

Die Diels-Alder-Reaktion von *trans,trans*-1,4-Butadienylendiacetat mit 1,2-Didehydrobenzol (aus *o*-Benzoldiazoniumcarboxylat) ergibt (1) (53%, Fp=88°C) (NMR-Daten siehe Tabelle 1). (1) läßt sich mit Na₂CO₃ in Methanol leicht zu (2)^[5] entacetylieren (88%, Fp=105°C). Durch *cis*-Hydroxylierung von (1) mit Wasserstoffperoxid und katalytischen Mengen Osmiumtetroxid erhält man stereospezifisch (3a) (60%, Fp=156°C), das sich mit Tosylchlorid in wasserfreiem Pyridin gut in das racemische Monotosylat (3b) umwandeln läßt (75%, Fp=141°C). (3b) bildet beim Rühren mit Na₂CO₃ in Methanol das racemische Epoxydiol (4)^[6] (90%, zähes Öl) praktisch quantitativ in der Stereochemie, in der Carcinogene dieses Typs^[2] vorliegen. Das aus (3a) ebenfalls leicht erhältliche Dimesylat (3c) (82%, Fp=157°C) ergibt wiederum mit Na₂CO₃ in Methanol spezifisch das *syn*-Dioxid (5)^[7] (90%, Fp=170°C), das im Gegensatz zum *anti*-Dioxid durch Direktoxidation des Naphthalins nicht zugänglich ist^[8].

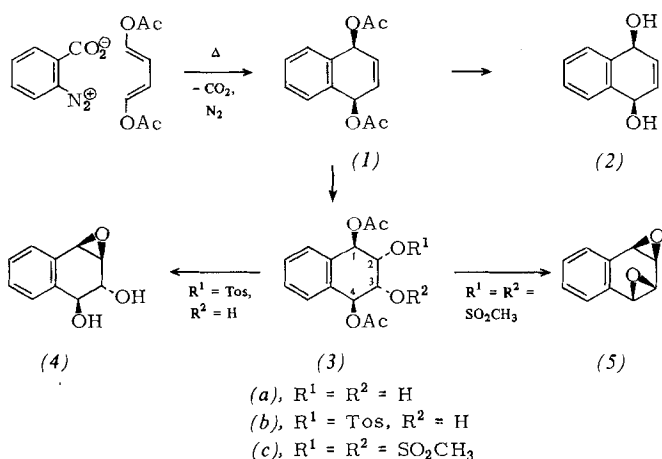


Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten [a] der Verbindungen (1), (3a), (3b) und (3c) [b].

(1):	6.19 (s; 2H, H-1, H-4), 6.08 (s; 2H, H-2, H-3), 2.10 (s; 6H, OAc), 6.22 (s; 4H, arom.)
(3a):	5.99 (d; 2H, H-1, H-4), 4.16 (d; 2H, H-2, H-3), 2.10 (s; 6H, OAc), 7.20 (s; 4H, arom.), 3.45 (br. s; 2H, OH), J _{1,2} =6
(3b):	6.28 (d; 1H, H-1), 6.05 (d; 1H, H-4), 5.08 (dd; 1H, H-2), 4.32 (m; 1H, H-3), 2.70 (d; 1H, OH), 2.20 (s; 3H, CH ₃), 2.12 (s; 3H, OAc), 2.00 (s; 3H, OAc), 7.20–7.90 (m; 8H, arom.), J _{1,2} =7, J _{2,3} =2, J _{3,4} =5, J _{3,OH} =5
(3c):	6.28 (d; 2H, H-1, H-4), 5.32 (d; 2H, H-2, H-3), 3.12 (s; 6H, CH ₃), 2.17 (s; 6H, OAc), 7.37 (m; 4H, arom.), J _{1,2} =5

[a] 80-MHz-Spektren in CDCl₃ mit TMS als internem Standard; δ-Werte, Kopplungskonstanten in Hz.

[b] Die NMR-Spektren von (2) [5], (4) [6] und (5) [7] stimmen mit den Literaturangaben überein. Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen.

Arbeitsvorschrift

Synthese von (1): 10 g (58 mmol), 1,3-Butadienylendiacetat und 10 g (67 mmol) *o*-Benzoldiazoniumcarboxylat werden in 160 ml wasserfreiem CHCl₃ 2 h unter Rühren auf 60°C erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute 7,7 g (53%), Fp=88°C.

Eingegangen am 18. Dezember 1978 [Z 168]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 69532-84-9 / (2): 51096-10-7 / (3a): 69532-85-0 / (3b): 69532-86-1 / (3c): 69532-87-2 / (4): 58116-21-5 / (5): 58692-14-1 / 1,3-Butadienylendiacetat: 15910-11-9 / *o*-Benzoldiazoniumcarboxylat: 1608-42-0.

