

Sieglinde Winter und Horst Pracejus

Über α -Phthalimido-ketene^{1,2)}

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle/Saale und dem Institut für organische Katalysforschung, Rostock, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin (Eingegangen am 30. Juni 1965)

Bei der Thermolyse von *N*-[α -Diazo-propionyl]-phthalimid entsteht wahrscheinlich primär Phthalimido-methyl-keten, das jedoch wegen seiner großen Instabilität sofort Sekundärreaktionen eingeht. Die Dehydrochlorierung von *N*-Phthaloyl- α -aminosäurechloriden mit tert. Basen führte nur im Falle des tert.-Leucinderivates zu einem stabilen, isolierbaren Keten, obgleich auch im Falle des *N*-Phthaloylvalyl-, - β -phenylalanyl- und -phenylglycylchlorids eine intermediäre Ketenbildung sicher nachzuweisen war. Phthalimido-tert.-butyl-keten reagiert mit opt. aktivem Alanin-isopropylester nach Art einer asymmetrischen Synthese zu einem optisch aktiven Dipeptidderivat.

N-Geschützte Derivate von α -Amino-ketenen, die als monomolekulare Anhydride entsprechender α -Aminosäurederivate aufgefaßt werden können, sind bislang in der Literatur nur als kurzlebige Zwischenprodukte erwähnt.

So konnte G. Pracejus³⁾ sehr wahrscheinlich machen, daß die Dehydrochlorierung von *N*-Phthaloyl- β -phenylalanylchlorid primär zum Phthalimido-benzylketen führt, während sowjetische Autoren⁴⁾ unter den bei der Massenspektrometrie von Cyclopeptideptiden entstehenden Fragmentierungsprodukten positiv geladene α -Acylamino-ketene fanden.

Im Hinblick auf die Möglichkeit einer asymmetrischen Peptidsynthese mit Hilfe derartiger Verbindungen (vgl. l. c.⁵⁾) schien es uns reizvoll, nach Wegen zur Reindarstellung *N*-geschützter (insbesondere *N*-phthaloylierter) α -Amino-ketene zu suchen. Hierfür kamen vor allem die folgenden, an anderen Beispielen vielfach erprobten Methoden⁶⁾ in Betracht: 1.) Enthalo-genierung von α -Halogen- α -phthalimido-carbonsäurehalogeniden mit Zn, 2.) thermolytische oder photolytische Wolffsche Umlagerung von *N*-[α -Diazo-acyl]-phthalimiden und 3.) Dehydrochlorierung von *N*-

1) Gilt als 5. Mittel. der Reihe „Asymmetrische Synthesen mit Ketenen“; 4. Mittel.: H. Pracejus und H. Mätje, J. prakt. Chem. [IV] **24**, 195 (1964).

2) Über die wesentlichen Punkte dieser Arbeit wurde bereits am 2. 9. 1964 anlässlich der Chemie-Dozenten-Tagung in Berlin berichtet; vgl. auch S. Winter, Dissertat. Univ. Halle/S. 1964, sowie S. Winter, Dipl.-Arbeit Univ. Halle/S. 1960.

3) G. Pracejus, Liebigs Ann. Chem. **622**, 10 (1959).

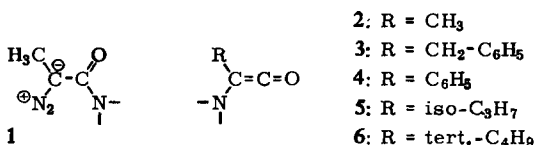
4) N. S. Wulfson, V. A. Puchkov, V. N. Bochkarev, B. V. Rozinov, A. M. Zyakoon, M. M. Shemyakin, Yu. A. Orchinnikov, V. F. Ivanov, A. A. Kiryushkin, E. J. Vinogradova, M. Yu. Feigina und N. A. Aldanova, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 951.

5) H. Pracejus und A. Tille, Chem. Ber. **96**, 854 (1963).

6) H. Staudinger, „Die Ketene“, Verlag von F. Enke, Stuttgart, 1912; W. E. Hanford und J. C. Sauer, Org. Reactions **3**, 108 (1946).

Phthaloyl- α -aminosäurehalogeniden mit tert. Basen. Da α -Halogen- α -phthalimido-carbonsäurechloride bisher unbekannt sind und auch von uns nicht dargestellt werden konnten, haben wir uns auf eine Untersuchung der Möglichkeiten 2) und 3) beschränkt.

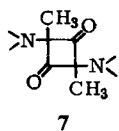
Als Objekt für das Studium der Wolffschen Umlagerung diente uns das *N*-[α -Diazo-propionyl]-phthalimid (**1**), welches wir aus *N*-Phthaloyl-carbamidsäurechlorid, Diazoäthan und Triäthylamin darstellten.



