

Für die Inversionsbarrieren am Phosphor und Arsen in Verbindungen (100) wurden erstaunlich niedrige Werte von 26 kcal/mol ermittelt^[157]. Auch die Inversion von Grignardverbindungen wurde untersucht^[158].

Organometallverbindungen des Typs (92) racemisieren bei chemischen Reaktionen meist vollständig^[28]. Erst wenn durch Ringspannung wie in den Aziridinen die Inversionsbarriere ansteigt, sind stereospezifische Reaktionen möglich^[28]. In der Reihe (92)→(93)→(94) wird daher die Inversion zunehmend erleichtert. Verallgemeinert man diese Beobachtung, so sollte man in acyclischen Oxoniumsalzen des Typs (94) sehr kleine Inversionsbarrieren (<5 kcal/mol) erwarten.

Analoge Befunde lassen sich für die Spezies (95)→(96)→(97) mit Doppelbindungen ableiten. Während Vinylolithiumverbindungen des Typs (95) stereospezifisch (oder stereoselektiv) reagieren^[28], liegen die Inversionsgeschwindigkeiten für Imine im NMR-Meßbereich, und die Ketoniumsalze (97) scheinen nach vorläufigen Resultaten^[45] schneller zu invertieren als vergleichbare Imine.

Bei Spezies mit gleichem Zentralatom [z. B. (92) und (95) oder (93) und (96)] haben die Typen (95) und (96) eine deutlich höhere Barriere als die Typen (92) und (93). Diese vorsichtigen Verallgemeinerungen bedürfen weiterer experimenteller Bestätigung.

[157] J. B. Lambert, G. F. Jackson III u. D. C. Mueller, J. Amer. chem. Soc. 90, 6401 (1968).

[158] G. Fraenkel, D. T. Dix u. M. Carlson, Tetrahedron Letters 1968, 579, und dort zitierte Literatur.

Außerdem sollten die Inversionen vergleichbarer pyramidalen Verbindungen mit abnehmender Elektro-negativität des Zentralatoms, also etwa in der Reihe N→P→As, zunehmend erschwert werden, da der s-Charakter des freien Elektronenpaares in dieser Richtung steigt^[146]. Je stärker aber der s-Charakter im Grundzustand ist, desto schwerer ist die Inversion über einen Zustand mit reinem p-Charakter des freien Elektronenpaares zu vollziehen.

Bei der Deutung von Inversionsbarrieren hat man insofern vorsichtig zu verfahren, als neben der direkten innermolekularen Inversion auch eine Dissoziation und Rekombination der Bruchstücke zum spiegelbildlichen Invertomeren führen kann. Bei doppelt gebundenen Atomen sind auch Isomerisierungen durch Rotation in Betracht zu ziehen (s. Abschnitt 3.3.2).

Die NMR-Spektroskopie ist eine gute Methode, um die Substituenteneffekte und den Einfluß des Zentralatoms auf die Inversionsgeschwindigkeiten zu studieren. Die Aktualität dieses Forschungsgebietes wird durch die zahlreichen Veröffentlichungen der letzten Jahre belegt.

Die hier erwähnten Untersuchungen unseres Arbeitskreises wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Ihr gilt ebenso mein Dank wie Herrn Prof. Dr. Eugen Müller für sein Interesse an den Arbeiten. Außerdem danke ich Herrn Doz. Dr. A. Rieker für die Durchsicht des Manuskriptes und zahlreiche Diskussionen sowie Herrn Dipl.-Chem. D. Leibfritz und Fräulein C. Burk für ihre Mitarbeit.

Eingegangen am 28. März 1969 [A 748]

ZUSCHRIFTEN

β-Substituierte N-Formyl-S-benzyl-cysteine⁽¹⁾

Von Ulrich Schöllkopf und Dieter Hoppe^(*)

β-Substituierte N-Formyl-S-benzyl-cysteine (4) verdienen Beachtung als Vorstufen für Cysteine, weil Benzyl- und Formyl-Gruppe bequem zu entfernen sind^[2,3] und weil sie sich anscheinend gut für die Racemattrennung eignen^[3].

