

Man versetzte mit 25 ml Wasser, extrahierte mit 50 ml Methylenchlorid, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat und arbeitete wie üblich auf. Es wurden 2.1 g (83%) (8f) vom $F_p = 100^\circ\text{C}$ erhalten (aus Äthanol).

Cyclohexancarbonsäure (9g) aus Cyclohexanon

Man verfuhr zunächst wie vorstehend beschrieben unter Verwendung von 0.98 g (0.01 mol) Cyclohexanon. Das rohe (8g) wurde 10 Std. mit 20 ml 2 N Salzsäure gelinde unter Rückfluß erhitzt. Man ließ abkühlen, fügte 30 ml 2 N Natronlauge hinzu und ätherte aus. (In der ätherischen Phase befand sich *p*-Toluolthiosulfonsäure-*p*-tolylester – entstanden aus *p*-Toluolsulfinsäure^[5].) Die wäßrige Phase versetzte man bis $\text{pH} \approx 1$ mit Salzsäure, extrahierte mit Äther und trocknete den Extrakt mit Magnesiumsulfat. Man erhielt daraus 0.7 g (55%) (9g) vom $K_p = 232^\circ\text{C}$. – Das Erwärmen (10 Std.) mit verdünnter Salzsäure diente der Umwandlung von *p*-Toluolsulfinsäure in den Thiosulfonsäureester^[5]. Bei säureempfindlichen Carbonsäuren, z.B. α -Styrylessigsäure (9h) unterbricht man die Hydrolyse unmittelbar nach der Bildung der Säure (ca. 1 Std.) und trennt die *p*-Toluolsulfinsäure aufgrund ihrer Unlöslichkeit in Tetrachlorkohlenstoff ab.

Eingegangen am 18. November 1971 [Z 570]

[1] Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden, 11. Mitteilung. – 10. Mitteilung: U. Schöllkopf u. R. Schröder, Angew. Chem. 83, 358 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 333 (1971).

[2] Unter „Formylaminomethylenierung“ verstehen wir Umwandlungen vom Typ (2) \rightarrow (8) einer Carbonylverbindung in formylaminosubstituierte Alkene. Zur Formylamino-alkoxycarbonyl-methylenierung von Carbonylverbindungen vgl. U. Schöllkopf, F. Gerhart u. R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 672 (1969); U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 795 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 771 (1971).

[3] Nach orientierenden Versuchen gelingt die Hydrolyse auch durch Erwärmen mit 2 N Natronlauge.

[4] Nach dem Vorbild der Synthese von 4-Äthoxycarbonyl-2-oxazolin aus Isocyanessigsäureester und Carbonylverbindungen. Vgl. D. Hoppe u. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 290 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 300 (1970).

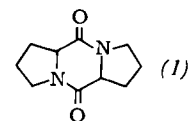
[5] Vgl. Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie, Bd. IX, Thieme, Stuttgart 1955, S. 331.

Nebenreaktionen bei der Festphasen-Peptidsynthese als Folge der Bildung von Cyclodipeptiden^[**]

Von Manfred Rothe und Jan Mazánek^[*]

Bei der Festphasensynthese von Oligo-L-prolinen^[1] beobachteten wir bei der Kettenverlängerung vom Diprolin zum Triprolin eine beträchtliche Abnahme der Peptidausbeute, die unter den üblichen Reaktionsbedingungen^[2] 35–40% betrug. Aus den Filtraten der Neutralisationsreaktion (mit Triäthylamin/Methylenchlorid) nach der Boc-Schutzgruppenabspaltung (mit HCl/Eisessig oder Trifluoressigsäure/Methylenchlorid), der Waschoperationen und der Kupplungsreaktion mit Boc-Prolin (mit Dicyclohexyl-carbodiimid) konnten wir Cyclo-di-L-prolyl (1) dünn-schichtchromatographisch rein isolieren und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (142–144°C), IR-

Spektrum, optisches Drehungsvermögen ($[\alpha]_D^{25} = -153.9^\circ$, $c=1, \text{H}_2\text{O}$) und Massenspektrum ($M^+ = 194$) identifizieren. Sein Anteil kann bei längerem Schütteln des polymer-gebundenen Diprolins in Methylenchlorid-Suspension bis auf 90% (nach 24 Std.) ansteigen; tert. Amine katalysieren die Cyclisierung.



Diese hohe Ringschlußtendenz findet sich auch bei den polymergebundenen Dipeptidestern von anderen *N*-Alkylaminosäuren, besonders bei Disarkosin und bei L-Prolylsarkosin [61 bzw. 42% an isolierten Cyclodipeptiden (= Diketopiperazinen) bis zur Zugabe des Carbodiimids]. Sie ist abhängig von der Art und der Sequenz der Aminosäuren; z.B. beträgt sie bei Sarkosyl-glycin 4.5%, bei Diglycin 5% und bei L-Prolyl-glycin 3.5%. Mit zunehmend voluminöser Seitenkette nimmt die Cyclodipeptidbildung ab und spielt bei den meisten Aminosäuren keine entscheidende Rolle (vgl.^[3]).

