

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

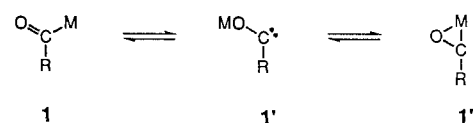
- [1] C. N. C. Drey in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids* (Hrsg.: G. C. Barrett), Chapman and Hall, London, **1985**, S. 25–54.
- [2] W. P. Frankmölle, G. Knübel, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1458–1466.
- [3] *The Organic Chemistry of β -Lactams* (Hrsg.: G. I. 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**

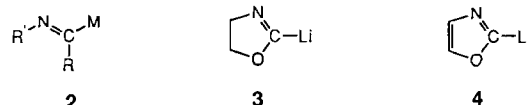
Gernot Boche*, Christof Hilf, Klaus Harms, Michael Marsch und John C. W. Lohrenz

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].

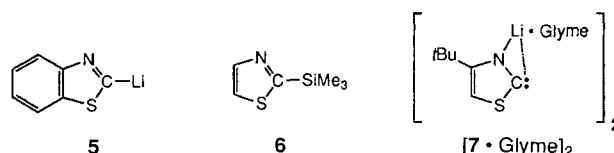


a : R = H, Alkyl, Aryl
b : R = NR₂
M : Li, Na, K, MgHal, etc.



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.

zols **7**, das mit Glycoldimethylether (Glyme) als $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ kristallisiert (Abb. 1). An $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ läßt sich erstmals der Carben-Charakter eines Formyllithium-Äquivalents aufzeigen^[8]

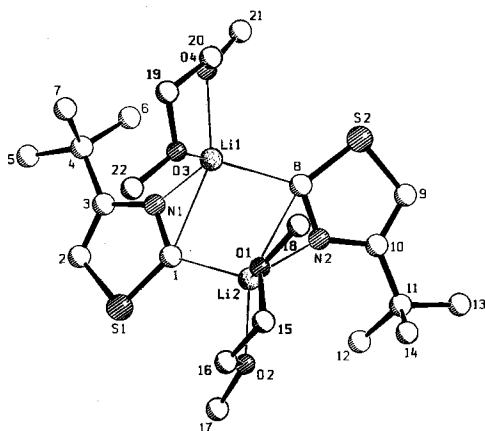
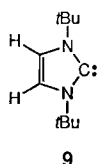
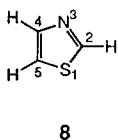


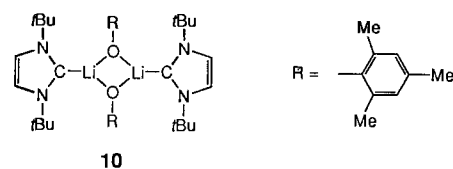
Abb. 1. Struktur des dimeren (4-tert-Butylthiazolato)(glyme)lithiums $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ im Kristall [9].

Dazu wird die Struktur von $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ mit der von Thiazol **8**^[13], der des kürzlich charakterisierten stabilen Carbens **9**^[14] und der berechneten des lithiierten Formaldehyds **1'a** ($R = H$, $M = Li$)^[3] verglichen.



In $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ ist Li1 (Li2) eng an N1 (N2) (199.0(5) (201.1(5)) pm), dagegen nur sehr schwach an C1 (C8) gebunden (251.2(5) (255.8(5)) pm) (Abb. 1)^[16]. Der Winkel N1-C1-Li1 (N2-C8-Li2) beträgt 51.9(2) (51.1(2))°. Somit ist Li1 (Li2) erheblich weiter vom Carben-C-Atom C1 (C8) entfernt als Li in **1'a** ($R = H$, $M = Li$) (189.1 pm; Li-O 183.5 pm; Li-C-O 67.6°; MP2/6-31G*)^[3]. In den Thiazolringen von $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ betragen die Abstände C1-N1 (C8-N2) 133.2(4) (132.6(3)) pm, N1-C3 (N2-C10) 139.4(3) (139.2(3)) pm, C1-S1 (C8-S2) 176.3(3) (176.1(3)) pm, S1-C2 (S2-C9) 170.8(3) (171.4(3)) pm, C2-C3 (C9-C10) 134.2(4) (134.8(4)) pm. In $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ sind die Bindungen C1-N1 (C8-N2) und C1-S1 (C8-S2) um 2.8 (2.2) bzw. um 3.9 (3.7) pm länger als in Thiazol **8**^[17]. Auch im Fall des Carbens **9** findet man beim Übergang vom entsprechenden Imidazoliumsalz eine Verlängerung der beiden C(Carben)-N-Bindungen (um ca. 4 pm)^[14]. Als besonders signifikant für die Carben-Struktur von **9** gilt der kleine N-C-N-Winkel^[14]: Während er in Imidazoliumsalzen 108.5–109.7° beträgt, wird er in **9** auf 102.2° verringert. Analog beträgt in Thiazol **8** der Winkel N-C-S 115.1(8)°, während er in $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ auf N1-C1-S1 (N2-C8-S2) 107.9(2) (108.1(2))° deutlich verkleinert ist. Dies steht in Einklang mit Berechnungen zur Struktur von Singulett-Carbenen, bei denen $R^1\text{-C-R}^2$ -Winkel dieser Größenordnung ermittelt wurden^[18]. Das lithiierte Thiazol **7** weist somit die Strukturmerkmale eines lithiierten Formyllithium-Äquivalents mit ausgeprägtem Carben-Charakter auf^[19, 20].

