

- [12] C. B. Hiremath u. R. A. Day, J. Amer. Chem. Soc. 86, 5027 (1964).
 [13] H. Fasold, Biochem. Z. 342, 288 (1965).
 [14] H. Fasold, Biochem. Z. 342, 294 (1965).
 [15] P. S. Marsey, M. Uziel u. J. Little, J. Biol. Chem. 240, 3270 (1965).
 [16] H. Follmann, H. J. Wieker u. H. Witzel, Europ. J. Biochem. I, 243 (1967).
 [17] G. Kartha, J. Bello u. D. Harker, Nature 213, 862 (1967).
 [18] H. W. Wyckoff, K. D. Hardman, N. M. Allewell, T. Inagami, D. Tsermoglou, L. N. Johnson u. F. M. Richards, J. Biol. Chem. 242, 3749 (1967).
 [19] B. M. Matthews, P. B. Sigler, R. Henderson u. D. H. Blow, Nature 214, 652 (1967).

ZUSCHRIFTEN

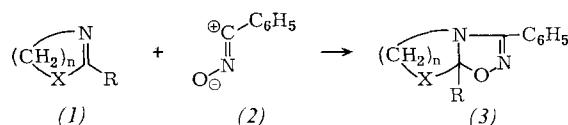
1,3-Dipolare Cycloaddition von Nitriloxiden an cyclische Imidsäureester und Amidine

Von Karl-Heinz Magosch und Roland Feinauer^[*]

Herrn Professor Karl Hamann zum 65. Geburtstag gewidmet

Nitriloxide addieren sich in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition an zahlreiche ungesättigte Systeme unter Bildung von Derivaten des 1,2-Oxazols^[1]. Cycloadditionen von cyclischen Imidsäureestern und Amidinen sind z. B. mit Epoxiden bekannt^[2].

Wir untersuchten die Reaktion von Nitriloxiden mit cyclischen Imidsäureestern und Amidinen und fanden, daß sich aus Benzonitriloxid und Oxazol-2-inen, 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazinen, Imidazol-2-inen sowie 1,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidinen neuartige bicyclische 1,2,4-Oxadiazol-Derivate (3) bilden.



n	X	R	(3)	
			Ausb. [%]	[a] Fp [°C]
2	O	CH ₃	87	64
3	O	CH ₃	26	87
3	N—CH ₃	CH ₃	32	100
3	N—C ₂ H ₅	CH ₃	41	95
3	N—n-C ₄ H ₉	CH ₃	31	37

[a] Die Ausbeuten wurden noch nicht optimiert.

Anstelle von Benzonitriloxid (2) kann man von Benzhydroxamsäurechlorid ausgehen und dieses mit Triäthylamin erst unmittelbar vor der Umsetzung mit (1) in das Benzonitriloxid überführen^[1].

Zur Herstellung der Verbindungen (3) werden die Ausgangskomponenten (1) und (2) in einem Lösungsmittel, z. B. Diäthyläther, bei 0°C umgesetzt (5 Std.); anschließend werden die Heterobicyclen (3) durch Eindampfen und Kristallisation isoliert.

[*] Dr. K.-H. Magosch und Dr. R. Feinauer
Forschungslaboratorien der Chemischen Werke Hüls AG
437 Marl

- [20] M. F. Perutz, Proc. Roy. Soc. (London) B 173, 113 (1969).
 [21] M. F. Perutz, H. Muirhead, J. M. Cox u. C. G. Goaman, Nature 219, 131 (1968).
 [22] H. Fasold u. G. Steinkopff, 8. Int. Congr. Biochem., Abstr., S. 10, 1970.
 [23] M. F. Perutz, Nature 228, 726 (1970).
 [24] J. E. Haber u. D. E. Koshland jr., Biochem. Biophys. Acta 194, 339 (1969).
 [25] B. H. Harsteen, „Biopolymere“, Tagung Gesellsch. Biol. Chem., Würzburg 1970.
 [26] H. Strassmair, S. Knof u. J. Engel, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 350, 1153 (1969).

Durch wäßrige Säuren und wäßriges Alkali werden die gut kristallisierenden, farblosen Verbindungen (3) leicht verfeuchtet. Ihre Struktur ist durch Elementaranalyse sowie IR- und NMR-Spektren gesichert.

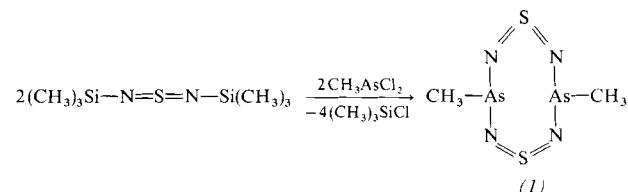
Eingegangen am 25. August 1971 [Z 495]

- [1] R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565 (1963); Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. X/3, Thieme-Verlag, Stuttgart 1965, S. 838ff; C. Grundmann, Fortschr. Chem. Forsch. 7, 62 (1966); Synthesis 1970, 344.
 [2] W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier u. H. Hellmann, Angew. Chem. 78, 913 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 875 (1966); R. Feinauer, Synthesis 1971, 16.

