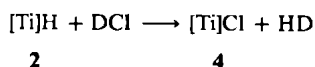
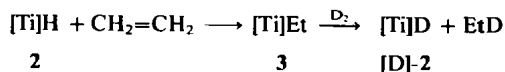


den. Im IR-Spektrum befindet sich $\bar{\nu}(\text{Ti-H})$ bei 1475 cm^{-1} ; die Wellenzahl ist etwas niedriger als bei $[\text{Cp}^*\text{TiH}]$. Die Zuordnung wurde durch Synthese des Deuterids bestätigt; $\bar{\nu}(\text{Ti-D})$ liegt bei 1065 cm^{-1} ($\bar{\nu}(\text{Ti-H})/\bar{\nu}(\text{Ti-D})=1.38$). Das ESR-Spektrum zeigt ein gut aufgelöstes Dublett mit Zentrum bei $g=1.985$ ($a_{\text{H}}=11.5\text{ G}$) und einer deutlichen Hyperfeinaufspaltung, die auf die Wechselwirkung mit den Titanisotopen zurückgeht (^{47}Ti , $I=5/2$, und ^{49}Ti , $I=7/2$; natürliche Häufigkeit 7.28 bzw. 5.51%, $a_{\text{Ti}}=9.3\text{ G}$). Die Reaktionen von **2** mit Ethylen und mit DCl bestätigen das Vorhandensein der Ti-H-Gruppierung.



Wie Experimente mit einer Toepler-Pumpe ergaben, wird 1 mol Ethylen pro mol Ti verbraucht. **3** wurde als dunkelbraunes, analysenreines, kristallines Material isoliert; mit D_2 reagiert es zu EtD und [D]-**2** im Molverhältnis 1:1^[11].

Die Bildung einer Ti-H-Bindung durch Wasserstofftransfer von 2-Methylpyridin unterscheidet sich völlig von den Reaktionen, die normalerweise bei Verbindungen der frühen Übergangsmetalle des Typs $[\text{Cp}_2\text{TiR}]^{[12]}$ oder $[\text{Cp}^*\text{MR}]$ ($M=\text{Sc}^{[13]}$, $\text{Y}^{[14]}$, $\text{Lu}^{[15]}$) beobachtet werden. Im Falle einer „tucked-in“-Bindungsart ist Metallierung des Pyridins unter Wasserstofftransfer zum Fulvenliganden zu erwarten; dabei sollte $[\text{Cp}^*\text{Ti}(\eta^2\text{-C}_5\text{H}_3\text{MeN})]$ entstehen. Eine weitere Besonderheit ist die Umwandlung eines Fulvenliganden in eine funktionalisierte Pentamethylcyclopentadienyl-Gruppe. Diese Reaktion könnte attraktive Synthesen von zweizähligen Cp^* -Liganden ermöglichen.

Arbeitsvorschrift

2: 0.574 g (1.81 mmol) **1** werden in 20 mL Ether gelöst und auf -196°C gekühlt. Nach Zugabe von 0.168 g (1.81 mmol) 2-Methylpyridin wird die Reaktionsmischung auf -80°C erwärmt. Während der anschließenden langsamen Erwärmung auf Raumtemperatur ändert sich die Farbe der Lösung von rotviolett über dunkelgrün nach dunkelblau. Die Lösung wird 4 h gerührt, dann filtriert, auf 15 mL eingeeengt und langsam auf -30°C abgekühlt. Dabei bilden sich schöne, dunkelblaue Kristalle; Ausbeute 0.335 g (0.82 mmol, 45%) **2**, korrekte Elementaranalyse.

