

bonding (mean value 1.447 Å), all the remaining ring CN bonds (1.352 to 1.404 Å) exhibit double bond character.

Received: July 19, 1983; revised: August 19, 1983 [Z 476 IE]
 German version: *Angew. Chem.* 95 (1983) 899
 The complete version of this communication appears in:
Angew. Chem. Suppl. 1983, 1203–1208

CAS Registry numbers:

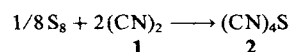
1, 87482-40-4; 2, 87482-41-5; 3, 87482-42-6; MeNCO, 624-83-9;
 (N(PPh₃)₃)[HRu₃(CO)₁₀(SiEt₃)₂], 80376-22-3; EtNCO, 109-90-0; PrNCO,
 110-78-1

- [1] B. F. G. Johnson, J. Lewis, *Pure Appl. Chem.* 44 (1975) 43; E. L. Muetterties, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 84 (1975) 959; R. Ugo, *Catal. Rev. Sci. Eng.* 11 (1975) 225.
 [2] B. F. G. Johnson: *Transition Metal Clusters*, Wiley, New York 1980.
 [3] E. L. Muetterties, M. J. Krause, *Angew. Chem.* 95 (1983) 135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 135.
 [4] G. Süß-Fink, *Angew. Chem.* 94 (1982) 72; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 73; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 71; G. Süß-Fink, J. Reiner, *J. Organomet. Chem.* 221 (1981) C36.

1,2,4-Thiadiazole-3,5-dicarbonitrile by Reaction of Cyanogen with Sulfur**

By Herbert W. Roesky*, Klaus Keller, and Jan. W. Bats

Cyanogen **1** reacts with sulfur trioxide in a criss-cross cycloaddition (molar ratio 1:2) to give a bicycle in which the CC bond of the cyanogen remains intact^[1]. Reactions of **1** with elemental sulfur have so far never been described in the literature. As product of such a reaction in dimethylformamide at 120°C according to



we have now isolated colorless crystals of the compound **2** (m.p. 67°C, yield 29%). It follows from the ¹³C-NMR spectrum that **2** contains four non-equivalent carbon atoms (δ = 161.5, 147.6, 111.7, 110.1). No bands appear in the C≡N stretching vibration range in the IR spectrum, whereas the Raman spectrum shows three bands at 2248, 2256, and 2267 cm⁻¹. In the FI-mass spectrum of **2** the molecule appears at *m/z* = 136 and the fragment (CN)₂S⁺ at *m/z* = 84.

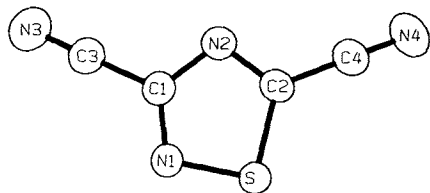


Fig. 1. Structure of 1,2,4-thiadiazole-3,5-dicarbonitrile **2** in the crystal. Bond lengths [Å] and angles [°]: N1–S 1.621(2), C2–S 1.697(2), C2–N2 1.301(3), C1–N2 1.357(3), C1–N1 1.300(3), C2–C4 1.428(3), C4–N4 1.139(3), C1–C3 1.438(3), C3–N3 1.129(3); N1–S–C2 92.1(1), C1–N1–S 107.9(2), N1–C1–N2 120.3(2), C1–N2–C2 106.7(2), N2–C2–S 113.1(2). Further details of the crystal structure investigation are available on request from the Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, on quoting the depository number CSD 50279, the names of the authors, and full citation of the journal.

[*] Prof. Dr. H. W. Roesky, K. Keller
 Institut für Anorganische Chemie der Universität
 Tammannstrasse 4, D-3400 Göttingen (Germany)

Dr. J. W. Bats
 Institut für Kristallographie und Mineralogie der Universität
 Senckenberganlage 30, D-6000 Frankfurt am Main 11 (Germany)

[**] This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and Hoechst AG.

According to a single crystal structure analysis the molecule is almost planar (Fig. 1). Only one carbonitrile group C3N3 slightly deviates from the plane of the thiadiazole ring^[2]. The packing leads to a contact distance of 305.0(2) pm between S and N4' of an adjacent molecule; this distance is substantially shorter than the sum of the van der Waals' radii (335 pm). All other intermolecular distances are too long for participation of bonding between molecules.

Received: October 14, 1982 [Z 174 IE]

Publication delayed at authors' request

German version: *Angew. Chem.* 95 (1983) 904

The complete version of this communication appears in:
Angew. Chem. Suppl. 1983, 1323–1332

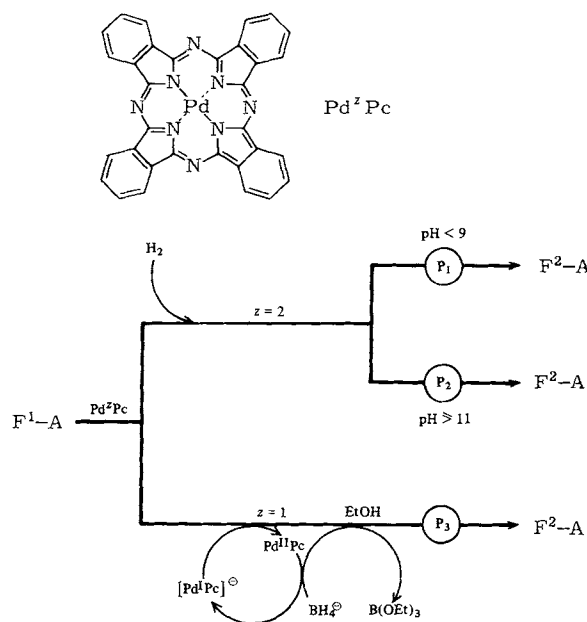
[1] H. W. Roesky, N. Amin, G. Remmers, A. Gieren, U. Riemann, B. Dederer, *Angew. Chem.* 91 (1979) 243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 223.

[2] Cf. F. Kurzer, *Adv. Heterocycl. Chem.* 5 (1965) 119; J. Goerdeler, I. El Tom, *Chem. Ber.* 98 (1965) 1544; J. Goerdeler, P. Mertens, *ibid.* 103 (1970) 1805.

Reaction Control by Catalysts with Variable Specificity: Stable Palladium-Phthalocyanine as Hydrogenation Catalyst with Three Catalytic Patterns**

By Heiner Eckert*, Gudrun Fabry, Yvonne Kiesel, Gabriele Raudaschl, and Christoph Seidel

The directed control of the course of a reaction might be realized by means of a catalyst having variable specificity^[1]. The specificity of a metal-complex catalyst is dependent upon internal and external parameters (respectively, the metal and its valence *z*, type of ligand field *etc.*^[3], and carrier material, reaction medium, reaction conditions, res-



Scheme 1. Reaction control by directed variation of the specificity of the catalyst Pd^zPc with the catalytic patterns P₁–P₃. F = functional group, A = alkyl or aryl residue (see also Table 1).

[*] Dr. H. Eckert, G. Fabry, G. Raudaschl, C. Seidel, Y. Kiesel
 Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
 Lichtenbergstrasse 4, D-8046 Garching (Germany)

[**] Metal-Phthalocyanine Catalysts, Part 3. This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft.—Part 2: [3a].

Table 1. Catalytic patterns P_i of the catalyst Pd^zPc in the conversion $A-F^1 \rightarrow A-F^2$ as a function of the valency z and the pH value (see Scheme 1).

