

Klammern beziehen sich auf 6). Wie in allen strukturell untersuchten Imino(ylen)phosphoranen^[1] ist das zentrale Phosphoratom trigonal-planar koordiniert (Summe der Winkel an P: 360.0° [360.0°]). Die beiden ArP=NAr-Einheiten nehmen die thermodynamisch begünstigte *E*-Konfiguration ein^[14], genauso das ArP=NH-Fragment in 4. Der Arylsubstituent an P1 ist annähernd orthogonal zum zentralen Doppelbindungssystem orientiert (Winkel zwischen der Ebene C19P1N1N2 [C1P1N1O1] und der Arylebene 88.8° [89.1°]), hingegen nimmt der Arylrest an N1 eine nahezu koplanare Anordnung ein (Winkel zwischen der Ebene C19P1N1N2 [C1P1N1O1] und der Arylebene 8.3° [7.6°]). Ungewöhnlich ist der in Richtung einer sp-Hybridisierung weisende Valenzwinkel am Iminstickstoff N1 (161.8° [160.0°]), der den relativ kurzen PN1-Abstand (150.1 pm [148.9 pm]) erklärt. Die PN1-Bindungsverstärkung wird in 4 durch eine Schwächung der PN2-Bindung (154.2 pm) kompensiert. Ob auch die PO-Bindung in 6 (146.6 pm) eine Schwächung erfährt, ist aufgrund fehlender Vergleichsdaten nicht zu entscheiden^[15].

Experimentelles

2: Eine Lösung von 5.34 g (10 mmol) des Iminophosphans 1, 0.32 g (10 mmol) Methanol und 1.15 g (15 mmol) Trimethylsilylazid in 30 mL Diethylether wird ca. 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion, das durch einen Farbwechsel von tiefviolett nach orange zu erkennen ist, werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand in Hexan aufgenommen. Das Produkt wird bei 4 °C auskristallisiert. Ausb.: 4.14 g (72%), Schmp.: 134–136 °C (Zers.). ³¹P-NMR (C₆D₆): δ = 96.0 (d, ²J(P,H) = 5.9 Hz); ¹H-NMR (C₆D₆) (ohne Arylreste): δ = 4.86 (d, ²J(H,P) = 5.9 Hz); MS (70 eV/200 °C) *m/z* (%): 578 (2) [*M*⁺], 550 (28) [*M*⁺ – N₂], 493 (100) [*M*⁺ – N₂ – *t*Bu].

4, 5: 1.47 g (2.5 mmol) des Azidophosphans 2 werden in 10 mL Hexan gelöst und unter Rühren bei 60 °C ca. 12 h bis zum vollständigen Umsatz (³¹P-NMR-spektroskopische Kontrolle) erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf die Hälfte eingengt und auf –30 °C abgekühlt. Hierbei fällt das Produkt in weißen Kristallen aus. Ausb.: 0.8 g (57%). Schmp.: 153–155 °C. ³¹P-NMR (C₆D₆): δ = 45.8 (d, ²J(P,H) = 22.0 Hz); ¹H-NMR (C₆D₆) (ohne Arylreste): δ = 5.51 (d, ²J(H,P) = 22.3 Hz); MS (70 eV/190 °C) *m/z* (%): 550 (5) [*M*⁺], 535 (4) [*M*⁺ – Me], 493 (100) [*M*⁺ – *t*Bu]. – Refluxieren der Reaktionslösung (3 d) führt quantitativ zur Bildung von 5. Schmp.: 184–187 °C. ³¹P-NMR (C₆D₆): δ = 17.2; ¹H-NMR (C₆D₆): δ = 1.21 (s, 3 H; Me), 1.23 (s, 3 H; Me), 1.35, 1.48, 1.55, 1.86, 1.88 (alle s, jeweils 9 H; *t*Bu), 1.75 (dd, 1 H, *J*(H,P) = 11.0, *J*(H,H) = 15.1 Hz; HCP), 2.21 (dd, *J*(H,P) = 12.0, *J*(H,H) = 15.1 Hz; HCP), 2.49 (d, 2 H, *J*(H,P) = 1.3 Hz; H₂NP), 7.28 (dd, 1 H, *J*(H,P) = 3.9, *J*(H,H) = 1.8 Hz; Aryl-H), 7.58 (dd, 1 H, *J*(H,P) = 2.2, *J*(H,H) = 2.4 Hz; Aryl-H), 7.69 (dd, 1 H, *J*(H,P) = 1.4, *J*(H,H) = 2.4 Hz; Aryl-H), 7.72 (dd, 1 H, *J*(H,P) = 5.1, *J*(H,H) = 1.8 Hz; Aryl-H); ¹³C-NMR (C₆D₆) (Auswahl): δ = 40.5 (d, *J*(C,P) = 76.3 Hz; CH₂P), 39.1 (d, *J*(C,P) = 7.6 Hz; Me₂CCP), 129.9 (d, *J*(C,P) = 126.7 Hz; *ipso*-CP); MS (70 eV/190 °C) *m/z* (%): 550 (74) [*M*⁺], 535 (73) [*M*⁺ – Me], 493 (100) [*M*⁺ – *t*Bu].

