

gel/Hexan-Ethylacetat) gibt 0.55 g farbloses Öl (40%), $[\alpha]_D = 30$ ($c = 1.7$, CDCl_3). Analog verläuft die Darstellung von **12**.

Eingegangen am 19. August 1991 [Z 4877]

CAS-Registry-Nummern:

1b, 87226-78-6; **2**, 138541-38-5; **3a**, 138541-39-6; **3b**, 138541-40-9; **3c**, 138541-41-0; **3d**, 138541-42-1; **4**, 138541-43-2; **5**, 138541-44-3; **6**, 138661-25-3; **7**, 35408-34-5; **8**, 35408-33-4; **9**, 138541-45-4; **10**, 115679-01-1; **11**, 138541-46-5; **12**, 138541-47-6; **13**, 115679-05-5; **14**, 3760-14-3; **15**, 60329-18-2; **16**, 3760-13-2; 1,4-DMCOP, 19435-33-7; Isopren, 78-79-5; *trans*-Piperylen, 2004-70-8.

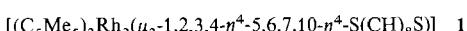
- [1] a) H. tom Dieck, J. Dietrich, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 781; b) M. Mallien, E. T. K. Haupt, H. tom Dieck, *ibid.* **1988**, *100*, 1091 bzw. **1988**, *27*, 1062.
- [2] Butadienmagnesium hat sich als Aktivator besonders bewährt: U. M. Dzhemilev, A. G. Ibragimov, G. A. Tolstikov, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *406*, 1. Darstellung siehe K. Fujita, Y. Ohnuma, H. Yasuda, H. Tani, *ibid.* **1976**, *113*, 201.
- [3] Darstellung aus (1*R*)-Menthylamin (siehe O. Wallach, M. Kuthe, *Ann. Chem. Pharm.* **1893**, *276*, 296) und Glyoxal in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{kat. HCOOH}$ bei 20°C (vgl. H. tom Dieck, J. Dietrich, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 694). Rekrystallisation aus kaltem Methanol gibt farblose Kristalle, $\text{Fp} = 78^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = -163$ ($c = 1$, CDCl_3).
- [4] J. K. Whitesell, R. S. Matthews, P. A. Solomon, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1549.
- [5] a) G. Haufe, A. Wolf, K. Schulze, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1549. b) Die säurekatalysierte Cyclisierung unter Addition des Lösungsmittels ist bekannt: A. C. Cope, M. M. Martin, M. A. Kervey, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1966**, *20*, 119.
- [6] G. Mehta, S. K. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *42*, 1549, zit. Lit.
- [7] G. Pattenden, S. J. Teague, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3021.
- [8] L. A. Paquette, H.-J. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2610, zit. Lit.; L. A. Paquette, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *119*, 1; *ibid.* **1979**, *79*, 41; M. Vaudewalle, P. DeClercq, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1767; M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1985**, *33*, 803.
- [9] H. tom Dieck, C. Munz, J. Ehlers in *Organometallics in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: H. Werner, G. Erker), Springer, Heidelberg, **1989**, S. 21–43.
- [10] Die verwendeten Eisenkatalysatoren sind allerdings ebenso empfindlich wie selektiv und tolerieren in der Regel keine heteroatomsubstituierten Diene. Auch sterische Gründe führen häufig zu anderen als den erwünschten Achtring-Produkten: So gibt z. B. die Umsetzung von 1-Vinylcyclopettenen mit Isopren im Überschuß an **1c** nicht das erhoffte Bicyclo[6.3.0]undecadien sondern 4-(1-Cyclopentenyl)-2-methylcyclohexen.
- [11] a) W. A. König, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, *37*, 471; b) V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939.
- [12] J. Ehlers, W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, H. tom Dieck, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1556.
- [13] W. A. König, D. Icheln, T. Runge, I. Pfotter, A. Krebs, *J. High Res. Chromatogr.* **1990**, *13*, 702.

