

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) $\text{NaPPh}_2 \cdot 2\text{Dioxan}$ in 60 mL DMF bei -35°C mit 2.6 g (7.6 mmol) **12** und rührt 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** [farlos, $\text{Fp} = 180-182^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 153$ ($c = 2.84$, 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-Stahlautoklaven 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) übereinstimmt.
[6] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5948.

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

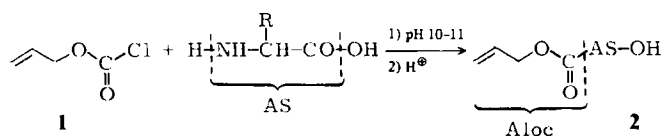
Von Horst Kunz* und Carlo Unverzagt

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-Restes hatten diese Autoren ausge dehnte 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 öligen Aloc-Aminosäuren **2** (**2c** bildet ein kristallines Hydrat, $\text{Fp} = 52^\circ\text{C}$) wurden elementaranalytisch und ^1H -NMR-spektroskopisch identifiziert^[7].

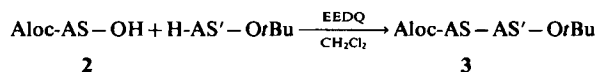
[*] Prof. Dr. H. Kunz, C. Unverzagt
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

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



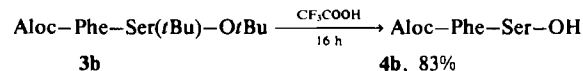
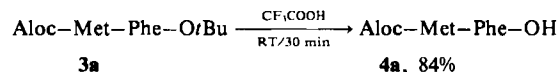
2a, AS = Phe, 84%; **2b**, AS = Met, 80%;
2c, AS = Ser, 79%; **2d**, AS = Ala, Ausb. ?%

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**.



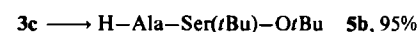
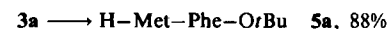
3a, AS-AS' = Met-Phe, 92%
3b, AS-AS' = Phe-Ser(*t*Bu), 95%
3c, AS-AS' = Ala-Ser(*t*Bu), 94%

Die *tert*-Butylester **3** können glatt selektiv mit Trifluoressigsäure 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(triphenylphosphan)palladium(0) gewählt^[2]. Als Allylacceptor verwenden wir aber nicht Morpholin, sondern 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (Dimedon). Das C,H-acide Dimedon ($\text{pK}_s = 5.2$) 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 ($\text{pK}_s \approx 8$) 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.

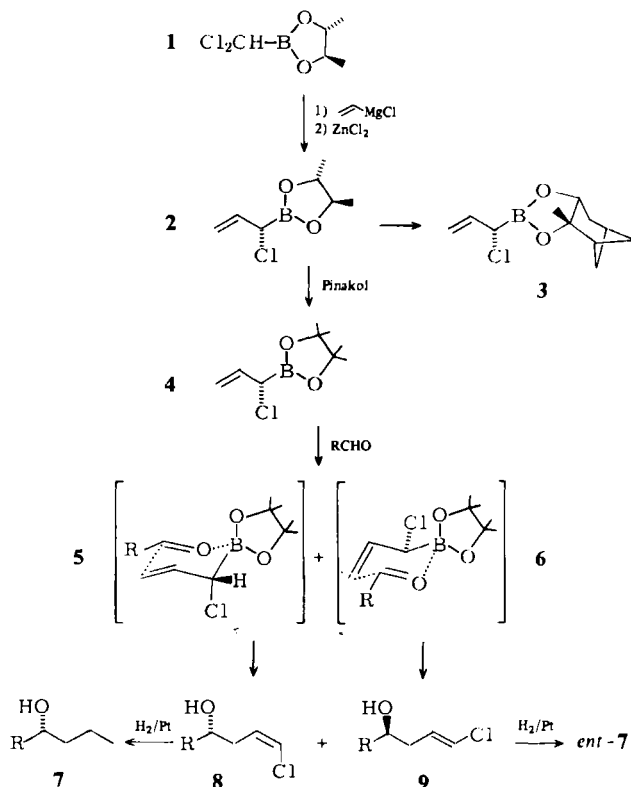


Die Thioetherfunktion des Methionins beeinflußt weder die Aktivität des Palladium-Katalysators, noch wird sie selbst alkyliert. Das sehr milde und hochselektive Deblockierungsverfahren ist somit breit anwendbar. Die Vorteile der kleinen Aloc-Schutzgruppe dokumentieren sich in der hohen Ausbeute (95%),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

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

Eingegangen am 1. März,
in veränderter Fassung am 5. April 1984 [Z. 732]

