

substituents or alterations of the conformations in the ring system may occur upon introduction of two or more substituents. However, in cases where these effects can be neglected predicted chemical shifts should, in general, deviate less than 0.01 ppm from the experimental shifts. This can be derived from the observation that the average deviation between observed and calculated shifts for the 988 spectra were 0.004 and 0.005 ppm for 18- and 19-methyl proton shifts, respectively.

The scattering is characterized by the fact that 90% of the deviations for 18- and 85% of the deviations for the 19-methyl protons were  $\leq 0.01$  ppm. In judging these figures one should, however, take into account that 94 of the 292 substituents occurred only once in the data and therefore all deviations of the chemical shifts of compounds containing these substituents were necessarily zero.

A further test of some of the reported shift increments is possible by comparison with those found for *retro*-steroids [1]. Since the shift increments should mainly depend on the relative geometry of substituent and angular methyl group, it is evident from an inspection of molecular models that substituents in positions 11 to 17 in rings C and D in  $9\alpha, 10\beta$ -steroids should contribute practically the same increments to the shift of the 18-methyl protons as in  $9\beta, 10\alpha$ -steroids. That this is indeed the case, is found by a comparison of Table 1 here and in our previous paper [1]. It is seen, therefore, that although the reported chemical shift increments of the 18- and 19-methyl protons arising from the introduction of substituents are, in general, different from one basic skeleton to the other, there can be cases with substituents in geometrically equivalent positions. This means that the reported shift increments may also be helpful in other classes of steroids for the confirmation or deduction of the structure of unknown products.

#### REFERENCES

- [1] G. Englert, W. Arnold, H. Els, A. Fürst, A. Meier & W. Meister, *Helv.* 57, 1549 (1974).
- [2] R. F. Zürcher, *Helv.* 44, 1380 (1961).
- [3] R. F. Zürcher, *Helv.* 46, 2054 (1963).
- [4] J. E. Page, NMR. Spectra of Steroids, in: Annual Reports on NMR. Spectroscopy, ed. by E. F. Mooney, Vol. 3, p. 149, Academic Press, London and New York, 1970.

---

## 172. Selektive Synthesen mit Organometallen I. Konfigurativ einheitliche Folgeprodukte aus Alkenylkalium-Zwischenstufen

von Manfred Schlosser, Jürgen Hartmann und Victor David

Institut de chimie organique de l'Université  
Rue de la Barre 2, 1005 Lausanne

(16. V. 74)

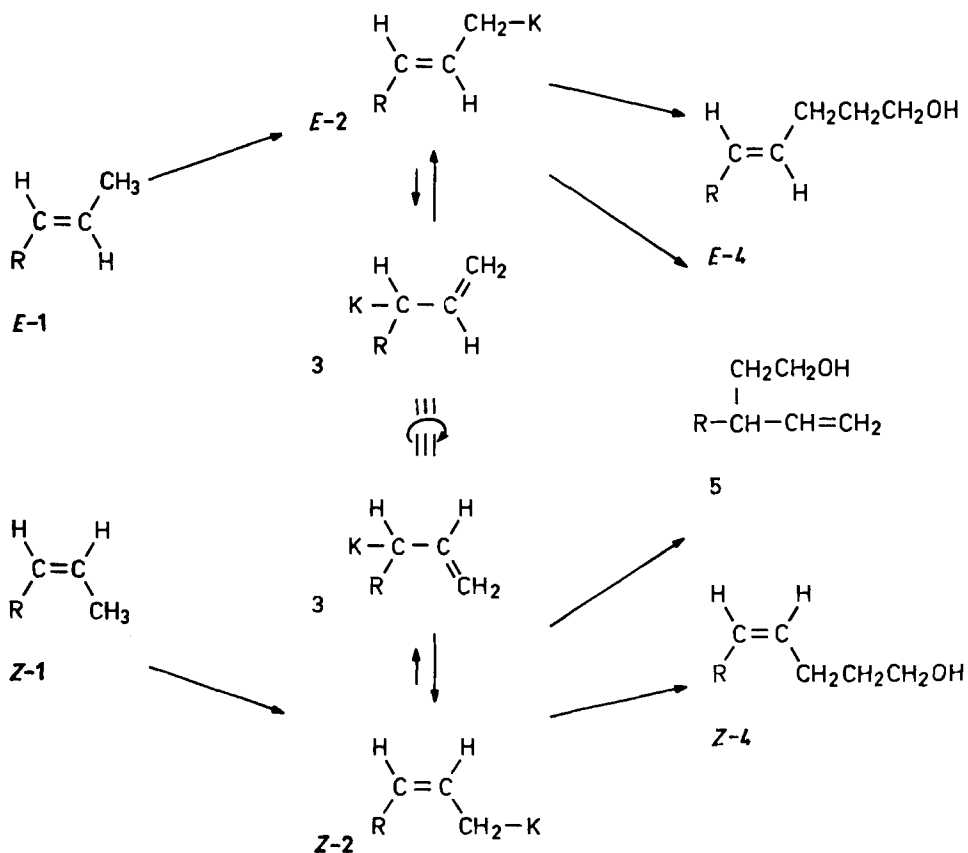
*Summary.* Methyl groups in positions adjacent to an olefinic double bond can be metalated without *cis/trans* isomerisation. On the other hand configurational changes can be brought about via metalotropy; under equilibrium conditions the *Z* isomers (metal *cis* to an alkyl in  $\beta$  position) predominate overwhelmingly. This behaviour opens new stereoselective routes of high preparative utility.

Butyllithium in Gegenwart von Kalium-*t*-butylalkoholat vermag selbst rein aliphatische Olefine glatt in Alkenylkalium-Verbindungen überzuführen [1]–[3]. Isobuten [2] und andere einfache Alkene, die zu einem *symmetrischen* Allyl-Anion deprotoniert werden können, liefern im Zuge von Metallierung und nachfolgender Derivatbildung nur ein einziges Produkt. Ansonsten aber hat man wegen konfigurativer Umwandlungen [4] und Doppelbindungsverschiebungen [4] mit dem Auftreten von Stellungs- und Stereoisomeren zu rechnen.

