

Reaktion die bisher unbekannten, stabilen  $\beta$ -Azolyl- $\alpha,\alpha$ -dicarbonylverbindungen (3) bzw. (5), die aus dem Reaktionsgemisch in meist quantitativer Ausbeute und hoher Reinheit ausfallen. Ein basischer Katalysator wie Triethylamin ist vorteilhaft. Analog sind die „Hetero-Derivate“ (6) und (7) zugänglich.

Bei der Addition von (2) an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Diketone wie (1g) sind Alkohole als Lösungsmittel zu vermeiden, da schon unter milden Bedingungen ein Acylrest abgespalten werden kann.

Viele Triazolderivate (3) und (6), speziell (3c) und (3g), zeichnen sich durch eine hervorragende fungicide Wirkung gegen echte Mehltauarten aus, während die Pyrazolderivate (5) und (7) unwirksam sind.

Die den Verbindungen (3) und (5) entsprechenden Imidazolderivate können als schwer lösliche Komponenten zwar aus Reaktionsgemischen isoliert werden, zerfallen aber nach Lösen in den untersuchten Solventien. So beträgt die Halbwertszeit einer 6- bzw. 2-proz. Lösung von (3g), Imidazolyl statt Triazolyl, in Chloroform 7 bzw. 40 min; das Gleichgewicht liegt zu 70 bzw. 95% auf Seiten der Edukte.

#### Arbeitsvorschrift

(3c): Ein Gemisch aus 74.4 g (0.3 mol) (1c), 20.7 g (0.3 mol) 1,2,4-Triazol (2), 40 ml Triethylamin und 20 ml Ethanol wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Kristallisation tritt beim Reiben mit einem Glasstab ein. Die abgesaugten Kristalle werden mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet; Ausbeute 82 g, Fp = 79–82 °C. Aus der eingengten Mutterlauge erhält man weitere 8.2 g, Fp = 79 °C; Gesamtausbeute 90.2 g (95%).

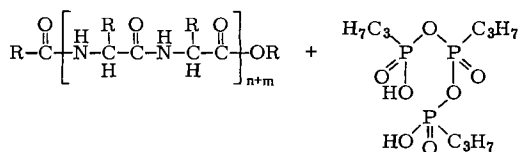
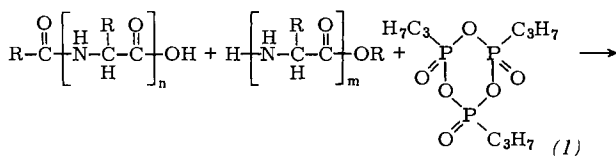
Eingegangen am 23. November 1979 [Z 384]

## Neue Peptidsynthese

Von Hans Wissmann und Hans-Jerg Kleiner<sup>[\*]</sup>

Professor Rolf Sammet zum 60. Geburtstag gewidmet

Wir berichten über eine neue Peptidsynthese mit Alkylphosphonsäureanhydriden wie (1) als Kondensationsmitteln. Gegenüber den bisher gebräuchlichen analogen Phosphorverbindungen<sup>[1]</sup> haben die Alkylphosphonsäureanhydride folgende Vorteile: einfache Herstellung, gute Lagerstabilität



bei Raumtemperatur, sehr gute Löslichkeit in allen zur Peptidsynthese verwendeten aprotischen Lösungsmitteln, ge-

ringere Racemisierung. Ein Vorteil gegenüber dem bequem anwendbaren und stabilen Dicyclohexylcarbodiimid besteht darin, daß kein schwerlösliches Folgeprodukt des neuen Kondensationsreagens auftritt; das resultierende Alkylphosphonsäurederivat ist auch in Wasser löslich. Außerdem sei hier an die bekannte Allergenität von Dicyclohexylcarbodiimid erinnert<sup>[2]</sup>.

