

Zur weiteren Klärung der Bindungsverhältnisse im präzedenzlosen [5]Radialenon **10** wurde eine Röntgenstrukturanalyse^[10] durchgeführt. Im Kristallgitter liegen zwei kristallographisch unabhängige Moleküle vor, die im wesentlichen die gleiche Struktur aufweisen, einschließlich der Konformation der *tert*-Butylgruppen. Abbildung 1 zeigt die Struktur von **10** im Kristall, wobei besonders der nahezu ebene Cyclopentanorring erwähnenswert ist. Die maximale Abweichung der einzelnen Atome des zentralen fünfgliedrigen Ringes von der besten Ebene liegt bei 0.03 Å. Die planare Struktur schließt auch die exocyclischen allenischen Doppelbindungen ein (maximale Abweichung von der besten Ebene 0.24 Å). Die Bindungslängen im Carbonyl- und Alkeneil des Moleküls weisen normale Werte auf. Dagegen weichen die Bindungswinkel C2-C1-C10 (129.2(6)°) und C3-C4-C40 (129.9(7)°) beträchtlich von dem erwarteten Wert von 126° ab – trotz des großen Abstandes zwischen den Methylgruppen benachbarter *tert*-Butylsubstituenten. Eine ähnliche Winkeldeformation, die jedoch auf der Abstoßung zwischen den Ringsubstituenten beruht, findet man auch in Tetrakis(1,3-dithiaindanylidene)cyclopentanon^[11]. Diese Verbindung liegt in der Halbsessel-Konformation vor. Die planare Struktur von **10** ist möglicherweise auf das Fehlen abstoßender Wechselwirkungen zwischen den *tert*-Butylsubstituenten zurückzuführen, was wiederum im „verlängerten“ exocyclischen π -System (Allen statt Doppelbindung) begründet ist.

Nickel-katalysierte Reaktionen eröffnen Möglichkeiten zur Synthese hoch ungesättigter Verbindungen mit funktionellen Gruppen^[12]. Diese Ergebnisse demonstrieren die Nützlichkeit der Nickel-katalysierten Cyclooligomerisation für die Synthese hoch ungesättigter Moleküle mit einzigartigen Strukturen.

Eingegangen am 21. März 1990 [Z 3864]

[1] Über die Synthese von Cumulen und ihren Eigenschaften siehe: H. Fischer in S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of Alkenes*, Wiley-Interscience, New York 1964, S. 1025ff; H. Hopf in S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, Wiley-Interscience, New York 1980, S. 779ff.

[2] M. Iyoda, S. Tanaka, M. Nose, M. Oda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1058; M. Iyoda, S. Tanaka, H. Otani, M. Nose, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 8494.

[3] M. Iyoda, Y. Kuwatanai, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3761.

[4] n-gliedrige cyclische Ketone mit (n-1) Methylenenheiten sind eine interessante Stoffklasse, für die wir den allgemeinen Namen [n]Radialenone vorschlagen. Nach dieser Nomenklatur ist das von Stehling und Wilke^[5] synthetisierte Tetraisopropylidencyclopentanon als Octamethyl[5]-radialenon zu bezeichnen.

[5] L. Stehling, G. Wilke, *Angew. Chem.* 97 (1985) 505; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 496.

[6] L. T. Scott, G. J. DeCicco, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2663; C. Santiago, K. N. Houk, G. J. DeCicco, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 692.

[7] H. D. Hartzler, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 3155; *ibid.* 93 (1971) 4527.

[8] F. Bohlmann, K. Kieslich, *Chem. Ber.* 87 (1954) 1363.

[9] T. Negi, T. Kaneda, H. Mizuno, T. Toyoda, Y. Sakata, S. Misumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 47 (1974) 2398.

