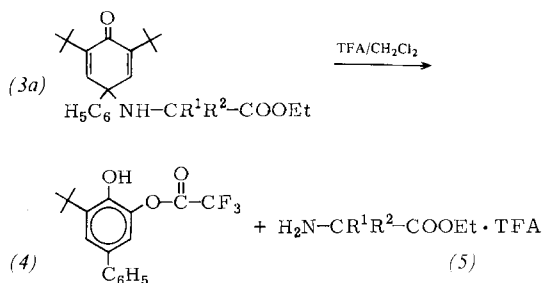


Tabelle 1. Ausbeuten und physikalische Daten ausgewählter PChd-geschützter Aminosäure- (3a) und Peptidderivate.

N-PChd-Derivat	Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ [°]	R _F [g]
PChd-Gly-OH	90 [a]	167–168	—	0.30 (II)
PChd-L-Ala-OH	94 [a]	181–183	–125.9	0.45 (II)
PChd-Aib-OEt	97 [b]	88–89	—	0.26 (I)
PChd-Aib-OH	94 [c]	169–171	—	0.48 (II)
PChd-L-Leu-OBzl	89 [b]	86–87	–169.5	0.41 (I)
PChd-L-Leu-OH	60 [c]	131–133	–185.3	0.69 (II)
PChd-L-Pro-OBzl	59 [b]	144–145	+55.3	0.29 (I)
PChd-L-Pro-OH	57 [c]	81–82	+183.8	0.56 (II)
PChd-L-Leu-Gly-NH ₂	85 [d]	148	+51.3 [f]	0.58 (II)
PChd-L-Pro-L-Leu-Gly-NH ₂	75 [d]	116–118	+70.5	0.54 (II)

[a] Bezogen auf (1a) nach Verseifung von (3). [b] Bezogen auf (1a) (bei Umsetzungen von H-Aib-OEt mit (1a) im Verhältnis 1:1 beträgt die Ausbeute 82%). [c] Bezogen auf Verseifung von (3). [d] Bezogen auf die Kupplung von PChd-Leu-OH bzw. PChd-Pro-OH. [e] $c=1$, Ethanol. [f] $c=0.4$. [g] (I) Dichlormethan/Petrolether (3:2), (II) Chloroform/Methanol (8:1).

Schutzgruppe in ihrer Ausgangsform (1a) zurückerhalten wird. Diese Abspaltungsmethode ermöglicht die Verwendung neben allen hydrogenolysestabilen Schutzgruppen, z. B. der Boc-Gruppe.



Die Anwendbarkeit der PChd-Schutzgruppe in der Peptidsynthese wurde am Beispiel der Herstellung des MSH-Inhibitors H-L-Pro-L-Leu-Gly-NH₂^[6] überprüft (siehe Tabelle 1). Durch Kupplung von PChd-L-Leu-OH an H-Gly-NH₂ nach der DCC/HOBt-Methode wurde PChd-L-Leu-Gly-NH₂ erhalten. Das sowohl durch Acidolyse als auch Hydrogenolyse erzeugte H-L-Leu-Gly-NH₂ wurde dann mit PChd-L-Pro-OH nach derselben Methode zum gut kristallisierenden, eindeutig charakterisierten PChd-L-Pro-L-Leu-Gly-NH₂ umgesetzt, das bei der Hydrogenolyse chromatographisch reines, racematfreies H-L-Pro-L-Leu-Gly-NH₂ ergab. Die neue Schutzgruppe erfüllt also die Anforderungen eindeutig verlaufender Peptidsynthesen^[7]. Die PChd-Gruppe ermöglicht eine schnelle Kontrolle von Reaktionsabläufen durch UV-Detektion. Die einfache Möglichkeit zur Wiedergewinnung des Phenols (1a) nach hydrogenolytischer Entfernung der Schutzgruppe dürfte vor allem bei großen Ansätzen von Vorteil sein.

