

die grünlich-gelben, stark fluoreszierenden Kristalle von (4a) bzw. (4b) mit Methanol.

Eingegangen am 3. Dezember 1973 [Z 967]

[1] a) H. J. Bestmann, R. W. Saalfrank u. J. P. Snyder, Chem. Ber. 106, 2601 (1973); b) O. J. Muscio Jr. u. T. L. Jacobs, Tetrahedron Lett. 1969, 2867; c) T. L. Jacobs u. O. J. Muscio Jr., ibid. 1970, 4829; d) E. V. Dehmlow u. G. C. Ezimora, ibid. 1972, 1265.

[2] G. Eglinton, E. R. H. Jones, G. H. Mansfield u. M. C. Whiting, J. Chem. Soc. 1954, 3197.

[3] P. D. Landor u. S. R. Landor, J. Chem. Soc. 1963, 2707.

[4] R. W. Saalfrank, Tetrahedron Lett. 1973, 3985.

[5] Alle Verbindungen ergaben korrekte Werte bei der C,H-Analyse. In den Massenspektren trat jeweils die zu erwartende Molekül-Massenlinie auf.

[6] Ich danke Herrn Prof. Dr. F. P. Schäfer, Göttingen, für die Aufnahme der Farbstofflaser-Emissionsspektren. Vgl. hierzu auch D. Basting, F. P. Schäfer u. B. Streyer, Appl. Phys., im Druck.

[7] Die Bestimmung der Stereochemie der Lactone (5) durch röntgenographische Kristallstrukturanalyse ist noch nicht abgeschlossen.

Kinetische Untersuchung der Peptidkupplung^[**]

Von Manfred Mutter und Hanspaul Hagenmaier^[*]

Bis heute gibt es nur wenig Informationen über die Kinetik der Peptidkupplung^[1], obwohl gerade diese Kenntnisse Voraussetzung jeglicher Optimierung der Peptidsynthese sind. Die IR-Spektroskopie ist unseres Wissens noch nicht zu derartigen Untersuchungen herangezogen worden. Das Prinzip sei an einigen Beispielen illustriert. Bei der Peptidsynthese mit symmetrischen Anhydriden^[2] wird die Anhydridbande bei 1810 bis 1820 cm⁻¹ schwächer, während zwischen 1640 und 1700 cm⁻¹ eine Amidbande entsteht.

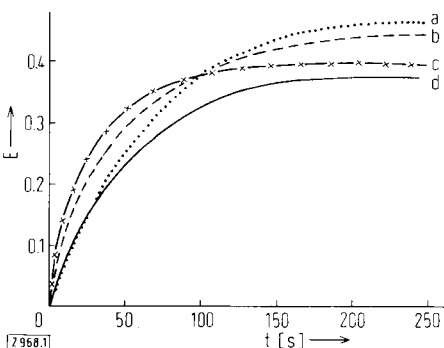


Abb. 1. Verfolgung von Kupplungsreaktionen nach der „stop-flow“-Methode im Bereich der Amidbande (1635–1645 cm⁻¹). Konzentration sämtlicher Reagentien: 10⁻² mol/l in Methylenchlorid. PEG = Polyäthylenglykol. In Klammern: relative Reaktionsgeschwindigkeit v_{rel} . a) Dibutylamin + Boc-Pro-Anhydrid (1.00); b) H-Gly-OC₂H₅ + Ac₂O (1.64); c) H-Pro-PEG [4] + Ac₂O (2.57); d) Dibutylamin + Ac₂O (1.36). Die Reaktionslösungen wurden mit einer Zweikolbenpumpe in einem pfeilförmigen Mischblock in gleichem Volumen zusammengeführt und in die Durchflußküvette (Schichtdicke 0.2 mm, NaCl) gepumpt.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen den kinetischen Verlauf einiger Kupplungs-(N-Acylierungs-)reaktionen. Aufgetragen ist die zeitliche Änderung der Amid- bzw. Anhydridbande. Es wurden jeweils beide Banden verfolgt; beide Kurven ergeben erwartungsgemäß die gleichen Geschwindigkeitskonstanten. Zur Bestimmung relativer Kupplungsgeschwindigkeiten

