

Es ist unwahrscheinlich, daß die Silber(I)-Ionen die Umlagerung des Kations (4) beeinflussen, da sie unter den Reaktionsbedingungen selbst das neutrale (7) nicht angreifen. Der Übergang in das 7-Norbornadienyl-System wird am einfachsten durch eine 1,2-Verschiebung einer der vier peripheren Bicyclobutanbindungen zum benachbarten kationischen Zentrum hin erklärt. Aus (4) resultiert so (8), das 2-Brom-7-norbornadienyl-Kation in einer der klassischen Schreibweisen^[1c]. (9) entspricht der allgemein akzeptierten Bishomocyclopropenyl-Struktur^[11]. Daß das Nucleophil Methanol von der Seite der freien, hier bromsubstituierten Doppelbindung her an C-7 eintritt, ist kennzeichnend für 7-Norbornadienyl-Kationen^[1c].

Als Triebkraft für die Umlagerung, der immerhin die Allylmesomerie in (4) zum Opfer fällt, dürfte die Verminderung der Spannungsgesnergie bei der Ringerweiterung (4) → (8) und schließlich die hohe Stabilität von (9) wirken.

Ein gegangen am 6. Mai 1976 [Z 471]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 59574-39-9 / (2): 50399-12-7 / (3): 52911-87-2 /
(5): 59574-40-2 / (5)-Dinitrobenzoat: 59574-41-3 /
(6): 59574-42-4 / (6)-Dinitrobenzoat: 59574-43-5 / (7): 59574-44-6 /
(10): 59574-45-7 / 3,5-Dinitrobenzoylchlorid: 99-33-2 /
Di-2,4,6-cycloheptatrienylether: 16273-47-5 / AgBr: 7785-23-1 /
AgClO₄: 7783-93-9.

- [1] a) G. A. Olah u. P. v. R. Schleyer: *Carbonyl Ions*. Wiley-Interscience, New York; b) R. E. Leone, J. C. Barborak u. P. v. R. Schleyer in [1a], Bd. 4, S. 1837 (1973); c) P. R. Story u. B. C. Clark, Jr. in [1a], Bd. 3, S. 1007 (1972).
[2] M. Christl u. G. Brüntrup, *Angew. Chem.* 86, 197 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 208 (1974).
[3] Elementaranalysen, Massen- und ¹H-NMR-Spektren aller neuen Verbindungen stehen mit den angegebenen Strukturen im Einklang.
[4] H. Prinzbach, H. Babsch u. H. Fritz, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2129. Wir danken Herrn Prof. Prinzbach für die Absprache hinsichtlich der Darstellung von (1) aus (6).
[5] B. Franzus, M. L. Scheinbaum, D. L. Waters u. H. B. Bowlin, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 1241 (1976).
[6] In Abwesenheit von Silberperchlorat ist (3) in diesem Gemisch stabil.
[7] Vgl. E. I. Snyder u. B. Franzus, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1166 (1964).

Wiedergewinnung der chiralen α -Ferrocenylalkylamine bei der stereoselektiven Peptid-Synthese durch Vierkomponenten-Kondensation^[**]

Von Gerhard Eberle und Ivar Ugi^[*]

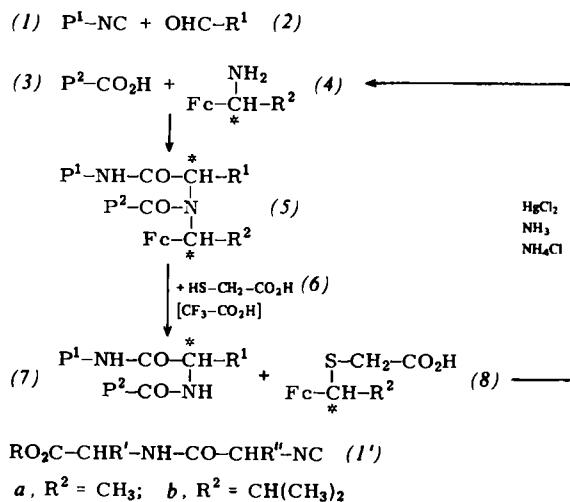
Als chirale Amin-Komponenten für stereoselektive Peptid-Synthesen durch Vierkomponenten-Kondensation haben sich α -Ferrocenylalkylamine (4) besonders bewährt^[1]. In Kombination mit der kürzlich gefundenen Stereoselektivitäts-Multiplikation^[21] und der Stereoselektivitäts-Erhöhung durch Zusatz von quartären Ammoniumsalzen der Säure-Komponente (3)^[31] lassen sich mit den Aminen (4), vor allem α -Ferrocenylisobutylamin (4b)^[1, 21], stereochemisch praktisch einheitliche Produkte (5) [und (7)] erhalten (Schema 1).