>N bedeutet hier und im folgenden Phthalimido

Die Thermolyse von **1** in Anilin lieferte neben $\sim 100\%$ *N*-Phenyl-phthalimid und nicht identifizierten Produkten eine basische Fraktion, deren Säurehydrolyse $\sim 4\%$ an Alanin ergab. Dieses Alanin dürfte aus **1** über Phthalimido-methyl-keten (**2**) und *N*-Phthaloyl-alanin-anilid entstanden sein. Es schien uns daher sinnvoll, die Zersetzung der Diazoverbindung **1** unter indifferenten Bedingungen zu wiederholen und nach dem primären Reaktionsprodukt (**2**) zu suchen. Diese Bemühungen blieben jedoch ohne Erfolg: Weder die rein thermische und die durch Ag₂O katalysierte Stickstoffabspaltung aus **1** noch die Photolyse bei niederen Temperaturen führte zu Produkten, in denen das freie Keten nachgewiesen werden konnte. Statt dessen entstand ein neutral reagierendes, amorphes Material, dessen Reinigung uns nicht gelang. Analysenwerte, Molekulargewicht und IR-Spektrum weisen darauf hin, daß dieses Produkt im wesentlichen aus einem Dimeren von **2** besteht, dem möglicherweise die Struktur **7** zukommt.

Bemerkenswerterweise ließ sich dieses Dimere von **2** mit siedender 6*n* HCl glatt zu Alanin hydrolysieren. Die besten Alanin-Ausbeuten wurden erzielt, wenn eine Xylol-Lösung der Diazoverbindung in Gegenwart von Ag₂O bei 95–135° zersetzt wurde. Dabei erwies sich eine indifferente Schutzgasatmosphäre als unentbehrlich, denn es genügten bereits kleinste Sauerstoffmengen, um die Ausbeute beträchtlich absinken zu lassen.



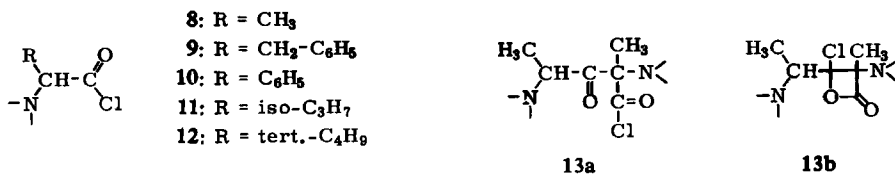
Da die Ausgangs- und Endprodukte gegen Luft stabil sind, muß die Bildung von „**7**“ über eine extrem sauerstoffempfindliche Spezies verlaufen, als die mit großer Wahrscheinlichkeit freies **2** anzusprechen ist.

Obleich somit aus **1** kein monomeres **2** gewonnen werden konnte, zeigen unsere Versuche, daß die Zersetzung von **1** mindestens zu einem erheblichen Prozentsatz unter Wolffscher Umlagerung abläuft. Das ist insofern nicht selbstverständlich, als sich die Derivate der α -Diazocarbonsäuren bei der Stickstoffabspaltung im allgemeinen nicht umlagern⁷⁾. Allerdings fanden *Barker* und *Skinner*⁸⁾ unter den Zersetzungsprodukten des α -Diazo-propionsäuremethylesters 3% α -Methoxy-propionsäure, was am ehesten durch eine Wolffsche Umlagerung gedeutet werden kann.

⁷⁾ *R. Huisgen*, *Angew. Chem.* **67**, 439 (1955); *F. Weygand* und *H. J. Bestmann*, ebenda **72**, 535 (1960).

⁸⁾ *A. L. Barker* und *G. S. Skinner*, *J. Amer. chem. Soc.* **46**, 403 (1924).

Eine systematische Untersuchung der Dehydrochlorierung der *N*-Phthaloyl- α -aminosäurechloride **8**–**12** ergab, daß der Reaktionsverlauf stark von der Natur des Restes R abhängt. *N*-Phthaloyl-alanylchlorid (**8**) wird durch tert. Basen (Triäthyl- und Trimethylamin, Dicyclohexyläthylamin) ausschließlich zu di- und polymeren Produkten dehydrochloriert. In reiner Form konnten wir eine Verbindung der Summenformel $C_{22}H_{15}ClN_2O_6$ isolieren, deren IR-Spektrum sowohl mit der β -Ketosäurechlorid-Struktur **13a** als auch mit der isomeren β -Lactonstruktur **13b** verträglich zu sein scheint.