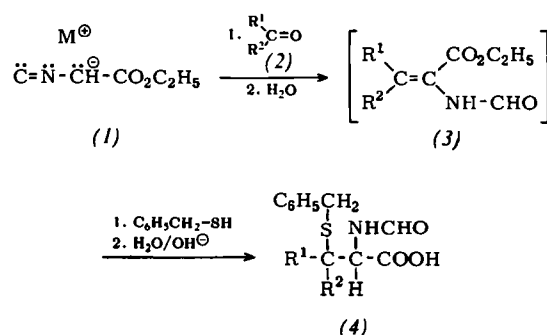
Wie wir fanden, sind sie im „Eintopfverfahren“ zu erhalten, indem man metallierte Isocyanessigsäure-äthylester (1) — dargestellt aus Isocyanessigsäure-äthylester und z. B. Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat oder Natriumhydrid in Tetrahydrofuran — mit Carbonylverbindungen (2) umsetzt, anschließend Phenylmethanthiol zufügt, das Solvens verdampft, den Rückstand mit Wasser und Kaliumhydroxid versetzt und kurze Zeit erwärmt.

Vermutlich verläuft die Synthese über β-substituierte α-Formylamino-acrylsäure-äthylester (3)^[4], die das Thiol nach Art einer Michael-Addition zu N-Formyl-S-benzyl-cystein-äthylestern anlagern.

Für diesen Reaktionsablauf spricht, daß man durch Umsetzung von α-Formylamino-zimtsäure-äthylester^[4] mit Phenylmethanthiol in Äthanol mit Natriumäthanolat und anschließende Verseifung zu 85% N-Formyl-S-benzyl-β-phenyl-cystein erhält.

N-Formyl-S-benzyl-penicillamin (4b)

Zur Lösung von 4.53 g (0.04 mol) Isocyanessigsäure-äthylester^[5] in 30 ml Tetrahydrofuran tropfte man unter kräftigem Rühren bei -70°C 0.04 mol Butyllithium (als 2.0 N



(4)	R ¹	R ²	Metalliert		Ausb. (%)
			mit [a]	bei (°C)	
(a)	H	H	KOtBu	15	9
(b)	CH ₃	CH ₃	KOtBu	10	33
			BuLi	-70	61
			NaH	35	30
(c)	(CH ₃) ₂ HC	H	BuLi	-70	21
(d)		-(CH ₂) ₅ -	BuLi	-70	3 [b]
(e)	C ₆ H ₅	H	BuLi	-70	67
			KOtBu	15	70
(f)	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	KOtBu	30	54
(g)	p-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	H	NaH	-35	32
(h)	m,p-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	H	KOtBu	30	59
(i)	2-Thienyl	H	KOtBu	30	39

[a] In Tetrahydrofuran. KOtBu = K-tert.-Butanolat; BuLi = Butyllithium. [b] Der Ester wird nur zum Teil verseift.

Lösung in Pentan) so zu, daß die Tropfen direkt ins Reaktionsgemisch fielen. Dann tropfte man die Lösung von 2.35 g (0.04 mol) Aceton in 10 ml Tetrahydrofuran ein, ließ auf Raumtemperatur kommen und setzte 5.0 g (0.04 mol) Phenylmethanthiol zu. Man zog das Solvens im Vakuum ab, versetzte den Rückstand mit 25 ml Wasser, rührte 5 min, setzte 2.5 g (0.045 mol) Kaliumhydroxid zu und rührte ca. 15 min bis zur homogenen Lösung. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, gab 12 ml konz. Salzsäure zu und kühlte mit Eis. Nachdem die Kristallisation eingesetzt hatte, fügte man 30 ml Äther hinzu und rührte kurz nach. Nach 12 Std. (ca. -5°C) waren 6.56 g (61%) (4b) ausgefallen, $\text{Fp} = 157^{\circ}\text{C}$ (aus Äthanol/Wasser, 1 : 2).

