

und das Reaktionsgemisch 20 h unter Rückfluß gehalten. Einengen der Lösung im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (Silicagel; Hexan/Ethylacetat, 10:1) des Rückstandes lieferten 379,5 mg **5a** (91%). IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1762, 1448, 1436, 1373, 1242, 1204; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,13 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 16,2, 5,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,78–1,70 (m, 2H), 1,62–1,33 (m, 7H), 1,29–1,15 (m, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168,9, 141,7, 123,6, 89,3, 75,0, 49,4, 33,7, 25,2, 21,3, 20,6; korrekte Elementaranalyse.

Eingegangen am 2. Mai 1992 [Z 5328]

- [1] Vgl. Cr: M. Sodeoka, H. Yamada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4906; Fe: N. Iranpoor, E. Mottaghinejad, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 423, 399; J. C. Barborak, J. W. Herndon, J.-W. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7430; J. U. Strauss, P. W. Ford, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2917; F. G. Cowerd, J. L. von Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2157; R. Damico, T. J. Logan, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2356; G. F. Emerson, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4591; Co: F. Piacenti, S. Pucci, M. Bianchi, P. Pino, *ibid.* **1968**, 90, 6847; R. W. Goetz, M. Orchin, *ibid.* **1963**, 85, 1549; M. Brock, A. Heesing, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1925; Rh und Ru: B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3039; S. H. Bergens, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 958; W. Smadja, G. Ville, C. Georgoulis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 594; M. Dedieu, Y.-L. Pascal, *C.R. Acad. Sci. Ser. C* **1976**, 282, 65; W. Strohmeier, L. Weigelt, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 86, C17; Y. Sasson, G. L. Rempel, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4133; J. K. Nicholson, B. L. Shaw, *Proc. Chem. Soc. London* **1963**, 282; Os: A. J. Deeming, S. Hasso, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 114, 313; Ir: D. Baudry, M. Ephritikine, H. Felkin, *Nouv. J. Chim.* **1978**, 2, 355; D. Ma, X. Lu, *Tetrahedron* **1990**, 46, 3189, 6319; Pt: H. C. Clark, H. Kurosawa, *Chem. Commun.* **1972**, 150.
- [2] Pd: a) B. M. Trost, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2301; b) X. Lu, J. Ji, D. Ma, W. Shen, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5774; c) C. Guo, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7549; d) H. Sheng, S. Lin, Y. Huang, *ibid.* **1986**, 27, 4893.
- [3] H. Nemoto, H. N. Jimenez, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1304.
- [4] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471.
- [5] Neuere Arbeiten: B. M. Trost, B. A. Vos, C. M. Brzezowski, D. P. Martina, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 717; B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 791; B. M. Trost, M. K. Trost, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3647; B. M. Trost, Y. Kondo, *ibid.* **1991**, 32, 1613; B. M. Trost, M. K. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1850; B. M. Trost, Y. Shi, *ibid.* **1991**, 113, 701; B. M. Trost, M. Lautens, C. Chan, D. J. Jebaratnam, T. Müller, *ibid.* **1991**, 113, 636; B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 34; B. M. Trost, S. Matsubara, J. Caringi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8745.
- [6] Vgl. R. C. Larock, N. G. Berrios-Pena, C. A. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2615; K. Koerber, J. Gore, J.-M. Vatele, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1187; J. S. Prasad, L. S. Liebeskind, *ibid.* **1988**, 29, 4253, 4257; M. Ahmar, J. J. Barrieux, B. Cazes, J. Gore, *Tetrahedron* **1987**, 43, 513; N. Chatani, T. Takeyasu, T. Hanafusa, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1841.
- [7] B. M. Trost, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 131.
- [8] B. M. Trost, C. Chan, G. Rühter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3486.
- [9] J. Tsuji, H. Watanabe, I. Minami, I. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2196.
- [10] N. Yanagihara, C. Lambert, K. Iritani, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2753.
- [11] K. Sakai, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1990**, 1665; D. M. T. Chan, B. Marda, D. Milstein, N. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6385.