Aber selbst wenn nur wenige Prozent des Dipeptids cyclisieren, kann diese Nebenreaktion zu erheblichen Störungen führen. Die am Polymeren an sterisch günstigen Stellen entstehenden Hydroxymethylgruppen können bei den folgenden Kupplungsreaktionen mit Boc-Aminosäuren und Carbodiimid unter Veresterung reagieren und dadurch zum Ausgangspunkt neuer Peptidketten werden. So wurden bei einer Synthese der Antamanid-Sequenz Phe-Phe-Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Polymere von der Tripeptidstufe an geringe Mengen der jeweils zur Kettenverlängerung eingesetzten Boc-Aminosäure esterartig an das Harz gebunden und konnten dünn-schichtchromatographisch in den nach jedem Kupplungsschritt vom Träger abgespaltenen Proben nachgewiesen werden (R. Pudill).

Allerdings ist die Esterbildung aus *N*-geschützten Aminosäuren und aliphatischen Alkoholen mit Carbodiimiden als Kondensationsmittel bei Abwesenheit von tert. Aminen nur geringfügig^[4], wie bei der Festphasen-Synthese mit Hydroxymethyl-Harzen bestätigt wurde^[5]. Bei eigenen Versuchen mit einem Hydroxymethyl-polystyrol ergab sich unter den üblichen Kupplungsbedingungen (zweimalige Reaktion mit jeweils dreifachem Überschuß an Boc-Prolin, bezogen auf harzgebundene OH-Gruppen), aber verlängerter Reaktionszeit (insgesamt 20 Std.) eine Veresterung von nur etwa 4%. Trotzdem können schon sehr geringe Mengen der auf diese Weise gebundenen Aminosäure bei der weiteren Synthese unter Umständen zu nicht mehr trennbaren Peptidgemischen führen.

Bei der Gewinnung von Oligoprolinen spielt diese Nebenreaktion jedoch kaum eine Rolle, da die neu aufgepfropfte,

[*] Prof. Dr. M. Rothe und Dipl.-Ing. J. Mazánek
Organisch-Chemisches Institut der Universität
65 Mainz, Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sowie den Farbwerken Hoechst AG (Gewährung des Karl-Winnacker-Stipendiums an M.R.) unterstützt.

[1] M. Rothe, R. Theysohn, K.-D. Steffen, M. Kostrzewa u. M. Zamani: Proc. 10th Europ. Peptide Sympos., Abano Terme 1969. North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1971, S. 179; M. Rothe, W. Dunkel, K.-D. Steffen, H. Schneider u. M. Zamani, Angew. Chem. 80, 413 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 399 (1968).

[2] R. B. Merrifield, Biochemistry 3, 1385 (1964).

[3] W. Lunkeneimer u. H. Zahn, Liebigs Ann. Chem. 740, 1 (1970).

[4] M. Rothe, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 28 (1959).

[5] M. Bodanszky u. J. T. Sheehan, Chem. Ind. (London) 1966, 1597; H. C. Beyerman u. R. A. In't Veld, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 88, 1019 (1969); M. A. Tilak u. C. S. Hollinden, Tetrahedron Lett. 1968, 1297.

um zwei Prolinreste kürzere Kette erneut auf der Stufe des Diprolins als Cyclodipeptid abgespalten wird. Die Bildung von OH-Gruppen kann vollständig verhindert werden, wenn man die Dipeptidstufe von vornherein überspringt, sei es durch Verlängerung des Prolyl-Polymeren mit z. B. Boc-Di- oder Boc-Triproulin (keine Racemierungsgefahr!), sei es durch Veresterung des Chlor-methyl-Polymeren mit Boc-Triproulin anstatt mit Boc-Proulin.

Eingegangen am 19. November 1971 [Z 572]

Intramolekulare $[\pi 4 + \pi 2]$ -Cycloadditionen: Präparative und kinetische Aspekte

Von Heinz W. Gschwend und Hans Peter Meier^[*]

Die intramolekulare Version der Diels-Alder-Reaktion^[1] ist eine sowohl elegante als auch ergiebige Methode zum stereo-kontrollierten Aufbau substituierter carbo- und heterocyclischer 5,6- und 6,6-Ringsysteme. Solche intra-

fisch^[3,4], sondern weisen auch einen beträchtlich günstigeren Entropiefaktor als intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen auf. Wir berichten hier über die ausnehmend leichte Bildung substituierter Isoindoline sowie die kinetischen Parameter dieser Reaktion.

