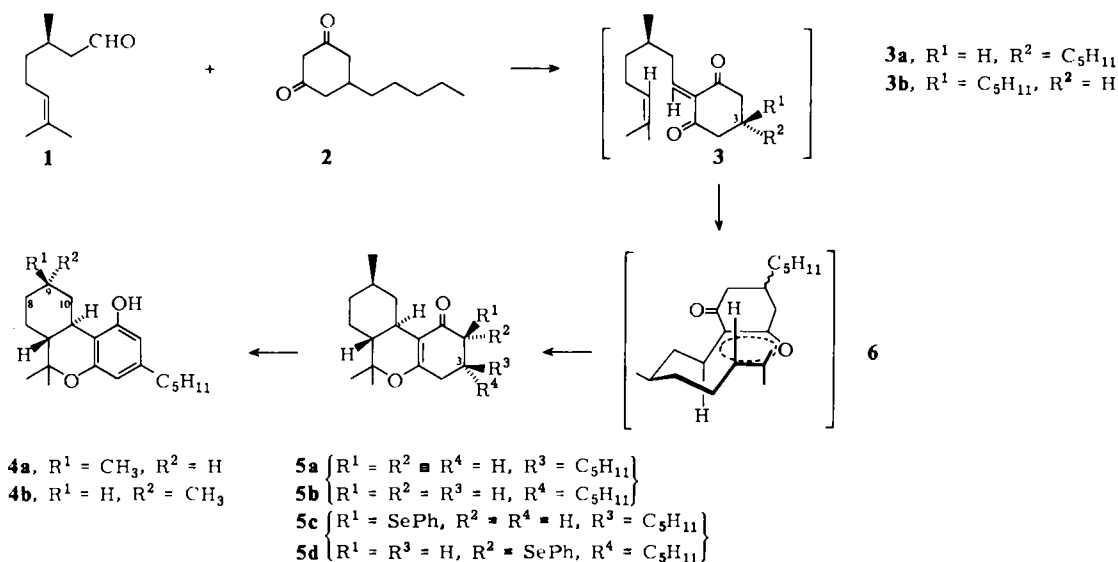


(9*R*)-Epimer **4a** ist fast genauso aktiv wie das natürliche Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) (**4**, C⁸=C⁹), während das (9*S*)-Epimer **4b** zwanzigmal weniger aktiv ist^[1]. **4** wurde bisher durch Hydrierung von Δ^8 -THC oder Δ^9 -THC (**4**, C⁹=C¹⁰) unter Bildung eines nur schwer trennbaren Gemisches der beiden Epimere **4a** und **4b** hergestellt^[1].

Wir beschreiben eine hochselektive Synthese von **4a** und seinem Enantiomer, deren Schlüsselschritt eine stereokontrollierte, intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf ist.

Kondensation von (*R*)-Citronellal **1** mit 5-*n*-Pentyl-1,3-cyclohexandion^[2] **2** bei 100 °C in Dimethylformamid (DMF) führt über **3** in 65% Ausbeute zu einem ca. 1:2-Gemisch der beiden tricyclischen Pyran-Derivate **5a** und **5b**^[3]. Die Cycloaddition verläuft – vermutlich über den Übergangszustand **6** – unter nahezu 100proz. Stereokontrolle durch das Chiralitätszentrum von Citronellal **1**^[4]. Die Bildung von zwei an C-3 isomeren Verbindungen ist auf die geringe Stereoselektivität der Aldolkondensation (1+2→**3a**+**3b**) zurückzuführen. Dies ist jedoch für die Synthese von (–)-(9*R*)-HHC **4a** ohne Bedeutung, da C-3 bei der Aromatisierung achiral wird.



Zur Aromatisierung wird das Gemisch **5a/5b** mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und mit Phenylselenenylchlorid zu 65% in die beiden Selenide **5c** und **5d** umgewandelt, die durch Chromatographie an Silicagel getrennt werden können. Oxidation von **5c** bzw. **5d** mit *m*-Chlorperbenzoesäure bei –40 °C zu den Selenoxiden und Erwärmen auf 25 °C ergibt durch *syn*-Eliminierung und 1,5-Wasserstoff-Verschiebung das (–)-(3*R*)-HHC **4a**^[5] mit 70 bzw. 56% Ausbeute. Bei der Eliminierung wird zum Abfangen der sich bildenden Phenylselenensäure 3,5-Dimethoxyanilin zugegeben^[6]. Die Umwandlung von **5a/5b** in **4a** kann auch als „Eintopfreaktion“ ohne Isolierung der Selenide durchgeführt werden.

