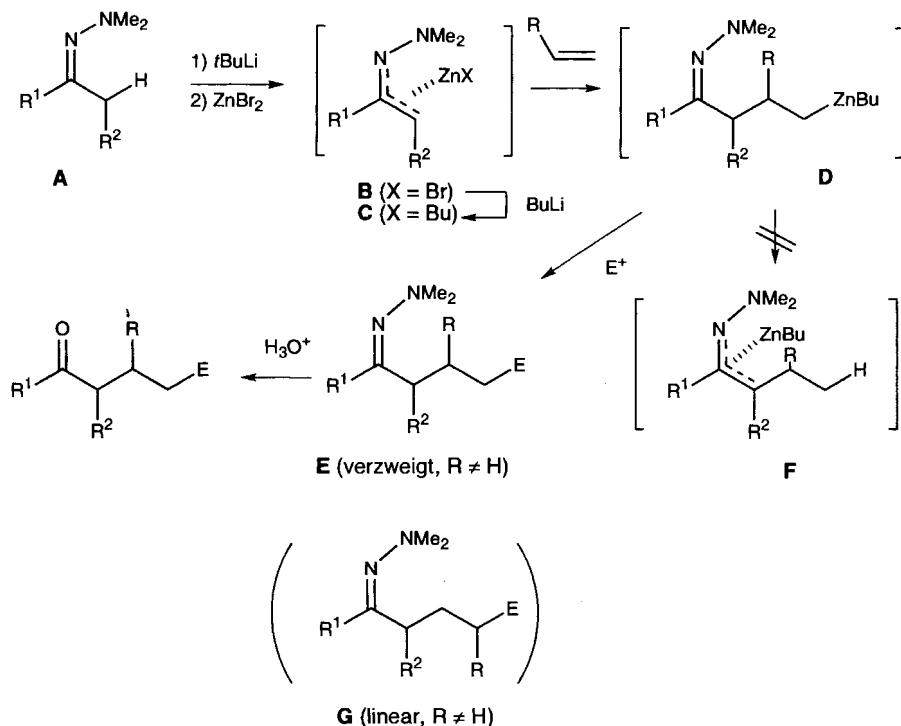


Addition von Azaenolaten an einfache, nichtaktivierte Olefine**

Katsumi Kubota und Eiichi Nakamura*

Während Enolat-Anionen und ihre Azaenolat-Analoga glatt an Carbonylverbindungen addieren,^[1] gehen sie normalerweise mit einfachen, nichtaktivierten Olefinen keine Reaktion ein.^[2] Bisher sind wenige Anstrengungen unternommen worden, eine solche „olefinanaloge“ Reaktion zur Aldolreaktion zu entwickeln.^[3, 4] Wir haben jetzt festgestellt, daß die Addition eines



Schema 1. Addition eines Zink-Hydrazons an ein einfaches Olefin. E = H, H₂C=CHCH₂, H₂C=CHCH(Ph).

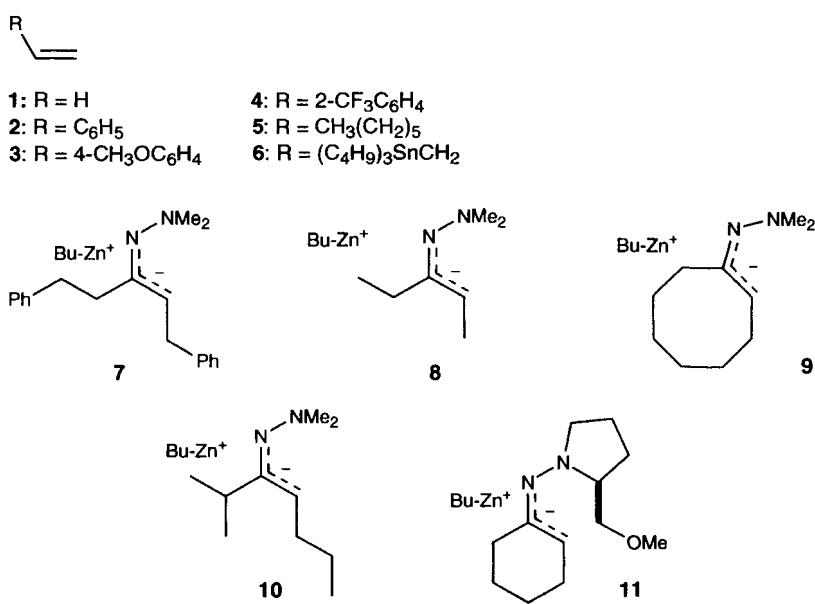
Zink-Hydrazons **C** an ein einfaches Olefin bei Raumtemperatur die Organozinkverbindung **D** liefert, die mit einem zugesetzten Elektrophil zu **E** in guter Ausbeute weiterreagiert (Schema 1). Die Gesamtreaktion ist eine Drei-Komponenten-Synthese von Carbonylderivaten. Der Schlüssel zum Erfolg dieser Reaktion ist die Verwendung der BuZn^{II}-Spezies **C** statt der BrZn^{II}-Spezies **B**, mit der die Reaktion nur äußerst langsam abließ.