Anhand der Modellsbstanz *Z*- und *E*-2-Buten (**1a**, R = CH<sub>3</sub>), *Z*- und *E*-2-Hexen (**1b**, R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), sowie 2-Methyl-2-hepten (**8**) haben wir die Regio- und Stereoselektivität der Bildung und Umwandlung von Alkenylkalium-Reagentien gründlich untersucht. Nach unseren Erfahrungen gelten folgende Regeln:

1. Sofern keine weiteren funktionellen Gruppen mitspielen, unterzieht sich eine olefinisch gebundene Methyl-Gruppe erheblich rascher als eine eben solche Methylene-Gruppe dem Metall/Wasserstoff-Austausch. (2-Hexen wird nur in 1-, nicht in 4-Stellung deprotoniert).

2. Unter geeigneten Bedingungen lassen sich aus Olefinen Metall-Derivate herstellen und diese unter Beibehaltung der ursprünglichen Konfiguration an der Doppelbindung weiter abwandeln. (Nach kurzer Reaktionsdauer erhält man aus *Z*-Buten



kaum Folgeprodukte mit *E*-Konfiguration, aus seinem *E*-Isomer keine solchen mit *Z*-Konfiguration).

3. Wartet man genügend lange, stellt sich ein Gleichgewicht zwischen *Z*- und *E*-Alkenylkalium-Verbindung (*Z*- bzw. *E*-**2**) ein, vermittelt durch eine tautomere Form **3** («Metallotrop»), die in sehr geringer, nicht nachweisbarer Konzentration ebenfalls zugegen ist. Das *Z*-Stereoisomer ist thermodynamisch stabiler und herrscht eindeutig vor. (Ausgehend von *Z*- oder *E*-2-Buten gelangt man zu Mischungen aus *Z*- und *E*-Crotenylkalium (*Z*- bzw. *E*-**2a**) im Verhältnis > 99:1).

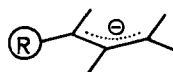
4. Bei der Umsetzung zwischen einer Alkenylkalium-Verbindung und einem elektrophilen Reagens lässt sich das Verhältnis Direktangriff/Vinylog-Angriff innerhalb weiter Grenzen steuern. (Äthylenoxyd wirkt auf Hex-2-enyl-1-kalium (*Z*-**2b**) in Tetrahydrofuran hauptsächlich am Ort der organometallischen Bindung ein und gibt somit den geradkettigen Alkohol *Z*-**4b**, wogegen es sich in Petroläther als Reaktionsmedium vorwiegend in der 3-Stellung unter Allylverschiebung zum verzweigten Produkt **5b** anlagert.

Die Vorliebe der Alkenylmetall-Verbindung für die *Z*-(*cis*)-Konfiguration braucht nicht zu verwundern. Sie hatte sich bereits früher in komplizierteren Fällen [5] [6] abgezeichnet und sich zuvor noch angekündigt, als die basenkatalysierte, kinetisch gesteuerte Isomerisierung von 1-Alkenen bevorzugt *Z*-2-Alkene lieferte [7]. Erklärungsversuche [8] gingen von der Annahme aus, eine «innen» stehende Alkyl-Gruppe (**6**) stabilisiere ein Allyl-Anion, während ein «ausen» untergebrachter Rest (**7**) keinen Einfluss habe. Diese Annahme lässt sich modelltheoretisch begründen [8] [9] und steht ferner im Einklang mit dem Verhalten isoelektronischer Systeme (1-Fluorpropen [10] [11], Methylpropenyl-äther [12]), deren Gleichgewichtszusammensetzung ebenfalls stets das *Z*-Isomer im Vorteil sieht.

Überraschend war jedoch das Ausmass der *Z*-Begünstigung. Während *Z*- und *E*-Crotenylmagnesiumbromid im Verhältnis 56:44 miteinander ins Gleichgewicht



6

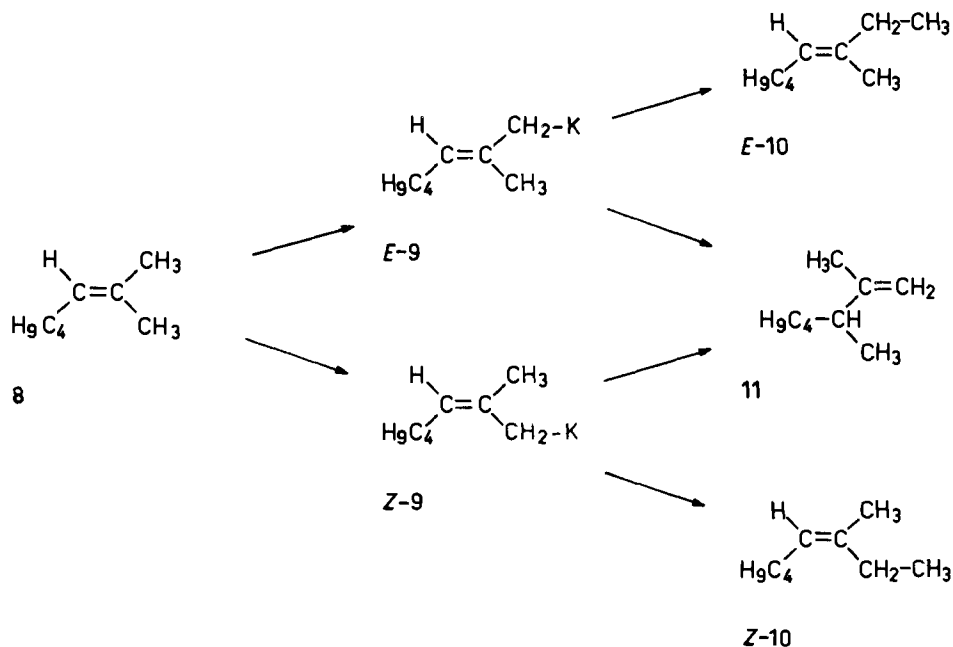


7

treten [13] [14], wechselt *E*-Crotenylkalium solange in die *Z*-Konfiguration über, bis diese mit >99:1 in der Mischung überwiegt. Die Gleichgewichtslage wird begreiflicherweise noch extremer, wenn die Alkenylmetall-Verbindung in 2-Stellung verzweigt ist<sup>1)</sup>. Bei der Umsetzung von 2-Methylhept-2-enyl-1-kalium (**9**; aus **8** hergestellt) mit Methyljodid in Gegenwart von Tetrahydrofuran entstanden 45% *Z*-3-Methyl-3-octen (*Z*-**10**) und daneben 9% 2,3-Dimethyl-1-hepten (**11**); *E*-3-Methyl-3-octen (*E*-**10**) liess sich nicht nachweisen.

