

richten hier über die mit guter Stereoselektivität verlaufende Addition des aus (S)-Milchsäure gewonnenen Vinyl-lithiumreagens **5a** an Benzaldehyd, wobei **5a** als Crotonaldehyd-d'-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)-Mandelsäureamid **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 N₂ mit 3.9 mL einer 1.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 2 h Rühren 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 rühren. Nach der üblichen wäßrigen Aufarbeitung werden 1.37 g (ca. 100%) des Gemischs **7a/7b** erhalten, das in 40 mL Acetonitril und 20 mL Wasser mit 2.42 g (8.9 mmol) HgCl₂ 1 h unter Rückfluß erhitzt wird. Nach Filtration und Waschen des Niederschlags mit Ether, Waschen der vereinigten Filtrate mit NaHCO₃- und NaCl-Lösung sowie mit Wasser, Trocknen, Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstands aus Pentan verbleiben 0.45 g (57%)

(S)-**4**. Fp = 54–56°C ((±)-**4**: Fp = 56–57°C [8]); die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den in [9] beschriebenen überein; $[\alpha]_D + 271$ (c = 0.59; CHCl₃).

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 Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid 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.

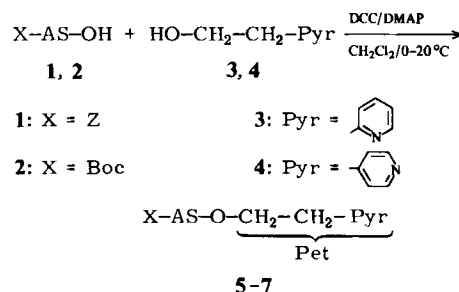
2-(Pyridyl)ethylester als sicherer und dennoch leicht ablösbarer polarophiler Carboxy-Schutz bei der Peptidsynthese**

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

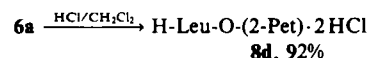
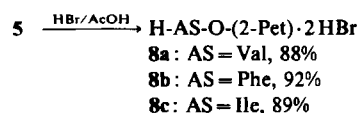
** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Tabelle 1. Synthese *N*-geschützter Aminosäure-(2-Pet)-ester 5, 6 und -(4-Pet)-ester 7 nach Schema 1.

	AS	X	Ausb. [%]	$[\alpha]_D^{25}$	(c in CHCl ₃)
5a	Gly	Z	87	—	—
5b	Ala	Z	88	− 3.5	(0.8)
5c	Val	Z	90	+ 2.8	(1.9)
5d	Leu	Z	92	− 6.2	(2.2)
5e	Ile	Z	81	+ 7.5	(2.1)
5f	Phe	Z	90	+ 23.5	(1.9)
5g	Ser [8]	Z	61	− 43.4	(1.5)
6a	Leu	Boc	86	− 7.9	(2.0)
6b	Val	Boc	94	+ 2.8	(1.8)
7a	Val	Z	83	+ 2.5	(1.9)
7b	Phe	Z	90	+ 23.5	(2.1)

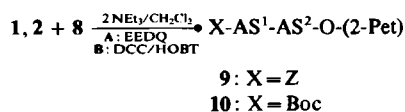
Die mit Ausnahme von **5a** (Fp=67°C) und **5g** (Fp=76°C) öligen 2-Pet-Ester zeigen als charakteristische ¹H-NMR-Signale (CDCl₃) zwei Triplets (δ=3.15 und 4.5, J=6 Hz) der Ethylenprotonen sowie ein Multiplett (δ=7.3) und ein Dublett (δ=8.4, J=6 Hz, α-H) der Pyridylprotonen, während letztere in den Spektren der 4-Isomere **7** zwei Dubletts (δ=8.4 und 7.15) verursachen.

Die peptidsynthetischen Umsetzungen wurden mit den Derivaten **5**, **6** des kommerziell erhältlichen 2-Isomers **3** ausgeführt. Die Hydrogenolyse der Z-Gruppe in den Verbindungen **5** verläuft langsam. Die Acidolyse beider Aminoschutzgruppen gelingt dagegen selektiv und in hohen Ausbeuten (Schema 2).



Schema 2.

Die Aminosäure-Pet-ester bilden sich als elementaranalytisch reine Dihydrohalogenide. Bei der Boc-Abspaltung mit Trifluoressigsäure entsteht ebenfalls das Dihydrosalz. Zur Peptidkupplung läßt man die aus **8** freigesetzten Basen mit *N*-geschützten Aminosäuren und Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ)^[9] (**A**) oder mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)/1-Hydroxybenzotriazol (HOBT)^[10] (**B**) reagieren (Schema 3, Tabelle 2).

