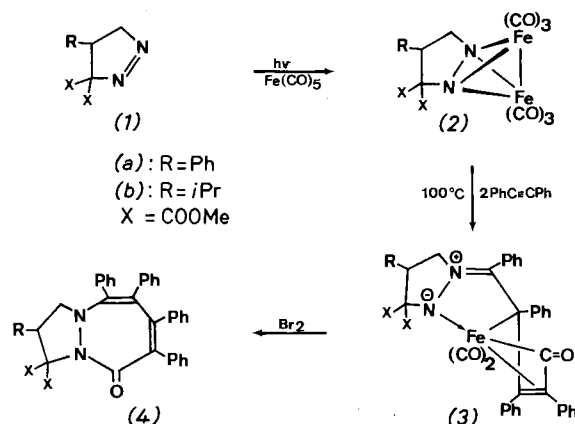


Synthese von 1,2-Diazepin-3-on-Derivaten durch Reaktion von Alkinen mit der an $\text{Fe}_2(\text{CO})_6$ koordinierten $\text{N}=\text{N}$ -Gruppe^[1]

Von Bärbel Ulbrich und Horst Kisch^[*]

Komplexe des Typs (2) enthalten eine reaktive Diazengruppe, die mit Alkinen in thermischen und photochemischen Umsetzungen unter Bildung der tricyclischen Organoeisenverbindungen (3) reagieren kann^[2]. Wir berichten hier über die Umwandlung dieser „Doppeladditionsprodukte“ in die bisher unbekannten^[3] 1,2-Dihydro-1,2-diazepin-3-on-Derivate (4).



Ausgehend von den 1-Pyrazolinen (1a) oder (1b) lassen sich die entsprechenden Komplexe (3) in 40–50 % Gesamtausbeute darstellen^[2]. Oxidativer Abbau z. B. von (3a) mit Brom in Eisessig/Methylenchlorid ergibt 2 mol CO pro mol (3a) und nach säulenchromatographischer Trennung in 60 % Ausbeute^[4] farblose Kristalle von (4a): Elementaranalyse und Massenspektrum (M^+ bei $m/e = 646$) bestätigen die Zusammensetzung; im IR-Spektrum (CCl_4) findet sich neben der $\nu(\text{CO})$ -Bande der Methoxycarbonylgruppen bei 1730 cm^{-1} noch eine intensive Absorption bei 1640 cm^{-1} , die mit dem $\nu(\text{CO})$ -Wert von 1650 cm^{-1} für ein vergleichbares Benzodiazepinon^[5] gut übereinstimmt; das ^1H -NMR-Spektrum (CD_2Cl_2 , 100 MHz) zeigt die Singulets der Estermethylgruppen bei $\delta = 3.25$ und 3.95 , die Multipletts der Pyrazolinringprotonen bei $\delta = 3.3$ – 4.1 und die der aromatischen Protonen bei $\delta = 6.75$ – 7.4 . Chemisch wurden die beiden $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungen an dem auf gleichem Wege synthetisierten Isopropylderivat (4b) nachgewiesen: Unter Aufnahme von 2 mol Br_2 pro mol (4b) entsteht bei 0°C in CHCl_3 eine Tetrabromverbindung, die mit Zn /Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur wieder zu (4b) dehalogeniert werden kann. Für das Vorliegen einer $\text{N}-\text{N}$ -Bindung spricht außer den Kernresonanzdaten vor allem auch das Ergebnis der Thermolyse von (4a) bei 180°C : Neben Tetracyclon entstehen 1,1-Dimethoxycarbonyl-2-phenylcyclopropan und 1,1-Dimethoxycarbonyl-2-phenyl-1-propen, welche auch bei der Thermolyse des freien 1-Pyrazolins (1a) gebildet werden^[6].

Die Reaktionsfolge (1) \rightarrow (4) demonstriert erstmalig, daß durch Übergangsmetalle aktivierte Diazene mit Alkinen unter Knüpfung von $\text{C}-\text{N}$ - und $\text{C}-\text{C}$ -Bindungen zu Heterocyclen umgesetzt werden können. Dies sollte auch mit anderen Reaktionspartnern wie Alkenen oder 1,3-Dienen möglich sein, und durch Verwendung anderer Übergangsmetallkomplexe könnte eine katalytische Variante dieses neuen Synthesepinzips gefunden werden.

