

Erste biologische Untersuchungen der dargestellten Analogen des c-AMP ergaben, daß alle Verbindungen von der Cyclophosphodiesterase aus Rinderherz (E. C. 3.1.4.1) gespalten werden. Allerdings ist die Spaltungsgeschwindigkeit bei (2) geringfügig, bei (3) auf die Hälfte und bei (6a) und (6b) erheblich vermindert. Die Reaktion des c-AMP mit dem Enzym wurde durch äquimolare Mengen der Analogen zu 12% (2), 50% (3), 55% (6a) bzw. 77% (6b) inhibiert. Alle Analogen aktivieren die Protein-Kinase aus Rindermuskel bei einer Konzentration von  $10^{-5}$  M in etwa dem gleichen Maße wie c-AMP selbst. Die Kombination von verminderter Spaltungsgeschwindigkeit durch die Phosphodiesterase und unverminderter Fähigkeit zur Aktivierung der Kinase sollte in intakten Zellen zu potenziert physiologischer Wirkung führen.

Eingegangen am 2. Mai 1972 [Z 656]

- [1] J. P. Jost u. H. V. Rickenberg, *Annu. Rev. Biochem.* 40, 741 (1971).
- [2] A. Murayama, B. Jastorff, F. Cramer u. H. Hettler, *J. Org. Chem.* 36, 3029 (1971); G. Michal, V. Nelböck u. G. Weimann, *Z. Anal. Chem.* 252, 189 (1970); G. H. Jones, H. P. Albrecht, N. P. Damodaran u. J. G. Moffatt, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 5510 (1970); K. Muneyama, R. J. Bauer, D. A. Shuman, R. K. Robins u. L. N. Simon, *Biochemistry* 10, 2390 (1971).
- [3] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* 24, 1354 (1959).
- [4] F. Cramer u. K. Randerath, *Angew. Chem.* 70, 571 (1958).
- [5] J. A. Montgomery u. K. Hewson, *J. Heterocycl. Chem.* 1, 213 (1964).
- [6] M. Yoshikawa, T. Kato u. T. Takenishi, *Tetrahedron Lett.* 50, 5065 (1967).
- [7] R. H. Symons, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 38, 807 (1970).

## Ein neuer Träger für die Festphasensynthese von Oligomeren<sup>[1][\*\*]</sup>

Von Hubert Köster und Stephan Geussenhainer<sup>[\*]</sup>

Nachteile der meisten zur Festphasensynthese nach Merrifield<sup>[2]</sup> verwendeten Träger sind Porosität und Quellungsvermögen<sup>[3]</sup>. Für die Synthese von Oligonucleotiden ergeben sich durch die Polarität der Phosphodiesterbindung weitere Schwierigkeiten bei Reaktionen in den Hohlräumen der unpolaren Trägersubstanz<sup>[4]</sup>.

Diese Nachteile sollten bei Verwendung eines möglichst unquellbaren, unporösen Trägers nicht auftreten. Hier können alle Reaktionen nur an der äußeren Oberfläche ablaufen. Um eine hinreichend große Oberfläche zu erhalten, müssen sehr kleine Kugeln dargestellt werden.

Es gelang uns, ein Perlpolymerisat aus Styrol und 20% Divinylbenzol darzustellen, das die erwünschten Eigenschaften hat. Es besteht aus Kugeln mit einem Durchmesser von ein bis zwei  $\mu\text{m}$  und kleiner und einer spezifischen Oberfläche von  $8.1 \text{ m}^2/\text{g}$ . Unter unseren Reaktionsbedingungen ist weder Quellung noch Porosität nachzuweisen.