F^1	A	$z=2$ pH < 9 P_1	$z=2$ pH > 11 P_2	$z=1$ P_3	F^2
C=C, C=N	Alkyl, Aryl	+	+	+	CH-CH, CH-NH
NO ₂ , CH=O	Aryl	+	+	+	NH ₂ , CH ₃ (P ₃ :CH ₂ OH)
NO ₂ , CH=O, Hal	Alkyl	-	-	+	NH ₂ , CH ₂ OH, H
Hal	Aryl	-	+	-	H
C=O, COCl, C≡N	Alkyl, Aryl	-	-	+	CHOH, CH ₂ OH, CH ₂ NH ₂
CO ₂ -CH ₂ -Ph	Alkyl, Aryl	+	+	-	CO ₂ H
X-CH ₂ -Ph (X = O-, N-, CON-) CO ₂ R, CONR ₂	Alkyl, Aryl	-	-	-	F^1

idence time, etc.) of the catalyst as well as the specific catalytic pattern P_i . The usual methods for achieving a certain specificity are either irreversible (e.g. modification of the catalyst by partial poisoning or special carrier materials) or lead to no significant catalytic pattern (e.g. kinetic control via the residence time)^[2]; in both cases only a particular type of reaction can be catalyzed.

If, on the other hand, variation of the internal and external parameters is reversible and this variation causes specific catalytic patterns ($P_1, P_2, P_3 \dots P_n$), then various reactions can be catalyzed with one catalyst, possibly even several successive steps of a multistep reaction.

In the case of thermally, chemically and photochemically stable palladium-phthalocyanine Pd^zPc , three patterns of catalysis can be regulated (Scheme 1 and Table 1).

According to catalytic pattern P_1 , CC and CN double bonds as well as aromatic aldehydes and nitro compounds can be hydrogenated with H_2 on blue $Pd^{II}Pc$ ($z=2$) at pH < 9; benzyl esters can also be cleaved by hydrogenation; at pH ≥ 11 , hydrogenation can be carried out according to P_2 ; the same reactions are catalyzed as in the case of P_1 , but in addition the selective dehalogenation of aryl halides can be carried out. Changing the valency to $z=1$ by addition of $NaBH_4$ effects catalysis on black $[Pd^I Pc]^{\ominus}$ according to P_3 ^[3a]. CC and CN double bonds (olefins, enamines, and azomethines), aliphatic and aromatic aldehydes, ketones, acyl chlorides, nitriles and nitro compounds as well as aliphatic halides can be reduced in good yields and *O*- β -haloalkyl groups reductively fragmented. Aryl halides remain intact and benzyl groups are not attacked reductively. The changes in the catalytic pattern are reversible: by oxidative acidolysis of the hydride and appropriate adjustment of the pH the catalytic pattern P_1 or P_2 is again possible.

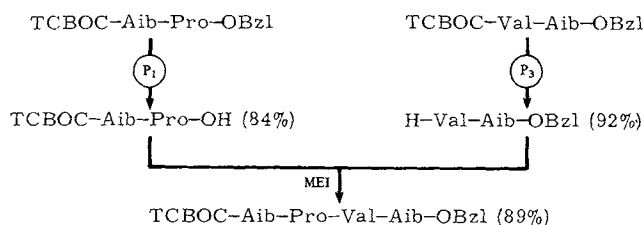
If the variability of the specificity of the catalyst is expressed in terms of the specific catalytic patterns P_i , then the sum of the catalytic patterns P_i can be defined as the effective specificity S .

$$S = \sum_{i=1}^n P_i; \quad i = 1, 2, 3 \dots n$$

Consequently, in the case of Pd^zPc , $S=3$.

Catalyses on uncharged $Pd^{II}Pc$ necessitate a π -electron-rich system in the substrate. In contrast, the nucleophilic $[Pd^I Pc]^{\ominus}$ anion catalyzes reactions at the electrophilic center of a substrate. As a consequence, the catalytic patterns P_1 – P_3 are also inversely selective with respect to certain reactions. The possibilities for controlling reactions in multistep syntheses can be illustrated by the synthesis of

the subsequence 13–16 TCBOC-Aib-Pro-Val-Aib-OBzl^[7a] of the peptide antibiotic alamethicin^[9] (see Scheme 2).



Scheme 2. Reaction control by the catalyst Pd^zPc in the synthesis of the subsequence of alamethicin^[7,9].

Reaction according to P_1 leads to selective cleavage of the benzyl residue with retainment of the TCBOC residue, whereas reaction according to P_3 leads to removal of TCBOC residue (inverse selectivity), with the benzyl residue remaining intact.

A self-initiation of the system $Pd^{II}Pc/H_2$ /solvent in air could not be observed in any of the experiments. The catalyst $Pd^{II}Pc$ can be recovered quantitatively and used again without further treatment.

Received: December 23, 1982;
supplemented: September 7, 1983 [Z 230 IE]
German version: *Angew. Chem.* 95 (1983) 894
The complete version of this communication appears in:
Angew. Chem. Suppl. 1983, 1291–1314

CAS Registry numbers:
 $Pd^I Pc^-$, 87566-95-8; $Pd^{II}Pc$, 20909-39-1.

- [1] a) P. Heimbach, J. Kluth, H. Schenkluhn, *Kontakte* 1982, 3.
- [2] a) J. Halpern, *Inorg. Chim. Acta* 50 (1981) 11; b) L. Cerveny, V. Ruzicka, *Catal. Rev. Sci. Eng.* 24 (1982) 503.
- [3] a) H. Eckert, Y. Kiesel, *Angew. Chem.* 93 (1981) 477; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 473; b) H. Eckert, Y. Kiesel, *Synthesis* 1980, 947; c) R. Scheffold, E. Amble, *Angew. Chem.* 92 (1980) 643; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 629; e) A. Fischli, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1167 and references cited therein; m) Y. Ohgo, S. Takeuchi, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 283.
- [7] a) TCBOC = 2,2,2-trichloro-*tert*-butyloxycarbonyl [7b]; Aib = 2-aminoisobutyric acid; Pro = proline; Val = valine; Bzl = benzyl; MEI = 2-morpholinoethyl isocyanide [7c]; b) H. Eckert, M. Listl, I. Ugi, *Angew. Chem.* 90 (1978) 388; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 361; c) H. Aigner, G. Koch, D. Marquarding in W. Voelter, E. Wunsch, Y. Ovchinnikov: *Chem. Pept. Proteins, Proc. USSR-FRG Symp. 3rd, 1980*, de Gruyter, Berlin 1982, p. 209.
- [9] a) H. Eckert, D. Marquarding, unpublished; b) G. D. Smith, V. Z. Pletnev, W. L. Duax, T. M. Balasubramanian, H. E. Bosshard, E. W. Czerniewski, N. E. Kendrick, F. S. Mathews, G. R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1493.

Dieses Manuskript ist
zu zitieren als
Angew. Chem. Suppl.
1983, 1291–1314

This manuscript is
to be cited as
Angew. Chem. Suppl.
1983, 1291–1314

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1983
0721-4227/83/1111-1291\$02.50/0

Reaktionssteuerung durch Katalysatoren mit einstellbarer

Spezifität: Stabiles Palladium-phthalocyanin als Hydrier-

katalysator mit drei Katalysatemustern **

Von Heiner Eckert *, Gudrun Fabry, Yvonne Kiesel,
Gabriele Raudaschl und Christoph Seidel

Das Streben der Chemiker danach, Reaktionen gezielt und
eindeutig durch einfache Maßnahmen steuern zu können /1/,
wird durch einen Katalysator mit wahlweise einstellbarer
Spezifität optimal gelöst.