6: In eine Lösung von 5.35 g (10 mmol) 1 in 150 mL Dichlormethan wird unter Rühren bei –78 °C solange ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch geleitet, bis ein sprunghafter Farbwechsel von violett nach gelb eintritt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und im Vakuum zur Trockene eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in ca. 10 mL Hexan aufgenommen. Aus dieser Lösung kristallisiert das Imino(oxo)phosphoran 6 bei –30 °C aus. Ausb.: 4.8 g (87%). Schmp.: 120–122 °C. ³¹P-NMR (C₆D₆): δ = 34.2. MS (70 eV/180 °C) *m/z* (%): 551 (16) [*M*⁺], 494 (100) [*M*⁺ – *t*Bu].

Röntgenstrukturanalyse von 2: C₃₆H₅₀N₄P [11]: farblose Kristalle, Kristalldimensionen 0.15 × 0.22 × 0.25 mm; *M*_r = 578.8; orthorhombisch, Raumgruppe *Phca* (Nr. 61), *a* = 18.153(4), *b* = 17.684(4), *c* = 22.505(4) Å, *V* = 7.224(3) nm³, *Z* = 8, μ (CuK α) = 0.87 mm^{–1}, *T* = 208 K, *F*(000) = 2544. Auf einem Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer wurden mit CuK α -Strahlung 9069 Intensitäten bis 2 θ_{\max} = 110° gemessen, von denen 4546 unabhängige für alle Berechnungen verwendet wurden. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst und auf *F*² anisotrop, die H-Atome mit einem Riding-Modell (H(N) frei) verfeinert (Programm SHELXL-93 [12]). Der endgültige Gütefaktor $wR2$ (*F*²) betrug 0.214, mit einem konventionellen *R* (*F*) = 0.065 für 391 Parameter und einem Restraint. Es wurde eine semiempirische Absorptionskorrektur auf der Basis von Ψ -Scans durchgeführt.

Röntgenstrukturanalyse von 6 [und 4]: C₃₆H₅₈NOP [C₃₆H₅₈N₂P] [11]: farblose Kristalle, Kristalldimensionen 0.40 × 0.40 × 0.50 mm [0.20 × 0.40 × 0.43 mm]; *M*_r = 551.8 [550.8]; monoklin [monoklin], Raumgruppe *P2₁/c* (Nr. 14) [*P2₁/c* (Nr. 14)], *a* = 18.660(1) [18.591(1)], *b* = 9.999(1) [9.937(1)], *c* = 21.138(1) Å [20.941(3) Å], β = 115.87(1)° [115.73(1)°], *V* = 3.5487(4) nm³ [3.4849(7) nm³], *Z* = 4 [4], μ (CuK α) = 0.86 mm^{–1} [0.86 mm^{–1}], *T* = 293 K [200 K], *F*(000) = 1216 [1216]. Auf einem Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer wurden mit CuK α -Strah-

lung 7468 [5412] Intensitäten bis 2 θ_{\max} = 148° [120°] gemessen, von denen 7239 [5155] unabhängige für alle Berechnungen verwendet wurden. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst und auf *F*² anisotrop, die H-Atome mit einem Riding-Modell verfeinert (Programm SHELXL-93 [12]). Der endgültige Gütefaktor $wR2$ (*F*²) betrug 0.177 [0.171], mit einem konventionellen *R* (*F*) = 0.052 [0.057] für 353 [374] Parameter [und 1 Restraint]. Es wurde eine semiempirische Absorptionskorrektur auf der Basis von Ψ -Scans und eine Extinktionskorrektur durchgeführt.

