

(10:1) gelang der Ringschluß zum Cycl[4.3.2]azin-4,5-dicarbonsäure-diäthylester (9b-Azabenz[cd]azulen-4,5-dicarbonsäure-diäthylester) (4b) [violette Nadeln, $F_p=87^\circ\text{C}$ aus Benzin, 50% Ausb., IR: $\nu_{\text{CO}}=1726, 1709\text{ cm}^{-1}$]^[6].

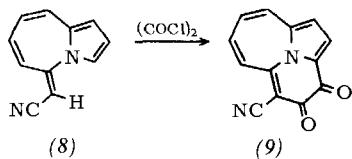
Im NMR-Spektrum von (4b) finden sich die Signale für die Ringprotonen trotz der beiden Estergruppen bei sehr hohem Feld. Der Einfluß der Estergruppen auf die chemische Verschiebung wird bei einem Vergleich der Verbindungen (3a) und (3b) deutlich (Tabelle 1).

Tabelle 1. ^1H -NMR-Spektren (τ -Werte) der Verbindungen (3a) [4] in $[(\text{CH}_3)_2\text{Si}]_2\text{O}$, (3b) [4] in CDCl_3 und (4b) in CS_2 .

| Verb. | 1-H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | 7-H | 8-H | 9-H |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| (3a) | 7.93 | 6.35 | 7.93 | 7.93 | 6.35 | 7.93 | 7.93 | 6.35 | 7.93 |
| (3b) | — | 2.84 | — | 3.23 | 3.86 | 4.77 | 4.77 | 3.86 | 3.23 |
| (4b) | 4.82 | 4.94 | 4.00 | — | — | 5.52 | — | — | 6.52 |

Cycl[4.3.2]azine sind also ebenso wie die isomeren Cycl[3.3.3]azine stark paratrop. Symmetribedingte Unterschiede zwischen beiden Systemen wird man erst dem NMR-Spektrum von (4a) entnehmen können. Jedoch wird die für das nicht alternierende System (4) erwartete ungleichmäßige Ladungsverteilung im Perimeter schon an den Eigenschaften der beiden Estergruppen deutlich: Im IR-Spektrum finden sich zwei ν_{CO} -Banden, und mit 5-proz. methanolischer Natriummethanolatlösung wird in der Siedehitze lediglich eine Estergruppe umgeestert.

Ein weiteres Cycl[4.3.2]azinderivat (9) konnten wir durch Umsetzung des aus (5) und Cyanmethylen-triphenylphosphoran erhältlichen^[5] 4-Cyanmethylen-3a-azaazulens (8) mit Oxalylchlorid in Benzol (12 h, 25°C) in 10% Ausbeute



erhalten. (9) zerstetzt sich oberhalb von 300°C ohne zu schmelzen. Den Ringprotonen entsprechen die Signale bei $\tau=1.7-2.5$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). In Einklang damit zeigt die Lage der ν_{CO} -Banden ($1645, 1610\text{ cm}^{-1}$) eine starke Wechselwirkung zwischen den CO-Gruppen und den π -Elektronen des Ringsystems.

Eingegangen am 22. März 1973,
ergänzt am 25. April 1973 [Z 829]

[1] R. Zahradník, Angew. Chem. 77, 1097 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 1039 (1965); R. Zahradník u. J. Michl, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 3529 (1965).

[2] a) Zusammenfassung über Pentalene: D. H. Reid, Quart. Rev. Chem. Soc. 19, 274 (1965); b) V. Boekelheide u. C. D. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3950 (1966); c) Derivate von (2) beschreiben: K. Hafner u. H. Schaum, Angew. Chem. 75, 90, 1041 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 95 (1963); 3, 165 (1964); K. Hafner u. W. Rieper, Angew. Chem. 82, 218 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 248 (1970); E. Galantary, H. Agahian u. N. Paoletta, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3875 (1966); W. K. Gibson, D. Leaver, J. E. Roff u. C. W. Cumming, Chem. Commun. 1967, 214.

