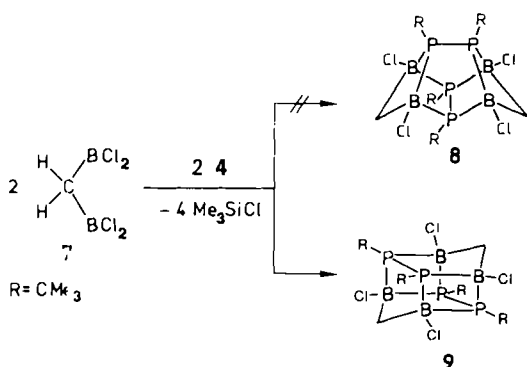


Abb. 1. Stereobild der Struktur von **6** im Kristall. Wichtige Bindungslängen [Å] und -winkel [°] (Standardabweichungen für Modifikation I: 0.003–0.015 Å, 0.2–0.8°; für Modifikation II: 0.002–0.009 Å, 0.1–0.5°; Mittelwerte für die drei Moleküle): P1–P2 2.273, P3–P4 2.254, P1(2)–B 2.02, P3(4)–B 2.000, B–C 1.573, C–C 1.330; B–P1(2)–B 110.3, B–P3(4)–B 86.7, P1(2)–P2(1)–B 96.7, P3(4)–P4(3)–B 104.9, P1(2)–B–C 110.2, P3(4)–B–C 100.8, P–B–P 95.0, C–C–B 116.7.

sierte Zwischenstufe abläuft und daß diese sich quantitativ in **6** umwandelt ( $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Kontrolle).

Um zu erfahren, inwieweit die Art der Kohlenwasserstoffbrücke die Käfigbildung beeinflusst, haben wir anstelle der Vinyl- die Methylengruppe eingebaut. Bei der Reaktion von  $\text{CH}_2(\text{BCl}_2)_2$  **7** mit **4** wird nicht die zu **6** analoge Verbindung **8**, sondern das farblose, konstitutionsisomere **9** gebildet, das in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{CH}_3\text{CN}$  mäßig löslich und gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit ähnlich stabil wie **6** ist.



Aus den  $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$ - und  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren<sup>[7]</sup> von **9** folgt eine hochsymmetrische Anordnung der Atome im Molekül, die durch das Ergebnis einer Röntgenstrukturanalyse bewiesen wird (Abb. 2)<sup>[8]</sup>. **9** enthält zwei über Donor-Acceptor-Bindungen verknüpfte  $\text{CB}_2\text{P}_2$ -Fünfringe, während **8** zwei weniger günstige  $\text{CB}_2\text{P}$ -Vierringe aufweisen würde.

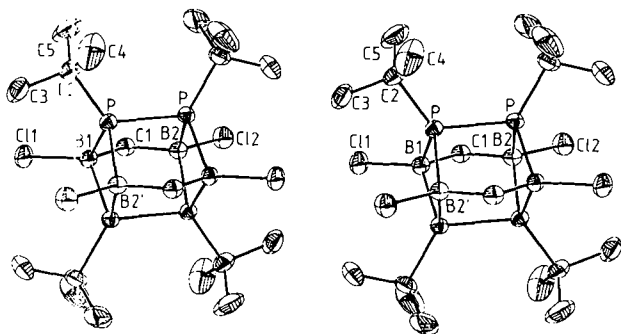


Abb. 2. Stereobild der Struktur von **9** im Kristall. Wichtige Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: P–P 2.242(1), P–B 2.041, 2.036(2), B–C 1.584, 1.587(4); P–P–B 95.0(1), B1–P–B2<sup>1</sup> 93.9(1), C1–B–P 110.3, 110.0(1), B1–C1–B2 110.3(2).

