

gen weisen zugleich auch auf die Erfassungsgrenzen des Verfahrens hin.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß die Arbeitsgruppe um Ames<sup>[8]</sup> Thyminglycol und Thymidglycol im Urin von Mensch und Ratte analytisch bestimmt, um eine oxidative Schädigung der DNA durch Mutagene und Cancerogene nachzuweisen.

Eingegangen am 4. August 1986,  
veränderte Fassung am 19. Januar 1987 [Z 1887]

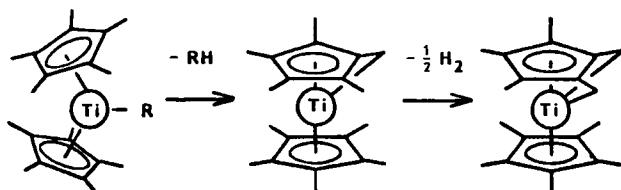
CAS-Registry-Nummer von Thyminglycol: 2943-56-8.

- [1] P. S. Zurer, *Chem. Eng. News* 64 (1986) Nr. 18, S. 46.
- [2] T. Grünewald, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.* 180 (1985) 357.
- [3] L. Heide, W. Bögl, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.* 181 (1985) 283.
- [4] A. P. Casarett: *Radiation Biology*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1968, S. 57.
- [5] P. V. Hariharan, J. F. Remsen, P. A. Cerutti in P. C. Hanawalt, R. B. Setlow (Hrsg.): *Molecular Mechanisms for the Repair of DNA*, Plenum Press, New York 1975, S. 51.
- [6] D. Roberts, M. Friedkin, *J. Biol. Chem.* 233 (1958) 483.
- [7] P. V. Hariharan, *Radiat. Res.* 81 (1980) 496.
- [8] R. Cathcart, E. Schwiers, R. L. Saul, B. N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 5633.

### Titanhydridbildung durch Wasserstofftransfer von 2-Methylpyridin auf eine Titan-Fulven-Verbindung; das erste strukturell charakterisierte terminale Titanhydrid

Von Johannes W. Pattiasina, Fré van Bolhuis und Jan H. Teuben\*

Bei der Untersuchung der Thermolyse von Verbindungen des Typs  $[\text{Cp}_2^*\text{TiR}]$  ( $\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$ ;  $\text{R} = \text{H}$  oder Alkyl) haben wir eine schrittweise Wasserstoffabstraktion von einem der  $\text{Cp}^*$ -Liganden beobachtet<sup>[1]</sup>. Wir interessie-



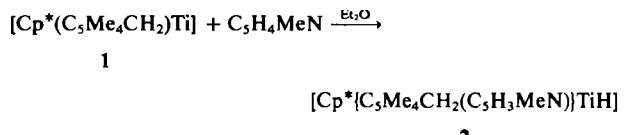
ren uns derzeit für die Reaktivität dieser modifizierten  $\text{Cp}^*$ -Liganden. In Verbindung 1 kann der Tetramethylfulven-Ligand entweder als Cyclopentadienylmethyl-Gruppe („tucked-in“-Form) A<sup>[2]</sup> oder als neutrales konjugiertes Trien B<sup>[3]</sup> koordiniert sein.



In Vorversuchen mit einer Vielzahl von Substraten mit aktiven Protonen wie Säuren und Alkoholen reagierte 1 als Cyclopentadienylmethyl-Gruppe unter Wasserstofftransfer vom Substrat zum Fulvenliganden und Wiederherstellung des ursprünglichen  $\text{Cp}^*$ -Liganden<sup>[4]</sup>.

Völlig anders und unerwartet verläuft dagegen die Umsetzung von 1 mit Pyridin-Derivaten. Bei  $-80^\circ\text{C}$  reagiert die dunkelviolette Verbindung 1 schnell mit 2-Methylpyri-

din in  $\text{Et}_2\text{O}$  zu einer dunkelgrünen Lösung, die sich bei Erwärmen auf Raumtemperatur dunkelblau färbt. Nach Einengen und Kühlen scheiden sich dunkelblaue Kristalle der Verbindung 2 ab<sup>[5]</sup>.