[*] Priv.-Doz. Dr. H. Kisch, B. Ulbrich
Institut für Strahlenchemie im Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Stiftstraße 34–36, D-4330 Mülheim-Ruhr 1

Arbeitsvorschrift

Zu 1 g (1.38 mmol) (3b), gelöst in 50 ml Eisessig/Methylenchlorid (1:1), wird eine Lösung von 0.44 g (2.76 mmol) Br_2 in 50 ml des gleichen Lösungsmittelgemisches getropft. Überschüssiges Br_2 wird mit Na_2SO_3 zerstört und das organische Reaktionsprodukt dreimal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Nach Trocknen und Einengen wird an Florisil (60–100 mesh) säulenchromatographisch getrennt: mit Toluol/Ether (2:1) eluiert man etwas Tetracyclon, mit CH_2Cl_2 reines (4b). Kristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ergibt bei Raumtemperatur 0.48 g (57 %) farblose Kristalle von (4b), $\text{Fp} = 110$ – 116°C (Zers.). Analog ist (4a) zugänglich: 60 %, $\text{Fp} = 207$ – 215°C (Zers., Lilafärbung).

Eingegangen am 8. März 1978 [Z 952]

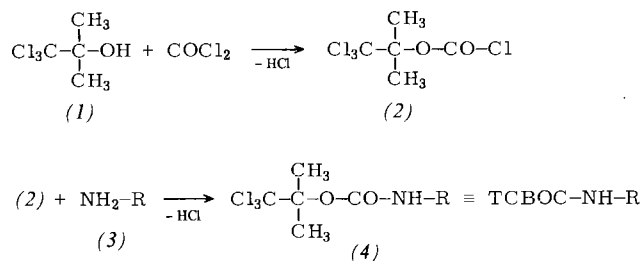
- [1] Übergangsmetallkomplexe von Diazenen, 11. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. – 10. Mitteilung: C. C. Frazier III, H. Kisch, J. Am. Chem. Soc., im Druck.
- [2] A. Albini, H. Kisch, J. Organomet. Chem. 101, 231 (1975).
- [3] Übersicht über 1,2-Diazepine: M. Nastasi, Heterocycles 4, 1509 (1976).
- [4] Cer(IV)-ammoniumnitrat statt Brom ergibt 3 mol CO und ein Gemisch nicht näher untersuchter organischer Produkte.
- [5] N. Dennis, A. R. Katritzky, E. Lunt, M. Ramaiah, R. L. Harlow, S. H. Simonsen, Tetrahedron Lett. 1976, 1569.
- [6] K. Tortschanoff, H. Kisch, O. E. Polansky, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 445.

Der 2,2,2-Trichlor-*tert*-butyloxycarbonyl-(TCBOC)-Rest, eine säure- und basestabile, schonend abspaltbare Schutzgruppe^[**]

Von Heiner Eckert, Monika Listl und Ivar Ugi^[*]

β -Halogenalkoxycarbonyl-Schutzgruppen^[1–6] sind wegen ihrer selektiven Abspaltbarkeit von Bedeutung. Die Schutzgruppen 2-Chlor^[2], 2-Brom^[3,4], 2-Iod^[4] und 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl^[5] sowie 2-Brom-*tert*-butyloxycarbonyl^[6] zeichnen sich durch eine mehr oder weniger starke Baselabilität aus, die ihren Anwendungsbereich begrenzt. Wie wir fanden, ist jedoch der 2,2,2-Trichlor-*tert*-butyloxycarbonyl-(TCBOC)-Rest gegenüber Säuren und Basen so stabil, daß die Voraussetzungen für einen breiteren Einsatz gegeben sind.

Zur Einführung des TCBOC-Restes dient das stabile und destillierbare Chlorformiat (2), welches aus 2,2,2-Trichlor-*tert*-butanol (Chloreton) (1) und Phosgen in Dichlormethan oder Pyridin leicht zugänglich ist. Chloreton selbst ist wohlfeil im Handel erhältlich.