[10] Kristallstrukturdaten von **10**: C₄₄H₇₂O. $M_r = 629.1$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 16.400(2)$, $b = 21.176(1)$, $c = 28.087(3)$ Å, $\beta = 116.07(1)^\circ$, $V = 8762.0(16)$ Å³, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 0.953$ g cm⁻³. Die Transformation 100/010/101 gibt eine verkleinerte Zelle der Raumgruppe $P2_1/c$. Datensammlung: Rigaku-Vierkreisdiffraktometer, Nickel-gefilterte Cu_{Kα}-Strahlung, Kristallgröße 0.3 × 0.3 × 0.3 mm. Um die Zersetzung der Kristalle zu verhindern, wurden diese durch ein Kollodium geschützt. 11 023 Reflexe bis zu einem Winkel von $2\theta = 120^\circ$, 7355 Reflexe mit $F_0 > 3\sigma F_0$ für die Verfeinerung benutzt. Intensitäten hinsichtlich Lorentz- und Polarisationseffekten korrigiert, keine Absorptionskorrektur [$\mu(\text{Cu}_{K\alpha}) = 3.8$ cm⁻¹]. Strukturauflösung mit direkten Methoden (SHELXS-86), Verfeinerung im Vollmatrixverfahren, Methode der kleinsten Quadrate (XRAY-76). Die anisotrope Verfeinerung ergab ungewöhnlich große thermische Schwingungen der *tert*-Butylsubstituenten. Alle Wasserstoffatome der Methylgruppen der *tert*-Butylsubstituenten ließen sich nur sehr schwer in den Differenz-Fourier-Karten lokalisieren. $R = 0.118$ und $R_w = 0.161$ mit $w = [\sigma^2(F_0) + 0.003(F_0)^2]^{-1}$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstruktur können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitates angefordert werden.

[11] T. Sugimoto, Y. Misaki, Y. Arai, Y. Yamamoto, Z. Yoshida, Y. Kai, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 628.

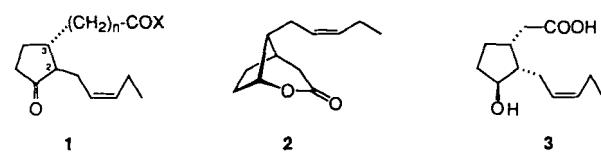
[12] G. Wilke, *Angew. Chem.* 100 (1988) 189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 185.

Bausteine zur Synthese von enantiomerenreinen Jasmonoiden: Synthese von (+)-Methylepijasmonat^{**}

Von Günter Helmchen*, Andreas Goeke, Gilbert Lauer, Matthias Urmann und Jürgen Fries

Jasmonoide des Typs **1** ($n = 1, 3, 5$) sowie Reduktionsprodukte hiervom sind im Pflanzenreich weit verbreitet^[11]. Am bekanntesten ist der Ester **1**, $n = 1$, $X = \text{OCH}_3$, ein geschätzter Duftstoff^[1b], der in Jasmin- und in Rosmarinöl vorkommt. Dieser Ester und die entsprechende Carbonsäure (**1**, $n = 1$, $X = \text{OH}$) sind endogene Wachstumsregulatoren in Pflanzen^[1a].

Neuere Untersuchungen werfen die Frage nach der relativen Konfiguration der Wirkstoffe auf. So konnten Acree und Nishida et al. durch aufwendige Trennungen die Stereoisomere **1a**, **b** und ihre Enantiomere rein erhalten^[2]. Nur **1a** (Methylepijasmonat), das sehr leicht zu **1b** (Methyljasmonat) isomerisiert, duftet^[2]. In den oben angeführten Pflanzenölen (Gleichgewichtsgemisch) kommt es neben **1b** zu lediglich 5% vor. Ferner hat **1a** Pheromonwirkung, während **1b** inaktiv ist^[3]. Schließlich wurde gezeigt, daß die biogenetischen Vorstufen der Jasmonoide *cis*-konfigurierte Cyclopentane sind^[4], und es fällt auf, daß dies auch für alle reduzierten Verbindungen wie das Lacton **2**^[5] und Cucurbinsäure **3**^[6] gilt, bei denen eine Epimerisierung an C-2 nicht möglich