N,N-Dimethylhydrazone **A** sind allgemein zugängliche Keton-Syntheseäquivalente, die einfach aus Ketonen synthetisiert und wieder in (derivatisierte) Ketone umgewandelt werden

können.^[5] Die Addition des Zink-Hydrazons an ein isoliertes Olefin wurde für das *N,N*-Dimethylhydrazone von 1,5-Diphenylpentan-3-on wie folgt durchgeführt (Einzelheiten in *Experimentelles*). Das Hydrazon wurde in Diethylether nacheinander mit jeweils einem Äquivalent *t*BuLi, ZnBr₂ (zur Bildung von **B**) und BuLi (zur Bildung von **C**) umgesetzt.^[6] Die Lösung von **C** wurde anschließend unter Ethylenatmosphäre (5–10 atm) vier Tage bei 20–35 °C gerührt. Nach dem Ablassen des Drucks entstand nach der Zugabe von H₂O oder D₂O das ethylierte Produkt **E** in 88% Ausbeute (**E** = H bzw. D; R = H; 100% Deuteriumeinbau am endständigen Kohlenstoffatom; Tabelle 1, Nr. 1). Dies deutet darauf hin, daß das γ -Zink-Hydrazon **D** (ein γ -Enolat oder „Bishomo-enolat“)^[7a] nicht zu einem stabileren Isomer, z. B. **F**, isomerisiert. Wir beobachteten weder Produkte der Addition von **D** an die C=N-Bindung von **D** oder **E**, noch solche einer weiteren Reaktion von **D** mit Ethylen. In keiner der von uns untersuchten Reaktionen gab es Anzeichen für eine Butylrestübertragung von **C**.^[8] Die Verwendung der Butylverbindung **C** ist entscheidend, die Ausbeute an **E** (**E** = H) war mit **B** unter den gleichen Reaktionsbedingungen viel niedriger (22%).^[9]

Cyclische (Nr. 2 und 6) und acyclische Ketonhydrazone (Nr. 1, 3–5, 7–13) reagierten gleich gut. Die Deprotonierung eines unsymmetrischen Ketonhydrazons (Nr. 5) fand an der weniger gehinderten Seite statt, und die anschließende Reaktion mit Ethylen erfolgte unter Erhaltung dieser Regiochemie.

Durch Absangen von **D** mit Kohlenstoffelektrophilen gelang eine Eintopf-Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion (Tabelle 1, Nr. 3–5). Die Allylierung von **D** wurde in Gegenwart eines Kupfer(I)-Salzes in einer S_N2'-Reaktion erreicht.^[10] **D** (R¹ = PhCH₂CH₂, R² = PhCH₂, R = H) reagierte mit CuCN und anschließend mit Allylbromid im Über-

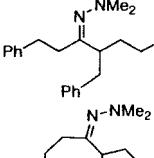
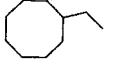
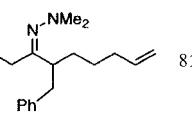
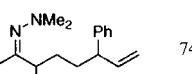
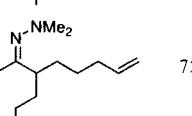
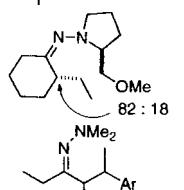
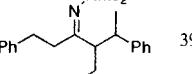
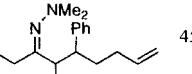
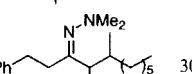
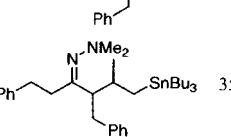


* Prof. E. Nakamura, Dr. K. Kubota

Department of Chemistry, The University of Tokyo
Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)
Telefax: Int. + 3/5800-6889
E-mail: nakamura@chem.s.u-tokyo.ac.jp

** Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert. K. K. dankt der japanischen Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaft (JSPS) für ein Doktorandenstipendium.