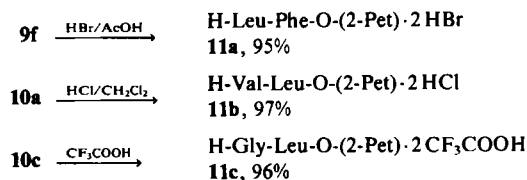


Schema 3 (siehe Tabelle 2).

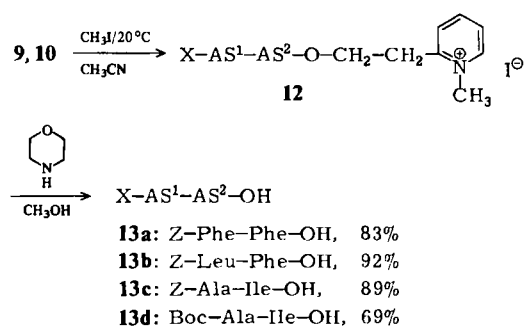
Tabelle 2. Synthese *N*-geschützter Dipeptid-(2-Pet)-ester nach Schema 3.

	AS ¹	AS ²	Ausb. [%] A B	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{25}$ (c in CHCl ₃)
9a	Ala	Phe	91 —	92–93	+ 13.3 (2.1)
9b	Gly	Phe	95 91	95	+ 29.0 (1.7)
9c	Phe	Phe	86 —	129	+ 21.8 (1.6)
9d	Phe	Ile	87 —	88–89	+ 7.3 (1.7)
9e	Leu	Ile	— 95	Öl	− 6.5 (2.4)
9f	Leu	Phe	78 —	100	+ 8.6 (1.3)
10a	Val	Leu	— 88	66–68	− 17.8 (1.5)
10b	Ala	Ile	76 —	Öl	− 18.4 (1.0)
10c	Gly	Leu	— 75	Öl	+ 1.8 (2.1)

Aus den analysenreinen Dipeptiden **9** und **10** können wiederum selektiv die Aminoschutzgruppen durch Acidolyse entfernt werden.



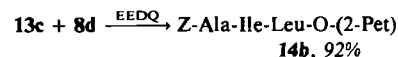
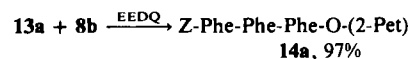
In Analogie zu den *N*-terminalen Pyoc-Schutzgruppen^[3] werden die Pet-Ester vor der Spaltung durch Methylierung in Acetonitril aktiviert (Schema 4).



Schema 4.

Bei Raumtemperatur erfordert die Methylierung der 2-Pet-Ester ca. 4 d. Die isolierbaren und charakterisierbaren Pyridiniumsalze **12** werden in der Regel direkt mit 15proz. Morpholin in Methanol bei Raumtemperatur in einer ElcB-Reaktion zerlegt, die nach 2 h vollständig ist. Zur Methylierung der 4-Pet-Ester werden unter gleichen Bedingungen nur 3 h benötigt. Am Beispiel von Phenylalanin zeigte sich, daß die Einführung und Wiederablösung beider isomerer Pet-Ester praktisch ohne Racemisierung abläuft. Z-Phe-OH **1f** ($[\alpha]_D^{25}$ + 4.6 (c=2, AcOH)) ergibt mit **3** bzw. **4** nach Schema 1 die Pet-Ester **5f** bzw. **7b**, die sich nach Schema 4 wiederum zu **1f** spalten lassen ($[\alpha]_D^{25}$ + 4.5 (c=2, AcOH)).

Die sicher zu handhabenden Pet-Ester sind somit unter sehr milden Bedingungen spaltbar. Ihre polarophilen Eigenschaften ermöglichen eine effektive Verknüpfung auch bei gehinderten hydrophoben Bausteinen.



Die zur Aktivierung nötige Methylierung schließt jedoch eine Anwendung bei schwefelhaltigen Aminosäuren aus.

Eingegangen am 29. Mai 1984 [Z 856]

[1] H. Kunz, R. Barthels, *Chem. Ber.* 115 (1982) 833.

[2] H. Kunz, R. Barthels, *Angew. Chem.* 95 (1983) 799; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 783.

[3] H. Kunz, S. Birnbach, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3567.