## Experimentelles

**6** (2,3,8,9-Tetra-*tert*-butyl-1,4,7,10-tetrachlor-2,3,8,9-tetraphosphonia-1,4,7,10-tetraboratapentacyclo[6.4.0.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,7</sup>.0<sup>4,11</sup>]dodeca-5,11-dien): 3.4 g (17.8 mmol) **3** werden in 200 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-20^\circ\text{C}$  vorgelegt. Zu dieser kräftig gerührten Lösung tropft man 5.73 g (17.8 mmol) **4** in 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die orangefarbene, klare Lösung läßt man anschließend auf Raumtemperatur kommen und rührt sie 12 h. Nach dem Entfernen aller leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum bleibt ein orangefarbenes Pulver zurück, das aus Toluol ( $-30^\circ\text{C}$ ) umkristallisiert wird. – Ausbeute: 2.95 g (56%) **6**,  $\text{Fp} = 308^\circ\text{C}$  (Zers.), korrekte C,H,P-Analyse.  $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta = 1.49$  (s, 18 H), 1.61 (s, 18 H), 6.23 (br. s, 4 H);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80.0 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 220 K):  $\delta = 19.92$  (t, 2 P,  $^2J(\text{PP}) = 87.5$  Hz), 14.70 (t, 2 P);  $^{13}\text{C}$ -NMR (50.3 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 K):  $\delta = 32.82$  (m, 6 C;  $\text{CCH}_3$ ), 33.38 (m, 6 C;  $\text{CCH}_3$ ), 43.18 (m, 2 C;  $\text{CCH}_3$ ), 43.26 (m, 2 C;  $\text{CCH}_3$ ), 145.08 (br. s, 4 C; CB); MS (CI,  $\text{CH}_4$ ):  $m/z$  588 (4%,  $M^+$ ), 531 (6%,  $[M-t\text{Bu}]^+$ ), 474 (4%,  $[M-2t\text{Bu}]^+$ ), 57 (100%,  $t\text{Bu}^+$ ).

**9** (2,3,7,8-Tetra-*tert*-butyl-1,4,6,9-tetrachlor-2,3,7,8-tetraphosphonia-1,4,6,9-tetraboratapentacyclo[5.3.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,9</sup>.0<sup>4,11</sup>]decane): Zu 3.03 g (17 mmol) **7** in 300 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden 5.49 g (17 mmol) **4** in 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-40^\circ\text{C}$  langsam getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die klare orange Reaktionslösung auf ca. 80 mL eingengt und 24 h stehengelassen. Dabei kristallisiert **9** wird zur weiteren Reinigung mit warmem  $\text{CCl}_4$  gewaschen. – Ausbeute: 2.02 g (42%) **9**,  $\text{Fp} = 218^\circ\text{C}$  (Zers.), korrekte C,H,P-Analyse.  $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta = 1.78$  (s, 36 H), 1.45 (br. s, 4 H);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 210 K):  $\delta = -2.03$  (br. s);  $^{11}\text{B}$ -NMR (29.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta = 8.6$  (s,  $b_{1/2} = 130$  Hz);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta = 33.45$  (m, 12 C;  $\text{CCH}_3$ ), 43.41 (m, 4 C;  $\text{CCH}_3$ ), ein Signal für CB wurde nicht beobachtet; MS (EI, 70 eV):  $m/z$  564 (3%,  $M^+$ ), 507 (23%,  $[M-t\text{Bu}]^+$ ), 451 (24%,  $[M-t\text{Bu}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ ), 282 (4%,  $[M/2]^+$ ), 57 (100%,  $t\text{Bu}^+$ ).

Eingegangen am 5. Oktober 1987 [Z 2458]

CAS-Registry-Nummern:

3: 18447-36-4 / 4: 55793-25-4 / 6: 112969-18-3 / 7: 40710-68-7 / 9: 112969-19-4.