Durch Anilin wird **13** bereits in der Kälte überraschend glatt in ca. 2 Moleküle *N*-Phthaloyl-alanin-anilid zerlegt. Hieraus erklärt sich der Befund, daß bei der Umsetzung des vom tert.-Aminhydrochlorid befreiten Reaktionsgemisches mit Anilin stets mehr Anilid entstand, als dem nichtionogen gebundenen Chlor entspricht.

Ursprünglich glaubten wir daraus schließen zu dürfen, daß die Reaktionslösung nachweisbare Mengen des freien Ketens **2** enthalte, doch ergab das IR-Spektrum nicht den geringsten Hinweis auf die Anwesenheit einer ketenartigen Spezies. Weder ein Wechsel des HCl-Acceptors noch eine Senkung der Reaktionstemperatur vermochten an diesem Resultat etwas Entscheidendes zu ändern. Erfolglos blieben ferner Versuche, das Keten **2** durch Pyrolyse von **7** oder **13** zu gewinnen.

Anzeichen für die Existenzfähigkeit von α -Phthalimido-ketenen ergaben sich erst, als wir die Dehydrochlorierung der β -Phenylalanin-, Phenylglycin- und Valinderivate **9**–**11** untersuchten. Frisch bereitete Mischungen dieser Säurechloride mit Triäthylamin in Tetrachlorkohlenstoff zeigten im IR-Spektrum deutliche, aber rasch kleiner werdende Banden zwischen 2100 und 2150/cm, die für die Ketenfunktion charakteristisch sind. Tab. I enthält einige typische Ergebnisse derartiger Dehydrochlorierungsversuche. Als rohes Maß für die relative Ketenausbeute ist hier der Quotient

$$Q = \frac{\text{Extinktion der Ketenbande}}{\text{Schichtdicke [cm] \cdot mol. Konz. d. einges. Säurechlorids}}$$

angeführt.

Nimmt man an, daß der Extinktionskoeffizient der Ketenbanden von **3**–**5** der gleiche ist wie für die tert.-Butylverbindung **6** (s. unten), so kann man aus Q die prozentuale Ketenausbeute durch Multiplikation mit 0.24 annähernd errechnen.

Mit steigendem Aminüberschuß und steigender Reaktionszeit scheint Q abzunehmen, was auf eine aminkatalysierte Polymerisation des einmal gebildeten Ketens hinweist. Wertet man die maximal erreichten Q -Zahlen als Maß für die Stabilität der Ketene, so ergibt sich, daß diese in der Reihe Methyl- < Benzyl- < Phenyl- < Isopropyl-phthalimido-keten ansteigt. Offensichtlich wird also mit wachsender Raumerfüllung des α -Substituenten die sterische Behinderung der Di- und Polymerisations-

Tab. 1. Relative Keten-, Ausbeute“ Q bei der Dehydrochlorierung von *N*-Phthaloyl-aminosäurechloriden mit Triäthylamin in CCl_4 *)

Vers. Nr.	molare Anfangskonzentrationen		Reaktionszeit [Min.]	Q	
	Säurechlorid	Amin			
1	9	0.26 <i>m</i>	0.77 <i>m</i>	20	0
2	9	0.26 <i>m</i>	0.13 <i>m</i>	20	<3
3	9	0.23 <i>m</i>	0.12 <i>m</i>	11	7
4	10	0.21 <i>m</i>	0.25 <i>m</i>	20	33
5	10	0.26 <i>m</i>	0.15 <i>m</i>	25	20
6	10	0.26 <i>m</i>	0.15 <i>m</i>	55	14
7	11	0.29 <i>m</i>	1.77 <i>m</i>	25	20
8	11	0.29 <i>m</i>	1.77 <i>m</i>	300	0
9	11	0.44 <i>m</i>	1.35 <i>m</i>	25	25
10	11	0.44 <i>m</i>	1.35 <i>m</i>	960	0
11	11	0.44 <i>m</i>	0.90 <i>m</i>	40	36
12	11	0.50 <i>m</i>	0.55 <i>m</i>	45	76

*) Einzelheiten vgl. Versuchsteil sowie l. c.²⁾ (Dissertat.).

reaktionen immer schwerwiegender. Allerdings reicht dieser Effekt auch im Falle des Valinderivates **5** ($R = i\text{-C}_3\text{H}_7$) noch nicht aus, eine Isolierung des Ketens zu ermöglichen: Bereits beim Konzentrieren der Lösungen (i. Vak. unter N_2) ging die Ketenextinktion fast auf 0 zurück.