[4] Gleichzeitig und unabhängig wurde dieses Carboxy-Schutzprinzip mit einer anderen Einführungsmethodik im Arbeitskreis von Prof. Kessler, Universität Frankfurt am Main, ausgearbeitet; H. Kessler, G. Becker, H. Kogler, M. Wolff, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.

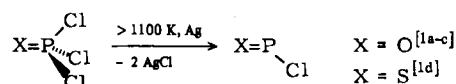
[5] J. Michalski, K. Studniarski, *Chem. Tech. (Leipzig)* 9 (1957) 96.

- [6] a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* 90 (1978) 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 552; b) A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4475.
- [7] Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu 10 mmol 1 oder 2, 1.2 g (10 mmol) 3 oder 4 und 0.06 g (0.5 mmol) DMAP in 30 mL CH_2Cl_2 werden bei -20°C 2.2 g (11 mmol) DCC gegeben. Nach 10 min entfernt man die Kühlung, rührt 3 h bei 20°C , kühlt auf 0°C ab, filtriert von Dicyclohexylharnstoff ab und entfernt Reste dieser Verbindung durch Lösung in Aceton bei 0°C . Die Lösung der Produkte 5–7 in 50 mL Ether wird mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Silicagelfiltration über eine kurze Säule (20–30 g Silicagel, Eluens: Chloroform) ergibt analysenreine Produkte.
- [8] Abweichend von [7] wird 3 hier im zehnfachen Überschuß eingesetzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit filtriert man und isoliert das Produkt direkt durch Flash-Chromatographie an Silicagel (Eluens: Petrolether/Essigester 1:20).
- [9] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1651.
- [10] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* 103 (1970) 788.

O=P–Cl und S=P–Cl: Ionisation in der Gasphase**

Von Michael Binnewies*, Bahman Solouki, Hans Bock*,
Ralf Becherer und Reinhart Ahlrichs*

O=P–Cl und S=P–Cl^[1] enthalten je 18 Valenzelektronen und sind daher iso(valenz)elektronisch mit gewinkelten Verbindungen^[2] wie ONCl, OSO, OOO, FCF und NSF. Zugleich sind sie als Prototypen der kürzlich hergestellten und durch raumerfüllende Substituenten kinetisch stabilisierten Substanzen mit Phosphor der Koordinationszahl 2 wie Diphosphenen $\text{R}-\text{P}=\text{P}-\text{R}$ ^[3] von Interesse. Ihre Synthese gelingt in der Gasphase durch doppelte Dechlorierung der entsprechenden Trichloride mit Silberspänen oberhalb 1100 K.



Beide Verbindungen konnten bereits massenspektroskopisch in der Gasphase nachgewiesen und ihre Strukturen nach Isolierung^[1c,e] in Argon-Matrix bei 15 K IR-spektroskopisch aufgeklärt werden^[1c,e,4]. Wir berichten hier über ihre PE-spektroskopischen Ionisationsmuster^[5] und deren Zuordnung anhand von ab-initio-SCF-Rechnungen^[6].

Nach Pyrolyse bei 1150 K ist das Ionisationsmuster der Ausgangssubstanz SPCl_3 ^[7] vollständig verschwunden (Abb. 1a, b; vgl. z. B. die Banden bei 10.6, 12.9 und 15.2 eV). Das Pyrolysat enthält als PE-spektroskopisch identifizierbares Nebenprodukt vor allem PCl_3 ^[1a,7], dessen Ionisationsbanden durch Computer-Subtraktion eliminiert werden können (Abb. 1b, c).

Die so erhaltenen He(I)PE-Spektren von SPCl und OPCI zwischen 9 und 19 eV weisen in Übereinstimmung mit der bewährten $(n_{\text{P}} + 1s_{\text{H}})$ -Valenzelektronen-Abzählregel^[7] sowie mit den zur Zuordnung verwendeten ab-initio-

SCF-Rechnungen^[6] je sechs Ionisationsbanden auf. Ein Vergleich der einander entsprechenden Radikalkation-Zustände (Abb. 1c, d, gestrichelte Verbindungslinien) zeigt,