* Dr. H. Eckert, Dipl. Chem. G. Fabry, Dipl. Chem. G.
Raudaschl, Dipl. Chem. C. Seidel, Y. Kiesel.
Organisch Chemisches Institut der Technischen Universität
München, Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching, FRG.

** 3. Mitteilung über Metall-phthalocyanin-Katalysatoren,
1. Mitteilung /3b/, 2. Mitteilung /3a/. Die Arbeit wurde
von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

— 1291 —

Die Wirkungsspezifität S eines Metallkomplex-Katalysators C
ist abhängig von inneren Parametern (Metall und dessen
Wertigkeit z , Art des Ligandenfeldes) und äußeren Parame-
tern (wie Trägermaterial, Reaktionsmedium und -bedingungen,
Verweilzeit) des Katalysators C sowie vom spezifischen
Katalysatemuster P_i . Die üblichen Methoden zur Erzielung
einer bestimmten Wirkungsspezifität S sind entweder irrever-
sibel (z. B. "Modifizierung" des Katalysators durch parti-
elle Giftung oder spezielle Trägermaterialien) oder führen
zu keinem signifikanten Katalysatemuster (z. B. die kineti-
sche Steuerung über die Verweilzeit) /2/; in beiden Fällen
erhält man bestenfalls $S = 1$.

$$S = \sum_{i=1}^n P_i ; \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$$

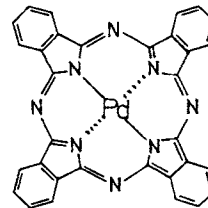
Ist dagegen die Variation der inneren und äußeren Parameter
reversibel und verursacht diese Variation spezifisch von-
einander unterschiedliche Katalysatemuster $P_1, P_2, P_3, \dots,$
 P_n , so gibt deren Summe die Wirkungsspezifität S an.

Gezielt konzipieren läßt sich eine bestimmte Wirkungsspezi-
fität S durch die Komplexbildung des Basismetalls mit Tetra-
azamakrocyclen-Liganden /3/. Selektive Hydrogenierungen
/3a, e - n/, auch diastereoselektive /3f/ und enantioselek-
tive /3g/, sowie reduktive Aminierungen /3o/, Dehalogenier-
ungen /3a, e/, reduktive Fragmentierungen /3b, c/, C - C-
Verknüpfungen /3d/ und Reduktionen von Stickoxiden NO_x
/3i, k/, katalysiert durch Vitamin B_{12} /3c - h/ sowie seine
Modelle Metall-phthalocyanine /3a, b, i/, Metall-porphyrine
/3k/ und Metall-bis(dimethylglyoximato)-komplexe /3l - o/
mit H_2 /3i - o/, NaBH_4 /3a, b, l/ oder Zink/Essigsäure
/3c - h/ sind beschrieben worden.

— 1292 —

Im Gegensatz zu den durch Demetallierung /4a/, Photooxida-
tion /4a, b/ und Liganden-Reduktion /4c/ teilweise leicht
zersetzlichen Komplex-Katalysatoren vom Corrin-, Porphyrin-
und insbesondere Bis(dimethylglyoximato)-Typ zeichnen sich
die Metall-phthalocyanine MPC durch extreme thermische,
chemische und photochemische Stabilität /3a, 5a, b/ aus.
Bisher sind anionische M^zPc -Komplexe ($z = 1$) sowohl molar
als $\text{Li}[\text{Co}^{\text{I}}\text{Pc}]$ in hochselektiven /5c/ Reduktionsreaktionen
von Nitroverbindungen /5d/, als auch mit $\text{M} = \text{Fe}^{\text{0/I}}, \text{Co}^{\text{I}}$ zur
vergiftungsresistenten Homogenkatalyse /3a, b/ eingesetzt
worden.

Fig. 1: Pd^zPc .

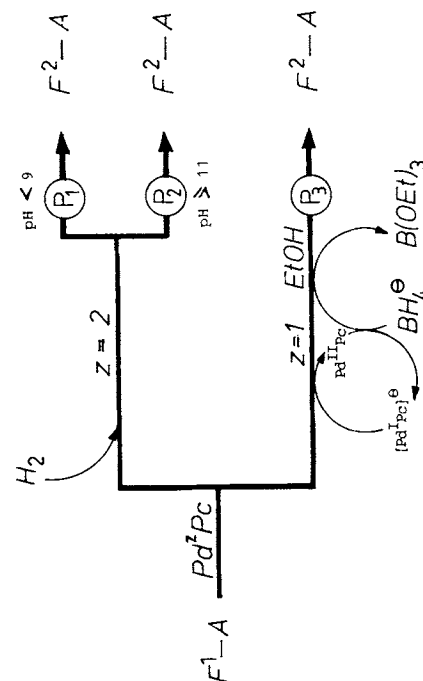


Wir haben nun gefunden, daß die Wirkungsspezifität S des
stabilen Palladium-phthalocyanins Pd^zPc /4a, b/ durch die
Änderung der formalen Wertigkeit von $z = 2 \rightleftharpoons z = 1$
reversibel umgeschaltet und damit gesteuert werden kann,
woraus die unterschiedlichen, teilweise zueinander inversen
Katalysatemuster P_1/P_2 und P_3 resultieren (siehe Schema 1 und
Tabelle 1).

Die Änderung der Wertigkeit erfolgt einfach durch BH_4^{\ominus} -
Zugabe von $z = 2$ zu $z = 1$ bzw. durch gelindes Ansäuern bis
 $\text{pH} = 5 - 6$ unter Luftsauerstoff von $z = 1$ zu $z = 2$. In
dieser Oxidationsstufe ($z = 2$) besteht eine signifikante
Abhängigkeit der Wirkungsspezifität S von der Acidität des

— 1293 —

Schema 1: Reaktionssteuerung durch schaltbare Wirkungsspezifität $S = 3$
des Katalysators Pd^zPc mit den Katalysatemustern P_1, P_2 und P_3
(siehe Tabelle 1).



— 1294 —

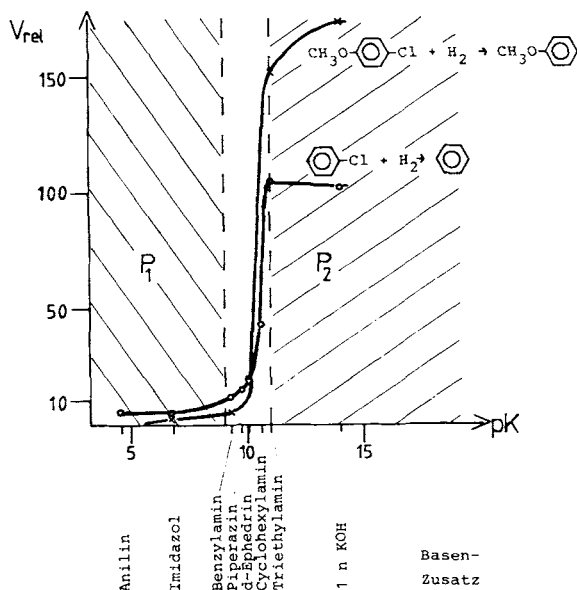
Tabelle 1: Wirkungsspezifität S = 3 des Katalysators Pd^{II}Pc. Katalysmuster P₁ in Abhängigkeit von der Wertigkeit z und dem pH-Wert (siehe Schema 1).