Eingegangen am 15. September,
veränderte Fassung am 22. Dezember 1986 [Z 1931]

chung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52363, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

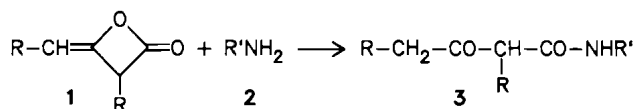
- [7] a) R. G. Teller, R. Bau, *Struct. Bonding (Berlin)* **44** (1981) 1; b) J. A. Jensen, G. S. Girolami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1160.
- [8] F. van Bolhuis, E. J. M. de Boer, J. H. Teuben, *J. Organomet. Chem.* **170** (1979) 299.
- [9] a) T. C. McKenzie, R. D. Sanner, J. E. Bercaw, *J. Organomet. Chem.* **102** (1975) 475; b) S. A. Cohen, P. R. Auburn, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 1136; c) R. D. Sanner, D. M. Duggan, T. C. McKenzie, R. E. Marsh, J. E. Bercaw, *ibid.* **98** (1976) 8358.
- [10] K. H. den Haan, J. L. de Boer, J. H. Teuben, A. L. Spek, B. Kojić-Prodić, G. R. Hays, R. Huis, *Organometallics* **5** (1986) 1726.
- [11] J. H. Teuben, unveröffentlicht.
- [12] E. Klei, J. H. Teuben, *J. Organomet. Chem.* **214** (1981) 53.
- [13] M. E. Thompson, J. E. Bercaw, *Pure Appl. Chem.* **56** (1984) 1.
- [14] K. H. den Haan, Y. Wielstra, J. H. Teuben, *Organometallics*, im Druck.
- [15] P. L. Watson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 276.

Mycoloylpeptide und andere Lipopeptid-Adjuvantien aus höheren Aldoketen-Dimeren**

Von Jörg Metzger und Günther Jung*

Professor Ernst Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Entwicklung von Carrier/Adjuvans-Systemen auf der Basis von Lipopeptiden wie Tripalmitoyl-S-glycerylcystein^[1] stießen wir bei der Acylierung von L-Cystin-bis(tert-butylester) mit Palmitinsäurechlorid (Pam-Cl) auf ein interessantes Nebenprodukt, das die Reinigung des symmetrischen Cystin-Derivats^[1b] bei größeren Ansätzen erschwerte: N-Palmitoyl(α-palmitoyl)-N'-palmitoyl-L-cystin-bis(tert-butylester). Die Bildung des α-Alkyl-β-ketoacyl-Rests Pam(α-Pam) ließ sich erklären und experimentell nachvollziehen über die intermediäre Bildung eines 4-Alkyliden-3-alkyl-2-oxetanons **1**. Solche Diketene aus höheren Fettsäuren^[2] reagieren bekanntlich mit Aminen **2** zu β-Ketoamiden **3**^[3] (R = langkettige Alkylgruppe, R' = Alkyl, Aryl).



Wir haben diese Nebenreaktion zu einer einfachen Herstellungsmethode für ebenfalls als Adjuvantien wertvolle Lipopeptide, insbesondere Mycolsäure-Derivate (N-(α-Alkyl-β-hydroxyacyl)-Verbindungen **6** von Aminosäuren) optimiert. Mycolsäuren^[4a] sind in natürlichen Lipoiden enthalten und sind wie das Muramyl-dipeptid (MDP) effiziente Komponenten von *Freunds* Adjuvans, einer zur Antikörper-Induktion eingesetzten Mischung abgetöteter Tuberkel-Bakterien in Paraffinöl. Als Beispiel sei das aus Gram-positiven Mycobakterien isolierte, toxische Trehalose-6,6'-dimycolat ($\text{C}_{186}\text{H}_{366}\text{O}_{17}$, Cord-Faktor) erwähnt^[4a]. Auch im Lipid A, dem toxischen Prinzip des Endotoxins^[4b] Gram-negativer Bakterien, kommen β-Hydroxyacylreste vor, die dort O-acyliert sind. Schließlich sind wirksame Analoga des MDP mit Mycoloylresten bekannt^[4c]. Bisher wurden Mycoloylaminosäuren mit Mycolsäuren synthetisiert, die aus Bakterien isoliert worden waren (Semisynthesen^[5]).

[*] Prof. Dr. G. Jung, Dipl.-Chem. J. Metzger
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

[**] J. M. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium. Wir danken Prof. Dr. W. G. Bessler, Institut für Immunbiologie der Universität Freiburg, für Mitogenitätstests.

