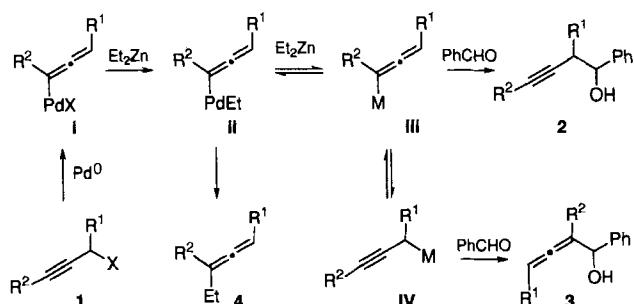


gemisch Benzol/THF, Eintrag 2 und Fußnote [d]). Mit ähnlich großem Erfolg können Propargylderivate eingesetzt werden, die andere Abgangsgruppen als Benzoat tragen (Einträge 3–5).

Die Reaktionszeit, die für den vollständigen Umsatz des Benzaldehyds (DC-Kontrolle) benötigt wurde, reicht von ca. 10 min (Eintrag 5) bis 96 h (Eintrag 10) und könnte durch zwei Faktoren beeinflusst sein: 1. die Zugänglichkeit des acetylenischen C3-Kohlenstoffatoms für Palladium(0), die durch den sterischen Anspruch des Restes R² eingeschränkt wird (Einträge 8–11); 2. die Leichtigkeit der heterolytischen C1-X-Bindungsspaltung, die von der Art der Abgangsgruppe X und des Substituenten R¹ abhängt (Einträge 2–7).

Die von uns hier beschriebene neuartige, palladiumkatalysierte Propargylierung von Carbonylverbindungen kann mit dem in Schema 1 wiedergegebenen Ablauf erklärt werden, wenn



Schema 1. Mechanistische Erklärung der Propargylierung und Allenylierung von Benzaldehyd gemäß Gleichung (a). III, IV: M = PdEt₂⁻, ZnEt₂⁻ etc.

man annimmt, daß sowohl die Umwandlung von II in ein Gemisch aus III und IV^[17] als auch die Reaktionen dieser beiden mit Benzaldehyd^[18] viel schneller verlaufen als die reduktive Eliminierung von II zu 4^[3]. Zur Zeit kann noch nicht entschieden werden, welches Komplexfragment in III und IV für M einzusetzen ist; M = ZnX (X = OBz, Br etc.) ist jedoch unwahrscheinlich, wie man aus der Bildung von 2b, 2c und 2h mit geringer Stereoselektivität schließen kann^[9].

Die selektive Bildung der Alkohole 2 (Einträge 1–5, 7, 11) läßt sich vermutlich darauf zurückführen, daß in dem in Schema 1 gezeigten Gleichgewicht III (mit C_{sp²}-M-Bindung) gegenüber IV (mit C_{sp³}-M-Bindung) bevorzugt ist. Der drastische Wechsel im 2/3-Verhältnis bei den Reaktionen der 3-substituierten Propargylbenzoate (Einträge 8–10) kann vielleicht durch eine sterische Destabilisierung von III im Fall von R² = Ph oder Me und durch eine elektronische Stabilisierung von III im Fall von R² = SiMe₃ verursacht werden.

Ausführliche Untersuchungen sind im Gange, um detailliert den Reaktionsmechanismus und die Anwendungsbreite dieser Technik zur Umpolung von Propargylpalladium-Intermediaten aufzuklären, die vielleicht neue Perspektiven in der organischen Synthese eröffnet.

Experimentelles

2b (Eintrag 2 in Tabelle 1): Zu einer Lösung von [Pd(PPh₃)₄] (0.05 mmol) und **1b**, X = OBz (1.2 mmol), in wasserfreiem THF (5 mL) wurden unter Stickstoff nacheinander Benzaldehyd (1.0 mmol) und Diethylzink (3.6 mmol, 2 M Lösung in THF) mit der Spritze gegeben. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, und danach wurde sie mit Essigester (40 mL) verdünnt. Die Mischung wurde nacheinander mit 2 M HCl (10 mL), wäßriger NaHCO₃-Lösung (2 × 10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie an Kieselgel (Hexan-Essigester-Gradient) gereinigt, wobei 112 mg (70%) **2b** als Diastereomergemisch (55:45) erhalten wurden. Sdp. (0.43 Torr): 80 °C; IR (Film): ν = 3400, 3300, 2110, 1050, 1030 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ(Hauptisomer) = 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.80 (d quint,

J = 2.6, 7.0 Hz, 1H), 4.51 (br. d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25–7.44 (m, 5H); δ(Nebenisomer) = 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.89 (d quint, J = 2.6, 7.0 Hz, 1H), 4.74 (br. d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25–7.44 (m, 5H). C,H-Analyse: ber. für C₁₁H₁₂O C 82.46, H 7.55; gef. C 82.53, H 7.68.

