

Neuartige Koordinierungsweise von (Benzoylmethylen)-triphenylphosphoran in einem Nickel-Oligomerisierungskatalysator^[**]

Von *Wilhelm Keim, Frank H. Kowaldt, Richard Goddard und Carl Krüger*^[*]

Die Oligomerisation von Ethylen zu linearen α -Olefinen ist von aktuellem technischem Interesse^[1]. Durch Reaktion von $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Ph}$ mit $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{Ph}_3\text{P}$ [$\text{cod} = 1,5\text{-Cyclooctadien}$] in Toluol erhielten wir eine Verbindung der Zusammensetzung $\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{OP}_2\text{Ni}$ (*1*), den ersten definierten und gut kristallisierenden Komplex, der frei von Cokatalysatoren – wie sie z. B. bei Katalysatoren vom Ziegler-Typ gebraucht werden – Ethylen in hoher Selektivität wie auch Aktivität zu α -Olefinen oder auch Polyethylen umsetzt.

Die Struktur des Komplexes (1) ergab sich aus spektroskopischen Daten (^1H - und ^{13}C -NMR, IR, MS) sowie aus einer Kristallstrukturanalyse^[2] (vgl. Abb. 1). Das Nickelatom ist nahezu quadratisch-planar (Abweichungen von der Planarität $+0.07\text{ \AA}$ für C1, O; -0.07 \AA für P1, P2) von Triphenylphosphan, einer σ -gebundenen Phenylgruppe und einem zweizähnig über O und P gebundenen Ylid-Liganden umgeben. Abstände und Winkel innerhalb des planaren PC_2ONi -Fünfrings deuten auf ein delokalisiertes System mit typischen P—C- sowie P—Ni-Abständen hin^[3]. Wie im über P2 am Ni koordinierten Triphenylphosphan sind beide Phenylgruppen an P1 propellerförmig angeordnet. Außergewöhnlich kurz ist die σ -Bindung Ni—C1 (1.893 Å), bei vergleichbaren Ni—Ph-Verbindungen^[4] findet man Werte von 1.96–2.00 Å. Dies lässt auf eine starke Elektronenaffinität des O,P -Liganden schließen. ESCA-Analysen bestätigen diese Annahme.

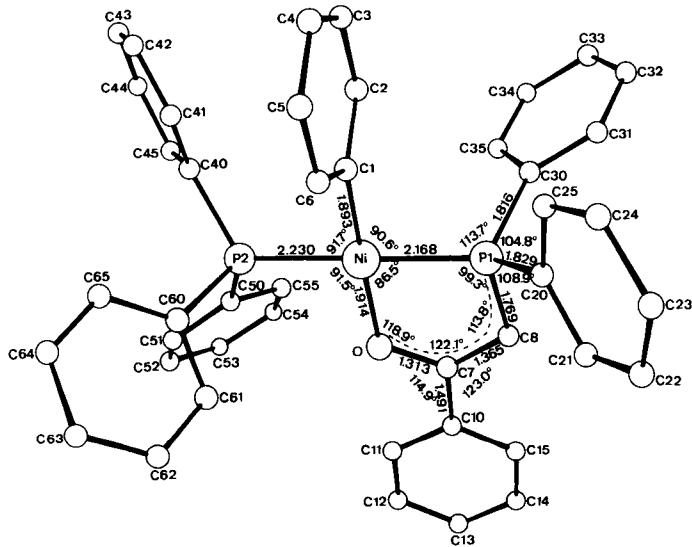


Abb. 1. Molekülstruktur des Komplexes (1) im Kristall.

CAS-Registry-Nummern:

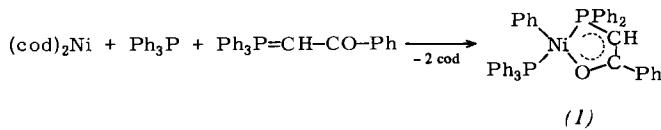
(1) 66674-76-8 / (cod)₂Ni: 1295-35-8 / Ph₃P: 603-35-0 / Ph₃P=CH—COPh: 859-65-4.