[1] J. W. Pattiasina, C. E. Hissink, J. L. de Boer, J. H. Teuben, A. Meetsma, A. L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 7758.

[2] F. G. N. Cloke, J. C. Green, M. L. H. Green, C. P. Morley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 945.

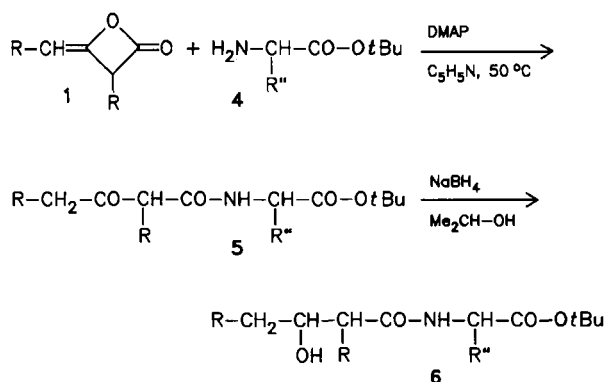
[3] a) J. E. Bercaw, R. H. Marvich, L. G. Bell, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 1219; b) C. McDade, J. C. Green, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1** (1982) 1629.

[4] J. H. Teuben in T. J. Marks, I. L. Fragalà (Hrsg.): *Fundamental and Technological Aspects of Organo-f-Element Chemistry*, Reidel, Dordrecht **1985**, S. 195.

[5] ¹H-NMR (200.068 MHz, $[\text{D}_{10}]\text{Et}_2\text{O}$, 0°C): δ-Werte auf restliche Solvensprotonen bei δ=1.29 bezogen; in Klammern: Multiplizität, Intensität und Halbwertsbreite in Hz): δ=25.0 (s, 29 H, 280; $\text{C}_5\text{Me}_3(\text{C}_5\text{Me}_4\text{CH}_2)$), 9.4 (m, 1 H, 280; $\text{C}_5\text{H}_3\text{MeN}$), 7.5 (m, 2 H, 170; $\text{C}_5\text{H}_3\text{MeN}$), 2.7 (s, 3 H, 50; $\text{C}_5\text{H}_3\text{MeN}$); IR (KBr/Nujol): $\bar{\nu}=2720, 1596, 1565, 1475, 1450, 1415, 1370, 1310, 1265, 1225, 1210, 1195, 1160, 1102, 1055, 1015, 990, 925, 895, 835, 785, 728, 680, 610, 575, 437, 395\text{ cm}^{-1}$.

[6] Zelldaten: $a=10.045(4)$, $b=19.333(5)$, $c=11.504(4)\text{ Å}$, $\beta=96.45(3)^\circ$, $V=2220.2\text{ Å}^3$, $\rho_{\text{calc}}=1.228\text{ g cm}^{-3}$, $\mu=3.9\text{ cm}^{-1}$, $Z=4$, P_2/n , 4818 unabhängige Reflexe, 2827 Reflexe mit $I>3\sigma(I)$, 398 Parameter verfeinert, $R=0.052$, $R_w=0.057$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersu-

Die für unsere Synthese erforderlichen Aldoketen-Dimere 1 sind aus Fettsäurehalogeniden mit tertiären Aminen leicht zugänglich^[3] und lagerfähig. Sie reagieren mit der freien Aminogruppe von Aminosäureestern 4 in wasserfreiem Pyridin unter Zusatz katalytischer Mengen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) innerhalb von 2–4 h zu α -Alkyl- β -ketoacyl-Verbindungen 5. In Solventien wie Dimethylformamid, CH_2Cl_2 oder CHCl_3 und mit Basen wie Triethylamin oder *N*-Methylmorpholin wird dagegen auch nach längerer Reaktionszeit und bei erhöhter Temperatur überwiegend das einfache Acylierungsprodukt, also z. B. ein *N*-Palmitoyl-Derivat, isoliert.