Eine entscheidende Verbesserung der Stabilität brachte erst die Einführung des tert.-Butylrestes⁹⁾ (Verbindung **6**). *N*-Phthaloyl-tert.-leucylchlorid (**12**) ließ sich zwar durch Triäthylamin nur sehr schwierig dehydrochlorieren, doch gelang die Reaktion mit dem sterisch weniger behinderten Trimethylamin relativ glatt. Arbeitet man mit verdünnten (ca. $5-7 \cdot 10^{-2}$ *m*) Säurechloridlösungen und einem großen (bis zu 10-fachen) Aminüberschuß¹⁰⁾, so werden 90–95% des Halogens als Aminhydrochlorid abgeschieden, während das Filtrat eine starke und über viele Stunden stabile Ketenbande zeigt. Aus dieser Lösung konnte das monomere Phthalimido-tert.-butylketen (**6**) durch Hochvakuumdestillation in Form einer blaßgelben autoxydablen, aber unter Schutzgasatmosphäre lange haltbaren Kristallmasse isoliert werden.

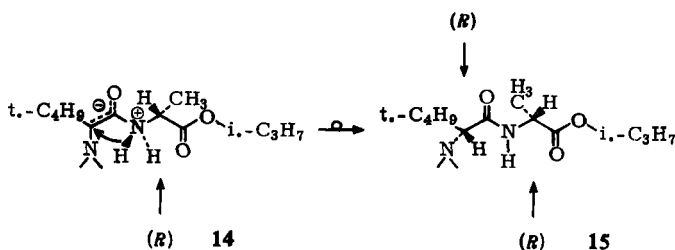
Die Reinigung des Präparates bereitete erhebliche Schwierigkeiten, weil trotz des angewendeten Aminüberschusses stets eine kleine Menge des Ausgangsmaterials (**12**) mit überdestillierte. Durch eine erneute Dehydrochlorierung des Destillates mit Trimethylamin konnte der Halogengehalt zwar gesenkt, aber nicht völlig beseitigt werden. Auch die Nachbehandlung des Produktes mit Ag_2O brachte nur einen Teilerfolg. Da weder diese Versuche noch eine fraktionierte Kristallisation überzeugende Resultate zeitigten und zudem viel Substanz verbrauchten, wurde auf die Beseitigung der letzten Halogenreste (ca. 0.7%) verzichtet.

Gegenüber primären Aminen, Alkoholen und Wasser verhält sich das Keten **6** normal. Mit (*R*)(+)- α -Phenyl-äthylamin in Toluol erhielten wir zwischen -90° und $+40^\circ$ Gemische der beiden diastereomeren *N*-Phthaloyl-tert.-leucin-[α -phenyl-äthylamide], in denen die (*R,R*)-Form nur geringfügig überwog (Verhältnis (*R,R*)/(*S,R*)-Form ≈ 1.06). Die Gründe für diese ungewöhnlich (vgl. l. c.⁵⁾) geringe Stereospezifität sind unklar.

⁹⁾ Nach *M. S. Newman, A. Arkell und T. Funkunaja*, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2498 (1960), ist das Di-tert.-butylketen extrem stabil und reaktionsträge.

¹⁰⁾ Überschüssiges Amin scheint in diesem Falle nicht polymerisierend zu wirken.

Sterisch wesentlich selektiver verlief die Kupplung von **6** mit (*R*) (=D)-Alanin-isopropylester. Der hierbei bevorzugt entstehende *N*-Phthaloyl-(*R*)-tert.-leucyl-(*R*)-alanin-isopropylester (**15**) überwog die (*S,R*)-Form um den Faktor 2.9 (bei +45°) bis 5.6 (bei -62°). Das sterische Ergebnis dieser asymmetrischen Dipeptidsynthese kann mit Hilfe der früher entwickelten Vorstellungen gedeutet werden, wenn man voraussetzt, daß die effektive Raumerfüllung des tert.-Butylrestes größer ist als die der Phthalimidogruppierung¹¹⁾. Das Primäraddukt **14** sollte die vermutlich basenkatalysierte Protonenverschiebung vom N- zum α -C-Atom leichter auf der sterisch weniger behinderten Molekül-, „Vorderseite“ als auf der Rückseite vollziehen können, wodurch die Bildung eines (*R*)-konfigurierten tert.-Leucylrestes kinetisch begünstigt wird:



Auch die Addition von Methanol an **6** ließ sich durch die katalytische Wirkung optisch aktiver Basen asymmetrisch lenken. Bei -96° erzielten wir mit Acetylchinin als Katalysator eine optische Ausbeute von 33.5% (*R*)(+)-, mit Brucin eine solche von 22% (*S*)(-)-*N*-Phthaloyl-tert.-leucin-methylester¹²⁾. Bei Raumtemperatur waren die sterischen Effekte sehr viel geringer.