F ¹	A / a/	C	z=2 pH < 9 Katalyse zu A-P ₂			P ²
			P ₁	P ₂	P ₃	
C=C, C=N	R, Ar		+	+	+	CH-CH, CH-NH
NO ₂ , CH=O	Ar		+	+	+	NH ₂ , CH ₃ (P ₃ : CH ₂ OH)
NO ₂ , CH=O, Hal	R		-	-	-	NH ₂ , CH ₂ OH, H
Hal	Ar		-	-	-	H
C=O, CO-Cl, CEN	R, Ar		-	-	-	CHOH, CH ₂ OH, CH ₂ NH ₂
CO ₂ -CH ₂ -Ph	R, Ar		+	+	+	CO ₂ H
X-CH ₂ -Ph (X = O-, N-, CON-)	R, Ar		-	-	-	F ¹
CO ₂ R, CONR ₂	R, Ar		-	-	-	

/a/ R = Alkylrest, Ar = Arylrest.

alkoholischen Mediums (angenähert dem pH - Wert) mit dem Resultat zweier Katalysmuster P₁ und P₂, welche bezüglich der Dehalogenierungsreaktion am Aromaten invers sind (siehe Schema 1, Tabelle 1 und Fig. 2).

Fig. 2: Wirkungsspezifität S in Abhängigkeit von der Acidität des Mediums (pK der Base), welches auf die relative Hydrogenolysegeschwindigkeit v_{rel} der Dehalogenierungsreaktionen einwirkt und die zwei Katalysmuster P₁ und P₂ erzeugt.



Daß P₂ eine Folge der Acidität des Mediums ist und nicht etwa einer bestimmten Art bzw. Struktur der zugesetzten Base oder gar der bloßen Entfernung des entstehenden HCl zuzuschreiben ist, wird augenfällig durch die völlig unterschiedlichen Strukturen der zugesetzten Basen (Anilin, Imidazol, Benzylamin, d-Ephedrin, Cyclohexylamin, Triethylamin, KOH), welche zudem alle HCl zu binden vermögen. Die Wirkungsspezifität S wird durch entsprechende Einstellung des pH-Wertes auf < 9 für P₁ bzw. ≅ 11 für P₂ umgeschaltet.

Somit ist beim Palladium-phthalocyanin im Sinne der eingangs gegebenen Beschreibung der Wirkungsspezifität S die Variation der inneren (z = 1, 2) und äußeren (9 > pH ≅ 11) Parameter reversibel und verursacht spezifisch voneinander unterschiedliche Katalysmuster P₁, P₂ und P₃. Die Wirkungsspezifität ist

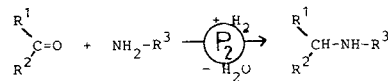
$$S = \sum_{i=1}^3 P_i = 3.$$

Nach Katalysmuster P₁ erfolgen mit H₂ am blauen Pd^{II}Pc mit z = 2 bei pH ≅ 9 Hydrierungen von C, C- und C, N-Doppelbindungen, wie Olefinen, Enaminen und Azomethinen, aromatischen Aldehyden und Nitroverbindungen zu den gesättigten Produkten, sowie Hydrogenolysen von Benzylestern zu den Carbonsäuren mit durchweg guten Ausbeuten (siehe Tabelle 2, oberer Teil, sowie auch Tabelle 6). Dabei reagieren auch noch tetra-substituierte Olefine, wie Dimethylmaleinsäurediethylester; cis- und trans-Zimtsäure werden mit gleicher Geschwindigkeit hydriert. Ein benzylständiger Cyclopropyl-Ring, wie im Cyclopropylbenzol, wird hydrogenolytisch geöffnet. Die Hydrierung benzylständiger C, N- Doppelbindungen erfolgt selektiv nur bis zu den Benzylaminen. Diese werden, ebenso wie Benzylalkohole, O-Benzylether und N-Benzylcarbonsäure-

amide nicht angegriffen. Intakt bleiben nach P₁ auch aliphatische und aromatische Halogenide, Acylchloride, Ketone und Nitrile, sowie aliphatische Aldehyde, Cyclopropyl- und Nitroverbindungen (siehe Tabelle 2, unterer Teil). Die Hydriergeschwindigkeit nimmt mit wachsender Solvens-Polarität stark zu und hat ein relatives Maximum bei Methanol. So wird Hexen(1) in MeOH ca. 50 mal schneller vollständig hydriert als in Acetonitril, während in Hexan sehr langsam nur mehr ca. 30 % umgesetzt werden.

Im Vergleich zu P₁ kommt im Katalysmuster P₂ (siehe Tabelle 3) die selektive Dehalogenierungsreaktion von Arylhalogeniden hinzu. Außerdem wird eine generelle Zunahme der Hydriergeschwindigkeit um durchschnittlich den Faktor 2 beobachtet. Im Gegensatz zu P₁ läuft die Hydrierung der beiden diastereomeren Zimtsäuren nach P₂ selektiv ab, wobei cis-Zimtsäure um den Faktor 1,5 schneller reagiert als trans-Zimtsäure. Die Olefinhydrierung beim β-Pinen verläuft mit Diastereoselektivität, wobei das Produktverhältnis cis-Pinan/trans-Pinan den Faktor 2,5 beträgt.

Das Katalysmuster P₂ in Verbindung mit den reaktionskinetischen Unterschieden der Einzelkomponenten (Azomethin reagiert 5 mal schneller als Benzaldehyd, aliphatische Aldehyde werden nicht hydriert) ermöglicht einfache Eintopfsynthesen von reduktiven Aminierungs-Reaktionen (siehe Tabelle 4) nach





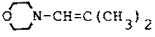
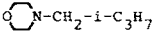

Selbst aromatische Aldehyde liefern hohe Produktausbeuten an Benzylaminen und N-Alkyl-α-aminosäure-Synthesen aus α-Ketocarbonsäuren sind möglich.

Tabelle 2: Hydrierungen an Pd^{II}Pc in EtOH nach Katalysenmuster P₁ (siehe Schema 1).

Edukt F ¹ -A	Produkt F ² -A	t [h]	Ausbeute [%] /a/
C ₆ H ₅ -NO ₂	C ₆ H ₅ -NH ₂	21,5	92
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NO ₂	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	7,5	91
p-Cl-C ₆ H ₄ -NO ₂	p-Cl-C ₆ H ₄ -NH ₂	36 /b/	73
m-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO-CH ₃	m-NH ₂ -C ₆ H ₄ -CO-CH ₃	69	100
m-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH CH ₃ -O ₂ C-CH	m-NH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₃ -O ₂ C-CH ₂	141	92
C ₆ H ₅ -CH=CH-NO ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -NO ₂	384	100
n-C ₄ H ₉ -CH=CH ₂	n-C ₆ H ₁₄	4	- /c/
"	"	8 /b/	"
"	"	2,5 /d/	"
"	"	6,5 /e/	"
"	"	20 /f/	"
"	"	40 /g/	"
"	"	120 /h/	"
cyclo-C ₆ H ₁₀	cyclo-C ₆ H ₁₂	3	"
C ₆ H ₅ -C=CH ₂ CH ₂ -CH ₃	C ₆ H ₅ -CH-CH ₃ CH ₂ -CH ₃	24	85
cis-CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH HO ₂ C-(CH ₂) ₇ -CH	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H	29	99,5
cis-C ₆ H ₅ -CH=CH-CO ₂ H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	6,5	98
trans- "	"	6,5	98
EtO ₂ C-C(CH ₃) ₂ -CO ₂ Et	EtO ₂ C-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-CO ₂ Et	140	93

- 1299 -

Tabelle 2: Fortsetzung.

