

Fünfring von **3a** 92.0(1)°. Die komplexgebundenen C≡C-Bindungen sind in **2b** und **3a** mit 1.279(9) bzw. 1.272(4) Å gleichstark aufgeweitet (unkomplexierte C≡C-Bindung vor **2b**: 1.19(1) Å). Die durch die Bindung an Nickel(0) bewirkte Abwinkelung (**2b**: C1-C2-C3 146.2(6)°; **3a**: C2*-C1*-C1 149.4(3)°) entspricht den Erfahrungswerten bei Alkinnickel(0)-Komplexen^[1a, b, d] und ist auf eine teilweise Unhybridisierung der C-Atome zurückzuführen. Hervorzuheben ist, daß die Länge der unkomplexierten Dreifachbindung im Einkernkomplex **2b** exakt der C≡C-Bindungslänge von freiem Butadiin^[8] entspricht. Die Struktur des Zweikernkomplexes **3a** ist durch eine raumgruppenbedingte zweizählige Achse (senkrecht zu C1-C1*) geprägt. Aufgrund des Torsionswinkels C2-C1-C1*-C2* von 94° sind die zur Komplexbildung beanspruchten π-Orbitale der Dreifachbindung der einen Molekülhälfte und die nicht verwendeten der benachbarten Molekülhälfte annähernd parallel.

Experimentelles

1a: Eine Suspension von 2.75 g (10.0 mmol) [Ni(cod)₂] in 40 mL Ether wird bei -20°C mit 2.62 g (10.0 mmol) Bis(diisopropylphosphino)ethan in 10 mL Ether versetzt. Beim langsamen (16 h) Erwärmen auf 20°C entsteht eine klare gelbe Reaktionslösung, aus der sich bei -78°C ein feinkristalliner Niederschlag abscheidet. Nach Entfernen der Mutterlauge mit einem Kapillarreiber wird der Niederschlag zweimal mit kaltem Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Ausbeute: 4.0 g (93%); korrekte Elementaranalyse; Fp = 121°C.

2a: Eine gelbe Lösung von 1.288 g (3.0 mmol) **1a** in 50 mL Pentan wird bei -78°C mit einer Lösung von 0.2 mL (3 mmol) Butadiin in 10 mL Pentan versetzt. Beim Erwärmen auf -30°C färbt sich die Reaktionsmischung rot, und bei -78°C kristallisieren feine gelbe Nadeln, die man von der Mutterlauge mit einem Kapillarreiber befreit, zweimal mit kaltem Pentan wäscht und im Ölpumpenvakuum bei -30°C trocknet. Ausbeute: 1.02 g (92%); korrekte Elementaranalyse.

2b: Eine Lösung von 2.22 g (5.0 mmol) **1b** in 50 mL Pentan wird bei -78°C mit 0.25 g (0.34 mL, 5.0 mmol) Butadiin in 10 mL Pentan versetzt. Bei -30°C färbt sich die zunächst gelbe Reaktionslösung burgunderrot, und es kristallisieren langsam lange gelbe Nadeln, die man wie **1a** isoliert und bei -30°C trocknet. Ausbeute: 1.77 g (92%); korrekte Elementaranalyse; Fp = 45°C (Zers.).

3a: a) Eine klare gelbe Lösung von 858.5 mg (2.0 mmol) **1a** in 40 mL Pentan wird bei -30°C zu einer gelben Lösung von 742.3 mg (2.0 mmol) **2a** gegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf 20°C erwärmt; dabei wechselt die Farbe nach orangerot (1 h). Bei -30°C kristallisieren lange gelbe Nadeln, die man von der Mutterlauge mit einem Kapillarreiber befreit, zweimal mit kaltem Pentan wäscht und im Ölpumpenvakuum trocknet. Ausbeute: 1.27 g (92%). b) Eine klare gelbe Lösung von 2.146 g (5.0 mmol) **1a** in 40 mL Pentan wird bei -78°C mit 0.17 mL (2.5 mmol) Butadiin in 10 mL Pentan versetzt und langsam auf -10°C erwärmt. Aus der tiefroten Reaktionslösung kristallisieren bei -30°C gelbe Nadeln, die man wie beschrieben isoliert. Ausbeute: 1.56 g (90%); korrekte Elementaranalyse; Fp = 112°C.