[*] Dr. M. Mutter und Prof. Dr. H. Hagenmaier
Chemisches Institut der Universität
74 Tübingen, Auf der Morgenstelle

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

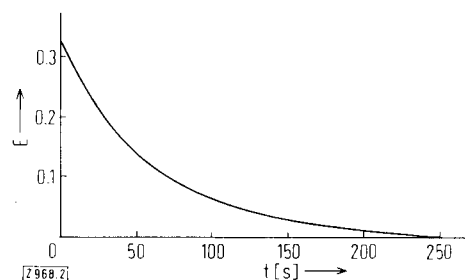


Abb. 2. Kinetischer Verlauf der Kupplungsreaktion

H-Gly-Ala-Pro-PEG (10⁻² mol/l) + Ac₂O (10⁻² mol/l)

Verfolgung der Anhydridbande bei 1820 cm⁻¹. v_{rel} (bezogen auf Reaktion a in Abb. 1) = 1.11.

v_{rel} kann in einem Konzentrationsbereich von 10⁻¹ bis 10⁻³ mol/l gemessen werden. Zur Ermittlung absoluter Geschwindigkeitskonstanten muß eine Eichkurve aufgenommen und in hoher Verdünnung gearbeitet werden.

Die Änderung der Absorptionsbanden kann direkt in der Reaktionslösung im Durchflußverfahren gemessen werden. Daher eignet sich das Verfahren auch für heterogene Reaktionen, z. B. für die Peptidsynthese an festen Trägern^[3]. Durch die Einfachheit der Methodik ist eine breite Anwendung der IR-Spektroskopie zu kinetischen Untersuchungen denkbar.

Eingegangen am 29. Oktober 1973 [Z 968]

[1] J. J. Maher, M. E. Furey u. L. J. Greenberg, Tetrahedron Lett. 1971, 27; R. H. Andreatta u. H. Rink, Helv. Chim. Acta 56, 1205 (1973); E. Bayer, M. Mutter, R. Uhlmann, J. Polster u. H. Mauser, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.

[2] H. Schüssler u. H. Zahn, Chem. Ber. 95, 1076 (1962); H. Hagenmaier u. H. Frank, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 353, 1973 (1972).

[3] R. B. Merrifield, Advan. Enzymol. 32, 221 (1969).

[4] M. Mutter, H. Hagenmaier u. E. Bayer, Angew. Chem. 83, 883 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 811 (1971); M. Mutter u. E. Bayer, Nature 237, 512 (1972); Angew. Chem. 86, 101 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, 88 (1974).

Synthese von Tetradehydrocyclotetradeca[c]furanen („Didehydro[14]annuleno[c]furanen“), 18 π -Elektronen-Analoga von Isobenzofuran^{[1][****]}

Von Philip J. Beeby, Rex T. Weavers und Franz Sondheimer^[*]

Die Anellierung von Carbocyclen mit maximaler Anzahl nicht-kumulierter Doppelbindungen an die C-3—C-4-Bindung von Furan führt zu einer interessanten Verbindungsklasse. Beispiele sind die 4n π -Elektronensysteme Cyclobuta[c]furan (1)^[2] und Cycloocta[c]furan (3)^[3] sowie das (4n+2) π -Elektronensystem Isobenzofuran (2)^[4]. Wir beschreiben hier die Synthese der beiden ersten makrocyclischen Beispiele dieser Reihe, der (4n+2) π -Elektronensysteme 10,11,12,13-Tetradehydro-6,7,8,9,14,15,16,17-octahydro-dibenzo[6,7:12,13]cyclotetradeca[c]furan (9) und 7,12-Dimethyl-8,9,10,11-tetradehydro-cyclotetradeca[c]furan (12).