Wie die Molekülstruktur von 2 zeigt (Abb. 1)<sup>[6]</sup>, hat ein Wasserstofftransfer von Position 6 des 2-Methylpyridins zum Titan stattgefunden; gleichzeitig ist eine CC-Bindung zwischen dem Pyridinring und der Methylengruppe des Fulvenliganden entstanden. Auf diese Weise wurden ein  $\text{Cp}^*$ - und ein Pyridin-Ligand zu einem chelatisierenden Liganden verknüpft.

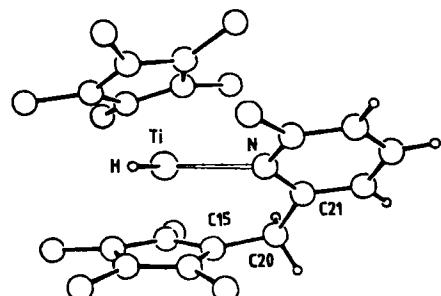


Abb. 1. Struktur von  $[\text{Cp}^*\text{C}_5\text{Me}_4\text{CH}_2(\text{C}_5\text{H}_3\text{MeN})]\text{TiH}$  2 im Kristall.

Verbindung 2 ist das erste strukturell charakterisierte Dicyclopentadienyl-titanhydrid mit einer terminalen Ti-H-Bindung. Der Ti-H-Abstand ist mit  $1.70(4)$  Å deutlich länger als in terminalen Hydriden anderer 3d-Übergangsmetalle, aber vergleichbar mit dem in Hydriden der frühen 4d- und 5d-Übergangsmetalle<sup>[7]</sup>. Bisher wurden nur Strukturbestimmungen von Titanhydriden mit brückenbildenden Wasserstoffatomen in Gruppierungen wie Ti-H-Ti oder z. B. Ti-H-Al oder Ti-H-B veröffentlicht. In diesen Komplexen variiert die Ti-H-Bindungslänge zwischen  $1.69(10)$  und  $1.94(7)$  Å<sup>[7]</sup>.

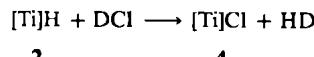
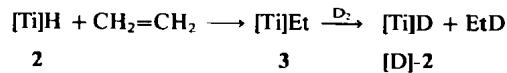
Die Stellung des Pyridylfragments zum Titanatom, besonders aber der Ti-N-Abstand von  $2.340(3)$  Å zeigen, daß wir es mit einer Ti-N-Bindung zu tun haben<sup>[8]</sup>. Der Winkel Ringzentrum-Ti-Ringzentrum beträgt  $142.7^\circ$ ; die Abstände zwischen Ti und den Ringzentren ( $2.086$  und  $2.064$  Å) ähneln denen in unsubstituierten  $\text{Cp}_2^*\text{Ti}$ -Derivaten<sup>[9]</sup> (Ringzentrum bedeutet Schwerpunkt von  $\text{Cp}^*$ ).

Die Ebene mit den Ringzentren und Ti und die H-Ti-N-Ebene bilden einen Diederwinkel von  $91.6^\circ$ ; der Winkel H-Ti-N beträgt  $91(2)^\circ$ . Daraus geht hervor, daß 2 alle Charakteristika eines echten  $\text{Cp}_2^*\text{M(L)}\text{X}$ -Moleküls erfüllt. Die C15-C20-Bindung ist leicht von der Ringebene in Richtung Metall abgeknickt ( $7.4^\circ$ ). Die anderen C(Ring)-C(Methyl)-Bindungen weisen vom Metall weg; somit liegt die für  $\text{Cp}^*$ -Liganden normale „Tellerform“ vor<sup>[10]</sup>. Der Winkel C15-C20-C21 von  $111.5(3)^\circ$  zeigt, daß C20 nahezu exakt  $\text{sp}^3$ -hybridisiert ist.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2<sup>[5]</sup> müssen die Protonen der Cyclopentadienyl-Liganden zugeordnet werden. Da 2 paramagnetisch ist, sind die Linien breit und stark verschoben. Die Hydrid-Resonanz kann, genau wie bei der verwandten Verbindung  $[\text{Cp}_2^*\text{TiH}]^{[3]}$ , nicht lokalisiert wer-