Eingegangen am 16. Dezember 1987 [Z. 2542]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] a) K. R. Pörschke, R. Mynott, K. Angermund, C. Krüger, *Z. Naturforsch. B* 40 (1985) 199; b) K. R. Pörschke, Y.-H. Tsay, C. Krüger, *Angew. Chem.* 97 (1985) 334; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 323; c) K. R. Pörschke, R. Mynott, *Z. Naturforsch. B* 42 (1987) 421; d) K. R. Pörschke, W. Bonrath, Y.-H. Tsay, C. Krüger, unveröffentlicht.
- [2] a) K. R. Pörschke, *Int. Conf. Organomet. Chem. (Wien)* 12 (1985) 207; b) unveröffentlicht.
- [3] Aus [HgCo₂(CO)₈] und C₄H₂ entsteht bei Bestrahlung zu 1% [(Co₂(CO)₈]₂(HC≡CC≡CH)]; G. Peyronel, A. Ragni, E. F. Trogu, *Gazz. Chim. Ital.* 97 (1967) 1327; *Chem. Abstr.* 68 (1968) 22047b.
- [4] W. Bonrath, geplante Dissertation; W. Bonrath, K. R. Pörschke, G. Wilke, unveröffentlicht.
- [5] B. Bogdanović, M. Kröner, G. Wilke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 699 (1966) 1.
- [6] a) Kristallstrukturanalyse von **2b**: Raumgruppe *Pbca* (Nr. 61), *a* = 13.995(2), *b* = 14.723(2), *c* = 21.480(3) Å, Raumtemperatur, *Z* = 8, *ρ*_{ber} = 1.16 g cm⁻³, *μ*(MoKα) = 10.19 cm⁻¹, Enraf-Nonius-Diffraktometer, 5537 gemessene Reflexe, gemittelt zu 4983, davon 2340 beobachtet (*I* ≥ 2σ(*I*)); *R* = 0.056, *R*_w = 0.055 (*w* = 1/σ²(*F*_o)) für 199 Parameter. b) Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-

7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52684, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

- [7] Kristallstrukturanalyse von **3a**: Raumgruppe *C2/c* (Nr. 15), *a* = 22.461(3), *b* = 8.448(1), *c* = 20.327(2) Å; β = 94.85(1)°, Raumtemperatur, *Z* = 4, *ρ*_{ber} = 1.20 g cm⁻³, *μ*(MoKα) = 11.67 cm⁻¹, Enraf-Nonius-Diffraktometer, 8676 gemessene Reflexe, gemittelt zu 4344, davon 2978 beobachtet (*I* ≥ 2σ(*I*)); *R* = 0.035, *R*_w = 0.042 (*w* = 1/σ²(*F*_o)) für 172 Parameter [6b].
- [8] L. Pauling, H. D. Springall, K. J. Palmer, *J. Am. Chem. Soc.* 61 (1939) 927.

Zur Synthese von (S)-α-Methylserin enthaltenden Peptiden**

Von Eva Altmann, Karl-Heinz Altmann und Manfred Mutter*

Obwohl während der letzten Jahre eine große Anzahl chiraler α-Alkyl-α-aminosäuren durch asymmetrische Synthese zugänglich wurde^[1], sind bisher nur wenige Versuche unternommen worden, diese potentiell helixinduzierenden Aminosäuren auch in Peptide einzubauen^[2-4].

Für unsere Untersuchungen zu Entwurf und Synthese von künstlichen Proteinen^[5] erschien es nun höchst wünschenswert, Zugang zu einer hydrophilen helixinduzierenden Aminosäure zu haben, weshalb wir uns eingehender mit der Chemie des α-Methylserinesters beschäftigt haben. Wir berichten nun über die Synthese von (S)-α-Methylserin(α-MeSer) enthaltenden Peptiden in Lösung ohne Verwendung einer Seitenkettenschutzgruppe sowie über die Herstellung von H-α-MeSer(OrBu)-OH als wichtigem Zwischenprodukt für die künftige Synthese von längeren α-MeSer-Peptiden.