NH_2-R = Aminosäure oder Peptid-ester

Die Umsetzung von (2) mit den Aminosäuren oder Peptidestern (3) gelingt unter üblichen Schotten-Baumann-Bedingun-

[*] Dr. H. Eckert, M. Listl und Prof. Dr. I. Ugi
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

[**] 7. Mitteilung über Fragmentierungen mit Supernucleophilen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fond der Chemischen Industrie unterstützt. – 6. Mitteilung: [8].

gen. So erhält man aus (2) und Valin (3a) die TCBOC-geschützte Aminosäure (4a) in guter Ausbeute (siehe Tabelle 1). Die anschließende Synthese des Tetrapeptids (4f) nach

Tabelle 1. Ausbeuten an TCBOC-geschützten Bausteinen bei der Synthese des Tetrapeptids (4f).

Reaktion		Ausb. [%]
(3a) → (4a)	TCBOC-Val-OH	82
(4a) → (4b)	TCBOC-Val-Ala-OMe	90
(4b) → (4c)	TCBOC-Val-Ala-OH	82
(4c) → (4d)	TCBOC-Val-Ala-Phe-OrBu	67
(4d) → (4e)	TCBOC-Val-Ala-Phe-OH	82
(4e) → (4f)	TCBOC-Val-Ala-Phe-Phe-OrBu	94

der DCCD/HO-Su-Methode^[1] verläuft (bis auf die dieser Verknüpfungsmethode innewohnenden Trennprobleme bei der Substanz-Reinigung) ohne Schwierigkeiten, wobei das ausgezeichnete Kristallisationsvermögen der TCBOC-geschützten Produkte hervorzuheben ist. Die starke Hydrophobie des TCBOC-Restes verleiht den Verbindungen (4) gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan. Im ¹H-NMR-Spektrum ist der Rest leicht an seinem Singulett bei δ=2.0 zu erkennen.

Der TCBOC-Rest erweist sich sowohl bei der alkalischen Verseifung des Methylesters (4b) zu (4c) als auch bei der sauren Spaltung des *tert*-Butylesters (4d) zu (4e) als inert (siehe Tabelle 2).

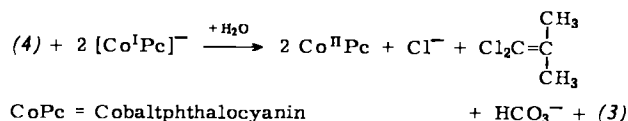
Tabelle 2. Stabilität des N-terminalen TCBOC-Restes gegenüber sauren und basischen Reagentien.

Bedingungen			Stabilität der	
			C-terminalen Gruppe	TCBOC-Gruppe
(4g)	TCBOC-Val-OMe	0.1 N NaOH/20°C/2 h	+	+
(4g)	TCBOC-Val-OMe	1 N NaOH/40°C/2 h	—	(+) [a]
(4b)	TCBOC-Val-Ala-OMe	0.1 N NaOH/20°C/2 h	—	+
(4g)	TCBOC-Val-OMe	TFE [b]/20°C/2 h	+	+
(4d)	TCBOC-Val-Ala-Phe-OrBu	TFE [b]/20°C/1 h	—	+

[a] Es entstehen 40 % TCBOC-Val-OH.

[b] TFE = Trifluoressigsäure.

Die Abspaltung des TCBOC-Restes kann sowohl mit dem supernucleophilen Cobalt(I)-phthalocyanin-Anion in Methanol oder Acetonitril^[3, 7, 8] als auch mit Zink in Eisessig erfolgen (siehe Tabelle 3); die Ausbeuten an Aminkomponente betragen 66–94 %. Die N-terminale Deblockierung mit Li-



thium-cobalt(I)-phthalocyanin verläuft auch glatt bei Benzylestern.

Tabelle 3. Abspaltung des TCBOC-Restes aus den Verbindungen (4) mit Lithium-cobalt(I)-phthalocyanin in Methanol (Methode A) oder Acetonitril (Methode B) oder mit Zink in Eisessig (Methode C) bei 20°C.

