

Jede Änderung der drei Substituenten am Carbenkohlenstoff beeinflußt charakteristisch die Rotation um die CO-Bindung, wodurch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie für Carbenkomplexe zu einem wichtigen Instrument zur Klärung von Bindungsproblemen wird.

Eingegangen am 24. Juli 1969 [Z 57]

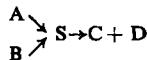
[*] Dr. C. G. Kreiter und Prof. Dr. E. O. Fischer
Anorganisch-Chemisches Laboratorium
der Technischen Hochschule
8 München 2, Arcisstraße 21

- [1] 16. Mitteilung der Reihe: Übergangsmetall-Carben-Komplexe. – 15. Mitteilung: E. O. Fischer u. E. E. Offhaus, Chem. Ber. 102, 2449 (1969).
- [2] O. S. Mills u. A. D. Redhouse, Angew. Chem. 77, 1142 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 1082 (1965); J. chem. Soc. (London) A 1968, 642.
- [3] O. S. Mills u. A. D. Redhouse, Chem. Commun. 1966, 814.
- [4] F. A. Cotton u. R. M. Wing, Inorg. Chem. 4, 314 (1965).
- [5] Vgl. J. A. Pople, W. G. Schneider u. H. J. Bernstein: High-resolution Nuclear Magnetic Resonance. McGraw-Hill, New York 1959, S. 366; J. W. Emsley, J. Feeney u. H. Sutcliffe: High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Pergamon Press, Oxford 1965, Bd. 1, S. 481.
- [6] E. Moser u. E. O. Fischer, J. organometallic Chem. 13, 209 (1968).
- [7] E. O. Fischer u. A. Maasböl, Chem. Ber. 100, 2445 (1967).
- [8] E. Moser u. E. O. Fischer, J. organometallic Chem. 15, 147 (1968).
- [9] P. E. Baikie, E. O. Fischer u. O. S. Mills, Chem. Commun. 1967, 1199.
- [10] M. T. Rogers u. J. C. Woodbrey, J. physic. Chem. 66, 540 (1962).

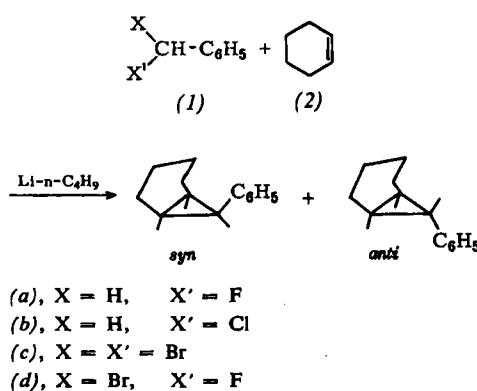
Zum Carben-/Carbenoid-Problem[**]

Von M. Schlosser und G. Heinz[*]

Konkurrenzexperimente liefern schlüssige Informationen über nicht-faßbare Zwischenstufen in Reaktionsfolgen^[1]: Wenn eine kurzlebige Spezies S wirklich das produkt-bildende Agens ist und sie sich aus zwei verschiedenen Ausgangsstoffen A und B bilden kann, dann sollten die jeweiligen Reaktionsprodukte C + D stets im gleichen Verhältnis gebildet werden, gleichgültig, ob die postulierte Zwischenstufe S aus A oder B freigesetzt worden ist.



Als Beitrag zur Frage, ob sich „freie“ Carbene (hier $\text{C}_6\text{H}_5-\ddot{\text{C}}\text{H}$) oder „Carbenoide“ (Carben-Metallsalz-Addukte, hier $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHLiX}$) an Olefine zu Cyclopropan-Derivaten anlagern^[2], haben wir die Benzylhalogenide (1a) bis (1d) mit n-Butyllithium in Gegenwart von Cyclohexen (2) behandelt und das Verhältnis der Produkte syn- und anti-7-Phenyl-norcaran in vier Lösungsmitteln gemessen (Abb. 1).



