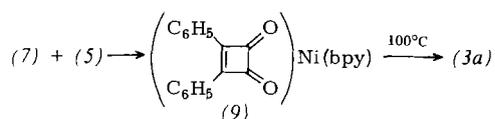


Die reduktive Eliminierung des in (3a) vorgebildeten C₄-Ringes zu (7) ist reversibel: Aus dem Cyclobutendion (7) und (bpy)Ni(COD) (5) entsteht in THF (20 °C, 3 h) der Nickel(0)-Komplex (9), der bei 100 °C in Toluol schon in 1 h im Sinne einer oxidativen Addition wiederum (3a) ergibt.



Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 11.0 g (40.8 mmol) (1)^[7] in 150 ml THF werden bei Raumtemperatur 7.42 g (41.7 mmol) Tolan (2a) in 50 ml THF getropft. Die nach 24 h ausgeschiedenen dunkelroten Kristalle werden abfiltriert, mit 30 ml THF gewaschen und getrocknet; Ausbeute 10.9 g (59%) (3a).

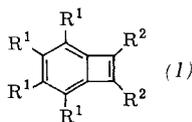
Eingegangen am 2. Mai 1980 [Z 605]

- [1] a) *I. Wender, P. Pino*: Organic Syntheses via Metal Carbonyls. Vol. 1. Wiley, New York 1968; Vol. 2, 1977; b) *P. W. Jolly, G. Wilke*: The Organic Chemistry of Nickel. Vol. 2. Academic Press, New York 1975, Kap. 6: *R. Eisenberg, D. E. Hedriksen*, Adv. Catal. 28, 79 (1979).
 [2] *K. Kinugasa, T. Agawa*, Organomet. Chem. Synth. 1, 427 (1972).
 [3] Zum Nachweis von Nickelacyclopentanen aus Alkenen und Nickel(0)-Verbindungen vgl. *P. Binger, M. J. Doyle*, J. Organomet. Chem. 162, 195 (1978); *R. H. Grubbs, A. Miyashita*, J. Am. Chem. Soc. 100, 7417 (1978).
 [4] Die Röntgen-Strukturanalyse des aus (1) und (2b) hergestellten Komplexes (3b) liegt vor (*C. Krüger, G. Wolmershäuser*, noch unveröffentlicht).
 [5] *A. T. Blomquist, E. A. Lalancette*, J. Am. Chem. Soc. 83, 1387 (1961).
 [6] *M. Giannella, F. Guaffieri, C. Melchiorre, M. Pignini*, Farmaco, Ed. Sci. 28, 597 (1973).
 [7] *E. Zahn*, Dissertation, Technische Hochschule München 1959.

Komplexierung eines Benzodicyclobutadiens (Dicyclobutabenzols) mit Fe₂(CO)₉^[**]

Von *Thomas Butters, Fumio Toda* und *Werner Winter*^[*]

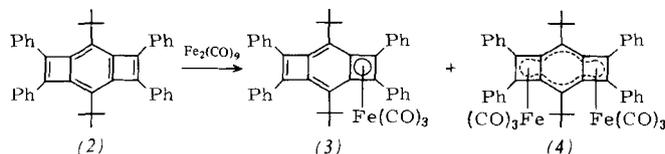
Bis jetzt sind nur wenige Derivate des monobenzoanellierten [4]Annulens (Benzocyclobutadien) in Substanz isoliert worden^[1]. Nach den Ergebnissen von drei Röntgen-Strukturanalysen kann das Molekülgerüst am besten mit der Valenzstrichformel (1) beschrieben werden^[2]. Am Beispiel (1),



R¹ = CH₃, R² = *t*C₄H₉, hatten wir gezeigt^[3], daß die Umsetzung mit Fe₂(CO)₉ zur η⁴-Koordination des Vierrings führt, wobei allerdings die äußere Vierringdoppelbindung stärker am Eisen koordiniert wird. Komplexiertes (1) ist demnach ein Kompromiß zwischen einem aromatischen Sechsering und einer aromatischen Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Einheit.

