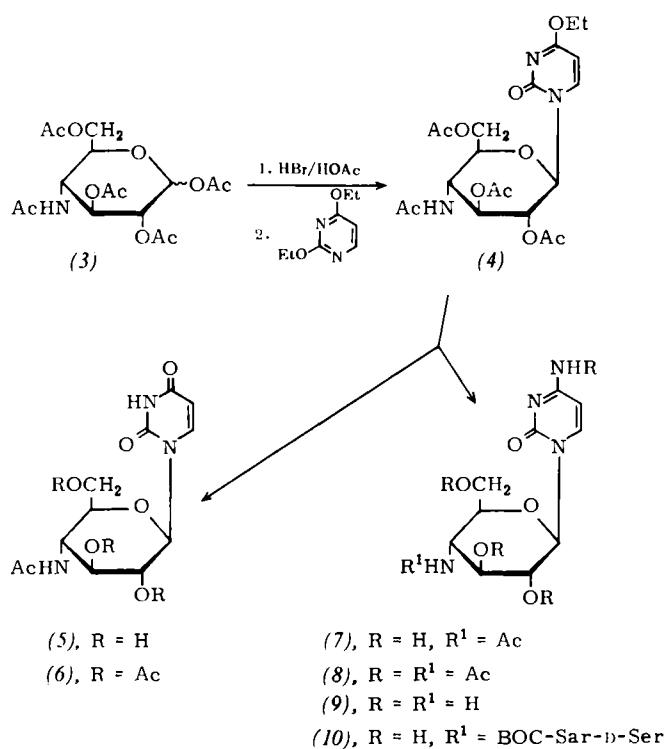
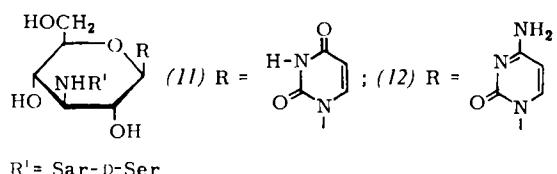


umgesetzt, das Dipeptidyl-Nucleosid (10), Zers.-P = 136–138°C, $[\alpha]_D^{23} = +6^\circ$ (c=0.4, H₂O) in 40% Ausbeute liefert. Kurze Behandlung von (10) mit Trifluoressigsäure entfernt die t-BOC-Schutzgruppe unter Bildung von (2), Zers. ab 155°C, $[\alpha]_D^{23} = +5^\circ$ (c=0.6, H₂O).



Ähnlich (1)^[9] greift das Gougerotin-Derivat (2)^[5] auf der Stufe der Peptidketten-Verlängerung in die Proteinbiosynthese ein. In zellfreien *E. coli*-Systemen^[10] interferiert (2) mit der Übertragung der Aminoacyl-Reste von *N*-Acetyl-L-phenylalanyl-t-RNA, Oligolysyl-tRNA oder dem CACCA-Leucin-*N*-acetat-Fragment auf das Puromycin. Des weiteren inhibiert (2) die Bindung von CACCA-L-Phenylalanin an die Acceptor-Haftstelle der Peptidyl-Transferase, während die Bindung des *N*-Acetyl-leucyl-pentanucleotids an die Donor-Haftstelle stimuliert wird.

Überraschenderweise erwiesen sich die Gougerotin-Analoga (11) und (12)^[12 b] in diesen Systemen als inaktiv. Der Vergleich ihrer Stereomodelle mit denen von (1) und (2) – hierbei bieten sich Wasserstoffbrücken zwischen der C-2'-OH- und der CO-Gruppe im Cytosin-Teil sowie zwischen der CO-Funktion und der OH-Gruppe im Serin zur konformativen Fixierung der Moleküle an – legt jedoch nahe, daß sterische Gründe dafür maßgebend sind. Während (1) und (2) in der geometrischen Anordnung aller wichtigen funktionellen Gruppen übereinstimmen, besitzen (11) und (12) infolge der durch die 1,3-Anknüpfung von Dipeptid-Teil und Nucleobase bedingten Abwinkelung völlig andere sterische Voraussetzungen im Hinblick auf eine Einlagerung in die Acceptor-Haftstelle des 50-S-Ribosoms^[11].



