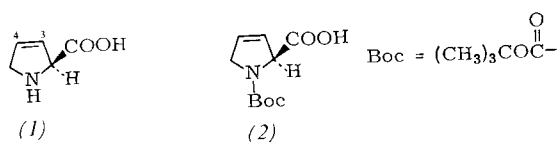


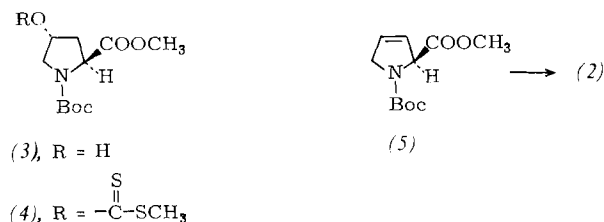
## Direktes Verfahren zur Synthese von *N*-Boc-L-3,4-Didehydroprolin<sup>[\*\*]</sup>

Von Jean-Robert Dormoy, Bertrand Castro, Georges Chappuis, Ulrich-Stefan Fritsch und Peter Grogg<sup>[\*]</sup>

Der Einbau von L-3,4-Didehydroprolin (1) in biologisch aktive Peptide hat meist keinen Aktivitätsverlust zur Folge<sup>[1-3]</sup>; in einigen Fällen nimmt die Aktivität bei verringerter Toxizität des Produkts sogar zu<sup>[3,4]</sup>. Über Dehydroprolin lassen sich auch Deuterium oder Tritium in biologisch aktive Peptide einführen<sup>[1,3]</sup>.



Bisher mußte (1) durch Racematspaltung<sup>[1,5]</sup> aus dem technisch schlecht zugänglichen racemischen Edukt<sup>[6]</sup> gewonnen werden. Es ist uns nun gelungen, *N*-Boc-L-3,4-Didehydroprolin (2) direkt aus dem natürlich vorkommenden L-4-Hydroxyprolin zu synthetisieren.



*N*-Boc-L-4-Hydroxyprolin-methylester (3)<sup>[7]</sup> wurde dazu in das *S*-Methyl-xanthogenat (4) umgewandelt (90% Ausbeute), das durch Tschugaeff-Pyrolyse<sup>[9]</sup> in 64% Ausbeute den geschützten 3,4-Didehydroester (5) ergab. Daneben wurden der geschützte 4,5-Didehydroester (3-5%) und das Edukt (3) (5-9%) isoliert. Durch Verseifung von (5) konnte (2) in 70% Ausbeute erhalten werden (siehe Arbeitsvorschrift). – Die 250 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen (4) und (5) sowie des 4,5-Didehydroesters sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. 250 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen der Ringprotonen in den Verbindungen (4), (5) und im 4,5-Didehydro-Isomer von (5) ( $\delta$ -Werte, in CDCl<sub>3</sub>, TMS int., Multipletts).

Verb.	H-2 (1H)	H-3	H-4 (1H)	H-5
(4) [b]	4.39 [a] 4.47	2.27 [a] (2H) 2.33	5.96	3.82 (2H)
(5)	4.95 [a] 5.01	5.74 (1H)	6.01	4.23 (2H)
(5)-Isomer	4.61	3.06 (2H)	4.93	6.52 [a] (1H) 6.63

[a] In einigen Fällen gaben sich die Konformere (mit unterschiedlicher Anordnung der N—CO-Gruppe) durch getrennte Signale zu erkennen. H. L. Maia, K. G. Orrell, H. N. Rydon, Chem. Commun. 1971, 1209; J. Savda in A. Loffet: Peptides 1976. Brüssel 1976, S. 653. [b] SCH<sub>3</sub>:  $\delta$  = 2.56 (s, 3H).

[\*] Prof. Dr. B. Castro, Dr. J. R. Dormoy  
Laboratoire de Chimie Organique II, Université de Nancy I  
Case officielle 140, F-54037 Nancy (Frankreich)  
Dr. G. Chappuis, U. S. Fritsch, Dr. P. Grogg  
Bachem Feinchemikalien AG  
CH-4416 Bubendorf (Schweiz)

[\*\*] Dehydroaminoaciden, 1. Mitteilung.