Auf dieser Basis haben wir nun untersucht, ob das einzige bekannte Benzodicyclobutadien (2)^[4] ebenfalls Cyclobuta-

dienkomplexe ergibt, oder ob es sich eher als Benzolderivat verhält, dessen anellierte Doppelbindungen eine η²-Koordination eingehen. Erhitzt man äquimolare Mengen (2) und Fe₂(CO)₉ 4 h in Xylol unter Rückfluß (N₂), so erhält man nach dem Aufarbeiten rote Kristalle des 1:1-Komplexes (3) (Ausbeute 85%, Fp = 222–223 °C) und schwarze Kristalle des 1:2-Komplexes (4) (Ausbeute 5%, Fp = 214–216 °C).



Zur Charakterisierung der Bindungsverhältnisse haben wir von (3) und (4) Röntgen-Strukturanalysen^[5] durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß der 1:1-Komplex ziemlich genau mit der Valenzstrichformel (3) beschrieben werden kann: Er ist ein „echter“ Cyclobutadienkomplex mit quadratischem Vierring (C—C = 1.464(3) Å); das Eisenatom befindet sich annähernd über dessen Mitte. Als Folge dieser starken Cyclobutadienkoordination alternieren die übrigen C—C-Bindungen im Ringgerüst zwischen 1.354 und 1.509(3) Å.

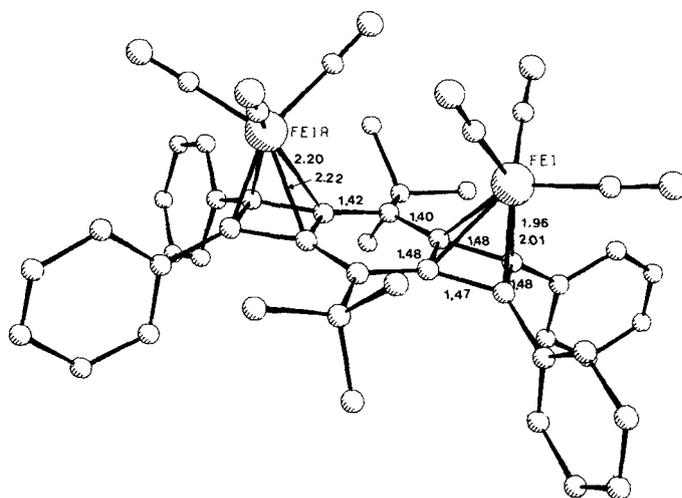


Abb. 1. Molekülstruktur des Komplexes (4) (mittlere Standardabweichungen der Bindungslängen: 0.013 Å); da sich das Molekül auf einer zweizähligen kristallographischen Achse befindet, hat es exakte C₂-Punktsymmetrie.

Überraschend ist die Struktur des Komplexes (4). Die Eisenatome sind wie im Eisenkomplex von (1) stärker an die „äußeren“ Doppelbindungen koordiniert (Abb. 1). Überraschend ist auch die Anordnung der beiden Fe(CO)₃-Gruppen auf der gleichen Seite des Liganden.

Die Komplexe (3) und (4) zeigen zum einen, daß die Fe(CO)₃-Einheit bevorzugt η⁴-Cyclobutadien-Komplexe bildet, und zum anderen, daß sich (2) (zumindest aus der Sicht des Übergangsmetalls) tatsächlich wie ein Benzo-dicyclobutadien verhält.

Eingegangen am 28. April 1980 [Z 604]

[*] Doz. Dr. W. Winter [†], Dipl.-Chem. Th. Butters
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen
 Prof. Dr. F. Toda
 Ehime University, Department of Chemistry
 Faculty of Engineering
 Matsuyama, Japan

[†] Korrespondenzautor.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

- [1] a) *H. Straub*, Angew. Chem. 86, 412 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 405 (1974); b) *Tetrahedron Lett.* 1976, 3513; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1675; c) *F. Toda, N. Dan*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 30; *F. Toda, K. Tanaka*, *ibid.* 1976, 1010; *K. P. C. Vollhardt, L. S. Yee*, J. Am. Chem. Soc. 99, 2010 (1977).
 [2] *W. Winter, H. Straub*, Angew. Chem. 90, 142 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 127 (1978); *H. Tsukada, H. Shimanouchi, Y. Sasada*, Acta Crystallogr. B 33, 2951 (1977); *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51, 985 (1978).
 [3] *H. Straub, G. Döring, W. Winter*, Z. Naturforsch. B 34, 125 (1978); siehe auch *R. E. Davis, R. Pettit*, J. Am. Chem. Soc. 92, 716 (1970).

