

Die beschriebene Synthese hat folgende Vorteile gegenüber der Synthese mit Pyridin als Katalysator<sup>[2,3]</sup>: Sie ist schneller und gibt höhere Ausbeuten eines reineren Produktes.

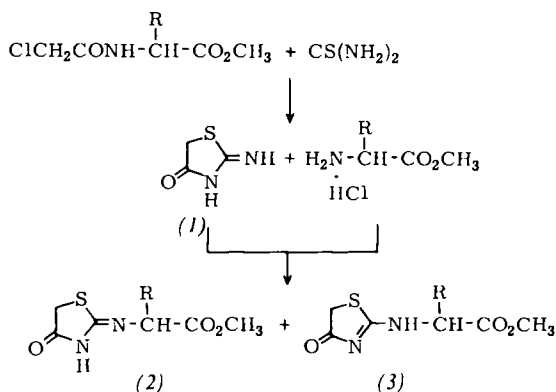
Die Nucleosidacetate (1b) und (2b) sind nützliche Zwischenprodukte. Sie lassen sich z. B. auszeichnen mit Triäthylloxonium-tetrafluorborat (Meerweins Reagens) in Dichlormethan gelöst zu N-äthylierten Nucleosiden umsetzen, die Interesse in der Krebsforschung beanspruchen.

Eingegangen am 2. November 1970 [Z 304]

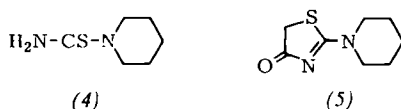
## Abspaltung des Chloracetylrestes von N-Chloracetyl-aminosäure- und -peptidderivaten mit 1-Piperidin-thiocarbonsäureamid<sup>[\*\*]</sup>

Von Wolfgang Steglich und Hans-Georg Batz<sup>[\*]</sup>

Kürzlich wurde gezeigt, daß der N-Chloracetylrest mit Thioharnstoff schonend entfernt werden kann<sup>[1,2]</sup>. Wie wir fanden, erhält man die Amine aus N-Chloracetyl-peptidderivaten aber meist nur in unbefriedigenden Ausbeuten. Schuld daran ist eine Folgereaktion, die wir am Beispiel des N-Chloracetyl-L-valinmethylesters studierten. Setzt man ihn mit Thioharnstoff nach dem üblichen Verfahren um, so sind dünn-schichtchromatographisch neben Valinmethylester und (1) die Verbindungen (2) und (3) nachzuweisen, die auch beim Kochen von Valinmethylesterhydrochlorid mit (1) in Wasser entstehen<sup>[3,4]</sup>.



Diese Folgereaktion wird vermieden, wenn man statt Thioharnstoff einen N,N-disubstituierten Thioharnstoff wie 1-Piperidin-thiocarbonsäureamid (N,N-Pentamethylen-thioharnstoff) (4)<sup>[5]</sup> verwendet. Durch mehrstündiges Kochen in Äthanol wird der N-Chloracetylrest quantitativ abgespalten, ohne daß das entstehende 2-Piperidino-thiazolin-4-on (5) mit dem Amin reagiert.



Damit wird der N-Chloracetylrest zu einer brauchbaren Schutzgruppe für Peptidsynthesen. So liefert N-Chloracetyl-Val-Val-OtBu (Fp = 132–134°C; [α] = –65.1°<sup>[6]</sup>) nach Abspaltung des Chloracetylrestes mit (4) und Umsetzung mit N-Chloracetyl-Val nach der Dicyclohexylcarbodiimid/Hydroxysuccinimid-Methode<sup>[7]</sup> N-Chloracetyl-Val-Val-Val-OtBu (Fp = 210 bis 211°C; [α] = –89.6°) in 91% Ausbeute. Analog ergibt N-Chloracetyl-Leu-Val-OtBu (Fp = 100–103°C; [α] = –68.3°) nach Abspaltung der N-Schutzgruppe, Koppeln mit TFA-Ile und Entfernen des tert.-Butylrestes mit Trifluoressigsäure TFA-Ile-Leu-Val (Ausb. 69%; Fp = 220–222°C; [α] = –84.6°). Die Verbindung ist nach dem <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum optisch einheitlich<sup>[8]</sup>.