## Arbeitsvorschrift

(4): 10 mmol (3), 10 mmol Tetrabutylammonium-hydrogensulfat und 12 mmol CS<sub>2</sub> wurden in 20 ml Benzol bei Raumtemperatur gelöst. Unter heftigem Rühren tropfte man während 1 min 20 ml 50% NaOH zu; nach weiteren 5 min färbte sich die Lösung gelblich-braun. Nach Zugabe von 11 mmol Methyljodid<sup>[8]</sup> und 10 min Rühren gab man die Reaktionslösung in ein Ether/Eis-Gemisch (150 ml/50 g). Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der gelbliche, ölige Rückstand kristallisierte beim Abkühlen. Umkristallisation aus Ether/*n*-Hexan ergab (4) in 90% Ausbeute als farblose Kristalle vom Fp = 73–75 °C.

(2): 1 g (2.98 mmol) (4) wurde durch Tschugaeff-Pyrolyse<sup>[9]</sup> (170–180 °C/12 Torr) vollständig zersetzt (ca. 4–6 h). Durch Säulenchromatographie (Essigester/*n*-Hexan 1:3) konnten (5) (64%) als farbloses Öl und sein 4,5-Didehydroisomer (5%) neben (3) (6%) isoliert werden. – 0.5 g (2.2 mmol) (5) wurden in 15 ml H<sub>2</sub>O/Dioxan (1:1) gelöst und mit 5 ml 50% NaOH während 2 h verseift. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt aus Ether/*n*-Hexan umkristallisiert; Ausbeute 0.328 g (2), Fp = 92–95 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -249.8$  ( $c = 1.04$  in MeOH)<sup>[11]</sup>.

Eingegangen am 10. April 1980 [Z 564]

- [1] A. M. Felix, Ch. Wang, A. A. Liebman, Ch. M. Delaney, T. Mowles, B. A. Burghardt, A. M. Charnecki, J. Meienhofer, Int. J. Pept. Protein Res. 10, 299 (1977).
- [2] Ch. R. Botos, C. W. Smith, Y.-L. Chan, R. Walter, J. Med. Chem. 22, 926 (1979).
- [3] G. H. Fisher, W. Ryan, FEBS Lett. 107, 273 (1979).
- [4] S. Natarajan, M. E. Condon, M. S. Cohen, J. Reid, D. W. Cushman, B. Rubin, M. A. Ondetti: 6th American Peptide Symposium, June 17–22, Abstract E3, 62 (1979).
- [5] S. S. Kerwar, A. M. Felix, R. J. Marcel, I. Tsai, R. A. Salvador, J. Biol. Chem. 251, 503 (1976).
- [6] A. Corbella, P. Gariboldi, G. Jommi, F. Mauri, Chem. Ind. (London) 1969, 583.
- [7] Hersteller von (3), Fp = 97–98 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -79 \pm 0.5$  ( $c = 1.03$  in MeOH); Bachem Feinchemikalien AG, CH-4416 Bubendorf.
- [8] P. Dicesare, B. Gross, Synthesis, im Druck.
- [9] C. H. De Puy, R. W. King; Chem. Rev. 60, 431 (1960); H. R. Nace, Org. React. 12, 57 (1962).

## Mößbauer-spektroskopische Charakterisierung von Eisencarbidphasen in einem hochaktiven Kohlenstoffmatrix-Kontakt der Fischer-Tropsch-Mitteldrucksynthese<sup>[\*\*]</sup>

Von Hartwig Schäfer-Stahl<sup>[\*]</sup>

Als wesentliche Zwischenstufe bei der Synthese von Kohlenwasserstoffen aus CO und H<sub>2</sub> an eisen-, cobalt- und nickelhaltigen Heterogen-Katalysatoren (Fischer-Tropsch-Synthese) war bereits in den zwanziger Jahren von F. Fischer et al.<sup>[1]</sup> – u. a. aufgrund von Hydrolyseversuchen mit solchen Kontakten (vgl. auch [2]) – die Bildung von Metallcarbidphasen postuliert worden. Diese Vorstellung ist jedoch bis heute umstritten<sup>[3,4]</sup>. Wir berichten hier über Beobachtungen an einem hochaktiven Matrix-Katalysator, aus denen hervorgeht, daß die katalytisch aktiven Zentren sich an Eisencarbidkristalliten bilden.