Tabelle 1. Hydrazonsynthese durch Drei-Komponenten-Kupplung unter „olefin-analoger“ Aldolreaktion [a].

Nr.	Olefin	Zink-Hydralon[b]	Elektrophil[c]	Produkt	Ausb. [%]
1	1	7	H ₂ O(D ₂ O)		90
2	1	9	H ₂ O		83
3	1	7	H ₂ C=CHCH ₂ Br, CuCN		81
4	1	8	PhCH=CHCH ₂ Br, CuCN		74[e]
5	1	10	H ₂ C=CHCH ₂ Br, CuCN		71
6	1	11	H ₂ O		42
7	2	8	H ₂ O	Ar = C ₆ H ₅	46[e, f]
8	3	8	H ₂ O	Ar = p-CH ₃ OC ₆ H ₄	33[e, g]
9	4	8	H ₂ O	Ar = o-CF ₃ OC ₆ H ₄	69[e, h]
10	2	7	H ₂ O		39[e, i]
11	2	8	H ₂ C=CHCH ₂ Br, CuCN		45[e]
12	5	7	H ₂ O		30[e, j]
13	6	7	H ₂ O		35[e, j]

[a] Alle Reaktionen wurden in Diethylether bei 25–35 °C in 4 (Ethylen 1) oder 7–11 d (Alkene 2–6) durchgeführt. Das Produkt war stereoisomerenrein (die Konfiguration wurde nicht bestimmt). [b] Für Einzelheiten zur Metallierung der Hydrazonvorstufen siehe *Experimentelles*. [c] Bei Nr. 1, 2, 6–10, 12 und 13 wurde H₂O (D₂O) im Überschuß verwendet. Bei Nr. 3–5 und 11 wurden 1 Äquiv. CuCN und 3 Äquiv. Allylbromid oder Cinnamylchlorid verwendet. [d] Isoliertes Produkt. [e] 1:1-Diastereomerengemisch. Das Verhältnis wurde ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt. [f] Verzweigt:lineär (E:G, Schema 1) = 95:5. [g] E:G = 96:4. [h] E:G = 88:12. [i] E:G = 94:6. [j] Das lineare Isomer wurde nicht nachgewiesen.

schuß bei 25 °C zur allylierten Verbindung (81 % Ausbeute (isoliertes Produkt), Nr. 3). Die Reaktion mit Cinnamylbromid führte ausschließlich zu einem S_N2'-substituierten Produkt in 74 % Ausbeute (Nr. 4).

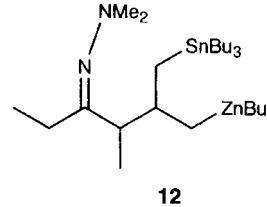
Die Umsetzung der alkalierten N,N-Dimethylhydrazone zu den entsprechenden (derivatisierten) Ketonen gelang in hoher Ausbeute z. B. CuCl₂-katalysiert (siehe *Experimentelles*).^[5d]

Das Hydrazon, das aus Cyclohexanon und dem optisch aktiven Hydrazin (S)-(-)-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP) hergestellt worden war (SAMP-Hydrazon),^[11] reagierte ebenfalls mit Ethylen im Überschuß zum alkalierten Produkt in 42 % Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 82:18 (Nr. 6).^[12] Die Ergebnisse deuten auf eine neue Möglichkeit zur asymmetrischen Synthese von Carbonylverbindungen hin.

