

mit Carbonsäuren die EDA-Wechselwirkung – nicht eine eventuelle H-Brücken-Bindung – entscheidend ist.

Unabhängig vom anzustrebenden Verständnis der δ - und der $\Delta\delta$ -Werte auf der Grundlage von Orientierungseffekten in Lösung kann das gefundene Phänomen zum Nachweis von EDA-Assoziaten sowie nach Optimierung zur Messung der enantiomeren Reinheit dienen.

Eingegangen am 28. August 1978 [Z 94]

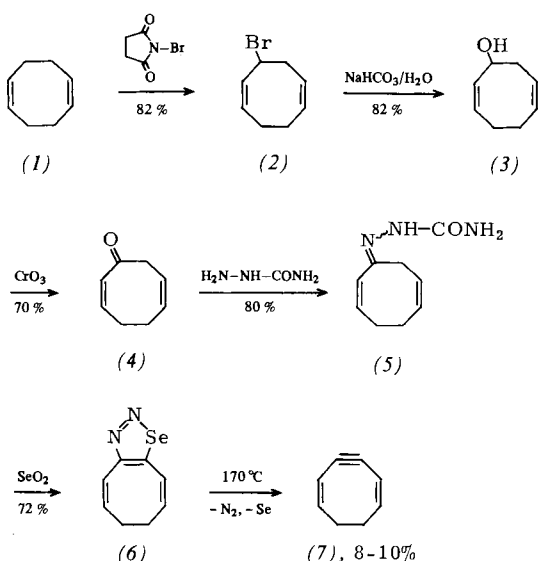
- [1] I. Prins, J. W. Verhoeven, T. J. de Boer, Org. Magn. Reson. 9, 543 (1977), zit. Lit.
- [2] a) G. Briegleb, H. G. Kuball, K. Henschel, Z. Phys. Chem. N. F. 46, 229 (1965); b) H. Wynberg, K. Lammertsma, J. Am. Chem. Soc. 95, 7913 (1973).
- [3] a) W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, J. Org. Chem. 42, 1370 (1977), und frühere Arbeiten von W. H. Pirkle et al.; b) A. Mannschreck, Nachr. Chem. Tech. 23, 295 (1975).
- [4] Vgl. R. Foster: Organic Charge-Transfer Complexes. Academic Press, London 1969.
- [5] F. Mikeš, G. Boshart, E. Gil-Av, J. Chromatogr. 122, 205 (1976), zit. Lit.
- [6] (RS)-(1), Fp = 50–52°C; (RS)-(3), Fp = 148°C; (R)-(3), Fp = 100–103°C, $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$ ($c = 0.23$, CHCl_3), enantiomere Reinheit $\geq 92\%$, absolute Konfiguration durch chemische Korrelation mit (R)-Alanin; (RS)-(4), Fp = 92–94°C; (RS)-(5), Fp = 66–67°C.
- [7] EDA-Assoziat aus mehr als zwei Komponenten würden an den gezogenen Schlüssen nichts ändern.
- [8] Vgl. H. A. Staab, V. Taglieber, Chem. Ber. 110, 3366 (1977), und frühere Arbeiten.
- [9] T. Burgemeister, P. Roza, A. Mannschreck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [10] N. Müller, P. I. Rose, J. Phys. Chem. 69, 2564 (1965).

1,5-Cyclooctadien-3-in

– ein neuer, hochreaktiver C_8H_8 -Kohlenwasserstoff^[**]

Von Herbert Meier, Toni Echter und Hermann Petersen^[*]

Zur C_8H_8 -Familie gehören so prominente Kohlenwasserstoffe wie Styrol, Cyclooctatetraen, Cuban, Barrelen, Semibullvalen und 1,5-Cyclooctadiin. Uns ist nun die Isolierung von 1,5-Cyclooctadien-3-in (7) gelungen. Aufgrund des stark gespannten Achtrings ist dieses neue Isomer sehr reaktiv.