Mit dem ebenfalls käuflichen (*S*)-Citronellal läßt sich auf diesem Weg (+)-(9*S*)-HHC (Enantiomer von **4a**) synthetisieren.

Eingegangen am 29. Oktober 1981 [Z 26]

[1] R. Mechoulam, N. Lander, T. H. Varkony, I. Kimmel, O. Becker, Z. Ben-Zri, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1068.

[2] A. Focella, S. Teitel, A. Brossi, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3456.

[3] Eine Lösung von 1.0 Moläquiv. **2** in wasserfreiem DMF wurde zu 1.5 Moläquiv. **1** (Fluka, 85–90%) in DMF bei 100 °C getropft. **5a/5b**: ¹H-

NMR (CDCl₃): δ=0.42 (q, *J*=12 Hz; 0.7 H, 10β-H), 0.46 (q, *J*=12 Hz, 0.3 H, 10β-H), 0.84 (t, *J*=6 Hz; 3 H, CH₃—CH₂), 0.86 (d, *J*=6.5 Hz; 3 H, 9-CH₃), 1.00 (s; 0.3·3 H, 6α-CH₃), 1.02 (s; 0.7·3 H, 6α-CH₃), 1.30 (s, 3 H, 6β-CH₃), 0.9–2.5 (m; 20 H), 2.80 (dm, *J*=12 Hz; 0.3 H, 10α-H), 2.84 (dm, *J*=12 Hz, 0.7 H, 10α-H).

[4] L.-F. Tietze, G. von Kiedrowski, K. Harms, W. Clegg, G. Sheldrick, *Angew. Chem.* 92 (1980) 130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 134.

[5] **4a**: Öl; *R_f* = 0.32 (Silicagel, Ether/Petrolether = 1/7.5); [α]_D²⁵ = –93.6 (*c* = 0.7 in CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.85 (t, *J*=7 Hz; 3 H, CH₃—CH₂), 0.93 (d, *J*=6.5 Hz; 3 H, 9-CH₃), 1.05 (s; 3 H, 6α-CH₃), 1.36 (s; 3 H, 6β-CH₃), 0.73–1.93 (m; 13 H), 2.42 (t, *J*=7 Hz; 2 H, Aryl-CH₂), 2.37–2.55 (m; 1 H, 10α-H), 3.04 (dm; *J*=11.5 Hz; 1 H, 10α-H), 4.83 (s; 1 H, OH), 6.08 (d; *J*=1.7 Hz; 1 H, 2-H), 6.25 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H, 4-H).

[6] L.-F. Tietze, G. von Kiedrowski, B. Berger, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 51.

Makrocyclen aus D- und L-Prolinresten**

Von Manfred Rothe* und Werner Mästle

Professor Leopold Horner zum 70. Geburtstag gewidmet

Peptide mit aufeinanderfolgenden Prolinresten sind wegen der relativ starren Pyrrolidinringe und starker sterischer Wechselwirkungen mit dem jeweils benachbarten

Prolinrest in ihrer konformativen Beweglichkeit erheblich eingeschränkt. Lineare Oligoproline mit D- und L-Bausteinen sind daher ausgezeichnete Beispiele für den Einfluß von Konformation und Konfiguration auf den Ringschluß einer Kette.

Wir haben erstmals makrocyclische Peptide mit bis zu 24 L- und D-Prolinresten durch Cyclooligomerisierung von aktivierten Triprolinestern synthetisiert. Dabei wurden cyclische Oligotripeptide *c*-(D-Pro-L-Pro-L-Pro)_{*n*} mit *n* = 1–8 erhalten; ihre Ringgrößen wurden durch MS und GPC bestimmt (Tabelle 1). *c*-(D-Pro-L-Pro-L-Pro) ist das erste Cyclotri-peptid, das im Kristall und in Lösung ausschließlich die Boot-Konformation einnimmt^[4].