[\*] Dr. J. H. Teuben, Drs. J. W. Pattiasina, F. van Bolhuis  
Department of Chemistry, University of Groningen  
Nijenborgh 16, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)

den. Im IR-Spektrum befindet sich  $\tilde{\nu}$ (Ti-H) bei  $1475\text{ cm}^{-1}$ ; die Wellenzahl ist etwas niedriger als bei  $[\text{Cp}_2^*\text{TiH}]$ . Die Zuordnung wurde durch Synthese des Deuterids bestätigt;  $\tilde{\nu}$ (Ti-D) liegt bei  $1065\text{ cm}^{-1}$  ( $\tilde{\nu}$ (Ti-H)/ $\tilde{\nu}$ (Ti-D) = 1.38). Das ESR-Spektrum zeigt ein gut aufgelöstes Dublett mit Zentrum bei  $g = 1.985$  ( $a_{\text{H}} = 11.5\text{ G}$ ) und einer deutlichen Hyperfeinaufspaltung, die auf die Wechselwirkung mit den Titanisotopen zurückgeht ( $^{47}\text{Ti}$ ,  $I = 5/2$ , und  $^{49}\text{Ti}$ ,  $I = 7/2$ ; natürliche Häufigkeit 7.28 bzw. 5.51%,  $a_{\text{Ti}} = 9.3\text{ G}$ ). Die Reaktionen von **2** mit Ethylen und mit DCI bestätigen das Vorhandensein der Ti-H-Gruppierung.



Wie Experimente mit einer Toepler-Pumpe ergaben, wird 1 mol Ethylen pro mol Ti verbraucht. **3** wurde als dunkelbraunes, analysenreines, kristallines Material isoliert; mit  $\text{D}_2$  reagiert es zu EtD und **[D]-2** im Molverhältnis 1 : 1<sup>[11]</sup>.

Die Bildung einer Ti-H-Bindung durch Wasserstofftransfer von 2-Methylpyridin unterscheidet sich völlig von den Reaktionen, die normalerweise bei Verbindungen der frühen Übergangsmetalle des Typs  $[\text{Cp}_2^*\text{TiR}]^{[12]}$  oder  $[\text{Cp}_2^*\text{MR}]$  ( $\text{M} = \text{Sc}^{[13]}, \text{Y}^{[14]}, \text{Lu}^{[15]}$ ) beobachtet werden. Im Falle einer „tucked-in“-Bindungsart ist Metallierung des Pyridins unter Wasserstofftransfer zum Fulvenliganden zu erwarten; dabei sollte  $[\text{Cp}_2^*\text{Ti}(\eta^2\text{-C}_5\text{H}_3\text{MeN})]$  entstehen. Eine weitere Besonderheit ist die Umwandlung eines Fulvenliganden in eine funktionalisierte Pentamethylcyclopentadienyl-Gruppe. Diese Reaktion könnte attraktive Synthesen von zweizähnigen  $\text{Cp}^*$ -Liganden ermöglichen.