Hinsichtlich der Ausbeute und des Racemisierungsgrades war die neue Methode bisher den verbesserten Dicyclohexylcarbodiimid-Techniken ebenbürtig, in Einzelfällen sogar überlegen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Synthesebeispiele. Der Pfeil in den Tripeptiden und höheren Peptiden deutet auf die jeweilige Knüpfungsstelle. DMF = Dimethylformamid. Eoc = Ethoxycarbonyl.

Peptidderivat	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ c = 1	Ausb. [%]
Z-Gly-Gly-OEt	82	—	80
Z-Asp(OBu <sup>+</sup> )-Phe-NH <sub>2</sub>	162	– 33.9 (EtOH)	85
	158.5–159 [6]	– 30.7 (EtOH) [6]	94 [6]
Boc-Met-Gly-OEt	55	– 15.4 (DMF)	93
Boc-Trp-Met-OMe	62	– 24.8 (DMF)	96
Z-Phe-Gly-OEt	109	– 17 (EtOH) [a]	86
	109–110 [7]	– 16 (EtOH) [a] [7]	53 [7]
Z-Trp-Ser-OMe	71	– 9.9 (MeOH)	96
		– 20.5 (DMF)	
Z-Gly-Phe-Gly-OEt	118–119	– 11.9 (EtOH) [a]	99
	119 [8]	– 11.6 (EtOH) [a] [8]	76 [8]
Z-Val-Tyr(Bu <sup>+</sup> )-His-OMe	189–190	– 8.2 (DMF)	76
Z-(D)-Phg-Phe-His-OMe	214	– 20.9 (DMF)	71
Z-Gly-Thr(Bu <sup>+</sup> )-Phe-OMe	95	+ 26.2 (DMF)	78
Boc-Tyr(Eoc)-Met-Gly-OEt	137	– 10.6 (DMF)	84
Z-Pro-Gly-Lys(Boc)-Phe-NH <sub>2</sub>	163	– 27 (DMF)	87
Z-Ala-Tyr(Bu <sup>+</sup> )-Gly-Val-Tyr(Bu <sup>+</sup> )-OMe	182	– 18.2 (DMF)	93

[a] c = 2.

Von den Alkylphosphonsäureanhydriden erscheint Propylphosphonsäureanhydrid<sup>[3]</sup> aufgrund seiner günstigen Löslichkeitseigenschaften und auch wegen der leichten Zugänglichkeit aus technisch hergestellten Ausgangsmaterialien besonders geeignet. Die Alkylphosphonsäureanhydride können nach bekannten Methoden synthetisiert werden<sup>[4]</sup>. Auch eine thermische Entwässerung der Alkylphosphonsäuren<sup>[5]</sup> führt in guten Ausbeuten zu den Anhydriden. Propylphosphonsäureanhydrid löst sich zu mehr als 50 Gew.-% in Dichlormethan, Dioxan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Die Lipophilie der Alkylphosphonsäureanhydride steigt mit der Länge der Alkylkette. Während sich das kristalline Methylphosphonsäureanhydrid nur in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid ausreichend löst, sind die nichtkristallinen höheren Homologen auch in wesentlich weniger polaren Solventien löslich. *n*-Hexylphosphonsäureanhydrid löst sich sogar noch in *n*-Hexan.

Propylphosphonsäureanhydrid ist nach bisherigen Erkenntnissen mindestens ein „Trimer“. Im Verlauf der Peptidsynthese werden Anhydridbindungen geöffnet, wobei Alkylpyrophosphonsäuregruppen entstehen. Die weitere Spaltung verläuft offenbar unter den Bedingungen der Peptidsynthese sehr langsam. Für Peptidsynthesen verwendet man das Reagens am besten im doppelten Überschuß, bezogen auf die reaktiven Anhydridbindungen. Überschüssiges Al-

[\*] Dr. H. Wissmann, Dr. H.-J. Kleiner  
Hoechst Aktiengesellschaft  
D-6230 Frankfurt am Main 80

kylphosphonsäureanhydrid zeigt außerdem eine gute lösungsvermittelnde Wirkung. Bei der Synthese freigesetzte Säuregruppen werden mit einer tertiären Base, z. B. *N*-Ethylmorpholin, abgepuffert. Die Komponenten der Peptidsynthese werden zweckmäßig unter Kühlung (0–5 °C) miteinander vermischt; die Reaktionszeit beträgt in der Regel 24 h bei Raumtemperatur (siehe Arbeitsvorschrift).