H-α-MeSer **1** wurde nach der Methode von Seebach et al.^[1a, 6, 7] synthetisiert; zur Verwendung in der Peptidsynthese wurde **1** in das Methylesterhydrochlorid HCl·H-α-MeSer-OMe **2** überführt.

Die Dipeptidmethylester **3-5** (Tabelle 1) wurden durch Kupplung von Val oder Ala, N_α-Boc(*tert*-Butyloxycarbonyl)- oder -Z(Benzyloxycarbonyl)-geschützt, mit **2** in Dimethylformamid (DMF) hergestellt. Die Carboxylkomponente wurde mit dem Reagens BOP (Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)hexafluorophosphat)^[8] aktiviert, wäh-

Tabelle 1. Ausbeuten und Schmelzpunkte (Fp) von α-MeSer enthaltenden Peptiden [a].

Peptid	Ausbeute [%]	Fp [°C]
Boc-Ala-α-MeSer-OMe 3	56	113.7 114.2
Boc-Val-α-MeSer-OMe 4	55	104.0-107.0
Z-Ala-α-MeSer-OMe 5	58	Öl
Boc-Ala-α-MeSer-OH 6 [b]	90	162.3 163.8
Z-Ala-α-MeSer-OH 7 [b]	92	136.2 137.9

[a] Typische Reaktionsbedingungen für die Herstellung der Methylester **3-5**: 2.5 mmol N_α-geschützte Aminosäure; 2.4 mmol **2**; 2.6 mmol BOP; 5 mmol DIPEA, 35 mL DMF, RT, 15 h. [b] **6** und **7** wurden durch alkalische Verseifung von **3** bzw. **5** erhalten.

[*] Prof. Dr. M. Mutter, Dr. E. Altmann [*], Dr. K.-H. Altmann [*]
Institut für Organische Chemie der Universität
St.-Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

[*] Gegenwärtige Adresse:
Baker Laboratory of Chemistry, Cornell University
Ithaca, NY 14853 (USA)

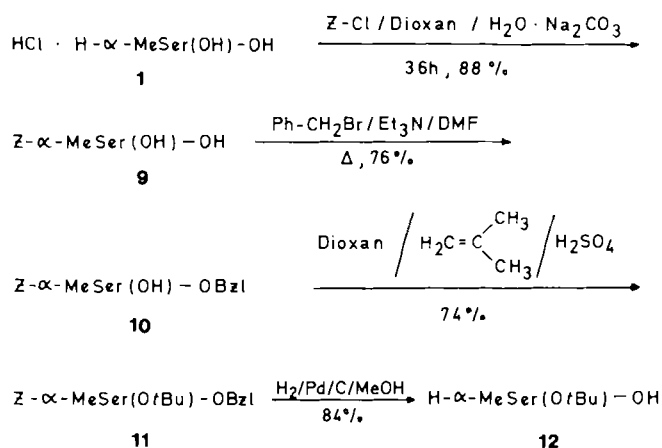
[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaften gefördert. Wir sind Herrn Prof. W. A. König, Hamburg, zu Dank verpflichtet, in dessen Laboratorium die gaschromatographische Analyse zur Bestimmung der optischen Reinheit von (S)-α-MeSer durchgeführt wurde.

rend die Aminkomponente mit DIPEA (Diisopropylethylamin) aus dem Hydrochlorid freigesetzt wurde. Die Ausbeuten lagen zwischen 55 und 58% nach Flash-Chromatographie und anschließender Kristallisation (mit Ausnahme von **5**, das nicht kristallisiert werden konnte). Im Gegensatz dazu führte die Voraktivierung von Boc-Ala-OH mit DCC/HOBt (*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol)^[9] (1 h bei 0°, 1 h bei Raumtemperatur (RT)) nur zu 37% **3**.