Auch zum Schutz der ω-Aminofunktionen des Ornithins und Lysins ist der N-Chloracetylrest gut geeignet. N<sup>α</sup>-TFA-N<sup>δ</sup>-Chloracetyl-Orn-Leu-OtBu (Fp = 149–152°C; [α] = –38.8°) wird mit NaBH<sub>4</sub>/Äthanol<sup>[9]</sup> in N<sup>δ</sup>-Chloracetyl-Orn-Leu-OtBu übergeführt (Ausbeute 98%), das sich mit TFA-Ile-OSu zu TFA-Ile-N<sup>δ</sup>-Chloracetyl-Orn-Leu-OtBu umsetzen läßt (Ausbeute 58%; Fp = 194–197°C; [α] = –61.5°). Behandeln mit (4) und Abspalten der Estergruppe mit Trifluoressigsäure liefert TFA-Ile-Orn-Leu (als Trifluoressigsäure: Ausbeute 73%; Fp = 191–193°C; Aminosäureanalyse stimmt). Das aus N-Chloracetyl-Val und Val-OtBu nach der Dicyclohexylcarbodiimid/Hydroxysuccinimid-Methode erhaltene Dipeptidderivat zeigte nach Abspaltung des Chloracetylrestes mit (4) und Überführung in den TFA-Dipeptid-methylester im Weygand-Test<sup>[10]</sup> keine Racemisierung.

Arbeitsvorschrift

10 mmol N-Chloracetyl-peptidester, 12 mmol (4) und 0.5 ml Eisessig werden in wasserfreiem Äthanol 2–5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 2.5 mmol Chloressigsäureäthylester wird zur Umwandlung des überschüssigen (4) in (5) noch eine weitere Stunde gekocht, das Äthanol im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen gesättigter wäßriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Essigester verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. (5), das beim folgenden Peptidkopplungsschritt nicht stört, wird anschließend durch Ausschütteln mit Säure entfernt.

Eingegangen am 5. November 1970 [Z 305]

[\*] Doz. Dr. W. Steglich und Dipl.-Chem. H. G. Batz  
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität  
8 München 2, Arcisstraße 21

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung unterstützt.

[1] M. Masaki, T. Kitahara, H. Kurita u. M. Ohata, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4508 (1968).

[2] A. Fontana u. E. Scoffone, Gazz. Chim. Ital. 98, 1261 (1968).

[3] Nach 3 Std. wurden etwa 10% (2) und 10% (3) isoliert.

[4] A. M. Comrie, J. Chem. Soc. 1964, 3478.

[5] Leicht zugänglich nach G. V. Nair, Indian J. Chem. 4, 516 (1966); Chem. Abstr. 67, 11290 (1967).

[6] Alle Drehwerte bei 546 nm und 25°C, c = 1 in Äthanol.

[7] E. Wünsch u. F. Drees, Chem. Ber. 99, 110 (1966); F. Weygand, D. Hoffmann u. E. Wünsch, Z. Naturforsch. 21b, 426 (1966).

[8] Vgl. R. E. Sievers, E. Bayer u. P. Hunziker, Nature 223, 179 (1969).

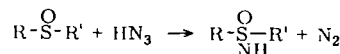
[9] F. Weygand u. E. Frauendorfer, Chem. Ber. 103, 2437 (1970).

[10] F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer u. W. König, Angew. Chem. 75, 282 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 183 (1963).

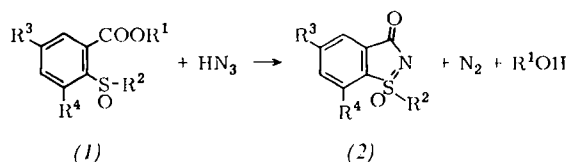
## 3-Oxo-benzo[d]isothia(iv)-azol-1-oxide

Von Peter Stoss und Gerhard Satzinger<sup>[\*]</sup>

Die Umsetzung von Sulfoxiden mit Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Sulfoximin<sup>[1,2]</sup>.