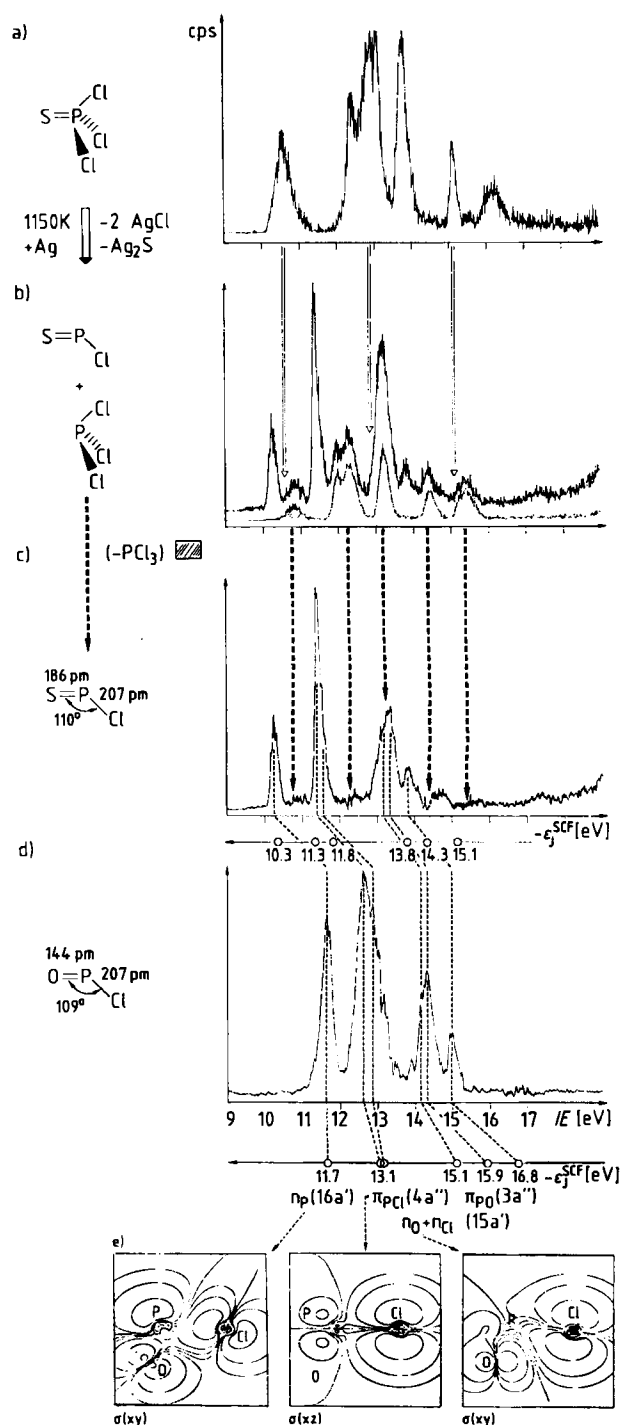


Abb. 1. He(I)PE-Spektren zwischen 9 und 19 eV von a) SPCl_3 bei 300 K und b) des nach Reaktion mit Silber bei 1150 K [5] entstehenden Produktgemisches aus überwiegend SPCl und PCl_3 . Durch Computer-Subtraktion (---) der Ionisationsbanden des Nebenproduktes PCl_3 (schraffiert) [7] wird das PE-Spektrum c) von SPCl erhalten; Koopmans-Korrelation $IE_n = -\epsilon_n^{\text{SCF}}$ ermöglicht die Zuordnung der Banden zu den ab-initio-SCF-Eigenwerten [6]. d) Auf analoge Weise (Subtraktion des PE-Spektrums von vermutlich durch Oberflächenreaktion gebildetem HCl) wird das Ionisationsmuster von OPCI erhalten. Die Zuordnung läßt sich durch den Vergleich mit den entsprechenden Radikalkation-Zuständen von SPCl sowie durch Koopmans-Korrelation mit den ab-initio-SCF-Eigenwerten [6] stützen. e) Die drei energetisch niedrigsten $M^{\bullet+}$ -Zustände sind durch MO-Konturliniendiagramme charakterisiert. Die für SPCl und für OPCI eingetragenen Strukturdaten sind die für das Minimum der Gesamtenergie berechneten [6].

[*] Dr. M. Binnewies

Anorganisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 36, D-4400 Münster

Prof. Dr. H. Bock, Dr. B. Solouki

Institut für Anorganische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

Prof. Dr. R. Ahlrichs, Dipl.-Chem. R. Becherer
Institut für Physikalische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee, D-7500 Karlsruhe 1

[**] Gasreaktionen, 47. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von den Ländern Hessen, Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. - 46. Mitteilung: H. Bock, P. Rosmus, B. Solouki, G. Maier, *J. Organomet. Chem.*, in Druck.