

Die beschriebene Synthese hat folgende Vorteile gegenüber der Synthese mit Pyridin als Katalysator<sup>[2,3]</sup>: Sie ist schneller und gibt höhere Ausbuden eines reineren Produktes.

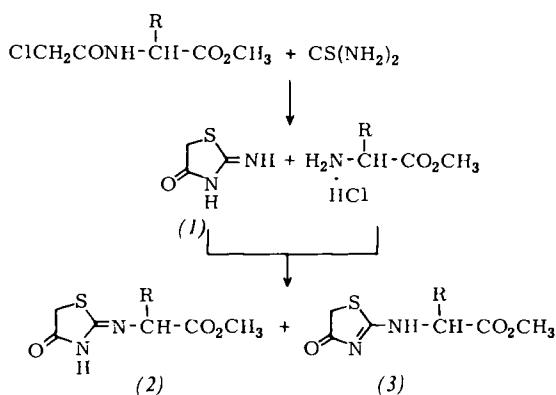
Die Nucleosidacetate (1b) und (2b) sind nützliche Zwischenprodukte. Sie lassen sich z. B. ausgezeichnet mit Triäthyloxonium-tetrafluoroborat (Meerweins Reagens) in Dichlormethan gelöst zu *N*-äthilierten Nucleosiden umsetzen, die Interesse in der Krebsforschung beanspruchen.

Eingegangen am 2. November 1970 [Z 304]

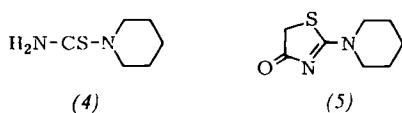
## Abspaltung des Chloracetylrestes von *N*-Chloracetyl-aminosäure- und -peptidderivaten mit 1-Piperidin-thiocarbonsäureamid<sup>[\*\*]</sup>

Von Wolfgang Steglich und Hans-Georg Batz<sup>[\*]</sup>

Kürzlich wurde gezeigt, daß der *N*-Chloracetylrest mit Thioharnstoff schonend entfernt werden kann<sup>[1,2]</sup>. Wie wir fanden, erhält man die Amine aus *N*-Chloracetyl-peptidderivaten aber meist nur in unbefriedigenden Ausbuden. Schuld daran ist eine Folgereaktion, die wir am Beispiel des *N*-Chloracetyl-L-valinmethylesters studierten. Setzt man ihn mit Thioharnstoff nach dem üblichen Verfahren um, so sind dünnschichtchromatographisch neben Valinmethylester und (1) die Verbindungen (2) und (3) nachzuweisen, die auch beim Kochen von Valinmethylesterhydrochlorid mit (1) in Wasser entstehen<sup>[3,4]</sup>.



Diese Folgereaktion wird vermieden, wenn man statt Thioharnstoff einen *N,N*-disubstituierten Thioharnstoff wie 1-Piperidinthiocarbonsäureamid (*N,N*-Pentamethylen-thioharnstoff) (4)<sup>[5]</sup> verwendet. Durch mehrständiges Kochen in Äthanol wird der *N*-Chloracetylrest quantitativ abgespalten, ohne daß das entstehende 2-Piperidino-thiazolin-4-on (5) mit dem Amin reagiert.



Damit wird der *N*-Chloracetylrest zu einer brauchbaren Schutzgruppe für Peptidsynthesen. So liefert *N*-Chloracetyl-Val-Val-OtBu ( $\text{Fp} = 132-134^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha] = -65.1^\circ$ )<sup>[6]</sup> nach Abspaltung des Chloracetylrestes mit (4) und Umsetzung mit *N*-Chloracetyl-Val nach der Dicyclohexylcarbodiimid/Hydroxysuccinimid-Methode<sup>[7]</sup> *N*-Chloracetyl-Val-Val-OtBu ( $\text{Fp} = 210$  bis  $211^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha] = -89.6^\circ$ ) in 91% Ausbeute. Analog ergibt *N*-Chloracetyl-Leu-Val-OtBu ( $\text{Fp} = 100-103^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha] = -68.3^\circ$ ) nach Abspaltung der *N*-Schutzgruppe, Koppeln mit TFA-Ile und Entfernen des tert.-Butylrestes mit Trifluoressigsäure TFA-Ile-Leu-Val (Ausb. 69%;  $\text{Fp} = 220-222^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha] = -84.6^\circ$ ). Die Verbindung ist nach dem  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum optisch einheitlich<sup>[8]</sup>.