Die Reaktion mit substituierten Oleinen vermittelte uns Einblicke in die Art der vorliegenden Reaktion (Schema 1; Tabelle 1, Nr. 7–10). Das Zink-Hydraron reagierte mit einem substituierten Styrol (6 Äquiv.) bei 20–25 °C hauptsächlich zu einem „verzweigten“ Addukt E (R = Ar) statt zum „linearen“ G. So gaben p-Methoxystyrol, Styrol und o-Trifluormethylstyrol die alkalierten Produkte in mäßigen Ausbeuten (33–69 %) mit einem Verhältnis von verzweigtem zu linearem Produkt (E:G) von 96:4, 95:5 bzw. 82:18. Die Regioselektivität ist also entgegengesetzt zu der, die für eine konjugierte Addition von freien Anionen erwartet wird, bei der der Arylrest als anionenstabilisierende Gruppe fungiert. Allerdings steigt die Reaktionsgeschwindigkeit dieser Styrole in der angegebenen Reihenfolge geringfügig an, was darauf hindeutet, daß die Reaktion einen nucleophilen Charakter hat. Das entsprechende Lithium-Hydrazon ist gegenüber Styrol vollkommen inert.^[13] Das Styroladukt konnte zur weiteren Kohlenstoffkettenverlängerung verwendet werden (Nr. 11).

Aliphatische Olefine wie 1-Octen (Nr. 12) wurden ebenfalls, wenn auch langsam, umgesetzt. Bemerkenswerterweise reagierte auch Allylstannan, das im allgemeinen als nucleophiles Reagens gilt, mit einem Zink-Hydraron zum stannylierten Produkt in 35 % Ausbeute (Nr. 13).^[14] Anhand dieser Ergebnis und der mit den Styrolverbindungen wird deutlich, daß sowohl die Nucleophilie der Azaenolateinheit als auch die Elektrophilie des Zinkatoms einen erheblichen Einfluß haben, wie theoretisch für diesen Reaktionstyp vorhergesagt wird.^[15] Das Produkt der Allylstannanreaktion, 12, weist eine neuartige Kombination von funktionellen Gruppen auf: zwei metallorganische Gruppen mit unterschiedlicher Reaktivität und eine elektrophile C-N-Doppelbindung.

Wir haben gezeigt, daß Azaenolate glatt an einfache, nichtaktivierte Olefine addieren und so Ketonderivate durch Ein-topf-Kupplung von drei Komponenten rasch synthetisiert werden können. Weitere Untersuchungen werden sich mit der Aufklärung des Mechanismus sowie mit der Entwicklung von enantioselektiven Reaktionen^[16] befassen.



Experimentelles

1,5-Diphenyl-2-ethyl-3-pentanon-N,N-dimethylhydrazone: Zu einer Lösung des N,N-Dimethylhydrazons von 1,5-Diphenylpentan-3-on (0.86 mL, 3.0 mmol) in Et₂O (3.0 mL) wurde bei –70 °C tBuLi in Pentan (1.48 M, 2.0 mL, 3.0 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde auf 0 °C erwärmt. Nach 4 h wurden ZnBr₂ in Et₂O (0.33 M, 9.0 mL, 3.0 mmol) und nach einer weiteren Stunde Butyllithium in Hexan (1.67 M, 1.8 mL, 3.0 mmol) zugegeben, und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Das so hergestellte Zink-Hydraron wurde in einen Autoklaven überführt und mit Ethylen unter Druck (8 atm) 4 d gerührt. Das erhaltene Zink-Hydraron D (R¹ = PhCH₂CH₂, R² = PhCH₂, R = H) wurde mit wässriger 30proz. Kaliumnatriumtartratlösung zum Hydrazon hydrolysiert und das Gemisch mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Waschen des organischen Extraktes mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und wässriger Natriumchloridlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen unter verminderter Druck wurden 1.5 g eines ölichen Rohproduktes erhalten. Die Reinigung an Kieselgel (20 g, Eluens Et₂O/Hexan (5/95), danach Et₂O/Hexan (15/85)) lieferte die Hydronausgangsverbindung in geringer Menge und das gewünschte derivatisierte

Hydrazone (0.833 g, 90%). Das Produkt wurde IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopisch und durch Elementaranalyse vollständig charakterisiert.

Statt **D** mit Wasser umzusetzen, wurde **D** durch Zugabe von CuBr·Me₂S (1.5 Äquiv.) und dann Allylbromid (3 Äquiv.), anschließendes 3 h Röhren und wäßrige Aufarbeitung wie oben *in situ* allyliert (81% Gesamtausbeute, Tabelle 1, Nr. 3). Das entstandene Hydrazon wurde durch 9 h Röhren eines Gemisches aus dem Hydrazon (1 mmol), CuCl₂ (1 mmol), Phosphatpuffer (3 mL, 0.05 N), Wasser (5 mL) und THF (15 mL) bei 25–35 °C nach Lit. [5d] unter milden Bedingungen zum Keton hydrolysiert, das in 85% Ausbeute isoliert wurde.