Bei den bisher gebräuchlichen Methoden zur Abspaltung der chiralen Ferrocenylalkylgruppe aus dem Kondensationsprodukt (5)^[1, 2] gelang es nicht, das chirale Amin (4) zurückzugewinnen. Dies ist ein erheblicher Nachteil, da die Amine (4) nur mit relativ großem Aufwand darstellbar sind^[1].

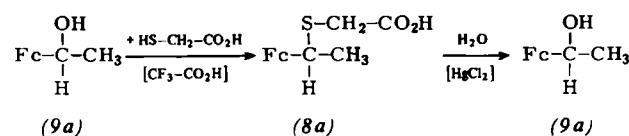
Kürzlich berichteten Ratajczak und Misterkiewicz^[41], daß α -Ferrocenylethanol (9a) in Gegenwart von Trifluoressigsäure mit Thioglycolsäure (6) zu (8a) reagiert und daß sich (9a) aus (8a) durch Hydrolyse in Gegenwart von $HgCl_2$

[*] Dipl.-Chem. G. Eberle und Prof. Dr. I. Ugi
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität
Arcisstraße 21, 8000 München 2

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



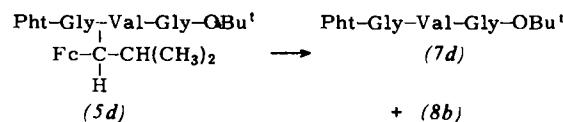
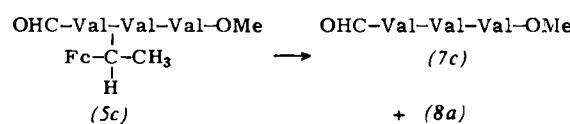
Schema 1. Stereoselektive Synthese der Peptid-Derivate (5) durch Vierkomponenten-Kondensation der Verbindungen (1) bis (4). Spaltung von (5) mit Thioglycolsäure (6) in Gegenwart von Trifluoressigsäure zu den Peptiden (7) und (α -Ferrocenylalkylthio)essigsäuren (8) sowie Rückgewinnung der chiralen Ausgangskomponente (4). (1) ist ein Isocyanid, das sich von einem α -Aminosäure- oder Peptidester ableitet, vorzugsweise ein *N*-(α -Isocyanooacyl)- α -aminosäureester (1'). (2) ist ein α -Aminoaldehyd $OHC-CHR-NH_2$ und (3) eine α -Aminosäure oder ein Peptid mit N-terminaler Schutzgruppe. Fc = Ferrocenyl.



wiedergewinnen läßt, wobei die Reaktion (8a) → (9a) dem retentiven S_N1 -Typ^[51] angehört.

Wir fanden nun, daß *N*-(α -Ferrocenylalkyl)-Peptid-Derivate (5) von (6) in Gegenwart von Trifluoressigsäure glatt zu (7) und (8) gespalten werden, und zwar unter vollständiger Retention der Konfiguration des Chiralitätszentrums, welches den Ferrocenyl-Liganden trägt.

Aus dem Tripeptid-Derivat (5c)^[6] lassen sich beispielsweise bei Raumtemperatur in 0.05 M Acetonlösung mit überschüssiger Thioglycolsäure (6) und einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure in 24 h mit 94 % Ausbeute die Spaltprodukte (8a) und (7c) gewinnen. – Läßt man (5d)^[6] in Trifluoressigsäure 48 h mit Thioglycolsäure (6) reagieren, erhält man (8b) und (7d) in 87 % Ausbeute.



Die so erhaltenen (α -Ferrocenylalkylthio)essigsäuren (8a) und (8b) sind optisch rein, wie der Vergleich mit Literaturwerten und die Weiterreaktion zu den Aminen (4) zeigten. Löst man (R)-(8a) oder (R)-(8b) in konzentriertem Ammoniak und gibt NH_4Cl und $HgCl_2$ zu (Molverhältnis 1:2:2), so entsteht in 7 bis 9 h bei 25°C (4a) in 78 % bzw. (4b) in 73 % Ausbeute. Beide Amine (4) sind 98 bis 99 % optisch rein.