(CH₃As)₂S₂N₄ – Ein neuer Arsen-Schwefel-Stickstoff-Heterocyclyclus

Von Otto J. Scherer und Reinhard Wies^[*]

Denkt man sich im Tetraschwefel-tetranitrid (S₄N₄) zwei Schwefelatome durch je eine CH₃As-Gruppe ersetzt, so gelangt man formal zu 3,7-Dimethyl-1,5,2,4,6,8,3,7-dithia(iv)-tetrazadiarsocin (1), das in 76-proz. Ausbeute bei der Spaltung der Si—N-Bindungen^[1] des N,N'-Bis(trimethylsilyl)-schwefeldiimids durch CH₃AsCl₂ gebildet wird.



(1) ist eine hydrolyseempfindliche, in Äther, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff gut, in Hexan mäßig lösliche rote Flüssigkeit (sie erstarrt bei tiefer Temperatur glasartig), die bei Kp = 84–86°C/0.05 Torr unzerstet destilliert werden kann. Mehrständiges Erwärmen auf 110–120°C führt zu geringfügiger Zersetzung^[2].

Umsetzung von (1) mit SCl₂ im Molverhältnis 1:2 ergibt neben CH₃AsCl₂ unter anderem S₄N₄ in ca. 40-proz. Ausbeute.

[*] Prof. Dr. O. J. Scherer und Dipl.-Chem. R. Wies
Universität Trier-Kaiserslautern und z. Z.
Institut für Anorganische Chemie der Universität
87 Würzburg, Landwehr

Die Verbindung (1) wurde durch vollständige Elementaranalyse, kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung (in Benzol; gef.: 294, ber.: 300) sowie $^1\text{H-NMR}$ -, Massen-, IR- und UV-Spektren charakterisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; 10-proz. CCl_4 -Lösung; TMS int.): Singulett bei $\delta(\text{CH}_3\text{As}) = -106$ Hz; Massen-Spektrum (16 eV)^[3]: m/e = 300, Molekül-Ion (100); 285, $\text{CH}_3\text{As}_2\text{N}_4\text{S}_2$ (92); 136, CH_3AsNS (8). Die relative Intensität ist für keines der zusätzlichen Bruchstücke > 1. IR (kapillarer Film zwischen KBr-Platten): Die Banden bei 1043, 1066 und 1190 cm^{-1} ordnen wir versuchsweise dem NSN-System zu. UV (in Hexan): λ_{\max} (nm) 242 ($\epsilon = 15400$), 302 (2300), 405 (419).

Arbeitsvorschrift:

Zu 7,0 g (34 mmol) N,N' -Bis(trimethylsilyl)schwefeldimid^[4] in 50 ml Äther unter N_2 tropft man bei Raumtemperatur unter raschem Rühren 5,5 g (34 mmol) Methyldichlorarsan. Die zunächst gelbe Lösung verfärbt sich mit fortschreitender Umsetzung orange, gleichzeitig bildet sich wenig gelber Niederschlag. Nach Filtration über eine G 3-Fritte werden Lösungsmittel und Trimethylchlorsilan im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Der Rückstand wird im Ölumpenvakuum fraktionierend destilliert. Ausbeute 3,9 g (76%).

Eingegangen am 1. Juni 1971 [Z 498]

[1] Vgl. O. J. Scherer, J. Organometal. Chem. Rev. A 3 (1968), 281.

[2] (1) ist im Gegensatz zu S_4N_4 und S_4N_2 nicht explosiv.

[3] Herrn Dipl.-Chem. N. Pelz danken wir für die Messung.

[4] O. J. Scherer u. R. Wies, Z. Naturforsch. 25 b, 1486 (1970); dort zit. Lit.

Eine neue Methode zur Synthese von Polypeptiden

Von Manfred Mutter, Hanspaul Hagenmaier und Ernst Bayer^[*]

Durch die Anwendung unlöslicher, polymerer Träger ist die Peptidsynthese vereinfacht worden, da die löslichen, überschüssigen Reagentien durch Filtration entfernt werden können^[1]. Die Kupplungsreaktionen verlaufen jedoch meist nicht vollständig, und so können Fehlsequenzen entstehen, die sich vom gewünschten Endprodukt schwer oder nicht mehr trennen lassen^[2, 3]. Außerdem erlaubt die Synthese am unlöslichen Träger weniger Variationen von Lösungsmittel, Schutzgruppen und Kupplungsmethoden als die Peptidsynthese in Lösung. Auch durch Verwendung von festen Trägern mit geordneter Oberfläche („Bürstenträgern“)^[4, 5] oder von unvernetzten Polystyrolen^[6–8] konnte man diese Schwierigkeiten nicht völlig umgehen.