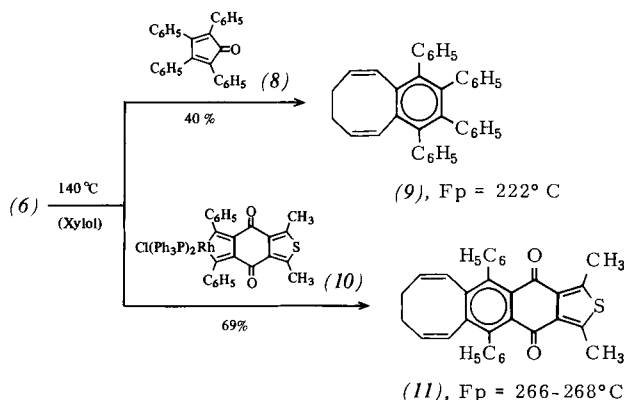


Bei der Synthese von (7) wurde der von Cantrell und Solomon^[1] beschriebene Weg zu 2,6-Cyclooctadienon (4) um

[*] Prof. Dr. H. Meier, cand. chem. T. Echter, Dipl.-Chem. H. Petersen
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen I

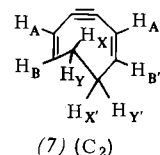
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

eine Stufe verkürzt und die Ausbeute an (4) stark verbessert. Über das Semicarbazon (5) ist das 1,2,3-Selenadiazol (6) zugänglich^[2], dessen Thermolyse auf Kupferpulver unter Stickstoff zu (7) führt. Sobald die Reaktion einsetzt, erniedrigt man den Anfangsdruck von 70 auf 1 Torr und friert das flüchtige Fragmentierungsprodukt (7) in einer Kühlfalle mit flüssigem Stickstoff aus. In situ läßt sich (7) in viel höheren Ausbeuten abfangen; neben dem für Diels-Alder-Cycloadditionen bewährten Tetracyclon (8) eignen sich als Abfangreagentien besonders Rhodium-Komplexe des Typs (10)^[3]:



Das Cyclooctadien (7) ist unter Sauerstoffausschluß im festen Zustand gut haltbar. Oberhalb des Schmelzpunktes bei ca. -15°C beginnt es sich zu zersetzen. In CDCl_3 gelöst, beträgt seine Halbwertszeit bei 27°C rund 2 h. Die Lebensdauer ist nicht nur begrenzt durch Di- und Oligomerisierungen, wie sie für gespannte Cycloalkine erwartet werden, sondern auch durch einen intramolekularen Prozeß mit niedriger Energiebarriere: Die Umwandlung zu Cyclooctatetraen kann mit zwei thermisch erlaubten, suprafacialen 1,5-H-Verschiebungen erklärt werden^[4].

Die extreme Ringspannung von (7) kommt auch in den spektroskopischen Eigenschaften zum Ausdruck. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt vier Signale: Die gesättigten C-Atome absorbieren bei $\delta = 32.6$, die olefinischen bei $\delta = 152.0$ und 112.7 ; für die sp-Zentren wird eine extreme Tieffeldverschiebung von $\delta = 116.3$ gemessen. Aus diesen Daten läßt sich eine geometrische Spannungsenergie^[5] von ca. 18 kcal/mol abschätzen (Cyclooctin hat eine Spannungsenergie von 12 kcal/mol). Auch folgt daraus, daß das Molekül eine Symmetriachse oder eine Symmetrieebene besitzen muß (C_2 - oder C_s -Konformation). – Dem bei -40°C gemessenen ^1H -NMR-Spektrum ist zu entnehmen, daß unter diesen Bedingungen keine schnelle Ringinversion stattfindet (AA'BB'XX'YY'-System). Nach einer einfachen Kraftfeldabschätzung sollte die C_s -Konformation energiereicher sein als die C_2 -Konformation. Die Analyse des ^1H -NMR-Spektrums spricht in Übereinstimmung damit für eine C_2 -Konformation. Es liegt also der



relativ seltene Fall eines chiralen Kohlenwasserstoffs ohne asymmetrisches C-Atom vor. Bei Raumtemperatur verbreitern sich im Spektrum der X- und der Y-Teil bei $\delta = 1.2$ bzw. 2.9 und verlieren ihre Feinstruktur; der AB-Teil bleibt praktisch unverändert [$\delta = 5.8$ (H_A), 6.6 (H_B)]. Der Koaleszenzpunkt wird bei 60°C erreicht, was einem ΔG^\ddagger -Wert für den Übergangszustand von ca. 16 kcal/mol entspricht.