[4] F. Toda, M. Ohi, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 506.
 [5] (3): Triklin, $P\bar{1}$ ($Z=2$); $a=10.267(4)$, $b=12.466(1)$, $c=14.756(2)$ Å, $\alpha=91.618(9)$, $\beta=99.84(2)$, $\gamma=76.05(2)^\circ$; 5824 Reflexe ($I>2\sigma(I)$), $MoK\alpha$ -Graphitmonochromator, Nonius CAD4, Lösung: Schweratommethode; Verfeinerung: $R=0.038$, $R_G=0.038$; (4): Monoklin, $C2/c$ ($Z=4$); $a=16.307(5)$, $b=17.749(3)$, $c=16.95(1)$ Å, $\beta=102.93(4)^\circ$; 1559 Reflexe ($F>2\sigma(F)$), $MoK\alpha$ -Graphitmonochromator, Nonius CAD4, Lösung: Schweratommethode, Verfeinerung: $R=0.063$, $R_G=0.076$ (fehlgeordnete Dichlormethan- und Pentan-Solvensmoleküle).

Synthese alternierender Depsipeptide mit der 4-Methylthiophenoxycarbonyl-Gruppe als Schutz- und Aktivierungsprinzip für die Aminofunktion^[**]

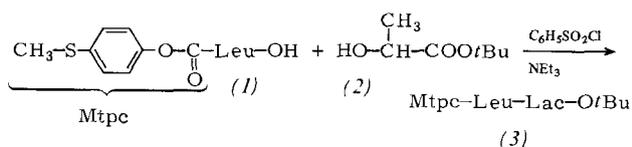
Von Horst Kunz und Klaus Lorenz^[*]

Alternierend aus Hydroxy- und Aminosäuren aufgebaute Depsipeptide interessieren wegen ihrer antibiotischen Eigenschaften und ihrer Fähigkeit, Ionen selektiv zu komplexieren. Zur Synthese dieser Verbindungen werden die Methoden der Peptidchemie herangezogen^[1], obwohl die Esterbindungen in der Kette charakteristische Reaktivitätsunterschiede zu den Peptiden bedingen.

Insbesondere bei Depsipeptiden mit α -Hydroxycarbonsäure-Einheiten führen diese Estergruppen nicht nur zu unerwünschten Hydrolysen, sondern reagieren auch leicht mit freien Aminogruppen des Verknüpfungspartners oder des eigenen Aminoendes und verursachen so Fehlsequenzen und Abschnürungen. Um diesen Gefahren zu begegnen, wird in der Depsipeptid-Synthese zur kettenverlängernden Amidbildung häufig auf das drastische Säurechlorid-Verfahren zurückgegriffen^[2]. Außerdem müssen die Aminogruppen während des Kondensationschrittes aus den Hydrosalzen freigesetzt werden.

Bei Untersuchungen von Schutzgruppen^[3] für die Peptidsynthese haben wir in der 4-Methylthiophenoxycarbonyl-(Mtpc-)Gruppe ein kombiniertes Schutz- und Aktivierungsprinzip für die Aminofunktion gefunden, welches speziell den Anforderungen der Depsipeptid-Synthese genügt. Mit dieser Gruppe läßt sich die Anwesenheit freier Aminogruppen während der Synthese vermeiden, die extreme Aktivierung der Carboxylgruppe über die Säurechloride umgehen und zudem die Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe, die Carboxylaktivierung und die Kondensation in einem Schritt zusammenfassen.

Zur Einführung der Mtpc-Gruppe wird Chlorameisensäure-4-methylthiophenylester nach dem üblichen Verfahren mit den Aminosäuren in wäßrig-alkalischer Lösung umgesetzt. Man erhält so z. B. 4-Methylthiophenoxycarbonyl-L-leucin (1) in 92% Ausbeute. (1) wird nach der Benzolsulfonylchlorid-Methode^[4] mit L-Milchsäure-*tert*-butylester (2)^[5] zum Mtpc-Depsidipeptidester (3) in 90% Ausbeute verknüpft.