Eingegangen am 19. Dezember 1995 [Z 8667]

Stichworte: Homopropargylalkohole · Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen · Propargylpalladium · Umpolung

- [1] S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, 1991, S. 585–661; R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 1985.
- [2] Umpolung durch Transmetallierung mit Diethylzink: a) Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem. 1995*, **107**, 862–864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995*, **34**, 787–789; b) K. Yasui, Y. Goto, T. Yajima, Y. Taniseki, K. Fugami, A. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1993**, **34**, 7619–7622; c) Umpolung durch Reduktion mit einem Metall: Y. Masuyama, Y. Nimura, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, **32**, 225–228; Y. Masuyama, J. P. Takahara, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc. 1988*, **110**, 4473–4474; d) Umpolung durch elektrochemische Reduktion: P. Zhang, W. Zhang, T. Zhang, Z. Wang, W. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 491–492; S. Torii, H. Tanaka, T. Katoh, K. Morisaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, **25**, 3207–3208; e) Umpolung durch den Einbau von Heteroatomen: J. P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, **114**, 2577–2586; S. Matsubara, K. Wakamatsu, Y. Morizawa, N. Tsuboniwa, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, **58**, 1196–1199.
- [3] E. Keinan, E. Bosch, *J. Org. Chem.* **1986**, **51**, 4006–4016; C. J. Elsevier, P. M. Stehouwer, H. Westmijze, P. Vermeer, *ibid.* **1983**, **48**, 1103–1105; K. Ruitenberg, H. Kleijn, C. J. Elsevier, J. Meijer, P. Vermeer, *Tetrahedron Lett.* **1981**, **22**, 1451–1452; T. Jeffery-Luong, G. Linstrumelle, *ibid.* **1980**, **21**, 5019–5020.
- [4] C.-C. Su, J.-T. Chen, G.-H. Lee, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, **116**, 4999–5000; J. Tsuji, H. Watanabe, I. Minami, I. Shimizu, *ibid.* **1985**, **107**, 2196–2198.
- [5] Alle in Tabelle 1 aufgeführten Produkte wurden durch spektroskopische Methoden (IR, 400-MHz-¹H-NMR, hochauflösendes MS) und Elementaranalysen charakterisiert.
- [6] Ketone scheinen ähnlich gut zu reagieren. So ergab die Reaktion von **1b** (X = OBz) mit Acetophenon unter den in Eintrag 2 von Tabelle 1 genannten Bedingungen (THF, 29 h) 3-Methyl-2-phenyl-4-pentin-2-ol in 58% Ausbeute.
- [7] Die Komplexe III und IV mit M = ZnEt₂, ZnEt₂⁻ könnten über einen ähnlichen Übergangszustand gebildet werden sein, wie er für die Wanderung einer Allylgruppe von π-Allylpalladium zu Zn²⁺ angenommen wird [2a].
- [8] E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, **116**, 3151–3152; J. A. Marshall, J. Perkins, *J. Org. Chem.* **1994**, **59**, 3509–3511; H. Yamamoto in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, 1991, S. 81–98.
- [9] III mit M = ZnCl ergibt anti-**2** mit hoher Selektivität: G. Zweifel, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1984**, **49**, 4565–4567.

Synthese von Thiophosphorylprolinen als Bausteine für phosphanylsubstituierte Peptide mit β-Turns**

Scott R. Gilbertson* und Robert V. Pawlick

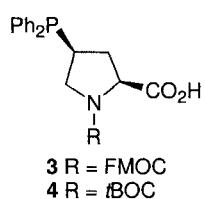
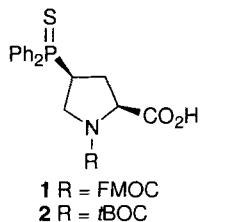
Metallatome werden von natürlichen Proteinen aus zwei Gründen gebunden^[11–31]. Zum einen dienen sie dazu, die Proteinstruktur zu kontrollieren und zu stabilisieren. Bislang wurden einige Aminosäuren^[4–18] mit metallatomkoordinierenden Gruppen in oder an das Ende von Peptidsequenzen eingebaut. Durch die Metallkomplexierung können dann die Sekundärstruktur stabilisiert^[4–10] sowie zwei oder mehrere Peptide miteinander verknüpft werden^[11–14]. Zum anderen sind Metall-

[*] Prof. S. R. Gilbertson, R. V. Pawlick
Department of Chemistry, Washington University
Campus Box 1134
1, Brookings Drive, St. Louis, MO 63130 (USA)
Telefax: Int. + 314/935-4481
E-mail: srg@wuchem.wustl.edu

[**] Diese Arbeit wurde von Mallinckrodt Chemicals Inc. gefördert. Die High-Resolution NMR Facility und das Mass Spectrometry Resource Center der Washington University werden von den National Institutes of Health unterstützt (NIH 1S10R02004 bzw. NIH RR00954).

