

N-substituierte Amide der Phosphorigen und der Phosphor-Säure und ihre Verwendung zum Aufbau von Peptid-Bindungen

Von Prof. Dr. STEFAN GOLDSCHMIDT und Dr. H. L. KRAUSS

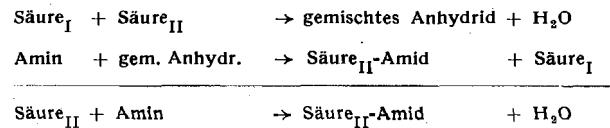
Organisch-chemisches Institut der Technischen Hochschule München

Die Synthese von CO-NH-Bindungen gelingt mit ausgezeichneter Ausbeute durch Umsetzung der freien Carboxyl-Gruppen mit Amin-Komponenten, die am Stickstoff durch Derivate der Phosphorigen oder der Phosphor-Säure substituiert sind. Dadurch wird ein neuer, präparativ günstiger Weg für die Darstellung von Oligopeptiden und Harnstoffen erschlossen.

Einführung

Die Verknüpfung von Carboxyl- und Amin-Gruppe zum Amid ist eine immer wieder bearbeitete Aufgabe der präparativen organischen Chemie. Neben der Synthese von Säureamiden und Harnstoffen ist es vor allem der Aufbau von Peptiden aus Aminosäuren, der das Interesse an neuen Lösungen dieses Problems wachgehalten hat: scheiden doch hier viele der sonst üblichen Verfahren aus, die unter verhältnismäßig energischen Bedingungen verlaufen. Hierbei sei daran erinnert, daß beim Peptid-Aufbau die als Säure-Komponente verwendete Aminosäure an der Amino-Gruppe, die als Amin-Komponente dienende an der Carboxyl-Gruppe blockiert werden muß¹⁾. Es ist einzusehen, daß die CO-NH-Bindung unter Bedingungen hergestellt werden muß, bei denen die „Schutzgruppen“ nicht angefasst werden²⁾.

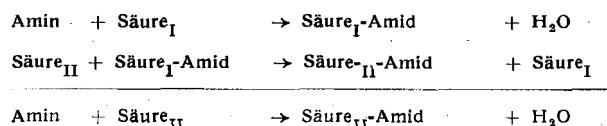
Um die endergonische Bindung zwischen Säure und Amin³⁾ herzustellen, muß einer der Partner in energiereicher, „aktivierter“ Form reagieren. Die meisten der bisher beschriebenen präparativen Arbeiten lassen sich trotz ihrer Vielfalt auf ein gemeinsames Prinzip zurückführen: sie verlaufen über eine energiereiche Form der betreffenden Carboxyl-Gruppe, im allgemeinen über gemischte Anhydride mit anderen Säuren nach dem Schema



Wesentlich ist dabei die Auswahl der Säure_I; eben hierin unterscheiden sich die einzelnen Autoren^{1).}

In neuerer Zeit wurden besonders in unserem Institut ausgeführte Untersuchungen beschrieben, die sich von den oben genannten grundsätzlich dadurch unterscheiden, daß nicht die Carboxyl-, sondern die Amin-Komponente in aktivierter Form zur Reaktion gebracht wird, indem man sie zunächst mit einer zweiten Säure amidisch verknüpft^{1).}

Wir erhalten also das Schema:



Formal handelt es sich bei dieser Reaktion um einen Austausch zweier Säure-Reste, vom Stickstoff aus gesehen also um eine „Um-Acylierung“. Wieder liegt das Problem in einer geeigneten Wahl der Säure_I.

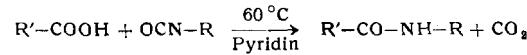
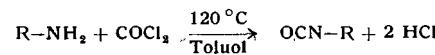
¹⁾ Th. Wieland, diese Ztschr. 63, 7 [1951]; 66, 507 [1954].

²⁾ Umgekehrt muß natürlich die Schutzgruppen-Abspaltung die Peptidbindung unberührt lassen. Vergleich verschiedener Methoden: Dissert. F. Müller, T.H. München 1954.

³⁾ Beide als Ion (bzw. Zwitterion) vorliegend.

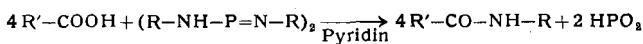
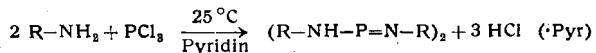
Analog der Wurtzschen Säure-Amid-Synthese über die Isocyanate⁴⁾ wurde am hiesigen Institut zunächst eine über das Imid der Kohlensäure verlaufende Peptid-Synthese ausgearbeitet^{5).}

Die Reaktion besteht in der Umsetzung der Amin-Komponente (Aminosäureester-hydrochlorid) mit Phosgen in Toluol bei 110 °C und der nachfolgenden Umsetzung des Isocyanats mit der Säure-Komponente (Acyl-Aminosäure) in Pyridin bei 50–60 °C.



