

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 $\pm 6\%$ 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

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-aminosäure-anhydride für ökonomische Peptidsynthesen an fester Phase^{[1][**]}

Von Theodor Wieland, Christian Birr und Friedlieb Flor^[1]

Bei der Synthese von Peptiden an fester Phase wird heute nach Merrifield^[2] fast ausschließlich Dicyclohexylcarbodiimid zum Ankuppeln der Boc-aminosäuren verwendet (Boc = tert.-Butyloxycarbonyl). Unter dem Zwang zur maximalen Ausbeute^[3] muß bei jedem Schritt ein 3- bis 5-facher Überschuß an Boc-aminosäure und Kupplungsreagens eingesetzt werden; eine Rückgewinnung der teuren Aminosäurederivate 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 Ankuppelung an fester Phase, da infolge der dabei verminderten Reaktionsgeschwindigkeit immer auch die falsche Acylgruppe mehr oder weniger zum Zug kommt^[4]. Dies veranlaßt uns, die Brauchbarkeit der symmetrischen Anhydride von Boc-aminosäuren 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 Aminosäuren 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-aminosäuren vorhanden waren (Tabelle 1).

Tabelle 1. Symmetrische Boc-aminosäure-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 Dekapep-

[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).

[*] 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.

tide nach der Merrifield-Technik mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) als Kupplungsreagens gut bewährt hatte^[9]. Diesmal wurde ins Syntheseprogramm statt der Aktivierungsschritte mit DCCI die Zugabe von drei Äquivalenten des jeweiligen Boc-aminosäure-anhydrids in CH₂Cl₂-Lösung aufgenommen. Zur Kupplung mit dem harzgebundenen Peptid wurde 2 Std. Schütteln bei 20°C programmiert, im übrigen aber das Waschprogramm^[9] beibehalten. Ein Fortschritt dieser Variante besteht darin, daß der in vielen Lösungsmitteln schwerlösliche Dicyclohexylharnstoff nicht anfällt.

Die Synthese erfolgte an 5 g Harz vom carboxyl-endständigen Phe ausgehend, von dem 0.385 mmol/g als Ester gebunden waren. Nach jedem Kupplungsschritt wurden 200 mg Harz zur Analyse entnommen, die in jedem Fall Einheitlichkeit des synthetisierten Peptids ergab. Mit HBr in Trifluoressigsäure ließen sich von 3.7 g Dekapeptid-Harz insgesamt 0.7 g abspalten (ca. 60% Ausbeute), die nach^[8,9] 33.6% kristallisiertes Antamanid ergaben, das in jeder Beziehung mit dem Naturstoff identisch war. Die Wiederholung der Dekapeptidsynthese mit allen kurz vor der Kupplung gesondert hergestellten Boc-aminosäure-anhydriden (nicht aus der Lösung isoliert), deren Lösung in Tetrahydrofuran oder CH₂Cl₂ jeweils in einem Guß in den Reaktor gegeben wurde^[10], lieferte sogar 96% an reinem linearen Dekapeptid, das sich ebenfalls mit 33.5% Ausbeute zu biologisch voll aktivem Antamanid cyclisieren ließ.

Aus den Filtraten können die überschüssigen Boc-aminosäuren leicht nach Hydrolyse der Anhydride mit wäßriger Hydrogencarbonatlösung zu über 80% zurückgewonnen werden. Dies gestattet die wirtschaftlich vertretbare Verwendung beliebiger Überschüsse an Boc-aminosäuren und macht damit vielleicht das Ziel einer 100-proz. Ausbeute bei jedem Schritt der Polypeptidsynthese an fester Phase erreichbar.

Eingegangen am 8. März 1971 [Z 375]

- [1] Über Peptidsynthesen, 50. Mitteilung. – 49. Mitteilung: [9].
 [2] R. B. Merrifield, *Advan. Enzymol.* 32, 221 (1969).
 [3] E. Bayer et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 1735 (1970).
 [4] Unveröffentlichte Ergebnisse aus der Dissertation von F. Flor, Universität Heidelberg 1971.
 [5] Th. Wieland u. H. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.* 572, 190 (1951) (Versuch von R. Sehring).
 [6] Th. Wieland, Ch. Birr u. F. Flor, *Liebigs Ann. Chem.* 727, 130 (1969).
 [7] Th. Wieland, J. Faesel u. W. Konz, *Liebigs Ann. Chem.* 722, 197 (1969).
 [8] W. König u. R. Geiger, *Liebigs Ann. Chem.* 727, 125 (1969).
 [9] Th. Wieland, Chr. Birr u. A. v. Dungen, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
 [10] Aus den Na-salzen der Boc-aminosäuren und Phosgen gebildetes NaCl verstopft die Fritte, deshalb mußten hier Waschvorgänge mit THF:Wasser (1:1) und dreimal mit THF eingelegt werden.