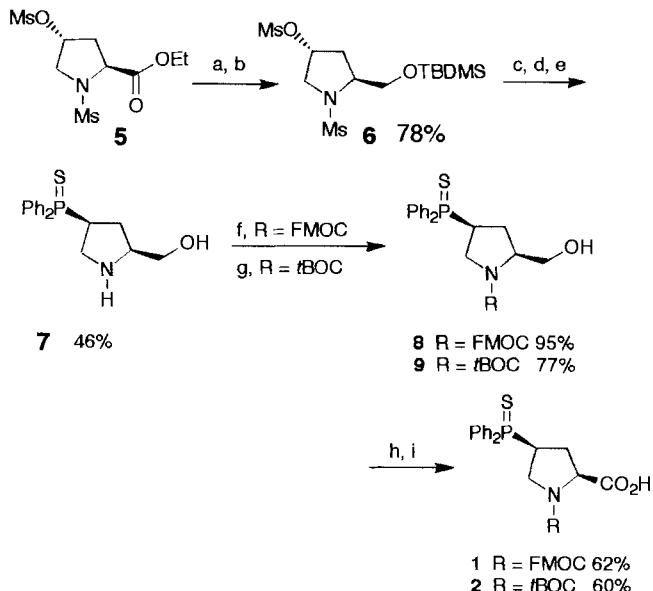
atome in Peptiden wegen ihrer Reaktivität interessant^[19], da sie Reaktionen wie Oxidation, Elektronentransfer, Proteinhydrolyse und Sauerstoffbindung vermitteln können. Nichtnatürliche Aminosäuren wurden erfolgreich zur Metallkoordination und somit zur Stabilisierung der Sekundärstruktur entsprechender Peptide verwendet. Im Vergleich hierzu sind künstliche Peptide, die katalytisch aktive Metallzentren enthalten, nur wenig erforscht^[20]. Daher wandten wir uns der Entwicklung von Aminosäuren mit Phosphanylgruppen zu. Da diese Gruppen Übergangsmetalle koordinieren können, sollten viele Reaktionen aus der metallorganischen Chemie mit derartig modifizierten Peptiden möglich sein^[21–23]. Das durch Metallkoordination stabilisierte Peptid kann dann dazu genutzt werden, Reaktionen, die normalerweise nicht in biologischen Systemen auftreten, wie Hydrierungen^[24a], Hydroformylierungen^[25] und Cycloisomerisierungen^[26, 27], zu kontrollieren. Die Struktur solcher Peptide sollte durch Aminosäuren mit unterschiedlichen Phosphanylgruppen und die Reaktivität durch das eingegebene Metallatom (z.B. Rhodium, Ruthenium, Palladium oder Platin) regulierbar sein.

Hier berichten wir über die Synthese der Thiophosphorylproline **1** und **2**, die bei Standard-Peptidsynthesen eingesetzt werden können. Beschrieben wird ferner der Einbau dieser und einer weiteren phosphanylsubstituierten Aminosäure in ein Peptid mit β-Turn-Struktur, die Reduktion der Thiophosphorylgruppe unter Bildung der freien Phosphane (mit den Bausteinen **3** und **4**) sowie die Bindung eines Rhodiumatoms durch diesen strukturell außergewöhnlichen Liganden^[4, 5, 28]. Die Sekundärstrukturen sowohl des freien als auch des metallierten Peptids wurden 2D-NMR-spektroskopisch charakterisiert.



Zunächst wurde versucht, das gewünschte Prolinderivat zu synthetisieren, indem man die Amino- und die Carboxygruppe von 4-Hydroxyprolin schützt und die Hydroxygruppe in eine gute Abgangsgruppe überführt, die durch ein Phosphan nucleophil substituiert werden könnte^[29–31]. Unsere Versuche mit einem N-geschützten Hydroxyprolinester scheiterten, da offenbar unter den Reaktionsbedingungen die Estergruppe durch das Diphenylphosphanid-Ion nucleophil angegriffen wurde. Daher setzten wir als Ausgangsverbindung geschütztes Hydroxyprolinol ein, das nach der nucleophilen Substitution zur Säure oxidiert werden kann. Diese Variante war trotz der möglichen Komplikation der Oxidation des Phosphansulfids zum Phosphanoxid erfolgreich.