[3] (1) bildet z. B. ein alternierendes, (2) ein nicht alternierendes π -System.

[4] D. Farquhar u. D. Leaver, Chem. Commun. 1969, 24.

[5] W. Flitsch, B. Mütter u. U. Wolf, noch unveröffentlicht.

[6] Alle Verbindungen wurden durch Massenspektren und Analysen charakterisiert.

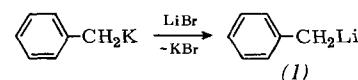
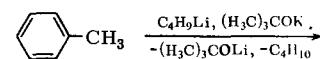
[7] H. Hoffmann, Chem. Ber. 94, 1331 (1961).

Ummetallierung und doppelter Metall-Austausch: ein bequemer Zugang zu Organolithium- Verbindungen vom Benzyl- und Allyl-Typ^[**]

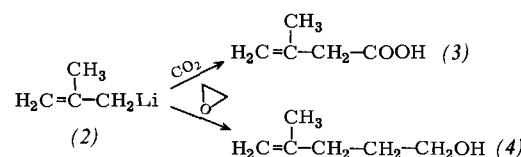
Von Manfred Schlosser und Jürgen Hartmann^[*]

In Gegenwart von Kalium-tert.-butanolat vermag n-Butyllithium selbst so schwach acide Kohlenwasserstoffe wie Benzol^[1], Arylalkane^[1, 2] und Alkene^[1] zu metallieren^[3]. Zumindest wenn dieser Metall/Wasserstoff-Austausch zu einer mesomeriestabilisierten Organometall-Verbindung führt, enthält der Niederschlag eine reine Organokalium-Verbindung^[2, 4]. Zwar ist ihr anfänglich meist noch Lithium-tert.-butanolat beigemengt; diese Komponente ist jedoch in Benzol und in Toluol hinreichend löslich, so daß sie vollständig ausgewaschen werden kann.

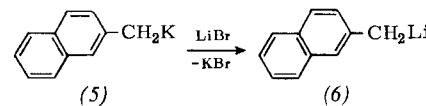
Mit äquivalenter Menge Lithiumbromid^[5] behandelt, geht der reine Organokalium-Rückstand in lösliche Organolithium-Verbindung und unlösliches Kaliumbromid über^[6]. So gelingt es beispielsweise, aus Toluol Benzyllithium (1) (89%) herzustellen, das nach Filtration frei von Begleitstoffen und deshalb auch haltbarer als konventionell bereitetes (1) ist^[7].



Auf gleiche Weise erhielten wir ausgehend von Isobuten reines 2-Methylallyllithium (2), das zur Säure (3) (60%) und zum Alkenol (4) (72%) abgewandelt wurde.



Organometall-Verbindungen mit großem organischem Rumpf, etwa 2-Naphthylmethylkalium (5), sind allerdings zu leicht löslich, um noch ein gezieltes Auswaschen des Alkoholats zu gestatten. In solchen Fällen muß man sich damit begnügen, die Organokalium- oder – gegebenenfalls nach Metallaustausch – die Organolithium-Verbindung (6) in Gegenwart von Lithium-tert.-butanolat zu erhalten^[8].



Die Aktivierung mit Kalium-tert.-butanolat hat einen entscheidenden Vorteil gegenüber der äquivalenten Aktivierung mit Tetramethyläthylendiamin (TMEDA)^[9, 10]. Zahlreiche Umsetzungen – etwa Anlagerungen an enolisierbare Ketone und Nitrile sowie stereoselektive Dien-Polymerisa-

[*] Prof. Dr. M. Schlosser und Dipl.-Chem. J. Hartmann
Institut de Chimie Organique de l'Université
CH-1005 Lausanne, Rue de la Barre 2 (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds (Projekt Nr. 2.593.71) unterstützt.

tionen^[11] – sind nämlich nur möglich, wenn stark elektropositive Metalle und gute Solvatbildner aus dem Spiele bleiben. TMEDA, einmal zugegen, bleibt aber mit der Organolithium-Verbindung in dauerhafter Assoziat-Bindung vergesellschaftet^[9, 12]. Dagegen lässt sich das vom Kalium-tert.-butanolat eingebrachte Metall durch nachträglichen Austausch gegen Lithium vollständig entfernen und damit die Aktivierung wieder „abschalten“.

