

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-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) 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

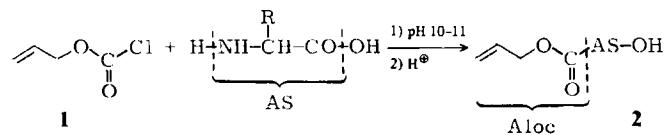
Bei der Synthese empfindlicher Peptide und Glycopeptide hatten wir den Allylrest zur reversiblen Blockierung der Carboxygruppe verwendet^[1,2]. Diese Schutzgruppe läßt sich sowohl durch Rhodium(I)-katalysierte Isomerisierung^[3] als auch durch Palladium(0)-katalysierte Allylübertragung^[4] unter schonenden, 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 ablösbareren 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

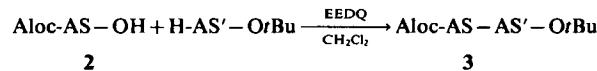
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

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



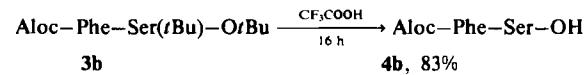
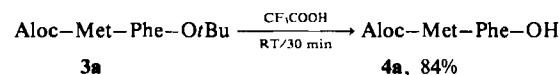
2a, AS = Phe, 84%; 2b, AS = Met, 80%;
 2c, AS = Ser, 79%; 2d, AS = Ala, Ausb. ?%

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.



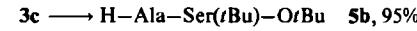
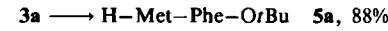
3a, AS-AS' = Met-Phe, 92%
 3b, AS-AS' = Phe-Ser(tBu), 95%
 3c, AS-AS' = Ala-Ser(tBu), 94%

Die *tert*-Butylester 3 können glatt selektiv mit 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(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.



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(tBu)-OrBu erhalten wird.

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

und hochselektives Werkzeug für die Synthese empfindlicher Peptid-Derivate.

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, $J_{cis} = 10$ Hz, $J_{trans} = 17$ Hz, $J_{uc} = 5$ Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$), 5.25 (dd, $J_{trans} = 17$ Hz, $J_{gem} \approx 1$ Hz, $^4J < 1$ Hz, 1 H, $=\text{CH}(\text{trans})$); 5.18 (dd, $J_{cis} = 10$ Hz, $J_{gem} \approx 1$ Hz, $^4J < 1$ Hz, 1 H, $=\text{CH}(\text{cis})$); 4.55 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$).
- [8] B. Beljeau, 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(triphenylphosphoran)palladium(0) und 1.4 g (10 mmol) Dimedon. Man röhrt 30 min, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt in 100 mL Ether auf, filtriert und extrahiert viermal mit je 50 mL 0.5 N 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 analysereines 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-Pinandylester 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-

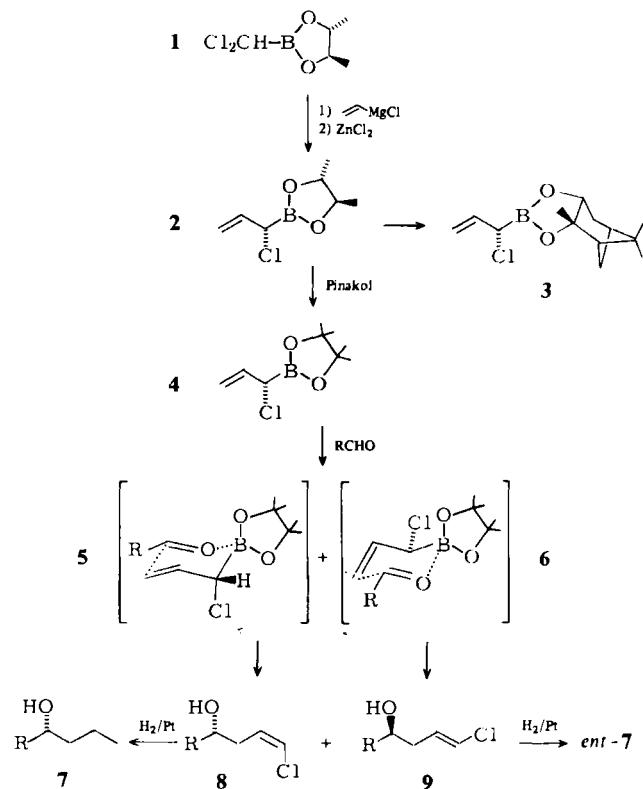


Tabelle 1. Bildung von 8 und 9 aus 4 und Aldehyden; Umwandlung von 8 in 7.

R	8:9	8: ee [%]	7:	Konf. [a]	opt. Reinheit [%]
a $\cdot\text{CH}_3$	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 Aldehyd addiert (vgl. Tabelle 1). Die Gesamtausbeute der Homoallylalkohole (1→8, 9) betrug ca. 50%. Die Enantiomerenreinheit der Hauptkomponente 8 wurde nach Esterung mit Mosher 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.