Eingegangen am 8. April,
veränderte Fassung am 14. Juli 1997 [Z10326]

Stichwörter:

Alkene · Hydrazone · Ketone · Zink

- [1] A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, *16*, 1–438; T. Mukaiyama, *ibid.* **1982**, *28*, 203–331.
- [2] Die Schwierigkeit dieser Reaktion besteht darin, daß sie endotherm ist (26.5 kcal mol⁻¹, berechnet für freies Acetonenolat + Ethylen, HF/3-21+G).
- [3] Diese sehr ungünstigen thermodynamischen Verhältnisse können dadurch verbessert werden, daß a) die Ringspannung eines cyclischen Olefins genutzt wird (E. Nakamura, K. Kubota, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 792–793) sowie b) die Reaktion durch Verwendung eines BrZn¹⁺-Kation-stabilisierten Enolats intramolekular geführt wird (P. Karoyan, G. Chassaing, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 85–88; E. Lorthiois, I. Marek, J. F. Normant, *ibid.* **1997**, *38*, 89–92).
- [4] Dieses Problem wurde kürzlich (formal ganz ähnlich) durch die Verwendung von Vinylmagnesiumbromid als einer „aktivierten Form“ von Ethylen gelöst (E. Nakamura, K. Kubota, G. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5457–5458). Diese Reaktion, die über eine Metalla-Claissen-Umlagerung abläuft, ist aber möglicherweise mit der vorliegenden Reaktion mechanistisch nicht verwandt.
- [5] Die Verwendbarkeit von metallierten Hydrazonen zur Synthese von Carbonylverbindungen ist gut dokumentiert: a) G. Stork, J. Benaim, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5938–5939; b) E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337–1361 und **1978**, *111*, 1362–1383; c) D. E. Bergbreiter, M. Momongan in Lit. [7b], S. 503–526; d) E. J. Corey, S. Knapp, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *41*, 3667–3668.
- [6] Die Struktur des Zink-Hydrazons ist bis jetzt noch nicht bekannt. Strukturen von Lithium-Hydrazonen: D. B. Collum, D. Kahne, S. A. Gut, R. T. DePue, F. Mohamadi, R. A. Wanat, J. Clardy, G. V. Duyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4865–4869; R. A. Wanat, D. B. Collum, *ibid.* **1985**, *107*, 2078–2082; D. Enders, G. Bachstädter, K. A. M. Kremer, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1522–1524.
- [7] a) Übersicht über die verwandte Chemie von Homoenolaten: I. Kuwajima, E. Nakamura in Lit. [7b], S. 441–454; b) *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**.
- [8] Es ist bemerkenswert, daß die Azaenolateinheit in C eher als die scheinbar reaktiver Butylgruppe vorzugsweise mit dem Olefin reagiert. Diese fehlende Reaktivität einer Alkyl-Zink-Bindung stimmt mit dem Ausbleiben einer Weiterreaktion des Produktes **E** mit dem eingesetzten Olefin überein.
- [9] Die MeZn- und tBuZn-Analoga von **C** sind weniger reaktiv als **C**.
- [10] Siehe auch: K. Sekiya, E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5155–5156; M. Arai, T. Kawasaji, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5121–5129, zit. Lit.
- [11] D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. M. Morrison), Academic Press, **1984**, S. 275–339.
- [12] Die Konfiguration des neuen Chiralitätszentrums wurde in Analogie zu der bei Reaktionen mit SAMP-Hydrazonen zugeordnet [11].
- [13] Nach der Theorie ist bei der Carbometallierung von Olefinen die elektrophile Aktivierung des Olefins durch das Metallkation wichtig: E. Nakamura, Y. Miyachi, N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6686–6692; M. Nakamura, E. Nakamura, N. Koga, K. Morokuma, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *29*, 1789–1798; E. Nakamura, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 123.
- [14] Konkurrenzversuche ergaben, daß 1-Octen und das Allylstannan etwa gleich schnell reagieren.
- [15] Unbeantwortet bleibt die Frage, warum das Zink-Hydrazon viel schneller mit Olefinen reagiert als mit der polarisierten C=N-Bindung, z. B. mit der im Produkt.
- [16] M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8489–8490; M. Nakamura, M. Arai, E. Nakamura, *ibid.* **1995**, *117*, 1179–1180.

