

Trimethylenmethan-Komplexe von Cr, Mo und W durch neuartige Methylenierung von Allenen mit Carbenkomplexen; Cyclopentane durch [3 + 2]-Cycloaddition von Trimethylenmethan-Komplexen an Allene**

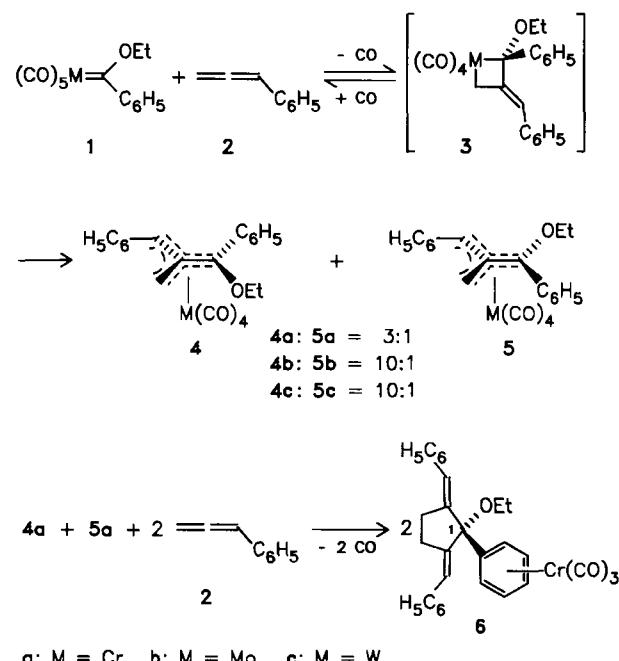
Von Rudolf Aumann* und Jürgen Uphoff

Es besteht nach wie vor großes Interesse an C₃-Bausteinen für Synthesen funktionalisierter Cyclopentane durch [3 + 2]-Cycloaddition. Neben ionischen C₃-Komponenten^[1] werden dazu neuerdings metallorganische C₃-Bausteine mit 1,3-dipoläquivalenten Eigenschaften^[2, 3] eingesetzt.

Wir beschrieben kürzlich die Darstellung von Cyclopentanen durch [3 + 1 + 1]-Cycloaddition von Vinylcarbenen^[4] oder Arylcarben-Komplexen als C₃- und zwei Äquivalenten Methylisocyanid als C₁-Komponenten^[5].

Bei Untersuchungen metallinduzierter Cycloadditionen fanden wir eine neuartige Methylenierung von Allenen 2 mit Carbenkomplexen 1, die zu den diastereomeren Trimethylenmethan-Komplexen 4 und 5 führt. Bisher bekannte Verfahren zur Synthese solcher Komplexe gingen stets von C₄-Bausteinen aus, in denen das Kohlenstoffgerüst des Liganden bereits vorgebildet war^[6]. Wir konnten hingegen den Trimethylenmethan-Liganden aus einem C₁- und einem C₃-Baustein aufbauen. Insofern besteht formal Ähnlichkeit mit der Synthese solcher Liganden durch templatgesteuerte Olefinierung von Aldehyden mit Allenen, bei der ein Aldehydsauerstoff unter Reduktion mit CO als CO₂ abgespalten wird^[7].

Die hier erstmals beschriebene Reaktionssequenz verläuft vermutlich über Metallacyclobutane 3, deren Regiochemie sowohl vom Raumbedarf der oktaedrisch konfigurierten Tetracarbonylmetallgruppen als auch von der Ladungsverteilung in 1 und 2 gelenkt wird; 3 isomerisiert zu den Komplexen 4 und 5. Die Reaktion kann thermisch oder photochemisch induziert werden. Sie wurde exempla-



a: M = Cr, b: M = Mo, c: M = W

[*] Prof. Dr. R. Aumann, Ing. (grad.) J. Uphoff
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

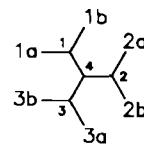
[**] Organische Synthesen mit Übergangsmetall-Komplexen, 22. Mitteilung.
Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. –
21. Mitteilung: [4].

risch mit Carbenkomplexen von Cr, Mo und W (Reaktivitätsvergleich: Mo > Cr > W) sowie Fe^[8] untersucht. Die Produkte 4 und 5 wurden chromatographisch isoliert und spektroskopisch analysiert (Tabelle 1).