Geht man von 2-Sulfinyl-benzoesäureestern (1) aus, so bilden sich unter gleichzeitigem Ringschluß cyclische Sulfoximine. Diese 3-Oxo-benzo[d]isothia(iv)-azol-1-oxide (2) sind ein neues heterocyclisches System.

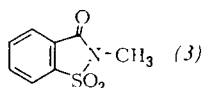


Die Umsetzung (1)→(2) wird unter den Bedingungen der Schmidt-Reaktion durchgeführt. Polyphosphorsäure ist als saurer Katalysator und gleichzeitig als Lösungsmittel am besten geeignet. Toluol, Chlorbenzol, Dichloräthan und andere Lösungsmittel können mitverwendet werden.

Die Sulfoxide (1) lassen sich aus den Sulfiden durch Oxidation mit Natriumperjodat gewinnen.

Das neue Ringsystem ist chemisch außerordentlich stabil. Heiße, konzentrierte Schwefelsäure läßt z. B. (2a) ebenso unverändert wie 48 Std. Kochen mit 1N äthanolischer KOH.

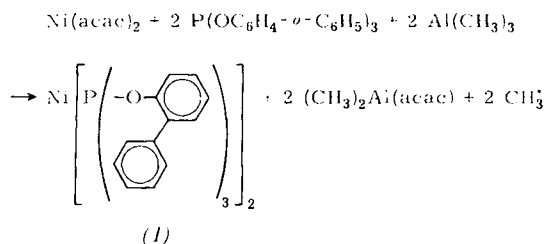
Die Carbonylfrequenzen der Verbindungen (2) (1675 bis 1686 cm<sup>-1</sup>) sind im Vergleich zur C=O-Frequenz des 2-Methyl-3-oxo-1,2-dihydrobenzothiazol-1,1-dioxids (3) (1730 cm<sup>-1</sup>) bemerkenswert niedrig.



Die typischen Sulfoximin-Banden (NSO-Frequenzen) liegen etwa wie bei den *N*-Alkyl-diphenyl-sulfoximininen<sup>[3]</sup>. Die UV-Spektren von (3) und z. B. (2a) sind ähnlich; (3) (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> (ε) = 295 (905); 285; 253 nm; (2a) (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> (ε) = 294.5; 285 (1300); 278.5 nm.

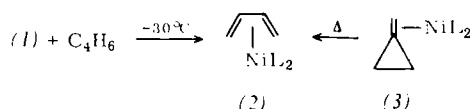
#### 1-Methyl-3-oxo-benzo[d]isothiaz(iv)-azol-1-oxid (2a)

In ein Gemisch aus 500 g 85proz. Phosphorsäure und 250 g Phosphorpentoxid trägt man 99 g (0.5 mol) 2-Methylsulfinylbenzoesäure-methylester (1a) ein und erwärmt auf 80°C. Bei



(1) läßt sich in 90% Ausbeute als orangefarbenes Pulver isolieren.

Die Reaktion von (1) mit Monoolefinen unter Bildung entsprechender Olefinkomplexe<sup>[5]</sup> wie auch die Aufnahme von zwei Molekülen Kohlenmonoxid unter Bildung von L<sub>2</sub>Ni(CO)<sub>2</sub> bestätigen das Vorliegen der Verbindung L<sub>2</sub>Ni. In Lösung (Toluol) dissoziiert (1) und zeigt die erwartete katalytische Aktivität gegenüber Butadien<sup>[6]</sup>. Führt man diese Reaktion unterhalb Raumtemperatur durch, so kann man den Butadienkomplex (2) isolieren. (2) entsteht weiterhin durch thermische Umlagerung des Olefinkomplexes (3), der aus (1) und Methylencyclopropan erhalten wird.