[*] Prof. Dr. W. Keim [+] Dr. F. H. Kowaldt
Institut für Technische Chemie und Petrochemie der Technischen Hochschule
Alte Maastrichter Straße 2, D-5100 Aachen
Dr. R. Goddard, Dr. C. Krüger
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung

Lembkestraße 5, D-4

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unter-
stützt.

Die Bildung von (1) nach



verläuft über eine neuartige Phenyl-Umlagerung, die zu einer Phenyl-Metall-Bindung führt. Eine durch Nickelverbindungen katalysierte 1,2-Wanderung einer Phenylgruppe in Phosphor-Yliden ist bekannt^[5].

Die Umsetzung des in Toluol gelösten Komplexes (1) mit Ethylen (50 bar) ergibt bei 50°C Olefine, die zu 99 % linear sind und zu 98 % aus α -Olefinen bestehen. Die bis C₃₀ gaschromatographisch erfaßten Olefine liegen in einer geometrischen Verteilung vor. Es werden Aktivitäten von 6000 mol Ethylen pro mol Komplex (1) erreicht. Führt man die Umsetzung von (1) mit Ethylen jedoch in *n*-Hexan als Suspensionsmittel durch, so entsteht hochmolekulares, lineares Polyethylen.

Arbeitsvorschrift

Zur Lösung von 27.5 g (0.1 mol) Bis(cyclooctadien)nickel(0) in 600 ml Toluol tropft man bei 0 °C eine Lösung von 26.2 g (0.1 mol) Triphenylphosphan und 38 g (0.1 mol) (Benzoylmethylen)triphenylphosphoran^[6] in 900 ml Toluol, röhrt 24 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 50 °C und dampft im Vakuum bei 50 °C bis zur Trockne ein. Die abgezogene Toluollösung enthält nahezu quantitativ das freigesetzte 1,5-Cyclooctadien. Das braunrote Rohprodukt wird bei 50–70 °C in Toluol gelöst und mit wenig *n*-Octan versetzt. Bei 0 °C kristallisieren 48.5 g (69 %) der Verbindung (1) aus.

Eingegangen am 12. April 1978 [Z 981]

- [1] W. Keim, R. S. Bauer, H. C. Chung, P. Glockner, US-Pat. 3635937 (1969); W. Keim, R. F. Mason, P. Glockner, US-Pat. 3647914 (1972); DOS 2054009 (1972); Eur. Chem. News, Sept. 16, 60 (1977).
 - [2] Zelldaten: $a = 14.4341(1)$, $b = 16.2935(8)$, $c = 9.6575(6)$ Å, $\alpha = 103.897(2)$, $\beta = 97.636(2)$, $\gamma = 80.177(3)^\circ$, $V = 2162.4$ Å 3 , Raumgruppe $\overline{P}\bar{1}$, $Z = 2$, mit einem Toluolmolekül auf $\overline{1}$, $d_c = 1.257$ g·cm $^{-3}$. 9123 Reflexe ($\lambda = 1.5418$ Å), davon 1646 unbeobachtet (2σ); $R = 0.067$, $R_w = 0.099$.
 - [3] B. L. Barnett, C. Krüger, J. Cryst. Mol. Struct. 2, 271 (1972); D. J. Brauer, C. Krüger, P. J. Roberts, Y.-H. Tsay, Chem. Ber. 107, 3706 (1974).
 - [4] C. Krüger, Y.-H. Tsay, Angew. Chem. 85, 1051 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 998 (1973); D. J. Brauer, C. Krüger, P. J. Roberts, Y.-H. Tsay, ibid. 88, 52 (1976) bzw. 15, 48 (1976); K. Jonas, D. J. Brauer, C. Krüger, P. J. Roberts, Y.-H. Tsay, J. Am. Chem. Soc. 98, 74 (1976).
 - [5] F. Heydenreich, A. Mollbach, G. Wilke, H. Dreeskamp, E. G. Hoffmann, G. Schrath, K. Seevogel, W. Stempfle, Isr. J. Chem. 10, 293 (1972).
 - [6] F. Ramirez, S. Dershowitz, J. Org. Chem. 22, 43 (1957).

