

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 Cyclooctenine^[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. Hüning, 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 Urethanotyp (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 Vorteile 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-

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

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 zweimal 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.

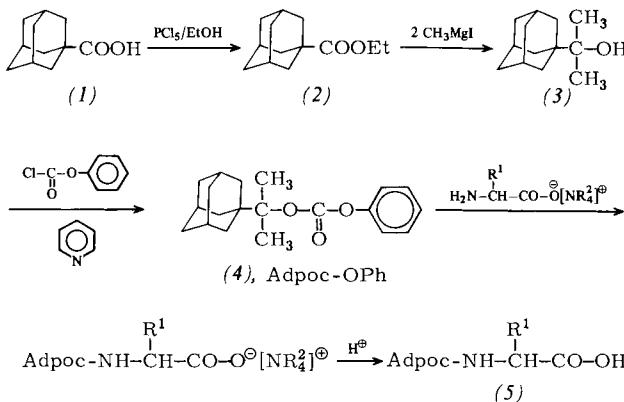


Tabelle 1. Ausbeuten und physikalische Daten von ausgewählten Adpoc-Aminosäuren und -Peptiden.

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 Methyliodid 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%).

Synthese von (5), $R^1 = \text{CH}_3$: 891 mg (10 mmol) L-Ala-OH werden unter gelindem Erwärmen in 4.6 ml einer ca. 40proz. Lösung von Triton B (Benzyltrimethylammoniumhydroxid) in Methanol gelöst. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch zweimalige azeotrope Destillation mit je 30 ml Dimethylformamid vom Wasser befreit. Der Rückstand wird bei 50°C in 30 ml Dimethylformamid aufgenommen und mit 3.8 g (12 mmol) (4) versetzt. Nach 3 h Rühren bei 50°C wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Diethylether/Petrolether (1:1) verteilt, die abgetrennte wässrige Phase bei 0°C mit 1 N Citronensäurelösung angesäuert ($\text{pH} = 2-3$) und mit Diethylether erschöpfend extrahiert. Nach üblichem Waschen und Trocknen werden die Etherauszüge im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Ether aufgenommen und durch Zugabe von Dicyclohexylamin zur Kristallisation gebracht.

Eingegangen am 5. September 1978 [Z 99]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 828-51-3 / (2): 2094-73-7 / (3): 775-64-4 / (4): 68388-88-5 / (5), $R^1 = \text{CH}_3$: 68388-89-6 / Chlorameisensäurephenylester: 1885-14-9 / L-Ala-OH: 56-41-7 / Adpoc-L-Ala-DCHA: 68388-90-9 / Adpoc-L-Trp-OH: 68388-91-0 / Adpoc-L-Trp-Lys(Z)-OH: 68388-92-1 / Adpoc-L-Thr(Bzl)-Phe-OH: 68388-93-2.

- [1] E. Wünsch in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Band XV/1. Thieme, Stuttgart 1974.
- [2] a) Ppoc (α,α -Dimethylbenzoyloxycarbonyl): P. Sieber, B. Iselin, *Helv. Chim. Acta* 51, 614 (1968); b) Bpoc (1-p-Biphenyl-1-methylethoxy-carbonyl): 51, 622 (1968).
- [3] C. Birr, Ddz (3,5-Dimethoxy- α,α -dimethylbenzoyloxycarbonyl): Justus Liebigs Ann. Chem. 763, 162 (1972); C. Birr in H. Hanson, H.-D. Jakubke: Peptides: Proc. 12th European Peptides Symp. North Holland, Amsterdam 1975, S. 38.
- [4] Azoc (α,α -Dimethyl-4-phenylazobenzoyloxycarbonyl): A. T. Kyi, R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta* 59, 1642 (1976).
- [5] E. Schnabel, G. Schmidt, E. Klauke, Justus Liebigs Ann. Chem. 743, 69 (1971).
- [6] R. S. Feinberg, R. B. Merrifield, *Tetrahedron* 28, 5865 (1972).
- [7] D. J. Raber, R. C. Fort, E. Wiskott, C. W. Woodworth, P. v. R. Schleyer, J. Weber, H. Stetter, *Tetrahedron* 27, 3 (1971).

Ozonspaltung von Olefinen unter Bildung von Ester-Fragmenten^{**}

Von Joachim Neumeister, Helmut Keul, Mahendra Pratap Saxena und Karl Griesbaum[†]

Trotz der vielseitigen analytischen und präparativen Verwendbarkeit der Ozonspaltung^[1] gibt es bisher keine Methode, die durch Ozonolyse von 1,2-disubstituierten Ethylenen (1) direkt zu den entsprechenden Ester-Fragmenten (5) führt. Wir beschreiben ein einfaches Verfahren – die Ozonolyse von Olefinen (1) in der wasserfreien, HCl-haltigen Lösung eines Alkohols $R'\text{OH}$ –, womit dies möglich wird.