Benzyllithium (1):

Unter Inertgas wurden in einem Dreihalskolben mit Frittausgang^[13] 100 mmol doppelt sublimiertes Kalium-tert.-butanolat in 100 ml trockenem Toluol aufgeschlämmt. Beim Zutropfen einer äquivalenten Menge n-Butyllithium (15-proz. Hexan-Lösung) fiel ein leuchtend roter Niederschlag aus. Nachdem noch 30 min gerührt worden war, preßte man die Lösung durch die Fritte ab, digerierte den Rückstand mit frischem Toluol (100 ml) und ließ die Flüssigkeit wieder durch die Fritte passieren. Der Waschvorgang wurde zweimal wiederholt. Das feste rote Produkt wurde 1 h bei 0.3 Torr getrocknet; dann fügte man bei -78°C 200 ml Diäthyläther und während des Aufwärmens auf Raumtemperatur 100 mmol trockenes LiBr zu. Zur Abtrennung des unlöslichen KBr wurde die orangefarbene Lösung durch die Fritte in eine Schlenk-Bürette filtriert. Der durch Doppeltitration^[14] mit 1,2-Dibromäthan bestimmte Titer entsprach einer Ausbeute von 85%; Derivatisierung mit Trimethylchlorsilan lieferte 89% Benzyltrimethylsilan^[15] (gaschromatographischer Vergleich mit authentischem Material^[16]: 2.5 m 20% Apiezon L, 100 \rightarrow 230 $^{\circ}\text{C}$; Decan als „innerer“ Standard, gewichtbezogener Eichfaktor: 2.1). Laut Flammenspektrometrie betrug das Li/K-Verhältnis 44:1; durch Nachbehandlung mit LiBr lässt sich der Kalium-Anteil weiter herabsetzen.

Isobutenyllithium (2):

Abweichend von der oben mitgeteilten Vorschrift wurde bei -20°C metalliert. Das überschüssige Isobuten ließ man abdampfen; gewaschen wurde mit Benzol statt mit Toluol. Da in Diäthyläther praktisch unlöslich, nahm man das gelbe Isobutenyllkalium in Tetrahydrofuran auf und versetzte es mit LiBr. Der Titer (Doppeltitration) der filtrierten gelbbraunen Lösung entsprach einer Ausbeute von 80%; im Hydrolysat ließ sich weder flammenspektrometrisch noch durch Kalignost-Fällung Kalium nachweisen.

Durch Carboxylierung erhielt man 3-Methyl-3-butensäure (3)^[15] (60%; $K_p = 67-68^{\circ}\text{C}/17$ Torr), mit Äthylenoxid bei 0°C 4-Methyl-4-penten-1-ol (4)^[15] (72%; $K_p = 144$ bis $146^{\circ}\text{C}/760$ Torr).

2-Naphthylmethylkalium (5):

2-Methylnaphthalin wurde nur in stöchiometrischer Menge eingesetzt, aber ansonsten wie bei Benzyllithium beschriebenen metalliert. Carboxylierung überführte die entstandene schwarzrote Lösung in 2-Naphthylsäure^[15] (75%; $F_p = 139-141^{\circ}\text{C}$; ^[17]: 137-139 $^{\circ}\text{C}$).

Eingegangen am 24. April 1973 [Z 830]

[1] M. Schlosser, J. Organomet. Chem. 8, 9 (1967).

[2] L. Lochmann, J. Pospisil u. D. Lím, Tetrahedron Lett. 1966, 257.