Die Umsetzung von Aldoketen-Dimeren 1 aus höheren Fettsäuren mit Aminosäureestern 4 ist somit ein sehr einfacher und billiger Weg zu neuartigen Lipoaminosäuren. Die resultierenden α -Alkyl- β -ketoacyl-Derivate 5 (Tabelle 1) sind nach Entfernung der Carboxy-Schutzgruppe mi-

Tabelle 1. *N*-(α -Hexadecyl- β -oxoicosanoyl)aminosäure-*tert*-butylester 5 ($\text{R} = n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$).

Aminosäureester 4	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]	Fp [°C] [a]	R_f -Wert [b] in CHCl_3	EE [c]
H-Gly-OrBu · HCl	2	72	72	0.47	0.81
H-Ala-OrBu · HCl	3	76	64	0.53	0.81
H-Ser(<i>t</i> Bu)-OrBu	3	52	41	0.46	0.80
H-Lys(Boc)-OrBu · HCl	2	63	60	0.14	0.80
(H-Cys-OrBu) ₂	3	50	76	0.41	0.83
H-Asp(<i>t</i> Bu)-OrBu · HCl	3	62	48	0.44	0.79
H-Tyr(<i>t</i> Bu)-OrBu · HCl	4	51	62	0.45	0.80
H-Phe-OrBu · HCl	3	62	66	0.57	0.82

[a] Schmelzpunkt des Diastereomerengemisches, unkorrigiert. [b] Kieselgel-Platten 60 F₂₅₄, 10 × 20 cm (Merck), einmal voräquilibriert im Fließmittel; Detektion mit Iod. Die Diastereomerengemische in Tabelle 2 geben ein bis zwei langgezogene Flecken, deren obere und untere Ränder angegeben sind. [c] EE = Essigester.

togene Verbindungen (Abb. 1), die z. B. an den freien *N*-Terminus von Aminosäure- oder Peptid-Sequenzen zu ebenfalls biologisch aktiven Lipopeptiden (Abb. 1) gebunden werden können. Die Verbindungen 5 lassen sich in kurzer Reaktionszeit und mit hoher Ausbeute zu den Mycoloyl-Verbindungen 6 (Tabelle 2) reduzieren. Beispielsweise liefert das aus Pam-Cl erhältliche dimere Tetradecylketen 1 ($\text{R} = n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$) mit Alanin-*tert*-butylester ein Produkt, das zu einem Derivat der Corynomycolsäure, einer in Lipoiden von *Corynebacterium diphtheriae* vorkommenden C₃₂-Fettsäure, reduziert werden kann. Die bei der Reduktion gebildeten Diastereomerengemische ließen sich z. B. im Falle des Alanin-Derivats an Kieselgel trennen. Als Adjuvans oder Mitogen im Tierversuch können

Tabelle 2. *N*-(α -Hexadecyl- β -hydroxyicosanoyl)aminosäure-*tert*-butylester 6 ($\text{R} = n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$).

Aminosäureester in 6	Ausbeute [%]	Fp [°C] [a]	R_f -Wert [b] in CHCl_3	EE [c]
Gly-OrBu	92	91	0.19/0.28	0.82
Ala-OrBu	92	84	0.17–0.24/0.29–0.35	0.81
Ser(<i>t</i> Bu)-OrBu	72	55	0.21–0.26/0.29–0.35	0.81
Lys(Boc)-OrBu	75	76	0.05/0.07	0.81
(Cys-OrBu) ₂	91	75	0.09–0.24	0.82–0.87
Asp(<i>t</i> Bu)-OrBu	74	65	0.22–0.32	0.81
Tyr(<i>t</i> Bu)-OrBu	92	78	0.20–0.27	0.82
Phe-OrBu	77	75	0.33–0.40	0.81

[a–c] Siehe Tabelle 1.

jedoch auch die Diastereomerengemische direkt verwendet werden. Einige der zweikettigen Mycoloyl-Verbindungen 6 ließen sich durch Veresterung der OH-Gruppe in dreikettige Derivate umwandeln, die im allgemeinen stärker mitogen sind als die nicht *O*-acylierten Verbindungen 6. Vierkettige Verbindungen sind über *N*-(α -Alkyl- β -hydroxyacyl)-*S*-glycerylcystein (Abb. 1) oder *N*^a,*N*^c-Bis[(Pam(α -Pam))]lysine zugänglich. Mehrere der hergestellten Lipopeptide und -aminosäuren sind wirksame B-Zell-Mitogene.