Aus denselben Gründen dürften Analoga von (11) mit Glycin, Sarkosin, L-Alanin und Phenylalanin als Aminoacyl-Komponente, die synthetisiert^[12], aber offenbar nicht biologisch geprüft wurden, in diesen Systemen inaktiv sein.

Eingegangen am 22. Februar 1971 [Z 372]

[1] Nucleoside. 11. Mitteilung. – 10. Mitteilung: [2 b].

[2] a) F. W. Lichtenthaler u. H. P. Albrecht, Angew. Chem. 80, 441 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 458 (1968); b) F. W. Lichtenthaler, G. Trummlitz u. P. Emig, Tetrahedron Lett. 1970, 2061.

[3] Diese aus biologischer Sicht motivierte Zielsetzung erscheint uns relevanter als die einer Totalsynthese von Gougerotin (1) (vgl. z. B. [4 b]), die auf Grund der vorliegenden Partialsynthesen des Aminozuckers [4 a], des Nucleosid-Teils [4 b] sowie nun der Dipeptidyl-aminozucker-Einheit (2) nur noch akademisches Interesse beanspruchen dürfte.

[4] a) H. Paulsen, K. Propp u. K. Heyns, Tetrahedron Lett. 1969, 683; H. Paulsen, K. Steinert u. K. Heyns, Chem. Ber. 103, 1599 (1970); b) K. A. Watanabe, M. P. Kotick u. J. J. Fox, J. Org. Chem. 35, 231 (1970).

[5] Systematischer Name für (2): 1-[4-(Sarkosyl-D-seryl)amino-4-desoxy-β-D-glucopyranosyl]cytosin.

[6] Erhalten aus Methyl-4-acetamino-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-β-D-glucopyranosid durch Acetolyse als verbrennungsanalytisch reiner Sirup mit $[\alpha]_D^{23} = +93^\circ$ (CHCl₃), der nach dem NMR-Spektrum 85% α-Form und 15% β-Form enthält.

[7] Zur Zuordnung vgl. F. W. Lichtenthaler, G. Bambach u. P. Emig, Chem. Ber. 102, 994 (1969).

[8] Die für (7) und (8) erhaltenen Daten stimmen mit den Daten der Verbindungen überein, die durch Abbau von Gougerotin bzw. durch unabhängige Synthese erhalten wurden [4 b].

[9] Vgl. R. J. Suhadolnik: Nucleoside Antibiotics. Wiley, New York 1970, S. 172 ff.

[10] I. Rychlik, J. Černá, S. Chládek, J. Žemlicka u. Z. Haladová, J. Mol. Biol. 43, 13 (1969); M. L. Celma, R. E. Monroe u. D. Vazquez, FEBS-Lett. 6, 273 (1970).

[11] G. Trummlitz, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1971.

[12] H. A. Friedman, K. A. Watanabe u. J. J. Fox, J. Org. Chem. 32, 3775 (1967).

Zur Produktverteilung bei der Gasphasenhydratisierung von Propylen

Von Volker Schumacher und Kurt Dialer^[1]

Durch Anlagerung von Wasser an Propylen können formal 1-Propanol (1) und 2-Propanol (2) gebildet werden; nach der Regel von Markownikoff entsteht bevorzugt das Isomere (2). Bei der Gasphasenhydratisierung von Propylen fanden wir an verschiedenen Wolframoxidkontakteen, daß der Anteil an (1) in überraschend starkem Maße durch die Reaktionstemperatur beeinflußt werden kann; Druck und Verweilzeit waren im untersuchten Bereich dagegen von untergeordneter Bedeutung^[1].

Aus der Abbildung ist die gefundene Temperaturabhängigkeit des Verhältnisses von (1) zu (2) – unabhängig von den übrigen Reaktionsparametern – ersichtlich. Zum Vergleich sind auch die aus thermodynamischen Daten^[2,3] berechneten Gleichgewichtswerte eingetragen. Der Anteil an (1) nimmt mit der Temperatur wesentlich stärker zu als es den thermodynamischen Gleichgewichtsdaten entspricht und überschreitet bei höheren Temperaturen die nach Rossini berechneten Werte^[3]; dies spricht für die

[*] Dr. V. Schumacher und Prof. Dr. K. Dialer^[1]

1. Institut für Technische Chemie der Universität
7 Stuttgart, Böblinger Straße 70

[**] Jetzige Anschrift: Institut für Technische Chemie der Technischen Universität
8 München, Arcisstraße 21

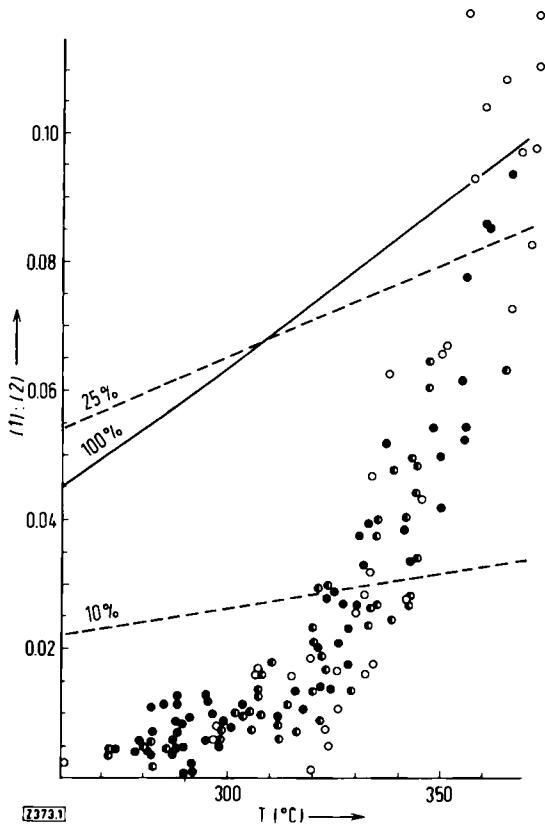


Abb. Temperaturabhängigkeit des Verhältnisses von 1-Propylen (1) zu 2-Propylen (2) bei der Propylenhydratisierung (Druckbereich 40–160 atü, Verweilzeitbereich 2–35 s). ○, ●: Katalysatoren 1, 2, 3 (s. Text). ----: Gleichgewichtswerte (10 bzw. 25%) nach Green [2]; —: Gleichgewichtswerte (100%) nach Rossini [3].

größere Zuverlässigkeit der thermodynamischen Angaben von Green^[2].

Bei Auftragung der Meßpunkte in einem Arrhenius-Diagramm werden für die drei untersuchten Katalysatoren Geraden (Irrtumswahrscheinlichkeit < 1%) erhalten. Daraus lassen sich Unterschiede zwischen den scheinbaren Aktivierungsenergien der Hydratisierungsreaktionen zu (1) oder (2) errechnen; ihre Werte liegen im untersuchten Bereich (250 bis 370°C) je nach Katalysator bei 23 bis 28 kcal/mol (Standardabweichung ± 6% bis 12%). Die Temperaturabhängigkeit des Isomeren-Gleichgewichts wie auch die Differenz in den Bildungsenthalpien zwischen den beiden Isomeren entsprechen einigen kcal/mol und treten demgegenüber ganz in den Hintergrund. Das Produktverhältnis ist in erster Linie durch kinetische Einflüsse bestimmt.

Der höchste Anteil an (1) wurde oberhalb 350°C mit undotierter Wolframsäure (Katalysator 1) erzielt; (1):(2) beträgt 0.11. Der von Runge^[4] genannte Zusatz von Zinkoxid als Promotor (Katalysator 2) führte im untersuchten Bereich nicht zu einer merkbaren Erhöhung der Ausbeute an (1). Die in größeren Mengen anfallenden Nebenprodukte wie Dipropyläther und Aceton konnten durch

[1] Näheres siehe V. Schumacher, Dissertation, Universität Stuttgart 1970.

[2] J. H. S. Green, Trans. Faraday Soc. 59, 1559 (1963); J. Appl. Chem. 11, 397 (1961).

[3] F. D. Rossini: Selected Values of Physical and Thermodynamic Properties of Hydrocarbons and Related Compounds. A. P. I. Project 44, Carnegie Press, Pittsburgh 1953.

[4] F. Runge, O. Bankowski u. G. Hoffmann, Brennstoff-Chem. 34, 330 (1953).

Zusatz von Chromsalzen (Katalysator 3) zurückgedrängt werden, ohne das Verhältnis von (1) zu (2) merklich zu verschlechtern.

Eingegangen am 22. Februar 1971 [Z 373]

Symmetrische Boc-aminoäure-anhydride für ökonomische Peptidsynthesen an fester Phase^{[1][**]}

Von Theodor Wieland, Christian Birr und Friedlieb Flor[†]

Bei der Synthese von Peptiden an fester Phase wird heute nach Merrifield^[2] fast ausschließlich Dicyclohexylcarbodiimid zum Ankuppeln der Boc-aminoäuren verwendet (Boc = tert.-Butyloxycarbonyl). Unter dem Zwang zur maximalen Ausbeute^[3] muß bei jedem Schritt ein 3- bis 5-facher Überschuß an Boc-aminoäure und Kupplungsreagens eingesetzt werden; eine Rückgewinnung der teuren Aminoäurederivate aus der Reaktionsmischung wäre, wenn überhaupt möglich, dann mit großem Aufwand verbunden. Die in homogener Lösung zur Peptidsynthese vielfach angewandte Methode der gemischten Anhydride eignet sich nicht für die Ankupplung an feste Phase, da infolge der dabei verminderten Reaktionsgeschwindigkeit immer auch die falsche Acylgruppe mehr oder weniger zum Zug kommt^[4]. Dies veranlaßte uns, die Brauchbarkeit der symmetrischen Anhydride von Boc-aminoäuren auszuprobieren.

Auf Versuche von Wieland und Bernhard^[5] zurückgreifend, wurde eine allgemein anwendbare Methode zur Gewinnung dieser reaktiven Derivate ausgearbeitet. Die Anhydride von Boc-Ala, Boc-Phe, Boc-Val und Boc-Pro wurden aus den Na-Salzen der N-geschützten Aminoäuren mit Phosgen in Tetrahydrofuran bei – 40 bis – 15°C hergestellt. Die drei ersten Präparate wurden in kristalliner Form gewonnen. Boc-Pro-anhydrid, das nur als Öl erhalten werden konnte, wurde für die geschilderte Synthese aus dem Triäthylammoniumsalz in Dichlormethan bei – 15°C hergestellt und in situ eingesetzt. Zur Beurteilung seiner Reinheit diente das IR-Spektrum, in dem die charakteristischen Absorptionsbanden um 1825 cm^{–1} (stark) und 1755 cm^{–1} (schwach) im selben Verhältnis wie bei den analysenreinen kristallisierten Anhydriden der anderen Boc-aminoäuren vorhanden waren (Tabelle 1).

Tabelle 1. Symmetrische Boc-aminoäure-anhydride vom Typ Boc—NH—CHR—CO—O—CO—CHR—NH—Boc.

Anhydrid von	Fp (°C)	IR (cm ^{–1})
Boc-Ala	103–104	1830, 1757
Boc-Phe	80–82	1832, 1759
Boc-Val	79–80	1820, 1747
Boc-Pro		1830, 1755

Als Probe-Peptid synthetisierten wir am Merrifield-Harz ein lineares Dekapeptid^[6], Phe-(Pro)₂-(Phe)₂-Val-(Pro)₂-Ala-Phe, das sich mit über 30% Ausbeute zum gut kristallisierenden Antamanid cyclisieren ließ^[7,8]. Die Synthese erfolgte automatisch mit dem „Peptide Synthesizer“ von Schwarz Bioresearch, der sich in unserem Laboratorium zur Synthese mehrerer analoger Dekapepti-

[*] Prof. Dr. Th. Wieland, Dr. Chr. Birr und Dipl.-Chem. F. Flor
Max-Planck-Institut für medizinische Forschung,
Abteilung Chemie
69 Heidelberg, Jahnstraße 29

[**] Diese Untersuchung wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.