

Schema 1.

skizzierte Reaktionsverlauf angenommen wird. Das energiereiche ZP₁ wird bei Rückspaltung im wesentlichen das weniger gespannte **2** ergeben. Unter PTC-Bedingungen dürfte zudem die Reversibilität der ZP-Bildung besonders günstig sein, da auch die Carbenerzeugung ein reversibler Prozeß ist^[13]:



Offenbar ist ZP₁ aus **1** und dem weniger reaktiven CCl₂ energieärmer, so daß hier die Weiterreaktion zu **3a** der Rückreaktion zu **2** den Rang abläuft. Bei den ZPs handelt es sich vermutlich nicht um Diradikale, denn das sehr empfindliche 1,1-Dicyclopropylen reagiert mit CBr₂ nicht unter Umlagerung^[14], und obendrein ist man heute sicher, daß Triplet-CBr₂^[15] bei derartigen Reaktionen nicht auftritt^[16]. ZP₁ und ZP₂ müssen Ladungsübertragungskomplexe sein^[17]. Damit wird auch die gelegentlich beobachtete 1,4-Addition von CX₂ an Diene verständlich, die nach Berechnungen^[18] direkt nicht erfolgen kann.

Eingegangen am 24. Mai,
in veränderter Fassung am 9. Juli 1984 [Z 850]

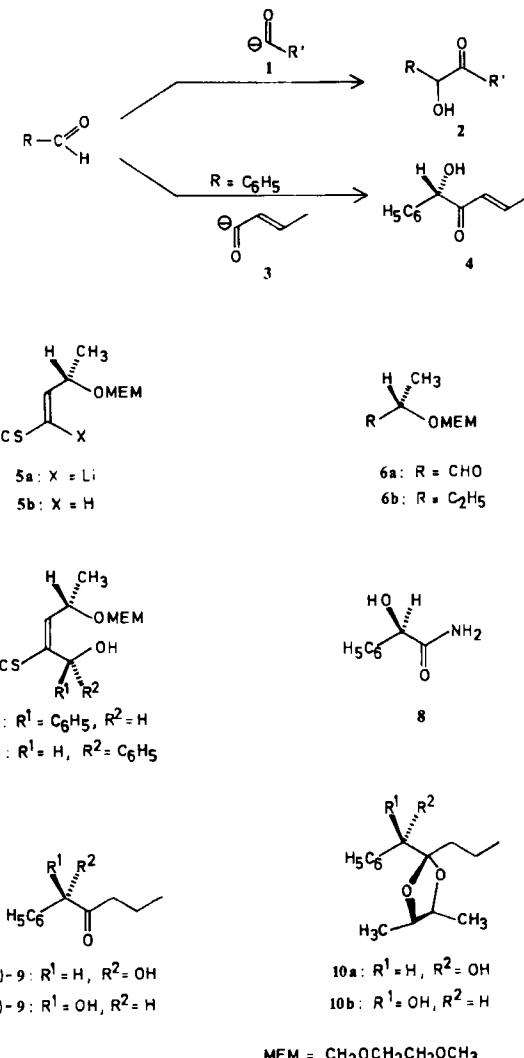
- [1] B. Giese, W.-B. Lee, C. Neumann, *Angew. Chem.* **94** (1982) 320; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 310.
- [2] B. Giese, W.-B. Lee, *Chem. Ber.* **114** (1981) 3306.
- [3] N. J. Turro, G. F. Lehr, J. A. Butcher, Jr., R. A. Moss, W. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 1754.
- [4] P. S. Skell, A. Y. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 5430; P. S. Skell, M. S. Cholod, *ibid.* **91** (1969) 7131.
- [5] Es gibt mehr Hinweise auf Komplexbildung bei Alkoxy- und Alkythiocarbonylen sowie Fluorenylidien.
- [6] Addition von CHX an 1,2-Dimethylcyclobuten: N. C. Yang, T. A. Marelowski, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5644.
- [7] Reaktion von Norbornadien mit CCl₂: C. W. Jefford, G. Bernadinetli, J.-C. Rossier, J. A. Zubert, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 1467.
- [8] A. C. Cope, W. R. Moore, R. D. Bach, H. J. S. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 1243. Das hier interessierende Ergebnis ist zum Teil in Fußnoten versteckt und nicht in seiner Tragweite erkannt worden.
- [9] T. Aratani, Y. Nakanihi, H. Nozaki, *Tetrahedron* **26** (1970) 4339.
- [10] ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 1: δ = 5.44–5.56 (Zentrum 5.50); 2: δ = 5.57–5.69 (Zentrum 5.63).
- [11] 3a: Fp = 28°C (Petrolether); Kp = 60°C/0.1 Torr (Kugelrohr); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0–1.25 (m, 6H), 1.45–1.6 (m, 2H), 1.9–2.1 (m, 4H), 2.2–2.3 (m, 2H). 4a: ¹H-NMR: δ = 1.1–1.3 (m, 2H), 1.3–1.7 (m, 10H), 1.95–2.1 (m, 2H). – 3b: Fp = 44°C (Petrolether, Lit. [8]: 43.5–44°C); ¹H-NMR: δ = 1.0–1.15 (m, 4H), 1.15–1.25 (m, 2H), 1.4–1.6 (m, 2H), 1.9–2.1 (m, 4H), 2.25–2.35 (m, 2H). – 4b: ¹H-NMR: δ = 1.1–1.25 (m, 2H), 1.3–1.7 (m, 10H), 2.0–2.1 (m, 2H).
- [12] 50m-Glaskapillare belegt mit Silicon OV 101; Säulentemperatur bei 3a/4a 130°C, bei 3b/4b 150°C.
- [13] E. V. Dehmlow, *Angew. Chem.* **89** (1977) 521; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 493.
- [14] N. Shimizu, S. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 6451.
- [15] J. B. Lambert, K. Kobayashi, P. H. Mueller, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4253; M. Jones, Jr., P. P. Gaspar, J. B. Lambert, *ibid.* **1978**, 4257.
- [16] J. B. Lambert, E. G. Larson, R. J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3799.