Durch anodische Oxidation des Phenols (1b) in Gegenwart von Aminosäureestern (2) konnten N-(1,3,5-Tri-*tert*-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadienyl)-aminosäureester erhalten werden; jedoch ist hier die Ausbeute niedriger (<50%). Die Entfernung dieser N-Schutzgruppe gelingt nur durch katalytische Hydrierung. Schließlich kann die PChd-Gruppe auch zum Schutz der Carboxygruppe N-geschützter Aminosäuren elektrochemisch eingeführt werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

2.82 g (10 mmol) (1a), 20 mmol (2) und 2.14 g (20 mmol) 2,6-Dimethylpyridin werden in 150 ml Dichlormethan ge-

löst, das 0.1 M an Et₄NBF₄ ist. Nach Sättigung mit N₂ wird in einer ungeteilten Zelle^[2] an Pt-Netz-Elektroden elektrolysiert. Das Anodenpotential wird anfänglich so gewählt (ca. +1000 mV vs. Ag/0.01 M Ag⁺), daß der Strom unterhalb 130 mA liegt. Im Laufe der Elektrolyse nimmt die Stromstärke ab; das Elektrodenpotential wird dann schrittweise auf +1300 mV erhöht und die Reaktion bis zum völligen Verbrauch von (1a) weitergeführt. Danach wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrfach mit Diethylether ausgezogen. Zur Trennung des öligen Rückstands aus PChd-Aminosäureester (3a) und 2,6-Dimethylpyridin genügt eine Filtration über Kieselgel (Eluens Petrolether 60–90 °C/Dichlormethan 2:1) und Kristallisation aus Alkohol. Ölige PChd-Aminosäureester (Gly, Ala) können auch sofort nach Extraktion mit 0.2 N NaOH in CH₃OH/H₂O (4:1) verseift werden.

Eingegangen am 3. März 1980 [Z 543]

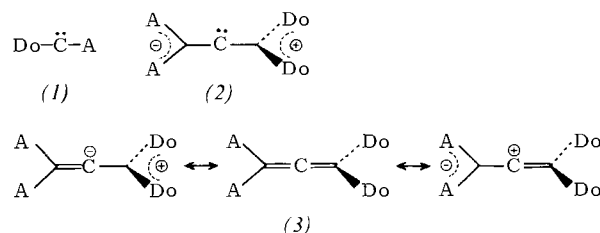
- [1] A. Ronlán, V. D. Parker, J. Chem. Soc. C 1971, 3214.
- [2] A. Rieker, E.-L. Dreher, H. Geisel, M. H. Khalifa, Synthesis 1978, 851.
- [3] A. Rieker, P. Ziemek, Z. Naturforsch. B 20, 640 (1965).
- [4] A. Rieker, K. Scheffler, Justus Liebig's Ann. Chem. 689, 78 (1965).
- [5] Vgl. analog: A. Nishinaga, K. Nakamura, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch, R. Griebhammer, Tetrahedron 35, 2493 (1979).
- [6] R. A. Boissonnas, St. Guttman, P. A. Jaquenoud, J.-P. Waller, Helv. Chim. Acta 38, 1491 (1955).
- [7] E. Wünsch in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Band XV/1, Thieme, Stuttgart 1974.

Die Ambiphilie von 1,1-Diethoxy-4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)-1,2-butadien^[**]

Von Rolf W. Saalfrank, Winfried Paul und Heide Liebenow^[*]

Elektronenreiche bzw. elektronenarme Allene, z. B. Tetraakis(dimethylamino)allen bzw. Allentetracarbonsäure-tetraethylester, reagieren am Zentralatom C² mit Elektrophilen bzw. Nucleophilen zu dipolaren Produkten^[1]. Ambiphile Carbene, z. B. Chlor(methoxy)carben, zeigen gegenüber elektronenreichen bzw. elektronenarmen Olefinen elektrophile bzw. nucleophile Selektivität^[2]. Ersetzt man nun in einem ambiphilen Carben (1) den Donor-Substituenten (Do) durch ein stabilisiertes Anion und den Acceptor-Substituenten (A) durch ein stabilisiertes Kation, so gelangt man zu einem dipolaren Carben (2), das auch als Allen (3) betrachtet werden kann. Wir haben nun gefunden, daß derartige Donor/Acceptor-substituierte Allene ebenfalls ambiphil sind, d. h. am Zentralatom C² sowohl nucleophil als auch elektrophil reagieren können.

Bei der Umsetzung von Hexafluoracetone (4) mit (2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphoran (5) entsteht das thermisch überraschend stabile 3-(Diethoxymethylen)-2,2,2-tri-



[*] Univ.-Doz. Dr. R. W. Saalfrank, Dipl.-Chem. W. Paul, cand. H. H. Liebenow
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

[**] 5. Mitteilung der Reihe Donor/Acceptor-substituierte Allene. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 4. Mitteilung: R. W. Saalfrank, E. Ackermann, H. Winkler, R. Böhme, Chem. Ber., im Druck.