Basische Verseifung (2.5 h, RT) von **3** und **5** mit zwei Äquivalenten NaOH in MeOH ergab die Säuren **6** bzw. **7** in sehr guter Ausbeute und in kristalliner Form. Boc-Abspaltung (1.2 N HCl/AcOH, 0.5 h, RT) aus **3** und Umsetzung mit Boc-Ala-Ala-OH (DCC/HOBt-Aktivierung) lieferte das Tetrapeptid Boc-Ala-Ala-Ala- α -MeSer-OMe **8** in 37% Ausbeute nach Flash-Chromatographie und Kristallisation aus Aceton/Ether (Fp = 164–165.1°C).

Im Unterschied zur Synthese von Peptiden in Lösung ist für Peptidsynthesen am polymeren Träger eine Seitenkettenschutzgruppe am α -MeSer absolut notwendig^[10]. Wir haben uns deshalb der Synthese des seitenkettengeschützten Derivats H- α -MeSer(O*t*Bu)-OH **12** zugewandt, das insbesondere für den stufenweisen Aufbau von Peptiden nach der Fmoc/*t*Bu-Strategie^[11] sehr wichtig ist. **12** ist das Schlüsselzwischenprodukt für die Synthese von Fmoc- α -MeSer(O*t*Bu)-OH und für geschützte Dipeptide des Typs Fmoc-Xxx- α -MeSer(O*t*Bu)-OH (wobei Xxx eine beliebige Aminosäure repräsentiert)^[12]. **12** konnte aus **1** durch eine vierstufige Synthese in einer Ausbeute von 42% hergestellt werden (Schema 1). Das Syntheschema entspricht dabei demjenigen von Wünsch und Jentsch für die Synthese von *tert*-Butylethern gewöhnlicher Hydroxy- α -amino-säuren^[14].

Konformationsuntersuchungen der α -MeSer enthaltenen Peptide^[15] legen nahe, daß α -MeSer einen helixinduzierenden Effekt hat und deshalb ein wertvoller Baustein für neue Proteine sein sollte^[5].



Schema 1. Synthese von **12** aus **1**.

Experimentelles

(*S*)- α -MeSer wurde mit Chlorameisensäurebenzylester zum *N*_α-Z-geschützten Derivat **9** umgesetzt (88%, Öl, $[\alpha]_D^{25} = +8.4$, $c = 2$ in CHCl₃). Veresterung von **9** mit Benzylbromid in DMF ergab den Benzylester **10** (76%, Öl, $[\alpha]_D^{25} = +13.6$, $c = 2$ in CHCl₃), aus dem durch Reaktion mit Isobuten/H₂SO₄ in Dioxan das vollständig geschützte Derivat **11** hergestellt wurde (74%, Fp = 50.0–51.7°C (CHCl₃/Pentan), $[\alpha]_D^{25} = +10.0$, $c = 0.2$ in CHCl₃). Gleichzeitige Entfernung der C- und N-terminalen Schutzgruppen von **11** durch katalytische Hydrierung über 10proz. Pd/C in MeOH ergab **12** in 84% Ausbeute als Halbhydrat [Fp = 230°C (Zers.) (MeOH/Et₂O), $[\alpha]_D^{25} = +2.7$, $c = 0.4$ in MeOH, $[\alpha]_D^{25} = +1.7$, $c = 0.41$ in H₂O].

Eingegangen am 9. Februar 1988 [Z 2613]

CAS-Registry-Nummern:

1: 114396-62-2 / **2**: 114396-63-3 / **3**: 114396-64-4 / **4**: 114396-65-5 / **5**: 114396-66-6 / **6**: 114396-67-7 / **7**: 114396-68-8 / **8**: 114396-69-9 / **9**: 114396-70-2 / **10**: 114396-71-3 / **11**: 114396-72-4 / **12**: 114396-73-5 / Boc-Ala-OH: 15761-38-3 / Boc-Val-OH: 13734-41-3 / Boc-Ala-Ala-OH: 27317-69-7 / Z-Ala-OH: 1142-20-7.