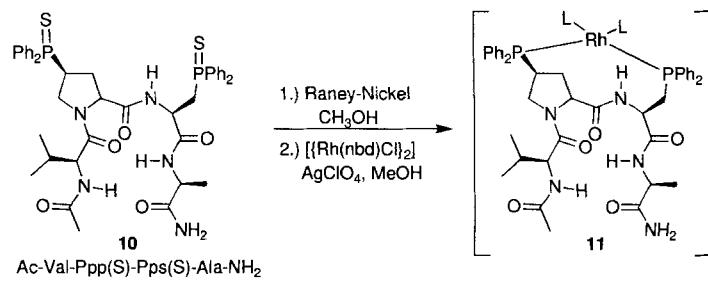
Die Aminosäuren **1** und **2** wurden aus leicht erhältlichem 4-Hydroxyprolin synthetisiert (Schema 1): So wurde zuerst 4-Hydroxyprolinethylester mit zwei Äquivalenten Methansulfonsäurechlorid in Triethylamin zum Bis(mesyl)ethylester **5** umgesetzt. Dieser wurde zum Alkohol reduziert und die Hydroxygruppe durch Silylierung mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluorsulfonat (TBDMSOTf) unter Bildung von **6** geschützt. Mit Natriumdiphenylphosphanid wurde die Mesyloxygruppe an C-4 unter Inversion dieses stereogenen Zentrums ersetzt^[31]. Bei der Reduktion mit Natrium-dihydrobis(2-methoxyethoxy)-aluminat (RedAl) in Dimethoxyethan (DME) wurden sowohl die N-Mesyl- als auch die Silylgruppe entfernt. Mit Natrium-



Schema 1. a) NaBH_4 , LiCl , THF/EtOH , 78 %; b) TBDMSOTf , Lutidin, CH_2Cl_2 , 90 %; c) Ph_2PNa , THF ; d) RedAl, DME , Rückfluß; e) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, MeOH , H_2O ; f) FmocOSu , NaHCO_3 , Aceton/ H_2O ; g) $(\text{BOC})_2\text{O}$, NaHCO_3 , Dioxan/ H_2O ; h) Swern-Oxidation; i) PDC, DMF .

thiosulfat in Wasser/Methanol wurde schließlich das luftstabile Phosphansulfid **7** gebildet^[32, 33], das mit *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimid (FmocOSu) zum Aminoalkohol **8** und mit Di-*tert*-butyldicarbonat zum *tert*-Butoxycarbonyl-(BOC)-geschützten Aminoalkohol **9**^[34] umgesetzt wurde. Die weiteren Reaktionen konnten ohne Schwierigkeiten sowohl mit **8** als auch mit **9** durchgeführt werden. Swern-Oxidation^[35, 36] und anschließende Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC)^[37, 38] lieferten die gewünschten N-geschützten Thiophosphorylaminosäuren **1** bzw. **2** in guten Ausbeuten.

Der Einbau phosphanylsubstituierter Aminosäuren in Peptide mit stabiler Sekundärstruktur ist entscheidend, will man die Reaktivität von katalytisch aktiven Übergangsmetallen durch die Sekundärstruktur des Peptidliganden kontrollieren. Phosphanhaltige Proline sollten geeignet sein, ein Rhodium- oder Rutheniumatom in einen β-Turn einzubauen. Imperiali et al. zeigten^[39], daß das Tetrapeptid Ac-Val-Pro-D-Ser-His-NH₂ in DMSO oder in wäßriger Lösung zu einem beträchtlichen Anteil in einer β-Turn-Konformation vom Typ II vorliegt. Weiterhin wurde gezeigt, daß durch Prolin in der Position *i*+1 solche β-Turns bevorzugt gebildet werden^[40]. Daher wählten wir das Tetramer Val-Ppp(S)-Pps(S)-Ala **10**^[41] als Zielverbindung, in dem sich in der Position *i*+2 eine zweite phosphansubstituierte Aminosäure, Diphenylphosphorylalanin (Pps), befindet (Schema 2)^[32]. Modellstudien ergaben, daß beide Thiophosphoryl-



Schema 2. Synthese des Peptid-Phosphanliganden aus **10** sowie Bildung des Phosphan-Rhodiumkomplexes **11**. Ppp(S) = 4-(Diphenylthiophosphoryl)prolin, Pps(S) = Diphenylthiophosphorylalanin, Ppp = 4-(Diphenylphosphanyl)prolin, Pps = Diphenylphosphanylalanin.

reste auf der gleichen Seite liegen und dadurch eine geeignete Position zur Bindung von Übergangsmetallen einnehmen, wenn das Peptid **10** eine β -Turn-Konformation annimmt (siehe Abb. 1).