[\*] Dr. H. Schäfer-Stahl  
Fakultät für Chemie der Universität  
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Prof. Dr. H. H. Brintzinger danke ich für Diskussionsbeiträge.

Werden Eisenhalogenid-Graphit-Intercalate mit Radikalanionen reduziert, so entsteht unter Auflösung des geordneten Wirtgitters eine amorphe Kohlenstoffschichten-Matrix mit extrem vergrößerter Oberfläche, in die hochdisperse Eisenpartikeln eingebettet sind, deren Durchmesser nach Mößbauer-spektroskopischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen<sup>[5,6]</sup> kleiner als 2000 pm (20 Å) ist. Dieser Matrix-Kontakt katalysiert die Fischer-Tropsch-Synthese bereits bei 140 °C im Mitteldruckbereich<sup>[7]</sup>.

Unter diesen Bedingungen wandeln sich die ursprünglichen Eisenpartikeln vollständig um. Im Mößbauer-Spektrum sind neben superparamagnetischem Eisenoxid vor allem ferromagnetische  $\epsilon$ - und  $\chi$ -Eisencarbidphasen erkennbar. Wird die Temperatur der Fischer-Tropsch-Synthese auf 185 °C erhöht, so verschwindet die instabile Eisenoxidphase, und es sind nur noch magnetisch geordnete  $\epsilon$ - und  $\chi$ -Eisencarbidphasen vorhanden. Hiermit geht ein Anstieg der katalytischen Aktivität einher. Durch anschließendes Erhitzen in einer  $H_2$ -reichen Gasmischung auf 320 °C wird eine vollständige Phasenumwandlung zu der bei Raumtemperatur magnetisch geordneten  $\chi$ -Eisencarbidphase erreicht, die dann auch bei 140 °C stabil ist (Abb. 1). Im Temperaturbereich um 140 °C ist diese  $\chi$ -Eisencarbidphase die aktivste Form des untersuchten Matrix-Katalysators. Da die Phase bei Raumtemperatur magnetisch geordnet ist, aber keine scharfen Röntgenreflexe zeigt, läßt sich ein Partikeldurchmesser zwischen einigen zehn und einigen hundert Å abschätzen.

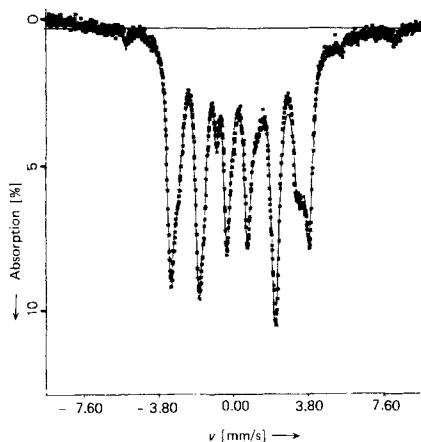


Abb. 1. Mößbauer-Spektrum des Matrix-Katalysators nach 600 Betriebsstunden bei 140 °C in seiner aktivsten Form. Fast das gesamte Eisen liegt als ferromagnetisches  $\chi$ -Carbid vor. (Aufnahme unter Schutzgas, AME40-Anlage der Firma ELSCINT, Geschwindigkeitseichung mit Ne-He-Laser-Interferometer und  $\alpha$ -Fe-Folie. Chemische Verschiebung relativ zum Schwerpunkt des  $\alpha$ -Fe-Spektums.)