- [17] Leider steht keine hier anwendbare alternative Methode zur CBr₂-Erzeugung zur Verfügung (vgl. [15, 16]). Ein Versuch in Gegenwart von überschüssigem Cumol (Radikalfänger und Konkurrent um CBr₂) erbrachte Folgendes: Nach 75 min war in hoher Ausbeute das Einschiebungprodukt 1,1-Dibrom-2-methyl-2-phenylpropan entstanden, **1** und **2** waren verbraucht und **3b/4b** lagen im Verhältnis 34:66 (!) vor. Auch dieser Befund spricht gegen einen Radikalprozeß, und das Auftreten von ZP₁/ZP₂ wird weiter gestützt, da das rückgebildete CBr₂ nunmehr sowohl vom NR₄Br wie vom Cumol abgefangen werden kann.
- [18] W. W. Schoeller, N. Aktekin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 20.

Stereoselektive nucleophile Acylierung von Benzaldehyd mit einem Crotonaldehyd-d¹-Reagens**

Von Manfred Braun* und Wilhelm Hild

Die Addition umgepolter Carbonylverbindungen („d¹-Synthons“) wie **1** an Aldehyde unter Bildung der chiralen Acyloine **2** gehört zu den wichtigsten C-C-Verknüpfungen^[1]; **2** hochenantioselektiv über lithiierte Sulfoxide^[2a] oder Formamide^[2b] zu synthetisieren, gelang bisher nicht: die erreichte Selektivität ist gering^[2b] oder mäßig^[2a], und die Reagentien sind teilweise schwer zugänglich. Wir be-



[*] Priv.-Doz. Dr. M. Braun, W. Hild
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Wilhelm-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF Aktiengesellschaft (Chemikalienspenden) unterstützt. M. B. dankt der DFG für ein Heisenberg- und der Hoechst AG für ein Karl-Winnacker-Stipendium.

richten hier über die mit guter Stereoselektivität verlaufende Addition des aus (*S*)-Milchsäure gewonnenen Vinyl-lithiumreagens **5a** an Benzaldehyd, wobei **5a** als Crotonaldehyd-d¹-Synthon **3** fungiert.