Offenbar entsteht aus einem Metallacyclobutan 3 eines Übergangsmetalls nur dann ein η^4 -Trimethylenmethan-Komplex, wenn eine freie Koordinationsstelle am Metall verfügbar ist. Andernfalls sind (wie bei Titanacyclobutonen^[9]) metatheseähnliche Folgereaktionen möglich. Wir gehen davon aus, daß unser Verfahren unter den oben angegebenen Voraussetzungen einen allgemeinen Zugang zu den bisher nur wenig untersuchten Trimethylenmethan-Komplexen eröffnet.

Die diastereomeren Trimethylenmethan-Komplexe 4a und 5a reagieren langsam schon bei 25°C mit weiterem

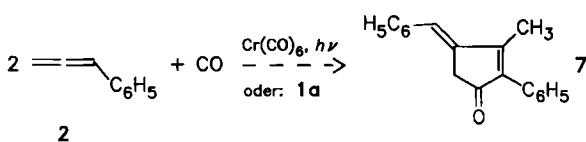
Tabelle 1. Einige spektroskopische Daten der Komplexe 4a-c, 5a, 6 und 7. Die Substituenten und Gerüst-C-Atome von 4 und 5 sind unsystematisch bezeichnet. Die Konfiguration wurde anhand der ¹J-„W“-Kopplung sowie der Tieffeldverschiebung des Resonanzsignals des (anti-ständigen) γ -H-Atoms zugeordnet; vgl. [7].



