

kylphosphonsäureanhidrid 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.^[8] 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 Wasereintropfen setzt man auf den Kühler ein Calciumchloridrohr und führt 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%); $K_p = 200 \text{ }^\circ\text{C}/0.3 \text{ Torr}$, 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. Benzyloxycarbonylaminosäure 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 Dichlormethanlösung 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 Fällen mit Ether oder Petrolether isoliert.

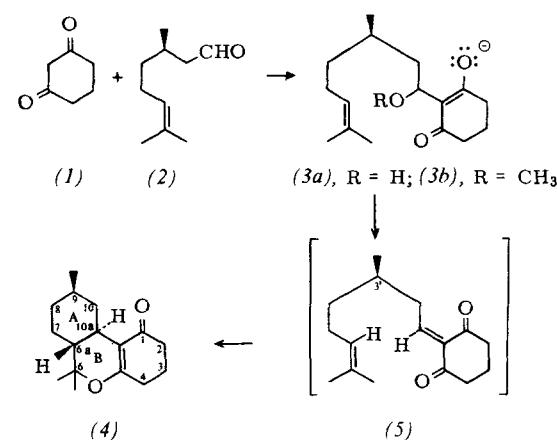
Stereokontrollierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von Heterodienen; Untersuchungen zur Synthese von Cannabinoiden^[*]

Von *Lutz-F. Tietze, Günter von Kiedrowski, Klaus Harms, William Clegg und George Sheldrick¹⁾*

Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Dienen ist in den vergangenen Jahren mit großem Erfolg zur stereoselektiven Synthese von Naturstoffen herangezogen worden^[1]. Die heteroanaloge Variante^[2] unter Verwendung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen wurde dagegen unseres Wissens bisher nicht beschrieben, wenngleich die intermolekulare Reaktion seit langem zur Darstellung von Dihydronaphthalen-Derivaten verwendet wird^[3].

Wir beschreiben nun die Synthese des tricyclischen Dihydropyrans (4), bei der als Schlüsselreaktion eine 100proz. stereokontrollierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des intermedial gebildeten α,β -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^[4].

Zur Synthese von (4) wurde 1,3-Cyclohexadion (1) mit Natriummethanolat in das Enolat umgewandelt und als solches mit (*R*)-Citronellal (2) ($[\alpha]_D^{20} = 14.9^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)) nach Polansky et al.^[5] 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^[5], konnte NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Saure Aufarbeitung führte nach chromatographischer Reinigung an Silicagel, Destillation und Umkristallisation mit 33% Ausbeute zu (4) ($\text{Fp} = 90^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = 291.5^\circ$ ($c = 1$, 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^[6].

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

- [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-Haen 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-Seylers 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
 Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen
 Prof. Dr. G. Sheldrick, Dr. W. Clegg, K. Harms
 Anorganisch-chemisches Institut der Universität
 Tammannstraße 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-¹H-NMR-Spektrums und der Firma Dragoco, Holzmin- den, für Cironellaöl.

stereomere von (4) gefunden. Man kann daraus schließen, daß im Übergangszustand der Cycloaddition von (5) eine vollständige Kontrolle durch das Chiralitätszentrum des Edukts Citronellal (2) erfolgt. Aufgrund der *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B in (4) muß man außerdem annehmen, daß der *exo*-Übergangszustand energetisch günstiger als der *endo*-Übergangszustand ist^[7]. So zeigen Molekülmödelle, daß im *exo*-Übergangszustand mit pseudo-sesselförmiger Anordnung der Kohlenstoffkette und pseudo-äquatorialer Orientierung der Methylgruppe an C-3' die geringsten sterischen Wechselwirkungen zu erwarten sind.

Konstitution und Konfiguration von (4) wurden durch Analyse eines 360MHz-¹H-NMR-Spektrums^[8] und durch Röntgen-Strukturanalyse^[9] (Abb. 1) bestimmt.