Die Tabelle 1 verzeichnet relative freie Enthalpien *cis/trans*-isomerer Alkene und davon abgeleiteter Metall-Derivate. Die natürliche Abstossungstendenz *cis*-ständiger Alkyl-Reste wird in solchem Masse abgebaut und in eine anziehende Wechselwirkung

<sup>1)</sup> In der *E*-Konfiguration besetzen dann nämlich zwei reine Alkyl-Gruppen *cis*-Stellungen und sorgen damit für einen zusätzlichen Abstossungsbeitrag (von nahezu 1 kcal/mol).



umgekehrt, wie die Elektropositivität eines als Substituenten in Allylstellung eingeführten Metalles (und damit der carbanionische Charakter des Allylsystems) zunimmt. Eine weitere Verlagerung des Isomerengleichgewichtes zugunsten der Z-Konfiguration darf bei Ersatz des Kaliums durch Cäsium erwartet werden.

Eine Einschränkung ist nötig. Unter den im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen verläuft mitunter die Metallierung längerer oder verzweigter Alkene recht schleppend. Niedere Ausbeuten bei kurzer Reaktionsdauer und das Mitspielen

Tabelle 1. Unterschiede der freien Enthalpien  $\Delta G_{cis/trans}^0$  geometrisch isomerer Alkene sowie ihrer Metall-Derivate

R	$\text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{CH}_2-\text{M}$ $\text{C}=\text{C} \quad \text{C}=\text{C}$ $\text{R} \quad \text{CH}_2\text{M} \quad \text{R} \quad \text{H}$		
	M=H <sup>a)</sup>	$\Delta G_{cis/trans}^0$ [kcal/mol] M=MgCl <sup>b)</sup>	M=K <sup>c)</sup>
CH <sub>3</sub>	-0,95	+0,10	+2,35
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0,95 <sup>d)</sup>	-0,26	+2,05 <sup>e)</sup>
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,94	-0,71	-
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-4,29	-3,67	-

a) Messung von Hydrierwärmern [15] [16].

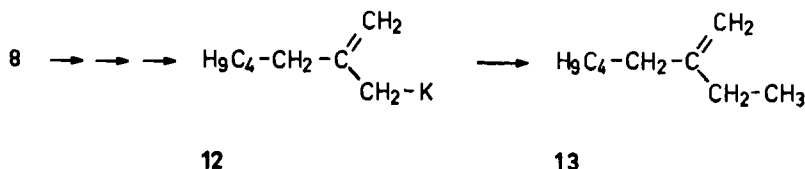
b) Aufgrund von Literaturangaben (Protolyseversuche [13]) berechnet.

c) Dissertation J. Hartmann, Universität Heidelberg, 1974.

d) Abgeschätzt.

e) R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> statt C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

von Nebenreaktionen sind die Folge. Das Auftauchen von 2-Äthyl-1-hepten (**13**), das offenbar aus 2-Pentyl-allylkalium (**12**) hervorgeht, stört beispielsweise empfindlich die ansonsten glatte Umsetzung von 2-Methyl-2-hepten (**8**) zu *Z*-**10**.



Es wird künftigen Mitteilungen überlassen, leistungsfähigere Metallierungsmittel vorzustellen. Gegenwärtig begnügen wir uns damit, Grundlagen und Möglichkeiten aufzuzeigen. Sie enthalten, so scheint es, eine ebenso einfache wie schlüssige Antwort auf die immer noch aktuelle Frage nach rationellen und zugleich hochgradig stereoselektiven CC-Verknüpfungen [17].

Unser Dank für finanzielle Unterstützung gilt dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt 2.593.71); die *BASF* Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, hat einmal mehr nützliche Ausgangsmaterialien zur Verfügung gestellt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Angaben.* Alle Umsetzungen geschahen unter 99,99% reinem  $\text{N}_2$ . Die Lösungsmittel (Petroläther, Diäthyläther, Tetrahydrofuran) waren rigoros getrocknet (Benzophenon/Natrium-Ketyl oder LINDE Molekularsieb 4X). Schmelz- und Siedepunkte sind durch Eichung korrigiert, ebenso gas-chromatographisch mit Hilfe eines «inneren Standards» ermittelte Ausbeuten. Die zur gas-chromatographischen Analyse verwendeten Säulen, sofern keine Glaskapillaren, besaßen einen Innendurchmesser von ungefähr 4 mm; für präparative Trennungen von knapp 10 mm. Als Trägermaterial diente in allen Fällen Chromosorb WAW 60/80. Die NMR-Spektren wurden – wenn nichts anderes erwähnt – in Tetrachlormethan und im 60 MHz-Feld aufgenommen; sie enthielten Tetramethylsilan als inneren Standard ( $\delta = 0$  ppm).

Äthylenoxid wurde bei  $-78^\circ$  mit der Pipette dosiert; daher sind die Mengenangaben etwas ungenau. Kalium-*t*-butylalkoholat stellte man aus *t*-Butylalkohol und Kaliumamid in flüssigem Ammoniak her, isolierte nach Eindampfen und reinigte durch Sublimieren. Alle übrigen Substanzen, sofern ihre Herstellung im folgenden Teil nicht ausführlich beschrieben wird, lieferte der Handel (*Fluka* AG, Buchs). Butyllithium wurde von der *Metallgesellschaft* AG, Frankfurt, bezogen.

Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur, GC. = Gas-Chromatographie oder Gas-Chromatogramm.

**1. Ausgangs- und Vergleichssubstanzen.** – a) *2-Methyl-1-hepten*. Vorgekühlte Lösungen von 11,4 g (100 mmol)  $\beta$ -Methylallylacetat (3-Acetoxy-2-methyl-propen) in 100 ml Tetrahydrofuran, 5 mmol Dilithium-tetrachlorocuprat [18] [19] in 50 ml Tetrahydrofuran und 125 mmol Butylmagnesiumbromid in 36 ml Diäthyläther wurden bei  $-78^\circ$  gemischt. Man rührte den Ansatz 2 Std., bis er RT. erreicht hatte, und noch weitere 18 Std. Nach der Hydrolyse mit 100 ml 15proz. wässriger Ammonchlorid-Lösung wurde die organische Schicht abgehoben, die wässrige Phase noch 3mal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt, der vereinigte Extrakt über  $\text{CaSO}_4$  getrocknet und mit einer Drehbandkolonne destilliert. Im Siedebereich  $106\text{--}109^\circ$  gingen 8,0 g (71%) 2-Methyl-1-hepten über.

