

Abb. 1. Syntheseschema zur Darstellung von Methionin-Enkephalin.

$\text{CH}_3\text{COOH}$ ),  $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe} \cdot \text{HCl}$ <sup>[4]</sup> (dargestellt aus  $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OH}$  und Thionylchlorid/ $\text{CH}_3\text{OH}$  (1.2:12),  $\text{Fp}=122^\circ\text{C}$ ),  $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{OH}$ <sup>[3]</sup> ( $\text{Fp}=83-84^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D=-4^\circ$ ,  $c=1$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) und  $\text{H}-\text{L-Met}-\text{O}-\text{Me} \cdot \text{HCl}$ <sup>[4]</sup> ( $\text{Fp}=144^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D=+26.3^\circ$ ,  $c=1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Durch zwölfstündiges Kuppeln von 1.02 g (2.75 mmol)  $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{OH}$  und 0.50 g (2.75 mmol)  $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe} \cdot \text{HCl}$  mit 0.6 g (2.90 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 0.37 g (2.75 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in DMF wird  $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe}$  synthetisiert und bei  $\text{pH}=12.5$  (eingestellt mit 1 N NaOH) in Dioxan/Wasser (1:1) verseift (Ausbeute 1.0 g = 75%).

Das geschützte C-terminale Dipeptidfragment  $\text{H}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$  wird durch Reaktion von 5.3 g (20 mmol)  $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{OH}$  und 3.99 g (20 mmol)  $\text{H}-\text{L-Met}-\text{OMe} \cdot \text{HCl}$  mit 4.12 g (20 mmol) DCC und 5.4 g (40 mmol) HOBt in DMF über  $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$  gewonnen; die *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe wird mit Trifluoressigsäure (TFA)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) abgespalten (Ausbeute 5.9 g = 70% als TFA-Derivat).

Analog zu den beiden beschriebenen Peptidknüpfungen werden aus 1 g (2 mmol)  $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OH}$  und 0.85 g (2 mmol)  $\text{H}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$  1.2 g (Ausbeute 77%) geschütztes Pentapeptid  $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$  gewonnen. Nach zwölfständiger Verseifung des Methylesters bei Raumtemperatur in Methanol/Wasser (1:1) bei  $\text{pH}=12.5$  (mit 1 N NaOH eingestellt), Neutralisieren mit 1 N HCl und Abziehen des Lösungsmittels werden die restlichen Schutzgruppen mit HF in Anwesenheit von Anisol abgespalten, und das Peptid wird mit Ether gefällt. Anschließend wird eine wäßrige Lösung des Peptids 90 min lang mit Dowex 1 × 8 (OH-Form) gerührt. Nach Abfiltrieren des Harzes kristallisiert man das Peptid aus Ether-Alkohol-Gemischen um (Ausbeute 540 mg = 61%). Die Reinheit wird dünnenschichtchromatographisch überprüft (Kieselgelplatten (F<sub>254</sub>) von Merck, Fließmittel: *n*-Butanol-Eisessig-Wasser (3:1:1,  $R_f=0.42$ ).

Methionin-Enkephalin schmilzt ab  $195^\circ\text{C}$  unter Zersetzung; sein Drehwert  $[\alpha]_D^{25}$  beträgt  $+31.5^\circ$  ( $c=0.96$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

Eingegangen am 23. Februar 1976 [Z 403]

#### CAS-Registry-Nummern:

$\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{OH}$ : 54784-43-9 /  
 $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe} \cdot \text{HCl}$ : 2776-60-5 /  $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OH}$ : 556-50-3 /  
 $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{OH}$ : 13734-34-4 /  $\text{H}-\text{L-Met}-\text{O}-\text{Me} \cdot \text{HCl}$ : 2491-18-1 /  
 $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe}$ : 57729-52-9 /  
 $\text{H}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$ : 22248-60-8 /  $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{OH}$ : 13734-34-4 /  
 $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$ : 40290-63-9 /  
 $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$ : 58569-54-3 /  
 $\text{H}-\text{L-Tyr}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OH}$ : 58569-55-4.