Erhitzt man den Kontakt hingegen in einem  $H_2$ -armen Gasegemisch auf 320 °C, so wird die  $\chi$ -Eisencarbidphase teilweise zu ferromagnetischem  $Fe_3O_4$  abgebaut; der so behandelte Kontakt zeigt bei 140 °C keine Fischer-Tropsch-Aktivität mehr. Bei 185 °C ist eine Restaktivität des Kontaktes nachweisbar; im Laufe einiger Tage kommt es zur Regeneration der  $\chi$ -Eisencarbidphase und damit zum Wiederanstieg der katalytischen Aktivität. Ein ähnlicher Aktivitätsanstieg ergibt sich, wenn der teilweise oxidierte Kontakt vor der Wiederverwendung mit Wasserstoff reduziert wurde. Neben der Eisencarbidphase sind nach dieser Regeneration allerdings auch noch geringe Mengen an ferromagnetischem  $Fe_3O_4$  und an  $\alpha$ -Fe im Mößbauer-Spektrum erkennbar. In Einklang hiermit wird die ursprüngliche Reaktivität der reinen  $\chi$ -Eisencarbidphase nicht mehr ganz erreicht. Dieser Oxidations-Regenerations-Zyklus ist reproduzierbar.

Die bei allen oben beschriebenen Operationen beobachtete Korrelation zwischen der katalytischen Aktivität und dem Anteil an Eisencarbidphasen, insbesondere der  $\chi$ -Eisencarbidphase, kann als eindeutiger Beleg dafür betrachtet werden, daß solche Carbidphasen – zumindest unterhalb 200 °C – die eigentliche katalytisch aktive Komponente sind.

Der hier untersuchte Matrix-Katalysator ist für eine Struktur-Reaktivitäts-Korrelation besonders gut geeignet. Wegen der extrem geringen Durchmesser der durch die ungeordnete Kohlenstoffschichten-Matrix weitgehend voneinander isolierten Partikeln und der dadurch möglichen, ungewöhnlich niedrigen Reaktionstemperaturen lassen sich Bildung, Umwandlung und Wachstum der reaktiven Phasen an der Sequenz magnetisch ungeordnetes Eisen, superparamagnetisches Eisenoxid neben  $\epsilon$ -Eisencarbid, Eisencarbidgemische und schließlich reines  $\chi$ -Eisencarbid erkennen. In diesem Punkte unterscheiden sich unsere Resultate von den Ergebnissen ähnlicher Versuche an  $\alpha$ -Fe-Partikeln<sup>[3,8]</sup>, deren größere Durchmesser höhere Formierungstemperaturen erforderlich machten. Hierdurch entzieht sich die temperaturabhängige, sequentielle Bildung von Oxid- und Carbidphasen sowie deren unterschiedliche katalytische Aktivität der Beobachtung.

Der hohe Anteil an Oberflächenatomen in den von uns beschriebenen, hochdispersen Partikeln bewirkt ferner, daß die Partikelperipherie im Verhältnis zum Partikelinneren einen signifikanten Beitrag zu den Mößbauer-Spektren liefert. Da bei maximaler Aktivität andere als carbidische Phasen – insbesondere eine  $\alpha$ -Fe-Phase<sup>[3,8]</sup> – nicht zu beobachten sind, ist zu vermuten, daß auch in der Peripherie der reaktiven Partikeln  $\chi$ -Eisencarbid vorliegt. Auf welche Weise die carbidischen Reaktionszentren das CO-Molekül für Reduktions- und Kettenwachstumsreaktionen aktivieren, ob insbesondere Analogien zu den kürzlich beschriebenen CO-Reaktionen an Eisencarbid-Clustern in homogener Lösung<sup>[9]</sup> bestehen, bleibt zu klären.