Eingegangen am 14. September 1994 [Z 7314]

Stichworte: Phosphorane · Phosphorverbindungen · Stickstoffverbindungen

- [1] Übersicht: „Bis(imino)phosphorane“: E. Niecke, D. Gudat in *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry* (Hrsg.: M. Regitz, O. J. Scherer), Thieme, Stuttgart, 1991, S. 392–404.
- [2] W. Keim, R. Appel, A. Storeck, C. Krüger, R. Goddard, *Angew. Chem.* 1981, 93, 91–92; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 116–117; G. Fink, V. Möhring, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 1986, 25, 233–234.
- [3] Die Funktionalisierung des Phosphoratoms in Bis(imino)phosphoranen ist uns kürzlich gelungen: A. Ruban, M. Nieger, E. Niecke, *Angew. Chem.* 1993, 105, 1544–1545; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1419–1420.
- [4] L. N. Markovskii, V. D. Romanenko, A. V. Ruban, A. B. Drapailo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1692–1693.
- [5] M. Lysek, Dissertation, Universität Bielefeld, 1987.
- [6] Zum NMR-spektroskopischen Nachweis eines Phosphinonitrens vgl.: A. Baccero, G. Bertrand, J. P. Majoral, G. Sicard, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6088–6089.
- [7] Für den Zerfall N-silylierter Amino(azido)phosphane ist die 1,3-Silylgruppenverschiebung wohl dokumentiert: J. Böske, E. Niecke, E. Ocando-Mavarez, J. P. Majoral, G. Bertrand, *Inorg. Chem.* 1986, 25, 2695–2698.
- [8] A. H. Cowley, M. Pakulski, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2125–2126.
- [9] J. I. Cadogan, S. Bracher, I. Gosney, S. Yaslak, *Phosphorus Sulfur* 1983, 18, 229–232; S. Bracher, J. I. Cadogan, I. Gosney, S. Yaslak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 857–858.
- [10] 4,5-Dihydro-1*H*-tetraazaphosphole werden in der Regel bei der Reaktion von Iminophosphanen mit Alkyl- oder Arylaziden beobachtet. Übersicht: E. Niecke, D. Gudat, *Angew. Chem.* 1991, 103, 251–270; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 217–236.
- [11] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58656 angefordert werden.
- [12] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Universität Göttingen, 1993.
- [13] A. H. Cowley, F. Gabbai, R. Schluter, D. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3142–3144.
- [14] R. Ahlrichs, H. Schiffer, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6494–6498; W. W. Schoeller, C. Lerch, *Inorg. Chem.* 1986, 25, 576–580.
- [15] In dem einzigen strukturell untersuchten Oxo(methylen)phosphoran, ArP(=O)=C(Ph)SiMe₃ (Ar = 2,4,6-*t*Bu₃C₆H₂), beträgt der PO-Abstand 145.8 pm: R. Appel, F. Knoch, H. Kunze, *Angew. Chem.* 1984, 96, 159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 157.

Die Arndt-Eistert-Reaktion in der Peptidchemie: ein einfacher Zugang zu Homopeptiden**

Joachim Podlech und Dieter Seebach*

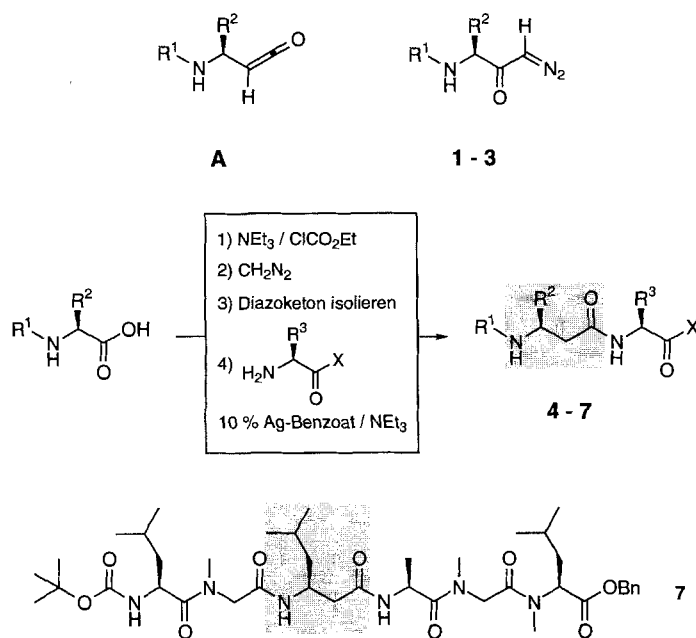
β -Aminosäuren sind – wenn auch in weit geringerem Maße als α -Aminosäuren – natürliche Bausteine von Peptiden^[1]. In letzter Zeit haben sie zur Synthese von modifizierten Peptiden^[2] und von β -Lactam-Antibiotica^[3] stark an Bedeutung gewonnen. Zur Herstellung von enantiomerenreinen β -Aminosäuren stehen eine Vielzahl von Syntheseverfahren zur Verfügung^[4]. Insbesondere für den Aufbau von β -Aminosäure-haltigen Pepti-