#### Arbeitsvorschrift

**2**: 0.574 g (1.81 mmol) **1** werden in 20 mL Ether gelöst und auf  $-196^\circ\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von 0.168 g (1.81 mmol) 2-Methylpyridin wird die Reaktionsmischung auf  $-80^\circ\text{C}$  erwärmt. Während der anschließenden langsamem Erwärmung auf Raumtemperatur ändert sich die Farbe der Lösung von rot-violett über dunkelgrün nach dunkelblau. Die Lösung wird 4 h geruhrt, dann filtriert, auf 15 mL eingeeignet und langsam auf  $-30^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dabei bilden sich schöne, dunkelblaue Kristalle; Ausbeute 0.335 g (0.82 mmol, 45%) **2**, korrekte Elementaranalyse.

Eingegangen am 15. September,  
veränderte Fassung am 22. Dezember 1986 [Z 1931]

- [1] J. W. Pattiasina, C. E. Hissink, J. L. de Boer, J. H. Teuben, A. Meetsma, A. L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 7758.
- [2] F. G. N. Cloke, J. C. Green, M. L. H. Green, C. P. Morley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 945.
- [3] a) J. E. Bercaw, R. H. Marvich, L. G. Bell, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 1219; b) C. McDade, J. C. Green, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1** (1982) 1629.
- [4] J. H. Teuben in T. J. Marks, I. L. Fraga (Hrsg.): *Fundamental and Technological Aspects of Organo-f-Element Chemistry*, Reidel, Dordrecht 1985, S. 195.
- [5]  $^1\text{H-NMR}$  (200.068 MHz,  $[\text{D}_{10}] \text{Et}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}$ ;  $\delta$ -Werte auf restliche Solvensprotonen bei  $\delta = 1.29$  bezogen; in Klammern: Multiplizität, Intensität und Halbwertsbreite in Hz):  $\delta = 25.0$  (s, 29 H, 280;  $\text{C}_5\text{Me}_4(\text{C}_5\text{Me}_4\text{CH}_2)_2$ ), 9.4 (m, 1 H, 280;  $\text{C}_5\text{H}_3\text{MeN}$ ), 7.5 (m, 2 H, 170;  $\text{C}_5\text{H}_3\text{MeN}$ ), 2.7 (s, 3 H, 50;  $\text{C}_5\text{H}_3\text{MeN}$ ); IR (KBr/Nujol):  $\tilde{\nu} = 2720, 1596, 1565, 1475, 1450, 1415, 1370, 1310, 1265, 1225, 1210, 1195, 1160, 1102, 1055, 1015, 990, 925, 895, 835, 785, 728, 680, 610, 575, 437, 395 \text{ cm}^{-1}$ .
- [6] Zelldaten:  $a = 10.045(4)$ ,  $b = 19.333(5)$ ,  $c = 11.504(4)\text{ \AA}$ ,  $\beta = 96.45(3)^\circ$ ,  $V = 2220.2\text{ \AA}^3$ ,  $\rho_{\text{her}} = 1.228\text{ g cm}^{-3}$ ,  $\mu = 3.9\text{ cm}^{-1}$ ,  $Z = 4$ ,  $P_2/n$ , 4818 unabhängige Reflexe, 2827 Reflexe mit  $I > 3\sigma(I)$ , 398 Parameter verfeinert,  $R = 0.052$ ,  $R_w = 0.057$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersu-

chung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52363, der Autoren und des Zeitschriftentitels angefordert werden.

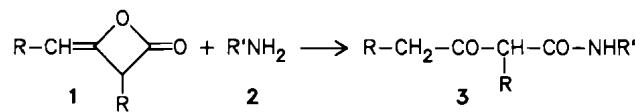
- [7] a) R. G. Teller, R. Bau, *Struct. Bonding (Berlin)* **44** (1981) 1; b) J. A. Jensen, G. S. Girolami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1160.
- [8] F. van Bolhuis, E. J. M. de Boer, J. H. Teuben, *J. Organomet. Chem.* **170** (1979) 299.
- [9] a) T. C. McKenzie, R. D. Sanner, J. E. Bercaw, *J. Organomet. Chem.* **102** (1975) 475; b) S. A. Cohen, P. R. Auburn, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 1136; c) R. D. Sanner, D. M. Duggan, T. C. McKenzie, R. E. Marsh, J. E. Bercaw, *ibid.* **98** (1976) 8358.
- [10] K. H. den Haan, J. L. de Boer, J. H. Teuben, A. L. Spek, B. Kojić-Prodić, G. R. Hays, R. Huis, *Organometallics* **5** (1986) 1726.
- [11] J. H. Teuben, unveröffentlicht.
- [12] E. Klei, J. H. Teuben, *J. Organomet. Chem.* **214** (1981) 53.
- [13] M. E. Thompson, J. E. Bercaw, *Pure Appl. Chem.* **56** (1984) 1.
- [14] K. H. den Haan, Y. Wielstra, J. H. Teuben, *Organometallics*, im Druck.
- [15] P. L. Watson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 276.