Das Material läßt sich in einer Friedel-Crafts-Reaktion benzoyleieren. Die Benzophenongruppierungen werden mit *p*-Bromanisol in einer Grignard-Reaktion zum *p*-Methoxytriphenylmethanol umgesetzt und dieses in Acetanhydrid mit HCl-Gas in das Chlorid übergeführt. Die Bindung des nucleotidischen Materials geschieht über die 5'-OH-

Gruppe<sup>[4]</sup>. Die Beladung erfolgt in der Größenordnung, die aufgrund der spezifischen Oberfläche zu erwarten ist:  $6.6 \mu\text{mol}$  3'-O-Acetyl-desoxythymidin und  $6.1 \mu\text{mol}$  3'-O-Acetyl-desoxythymidyl-(3'-5')-desoxythymidin werden pro Gramm Trägersubstanz gebunden. Diese Beladungen sind annähernd gleich groß, während man bei den bisher verwendeten makroporösen Perlpolymerisaten und Emulsionspolymerisaten ein Verhältnis von etwa 10:1 findet<sup>[5, 6]</sup>. Die Abspaltung des nucleotidischen Materials vom Träger geschieht in 80-proz. Essigsäure bei  $70^\circ\text{C}$  in 10 Minuten. Die Abspaltung der 3'-O-Acetylgruppe gelingt in Dimethylformamid/Pyridin/1M Natriummethylat (5:4:1, v/v) in 2 Std. bei Raumtemperatur quantitativ.

### Darstellung des Perlpolymerisates:

Zur Polymerisation wird ein 2-Liter-Glasgefäß mit einer NS-29-Hülse und einer seitlich angebrachten NS-14.5-Hülse verwendet. Der Durchmesser des Gefäßes beträgt 12 cm, die Höhe vom Boden bis zur Oberkante der NS-29-Hülse 26 cm. Durch die NS-29-Hülse führt die Welle eines Tornado-Emulsionsrührers (Fa. Emmendinger Maschinenbau), durch die NS-14.5-Hülse ein Einleitungsrohr, dessen ausgezogene Spitze direkt unter dem Rührblatt endet. – In das Polymerisationsgefäß wird 1 Liter einer 0.5-proz. wäßrigen Polyvinylalkohol-Lösung (Fa. Schuchardt) gegeben und die Apparatur mit Stickstoff gespült. Der Rührer wird auf 20000 U/min gestellt und das Monomergemisch (78 mmol Divinylbenzol, 312 mmol Styrol/Äthylstyrol, 4.68 mmol Azoisobutyronitril) langsam in den Kolben gegeben. Innerhalb einer Stunde steigt die Temperatur aufgrund der Reibungswärme des Rührers auf  $50^\circ\text{C}$ , und der Beginn der Polymerisation wird durch den Opak-Punkt gut sichtbar. Durch die Reaktionswärme steigt die Temperatur rasch auf 65 bis  $68^\circ\text{C}$ . Sie wird drei Stunden dort gehalten. Nach weiterem dreistündigem Rühren bei  $75^\circ\text{C}$  wird die Polymerisation abgebrochen. Das Gemisch wird durch ein feines Sieb (6400 Maschen pro  $\text{cm}^2$ ) gegeben und bei 2000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, das Sediment mehrmals in heißem Wasser und zweimal in Methanol aufgeschlämmt und zentrifugiert. Nach dem Trocknen schließt sich eine mehrstündige Soxhlet-Extraktion mit Benzol an. Nach Trocknung im Hochvakuum: Auswaage  $36.5 \text{ g} = 78.3\%$ .

Eingegangen am 23. Mai 1972 [Z 657]

- [1] 9. Mitteilung über Festphasensynthese von Oligonucleotiden. – 8. Mitteilung: H. Köster, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1535.
- [2] R. B. Merrifield, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 2249 (1963).
- [3] E. Wünsch, *Angew. Chem.* 83, 773 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 786 (1971).
- [4] F. Cramer u. H. Köster, *Angew. Chem.* 80, 488 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, 473 (1968).
- [5] H. Köster, Dissertation, Braunschweig 1968.
- [6] S. Geussenhainer, Diplomarbeit, Hamburg 1972.