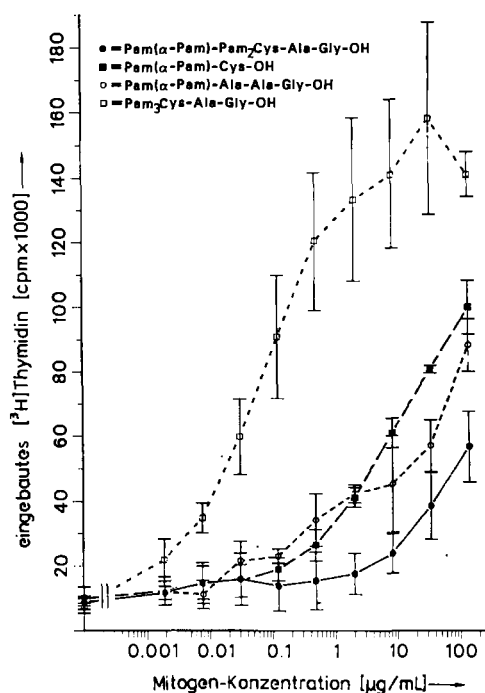


Abb. 1. Mitogene Wirkung der aus 5 hergestellten, zweikettigen Lipopeptide Pam(α -Pam)-L-Cys-OH und Pam(α -Pam)-L-Ala-L-Ala-Gly-OH im Vergleich zu dem sehr potenten, dreikettigen Adjuvans *S*-[2,3-Bis(palmitoyloxy)-(2*RS*)-propyl]-*N*-palmitoyl-(*R*)-cysteinyl-(*S*)-alanyl-glycin (Pam₃Cys-Ala-Gly-OH; K.-H. Wiesmüller et al., unveröffentlicht) und dem wesentlich weniger aktiven, vierkettigen Derivat *S*-[2,3-Bis(palmitoyloxy)-(2*RS*)-propyl]-*N*-palmitoyl-(α -palmitoyl)-(*R*)-cysteinyl-(*S*)-alanyl-glycin (Pam(α -Pam)-Pam₃Cys-Ala-Gly-OH). Die Dosis-Wirkungs-Kurven wurden durch Einbau von [³H]Thymidin in Milzzellen von C3H/HeJ-Mäusen erhalten [6]. Auch die aus den Mycoloylaminosäureestern 6 hergestellten dreikettigen, *O*-acylierten Lipopeptide wurden in vivo und in vitro getestet [7]. cpm = counts per minute.

Für den Aufbau immunogen wirksamer Peptide und synthetischer Vakzine ist bedeutsam, daß der α -Alkyl- β -ketoacylrest, wie auch Tripalmitoyl-*S*-glycerylcystein^[10], am Ende einer Merrifield-Synthese (Fmoc/OrBu-Strategie) einföhrbar ist. Da der Lipoidrest in Trifluoressigsäure stabil ist, läßt sich das resultierende Lipopeptid unter Entfernung aller Seitenkettenschutzgruppen vom Träger abspalten.

Arbeitsvorschriften

N-(α -Alkyl- β -ketoacyl)amino-säure-*tert*-butylester 5: 1 mmol des Fettsäurediketen **1** wird unter Rühren zu 1 mmol des Aminosäureesters **4** in 3 mL wasserfreiem Pyridin gegeben; bei 50°C werden 0.1 mmol DMAP zugefügt. Während der Reaktion wechselt die Farbe der Lösung von gelb nach cognacfarben, und nach 2–4 h ist dünn-schicht-chromatographisch kein Diketen mehr nachweisbar. Pyridin wird im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wird aus wenig Chloroform mit Methanol in der Kälte umgefällt. Verunreinigungen durch überschüssiges Diketen lassen sich aus Essigester oder Diisopropylether bei 0°C ausfällen, wobei das oft noch gelbe bis orangefarbene Produkt in Lösung bleibt. Zur Endreinigung von **5** kann an einer Kieselgel-Säule mit Chloroform flash-chromatographiert werden.