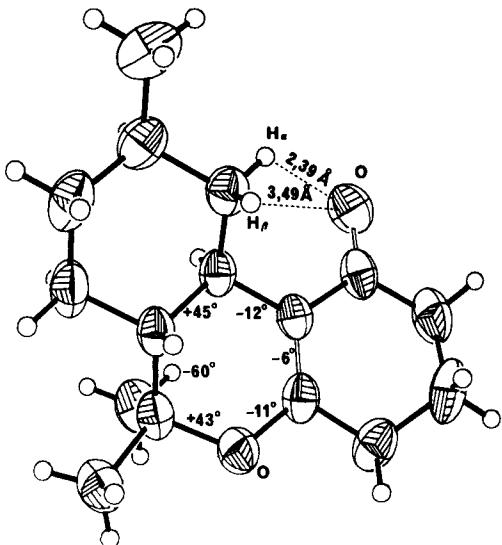


Abb. 1. Struktur von Verbindung (4) mit Thermalellipsoiden (50% Aufenthalts wahrscheinlichkeit) für C und O. (4) kristallisiert monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 11.907(3)$ Å, $b = 8.094(2)$ Å, $c = 14.868(5)$ Å, $\beta = 90.03(5)$ °, $V = 1432.9$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber}} = 1.152$ g cm⁻³, $\mu = 0.7$ cm⁻¹ (Mo $K\alpha$). Strukturbestimmung aus Diffraktometerdaten nach direkten Methoden, Verfeinerung (C und O anisotrop, H isotrop, feste C - H-Bindungslängen) bis $R = 0.063$ für 1487 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$. Eingezeichnet sind die Torsionswinkel in Ring B sowie die Abstände vom Carbonyl-Sauerstoff zu 10 α -H und 10 β -H.

Arbeitsvorschrift

(4): Eine Lösung von 2.00 g (17.9 mmol) (1) und 997 mg (17.9 mmol) Natriummethanolat (frisch hergestellt) in 70 ml wasserfreiem Methanol wurden unter Rühren innerhalb 30 min bei 0 °C zu 20 ml (8.59 g, 50.5 mmol) (R)-Citronellal (2) in 70 ml wasserfreiem Methanol getropft. Anschließend rührte man 1 h bei 20 °C, dampfte im Vakuum ein und extrahierte den Rückstand zur Entfernung von überschüssigem (2) mit 30 ml Dichlormethan. Der zurückbleibende Schleim (Natriumsalz) wurde mit 150 ml Dichlormethan und 50 ml 1 N HCl geschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und nach Abdampfen des Lösungsmittels an Silicagel chromatographiert (Petrolether/Ether (1:1)). Destillation der Hauptfraktion ($R_F = 0.40$) im Kugelrohr (Ofentemperatur 150 °C) und Umkristallisation aus Diisopropylether/Petrolether ergaben 1.47 g (33%) farblose Plättchen.

Eingegangen am 8. Oktober 1979 [Z 386]

- [1] W. Oppolzer, Angew. Chem. 89, 10 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 10 (1977).
[2] Eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit 4,6-Dihydroxypyrimidin als Heterodien wurde bereits beschrieben: P. G. Sommer, R. A. Watt, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 502.
[3] J. Sauer, Angew. Chem. 79, 76 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 16 (1967); L.-F. Tietze, Chem. Ber. 107, 2491 (1974), zit. Lit.