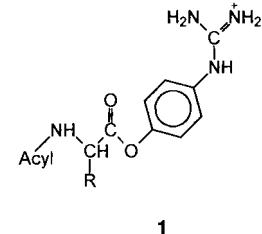
Substratmimetica-vermittelte Peptidsynthese: eine Strategie zur spezifitätsunabhängigen, irreversiblen Ligation**

Frank Bordusa, Dirk Ullmann, Christian Elsner
und Hans-Dieter Jakubke*

Die nicht durchgängig zu gewährleistende Racemisierungssicherheit bei chemischen Peptidsynthesen und der hohe experimentelle Aufwand beim reversiblen Schutz von Dritt funktionen der zu verknüpfenden Aminosäurebausteine fordern zwangsläufig die Erprobung enzymatischer Alternativen.^[1] Trotz unbestritten Vorteile solcher enzymatischer Strategien sind die Grenzen der Protease-katalysierten Peptidsynthese in der restriktiven Substratspezifität und der potentiellen Gefahr unerwünschter proteolytischer Spaltungen in Edukten und Produkt bei Segmentverknüpfungen zu suchen.

Bereits 1991 berichteten wir in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Mitin erstmals über die Anwendung von Acylaminosäure-4-guanidinophenylestern **1** für Trypsin-katalysierte Peptidsynthesen und zeigten, daß auf diesem Wege sogar Acyldonorester mit Prolin sowie mit den nichtproteinogenen Aminosäuren α -Alanin und β -Alanin in der spezifitätsdeterminierenden P₁-Position verknüpft werden können.^[2] Bei dieser Abgangsgruppenmanipulation wird das kationische Zentrum der 4-Guanidinophenylester(OGp)-Einheit in das aktive Zentrum von Trypsin gleichsam als ein Mimeticum für trypsin spezifische Aminosäureseitenkettenreste (Arg, Lys) eingepaßt, so daß eine spezifitätsunabhängige, irreversible Peptidbindungsknüpfung erfolgt. Aus diesem Grunde halten wir die hier gewählte Bezeichnung „Substratmimetica“ für zutreffender als die ältere Bezeichnung „inverse Substrate“.^[3] Die in der letzten Zeit insbesondere von der Arbeitsgruppe von Tanizawa beschriebenen Fortschritte bei der chemischen Synthese von Guanidino- und Amidinophenylestern und deren Einsatz bei Trypsin-katalysierten Peptidsynthesen^[4] initiierten eine intensivere Beschäftigung mit dieser interessanten Ligationsstrategie.

Hier stellen wir Studien über die Eignung von Substratmimetica des 4-Guanidinophenylester-Typs für Segmentkondensationen unter der Katalyse von Trypsin im Vergleich zu den erstmalig für diese Zielstellung eingesetzten Proteasen Thrombin und Clostripain vor. Die eine Primärspesifität für basische Seitenkettenfunktionen aufweisenden Enzyme binden, wie am Beispiel von Trypsin mit dem Programm Autodock^[5,6] gezeigt wurde (Abb. 1), die 4-Guanidinophenylester-Abgangsgruppe statt der spezifitätsdeterminierenden basischen Seitenkettenfunktion optimal im S₁-Bindungsort des aktiven Zentrums. Infolgedessen findet nach Bildung des Acylenzyms eine von der Primärspesifität der Protease unabhängige Desacylierung durch



[*] Prof. Dr. H.-D. Jakubke, F. Bordusa, Dr. D. Ullmann, C. Elsner
Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie
Institut für Biochemie der Universität
Talstraße 33, D-04103 Leipzig
Telefax: Int. + 341/9736998
E-mail: jakubke@rz.uni-leipzig.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (JA 559/9-1 und INK 23) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Prof. Dr. H.-J. Hofmann und Dipl.-Biochem. M. Thormann (Leipzig) danken wir für die Durchführung der Autodock-Analysen, Dr. J. Stürzebecher (Erfurt) für die Bereitstellung von Thrombin sowie der Fluka Chemie AG für Clostripain und der ASTA Medica AG für spezielle Chemikalien.