a $n = 1$, $X = \text{OCH}_3$, 2,3-*cis*

b $n = 1$, $X = \text{OCH}_3$, 2,3-*trans*

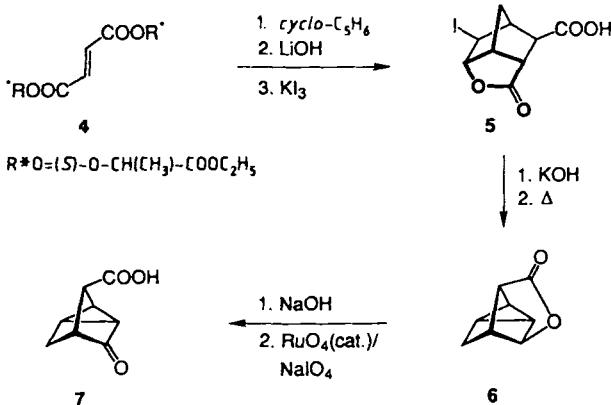
ist. Wir haben nun eine Synthesestrategie entwickelt, die die Verbindungen der *cis*-Reihe in größerem Substanzmaßstab in breiter struktureller Vielfalt stereoselektiv und enantiomerenrein zugänglich macht. Während mehrere Synthesen von

[*] Prof. Dr. G. Helmchen, Dipl.-Chem. A. Goeke, Dipl.-Chem. G. Lauer, Dipl.-Chem. M. Urmann, Dipl.-Chem. J. Fries
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg

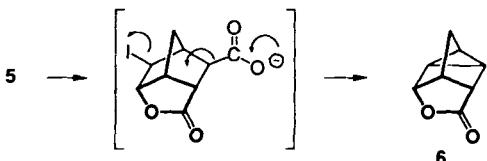
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Die Ergebnisse wurden auf dem 11th International Symposium, Synthesis in Organic Chemistry (Oxford, 26. Juni 1989), vorgetragen. Wir danken Dr. J. Weetman und T. Lobrey für orientierende Vorversuche sowie Prof. K. Weinges, in dessen Arbeitskreis parallel eine Synthese von (+)-**1a** durchgeführt wurde, für den Austausch von Informationen.

nichtracemischen Verbindungen der *trans*-Reihe bekannt sind^[7a], wurden nur zwei unselektive Synthesen von *rac*-1a beschrieben^[7b].

Unser Ausgangspunkt ist die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion. Vor einigen Jahren fanden wir, daß unkatalysierte Reaktionen der Fumarate von (*S*)-Ethyllactat und (*R*)-Pantolacton mit hoher Diastereoselektivität verlaufen^[8]. So reagiert der in kg-Mengen leicht erhältliche Ester 4 mit Cyclopentadien mit einer Diastereoselektivität von 98:2. Das Rohprodukt wird mit LiOH in THF/Wasser zum Salz der 5-Norbornen-2,3-dicarbonsäure hydrolysiert und dieses unzureinigt zum Iodlacton 5 umgesetzt, das nach Umkristallisieren in 70–80% Ausbeute enantiomerenrein^[9] anfällt. Erhitzen einer Lösung des getrockneten K-Salzes von 5 in Dimethylsulfoxid (DMSO) (9 h, 175 °C) ergibt das Lacton 6 in 84% Ausbeute. Wir nehmen an, daß diese neue Cyclisierung eine decarboxylative 1,3-Eliminierung ist.



Die Überführung von 6 in die Ketocarbonsäure 7 [$F_p = 123.5\text{--}124.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = 95.5$ ($c = 3$, 95proz. EtOH)] gelingt in 91% Ausbeute durch Oxidation mit RuO_4 (cat.)/ NaIO_4 ^[10]. Analog zum C-7-Epimer, einem Schlüsselbaustein der Prostaglandinsynthese^[11], läßt sich 7 am Cyclopro-

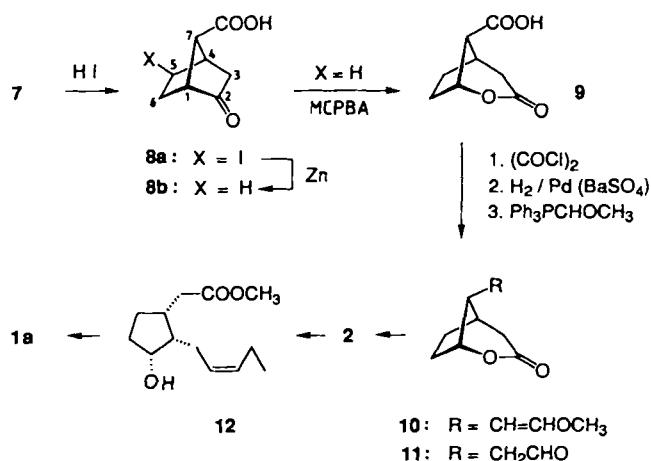


panring mit Mineralsäuren regioselektiv öffnen^[12]. Erhitzen mit konzentrierter Iodwasserstoffsäure führt zur 5-Iodnorbornancarbonsäure 8a (84%), die durch Zink (THF/ KH_2PO_4 -Puffer) zur Ketocarbonsäure 8b reduziert wird (93%).