Edukt F ¹ -A	Produkt F ² -A	t [h]	Ausbeute [%] /a/
		10	- /c/
C ₆ H ₅ -C≡C-	C ₆ H ₅ -n-C ₃ H ₇	120	97
C ₆ H ₅ -CHO	C ₆ H ₅ -CH ₃	20	100
C ₆ H ₅ -CH=CH-CHO	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	33 /h/	80
C ₆ H ₅ -CH=N-i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH-i-C ₃ H ₇	4	92
C ₆ H ₅ -CH=CH-N-n-C ₄ H ₉ CH ₃	C ₆ H ₅ -CH-CH ₂ -NH-n-C ₄ H ₉ CH ₃	27	100
		4	77
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO ₂ H	12	98
n-C ₈ H ₁₇ -NO ₂	Edukt	140	(97)
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CN	"	824	(88) /i/
C ₆ H ₅ -CN	"	410	(50)
	"	100	(55)
o-Cl-C ₆ H ₄ -CO ₂ Et	"	125	(96)
o-Cl-C ₆ H ₄ -CO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Br	"	210	(92)
n-C ₁₂ H ₂₅ -Br	"	287	(100)
C ₆ H ₅ -CH-CHO CH ₃	" /k/	22	(100)

- 1300 -

Tabelle 2: Fortsetzung.

Edukt F ¹ -A	Produkt F ² -A	t [h]	Ausbeute [%] /a/
n-C ₈ H ₁₇ -O-CH ₂ -C ₆ H ₅	Edukt	95	(99)
C ₆ H ₅ -CO-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	"	110	(100)
C ₆ H ₅ -CO-Cl	"	260 /h/	(93)
C ₆ H ₅ -CH=CH-CO-Cl	"	40 /h/	(94)
cis-CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH Cl-OC-(CH ₂) ₇ -CH	"	22 /h/	(99)

/a/ in Klammern gesetzte Angaben bedeuten nicht umgesetztes, isoliertes Edukt

/b/ HCl-Zusatz

/c/ Nachweis quantitativer Umsetzung aus GC und ¹H-NMR

/d/ Solvens: MeOH

/e/ " t-BuOH/H₂O (10 : 1)

/f/ " Essigsäure

/g/ " Aceton

/h/ " Acetonitril

/i/ neben 9 % Bis(phenylethyl)amin

/k/ isoliert als Diethylacetal

- 1301 -

Tabelle 3: Hydrierungen an Pd^{II}Pc in EtOH/Triethylamin nach Katalysenmuster P₂ (siehe Schema 1).

Edukt F ¹ -A	Produkt F ² -A	t [h]	Ausbeute [%] /a/
C ₆ H ₅ -NO ₂	C ₆ H ₅ -NH ₂	3,5	95
p-Cl-C ₆ H ₄ -NO ₂	C ₆ H ₅ -NH ₂	22	88
n-C ₄ H ₉ -CH=CH ₂	n-C ₆ H ₁₄	2	- /b/
β-Pinen	cis-Pinan	395	71
	trans-Pinan		29
cis-C ₆ H ₅ -CH=CH-CO ₂ H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	2,3	98
trans- "	"	3,5	98
C ₆ H ₅ -CH=N-i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH-i-C ₃ H ₇	4	95
C ₆ H ₅ -Cl	C ₆ H ₆	10	- /b/
m-Cl-C ₆ H ₄ -CO ₂ H	C ₆ H ₅ -CO ₂ H	22	99
o-Cl-C ₆ H ₄ -CO ₂ Et	C ₆ H ₅ -CO ₂ Et	2,5	99
o-Cl-C ₆ H ₄ -CO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Br	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -Br	112	67
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO ₂ H	5	66
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CN	Edukt	480	(71) /c/
n-C ₈ H ₁₇ -O-CH ₂ -C ₆ H ₅	"	95	(99)
C ₆ H ₅ -CO-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	"	266	(97)

/a/ in Klammern gesetzte Angaben bedeuten nicht umgesetztes, isoliertes Edukt

/b/ Nachweis quantitativer Umsetzung aus GC und ¹H-NMR

/c/ neben 25 % Bis(phenylethyl)amin

- 1302 -

Tabelle 4: Reduktive Aminierungs-Reaktionen an Pd^{II}Pc in EtOH nach Katalysmuster P₂ (siehe Text).

Edukte F ¹ -A/prim. Amin	Produkt F ² -A	t [h]	Ausbeute [%]
C ₆ H ₅ -CO-CH ₃ + NH ₃	C ₆ H ₅ -CH-NH ₂ CH ₃	307	52
C ₆ H ₅ -CHO + NH ₂ -i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH-i-C ₃ H ₇	8	82
C ₆ H ₅ -CH(CH ₃)-CHO + NH ₂ -n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ -CH-CH ₂ -NH-n-C ₄ H ₉ CH ₃	28	100
C ₆ H ₅ -CO-CO ₂ [⊖] K [⊕] + NH ₂ -n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ n-C ₄ H ₉ -NH-CH-CO ₂ [⊖] K [⊕]	144 /a/	94

/a/ Solvens: MeOH

Nach Katalysmuster P₃ (siehe Tabelle 5) können mit NaBH₄ am schwarzen [Pd^IPc][⊖] mit z = 1 C, C- und C, N- Doppelbindungen, wie Olefine, Enamine und Azomethine, aliphatische und aromatische Aldehyde, Ketone, Acylchloride, Nitrile und Nitroverbindungen, sowie aliphatische Halogenide mit guten Ausbeuten reduziert (Tabelle 5) bzw. O-β-Halogenalkyl-Gruppen reaktiv fragmentiert (Tabelle 6) werden. Arylhalogenide bleiben intakt und Benzylgruppen werden nicht reaktiv angegriffen.

- 1303 -

Tabelle 5: Reduktionen mit NaBH₄ an [Pd^IPc][⊖] in EtOH nach Katalysmuster P₃ (siehe Schema 1).

Edukt F ¹ -A	Produkt F ² -A	t [h]	Ausbeute [%] /a/
n-C ₈ H ₁₇ -NO ₂	n-C ₈ H ₁₇ -NH ₂	124	85
p-Cl-C ₆ H ₄ -NO ₂	p-Cl-C ₆ H ₄ -NH ₂	2	80
"	"	120	98
n-C ₁₂ H ₂₅ -Br	n-C ₁₂ H ₂₆	25	100
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CN	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	136	64
C ₆ H ₅ -CH=CH-CO ₂ Et	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ Et	0,5	93
C ₆ H ₅ -CH=N-i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH-i-C ₃ H ₇	66	90
C ₆ H ₅ -CHO	C ₆ H ₅ -CH ₂ -OH	18	98
C ₆ H ₅ -CO-Cl	C ₆ H ₅ -CH ₂ -OH	18	68

o-Cl-C ₆ H ₄ -CO ₂ H	Edukt	93	(96)
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	"	72	(83)

/a/ in Klammern gesetzte Angaben bedeuten nicht umgesetztes, isoliertes Edukt.

