Glycopeptide hatten wir den Allylrest zur reversiblen Blockierung der Carboxygruppe verwendet^[1,2]. Diese Schutzgruppe läßt sich sowohl durch Rhodium(I)-katalysierte Isomerisierung^[3] als auch durch Palladium(0)-katalysierte Allylübertragung^[4] unter schonenden, praktisch neutralen Bedingungen in kurzer Zeit vollständig ablösen. Im Bestreben, diese vorteilhaften Eigenschaften auch für den N-terminalen Schutz auszunutzen, sind wir auf die schon vor mehr als 30 Jahren von Stevens und Watanabe^[5] vorwiegend an D,L-Aminosäuren geprüfte Allyloxycarbonyl(Aloc)-Schutzgruppe aufmerksam geworden. Bei der hydrogenolytischen Abspaltung des Aloc-Rests hatten diese Autoren ausgedehnte Hydrierung zur nicht ablösbaren Propoxycarbonylgruppe festgestellt. Auch Reduktion mit Natrium in Ammoniak (Ausbeute 65–85%) und Spaltung mit Phosphoniumiodid in Eisessig (Ausbeute 70–75%) verliefen nur unvollständig. Für die Peptidsynthese galt der Aloc-Rest deshalb als wenig geeignet^[6]. Wir fanden jedoch nun, daß die Kombination der Aloc-Aminoschutzgruppe mit einem neuen Spaltungsverfahren sehr vorteilhaft ist.

Zur Einführung des Aloc-Restes mit Chlorameisensäure-allylester 1 – unter Schotten-Baumann-Bedingungen schon beschrieben^[5] – arbeitet man besser nach dem pH-stat-Verfahren bei pH 10–11. Die in der Regel ölichen Aloc-Aminosäuren 2 (2c bildet ein kristallines Hydrat, $\text{Fp} = 52^\circ\text{C}$) wurden elementaranalytisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch identifiziert^[7].

[*] Prof. Dr. H. Kunz, C. Unverzagt

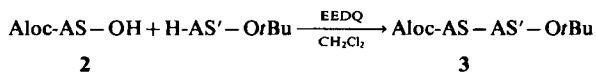
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

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



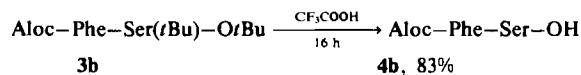
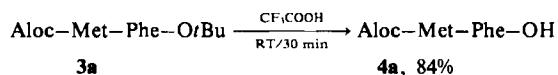
2a, AS = Phe, 84%; **2b**, AS = Met, 80%;
2c, AS = Ser, 79%; **2d**, AS = Ala, Ausb. ?%

Bei Kondensationsreaktionen zeigt sich der Vorteil der kleinen Aloc-Schutzgruppe. Unter Einwirkung von Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ)^[8] reagieren die Aloc-Aminosäuren 2 mit Aminosäure-*tert*-butylestern in hohen Ausbeuten zu Aloc-Dipeptid-*tert*-butylestern 3.



3a, AS-AS' = Met-Phe, 92%
3b, AS-AS' = Phe-Ser(tBu), 95%
3c, AS-AS' = Ala-Ser(tBu), 94%

Die *tert*-Butylester 3 können glatt selektiv mit Trifluoresigsäure zerlegt werden, ohne daß die Aloc-Gruppe angegriffen wird. Sie übersteht selbst die sehr lange Reaktionszeit, welche zur vollständigen Spaltung des *tert*-Butylethers von Serin nötig ist.



Zur Abspaltung des Aloc-Restes von den Estern 3 haben wir die katalytische Allylübertragung mit Tetrakis(triphenylphosphoran)palladium(0) gewählt^[2]. Als Allylacceptor verwenden wir aber nicht Morphinol, sondern 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (Dimedon). Das C,H-acide Dimedon ($\text{pK}_a = 5.2$) kann leicht vom freigesetzten Amin getrennt werden. Auch C-Allyl-substituiertes Dimedon ist eine Säure, die sich ebenfalls leicht abtrennen läßt. Dimedon protoniert, zumal es im 7- bis 8fachen Überschuß eingesetzt wird, die freie Aminofunktion ($\text{pK}_a \approx 8$) so weitgehend, daß diese weder selbst als Allylacceptor fungieren noch innerhalb der Reaktionszeit mit Dimedon ein Enamin bilden kann^[9].

Nach diesem Verfahren^[10] ist in Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur mit 5–10 Mol-% Katalysator die Abspaltung der Aloc-Schutzgruppe aus den Dipeptidestern 3 nach 30 min vollständig.

3a → H-Met-Phe-OrBu **5a**, 88%

3c → H-Ala-Ser(tBu)-OrBu **5b**, 95%

Die Thioetherfunktion des Methionins beeinflußt weder die Aktivität des Palladium-Katalysators, noch wird sie selbst alkyliert. Das sehr milde und hochselektive Deblokierungsverfahren ist somit breit anwendbar. Die Vorteile der kleinen Aloc-Schutzgruppe dokumentieren sich in der hohen Ausbeute (95%), mit der aus **4a** und **5b** in THF mit EEDQ der geschützte Tetrapeptid-*tert*-butylester Aloc-Met-Phe-Ala-Ser(tBu)-OrBu erhalten wird.

Durch das beschriebene Abspaltungsverfahren wird der lange bekannte Allyloxycarbonyl(Aloc)-Rest ein effektives