Die Wittig-Reaktion von 3,4-Furandicarbaldehyd (4)^[5,6] und 2 Äquivalenten des Phosphoniumsalzes (6)^[7] in Dimethylformamid mit Lithiumäthanolat in Äthanol bei 80°C führ-

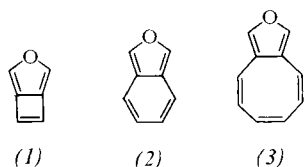
[*] Dr. P. J. Beeby [**], Dr. R. T. Weavers [***] und Prof. Dr. F. Sondheimer
Chemistry Department, University College
Gordon Street, London WC1H 0AJ (England)

[**] Neue Adresse: Syntex Research, Palo Alto, California 94304 (USA)

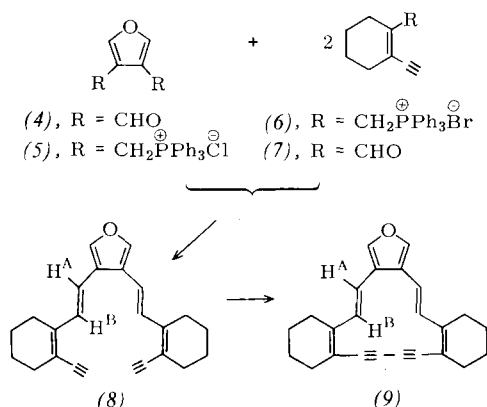
[***] Neue Adresse: Chemistry Department, University of Otago, Dunedin (Neuseeland)

[****] Diese Arbeit wurde vom Science Research Council unterstützt.

te zu ca. 30% der instabilen flüssigen Di-*trans*-Verbindung (8). Diese Verbindung kann auch durch Wittig-Reaktion des Bis(phosphonium)salzes (5)^[6] und des Aldehyds (7)^[8] bei 95°C erhalten werden, wenn auch nur in ca. 10% Ausbeute.

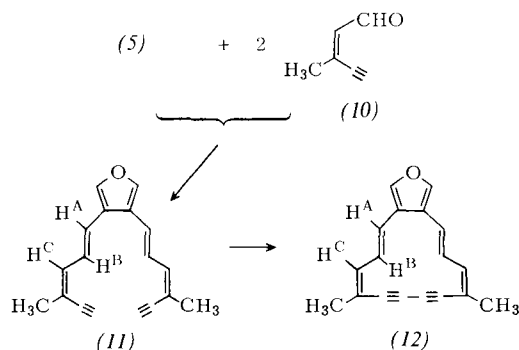


Die oxidative Kupplung einer relativ stark verdünnten Lösung von (8) in Pyridin mit Kupfer(II)-acetat unter striktem Sauerstoffausschluß ergab 50% des Tetradehydrocyclotetradeca[c]-furans („Didehydro[14]annuleno[c]furans“ (9) als gelbe Nadeln, die sich beim Versuch der Schmelzpunktsbestimmung zersetzten [m/e = 326.166 (ber. 326.167); λ_{\max} (Äther) \approx 265 Sch (ϵ = 13 200), \approx 280 Sch (21 000), 300 (39 900), 382 nm (3500)^[9]].



Mit (9) verwandte Verbindungen können mehrere Konformationen einnehmen^[10]; die Position der olefinischen Protonen H^A und H^B (außen oder innen) war unbekannt. Deshalb wurde die Dimethylverbindung (12) dargestellt, in der die olefinischen Protonen H^C nach außen weisen müssen. Die Dimethylverbindungen sind auch deshalb vorzuziehen, weil die ¹H-NMR-Signale der Methylprotonen scharfe Singulets (siehe^[1]), die der Allylprotonen in (8) und (9) dagegen recht breite Multiplets sind.

Die Reaktion des Bis(phosphonium)salzes (5) mit 2 Äquivalenten Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -70°C ergab das Bis(ylid), das bei -15 bis +20°C mit 2 Äquivalenten *cis*-3-Methyl-2-penten-4-inal (10)^[11] behandelt wurde^[12]. Es entstanden ca. 15% der Di-*trans*-Verbindung (11) als Plättchen vom Fp = 75–78°C (Zers.) [m/e = 248.119 (ber. 248.120); λ_{\max} (Äther) = 285 (ϵ = 24 600), 310 nm (25 800)]. Die Kupplung von (11) mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin unter den oben beschriebenen Bedingungen ergab 25–30% des Tetradehydrocyclotetradeca[c]-furans („Didehydro[14]annuleno[c]furans“ (12) als gelbe Nadeln, welche sich beim Versuch der Schmelzpunktsbestimmung zersetzten [m/e = 246.101 (ber. 246.105); λ_{\max} (Äther) \approx 265 Sch (ϵ = 7200), \approx 275 Sch (10 700), 301 (17 500), 395 nm (1900)^[9]].