Die gefundene Abhängigkeit der syn-/anti-Verhältnisse von der Vorstufe bestätigt nur *scheinbar* die Carbenoid-Hypothese, denn auch die Ausgangsmaterialien Benzylfluorid (1a) und Benzylidenbromidfluorid (1d) führen zu voneinander abweichenden Diastereomeren-Verhältnissen, obgleich beide Male dasselbe „Carbenoid“ $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHLiF}$ durchlaufen werden müßte. Diese Unstimmigkeit legt die Vermutung nahe, daß das produkt-bildende Agens – sei es ein „freies“ Carben oder ein „Carbenoid“ – je nach Entstehungsart in verschiedenen reaktiven Zuständen freigesetzt werden kann.

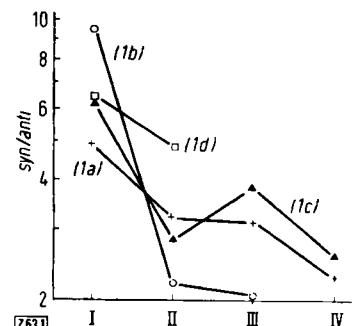


Abb. 1. Verhältnis von syn- zu anti-7-Phenyl-norcaran, das aus Cyclohexen, n-Butyllithium sowie den Benzylhalogeniden (1a)–(1d) erhalten wurde.

Reaktionsbedingungen: Zu einer Lösung von 40 mmol des Halogenids in 6 ml Cyclohexen und 6 ml eines Lösungsmittels (I = Petroläther, II = Diäthyläther, III = Tetrahydrofuran, IV = Glykoldimethyläther) wurden bei 0°C binnen 1 Std. 20 mmol n-Butyllithium (in 12.5 ml Hexan) zugetropft. Die Reaktionsprodukte wurden gaschromatographisch anhand authentischer Vergleichssubstanzen identifiziert.

Wenn die Reaktivitätsunterschiede dieser Zwischenstufen verschiedener Herkunft auch in Lösung^[3] auf unterschiedliche Anregungszustände zurückzuführen sind, sollten sich die syn-/anti-Verhältnisse ändern, wenn man die Konzentration des Substrats, also des Olefins, und somit die Zahl der Zusammenstöße vor der Reaktion variiert.

Wir beobachteten, daß Benzylidendibromid (1c) mit Cyclohexen unter der Einwirkung von n-Butyllithium syn- und anti-7-Phenyl-norcaran im Verhältnis 5.7 : 1 liefert. Das syn-/anti-Verhältnis steigt monoton bis auf über 30 an, wenn man das Cyclohexen (2) mit zunehmenden Mengen Petroläther(I) (bis zu einem Volumenverhältnis 1 : 12) mischt. Benzylchlorid (1b) verhält sich ähnlich (Abb. 2).

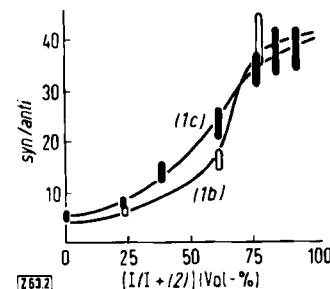


Abb. 2. Abhängigkeit des Verhältnisses von syn- und anti-7-Phenyl-norcaran von der Olefin-Konzentration bei der Einwirkung von n-Butyllithium auf Cyclohexen und (1c) oder (1b).

Reaktionsbedingungen: Zu einer Lösung von 20 mmol des Halogenids in 6 ml eines Petroläther-(I)/Cyclohexen-(2)-Gemisches wurden bei 0°C binnen 1 Std. 10 mmol n-Butyllithium, gelöst in 6.5 ml des gleichen Petroläther-Cyclohexen-Gemisches, zugetropft. Die Reaktionsprodukte wurden gaschromatographisch anhand authentischer Vergleichssubstanzen identifiziert.

Die gesteigerte Stereoselektivität kann nicht auf einen spezifischen Solvationseffekt zurückgeführt werden: In einer Mischung aus Penten, Cyclohexen und Petroläther der Zusammensetzung 20 : 77 : 3 bilden sich 1-Phenyl-2-n-propylcyclopropan und 7-Phenyl-norcaran im syn-/anti-Verhältnis 3.2 : 1 bzw. 4.6 : 1; bei einem Mischungsverhältnis von

20 : 23 : 57 betragen die *syn*-/*anti*-Quotienten 2.9 : 1 bzw. 26 : 1! Ferner steigt das *syn*-/*anti*-Verhältnis mit zunehmender Substrat-Verdünnung auch dann an, wenn Toluol anstelle von Petroläther als Lösungsmittel dient.