α -Aminosäuren als nucleophile Acyläquivalente; Synthese von Ketonen und Aldehyden unter Verwendung von Oxazolin-5-onen^[]**

Von Rainald Lohmar und Wolfgang Steglich^[*]

Der oxidative Abbau von α -Aminosäuren zu Aldehyden, CO_2 und Ammoniak und seine Umkehrung, die Streckersche Aminosäuresynthese, machen deutlich, daß das C-Atom 2 der Aminosäuren ein Carbonyläquivalent ist. Stork et al.^[1] benutzten diese Beziehung zur Synthese von Aldehyden und Ketonen durch Alkylierung von *N*-Benzylidenglycinethylester.

[*] Dipl.-Chem. R. Lohmar, Prof. Dr. W. Steglich
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn

[**] Diese Arbeit wurde vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und durch Chemikalienspenden der BASF, Ludwigshafen, unterstützt.

Die Substitutionsprodukte wurden anschließend hydrolysiert, mit LiAlH₄ reduziert und mit Periodat gespalten.

Wie wir fanden, sind die aus α -Aminosäuren oder ihren *N*-Acyl-Derivaten (1) leicht erhältlichen 2-Oxazolin-5-one (2) als nucleophile Acyläquivalente besonders geeignet. Sie lassen sich mit Alkyl-, Benzyl- und Allylhalogeniden sowie anderen elektrophilen Reagentien in 4-Stellung zu 2-Oxazolin-5-onen (3) substituieren^[2], die nach Hydrolyse zu α,α -disubstituierten *N*-Acylaminosäuren (4) durch Oxidation mit Blei(IV)-acetat^[3] in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT)/Tetrahydrofuran (THF) bei 0–20°C die Ketone (5) liefern (Tabelle 1).

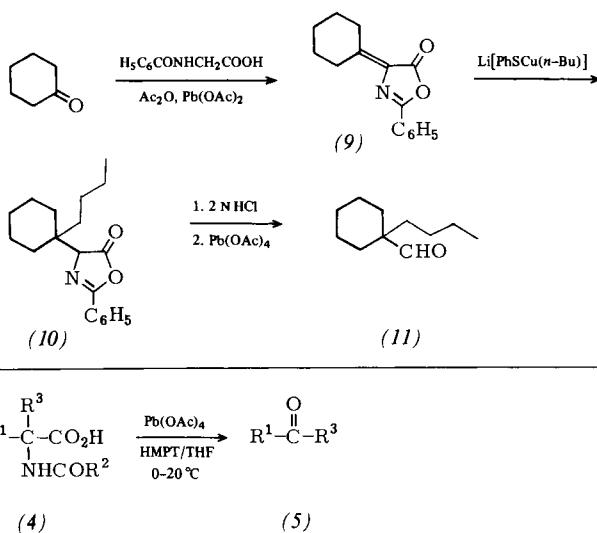
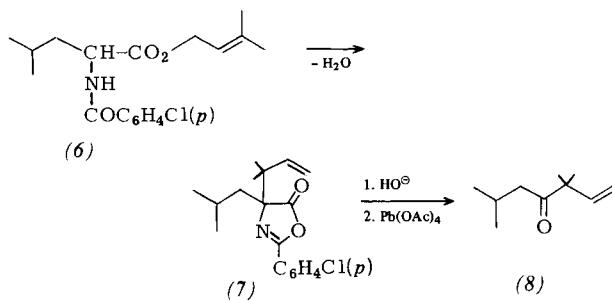


Tabelle 1. Dargestellte Verbindungen. (3c), (7) und (10) wurden als Rohprodukte weiterverarbeitet; alle anderen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen.