Die NOESY-Spektren von **10** in CDCl_3 und in DMF deuten darauf hin, daß in der Tat eine β -Turn-Konformation vom Typ II bevorzugt ist. Insbesondere ist dies anhand der NOE-Differenzen $d_{\text{NN}}(i+1, i+2)$ (A), $d_{\text{NN}}(i+2, i+3)$ (B), $d_{\text{NA}}(i+2, i+2)$ (C) und $d_{\text{NA}}(i+1, i+3)$ (D) ersichtlich. Einen weiteren Hinweis auf die β -Turn-Konformation geben die Wechselwirkung zwischen den β - sowie den γ -Protonen der Valin(*i*)- und den β -Protonen der Alanin(*i*+3)-Seitenkette (E, F). Das Vorliegen einer β -Turn-Struktur wird darüber hinaus durch eine Kopplung mit $^3J = 5.5$ Hz zwischen dem (*i*+1)-NH- und dem (*i*+2)- α -Proton gestützt^[42]. Etwas überrascht waren wir davon, daß das Peptid die β -Turn-Struktur als Hauptkonformation aufweist, befinden sich doch die großen Diphenylthiophosphorylgruppen auf derselben Seite (Abb. 1). Interessant ist auch, daß ein β -Turn vom Typ II vorliegt; die Zahl der Peptide mit solchen β -Turns vom Typ II mit L-Aminosäuren in den Positionen *i*+1 und *i*+2 ist nicht sehr groß^[43].

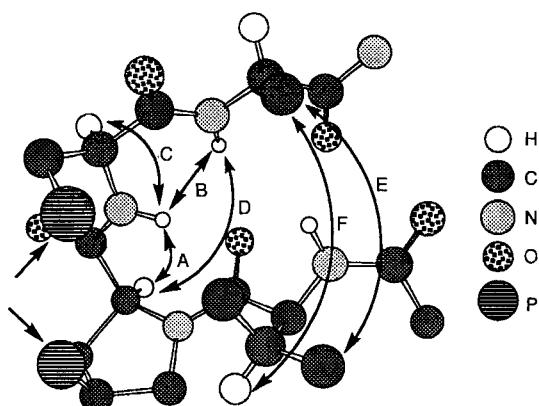


Abb. 1. NOE-Effekte (Doppelpfeile) bei **10** und **11**: A) d_{NN} (Ppp, Pps); B) d_{NN} (Pps, Ala); C) d_{NA} (Pps, Pps); D) d_{NA} (Ppp, Ala); E) $d_{\text{v}\beta}$ (Val, Ala); F) $d_{\text{p}\beta}$ (Val, Ala). Die Phenylgruppen der Thiophosphorylgruppen und die Protonen der Valin- und der Alanin-Seitenketten sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. Man beachte, daß sich die beiden Thiophosphorylgruppen auf der gleichen Seite des β -Turns befinden (Pfeile).

Mit Raney-Nickel werden die Thiophosphorylgruppen des Peptids **10** unter Bildung des freien Phosphans reduziert. Der entstandene zweizähnige Ligand reagiert mit $[\text{Rh}(\text{nbd})]^+$ (nbd = Norbornadien), das aus $[\{\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}\}]_2$ mit AgClO_4 hergestellt wurde zum Rhodium-Peptid-Komplex **11**. Die Komplexbildung des Metallatoms durch den Phosphanliganden kann ^{31}P -NMR-spektroskopisch leicht verfolgt werden. Die Chelatbildung war auch deutlich anhand der Kopplung zwischen Rh (Spin = 1/2) und den P-Atomen festzustellen. Die NOESY-NMR-Experimente mit **11** wiesen auf eine β -Turn-Struktur vom Typ II hin. Wie bei **10** treten auch bei **11** die in Abbildung 1 mit A–F gekennzeichneten NOE-Effekte auf.

Durch die hier vorgestellte Methode zum Einbau von Phosphanylgruppen in diverse, durch Peptidsynthese zugängliche Peptide sollte die Synthese einer großen Vielfalt von Peptid-Phosphanliganden mit außergewöhnlichen Sekundärstrukturen möglich sein. Diese Liganden können dann hinsichtlich ihrer Strukturen, Reaktivitäten und biologischen Aktivitäten untersucht werden. Gegenwärtig beschäftigen wir uns mit dem Aufbau von Liganden-Verbindungsbibliotheken mit modernen, kommerziell erhältlichen Apparaturen. Phosphanylgruppen

enthaltende Peptide könnten dazu genutzt werden, in Membranen oder auf Oberflächen katalytisch aktive Metalle zu immobilisieren und so zu neuen Katalysatorsystemen zu gelangen. Darüber hinaus möchten wir mit der beschriebenen Methode neuartige, wohldefinierte polymergebundene Katalysatoren entwickeln.

Experimentelles

Ausgewählte spektroskopische Daten von **1**, **2**, **10** und **11**.