Im Prinzip ist es also möglich, α -Phthalimido-ketene als Substrate sowohl für nicht-katalysierte asymmetrische Peptidsynthesen als auch für katalysierte asymmetrische Synthesen anderer Aminosäurederivate zu verwenden. Wegen der Instabilität der von natürlichen α -Aminosäuren abgeleiteten Phthalimidoketene ist diese Möglichkeit jedoch vorerst auf den Fall des tert.-Leucins beschränkt.

Herrn Prof. Dr. *W. Langenbeck* sei für die Förderung dieser Arbeit und Herrn Dr. *A. Kolbe* für die Ausführung der IR-Messungen herzlich gedankt.

Beschreibung der Versuche

1. *N*-Phthaloyl-carbamidsäurechlorid: 30 g Phthalimidkalium (0.16 Mol) wurden bei -10 bis -20° unter Rühren in kleinen Portionen in 200 g flüssiges Phosgen (2.0 Mol) eingetragen. Nach 20stdg. Rühren der Reaktionsmischung im Eisbad wurde das überschüss. Phosgen vorsichtig bei Raumtemp., später im siedenden Wasserbad und schließlich i. Vak. beseitigt. Das feste, mit KCl vermengte *N*-Phthaloyl-carbamidsäurechlorid extrahierte man im Soxhlet mit Chloroform. Aus der Chloroformlösung hatte sich der größte Teil des gewünschten Pro-

¹¹⁾ Das $e \rightleftharpoons a$ -Gleichgewicht am Cyclohexansessel ist im Falle eines tert.-Butylsubstituenten viel stärker zur *e*-Seite hin verschoben als im Falle eines Phthalimidosubstituenten, vgl. *H. Booth* und *G. C. Gidley*, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1449.

¹²⁾ Zur Konfiguration vgl. *H. Pracejus* und *S. Winter*, Chem. Ber. **97**, 3173 (1964).

duktes ausgeschieden, der Rest wurde durch Eindampfen der Mutterlauge i. Vak. isoliert. Das fast farblose Rohprodukt (27.2 g, 81 %) wurde zweimal aus Chloroform umkristallisiert, Schmp. 197—199°.

$C_9H_4ClNO_3$ (209.6) Ber. C 51.57 H 1.92 N 6.68 Gef. C 51.46 H 2.06 N 6.70

2. *N*-[α -Diazo-propionyl]-phthalimid (**1**): Eine 4 Stdn. über KOH getrocknete Lösung von 46.5 mMol Diazoäthan in 235 ccm Äther wurde auf -50° gekühlt und bei dieser Temperatur unter Rühren mit 6.0 ccm (43.5 mMol) Triäthylamin versetzt. Unter Eiskühlung und Rühren trug man in diese Lösung 9.14 g (43.5 mMol) *N*-Phthaloyl-carbaminsäurechlorid langsam ein. Nach zweitägigem Rühren der heterogenen Reaktionsmischung bei 0° wurde das in Äther unlösliche **1** zusammen mit der äquiv. Menge Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert. Der zur Entfernung des Aminhydrochlorids mit Wasser gewaschene hellgelbe Rückstand wurde auf Ton abgepreßt, im Vakuumexsikkator unter Lichtausschluß getrocknet und aus wenig Chloroform/Methanol oder Aceton umkristallisiert. Die sich am Licht grün verfärbenden, gelben Kristalle zeigen Schmp. 155° (unter Stickstoff-Entwicklung, korr.). Ausb. 6.57 g (66 %).

$C_{11}H_7N_3O_3$ (229.2) Ber. C 57.64 H 3.08 N 18.34 Gef. C 57.38 H 3.16 N 18.26

3. Versuche zur Wolff-Umlagerung von **1**

a) *Zersetzung von 1 in siedendem Anilin*: In einer mit Rückflußkühler und Azotometer versehenen, trockenen Zersetzungsapparatur wurden unter Stickstoff-Atmosphäre 0.331 g (1.45 mMol) **1** und 5 ccm Anilin schnell auf 180° geheizt. Nachdem die N_2 -Abspaltung nach etwa 30 Min. quantitativ erfolgt war, wurde die Reaktionslösung mit 2 *n* HCl angesäuert. Die neutralen Anteile extrahierte man mit Äther. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Natriumsulfat und dem Abdampfen des Lösungsmittels blieben 0.381 g rohes *N*-Phenylphthalimid zurück. I. Hochvak. ließen sich hiervon bei 90° Badtemperatur 0.311 g (96 %) reines *N*-Phenylphthalimid vom Schmp. 213° (korr.) absublimieren.