1,5-Cyclooctadien und 1,3,5-Cyclooctatrien zeigen bei Raumtemperatur eine schnelle Ringinversion; die Koaleszenztemperatur liegt z. B. für das Trien bei -136°C ^[6]. Der Ersatz einer CC-Einfach- oder -Doppelbindung durch eine Dreifachbindung führt infolge der Ringspannung zu einer starren Konformation. Die Koaleszenztemperaturen für Cyclooctin und die Cyclooctene^[7] liegen jedoch unterhalb Raumtemperatur. Erst die Einführung der zweiten Doppelbindung in das Achtring-Alkin bewirkt das Einfrieren der Ringinversion bei Raumtemperatur. Ersetzt man die Doppelbindungen durch annelierte Benzoleinheiten, dann verstärkt sich der Effekt^[6, 8].

Eingegangen am 8. September 1978 [Z 98]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 111-78-4 / (2): 23346-40-9 / (3): 10017-18-2 / (4): 1460-21-5 / (5): 68344-44-5 / (6): 68344-45-6 / (7): 68344-46-7 / (8): 479-33-4 / (9): 68344-47-8 / (10): 56397-59-2 / (11): 68344-48-9.

- [1] T. S. Cantrell, J. S. Solomon, J. Am. Chem. Soc. 92, 4656 (1970).
 [2] Vgl. H. Meier, H. Petersen, Synthesis 1978, 596; zit. Lit.
 [3] E. Müller, W. Winter, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 605.
 [4] Eine mechanistische Alternative ist die intramolekulare $[\pi 2 + \sigma 2 + \sigma 2]$ -Cycloaddition, ein mit σ_{CH} -Bindungen neuer Reaktionstyp, der an die Diimin-Reduktionen von Olefinen erinnert [vgl. S. Hünig, H. R. Müller, W. Thier, Angew. Chem. 77, 368 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 271 (1965); J. Jacobus, J. Chem. Educ. 49, 349 (1972)].
 [5] H. Meier, Vortrag bei der Chemiedozententagung in Berlin, 1978.
 [6] G. W. Buchanan, Tetrahedron Lett. 1972, 665.
 [7] H. Petersen, H. Kolshorn, H. Meier, Angew. Chem. 90, 483 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 461 (1978); W. Leupin, J. Wirz, Helv. Chim. Acta 61, 1663 (1978).
 [8] A. Krebs, J. Odenthal, H. Kimling, Tetrahedron Lett. 1975, 4663; H. Meier, H. Gugel, H. Kolshorn, Z. Naturforsch. B 31, 1270 (1976).

1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl: Eine neue Schutzgruppe für Peptidsynthesen

Von Hubert Kalbacher und Wolfgang Voelter^[*]

Obwohl die bekannten Aminoschutzgruppen vom Urethantyp (*tert*-Butyl- und Benzyloxycarbonyl) viele Anforderungen von eindeutig verlaufenden Peptidsynthesen erfüllen^[1], ist es oft wünschenswert, NH_2 -Gruppen unter sehr milden acidolytischen Bedingungen freizusetzen, da dadurch eine optimale Schonung säurelabiler Reste bei Synthesen mit repetitiven Kupplungs- und Deblockierungsschritten (Festphasenmethode) erreicht wird und das Indolsystem tryptophanhaltiger Peptide intakt bleibt.

Die Schutzgruppen Ppoc^[2a], Bpoc^[2b], Ddz^[3] oder Azoc^[4] tragen diesen Forderungen Rechnung, doch fanden nur die ersten beiden breitere Anwendung. In beiden Fällen ist die Lagerung der geschützten Aminosäuren aus Gründen autokatalytischer Zersetzung bzw. Photolabilität nicht unproblematisch^[5]. Auch neigt das zur Einführung der Bpoc-Gruppe oft benutzte Bpoc-Phenylcarbonat selbst bei tiefen Temperaturen zur Zersetzung^[6]. Die Synthese von Bpoc-Trp-OH gelingt nur mit sehr geringen Ausbeuten.

Die neue Schutzgruppe 1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl (Adpoc) hat die Vorzüge der obengenannten Schutzgruppen auf α, α -Dimethylbenzyloxycarbonyl-Basis und ist überdies bei Peptidsynthesen gegenüber Hydrogenolyse stabil. Die Einführung der Adpoc-Gruppe gelingt mit dem kristallinen [1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl]phenylcarbonat (Adpoc-OPh) (4).