[3] Allerdings gelang es weder mit Butyllithium in Gegenwart von Kalium-tert.-butanolat noch mit Butylkalium, das aus Dibutylquecksilber bereitet wurde, gesättigte Kohlenwasserstoffe wie Octan oder Cyclohexan zu metallieren. Anderslautende Angaben von R. A. Finnegan (Tetrahedron Lett. 1963, 429) haben daher als fragwürdig zu gelten.

[4] L. Lochmann, persönliche Mitteilung (1967).

[5] Lithiumperchlorat eignet sich nicht, da es Organometall-Verbindungen u. a. zu Alkoholaten oxidiert.

[6] Umwandlungen von Organometall-Verbindungen mit Metallsalzen: R. G. Jones u. H. Gilman, Chem. Rev. 54, 847 (1954).

[7] Die bislang gebräuchlichste Darstellungsmethode (D. Seyferth, R. Suzuki, C. J. Murphy u. C. R. Sabet, J. Organomet. Chem. 2, 431 (1964)) liefert Benzyllithium in Gegenwart von Tetramethylstannan, mit welchem es, wie wir gefunden haben, langsam zu Äthylbenzol reagiert.

[8] (6) ist ferner erhältlich durch Behandeln von 2-Methylnaphthalin mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran (5 h bei 0°C , 75% Ausb.) und mit sek.-Butyllithium in Diäthyläther (48 h bei -35°C , 50%) oder Tetrahydrofuran (9 h bei -78°C , 65%). Nebenprodukte – u. a. durch Ätherzersetzung und Anlagerung von sek.-Butyllithium an dabei freiwerdendes Äthylen! – sind jedoch unvermeidlich.

[9] G. G. Eberhardt u. W. A. Butte, J. Org. Chem. 29, 2928 (1964).

[10] M. Schlosser: Struktur und Reaktivität polarer Organometalle. Springer, Heidelberg 1973, S. 142ff.

[11] M. Schlosser, Angew. Chem. 76, 124 (1964), bes. S. 139-141; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 287 (1964), bes. S. 301-304.

[12] Vgl. auch J. J. Brooks u. G. D. Stucky, J. Amer. Chem. Soc. 94, 7333 (1972); R. P. Zerger u. G. D. Stucky, Chem. Commun. 1973, 44.

[13] M. Schlosser u. V. Ladenberger, J. Organomet. Chem. 8, 193 (1967).

[14] H. Gilman u. F. Schulze, J. Amer. Chem. Soc. 47, 2002 (1925).

[15] Mikroanalyse sowie Massen- und Kernresonanzspektrum bestätigen die angenommene Struktur.

[16] C. R. Hauser u. C. R. Hance, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5846 (1951).

[17] H. Gilman, H. A. Pacevitz u. O. Baine, J. Amer. Chem. Soc. 62, 1514 (1940).

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Struktur und Funktion natürlicher Proteinase-Inhibitoren

Von Harald Tschesche^[*]

Die Hemmung proteolytischer Aktivitäten durch Proteinase-Inhibitoren ist einer der natürlichen Steuerungs-

[*] Doz. Dr. H. Tschesche
Organisch-Chemisches Laboratorium der
Technischen Universität
8 München 2, Arcisstraße 21

mechanismen enzymatischer Aktivitäten im Organismus, der der Reprimierung der Enzymsynthese auf der Stufe der DNA-RNA-Transkription und der allosterischen Hemmung fertig gebildeter Enzyme an die Seite zu stellen ist. Proteolytische Aktivitäten wie die von Trypsin können durch permanente Inhibitoren wie den Trypsin-Kallikrein-Inhibitor aus Rinderorganen^[1] oder temporär^[2] wie durch die sekretorischen Trypsin-Inhibitoren des Säugetierpankreas lokal und zeitlich begrenzt werden. Der Inhibierung liegt eine kompetitive Hemmung unter stöchiometrischer Bildung eines 1:1-Komplexes C von Enzym T und Inhibi-