(4)	Me-thode	Reak-tions-zeit	Ausb. an (3) [%]
(4g) TCBOC-Val-OMe	A	1 min	87
(4h) TCBOC-Val-OCH ₂ Ph	A	1 min	93
(4d) TCBOC-Val-Ala-Phe-OrBu	B	1 h [a]	94
(4g) TCBOC-Val-OMe	C	3 h	66
(4d) TCBOC-Val-Ala-Phe-OrBu	C	3 h	73

[a] Die eigentliche Reaktionszeit beträgt 5 min.

Arbeitsvorschriften

Synthese von (2): 178 g (1.0 mol) wasserfreies Chloretan (1) in 400 ml wasserfreiem Dichlormethan werden bei −20°C mit 140 ml (2.0 mol) Phosgen versetzt. In die Lösung tropft man bei −20°C 105 ml (1.5 mol) Pyridin in 70 ml Dichlormethan und rührt anschließend noch 12 h bei 20°C. Nach Waschen der Lösung bei 0°C mit Wasser (Vorsicht! Starke Gasentwicklung durch Entweichen von überschüssigem Phosgen), 2 N Schwefelsäure und Wasser erhält man durch Destillation 214 g (89%) (2), Kp=77–81°C/12 Torr.

Synthese von (4a): 11.7 g (0.1 mol) Valin, gelöst in 200 ml Wasser und 250 ml 1 N Natronlauge, werden mit 100 ml Diethylether versetzt und bei 0°C mit 33.8 g (0.14 mol) (2) in 140 ml Dioxan 1 h lang emulgiert. Man wäscht die wäßrige Phase mit Diethylether, säuert mit 5 N Salzsäure an und extrahiert mit Essigester. Aus den mit Wasser gewaschenen Extrakten kristallisieren 26 g (82 %) (4a), die aus Hexan umkristallisiert werden; Fp=102°C.

Deblockierung von (4d) (Methode B): Unter Stickstoff werden 2.5 g (2.8 mmol) Lithium-cobalt(I)-phthalocyanin^[3, 7, 8] in 15 ml Acetonitril, 600 mg (6 mmol) Phenol und 500 mg (0.84 mmol) (4d) 1 h bei 20°C gerührt. Man versetzt das tiefgrüne Gemisch bei 0°C mit 20 ml Wasser und 2 ml 1 N Salzsäure, zentrifugiert den tiefblauen Niederschlag ab und wäscht den Rückstand mit 1proz. Citronensäure und Wasser aus. Die Überstände (pH=4.0) werden mit Ether gewaschen, mit Soda alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Aus dem Extrakt

erhält man durch Einengen 310 mg (94%) (3d) (Identifizierung durch ¹H-NMR, IR).

Deblockierung von (4d) (Methode C): 595 mg (1.0 mmol) (4d) werden in 10 ml 95proz. Essigsäure gelöst und der Lösung unter Rühren in 3 h portionsweise ca. 1 g Zinkstaub zugegeben. Danach filtriert man vom Zink ab, spült mit Wasser nach und wäscht das Filtrat mit Ether. Nach Alkalisieren mit Natronlauge extrahiert man mit Essigester und erhält aus dem Extrakt durch Einengen 286 mg (73%) (3d) (Identifizierung durch ¹H-NMR, IR).

Eingegangen am 13. Februar 1978 [Z 942]

- [1] E. Wünsch in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1974, Bd. 15.
- [2] H. Eckert, G. N. Schrauzer, I. Ugi, Tetrahedron 31, 1399 (1975).
- [3] H. Eckert, I. Ugi, Angew. Chem. 88, 717 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 681 (1976); H. Eckert, I. Ugi, noch unveröffentlicht.
- [4] J. Grimshaw, J. Chem. Soc. 1965, 7136.
- [5] R. B. Woodward, K. Heusler, S. Gosteli, D. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbrüggen, J. Am. Chem. Soc. 88, 852 (1966).
- [6] L. A. Carpino, K. N. Parameswaran, R. K. Kirkley, J. W. Spiewak, E. Schmitz, J. Org. Chem. 35, 3291 (1970).
- [7] H. Eckert, Synthesis 1977, 332; H. Eckert, I. Ugi, H.-J. Kabbe, DOS 2619247 (1977), Bayer AG.
- [8] H. Eckert, I. Lagerlund, I. Ugi, Tetrahedron 33, 2243 (1977).