- [1] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1712.
[2] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 49; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 71.
[3] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 3234.
[4] Übersicht: a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 385; b) J. Tsuji: *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin 1980.
[5] C. M. Stevens, R. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* 72 (1950) 725.
[6] E. Wünsch in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. 15/1, Thieme, Stuttgart 1974, S. 96.
[7] $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1$, CHCl_3): **2a**: +35.8; **2b**: +10.2; **2c** (in H_2O): -6.0; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Allyl-H in **2a-c**: $\delta=5.9$ (ddt, $J_{\text{cis}}=10$ Hz, $J_{\text{trans}}=17$ Hz, $J_{\text{vic}}=5$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 5.25 (dd, $J_{\text{trans}}=17$ Hz, $J_{\text{gem}}=1$ Hz, $^4J<1$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{trans})$); 5.18 (dd, $J_{\text{cis}}=10$ Hz, $J_{\text{gem}}=1$ Hz, $^4J<1$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{cis})$); 4.55 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$).
[8] B. Belfeu, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1651.
[9] B. Halpern, L. B. James, *Aust. J. Chem.* 17 (1964) 1282.
[10] Arbeitsvorschrift: L-Methionyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester **5a**: Zu 0.57 g (1.32 mmol) **3a** in 10 mL THF gibt man unter Argon 0.15 g (0.13 mmol) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) und 1.4 g (10 mmol) Dimedon. Man rührt 30 min, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt in 100 mL Ether auf, filtriert und extrahiert viermal mit je 50 mL 0.5N HCl. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Na_2CO_3 auf pH 10 gebracht und viermal mit je 100 mL Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherlösung mit Na_2SO_4 destilliert man den Ether im Vakuum ab und erhält **5a** als analysenreines Öl. Ausbeute 0.41 g (88%), $[\alpha]_D^{25}+29.4$ ($c=1$, CHCl_3) (Lit. [11]): +29.6 ($c=1$, CHCl_3).
[11] D. Stevenson, G. T. Young, *J. Chem. Soc. C* 1969, 2389.



Chiralitätsübertragung bei der Addition chiraler α -Chlorallylboronsäureester an Aldehyde**

Von Reinhard W. Hoffmann* und Bernd Landmann

Optisch aktive Homoallylalkohole wurden bisher durch Addition chiraler modifizierter Allyl-Metall-Verbindungen an Aldehyde in mäßiger bis exzellenter Enantiomerenreinheit hergestellt^[1]. Einen attraktiven Zugang zu diesen Verbindungen ermöglicht die Verwendung chiraler α -substituierter Allyl-Metall-Verbindungen, welche die Chiralität bei der Addition an Aldehyde auf das neu entstehende Stereozentrum übertragen^[2]. Vorzeichen und Ausmaß der Chiralitätsübertragung hängen davon ab, inwieweit die Reaktion einheitlich über einen von mehreren stereoisomeren Übergangszuständen (z. B. **5** oder **6**)^[3] abläuft. Wir berichten hier über die Addition chiraler α -Chlorallylboronsäureester **4** an Aldehyde, die mit $\geq 90\%$ Chiralitätsübertragung zu Homoallylalkoholen **8** führt.

Chirale α -substituierte Boronsäureester sind nach einem Verfahren von Matteson zugänglich^[4]. So wurde der von (*R,R*)-2,3-Butandiol abgeleitete cyclische Dichlormethanboronsäureester **1** mit Vinylmagnesiumchlorid und anschließend ZnCl_2 zum α -Chlorallylboronsäureester **2** umgesetzt. Dessen Diastereomerenreinheit war nicht aus dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ersichtlich, dürfte aber bei $\geq 90\%$ liegen (siehe unten). Durch Umwandlung von **2** in den 2,3-Pinandiylester **3**, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sich von dem des Diastereomers in bekannter und charakteristischer Weise unterscheidet^[5], wurde die absolute Konfiguration von **2** als (*S*) gesichert.

Um bei der Addition von **2** an Aldehyde ein hohes *Z/E*-Verhältnis der Produkte **8/9** zu erzielen^[6], wurde **2** zu-

Tabelle 1. Bildung von **8** und **9** aus **4** und Aldehyden; Umwandlung von **8** in **7**.

R	8:9	8: ee [%]	7: Konf. [a]	opt. Reinheit [%]
a $-\text{CH}_3$	93:7	90-93	<i>S</i>	—
b C_2H_5	94:6	90-93	<i>S</i>	76
c $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	96:4	90-93	<i>R</i>	—
d C_6H_5	95:5	90-93	<i>R</i>	76

[a] Bestimmt anhand der Drehwerte von **7**.

nächst in den Pinakolester **4** umgewandelt. Dieser wurde, wie bereits in der racemischen Serie beschrieben^[6], an Aldehyde addiert (vgl. Tabelle 1). Die Gesamtausbeute der Homoallylalkohole (**1**→**8**, **9**) betrug ca. 50%. Die Enantiomerenreinheit der Hauptkomponente **8** wurde nach Veresterung mit Mosher's Reagens aus den $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektren zu 90-93% bestimmt. Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration setzten wir **8** durch Hydrogenolyse der C-Cl-Bindung und Hydrierung der Doppelbindung an Pt/C in methanolischer KOH zu den bekannten Alkoholen **7** um^[7].

Die relative Konfiguration von Edukt **4** und Produkt **8** sind einmal mehr^[3] in Einklang mit einem Reaktionsverlauf über einen cyclischen sechsgliedrigen Übergangszustand **5** in Sesselkonformation. Sofern das Nebenprodukt **9** mit *E*-konfigurierter Doppelbindung über denselben Typ von Übergangszustand, d. h. **6**, gebildet wird, müßte das neue Chiralitätszentrum in **9** die umgekehrte Konfiguration wie das von **8** aufweisen. Dies macht sich z. B. bemerkbar, wenn man die Doppelbindung aufhebt oder spaltet^[8]. So entsteht bei der Hydrierung des Diastereomerenpaares **8/9** ein Enantiomerenpaar **7/ent-7**. Wir haben dies bei **8d/9d** geprüft: Das aus **8d/9d** gewonnene **7d** hatte eine niedrigere Enantiomerenreinheit (76%) als das eingesetzte **8d**. Das *Z/E*-Verhältnis der Homoallylalkohole **8/9** ist also mitentscheidend für die Enantiomerenreinheit der daraus abgeleiteten Produkte, so daß hier die Bemühungen

[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, Dipl.-Chem. B. Landmann
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

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