#### Arbeitsvorschrift

Alle Arbeiten wurden unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit unter Argon ausgeführt. 11 g gewalzter und zerkleinerter Lithiumdraht und 65 g Biphenyl werden in 500 ml Tetrahydrofuran (THF) bis zur vollständigen Auflösung bei –80 °C gerührt. 50 g des  $FeCl_3 \cdot C_{6,8}$ -Intercalates werden unter weiterem Kühlen vorsichtig hinzugegeben. Verschwindet die grüne Farbe der Lösung, so wird Lithiumdraht zugegeben, bis die Farbe bestehen bleibt. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur werden das Lösungsmittel und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen bzw. bis 100 °C absublimiert. – Es wurden  $20 \text{ cm}^3 = 10 \text{ g}$  des mit Biphenyllithium hergestellten Matrix-Katalysators mit einem Eisengehalt von  $0,98 \text{ g} (\approx 0,0175 \text{ mol Fe})$  auf ihre katalytische Aktivität untersucht.

Die Fischer-Tropsch-Reaktion wurde in einem Differentialreaktor mit Membranpumpe im äußeren Synthesegaskreislauf bei Drücken zwischen 10 und 32 bar und einer Strömungsgeschwindigkeit von 18 l/h durchgeführt. Die Reaktivität des Matrix-Kontaktes ergab sich aus der zeitlichen Druckabnahme des Synthesegases. Die Produktverteilung (GC-MS-Analyse) war ähnlich wie bei Anwendung von Standard-Fällungskatalysatoren; sie veränderte sich bei den beschriebenen Kontaktumwandlungen nicht wesentlich.

Eingegangen am 13. Februar,  
ergänzt am 18. Juni 1980 [Z 560]

- [1] F. Fischer, H. Tropsch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59, 830 (1926); F. Fischer, H. Bahr, Gesammelte Abh. Kennt. Kohle 8, 255, 269 (1924–27).
- [2] M. Ritschel, W. Vielstich, Chem.-Ing.-Tech. 52, 327 (1980).
- [3] D. J. Dwyer, G. A. Somorjai, J. Catal. 52, 291 (1978).

- [4] G. Henrici-Olivé, S. Olivé, J. Catal. 60, 481 (1979); R. J. Madon, *ibid.* 60, 485 (1979); P. A. Jacobs, H. H. Nijs, J. J. Verdonck, J. B. Uytterhoeven, Preprints, Symposia Anaheim, CA 23, 469, ACS Div. Petrol. Chem.; H. Kölbel, D. Schneid, Erdöl, Kohle, Erdgas, Petrochem. 30, 139 (1977).
- [5] B. Cleveland, C. R. Guarnieri, J. C. Walker, Bull. Am. Phys. Soc. 15, 108 (1970).
- [6] H. Schäfer-Stahl, Chem.-Ing.-Tech., im Druck.
- [7] Aufsteigende Temperaturführung, Synthesegas-Zusammensetzung  $2\text{H}_2/\text{CO}$  (30 bar). Zum Vergleich: Die beispielsweise mit Kalium bei  $300^\circ\text{C}$  reduzierten Fischer-Tropsch-Kontakte auf der Basis von Graphiteinlagerungsverbindungen sind erst oberhalb  $300^\circ\text{C}$  katalytisch aktiv; M. Ichikawa, M. Sudo, M. Soma, T. Onishi, K. Tamaru, J. Am. Chem. Soc. 91, 1538 (1969); V. J. Mashinskii, V. A. Postnikov, Yu. N. Novikov, A. L. Lapidus, M. E. Vol'pin, Ya. T. Eidus, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1976, 2018; S. Parkash, S. K. Chakrabarty, J. G. Hooley, Carbon 15, 307 (1977).
- [8] J. A. Amelse, J. B. Butt, L. H. Schwartz, J. Phys. Chem. 82, 558 (1978); G. B. Raupp, W. N. Delgass, J. Catal. 58, 337, 348, 361 (1979).
- [9] J. S. Bradley, G. B. Ansell, E. W. Hill, J. Am. Chem. Soc. 101, 7417 (1979).