Die ¹H-NMR-Werte der Verbindungen (8), (9), (11) und (12) sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Signale von H^A und H^B in (8) und (9) wurden aufgrund der Spektren von D₂-(8) und D₂-(9) (D statt H^A) zugeordnet, die aus D₂-3,4-Furandicarbaldehyd [(4), R = CDO statt CHO]^[13] und (6) dargestellt worden waren. Die Verschiebungen der Signale beim Übergang von (8) in (9) und von (11) in (12) sind ebenfalls in Tabelle 1 angegeben. Daß sich die Signale der „fixierten“ äußeren Protonen in (9) und (12) ein wenig nach niedrigerem Feld verschoben haben, könnte auf die schwach diatrophe Natur der makrocyclischen Ringe in diesen Verbindungen zurückzuführen sein. Die Signale von H^A und H^B, den Protonen an der *trans*-Doppelbindung in (9) und (12), haben sich leicht nach niedrigerem Feld bzw.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Parameter von (8) und (9) (bei 60 MHz) sowie (11) und (12) (bei 100 MHz) in CDCl₃ (τ-Werte, TMS intern, J in Hz).

	(8) [a]	(9)	Δ (9)–(8)	(11) [b]	(12)	Δ (12)–(11)
Furan-H	2.50s	2.28s	–0.22	2.47s	2.18s	–0.29
H ^A	3.28d	3.21d	–0.07	3.56d	3.48d	–0.08
J	16	16		16	16	
H ^B	2.70d	3.54d	+0.84	3.03dd	3.69dd	+0.66
J	16	16		16, 12	16, 10	
H ^C	—	—	—	3.62d	3.28d	–0.34
J	—	—	—	12	10	
Allyl-H	7.7m	7.6m	–0.1	—	—	—
Nichtallyl-H	8.3m	8.3m	0	—	—	—
CH ₃	—	—	—	8.02s	7.94s	–0.08

[a] Außerdem Singulett bei τ = 6.76 (≡CH).

[b] Außerdem Singulett bei τ = 6.70 (≡CH).

[*] Anmerkung der Redaktion: Nach der IUPAC-Regel C-41.2 bedeutet „Dehydro“ nur dann den Verlust von zwei Wasserstoffatomen, wenn es allein steht und in Verbindung mit einem Trivialnamen gebraucht wird. – Hat eine Verbindung ein „Defizit“ von mehr als zwei Wasserstoffatomen, so muß durch eine Vorsilbe vor „Dehydro“ die genaue Zahl der fehlenden Wasserstoffatome angegeben werden. Der korrekte Name hätte hier also zu lauten: „Tetradehydro...“.

stärker nach höherem Feld verschoben. In Anbetracht des Verhaltens verwandter Verbindungen^[10] glauben wir, daß (9) und (12) wahrscheinlich mehrere Konformationen einnehmen können^[14]. Die beobachteten Verschiebungen der Signale von H^A und H^B würden dann das Überwiegen der Konformation mit externem H^A und internem H^B anzeigen.

Die Tetradehydrocyclotetradeca[*c*]furane (9) und (12) sind wie Isobenzofuran (2) $(4n+2)\pi$ -Elektronensysteme, scheinen aber schwächer diatrop zu sein^[4]. Im Hinblick auf die sehr unterschiedlichen Eigenschaften von Isobenzofuran (2) $[(4n+2)\pi$ -Elektronen] und Cyclobuta[*c*]furan (1) $[4n\pi$ -Elektronen] wäre es aufschlußreich, (9) und (12) mit verwandten makrocyclischen Systemen mit $4n\pi$ -Elektronen zu vergleichen.