Aus (*S*)-Milchsäureethylester wird nach Schutz der Hydroxygruppe als (2-Methoxyethoxy)methyl(MEM)-Ether und Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid der Aldehyd **6a** gewonnen^[3], der durch Wittig-Horner-Reaktion^[4] in das Vinylsulfid **5b** umgewandelt wird. Diese Reaktion verläuft ohne Racemisierung, wie der Vergleich der Drehwerte des aus **5b** durch Entschwefelung mit Raney-Nickel gewonnenen Ethers **6b** und der aus käuflichem (*R*)-2-Butanol nach Einführung der MEM-Schutzgruppe erhaltenen Probe zeigt. Das (*Z*)-Diastereomer zu **5b** wird auch nicht in Spuren beobachtet. Durch Metallierung des Vinylsulfids **5b** mit *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran (THF) wird – wie Reprotonierung demonstriert racemisierungsfrei – das Lithiumreagens **5a** erzeugt, das dann *in situ* mit Benzaldehyd umgesetzt wird. Das Verhältnis der dabei in quantitativer Rohausbeute gebildeten Diastereomere **7a** und **7b** kann anhand des ¹H-NMR-Spektrums bestimmt werden: es beträgt 96 : 4 bei Verwendung von THF/Pentan als Lösungsmittel^[5]. Die Trennung der Isomere gelingt durch Schicht-, die Reingewinnung des Überschußdiastereomers **7a** auch durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid.

Die Behandlung des Rohaddukts **7a**/**7b** mit Quecksilber(II)-chlorid^[6] in wäßrigem Acetonitril führt direkt zum Hydroxyenon **4**, dessen absolute Konfiguration und optische Reinheit wie folgt bewiesen wurden: Aus (*R*)-Mandel säureamid **8**^[7a] wird durch Umsetzung mit *n*-Propylmagnesiumbromid (*R*)-**9** ($[\alpha]_{578} - 117$, Ethanol) erhalten. Da die katalytische Hydrierung des Enons **4** das (+)- α -Hydroxyketon **9** ($[\alpha]_{578} + 108$, Ethanol) liefert, muß dieses – und damit auch das ungesättigte Keton **4** – (*S*)-konfiguriert sein. Damit kann dem bei der Addition von **5a** an Benzaldehyd hauptsächlich gebildeten Diastereomer die Struktur **7a** zugeordnet werden. Die optische Reinheit von (*S*)-**9** (92%) stimmt mit dem NMR-spektroskopisch bestimmten Diastereomerenverhältnis **7a** : **7b** überein. Da nicht a priori mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, daß bei der Umsetzung des Amids **8** mit Propylmagnesiumbromid partielle Racemisierung eintritt^[7b], wurden sowohl aus (*S*)- als auch aus (*R*)-**9** durch Acetalisierung mit (*S,S*)-2,3-Butandiol die diastereomeren Dioxolane **10a** bzw. **10b** dargestellt, welche sich in ihren ¹H-NMR-Spektren deutlich unterscheiden. Das aus dem Amid **8** gewonnene Acetal **10b** ist frei von **10a**, und die Isomerenreinheit des aus **4** über (*S*)-**9** hergestellten **10a** beträgt mindestens 95%.

Bei der Addition von **5a** an Acetophenon wird ebenfalls ein Diastereomerenverhältnis von 95:5 erzielt. Da neuerdings die (*R*)-Milchsäure nach einem biotechnologischen Verfahren leicht zugänglich ist, können wahlweise beide Enantiomere der Enone vom Typ **4** einfach erhalten werden.