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. J. Podlech
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/632-1144

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Forschungstipendium (J.P.).

den wäre es jedoch günstig, wenn die Erzeugung der β -Aminosäure-Einheit mit einem Peptid-Kupplungsschritt kombiniert werden könnte. Zu diesem Zweck haben wir jetzt die von Arndt und Eistert entwickelte Kettenverlängerung von Carbonsäuren^[5] auf Peptide angewendet^[6]. Zu Beginn dieser Arbeit war es nicht sicher, ob die im Verlauf der Reaktion auftretenden peptidischen Ketene A überhaupt intermolekular abgefangen werden könnten und wenn ja, ob sie selektiv mit der freien Aminogruppe eines zweiten Peptids koppeln würden.

Nach Schema 1 haben wir zunächst zwei Aminosäuren gekuppelt: Aktivierung von Z-geschütztem Alanin mit Chlorkohlensäureethylester zum gemischten Anhydrid und dessen



Schema 1. Ketene A und Diazoketone 1–3, die im Verlauf der Arndt-Eistert-Reaktion von Aminosäure- und Peptidderivaten auftreten, sowie homologisierende Kupplung zweier Aminosäuren oder zweier Peptide zu Homopeptiden (4–7). Für eines der hergestellten Homohexapeptide 7 ist auch die Formel angegeben. R¹, R², R³ und X siehe Tabelle 1.

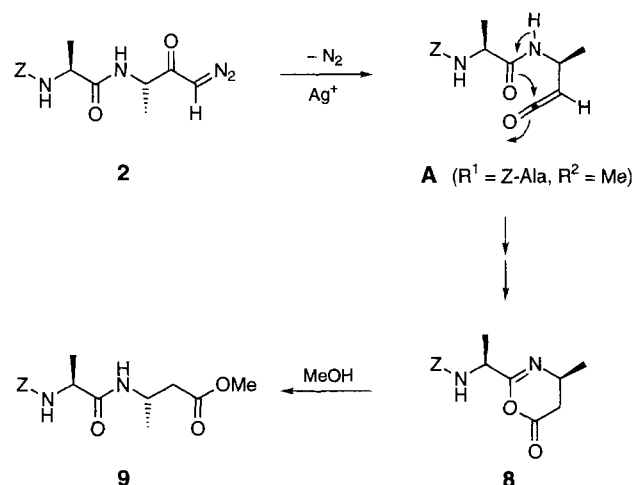
Tabelle 1. Aufstellung der gemäß Schema 1 hergestellten Diazoketone 1–3 sowie der Homopeptidderivate 4–7. Es bedeuten Bzl = PhCH₂, Z = BzOCO, Boc = *t*BuOCO, *i*Bu = CH₂CHMe₂. Die Drehwerte wurden in CHCl₃ bei ca. c = 1 gemessen.

