

Br-F-Bindung. Ein kovalenter Bindungsanteil sollte also sehr gering sein.

Wenn man die NaCl-Struktur als besonders stabil ansieht, ist die Reaktion sehr überraschend. Aber die Berechnung des Madelung-Anteils der Gitterenergie (MAPLE)^[4] für CsF zeigt, daß bei einer Spaltung parallel (100) sich die Gitterenergie um nur 6 % verringert, was auch die leichte Spaltbarkeit parallel (100) erklärt. Dieser kleine Verlust an Gitterenergie kann offenbar bereits durch die sehr schwache Br \cdots F $^{\ominus}$ -Wechselwirkung in Größe weniger kJ mol $^{-1}$ kompensiert werden.

Das Cs^+ -Ion ist quadratisch-planar koordiniert, und der $\text{Cs}^+ \cdots \text{F}^-$ -Abstand in CsF von 300 pm ist im $\text{CsF}\cdot\text{Br}_2$ auf 294.0 pm verkleinert. Dieser Wert ist nahezu identisch mit dem $\text{Cs}^+ \cdots \text{F}^-$ -Abstand von 293.6 pm im CsF unter 48 kbar (CsCl -Typ)^[5]. Wenn man die Bromatome im Abstand von 3.88 pm ebenfalls zur Koordinationssphäre eines Cs^+ -Ions zählt, ergibt sich eine Koordinationszahl von 12 und als entsprechender Koordinationspolyeder eine quadratische Säule.

Ob diese Charakteristika auch für CsF-I₂ gelten und die 2:1-Phasen Intercalationsverbindungen sind, wo nur jede zweite Zwischenschicht mit Halogen gefüllt wird, bleibt so lange Spekulation, bis genaue Strukturen bekannt sind.

Eingegangen am 2. Juli 1990 [Z 4048]

CAS-Registry-Nummern:

CsF · Br₂, 130147-11-4; CsF · I₂, 130147-12-5; 2CsF · Br₂, 136147-13-6; 2CsF · I₂, 136147-14-7; CsF · 13400-13-0; Br₂, 7726-95-6; I₂, 7753-56-2.

- [1] B. A. O'Brien, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 1467.
 - [2] Y. Y. Cheng, Q. C. Mir, B. A. O'Brien, D. D. DesMarteau, *Inorg. Chem.* **23** (1984) 518.
 - [3] S. Y. Huang, *Ph. D. Thesis*, Clemson University, South Carolina, USA 1990.
 - [4] R. Hoppe, *Angew. Chem.* **78** (1966) 52; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 95; *ibid.* **82** (1970) 7 bzw. **9** (1970) 25.
 - [5] C. E. Weir, G. J. Piermarini, *J. Res. Natl. Bur. Stand. Sect. A* **68** (1964) 105.

**Der 3-(3-Pyridyl)allyloxycarbonyl(Paloc)-Rest –
eine stabile, unter neutralen Bedingungen
abspaltbare Aminoschutzgruppe für Peptidsynthesen
in organischen Medien und in Wasser****

Von Karsten von dem Bruch und Horst Kunz*

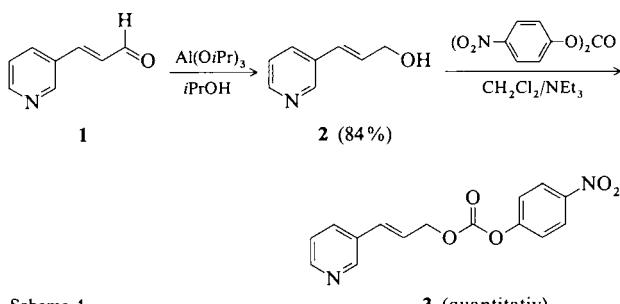
Peptid und Peptidomimetika finden als natürliche bzw. naturstoffanaloge Wirkstoffe, die selektiv eingesetzt und zu gleich biologisch abgebaut werden können, in jüngster Zeit steigendes Interesse^[1]. Das gilt auch für Glycopeptide, die Partialstrukturen natürlicher Glycoproteine verkörpern^[2]. Da diese Verbindungen zu Transpeptidierung oder Glycosidspaltung neigen, erfordert ihre Synthese Methoden, die gezielte, schonende Umsetzungen erlauben. Die enzymatische Peptidsynthese^[3] wäre für diese Zwecke sicher interessant. Eine weitere Voraussetzung für den erfolgreichen Aufbau solcher Peptidwirkstoffe sind Schutzgruppen, die stabil in der Handhabung sind und sich unter milden neutralen Bedingungen ablösen lassen.