- 4a: ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 7.16 (10 H, m, C₆H₅), 4.96 (1 H, d, ⁴J = 2 Hz, H-1b), 3.27 (2 H, m, diastereotope OCH₂), 2.26 (1 H, ²J = 1.5 Hz, H-3b), 1.60 (1 H, ⁴J = 2, ²J = 1.5 Hz, H-3a), 0.87 (3 H, t, CH₃). – ¹³C-NMR (C₆D₆, 75 MHz): δ = 237.47 (4 C, Cr(CO)₄), 138.34 und 134.76 (je 1 C, i-C von C₆H₅), 132.86 (C-2), 130.72, 129.03, 128.52 und 128.33 (2:3:2:2, 4 o- und 4 m-C sowie 1 p-C), 126.60 (1 p-C), 90.41 (C-4), 71.99 (C-1), 67.48 (OCH₂), 46.38 (C-3), 14.81 (CH₃).
- 4b: ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 7.20 (10 H, m, C₆H₅), 5.25 (1 H, d, ⁴J = 3.6 Hz, H-1b), 3.28 und 3.19 (je 1 H, m, diastereotope OCH₂), 2.27 (1 H, ²J = 3.6 Hz, H-3b), 1.61 (1 H, ⁴J = ²J = 3.6 Hz, H-3a), 0.94 (3 H, t, CH₃).
- 4c: ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 7.13 (10 H, m, C₆H₅), 5.19 (1 H, d, ⁴J = 3.6 Hz, H-1b), 3.20 und 3.10 (je 1 H, m, diastereotope OCH₂), 2.17 (1 H, ²J = 3.6 Hz, H-3b), 1.66 (1 H, ⁴J = ²J = 3.6 Hz, H-3a), 0.95 (3 H, t, CH₃).
- 5a: ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 7.35 (2 H, o-H von 2b-C₆H₅), 7.13 (5 H, „s“, 1a-C₆H₅), 7.00 (2 H, „t“, m-H von 2b-C₆H₅), 6.92 (1 H, „t“, p-H von 2b-C₆H₅), 3.57 (1 H, d, ⁴J = 2.3 Hz, H-1b), 3.22 (2 H, m, diastereotope OCH₂), 2.97 (1 H, d, ⁴J = 2.3 Hz, H-3a), 2.59 (1 H, s, H-3b), 0.87 (3 H, t, CH₃). – ¹³C-NMR (C₆D₆, 75 MHz): δ = 237.47 (4 C, Cr(CO)₄), 138.34 und 134.47 (je 1 C, i-C), 132.86 (C-2), 130.72, 129.03, 128.52 und 128.33 (2:3:2:2, 4 o- und 4 m-C sowie 1 p-C), 126.67 (1 p-C), 90.80 (C-4), 69.49 (C-1), 67.48 (OCH₂), 48.33 (C-3), 14.81 (CH₃). – IR (Hexan): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 2033 cm⁻¹ (30%), 1983 (20), 1949 (100), 1931 (30). – MS (70 eV): *m/z* 414 (M⁺, 0.5%), 386 (16), 358 (22), 330 (30), 302 (80, M⁺ – 4 CO), 273 (60, 302 – C₂H₅), 258 (100, 302 – C₂H₄O).
- 6: ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 7.25 (4 H, „d“, o-H von 2C₆H₅), 7.18 (4 H, „s“, m-H von 2C₆H₅), 7.07 (2 H, „t“, p-H von 2C₆H₅), 6.73 (2 H, s, =CHPh), 5.27 (2 H, „d“, o-H von π -C₆H₅), 4.77 (1 H, „t“, p-H von π -C₆H₅), 4.50 (2 H, „t“, m-H von π -C₆H₅), 3.34 (2 H, q, J = 7 Hz, der (nicht diastereotopen, da Spiegellebene) OCH₂), 2.55 (4 H, m, AA'BB'-System, CH₂–CH₂), 1.26 (3 H, t, CH₃). – ¹³C-NMR (C₆D₆, 75 MHz): δ = 233.76 (s, 3 C, Cr(CO)₄), 142.37 und 137.37 (je s, je 2 C, 2 i-C von C₆H₅ und C-2, C-5), 129.32 und 128.66 (je d, je 4 C, o-C und m-C von C₆H₅), 127.45 und 126.44 (je d, je 2 C, 2 p-C von C₆H₅ sowie 2 =CHPh), 119.13 (s, i-C von π -C₆H₅), 94.05 (d, p-C von π -C₆H₅), 93.43 und 89.11 (je d, je 2 C, o-C und m-C von π -C₆H₅), 88.02 (s, C-1), 59.13 (t, OCH₂), 28.98 (t, 2 C, C-3, C-4), 15.78 (q, CH₃). – IR (Hexan): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1979 cm⁻¹ (60%), 1906 (100). – MS (70 eV): *m/z* 502 (M⁺, 2%), 418 (10, M⁺ – 3 CO), 374 (50, 418 – C₂H₄O), 366 (8, Ligand), 322 (16, 374 – Cr), 321 (20, Ligand – C₂H₃O), 52 (100).
- 7: ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 7.35 (2 H, „d“, o-H), 7.24 (2 H, „t“, m-H), 7.16 (5 H, s, C₆H₅), 7.08 (1 H, „t“, p-H), 6.46 (1 H, s, =CHPh), 3.04 (2 H, H-5), 1.98 (3 H, s, CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 202.71 (C=O), 164.60 (s, C-3), 141.14, 137.08, 136.35 und 131.37 (je s, je 1 C), 129.34, 129.04, 128.66, 128.11, 127.84 und 124.81 (je d, 2:2:2:2:1, 2 C₆H₅ und =CHPh), 39.56 (t, C-5), 12.99 (q, CH₃). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1690 cm⁻¹. – MS (70 eV): *m/z* 260 (M⁺, 100%), 259 (16, M⁺ – H), 245 (16, M⁺ – CH₃), 231 (16, 259 – CO), 217 (60, M⁺ – C₂H₃O), 216 (30), 215 (44), 202 (40), 115 (70, 231 – C₃H₃(C₆H₅)).

Allen 2 unter [3+2]-Cycloaddition und Abspaltung von CO zu einem carbocyclischen Fünfring 6. Dabei wandert der Carbonylchromrest zur Phenylgruppe des ursprünglichen Carbenliganden. Die Addition verläuft regiospezifisch und führt unter Verlust dreier Chiralitätszentren (!) der Liganden von 4a und 5a zum gleichen Produkt 6, das kein Chiralitätszentrum, sondern eine Spiegelebene aufweist, wie die ¹H-NMR- (300 MHz) und ¹³C-NMR-Spektren (75 MHz) zeigen (Tabelle 1).