Die Adpoc-Gruppe läßt sich im milden acidolytischen Medium, vorzugsweise mit 3proz. Trifluoressigsäure in Dichlor-

methan, in 4–5 min bei 0°C oder 2–3 min bei Raumtemperatur entfernen. Bei diesen Bedingungen wird die Adpoc-Gruppe 10^3 mal schneller als die Boc-Gruppe abgespalten; damit ist eine selektive Verwendung neben der Boc-Gruppe und selbstverständlich neben Benzyloxycarbonyl-, Benzylether- und Benzylester-Schutzgruppen möglich. Unter den acidolytischen Bedingungen sind die Adpoc-Aminosäuren dagegen etwa zweibis dreimal stabiler als die Bpoc-Aminosäuren.

Die Eigenschaften einiger Adpoc-Aminosäuren und -Peptide (erhältlich bei Senn Chemicals, CH-8157 Dielsdorf, Schweiz) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

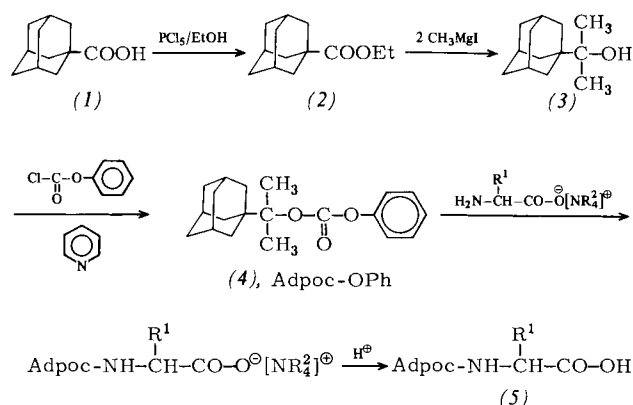


Tabelle 1. Ausbeuten und physikalische Daten von ausgewählten Adpoc-Aminosäuren und -Peptiden.

Verb.	Ausb. [%]	Fp [$^{\circ}\text{C}$]	$[\alpha]_D^{20}$ [$^{\circ}$]
Adpoc-L-Ala·DCHA [a]	75	155	+ 6.22 ($c = 0.65$ EtOH)
Adpoc-L-Trp-OH	72	116	– 6.8 ($c = 1.04$ MeOH)
Adpoc-L-Trp-L-Lys(Z)-OH	73	114–116	– 8.7 ($c = 0.5$ MeOH)
Adpoc-L-Thr(Bzl)-L-Phe-OH	67	75–76 (Zers.)	– 18.67 ($c = 0.7$ DMF)

[a] DCHA = Dicyclohexylamin.

Zur Synthese von Adpoc-OPh (4) wird 1-Adamantancarbonsäure (1) mit Phosphorpentachlorid/Ethanol in den Ethylester (2) umgewandelt, welcher mit Grignard-Reagens (aus Methyljodid und Magnesium) zum tertiären Alkohol 2-(1-Adamantyl)-2-propanol (3)^[7] umgesetzt wird. Aus (3) läßt sich das Carbonat (4) mit Chlorameisensäurephenylester gewinnen.

Arbeitsvorschrift

Synthese von (4): 19.4 g (0.1 mol) (3) wird in 100 ml Dichlormethan und 12.0 ml Pyridin bei -5°C mit einer Lösung von 15.2 ml Chlorameisensäurephenylester in 50 ml Dichlormethan versetzt. Der während des Zutropfens gebildete Niederschlag geht beim Rühren über Nacht bei 0°C wieder in Lösung. Man gießt das Reaktionsgemisch auf Eis, verdünnt mit 150 ml Dichlormethan, trennt die organische Phase ab, wäscht sie dreimal mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Durch Eindampfen bei 30°C im Vakuum und zweimalige Umkristallisation aus Benzol/*n*-Hexan werden lange farblose Kristalle erhalten; Fp = 72°C , Ausbeute 26.25 g (83.5 %).

[*] Prof. Dr. W. Voelter, Dipl.-Chem. H. Kalbacher
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen