

- [147] P. Overath, F. F. Hill u. I. Lamnek-Hirsch, *Nature New Biol.* **234**, 264 (1971); A. R. Robbins u. B. Rotman, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **69**, 2124 (1972); C. D. Linden, K. L. Wright, H. M. McConel u. C. F. Fox, *ibid.* **70**, 2271 (1973).
- [148] R. E. Burnett, L. T. Furcht u. R. E. Scott, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 1992 (1974).
- [149] H. Träuble u. H. Eibl, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 214 (1974).
- [150] R. Coleman, *Biochim. Biophys. Acta* **300**, 1 (1973).
- [151] H. Fischer, E. Rüde u. D. Sellin, *Naturwissenschaften* **57**, 507 (1970).
- [152] A. D. Bangham, *Annu. Rev. Biochem.* **41**, 753 (1972).
- [153] H. Träuble u. H. Eibl in F. O. Schmitt, D. M. Schneider u. D. M. Crothers: *Functional Linkage in Biomolecular Systems*. Raven Press, New York 1975, S. 59.
- [154] H. Träuble, G. Middelhoff u. V. W. Brown, *FEBS Lett.* **49**, 269 (1974).
- [155] F. J. M. Daemen, *Biochim. Biophys. Acta* **300**, 255 (1973).
- [156] W. T. Mason, R. S. Fager u. E. W. Abrahamson, *Biochim. Biophys. Acta* **306**, 67 (1973); D. Zinkler, *Habilitationsschrift*, Universität Bonn 1974.
- [157] M. Pontus u. M. Delmelle, *Biochim. Biophys. Acta* **401**, 221 (1975).
- [158] P. K. Brown, *Nature New Biol.* **236**, 35 (1972); R. A. Cone, *ibid.* **236**, 39 (1972).
- [159] G. Schlierf in G. Schettler: *Fettstoffwechselstörungen*. Thieme, Stuttgart 1971, S. 48.
- [160] A. Weizel u. G. Schettler, *Qual. Plant. Plant Foods Hum. Nutr.* **23**, 205 (1973).
- [161] J. Boldingh, *Fette, Seifen, Anstrichm.* **71**, 1 (1969).
- [162] E. Smith u. R. S. Slater, *Atherosclerosis* **15**, 37 (1972).
- [163] R. Reiser, *Am. J. Clin. Nutr.* **26**, 524 (1973).

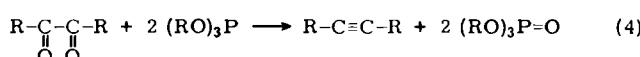
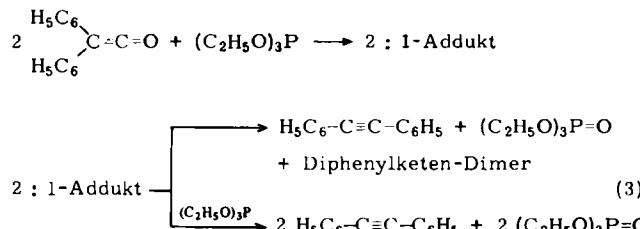
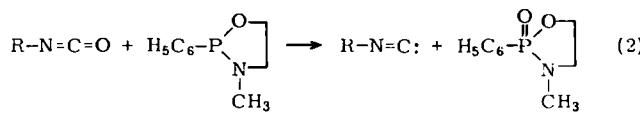
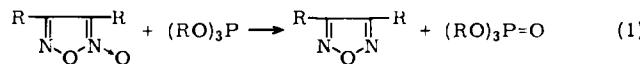
Die Oxidations-Reduktions-Kondensation

Von Teruaki Mukaiyama^[*]

Dieser Aufsatz befaßt sich mit Synthesen, die in Abwesenheit von Säuren und Basen durchgeführt werden können. Für Kondensationen, d. h. die Vereinigung zweier oder mehrerer Reaktionspartner unter Austritt kleiner Moleküle wie H_2O oder NH_3 , hat sich die Kombination eines schwachen Oxidationsmittels mit einem schwachen Reduktionsmittel bewährt. Ein besonders geeignetes Reagens für Kondensationen unter Wasserabspaltung ist Triphenylphosphan/Di(2-pyridyl)disulfan. Das Phosphan nimmt dabei das Sauerstoffatom auf und geht in das Phosphanoxid über, während das Disulfan mit den beiden Wasserstoffatomen zu Pyridinthion reagiert. Durch Oxidations-Reduktions-Kondensation wurden u. a. Ester, Peptide, Nucleotide und Makrolide dargestellt.

1. Einleitung

Seit starke Basen wie die Alkyllithiumverbindungen relativ einfach zugänglich geworden sind, wurden viele vorteilhafte Synthesen mit ihnen entwickelt, besonders auf dem Gebiet der Organoschwefelverbindungen, Dianionen, Alkylkupfer-



verbindungen u. a. Bei den Säuren ermöglichen es die Supersäuren, synthetisch brauchbare Carbokationen zu erzeugen, und mit Lewis-Säuren^[1] können vielerlei Synthesen durchgeführt werden. Von Reaktionen mit starken Basen und starken Säuren soll hier nicht die Rede sein, sondern von Synthesen, die in Gegenwart schwacher Oxidationsmittel und schwacher Reduktionsmittel ablaufen („Oxidations-Reduktions-Kondensation“).

Organische Verbindungen mit dreiwertigem Phosphor, wie Trialkylphosphite und Trialkyl- oder Triarylphosphane, können leicht ein Sauerstoffatom aufnehmen und werden daher häufig als Reduktionsmittel verwendet, wie die Gleichungen (1)–(4) zeigen^[2–4].

Bei unseren Untersuchungen über die Sauerstoffabspaltung aus Ethylenkarbonat mit Phosphanen fanden wir, daß Quecksilber(II)-acetat, welches als Katalysator dient, mit den Phosphor(III)-Verbindungen unter Bildung von Essigsäureanhydrid reagiert. Wir wandten uns daher der Frage zu, ob man durch die Kopplung von Oxidations- und Reduktionsschritten aktive Acylgruppen erhalten kann. Dabei fanden wir neue und praktisch verwertbare Reaktionen, die sich zur Herstellung von Säureanhydriden, Estern, Peptiden und Nucleotiden eignen.

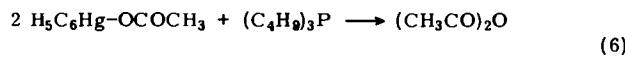
Mit Quecksilber(II)- oder Quecksilber(I)-Salzen von Carbonsäuren lassen sich Triethylphosphit und Tri-n-butylphosphan oxidieren, wobei neben Triethylphosphat bzw. Tri-n-butylphosphinoxid die Carbonsäureanhydride sowie Quecksilber entstehen [Gl. (5)]^[5].

Setzt man Phenylquecksilber(II)-acetat mit Tri-n-butylphosphan um, so bildet sich in analoger Weise neben Diphenyl-

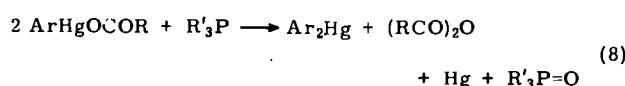
[*] Prof. Dr. T. Mukaiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science
The University of Tokyo
Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)



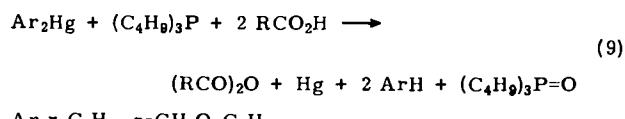
quecksilber und Quecksilber Essigsäureanhydrid in 40–45 % Ausbeute [Gl. (6)].



Andererseits ist zu erwarten, daß Arylquecksilber(II)-carboxylate leicht durch Umsetzen von Diarylquecksilber mit Carbonsäuren entstehen. Es sollte daher möglich sein, Säureanhydride aus den Säuren nach den Gleichungen (7) und (8) herzustellen.



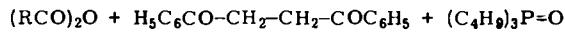
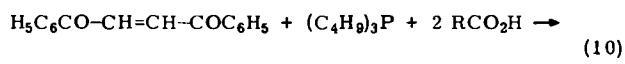
So erhält man bei der Umsetzung von Diphenyl- oder Bis(*p*-methoxyphenyl)quecksilber mit Tri-*n*-butylphosphoran in Gegenwart von zwei Äquivalenten Carbonsäure die Carbonsäureanhydride in hoher Ausbeute neben Quecksilber und Tri-*n*-butylphosphinoxid [Gl. (9)]^[6].



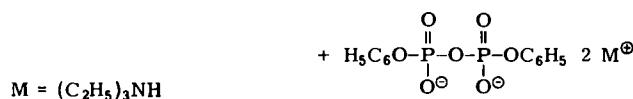
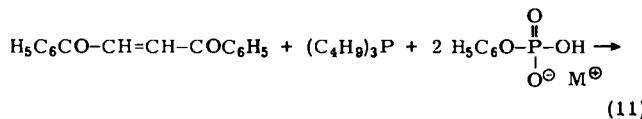
Ar = C₆H₅, *p*-CH₃O-C₆H₄

Bei dieser Reaktion werden zwei Moleküle Carbonsäure mit Hilfe eines Wasserstoffacceptors (Diarylquecksilber) und eines Sauerstoffacceptors (Tri-*n*-butylphosphoran) zum Anhydrid kondensiert.