$C_{14}H_9NO_2$ (223.2) Ber. C 75.32 H 4.06 N 6.28 Gef. C 75.41 H 4.03 N 6.34

Der amorphe Sublimationsrückstand wurde 20 Stdn. mit 6 *n* HCl zum Sieden erhitzt und das hydrolysierte Produkt wie unten angegeben chromatographisch auf Alanin geprüft. Es konnte kein Alanin nachgewiesen werden. Die salzsaure, wäßr. Lösung, die neben den basischen Reaktionsprodukten das gesamte überschüss. Anilin enthielt, behandelte man ebenfalls 20 Stdn. mit siedender 6 *n* HCl, dampfte sodann i. Vak. ein, alkalisierte mit verd. Natronlauge und schüttelte das freigewordene Anilin mit Äther aus. Der alkalische Rückstand wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert, i. Vak. zur Trockne eingedampft, das mit Natriumchlorid vermengte Alanin mit siedendem Äthanol extrahiert, papierchromatographisch mit Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1) als Laufmittel gereinigt und nach Beerstecker¹³⁾ quantitativ bestimmt. Die Alanin-Ausb. betrug bei mehreren Parallelansätzen 3.9 %.

b) *Zersetzung von 1 in Xylol mit Silberoxid*: 0.376 g **1** (1.64 mMol), 0.038 mg (0.165 mMol) Ag_2O und 8 ccm Xylol wurden in der unter 3 a) beschriebenen Zersetzungsapparatur auf 110 – 115° erhitzt. Gegen Ende der Reaktion steigerte man die Temp. auf 135° . Nach Absaugen vom Silberoxid wurde die durch Tierkohle aufgehellte Xylol-Lösung i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der zähe, gelbliche Rückstand 1 Stde. i. Hochvak. bei 140° gehalten. Das so erhaltene, bei und unterhalb Raumtemperatur glasig-spröde, über Raumtemperatur harzige Dimere konnte weder durch Lösungsmittelzusätze noch durch eine Säulenreinigung mit Aluminiumoxid zur Kristallisation gebracht werden und zeigte ein Mol.-Gew. von 392 und 429 (kryoskop. in Exalton). Die Lösungen des Dimeren entfärbten kein Brom, reagierten nicht mit $FeCl_3$ -Lösung und gaben mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin amorphe

¹³⁾ E. Beerstecker, *Analyt. Chem.* **22**, 1200 (1950).

Produkte. Zur Bestimmung des Alaningehaltes wurden 61.8 mg Harz in 5 ccm 6*n* HCl und wenig Äthanol gelöst und 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung des Hydrolyseproduktes erfolgte wie unter 3 a) angegeben. Durch papierchromatographische Analyse eines aliquoten Teiles konnte der Alaningehalt zu 19.4 mg (71 %) festgestellt werden.

4. *Dehydrochlorierung von N-Phthaloyl-alanylchlorid (8)*: Zu einer Lösung von 4.00 g 8 (16.9 mMol) in 50 ccm Äther wurden bei Raumtemp. 17.4 ccm (126 mMol) *Triäthylamin* gegeben. Nach 140 Min. wurde vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid und Polymerenniederschlag unter Stickstoffdruck abfiltriert. Das Filtrat war nach dem IR-Spektrum frei von Keten. Da der nach dem Abdampfen des Äthers gewonnene schaumartige, gelblich-weiße Rückstand nicht bis 60° i. Hochvak. sublimierte, also frei von 8 war, wurde er in 1.5 ccm *Anilin* (16.5 mMol) und 25 ccm Äther gelöst und über Nacht stehengelassen. Es hatten sich 0.9538 g (19.2 %) Anilid (3.23 mMol), entstanden aus rohem 13, ausgeschieden. Der Halogengehalt der Anilidmutterlauge betrug 9.22 %, bez. auf eingesetztes 8. Zur Gewinnung von 13 wurde der mit 13 vermengte abfiltrierte Triäthylaminhydrochlorid-Niederschlag so lange mit Wasser gewaschen, bis im Filtrat keine Halogen-Ionen mehr nachweisbar waren. Nach dem Trocknen bei 110° wurden 1.473 g rohes 13 mit 4.88 % Halogengehalt gewonnen. Reines 13 vom Schmp. 185–188° (korr.) erhielten wir durch fünfmaliges Umkristallisieren aus Äthanol.

13 wurde ebenso durch Umsetzen von 8 mit Trimethylamin gewonnen. Es ist schwerlöslich in Äthanol, Methanol, Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und gut löslich in Aceton, Acetonitril und Tetrahydrofuran. Mit mehr als 3 Moläquivv. Anilin reagiert es unter *N*-Phthaloyl-anilanylanilid-Bildung (Ausb. 85.5 %).