[*] Prof. Dr. M. Rothe, Dr. W. Mästle
 Lehrstuhl Organische Chemie II der Universität
 Oberer Eselsberg, D-7900 Ulm

[**] Cyclische Peptide, 30. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Dr. A. Sander danken wir für die Massenspektren. – 29. Mitteilung: M. Rothe, E. Frank, G. Schmidtberg in K. Brunfeldt: *Peptides 1980, Proc. 16th Eur. Peptide Symp.*, Copenhagen 1980, S. 258.

Außerdem gelang die Synthese des alternierenden L,D-Cyclohexapeptids $c\text{-(L-Pro-D-Pro)}_3$, für das ein hochselektives Komplexbildungsvermögen für Kationen postuliert wurde^[2] (26%, Zers. > 310°C).

Tabelle 1. Cyclopeptide $c\text{-(D-Pro-L-Pro-L-Pro)}_n$ [a].

n	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{25}$ [b]	V_e [mL] [c]	M^+ (gef.).
1	181–184	+ 70.7	800	291.15816
2	304	– 60.9	596	582.31660
3	230 (Z.)	– 114.5	549	873.47489
4	250 (Z.)	– 72.0	492	1164.63319
5	250 (Z.)	– 101.8	462	1455; ($M + Na$) ⁺

[a] Aus Wasser gefriergetrocknete Produkte. [b] $c = 1$, H₂O. [c] Elutionsvolumen (GPC, Sephadex LH 20).

Tripeptide mit CONH-Gruppen reagieren grundsätzlich unter Cyclodimerisierung zu Cyclohexapeptiden; beim Ringschluß von *all*-L-Tripriolin werden jedoch selbst bei höheren Konzentrationen keine größeren Ringe als *c*-Triprolyl gebildet. Dies ist darauf zurückzuführen, daß lineare Oligo-L-proline schon ab $n = 3$ nach NMR-Befunden relativ starre helicale Strukturen mit räumlich fixierten Endgruppen bilden und deshalb nicht cyclisieren können. Der Einbau von D-Prolin verändert die räumliche Orientierung der Peptidkette. Durch die Überbrückung der N—C_α-Bindung im Prolin wirkt sich die Konfiguration an C_α sehr viel stärker auf die Gerüstkonformation der Peptidkette aus als bei „gewöhnlichen“ Aminosäuren unterschiedlicher Chiralität.

Beim Ringschluß der diastereomeren L,D-Tripriolin-Derivate, die jeweils identische Cyclopeptide einer bestimmten Ringgröße ergeben, wurden in Abhängigkeit von der Konfigurationsfolge und den Reaktionsbedingungen drastische Unterschiede im Cyclisierungsverhalten festgestellt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Cyclisierung von diastereomeren Tripriolin-2,4,5-trichlorphenylestern zu $c\text{-(D-Pro-L-Pro-L-Pro)}_n$.

Ausgangssequenz [a]	Gesamt-Ausb. [%]	DOP [%] [b]	n = 1	2	3	4	5
Ausbeuten [%]							
$c < 0.001$ mol/L in Pyridin							
D L L	81	1	78.3	2.5	—	—	—
L D L	57	1.6	3.2	51.7	—	—	—
L L D	54	20.1	30.8	3.5	—	—	—
$c = 0.1$ mol/L in Dimethylformamid/Triethylamin							
D L L	60	1	5.5	4.1	22.0	11.6	5.7 [c]
L D L	78	—	—	70.5	4.6	3.2	<1
L L D	74	5.4	4.9	29.0	17.2	7.1	4.7 [c]

[a] Konfigurationsfolge im Edukt. [b] N-terminale Dioxopiperazin-Abspaltung. [c] Außerdem größere Ringe bis $n = 8$.

Modellbetrachtungen lassen erkennen, daß die Endgruppen der linearen Tripriolin-Derivate mit *cis*-Peptidbindungen, die für den Ringschluß zum Cyclotripeptid erforderlich sind, bezüglich der wenig flexiblen Peptidkette in einer quasi-„cisoiden“ (L,L,L- und D,L,L-Sequenz) oder aber quasi-„transoiden“ (L,D,L- und L,L,D-Sequenz) Anordnung vorliegen. Daraus ergibt sich ein sehr verschiedener Abstand der Kettenenden und damit die sehr unterschiedliche Ringschlußtendenz.

