

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]

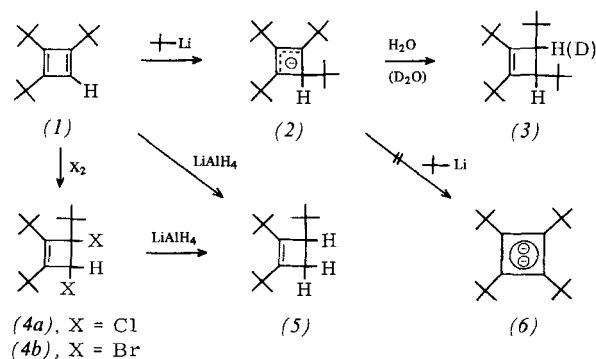
- [1] 4. Mitteilung über aktivierte Carbonsäurederivate. – 3. Mitteilung: H. Schmidt, O. Hollitzer, A. Seewald, W. Steglich, Chem. Ber., im Druck.
- [2] O. Hollitzer, A. Seewald, W. Steglich, Angew. Chem. 88, 480 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 444 (1976).
- [3] Vgl. A. Ali, B. Weinstein, J. 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'*-Tetramethylethyldiamin 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

Cyclobutadien und seinen Alkylderivaten^[8]. Um so erstaunlicher ist, daß (1) auch ausgeprägten elektrophilen Charakter aufweist. Der Grund für diesen Dualismus ist in dem Pseudo-Jahn-Teller-Effekt zu sehen^[9a], der neben einem hochliegenden HOMO auch ein tiefliegendes LUMO bewirkt und (1) die Eigenschaften eines Nucleophils und Elektrophils verleiht^[9b]. Die Addition von *tert*-Butyllithium – sie ist beim offenkettigen Butadien ebenfalls bekannt^[10] – vermag infolge der energetischen Destabilisierung des π -Systems im Cyclobutadien (1) sogar die kinetische Behinderung von drei *tert*-Butylgruppen zu überwinden.

Eingegangen am 19. Januar 1979 [Z 175]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 51067-53-9 / (2): 69631-78-3 / (3): 69631-79-4 / (4a): 69631-80-7 / (4b): 69631-81-8 / (5): 37715-08-5.

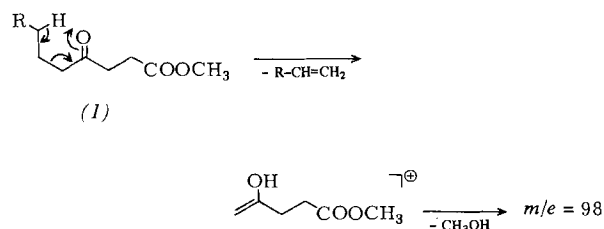
- [1] Kleine Ringe, 26. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 25. Mitteilung: G. Maier, S. Pfriem, U. Schäfer, R. Matusch, Angew. Chem. 90, 552 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 520 (1978).
- [2] G. Maier, U. Schäfer, W. Sauer, H. Hartan, R. Matusch, J. F. M. Oth, Tetrahedron Lett. 1978, 1837.
- [3] a) Zusammenfassung: G. Maier, Angew. Chem. 86, 491 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 425 (1974); b) G. Maier, W. Sauer, *ibid.* 87, 675 (1975) bzw. 14, 648 (1975); c) *ibid.* 89, 49 (1977) bzw. 16, 51 (1977).
- [4] A. E. Feiring, J. Ciabattini, J. Am. Chem. Soc. 95, 5266 (1973).
- [5] J_{HD} beträgt für D₁-(3) ca. 0.4 Hz. Daraus errechnet sich $J_{HH} \approx 2.5$ Hz, was mehr der für allylische Cyclobutenprotonen typischen *trans*-(1.7 Hz) als der *cis*-Kopplung (4.9 Hz) entspricht. – Wir danken Dr. H.-O. Kalinowski für diese Konfigurationszuordnung.
- [6] Diese Reaktion verläuft weniger übersichtlich; nach gaschromatographischer Analyse enthält das Rohprodukt etwa 18% (5).
- [7] Es ist anzunehmen, daß auch die Halogenaddukte *trans*-konfiguriert sind. Im früher [4] als Bezugsverbindung verwendeten 3,4-Dichlorortramethylcyclobuten haben die Chloratome entgegen der ursprünglichen Annahme ebenfalls *trans*-Anordnung: R. Criegee, Angew. Chem. 80, 585 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 559 (1968).
- [8] G. Maier, H. P. Reisenauer, Tetrahedron Lett. 1976, 3591; G. Maier, W. Mayer, C. Haacke, R. Askani, Angew. Chem. 85, 1057 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 1016 (1973).
- [9] a) L. Salem: The Molecular Orbital Theory of Conjugated Systems. Benjamin, Reading 1966, p. 486ff; b) I. Fleming: Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions. Wiley, New York 1976.
- [10] W. H. Glaze, D. J. Berry, D. P. Duncan, J. Organomet. Chem. 52, 233 (1973).