[1] J. W. Daly, D. M. Jerina, B. Witkop, *Experientia* 28, 1129 (1972); D. M. Jerina, J. W. Daly, *Science* 185, 573 (1974); Th. C. Bruice, P. Y.

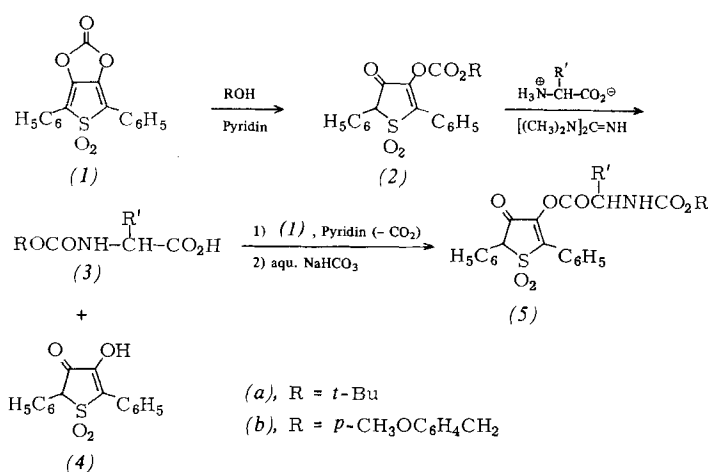
- Bruice, *Acc. Chem. Res.* 9, 378 (1976), zit. Lit.; vgl. M. Schäfer-Ridder, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 27, 4 (1979), zit. Lit.
- [2] P. Sims, P. L. Grover, A. Swaisland, K. Pal, A. Hewer, *Nature* 252, 326 (1974); J. Kapitulnik, P. G. Wislocki, M. Levin, H. Yagi, D. M. Jerina, A. H. Conney, *Cancer Res.* 38, 354 (1978), zit. Lit.
- [3] H. Yagi, D. R. Thakker, O. Hernandez, M. Koreda, D. M. Jerina, J. Am. Chem. Soc. 99, 1604 (1977); R. E. Lehr, M. Schäfer-Ridder, D. M. Jerina, *Tetrahedron Lett.* 1977, 539; P. P. Fu, R. G. Harvey, *ibid.*, 1977, 2059; P. P. Fu, H. M. Lee, R. G. Harvey, *ibid.* 1978, 551; R. E. Lehr, C. W. Taylor, S. Kumar, H. D. Mah, D. M. Jerina, *J. Org. Chem.* 43, 3462 (1978), zit. Lit.
- [4] R. R. Schmidt, R. Angerbauer, *Angew. Chem.* 89, 822 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 783 (1977); R. R. Schmidt, A. Lieberknecht, *ibid.* 90, 821 (1978) bzw. 17, 769 (1978); R. R. Schmidt, R. Angerbauer, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- [5] A. M. Jeffrey, H. J. C. Yeh, D. M. Jerina, *J. Org. Chem.* 39, 1405 (1974); M. Schäfer-Ridder, U. Brocker, E. Vogel, *Angew. Chem.* 88, 262 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 228 (1976).
- [6] H. Yagi, O. Hernandez, D. M. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6881 (1975).
- [7] E. Vogel, H.-H. Klug, M. Schäfer-Ridder, *Angew. Chem.* 88, 268 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 229 (1976).
- [8] K. Ishikawa, G. W. Griffin, *Angew. Chem.* 89, 181 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 171 (1977); S. Krishnan, D. G. Kuhn, G. A. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 81 (1977).

Ökonomische Synthese von aktivierten *N*-*tert*-Butyl-oxycarbonylamino-säureestern^[1]

Von Gerd Schnorrenberg und Wolfgang Steglich^[*]

Professor Horst Pommer zum 60. Geburtstag gewidmet

Wie wir fanden, ermöglicht 4,6-Diphenyl-thieno[3,4-*d*] [1,3]dioxol-2-on-5,5-dioxid (1)^[2] eine ökonomische Synthese der aktivierten Boc-Aminosäureester (5a) aus Aminosäuren und *tert*-Butanol. Dazu wird (1) mit dem Alkohol zum aktivierten *tert*-Butylcarbonat (2a)^[1] umgesetzt, das dann mit der Aminosäure und einem Äquivalent 1,1,3,3-Tetramethylguanidin^[3] in Tetrahydrofuran (THF) bis zur Lösung der Aminosäure erhitzt wird (Variante A).