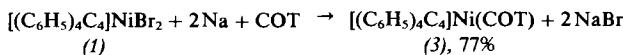
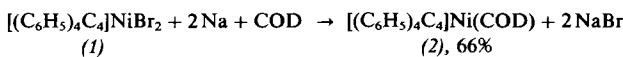
- [4] R. Mechoulam, N. K. McCallum, S. Burstein, Chem. Rev. 76, 75 (1976).
[5] P. Margaretha, O. E. Polansky, Monatsh. Chem. 101, 824 (1970).
[6] R. Sustmann, Pure Appl. Chem. 40, 569 (1975); K. N. Houk, R. W. Strozier, J. Am. Chem. Soc. 95, 4094 (1973); vgl. auch J. Flemming: Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen. Verlag Chemie, Weinheim 1979.
[7] Vgl. R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, J. Am. Chem. Soc. 99, 5483 (1977), zit. Lit.
[8] Das 100MHz-¹H-NMR-Spektrum ermöglichte keine Aussage über die Konfiguration der Chiralitätszentren in (4). - ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.79$ (ddt, $J_{10\alpha,10\beta} = 11.5$ Hz, $J_{10\alpha,9} = J_{10\alpha,10\alpha} = 3.0$ Hz, $J_{10\alpha,8\alpha} = 1.7$ Hz, 10 α -H), 2.43-2.16 (m, 2 α , 2 β , 4 α , 4 β -H), 2.09 (tdd, $J_{10\alpha,10\beta} = J_{10\alpha,6\alpha} = 11.5$ Hz, $J_{10\alpha,10\alpha} = 3.0$ Hz, $J_{10\alpha,4\alpha} = 2.0$ Hz, 10 α -H), 1.94-1.84 (m, 3 α , 3 β -H), 1.84-1.76 (m, 8 α -H), 1.76-1.70 (m, 7 β -H), 1.60-1.50 (m, 9-H), 1.33 (s, 6-CH₃), 1.26 (dt, $J_{6\alpha,7\alpha} = J_{6\alpha,10\alpha} = 11.5$ Hz, $J_{6\alpha,7\beta} = 2.5$ Hz, 6 α -H), 1.04 (s, 6-CH₃), 0.94-1.13 (m, 7 α , 8 β -H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 9-CH₃), 0.49 (q, $J_{10\beta,10\alpha} = J_{10\beta,9} = J_{10\beta,10\alpha} = 11.5$ Hz, 10 β -H).
[9] Die Röntgen-Strukturanalyse wurde an (\pm)-(4) - hergestellt aus (\pm)-Citronellal und (1) - durchgeführt. Die absolute Konfiguration von (4) ergibt sich aufgrund der Chiralität im Edukt (2). - Die Atomkoordinaten und andere röntgenographische Daten haben wir beim Cambridge Data Centre (England) hinterlegt.

Tetraphenylcyclobutadien(cycloalken)nickel(0)-Komplexe

Von Heinz Hoberg und Christian Fröhlich^{1,2}

Das instabile Tetraphenylcyclobutadien läßt sich sowohl an Nickel(II)^[1] als auch an Nickel(0)^[2] fixieren. Bis(tetraphenylcyclobutadien)nickel(0) entspricht mit seiner 18-Elektronen-Konfiguration formal dem Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) und Bis(cyclooctatetraen)nickel(0)^[3].

Wir fanden, daß auch Mono(tetraphenylcyclobutadien)nickel(0)-Verbindungen zugänglich sind, wenn der Chelateffekt von 1,5-Cyclooctadien (COD) oder Cyclooctatetraen (COT) zur Stabilisierung ausgenutzt wird. So entstehen aus (Tetraphenylcyclobutadien)nickeldibromid (1) mit Natrium^[4] in Ether in Gegenwart von COD bzw. COT die neuen Komplexe (2) bzw. (3).



(2) und (3) kristallisieren in grünen Prismen und sind in Benzol, Toluol oder Tetrahydrofuran mit intensiv grüner Farbe löslich. In chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform tritt allmählich Zersetzung ein. Beide Verbindungen sind diamagnetisch, thermisch erstaunlich beständig und schmelzen bei 220 bzw. 260 °C unter Zersetzung.

Die Massenspektren von (2) und (3) zeigen neben den Molekülionen $m/e = 522$ bzw. 518 als charakteristisches Fragment $m/e = 414$ ($[(C_6H_5)_4C_4]Ni$). Auf die monomeren Strukturen weisen die kryoskopisch in Benzol ermittelten relativen Molekülmassen von 515 für (2) und 532 für (3) hin. In den IR-Spektren (KBr) erkennt man neben den Aromatenabsorptionen nur bei (3) eine charakteristische Bande im C=C-Bereich (1620 cm⁻¹). Das ¹H-NMR-Spektrum (C_6D_6) von (2) zeigt neben den Signalen der aliphatischen Protonen ($\delta = 2.3$, m, 8 H) die durch Komplexierung hochfeldverschobenen Signale der Vinylprotonen ($\delta = 3.70$, breit, 4 H). In (3) fungiert COT wie COD in (2) als η^4 -Ligand ($\delta = 5.75$, s, 4 H; $\delta = 3.69$, s, 4 H).

[*] Prof. Dr. H. Hoberg, Dipl.-Chem. C. Fröhlich
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Postfach 01 13 25, D-4330 Mülheim-Ruhr 1