## Einfache Synthese von $\alpha$ - und $\beta$ -O-Glykosylimidaten; Herstellung von Glykosiden und Disacchariden<sup>[\*\*]</sup>

Von Richard R. Schmidt und Josef Michel<sup>[\*]</sup>

Glykoside und Saccharide werden weitgehend über Halogenosen und deren Aktivierung durch Schwermetallsalze – insbesondere Silbersalze – synthetisiert<sup>[1,2]</sup>. Die Nachteile dieser Methodik sind evident. Durch die Synthese von sterisch einheitlichen, leicht isolierbaren Zwischenstufen mit anderen Austrittsgruppen, die nicht durch Schwermetallsalze aktiviert werden müssen, soll diese Methodik vereinfacht werden<sup>[2,3]</sup>. Gute Kandidaten sind z. B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glykosylimidate, da  $\beta$ -Glykosylimidate – aus  $\alpha$ -Halogenosen mit Silbersalzen hergestellt – unter Säurekatalyse in guten chemischen und stereochemischen Ausbeuten zu  $\alpha$ -Glykosiden und  $\alpha$ -Sacchariden führen<sup>[4]</sup>. Erforderlich ist deshalb eine einfache Synthese von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glykosylimidaten<sup>[5]</sup>.

Bekanntlich reagieren Ketenimine und Nitrile, die elektronenziehende Substituenten enthalten, mit Alkoholen direkt zu Imidaten<sup>[6]</sup>. Am Beispiel der C-1-ungeschützten Glucopyranose (1) zeigen wir, daß diese Reaktion auf cyclische Halbacetale übertragen werden kann. Mit Natriumhydrid als Base und arylsubstituierten Ketenimininen wurden ausschließlich die  $\beta$ -Imidate (2)–(5) gebildet, während dieselbe Reaktion sowohl mit benzyl- als auch mit acetylgeschützter Glucopyranose (1) und Trichloracetnitril diastereospezifisch zu den  $\alpha$ -Imidaten (6) und (7) führte (Tabelle 1). Sowohl die  $\beta$ - als auch die erstmals erhaltenen  $\alpha$ -Imidate konnten bequem isoliert werden.

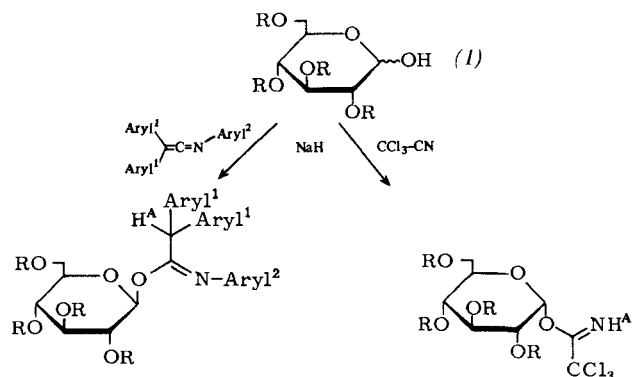
Tabelle 1. Hergestellte O-Glykosylimidate (2)–(7) [a].

	Ausb. [%] [b]	<sup>1</sup> H-NMR [c]			IR [d]	[ $\alpha$ ] <sub>578</sub>	c [e]
		H-1	H <sup>A</sup>	J <sub>1,2</sub>			
(2)	84	6.11	5.22	7.0	1670	+ 33.0	2.0
(3)	83	6.11	5.22	7.0	1650	+ 33.0	1.75
(4)	93	6.05	5.04	7.2	1670	+ 34.5	1.88
(5)	38	6.11	5.30	7.5	1670	+ 68.7	1.6
(6)	96	6.56	8.60	3.5	1670	+ 61.5	1.0
(7)	85	6.60	8.77	3.5	( $\nu_{\text{NH}}$ : 3320)	+ 103.0	1.2
					1680		
					( $\nu_{\text{NH}}$ : 3330) ( $\nu_{\text{CO}}$ : 1755)		