Konfigurativ stabile Dipeptidaldehyde aus D-Glucosaminhydrochlorid**

Von Thomas Kolter, Annegret Klein und Athanassios Giannis*

Chirale *N*-geschützte α -Aminoaldehyde spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der präparativen Organischen Chemie^[1]. Ihre Attraktivität als Synthesebaustein wird jedoch durch ihre chemische und konfigurative Instabilität

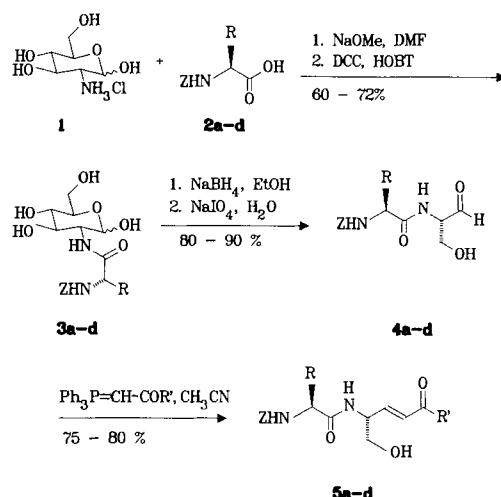
[*] Priv.-Doz. Dr. A. Giannis, Dipl.-Chem. T. Kolter, A. Klein
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, W-5300 Bonn 1

[**] T. K. dankt dem Land Nordrhein-Westfalen für ein Graduiertenstipendium. Herrn Prof. Dr. K. Sandhoff danken wir für die Unterstützung dieser Arbeiten.

gemindert^[1]. Um dieses Problem zu lösen, wurde versucht, geeignete Schutzgruppen für die Aminofunktion zu entwickeln, die die Racemisierung der Aminoaldehyde bei ihrer Herstellung, Lagerung und bei weiteren Reaktionen unterdrücken. Dies leistet die von Rapoport et al.^[2] eingeführte Phenylflourenylgruppe sowie die von Reetz et al. untersuchte *N,N*-Dibenzylfunktion, die darüber hinaus eine bemerkenswerte Diastereoselektivität bei der Addition metallorganischer Reagentien an die derart geschützten Aminoaldehyde bewirkt^[3].

Mit *D*-Glucosaminhydrochlorid **1**^[4] als Reagens zum Chiralitätstransfer fanden wir einen effizienten Zugang zu *N*-Boc-*L*-Serinal (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl), einem chemisch und konfigurativ stabilen α -Aminoaldehyd, der sich darüber hinaus racemisierungsfrei mit stabilisierten Phosphor-Yliden zu den entsprechenden Allylaminoalkoholen umsetzen lässt^[5]. Dies hat uns veranlaßt, die Boc-Schutzgruppe durch *N*-Benzoyloxycarbonyl-geschützte chirale Aminosäuren zu ersetzen^[6] und damit das präparative Potential der *N*-geschützten Serinaldehyde erheblich zu erweitern.

N-Benzoyloxycarbonyl-Aminosäurerest-geschützte Aminoaldehyde **4** sind in zwei Stufen aus *D*-Glucosaminhydrochlorid im Gramm-Maßstab zugänglich (Schema 1). Es han-



Schema 1. Synthese der konfigurativ stabilen Dipeptidaldehyde **4a-d** und Peptid-Michael-Acceptoren **5** aus *D*-Glucosaminhydrochlorid **1** und geschützter Aminosäure **2a-d**. Z = CO₂CH₂Ph, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, HOBT = N-Hydroxybenzotriazol, DMF = N,N-Dimethylformamid. **a**: R = *i*Pr, **b**: R = CH₂*i*Pr, **c**: R = CH₂Ph, **d**: R = Me, **5a**: R = *i*Pr, R' = O*t*Bu, **b**: R = CH₂*i*Pr, R' = O*t*Bu, **c**: R = CH₂Ph, R' = O*t*Bu, **d**: R = *i*Pr, R' = Me.