Der Vorteil dieser glatt verlaufenden Synthese, mit deren Hilfe eine große Anzahl von Oligopeptiden dargestellt wurde, liegt vor allem in der Erzielung hoher Ausbeuten von durchschnittlich 80 % d. Th. sowie in der Erhaltung der optischen Aktivität bei Verwendung optisch aktiver Aminosäuren. Ein Nachteil besteht jedoch darin, daß von Peptidestern keine Isocyanate darstellbar sind⁶⁾, da sich bei der Umsetzung mit Phosgen Hydantoinen bilden.

Neben der Kohlensäure erschienen die Säuren des III- und V-bindigen Phosphors besonders geeignet. 1946 haben H. W. Grimmel und Mitarbeiter eine Amid-Synthese beschrieben⁷⁾, die über das Imid-Amid der Phosphorigen Säure, die Michaelissche „Phosphorazo“-Verbindung⁸⁾, verläuft.



Es lag nahe, die Eignung dieser und ähnlicher Verbindungen zum Aufbau der CO-NH-Bindung, speziell in Peptiden, ausführlich zu untersuchen. Die Amide der Phosphorigen und der Phosphor-Säure wurden bereits um 1900 von A. Michaelis und Mitarbeitern systematisch bearbeitet⁹⁾. Die im folgenden beschriebenen Arbeiten brachten eine Erweiterung unserer Kenntnis dieser interessanten Verbindungs-Klasse, sowohl durch Darstellung bisher unbekannter Substanzen, als auch durch die Klärung ihrer Struktur und Bildungsweise.

Amide des III-bindigen Phosphors

Zunächst wurden die Derivate des P_{III} untersucht, die entstehen, wenn man PCl₃ mit Aminen umsetzt. Mit Arylaminen als Modell-Substanzen, deren Reaktionsprodukte im Gegensatz zu den aliphatisch substituierten Verbindungen

⁴⁾ Ch. A. Wurtz, Liebigs Ann. Chem. (3) 42, 53 [1854].

⁵⁾ St. Goldschmidt u. M. Wick, ebenda 575, 217 [1952].

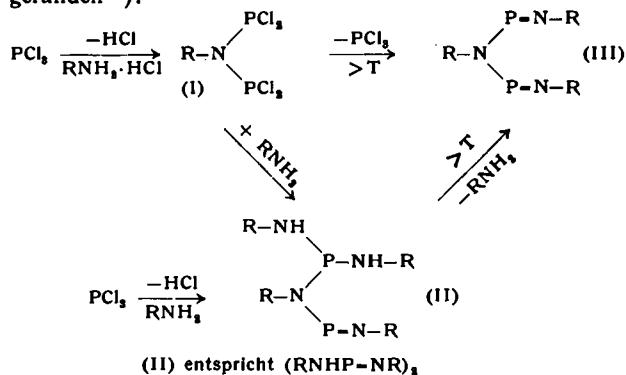
⁶⁾ S. bes. Dissert. M. Wick, T.H. München 1951.

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 68, 539 [1946].

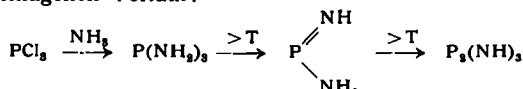
⁸⁾ A. Michaelis u. G. Schroeter, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 490 [1894].

⁹⁾ A. Michaelis, Liebigs Ann. Chem. 326, 129 [1903].

kristallisierbar sind, wurde der folgende Reaktionsablauf gefunden¹⁰):



Die Verbindungen (I) und (III) sind dabei erstmals dargestellt worden. Dieses Schema entspricht dem von *H. Moureu*¹¹) für die Reaktion von PCl_3 mit NH_3 vorgeschlagenen Verlauf:

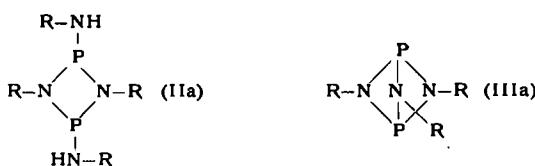


Die erste Stufe dieser „anorganischen“ Reaktionsfolge, das Tris-Amid der Phosphorigen Säure, konnte allerdings in der organischen Reihe bisher nur mit sekundären Aminen isoliert werden: $P(NR_2)_3$ (IV)⁹.