ω -Formyl- und 4-Oxocarbonsäuren im Blutplasma

Von Jürgen Pfordt und Gerhard Spiteller^[*]

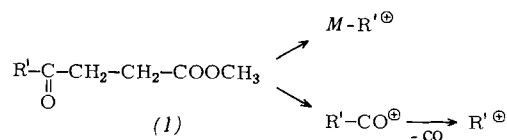
Professor Horst Pommer zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei Versuchen zur Anreicherung von Dicarbonsäuren aus Blutplasma erhielten wir nach Veresterung mit Diazomethan eine Fraktion, die mit der Kombination Glaskapillargaschromatograph-Massenspektrometer untersucht wurde. Neben bereits bekannten Mono- und Dicarbonsäureestern enthielt die Probe eine Reihe homologer Verbindungen, deren Massenspektren durch Schlüsselionen der Massen 130 und 98 gekennzeichnet sind. Die Schlüsselionen entstehen durch McLafferty-Umlagerung und anschließende Methanoleliminierung aus 4-Oxocarbonsäure-methylestern (1).



[*] Prof. Dr. G. Spiteller, Dipl.-Chem. J. Pfordt
Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität
Postfach 3008, D-8580 Bayreuth

Obwohl Molekülionen fehlen, läßt sich das Molekulargewicht ermitteln, und zwar aus dem $M-31$ ($M-OCH_3$)-Fragment. Weitere typische Spaltstücke entstehen durch Bruch der Bindungen in (1) in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe.



Die aus den Spektren abgeleiteten Strukturen eines 4-Oxo-octansäure-, eines 4-Oxononansäure- und eines 4-Oxo-decansäure-methylesters wurden durch Synthese und Vergleichsmessungen von Massenspektren und Retentionsindices gesichert (Tabelle 1).

Zwei weitere Verbindungen im Gaschromatogramm wurden als Aldehydsäuren (ω -Formylcarbonsäuren) erkannt. Ihre Massenspektren sind wie die langkettiger Fettsäuremethylester durch Schlüsselionen der Massen 74 und 87 charakterisiert. Das Molekulargewicht ist aus einem $M-31$ ($M-OCH_3$)-Fragment und einem $M-28$ -Ion ableitbar. Diese Ionen wie auch ein $M-43$ -Fragment sind für ω -Formylcarbonsäuremethylester typisch^[1, 2]. Die Struktur der beiden C_8 - und C_9 -Aldehydsäuren wurde ebenfalls durch Synthese und Vergleichsmessungen bewiesen (Tabelle 1).

Isolierung und Aufarbeitung

Blutplasma (5 ml) wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf das fünffache Volumen verdünnt, mit 6 N Salzsäure auf pH=1 eingestellt und dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Nach dem Einengen der organischen Phase auf 1 ml wurde mit etherischer Diazomethanolösung verestert. Die Dicarbonsäure-methylester-Fraktion, die auch die ω -Formyl- und 4-Oxocarbonsäure-methylester enthält, ließ sich durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Diethylether als Laufmittel gewinnen^[3]. Nach Trennung an einer Kopplung Glaskapillargaschromatograph-Massenspektrometer wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen durch Massenspektren und Retentionsindices identifiziert.

Tabelle 1. 4-Oxo- und ω -Formylcarbonsäure-methylester.

Name	Ret.- Index [a]	Schlüsselionen im Massenspektrum
4-Oxooc-tan-säure methylester (<i>M</i> = 172)	1236	29 (47%), 41 (42%), 55 (60%), 57 (100%), 59 (28%), 71 (5%), 85 (67%), 87 (16%), 98 (50%), 111 (9%), 115 (61%), 130 (36%), 141 (23%)
4-Oxonon-an-säure- methylester (<i>M</i> = 186)	1336	41 (32%), 43 (100%), 55 (56%), 59 (26%), 71 (50%), 87 (16%), 98 (73%), 99 (48%), 111 (10%), 115 (58%), 130 (41%), 155 (19%)
4-Oxodecan-säure- methylester (<i>M</i> = 200)	1436	41 (34%), 43 (100%), 55 (46%), 57 (36%), 59 (18%), 71 (10%), 85 (22%), 87 (24%), 98 (59%), 113 (25%), 115 (45%), 130 (34%), 169 (11%)
7-Formyl- heptansäure- methylester (<i>M</i> = 172)	1288	41 (100%), 43 (81%), 55 (76%), 57 (51%), 59 (45%), 69 (72%), 74 (89%), 81 (31%), 87 (88%), 97 (39%), 101 (17%), 111 (16%), 129 (44%), 141 (23%), 144 (10%)
8-Formyl- octansäure- methylester (<i>M</i> = 186)	1387	29 (42%), 41 (74%), 43 (63%), 55 (81%), 59 (37%), 69 (33%), 74 (100%), 83 (43%), 87 (64%), 97 (10%), 111 (21%), 115 (7%), 136 (5%), 143 (29%), 155 (19%), 158 (11%)

[a] Stationäre Phase OV-101, Temperaturprogramm 2°C/min, Anfangstemperatur 80°C.

Eingegangen am 8. Januar 1979 [Z 171]