- [1] J. R. Wasson, *Boron-Phosphorus Compounds in: Gmelin, Handbuch der Anorganischen Chemie. Borverbindungen Band 19/3*, S. 93.
- [2] G. Fritz, E. Sattler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 413 (1975) 193; b) R. Köster, *Diorganophosphinborane in: Houben-Weyl-Müller, Borverbindungen, Band 13/3b*, S. 386.
- [3] H. Nöth, W. Schrägle, *Z. Naturforsch. B* 16 (1961) 473.
- [4] M. Drieß, H. Pritzkow, W. Siebert, *Angew. Chem.* 99 (1987) 789; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 781.
- [5] M. Drieß, H. Pritzkow, W. Siebert, unveröffentlicht.
- [6] **6** kristallisiert in zwei Modifikationen. I: Raumgruppe  $P2_1ab$ ,  $a = 12.703(3)$ ,  $b = 14.893(7)$ ,  $c = 16.263(4)$  Å;  $V = 3077$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ . Verfeinerung mit 2475 Reflexen ( $I \geq \sigma(I)$ ), Zweikreisdiffraktometer,  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung,  $\omega$ -Scan,  $R = 0.058$  (Cl, P, C, B anisotrop, Methylgruppen als starre Gruppen) [9]. II: Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 10.236(4)$ ,  $b = 18.107(7)$ ,  $c = 33.239(11)$  Å,  $\beta = 98.66(3)^\circ$ ;  $V = 6090$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ . Verfeinerung mit 5411 Reflexen ( $I \geq 2\sigma(I)$ ), Vierkreisdiffraktometer,  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung,  $\omega$ -Scan,  $R = 0.042$  (Cl, P, C, B anisotrop, Methylgruppen als starre Gruppen) [9].
- [7] Wir danken Herrn Dominick, Universität Karlsruhe, für die Spektren.
- [8] **9**: Raumgruppe  $C2/m$ ,  $a = 13.564(4)$ ,  $b = 11.657(3)$ ,  $c = 9.910(3)$  Å,  $\beta = 113.84(3)^\circ$ ;  $V = 1433$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ . Verfeinerung mit 1584 Reflexen ( $I \geq 2\sigma(I)$ ), Vierkreisdiffraktometer,  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung,  $\omega$ -Scan,  $R = 0.034$  (Cl, P, C, B anisotrop, Methylgruppen teilweise als starre Gruppen) [9].
- [9] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52758, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

## Synthese und Eigenschaften von $N^t$ -Di-*tert*-butoxycarbonyl- und $N^t$ -Benzyloxycarbonyl-*tert*-butoxycarbonyl-aminosäuren\*\*

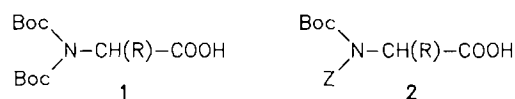
Von Kerstin Gunnarsson, Leif Grehn und Ulf Ragnarsson\*

Benzyloxycarbonyl(Z-)<sup>[1]</sup> und *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-aminosäuren<sup>[2,3]</sup> sind in der modernen Peptidsynthese De-

\*] Dr. U. Ragnarsson, K. Gunnarsson, B. Sc., Dr. L. Grehn  
Institute of Biochemistry, University of Uppsala, BMC  
Box 576, S-751 23 Uppsala (Schweden)

\*\*] Diese Arbeit wurde vom Swedish Natural Science Research Council und vom National Swedish Board for Technical Development gefördert. K. G. dankt der Sven and Lilly Lawski Foundation für ein Forschungsstipendium.

ivate von fundamentaler Bedeutung<sup>[4]</sup>. Die beiden *N*-Schutzgruppen ergänzen einander, da beide unter recht milden Bedingungen selektiv entfernt werden können. Wir zeigten kürzlich, daß *N*-Boc<sub>2</sub>-Derivate einfacher Modellverbindungen synthetisiert werden können und daß sie erstaunlich stabil sind<sup>[5,6]</sup>. Darüber hinaus stellten wir *N*-Boc(Z)-Derivate her<sup>[6,7]</sup>. Nun berichten wir über die Synthese von Boc<sub>2</sub>- **1** und Boc(Z)amino säuren **2**.