R ¹	R ²	R ³	Oxazolin-5-one Ausb. [%]	Kp [°C/Torr] [a]	N-Acylaminosäuren Ausb. [%]	Fp [°C] [b]	Ketone, Aldehyde Ausb. [%]	Kp [°C/Torr] [a] (Fp [°C])			
(3a)	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂	87	208/0.05	(4a)	82 (roh)	174–177	(5a)	82	85/0.05
(3b)	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	p-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	85	176/0.1	(4b)	70	210–212	(5b)	79	(57–59) [c]
(3c)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	p-Cl-C ₆ H ₄	(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂	95.5 (roh)	144/0.05	(4c)	74	144–146	(5c)	70	110/43 [d]
(7)				90	Öl [e]	(4d)	67 [f]	156–158	(8)	78	70/18
(10)				98 (roh)	Öl	(4e)	61 [g]	160–162	(11)	61	112/30 [h]

[a] Innentemperatur des Ofens bei Kugelrohrdestillation. [b] Aus Essigester. [c] An Kieselgel chromatographiert (Eluent CCl₄). [d] Semicarbazone: Fp = 69°C. [e] Lagert sich beim Erwärmen in 2-(p-Chlorphenyl)-2-(1,1-dimethylallyl)-4-isobutyl-3-oxazolin-5-on um [4a]. [f] Bezogen auf (6). [g] Bezogen auf (9). [h] Semicarbazone: Fp = 168–170°C.

Da in 4-Stellung allylsubstituierte Oxazolinone (3) auch durch Dehydratisierung von *N*-Acylaminosäure-allylester über eine Claisen-Umlagerung der intermedial entstehenden 5-Allyloxyoxazole zugänglich sind^[4], wird der Anwendungsbereich der neuen Ketonsynthese beträchtlich erweitert. So liefert *N*-(p-Chlorbenzoyl)leucin-(3-methyl-2-butenoylester) (6) mit PPh₃/C₂Cl₆/NEt₃ in Acetonitril^[5] bei 0°C das Oxazolinon (7)^[6], das nach Ringöffnung^[7] in guter Ausbeute zum Keton (8) oxidiert werden kann.



Hippursäure-allylester können zu 5-Chloroxazolen weiterreagieren, so daß man hier besser von den entsprechenden *N*-Acylaminomalonestern ausgeht^[8].

Die oxidative Spaltung von Oxazolinonen ermöglicht auch eine einfache Synthese von Aldehyden aus Carbonylverbindungen nach dem Schema



Beispielsweise reagiert Cyclohexanon mit Hippursäure/Acetanhydrid/Blei(II)-acetat^[9] nach Erlenmeyer zum 4-Cyclo-

hexylenoxazolinon (9), das mit Lithium[(phenylthio)-n-butylcuprat]^[10] glatt das Oxazolinon (10) ergibt^[11], das sich nach Ringöffnung in 61 % Ausbeute zum Aldehyd (11) oxidieren läßt.

Arbeitsvorschrift

Hydrolyse von (3): Das durch Alkylierung^[2] von 50 mmol (2) erhalten rohe (3) wird in 100 ml Ether mit 20 ml 30proz. Natronlauge über Nacht gerührt. Man säuert die wäßrige Phase nach der Hydrolyse (DC-Kontrolle) mit 2 N HCl an, extrahiert mit CHCl₃, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und dampft ein. Der Rückstand (4) wird aus Essigester umkristallisiert. Alternativ kann (3) mit 10 ml 2 N HCl in 30 ml Aceton über Nacht verseift werden. Nach Verrühren mit 500 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 100 ml Petrolether wird die wäßrige Phase angesäuert und wie oben aufgearbeitet. (Zur Hydrolyse sterisch stark gehinderter Oxazolinone wie (7) vgl. ^[17].)

Blei(IV)-acetat-Oxidation: 10 mmol (4) werden in 4 ml HMPT und 24 ml wasserfreiem THF bei 0°C unter Rühren mit 4.65 g (10.5 mmol) Blei(IV)-acetat versetzt. Sobald die anfangs heftige CO₂-Entwicklung nachläßt, wird das Eisbad entfernt und das Gemisch auf 20°C kommen gelassen. Nach der Reaktion (CO₂-Menge! DC-Kontrolle) gibt man zur Hydrolyse des entstandenen *N*-Acylketimins 60 ml Wasser und 13 g Oxalsäuredihydrat oder 50 ml 20proz. Salzsäure [bei (5b) und (8)] zu und verröhrt 2 h mit 30 ml Petrolether (40–60°C). Die organische Phase ergibt nach Trocknen und Eindampfen die Carbonylverbindung, die zur Reinigung im Vakuum destilliert oder über eine Kieselgelsäule filtriert wird (Eluent: CCl₄).