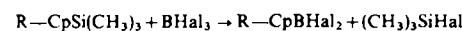
- [1] J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan u. H. R. Morris, Nature 258, 577 (1975).
- [2] D. Gupta u. W. Voelker, Hypothalamic Hormones, Structure, Synthesis and Biological Activity, Verlag Chemie, Weinheim 1975.
- [3] E. Schnabel, Justus Liebigs Ann. Chem. 702, 188 (1967).
- [4] M. Brenner u. W. Huber, Helv. Chim. Acta 36, 1109 (1953).

## Eine einfache Synthese von Cyclopentadienylboranen<sup>[\*\*]</sup>

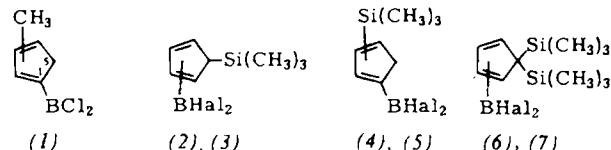
Von Peter Jutzi und Arnulf Seufert<sup>[†]</sup>

Cyclopentadienylsilane erweisen sich aufgrund ihrer reaktiven Silicium-Kohlenstoff-Bindung als präparativ wertvolle Agentien zur schonenden Übertragung von Cyclopentadienyl-Liganden auf andere Elemente<sup>[1,2]</sup>. Wir berichten hier über die Anwendung dieses Syntheseprinzips zur Darstellung von Cyclopentadienylboranen; bisher kannte man nur wenige Verbindungen dieser Art, die nach vergleichsweise komplizierten Verfahren dargestellt worden waren<sup>[3]</sup>.

Bei der Umsetzung trimethylsilylsubstituierter Cyclopentadiene<sup>[4,5]</sup> mit Bortrihalogeniden entstehen unter Trimethylhalogensilan-Abspaltung dihalogenborylsubstituierte Cyclopentadiene:



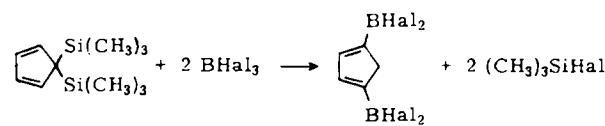
Zur Demonstration der Anwendungsbreite dieses Verfahrens haben wir bisher die Verbindungen (1)-(7) hergestellt; sie sind farblose, äußerst luftrandsensitive Flüssigkeiten.



Hal = Cl in (2), (4), (6); Hal = Br in (3), (5), (7)

Die Reaktionen laufen bei meist sehr milden Bedingungen nahezu quantitativ ab. Ausbeuteverluste entstehen erst bei der destillativen Aufarbeitung aufgrund der Thermolabilität einiger Verbindungen.

Mehrach borsubstituierte Cyclopentadiene konnten nach den bisher bekannten Methoden zur Synthese von Monoborylcyclopentadienen nicht dargestellt werden, da bei Metallierungsversuchen die B-C-Bindung gespalten wird<sup>[3a,6]</sup>. Nach unserem Verfahren können auch Diborylcyclopentadiene sehr einfach synthetisiert werden. So entstehen bei der Umsetzung von 5,5-Bis(trimethylsilyl)cyclopentadien mit 2 Äquivalenten Bortrihalogenid die sehr luftrandsensitive, kristallinen Verbindungen (8), (9) und (10).