Die Ergebnisse können — aber müssen nicht — so gedeutet werden, daß in beiden Fällen das Phenyl-carben C_6H_5-CH das wahre cyclopropan-bildende Agens ist.

Eingegangen am 1. August 1969 [Z 63]

[*] Priv.-Doz. Dr. M. Schlosser und Dr. G. Heinz
Organisch-Chemisches Institut der Universität
69 Heidelberg, Tiergartenstraße, und
Institut für experimentelle Krebsforschung
69 Heidelberg, Voßstraße 3

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

[1] Beispiele: *R. Huisgen u. R. Knorr*, Tetrahedron Letters 1963, 1017; *T. Kauffmann*, Angew. Chem. 77, 557 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 543 (1965); *M. Schlosser u. V. Ladenberger*, Tetrahedron Letters 1964, 1945.

[2] Vgl. u. a. *G. L. Closs u. J. J. Coyle*, J. Amer. chem. Soc. 84, 4350 (1962); *G. Köbrich*, Angew. Chem. 79, 15 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 41 (1967); *U. Schöllkopf u. H. Görth*, Liebigs Ann. Chem. 709, 97 (1967).

[3] Zur Reaktivität „heißer“ Carbene in der Gasphase s. *W. Kirmse*: Carbene Chemistry. Academic Press, New York 1964.

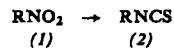
Direkte Überführung aromatischer Nitroverbindungen in Isothiocyanate

Von G. Ottmann und E. Kober [*]

Iothiocyanate (2) ließen sich bisher aus Nitroverbindungen (1) nur durch Reduktion zu den Aminen und deren Reaktion mit z.B. Schwefelkohlenstoff und einem Schwermetallsalz oder mit Thiophosgen darstellen.

Es ist uns gelungen, aromatische Nitroverbindungen (Nitrobenzol, Dinitrobenzol und ihre Derivate) mit Schwefelkohlenstoff oder Kohlenoxidsulfid in Gegenwart bestimmter Basen direkt in Isothiocyanate zu überführen.

Als besonders brauchbar haben sich folgende Methoden erwiesen: Erhitzen der Nitroverbindung mit a) Schwefelkohlenstoff und einem Alkalimetallalkanat oder -phenolat, b) Schwefelkohlenstoff und einem Thiolat oder Thiophenolat und c) Kohlenoxidsulfid und einem Thiophenolat. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn in einem Autoklaven bei 150 bis 170 °C gearbeitet wird. Schwefelkohlenstoff (Methoden a und b) sowie Kohlenoxidsulfid (Methode c) dienen als Reaktionspartner und als Lösungsmittel; die Verwendung anderer Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Benzonitril, o-Dichlorbenzol, Tetrachlorkohlenstoff oder 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluoräthan führt in der Regel zu geringeren Umsätzen und Ausbeuten als in der Tabelle angeführt.



R	Base	Meth.	(1), Umsatz (%)	(2), Ausb. (%)
C_6H_5	CH_3ONa	a	66	50
C_6H_5	CH_3SNa	b	34	58
C_6H_5	$S(CH_2CH_2SNa)_2$	b	50	51
C_6H_5	C_6H_5SNa	b	73	61
C_6H_5	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	93	73
C_6H_5	$m-CH_3-C_6H_4SC(S)Na$	b	53	77
$m-CH_3-C_6H_4$	CH_3ONa	a	50	66
$m-CH_3-C_6H_4$	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	71	87
$p-CH_3-C_6H_4$	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	59	75
$m-CH_3-C_6H_4$	C_6H_5SNa	c	99	55
$m-CH_3O-C_6H_4$	CH_3ONa	a	41	81
$o-CH_3O-C_6H_4$	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	50	88
$p-CH_3O-C_6H_4$	C_6H_5SNa	c	96	53
$m-Br-C_6H_4$	CH_3ONa	a	80	58
$m-Cl-C_6H_4$	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	74	84