Die teilweise Inversion der Katalysmuster P₁ - P₃ bezüglich bestimmter Reaktionen findet ihren Grund wohl in der unterschiedlichen Spezies der beiden Katalysatoren Pd^{II}Pc und [Pd^IPc][⊖]. Die Katalysen am ungeladenen Pd^{II}Pc nach P₁/P₂ setzen ein π-elektronenreiches System (Aromat, Olefin, Azomethin) im Edukt voraus. Dagegen katalysiert das nukleophile [Pd^IPc][⊖]-Anion Reaktionen am elektrophilen Zentrum (Nitrogruppe, Alkylhalogenid) eines Eduktmoleküls. Die

- 1304 -

durch [Pd^IPc][⊖] nach P₃ katalysierten Reduktionen von Mehrfachbindungssystemen müssen im Zusammenhang mit der Beteiligung des Reduktionsmittels NaBH₄ am Reaktionsmechanismus gesehen werden /6/.

Durch die Anwendung der 3 Katalysmuster P₁ - P₃ und der schaltbaren Wirkungsspezifität S des Katalysators Pd^{II}Pc ergeben sich vielfache Möglichkeiten der Reaktionssteuerung mehrstufiger Synthesen bei dem stufenweisen Aufbau eines Zielproduktes.

Tabelle 6: Abspaltung von orthogonalen Schutzgruppen an Pd^{II}Pc mit H₂ in t-BuOH/H₂O (10 : 1) nach Katalysmuster P₁ bzw. an [Pd^IPc][⊖] mit NaBH₄ in EtOH nach P₃.

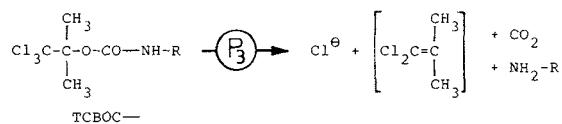
Edukt /7a/ F ¹ -A	P _i	Produkt F ² -A	t [h]	Ausbeute [%] /a/
TCBOC-Aib-Pro-OBzl	P ₁	TCBOC-Aib-Pro-OH	32	84
TCBOC-Val-Aib-OBzl	P ₁	TCBOC-Val-Aib-OH	135	89
TCBOC-Val-Aib-OBzl	P ₃	H-Val-Aib-OBzl HCl	0,2	92
TCBOC-Phe-OtBu	P ₃	H-Phe-OtBu	3	81

TCBOC-Val-OMe	P ₁	Edukt	20	(97)
BOC-Gly-Leu-N-Val-NH CH ₂ CH ₂ Fc Fc	P ₁	"	70	(98)
"	P ₁ /b/	"	70	(90)
"	P ₃	"	30	(100)

/a/ in Klammern gesetzte Angaben bedeuten nicht umgesetztes isoliertes Edukt /b/ Solvens: Essigsäure

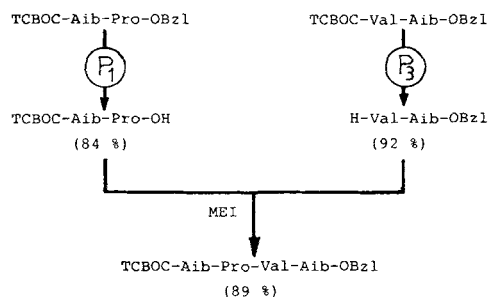
- 1305 -

So läßt sich das Steuerungsprinzip gut zur Abspaltung orthogonaler Schutzgruppen bei der Chemosynthese von Peptiden verwenden (siehe Tabelle 6 und Schema 2). Während nach P₁ der Benzyl-Rest unter Erhaltung des geminal trihalogenierten TCBOC-Restes /7a/ selektiv abhydriert wird, läßt sich der TCBOC-Rest nach P₃ mit inverser Selektivität abspalten /3b, 7b/, wobei nun der Benzyl-Rest intakt bleibt.



Auch wird ein N-Ferrocenylmethyl-Rest weder nach P₁ noch nach P₃ angegriffen, was in Bezug auf eine neue Synthesemethode für Peptide von Bedeutung ist /8/.

Schema 2 /7, 9a/: Reaktionssteuerung durch den Katalysator Pd^{II}Pc am Beispiel der Synthese einer Teilsequenz des Alamethicins (s. Text).



- 1306 -

Am Beispiel der Synthese der Teilsequenz 13 - 16 TCBOC-Aib-Pro-Val-Aib-OBzl des Peptid-Antibiotikums Alame-thicin /9/ soll das Steuerungsprinzip in der präparativen Chemie gezeigt werden (siehe Schema 2).

Bei keinem Versuch konnte eine Selbstentzündung des Systems $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Pc}/\text{H}_2/(\text{Solvens})$ an der Luft beobachtet werden.

Nach beendeten Reaktionen kann der Katalysator als $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Pc}$ nach dem Waschen und Trocknen quantitativ zurückgewonnen und ohne weitere Behandlung mit wählbarer Wirkungsspezifität in Katalysen mit den Mustern $\text{P}_1 - \text{P}_3$ wieder eingesetzt werden.

Experimenteller Teil

Alle Edukte und Produkte sind durch ihre $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektren charakterisiert, die Aminosäure- und Peptid-Derivate auch durch Elementaranalysen (C, H, N). Charakteristische Daten werden angegeben. Alle Lösungsmittel sind von handelsüblicher Qualität und destilliert worden.

Palladium-phthalocyanin $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Pc}$ /5b/

5 g (28 mmol) wasserfreies PdCl_2 und 25 g (195 mmol) Phthal-säuredinitril werden innig verrieben und in einem Erlen-meyerkolben 4 h auf 200°C Metallbadtemperatur erhitzt, wobei sich das Gemisch tiefblau färbt und HCl entweicht (Abzug !). Die abgekühlte, kompakte Schmelze wird zerkleinert und pul-verisiert. Das Pulver wird 1 h in EtOH gekocht, über eine vorgewärmte Glasfilternutsche heiß abfiltriert und 3 mal mit heißem EtOH nachgewaschen. Nach dem Trocknen bei 100°C erhält man 15,2 g (88 %) tiefblaues Pulver.

— 1307 —

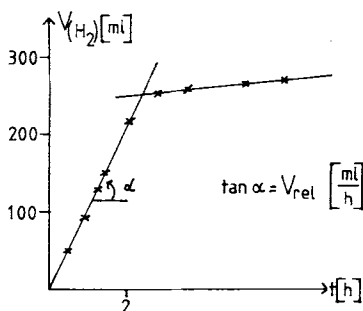
IR (KBr: $\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 1610, 1505, 1420, 1330, 1285, 1165, 1120, 1070, 915, 760, 730.

Ein Aufschluß des PdPc mit Na und anschließende Bestimmung von Cl^- nach Mohr ergibt, daß der Katalysator chlorfrei ist.

Bestimmung der Grenze von P_1 und P_2 nach Fig. 2 durch die Hydrogenolyse von Chlorbenzol bzw. p-Chloranisol an $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Pc}$ unter standardisierten Bedingungen.

In ein Schlenkrohr ($\varnothing = 40$ mm) gibt man 20 ml EtOH, 60 mg (0,1 mmol) $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Pc}$, 10 mmol Chlorbenzol bzw. p-Chloranisol und 12 mmol Base (gemäß Fig. 2) /a/ und rührt (Magnetlänge 20 mm) mit 600 U/min das Reaktionsgemisch in einem Thermostaten bei $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Nach Sättigen mit H_2 (durch kurzzei-tiges Evakuieren und Bespülen mit H_2) wird bis zur beendeten bzw. stark nachlassenden H_2 -Aufnahme aus einer Gasbürette unter Luftdruck reagieren gelassen. Man verrührt das Reak-tionsgemisch mit 20 ml Hexan, filtriert, verrührt das Fil-trat mit 15 ml 1 N HCl und läßt dann die H_2O -Phase absitzen. Ca. 1 ml der organischen Oberphase wird zur Fertigung eines GC- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums abpipettiert.