delt sich dabei um kristalline Substanzen, die bei Raumtemperatur haltbar sowie chemisch und konfigurativ stabil sind. Die ungewöhnliche Stabilität dieser Substanzen führen wir auf deren oligomere Struktur^[7] zurück, in der die Acidität des α -H-Atoms durch intramolekulare Halbaminalbildung und intermolekulare Halbacetalbildung herabgesetzt ist. So zeigen die komplexen ¹H-NMR-Spektren dieser Verbindungen nur ein schwaches (<0,1 H) Signal im Bereich von Aldehydprotonen. Die Konfiguration des Chiralitätszentrums am α -C-Atom bleibt auch unter Bedingungen der Wittig-Reaktion mit stabilisierten Phosphoryliden erhalten. Dazu wurden die Aminoaldehyde **4** mit einem zweifachen Überschuß an Phosphorylid in siedendem Acetonitril umgesetzt. Die dabei anfallende Wittig-Produkte **5** mit *E*-Konfiguration der Doppelbindung konnten in 75–80 % Ausbeute isoliert werden und zeigten jeweils einen einfachen Signalsatz im ¹H-NMR-Spektrum.

Da es sich bei den *N*-Benzoyloxycarbonyl-Aminosäurerestgeschützten α -Aminoaldehyden **4** gleichzeitig um Dipeptidaldehyde mit definierter Stereochemie handelt, besteht hiermit ein neuer Zugang zu Peptidaldehyden, die als Naturstoffe zuerst von Umezawa isoliert wurden und die als Proteaseinhibitoren von besonderem pharmakologischen Interesse sind^[8].

Auch Verbindungen vom Typ der Peptid-Michael-Acceptoren **5** wurden als neuartige irreversible Inhibitoren von Thiolproteasen beschrieben^[9].

Experimentelles

Alle neuen Verbindungen wurden durch ^1H -NMR-Spektroskopie, (hochauflösende) Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert. Es werden jeweils repräsentative Arbeitsvorschriften angegeben.

1: (4.32 g, 20 mmol) wird in DMF (80–100 mL) vorgelegt und bei 0 °C mit Natriummethanolat (1.08 g, 20 mmol) versetzt. Nach 10 min Röhren bei 0 °C wird **2a** (5.02 g, 20 mmol), Hydroxybenzotriazol (5.40 g, 40 mmol) und zuletzt Dicyclohexylcarbodiimid (4.54 g, 22 mmol) hinzugegeben. Nach 1 h Röhren wird das Kältebad entfernt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wird das Filtrat mit Diethylether (800 mL) versetzt und die erhaltene Mischung im Kühlschrank aufbewahrt, wobei das Produkt auskristallisiert. Nach Abfiltrieren des Feststoffs kann eine weitere Fraktion Produkt durch Verdünnen des Filtrats mit Ether erhalten werden. Das dabei anfallende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 5.90 g (71.5%) **3a**.

3a: $F_p = 215^\circ\text{C}$ (Zers.). R_F (Dichlormethan/Methanol = 4:1) = 0.74. Anomerenverhältnis $\alpha:\beta = 1:4$. ^1H -NMR (200 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.93 (m, 1H), 3.00–3.70 (m, 7H), 3.85–4.02 (m, 1H), 4.38–5.10 (m, 6H), 6.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.2H), 6.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 0.8H), 7.08 (d, $J = 9$ Hz, 0.2H), 7.17 (d, $J = 9$ Hz, 0.8H), 7.24–7.40 (m, 5H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.8H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.2H). Korrekte C,H,N-Analyse für **3a**: 0.5 H_2O .

Das Glucosamin-Derivat **3a** (4.12 g, 10 mmol) wird in Ethanol (250 mL) gelöst und mit Natriumborhydrid (0.57 g, 15 mmol) versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird über Celite filtriert und die flüchtigen Bestandteile abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser (250 mL) aufgenommen, mit 2N Schwefelsäure neutralisiert und die so erhaltene Lösung des Polyols mit einer Lösung von Natriumperiodat (30 mmol, 6.42 g in 100 mL Wasser) versetzt. Nachdem dünnenschichtchromatographisch (Dichlormethan: Methanol = 4:1) kein Edukt mehr nachweisbar ist, wird viermal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert. Der Aldehyd fällt in Form eines weißen Feststoffs an. Ausbeute: 2.70 g (8.37 mmol, 83.7%) **4a**.