Anders als Norbornanone mit (relativ zur Carbonylgruppe) *syn*-ständigem Halogen- oder Alkylsubstituenten in Position 7, bei denen C-3 wandert^[13], reagiert die Carbonsäure 8b mit *m*-Chlorperbenzoësäure (MCPBA)^[14] oder Peressigsäure unter Wanderung von C-1 bevorzugt zum Lacton 9 (83%). Durch Reaktion von 9 mit Oxalylchlorid, Rosenmund-Reduktion sowie Umsetzung des entstandenen Aldehyds mit dem Phosphoran $\text{PPh}_3\text{CHOCH}_3$ erhält man ein Gemisch der *Z/E*-isomeren Enolether 10 (66%), deren Hydrolyse (THF/ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 1:1:3) zum Aldehyd 11 führt. Dieser kann unzureinigt durch „salzfreie“ Wittig-Reaktion mit Propylidendifenylphosphoran hochselektiv^[15]

in das Lacton 2, $[\alpha]_D^{20} = -73.0$ ($c = 3.0$, CHCl_3)^[16], überführt werden (72%).

Hydrolyse (NaOH) von 2 sowie Veresterung der entstandenen Hydroxsäure (CH_2N_2) ergeben den Ester 12 (95%). Für die Oxidation zur Zielverbindung 1a mußte ebenso wie für die Analyse eine Epimerisierung ausgeschlossen werden.



Die HPLC-Analyse mit Kieselgelsäulen^[17] erwies sich als geeignet, die Gaschromatographie an Kapillarsäulen nicht^[18]. Von den erprobten Oxidationsmitteln gab Pyridiniumdichromat in CH_2Cl_2 mit einem Verhältnis 1a:1b = 99.4:0.6 (70% Ausbeute) das beste Resultat. Die optische Drehung $[\alpha]_D^{25} = 57.3$ ($c = 2.5$, CH_3OH) des HPLC-reinen 1a stimmt mit der Literaturangabe überein^[21]. Während 1a den typischen „Jasmonat-Geruch“ sehr intensiv zeigt, ist das HPLC-reine 1b geruchlos (vgl.^[17a]). Mit der beschriebenen Methode ist Methylepijasmonat 1a nun im Multigramm-Maßstab herstellbar und steht für pflanzenphysiologische Untersuchungen zur Verfügung. Darüber hinaus sind die Zwischenstufen 8 und 11 Bausteine zur EPC-Synthese fast aller Jasmonoide (ca. 20 Verbindungen).

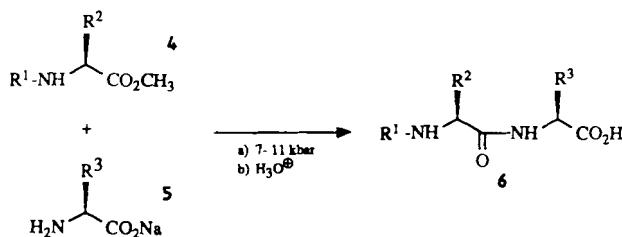
Eingegangen am 29. Dezember 1989 [Z 3711]