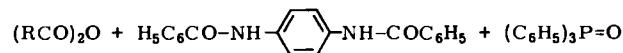
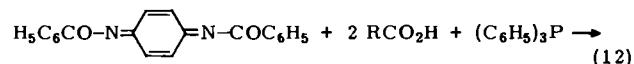
Da diese Wasserabspaltung auf der Kopplung einer Oxidation mit einer Reduktion beruht, ist es wichtig, geeignete Oxidationsmittel und Reduktionsmittel (Phosphor(III)-Verbindungen) zu wählen. Die Umsetzung gelingt z. B. auch mit Trialkylphosphoran und konjugierten Dicarbonylverbindungen wie Dibenzoylethen [Gl. (10)]^[7].



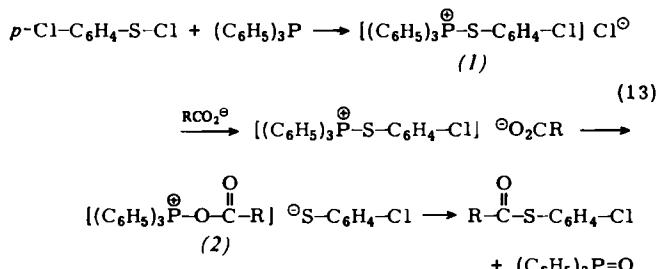
Phosphorsäuremonoester sind ebenfalls der Reaktion zugänglich. So läßt sich symmetrisches Diphenyldiphosphat^[7] nach Gl. (11) in guter Ausbeute durch Umsetzen von Triethylammonium-phenyl-hydrogenphosphat mit den Kopplungsreagentien herstellen.



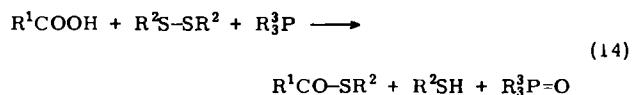
N,N'-Dibenzoyl-*p*-benzochinon-diimin ist ein besserer Wasserstoffacceptor als Dibenzoylethen. Setzt man Carbonsäuren mit dem Chinonimin und Triphenylphosphoran um, so erhält man nach Gl. (12) neben Triphenylphosphinoxid und *p*-Phenylenbenzamid in hoher Ausbeute die Carbonsäureanhydride^[8].



Die Phosphoniumsalze (1) können aus Sulfenylchloriden und Triphenylphosphoran hergestellt werden. Mit Natrium- oder Triethylammoniumsalzen von Carbonsäuren ergeben sie *S*-Aryl-thiocarbonsäureester in guter Ausbeute. Die Bildung der Ester läßt sich nach Gl. (13) dadurch erklären, daß zunächst die Acyloxyphosphonium-thiolate (2) entstehen, die



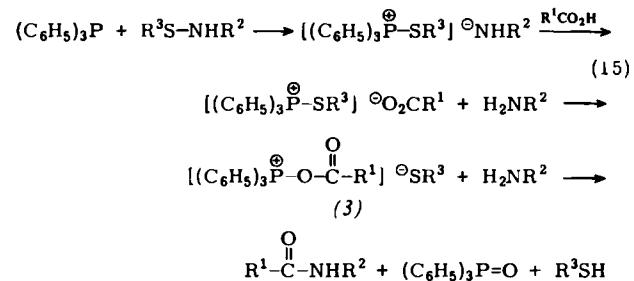
sich zu den Estern zersetzen^[9]. Als Oxidationsmittel dient bei dieser Reaktion das Sulfenylchlorid.



Ähnliche Ergebnisse werden auch bei der Reaktion von Disulfanen mit tertiärem Phosphoran in Gegenwart von Carbonsäuren beobachtet, die in hoher Ausbeute zu den *S*-Alkyl- oder *S*-Aryl-thiocarbonsäureestern neben Thiolen und Phosphinoxiden führt [Gl. (14)]^[10].

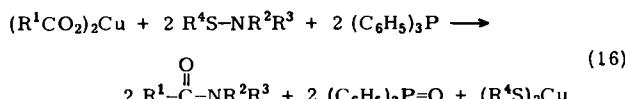
2. Peptidsynthese

Die Oxidations-Reduktions-Kondensation gemäß Gl. (13) läßt sich ebenfalls zur Herstellung von Carboxamiden heranziehen, indem man Sulfenamide mit Carbonsäuren in Gegenwart von Triphenylphosphoran umsetzt^[11]. Der Schlüsselschritt in Gl. (15) ist die Bildung eines Acyloxyphosphonium-thiolats (3), das durch Austausch der Sulfenylgruppe gegen das Carboxylat-Ion entsteht.



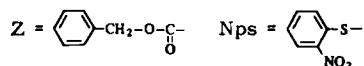
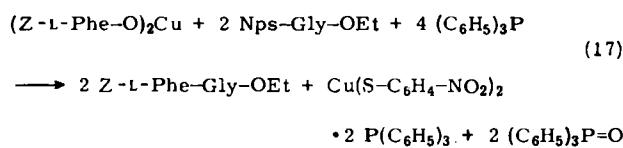
Leider ist diese Reaktion nicht gut zur Herstellung von Carboxamiden geeignet, weil das in der ersten Stufe freigesetzte Thiol mit dem Sulfenamid weiterreagiert, wobei als unerwünschte Nebenprodukte Disulfane und Amine entstehen. Diese Nebenreaktion läßt sich jedoch fast völlig vermeiden, wenn man die Carbonsäuren in Form ihrer Kupfer(II)-Salze einsetzt; die Thiolat-Ionen werden dann als Kupfer(II)-thiolate abgefangen [Gl. (16)]^[12].

Auf diese Weise läßt sich z. B. *N*-Butylhexanamid in 95-proz. Ausbeute aus Kupfer(II)-hexanoat, Triphenylphosphoran und

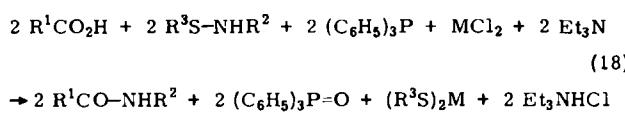


N-Butylbenzolsulfenamid (Molverhältnis 1:2:2) bei Raumtemperatur herstellen. Damit die Reaktion vollständig abläuft, muß manchmal ein Überschuß an Triphenylphosphan verwendet werden, weil ein Teil davon durch koordinative Bindung an das Kupfer(II)-thiolat verbraucht wird. So benötigt man 4 Äquivalente Triphenylphosphan für die Reaktion von *N*-Benzoyl-*o*-nitrobenzolsulfenamid und Kupfer(II)-benzoat^[1,2].

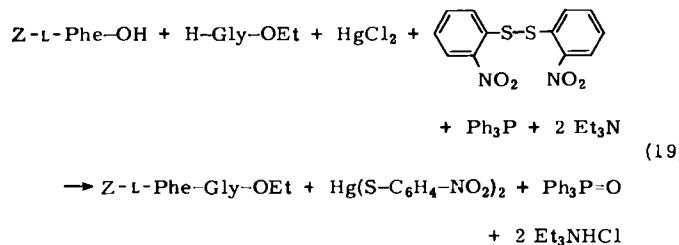
Sulfenamid-Derivate von Aminosäuren sind leicht aus Aminosäuren und Sulfenylchloriden zugänglich; die Sulfenylgruppen lassen sich gut als Amino-Schutzgruppen in der Peptidsynthese verwenden. Beispielsweise führt die Umsetzung des Kupfersalzes $(Z\text{-L-Phe-O})_2\text{Cu}$ mit dem Ester Nps-Gly-OEt in Gegenwart von Triphenylphosphan in hoher Ausbeute zum Dipeptid-Derivat $Z\text{-L-Phe-Gly-OEt}$ [Gl. (17)]^[12].



Wie der Young-Test zeigt, findet bei dieser Reaktion eine Racemisierung statt, wahrscheinlich weil sich als Zwischenprodukte Anionen von Aminosäureestern bilden. Das lässt sich jedoch weitgehend vermeiden, wenn man in neutraler oder schwach saurer Lösung arbeitet^[12]. Daher können freie Carbonsäuren eingesetzt werden, wie Gl. (18) zeigt.



Analog der Herstellung von Acyloxyphosphoniumsalzen aus Arylthiophosphoniumsalzen lassen sich aus Triphenylphosphan, Diaryldisulfanen, Aminosäuren mit geschützter Aminogruppe und Aminosäureestern Peptide herstellen. So erhält man Z-L-Phe-Gly-OEt nach Gl. (19) in guter Ausbeute durch Umsetzen von Z-L-Phe-OH mit H-Gly-OEt in Gegenwart von Bis(*o*-nitrophenyl)disulfan, Quecksilber(II)-chlorid, Triphenylphosphan und Triethylamin.

