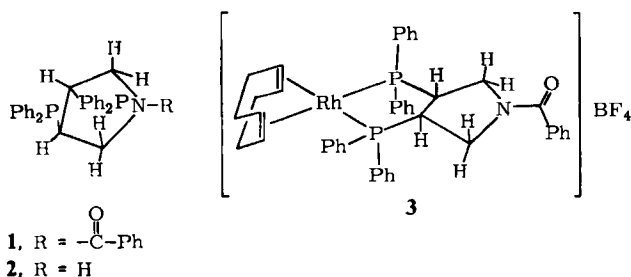


- [3] L. W. Hessel, C. Romers, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 88 (1969) 545; T. Lis, B. Jezowska-Trzebiatowska, *Acta Crystallogr. B* 33 (1977) 2112.  
 [4] E. M. Holt, S. L. Holt, W. F. Tucker, R. O. Asplund, K. J. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2621; W. F. Tucker, R. O. Asplund, S. L. Holt, *Arch. Biochem. Biophys.* 166 (1975) 433.  
 [5] F. A. Cotton, J. G. Norman Jr., *Inorg. Chim. Acta* 6 (1972) 411.  
 [6] F. A. Cotton, W. Wang, *Inorg. Chem.* 21 (1982) 2675.  
 [7] A. R. E. Baikie, M. B. Hursthouse, D. B. New, P. Thornton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 62.  
 [8] A. C. Skapski, M. L. Smart, *Chem. Commun.* 1970, 658.  
 [9] A. Birnbaum, F. A. Cotton, Z. Dori, D. O. Marler, G. M. Reisner, W. Schwotzer, M. Shaia, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 2723.  
 [10] A. Bino, F. A. Cotton, Z. Dori, S. Koch, H. Küppers, M. Millar, J. C. Sekutowski, *Inorg. Chem.* 17 (1978) 3245.

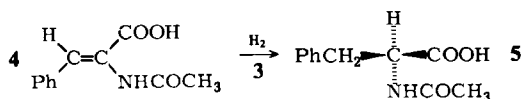
## Asymmetrische Hydrierung von $\alpha$ -(Acetylamino)zimtsäure mit einem neuen Rhodiumkomplex; die Konzeption eines optimalen Liganden\*\*

Von Ulrich Nagel\*

Rhodiumkomplexe mit optisch aktiven Bisphosphanen ermöglichen die asymmetrische Hydrierung von prochiralen Olefinen in zum Teil hohen optischen Ausbeuten<sup>[1]</sup>. In diesem Beitrag wird das neue 1,2-Bisphosphan **1** (Benzoylpyrphos) vorgestellt, das für die Hydrierung von  $\alpha$ -(Acylamino)acrylsäuren zu (*S*)-*N*-Acylaminosäuren konzipiert wurde.



Der neue Komplex  $\{(R,R)\text{-}P,P'\text{-}[N\text{-Benzoylpyrrolidin-3,4\text{-}diyl]bis(diphenylphosphan)}\text{-}1,5\text{-cyclooctadienrhodium-tetrafluoroborat}$  **3** katalysiert die Hydrierung von  $\alpha$ -(Acetylamino)zimtsäure **4** zu (*S*)-*N*-Acetylphenylalanin **5** mit 99% *ee*. Die Hydrierung kann – im Gegensatz zu Hydrierungen mit anderen enantioselektiven Katalysatoren – ohne Verlust an Selektivität unter Druck durchgeführt werden. Dabei nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit ( $0.8 \text{ min}^{-1}$  bei 1 bar,  $40 \text{ min}^{-1}$  bei 50 bar) linear mit dem Wasserstoffdruck zu. Auch hohe Umsatzzahlen (10000 mol Substrat pro mol Katalysator) verringern die Selektivität nicht und können bei 50 bar Wasserstoffdruck in nur 10 h erreicht werden.