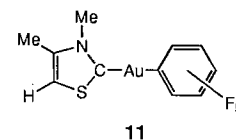
Nach der Entdeckung stabiler nucleophiler Carbene wurden alsbald Lewis-Säure-Komplexe dieser Carbene mit zahlreichen Metallen charakterisiert^[21]. Der mit **9** verwandte Carben-Komplex **10** mit Li^+ als Lewis-Säure ist erst seit kurzem bekannt^[22].



10

Da sich die Li^+ -Komplexierung des Carben-C-Atoms bei $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ „zwangsweise“ aus der Dimerisierung ergibt, ist es interessant, den Einfluß der Lewis-Säure Li^+ auf eine Carben-Struktur durch Vergleich von **10** mit **9** zu untersuchen. So sind die C(Carben)-N-Bindungen in **10** (136.9 und 136.6 pm) nahezu gleich lang wie diejenigen in **9** (136.7 und 137.3 pm); auch die N-C-N-Winkel in **10** (102.8°) und **9** (102.2°) entsprechen einander völlig: Li^+ als Lewis-Säure hat in diesem Fall also keinen Einfluß auf die Carben-Struktur. Wir schließen daraus, daß dies auch für das carbenartige lithiierte 4-tert-Butylthiazol **7** gilt. Die Abstände C(Carben)-Li in **10** (215.2 pm) und die entsprechenden in $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$, d.h. C1-Li2 (217.7(5) pm) und C8-Li1 (217.5(5) pm), sind zumindest annähernd gleich^[23, 24].

Auch der Vergleich von $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ mit dem Gold-Carben-Komplex **11**^[25] zeigt keinen wesentlichen Einfluß des Metallatoms. Der C(Carben)-N-Abstand in **11** (133.3 pm) ist fast so groß wie derjenige in $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ (132.6 bzw. 133.2 pm). Die N-C-S-Winkel sind mit 105.7° (**11**) und 107.9 bzw. 108.1° ($[7 \cdot \text{Glyme}]_2$) ebenfalls vergleichbar. Eine etwas größere Abweichung beobachtet man lediglich bei den C(Carben)-S-Bindungen mit 172.1 pm in **11** und 176.3 bzw. 176.1 pm in $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$.



11

Fazit: Die Struktur des Formyllithium-Äquivalents $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ entspricht im wesentlichen der eines nucleophilen Carbens. Sie wird durch Komplexierung mit der Lewis-Säure Li^+ (= Dimerisierung) nur unwesentlich beeinflusst.

Experimentelles

$[7 \cdot \text{Glyme}]_2$: 4-tert-Butylthiazol (141 mg, 1.00 mmol) in 2.7 mL Glycoldimethylether und 0.1 mL tert-Butylmethylether wurde bei -75°C mit 0.7 mL (1.12 mmol) einer 1.6 M Lösung von Methylolithium in Diethylether deprotoniert (30 min). Nach 5 d bei -50°C fielen Kristalle von $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$ aus, die sich für die Kristallstrukturanalyse eigneten. – Ausbeute 26 mg (18%). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{THF}$, -50°C): $\delta = 1.40$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.79 (s, 1H, H5). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{THF}$, -50°C): $\delta = 31.05$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.55 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 110.98 (C5), 166.24 (C4), 226.33 (C2). – Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Signal des Carben-C-Atoms von **9** wird bei $\delta = 213.2$ [14a] und von **11** bei $\delta = 214.5$ pm [25] beobachtet. Die Lagen der Carben-C-Signale in den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von $[7 \cdot \text{Glyme}]_2$, **9** und **11** stimmen mit quantenchemischen Befunden überein [14d].

Eingegangen am 20. August 1994 [Z 7256]

Stichworte: Carbene · Formyl-Anion-Äquivalent · Acylierung

- [1] a) H. Staudinger, *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 2217–2219. Staudinger wies darauf hin, daß die entsprechenden Imino-Verbindungen (NR statt O) besser zugänglich sein sollten, s. dazu Lit. [2]; b) W. Schlenk, E. Bergmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *463*, 19–20; c) F. G. Fischer, O. Stoffers, *ibid.* **1933**, *500*, 253–270; d) G. Wittig, *Angew. Chem.* **1940**, *53*, 241–247, Fußnote 58; M. Ryang, S. H. Tsutsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 1121–1124; e) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 124–143; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 287–306; f) G. Wittig, L. Gonsior, H. Vogel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *688*, 1–13; g) K. V. Puzitskii, Y. T. Eiders, K. G. Ryabova, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1966**, 1810; h) U. Wannagat, H. Seyffert, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 457–458; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 438–439; i) U. Schöllkopf, F. Gerhart, *ibid.* **1967**, *79*, 819–820 bzw. **1967**, *6*, 805; j) E. J. Corey, D. Seebach, R. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 434–436; k) P. Jutz, F.-W. Schröder, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 1–5; *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 334; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 339; l) U. S. Trzupek, T. L. Newirth, E. G. Kelly, N. E. Sbarbati, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8118–8133; m) V. Rautenstrauch, M. Joyeux, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 72–73; *Angew.*