$\text{C}_8\text{H}_{16}$  (112,2) Ber. C 85,63 H 14,37% Gef. C 85,80 H 14,05%

MS. (70 eV;  $200^\circ$ );  $m/e = 112$  (17%,  $M^+$ ); 56 (100%). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ):  $895\text{ cm}^{-1}$  (s,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 4,65$  (s, verbreitert, 2 olefinische H); 2,0 (m, allylständige Methylen-Gruppe); 1,68 (s, allylständige Methyl-Gruppe); 1,3 (m, 3 gewöhnliche Methylen-Gruppen) und 0,90 ppm (m, *t*-artig, gewöhnliche Methyl-Gruppe).

b) *2-Methyl-2-hepten* (**8**). Im zehnfach vergrösserten Maßstab wurden auf gleiche Weise Prenylacetat (1-Acetoxy-3-methyl-2-buten) und Propylmagnesiumbromid umgesetzt. Destillation durch eine mit *Raschig*-Ringen gepackte, 60 cm lange, verspiegelte Kolonne lieferte gas-chromatographisch (3 m, 20% Apiezon L, 80%; 2 m, 30% Diäthylenglykolsuccinat + 5% AgNO<sub>3</sub>, 25°) reines 2-Methyl-2-hepten (**8**); Sdp. 117–118°; Ausbeute 67 g (60%).

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub> (112,2) Ber. C 85,63 H 14,37% Gef. C 85,81 H 14,30%

MS. (70 eV; 200°): *m/e* = 112 (28%, *M*<sup>+</sup>); 69 (100%). – IR. (Film): 840 cm<sup>-1</sup> (*w*, >C=CH–). – <sup>1</sup>H-NMR. δ = 5,06 (*t*, *J* = 7 Hz, 1 olefinisches H); 1,94 (*q*-artiges *m*, *J* ~ 7 Hz, allylständige Methylen-Gruppe); 1,66 und 1,58 (2*s*, je 1 allylständige Methylen-Gruppe); 1,3 (*m*, 2 gewöhnliche Methylen-Gruppen) und 0,92 ppm (*t*-artiges *m*, *J* ~ 6 Hz, 1 gewöhnliche Methyl-Gruppe).

c) *2,3-Dimethyl-1-hepten* (**11**). Bei –78° wurden während 1 Std. 95 ml 1,6 m *n*-Butyllithium-Lösung (152 mmol) in Hexan zu einer kräftig gerührten Suspension von 53,5 g (150 mmol) Methyltriphenyl-phosphonium-bromid in 200 ml Tetrahydrofuran getropft. Wie ein negativer *Gilman*-Test [20] anzeigte, war nach kurzzeitigem Aufwärmen auf 0° die Umsetzung beendet. Zugabe von 19,2 g (150 mmol) 3-Methyl-2-heptanon – erneut bei –78° – entfärbte das orangefarbene Reaktionsgemisch sofort. Binnen 30 Min. liess man den Ansatz RT. erreichen, setzte das Rühren weitere 30 Min. fort und goss dann 100 ml Wasser dazu. Die organische Schicht wurde je 2mal mit 100 ml 10proz. Natriumhydrogensulfid- und 10proz. Natriumcarbonat-Lösung sowie 100 ml Wasser gewaschen, über CaSO<sub>4</sub> getrocknet und mit Hilfe einer *Widmer*-Kolonne auf ein Restvolumen von ungefähr 70 ml eingengt. Mit 150 ml Petroläther versetzt, fiel daraus ein Niederschlag aus, den man abfiltrierte und mit Petroläther (3 × 50 ml) nachspülte. Mit einer *Widmer*-Kolonne wurden zunächst die Lösungsmittel und anschliessend 9,9 g (52%) gaschromatographisch (2 m, 20% Squalan, 90°; 2 m, 30% Diäthylenglykolsuccinat + 5% AgNO<sub>3</sub>, 25°) reines 2,3-Dimethyl-1-hepten (**11**) abdestilliert; Sdp. 69–71°/90 Torr.

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub> (126,2) Ber. C 85,63 H 14,37% Gef. C 85,71 H 14,24%

MS. (70 eV; 200°): *m/e* = 126 (1,5%, *M*<sup>+</sup>); 70 (100%). – IR. (Film): 885 cm<sup>-1</sup> (*s*, >C=CH<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR.: δ = 4,63 (*m*, *s*-artig, 2 olefinische H); 2,1 (*m*, 1 Methin-H); 1,62 (*t*, *J* = 1 Hz, allylständige Methyl-Gruppe); 1,3 (*m*, 3 Methylen-Gruppen) und 1,0 ppm (*m*, 2 weitere Methyl-Gruppen).

d) *2-Äthyl-1-hepten* (**13**). Entsprechend lieferten 19,2 g (150 mmol) 3-Octanon 11,2 g (59%) gas-chromatographisch (20 m, Squalan, Glaskapillarsäule, 30°; 2 m, 30% Diäthylenglykolsuccinat + 5% AgNO<sub>3</sub>, 25°) reines 2-Äthyl-1-hepten (**13**); Sdp. 68–70°/80 Torr.

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub> (126,2) Ber. C 85,63 H 14,37% Gef. C 85,72 H 14,62%

MS. (70 eV; 200°): *m/e* = 126 (13%, *M*<sup>+</sup>); 70 (100%). – IR. (Film): 895 cm<sup>-1</sup> (*s*, >C=CH<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR.: δ = 4,65 (*s*, verbreitert, 2 olefinische H); 2,0 (*m*, allylständige Methylen-Gruppen); 1,3 (*m*, 3 gewöhnliche Methylen-Gruppen); 1,01 (*t*, *J* = 7 Hz, homoallylständige Methyl-Gruppe) und 0,90 ppm (*m*, *t*-artig, *J* ~ 7 Hz, gewöhnliche Methyl-Gruppe).

e) *Z- und E-3-Methyl-3-octen* (**10**). Bei gleicher Arbeitsweise, wie in Abschnitt 1. b) beschrieben, erhielt man ausgehend von je 150 mmol Pentyl-triphenyl-phosphonium-bromid und Äthylmethyl-keton 8,16 g (44%) 3-Methyl-3-octen; Sdp. 65–69°/90 Torr.