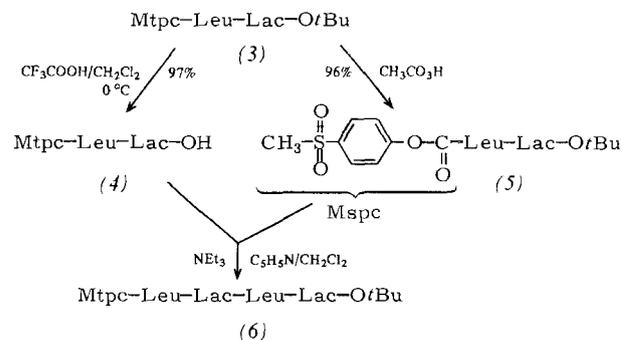
An der Modellsubstanz (3) lassen sich die vorteilhaften Eigenschaften der Mtpc-Gruppe für die Depsipeptidsynthese demonstrieren.

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. K. Lorenz
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, D-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

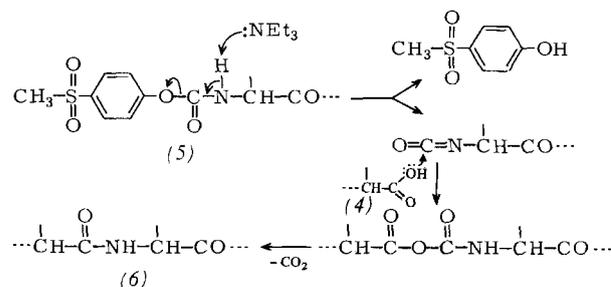
1) Der Mtpc-Schutz ist stabil gegen Trifluoressigsäure, so daß der C-terminale *tert*-Butylester selektiv gespalten werden kann.

2) Die Mtpc-Gruppe, welche unter den Einführungsbedingungen (pH = 12) stabil gegen schwache Basen war, kann mit Peressigsäure einfach und nahezu quantitativ zur baselabilen 4-Methylsulfonylphenoxycarbonyl-(Mspc-)Gruppe oxidiert werden.



Beide Reaktionen ergeben Bausteine, die zur Kettenverlängerung dienen können. Zur gekoppelten Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe und der Kondensation mit der nächsten Carboxylkomponente wird das N-terminal geschützte Depsipeptid (4) mit dem N-terminal aktivierten Depsipeptidester (5) in Dichlormethan/Pyridin/Triethylamin umgesetzt. Es entsteht das N- und C-terminal geschützte Tetradepsipeptid (6) mit 91% Rohausbeute^[6].

Das Tetradepsipeptid (6) läßt sich wie (3) durch Trifluoressigsäure glatt C-terminal deblockieren (85% Ausbeute) und mit Peressigsäure zum Mspc-Derivat N-terminal aktivieren (92% Ausbeute). Kondensation dieser Derivate unter den gleichen Bedingungen wie die Kondensation von (4) mit (5) ergibt mit 93% Rohausbeute das Octadepsipeptid Mtpc-(Leu-Lac)₄-OtBu. Durch säulenchromatographische Reinigung wurde ein analysenreines gelbliches Öl (56%) erhalten^[6].



Schema 1

Schema 1 zeigt Vorstellungen über den Reaktionsverlauf. Eine analoge Reaktionsfolge hatte Ganite^[7] zur C-terminalen Kettenverlängerung von Peptiden mit *N*-(2,4-Dinitrophenoxycarbonyl)aminosäureestern ausgenutzt.

Entscheidend für die Depsipeptid-Synthese nach dem skizzierten Mtpc/Mspc-Prinzip ist der Befund, daß das Phenol unter den angewendeten Bedingungen nur aus der Mspc-Form eliminiert wird.

Arbeitsvorschrift

O-(4-Methylthiophenoxycarbonyl)-L-leucyl-L-lactyl-L-leucyl-L-milchsäure-*tert*-butylester (6): 10.25 g (27.7 mmol) (4), $[\alpha]_D^{22} = -36.3$ ($c=2.4$, Dichlormethan), und 13.14 g (28.6 mmol) (5), $[\alpha]_D^{22} = -32.8$ ($c=0.95$, Dichlormethan) werden