Die leicht zugänglichen racemischen (α -Ferrocenylalkylthio)essigsäuren (8a) und (8b) lassen sich mit (–)-Ephedrin^[4] bzw. mit (–)-Pseudoephedrin in die Enantiomere spalten, so daß die Reaktion (8) → (4) auch einen neuen, ergiebigen Zugang zu chiralen α -Ferrocenylalkylaminen (4) eröffnet.

Eingegangen am 28. April 1976 [Z 468]

CAS-Registry-Nummern:

(4a): 59685-04-0 / (4b): 54053-41-7 / (5c): 59643-30-0 /
(5d): 59643-31-1 / (6): 68-11-1 / (7c): 59620-86-9 /
(7d): 3442-63-5 / (8a): 56498-34-1 / (8b): 59643-32-2.

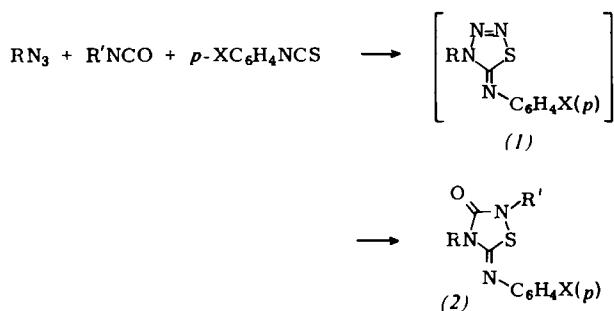
- [1] I. Ugi et al. in Y. Wolman: Peptides 1974. Wiley, New York und Israel University Press, Jerusalem, 1975, S. 71, zit. Lit.
- [2] R. Urban u. I. Ugi, Angew. Chem. 87, 67 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 61 (1975).
- [3] D. Rehn, D. Marquarding u. I. Ugi, noch unveröffentlicht; I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger u. D. Marquarding, Justus Liebigs Ann. Chem. 709, 1 (1967); I. Ugi u. G. Kaufhold, ibid. 709, 11 (1967).
- [4] A. Ratajczak u. B. Miskiewicz, J. Organomet. Chem. 91, 73 (1975).
- [5] G. Gokel u. I. Ugi, Angew. Chem. 83, 178 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 191 (1971); G. Gokel, D. Marquarding u. I. Ugi, J. Org. Chem. 37, 3052 (1972).
- [6] Darstellung dieser Verbindungen durch Vierkomponenten-Kondensation: D. Marquarding, D. Rehn, I. Ugi u. R. Urban, noch unveröffentlicht.

Dreikomponenten-Reaktionen mit Arylisothiocyanaten. Synthese von 5-Arylimino-1,2,4-thiadiazolidin-3-onen

Von Gerrit L'abbé und Gabriel Verhelst^[*]

Isothiocyanate wurden bisher kaum zu Dreikomponenten-Synthesen von Heterocyclen herangezogen^[1]. Wir beschreiben hier eine neuartige Synthese substituierter 5-Imino-1,2,4-thiadiazolidin-3-one (2), die bisher in drei Schritten aus Isothiocyanaten dargestellt wurden^[2].

Die Heterocyclen (2) lassen sich nach unserer Methode in hohen Ausbeuten erhalten (siehe Tabelle 1), wenn Alkylazide, Arylisothiocyanate und Alkyl- oder Arylisocyanate unter definierten Bedingungen miteinander umgesetzt werden (siehe Arbeitsvorschrift). Die Strukturzuordnung basiert vor allem auf den IR-Spektren [KBr, $\nu(\text{C=O}) \approx 1710$, $\nu(\text{C=N}) \approx 1630 \text{ cm}^{-1}$] und ^{13}C -NMR-Spektren^[3].



Die Reaktionen scheinen über die Iminothiazoline (1) zu verlaufen, die mit den Isocyanaten die Produkte (2) bilden. Dies wird daraus geschlossen, daß 1. Alkylazide unter den Reaktionsbedingungen thermisch stabil sind^[4], so daß ein Nitren-Mechanismus ausscheidet, 2. Alkylazide sich mit den meisten Isocyanaten nicht umsetzen^[5]; nur in einem Fall bildet sich das Tetrazolin-5-on (3a) als Nebenprodukt, und 3. erhielt man durch Addition des Azids an die C=N-Bindung der Isothiocyanate 1,4-disubstituierte Tetrazolin-5-thione, die thermisch stabil sind^[6]; nur in einem Fall entstand das Tetrazolin-5-thion (3b) als Nebenprodukt (Tabelle 1).