## Photoisomerisierung von 2-[2-(*N*-Äthoxycarbonyl-*N*-allylamino)äthyl]benzaldehyd

Von Wolfgang Oppolzer und Kathrin Keller<sup>[\*]</sup>

In Zusammenhang mit Versuchen zur synthetischen Anwendung von intramolekularen *o*-Chinodimethan-Cyclo-

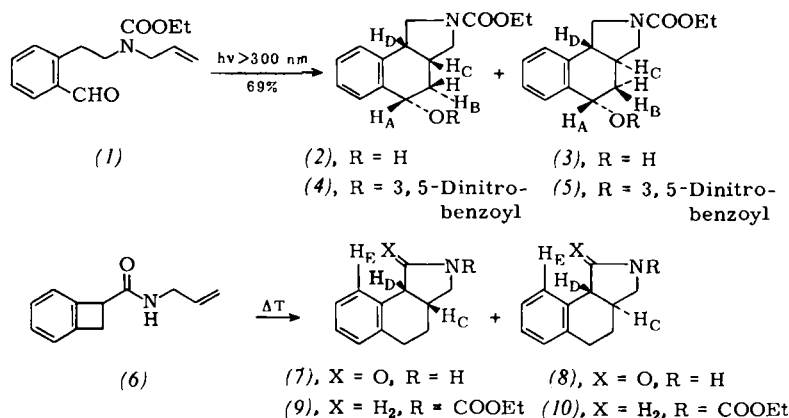
[\*] Dr. H. Köster und Dipl.-Chem. S. Geussenhainer  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
2 Hamburg 13, Papendamm 6

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

[\*] Dr. W. Oppolzer und Dipl.-Chem. K. Keller  
Pharmazeutisch-Chemische Forschungslaboratorien,  
SANDOZ AG  
CH-4002 Basel (Schweiz)

additionen<sup>[1]</sup> wurde der aus 2-(2-Bromäthyl)benzaldehyd<sup>[2]</sup> zugängliche Aldehyd (1)<sup>[3]</sup> in Toluol mit einer Quecksilberhochdrucklampe bestrahlt. Dabei erhielt man mit 69% Ausbeute ein 3:1-Gemisch der stereoisomeren Benz[e]isoindole (2) und (3), aus dem das Hauptprodukt (2) (Fp = 126 bis 128°C) auskristallisierte. Das ölige Nebenprodukt (3) konnte durch Kristallisation und alkalische Verseifung seines Dinitrobenzoates (5) (Fp = 105 bis 110°C) isoliert werden. Die in den Formeln (2) und (3)

stoffe H<sub>A</sub> und H<sub>D</sub> *cis*-ständig sind. Diese Beobachtung erlaubt mechanistische Rückschlüsse aus Studien zur Photochemie von *o*-Toluyldicarbonylverbindungen<sup>[7]</sup> aufzugreifen und zu erhärten. Danach verlief die Reaktion (1) → (2) + (3) über eine 1,5-H-Verschiebung des angeregten Aldehyds (1) zu einem Triplet-Dienol, welches in den Grundzustand des *trans,trans*-Chinodimethans (11) übergeht. Das nicht isolierbare Zwischenprodukt (11)<sup>[8]</sup> ist offenbar zu einer raschen thermischen [4<sub>s</sub> + 2<sub>s</sub>]-Cyclo-



angegebenen Konstitutionen und Konfigurationen der Photoprodukte stützen sich unter anderem auf folgende Argumente:

Erstens: NMR-spektroskopische Doppelresonanzexperimente (Tabelle 1) zeigen im Falle des aus dem Hauptprodukt (2) hergestellten Dinitrobenzoats (4) (Fp = 89 bis 91°C) eine diaxiale Kopplung des Protons H<sub>B</sub> und damit die *cis*-Stellung der Protonen H<sub>A</sub> und H<sub>C</sub>. Dagegen koppelt im Ester (5) das axiale Proton H<sub>B</sub> mit einem äquatorialen H<sub>A</sub> und mit einem axialen H<sub>C</sub>, woraus für diese Verbindung die *trans*-Stellung von H<sub>A</sub> und H<sub>C</sub> folgt.

addition<sup>[9]</sup> an die benachbarte olefinische Doppelbindung befähigt, die über den *endo*-Übergangszustand (12) zum Hauptprodukt (2), sowie über den *exo*-Übergangszustand (13) zum Nebenprodukt (3) führt.