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub> (126,2) Ber. C 85,63 H 14,37% Gef. C 86,00 H 14,20%

MS. (70 eV; 200°): *m/e* = 126 (20%, *M*<sup>+</sup>); 55 (100%). – IR. (Film): 840 cm<sup>-1</sup> (*w*, >C=CH–). – <sup>1</sup>H-NMR.: δ = 5,07 (*t*, verbreitert, *J* = 7 Hz, 1 olefinisches H); 2,0 (*m*, 2 allylständige Methylen-Gruppen); 1,66 und 1,58 (2*s*, zusammen 1 allylständige Methyl-Gruppe); 1,3 (*m*, 2 gewöhnliche Methylen-Gruppen); 0,97 (*t*, geringfügig weiter aufgelöst, *J* = 7½ Hz; homoallylständige Methyl-Gruppe) sowie 0,9 ppm (*m*, *t*-artig, *J* ~ 7 Hz, gewöhnliche Methyl-Gruppe).

Das Produkt, laut Gas-Chromatographie auf mehreren Säulen (z. B. 3 m, 20% Apiezon L, 80°) scheinbar einheitlich, wurde von einer Glaskapillarsäule (20 m, Squalan, 30°) in zwei Pike im Verhältnis 57:43 aufgespalten. Durch präp. GC. (6 m, 20% Squalan, 100°) gelang es, in zwei Durchgängen, wobei stets nur Anfangs- und Endzone des Eluates gesammelt wurden, die beiden Komponenten praktisch rein zu isolieren. Einem Vergleich der NMR.-Spektren zufolge besass das geringfügig vorherrschende Isomer mit der kürzeren Retentionszeit die *Z*-Konfiguration.

**Z-10:**  $^{13}\text{C}$ -NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ; TMS):  $\delta = 12,8$  (C(1)); 24,8 (C(2)); 136,5 (C(3)); 124,2 (C(4)); 27,4 (C(5)); 32,4 (C(6)); 22,5 (C(7)); 14,0 (C(8)) und 22,8 ppm (abzweigende, allylständige Methyl-Gruppe).

**E-10:**  $^{13}\text{C}$ -NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ; TMS):  $\delta = 12,8$  (C(1)); 32,2 (C(2)); 136,1 (C(3)); 123,0 (C(4)); 27,6 (C(5)); 32,4 (C(6)); 22,5 (C(7)); 14,0 (C(8)) und 15,7 ppm (abzweigende, allylständige Methyl-Gruppe).

**2. Herstellung und Umsetzung von Butenylkalium.** – a) Eine  $-20^\circ$  kalte Mischung aus 5,60 g (100 mmol) Z-2-Buten und 100 ml Hexan, in der 11,2 g (100 mmol) Kalium-*t*-butylalkoholat suspendiert waren, färbte sich gelb beim Zutropfen (binnen 15 Min.) von 62,5 ml 1,6M Butyllithium-Lösung in Hexan. Man rührte insgesamt 1 Std. bei  $-20^\circ$ , liess die Temp. rasch auf  $0^\circ$  (Eisbad) ansteigen und versetzte tropfenweise mit 4,85 g (110 mmol) Äthylenoxid in 10 ml vorgekühltem Diäthyläther. Nach 30 Min. wurde 3mal mit je 70 ml NaCl-gesättigtem Wasser gewaschen und mit  $\text{CaSO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel mit einer *Widmer*-Kolonnen verblieb ein Rückstand, der laut gas-chromatographischer Analyse (5 m, 20% Carbowax 20 M,  $130^\circ$ ; «innerer Standard»: Dodecan), mit einem aliquoten Anteil ausgeführt, aus Z-4-Hexen-1-ol (**Z-4a**; 24% Ausbeute), *trans*-4-Hexen-1-ol (**E-4a**; s. Abschnitt 2b; 0,8% Ausbeute) und 3-Methyl-4-penten-1-ol (**5a**; 40% Ausbeute) bestand. Es gelang, **Z-4a** und **5a** durch präp. GC. (6 m, 20% Carbowax 20 M,  $100^\circ$ ) als Reinsubstanzen abzutrennen.

**Z-4a:**  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$  (100,2) Ber. C 71,95 H 12,08% Gef. C 71,88 H 12,18%

MS. (70 eV;  $200^\circ$ ):  $m/e = 100$  (4%,  $M^+$ ); 67 (100%). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3300 (s, OH); 1650 ( $m$ ,  $\overset{\text{H}}{\text{H}}-\text{C}=\text{C}-$ ); 1050 und 1020 (s, C–OH) und 685  $\text{cm}^{-1}$  ( $m$ ,  $\overset{\text{H}}{\text{H}}-\text{C}=\text{C}-$ ). –  $^1\text{H}$ -NMR.:  $\delta = 5,4$  ( $m$ , 2 olefin. H); 3,66<sup>2)</sup> ( $t$ ,  $J = 6$  Hz, sauerstoffbenachbarte Methylen-Gruppe); 2,1 ( $m$ , allylständige Methylen-Gruppe); 1,62 ( $d$ ,  $J = 5$  Hz, Methyl-Gruppe) und 1,6 ppm ( $m$ , gewöhnliche Methylen-Gruppe und Hydroxyl-H).