N-Formyl-*S*-benzyl- β -phenyl-cystein (4e)

Zur Suspension von 5.6 g (0.04 mol) 80-proz. Kalium-tert.-butanolat (tert.-Butanol als Kristallsolvens!) in 30 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei ca. 15°C unter kräftigem Rühren die Lösung von 4.52 g (0.04 mol) Isocyanessigsäure-äthylester und 4.26 g (0.04 mol) Benzaldehyd in 10 ml Tetrahydrofuran. Nach 15 min fügte man 5.0 g (0.04 mol) Phenylmethanthiol zu und verfuhr wie oben beschrieben. Man erhielt 8.9 g (70%) (4e) (Diastereomergemisch). Umkristallisieren aus Äthanol führte zu einem Diastereomeren vom $\text{Fp} = 170^{\circ}\text{C}$.

Eingegangen am 7. Januar 1970 [Z 144]

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf und Dipl.-Chem. D. Hoppe
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

[1] Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden, 4. Mitteilung.— 3. Mitteilung: [4].

[2] Vgl. Th. Wieland, R. Müller, E. Niemann, L. Birkofer, A. Schöberl, A. Wagner u. H. Söll in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie*. Bd. 11/2, Thieme, Stuttgart 1958, S. 269, dort bes. S. 452 ff.

[3] Siehe z.B. für Penicillamin H. T. Clarke, J. R. Johnson u. R. Robinson: *The Chemistry of Penicillin*. Princeton University Press, Princeton 1949, S. 455 ff.

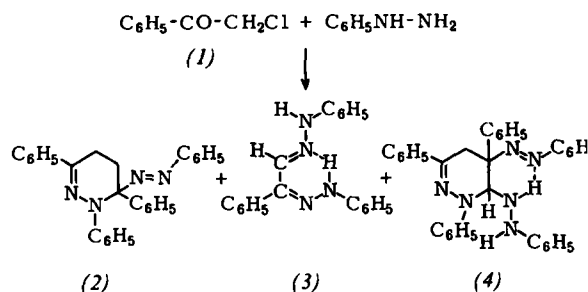
[4] Vgl. U. Schöllkopf, F. Gerhart u. R. Schröder, *Angew. Chem.* 81, 701 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* 8, 672 (1969).

[5] I. Ugi, U. Fetzner, U. Eholzer, H. Knupfer u. K. Offermann, *Angew. Chem.* 77, 492 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 472 (1965).

Osazonbildung aus α -Halogenketonen. Eine neuartige 1,4-Cycloaddition

Von William C. Stickler und William C. Hoffman[*]

Aus α -Halogenketonen und Phenylhydrazin entstehen erfahrungsgemäß^[1] Bis-phenylhydrazone (Osazone). Hess^[2] erhielt aus Phenacylchlorid (1) und Phenylhydrazin in kalter alkoholischer Lösung aber weder das Phenylhydrazon noch

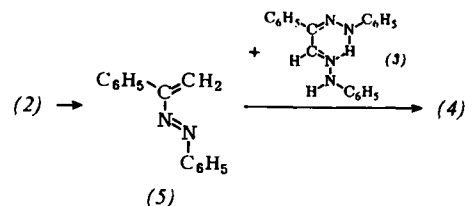


das Osazon, sondern kristallines 6-Benzolazo-1,3,6-triphenyl 1,4,5,6-tetrahydropyridazin (2)^[3] (aus Eisessig). Unsere Arbeitsgruppe^[4] konnte das aus (1) erwartete Osazon (3) sowie eine blaßgelbe, kristalline Verbindung isolieren.