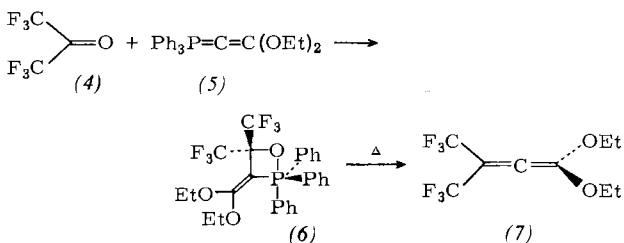
phenyl-4,4-bis(trifluormethyl)-1,2λ⁵-oxaphosphetan (6)^[3] (Ausb. 92%; Fp = 109 °C, Zers.), das in Substanz erst oberhalb 100 °C in Triphenylphosphanoxid und 1,1-Diethoxy-4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)-1,2-butadien (7) zerfällt. Die Charakterisierung von (6) als Derivat des fünfbindigen Phosphors gelingt ³¹P{¹H}-NMR-spektroskopisch (Tabelle 1). Das ¹³C{¹H}-NMR-Spektrum enthält für die drei Phenylgruppen nur vier Signale (Tabelle 1). Die Äquilibration der apicalen und äquatorialen Positionen der trigonal-bipyramidalen Struktur (6) findet durch einen bereits bei Raumtemperatur raschen (¹³C-NMR-Zeitskala) Ligandenumordnungsprozess statt.

Tabelle 1. Einige charakteristische spektroskopische Daten der Verbindungen (6)–(12) [a].