Beischwerlöslichen Aminosäuren werden die Komponenten in Dioxan/Wasser bei Raumtemperatur gerührt (Variante B). Nach Entfernen der Base mit wäßriger Citronensäurelösung wird die Boc-Aminosäure (3a) im Gemisch mit dem Sulfon (4) erneut mit äquimolaren Mengen (1) und Pyridin umgesetzt^[2]. Das Sulfon (4) läßt sich leicht entfernen, und die aktivierten Ester (5a) (Tabelle 1) werden kristallin und meist analysenrein erhalten.

[*] Prof. Dr. W. Steglich, Dipl.-Chem. G. Schnorrenberg
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn

Tabelle 1. Aktivierte Boc- (5a) und Z(OMe)-Aminosäureester (5b) [a].

Akt. Ester (5) von	t [h] [b]	Variante	Ausb. [%] [c]	Fp [°C] [d]
Boc-Ala	24	B	82	95
Boc-Cys (S-Bzl)	12	A	90	153
Boc-Gly	48	B	72	138
Boc-Leu	7	A	83	158
Boc-Phe	12	A	84	178
Boc-Pro	3	A	92	166
Boc-Ser (O-Bzl)	4	A	87	145
Boc-Trp	12	A	72	147
Boc-Val	18	A	87	160
Z(OMe)-Leu	4	A	85	138
Z(OMe)-Pro	3	A	76	146

[a] Alle Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen. [b] Für Umsetzung der Aminosäuren mit (2a) oder (2b). [c] Bezogen auf Aminosäure. [d] Mit Ausnahme vom Boc-Glycin-Derivat Diastereomerenmischungen.

Im Unterschied zu ähnlichen Eintopfverfahren zur Herstellung von aktivierten Boc-Aminosäureestern^[4] vermeidet unsere Methode die Aktivierung mit Dicyclohexylcarbodiimid und damit die Schwierigkeiten bei der Abtrennung des Dicyclohexylharnstoffs. Die Ausbeuten liegen oft höher als bei herkömmlicher Einführung der Boc-Gruppe. Die aktivierten Ester (5a) sind für Peptidsynthesen gut geeignet^[2].

Gaschromatographische^[5] und polarimetrische Untersuchungen ergaben, daß die Herstellung der Ester (5a) racemisierungsfrei verläuft.

Bei der Umsetzung von (1) mit *p*-Methoxybenzylalkohol entsteht in 82% Ausbeute das aktivierte Carbonat (2b) (Fp=226°C, nach Sintern unter Rotfärbung ab 85°C), das analog (2a) zur Darstellung der aktivierten Z(OMe)-Aminosäureester (5b) verwendet werden kann. Sehr säurelabile Alkohole wie Triphenylmethanol oder α,α -Dimethyl-3,5-dimethoxybenzylalkohol^[6] lassen sich nicht in Carbonate vom Typ (2) umwandeln.

Arbeitsvorschriften

Synthese von (2a): 3.26 g (10 mmol) (1)^[2], 0.89 g (12 mmol) wasserfreies *tert*-Butanol und 0.81 ml (10 mmol) Pyridin werden 1.5 h bei 20°C in 80 ml wasserfreiem Dichlormethan gerührt. Anschließend wäscht man zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, einmal mit 20proz. Citronensäurelösung und einmal mit Wasser, trocknet über MgSO₄ und dampft im Vakuum ein; Ausbeute 3.60 g (90%), Fp=158°C (Zers.).

Synthese von (5a), Variante A: 4.00 g (10 mmol) (2a), 10 mmol feingepulverte Aminosäure und 1.85 ml (15 mmol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin werden in 100 ml wasserfreiem THF bis zur Auflösung der Aminosäure unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, extrahiert viermal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, stellt die wäßrigen Extrakte mit fester Citronensäure oder kalter 1 N HCl auf pH=3 ein und extrahiert dreimal mit Essigester. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über MgSO₄ wird eingedampft und der Rückstand in 80 ml wasserfreiem Dichlormethan mit 3.26 g (10 mmol) (1) und 0.81 ml (10 mmol) Pyridin 30 min bei 20°C gerührt. Anschließend schüttelt man jeweils dreimal mit 20proz. Citronensäurelösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung aus, wäscht nochmals mit Citronensäurelösung und Wasser, trocknet über MgSO₄ und dampft ein. Die Ester (5a) können ohne weitere Reinigung zu Peptidsynthesen verwendet werden. Zur Analyse kristallisiert man gegebenenfalls aus Essigester/Petrolether um. – Variante B: Man rührt die Komponenten in 150 ml Dioxan/Wasser (2:1) 1–2 Tage bei 20°C, dampft ein und arbeitet wie bei Variante A weiter.