- [1] a) G. Sembdner, C. Klose, *Biol. Rundsch.* 23 (1985) 29–40; b) E. Demole in E. T. Theimer (Hrsg.): *Fragrance Chemistry*, Academic, New York 1982, S. 349–396.
- [2] T. E. Acree, R. Nishida, H. Fukami, *J. Agric. Food Chem.* 33 (1985) 425–427.
- [3] T. C. Baker, R. Nishida, W. L. Roelofs, *Science (Washington D.C.)* 214 (1981) 1359–1361.
- [4] L. Crombie, K. M. Mistry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 539.
- [5] Diese (von den Entdeckern als δ -Jasmonsäurelacton bezeichnete) Verbindung wurde aus einem Jasminblütenöl isoliert: R. Kaiser, D. Lamparsky, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3413–3416. Allerdings ist in dieser Arbeit (vermutlich willkürlich) die Formel des Enantiomers von 2 angegeben.
- [6] H. Fukui, K. Koshimizu, Y. Yamazaki, S. Usuda, *Agric. Biol. Chem.* 41 (1977) 189–194.
- [7] a) *Synform I* (1983) 33–63; *ibid.* 3 (1985) 125–133; neuere Arbeiten: K. Weinges, H. Gethöfer, U. Huber-Patz, H. Rodewald, H. Irgartinger, *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 361–366; F.-P. Montforts, I. Gesing-Zibulak, W. Grammenos, M. Schneider, K. Laumen, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 1852–1859 (diese Autoren erzeugten via 2 ein 6:4-Gemisch von 1a und 1b und isomerisierten es zu 1b); b) H. Tanaka, S. Torii, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 462–465; T. Kitahara, K. Miura, Y. Warita, Y. Takagi, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* 51 (1987) 1129–1133.
- [8] H. Hartmann, A. F. Abdel Hady, K. Sartor, J. Weetman G. Helmchen, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1188–1189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1143–1145.

- [9] Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurde **5** mit 1(1-Naphthyl)-ethylamin in diastereomere Amide überführt, die durch HPLC analysiert wurden.
- [10] R. M. Moriarty, C. C. Chien, T. B. Adams, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2206–2210.
- [11] a) N. R. A. Beeley, R. Peel, J. K. Sutherland, J. J. Holohan, K. B. Mallion, G. J. Sependa, *Tetrahedron* 37 (1981) 411–420; b) J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 7522–7523.
- [12] Auch analoge Derivate **8**, X=Cl, Br, OH, sind durch Erhitzen mit wäßriger Mineralsäure in Ausbeuten von ca. 80% leicht zugänglich.
- [13] G. R. Krow, *Tetrahedron* 37 (1981) 2697–2724.
- [14] Besonders gute Resultate ergab eine „Festphasenvariante“: F. Toda, M. Yagi, K. Kiyoshige, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 958–959.
- [15] Es wurde eine Z/E-Selektivität $\geq 96:4$ erreicht. Für alle weiteren Umsetzungen wurde durch MPLC isoliertes reines Z-Isomer verwendet.
- [16] **1a** [**5**] ist für das nur 85proz. natürliche Material der Wert $[\alpha]_D^{20} = -47.4$ ($c = 0.775$, CHCl_3) angegeben.
- [17] 50 cm-Säulen: Merck Kieselgel 60, 5 μ , Eluens: *n*-Hexan/Ethylacetat 9:1, Refraktometer-Detektor.
- [18] Kapillarsäulen: Hewlett Packard HP-5 (25 m) bzw. HP-1 (5 m), Temperatur: Injektor 220 bzw. 180 °C, Säule 120–180 bzw. 80 °C.

sich mit der Umsetzung *N*-geschützter Aminosäurehydroxysuccinimidester – also „konventionell“ aktivierter Ester – mit wenig reaktiven Imino-bis(carbonsäureestern)^[16].

Durch Reaktion verschieden *N*-geschützter *L*-Aminosäuremethylester **4** mit *L*-Aminosäure-Na-Salzen **5** in Methanol



bei Raumtemperatur und einem Druck von 7–11 kbar konnten unter Methanol-Abspaltung die entsprechenden Dipeptid-Derivate **6** erhalten werden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Hochdrucksynthese der Dipeptid-Derivate **6** aus geschützten Aminosäuremethylestern **4** bei Raumtemperatur.

6	R ¹	R ²	R ³	Reaktionszeit [h]	Druck [kbar]	Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1$, MeOH)
a	Ph-CO	CH ₃	H	17	10	64	178–180	–6.7
b	Ph-CO	CH ₃	CH ₃	66	10.5	76	201	–13.0
c	Boc [a]	Ph-CH ₂	H	66	7	42	158	–4.3
d	Z [b]	Ph-CH ₂	CH ₃	19	10.6	47	174	–7.3

[a] Boc = *t*Bu-O-CO. [b] Z = Ph-CH₂-O-CO.