**5a:**<sup>3)</sup>  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$  (100,2) Ber. C 71,95 H 12,08% Gef. C 71,95 H 12,14%

MS. (70 eV,  $200^\circ$ ):  $m/e = 82$  (36%,  $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ); 67 (100%). – IR. (Film): 3300 (s, OH); 1640 ( $m$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 1050 (s, prim. C–OH) sowie 995 und 910  $\text{cm}^{-1}$  (s,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ). –  $^1\text{H}$ -NMR.:  $\delta = 5,6$ <sup>4)</sup> ( $d \times d \times d$ ,  $J = 17, 10$  und 7 Hz, 1 olefin. H am alkylsubst. C); 5,0 ( $m$ , 2 olefin. H in Endstellung); 3,69 (s, Hydroxyl-H); 3,56<sup>5)</sup> ( $t$ ,  $J = 6\frac{1}{2}$  Hz, sauerstoffbenachbarte Methylen-Gruppe); 2,29 (*hept*,  $J = 7$  Hz, Methin-Gruppe); 1,50 ( $g$ ,  $J = 7$  Hz, gewöhnliche Methylen-Gruppe) und 1,01 ppm ( $d$ ,  $J = 7$  Hz, Methyl-Gruppe).

b) Ein Dreihalskolben wurde nacheinander mit 9,3 ml (100 mmol) E-2-Buten, 112 ml 0,89 s-Butyllithium-Lösung in Hexan 100 mmol sowie 11,2 g (100 mmol) Kalium-*t*-butylalkoholat beschickt und auf  $-20^\circ$  abgekühlt. Nach 3 Min. heftigem Rühren senkte man die Temp. rasch auf  $-78^\circ$  ab (Methanol/Trockeneis-Bad) und versetzte die braune Suspension mit einer Lösung von 5,5 ml (*ca.* 120 mmol) Äthylenoxid in 100 ml Tetrahydrofuran. Es folgte bei  $0^\circ$  Hydrolyse mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung, 3maliges Waschen mit je 50 ml der gleichen Sole, Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  und Destillation mittels *Widmer*-Kolonnen. Im Siedebereich  $65\text{--}70^\circ/15$  Torr sammelte man 6,5 g einer Flüssigkeit, die laut GC. (siehe Abschnitt 2a) neben **5a** (16%) eine weitere Substanz enthielt. Präp. GC. (6 m, 20% Carbowax 20 M,  $95^\circ$ ) lieferte sie rein. Es handelte sich um E-4-Hexen-1-ol (**E-4a**); Ausbeute 41%.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$  (100,2) Ber. C 71,95 H 12,08% Gef. C 71,91 H 12,09%

IR. (Film): 3300 (s, OH); 1050 (s, C–OH) und 960  $\text{cm}^{-1}$  (s,  $\overset{\text{H}}{\text{H}}-\text{C}=\text{C}-$ ). –  $^1\text{H}$ -NMR.:  $\delta = 5,4$  ( $m$ , 2 olefin. H); 3,60 ( $t$ ,  $J = 6\frac{1}{2}$  Hz, sauerstoffbenachbarte Methylen-Gruppe); 2,32 (s, Hydroxyl-H); 2,03 ( $g$ ,  $J \sim 6$  Hz, allylständige Methylen-Gruppe) und 1,6 ppm ( $m$ , gewöhnliche Methylen-Gruppe und Methyl-Gruppe).

<sup>2)</sup>  $\delta = 3,73$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  (90 MHz).

<sup>3)</sup> Identisch mit dem einzigen Reaktionsprodukt aus Crotylmagnesiumbromid (Äther-Lösung) und Äthylenoxid; Ausb. 50% (daneben 28% 2-Bromäthanol).

<sup>4)</sup> Da ABCX-Typ, ohne Doppelresonanz keine genauere Festlegung möglich.

<sup>5)</sup>  $\delta = 3,64$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  (90 MHz).

c) In Reihenversuchen variierten Metallierungsdauer und Reaktionstemp. Kalium-*t*-butylalkoholat sowie *n*- und *s*-Butyllithium gelangten stets in 10 mmol-Mengen zum Einsatz, Buten entweder in stöchiometrischen Mengen (10 mmol; Hexan als Solvens) oder im Überschuss und zugleich als Lösungsmittel (Butyllithium zuvor i. V. vom Hexan befreit). Kurzzeitsätze (3 Min.) liefen im Dreihalskolben unter Magnetrühren ab, lang dauernde Reaktionen (48 h) im abgeschmolzenen Schlenkrohr auf einer Horizontalschüttelmaschine. Die Kurzzeitsätze (3 Min.) wurden auf  $-78^\circ$  abgekühlt und mit 0,6 ml (ungefähr 0,5 g  $\cong$  136 mmol) Äthylenoxid in 10 ml vorgekühltem Tetrahydrofuran versetzt. Auf Langzeitsätze (48 Std.) wirkten 0,5 ml (ungefähr 0,45 g  $\cong$  112 mmol) Äthylenoxid, in 10 ml Äther gelöst, bei  $-20^\circ$  ein.

Weitere Angaben und die Ergebnisse finden sich in der Tabelle 2.

**3. Herstellung und Umsetzung von Hexenyl-kalium.** - a) Eine Mischung von 12,0 ml (97 mmol) *cis*-2-Hexen, 11,2 g (100 mmol) Kalium-*t*-butylalkoholat, 65 ml 1,59 *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan (100 mmol) sowie 70 ml Alkanfraktion (Siedebereich  $40-65^\circ$ ) wurden in ein Schlenkrohr eingeschmolzen und 48 Std. auf der Horizontalschüttelmaschine bewegt. Auf  $0^\circ$  abgekühlt, wurde der Ansatz im Laufe von 10 Min. mit 5 ml Äthylenoxid in 50 ml Äther (ebenfalls  $0^\circ$ ) versetzt. Die übliche Aufarbeitung (Abschnitt 2a) und fraktionierte Destillation (7,4 g; Sdp.  $85-90^\circ/15$  Torr) gaben eine Mischung aus 33% *Z*-4-Octen-1-ol (**Z-4b**) und 27% 3-Propyl-4-penten-1-ol (**5b**). Sie wurden durch präp. GC. (6 m, 20% Carbowax 20 M,  $110^\circ$ ) getrennt.

**Z-4b:**  $C_8H_{16}$  (128,2) Ber. C 74,94 H 12,58% Gef. C 75,32 H 12,53%

MS. (70 eV;  $200^\circ$ ):  $m/e = 128$  (7%,  $M^+$ ); 81 (100%). - IR. (Film): 3300 (s, OH); 1650 (w,  $\overset{H}{H}C=C$ ); 1050 (s, C-OH) und  $700\text{ cm}^{-1}$  (m,  $\overset{H}{H}C=C$ ). -  $^1H$ -NMR. (90 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5,4$  (m, 2 olefin. H); 3,60 (*t*,  $J = 6\frac{1}{2}$  Hz, sauerstoffbenachbarte Methylen-Gruppe); 2,18 (s, Hydroxyl-H), 2,0 (m, 2 allylständige Methylen-Gruppen); 1,62 (*p*,  $J = 7$  Hz, Methylen-Gruppe neben Hydroxymethyl-Rest); 1,32 (*hex*,  $J = 7$  Hz, Methylen-Gruppe neben Methyl-Rest) und 0,89 ppm (*t*,  $J = 7$  Hz, Methyl-Gruppe).

**5b:**  $C_8H_{16}$  (128,2) Ber. C 74,94 H 12,58% Gef. C 74,71 H 12,83%

MS. (70 eV;  $200^\circ$ ):  $m/e = 112$  (13%,  $M^+ - H_2O$ ); 55 (100%). - IR. (Film): 3300 (s, OH); 1640 (m,  $\overset{H}{H}C=CH_2$ ); 1050 (s, C-OH); 990 und  $910\text{ cm}^{-1}$  (s,  $\overset{H}{H}C=CH_2$ ). -  $^1H$ -NMR. (90 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5,5$  (m, 1 olefin. H); 5,0 (m, 2 olefin. H in Endstellung); 3,63 (*t*,  $J = 6\frac{1}{2}$  Hz, sauerstoffbenachbarte Methylen-Gruppe); 2,1 (m, unstrukturiert und breit, 1 Methin-H); 1,65 (s, Hydroxyl-H); 1,6-1,1 (m, 3 Methylen-Gruppen) und 0,89 ppm (m, *t*-artig,  $J \sim 7$  Hz, Methyl-Gruppe).

b) 12,0 ml (97 mmol) *E*-2-Hexen wurden, wie beschrieben (Abschnitt 2b) mit *s*-Butyllithium und Kalium-*t*-butylalkoholat umgesetzt. Die Produktmischung enthielt 9% 3-Propyl-4-penten-1-ol (**5b**) und 22% *E*-4-Octen-1-ol (**E-4b**), welches durch präp. GC. isoliert wurde.

$C_8H_{16}$  (128,2) Ber. C 74,94 H 12,58% Gef. C 75,15 H 12,42%

MS. (70 eV;  $200^\circ$ ):  $m/e = 128$  (4%;  $M^+$ ); 100%. - IR. (Film): 3300 (s, -OH), 1060 (s, C-OH) und  $975\text{ cm}^{-1}$  (s,  $\overset{H}{H}C=C$ ). -  $^1H$ -NMR. (90 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5,4$  (m, 2 olefin. H); 3,61 (*t*,  $J = 6\frac{1}{2}$  Hz, sauerstoffbenachbarte Methylen-Gruppe); 2,28 (s, Hydroxyl-H); 2,0 (m, 2 allylständige Methylen-Gruppen); 1,60 (*p*,  $J = 7$  Hz, Methylen-Gruppe neben Hydroxymethyl-Rest); 1,36 (*hex*,  $J = 7$  Hz, Methylen-Gruppe neben Methyl-Rest) und 0,88 ppm (*t*,  $J = 7$  Hz, Methyl-Gruppe).

c) Die Reihenversuche wurden, wie schon beschrieben (Abschnitt 2c), ausgeführt. Langzeitsätze wurden bei RT. mit Äthylenoxid (vorgekühlt, in Äther) abgewandelt. Über die Ergebnisse berichtet die Tab. 2.

**4. Herstellung und Umsetzung von 2-Methyl-heptenyl-kalium.** - a) Ein Schlenkrohr wurde mit 0,65 g (5,79 mmol) 2-Methyl-2-hepten, 8,1 mmol *s*-Butyllithium (10 ml 0,81 M Lösung in Hexan) sowie 0,91 g (8,1 mmol) Kalium-*t*-butylalkoholat beschickt und abgeschmolzen. Während 48 Std. auf der Schüttelmaschine bildete sich eine ockerbraune Suspension. Bei  $-78^\circ$  mit 20 ml Tetrahydrofuran und anschliessend mit 1,27 g (8,92 mmol) Methyljodid sowie einer kleinen Menge Toluol als gas-chromatographischer Bezugssubstanz («innerer Standard») versetzt,



Tabelle 2. Produktverteilung nach Metallierung von 2-Buten oder 2-Hexen und anschliessender Umsetzung mit Äthylenoxid

Alken	Organo- lithium	Sol- vens <sup>a)</sup>	Metallier- dauer	Metallier- temp. °C	nicht umgesetzt <sup>b)</sup>	5	4	Z-4:E-4
Z-1a	sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	Z-1a	3 Min.	-20°	6%	27%	33%	50 <sup>c)</sup>
Z-1a	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	Hexan	48 Std.	25°	d)	48%	34%	120
E-1a	sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	E-1a	3 Min.	-20°	8%	18%	50%	0.11
E-1a	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	Hexan	48 Std.	25°	d)	47%	40%	120
Z-1b	sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	Z-1b	3 Min.	0°	28%	13%	30%	55
Z-1b	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	Hexan	48 Std.	25°	d)	34%	45%	40
E-1b	sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	E-1b	3 Min.	0°	35%	5%	27%	0.03
E-1b	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	Hexan	48 Std.	25°	d)	29%	31%	25

a) Für Kurzzeitmetallierungen wurde das Alken unverdünnt eingesetzt. Dazu befreite man das Butyllithium, in Hexan-Lösung vorrätig, im Vakuum von seinem Lösungsmittel und nahm unter Kühlen das zurückbleibende viskose Öl in überschüssigem Olefin auf.

b) Als 3-Methyl-1-pentanol bzw. 1-Hexanol nachgewiesen.

c) Der Gehalt an 2% E-isomerem Produkt lässt vermuten, das als Ausgangsmaterial eingesetzte Z-Buten sei nicht völlig isomerenfrei gewesen.

d) Nur noch unerhebliche Mengen: 0,2–0,6%.

hellte sich der Ansatz während des Aufwärmens auf RT. (binnen 30 Min.) auf. Man rührte noch 15 Min., fügte 5 ml Wasser und soviel Kochsalz hinzu, bis ein Bodensatz ungelöst blieb. Die Kombination zweier unabhängiger gaschromatographischer Analysen (authentische Vergleichs-substanzen s. S. 9–13) erlaubte die Reaktionsprodukte mengenmässig aufzuschlüsseln. Auf einer Kapillarsäule (20 m, Squalan, 30°) erschienen Lösungsmittel, Standard, Ausgangsmaterial sowie alle Reaktions- und Nebenprodukte gut aufgelöst, mit Ausnahme von Z-3-Methyl-3-octen (Z-10) und 2-Äthyl-1-hepten (13), die hier gleichzeitig eluiert wurden. Umgekehrt konnten mit einer silberionbeladenen Säule (2 m, 30% Diäthylenglycolsuccinat + 5% AgNO<sub>3</sub>, 25°) der «innere Standard» Toluol und das Nebenprodukt 13 von allen übrigen, in einem Pik zusammentreffenden Ausgangs- und Reaktionsprodukten getrennt und ihre Flächenverhältnisse ermittelt werden. Demzufolge enthielt der Ansatz neben 24% Ausgangsmaterial (8) und einer Spur (< 1%) dessen Isomerisierungsprodukt 2-Methyl-1-hepten kein (< 0,5%) E-3-Methyl-3-octen (E-10), wohl aber 45% des entsprechenden Z-Isomers (Z-10), 9% 2,3-Dimethyl-1-hepten (11) und 19% 2-Äthyl-1-hepten (13).

b) Ein gleichartig durchgeführter Ansatz, bei dem lediglich auf die Zugabe von Tetrahydrofuran verzichtet worden war, lieferte bis auf eine wichtige Ausnahme nahezu identische Ergebnisse. Der Anteil des doppelt verzweigten Produktes 11 wuchs auf 27% an, und dies auf Kosten des auf 24% zurückfallenden Z-10.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Schlosser, J. organomet. Chemistry 8, 9 (1967).
- [2] M. Schlosser & J. Hartmann, Angew. Chem. 85, 544 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 439 (1973).
- [3] Vgl. auch L. Lochmann, J. Postřil & D. Lim, Tetrahedron Letters 1966, 257.
- [4] Übersicht: M. Schlosser, Struktur und Reaktivität polarer Organometalle, Springer Verlag, Heidelberg 1973, S. 24–26, 155–161.
- [5] H. Klosterziel & J. A. A. Van Druenen, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 87, 1025 (1968); 89, 37 (1970); 89, 270 (1970).
- [6] G. Cainelli, G. Cardillo, M. Contento, G. Trapani & A. Umani-Ronchi, J. chem. Soc. Perkin I 1973, 400.
- [7] S. Bank, A. Schriesheim & C. A. Rowe, J. Amer. chem. Soc. 87, 3244 (1965).
- [8] S. Bank, J. Amer. chem. Soc. 87, 3245 (1965).
- [9] Vgl. W. O. Haag & H. Pines, J. Amer. chem. Soc. 82, 387 (1960).

- [10] *R. A. Beaudet & E. B. Wilson*, J. chem. Physics **37**, 1133, bes. 1138 (1962).  
[11] Vgl. *K. E. Harwell & L. F. Hatch*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1682 (1955).  
[12] *C. S. Price & W. H. Snyder*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1773 (1961).  
[13] *D. A. Hutchison, K. R. Beck, R. A. Benkeser & J. B. Grutzner*, J. Amer. chem. Soc. **95**, 7075 (1973).  
[14] Vgl. *J. E. Nordlander, W. G. Young & J. D. Roberts*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 494 (1961); *R. A. Benkeser*, Synthesis **1971**, 347.  
[15] *G. B. Kistiakowsky, J. R. Ruhoff, H. A. Smith & W. E. Vaughan*, J. Amer. chem. Soc. **57**, 876 (1935).  
[16] *R. B. Turner, D. E. Nettleton & M. Perelman*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1430 (1958).  
[17] *A. S. Arora & I. K. Ugi*, in: Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie (Hsg.: E. Müller), Band *V/1b*, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972, S. 728–945.  
[18] *M. Tamura & J. Kochi*, Synthesis **1971**, 303.  
[19] *G. Fouquet & M. Schlosser*, Angew. Chem. **86**, 50 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. **13**, 82 (1974).  
[20] *H. Gilman & F. Schulze*, J. Amer. chem. Soc. **47**, 2002 (1925).

### 173. Hormone-Receptor Interactions. Synthesis of a Biologically Active Cysteinyl-Angiotensin Derivative and its Use for the Preparation of Spin-labelled and Polymer-supported Molecules

by **Hans Jörg Möschler** and **Robert Schwyzer**<sup>1)</sup>

Institut für Molekularbiologie und Biophysik, Eidgenössische Technische Hochschule  
CH-8049 Zürich

(7. VI. 74)

*Summary.* (N-t-Butoxycarbonyl-S-acetamido-methyl-L-cysteinyl)-[1-asparagine, 5-valine]-angiotensin II (**2**) was prepared from [1-asparagine, 5-valine]-angiotensin II (**1**). With respect to enhancement of rat blood pressure, it is a full agonist displaying about 20–25% of the potency of **1**. The sulfur atom of the cysteine group represents a specific nucleophile by which the hormone can easily be attached to other molecules in a well-defined manner. Thus, **2** has been added to N-substituted maleimides through its (deprotected) thiol group to produce the spin-labelled derivative **3**: {N-t-butoxy-carbonyl-S-[N-(1-oxy-2, 2, 5, 5-tetramethyl-pyrrolidin-3-yl-methyl)-imidosuccin-3-yl]-L-cysteinyl}-[1-asparagine, 5-valine]-angiotensin II, and the polymer-supported derivative **6**: S-(N-{5-[7-(sepharosyl-oxy-carbonimidoyl-amino)-4-azaheptylcarbamoyl]-pentyl}-imidosuccin-3-yl)-L-cysteinyl-[1-asparagine, 5-valine]-angiotensin II. The ESR. spectra of **3** in different solvents, and its principal NMR. characteristics, are reported. We are using the compound for studying its interaction with receptor molecules and for purification of target cells and membrane vesicles by affinity aggregation.

**Introduction.** – Labelling techniques and affinity chromatography are becoming increasingly important for the study of hormone-receptor interactions. Ideally, attachment of the marker group or of the polymeric support material to the hormone should leave the biological activity unimpaired in order to ensure correct reaction with the original set of receptor molecules. This condition can some-

<sup>1)</sup> To whom correspondence should be addressed in Zurich, presently Visiting Fellow of the Battelle Seattle Research Center. This work is part of the doctoral thesis of *H. J. M.* Abbreviations according to the IUPAC-IUB commission on biochemical nomenclature.