In der Reaktionssequenz 1a → (4a + 5a) → 6 verliert der (CO)₅Cr-Rest sukzessive insgesamt zwei Äquivalente CO. Interessanterweise werden diese in einer Parallelreaktion verbraucht: Aus zwei Äquivalenten 2 und einem Äquivalent CO entsteht in einer templatgesteuerten [2+2+1]-Cycloaddition das 4-Methylencyclopentenon 7. Der Carbenkomplex 1a scheint diese Reaktion *thermisch* zu katalysieren. Die Bildung von 7 aus 2 lässt sich jedoch auch *photochemisch* mit Cr(CO)₆ induzieren.



Arbeitsvorschrift

Synthese von 4a, 5a, 6 und 7: 326 mg (1.00 mmol) 1a werden mit 348 mg (3 mmol) 2 in einem verschraubbaren Glasgefäß in 5 mL wasserfreiem Toluol unter Luftausschluß 2 h auf 45°C erwärmt. Nachdem 1a verbraucht ist (DC-Test), wird eingedampft, in 2 mL Toluol aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert. Man eluiert mit Petrolether/Dichlormethan (10:1) eine blaßgelbe Zone ($R_f = 0.7$) mit 4a und 5a (250 mg, 60% bezogen auf 1a, Produktverhältnis 3:1). Aus Petrolether bei -78°C läßt sich daraus 5a in gelben Kristallen, $F_p = 93.5^\circ\text{C}$, abscheiden. Mit Petrolether/Dichlormethan (4:1) wird anschließend eine gelbe Zone ($R_f = 0.5$) mit 6 eluiert (80 mg, 16% bezogen auf 1a, $F_p = 174^\circ\text{C}$, aus Petrolether bei -78°C). Mit zunehmender Reaktionszeit steigt der Anteil an 6 auf Kosten des Anteils von 4a und 5a. Schließlich eluiert man mit Dichlormethan eine farblose Fraktion ($R_f = 0.5$) mit 7 (200 mg, 77% bezogen auf 1a, $F_p = 154.5^\circ\text{C}$, aus Ether).

1b bzw. 1c werden analog 8 h bei 20°C bzw. 6 h bei 80°C umgesetzt. Spektroskopische Daten siehe Tabelle 1.

Eingegangen am 17. Dezember 1986,
veränderte Fassung am 26. Januar 1987 [Z 2014]

- [1] T. L. Gilchrist, R. C. Storr: *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, 2. Aufl., Cambridge University Press, London 1979; G. Boche, D. Martens, *Angew. Chem.* 84 (1972) 768; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 724; T. Kauffmann, *Top. Curr. Chem.* 92 (1980) 109; G. F. Luteri, W. T. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5330; G. W. Klumpp, R. F. Schmitz, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2911.
- [2] P. Binger, M. Cetinkaya, M. J. Doyle, A. Germer, U. Schuchardt in M. Tsutsui, R. Ugo (Hrsg.): *Fundamental Research in Homogeneous Catalysis*, Vol. 3, Plenum Press, New York 1979, S. 271; P. Binger, H. M. Büch, *Top. Curr. Chem.* 135 (1987) 77.
- [3] B. M. Trost, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1, zit. Lit.
- [4] R. Aumann, H. Heinen, *Chem. Ber.* 120 (1987), im Druck.
- [5] R. Aumann, H. Heinen, *Chem. Ber.* 118 (1985) 4186; 119 (1986) 3801.
- [6] Trimethylenmethan-Komplexe sind mit folgenden Metallen bekannt: Eisen (vgl. Übersicht: A. Slawisch in *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, Organoiron Compounds*, Vol. 10, Springer, Berlin 1986, S. 1-42), Molybdän (S. G. Barnes, M. Green, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 267), Ruthenium, Osmium, Iridium (M. D. Jones, R. D. W. Kemmitt, *ibid.* 1985, 811), Palladium (B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2315, 2326), Tantal (J. M. Mayer, C. J. Curtis, J. E. Bercaw, *ibid.* 105 (1983) 2651), Chrom (J. S. Ward, R. Pettit, *Chem. Commun.* 1970, 1419; W. Henslee, R. E. Davies, *J. Organomet. Chem.* 81 (1974) 389).
- [7] R. Aumann, H.-D. Melchers, H.-J. Weidenhaupt, *Chem. Ber.* 120 (1987) 17.
- [8] R. Aumann, H.-D. Melchers, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] S. L. Buchwald, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5490.