Dimerisierung von Thiophen zu einer $\text{S(CH}_8\text{S}$ -Kette mit $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ **

Von Robert M. Chin und William D. Jones*

Reaktionen von Thiophenen mit Übergangsmetallen haben Modellcharakter für die Hydrodesulfurierung fossiler Brennstoffe und erlangten in den letzten Jahren verstärktes Interesse^[1]. Zahlreiche Koordinationsmöglichkeiten des Thiophens^[2] und auch Ringöffnungsreaktionen^[3] sind bekannt. Die einfache Insertion eines koordinativ ungesättigten Rhodium-^[4] oder Iridiumzentrums^[5] in die Thiophen-C-S-Bindung wurde ebenfalls untersucht [Gl. (a)]. Wir berichten hier über eine Reaktion, bei der eine C-C-Verknüpfung mit der Spaltung einer C-S-Bindung einhergeht. Wird $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ mit einem 20fachen Überschuß Thiophen 15 Stunden in Benzol auf 90°C erhitzt [Gl. (b)], so erhält man nach Entfernung des Lösungsmittels und Extraktion des Rückstands mit Hexan beim Abkühlen einen schwarzroten Feststoff, der aufgrund der analytischen und

NMR-spektroskopischen Befunde als **1** identifiziert wurde^[6]: Im ^1H -NMR-Spektrum treten acht getrennte Multi-



plets für die acht Methingruppen auf; ein ^1H -COSY-Spektrum (COSY = Correlated Spectroscopy) weist auf deren lineare Verknüpfung hin. Zwei getrennte C_5Me_5 -Resonanzsignale werden ebenfalls beobachtet. Zwei Tieffeldsignale und sechs nach hohem Feld verschobene Doublets im ^{13}C -NMR-Spektrum sind ein Indiz dafür, daß sechs Kohlenstoffatome der Kette an die Metallzentren koordiniert sind. Ein $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -HETCOR-Spektrum (HETCOR = Heteronuclear Correlation) zeigt, daß diese sechs Kohlenstoffatome direkt benachbart sind und sich an einem Ende der $(\text{CH}_8)_8$ -Kette befinden. Verwendet man α -Deuteriothiophen bei dieser Reaktion, so entsteht ein Produkt, bei dem die Intensität der Signale bei $\delta = 6.503, 6.009, 4.165$ und 3.245 um die Hälfte verringert ist, was darauf hinweist, daß die $\text{S}(\text{CH}_8)_8\text{S}$ -Einheit durch Verknüpfung zweier α -Thiophen-Kohlenstoffatome

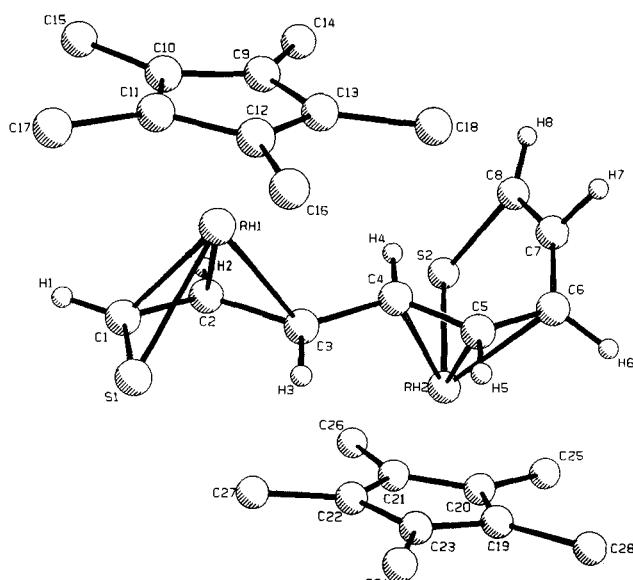


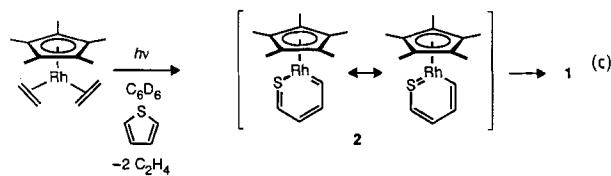
Abb. 1. Struktur von **1** im Kristall (PLUTO). Ausgewählte Abstände: Rh1-S1 2.38(2), Rh1-C1 2.11(7), Rh1-C1 2.15(7), Rh1-C3 2.30(7), Rh2-S2 2.36(2), Rh2-C4 2.19(6), Rh2-C5 2.11(7), Rh2-C6 2.31(7), S1-C1 1.65(8), S2-C8 1.80(7), C1-C2 1.5(1), C2-C3 1.54(9), C3-C4 1.5(1), C4-C5 1.33(8), C5-C6 1.4(1), C6-C7 1.5(1), C7-C8 1.4(1).