Verb.	R ¹	R ²	R ³	X	Ausb. [%]	[α] _D
1	Z	Me			80	
2	Z-Ala	Me			41	
3	Boc-Leu-Sar	<i>i</i> Bu			86	
4	Z	Me	<i>i</i> Pr	OBzl	81	–9.5
5	Z-Ala	Me	Me	Sar-MeLeu-OBzl	95	–48.6
6	Boc-Leu-Sar	<i>i</i> Bu	<i>i</i> Bu	Sar-Leu-OMe	60	–19.5
7	Boc-Leu-Sar	<i>i</i> Bu	Me	Sar-MeLeu-OBzl	61	–43.7

Umsetzung mit Diazomethan in THF oder Et₂O ergab das entsprechende Diazoketon 1 (R¹ = Z, R² = Me) in 80% Ausbeute, das wie alle hier erwähnten Verbindungen dieses Typs ein Feststoff ist und durch Chromatographie über Silicagel oder durch Umkristallisierung gereinigt werden konnte. Eine THF-Lösung des Diazoketons und von 2–4 Äquivalenten Valinbenzylester^[7] wurde sodann bei tiefer Temperatur mit Et₃N und

katalytischen Mengen Silberbenzoat versetzt, was zur Bildung des Homopeptids 4 führte. In gleicher Weise wurden die geschützten Di- und Tripeptide Z-Ala-Ala-OH und Boc-Leu-Sar-Leu-OH über die Diazoketone 2 bzw. 3 mit den Peptiden H-Ala-Sar-MeLeu-OBzl und H-Leu-Sar-Leu-OMe^[8] umgesetzt (siehe Tabelle 1). Die Produkte wurden massenspektroskopisch, durch Elementaranalyse und durch die optische Drehung charakterisiert. Die NMR-Spektren sind – außer bei den Dipeptidderivaten – wegen des Vorliegens von Rotameren nicht aussagekräftig. Abbau zu den zugrundeliegenden α - und β -Aminosäuren und deren Analyse durch Gaschromatographie an chiralen Säulen^[9] zeigen, daß alle Komponenten der Peptidderivate enantiomerenrein sind. Sowohl Diazoketone als auch Homopeptide bilden sich meist in guten bis sehr guten Ausbeuten.

Um zu prüfen, ob das Keten vom Typ A wirklich der direkte Vorläufer für die Homopeptidderivate ist, zersetzten wir das Diazoketon 2 in THF in Abwesenheit eines Nucleophils (12% AgOCOPh, 6 h) und gaben dann erste MeOH zu: Der Methyl-ester 9 bildete sich in nahezu gleicher Ausbeute (ca. 90%) wie bei der Reaktion in Methanol als Lösungsmittel (Schema 2). Da



Schema 2. Versuch zur Identifizierung eines Zwischenproduktes auf dem Weg vom Keten A zum Homopeptidester 9 (Schmp. 111–113 °C, [α]_D = –46.9 (c = 1.06, CHCl₃)).

wir uns nicht vorstellen konnten, daß das Keten 6 Stunden stabil war, untersuchten wir eine in [D₈]THF hergestellte Lösung NMR-spektroskopisch; dabei stellten wir fest, daß tatsächlich nicht das Keten, sondern das 4,5-Dihydrooxazin-6-on 8 vorlag^[10] (auch noch nach 12 h unter Luftausschluß). Dieser Heterocyclus ist ein cyclisches Iminoanhydrid und somit ein Aktiv-Ester, der mit Nucleophilen zu den gewünschten Homopeptidderivaten weiterreagiert^[11].

Die hier vorgestellte Methode zur Herstellung von Homopeptiden erlaubt es, auf einer beliebigen Stufe^[12] einer Peptidsynthese eine β -Aminosäure gewissermaßen einzuschieben, und zwar so, daß ein aktives Acylderivat (A oder Dihydrooxazinon) entsteht. Dieses Derivat reagiert nicht nur mit Aminosäureestern und Peptiden mit freier NH₂-Gruppe, sondern auch mit anderen Nucleophilen – Versuche, z.B. mit Kohlenhydraten und Oligomeren der 3-Hydroxybuttersäure^[13], sind im Gange. Die Vielzahl von Möglichkeiten bietet sich für den Ausbau von Peptidbibliotheken^[14] an.

Experimentelles

Diazoketon **3**: Zu 4.16 g (10.0 mmol) Boc-Leu-Sar-Leu-OH in 50 mL THF (von Na/K destilliert) wurden bei -15°C unter Argon 1.39 mL (10.0 mmol) Et_3N und 953 μL (10.0 mmol) ClCO_2Et gegeben. Die entstehende Suspension wurde nach 15 min auf -5°C aufgewärmt und unter schwachem Rühren mit etherischer CH_2N_2 -Lösung [15] versetzt, bis die intensiv gelbe Farbe von CH_2N_2 über längere Zeit bestehen blieb. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und 3 h gerührt. Überschüssiges CH_2N_2 kann durch mehrstündiges starkes Rühren oder durch Zugabe von etwas HOAc zerstört werden. Nach wäßriger Aufarbeitung durch Ausschütteln mit jeweils gesättigter NaHCO_3 -, NH_4Cl - und NaCl -Lösung wurde getrocknet (MgSO_4) und von Lösungsmitteln befreit. Chromatographie an Silicagel (Essigester/Hexan 2/1) lieferte 3.76 g (8.60 mmol, 86%) **3**.