Ein Agens zur direkten nucleophilen Carbamoylierung^[**]

Von Peter Jutzi und F. W. Schröder^[*]

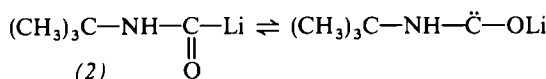
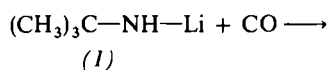
Die einstufige nucleophile Übertragung von Carbonylgruppen ist für die präparative Chemie von Interesse; bis-

[*] Dr. P. Jutzi und Dr. F. W. Schröder
 Institut für Anorganische Chemie der Universität
 87 Würzburg, Röntgenring 11

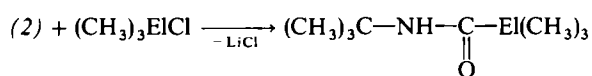
[**] Zur Einschlebung von Kohlenmonoxid zwischen Element-Lithium-Bindungen, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: [5].

her sind aber nur wenige Beispiele für diesen Reaktionstyp bekannt^[1–4]. Bei unseren Untersuchungen zur Reaktion von Kohlenmonoxid mit Element-Lithium-Bindungen^[4,5] gelang uns die Darstellung eines unter Normalbedingungen stabilen nucleophilen Carbamoylierungsmittels.

Leitet man in eine Lösung von Lithium-tert.-butylamid (1)^[6] in Benzol/Äther bei etwa 50°C Kohlenmonoxid ein, entsteht unter Einschlebung von CO zwischen die Stickstoff-Lithium-Bindung das orangefelbe tert.-Butylcarbamoyllithium (2).



Der Nachweis für das Vorliegen von (2) gelingt durch Umsetzung mit Trimethylelementchloriden des Siliciums, Germaniums und Zinns, wobei unter Lithiumchlorid-Abspaltung neuartige carbamoylsubstituierte Elementderivate (3), (4) bzw. (5) in bis zu 55-proz. Ausbeute entstehen.



Ei = Si, Ge, Sn

Verb.	Ei	Kp (°C/Torr)	IR: $\bar{\nu}(\text{C=O})$ (cm ⁻¹)	¹ H-NMR [a] $\delta\text{-C(CH}_3\text{)}_3$	$\delta\text{-Ei(CH}_3\text{)}_3$
(3)	Si	143/760	1643	– 66	– 13
(4)	Ge	97/55	1634	– 73	– 30
(5)	Sn	46/0.01	1625	– 79	– 29 [b]

[a] ¹H-NMR-Spektren: ca. 20-proz. Lösungen in CCl₄; Verschiebungen in Hz von TMS zu niedrigeren Feldstärken.

[b] J(¹¹⁹Sn–C–H) = 60 Hz; J(¹¹⁷Sn–C–H) = 58 Hz.

Eine >N-C(=O)-Li -Gruppierung konnte bisher nur dann nachgewiesen werden, wenn diese in ihrer isomeren Carbenstruktur durch Komplexbildung stabilisiert war und weitere Umsetzungen bei –70°C durchgeführt wurden^[2].

Für die überraschende Stabilität des nicht komplexgebundenen (2) scheinen sterische Gründe verantwortlich zu sein. So reagiert eine Suspension von Lithiumdimethylamid in Hexan zwar ebenfalls mit CO und absorbiert in exothermer Reaktion die äquimolare Menge dieses Gases, es gelingt aber nicht, ein Dimethylcarbamoylderivat zu isolieren: Bei der Umsetzung mit Trimethylchlorsilan entstehen neben Hexamethyldisiloxan nur höhermolekulare Produkte.

Eingegangen am 25. Februar 1971 [Z 377]

- [1] E. O. Fischer u. A. Maasböl, *Chem. Ber.* 100, 2445 (1967).
 [2] U. Schöllkopf u. F. Gerhart, *Angew. Chem.* 79, 819 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 805 (1967).
 [3] M. Ryang, *Organometal. Chem. Rev. A* 5, 67 (1970).
 [4] P. Jutzi u. F. W. Schröder, *J. Organometal. Chem.* 24, 1 (1970).
 [5] P. Jutzi u. F. W. Schröder, *J. Organometal. Chem.* 24, C 43 (1970).
 [6] I. Schumann-Ruidisch, W. Kalk u. R. Brüning, *Z. Naturforsch.* 23b, 307 (1968).