Mycoloylamino-säure-*tert*-butylester 6: 1 mmol des N-(α -Alkyl- β -ketoacyl)amino-säure-*tert*-butylester **5** wird in 15 mL 2-Propanol in der Wärme gelöst und mit 1 mmol festem Natriumtetrahydridoborat versetzt. Das Reduktionsprodukt fällt allmählich aus, und nach 3 h Rühren wird die Fällung vervollständigt durch Neutralisation mit 0.1 N HCl. Die farblose Mycoloyl-Verbindung **6** wird abgesaugt, mehrfach mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

Eingegangen am 7. Oktober 1986,
veränderte Fassung am 5. Februar 1987 [Z 1950]

- [1] a) G. Jung, K.-H. Wiesmüller, G. Becker, H.-J. Bühring, W. G. Bessler, *Angew. Chem.* 97 (1985) 883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 872; b) K.-H. Wiesmüller, W. G. Bessler, G. Jung, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 364 (1983) 593; c) G. Jung: *Synthesis and Perspectives of New Adjuvants and Carrier Systems for Potential Application for Synthetic Vaccines* (Proc. Int. Symp. Synth. Antigens, Siena, Italien 29./30. Oktober 1984); *Ann. Scuola* 1984, 191; d) W. G. Bessler, B. Suhr, H.-J. Bühring, C. P. Müller, K.-H. Wiesmüller, G. Becker, G. Jung, *Immunobiology (Stuttgart)* 170 (1985) 239.
- [2] a) J. C. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* 69 (1947) 2444; b) E. S. Rothman, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 1683.
- [3] a) S. PiekarSKI, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 238 (1954) 1241; b) *J. Rech. C. N. R. S.* 40 (1957) 197.
- [4] a) E. Lederer, *Angew. Chem.* 72 (1960) 372; b) J. Y. Homma, S. Kanegasaki, O. Lüderitz, T. Shiba, O. Westphal (Hrsg.): *Bacterial Endotoxin. Chemical, Biological and Clinical Aspects*, Verlag Chemie, Weinheim 1984; c) T. Shiba, S. Kusomoto, M. Inage, S. Sawaki in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *Peptides: Structure and Biological Function* (Proc. 6th Am. Pept. Symp.), Pierce, Rockford, IL 1979, S. 425–430.
- [5] a) Y. Yamamura, A. Tanaka, M. Kato, *J. Biochem. (Tokyo)* 47 (1960) 505; b) A. Tanaka, K. Tanaka, T. Tsubone, Y. Kuroda, K. Sugiyama, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 28 (1965) 340.
- [6] A. Lex, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, W. G. Bessler, *J. Immunol.* 137 (1986) 2676, zit. Lit.
- [7] G. Jung, J. Metzger, W. G. Bessler, unveröffentlicht.

Benzol und linear anellierte Arene als Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf**

Von Gunther Seitz*, Reinhard Hoferichter und Rolf Mohr

Als Prototypen aromatischer 6 π -Elektronen-Systeme neigen Benzol und seine einfachen Derivate wenig dazu, in [4+2]-Cycloadditionen als Dien oder als Dienophil zu reagieren. Ausnahmen wurden bei extrem reaktiven Dienophilen wie Dehydrobenzol-Derivaten, Hexafluor-2-buten, Dicyanacetylen oder Allenen beobachtet, an die Benzol inter- oder intramolekular als *Dien* addiert wird^[1,2]. Diels-Alder-Reaktionen, in denen Benzol oder einfach substituierte Benzole als *Dienophile* reagieren, sind bisher selten^[3,4].