Bei der Überführung aromatischer Nitroverbindungen in Isothiocyanate nach Methode a entstehen gleichzeitig Aniline; dies wird durch Phenolate mehr begünstigt als durch Alkanolate. Die unerwünschte Nebenreaktion kann jedoch fast oder vollkommen vermieden werden, wenn ein Thiophenolat (Methode b) als Base verwendet wird; dabei werden gleichzeitig Umsatz und Ausbeute erhöht. Die Thiophenolate werden überwiegend zu Disulfiden oxidiert, welche isoliert wurden. Etwas niedrigere Umsätze und Ausbeuten werden erhalten, wenn die Nitroverbindung in Schwefelkohlenstoff mit dem Natriumsalz einer Arylthiokohlenäsäure umgesetzt wird, z. B. mit *m*-CH₃C₆H₄SC(S)Na, das aus *m*-Methylthiophenolat und Schwefelkohlenstoff hergestellt worden war. Methode c führt zu fast quantitativen Umsätzen der Nitroverbindungen, jedoch wird dabei die Bildung von Anilinen nicht so wirksam unterdrückt wie bei Methode b.

Eine Erweiterung der Reaktion (Methode b) auf aromatische Dinitroverbindungen, z. B. Dinitrobenzol, führte zu 3-Nitrophenylisothiocyanat und geringen Mengen *m*-Phenyldiisothiocyanat. Aliphatische Nitroverbindungen eignen sich nicht für diese Reaktion.

m-Tolylisothiocyanat (Methode b)

Ein 300-ml-Rührautoklav wurde mit 13.7 g *m*-Nitrotoluol, 7.3 g Natrium-*m*-methylthiophenolat und 50 ml Schwefelkohlenstoff beschickt und 3 Std. auf 160 °C erhitzt. Das rohe Reaktionsprodukt wurde mit 100 ml Äther und 75 ml kaltem Wasser aufgenommen. Der Ätherextrakt wurde über CaCl₂ getrocknet und dann über eine Drehbandkolonne fraktioniert. Ausbeute: 9 g *m*-Tolylisothiocyanat (87% berechnet auf 71-proz. Umsatz des *m*-Nitrotoluols).

Eingegangen am 10. Juni 1969 [Z 65]

[*] Dr. G. Ottmann [**] und Dr. E. H. Kober [***]

Olin Mathieson Chemical Corporation
Research Center
275 Winchester Avenue
New Haven, Connecticut 06504 (USA)

[**] Neue Anschrift:

Dr. Kurt Herberts & Co.
56 Wuppertal-Barmen, Postfach 44

[***] Neue Anschrift:

Nitrochemie GmbH
8261 Aschau bei Kraiburg/Inn

[1] *Houben-Weyl-Müller*: Methoden der organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1955, Band IX.

3-Nitrophthalsäureanhydrid als Blockierungsreagens bei der Polypeptidsynthese nach Merrifield^[1]

Von Th. Wieland, Chr. Birr und H. Wissenbach [*]

Beim schrittweisen Aufbau von Peptiden nach der Merrifield-Methode^[2] verschlechtert jeder unvollständige Reaktionsschritt die Einheitlichkeit des Endprodukts. Am anfälligsten sind die Kupplungsschritte, bei denen sich ein kleiner Teil der freien Aminoenden der Peptidkette der Reaktion mit der anzugliedernden tert.-Butyloxycarbonyl (\sim Boc)-Aminosäure entziehen und beim übernächsten Schritt unter Bildung einer falschen Sequenz reagieren kann. Es war unser Ziel, nach jedem Kupplungsschritt die unerwünschten Fehlpeptide am freigebliebenen Aminoende zu blockieren. Dabei sollten jeweils Verbindungen entstehen, die sich nach Abspaltung der fertigen Peptide vom Harz leicht vom gewünschten Polypeptid abtrennen ließen.

Wir fanden, daß sich 3-Nitrophthalsäureanhydrid als Blockierungsreagens eignet. Es ist ein energisches Acylierungsmittel, das auch wenig reaktive Aminogruppen angreift; die dabei entstehenden 2-Carboxy-3-nitrobenzoylderivate sind durch den „ortho-Effekt“ der Nitrogruppe so starke Säuren (*o*-Nitrobenzoësäure hat $pK \approx 2.3$), daß ihre Abtrennung auch von sauren Peptiden durch Chromatographie am Anionenaustauscher gut gelingt.