Hal = Cl in (8), Br in (9), I in (10)

[\*] Doz. Dr. P. Jutzi und Dipl.-Chem. A. Seufert  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Am Hubland, 8700 Würzburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Die Strukturen der Verbindungen (1)–(10) werden durch analytische sowie massenspektrometrische und kernresonanzspektroskopische Daten bestätigt (siehe Tabelle 1). Die Dihalogenborylgruppierung und die Methylgruppe sind immer an ein vinylisches C-Atom des Cyclopentadiensystems gebunden. Der Trimethylsilylligand ist meist an ein allylisches C-Atom fixiert und so für die fluktuierende Struktur (1,5-sigmatrope Umlagerungen) der Verbindungen (2), (3), (6) und (7) verantwortlich. Die Verbindungen (1), (4), (5), (8), (9) und (10) zeigen bei Raumtemperatur kein dynamisches Verhalten.

## Regioselektive Chlorierung mittelständiger Methylengruppen in Dicarbonsäuren<sup>[\*\*]</sup>

Von Friedhelm Kämper, Hans J. Schäfer und Heinrich Luftmann<sup>[\*]</sup>

Wir versuchen gegenwärtig, nichtaktivierte, von einer funktionellen Gruppe entfernte C—H-Bindungen durch elektrostatische Orientierung des Reagens regioselektiv zu funktionalisieren.

Nach Deno<sup>[11]</sup> werden 1-Hexanol, Hexylmethylether und Hexansäure in Schwefelsäure (Konzentration: 72 %, 84 % bzw.

Tabelle 1. Physikalische Daten der Verbindungen (1)–(10). Die Isomeren (2) und (4) sowie (3) und (5) konnten bisher nicht getrennt werden.

Verb.	Kp [°C/Torr] Fp [°C]	Ausb. [%]	Reaktions- temp. [°C]	<sup>11</sup> B-NMR [a]	<sup>1</sup> H-NMR [b]
(1)	35/10	10	-45	-48.9	H-2: -7.63 m H-3, H-4: -6.65 m } [2H] H-5: -3.3 m [2H] CH <sub>3</sub> : -2.30 m } [3H] -2.15 m } [3H]
(2), (4)	53/0.5	85	60	-50.2	(2): H-2 bis H-5: -6.42 br. m [4H] Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> : +0.06 s [9H] (4): H-2: -7.78 m, -7.83 m H-3, H-4: -7.06 m, -6.95 m } [2H] H-5: -3.52 m } [2H] -3.39 m } [2H] Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> : -0.38 s [9H]
(3), (5)	64/0.3	8	0	-51.1	(3): H-2 bis H-5: -6.45 br. [4H] Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> : -0.28 s [9H] (5): H-2: -7.85 m [1H] H-3, H-4: -7.02 m [1H] H-5: -3.59 m [2H] Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> : -0.48 s [9H]
(6)	75/0.5	65	60	-49.2	H-2: -7.65 m [1H]; H-3, H-4: -7.22 bis -6.45 m [2H] Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> : -0.32 s [18H]
(7)	102/0.6	75	0	-50.1	H-2: -7.68 m [1H]; H-3, H-4: -7.18 bis -6.25 m [2H] Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> : -0.20 s [18H]
(8)	66/0.5	51	80	-50.8	H-2, H-3: -7.64 t [2H]; H-5: -3.63 t [2H]; J <sub>2,5</sub> : 1.7 Hz
(9)	85 (Zers.)	52	-30	-51.7	H-2, H-3: -7.60 t [2H]; H-5: -3.77 t [2H]; J <sub>2,5</sub> : 1.7 Hz
(10)	125 (Zers.)	48	0	-36.8	H-2, H-3: -7.80 t [2H]; H-5: -3.95 t [2H]; J <sub>2,5</sub> : 1.7 Hz

[a] δ[ppm] gegen BF<sub>3</sub>·O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> extern.

[b] δ[ppm] gegen TMS intern.

### Arbeitsvorschrift:

Verbindungen (1)–(8): Nach Zusammengießen werden die Reaktanten 2 h bei der in Tabelle 1 angegebenen Temperatur gerührt. Die Produkte (1)–(8) werden aus der Reaktionslösung durch fraktionierende Destillation isoliert.