[*] Prof. Dr. G. L'abbé und G. Verhelst
Department of Chemistry, University of Leuven
Celestijnlaan 200F, B-3030 Heverlee (Belgien)

Tabelle 1. Produkte (2a) bis (2d) der Dreikomponenten-Reaktion und aus (1e) erhaltene Verbindung (2e). Die Ausbeuten von (2a) bis (2d) beziehen sich auf das Isothiocyanat.

Verb.	R	R'	X	Ausb. [%]	Fp [°C]
(2a)	c-C ₆ H ₁₁	n-C ₄ H ₉	Cl	84	66–67 (Hexan)
(2b) [a]	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	CH ₃	82	96–97 (Hexan)
(2c) [b]	C ₆ H ₅ CH ₂	n-C ₄ H ₉	H	60	75–76 (Hexan/Ether)
(2d) [c]	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	73	[d]
(2e)	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	95	[e]

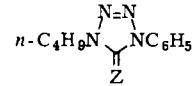
[a] Daneben entsteht u.a. Verbindung (3a).

[b] Daneben entsteht Verbindung (4a).

[c] Daneben entstehen u.a. die Verbindungen (3b) und (4b).

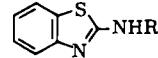
[d] $K_p = 165^\circ\text{C}/1 \text{ Torr}$; $n_D^{25} = 1.5555$.

[e] $n_D^{25} = 1.5800$.



(3a), Z = O

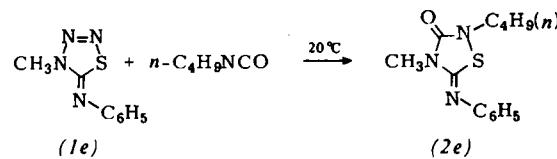
(3b), Z = S



(4a), R = C₆H₅CH₂

(4b), R = n-C₄H₉

Um unsere Vorstellungen zu prüfen, stellten wir 4-Methyl-5-phenylimino-1,2,3,4-thiatriazolin (1e) nach Neidlein und Tauber^[7] dar. (1e) geht bei 110°C in 2-Methylaminobenzothiazol über [bei der Synthese von (2c) und (2d) bilden sich die 2-Aminobenzothiazole (4a) bzw. (4b) als Nebenprodukte]. In Gegenwart von Butylisocyanat reagiert (1e) dagegen bereits bei Raumtemperatur exotherm in 95% Ausbeute zu (2e). Dieses Experiment beweist den vorgeschlagenen Reaktionsablauf und deutet auf einen bimolekularen Mechanismus für den zweiten Reaktionsschritt.



Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer 80°C warmen Lösung von 0.08 mol Alkylazid und 0.04 mol Isothiocyanat werden innerhalb von 7 Tagen portionsweise 0.02 mol Isothiocyanat gegeben. Nach Abdestillieren der überschüssigen Reagentien im Vakuum wird das zurückbleibende Öl durch Chromatographie an einer Silicagelsäule mit Ether/Hexan (20:80) als Elutionsmittel gereinigt.

Eingegangen am 28. April 1976 [Z 470]

CAS-Registry-Nummern:

(2a): 59574-46-8 / (2b): 59574-47-9 / (2c): 59574-48-0 /
(2d): 59574-49-1 / (2e): 59574-50-4 / Cyclohexylazid: 19573-22-9 /
Butylazid: 7332-00-5 / Benzylazid: 622-79-7 /
Methylazid: 624-90-8 / p-Chlorphenylisothiocyanat: 2131-55-7 /
p-Tolylisothiocyanat: 622-59-3 / Phenylisothiocyanat: 103-72-0 /
Butylisocyanat: 111-36-4 / Phenylisocyanat: 103-71-9.

[1] Siehe z.B. H. Hartmann u. R. Mayer, Z. Chem. 5, 152 (1965); K. Ley, U. Ehrlzer u. R. Nast, Angew. Chem. 77, 544 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 519 (1965); K. Gewald, J. Prakt. Chem. 32, 26 (1966); R. Mayer u. K. Gewald, Angew. Chem. 79, 298 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 294 (1967).

[2] G. Ottmann u. H. Hooks, J. Heterocycl. Chem. 4, 365 (1967).

[3] A. Könecke, E. Lippmann u. E. Kleinpeter, Z. Chem. 15, 402 (1975), zit. Lit.

[4] G. L'abbé, Chem. Rev. 69, 345 (1969).

[5] J. M. Vandensavel, G. L'abbé u. G. Smets, J. Org. Chem. 38, 675 (1973).

[6] G. L'abbé, G. Vermeulen, J. Flémal u. S. Toppet, J. Org. Chem. 41, 1875 (1976).

[7] R. Neidlein u. J. Tauber, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 687 (1971).