Zur Synthese der Verbindungen **1** wendeten wir drei Methoden an. Bei der ersten (Methode A) wird eine Boc-Aminosäure zum Benzylester umgesetzt<sup>[8]</sup> und dieser mit Boc<sub>2</sub>O und 4-(Dimethylamino)pyridin erschöpfend zum Boc<sub>2</sub>-Aminosäurebenzylester *tert*-butoxycarbonyliert<sup>[5]</sup>. Das entsprechende Derivat von Glycin kann durch eine Gabriel-Reaktion zwischen Benzyl- $\alpha$ -bromacetat und Di-*tert*-butyliminodicarboxylat HNBoc<sub>2</sub> hergestellt werden<sup>[9]</sup>. Aus dem Benzylester wird dann durch katalytische Hydrogenolyse an Pd/C oder katalytische Transferhydrogenolyse die Boc<sub>2</sub>-Aminosäure **1** erhalten.

Auf Boc-Aminosäuren mit einer Benzylschutzgruppe in der Seitenkette R kann Methode A nicht angewendet werden. Daher suchten wir nach einer Alternativmethode, die keine katalytische Hydrogenolyse erfordert. Zunächst untersuchten wir die baselabilen 9-Fluorenylmethylester<sup>[10]</sup> (Methode B). Dieser Weg ermöglicht auch die Synthese von Boc(Z)-Aminosäuren **2**, wie an **2a** und **2b** gezeigt wurde. Er bewährte sich bei Boc- und Z-Glycin sowie Z-Alanin; bei Boc-Ser(Bzl) und Boc-Tyr(Bzl) traten jedoch schon im *tert*-Butoxycarbonylierungsschritt Schwierigkeiten auf, und bei Boc(Z)-Phe konnte der Ester nicht mit Piperidin gespalten werden. Wir folgerten daraus, daß die 9-Fluorenylmethylester - hauptsächlich wegen ihrer Größe und der damit verbundenen sterischen Hinderung - für unser Problem keine ideale Lösung waren.

Die Unzulänglichkeiten von Methode B vor Augen, suchten wir nach kleinen Schutzgruppen für die Carboxyfunktion und entschieden uns für die Allylgruppe<sup>[11]</sup> (Methode C). Die *tert*-Butoxycarbonylierung der Allylester erwies sich als wesentlich einfacher, und darüber hinaus ließen sie sich anschließend ohne besondere Probleme mit Tris(triphenylphosphan)rhodium(1)-chlorid bei 70°C spezifisch spalten. Dieses Verfahren wurde erfolgreich auf die Synthese von **1e**, **1f** und **2a** angewendet.

Alle bisher synthetisierten Boc<sub>2</sub>- und Boc(Z)-Aminosäuren (Tabelle 1) sind bei Raumtemperatur mehrere Monate stabil. Die Boc<sub>2</sub>-Derivate sind gegenüber mäßig starken Basen wie Piperidin, das bei Methode B zur Entfernung der Schutzgruppe an der Carboxyfunktion verwendet wird, beständig. Ferner ist zu erwähnen, daß diese *N*-geschützten Aminosäuren mit Dicyclohexylamin Salze und mit *p*-Nitrophenol sowie Hydroxysuccinimid aktive Ester bilden. Die neuen Derivate sind zur Synthese einiger mit Leu-Enkephalin verwandter Dipeptide eingesetzt worden: Boc<sub>2</sub>-Gly-Phe-OBzl [über den *p*-Nitrophenylester, 88% Ausbeute, Fp=74–75°C,  $[\alpha]_D^{25} = -1.2$  ( $c=1$ , DMF)], Boc<sub>2</sub>-Gly-Phe-ONb [Nb=*p*-Nitrobenzyl, über den *p*-Nitrophenylester, 90% Ausbeute, Fp=165–166°C,  $[\alpha]_D^{25} = -9.7$  ( $c=1$ , DMF)], Boc<sub>2</sub>-Phe-Leu-OBzl [über den *p*-Nitrophenylester, 92% Rohausbeute, 59% Ausbeute nach Chromato-

Tabelle 1. Ausbeuten und physikalische Daten der neuen Boc<sub>2</sub>- und Boc(Z)-Aminosäuren **1** bzw. **2**.

