

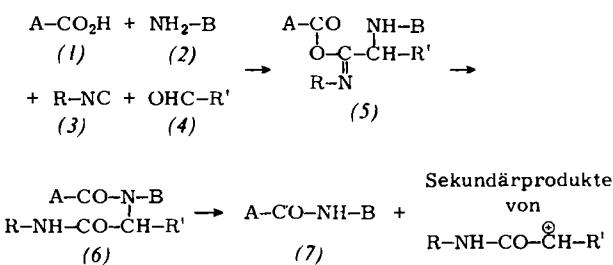
**Modellversuche zur Verknüpfung von Peptid-Fragmenten unter Vermeidung racemisierungsansfälliger aktiverter Peptid-Derivate**

Von Hasso von Zychlinski, Ivar Ugi und Dieter Marquarding<sup>[\*]</sup>

Die Fragment-Strategie gehört zu den brauchbarsten Konzeptionen der Synthese von langkettigen Peptiden und Proteinen<sup>[1]</sup>. Dabei werden zunächst Peptid-Fragmente mit zwei oder mehr Aminosäure-Einheiten schrittweise aufgebaut und schließlich acylierend verknüpft. Da diese Reaktion die Aktivierung der C-terminalen Aminosäure-Einheit eines Peptid-Fragments erfordert, besteht wegen der möglichen Azlacton-Bildung in der Regel erhöhte Racemisierungsgefahr. Selbst die Azid-Methode arbeitet nicht immer racemisierungsfrei<sup>[2, 3]</sup>. Ob *Kemps Reagens*<sup>[4]</sup> oder die Kombination von Dicyclohexylcarbodiimid und *N*-Hydroxysuccinimid<sup>[5]</sup> generell die racemisierungsfreie Fragment-Verknüpfung ermöglichen, kann noch nicht beurteilt werden.

Sämtliche auf der konventionellen Konzeption beruhenden Verknüpfungsreaktionen entsprechen kinetisch der zweiten Ordnung, während die konkurrierenden Racemisierungsprozesse erster oder pseudo-erster Ordnung sind. Es ist also keineswegs gewährleistet, daß eine Methode, die bei kleinen Peptiden und relativ hoher Konzentration der Reaktionsteilnehmer zu vernachlässigbarer Racemisierung führt, bei größeren Fragmenten ebenso vorteilhaft ist.

Bei der Vierkomponenten-Kondensation<sup>[6]</sup> von je einem N-terminal (1) und einem C-terminal geschützten Peptid-Fragment (2) mit einem Isocyanid (3) und einem Aldehyd (4) werden dagegen racemisierungsansfällige aktivierte Peptid-Derivate herkömmlicher Art vermieden; der Verknüpfungsschritt ist eine Reaktion erster Ordnung. Lediglich das  $\alpha$ -Addukt



(5) könnte racemisieren, doch lagert es sich rasch und spontan nach einem cyclischen Mechanismus erster Ordnung in das stabile Produkt (6) um<sup>[6]</sup>.

Entscheidend für die Brauchbarkeit einer derartigen Reaktionsfolge als Methode der Fragment-Verknüpfung ist allerdings, daß der Abspaltungsschritt (6) → (7) ohne Zersetzung oder Racemisierung des Endprodukts (7) gelingt. Dies ist nur möglich, wenn Aldehyde (4) mit abspaltungsförderndem Rest R' eingesetzt werden<sup>[7]</sup>.

Wir fanden bei Modell-Versuchen mit Phenylessigsäure (1a), Benzylamin (2a), tert.-Butylisocyanid (3a) und den Aldehyden (4a)–(4d), daß sich die Kondensationsprodukte (6), A=B=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, R=t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, mit kalter Trifluoressigsäure in N-Benzyl-benzamid (7), A=B=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, zerlegen ließen (Tabelle 1).

Weiterhin fanden wir, daß die Produkte vom Typ (6) bei Verwendung von Chloral nicht isolierbar sind [z.B. (6),

[\*] Dipl.-Chem. H. v. Zychlinski, Prof. Dr. I. Ugi und Dr. D. Marquarding  
Laboratorium für Organische Chemie der Technischen Universität  
8 München 2, Arcisstraße 21

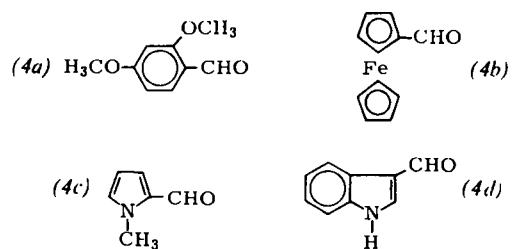
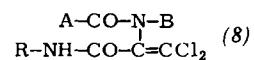


Tabelle 1. Ergebnisse der Modellversuche zur Vierkomponenten-Kondensation von (1a), (2a), (3a) und den Aldehyden (4a)–(4d) (Reaktionsbedingungen: Jeweils 20 mmol der Reaktionsteilnehmer in 30–50 ml Methanol, THF oder Dichlormethan bei 0–20 °C). Die Produkte (6), A=B=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, R=t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, wurden mit kalter Trifluoressigsäure zu (7), A=B=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, gespalten.

Aldehyd	Ausb. [%]	Fp [°C]	(6) → (7)		Ausb. [%]
			T [°C]	t [h]	
(4a)	75	167–168	0	20	23
			40	4	38
(4b)	77	175–176	0	20	49
(4c)	68	146–148	20	2	53
			20	4	63
(4d)	62	216–219	20	4	63
			20	18	70

A=B=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, R'=CCl<sub>3</sub>, R=t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], weil sie spontan unter Bildung von (7) (43–49%), wohl über die Zwischenstufe (8), zerfallen.



Aus o-Nitrobenzaldehyd wird durch Vierkomponenten-Kondensation ein Produkt vom Typ (6), A=B=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, R=c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R'=2-NO<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (72%, Fp=213–215 °C) erhalten, das sich photochemisch, analog den o-Nitrobenzylurethenen<sup>[9]</sup>, unter Bildung von (7), A=B=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (65%), spalten läßt.

Modell-Vierkomponenten-Kondensationen und -Abspaltungsversuche mit N-Acylaminosäuren und -peptiden (1) in Kombination mit C-terminal geschützten Aminosäure-Derivaten (2) sind im Gange, um festzustellen, ob und unter welchen Bedingungen diese Peptid-Verknüpfung racemisierungsfrei abläuft<sup>[10]</sup>.

Eingegangen am 3. Mai 1973 [Z 32]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] Sammelreferat: E. Wünsch, Angew. Chem. 83, 773 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 786 (1971).

[2] D. S. Kemp u. S. W. Wang, J. Amer. Chem. Soc. 92, 1053, 4756 (1970); s. auch D. S. Kemp u. J. Rebek, ibid. 92, 5792 (1970).

[3] L. Kisfaludy u. D. Nyeki, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 72, 75 (1972).

[4] D. S. Kemp u. S. W. Chien, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2743 (1967); s. auch D. S. Kemp u. R. B. Woodward, Tetrahedron 21, 3019 (1965).

[5] F. Weygand u. U. Ragnarsson, Z. Naturforsch. 21 b, 1141 (1966); E. Wünsch, ibid. 22 b, 1269 (1967); s. auch G. V. Anderson, J. E. Zimmermann u. F. M. Callahan, J. Amer. Chem. Soc. 85, 3039 (1963); 86, 1839 (1964); K. Hofmann, ibid. 87, 631 (1965).

[6] Sammelreferat: I. Ugi, Intra-Sci. Chem. Rep. 5, 229 (1971); s. auch: Isonitrile Chemistry, Academic Press, New York 1971, Kap. 8 und 9, und dort zit. Lit.

[7] Die 2,4-Dimethoxybenzyl- und die 2,4,6-Triphenoxybenzyl-Gruppe lassen sich vom Amid-Stickstoff mit Trifluoressigsäure abspalten [8].

[8] F. Weygand, W. Steglich u. J. Bjarnason, Chem. Ber. 101, 3642 (1968), und vorangehende Mitteilungen.

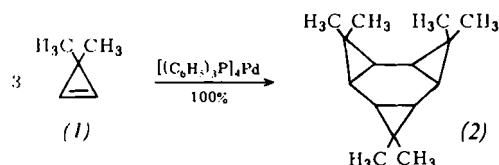
- [9] R. B. Woodward u. A. Patchornik, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6333 (1970).  
 [10] Anmerkung (7. Mai 1974): In der Zwischenzeit sind analoge Umsetzungen zur Synthese von Dipeptiden (H.-S. Nah, Ph. D. Thesis, University of Southern California 1973) und von Tripeptiden (unveröffentlichte Untersuchungen von L. Wackerle an unserem Institut) durchgeführt worden. Laut Antipodenanalyse von E. Gil-Av und B. Feibusch (Weizmann Institute, Rehovot, Israel) und U. Ragnarsson (Universität Uppsala, Schweden) findet keine nennenswerte Racemisierung statt, wenn extreme Bedingungen vermieden werden. (E. Gil-Av, B. Feibusch, D. Marquarding, H.-S. Nah, U. Ragnarsson, I. Ugi, L. Wackerle u. H. r. Zychlinski, noch unveröffentlicht.)

mit  $J_{AA'} = 10.1$ ,  $J_{AB} = 9.0$ ,  $J_{AB'} = -0.5$  und  $J_{BB'} \approx 0$  Hz (bestimmt anhand des Iterationsprogramms LAME; mittlerer Fehler 0.08 Hz). Die Kopplungskonstante zwischen den „trans-Protopen“ X, X' und B, B' beträgt wegen der nahezu vollständigen Orthogonalität nur ca. 0.5 Hz; im Spektrum ist diese Kopplung nur an einer Linienverbreiterung der beiden beteiligten Signale erkennbar. Die dreidimensionale Röntgen-Strukturanalyse<sup>[6]</sup> bestätigt unsere  $^1\text{H-NMR}$ -Befunde.

## Quantitative Cyclotrimerisation von 3,3-Dimethylcyclopropen zu „Hexamethyl-*trans*- $\sigma$ -trishomobenzol“<sup>11</sup>

Von *Paul Binger*, *Gerhard Schroth* und *John McMeeking*<sup>[\*]</sup>  
 Beim Studium des Verhaltens thermisch stabiler, ungesättigter Dreiring-Kohlenwasserstoffe an Übergangsmetall-Komplexe<sup>[21]</sup> haben wir auch die Reaktion von 3,3-Dimethylcyclopropen (*1*)<sup>[31]</sup> an Palladium(0)-Katalysatoren untersucht. Lediglich die Cyclodimerisation von 1-Methylcyclopropen an Palladium(II)-Katalysatoren ist bisher bekannt<sup>[4]</sup>.

(1) trimerisiert in Gegenwart katalytischer Mengen Tetrakis-(triphenylphosphan)palladium(0)<sup>[5]</sup> quantitativ zum kristallinen Hexamethyl-*trans*- $\sigma$ -trishomobenzol (2)<sup>[11]</sup>, Fp = 38 °C.



(2) hat das massenspektroskopisch bestimmte Molekulargewicht 204. Das scharf strukturierte IR-Spektrum deutet auf einen starren Carbocyclus hin und weist keine C=C-Valenzschwingung auf. Die genaue Molekülstruktur von (2) geht aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 1) hervor: Aus den vier Signalen für die achtzehn Methylprotonen im Verhältnis 3:6:6:3 und den drei Signalen für die sechs Dreiringprotonen im Verhältnis 2:2:2 ergibt sich die *trans*-Konfiguration ( $\text{C}_s$ -Symmetrie). Die vier „*cis*-Protonen“ A, A', B, B' koppeln

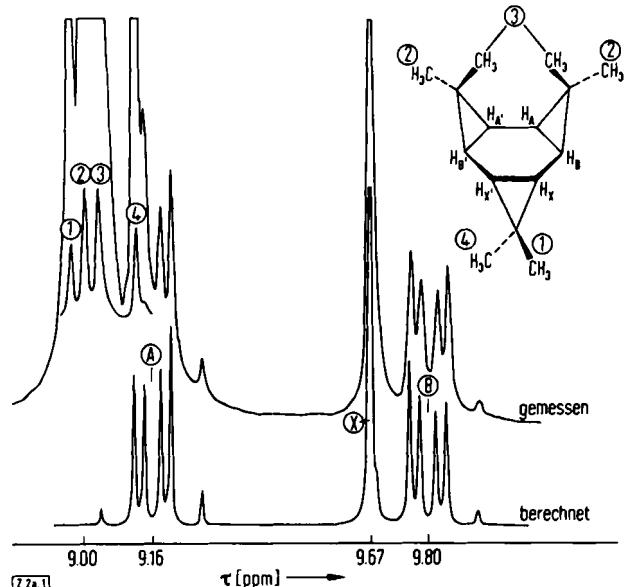


Abb. 1.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (100 MHz; in Benzol, 30°C) von Hexamethyl-*trans*- $\sigma$ -trishomobenzol (2).

Oberhalb ca. 120°C isomerisiert (2) zu einem einheitlichen C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>-Kohlenwasserstoff mit einer C=C-Bindung, dessen Struktur noch untersucht wird.

Die katalytische Cyclotrimerisation von (1) zu (2) ist unseres Wissens das erste Beispiel einer glatt verlaufenden Bildung des Cyclohexanrings aus einem Alken und eröffnet einen neuen Weg zu „ $\sigma$ -Trishomobenzol“-Derivaten<sup>[7]</sup>.

Mit triphenylphosphan-modifizierten Nickel(0)-Komplexen wird (1) bevorzugt zu *trans*-3,3,6,6-Tetramethyl-tricyclo[3.1.0<sup>2,4</sup>]hexan dimerisiert; daneben entsteht auch wenig (2).

### *Arbeitsvorschrift:*

Zur Lösung von 0.41 g (ca. 0.36 mmol) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) in 25 ml Benzol werden während 2 h unter Röhren und temporärem Kühlen auf 40–45°C 8 g (118 mmol) (1) getropft. Nach 2ständigem Nachröhren werden alle bei 0.1 Torr flüchtigen Komponenten abgezogen und anschließend fraktionierend destilliert. Man erhält außer Benzol 8 g (100 %) 99.2proz. (GC) (2),  $K_p = 76^\circ\text{C}/0.5\text{Torr}$ ,  $F_p = 38^\circ\text{C}$ . – Der als braungelbes Pulver zurückbleibende Katalysator ist für weitere Trimerisationen aktiv.

Eingegangen am 6. Dezember 1973 [Z 2a]

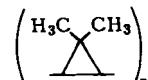
- [1] 3,3,6,6,9-Hexamethyl-*cis,cis,trans*-tetracyclo[6.1.0.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>]nonan.
  - [2] P. Binger, Angew. Chem. 84, 352 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 309 (1972); Synthesis 1973, 427; P. Binger u. J. McMeeking, Angew. Chem. 85, 1053 (1973); 86, 518 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 995 (1973); 13, Nr. 7 (1974).
  - [3] P. Binger, Synthesis 1974, 190.
  - [4] F. J. Weigert, R. L. Baird u. J. R. Shapley, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6630 (1970).
  - [5] E. O. Greaves, C. J. L. Lock u. P. M. Maitlis, Can. J. Chem. 46, 3879 (1968).
  - [6] C. Krüger u. P. J. Roberts, Cryst. Struct. Commun., im Druck.
  - [7] Weitere Darstellungsmöglichkeiten für *trans*- $\sigma$ -Trishomobenzol-Verbindungen: D. L. Dalrymple u. S. P. Taylor, J. Amer. Chem. Soc. 93, 7098 (1971); M. Engelhard u. W. Lütke, Angew. Chem. 84, 346 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 310 (1972); H. Prinzbach u. R. Schwesinger, ibid. 84, 988 (1972) bzw. 11, 940 (1972).

## Codimerisation von 3,3-Dimethylcyclopropen mit Äthylencarbonsäureestern an Nickel(0)-Katalysatoren

Von Paul Binger und John McMeekin<sup>[\*]</sup>

Nach Methylencyclopropan<sup>[1]</sup> haben wir nun auch das Verhalten des aus 1-Chlor-2,2-dimethylcyclopropan leicht zugänglichen 3,3-Dimethylcyclopropens (*1*)<sup>[2]</sup> in Gegenwart von Nickel(0)-Komplexen untersucht. Bisher sind nur die Cyclodimerisation von 1-Methylcyclopropen an Palladium(II)-<sup>[3]</sup> und die Cyclotrimerisation von (*1*) an Palladium(0)-Komplexen<sup>[4]</sup> bekannt.

Aus (1) erhielten wir mit Nickel(0)-Katalysatoren, z. B. Ni-(COD)<sub>2</sub><sup>[51]</sup>, in Benzol lösliche Oligomere, die vorwiegend aus Ketten des Typs



- [\*] Dr. P. Binger und Dr. J. McMeeking  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
433 Mülheim-Ruhr, Kaiser-Wilhelm-Platz 1

[\*] Dr. P. Binger, G. Schroth und Dr. J. McMeeking  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
433 Mülheim-Ruhr, Kaiser-Wilhelm-Platz 1