Tabelle 1 zeigt die mit der zitierten Literatur vergleichbaren Ergebnisse und die teilweise erheblich verbesserten Ausbeuten. Das von Anderson et al.<sup>[8]</sup> beschriebene Racemisierungs-Testpeptid wurde mit guter Ausbeute und hoher optischer Reinheit isoliert. Beim Umkristallisieren aus Ethanol konnte kein DL-Peptid erhalten werden.

#### Arbeitsvorschrift

**Propylphosphonsäureanhydrid:** In 760 g (588 ml) *n*-Propylphosphonsäuredichlorid werden unter Rühren 85 g destilliertes Wasser eingetropft. Zu Beginn steigt die Innentemperatur schnell auf 40 °C. Danach wird das Wasser so eingetropft, daß die Temperatur konstant bleibt. Insgesamt dauert das Zudosieren des Wassers etwa 2,5 h. Dabei entweicht über einen Intensivkühler Chlorwasserstoff. Nach dem Wassereintropfen setzt man auf den Kühler ein Calciumchloridrohr und rührt 1 h. Dann wird 3 h bei 80 °C/17 Torr und 3 h bei 80 °C/5 Torr gerührt. Es verbleiben 500 g Propylphosphonsäureanhydrid (100%); Kp = 200 °C/0,3 Torr, Chlorgehalt < 0,1%. Das farblose, wasserklare, sirupöse Anhydrid kann im Hochvakuum destilliert werden, ist jedoch auch ohne Destillation hinreichend rein für Peptidsynthesen. Eine 50proz. Lösung in Dichlormethan blieb in einer braunen Flasche monatelang unverändert.

**Peptidsynthese:** Zu einer 10- bis 20proz. Lösung oder Suspension von je 0,1 mol Aminokomponente (z. B. Aminosäure- oder Peptidesterhydrochlorid) und Carboxylkomponente (z. B. Benzyloxycarbonylamino- oder -peptid) in Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 60 ml *N*-Ethylmorpholin. Dann werden unter Rühren und Kühlung bei 0 bis maximal 20 °C 88 g einer Dichlormethanolösung mit 50 Gew.-% Propylphosphonsäureanhydrid zugetropft. Nach 1 h Rühren und 24 h Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Hochvakuum bei Raumtemperatur oder wenig erhöhter Temperatur abdestilliert. Zur Isolierung des Peptidderivats digeriert man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, filtriert das Produkt ab und wäscht es gründlich mit Wasser und 10proz. Citronensäurelösung, oder man nimmt das Produkt in Essigsäureethylester auf und wäscht die Lösung mehrfach mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 5proz. Kaliumhydrogensulfatlösung. Anschließend wird die Essigesterlösung über Magnesiumsulfat getrocknet und das Peptidderivat durch Einengen der Lösung und Füllen mit Ether oder Petrolether isoliert.

Eingegangen am 23. November 1979 [Z 385]

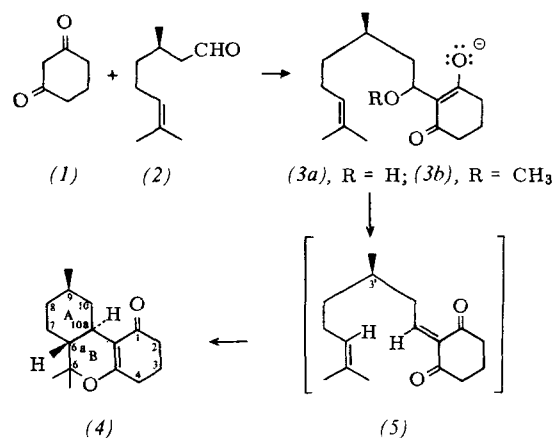
## Stereokontrollierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von Heterodienen; Untersuchungen zur Synthese von Cannabinoiden<sup>[\*\*]</sup>