1: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ –7.79 (m, 4H), 7.7–7.63 (m, 2H), 7.59–7.42 (m, 8H), 7.38–7.16 (m, 4H), 4.45–4.36 (m, 2H), 4.34–4.04 (m, 2H), 3.83–3.61 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.29 (m, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) (Hauptisomer): $\delta = 176.5$, 154.8, 143.7, 143.3, 141.2, 132.0, 131.6 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 7.1$ Hz), 131.3, 131.0 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 9.9$ Hz), 128.9 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 11.4$ Hz), 127.6, 124.8 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 10.3$ Hz), 119.8, 67.9, 59.2 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 10.5$ Hz), 47.8 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 31$ Hz), 46.9, 38.5 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 60.4$ Hz), 30.4; ^{31}P -NMR (120 MHz, CDCl_3): $\delta = 44.19$ (Hauptisomer), 44.08 (Nebenisomer); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060$ (br.), 2955 (w), 2881 (w), 1751 (m), 1724 (m), 1706 (s), 1479 (m), 1451 (m), 1436 (s), 1426 (m), 1320 (m), 1170 (m), 1102 cm^{-1} (m); LR-FAB-MS: m/z (%): 554 (MH^+ , 70), 336 (15), 307 (25), 219 (25), 179 (87); HR-FAB-MS: m/z ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{P}_2$: 554.1555, gef. 554.1552.

2: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.91$ –7.84 (m, 6H), 7.54–7.44 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 3.75–3.65 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.1$, 157.1, 154.7, 153.3, 131.9 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 4.7$ Hz), 131.1 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 17.6$ Hz), 131.1 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 17.6$ Hz), 131.0 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 13.8$ Hz), 131.0 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 15.1$ Hz), 128.8 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 12.3$ Hz), 81.0, 60.4 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 9.9$ Hz), 47.3 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 7.5$ Hz), 37.7 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 60.3$ Hz), 31.5, 28.1, 27.9, 14.1; ^{31}P -NMR (120 MHz, CDCl_3): $\delta = 44.13$ (Hauptisomer), 43.94, 45.35 (Nebenisomer); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3055$ (br.), 3004 (w), 2981 (w), 2932 (w), 1700 (s), 1696 (s), 1419 (s), 1399 (s), 1159 cm^{-1} (s); LR-FAB-MS: m/z (%): 432 (MH^+ , 22), 376 (88), 332 (31), 219 (64), 154 (100); HR-FAB-MS: m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{P}_2$: 432.1398, gef. 432.1401.

10: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.3$ (d, $J(\text{H}, \text{H}) = 5.5$ Hz, 1H), 7.91–7.80 (m, 8H), 7.58–7.36 (m, 13H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.21–4.18 (m, 2H), 4.1 (dd, $J(\text{H}, \text{H}) = 10.3$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J(\text{H}, \text{H}) = 7.3$, 9.7 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.26–3.19 (m, 2H), 2.3 (dd, $J(\text{H}, \text{P}) = 12.1$, $J(\text{H}, \text{H}) = 10.5$, 9.5, 9.5 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.96 (br. s, 4H), 1.30 (d, $J(\text{Me}, \text{H}, \text{H}) = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J(\text{Me}, \text{H}, \text{H}) = 6.1$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J(\text{Me}, \text{H}, \text{H}) = 6.7$ Hz, 3H), zur Zuordnung der Signale siehe Tabelle 1; ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.4$, 172.2, 171.2, 170.9, 170.5, 170.3, 132.6, 132.0, 132.7, 131.2, 131.1, 130.9, 130.8, 131.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 62.1, 62.01, 56.7, 51.0, 49.2, 48.7, 39.2 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 59.9$ Hz), 31.6 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 55.9$ Hz), 29.9, 29.5, 22.6, 19.2, 18.2, 16.8; ^{31}P -NMR (120 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.1$, 38.66; LR-FAB-MS: m/z (%): 868 ($\text{M} + \text{K}^+$, 25), 852 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 830 (58); HR-FAB-MS: m/z ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}_2\text{S}_2$: 830.2728, gef. 830.2709.

11: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): Signallagen und Zuordnung siehe Tabelle 2; ^{31}P -NMR (120 MHz, CD_3OD): $\delta = 31.28$ (d, $J(\text{R}, \text{H}, \text{P}) = 168.8$ Hz, 1P), 22.37 (d, $J(\text{R}, \text{H}, \text{P}) = 168.8$ Hz, 1P); LR-FAB-MS: m/z (%): 992 (47), 960 (M^+ , 50), 874 (100), 776 (35); HR-FAB-MS: m/z ber. für $\text{C}_{49}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}_2\text{Rh}$: 960.2890, gef. 960.2888.

Tabelle 1. Zuordnung der Protonensignale von **10** (2D-NMR).