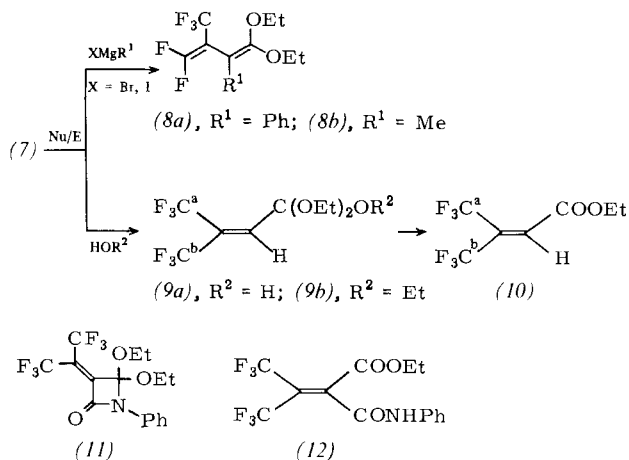
(6), ¹ H-NMR: 0.63 (t, 3 H, CH ₃), 1.29 (t, 3 H, CH ₃), 3.33 (q, 2 H, CH ₂), 3.92 (q, 2 H, CH ₂), 7.15 bis 7.80 (m, 15 H, Phenyl-H); ¹³ C{ ¹ H}-NMR: 164.38 (d, =C(OEt) ₂ , ² J _{PC} = 12.2), 140.45 (d, 3 Phenyl-C, ¹ J _{PC} = 100.7), 133.08 (d, 6 Phenyl-C, ² J _{PC} = 10.6), [b], 128.94 (d, 3 Phenyl-C, ⁴ J _{PC} = 2.3), 127.45 (d, 6 Phenyl-C, ³ J _{PC} = 13.0), 106.66 (d, =C–P, ¹ J _{PC} = 144.9), 66.62 (s, CH ₂), 66.37 (s, CH ₂), 14.14 (s, CH ₃), 13.95 (s, CH ₃); ¹⁹ F-NMR: 5.86 (s, 6 F, CF ₃); ³¹ P{ ¹ H}-NMR: –49.09
(7), ¹ H-NMR: 1.39 (t, 6 H, CH ₃), 3.64 (q, 4 H, CH ₂); ¹³ C{ ¹ H}-NMR: 199.57 (m, =C=), 160.26 (s, =C(OEt) ₂), 118.82 (q, CF ₃ , ¹ J _{FC} = 275.6), 109.36 (sept, =C(CF ₃) ₂ , ² J _{FC} = 37.3), 68.89 (s, CH ₂), 14.23 (s, CH ₃); ¹⁹ F-NMR: –14.52 (s, 6 F, CF ₃); IR (Film): ν(C=C=C) = 1965 cm ^{–1}
(8a), ¹ H-NMR: 1.18 (t, 3 H, CH ₃), 1.30 (t, 3 H, CH ₃), 3.88 (q, 2 H, CH ₂), 3.99 (q, 2 H, CH ₂), 7.12 bis 7.70 (m, 5 H, Phenyl-H); ¹³ C{ ¹ H}-NMR: 158.53 (s, =C(OEt) ₂), 157.15 (qt, =CF ₂ , ¹ J _{FC} = 300.5, ³ J _{FC} ≈ 4.0), [b], 89.49 (s, =CPh), 87.42 (m, =CCF ₃); ¹⁹ F-NMR: –0.75 (quin (dq), 1 F, =CF, ² J _{FF} = 11.0, ⁴ J _{FF} = 11.0), –2.18 (dq, 1 F, =CF, ² J _{FF} = 11.0, ⁴ J _{FF} = 17.1), –19.44 (dd, 3 F, CF ₃ , ⁴ J _{FF} = 11.0, ⁴ J _{FF} = 17.1)
(8b), ¹ H-NMR: 1.23 (t, 3 H, CH ₃), 1.28 (t, 3 H, CH ₃), 1.73 (s, 3 H, CH ₃), 3.80 (q, 2 H, CH ₂), 3.88 (q, 2 H, CH ₂); ¹³ C{ ¹ H}-NMR: 156.38 (s, =C(OEt) ₂), 156.16 (qt, =CF ₂ , ¹ J _{FC} = 297.5, ³ J _{FC} ≈ 4.0), 123.25 (ddq, CF ₃ , ¹ J _{FC} = 271.6, ³ J _{FC} ≈ 5.0), 87.00 (m, =CCF ₃), 84.88 (s, =CCH ₃); ¹⁹ F-NMR: 18.67 (dd, 3 F, CF ₃ , ⁴ J _{FF} = 11.5, ⁴ J _{FF} = 20.0), 0.60 bis –1.45 (m, 2 F, =CF ₂)
(9b), ¹ H-NMR: 1.24 (t, 9 H, CH ₃), 3.55 (q, 6 H, CH ₂), 6.66 (s, breit, 1 H, =CH); ¹³ C{ ¹ H}-NMR: 143.46 (m, =CH), [b], 120.89 (q, CF ₃ , ¹ J _{FC} = 276.1), 119.55 (q, CF ₃ , ¹ J _{FC} = 276.1), 110.74 (s, C(OEt) ₂); ¹⁹ F-NMR: –14.32 (dq, 3 F, F ₃ C ^a (?), ⁴ J _{FF} = 8.2, ⁴ J _{HF} = 1.5), –20.57 (q, 3 F, F ₃ C ^b , ⁴ J _{FF} = 8.2)
(10), ¹ H-NMR: 1.36 (t, 3 H, CH ₃), 3.38 (q, 2 H, CH ₂), 6.95 (s, breit, 1 H, =CH); ¹³ C{ ¹ H}-NMR: 162.02 (s, COOEt), 132.82 (m, =CH), [b], 120.34 (q, CF ₃ , ¹ J _{FC} = 274.1), 119.63 (q, CF ₃ , ¹ J _{FC} = 275.5); ¹⁹ F-NMR: –13.27 (dq, 3 F, F ₃ C ^a (?), ⁴ J _{FF} = 6.8, ⁴ J _{HF} = 1.4), –17.50 (q, 3 F, F ₃ C ^b , ⁴ J _{FF} = 6.8)
(11), ¹ H-NMR: 1.36 (t, 6 H, CH ₃), 3.65 (q, 4 H, CH ₂), 7.20 bis 7.93 (m, 5 H, Phenyl-H und NH); ¹³ C{ ¹ H}-NMR: 156.53 (s, C=O), 153.07 (s, =CC(OEt) ₂), [b], 119.93 (q, CF ₃ , ¹ J _{FC} = 275.4), 119.41 (q, CF ₃ , ¹ J _{FC} = 276.9), 109.84 (s, C(OEt) ₂); ¹⁹ F-NMR: –17.13 (q, 3 F, CF ₃ , ⁴ J _{FF} = 7.8), –20.32 (q, 3 F, CF ₃ , ⁴ J _{FF} = 7.8)
(12), ¹ H-NMR: 1.36 (t, 3 H, CH ₃), 4.43 (q, 2 H, CH ₂), 7.16 bis 7.90 (m, 6 H, Phenyl-H und NH); ¹³ C{ ¹ H}-NMR: 161.90 und 157.05 (zwei s, CONH und COOEt), 142.42 (s, =CCOOEt), [b], 119.99 (q, 2 CF ₃ , ¹ J _{FC} = 277.0); ¹⁹ F-NMR: 17.88 (q, 3 F, CF ₃ , ⁴ J _{FF} = 7.7), –18.75 (q, 3 F, CF ₃ , ⁴ J _{FF} = 7.7)

[a] CDCl₃, δ-Werte, J [Hz]: ¹H-NMR (60.00 MHz) und ¹³C{¹H}-NMR (25.15 MHz) TMS int.; ¹⁹F-NMR (94.09 MHz) F₃CCOOH ext. und ³¹P{¹H}-NMR (40.48 MHz) H₃PO₄ ext. [b] Die Lagen von CF₃ und/oder C(CF₃)₂ sind nicht eindeutig zu ermitteln.