- [1] a) D. Seehach, R. Imwinkelried, T. Weber in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4, Springer, Berlin 1986, S. 165; b) U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* 109 (1983) 65.
- [2] F. A. Gorin, T. M. Balasubramanian, T. J. Cicero, J. Schwietzer, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1113.
- [3] G. R. Marshall, H. E. Bosshard, N. C. E. Kendrick, J. Turk, T. M. Balasubramanian, S. M. H. Cobb, M. Moore, L. Leduc, P. Needleman in A. Loffet (Hrsg.): *Peptides 1976*, Editions de l'Université de Bruxelles, Brüssel 1976, S. 361.
- [4] T. M. Balasubramanian, A. S. Redlinski, G. R. Marshall in D. H. Rich, E. Gross (Hrsg.): *Peptides 1981*, Pierce Chemical Company, Rockford, USA 1981, S. 61.
- [5] a) M. Mutter in G. R. Marshall (Hrsg.): *Peptides: Chemistry and Biology*, ESCOM, Leiden 1988, S. 349; b) *Angew. Chem.* 97 (1985) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 639.
- [6] D. Seebach, J. O. Aebi, M. Gander, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1194.
- [7] Die Synthese wurde im 10g-Maßstab durchgeführt; die Enantiomerenreinheit von (*S*)- α -Methylserin war > 99%, bestimmt durch gaschromatographische Enantiomerenentrennung.
- [8] B. Castro, J. R. Dormoy, B. Dourtoglou, G. Evin, C. Selve, J. C. Ziegler, *Synthesis* 1976, 751.
- [9] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* 103 (1970) 788.
- [10] G. Barany, R. B. Merrifield in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides*, Vol. 2, Academic Press, New York 1980, S. 3.
- [11] A. N. Eberle, E. Atherton, A. Dryland, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 361.
- [12] Nach unseren Erfahrungen sollte die Kettenverlängerung von Peptiden am polymeren Träger im Falle von α,α -Dialkylamino-säuren nicht durch direkte Kupplung der *N*_α-geschützten α,α -Dialkylamino-säure, sondern eher mit Hilfe von Dipeptiden vorgenommen werden, die die α,α -Dialkylamino-säure als C-terminale Komponente enthalten. Auf diese Weise werden jegliche Schwierigkeiten bei der Kupplung an den sterisch gehinderten N-Terminus dieses Typs von Aminosäuren [13] von vornherein ausgeschlossen. Versuche, Fmoc-Ala-(*S*)- α -MeSer(O*t*Bu)-OH durch *tert*-Butylierung von **5**, Verseifung des Methylesters zu **7**, Entfernung der Z-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung und anschließende Einführung der Fmoc-Schutzgruppe herzustellen, ergaben jedoch dieses Peptid nur in einer Ausbeute von 13% (bezogen auf **5**), hauptsächlich wegen einer Ausbeute von nur 20% bei der *tert*-Butylierung. Darüber hinaus würde diese Strategie für jedes individuelle Dipeptid Fmoc-Xxx- α -MeSer-OH eine neue vielstufige Synthese erfordern.
- [13] M. T. Leplawy, D. S. Jones, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *Tetrahedron* 11 (1960).
- [14] E. Wünsch, J. Jentsch, *Chem. Ber.* 97 (1964) 2490.
- [15] M. Mutter, E. Altmann, K.-H. Altmann, K. Nebel, *Int. J. Pept. Protein Res.*, im Druck.

Verzerrte Dreifach-Diamantstruktur von 3,3-Bis(carboxymethyl)glutarsäure („Methantetraessigsäure“)**

Von Otto Ermer* und Andreas Eling

Tetrafunktionalen organischen Molekülen mit tetraedrisch gerichteten Substituenten bietet sich die faszinierende Möglichkeit, im Kristall diamantartige Netzwerke aufzubauen („diamantoid“ Kristallstrukturen). Ein erstes Beispiel ist Adamantan-1,3,5,7-tetracarbonsäure **1**^[1]. Sie hat in sehr guter Näherung tetraedrisch ausgerichtete Carboxygruppen und ein relativ starrs Kohlenstoffgerüst. Die Carboxygruppen sind in üblicher Art durch Wasserstoffbrückenpaare verknüpft, so daß eine Molekülarchitek-

[*] Prof. Dr. O. Ermer, A. Eling
Institut für Organische Chemie der Universität
Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.