Rest	α	β_1	β_2	γ_1	γ_2	δ_1	δ_2	Amid
Val	4.17	1.95	–	0.89	0.86	–	–	6.88
Ppp(S)	4.26	2.29	2.05	3.35	–	4.1	3.69	–
Pps(S)	4.42	3.22	3.22	–	–	–	–	8.29
Ala	4.2	1.29	–	–	–	–	–	7.55

Tabelle 2. Zuordnung der Protonensignale von **11**.

Rest	α	β_1	β_2	γ_1	γ_2	δ_1	δ_2	Amid
Val	4.37	1.98	–	0.92	0.92	–	–	8.41
Ppp	4.28	2.28	2.18	3.46	–	4.46	4.05	–
Pps	4.49	3.05	2.80	–	–	–	–	7.94
Ala	4.20	1.26	–	–	–	–	–	7.66

Eingegangen am 20. November 1995 [Z8569]

Stichworte: Komplexe mit Phosphorliganden · Peptide · Phosphane · Rhodiumverbindungen

- [1] L. D. Pettit, J. E. Gregor, H. Kozlowski, *Perspectives on Bioinorganic Chemistry*, Vol. 1, JAI Press, Greenwich, CT (USA), 1991, S. 1–41.
- [2] A. V. Xavier, *Frontiers in Bioinorganic Chemistry*, VCH, New York, 1986.
- [3] C. B. Anfinsen, J. T. Edsall, F. M. Richards, D. S. Eisenberg, *Advances in Protein Chemistry*, Academic Press, New York, 1991.
- [4] B. Imperiali, S. L. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8527.
- [5] B. Imperiali, S. L. Fisher, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 757.
- [6] J. P. Schneider, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2533.
- [7] F. Ruan, Y. Chen, P. B. Hopkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9403.
- [8] M. R. Ghadiri, C. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1630.
- [9] M. R. Ghadiri, A. K. Fernholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9633.
- [10] F. Ruan, Y. Chen, K. Itoh, T. Sasaki, P. B. Hopkins, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4347.
- [11] M. R. Ghadiri, M. A. Case, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1663; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1594.
- [12] M. Lieberman, T. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1470.
- [13] M. R. Ghadiri, C. Soares, C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 825.
- [14] K. S. Akerfeldt, R. M. Kim, D. Camac, J. T. Groves, J. D. Lear, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9656.
- [15] T. Handel, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6710.
- [16] B. A. Krizek, B. T. Amann, V. J. Kilfoil, D. L. Merkle, J. M. Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4518.
- [17] F. H. Arnold, B. L. Haymore, *Science* **1991**, *252*, 1796.
- [18] S. F. Michael, V. J. Kilfoil, M. H. Schmidt, B. T. Amann, J. M. Berg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 4796.
- [19] W. Ando, Y. E. Moro-oka, *The Role of Oxygen in Chemistry and Biochemistry*, Elsevier, Amsterdam 1988.
- [20] D. L. Merkle, M. H. Schmidt, J. M. Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5450.
- [21] G. L. Baker, S. J. Fritschel, J. R. Stille, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2954.
- [22] G. Parrinello, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7122.
- [23] S. E. Tunney, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 748.
- [24] a) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in Lit. [24b], S. 1–39; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, 1993.
- [25] G. Consiglio in Lit. [24b], S. 273–302.
- [26] L. McKinstry, T. Livinghouse, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6145.
- [27] B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255.
- [28] G. E. Schulz, R. H. Schirmer, *Principles of Protein Structure*, Springer, New York, 1988.
- [29] *Organic Phosphorus Compounds*, Vol. 1 (Hrsg.: G. M. Kosolapoff, L. Maier), Wiley, New York, 1972.
- [30] F. R. Hartley, *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, Vol. 1, Wiley, Chichester, 1990.
- [31] J. K. Stille, H. Su, P. Brechot, G. Parrinello, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1991**, *10*, 1183.
- [32] S. R. Gilbertson, G. Chen, M. McLoughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4481.
- [33] P. Bartlett, R. E. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2513.
- [34] M. Bodansky, A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer, Berlin, 1984.
- [35] J. G. Moffatt in *Oxidation*, Vol. 2 (Hrsg.: R. L. Augustine, D. J. Trecker), Marcel Dekker, New York, **1971**, S. 1–64.
- [36] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416.
- [37] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399.
- [38] W. M. Coates, J. R. Corrigan, *Chem. Ind. (London)* **1969**, 1594.
- [39] B. Imperiali, S. L. Fisher, R. A. Moats, T. J. Prins, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3182.
- [40] C. M. Wilmont, J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.* **1988**, *203*, 221.
- [41] Dieses Peptid wurde durch Standardmethoden (Kupplung der Komponenten mit 1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimid (EDC) und Abspaltung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure (TFA)) erhalten.
- [42] A. Aubry, M. T. Cung, M. Marraud, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7640.
- [43] Die Zahl der Typ-II- β -Turn-Peptide mit anderen Aminosäuren als Glycin oder mit einer D-Aminosäure in der Position $i+2$ ist nicht sehr groß, aber solche β -Turn-Strukturen sind keineswegs unmöglich. Es gibt viele gut charakterisierte Typ-II- β -Turns mit L-Aminosäuren in der Postion $i+2$. Der Unterschied zwischen den Energien von Typ-I- und Typ-II- β -Turns ist klein, weshalb die bevorzugte Konformation von zahlreichen Faktoren beeinflußt wird.