$C_{22}H_{15}ClN_2O_6$ (438.6) Ber. C 60.23 H 3.45 Cl 8.08 N 6.4
Gef. C 60.83, 59.83 H 3.06, 3.62 Cl 8.01, 8.20 N 6.38, 6.37

5. *Dehydrochlorierungsversuche mit 9–11 (vgl. Tab. 1)*: Die Dehydrochlorierung der *N*-Phthaloyl-aminosäurechloride sei anhand eines Beispiels beschrieben. Zu einer Lösung von 2 g (7.5 mMol) 11 in 14 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurden 1.2 ccm (8.2 mMol) *Triäthylamin* auf einmal zugegeben. Während sich die Lösung sofort schwach gelb färbte, fiel Aminhydrochlorid aus. Nach 30 Min. filtrierte man dieses zusammen mit polymeren Produkten unter Stickstoffdruck ab. Der Niederschlag enthielt 5.7 mMol (76 %) an ionogen gebundenem Halogen. Um eine weitere Abscheidung von Aminhydrochlorid und Polymerem zu verhindern, wurden dem Filtrat 8 ccm Chloroform zugesetzt. Das IR-Spektrum der Lösung zeigte 45 Min. nach Reaktionsbeginn eine Keten-Carbonylbande bei 2141/cm (Extinktion 0.619 bei einer Schichtdicke von 0.025 cm) an. Alle Dehydrochlorierungsreaktionen wurden unter N_2 -Atmosphäre und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die Keten-Carbonylbande lag für Phthalimido-benzyl-keten bei 2136/cm und für Phthalimido-phenyl-keten bei 2125/cm.

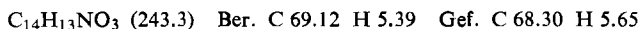
6. *Phthalimido-tert.-butyl-keten (6)*: Das als Ausgangsprodukt benötigte 12 wurde nach *Sheehan*¹⁴⁾ aus *N-Phthaloyl-tert.-leucin*¹²⁾ mit PCl_5 in Benzol dargestellt. Das aus Benzol/Petroläther umkristallisierte Säurechlorid zeigte Schmp. 117–122° (im zugeschmolzenen Rohr, korr.).

$C_{14}H_{14}ClNO_3$ (279.3) Ber. C 60.20 H 5.04 N 5.01 Gef. C 60.46 H 4.89 N 5.60

9 g (32.3 mMol) dieses *Säurechlorids* wurden in 300 ccm Tetrachlorkohlenstoff durch gelindes Erwärmen gelöst und mit 165 ccm (333 mMol) einer äther. *Trimethylamin*-Lösung versetzt. Nach 1 Stde. saugte man den Trimethylaminhydrochlorid-Niederschlag ab und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Bei 10^{-3} – 10^{-4} Torr destillierten zwischen 90 und 100° 6.15 g (78.5 %) 6 mit 1.7 % Halogengehalt (bestimmt durch Methanolyse und Titration des frei-

¹⁴⁾ J. C. Sheehan, D. W. Chapman und R. W. Roth, J. Amer. chem. Soc. 74, 3822 (1952).

gesetzten Chlorids). Durch Schütteln der äther. Ketenlösung mit Silberoxid unter Stickstoff und erneute Destillation wurde der Chloridgehalt unter geringen Ausbeuteverlusten auf 0.7% gesenkt. Schmp. 96–98° (im zugeschmolzenen Rohr unter N₂, korrr.), $\bar{\nu}_{\text{C=O, Keten}}^{\text{CCl}_4}$ 2134/cm ($\epsilon \approx 416$). Der nach l. c.¹⁵⁾ unter Berücksichtigung des Säurechloridgehaltes acidimetrisch bestimmte Ketengehalt betrug 94.6%.



Das Präparat wurde in Ampullen unter Stickstoff aufbewahrt, es hielt sich bei –78° monatelang unverändert. Bei Zutritt von feuchter Luft schied sich aus der äther. Lösung von **6** sehr rasch ein farbloses, kristallines Produkt (Schmp. 183–189°, $\bar{\nu}_{\text{C=O}}^{\text{CCl}_4}$ 1840, 1790, 1740/cm) aus, identisch mit authent. Bis-*N*-phthaloyl-*tert*-leucin-anhydrid.

Mit Sauerstoff setzte sich in Tetrachlorkohlenstoff gelöstes **6** unter CO₂-Abspaltung um. Das harzig anfallende, wahrscheinlich nicht einheitliche Reaktionsprodukt dürfte nach dem IR-Spektrum nur zu einem kleinen Teil aus dem „normalen“ Produkt der destruktiven Autoxydation (*N*-Pivaloyl-phthalimid) bestehen.