4a: $F_p = 150^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D = +16.8$ ($c = 1.1$, DMSO). R_F ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$) = 0.44, 0.53. ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ –1.08 (m, 6H), 1.95–2.20 (m, 1H), 3.35–4.40 (m, 4H), 4.55–5.95 (m, 4H), 6.90–8.00 (m, 6.9H), 9.55–9.65 (m, 0.1H). Korrekte C, H, N-Analyse für **4a**: H_2O . MS (70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) ber.: m/z 322.1529, gef.: m/z 322.1528. IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400 (s, Schülter), 3300(s), 3.080(w), 3060(w), 3020(w), 2950(s), 2920(m), 2860(w), 1700(s), 1650(s), 1520(s), 1250(s), 1090(s), 1030(s), 750(m), 700(s).

5a: Der Aldehyd **4a** (ein Äquivalent) wird in Acetonitril (3 mmol in 50 mL) gelöst und nach Zusatz von *tert*-Butyloxycarbonylmethylentriphenylphosphoran (zwei Äquivalente) 4 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird mit der berechneten Menge Essigsäure neutralisiert und der beim Abdestillieren des Lösungsmittels anfallende ölige Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton (2/1) als Eluens gereinigt, wobei **5a** als weißer Feststoff erhalten wird. Ansatz: 1.0 g (3.1 mmol) **4a**, Ausbeute: 1.0 g (2.38 mmol, 76.8%) **5a**.

5a: $F_p = 120$ –122 °C. $[\alpha]_D = -16.4$ ($c = 0.5$, CHCl_3), R_F (Hexan/Aceton = 2:1) = 0.32. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (d, 6.8 Hz, 3H; CH_3), 0.97 (d, 6.8 Hz, 3H; CH_3), 1.45 (s, 9H; $(\text{CH}_3)_3$), 2.09 (m, 1H; 3'-CH), 2.99 (t, 6.0 Hz, 1H; OH), 3.63 (m, 1H; 5-H_a), 3.71 (m, 1H; 5-H_b), 4.01 (dd, 8.4 Hz, 6.6 Hz, 1H; 2'-H), 4.71 (m, 1H; 4-H), 5.01 (d, 12.0 Hz, 1H; Benzyl-H_A), 5.10 (d, 12.0 Hz, 1H; Benzyl-H_B), 5.57 (d, 8.4 Hz, 1H; NH), 5.90 (d, 16.0 Hz, 1H; 2-H), 6.77 (dd, 16.0 Hz, 5.2 Hz, 1H; 3-H), 6.83 (d, 8.0 Hz, 1H; NH), 7.28–7.38 (m, 5H; Aryl-H). Korrekte C,H,N-Analyse. MS (70 eV): $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (M^+) ber.: m/z 420.2260, gef.: m/z 420.2258. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3410(m), 3280(s), 3060(w), 3010(w), 2960(m), 2920(m), 2860(w), 1710(s), 1650(s), 1530(s), 1240(s), 1150(s), 1035(s), 750(w), 700(m).

Eingegangen am 8. Mai 1992 [Z 5331]

CAS-Registry-Nummern:

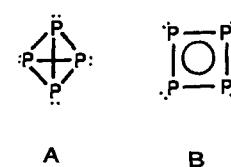
1, 66-84-2; **2a**, 1149-26-4; **2b**, 2018-66-8; **2c**, 1161-13-3; **2d**, 1142-20-7; **3a**(α), 142981-16-6; **3a**(β), 16684-38-1; **4a**, 142981-11-1; **5a**, 142981-12-2; **5b**, 142981-13-3; **5c**, 142981-14-4; **5d**, 142981-15-5; $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CHCOOrBu}$, 35000-38-5.