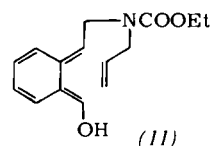
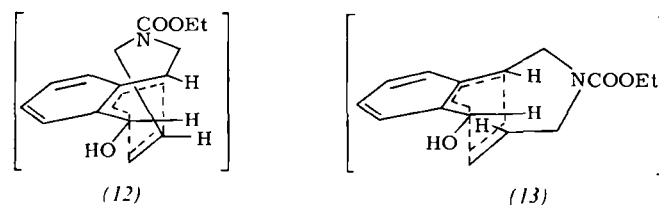


Tabelle 1. Charakteristische NMR-Daten von Benz[e]isoindolen (CDCl<sub>3</sub>, Kopplungskonstanten J in Hz, chemische Verschiebungen δ in ppm).

Verbindung	<sup>1</sup> AB	<sup>1</sup> BC	<sup>1</sup> CD	<sup>δ</sup> H <sub>D</sub>	<sup>δ</sup> H <sub>E</sub>
(4)	12	12	?	?	—
(5)	4	12	?	?	—
(7)	—	—	7–8	3.55	7.55
(8)	—	—	10	3.18	8.22

Zweitens: Die thermische Isomerisierung des Benzocyclobutens (6) führte bei 155°C zu einem Gemisch der Lactame (7) (Fp = 171 bis 172°C) und (8) (Fp = 203 bis 205°C)<sup>[4]</sup>, die chromatographisch getrennt wurden und deren Konfiguration aus den in Tabelle 1 angegebenen NMR-Daten hervorgeht. Die Umsetzung des *cis*-Lactams (7) mit Aluminiumhydrid<sup>[5]</sup> und Chlorameisensäureester ergab das gleiche Urethan (9)<sup>[6]</sup> wie die Hydrogenolyse (Pd-Kohle/H<sub>2</sub>) des vorwiegend gebildeten Photoproduktes (2), dessen Protonen H<sub>C</sub> und H<sub>D</sub> demnach *cis*-ständig sein müssen. Durch analoge Korrelation des *trans*-Lactams (8) mit dem Nebenprodukt (3) wurde für letzteres die *trans*-Stellung der Protonen H<sub>C</sub> und H<sub>D</sub> belegt.

Faßt man die Befunde zusammen, so fällt auf, daß in beiden Photoprodukten (2) und (3) die benzyliischen Wasser-



#### Arbeitsvorschrift:

Eine mit Wasser gekühlte Lösung von 4.5 g Aldehyd (1) in 200 ml Toluol wird unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes mit einer Quecksilberhochdrucklampe (Hanau TQ 81) durch ein Pyrexfilter bestrahlt. Nach 4 Std. läßt sich im Dünnschichtchromatogramm (SiO<sub>2</sub>, Benzol/Essigester 3:1) kein Ausgangsmaterial nachweisen. Außer am Start befindlichem Material ist nur ein neuer Fleck erkennbar. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand mit Benzol/Essigester 1:1 an der 25-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Das eingedampfte Filtrat (3.1 g = 69%) besteht, wie aus dem NMR-Spektrum hervorgeht, lediglich aus einem 3:1-Gemisch der Produkte (2) und (3), woraus 1.4 g des Hauptproduktes (2) durch Kristallisation (Äther/Pentan) abgetrennt werden kann. Die verbleibende Mutterlauge ergibt nach Umsetzung mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid/Pyridin und sechsmaliger Kristallisation (Äther/Pentan) des

resultierenden Estergemisches 0.41 g des Dinitrobenzoates (5) (Fp = 105 bis 110°C), dessen Verseifung mit 2 n äthanolischer KOH bei 25°C in 20 min 0.23 g des öligen Photoproduktes (3) liefert.

Eingegangen am 9. Juni 1972 [Z 658]

[1] W. Oppolzer, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3833, 3834 (1971); W. Oppolzer u. K. Keller, *ibid.*, 3836.