Eingegangen am 22. November 1973 [Z 964a]

[1] Ungesättigte makrocyclische Verbindungen, 103. Mitteilung. – 102. Mitteilung: N. Darby, K. Yamamoto u. F. Sondheimer, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.

[2] K. P. C. Vollhardt u. R. G. Bergman, J. Amer. Chem. Soc. 94, 8950 (1972).

[3] E. LeGoff u. R. B. LaCount, Tetrahedron Lett. 1965, 2787.

[4] R. N. Warrener, J. Amer. Chem. Soc. 93, 2346 (1971); D. Wege, Tetrahedron Lett. 1971, 2337; U. E. Wiersum u. W. J. Mijls, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 347.

[5] M. J. Cook u. E. J. Forbes, Tetrahedron 24, 4501 (1968).

[6] J. A. Elix, M. V. Sargent u. F. Sondheimer, J. Amer. Chem. Soc. 92, 973 (1970).

[7] P. J. Beeby u. F. Sondheimer, Angew. Chem. 85, 406 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 411 (1973).

[8] P. Schiess u. H. L. Chia, Helv. Chim. Acta 53, 485 (1970); G. M. Pilling u. F. Sondheimer, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1970 (1971).

[9] Wegen der Instabilität der Verbindungen in Lösung konnten nur Mindestwerte für ϵ angegeben werden.

[10] R. T. Weavers u. F. Sondheimer, Angew. Chem. 86, 165 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, Nr. 2 (1974); P. J. Beeby, R. L. Wife u. F. Sondheimer, unveröffentlichte Ergebnisse.

[11] E. R. H. Jones u. B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. 1946, 937; I. M. Heilbron, E. R. H. Jones u. M. Julia, ibid. 1949, 1430.

[12] Der alternative Weg – entsprechend der Reaktion von (4) und (6) – war nicht gangbar, da das (6) analoge Phosphoniumsalz nicht aus *cis*-5-Brom-3-methyl-3-penten-1-in und Triphenylphosphan dargestellt werden konnte.

[13] Diese Dideuterioverbindung wurde durch Reduktion von Diäthyl-3,4-furandicarboxylat mit LiAlD_4 und folgende Oxidation mit MnO_2 und danach mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dargestellt [5].

[14] Versuche zum Nachweis dieser Annahme waren erfolglos, da sich die NMR-Spektren von (9) und (12) beim Abkühlen auf -70°C praktisch nicht änderten.

Synthese von 1,3,5,7,9-Cyclotetradecapentaen-11,13-diinen („1,3-Didehydro[14]annulenen“). Die gegenseitige Umwandlung nichtäquivalenter Konformer von diatropen Dehydroannulenen^{[1][***]}

Von Rex T. Weavers und Franz Sondheimer^[*]

Wir beschreiben hier die Synthese der alkylierten („1,3-Didehydro[14]annulene“^[****] (2) und (5)^[2], die als Modelle für verwandte benzoanelierte Verbindungen^[3] benötigt wurden. Wie erwartet waren die $(4n+2)\pi$ -Elektronensysteme (2) und (5) laut ^1H -NMR-Spektrum stark diatrop. Es wurde jedoch eine unerwartete gegenseitige Umwandlung zwischen nicht-äquivalenten Konformern beobachtet; (2) und (5) sind die ersten diatropen Dehydroannulene mit dieser Eigenschaft^[4].