Der Einfluß von Substituenten auf die durch Wasserstoffbrückenbindungen induzierte Bildung von Flüssigkristallen**

Henry Bernhardt, Wolfgang Weissflog und Horst Kresse*

Bereits Ende der dreißiger Jahre wies Pauling darauf hin, daß „die physiologische Bedeutung der Wasserstoffbrückenbindung größer ist, als die jeder anderen Struktureigenschaft“^[1]. Wasserstoffbrückenbindungen sind gerichtet und bieten eine der effektivsten Möglichkeiten, Eigenschaften organischer Materialien durch Selbstorganisation der Bausteine gezielt zu beeinflussen^[2]. Wasserstoffbrückenbindungen können auch bei der Bildung flüssigkristalliner Phasen eine wichtige Rolle spielen. Lyotrope Flüssigkristalle werden im wesentlichen durch die Wechselwirkung von amphiphilen Molekülen mit protischen Lösungsmitteln wie Wasser über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Thermotrope Flüssigkristalle entstehen durch Selbstorganisation formanisotroper, häufig stäbchenförmiger Moleküle. Diese können auch durch wasserstoffbrückengebundene Assoziate gleicher oder verschiedener Komponenten ersetzt werden, wie das z.B. bei 4-n-Alkoxybenzoësäuren der Fall ist. Die Charakterisierung gemischter, aus 4-substituierten Benzoesäuren gebildeter Assoziate durch dielektrische Untersuchungen erfolgte erstmals durch Kresse et al.^[3, 4]. Inzwischen haben sich Flüssigkristalle, bei deren Bildung intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen eine entscheidende Rolle spielen, zu einem interessanten Arbeitsgebiet entwickelt^[5]. Als besonders attraktiv haben sich aus Benzoesäure- und Pyridinderivaten gebildete Assoziate erwiesen, die zuerst von Kato, Frechet et al. beschrieben wurden^[6, 7].

Auch Moleküle, deren Gestalt erheblich von der Form eines Stäbchens abweicht, können thermotrope Mesophasen bilden. Es sind beispielsweise lateral alkyl- oder arylsubstituierte sowie terminal stark verzweigte Mesogene bekannt^[8]. Unsere bisherigen Versuche zur „Modellierung“ derartig geformter Mesogene durch Assoziate, die über Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft sind, führten jedoch nur in wenigen Fällen zu kristallflüssigen Aggregaten^[9]. Wir berichten hier über den Einfluß verschieden starker Wasserstoffbrücken auf die Induktion flüssigkristalliner Eigenschaften an dem einfachen Modellsystem Pyridin/Benzoesäure.

Für die Bildung eines singulären Assoziates zwischen einer Carbonsäure und einem Pyridinderivat sind in erster Linie die Acidität der Säure (H-Donor) und die Basizität des Pyridins (H-Acceptor) von Bedeutung. Bei Verwendung eines definierten Pyridinderivates hängt die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung nur noch von der Acidität der Säure ab. Wir untersuchten deshalb das Assoziationsverhalten von 4-(4-n-Hexyloxyphenyl)pyridin^[10] gegenüber substituierten Benzoesäuren.

Verschiedene Substituenten in unterschiedlichen Positionen der Benzoesäure beeinflussen aufgrund ihrer induktiven und mesomeren Effekte nicht nur die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung, sondern auch die thermische Stabilität flüssigkristalliner Phasen. Will man in dem von uns untersuchten System Pyridin-Benzoesäure die Stärke der Wasserstoffbrückenbindun-

[*] Prof. Dr. H. Kresse, Dipl.-Chem. H. Bernhardt
Fachbereich Chemie, Institut für Physikalische Chemie der Universität
Mühlpforte 1, D-06108 Halle
Telefax: Int. + 345/552-7156

Priv.-Doz. Dr. W. Weissflog
Max-Planck-Arbeitsgruppe „Flüssigkristalline Systeme“
Mühlpforte 1, D-06108 Halle

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.