Eine vereinfachte Blitzthermolyse des Primäradduktes (6) eröffnet einen einfachen Zugang zum Allen (7) (Ausb. 79%; Fp ≈ –5 °C), das in der Kälte einige Zeit haltbar ist, bei Raumtemperatur aber rasch (τ_{1/2} ≈ 5 min) ein kristallines „center-center“-Dimer^[4] bildet. Die spektralen Daten von (7) (Tabelle 1) bestätigen die vorgeschlagene Struktur.



Charakteristisch für das ambiphile Donor/Acceptor-Allen (7) ist der Befund, daß es an C² sowohl nucleophil als auch elektrophil angegriffen werden kann. Beispielsweise erhält man durch nucleophilen Angriff mit Grignard-Reagentien und anschließender Eliminierung eines Fluorid-Ions 1,3-Butadienderivate (8) [(8a) bzw. (8b): Ausb. 66 bzw. 70%; Kp = 87 bzw. 35 °C/0.5 Torr] und durch elektrophilen Angriff mit Wasser oder Ethanol die Additionsprodukte (9). (9a) spaltet spontan Ethanol ab, und es entsteht der 4,4,4-Trifluor-3-trifluormethylcrotonsäure-ethylester (10) [Ausb. 78%; Kp = 127 °C (126–127 °C^[5])], während 4,4,4-Trifluor-3-trifluormethyl-orthocrotonsäure-ethylester (9b) (Ausb. 74%; Kp = 39 °C/0.3 Torr) isolierbar ist.



Bei der Addition von Phenylisocyanat an das Allen (7) entsteht das 1:1-Cycloaddukt (11) (Ausb. 64%; Fp = 48 °C). Für diese [2 + 2]-Cycloaddition eines elektrophilen Agens an ein elektronenreiches π-System wird, wie in ähnlichen Fällen, ein polarer zweistufiger Prozeß^[6] angenommen. Das ¹H-NMR-Spektrum des β-Lactams (11) zeigt zwei äquivalente Ethylgruppen, das ¹⁹F-NMR-Spektrum zwei nicht äquivalente Trifluormethylgruppen (Tabelle 1). Ein weiterer Beweis für die Struktur von (11) ist die saure Hydrolyse zum Ester (12) (Ausb. 75%; Fp = 142 °C).

Arbeitsvorschrift

(6): In eine auf –78 °C gekühlte Lösung von 3.8 g (10.0 mmol) (5)^[7] in 40 ml wasserfreiem Ether werden unter Feuchtigkeitsausschluß 1.7 g (10.0 mmol) (4) eingeleitet. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand [(6)] aus Dichlormethan/Essigester (1/10) umkristallisiert.

(7): 5.4 g (10.0 mmol) (6) werden in einem Schlenkrohr durch Eintauchen in ein 150 °C heißes Ölbad bei 0.05 Torr zersetzt; das überdestillierende (7) wird in einer auf –78 °C gekühlten Falle eingefroren.

Eingegangen am 18. Februar 1980 [Z 544]

- [1] R. Gompper, U. Wolf, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 1406.
- [2] R. A. Moss, M. Fedorynski, W.-C. Shieh, J. Am. Chem. Soc. 101, 4736 (1979).
- [3] H. J. Bestmann, K. Roth, R. W. Saalfrank, Angew. Chem. 89, 915 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 877 (1977); H. J. Bestmann, J. Pure Appl. Chem. 51, 515 (1979); H. J. Bestmann, K. Roth, E. Wilhelm, R. Böhme, H. Burzlaff, Angew. Chem. 91, 945 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 876 (1979).
- [4] R. W. Saalfrank, W. Paul, noch unveröffentlicht.
- [5] W. J. Middleton, J. Org. Chem. 30, 1307 (1965).
- [6] R. W. Hoffmann, Angew. Chem. 84, 306 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 324 (1972).
- [7] H. J. Bestmann, R. W. Saalfrank, J. P. Snyder, Chem. Ber. 106, 2601 (1973).