7. Partielle asymmetrische Synthesen mit **6**

a) Ausführung: (*R*)- α -Phenyl-äthylamin, (*R*)-Alanin-isopropylester sowie Methanol in Gegenwart von Alkaloiden wurden mit **6** in der früher beschriebenen Weise (vgl. l. c.^{16b)} bzw. die in l. c.^{16a)} angeführte Methode a) umgesetzt.

Nach beendeter Umsetzung (Amidbildung: wenige Min., Esterbildung: mehrere Stdn.) wurden die Reaktionslösungen neutral gewaschen, i. Vak. eingedampft und die Produkte bei 100° i. Hochvak. restlos sublimiert. Aus der opt. Drehung der Sublimat ($c = 1$, in Toluol) und den unter 7 b) angegebenen Vergleichsdaten für die sterisch reinen Präparate ergaben sich die folgenden optischen Ausbeuten p ¹⁷⁾ für die asymmetrisch synthetisierten *tert*-Leucinkomponenten:

Tab. 2. Partielle asymmetrische Synthesen mit **6**

(<i>R</i>)- α -Phenyl-äthylamin Temp. (korrr.)	p [%] (<i>R,R</i>)-Amid	(<i>R</i>)-Alanin-isopropylester Temp. (korrr.)	p [%] (<i>R,R</i>)-Dipeptid- ester	Temp. (korrr.)	Methanol p [%]	Katalysator
+40.4°	3.06	+45°	49	+22°	7.3 (<i>S</i>)- Ester	Brucin
+20.0°	4.7	+24°	53	–96°	22.2 (<i>S</i>)- Ester	Brucin
+0.9°	1.86	+5.2°	54.6	+22.5°	0	Acetyl- chinin
–49°	4.1	+3.3°	44	–96°	33.5 (<i>R</i>)- Ester	Acetyl- chinin
–62°	2.1	–20°	55.4			
–89.9°	1.45	–40°	63.5			
		–62°	69.5			
		–95°	63.1			
		–110°	63.5			

b) Vergleichspräparate

N-Phthaloyl-(*R*)-*tert*-leucin-methylester, Schmp. 82–83°, $[\alpha]_D^{25}$: +89.6° ($c = 1$, in Toluol) wurde bereits beschrieben¹²⁾.

15) H. Pracejus und G. Wallura, J. prakt. Chem. [IV] **19**, 33 (1963).

16) H. Pracejus, a) Liebigs Ann. Chem. **634**, 9 (1960); b) ebenda **634**, 23 (1960).

17) V. Prelog und M. Wilhelm, Helv. chim. Acta **37**, 1634 (1954).

N-Phthaloyl-(S)- und -(R)-tert.-leucyl-[(R)- α -phenyl-äthylamid]: Zu einer Lösung von 334 mg (1.2 mMol) (*S*)-**12** (Schmp. 115–118°, dargestellt wie *rac.* **12**) wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 291.4 mg (*R*)- α -Phenyl-äthylamin (2.4 mMol) in 5 ccm Äther gegeben. Nach 30 Min. saugte man vom Hydrochlorid ab, wusch das Filtrat mit 2 ccm 2*n* HCl, 2 ccm Wasser, 2 ccm Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser. Nach dem Abdampfen des Äthers und mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser zeigte das *N-Phthaloyl-(S)-tert.-leucyl-[(R)- α -phenyl-äthylamid]* Schmp. 117.5–118.5° (korr.). Ausb. 140 mg (32%), $[\alpha]_D^{25}$: +73.9° (*c* = 1, in Toluol).

Das *N-Phthaloyl-(R)-tert.-leucyl-[(R)- α -phenyl-äthylamid]* wurde analog aus (*R*)-**12** dargestellt: Schmp. 161–163°, $[\alpha]_D^{25}$: –68.8° (*c* = 1, in Toluol).

N-Phthaloyl-(R)- und -(S)-tert.-leucyl-(R)-alanin-isopropylester: 192.3 mg (0.69 mMol) (*R*)-**12** in 5 ccm Äther wurden mit 200 mg (1.52 mMol) (*R*)-Alanin-isopropylester in 5 ccm Äther unter Eiskühlung versetzt. Nach 15 Min. wurde der (*R,R*)-Dipeptidester wie oben aufgearbeitet. Schmp. 120–122° (korr.), Ausb. 131 mg (50.7%), $[\alpha]_D^{25}$: –90.9° (*c* = 1, in Toluol).

Analog wurde der *N-Phthaloyl-(S)-tert.-leucyl-(R)-alanin-isopropylester* aus (*S*)-**12** dargestellt. Schmp. 117–118° (korr.), $[\alpha]_D^{25}$: +65.8° (*c* = 1, in Toluol).

[306/65]