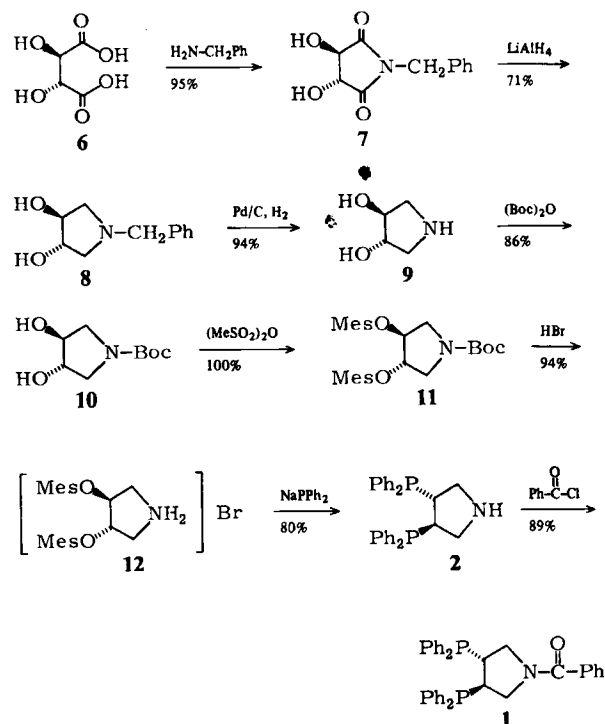


Im Liganden **1** wurden sämtliche bekannten Strukturelemente, die die optische Ausbeute bei der Hydrierung von Acrylsäurederivaten erhöhen können, vereinigt. Der Ligand ist unter den Katalysebedingungen chemisch stabil.

[\*] Dr. U. Nagel  
 Institut für Anorganische Chemie der Universität  
 Meiserstraße 1, D-8000 München 2

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Degussa AG, Hanau, unterstützt.

Er enthält keine P–O- oder P–N-Bindungen, die bei langen Reaktionszeiten solvolysiert werden<sup>[2]</sup>, und er erzwingt eine eindeutige, starre Konformation ( $\lambda$ -Konformation) des fünfgliedrigen Metallacyclus<sup>[3]</sup>. Variation des Substituenten am Stickstoffatom von **1** hat keinen großen Einfluß auf die katalytische Aktivität und die Selektivität der resultierenden Rhodiumkomplexe. Nur mit **2** (R = H) ist die katalytische Hydrierung langsamer, was auf einer oxidativen Addition von N–H an  $\text{Rh}^I$  beruhen könnte. Auch Substituenten an der Phenylgruppe von **4** beeinflussen die optische Ausbeute nur wenig; so ergeben z. B. die 4-Hydroxy-, 4-Methoxy-, 4-Hydroxy-3-methoxy- oder 3,4-Methylenedioxy-Derivate alle über 95% *ee*.



Boc =  $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ; Mes =  $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$

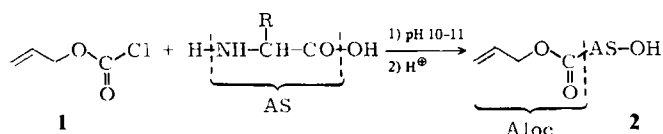
Schema 1.

**1** wurde aus natürlicher (*R,R*)-(+)-Weinsäure **6** in acht Stufen (Gesamtausbeute 36%) erhalten (Schema 1). Versuche, (*S,S*)-3,4-Dihydroxypyrrolidin **9** über Tartrimid herzustellen, schlugen fehl; daher wurde *N*-Benzyltartrimid **7** verwendet. Über **8**, **9** und **10** gelangt man zum Bismesylyl **11**, in dem die Boc-Schutzgruppe abgespalten werden muß, da **11** mit Natriumdiphenylphosphid unter Eliminierung reagiert. Die Umsetzung von **12** ist kritisch und verläuft nur in Dimethylformamid (DMF) in brauchbaren Ausbeuten<sup>[5]</sup>. – Als einziges optisch aktives 3,4-Dihydroxypyrrolidin wurde bisher nach Abschluß unserer Arbeiten das *N*-Phenylderivat beschrieben<sup>[2]</sup>.