* Prof. W. D. Jones, R. M. Chin
Department of Chemistry
University of Rochester
Rochester, NY 14627 (USA)

** Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (Grant CHE-9102318) gefördert.

nach der Spaltung der C-S-Bindung entsteht. Die Röntgenstrukturanalyse (Abb. 1)^[7] bestätigt die NMR-spektroskopischen Befunde. Da die Verbindung schwierig zu kristallisieren war, wurde ein erster, mit einem kleinen Kristall erhaltenen Datensatz zur Strukturverfeinerung verwendet. Es ist bemerkenswert, daß kein symmetrischeres Molekül mit einer 1,2,3,4- η^4 -7,8,9,10- η^4 -gebundenen S(CH)₈S-Einheit vorliegt, da [(C₅Me₅)Rh(Polyolefin)]-Komplexe bei 100 °C labil sein sollten^[8], was zu der Schlußfolgerung führt, daß die Struktur von **1** die thermodynamisch bevorzugte ist.

Die Bestrahlung (310–380 nm, 25 °C) einer 0.034 M Lösung von [C₅Me₅)Rh(C₂H₄)₂] in [D₆]Benzol mit einem neunfachen Überschuß Thiophen ergibt geringe Mengen **1** und eine weitere Verbindung, die vier Tieffeldsignale im ¹H-NMR-Spektrum aufweist [Gl. (c)]. Zusätzlich zu einem



C₅Me₅-Signal bei δ = 1.504 werden Multipletts bei δ = 11.834 (ddd, J = 9.2, 6.3, 1.6 Hz; 1 H), 9.082 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz; 1 H), 8.256 (ddd, J = 9.4, 7.1, 1.3 Hz; 1 H) und 7.575 (ddd, J = 9.0, 7.1, 1.3 Hz; 1 H) beobachtet, was auf die Anwesenheit von Aldehyd- und/oder Carben-Protonen deutet. Dieses Zwischenprodukt, dem wir die Struktur **2** zuordnen, reagiert bei Erwärmen zum Dimer **1** weiter. Ein zu **2** analoger, stabiler methylsubstituierter Iridiumkomplex, dessen Signale der Metallacyclus-Protonen ebenfalls tieffeldverschoben sind, ist bekannt^[5].

Eingegangen am 7. Oktober 1991 [Z 4960]

CAS-Registry-Nummern:

1, 138786-11-5; 2, 138786-12-6; [(C₅Me₅)Rh(C₂H₄)₂], 32613-78-8; Thiophen, 110-02-1.

- [1] R. J. Angelici, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 387–394; C. M. Friend, J. T. Roberts, *ibid.* **1988**, *21*, 394–400.
- [2] R. J. Angelici, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *105*, 61–76; T. B. Rauchfuss, *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, *39*, 259–329.
- [3] G. H. Spies, R. J. Angelici, *Organometallics* **1987**, *6*, 1897–1903; J. W. Hachgenei, R. J. Angelici, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *355*, 359–378; A. E. Ogilvy, M. Draganjac, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *Organometallics* **1988**, *7*, 1171–1177; P. Hübener, E. Weiss, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *129*, 105–115.
- [4] W. D. Jones, L. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 559–564; L. Dong, S. B. Duckett, K. F. Ohman, W. D. Jones, *ibid.* **1992**, *114*, 151–160.
- [5] J. Chen, L. M. Daniels, R. J. Angelici, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 199–204.
- [6] ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ = 6.503 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz; H 8), 6.009 (dt, J = 3.9, 1.0 Hz; H 1), 5.492 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz; H 7), 4.900 (ddd, J = 8.0, 3.9, 2.0 Hz; H 2), 4.818 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz; H 6), 4.165 (ddd, J = 11.3, 7.0, 1.0 Hz; H 5), 3.245 (t, J = 11.0 Hz; H 4), 2.915 (ddt, J = 11.0, 7.9, 1.3 Hz; H 3), 1.681 (s, C₅Me₅), 1.463 (s, C₅Me₅); ¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ = 140.14 (s, C-H 8), 121.55 (s, C-H 7), 92.17 (d, J = 9.5 Hz; C-H 1), 87.46 (d, J = 6.0 Hz; C-H 2), 86.14 (d, J = 6.0 Hz; C-H 5), 82.69 (d, J = 12.1 Hz; C-H 6), 76.26 (d, J = 7.0 Hz; C-H 4), 66.70 (d, J = 10.2 Hz; C-H 3), 96.71 (d, J = 6.7 Hz; C₅Me₅), 96.82 (d, J = 5.7 Hz; C₅Me₅), 10.05 (s, C₅Me₅), 9.08 (s, C₅Me₅). Korrekte C,H-Analyse; Ausbeute ca. 50%.
- [7] **1** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe *P2₁/c* mit a = 12.810(9), b = 16.118(17), c = 14.025(25) Å, β = 109.78(10)° und Z = 4. Von 4468 gesammelten Reflexen ($0.1 \times 0.1 \times 0.1$ mm³ großer Kristall) wurden 791 mit $I > 3\sigma(I)$ zur Strukturermittlung verwendet (C₅Me₅-Liganden als starre Gruppen; nur die Rhodium- und Schwefelatome anisotrop verfeinert). $R = 0.105$, $R_{\text{w}} = 0.113$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [8] A. K. Smith, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 1773–1777.