Sequentielle Konfigurationsanalyse von Peptiden**

Von Thomas Bolte, Dahai Yu, Hans-Thomas Stüwe und Wilfried A. König*

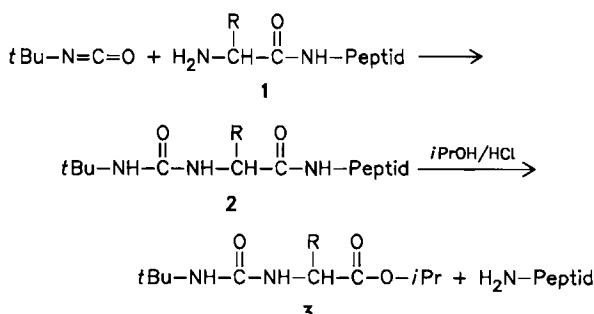
Professor Ernst Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Die stereochemische Einheitlichkeit ist ein wichtiges Reinheitskriterium synthetischer Peptidwirkstoffe. Partielle Racemisierung läßt sich zwar zuverlässig durch Kapillar-Gaschromatographie an chiralen Trennphasen wie Chirasil-val^[11] oder XE-60-L-Valin-(S)- α -phenylethylamid^[2] nachweisen und quantifizieren; jedoch werden dabei für die einzelnen Aminosäuren nur summarische Werte erhalten.

Für den Fall, daß die gleiche Aminosäure mehrfach in der Peptidsequenz auftritt, wäre eine Bestimmung des Racemisierungsgrades in Abhängigkeit von der Position wünschenswert. Erst dann ist eine gezielte Modifizierung der Kupplungs- und/oder Schutzgruppenstrategie – mit der Absicht, die Racemisierung zu unterdrücken – möglich.

Diese Frage ließe sich klären, wenn die durch Edman-Abbau erhaltenen Phenylthiohydantoin (PTH-Derivate) auch auf ihre Enantiomerenreinheit hin überprüft werden könnten. Davies und Mohammed^[3] konnten unter Verwendung chiraler Isothiocyanate zeigen, daß die Abspaltung der Thiocabamoyl-aminoäuren und deren Cyclisierung zu den Dihydrothiazolonen nicht racemisierungsfrei abläuft, da ein Gleichgewicht mit einer quasi-aromatischen, nicht chiralen tautomeren Form besteht. Mit chiralen Isothiocyanaten^[4] konnte die Racemisierung zwar weitgehend unterdrückt werden, die Ausbeute an diastereomeren Hydantoinen war jedoch unbefriedigend und deren HPLC-Trennung unvollständig.

Gaschromatographisch gut trennbar sind dagegen Alkylcarbamoyl-aminoäureester^[5]. Auf dieser Grundlage haben wir ein Verfahren ausgearbeitet, das es ermöglicht, die Aminoäuren eines linearen Peptids unter Erhaltung der Konfiguration sequentiell vom N-Terminus her abzubauen (Schema 1). Dazu wird das Peptid 1 (0.5-1 mg) mit *tert*-Butylisocyanat und Pyridin (3:5, 30°C, 45 min) zum *tert*-Butylcarbamoyl-peptid 2 umgesetzt und anschließend mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropylalkohol (1.0 N, 100°C, 30 min) behandelt. Die N-terminale Aminoäure wird dabei als *tert*-Butylcarbamoyl-aminoäure-isopropylester 3 abgespalten. Nach Extraktion von 3 mit Chloroform können die Enantiomerenanteile durch enantioselektive Gaschromatographie sehr exakt bestimmt werden (α -Werte 1.07-1.11 an einer 25-m-Glaskapillare mit XE-60-L-Valin-(S)- α -phenylethylamid).



Schema 1. Reaktionsbedingungen siehe Text.

[*] Prof. Dr. W. A. König, T. Bolte, D. Yu, H.-T. Stüwe
Institut für Organische Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

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