

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^[1]. 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 Spannungsenergie bei der Ringerweiterung (4) → (8) und schließlich die hohe Stabilität von (9) wirken.

Eingegangen 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: Carbonium 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).

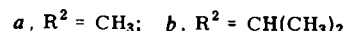
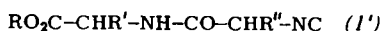
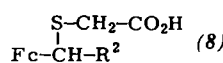
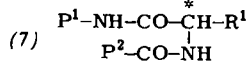
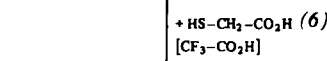
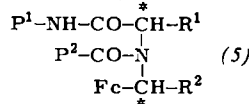
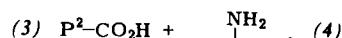
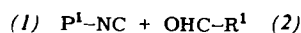
Wiedergewinnung der chiralen α-Ferrocenylalkylamine bei der stereoselektiven Peptid-Synthese durch Vierkomponenten-Kondensation^[**]

Von Gerhard Eberle und Ivar Ugi^[*]

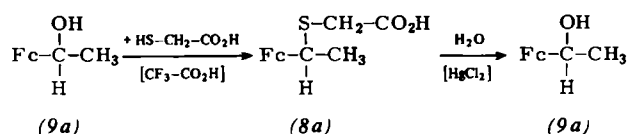
Als chirale Amin-Komponenten für stereoselektive Peptid-Synthesen durch Vierkomponenten-Kondensation haben sich α-Ferrocenylalkylamine (4) besonders bewährt^[1]. In Kombination mit der kürzlich gefundenen Stereoselektivitäts-Multiplikation^[2] und der Stereoselektivitäts-Erhöhung durch Zusatz von quartären Ammoniumsalzen der Säure-Komponente (3)^[3] lassen sich mit den Aminen (4), vor allem α-Ferrocenylisobutylamin (4b)^[1,2], 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^[4], 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 HgCl₂



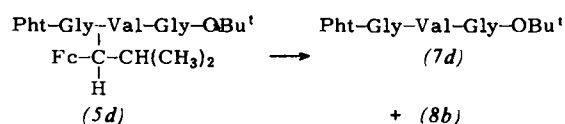
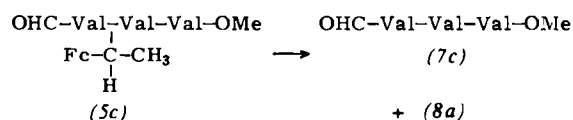
Schema 1. Stereoselektive Synthese der Peptid-Derivate (5) durch Vierkomponenten-Kondensation der Verbindungen (1) bis (4), Spaltung von (5) mit Thioglycolsäure (6) in Gegenwart von Trifluoressigsäure zu den Peptiden (7) und (α-Ferrocenylalkylthio)essigsäuren (8) sowie Rückgewinnung der chiralen Ausgangskomponente (4). (1) ist ein Isocyanid, das sich von einem α-Aminosäure- oder Peptidester ableitet, vorzugsweise ein N-(α-Isocyanacyl)-α-aminosäureester (1'). (2) ist ein α-Aminoaldehyd OHC-CHR-NH₂ 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^[5] 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 NH₄Cl und HgCl₂ 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.

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

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

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**) \rightarrow (**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.

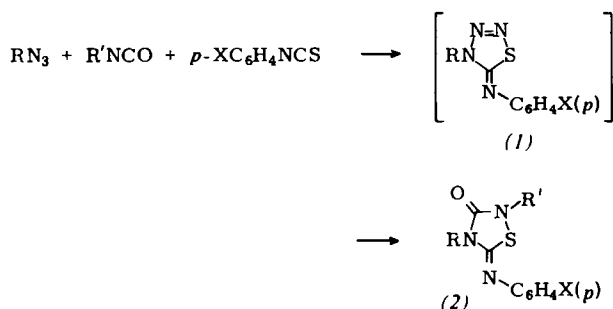
- [1] I. Ugi et al. in *Y. Wolman: Peptides 1974*, Wiley, New York und Israel University Press, Jerusalem, 1975, S. 71, zit. Lit.
- [2] R. Urban u. I. Ugi, *Angew. Chem.* 87, 67 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 61 (1975).
- [3] D. Rehn, D. Marquarding u. I. Ugi, noch unveröffentlicht; I. Ugi, 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 , $\nu(\text{C}=\text{O}) \approx 1710$, $\nu(\text{C}=\text{N}) \approx 1630 \text{ cm}^{-1}$] und ^{13}C -NMR-Spektren^[3].



Die Reaktionen scheinen über die Imino-thiadiazoline (**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 $\text{C}=\text{N}$ -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
Celestijnenlaan 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)	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	Cl	84	66–67 (Hexan)
(2b) [a]	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	C_6H_5	CH_3	82	96–97 (Hexan)
(2c) [b]	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	60	75–76 (Hexan/Ether)
(2d) [c]	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	73	[d]
(2e)	CH_3	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	95	[e]

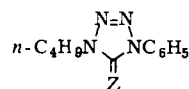
[a] Daneben entsteht u. a. Verbindung (**3a**).

[b] Daneben entsteht Verbindung (**4a**).

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

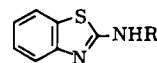
[d] $\text{Kp} = 165^\circ\text{C}/1 \text{ Torr}$; $n_D^{20} = 1.5555$.

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



(**3a**), Z = O

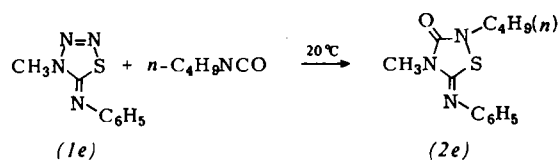
(**3b**), Z = S



(**4a**), R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

(**4b**), R = $n\text{-C}_4\text{H}_9$

Um unsere Vorstellungen zu prüfen, stellten wir 4-Methyl-5-phenylimino-1,2,3,4-thiadiazolin (**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 Isocyanat 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. Eholzer 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. Könnicke, 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).