Eingegangen am 31. Januar 1979 [Z 173]

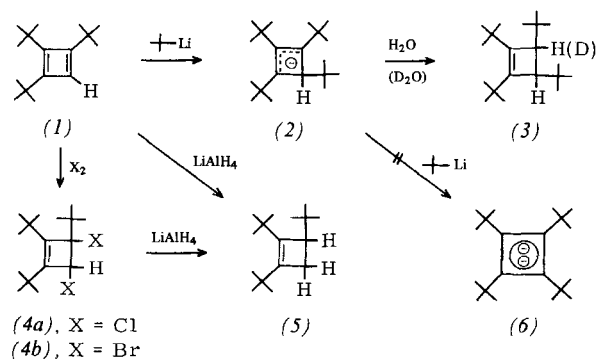
- [1] 4. Mitteilung über aktivierte Carbonsäurederivate. – 3. Mitteilung: H. Schmidt, O. Hollitzer, A. Seewald, W. Steglich, Chem. Ber., im Druck.
- [2] O. Hollitzer, A. Seewald, W. Steglich, Angew. Chem. 88, 480 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 444 (1976).
- [3] Vgl. A. Ali, B. Weinstein, J. Org. Chem. 36, 3022 (1971); A. Ali, F. Fahrenholz, B. Weinstein, Angew. Chem. 84, 259 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 289 (1972); U. Ragnarson, S. M. Karlsson, B. E. Sandberg, Acta Chem. Scand. 26, 2550 (1972); W. Steglich, S. Hinze, Synthesis 1976, 399.
- [4] Beispiele: M. Frankel, D. Ladkany, C. Gillon, Y. Wolman, Tetrahedron Lett. 1966, 4765; Y. Wolman, D. Ladkany, M. Frankel, J. Chem. Soc. C 1967, 689; W. Broadbent, J. S. Morley, B. E. Stone, ibid. 1967, 2632.
- [5] F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer, W. König, Angew. Chem. 75, 282 (1963); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2, 183 (1963).
- [6] C. Birr, W. Lochinger, G. Stahnke, P. Lang, Justus Liebigs Ann. Chem. 763, 162 (1972).

Elektrophiles Verhalten von Tri-*tert*-butylcyclobutadien^[1]

Von Günther Maier und Fritz Köhler^[*]

Professor Horst Pommer zum 60. Geburtstag gewidmet

Das aus 2,3,4-Tri-*tert*-butylcyclopentadienen über das entsprechende „Hausenon“^[2] leicht zugängliche Cyclobutadien (1) zeichnet sich durch eine erstaunlich vielfältige Reaktivität aus. Es hat gleichermaßen die Eigenschaften eines Diens und Dienophils^[3a], eines Nucleophils und einer Base^[3b] sowie eines potentiellen Diradikals^[3c]. Lediglich elektrophiles Verhalten von (1) wurde bisher noch nicht beobachtet. Unsere neuesten Befunde schließen auch diese Lücke. Solche chemische Omnipotenz des Cyclobutadien-4 π -Systems bestätigt seine Ausnahmestellung.



Umsetzung von (1) mit *tert*-Butyllithium in Diethylether in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin bei –78°C ergibt glatt das Addukt (2). Nach wäßriger Aufarbeitung erhält man in hoher Ausbeute (94%, bezogen auf das Cyclopentadienon-Edukt) 1,2,3,4-Tetra-*tert*-butylcyclobuten (3)^[4]. Mit D₂O entsteht ausschließlich das monodeuterierte Derivat D₁-(3). Dies bedeutet, die Addition bleibt auf der Stufe des Monoanions (2) stehen, eine Deprotonierung zum „aromatischen“ Dianion (6) tritt nicht ein. Die H/D-NMR-Kopplung in D₁-(3) beweist die *trans*-Konfiguration^[5].

Auch ein Hydrid-Ion wird von (1) addiert^[6]. Sowohl direkte Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf (1) wie auch der Umweg über die Halogenaddukte (4a)^[4,7] oder (4b) [¹H-NMR (CDCl₃): δ =1.18 (9H), 1.20 (9H), 1.36 (9H), 5.13 (1H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ =28.24, 30.04, 31.10, 33.62, 34.31, 40.48, 58.60, 85.53, 149.89, 155.79] führen zu 1,2,3-Tri-*tert*-butylcyclobuten (5)^[4].

Nucleophilie und Basizität von (1) gehen parallel mit den vorzüglichen Donoreigenschaften von unsubstituiertem

[*] Prof. Dr. G. Maier, cand. chem. F. Köhler
Institut für Organische Chemie der Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Gießen 1