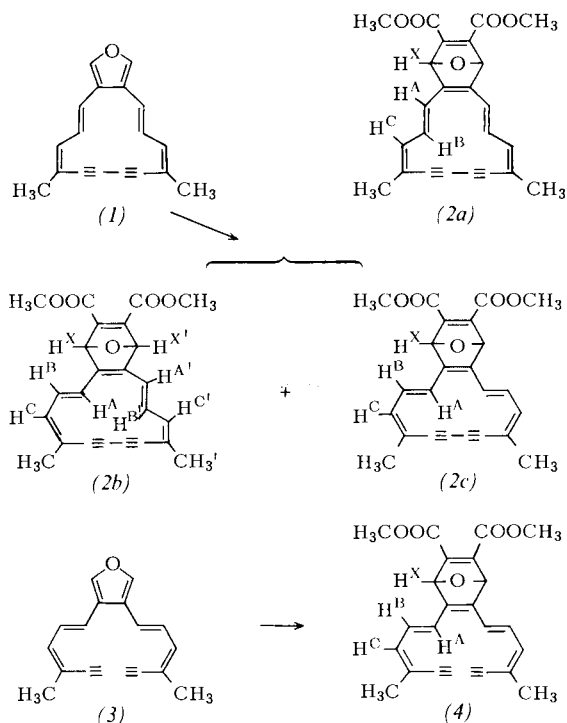
[*] Dr. R. T. Weavers^[**] und Prof. Dr. F. Sondheimer
Chemistry Department, University College
Gordon Street, London WC1H 0AJ (England)

[**] Neue Adresse: Chemistry Department, University of Otago
Dunedin (Neuseeland)

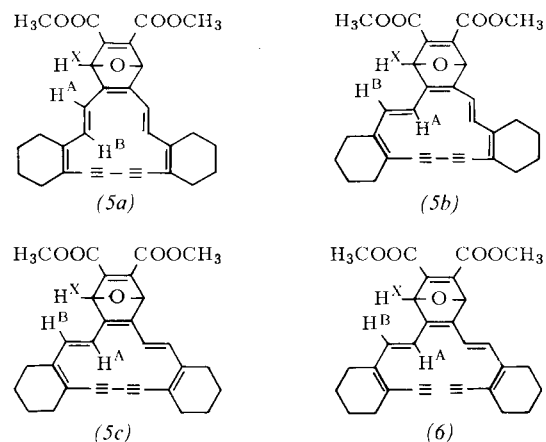
[***] Diese Arbeit wurde vom Science Research Council unterstützt.

[****] Anmerkung der Redaktion: Nach der IUPAC-Regel C-41.2 bedeutet „Dehydro“ nur dann den Verlust von zwei Wasserstoffatomen, wenn es allein steht und in Verbindung mit einem Trivialnamen gebraucht wird. – Hat eine Verbindung ein „Defizit“ von mehr als zwei Wasserstoffatomen, so muß durch eine Vorsilbe vor „Dehydro“ die genaue Zahl der fehlenden Wasserstoffatome angegeben werden. Der korrekte Name hätte hier also zu lauten: „Tetradehydro...“.

7,12-Dimethyl-8,9,10,11-tetradehydrocyclotetradeca[*c*]furan (1)^[1] wurde in Benzol 16 h bei Raumtemperatur mit Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester (ADM) behandelt. Dieses Dienophil wurde gewählt, um ein einziges Produkt mit potentieller Symmetrieebene zu erhalten. Das resultierende Addukt 8,13-Dimethyl-9,10,11,12-tetradehydro-1,4-dihydro-1,4-epoxybenzocyclotetradecen-2,3-dicarbonsäure-dimethylester (2), ein tetraalkyliertes 1,3-Didehydro[14]annulen, bildet rotbraune Kristalle^[5] [90% Ausbeute; $m/e=388.130$ (ber. 388.131); λ_{max} (Äther) ≈ 275 Sch ($\epsilon=10600$), ≈ 315 Sch (45400), 332 (54400), 435 (8100), 512 (250), 524 (240), ≈ 560 Sch (250), 573 nm (280)]. Zum Vergleich wurde das recht instabile „offene“ Addukt (4) aus dem terminalen Diin (3)^[1] und ADM in 30% Ausbeute dargestellt.



Die Reaktion des Octahydro-dibenzo-Analogons von (1)^[1] mit ADM ergab das Addukt 11,12,13,14-Tetradehydro-1,4,7,8,9,10,15,16,17,18-decahydro-1,4-epoxytribenzo[*a,e,i*]cy-



clotetradecen-2,3-dicarbonsäure-dimethylester (5), ein „Hexaalkyl-1,3-didehydro[14]annulen“, als orangerote Nadeln^[5] [75% Ausbeute, $m/e=468.192$ (ber. 468.194); λ_{max}