Wir fanden jetzt durch dünnschichtchromatographische Aufarbeitung der Reaktionsprodukte, daß aus Phenacylchlorid (1) (0.01 mol) und Phenylhydrazin (0.03 mol) in eisessigsaurer Lösung (40 ml) rasch (2) entsteht, seine maximale Konzentration in ca. 30 min erreicht, innerhalb 1 Std. aber wieder bis auf einen konstanten, niedrigen Anteil verschwindet. Das Osazon (3) bildet sich langsamer und erreicht seine Maximalkonzentration nach ca. 24 Std. Ungefähr 30 min nach Reaktionsbeginn erscheint eine dritte, gelbe Substanz (4), $\text{Fp} = 194\text{--}196^{\circ}\text{C}$, die sich über mehrere Tage hinweg anreichert; sie ist mit der erwähnten blaßgelben Verbindung identisch.

Kernresonanz-Daten^[5], die wir bestätigen konnten, und IR-Spektren^[6] stützen die angegebene Geometrie des Osazons (3).

Die Struktur (4) leiteten wir ab aus: Molekulargewichtsbestimmungen (z.B. massenspektrometrisch: 522), Elementaranalysenwerten, dem IR-Spektrum [ähnlich wie das des Osazons (3): 3350 (N—H); breite schwache Bande um 3200 (N—H \cdots N); 2930 und 2860 cm^{-1} (CH_2)], dem NMR-Spektrum [in CDCl_3 , $\delta = 13.03$ (1 N—H \cdots N); 8.32 (C—H); 7.31 (25 arom. H + 1 N—H (bei 7.53 ppm/m); 5.14 ppm (CH_2); die N—H-Protonen verschwinden durch Behandlung mit D_2O] und dem UV-Spektrum [in Cyclohexan, $\lambda_{\text{max}} = 405\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 2.158$), charakteristisch für Alkan-azo-Verbindungen^[7]].



Nach Curtin und Tristram^[3] bildet sich (2) über ein Phenylhydrazon, welches durch 1,4-Eliminierung von HCl eine Enazo-Verbindung (5) gibt, die dann dimerisiert. Der letzte Schritt wird mit einer Diels-Alder-Reaktion verglichen. Wir erklären in diesem Sinne die Bildung von (4) als neuartige 1,4-Cycloaddition der (durch Retro-Diels-Alder-Reaktion aus (2) entstandenen) Verbindung (5) mit dem dienophilen^[8] Osazon (3).

Phenacylbromid verhält sich analog; Phenacyljodid gibt wenig (2) neben Acetophenonphenylhydrazon als Hauptprodukt.

Eingegangen am 3. Februar 1970 [Z 148]

[*] Prof. Dr. W. C. Stickler und W. C. Hoffmann, B.S.
Department of Chemistry, University of Denver
Denver, Colorado 80210 (USA)

[1] Vgl. z.B. E. Votoček, *Collect. Czechoslov. chem. Commun.* 2, 681 (1930); *Chem. Abstr.* 25, 1488 (1931).

[2] O. Hess, *Liebigs Ann. Chem.* 232, 234 (1886).

[3] Struktur von (2): D. Y. Curtin u. E. W. Tristram, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 5238 (1950) (die Zusammenstellung älterer Arbeiten enthält leider einige Fehler).

[4] H. D. Hart, M.S. Thesis, University of Denver 1952; W. C. Stickler, H. D. Hart u. P. Yin, *J. Colo.-Wyo. Acad. Sci.* 1952, 34; W. C. Stickler, W. Epstein u. L. Gachic, *ibid.* 1953, 24.

[5] Vgl. O. L. Chapman et al., *J. Amer. chem. Soc.* 86, 4968 (1964).

[6] Für die Aufnahme der Spektren und Hilfe bei ihrer Deutung danken wir Herrn Prof. J. J. Schmidt-Colléus und Mitarbeitern im University of Denver Research Institute sowie Herrn R. H. Williams (University of Illinois).

[7] A. Burawoy, *J. chem. Soc. (London)* 1937, 1865; z.B. absorbiert $\text{CH}_3\text{-N=N-C}_6\text{H}_5$ bei 403 nm.

[8] Die dienophile Struktur mit C=C-Bindung erfordert die Annahme tautomerer Formen oder Grenzstrukturen.