Geschütztes Homohexapeptid **7**: Zu 238 mg (541 μmol) **3** und 528 mg (1.40 mmol) H-Ala-Sar-MeLeu-OBzl in 10 mL THF wurde bei -25°C unter Lichtausschluß und unter Argon eine Lösung von 16.0 mg (70.0 μmol) Ag-Benzozat in 215 μL (1.54 mmol) Et_3N gegeben. Während 3 h wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach Zugabe von etwas Et_3O wurde aufgearbeitet durch Ausschütteln mit HCl (0.2 N, 2 x) sowie gesättigter NaCl -, NaHCO_3 - und NaCl -Lösung. Trocknen (MgSO_4), Entfernen der Lösungsmittel und Chromatographieren an Silicagel (Essigester) lieferte 257 mg (326 μmol , 60%) **7**.

Eingegangen am 14. September 1994 [Z 7312]

Stichworte: Arndt-Eistert-Reaktionen · β -Aminosäuren · Dihydrooxazinone · Homopeptide · Peptid-Analoga

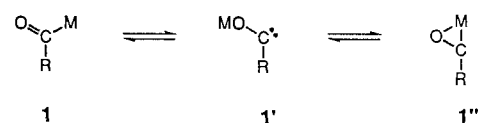
- [1] C. N. C. Drey in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids* (Hrsg.: G. C. Barrett), Chapman and Hall, London, **1985**, S. 25–54.
- [2] W. P. Frankmölle, G. Knübel, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1458–1466.
- [3] *The Organic Chemistry of β -Lactams* (Hrsg.: G. I. Georg), VCH, New York, **1993**.
- [4] Ausführliche neue Übersichten: E. Juaristi, D. Quintana, J. Escalante, *Aldrichimica Acta* **1994**, 27, 3–11; D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9517–9582.
- [5] a) F. Arndt, B. Eistert, W. Partale, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1364–1370; b) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091–1160.
- [6] Es gibt zahlreiche Berichte über die Anwendung der Reaktion für die Homologisierung von α - zu β -Aminosäuren [4, 5b]. In den meisten Fällen wurde die Enantiomerenreinheit der – unter Retention – gebildeten Produkte aber nicht mit den heute verfügbaren NMR-spektroskopischen und chromatographischen Analysemethoden bestimmt (K. Balenović, I. Jambrešić, B. Gašpert, D. Cerar, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1956**, 75, 1252–1258; K. Balenović, D. Fleš, I. Jambrešić, *Croat. Chem. Acta* **1956**, 28, 303–305, zit. Lit.). Wir haben die folgenden Aminosäurederivate nach Arndt und Eistert umgesetzt (Aktivierung über gemischte Anhydride): Z-Ala-OH, Z-Phe-OH, Boc-Phe-OH, Boc-tert-Leu-OH, Boc-Orn(Boc)-OH, Z-Phg-OH, Boc-Phg-OH. Außer bei Phenylglycin (Phg) ergab die Analyse der Mosher-Derivate, daß die Reaktionen zu über 98% unter Retention verlaufen. Für Phenylglycin testeten wir auch mildere Aktivierungsmethoden, von denen Isobutyl-2-isobutyloxy-1(2H)-chinolincarboxylat (IIDQ) das Diazoketon lieferte (10% Racemisierung wie mit ClCO_2Et), N-Hydroxysuccinimid/Dicyclohexylcarbodiimid (HOSu/DCC) und Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) jedoch nicht.
- [7] Mit dem Hydrochlorid des Aminosäureesters gelingt die Reaktion nicht.
- [8] Herstellung der hier verwendeten Di- und Tripeptide siehe H. G. Bossler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 1124–1165.
- [9] S. Abdalla, E. Bayer, H. Frank, *Chromatographia* **1987**, 23, 83–85; auch die β -Aminosäuren konnten nach diesem Verfahren auf Enantiomerenreinheit überprüft werden.
- [10] **8** wurde durch ^1H -, ^{13}C -, DEPT-, COSY- und HETCOR-NMR-Spektroskopie eindeutig identifiziert. Ein analoger Versuch mit dem Diazoketon aus Z-Alanin gemäß Schema 2 lieferte Z-HomoAla-OMe, wenn Methanol erst nach 6 h zugegeben wurde.
- [11] Dihydrooxazinone dieses Typs wurden auf anderen Wegen aus β -Aminosäurederivaten erzeugt und als Aktiv-Ester eingesetzt (C. N. C. Drey, E. Mtetwa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1587–1592, zit. Lit.).
- [12] Außer auf Tryptophan und Histidin scheint die Methode auf alle Aminosäuren (geeignet geschützt) anwendbar zu sein.
- [13] H.-M. Müller, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 483–509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 477–502.
- [14] G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 375–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367–383.
- [15] **Achtung:** Herstellung und Handhabung von Diazomethan erfordern besondere Vorsicht: P. Lombardi, *Chem. Ind. (London)* 5. Nov. **1990**, 708; S. Moss, *ibid.* 21. Feb. **1994**, 122.