Verbindungen (9) und (10): Zu einer Lösung von 5,5-Bis(trimethylsilyl)cyclopentadien in Pentan werden unter Röhren konzentrierte Lösungen von BBr<sub>3</sub> bzw. BI<sub>3</sub> in Pentan bei den in Tabelle 1 angegebenen Temperaturen langsam zugegeben. Die ausfallenden Kristalle werden abfiltriert und aus Methylcyclohexan [(9)] bzw. Dichlormethan/Pentan (2:1) [(10)] umkristallisiert.

Eingegangen am 30. Januar 1976 [Z 402]

### CAS-Registry-Nummern:

(1): 58581-25-2 / (2): 58581-26-3 / (3): 58581-27-4 /  
(4): 58581-28-5 / (5): 58581-29-6 / (6): 58581-30-9 /  
(7): 58581-31-0 / (8): 58581-34-3 / (9): 58581-35-4 /  
(10): 58581-36-5 / 5,5-Bis(trimethylsilyl)cyclopentadien: 33630-76-1 /  
BCl<sub>3</sub>: 10294-34-5 / BBr<sub>3</sub>: 10294-33-4 / BI<sub>3</sub>: 13517-10-7.

[1] P. Jutzi u. M. Kuhn, Chem. Ber. 107, 1228 (1974).

[2] P. Jutzi u. M. Kuhn, Chem. Ber. 108, 2439 (1975).

[3] Bisher bekannte Cyclopentadienylborane von a) H. Grundke u. P. I. Paetzold, Chem. Ber. 104, 1136 (1971); b) B. M. Mikhailov, T. K. Boryshnikova u. V. S. Bogdanov, Dokl. Akad. Nauk SSSR 1972, 202; Dokl. Chem. (engl. Übers.) 1972, 358; c) B. Lockmann u. Th. Onak, J. Org. Chem. 38, 2552 (1973).

[4] P. Jutzi u. R. Sauer, J. Organomet. Chem. 50, C 29 (1973).

[5] A. Davison u. P. E. Rakita, Inorg. Chem. 9, 289 (1970).

[6] A. Seufert, unveröffentlicht.

84 %) mit *N*-Chlor-diisopropylamin zu über 90 % in ( $\omega$ –1)-Stellung chloriert. Wir fanden jetzt, daß die C<sub>6</sub>- bis C<sub>12</sub>-Disäuren in Schwefelsäure mit diesem Reagens photochemisch regioselektiv chloriert werden, und zwar an den mittelständigen Methylengruppen (Tabelle 1).

Bei dieser Radikalkettensubstitution<sup>[3]</sup> dürften die protonierten CO<sub>2</sub>H-Gruppen<sup>[4]</sup> das H-abstrahierende Diisopropylamin-Radikalkation elektrostatisch in die Mitte der Dicarbonsäure dirigieren.

Die Struktur der Isomere wurde massenspektrometrisch und NMR-spektroskopisch mit dem Verschiebungssreagens Eu(fod)<sub>3</sub> zugeordnet. Zur massenspektrometrischen Charakterisierung wurden die isomeren Chlordicarbonsäuren in die Dimethylamino-Derivate überführt, um eine spezifische Fragmentierung zu erzwingen. Beispielsweise zerfallen die Methylester der isomeren Dimethylaminodecandisäuren in die charakteristischen Bruchstücke: m/e = 158, 172 (δ), 186, 144 (γ), 200, 130 (β). Das CHCl-Proton des Dimethylesters der überwiegend entstandenen Chlordicandisäure zeigt bei verschiedenen Eu(fod)<sub>3</sub>-Konzentrationen die gleiche Verschiebung wie das δ-CH<sub>2</sub>-Proton des unsubstituierten Decandisäuredimethylesters.

[\*] Dipl.-Chem. F. Kämper, Prof. Dr. H. J. Schäfer und Dr. H. Luftmann Organisch-Chemisches Institut der Universität Orléansring 23, 4400 Münster

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.