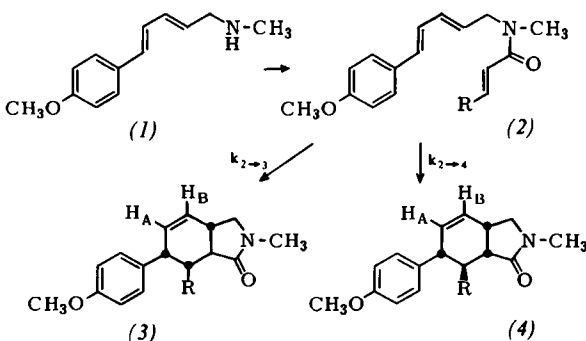
Acyliert man das Amin (1)^[5] mit dem Säurechlorid des Fumarsäuremonoäthylesters, so ist bei 0°C das reaktive Zwischenprodukt (2a) nicht isolierbar, und man erhält in 77% Ausbeute direkt das bicyclische Lactam (3a). Die Konstitution von (3a), insbesondere die relative Konfiguration der vier Asymmetriezentren, scheint aufgrund des NMR-Spektrums gesichert. (3a) lagert sich in NaOCH₃/CH₃OH in hoher Ausbeute in das Produkt der thermodynamisch kontrollierten Reaktion um, das *cis*-anellierte Lactam (4a'), welches nach Inversion beider epimerisierbaren Zentren dieselbe Stereochemie aufweist wie ein durch *exo*-Addition zustandegekommenes Produkt (4a)^[6] einer kinetisch kontrollierten Reaktion.

Wird das Amin (1) mit einem weniger reaktiven Dienophil wie etwa Zimtsäurechlorid acyliert, so läßt sich das Zwischenprodukt (2b) isolieren. Dieses Amid ist ein ideales

Tabelle 1. Darstellung und Eigenschaften der Verbindungen (3a), (4a'), (2b), (3b) und (4b).

Verb.	Bedingungen, Ausbeute	Fp. (°C)	IR (Nujol) (cm ⁻¹)	NMR (CDCl ₃) oder UV (CH ₃ OH) (ppm)
(3a)	0°C/CH ₂ Cl ₂ /Py 1 h 77%	114 Äther	1718 1685	$\delta = 6.1$ und 5.7 , Vinyl-H _A /H _B , br. q, $J_{AB} = 10$ Hz, $W_H(H_A) = 4$ Hz $W_H(H_B) = 7.5$ Hz
(4a')	NaOCH ₃ /CH ₃ OH 19 h Rückfl. 90%	127 Äther	1735 1686	$\delta_{H_A} = \delta_{H_B} = 5.85$, $W_H = 2$ Hz
(2b)	0°C/CH ₂ Cl ₂ /Py	78 Äther	1646 1605	$\lambda_{max} = 217$ nm (29500) 223 nm (27100) 294 nm (51800)
(3b)	85°C/24 h/ Benzol 79%	118 CH ₂ Cl ₂ / Hexan	1685	$\delta = 6.15$ und 5.82 , Vinyl-H _A /H _B , br. q, $J_{AB} = 10$ Hz, $W_H(H_A) = 3$ Hz $W_H(H_B) = 7$ Hz
(4b)	10.5%	Öl	1690 (CH ₂ Cl ₂)	$\delta_{H_A} = \delta_{H_B} = 5.96$

molekularen Reaktionen verlaufen hinsichtlich des symmetrie-kontrollierten $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ -Prozesses^[2] nicht nur stereospezifisch und, aus geometrischen Gründen, regiospezi-



(a), R = COOC₂H₅; (a'), R = COOCH₃; (b), R = C₆H₅

[*] Dr. H. W. Gschwend
Research Dept. CIBA-GEIGY Pharmaceuticals,
Division of CIBA-GEIGY Corporation
Summit, N. J. 07901 (USA)
Dr. H. P. Meier
Chemische Entwicklung, Division Pharma, CIBA-GEIGY A.G.
CH-4000 Basel (Schweiz)

Substrat zur Bestimmung der kinetischen Parameter der intramolekularen $[4 + 2]$ -Cycloaddition. Beim Erwärmen einer benzolischen Lösung von (2b) werden die *endo*- und *exo*-Produkte (3b) und (4b) gebildet (siehe Tabelle 1). Aus dem Produktverhältnis (15:2) bei dieser kinetisch kontrollierten Reaktion kann geschlossen werden, daß die Aktivierungsenergie für den *endo*-Übergangszustand [(2b) → (3b)] um ungefähr 1.4 kcal/mol niedriger liegt als für den *exo*-Übergangszustand. Die Geschwindigkeitskonstanten ($k = k_{2 \rightarrow 3} + k_{2 \rightarrow 4}$) wurden NMR-spektroskopisch^[7] und mit größerer Genauigkeit UV-spektroskopisch^[8] bestimmt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Aus UV-Messungen errechnete kinetische Daten für die Reaktion erster Ordnung (2b) → (3b) + (4b)^[9].

T (°C) (± 0.1°C)	$k_{\text{beob.}} (s^{-1})$
70.0	$0.897 \cdot 10^{-5}$
76.6	$1.924 \cdot 10^{-5}$
85.3	$3.914 \cdot 10^{-5}$
90.4	$6.587 \cdot 10^{-5}$
$\log A = 9.80 s^{-1}$	
$E_a = 23.3 \pm 0.6 \text{ kcal/mol}$	
$\Delta H^\ddagger = 22.6 \pm 0.6 \text{ kcal/mol}$	
$\Delta S^\ddagger = -16.0 \pm 1.5 \text{ cal grad}^{-1} \text{ mol}^{-1}$	