In dem *s-cis*-fixierten Diazabutadien-System des Bis(trifluormethyl)tetrazins **1** mit der bisher höchsten Dien-Reaktivität in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf^[5] fanden wir jetzt ein extrem elektronenarmes Dien, mit dem sich besonders gut zeigen läßt, daß Benzol

und einfach substituierte Benzole auch *dienophile* Eigenschaften aufweisen.

Während die [4+2]-Cycloaddition von Benzol **2a** an **1** 24 h Erhitzen auf 140°C im Autoklaven erfordert, reagieren die donorststituierten Benzole **2b–e** teilweise schon unter etwas milderen Bedingungen (Tabelle 1).

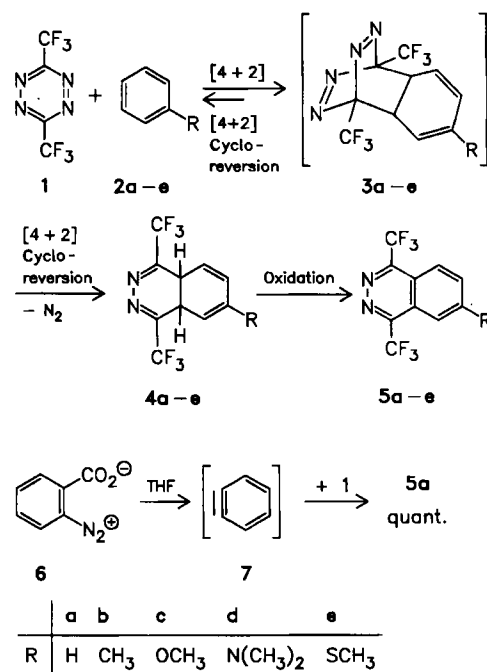


Tabelle 1. Charakteristische Daten der Phthalazin-Derivate **5a–e**, **9** und **11**.

Verbindung	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	Fp [°C]	λ_{\max} (lg ϵ) [nm] [a]	$\bar{\nu}_{C-N}$ [cm ⁻¹]
5a	24 h, 140°C	87	166	278 (3.53)	1580, 1570
5b	24 h, 140°C	40	146	280 (3.57)	1615
5c	12 h, 140°C	68	114	325 (3.32)	1605
5d	12 h, 110°C [b]	57	196	403 (3.70)	1600
5e	24 h, 140°C	56	150	358 (3.63)	1590
9	12 h, 140°C	59	170	360 (3.12)	1600
11	6 d, 110°C [b]	30	210	393 (3.79)	1610

[a] Lösungsmittel CH₂Cl₂; es ist nur das längstwellige Maximum angegeben.

[b] Temperatur von siedendem Toluol.

Das möglicherweise in einer Gleichgewichtsreaktion gebildete Diels-Alder-Addukt **3a** kann nicht isoliert werden. Es reagiert wohl im Sinne einer [4+2]-Cycloreversion^[6] unter Stickstoffeliminierung irreversibel zu **4a**. Dieses ist oxidationsempfindlich und wird schon durch Luftsauerstoff oder überschüssiges **1** in das in sehr guter Ausbeute isolierbare Phthalazin **5a** umgewandelt. Die Konstitution von **5a** wurde chemisch durch unabhängige Synthese aus **1** und dem via **6** generierten Dehydrobenzol **7**^[7] bewiesen (THF = Tetrahydrofuran).

Analog reagieren die donorststituierten Benzole **2b–e** mit **1**. Dabei entstehen bevorzugt^[8] die in 6-Position substituierten Phthalazine **5b–e** in brauchbaren Ausbeuten (Tabelle 1). Ihre Konstitution läßt sich aus den ¹H-NMR-Spektren (Tabelle 2) eindeutig ableiten. Die ungewöhnliche Regioselektivität ist in Einklang mit der Grenzorbital-Theorie^[9] und läßt sich anhand von MNDO-Berechnungen voraussagen^[10].

Auch linear anellierte Arene wie Naphthalin **8** und Anthracen **10** zeigen ausgeprägte Dienophilie, die in [4+2]-

[*] Prof. Dr. G. Seitz, Apotheker R. Hoferichter, Dr. R. Mohr
Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

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