[2] A. Rieche u. E. Schmitz, Chem. Ber. 89, 1254 (1956).

[3] Die Überführung des 2-(2-Bromäthyl)benzaldehyds in den öligen Aldehyd (1) gelang mit 70% Ausbeute durch die Operationsfolge: a) Acetalisierung mit Orthoameisensäuretriäthylester/Äthanol/Toluolsulfonsäure, 18 Std., 25°C; b) Erwärmen mit 20 Äquivalenten Allylamin unter Rückfluß, 7 Std.; c) Acylierung mit 1.1 Äquivalent Chlorameisensäureäthylester + 2 Äquivalente Pyridin in Methylchlorid und d) Acetalspaltung mit 2 n HCl in Dioxan/Wasser (1:1), 30 min, 25°C. – Wir danken Dr. G. Wersin für die Herstellung des 2-(2-Bromäthyl)benzaldehyd-diäthylacetals.

[4] Das *trans*-Lactam (8) epimerisiert in siedendem Dichlorbenzol zum thermodynamisch stabileren *cis*-Lactam (7). Dieser Prozeß wird durch Säurespuren beschleunigt und ist offenbar dafür verantwortlich, daß nach der Thermolyse des Benzocyclobutens (6) in einem Stahl-Autoklaven bei 190°C ausschließlich das *cis*-Lactam (7) isoliert wurde; vgl. [1], S. 3833.

[5] N. M. Yoon u. H. C. Brown, J. Amer. Chem. Soc. 90, 2927 (1968).

[6] Die Identität der auf unabhängigen Wegen hergestellten Präparate des öligen Urethans (9) wurde NMR- und IR-spektroskopisch belegt.

[7] N. C. Yang u. C. Rivas, J. Amer. Chem. Soc. 83, 2213 (1961); F. Nerdel u. W. Brodowski, Chem. Ber. 101, 1398 (1968); G. Porter u. M. F. Tchir, Chem. Commun. 1970, 1372; S. M. Mellows u. P. G. Sammes, *ibid.* 1971, 21; B. J. Arnold u. P. G. Sammes, *ibid.* 1972, 30.

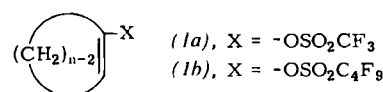
[8] In Konkurrenz zum *trans,trans*-Chinodimethan (11) kommt ein stereoisomeres *trans*-Alkyl-*cis*-hydroxy-chinodimethan infolge seiner kürzeren Lebensdauer sowie aus sterischen Gründen als Cycloadditionspartner kaum in Betracht. Vgl. [7].

[9] Nach Beobachtungen von F. Nerdel u. W. Brodowski [7] verläuft die Photoaddition von *o*-Methylbenzophenon an Malein- und Fumarsäure stereospezifisch unter Erhaltung der olefinischen Konfiguration.

## Solvolyse von 1-Cyclobutenyl-nonafluorbutansulfonat<sup>[1][\*\*]</sup>

Von L. R. Subramanian und Michael Hanack<sup>[\*]</sup>

Cyclische Vinyl-trifluormethansulfonate (Triflate) und cyclische Vinyl-nonafluorbutansulfonate (Nonaflate) der Struktur (1),  $n = 5$  bis 8, solvolysieren in Lösungsmitteln verschiedener Ionisierungsstärke unter Bildung der ent-

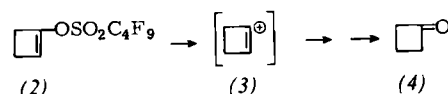


sprechenden Ketone<sup>[2]</sup>. Vom sehr langsam reagierenden 1-Cyclopentenyl-triflat (oder Nonaflat) an wurden mit steigender Ringgröße zunehmende Solvolysegeschwindigkeiten gemessen. Das Maximum lag beim Cyclononenyl- (1a),  $n=9$ , und *cis*-Cyclodecenyl-triflat (1a),  $n=10$ <sup>[1]</sup>. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Ringgröße beweist die intermediäre Bildung von Vinyl-Kationen und die Tatsache, daß diese eine lineare Geometrie einzunehmen versuchen<sup>[2, 3]</sup>.