Ein besonderer Vorteil des neuen Liganden liegt darin, daß der *N*-Substituent variiert werden kann, so daß sich der Ligand an seinen Verwendungszweck anpassen läßt. Zwei an Polymere gebundene chirale Bisphosphane (DIOP und PPM) sind bekannt<sup>[1,4]</sup>. Vorversuche mit an Merrifield-Harz oder Silicagel gebundenem **2** ergaben Heterogenkatalysatoren, die **4** in Methanol mit 95% *ee* hydrieren – eine Enantioselektivität, die bei Heterogenkatalysen vorher nie erreicht wurde. Dabei ist die Hydrierung mit dem Silicagel-gebundenen Katalysator nur wenig langsamer als in Lösung; der abfiltrierte Katalysator konnte

sogar ohne Minderung der Selektivität wiederverwendet werden.

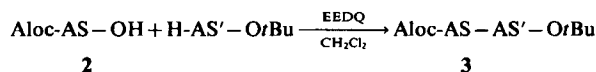
Eingegangen am 10. Mai 1982,  
in veränderter Fassung am 27. März 1984 [Z 36]  
Auf Wunsch des Autors erst jetzt veröffentlicht



- [1] V. Caplar, G. Comisso, V. Sunjic, *Synthesis* 1981, 85.  
[2] J. Bourson, L. Oliveros, *J. Organomet. Chem.* 229 (1982) 77.  
[3] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6262.  
[4] G. L. Baker, S. J. Fritschel, J. R. Stille, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2954.  
[5] Arbeitsvorschrift: Man versetzt eine Lösung von 10,5 g (27,5 mmol) NaPPh<sub>2</sub>·2 Dioxan in 60 mL DMF bei -35°C mit 2,6 g (7,6 mmol) **12** und rührt ca. 12 h bei -12°C, zieht das Solvens ab, fügt Wasser hinzu, extrahiert mit Ether und fällt **2** mit 2 N HCl als Hydrochlorid. Mit Benzoylchlorid entsteht daraus **1** [farblos, Fp = 180–182°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 153 (c = 2,84, Toluol), Umfällung aus Toluol/Hexan]. **1** reagiert mit [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> zu **3** [gelb, in Methanol sehr gut löslich, Umfällung mit Ether]. - Typischer Versuch: 2,05 g (10 mmol) **4** in 30 mL Methanol wurden mit 1 mg (0,0012 mmol) **3** versetzt und in einem 50 mL-Stahlautoklaven unter im Mittel 40 bar H<sub>2</sub> gerührt (ca. 12 h bei RT). Die Lösung wurde nach Zusatz von 1 mL 0,1 N HCl eingedampft, mit NaOH aufgenommen und durch Extraktion mit Dichlormethan vom Katalysator befreit. Die wäßrige Phase wurde angesäuert und mit Essigester extrahiert. Durch Abziehen des Essigesters erhielt man reines **5** in quantitativer Ausbeute. Die optische Reinheit betrug nach Messungen mit dem Polarimeter 99%; Referenzwert: Drehwert einer gereinigten Probe, der auf 0,1 mit dem Literaturwert [6] [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 47,4 (c = 1,95%, Ethanol) übereinstimmt.  
[6] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5948.

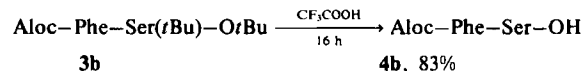
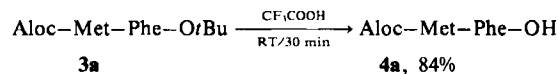
**2a**, AS = Phe, 84%; **2b**, AS = Met, 80%;  
**2c**, AS = Ser, 79%; **2d**, AS = Ala, Ausb. ?%

Bei Kondensationsreaktionen zeigt sich der Vorteil der kleinen Aloc-Schutzgruppe. Unter Einwirkung von Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ)<sup>[8]</sup> reagieren die Aloc-Aminosäuren **2** mit Aminosäure-*tert*-butylestern in hohen Ausbeuten zu Aloc-Dipeptid-*tert*-butylestern **3**.



**3a**, AS-AS' = Met-Phe, 92%  
**3b**, AS-AS' = Phe-Ser(*t*Bu), 95%  
**3c**, AS-AS' = Ala-Ser(*t*Bu), 94%

Die *tert*-Butylester **3** können glatt selektiv mit Trifluoressigsäure zerlegt werden, ohne daß die Aloc-Gruppe angegriffen wird. Sie übersteht selbst die sehr lange Reaktionszeit, welche zur vollständigen Spaltung des *tert*-Butylethers von Serin nötig ist.