Bei diastereomeren Tripriolinen wurde somit ein eklatantes Beispiel für die Sequenzabhängigkeit der Cyclisierung linearer Peptide zum gleichen Produkt^[8] gefunden. Die hier konfigurationsbedingte – Sequenzabhängigkeit beruht

auf der unterschiedlichen Konformation der Ausgangsketten.

Eingegangen am 24. August 1981,
in veränderter Fassung am 29. Januar 1982 [Z 30]
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1982, 533–541

[2] P. DeSantis, S. Morosetti, R. Rizzo, *Macromolecules* 7 (1974) 52.

[4] J. W. Bats, A. Friedrich, H. Fuess, H. Kessler, W. Mätle, M. Rothe, *Angew. Chem.* 91 (1979) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 538.

[8] M. Rothe, W. Kreiß in A. Loffet: *Peptides 1976, Proc. 14th Eur. Peptide Symp.*, Edition de L'Université de Bruxelles 1976, S. 71.

Vehikel-Mechanismus, ein neues Modell zur Deutung der Leitfähigkeit schneller Protonenleiter

Von Klaus-Dieter Kreuer, Albrecht Rabenau* und Werner Weppner

Zur Erklärung der Protonenleitung in Festkörpern wird wie bei flüssigen Elektrolyten der Grotthuss-Mechanismus herangezogen^[1]. Danach handelt es sich um die Bewegung von Protonen in einem unendlichen Wasserstoffbrücken-Netzwerk; der Prozeß besteht aus zwei Teilschritten, der Translation des Protons von einem Oxonium-Ion^[2] zu einem Wasser-Molekül durch Tunneln in einer Wasserstoffbrücke und der anschließenden Reorientierung (Rotation) des so entstandenen Wasser-Moleküls, um das nächste Proton übernehmen zu können (vgl. Fig. 1 oben).

Unsere Untersuchungen ergaben starke Argumente für einen anderen Vorgang, den wir Vehikel-Mechanismus nennen. Danach wandert das Proton *nicht* als H⁺, sondern als OH⁺, NH⁺ etc., gebunden an ein „Vehikel“ wie H₂O, NH₃ etc. Die „unbeladenen“ Vehikel laufen in die entgegengesetzte Richtung (Fig. 1 unten). In diesem Modell zeigt das Vehikel einen der Protonenleitung entsprechenden Diffusionskoeffizienten und verhält sich gegenüber seiner kristallographischen Umgebung wie eine Brønsted-Base (Protonenacceptor).

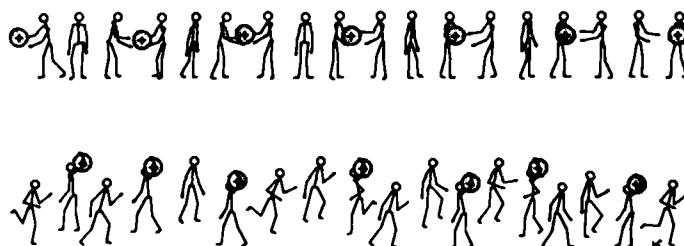


Fig. 1. Modelle der Protonenleitung. Oben: Grotthuss-Mechanismus; die Protonen werden entlang Wasserstoffbrücken weitergereicht. Unten: Vehikel-Mechanismus; die Bewegung erfolgt zusammen mit einem beweglichen „Vehikel“, z. B. H₂O oder NH₃ als komplexes Ion (H₃O⁺ bzw. NH₄⁺).

Die Diffusion (Translation) der Vehikel erfüllt die Nernst-Einstein-Beziehung mit der Protonenleitfähigkeit, hingegen wurde keine Korrelation zwischen ihrer Rotation und der Leitfähigkeit gefunden (Tabelle 1).

Der Vehikel-Mechanismus läßt die extrem großen Temperaturfaktoren der Vehikel verstehen, die bei Röntgen- und Neutronenbeugungsuntersuchungen beobachtet wurden^[1b] und ist in Einklang mit der Beobachtung, daß fast alle guten Protonenleiter gute Ionenaustauscher sind, in

* Prof. Dr. A. Rabenau, K. D. Kreuer, Dr. W. Weppner
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung
Heisenbergstraße 1, D-7000 Stuttgart 80