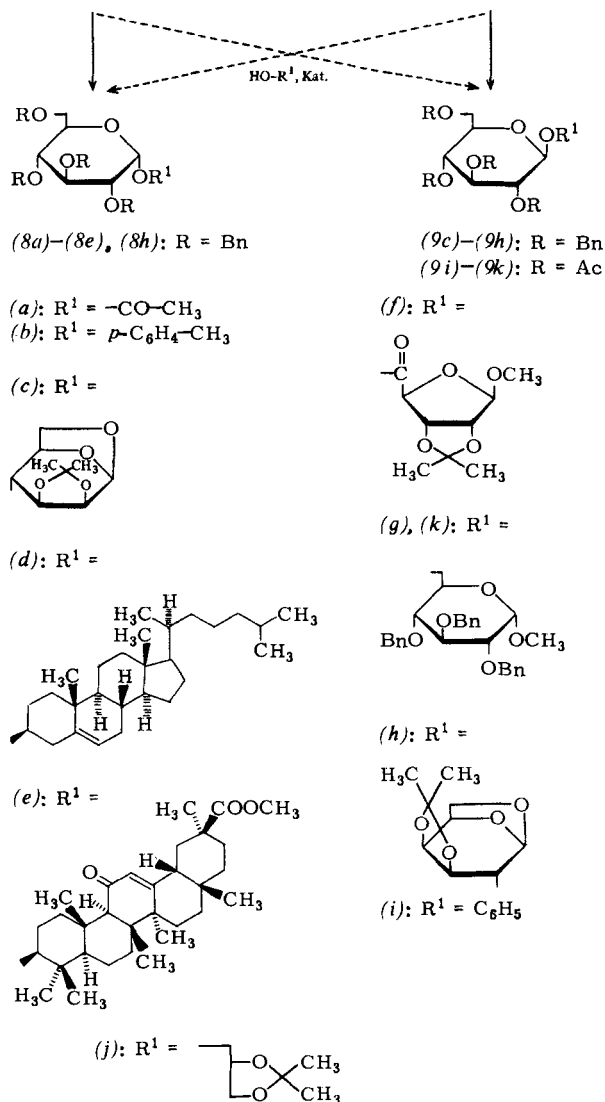
[a] Abkürzungen: Ac = Acetyl; Bn = Benzyl. Alle Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen. [b] Isolierte Ausbeuten. [c] 80MHz-Spektren in  $\text{CDCl}_3$  mit Tetramethylsilan als innerem Standard;  $\delta$ -Werte. Kopplungen in Hz. [d] [ $\text{cm}^{-1}$ ], Film zwischen NaCl-Platten. [e] In  $\text{CHCl}_3$ .

[\*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dipl.-Chem. J. Michel  
Fakultät für Chemie der Universität  
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

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



- (2): R = Bn, Aryl<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Aryl<sup>2</sup> = *p*-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (6): R = Bn  
(3): R = Bn, Aryl<sup>1</sup> = Aryl<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (7): R = Ac  
(4): R = Bn, Aryl<sup>1</sup> = Aryl<sup>2</sup> = *p*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
(5): R = Bn, Aryl<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Aryl<sup>2</sup> = *p*-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



Erwartungsgemäß reagieren die benzylgeschützten  $\beta$ -Imidate (2)–(5) unter Säurekatalyse in Dichlormethan mit Hydroxykomponenten überwiegend oder ausschließlich unter  $\alpha$ -Verknüpfung zu (8) und das  $\alpha$ -Imidat (6) entsprechend unter  $\beta$ -Verknüpfung zu (9) (siehe Tabelle 2). Die Verwendung von Carbonsäuren [ $\rightarrow$ (8a), (9f)], *p*-Kresol [ $\rightarrow$ (8b)], Steroidalkoholen [ $\rightarrow$ (8d), (9d), (8e), (9e)] und Kohlenhydraten [ $\rightarrow$ (8c), (9c), (8h), (9h)] demonstriert die große Anwendungsbreite dieser einfachen Methode zur Glykosidierung;