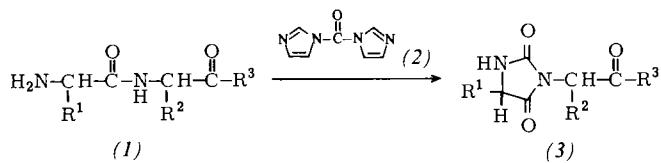
Eingegangen am 9. März 1978 [Z 955]

- [1] G. Stork, A. Y. W. Leong, A. M. Touzin, J. Org. Chem. 41, 3491 (1976).
[2] B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus, W. Steglich, Chem. Ber., im Druck; DOS 2336718 (1975); Chem. Abstr. 82, 156263s (1975); vgl. auch S. Götz, W. Steglich, Chem. Ber. 109, 2327 (1976); S. Götz, B. Kübel, W. Steglich, ibid. 109, 2331 (1976); D. Hoppe, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 2185.
[3] H. L. Needles, K. Ivanetich, Chem. Ind. (London) 1967, 581. Das von den Autoren als Lösungsmittel vorgeschlagene DMF ist für präparative Zwecke ungeeignet.
[4] a) B. Kübel, G. Höfle, W. Steglich, Angew. Chem. 87, 64 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 58 (1975); b) verbesserte Cyclisierungsbedingungen: N. Engel, B. Kübel, W. Steglich, ibid. 89, 408 (1977) bzw. 16, 394 (1977).
[5] R. Appel, H. Schöler, Chem. Ber. 110, 2382 (1977).
[6] Zur Cyclisierung der N-Acylaminosäure-allylester ist $\text{COCl}_2/\text{NEt}_3$ gleichgut geeignet, vgl. [4b].
[7] Zur Hydrolyse des sterisch stark gehinderten, thermolabilen Oxazolions (7) hat sich „wasserfreies Hydroxid“ bewährt [(7)/ $\text{KOEtBu}/\text{H}_2\text{O} = 1:8:2$; 12 h, 20°C]: P. G. Gassman, W. N. Schenk, J. Org. Chem. 42, 918 (1977).
[8] R. Lohmar, W. Steglich, unveröffentlicht.
[9] E. Baltazzi, R. Robinson, Chem. Ind. (London) 1954, 191.
[10] G. H. Posner, D. J. Brunelle, L. Sinoway, Synthesis 1974, 662.
[11] G. Schulz, W. Steglich, unveröffentlicht.

N-terminale Cyclisierung von Peptiden mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol

Von Franz Esser und Otto Roos^[*]

Wir fanden, daß sich *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2)^[1] unter sehr milden Bedingungen mit C-terminal geschützten Peptiden (1) glatt und racemisierungsfrei zu Hydantoinpeptiden vom Typ (3) umsetzt [(3c) und (3d)] nach Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe]. Diese Cyclisierung läßt sich auch an fester Phase durchführen^[2].



	R ¹	R ²	R ³
(3a)	(S)-CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	(S)-CH ₂ Ph	NH ₂
(3b)	H	(S)-3-Indolylmethyl	Met-Gly-NH ₂
(3c)	(S)-3-Indolylmethyl	(S)-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Asp-Phe-NH ₂
(3d)	(R)-3-Indolylmethyl	(S)-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Asp-Phe-NH ₂

Tabelle 1. Einige Daten der hergestellten Verbindungen.