Verb. [a]	R	Me-thode [b]	Ausb. [%] [c]	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{25}$ [c=1] [d]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , rel. TMS, $\delta$ -Werte)
<b>1a</b>	H	A	93	113.5–114	–	4.39 (s, 2 H), 1.50 (s, 18 H)
<b>1b</b>	CH <sub>3</sub>	A	85	141–141.5	–39.0 (DMF)	5.03 (q, 1 H), 1.51 (s + d, 21 H)
<b>1c</b>	<i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	A	83	119–121	–37.3 (HOAc)	7.7 (br. s, 1 H), 4.99 (dd, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.45–1.6 (s + überlagertes Signal, 20 H), 0.93 (d, 6 H)
<b>1d</b>	CH <sub>2</sub> Ph	A	92	136.5–137.5	–116.6 (DMF)	7.22 (überlagertes s, 5 H), 5.24 (dd, 1 H), 3.0–3.5 (m, 2 H), 1.39 (s, 18 H)
<b>1e</b>	CH <sub>3</sub> OBzl	C	75	105–106	–61.2 (DMF)	7.31 (s, 5 H), 5.32 (dd, 1 H), 4.55 (c, 2 H), 3.8–4.2 (m, 2 H), 1.47 (s, 18 H)
<b>1f</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COOBzl	C	67	82.5–84	–31.7 (MeOH)	7.73 (br. s, 1 H), 7.34 (s, 5 H), 5.12 (s, 2 H), 5.03 (dd, 1 H), 2.1–2.7 (m, 4 H), 1.48 (s, 18 H)
<b>2a</b>	H	B	64	97.5–98	–	7.35 (s, 5 H), 5.25 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 1.46 (s, 9 H)
<b>2b</b>	CH <sub>3</sub>	B	45	88.5–89	–35.3 (DMF)	7.36 (s, 5 H), 5.25 (s, 2 H), 5.08 (q, 1 H), 1.52 (d, 3 H), 1.45 (s, 9 H)

[a] Alle Verbindungen in dieser Tabelle sind neu und lieferten zufriedenstellende C,H,N-Analysen. [b] A: katalytische Hydrogenolyse des Benzylesters an Pd/C; B: Hydrolyse des 9-Fluorenylmethylesters mit Piperidin; C: Hydrolyse des Allylesters mit Tris(triphenylphosphan)rhodium(1)-chlorid bei 70°C. [c] Rohausbeuten chromatographisch und spektroskopisch reiner Produkte. [d] DMF = Dimethylformamid.

graphie, Fp=61.5–62°C,  $[\alpha]_D^{25} = -53.8$  ( $c=1$ , DMF); auch mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 99% Rohausbeute hergestellt], Boc(Z)-Gly-Phe-ONb [mit DCC, 88% Ausbeute, Fp=139–140°C,  $[\alpha]_D^{25} = -9.4$  ( $c=1$ , DMF)]. Alle Peptide waren chromatographisch sowie spektroskopisch rein und ergaben nach Hydrolyse bei der Aminosäureanalyse die erwarteten Aminosäureverhältnisse.

Eingegangen am 6. Oktober 1987 [Z 2465]

- [1] M. Bergmann, L. Zervas, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 65 (1932) 1192.
- [2] F. C. McKay, N. F. Albertson, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 4686.
- [3] G. W. Anderson, A. C. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 6180.
- [4] Übersicht: E. Wünsch in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie*, Band 15/1, Thieme, Stuttgart 1974, S. 47–69, 117–132.
- [5] L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* 97 (1985) 519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 510.
- [6] L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 40 (1986) 745.
- [7] M. L. S. Almeida, L. Grehn, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1250.
- [8] S.-S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1286.
- [9] L. Grehn, U. Ragnarsson, *Synthesis* 1987, 275.
- [10] a) M. A. Bednarek, M. Bodanszky, *Int. J. Pept. Protein Res.* 21 (1983) 196; b) H. Kessler, R. Siegmeyer, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 281.
- [11] a) H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1712; b) H. Kunz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 294, zit. Lit.