[\*] Dr. L. R. Subramanian und Prof. Dr. Michael Hanack  
Institut für Organische Chemie der Universität  
66 Saarbrücken

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. L. R. S. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

Für das 1-Cyclobutenyl-nonaflat (2), das bisher niedrigste Homologe der cyclischen Vinyl-fluoralkylsulfonate, war eine noch geringere Solvolysegeschwindigkeit als für das 1-Cyclopentenyl-nonaflat (1b),  $n=5$ , zu erwarten, da sich ein intermediär entstehendes 1-Cyclobutenyl-Kation (3) durch eine besonders hohe Spannung auszeichnen sollte.



Versuche, 1-Cyclobutenyl-triflat (1a),  $n=4$ , herzustellen, waren erfolglos, vermutlich wegen der großen Flüchtigkeit dieses Triflates. 1-Cyclobutenyl-nonaflat (2) konnten wir durch Umsetzen von Cyclobutanon mit Nonafluorbutansulfonsäureanhydrid<sup>[3]</sup> in Gegenwart von Tributylamin bei 0°C erhalten (Ausbeute 15%). Die Reinigung von (2) gelang durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Eluiermittel: Petroläther,  $K_p=40$  bis 60°C). IR-Spektrum (Kapillar): 1643 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1445, 1225, 1150  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{SO}_2-\text{O}-}$ ); NMR-Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau=4.58$  (breites s, 1 H, Vinylproton), 7.02 (m, 2 H, neben Nf), 7.7 (m, 2 H).

1 mmol 1-Cyclobutenyl-nonaflat (2) wurde zwei Tage bei 100°C in 5 ml 50-proz. wäbrigem Äthanol, gepuffert mit 2 mmol Triäthylamin, solvolysiert. Als einziges identifizierbares Produkt entstand Cyclobutanon (4).

Tabelle 1. Solvolysegeschwindigkeiten von Cyclobutenyl-nonaflat (2) [a]

Lösungsm.	Temp. (°C)	$k_1$ ( $\text{s}^{-1}$ )	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta S^\ddagger$
50-proz. Äthanol	51.2	$(2.57 \pm 0.02) \times 10^{-5}$	23.6	-7.2
	74.8	$(3.27 \pm 0.08) \times 10^{-4}$		
80-proz. Äthanol	74.8	$(3.23 \pm 0.04) \times 10^{-5}$		

[a] Bestimmt nach dem kontinuierlichen Verfahren [4].

Tabelle 1 zeigt die Solvolysegeschwindigkeiten des Cyclobutenyl-nonaflates (2) in Äthanol/Wassermischungen verschiedener Ionisierungsstärke, Tabelle 2 die Solvolysegeschwindigkeit von (2) im Vergleich zu denen anderer cyclischer Vinyl-nonaflate. Obwohl aus (2) das stark ge-

Tabelle 2. Solvolysegeschwindigkeiten cyclischer Vinyl-nonaflate in 50-proz. Äthanol bei 100°C [a].

Nonaflat	$k$ ( $\text{s}^{-1}$ )	$k_{\text{rel}}$
Cyclobutenyl-	$3.5 \times 10^{-3}$	73 400
Cyclopentenyl-	$4.7 \times 10^{-8}$	1
Cyclohexenyl-	$9.4 \times 10^{-7}$	20
Cyclooctenyl-	$10.5 \times 10^{-3}$	222 500

[a] Extrapoliert aus Messungen bei anderen Temperaturen [3].

spannte Vinyl-Kation (3) entstehen sollte, zeichnet sich Cyclobutenyl-nonaflat durch eine vergleichsweise sehr hohe Solvolysegeschwindigkeit aus. Es reagiert wesentlich schneller als das Cyclopentenyl- und etwa gleich schnell wie das Cyclooctenyl-nonaflat, bei dem die lineare Geometrie des Vinyl-Kations leicht erreicht werden kann.