- [1] J. Jurczak, A. Golebiowski, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149.
[2] W. D. Lubell, H. J. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236.
[3] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141.
[4] A. Giannis, T. Henk, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 789.
[5] A. Giannis, T. Henk, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1253.
[6] Konjugate aus D-Glucosamin und Aminosäuren wurden bereits als Bestandteil von Immunmodulatoren synthetisiert: O. Lockhoff, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1611. Als Bestandteil von Glycolipiden mit antiviraler Aktivität: S. Horvart, L. Varga, J. Horvat, A. Pfützner, H. Suhartono, H. Rübsamen-Waigmann, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 951. Die von uns verwendete Vorschrift zur Synthese solcher Konjugate 3 folgt W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788.
[7] Ein eng verwandtes Beispiel: V. Jäger, V. Wehner, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 512; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 469. Die Autoren beschreiben (*R*)-(*S*)-2-O-Benzyl-glycerinaldehyd, die aufgrund ihrer oligomeren Struktur chemisch und konfigurativ stabil sind.
[8] H. Umezawa in *Conformationally Directed Drug Design* (Hrsg.: J. A. Vida, M. Gordon), American Chemical Society, Washington D.C., **1984**, S. 73; R. M. McConnell, G. E. Barnes, C. F. Hoyng, J. Martin Gunn, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 86; S. Bajusz, E. Szell, D. Bagdy, E. Barabas, G. Horvath, M. Dioszegi, Z. Fittler, G. Szabo, A. Juhasz, E. Tomori, G. Szilagyi, *ibid.* **1990**, *33*, 1729. Eine automatisierte Synthese von Peptiden mit C-terminaler Aldehydfunktion: A. M. Murphy, R. Dagnino, P. L. Vallar, A. J. Tripp, S. L. Sherman, R. H. Lumpkin, S. Y. Tamura, T. R. Webb, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3156.
[9] S. A. Thompson, P. R. Andrews, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 104; S. Liu, R. P. Hanzlik, *ibid.* **1992**, *35*, 1067, zit. Lit.; D. Brillon, G. Sauvè, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1838.

Die Bildung von *cyclo-P₄*-Liganden mit maximaler Elektronendonorfähigkeit**

Von *Manfred Scheer**, *Christa Troitzsch* und *Peter G. Jones*

Die Umwandlung des P_4 -Tetraeders **A** zu *cyclo-P₄* **B** wird bei der Reaktion von weißem Phosphor mit Carbonylchrom- und Carbonylwolfram-Komplexen beobachtet^[1]. Der *cyclo-P₄*-Ligand im dabei gebildeten $[(\text{CO})_4\text{M}\{\eta^4\text{-P}_4\} \cdot [\text{M}(\text{CO})_5]_4]$ ($\text{M} = \text{Cr}$ oder W) stellt dem Gesamtkomplex zwölf Valenzelektronen (VE) zur Verfügung. Es stellt sich die Frage nach dem Mechanismus des Übergangs von **A** nach **B**, die durch die Ergebnisse der Dreikomponentenreaktion (a) von P_4 mit $[\text{RhCp}'(\text{CO})_2]$ ($\text{Cp}' = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{tBu}$) in Gegenwart von $[\text{Cr}(\text{CO})_5(\text{thf})]$ ^[2] bei 60–70 °C beantwortet wird.



[*] Dr. M. Scheer^[+], C. Troitzsch
Institut für Allgemeine und Anorganische Chemie der Universität
Weinbergweg 16, D-4050 Halle (Saale)

Prof. Dr. P. G. Jones
Institut für Anorganische und Analytische Chemie der
Technischen Universität
Hagenring 30, D-3300 Braunschweig

[+] Gegenwärtige Adresse:
Department of Chemistry
Chemistry Building, Indiana University
POB 242, Bloomington, IN 47405 (USA)

[**] P_4 -Liganden mit maximaler Elektronendonorfähigkeit, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Degussa AG sei für die Überlassung von $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ gedankt. Herrn Dr. M. Dargatz und Frau L. Hilfert danken die Autoren für die Aufnahme und Simulation der NMR-Spektren, Frau Dr. K. Schenzel für die Durchführung der IR-Messungen. – 3. Mitteilung: M. Scheer, M. Dargatz, A. Rufinska, *J. Organomet. Chem.*, im Druck.