Von Lutz-F. Tietze, Günter von Kiedrowski, Klaus Harms, William Clegg und George Sheldrick<sup>[\*]</sup>

Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Dienen ist in den vergangenen Jahren mit großem Erfolg zur stereoselektiven Synthese von Naturstoffen herangezogen worden<sup>[1]</sup>. Die heteroanaloge Variante<sup>[2]</sup> unter Verwendung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen wurde dagegen unseres Wissens bisher nicht beschrieben, wenngleich die intermolekulare Reaktion seit langem zur Darstellung von Dihydropyran-Derivaten verwendet wird<sup>[3]</sup>.

Wir beschreiben nun die Synthese des tricyclischen Dihydropyrans (4), bei der als Schlüsselreaktion eine 100proz. stereokontrollierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des intermediär gebildeten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons (5) angenommen werden kann. (4) entspricht mit (*R*)-Konfiguration an C-6a sowie *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B dem Grundgerüst des Tetrahydrocannabinols<sup>[4]</sup>.

Zur Synthese von (4) wurde 1,3-Cyclohexandion (1) mit Natriummethanolat in das Enolat umgewandelt und als solches mit (*R*)-Citronellal (2) ( $[\alpha]_D^{20} = 14,9^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )) nach Polansky et al.<sup>[5]</sup> umgesetzt. Man kann annehmen, daß hierbei primär das Enolat (3a) entsteht, das unter diesen Bedingungen nicht weiterreagiert. Die Bildung eines Methyl ethers (3b), wie sie bei ähnlichen Systemen beobachtet wurde<sup>[5]</sup>, konnte NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Saure Aufarbeitung führte nach chromatographischer Reinigung an Silicagel, Destillation und Umkristallisation mit 33% Ausbeute zu (4) (Fp = 90 °C,  $[\alpha]_D^{20} = 291,5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).



Eine Isolierung des Ketons (5) war nicht möglich. Dies ist in Einklang mit einer Abschätzung der Energien von LUMO und HOMO des Heterodiens und Dienophils, die eine schnelle Reaktion entsprechend einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf erwarten lassen<sup>[6]</sup>.

Neben (4) konnten Kondensationsprodukte des Citronellals (2) isoliert werden. In keinem Fall wurden jedoch Dia-

[1] E. Wünsch in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1974, Bd. XV/2, S. 226ff.

[2] J. M. Stewart, J. D. Young in: Solid Phase Peptide Synthesis. Freeman, San Francisco 1969, S. 24/25, S. 39.

[3] Riedel-de-Haën KG, Artikel Nr. 65183.

[4] K. Sasse in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1963, Bd. 12/1, S. 612/613.

[5] H. J. Kleiner, W. Dürsch, DOS 2811628 (1979), Hoechst.

[6] E. Wünsch, K. H. Deimer, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 1246 (1972).

[7] G. W. Anderson, R. W. Young, J. Am. Chem. Soc. 74, 5307 (1952).

[8] G. W. Anderson, F. M. Callahan, J. Am. Chem. Soc. 80, 2902 (1958).

[\*] Prof. Dr. L.-F. Tietze, Dipl.-Chem. G. von Kiedrowski  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Tammanstraße 2, D-3400 Göttingen  
Prof. Dr. G. Sheldrick, Dr. W. Clegg, K. Harms  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität  
Tammanstraße 4, D-3400 Göttingen

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Prof. Dr. D. Leibfritz sowie Dr. M. Feigl, Universität Bremen, für die Aufnahme des 360MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrums und der Firma Dragoco, Holzmin-den, für Citronellal.