	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	(1) [a] Fp (°C)	Ausb. (%)	(2) Fp (°C)	Ausb. (%)	IR (cm <sup>-1</sup> ) in KBr NSO
(a)	CH <sub>3</sub>	H	H	66–67	88	210–211	85	1227, 1124, 995
(b)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	ölig	80 [b]	119	14	1247, 1220, 1124, 980
(c)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	84–85	68	127–128	37	1232, 1205, 1105, 970
(d)	CH <sub>3</sub>	Cl	H	86	70	194	23	1235, 1205, 1124, 985
(e)	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	ölig	84 [b]	215	15	1245, 1227, 1000

[a] R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>

[b] Am Rohprodukt bestimmt.

dieser Temperatur versetzt man unter kräftigem Rühren im Verlauf von 2 Std. portionsweise mit 39 g (0.6 mol) Natriumazid. Nach der Zugabe rührt man noch 4 Std. bei der gleichen Temperatur, kühlt ab, verdünnt mit 500 ml Wasser, neutralisiert mit wäßriger Kalilauge und saugt das Reaktionsprodukt ab. Ausbeute: 77 g (85%) (2a), farblose Kristalle aus Wasser.

Eingegangen am 26. November 1970 [Z 307]

[\*] Dr. P. Stoss und Dr. G. Satzinger  
Gödecke AG, Abt. Forschung und Entwicklung  
78 Freiburg, Postfach 569

[1] F. Misani, T. W. Fair u. L. Reiner, J. Amer. Chem. Soc. 73, 459 (1951).

[2] J. K. Whitehead u. H. R. Bentley, J. Chem. Soc. 1952, 1572.

[3] G. Satzinger u. P. Stoss, Arzneimittelforsch. 20, 1214 (1970).

## Bis(tri-2-biphenylphosphit)nickel

Von M. Englert, P. W. Jolly und Günther Wilke[\*]

In Fortsetzung unserer Untersuchungen an koordinativ ungesättigten Nickelkomplexen<sup>[1–3]</sup> berichten wir über die Darstellung sowie Reaktionen von Bis(tri-2-biphenylphosphit)nickel (1).

Wie bekannt, bildet sich bei der Reduktion von Bis(2,4-pentandionato)nickel (II) (Nickel-acetylacetonat, Ni(acac)<sub>2</sub>) in Gegenwart von Tri-2-biphenylphosphit (L) mit einem großen Überschuß an Trimethylaluminium L<sub>2</sub>Ni(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>[4]</sup>. Mit stöchiometrischen Mengen Trimethylaluminium verläuft die Umsetzung jedoch nach

Bei Einwirkung von (1) trimerisiert Allen unter Bildung von 1,2,4-Trimethylencyclohexan (4) und Ausbildung eines C<sub>9</sub>-Bis-π-allylnickel-L-Systems, während aus Dimethylallen ein Komplex eines offenkettigen Dimeren erzeugt wird.



Die Reaktion von (1) mit Cyclopentadien ergibt den Komplex (5), der im Gegensatz zum analogen Bis(tricyclohexylphosphan)nickel-Derivat<sup>[3]</sup> keine Tendenz zur Bildung eines Cyclopentadienyl-hydrido-nickel-Komplexes zeigt. Dies gilt auch für die Reaktion mit Essigsäure, wobei sich unter gleichzeitiger Entwicklung eines Äquivalents Wasserstoff L<sub>2</sub>Ni<sup>II</sup>OC(O)CH<sub>3</sub> darstellen läßt.

[\*] Dipl.-Chem. M. Englert, Dr. P. W. Jolly und Prof. Dr. G. Wilke  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
433 Mülheim-Ruhr, Kaiser-Wilhelm-Platz 1

[1] P. W. Jolly u. K. Jonas, Angew. Chem. 80, 705 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 731 (1968).

[2] P. W. Jolly u. K. Jonas, 4th Int. Conf. Organometal. Chem., Bristol 1969, S. 8.

[3] K. Jonas u. G. Wilke, Angew. Chem. 81, 534 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 519 (1969).

[4] G. Wilke u. G. Herrmann, Angew. Chem. 78, 591 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 581 (1966).

[5] G. Wilke u. G. Herrmann, Angew. Chem. 74, 693 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 549 (1962).

[6] P. Heimbach, P. W. Jolly u. G. Wilke, Advan. Organometal. Chem. 8, 29 (1970).