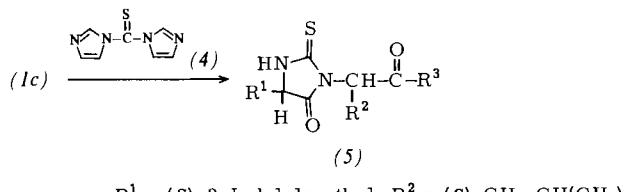
Edukt	Produkt	Verf.	Ausb. [%]	Fp [°C] (Zers.)	R _f [d]	[α] _D ²⁰ (c=1, DMF)	¹³ C-NMR δ	
(1a)	H-Asp(CH ₂ Ph)-Phe-NH ₂	(3a)	A	88	166–169	0.96	– 131.8	155.6
(1b)	H-Gly-Trp-Met-Gly-Pol [f]	(3b)	B	40 [a]	136	0.24	– 18.61	157.7
(1c)	H-Trp-Leu-Asp(CH ₂ Ph)-Phe-NH ₂	(3c)	A	60 [b]	161–162	0.2	—	155.8
(1c')	H-Trp-Leu-Asp(CH ₂ Ph)-Phe-BzPol [g]	(3c)	B	94 [c]	158–160	0.2	– 44.7	—
(1d)	H-D-Trp-Leu-Asp(CH ₂ Ph)-Phe-BzPol [g]	(3d)	B	74 [c]	152–154	0.23	– 18.60	158.9
(1c)	H-Trp-Leu-Asp(CH ₂ Ph)-Phe-NH ₂	(5)	A	91	103–115	0.83	– 27.34	184.3
(6)	H-β-Ala-Phe-NH ₂	(7)	A	77	133–135	0.6	– 6.54	148.4

[a] Bezogen auf Aminosäurebeladung am Merrifield-Harz; nach ammonolytischer Abspaltung. [b] Nach hydrogenolytischer Entbenzylierung. [c] Bezogen auf Aminosäurebeladung am Benzhydrylamin-Harz; nach acidolytischer Abspaltung. [d] Laufmittel: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O} = 65:25:4$. [e] Signal des C-Atoms der neu eingeführten CO- oder CS-Gruppe (TMS=0, in [D₆]-DMSO); Dr. K. H. Pook, Ingelheim. [f] Pol = Merrifield-Harz. [g] BzPol = Benzhydrylamin-Harz.

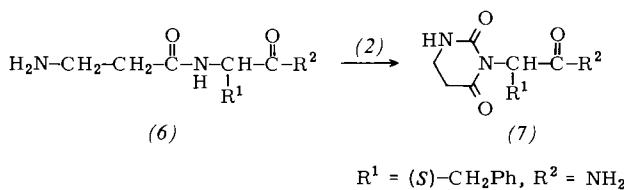
[*] Dr. F. Esser, Dr. O. Roos
C. H. Boehringer Sohn, Abteilung Pharmachemie
Postfach 200, D-6507 Ingelheim

Die Bedeutung des Verfahrens liegt darin, derartig abgewandelte Peptide, die für das Studium von Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Peptidhormonen interessant sind, leicht zugänglich zu machen. Die bisher bekannten Darstellungsmethoden^[3] verlangen relativ drastische Bedingungen und sind deshalb in ihrer Anwendungsbreite stark eingeschränkt.

Analog zu den Hydantoinen (3) werden Thiohydantoin (5) durch Umsetzung mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol (4) erhalten.



Peptide (6) mit N-terminaler β -Aminosäure cyclisieren mit (2) zu 2,4-Pyrimidindionen (7).



In Tabelle 1 sind Daten der sechs ausgewählten Produkte zusammengestellt. Die Ringbildung ist ¹³C-NMR-spektroskopisch leicht erkennbar. Zusätzlich zu den erwarteten Signalen (Tabelle 1)^[4] ist eine charakteristische Verschiebung der C_{α} -Signale der zweiten Aminosäureeinheit gegenüber den entsprechenden Signalen der offenkettigen Verbindungen festzustellen. Diastereomere wie (3c) und (3d) sind hier eindeutig unterscheidbar. Bei (3a) und (7) wurden im Massenspektrum die erwarteten Molekülionen gefunden, bei (3b) konnte das den Hydantoinring enthaltende Fragment (8) als Schlüsselion nachgewiesen werden^[5].

Daß es sich bei den synthetisierten Verbindungen um N-terminal cyclisierte Strukturen und nicht etwa um Harnstoffe des Typs (9) handelt, wurde wie folgt bewiesen: Die Aminosäureanalyse von (3c) ergibt bei saurem Aufschluß^[6] das Verhältnis Trp:Leu:Asp:Phe = 0.27:0.46:1.01:1.0, bei alka-

lischer Hydrolyse^[7] dagegen 0.99:0.95:0.97:1.0. Die unvollständige Regenerierung der ersten beiden Aminosäuren bei saurer Hydrolyse kann nur durch deren Beteiligung an einem