„Dynamischer Zwang“, eine Hilfe für das Verständnis der Aktivität und Selektivität von RGD(Arg-Gly-Asp)-Peptiden**

Von Gerhard Müller, Marion Gurrath, Horst Kessler* und Rupert Timpl

Ein detailliertes dreidimensionales Bild der Konformationen von rezeptorgebundenen Substratmolekülen und der dazu komplementären Rezeptoroberflächen ist eine wesentliche Hilfe für das gezielte Entwickeln von Pharmaka. Solange die Raumstruktur des Rezeptors und/oder des Rezeptor-Substrat-Komplexes nicht bekannt ist, liefern Studien von konformationell eingeschränkten Modellpeptiden, die biologisch relevante Signalsequenzen enthalten, wichtige Informationen^[1].

Die Tripeptidsequenz RGD(Arg-Gly-Asp) wurde als universelle Zellerkennungssequenz in vielen extrazellulären Matrixproteinen identifiziert, die alle an transmembranen Zellrezeptoren, sogenannte Integrine, binden^[2]. Diese Wechselwirkung beeinflußt ein breites Spektrum physiologischer Prozesse, angefangen bei der Zelldifferenzierung über die Blutplättchenaggregation bis hin zur Metastasierung von Tumoren^[3].

Um die Frage zu beantworten, ob die Spezifität von RGD-Peptiden bei der Wechselwirkung mit Integrinen auch durch die Konformation der RGD-Sequenz bestimmt wird, synthetisierten wir eine Reihe cyclischer Peptide, in denen durch gezielten Ersatz von L- durch D-Aminosäuren die konstitutionell gleiche Sequenz in verschiedenen Konformationen fixiert ist. Die Inhibierungsaktivitäten der Peptide ergeben ein differenziertes Bild der Wirkprofile^[4]. Unter ihnen zeichnen sich die beiden cyclischen Pentapeptide *cyclo*(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val) = *c(RGDfV)* **1** und *cyclo*(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Val) = *c(RGDFL)* **2** aus. Sie inhibieren die durch das Laminin-Fragment P1 vermittelte Zelladhäsion mit einer um fast zwei Größenordnungen höheren Aktivität als die zu **2** analoge lineare Sequenz und das als Standard verwendete Peptid GRGDS (Abb. 1).

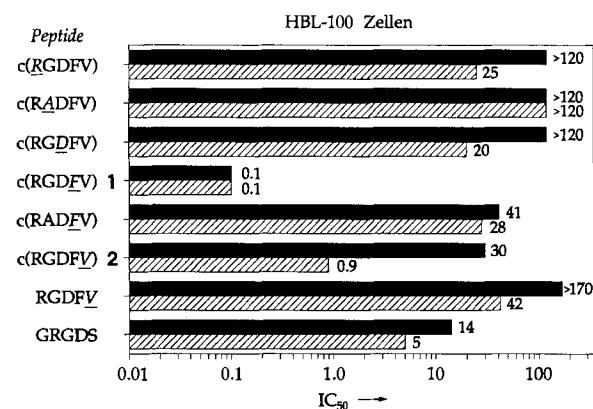


Abb. 1. Als Ergebnis der Zelladhäsionsuntersuchungen sind die IC₅₀-Werte [10^{-6} M] der Pentapeptide gegenüber Laminin-P1- (schräffiert) und Vitronectin-vermittelter Tumor-Zelladhäsion (schwarz) gezeigt. Die D-Aminosäuren sind im Einbuchstabencode kursiv und unterstrichen wiedergegeben.

[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Chem. G. Müller, Dipl.-Chem. M. Gurrath, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching

Dr. R. Timpl, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium G. M.), von der Studienstiftung des deutschen Volkes (Doktorandenstipendium M. G.) und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.