Struktur des dimeren (4-tert-Butylthiazolato)(glyme)lithiums: Carben-Charakter eines Formyl-Anion-Äquivalents**

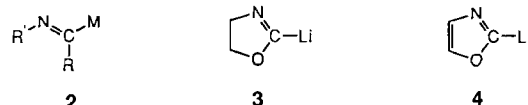
Gernot Boche*, Christof Hilf, Klaus Harms, Michael Marsch und John C. W. Lohrenz

Professor Rolf Huisgen zum 75. Geburtstag gewidmet

Die Frage, ob sich neben den üblichen elektrophilen auch nucleophile Acylierungen mit Reagentien des Typs **1** durchführen lassen, hat eine lange Geschichte^[1]. Obwohl insbesondere die Verbindungen des Typs **1b** relativ gut zugänglich sind, eignen sich die Spezies **1** nur in Ausnahmefällen für Anwendungen in der Synthese. Nicht umsonst wurde der Begriff der *Umpolung* bei der Suche nach neuen Möglichkeiten der nucleophilen Acylierung geprägt^[2].

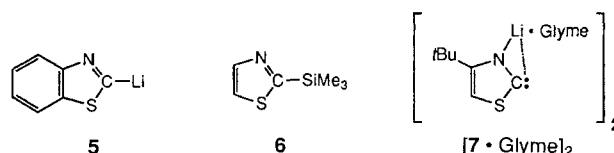


a : R = H, Alkyl, Aryl
b : R = NR₂
M : Li, Na, K, MgHal, etc.



Eines der Probleme ist, daß die Verbindungen **1** als isomere Alkoxy-carbene **1'** reagieren und zum Teil selbst bei -120°C rasch dimerisieren. Damit in Einklang ergaben quantenchemische Untersuchungen für lithiierten Formaldehyd $\text{LiCH}=\text{O}$ die C-O-überbrückte Struktur **1''a** (R = H, M = Li) mit ausgeprägtem carbenartigem Charakter^[3]. Bei lithiierten Aldiminen **2** scheint die Tendenz zur Dimerisierung geringer zu sein, doch hat diese Alternative keine weite Verbreitung gefunden^[4].

Versuche mit 2-Lithio-4,5-dihydrooxazol **3** und 2-Lithiothiazol **4** scheiterten an der leichten Ringöffnung zum Alkoxyisocyanid^[5]. Dagegen haben sich das lithiierte Benzothiazol **5**^[6] und besonders das silylierte Thiazol **6**^[7] – u.a. wegen der leicht-



ten Reduzierbarkeit der C-S-Bindung – als Formyl-Anion-Äquivalente hervorragend bewährt. Im folgenden berichten wir über die Kristallstrukturanalyse des lithiierten 4-tert-Butylthia-

[*] Prof. Dr. G. Boche, Dipl.-Chem. C. Hilf, Dr. K. Harms, M. Marsch, Dr. J. C. W. Lohrenz
Fachbereich Chemie der Universität
D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 6421/28-8917

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260 und Graduiertenkolleg „Metallorganische Chemie“) sowie dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.