Zur Abspaltung des Aloc-Restes von den Estern **3** haben wir die katalytische Allylübertragung mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) gewählt<sup>[2]</sup>. Als Allylacceptor verwenden wir aber nicht Morpholin, sondern 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (Dimedon). Das C,H-acide Dimedon (pK<sub>s</sub> = 5,2) kann leicht vom freigesetzten Amin getrennt werden. Auch C-Allyl-substituiertes Dimedon ist eine Säure, die sich ebenfalls leicht abtrennen läßt. Dimedon protoniert, zumal es im 7- bis 8fachen Überschuß eingesetzt wird, die freie Aminofunktion (pK<sub>s</sub> ≈ 8) so weitgehend, daß diese weder selbst als Allylacceptor fungieren noch innerhalb der Reaktionszeit mit Dimedon ein Enamin bilden kann<sup>[9]</sup>.

Nach diesem Verfahren<sup>[10]</sup> ist in Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur mit 5–10 Mol-% Katalysator die Abspaltung der Aloc-Schutzgruppe aus den Dipeptidestern **3** nach 30 min vollständig.



Die Thioetherfunktion des Methionins beeinflusst weder die Aktivität des Palladium-Katalysators, noch wird sie selbst alkyliert. Das sehr milde und hochselektive Deblockierungsverfahren ist somit breit anwendbar. Die Vorteile der kleinen Aloc-Schutzgruppe dokumentieren sich in der hohen Ausbeute (95%), mit der aus **4a** und **5b** in THF mit EEDQ der geschützte Tetrapeptid-*tert*-butylester Aloc-Met-Phe-Ala-Ser(*t*Bu)-OrBu erhalten wird.

Durch das beschriebene Abspaltungsverfahren wird der lange bekannte Allyloxycarbonyl(Aloc)-Rest ein effektives

## Der Allyloxycarbonyl(Aloc)-Rest – die Verwandlung einer untauglichen in eine wertvolle Aminoschutzgruppe für die Peptidsynthese\*\*

Von Horst Kunz\* und Carlo Unverzagt

Bei der Synthese empfindlicher Peptide und Glycopeptide hatten wir den Allylrest zur reversiblen Blockierung der Carboxygruppe verwendet<sup>[1,2]</sup>. Diese Schutzgruppe läßt sich sowohl durch Rhodium(I)-katalysierte Isomerisierung<sup>[3]</sup> als auch durch Palladium(0)-katalysierte Allylübertragung<sup>[4]</sup> unter schonenden, praktisch neutralen Bedingungen in kurzer Zeit vollständig ablösen. Im Bestreben, diese vorteilhaften Eigenschaften auch für den N-terminalen Schutz auszunutzen, sind wir auf die schon vor mehr als 30 Jahren von Stevens und Watanabe<sup>[5]</sup> vorwiegend an D,L-Aminosäuren geprüfte Allyloxycarbonyl(Aloc)-Schutzgruppe aufmerksam geworden. Bei der hydrogenolytischen Abspaltung des Aloc-Restes hatten diese Autoren ausgedehnte Hydrierung zur nicht ablösbaren Propoxycarbonylgruppe festgestellt. Auch Reduktion mit Natrium in Ammoniak (Ausbeute 65–85%) und Spaltung mit Phosphoniumiodid in Eisessig (Ausbeute 70–75%) verliefen nur unvollständig. Für die Peptidsynthese galt der Aloc-Rest deshalb als wenig geeignet<sup>[6]</sup>. Wir fanden jedoch nun, daß die Kombination der Aloc-Aminoschutzgruppe mit einem neuen Spaltungsverfahren sehr vorteilhaft ist.

Zur Einführung des Aloc-Restes mit Chlorameisensäure-allylester **1** – unter Schotten-Baumann-Bedingungen schon beschrieben<sup>[5]</sup> – arbeitet man besser nach dem pH-stat-Verfahren bei pH 10–11. Die in der Regel öligen Aloc-Aminosäuren **2** (**2c** bildet ein kristallines Hydrat, Fp = 52°C) wurden elementaranalytisch und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch identifiziert<sup>[7]</sup>.

[\*] Prof. Dr. H. Kunz, C. Unverzagt  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.