Arbeitsvorschrift

(S)-4: Eine Mischung aus 0.90 g (4.40 mmol) **5b** und 30 mL THF wird bei -78°C unter N_2 mit 3.9 mL einer 1.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 2 h Röhren bei -78°C gibt man 0.58 g (0.55 mmol) Benzaldehyd in 10 mL THF zu und läßt weitere 12 h bei -78°C röhren. Nach der üblichen wäßrigen Aufarbeitung werden 1.37 g (ca. 100%) des Gemisches **7a**/**7b** erhalten, das in 40 mL Acetonitril und 20 mL Wasser mit 2.42 g (8.9 mmol) HgCl_2 1 h unter Rückfluß erhitzt wird. Nach Filtration und Waschen des Niederschlags mit Ether, Waschen der vereinigten Filtrate mit NaHCO_3 - und NaCl -Lösung sowie mit Wasser, Trocknen, Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstands aus Pentan verbleiben 0.45 g (57%)

(S)-4: $F_p = 54\text{--}56^\circ C$ ((±)-4: $F_p = 56\text{--}57^\circ C$ [8]); die 1H -NMR-Daten stimmen mit den in [9] beschriebenen überein; $[\alpha]_D + 271$ ($c = 0.59$; $CHCl_3$).

Eingegangen am 28. Mai 1984 [Z 853]

- [1] D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239.
 - [2] a) L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, G. Guanti, E. Narisano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 591; b) D. Enders, H. Lotter, *Angew. Chem.* 93 (1981) 831; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 831.
 - [3] T. Ross Kelly, P. N. Kaul, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2775.
 - [4] Vgl. I. Shahak, J. Almog, *Synthesis* 1969, 170.
 - [5] Bei Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid sinkt das Verhältnis **7a** : **7b** auf 85 : 15.
 - [6] Die bei ähnlichen Vinylthioethern erfolgreiche Spaltung mit Methyljodid ließ sich hier nicht anwenden; vgl. C. Bibang Bi Ekoga, O. Ruel, S. A. Julia, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4825.
 - [7] a) K. Freudenberg, L. Markert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 58 (1925) 1753; b) vgl. K. Freudenberg, E. Schoeffel, E. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* 54 (1932) 234.
 - [8] S. L. T. Thuan, P. Maitte, *Tetrahedron* 34 (1978) 1469.

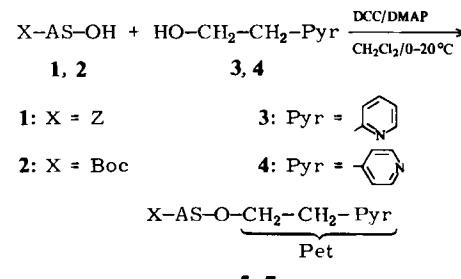
2-(Pyridyl)ethylester als sicherer und dennoch leicht ablösbarer polarophiler Carboxy-Schutz bei der Peptidsynthese**

Von Horst Kunz* und Michael Kneip

Professor Jan Thesing zum 60. Geburtstag gewidmet

Für die Synthese empfindlicher Peptide und Glycopeptide haben wir Schutzgruppen entwickelt, die in einer Sicherheitsform eingesetzt und erst vor der Abspaltung in eine labile Form umgewandelt werden^[1]. Unter diesen Zweistufen-Schutzgruppen zeigen die sowohl säure- als auch basestabilen 2-(Pyridyl)ethoxycarbonyl(Pyoc)-Reste^[2,3], die nach Methylierung zur Pyridiniumform bereits mit Morpholin in Dichlormethan von der blockierten Aminogruppe abgelöst werden können, den zusätzlichen Effekt, daß sie die Löslichkeit der blockierten Aminosäure- und Peptidderivate in polaren Medien erhöhen.

Um die Vorteile dieses Schutzprinzips auch für die Carboxyfunktion auszunutzen, haben wir Aminosäure-2-(2-pyridyl)ethyl(2-Pet)-ester^[4] und Aminosäure-2-(4-pyridyl)ethyl(4-Pet)-ester synthetisiert und ihre Eignung für die Peptidsynthese geprüft. Wegen ihres Lewis-Basen-Charakters lassen sich 2-(Pyridyl)ethanole **3** und **4**^[5] nicht direkt mit Aminosäuren verestern. Dagegen reagieren sowohl Benzyloxycarbonyl- **1** als auch *tert*-Butoxycarbonylamino-säuren **2** mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)/4-Dimethylaminopyridin (DMAP)^[6] und **3** oder **4** in hohen Ausbeuten zu den *N*-geschützten Aminosäure-Pet-estern **5**–**7**^[7] (Schema 1, Tabelle 1).



Schema 1 (siehe Tabelle 1)

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. M. Kneip
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.