#### Mycocolypeptide und andere Lipopeptid-Adjuvantien aus höheren Aldoketen-Dimeren\*\*

Von Jörg Metzger und Günther Jung\*

Professor Ernst Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Entwicklung von Carrier/Adjuvans-Systemen auf der Basis von Lipopeptiden wie Tripalmitoyl-S-glycylcystein<sup>[11]</sup> stießen wir bei der Acylierung von L-Cystin-bis(*tert*-butylester) mit Palmitinsäurechlorid (Pam-Cl) auf ein interessantes Nebenprodukt, das die Reinigung des symmetrischen Cystin-Derivats<sup>[11b]</sup> bei größeren Ansätzen erschwerte: *N*-Palmitoyl( $\alpha$ -palmitoyl)-*N'*-palmitoyl-L-cystin-bis(*tert*-butylester). Die Bildung des  $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -ketoadyl-Rests Pam( $\alpha$ -Pam) ließ sich erklären und experimentell nachvollziehen über die intermediäre Bildung eines 4-Alkyliden-3-alkyl-2-oxetanons **1**. Solche Diketene aus höheren Fettsäuren<sup>[2]</sup> reagieren bekanntlich mit Aminen **2** zu  $\beta$ -Ketoamiden **3**<sup>[3]</sup> ( $\mathbf{R} =$  langkettige Alkylgruppe,  $\mathbf{R}' =$  Alkyl, Aryl).



Wir haben diese Nebenreaktion zu einer einfachen Herstellungsmethode für ebenfalls als Adjuvantien wertvolle Lipopeptide, insbesondere Mycolsäure-Derivate (*N*-( $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -hydroxyacyl)-Verbindungen **6** von Aminosäuren) optimiert. Mycolsäuren<sup>[4a]</sup> sind in natürlichen Lipoiden enthalten und sind wie das Muramyldipeptid (MDP) effiziente Komponenten von Freunds Adjuvans, einer zur Antikörper-Induktion eingesetzten Mischung abgetöteter Tuberkel-Bakterien in Paraffinöl. Als Beispiel sei das aus Gram-positiven Mycobakterien isolierte, toxische Trehalose-6,6'-dimycocolat ( $\text{C}_{186}\text{H}_{366}\text{O}_{17}$ , Cord-Faktor) erwähnt<sup>[4a]</sup>. Auch im Lipid A, dem toxischen Prinzip des Endotoxins<sup>[4b]</sup> Gram-negativer Bakterien, kommen  $\beta$ -Hydroxyacylreste vor, die dort *O*-acyliert sind. Schließlich sind wirksame Analoga des MDP mit Mycoloylresten bekannt<sup>[4c]</sup>. Bisher wurden Mycoloylaminosäuren mit Mycolsäuren synthetisiert, die aus Bakterien isoliert worden waren (Semisynthesen<sup>[5]</sup>).

[\*] Prof. Dr. G. Jung, Dipl.-Chem. J. Metzger  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

[\*\*] J. M. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium. Wir danken Prof. Dr. W. G. Bessler, Institut für Immunbiologie der Universität Freiburg, für Mitogenitätstests.