Fig. 3: $V(\text{H}_2)/t$ -Dia-gramm zur Bestimmung der relativ-ten Reak-tionsgeschwin-digkeit v_{rel} .



— 1308 —

Für jede Reaktion wird ein $V(\text{H}_2)/t$ -Diagramm nach Fig. 3 er-stellt, in welchem das Volumen $V(\text{H}_2)$ der H_2 -Aufnahme in ml gegen die Zeit t in h aufgetragen wird. Die Steigung $\tan \alpha$ a der resultierenden Geraden gibt die relative Reaktionsge-schwindigkeit v_{rel} in Abhängigkeit vom jeweiligen Basenzu-satz an. Die Auftragung von v_{rel} gegen die pK-Werte der je-weiligen Basen in Fig. 2 gibt den Bereich der praktisch stattfindenden Dehalogenierungsreaktion an Chlorbenzol bzw. p-Chloranisol und damit die Grenze von P_2 mit $\text{pK} \approx 11$ an. Da der steile Anstieg von v_{rel} in Fig. 2 maximal zwei pK-Einheiten überstreicht, kann als Grenze für P_1 ein $\text{pK} < 9$ angesetzt werden.

/a/ pK-Werte: Anilin (4,63), Imidazol (6,95), Benzylamin (9,33), Piperazin (9,83), d-Ephedrin (10,14), Cyclohe-xylamin (10,66), Triethylamin (11,01), 1 n KOH (14,00).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur katalytischen Hydrierung an $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Pc}$ mit H_2 nach P_1 und P_2 .

Edukte, Produkte, Solventien, Zusätze, Zeiten und Ausbeuten in Tabellen 2, 3, 4 und 6.

10 mmol $\text{F}^1\text{-A}$ (Tabellen 2, 3, 6) bzw. $\text{F}^1\text{-A} + \text{prim. Amin}$ (Tabelle 4) werden in 5 ml (bis 20 ml) Solvens, wie EtOH /a/, gelöst, mit 60 mg (0,1 mmol) $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Pc}$ und gegebenenfalls Zu-sätzen, wie Triethylamin zur Einstellung von P_2 /b/, ver-setzt und bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Nach Sättigen des Gemisches mit H_2 (durch kurzzeitiges Evakuieren der Apparatur und Bespülen mit H_2) wird bis zur beendeten bzw. stark nachlassenden H_2 -Aufnahme aus einer Gasbürette (unter Luftdruck) reagieren gelassen. Vor der Aufarbeitung leitet man kurz N_2 über das Reaktionsgemisch.

— 1309 —

Aufarbeitung, Variante A (für nichtionische Produkte):

Man engt das Reaktionsgemisch ein /c/, nimmt den Rückstand in Ether auf und filtriert /d/ über eine 2 - 5 cm dicke Na_2SO_4 -Schicht, welche den Katalysator zurückhält und zu-gleich die Lösung trocknet. Diese wird eingengt, wobei $\text{F}^2\text{-A}$ zurückbleibt.

Aus dem Filtrerrückstand gewinnt man den Katalysator durch Herauslösen des Na_2SO_4 mit H_2O und Trocknen bei 20 - 200°C quantitativ zurück.

Variante B (für salzartige Produkte):

Man filtriert das Reaktionsgemisch und wäscht den zurück-bleibenden Katalysator mit EtOH/ H_2O (1 : 1) aus. Das Filtrat wird mit Ether gewaschen /e/ und das saure/basische Produkt aus dem Filtrat mit 1 N HCl bzw. 1 N NaOH freigesetzt und mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und Ein-en-gen der Etherphase /d/ erhält man $\text{F}^2\text{-A}$.

Den Katalysator wäscht man noch mit EtOH und H_2O und trock-net bei 20 - 200°C .

/a/ andere Solventien sind in Tabellen 2 und 6 aufgeführt; insbesondere bei der Hydrogenolyse der Benzylester wird zur Vermeidung von Umesterungen t-BuOH/ H_2O (10 : 1) ver-wendet (Tabelle 6)

/b/ zur Einstellung von P_2 genügen 0,5 ml (3,6 mmol) Tri-ethylamin; bei sauren Edukten/Produkten (Tabelle 3) wer-den die äquivalente Menge Triethylamin (1 Equivalent = 1,5 ml) zusätzlich zugegeben und 20 ml Solvens verwendet

/c/ sehr flüchtige Produkte, wie Hexan oder Benzol, weist man dadurch nach, daß man Pentan und 1 N HCl in das Reaktionsgemisch einrührt, von der Oberphase ein GC- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum anfertigt und daraus die Produktvertei-lung bestimmt

— 1310 —

/d/ Lösungen stark basischer Produkte, wie aliphatischer Amine, filtriert man unter dem Schutz von N₂
/e/ daraus lassen sich neutrale Edukte zurückgewinnen

N-n-Butyl-D,L-C-phenylglycin

1,5 g (10 mmol) Phenylglyoxylsäure in 5 ml MeOH werden unter Rühren und Eiskühlung mit 0,56 g (10 mmol) KOH in 5 ml MeOH und anschließend mit 1,46 g (2 ml, 20 mmol) n-Butylamin und 60 mg (0,1 mmol) Pd^{II}Pc versetzt. Man sättigt das Gemisch mit H₂ und rührt unter Zuleitung von H₂ aus einer Gasbürette unter Luftdruck bei Raumtemperatur 144 h, wobei 272 ml H₂ verbraucht werden. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in H₂O aufgenommen. Man filtriert vom Pd^{II}Pc ab, wäscht das Filtrat mit Ether und engt ein, wobei 2,32 g (94 %) N-n-Butyl-D,L-C-phenylglycin-kaliumsalz als weißer Feststoff zurückbleiben.

Ein Teil davon wird in möglichst wenig H₂O gelöst und die Lösung mit 5 N HCl auf pH = 5,5 (isoelektrischer Punkt der Aminosäure) eingestellt, wobei ein weißer Niederschlag von N-n-Butyl-D,L-C-phenylglycin ausfällt. Dieser wird abfiltriert und über P₂O₅ getrocknet.

¹H-NMR (60 MHz; Trifluoressigsäure; Tetramethylsilan intern; δ in ppm): 7,75 (br, 2 H); 7,60 (s, 5 H); 5,20 (t, 1 H); 3,25 (t, 2 H); 1,70 (br, 4 H); 1,05 (t, 3 H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur katalytischen Reduktion an [Pd^IPc]⁰ mit NaBH₄ in EtOH nach P₃.

Edukte, Produkte, Zeiten und Ausbeuten in Tabellen 5 und 6.

10 mmol F¹-A werden wie unter /3a/ beschrieben umgesetzt /a/ und aufgearbeitet. Während der Reduktionsreaktion liegt der Katalysator als schwarze Suspension von Na[Pd^IPc] vor.

— 1311 —

Bei der Aufarbeitung von Carbonsäuren wird der Rückstand des eingeeengten Zentrifugates auf 1 N HCl/CH₂Cl₂ verteilt.