Wir haben jetzt ein Verfahren ausgearbeitet, das sowohl in homogener Phase arbeitet als auch eine sichere und einfache Abtrennung der Reagentien von der wachsenden Peptidkette gestattet. Dabei wird an die C-terminale Aminosäure eine löslichmachende makromolekulare Schutzgruppe gebunden, die während der gesamten Synthese dort verbleibt. Es lassen sich polymere Schutzgruppen auswählen, die das Molekül in den gewünschten Lösungsmitteln löslich machen. Besonders bewährt haben sich z. B. Polyäthylenglykol-Reste, die an die erste Aminosäure esterartig gebunden werden. Sowohl die erste Aminosäure als auch die folgenden Aminosäuren können in homogener Lösung gekuppelt werden.

[*] Dipl.-Chem. M. Mutter, Doz. Dr. H. Hagenmaier und Prof. Dr. E. Bayer
Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität
74 Tübingen, Wilhelmstraße 33

Der entscheidende zweite Schritt des Verfahrens, die Abtrennung der niedermolekularen Reagentien von der durch die Schutzgruppe von vornherein hochmolekularen, wachsenden Peptidkette, geschieht nun durch Ultrafiltration (Membranfiltration), die in ihrer modernen Ausführung^[9] schnelle Trennungen ermöglicht.

Die Synthesemethode bietet folgende Vorteile und Möglichkeiten: Durchführung der Synthese und Abtrennen der überschüssigen Reagentien in homogener Phase ohne die zeitraubenden Trennungen der „klassischen“ Peptidsynthese und die vielfältigen Waschvorgänge der Festkörpermethode; Steigerung der Ausbeute gegenüber dem Arbeiten in heterogener Phase; Anwendung aller bekannten Schutzgruppen und Kupplungsmethoden; vielfältige Variationsmöglichkeiten der polymeren Schutzgruppe bezüglich Molekulargewicht und Löslichkeitseigenschaften; Möglichkeiten der Abtrennung von Rumpfsequenzen bei jedem schlecht verlaufenden Kupplungsschritt; vereinfachte Umsatzkontrolle in aliquoten Anteilen (besonders geeignet sind ^{19}F -Kernresonanz^[10] und Radioaktivitätsmessungen); Möglichkeit der Wiederholung eines Kupplungsschrittes nach einer beliebigen anderen Methode bei unbefriedigenden Ausbeuten; Möglichkeit der Konzentration größerer, mit der makromolekularen Schutzgruppe versehener Peptide^[11]; Möglichkeit der Automatisierung einschließlich der Umsatzkontrolle.

Das Verfahren wird am Beispiel zweier Synthesen des Tetrapeptids H-Ile-Ala-Val-Gly-OH erläutert.

1. Synthese mit *tert*-butyloxycarbonyl-geschützten Aminosäuren nach der Anhydridmethode^[1, 2]:

Veresterung mit dem löslichen Träger: Als lösliches Polymer wurde Polyäthylenglykol (Mol.-Gew. 20000) verwendet. Die Veresterung wird mit BOC-geschütztem Glycin und 1,1'-Carbonyldiimidazol als Kupplungsreagens durchgeführt^[1, 3].

Synthesekreislauf: a) Darstellung des gemischten Anhydrids aus Isobutylchlorformiat und BOC-geschützter Aminosäure unter Zusatz von *N*-Methylmorpholin^[12]. b) Zugabe des gemischten Anhydrids in dreifachem Überschuss zur Aminokomponente (Polymerpeptid). c) Nach der Kupplung: Abspaltung der Schutzgruppe durch 4 N HCl in Dioxan. d) Abdestillieren des Lösungsmittels und Aufnehmen in Wasser. e) Ultrafiltration der überschüssigen Komponenten und Abdestillieren des Wassers.

Umsatztest: Während der Kupplung werden dem Reaktionsgemisch aliquote Anteile entnommen und nach der Ninhydrinmethode^[14] analysiert. Die Kupplungsschritte hatten Ausbeuten über 98%. Auch die bei der Festkörpersynthese nur mit ca. 80% verlaufende Kupplung von Alanin an Valin gelang mit über 95-proz. Ausbeute.

Abspaltung vom Träger und Isolierung: Das Tetrapeptid wird in homogener Phase mit 0,05 N NaOH^[15] abgespalten und durch Ionenaustausch-Chromatographie an Dowex X-50 isoliert.

Ultrafiltration: Die Substanz wird in ca. 50 ml Wasser gelöst (ca. 2-proz. Lösung) und diafiltriert^[16]. Das Ultrafiltrat wird mit Ninhydrin solange auf Aminosäuren getestet, bis keine Reaktion mehr eintritt. Bisher wurden keine gegen organische Lösungsmittel beständigen Membranen benutzt^[16].

2. Synthese in wässriger Lösung mit benzyloxycarbonyl-geschützten Aminosäuren und einem wasserlöslichen Carbodiimid:

Veresterung mit Polyäthylenglykol wie bei der Anhydridmethode.