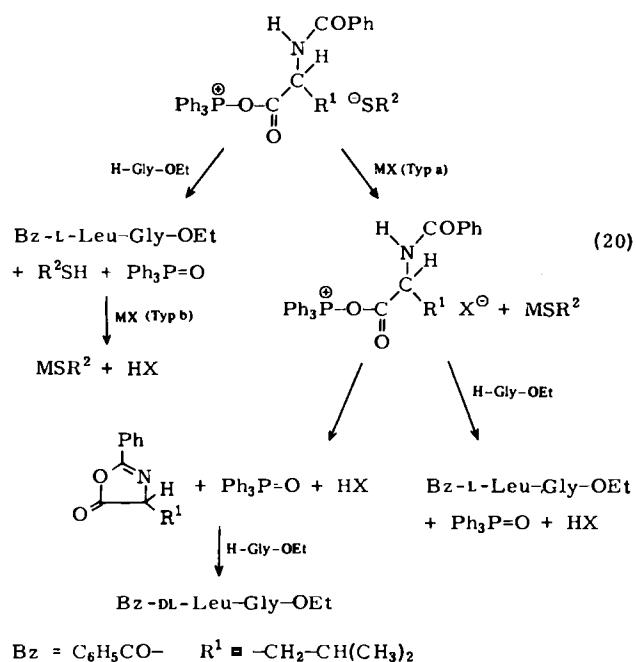


Für diese Reaktion können auch andere Metallsalze verwendet werden; weiche Säuren wie Quecksilber(II)-, Silber(I)- und Kupfer(II)-salze liefern aber in der Regel bessere Ergebnisse. Diese Methode ermöglicht zwar die Synthese von Peptiden aus *N*-geschützten Aminosäuren und Aminosäureestern, verwendet man aber Amine zum Absfangen des entstehenden Chlorwasserstoffs, findet eine Racemisierung statt. Es wurde daher versucht, die Basen durch Metallverbindungen zu ersetzen, die

Thiolate bilden können. Diese Metallverbindungen (MX) lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

a) Quecksilbersalze von Harnstoff, Succinimid, *p*-Nitrophe-
nol usw. gehen bei Behandlung mit Triphenylphosphan und
Disulfanen – wahrscheinlich durch direkten Angriff des Thio-
lat-Ions auf die Phosphoniumsalze – in Thiolate über. In
diesem Fall dürfte die Stabilität der X^- -Anionen in den Salzen
die Racemisierung stark beeinflussen. Im Einklang mit dieser
Annahme nimmt die optische Reinheit der Dipeptide mit
der Stabilität des X^- -Anions zu, wobei *N*-Hydroxysuccinimid
jedoch eine Ausnahme bildet.

b) Bis(*p*-methoxyphenyl)quecksilber und *p*-Methoxyphenylquecksilber(II)-bromid können nur mit Thiolen zu Quecksilber(II)-thiolaten und Anisol reagieren, nicht aber mit den Phosphoniumthiolaten. Mit diesen Verbindungen lassen sich befriedigende Ergebnisse erzielen, was die Ausbeute und den Gehalt an L-Isomeren betrifft. Die hohe optische Reinheit ist hier vermutlich darauf zurückzuführen, daß sich kein Oxazolon bildet. Die intermediär entstehenden Acyloxyphosphoniumsalze werden nur von H-Gly-OEt angegriffen, wobei sich die Peptide neben Thiolen bilden, die ihrerseits mit Quecksilber(II)-Verbindungen zu Quecksilber(II)-thiolaten und Anisol reagieren. Da Anisol direkt durch Protonenübergang von den Thiolaten auf die Quecksilber(II)-Verbindungen entsteht und demnach bei der Thiolat-Bildung nicht als Anion vorliegt, wird die Oxazolonbildung verhindert [Gl. (20)].



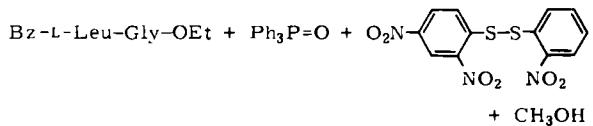
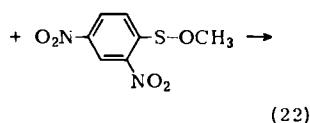
Für die Reaktion können viele Lösungsmittel verwendet werden, nicht jedoch *N,N*-Dimethylformamid und Acetonitril. Ausbeuten und optische Reinheit der erhaltenen Produkte sind zufriedenstellend^[13].

Außer den *p*-Methoxyphenylquecksilber(II)-Verbindungen eignen sich auch andere Reagentien, mit denen man Thiole absangen kann, beispielsweise Sulfensäureester, die sich mit Thiolen zu Disulfanen umsetzen [Gl. (21)].

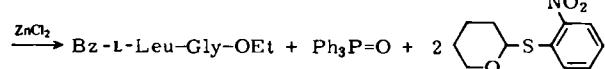
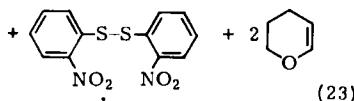
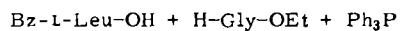


Die Reaktion von Bz-L-Leu-OH mit Nps-Gly-OEt in Gegenwart von Triphenylphosphan und Methyl-2,4-dinitroben-

zolsulfenat ergibt nach Gl. (22) in guter Ausbeute und in hoher optischer Reinheit Bz-L-Leu-Gly-OEt^[14]!

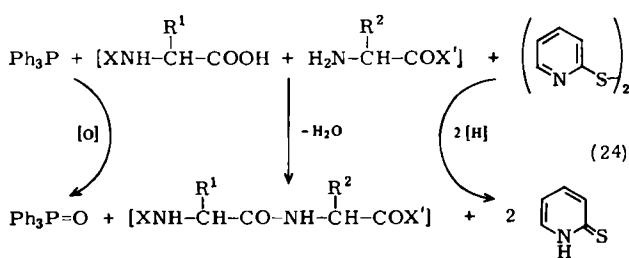


Bei einer ähnlichen Reaktion können auch Vinyläther zum Afsangen der Thiole verwendet werden [Gl. (23)]^[14].



Bei der Herstellung von Dipeptiden auf diesen beiden Wegen findet nur eine geringe Racemisierung statt, und es werden in der Regel Produkte hoher optischer Reinheit erhalten.

Thiole wie 2-Pyridinthiol, welche die Mercaptogruppe in α - oder γ -Stellung tragen, liegen in Lösung überwiegend als Thione vor^[15]. Demnach müßte eine Peptidsynthese mit Hilfe des Phosphan/Disulfan-Systems ohne Thiol-Fänger möglich sein, wenn von solchen Thiolen abgeleitete Disulfane verwendet werden. Bei dieser Reaktion würde sich 2-Pyridinthiol – ein Produkt, das zusammen mit den Peptiden entsteht – in die stabile Thionform umlagern, die gegenüber den anderen Reaktionspartnern inert ist. Tatsächlich erhält man in hoher Ausbeute Bz-L-Leu-Gly-OEt, wenn man Bz-L-Leu-OH mit H-Gly-OEt in Gegenwart von Triphenylphosphan und Di(2-pyridyl)disulfan umsetzt [vgl. Gl. (24)]^[14].

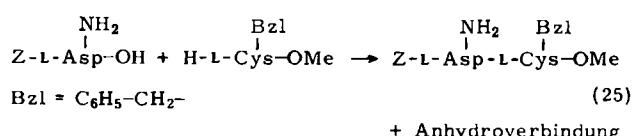


Wie der Young-Test zeigt, wird in diesem Reaktionssystem eine Racemisierung weitgehend vermieden, und es werden Dipeptide hoher optischer Reinheit erhalten. Auf diesem Weg hergestelltes synthetisches Bz-L-Leu-Gly-OEt bestand nach dem Young-Test zu 96% aus dem reinen L-Isomer. Auch andere Disulfane, z. B. Bis(5-nitro-2-pyridyl)-, Di(2-benzothiazolyl)- und Di(2-benzimidazolyl)disulfan, die Wasserstoff aufnehmen und in ähnlicher Weise zu Thionen isomerisieren, eignen sich zur Peptidsynthese, nicht jedoch Di(4-pyridyl)disulfan^[16].

Diese Reaktion bringt für die Peptidsynthese eine Reihe von Vorteilen. Sie kann in vielen Lösungsmittelsystemen durchgeführt werden; allerdings sind einige Abänderungen erforderlich, wenn Acetonitril oder *N,N*-Dimethylformamid verwendet werden soll. Die Racemisierung wird zum großen

Teil unterdrückt, wenn man zu Beginn der Reaktion bei Raumtemperatur 1 Äquivalent 2(1*H*)-Pyridinthion zum Acetonitril (Ausbeute: 89%, Gehalt an L-Isomer: 94%) oder bei -30°C 2 Äquivalente 2(1*H*)-Pyridinthion zum *N,N*-Dimethylformamid (Ausbeute: 88%, Gehalt an L-Isomer: 94%) zugibt. Sind Chlorid-Ionen (bei Verwendung von Glycinesterhydrochlorid und 1 Äquivalent Triethylamin in Chloroform) zugegen, werden mit 2 Äquivalenten 2(1*H*)-Pyridinthion oder *N*-Hydroxysuccinimid bei Raumtemperatur gute Resultate erzielt (2(1*H*)-Pyridinthion: Ausbeute: 88%, Gehalt an L-Isomer: 87%; *N*-Hydroxysuccinimid: Ausbeute 91%, Gehalt an L-Isomer: 96%).

Die Anwesenheit von Wasser hat wenig Einfluß auf die Reaktion. Gibt man zu Beginn 1 Äquivalent 2(1*H*)-Pyridinthion zu und arbeitet in Gegenwart eines zehnfachen Wasserüberschusses in Dioxan, so erhält man 90% Ausbeute (Gehalt an L-Isomer nach Young: 94%). Außerdem läßt sich die Reaktion in einem weiten Temperaturbereich (-70°C bis zum Siedepunkt von Dichlormethan) durchführen. Da das Lösungsmittel frei gewählt werden kann, ist es möglich, am festen Träger zu arbeiten. Ein besonderer Vorteil dieser Methode besteht darin, daß keine Störungen durch andere funktionelle Gruppen zu erwarten sind. So treten keine Schwierigkeiten auf, wenn Methionin-, Cystein- oder Tryptophan-Carbonylgruppen mit einer Aminogruppe verknüpft werden, und die Hydroxylgruppen in den Seitenketten von Tyrosin, Threonin und Serin brauchen nicht geschützt zu werden. Günstige Resultate werden auch bei Nitroarginin erzielt, welches sich bei den üblichen Verfahren in das Lactam umwandelt^[17], und bei Glutamin und Asparagin wird keine Nitrilbildung beobachtet. Während beispielsweise bei der Peptidsynthese mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) häufig – wie im Fall der Bildung der Anhydroderivate von Asparagin oder Glutamin – Wasser an der falschen Stelle abgespalten wird, verläuft das neue Verfahren in dieser Hinsicht ohne Komplikationen, weil das Triphenylphosphan/Dipyridyldisulfan-Reagens gegen Substrate geringer Acidität – wie die Amidbindung – inert ist^[18]. So werden bei der Umsetzung nach Gl. (25) mit DCC als Kondensationsmittel 35% Peptid und 28% Anhydroverbindung gebildet, während man durch Oxidations-Reduktions-Kondensation 73% Peptid und nur eine Spur der Anhydroverbindung erhält:



Auf diese einfache Art können analytisch reine Peptide dargestellt werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Peptide mit funktionellen Gruppen in den Seitenketten, die bislang nach dem Verfahren erhalten wurden.

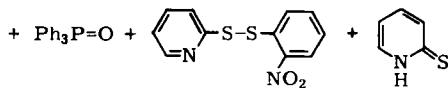
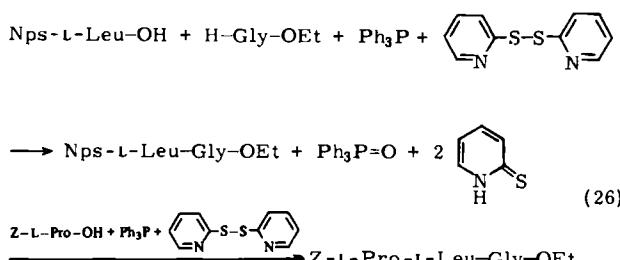
Das Triphenylphosphan/Dipyridyldisulfan-Reagens (abgekürzt $\text{Ph}_3\text{P}/(\text{PyS})_2$) läßt sich sehr gut zur Verlängerung einer Peptidkette um zwei Aminosäurereste verwenden. Setzt man z. B. Nps-L-Leu-OH und Gly-OEt mit $\text{Ph}_3\text{P}/(\text{PyS})_2$ um und gibt nach dem üblichen Waschen und Trocknen Z-L-Pro-OH und $\text{Ph}_3\text{P}/(\text{PyS})_2$ zur Reaktionsmischung, in der sich Nps-L-Leu-Gly-OEt gebildet hat, so entsteht in 78% Ausbeute Z-L-Pro-L-Leu-Gly-OEt [Gl. (26)]. Z-L-Ile-L-Gln-L-Asn-OBu¹ wurde ebenfalls in 72% Ausbeute durch Kupplung von Z-L-Ile-OH mit Nps-L-Gln-L-Asn-OBu¹ dargestellt. Die Bildung von

Tabelle 1. Durch Oxidations-Reduktions-Kondensation synthetisierte Peptide.

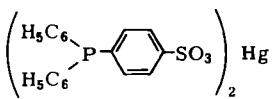
Peptid [a]	Lösungs-mittel	Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D$ [°]	c	Lösungs-mittel
Z-Cys(Bzl)-Gly-OEt	CH ₂ Cl ₂	91	97-99	-27.0	6	AcOH
Z-Trp-Gly-OEt	CH ₂ Cl ₂	92	118-120	-19.8	2	EtOH
Z-Trp-Ile-OMe	CH ₂ Cl ₂	93	69-70	-14.1	2.6	DMF
Z-Thr-Gly-OEt	CH ₂ Cl ₂	83	105-107	-13.8	1	EtOH
Z-Ser-Gly-OEt	CH ₂ Cl ₂	84	98-100	-5.5	1	EtOH
Z-Gln-Gly-OEt	CH ₂ Cl ₂	86	168-170	-7.3	1	DMF
Z-Asn-Gly-OEt	DMF/CH ₂ Cl ₂	85	185-187	-5.6	1	DMF
Z-Arg(NO ₂)-Gly-OEt	DMF/CH ₂ Cl ₂		119-121	-15.4	2	MeOH
Z-Cys(Bzl)-Pro-Leu-Gly-NH ₂	DMF	86	169-170	-59.4	2.5	DMF
Z-Cys(Bzl)-Tyr-Ile-Gln-						
Asn-Cys(Bzl)-Pro-Leu-Gly-NH ₂	DMF	91	242.4 (Zers.)	-44.1	2	DMF
Z-Ala-Gly-Leu-Gly ₃ -Leu-Gly-NHNH-Boc	DMF	70	213.5			

[a] Alle optisch aktiven Aminosäuren besaßen die L-Konfiguration.

Pyroglutamin wurde dabei nicht beobachtet; das Verfahren eignet sich daher zur Herstellung von Glutamylpeptiden.



Auch Acylaminosäuren mit freier COOH-Gruppe können durch Oxidations-Reduktions-Kondensation synthetisiert werden^[18]. Die aktiven Pentachlorphenylester von Gln, Asn und Arg(NO₂) fallen aus der Reaktionsmischung kristallin aus und sind nach dem Abfiltrieren und Waschen bereits analytisch rein. Zur Synthese leichter löslicher aktiver Ester eignet sich das abgewandelte Phosphan Quecksilberbis(*p*-diphenylphosphinobenzolsulfonat). Die entstandenen Phosphanoxide werden mit Wasser ausgewaschen und die aktiven Ester durch einmaliges Umkristallisieren gereinigt.

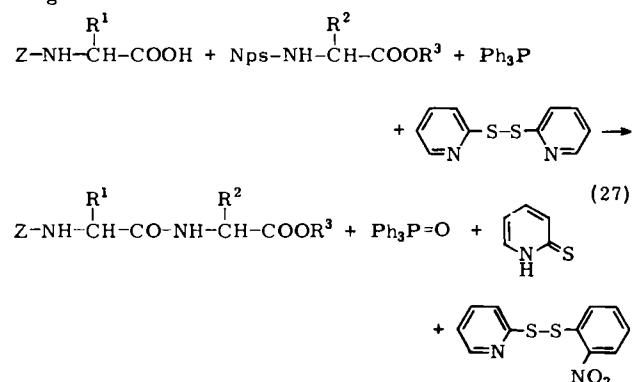


Die Peptidsynthesen mit Ph₃P/(PyS)₂ nach der Oxidations-Reduktions-Kondensation sind in den Gleichungen (27)-(29) zusammengefaßt.

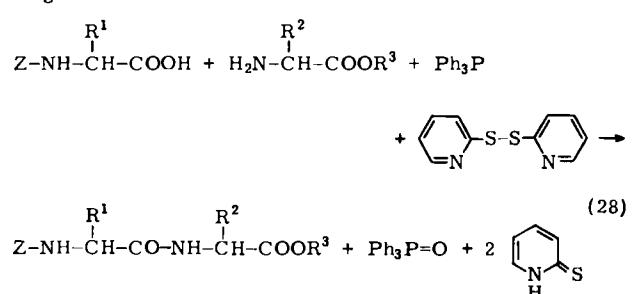
Mit diesen Reaktionen läßt sich sehr gut biologisch aktives Oxytocin herstellen. Das geschützte Nonapeptid wurde in 91% Ausbeute gemäß Weg C erhalten, wobei die Kondensationsmittel im Überschuß (50%) verwendet wurden. Nach HF-Behandlung und Luftoxidation zeigte das Oxytocin in Lösung eine blutdrucksenkende Wirkung von 104 Einheiten/mg^[19].

Außerdem wurde die Möglichkeit untersucht, die Oxidations-Reduktions-Kondensation zur Peptidsynthese am festen Träger einzusetzen. Dabei sollte vor allem eine allgemeine Methode entwickelt werden, um die erste C-terminale Aminosäure am Träger zu verankern.

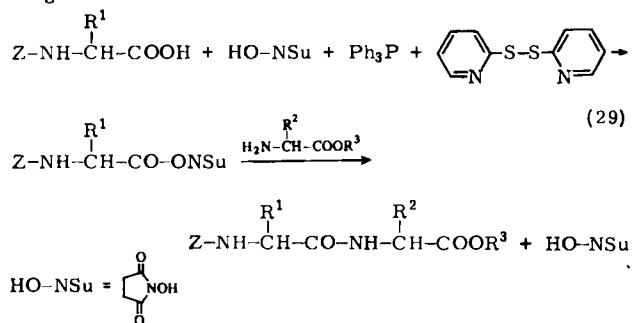
Weg A



Weg B

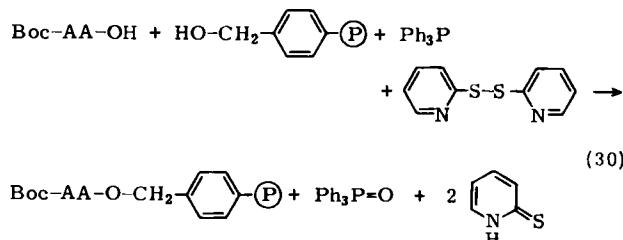


Weg C



Bei der Peptidsynthese am festen Träger mit DCC werden die Peptidbindungen unter milden Bedingungen geknüpft. Um jedoch die erste Aminosäure an das Harz zu bringen, muß man die Aminosäuren und das Harz 48 Stunden bei 80°C unter Rückfluß erhitzen. Da alle Schritte unter milden Bedingungen nach demselben Verfahren durchgeführt werden sollten, wurde geprüft, ob die Oxidations-Reduktions-Kondensation für beide Zwecke geeignet ist. Zuerst wurde übliches,

zu 2% vernetztes Chlormethylharz (Schwarz-Mann, New York, Chlorgehalt 2.0 mmol/g) auf bekannte Weise in Hydroxymethylharz umgewandelt. Die Veresterung dieses Harzes mit Aminosäuren und Peptidbruchstücken [Gl. (30)] brachte zum Teil günstige Ergebnisse.



AA = Aminosäurerest; P = Polymer;
Boc = $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{O}-\text{CO}-$

Aminosäuren und Peptidfragmente lassen sich auf diese Weise leicht an das Harz binden. Nitrilbildung oder Umestellung wurde bei Asp und Glu nicht beobachtet. Arg, Cys und Trp konnten erstmals direkt an einem Harz verankert werden. Auch Boc-Met-OH und Boc-His(BzL)-OH lassen sich so an ein Harz binden.

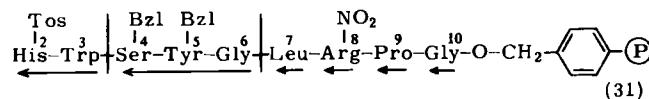
Dieses Verfahren bietet für die Peptidsynthese am festen Träger folgende Vorteile: Alle bislang untersuchten Boc-Aminosäuren und -Peptide können in der gewünschten Menge und in relativ homogener Verteilung an das Harz gebunden werden. Diese Veresterung verläuft schneller und unter milde ren Bedingungen als bei den herkömmlichen Verfahren. Dar über hinaus sind die gleichen Reaktionsbedingungen und die gleichen präparativen Operationen wie bei der Kettenverlängerung erforderlich, so daß es möglich ist, die Veresterung zusammen mit der automatisierten Peptidsynthese durchzuführen. Nach diesem Verfahren konnten aktives LH-RH und ACTH hergestellt werden.

2.1. Synthese von LH-RH

LH-RH ist das Hormon, welches das Luteinisierende Hormon freisetzt. Reines LH-RH mit der vollen Aktivität des natürlichen Hormons wurde durch Oxidations-Reduktions-Kondensation von Peptidfragmenten am festen Träger synthetisiert. Man konnte sowohl von der C-terminalen Aminosäure (Weg A) als auch von der N-terminalen Aminosäure (Weg B) ausgehen^[20].

2.1.1. Kettenverlängerung gemäß Weg A

Die Synthese des LH-RH-Nonapeptids mit den Aminosäuren 2–10 gelang nach (31). Jeder Pfeil entspricht einem Kopp-

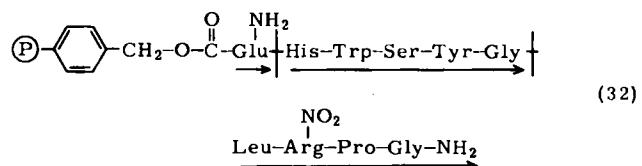


lungsschritt. Das Nonapeptid wurde anschließend durch Aminolyse freigesetzt und durch Kopplung mit Glu-OPcp in LH-RH übergeführt (Pcp = Pentachlorphenol).

2.1.2. Kettenverlängerung gemäß Weg B

Der Aufbau des Dekapeptids erfolgt aus den drei Fragmenten mit den Aminosäuren 1, 2–6 und 7–10 nach (32).

Das Dekapeptidamid wird vom Harz mit HF abgespalten und durch Cyclisieren des Glutaminylrestes in LH-RH um-

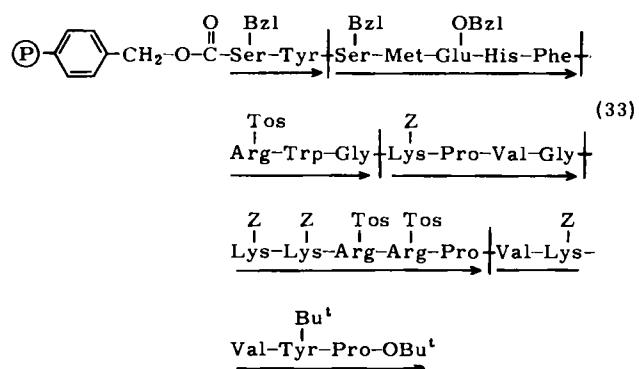


gewandelt. Die Ausbeute an aktivem LH-RH beträgt 51%, bezogen auf das eingesetzte Glutamin-Harz.

Auf diese Weise können Peptide unter minimalem Schutz der Seitenketten verlängert werden. Überschüssige Aminosäuren lassen sich unverändert zurückgewinnen.

2.2. Synthese von ACTH¹⁻²⁴

ACTH¹⁻²⁴ wird am festen Träger durch Oxidations-Reduktions-Kondensation nach (33) hergestellt^[21].



Die Synthese beginnt mit der N-terminalen Aminosäure (Weg B). Die Kopplungsgeschwindigkeit wurde während der Reaktion durch quantitative Bestimmung der Fragmente in der Lösung (Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie an aminiertem Hitachi-Gel 3010) überwacht^[22]. Reines ACTH¹⁻²⁴.7AcOH · 9H₂O wurde in 25% Ausbeute aus dem eingesetzten Harz-Ser-Tyr nach HF-Behandlung und Reinigung an Sephadex G-25 und Carboxymethylcellulose erhalten. Die nach vollständiger Hydrolyse mit Enzymen und mit Säuren ermittelten Aminosäure-Werte stimmten gut überein.

Die ACTH-Aktivität dieses gereinigten Peptids wurde mit dem Ascorbinsäure-Verarmungstest nach U.S.P. XVIII festgestellt. Bezogen auf den 2. internationalen Standard betrug die Aktivität 96 (83-128) IE/mg. Der Wert stimmt mit den Angaben in der Literatur überein.

Einige besondere Vorteile dieser Methode zur Peptidsynthese sind folgende: 1. Nicht umgesetzte Aminosäure-Derivate können zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden. 2. Die Zahl der Schutzgruppen an den Seitenketten kann verringert werden. 3. Kleinere Peptidfragmente können nach klassischen Methoden aus leicht zugänglichen Z-Aminosäuren synthetisiert werden. 4. Diacylierungen treten nicht auf, da in der Lösung Aminosäure-Derivate im Überschuß vorhanden sind. 5. Das Endprodukt ist homogen, da Verunreinigungen durch ähnliche Peptide ausgeschlossen sind. 6. Säurespaltungen sind seltener, was für den säureempfindlichen Tryptophanrest von Bedeutung ist. 7. Verlauf und Vollständigkeit jeden Kopplungsschrittes können leicht durch Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie verfolgt werden.

Dieses vielseitige Verfahren eröffnet zusammen mit den klassischen Synthesen in Lösung neue Wege, reine, langkettige Peptide in einfacher Weise herzustellen. Darüber hinaus wer-

den die Möglichkeiten der Peptidsynthese am festen Träger bedeutend erweitert.

3. Nucleotidsynthese

Die Oxidations-Reduktions-Kondensation lässt sich auch zur Synthese von Nucleotid-Derivaten verwenden.

3.1. Synthese von Nucleosid-2',3'- und -3',5'-cyclophosphaten

Nucleosid-2',3'- und -3',5'-cyclophosphate können durch Oxidations-Reduktions-Kondensation aus Nucleosid-2'- bzw.

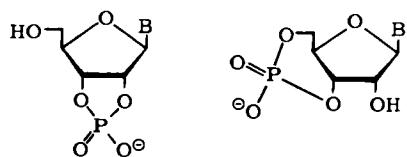


Tabelle 2. Durch Oxidations-Reduktions-Kondensation synthetisierte Nucleosid-cyclophosphate.

Nucleotid	Ausb. [%]	Nucleotid	Ausb. [%]
2',3'-cycl. AMP	quant.	3',5'-cycl. AMP	85
2',3'-cycl. CMP	quant.	3',5'-cycl. CMP	56
2',3'-cycl. GMP	quant.	3',5'-cycl. GMP	85
2',3'-cycl. UMP	quant.	3',5'-cycl. UMP	80
4',5'-cycl. FMN [a]	quant.	3',5'-cycl. TMP	70

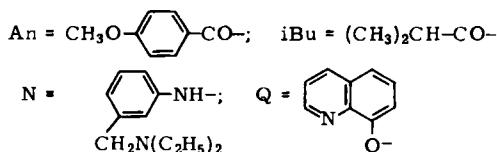
[a] FMN ist Flavinmononucleotid.

-5'-phosphaten hergestellt werden^[23]. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die bislang auf diesem Weg erhaltenen Verbindungen.

3.2. Synthese von Oligonucleotiden

Auch 3'-5'-verknüpfte Desoxyribooligonucleotide, wie Dinucleosidphosphate^[23], Dinucleotide^[24], Trinucleosiddiphos-

Tabelle 3. Durch Oxidations-Reduktions-Kondensation synthetisierte Oligonucleotide.



Nucleotid	Ausb. [%]	Nucleotid	Ausb. [%]
d(TpT)	90	d(TpC)	84
d(TpA)	86	d(TpG)	80
d(NpA ^B pA ^B OAc)	51	d(NpTpTOAc)	50
d(QpTpC ^A OAc)	58	d(QpTpG ^B OAc)	55
d(TpApT)	60	d(ApApA)	60
d(NpA ^B pTpTOAc)	74	d(NpA ^B pTpG ^B OAc)	21

phate^[23, 25] und Trinucleotide^[26], können nach der neuen Methode in guter Ausbeute hergestellt werden. Tabelle 3 zeigt eine Auswahl.

Außerdem wurde TpTpTpT in 50% Ausbeute durch Umsetzen von TpTpT mit 3 Äquivalenten 3'-O-Acetylthymidin-5'-phosphat erhalten.

3.2. Oligonucleotidsynthese mit Phosphordianilidaten

Nucleosid-5'-phosphordianilate (vgl. Tabelle 4) wurden nach Gl. (34) synthetisiert^[27].

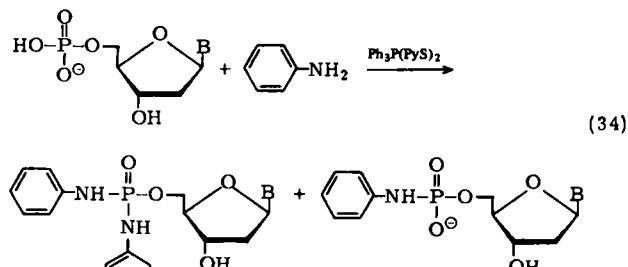


Tabelle 4. Durch Oxidations-Reduktions-Kondensation synthetisierte Nucleotid-5'-phosphoramidate.

B	Amin	Reaktionszeit [Tage]	rel. Ausb. [%]	
			Phosphormonoamidate	Phosphordiamidate
T	Anilin	2	35	65
T	Morpholin	[a]	82.5	17.5
		1	57	43
		3	17	64
A ^{Bz}	Anilin	2	35	65
C ^{An}	Anilin	2	41	59
G ^{Bu}	Anilin	2	40	60

[a] 5 Stunden.

Geschützte Dinucleotide (vgl. Tabelle 5)^[27] ließen sich durch Kondensation der Phosphordianilate mit geschützten Mononucleotiden nach Gl. (35) erhalten.

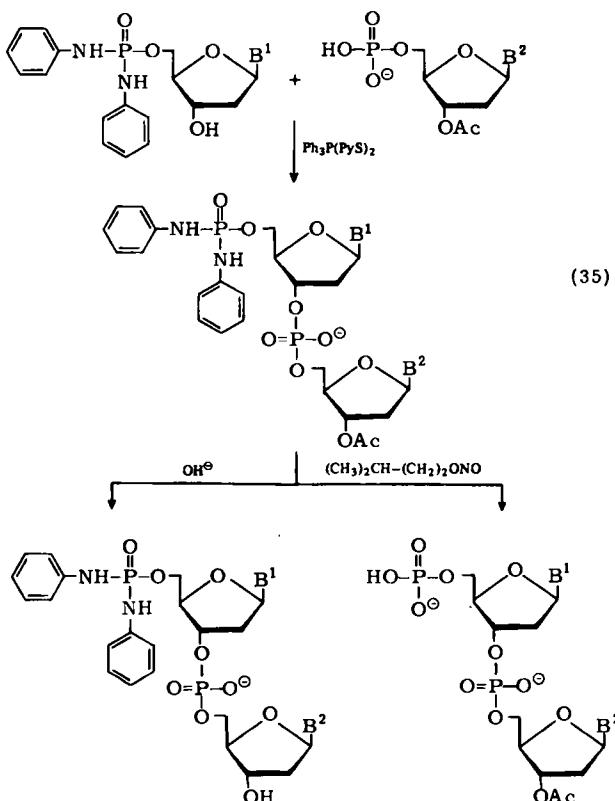
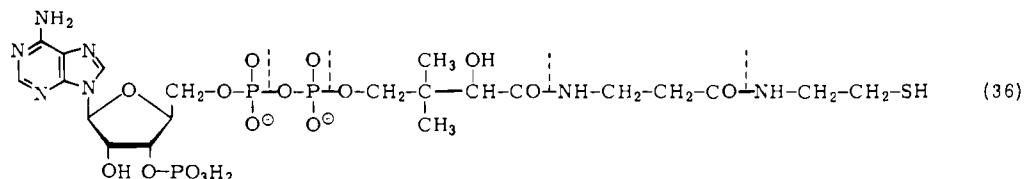


Tabelle 5. Durch Oxidations-Reduktions-Kondensation synthetisierte geschützte Dinucleotide mit 5'-Phosphatgruppen.

Dinucleotid	B ¹	B ²	Menge [mmol]	Ph ₃ P(PyS) ₂ [mmol]	Ausb. [%]
d(pTpTOAc)	dpT	dpTOAc	0.1	0.5	70
d(pC ^A ^nOAc)	dpT	dpC ^A ^nOAc	0.07	0.5	50
d(pTpA ^B ^nOAc)	dpT	dpA ^B ^nOAc	0.07	0.5	51
d(pA ^B ^nTpTOAc)	dpA ^B ^n	dpTOAc	0.1	1	75
d(pA ^B ^nTpA ^B ^nOAc)	dpA ^B ^n	dpA ^B ^nOAc	0.1	1	70
d(pA ^B ^nTpC ^A ^nOAc)	dpA ^B ^n	dpC ^A ^nOAc	0.1	1	70

Die Totalsynthese von Coenzym A gelang nach (36), wobei für alle wichtigen Schritte die Oxidations-Reduktions-Kondensation herangezogen wurde^[28].



4. Makrolidsynthese

Die Oxidations-Reduktions-Kondensation wurde von *Corey* et al.^[29] zur intramolekularen Veresterung von Hydroxysäuren verwendet, wobei Lactone mit mittleren und großen Ringen entstanden. Das Verfahren erwies sich dabei als sehr wirkungsvoll, aber dennoch so mild, daß es auch auf komplexe und polyfunktionelle Substrate angewendet werden kann. *Corey* et al. kamen durch folgende Überlegung auf diese Reaktion: Eine Möglichkeit, Carboxyl- und Hydroxylgruppe gleichzeitig zur Reaktion miteinander zu aktivieren, besteht darin, ein Carbonsäure-Derivat zu verwenden, welches den Protonenübergang vom Hydroxyl- auf das Carbonyl-Sauerstoffatom begünstigt. Beispielsweise reagiert ein *S*-2-Pyridylester einer ω -Hydroxy-monothiocarbonsäure wie in Gl. (37) angegeben. Wie Tabelle 6 zeigt, werden mit dieser Methode gute Ausbeuten erzielt, wenn man vom neungliedrigen Ring absieht.

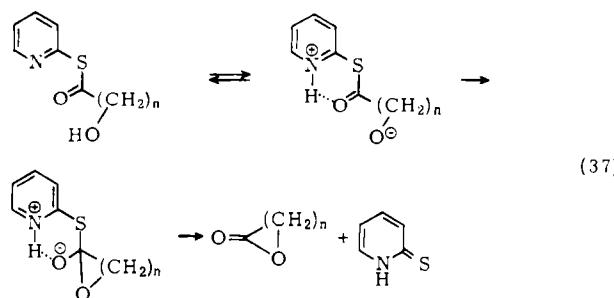


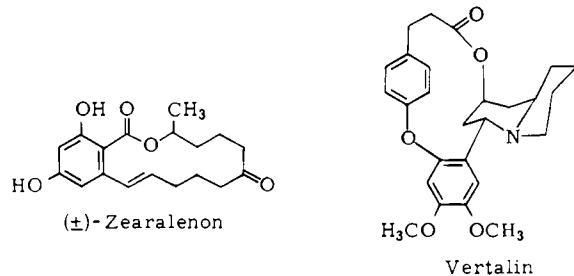
Tabelle 6. Synthese von Lactonen und dimeren Lactonen (Dioliden) durch Cyclisierung der *S*-2-Pyridylester von ω -Hydroxymonothiocarbonsäuren (n = 5, 7, 10, 11, 12, 14) in Xylol. Nach langsamem Zugabe des Thioesters zu dem unter Rückfluß siedenden Xylol wurde 10 h unter Rückfluß erhitzt.

n	Ringgröße	Lacton		Diolid	
		GLC-Ausb. [%]	isolier- te Ausb. [%]	Ringgröße	isolier- te Ausb. [%]
5 [a]	7	87	71	14	7
7 [b]	9	25	8	18	41
10 [c]	12	64	47	24	30
11	13	76	66	26	7
12	14	79	68	28	6
14	16	88	80	32	5

[a] Lösungsmittel Benzol; [b] Reaktionszeit 30 h; [c] Reaktionszeit 20 h.

Auch komplexere Hydroxysäuren lassen sich nach dem Verfahren lactonisieren. So wurde eine Reihe neuartiger makrocyclischer Lactone wie (\pm)-Zearalenon, Prostaglandin-F₂-1,9-

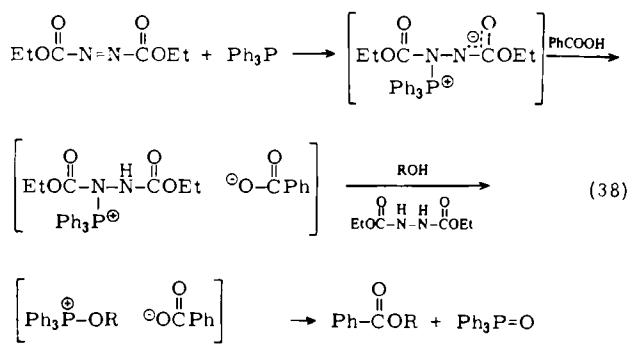
lacton, Prostaglandin-F₂-1,15-lacton, das Lacton des Polyether-Antibioticums Monensin, Brefeldin A, Carpain, Vertalin und Erythronolid B, aus den Hydroxysäure-Derivaten erhalten^[29-31].



5. Verwandte Reaktionen

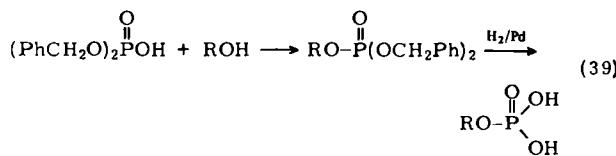
5.1. Oxidations-Reduktions-Kondensationen mit Triphenylphosphan und Diethyl-azodicarboxylat

Über inter- und intramolekulare Wasserabspaltungen mit Triphenylphosphan und Diethyl-azodicarboxylat berichteten *Mitsunobu* et al.^[32]. So ließ sich Benzoesäure mit Alkoholen in Gegenwart dieses Reagens bei Raumtemperatur in guter Ausbeute verestern. Es ist anzunehmen, daß die Reaktion nach Gl. (38) über ein Alkoxyphosphoniumsalz verläuft.



In ähnlicher Weise erhält man aus Thymidin und Uridin mit Carbonsäuren die 5'-O-Acylnucleoside in guten Ausbeuten^[33].

Dibenzylhydrogenphosphat reagiert glatt mit Alkoholen und mit Nucleosiden in Gegenwart von Triphenylphosphan und Diethyl-azodicarboxylat. Durch Hydrogenolyse der so erhaltenen Verbindungen entstehen Alkyl- und Nucleosid-5'-dihydrogenphosphate in guten Ausbeuten^[34, 35]. Dieses Verfahren ermöglicht die selektive Phosphorylierung von Nucleosiden [Gl. (39)]^[35].

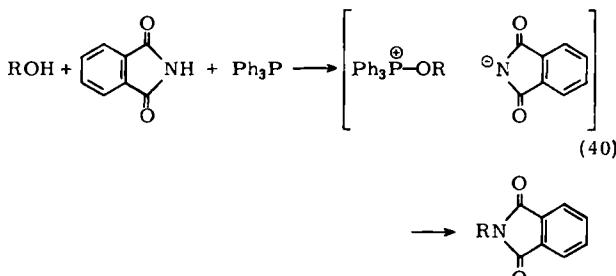


ROH = C₂H₅OH, 92%; ROH = *n*-C₃H₇OH, 96%;
ROH = Thymidin, 77%; ROH = Uridin, 63%

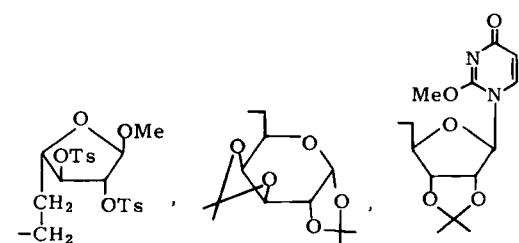
Zuerst wird der Alkohol aktiviert, wie sich an der Reaktion von optisch aktivem (S)-(+)-2-Octanol mit Benzoesäure zeigen läßt, bei der in hoher optischer Ausbeute (R)-(-)-2-Octylbenzoat entsteht^[34]. Bose et al.^[36] berichteten, daß dieses Verfahren zur Konfigurationsumkehr von sterisch nicht behinderten Steroiden verwendet werden kann. Behandelt man auf diese Weise Steroidalkohole mit Carbonsäuren, so erhält man in 75–100% Ausbeute sterisch reine Ester mit umgekehrter Konfiguration.

Die Reaktion sollte deshalb eher als Alkylierung der Carbonsäure oder Phosphorsäure angesehen werden denn als Acylierung oder Phosphorylierung des Alkohols. Besonders das Alkoxyphosphoniumsalz ist ein starkes Alkylierungsmittel.

Mit diesem System lassen sich auch schwache Säuren wie Imide und Verbindungen mit aktiver Methylengruppe alkylieren. So ergibt die Reaktion von Phthalimid mit Alkoholen *N*-Alkylphthalimide in Ausbeuten von 60–90% [Gl. (40)]^[37–39]. Da diese Produkte durch Behandeln mit Hydrazinhydrat in Amine übergehen, können Amine aus Alkoholen erhalten werden.

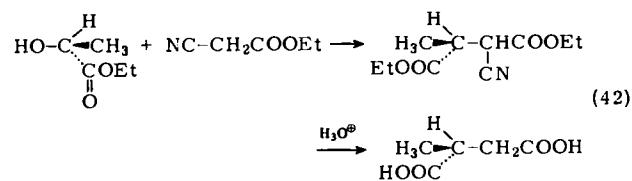
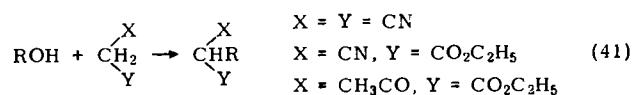


R = CH₃-CH=CH-CH₂-, C₂H₅-, CH₂=CH-CH₂-, *n*-C₃H₇-, C₁CH₂-CH₂-, *n*-C₄H₉-, C₂H₅O₂C-C₂H₂-, CH₃-CH-CH₂-, CH₃-, CH₃-CH-C₆H₁₃, -C(H)-CH₃, C₆H₁₃



Darüber hinaus kann man Verbindungen mit aktiver Methylengruppe auch mit Diethyl-azodicarboxylat und Triphenylphosphan alkylieren [Gl. (41)]. Die Ausbeute steigt bis

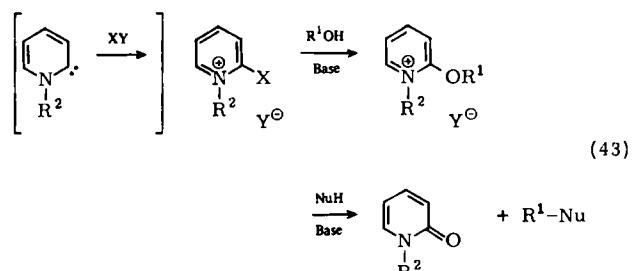
auf 80%, wenn man die Reaktionsmischung mehrere Tage stehen läßt. Da diese Reaktion unter milden neutralen Bedingungen abläuft, sollte sich das Verfahren für die Synthese optisch aktiver Verbindungen eignen [Gl. (42)]^[40].



Kürzlich beobachteten Bittner und Assaf, daß auf diese Weise auch Arylether hergestellt werden können. Die Ausbeute an Ether beträgt nach 2 Stunden bereits 75–80%. Maximale Ausbeuten (80–98%) erhält man, wenn man das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen läßt^[41].

5.2. Kondensationen mit Pyridiniumsalzen

Kürzlich wurde eine neuartige Kondensationsreaktion mit Pyridiniumsalzen gefunden, die formal auf einer Wasserabspaltung beruht [Gl. (43)]^[42]. Diese Reaktion hat einen breiten Anwendungsbereich; sie eignet sich z. B. zur Synthese von Estern, Amiden und Phosphorsäureestern sowie für Alkylierungen.



Wenn man annimmt, daß das Pyridiniumsalz aus der angegebenen carben-ähnlichen Spezies entsteht, könnte die Gesamtreaktion als Oxidations-Reduktions-Kondensation angesehen werden.

Da sich alle Reaktionsschritte am Pyridiniumsalz abspielen, sollte die Kondensationsreaktion von der Entropie her begünstigt sein. In der Tat gelingt die Herstellung von Estern und Amiden – sogar mit äquivalenten Mengen der Reaktionspartner – mit hohen Ausbeuten. Es ist deshalb zu erwarten, daß diese Reaktion für viele Synthesen herangezogen werden kann.

Eingegangen am 29. Juli 1975 [A 97]
Übersetzt von Dr. Wolfgang Karau, Neustadt/Weinstr.

- [1] Anwendung von Titan-tetrachlorid siehe T. Mukaiyama, *Tetrahedron Rep.*, im Druck.
- [2] T. Mukaiyama, H. Nambu u. M. Okamoto, *J. Org. Chem.* 27, 3651 (1962).
- [3] T. Mukaiyama u. Y. Yokota, *Bull. Chem. Soc. Japan* 38, 858 (1965).
- [4] T. Mukaiyama, H. Nambu u. T. Kumamoto, *J. Org. Chem.* 29, 2243 (1964).
- [5] T. Mukaiyama, H. Nambu u. I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* 28, 917 (1964).
- [6] T. Mukaiyama, I. Kuwajima u. Z. Suzuki, *J. Org. Chem.* 28, 2024 (1963).
- [7] I. Kuwajima u. T. Mukaiyama, *J. Org. Chem.* 29, 1385 (1964).
- [8] T. Mukaiyama u. I. Kuwajima, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] T. Mukaiyama u. M. Ueki, *Tetrahedron Lett.* 1967, 3429.

- [10] T. Endo, S. Ikenaga u. T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Japan 43, 2632 (1970).
- [11] M. Ueki, H. Maruyama u. T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1108 (1971).
- [12] T. Mukaiyama, M. Ueki, H. Maruyama u. R. Matsueda, J. Am. Chem. Soc. 90, 4490 (1968).
- [13] R. Matsueda, H. Maruyama, M. Ueki u. T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1373 (1971).
- [14] T. Mukaiyama, R. Matsueda u. H. Maruyama, Bull. Chem. Soc. Japan 43, 1271 (1970).
- [15] R. A. Jones u. A. R. Katritzky, J. Chem. Soc. 1958, 3610.
- [16] T. Mukaiyama, R. Matsueda u. M. Suzuki, Tetrahedron Lett. 1970, 1901.
- [17] D. T. Gish, P. G. Katsoyannis, G. P. Hess u. R. J. Stedman, J. Am. Chem. Soc. 78, 5954 (1956).
- [18] T. Mukaiyama, K. Goto, R. Matsueda u. M. Ueki, Tetrahedron Lett. 1970, 5293.
- [19] T. Mukaiyama, K. Goto, R. Matsueda, A. Hayashida u. M. Ueki in T. Kaneko: 8th Symposium on Peptide Chemistry, Osaka, 1970. Protein Research Foundation, Osaka 1971, S. 110.
- [20] R. Matsueda, H. Maruyama, E. Kitazawa, H. Takahagi u. T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Japan 46, 3240 (1973).
- [21] R. Matsueda, E. Kitazawa, H. Maruyama, H. Takahagi u. T. Mukaiyama in H. Kotake: 11th Symposium on Peptide Chemistry, Kanazawa, 1973. Protein Research Foundation, Osaka 1974, S. 40.
- [22] R. Matsueda, H. Maruyama, E. Kitazawa, H. Takahagi u. T. Mukaiyama, J. Am. Chem. Soc. 97, 2573 (1975).
- [23] T. Mukaiyama u. M. Hashimoto, J. Am. Chem. Soc. 94, 8528 (1972).
- [24] T. Hata, I. Nakagawa u. N. Takebayashi, Tetrahedron Lett. 1972, 2931.
- [25] H. Takaku, Y. Shimada u. T. Hata, Chem. Lett., im Druck.
- [26] T. Hata, I. Nakagawa u. Y. Nakada, Tetrahedron Lett. 1975, 467.
- [27] M. Hashimoto u. T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1973, 513.
- [28] M. Hashimoto u. T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1972, 595.
- [29] E. J. Corey u. K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. 96, 5614 (1974).
- [30] E. J. Corey, K. C. Nicolaou u. L. S. Melvin, Jr., J. Am. Chem. Soc. 97, 653 (1975).
- [31] E. J. Corey, K. C. Nicolaou u. L. S. Melvin, Jr., J. Am. Chem. Soc. 97, 654 (1975).
- [32] O. Mitsunobu u. M. Yamada, Bull. Chem. Soc. Japan 40, 2380 (1967).
- [33] O. Mitsunobu, J. Kimura u. Y. Fujisawa, Bull. Chem. Soc. Japan 45, 245 (1972); O. Mitsunobu, persönliche Mitteilung.
- [34] O. Mitsunobu u. M. Eguchi, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 3427 (1971).
- [35] O. Mitsunobu, K. Kato u. J. Kimura, J. Am. Chem. Soc. 91, 6510 (1969).
- [36] A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffman u. M. S. Manhas, Tetrahedron Lett. 1973, 1619.
- [37] O. Mitsunobu, M. Wada u. T. Sano, J. Am. Chem. Soc. 94, 679 (1972).
- [38] M. Wada, T. Sano u. O. Mitsunobu, Bull. Chem. Soc. Japan 46, 2833 (1973).
- [39] A. Zamojski, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Carbohyd. Res. 23, 460 (1972).
- [40] M. Wada u. O. Mitsunobu, Tetrahedron Lett. 1972, 1279; O. Mitsunobu, persönliche Mitteilung.
- [41] S. Bittner u. Y. Assaf, Chem. Ind. (London) 1975, 281.
- [42] T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada u. K. Saigo, Chem. Lett. 1975, 1045; T. Mukaiyama, S. Ikeda u. S. Kobayashi, ibid. 1975, 1159; E. Bald, K. Saigo u. T. Mukaiyama, ibid. 1975, 1163; T. Mukaiyama, H. Toda u. S. Kobayashi, ibid. 1976, 13; T. Mukaiyama, M. Usui u. K. Saigo, ibid. 1976, 49; T. Mukaiyama, Y. Aikawa u. S. Kobayashi, ibid. 1976, 57.

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vordringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Neue 1,2,4-Thiadiazolidin-1-oxide und -1,1-dioxide aus 2-Imino-1,3-thiazetidinen

Von Walter Ried, Oskar Mössinger und Walter Schuckmann^[*]

Bei der Einwirkung von Wasserstoffperoxid/Eisessig auf 2-Imino-1,3-thiazetidine (1), die aus *N,N'*-disubstituierten Thioharnstoffen, Diiodmethan und Triethylamin zugänglich

[*] Prof. Dr. W. Ried und Dipl.-Chem. O. Mössinger
Institut für Organische Chemie der Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt/Main 70

Doz. Dr. W. Schuckmann
Institut für Kristallographie der Universität
Senckenberganlage 30, 6000 Frankfurt/Main 70

sind^[1, 2], entstehen nicht die 2-Imino-1,3-thiazetidin-1,1-dioxide (3), sondern überraschenderweise unter Ringerweiterung 3-Oxo-1,2,4-thiadiazolidin-1-oxide (5). Die Oxidationsprodukte wurden durch Röntgen-Strukturanalyse von (5b) und (5c) aufgeklärt^[3], da sich aufgrund der spektroskopischen Daten (Tabelle 1) keine Entscheidung zwischen den Isomeren (3)–(5) treffen ließ. Das 1,2,4-Thiadiazolidin-1-oxid-System wurde in anderem Zusammenhang kürzlich erstmals genannt^[4].

Wir nehmen an, daß sich (5) über die beiden nicht isolierbaren Zwischenstufen (2) und (4) bildet. Dabei erfährt das primär gebildete S-Oxid (2) durch Sauerstoffeinschub eine der Baeyer-Villiger-Oxidation analoge Ringerweiterung zu (4). Anschließende Dimroth-Umlagerung führt zu (5).

Durch Oxidation von (5) mit H_2O_2 /Eisessig sind die 3-Oxo-1,2,4-thiadiazolidin-1,1-dioxide (6) erhältlich (Tabelle 1). Die Reaktion ermöglicht einen neuen Zugang zu dieser vor kurzem erstmals hergestellten Verbindungsklasse^[5].

1,2,4-Thiadiazolidin-1-oxide (5) und -1,1-dioxide (6)

Zur Lösung von 5 mmol (1) in 50 ml Eisessig [bei (1f) 150 ml] gibt man 2.1 Äquivalente Wasserstoffperoxid (35proz. wäßrige Lösung), läßt 6 Tage bei Raumtemperatur stehen und destilliert das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird bei (5e) und (5f) aus Ethanol umkristallisiert (weiße Nadeln). Im Falle von (5a)–(5d) wird nach Versetzen mit Chloroform von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und erneut zur Trockne eingeengt. (5a) kristallisiert nach Zugabe von Ethanol/n-Hexan, (5b)–(5d) sind nach Umkristallisieren aus Ethanol erhältlich (weiße Kristalle).

2 mmol (5), gelöst in 50 ml Eisessig, werden mit 1.2 Äquivalenten Wasserstoffperoxid (35proz. wäßrige Lösung) versetzt und 4 Wochen bei Raumtemperatur stehenlassen. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft; aus dem Rückstand wird (6) säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Ben-