/a/ TCBOC-Phe-OtBu (Tabelle 6) wird in EtOH gelöst und innerhalb 15 min zugetropft, wobei heftige Gasentwicklung auftritt.

H-Val-Aib-OBzl x HCl /9a/

Unter N₂ werden zu 0,14 g (3,5 mmol) NaBH₄ in 2,5 ml EtOH 1 g (10 mmol) Phenol und 60 mg (0,1 mmol) Pd^{II}Pc gegeben. Die durch [Pd^IPc]⁰ schwarz gefärbte Suspension wird unter Wasserkühlung und Druckausgleich bei Raumtemperatur mit 0,24 g (0,5 mmol) TCBOC-Val-Aib-OBzl (Tabelle 6) versetzt und 10 min gerührt. Danach gießt man das Reaktionsgemisch sofort in 3 ml 5 N HCl und Eis. Das blaue Gemisch wird über eine 15 cm dicke Sandschicht (Ø = 1 cm) in EtOH filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird auf H₂O/Ether /a/ verteilt und die Wasserphase eingeeengt, wobei 0,15 g (92 %) H-Val-Aib-OBzl x HCl zurückbleiben.

¹H-NMR (60 MHz; D₂O; 3-(Trimethylsilyl)-propansulfonsäure-natriumsalz intern; δ in ppm): 7,40 (s, 5 H); 5,20 (s, 2 H); 4,70 (s, H₂O); 3,75 (m, 1 H); 1,50 (s, 6 H); 1,00 (d, 6 H).

/a/ die Etherphase (910 mg) enthält Phenol und eine Spur nicht umgesetztes TCBOC-Val-Aib-OBzl.

TCBOC-Aib-Pro-Val-Aib-OBzl /9a/

0,65 g (1,6 mmol) TCBOC-Aib-Pro-OH /9a/ und 0,37 g (3,2 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 10 ml CH₂Cl₂ gerührt und anschließend mit 0,26 ml (1,9 mmol) 2-Morpholinoethylisocyanid /7c, d/ versetzt. Nach 30 min gibt man 0,53 g (1,6 mmol) H-Val-Aib-OBzl x HCl und danach 0,23 ml (1,6 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 24 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 N HCl, H₂O und 1 N NaHCO₃ gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und

eingeeengt, wobei 0,96 g (89 %) TCBOC-Aib-Pro-Val-Aib-OBzl als weißer Feststoff zurückbleiben.

Nach Chromatographie an Kieselgel in CH₂Cl₂/Essigester (2:1) erhält man 0,74 g analysenreines Produkt. F = 160°C.
[α]_D²⁵ = -1,5° (c = 2 in EtOH).

C₃₀H₄₃Cl₃N₄O₇ ber. C 53,14 % H 6,39 % N 8,26 %
678,05 gef. 52,99 6,40 7,88

- /1/ /a/ P. Heimbach, J. Kluth, H. Schenkluhn, Kontakte (Merck) 1982, 3, 33; /b/ T. Bartik, P. Heimbach, H. Schenkluhn, Kontakte (Merck) 1983, 16.
/2/ /a/ J. Halpern, Inorg. Chim. Acta **50** (1981) 11; /b/ L. Cerveny, V. Ruzicka, Catal. Rev. Sci. Eng. **24** (1982) 503; /c/ R. G. Salomon, Tetrahedron **39** (1983) 485.
/3/ /a/ H. Eckert, Y. Kiesel, Angew. Chem. **93** (1981) 477; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **20** (1981) 473; /b/ H. Eckert, Y. Kiesel, Synthesis **1980**, 947; /c/ R. Scheffold, E. Amble, Angew. Chem. **92** (1980) 643; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **19** (1980) 629; /d/ R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, L. Walder, J. Am. Chem. Soc. **102** (1980) 3642; /e/ A. Fischli, Helv. Chim. Acta **65** (1982) 1167; /f/ A. Fischli, P. M. Müller, Helv. Chim. Acta **63** (1980) 1619; /g/ A. Fischli, J. J. Daly, Helv. Chim. Acta **63** (1980) 1628; /h/ A. Fischli, Helv. Chim. Acta **61** (1978) 2560; /i/ I. Mochida, K. Takeyoshi, H. Fujitsu, K. Takeshita, Chem. Lett. **1976**, 327; /k/ I. Mochida, K. Suetsugu, H. Fujitsu, K. Takeshita, K. Tsuji, Y. Sagara, A. Ohyoshi, J. Catalysis **77** (1982) 519; /l/ M. N. Ricroch, A. Gaude-mer, J. Organomet. Chem. **67** (1974) 119; /m/ Y. Ohgo, S. Takeuchi, J. Yoshimura, Bull. Chem. Soc. Jpn. **44** (1971) 283; /n/ R. Miyagawa, T. Yamaguchi, Nippon Kagaku Kaishi **1978**, 160; /o/ M. V. Klyuev, M. V. Gapeeva, M. L.

— 1313 —

- Khidekel, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1978**, 2140.
/4/ /a/ K. M. Smith: Porphyrines and Metalloporphyrines. Elsevier, Amsterdam, **1975**; /b/ B. Kräutler, Helv. Chim. Acta **65** (1982) 1941; /c/ R. B. Silverman, D. Dolphin, Can. J. Chem. **54** (1976) 1425.
/5/ /a/ A. B. P. Lever, Adv. Inorg. Chem. Radiochem. **7** (1965) 27; /b/ F. H. Moser, A. L. Thomas: Phthalocyanine Compounds, Reinhold Publ., New York, **1963**; /c/ H. Eckert, A. Schier, Angew. Chem. **91** (1979) 841; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **18** (1979) 794; /d/ H. Eckert, Angew. Chem. **93** (1981) 216; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **20** (1981) 208.
/6/ H. Eckert, Publikation in Vorbereitung.
/7/ /a/ BOC = tert.-Butyloxycarbonyl; Bzl = Benzyl; Fc = Ferrocenyl; TCBOC = 2,2,2-Trichlor-tert.-butyloxycarbonyl /7b/; Aib = 2-Aminoisobuttersäure; Gly = Glycin; Leu = Leucin; Phe = Phenylalanin; Pro = Prolin; Val = Valin; MEI = 2-Morpholinoethylisocyanid /7c, d/; /b/ H. Eckert, M. Listl, I. Ugi, Angew. Chem. **90** (1978) 388; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **17** (1978) 361; /c/ H. Aigner, G. Koch, D. Marquarding, Chem. Pept. Proteins, Proc. USSR-FRG Symp. **3rd**, 1980, Ed. W. Voelter, E. Wünsch, Yu. Ovchinnikov, de Grueter: Berlin, **1982**, 209; /d/ H. Eckert, B. Forster, I. Ugi, Publikation in Vorbereitung.
/8/ H. Eckert, Y. Kiesel, I. Ugi, P. Schwandt, H. Aigner, Publikation in Vorbereitung.
/9/ /a/ H. Eckert, D. Marquarding, Publikation in Vorbereitung; /b/ G. D. Smith, V. Z. Pletnev, W. L. Duax, T. M. Balasubramanian, H. E. Bosshard, E. W. Czerwinski, N. E. Kendrick, F. S. Mathews, G. R. Marshall, J. Am. Chem. Soc. **103** (1981) 1493.

Eingegangen am 23. Dezember 1982,
ergänzt am 7. September 1983 /2 230 S/

— 1312 —

— 1314 —