Die experimentelle Untersuchung gestaltete sich durch die große Reaktionsfähigkeit der Substanzen und die ihnen häufig untrennbar anhaftenden Verunreinigungen schwierig; außerdem machte die Empfindlichkeit der meisten Verbindungen gegen Feuchtigkeit und Oxydation häufig ein Arbeiten in inerter Atmosphäre notwendig. Bei geeigneter Auswahl des Restes am Stickstoff¹²) konnte jedoch jede der oben aufgeführten Reaktionsstufen durch Analyse und Molekulargewichtsbestimmung sichergestellt werden.

Der Bildungsweise durch thermische Zersetzung entspricht eine unterschiedliche thermische Beständigkeit der einzelnen Stufen. Während Typ (I) einen Schmelzpunkt in der Größenordnung von 40 °C aufweist, zersetzt sich Typ (II) über 200 °C, Typ (III) erst über 300 °C.

Von besonderem Interesse war hierbei die Struktur der Phosphorazo-Verbindung (II) und der neuen Substanz (III): sind doch hier außer den oben gezeigten Atom-Anordnungen noch Ringstrukturen der Art:



denkbar.

Im Falle der letzteren Verbindung ergibt die „Käfig“-Struktur (IIIa) eine praktisch Dipol-freie Molekel, während für die offene Struktur (III) ein Dipol-moment erwartet werden muß. Es konnte deshalb in einfacher Weise entschieden werden, daß die oben genannte Struktur (III) zutreffend ist: die Messung ergab mit $R = CH_3OC_6H_4$ für μ den Wert von 2,03 Debye; Größenordnungsmäßig entspricht dies etwa dem einen, nicht-kompensierten p-Anisidin-Rest ($\mu = 1,85$). (II) ist mit (III) durch die angeführte thermische Zersetzung genetisch verknüpft, außerdem erhält man bei entsprechender Lenkung der Reaktion

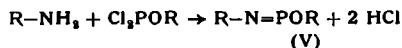
¹⁰⁾ *St. Goldschmidt u. H. L. Krauss*, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

¹¹⁾ *H. Moureu*, Bull. Soc. chim. France (5) 4, 1839 [1937].

¹²⁾ Bei I: $R = C_6H_5$, $p-CH_3OC_6H_4$, $p-ClC_6H_4$; II: $R = C_6H_5$, $p-CH_3OC_6H_4$; III: $R = p-CH_3OC_6H_4$.

direkt (II) und (III) nebeneinander aus Amin und PCl_3 . Damit wird auch für die Phosphorazo-Verbindung (II) die Ketten-Struktur sehr wahrscheinlich¹⁰). Wir haben es also hier mit Substanzen zu tun, in denen, wie auch im monomeren Phospho-benzol¹³), eine Phosphor-Stickstoff-Doppelbindung angenommen werden muß.

Geht man nicht vom PCl_3 selbst aus, sondern von Substanzen, in denen Cl teilweise durch die Ester-Gruppe OR^{14}) ersetzt ist¹⁵), so erhält man als Umsetzungsprodukt die Amid- bzw. Imid-Ester der Phosphorigen Säure. Beständiger ist hierbei allgemein die Imid-Verbindung. So ist das aus Amin und Phosphorigsäure-monoester-dichlorid entstehende Phosphorigsäure-monoester-imid (V)



durchaus stabil, während das ihm entsprechende Amid $(RNH)_2POR$ (Va) spontan unter ROH-Abgabe in die Phosphorazo-Verbindung (II) übergeht¹⁶). Im Gegensatz dazu kann das Di-Amid der Phosphorigen Säure $(RNH)_2POH^{\pm, 0}$ (VI) aus der Imid-Stufe (II) durch vorsichtige Umsetzung mit H_2O erhalten werden. Das Di-ester-monoamid der Phosphorigen Säure (VII) wurde unabhängig von den Arbeiten an unserem Institut von *R. W. Young, G. W. Anderson* und Mitarb.¹⁶) untersucht; es wird in glatter Reaktion aus dem Di-ester-monochlorid des 3-bindigen Phosphors erhalten.

Amide des V-bindigen Phosphors

Eine Ausdehnung der Untersuchungen auf die Säuren und Ester des P^V zeigte eine weitgehende Analogie zu den besprochenen Reaktionen. Hier ist das Tris-amido-Substitutionsprodukt $(RNH)_3PO$ (VIII) auch mit primären Aminen herstellbar⁹). Aus dem Mono-ester-dichlorid gelangt man über die isolierbare Zwischenstufe des Mono-ester-monoamido-phosphorsäure-chlorids $RNH(Cl)PO(OR)$ (IX) zum Monoester-Diamid der Phosphorsäure $(RNH)_2PO(OR)$ (IXa)⁹), das im Gegensatz zur analogen Verbindung des dreibindigen P durchaus beständig ist. Eine diesem Ester entsprechende Diamido-Phosphorsäure $(RNH)_2PO(OH)$ (X) läßt sich ebenfalls darstellen, während die Monoamido-phosphorsäure $RNH-PO(OH)_2$ (XI) in ihr Amin-Salz und Metaphosphorsäure zerfällt. Von dieser Stufe ist jedoch der Monoamidodiester $RNH-PO(OR)_2$ (XII) und der Monoamidomonooester $RNH-PO(OH)(OR)$ (XIII) zugänglich¹⁷.

Reaktion mit Carboxyl-Gruppen

Der nächste Schritt der Untersuchungen war die Prüfung der hergestellten Substanzen auf ihre Reaktionsfähigkeit mit Carbonsäuren bzw. Acyl-Aminosäuren¹⁵). Gemäß dem in der Einführung gegebenen Schema wird die CO-NH-Bindung hergestellt durch Austausch des am Stickstoff befindlichen Phosphorig- bzw. Phosphor-Säure-Restes gegen den Acyl-Rest $R-CO^\oplus$. In Tabelle 1 sind die in den vorangegangenen Abschnitten genannten Verbindungen und ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber Carbonsäuren aufgeführt. Sie zeigen dabei in ihrem Verhalten deutliche Unterschiede: Unter den Verbindungen des dreibindigen Phosphors ist

¹³⁾ *Th. Weil u. Mitarb.*, Helv. chim. Acta 35, II/616 [1952].

¹⁴⁾ $R = C_6H_5, C_6H_4, C_6H_5-CH_2$ und andere.

¹⁵⁾ Siehe im einzelnen *St. Goldschmidt u. F. Obermeier*, Liebigs Ann. Chem. 588, 24 [1954].

¹⁶⁾ *R. W. Young u. Mitarb.*, J. Amer. chem. Soc. 73, 501 [1951]. *G. W. Anderson u. Mitarb.*, ebenda 74, 5304 [1952].

¹⁷⁾ $R-N\begin{matrix} | \\ PO(OH) \end{matrix}$ Erwähnt sei hier noch die Verbindung (XIV), die bei der Umsetzung von PCl_3 mit Amin unter Luftzutritt durch Oxydation entsteht¹⁸.
 $R-N\begin{matrix} | \\ PO(OH) \end{matrix}$
 $R-N\begin{matrix} | \\ (XIV) \end{matrix}$

Stammsubstanz	Amid bzw. Imid	Nr.	Eigenschaften	Reaktion mit Carbonsäuren
PCl ₃	R-N(POCl) ₂	I	geht bei höh. Temp. über in III	Halogen reaktionsfähig
	(R-NH-P=N-R) ₂	II	Zers. über 200 °C	+
	(R-N) ₂ P ₂	III	Zers. über 300 °C	--
	(R ₂ N) ₂ P	IV	bekannt nur bei Verw. sek. Amine	+
HO-PCl ₃	RO-PNR	V	beständig	+
	RO-P(NHR) ₂	Va	Zerf. in II + HOR	+
	HO-P(NHR) ₂	VI	beständig	+
(HO) ₂ PCl	(RO) ₂ P-NHR	VII	beständig	+
P(O)Cl ₃	(RNH) ₂ PO	VIII	beständig auch mit prim. Aminen	(+)
	$\begin{array}{c} \text{RNH} \\ \\ \text{RN}-\text{P}(\text{O})\text{OH} \\ \\ \text{RNH} \end{array}$	XIV	beständig	
HO-P(O)Cl ₃	RO-P(O)(Cl)(NHR)	IX	beständig	Halogen reaktionsfähig
	RO-P(O)(NHR) ₂	IXa	beständig	(+)
	HO-P(O)(NHR) ₂	X	beständig	+
(HO) ₂ P(O)Cl	(RO) ₂ P(O)NHR	XII	beständig	(+)
	(RO) ₂ P(O)(OH)(NHR)	XIII	beständig	+
	(HO) ₂ P(O)NHR	XI	Zerf. in Aminsalz + HPO ₃	Aminsalz: --

Tabelle 1

Zeichenerklärung: + = reagiert mit Carbonsäuren zum Amid, (+) = reagiert mit Carbonsäuren zum Amid nur b. oberhalb 150 °C, - = reagiert mit Carbonsäuren.

das reaktionsträge (III) nicht mehr zur Umsetzung befähigt; bei den Derivaten der Phosphorsäure sind es die neutralen Amido-ester (IXa, XII) und Amide (VIII), die nur unter energischen Bedingungen zur Reaktion zu bringen sind, während die entsprechenden sauren Ester bzw. die Ester-säuren (X, XIII) sich bereits unter gewöhnlichen Bedingungen umsetzen. Das Anilinsalz der Monoanilido-Phosphorsäure (XI) reagiert überhaupt nicht mehr.

Wie aus der Übersicht hervorgeht, verläuft die Reaktion am günstigsten mit den Derivaten des III-bindigen Phosphors. Durch die leichte Zugänglichkeit des Phosphortrichlorids erscheint wiederum die Synthese über das Imid-Amid der Phosphorigen Säure (II) präparativ besonders vorteilhaft. Die Herstellung der „Phosphorazo-Verbindung“ gelingt dabei glatt in Pyridin bei Zimmertemperatur, desgleichen meist die Umsetzung mit der Carboxyl-Komponente¹⁸⁾. Eine Isolierung der Amid-Imid-Stufe ist dabei nicht notwendig; die Synthese ist als Eintopf-Verfahren möglich. Die so hergestellten Peptide sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Darüber hinaus wurden auch andere der dargestellten Stickstoff-Phosphor-Verbindungen auf ihre Eignung zur präparativen Peptid- bzw. Amid-Darstellung geprüft.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Dort sind auch die von R.W. Young und G.W. Anderson mit (VII) erhaltenen Verbindungen¹⁹⁾ aufgenommen.

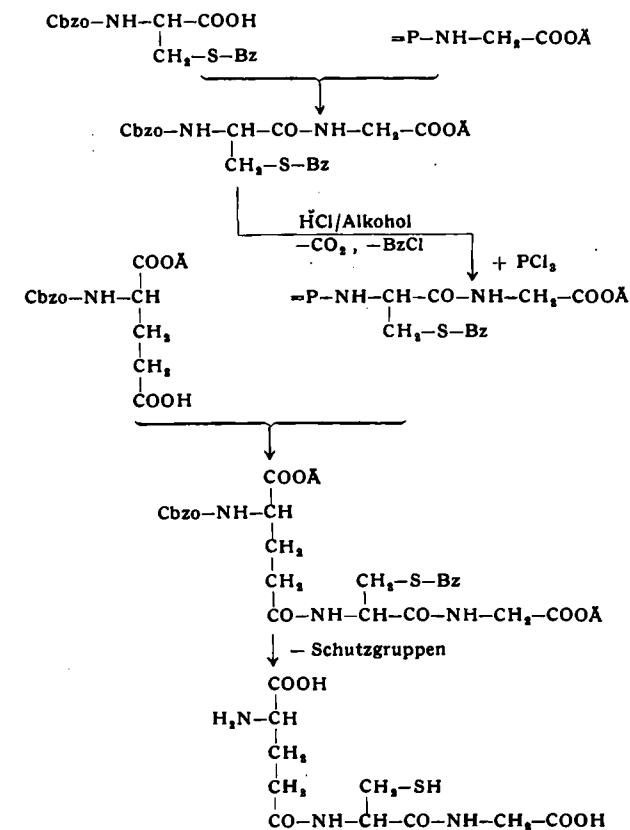
Gegenüber vielen anderen Methoden zeigt der Weg über die Phosphorazo-Verbindungen folgende Vorteile:

- 1.) geringster experimenteller Aufwand,
- 2.) hohe Ausbeuten (im Mittel 80% d. Th.),
- 3.) Erhaltung der optischen Aktivität bei Verwendung optisch aktiver Aminosäuren,
- 4.) allgemeine Anwendbarkeit der Methode auch auf Peptid-ester,
- 5.) direkte Verwendung der Ester-hydrochloride zur Synthese.

¹⁸⁾ St. Goldschmidt u. H. Lautenschläger, Liebigs Ann. Chem. 580, 68 [1953].

Auch Diamino-Säuren wie Lysin, die Oxy-amino-säure Tyrosin und die Schwefel-haltige Aminosäure Methionin lassen sich nach der Phosphorazo-Methode zu Peptidestern umsetzen; die Ester der Diaminosäuren reagieren dabei, wohl über ihre Bis-phosphorazo-Verbindung, an beiden Amino-Gruppen gleichzeitig mit Acyl-amino-säuren.

Als Beispiel für die Anwendung der Methode bei der Synthese komplizierter Oligopeptide sei die Darstellung des Glutathions genannt¹⁹⁾.



¹⁹⁾ Dissert. Ch. Jutz, T.H. München 1955; St. Goldschmidt u. Ch. Jutz, Chem. Ber. 86, 1116 [1953]; eine weitere Publikation erscheint demnächst.

Dargest. Verb.	Amin-Komp.	Säure-Komp.	Ausb.
Di-Peptide als Ester			
Cbz-gly-gly	Gly-Ä	Cbz-gly	91 %
Cbz-gly-DL-val	DL-Val-Ä · HCl	"	95 %
Cbz-gly-DL-leu	DL-Leu-Ä	"	95 %
Cbz-gly-DL-isoleu	DL-Isoleu-Ä	"	87 %
Cbz-gly-L-leu	L-Leu-Ä · HCl	"	89 %
Cbz-gly-DL-phgyl	DL-C-Phgyl-Me	"	98 %
Cbz-gly-DL-phenal	DL-Phenal-Ä	"	81 %
Cbz-DL-al-gly	Gly-Ä · HCl	Cbz-DL-al	98 %
Cbz-DL-al-DL-al	DL-Al-Ä · HCl	"	84 %
Cbz-DL-val-DL-val	DL-Val-Ä · HCl	Cbz-DL-val	75 %
Cbz-gly-β-al	β-Al-Ä · HCl	Cbz-gly	77 %
α, ε-Bis(cbz-DL-lys-ε-cbz-DL-lys)	α, ε-Bis(cbz-DL-lys-Ä · HCl)	α, ε-Bis(cbz-DL-lys	86 %
α, ε-Bis(cbz-DL-lys-gly)	Gly-Ä · HCl	"	78 %
Cbz-gly-ε-cbz-DL-lys	ε-Cbz-DL-lys-Ä · HCl	Cbz-gly	78 %
Phth-gly-gly	Gly-Ä · HCl	Phth-gly	81 %
Phth-DL-val-gly	"	Phth-DL-val	74 %
Cbz-α-glu-glu	Glu-Ä ₂ · HCl	Cbz-glu-γ-Ä	85 %
Cbz-gluNH ₂ -glu	"	Cbz-gluNH ₂	54 %
Cbz-γ-glu-glu	"	Cbz-glu-α-Ä	85 %
Cbz-α-glu-gly	Gly-Ä · HCl	Cbz-glu-γ-Ä	90 %
Cbz-gluNH ₂ -gly	"	Cbz-gluNH ₂	60 %
Cbz-γ-glu-gly (verseift)	"	Cbz-glu-α-Ä	55 %
Cbz-α-glu-cySBz	CySBz-Me · HCl	Cbz-glu-γ-Ä	70 %
Cbz-cySBz-cySBz	"	Cbz-cySBz	77 %
Cbz-cySBz-gly	Gly-Ä · HCl	"	88 %
Cbz-β-al-cySBz	CySBz-Me · HCl	Cbz-β-al	98 %
C ₆ H ₅ CH ₂ · CO · CySBz-cySBz	"	C ₆ H ₅ CH ₂ · CO · CySBz	90 %
C ₆ H ₅ CH ₂ · CO · CySBz-val	Val-Ä · HCl	"	90 %
C ₆ H ₅ CH ₂ · CO · Gly-cySBz	CySBz-Me · HCl	C ₆ H ₅ CH ₂ · CO · Gly	85 %
Tri-Peptide als Ester			
Cbz-gly-gly-gly	Gly-Ä	Cbz-gly-gly	88 %
α, ε-Bis(cbz-gly)DL-lys	Gly-gly-Ä	Cbz-gly	95 %
Cbz-α-glu-α-glu-glu	DL-Lys-Me · 2 HCl	"	79 %
Cbz-γ-glu-γ-glu-glu	α-Glu-gluÄ ₂ · HCl	Cbz-glu-γ-Ä	88 %
Cbz-α-glu-gly-gly	γ-Glu-glu-Ä ₂ · HCl	Cbz-glu-α-Ä	92 %
Cbz-α-glu-glu-glu	Gly-gly-Ä · HCl	Cbz-glu-γ-Ä	76 %
Cbz-γ-glu-gly-gly	α-Glu-gly-Ä ₂ · HBr	Cbz-glu-γ-Ä	55 %
Cbz-γ-glu-cySBz-gly	Gly-gly-Ä · HCl	Cbz-glu-α-Ä	68 %
Cbz-α-glu-cySBz-gly	CySBz-gly-Ä	"	90 %
Cbz-cySBz-cySBz-cySBz	"	Cbz-glu-γ-Ä	79 %
Tetra-Peptide als Ester			
Cbz-gly-gly-gly-gly	Gly-gly-Ä · HCl	Cbz-gly-gly	97 %
Cbz-γ-glu-γ-glu-γ-glu-glu	γ-Glu-γ-glu-glu-Ä ₃ · HCl	Cbz-glu-α-Ä	95 %
Cbz-gly-α-glu-gly-gly	α-Glu-gly-gly-Ä ₂ · HBr	Cbz-gly	65 %

Tabelle 2

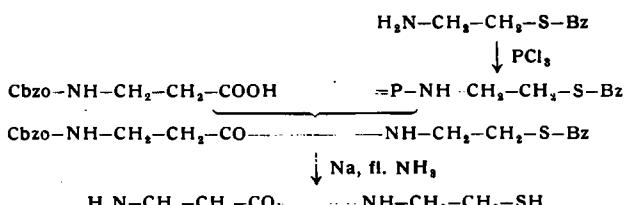
Abkürzungen:
 Cbz = Carbobenzoxy
 Bz = Benzyl
 Phth = Phthalyl
 Ä = Äthylester
 Me = Methylester

Al = Alanin
 Cy = Cystein
 Gly = Glycin
 Glu = Glutaminsäure
 GluNH₂ = Glutamin
 Isoleu = Isoleucin

Leu = Leucin
 Lys = Lysin
 Phenal = Phenylalanin
 Phgyl = Phenylglycin
 Tyr = Tyrosin
 Val = Valin

Aus N-Cbz-S-Benzyl-L-cystein wurde zunächst durch Umsetzung mit der Phosphorazo-Verbindung des Glycinesters nach Abspaltung der Schutzgruppe der S-Benzyl-L-cysteinyl-glycinester erhalten. Dessen Phosphorazo-Verbindung konnte durch Reaktion mit N-Cbz-L-Glutaminsäure-α-ester in den N-Cbz-S-Benzyl-L-glutathionester übergeführt werden, aus dem sich die Schutzgruppen in bereits bekannter Weise entfernen ließen.

Weiterhin gelang es in einfacher Weise, auch ein wichtiges Zwischenprodukt der Panthetein-Synthese, das β-Alanyl-cysteamin, in guter Ausbeute und in wenigen Stufen nach der Phosphorazo-Methode darzustellen:

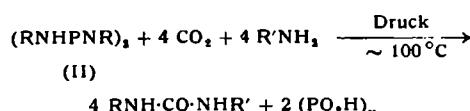


In allen ausgeführten Synthesen blieb die Konfiguration der optisch aktiven Aminosäuren bei Verwendung des Carbobenzoxy-Restes als Schutzgruppe erhalten¹⁰).

Synthese von Harnstoffen

Verwendet man als Säure-Komponente der Reaktion die aus Amin- und CO₂ entstehende, unbeständige N-Carbonäure, so gelangt man durch Umsetzung mit einer Phosphorazo-Verbindung in einfacher Weise, ohne Verwendung von Phosgen, zu symmetrisch oder unsymmetrisch substituierten Harnstoffen¹¹).

Die Reaktion lässt sich auch auf CS₂ übertragen.



¹⁰) Dissert. H. Lautenschlager, T.H. München 1953.

Stammsubstanz	Dargest. Verb.	Amin-Komp.	Säure-Komp.	Ausbeute
P(NR ₂) ₃	Cbz-gly-piperidin	Piperidin	Cbz-gly	85 %
R-NP-OR'	Benzanilid	Anilin	Benzoesäure	85-92 %
"	Cbz-gly-gly-Ä	Gly-Ä	Cbz-gly	67 %
"	Cbz-phgly-gly-Ä	"	Cbz-C-phgly	87 %
"	Cbz-gly-phgly-Ä	C-PPhgly-Ä	Cbz-gly	93 %
"	Cbz-gly-phenal-Ä	Phenal-Ä	"	88 %
"	Cbz-gly-gly-Ä	Gly-Ä	Cbz-gly	82 %
"	Benzoyl-gly-gly-Ä	"	Benzoyl-gly	96 %
"	Benzoyl-gly-gly-Ä	"	Benzoyl-gly-gly	95 %
"	"	Gly-gly-Ä	Benzoyl-gly	90 %
(RNH)P(OC ₂ H ₅) ₂ ¹⁶⁾	Phth-gly-gly-Ä	Gly-Ä	Phth-gly	78 %
"	Benzanilid	Anilin	Benzosäure	83 %
"	Cbz-gly-anilid	"	Cbz-gly	70 %
"	Cbz-L-phenal-anilid	"	Cbz-L-phenal	87 %
"	Cbz-DL-phenal-anilid	"	Cbz-DL-phenal	72 %
"	Cbz-gly-DL-phenal-Ä	DL-Phenal-Ä	Cbz-gly	65-95 %
"	Phth-gly-DL-phenal-Ä	"	Phth-gly	63 %
"	Cbz-L-leu-L-leu-Me	L-Leu-Me	Cbz-L-leu	74 %
"	Phth-gly-DL-al-Ä	DL-Al-Ä	Phth-gly	43 %
"	Cbz-gly-L-tyr-Ä	L-Tyr-Ä	Cbz-gly	51 %
"	Cbz-gly-gly-Ä	Gly-gly-Ä	"	76 %
(RNH) ₂ POH	Benzanilid	Anilin	Benzosäure	82 %
(RNH) ₂ P(O)(OH)	"	"	"	86 %
"	Cbz-gly-anilid	"	Cbz-gly	100 %
(RNH) ₂ P(O)(OC ₂ H ₅)	Benzanilid	"	Benzoesäure	71 %*)
(RNH) ₂ PO	"	"	"	76 %*)
(RNH) ₂ P(O)(OH)(OC ₂ H ₅)	"	"	"	86 %*)
			"	80 %

Tabelle 3

*) = Darstellung oberhalb 150 °C.

Auf diesem Wege wurden z. B. dargestellt: N, N'-Diphenylharnstoff, Phenyl-ureido-essigester, und N, N'-Diphenylthioharnstoff in Ausbeuten von durchschnittlich 85%.

Diese Übersicht zeigt, daß die Herstellung der Amid-Bindung auf dem Wege über Amide bzw. Imide der Phospho-

rigen und der Phosphor-Säure die Reihe der bisher gebräuchlichen Methoden um eine präparativ besonders einfache und glatt verlaufende Synthese vermehrt, die besonders beim Aufbau von komplizierteren Oligo-Peptiden bereits ihre Leistungsfähigkeit bewiesen hat.

Eingeg. am 4. August 1955 [A 669]

Metallverbindungen des Cyclopentadiens und Indens

Von Privatdozent Dr. rer. nat. E. O. FISCHER, München

Anorganisch-chemisches Laboratorium der Technischen Hochschule München

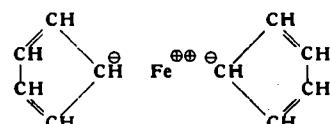
Die Verbindungen werden meist durch Umsetzungen von Halogeniden der Übergangsmetalle mit Cyclopentadienyl-magnesiumbromid bzw. durch Reaktion geeigneter Verbindungen derselben mit Alkalialzen des Cyclopentadiens in flüssigem Ammoniak oder auch Tetrahydrofuran dargestellt. Die Strukturaufklärung der ungeladenen Metall-di-cyclopentadienyle ergab eine pentagonal-antiprismatische Molekelgestalt. Sie sind leicht flüchtig, kristallisierfähig und in organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Die Alkali- und Erdalkali-Cyclopentadienyle zeigen salzartigen Charakter. Die Ringwasserstoffe sind, wie speziell am „Ferrocen“ gezeigt werden konnte, substituierbar. Auch Metall-di-indenyle konnten erhalten werden. Mono-cyclopentadienyl-Metallkomplexe sind gleichfalls stabil; dargestellt wurde eine große Zahl von Cyclopentadienyl-metallicarbonylen, -nitrosylen und einige andere Komplextypen. Technische Verwendungsmöglichkeiten, so als Antiklopfmittel oder zur Förderung einer rauchlosen Verbrennung von Heizölen, sind vorgeschlagen worden.

1951 beobachteten Miller, Tebboth und Tremaine¹⁾ erstmals die Entstehung von Di-cyclopentadienyl-eisen, Fe(C₅H₆)₂, als sie C₅H₆ bei 300 °C über reduziertes Eisen leiteten. Unabhängig hatten es zur gleichen Zeit Kealy und Pauson²⁾ nach



erhalten, als sie versuchten, über den Zerfall des nur als intermediär angenommenen Eisenorganyls das noch unbekannte „Fulvalen“ C₁₀H₈ darzustellen. Die auffällige Stabilität der hydrophoben, in allen organischen Solventien

vorzüglich löslichen, orange-farbigen Verbindung, welche völlig luftbeständig ist, ab 100 °C leicht sublimiert und Temperaturen bis 470 °C widersteht, wurde von den Entdeckern zunächst einem polaren Strukturanteil gemäß



in der als gestreckt angenommenen Molekel zugeschrieben.

Die dem widersprechende vorzügliche Löslichkeit in Hexan und ähnlichen Lösungsmitteln, die weitgehende