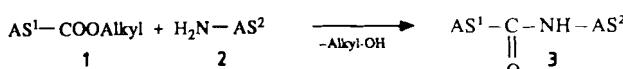
Daß eine Reaktion der Methylester auch mit anderen Aminosäure-Derivaten möglich ist, konnte an der 1:1-Umsetzung von **4d** mit H-Gly-NH₂ **7** zum geschützten Dipeptid-Derivat **8** (Fp = 123–124 °C, $[\alpha]_D^{20} = -3.2$ ($c = 1$, MeOH)) gezeigt werden.

Peptidsynthese unter hohem Druck **

Von Joachim Gante*, Ulrike Kalthof, Frank-Gerrit Klärner* und Thomas Weber

Professor Wolfgang Kirmse zum 60. Geburtstag gewidmet

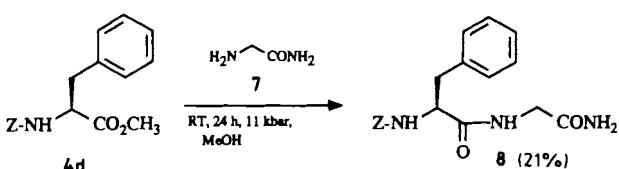
Es ist ein lange gehegter Wunsch der Peptidchemiker, Peptidkupplungen mit nicht aktivierten Aminosäurealkylestern als Partner der Reaktion **1** + **2** → **3** (Schema 1) durchzuführen zu können. Diese Reaktion hätte unter anderem die Vorteile einer einfachen Durchführung, leicht zugänglicher und preiswerter Ausgangsmaterialien sowie der leichten Entfernbarekeit der Beiprodukte (flüchtige Alkohole).



Schema 1. AS¹, AS² = Aminosäure-Reste.

Bisher war ein praktikables Verfahren dieser Art am zu geringen Aktivierungsgrad der Alkylester gescheitert^[11]. Nur durch größere Mengen aktivierender Zusätze – wie Imidazol als Lösungsmittel (80 °C!)^[12] oder Metallsalze als Komplexbildner^[3, 4] – konnte eine mit erheblichem präparativem Mehraufwand verbundene Reaktion erreicht werden.

Eine Lösung dieses Problems haben wir nun durch Anwendung von hohem Druck im 10 kbar-Bereich gefunden. Hoher Druck hat sich bereits in mehreren Bereichen der Organischen Chemie bewährt und Reaktionen ermöglicht, die unter Normalbedingungen nicht oder nur unzureichend durchführbar sind^[13]. Die Herstellung von Peptiden auf diese Weise wurde bisher nicht beschrieben. Die einzige uns bekannte Untersuchung aus der Aminosäure-Chemie, bei der eine Reaktionsbeschleunigung und Ausbeutesteigerung durch Druckerhöhung auf 10 kbar erreicht wurde, befaßt



Durch ¹H-NMR- und GC-Analysen der Peptide **6a**–**d**^[8] wurde festgestellt, daß bei den benzylierten Derivaten **6a** und **6b** während der Kupplung zu 5–8% Racemisierung in der ehemaligen Ester-Komponente auftritt (entsprechend der auch bei den konventionellen Kupplungsmethoden beobachteten Tendenz), während die carbamatgeschützten Produkte **6c**, **6d** und **8** ohne nachweisbare Racemisierung entstanden sind.

Die hier beschriebene Hochdruckmethode ermöglicht also die Peptidkupplung zwischen *N*-terminal geschützten Aminosäuremethylestern und einfachen Aminosäure-Derivaten. Der Einsatz der Aminosäure-Na-Salze **5** als „Amin-Komponente“ ist ein weiterer Vorteil der Methode, da die bei der sonst üblichen Ester-Schutzgruppen-Technik nötigen Stufen (Veresterung, Verseifung) eingespart werden^[19].

[*] Priv.-Doz. Dr. J. Gante, T. Weber

E. Merck, Pharmaforschung

Frankfurter Straße 250, D-6100 Darmstadt

Prof. Dr. F.-G. Klärner, Dipl.-Chem. U. Kalthof

Fakultät für Chemie der Universität

Postfach 10 21 48, D-4630 Bochum 1

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