Auch zum Schutz der  $\omega$ -Aminofunktionen des Ornithins und Lysins ist der *N*-Chloracetylrest gut geeignet.  $N^{\text{t}-}\text{TFA}-N^{\text{b}-}\text{Chloracetyl-Orn-Leu-OtBu}$  ( $\text{Fp} = 149-152^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha] = -38.8^\circ$ ) wird mit  $\text{NaBH}_4$ /Äthanol<sup>[9]</sup> in *N*<sup>b</sup>-Chloracetyl-Orn-Leu-OtBu übergeführt (Ausb. 98%), das sich mit TFA-Ile-OsU zu TFA-Ile-*N*<sup>b</sup>-Chloracetyl-Orn-Leu-OtBu umsetzen läßt (Ausb. 58%;  $\text{Fp} = 194-197^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha] = -61.5^\circ$ ). Behandeln mit (4) und Abspalten der Estergruppe mit Trifluoressigsäure liefert TFA-Ile-Orn-Leu (als Trifluoracetat: Ausb. 73%;  $\text{Fp} = 191-193^\circ\text{C}$ ; Aminosäureanalyse stimmt). Das aus *N*-Chloracetyl-Val und Val-OtBu nach der Dicyclohexylcarbodiimid/Hydroxysuccinimid-Methode erhaltene Dipeptidderivat zeigte nach Abspaltung des Chloracetylrestes mit (4) und Überführung in den TFA-Dipeptid-methylester im Weygand-Test<sup>[10]</sup> keine Racemisierung.

### Arbeitsvorschrift

10 mmol *N*-Chloracetyl-peptidester, 12 mmol (4) und 0.5 ml Eisessig werden in wasserfreiem Äthanol 2-5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 2.5 mmol Chloressigsäureäthylester wird zur Umwandlung des überschüssigen (4) in (5) noch eine weitere Stunde gekocht, das Äthanol im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen gesättigter wäßriger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung und Essigester verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. (5), das beim folgenden Peptidkopplungsschritt nicht stört, wird anschließend durch Ausschütteln mit Säure entfernt.

Eingegangen am 5. November 1970 [Z 305]

[\*] Doz. Dr. W. Steglich und Dipl.-Chem. H. G. Batz  
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität  
8 München 2, Arcisstraße 21

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung unterstützt.

[1] M. Masaki, T. Kitahara, H. Kurita u. M. Ohata, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4508 (1968).

[2] A. Fontana u. E. Scoffone, Gazz. Chim. Ital. 98, 1261 (1968).

[3] Nach 3 Std. wurden etwa 10% (2) und 10% (3) isoliert.

[4] A. M. Comrie, J. Chem. Soc. 1964, 3478.

[5] Leicht zugänglich nach G. V. Nair, Indian J. Chem. 4, 516 (1966); Chem. Abstr. 67, 11290 (1967).

[6] Alle Drehwerte bei 546 nm und  $25^\circ\text{C}$ ,  $c = 1$  in Äthanol.

[7] E. Wünsch u. F. Drees, Chem. Ber. 99, 110 (1966); F. Weygand, D. Hoffmann u. E. Wünsch, Z. Naturforsch. 21b, 426 (1966).

[8] Vgl. R. E. Sievers, E. Bayer u. P. Hunziker, Nature 223, 179 (1969).

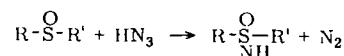
[9] F. Weygand u. E. Frauendorfer, Chem. Ber. 103, 2437 (1970).

[10] F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer u. W. König, Angew. Chem. 75, 282 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 183 (1963).

## 3-Oxo-benzo[*d*]isothia(iv)-azol-1-oxide

Von Peter Stoss und Gerhard Satzinger<sup>[\*]</sup>

Die Umsetzung von Sulfoxiden mit Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Sulfoximinen<sup>[1,2]</sup>.



Geht man von 2-Sulfinyl-benzoësäureestern (1) aus, so bilden sich unter gleichzeitigem Ringschluß cyclische Sulfoximine. Diese 3-Oxo-benzo[*d*]isothia(iv)-azol-1-oxide (2) sind ein neues heterocyclisches System.