Das Olefin (1) wird bei tiefen Temperaturen (-50 bis -70°C) bis zur vollständigen Doppelbindungsspaltung ozonisiert und das Gemisch dann ohne Einleiten von Ozon auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei findet eine exotherme Reaktion statt, in deren Verlauf die Lösung peroxidfrei wird. Schließlich wird bei Temperaturen zwischen -10 und $+20^\circ\text{C}$ nochmals Ozon eingeleitet, bis die Esterbildung beendet ist.

Die an den Rohprodukten gaschromatographisch bestimmten Esterausbeuten betragen im allgemeinen $> 90\%$. Die Ausbeute an isoliertem Ester (62–85 %) wird zum Teil durch

[*] Prof. Dr. K. Griesbaum, Dipl.-Chem. J. Neumeister, Dr. H. Keul, Dr. M. P. Saxena
Engler-Bunte-Institut, Bereich Petrochemie der Universität
Kaiserstraße 12, D-7500 Karlsruhe 1

[**] Diese Arbeit wurde durch ein DAAD-Stipendium für M. P. S. sowie vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

die schwierige Abtrennung der Ester (5) von dem im Überschuss verwendeten Alkohol vermindert (Tabelle 1).

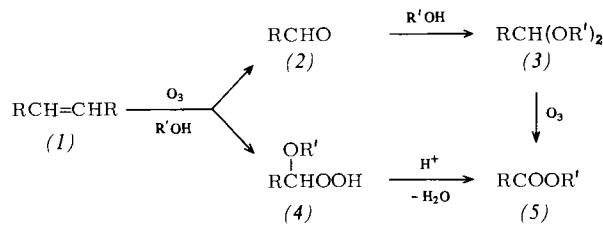


Tabelle 1. Esterbildung bei der Ozonolyse von Olefinen in Gegenwart von $\text{HCl}/\text{R}'\text{OH}$ [a].

Olefin (1)	Ester (5)	Ausb. [%]
4-Octen	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	65
Stilben	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$	72
Cyclopenten	$\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_3\text{COOCH}_3$	78
Cyclohexen	$\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$	85
Cycloocten	$\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$	80
Cyclodecen	$\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_8\text{COOCH}_3$	62
[b]	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}(\text{CH}_2)_8\text{COOC}_2\text{H}_5$	69
[c]	$\text{C}_4\text{H}_9\text{OOC}(\text{CH}_2)_8\text{COOC}_3\text{H}_7$	80
1,5-Cyclooctadien	$\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$	64
Norbornen	1,3-Cyclopentandicarbonsäure-dimethylester (cis : trans = 9 : 1)	83

[a] Wenn nicht anders angegeben $R' = \text{CH}_3$. [b] $R' = \text{C}_2\text{H}_5$. [c] $R' = n\text{-C}_3\text{H}_7$.

Nach ersten Modellstudien läuft die Reaktion über die im Schema skizzierten Teilschritte ab: Zunächst werden die Criegee-Fragmente (2) und (4) gebildet^[2]. Säurekatalysierte Dehydratisierung des Alkoxyhydroperoxids (4) ergibt in einer exothermen Umsetzung den Ester (5)^[3], während gleichzeitig der Aldehyd (2) in das Acetal (3) umgewandelt wird. Durch weitere Ozoneinwirkung entsteht schließlich auch aus (3) der Ester (5)^[4].

Die neue Estersynthese wurde noch nicht optimiert, ihre Anwendungsbreite (Variation von Olefin und Alkohol) wird noch untersucht.

Typische Arbeitsvorschrift

Ein Gemisch von 8.2 g (0.1 mol) Cyclohexen und 87 ml einer ca. 1 M Lösung von wasserfreiem Chlorwasserstoff in Methanol wurde bei -78°C so lange ozonisiert, bis Ozon aus dem Reaktionsgefäß austrat (KI-Waschflasche!). Dann wurde kurz mit Stickstoff gespült und die Kühlung entfernt. Bei ca. 0°C setzte eine exotherme Reaktion ein (mit einem Eisbad wurde verhindert, daß die Temperatur über 35°C stieg). In das danach peroxidfreie Gemisch wurde bei 0°C nochmals 24 h Ozon eingeleitet, es wurde mit Stickstoff gespült und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit festem NaHCO_3 neutralisiert, filtriert und bei $35^\circ\text{C}/15$ Torr eingeengt. Der flüssige Rückstand wurde in 50 ml Ether aufgenommen, dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Destillation des Rückstandes (15.9 g) ergab Adipinsäure-dimethylester, $K_p = 88-90^\circ\text{C}/0.3$ Torr (Reinheit 98.4 %); Ausbeute 14.8 g (85.1 %).

Eingegangen am 11. September 1978 [Z 96]

[1] Vgl. P. S. Bailey: Ozonation in Organic Chemistry, Vol. I, Olefinic Compounds. Academic Press, New York 1978.

[2] R. Criegee, *Angew. Chem.* 87, 765 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 745 (1975).

[3] K. Griesbaum, H. Keul, *Angew. Chem.* 87, 748 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 716 (1975).

[4] P. Deslongchamps, C. Moreau, *Can. J. Chem.* 49, 2465 (1971).