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. K. von dem Bruch
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, W-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. K.v.d.B. dankt für ein Doktoranden-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie.

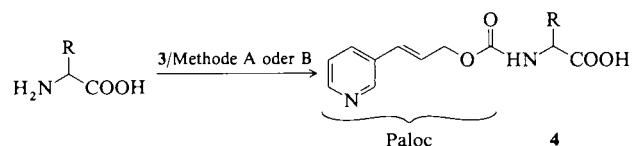
Wir beschreiben mit dem 3-(3-Pyridyl)allyloxycarbonyl-(Paloc)-Rest eine neue Aminoschutzgruppe, welche die Vorteile der Stabilität unter vielseitigen Synthesebedingungen, der Abspaltbarkeit im Neutralen und der Wasserlöslichkeit in sich vereinigt. Die Paloc-Gruppe ist so resistent gegen Trifluoressigsäure, daß *tert*-Buylester und -ether selektiv neben ihr gespalten werden können. Darüber hinaus ist sie unter den Bedingungen der Rhodium(I)-katalysierten Isomerisierung und Spaltung der Allylester stabil^[4]. Wie der Allylester^[5] und die Allyloxycarbonyl(Aloc)-Gruppe^[6] lässt sie sich dennoch unter neutralen Bedingungen durch Palladium(0)-katalysierte Allylübertragung auf schwach basische oder neutrale Nucleophile von der blockierten Aminofunktion ablösen.

Ein Reagens für die Einführung der Paloc-Gruppe erhält man nach Meerwein-Ponndorf-Reduktion von 3-(3-Pyridyl)propenal **1**^[7] zum 3-(3-Pyridyl)allylalkohol **2**, der mit Bis-(4-nitrophenyl)carbonat^[8] zum 3-(3-Pyridyl)allyl-(4-nitrophenyl)carbonat (Paloc-ONp) **3** reagiert (Schema 1).



Schema 1.

Setzt man die Aminosäuren in Wasser/Dioxan unter pH-stat-Bedingungen bei pH 10 (Methode A)^[19] oder die aus den jeweiligen Aminosäuren und äquivalenten Mengen Trimethylchlorsilan in Gegenwart von zwei Äquivalenten Ethyldiisopropylamin in Chloroform/Acetonitril gebildeten Aminosäure-trimethylsilylester (Methode B)^[10] mit 3 um, so erhält man die Paloc-Aminosäuren **4** in hohen Ausbeuten (siehe Schema 2 und Tabelle 1). Die Paloc-Derivate zeichnen sich durch ihre UV-Absorption sowie durch charakteristische IR- und NMR-Spektren aus^[11].



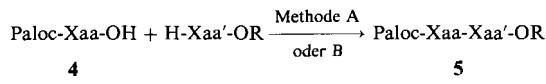
Schema 2. A: $\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}$, pH-stat bei pH 10, 4N NaOH; B: 1) 1 Äquiv. $\text{Me}_3\text{SiCl}/2$ Äquiv. $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ in $\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$ (1:1); 2) 3, Rückfluß.

Tabelle 1. Synthese von Paloc-Aminosäuren **4** nach Schema 2 [9, 10].

Verbin- dung	Aminosäure	Methode	Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{22}$ ($c = 2$, MeOH)
4a	Ala	A	82	115	-5.6
4b	Asp(OBzI)-OH	A	71	Öl	+2.4
4c	Asp(OH)-O <i>t</i> Bu	A	68	Öl	-13.0
4d	Gly	B	72	161	-
4e	Ile	A	89	Öl	+8.3
4f	Leu	A	77	108	-11.1
4g	Lys(Z)	B [a]	65	99–101	-1.8
4h	Phe	B	72	102–104	-8.0
4i	Thr	A	80	Öl	+5.2
4j	Val	A	83	101–103	+3.2

[a] Doppelte Lösungsmittelmenge.

Paloc-Aminosäuren **4** reagieren glatt mit Aminosäure-*tert*-butyl- oder -allylestern^[4, 5] zu den Paloc-Dipeptidestern **5**. Die löslichkeitsfördernden Eigenschaften der Paloc-Gruppe erlauben es, die Peptidkondensationen (Schema 3) sowohl im organischen Medium in Gegenwart von Kondensationsreagentien wie Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydro-chinolin-1-carboxylat (EEDQ)^[12] als auch in Wasser, z. B. mit 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimid (DAEC)/1-Hydroxybenzotriazol (HOBr)^[13], durchzuführen (Schema 3 und Tabelle 2).

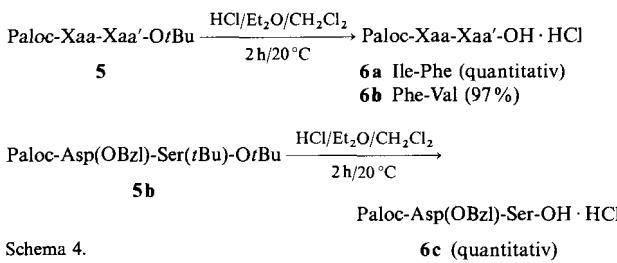


Schema 3. A: EEDQ, CH₂Cl₂, 20 °C/20–60 h; B: DAEC/HOBr, H₂O/pH 5–6, 20 °C, 4 d.

Tabelle 2. Synthese von Paloc-Dipeptidestern **5** nach Schema 3.

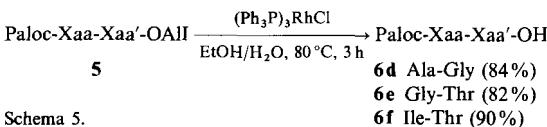
Verbin- dung	Xaa-Xaa'	OR	Methode	Ausb. [%]	$[\alpha]_D^{25}$ (c = 2, MeOH)
5a	Ala-Gly	OAll	A	73	-15.7
			B	77	
5b	Asp(OBzl)-Ser(<i>t</i> Bu)	OrBu	A	81	-0.8
5c	Gly-Thr	OAll	A	79	-3.5
5d	Gly-Thr(<i>t</i> Bu)	OAll	A	81	+10.4
5e	Ile-Leu	OrBu	A	69	-39.3
			B	72	
5f	Ile-Thr(<i>t</i> Bu)	OAll	A	66	+0.5
5g	Leu-Ile	OrBu	A	86	-22.5
5h	Phe-Val	OrBu	A	90	-12.1
5i	Val-Ile	OrBu	A	78	-24.0

Sowohl bei der Synthese des polaren Dipeptidesters **5a** als auch bei der des unpolaren, sterisch gehinderten Dipeptidesters **5e** ergab die Reaktionsführung in Wasser eine höhere Ausbeute. Dies eröffnet interessante Perspektiven für enzymatische Peptidsynthesen in wäßriger Lösung. Die hohe Säurestabilität der Paloc-Gruppe ist auf die Protonierung am Pyridin-Stickstoffatom und die daraus resultierende Abschirmung gegen weiteren Protonenangriff zurückzuführen. Sie ermöglicht es, aus Paloc-geschützten Peptiden selektiv *tert*-Butyl-Schutzgruppen, z. B. mit HCl in Ether/Dichlormethan, abzuspalten (Schema 4).



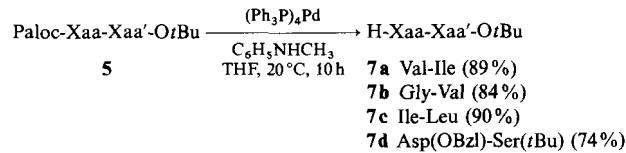
Schema 4.

Auch bei der Spaltung von Peptid-Allylestern durch Rhodium(I)-katalysierte Isomerisierung und anschließende Hydrolyse des gebildeten Propenylesters^[5] ist die Paloc-Gruppe stabil (Schema 5). Unter diesen neutralen Bedingungen sind neben der Paloc-Gruppe auch Schutzgruppen vom *tert*-Butyl-Typ stabil.



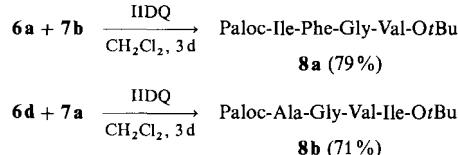
Schema 5.

Die Paloc-Gruppe kann durch Palladium(0)-katalysierte Allylübertragung auf neutrale oder schwach basische Nucleophile, z. B. *N*-Methylanilin, selektiv und in hoher Ausbeute von den blockierten Aminofunktionen der Peptide abgelöst werden (Schema 6). Geschützte Cystein- und Methioninreste stören diese Reaktionen nicht^[6]. Diese Deblockierung erfordert längere Reaktionszeiten als die Abspaltung der unsubstituierten Aloc-Gruppe^[6]. Die sehr milden Reaktionsbedingungen lassen Benzyl- und *tert*-Butyl-Schutzgruppen intakt (vgl. **7d**). Zudem verdeutlicht **7d**, daß unter den Bedingungen der Paloc-Abspaltung keine Transpeptidierung an Asparaginsäurepeptiden eintritt.



Schema 6.

Die lösungsvermittelnden Eigenschaften und die Stabilität der Paloc-Gruppe sind vorteilhaft für den Aufbau von Peptiden durch Fragmentkondensation. Wie in Schema 7 für die beiden Paloc-Tetrapeptidester **8** gezeigt, können dafür sterisch gehinderte Kondensationsmittel wie Isobutyl-2-isobutoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat IIDQ^[14], die Nebenreaktionen zurückdrängen, eingesetzt werden. Allerdings sind längere Reaktionszeiten notwendig. Aufgrund der Stabilität der Paloc-Gruppe treten jedoch keine unerwünschten Nebenreaktionen auf.



Schema 7.

Stabilität, Löslichkeitseigenschaften und Abspaltbarkeit unter Neutralbedingungen machen die Paloc-Gruppe zu einem wertvollen Instrument für die Synthese anspruchsvoller, empfindlicher Peptid-Derivate.

Eingegangen am 24. Juli 1990 [Z 4089]

CAS-Registry-Nummern:

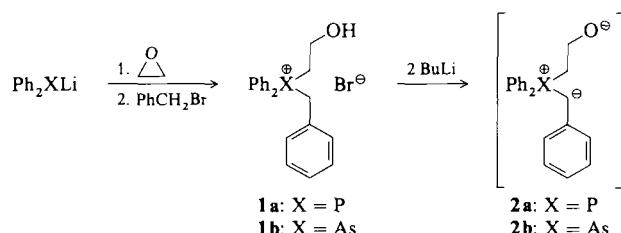
- 1, 28447-15-6; 2, 69963-46-8; 3, 129943-30-2; **4a**, 129943-31-3; **4b**, 129943-32-4; **4c**, 129943-33-5; **4d**, 129943-34-6; **4e**, 129943-35-7; **4f**, 129943-36-8; **4g**, 129943-37-9; **4h**, 129943-38-0; **4i**, 129943-39-1; **4j**, 129943-40-4; **5a**, 129943-42-6; **5b**, 129943-43-7; **5c**, 129943-44-8; **5d**, 129943-45-9; **5e**, 129943-46-0; **5f**, 129943-47-1; **5g**, 129943-48-2; **5h**, 129943-49-3; **5i**, 129943-50-6; **6a**, 129943-53-9; **6b**, 129943-54-0; **6c**, 129943-55-1; **6d**, 129943-56-2; **6e**, 129943-57-3; **6f**, 129943-58-4; **7a**, 104488-26-8; **7b**, 26560-53-2; **7c**, 28635-74-7; **7d**, 129943-60-8; **8a**, 129943-61-9; **8b**, 129943-62-0; **Ala**, 56-41-7; Asp(OBzl)-OH, 2177-63-1; Asp(OH)-OrBu, 4125-93-3; Gly, 56-40-6; Ile, 73-32-5; Leu, 61-90-5; Lys(Z), 1155-64-2; Phe, 63-91-2; Thr, 72-19-5; Val, 72-18-4; Gly-OAll, 59765-55-8; Ser(*t*Bu)-OrBu, 48067-24-9; Thr-OAll, 88224-10-6; Thr(*t*Bu)-OAll, 129943-41-5; Leu-OrBu, 21691-53-2; Ile-OrBu, 16874-08-1; Val-OrBu, 13211-31-9; Paloc-Ile-Phe-OrBu, 129943-51-7; Paloc-Ile-Thr-OAll, 129943-52-8; Paloc-Gly-Val-OrBu, 129943-59-5.

[1] Übersicht: J.-L.K. Fauchère, *Adv. Drug Res.* 15 (1986) 29.

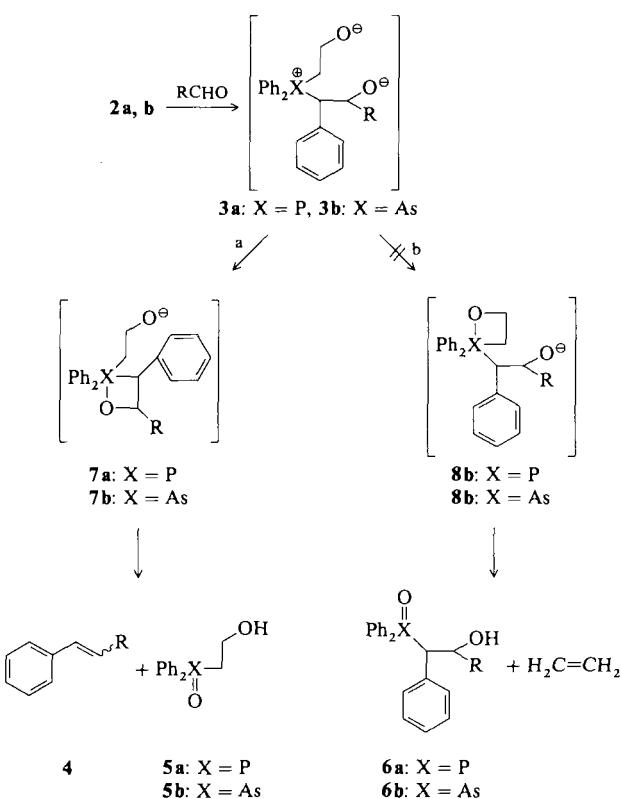
[2] Übersicht: H. Kunz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 294.

- [3] Übersicht: H.-D. Jakubke, P. Kuhl, A. Könnecke, *Angew. Chem.* 97 (1985) 79; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 85.
[4] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1712.
[5] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 49; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 71.
[6] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* 96 (1984) 426; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 436.
[7] M. Sakakibara, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* 43 (1979) 117.
[8] J. M. A. Hoeflacke, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 40 (1961) 488.
[9] Methode A: Zu 25 mmol Aminosäure in 30 mL Wasser tropft man bei konstantem pH 10 (Zugabe von 4N NaOH) 7.5 g (25 mmol) 3 in 30 mL Dioxan, röhrt 1 h, bringt mit 6N HCl auf pH 4 und dampft zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit 250 mL Ethylacetat digeriert, die Lösung über wenig Kieselgel filtriert und nach Einengen durch Flash-Chromatographie an 100 g Kieselgel (0.040–0.063 mesh) in Ethylacetat/Eisessig (200:1) gereinigt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum und Nachdestillieren mit Toluol erhält man die Paloc-Aminosäuren 4 als farblose Kristalle oder Öle.
[10] Methode B: In 100 mL Chloroform/Acetonitril (1:1) werden 25 mmol Aminosäure mit 3.2 g (25 mmol) Trimethylchlorsilan 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen gibt man 8.7 mL Diisopropylethylamin (50 mmol) zu, röhrt 30 min, setzt dann 7.5 g (25 mmol) 3 zu und erhitzt 12 h unter Rückfluß. Nach Einengen im Vakuum wird wie bei [9] aufgearbeitet.
[11] UV: $\lambda_{\text{max}} = 243 \text{ nm}$; IR (KBr): $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 1710 - 1680$ (Urethan), 980 – 960 (C=C); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): $\delta = 8.65 - 8.55$ (s, 1 H, Pyridin-2-H); 8.5 – 8.4 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1 H, Pyridin-6-H); 7.95 – 7.65 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, Pyridin-4-H); 7.40 – 7.25 (dd, 1 H, Pyridin-5-H); 6.70 – 6.55 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H, Allyl- γ -H); 6.5 – 6.3 (dt, $J_{\alpha,\beta} = 5.5 \text{ Hz}$, 1 H, Allyl- β -H).
[12] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1651.
[13] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* 103 (1970) 788.
[14] Y. Kiso, H. Yajima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 942.

tion ist Formaldehyd, das nicht an der Olefinbildung teilnimmt^[11]. In Anbetracht der Tatsache, daß semistabilisierte Ylide in der Wittig-Reaktion unbrauchbare Gemische der (*E*)- und (*Z*)-Isomere ergeben, haben wir unter Berücksichtigung der obengenannten Fakten neue Benzyl-Ylide entwickelt, um stereoselektiv (*E*)-Isomere zugänglich zu machen^[18]. Da sich Phosphor- und Arsen-Ylide in der Wittig-Reaktion verschieden verhalten, synthetisierten wir die zwei neuen Benzyl(β -oxido)-Ylide **2a**, **b**, in denen die Oxido- und die Ylideinheit als zwei getrennte Substituenten am Phosphor- bzw. Arsenatom vorliegen. Die entsprechenden Salze **1a**, **b** waren problemlos aus lithiiertem Diphenylphosphan^[10] bzw. -arsan^[11] durch Kondensation mit Ethylenoxid und anschließende Quaternisierung mit Benzylbromid zugänglich. Die Ylide **2a**, **b** erhielten wir durch Zugabe von zwei Äquivalenten BuLi zu den Salzen **1a**, **b** in THF oder einer Mischung aus THF und HMPA (Hexamethylphosphorsäuretriamid) (85/15) bei –20 °C.



Die Umsetzung dieser Ylide mit Aldehyden (Piperonal und Hexanal) lieferte die Di(β -oxido)-Ylide **3a**, **b**, die auf zwei Wegen über die entsprechenden Oxaphosphetane(-arsetane) **7a**, **b** und **8a**, **b** hätten weiterreagieren können: Es könnten entweder die Olefine **4** und die Oxide **5** (Weg a) oder Ethylen und die Oxide **6** (Weg b) entstehen.



Die hier eingesetzten Ylide reagierten ausschließlich nach Weg a. Im Falle des Phosphor-Ylids **2a** sind zwar die Aus-

Neue Benzyl(β -oxido)phosphor- und -arsen-Ylide: Reaktivität und Stereoselektivität bei der Wittig-Reaktion **

Von *Benaissa Boubia, André Mann, François D. Bellamy*
und *Charles Mioskowski*

Die Wittig-Reaktion ist dank ihrer bequemen Handhabung und ihrer Effizienz eine der gebräuchlichsten Olefinierungsmethoden der Organischen Chemie. Im allgemeinen läßt sich mit dieser Methode je nach Reaktionsbedingungen eine hohe (*E/Z*)-Selektivität erreichen^[1]. Ferner kann das Verhältnis *E/Z* erhöht oder umgekehrt werden, indem der Phenylsubstituent am Phosphoratom durch andere Substituenten ersetzt wird^[2]. Oxidophosphorane liefern mit erhöhter Selektivität das (*E*)-Produkt^[3, 4]. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die β -Oxido-Ylide, die zuerst von *M. Schlosser* et al. dargestellt^[5] und später von *E. J. Corey* et al. weiterentwickelt^[6] wurden und die sich bei Naturstoffsynthesen bewährt haben^[7]. In Abhängigkeit von der Reihenfolge, in der die Aldehydkomponenten zugegeben werden, sind dreifach substituierte Olefine mit kontrollierter Geometrie zugänglich. Normalerweise leitet der zweite Aldehyd die Bildung der Doppelbindung ein, wobei im Verlauf der Reaktion sein Carbonyl-O-Atom als Triphenylphosphoranoxid eliminiert wird. Eine Ausnahme bei dieser Reak-

[*] Dr. C. Mioskowski, Dr. B. Boubia
Université Louis Pasteur, Laboratoire de Chimie Bio-organique associé au CNRS
Faculté de Pharmacie
74 route du Rhin, F-67401 Strasbourg (Frankreich)

Dr. A. Mann
Université Louis Pasteur, Centre de Neurochimie
du CNRS, Strasbourg (Frankreich)
Dr. F. D. Bellamy,
Laboratoires Fournier, Dijon (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde vom CNRS und den Laboratoires Fournier, Dijon, gefördert. Wir danken Prof. Dr. M. Schlosser für den Vorschlag, das in [12] geschilderte Experiment durchzuführen.